

**Cours de chimie thérapeutique**  
**3<sup>eme</sup> 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



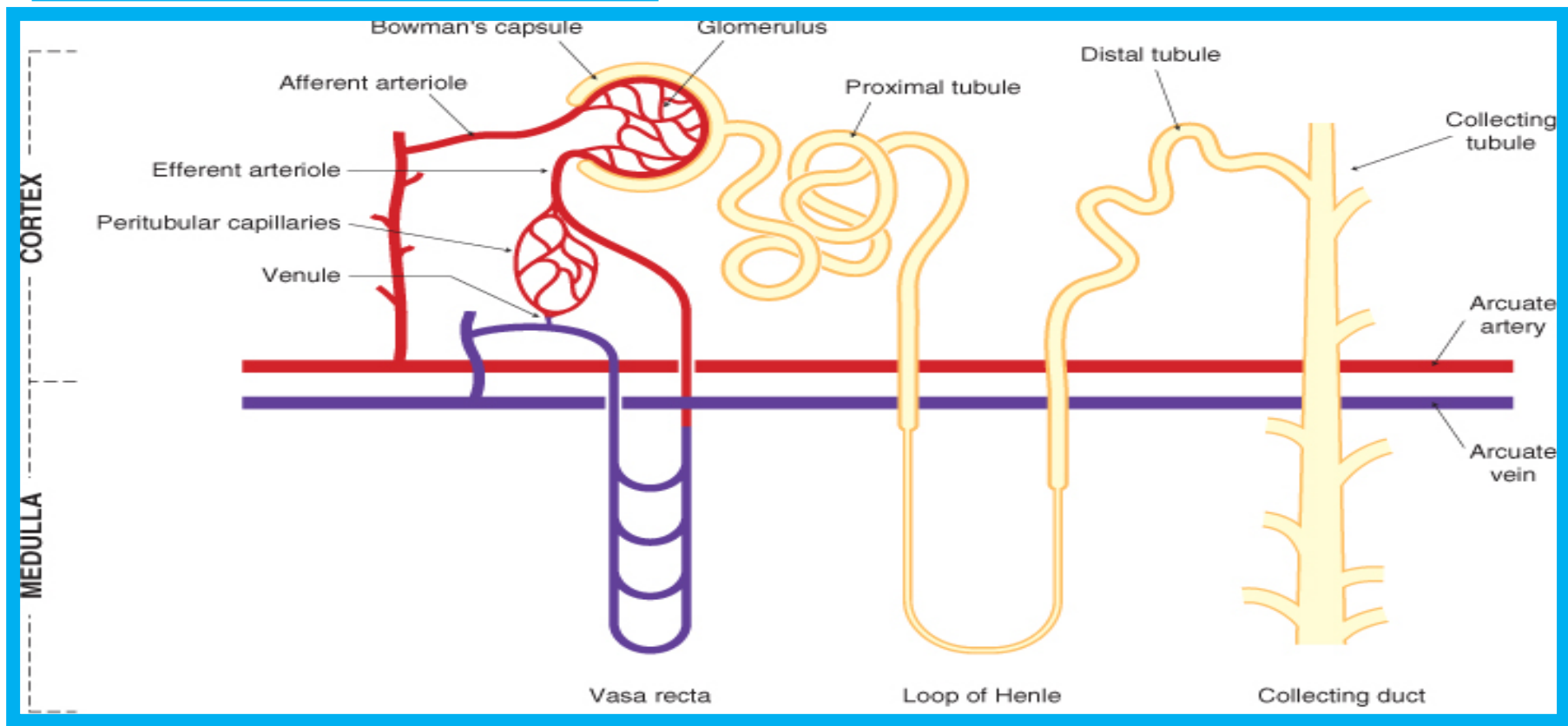
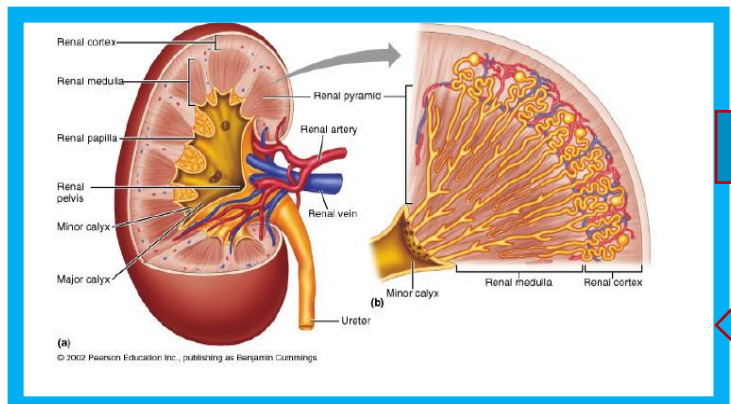
↘ volémie

↘ 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<sup>+</sup>: 65%, K<sup>+</sup>: 65%

