



**RELATION**  
**STRUCTURE**  
**ACTIVITE**

# Plan

- ▶ 1. Introduction
- ▶ 2. Divers procédés pour créer une similitude structurale.
- ▶ 3. Découverte de la trinitrine
- ▶ 4. Découverte de l'aspirine

# 1. Introduction

**RSA** → création d'un médicament par imitation d'une molécule thérapeutique ou pharmacodynamiquement active

1960: RES est devenu importante

**Robertson** : Relation entre l'activité hypnotique des alcools et leurs structures (L.C, Ramification..)

**Notion Action Analogue** --- » la loi de ressemblance

## la loi de ressemblance

L'existence de différentes relations entre l'activité pharmacodynamique et certains éléments de la structure communes à plusieurs dérivés naturels ou synthétiques.

La ressemblance et l'analogie entre les molécules, n'exclue pas les caractéristiques physique dans les activités pharmacodynamique: accès des médicaments au niveau des tissus ou s'exerce leurs:

## Activité



- Action
- Aptitude à franchir la membrane cellulaire
- Aptitude à traverser les parois des organes
- Leurs cheminement dans l'organisme

## Liés à leurs propriétés physiques



- Solubilité dans l'eau et les lipides
- Points isoélectriques (PH: potentiel hydrogène)
- Equilibre de dissociation
- Syncrystallisations avec divers composés naturels (formé des cristaux)

## 2. Divers procédés pour créer une similitude structurale:

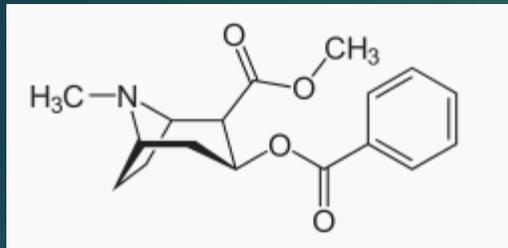
### a. Recherche de la fraction active de la molécule:

- Cocaine et anesthésiques locaux:

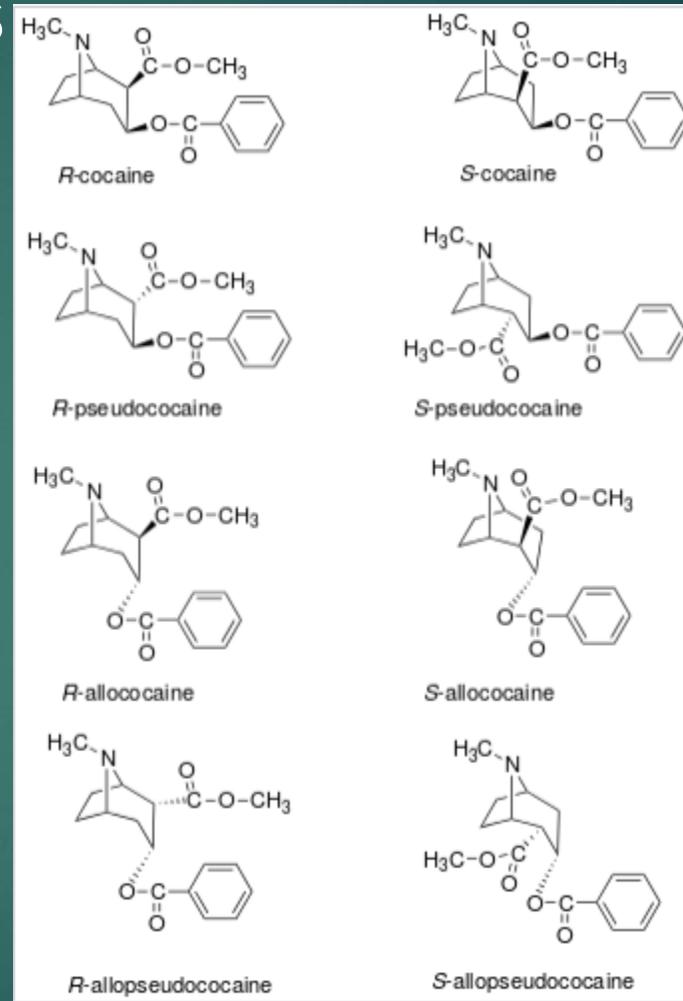
-imiter l'aspect générale

-disposer le principe actif sur une molécule

# Cocaine



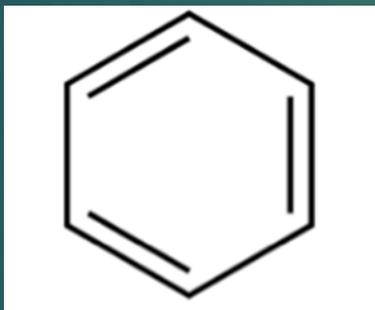
# Analogues



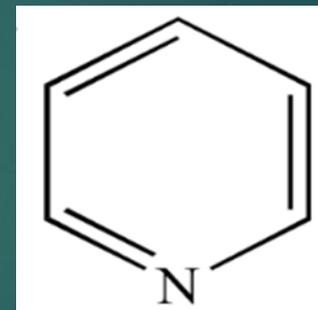
## b. Remplacement réciproque des cycles et hétérocycles dit 'isostéries':

- Benzène et ses dérivés:

Ressemblance entre ces noyaux : - cohésion de ces noyaux (noyaux stables)



Benzène



Pyridine

**6 sommets (même répartition électronique)**

## C. Analogie d'activité par ouverture de cycles ou hétérocycles :

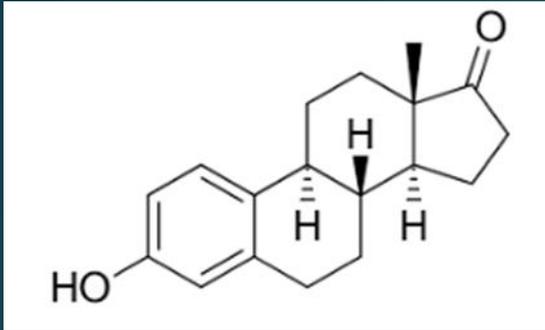
Dodds préparait des œstrogène de synthèse en se basant sur la structure de la folliculine

- A partir des HAP : Composés de 3 noyaux (cycles)

