

**FARM 2219 : Pharmacologie spéciale****Relations structure-activité:  
quelques notions utiles (ou éclairantes) \***

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

7. orlistat
8. spironolactone
9. opiacés et codéine
10. tricycliques
11. neuroleptiques
12. 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 (sétrons) – antagonistes muscariniques (respiratoire) – morphiniques – hypnosédatifs – antidépresseurs – agents anti-parkinsoniens – neuroleptiques – anesthésiques locaux – stéroïdes (cort. et sex.) – diphosphonates – insulines – glitazones ...

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



# 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**



## Premier médicament anti-obésité sans ordonnance

Depuis 2007, les américains pouvaient acheter a chaque fois qu'ils allaient dans une parpharmacie ou meme 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 desormais en profiter aussi !! La commission europeenne a enfin donner son accord pour la commercialisation d'Alli® (orlistat 60 mg).

Il n'est donc plus nécessaire de demander a 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 des a present vous procurer Alli® en France sur Internet et il sera vendu en Pharmacie des l'ete 2009 !

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



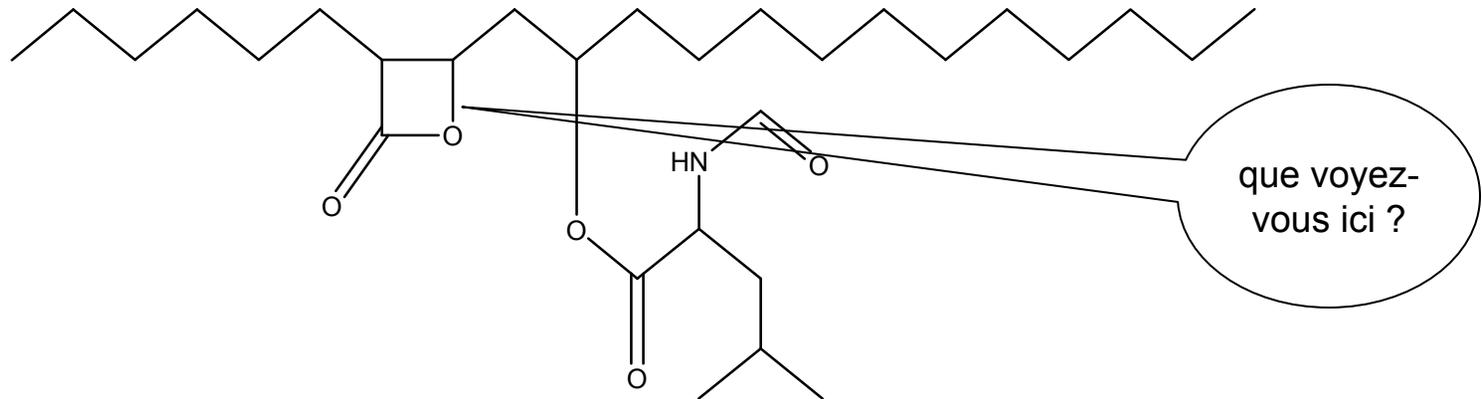
**VeaVita.com**

**He was a Belgian, my dear, look here:  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Body mass index](http://en.wikipedia.org/wiki/Body_mass_index)**

calculez  
mon indice  
Quételet !

Ah bon,...  
et qui était  
Quételet ?

# 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.

disponible 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/m<sup>2</sup>. L'IMC correspond au poids (kg) / taille<sup>2</sup> (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 ?

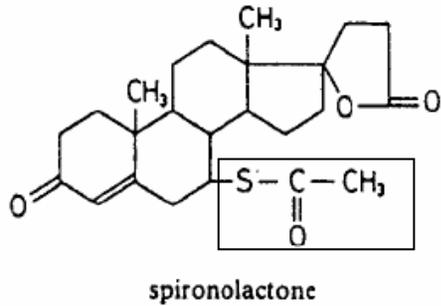
GSK est l'un des laboratoires les plus importants en terme de Chiffre d'affaires mais également en terme d'innovation. Parmi les plus connus médicaments sortis de ce laboratoire, on peut citer :

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

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

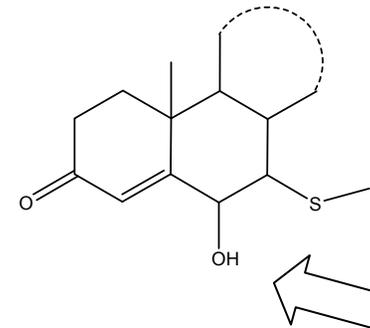
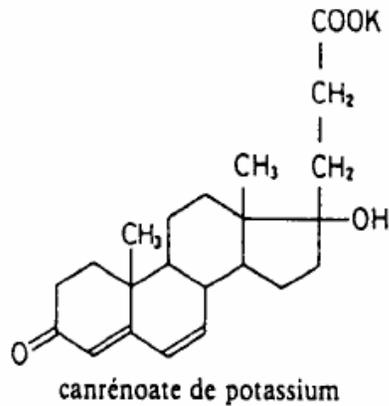
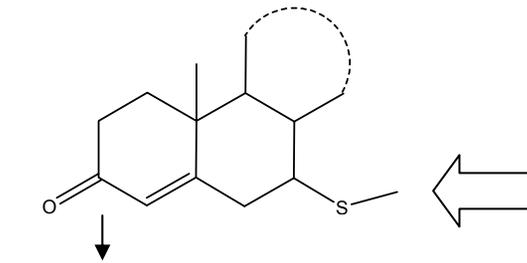
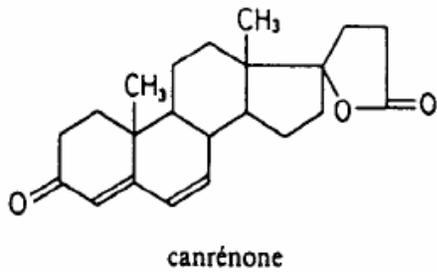


# Pourquoi passer de la spironolactone au canrénone / canrenoate

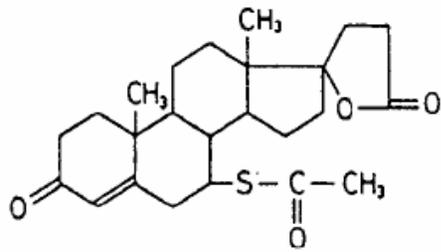


métabolisme rapide et extensif par instabilité de la substitution  $-S-CO-CH_3$

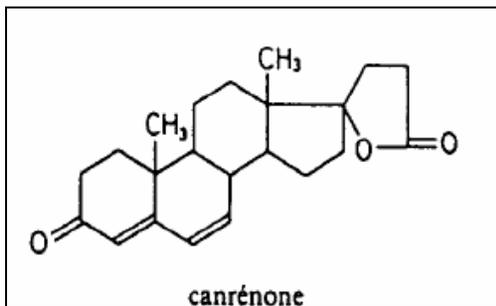
- 7- $\alpha$ -thiométhyl-spirolactone)



# Pourquoi passer de la spironolactone au canrénone / canrenoate ?



spironolactone



canrénone

forme plus stable grace à la double liaison 6-7

rupture de la lactone

mais...

COOK

|

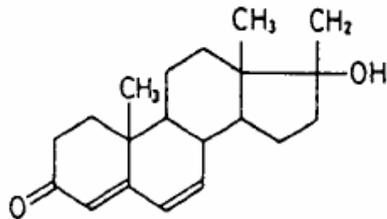
CH<sub>2</sub>

|

CH<sub>2</sub>

|

OH



canrénoate de potassium



Canrenol (Grünenthal)

D

[canrénoate de potassium]  
compr. (séc.)

€ 50 x 25mg

Rx

b ○

€ 9,73

€ 50 x 50mg

Rx

b ○

€ 16,00

€ 50 x 100mg

Rx

b ○

€ 28,08

Posol. 50 à 100 mg p.j. en 1 prise

Soldactone (Continental Pharma)

D

[canrénoate de potassium]  
flacon i.v.

