

FARM 2219 : Pharmacologie spéciale

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

1 février 2010

1. antagonistes du Ca^{++}
2. dérivés nitrés
3. β -adrénergiques
4. sartans
5. statines
6. ézétimibe

20 mai 2010

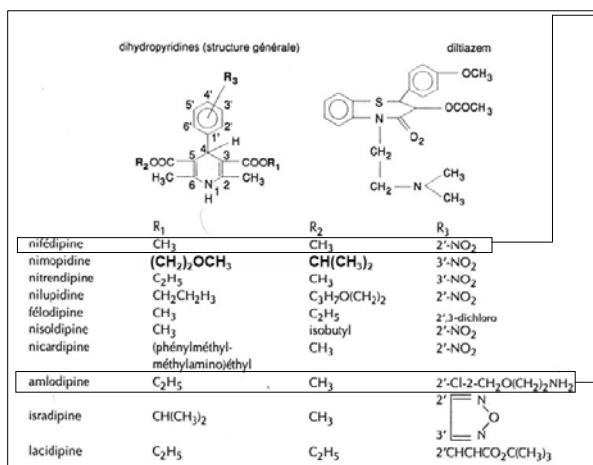
7. spironolactone
8. opiacés et codéine
9. tricycliques
10. neuroleptiques
11. sumatriptan

RSA vues dans d'autres parties du cours:

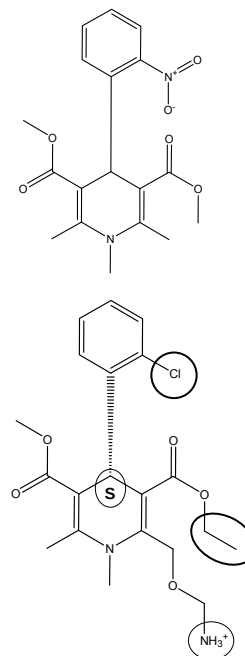
AINS (et coxibs) – antihistaminiques (H1 et H2) – antibiotiques – antiviraux – inhibiteurs de la pompe à proton – agents procinétiques – antiémétiques (sérons) – antagonistes muscariniques (respiratoire) – morphiniques – hypnotiques – antidépresseurs – agents anti-parkinsoniens – neuroleptiques – anesthésiques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

