

**UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD LYON 1**

**FACULTE DE PHARMACIE DE LYON**

# **PHARMACIE CHIMIQUE**

**GUIDE DU COURS**

**3ème ANNEE**

**J. PARIS - P. AUDIN**

**PARIS**  
Association Amicale des Etudiants - Faculté de Lyon  
107000 Villeurbanne - 69622 LYON CEDEX 03  
TÉL. 04 78 44 01 37

**A.A.E.P.L.**  
Association Amicale des Etudiants en Pharmacie de Lyon  
8 avenue Rockefeller - 69373 LYON CEDEX 08  
Tél. : 78-74-40-37

## NOTIONS GENERALES SUR LES MEDICAMENTS DE SYNTHESE

Un principe actif entrant dans la composition d'un médicament est défini selon plusieurs dénominations :

- le nom chimique, nom scientifique déterminé d'après les règles de nomenclature internationale

- le nom commun : dénomination commune internationale : D.C.I.

- le nom déposé N.D. : nom de la ou des spécialités contenant ce principe actif.

La dénomination commune internationale de chaque principe actif indique souvent sa parenté pharmacologique, il est déterminé selon des règles édictées par l'OMS.

Des "segments clés" sont utilisés dans les noms de DCI pour replacer une substance chimique dans une classe pharmacologique.

Les principaux figurent dans le tableau suivant, et nous rappelons la nomenclature des principaux hétérocycles supports d'activité pharmacologique.

**DENOMINATIONS COMMUNES INTERNATIONALES  
DES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES**

- Actide	Polypeptides synthétiques agissant comme la corticotrophine
- Andr- ou stan ou ster	Stéroïdes, androgènes
- Arol	Anticoagulants du type coumarine
- Bamate	Tranquillisants de la série du propanediol et du pentanediol
- Barbitol	Acides barbituriques, activité hypnotique
- caine	Stéroïdes anaboliques
- cef	Anesthésiques locaux
- cilline	Antibiotiques possédant un noyau acide céphalosporanique
- cort	Pénicillines : dérivés de l'acide amino-6 pénicillanique
- curium	Stéroïdes, glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes autres que les dérivés de la prednisolone
- cycline	Curarisants
- est	Antibiotiques dérivés de la tétracycline
- formine	Estrogènes
- gest	Guanidines, antidiabétiques oraux
- gli	Stéroïdes, progestatifs
- io	Sulfamides, antidiabétiques oraux
- ium	Milieus contrate iodés
- mycine	Ammoniums quaternaires
- nidazole	Antibiotiques antimicrobiens produits par les souches de Streptomyces
- nifur	Antiprotozoaires imidazolés
- olol	Dérivés du nitro-furanne 5
- onide	β-bloquants
- orex	Stéroïdes d'usage local : acétonides
- pramine	Agents anorexigènes
- prost	Composés dibenzazépiniques du type de l'imipramine
- serpine	Prostaglandines
	Dérivés des alcaloïdes du Rauwolfia



- sulfa      Sulfamides ayant une action antibactérienne
- térol      Bronchodilatateurs : dérivés de la phénéthylamine
- tizide      Diurétiques dérivés du thiazide
- toine      Antiépileptiques dérivés de l'hydantoine
- azone      Analgésique anti-inflammatoire du groupe de la phénylbutazone
- vérine      Spasmolytiques agissant comme la papavérine

## NOMENCLATURE DES HETEROCYCLES

### - Préfixes

Azote N	aza
Oxygène O	oxa
Soufre S	thia

Le préfixe *Perhydro* est placé devant le préfixe adéquat.

Exemples : Az(a) épine après saturation devient Perhydroaz(a)épine

Si l'insaturation est partielle : on utilise alors les préfixes "*Dihydro* " ; "*Tétrahydro*" en indiquant les numéros des atomes porteurs d'hydrogène.

Exemple : Dihydro-2,3 pyridine.

Si l'insaturation du cycle est maximum et si les doubles liaisons peuvent être disposées de différentes manières, les positions de ces doubles liaisons sont définies en précisant l'emplacement des atomes d'azote ou de carbone non engagés dans une liaison multiple et portant un atome d'hydrogène. "*1 H-*" "*2 H-*".

Exemple : *2 H*-imidazole.

La position des doubles liaisons dans les hétérocycles partiellement saturés peut être précisée à l'aide du préfixe :  $\Delta$  suivi du numéro du premier atome porteur de la double liaison.

Exemple :  $\Delta$  -2 pyrroline.

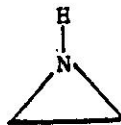
### - Numérotation

La numérotation débute à l'atome d'O, de S ou de N (par ordre de préférence décroissante) et progresse de telle sorte que les plus petits nombres soient attribués aux hétéroatomes.

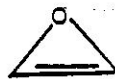
La numérotation commence à un atome d'azote substitué plutôt qu'à un atome d'azote engagé dans une liaison multiple.



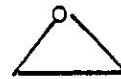
Azirine



Aziridine



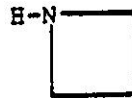
Oxirène



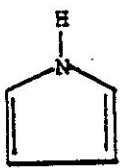
Oxiranne



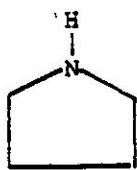
Azète



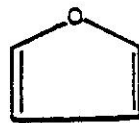
Azétidine



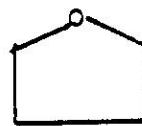
Pyrrole



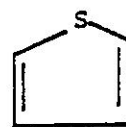
Pyrrolidine



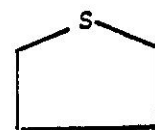
Furanne



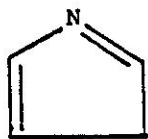
Tétrahydro-furanne



Thiophène



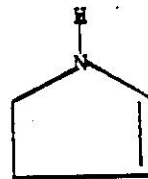
Tétrahydro-thiophène



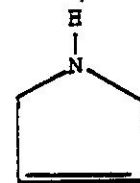
3 H-pyrrole



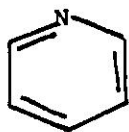
2 H-pyrrole



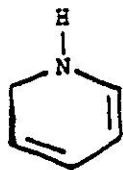
Δ-2 pyrroline



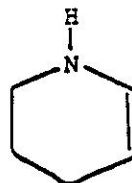
Δ-3 pyrroline



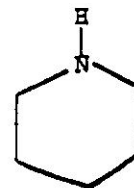
Pyridine  
ou Azine



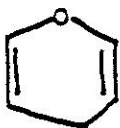
Dihydro-1,2  
pyridine



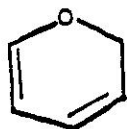
Tétrahydro-1,2,3,4  
pyridine



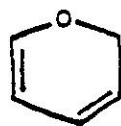
Pipéridine



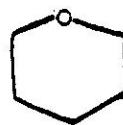
Pyranne



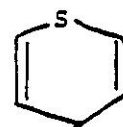
2 H-pyranne



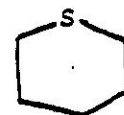
Dihydro-2,3  
pyranne



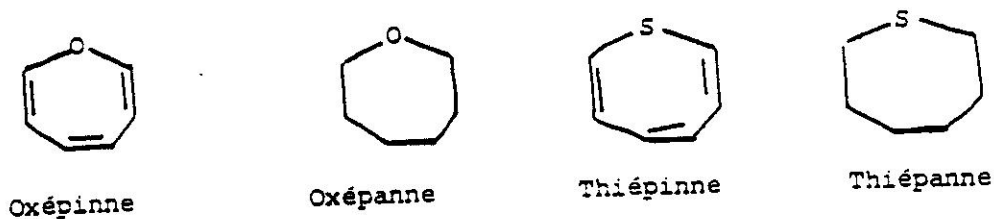
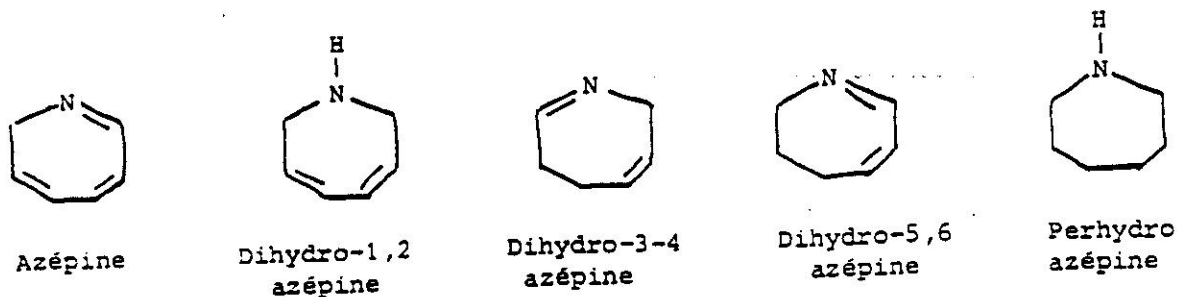
Tétrahydro-  
pyranne



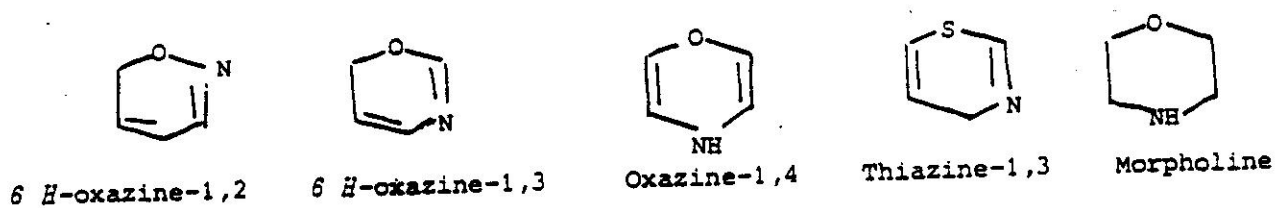
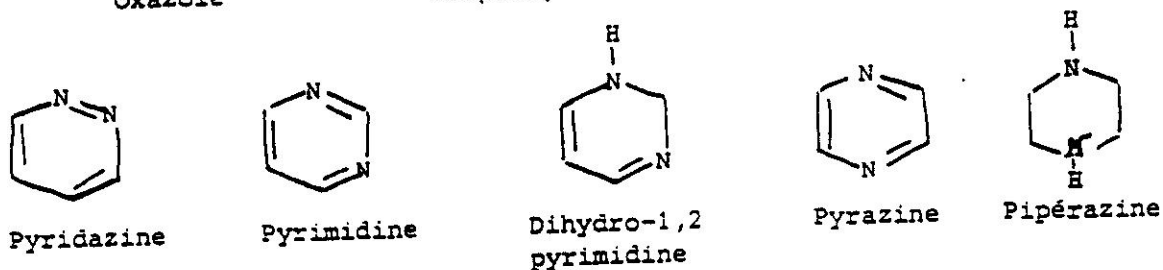
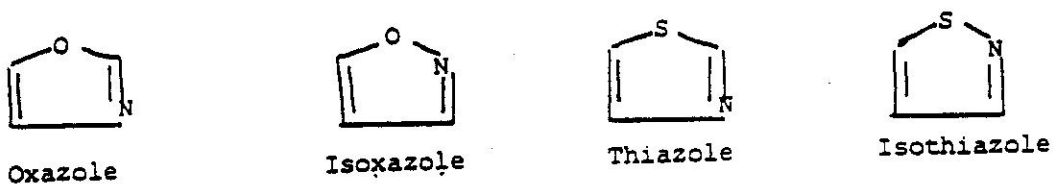
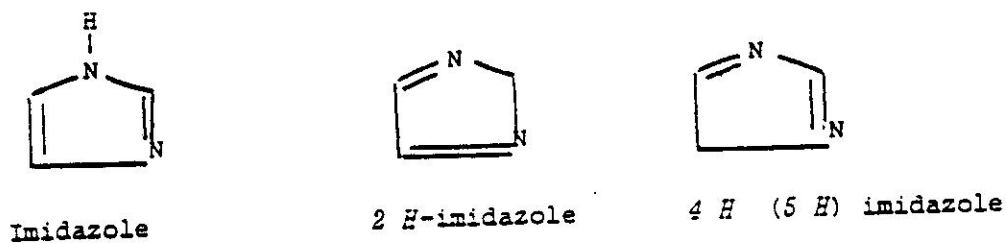
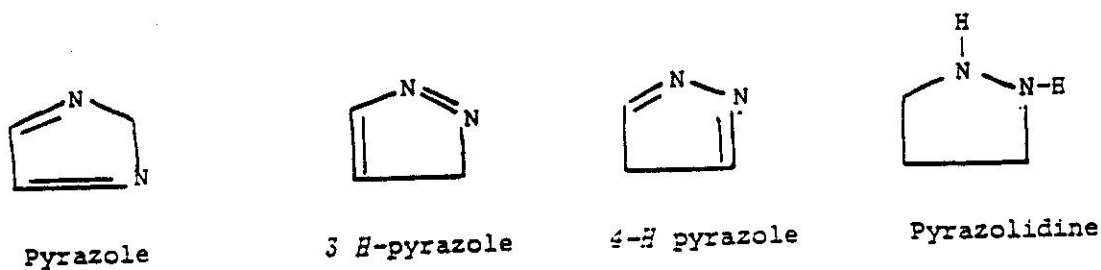
Thiane



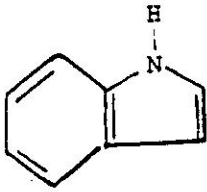
Thiianne



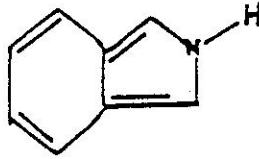
HETEROCYCLES A DEUX HETERO ATOMES



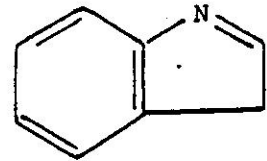
HETEROCYCLES CONDENSES



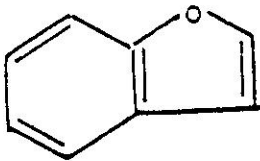
Indole



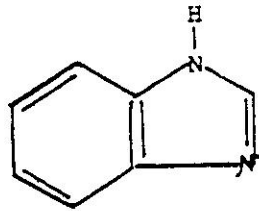
Isoindole



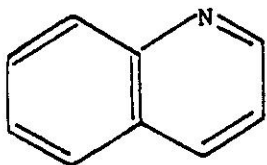
3 H-indole



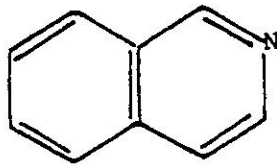
Benzofuranne



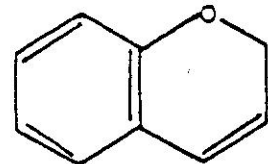
Benzimidazole



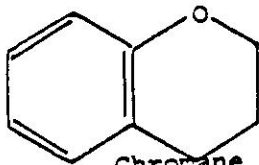
Quinoléine



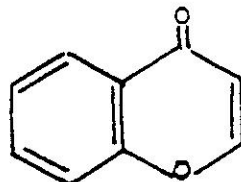
Isoquinoléine



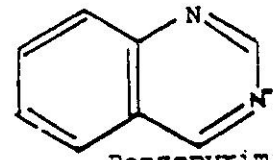
Benzopyranne  
ou Chromène



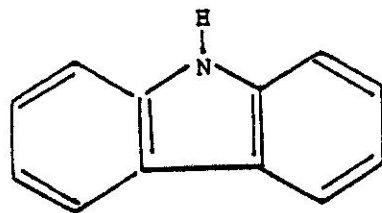
Chromane



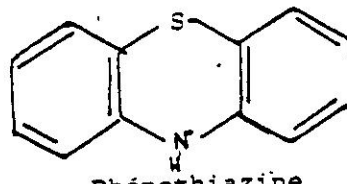
Chromone



Benzopyrimidine  
ou Quinazoline



Carbazole



Phénothiazine



## DOSSIER D'A.M.M

**PARTIE I :**  
**RESUME DU DOSSIER**

- I A - Renseignements administratifs .....
- I B - Résumé des caractéristiques du produit .....
- I C - Rapports d'experts sur la documentation .....  
chimique, pharmaceutique, et biologique,  
toxicologique et pharmacologique, et  
clinique .....

**PARTIE II :**  
**DOCUMENTATION**  
**CHIMIQUE,**  
**PHARMACEUTIQUE**  
**ET BIOLOGIQUE**

- II - Table des matières
- II A - Composition .....
- II B - Mode de préparation .....
- II C - Contrôle des matières premières .....
- II D - Contrôle des produits intermédiaires .....
- II E - Contrôle du produit fini .....
- II F - Stabilité .....
- II G - Autres informations .....

**PARTIE III :**  
**DOCUMENTATION**  
**TOXICOLOGIQUE ET**  
**PHARMACOLOGIQUE**

- III - Table des matières
- III A - Toxicité par administration unique .....
- III B - Toxicité par administration répétée .....
- III C - Etudes de reproduction .....
- III D - Pouvoirs mutagène .....
- III E - Pouvoirs carcinogène/oncogène .....
- III F - Pharmacodynamie .....
- III G - Pharmacocinétique .....
- III H - Tolérance locale .....
- III Q - Autres informations .....

**PARTIE IV :**  
**DOCUMENTATION**  
**CLINIQUE**

- IV - Table des matières
- IV A - Pharmacologie clinique .....
- IV B - Expérience clinique.....
- IV C - Autres informations .....

**PARTIE V :**  
**RENSEIGNEMENTS**  
**PARTICULIERS**

- V - Table des matières
- V A - Présentation .....
- V B - Echantillons .....
- V C - Autorisation(s) de fabrication .....
- V D - Autorisation(s) de mise sur le marché.....

## **PARTIE II : Documentation chimique, pharmaceutique et biologique.**

Toutes les procédures analytiques décrites dans les diverses sections de la partie II, documentation chimique, pharmaceutique et biologique, doivent être suffisamment détaillées pour permettre la répétition des procédures en cas de besoin (par ex. par un laboratoire officiel). Toutes les procédures doivent être validées et les résultats des études de validation doivent être fournis.

**N.B.** : Les dispositions supplémentaires applicables aux produits biologiques/biotechnologiques sont signalés par un astérisque (\*), et celles applicables aux médicaments à base de plantes sont signalés par deux astérisques (\*\*).

### **Partie II A : Composition**

#### **1. Composition de la spécialité pharmaceutique.**

NOM DES COMPOSANTS	FORMULE UNITAIRE ET/OU EN POURCENTAGE	FONCTIONS	REFERENCE AUX NORMES
Principes actifs			
Autres composants			

#### **2. Récipient (brève description).**

Nature des matériaux des récipients ; composition qualitative ; mode de fermeture ; mode d'ouverture.

