



RONÉOS DFGSP2 2020 - 2021

UE PL2.11 : CTH 1-2

Date : 07/09/20

Plage horaire : 8h25-10h25

Enseignant : BESTEL Isabelle

N°ISBN : 978-2-37366-082-1

Ronéistes

OJIAN Amir – amirojian@yahoo.com

DUREY Leo – leo.durey@orange.fr

Introduction à la chimie thérapeutique 1

Plan du cours :

I- Définitions

A- Chimie thérapeutique

B- Tests pharmacologiques

C- Classification des principes actifs

II – Interactions cible/principes actif

A- Principes actifs

B- Cibles

C- Interactions

III – Cibles de médicaments

A- Lipides

B- Glucides

C- Acides nucléiques

Objectifs du cours :

- Principes généraux de chimie thérapeutique : notion de pharmacophore, groupements bio-isostères, ... (exemples et applications pratiques)
- Drug design (=conception des molécules)
- Modélisation moléculaire sur ordinateur : conception *in silico* de nouveaux médicaments

Compétences acquises :

- Connaître les principes généraux utilisés pour concevoir des molécules dotées de propriétés thérapeutiques
- Comprendre comment des variations structurales réalisées sur une molécule chef de file permettent d'améliorer son profil pharmacologique et d'optimiser ses propriétés pharmacocinétiques
- Acquérir des notions générales de « Drug design » et de conception *in silico* de candidats médicaments

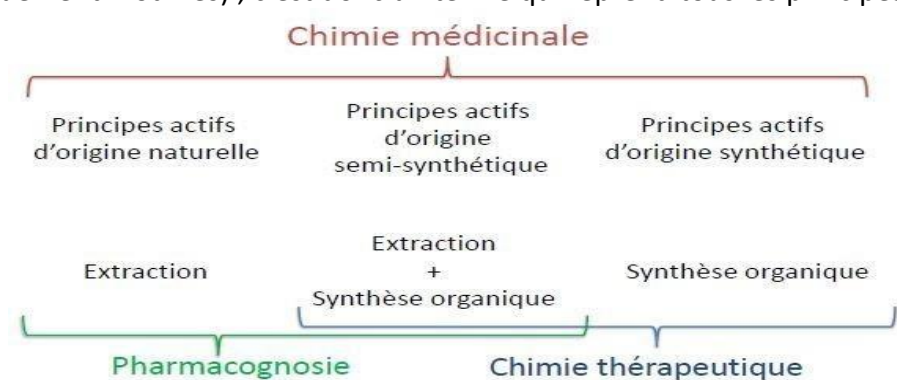
I. DÉFINITIONS

A) Chimie thérapeutique

En général, les termes « **pharmacochimie** », « **chimie médicinale** » ou « **chimie pharmaceutique** » sont synonymes de la Chimie thérapeutique. C'est la chimie du médicament, **c'est-à-dire l'utilisation de la chimie organique pour la recherche de molécules thérapeutiques**. C'est une science qui a pour but d'établir **des relations entre la structure chimique des molécules** (principes actifs) et **leur activité biologique** et également de **comprendre leur mode d'action**.

La **chimie thérapeutique** s'intéresse aux molécules d'origine synthétique ou semi-synthétique. En gros on veut savoir comment modifier des molécules et pourquoi. Elle s'intéresse aussi à la **conception**, à la **synthèse** et à **l'évaluation pharmacologique** de composés susceptibles de devenir des médicaments.

Le terme de « **chimie médicinale** » est un terme plus vaste qui englobe les trois termes dans la photo. Dans la chimie médicinale, on utilise des principes actifs d'origine naturelle, synthétique et semi-synthétique (tout d'abord extraits de plantes, puis chimiquement modifiés) ; c'est donc un terme qui reprend tous les principes actifs.



La **pharmacognosie** correspond à l'extraction de molécules issues des plantes et des végétaux, mais également à l'extraction et synthèse organique dans le cas des molécules semi-synthétiques.

B) Tests pharmacologiques

La chimie thérapeutique s'intéresse aussi aux tests pharmacologiques simples pour vérifier deux choses :

- **L'affinité** de la molécule pour sa cible/récepteur (principe actif), l'interaction. Elle permet seulement de savoir si la molécule s'est fixée ou non.
- **L'efficacité** : dans ce cas on mesure l'effet de la molécule après sa fixation sur sa cible. On veut savoir si elle a bien déclenché l'effet désirable dans la cellule ou non.

En chimie thérapeutique, on fabrique des molécules et les tests pharmacologiques permettant d'identifier leurs activités biologiques. Il est donc important en chimie

thérapeutique de connaître les effets des molécules qu'on vient de synthétiser, afin d'améliorer leurs structures chimiques pour obtenir l'effet voulu dans le but d'aller vers le médicament idéal.

