

## Médicaments du système nerveux central les hypnotiques

### 1-Définition :

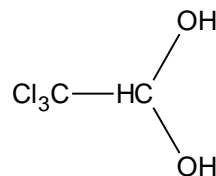
On appelle hypnotique toute substance capable d'induire et/ou de maintenir le sommeil.

Les hypnotiques ont en commun une action dépressive sur le système nerveux central, selon la dose utilisée, entraîne un effet sédatif, le sommeil ou le coma.

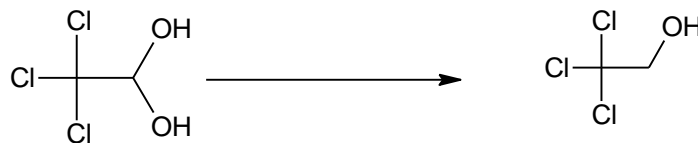
### 2-Classification:

#### A-les hypnotiques anciens (non employés actuellement) :

##### 1-Hydrate de chloral :



Son métabolite (trichloroéthanol) a une activité hypnotique et dépressive des réflexes médullaire comme il peut induire une tolérance et une dépendance.



##### Inconvénient :

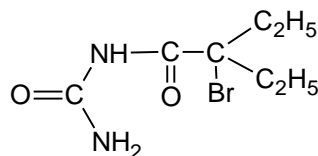
Odeur et saveur désagréable.

##### 2-Les uréides à chaîne ouverte :(uréides acyclique)

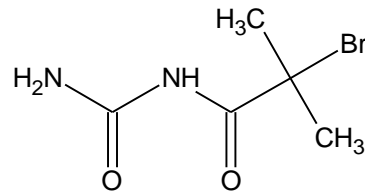
Obtenus par substitution d'un ou plusieurs atomes d'hydrogène de l'urée par des groupements acyles.

Dans ce groupe, nous n'envisagerons qu'un seul cas, celui des uréides monosubstitués car, eux seuls présentent un intérêt thérapeutique; ces uréides, après introduction du brome dans leur molécule, fournissent à la thérapeutique, toute une série de dérivés doués de propriétés hypnotiques.

Nous citons :



- bromodiéthylacétylurée
- Carbamol (D.C) = (adaline, N.D.)

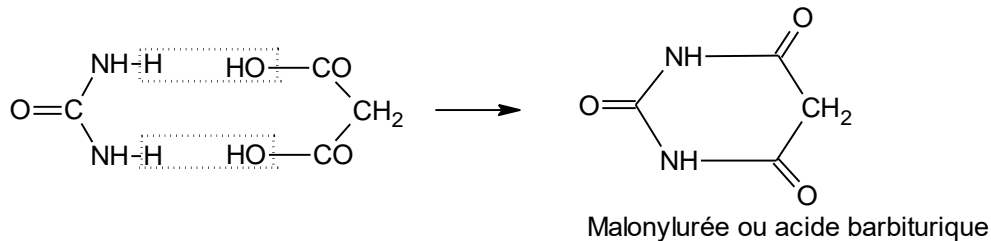
-  $\alpha$ -Bromoisovalérianylurée

- Bromisoval (D.C)

Ces deux composés sont utilisés comme des hypnotiques légers et sédatifs.

### 3-Uréides à chaîne fermée (uréides cycliques) :

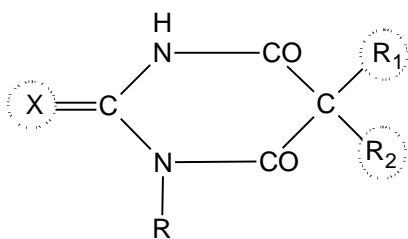
Condensation, à la température de 100°C, de l'urée avec l'acide malonique;



A partir de cet acide barbiturique, qui comme tel, est dépourvu d'activité, on a préparé de nombreux dérivés par substitution

- Sur le groupe -CH<sub>2</sub>- (en 5)
- Sur les azotes
- D'un soufre à un oxygène uréique

### Formule générale :

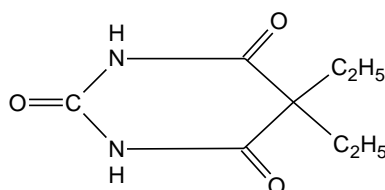


X = « O » ou « S »

