

Cours de chimie thérapeutique
3^{eme} année Pharmacie

Les sulfamides diurétiques

Dr AISSAOUI M.D.
Enseignant chercheur H-U en Chimie
Thérapeutique

Les diurétiques

Définitions

La diurèse: volume d'urine /24h

Diurétique - Natriurétique

Salidiurétique:

mdts qui ↗ la diurèse



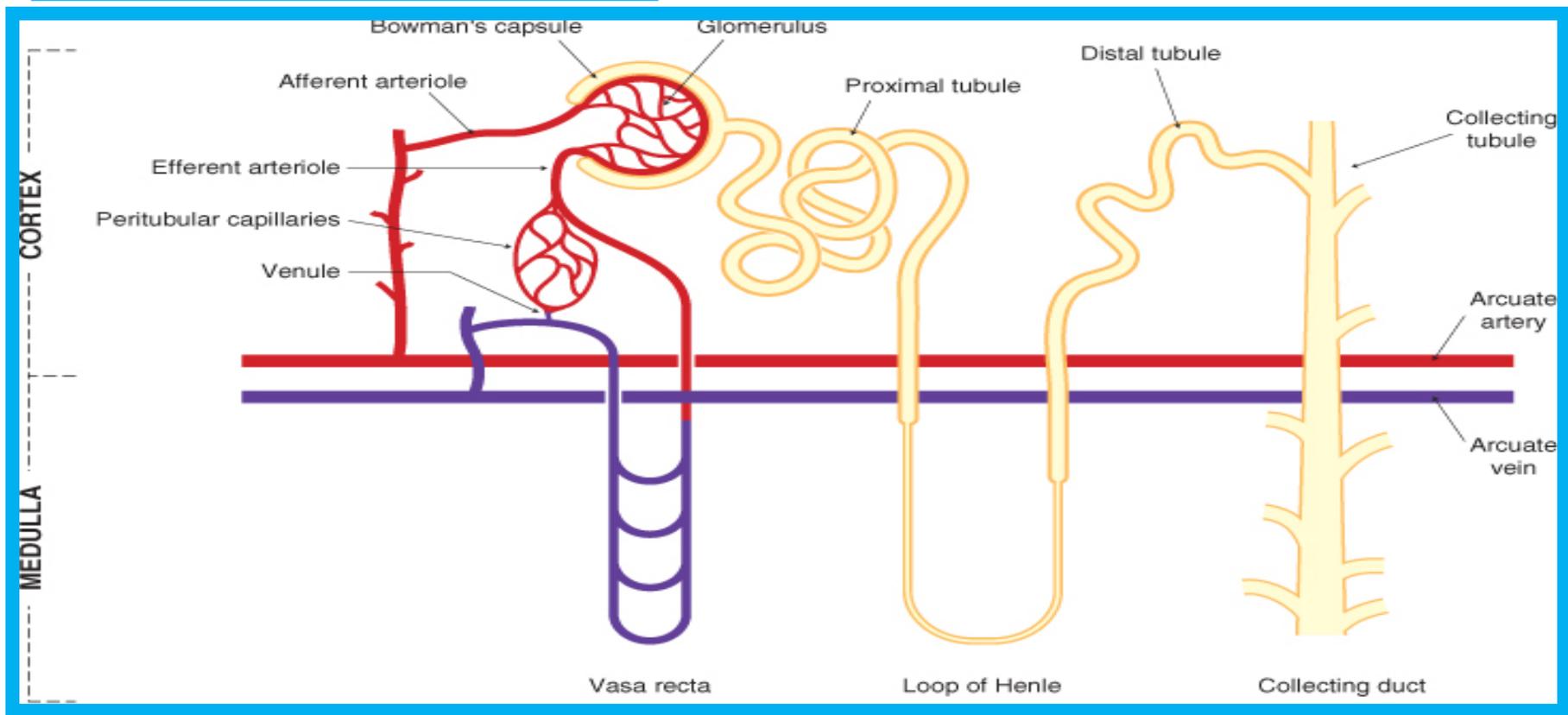
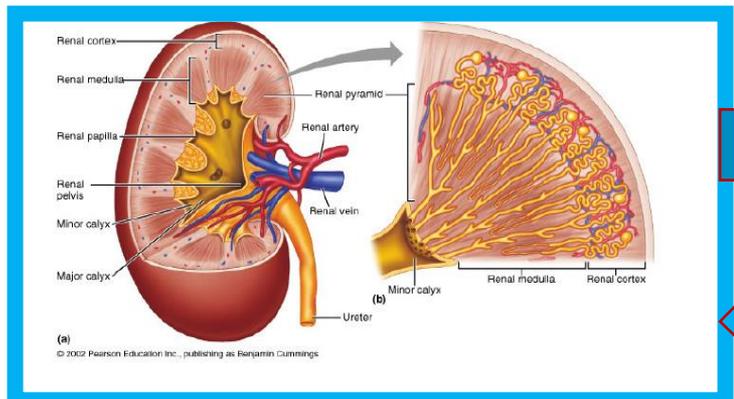
↘ volémie

↘ surcharge sodique de
l'organisme

Indications thérapeutiques

1. HTA.
2. Œdème.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE:



- Au niveau du néphron, le sodium est réabsorbé en 04 points:

- Tube contourné proximal (TCP): eau: 65%, Na⁺: 65%, K⁺: 65%

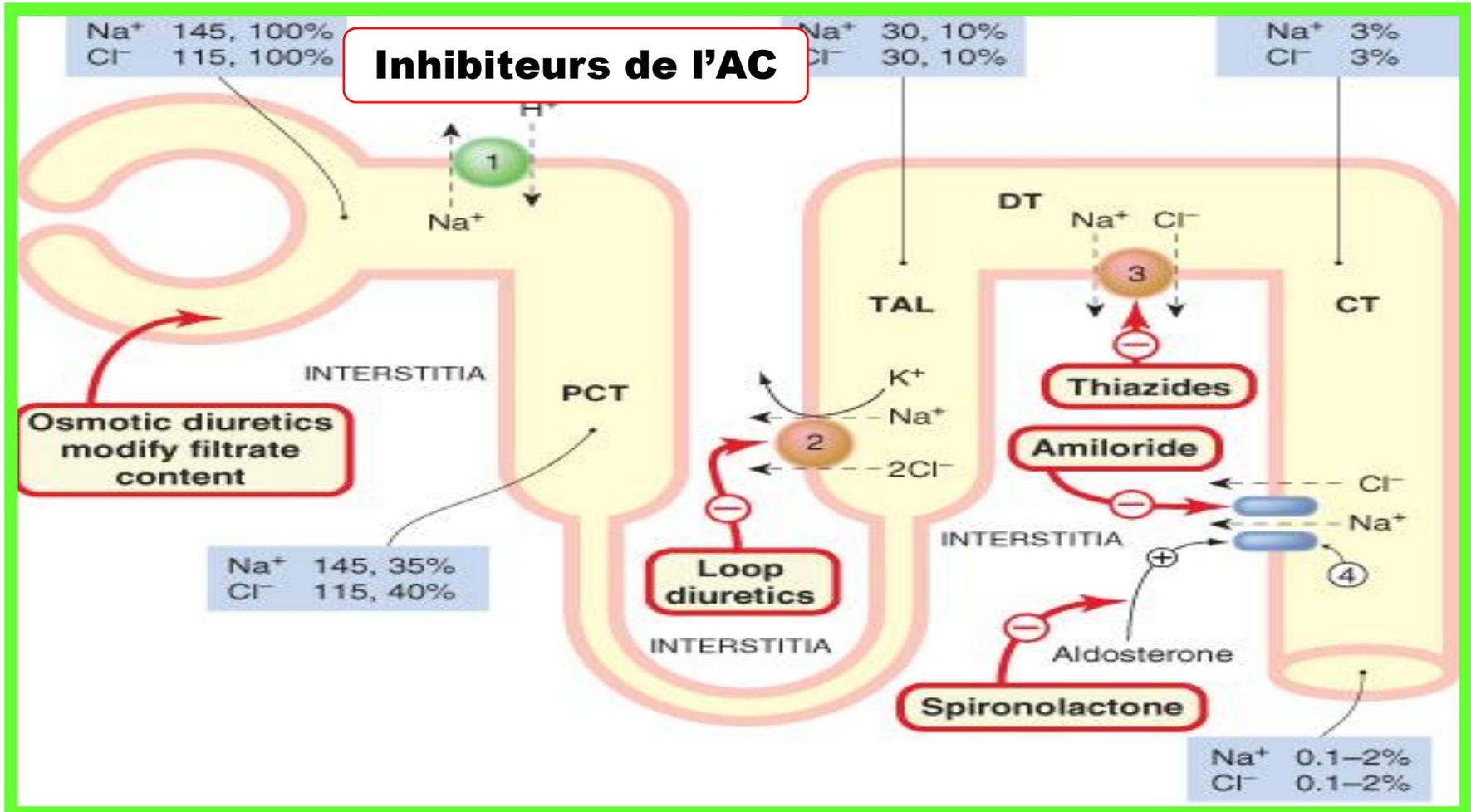
- L'anse de Henlé: il existe une réabsorption du Na et Cl, sans réabsorption d'eau.

- Tube contourné distal- tube collecteur: c'est à ce niveau qu' est réalisé l'ajustement final de la quantité de Na dans les urines.

Il existe une réabsorption passive d'eau et 1 à 2% du Na est filtrée.

La classification des diurétiques

1- Selon le site d'action au niveau du néphron rénal



La classification des diurétiques

2- Selon leur action sur la kaliémie

Les diurétiques hypokaliémiants

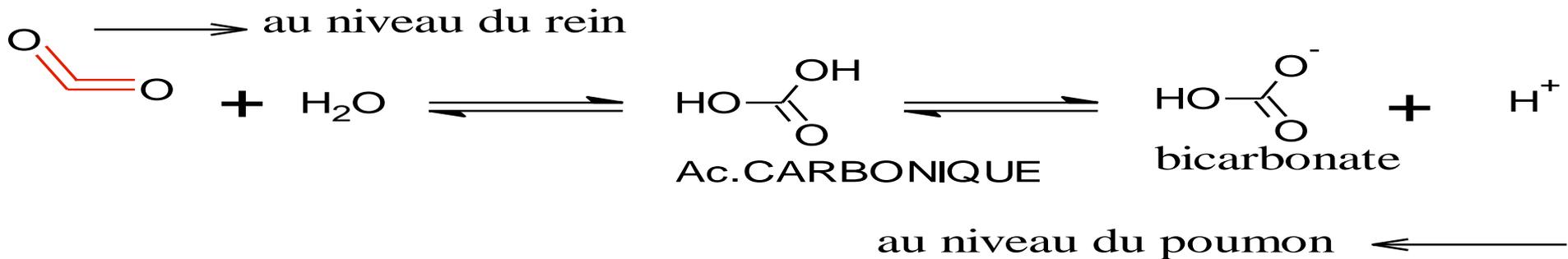
- 1. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique**
- 2. Les diurétiques thiazidiques.**
- 3. Les diurétiques de l'anse**
- 4. Les diurétiques osmotiques**