Objectifs de la chimie thérapeutique :

- **Rechercher des têtes de séries** : c'est-à-dire qu'on recherche de nouvelles molécules pour développer de nouvelles familles thérapeutiques.
- **Augmenter l'activité des molécules et diminuer leurs effets indésirables**
- **Modifier les propriétés pharmacocinétiques** : la pharmacocinétique correspond au devenir du médicament. Par exemple, un médicament ne doit pas être solubilisé et dégradé immédiatement après administration, car comme ça cela ne va pas pouvoir atteindre l'organe de destination.
- **Établir des relations** entre la structure chimique des molécules et leur activité biologique : c'est ce qu'on appelle les **RSA** (relations structures/activités)

C) Classification des principes actifs

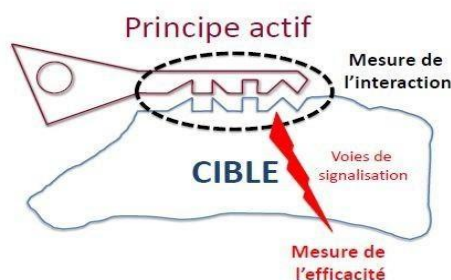
Les principes actifs peuvent être classés en fonction de leur :

- **Effet pharmacologique** : anti-hypertenseurs, antibiotiques, analgésiques
- **Structure chimique** : barbituriques, opioïdes, catécholamines (structure de base : stéroïdes)
- **Cible ou site d'action** : antihistaminiques, anticholinestérasiques, cholinergiques, etc.

On fait plus trop de classification chimique mais plutôt une classification par syndrome, on verra des familles chimiques qui se ressemblent dans des pathologies totalement différentes (Ex : les sulfamides sont une famille de molécules chimiques que l'on retrouve dans les antibiotiques et dans le diabète).

Fonctionnement du Principe actif et la cible :

On associe leur interaction à l'image d'une **clef qui entre dans une serrure**. On mesure l'interaction, par l'affinité ou alors on regarde l'efficacité. Quand une molécule se fixe sur sa cible, cela active une voie de signalisation qui produit un effet.



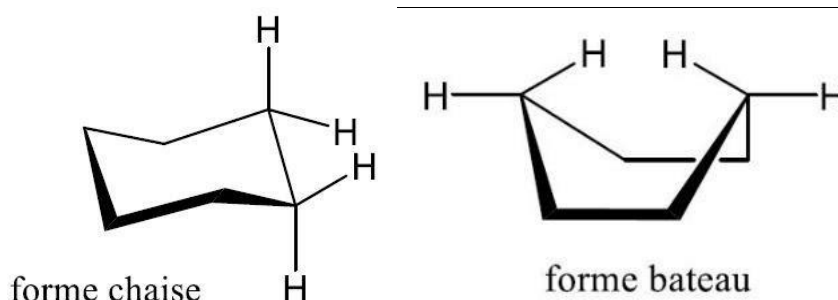
II. INTERACTIONS CIBLE / PRINCIPE ACTIF

A. Le principe actif

Si on utilise l'image clef-serrure, on imagine quelque chose qui est en 3D. Donc dans l'interaction cible/principe actif, la **géométrie tridimensionnelle** du principe actif est importante.

Il est important de différencier la configuration et la conformation des molécules :

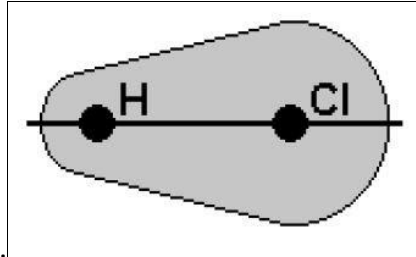
- **Configuration** : il en existe **une seule par molécule**, elle est liée à la présence de liaisons et de carbones asymétriques. Cela correspond, en termes simples, à la manière de laquelle la molécule est composée (Un nombre fixe d'atomes et de liaisons). Lorsqu'on a un carbone asymétrique, on peut générer des énantiomères (molécules qui sont images l'une de l'autre dans un miroir, parfois un seul peut se fixer à la cible mais pas l'autre) et si on a plusieurs carbones asymétriques on peut générer des diastéréoisomères. Les doubles liaisons peuvent générer des configurations différentes également (Cis/Trans ou E/Z). La configuration d'une molécule est définie lors de sa synthèse. On peut prendre l'exemple de nos mains ; on n'en a qu'un nombre fixe (deux), une droite et une gauche. On ne peut pas les échanger sauf si on les coupe d'abord. Pour changer de configuration il faut casser des liaisons et en reconstruire, c'est quelque chose de lourd, une molécule ne peut pas changer naturellement de configuration.
- **Conformation** : lorsqu'on observe une simple liaison, il peut y avoir une rotation autour de celle-ci, ce qui résulte en **différentes conformations**. Ainsi, une même molécule peut avoir énormément de conformations différentes. Dans la nature, il y a des conformations privilégiées qui existent ; par exemple, la conformation la plus favorisée du cyclohexane est sa forme chaise (c'est lié au fait que la molécule va vers la conformation qui lui demande le moins d'énergie, la plus stable). C'est intéressant car la molécule peut s'adapter pour rentrer dans un récepteur en bougeant un peu ses liaisons. Ici on peut considérer encore une fois l'exemple de nos mains ; on peut les bouger et les tenir dans différentes positions dans l'espace.