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

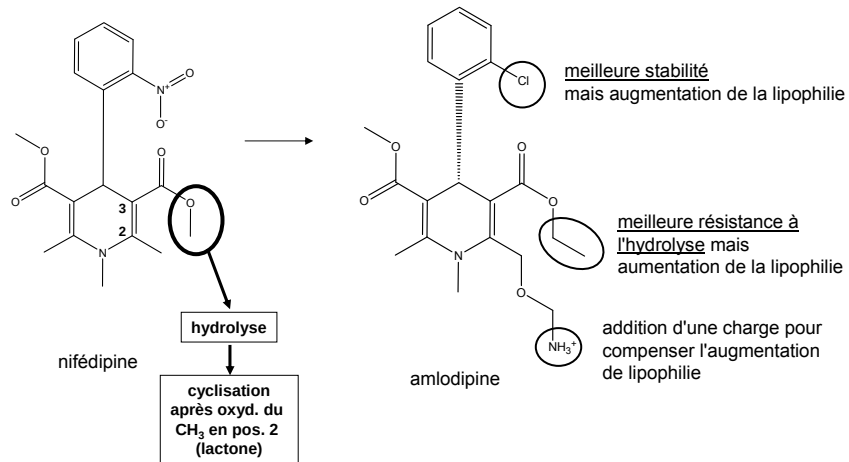
Antagonistes calciques



Dia 6 de Mr Feron – corrigée ce 24-01-10 pour la nimodipine



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



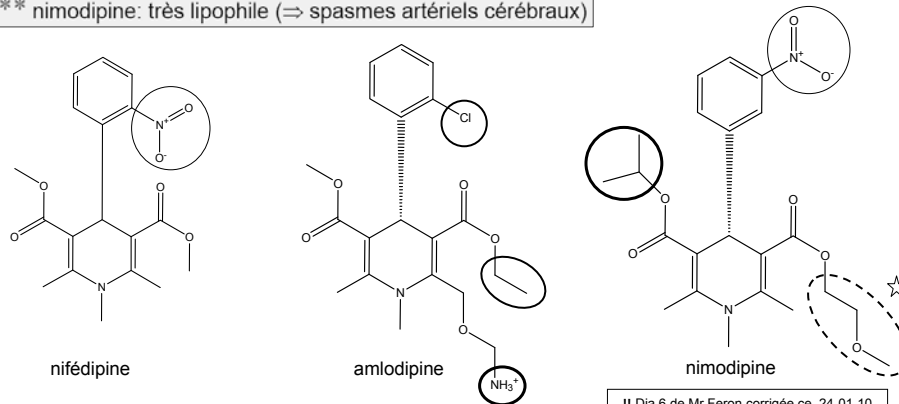
RSA 2009-2010

3

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

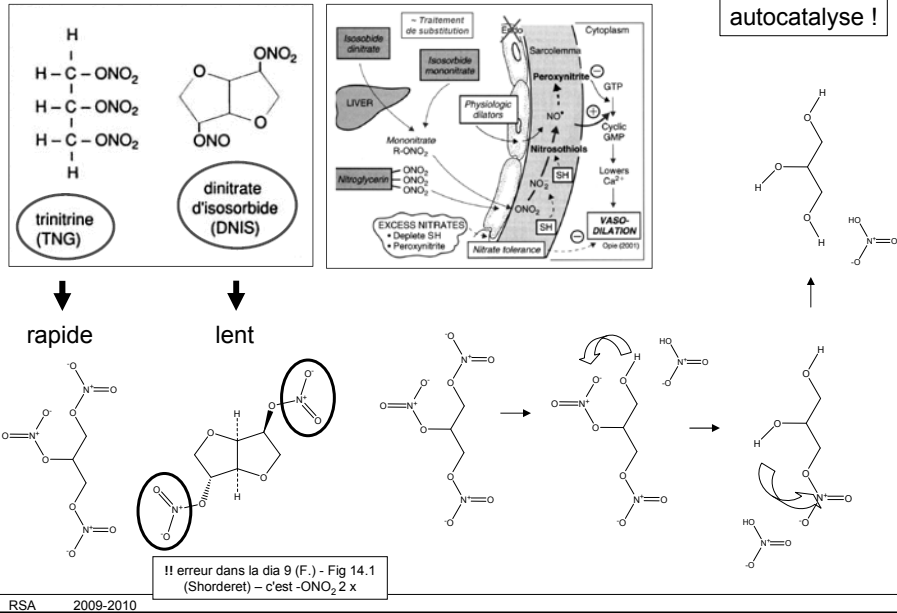
** nimodipine: très lipophile ($\Rightarrow$ spasmes artériels cérébraux)



RSA 2009-2010

4

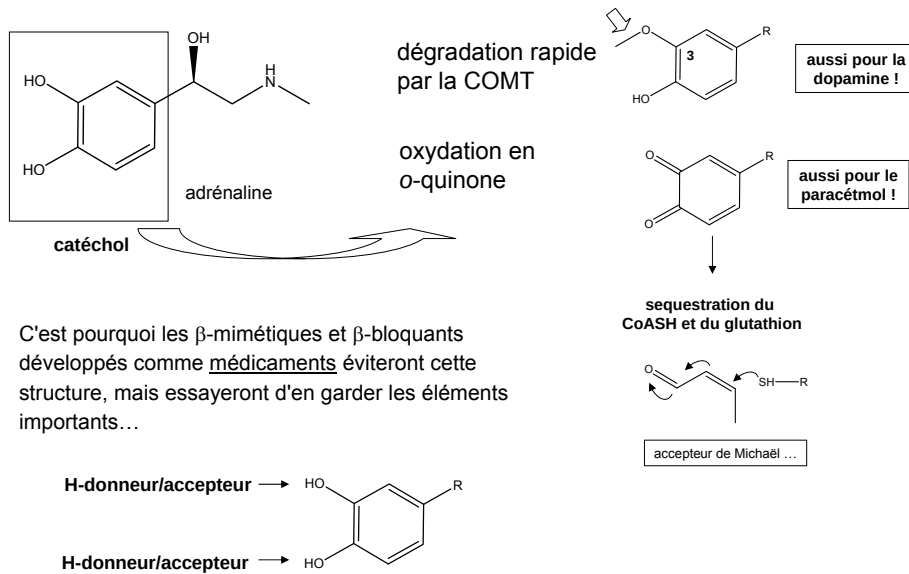
Dérivés nitrés: pourquoi des rapides et des lents ?



RSA 2009-2010

5

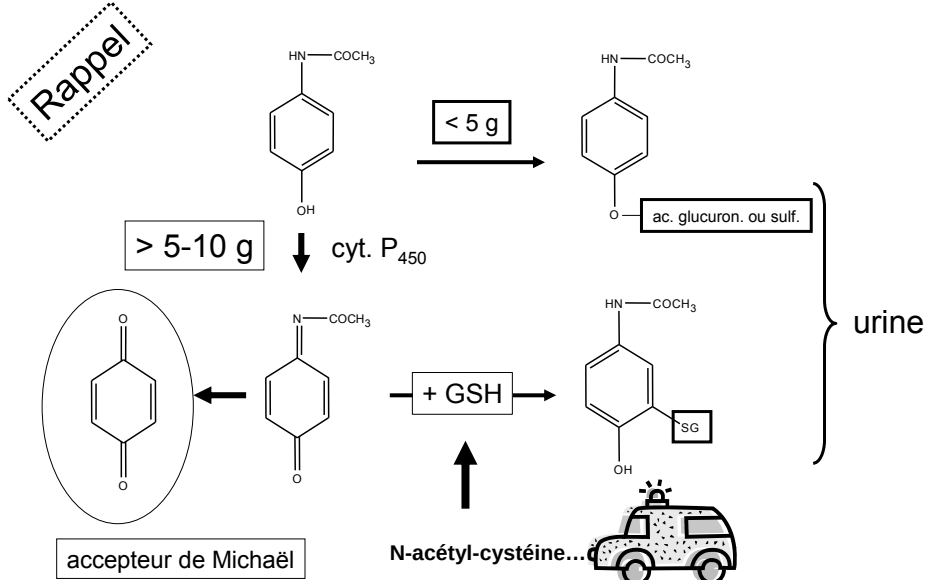
β-mimétiques - β-bloquants: importance du catéchol



