

FARM 2219 : Pharmacologie spéciale

**Relations structure-activité:
quelques notions utiles (ou éclairantes) ***

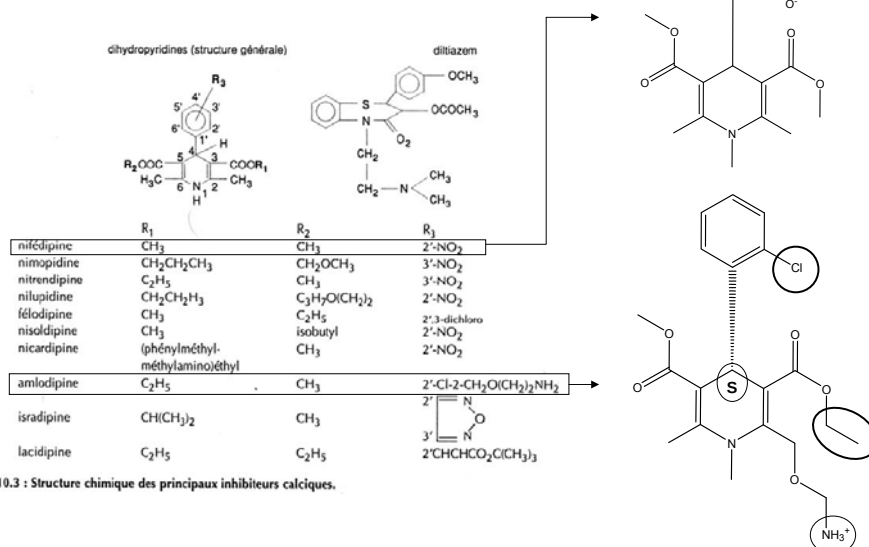
- | | |
|-------------------------------------|-----------------------|
| 1. antagonistes du Ca^{++} | 7. spironolactone |
| 2. dérivés nitrés | 8. opiacés et codéine |
| 3. β -adrénergiques | 9. tricycliques |
| 4. sartans | 10. neuroleptiques |
| 5. statines | 11. sumatriptan |
| 6. ézétimibe | |

RSA vues dans d'autres parties du cours:

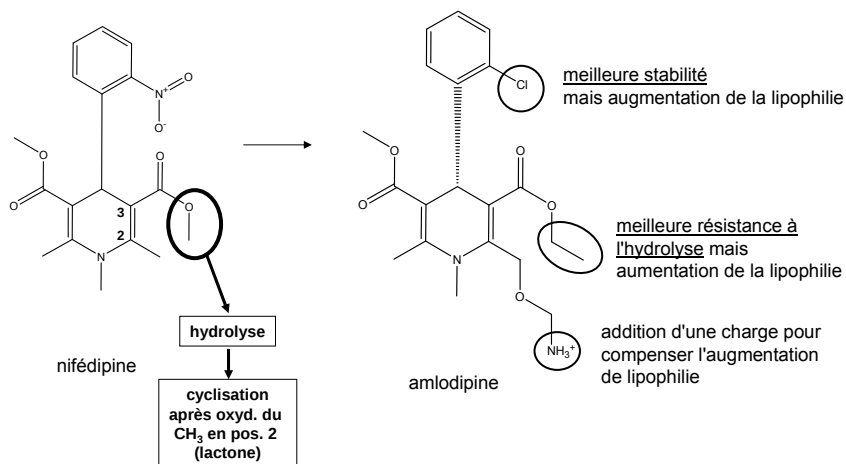
AINS (et coxibs) – antihistaminiques (H1 et H2) – antibiotiques – antiviraux – inhibiteurs de la pompe à proton – agents procinétiques – antiémétiques (sétrons) – antagonistes muscariniques (respiratoire) – morphiniques – hypnotiques – antidépresseurs – agents anti-parkinsoniens – neuroleptiques – anesthésiques locaux – stéroïdes (cort. et sex.) – diphosphonates – insulines – glitazones ...

* avec l'aide (éclairée) des professeurs Poupaert, Depovere et Sonveaux ☺

Antagonistes calciques



Antagonistes calciques; pourquoi des $t_{1/2}$ différents ?



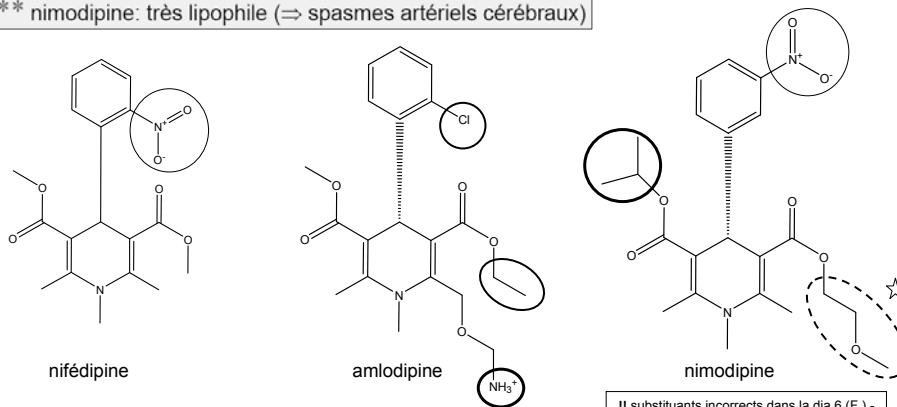
RSA 2008-2009

3

Antagonistes calciques: charge (à pH 7) et lipophilie (en relation avec la $t_{1/2}$ et la pénétration dans le SNC)

	$t_{1/2}$	log P	log D pH7	pKa
nifedipine	3 h	2.96	2.97	2.69
amlodipine	45h	4.16	2.21	8.97
nimodipine	2h	3.85	3.85	2.77

** nimodipine: très lipophile ($\Rightarrow$ spasmes artériels cérébraux)

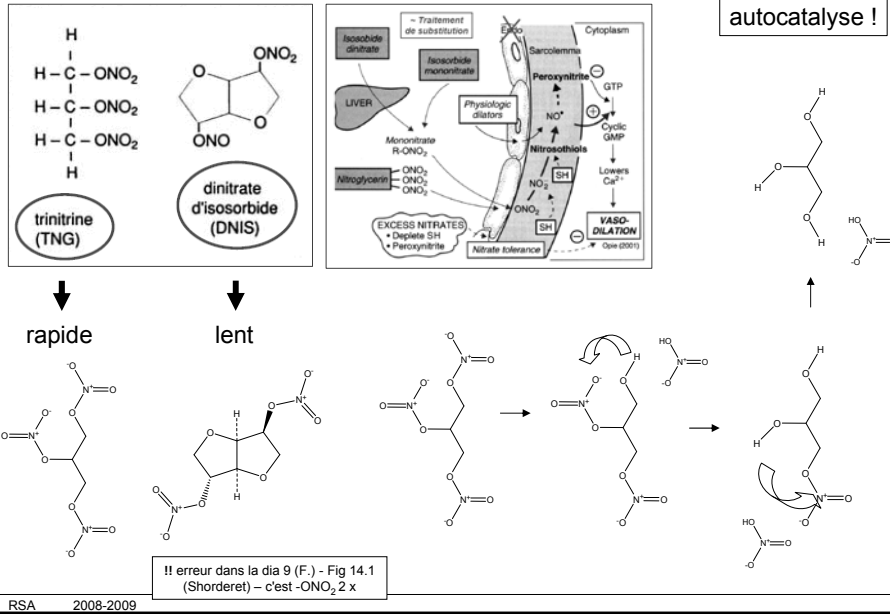


!! substituants incorrects dans la dia 6 (F.) - Fig 10.3 (Schorderet)

RSA 2008-2009

4

Dérivés nitrés: pourquoi des rapides et des lents ?

