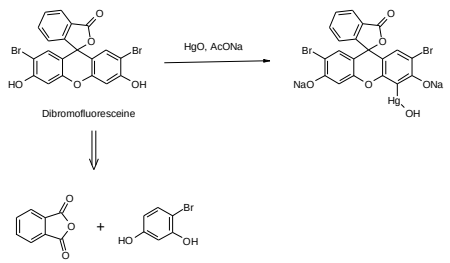
Chimie Pharmaceutique 3

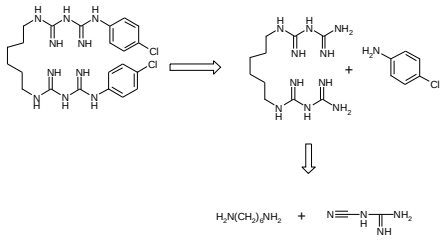
Antiseptiques

- Destruction des micro-organismes pathogènes : bactéries, champignons, virus.
- Application directe sur les tissus
- Spectre large
- Bonne stabilité
- Classes : hypochlorites, chloramines, dérivés iodés, peroxides, argentiques, mercuriques, phénoliques, tensio-actifs, amidines

Merbromine : Mercurochrome



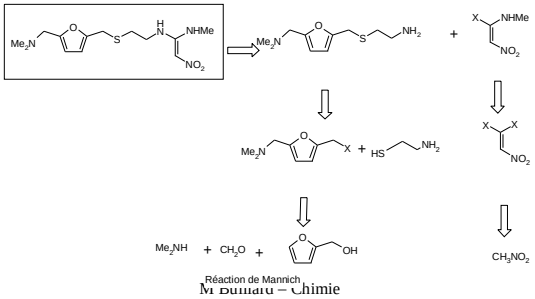
Chlorhexidine (merfene, hibitane,..)



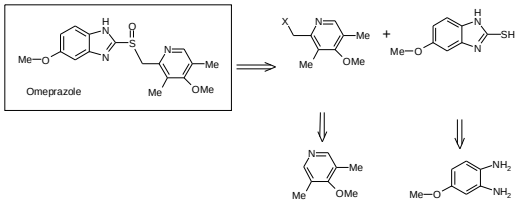
ANTI-ULCEREUX

- Anticholinergiques : abandonnés
- Anti-histaminiques H2 :
  - Ex : Cimetidine (Tagamet) , Ranitidine (Raniplex, Azantac)
  - Antagoniste du récepteur H2 à l'histamine
  - Inhibe la sécrétion d'acide gastrique
- Prostaglandines
- Inhibiteurs de la pompe à protons
  - Inhibition H+/K+/ATPase de la cellule pariétale gastrique
  - Diminue la sécrétion d'acide quelle que soit la nature de la stimulation
  - Ex : Omeprazole (Mopral), lanzoprazole (Lanzor)

RANITIDINE



OMEPRAZOLE (MOPRAL)



Médicaments modificateurs du métabolisme

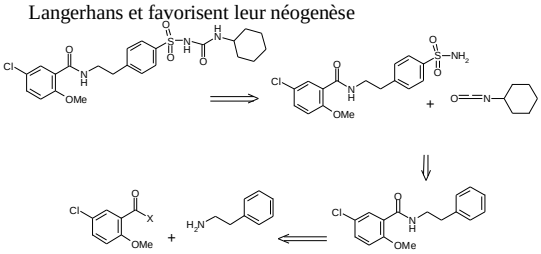
- Métabolisme phosphocalcique
- Glycémie
- Normolipémiants
- Hypo-uricémiants et uricosuriques
- Vitamines

Médicaments régulateurs de la glycémie

- Insulines
- Sulfamides et sulfonylurées
- Biguanides
- Inhibiteurs des α–glucosidases
- Médication hyperglycémiante
- Edulcorants

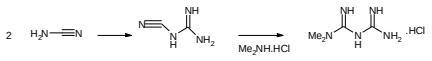
Sulfonylurées : glibenclamide (Daonil)

Stimule les cellules β des îlots de Langerhans et favorisent leur néogenèse



Biguanides : Metformine (Glucophage)

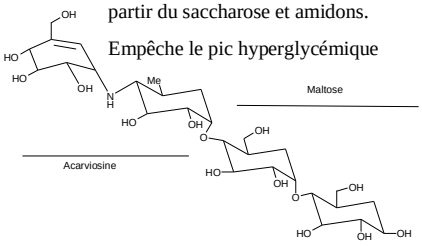
Favorise la glycolyse anaérobie et une meilleure utilisation périphérique du glucose



Inhibiteurs d'α glucosidases : Acarbose (Glucor)

Inhibe les enzymes produisant le glucose à partir du saccharose et amidons.