RSA 2009-2010

6

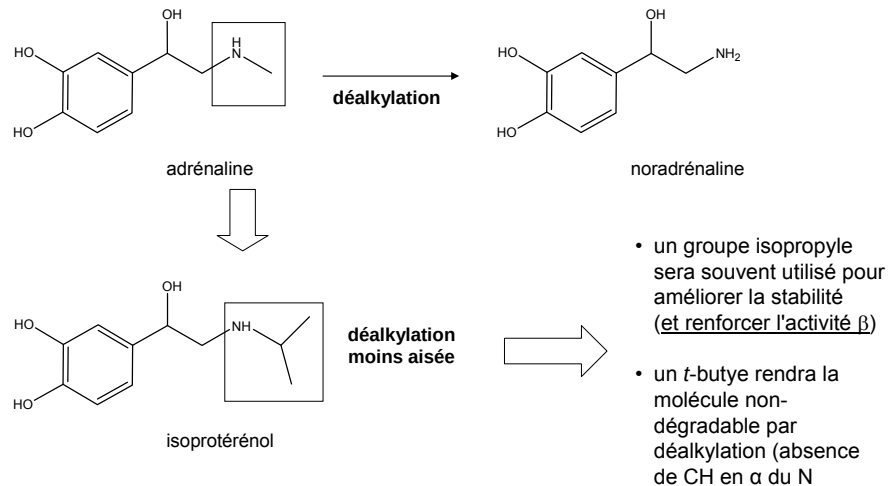
Metabolisme hépatique du paracétamol et toxicité ...



RSA 2009-2010

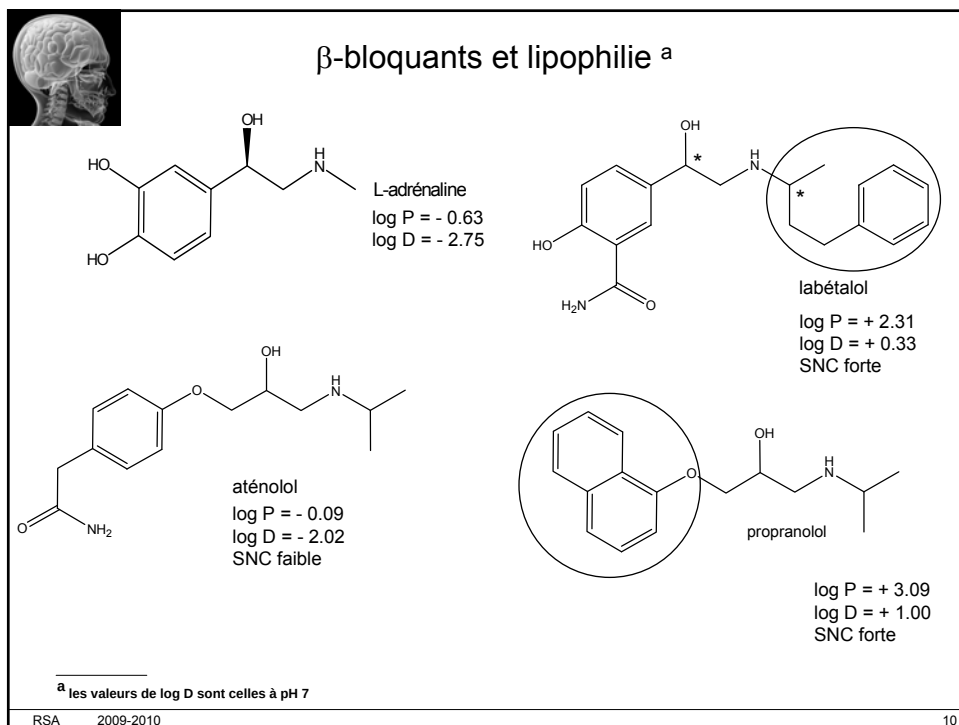
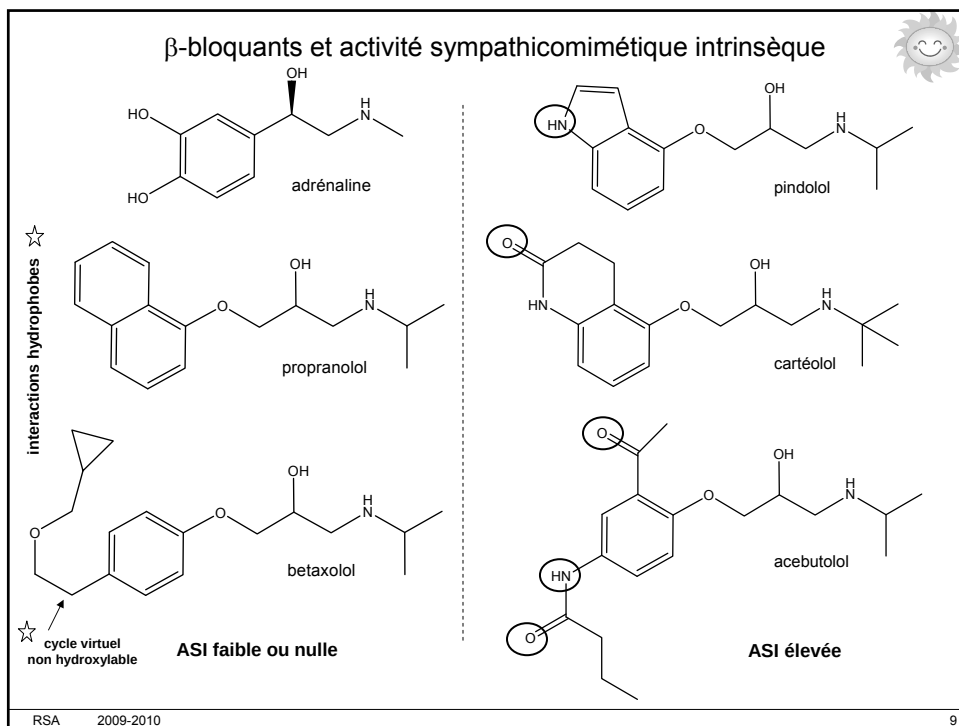
7

