

Faculté de Médecine de Batna  
Département de Pharmacie

Cours de Chimie Thérapeutique

# Les antihypertenseurs

Dr. AISSAOUI M.D.

## CLASSIFICATION DES MCV:

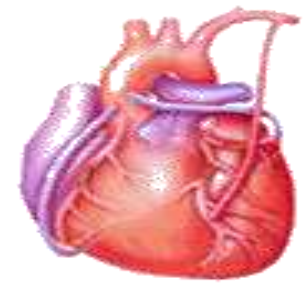
**1-les anti-hypertenseurs**

2- les anti-angoreux

3- les anti-arythmiques

4- les cardiotoniques

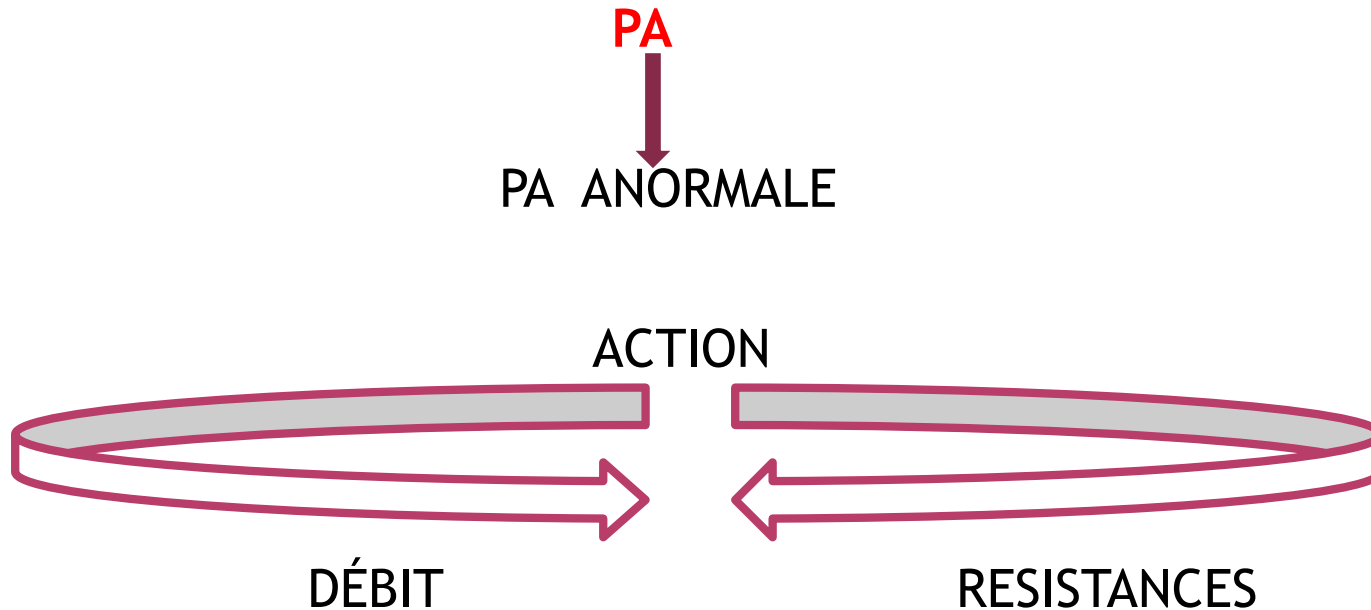
5- les médicaments de l'hémostase



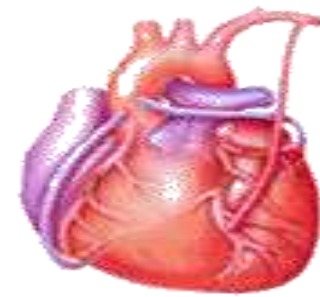
# LES ANTIHYPERTENSEURS

Definition:

Ce sont des médicaments qui amènent à la normale une pression artérielle anormalement élevée , ils n'ont pas d'effet hypotenseur.



# CLASSIFICATION



-Mécanisme d'action

-site d'action

antihypertenseurs

**Sympatholytiques**

Beta- bloquants

**Antagonistes  
centraux**

**Antagonistes  
Ca**

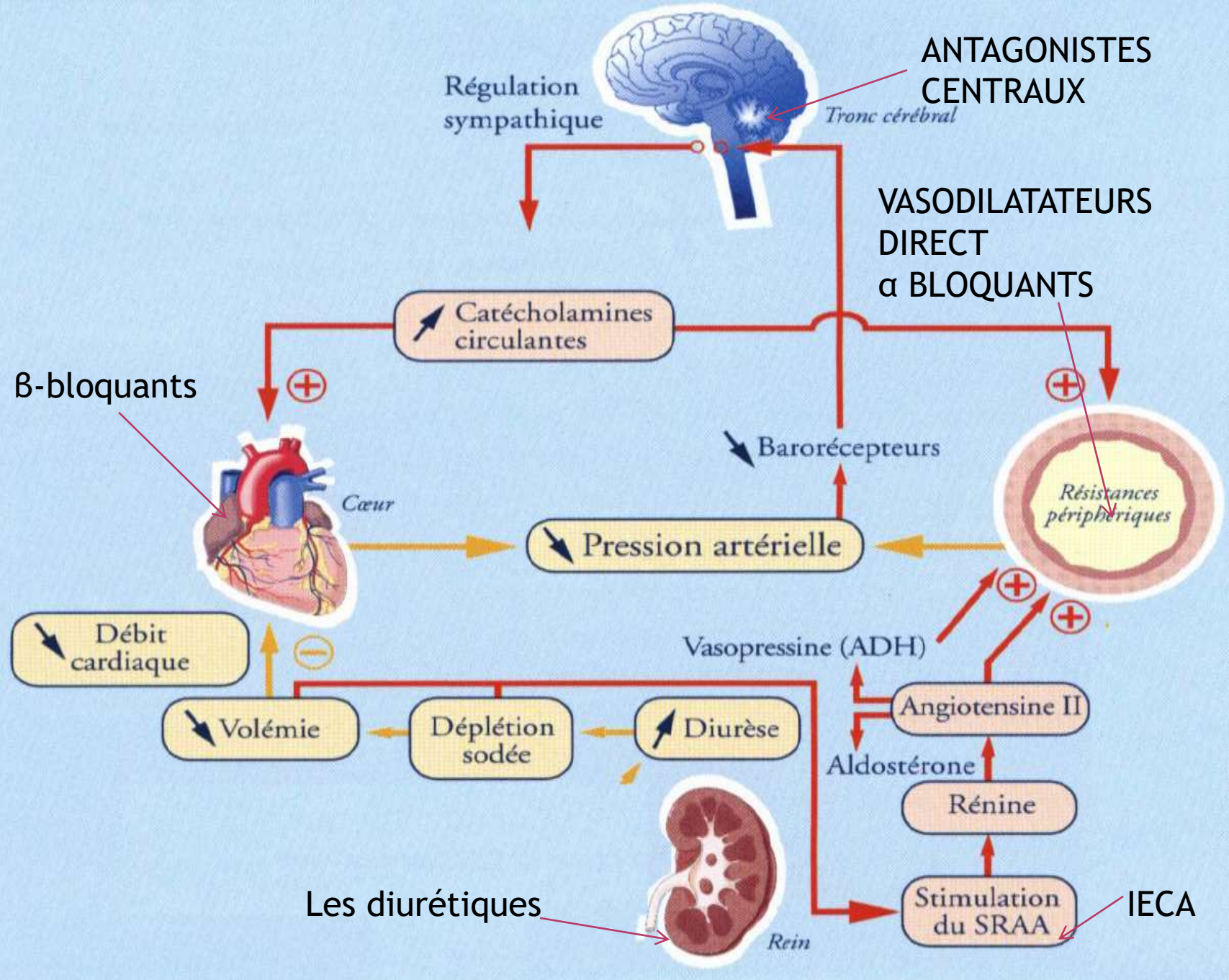
**Antagonistes du sys  
renine \_angiotensine**