#### **3. Formule(s) utilisée(s) pour les essais cliniques.**

#### **4. Développement galénique.**

Explication du choix de la composition, des composants et du récipient. étayée, si nécessaire, par des données concernant le développement galénique. Le surdosage à la fabrication et sa justification devront être indiqués. Les essais réalisés lors de la mise au point galénique doivent être décrits avec précision, par ex. études de dissolution in vitro de formes pharmaceutiques solides.

### **Partie II B : Méthode de préparation.**

#### **1. Formule de fabrication (y compris détails concernant la taille du lot).**

#### **2. Procédé de fabrication (y compris les contrôles en cours de fabrication et le procédé de mise en forme pharmaceutique).**

Si la matière première est constituée par une (des) préparation(s) à base de drogues végétales, la description du procédé de fabrication et du contrôle de ces substances relève de la section C (\*\*).

Dans le cas des produits biologiques/biotechnologiques dans lesquels un constituant actif spécifique n'est pas isolé et pour lesquels la fabrication du constituant actif suit un procédé continu, l'information requise à la partie II C : 1.2.5. (B) "Développement" peut être introduite ici (\*).

3. Validation du procédé lorsqu'une méthode de fabrication non conventionnelle est employée ou lorsque sa mise en oeuvre est déterminante pour la qualité du produit (données expérimentales montrant que le procédé de fabrication, mettant en oeuvre des matières premières de la qualité indiquée et les équipements de fabrication spécifiés, est approprié et produira de façon constante un médicament de la qualité désirée).

## **Partie II C : Contrôle des matières premières.**

### **Principes actifs.**

#### **1.1. Spécifications et contrôles de routine.**

1.1.1. Principes actifs décrits dans une pharmacopée.

1.1.2. Principes actifs non décrit dans une pharmacopée :

- Caractéristiques.
- Essais d'identification.
- Essais de pureté (comprenant les limites des impuretés, soit indiquées nommément, totales ou isolées, soit non identifiées, totales ou isolées) :
  - . physiques
  - . chimiques
  - . biologiques/immunologiques (\*)
  - . contamination potentielle par des micro-organismes, des pesticides, des métaux toxiques, de la radioactivité, des agents de fumigation, etc... (\*\*).
- Autres essais.
- Dosages(s) et/ou autres déterminations de l'activité (\*).
- Dosage(s) de composants de drogues végétales ou de préparations à base de drogues végétales à activité thérapeutique connue (\*\*).
- Monographie de la drogue végétale, dans le cas de préparations.

#### **1.2. Données scientifiques.**

1.2.1. Nomenclature.

- Dénomination commune internationale (D.C.I.).
- Dénomination chimique.
- Autre(s) dénomination(s).
- Code du laboratoire.
- Pour les drogues végétales ou préparations à base de drogues végétales(\*\*) :
  - . nom scientifique de la plante avec nom d'auteur, variété, chimiotype
  - . partie de plante utilisée
  - . dénomination de la préparation à base de drogue végétale.

1.2.2. Description.

- Formes physiques.
- Forme développée (y compris configuration pour les macromolécules).
- Formule moléculaire.
- Masse moléculaire relative.
- Pouvoir rotatoire.
- Principaux constituants de la drogue végétale (\*\*) (selon données récentes).

### 1.2.3. Fabrication.

- Nom(s) et adresse(s) du ou (des) producteur(s) de la substance active.
- origine géographique de la drogue végétale (\*\*).
- Voie de synthèse ou de fabrication.
- Milieu de culture et autres additifs (\*).
- Description du procédé.
- Solvants, réactifs et autres produits (\*\*).
- Catalyseurs.
- Etapes de purification.

### 1.2.4. Contrôle de qualité pendant la fabrication.

- Matières premières.
- Contrôles des produits intermédiaires (le cas échéant).
- Lots de semence (primaires et secondaires) (\*).
- Constituants du milieu de culture et autres additifs (\*).
- Spécifications des matériels utilisés dans le procédé de purification (\*).

### 1.2.5. (A) Développement (pour les principes actifs chimiques).

- Mise en évidence de la structure chimique (voie de synthèse, intermédiaires clés, analyse élémentaire, spectre de masse, RMN, IR, UV, autres).
- Isomer les potentielles.
- Caractérisation physico-chimique (solubilité, caractéristiques physiques, polymorphisme, pKa et pH, autres).
- Caractérisation complète du matériel de référence primaire.
- Validation analytique et commentaires sur le choix des essais de routine et matériaux de référence (par ex. substances de référence internes).

(B) Développement (pour les principes actifs biologiques-biotechnologiques) (\*).

(C) Développement (pour les principes actifs d'origine végétale) (\*\*).

(C) 1. Drogue végétale de base :

(C) 2. Préparation à base de drogue végétale (par ex. poudre, extrait).

### 1.2.6. Impuretés.

- Impuretés potentielles liées au procédé de synthèse.
- Méthodes analytiques avec leurs limites de détection.
- Impuretés et déviants structurels détectés (\*).
- Impuretés pouvant apparaître au cours de la fabrication et de la purification.
- Substances présentant des déviations structurelles pouvant apparaître lors de la transcription, et de la traduction ou dans les phases post-traductionnelles (\*).
- Méthodes pour détecter une contamination éventuelle de la drogue végétale par des micro-organismes et des produits dérivés de micro-organismes, pesticides, agents de fumigation, métaux toxiques, radioactivité (\*\*) etc ...
- Falsification potentielle et éléments étrangers à la drogue végétale (\*\*).

### 1.2.7. Analyse de lots.

- Lots contrôlés
- Résultats obtenus.
- Matériaux de référence (résultats analytiques) primaire et autres.

## **Autres composants.**

### **2.1. Spécifications et contrôles de routine.**

**2.1.1.** Composants décrits dans une pharmacopée.

**2.1.2.** Composants non décrits dans une pharmacopée.

- Caractères.
- Essais d'identification.
- Essais de pureté (comprenant les limites des impuretés, soit indiquées nommément, totales ou isolées, soit non identifiées, totales ou isolées) :
  - . physiques
  - . chimiques
  - . biologiques/immunologiques (\*).
- Autres essais.
- Dosage(s) et/ou évaluations (le cas échéant).

### **2.2. Données scientifiques.**

Données, si nécessaire, par exemple pour des excipients utilisés pour la première fois dans les préparations pharmaceutiques (voir II C.1.2.).

## **3. Matériaux d'emballage (conditionnement primaire).**

### **Partie II D : Contrôle des produits intermédiaires (si nécessaire).**

Une distinction doit être faite entre les contrôles en cours de fabrication (partie II B) et les contrôles des produits intermédiaires.

### **Partie II E :**

#### **1. Spécifications du produit et essais de routine.**

**1.1.** Spécifications du produit et contrôle avant libération du lot (à la fin de la fabrication)  
(Caractéristiques générales, normes et références spécifiques).

#### **1.2. Méthodes de contrôle.**

##### **1.2.1 Identification et dosage des principes actifs**

Les techniques d'identification et de dosage du ou des principes actifs doivent être décrites avec précision (y compris les méthodes biologiques et microbiologiques, si approprié); sont également décrits les autres essais, qui comprennent ceux de la monographie générale de la pharmacopée européenne appropriée à la forme pharmaceutique concernée.

- Essais d'identification
- Essais de pureté
- Dosage des principes actifs ; et, en plus, pour les préparations et drogues végétales, détermination quantitative des constituants à activité thérapeutique connue \*\*
- Essais galéniques (p.ex. dissolution)

##### **1.2.2... Identification et dosage des excipients**



- Essais d'identification des colorants autorisés
- Détermination des agents antimicrobiens ou des agents de conservation chimiques (avec quantités limites acceptables)

## **2 Données Scientifiques**

**2.1.** Validation des méthodes et commentaires sur le choix des essais de routine et de matériaux de référence (par ex. normes de travail)

**2.2.** Analyses des lots

- Lots contrôlés (date et lieu de fabrication, taille des lots et utilisation des lots)
- Résultats obtenus
- Matériel de référence (résultats analytiques), primaires et autres.

### **PARTIE II E: Stabilité**

Essais de stabilité des principes actifs

Essais de stabilité du produit fini

### **Partie II G : Autres informations**

Cette partie est réservée aux informations non couvertes par les parties précédentes, par exemples : essais analytiques utilisés pour le développement pharmaceutique du produit, étude sur le métabolisme et la disponibilité, etc...

## MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX

- les anti-infectieux sont des substances agissant sur les micro-organismes pathogènes : bactéries, champignons, virus...

## ANTISEPTIQUES ET DESINFECTANTS

### I - Hypochlorites et composés générateurs d'acide hypochloreux

Le pouvoir germicide des halogènes est lié à leur pouvoir oxydant destruction des protéines cellulaires.

Les formes actives sont :

- soit la forme libre, dans le cas de l'iode,
- soit des dérivés d'oxydation, dans le cas du chlore, en particulier les hypochlorites ( $\text{ClO}^-$ ).

Les hypochlorites utilisés sont :

- l'hypochlorite de Na (Eau de Javel, Soluté de Dakin)
- le chlorure de chaux.

On utilise également certains dérivés organiques générateurs d'acide hypochloreux, plus stables donc plus faciles à manipuler ; ce sont les chloramines :

- Chloramine : (CLONAZONE \*, HYDROCLONAZONE\*)

### II - Dérivés de l'argent

L'argent métallique et ses sels manifestent, à très haute dilution, une activité bactériostatique.

Trois types de composés sont utilisés :

- a) un composé minéral : le nitrate d'argent ( $\text{AgNO}_3$ )
- b) des agents colloïdaux
  - . Collargol
  - . Protargol

. Argyrol (ARGYROPHEDRINE\* assoc.)

c) des composés organo-argentiques : cryptargol = COLLARGENT\* (assoc.)

### III - Dérivés du mercure

Les composés mercuriels sont des agents thiolooprives agissent par blocage enzymatique.

Les organo-mercuriels sont utilisés comme antiseptiques externes. Il en existe deux types, selon que l'atome de mercure est ou non directement relié à un atome de carbone aromatique :

- les arylmercuriques : Ar-Hg-X
- les alkylmercuriques : R-Hg-X

#### A) Arylmercuriques :

- Sels de phénylmercure : acétate, nitrate, borate (MERFENE\*\*)
- Mercurbutol (MERCRYL\*)
- Merbromine sodique : MERCURESCEINE\*, MERCUROCHROME\*, CUROCHROME\*,

#### B) Alkylmercuriques

- Mercurothiolate sodique : MERSEPTYL\*, nombreuses associations.

### IV - Dérivés de l'arsenic, de l'antimoine et du bismuth

Ces composés possèdent une double parenté.

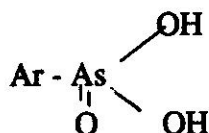
- chimique : éléments de la colonne VB de la classification périodique (parenté avec les dérivés de l'azote et du phosphore),
- thérapeutique : médicaments à action antiparasitaire, particulièrement actifs sur les Protozoaires : trypanosomes, spirochètes, amibes...

#### A) Organo-arsénicaux

Les médicaments utilisés comme antiprotozoaires sont des dérivés aromatiques de l'arsenic.

On distingue :

- a) les dérivés pentavalents ou acides arylarsoniques, de structure :



- acétarsol : GYNOPLIX\*, nombreuses associations HUMEX\* SANOGYL\*

b) Les dérivés trivalents :

- arsénoïques de structure : Ar - As = As - Ar : Néoarsphénamine : COLLUNOVAR\*

#### B) Organo-antimoniaux - Dérivés du Bismuth

## COMPOSES ORGANIQUES DE SYNTHESE

### I - Formol et composés générateurs de formaldéhyde

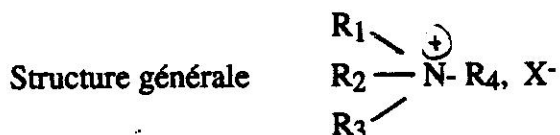
Parmi les aldéhydes simples, seul le méthanol possède des propriétés antiseptiques.

#### A - Le méthanal (ou formaldéhyde)

- soit sous forme de solution aqueuse à 35 % (formol)
- soit sous forme de polymère : trioxyméthylène (libère du formaldéhyde par chauffage).

#### B - Autres aldéhydes

### II - Ammoniums quaternaires



$R_4$  = chaîne aliphatique longue (C 8 à C18)

Ce sont des surfactifs cationiques à activité bactéricide : on les appelle encore "savons inversés".

#### A - Dérivés acycliques ou cyclaniques :

- Cétrimonium, cétrimide : CETAVLON\*
- Cethexonium : BIOCIDAN\*

#### B - Dérivés aromatiques

- Benzalkonium : nombreuses associations : CHIBRO BORALINE\*, NECYRANE\*
- Benzododécinium : assoc. HUMEX\*, SEDACOLLYRE\*, PRORHINEL\*
- Benzéthonium : CHIBRO-PLAST\* (assoc.)
- Dodéclonium

**C - Dérivés hétérocycliques**

- Cétalpyridinium
- Dequalinium

**III - Phénols**

L'activité antiseptique des phénols augmente avec le caractère lipophile. Aussi a-t-on introduit sur la molécule du phénol divers groupements lipophiles, en particulier des groupes alkyles ou aryles et des atomes d'halogènes (chlore)

**a) Phénols simples**

- Le phénol (Ph. 72) : phénol officinal
- Dichlorocrésol
- Thymol : SAPOREX\* (assoc.), BOROSTYROL\* (assoc.)

**b) Diphénols et dérivés**

- Résorcinol
- Gaïacol
- Sulfogaïacol (Thiocol) : nombreuses associations

**c) Esters p-hydroxybenzoïques**

p-hydroxybenzoates de méthyle, d'éthyle, de propyle, de benzyle : bactéricides et fongicides  
Spécialités : NISAPULVOL\*, NISASEPTOL\* (assoc.)

**d) Dérivés de duplication**

- Hexachlorophène : seulement en association : ACNESTROL\*
- Biclothymol : HEXASPRAÏ\*, HEXAPNEUMINE\* (assoc.), HEXALYSE\* (assoc.)

**IV - Amidines et guanidines**

- Hexamidine : HEXOMEDINE
- Chlorhexidine : nombreuses associations.



## DESINFECTANTS ET ANTISEPTIQUES A USAGE EXTERNE

Chlore D (A)	B, (F), V	Inactivé par les substances organiques Peu stable
Iodophores Iode (D), A	B, F, V	Réaction d'hypersensibilité Toxicité systémique Incompatibilité mercurique
Mercure	B, F	Nombreuses résistances et contre-indications
Aldéhydes D	B, F, V	Instable, Inactifs en présence de matière organique
Phénols D (A)	B, (F), (V)	
Alcools (D) A	B, F, (V)	
Ammoniums	B, (F), (V)	Inactivation++
Amidines	B, (F)	

B : bactéricide

F : fongistatique, fongicide

V : virulicide

## ANTIBIOMIMETIQUES

### 1 - Dérivés de la quinoléine

Trois types distincts :

- Hydroxy-8 quinoléines : antiseptiques
- Quinolones : antiseptiques urinaires, antibiotiques
- Amino-quinoléines : antimalariques

#### - Dérivés de l'hydroxy-8 quinoléine :

Ortho-hydroxyquinoléine : oxyquinol (oxine)

a) Dérivé méthylé

Téléquinol assoc. INTETRIX\*

b) Dérivés halogénés : antiseptiques intestinaux

Diodoxyquinoléine DIREXIODE\*

c) Dérivé nitré

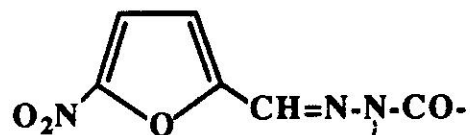
Nitroxoline : NIBIOL\*

### 2 - Dérivés nitrés hétérocycliques

#### 2.1 - Dérivés du nitrofurane

Ce sont les plus nombreux et les plus importants. On y trouve surtout des antiseptiques urinaires et intestinaux.

Structure générale :



- Nitrofurantoïne : FURADANTINE\*, FURACYCLINE\* (assoc.)
- Hydroxyméthylnitrofurantoïne : URFADYN\*
- Nifuratel : OMNES\*
- Nifuroxazide : ERCEFURYL\*
- Nifurzide : RICRIDENE\*

## 2.2 - Dérivés du nitro-imidazole

### 1ère génération

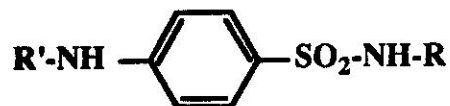
- Métronidazole FLAGYL\*

### 2ème génération

- Omidazole TIBERAL\*
- Tinidazole FASIGYNE
- Ternidazole TERGYNAN\*

## 3 - Sulfamides

Agents bactériostatiques à large spectre d'action, de structure générale :



Le plus souvent R' est représenté par un hydrogène et R est un noyau hétérocyclique.

. Classification chimique :

3.1 - Dérivés substitués sur le groupement SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> seul : (R' = H)

## Dérivés non cycliques

R	D.C.	N.D.
H	Sulfanilamide	EXOSEPTOPLIX* RHINAMIDE en ass.
$\begin{array}{l} \text{N-} \\ \parallel \\ \text{-C} \\ \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Sulfaguanidine	LITOXOL*
- CO - CH <sub>3</sub>	Sulfacétamide	ANTEBOR en ass.

## Dérivés hétérocycliques

R	D.C.	N.D.
Pyrimidine (-2)	Sulfadiazine	ADIAZINE*... ANTRIMA* en ass.
Pyrimidine (-6)	Sulfadoxine	FANSIDAR* en ass.
Pyridazine	Sulfamethoxypyridazine	
Oxazole	Sulfamoxole	SUPRISTOL* en ass.
Isoxazole	Sulfaméthoxazole	BACTRIM* en ass. EUSAPRIM* en ass.
	Sulfafurazole	PEDIAZOLE en ass.

## 3.2 - Dérivés bi-substitués

R' est représenté par un substituant porteur d'une fonction acide carboxylique libre : ils ne franchissent pas la barrière intestinale.

- Sulfasalazine SALAZOPYRINE\*

3.3 - Dérivés substitués sur le groupement NH<sub>2</sub>

- Sulfasuccinamide en ass. OTORALGYL\*

## ANTIBIOTIQUES ET DERIVES D'HEMI-SYNTHESE

En 1951, WAKSMAN a défini les antibiotiques comme des "substances chimiques, produites par des micro-organismes, ayant le pouvoir d'inhiber la croissance des bactéries et autres micro-organismes et même de les détruire, en solution très diluée."