Empêche le pic hyperglycémique



Par fermentation de Actinoplanes utahensis

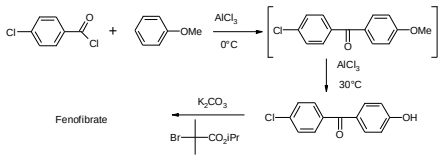
NORMOLIPEMIANTS

- Fibrates
- Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase : statines
  - HMG Co-A : 3-hydroxy-3-methyl-glutarylcoenzyme A
  - Inhibent la biosynthèse du cholestérol au stade mévalonate
- Inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol (résines ioniques : colestyramine (Questran))

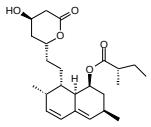
FENOFIBRATE

- Hypolipidémiant, hypocholestérolémiant, hypotriglycéridémiant
  - Baisse du cholestérol total de 20-25 %
  - Baisse des triglycérides de 40-45 %
  - Augmentation du HDL de 10-30%
- Activation du Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR α)
  - Augmente la lipolyse et l'élimination des particules athérogènes riches en triglycérides
  - Augmente la synthèse des apoprotéines A1 et A2 conduisant à une baisse du LDL et augmentation du HDL

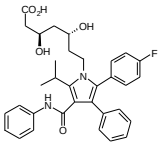
FENOFIBRATE : synthèse



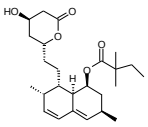
STATINES



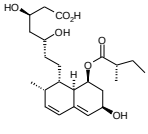
Lovastatine = produit naturel par fermentation de Aspergillus terreus (Mevacor/MSD)



Atorvastatine (Tahor/Pfizer)

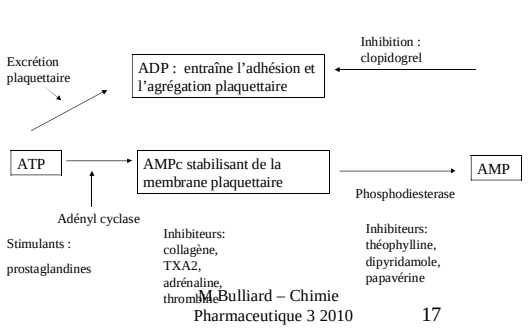


Simvastatine (Zocor/MSD)

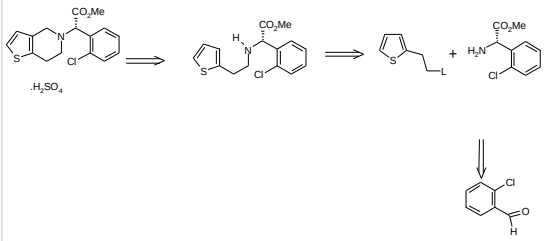


Pravastatine (Elisor / BMS)

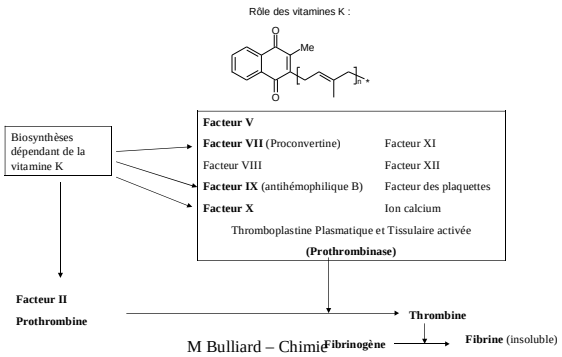
Médicaments de l'hémostase : antiagrégants



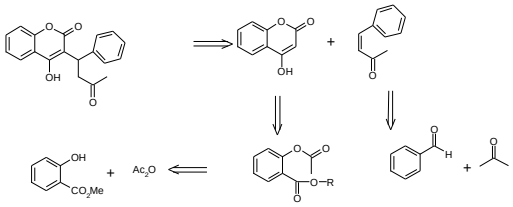
CLOPIDOGREL (PLAVIX/SANOFI)



Anti-coagulants



Anti-vitamine K : Warfarine (Coumadine/BMS)

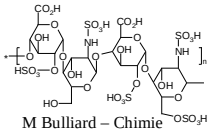


Antithrombotiques : héparines

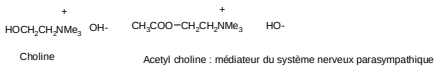
L'héparine la plus utilisée est une héparine de bas poids moléculaire: Enoxaparine (Lovenox/Aventis)

Activité anti XA élevée

Extraction de mucus de l'intestin de porc et modifications



Médicaments du système cholinergique

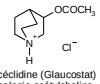


Choline

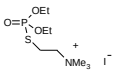
Acetyl choline : médiateur du système nerveux parasympathique

Acétylcholinomimétiques directs : stimulants du récepteur

Acétylcholinomimétiques indirects : inhibiteurs de la choline estérase



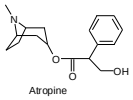
Acéclidine (Glaucostat)
Analogie acétylcholine
Myotique oculaire