Les diurétiques hyperkaliémiants

- 1. Les non antialdostérones**
- 2. Les antialdostérones**

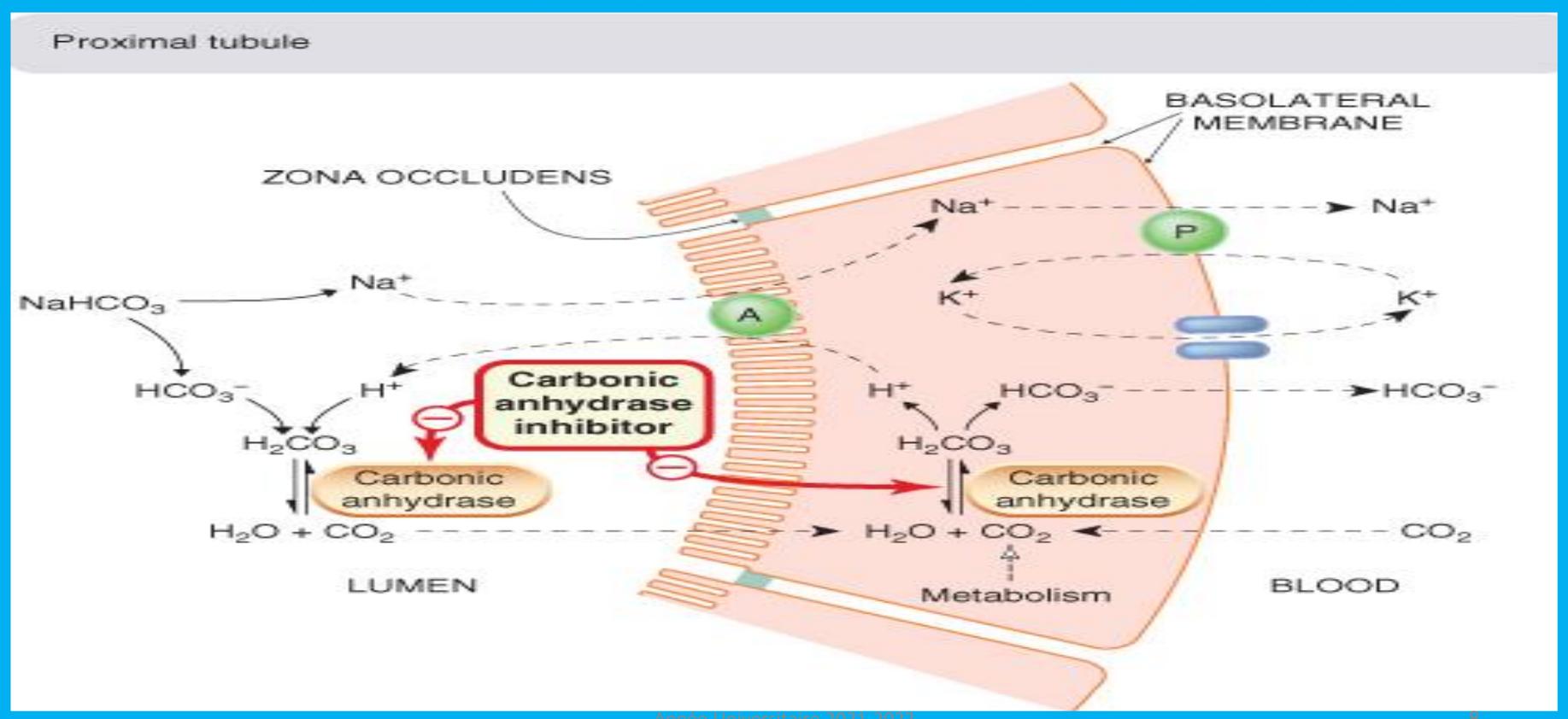
Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique:

- Ce sont des médicaments qui provoquent une abondante sécrétion d'urine (diurèse), en inhibant « l'anhydrase carbonique »
- **L'anhydrase carbonique:** est une métalloprotéine à zinc activant l'hydratation du CO₂ en acide carbonique, selon la réaction :



L'anhydrase carbonique contrôle donc la production des bicarbonates et des ions H⁺

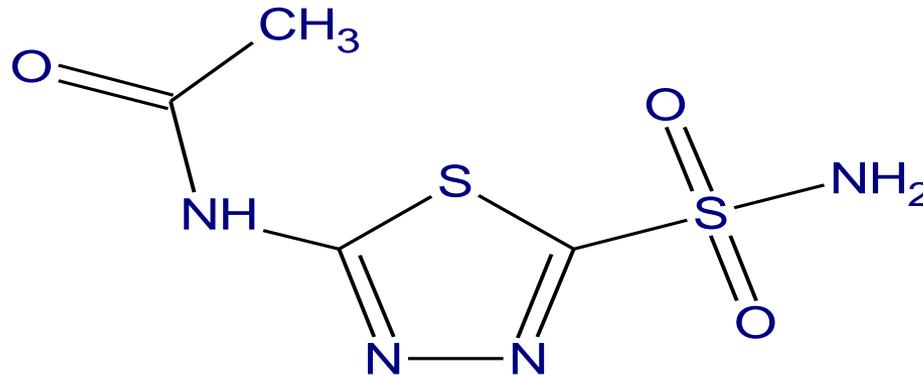
- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique réduisent la production d'ions H⁺ dans la cellule tubulaire et diminuent de ce fait la sécrétion d'ions dans la lumière tubulaire et la réabsorption du sodium vers la cellule.
- Il y a par conséquent, augmentation de l'excrétion urinaire des bicarbonates et du sodium, d'où alcalinisation des urines et accroissement de la diurèse.



