



EMD N° 1 en CHIMIE THERAPEUTIQUE

Le 18 Décembre 2018

Durée de l'examen : 1h30min

Partie N°I : [6 points]

- Concernant les benzodiazépines à intérêt thérapeutique, ils sont: (cocher les réponses justes)
 - ☒ a. Tous des thymoleptiques ✓
 - ☒ b. Doués d'effet sédatif ✓
 - ☒ c. Des médicaments prescrits pour une semaine. ✓
 - ☐ d. Non mortels sauf en cas d'association à d'autres psychotropes
 - ☒ e. Chimiquement, des 1,4 ou 1,5 ou encore 2,3-benzodiazépines. ✓
- La majorité des benzodiazépines à usage pharmaceutique : (cocher les réponses justes)
 - ☒ a. Sont halogénés en C7
 - ☐ b. Possèdent un phényle en C6
 - ☒ c. Sont issus de la fusion d'un hétérocycle : 3H-1,4-diazépine avec un cycle benzénique ✓
 - ☒ d. sont nommés chimiquement : 3H-benzo [b] [1,4]diazépine. ✓
 - ☒ e. Sont des anti-(stress et angoisse) ✓
- Le flumazénil (ANEXATE ®) est un médicament : (cocher la réponse juste)
 - ☐ a. Anxiolytique
 - ☐ b. à structure triazolobenzodiazépine
 - ☐ c. dont le phényle en C5 a été remplacé par une cétone.
 - ☐ d. Dont l'azote en 4, inclus dans une fonction imine, est indispensable pour l'activité antagoniste
 - ☐ e. Potentialise l'effet inhibiteur du GABA
- La synthèse du clorazépate de potassium requiert les réactifs suivants à l'exception de deux, lesquels:
 - ☐ a. Aminoéthanoate d'éthyle
 - ☐ b. Ammoniac
 - ☒ c. Une base forte
 - ☐ d. Un dérivé organo magnésien
 - ☐ e. H₂O

ResiPharmaTM

5. Le lorazépam (TEMESTA®) a la structure chimique suivante : (cocher la réponse juste)

a	b	c	d	e

6. La synthèse du diazépam (VALIUM®) passe par les étapes suivantes : (cocher les réponses justes)

- ☒ a. Une substitution électrophile aromatique avec orientation en para pour éviter la gêne stérique
- b. Une amination par substitution nucléophile
- c. Une saponification
- d. Une cyclisation par substitution nucléophile
- e. Une déshydratation par élimination

7. Les benzodiazépines à activité anxiolytique sont : (cocher les réponses justes)

- a. Clonazépam (RIVOTRIL®)
- b. Nitrazépam (MOGADAN®)
- c. Oxazépam (SERESTA®)
- d. Prazépam (LYSANXIA®)
- e. Midazolam (HYPNOVEL®)

ResiPharmaTM

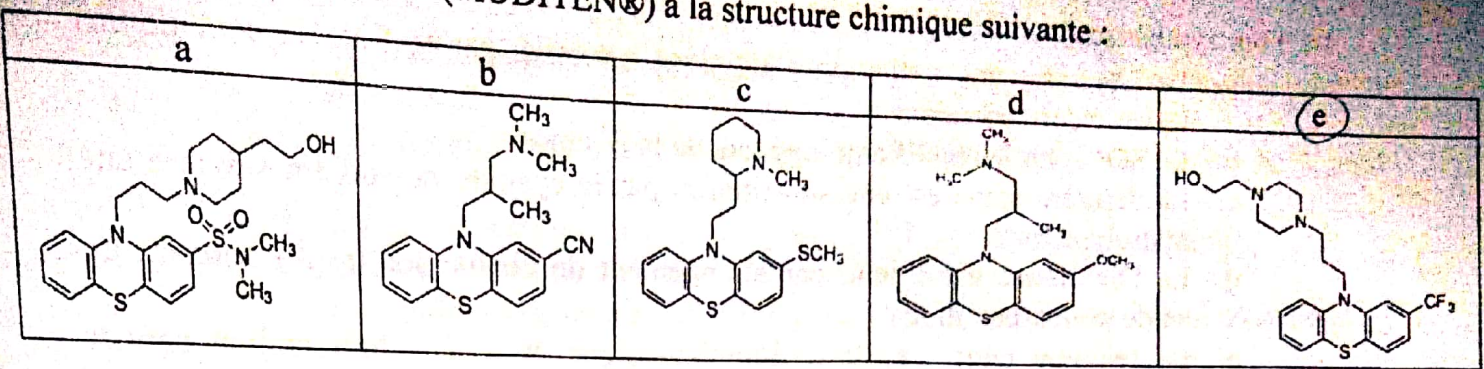
8. La structure générale des phénothiazines antipsychotique : (cocher les réponses justes)