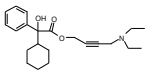
Iodure d'ecthiopate (Phospholine)

Médicaments du système cholinergique

Anticholinergiques : antagonistes des récepteurs



Atropine

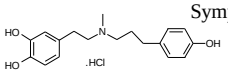


Oxybutynine

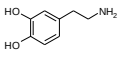
Antispasmodique utilisé dans l'incontinence urinaire

Médicaments du système adrénergique

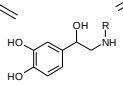
Sympathomimétiques : catécholamines



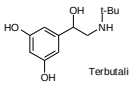
Dobutamine (Dobutrex)



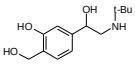
Dopamine



R=H Noradrénaline
R=Me Adrénaline



Terbutaline (Bricanyl/Astra)



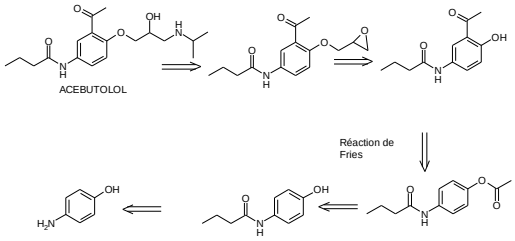
Salbutamol (Ventoline/GSK)

Inhibiteurs des récepteurs adrénergiques

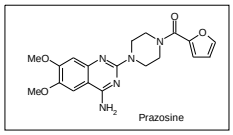
- Béta-bloquants
  - Action sympathomimétique intrinsèque (ASI)
  - Nécessaire d'avoir une affinité $\beta 1 >> \beta 2$ pour être cardiosélectif (risque de bronchoconstriction)
  - Indications : angines de poitrine, suites d'infarctus, arythmies, hypertension artérielle
  - Béta-amino alcools :sotalol, propanolol, acébutolol…
- Alpha-bloquants
  - Blocage des récepteurs $\alpha 1$ ➔ Relaxation artériolaire, hypotension
  - Indication : hypertension artérielle (EX : prazosine)

Inhibiteurs des récepteurs adrénergiques

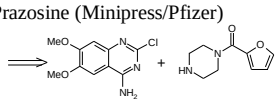
ACEBUTOLOL (Sectral)

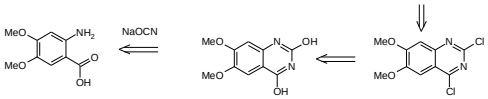


Inhibiteurs des récepteurs adrénergiques



Prazosine (Minipress/Pfizer)

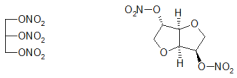




Médicaments du système cardiovasculaire

Anti-angoreux

- Le radical NO· provoque un relâchement des muscles lisses par action directe
  - Levée immédiate de la crise d'angine de poitrine par vasodilatation veineuse périphérique et artériolaire.
  - Esters nitriques :



Trinitrine (nitroglycérine !) Isosorbide dinitrate

Anti-hypertenseurs

Médicaments du système cardiovasculaire

- Hypertension artérielle
  - Facteur important de risque cardiovasculaire
  - Risque augmenté par l'hypercholestérolémie, tabagisme, diabète, alcool, excès pondéral et vie sédentaire.
  - 20 % de la population des pays industrialisés
  - 35 % des personnes de plus de 60 ans
  - PAS > 160 mm Hg et ou PAD > 95 mm Hg

Anti-hypertenseurs

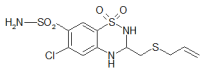
Médicaments du système cardiovasculaire

- Béta-bloquants
- Alpha-bloquants
- Diurétiques
- Anti-hypertenseurs centraux
- Vasodilatateurs directs
- Inhibiteurs calciques
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

DIURETIQUES

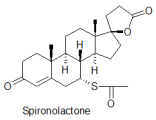
Anti-hypertenseurs

- Sulfamides inhibiteurs de l'anhydrase carbonique



Altizide

- Antagonistes de l'aldostérone



Spironolactone

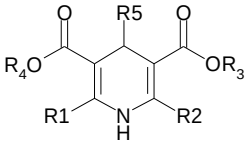
Anti-hypertenseurs

Inhibiteurs des canaux calciques

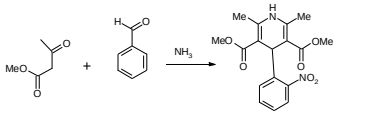
- Empêchent le transfert transmembranaire du calcium dans le cytoplasme de la cellule contractile.
- Inhibent l'activation de l'ATPase des myofibrilles
  - Dihydropyridines
  - Phénylalkylamines
  - Benzothiazépines