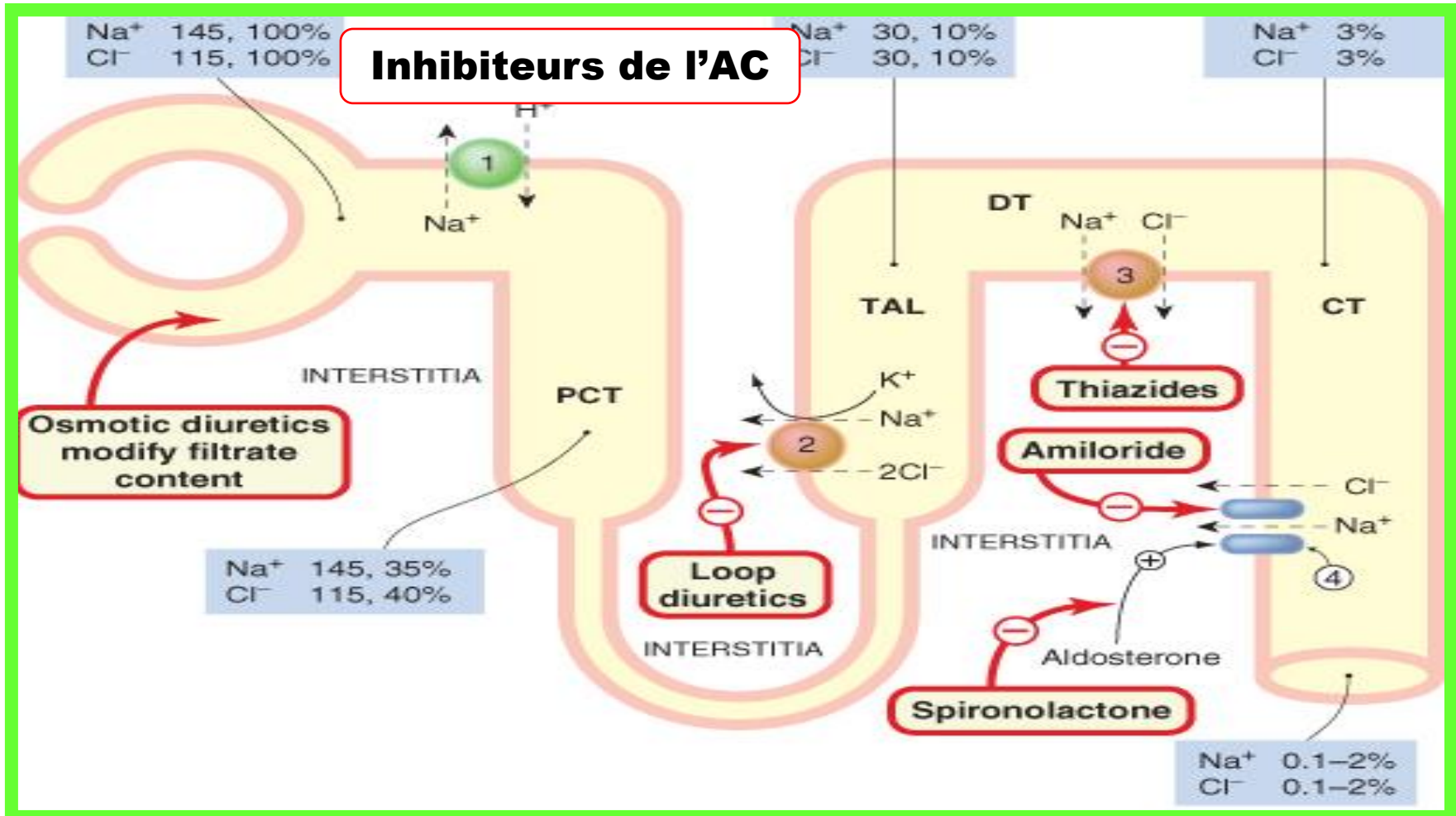
- L'anse de Henlé: il existe une réabsorption du Na et Cl, sans réabsorption d'eau.

- 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

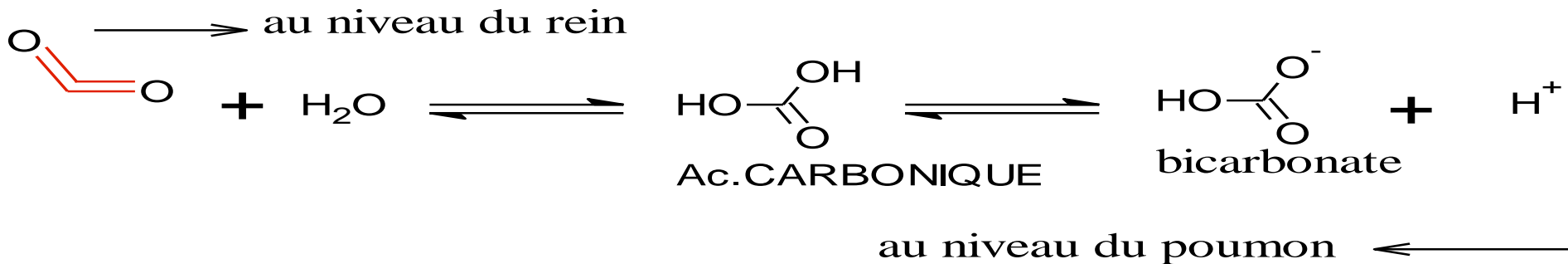
1. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
2. Les diurétiques thiazidiques.
3. Les diurétiques de l'anse
4. Les diurétiques osmotiques