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

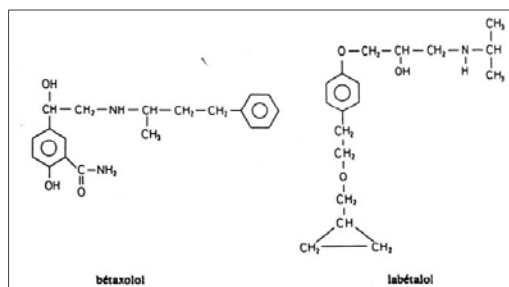


RSA 2009-2010

8



β-bloquants: une petite erreur...

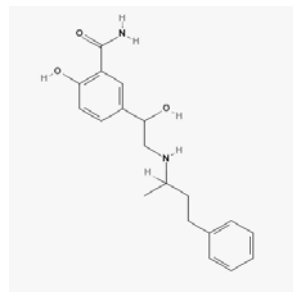


légendes inversées...

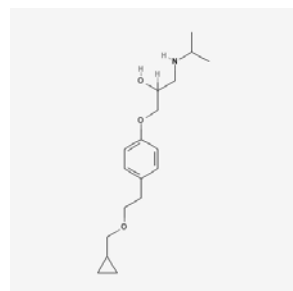
!! faute dans la dia 3 (F.) - Fig 3 (Shorderet)



Corrigé par Mr Feron ce 24-01-10



labetalol; Labétolol; Iridomide ...
IUPAC: 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(4-phenylbutan-2-ylamino)ethyl]benzamide

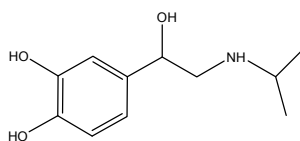


betaxolol; Betaxolol; Betoptic ...
IUPAC: 1-[4-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]phenoxy]-3-(propan-2-ylamino)propan-2-ol

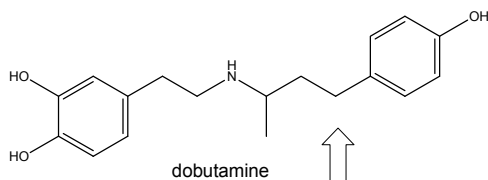
RSA 2009-2010

11

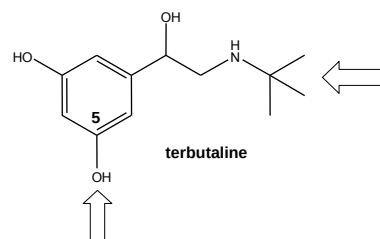
β-mimétiques β1 et β2



isoprotérénol



renforce l'activité β

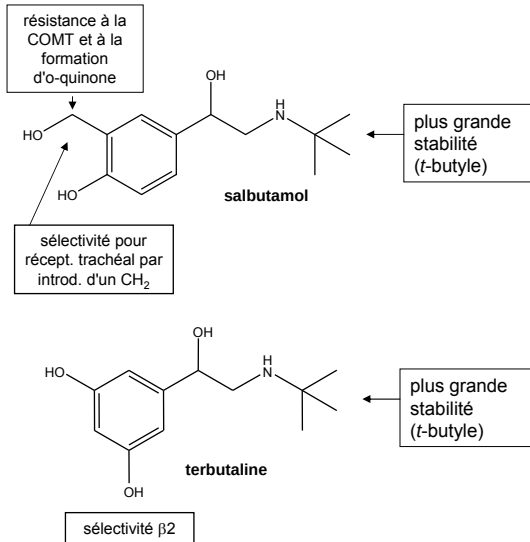


5 -OH confère une sélectivité β2
(salbutamol = exception [voir dia suivante])