Inhibiteurs des canaux calciques

Dihydropyridines

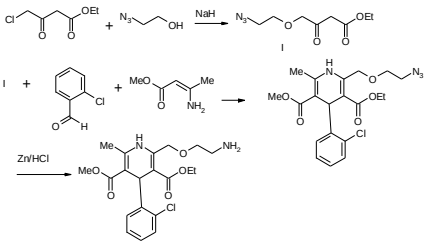


Inhibiteurs calciques : dihydropyridines



Nifedipine (Adalate/Bayer)

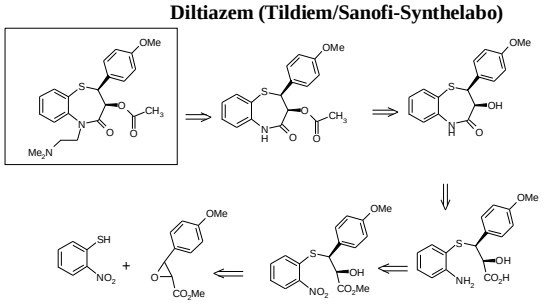
Inhibiteurs calciques : dihydropyridines



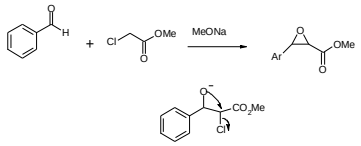
Amlodipine (Amlor/Pfizer)

Inhibiteurs calciques : benzothiazépines

Diltiazem (Tildiem/Sanofi-Synthelabo)



Réaction de Darzens



Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

(ACE inhibitors)

Système Rénine-Angiotensine Vasoconstricteur

Système Kinines Vasodilatateur

Rénine

Kallilkréine

Angiotensinogène

Kininogène

Angiotensine I

Enzyme de conversion (ECA)

Bradykinine → Vasodilatation

Vasoconstriction

Angiotensine II

Sécrétion aldostérone

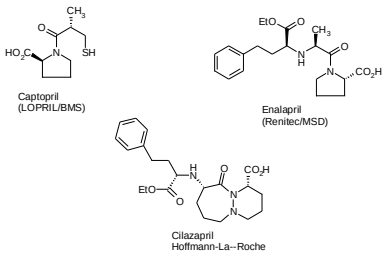
Hypotension

Hypertension

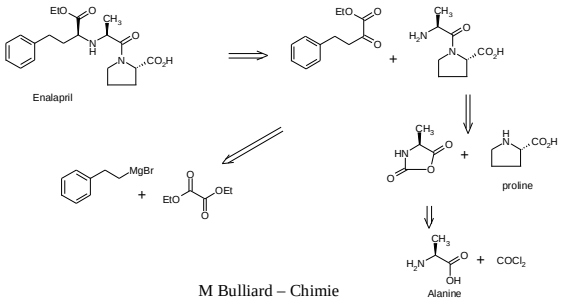
Peptides inactifs

Peptides inactifs

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

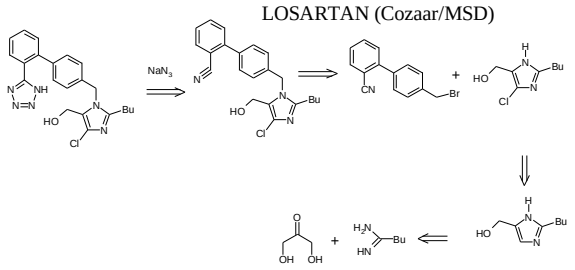


ENALAPRIL



Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

LOSARTAN (Cozaar/MSD)

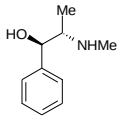


Médicaments du système cardiovasculaires : Anti-arythmisants

- Régularisent le rythme cardiaque
- Médicaments antibradycardisants
  - Sympathomimétiques
  - Anticholinergiques
- Médicaments de l'hyper –excitabilité
  - A effet stabilisant de membrane : classe I
  - Béta-bloquants : classe II
  - Classe III
  - Classe IV : inhibiteurs calciques
  - Tonicardiaques (ex : digitaliques)

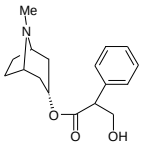
Anti-arythmisants : antibradycardisants

Sympathomimétiques



L (-) - Ephedrine

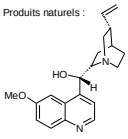
anticholinergiques



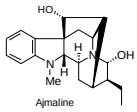
ATROPINE

Anti-arythmisants : médicaments de l'hyper excitabilité

Produits naturels :



Quinidine
Isomère de la quinine
(écorce du quinquina)

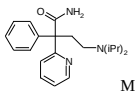


Ajmaline
(racines de Rauwolfia serpentina)

Médicaments à effet stabilisants de membrane

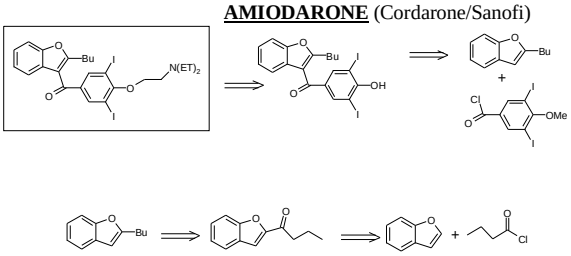
Produits de synthèse : Exemple : Disopyramide (Rythmodan/Aventis)