- a. Comporte une 1,4-thiazine
- b. Est bicyclique
- ☒ c. Comporte une chaîne propylamine
- ☒ d. Comporte une amine peut être secondaire ou tertiaire
- e. Une substitution par un groupe électroattracteur est nécessaire en C7

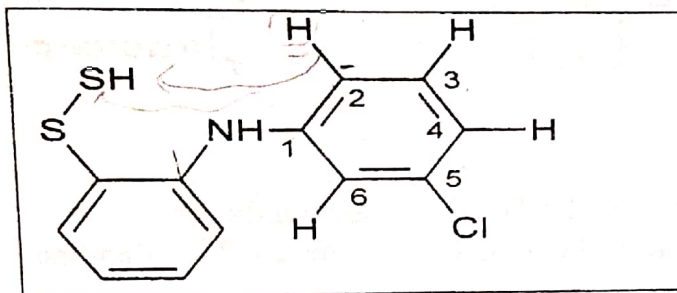
9. Les phénothiazines antipsychotiques: (cocher la réponse juste)

- ☒ a. La substitution de la chaîne alkylamine fait apparaître une activité antiprurigineuse
- b. Les dérivés lévogyres présentent une faible activité antipsychotique
- c. La substitution de l'amine de la chaîne latérale par des éthyles augmente légèrement l'activité anti psychotique
- d. Un hétérocycle pipéridine est fixé sur l'azote intra-hétérocyclique
- e. La thioridazine est plus active que la fluphénazine

10. La fluphénazine (MODITEN®) a la structure chimique suivante :

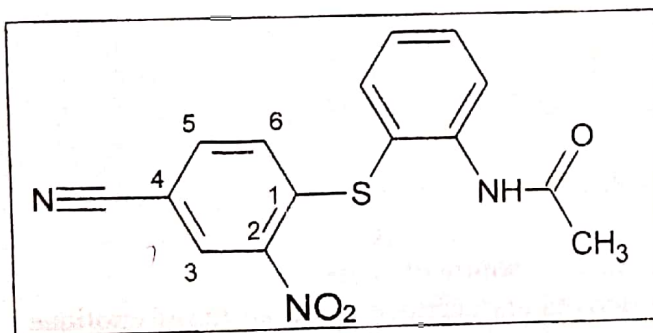


11. Au cours de la synthèse de la chlorpromazine par voie A, la figure ci-dessous est un dérivé de la diphenylamine chlorée.
Un H_2S va être ensuite éliminé. Quels carbones numérotés peuvent attaquer le soufre restant ? (cocher les réponses justes)



☒ a	C2
☐ b	C3
☐ c	C4
☐ d	C5
☒ e	C6

12. Au cours de la synthèse de la cyamémazine par voie B, la figure ci-dessous est un dérivé de sulfure de diphenyle cyané.
Après action de l'amidure de sodium, l'azote de l'acylamine peut attaquer quels carbones ? (cocher les réponses justes)



a	C1
b	C2
c	C3
d	C5
e	C6

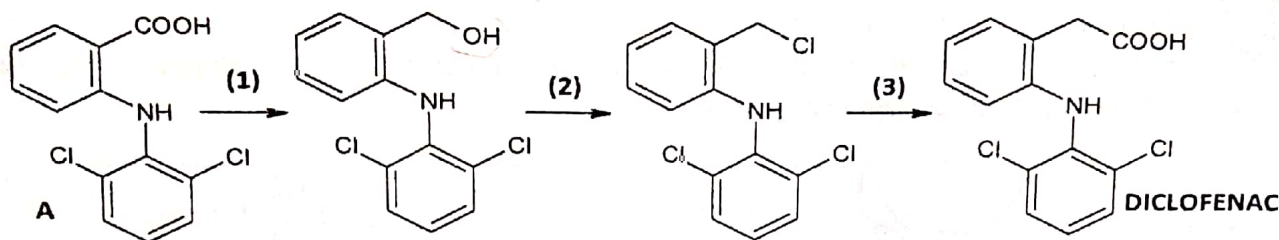
Partie N°II : [6 points] Cocher les réponses Justes :