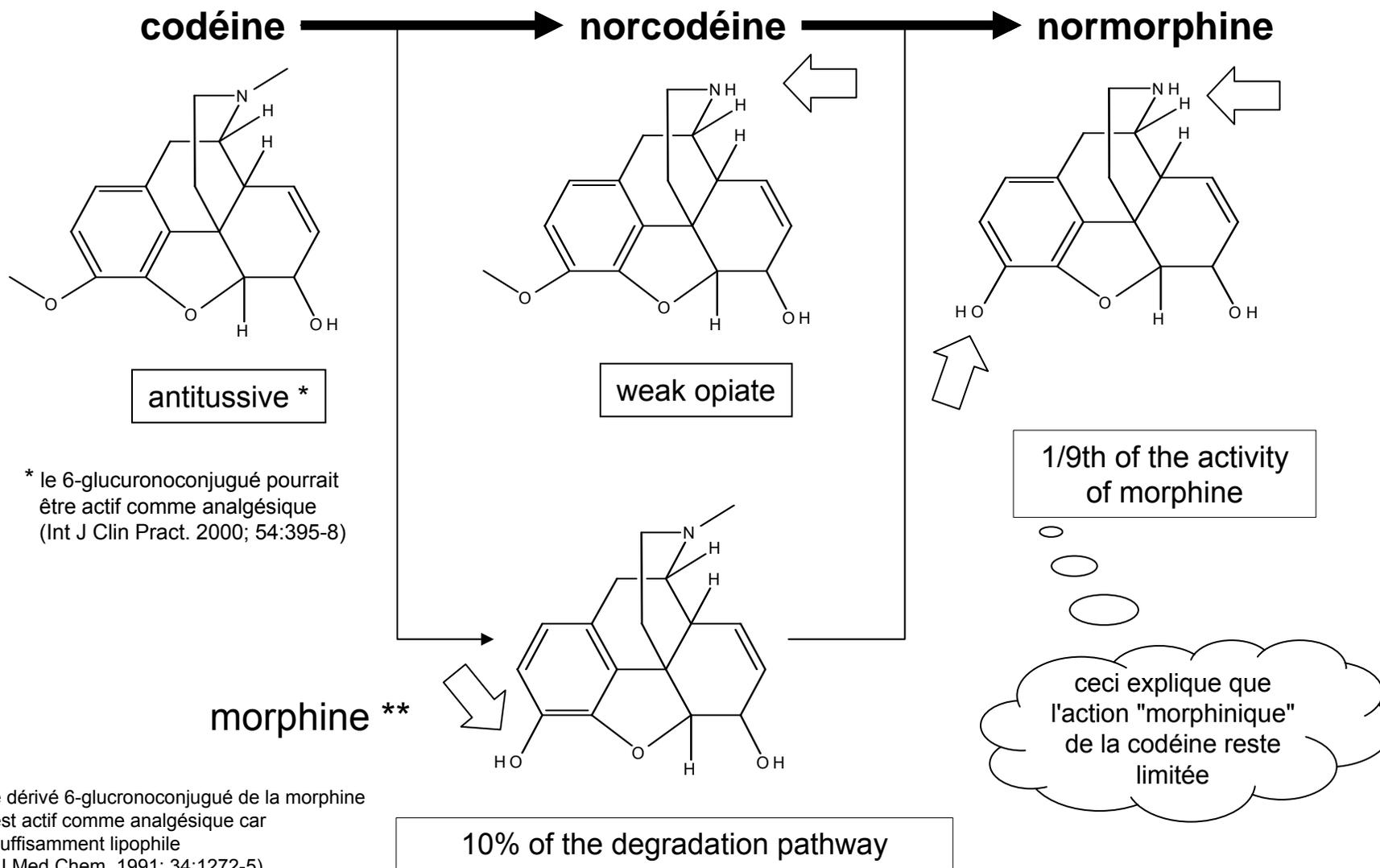
€ 6 x 200mg poudre

Rx

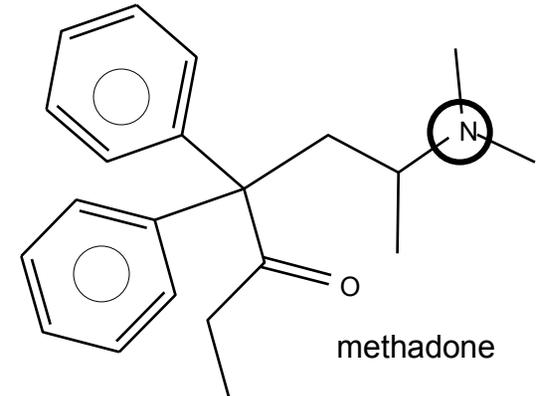
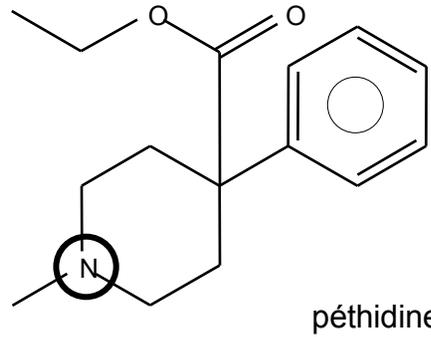
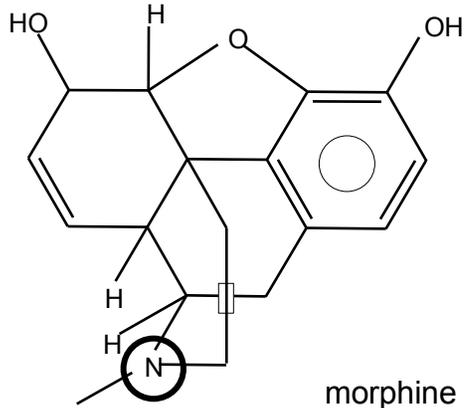
b ○

€ 13,00

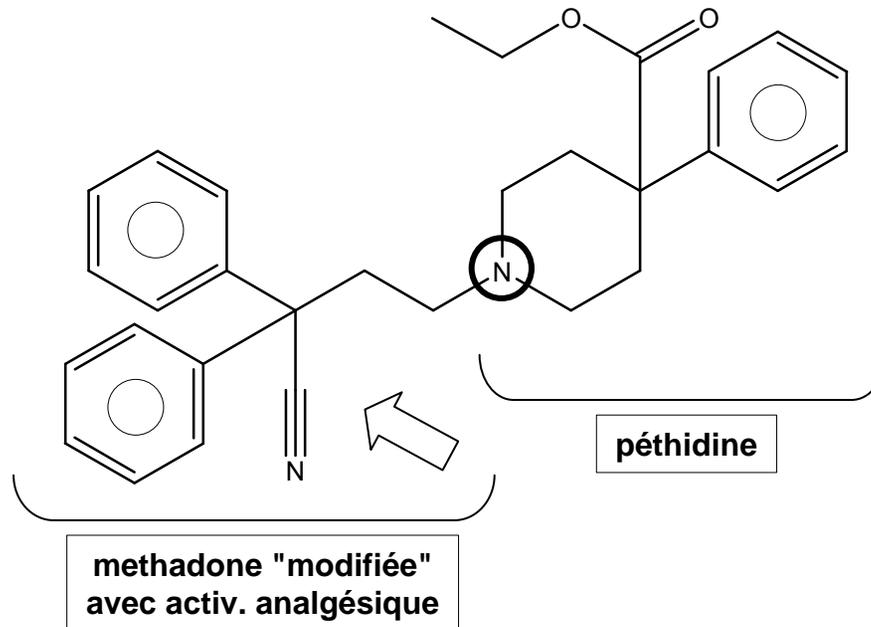
# Pourquoi la codéine est-elle essentiellement antitussive tout en étant analgésique (en assoc. avec le paracétamol)



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

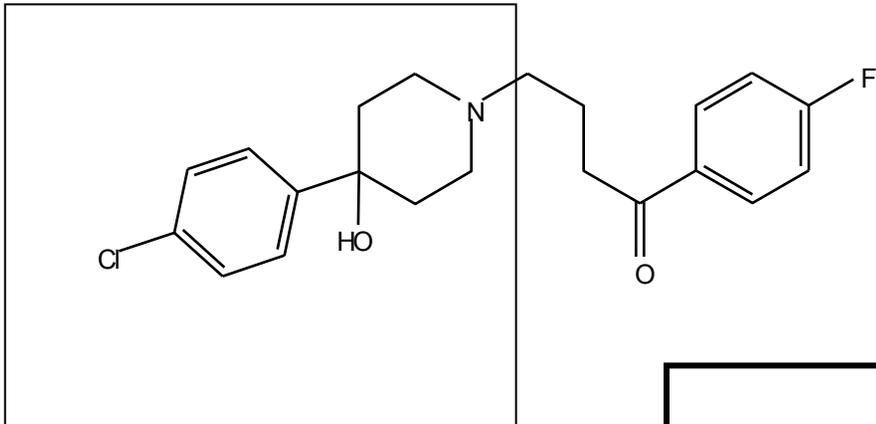


**diphénoxylate**

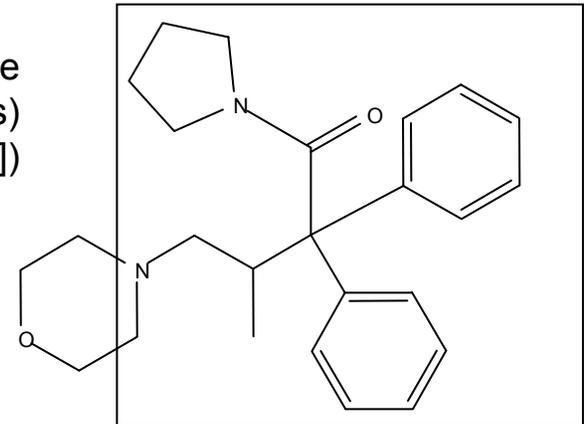


# et l'origine du lopéramide ...

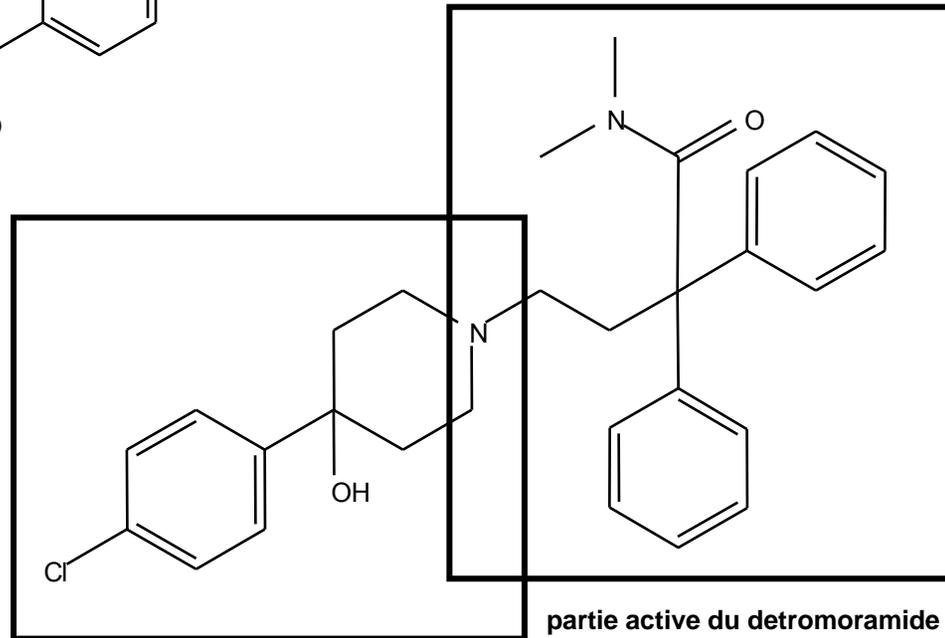
halopéridol  
(neuroleptique connu)



dextromoramide  
(utilisé dans les douleurs sévères)  
[pas en Belgique]



