

Université BADJI Mokhtar-Annaba

Département de chimie

Faculté des sciences

Master : Chimie Organique Pharmaceutique

Pr. LIACHA Messaoud

Module: Chimie thérapeutique II

E-mail: messaoud.liacha@univ-annaba.dz ; m\_liacha@yahoo.fr

Littérature pertinente:

1. G. Thomas, *Medicinal Chemistry-An Introduction*, Wiley& Sons, Chichester, 2000.
2. C. G. Wermuth Ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, London, 1ère édition: 1996; 2ème édition: 2003.
3. D.A. Williams, T.L. Lemke, *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 5ème édition: 2002.
4. F. D. King Ed., *Medicinal Chemistry. Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1994
5. Silverman, Richard B. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 1992, Academic Press (ISBN: 0-12-643730-0)
6. Diederichsen, U.; Lindhorst, T. K.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A. *Bioorganic Chemistry*, 1999, Wiley-VCH (ISBN: 3-527-29665-4).
7. Patrick, G. *Medicinal Chemistry*, 2001, BIOS Scientific Publishers Ltd (ISBN: 1-85996-207-6)

## **Chimie médicinale et découverte médicamenteuse**

### **Introduction**

La chimie pharmaceutique ou chimie médicinale est une sous-discipline des sciences chimiques située à l'interface de différentes disciplines scientifiques telles que la chimie (extraction, synthèse), la biologie (biochimie, pharmacologie, biologie), la physique (cristallographie, spectroscopie), la médecine, la pharmacie avec toutes ses composantes dont la pharmacotechnie (formulation pharmaceutique, la galénique ou encore la biopharmacie) et l'informatique.

L'objectif de la chimie médicinale (chimie pharmaceutique) consiste essentiellement à l'identification, la synthèse et le développement de nouvelles entités moléculaires exprimant des propriétés biologiques intéressantes, et leur développement en médicaments utiles destinés à diagnostiquer, à prévenir ou à traiter les maladies.

Elle comporte trois étapes essentielles:

### **La découverte**

La première étape consiste en l'identification et/ou la production de nouvelles substances actives primaires souvent appelés "hits", qui sont souvent trouvés en examinant systématiquement (screening) de nombreux composés aux propriétés biologiques désirées. Il y a principalement trois façons de découvrir un nouveau médicament:

1. Criblage de substances naturelles, telles que des plantes, des animaux, ou des champignons.

2. Conception rationnelle, le plus souvent, provienne de sources synthétiques. Elle est aujourd'hui considérée comme la voie principale de la découverte de nouvelles têtes de série. Cette approche implique une connaissance préalable bien précise du système biologique (*i.e.*, cause moléculaire d'une maladie) à contrôler et se traduit par la recherche spécifique de:

- Antagonistes ou agonistes de récepteurs
- Inhibiteurs d'enzymes
- Bloqueurs de la biosynthèse et/ou de la fonction de l'ADN

3. Approche combinatoire : développement des différentes techniques de la chimie combinatoire (synthèses à haut débit) permet la préparation d'un grand nombre de dérivés et d'effectuer des criblages (screening) à l'aide de robots, permettant d'accélérer l'obtention des résultats et de sélectionner un chef de file en vue de son optimisation, et collections de composés synthétisés.

## L'optimisation

La deuxième étape de la découverte d'un médicament implique la modification par synthèse organique des molécules "hits" afin d'améliorer les propriétés biologiques du composé pharmacophore (augmenter la puissance, la sélectivité et pour en réduire la toxicité). Les relations structure-activité quantitatives du pharmacophore jouent un rôle important dans la découverte des molécules "Leads" qui se montrent les plus actives, sélectives et avec une toxicité minimale.

## Le développement

L'étape finale s'occupe de l'amélioration de la synthèse des molécules "Leads" pour les essais cliniques.

- elle implique l'optimisation de la synthèse, à des fins de production à grande échelle.
- la modification des propriétés pharmacocinétiques et pharmaceutiques de la substance active afin de la rendre conforme à l'application clinique.

Quelle que soit la voie suivie en vue de la mise en évidence d'un chef de file, l'étape la plus importante est celle de son optimisation. Celle-ci consiste à modifier ses propriétés physico-chimiques en vue d'améliorer son activité biologique grâce aux méthodes qualitatives et quantitatives d'études de relations structure-activité qualitatives (RSA) et quantitatives (QSAR), conduisant à la sélection d'un candidat médicament et aux études suivantes.

- **toxicologiques:** toxicités aiguë et chronique ;
  - détermination de l'index thérapeutique:  $\text{Index thérapeutique} = \text{DL}_{50}/\text{DE}_{50}$  ( $\text{DL}_{50}$  = dose létale pour 50 % des animaux testés)/( $\text{DE}_{50}$  = dose efficace pour 50% animaux testés),
  - recherche de l'absence d'une activité mutagène et/ou tératogène permettant la poursuite du développement du composé sélectionné;
- **pharmacocinétiques:** Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion (ADME) effectuées sur des animaux de laboratoire ou sur des cellules, avant l'autorisation des essais cliniques chez l'homme.

Ces derniers permettront de confirmer l'intérêt du principe actif et son passage au stade candidat médicament en cas de résultats favorables, ou à son abandon, en cas d'effets secondaires néfastes ou de toxicité prouvée.

Lorsque les études analytiques du principe actif et de mise en forme galénique sont réalisées, les essais cliniques chez l'homme peuvent être entrepris. Elles vont permettre la mise en évidence de la bonne tolérance du composé, de son efficacité et de ses

caractéristiques pharmacocinétiques (ADME); ces dernières n'étant pas forcément identiques à celles ayant été relevées chez les animaux de laboratoire.

Enfin, le dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché doit comporter trois catégories d'informations: la **qualité** renseigne tous les aspects liés à la fabrication industrielle du médicament: principalement la production des matières premières, du produit fini, et les procédures de contrôle mises en place pour garantir une parfaite reproductibilité du procédé de fabrication), l'**efficacité** correspondant à l'ensemble des résultats des études cliniques, concernant l'efficacité pharmacologique expérimentale du produit, qui permettent de définir les conditions exactes de l'utilisation du médicament et d'établir le rapport bénéfice/risque qui doit être favorable en vue de son utilisation commerciale) et la **sécurité** qui concerne les données des recherches qui évaluent la toxicité du médicament, d'après les résultats obtenus au cours des études cliniques et précliniques

### **Voies de découverte et d'optimisation médicamenteuse**

L'activité biologique d'un principe actif est fonction de sa structure chimique de base ou pharmacophore, caractérisée par la présence de certains groupements selon la relation suivante: **Activité biologique = f(structure**

Elle dépend aussi de la structure de sa cible (protéine, récepteur, enzyme, ADN, ARN). L'objectif consistera à améliorer la fixation du principe actif à sa cible biologique en modifiant les caractéristiques physico-chimiques du pharmacophore.

