

## Antibactérien de synthèse à action systémique

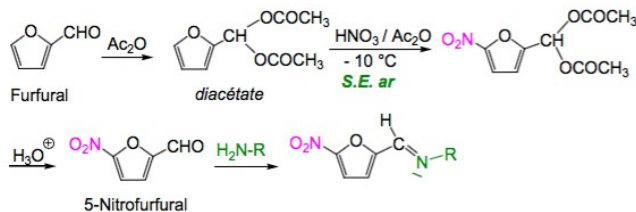
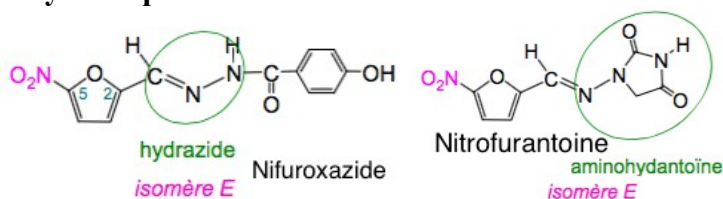
### I- Les hétérocycles nitrés :

#### A- Nitrofuranes (nifuroxazide, nitrofurantoïne)

**Structure** : furane → 2 chaîne avec fonction imine, et en 5 un nitro.

#### Synthèse générale :

1. Ac<sub>2</sub>O : permet de protéger l'aldéhyde
2. On fait SE Ar pour ajouter le groupement NO<sub>2</sub>
3. on hydrolyse pour déprotéger l'aldéhyde
4. on ajoute la fonction imine.

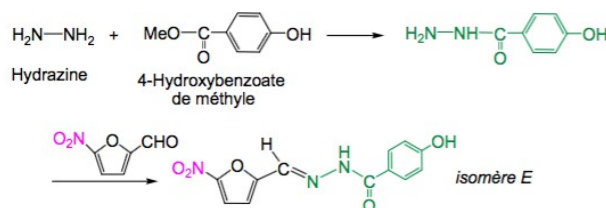


#### Synthèse du nifuroxazide

1. synthèse de la chaîne par réaction entre hydrazine et 4-hydroxybenzoate de méthyle → « NH<sub>2</sub>-R »
2. protection de l'aldéhyde et ajout de NO<sub>2</sub> par SE Ar.
3. Hydrolyse de l'aldéhyde et ajout de la chaîne NH<sub>2</sub>-R.

→ **Impuretés** : (la plupart il faut moins de 0,1%)

- impuretés de synthèse : réactif, intermédiaire, produits secondaires  
→ réactif 4 hydroxybenzoate de méthyle (4HBM)  
→ produit secondaire de l'ajout de hydrazine sur le carbonyle du 4HBM  
→ intermédiaire acétylé et nitro.  
→ 2 nitrofurfural réagissant avec une hydrazine  
→ isomère Z du nifuroxazide (max 0,3% inactif)
- de matière première
- de dégradation

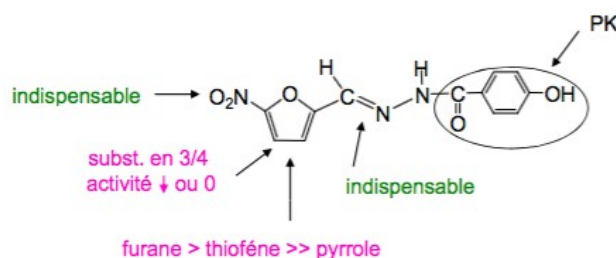


#### Propriétés :

- NO<sub>2</sub> : composé altérable à la lumière, et oxydo-réduction
- par les doubles liaisons conjugué → UV (en solution dans le DMF)
- a H acides → dosage acide/base

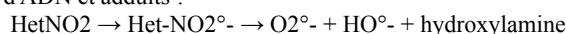
#### RSA :

- NO<sub>2</sub> indispensable pour l'activité oxydo-réductrice
- si substituant sur le furane en 3 ou 4 → diminution/perde de l'activité



**Mécanisme d'action** : nitrofurane réduit par nitroréductases bactériennes →

réaction monoradicalaire → coupure d'ADN et adduits :



#### Indications :

| Nifuroxazide (Ercéfuryl®)                                                                                              | Nitrofurantoïne                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Insoluble, non résorbé ⇒ antiseptique intestinal<br>Par vo pour diarrhée bactériennes<br>Ei : urticaires, syndromes GI | Résorbé, éliminé par voie urinaire sous forme active ⇒ traitement des voies urinaires basses, cystites<br>EI : atteintes pulmonaires, hépatites parfois mortelles<br>Que a partir de 6 ans si certitude que cystite peut être traitée par ce médicament, et si meilleur rapport B/R que d'autres med. |

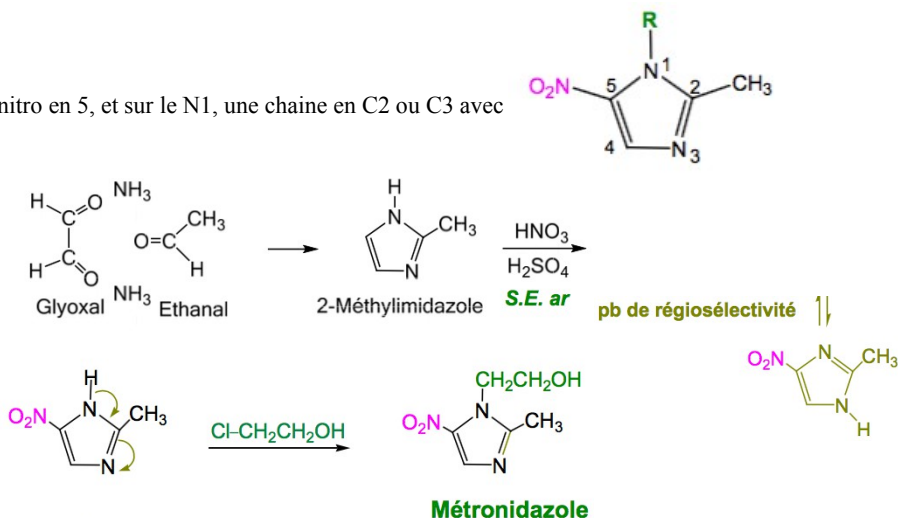
### B- Nitroimidazole (métronidazole) « nidazole »

**Structure** : noyau imidazole, avec un méthyl en 2, un nitro en 5, et sur le N1, une chaîne en C2 ou C3 avec fonction alcool ou sulfone.

- Métronidazole : R = CH-CH-OH
- Tinidazole : R = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>
- Ornidazole : R = CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-Cl
- Secnidazole : R = CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>3</sub>

#### Synthèse du métronidazole

1. On part de composés carbonyle pour former le 2-méthylimidazole
2. Par SE Ar on ajoute le Nitro (H doit être sur N1, sinon on obtient un isomère)
3. Ajout du R.



### Propriétés :

- NO<sub>2</sub> : composé altérable à la lumière, et oxydo-réduction (pour mécanisme d'action)
- par les doubles liaisons conjuguées → UV (en solution dans un acide)
- base monovalente (dosage par acide perchlorique dans de l'acide acétique)

Mécanisme d'action : formation d'adduit à l'ADN. Pour les imidazolés, les E1/2 redox sont de -0,55 à -0,35 (alors que E1/2 nitrofuranes = -0,3 à -0,1 V) = **seules les bactéries anaérobies strictes** vont pouvoir les réduire (grâce à l'enzyme pyruvate-ferrédoxine-oxydoréductase)

### Activité :

- métronidazole, Tinidazole et Ornidazole : activité bactéricide (anaérobies) et parasiticide
- secnidazole : uniquement bactéricide.

Utilisé par voie locale pour le traitement des infections abdominales, vaginales, intestinales, et méningites (passent la BHE)

EI : effet antabuse, modification du goût, troubles hématologiques.

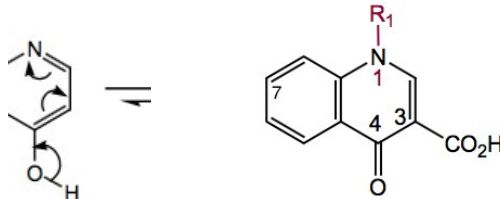
## II- Quinolones : de 1er G et de 2e G.

### A- De 1er génération

Structure : dérivé de quinoléine, avec une fonction one.

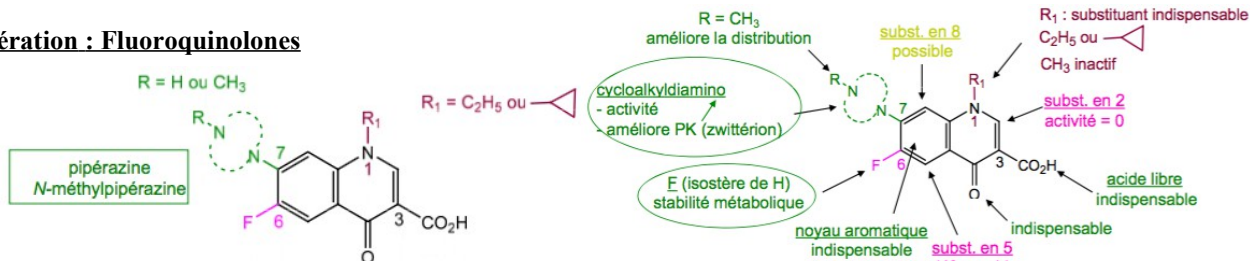
- Il y a un R<sub>1</sub> sur le N1
- une CO<sub>2</sub>H en C3
- cétone en C4 (avec tautomérie possible)

⇒ Acide Nalixique (rien en 7), Acide Pipémidique (en 7 pipérazine), et Fluméquine.



### A- De 2ème génération : Fluoroquinolones

#### Structure et RSA



#### Propriétés

- Peuvent chélater les métaux Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>3+</sup>, Fe<sup>2+/3+</sup>, Al<sup>3+</sup>
- Dosage :
  - doubles liaisons conjuguées → UV
  - on peut titrer la basicité en utilisant l'acide perchlorique dans l'acide acétique (on dose le N qui a un pKa de 9, l'autre est trop faible)
- A une forme zwitterion → bonne PK.

**Synthèse :** En fait elle dépend du substituant de l'azote en 1 :

- Si c'est un cyclopropyl → voie énamine ester (1/ substituant de l'azote 2/cyclisation), ex : ciprofloxacine
- Si c'est un éthyl → voie Gould Jacobs (1/cyclisation 2/ substituant du N1 par éthyl), ex : péfloxacin

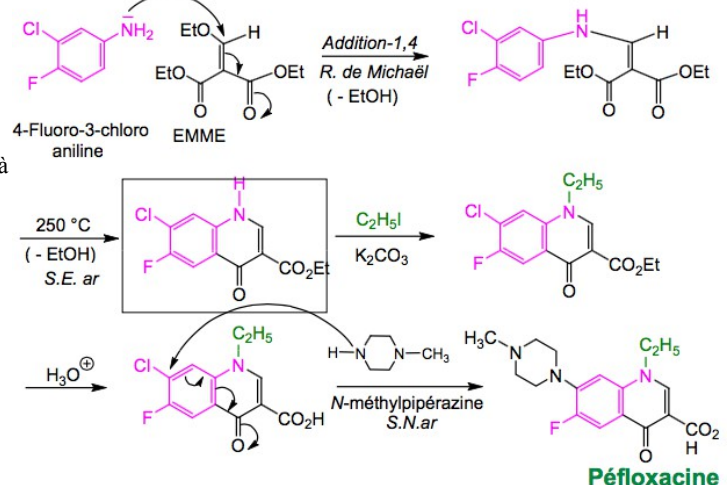
#### Synthèse de la péfloxacin par la voie de Gould Jacobs :

1. il faut synthétiser l'EMME
2. Puis addition 1,4 de Michael sur l'aniline sur l'EMME
3. Cyclisation par SE Ar à chaud
4. On ajoute l'éthyl (grâce à une base)
5. Hydrolyse l'esther (par catalyse acide ou basique)
6. Ajouter la pipérazine par SN ar à chaud (fonctionne grâce à l'effet M<sup>+</sup> de la cétone, en présence de DMSO)

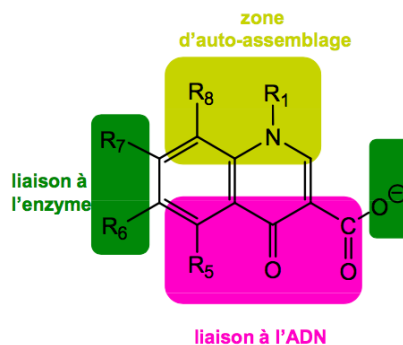
→ impuretés :

- de synthèse
  - produits secondaires résultat de mauvaise cyclisation
  - oxydation par DMSO
  - péfloxacin décarboxylée par chauffage de la Snar
  - et deux intermédiaires de synthèse
- de matière première :
  - pipérazine non méthylée, aniline impure (avec F et Cl inversée, ou 2 Cl)

#### Synthèse de ciprofloxacine :



**Mécanisme d'action :** Inhibent les ADN gyrase (équivalent de notre topoisomérase II)  
 => gyrase inhibée par toute, et certaines inhibent aussi la topoisomérase (ceux là sont antitumoraux)  
 => formation d'un complexe quinolone-enzyme-ADN après que l'ADN ait été coupé, et empêchent l'enzyme de le ressouder → cassures.



**Indication :**

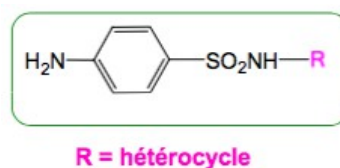
- C2G : Péfloxacin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Loméfloxacin, Ofloxacin
- C3G : Lévofloxacin, Moxifloxacin

Les C2G, et C3G sont 20 fois plus efficace → spectre plus large = touchent plus de GRAM-, et les C3G agissent aussi sur des GRAM+  
 Passent dans les tissus bien irrigués, le système urinaire, poumons, prostate, os, LCR  
 → indiqué dans cystites, pyélonéphrites, ostéoarticulaires + infections gastriques, en prophylaxie CV et orthopédiques.  
 EI : ne pas s'exposer au soleil, tendinopathies (douleur → rupture tendon d'achille), torsades de pointes  
 CI : grossesse, allaitement, les moins de 15 ans (risque de retard de croissance)

### III- Sulfamides antibactériens et inhibiteurs de la dihydrofolate réductase.

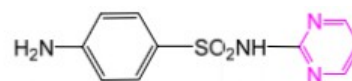
Structure : NH<sub>2</sub>-benzène-sulfonamide-hétérocycle  
 RSA :

- position **para de l'amine primaire** indispensable
- Si cycle **aromatique central est substituée** : **activité diminuée/nulle**
- **hétérocycle terminal augmente l'activité**
  - si pentagonal : élimination rapide ou semi-retard
  - si hexagonal : élimination retard



**A- Sulfamides antibactériens de 1er génération = Sulfadiazine**

R est une pyrimidine  
 Utilisé pour la toxoplasmose + nocardiose chez les immunodéprimés.

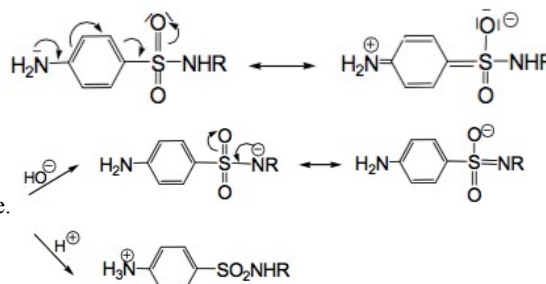


**B- Sulfamides anti-bactériens de 2eme génération :**

**Caractères généraux :**

- ont des doubles liaisons conjuguée → UV
- mésomérie possible
- sont amphotères → donnent des sels en m acide et basique
- l'amine primaire permet une réaction de diazotation pour le dosage.

PS : il y a une ressemblance entre Sulfaméthoxazole et PAB

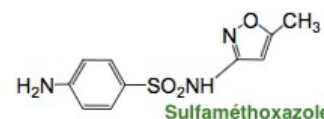


**Mécanisme d'action :**

**dihydroptéridine + PAB (dihydroptéroate synthétase) → intermédiaire (+acide glutamique) → acide folique**

Les sulfamides antibactériens inhibent la dihydroptéroate synthétase, de part leur ressemblance au PAB  
 => obtention d'un « faux » acide folique → effet bactériostatique.

La molécule est acétylé in vivo → inactive et insoluble : peu provoque une cristallisation dans l'arbre urinaire (pour vaincre ces problèmes on joue sur l'hydrogène acide : on fait diurèse alcaline, pour palier à ce problème)



**Indications :**

|                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sulfaméthizol</b>                                           | traitement des cystites chez femmes de moins de 65 ans (mais traitement longue → mauvaise observance, et risque de résistance bactérienne).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Acétyl sulfafurazole</b>                                    | prodrogue (otites)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Sulfaméthoxazole</b>                                        | (structure à savoir par cœur). Traitement des <b>infections abdominale, uro-génitales</b> (++) prostatites) : <i>action sur streptocoques et meningocoques, hemophilus influenzae, et pneumocoques</i><br>EI : Pb digestif, hématologique et cutanée, peuvent provoquer les syndrome de Lyel et Steven johnson (syndromes mortels).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Association sulfaméthoxazole + triméthoprime (Bactrim®)</b> | Utilisé en association avec le triméthoprime, inhibiteur de la dihydrofolate réductase => Bactrim® <ul style="list-style-type: none"> <li>• → Triméthoprime → va inhiber la dihydrofolate réductase et <b>inhibe la formation de l'acide tétrahydrofolique (et donc la formation des bases puriques).</b></li> <li>• = Agissent sur le même métabolisme mais a des niveaux différents : bien renforce l'action.</li> <li>• Il faut que la <b>pharmacocinétique des molécules soient compatibles</b> (demi-vies proches, % de liaison au prot plasmatiques proche, et bon passage dans tissu et LCR) + <b>l'effet est synergique !</b></li> </ul> utilisé en <b>prévention des infection a Pneumocystis carinis</b> chez personnes immuno-déprimées<br>Association bactéricide : <i>modéré sur cocci gram+, plus intéressante sur gram - classique (coli, salmonella, influenzae, viron cholerique), et action sur protozoaire (toxoplasma, et pneumocystis)</i><br>EI : trouble hématologique, cutanée, Steven-Johnson<br><b>CI : femme enceinte, nouveau-né ou jeune enfant. Tout dépend du rapport B/R.</b> |

# Antibiotiques obtenus par hémisynthèse ou par synthèse

## I- $\beta$ -Lactamines hémisynthétiques

### 1- Pénicilline hémisynthétiques :

P naturelles V et G encore un peu utilisé, mais spectre étroit, stabilité relativement faible, résistances rapidement développés et propriétés pharmacocinétique et distribution moyennes.

|                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Structure</p> <p>pénème = <math>\beta</math>-lactame + thiazolidine</p> | <p>Les <b>pénicillines c'est un squelette pénème</b> = accolement d'un cycle <b><math>\beta</math> lactame</b> + <b>thiazolidine</b> (cycle à 5 sommets avec azote jonction de cycle noté 1, et un soufre)</p> <p>Les <b>pénicillines = acide 6 acyl-amino-pénicillanique</b>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>en 2 il y a un fn acide carboxylique en dessous du plan (configuration S),</li> <li>et en 3 il y a deux méthyl,</li> <li>carbone 5 avec H en dessous (configuration R)</li> <li>en 6 il y a une amide NHCO-R au dessus du plan (en R).</li> </ul> <p>- pour la pénicilline G (benzylpénicilline), le R est un groupement basique <math>C_6H_5CH_2</math>.</p> <p>Si le cycle pénème :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>si R6 est H = acide pénicillanique</li> <li>si <b>R6 est NH2 = acide 6-aminopénicillamique = 6APA</b></li> </ul> <p><b>Il faut</b> : garder le noyau pénème, l'acide carboxylique en 2 (eventuellement on peut faire un ester <math>\rightarrow</math> prodrogue), il faut des 2 méthyl en C3, et respecter les carbones chiraux, le cycle <math>\beta</math>lactame doit rester fermé.</p> <p><math>\rightarrow</math> <b>En gros on ne peut que modifier le R6.</b></p> <p>Structure dans l'espace du pénème : deux cycle non aromatiques saturés accolés « structure en livre ouvert », c'est tendu. Ici l'azote n'est pas parfaitement conjugué dans la fonction lactame <math>\rightarrow</math> donc <b>fn lactame bcp plus réactive que amide extra-cyclique</b>.</p> <p>PS : dans amide classique, il y a une conjugaison avec le doublet de l'azote et la fonction carbonyle</p> <p>Le <b>R6 est de configuration endo</b> : au dessus du cycle <math>\beta</math>lactame <math>\rightarrow</math> <b>protège par le dessus du plan la fn lactame de l'ouverture</b>, et par dessous 2 hydrogène (sur C5 et C6) le protège de l'ouverture</p> <p>PS : conformation on tourne autour d'une liaison, et configuration on doit rompre.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>Réactivité chimique</p>                                                 | <p><b>1- Fonction acide -COOH en C2.</b></p> <p>Déprotoné au pH physiologique indispensable à l'activité, permet de faire des sels (de sodium classique, soluble dans l'eau, aussi avec des amine organique), alors que si sous forme COOH, c'est insoluble.</p> <p>Quelque prodrug de type ester.</p> <p><b>2- <math>\beta</math>-lactame</b></p> <p><math>\rightarrow</math> <b>Sensible à l'action des nucléophiles B-</b> qui réagissent sur le carbonyle pour former un intermédiaire avec un O- négatif et carbone <math>sp^3</math>, puis le - se rabat sur l'azote et ouvre le cycle.</p> <p>Il est donc impossible de traiter une pénicilline par hydroxyde de sodium (NaOH), ni ammoniac (<math>NH_3</math>), l'alcool ouvre également le cycle, pour les <b>pénicillines naturelles elles sont hydrolysée par l'eau en acide pénicilloïque</b> = gros problème <math>\rightarrow</math> <b>difficulté de manipulation</b> : au point de vue synthèse il faut faire attention à l'eau, <b>seront conservé à l'état sec, avec une quantité minimale d'eau</b> (PS : Il y a des résistance chez bactérie qui sécrètent pénicillinases qui vont hydrolyser les pénicillines)</p> <p>Dans les impuretés on recherche des produit d'hydrolyse, et parfois le produit de carboxylation.</p> <p><math>\rightarrow</math> <b>Action des électrophiles</b> : vav de protons (à pH acide 5) ouverture du cycle qui conduit à l'acide pénicillénique inactif : le proton <math>H^+</math> se fixe sur l'atome le plus riche en e- = le soufre <math>\rightarrow</math> mouvement électroniques <math>\rightarrow</math> <b>qui abouti à ouverture des deux cycles = instabilité en milieu acide.</b></p> <p>En milieu encore plus acide cette réaction continue pour donner l'<b>acide pénicillénique</b> <math>\rightarrow</math> la réaction redonne molécule bicyclique mais qui n'est pas la pénicilline.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Si R est électrodonneur, cela favorise cette réaction et l'hydrolyse en milieu acide, or : <ul style="list-style-type: none"> <li>pénicilline G a un benzyl donneur <math>\rightarrow</math> favorise l'hydrolyse <math>\rightarrow</math> administration par voie parentérale,</li> <li>pénicilline <b>V</b> a un oxygène qui fait un effet -I et ralentit l'hydrolyse <math>\rightarrow</math> <b>voie orale</b> possible.</li> </ul> </li> </ul> |
| <p>Mécanisme d'action</p>                                                  | <p>Il est parfaitement connu, et relativement simple (ce sera la même chose pour les autres <math>\beta</math>lactamines).</p> <p>Elles agissent sur la synthèse de la paroi des bactéries</p> <p>Rappel :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>gram + il y a un peptidoglycane = substance réticulé épaisse, et une membrane cytoplasmique, et les molécule qui pénètrent ces bactérie pénètrent par diffusion à travers ce peptidoglycane.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

- pour les gram -, P moins épais, et en plus il y a une membrane externe que les molécules les plus lipophiles peuvent passer, les molécules hydrophiles passent par les porines.

Les **Blactamines**, **inhibent la synthèse du peptidoglycane, en inhibant une enzyme = la transpeptidase** (appelée aussi PLP), qui est située entre le peptidoglycane et la membrane.

Comprendre : Le peptidoglycane est polymérisé et réticulé = il va y avoir les monomères qui réagissent :

1. il y a **une partie avec une structure osidique = enchaînement de NAG** (N-acétyl-glucosamide), lié par liaison osidique **avec le NAM** (acide N acétyl muranique)
  2. et une **partie peptidique** qui s'attache sur le NAM (par son COOH), **avec pentapeptide**, via liaison amide avec Ala-Glu-Lys-Ala-Ala
- Sur la lysine, se fixent 5 glycines (qui ont un NH<sub>2</sub> terminal).

La réticulation se fait par **action du NH<sub>2</sub> de la chaîne pentaglycine d'un monomère sur l'amide de l'Ala terminale**. = c'est l'action d'un nucléophile sur fn amide.

→ on remplace un peptide par un autre → transpeptidation, catalysée par la transpeptidase, en éjectant l'Ala5.

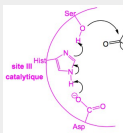
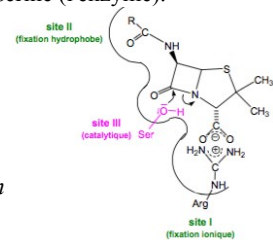
Le **site actif de la transpeptidase** :

- **site I** : **fixation la D-Ala5** et fait une l.ionique avec une arginine (avec guanidine au bout = base organique la plus forte, complètement protonnée au pH physiologique)
- **site II** : **poche hydrophobe** qui accepte les aa précédents, et **positionne la Ala 4 et la Ala 5 en face d'une sérine du site catalytique III**, qui réagit sur le carbonyle en éjectant le D-ala5 → forme ester, ce qui favorise la réaction du bout de chaîne pentaglycine qui s'ajoute, en relibérant la sérine (l'enzyme).

→ facilite la réaction et l'enzyme est régénérée.

Les **Blactamines vont se fixer sur le site catalytique de la transpeptidase** : la fonction acide fait la l. ionique avec arginine, la poche hydrophobe accepte la chaîne en position 6 → **positionne la fn Blactame juste en face de la sérine** → **ouverture du cycle par la sérine, pour former une acylenzyme, mais cette fois c'est un blocage irréversible.**

PS : dans le site catalytique, en fait il y a une **triade de 3 aa : Ser – His – Asp**. La fonction COO- de l'Asp, arrache H de His, mouvement du doublet et donne Ser-O- : **renforce nucléophilie** (fréquemment rencontré à l'échelle moléculaire).



inhib comp.  
IR de tranP  
+ activ. de  
muréine  
hydrolase  
=act. Bcide

DONC on a :

- **l'inhibition compétitive irréversible de la transpeptidase** inhibe synthèse du peptidoglycane → **effet bactériostatique**
- **activation de la muréine hydrolase** (qui normalement est inhibée par les acides teichoïques de la mb de la bactérie) qui va couper la liaison entre le NAM et la chaîne pentapeptidique.

→ la **conjugaison des deux explique l'effet bactéricide.**

Résistances

Il y a des résistances pas enzymatiques : les gram – peuvent modifier leur porines, il peut y avoir modification des transpeptidases (dim du nombre, ou de modification de la structure) → on y peut pas grand chose  
**Par contre la résistance du a la sécrétion de Blactamases on y peu** : les Blactamases sont les enzymes spécifiques qui hydrolysent les Blactames.

- Les Blactamases sécrétées par **gram + c'est pénicillinase** (secrété de façon diffuse) : inhibent les Pénic.
- Les Blactamases sécrétées par **gram- sont des pénicillinases et céphalosporinases** → inhibent les pénicillines et céphalosporines (sécrétées moins mais à un lieu stratégique : juste avant les transpeptidases)

Quand tout va bien, la Blactamine (=ATB) réagit avec transpeptidase, ce qui inhibe la synthèse du Peptidoglycane ?  
Si sécrétion de Blactamases par les bactéries (résistance), **la Blactamase a plus d'affinité pour l'ATB que la transpeptidase** → **ouverture de l'ATB qui devient inactif** = acide pénicilloïque.