RSA 2009-2010

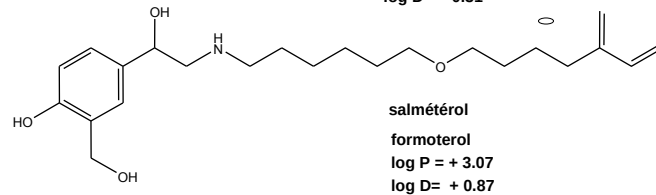
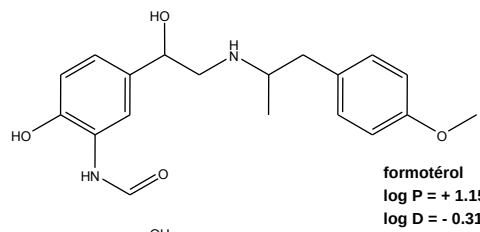
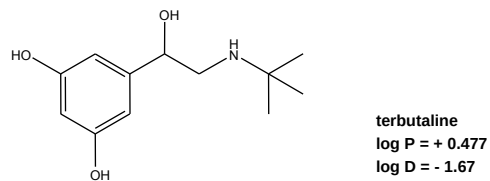
12

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



13

β_2 -mimétiques: augmenter la durée d'action

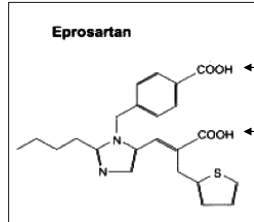


Nous verrons
cela en avril ...

14



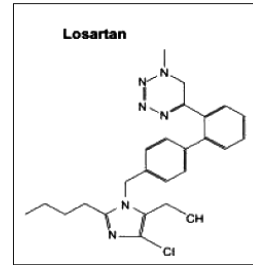
Sartans: toute une famille autour d'un tétrazole...



Les premiers sartans
sont des dianions

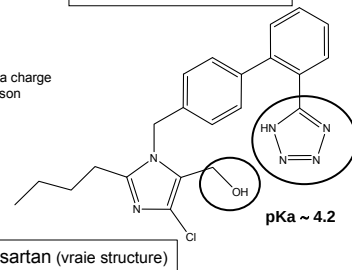
Mais un de ceux-ci a
été vite remplacé par
un **tétrazole ***
(et l'autre, parfois, par
une autre permettant
des ponts H)

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



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

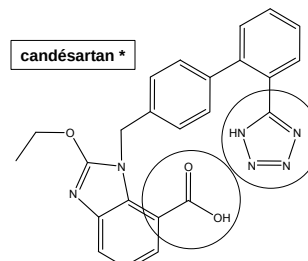
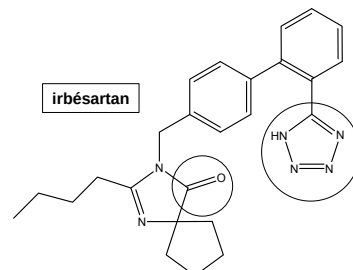
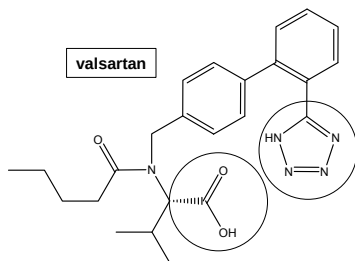
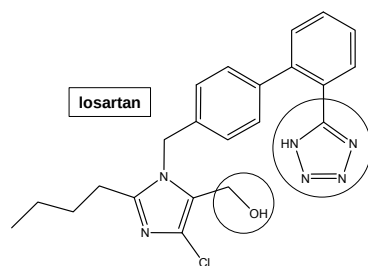
corrigée ce 24-01-10 par Mr Feron



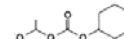
RSA 2009-2010

15

Sartans



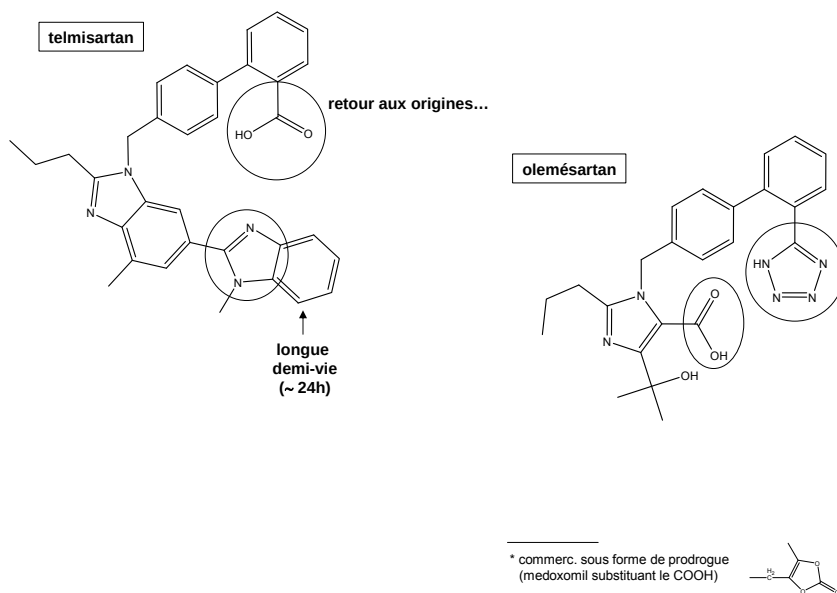
* commerc. sous forme de prodrogue
(cilexétel substituant le COOH)