Cette définition est largement dépassée à l'heure actuelle puisqu'on parle d'antibiotiques mitotiques et que l'on range également sous le vocable d'antibiotiques des composés obtenus par hémisynthèse ou par synthèse totale. On a même créé le terme d'"antibiomimétiques" pour désigner des antibactériens de synthèse agissant à la manière des antibiotiques (Ex. : acide nalidixique (NEGRAM\*), sulfamides, nitrofurannes).

On dénombre à l'heure actuelle une centaine d'antibiotiques "caractérisés", répartis en une dizaine de familles d'importance inégale. Les classifications les plus satisfaisantes sont basées sur un double critère biogénétique et structural. Nous proposons l'une de ces classifications, en citant quelques représentants de chaque famille.

### I - Antibiotiques dérivant d'acides-amino

#### a) Dérivant d'un seul acide-amino

- D-cyclosérine (D-CYCLOSERINE ROCHE\*)
- Chloramphénicol (TIFOMYCINE\*)

#### b) Dérivant de deux acides-amino

- Béta-lactamines :
  - . Pénicillines
  - . Céphalosporines

(cf étude plus détaillée à propos des antibiotiques d'hémisynthèse).

#### c) Polypeptides

- Tyrothricine (SOLUTRICINE\*)
- Bacitracine (BACITRACINE\*)
- Polymyxine B (POLYMYXINE B\*)
- Colistine (COLIMYCINE\*)
- Viomycine (PANTO-VIOMYCINE\*)

### II - Antibiotiques dérivant de sucres (Aminosides)

- Néomycine (NEOMYCINE\*)
- Streptomycine (DIDROMYCINE\*)
- Framycétine (SOFRAMYCINE\*)
- Kanamycine (KAMACINE\*)
- Gentamycine (GENTALLINE\*)

### III - Antibiotiques dérivant d'unités acétate ou propionate

#### a) Macrolides

##### 1) Vrais

- Erythromycine (ERYTHROMYCINE\*)
- Oléandomycine (OLEANDOMYCINE\*)
- Spiramycine (ROVAMYCINE\*)

##### 2) Apparentés

- Synergistine :
  - . Pristinamycine (PYOSTACINE\*)
  - . Virginiamycine (STAPHYLOMYCINE\*)
- Lyncomycine (LINCOCINE\*)
- Novobiocine (CATHOMYCINE\*)
- Rifamycines
  - Rifamycine SV (RIFOCINE\*)
  - . Rifampicine (RIFADINE\*, RIMACTAN\*)

#### b) Systèmes polycycliques à noyaux condensés

- Tétracyclines (cf étude plus détaillée à propos des antibiotiques d'hémisynthèse)
- Acide fusidique (FUCIDINE\*)
- Griséofulvine (FULCINE\*, GRISEFULINE\*)

#### c) Polyènes

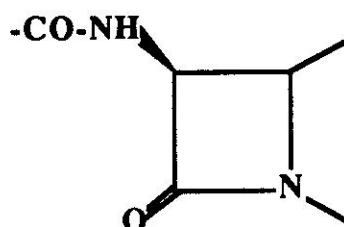
- Nystatine (MYCOSTATINE\*)
- Amphotéricine (FUNGIZONE\*)

## ANTIBIOTIQUES D'HEMISYNTHESE

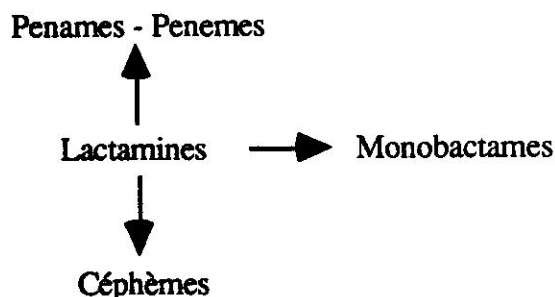
En raison de leur complexité chimique peu nombreux sont les antibiotiques qui ont été reproduits par synthèse. Encore moins nombreux sont ceux dont la synthèse totale constitue le procédé de préparation industrielle.

### $\beta$ -LACTAMINES

Elles sont caractérisées par la présence d'un cycle  $\beta$  lactame et une fonction amide.



Classification :



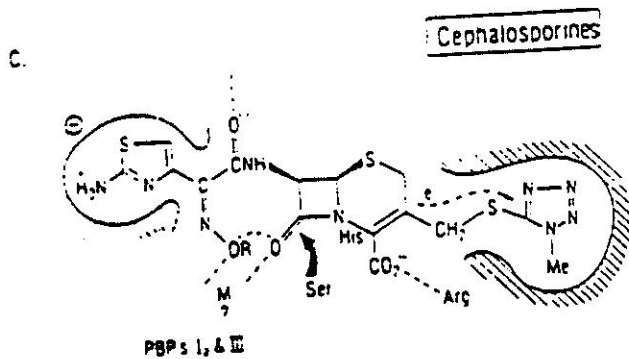
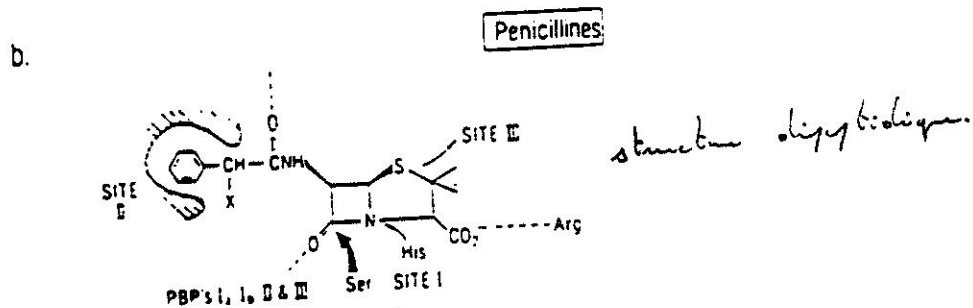
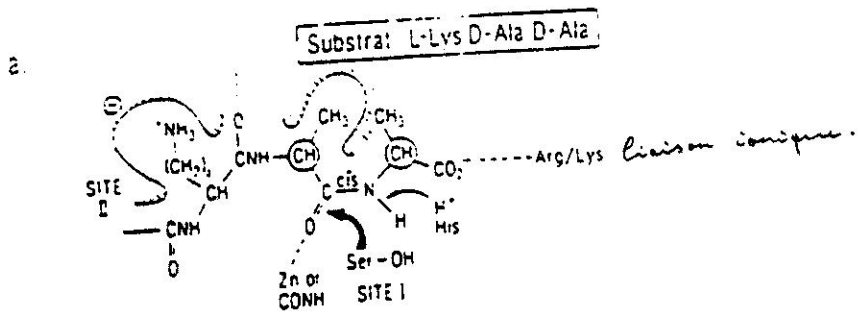
Relation structure-activité :

La présence de certains éléments structuraux conditionne l'activité des  $\beta$  lactamines :

. le noyau  $\beta$  lactame est indispensable à l'activité antibiotique, sa dégradation chimique ou enzymatique se traduit par une inactivation. La sensibilité des  $\beta$  lactamines aux  $\beta$  lactamases limite leur spectre d'activité,

. la fonction amide est aussi indispensable, ainsi les amidases inactivent les  $\beta$  lactamines.

Mécanisme d'action



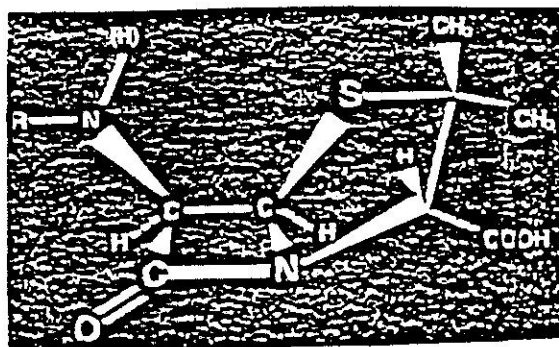
d'après GHUYSEN (1980)



## PENAMES

### PENICILLINES

Les Pénicillines sont constituées par un ensemble bicyclique réunissant un noyau thiazolidine et un cycle  $\beta$ -lactame porteur d'une fonction amide.



Elles se distinguent entre elles par la nature du radical R de la chaîne latérale amidique.

Le chef de file des pénicillines naturelles est la Benzyl-pénicilline ( $R = -CH_2 - C_6H_5$ ). Il s'agit d'une molécule fragile susceptible de se dégrader en milieu acide ou alcalin, ou encore sous l'influence d'enzymes particulières : les pénicillinases.

L'hydrolyse enzymatique peut se produire à deux niveaux :

- au niveau de la fonction  $\beta$ -lactame, par les  $\beta$ -lactamases, élaborées surtout par les Staphylocoques :----> ouverture du cycle et inactivation.
- au niveau de la fonction amide, par l'amidase, élaborée par la plupart des bacilles à Gram négatif : on obtient l'acide amino-6 pénicillanique, dépourvu d'activité.

Cette fragilité de la molécule explique les principaux inconvénients de la Benzylpénicilline :

- très faible activité par voie orale (inactivée par les sucs digestifs)
- sensibilité à la Bétalactamase staphylococcique
- spectre d'action limité (car sensible à l'amidase)

On a recherché à pallier tel ou tel de ces inconvénients en modifiant la nature de la chaîne latérale.

Ces nouvelles pénicillines ont pu être préparées à partir d'un même intermédiaire, obtenu par voie biologique : l'acide amino-6 pénicillanique.

L'acylation de ce composé permet de fixer sur le noyau de la pénicilline n'importe quelle chaîne latérale. Les pénicillines semi-synthétiques ainsi obtenues peuvent se diviser en trois groupes :

**PENAMES**  
**PENICILLINES**

**I - Pénicillines à spectre étroit : Groupe G**

- Utilisables par voie parentérale : Pénicilline G et ses sels
- Actives par voie orale :  
Inspirée par la structure d'une pénicilline naturelle résistant à l'hydrolyse : penicilline V  
acide phénoxy méthyl penicilline ORACILLINE\*.

**II - Pénicillines résistant aux bêtalactamases : Groupe M**

Spécialement indiquées dans le traitement des infections à staphylocoques producteurs de pénicillines, fréquentes en milieu hospitalier.

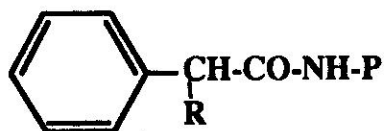
1) Utilisables par voie parentérale seulement :

- Mécicilline

2) Utilisables par voie orale : Isoxazolpénicillines

- Oxacilline : BRISTOPEN\*
- Cloxacilline : STAPHYBIOTIC\*, CLOXYPEN\*, ORBENINE\*
- Dicloxacilline : DICLOCIL\*

**III - Pénicillines à spectre élargi : Groupe A**



Elles résistent à l'action des amidases, ce qui les rend actives sur un certain nombre de bacilles à Gram négatif ; la plupart restent sensibles aux β-lactamases.

1) Ampicillines et dérivés : R = -NH<sub>2</sub>

- . Ampicilline : PENICLINE\*, TOTAPEN\*, AMPICILLINE\*, NEGMATEN\*
- Ass. : probénécide : PROTOTAPEN\*

. Dérivés :

- . Amoxicilline : CLAMOXYL\*, HICONCIL\*, AMOXINE\*, A.GRAM\*
- . AMODEX\*, ZAMOCILLINE\*, BRISTAMOXYL\*, GRAMIDIL\*
- . Pivampicilline : PONDOCIL\*, PRO AMPI\*
- . Epicilline : DEXACILLINE\*
- . Metampicilline : SUVIPEN\*, MAGNIPEN\*
- . Bacampicilline : BACAMPICINE\*

2) Carboxypénicillines : R = -COOR'

. Ticarcilline : TICARPEN\*

3) Urédopénicillines : R = NH - CO - NH - CO - R'

. Mezlocilline : BAYPEN\* (grande résistance aux enzymes bactériennes)

. Azlocilline : SECUROPEN\*

. Piperacilline : PIPERILLINE\*

4) Amidino-pénicillines (actives sur les entérobactéries)

. Mecillinam : SELEXID\*

### OXAPENAMES

- Acide clavulanique

ass + Amoxicilline : AUGMENTIN\*

### CARBAPENEMES

- Imipenem : TIENAM

+ Cilastatine

### Associations avec des inhibiteurs de $\beta$ lactamases

Acide clavulanique

. Amoxicilline : AUGMENTIN\*

. Ticarcilline : TIMENTIN\*

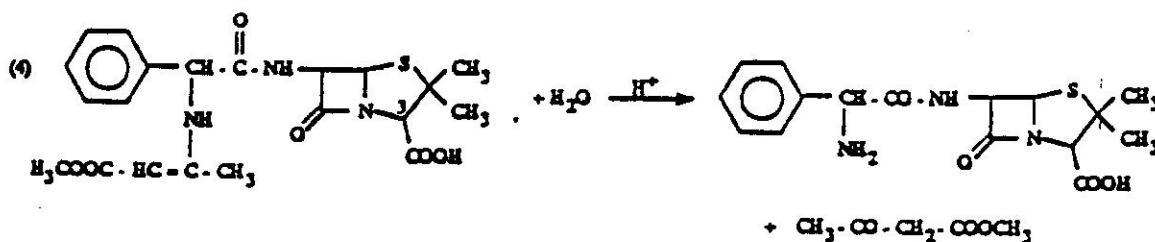
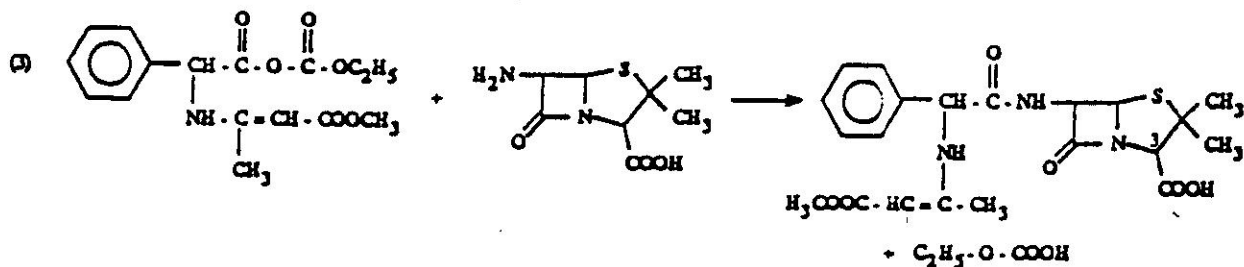
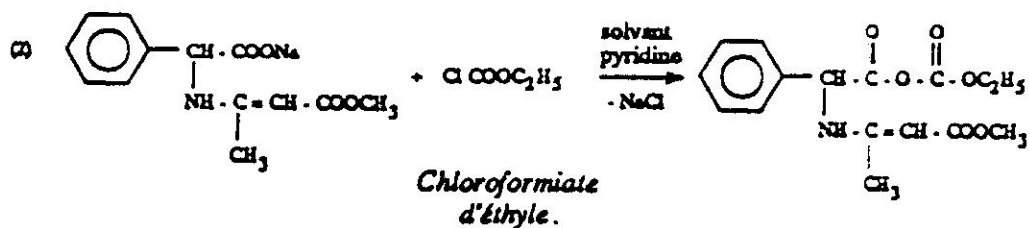
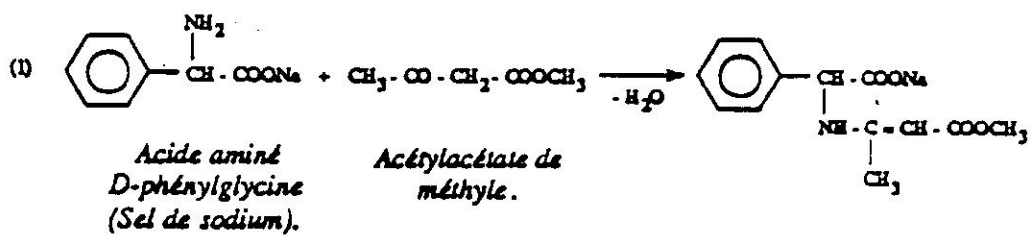
Sulbactame :

. Ampicilline - Sulbactame : UNACIM\*  
(sultamicilline)

. Sulbactame : BETAMAZE\*

Tazobactame

. Piperacilline TAZOCILLINE



Synthèse de l'Ampicilline

## CEPHEMES

### CEPHALOSPORINES

#### I - Céphalosporines de 1ère génération

1) Céphalosporines sans absorption digestive  
Administrées uniquement par voie parentérale

- Céfalotine : CEFALOTINE\*, KEFLIN\*
- Céfaloridine : CEPORINE\*
- Céfapirine : CEFALOJECT\*
- Céfazoline : KEFZOL\*, CEFACIDAL\*

2) Céphalosporines absorbées par voie digestive  
Stables en milieu acide, elles sont utilisables par voie orale.

- Céfalexine : KEFORAL\*
- Céfradine : VELOSEF\*
- Céfradoxil : ORACEFAL\*
- Céfaclor : ALFATIL\*
- Céfatrizine : CEFAPEROS\*

#### II - Céphalosporines de 2ème génération

Ces médicaments sont plus efficaces vis-à-vis des bacilles GRAM- et plus résistants aux  $\beta$  lactamases.

- Céfamandole : KEFANDOL\*
- Céfoxitine : MEFOXIN\*
- Céfuroxime : CUROXIME\*
- Céfuroxime Axétil : ZINNAT\*
- " : CEPAZINE\*

#### III - Céphalosporines de 3ème génération

- Céfotaxime : CLAFORAN\*
- Céfoxitine : MEFOXIN\*
- Céfoperazone : CEFOBIS\*
- Cefotiam : PANSPORINE\*
- Cefsoludine : PYOCEFAL\*
- Cefotetan : APACEF\*
- Ceftizoxime : CEFIZOX\*
- Cefmemoxine : CEMIX\*
- Ceftazidime : FORTUM\*
- Ceftriaxone : ROCEPHINE
- Cefsulodine : PYOCEFAL\*
- Céfixime : OROKEN\*
- Cefpodoxime-proxétil : CEFODOX\*, ORELOX\*

**CEPHAMYCINES**

-Céfoxitime MEFOXIN

-Cefotetan APACEF

**OXACEPHEMES**

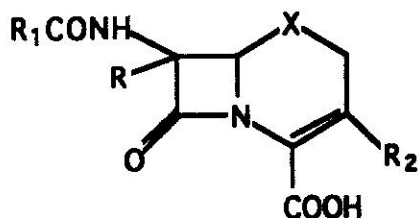
- Latamoxef : MOXALACTAM\*

**MONOBACTAMES**

- Aztreonam : AZACTAM\*

- Carumonam

## Cephalosporines



X = S

### Première génération : R=H

$R_1 = \text{Ar} - \text{CH}_2 -$                       Inactives par voie orale

$R_1 = \text{Ar} - \underset{\text{NH}_2}{\text{CH}} -$                       Actives par voie orale

### Deuxième génération: R=H

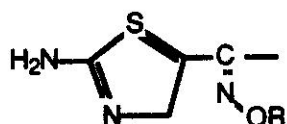
$R_1 = \text{Ar} - \underset{\text{R}_3}{\text{CH}} -$

$R_3 = - \text{NH}_2, \text{OH}, \leftarrow \text{N} - \text{OR}$

### Troisième génération: R = H ou R = OCH<sub>3</sub>

$R_1 = \text{Ar} - \underset{|}{\text{CH}} -$

$R_1 =$



Ceftazidime, ceftizoxime, ceftriaxone, céfotaxime

$R_2 = \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CO} - \text{CH}_3$

$R_2 = \text{S}$  méthyl tétrazole (toxicité hématologique)

Céfotiam, céfmémoxime, céfopérazone

céfotétan ( $R = \text{OCH}_3$ )..