Pour **limiter l'action des Blactamases** :

- soit on empêche les enzymes d'arriver au site Blactame : en **modifiant l'encombrement stérique du site Blactame**
- soit on utilise un **inhibiteur de β-lactamase** (administrée en même temps de l'antibiotique).

→ dans le cas des pénicillines, on peut faire les deux

→ pour les céphalosporines, il n'y a pas d'inhibiteur de céphalosporinases, on ne joue que sur l'encombrement.

**Structure des inhibiteurs de pénicillinases** → ont une structure proche de celle de l'ATB, ont un cycle **Blactame** → ce sont des Blactames, mais il n'y a **pas de substituant en position 6**.

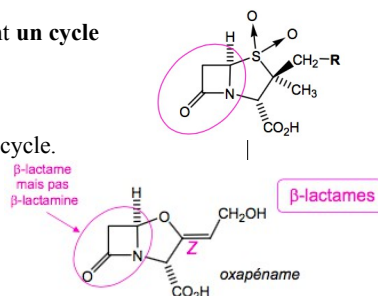
Il y en a 3 :

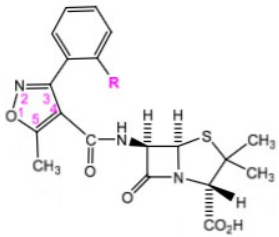
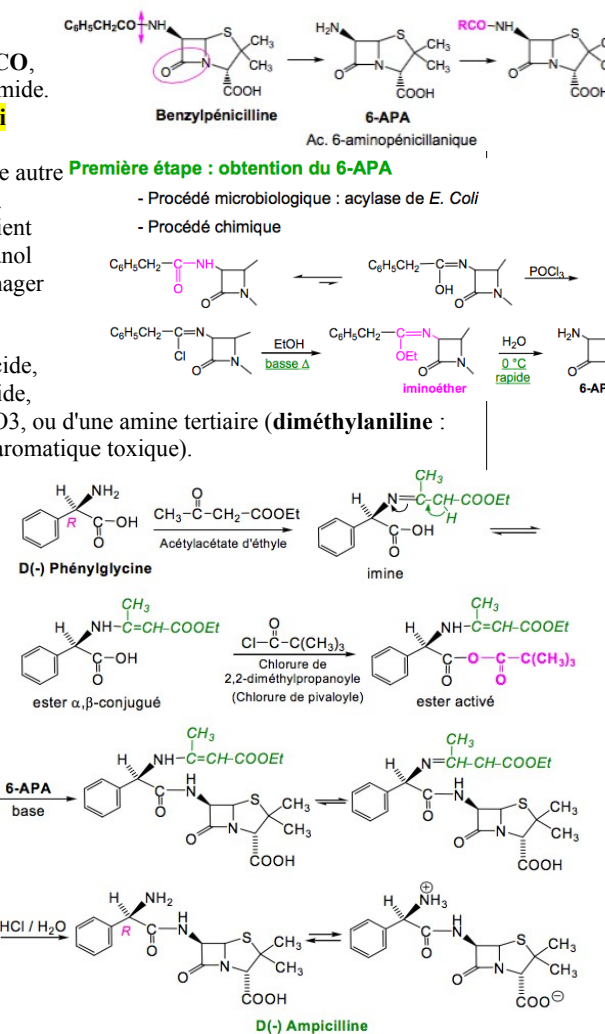
- **Sulbactame** : cycle sulfone (de l'acide pénicillamique), et R=H
- **Tazobactam** : il y a un substituant (1,2,3-triazole) en 3, sur le méthyl au dessus du cycle.
- **Acide clavulanique** :  
- c'est une structure **oxapénème** : à la place du soufre on a un oxygène  
- et un substituant en **position 2 particulière** : double liaison avec CH<sub>2</sub>-OH au bout.  
→ c'est une **molécule naturelle**, qui peut être utilisée en vo ou iv.

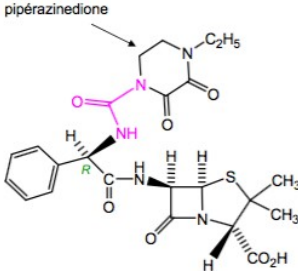
→ Blactamase a plus d'affinité pour l'inhibiteur que l'ATB → hydrolyse du cycle de l'inhibiteur et pas de l'ATB.

→ **ne pénètrent pas LCR** : association ne traite pas les méningites, vu que seul l'ATB pourra passer.

EI : **digestifs relativement prononcés.**



|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pénicilline M</b> | <p><b>Penicilline M = Isoxazolypénicillines</b> : augmentation de l'encombrement au niveau du cycle lactame :</p> <p>On est parti de la pénicilline B :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rapproche le benzyl du Blactame (<b>suppression CH<sub>2</sub></b>) + <b>rajout de groupement de part et d'autre de la liaison au carbonyle sur le benzyl pour encombrer (deux -O-CH<sub>3</sub>)</b> → <b>méticilline</b> : mais pas administrable par voie orale, et dose élevés</li> <li>Puis on a remplacé de noyau benzénique riche en e-, par un <b>noyau isoxazole pentagonal avec un O et un azote riche en e-</b>, avec <b>de part et d'autre de la liaison au carbonyle, un groupement volumineux (un méthyl en bas et un noyau benzénique en haut)</b> :             <ul style="list-style-type: none"> <li>si ce noyau noyau est non substitué = <b>Oxacilline</b></li> <li>si ce noyau est substitué en ortho avec un Cl = <b>Cloxacilline</b></li> </ul> </li> </ul> <p>→ ce sont des <b>molécules résistantes aux pénicillinases</b>, suffisamment stable en milieu acide pour être <b>administré par voie orale</b>, mais toujours <b>molécules à spectre étroit</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Pénicilline A</b> | <p><b>Pénicilline A = aminobenzylpénicillines</b> : on a gardé le CH<sub>2</sub> après la fonction amide, mais introduit un <b>substituant NH<sub>2</sub> sur le CH<sub>2</sub></b> → produit un nouveau carbone chiral</p> <p>Deux composés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sans substituant sur noyau : <b>Ampicilline</b></li> <li>avec substituant para sur noyau benzénique = <b>Amoxicilline</b> → utilisable par vo, associée avec inhibiteur de pénicillinases (Augmentin®)</li> </ul> <p><b>Principe</b></p> <p>Principe de la synthèse de Ampicilline :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>on remplace benzyle-carbonyle par un groupement R-CO</b>, mais la fonction Blactame est plus réactive que la liaison amide. Le plus simple c'est de <b>prendre une acylase de E.coli, qui hydrolyse la fonction amide</b> sans toucher au Blactame.             <ul style="list-style-type: none"> <li>sinon procédé chimique : on transforme la l. amide en une autre l. plus facilement hydrolysable que Blactame = iminoéther.</li> <li>pour cela on fait réagir POCl<sub>3</sub> (agent chlorant), et on obtient une chloro-imine, très réactive, qu'on fait réagir avec l'éthanol pour donner l'imino-éther (à basse T° pour ne pas endommager Blactame), et <b>hydrolyse rapide pour obtenir le 6 APA</b>.</li> </ul> </li> <li><b>Réacétyle le 6 APA.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>on fait réagir l'amine</b> avec chlorure d'acide ou amino-acide, ou faire un ester activé, toutes ces méthodes libèrent un acide, donc <b>on travaille en présence d'une base</b> comme NaHCO<sub>3</sub>, ou d'une amine tertiaire (<b>diméthylaniline</b> : doit être recherché dans les impuretés car c'est une amine aromatique toxique).</li> </ul> </li> </ol> <p>→ <b>on fait ester activé</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>On part de La D-Phénylglycine, on <b>protège la fonction amine par un substituant</b> (acétyl-acétate d'éthyle) → <b>imine aliphatique, qui est stabilisé par la tautomérie possible</b> (qui pourra être éliminé dans des conditions compatibles avec la réactivité de la pénicilline)</li> <li>puis <b>on fait l'ester activé</b> grâce au chlorure de diméthylpropanoyl</li> </ol> <p>→ on fait <b>réagir le 6APA sur le carbonyle le moins encombré de l'ester activé</b></p> <p>→ Puis on va <b>hydrolyser en m. acide chlorhydrique dilué</b> (car l'ampicilline est suffisamment stable), pour obtenir la D-Ampicilline</p> <p>PS : Ampicilline : dans la structure on a un NH<sub>2</sub>, et un COOH → <b>existe sous forme de sel interne par protonation = zwitterion</b>.</p> <p>Propriétés : soluble en milieu acide dilué par protonation du NH<sub>2</sub>, et en milieu alcalin dilué on peut faire un sel de sodium via le COOH (utilisé pour faire les formes injectables), et on a un noyau aromatique → spectre UV, utilisé pour le dosage de l'ampicilline à 254nm, après séparation par chromatographie liquide.</p> <p>Impuretés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>de synthèse</b> : <b>6APA</b> (qui a pas réagit ou issu d'une hydrolyse), <b>deux amides</b> (réaction de <b>phényl glycine avec ampicilline</b>), <b>alpha amino-acides</b> (qui peuvent réagir l'un avec l'autre : 2 phénylglycines → dicétopipérazine), <b>N pivaloyl APA</b> (le 6APA avec ester activé peut réagir sur le carbonyle le plus encombré), <b>phénylglycine avec chlorure de pivaloyl</b>, <b>diméthylaniline</b> (utilisée comme base → doit être retrouvée en quantité très faible, inf à 20ppm, car toxique), <b>H<sub>2</sub>O ≤ 2%</b> (conservation à l'état sec).</li> <li><b>de matière première</b> : de la <b>phénylglycine</b> (dégradation de la molécule au moment de la conservation), <b>L-ampicilline</b> (épimère au niveau du carbone qui porte le NH<sub>2</sub>, qui peut venir de <b>impureté de la matière première</b>)</li> <li><b>de conservation</b> : <b>acides pénicilloïques</b> (produit d'<b>hydrolyse de Blactame</b>, qui peut aussi être décarboxylé), <b>oligomères</b> : réaction entre deux pénicillines</li> </ul>  |

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | <p><b>Ampicilline</b> : suffisamment résistante pour la vo, <b>spectre plus large que celui des molécules précédentes</b> (élargis au bactéries gram- (<i>E coli</i>, <i>proteus</i>, <i>salmonelle</i>), sur quelques gram+ (comme un entérocooccus), <b>mais sensible aux pénicillinasés</b> → <b>on associe un inhibiteur de pénicillinasé</b>.</p> <p>Forme sel interne : facilite passage à travers les membranes → bonne diffusion</p> <p>L'absorption est <b>40% et variable</b> en fonction de l'alimentation (d'où le fait qu'on utilise plus que la forme parentérale).</p> <p>Élimination urinaire et fécale sous forme active.</p> <p>→ infection sphère ORL, stomatologiques, uréto-génitale, biliaire, méningites.</p> <p><b>Amoxicilline</b> : le groupement OH en para ne joue pas bcp sur l'activité, mais joue sur la pharmacocinétique → <b>biodisponibilité de 80%, et aucune influence de l'alimentation</b>. Associé à l'acide clavulanique = Augmentin® → infection sphère ORL (angines d'origine bactérienne, otites, ...), stomatologiques, uréto-génitale, biliaire.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Carboxy-pénicillines</b> | <p>Réservé à l'usage hospitalier: encombrement stérique, avec <b>substituant sur CH2, de type acide carboxylique</b></p> <p>La <b>Ticarcilline</b> : <b>antipseudomonas</b> (contre <i>pseudomonas aeruginosa</i>, virulente)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>remplacement du benzène par un hétérocycle pentagonal = <b>thiofène</b> (cycle pentagonal le plus aromatique)</li> <li>utilisé par <b>voie parentérale</b>, pas par vo (trop sensible à l'acide pour passage par estomac), sous forme de sel disodiques (car deux acides carboxyliques), associé à acide clavulanique = cette carboxyP est <b>sensible aux pénicillinasés</b>.</li> <li>→ <b>utilisé de part son spectre</b> : actif sur <b>bactéries résistantes aux amino-pénicillines, sur entérobactéries, pseudomonas aeruginosa, quelques germes anaérobies strictes</b>.</li> <li>- <b>gain PK</b> : bonne diffusion dans poumons, os, mais passage insuffisant dans LCR pour traiter des méningites à des germes aussi graves</li> <li>élimination rénale : infection à germes gram- résistantes aux amino-pénicillines</li> </ul> <p>La <b>Témocilline (2015)</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cette molécule est une carboxypénicilline a <b>spectre étroit</b></li> <li>- elle a un <b>groupement méthoxy niveau du carbone 6</b> qui porte la fn amide : ce substituant apporte un <b>encombrement stérique important au niveau du blactame</b>.</li> <li>Interet :</li> <li>- elle est <b>résistante aux blactamases à spectre élargi</b> = BLSE (ce sont des enzymes secreté par certaines souches d'E. Coli), <b>et aux entérobactéries qui sécrètent des carbapénémases</b></li> <li>prescription a reserve hospitalière, <i>alternative aux résistance carbapenemes</i></li> <li>- infection urinaire compliquée, et infection respiratoires basses</li> </ul> |
| <b>Uréido-pénicillines</b>  | <p>C'est une pénicilline A <b>substituée sur l'amine de la chaîne latérale</b>, et sub par gp C(=O)-N par pipérazidione.</p> <p>C'est une pénicilline <b>antipseudomonas</b> (active sur <i>pseudomonas</i>), pas utilisable par vo (trop sensible à milieu acide), utilisé sous forme de sel monosodique, associé (donc sensible aux pénicillinasés).</p> <p><b>Spectre encore plus large que Ticarcilline, avec activité meilleure</b> (concentration minimale inhibitrice inférieure), particulièrement active sur <i>pseudomonas</i>, <b>une meilleure PK (passe bien dans le LCR → utilisé pour traiter des méningites pour germes résistants aux aminopénicillines)</b>, et infection grave ORL, génito-urinaire, pulmonaire, cardiaque, osseuse.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Aminido-pénicillines</b> | <p>Structure particulière : <b>il n'y a plus la fonction amide NH-CO</b> des pénicillines classique.</p> <p><b>A la place on a N=C, avec au bout un cycle azocine</b></p> <p>Rétrécissement du spectre vis-à-vis des gram-, et ont une affinité particulière pour les PLP de type 2 (responsable de la formation des bâtonnets, chez <i>E. coli</i> par exemple) → utilisé donc sur entérobactéries pour traiter infections urinaires.</p> <p>Intérêt : n'est pas active par vo, on va devoir en faire une <b>pro-drug</b>, et <b>n'a pas de résistance croisée avec les autres pénicillines</b>. (il peut même y avoir un effet synergique).</p> <p>Prodrug : de par la fn ester particulière :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>hydrolyse par esterase</b> (enzymes, volumineuse) entre C et O en bout de chaîne (c'est moins encombré) → libère acide + alcool</li> <li><b>puis spontanément</b>, il y a mouvement électronique → qui libère l'acide carboxylique</li> </ul> <p>→ <b>réaction se fait plus lentement, et chaîne plus longue</b> (favorise lipophilie, et le passage des mb).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

Important à savoir : pourquoi on a fait les modifications, et quelle sont les conséquences (sur spectre ou voie d'administration)

Globalement les pénicillines sont plutôt bien tolérées, **même si trouble digestif classiques** (nausée, vomissement, diarrhée : aug qd association avec inhibiteur de pénicillinasés), et **possibilité de réaction allergique, due à la fixation des produits de dégradation sur des protéines en milieu acide ou alcalin**.

- En m. basique (H<sub>2</sub>O ou HO<sup>-</sup>) ouverture du cycle blactame → C=O-OH, qui réagit avec NH des protéines
  - En m. acide (H<sup>+</sup>) → ouverture cycle blactame + cycle thiol, et fixation du SH avec thiol d'une protéine
- **réaction cutanée, immédiate, ou retardée, plus grave (syndrome Lyell et Johnson)**,  
→ **réaction générale (choc anaphylactique)**

Il n'y a pas systématiquement allergie croisée pénicilline/céphalosporine

### 3- Céphalosporines

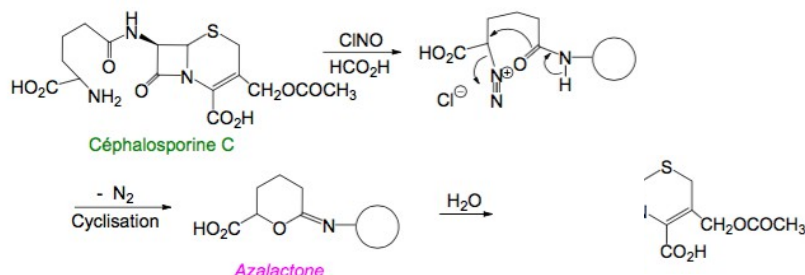
|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Structure nomenclature</b> | <p>Il n'y a <b>pas de céphalosporine naturelle utilisée en thérapeutique</b> (mais la céphalosporine C est utilisée comme substrat pour synthèse des C hémisynthétiques).</p> <p>Sa structure : cycle soufre est à 6 au lieu de 5, et il y a une <b>double liaison + Blactame = cycle céphème</b>. <b>Toujours fonction acide en 2, et 1 substituant en 3</b> (au vu de la double liaison). Le carbone de liaison des cycles est R, et chaîne amide en 6 de type CO-NH.</p> <p>Le <b>céphalosporine C</b> on a un <b>acétoxyméthyl en R3 (-CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>3</sub>)</b>, et en 7 a un groupement long.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Si rien en 7 = ac céphalosporanique,</li> <li>et si R7 = NH<sub>2</sub>, c'est l'ac 7 aminocéphalosporanique.</li> </ul> <p>Le squelette est en livre ouvert, mais la différence c'est que <b>le livre est plus ouvert → meilleure conjugaison entre azote du lactame et le CO → meilleure stabilité de la fonction Blactame</b>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Réactivité chimique</b>    | <p>Le doublet de l'azote est bien conjugué avec le CO du lactame → lactame serait trop stable s'il n'y avait pas <b>la liaison en 2,3 : cette double liaison permet donc de « partager » la conjugaison de cet azote</b> → suffisamment bonne stabilité + réactivité ! :)</p> <p>+ possibilité de R3' qui peut être un bon groupement partant.</p> <p><b>Réactivité de fn acide carboxylique</b> : déprotoné au pH physiologique, sel possible pour la voie parentérale, et possibilité de faire des prodrogues (qui devront être hydrolysés pour donner la fn ac carboxylique).</p> <p><b>R vav nucléophiles</b> : hydroxyde de sodium, ammoniac, éthanol, et les céphalosporinases peuvent ouvrir le cycle β lactame. Mais pas l'eau → <b>Céphalosporine stable en milieu aqueux</b>.</p> <p><b>R vav électrophile</b> : pas d'ouverture en condition acide → le cycle Blactame est suffisamment stable vav des acides.</p> <p><b>R du groupement acétoxyméthyl</b> : c'est un ester</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>donc hydrolyse facilement par les <b>estérases</b> pour donner l'alcool correspondant (...-CH<sub>2</sub>-OH)</li> <li>In vivo <b>formation d'un lactone</b> entre le COOH et le CH<sub>2</sub>-OH qui a été hydrolysé (impureté)</li> </ul> <p>Ce qui nous intéresse, c'est vu le <b>bon groupement partant CH<sub>3</sub>-COO-</b>. Par <b>substitution sur le carbone</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>on peut substituer un groupement +M</b> (une amine tertiaire aromatique).</li> <li>ou un <b>grp -S-Ar</b> (en faisant réagir un thiol aromatique HS-Ar, assez nucléophile pour que le doublet de S réagisse sur le carbone, pareil qu'avant) → <b>C de 3e génération</b>.</li> </ul>                                                               |
| <b>Mécanisme d'action</b>     | <p><b>Agit sur la transpeptidase en inhibant la synthèse du peptidoglycane</b></p> <p>Ici la céphalosporine se met aussi bien dans le <b>site actif de l'enzyme</b> (fn carboxylique fait l. ionique avec arginine, poche hydrophobe se lie la ch en position 7, et sérine en face du cycle Blactame).</p> <p>Les résistances sur lesquelles on peut jouer sont celles par les céphalosporinases (qui sont secrétées par les gram - en plus les pénicillinases), secrétée en quantité moins importante, mais pile à l'endroit des transpeptidases.</p> <p>Pour <b>lutter contre les céphalosporinases</b> : on a pas d'inhibiteur de céphalosporinases, donc la seule façon de lutter contre l'ouverture, c'est de modifier la structure de l'ATB en <b>introduisant un encombrement stérique au niveau du cycle Blactame</b>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Obtention</b>              | <p>Principe de l'hémi-synthèse des céphalosporines, on part de la céphalosporine C, et :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>on peut faire des <b>prodrogues via le COOH (++)</b> permet une meilleure absorption (augmente la lipophilie)</li> <li>on peut <b>modifier le grp en position 3</b> (surtout au vu de sa grande réactivité)</li> <li>on peut <b>remplacer le soufre par un oxygène</b> → oxacéphème</li> <li>il <b>faut modifier le substituant en 7</b> (vav de céphalosporinases)</li> <li>on peut avoir un <b>grp méthoxy en dessous du plan en 7</b> : très courant, car <i>Streptomyces</i> sécrète directement la 7méthoxycéphalosporine alors que chimiquement c'est difficile à faire.</li> </ul> <p>→ En revanche On <b>ne peut pas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>saturer la dl en 2,3, ni la déplacer en 3,4</b> → inactif</li> <li><b>ni oxyder le soufre</b> → inactif, on ne peut <b>pas introduire de substituant en 4</b>.</li> </ul> <p>Matière 1ère pour hémisynthèse :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>la Céphalosporine C : par <i>Cephalosporium acremonium</i>,</li> <li>la 7méthoxycéphalosporine : par <i>Streptomyces organonensis</i></li> </ul> <p><b>Principe de l'hémisynthèse :</b></p> <p>Pour <b>modifier le grp en 7</b> : le principe c'est le même qu'en série pénicilline, il <b>va falloir transformer la céphalosporine en 7 ACA</b> (NH<sub>2</sub>-pénème) → <b>couper la l. amide externe</b>.</p> <p>Ici il n'y a pas d'enzyme qui le fait, il faut donc le faire chimiquement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>on remplace amide par l. plus facilement hydrolysable de la Blactame, : c'est le iminoéther.</li> </ul> <p><b>Obtention du 7ACA</b> (méthode la plus simple), retenir le principe :</p> |

- on transforme la Lamide en Liminoéther (ici qui est cyclique, mais on retrouve O-C=N), pour se faire on met la profit la chaîne de céphalosporine C, et on utilise le **NH2 en bout le chaîne de la céphalosporine C, qu'on transforme en sel de diazonium** (réaction = chlorure de nitronium en présence d'acide organique).

- Ce sel de diazonium est très instable en bout de chaîne aliphatique → **dégagement d'azote très facile par réaction de cyclisation**, grâce à l'hydrogène mobile, et **on forme un cycle = azalactone** (où on a donc bien formé la l'iminoéther).

- **ce cycle azalactone, on l'hydrolyse** et on libère de l'acide 5hydroxyadipique et le 7ACA.

Puis on **réacyle le 7ACA** : soit NH2 du 7ACA avec chlorure d'acide, soit formation d'un ester activé (par utilisation d'un base, qu'on pourra rechercher comme impureté).



**Pour modifier la chaîne en position 3** : on part du acétoxyméthyle

- peut être hydroxylé par esterase et on conduit à un **carbamate** (1er et 2e gen) → **CH2-C-CO-NH2**
- réaction avec un **thiol aromatique** → **CH2-S-Ar**
- une amine tertiaire peut attaquer le carbone et éliminer l'acétate donne N+ → **forme bétaine**
- et l'acétate libéré viens arracher l'H mobile de la fin acide mobile (COO-) → **forme de sel interne**
- on peut aussi **obtenir un -CH3** via une esterase et une réduction.

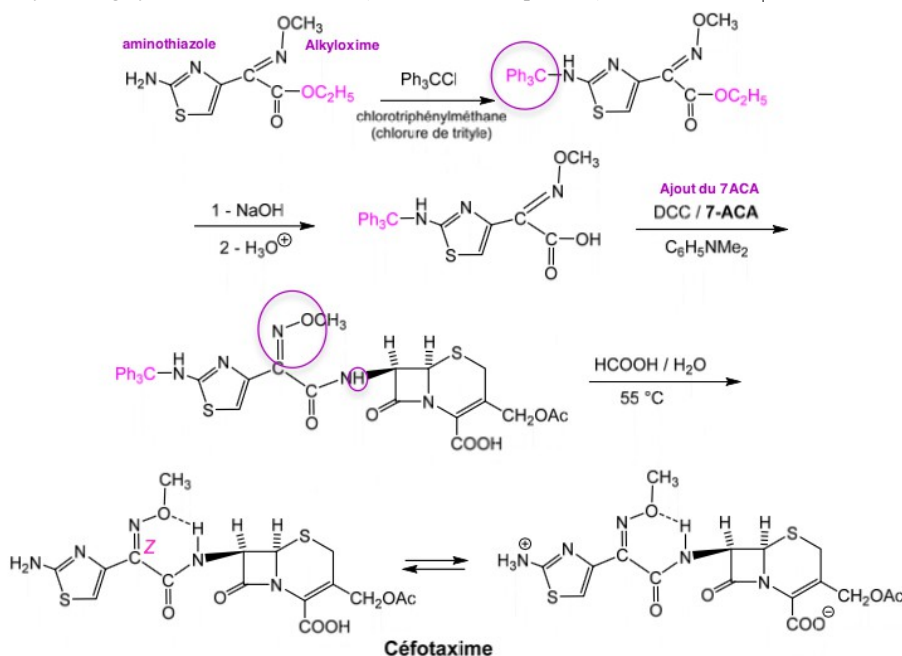
→ **Souvent on veut modifier le 3 et le 7** : Dans tous les cas on fait le 7ACA, et ensuite tout dépend.

**Hémisynthèse du céfotaxime** (= molécule avec en R7 un grp très carac de molécule de 3e G, mais la position 3 n'est pas modifiée) : on fait réagir le 7ACA avec un acide qui

On a une alkyloxime (oxime qui a été substitué), sur le carbone on a un 2 aminothiazole (la fonction NH2 au bout on la protège par un grp volumineux = triphénylméthane (qui pourra ensuite être éliminé dans condition très douces, et en plus c'est très réactif, et réagit facilement avec ce NH2), car sinon compétition)

On fait réagir le **NH2 libre du 7ACA avec l'acide**, en présence de **diméthylaniline et de DCC** (réactif utilisé en synthèse peptidique qui permet de faire in situ un ester activé). Puis il faut éliminer le groupement protecteur (en milieu acide doux : acide formique à 5°).

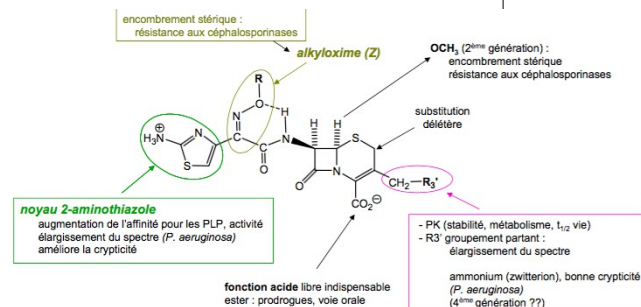
Le céphotaxime formé est en grande partie sous forme le zwitterion, et au vu de l'alkyloxime en Z, et de l'hydrogène acide sur le N et le doublet sur l'oxygène → possibilité de liaison hydrogène → **pseudocycle à 6 sommet qui augmente l'encombrement stérique au niveau de la fn Blactame.**



Contrôle : l'identification c'est par spectre infrarouge en comparaison avec substance de référence. Pour les essai, vu que c'est par voie parentérale en sel de sodium on regarde le pH (entre 4,5 et 6,5), on mesure le pouvoir rotatoire, la molécule a un spectre UV (du fait du noyau aromatique → servira au dosage). Il faut une quantité max de 2 méthylalanine (inf à 20ppm), et qte max d'eau et d'éthanol, et tout un tas d'impuretés (le 7ACA, l'isomère E, ...