13. Les AINS exercent leur action en inhibant les COX :

- La COX1 est l'isoenzyme d'adaptation dont l'inhibition est responsable des effets indésirables des AINS.
- ☒ La COX2 est inhibée sélectivement par des molécules volumineuses.
- La COX2 est responsable de la libération d'une quantité faible de médiateurs.
- Les petites molécules encombrées stériquement inhibent les COX 1 et 2.
- ☒ L'inhibition peut être réversible, irréversible, dépendantes du temps

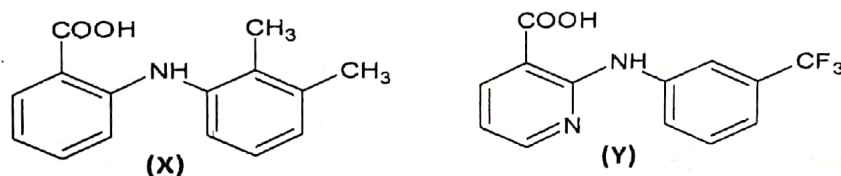
14. Pour synthétiser la molécule Diclofénac :

- Le (A) subit une réduction catalytique sélective par le LiAlH_4 pour donner l'alcool correspondant.
- Le SOCl_2 est le réactif employé lors de la 2^e étape.
- La dernière étape est une substitution par le cyanure de sodium suivie d'une hydrolyse forte
- Le Diclofénac est obtenu par allongement de chaîne sur le (A) donnant un acide arylcarboxylique.
- La réaction entre l'acide 2-chlorobenzoïque et la 2,6-chloroaniline permet d'avoir le composé (A)



15. Voici la structure de 2 AINS (X) et (Y) :

- Les deux molécules sont des dérivés arylcarboxyliques anthraniliques
- Ils sont obtenus à partir de l'acide benzoïque halogéné en 2 et l'aniline convenablement substituée.
- Un métal type (Cr) joue le rôle de catalyseur pour la synthèse de ces composés.
- L'azote intracyclique dans (Y) engendre une meilleure fixation au site par rapport au (X)
- La fixation sur le site actif est ionique pour (X) et covalente pour (Y)



16. Les dérivés oxicames présentent les caractéristiques suivantes :

- Renferment 3 cycles dont deux accolés : le (B) et le (C)
- Le cycle (A) est un hétérocycle hexagonal soufré et azoté.
- Leur acidité est comparable aux dérivés arylacétiques, due au motif énolique porté sur (A)
- Le cycle (B) varie : pentagonal ou hexagonal, cette variation influe sur la sélectivité.
- Dans les dérivés de 1^{ère} génération, le cycle (C) est un noyau pyridine.

17. En analysant la structure générale des coxibs, des AINS sulfonés :

- Ils renferment 3 cycles accolés : le (A), le (B) et le (C)
- Le cycle central est souvent pentagonal, diazoté ou azoté et soufré.
- Le cycle central peut être hexagonal, représenté par la pyrimidine.
- Divisés en deux groupes selon la nature du substituent porté sur le motif sulfone.
- Le Parécocixib est utilisable sous forme injectable grâce à sa structure aminosulfone.

18. Les hypnotiques sont divisés en plusieurs classes à savoir :
- ☒ a. Les barbituriques, les premiers synthétisés, ayant le barbital comme chef de file
 - ☒ b. Les benzodiazépines, subdivisées suivant leurs délais d'action en 3 sous-classes.
 - c. Les apparentés aux benzodiazépines, tel le zolpidem et le zaléplon.
 - d. Les anti-histaminiques H1 de deuxième génération.
 - ☒ e. Les hydrates de chloral tel la thalidomide, tératogène donc retiré du marché.

19. L'activité des barbituriques est influencée par l'acidité et la lipophile où :
- ☒ a. Les dérivés bisubstitués en C₅ présentent un caractère acide faible favorable.
 - ☒ b. Les dérivés 1,3-diéthylés du barbital fortement ionisables sont inactifs.
 - ☒ c. Les dérivés à chaîne alkyle ont un effet hypnotique plus rapide et plus bref.
 - ☒ d. La méthylation ou l'éthylation des deux azotes du cycle n'a que peu d'influence sur l'activité.
 - ☒ e. Les dérivés soufrés fortement lipophiles sont employés comme antiépileptiques.

20. Le mécanisme d'action des hypnotiques vise essentiellement les récepteurs du GABA :

- ☒ a. Les récepteurs GABA_A sont ciblés par les barbituriques, les benzodiazépines et apparentés.
- ☒ b. Les benzodiazépines prolongent la période d'ouverture des canaux chlore.
- ☒ c. Les barbituriques augmentent la fréquence d'ouverture des canaux chlore.
- ☒ d. Les apparentés aux benzodiazépines sont sélectifs de la sous unité α des récepteurs GABA_A.
- e. Les Anti-H1 qui miment l'action du GABA.