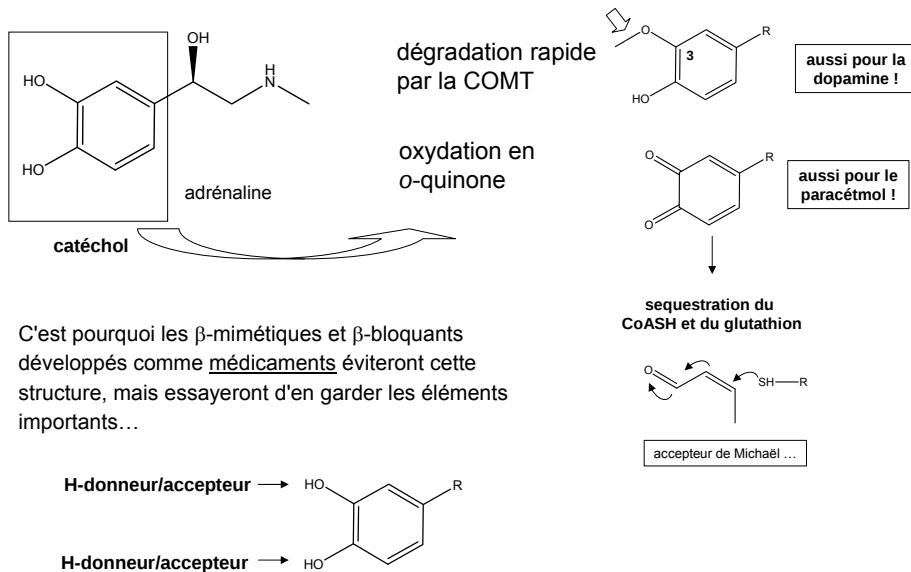


RSA

2008-2009

5

β-mimétiques - β-bloquants: importance du catéchol

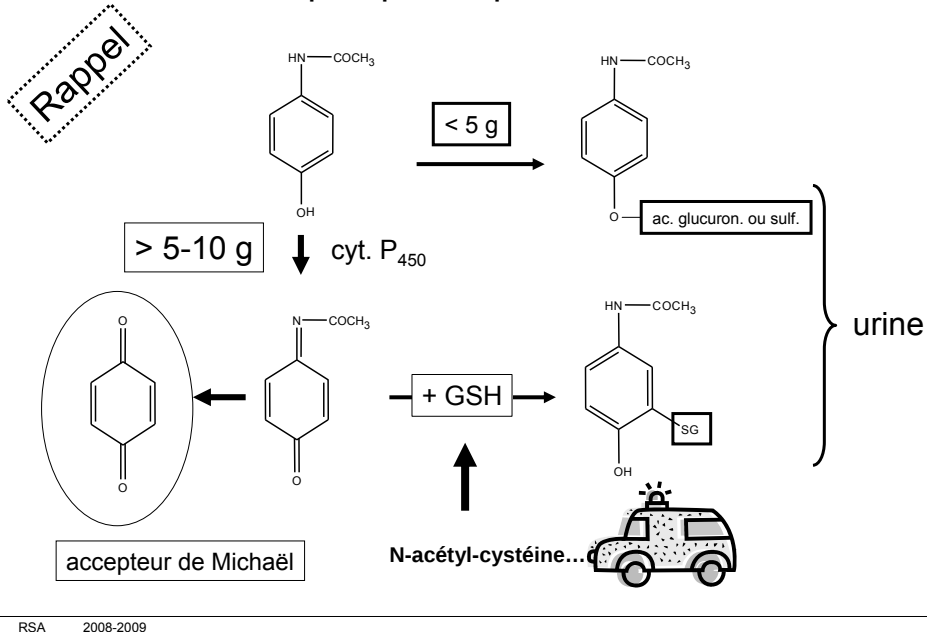


RSA

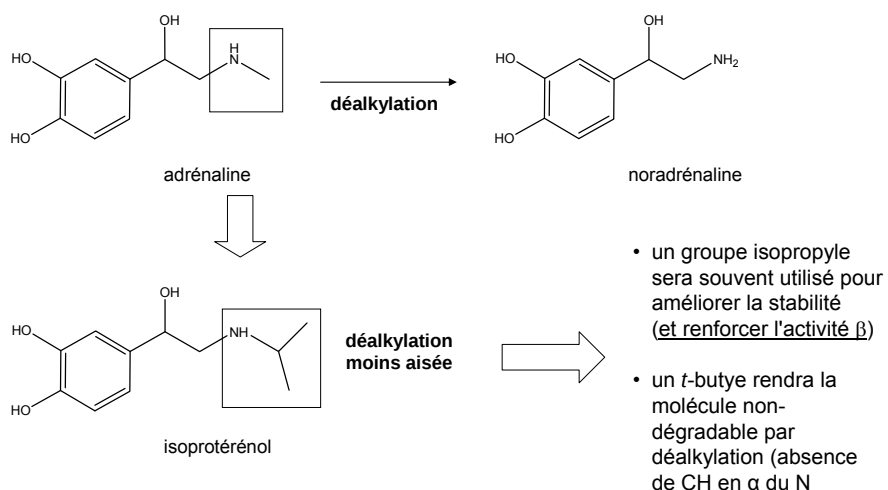
2008-2009

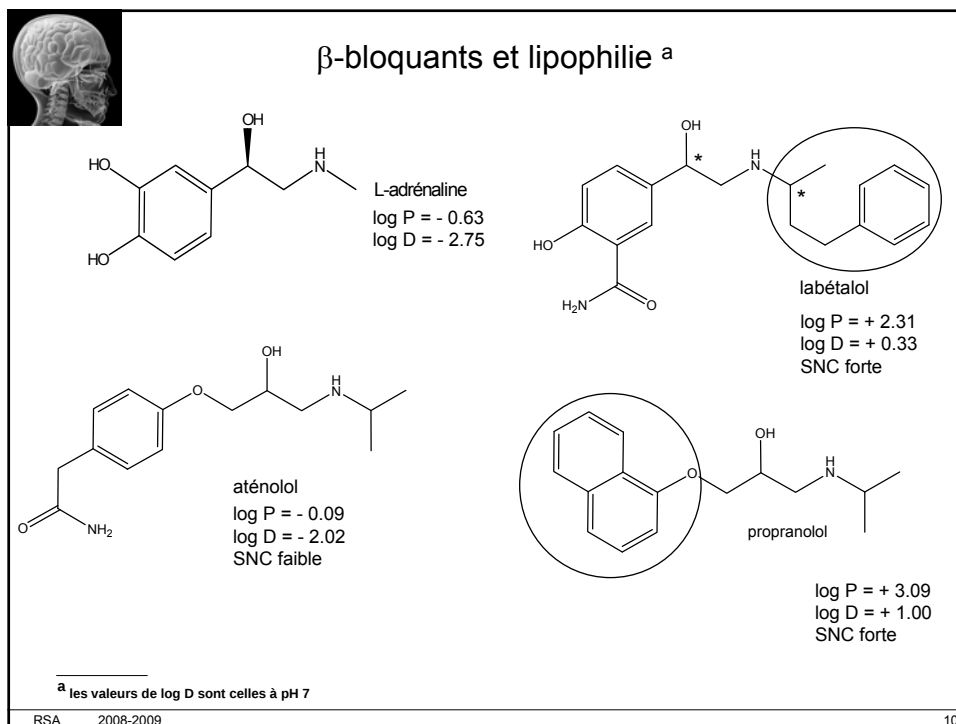
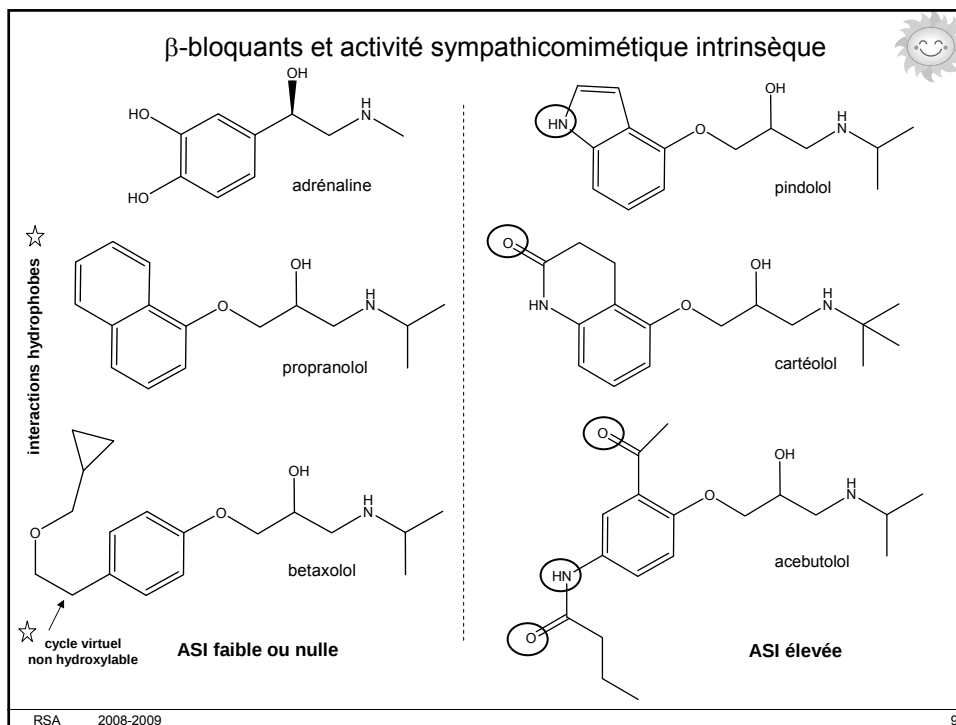
6

Metabolisme hépatique du paracétamol et toxicité ...

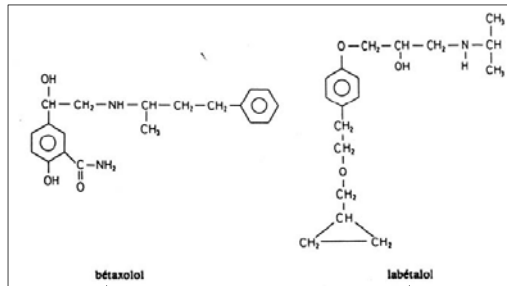


β-mimétiques - β-bloquants: inhiber la dégradation...



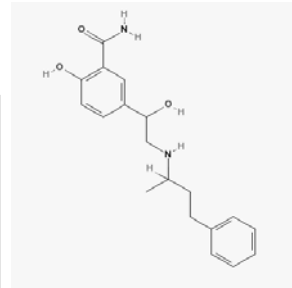


β-bloquants: une petite erreur...

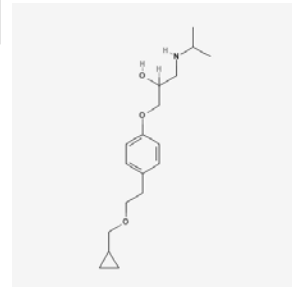


légendes inversées...

!! faute dans la dia 3 (F.) - Fig 3 (Shorderet)

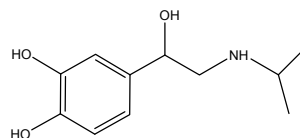


isbetaxolol, Labetalol, Ibadamide ...
IUPAC: 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(4-phenylbutan-2-ylamino)ethyl]benzamide

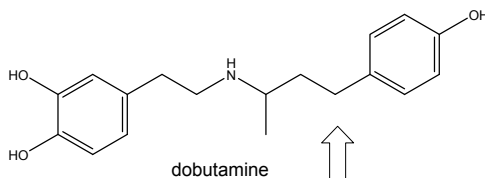


betaxolol, Betaxolol, Betoptic ...
IUPAC: 1-[4-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]phenoxy]-3-(propan-2-ylamino)propan-2-ol

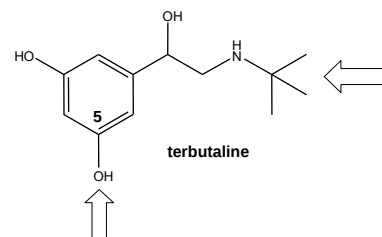
β-mimétiques β1 et β2



isoprotérénol



renforce
l'activité β



5 -OH confère une sélectivité β2
(salbutamol = exception [voir dia suivante])

β_2 -mimétiques: construire des molécules (suffisamment) spécifiques et stables

The diagram compares the chemical structures of two β_2 -mimetic drugs: salbutamol and terbutaline. Each structure is accompanied by text boxes explaining specific features.