$R_2 =$  méthyl pyridinium



## TETRACYCLINES (CYCLINES)

Les Tétracyclines constituent une famille d'antibiotiques à large spectre, comportant le même squelette quadricyclique .

Les deux tétracyclines naturelles qui ne diffèrent entre elles que par la nature des substituants présents en 5 ou en 7 :

- Tétracycline : TETRACYCLINE\*, CHYMOCYCLINE\*, HEXACYCLINE\* : nombreuses associations

- Oxytétracycline : TERRAMYCINE\*

Les tétracyclines semi-synthétiques ont permis de réaliser les objectifs suivants :

- obtenir des produits plus solubles et moins irritants, susceptibles d'être utilisés par voie injectable .

- améliorer l'absorption digestive des tétracyclines naturelles
- allonger la demi-vie et, de ce fait, la durée d'action.

Les transformations chimiques apportées sont de deux types :

- substitutions sur le groupe carboyle,
- modification des substituants en 6.

a) Dérivés substitués sur le groupe carboyle

Ces sont des bases de MANNICH du type :



- Lymécycline : TETRALYSAL\*

b) Dérivés modifiés en 6

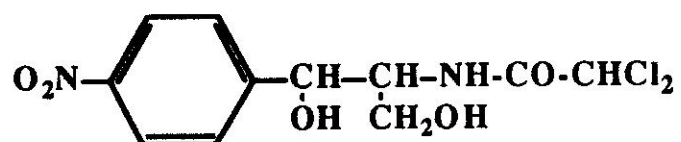
Ces dérivés ont une longue durée d'action

- Métacycline (Méthylénecycline) : MEGAMYCINE\*, RONDONMYCINE\*
- Doxycycline : VIBRAMYCINE\*, VIBRAVEINEUSE\*, DOXYGRAM\*, DOXY 100
- Minocycline : MYNOCINE\*

R1	R2	R3	R4	R5	R6	DCI	ND
Cl	CH <sub>3</sub>	OH	H	NH <sub>2</sub>	H	Chlortétracycline	AUREOMYCINE
H	CH <sub>3</sub>	OH	OH	NH <sub>2</sub>	H	Oxytétracycline	TERRAMYCINE
H	CH <sub>3</sub>	OH	H	NH <sub>2</sub>	H	Tétracycline	TETRACYNE
Cl	H	OH	H	NH <sub>2</sub>	H	Déméclocycline	LEDERMYCINE
H	CH <sub>3</sub>	H	OH	NH <sub>2</sub>	H	Doxycycline	VIBRAMYCINE
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	NH <sub>2</sub>	H	Minocycline	MYNOCINE
H	= CH <sub>2</sub>		OH	NH <sub>2</sub>	H	Méthylènegacycline	RANDOMYCINE, etc...
H	CH <sub>3</sub>	OH	H	NH <del>X</del> (+)	H	Lymécycline	TETRALYSAL
H	CH <sub>3</sub>	OH	H	NH <del>Y</del> (++)	H	Rolitétracycline	TRANSCYCLINE

## PHENICOLES

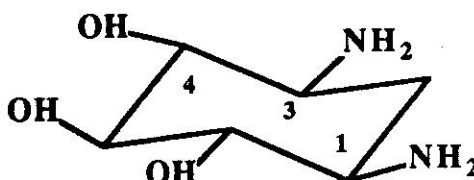
Le chloramphénicol et le thiophénicol ont un large spectre d'action mais leur toxicité hématologique, rare mais grave, en limite l'emploi.



- Chloramphénicol : SOLNICOL\*, TIFOMYCINE\*
- Thiamphénicol : THIOPHENICOL\*

## AMINOSIDES

Les aminosides sont des hétérosides dont l'aglycone est le plus souvent la désoxy-2 streptamine :



Leur spectre d'action est large et leur action est en général bactéricide. La voie parentérale est la principale voie d'administration et leur toxicité se manifeste au niveau des reins et de l'appareil auditif.

La classification des aminosides est basée sur la nature de l'aglycone (génine) et sur le mode d'enchaînement de cette génine avec les oses.

### I - Aminosides dérivés de la D-streptidine

- Streptomycine et dihydrostreptomycine (antibiotiques antituberculeux)

### II - Aminosides dérivés de la désoxy-2 streptamine

#### 1) - Liaisons osidiques en 4 et 6

##### . Groupe de la kanamycine

##### 1) Kanamycine

##### 2) Dérivés hémisynthétiques de la kanamycine

- . Amikacine (dérivé N acylé) : AMIKLIN\*
- . Dibékacine (dérivé di désoxy) : ICACINE\*, DEBEKACYL\*

##### . Groupe des gentamicines

##### 1) Dérivés d'origine naturelle :

- . Gentamicine : GENTALLINE\*, GENTOGRAM\*
- . Sisomycine : SISOLLINE\*, BAYMICINE\*
- . Tobramycine : NEBCINE\*

**2) Dérivés hémi-synthétiques**

Nétilmycine (dérivé N-méthylé de la sisomycine) : NETROMICINE\*

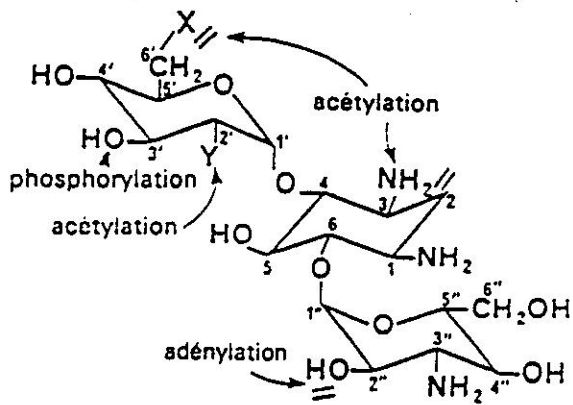
**2) - Liaisons osidiques en 4 et 5**

Aminosides réservés à l'usage local (toxicité rénale)

- Néomycine
- Framycétine : SOFRAMYCINE\*
- Paromomycine : HUMATIN\*

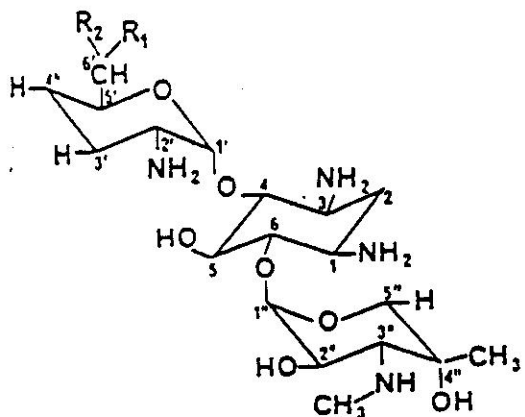
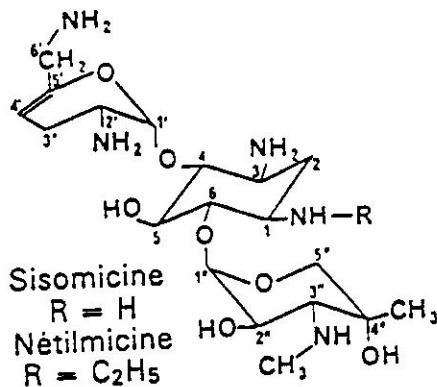
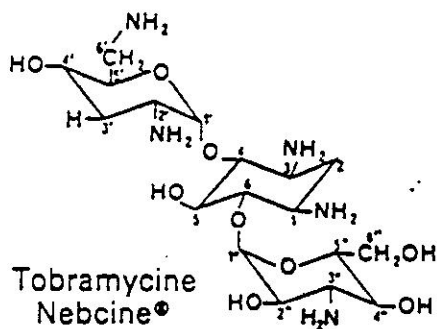
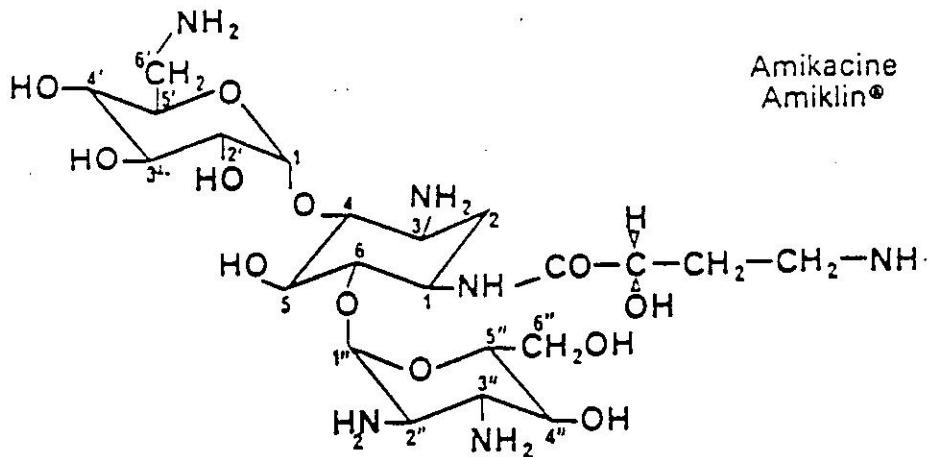
**GLYCOPEPTIDES**

Vancomycine



Kanamycines Kamycine®  
 A X=NH<sub>2</sub> Y=OH  
 B X=Y=NH<sub>2</sub>  
 C X=OH Y=NH<sub>2</sub>

Amino-6 désoxy-6 D-glucose  
 |  
 Désoxystreptamine  
 |  
 Amino-3 désoxy-3 D-glucose



Gentamicines  
Gentalline®

C<sub>1</sub> R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=NHCH<sub>3</sub>  
 C<sub>1</sub>A R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=NH<sub>2</sub>  
 C<sub>2</sub> R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R=NH<sub>2</sub>

## MEDICAMENTS DES MYCOBACTERIOSES

En dehors de la Streptomycine, presque tous les antituberculeux majeurs sont des produits de synthèse ou d'hémi-synthèse.

### a) Rifamycines

- La rifamycine S.V. : est intéressante par son activité contre le BK, mais souffre d'une élimination biliaire très rapide qui ne permet pas d'obtenir des concentrations sériques suffisantes et durables.

Les formyl-rifamycines et, plus encore, les hydrazones qui en dérivent, se montrent beaucoup plus intéressantes.

- La rifampicine (RIFADINE\*, RIMACTAN\*) est l'une de ces hydrazones. Son spectre est très large et englobe toutes les Mycobactéries. Il n'y a pas de résistance croisée avec les autres antituberculeux.

### b) Tuberculostatiques de synthèse

Ce sont des substances qui méritent l'appellation d'"antibiomimétiques".

#### 1) Isoniazides et dérivés :

- Isoniazide : RIMIFON\*, INH B\*, DEXAMBUTOL-INH\*  
MYAMBUTOL-INH (assoc.)

2) Ethambutol : DEXAMBUTOL\*, MYAMBUTOL\*

#### 3) DIVERS

- Morinamide : PIAZOLINE\*

## MACROLIDES

Ces composés d'origine naturelle dérivent de lactones à action bactériostatique. Leur structure chimique est de type osidique et ils se différencient selon :

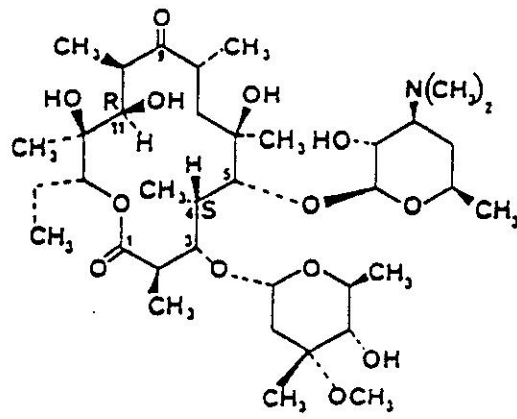
- la nature de la génine (aglycone)
- la nature des oses.

Génines, elles sont constituées d'un cycle lactonique :

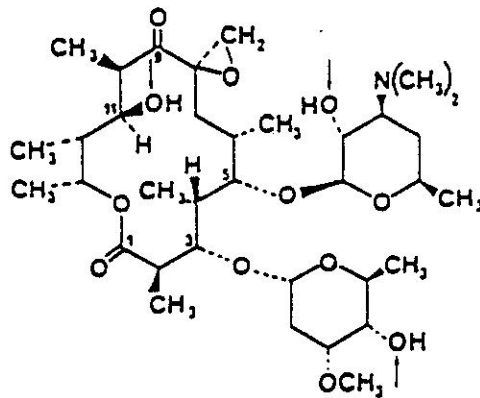
- à 14 chaînons
  - . erythromycine : ABBOTICINE\*, ERYTHROCINE\*
  - . oléandomycine : T.A.O.\*
  - . roxitromycine : RULID\*
  - . clarithromycine : ZECLAR\*
- à 15 chaînons
  - . azithromycine
- à 16 chaînons
  - . spiramycine : ROVAMYCINE\*
  - . Josamycine : JOSACINE\*
  - . midécamycine : MIDEACACINE\*
  - . rokitamycine

Remarque : Ces antibiotiques sont bien tolérés. Ils sont utiles chez les sujets allergiques dus aux  $\beta$  lactamines mais certains sont des inhibiteurs enzymatiques et les associations avec les oestro-progestatifs, les dérivés de l'ergot de seigle, la théophilline sont à proscrire.

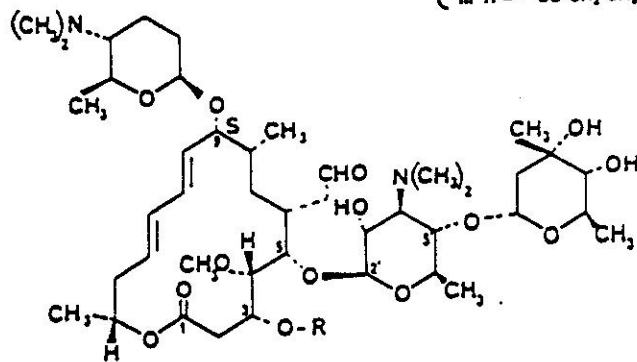




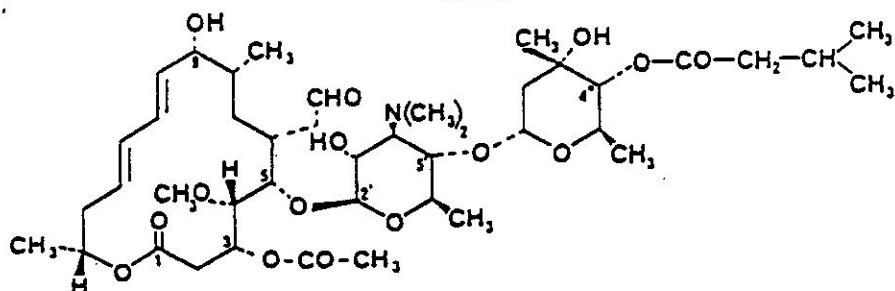
Erythromycin A

Oléandomycine ( $\rightarrow$  triester)

Spiramycines  $\left\{ \begin{array}{l} \text{I R} = \text{H} \\ \text{II R} = \text{-CO-CH}_3 \\ \text{III R} = \text{-CO-CH}_2\text{-CH}_3 \end{array} \right.$

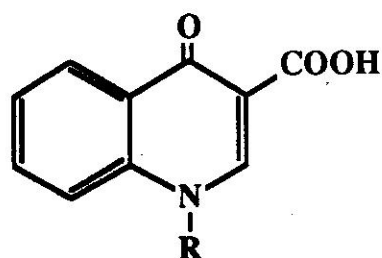


Josamycine



## QUINOLONES

Dérivés de l'acide quinoléine-3 carboxylique, antiseptiques urinaires, antibiotiques.