Diverses opérations peuvent être poursuivies et le résultat obtenu évalué étape après étape.

Cette approche d'optimisation d'un principe actif peut être favorisée grâce aux différentes techniques de la modélisation moléculaire permettant de superposer sur l'écran d'un ordinateur le pharmacophore et différentes variations de sa configuration avec la structure de la cible. Il est également possible d'effectuer des substitutions de fragments sur le pharmacophore en vue d'accéder à des molécules bioactives.

### **Méthodes qualitatives d'étude des relations structure-activité**

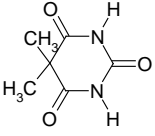
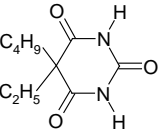
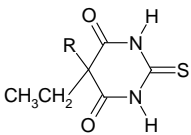
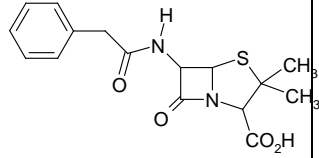
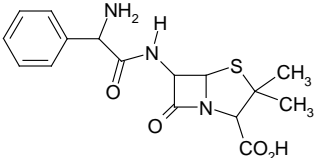
Cette approche est basée sur la relation suivante: **Activité = f(structure)**

L'activité biologique est quantifiée, tandis que la structure chimique se définit par présence de certains substituants ajoutés au groupe fonctionnel (pharmacophore) ou squelette de base, responsable de l'activité biologique.

## Synthèse d'analogues structuraux

Le produit modèle est un dérivé de synthèse ou un produit naturel dont les activités sont connues. En modifiant la structure du médicament de référence (changement de substituant, de groupement fonctionnel, de cycle), on accède à des composés susceptibles de présenter les mêmes propriétés biologiques, ou des activités améliorées.

Exemples de nouveaux médicaments ayant une activité similaire, améliorée ou modifiée.

Structure générale	Analogue structural	activité
 <p>Barbital : hypnotique</p>	 <p>Butobarbital</p>	Hypnotique amélioré
	 <p>Thiobarbituriques</p>	Anesthésique général
 <p>Pénicilline G (naturelle)</p>	 <p>ampicilline (hemisynthétique)</p>	Spectre et absorption améliorée

**Figure 1.1.** Structures d'analogues.

Cependant dans certains cas, on peut voir apparaître des propriétés biologiques différentes voire antagonistes : cas des bases puriques et pyrimidiniques et des analogues structuraux correspondants utilisés en thérapeutiques.

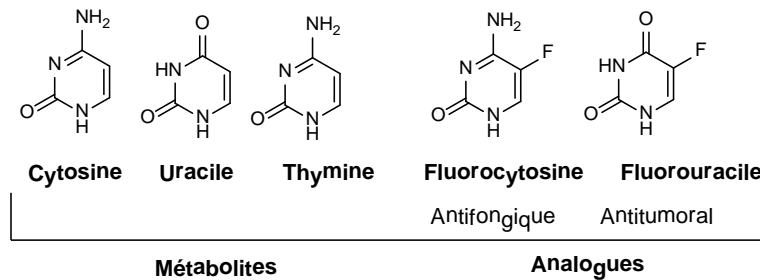
### – Analogues de bases pyrimidiques

- la substitution par un atome de fluor sur la position 5 de la cytosine, conduit à la fluocytosine, présentant des propriétés antifongiques
- la même modification effectuée sur l'uracile conduit au fluorouracile, anti-métabolite, utilisé dans le traitement de divers cancers,

### – Analogues de bases puriques

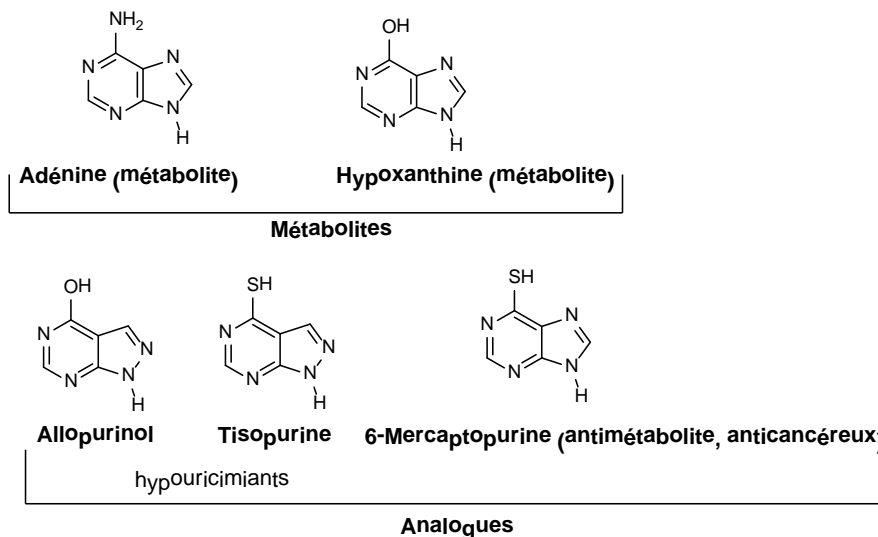
- le remplacement du reste imidazole dans la structure des bases purique par un noyau pyrazole, permet d'accéder à l'allopurinol et à la tisopurine analogues structuraux

hypouricémiants, employés dans le traitement de la goutte; un rhumatisme inflammatoire. Elle est due à un taux d'acide urique dans le sang trop élevé (hyperuricémie).



**Figure 1.2.** Bases pyrimidiques et analogues.

• le remplacement du groupe hydroxyle de l'hypoxanthine (correspondant au groupe aminé de l'adénine) par un groupe thiol, confère à la mercaptopurine des propriétés anticancéreuses.



**Figure 1.3:** Bases puriques et analogues.

La synthèse d'analogues structuraux a été largement exploitée grâce aux règles de **Grimm** « règle de déplacement des hydrures », d'**isostérie**, et de **bioisostérie**.

-Les modifications structurales systématiquement envisagées sont:

- Bioisostérie
- Homologation
- Ramification
- Cyclisation

**Isostérie** : la classification périodique des éléments a permis de les classer dans des colonnes verticales en fonction de la structure électronique de leur couche la plus externe et de retrouver des similitudes dans leurs propriétés chimiques. Plus tard Langmuir introduit la notion d'isostérie dans le but de d'étendre ces similitudes des propriétés physiques non

seulement aux éléments, mais aussi aux ions (exemples :  $\text{O}^{2-}$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , ou  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ) ayant le même nombre et la même disposition des électrons.