Ainsi, la configuration tridimensionnelle et les différentes conformations possibles de la molécule sont importantes pour son interaction avec sa cible. Dans beaucoup de cas, il est

même dangereux d'administrer au patient une autre configuration au lieu de celle spécifiquement correcte.

Il faut également prendre en compte la **répartition électronique**. En fonction de la nature des atomes qui composent un principe actif et en fonction de leur configuration électronique, on peut avoir des liaisons polarisées comme ci-dessous (le Cl étant plus électronégatif, il attire les électrons partagés dans la liaison ce qui forme un nuage



électronique qui pourra interagir).

B) Les cibles

Les cibles ont des **natures chimiques différentes** :

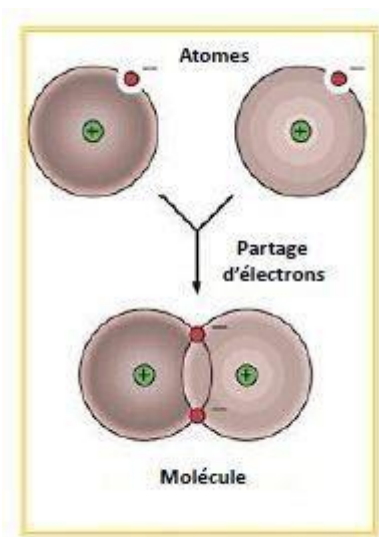
- Lipides
- Glucides
- Acides nucléiques
- Protéines

La nature de la cible influence l'interaction avec le principe actif.

C) Les interactions

Les interactions correspondent à la manière dont se lient les principes actifs sur leur cible. Ils peuvent se lier grâce à des liaisons **irréversibles** ou grâce à des liaisons **réversibles**.

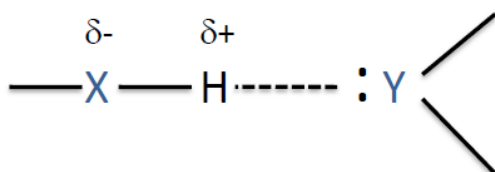
1. Liaisons irréversibles : Liaisons covalentes



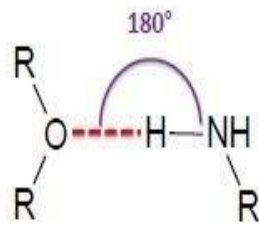
Liaison covalente : lors d'une liaison covalente il y a un partage d'électrons périphériques entre 2 atomes. C'est une liaison **forte, stable, hautement énergétique** ce qui veut dire qu'il faut fournir beaucoup d'énergie si on veut la rompre (70-110 kcal/mol). Ces liaisons ne sont pas les plus observées dans les interactions principe actif/cible, car normalement on cherche à produire un effet réversible (pour pouvoir rectifier des effets indésirables par exemple). Cependant, dans le cas des antibiotiques (comme les B-lactamines) l'effet recherché doit être définitif puisqu'on cherche à détruire les bactéries/microorganismes définitivement. Et dans le cas des anticancéreux, les liaisons covalentes permettent de détruire de façon plus efficace les cellules tumorales.

2. Liaison réversibles : *liaison hydrogène, liaison ionique, effet hydrophobe, interaction de Van der Waals, interaction de π -stacking*

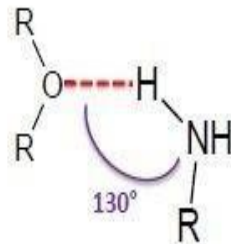
Liaison hydrogène : l'énergie minimum nécessaire pour la rompre est de 3 à 7 kcal/mol. Elle se fait entre un **hydrogène acide d'un hétéroatome donneur (ici X)** et un **autre hétéroatome accepteur (ici Y)** qui sont des atomes riches en électrons (électronégatifs, souvent azote ou oxygène). On dit que l'hydrogène est acide car la liaison est polarisée et elle peut se rompre facilement. C'est une liaison qui s'établit quand la distance entre les 2 hétéroatomes est proche de **2,5 Angstrom = 0,25 nm**. En général, toutes les liaisons réversibles sont des liaisons à courte distance.



A part la distance qui doit être courte, la deuxième condition pour former une liaison hydrogène, c'est que la liaison doit être **directionnelle**, avec l'angle entre les 3 atomes le plus proche possible de 180° (liaison plane). Il faut donc que les atomes soient à la fois proches et bien alignés pour former une liaison hydrogène.