Inhibiteur des canaux sodiques



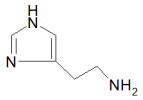
Anti-arythmisants classe III

AMIODARONE (Cordarone/Sanofi)



ANTI-HISTAMINIQUES H1

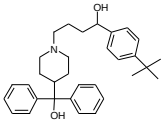
- Antagonistes compétitifs des récepteurs histaminiques H1
- Traitement des manifestations allergiques et mal des transports



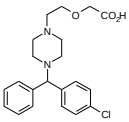
HISTAMINE

ANTI-HISTAMINIQUES H1

TERFENADINE (TELDANE/Merell)

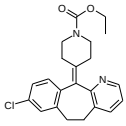


CETIRIZINE (Zyrtec/UCB)



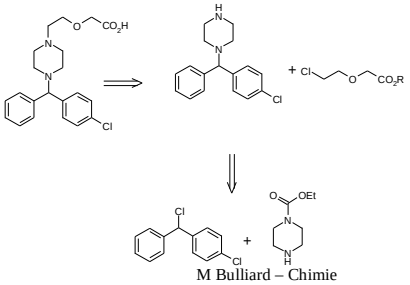
(Non-sédatif)

LORATADINE (Clarityne/Schering-Plough)



(non-sédatif)

CETIRIZINE / RETROSYNTHESE



Médicaments du système broncho-pulmonaire

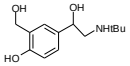
- ASTHME
  - Obstruction des bronches due à la constriction de leur musculature lisse

  ===➔ Bronchodilatateurs (théophylline, sympathomimétiques β2, parasympatholytiques
  - Réaction inflammatoire avec œdème et hypersécrétion de mucus.

  ===➔Glucocorticoïdes, anti-histaminiques H1

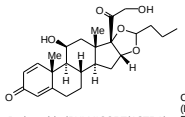
Médicaments du système broncho-pulmonaire

Theophilline

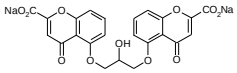


SALBUTAMOL (Ventoline)

Sympathomimétique β2



Budenoside (PULMICORT/ASTRA)
Glucocorticoïde



Cromoglicate de sodium
(Lomudal/Aventis) Prévention de la crise d'asthme allergique et d'effort
Empêche la dégranulation des mastocytes et
la libération des médiateurs déclencheurs de la crise (histamine, bradykinine,..)

Médicaments du système nerveux central

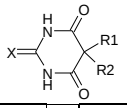
- Psycholeptiques (sédatifs psychiques)
  - Hypnotiques (somnifères)
  - Neuroleptiques (thymoleptiques, antipsychotiques)
  - Tranquillisants (antinévrotiques, anxiolytiques)
- Psychoanaleptiques
  - Antidépresseurs
    - Thymo-analeptiques (stimulent l'humeur déprimée)
    - Thymérétiques (excitent l'humeur)
  - Psychostimulants
    - Noo-analeptiques (stimulent la vigilance)
    - Psychostimulants divers

Médicaments du système nerveux central

- Psychodysleptiques
  - Perturbateurs psychiques, hallucinogènes, dépersonnalisants
- Psychorégulateurs

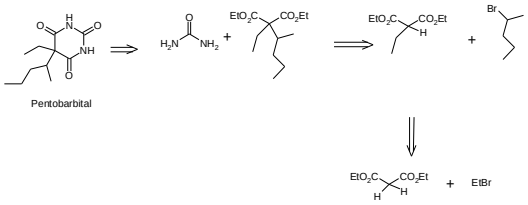
SNC : hypnotiques (somnifères)

BARBITURIQUES



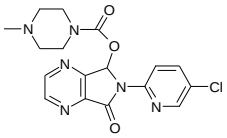
DCI	Marque	X	R1	R2
Barbital	Veronal	O	Ethyl	Ethyl
Pentobarbital	Nembutal	O	Ethyl	isopentyl
Phenobarbital	Gardenal	O	Ethyl	Phenyl
Thiopental	Penthotal	S	allyl	1-methyl-2-pentynyl

Synthèse des barbituriques

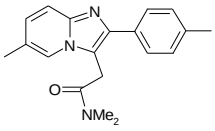


SNC : somnifères récents

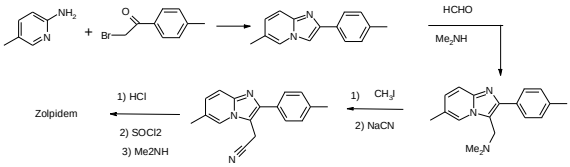
Zopiclone (Imovane/Aventis)