**lopéramide**

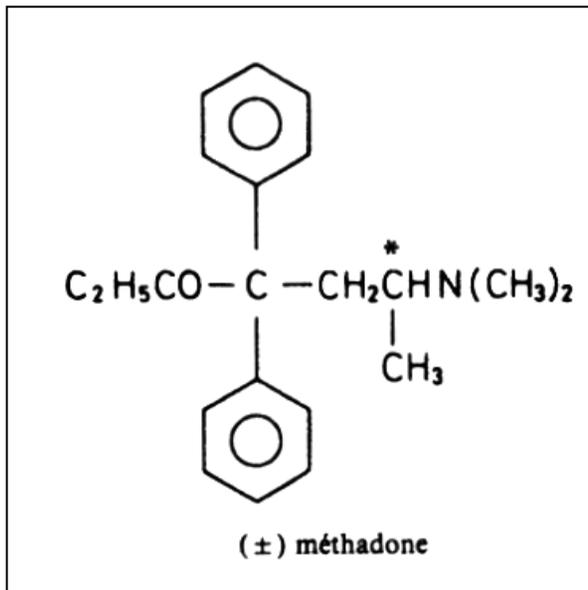


partie "gauche" de l'halopéridol

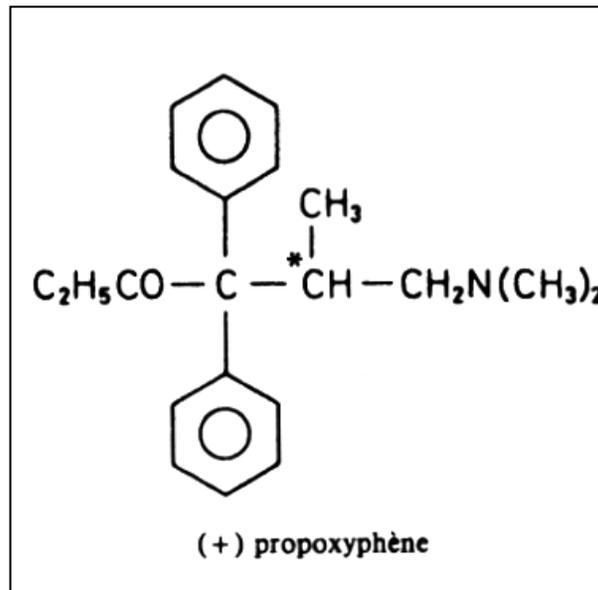
partie active du dextromoramide



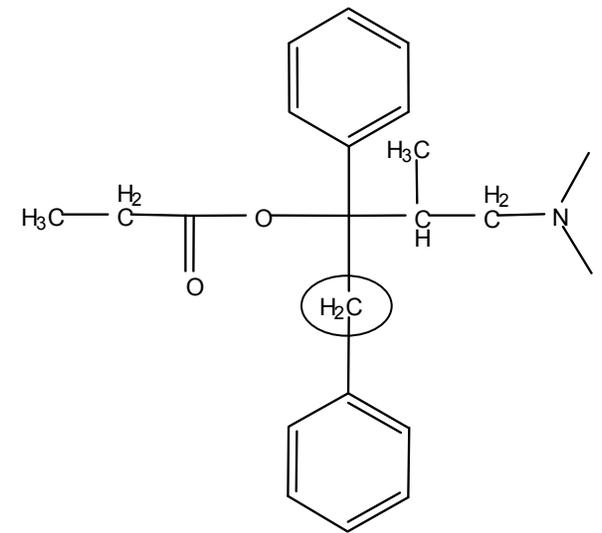
# Petite correction à propos des opiacés...



↓  
correct



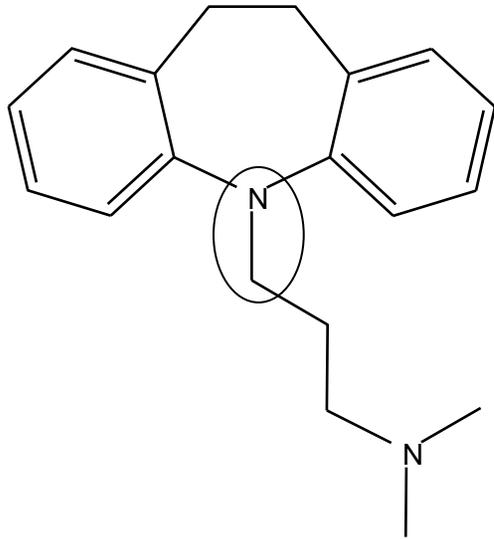
↓  
Incorrect sur la dia 29 (opiacés):  
ceci est l'isométhadone ...  
(structure erronée dans le Schorderet)



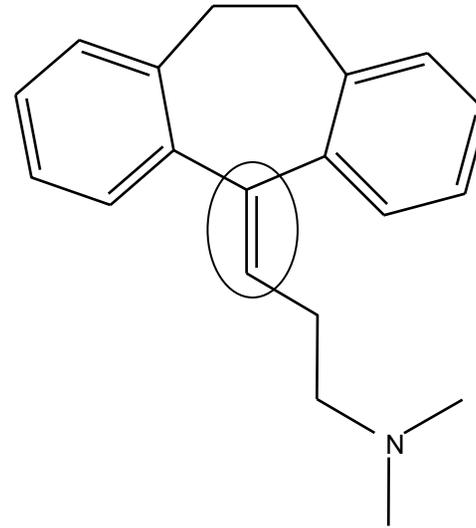
vrai propoxyphène...



# Tricycliques: "-pramines" et "-ptylines"

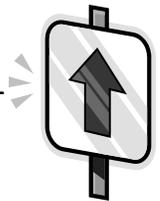


imipramine

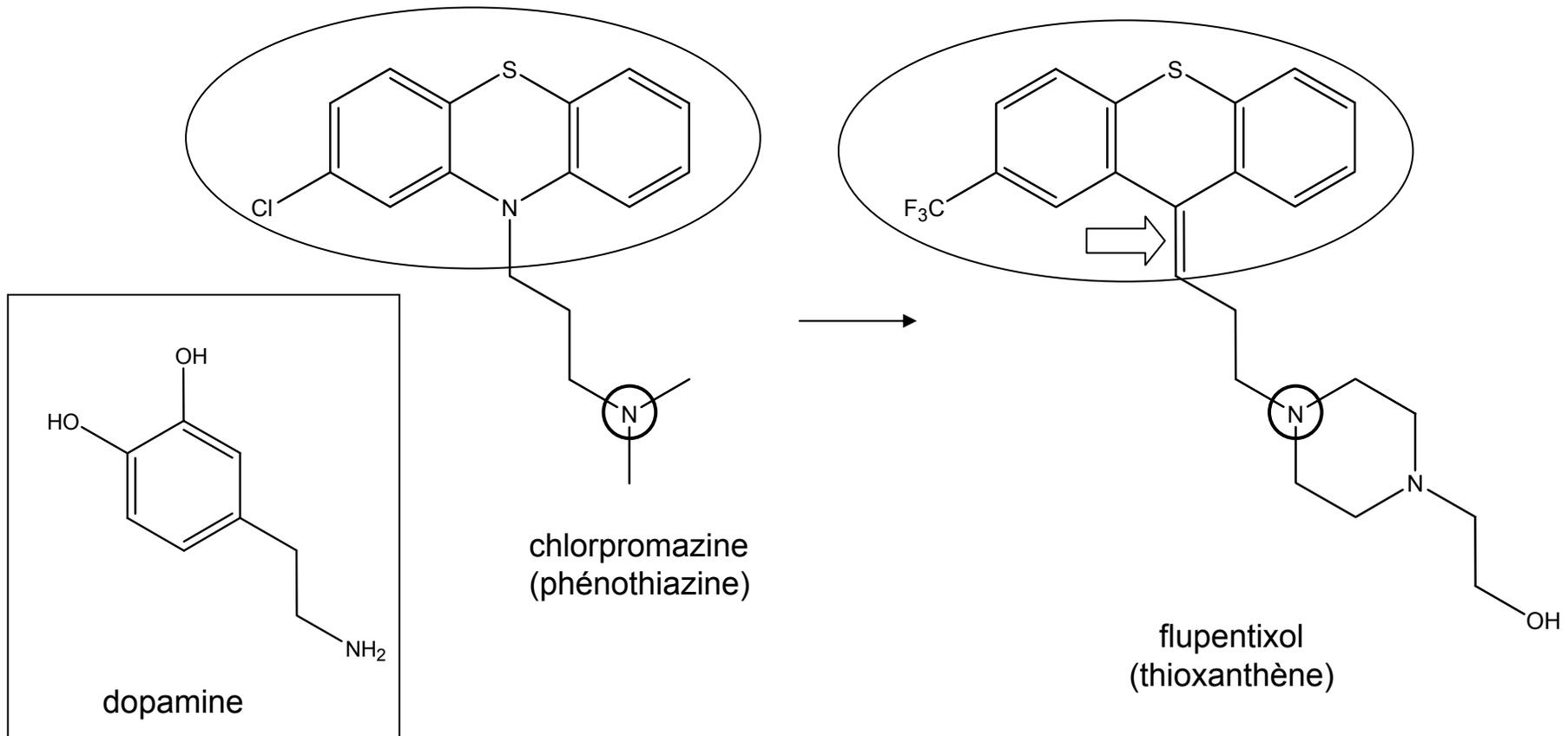


amitriptyline

maintenir la configuration...