Différentes classes chimiques des Sulfamides diurétiques:

- A. ACETAZOLAMIDE: DIAMOX (ND)
commercialisé en Algérie

✓ Structure:



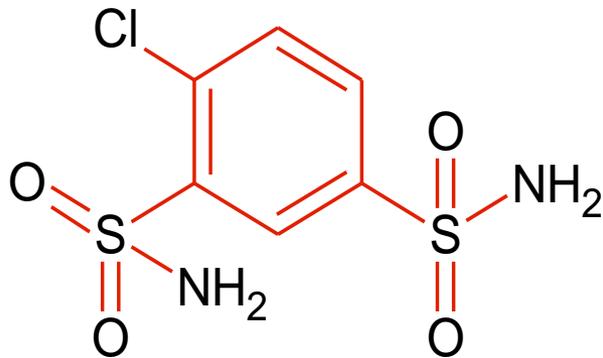
2-acétamido-5-sulfonamido-1,3,4,thiadiazole (DS)
Acétazolamide (DCI) DIAMOX (ND)

- **Emploi:**
 - C'est un fort inhibiteur de l'anhydrase carbonique, utilisé comme:
 - **DIURETIQUE:** favorise l'excretion urinaire de l'eau, Na⁺, K⁺, HCO₃⁻.
 - **ANTIGLUCOMATEUX:** comme antihypertenseur oculaire
-
- **Posologie:**
 - Adulte: 250 à 500mg/j au cours des repas
 - Enfant à partir de 5 ans: 5 à 10 mg/kg/j en plusieurs prises

B. GROUPE DES DISULFONE BENZENE:

Les deux groupements sulfamoyles sont en position « meta » l'un par rapport à l'autre. On retiendra:

1- CLOFENAMIDE: monochlorophénamide

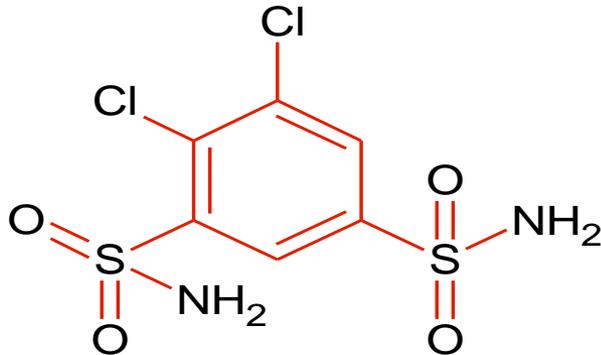


4-chloro-1,3 disulfonamidobenzene

Clofenamide (DCI)

AQUEDEX(ND)

2- DICLOFENAMIDE: dichlorophénamide

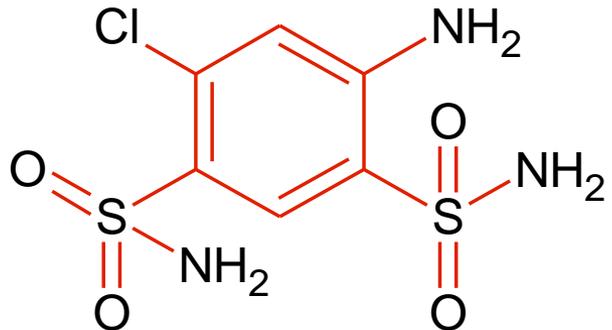


4,5-dichloro-1,3 disulfonamidobenzene

Diclofenamide (DCI)

DORAMIX(ND)

3- CHLOROAMINOFENAMIDE



4- amino-6chloro-1,3disulfanamidobenzene

Chloroaminofénamide (DCI)

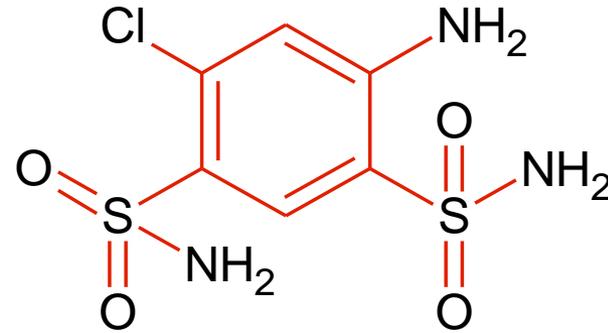
SALAMIDE(ND)

Ces trois dérivés ne sont plus utilisés

SALAMIDE va servir d'intermédiaire de synthèse pour d'autres diurétiques

- **ANALOGUES STRUCTURAUX:**

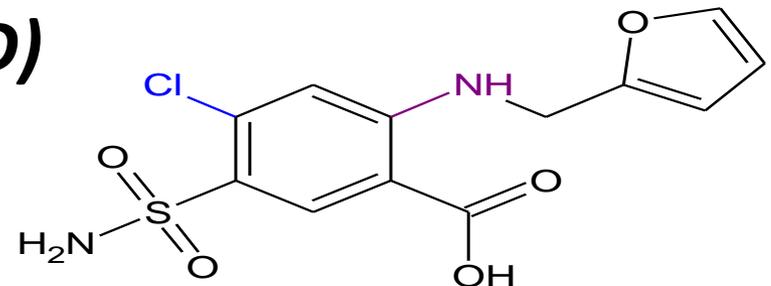
Analogue du SALAMIDE:



Le remplacement d'un « H » du groupe amino « NH₂ » par le radical « FURYL METHYL », et le groupe sulfamoyle en para du chlore par une fonction carboxylique conduit au:

FUROSEMIDE: LASILIX (ND)