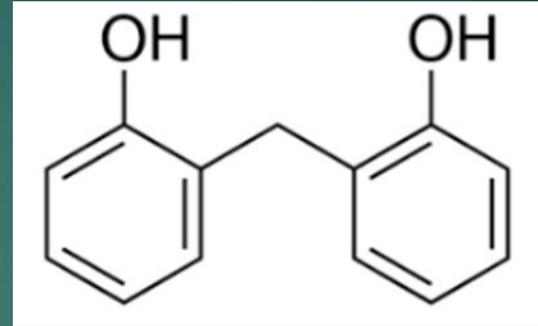


+++ Découvertes

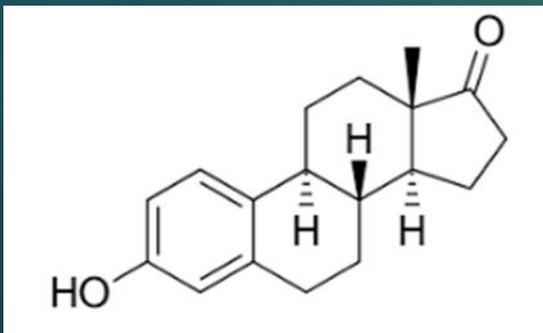
Œstrone



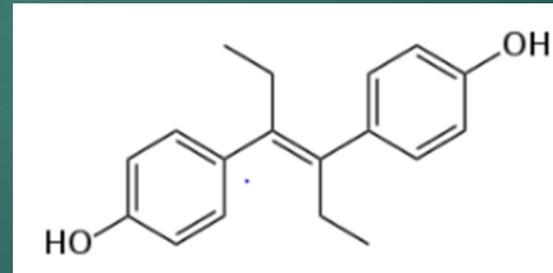
Par.D. Phenyl



Œstrone



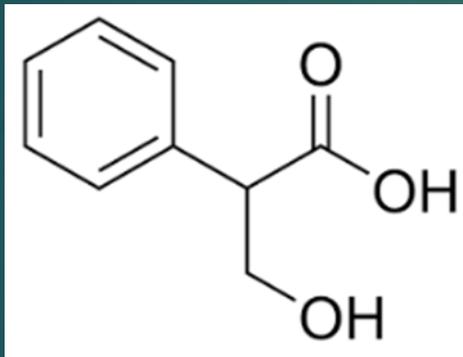
Stilboestrol



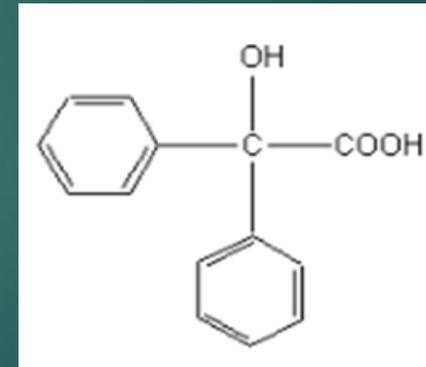
Œstrone : Hormone femelle secrétée par les follicules ovariennes

## D. Analogie d'activité par fermeture ou assemblage de cycles :

- Réciproque du précédent
- assembler directement ou par intermédiaires (CH<sub>2</sub>, O, S..)
- Ex: les Antispasmodiques : lutte contre les contraction musculaires



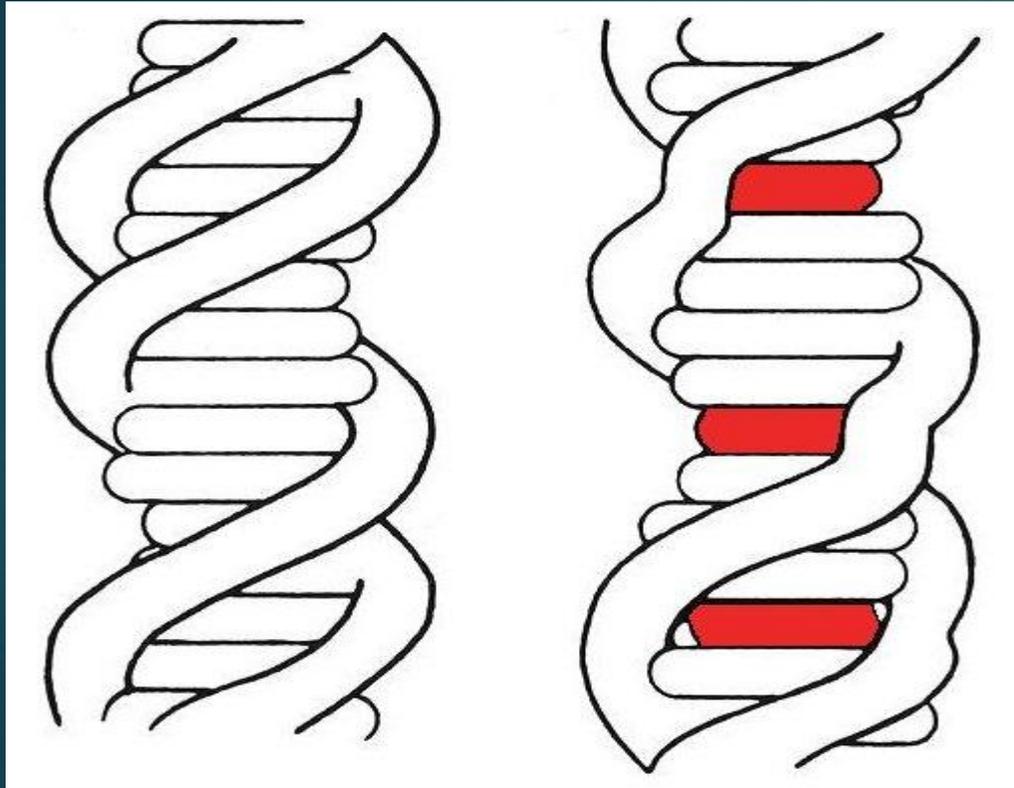
-Acide tropique



Acide Benzillique

## D. Analogie d'activité par Vinylogie :

### Intercalation d'une double liaison C=C



L'intercalation induit des distorsions de la structure. gauche:structure normale, droite:intercalation (rouge)

## Exemples :

Découverte de la **Trinitrine** 1846 (par hasard) lors de la fabrication des explosifs

Indication : Insuffisance coronaire

Physiopathologie:

Déséquilibre entre « besoins en O<sub>2</sub> » et « apports en O<sub>2</sub> »

Limitation des apports par sténose d'une artère coronaire

## Déséquilibre

- en cas des besoins (consommation d'oxygène), par ex. en réponse à l'exercice physique
- survient alors une ischémie du myocarde, qui entraîne le plus souvent une douleur, décrite comme « angor » ou angine de poitrine

Sténose: rétrécissement du calibre d'une artère

Ischémie: diminution de l'apport sanguin à un organe



Les ouvriers travaillant à la fabrication de la dynamite se plaignent de céphalées.