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

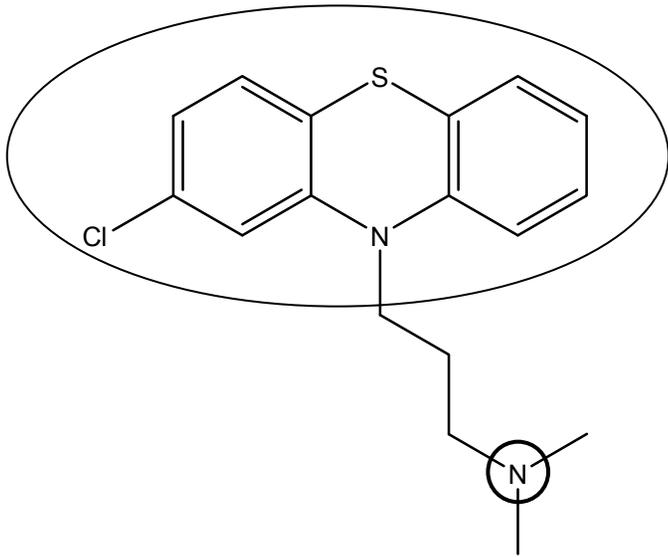


## Phénothiazines et thioxanthènes

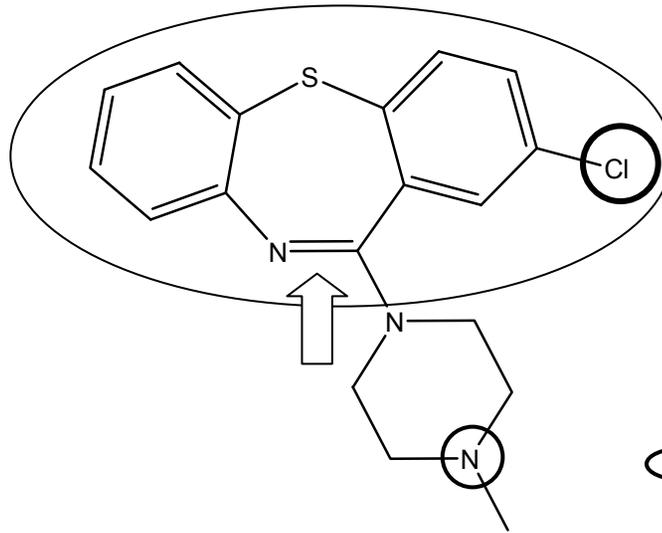
### Positionnement

- 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 zuclopentixol qui s'administrent uniquement par voie intramusculaire.

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

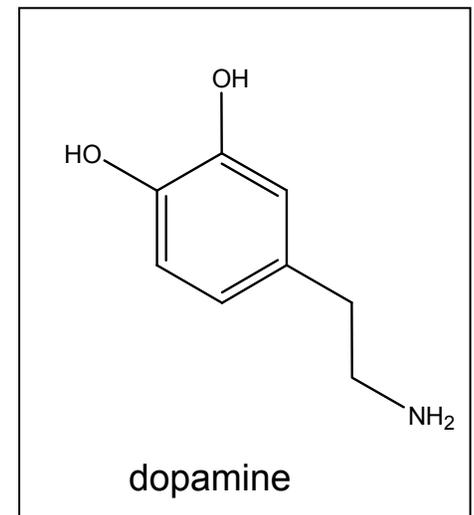


chlorpromazine  
(phénothiazine)



clotiapine  
(thiodibenzodiazépine)

orthographe bizarre  
selon certains...  
pourquoi pas  
chlothiapine ?

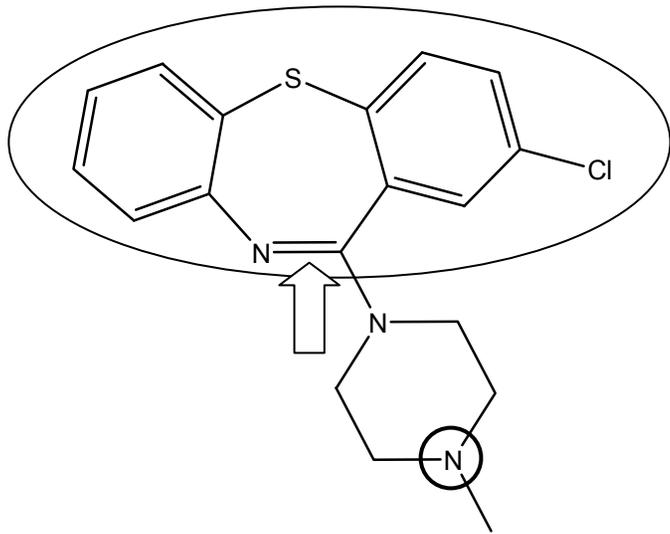


dopamine

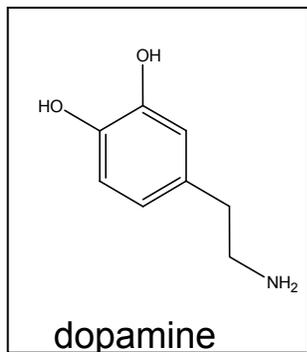
## Addenda: clotiapine

La clotiapine est une dibenzothiazépine avec les propriétés des phénothiazines.

# Neuroleptiques: de la phénothiazine aux neuroleptiques atypiques...

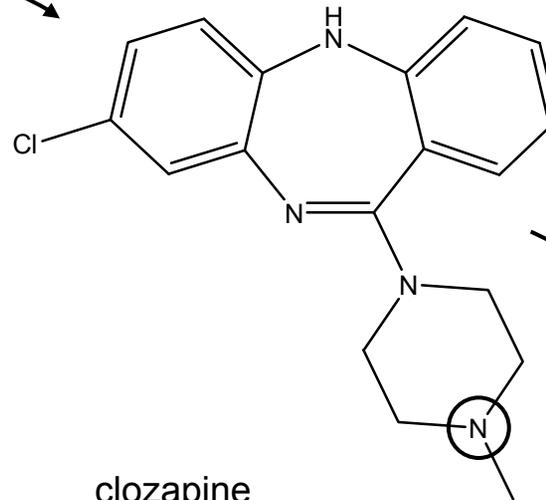


clotiapine  
(thiodibenzodiazépine)

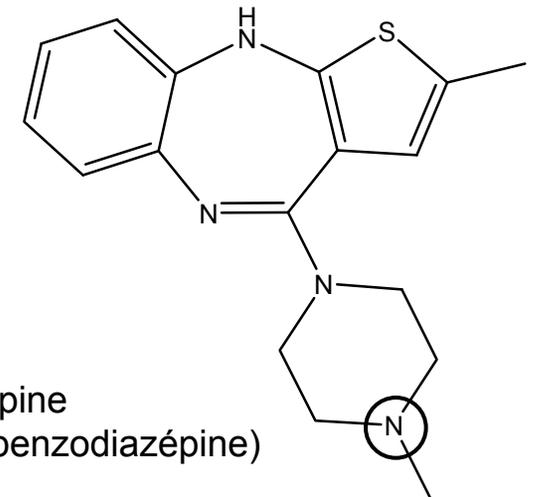


dopamine

• En raison de ses effets indésirables, la clozapine ne peut être utilisée que chez les patients résistants aux autres antipsychotiques; un contrôle régulier de la formule sanguine (hebdomadaire au début du traitement) et de la fonction cardiaque est nécessaire.