➤ **Structure:**



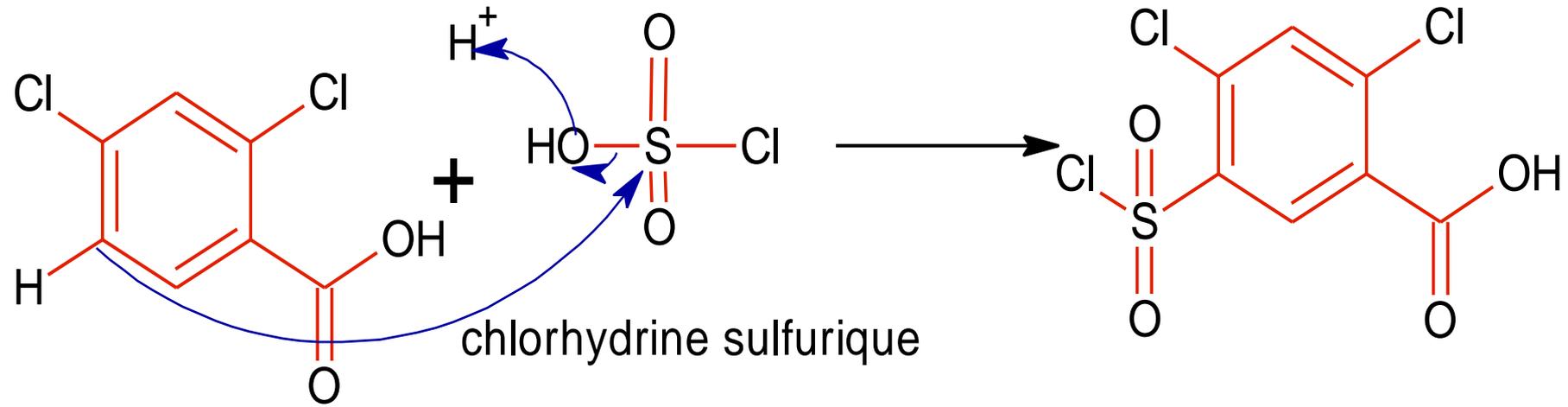
Furosemide

Lasilix

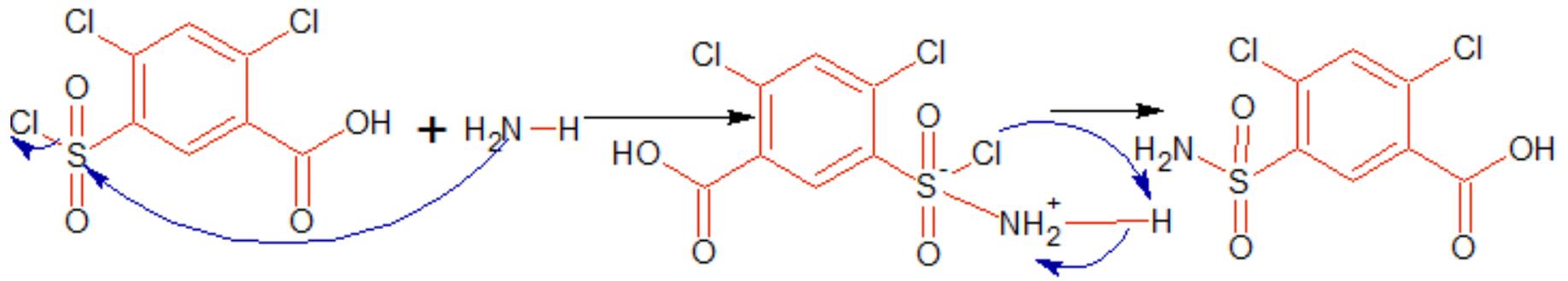
ACIDE 4-CHLORO-2-(FURYL METHYLAMINO)-5-SULFAMOYL BENZOIQUE

➤ Préparation:

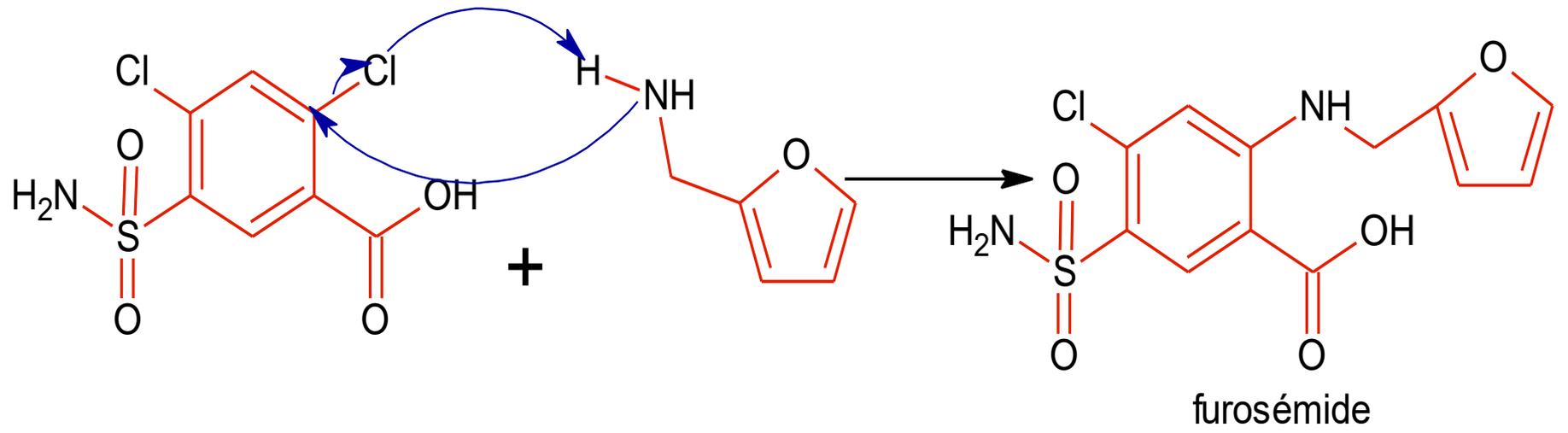
1. Action de la chlorhydrique sulfurique sur l'acide-2,4-dichlorobenzoïque



2. Traitement par l'ammoniaque:



3. Condensation avec l'aminométhyl furanne:



➤ **Mécanisme d'action:** « DIURETIQUE DE L'ANSE »

- Par inhibition de la réabsorption du sodium et chlore dans la branche ascendante de l'anse de Henlé
- Inhibition du transport actif du Na/Cl provoque une augmentation associée de l'excrétion de Mg^{2+} et de Ca^{2+}

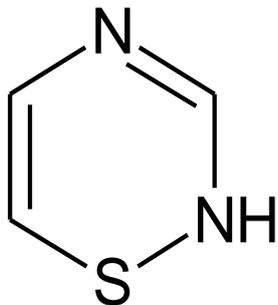
Cette action est de grande utilité dans le traitement aigue des
« hypercalcémies »

➤ **Usage**

- Insuffisance cardiaques chronique,
- œdème aigue pulmonaire,
- hypercalcémie.