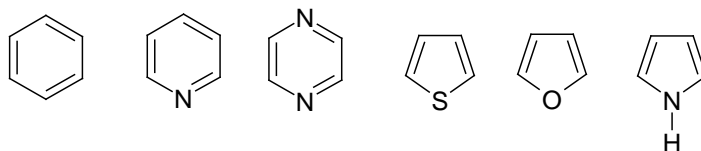
Cette analogie de propriétés a été étendue par Grimm à des groupes d'atomes (**groupes isostères**) présentant le même nombre d'électron de valence. Ces groupes placés dans des colonnes sont obtenus par simple addition d'un atome d'hydrogène (**appelé improprement « hydrure »**) d'une colonne à l'autre. On accède ainsi à des groupes remplaçables les uns par les autres, d'où le nom de « **règle de déplacement des hydrures** ». Cette approche est applicable au cours de l'élaboration d'analogues de médicaments, sans pour autant prédire l'analogie d'action de la molécule obtenue par rapport au modèle de référence.

### Règle de Grimm

Nombre d'électrons				
6	7	8	9	10
C	N	O	F	Ne
	CH	NH	OH	FH
		CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	OH <sub>2</sub>
			CH <sub>3</sub>	NH <sub>3</sub>
				CH <sub>4</sub>

La notion d'isostérie étendue aux cycles rend possible les multiples remplacements, à l'origine de la découverte de nombreux médicaments.

### Exemple de cycles isostères



**Bio-isostérie** : le remplacement dans une molécule (un médicament), d'un atome, d'un groupe d'atome, ou d'un cycle par un **isostère** correspondant sans en altérer l'activité biologique recherchée, permet d'accéder à de nouveaux dérivés actifs. Il s'agit de **bioisostères** qui présentent le même type d'activité biologique.

Les **bioisostères** sont des substituants ou groupes qui exhibent des similitudes physico-chimiques et qui expriment des propriétés biologiques similaires. Le **bioisostérisme** est une

approche à la modification structurale d'une tête de série qui a démontré à maintes reprises son utilité dans l'atténuation de la toxicité, de la modification de l'activité et dans l'altération du métabolisme d'une tête de série.

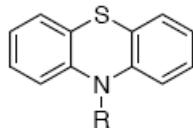
Il est important de noter que des groupes peuvent se révéler **bio-isostères** dans certaines situations mais pas dans d'autres.

Bio-isostères  $\neq$  isostères : c'est la persistance de l'activité biologique et non la valence qui détermine si un groupe est **bio-isostère**.

On peut les diviser en deux catégories :

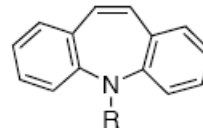
**-Les bioisostères classiques**, couverts par la règle de **Grimm** : atomes ou groupes d'atomes, ions ou molécules dont la couche périphérique d'électrons peut être considérée comme identique (Erlenmeyer, 1948) même nombre d'électron de valence, même taille approximative. ;

**-Les bioisostères non classiques**, résultant du remplacement de groupes fonctionnels : leur nombre d'atomes, leur nombre d'électron de valence et/ou leur demande stérique peuvent être différents, mais ils expriment une certaine similarité dans leur activité biologique.



Phenothiazines neuroleptiques

**NB:** un neuroleptique est un médicament utilisé dans le traitement de psychoses accompagnées d'excitation et comme réducteurs des mécanismes délirants et hallucinatoires.



Dibenzazépines antidépresseurs

**NB:** un antidépresseur est un médicament capable d'améliorer l'état dépressif d'un sujet

Le succès des modifications bioisostériques est remarquable lorsque l'on considère les nombreux changements de paramètres physico-chimiques qui peuvent en découler: taille et forme de la molécule, répartition électronique, liposolubilité, hydrosolubilité, pKa, réactivité chimique, liaisons hydrogène.

• Si l'unité remplacée par un bioisostère assure la distribution géométrique de groupes fonctionnels importants, les changements de taille, de forme et de liaisons hydrogènes occasionnés par le bioisostère doivent être considérés avec attention.



- Si l'unité remplacée par un bioisostère est impliquée dans une interaction spécifique avec un récepteur, la taille, la forme, la répartition électronique, le pKa, la réactivité chimique et les liaisons hydrogène sont toutes des facteurs importants.

- Si l'unité remplacée par un bioisostère est nécessaire à l'absorption, au transport et/ou à l'excrétion de la molécule, alors les caractères lipophile et hydrophile, le pKa et les liaisons hydrogène sont les facteurs importants.

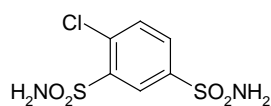
- Si l'unité remplacée par un bioisostère est impliquée dans le blocage ou la facilitation du métabolisme, alors la réactivité chimique est le facteur important.

**NB:** la pharmacocinétique est l'étude de l'absorption, du transport, du métabolisme et de l'excrétion d'une drogue.

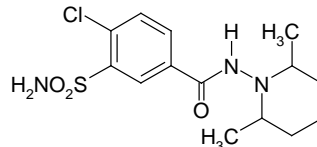
### Exemples :

-remplacement de C=O par SO<sub>2</sub> : cas de l'acide p-aminobenzoïque (facteur de croissance des bactéries) et des sulfamides (antagonistes antibactériens).

-remplacement de CO<sub>2</sub>H par SO<sub>2</sub>H, de SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> par CONH<sub>2</sub> :

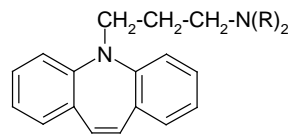
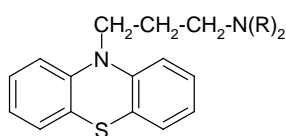


Diurétique thiazidique



Clopamide= BRINALDIX

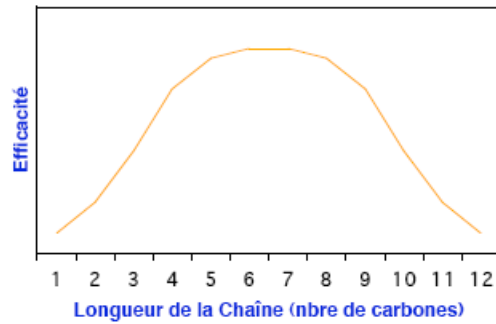
-remplacement de S par -CH=CH- (cycle isostère) :



### Homologation et Vinylogation

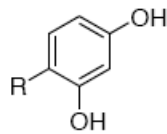
Ces deux concepts utilisés en chimie thérapeutique se traduisent par la modification de la structure d'un médicament, en vue d'accéder à de nouveaux dérivés biologiquement actif.