RSA 2009-2010

16

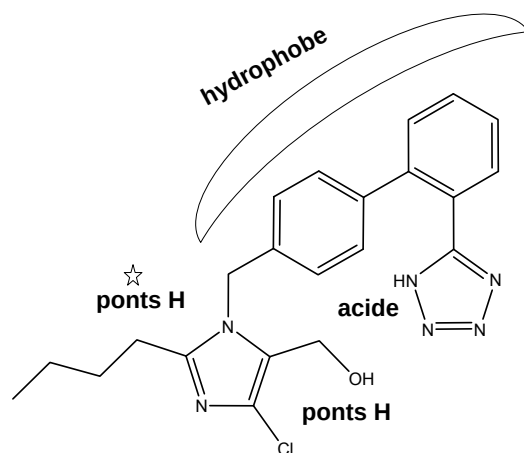
Sartans



RSA 2009-2010

17

Sartans: une certaine idée du pharmacophore ...



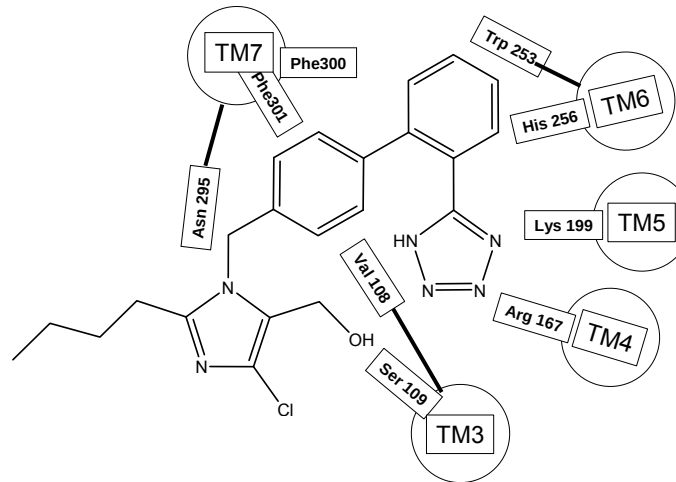
Aulakh et al., An update on non-peptidic angiotensin receptor inhibitors. Life Sci. 2007; 81:615-639

disponible sur i-campus

RSA 2009-2010

18

Sartans: pourquoi tous sur le même pharmacophore ?



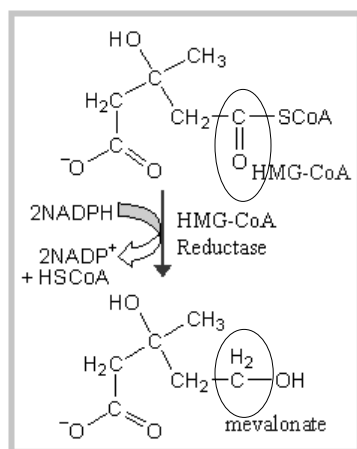
Aulakh et al., An update on non-peptidic angiotensin receptor inhibitors. Life Sci. 2007; 81:615-639