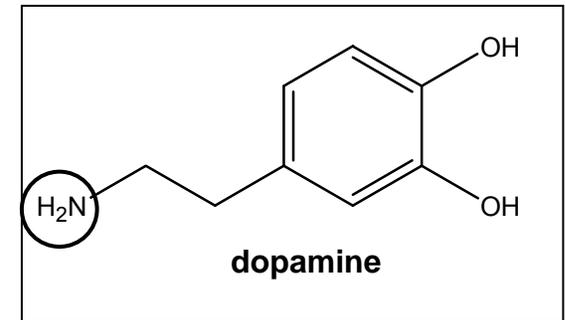
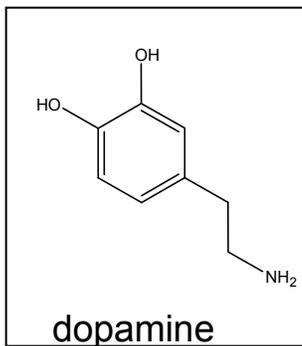
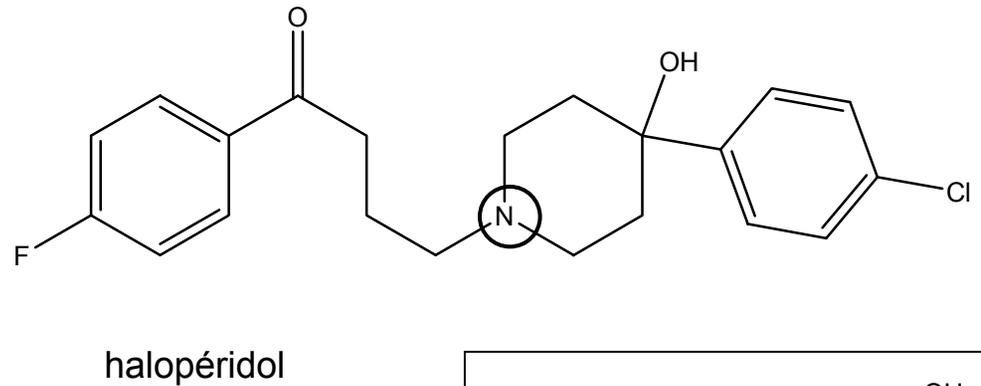
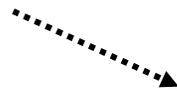
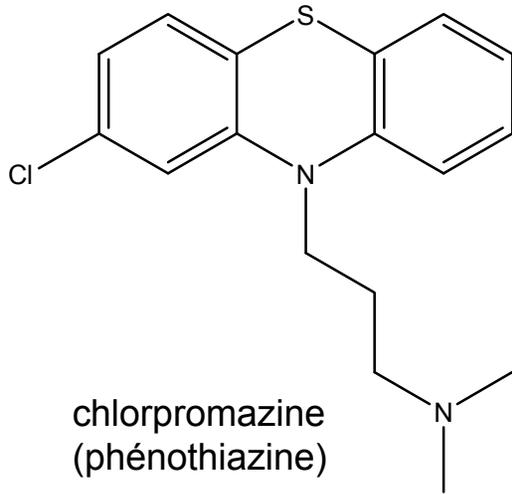
clozapine  
(dibenzodiazépine)



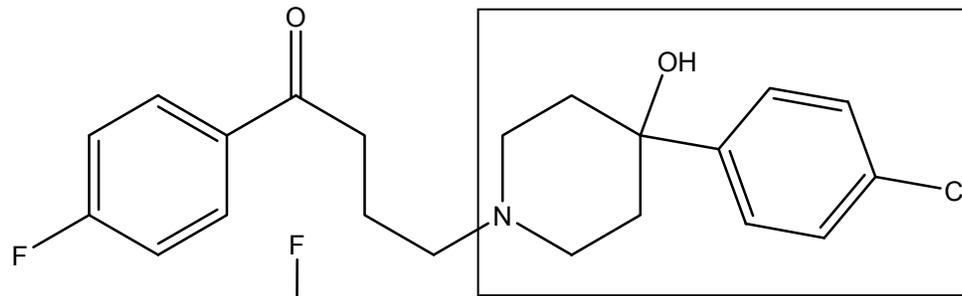
olanzapine  
(thiodibenzodiazépine)

neuroleptiques  
dits "atypiques"

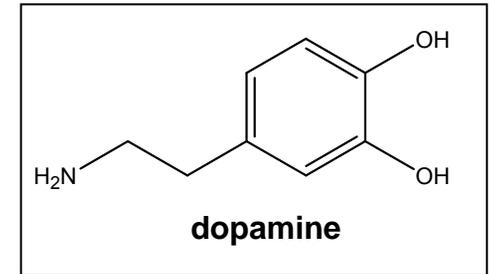
# Neuroleptiques: de la phénothiazine aux neuroleptiques atypiques (via l'halopéridol)



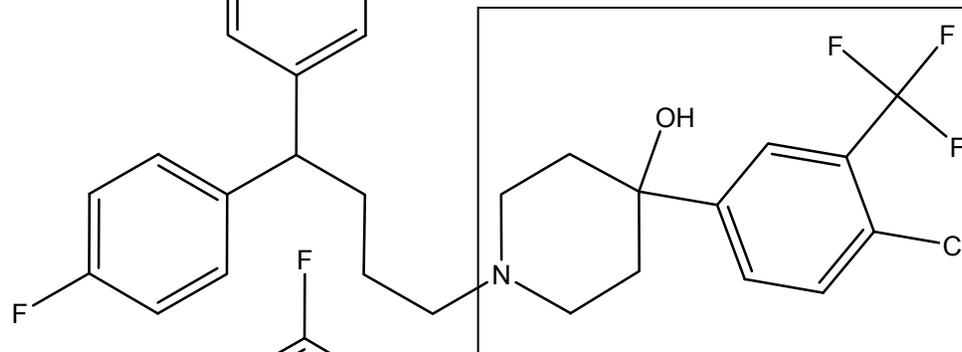
# Neuroleptiques: halopéridol et compagnie



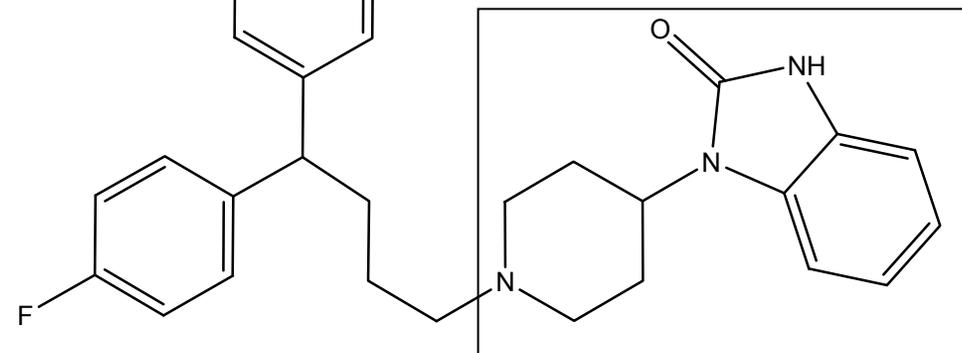
halopéridol  
(dit "butyrophénone")



**dopamine**

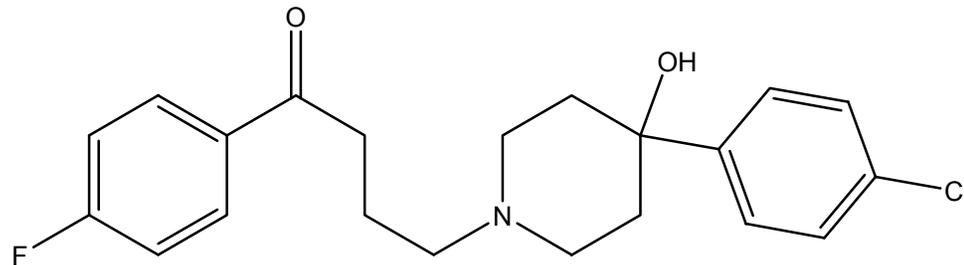


penfluridol  
(dit "diphénylpipéridine")

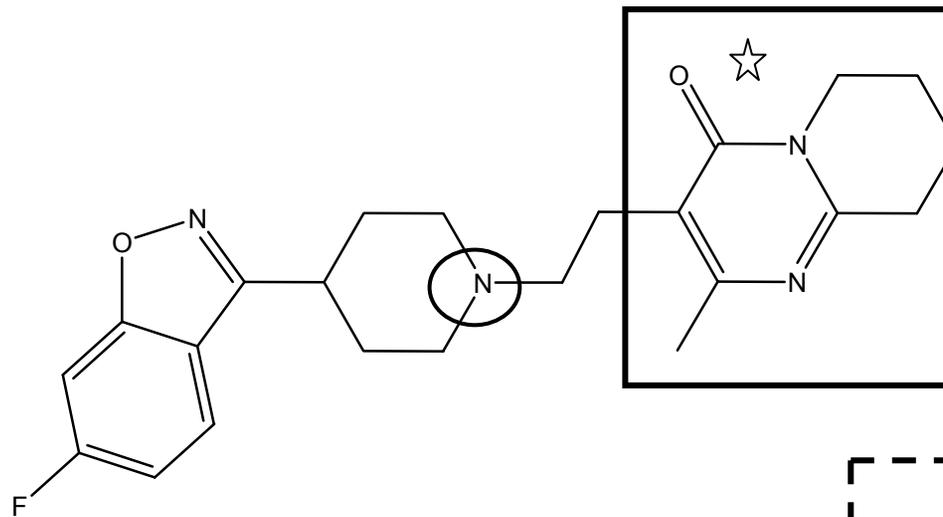


pimozide  
(dit "diphénylpipéridine")

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

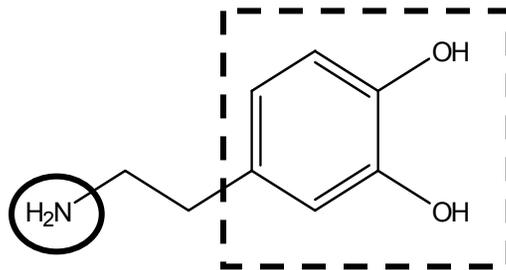


halopéridol  
(dit "butyrophénone")

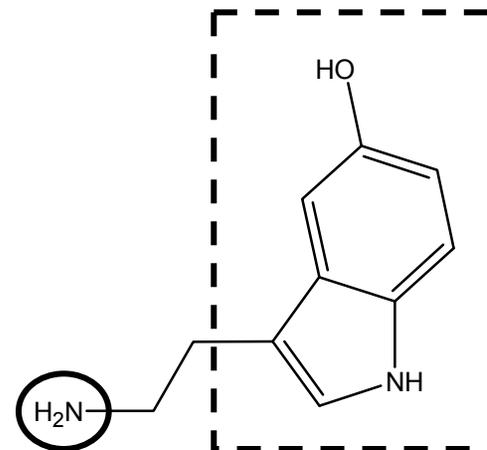


rispéridone  
(dite "neuroleptique atypique")