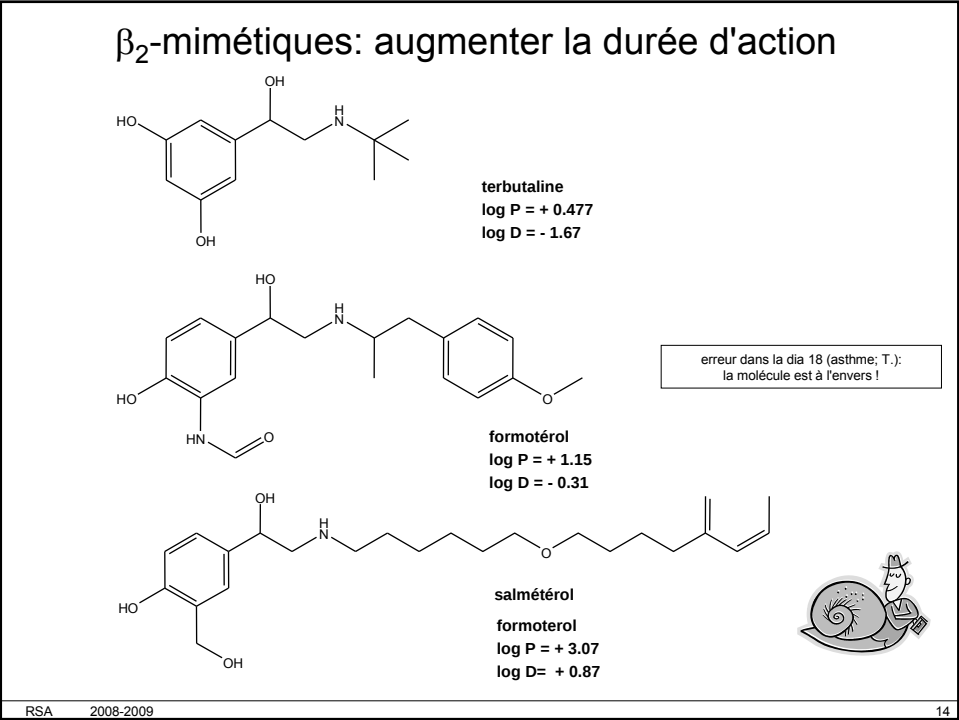
Salbutamol:

- Chemical Structure:** CC(C)(C)NCC(O)c1ccc(O)c(O)c1
- Annotations:**
 - résistance à la COMT et à la formation d'o-quinone:** Points to the catechol (3,4-dihydroxyphenyl) group.
 - plus grande stabilité (t-butyle):** Points to the *tert*-butyl group on the amine.
 - sélectivité pour récept. trachéal par introd. d'un CH_2 :** Points to the $-\text{CH}_2-$ group between the amine and the chiral center.
- Label:** salbutamol

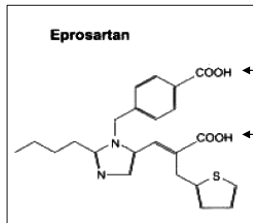
Terbutaline:

- Chemical Structure:** CC(C)(C)NCC(O)c1ccc(O)cc1
- Annotations:**
 - plus grande stabilité (t-butyle):** Points to the *tert*-butyl group on the amine.
 - sélectivité β_2 :** Points to the 3,5-dihydroxyphenyl group.
- Label:** terbutaline

Footer: RSA 2008-2009 13



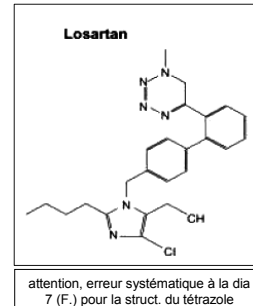
Sartans: toute une famille autour d'un tétrazole...



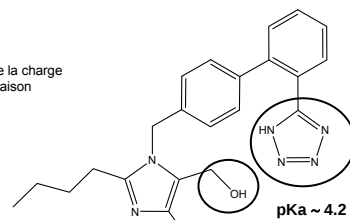
Les premiers sartans
sont des dianions

Mais un de ceux-ci a
été vite remplacé par
un **tétrazole** *
(et l'autre, parfois, par
une autre permettant
des ponts H)

* bioisostère du COOH mais diminution de la charge
et pas de possibilité de glucuronocouplage



attention, erreur systématique à la dia
7 (F.) pour la struct. du tétrazole

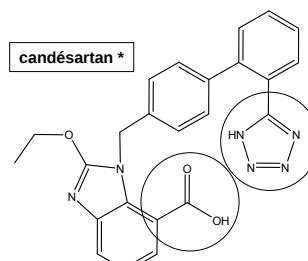
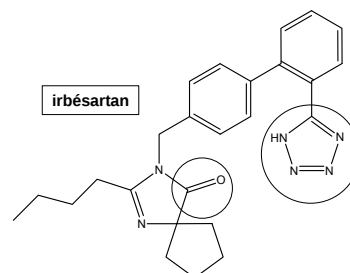
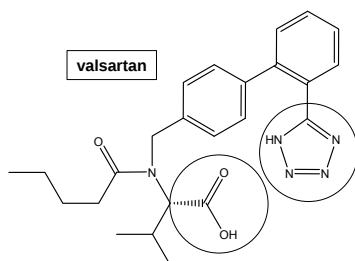
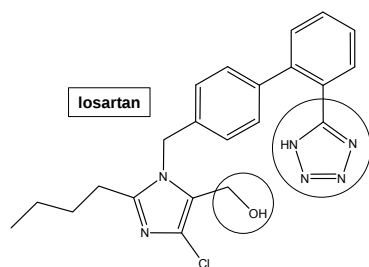


losartan (vraie structure)

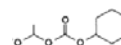
RSA 2008-2009

15

Sartans



* commerc. sous forme de prodrogue
(cilexétel substituant le COOH)

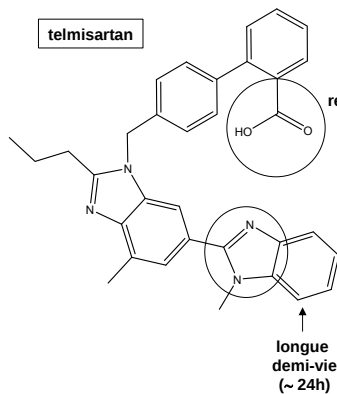


RSA 2008-2009

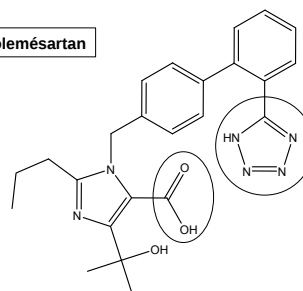
16

Sartans

telmisartan



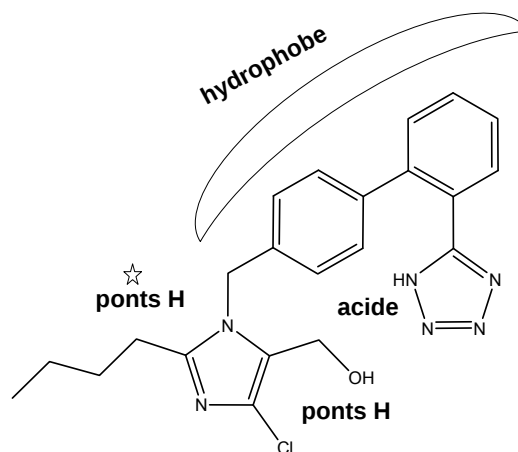
olemésartan



* commerc. sous forme de prodrogue
(medoxomil substituant le COOH)



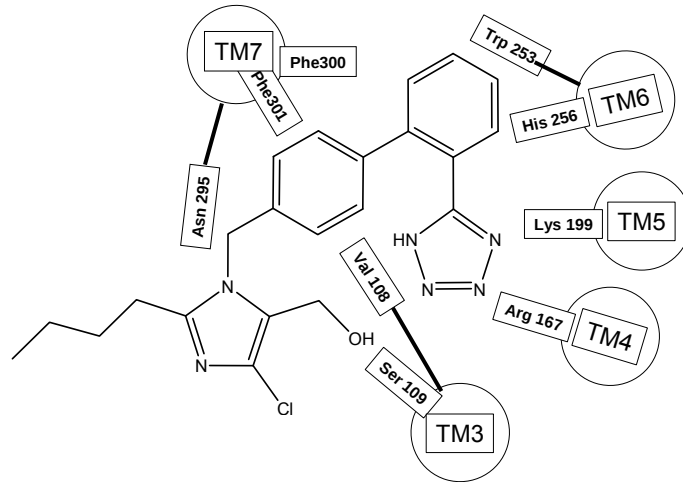
Sartans: une certaine idée du pharmacophore ...



Aulakh et al., An update on non-peptidic angiotensin
receptor inhibitors. Life Sci. 2007; 81:615-639

disponible sur i-campus

Sartans: pourquoi tous sur le même pharmacophore ?



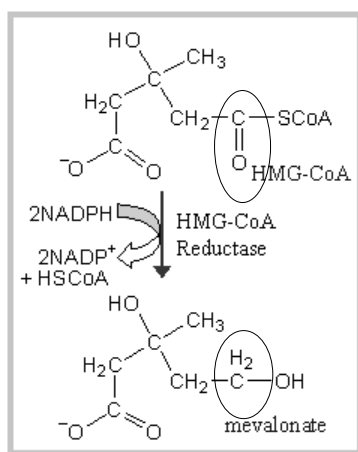
Aulakh et al., An update on non-peptidic angiotensin receptor inhibitors. Life Sci. 2007; 81:615-639

disponible sur i-campus

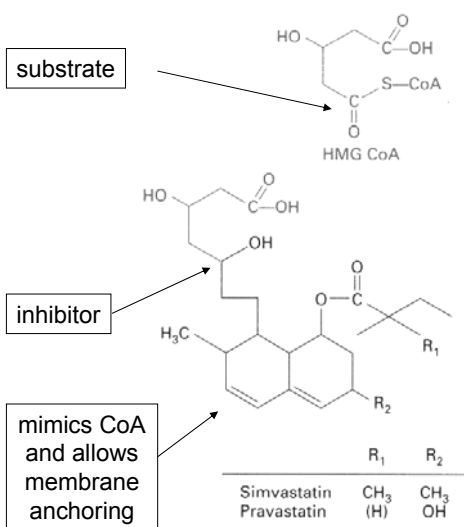
RSA 2008-2009

19

The statins (as inhibitors of the HMG-CoA reductase...)