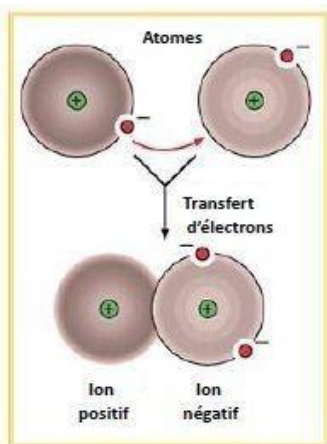


Interaction plus forte



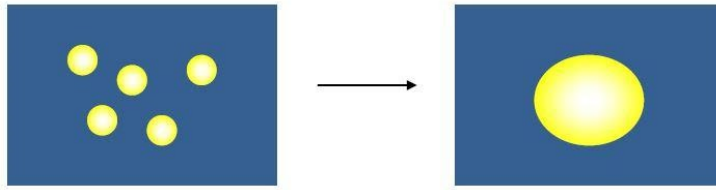
Interaction moins forte

Directionnelle

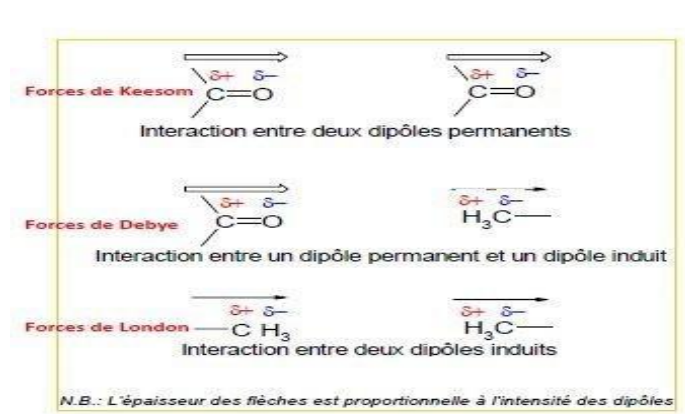


Liaison ionique (5 kcal/mol) : elle se forme entre deux **ions (espèces déjà chargées)** ayant chacun une charge électrique nette, il s'agit d'une interaction électrostatique. Elle est souvent formée entre un azote chargé positivement (ammonium) et des carboxylates COO^- chargés négativement (acide carboxylique ayant perdu son hydrogène).

Effet hydrophobe (10 kcal/mol) : ce n'est pas une interaction mais plutôt un effet, ou une résultante. C'est la propension des **molécules hydrophobes à s'assembler entre elles** dans un **milieu polaire (aqueux)**. Le but est de minimiser les tensions de surface présentes à la surface entre la phase aqueuse et la phase huileuse. Donc, l'effet hydrophobe c'est le nom donné à l'ensemble des facteurs qui permettent aux substances non polaires (hydrophobes) de minimiser leurs contacts avec l'eau (la tension de surface). L'effet hydrophobe constitue un facteur déterminant dans les interactions cible/principe actif.

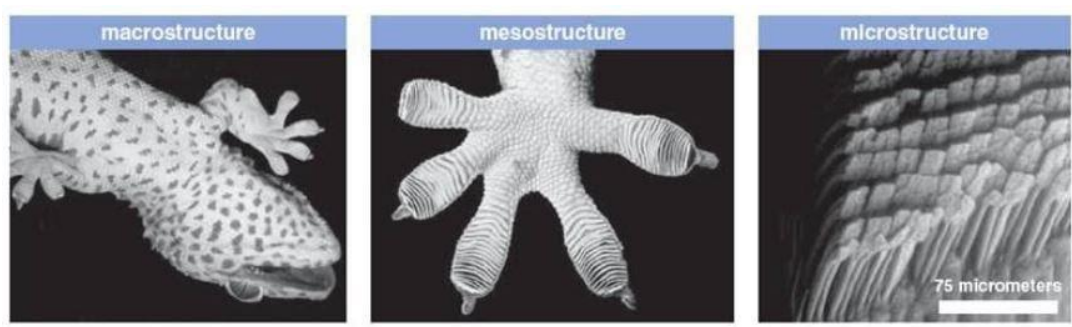


Interactions de Van der Waals (entre 0,5 et 1 kcal/mol) : C'est un nom qui réfère collectivement aux trois types d'interactions : Forces de Keesom, Debye et London, qui sont des **interactions électrostatiques** de faible intensité entre atomes. Ce sont des interactions entre les nuages électroniques des atomes, elles sont donc moins fortes en énergie que les liaisons ioniques. Les interactions de Van der Waals sont en général présentes partout. Dès que des atomes s'approchent il y a des interactions de Van der Waals. Elles peuvent être fortes si elles sont multipliées.