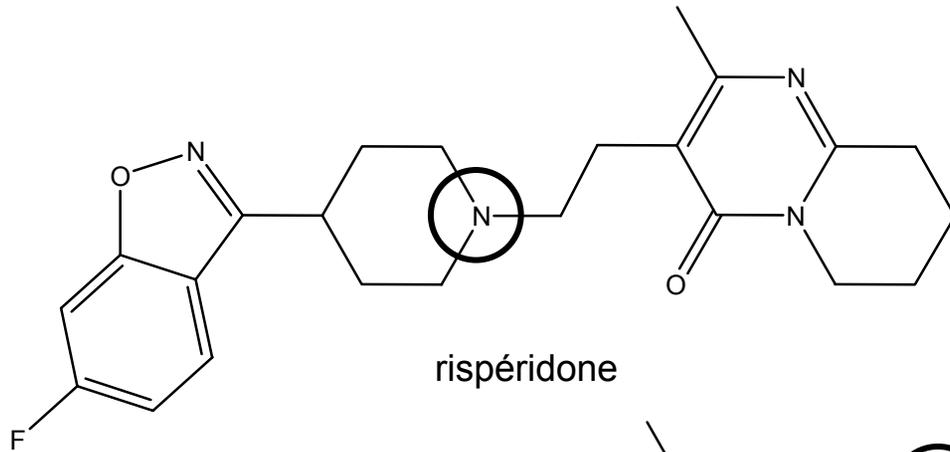
dopamine



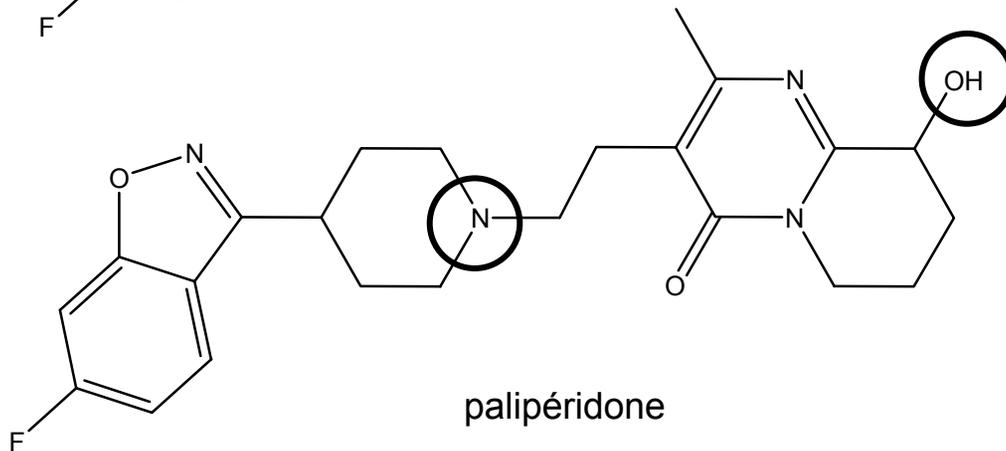
sérotonine



# Neuroleptiques: le métabolite actif de la rispéridone...

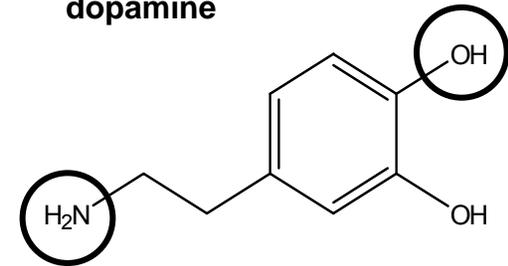


rispéridone

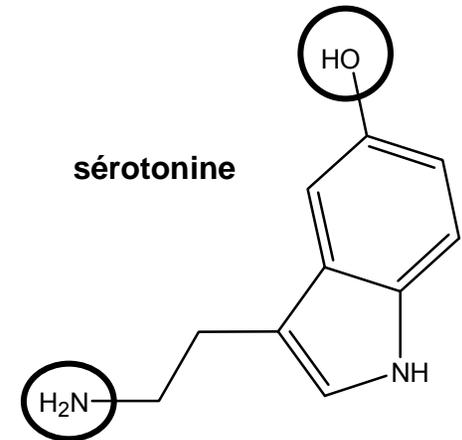


palipéridone

dopamine



sérotinine

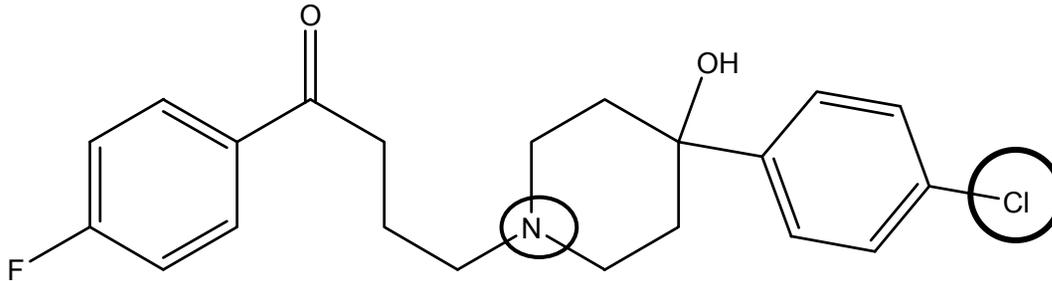


Paliperidone (9-hydroxy-risperidone) is the major metabolite of risperidone, which is approved for treatment of schizophrenia since 1994. Paliperidone shares the characteristic serotonin (5HT<sub>2A</sub>) and dopamine (D<sub>2</sub>) antagonism and receptor binding profile of its parent risperidone. It binds also to α<sub>1</sub>-adrenergic receptors, and, with lower affinity, to H<sub>1</sub>-histaminergic and α<sub>2</sub>-adrenergic receptors, which may explain some of the other effects of paliperidone.

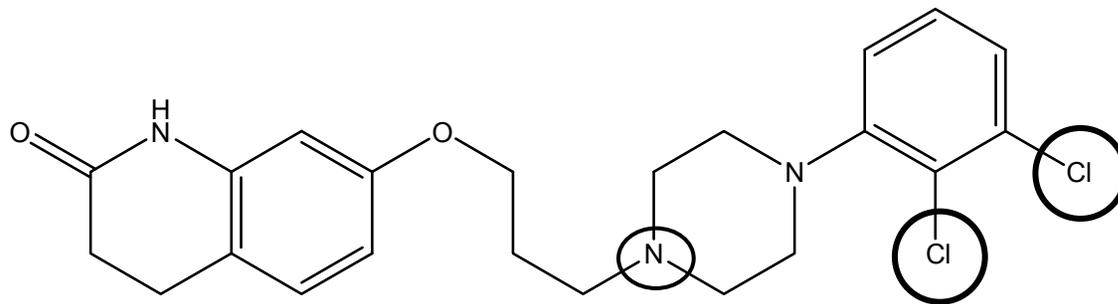
EMA: EPAR for INVEGA, 2007



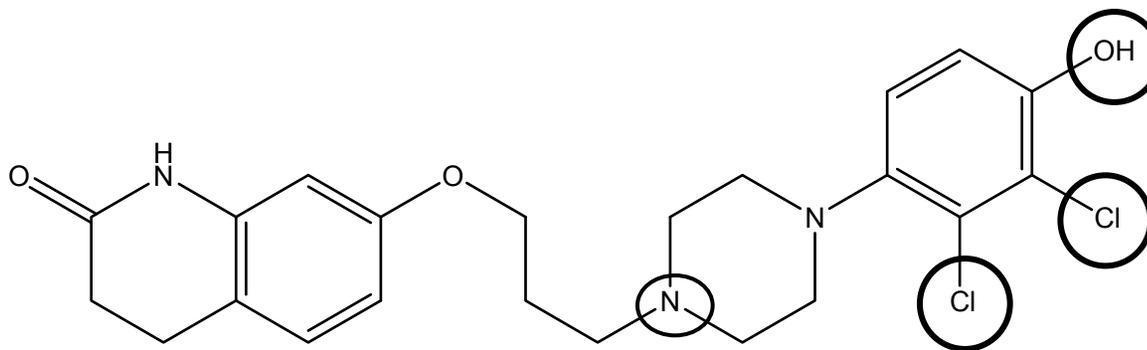
# Neuroleptiques: vers un agoniste partiel (aripiprazole)



haloperidol  
(antagonist)



aripiprazole  
(dual agonist/antagonist)



DM1451  
(metabolite)  
(pure antagonist)

Lawler et al., Neuropsychopharmacology (1999) 20:612-627

# Migraine ... et ergot de seigle ...

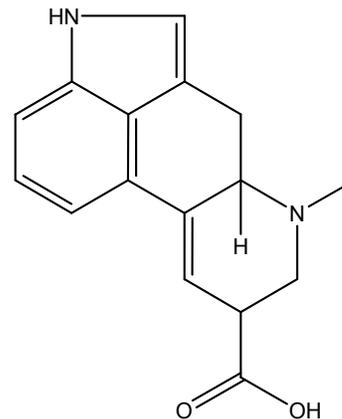
- historiquement, les **extraits d'ergot de seigle** ont été les premiers antimigraineux...
- Ces extraits étaient connus depuis l'antiquité pour contenir des principes actifs ayant un effet vasoconstricteur et myoconstricteur très puissant entraînant
  - des gangrènes
  - des avortementset ayant également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

→ ergotamine

→ 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.