21. Concernant les crises épileptiques généralisées :

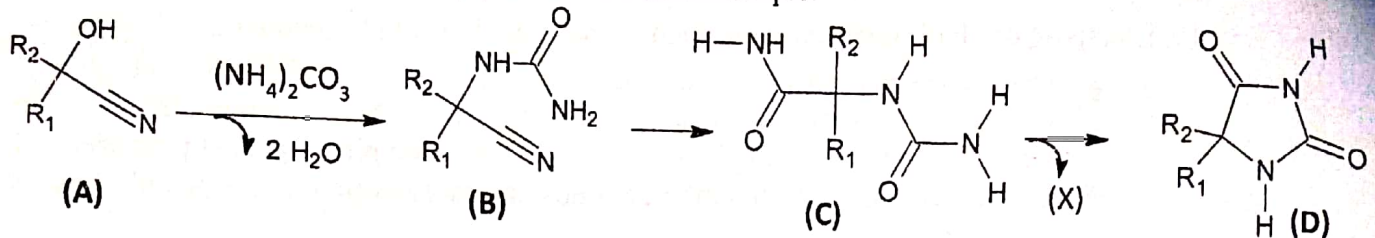
- a. Lors des crises toniques, on assiste à perte de conscience avec chute et perte du tonus musculaire.
- b. Lors des crises cloniques, les secousses musculaires sont bilatérales rythmiques.
- ☒ c. Le petit mal se manifeste par de brefs épisodes d'altération de la conscience.
- d. La conscience est préservée lors des crises atoniques.
- ☒ e. Le grand mal est divisé en trois phases : clonique, tonique et résolutive.

22. Les antiépileptiques agissent suivant plusieurs mécanismes d'action :

- ☒ a. Ils peuvent cibler les canaux sodiques ou calciques.
- ☒ b. Certains potentialisent l'action du GABA en favorisant sa libération ou bloquant sa recapture.
- c. Les canaux potassiques sont ciblés de plusieurs manières.
- d. Certains bloquent la transmission glutaminergique en modulant le récepteur NMDA
- e. Un antiépileptique ne peut exercer son action que par un seul mécanisme.

23. Voici ci-dessous la voie d'accès à un composé (D):

- Il s'agit de la synthèse générale des barbituriques.
- En milieu acide, le $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ est en équilibre avec le carbonate diammoniaque.
- La cyanhydrine (A) est obtenue par action du KCN sur une cétone convenablement substituée.
- L'hydrolyse ménagée du nitrile du (B) en amide permet de passer au composé (C) α -ureïdo-amide.
- La cyclisation du (C) libère de l'ammoniaque.



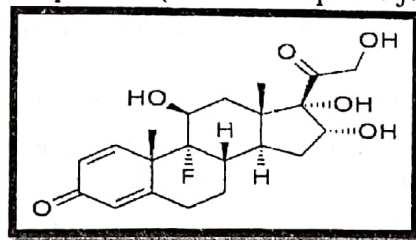
24. La prégabaline et la gabapentine sont deux antiépileptiques :

- De 3^e génération, analogues structuraux de l'acide α -aminobutyrique.
- Ils se diffèrent par le substituent porté sur le carbone 3 du GABA.
- Ils agissent sur les récepteurs GABA.
- Utilisés seuls ou en association pour traiter les crises partielles.
- Le vigabatrine présente une structure semblable à ces deux composés.

Partie N°III : [1,5 point]

25. La figure ci-dessous est la structure chimique du : (cocher la réponse juste)

- cortivazol
- triamcinolone
- prednionne "cortansyl"
- betamethasone "celestene"
- ☒ methyl prednisolone



26. La triamcinolone est un antiinflammatoire stéroïdien, une pro drogue peut être préparée à partir sa structure par : (cocher la réponse juste)

- estérification de l'hydroxyle en position 16
- estérification de l'hydroxyle en position 17
- estérification de l'hydroxyle en position 11
- estérification de l'hydroxyle en position 21
- formation d'un acetonide

27. Dans la classe des corticoïdes la substitution sur la position 9 alpha par un fluor : (cocher la réponse juste)

- augmente l'activité anti inflammatoire et augmente l'activité mineralocorticoïde
- diminue l'activité anti inflammatoire et augmente l'activité mineralocorticoïde
- augmente l'activité anti inflammatoire et diminue l'activité mineralocorticoïde
- diminue l'activité anti inflammatoire et diminue l'activité mineralocorticoïde
- la fluoration en cette position ne modifie pas l'activité anti inflammatoire et mineralocorticoïde

Règles de nomenclature de Hantzsch-Widman

Règle concernant la dénomination des hétérocycles : préfixes et suffixes

Préfixes

O>S>Se>N.....