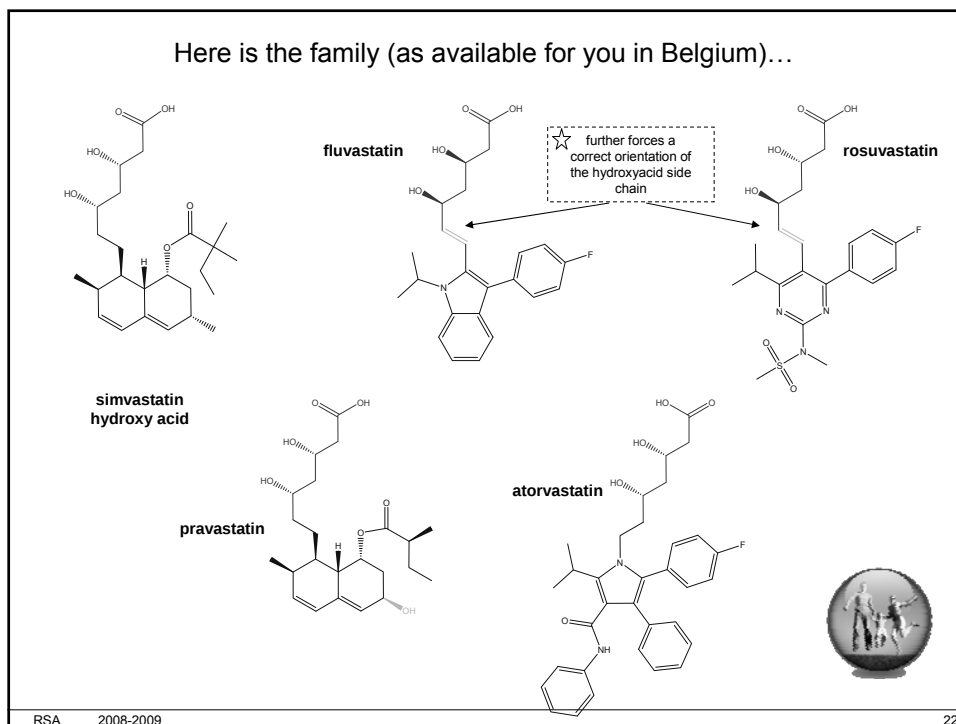
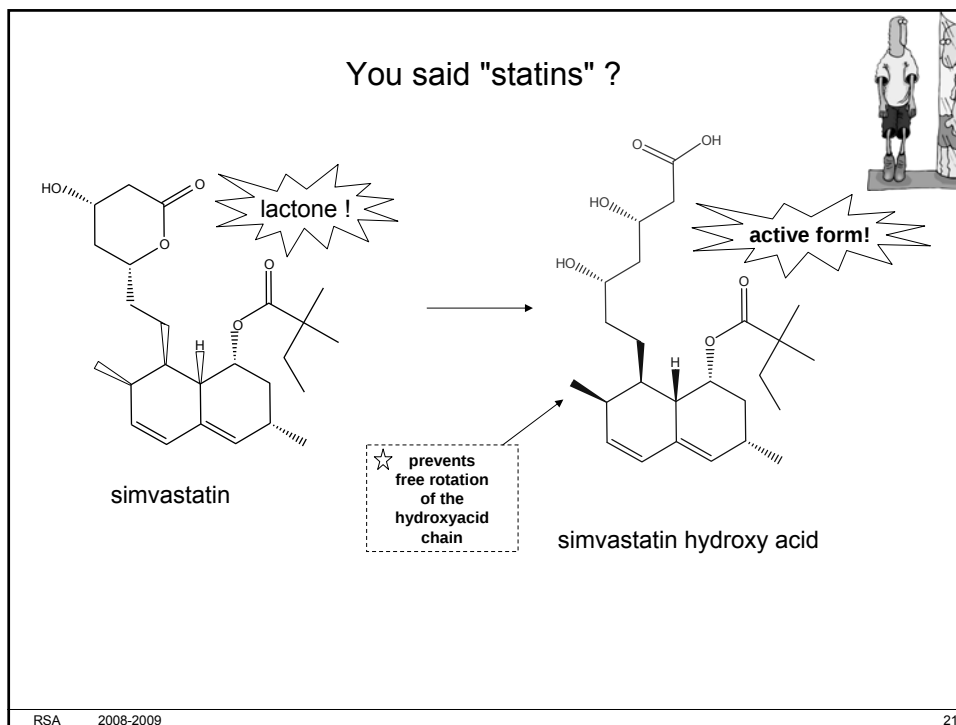


Reduction

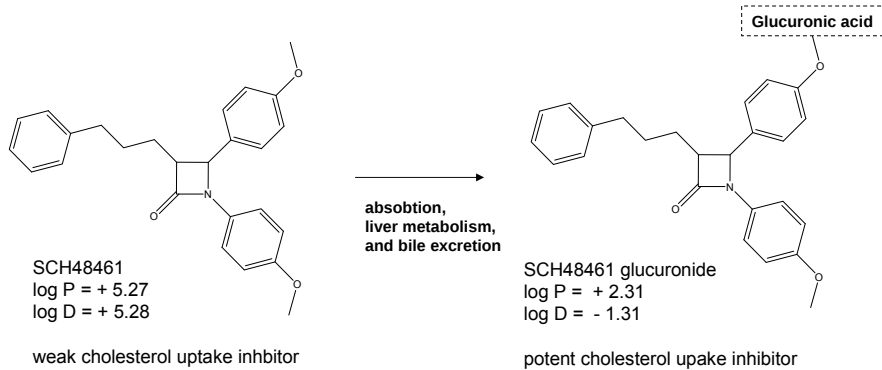


RSA 2008-2009

20



The story of ezetimibe

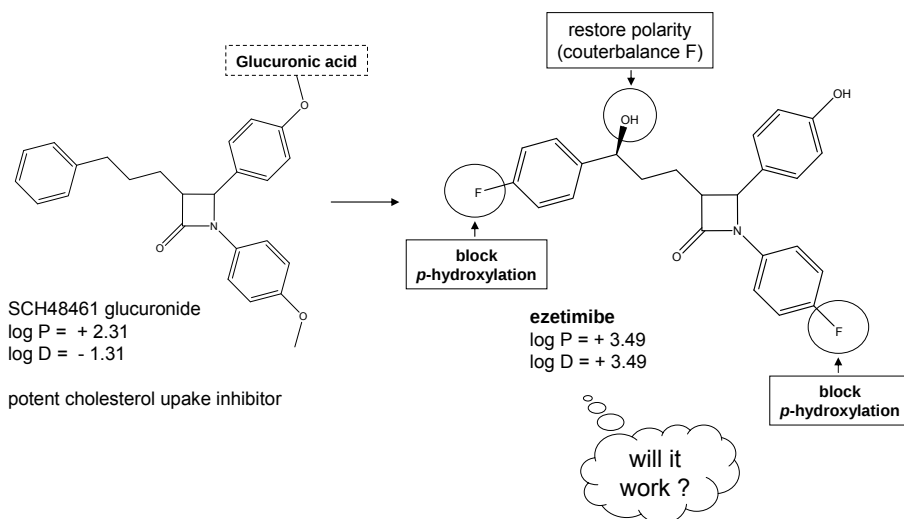


Journal of pharmacology and experimental therapeutics (1997), 283(1), 157-63.

RSA 2008-2009

23

From a metabolite to a drug

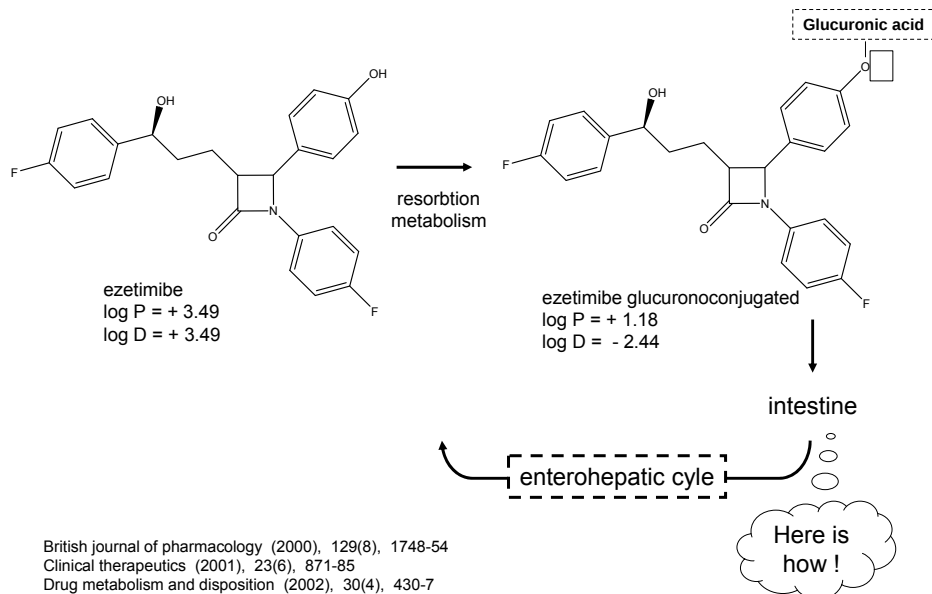


Journal of medicinal chemistry (1998), 41(6), 973-80.

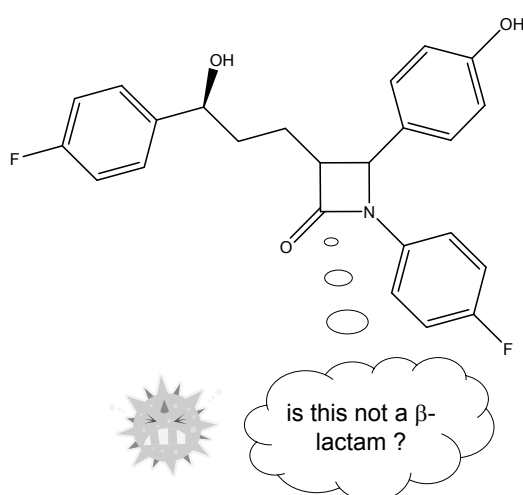
RSA 2008-2009

24

Here is how...