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Céphalosporines de 1er G</b> | <p>Les molécule de 1er génération il y en 1 utilisé par voie parentérale, et l'autre par vo.<br/>A l'origine <b>on a fait comme en série pénicilline, avec un benzyl → céfalotine</b> (qui n'est plus utilisée).<br/>Puis on a <b>modifiée le R3 (hétérocycle soufré) + tétrazole en R7= céfazoline (uniquement VP)</b></p> <p><b>Pour les autres céphalosporines de 1ere génération</b>, active par voie orale, on a mis sous forme de zwitterion + encombrement augmenté sur CH2 (<b>on ajoute une NH2) avant le benzyle</b> → 4 composés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Céfalexime (CH3 en 3),</li> <li>• Céfaclor (Cl en position 3),</li> <li>• céfadroxil (avec un OH en para sur benzène : rappelle la différence amoxicilline et ampicilline),</li> <li>• céfradine (avec le cycle terminal sur le 7 qui n'est plus aromatique, a été dihydrogéné).</li> </ul> <p>Spectre : détail au niveau de cours de bactériologie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sur gram+ bonne activité (sur strepcocoques, staphylocoques, à condition qu'il ne soient pas méthylinoresistants),</li> <li>• sur les gram- (sensibilité variable sur entérobactéries, et inactives sur bactéries qui produisent céphalosporinases, en particulier pseudomonas).</li> </ul> <p>PK : bonne absorption pour molécule sous forme de Zw, avec bonne distribution, mais <b>ne passe pas le LCR</b> (pas suffisamment), métabolisme variable, élimination essentiellement rénale sous forme +/- active.</p> <p>Orale : infection à Staph doré non méthylinoresistant (<b>utilisé pour staphylocoques devenus résistants au pénicillines, ou chez patients allergiques aux pénicilline</b>), infections à entérobactéries qui seraient résistantes aux amino-pénicillines → infection cutanée, ORL, génito-urinaire .. classique.<br/>Aussi <b>utilisé en prophylaxie lors d'intervention sans top grand risque.</b></p> <p>Important :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne pas les utiliser avec germes qui produisent céphalosporinases (car non seulement marchent pas, mais en plus on effet inducteur → vont dé-réprimer le gène, et favorisent sécrétion des Cases).</li> <li>• Ne pas les utiliser quand les pénicillines suffisent.</li> <li>• Ne pas les utiliser pour infection hépato-biliaire (pas éliminé par la), ni pour méningite (car ne passent pas dans le LCR).</li> </ul> |
| <b>C de 2e G</b>                | <p>Il n'en reste plus que 3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>céfoxitine : encombrement augmenté au niveau du Blactame (méthoxy en 7)</b><br/>- en 3 on a mis un bon groupement partant : un carbamate (= - facilement hydrolysable)</li> <li>• <b>céfamandole</b><br/>- en 3 : <b>thiol aromatique</b> sur un CH2</li> <li>• <b>céfuroxime</b> : on trouve l'<b>alkyloxime</b> en Z (aussi retrouvé dans tt molécule de 3e g), mais on a pas encore l'aminothiazole, on a un cycle furane.<br/>- en 3 on a mis un bon groupement partant : un carbamate</li> </ul> <p>Activité : pas administrable par vo, <b>administrable sous forme de sels de sodium par voie parentérale.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Céfamandole nafate</b> (nafate = en 7 sur le carbone entre phényl et CO et on a un OH estérifié par l'acide formique → ester formique, qui doit être coupé pour avoir la molécule active → l'hydrolyse de la fn nafate se fait quand met la molécule en solution).</li> <li>• <b>Céfuroxime : pour être administré par vo, on fait un ester particulier = ester d'axétil.</b><br/>- on a la fn acide, les esterase coupent (comme hier), et libère acide acétique et de l'alcool, puis spontanément donne le carboxylate + de l'acétaldéhyde<br/>- l'isomère Z est 80 fois plus actif que le E.</li> </ul> <p><b>Toutes sont résistantes aux céphalosporinases (grâce à l'encombrement)</b><br/>- pas d'intérêt supplémentaire par rapport au cocci gram+ par rapport à 1er génération<br/>gram - : bien pour « ... » devenue pénicillino résistante + <b>actif sur entérobactéries résistantes à 1er gen</b>, actif sur ... fragilis<br/>→ amélioration du spectre, et de la PK (meilleure distribution, mais ne franchissent tj pas la BHE).</p> <p>Indication : ORL , angines , otites, broncho pulmonaires<br/><b>Prophylaxie pour intervention cardiaque, pulmonaire, orthopédique.</b><br/>Ne pas : si germes sensible aux Pénicilline ou aux céphalosporines de 1er gen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>C de 3e G</b>                | <p>Une encombrement stérique est apporté par grp alkylozime Z, et un <b>noyau 2-amino thiazole (qui apporte la différence d'activité → aug affinité pour transpeptidase, et la capacité à traverser les porines des bactéries gram-).</b></p> <p>- voie parentérale : grp CH2-R3' qui est bon groupement partant (thiol hétérocyclique, ammonium quaternaire)<br/>- vo : en 3 on a une R3 = CH=CH2, ou CH2-OCH3 (avec éventuellement formation d'ester pour aug lipophilie).</p> <p><b>Par voie orale :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Céftiam : gpr 2 amino thiazole, mais pas d'oxime, en en 3 une tétrazole<br/>- vo possible, car c'est une pro-drogue : on coupe, élimine une CO2, de l'acétaldéhyde (CH3COO)</li> <li>• Céxifime = Oroken®: il y a l'alkyloxime (avec une 2e grp acide), en 3 un vinyle,</li> <li>• Cefpodoxime : avec une méthyl sur l'azote, et méthoxyméthyl en 3, sous forme prodrogue</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          | <p><b>Par voie parentérale : systématiquement gpr alkyloxime + bon grp partant en 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Céfotaxime : acétoxyméthyl = gpr partant</li> <li>Ceftriazone : a une triamine-one (thiol aromatique) = gpr partant</li> <li>Ceftazidime : gpr partant = ammonium quaternaire, en 7 il y a un grp avec fn carboxylique → forme zwitterion et quelque chose de TRES Volumineux.</li> <li>Céfépime : gpr partant = ammonium quaternaire, il y a une grp méthoxy</li> </ul> <p>DE façon globale : <b>élargissement du spectre : plus étendu, bonne affinité pour transpeptidases, très bonne pénétration, et très bonne résistance aux céphalosporinase</b> (due à l'encombrement stérique de l'alkyloxime).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GRAM + : Moins pour streptocoque que ampicilline, mais bonne action sur entérobactéries</li> <li>GRAM- : ceftazidime très utilisé pour infection à Pseudomonas aeruginosa (au vu du meilleur passage des porines)</li> </ul> <p>Pas très bonne absorption par vo de façon générale, diffusion bonne dans tissus et LCR, éliminée par le rein à concentration active, et certaines aussi éliminée par voie biliaire à concentration active</p> <p>Composé majeur en m. hospitalier, pour <b>traiter infection à pseudomonas</b>, des infections graves : urinaire, neuro-méningée, gynéco-obstétricale, aussi à titre prophylactique lors d'intervention chirurgicales.</p> <p>RSA :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>fn acide libre indispensable (+ pro-drug pour vo)</li> <li>en 3 : joue sur PK, stabilité, le métabolisme (1/2 vie), si <b>bon partant, ça entraîne un élargissement du spectre</b>. Si ammonium → zwitterion : bonne crypticité (pseudomonas++)</li> <li>En 2eG encombrement</li> <li>alkyloximes : aug R au Cases</li> <li>thiazole : affinité pour PLP, et aug crypticité, et élargi le spectre.</li> </ul> |
| Autres C | <p>2 molécules : on a tj un groupement alkyloxime classique, et sur hétérocycle on a un azote supplémentaire, et <b>différence au niveau du R3</b>. Les deux sont des prodrugs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>c'est la ceftaroline fosamil</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>la N supplémentaire : encore meilleur cryptocité</li> <li>NH2 engagé avec ac phosphorique = <b>Prodrug : aug solubilité dans l'eau</b>, l. sera coupé par les phosphatases et des estérases</li> <li>en 3 on a un thiol hétérocyclique, mais pas CH2-S-AR, c'est S-AR = pas un bon groupement partant, en plus lié à pipéridium → favorise <b>formation de zwitterion : aug crypticité</b> (favorise action sur pseudomonas aeruginosa)</li> <li>→ <b>active sur SARM</b></li> <li>→ large spectre et en particulier des SARM, affinité pour les PLP modifié, en particulier la 2a.</li> <li>→ réservé à usage hosp et VP : infection compliqué de peau et tissu mou, et pour pneumopathies.</li> </ul> </li> <li><b>ceftobiprole médocaril</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 aminothiadiazole</li> <li>oxime est non substituée sur l'oxygène</li> <li>grosse modification du substituant en 3 : ce n'est pas un bon grp partant. On a un pyrrolidinone, alkylée sur l'atome par pyrrolidine, qui est elle même engagée par une l. carbamate dans une l. avec un hétérocycle d'oxygène. ⇒ <b>AUG LIPOPHILIE</b>. La prodrug c'est coupure de la l. carbamate qui se fait par des estérases. On aura alors un NH libre → zwitterion.</li> <li>→ <b>active sur SAMR, sur Streptocoque pneumoniae</b></li> <li>→ sa seule indication c'est pneumonie communautaires ou nosocomiales.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                          |



Avec les G aug de l'activité, mais surtout **élargissement du spectre dirigé vers les bactéries gram-**.

EI des céphalosporines : plutôt **bien tolérés** (plus avec les 1er gen qu les suivantes) : manifestations allergiques, quelques manifestation hématologique (surtout avec noyau tétrazole), néphrotoxicité (plus pour 1ere gen).

EI mineur : les injection Im sont douloureuses (donc c'est parfois associé avec la lidocaïne) → contre indication chez enfants de moins de 30 mois.

Connaitre surtout les RSA, et reconnaître si c'est 1er, 2e ou 3e g, implication des modif, pro physicochimique, synthèse Savoir ; amoxicilline, le céphaclor en 1er G, céfuroxime *axétil* en 2eG, et cefpodoxime en 3e G

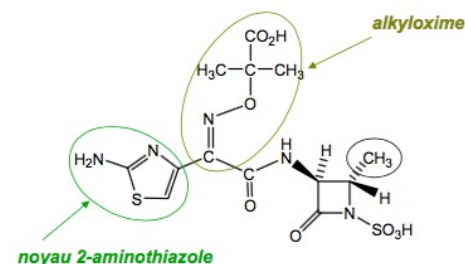
### 3 - Monobactame =

Structure : un seul cycle : il ne reste **que le cycle blactame** sur cette molécule. Cycle **lactame substitué en a du CO pae alkyloxime, et par noyau aminothiazole**. Et CH3 qui aug l'encombrement stérique. Sur le N du lactame, SO3H. → très encombrée, résistante aux Cases. Spectre : activité nulle sur les gram+, et **activité = ou sup a celles des céphalosporines de 3e g sur entérobactéries, actif sur pseudomonas ae.**

- Indication limitée : infection graves à gram- (++)infection urinaire hautes, pneumopathies).
- Dans le cas particulier de la spécialité : sous forme de sel de lysine, est réservée au infection pulm chronique de Pseudomonas ea qui à la mucoviscidose

Intérêt : a un **mec un peu différent des autre blactames : a une action sur les PLP 3**.

→ adm : voie parentérale, très bonne diffusion : tissus, os, pas LCR. Bien tolérée.



## II – Les phénicolés.

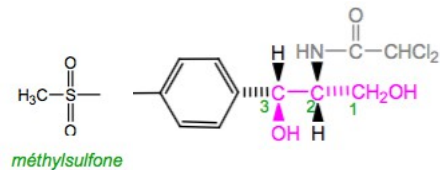
**Empêchent l'ARNm de se fixer sur le ribosome → inhibe synthèse des protéines**, (en inhibant la peptidyl transférase)

Un composé qui n'est plus utilisé : le Chloramphénicol

Plus que **un composé utilisé : Le thiamphénicol**

Structure : dérivé du propane-1,3-diol (en rose), substituée

- sur le C2 par une chaîne dichloroacétylamino
- sur le C3 par un noyau aromatique substituée en para
- ici par SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> (à causes d'effets électroniques ...)
- deux carbones chiraux, qui doivent être en R.



→ ATB à **large spectre : gram+, gram-, anaE, aérobies, mycoplasmes...**, bactériostatiques, rarement bactéricides.

→ Résistance par acétylation des fonction alcool primaire (que ce soit laire ou l'aire).

Administré par vo, grande distribution, même dans LCR.

Élimination par glucuronocouplage : responsable d'EI chez patients déficient en glucuronyltransférase.

**Indication limitées : à germe insensibles aux autres ATB**, infection respiratoire aigue, infection digestives (typhoïde et para-t), urétries gonotoxiques, certaines méningites, certaines infection anaérobie.

Contre-indication : chez enfants de moins de 6 mois (si pris dans 2 jours après enfants → syndrome gris, souvent mortel, du au fait que les jeune bébé n'ont pas un foie mature → pb de glucuronocouplage).

EI :

- Chloramphénicol : Tox retardé, médullaire (entraîne une anémie), jusqu'à aplasie médullaire = mortel dans 50% des cas.
- Thiamphénicol : beaucoup moins toxique, mais on fait quand même une surveillance pendant le traitement.

## III – Les tétracyclines

→ ATB à large spectre, bcp utilisé en ambulatoire (utilisable par vo), mais développement de résistance relativement rapide et en particulier du staphylocoque doré.

Tétracyclines = 4 cycles.

|                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>T naturelles</b></p> <p><b>suffixe en cycline.</b></p> | <div data-bbox="646 981 1101 1243" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>Oxytétracycline : R7 = OH<br/>Chlortétracycline : R5 = Cl</p> <p><b>1- Structure</b> = 4 cycles accolés : A, B, CD, De la droite vers G</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D = noyau aromatique avec un phénol en position 10). il peut porter un substituant en para du phénol.</li> <li>• Le C a un carbonyle (sp<sup>2</sup>) et tout ceci est plan (avec le cycle B), en 6 on a un groupement OH, et un méthyle en dessous du plan</li> <li>• C lié à B : peu porter un substituant R5, et il y a une double liaison suivie d'un OH = structure de type βdicétone (O=C-C=C-OH)</li> <li>• A : est accolé au B (à ce niveau il y OH et H en dessous du plan),             <ul style="list-style-type: none"> <li>- il est substitué par gpr diméthylamino en 4 (basique),</li> <li>- et il y a un autre système βdicétone → possibilité de l. hydrogène,</li> <li>- et en 2 on a un amide.</li> </ul> </li> </ul> <p>Les composés : L'<b>oxytétracycline</b>, a en 5 un OH, la <b>chlortétracycline</b> a un chlore en 7.</p> <p>Pour comprendre les inconvénients, on regarde la structure :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sur le phénol, il y a un hydrogène acide, a coté du 1a dicétone → 2 l.hydrogène             <ul style="list-style-type: none"> <li>- a droite délocalisation des e<sup>-</sup> : véritable chélation → possibilité de chélater des ions métalliques.</li> <li>- a gauche même système : délocalisation électronique entre la fin amide et énoil en position 2.</li> </ul> </li> <li>• + autre liaison intra molécule avec NH<sub>2</sub> de amide et la carbonyle en 1.</li> </ul> <div data-bbox="973 1568 1428 1848" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>→ cycles D, C, et B sont en plan, par contre les cycles B/A remontent.<br/>→ molécule un peu complexe, avec structure dans l'espace particulière.</p> <p><b>2- Propriétés physico-chimiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cycles aromatique : permet <b>dosage UV</b></li> <li>• la <b>possibilité de former les chélate</b> : Fe, Ca, Mg, Al. Certains chélate ne sont pas solubles, d'autre annulent la résorption intestinale → on évite de les ingérer en mme que qq chose avec ces élément (pas de lait, fromage, ni certains médicaments → 3h entre deux administrations).</li> </ul> |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>amine tertiaire de pk élevé (9,5) : sels solubles dans l'eau</b></li> <li>• plusieurs <b>carbones chiraux</b> → <b>pvr rotatoire</b></li> <li>• nombreux <b>chromophores</b> → <b>coloration jaune</b> (comme pour dérivé nitré : si altération de la coloration, il y a dégradation de la molécule). Cette coloration jaune peut avoir une importance quand on administre la tétracycline à des enfants → il peut y avoir coloration des bourgeons des futures dents définitives (il faudra évaluer le rapport B/R)</li> <li>• <b>Molécule photosensibles</b> → <b>produit de dégradation</b>, il faudra prendre des précautions de conservation. Sont sensible en milieu acide si contact prolongé (on peu quand meme administrer par vo), et peu conduire à des impureté, qui sont toxiques (c'est comme ça qu'on va concevoir les molécules)</li> </ul> <p><b>Sont instables :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>En milieu acide (pH2 à 6)</b> NH protoné au pH physiologique : on protone l'amine tertiaire, et au vu de la conjugaison, on fait forme énol, puis cétone<br/>→ possibilité d'épimérisation = modif d'un des carbones asymétriques<br/>→ selon la plan d'attaque du proton <b>on obtient tétracycline ou 4epi = impureté inactive.</b></li> <li>• <b>En milieu plus acide (inf à 2)</b> on a protonation du OH en position 6 → oxonium, qui favorise une trans élimination d'eau → donne une cycle C aromatique, et donne donc un phénol en 11<br/>→ correspond à la <b>anhydrotétracycline</b> (on peu aussi obtenir la <b>4epianhydrotetracycline</b>)<br/>=&gt; ces <b>composés sont toxiques</b><br/><b>* pH &gt; 8,5 : formation d'isotétracyclines</b></li> <li>• <b>en milieu alcalin*</b>, (pH sup à 8,5), on a l'attaque d'un <b>OH-</b> qui réagit sur le <b>carbonyl en 11</b> → un <b>carbone sp3 avec un O négatif</b>, le - réagit avec le C6 en face → élimine l'alcool en 6, et départ du H du HO- qui avais attaqué au départ =&gt; <b>rupture du cycle.</b><br/>=&gt; <b>donc on ne les conserve pas en solution</b> (et aussi à l'abri de la lumière et de la chaleur), et <b>tout échantillon qui a changé de couleur doit être éliminé.</b><br/>Impuretés décrites sont a rechercher dans essais de la pharmacopée.</li> </ul> <div data-bbox="965 689 1575 840"> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>T hémi-synthé-tiques</b> | <p>3 types de modification possibles : <b>substitution sur l'amide en C2, modification en 6, modification en 6 et 7.</b></p> <p><b>1- Substitution sur l'amide.</b><br/>En génération 2, substituant de l'azote par une Méthylène-Lysine. = <b>Lymécycline</b>.<br/>→ donc <b>augmente de la lipophilie</b>, et permet la formation de zwitterion et donc <b>aug du passage par les mb par transport actif.</b></p> <p><b>2- Modification en 6 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en génération 2, on a la <b>Métacycline</b>: déshydratation en 6 (donc substitution C=CH2) → double liaison extra-cyclique, donc on peut pas faire la réaction en milieu alcalin, et OH en R5.</li> <li>• en génération 3, on a la <b>Doxycycline</b> : on part de la méthacycline et on sature la double l. → on élimine les pb d'instabilité en m. alcalin.<br/>- utilisé sous forme de base, ou d'hydrate (= cristallise en présence d'une ½ molécule d'eau et ½ molécule d'éthanol).</li> </ul> <p><b>3- Modification en 6 et 7</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en génération 3 : On a la Minocycline<br/>- mais on a ajouté un autre groupement diméthylamino en position 7<br/>Elle est sous forme de monochlorhydrate : les deux groupement amino sont différent (l'ancien est plus basique que le nouveau, et au vu de la différence de pK, on peut faire un monochlorhydrate).</li> <li>• En 4e génération : Tigécycline.<br/>- structure tétracycline naturelle + plus rien en 6 + groupement diméthylamino en position 7 + fn amide en position 9, avec une chaîne polycarbonée = augmente la lipophilie.</li> </ul> <p><b>4- Activité des tétracyclines :</b><br/><b>Spectre des tétracycline : large spectre (gram+ et -), mais résistance se sont développés vite</b> sauf minocycline et Tigécycline. Active sur mycoplaste (chlamydia, brucellose), et sur plasmodium falciparum (Doxypalu®)<br/><b>Mécanismes d'action :</b> Agissent en inhibant la synthèse de protéines au niveau du ribosomes : empêchent l'ARN de transfert d'apporter les aa.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les 1er g : que bactériostatiques</li> <li>• les dernières sont bactéricides sur un certains nombre de germes.</li> </ul> <p>Les molécules les plus hydrophile traversent les porines, et les plus lipophiles pénètrent en traversant la couche phospholipidique.</p> <p>Ce qui classe les génération, c'est une amélioration de la PK :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toutes assez stable pour être administré par vo</li> <li>• Toutes élim par voie biliaire, et certains éliminée par voie urinaire (Les molécule hydrophiles).</li> <li>• <b>Distribution très large, dans les os, les dents, mais pas trop dans le LCR</b></li> <li>• <b>pour les dernières génération : activité meilleure, résorption meilleure, ½ augmente, et EI augmentent :</b><br/>- favorisent le développement de candida, coloration des dents, photosensibilisation</li> </ul> |

- minocycline peut donner des hépatites et arthrites de nature auto-immunes
  - Tigécycline : peu donner les hypersensibilisation mortelles, des pancréatiques, troubles de gestation
- On ne les utilise que si elles présentent une supériorité évidente : acnée, brucellose, IST (comme chlamydia), pneumopathie à mycoplastes, du paludisme chloroquinorésistant, la peste.
- les 1er G : indication par voie locale, comme dans des pommades ophtalmiques
  - Minocycline utilisé si résistance aux autres tetracycline et si pas d'autre ATB
  - Tigécycline réservé à infection graves en milieu hospitalier.

Elle nous demande pas de les savoir par cœur, mais savoir les reconnaître, et savoir ce qu'apportent les modif.

## IV- Fosfomycine

C'est un époxyde substitué sur les deux carbone : par un méthyl et par un acide phosphonique

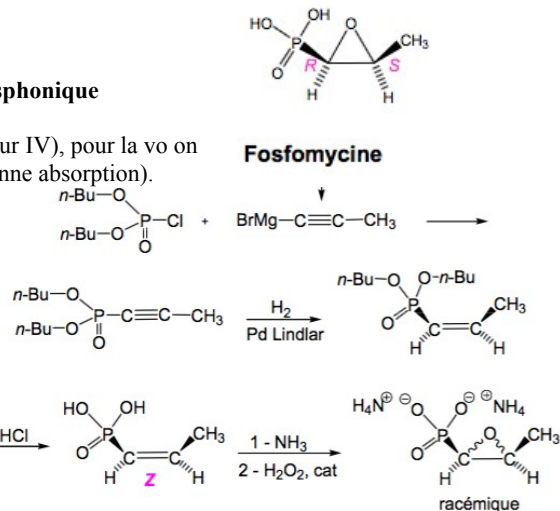
Il y a deux carbones chiraux R (coté acide phosphonique), et S (méthyl).

→ 2 fn acide différentes,  $pK_{a1}$  7 et 6,7 → si on fait un sel de sodium, il sera disodique (pour IV), pour la vo on utilise sel de trométhamol (amine organique substituée par 3 alcool → lipophilie pour bonne absorption).

**1- Synthèse :** On veut que les deux substituants soit du mme coté du plan .

1. chlorure de diester butyrique de l'acide phosphonique + magnésien d'alcyne substitué par méthyl
2. puis **hydrogénation catalytique (H<sub>2</sub>, lindlar) → alcène Z**
3. **déprotection des OH de l'acide phosphonique**
4. Pour faire l'époxyde on fait réagir de l'eau oxygénée en présence d'un **catalyseur**, et on va **obtenir un racémique**

Puis il faut séparer les isomères : **on fait un sel avec une base chirale** (ici on utilise la quinine), on sépare les deux isomères, celui qui nous intéresse, **la fosfomycine, est lévogyre (-)**



**2- Mécanisme d'action :**

Agit sur la synthèse du peptidoglycane, mais en amont : **le NAM est obtenu par introduction de groupement -CH(CH<sub>3</sub>)-COOH sur le NAG**, c'est cette étape qui est inhibée par la fosfomycine.

Normalement

NAG → UDP-NAG, sur lequel la **pyruvyl transférase** fixe un phosphoénolpyruvate :

1- coupure du PEP : via un **S- de la cavité, qui fait add nucléophile sur la double l. du PEP**

2- addition de UDP-NAG : il viens réagir par add nucléophile sur double l. → composé voulu + régénère l'enzyme

La **fosfomycine a des similarité structurale avec la PEP** : dans le site actif de l'enzyme le S- attaque le carbone du méthyl → ouverture de l'époxyde, *et l'oxygène viens prendre l'aa ??*. C'est une **fixation irréversible**, et l'UDP NAG ne pourra par réagir sur le carbone (pas assez nucléophile).

**3- Activité**

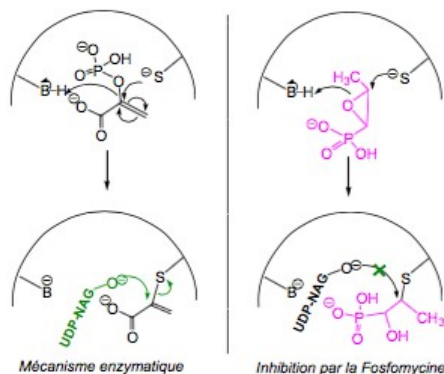
Spectre large : SAMR, les streptocoques (dont pneumoniae), et sur tous les germes responsables des infections urinaires.

Bonn résorption intestinale via la sel de trométamol. Diffusion rapide, dans bcp de tissus, dans les os, dans le LCR, molécule pas métabolisée, et est éliminée par oie urinaire sous forme active (ou on la retrouve pendant 35 à 48h).

Indication :

- par **vo** : **infection urinaire à germes sensibles** : cystite aigue non compliquée, **en dose unique ! Cool**
- par **IV** : **réservé à l'usage hospitalier, pour cas grave**, endocardites, méningites, surtout pour les SARM, infections ostéo-articulaires, en général utilisé en association.

Très peu d'EI, ni d'allergies croisée avec les autres ATB.



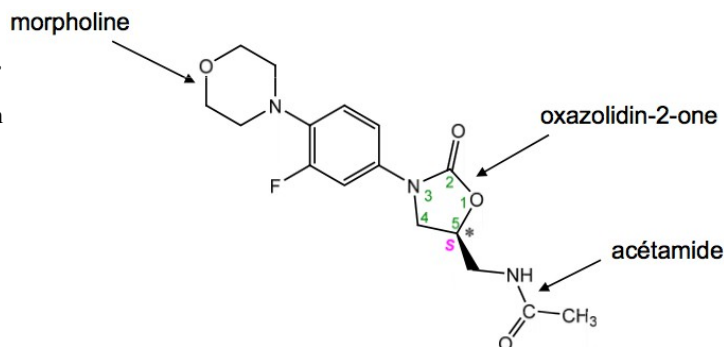
## V- Oxazolidinone

**DCI = Le Linézolide (2002).**

**Structure :** c'est un oxazol (cycle avec azote et oxygène), ici oxazolidinone :

- subs par un cycle en 3, lui meme qui est subs en F en meta et et morpholine en position para
- F en méta aug activité de facteur 2, et morpholine donne la bonne biodisponibilité.
- et subs en 5 par grp CH<sub>2</sub>-acétamide  
→ carbone chiral qui doit etre S, sinon inactif,

**Mécanisme :** Agit au niveau du ribosome en se fixant sur le complexe 50s → inhibe la formation du complexe d'initiation (qui se fait par réagi d'un 30s avec un 50s),



**Spectre** Elle est inactive sur les gram-, **active sur gram + et certains germes anaérobies** (clostridium et peptidococcus), bien actif sur stah même les SARM, et sur streptocoques.