-Inhibiteurs de l'enz  
de conversion

-antagonistes de l'angII

**Vasodilatateurs**

**Diuretiques**



# 1/ SYMPATOLYTIQUES CENTRAUX



On les classe chimiquement en deux types:

-dérivés de type catécholamine: méthyl dopa

-dérivés de l'imidazole: clonidine

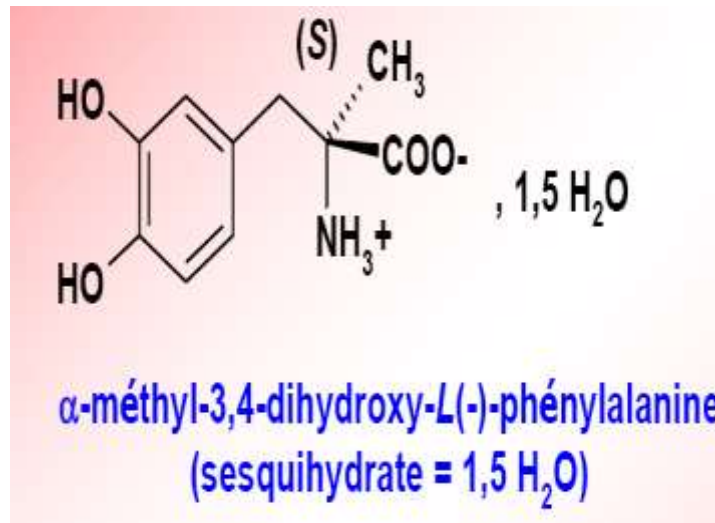
## 1.1. LA METHYL-DOPA



-C'est le plus ancien des antihypertenseurs centraux

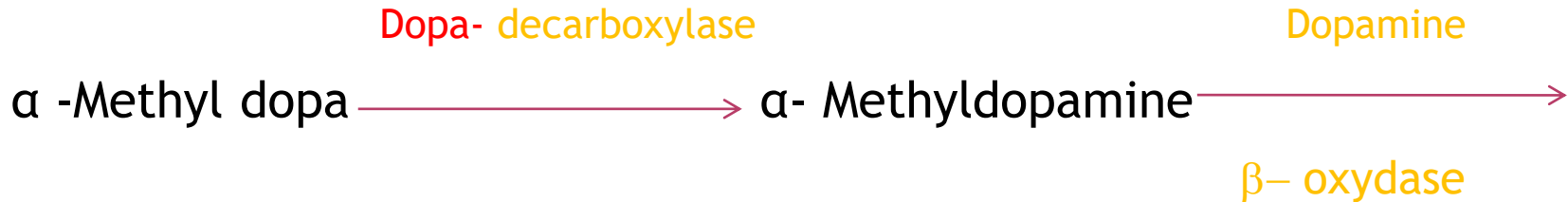
### structure chimique:

Elle ne diffère de la dopa que par la présence d'un méthyl en  $\alpha$   
d'où le nom ancien  $\alpha$ -méthyl dopa



ALDOMET\*

## Mécanisme d'action:



$\alpha$ -Methyl NA (stockée dans les granules avec la NA ).

L'activité thérapeutique est liée à son effet central.

Lors d'une stimulation sympathique ,la MD est libérée et active les récepteurs alpha-adrenergiques ,de la même façon que la NA, mais avec un effet plus faible (agoniste partiel): c'est un **faux neurotransmetteur**





## 1.2. CLONIDINE

### Structure chimique:

C'est un dérivé de l'imidazoline



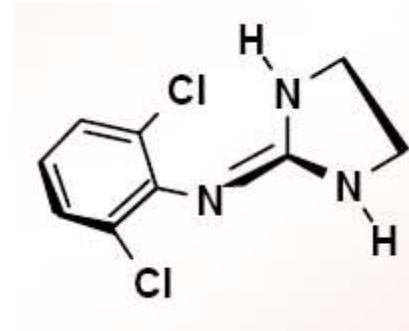
**clonidine (HCl)**  
Catapressan<sup>®</sup>

## Relation structure-activité:

conformation planaire impossible ( rotation de  $90^\circ$  ) :  
conformation non coplanaire

La disubstitution en ortho par deux Cl

Empêche la coplanéité de la molécule



## Mécanisme d'action:

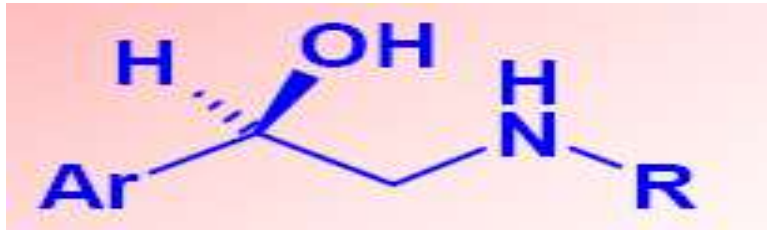
-Stimulation des récepteurs  $\alpha_2$  centraux => ↓ du tonus  
sympathique => ↓ de la libération des catécholamines.

-Elle agit également sur les récepteurs des imidazolines.

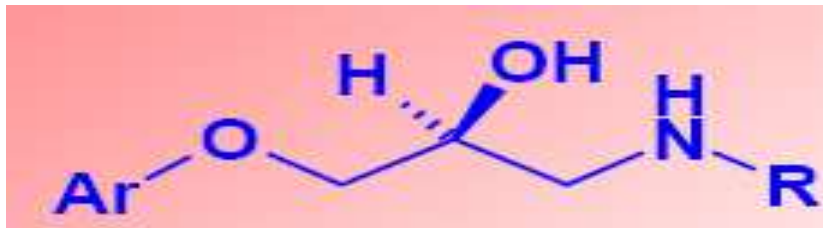
## 2. BETA BLOQUANTS

### Structure chimique:

-Phényléthanolamines

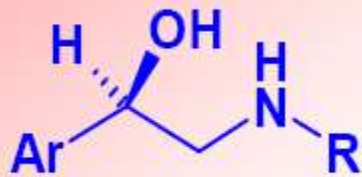


-Aryloxypropanolamines



On note la présence d'un C\* ,mais la plupart des produits du commerce sont des racémiques.