R = groupement alcoyle(alkyle)

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = radicaux alcoyles saturés, insaturés, cyclaniques ou Aromatiques

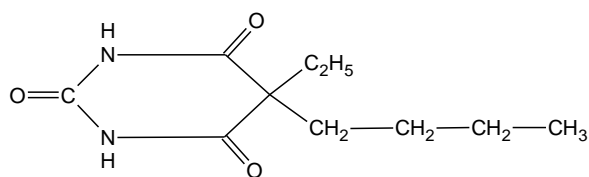
### Exemples:



-Acide 5,5-diéthylbarbiturique

-Diéthylmalonylurée

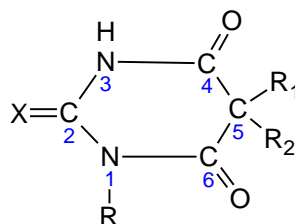
-Barbital (D.C.I)



-Acide 5 n-butyl 5-éthylbarbiturique

- Butyléthylmalonylurée

- Butobarbital (D.C.I)

**Principaux barbituriques :**Si dans la **formule générale** ;

| X | R                | R1   | R2  |   |
|---|------------------|--|---|---|
| O | H                | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                     | $\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH---CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p style="text-align: center;">Isoamyle</p>  | Isoamyléthylmalonylurée<br>Amobarbital (D.C)<br>Eunoctal (N.D)  |
| O | H                | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                     | $\begin{array}{c} \text{---H}_2\text{C---CH}_2\text{---CH---CH} \\   \quad \quad   \quad \quad   \quad \quad   \\ 1' \quad 2' \quad 3' \quad 4' \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p style="text-align: center;">1'-méthylbutyle</p>  | (1'-Méthylbutyl)éthylmalonylurée<br>Mébubarbital (D.C)<br>Nembutal (N.D)                                      |
| O | H                | -CH <sub>2</sub> -<br>CH=CH <sub>2</sub><br>Allyle | -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>  | Diallylmalonylurée<br>Allobarbital (D.C)<br>Dial (N.D)  |
| O | H                | -CH <sub>2</sub> -<br>CH=CH <sub>2</sub><br>Allyle | $\begin{array}{c} \text{---H}_2\text{C---CH}_2\text{---CH---CH} \\   \quad \quad   \quad \quad   \quad \quad   \\ 1' \quad 2' \quad 3' \quad 4' \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p style="text-align: center;">1'-méthylbutyle</p>  | (1'-méthylbutyl)allylmalonylurée<br>Sécobarbital (D.C)<br>Imménoctal (N.D)                                    |
| O | -CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub>                                   | <p style="text-align: center;">Cyclohexanyle</p>  | N-méthyl-<br>cyclohexanyleméthylmalonylurée<br>Hexobarbital (D.C)<br>Evipan, privéнал (N.D)                   |
| S | H                | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                     | $\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH---CH}_3 \\   \quad \quad   \quad \quad   \quad \quad   \\ 1' \quad 2' \quad 3' \quad 4' \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p style="text-align: center;">1-méthylbutyle</p> | Acide 5-éthyl-5-(1'-méthylbutyl)-2-<br>thiobarbiturique<br>Penthiobarbital (D.C)<br>Pentothal, Nesdonal (N.D) |
| S | H                | -CH <sub>2</sub> -<br>CH=CH <sub>2</sub>           |   | Acide 5-allyl-5-(cyclohex-2-enyl)-2-<br>thiobarbiturique<br>Thiobarbital (D.C)<br>Kémithal (N.D)              |

**Relation structure activité :**

- Le radical phényle : augmente l'activité anticonvulsivant
- Le radical alkyl :- favorise une action rapide et brève quand elle est insaturée.  
-Sa ramification augmente l'effet hypnotique.
- La présence du soufre : conditionne l'indication du sommeil (effet anesthésique).
- Le dérivé 5,5 diphenyl est théoriquement dépourvu d'effets hypnotiques.