disponible sur i-campus

RSA 2009-2010

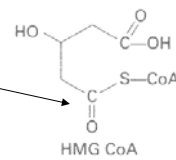
19

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



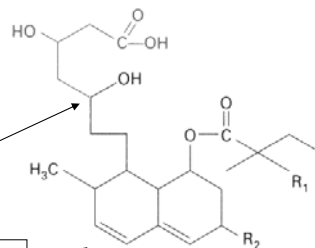
Reduction

substrate



HMG-CoA

inhibitor

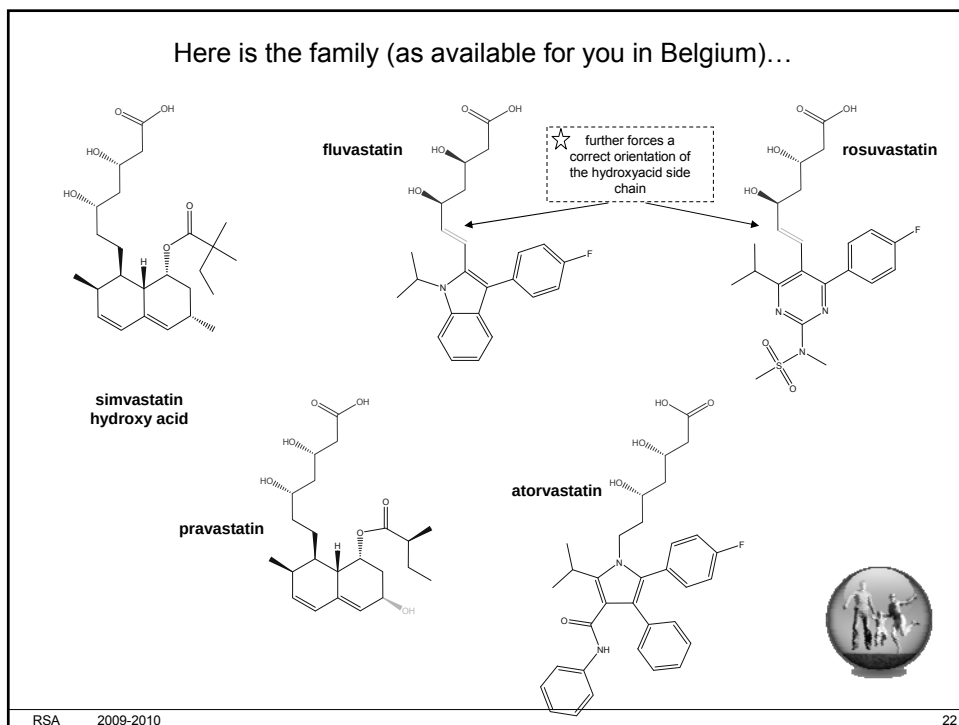
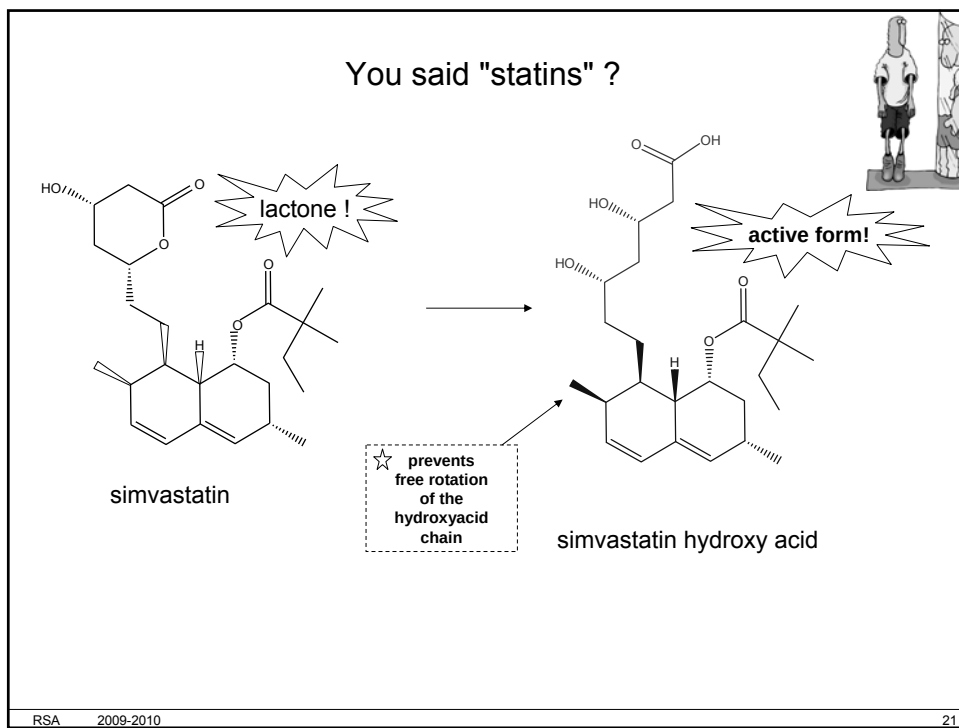


mimics CoA and allows membrane anchoring

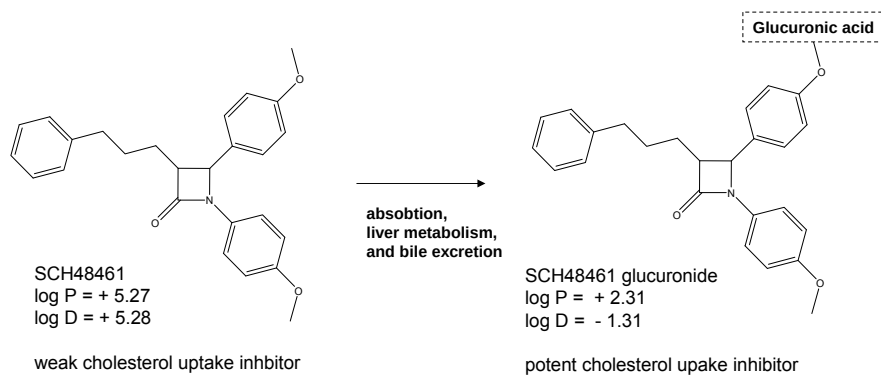
	R ₁	R ₂
Simvastatin	CH ₃	CH ₃
Pravastatin	(H)	OH

RSA 2009-2010

20



The story of ezetimibe

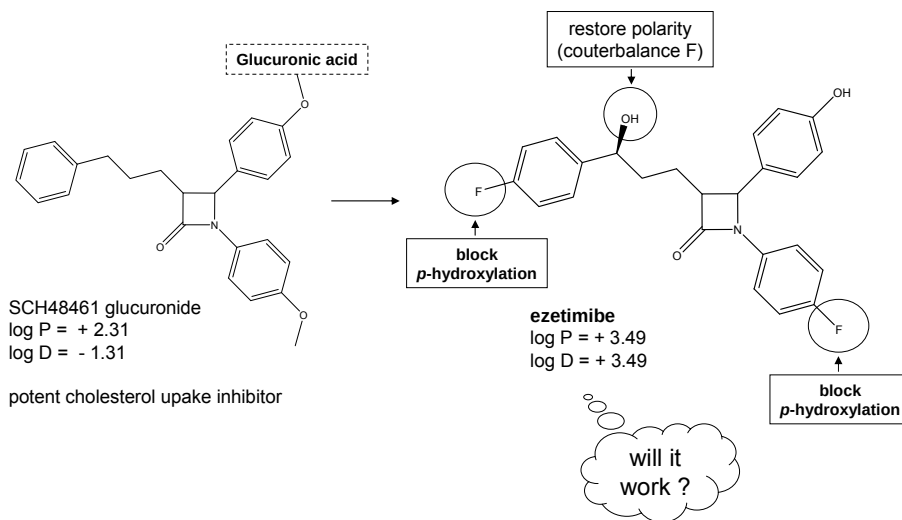


Journal of pharmacology and experimental therapeutics (1997), 283(1), 157-63.