### 1ère génération : Antiseptiques urinaires

Acide nalidixique : NEGRAM\*

Acide oxolinique : UROTRATE\*

Acide pipémidine : PIPRAM\*

Flumequine : APURONE\*

Acide piromidique : PURIM\*

Rosoxacine : ERACINE\*

### 2ème génération :

Péfloxacin : PEFLACINE\*

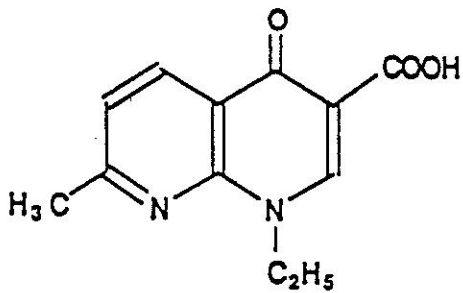
Norfloxacin : NOROXINE\*

Ciprofloxacine : CIFLOX\*

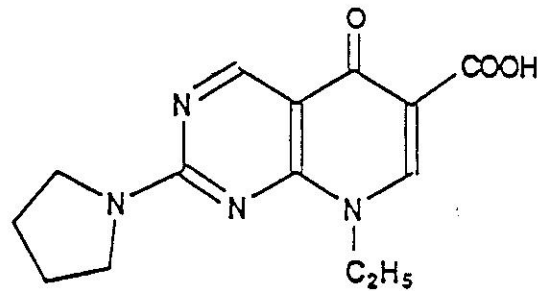
Ofloxacin : OFLOCET\*

Amifloxacine

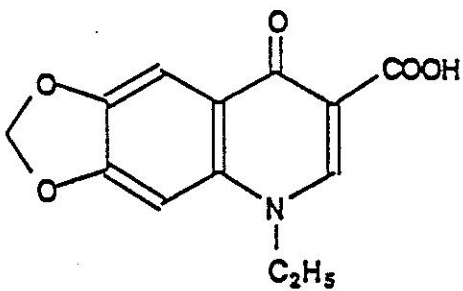
## 1ère Génération : Quinolones actives sur les germes à Gram -



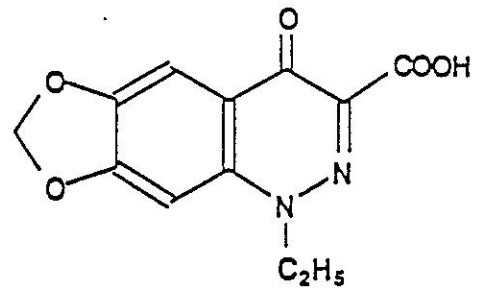
Acide nalidixique : Negram\* (1965)



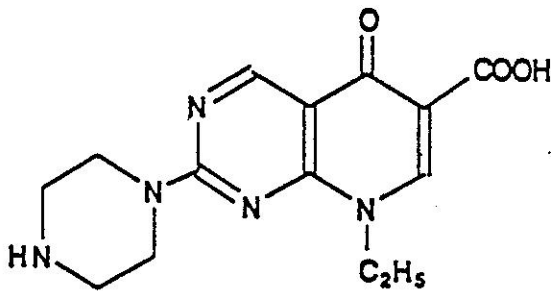
Acide pivmidique : Purim\* (1981)



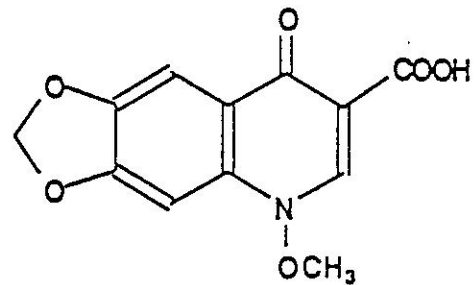
Acide oxolinique : Urotrate\* (1974)



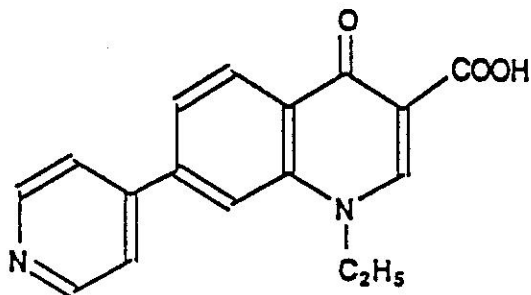
Cinoxacine



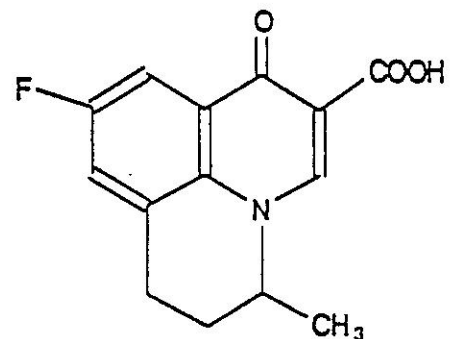
Acide pipémidique : Pipram\* (1975)



Miloxacine

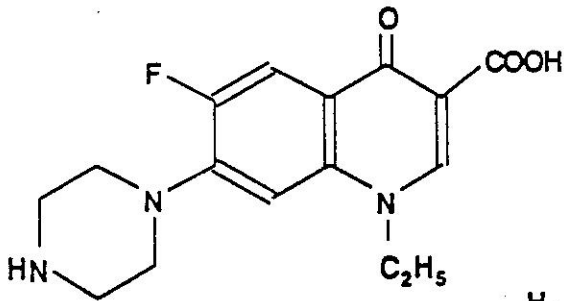


Rosoxacine : Eracine\* (1983)

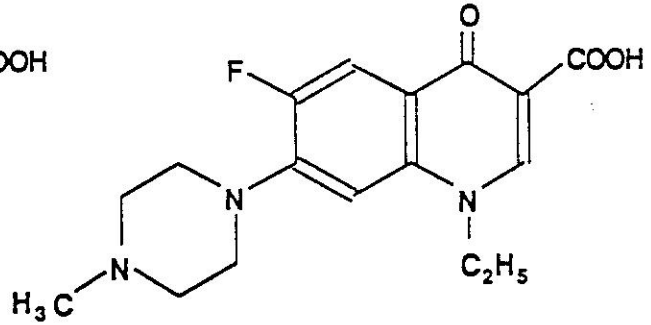


Fluméquine : Apurone\* (1978)

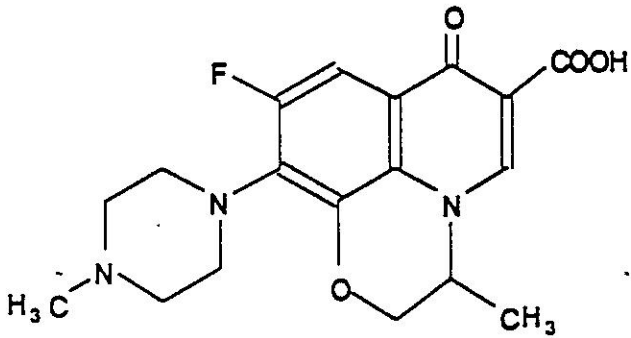
2ème Génération : Quinolones actives sur les germes à Gram-, à Gram+ et les mycobactériacées



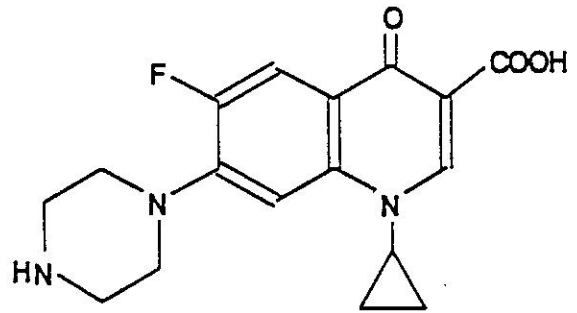
Norfloxacin : Noroxine\* (1986)



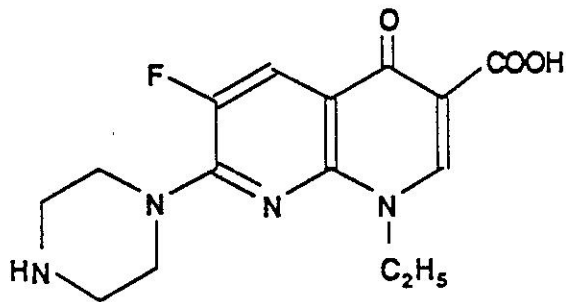
Péfloxacin : Péflacine\* (1985)



Ofloxacin : Oflocet\* (1987)



Ciprofloxacin : Ciflox\* (1986)



Enoxacin

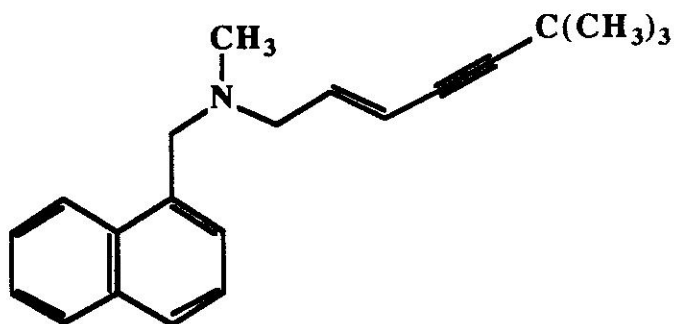
TABLEAU I (suite) : QUINOLONES DE 2ème GENERATION

## ANTIFONGIQUES

### I - Dérivés imidazolés

- Econazole : PEVARYL\*, GYNO-PEVARYL\*
- Miconazole : DAKTARIN\*, GYNO-DAKTARIN\*
- Iconazole : FAZOL\*
- Ketoconazole : NIZORAL\*, KETODERM\*
- Clotrimazole : TRIMYSTEN\*
- Tioconazole : TROSYD\*
- Bifonazole : AMYCOR\*
- Fluconazole : TRIFLUCAN\*
- Itraconazole : SPORANOX\*

### II- Allylamines:



**Terbinafine LAMISIL\***

### III - Autres composés

- Griséofulvine : GRISEFULVINE\*, FULCINE\*
- Nystatine : MYCOSTATINE\*
- Amphotéricine : FUNGIZONE\*
- Flucytosine : ANCOTYL\*
- Cyclopiroxolamine : MYCOSTER\*
- Amorolfine : LOCERYL\*

## ANTIVIRAUX

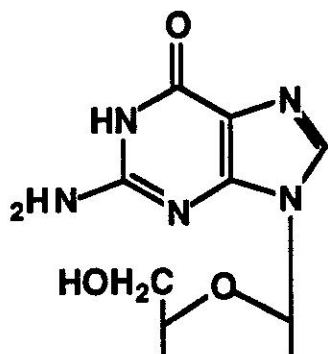
### I - Nucléosides de synthèse

#### A - Nucléosides halogénés

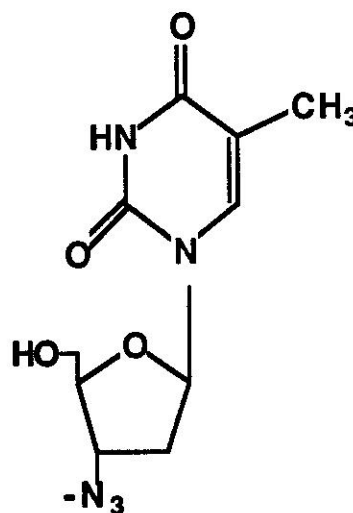
- Idoxuridine : IDUVIRAN\*
- Iododesoxycytidine : CUTERPES\*
- Trifluridine : VIROPHTA\*

#### B - Nucléosides non halogénés

- Cytarabine : ARACYTINE\*
- Aciclovir : ZOVIRAX\*
- Ganciclovir : CYMEVAN\*
- Zidovudine : RETROVIR\*
- Didanosine ( didéoxyinosine, DDI ) VIDEX\*
- Zalcitabine ( didéoxycytidine, DDC ) HIVID\*



Aciclovir      ZOVIRAX



Zidovudine      RETROVIR\*

### II - Les interférons

### III - Divers

#### A - Foscarnet: FOSCAVIR\*

#### B - Amantadine : MANTADIX\*

- Rimantadine : ROFLUAL\*
- Moroxydine : VIRUSTAT\*

#### C - Immunostimulants

## CHIMIOThERAPIE DES CANCERS

Prolifération anarchique, ininterrompue et extensive d'un clône cellulaire anormal, le cancer échappe de façon totale ou partielle au contrôle de l'organisme.

On distingue deux types de cancers : les leucoses ou hémopathies et les tumeurs solides.

Les moyens thérapeutiques sont : la chirurgie d'exérèse, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'immunothérapie.

Longtemps considérée comme l'arme de la dernière chance, la chimiothérapie a fait depuis quelque temps de réels progrès grâce à une utilisation plus rationnelle des drogues existantes, due à une meilleure connaissance de leurs mécanismes d'action et de la cinétique cellulaire.

Ces drogues peuvent agir à différents niveaux.

Certaines manifestent une affinité pour les groupements nucléophiles contenus dans la matière vivante, d'autres agissent au niveau des acides nucléiques ou des enzymes contrôlant leur synthèse, d'autres agissent sur la mitose elle-même en inhibant la polymérisation de la tubuline.

Tous les agents chimiothérapeutiques sont toxiques à des degrés divers. La toxicité hématologique quasi constante de ces produits en limite les possibilités d'emploi, elle en module la prescription. Elle n'est pas l'unique toxicité : chacun peut entraîner des troubles particuliers : troubles digestifs, alopecie, cardiotoxicité, toxicité pulmonaire, etc...

Les agents anticancéreux sont généralement classés selon leur origine :

**I) Hormones et Enzymes** : hormones stéroïdiennes, A.C.T.H., L-asparaginase,

**II) Substances d'origine végétale :**

**A) Antibiotiques antitumoraux**

**1) Anthracyclines**

- Daunorubicine : CERUBIDINE\*
- Doxorubicine : ADRIPLASTINE\*
- Zorubicine : RUBIDAZONE\*
- Epirubicine : FARMORUBICINE\*
- Aclarubicine : ACLACINOMYCINE\*
- Idarubicine : ZAVEDOS\*

**2) Autres composés**

- Mitomycine C : AMETYCINE\*
- Plicamycine : MITHRACINE\*
- Bléomycine : BLEOMYCINE\*

## B) Substances extraites de végétaux supérieurs :

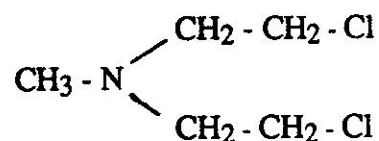
- Colchicine
- Alcaloïde de la grande pervenche (catharanthus roseus) :
  - \* Vinblastine : VELBE\*
  - \* Vincristine : ONCOVIN\*
- Epipodophyllotoxines :
  - \* Etoposide : VEPESIDE\*
  - \* Téniposide : VEHEM\*

## III ) Produits de synthèse

### A) Agents électrophiles bifonctionnels ou "agents alkylants"

#### 1) Moutardes azotés

L'archétype est la chlorméthine : CARYOLYSINE\*



*Modifications apportées à cet archétype :*

- a) remplacement du méthyle par un reste aromatique
  - \* chlorambucil : CHLORAMINOPHENE\*
- b) Fixation du groupe actif sur un support biologique
  - Melphalan : ALKERAN\*
  - Prédnimustine : STEREOCYT\*
  - Estramustine : ESTRACYT\*
- c) Liaison phosphoramide :
  - Cyclophosphamide : ENDOXAN\*
  - Ifosfamide : HOLOXAN\*

#### 2) Autres agents électrophiles

- a) Ethylène imines :
  - Triethylenethiophosphoramide : THIOTEPA\*
- b) Esters sulfoniques
  - Busulfan : MISULBAN\*



## c) Triazènes :

- Dacarbazine : DETICENE\*

d) Procarbazine : NATULAN\*

e) Cis Platine : CIS PLATYL\*

- Carboplatine : PARAPLATINE\*

## f) Nitrosourées :

- Carmustine : BICNU\*

- Lomustine : BELUSTINE\*

- Streptozocine : ZANOSAR\*

- Fotemustine : MUPHORAN\*

## g) Autres alkylants

- Pipobroman : VERCYTE\*

B) Antimétabolites :

## 1) Antifoliques :

- méthotrexate : METHOTREXATE\*, LEDERTREXATE\*

## 2) Antipuriques

- 6- mercaptopurine : PURINETHOL\*

## 3) Antipyrimidiques :

- 5 - fluorouracile : FLUORO-URACILE\*

- Cytarabine : ARACYTINE\*

## C) Agents intercalants :

- Anthracyclines

- Acridines : Amsacrine AMSIDINE\*

- Aminoanthraquinone : Mitoxantrane NOVANTRONE\*

## D) Substances diverses

- Mitoguazone : METHYL-GAG\*

- Hydroxyurée : HYDREA\*

## E) Cytokines

- Interférons

INTRONA\*, ROFERON\*

- Interleukine

PROLEUKINE\*

## F) Anti-MDR

## MODIFICATEURS DES METABOLISMES

### INTRODUCTION

*Il s'agit d'un cadre contestable du point de vue pharmacologique, mais qui a l'avantage de rassembler des médicaments de structures très diverses, utilisés pour corriger des troubles métaboliques cellulaires ou tissulaires.*

*Ces médicaments peuvent être classés d'après leurs indications thérapeutiques et dans chaque groupe, d'après leur structure chimique. Les produits naturels sont exclus.*

### CLASSIFICATION

*A - Antidiabétiques de synthèse*

*B - Normolipémiants*

*C - Hypo-uricémiants*

*D - Antithyroïdiens de synthèse*

## ANTIDIABETIQUES DE SYNTHÈSE

Ils permettent le traitement par voie orale de certains types de diabète. Leurs mécanismes d'action sont différents.

### I - Sulfamides hypoglycémiants

Ils agissent sur les mécanismes régulateurs de la glycémie.

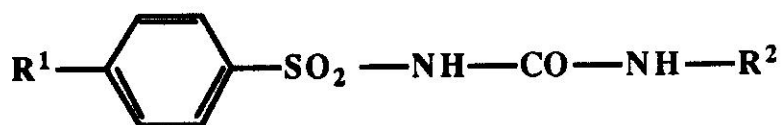
a) Thiadiazole - Ne sont plus utilisés

Il n'existe plus de représentant de cette famille chimique.

Le groupement phénylsulfonamide est rattaché à un hétérocycle par l'atome d'azote en thérapeutique antidiabétique.

#### b) Sulfonylurées

Leur structure générale est la suivante :

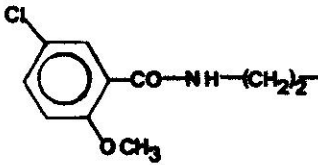
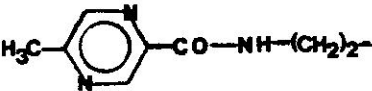


- Dérivés de première génération

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	D.C.	N.D.
NH <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Carbutamide	GLUCIDORAL*
Cl	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Chlorpropamide	DIABINESE*
CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Tolbutamide	DOLIPOL*
CH <sub>3</sub> et NH <sub>2</sub>	Cyclohexyle	Metahexamide	ISODIANE*

- Dérivés de deuxième génération "gli"

. Le substituant R<sub>2</sub> est remplacé par des cycles comportant plusieurs atomes de carbones et d'autres hétéroatomes en vue d'augmenter la lipophilie.

R2	R1	D.C.	N.D.
Azabicyclooctane	CH <sub>3</sub>	Gliclazide	DIAMICRON*
Bornyle	CH <sub>3</sub>	Glibomuride	GLUTRIL*
Cyclohexyle		Glibenclamide	DAONIL* EUGLUCAN* MIGLUCAN*
Cyclohexyle		Glipizide	GLIBINESE* MINIDIAB*

Composés très actifs, la posologie journalière sera faible de l'ordre de 5 à 15 mg.

## II - Biguanides

Leur mode d'action est différent de celui des sulfamides et se situe au niveau de l'utilisation périphérique du glucose. L'association des deux médicaments est bénéfique. Les formes retards améliorent la tolérance digestive.

- Metformine (GLUCOPHAGE\* : GLUCOPHAGE RETARD\* : GLUCINAN\* : STAGID\*)

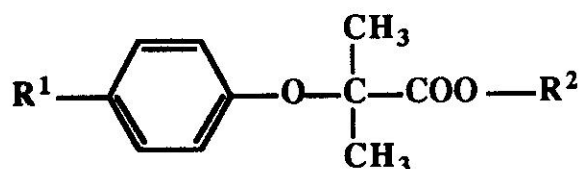
## NORMOLIPEMIANTS


Ils abaissent le taux du cholestérol et des triglycérides par des mécanismes divers. L'hyperlipidémie est un facteur de risque indiscutable dans les maladies vasculaires.