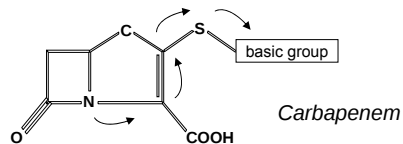


But is the molecule stable ?

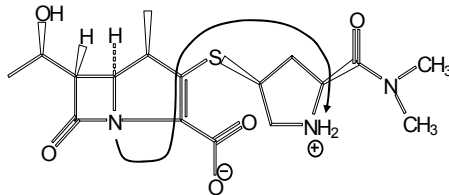


β -lactams are unstable because of anchimeric assistance ...

example for carbapenems (very unstable)



greater intrinsic activity due to larger instability of the β -lactam ring because of C1-C2 double bond and electrocapturing effect of the basic group



1 β -methyl, C2-pyrrolidylthio-dimethylcarbamoyl

Alli, Allo ...

alli
Blog Infos
sur alli

QU'EST CE QU'ALLI ?

LE TRAITEMENT

OU ACHETER ALLI ?

ALLI ET LA PRESSE FRANCAISE

**Premier médicament anti-obésité
sans ordonnance**



calculez
mon indice
Quételet !

Ah bon,...
et qui était
Quételet ?

Premier médicament anti-obésité sans ordonnance

Depuis 2007, les américains pouvaient acheter à chaque fois qu'ils allaient dans une pharmacie ou même au supermarché un médicament anti-obésité ! Ce produit nommé Alli commercialisé par les laboratoires GSK est le premier médicament anti-obésité sans prescription médicale.

Depuis le début de l'année 2009, les européens pourront désormais en profiter aussi ! La commission européenne a enfin donné son accord pour la commercialisation d'Alli® (orlistat 60 mg).

Il n'est donc plus nécessaire de demander à un ami qui part aux USA de vous le ramener !

Pour donner une idée de l'ampleur du phénomène outre-Atlantique, les laboratoires GlaxoSmithKline ont vendu juste avec Alli pour \$120 Millions en une année.

Vous pouvez dès à présent vous procurer Alli® en France sur Internet et il sera vendu en Pharmacie dès l'été 2009 !

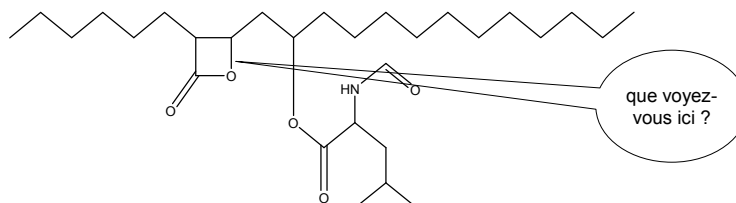
Si vous êtes impatient de commencer Alli®, vous pouvez le trouver sur les 2 principaux sites de vitamines en France :



VeaVita.com

He was a Belgian, my dear, look here:
http://en.wikipedia.org/wiki/Body_mass_index

Alli, Allo ...



2-Formylamino-4-methyl-pentanoic acid 1-(3-hexyl-4-oxo-oxetan-2-ylmethyl)-dodecyl ester

...the inhibition has the characteristics of an irreversible inactivation of the uncompetitive type, thus indicating that an enzyme.substrate.inhibitor complex is formed, which cannot undergo further reaction to yield the normal product. ... Evidence is presented that the reaction product is an acid and that the functional group of tetrahydrolipstatin is the **beta-lactone** reacting with the active site of the enzyme.

Mode of action of tetrahydrolipstatin: a derivative of the naturally occurring lipase inhibitor lipstatin. Borgstrom B Department of Physiological Chemistry, University of Lund, Sweden Biochimica et biophysica acta (1988), 962(3), 308-16.

sera mis sur i-campus

Alli, Allo ... Ouf, sauvés ... la pharmacienne est là ..

Ah, il vaut mieux,
parce que sinon...

Nous préférons vous dire dès à présent que ce Produit n'est pas un produit miracle, il est efficace seulement en accompagnement d'un régime hypocalorique et pauvre en graisses !

Alli® est conseillé pour les adultes souhaitant perdre du poids et ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur ou égal à 28 kg/m². L'IMC correspond au poids (kg) / taille² (m). Associé à un régime hypocalorique et pauvre en graisses, Alli® permet de perdre 50 % de poids en plus qu'avec un régime seul : par exemple 6 kg au lieu de 4 kg avec un régime approprié.

Le principe actif d'Alli®, l'orlistat, agit localement au niveau du système digestif en empêchant l'absorption de 25 % des graisses alimentaires consommées qui sont alors éliminées par voies naturelles. Son profil de sécurité a été établi grâce à des données issues de plus de 100 études cliniques, réalisées sur orlistat 120 mg prescrit dans le monde depuis 10 ans. Les principaux effets indésirables, observés sur le transit intestinal, constituent un signal d'alerte indiquant que l'alimentation est trop riche en graisses, et permettent aux patients d'adapter leur régime.

Alli® propose un programme d'accompagnement, offrant de nombreux conseils nutritionnels et des propositions d'activités physiques pour encourager les patients à adopter un mode de vie plus sain.

Le pharmacien aura un rôle de conseil essentiel tant au démarrage du traitement que dans son suivi. Si vous attendez la mise sur le marché de ce médicament, n'oubliez pas que l'idéal reste d'en parler à votre médecin avant de le prendre et, ensuite, d'écouter les conseils de votre pharmacien pour le suivi.

Cet article reprend en partie les sources : communiqué de presse, GSK, 21 janvier 2009

Qui est GlaxoSmithKline, le distributeur de Alli ?

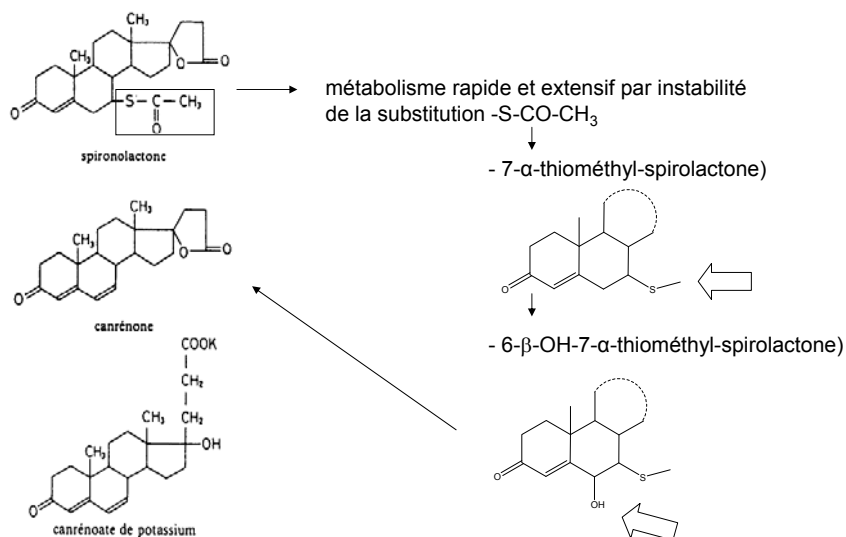
GSK est l'un des laboratoires les plus importants en terme de Chiffre d'affaires mais également en terme d'innovation. Parmi les plus connus médicaments sortis de ce laboratoire, on peut citer :

- Anti-asthmatiques : Ventoline®
- Antibiothérapie : Clamoxyl®
- Antibiothérapie : Augmentin®
- Antiviraux : Zovirax®

La liste se trouve sur la liste officielle des laboratoires GlaxosmithKline : <http://www.gsk.fr/gsk/medicament/index.html>



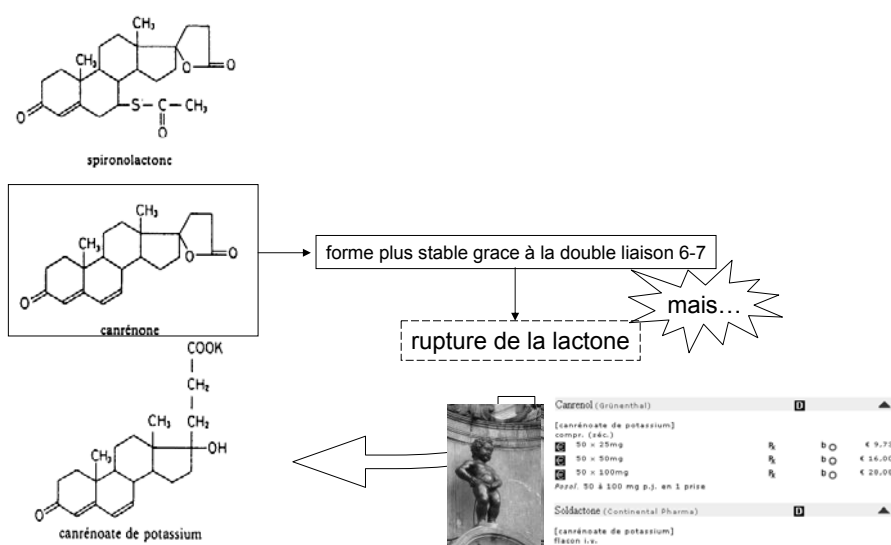
Spirolactone et compagnie...



RSA 2008-2009

31

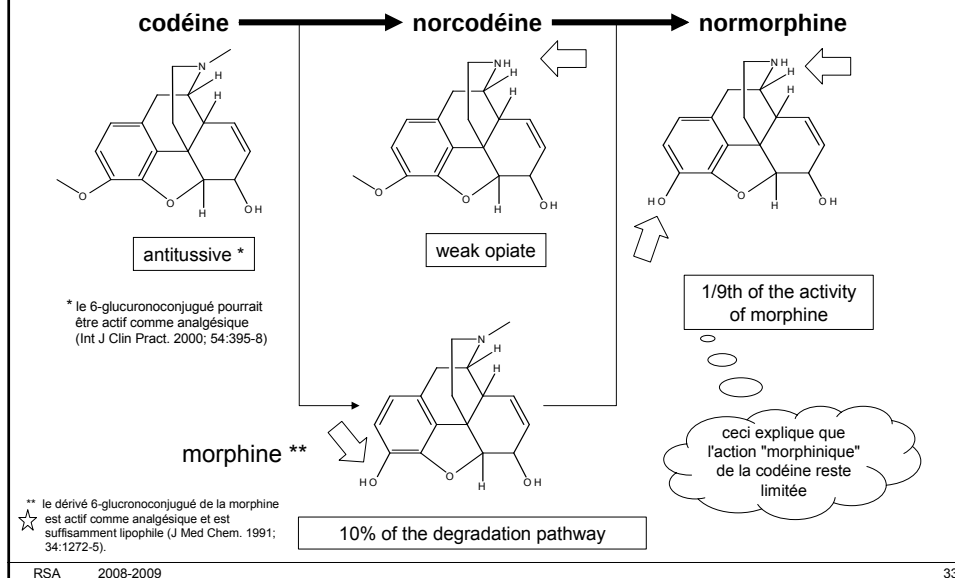
Spirolactone et compagnie...