### Les diurétiques hyperkaliémiants

1. Les non antialdostérones
2. Les antialdostérones

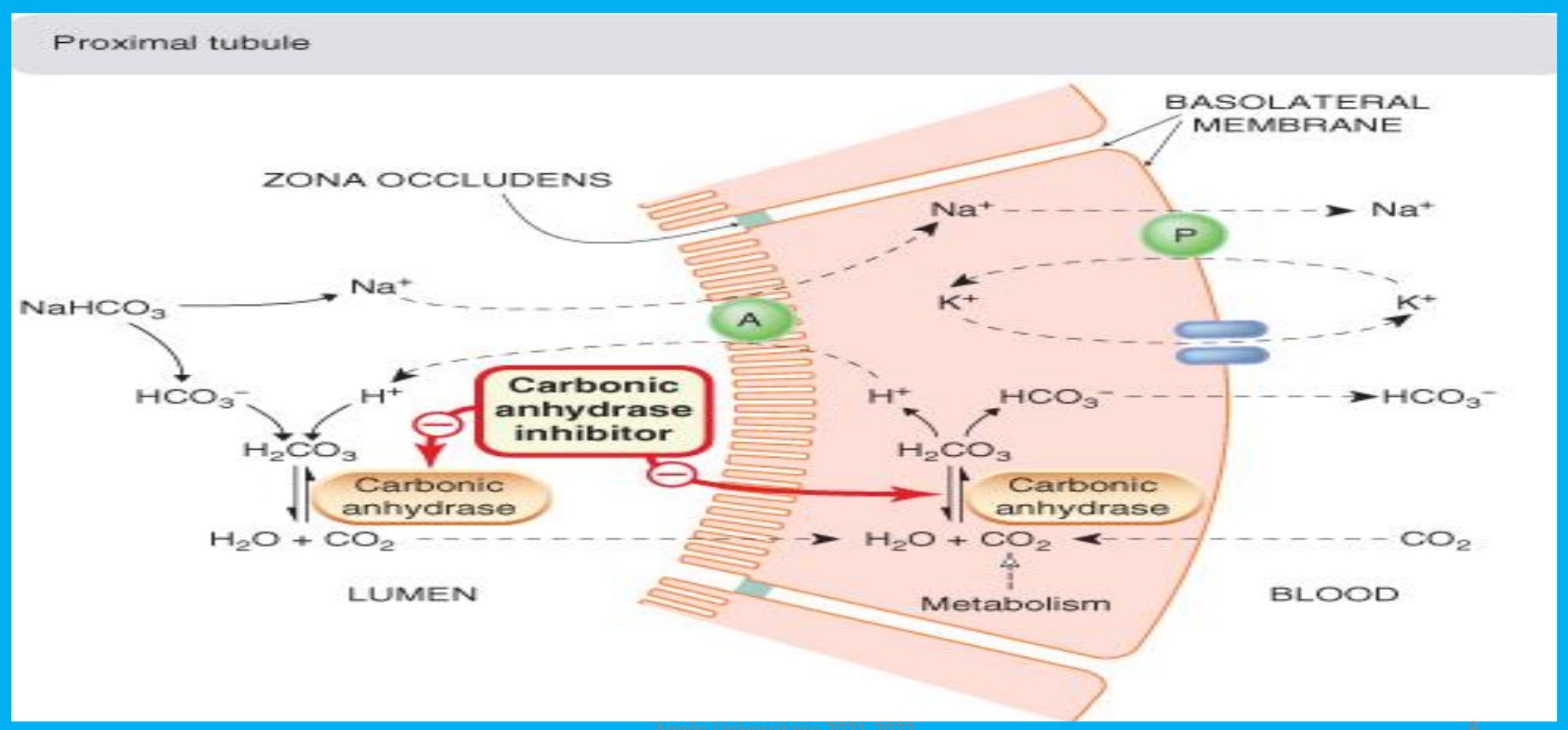
## Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique:

- 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 CO<sub>2</sub> en acide carbonique, selon la réaction :



L'anhydrase carbonique contrôle donc la production des bicarbonates et des ions H<sup>+</sup>

- 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.

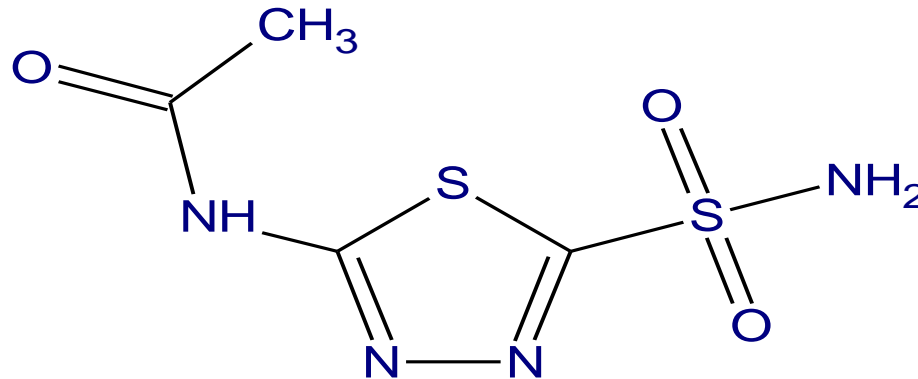




# Différentes classes chimiques des Sulfamides diurétiques:

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

✓ Structure:



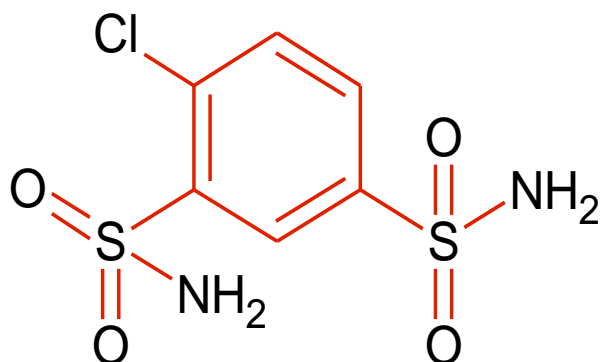
2-acétamido-5-sulfonamido-1,3,4,thiadiazole (DS)  
Acétazolamide (DCI)    DIAMOX (ND)

- **Emploi:**
  - C'est un fort inhibiteur de l'anhydrase carbonique, utilisé comme:
  - **DIURETIQUE:** favorise l'excretion urinaire de l'eau, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.
  - **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

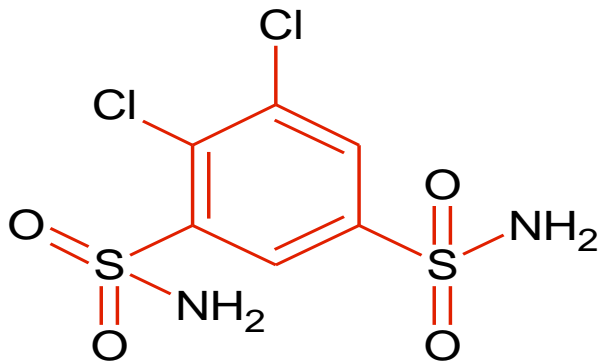


4-chloro-1,3 disulfonamidobenzene

Clofenamide (DCI)

**AQUEDEX( ND)**

2- DICLOFENAMIDE: dichlorophénamide

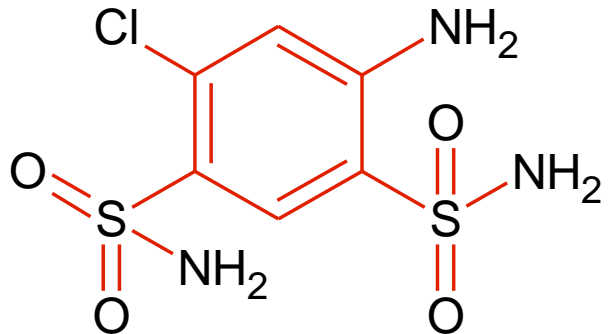


4,5-dichloro-1,3 disulfonamidobenzene

Diclofenamide (DCI)

**DORAMIX( ND)**

### 3- CHLOROAMINOFENAMIDE



4- amino-6chloro-1,3disulfanamidobenzene  
Chloroaminofénamide (DCI)

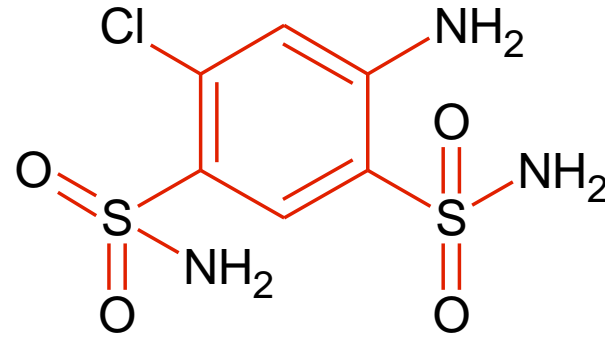
**SALAMIDE(ND)**

**Ces trois dérivés ne sont plus utilisés**

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

- ANALOGUES STRUCTURAUX:

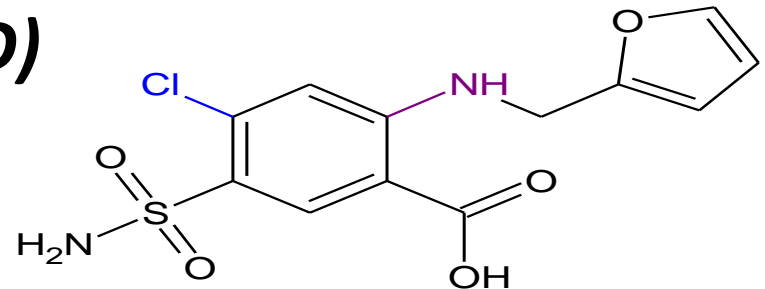
Analogue du SALAMIDE:



Le remplacement d'un « H » du groupe amino « NH<sub>2</sub> » par le radical « FURYL METHYL », et le groupe sulfamoyle en para du chlore par une fonction carboxylique conduit au:

**FUROSEMIDE: LASILIX (ND)**

➤ Structure:



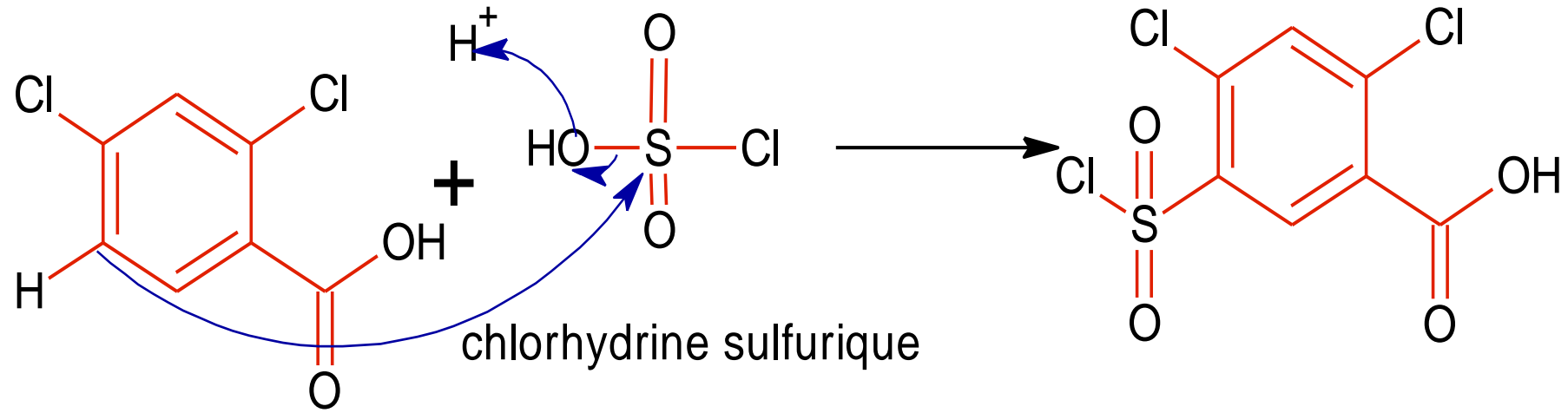
Furosemide

Lasilix

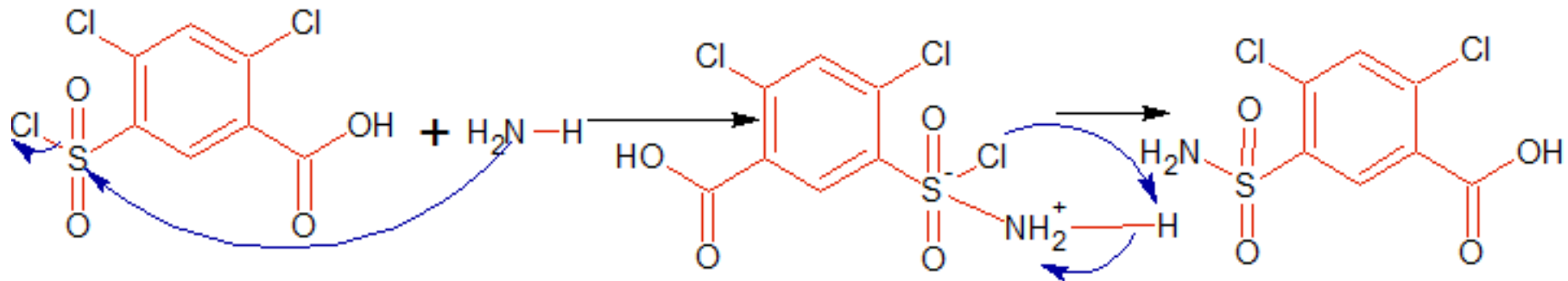
ACIDE 4-CHLORO-2-(FURYL METHYLAMINO)-5-SULFAMOYL BENZOIQUE

➤ Préparation:

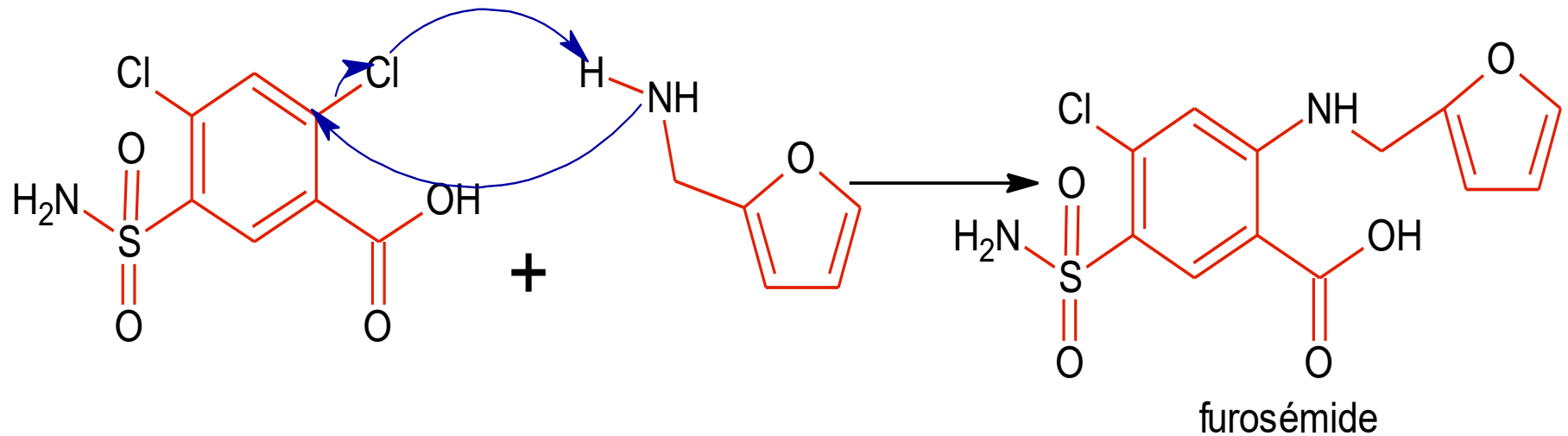
1. Action de la chlorhydrique sulfurique sur l'acide-2,4-dichlorobenzoïque