Zolpidem (Stilnox/Sanofi-Synthelabo)



Synthèse du Zolpidem

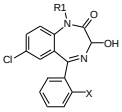


SNC : Tranquilisants - anxiolytiques

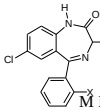
BENZODIAZEPINES

Chlordiazepoxide (Librium)

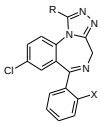
Diazepam (Valium)
Bromazepam (Lexomil)
Tetrazepam (Myolastan)
Nitrazepam (Mogadon)
Flunitrazepam (Rohypnol)



Lorazepam (Temesta)
Oxazepam (Seresta)



Chlorazepate (Tranxene)

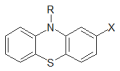


Estazolam (Nuctalon)
Triazolam (Halcion)

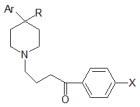
SNC : Neuroleptiques

- Traitement des psychoses, notamment la schizophrénie

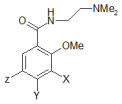
Phenothiazines



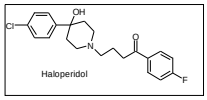
Butyrophenones



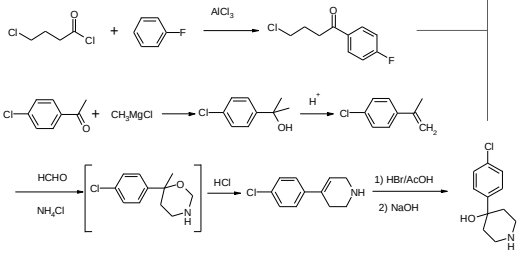
Ortho-anisamides



Neuroleptiques (Haldol/Janssen) Ex : Haloperidol



Haloperidol

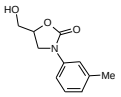


Thymo-analeptiques : antidépresseurs

- Dépressions = affections psychiatriques accompagnées d'une baisse de l'activité du psychisme et de mélancolie.
- Déficience en neurotransmetteurs au niveau des synapses (dopamine, noradrénaline et sérotonine)
- Modes d'action :
  - Augmentation des neuromédiateurs par inhibition des enzymes les dégradant (inhibiteur monoamine-oxidase)
  - Inhibition de la recapture des médiateurs
  - Augmentation de la libération des monoamines

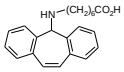
SNC : antidépresseurs

IMAO



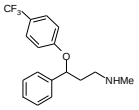
Toloxatone (HUMORYL/Sanofi)

Inhibiteurs recapture : Tricycliques



Amineptine (Survector)

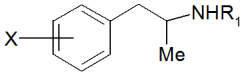
Inhibiteurs sélectif recapture de la sérotonine



Fluoxetine (Prozac/Lilly)

SNC : Noo-analeptiques : stimulent la vigilance

- Amphétamines et apparentés



SNC : psychorégulateurs

- Sels de lithium :

Carbonate de lithium : Li_2CO_3 (Teralithe®)

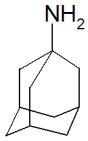
Gluconate de lithium :

$CH_2OH\text{-}(CHOH)_4\text{-}COOLi$ (Neurolithium®)

SNC : anti-Parkinsoniens

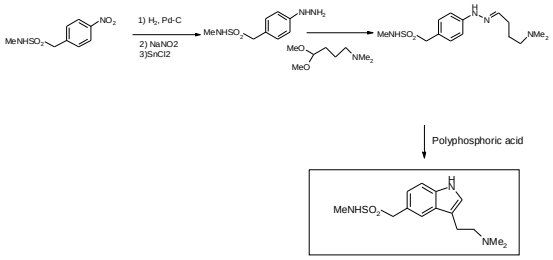
- Hyperactivité cholinergique et déficit en dopamine

Agoniste de la L-DOPA : amantadine (Mantadix/Dupont)

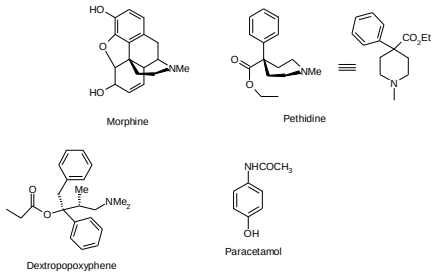


SNC : médicaments de la migraine

SUMATRIPTAN (Imigrane/Glaxo)