PK :

Bonne disponibilité grâce à morpholine

Métabolisée mais pas par cytp450 : pas d'interaction

Réservé aux pneumopathie nosocomiales ou communautaire, et infection compliquée de peau ou tissu mous.

Peu d'EI : qq cas de myélo-suppression mais réversible à l'arrêt du traitement (surveillance hématologique).

Juste savoir reconnaître.

## ANTIMYCOBACTERIEN

Surtout **responsable de tuberculose (mycobacterium tuberculosis = bacille de Koch) et lèpre (mycobacterium leprae)**

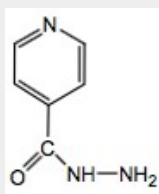
- Il y a eu une grosse campagne contre la lèpre, qui est quasi éliminée (moins d'un cas pour 10 000 personnes dans le monde .. = il y en a encore, certains pays sont quand meme endémiques).
- La **tuberculose c'est 9 à 10 millions de sujets au niveau mondial**, et 1,5 million de malades qui en meurent.  
En france 5 000 nouveaux cas par an. Est associée au SIDA (une des principales causes de mort en cas de sida).  
- on a vu apparaitre des tuberculose multidrug résistant (résistant à au moins 2 des principaux antituberculeux), c'est mortel dans 80% des cas

Qualité d'un antituberculeux :

- Actif sur bacille intra- extra c.- (bacille de Koch d'abord dans macrophage, puis les fait éclater et deviennent contaminants)
- Il faut un coef de dépassement élevé : concentration plasmatique moyenne/ CMI (élevé si sup ou égal à 10)
- Il faut un faible taux de résistance
- Il faut une faible toxicité : donc un bon index thérapeutique.

## I- ANTITUBERCULEUX DE SYNTHÈSE

### Isoniazide



*Une des premières, mais reste un antituberculeux majeur.*

Structure toute simple: **pyridine sub en 4 par CO-NH-NH2** pyridine-4-carbohydrazide = INH.

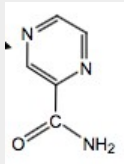
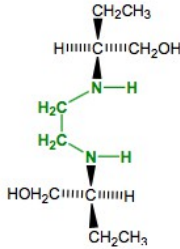
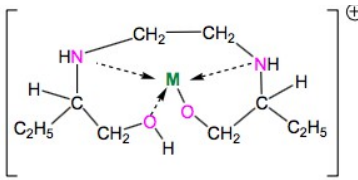
Synthèse :

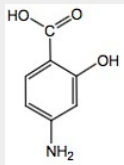
- On part de acide isonicotinique, et réaction avec hydrazine à 130°
- On peut sinon faire d'abord l'ester, et en faisant réagir l'hydrazine sur l'ester, avec l'élimination d'éthanol = conditions plus douces.



Propriétés physico-ch :

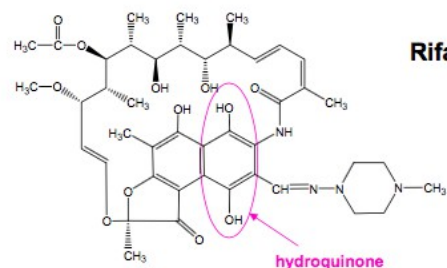
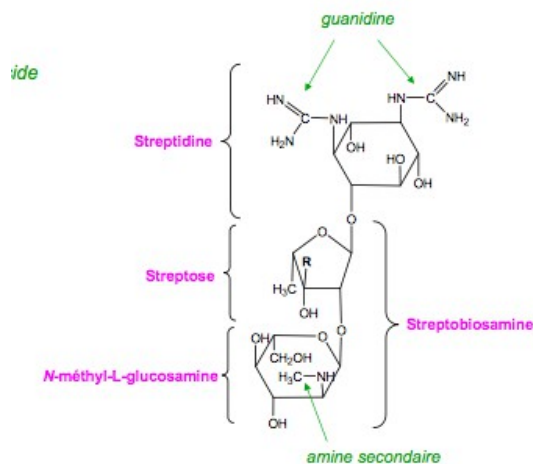
- soluble dans l'eau, de part le noyau pyrimidique
- stable à la chaleur, et peu même être stérilisé à la chaleur par 120°
- noyau aromatique = on va avoir un spectre UV
- La **recherche des impureté est par chromatographie sur couche mince** : on fait migrer et on révèle :  
- avec **lampe UV à 254nm** (ne révèle que les composé avec une spectre UV : la molécule finale et petite tache = ac isonicotinique, et l'ester, à un max de 0,2%)

|                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                    | <p>- puis <b>pulvérisation du PDAB</b>, qui colore les tache correspondant au <b>produit fille ou aux groupement possédant un NH<sub>2</sub></b> (hydrazine max de 0,05% : car toxique).</p> <p>Dosage de l'isoniazide : il est oxydé par du brome en acide isonicotinique en libérant de l'azote et 4HBr</p> <p>- on le fait en milieu chlorhydrique, avec un colorant, le rouge de méthyle : rouge en m. réducteur, et incolore en milieu oxydant (quand INZ c'est décoloré).</p> <p><b>Mécanisme d'action</b> : c'est une prodrogue, qui entre dans la cible par diffusion passive, et</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>est oxydée par une enzyme, (KatG = la catalase peroxydase de mycobacterium tuberculosis) en radical isonicotinoylé,</li> <li>radical qui réagit avec le NAD pour conduire au <b>métabolite actif = adduit INH-NADH</b> : il <b>va inhiber une enzyme, l'InhA</b> (énoyl ACP réductase, enzyme spécifique du bacille du Koch et qui synthétise les acides mycoliques, essentiels pour la paroi du bacille).</li> <li>Rappel NAD (=nicotinamide + ribose + P + ribose + adénine), fait partie des coenzymes, NAD<sup>+</sup> est la forme oxydée, qui sera réduite en NADH.</li> </ul> <p>Il est possible qu'il y ait peroxydation par eau oxygénée, rupture homolytique qui peut réagir avec O<sub>2</sub> → oxyde nitrite toxique pour le bacille.</p> <p>INH : bactéricide, action sur bacille intra-et extra-cellulaire, <b>le plus puissant des antituberculeux, mais les résistances se développent relativement vite</b>. Après une adm par voie orale on a un coef de dépassement de 50 voire plus → très bonne diffusion dans la plupart des tissus, en particulier dans le LCR (= un des avantages). Et <b>toxicité hépatique possible, du au métabolisme : acétylation du NH<sub>2</sub> → acétylisoniazide, qui sera coupé est avec libérée : Ac isonicotinique + Nacétylhydrazine</b> (qui elle est métabolisée par CYP450 en métabolite toxique) *acétylation → problème des acétylateurs lents et rapides. Ce métabolisme est favorisé en présence de Rifampicine (c'est un inducteur enzymatique du CYP 3A4).</p> <p>Administration <b>le matin à jeun</b>, il faut contrôler la posologie en raison des risques de toxicité.</p> <p>EI : troubles digestifs, troubles nerveux (polynévrites périphériques, du au fait que INH réagit avec le carbonyle de vitB6 → déficit facile à compenser par apport extérieur), troubles psychiques, insomnies, convulsions, qq rare réaction d'hypersensibilité.</p> |
| <p><b>Pyrazinamide PZA</b></p>  | <p>Ressemble bcp à IZN, pyrazine + grp CO-NH<sub>2</sub>.</p> <p>On ne connaît également pas trop son mécanisme d'action : agit au niveau hépatique, avec hydrolyse de l'amide en acide pyrazinoïque (pro drug), qui lui serait le métabolite actif (sachant que comme pour tout acide, selon le pH, la forme acide/carboxylate est variable, la forme acide est plus lipophile → la plus active). <i>Or au niveau respiratoire, si inflammation, prod acide lactique → dim de pH → forme carboxylate est favorisée</i> : (. Elle est bactéricide, mais <b>que active sur bacille intra-cellulaire (donc à utiliser en association)</b>, peu de résistances, le coef de dépassement est de l'ordre de 10, mais passage faible dans le LCR.</p> <p>Hépatotoxicité : peu se faire également pas acétylation, et éventuellement hépatotoxicité quand elle est associée à l'IZN.</p> <p>Toujours adm le matin à jeun.</p> <p>Hyperuricémie (excès d'acide urique dans le sang : peu provoquer des crises de goutte).</p> <p><b>Intérêt : faire passer le traitement de 9 mois à 6 mois = gros bénéfice.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p><b>Ethambutol</b></p>        | <p>C'est un <b>dérivé de éthylènediamine (-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-)</b>, les deux azotes substitués par <b>hydroxybutyle</b>, avec des carbones chiraux, qui doivent tout deux être S pour être actifs.</p> <p>Synthèse : principe = amine primaire (qui a déjà son carbone chiral qui comme ça ne sera pas touché) + dérivé halogéné → amine secondaire = éthambutol</p> <p>1- synthèse de l'amine primaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Propylène + N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> : on forme une l. covalente carbone-NO<sub>2</sub> = formation ester nitrique</li> <li>- hydrolyse : pour libérer l'alcool primaire</li> <li>- puis réduction du NO<sub>2</sub> en NH<sub>2</sub>, et <b>dédoublage par l'acide tartrique</b> → amine primaire.</li> </ul> <p>→ dans les <b>impuretés</b> on recherche les produits qui correspondent à d'autres isomères <b>R,S</b>, et <b>R,R</b>, max 1%, on recherche aussi l'<b>amine racémique</b>, et le <b>dérivé chloré</b> (5ppm, car potentiellement toxique).</p> <p>Prop physico-chimiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a des carbones chiraux : pouvoir rotatoire</li> <li>a des fn amine secondaire : peut faire des sels solubles dans l'eau → chlorhydrate car les deux amines sont identiques</li> <li>et <b>peuvent former des complexes</b> → la chaîne peut se replier de façon à chélater un métal, avec les doublets des deux azotes, et des deux oxygènes des fn alcool.</li> </ul> <p>→ Zn<sup>2+</sup> et Cu<sup>2+</sup> : <b>inhibition d'une enzyme impliquée dans la synthèse de composant de la paroi du bacille de Koch</b> (les arabinogalactanes).</p>  <p><b>Activité</b> : bactériostatique, mais est mais sur B intra- et extra)cellulaire, peu de résistances. Coef de déplacement = concentration sanguine, faible (que 3, mais concentration plus importante au niveau des poumons). Adm par voie orale.</p> <p><b>EI</b> : <b>dus à la complexation du zinc : au niveau de l'oeil</b>, vont inhiber la rétinol DH (si le zinc est déjà complexé, cette enzyme qui oxyde le rétinol en rétinol va moins bien fonctionner) → <b>dischromatopsie</b> (problème au niveau de la vision des couleurs rouge/vert). Il faudra arrêter le traitement immédiatement, ces</p>                                                                                                                                                                               |

|                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                             | troubles peuvent aller jusqu'à la cécité).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Acide para-aminosalicylique PAS</b><br> | <p>C'est la plus vieille molécule, utilisé en 1948, qui a disparu puis a réapparu il y a quelques années, en même temps que les <b>tuberculose multi-résistances</b> → <b>intérêt en association : car gros progrès en galénique</b>, et fabrication de <b>granules gastro-résistant</b> : moins d'EI et augmente de biodisponibilité.</p> <p>Le problème était au niveau de l'estomac (comme l'acide salicylique).</p> <p>Elle est bactériostatique, pas active sur d'autres bactéries, on connaît pas trop son mécanisme, on suppose qu'elle inhibe la synthèse des folates (et pourrait inhiber la dihydroptéroate synthétase, comme les sulfamides, vu la similarité structurale).</p> <p>Métabolisme : vu son gpr NH<sub>2</sub>, il y a acétylation pour donner un composé potentiellement hépatotoxique.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Bédaquiline</b>                                                                                                          | <p>C'est une diamine quinoléine. « quiline » = dérivé de la quinoléine (hétérocycle bicyclique avec un azote) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>substituée en 3 par un carbone qui porte deux gpr aryl (un phényle et un groupement naphthyle).</li> <li>Sur le carbone qui porte le naphthyle : fin alcool et diaminométhyle.</li> <li>Et quinoléine substituée en 2 par un méthoxy, et en 6 par un Brome.</li> </ul> <p>Pour l'instant a une ATU en France, mais un AMM aux USA.</p> <p>Mac : inhibition de l'ATP synthase de <i>M. tuberculosis</i> (qui permet la pénétration de protons dans la membrane : impliqué dans les mécanismes d'énergie de la bactérie), la bédaquiline s'insère dans sa cible. *voir ronéo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Méthoxy important</li> <li>diamino indispensable</li> </ul> <p>Elle est bactéricide, active sur bacilles intra- et extra-cellulaires.</p> <p>Administration par voie orale, s'accumule dans les tissus (on en retrouve plus de 5 mois après), contre tuberculose multi-résistante, en association, quand rien d'autre n'est efficace.</p> <p>EI fréquent : maux de tête, nausée, vom, douleur articulaire, vertiges, augmentation des transaminases, et risque de problèmes cardiaques (CI en cas d'insuffisance cardiaque).</p> <p>Les groupements diméthylamino sont monodéméthylés → par des CYP3A4 (avec des variations interindividuelles très importantes, et risque d'interaction : azolés, anti-viraux, rifampicine)</p> <p>CI : hypothyroïdie, insuffisance cardiaque.</p> |

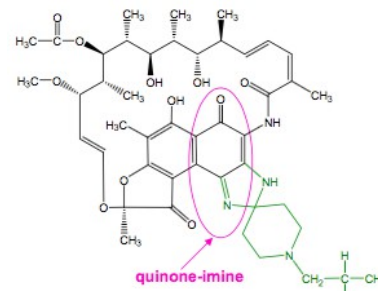
## II- ANTIBIOTIQUES ANTITUBERCULEUX

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Streptomycine</b>         | <p>Rappel structure : familles des aminosides :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>génine (=streptidine, sucre avec 2 guanidine)</li> <li>+ la streptobiosamine (enchaînement de streptose + glucosamine)</li> </ul> <p>Ne fait pas partie des antituberculeux majeurs : car active uniquement sur bacille extra-cellulaire, malgré son bon coef de dépassement, et ne passe <b>pas dans le LCR</b>.</p> <p><b>Énormément de résistances, et surtout pb, elle est administrée par voie parentérale</b></p> <p>Ses avantages : diffuse <b>bien dans poumons et reins</b> → <b>utilisé pour tuberculose pulmonaire, rénale, et méningée</b> (si administration par voie intra-rachidienne).</p> <p>Active sur <b>bacille de Koch, de la peste et celui de tularémie</b>.</p> <p>EI : réaction allergique classique avec les aminosides, et toxicité auditive.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Dérivés de rifamycine</b> | <p><b>Rifampicine</b></p> <p>Rifamycine est naturelle, transformée par hémisynthèse : molécule cyclique avec un système bicyclique, substitué par naphthalène substituée par OH en para ...</p> <p>Se lie à l'ARN polymérase ADN dépendant → complexe rifampicine-enzyme stable : inhibe la synthèse du bacille de Koch et <i>B. Hansen</i> (c'est un anti-lépreux).</p> <p>Couleur rouge → colore en rouge la salive, les urines, éventuellement les larmes.</p> <p>Le groupement acétyle n'est <b>pas</b> hautement déacétylé dans l'organisme, explique la durée de durée: quand il est coupé : la molécule est <b>plus hydrophile</b> (donc au final, une partie est éliminée par voie urinaire, l'autre par voie intestinale).</p> <p>Antituberculeux majeur au même titre que IZN, bactéricide, action sur <i>B. intra-</i> et <i>extra-c.</i>, faible taux de résistance, très bon coef de dépassement (mais passe mal dans le LCR). Active par voie orale.</p> <p>EI : pas trop par elle-même, mais peut augmenter le risque de tox hép de IZN, en étant inducteur enzymatique du CYP3A4.</p> <p>C'est un antibiotique naturel : activité sur un certain nombre de bactéries (<i>Pseudomonas</i>, <i>Haemophilus</i> etc ...).</p> <p>EI : troubles digestifs, risque d'hépatite en présence d'IZN, quelques troubles allergiques, et interaction médicamenteuses dues à l'effet inducteur enzymatique (anti-vitK, les contraceptifs oraux, des antifongiques).</p> |



### Rifabutine.

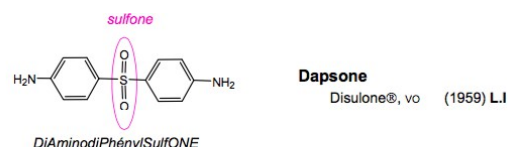
Ici c'est une quinine-Imine, avec un cycle entre les substituant en 1 et 2, et en bout groupement à 4 carbone = molécule plus lipophile → bonne diffusion, notamment dans les macrophages, 1/2 relativement longue, bonne pénétration dans les bactéries et mycobactéries. **Active sur la tuberculose, mais même sur tuberculose résistantes à Rifampicine.** **Activité sur une mycobactérie particulière : *Mycobacterium avium complex* = MAC**, qu'on trouve un peu partout (sol, plantes, poussières), normalement pas pathogène pour l'homme, mais est pathogène chez les patients atteints du SIDA.  
EI : de type rifampicine.



En résumé : à la fois molécule très anciennes et nouvelles, on fait des polychimiothérapies, ... permet de réduire les TT à 6 mois, mais TT plus long pour les tuberculose multi-résistance  
Isoniade ethambutol : savoir par cœur, les autres savoir les reconnaître.

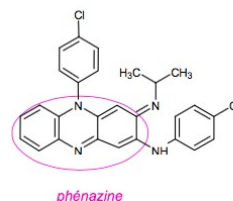
### III- ANTI-LEPREUX :

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dapsone     | C'est une sulfone (diaminodiphénylsulfone)<br>Ressemble pas mal à un sulfamide, et donc inhibe la dihydroptéroate synthétase. Deviens bactéricide à long terme, bien distribué dans l'organisme, pas mal de résistances, peu d'EI (essentiellement de anorexie ?). Pas chère.                                                                                                                    |
| Rifampicine | Peu de résistance, on peu faire un administration mensuelle.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Clofazimine | A l'origine c'est un colorant, (avec noyau phénazine : tricyclique avec 2 azote sur noyau central), donc <b>dans les EI on retrouve les pigmentation rouge-noir</b> . Bonne activité : B statique qui devient bactéricide. A des propriétés anti-inflammatoires. Très peu de résistance, 1/2vie de deux mois → permet des traitements mensuels. Utilisé en association avec les autres composés. |



**Dapsone**  
Disulone®, vo (1959) L.I

**Rifampicine** (voir antituberculeux)



**Clofazimine**  
Lamprène®, vo (1997) L.I  
usage hospitalier

### ANTIFONGIQUES DE SYNTHESE

Infections fongiques : insidieux, diagnostic tardif. Elle peuvent être localisés (antifongiques par voie locale), vaginale, aux niveaux des ongles (=onychomycoses, difficiles à traiter), et infections généralisées (plus rare : souvent candidoses, aussi aspergillozes, le risque mortel est élevé).

#### I- CONAZOLES ET ANALOGUES

(hétérocycles à 5 sommet avec 3 ou 2 azotes)

##### 1-Imidazoles.

**Structure de base** : un imidazole, substituée par un CH<sub>2</sub> + qq de très volumineux dessus (à différencier des nitroimidazole : antibactérien et antiparasitaires).

**Molécule anciennes** : Clotrimazole (C substitué (par 3 phényl, dont un chloré), Bifonazole (toujours 3 phényl))

**Les plus utilisés** : imidazoles = substituée en 1 par qq de volumineux = **sur le carbone un grp dichlorophényl, et un fn ether lié à un groupement CH<sub>2</sub>-Ar**.

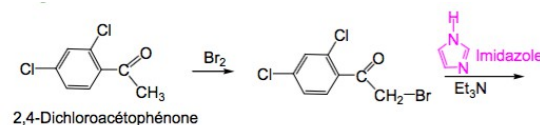
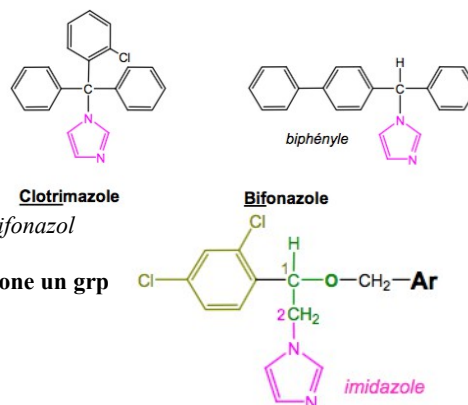
Ils diffèrent par la **nature du noyau aromatique**, qui est quasi toujours chloré

- Econazole (Pévaryl®) : para chloré
- Miconazole et Isoconazole (2 Cl)
- Tioconazole (noyau thiofène, substitué par un chlore en 2).
- Fenticonazole (Lomexin®) : 2 benzène liés par thioether) : le soufre est électro-attracteur et le doublet libre → impliqué dans interactions avec acides.
- Sertaconazole (Monazol®) : cycle benzothiofène, avec un chlore).

→ tous par **voie locale**.

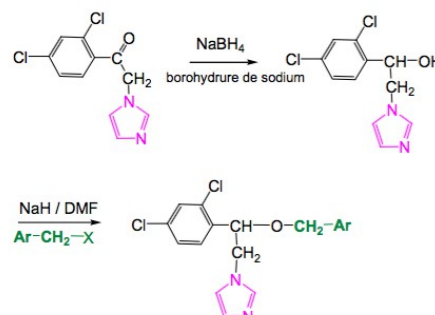
**Ensuite, on a introduit une insaturation → Z et E :**

- Omoconazole : éther d'énol, et à la suite de l'éther on a CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-Ar-Cl. Actif en Z.
- Oxiconazole : toujours double liaison, mais c'est C=N (dérivé d'oxime-, substituée 2 dichlorophényl)
- Kétoconazole (Kétoderm®) : **structure dioxolane** (c'était des impureté de synthèse qui on révélé une activité), on trouve fn ether de phénol, en subs en para sur le noyau benzénique différent : pour augmenter la lipophilie (a été utilisé par voie orale).



Synthèse générale des conazoles :

- on fait une liaison ether entre l'imidazole et le CH<sub>2</sub>-Ar :
  - fait réagit un alcoolate (le 2,4 dichloroacétophénone), avec Br<sub>2</sub> (en milieu neutre attention pour obtenir le groupement CH<sub>2</sub>-Br) → réaction de SN.
  - **attaque nucléophile** du N en bas de l'imidazole sur le CH<sub>2</sub>



- on réduit le gpr C=O en alcool par le borohydrure de sodium.
- qui traité en milieu acide, et avec l'X-CH<sub>2</sub>-Ar → composé voulu.

Propriétés physico-chimiques :

- 2 noyau aromatiques → spectre UV caractéristique → identification
- très peu soluble dans l'eau
- vu qu'on a **imidazol : base monovalente** → **sel**, qui sont des mononitrates (pK pas trop élevé 6,6, il faut acide fort pour le protoner, et au pH physiologique, il est donc pas protoné).
- Dosé par acide perchlorique/acide acétique, dans le méthyléthylcétone.
- Il y a un carbone asymétrique : on utilise le mélange racémique.

**Mécanisme d'action** : agissent sur synthèse d'ergostérol (constituant majeur de la paroi fongique, alors que chez nous c'est du cholestérol). Acétyl-CoA → squalène → lanostérol → pré-ergostérol chez champignons et cholestérol chez mammifère. Ils inhibent la déméthylation d'un des intermédiaire par inhibition de la **14- $\alpha$ -déméthylase, qui est une enzyme à fer**.

Le site actif de l'enzyme dépendant de l'hème (fer au centre), position le méthyl de l'intermédiaire est bien positionné au dessus de l'hème, et commence par réaction d'oxydation.

→ les azolés bloquent la 6e coordinaence de ferIII et bloquant la réaction d'oxydation (via de doublet non utilisé (N du bas) de l'imidazole) *PS : inhibe aussi d'autres cytochromes = azolés sont des inhibiteurs enzymatique, dont le CYP 3A4 → nombreuses interactions médicamenteuses.*

Activité : antifongique (au début fongistatique puis deviennent fongicides), avec également des prop anti-bactériennes.

Ont un **spectre large (rare)** :

- sur les dermatophytes (« teignes » : trichophyton, epidermophyton et microsporum), et sur les levures (candida (dont albicans), et pityriasis versicolor). PAS ACTIFS SUR ASPERGILLUS.
- Sur qq gram+ (bien car pas rare qu'il y ait une surinfection bactérienne dans les mycoses superficielles).

Utilisation :

- Par **voie locale (absorption faible à l'exception de kétoconazole)** :  
- sous forme de crème/poudre/lotion, pour **traiter les muqueuse superficielles, et traitement des onychomycoses** (mais pas suffisant : on l'associe avec molécule active par voie générale).  
- sous forme d'ovule pour mycoses vaginales. Il y a des formes LP  
Sertaconazole (Monazol®) : actif sur aussi d'autres candida (candida + tropicalis et glabrata), retrouvé en quantité important dans les sécrétions vaginale (on en retrouve jusqu'à 7 jours après).

**2-Triazolés** = on a ajouté un **azote supplémentaire en 3 sur « l'imidazole »** : évite le métabolisme rapide → composés plus actifs. Aussi ils sont **plus sélectif de la 14- $\alpha$ -déméthylase fongique que les autres cytochromes**, et sont **administrables par voie orale**.

**2 alcools tertiaires :**

- **Fluconazole** : pas d'ether, mais on a un **alcool tertiaire (augmente l'hydrosolubilité de la molécule)**, les chlores sont remplacés par des fluor sur le cycle de gauche, et on retrouve de CH<sub>2</sub>-Ar (ici une 1,2,4 triazole).
- **Viroconazole** : introduction d'un méthyl supplémentaire → deuxième carbone chiral, et on a un hétérocycle azoté (5fluoropyrimidine).

Synthèse : on part 2,4 Difluoracétophénone en milieu neutre, avec Br. On fait réagir avec la 1,2,4 triazole → **cétone. On va la transformer en époxyde** (via un ylure au soufre), qui sont après sensibles à l'attaque des nucléophiles (attaque par sel de triazole = on fixe le triazole et forme l'alcool en même temps. *Mais problème : le 1,2,4triazolé, possibilité de tautométrie → risque de faire des isomères (jusqu'à 30%), mais si on chauffe l'isomère on retombe sur l'isomère substituée en 1.*

Prop physico-chimiques :

- alcool : aug solubilité dans l'eau (logD = 0,5 : une peu plus soluble dans solvant organique que aqueux)
- noyaux aromatique → spectre UV
- triazolé : noyaux monobasiques → sels de dichlorhydrate par exemple.

Mécanismes d'action similaire avec des dérivé imidazolé, mais sélectivité plus importante sur le CYP51, et du coup ici c'est l'azote en 4 qui chélate le fer, et bloque l'oxydation. Se positionne dans le site actif de l'enzyme à la place de la molécule naturelle (interaction via les N, et c'est le N en 4 du triazolé qui se retrouve juste au dessus de l'hème).

Activité : plus actif que imidazole,

- Fluconazole (Beagyne®) : activité comme imidazole mais en plus activité sur cryptococcus, passe la BHE, en dose unique pour candidose vaginale aigue ou récidivante, ou candidose systémique profondes, et prévention/tt de candidose chez immunodéprimés.  
- utilisé en IV à l'hôpital pour infection à cryptococcus méningées.
- Le Voriconazole : **actif sur aspergillus : traitement des aspergilloses invasives**, et pour candidoses résistantes au fluconazole.

**Les 2 autres : bien différents : ressemblent un kétoconazole**

- **Itraconazole** = on a un noyau dioxolane, mais la pipérazine acétylé du kétoconazole, et substituée différenremt : noyau benzénique substituée par triazolone (augmente bpc de lipophilie).
- **Posaconazole** : la molécule est fluoré, mais on a un oxolane (pas de -un O), mais ajouté en bout de chaîne.

**Différences de propysicochimiques avec série alcool** : essentiellement la solubilité, maintenant logD supérieur à 5 → beaucoup plus soluble dans l'eau. Le reste c'est pareil.