## 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.



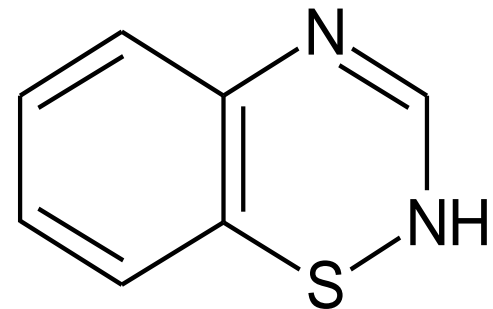
## C. GROUPE DES BENZOTHIAZINES:

### ➤ 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)

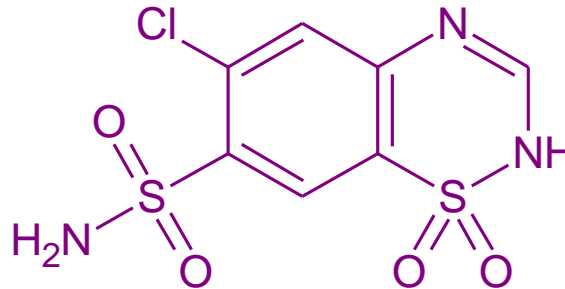
➤ Les produits étudiés sont des dérivés de la:



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

- **CHLORTHIAZIDE:**

- ✓ **Structure:**



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

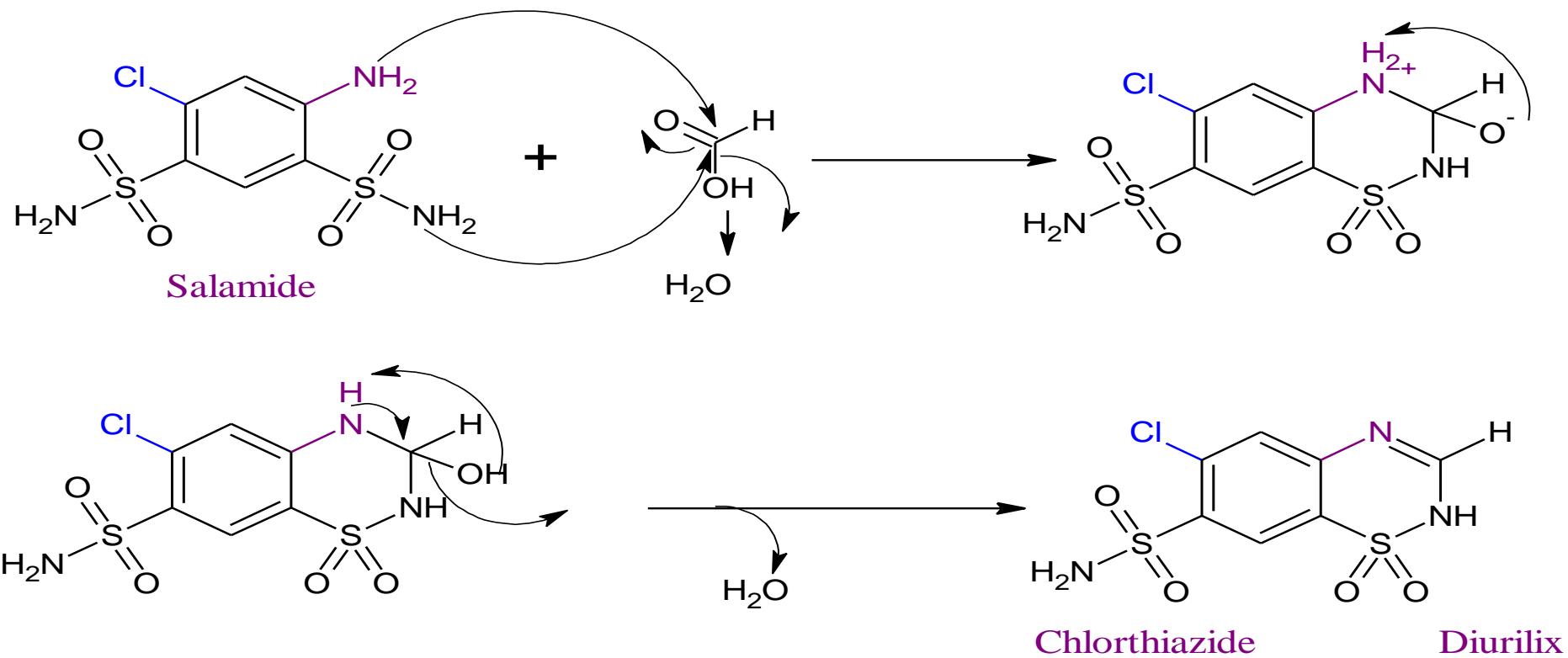
Chlorthiazide

Diurilix

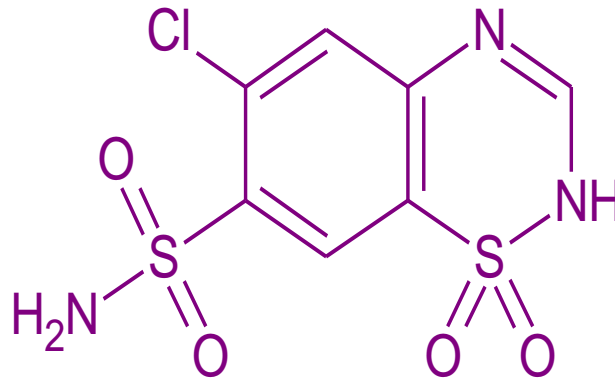
- ✓ Ce produit possède un atome de chlore en « ortho » par rapport à une fraction sulfonamide