-L'homologation consiste à ajouter un groupe CH<sub>2</sub> supplémentaire au composé actif de départ. Il s'ensuit un accroissement de la lipophilie de la molécule dont il peut résulter une amélioration des propriétés pharmacocinétiques et de l'activité. Une série homologue est un groupe de molécules différentes les unes des autres par un motif commun, généralement un groupe méthylène CH<sub>2</sub>.



-Cet effet général de l'augmentation de la longueur d'une chaîne carbonée sur l'efficacité d'une drogue est liée à l'augmentation du caractère lipophile de la molécule et, donc, à sa meilleure pénétration des membranes cellulaires jusqu'à ce que son caractère hydrophobe accru pénalise sa solubilité et, donc, son transport dans les milieux aqueux.

Exemple : Activité Antibiotique des 4-*n*-Alkylrésorcinsols



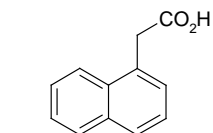
R	Phenol Coefficient	R	Phenol Coefficient	R	Phenol Coefficient
<i>n</i> -propyl	5	<i>n</i> -heptyl	30	<i>n</i> -undecyl	0
<i>n</i> -butyl	22	<i>n</i> -octyl	0	<i>i</i> -butyl	15.2
<i>n</i> -pentyl	33	<i>n</i> -nonyl	0	<i>i</i> -amyl	23.8
<i>n</i> -hexyl	51	<i>n</i> -decyl	0	<i>i</i> -hexyl	27

-Dans la **vinylolation**, c'est à un groupe  $\text{CH}_3$  auquel on ajoute un reste vinyl  $\text{CH}=\text{CH}$ ; le nouveau dérivé qui en résulte, peut présenter des propriétés agonistes ou antagonistes.

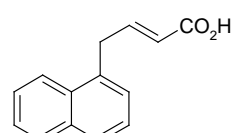
**Exemples:**

**Agonistes:** acides naphtylacétiques et naphtyl-vinylacétiques (hormone végétale).

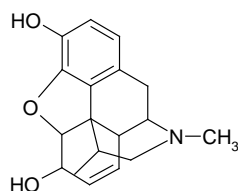
**Antagonistes:** morphine et N-allyl nor-morphine ou Nalorphine (antagoniste morphinique).



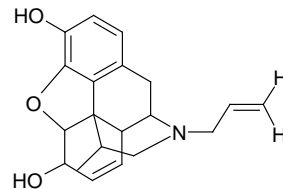
Acide naphtylacétique



Acide naphtyl-vinylacétique

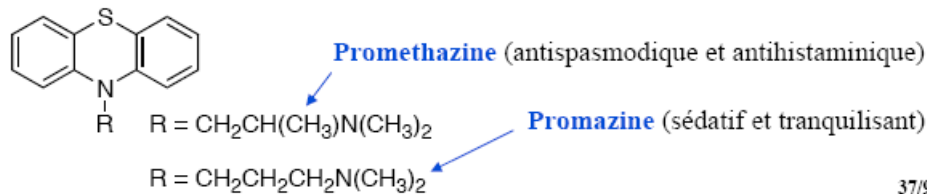


Morphine



Nalorphine

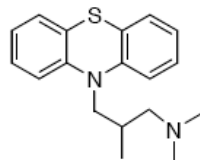
## Ramification de Chaîne



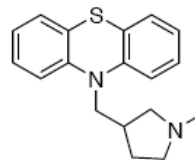
37/9

## Cyclisation de Chaîne

La transformation d'une chaîne alkyle en son analogue cyclique Une autre modification structurale qui peut être envisagée est:



Trimeprazine



Methdilazine

- Chez l'homme ces deux composés expriment une activité **antipruritique** similaire.

NB: Prurit = qui recouvre une sensation de démangeaison de la peau, provoquée par une lésion locale ou symptomatique d'une maladie.

## Amélioration de l'Efficacité et de l'Indice Thérapeutique

Des années d'études des relations *structure-activité* de série de médicaments ont conduit au développement d'approches systématiques de modifications structurales en vue de l'augmentation de l'efficacité d'un médicament. Cette efficacité peut se déterminer par la mesure de l'indice thérapeutique, c'est-à-dire du rapport entre les effets indésirables et désirables de la drogue: e.g. DL<sub>50</sub>/DE<sub>50</sub>

DL<sub>50</sub> = dose létale pour 50% des animaux testés

DE<sub>50</sub> = dose d'efficacité maximale pour 50% des animaux testés

NB: plus l'indice thérapeutique est grand, plus la marge de sécurité du médicament est grande!

## -Recherches initiées par les connaissances sur les récepteurs

Ehrlich a introduit dès 1909, la notion de récepteur, avec l'étude de l'activité antiparasitaire de colorants, une substance ne peut agir que s'il lui est possible de se fixer (fixation du colorant sur le parasite). Ceci implique la nécessité de forces physicochimique permettant la fixation du composé actif sur sa cible, le récepteur. Sachant que les médiateurs, les hormones et les médicaments doivent agir après fixation sur les récepteurs biologiques

spécifiques, la synthèse de ligands de ces mêmes récepteurs pouvait conduire à des substances ayant les mêmes propriétés biologiques.

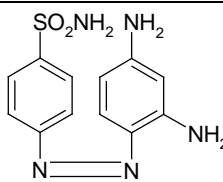
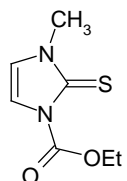
### Quelques exemples illustrant la richesse de ce concept:

- Récepteurs alpha: découverte des  $\alpha$  stimulants et des  $\alpha$  bloquants (anti-hypertenseurs, médicament de l'hypertrophie bénigne de la prostate);
- Récepteurs  $\beta$ : découverte des  $\beta_2$ -stimulants anti-asthmatiques et  $\beta$ -bloquants antihypertenseurs, anti-angoreux, anti-arythmiques;
- Récepteurs anti-histaminiques  $H_2$ : découvertes des anti- $H_2$  anti-ulcéreux (type cimétidine);
- Récepteurs  $5HT_3$ : anti-émétiques (Ondansétron, Granisétron).

Parfois des médicaments agissent également sur des récepteurs auxquels ils ne sont pas destinés, ceci se traduit par l'apparition d'effets secondaires.

### Synthèse de précurseurs (prodrogues: quelques exemples)

Le produit actif se produit dans l'organisme suite à une biotransformation.