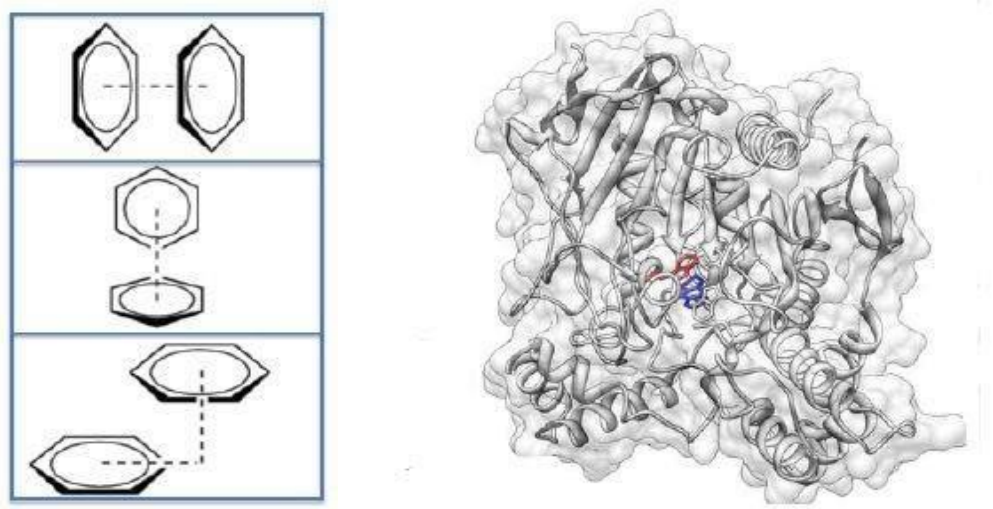


Les chercheurs ont mis en évidence une race de lézards Gecko qui peut se déplacer sur une surface totalement lisse sans glisser ni tomber. Sur la surface des doigts des lézards, on a des microstructures avec des rayures où il y a de multiples structures avec des spatules de l'ordre du nanomètre. Ces spatules vont générer des interactions de Van der Waals, il y en a environ 6,5 millions. Pour une petite bête de 50g, il peut porter une charge de 2 kg.

Par suite de cette découverte on a développé, une «colle sèche» = un morceau d'adhésif GeckSkin de 40cm² qui, colle sur une surface lisse verticale, et qui est capable de supporter 317 kg. L'armée et l'industrie spatiale développent cette technologie liée aux interactions de Van der Waals.



Interactions de Pi stacking (2 à 4 kcal/mol) : appelées aussi **attirance entre cycles aromatiques**. Deux cycles aromatiques ont tendance à s'attirer, plus particulièrement les électrons Pi, ce qui va donner différentes conformations. Cette interaction est très importante dans la reconnaissance entre une petite molécule et sa cible. Exemple : représentation de l'acétylcholinestérase (enzyme) en rouge avec une chaîne latérale d'un aminoacide à deux cycles (tryptophane) et en bleu la molécule qui possède 3 cycles.



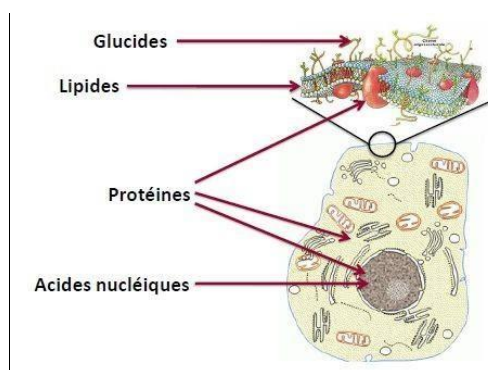
Les liaisons réversibles sont **individuellement faibles mais fortes collectivement**. En général, une molécule établie plusieurs interactions, il est très rare qu'il y ait qu'une seule interaction entre une molécule et sa cible.

III. Cibles de médicaments

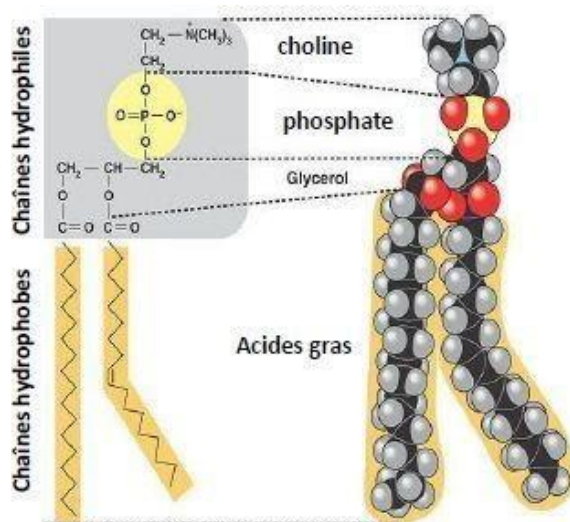
Il existe plusieurs types de cibles :

- **Acides nucléiques** en général présents dans le noyau mais aussi dans le cytoplasme
- **Protéines** que l'on retrouve partout (membranes, cytoplasme, noyau...)
- **Lipides** dans la membrane
- **Glucides** à la surface des membranes et donnent une signature à la cellule

Toutefois, les principales cibles des principes actifs sont les protéines car elles sont très largement représentées. Les molécules interagissent de manière différente avec les différentes cibles.