Hétéroéléments	Préfixes	Hétéroéléments	Préfixes	Hétéroéléments	Préfixes
Oxygène (O)	Oxa	Arsenic (As)	Arsa	Etain (Sn)	Stanna
Soufre (S)	Thia	Antimoine (Sb)	Stiba	Plomb (Pb)	Plomba
Sélénium (Se)	Selna	Bismuth (Bi)	Bisma	Bore (B)	Bora
Azote (N)	Aza	Silicium (Si)	Sila	Mercure (Hg)	Mercura
Phosphore (P)	Phospha	Germanium (Ge)	germa		

Suffixes

Nbre de chaînons du cycle	Cycle insaturé	Cycle saturé	
		Non azoté	Contenant un ou plusieurs N
3	irène, irine (avec 1N)	irane	iridine
4	ète	étane	étidine
5	ole	olane	olidine
6 (série A)	ine	ane	
6 (série B)	ine	inane	
6 (série C)	inine	inane	
7	épine	épane	
8	ocine	ocane	
9	onine	onane	
10	écine	écane	

Le suffixe du nom d'un cycle à 6 chaînons totalement insaturé comportant plusieurs hétéroatomes dépend de celui qui a le rang le plus faible de présence des hétéroatomes. Selon que cet hétéroatome appartient à l'une des 3 séries A, B ou C, le suffixe est ine ou inine selon le cas.

Série A : O, S, Se, Te, Bi, Hg

Série B : N, Si, Ge, Sn, Pb

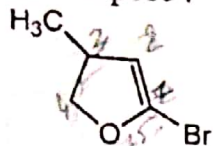
Série C : B, F, Cl, Br, I, P, As, Sb

ResiPharmaTM

Partie N°IV: [6,5 points] Cochez la réponse juste

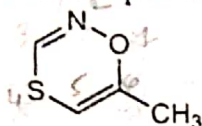
A. Nommer des composés suivants en utilisant la règle de nomenclature de Hantzsch-Widman (Annexe en dernière page).

28. Le composé :



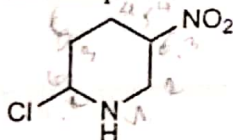
- a. 1-bromo-3-méthyl-3,4-dihydrofurane
- b. 5-bromo-3-méthyl-2,3-dihydrofurane
- ☒ c. 3-méthyl-5-bromo-2,3-dihydrofurane
- d. 2-bromo-4-méthyl-4,5-dihydrofurane
- e. 3-bromo-1-méthyl-2,3-dihydrofurane

29. Le composé :



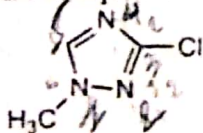
- a. 6-méthyl-2,1,4-thioxazine
- ☒ b. 6-méthyl-1,4,2-oxathiazine
- c. 6-méthyl-1,2,4-oxathiazine
- d. 2-méthyl-1,4,6-oxathiazine
- e. 6-méthyl-4,1,2-oxathiazine

30. Le composé :



- a. 6-chloro-3-nitro-pyridine
- b. 2-chloro-5-nitro-pyridine
- c. 2-chloro-5-nitro-pipéridine
- d. 6-chloro-3-nitro-pipéridine
- e. 1-chloro-4-nitro-pipéridine

31. Le composé :

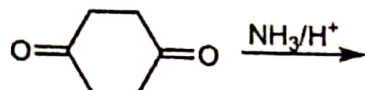


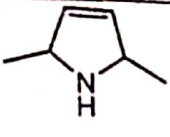
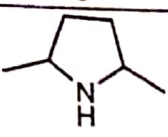
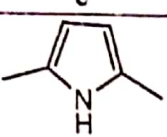
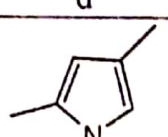
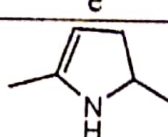
- a. 1-chloro-4-méthyl-1,2,4-triazole
- b. 1-chloro-3-méthyl-1,2,4-triazole
- c. 3-chloro-1-méthyl-2,1,4-triazole
- d. 3-chloro-1-méthyl-4,1,2-triazole
- e. 3-chloro-1-méthyl-1,2,4-triazole

ResiPharma[®]

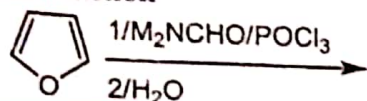
B. Donner la structure des produits et des intermédiaires dans des réactions suivantes.