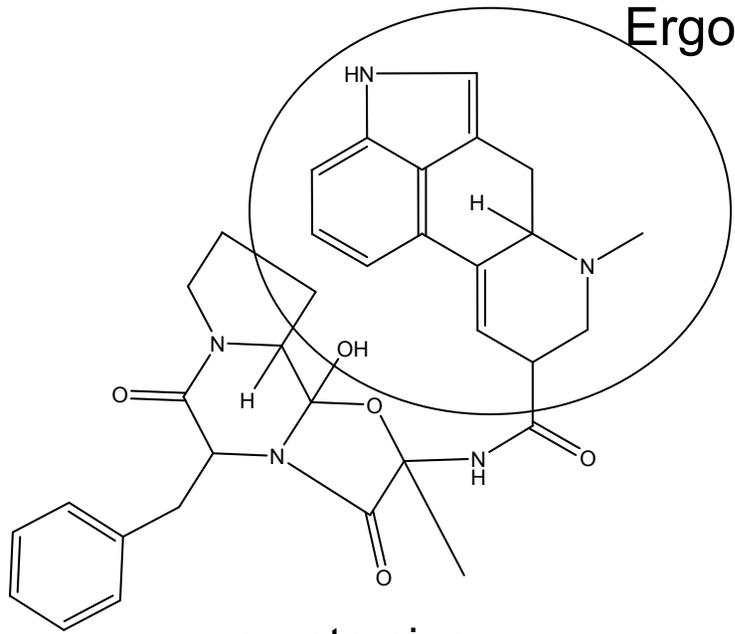


acide lysergique (LSD)

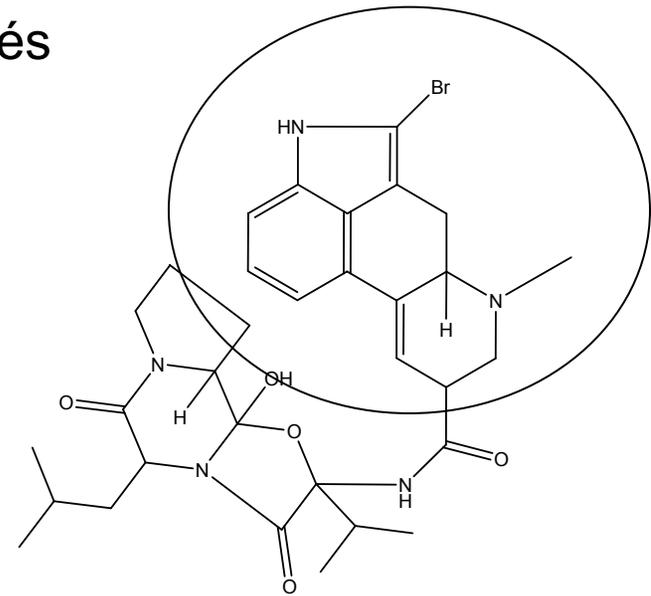


<http://www.didier-pol.net/8ergot.htm>

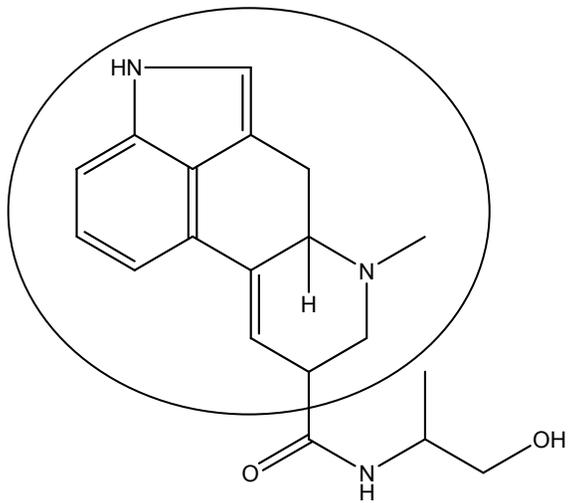
## Ergotamine et dérivés



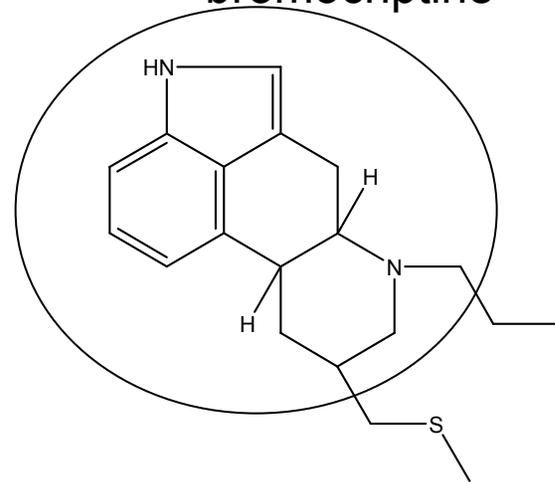
ergotamine



bromocriptine

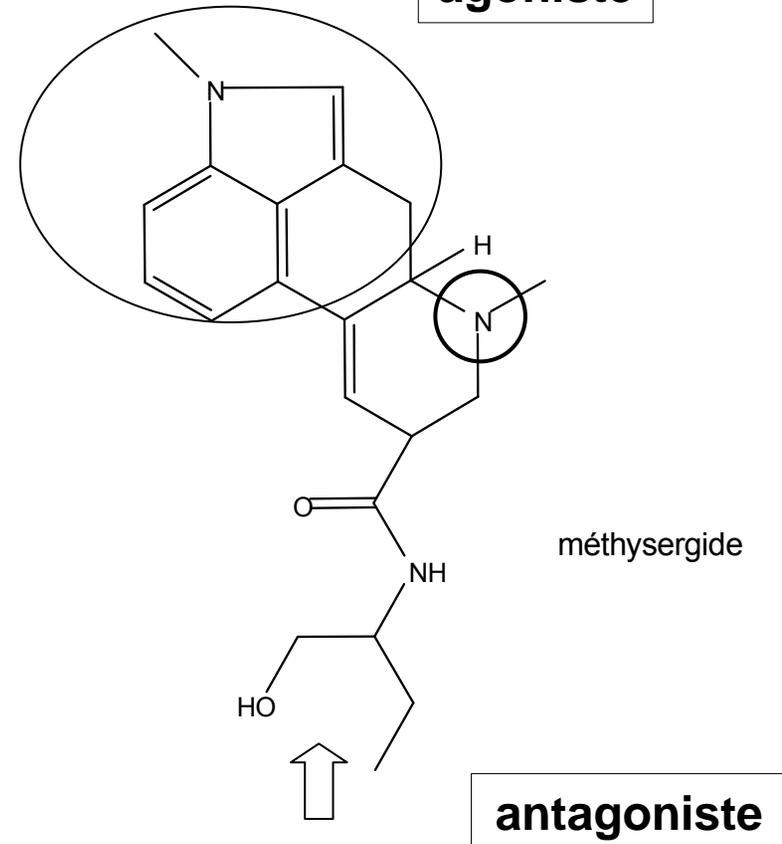
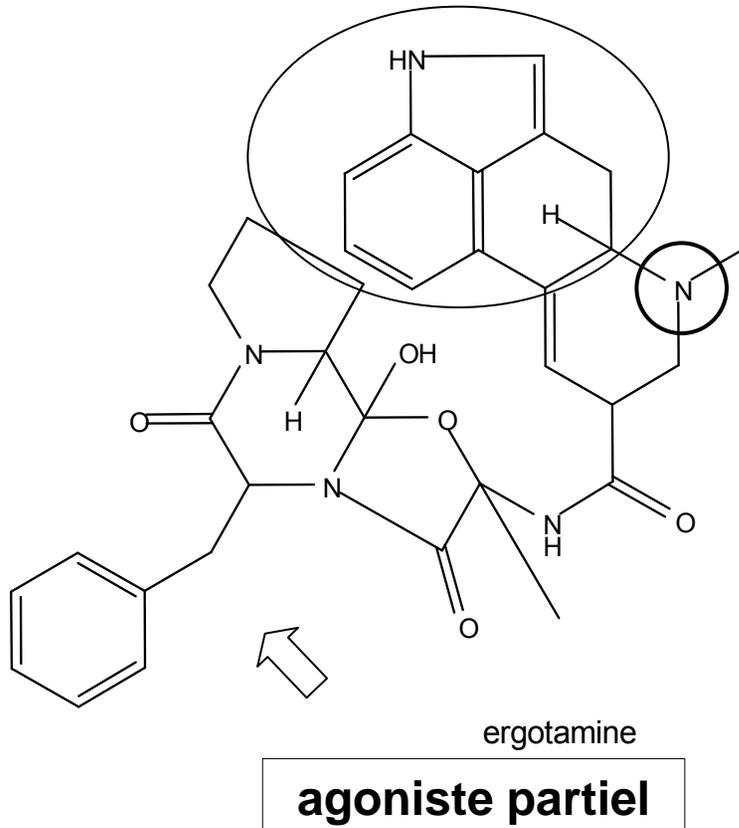
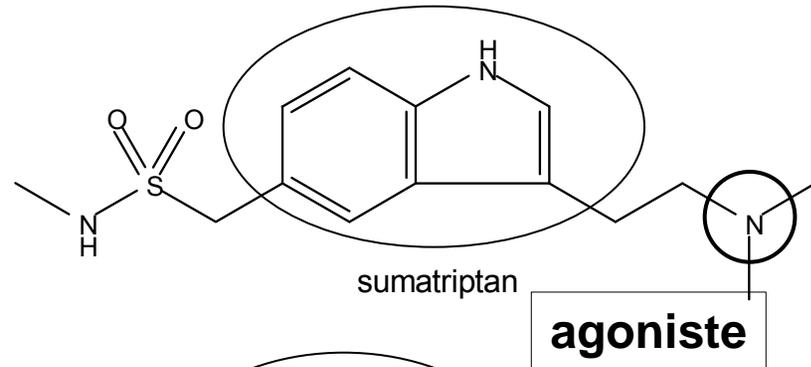
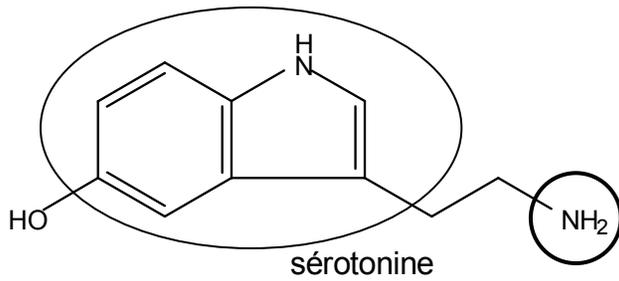