A. Lipides



Les membranes plasmiques sont essentiellement constituées de lipide, ce qui fait d'eux des cibles de choix pour les médicaments. Ils font ainsi partie des premiers éléments avec lesquelles les principes actifs entrent en contact (aussi protéine et glucide mais en moins grande proportion). Ce sont des **phospholipides** qui sont composés de chaînes d'acide gras (hydrophobes) qui sont fixées par un glycérol sur un phosphate (hydrophiles). Ces molécules sont dites **amphiphiles** car elles sont à la fois hydrophobes et hydrophiles.

Pour synthétiser une molécule qui va interagir avec les lipides, on va favoriser les interactions suivantes :

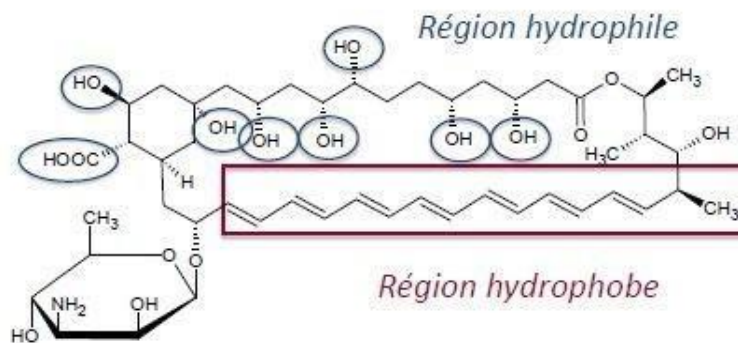
- L'effet hydrophobe (avec les chaînes d'acides gras)
- La liaison hydrogène (avec les CO du glycérol)
- Les liaisons ioniques (avec le phosphate)
- Van der Waals. : elles sont en générales omniprésentes

La seule que l'on ne fait pas est le Pi stacking car il n'y a pas de cycle aromatique dans les lipides.

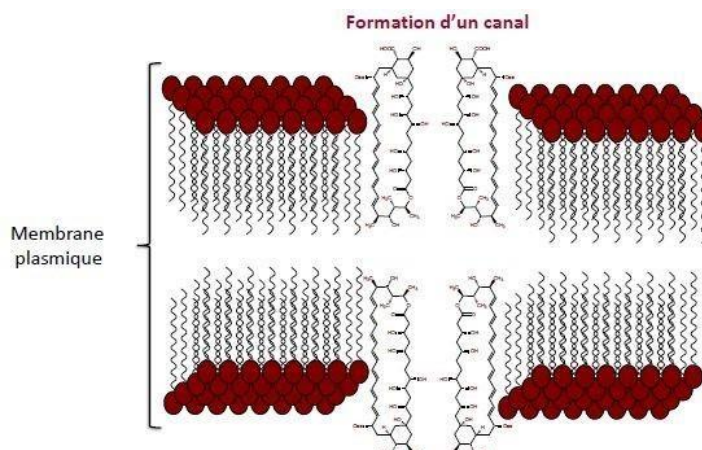
Exemple : Un antifongique, l'amphotéricine B :

Elle agit sur les champignons microscopiques. C'est une molécule sécrétée/extraite, elle n'est pas obtenue par synthèse organique. Les molécules issues de la nature sont généralement de structure plus complexe que les molécules issues de laboratoire.

Cette molécule comporte une région très polaire hydrophile (composée de nombreuses fonctions alcool) et une chaîne grasse hydrophobe. Cette molécule est donc amphiphile.



Cette molécule interagit avec les lipides des membranes fongiques par effet hydrophobe, et par des liaisons hydrogènes. Elle va former un canal artificiel dans la membrane, sa partie hydrophobe se colle aux lipides et sa partie hydrophile va rester au centre. La formation de ce canal permet le passage d'eau, d'ions et ces échanges ioniques engendrent la mort du champignon.



Les lipides ne sont pas la principale cible des médicaments car très peu de molécules peuvent interagir avec eux.

B. Glucides

Les glucides sont très polaires car ils sont composés par de nombreux **hydroxyles**. Les sucres sont présents à la surface des cellules, ils sont donc très impliqués dans les phénomènes de reconnaissances cellulaires et de reconnaissance virus/bactérie avec la cellule hôte. Dans certaines maladies auto-immunes et les cancers, il y a une modification de la surface des cellules : on dit qu'on a **une signature glucidique** de certaines cellules tumorales (les glucides présents à la surface de ces cellules ne sont pas présents à la surface d'autres cellules).

