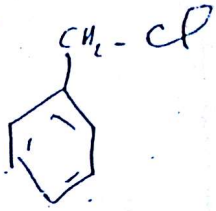
Université de Blida

Faculté de médecine

Département de pharmacie

- *Laboratoire de Chimie Thérapeutique*-

SBK

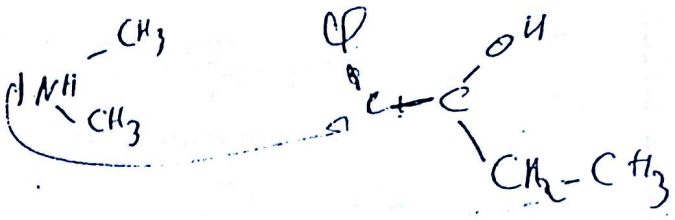


Premier Examen de Moyenne Durée

3ème Année de Pharmacie

Dimanche 1 Avril 2012

Durée : 90 mn.



1ère Question (5 points) :

Amyleine.

La condensation de la diméthylamine avec le 2-chloro-1-éthyl-1-méthyléthanol, suivit de l'action du chlorure de benzoyle, fournit le composé (A).

a/ De quel composé s'agit-il (A)?

b/ Donner en détail le mécanisme réactionnel de l'obtention de ce composé.

c/ A quelles classes : chimique et thérapeutique appartient-il (A) ?

2ème Question (5 points) :

L'oxydation d'un composé (a) par le $K_2Cr_2O_7$ en milieu acide conduit à un composé (b) qui par hydrogénation catalytique donne lieu à un composé (c), ce dernier (composé c) par estérification avec un acide optiquement actif fournit de nombreux alcaloïdes à noyau bicyclique doués de propriétés parasympatholytiques.

a/ Donnez l'identité de chaqu'un des composés a, b et c.

b/ Comment peut on synthétiser le composé c ?

3ème Question (6 points) :

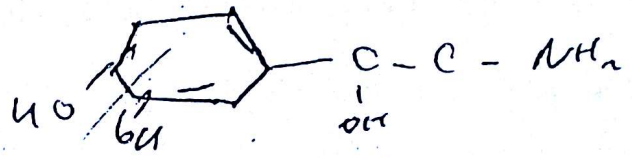
1- Comment peut-on classer les agents cytotoxiques ?

2- Dans le but d'obtenir des dérivés possédant une spécificité d'action vis-à-vis des cellules mutantes, les agents alcoylants ont passé par plusieurs types de développement.

- Donner pour chaque type de développement un exemple de produit.

- Expliquer pour chaque produit donné le mécanisme d'action dans l'organisme.

4ème Question (4 points) :



La Noradrénaline, donnez :

- Sa structure chimique.
- Sa classe chimique.
- Sa classe thérapeutique.
- Ses propriétés chimiques.

Amino alcool phenol :

Aminoalcool diphenol

(Parasympatholytique

- Bon Courage -

Université de Blida

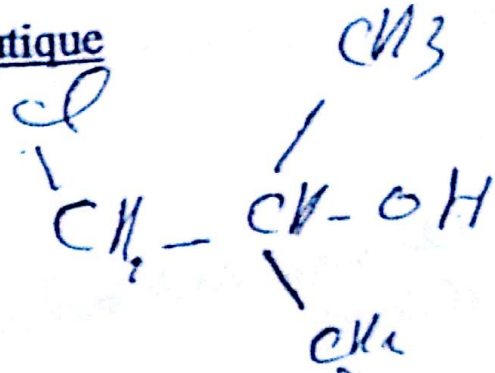
Faculté de médecine

Département de pharmacie

- *Laboratoire de Chimie Thérapeutique*-

Corrigé type du Premier Examen de Moyenne Durée

De Chimie Thérapeutique



1ère Question (5 points) :

La condensation de la diméthylamine avec le 2-chloro-1-éthyl-1-méthyléthanol, suivit de l'action du chlorure de benzoyle, fournit le composé (A).

a/ De quel composé s'agit-il (A)?

b/ Donner en détail le mécanisme réactionnel de l'obtention de ce composé.

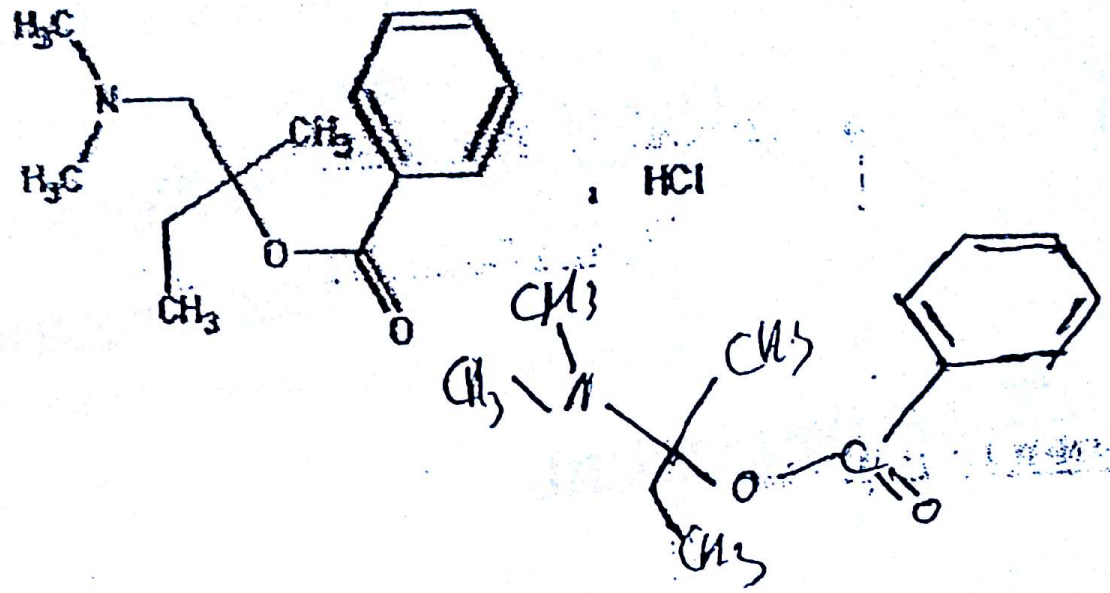
c/ A quelles classes : chimique et thérapeutique appartient-il (A) ?