Les principaux produits commercialisés:



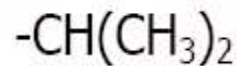
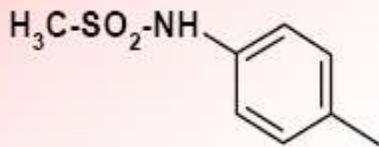
*Phényléthanolamine  
(DCI : ...alol)*

**Ar**

**R**

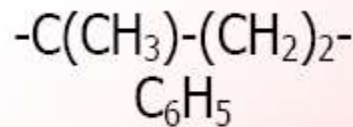
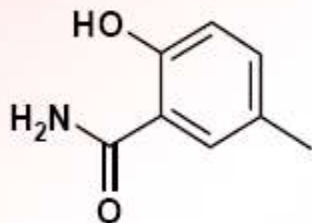
**DCI**

**ND**



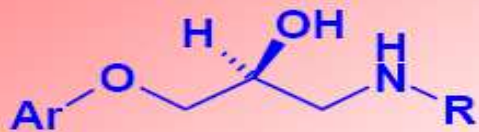
**sotalol**  
(HCl)

Sotalex<sup>®</sup>



**labetalol**  
(HCl)

Trandate<sup>®</sup>



**Aryloxypropanolamines**  
(DCI : ...olol)

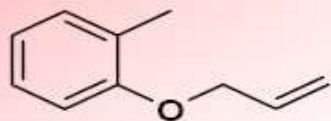
Ar = cycle benzénique monosubstitué en *ortho*

Ar

R

DCI

ND



**oxprénolol**  
(HCl)

Trasicor<sup>®</sup>

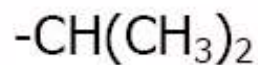
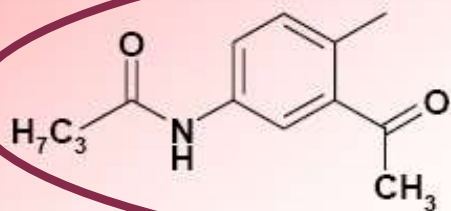
Ar = cycle benzénique polysubstitué

Ar

R

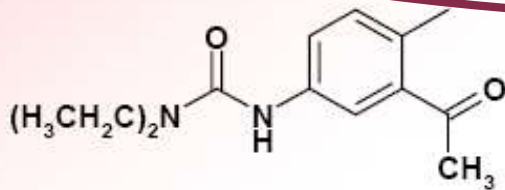
DCI

ND



**acébutolol**  
(HCl)

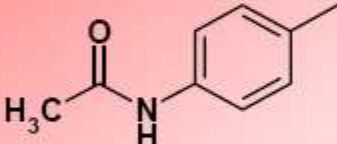

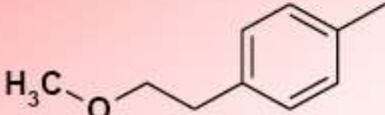
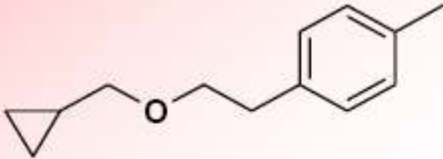
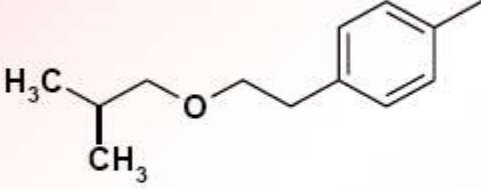
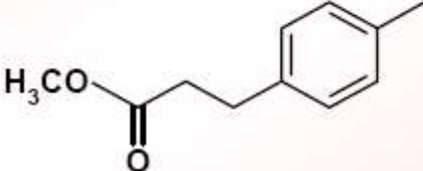
Sectral<sup>®</sup>



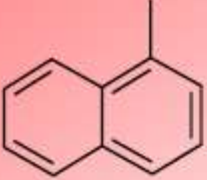
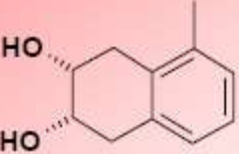
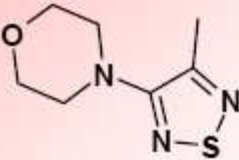
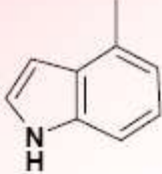
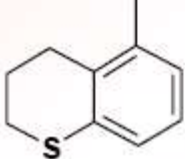
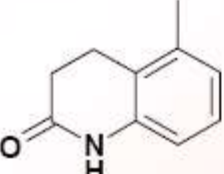
**céliprolol**

Célectol<sup>®</sup>

Ar = cycle benzénique monosubstitué en *para*

Ar	R	DCI	ND
	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	 <b>aténolol</b>	Bétatop <sup>®</sup> Ténormine <sup>®</sup>
	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>métoprolol</b> (tartrate)	Lopressor <sup>®</sup> Seloken(LP) <sup>®</sup>
	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>bétaxolol</b> (HCl)	Kerlone <sup>®</sup> Bétoptic <sup>®</sup>
	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>bisoprolol</b> (hémifumarate)	Détensiel <sup>®</sup>
	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>esmolol</b> (HCl)	Brévibloc <sup>®</sup>

**Ar = carbocycle bicyclique ou hétérocycle** (simple ou condensé)

<b>Ar</b>	<b>R</b>	<b>DCI</b>	<b>ND</b>
	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	<b>propranolol</b> ★	Avlocardyl <sup>®</sup> Hémipralon <sup>®</sup> + gnr
	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	<b>nadolol</b>	Corgard <sup>®</sup>
	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	<b>timolol</b> (maléate)	Digaol <sup>®</sup> Timacor <sup>®</sup> ...
	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	<b>pindolol</b>	Viken <sup>®</sup> Visken-quinze <sup>®</sup>
	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	<b>tertatolol</b> (HCl)	Artex <sup>®</sup>
	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	<b>cartéolol</b> (HCl)	Mikelan <sup>®</sup>