Médicament	Métabolisme	Forme active	Vecteur libre
<chem>CCOC1=CC=C(NC(=O)C)C=C1</chem> Phenethidine	Élimination du reste éthyle	<chem>CC(=O)NC1=CC=C(O)C=C1</chem> paracetamol	—
 Prontosil	Réduction (Azoréductase)	<chem>NC1=CC=C(S(=O)(=O)N)C=C1</chem> Sulfanilamide	<chem>NC1=CC=C(N)C=C1</chem> Triaminobenzene
 Thiamazole	Saponification Décarboxylation	<chem>CN1C=CN(S)C=S1</chem> Methimazole Thiamazole	<chem>CCO</chem> <chem>CC(=O)O</chem>

### Inhibiteurs d'enzymes

L'inhibition d'une enzyme intervenant au cours d'un processus métabolique peut contribuer à la création de nouveaux médicaments.

### Quelques exemples:

Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (ECA) permettant la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, à propriétés hypertensives (ECA): captopril, anti-hypertenseur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC);

-Dopa-décarboxylase: Carbidopa (inhibiteur de la Dopa-décarboxylase), en association avec la L-DOPA (anti-parkinsonien);

-GABA-Transaminase: Vigabatrin, acide Valproïque (anti-épileptique);

Inhibiteurs des lactamases: acide clavulamique, association avec les lactamines (antibactériens);

-Dihydrofolate réductase: Méthotrexate (anticancéreux);

-Inhibiteurs de la 5  $\alpha$ -réductase:

Finastéride, empêchant la transformation de la testostérone en déhydrotestodtérone dont la cible est la cellule prostatique (médicament de l'hyperthrophie bénigne de la prostate);

-Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) de type A: Toloxatone, Moclobémide (antidépresseurs);

-Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) de type B: Sélégiline (antiparkinsonien)

-Les Inhibiteurs de Protéases du VIH: Saquinavir, Indinavir, Amprenavir

### **Relations quantitatives entre la structure et l'activité**

Les approches précédemment exposées sont des méthodes qualitatives permettant d'accéder, pas à pas, à des composés présentant une activité biologique. Dans certains cas, on aboutit à des agonistes dont l'activité est améliorée; dans d'autres cas, ce sont des antagonistes ou des agonistes partiels qui sont obtenus.

Notons cependant que les méthodes qualitatives peuvent se prêter à la quantification dans la mesure où une modification structurale chimique (changement d'un substituant ou de sa position sur le cycle) se traduit par une propriété biologique quantifiée et pouvant se traduire par une équation mathématique. Cette technique appelée « *de novo* » a été développée par Free–Wilson.

Plus près de nous, des méthodes quantitatives se sont développées et Hanschen a été le principal initiateur.

### **Méthode de HANSCH**

Cette méthode étudie les rapports entre les propriétés physiques et chimiques d'une série de molécules existantes et leurs propriétés biologiques en vue de prédire l'activité d'autres molécules de la même famille, sans avoir à les synthétiser.

Le modèle de Hansch, suppose que les molécules étudiées ont le même mécanisme d'action (molécules isoactives).

La forme générale du modèle est:

$$\log \frac{1}{C} = a \log P - b(\log P)^2 + cS + dE + f;$$

1/C: inverse de la concentration iso-active, il traduit que plus une substance est active moindre sera la dose utilisée;

a, b, c, d: coefficients déterminés par un calcul de régressions;

P: se rapporte à la lipophilie du composé, il est établi par la détermination du coefficient de partage (généralement octanol/eau);

S: caractérise la constante électronique du substituant;

E: tient compte de l'effet stérique.

### **Méthode de TOPLISS**

Cette méthode nécessite la synthèse de certains composés dont on modifie la substitution étape après étape en fonction des résultats biologiques obtenus (arbre de décision de TOPLISS).

Exemples: remplacement d'un atome d'hydrogène par un Cl, un F, un CH<sub>3</sub>, un OCH<sub>3</sub>.... En fonction du résultat biologique obtenu, on oriente la synthèse vers la synthèse de composés comportant d'autres substituants prédéterminés.

### **Méthodes graphiques moléculaires:**

Cette méthode a été exploitée dans le cas de macromolécules et plus particulièrement d'enzymes et de protéines cibles, dont la conformation (structure tertiaire et quaternaire) a pu être établie. Ces structures sont représentées dans l'espace sur l'écran d'un ordinateur et, après avoir localisé le site actif de l'enzyme (de la protéine), on envisage la possibilité de préparer des substances capables de s'y insérer (ligands). Au cours d'une étape ultérieures, on procède à la vérification du résultat du résultat biologique attendu.

### **Biologie moléculaire**

Emploi de gènes (ADN) codant la production d'une protéine. L'ADN est copié enzymatiquement dans le noyau (transcription) en ARN messager m-ARN, qui est transporté dans le cytoplasme ou il est traduit au niveau du ribosome, avec élaboration de la protéine ou de l'enzyme par l'intermédiaire des ARN de transfert (t-ARN).

Exemple: insuline humaine biogénétique.

### **Interactions « Drogue-Récepteur »**

De façon spécifique, un récepteur est une protéine imbriquée dans la bicouche phospholipidique des membranes cellulaires dont la fonction biologique comprend une composante de reconnaissance moléculaire et une composante d'amplification de signal. Ces

composantes peuvent correspondre à un même site ou à des sites différents sur la structure de la protéine:

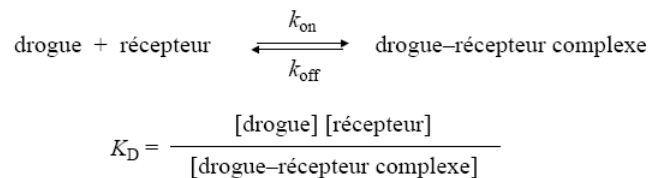


De façon générale, les récepteurs et autres cibles biologiques peuvent être divisés en deux classes:

- Les récepteurs non-catalytiques, e.g., récepteurs membranaires, ADN/ARN
- Les récepteurs catalytiques, i.e., enzymes

NB: l'étude physico-chimique de l'interaction d'un médicament avec son récepteur constitue la pharmacodynamique.

### Constante de dissociation $K_D$



L'activité biologique d'un médicament est corrélée à son affinité pour le récepteur. Cette affinité est mesurée par la constante  $K_D$ . Il s'agit d'une constante de « dissociation », donc plus  $K_D$  est faible, plus la concentration en complexe est grande et, donc, plus l'affinité entre le médicament et son récepteur est grande.