Réponse :

La condensation de la diméthylamine avec le 2-chloro-1-éthyl-1-méthyléthanol, suivit de l'action du chlorure de benzoyle, fournit le composé (A).

a/ Le composé (A) est : l'Amyleine B.C

*Structure :(0.5pt)



Chlorhydrate du benzoate de 2- diméthylamino-1-éthyl-1-méthyléthyle (0.5 pt)

Amyleine D.C (0.25pt)

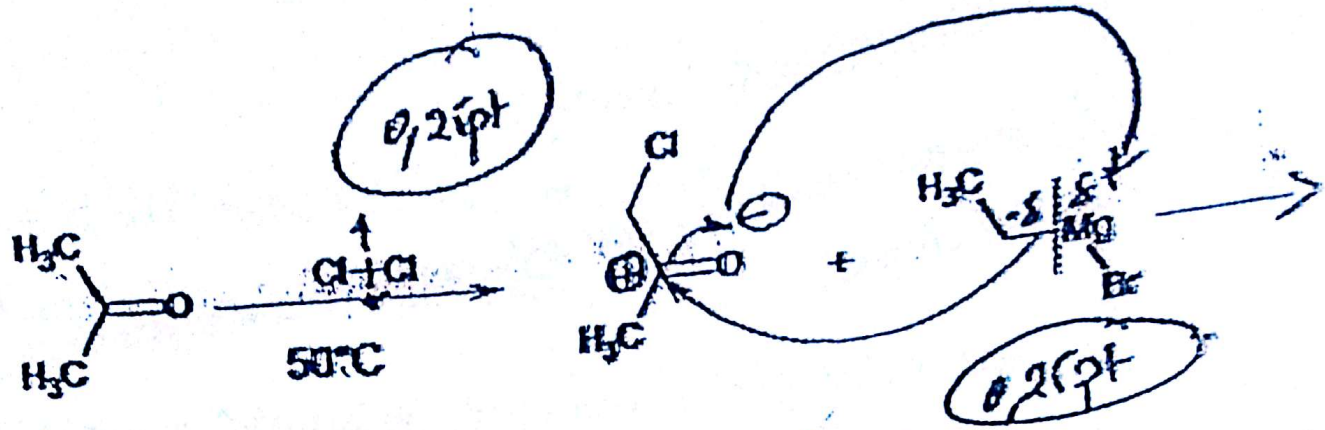
b/ Mécanisme réactionnel de l'obtention de l'Amyléine en détail :

La préparation de l'Amyleine se fait en deux étapes (0,5pt)

1)- Préparation de l'amino-alcool :

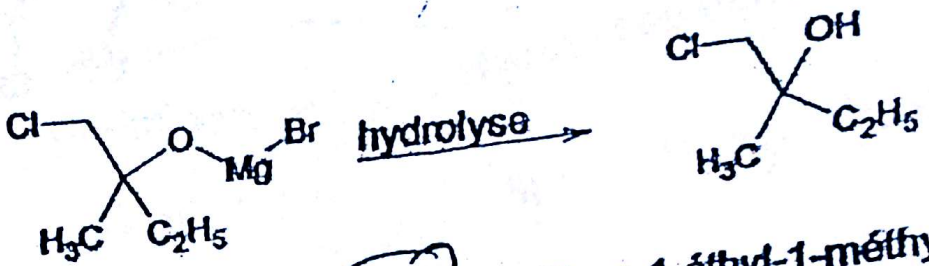
La préparation de la 2-diméthylamino-1-éthyl-1-méthyléthanol se fait en deux étapes : (0,5pt)

- Action du bromure d'éthylmagnésium sur la monochloracétone.