## Caractères physico-chimiques:

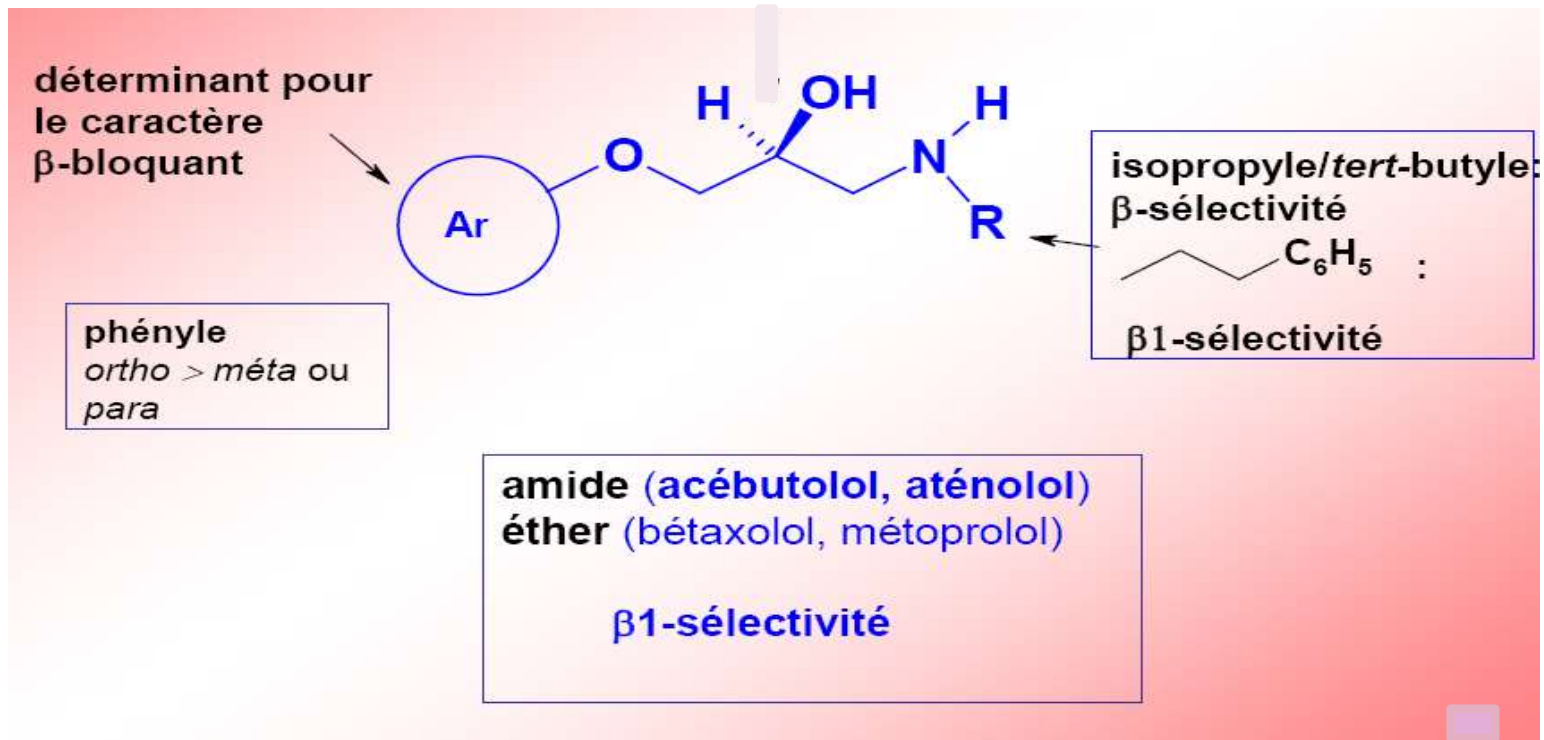
--hydrophilie/lipophilie:

<b>les plus hydrophiles</b>	<b>les plus lipophiles</b>
aténolol, nadolol sotalol.	alprénolol, oxprénolol. propranolol,

## Relation structure-activité:

- les  $\beta$ -bloquants présentent des relations structurales étroites avec les catécholamines.
- l'enchaînement  $\beta$ -amino-alcool est nécessaire à l'effet sur les récepteurs adrénergiques.
- la présence sur la chaîne basique d'un substituant encombrant contribue à l'affinité pour les récepteurs  $\beta$ .





On a trois sites de liaison avec les récepteurs adrénergiques:

- gpt aryle ( interaction  $\pi$  ).
- OH ( liaison hydrogène ).
- azote ( liaison ionique ).

La position relative de ces trois pôles d'interaction s'avère essentielle à l'activité des  $\beta$ -bloquants.

## Mécanisme d'action:

Blocage  $\beta$

$\beta_1$ : - inotrope \_ (contractilité),  
bathmotrope \_ (excitabilité)

-dromotrope \_ (conductibilité)  
chronotrope\_ (fréquence cardiaque)

( cœur )

$\beta_2$ : -vaso et bronchoconstriction  
( vaisseaux et bronches )

## Effets pharmacologiques:

### inhibition $\beta$ -adrénergique:

\*acébutolol, \* aténolol ( $\beta$ -bloquants cardiosélectifs)


-cœur:  $\beta_1$  => :- inotrope \_, bathmotrope \_  
-dromotrope \_, chronotrope \_

\*Propranolol ( $\beta$ -bloquant non-cardiosélectif)