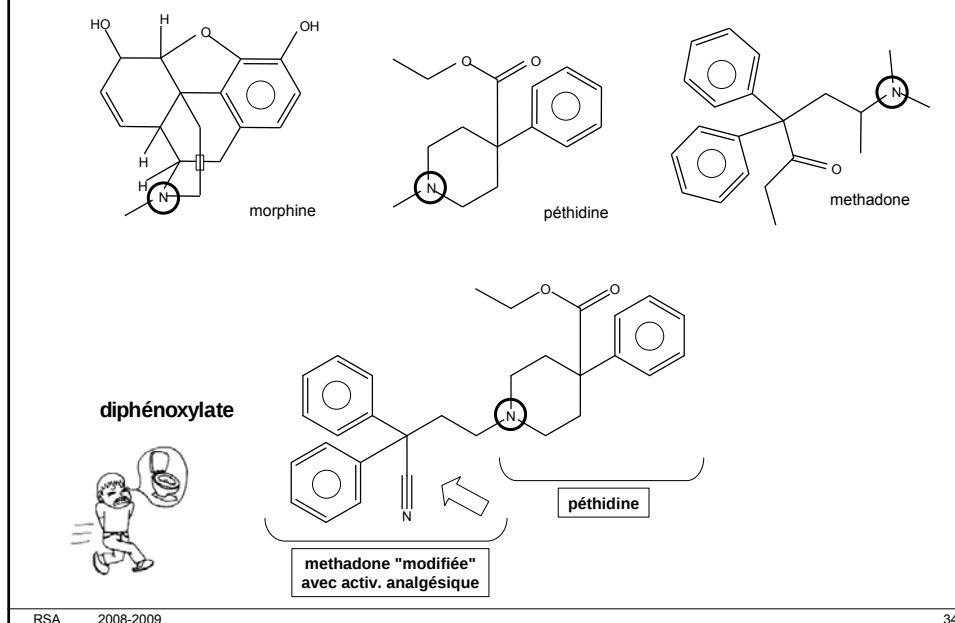
RSA 2008-2009

32

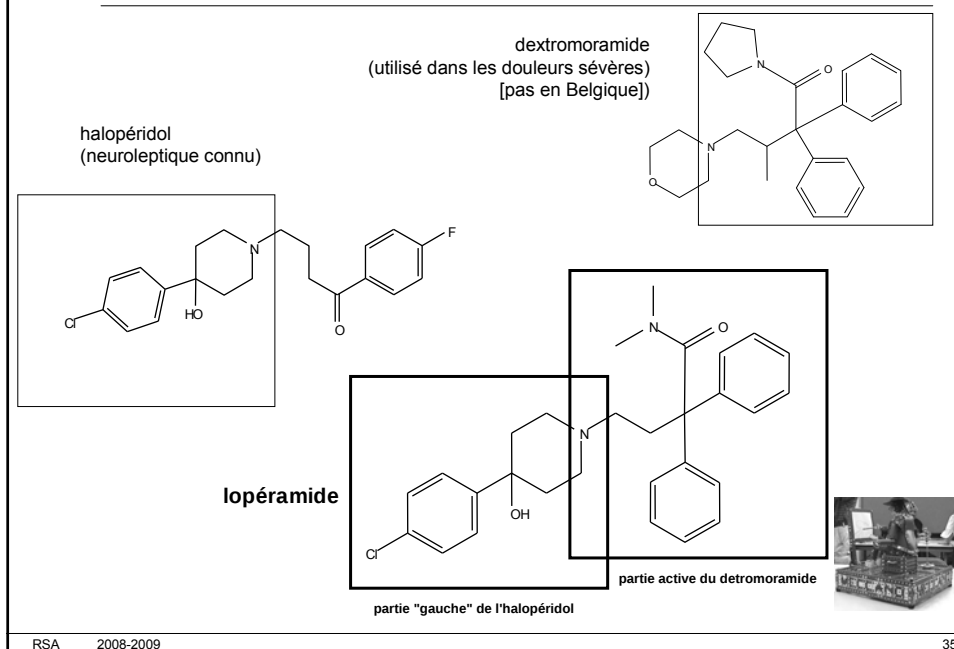
Pourquoi la codéine est-elle essentiellement antitussive tout en étant analgésique (en assoc. avec le paracétamol)



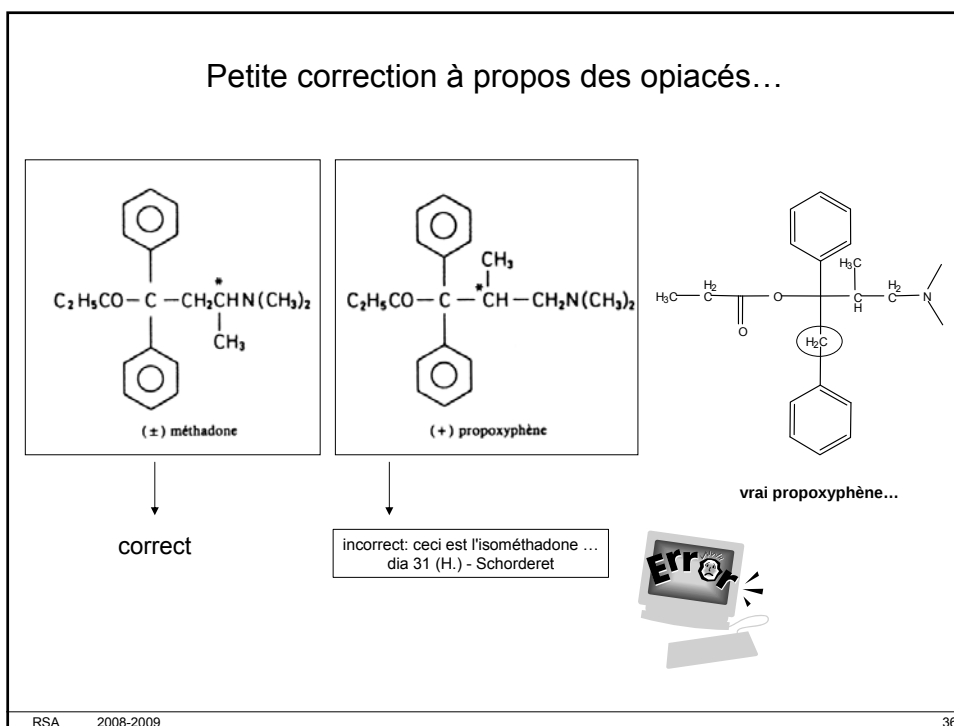
Vous avez dit opiacés: l'origine du diphénoxylate ...



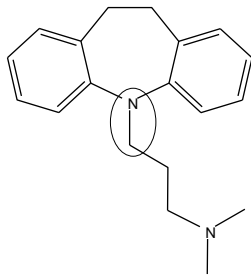
et l'origine du lopéramide ...



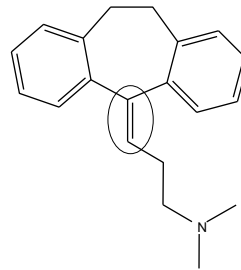
Petite correction à propos des opiacés...



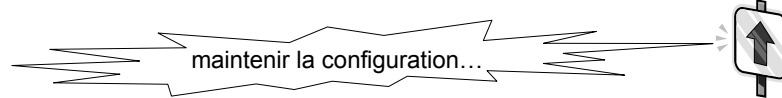
Tricycliques: "-pramines" et "-ptylines"



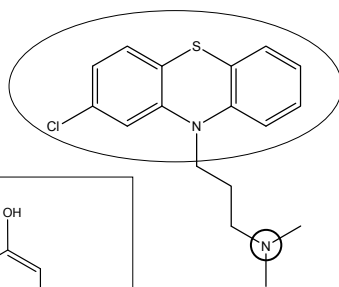
imipramine



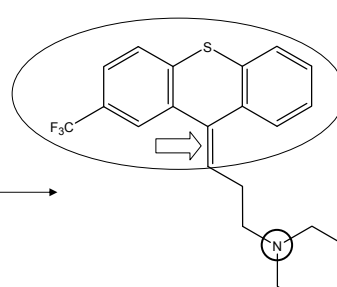
amitriptyline



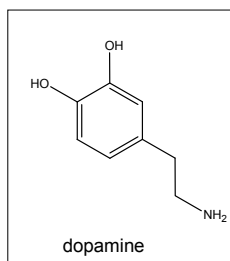
Neuroleptiques: de la phénothiazine aux neuroleptiques atypiques (via l'halopéridol)



chlorpromazine
(phénothiazine)



flupentixol
(thioxanthène)



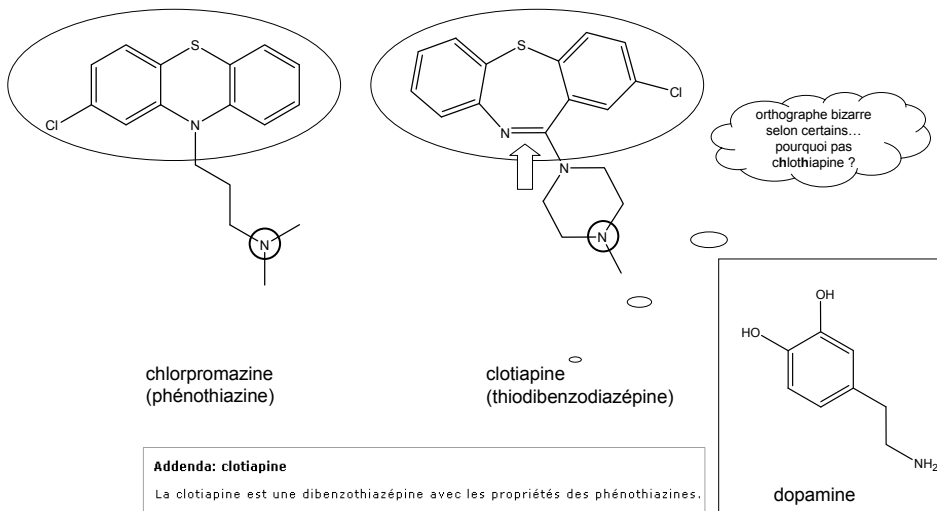
dopamine

Phénothiazines et thioxanthènes

Positionnement

- Les thioxanthènes ressemblent fort, d'un point de vue pharmacodynamique et thérapeutique, aux phénothiazines.
- Certaines molécules ont été estérifiées pour obtenir une longue durée d'action. C'est le cas du décanoate de flupentixol et du décanoate de zuclopenthixol qui s'administrent uniquement par voie intramusculaire.