RSA 2009-2010

23

From a metabolite to a drug

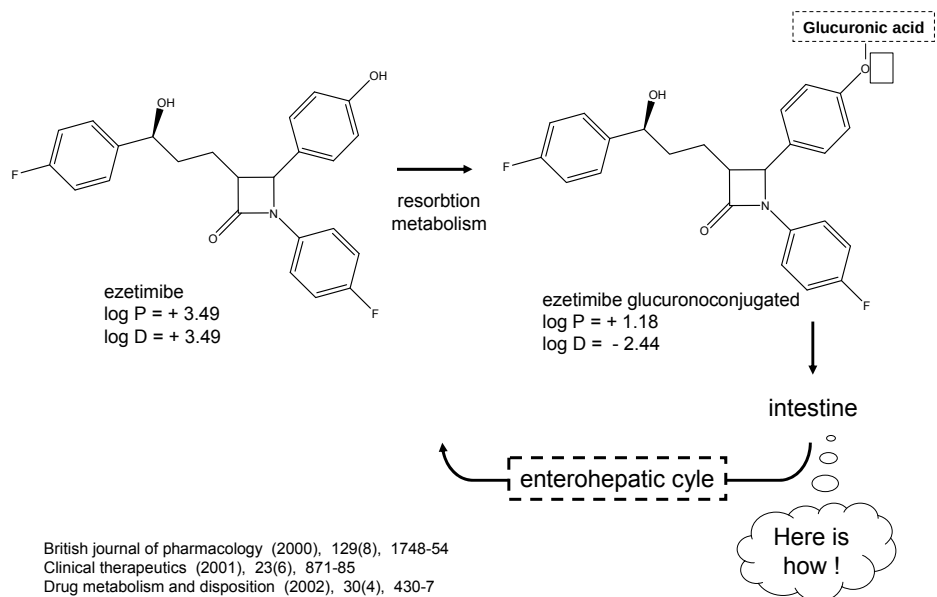


Journal of medicinal chemistry (1998), 41(6), 973-80.

RSA 2009-2010

24

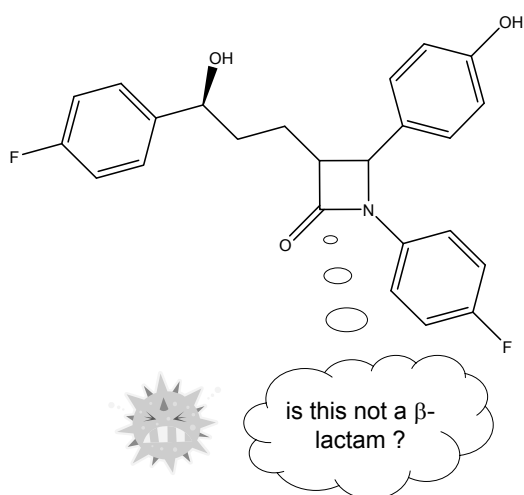
Here is how...



RSA 2009-2010

25

But is the molecule stable ?

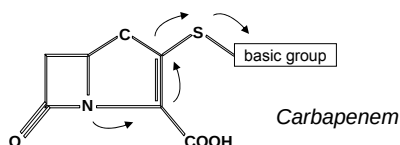


RSA 2009-2010

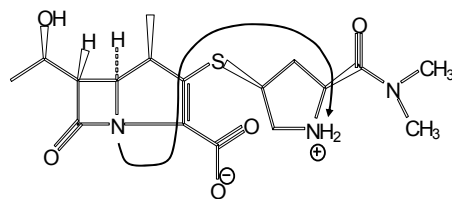
26

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



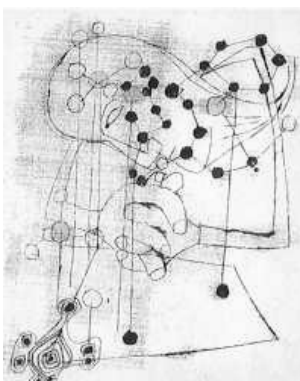
meropenem

1 β -methyl, C2-pyrrolidylthio-dimethylcarbamoyl

RSA 2009-2010

27

Le médicament ...



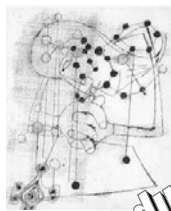
"Scientist" by Ben Shahn
New Jersey State Museum,
Trenton, N.J.

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

RSA 2009-2010

28

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 ...