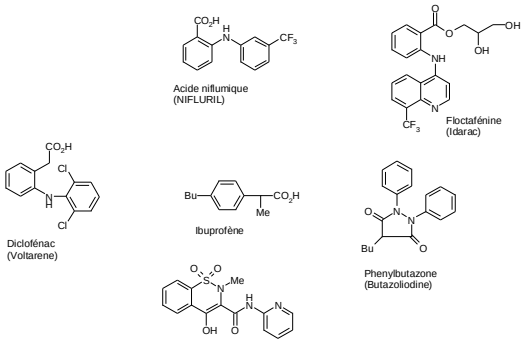
Médicaments antalgiques



Anti-inflammatoires non stéroïdiens – anti-rhumatismaux

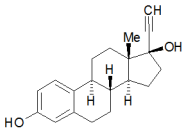
- AINS : inhibent la biosynthèse des prostaglandines
  - Acides aryl carboxyliques (acide salicylique, acides fénamiques)
  - Acides aryl acétiques
  - Acides 2-aryl propioniques
  - Dérivés pyrazolés
  - Oxicams

AINS

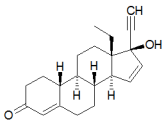


Hormones stéroïdiennes : contraceptifs

- Association d'un estrogène et d'un progestatif



Ethinylestradiol



Gestodene

ANTI-INFECTIEUX : principaux groupes

- β-lactamines
  - Pénicillines naturelles et hémisynthétiques, céphalosporines d'hémisynthèses et dérivés
- Aminosides
  - Amikacine, néomycine, kanamycine, streptomycine,…
- Phénicolés
  - Chloramphénicol et esters, thiamphénicol
- Tétracyclines
  - Naturelles : tétracycline, oxytétracycline
  - Hémisynthèse : doxycycline, lymécycline,…

ANTI-INFECTIEUX : principaux groupes

- Polypeptides
  - Bacitracines, polymyxines
- Macrolides
  - Erythromycine, josamycine, spiramycine, vancomycine
- Phosphonates
  - Fosfomycine, fusidamines
- Antituberculeux
  - Aminosides (streptomycine), rifamycine, cyclosérine, isoniazide, ethambutol

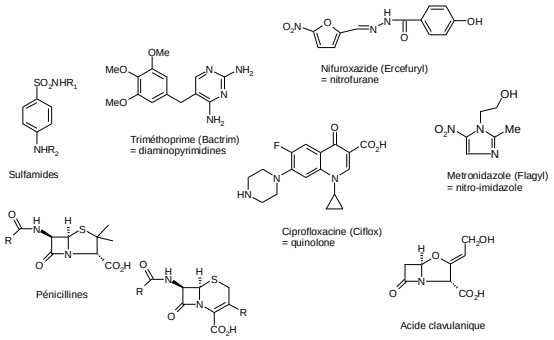
ANTI-INFECTIEUX : principaux groupes

- Antibiomimétiques
  - Nitrofuranes, nitroimidazole, sulfamides, hydroxyquinoléines
- Glycopeptides
  - Vancomycine, teicoplanine
- Antifongiques
- Antiviraux
- Antiparasitaires

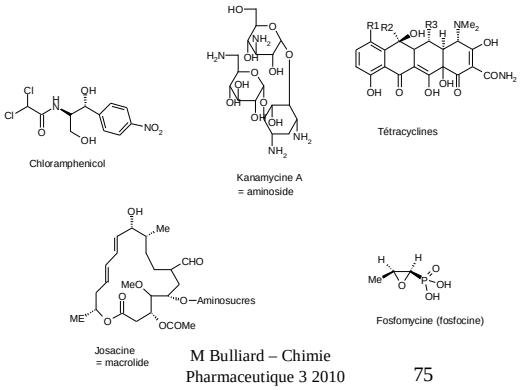
Antibactériens : modes d'actions

- Inhibiteurs biosynthèse du peptidoglycane
  - Bétalactamines (pénicillines et céphalosporines), fosfomycine, glycopeptides, bacitracine
- Action sur enveloppes membranaires :
  - Polymyxines, gramicidine et tyrocidine
- Inhibiteurs synthèses protéiques :
  - Aminosides, macrolides, tétracyclines, chlorophénicol, acide fusidique
- Inhibiteurs synthèse acides nucléiques :
  - Rifamycine, quinolones, nitro imidazoles, nitrofuranes
- Inhibiteurs synthèse des folates :
  - Sulfamides, diaminopyrimidines