**Mécanisme d'action :**

Les barbituriques agissent sur le récepteur GABA au niveau de la membrane de la cellule nerveuse et vont renforcer l'activité inhibitrice du GABA. Provoquant ainsi l'ouverture du canal ionique du chlore donnant l'effet sédatif et anticonvulsivant.

**B-Hypnotiques récents:****1-Les benzodiazépines**

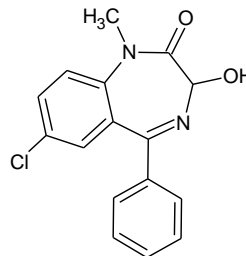
Les BZD utilisées comme hypnotiques peuvent être classées en 2 catégories:

**A- Celles à action courte et une élimination rapide du médicament:**

Cette catégorie est généralement préférée car elle évite une sédation au cours de la journée.

EXP: Dérivé de diazépinalone (1,4-benzodiazépine)

**Témazepam: NORMISON\***

**Emploi:**

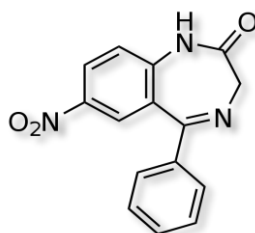
Un hypnotique.

**B-Celle à action prolongée:**

Ils peuvent être privilégiés lorsqu'un réveil trop précoce pose un problème.

Exp: Dérivé de diazépinalone (dérivé nitré en 7)

**Nitrazepam: MOGADON\***



### Emploi:

Protecteur des mécanismes normaux du sommeil, contre les stimuli sensoriels et émotionnels perturbateurs

### C-Autres:

**Flunitrazépam = Rohypnol\*** ;( Dérivé de diazépnone (dérivé nitré en 7))

**Lormétazépam=Noctamide\*** (Dérivé de la diazépnone )

**(Loprazolam=Havlane\*** (Dérivé Imidazolo-1,4-BZD

**Triazolam=Halcion\*** (Dérivés Triazoles)

### -Relation structure-activité:

-La présence en position 7 d'un groupe attracteur d'é est nécessaire à l'activité avec:



La substitution sur d'autres sommets diminue l'activité.

-Les 7 nitro dérivés sont hypnotiques ou antiépileptiques tandis que les dérivés halogénés en 7 sont généralement des tranquillisants et parfois hypnotiques.

-Tout les composés ont un noyau exocyclique sur le sommet 5 et sa substitution en ortho améliore l'activité dans l'ordre  $\text{F} > \text{Cl} > \text{H}$ , ce noyau peut être un hétérocycle ou un reste cyclohexényl.

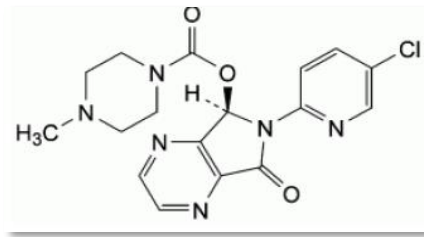
### 2-Benzodiazépines like

Deux médicaments, largement utilisés comme hypnotiques, ont une action benzodiazépinique sans en avoir la structure chimique.

- Structure chimique différente
- Même caractère basique et lipophile
- Mêmes propriétés pharmacologiques, plus même mécanisme d'action
- Ce sont des dérivés de cyclopyrolones (Zopiclone=Imovane\*) et des Imidazopyridines (Zolpidem=Stilnox\*),

### **Zopiclone: IMOVANE\***

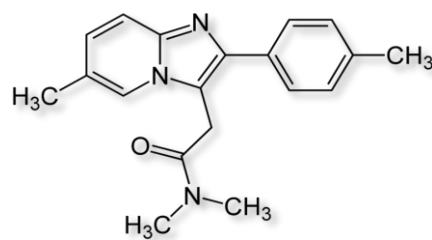
Dérivé d'une pyrrolo-pyrazine.



La zopiclone, de la classe des cyclopyrrolones possède des propriétés qui rappellent celles présentées par les benzodiazépines.

C'est un tranquillisant hypnogène, allongeant le temps de sommeil lent et profond.

**Zolpidem: STINOX\***



*N,N-diméthyl-2-[6-méthyl-2-(4-méthylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]acétamide*

Le zolpidem, est une imidazopyridine, il respecte les différentes phases du sommeil.