Les médicaments normolipémiants représentent un appoint dans un traitement où le régime reste l'élément fondamental.

### I - Clofibrate

#### 1 - Clofibrate et dérivés



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	D.C.	N.D.
Cl	Ethyle	Clofibrate	LIPAVLON*
Cl	Amide	Clofibrade	LIPENAN*
Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO-	Isopropyle	Fénofibrate	LIPANTHIL* LIPSIN*
Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	Bézafibrate	BEZIFAL*
	H	Ciprofibrate	LIPANOR* BI-LIPANOR*

Analogue structural:

Gemfibrozil : LIPUR\*

## II - Agent complexant = Résine échangeuse

- Cholestyramine : QUESTRAN\*

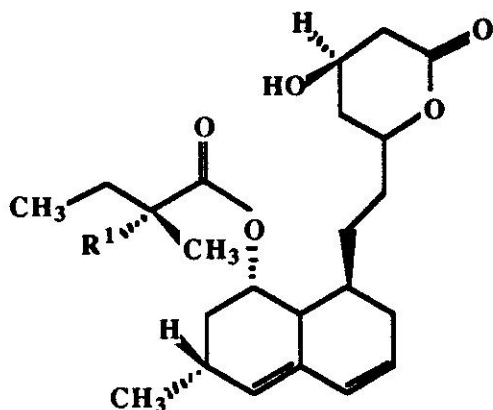
## III - Tiadils

Ce sont des disulfures symétriques

- Tiadénol (FONLIPOL\*)

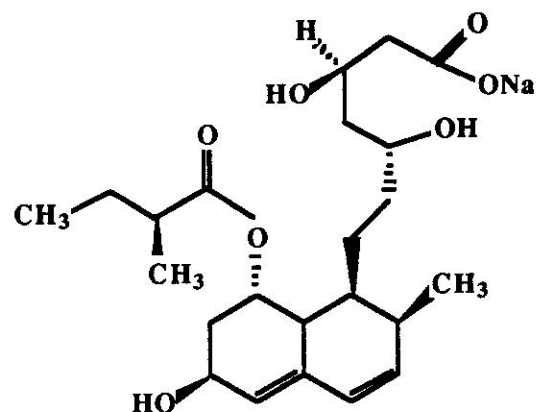
- Probucol (LURSELLE\*)

## IV - Inhibiteurs d'HMG-CoA réductase



$R^1 = H$ , Lovastatine (MEVACOR\*)

$R^1 = CH_3$ , Simvastatine (ZOCOR\*, LODALES\*)



Pravastatine (VASTEN\* , ELISOR\*)

## V - Autres médicaments

- MEDIATOR\*

## **HYPO-URICEMIANTS**

Médicaments qui font baisser l'uricémie et diminuent le risque de complications articulaires et rénales. Plusieurs mécanismes d'action peuvent être mis en jeu.

### **I - Uricosuriques**

Ils inhibent la réabsorption tubulaire de l'acide urique et augmentent son élimination urinaire.

- Probenécide (BENEMIDE\*)
- Benzbromarone (DESURIC\*)

### **II - Uricofreinateurs**

Ils diminuent la formation endogène de l'acide urique

- Allopurinol (ZYLORIC\*)
- THIOPURINOL\*

### **III - Enzymes**

Hypouricémiants par uricolyse

- URICOZYME\*

## ANTITHYROIDIENS DE SYNTHÈSE

### INHIBITEURS DE LA BIOSYNTHESE DE LA THYROXINE

a) Dérivés du thiazole

- Mercapto-2 thiazoline

b) Dérivés de l'imidazole

- Carbimazole (NEO-MERCAZOLE\*)

c) Dérivés du thio-uracile

- Benzyl-thio-uracile (BASDENE\*)



## MEDICAMENTS DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

### INTRODUCTION

*La liste est volontairement limitée à quatre classes pharmacologiques dans lesquelles on peut trouver une certaine homogénéité de structure chimique. Il existe des composés très importants, surtout d'origine naturelle, qui ne sont pas répertoriés ici (digitaliques, dérivés de l'ergot de seigle, antiarythmiques,...).*

### CLASSIFICATION

*A - Médicaments de l'Angor*

*B - Anticoagulants*

*C - Diurétiques*

*D - Antihypertenseurs*

*. Diurétiques*

*. Antihypertenseurs vasodilatateurs*

*. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion*

*.  $\beta$  bloquants (cf cours 4ème année)*

*. Antihypertenseurs d'action centrale (cf cours 4ème année).*

## MEDICAMENTS DE L'ANGOR

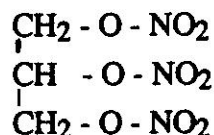
L'insuffisance coronarienne est la traduction clinique du rétrécissement de calibre des artères coronaires : lésions d'athérosclérose. Il se crée un déséquilibre au niveau du myocarde entre la demande et l'apport d'oxygène. Les médicaments agissent par :

- une diminution du travail cardiaque
- une adaptation de la cellule cardiaque à l'hypoxie
- un apport accru d'oxygène
- un antagonisme avec les catécholamines

### I - Dérivés nitrés : esters nitriques

- Trinitrine : elle garde depuis 100 ans une place importante dans le traitement de la crise angineuse. Les formes galéniques retard diminuent les effets secondaires (LENITRAL\*)

Des sédatifs sont souvent associés : NATIROSE\*



- D'autres esters nitriques de polyols exercent un effet retard : ils sont utilisés seuls ou associés à la trinitrine

- . Tétranitrate d'érythrityle (CARDIWELL\*, ELBETRINE\*)
- . Nitropenthrine (PERITRATE\*,
- . Dinitrate d'isosorbide (RISORDAN\*)
- . 5 mononitrate d'isorbide (MONOSORB\*, MONICOR LP\*)

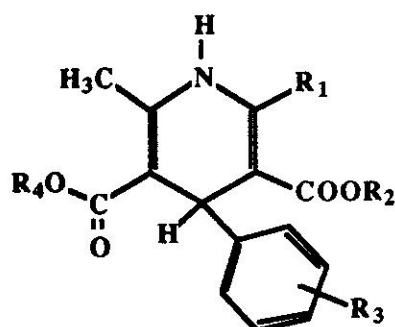
## II - Antagonistes Calciques

### 1- Selectifs des canaux lents

#### 1-1: Phenyl alkylamines

-Vérapamil : ISOPTINE\*

#### 1-2 : Dihydropyridines



- nifédipine : ADALATE\*
- nicardipine : LOXEN\*
- nitrendipine : NIDREL\*, BAYPRESS
- nimodipine : NIMOTOP\*
- amlodipine : AMLOR
- félodipine : FLODIL\*
- isradipine : ICAZ\*
- lacidipine : CALDINE

#### 1-3 Benzothiazépine

- diltazem TILDIEM\* , BI-TILDIEM\*

### 2- Non selectifs

#### 2-1 Amines

- Prenylamine : SEGONTINE\*
- Bépridil : CORDIUM\*
- Perhexiline : ISOPTINE\*

#### 2-2 Pipérazines

Les pipérazines apportent souvent une composante neuroleptique :

- Lidoflazine : CLINIUM\*, CORFLAZINE\*
- Cinnarizine : SUREPTIL\*
- Flunarizine : SIBELIUM\*

**III - Hétérocycles oxygénés**

- Flavone : RECORDIL\*
- Benzofuranne : AMPLIVIX\*, CORDARONE\*

**IV - Sydnonimine**

- Molsidomine : CORVASAL\*

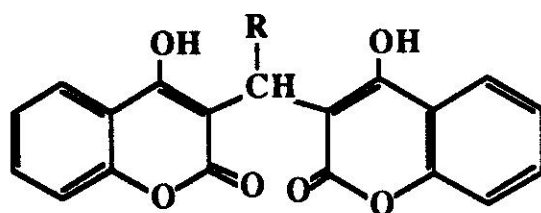
**V - Autres Composés**

- Dipyridamole : PERSANTINE\*

## ANTICOAGULANTS

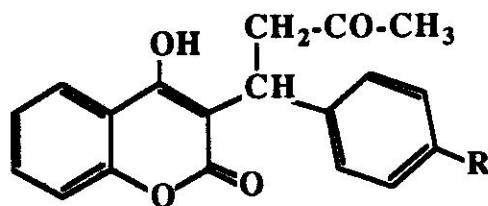
Il ne sera question ici que des antivitamines K, produits de synthèse, actifs par voie orale, mais avec un temps de latence, après épuisement de la réserve de prothrombine.

### I - Bis-coumarines

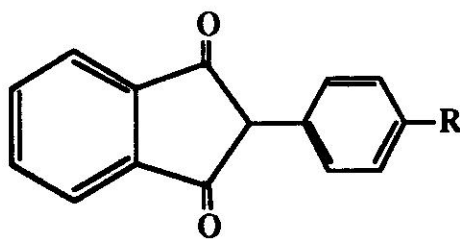


R = -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> : Ethyl bis-coumacétate TROMEXANE\*

### II - Benzylcoumarines



R	D.C.I	N.D.
H (Dérivé sodique)	Warfarine sodique	COUMADINE*
NO <sub>2</sub>	Acécoumarol	SINTROM*
Chaîne thiénylphénylalkyle	Tiocoumarol	APEGMONE*



R	DCI	ND
H	Phénindione	PINDIONE*
F	Fluindione	PREVISCAN*

## DIURETIQUES

De nombreux diurétiques sont mis à la disposition des prescripteurs, ils sont souvent utilisés, dans le traitement de l'hypertension artérielle, associés à d'autres principes actifs.

Les composés naturels : digitaliques, xanthiques, extraits végétaux et les stéroïdes inhibiteurs d'aldostérone seront étudiés par ailleurs.

### I - Diurétiques osmotiques

Présentés en solutés hypertoniques pour perfusions veineuses :

- . urée
- . mannitol
- . glucose

### II - Sulfamides

Ils sont issus des observations faites par les cliniciens au cours de traitement par les sulfamides antibactériens et se sont développés très vite à partir de 1950.

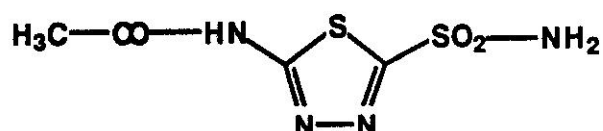
#### 1 - Sulfamides hétérocycliques

Le groupement -  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  est porté par un hétérocycle. Ces produits sont inhibiteurs de l'anhydrase carbonique DIAMOX.

## 2 - Thiazides- Hydrothiazides et dérivés

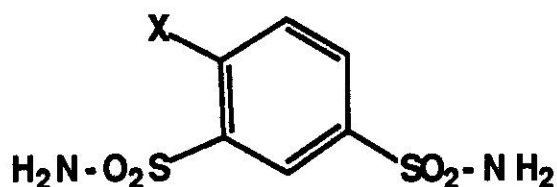
La mise au point de thiazides, utilisables comme diurétiques, a bénéficié d'une découverte fortuite : l'effet diurétique de sulfamides antibactériens. Cette observation clinique a été à la base de la recherche et du développement de dérivés sulfamidés diurétiques dans les années 50.

A l'heure actuelle, seul un sulfamide hétérocyclique, l'*acétazolamide* DIAMOX® reste utilisé en thérapeutique dans une indication précise : le traitement du glaucome. Il faut préciser que ce composé exerce son effet en inhibant l'anhydrase carbonique.



Si les recherches, menées à cette époque, n'ont laissé d'autre trace de médicament en 1993, elles ont permis de mettre en évidence l'importance de la substitution de la substitution d'un noyau benzénique par **deux fonctions sulfamides**, situées en **meta** l'une de l'autre, pour observer un effet diurétique notable.

Il a été montré, de plus, que la présence d'un **atome de chlore** renforce cette **activité**, (X=Cl).



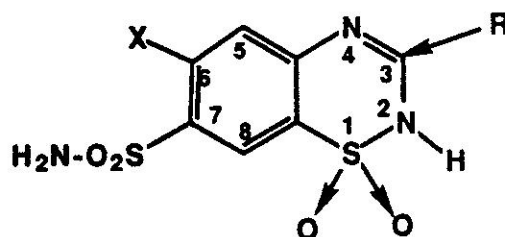
La définition de ce pharmacophore a été à l'origine de la synthèse et de l'étude de dérivés thiazidiques, dans la structure desquels une des deux fonctions sulfamides est incluse dans un hétérocycle ortho condensé avec le noyau benzénique.



## 2.1 - Structure

## . Nomenclature

Les 2H-benzothiadiazine-1,2,4 dioxydes-1,1 sont improprement appelés les thiazides.



## . Relation structure - activité

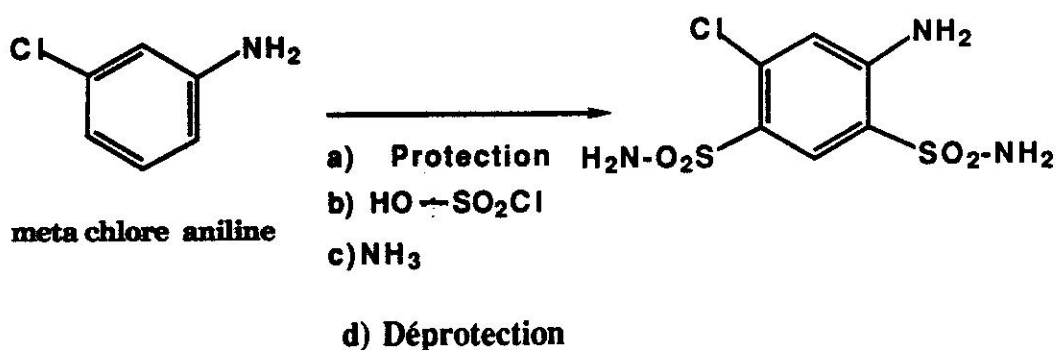
Les thiazides se caractérisent par la présence de deux substituants :

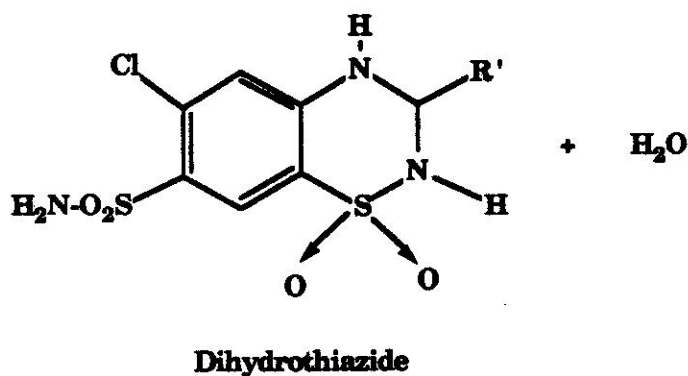
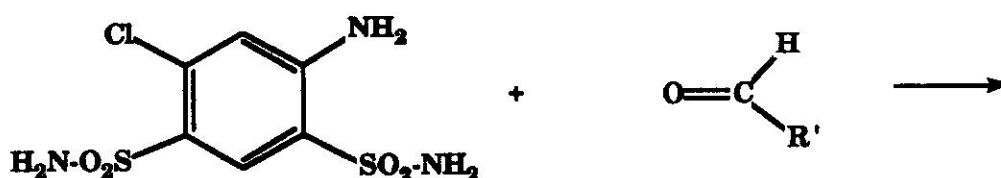
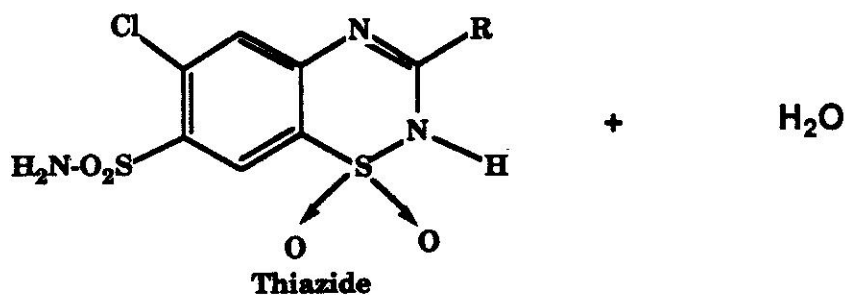
- un groupe sulfonamide en 7 .
- un atome de chlore ou un équivalent biologique  $CF_3$  en position 6.

Les modifications structurales réalisées sur l'hydrochlorothiazide, chef de file de cette série, ont porté essentiellement sur la saturation de la double liaison en 3-4 qui multiplie par 10 l'activité et la substitution du carbone 3 qui permet de moduler les propriétés pharmacocinetiques ( la durée d' action) .

Actuellement en France, seuls sont utilisés en thérapeutique les dérivés saturés en 3,4.

## 2.2 - Préparation





### 2.3 - Propriétés physicochimiques

- caractère acide faible : il s'agit d'un diacide dosable par une base forte .
- essais : recherche de la métachlore aniline par la réaction de diazotation .

### 2.4 - Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption intestinale de ces diurétiques est rapide et satisfaisante : 60 à 80 % . La cinétique de l'effet étant souvent identique après injection I.V. , ils ne sont utilisés que par voie orale .

Les différences dans les cinétiques d'action seraient à relier à leur lipophilie .

L'élimination est rénale, sous forme active.

## 2.5 - Mécanisme d'action

Ils agissent comme des **salidiurétiques**, c'est-à-dire en provoquant une excrétion de sodium et non pas comme inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ( cas du Diamox® ).

## 2.6 - Emploi

- Traitement de l' hypertension artérielle .
- Réduction des oedèmes .

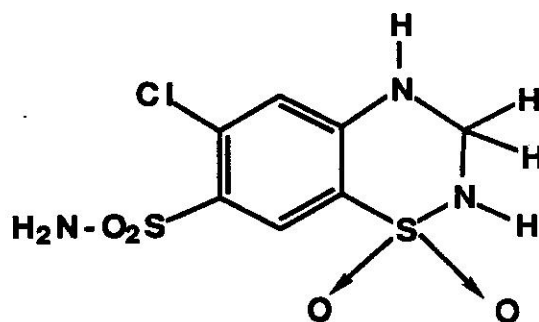
## 2.7 - Les médicaments

Les thiazides sont les moins actifs et beaucoup ont été supprimés.