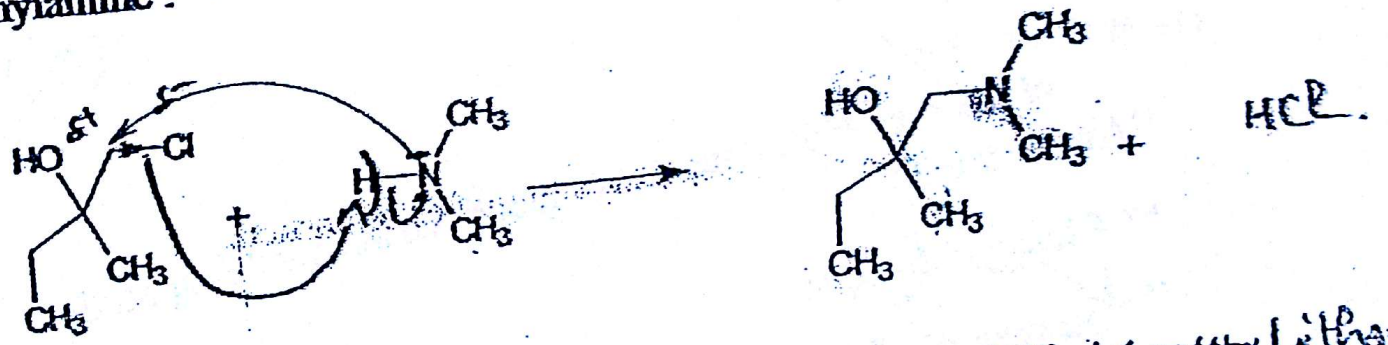
Acétone

monochloroacetone



0,25pt . 2-chloro-1-éthyl-1-méthyléthanol,

b)- Condensation du 2-chloro-1-éthyl-1-méthyléthanol avec de la diméthylamine :

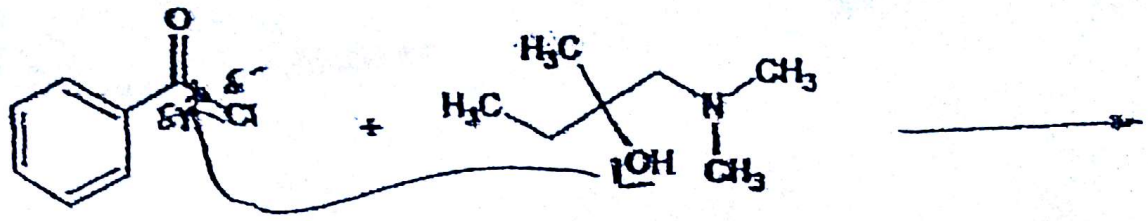


2-diméthylamino-1-éthyl-1-méthyléthanol

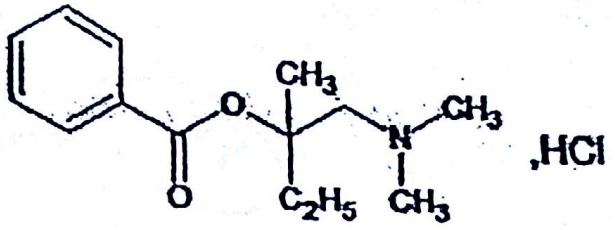
0,5pt

2)- Préparation de l'amyleine :

Action du chlorure de benzoyle sur la 2-diméthylamino-1-éthyl-1-méthyléthanol.



chlorure de benzoyle



,HCl

0,5pt

Amyléine

c/ Classes chimique et thérapeutique auxquelles appartient l'Amyleine :

** Classe chimique :

Esters d'amino-alcools (0.25pt) : Benzoates d'amino-alcools. **(0.5pt)**

** Classe thérapeutique : **Anesthésiques locaux. (0.5pt)**

2ème Question (5 points) :

L'oxydation d'un composé (a) par le $K_2Cr_2O_7$ en milieu acide conduit à un composé (b) qui par hydrogénation catalytique donne lieu à un composé (c), ce dernier (composé c) par estérification avec un acide

optiquement actif fournit de nombreux alcaloïdes à noyau bicyclique doués de propriétés parasympatholytiques.