Cette «maladie du lundi» («Monday disease») est liée aux propriétés pharmacocinétiques de la trinitrine, avec demi-vie courte et accoutumance.

L'arrêt de l'exposition des ouvriers le week-end entraînait le lundi une récurrence des maux de tête

## Pharmacologie:

▶ La trinitrine et les dérivés nitrés sont « donneurs de NO. » et augmentent la production de GMPc

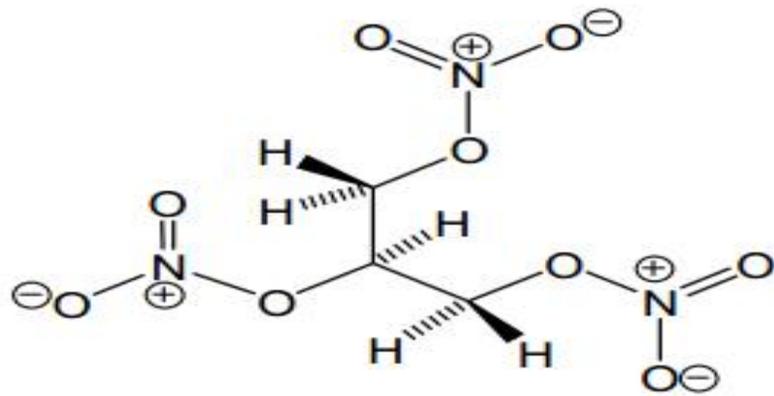
▶ Ce sont des vasodilatateurs artériels et veineux,

Ils agissent à plusieurs niveaux pour traiter l'insuffisance coronaire

- Diminution des besoins en O<sub>2</sub> en réponse à la vasodilatation veineuse

- Augmentation des apports en O<sub>2</sub> par vasodilatation des artères coronaires

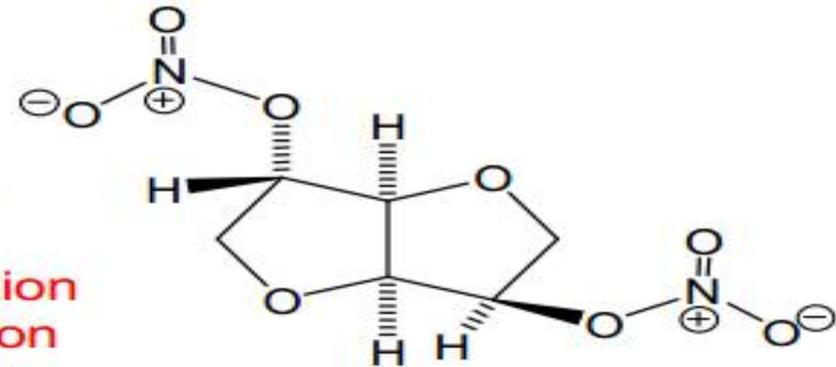
# Conception d'analogues



**Trinitrine**  
représentation spatiale  
(répulsion entre les  $\text{NO}_2$ )



Rigidification  
par création  
de cycles



**Dinitrate d'isosorbide**  
actif par v. sublinguale et v.o.  
T1/2 vie : 30-50 min  
durée d'action : 90 à 120 min

# Intérêt:

- ▶ des composés susceptibles de présenter des propriétés biologiques similaires ou améliorées (**action agoniste**).
- ▶ l'intérêt est plus de trouver de fortes tendances. Les hypothèses avancées reposent habituellement sur un nombre fini de données chimiques. Ainsi, le principe d'induction devrait être respecté afin d'éviter les hypothèses surappries et les interprétations erronées et inutiles sur les données chimiques/structurales.
- ▶ Le paradoxe SAR est le fait que toutes les molécules similaires ne montrent pas des activités similaires.