### Les Forces Régissant l'Affinité «Médicament-Récepteur»

#### Généralités

Les liaisons assurant l'affinité entre un médicament et son récepteur sont en générale des interactions faibles non-covalentes. L'affinité et les effets qui en découlent sont donc réversibles, et la drogue devient inactive aussitôt que sa concentration dans les fluides extracellulaires décroît.

Les interactions faibles non-covalentes ne sont généralement possibles qu'entre des surfaces moléculaires relativement proches et complémentaires.

L'établissement d'une liaison s'accompagne d'une diminution de l'énergie libre du système considéré ( $\Delta < 0$ ), et tout changement de cette énergie libre est lié à la constante d'équilibre de l'affinité drogue-récepteur par l'équation suivante:

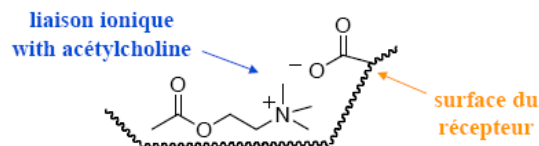
$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_{\text{eq}}$$

NB: à 37°C, une faible diminution de  $\Delta G^\circ$  de  $-2.7$  kcal/mol change la valeur de la constante d'équilibre de 1 à 100!

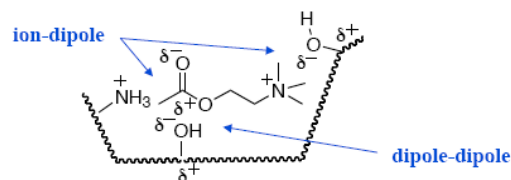
Il est souvent désirable qu'un médicament n'est qu'un effet temporaire de façon à pouvoir mettre fin à l'action pharmacologique. Une action prolongée d'un antidépresseur ou d'un analgésique narcotique peut être dangereux. Par contre, un agent chimiothérapeutique utilisé contre un pathogène ou une tumeur doit pouvoir avoir une action prolongée et donc former un complexe irréversible avec son récepteur. La formation de liaisons covalentes peut alors être recherchée.

### Types de liaisons

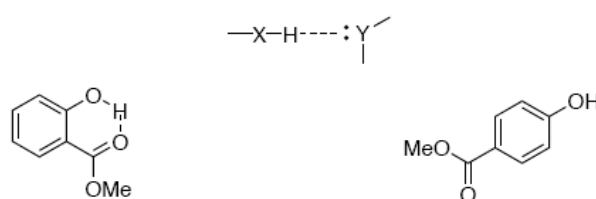
- Liaisons Covalentes  $\Rightarrow \Delta G^\circ = -40$  à  $-110$  kcal/mol; ce type de liaison forte est rarement établie entre une drogue et son récepteur, à l'exception des enzymes et de l'ADN.
- Interaction Ioniques (ou Electrostatiques)  $\Rightarrow \Delta G^\circ = -5$  à  $-10$  kcal/mol; ces liaisons restent efficaces à des distances relativement plus grandes que pour les autres types de liaisons.



- Interactions Ion-Dipole et Dipole-Dipole  $\Rightarrow \Delta G^\circ = -1$  à  $-7$  kcal/mol; ce type d'interaction s'établit lorsque les charges de signes opposés sont adéquatement alignés. Les charges d'un dipôle étant plus faible que celle d'un ion, une interaction dipole-dipole est plus faible qu'une interaction ion-dipole, elle-même plus faible qu'une interaction ionique.



- Liaisons Hydrogène  $\Rightarrow \Delta G^\circ = -3$  à  $-5$  kcal/mol; les liaisons hydrogène sont des cas particuliers d'interactions dipole-dipole entre un atome d'hydrogène attaché à un atome électro-négatif X et un autre atome électro-négatif Y pourvu d'un doublet électronique non-liant.

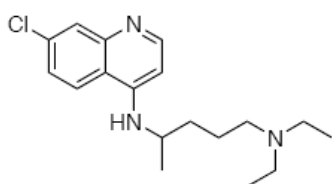




**Methyl salicylate**, utilisé contre les douleurs musculaires, est un faible agent antibactérien

L'isomère para, **methyl *p*-hydroxybenzoate**, dont la fonction phénol est libre, est un antibactérien actif, aussi utilisé comme agent de conservation alimentaire

- Complexation de Transfert de Charges  $\Rightarrow \Delta G^\circ = -1$  à  $-7$  kcal/mol; cette interaction s'établit lorsqu'une molécule (ou un groupe) électro-donneuse (i.e., systèmes électroniques  $\pi$  tels que des alcènes, alcynes ou cycles aromatiques porteurs de substituants électro-donneurs ou des groupes constitués d'atomes avec des doublets non-liants tels que l'oxygène, l'azote et le soufre) contacte une autre molécule électro-acceptrice (i.e., systèmes possédant des orbitales  $\pi$  déficientes en électron tels que des alcènes, alcynes ou cycles aromatiques porteurs de substituants électro-accepteurs ou des protons faiblement acides). Il s'agit en fait d'une interaction dipole-dipole moléculaire.



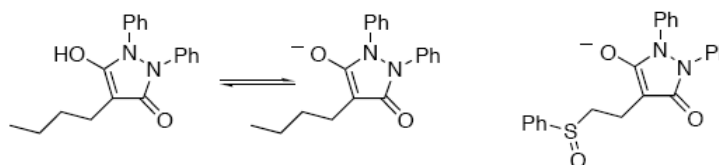
Des interactions de ce type sont considérées à l'origine de l'intercalation de certaines drogues antimalariques aromatiques, telles que la **chloroquine**, dans l'ADN parasite

- Interactions Hydrophobes  $\Rightarrow$  Ces interactions correspondent à la diminution d'énergie libre qui résulte du rapprochement de régions non-polaires d'un médicament et de son récepteur en conséquence de l'augmentation d'entropie des molécules d'eau avoisinantes.

- Interactions de van der Waals ou Forces de London  $\Rightarrow \Delta G^\circ = -0.5$  kcal/mol; ces interactions s'établissent lorsque les dipôles temporaires entre atomes d'un groupe non polaire induisent des dipôles opposés au sein du groupe d'une autre molécule duquel ils se rapprochent. L'attraction qui en résulte peut contribuer de façon significative à l'affinité entre la drogue et son récepteur si la surface de contact entre les atomes des deux molécules est grande, c'est-à-dire lorsque la complémentarité des deux molécules permet la combinaison de nombreuses interactions atomiques contribuant chacune environ  $-0.5$  kcal/mol à l'énergie libre du complexe drogue-récepteur.