- ✓ **Préparation:**

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



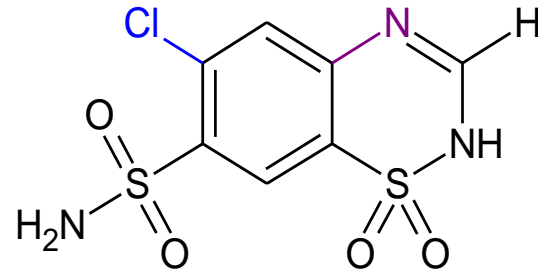
- à partir de la molécule initiale de chlorothiazide, diverses modifications ont été successivement effectuées:
- Substitution de l'hydrogène du carbone 3 entre les 2 azotes (BENZTHIAZIDE)
  - Hydrogénation de la double liaison 3-4 (HYDRATHIAZIDES)



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

Chlorthiazide

Diurilix



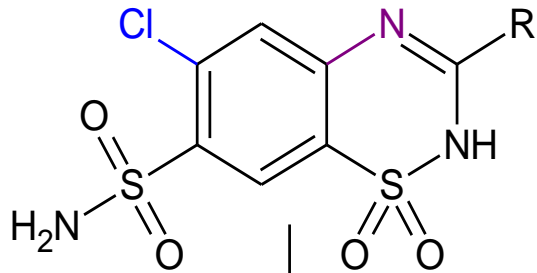
Chlorthiazide

Diurilix

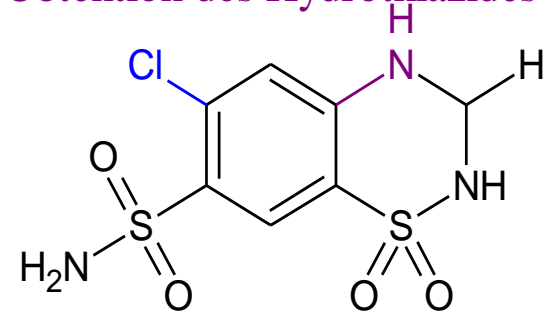
substitution du l'hydrogène du carbone 3 entre les 2 azotes