-cœur  $\beta_1$

-vaisseaux:  $\beta_2$  => vasoconstriction

-bronches:  $\beta_2$  => bronchoconstriction

-rein:  $\beta_1$  =>  rénine

-oeil:  $\beta_1$  => de la pression intra-oculaire

## Indications:

- HTA
- insuffisance coronarienne
- arythmies
- glaucome

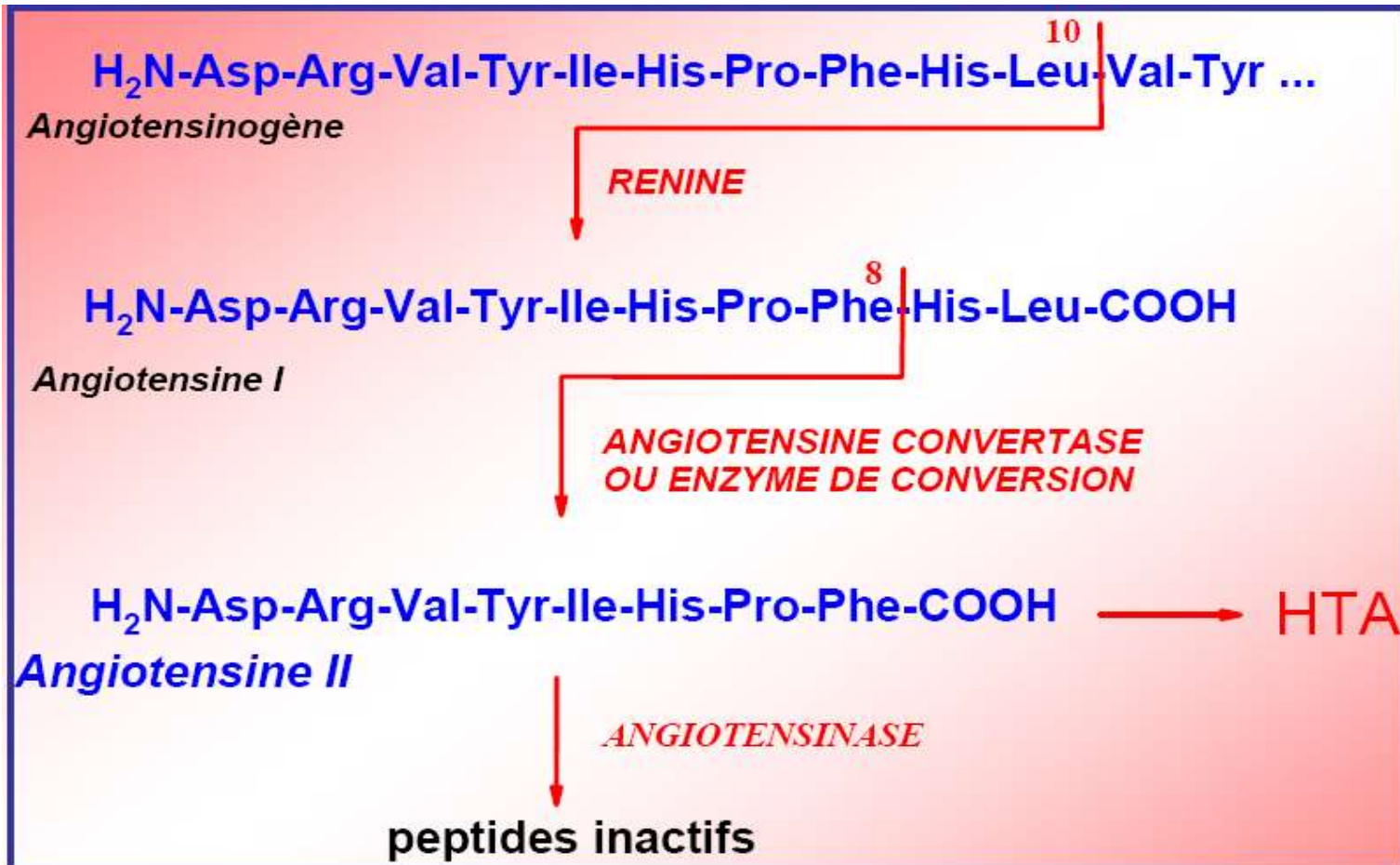
### 3. ANTAGONISTES DU SYSTÈME RÉNINE- ANGIOTENSINE



Deux classes:

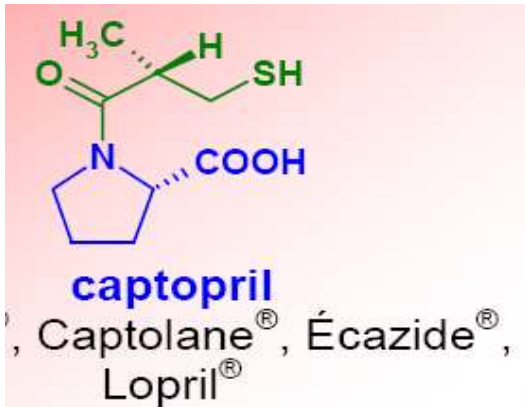
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC
- les antagonistes des récepteurs AT-1 de l'angiotensine II

### 3.1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

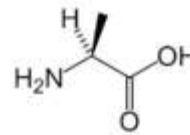
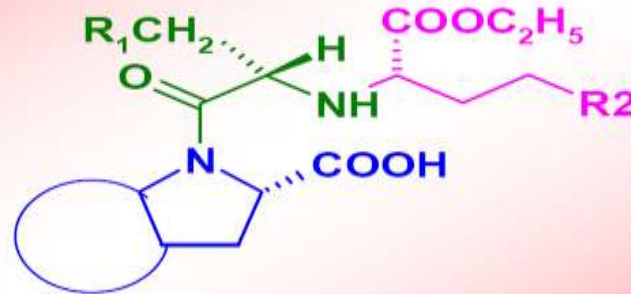


☞ **EC** = enzyme membranaire dont la structure n'était pas connue à l'époque.

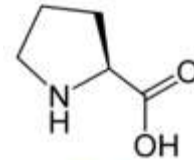
## Les principaux composés:



### analogues L-Pro-L-Ala bicycliques



L-Alanine



L-Proline

Hétérocycyle	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	DCI	ND
	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>énalapril</b> (maléate)	Co-Rénitec <sup>®</sup> Rénitec <sup>®</sup>
	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>quinapril</b> (HCl)	Acuilix <sup>®</sup> Acuitel <sup>®</sup> Korec <sup>®</sup> Korétic <sup>®</sup>