### 2.7.1 - Hydrothiazides

*\*hydrochlorothiazide* **ESIDREX®**

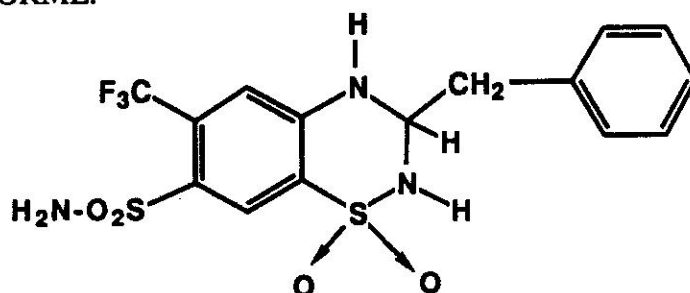
en association : **HYDROMET®**, **MODURETIC®**, **MODUCREN®**, **CAPTEA®**, **CO RENITEC®**, **ECAZIDE®**, **PRINZIDE®**, **ZESTORETIC®**, **PRESTOLE®**



\*dérivés substitués en 3 :

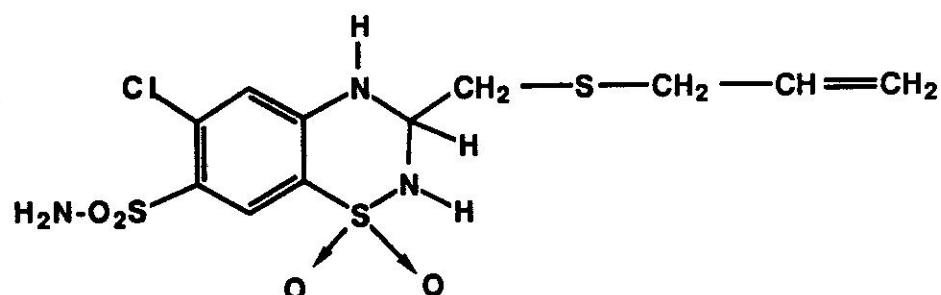
1) X=CF<sub>3</sub>

**\*\*bendroflumethiazide** **NATURINE®** en association avec la réserpine dans le **TENSIONORME**.

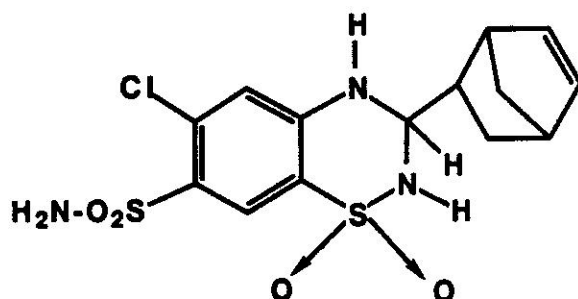


2) X=Cl

\*\**altizide* en association avec la spironolactone ALDACTAZINE®



\*\**cyclothiazide* en association avec le *triamtèrene* dans CYCLOTERRIAM®.



Depuis quelques années ces principes actifs, moins prescrits seuls, connaissent un regain d'intérêt en association avec d'autres principes actifs doués d'effet antihypertenseur. Les thiazides peuvent être associés avec différentes classes d'antihypertenseurs :

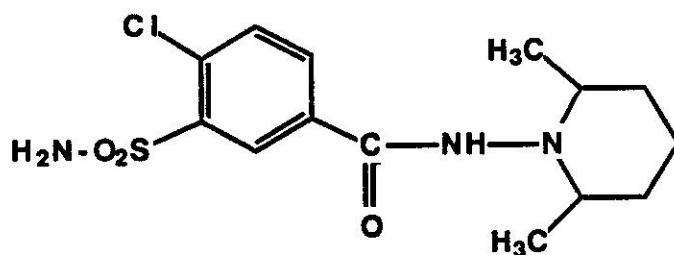
- antihypertenseur central : *methyl dopa* HYDROMET®
- diurétique hyperkaliémiant : *amiloride* MODURETIC®
- triamterene* PRESTOLE®
- " CYCLOTERRIAM®
- β bloquant : *timolol* et diurétique hyperkaliémiant dans MODUCREN®
- anti aldosterone* (spironolactone) ALDACTAZINE®, PRINACTIZIDE®
- inhibiteur d'enzyme de conversion : *captopril* CAPTEA®
- énalapril* CO RENITEC®

### 2.7.2 - Diurétiques apparentés aux thiazidiques

Le cycle thiazide est "ouvert" et la fonction sulfamide remplacée par une fonction bioisostère.

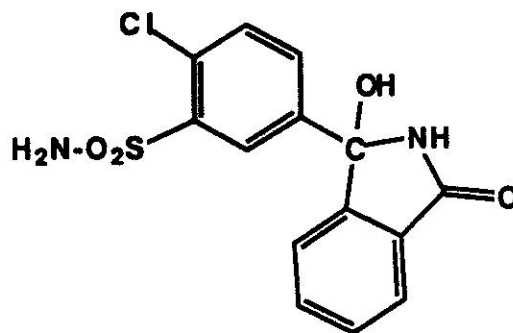
\*une des fonctions sulfonamides a été remplacée par un enchainement hydrazide

\*\**Clopamide* BRINALDIX® en association avec pindolol dans VISKALDIX®



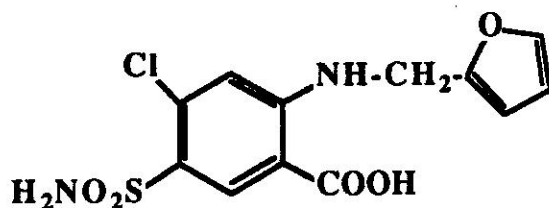
\*une des fonctions sulfonamides a été remplacée par un lactame (phtalimidine) :

\*\**chlortalidone* HYGROTON® en association avec un bloquant dans LOGROTON®



une des fonctions sulfonamides a été remplacée par un carbinolamine (hydroxyphthalimidine) :

\*Furosémide LASILIX®, en association + amiloride : LOGIRENE®



Le furosémide a un mécanisme d'action différent des autres sulfamides diurétiques : il est le seul à augmenter la filtration glomérulaire .

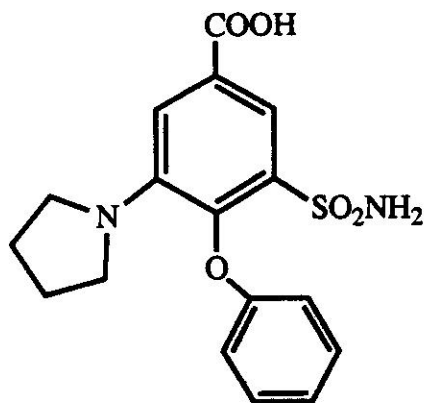
Il possède une **rapidité d'action** qui justifie son indication dans le traitement de l' oedème aigu du poumon , dans ce cas il est utilisé par voie parentérale .

Il est utilisé dans le traitement de l'hypertension par voie orale sous forme de comprimés

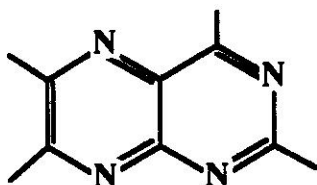
**C' est le seul utilisable chez l' insuffisant rénale .**

Il est co -prescrit souvent avec d' autres antihypertenseurs.

## \* Pirétanide EURELIX\*



## 3 - Les pteridines



" Diurétiques hyperkaliémants "

Ce sont des diurétiques économiseurs potassiques et des hétérocycles azotés

\*Triamterène

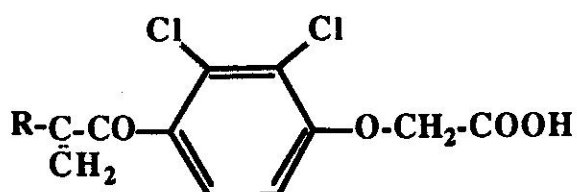
en association dans le CYCLOTÉRIAM® et dans le DITÉRIAM®

\*Amiloride MODAMIDE®

en association dans le MODURETIC® et dans le MODUCREN®

Les hyperkaliémants sont surtout utilisés en association.

## 4 - Dérivés de l'acide phénoxyacétique



" Diurétiques hypokaliémants "

Ils agissent surtout au niveau de l'anse de henlé, deux principes actifs sont actuellement commercialisés:

*L'acide étacrinique EDECRINE® et l'acide tiénilique DIFLUREX®.*

L' EDECRINE ® est prescrit dans le traitement des oedèmes.

Le DIFLUREX® a un effet uricosurique non utilisable chez un malade atteint de la goutte .

Il expose à un risque de cytolysé hépatique et d' hépatite .

Il existe des risques d' interactions médicamenteuses avec les antivitamines K et les antiinflammatoires non stéroïdiens.

Ces produits sont peu utilisés.

**ANTIHYPERTENSEURS****INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION**

- Captopril : LOPRIL\*, CAPTOLANE\*
- Enalapril : RENITEC\*
- Lisinopril : PRIVINIL\*, ZESTRIL\*
- Perindopril : COVERSYL\*
- Ramipril : TRIATEC\*
- Quinapril : KOREC\*
- Bénazepril : CEBACENE\*
- Cilazapril
- Fosinopril

**Association :**

- Captopril-hydrochlorothiazide : CAPTEA\*, ECAZIDE\*
- Lisinopril-hydrochlorothiazide : PRINZIDE\*, ZESTORETIC\*
- Enalapril-hydrochlorothiazide : CO-RENTEC\*



## LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (I.E.C)

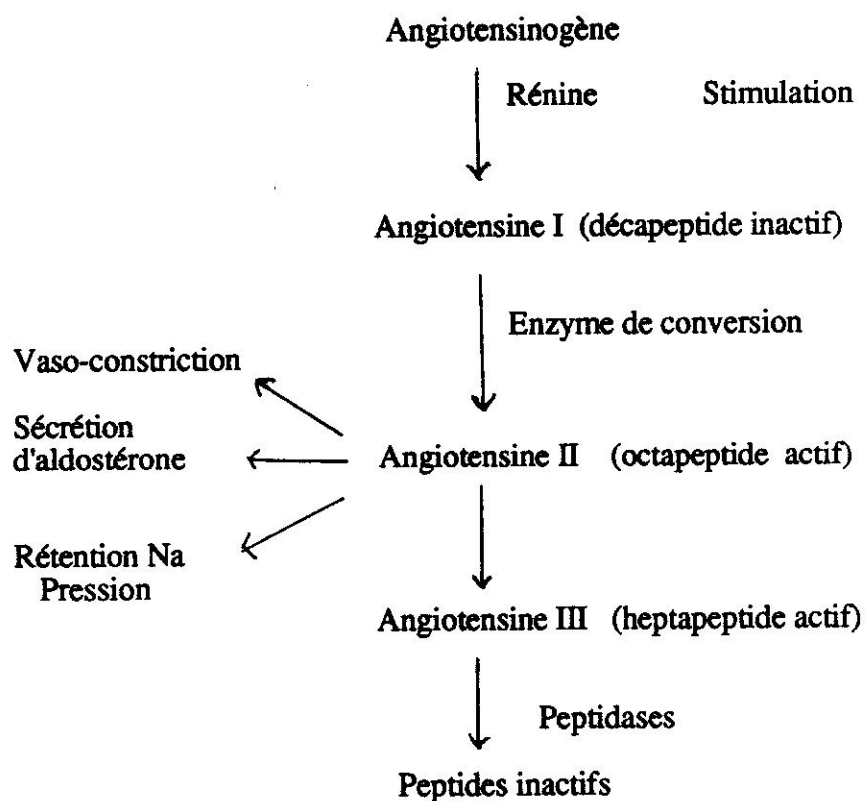
### INTRODUCTION

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) représentent une nouvelle classe d'antihypertenseurs. Ils ont été mis au point sur la base de la connaissance du fonctionnement du système rénine-angiotensine circulant.

L'enzyme de conversion (EC) est une métalloenzyme à Zinc, transformant l'angiotensine I (décapeptide) en angiotensine II (octapeptide). L'angiotensine II agit :

- en augmentant la libération d'ADH (hormone antidiurétique) ce qui provoque une rétention d'eau.

- en augmentant la libération d'aldostérone entraînant alors une rétention de sodium.



**Schéma 1**

De plus, l'enzyme de conversion possède une action vasoconstrictrice directe sur les vaisseaux en inactivant la bradykinine.

L'enzyme de conversion représente donc une cible pour la thérapeutique.

L'apparition de ces médicaments a représenté, ces dernières années un progrès majeur dans le traitement de l'HTA en raison de leur efficacité et de leur tolérance.

## MISE AU POINT

La découverte des IEC est issue de travaux qui débutèrent en 1965, avec la découverte des effets hypotenseurs de peptides présents dans un venin de vipère (*Bothrops jararaca*). Il fut démontré qu'ils étaient capables de potentialiser les effets de la bradykinine, par inhibition d'une enzyme : la kininase II, identifiée plus tard comme étant l'enzyme clivant l'Angiotensine I.

En 1971, après le séquençage de ces peptides, un analogue, le Teptotide (nonapeptide) fut synthétisé. Il présentait les mêmes effets, mais se révéla inactif par voie orale.

Des chercheurs, Cuschman et Ondetti, avaient observé que la carboxypeptidase A, enzyme analogue à l'EC et mieux connue à l'époque, était inhibé par l'acide benzylsuccinique. Par analogie, ils synthétisèrent la méthyl-succinylproline (schéma 2) qui se montra inhibitrice de l'EC.

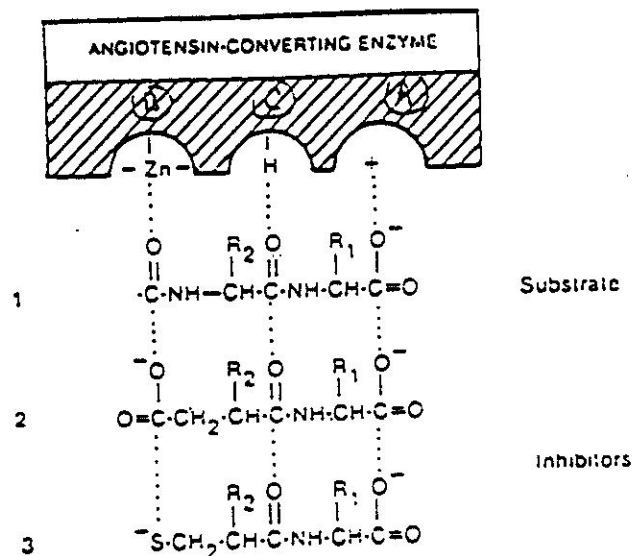


Schéma 2

Cependant, l'affinité pour l'EC était analogue à celle de l'Angiotensine I, et les doses nécessaires pour une thérapie antihypertensive auraient été trop importantes.

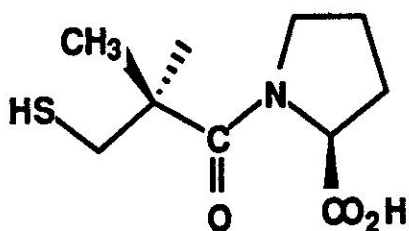
Des recherches utilisant les méthodes de modélisation moléculaire ont permis la mise au point du Captopril, se différenciant de la méthylsuccinyl proline par la présence du groupement thiol.

## A-IEC de première génération

### LE CAPTOPRIL

Le Captopril est le chef de file des IEC, commercialisé en France en 1982 sous le nom de LOPRIL<sup>R</sup>.

#### 1 - Structure



C'est un dipeptide de type "alanyl-proline" caractérisé par un groupement thiol présentant deux centres d'assymétrie.

Le captopril fut au départ synthétisé en vue d'inhiber la carboxypeptidase A, enzyme pancréatique proche de l'EC. Le captopril est un analogue de substrat et se fixe à l'enzyme par trois sites principaux :

- le carboxylate se lie à un centre cationique,
- l'oxygène de la fonction carboxamide se lie par une liaison  $\pi$
- la fonction thiol se lie au  $Zn^{++}$ .
- la proline se lie à un sous-site  $S'_2$

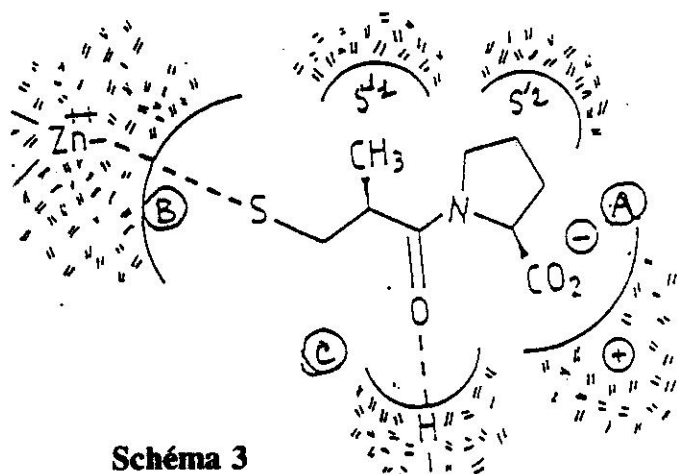


Schéma 3

L'activité est stéréosélective, en effet l'inversion de configuration entraîne une diminution de l'activité inhibitrice. Le groupement méthyl favorise la fixation à un sous site  $S'_1$ .

## 2 - Propriétés physicochimiques

Le captopril est une poudre blanche, incolore, à l'odeur soufrée.

Il est soluble dans l'eau, l'alcool et dans les solvants chlorés.

Identification par spectrométrie infra rouge et par mesure de son pouvoir rotatoire.

Dosage par protométrie en milieu non aqueux.

## 3 - Propriétés pharmacologiques

Le captopril entraîne une baisse de la tension artérielle de façon progressive en quatre semaines.

Il diminue les résistances périphériques artérielles et veineuses sans modifier ni le débit ni la fréquence cardiaque.

## 4 - Propriétés pharmacocinétiques

Le captopril est rapidement absorbé ; sa biodisponibilité est bonne (70 à 75 %), mais elle est modifiée par la prise d'aliments. L'administration doit donc se faire à distance des repas.

Il est rapidement distribué dans la plupart des tissus, et il ne passe pas la barrière hématoencéphalique.

Le pic sérique apparaît une heure après la prise, mais la décroissance du pic est rapide . Sa demi-vie est courte : environ 2 heures.

Il est métabolisé en disulfures, complexe de Captopril et de composés endogènes. Ces disulfures constituent une forme de réserve.

Le Captopril est éliminé par voie rénale sous forme inchangée ou sous forme combinée de disulfures (environ 15 %). Six heures après l'administration, la forme libre n'est plus détectable dans les urines.

## 5 - Les effets secondaires

Le captopril présente plusieurs effets secondaires non négligeables.

Sont observés principalement :

- un rash cutané,
- une toux persistante, une perte du goût.
- parfois une neutropénie, une protéinurie et une dysgueusie.