Hydrogénation de la double liaison 3-4

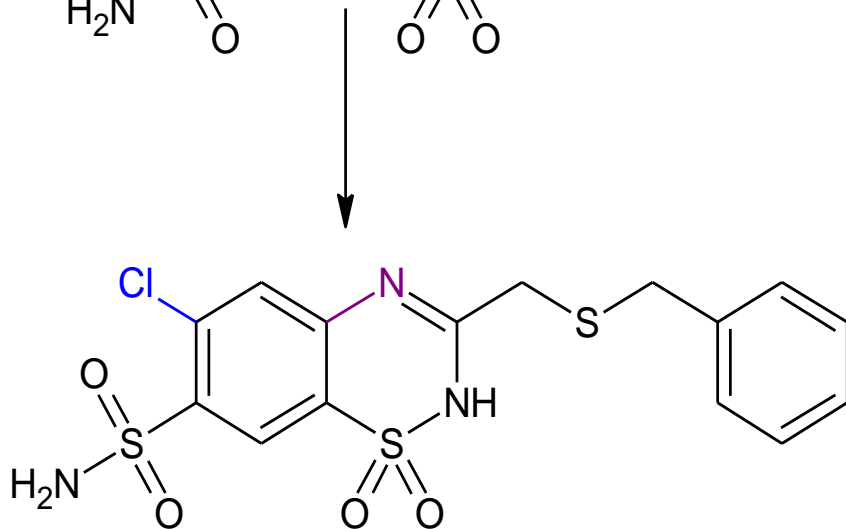
Chlorthiazide substituée en 3



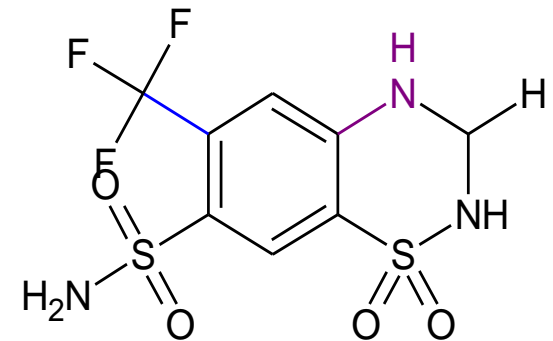
Obtention des Hydrothiazides



Hydrochlorthiazide

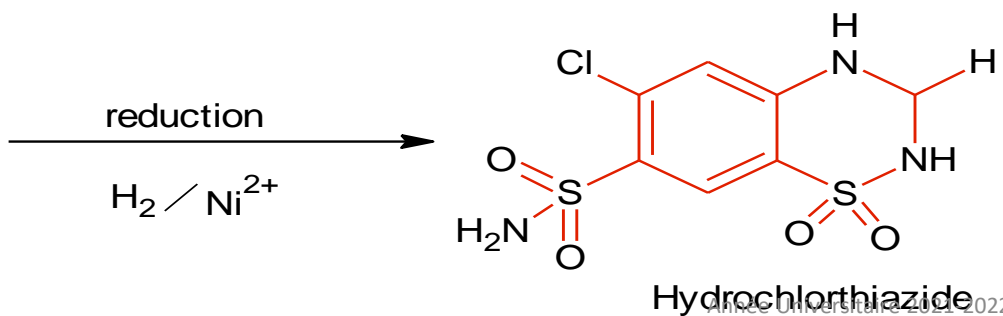
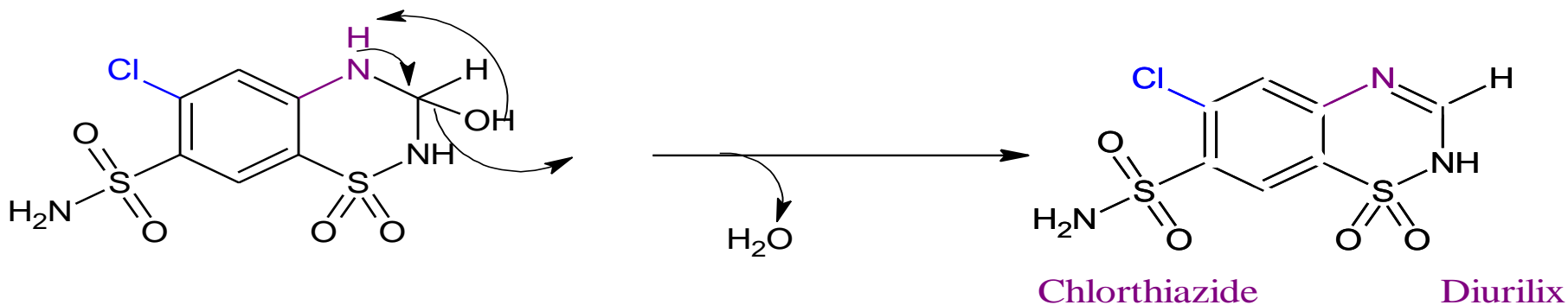
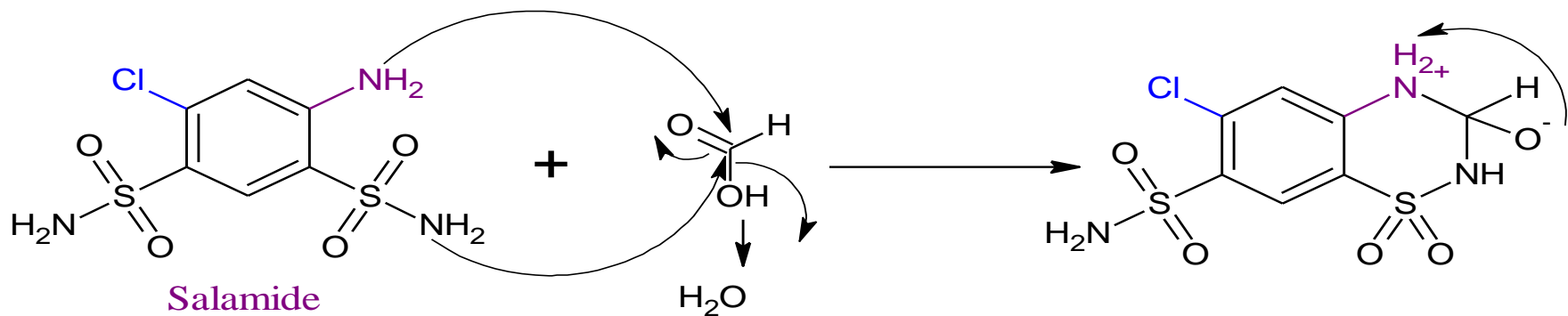


Benzthiazide



Hydrofluméthiazide

# Hydrochlorthiazide: ESIDREX(ND)



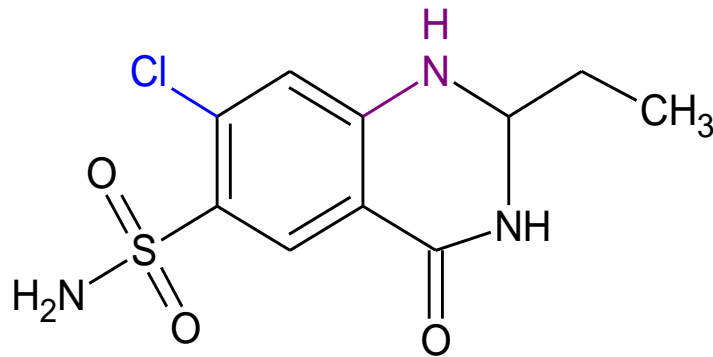
➤ **Emploi:**

- 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

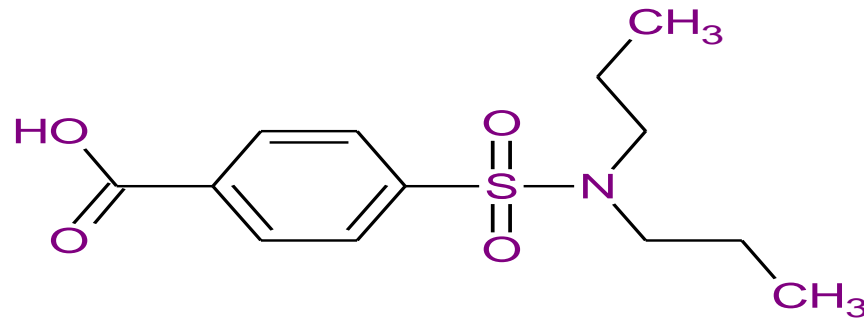


Quinethazone Aquamox

- 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