## Relation structure-affinité EC:

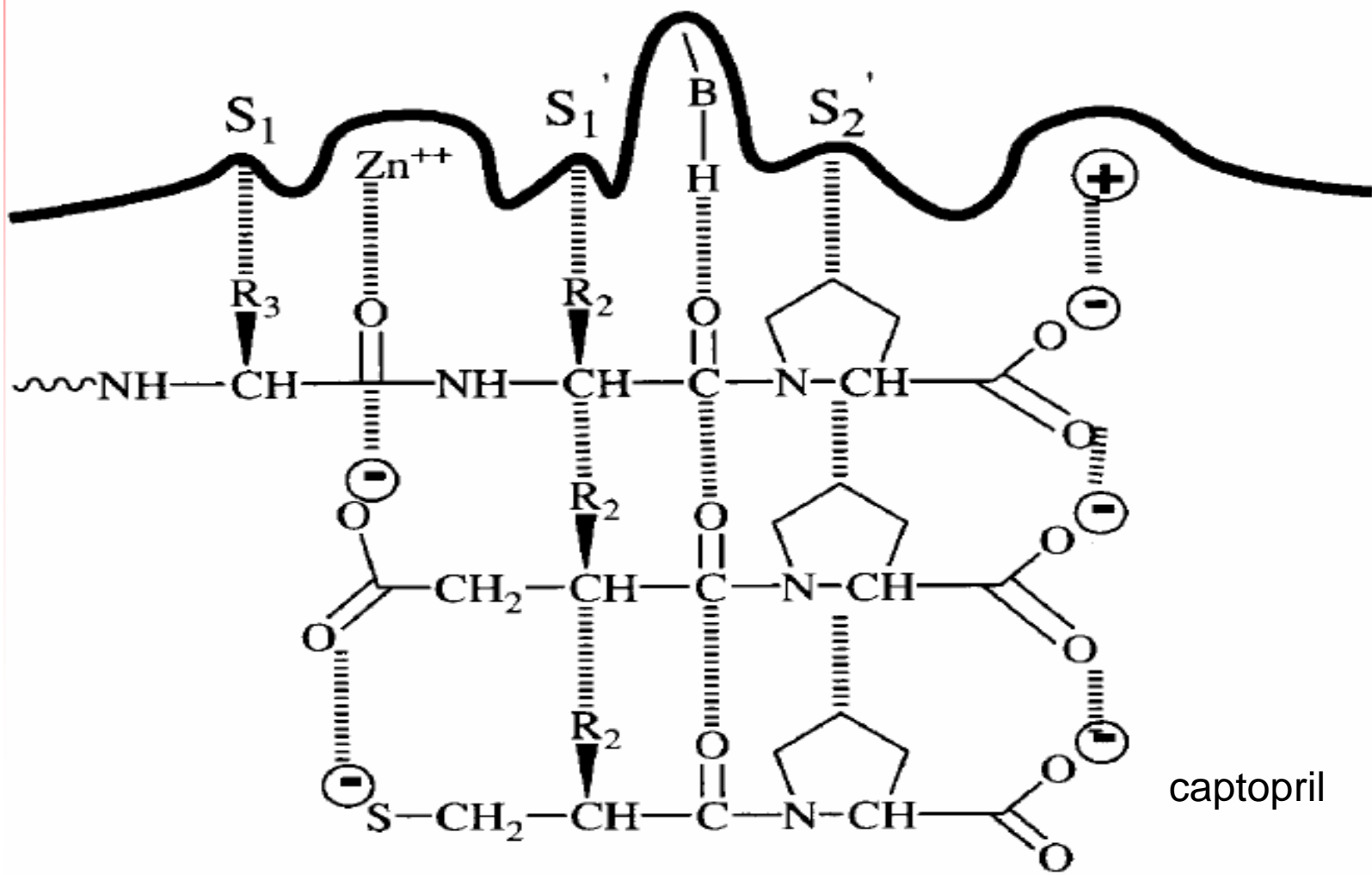
Captopril= analogue de L-Proline-L-Alanine: a 3 sites de liaison

thiol : complexation du zinc,

carboxamide: liaison H,

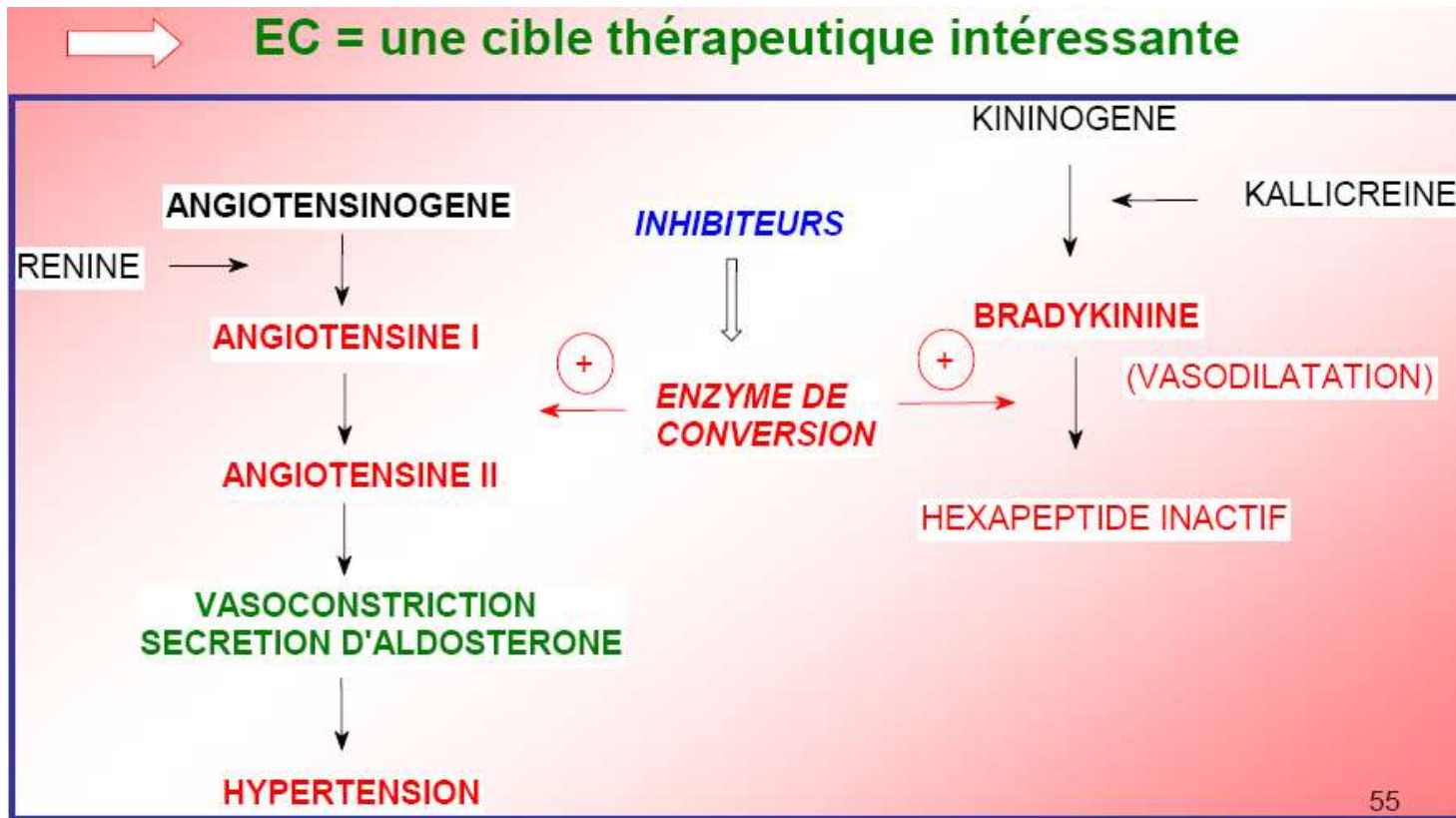
carboxylate: liaison ionique





captopril

## Mode d'action:



55

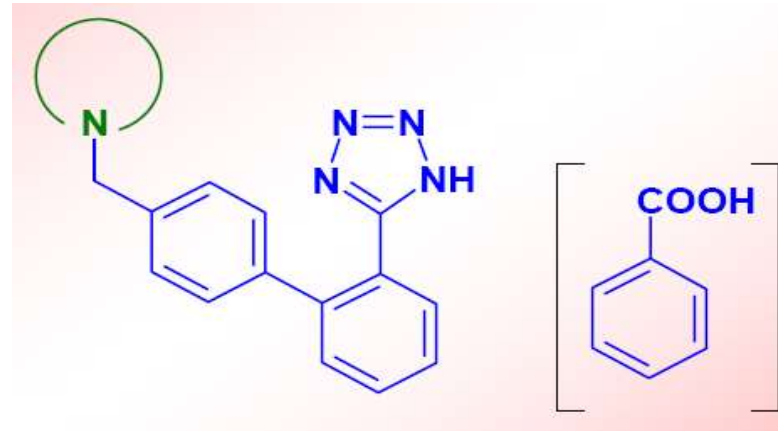
## Indications:

- HTA essentielle
- HTA du diabétique
- Néphropathie
- Insuffisance cardiaque

## 3.2. Les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II:

### Structure chimique:

Ce sont des dérivés de biphényle, porteur d'un tétrazole (équivalent à un acide carboxylique).