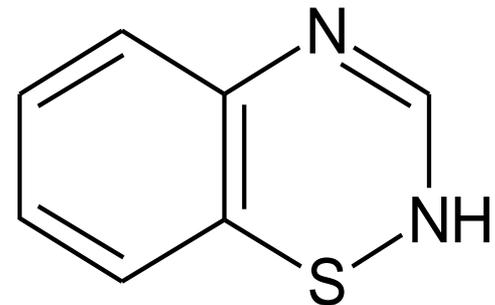
C. GROUPE DES BENZOTHIAZINES:

➤ Structure générale:



2H-1,2,4-thiadiazine

Thiopyrimidine

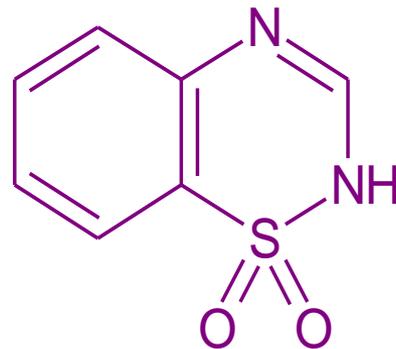


2H-1,2,4-benzothiadiazine

➤ **Mécanisme d'action:**

Ils agissent par inhibition de la réabsorption de sodium et du chlore au niveau des segments de dilution:(partie haute de la branche ascendante de l'anse de Henlé et le tube contourné distal)

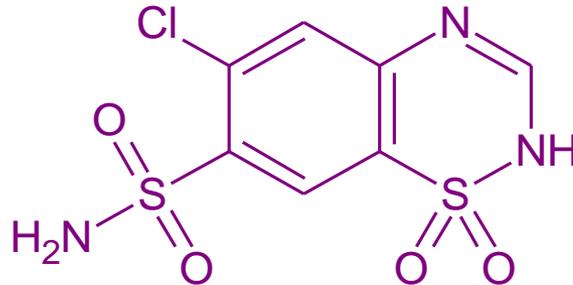
➤ Les produits étudiés sont des dérivés de la:



2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide

- **CHLORTHIAZIDE:**

- ✓ **Structure:**



6-chloro-7 sulfonamido-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxide

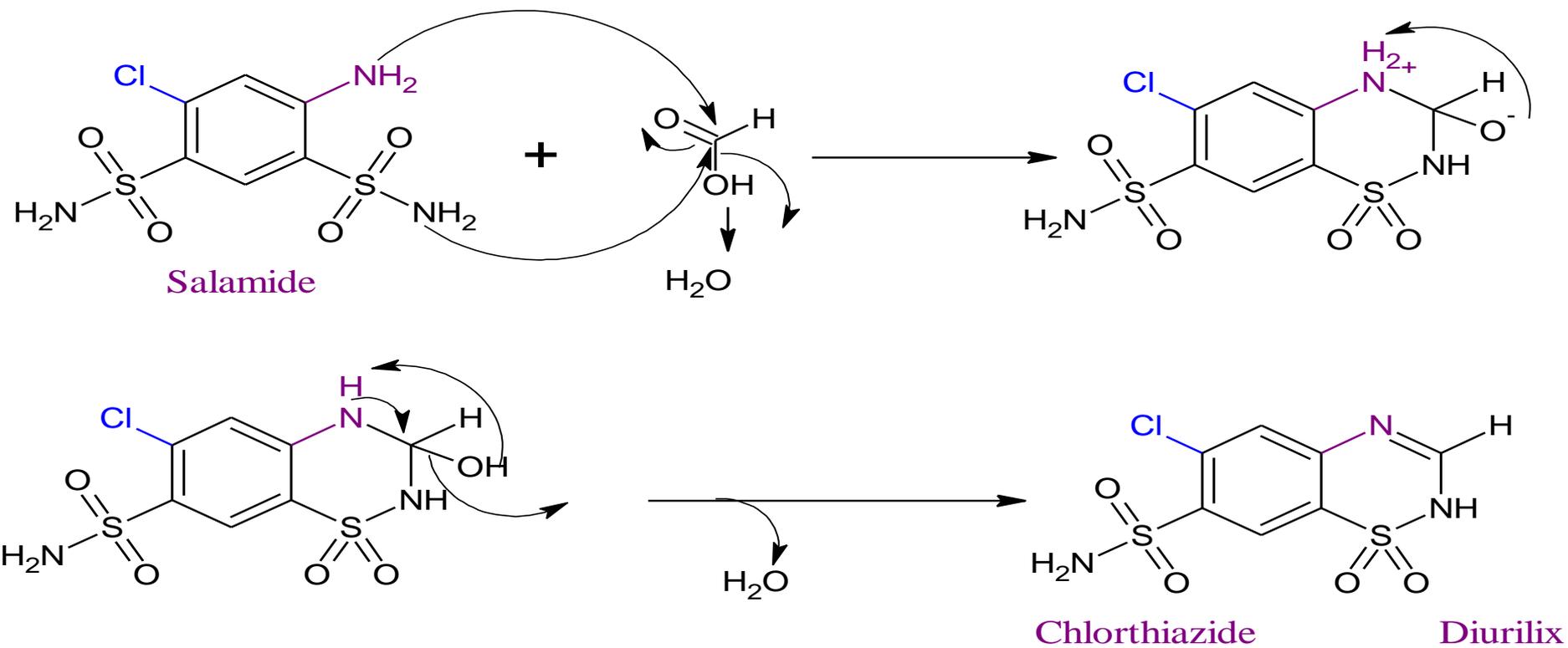
Chlorthiazide

Diurilix

- ✓ Ce produit possède un atome de chlore en « ortho » par rapport à une fraction sulfonamide