**Interet d'augmenter la taille de la chaîne** → vont pouvoir interagir plus complètement avec l'enzyme → crée des interactions supplémentaires (ce qui **augmente la stabilité de la molécule dans le site actif**).

Activité : plus lipophile → administration par voie orale

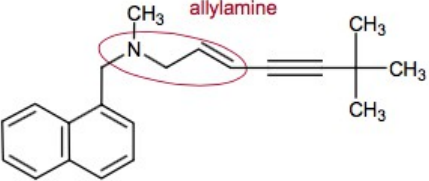
- Itraconazole : très active sur aspergillus, et germes responsables de mycoses exotiques. Utilisé pour mycoses superficielles à ces germes, quand résistantes aux autres antifongiques, et des mycoses viscérales chez patients VIH+.
- Posaconazole : encore plus actif, réservé au tt des aspergilloses invasives, résistance à itraconazole ou amphotéricine B, ou si intolérance du patient, et en prophylaxie quand risque de mycose important (chimiothérapie, et certains greffes de cellules souches).

De façon globale tous ces dérivé azolé → **troubles digestif** (nausé, vomissement, diarrhée), **certain on pouvoir tératogène** (CI chez femme enceinte), **risque d'hépatite** (fluconazole en présente le moins, il faut surveillances des transaminases). **Le kétaconazole donne pb endocriniens et interfère avec des hormones impliqué quand synthèse des hormones** (→ troubles menstruels chez femmes, impuissance chez l'homme), **quelques réaction allergiques**.

→ Les deux dernières : ont en plus tox hépatique partiellement élevée, et risque d'arythmie

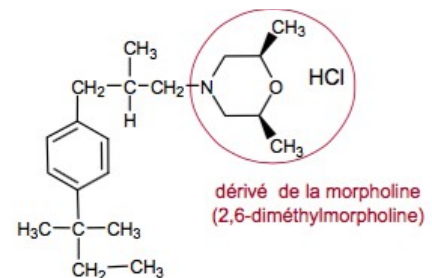
Interaction : trouvées avec des tt de SIDA, des statines, les AVK, certaines BZD, la rifampicine, les sulfamides hypoglycémiant, etc...

## II- AUTRES ANTIFONGIQUES A ACTION SYSTEMIQUE regarder la ronéo pour 5I 5FC et structure Terbinafine.

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                      |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>5-Fluocytosine</b></p>            | <p>Structure : cytosine (base pyrimidique l'ADN : pyrimidine avec one en 2, et NH<sub>2</sub> en 4, fluoré en 5). Mécanisme d'action : pénètre bien la paroi fongique, ou elle est prise en charge par les <b>cytosine désaminases (enlève le NH<sub>2</sub>)</b> → <b>6-fluoro-uracyl</b> → traité comme pseudo base de l'ADN, (sera substituée par sucre, phosphorylé, et impliqué dans la synthèse d'ARN fongique) → fausse base. S'appelle un anti-métabolique.</p> <p>Activité :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>spectre étroit</b>, effet cytostatique, <b>agit particulièrement sur levures (candida et autres également)</b>, après adm par voie orale est bien résorbée <b>diffuse dans tout l'organisme (aussi LCR)</b> → fait partie des <b>antifongiques systémique pour tt candidoses systémiques sévère</b> (en particulier les candidoses urinaire), <b>associé souvent à amphotéricine B</b>.</li> <li>- il existe un voie IV réservé à pathologie grave</li> <li>• EI : Troubles digestifs, év. troubles hématologiques, et hépatiques. <i>PS : 5FU, est un anti-tumoral.</i></li> </ul> |   |
| <p><b>Allylamine la Terbinafine</b></p> | <p>Structure : amine substituée par un grp allyle. L'azote tertiaire est subs par un naphtalène d'un coté, et de l'autre avec un gp tertiobutyle.</p> <p>Mécanisme : <b>agissent sur squalène époxydase</b> (ok car différent entre l'enzyme humaine et fongique)</p> <p>Activité : <b>affinité pour la peau et onygotropisme</b> → localisation au niveau des ongles après administration par voie orale, et <b>active sur dermatophytes</b>. → <b>TT des onychomycoses</b> qui ne sont pas sensibles à tt externe.</p> <p><i>Peu aussi être utilisé par voie locale sous forme de gel/crème.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |

## III- AUTRES ANTIFONGIQUES A ACTION TOPIQUE

**Amorolfine** : dérivé de morpholine, utilisé sous forme de verni (application 1 fois par semaine, pendant 6 à 9 mois : pdt toute la durée de repousse de l'ongle), qui permet de **traiter des onychomycoses par voie locale**



## 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<sup>-</sup>, et en présence d'acides biliaires qui portent fonction COO<sup>-</sup>, 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)

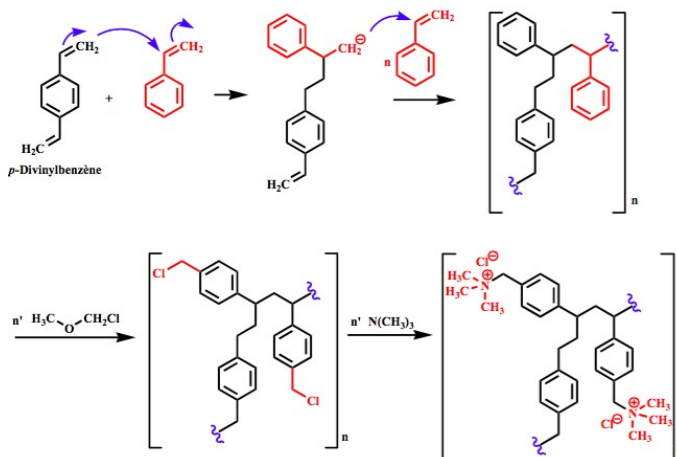
Echangeur d'anions :

- pour les Cl<sup>-</sup> 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<sup>-</sup>** : 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<sup>+</sup>** : Glycocholate de Na c'est un aa qu'on prend sous forme COO-Na<sup>+</sup>, et on vérifie qu'on peut faire une réaction d'échange, et qu'on se retrouve avec la résine -N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 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.

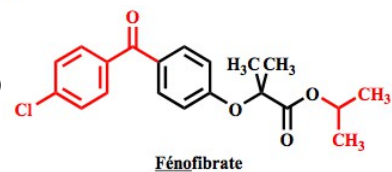


Dans les molécules, partie noire constante.

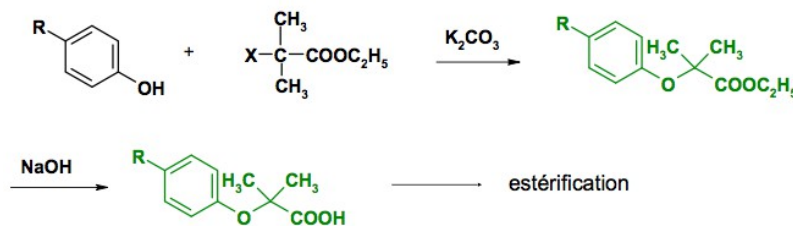
- Le tout premier c'est le clofibrate (Chlore en para, et acide estérifié par isopropyle)
- Fénofibrate : en para grp beaucoup plus gros (dérivé benzophénone substituée)

→ 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(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CO-O-R2.



#### 1- Synthèse fénofibrate : Réaction de Williamson



1. on part d'un phénol sous forme phénate (O<sup>-</sup>) + carbone fixée à un ester, 2 CH<sub>3</sub>, et un halogène : le carbone est donc très électrophile δ<sup>+</sup>, en présence de base (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)
2. on saponifie pour obtenir fin 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<sup>er</sup> 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

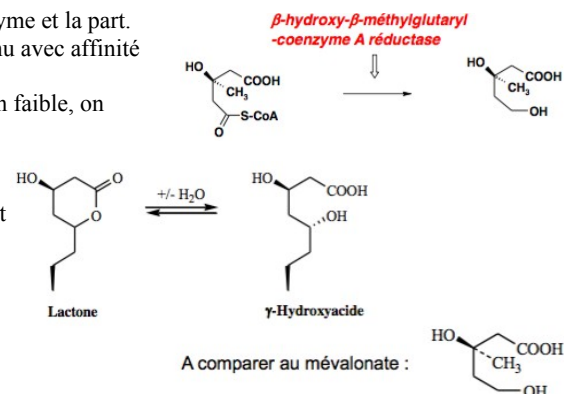
### IV- INHIBITEURS DE L'HMG-COA RÉDUCTASE = STATINES

Une fois que la 1<sup>re</sup> 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 fin acide, et 2 fin 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

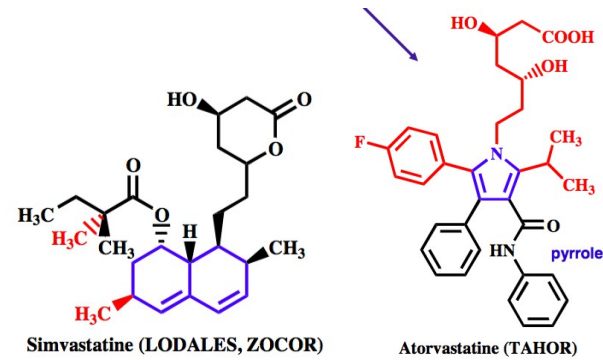


2 groupes chimiques :

- 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.

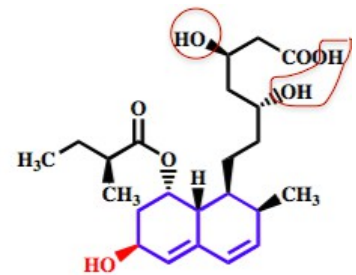
→ on regroupe le groupement bleu (répartiteur chimique qui prend de la place, et permet de fixer d'autre groupement pour augmenter l'affinité), et là dessus groupe qui fait des interactions et occuper un max d'espace au niveau du site actif.

**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

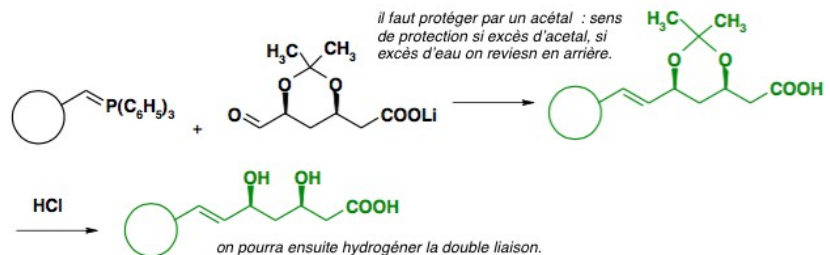


Liaison hydrogène : interaction faible, **liaison entre un H delta+ (donc lié à un hétéroatome : O, N : peut être -OH, -NH2, -NH-R) qui réagit avec doublet d'un hétéroatome delta- (O, ou N : -NH2, -NH-C=O, C=O, N=C, O-H)**

**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 :**

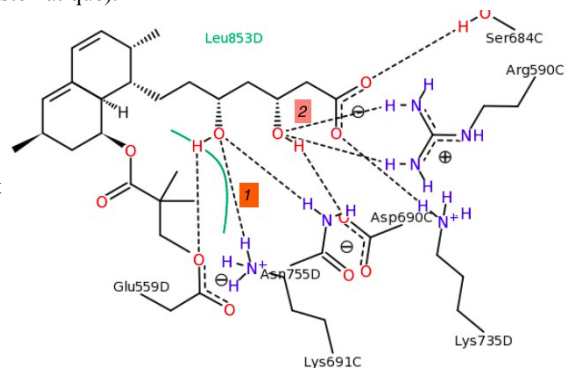
- poudres hygroscopiques
- insolubles dans l'eau (comme hydrophobe de part la lactone et acides), et solubles dans liquides organiques.  
- quand on a pas la lactone on aura un acide carboxylique et on pourra faire un **sel, qui lui sera soluble**.
- Spectre UV, IR (grâce au double liaisons / systèmes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

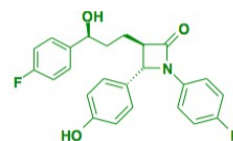


## V- INHIBITEURS DE L'ABSORPTION DU CHOLESTÉROL

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 :

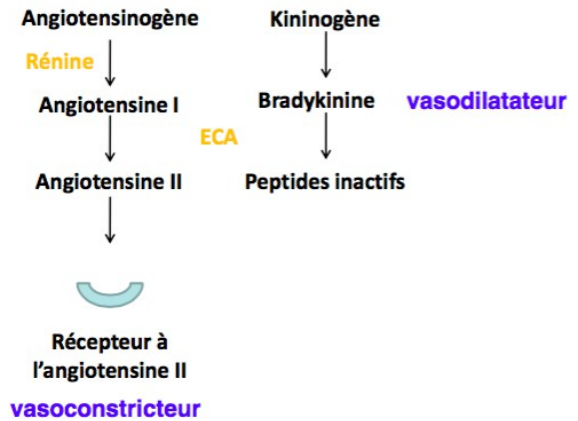
- Diurétique, antihypertenseurs centraux (β-bloquants et vasodilatateur : Ardisson).
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs AT1, et inhibiteur de la rénine (Vidal).

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 – NH<sub>2</sub>

Saralazine : antagoniste sélectif AT1

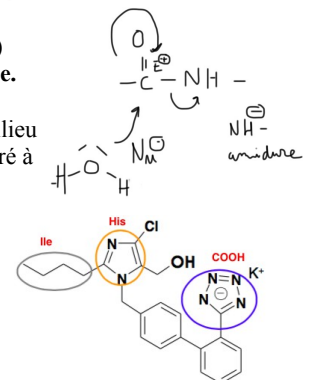
Sar – Arg – Val – Tyr – Val – His – Pro – Ala

### 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

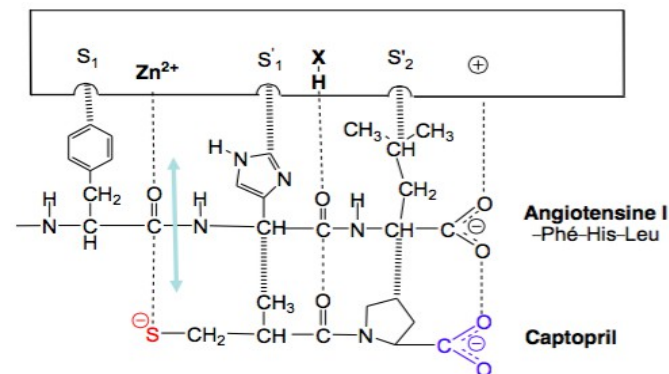
**Chef de file = captopril**

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 Zn<sup>2+</sup> = 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 :  
 Zn<sup>2+</sup> chargé + positivement → attire les e- est le carbone du C=O, qui sera delta+++++ (par rapport à la liaison amide seule)  
 → L'attaque par H<sub>2</sub>O 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<sup>+</sup> + OH<sup>-</sup>  
 => formation in situ au niveau du site actif de OH<sup>-</sup>.



## Captopril peut être optimisé

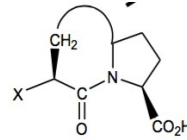
Deux formes du captopril, car le thiol est dans un équilibre acido-basique (plutôt vers la forme HS). Au niveau de l'enzyme il y a  $Zn^{2+}$ , et le **thiolate** (S- avec 3 doublets libres) est meilleur ligand du Zinc : se lie immédiatement

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

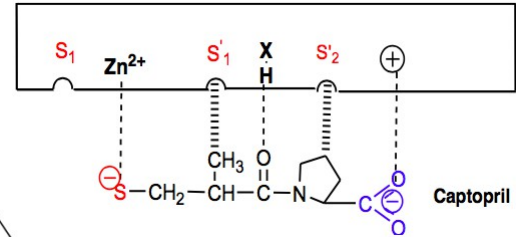
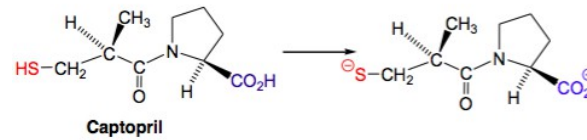
Pour modifier on utilise méthode peptidomimétique :

→ **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



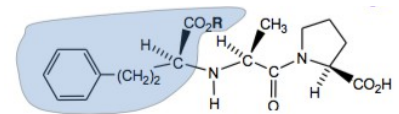
Captopril

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

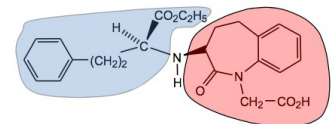
→ Optimiser l'occupation de S'2 : il tolère des groupements assez encombrants

→ 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).



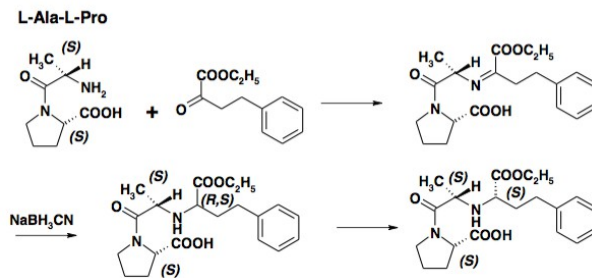
Enalapril



Bénézépil

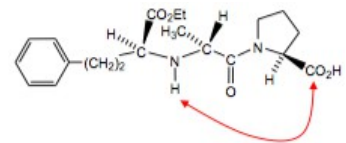
On fait pas la suite, il peut poser des questions sur la synthèse de l'enalapril à l'examen :

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



## Contrôles :

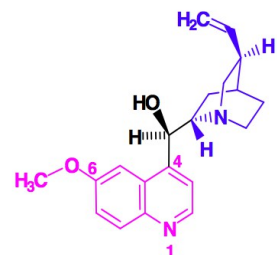
- Soluble dans l'eau, MeOH, pratiquement insoluble dans  $CH_2Cl_2$
- Identification : IR
- Essai :
  - solution limpide, pH acide
  - pouvoir rotatoire -48 à -51 (solvant : eau)
  - substances apparentées recherchées par CLHP (détection UV 215 nm) : il peut y avoir formation de dicetopiperazine par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



## ANTIPARASITAIRES

## 1- Antipaludiques = Antipaludéen = Antimalariques

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



- le sulfate : 2 molécule de quinine salinisé pour 1 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> c'est un acide fort (et également une base faible de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> qui est un acide très fort), donc il est capable de céder un proton, et SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> est une base conjuguée forte

- si on a NH<sub>3</sub><sup>+</sup> et NH<sub>3</sub><sup>+</sup> et un SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, on fait un dosage en milieu non aqueux, et on place la molécule dans l'acide acétique (AcOH), et on dose par acide perchlorique :

NH<sub>3</sub><sup>+</sup> et NH<sub>3</sub><sup>+</sup> et un SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> + AcOH, et donc **SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> réagit avec acide acétique pour donner AcO<sup>-</sup> et HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>**. Ensuite HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> dans l'acide acétique ne réagit pas (base trop faible).

→ donc on a 3NH<sub>3</sub><sup>+</sup> + AcO<sup>-</sup> + HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, et on rajoute acide perchlorique (acide très très fort).

AcO<sup>-</sup> c'est une base, et va réagir avec l'acide perchlorique HClO<sub>4</sub>

→ un équivalent d'acide perchlorique dose deux bases.

SAVOIR.

Emploi :

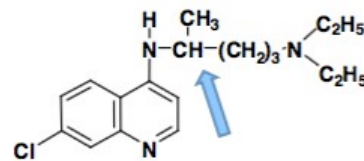
→ mécanismes d'action même que quinine, active sur les 4 plasmodium, pas trop de résistance, avec action que sur fièvre paludéen, donne avortement chez femme enceinte, EI : CV, atteintes auditives

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

## II- Chloroquine

Structure :

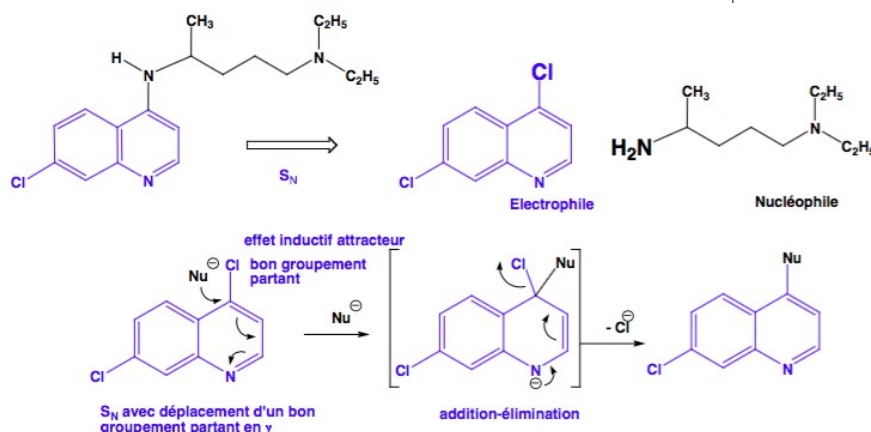
- quinoléine, substituée par un Cl, et par un azote en 4 = motif a-amino-quinoléine.
- Ensuite chaînette, et un azote tertiaire sp<sup>3</sup> basique (qui remplace de motif quinuclidine).
- 1 carbone chiral, utilisé en racémique.



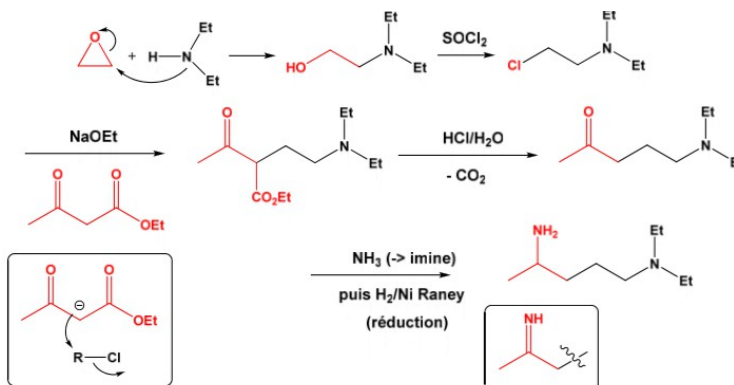
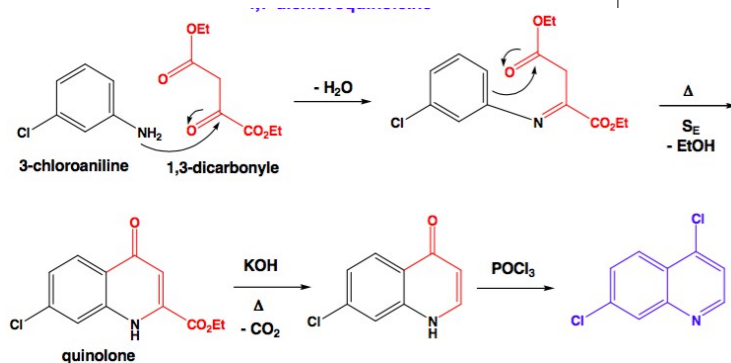
- Amodiaquine / artesunate : utilisé en prophylaxie et traitement en Afrique, pas en France.

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<sup>-</sup>), 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<sup>-</sup>, 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 CO<sub>2</sub>... , et traitement par POCL<sub>3</sub> pour fixer le Cl.



### Caractéristiques physico-chimiques

- La forme la plus utilisée c'est la ClQn H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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.

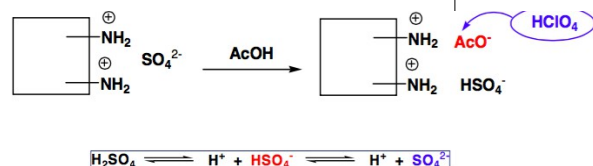
**Dosage ++ :** Pour une mole de chloroquine on a une mole de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> : 2 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> salifient 2 des 3 azotes.

Dosage de la ClQn :

2 bases protonées, une réagit avec SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, ajout de AcOH →

formation d'un HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> (qui ne réagit pas) + AcO<sup>-</sup> salifie le 2e

NH<sub>2</sub><sup>+</sup>. Puis l'acide perchlorique réagit avec 1 AcO<sup>-</sup> : base monovalente dans ac acétique et HClO<sub>4</sub>.

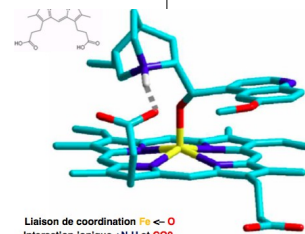


### Mécanisme d'action :

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<sup>+</sup> et COO<sup>-</sup>**
2. le Cl de la chloroquine réagit avec le méthyl accepteur d'e- de l'hémine : **interactions polaires CH<sub>3</sub>-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- Pipéraquine**, 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

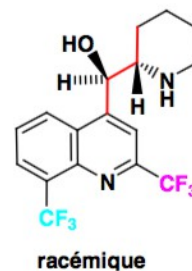
Curatif : 1 jour 1 dose

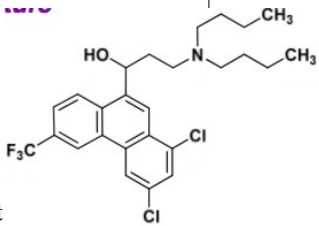
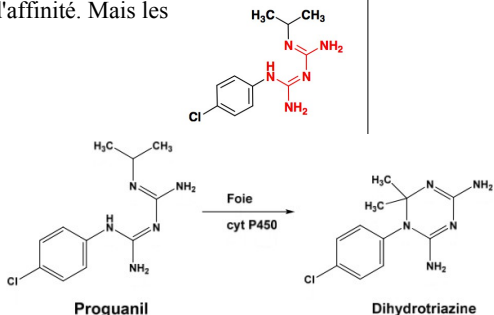
Administrable aux femmes enceintes.

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.



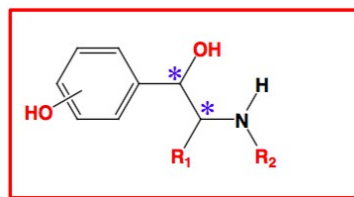
|                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                     |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | <p><b>V- Halofrantrine</b></p> <p>Le système quinoléique est supprimé → système phénanthrène bien lipophile<br/> Il n'y a plus qu'un seul centre asymétrique, et c'est le racémique qui est commercialisé<br/> Activité : schizonticide à action rapide<br/> Actif sur souches résistantes à ClQn et Q, sur toutes les espèces de Plasmodium.</p> <p>Interaction :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>le fer de l'hème est en interaction avec l'oxygène de l'alcool</li> <li>l'azote en bout de chaîne est sous forme ammonium à pH physiologique, et interagit avec un des carboxylates de l'hème.</li> <li>interactions pi-pi (qui sont ici renforcées car on a 3 noyaux aromatiques).</li> </ul> <p>Pas utilisé en prophylaxie pour ne pas favoriser l'apparition de résistance, mais en curatif.<br/> EI mineurs<br/> Déconseillés aux femmes enceintes<br/> Non remboursé</p> <p><b>VI- Lumefantrine</b></p> <p>Toujours le même type d'interaction.<br/> Donné en association avec arthemeter en prophylaxie et curatif.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| <p><b>Antimétaboliques à action lente.</b></p> | <p><b>Inhibition sélective des enzymes parasitaires</b> pour lesquels ils ont plus d'affinité. Mais les résistances apparaissent rapidement.</p> <p><b>I- Inhibiteurs de la dihydrofolate réductase</b><br/> (2 motifs guanidines rattachées ensemble = biguanide)</p> <p><b>Proguanil</b> : pro-drogue activation hépatique → dihydrotriazine un inhibiteur spécifique de la dihydrofolate réductase du parasite<br/> → schizonticide à action lente, bien toléré, ok F enceinte<br/> <b>Action lente donc pas utilisé en curatif</b> uniquement en prophylaxie<br/> <b>Toujours en association et en prophylaxie dans les zones résistantes à la ChlQn :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>souvent avec la chloroquine</li> <li>ou avec l'atovaquone : très prescrit en 1<sup>ère</sup> intention</li> </ul> <p>- <b>L'atovaquone et proguanil sont des schizonticides à action synergique, agissent sur la forme intrahépatique</b> → arrêt du traitement jusqu'à un mois après le séjour<br/> - Atovaquone est une quinone (analogue structural du coenzyme Q= intervient dans la chaîne respiratoire). La quinone = forme oxydée d'un diphénol. 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</p> <p><b>II- Association sulfamide antifolique et Inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase :</b><br/> <b>sulfadoxine+pyriméthamine</b> (Pyriméthamine = pyrimidine diamine (analogie structure avec dihydroptéridine), son affinité est plus grande pour la dihydrofolate réductase du parasite)<br/> <b>L'intérêt est de bloquer en 2 points différents d'une même chaîne métabolique commandant la biosynthèse des ac nucléiques.</b><br/> PK : Elimination lente (t<sub>1/2</sub> &lt; 150h), liaison aux protéines plasmatiques<br/> Emploi : Indiqué seulement en curatif<br/> EI : troubles cutanés, allergies, CI femmes enceintes et allaitement et nvx nés</p> |  |

## 2- Autres antiparasitaires ???

## I-Amino-alcools sympathomimétiques

Structure générale : squelette phényl ethyl amine.