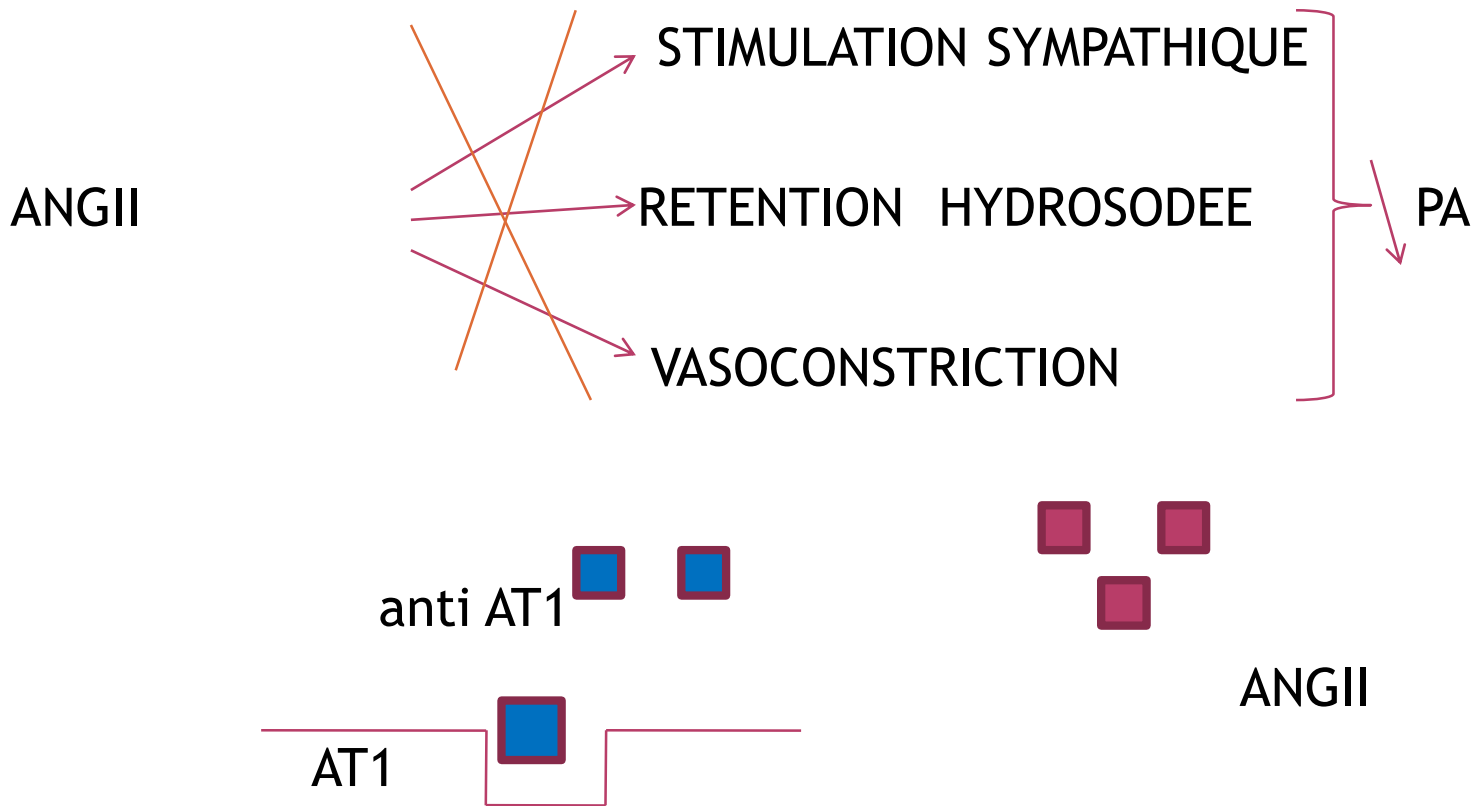


### Les principaux produits:

Hétérocycle	DCI	ND
	<b>losartan</b> (sel de K <sup>+</sup> )	Cozaar <sup>®</sup> Fortzaar <sup>®</sup> Hyzaar <sup>®</sup>
	<b>irbésartan</b>	Aprovel <sup>®</sup> CoAprovel <sup>®</sup>
	<b>valsartan</b>	CoTareg <sup>®</sup> Nisis <sup>®</sup> Nisisco <sup>®</sup> Tareg <sup>®</sup>

## Mécanisme d'action:

- c'est un antagoniste sélectif des récepteurs de l'ANGII .
- bloque la liaison de l'ANGII à ses récepteurs ,dont il empêche les effets hypertensifs de se manifester.



Emploi: HTA essentielle

## 4. LES ANTAGONISTES CALCIFIQUES

### Historique:

Le concept d'antagoniste calcique a été introduit indépendamment à la fin des années 1960 par FLECKENSTEIN et par GODFRAIND ( Belgique ).

Ils ont remarqué qu'au cours de l'HTA, une  $\uparrow$  de la  $[Ca^{++}]$  intracellulaire qui favorise  $\uparrow$  des RP et  $\uparrow$  de la PA

=> inhibiteurs des canaux  $Ca^{2+}$  de classe L

(Low inactivation),

se lient sur les boucles extracellulaires de la sous-unité  $\alpha$  de ces canaux, impliquée dans la formation des pores ioniques.