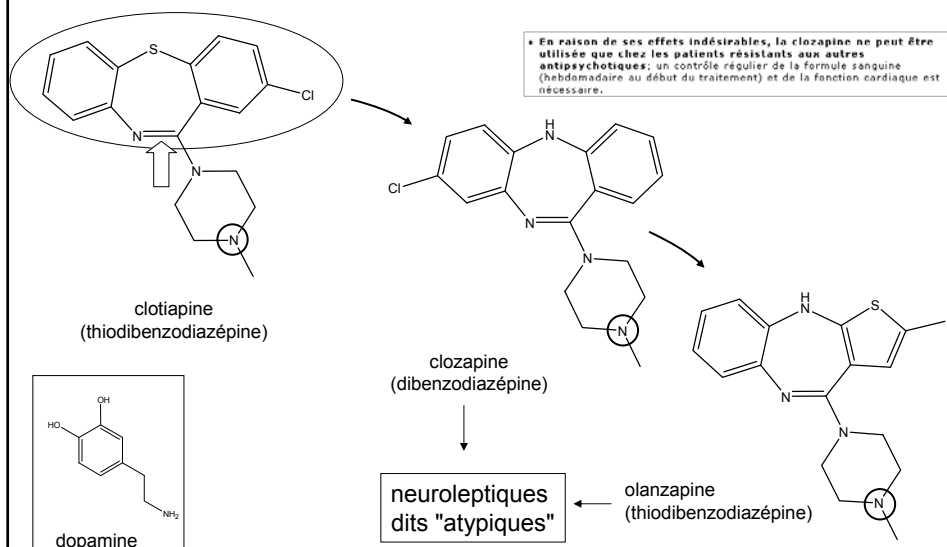
Neuroleptiques: de la phénothiazine vers les neuroleptiques atypiques...



RSA 2008-2009

39

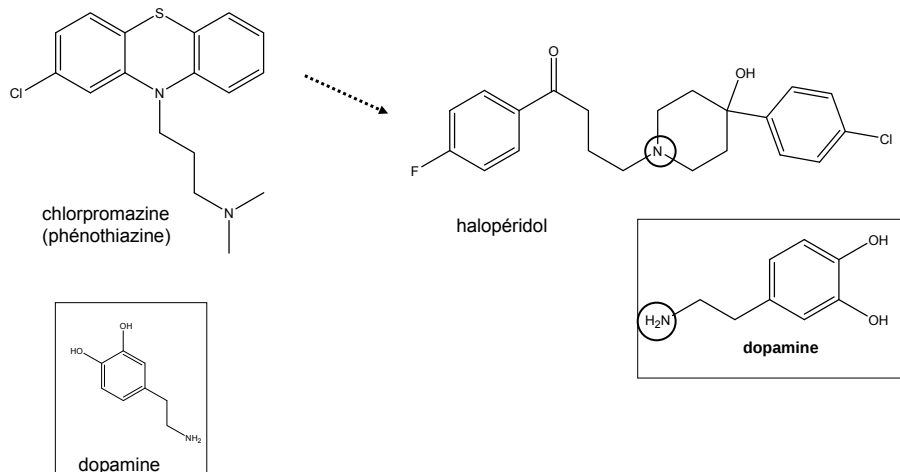
Neuroleptiques: de la phénothiazine aux neuroleptiques atypiques...



RSA 2008-2009

40

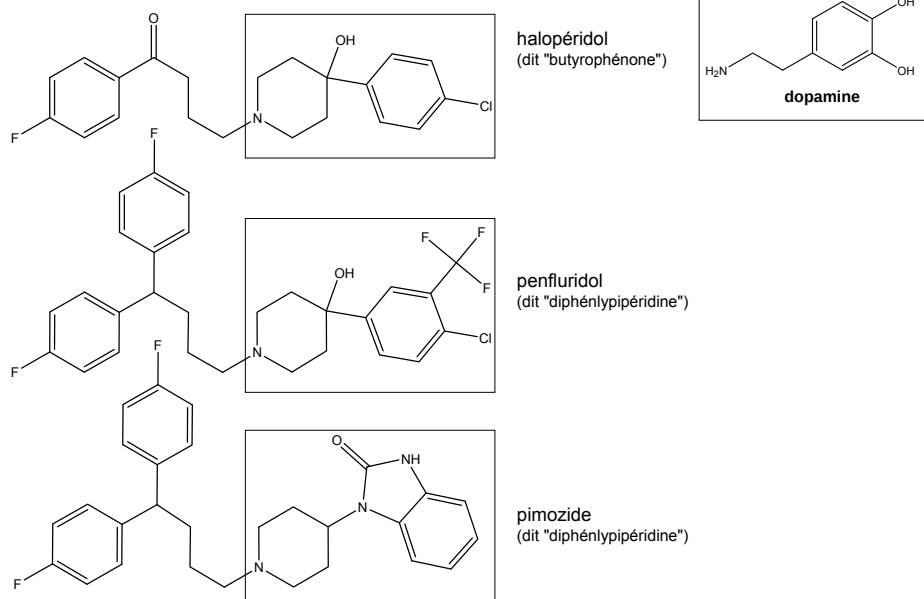
Neuroleptiques: de la phénothiazine aux neuroleptiques atypiques (via l'halopéridol)



RSA 2008-2009

41

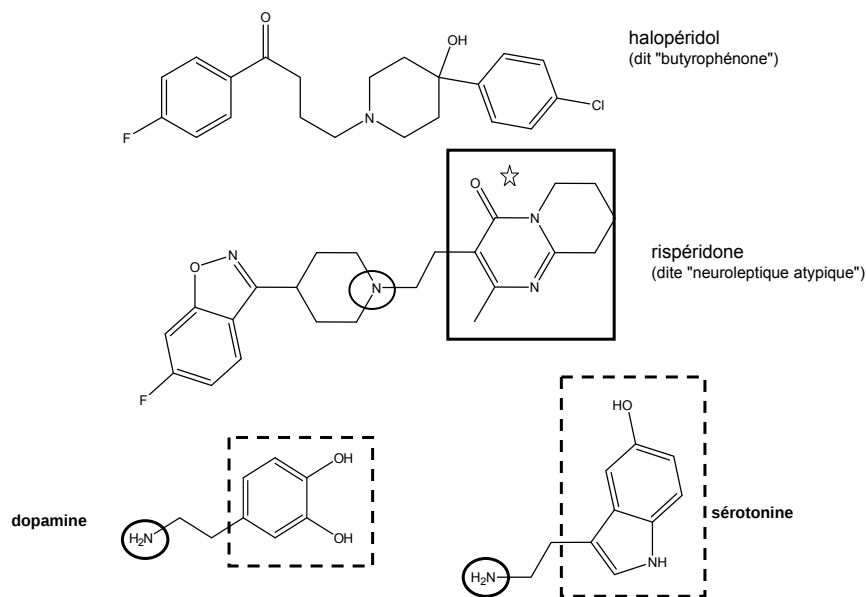
Neuroleptiques: halopéridol et compagnie



RSA 2008-2009

42

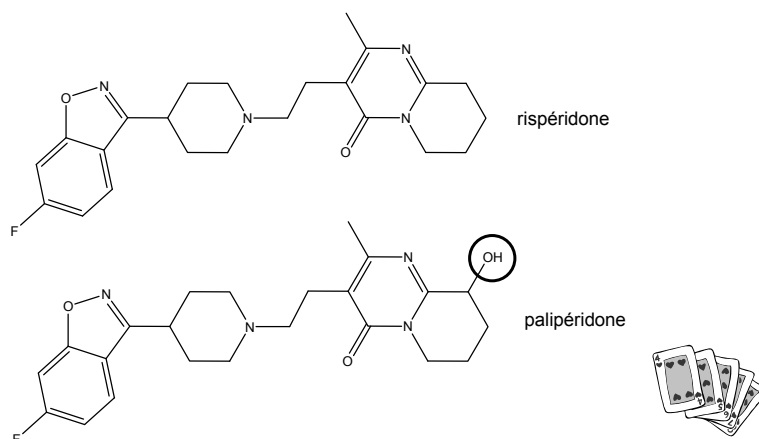
Neuroleptiques: de l'halopéridol vers la rispéridone...



RSA 2008-2009

43

Neuroleptiques: et le (prochain) petit de la rispéridone...