Le groupement SH serait la cause de ces effets secondaires, observés par ailleurs avec d'autres médicaments à fonction thiol, telle la penicillamine.

## 6 - Conclusion

**Le captopril présente une grande rapidité d'action, mais aussi plusieurs inconvénients : une faible durée d'action et plusieurs effets indésirables.**

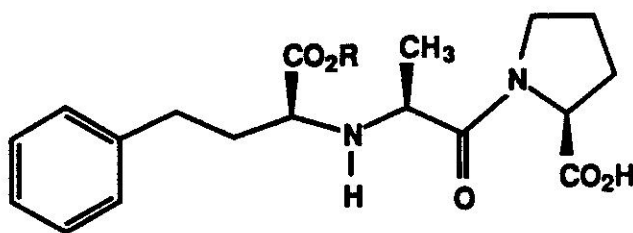
La recherche s'est donc orientée vers de nouvelles molécules afin d'éliminer les effets secondaires mais aussi afin d'augmenter la durée et l'intensité d'action.

## L'ENALAPRIL

### 1 - Structure et Mode d'action

L'énalapril a été le deuxième IEC commercialisé en 1985 sous le nom de RENITEC<sup>®</sup>.

L'énalapril est la prodrogue esterifiée de l'énalaprilate, composé pharmacologiquement actif.



**R=H : énalaprilate , R=Ethyl : énalapril**

L'énalapril peut être considéré comme un analogue tripeptidique de séquence : PHE-ALA-PRO, il se différencie du captopril par l'absence du groupement thiol remplacé par un substituant alkylbenzenique et par la présence d'un second groupement carboxylique. Contrairement au captopril, il a directement été conçu comme un IEC. Il est plus spécifique de l'enzyme.

Les sites de fixations sont presque identiques, cependant le second carboxylate coordine le Zn, de plus le groupement phényle interfère avec un sous site S<sub>1</sub> hydrophobe. L'affinité de l'énalaprilate pour l'enzyme est donc augmentée: l'énalaprilate agirait comme analogue de l'état de transition.

### 2 - Propriétés pharmacocinétiques

L'énalaprilate est administré par voie orale sous forme de prodrogue esterifiée, l'énalapril; ainsi l'absorption intestinale est meilleure et elle n'est pas influencée par la prise d'aliments. Ensuite, il est métabolisé par hydrolyse en énalaprilate au niveau du foie et du sang. Le pic sérique d'Enalaprilate se situe entre la troisième et quatrième heure suivant la prise d'énalapril. Le taux d'Enalaprilate décroît lentement : il est encore mesurable 72 heures après

dans les urines. La demi-vie de l'énalaprilate est de 33 à 35 heures. Il est éliminé par voie rénale sous forme d'énalaprilate et sous forme non métabolisée.

L'énalapril présente une longue durée d'action (5 à 6 fois plus longue que le captopril), une bonne tolérance biologique, (les effets secondaires ayant disparu).

Cependant, la métabolisation de l'énalaprilate entraîne un délai d'action plus long par rapport au captopril.

#### A- IEC de deuxième génération

L'efficacité thérapeutique, jointe à une faible toxicité des premiers IEC, a intensifié les recherches de nouvelles molécules de cette famille. Sur le plan pharmacologique, ces dernières doivent se caractériser non seulement par une affinité accrue pour l'EC (avec une  $IC_{50}$  nanomolaire), mais aussi par une bonne absorption per os, une bonne biodisponibilité et une diminution des effets secondaires.

Les modifications ont essentiellement porté sur les parties de la molécule mises en jeu pour la fixation aux sous sites  $S_1$ ,  $S_2$ ,  $S_2'$ , en vue d'augmenter l'affinité pour l'enzyme.

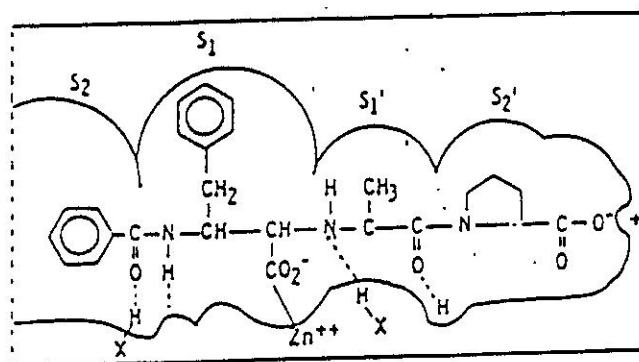
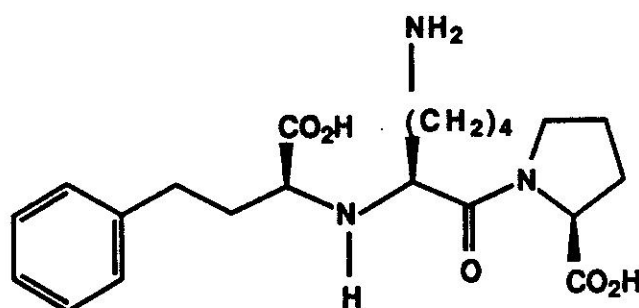


Schéma 4

#### LISINOPRIL PRIVINIL®



Le Lisinopril se différencie de l'énalapril par la présence d'une chaîne latérale lipophile. C'est en fait un analogue tripeptidique de séquence : Phe-Lys-Pro. La chaîne lysine se rattache au

sous site S<sub>1</sub>: elle augmente l'affinité pour l'enzyme ce qui entraîne une augmentation de l'intensité d'action.

La lipophilie de la molécule permet une absorption directe par voie orale, évitant ainsi l'emploi d'une prodrogue

Le lisinopril est caractérisé par :

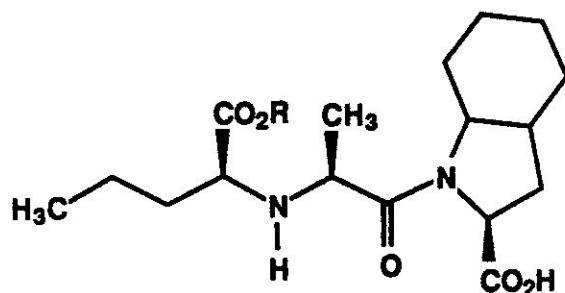
- une lente résorption,
- une faible biodisponibilité de l'ordre de 25%,
- un pic sérique huit heures après administration,
- une bonne tolérance.

Il n'est ni lié aux protéines plasmatiques, ni métabolisé; il est éliminé par voie rénale, sous forme inchangée.

### LE PERINDOPRIL COVERSYL®

La découverte du périndopril et de ses dérivés constitue une étape nouvelle pour les IEC. A partir de l'observation selon laquelle la liaison de l'enzyme à l'IEC dépendait de l'interaction de ce dernier au sous site S<sub>2</sub>, de nouvelles molécules ont été mises au point.

Pour le périndopril, la proline est remplacée par une structure bicyclique qui augmente la lipophilie de ce résidu, augmentant ainsi son affinité pour l'enzyme. Cette augmentation de lipophilie doit être contrebalancée par une diminution de celle de la chaîne terminale liée au sous site S<sub>1</sub>: ainsi le groupement éthylphényle est remplacé par un groupement propyle qui vient se rattacher au sous site S<sub>1</sub> (Schéma 5).



Par voie orale, l'absorption du périndopril est rapide et indépendante de la prise d'aliments (pic sérique une heure après l'administration). Il est transformé en périndoprilate, métabolite actif et en cinq autres métabolites tous inactifs. Le taux de biotransformation en périndoprilate est d'environ 20%. Le pic de concentration plasmatique du périndoprilate est atteint en 3 à 4 heures. Cependant la nourriture diminue la transformation en périndoprilate, donc sa

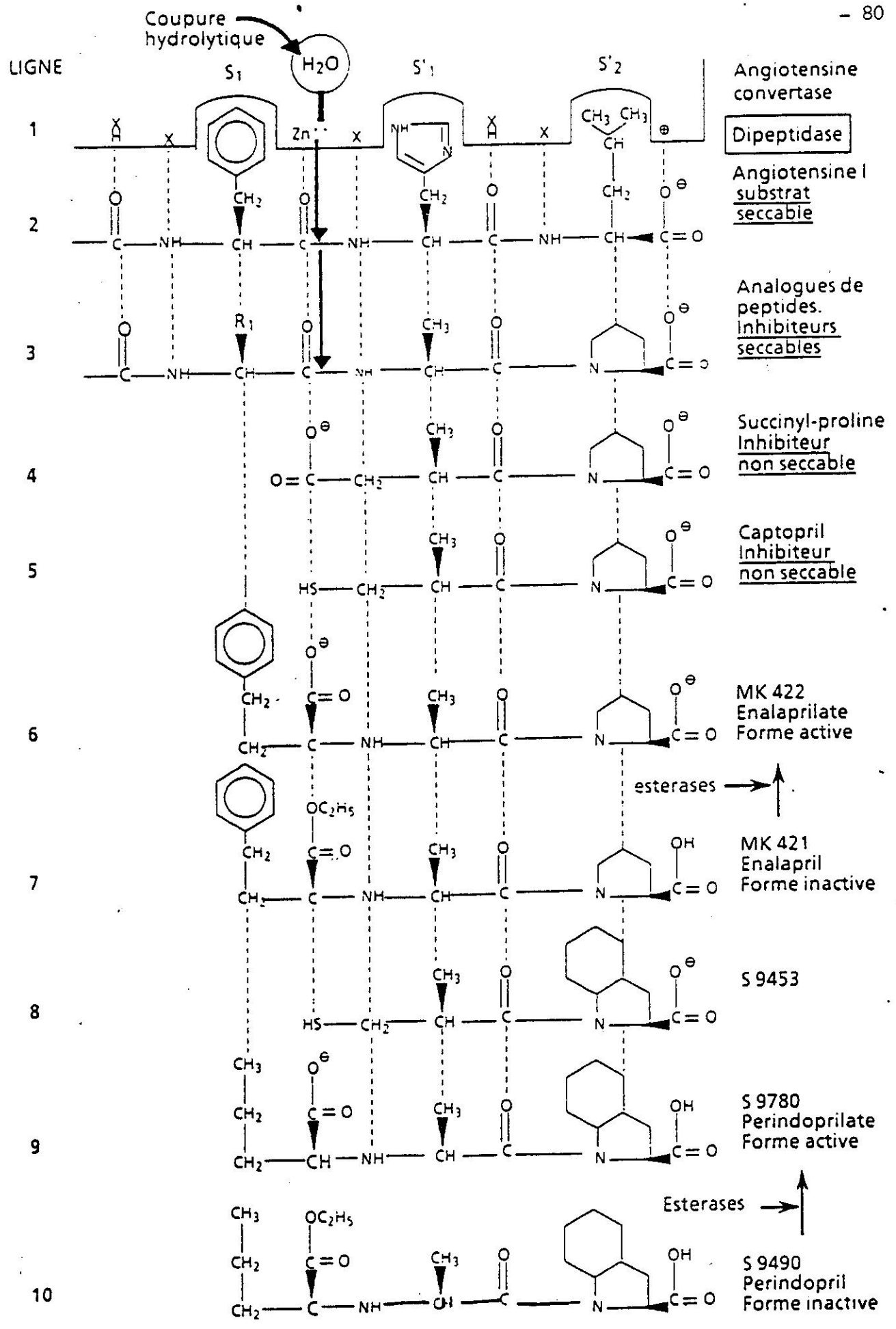


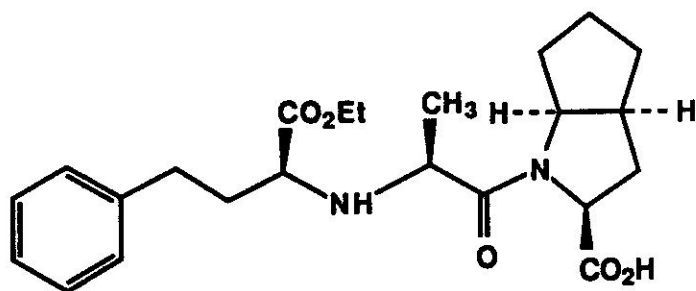
Schéma 5. Différentes étapes biochimiques de la naissance du perindopril.



biodisponibilité. Sa demi-vie d'élimination est de 3 à 5 heures. Mais la dissociation de la liaison "perindoprilate- enzyme" conduit à une demi-vie effective de 25 heures. Le perindoprilate est de plus éliminé par voie urinaire.

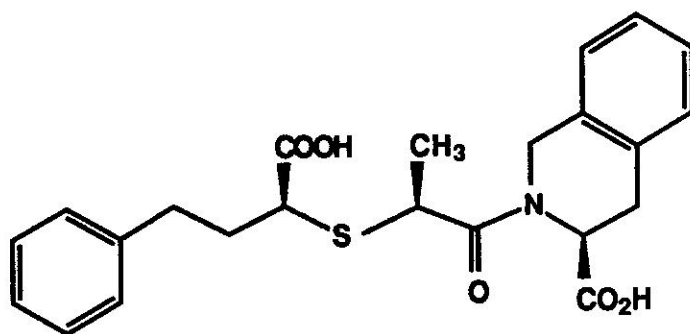
Son activité est importante, de longue durée, permettant une seule prise de 2 à 4 mg par jour. Aucune accumulation n'a été observée après administrations répétées; l'équilibre est obtenu après quatre jours.

#### RAMIPRIL TRIATEC®

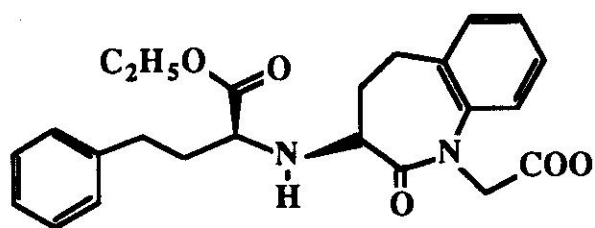


Analogue de l'énalaprilate, il est caractérisé par une biodisponibilité et une durée d'action importante. Il est rapidement absorbé, le pic sérique est observé une heure après l'absorption. Le ramipril est presque totalement métabolisé, le ramiprilate est le seul métabolite actif.

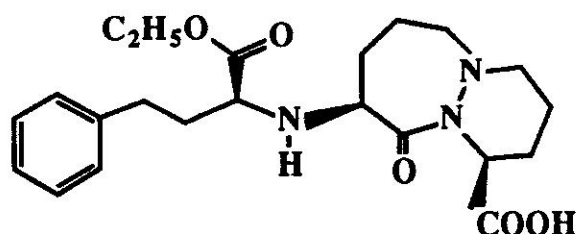
#### QUINAPRIL ACUTEL®



#### BENAZEPRIL CIBACENE®



CILAZAPRIL JUSTOR ®



### CONCLUSIONS

Les IEC représentent une nouvelle classe d'antihypertenseurs qui a fait la preuve de son efficacité, ces dix dernières années.

Les perspectives d'avenir sont nombreuses tant sur le plan pharmacologique que sur le plan chimique.

Sur le plan chimique, la recherche s'oriente depuis plusieurs années vers des dérivés dans lesquels la proline est remplacée par des analogues structuraux. Parmi les composés les plus prometteurs il faut citer le Zofénopril, composé actif par voie orale, analogue du Captopril mais plus actif : cela permettrait de l'utiliser à faibles doses, évitant ainsi les effets secondaires. Les dérivés de l'acide phosphonique, présentent des activités pharmacocinétiques intéressantes, ex: Fosinopril.

*Chapitre réalisé en collaboration avec Mlle Isabelle JOSEPH*

## TABLE DES MATIERES

	PAGES
NOTIONS GENERALES SUR LES MEDICAMENTS DE SYNTHESE	1
DENOMINATIONS COMMUNES INTERNATIONALES DES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES	2
NOMENCLATURE DES HETEROCYCLES	4
DOSSIER D'AMM	8
MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX	14
. Antiseptiques et désinfectants	14
I. Hypochlorites de composés générateurs d'acide hypochloreux	14
II Dérivés de l'argent	14
III.Dérivés du mercure	15
IV.Dérivés de l'arsenic, de l'antimoine et du bismuth	15
. Composés organiques de synthèse	16
I Formol et composés générateurs de formaldéhyde	16
II.Ammoniums quaternaires	16
III.Phénols	17
IV.Aminides et guanidines	17
. Désinfectants et antiseptiques à usage externe tableau	18
. Antibiomimétiques	19
I.Dérivés de la quinoléine	19
II.Dérivés nitrés hétérocycliques	19
III.Sulfamides	20
. Antibiotiques et dérivés d'hémisynthèse	22
. Antibiotiques d'hémisynthèse	24
B.Lactamines	24
Pénames - Pénicillines	26
Céphèmes	29
Céphalosporines	29
Céphamycines	30
Oxacéphèmes	30
Monobactames	30
Tétracyclines (cyclines)	33
Phénicoles	35
Aminosides	36
Médicaments des mycobactérioses	39
Macrolides	40
Quinolones	42

. Antifongiques	45
I.Dérivés imidazolés	45
II.Allylamines	45
III.Autres composés	45
. Antiviraux	46
I.Nucléosides de synthèse	46
II.Les interférons	46
III.Divers	46
<b>CHIMIOThERAPIE DES CANCERS</b>	47
I.Hormones et enzymes	47
II.Substances d'origine végétale	47
III.Produits de synthèse	48
<b>MODIFICATION DES MÉTABOLISMES</b>	50
. Antidiabétiques de synthèse	51
I.Sulfamides hypoglycémiants	51
II.Biguanides	52
. Normolipémiants	53
I.Clofibrate	53
II.Agent complexant	54
III.Tiadils	54
IV.Inhibiteurs d'HMG-CoA réductase	54
V. Autres médicaments	54
. Hypo-uricémiants	55
I."Solvants" de l'acide urique	55
II.Uricosuriques	55
III.Uricofréinateurs	55
IV.Enzymes	55
. Antithyroïdiens de synthèse	56
Inhibiteurs de la biosynthèse de la thyroxine	56
<b>MEDICAMENTS DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE</b>	57
. Médicaments de l'angor	58
I.Dérivés nitrés : esters nitriques	58
II.Antagonistes calciques	59
III.Hétérocycles oxygénés	60
IV.Sydnominine	60
V. Autres composés	60

. Anticoagulants	61
I. Bis-coumarines	61
II. Benzylcoumarines	61
III. Indane-diones	62
. Diurétiques	63
I. Diurétiques osmotiques	63
II. Sulfamides	63
Sulfamides hétérocycliques	63
Thiazides - Hydrothiazides et dérivés	64
Pteridines	70
Dérivés de l'acide phénoxyacétique	70
. Antihypertenseurs	72
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	73
IEC de première génération	73
IEC de deuxième génération	78