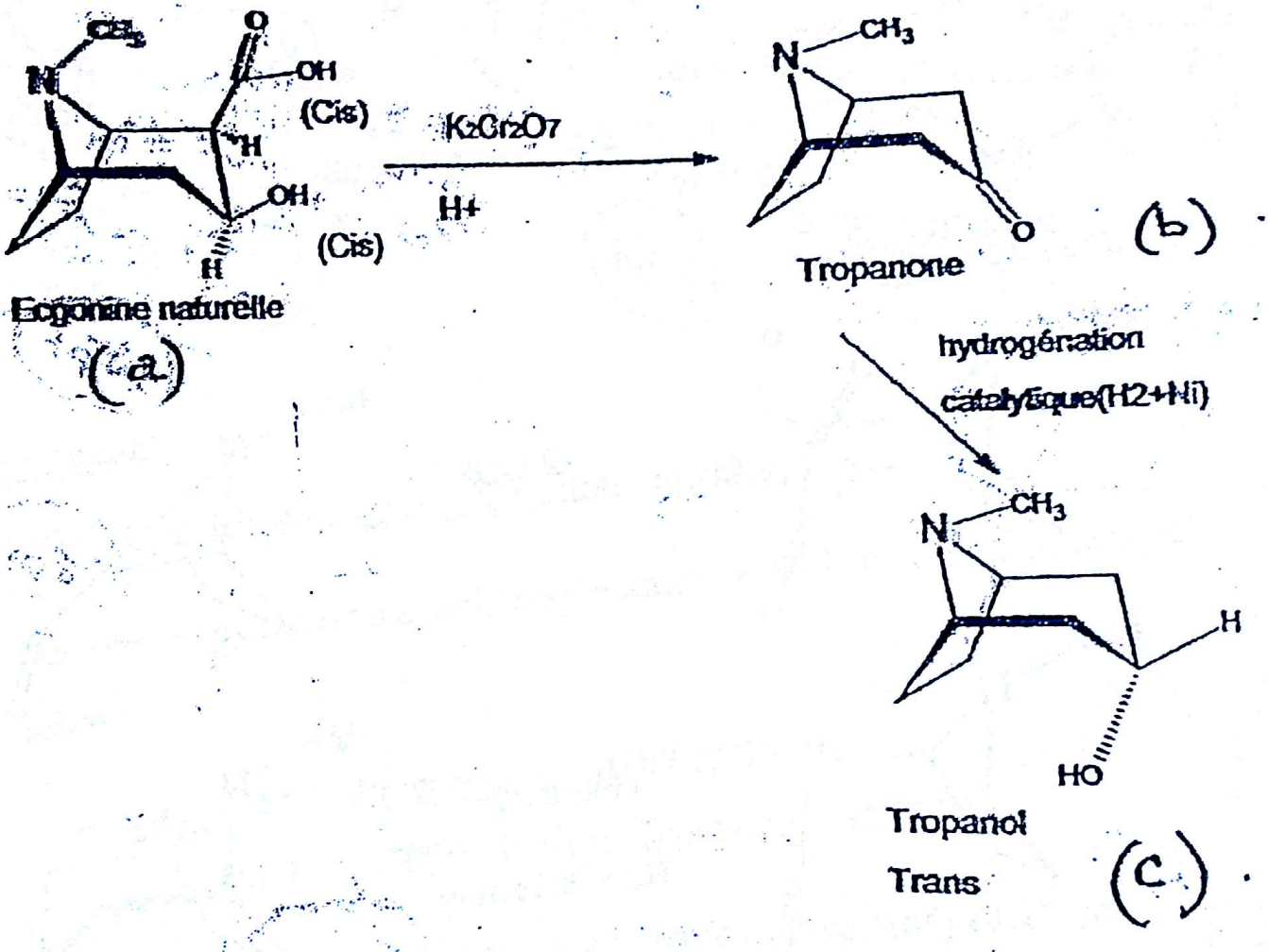
a/ Donnez l'identité de chaqu'un des composés a, b et c.

b/ Comment peut on synthétiser le composé c ?

Réponse :

a/ Identité de chaqu'un des composés a, b et c.