- ✓ **Préparation:**

Par action de l'acide formique sur l' amino chloro-benzene disulfonamide
« SALAMIDE »



➤ à partir de la molécule initiale de chlorothiazide, diverses modifications ont été successivement effectuées:

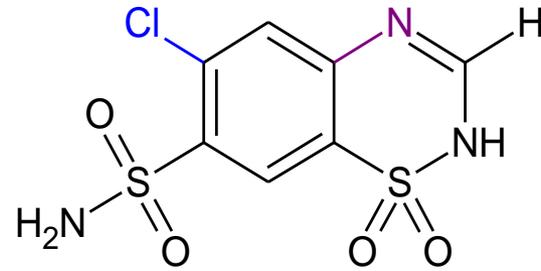
- Substitution de l'hydrogène du carbone 3 entre les 2 azotes (BENZTHIAZIDE)
- Hydrogénation de la double liaison 3-4 (HYDRATHIAZIDES)



6-chloro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

Chlorthiazide

Diurilix



Chlorthiazide

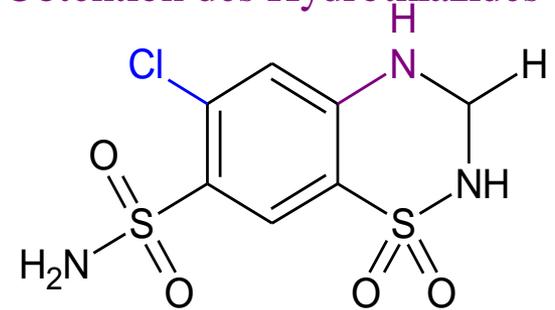
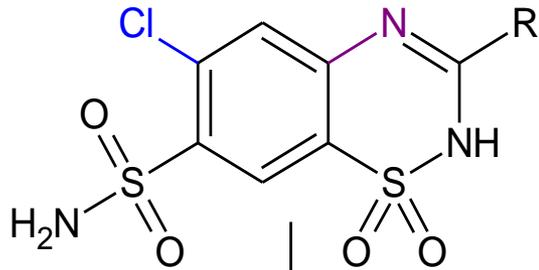
Diurilix