## Ionisation

L'état d'ionisation d'un médicament est un facteur déterminant non seulement de son affinité avec son récepteur, mais aussi de sa biodisponibilité.



**Phenylbutazone**, un médicament uricosurique est active sous sa forme anionique que l'on trouve seulement en faible quantité dans l'urine; son pKa est de 4.5, mais le pH de l'urine est 4.8.

**Sulfinpyrazone** a un pKa de 2.8. Plus acide, la concentration de sa forme anionique dans l'urine est activité est 20 fois supérieure à celle de la phenylbutazone.

**NB:** un agent uricosurique augmente la sécrétion d'acide urique dans l'urine.

A pH physiologique (pH 7.4), même les groupes faiblement acides comme les acides carboxyliques (pKa 4-5) sont sous la forme d'anions carboxylates.

Les phénols (pKa 8-11) peuvent être partiellement ionisés.

Les groupes basiques comme les amines sont partiellement ou totalement ionisées sous la forme de cations.

### **Groupes acides et basiques des récepteurs biologiques:**

- groupes anioniques dans l'ADN  $\Rightarrow$  acides phosphoriques (pKa 1.5 ou 6.5), purines et pyrimidines (pKa  $\sim$ 9).

- groupes anioniques dans les protéines  $\Rightarrow$  acides carboxyliques (acide aspartique et glutamique; pKa 3.5-5), phénols (tyrosine; pKa 9.5-11), thiols (cystéine; pKa 8.5), alcools (sérine et thréonine; pKa 13.5).

- groupes cationiques dans l'ADN  $\Rightarrow$  amines (adénine, cytidine; pKa 3.5-4).

- groupes cationiques dans les protéines  $\Rightarrow$  imidazole (histidine; pKa 6.5-7), amino (lysine; pKa  $\sim$ 10), guanido (arginine; pKa  $\sim$ 13).

**NB:** les valeurs de **pKa** de nombreux groupes imbriqués dans un récepteur peuvent varier considérablement dans certains microenvironnements jusqu'à sortir de leur gamme habituelle de valeurs.

### **Enzymes, Récepteurs Catalytiques**

Les enzymes sont des protéines qui catalysent des réactions chimiques dans les systèmes biologiques.

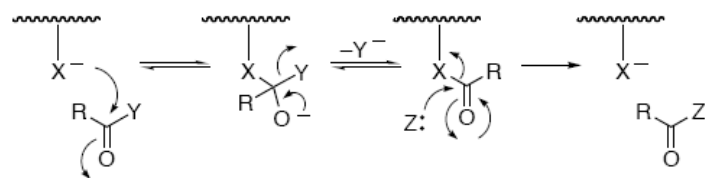
#### **• Mécanismes de la catalyse enzymatique**

Une fois que le substrat (i.e., le médicament) se lie au site actif de l'enzyme (i.e., le récepteur), il existe différents mécanismes par lesquels l'enzyme catalyse la transformation du substrat en produit.

- **Approximation**  $\Rightarrow$  l'enzyme force les substrats à se disposer dans le site actif de telle façon que les centres réactionnels soient proches les uns des autres pour faciliter la réaction et donc accroître la vitesse de celle-ci. Il s'agit en quelque sorte d'un blocage des substrats dans

leur conformation réactive (i.e., état de transition); il y a perte de l'entropie de rotation et de translation des substrats, mais les substrats ainsi imbriqués dans le site actif de l'enzyme ne font plus qu'un, et la réaction devient cinétiquement du premier ordre plutôt que du second ordre lorsque les substrats sont libres en solution.

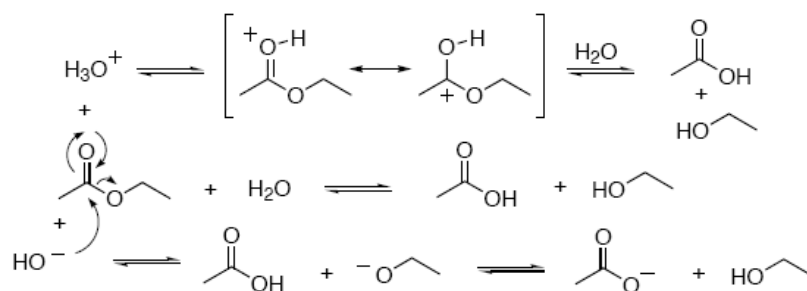
**Catalyse Covalente**  $\Rightarrow$  certaines enzymes utilisent les groupes nucléophiles de leur chaîne latérale de leur site actif pour former des liaisons covalentes avec le substrat. Un second substrat peut alors réagir avec l'intermédiaire réactionnel formé entre le premier substrat et l'enzyme pour donner le produit. Il s'agit d'une **catalyse nucléophile**.



NB: sites enzymatiques nucléophiles les plus communs  $\Rightarrow$  le groupe thiol de la cystéine, le groupe hydroxyle de la sérine, l'imidazole de l'histidine, le groupe amino de la lysine, le groupe carboxylate de l'aspartate ou du glutamate.

**Catalyse Générale Acide-Base**  $\Rightarrow$  dans toute réaction chimique au cours de laquelle un transfert de proton se déroule, la catalyse générale acide et/ou la catalyse générale basique est opérationnelle.

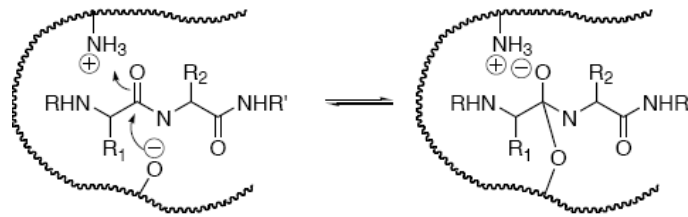
e.g., hydrolyse de l'acétate d'éthyle:



NB: La réaction devrait être doublement accélérée si une base et un acide sont présents!

**Catalyse Electrostatique et Désolvatation**  $\Rightarrow$  une enzyme catalyse une réaction en déstabilisant l'état fondamental des substrats et en stabilisant l'état de transition. La déstabilisation de l'état fondamental peut se faire par la désolvatation des groupes chargés du site actif lors de l'entrée du substrat (élimination des molécules d'eau avoisinantes), exposant ainsi le substrat à un microenvironnement de plus basse constante diélectrique, voire hydrophobe. Ceci aura aussi pour conséquence de déstabiliser le substrat s'il est lui-même

porteur de charges. Cette desolvatation a aussi pour conséquence de favoriser la stabilisation d'une charge naissante à l'état de transition par interactions électrostatiques avec les groupes chargés du site actif.