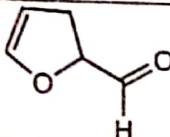
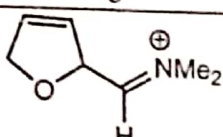
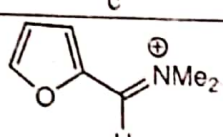
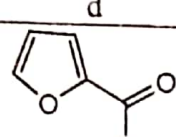
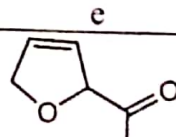
32. La réaction



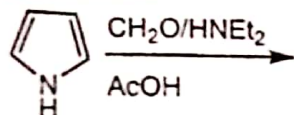
a	b	c	d	e
				

33. La réaction

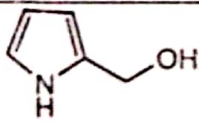
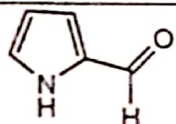
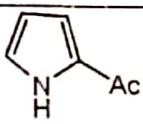
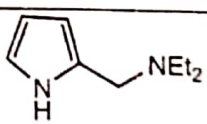
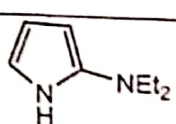


a	b	c	d	e
				

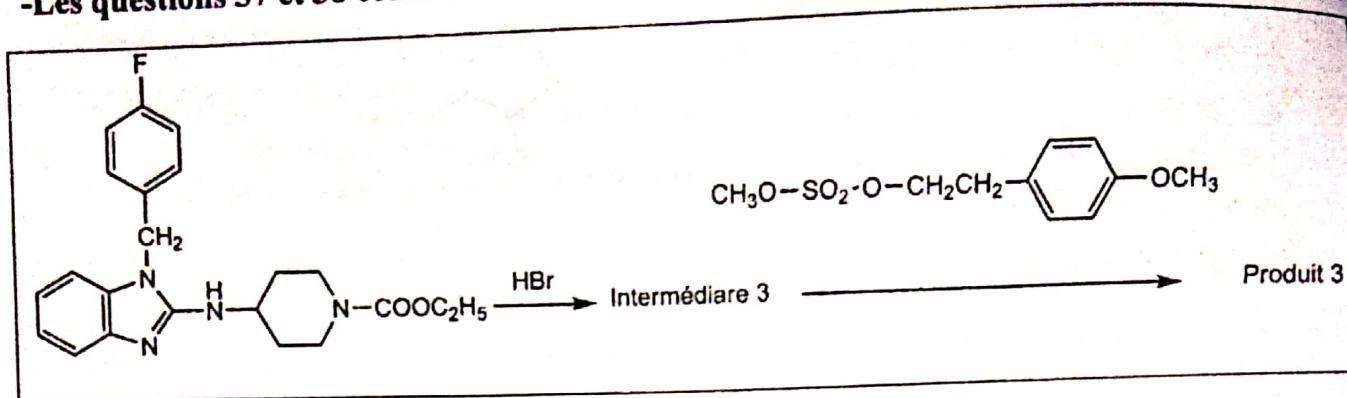
34. La réaction



ResiPharmaTM

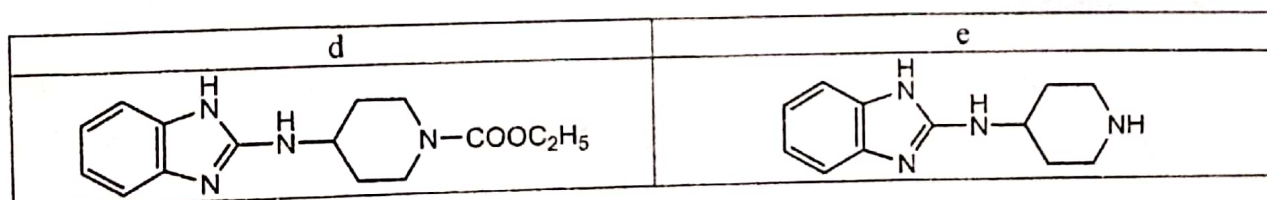
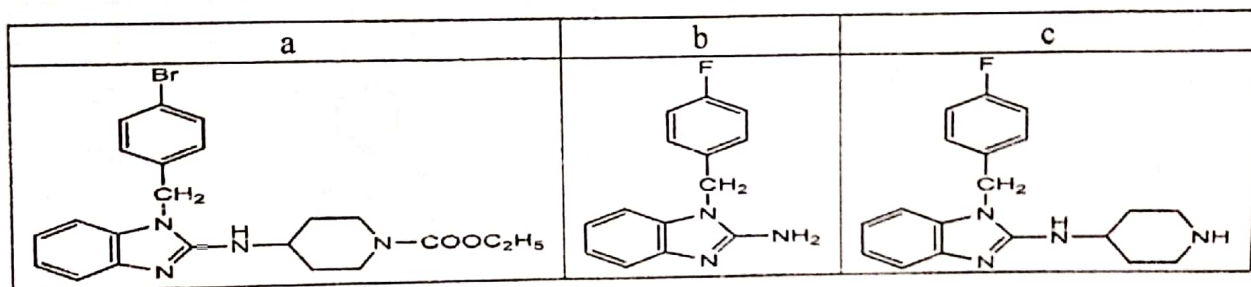
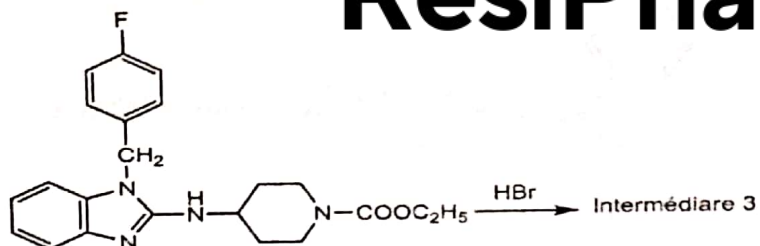
a	b	c	d	e
				

-Les questions 37 et 38 concernent la réaction suivante (synthèse de médicaments)

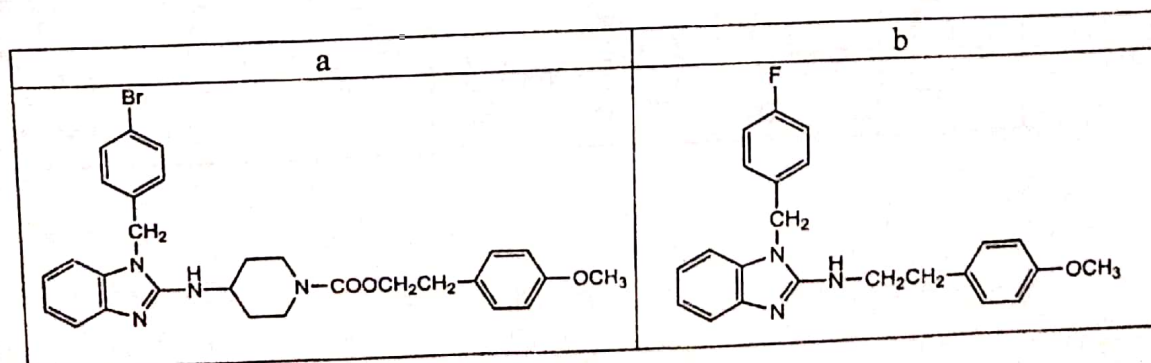
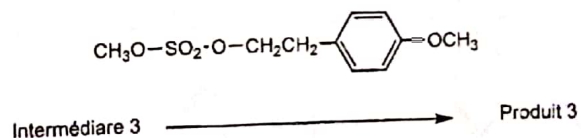