Il n'existe pas encore de molécules qui ne ciblent que les glucides. Les molécules interagissent avec les sucres grâce à **des liaisons hydrogènes**, des interactions de **Van der Waals** ainsi que **des liaisons ioniques** (alcools aminés).

C. Acides nucléiques

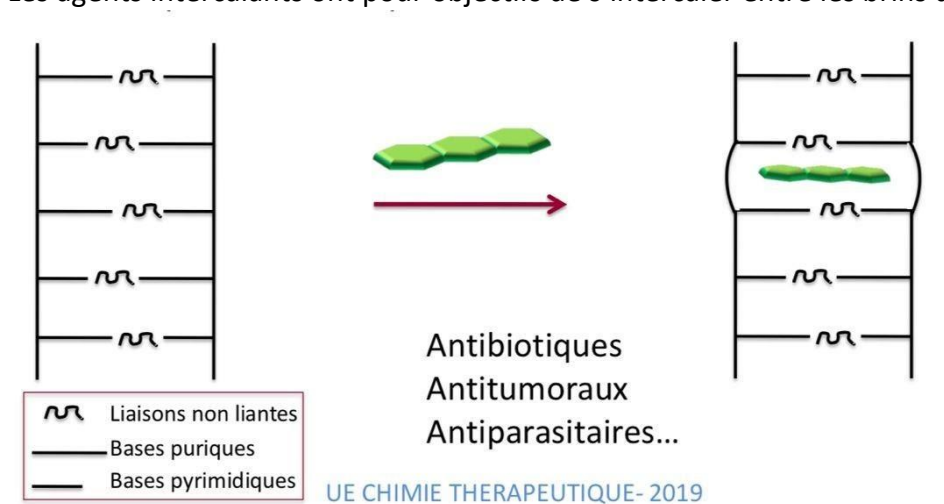
Avec les acides nucléiques, on peut réaliser des interactions de : **pi-stacking**, des **liaisons hydrogènes**, des **liaisons ioniques** (grâce au phosphate qui peut s'ioniser). Ils sont les cibles d'un certain nombre de principes actifs.

Les principes actifs peuvent agir sur les acides nucléiques grâce à 3 grands types d'interactions :

- Les principes actifs agissant par intercalation
- Les principes actifs alkylants
- Les principes actifs coupeurs de chaîne

1. Principes actifs agissant par intercalation :

Les agents intercalants ont pour objectifs de s'intercaler entre les brins d'ADN.



Remarque sur diaporama :

Les bases puriques sont plus petites que les pyrimidiques. Les liaisons hydrogènes maintiennent les doubles brins de l'ADN grâce à une reconnaissance entre les bases. De plus, les interactions de pi-stacking entre les paires de bases permettent le maintien des doubles brins. Il y a également des interactions de Van der Waals et des liaisons ioniques entre les bases azotées.

Les molécules intercalantes s'intercalent entre les paires de bases grâce à des interactions de **pi-stacking**, pour cela elles doivent comporter des cycles aromatiques. Les molécules avec 3/4 cycles aromatiques peuvent venir s'intercaler dans la molécule d'ADN, soit c'est voulu soit c'est un effet indésirable.

Exemple de familles de principe actifs qui s'intercalent : *les antibiotiques, les antitumoraux, les antiparasitaires.*

Les agents intercalants entraînent une déformation de la double hélice d'ADN ce qui entraîne **la modification de la division cellulaire.**

2. Les principes actifs alkylants :

Les agents alkylants forment des **liaisons covalentes** avec l'ADN grâce à une **alkylation** (ex : les antitumoraux).

Exemple des gaz moutardes

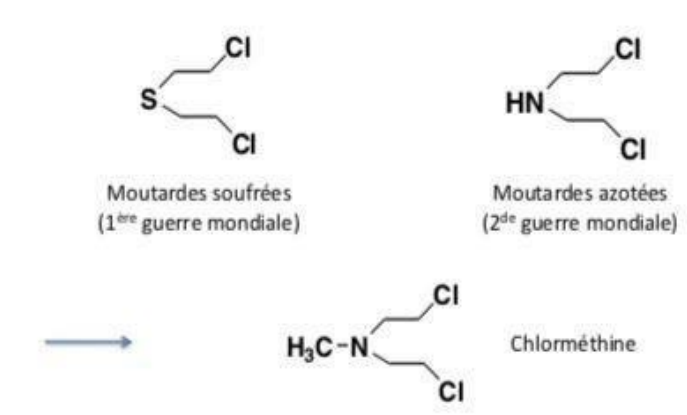
La molécule de ces gaz fait **un pont covalent** entre les deux brins d'ADN qui ne peuvent donc plus se séparer et entraîne la mort des cellules touchées. Ces gaz ont été utilisés au cours de la 1^{ère} et 2^{ème} guerre mondiale ainsi que dans divers conflits : Iran-Irak. Ils ont une forte odeur de moutarde.