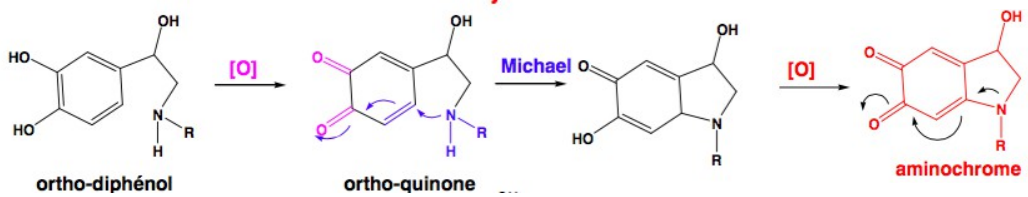
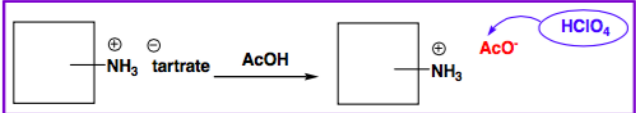
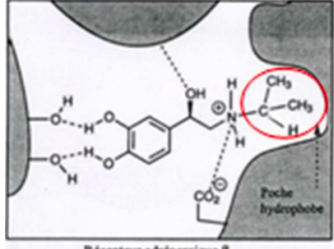
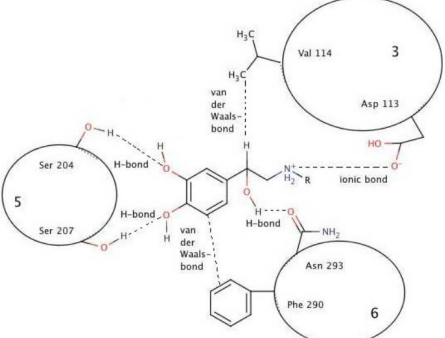
- Le C\* qui porte l'alcool : sa configuration joue sur l'activité
- La nature de R2 conditionne le type de Rc
- le OH phénolique joue sur la stabilité



### 1- Dérivés diphenoliques

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

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Structure générale</b></p> <p><b>Biosynthèse</b></p> <p><b>Synthèse</b></p> | <p>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.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> </div> <div style="display: flex; justify-content: center; align-items: center; margin-top: 10px;"> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                   | <p><b>Biosynthèse :</b><br/>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</p> <p><b>Synthèse :</b><br/>Nous demande pas de refaire la synthèse : soit elle la donne et on l'explique, soit remplir une synthèse à trou.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. On commence par une <b>réaction d'acylation de Friedel Craft</b> : formation d'un carbocation, puis SN aromatique → l'aromatique attaque le carbocation (ne pas écrire tous les mécanismes, savoir s'il se fait). 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.</li> <li>2. Puis <b>SN2 pour ajout de l'amine NH2R</b> (avec départ du Cl-)</li> <li>3. Puis <b>réduction de la cétone en alcool</b> par ion borohydrure : H- attaque le CO (C = delta +), on obtient un racémique.</li> </ol> <p>- Il va falloir <b>différencier les 2 énantiomères</b> : 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.</p> |
| <p><b>Propriété physico-chimiques</b></p>                                         | <p>Physiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bases : très peu solubles dans eau froide, insoluble dans solv organiques</li> <li>• Peu lipophiles → passe pas la BHE</li> <li>• alpha lévogyre pour les produits naturels</li> </ul> <p>Chimique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Base monovalente forte (groupe amine) on pourra former des sels hydrosolubles utilisés en thérapeutique</li> <li>• Les <b>O du diphenol sont très oxydables</b><br/>→ un produit est formé par <b>oxydation spontanément à l'air ou Ag2O : aminochrome rouge</b><br/>→ du coup la stabilité est réduite : ne jamais mettre en solution acide, ni basique, utiliser poudre</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | <p><b>Mecanisme d'oxydation</b><br/> addition 1-4 de type Michael du doublet de l'azote, puis oxydation à nouveau → forme aminochrome<br/> (quand commence à devenir rose/rouge = la molécule se dégrade)</p>  <p>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.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>Interaction avec le rc</b></p> | <p><b>Interaction avec les Rc adrénergiques</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Les hydroxyles phénoliques engendrent des liaisons H avec des OH présent sur le Rc (tyr, ser, thréonine)</li> <li>2. interaction polaire entre l'hydroxyl sur la chaîne et le Rc.</li> <li>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)</li> </ol> <p>Nad agit préférentiellement sur les rc alpha car int petite poche hydrophobe<br/> L'isoprénaline agit plutôt sur les rc beta, qui ont une poche hydrophobe plus grande qui accepte l'isoprénaline.<br/> L'Ad qui a un méthyl agit sur les 2 Rc.</p> <p><i>Pour Nad et Isoprénaline : seul l'énantiomère R se fixe sur les Rc adrénergiques.</i></p>  <p><b>Hypothèse de Easson-Stedman : Nad</b><br/> Interaction avec 3 points de contact (interactions polaires):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le noyau aromatique substitué de OH, est donneur de liaisons H, qui réagissent avec des sérines de TM5</li> <li>• L'amine protonée fait une interaction ionique avec l'acide aspartique (avec COO-) de TM3</li> <li>• l'hydroxyle de la chaîne fait liaison H avec =O de l'asparagine</li> </ul>  <p><i>Selon le Rc B ou alpha le placement de la molécule est différent.</i></p> <p><b>Groupe R2 très important : si petit → rc alpha, et plus c'est gros, plus il stimule les rc β.</b></p> |
| <p><b>Emploi</b></p>                 | <p><i>Nous posera pas de question :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adrénaline : groupe R2 = taille moyenne, active les rc α et les rc β → globalement hypertenseur (et β2 : bronchodilatateur), pour choc anaphylactique</li> <li>PS : Dipivefrine, les OH du cycle sont estérifiés = c'est une prodrogue, qui a meilleure pénétration, et permet délivrance de Adr in situ au niveau de l'œil.</li> <li>• Noradrénaline : HN2 → active rc α → états de chocs</li> <li>• 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).</li> <li>• Dopamine : le groupe est NH2, mais pas d'OH sur la chaîne → active sur α, β et dopaminergique (utilisé pour états de chocs).</li> </ul> <p><b>⇒ fonctions thérapeutiques différentes et nombreuses, mais manque de sélectivité.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

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

### B- Dérivés apparentés aux catécholamines :

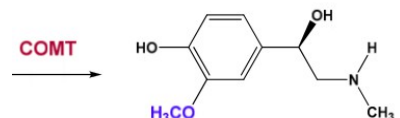
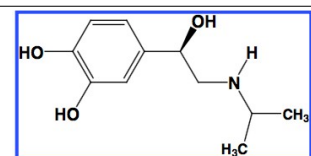
On veut **effet sélectif β2 pour le traitement de l'asthme** (pas α, pas β1) : ce seront des **bronchodilatateurs et relaxants de l'utérus**.

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 que 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 :

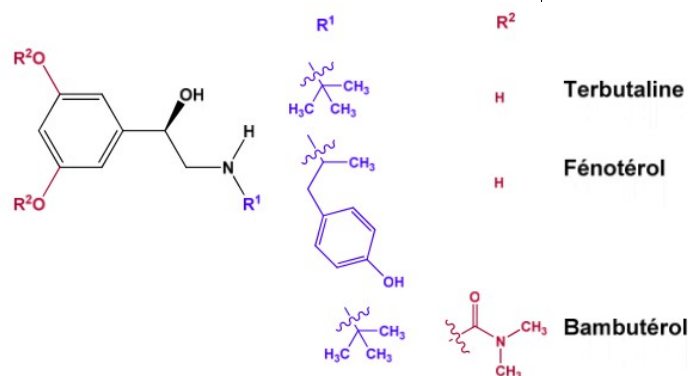
- Terbutaline : sur le N on a un terbutyle
- Phénotérol : sur le N on a un dérivé Ar

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  $\beta$  sélectifs, et certains  $\beta_2$  bronchiques  
=> bronchodilatateur et utérorelaxant.

Rapport  $\beta_2/\beta_1$  fénotérol à 200 → il est 200 fois plus actif sur le  $\beta_2$  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).

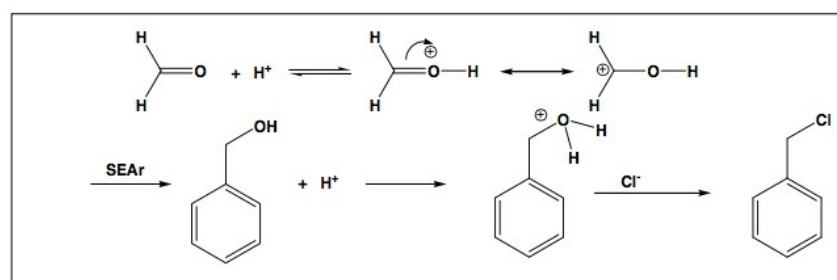
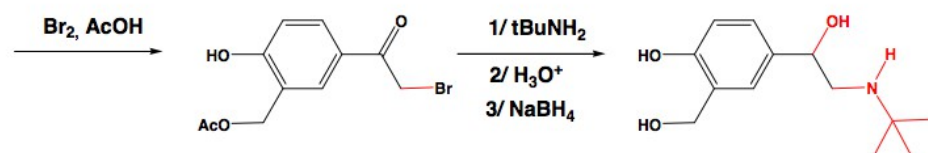
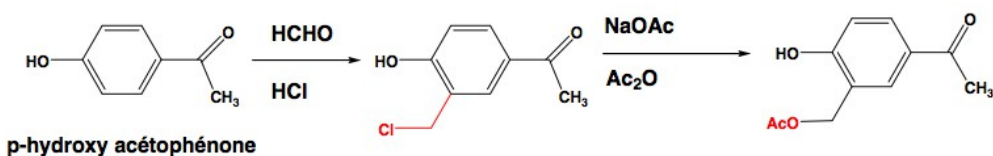
Structure :

- **SALBUTAMOL !!! l'OH du bas du cycle est modifié en CH<sub>2</sub>-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**

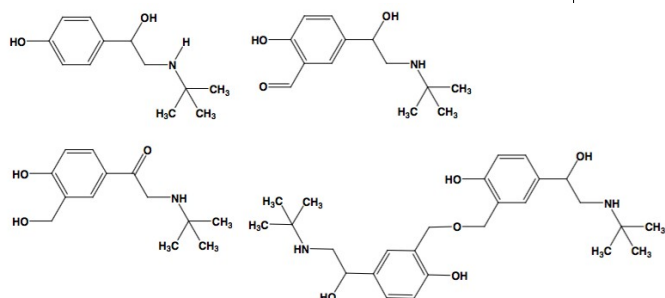
1. **On introduit un CH<sub>2</sub>-Cl en ortho** de la para-hydroxy acétophène (grâce à formaldéhyde et HCl)  
- en milieu acide il est protoné, doublet se rabat, et on a un carbocation → puis SE Ar, et on obtient CH<sub>2</sub> OH sur cycle, et milieu acide protonation, et après Cl attaque et il y 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 CH<sub>2</sub>-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** : SN<sub>2</sub>, le doublet de l'azote attaque le brome, qui part sous forme Br<sup>-</sup>.
5. **Et cétone réduite par NaBH<sub>4</sub>.**



**Protection OH primaire pour bromation**

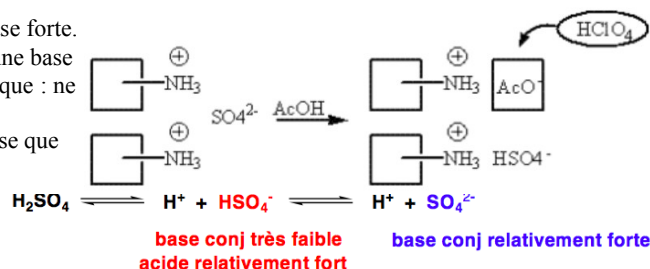
Propriétés : sous forme de base et sulfate :

- 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 :**
- - HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> base conjuguée très faible, et SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> base forte.
  - si SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> dans AcOH → AcO<sup>-</sup> + HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> (pas une base suffisamment forte pour déprotonner acide acétique : ne réagit pas)
  - quand on rajoute acide perchlorique : on ne dose que l'AcO<sup>-</sup>
  - **1 SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> pour 2 NH<sub>3</sub><sup>+</sup>**

**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 β<sub>2</sub> 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 β<sub>2</sub> sur les muscles), et hyperglycémie.

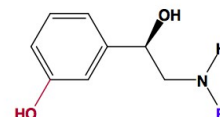
**RSA des sympathomimétiques :**

- **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 CH<sub>2</sub>OH augmente activité β stimulante et β<sub>2</sub>
  - 3/ si OH en 3,5 au lieu de 3,4 : activité agoniste β est spécialement orientée vers β<sub>2</sub>
- **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.

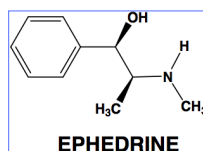
Dont les paraphénoliques : un seul OH, en para de la chaîne. Aussi vasoconstricteurs ?? ou vasoprotecteurs ?

**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 ..)

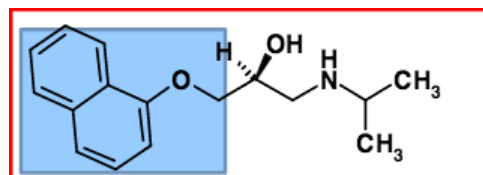
Sont très prescrit : maintenant **principalement pour HTA**.

**Généralités :**

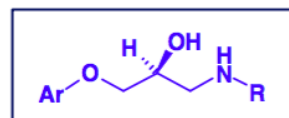
Développement des recherches : analogue de isoprénaline, capable de bloquer les rc β par antagonisme compétitif → vont avoir affinité supérieure que Adr pour ces rc.

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

- A 2 phényl, un O, puis un CH<sub>2</sub> 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 - CH<sub>2</sub> - CHOH - CH<sub>2</sub> - 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).**

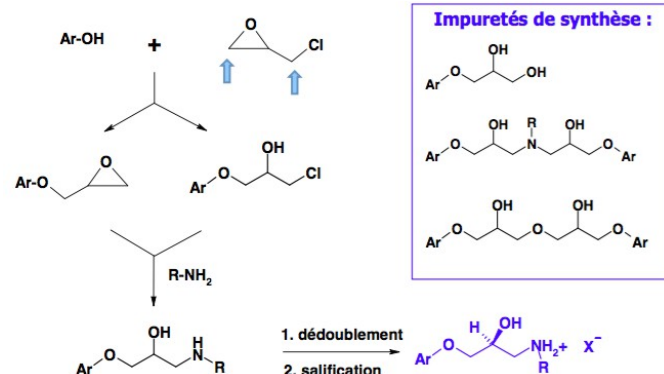
Chaine en P avec C=O ou O  $\rightarrow$  sélectif  $\beta 1$ .

$\Rightarrow$  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  $\rightarrow$  Ar-O $^-$ , qui sera le nucléophile
2. En face on met l'epichlorhydrine du glycérol (époxyde)  
 $\rightarrow$  soit SN2 sur le carbone avec Cl et départ du chrome  
 $\rightarrow$  ou ouverture du cycle coté le moins encombré.
3. Puis réaction avec l'amine primaire R-NH<sub>2</sub>, 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.

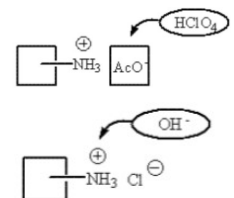


#### Caractères physico-chimiques :

- 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  $\beta$ -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  
 $\rightarrow$  Bases : protométrie en milieu non aqueux  
 - on dissout dans milieu acide  $\rightarrow$  forme NH<sub>3</sub><sup>+</sup>  
 - et on dose l'AcO<sup>-</sup> par l'acide perchlorique.  
 $\rightarrow$  Sels : en milieu alcoolique HCl, et dosage par NaOH  $\rightarrow$  NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>



#### RSA :

- **rapport eudismique** = rapport d'efficacité des deux énantiomères.  
 $\rightarrow$  **S actif**, et R activité  $\beta$  négligeable mais pas toxiques 10 à 15 fois moins actif que S).
- selon la **nature du reste R +/-  $\beta$  sélectif** (volumineux plus sélectif)
- **Sur Ar : si ajout de amide ou éther oxyde augmente la sélectivité  $\beta$ .**
- 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 NH<sub>3</sub><sup>+</sup>  
 (+ 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
- Élimination par le foie pour les lipophiles, et pour les hydrophiles éliminé directement dans l'urine.
- Sont métabolisés.

#### Emplois :

1. Antagonistes  $\beta$  : antagoniste compétitif réversible, au niveau cardiaque, bronchique et vasculaire.  
 $\rightarrow$  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)  
 $\rightarrow$  moins d'EI.
3. Composante  $\beta$  stimulante intrinsèque ASI : peu éviter une dépression myocardique importante
4. +/- effet stabilisant de mb

$\Rightarrow$  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  $\beta$  et on veut antagoniser ++ les  $\beta 1$ . Les RSA (S actif avec rapport E, les liaisons hydrogène supprément importante, 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 O<sub>2</sub> alors que la consommation reste normale
- Angor instable : angor d'effort qui s'aggrave → crises répétées et rapprochées -> hospitalisation

Traitement : augmenter apport en O<sub>2</sub>, et diminuer les besoins.

#### 1- Inhibiteurs calciques.

Canaux Ca<sup>2+</sup> voltage-dépendants de classe L → dépolarisation électrique et entrée de Ca<sup>2+</sup> 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 Ca<sup>2+</sup> L.

#### Dihydropyridines

+++

**Chef de file = Nifédipine** (structure à connaître).

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

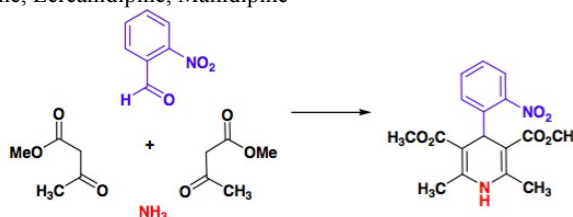
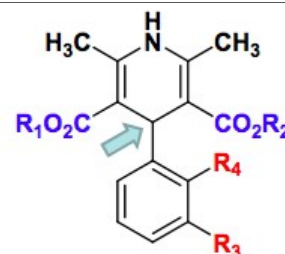
Sur le phényle en 4, on peut le substituer différent en R<sub>3</sub> ou R<sub>3</sub> : pour augmenter activité, lipophilie, temps de demie-vie et la sélectivité vasculaire.

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

Connaître que la nifédipine, et les autre reconnaître.

→ Nicardipine, Nitrendipine, Nimodipine, Félodipine, Amlodipine.

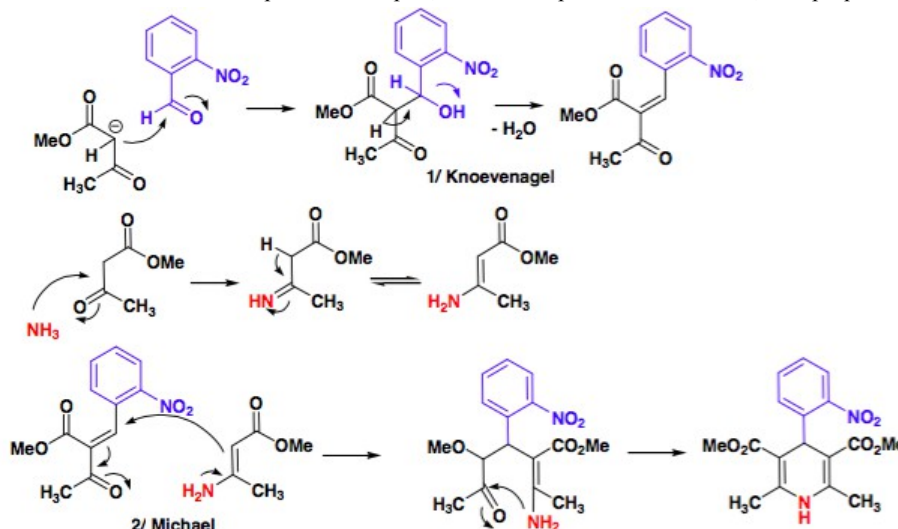
→ Isradipine, Lacidipine, Lercanidipine, Manidipine



#### Synthèse de nifédipine

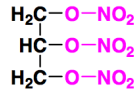
1. On va mettre l'aldéhyde, l'azote apporté par ammoniac, et en noir deux molécules d'acétyl acétate de méthyle → on met tout en temps et :  
- il y a déprotonation des H (car entouré par deux carbonyle), qui voit aldéhyde, et va l'attaquer → OH, et ensuite déshydratation, et la double liaison se rabat.
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 NH<sub>2</sub> 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 ....



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

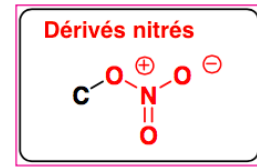
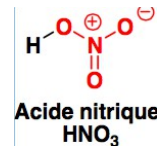




## 2- Dérivés nitrés

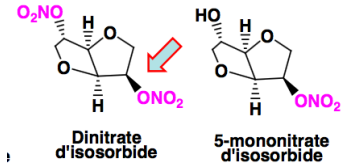
C'est la trinitrine. Sa structure = glycérol (CH<sub>2</sub>OH-CHOH-CH<sub>2</sub>OH) trinitré  
Mais très rapidement métabolisé : pas pour le traitement de fond.

Les dérivés nitrés = ester de l'acide nitrique (=HNO<sub>3</sub>) → ester C-O-NO<sub>2</sub>



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 + NO<sub>2</sub><sup>-</sup> (ions nitrites) + H<sup>+</sup>**, 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

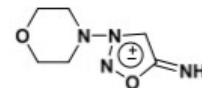
→ action anti-angineuse par effet coronaro-dilatateur → dim besoins en oxygène du cœur, vasodilatation veineuse et artérielle.

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.



## Antihistaminiques H1 et H2

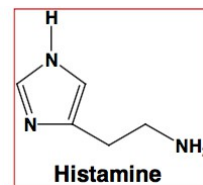
Ne lui intéressent que peu dans le cadre de l'examen, mais on va voir les antiH2 utilisé comme antiulcéreux et ça c'est très important.  
Elle va nous montrer les différents de structure en antiH1 et antiH2.

De base, **Histamine** = squelette imidazole suivi de 2 carbones et un NH<sub>2</sub>

Elle est formé dans l'organisme par **décarboxylation à partir de l'histidine**, produite dans de nombreux tissus, et libéré, et rapidement inactivée.

Les récepteurs : on s'intéresse aux H1 et H2, ils sont tous couplés aux protéines G.

- H1 couplé à Gq → PLP, IP3 et Ca au niveau des c. des muscles lisses → dans réactions allergiques (contraction bronchiques et intestinale, vasoD vasculaire, et aug perméabilité).
- les antagonistes seront antiallergiques
- H2 couplé à Gs → AC, AMPc**, PKA, au niveau des cellules pariétales gastriques → sécrétion d'acide gastriques (HCL)
  - les antagonistes vont empêcher la sécrétion d'acide gastriques = antiulcéreux.

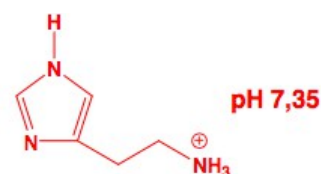


### Relations entre les conformations de l'histamine et les structures des antihistaminiques

Histamine : elle a 3 azote, et 2 pKa → pKa2 = 9,4 du à l'amine primaire, et pKa1 = 5,8 du à l'azote avec un doublet libre du cycle. Donc à pH 7,35, seul l'azote primaire est protoné.

Sa métabolisation est par méthylation de l'azote N1, puis désamination de l'azote primaire en acide carboxylique.

Deux conformation de l'histamine :



|                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p><b>Déployée</b><br/>active les rc<br/><b>H1</b></p> | <p>- NH<sub>3</sub><sup>+</sup> permet la fixation sur le rc par interaction ionique, et l'imidazole hydrophobe → active le rc<br/>→ <b>Modélisation des antiH1</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>chaîne protonée pour fixation</b> = pour que le rc reconnaisse le ligand</li> <li>et au lieu de mettre un noyau hydrophile, on va mettre un <b>noyau lipophile</b> (1 voir plusieurs aromatiques) = pour pas qu'il y ait d'activation du rc.</li> </ul> <p><b>Interaction avec le rc :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NH<sub>3</sub><sup>+</sup> sur Aspartate via l. ionique</li> <li>imidazole fait l. hydrophobe avec Phe</li> <li>et l. hydrogène avec Asparagine</li> </ul> |  |
| <p><b>Repliée</b><br/>active les rc<br/><b>H2</b></p>  | <p>= l'azote primaire protoné se rapproche du noyau imidazole par l. hydrogène<br/>→ fixation sur le rc grâce à imidazole, et activation par l'azote replié.<br/>→ <b>Modélisation</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>fixation sur le rc par un <b>noyau comme l'imidazole, hydrophile</b></li> <li>mais <b>suivi par chaîne plus longue</b></li> <li>on veut <b>pas activer le rc</b> : il faut une <b>chaîne non protonable</b>, avec un N non protonable au pH physiologique, pour qu'il y ait blocage du récepteur.</li> </ul>                                                                                                                                                                     |  |

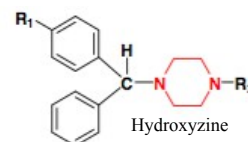
### Inhibiteurs compétitifs réversibles de l'interaction de l'histamine avec les R H1

Deux grandes générations :

- les anticholinergiques (aura pas mal d'EI dont sédation)
- les non-anticholinergiques (moins d'EI : c'est ceux qu'on utilise actuellement)

#### Les composés anticholinergiques

- Ethanolamines** : Comme Diphényldramine (Ar)<sub>n</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-amine tertiaire. => **antimuscarinique ++**
- Alkylamines** => **parmi les plus puissants antiH1, parfois sédation**
- Cyclizones comme Hydroxyzine** : pipérazine (qu'on retrouve dans la 1<sup>e</sup> génération)  
=> **dépression SNC ++**  
Pour cétirizine de 2<sup>e</sup> G en R<sub>2</sub> en aura un acide carboxylique : on rend la molécule hydrophile, pour qu'il ne passe la BHE et ne vont pas exercer d'effet sédatif au niveau du SNC
- Piperidines** : 2 Ar, un noyau avec N => anxiolytiques sédatifs, passent bien la BHE.



**Les non cholinergiques** : « **nonsédatifs** » → Cétirizine ...

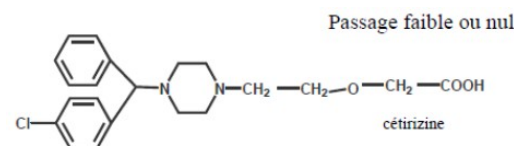
**Actions pharmacologiques** identiques pour ts les antiH1

- \*Muscle lisse : sur contraction muscle lisse respiratoire = Inhibe vasoconstriction
- \*Perméabilité capillaire : augmentation perm capillaire apportée par histamine
- \*Hypersensibilité immédiate : anaphylaxie et allergie
- \*SNC
  - antiH1 IG : + sur le SNC avec ph de sédation (Éthanolamines sédation ++)
  - antiH1 IIG : doses thérap ne passe pas BHE
- \*Anticholinergiques : surtout pour les 1<sup>er</sup> génération

**EI** : sédation pour le 1<sup>er</sup>G, perte d'appétit/vomissement/diarrhée, sécheresse de la bouche et voies respiratoire pour 1<sup>er</sup> G.