substitution du l'hydrogène du carbone 3 entre les 2 azotes

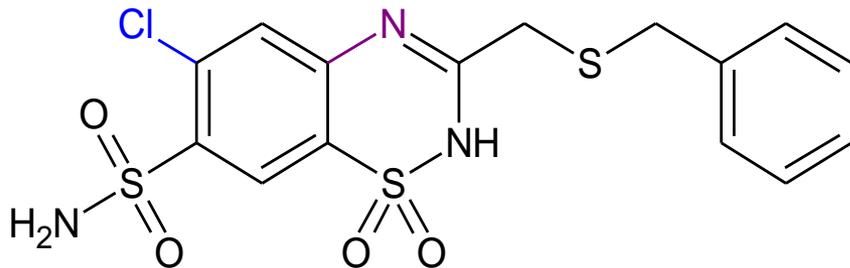
Hydrogénation de la double liaison 3-4

Chlorthiazide substituée en 3

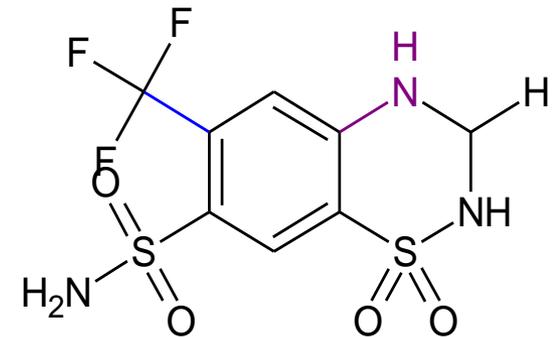
Obtention des Hydrothiazides



Hydrochlorthiazide

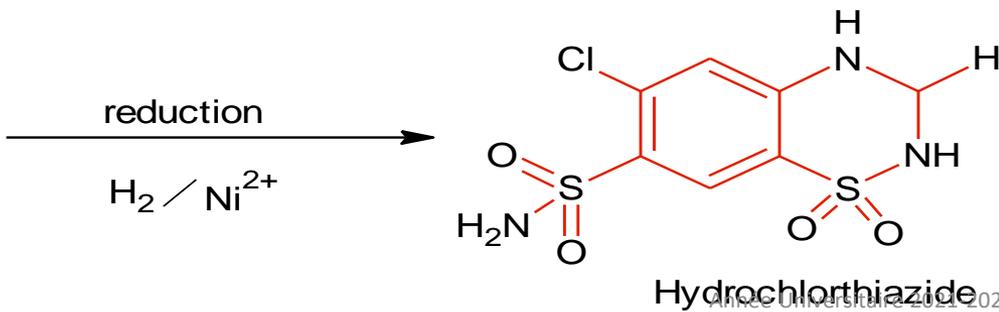
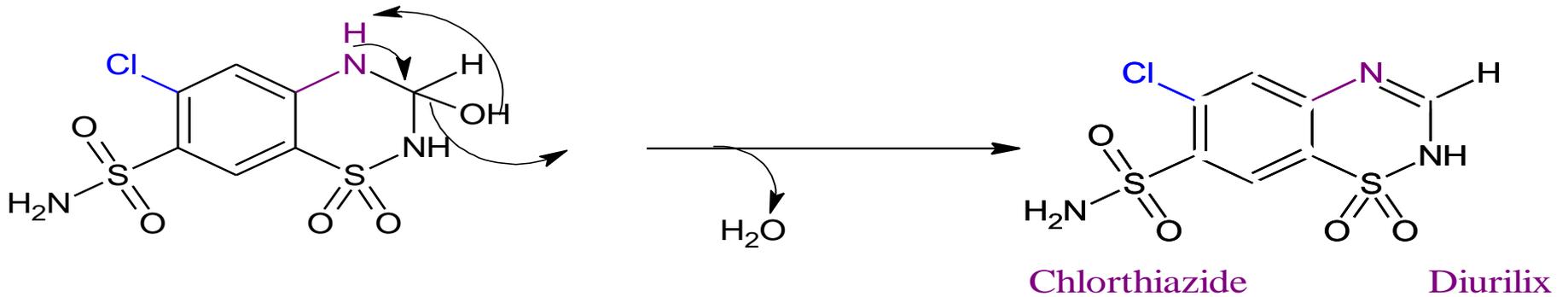
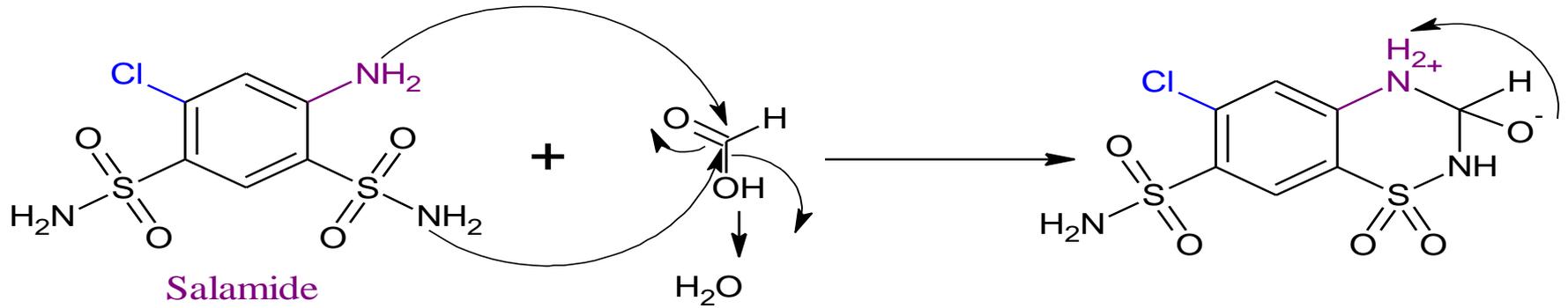


Benzthiazide



Hydrofluméthiazide

Hydrochlorthiazide: ESIDREX(ND)



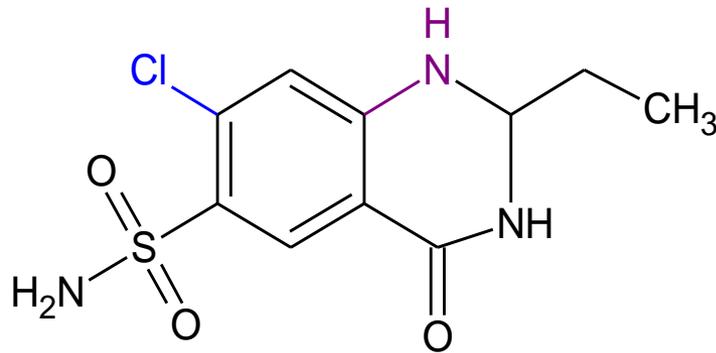
➤ **Emploi:**

- c'est le type salidiurétique
 - Diurétique dans les cardiopathies, œdèmes divers, cirrhoses.
 - Hypotenseur, en association avec d'autres médicaments.

 - L'hydrochlorthiazide est 10 fois plus actif que le chlorthiazide
- Un substituant halogène en « 6 » est nécessaire à l'activité

Analogues des Thiazides

Par le remplacement du groupement sulfamoylé par un groupement carbonyle et en substituant l'hydrogène du carbone 3 par un groupement éthyle dans l'hydrochlorothiazide, on est arrivé au composé

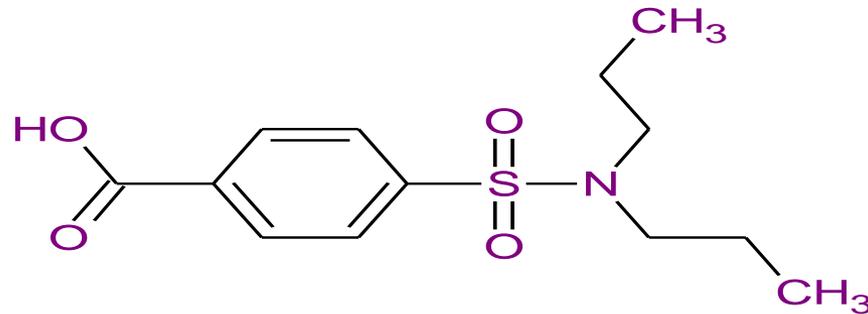


Quinethazone Aquamox

- Diurétique ayant peu d'action sur l'excrétion du potassium

• D. AUTRES DIURETIQUES:

- Composé possédant un groupe sulfamoyle substitué



Probénécide

acide 4-[(dipropylamino)sulfonyl] benzoïque

➤ Emploi:

- ✓ C'est un produit à effet diurétique provoquant une élimination plus intense de l'acide urique, il est surtout utilisé dans le traitement de la goutte.
- ✓ Infectiologie : adjuvant de la pénicillinothérapie