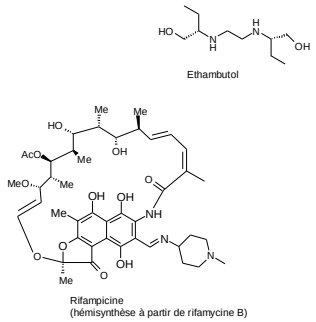
Antibactériens



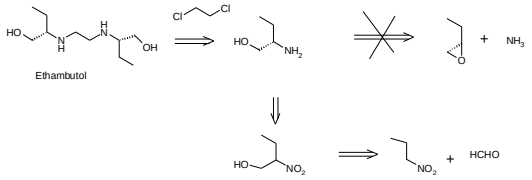
Antibactériens



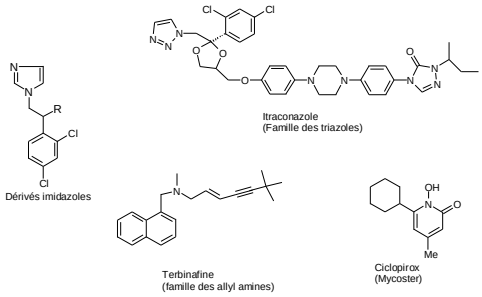
Anti-tuberculeux



Rétrosynthèse de l'ethambutol



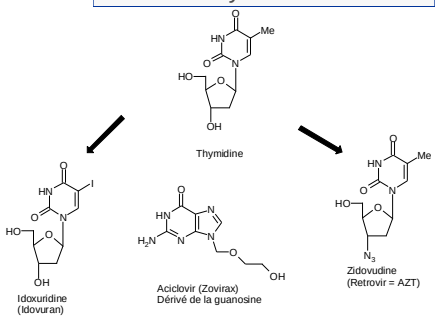
Anti-fongiques



Antiviraux : nucléosides de synthèse

- Analogues des nucléosides naturels :
  - Modification de la base pyrimidique par un halogène ou autre
  - Modification de l'ose
- Bloquent l'élongation de la chaîne d'ADN viral

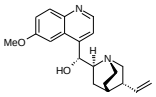
Antiviraux : nucléosides de synthèse



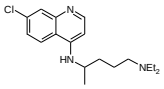
Antiparasitaires

- Anti-helminthiques (vers intestinaux)
- Antibilharziens
- Anti-amibiens
- Trypanocides et Leishmanicides
- Antipaludiques

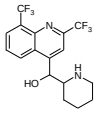
Antipaludiques



QUININE

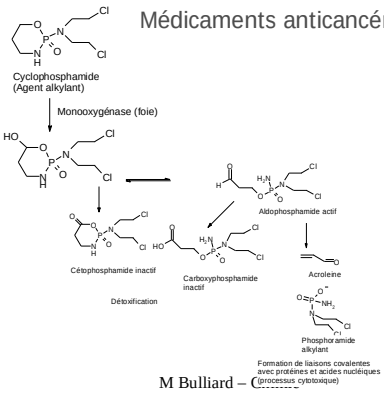


Chloroquine = NIVAQUINE



Mefloquine = LARIAM

Médicaments anticancéreux

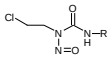


Médicaments anticéreux

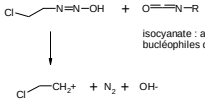
Thiotepa

Cis-platine

Mécanisme d'action



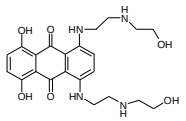
Lomustine (nitrosourée)



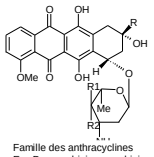
isocyanate : addition sur les groupes bucléophiles des protéines

alkylant des acides nucléiques

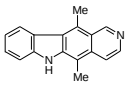
Anticancéreux : agents intercalants



Mitoxantrone

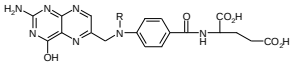


Famille des anthracyclines
Ex : Daunorubicine, zorubicine



Ellipticine

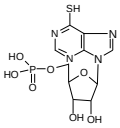
Anticancéreux : antimétabolites



R : H = Acide folique coenzyme de la synthèse des purines, pyrimidines
R : Me Methotrexate antifolique

Fluorouracile

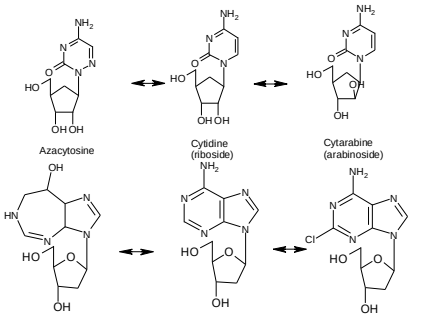
Mercaptopurine



Mercapto-inosine monophosphate

Inhibiteur d'un enzyme de la biosynthèse des bases puriques et pyrimidiques.

Nucléosides antitumoraux



Azacytosine

Cytidine (riboside)

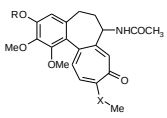
Cytarabine (arabinoside)

Pentostatine (antimétabolite)

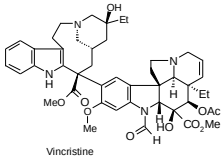
2-desoxyadénosine (métabolite)

Cladribine (antimétabolite)

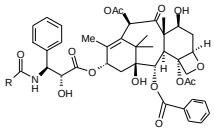
Antimitotiques : poisons du fuseau



Colchicine (R = Me, X=O)
Thiocolchicoside (R=glucose, X=S)
(Coltramyl myorelaxant)



Vincristine
(Extraction de la petite pervenche : Vinca roseus)



R = Phenyl : paclitaxel (TAXOL)
R = O-tBu : Docetaxel (Taxotère)