ergométrine

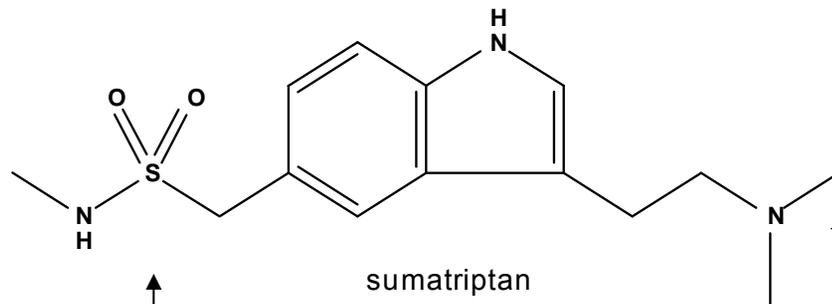
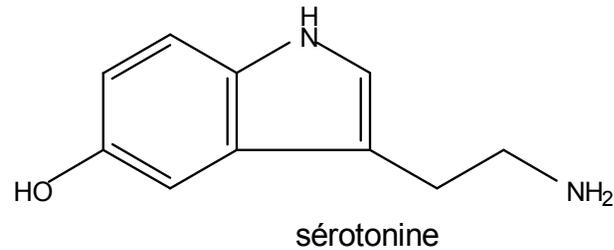


pergolide

# Agonistes-antagonistes sérotonergiques



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

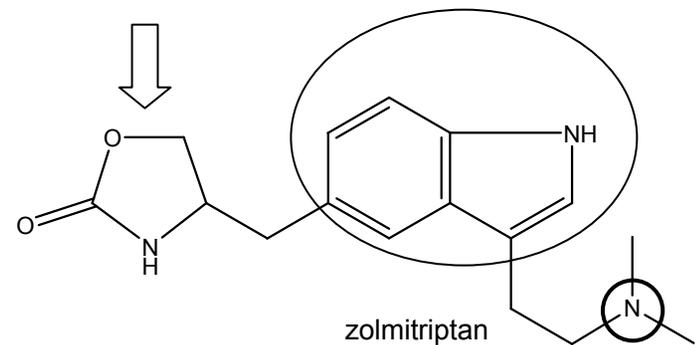
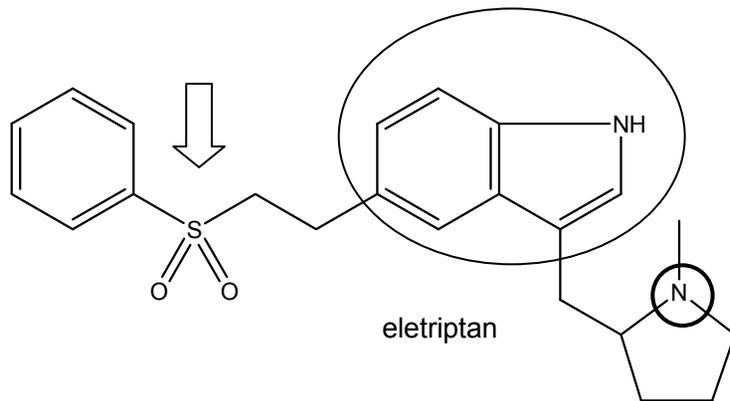
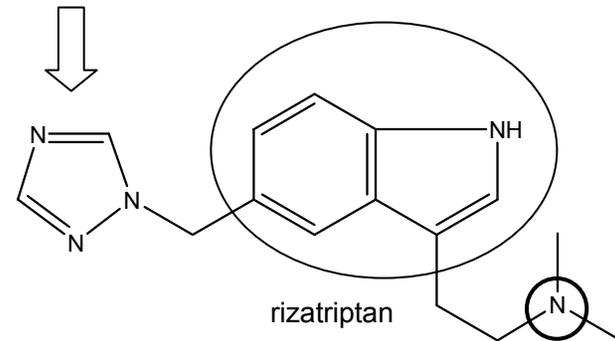
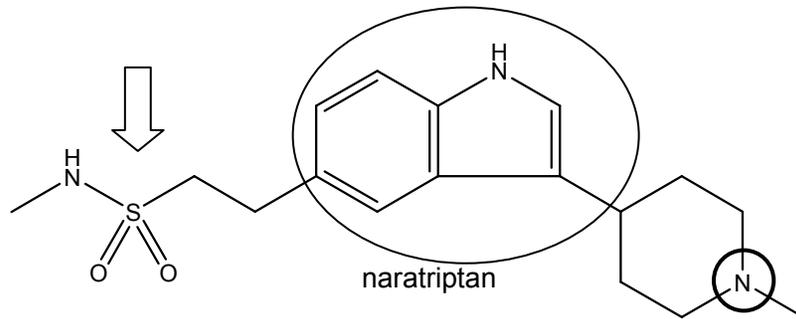
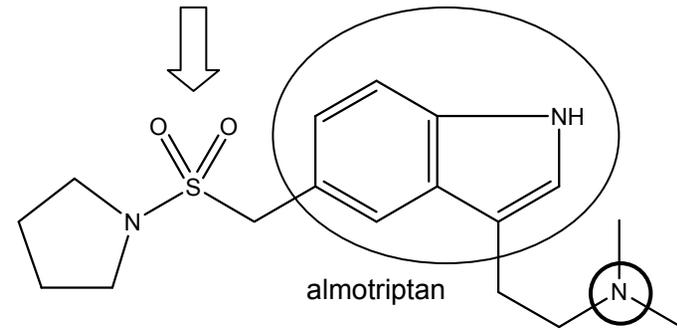
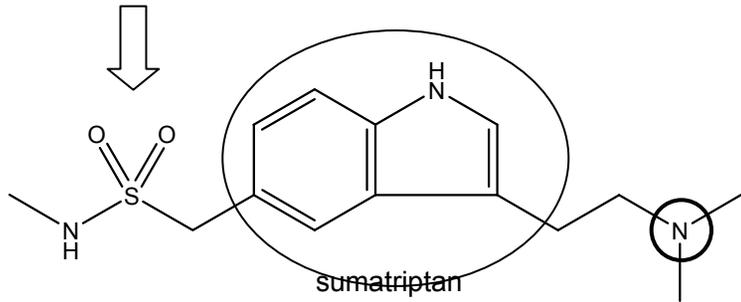


déalkylation plus lente et  
moindre sensibilité à la MAO

bioisostère du -OH  
mais plus grande spécificité  
vis-à-vis du récepteur 5HT<sub>1D</sub>

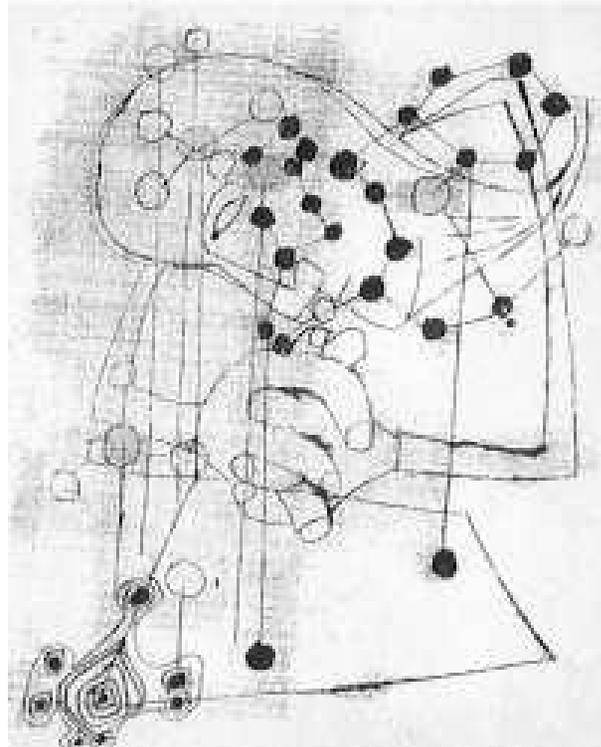


# Vous avez dit "triptans" ...



→ 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 ...

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...**