Structure chimique: on a trois classes:

-DHP: NIFEDIPINE (ADALATE\*) => Vaisseaux

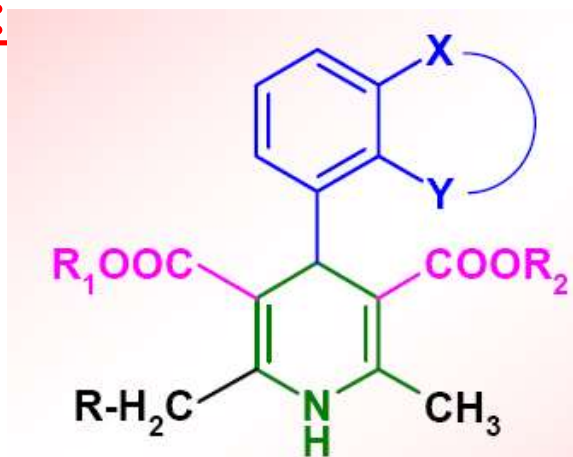
-Phénylalkylamine: VERAPAMIL (ISOPTINE\*) => Cœur

-Benzothiazepines: DILTIAZEM (TILDIEM\*) => Mixte

## Les principaux produits utilisés en thérapeutique:

### A -1,4-dihydropyridines.

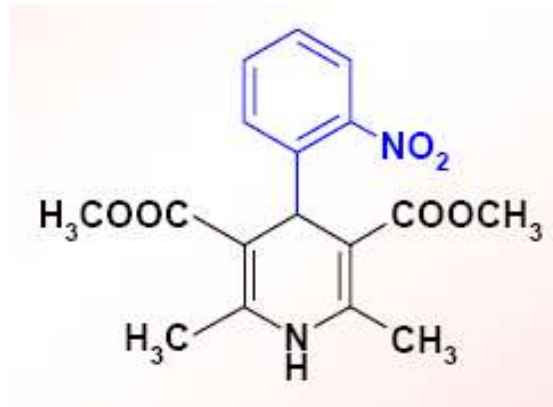
#### Structure chimique:



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Y	DCI	ND
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	nifédipine	Adalate <sup>®</sup>
H	CH <sub>3</sub>	(1)	NO <sub>2</sub>	H	nicardipine	Loxen <sup>®</sup>
H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Cl	amlodipine (bésilate)	Amlor <sup>®</sup>

## Structure et nomenclature:

EX: Nifédipine

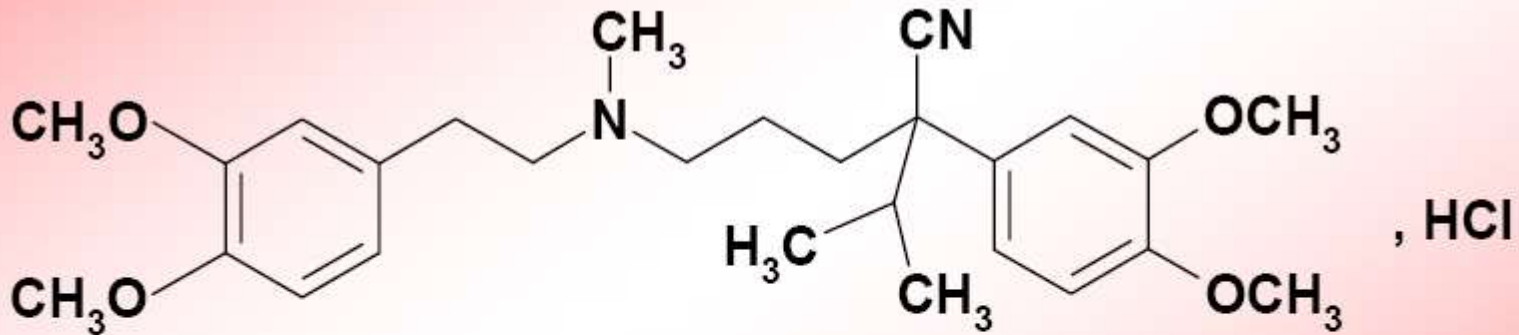


c'est 2,6-diméthyl-3,5 -dicarboxylate de diméthyl -  
4-(2-nitrosophényl ) -1,4-dihydropyridine

## B- Phényl alkylamines:

### VERAPAMIL

### Structure et nomenclature:



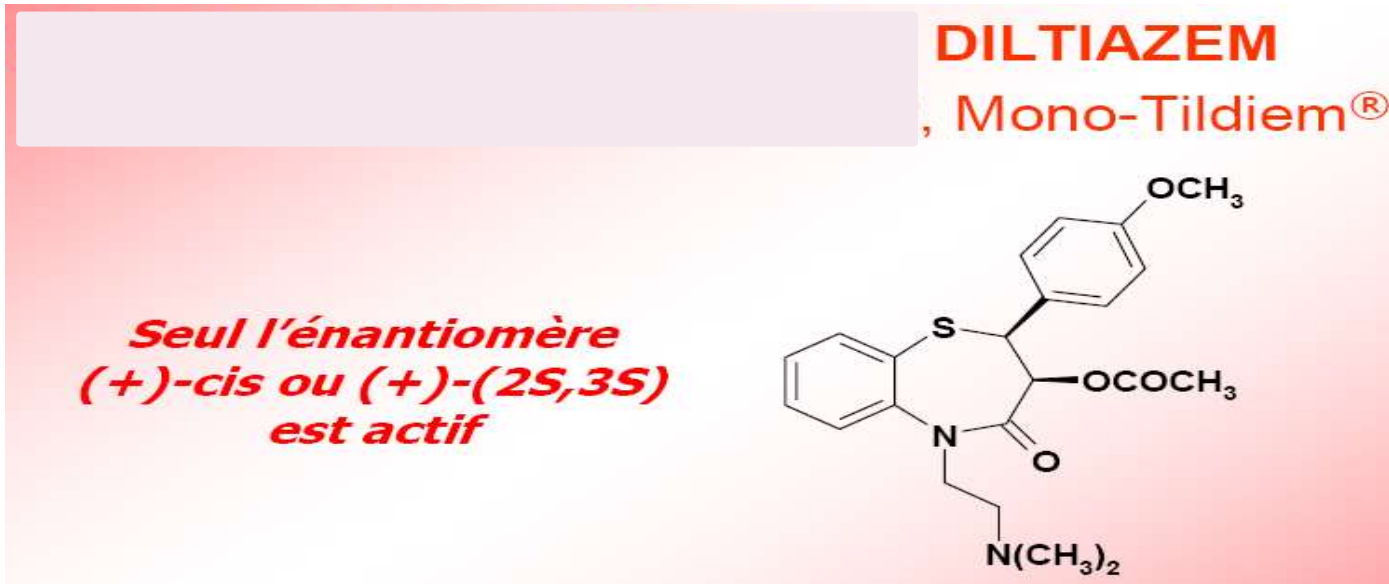
(2*RS*)-2-(3,4-diméthoxyphényl)-5[[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]  
(méthyl)amino]-2(1-méthyléthyl)pentanenitrile



## C - 1,5- Benzothiazépines:

### DILTIAZEM:

### Structure chimique et nomenclature:



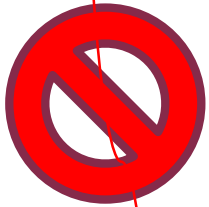
3-cis acétoxy-5-Diméthylaminoéthyl-2-cis (4-méthoxyphényl )-  
4-oxo- 2,3-dihydro-1,5 benzothiazépine

## Indications:

-HTA

-angor stable

Ca Ca =>



Ca Ca =>

CŒUR:NS :CHRONOTROPE(\_)  
NAV:DROMOTROPE(\_)

VAISSEAUX:Relaxation du muscle  
arteriolaire lisse