## Chiralité du médicament et de son Récepteur

### Généralités

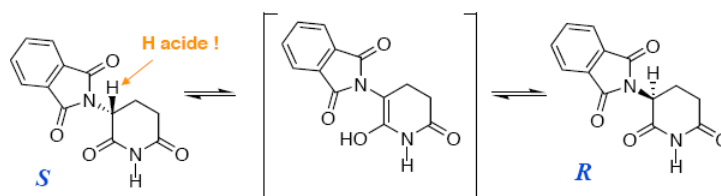
- Les récepteurs biologiques sont des protéines constituées d'acides aminés chiraux. Les deux complexes qui peuvent se former entre un récepteur et deux drogues énantiomères sont des diastéréoisomères, caractérisés par des énergies et des propriétés physico-chimiques différentes! Les constantes de dissociation des deux complexes peuvent donc aussi être différentes, voire même impliquer des sites d'affinité différents !

- Une drogue chirale peut être active (**eutomère**), et son énantiomère inactif (**distomère**). Le rapport d'efficacité de deux énantiomères est le rapport **eudismique**.

- Pour qu'un rapport **eudismique** important soit observé, il faut bien sûr que le pharmacophore de la drogue soit porteur de la chiralité de façon à ce que l'interaction avec le récepteur puisse être stéréosélective.

### Le Drame des Thalidomides

- Un distomère est en fait souvent une impurité inutile si la drogue est utilisée sous la forme d'un mélange racémique. Il peut malheureusement aussi être la source d'effets secondaires indésirables, voire d'une toxicité.



- La thalidomide **racémique** était commercialisée dans les **années 60** en tant que **sédatif-hypnotisant** pour les femmes à grossesse douloureuse. Seul l'énantiomère **R** est un sédatif, l'énantiomère **S** est un tératogène causant des malformations chez le nourrisson.

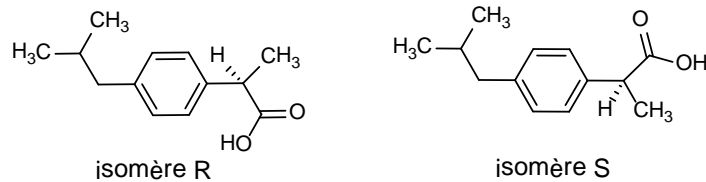
- Pas de solution ! Les deux énantiomères s'équilibrent en moins de 10 minutes dans le sang.

## Ibuprofène

Analgésique non-stupéfiant antipyrétique Advil®, Motrin®, Nuprin®, antiinflammatoire non stéroïdien. Inhibition de la cyclooxygénase, une enzyme responsable de la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines

- médiation des réponses inflammatoires

Actif contre l'arthrite!

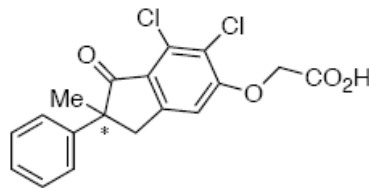


NB: Seul l'énantiomère de configuration **S** de l'ibuprofène est actif et inhibe la cyclooxygénase! La racémisation s'effectue in vitro!

- Dans certains cas, les deux énantiomères sont désirables car leurs activités biologiques se complètent.

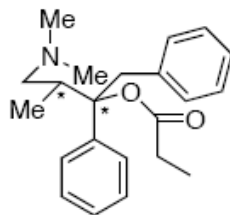
## Indacrinone

Un agent diurétique dont l'**énantiomère-d** est responsable de l'activité **diurétique** (augmentation de l'excrétion d'eau) et de la rétention d'acide urique. Par contre, l'**énantiomère-l** est un agent **uricosurique**!



- Dans d'autres cas, les deux énantiomères peuvent avoir des activités thérapeutiques différentes, voire opposées!

## Dextropropoxyphène

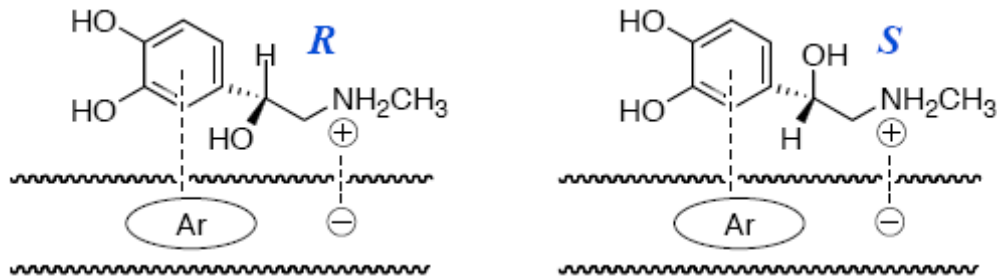


**Darvon®**, (2S,3R)-(+)-dextropropoxyphène, est un **analgésique**, alors que l'**énantiomère-l**, **Novrad®**, est un agent contre la toux (**antitussif**) !

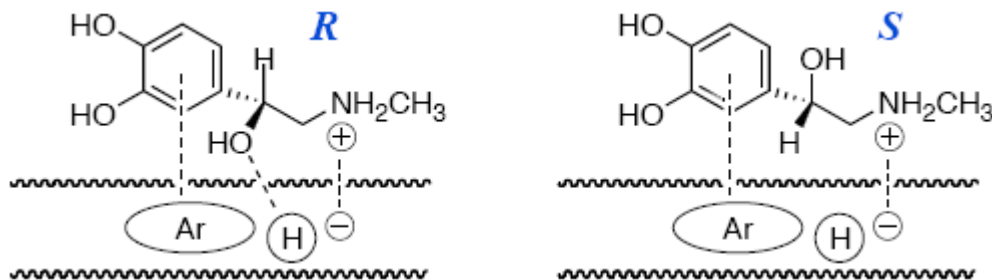
NB: les noms commerciaux sont énantiomériques !

## Reconnaissance Drogue-Récepteur à Trois Points

- L'hormone épinéphrine, plus connue sous le nom d'adrénaline, est un stimulateur cardiaque et augmente la tension sanguine en se liant au récepteur adrénergique  $\alpha$ .
- Si l'on considère la reconnaissance des deux énantiomères de l'épinéphrine avec un récepteur à deux points de liaisons, il devient apparent que cette reconnaissance ne peut pas être stéréosélective.



Trois points d'attachement sont nécessaires pour que la stéréodifférentiation soit possible:



- La forme d'une drogue, la topologie de ses motifs structuraux, en d'autres termes sa configuration et sa liberté conformationnelle sont des éléments clés du contrôle de son interaction avec son récepteur et, par conséquent, des réponses biologiques et thérapeutiques qui peuvent en résulter.