Il existe plusieurs dérivés du gaz moutarde :

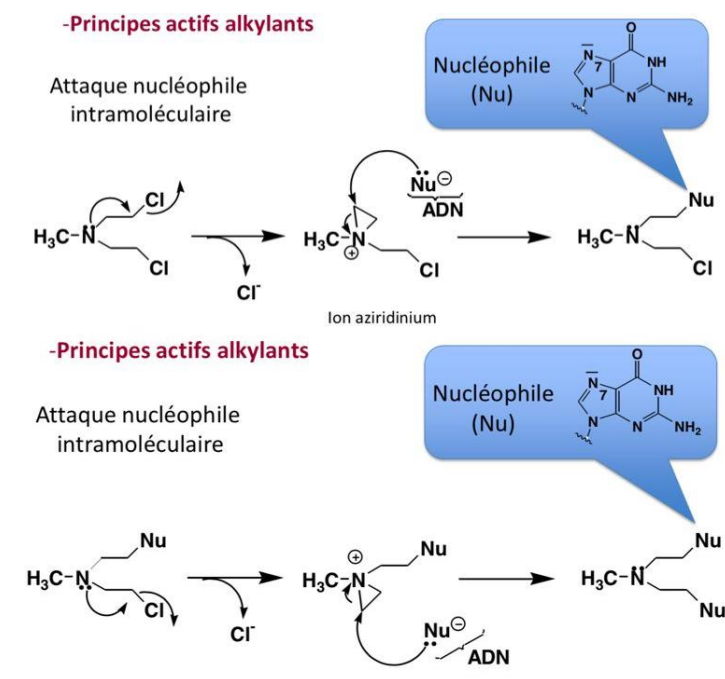
- Le gaz moutarde utilisé pendant la 1^{ère} guerre mondiale : un atome de soufre lié à 2 chloroéthyles.
- Le gaz moutarde utilisé pendant la 2nd guerre mondiale : l'atome de soufre est remplacé par une amine. Grâce à ce remplacement, **une liaison hydrogène** peut se faire avec l'azote et donc on peut avoir une liaison 3^{ème} liaison en plus.

Ces gaz détruisent les globules blancs et brûlent les muqueuses entraînant la mort des personnes touchées. Des chercheurs ont fini par travailler sur ces gaz moutarde pour produire des molécules thérapeutiques pour lutter contre la leucémie (production anarchique de globules blancs).

La première molécule qui a été créée est la **chlorméthine** :

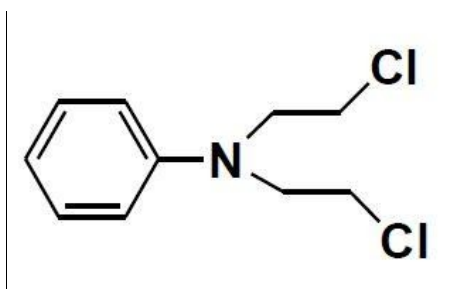


Le chlore étant électronégatif, il attire les électrons donc il entraîne un déficit électronique au niveau du carbone. Le doublet de l'azote vient attaquer le carbone électrophile ce qui correspond à **une attaque nucléophile intramoléculaire**. Un atome de chlore est éliminé, cela forme un cycle à trois côtés qui est peu fréquent dans la nature, peu stable et qui correspond à un **ion aziridinium** chargé +. Dans la nature un nucléophile (comme l'azote N7 de la guanine) va pouvoir ouvrir l'aziridinium (ce nucléophile remplace le chlore éliminé). Il s'agit d'une substitution nucléophile.



Le 2ème chlore de la Chlorméthine est remplacé de la même manière, ces 2 attaques nucléophiles intramoléculaires entraînent un pontage entre les deux chaînes. Ces attaques sont très fréquentes et rapides, les molécules qui interagissent par alkylation sont donc très toxiques. Pour rendre ces molécules moins réactives, les chimistes ont dû réfléchir pour que le doublet de l'azote soit moins disponible. Ils ont changé beaucoup de fois les substituants afin de délocaliser leurs doublets. Finalement, la solution a été de mettre **un cycle aromatique**.

Avec un cycle aromatique, le doublet de l'azote peut directement se délocaliser sur celui-ci par mésomérie afin d'éviter les réactions intramoléculaires.



Les alkylations se font très facilement avec des halogènes.

Les agents alkylants peuvent aussi entraîner des cancers même s'ils sont censés les soigner car ils viennent alkyler l'ADN donc ils entraînent des modifications.

3. Principes actifs coupeur de chaîne

Ceux sont des molécules qui sont capables de générer **des radicaux libres**, après stimulation, qui vont couper les chaînes d'ADN. Toutes les molécules ne peuvent pas générer des radicaux libres. Certains *antitumoraux* fonctionnent sur ce principe-là.