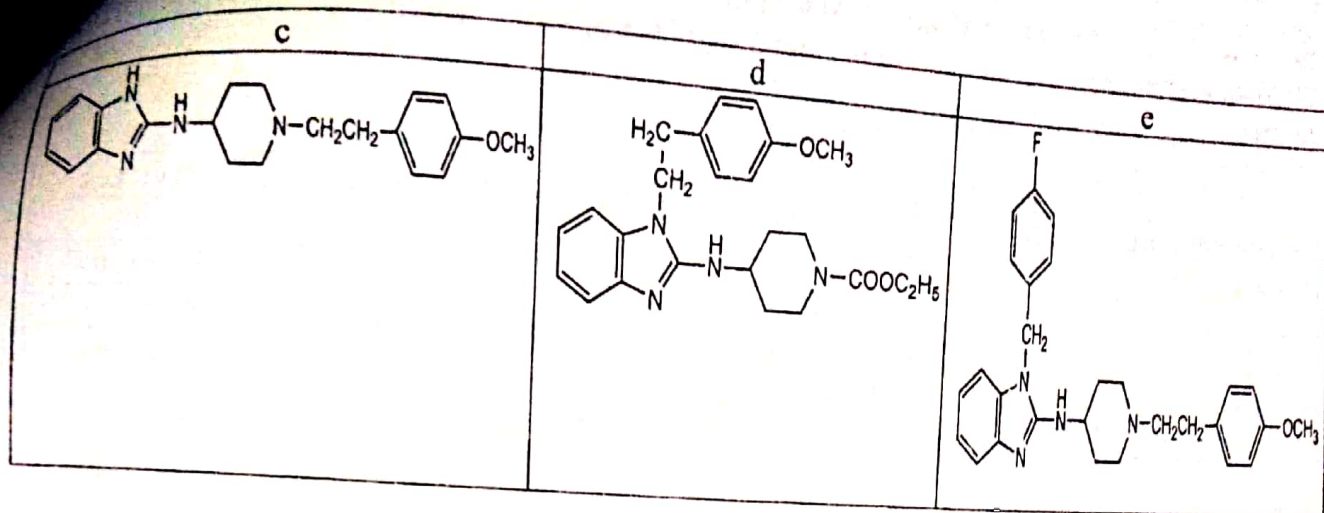
37. Première étape :

ResiPharmaTM

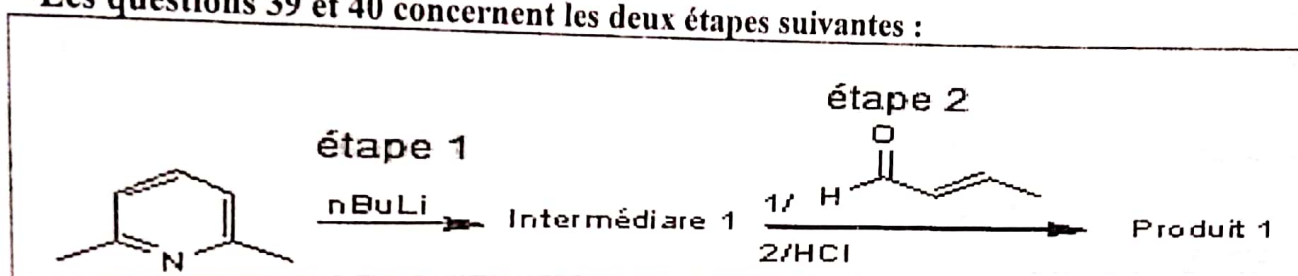


38. Deuxième étape

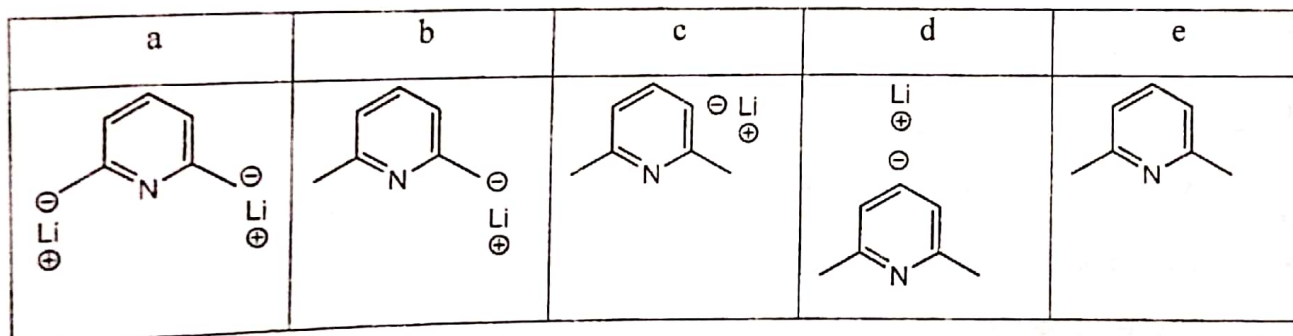




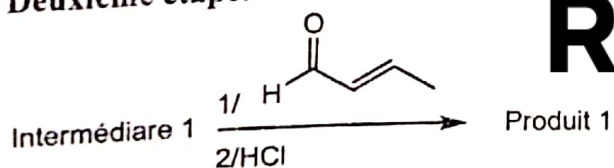
-Les questions 39 et 40 concernent les deux étapes suivantes :



39. Première étape :



40. Deuxième étape:



ResiPharmaTM