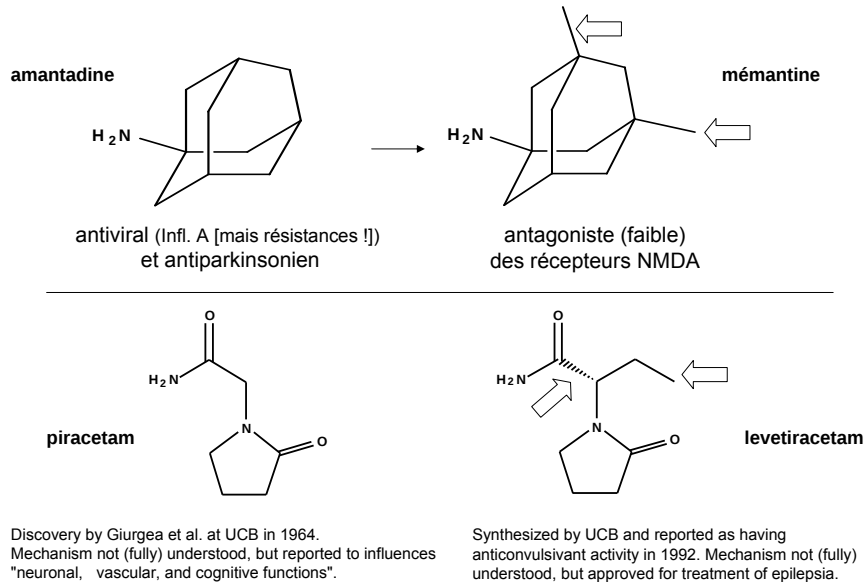
Paliperidone (9-hydroxy-risperidone) is the major metabolite of risperidone, which is approved for treatment of schizophrenia since 1994. Paliperidone shares the characteristic serotonin (5HT_{2A}) and dopamine (D₂) antagonism and receptor binding profile of its parent risperidone. It binds also to α₁-adrenergic receptors, and, with lower affinity, to H₁-histaminergic and α₂-adrenergic receptors, which may explain some of the other effects of paliperidone.

EMA: EPAR for INVEGA, 2007

RSA 2008-2009

44

De l'amantadine à la mémantine... et du piracetam au levetiracetam



RSA 2008-2009

45

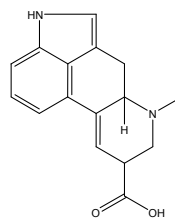
Migraine ... et ergot de seigle ...

- historiquement, les **extraits d'ergot de seigle** ont été les premiers antimigraineux...
- Ces extraits étaient connus depuis l'antiquité pour contenir des principes actifs ayant un effet vasoconstricteur et myoconstricteur très puissant entraînant
 - des gangrènes → ergotamine
 - des avortements
 et ayant également des effets hallucinogènes et convulsivants → LSD

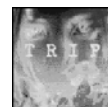


L'ergot de Seigle, *Claviceps purpurea*, est un champignon parasite des céréales qui contient divers alcaloïdes polycycliques dérivés naturels de l'acide lysergique. C'est un champignon microscopique appartenant à la classe des Ascomycètes et à la sous-classe des Pyrénomycètes. Il parasite notamment le seigle et le blé.

<http://www.didier-pol.net/ergot.htm>

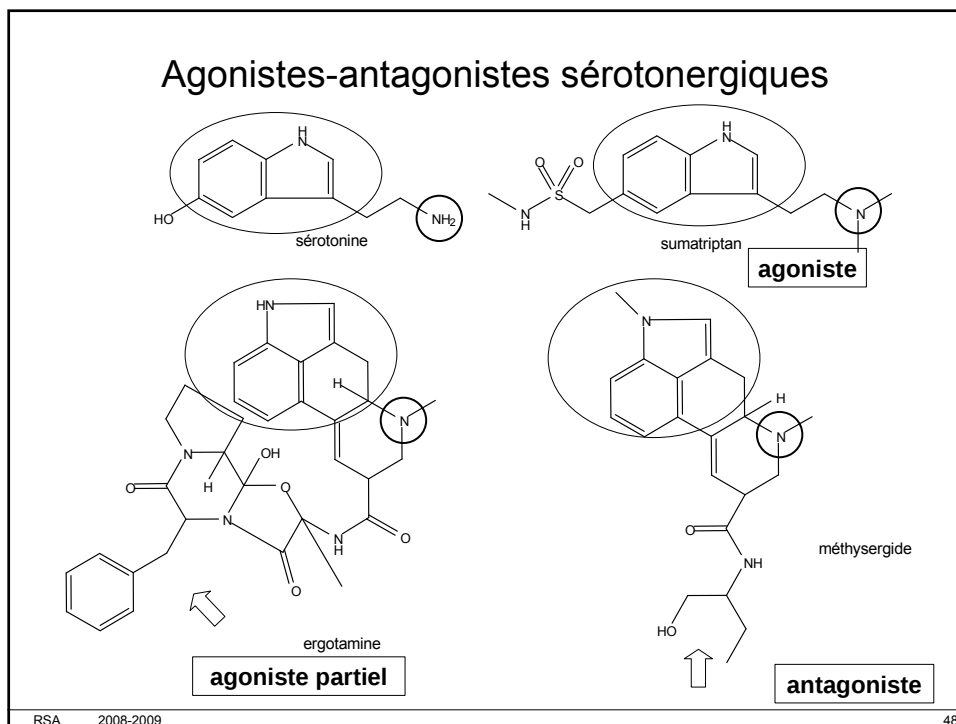
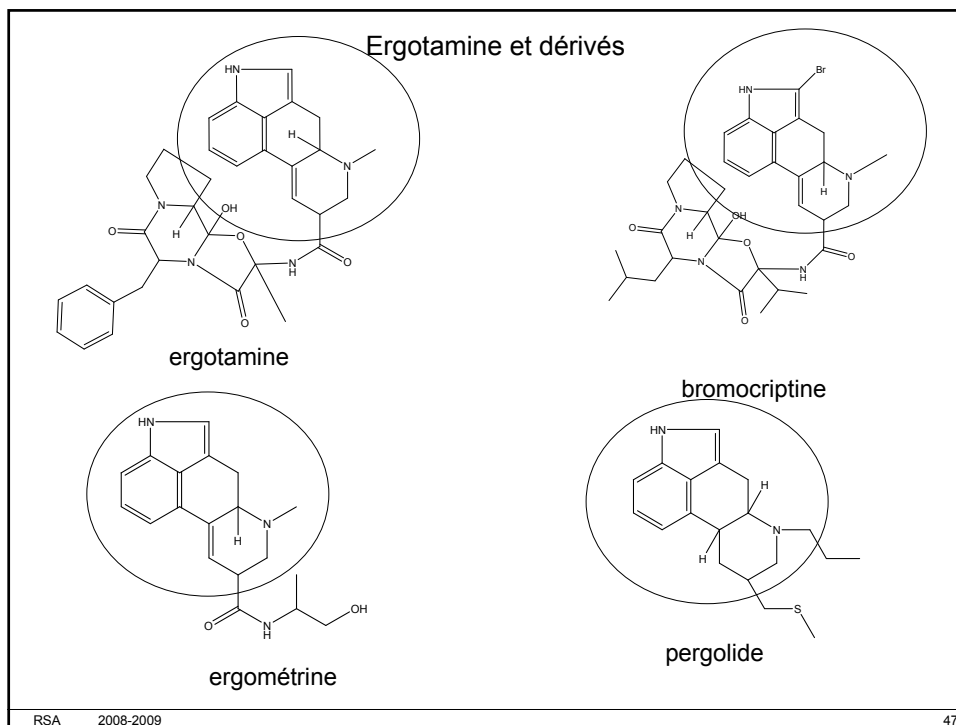


acide lysergique (LSD)

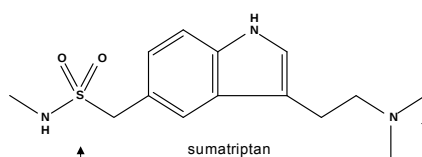
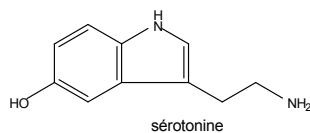


RSA 2008-2009

46



Qu'a donc le sumatriptan ... de mieux que la sérotonine ?

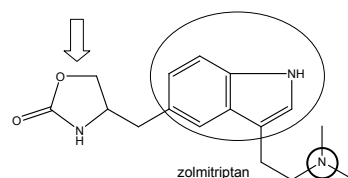
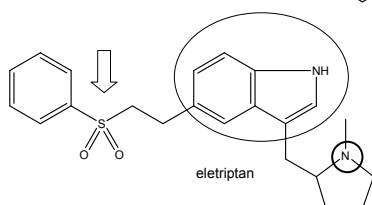
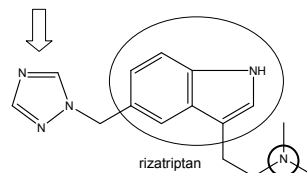
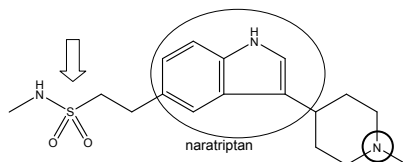
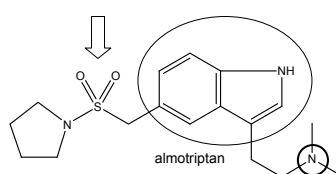
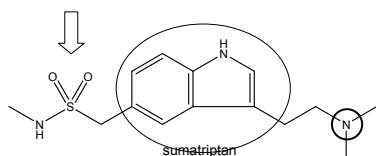


bioisostère du -OH
mais plus grande spécificité
vis-à-vis du récepteur 5HT_{1D}

déalkylation plus lente et
moindre sensibilité à la MAO

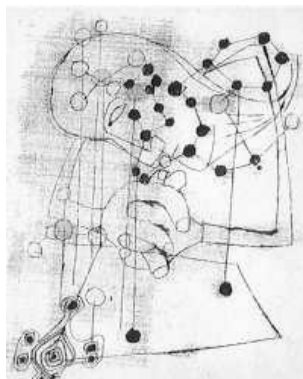


Vous avez dit "triptans" ...



→ Les triptans diffèrent peu quant à leur efficacité mais + quant à la pharmacocinétique (cours Prof. Dessy)

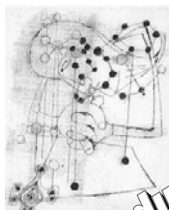
Le médicament ...



"Scientist" by Ben Shahn
New Jersey State Museum,
Trenton, N.J.

est une structure chimique (ou biologique) qui guérit ...

Le médicament ...



et ceci du chercheur

au pharmacien



Une question !
Contactez notre
pharmacien...

et à la pharmacienne !!



est une structure chimique (ou biologique) qui guérit ...

Réussissez...

La chimie vous aidera...



Mais aussi,

- la galénique,
- la pharmacologie,
- la pharmacothérapie,
- la synthèse, l'analyse et le contrôle qualité des médicaments
- l'approche pharmaceutique de la nutrition
-

Bref...



Un peu de tout...