(1 pt) : (0,25 pt) pour chaque structure

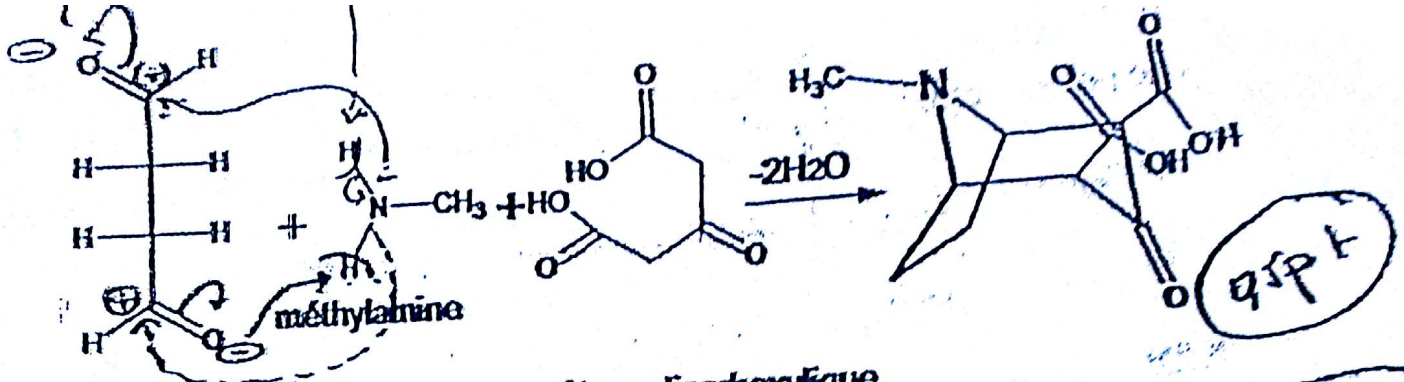


** **Composé (a)** : Ecgonine, (0.5 pt)

** **Composé (b)** : Tropanone, (0.5 pt)

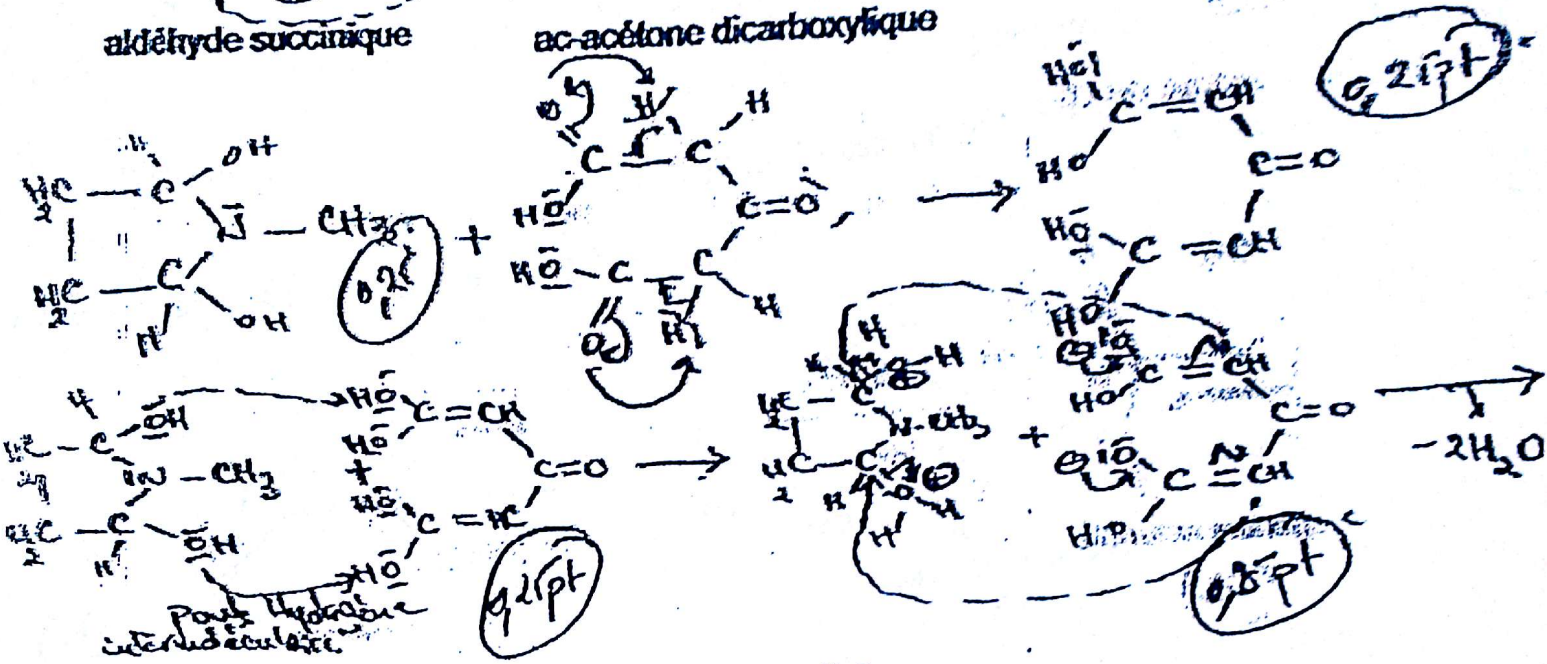
** **Composé (c)** : Tropanol. (0.5 pt)

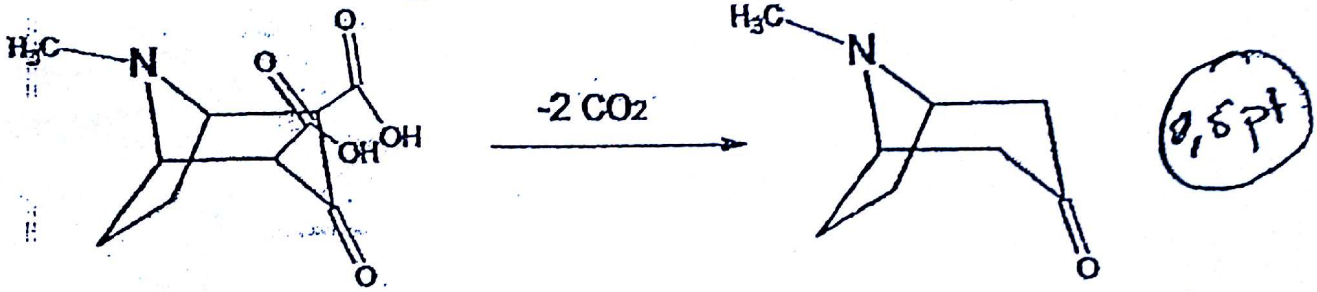
b/ Synthèse du composé (c) ou **Tropanol :**

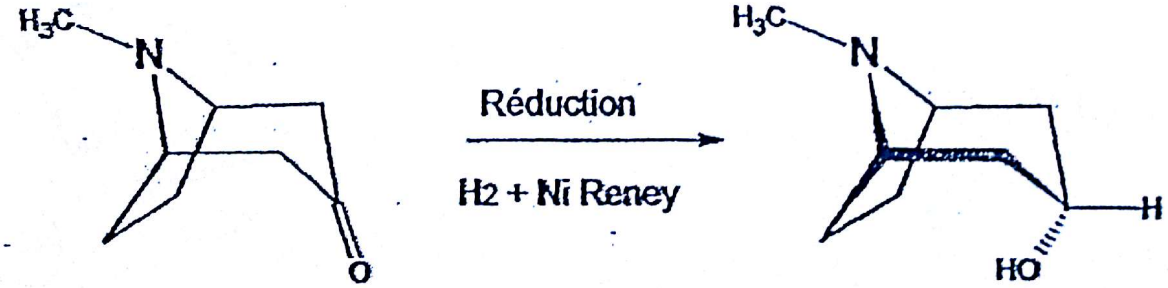


aldéhyde succinique

ac-acétone dicarboxylique







Tropanone

Tropanol

3ème Question (6 points) :

- Comment peut-on classer les agents cytotoxiques ?
- Dans le but d'obtenir des dérivés possédant une spécificité d'action vis-à-vis des cellules mutantes, les agents alcoylants ont passé par plusieurs types de développement.
  - Donner pour chaque type de développement un exemple de produit.
  - Expliquer pour chaque produit donné le mécanisme d'action dans l'organisme.

Réponse :

- Classification des agents cytotoxiques :

Les agents cytotoxiques, antinéoplasiques ou anticancéreux se classent selon :

- ***Interactions directes avec l'ADN*** **(0.25 pt)**
  - Réactions chimiques (agents alcoylants) **(0.25 pt)**
  - Modifications de structure (agents intercalants) **(0.25 pt)**
  - Coupures (agents Scindants) **(0.25 pt)**
- ***Interactions indirectes avec l'ADN*** **:**
  - * En amont : **(0.125 pt)**

- Antimétabolites. (0.25 pt)

- Inhibiteurs enzymatique (topoisomérases) (0.25 pt)

* En aval : (0.125 pt)

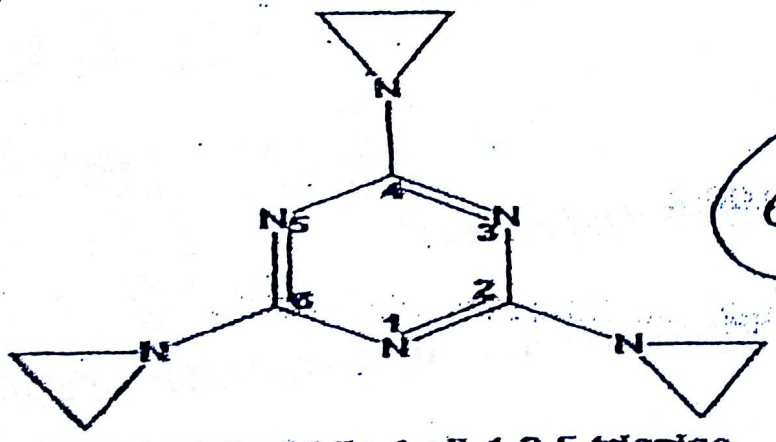
- Poisons du fuseau. (0.25 pt)

2 - Dans le but d'obtenir des dérivés possédant une spécificité d'action vis-à-vis des cellules mutantes, les agents alcoylants ont passé par plusieurs types de développement :

** Exemple de produit pour chaque type de développement :

1-Premier type de développement :

** Trétamine : (0.125pt)

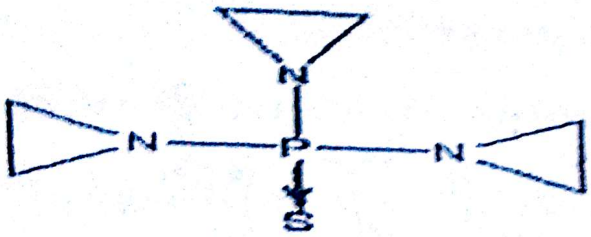


2,4,6-tris(aziridin-1-yl)-1,3,5-triazine

Triéthylènemamine = trétamine

Ou :

** Triéthylène thiophosphoramide :



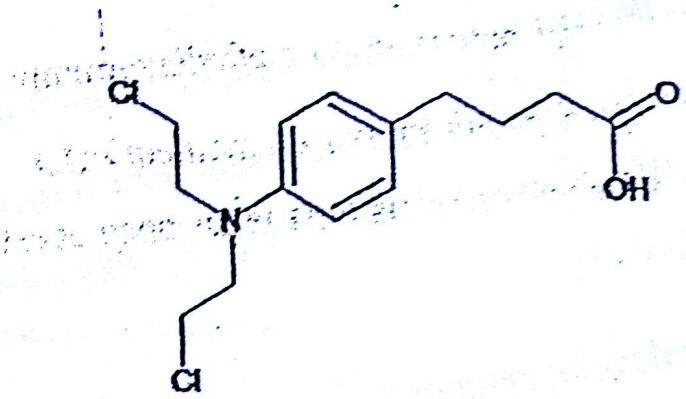
Sulfure de triaziridinyl-phosphine
triéthylène thiophosphoramide
Thiotépa

**** Mécanisme d'action dans l'organisme :**

Chaqu'un de ces deux composé présente une toxicité très élevée en plus d'une spécificité d'action non marquée due à leur instabilité en milieux aqueux qui se traduit par une ouverture de du cycle aziridine en amine. **(0.25pt)**

2- Deuxième type de développement :

**** Chlorambucil : (0.125 pt)**



(0.5pt)

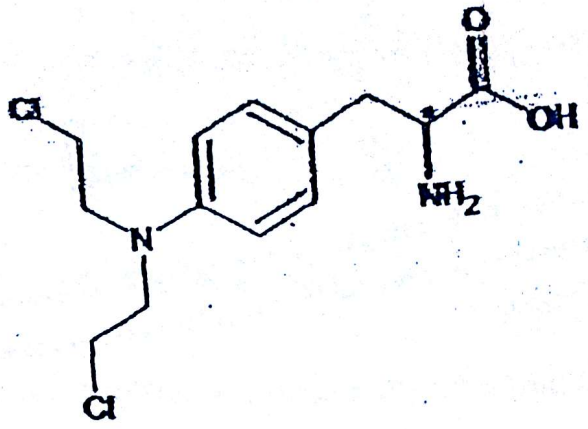
Acide p-di-(2-chloroéthyl)aminophénylbutyrique **(0.125 pt)**

Acide 4-{4-[bis(2-chloroéthyl)amino]phényl}butyrique.

Chlorambucil D.C.I

Ou :

** Melphalan :



4-[bis(2-chloroéthyl)amino]-L-phénylalanine

Melphalan D.C.I.

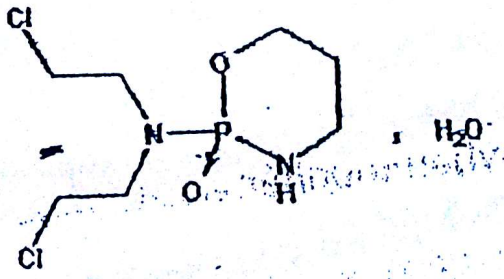
** Mécanisme d'action dans l'organisme : (0.5 pt)

Dans ces produits, le noyau aromatique a tendance à entraîner dans son système de résonance (effet M+) le doublet libre de l'azote qui devient donc moins disponible pour le phénomène de cyclisation et par conséquent :

-Diminution de la vitesse de formation de l'ion éthylèneiminium.

-Diminution de la réactivité se traduisant par un meilleur effet pharmacologique : effet pouvant s'exercer à plus longue distance et est plus sûr.

3- Troisième type de développement :



(0.5 pt)

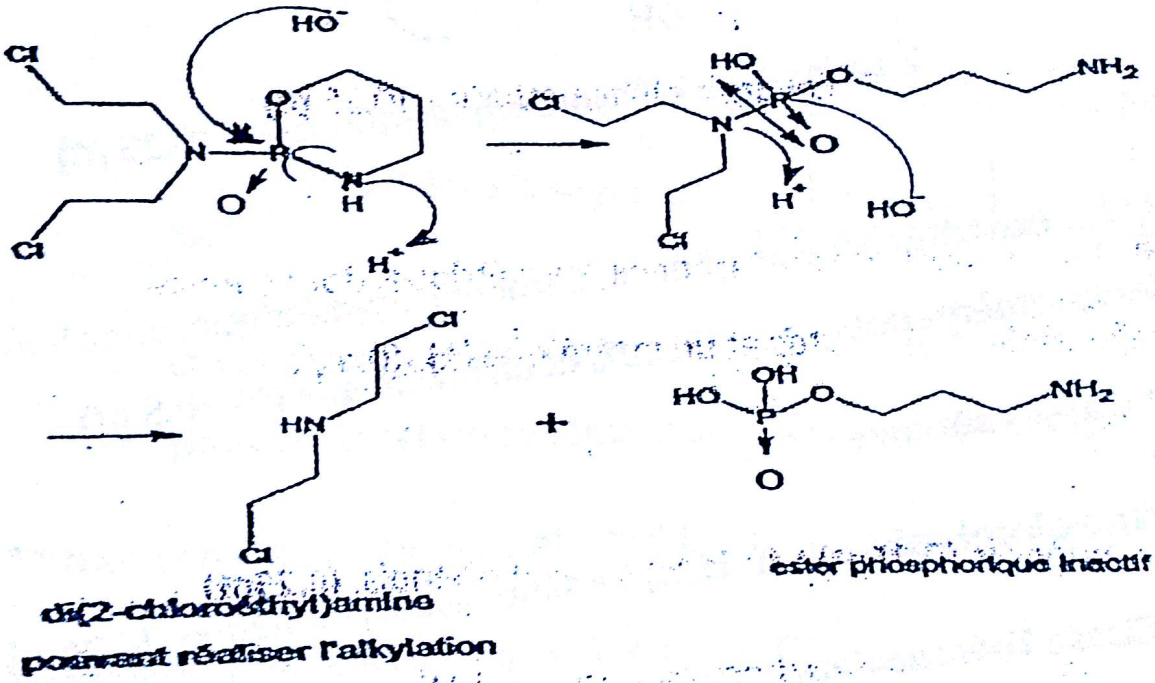
Cyclophosphamide D.C.I (0.25pt)

** **Mécanisme d'action dans l'organisme :**

Comme tel, le produit n'a aucune activité alkylante. En effet le caractère nucléophile de l'azote est ici très atténué par la présence du radical phosphoré, attracteur d'électrons (le doublet de l'azote cesse donc d'être disponible pour la cyclisation donnant l'intermédiaire éthylèneiminium). **(0.25 pt)**

Cependant, par hydrolyse ou sous l'action, dans l'organisme, d'enzymes=

Les phosphoramidases, on obtient : **(0.25 pt)**



(0.5pt)

4ème Question (4 points) :

La Noradrénaline, donnez :

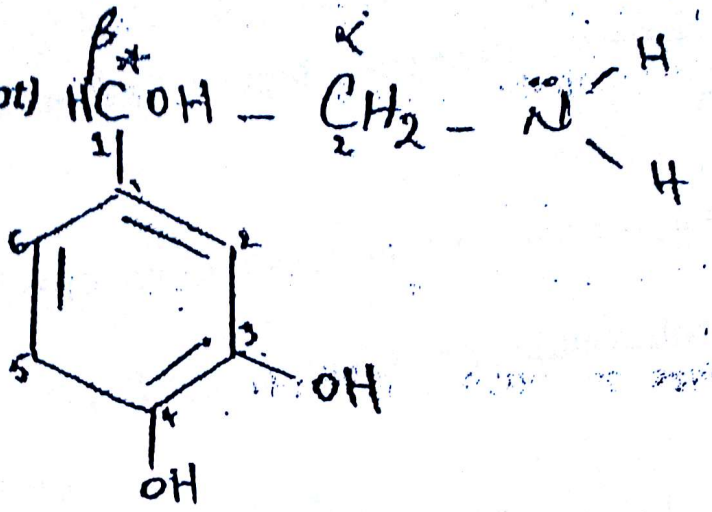
- Sa structure chimique.

- Sa classe chimique.
- Sa classe thérapeutique.
- Ses propriétés chimiques.

Réponse :

Noradrénaline :

** **Structure : (0.5 pt)**



2-amino-1-(3,4-dihydroxyphényl)éthanol. (0.25 pt)

** La Noradrénaline possède un Carbonne asymétrique, donc il existe deux isomères optiquement actifs et un racémique (±). (0.5 pt)

** Classe chimique :

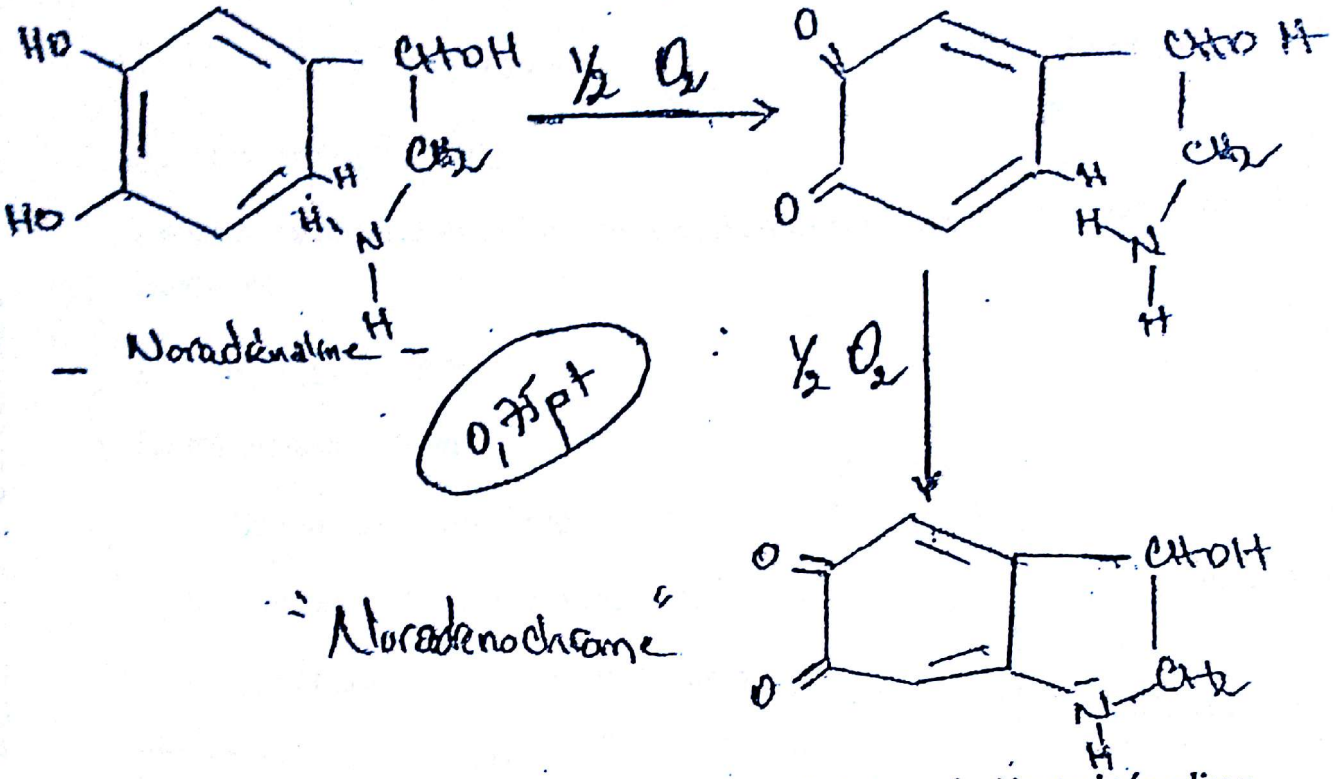
Amino-alcools-phénols (0.25pt) : Amino-alcools-diphénols. (0.25pt)

** Classe Thérapeutique : Sympathomimétique. (0.5pt)

** Propriétés chimiques :

- Ayant un groupement Amine, la solution aqueuse de la Noradrénaline est alcaline et forme avec les acides des sels solubles dans l'eau. (0.25pt)

l'un par rapport à l'autre confère un caractère très important expliquant sa grande oxydabilité, donc peu stable. En effet à l'air et à la lumière, la Noradrénaline prend une coloration rose puis brune ⇒ Oxydation. (0.5pt)



- La conséquence de cette oxydation c'est que la Noradrénaline possède un caractère réducteur vis-à-vis du : **(0.25pt)**

** **Nitrate d'argent ammoniacal à froid.**

** **La liqueur de Fehling : (formation du Cu_2O).**

Le Responsable du Module
Dr : B. GUEBRI