**CI** : femme enceinte (passent HBE, et certains sont tératogènes).

En gros osez, on apprend que déployé replié.



## => Antiulcéreux

**Généralités:** En 1977 nouveau médicaments les anti H2, et quelques années après les inhibiteurs de la pompe à proton, et en parallèle découverte de *helicobacter pylori*.

**Ulcérogenèse :** déséquilibre en les facteurs agressant la muqueuse gastrique et la capacité de défense des muqueuses.

Normalement la muqueuse gastrique **résiste à l'agression acide**, par formation de la **barrière muqueuse = film de mucus + sécrétion de bicarbonates => Ph neutre à la surface de la cellule.**

Les médicaments :

- pour obtenir une cicatrisation rapide
- diminuer le risque de complication : hémorragies ..
- diminuer la fréquence des récidives

**4 grand types de maladies ulcéreuses :** **ulcère gastrique, ulcère duodénal** (+ fréquent ne cancérisé jamais), **syndrome de Zollinger-Ellison** (très grave : tumeur svt maligne), et **oesophagite par reflux gastro-oesophagien RGO.**

Avant de commencer un traitement on s'assure du diagnostic par endoscopie.

**Mécanisme de la sécrétion acide de l'estomac :** sous la dépendance de celles pariétale, avec 3 étapes :

1. sur les cellules au niveau basal il y a des **rc spécifiques : cholinergiques, H2, et à la gastrine,**
2. qui quand activée **donnent des 2<sup>nd</sup> messagers : Ca<sup>2+</sup> et AMPc,**
3. qui vont **agir au niveau d'une enzyme : la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, qui excrète un H<sup>+</sup> et fait rentrer un K<sup>+</sup> dans la cellule.**

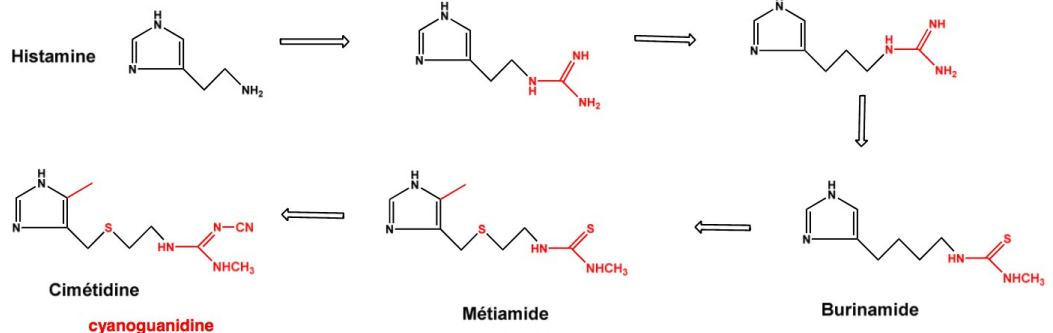
→ il y a des Rc aux prostaglandines : qui vont inhiber la formation d'AMPc = inhibe sécrétion de protons = effet cytoprotecteur.

Moyens thérapeutiques :

- antiacide neutralisant et topiques
- **antisécrétoires :** inhibiteurs des rc de la cellule pariétale
  - antagonistes des rc H2
    - Savoir les généralités sur histamine, et les conformation replié/non repliée.
    - Sur H2 agit en position repliée (se fixe par noyau imidazole, et activé par ammonium)
    - Quand on cherche anti-H2 : on garde noyau hydrophile (pour la fixation au rc), mais on veut pas d'activation du rc → on va mettre chaîne intermédiaire plus longue, avec un azote non protonable au pH physiologique.
  - inhibiteurs de la pompe à protons
- cytoprotecteurs : prostaglandines

### I- Antisécrétoires ++ : AntiH2 et inhibiteurs de la pompe à protons

#### A- Les antiH2.

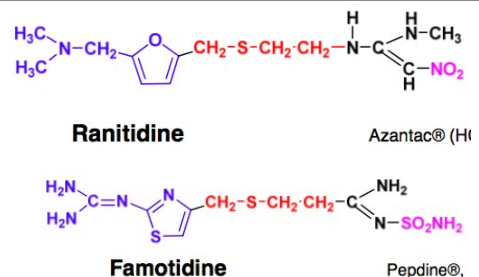


**Développement des recherches :** on part de l'histamine, et le 1er antiH2 commercialisé c'est la cimétidine (on a gardé l'imidazole, on a allongé la chaîne, et au bout cyano-guanidine, cyano très attracteur et les azote ne seront plus basiques)

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Obtention du burinamide</b> | - amine primaire remplacé par guanidine (→ composé agoniste partiel), lui même remplacé par groupe polaire, mais non ionisable au pH physiologique : on a mis un <b>thio-urée (C=S-Nh-NH-CH3)</b><br>- <b>allongement de la chaîne</b> (aug distance entre imidazole et tête)<br>=> <b>Antagoniste, mais peu actif par voie orale</b> chez l'homme                                                                                                                       |
| <b>Passage au métiamide</b>    | - introduction d'un <b>méthyl en 5 sur imidazole</b> :<br>→ encombrement stérique et <b>favorise repliement de la chaîne</b> => aug la spécificité pour les rcH2.<br>- <b>remplacement d'un CH2 par un soufre sur la chaîne</b> : soufre attracteur → répartition électronique similaire à celle de l'histamine au niveau des deux azotes de l'imidazole, et encore plus dim la basicité des N de tête.<br>=> plus <b>actif, mais a une toxicité, due à la thio-urée</b> |
| <b>Passage à la cimétidine</b> | - on <b>remplace la thio-urée par groupe cyano-guanidine</b><br>=> <b>antiH2 efficace et sans toxicité.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

#### Plus tard sur le même modèle

- ranitidine (savoir structure ce serait bien)
- aminofurane + nitroamidine = tête polaire avec azote non basique
- famotidine : thiazole + sulfamidoamine (en rose SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)
- Nizatidine : thiazole + nitroamidine



### Carac ph-ch : pour le dosage

- soit dosage UV (car on a des noyaux Ar)
- soit pour ranitidine il y a azote basique (on pourra doser le HCl par la soude NaOH).

**Activité** : antagoniste compétitif réversible de H<sub>2</sub>.

**Indication** : ulcère duodénal +++, ulcère gastrique ..

**Adm** : orale la plus usuelle (Famotidine a l'activité la plus importante)

**EI** : cimétidine entraîne des troubles neuropsychiques (confusion, vertiges), troubles cutanée, et endocriniens (bcp plus rare avec les autres anti-H<sub>2</sub>), troubles hématologiques, bradycardie (effet antiH<sub>2</sub> sur le cœur), et ralenti le catabolisme hépatiques des médicaments (inhibe CYP450 : effet relié à l'imidazole → risque de surdosage).

Pour les autres bcp moins d'EI.

*Savoir l'évolution de l'histamine à la cimétidine et aux autres anti-H<sub>2</sub>.*

### B-Inhibiteurs de la pompe à proton, chef de file = oméprazole.

**Bloquent en aval la production d'HCl, par inhibition irréversible et totale** !(il y a formation d'une liaison covalente).

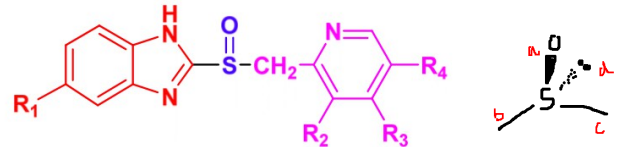
**Structure générale à savoir <3**

- en rouge un benzimidazole, en bleu sulfoxyde, rose méthylpyridine

=> Différentes molécules :

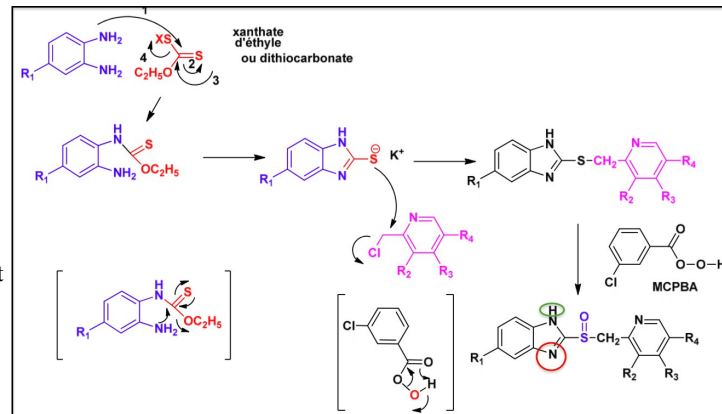
- oméprazole (mélange commercialisé racémique)
- ésoméprazole (que S)

Il y a une chiralité due au sulfoxyde : l'enantiomère S est actif.



### Préparation à savoir :

1. Obtention benzimidazole
2. SN benzimidazolé relié à soufre, en face on lui met Cl-CH<sub>2</sub>-pyridine et on fait SN,
3. puis **transformation soufre en sulfoxyde** par acide méthachloroperoxybenzoïque (MCPBA) : un de ses oxygène sera transféré sur le soufre.
  - R non actif, et SO<sub>2</sub> non plus.



### Propriétés ph-ch :

- l'imidazole : c'est le N en bas qui est basique (le doublet du haut se rabat vers le bas → N-)
- Sulfoxyde très électro attracteur et H très acide : on va pouvoir faire des sels de sodium

**Impureté** ; recherche de soufre et sulfone inactif

**Dosage** : NaOH dans EtOH.

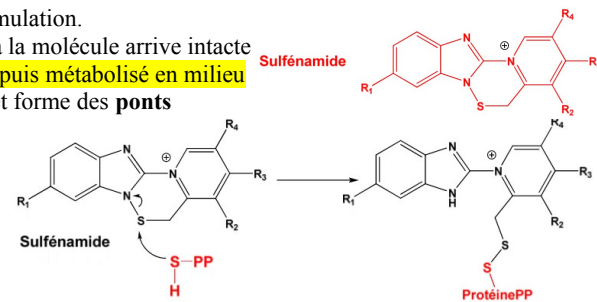
**Mécanisme d'action** : inhibition de la pompe à proton, quelque soit la nature de la stimulation.

Ce sont des pro-drogue **administré sous forme de granules gastro résistants**, pour la la molécule arrive intacte dans l'intestin grêle, puis dans le sang, et s'**accumuler d'abord dans cellules gastriques, puis métabolisé en milieu actif : le sulfénamide**, qui réagit avec des cystéines (CH<sub>2</sub>-SH) de la pompe a proton et forme des ponts

**disulfure** → inhibe totalement et irréversiblement la pompe.

- A pH acide il y a transposition, azote le plus acide la pyridine est protoné → l. hydrogène avec l'azote faiblement basique, puis donne le sulfénamide (savoir reconnaître la structure).
- Le sulfénamide va réagir avec les SH des cystéines de la pompe => liaison covalente, pont disulfure => réduction de 90% de la sécrétion acide.

Agit rapidement et agit encore au bout de 24h : 1 prise par jour.



### Indication :

1. ulcère gastrique ou duodénal : cicatrisation de +de 30% par rapport à cimétidine, mais taux de rechute identique.
  - limiter le traitement à 4-6 semaines
2. Autres : oesophagite et syndrome de Z-E, traitement des liaison induites par AINS pdt thérapies antirhumatismales de longue durée.

**EI mineurs, mais CI car bloque les CYP450.**

### II- Elimination d'Helicobacter pylori (bactérie G-)

90% des sujets atteints ont des anticorps contre HP, et l'éradication pourrait permettre une guérison clinique (HP est un des facteurs de rechute les + importants)

Trithérapie : 1 antiscrétoire et 2 antibiotiques (car il y a des résistances rapides).

### III- Analogues de Prostaglandines

La PGE (et son analogue de synthèse le misoprostol) est intéressante car a des effets cytoprotecteurs et antiscrétoires.

Adm par vo.

## Médicaments du diabète de type II

Diabète II, gras, maladie très importante en France et dans le monde.

C'est une priorité de santé publique avec des complications :

- microvasculaires : rétinopathies, neuropathies et néphropathies => 1<sup>ere</sup> cause de cécité et IR terminale.
- et macrovasculaires : lésions neurologiques, lésions vasculaires périphériques, infarctus du myocarde, AVC.

Il associé 2 anomalies métaboliques :

- une **insulinopénie** : dim sécrétion de l'insuline
- associé à **insulinorésistance** : dim des effets de l'insuline.

Définition du diabète : **hyperglycémie à jeun > 1,26 g/l (7 mmol/l) à 2 reprises (N < 1 g/l).**

→ Seuil à partir duquel apparaissent les complications microvasculaires

On peut mesurer l'HbA1c : reflète l'imprégnation glycémique au cours des 3 mois précédant le dosage. La durée de vie des GR c'est 120 jours, et il y a fixation d'oses sur les fn aminées (sur la valine Nterm des chaines β). Le but c'est la maintenir inférieure à 6,5%

Action hypoglycémiante de l'insuline :

- au niveau du foie : inhibe la production hépatique de glucose (dim glycogénolyse et glucogénogenèse), et favorise entrée du glc dans le foie
- au niveau du muscle : favorise l'entrée, et inhibe le flux de précurseur de la néoglucogenèse vers le foie
- TA : favoriser entrée, et inhibe le flux de précurseurs et de substrat pour la néoglucogenèse vers le foie.

Le traitement du DTII: d'abord un régime, ensuite des antidiabétiques oraux, et enfin l'insuline.

### I- les Antidiabétiques oraux :

→ **biguanides** : metformine !! diminue la néoglucogenèse hépatiques

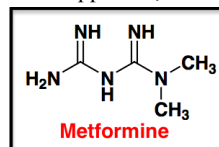
→ **Les insulinosécréteurs** : Sulfamides hypoglycémiant d'action longue, et Glinides d'action rapide et brève

→ Autres : Inhibiteurs des α-glucosidase intestinale (ralentissement de l'absorption digestives de glucides), Les incrétines (favorisent la sécrétion d'insuline), Thiazolidinediones ou glitazone (diminuent l'insulino résistance : supprimés, car efficacité moindre, et EI graves et nombreux.)

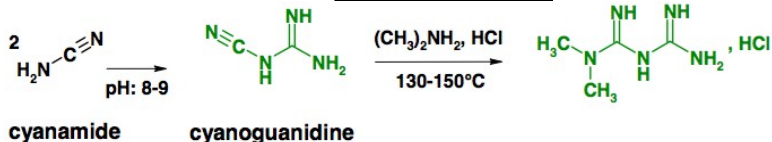
#### A- Biguanides

Structure : deux guanidines avec un NH au moins au niveau de la jonction.

Aujourd'hui on a que la **metformine** (glucophage®)



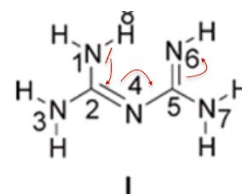
**Synthèse** : on fait réagir deux molécules de cyanamide, d+ sur d- → cyanoguanidine, qu'on fait réagir avec diméthylamine.



En fait il y a une forme tautomère

- la plus stable = sans H sur N central => forte conjugaison, l. hydrogène entre N1 et N6, plus plane, et quand il y a protonation il y a stabilité
- pas de conjugaison, et pas de l/ hydrogène.

N6 basique (via le rabat du double de N1) avec pK de 11,5



#### Propriétés ph-ch

- sur le N basique on peut faire des sels
- caractère hydrophile (logP < 0)
- dosage : du chlorhydrate (protométrie dans acide formique HCOOH)
  - à partir de l'acide formique on forme HCOO-, base qu'on va titrer par HClO4.

**Mécanisme d'action** : il est normoglycémiant (pas de risque d'hypoglycémie)

→ diminue néoglucogenèse hépatique, et améliore l'utilisation périphérique du glucose.

La Metformine entre par OCT1 dans l'hépatocyte, et va agir sur la mitochondrie (inhibe la complexe I de la chaîne respiratoire) → entraîne une diminution de l'ATP et augmentation de l'AMP :

- or la néoglucogenèse demande bcp d'ATP : d'ou inhibition
- Accumulation d'AMP
  - et **inhibe l'activité de la Fructose 1,6 biphosphatase par régulation allostérique**
  - et **inhibe l'adénylate cyclase** (activée par le glucagon : hormone hyperglycémiant) : inhibe néoglucogenèse

=> inhibe production du glucose par le foie.

**Diminue la glycémie de 25-30% chez 80% des patients + perte/stabilisation du poids des patients.**

EI : risque d'acidose lactique (via augmentation de la glycolyse anaérobie), troubles digestifs fréquents

CI : grossesse, I cardiaque, I respiratoire

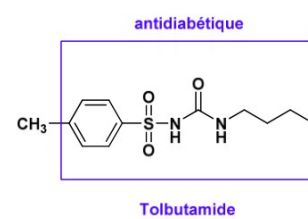
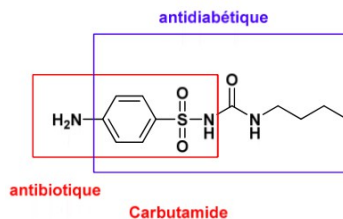
IM : peu nombreuses par n'est pas métabolisée, et n'entraîne pas d'hypoglycémie (mais attention avec molécules hypoglycémiantes).

Administrée en 1<sup>er</sup> intention dans le DTII.

## B- Insulino-sécréteurs :

### Sulfonylurés antidiabétiques

Inhibiteurs des canaux  
potassiques ATP dépendants  
des c. de Langerhans.

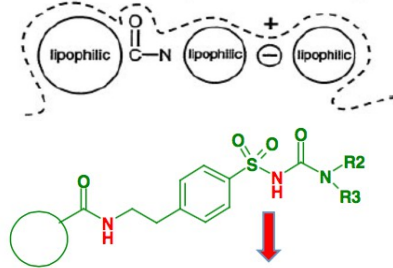


Les structures des sulfonylurés : deux grandes générations :

1. en para R1 = NH2 (allergique et antibactérien), ou CH3 (mais métabolisation rapide),  
et **H de NH a un caractère acide** (car en alpha du SO2 attracteurs)  
en milieu acide : forme N- en résonance avec l'amide
2. on **renforce le groupe R avec une fonction amide et un cycle Ar**  
(retenir cette structure).

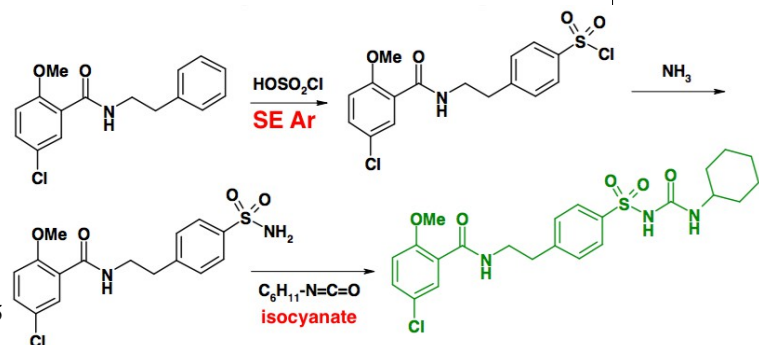
Et R2 et R3 : doivent être lipophile (si inf à 3C : pas d'activité).

En fait auront 3 sites lipophiles, et interaction ionique.



#### Synthèse :

1. synthèse du glibenclazide : SE Ar  
en para de la chaîne et introduction  
de SO2-Cl
2. puis avec NH3 il attaque le soufre  
et départ du Cl → sulfamide
3. puis réaction du sulfamide avec  
isocyanate.



#### Prop ph ch :

- très peu solubles dans l'eau, mais  
solubles en milieu basique pKa = 5,5
- logP variable

**Mécanisme d'action** : agit sur canaux potassiques des îlots β des c. de Langerhans.

→ si ouverts : favorisent sortie de K<sup>+</sup> et ouverture de nc Ca → entrée de Ca → diminution de la sécrétion

→ si fermé : induisent sécrétion d'insuline.

Les antagonistes de ces canaux → fermeture des canaux potassiques, donc aug de concentration intra-cellulaire de potassium, et ouverture des cx Ca : sécrétion d'insuline.

Se lient à des rc SUR1 (appartiennent à la famille des transporteurs ABC), ce sont des su fonctionnelles de ces canaux K<sup>+</sup>.

Le canal est un hétéro-octamère (8 sous-unités)

- dont 4 KIR6.2 qui forment le canal : chacune a deux domaines TM1 et TM2
- et 4 SUR à la périphérie qui ont un rôle régulateur : chacune a 17 régions transmembranaires regroupées en 3 domaines (TMD0, TMD1, et TMD2), et chacune est liée à 2 domaines de liaison de nucléotides.

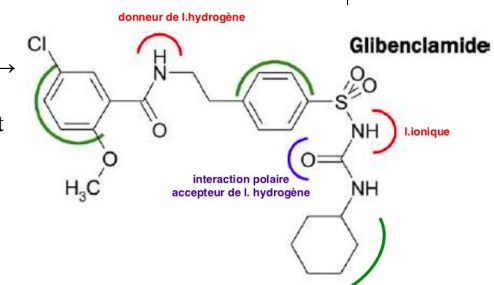
Fonctionnement du canal :

- **liaison d'ATP à KIR6, le canal se ferme**
- **liaison de MgADP sur les sites de l. de nucléotides → ouverture du canal**
- si métabolisme de glucose : aug ATP et dom Mg ADP :  
inhibition du canal
- Sulfonylurés : suppriment la stimulation du canal par MgADP →  
« ferment le canal ».
- Glibenclamide agit sur boucle cytoplasmique 3 entre TMD0 et TMD1, et sur boucle 8 de TMD2 (entre domaines 15 et 16).
- le site A fait interaction sur boucle 8
- site B fait interaction sur boucle 3

Si canal fermé (glucose → aug ATP et fermeture) : depol de la mb :

ouverture de cx Ca → entrée Ca et sécrétion

Si canal ouvert, pas de dépolarisation de la, et cx Ca fermé → pas de sécrétion d'insuline.



Durée d'action longue, EI redouté = hypoglycémie, et effet d'échappement au bout de 10 ans.

### Glinides

Structure très différente mais exactement même action, mais **action courte et brève !**

⇒ stimule la sécrétion d'insuline pdt 2,5h (réduit le risque d'hypoglycémie), adm avant chaque repas.

## **II- Les glucointégrines**

= hormones peptidiques produites par le Tractus Gastro-Intestinal en réponse à une prise alimentaire → stimulent la sécrétion d'insuline :

- GLP-1 (glucagon-like peptide-1)
- GIP (gastric inhibitory polypeptide)

Deux voie thérapeutique :

- Inhibiteurs de DDPP4 « gliptine » : empêchent clivage de GLP1.
- Analogue de GLP1 : peptides résistant à l'action de DDP4 (comme ce sont des peptides, adm par voie parentérale)
  - les deux derniers liraglutide et Lixisénatide : adm en 1 fois quotidienne.

A l'examen : il y a des cours là où elle a insisté (là où elle a passé vite ça tombe pas).

→ chloroquine, agonistes  $\beta$  antiasthmatique,  $\beta$ bloquants, antagonistes calciques, antiulcéreux (anti H2 et inhibiteurs de la pompe à protons), et médicament du DTII.

→ synthèse elle donne schéma il faut commenter

→ les indication th : savoir 1 ligne quoi, la base.

## NORMOLIPEMIANTS-HYPOLIPEMIANTS

- **Normolipémiants-hypolipémiants** = molécules qui permettent de réguler tout ce qui est lipides et cholestérol  
→ différentes classes de molécules : Résines chélatrices, acides biliaires, fibrates, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines), inhibiteurs de l'absorption du cholestérol et acide nicotinique.
- Les corps gras à prendre en charge sont principalement : **VLDL et LDL** qui sont **athérogènes**
- Les dyslipoprotéïnémies sont pathologiques et entraînent des risques CV. Ces dysfonctionnements ont plusieurs sources :

**Facteurs primaires** : origine génétique (familles à risque)

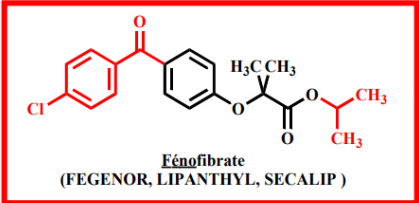
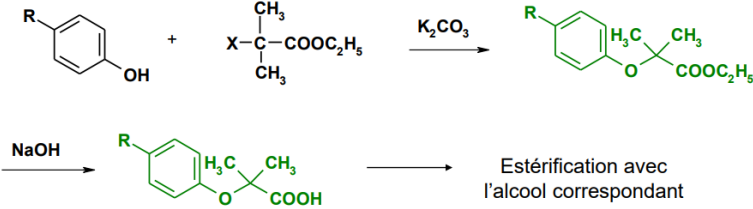
**Facteurs secondaires** : soit d'origine pathologique (diabète, goutte, hypothyroïdie primaire, cholestase, syndrome néphrotique, hypercorticisme). Soit d'origine médicamenteuse ( $\beta$ -bloquants, corticoïdes, rétinoïdes, œstrogènes, progestatifs)

**!/\ Avant toute mise en place de traitement médicamenteux il faut suivre un régime alimentaire adapté**

### RESINES CHELATRICES DES ACIDES BILIAIRES

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Mécanisme d'action</b>           | <p>Les résines sont particulières car elles ciblent directement les acides biliaires qui sont des lipides et les chélatent directement, sans interagir sur les protéines.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les acides biliaires ont une fonction <math>\text{COOH}</math> qui au pH physiologique est sous forme <math>\text{COO}^-</math>. La résine échangeuse d'anions va échanger son <math>\text{Cl}^-</math> contre le <math>\text{COO}^-</math> de l'acide biliaire, et c'est ainsi que l'acide biliaire va être fixé à la résine</li> <li>▪ Comme les résines sont des supports solides, elles ne sont pas absorbées, ce qui <math>\downarrow</math> le cycle entéro-hépatique et <math>\uparrow</math> l'élimination fécale des acides biliaires, et ce qui <math>\uparrow</math> indirectement le catabolisme du cholestérol.</li> </ul> <p>La colestyramine (Questran<sup>®</sup>) : résine chargée d'ions chlorure, médicament qui favorise l'élimination des acides biliaires. Elle relargue des chlorures dans l'organisme et prend en charge à la place le carboxylate des acides biliaires.</p> <p><i>NB : Il faut que la résine soit chargée + pour qu'elle puisse réagir avec des ions chlorures, ce sont des polymères d'ammonium qui réagissent avec les ions <math>\text{Cl}^-</math>, qui s'échangeront une fois dans l'organisme avec les carboxylates des A. biliaires.</i></p> |  |
| <b>Synthèse de la colestyramine</b> | <p>1- Polymérisation de p-Divinylbenzène<br/>2- Fixation des <math>\text{Cl}^-</math><br/>3- Substitution nucléophile par <math>\text{N}(\text{CH}_3)_3 \rightarrow</math> On obtient des polymères chargés + qui peuvent réagir avec les <math>\text{Cl}^-</math></p> <p>Vérification de la pureté de la molécule <math>\rightarrow</math> on regarde la partie finale de la voie de synthèse, la pureté signifie que tout ce qui a été formé avant ne doit pas se retrouver dans le produit final</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistiquement l'impureté qui risque le plus de se retrouver dans le produit final est l'avant dernière étape du composé.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| <b>Caractères physico-chimiques</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Poudre blanche</b></li> <li>- <b>Insoluble dans l'eau</b> (le polymère est composé de cycles aromatiques = caractère hydrophobe)</li> <li>- <b>Hygroscopique</b> (les charges + de l'azote ont tendance à s'entourer d'eau)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| <b>Contrôles analytiques</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Essais</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poudre <math>\rightarrow</math> <b>perte à la dessiccation</b> (on vérifie si la molécule n'a pas absorbé d'eau)</li> <li>- <b>Teneur limite en amines dialysables</b> (vérifier qu'il n'y a pas de résidus de réaction, vérification de la pureté)<br/>Amines présentes : composé final impur, Absence d'amines : composé final pur</li> </ul> </li> <li>• <b>Dosage</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Dosage des <math>\text{Cl}^-</math></b> : par corrélation on obtient la concentration de la molécule</li> <li>- <b>Mesure de la capacité d'échange du glycocholate de sodium</b> : on mélange du glycocholate de sodium avec une quantité précise de résine en solution, et en observant la <math>\searrow</math> de la concentration du glycocholate de sodium après centrifugation, on peut déduire le taux d'échange de glycocholate avec la résine.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| <b>Interactions</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>✗ Comme les résines complexent les sels biliaires indispensables à la résorption des graisses, possibles <b>carences en vitamines liposolubles A, D, E et K</b> <math>\rightarrow</math> <b>retentissements sur la croissance et la coagulation</b></li> <li>✗ <b>Contre-indiqués chez l'enfant, la femme enceinte et le vieillard</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |

## FIBRATES

|                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Généralités</b></p>                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chef de file : le fénofibrate</li> </ul> <div style="border: 2px solid red; padding: 5px; margin: 10px 0;">  <p style="text-align: center; color: red;">Fénofibrate<br/>(FEGENOR, LIPANTHYL, SECALIP)</p> <p style="color: red;">para-chlorophénone</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ces fibrates dérivent tous de l'<b>acide diméthylphénoxyacétique</b> : motif commun aux fibrates</li> </ul> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">  <p style="text-align: center;">Ac. Diméthylphénoxyacétique      Fibrates</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Partie variable (rouge) : groupements <b>R1 et R2</b> :</li> </ul> <p><u>2 familles</u> : <b>acide</b> (Ciprofibrate, Bézafibrate) et <b>ester</b> (Clofibrate et Fénofibrate)</p> |
| <p>➤ Fonctions esters : prodrogues et donneront par métabolisme des acides</p> <p>➤ Fonctions acides</p>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p><b>Synthèse des fibrates</b></p> <p style="background-color: #FFDAB9; padding: 2px;">Réaction de Williamson</p> | <p>1- Réaction d'un phénol avec un dérivé halogéné pour former l'éther en présence d'une base <math>K_2CO_3</math></p> <p>2- A partir de là, soit on garde cet ester, soit on fait une saponification pour arriver à un acide carboxylique</p> <p>3- A partir de l'acide carboxylique on peut faire une estérification pour faire un nouvel ester</p> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">  <p style="text-align: right;">Estérification avec l'alcool correspondant</p> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>Propriétés physico-chimiques</b></p>                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Poudres blanches, de saveur amère</li> <li>▪ <b>Acides</b> :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hydrophobes</li> <li>- Insolubles dans l'eau</li> <li>- En milieu basique (<math>3 &lt; pK_a &lt; 4,5</math>) → formation de sels solubles</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Esters</b> :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Totalement insolubles dans l'eau (beaucoup de cycles aromatiques)</li> <li>- Instables en milieu alcalin (saponification des esters)</li> </ul> </li> <li>▪ Caractère lipophile très marqué : de nombreux groupements lipophiles (cycles aromatiques, alkyles et halogènes)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>Contrôle analytique</b></p>                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Identification</b> : UV (absorption ou non)/ RMN (permet d'identifier la molécule)/IR (permet d'identifier certains composés et de confirmer la RMN)</li> <li>▪ <b>Dosage</b> : une méthode chimique (oxydo-réduction ou acido-basique) et une physico-chimique (séparation avec une détection, chromatographie (HPLC ou CPG) puis détection UV, car la molécule a des cycles aromatiques qui absorbent à ces longueurs d'ondes, parce que la molécule détecte en UV)</li> <li>▪ <b>Essais</b> : recherche d'impuretés de synthèse             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les réactifs de départ ,en particulier le phénol très toxique</li> <li>- Les composés intermédiaires (<b>TOUJOURS rechercher l'avant-dernier composé</b>)</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                               |
| <p><b>Propriétés Pharmacologiques</b></p>                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sous forme d'acides actifs</li> <li>▪ Sous forme de prodrogue : esters inactifs, transformés in vivo par saponification en acides carboxyliques actifs</li> </ul> <p>⇒ Fibrate sous forme d'ester : besoin d'une étape d'activation métabolique qui va donner l'acide correspondant, c'est cet acide qui va aller se fixer sur la cible.</p> <p>⇒ La cible des fibrates : <b>récepteurs PPAR</b> (Peroxisome Proliferator Activated Receptors), les fibrates sont des agonistes de ces récepteurs et en particulier de l'isoforme <math>\alpha</math></p> <p>⇒ Les récepteurs PPAR : récepteurs nucléaires capables de stimuler la transcription de gènes codant pour des molécules impliquées dans le métabolisme des lipides et lipoprotéines (en particulier on va augmenter les enzymes qui dégradent ces lipides et ces lipoprotéines).</p>                                                                                                          |

| INHIBITEURS DE L'HMG-CoA-REDUCTASE (STATINES) |               |
|-----------------------------------------------|---------------|
| Atorvastatine                                 | Atorvastatine |
| Fluvastatine                                  | Fluvastatine  |
| Pravastatine                                  | Pravastatine  |
| Rosuvastatine                                 | Rosuvastatine |
| Simvastatine                                  | Simvastatine  |
| Torvastatine                                  | Torvastatine  |

**Inhiber la biosynthèse du Cholestérol**

- La première étape du métabolisme du cholestérol est la production de **mevalonate** à partir de 3-Hydroxy-3-Méthyl-Glutaryl-CoA grâce à l'HMG CoA-Réductase
  - Ce sont des médicaments qui agissent sur une enzyme
  - L'HMG CoA est le produit de départ de la réaction. Lors d'une réaction enzymatique si l'on veut inhiber notre enzyme :
    - On utilise des analogues de substrat (bonne affinité pour l'enzyme et le modifier de manière qu'il ne soit pas transformé en produit actif)
    - Ou des analogues du produit (peu d'affinité pour l'enzyme et le modifier afin d'augmenter l'affinité de ce dernier pour l'enzyme)
- Il y a une différence entre les 2 : le fonctionnement de toute enzyme se base sur la fixation du substrat puis sa transformation en produit.**
- En enzymologie, la diminution d'affinité par la transformation du substrat en produit permet le détachement de l'enzyme : ainsi, si on veut inhiber l'enzyme, il faudra que les inhibiteurs obtenus aient plus d'affinité pour l'enzyme que le substrat de départ, afin de bloquer le site actif
- Ici on va modifier le produit de réaction qui est le mévalonate afin d'augmenter son affinité pour l'enzyme**
- Les différents types de statines :
- Dérivés de l'hexahydronaphtalène et Dérivés d'un hétérocycle azoté mono ou bicyclique

- En enzymologie, la diminution d'affinité par la transformation du substrat en produit permet le détachement de l'enzyme : ainsi, si on veut inhiber l'enzyme, il faudra que les inhibiteurs obtenus aient plus d'affinité pour l'enzyme que le substrat de départ, afin de bloquer le site actif

**Ici on va modifier le produit de réaction qui est le mévalonate afin d'augmenter son affinité pour l'enzyme**

Les différents types de statines :

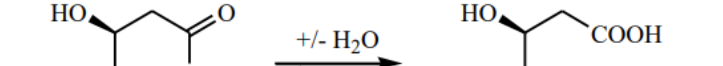
Dérivés de l'hexahydronaphtalène et Dérivés d'un hétérocycle azoté mono ou bicyclique

Les différents types de statines :  
Dérivés de l'hexahydronaphtalène et Dérivés d'un hétérocycle azoté mono ou bicyclique

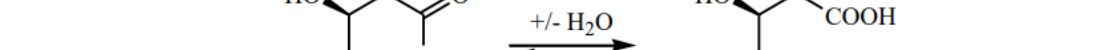
mévalonate :

CC(O)(C(=O)O)CO

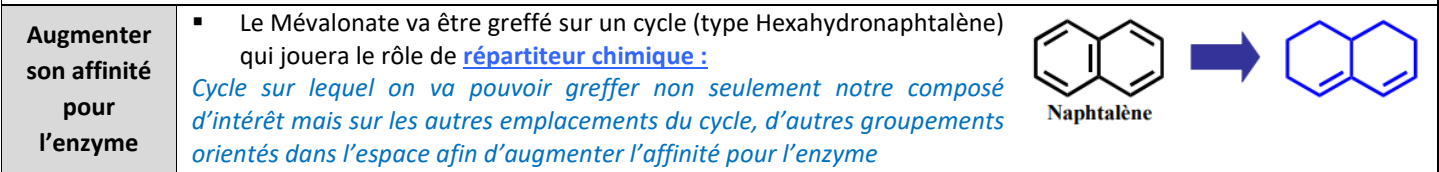
bles de ce produit : **la lactone (ester, prodrogue)** et le  **$\gamma$ -hydroxyacide (acide, forme active)**

  
The diagram shows the chemical equilibrium between the lactone and the  $\gamma$ -hydroxyacide forms of a molecule. On the left is the **Lactone** form, a six-membered ring with an oxygen atom, a hydroxyl group (HO), and a propyl group. On the right is the  **$\gamma$ -Hydroxyacide** form, an open-chain molecule with a carboxylic acid group (COOH), a hydroxyl group (OH), and a propyl group. A double-headed arrow with  $\pm H_2O$  above it indicates the reversible reaction between the two forms.

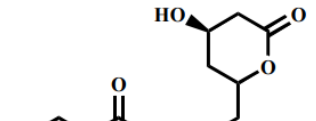
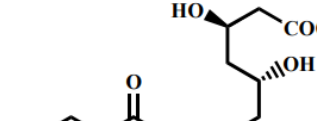
**Lactone**  **$\gamma$ -Hydroxyacide**

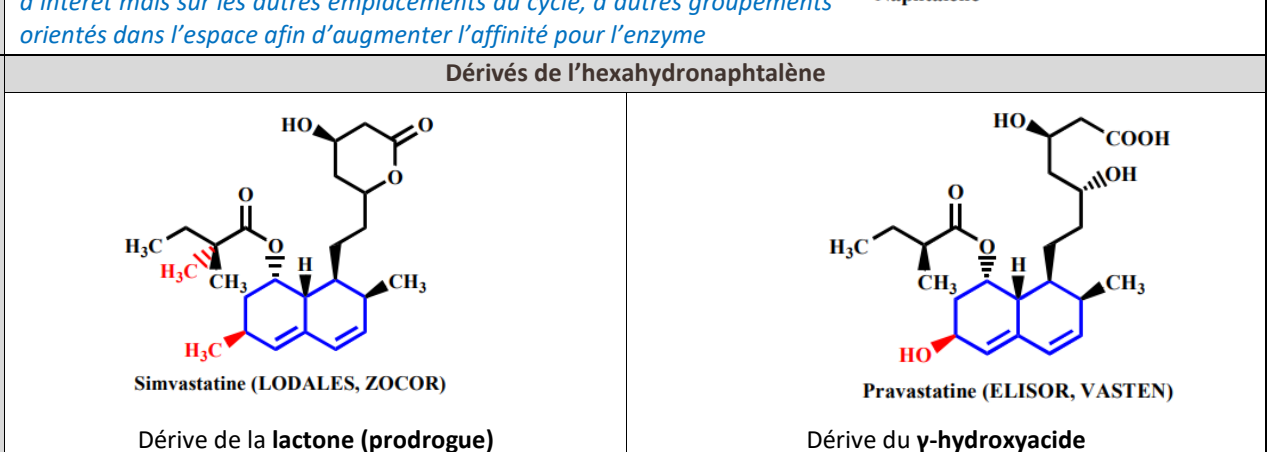


Lactone  $\xrightleftharpoons{+/- H_2O}$   $\gamma$ -Hydroxyacide

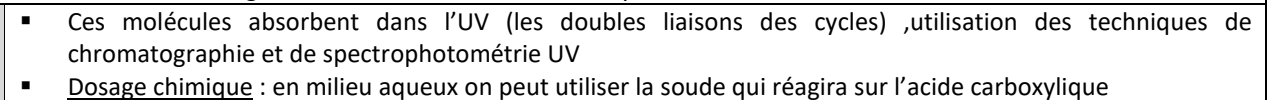
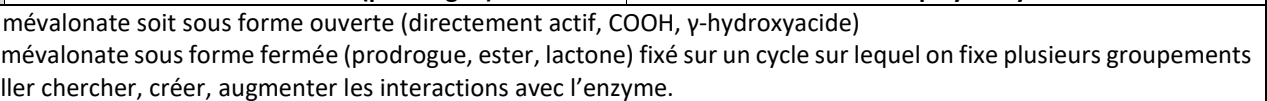


## Exemples

- | Dérivés de l'hexahydronaphtalène                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Simvastatine (LODALES, ZOCOR)</p> <p>Dérive de la <b>lactone (prodrogue)</b></p> |  <p>Pravastatine (ELISOR, VASTEN)</p> <p>Dérive du <b>γ-hydroxyacide</b></p> |



|                 |                                                                                                                                |                                                                                                                          |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Exemples</p> | <div data-bbox="363 1462 724 1570"> <p>Simvastatine (LODALES, ZOCOR)</p> <p>Dérive de la <b>lactone (prodrogue)</b></p> </div> | <div data-bbox="1056 1462 1418 1570"> <p>Pravastatine (ELISOR, VASTEN)</p> <p>Dérive du <b>γ-hydroxyacide</b></p> </div> |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



---

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RSA                          | <p>Relation structure/activité : ce qui est nécessaire à l'activité de la molécule :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Activité</b> : famille des inhibiteurs de l'HMG CoA réductase</li> <li>○ <b>Structure</b> : partie mimant le mévalonate, fixée sur un cycle ou un hétérocycle qui lui-même porte différents composés augmentant l'affinité de l'inhibiteur pour l'enzyme</li> <li>○ <b>Forme</b> : seule la forme ouverte sera active, si fermé, ce sera une prodrogue</li> <li>○ <b>Stéréochimie</b></li> <li>○ Les cycles conditionnent l'activité de l'enzyme car ce sont sur eux qu'on fixera les groupements additionnels qui augmenteront l'affinité de l'inhibiteur</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Caractères physico-chimiques | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Poudre blanche hygroscopique (sels, formes hydroxyacides ont tendance à capter de l'eau par liaison hydrogène).</li> <li>▪ Attention : Toutes ces molécules comportent des cycles donc elles sont hydrophobes (insolubles dans l'eau) en revanche il y a deux cas : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Forme ester hydrophobe donc insoluble (lactone : simvastatine)</li> <li>- Forme acide → sel → molécule soluble (pas énormément)</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Pourquoi très souvent les principes actifs sont sous forme de sel ?</i><br/> <i>Afin d'augmenter la solubilité en milieu AQUEUX (si le solvant est le dichlorométhane ça n'augmentera pas du tout la solubilité)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ce sont des molécules lipophiles, la forme ester le sera plus que la forme acide.</li> </ul>                                                                                                                            |
| Dosage                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les doubles liaisons des cycles absorbent à l'UV : dosage par méthode chromatographique avec une détection UV</li> <li>▪ Attention : du fait de la présence obligatoire du composé dérivé du mévalonate dans toutes les molécules, il y a obligatoirement présence de <b>carbone asymétrique</b> → vérifier leur pouvoir rotatoire (réflexe à prendre)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Le type d'inhibition         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inhibiteur compétitif (réversible) qui se fixe au niveau du site actif de l'enzyme, spécifique du fait qu'on soit parti du produit de réaction dont on a augmenté l'affinité comme vu précédemment.</li> <li>▪ Interactions en 3 dimensions, il faut prendre en compte la géométrie de la molécule.</li> <li>▪ Chaque molécule va s'adapter au maximum au site actif de l'enzyme. On a par exemple ici la simvastatine avec la partie mévalonate qui interagit avec le site actif de l'enzyme et une chaîne latérale additionnelle fixée sur le répartiteur chimique qui va remplir une poche non remplie par le dérivé mévalonate afin de maximiser les interactions.</li> <li>▪ <u>Au niveau interactionnel</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- interactions carboxyle(-)/Guanidinium (+) de type ionique (la plus forte)</li> <li>- interactions de type hydrogène (en pointillés)</li> </ul> </li> </ul> <div data-bbox="491 1240 1216 1617"> </div> |
| Indications                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Hypercholestérolémie</b> en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) s'avère insuffisante.</li> <li>▪ <b>Prévention cardiovasculaire</b> chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire avérée d'origine artérioscléreuse ou un diabète</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Effets secondaires           | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Relativement fréquent</b> : <b>atteintes musculaires</b> (douleurs, sensibilité ou faiblesse musculaire) avec augmentation de la CPK (Créatine phosphokinase).</li> <li>▪ <b>Rarement</b> : évolution des atteintes musculaires en <b>rhabdomyolyse</b> (lyse musculaire) libérant de la myoglobine passant dans la circulation générale et provoquant une insuffisance rénale secondaire donc à cette rhabdomyolyse (cas d'urgence, bilan biologique avec dosage de la CPK sanguine et si trop élevée = arrêt immédiat du traitement).</li> <li>▪ <b>Extrêmement rare</b> : myopathie nécrosante immunomédiée : le corps se met à produire des Ac anti HMG-CoA réductase qui ne diminueront pas avec l'arrêt du traitement, il faudra par conséquent mettre le patient sous immunosuppresseurs.</li> </ul>                                                                                                                                                      |

|                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Métabolisme                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Métabolisation par le <b>Cytochrome P450</b> et notamment par sa forme 3A4 +++</li> <li>Or les statines traitent des pathologies chroniques, il y a des interactions médicamenteuses possibles en cas de prise de médicaments utilisant la même voie métabolique.</li> <li>Cependant cela dépend des statines utilisées :</li> </ul> |                              |
|                                                                                       | <b>Métabolisation par CYP3A4</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Statines</b>              |
|                                                                                       | Majeur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Simvastatine                 |
|                                                                                       | Modéré                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Cérivastatine, atorvastatine |
|                                                                                       | Quasi nulle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Fluvastatine, pravastatine   |
| Il faut donc savoir moduler les traitements selon la prise médicamenteuse du patient. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                              |

### INHIBITEURS DE L'ABSORPTION DU CHOLESTÉROL

- Azétidinone
- Inhibe le transport du cholestérol au niveau de l'entérocyte

**Répartiteur chimique** : noyau central hétéro-aromatique sur lequel on greffe plusieurs groupements cela permet d'orienter correctement les groupements afin qu'ils puissent interagir avec leur cible → **protéine Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)**, facteur clé de l'absorption du cholestérol

- En association avec une statine pour abaisser plus efficacement les LDL: ézétimibe (10 mg) + simvastatine (20-40 mg) : **Inegy®** (attention aux rhabdomyolyses)

**ÉZÉTIMIBE Ézétrol®**

### ANTICORPS ANTI PCSK9

- Anti PCSK9 empêche PCSK9 de se lier au récepteur des LDL (à la surface des hépatocytes) empêchant la dégradation du LDLR induite par la PCSK9 = ↗ des taux de LDLR hépatiques = ↘ du LDL cholestérol sérique (LDL-C)
- Actuellement 2 anticorps indiqués : evolocumab (Repatha®) et alirocumab (Praluent®)

### STRATEGIE THERAPEUTIQUE DYSLIPIDEMIE ET SUIVI DU PATIENT SOUS STATINES ET FIBRATES

\* Pour les patients à haut risque cardio-vasculaire, instaurer le traitement médicamenteux immédiatement

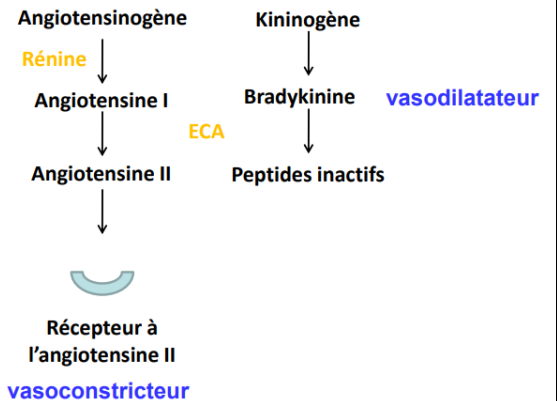
|                                         | À l' instauration du traitement                                                                                                                                                            | Au long cours                                                                                                                       |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Surveillance hépatique                  | Dans les 3 mois suivant l' instauration                                                                                                                                                    | -tous les ans si transaminases normales<br>-Si ALAT ou ASAT > 3x VN lors de 2 dosages à 1 mois d' intervalle => Arrêt du traitement |
| Surveillance de la créatine kinase (CK) | Dosage des CK si:<br>-IR<br>-hypothyroïdie<br>-ATCD de maladie musculaire génétique<br>-ATCD d' effet indésirable musculaire avec un fibrate ou une statine<br>-Abus d' alcool<br>->70 ans | Pas de surveillance systématique sauf en cas de douleurs musculaires                                                                |

## MÉDICAMENT DE L'HYPERTENSION

### Rappels sur l'hypertension

- HTA caractérisée par: PAS >140 mmHg, PAD > 90 mmHg.
- Problème majeur de santé publique : concerne 15% des adultes dans les pays industrialisés (50 % des plus de 50 ans !) = risque principal cardiovasculaire
- Très souvent (90 % des cas), HTA essentielle : cause non connue → traitement symptomatique au long cours, donc traitement par voie orale
- Différentes classes d'anti-hypertenseurs : **inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs ATI et les inhibiteurs de la rénine**, diurétiques et antihypertenseurs centraux

- SRAA : vasoconstricteur
- Système bradykinine : vasodilatateur
- ⇒ Pour jouer sur la tension on agit sur les vaisseaux ou au niveau cardiaque ou les 2
- ⇒ La rénine et l'ECA sont des carboxypeptidases hautement spécifiques :
  - Carboxypeptidases : dégradent les peptides par C-ter
  - Aminopeptidases : dégradent les peptides par N-ter
  - Endopeptidases : clivent les peptides au milieu



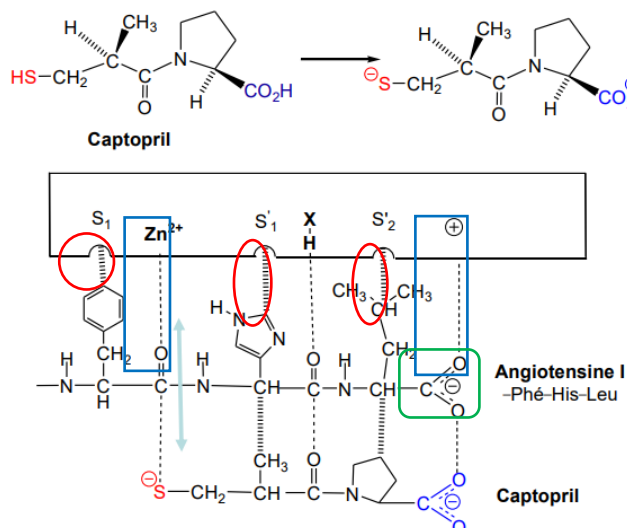
### Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine

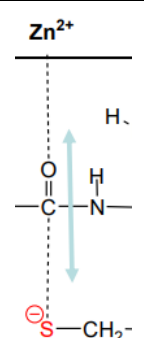
|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Inhibiteurs de la rénine</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inhibition de la rénine : système vasoconstricteur bloqué, aucun impact sur le système bradykinine :<br/>⇒ <b>Vasodilatation</b></li> </ul>                                                                   |
| <b>IEC</b>                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inhibition de l'ECA : SRAA bloqué et parallèlement on empêche la dégradation de la bradykinine en peptides inactifs ainsi il y aura une accumulation de bradykinine :<br/>⇒ <b>Vasodilatation</b></li> </ul>  |
| <b>Antagoniste des rc AT1 de l'AGII (sartans)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Blocage des rc à l'AGII : suppression de l'effet vasoconstricteur et augmentation de l'aldostérone, des effets sur le remodelage vasculaire et des effets cardiaques :<br/>⇒ <b>Vasodilatation</b></li> </ul> |

### Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mécanisme</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Classe la plus ancienne et contient le plus de molécules</li> <li>• Induisent une augmentation de Bradykinine qui va provoquer une toux (effet secondaire)</li> <li>L'AGI va être coupée au niveau de la phénylalanine et de l'histidine pour donner l'AGII qui va agir sur ces récepteurs spécifiques et induire une vasoconstriction → HTA. Comme tout peptide, l'AGII peut être clivé en peptide inactif par l'angiotensinase</li> </ul> |
| <b>Nomenclature</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• IEC ont une DCI ayant un suffixe en -pril ou -prilate (molécule directement active)</li> <li>• Suffixe en -ate : ester (prologue)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

#### Fixation du captopril dans le site actif de l'ECA



|  |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                           | <b>Captopril</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|  |                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>l'inhibiteur de l'ECA (captopril) doit prendre la place du substrat (angiotensine I)</li> <li>L'AGI comporte des liaisons amides tout comme le captopril, liaisons amides fréquentes chez les IEC</li> <li>Le captopril a une proline (cycle avec l'amide), un thiol (pKa proche de 7), absence d'amine en bout de chaîne donc pas d'acides aminés</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|  |                           | <b>ECA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|  |                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>l'enzyme est un métal aux peptides à Zn d'où le <math>Zn^{2+}</math> sur l'enzyme</li> <li>Présence de poches de reconnaissance au niveau des chaînes latérales des acides aminés : <math>S_1</math>, <math>S'_1</math>, <math>S'_2</math></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|  |                           | <b>Fixation de l'AGI sur l'enzyme</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|  |                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Interaction des chaînes latérales des acides aminés avec les poches : <ul style="list-style-type: none"> <li>Leucine avec <math>S'_2</math></li> <li>Histidine avec <math>S'_1</math></li> <li>Phénylalanine avec <math>S_1</math></li> </ul> </li> <li>X : un acide aminé de l'enzyme</li> <li>➤ Phénylalanine et Histidine : aromatiques</li> <li>➤ Leucine : aliphatique polycarboné donc les poches sont hydrophobes → interactions hydrophobes (cercle rouge)</li> <li>➤ 2 liaisons hydrogènes avec les C=O (rectangles bleus)</li> <li>➤ Une liaison ionique avec <math>CO_2^-</math> : interaction la plus forte (rectangle vert)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|  |                           | <b>Clivage de l'AGI par l'enzyme</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|  |                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>L'enzyme de conversion va cliver l'AGI sur une liaison amide, une peptidase va hydrolyser une liaison amide</li> <li>Si on met une protéine dans l'eau, l'eau n'est pas assez nucléophile pour attaquer la liaison amide cependant l'enzyme va catalyser l'attaque de l'eau sur le peptide</li> <li>Le <math>Zn^{2+}</math> métal de transition toujours avec un ligand, ici C=O (donneur de doublet) : Complexation de l'oxygène et du Zn → liaison de coordination (liaison forte similaire à une liaison ionique)</li> <li><b>Roles du Zn :</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>participe au bon positionnement du substrat</li> <li>active la liaison amide : <ul style="list-style-type: none"> <li>Le carbone est <math>\delta^+</math> : peu électrophile</li> <li><math>Zn^{2+}</math> est chargé positivement donc attire les <math>e^-</math> : ↗ caractère déficitaire en électrons du carbone → l'attaque du carbone par l'<math>H_2O</math> pourra se faire beaucoup plus facilement</li> </ul> </li> </ol> </li> </ul> |
|  |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|  | Optimisation du captopril | <b>Interaction captopril-enzyme</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|  |                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Conservation de : liaison ionique, un résidu type proline (interaction hydrophobe en <math>S'_2</math>), <math>CH_3</math> avec la poche <math>S'_1</math> et un thiolate (très bon complexant à <math>Zn^{2+}</math>)</li> <li>Zn a une activité catalytique essentielle → nécessité de le bloquer</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|  | Optimisation du captopril | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>REPRENDRE ICI RONEO 11 COURS 34 et 35</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |