



RONÉOS DFGSP2 2020 - 2021

UE PL2.11 : CTH 5-6

Date : 14/09/20

Plage horaire : 10h30-12h30

Enseignant : BESTEL Isabelle

N°ISBN : 978-2-37366-082-1

Ronéistes

LATESTERE Sophie – latestere.s@gmail.com

ESPIE Margaux – margaux.espie.biset@gmail.com

Introduction à la chimie thérapeutique (3)

Plan du cours :

VI- Drug Design

A. Découverte des principes actifs

e. Criblage à haut débit

B. Optimisation de structure

a. Dans quel but ?

b. Comment ?

1. Simplification

2. Allongement/raccourcissement de chaînes

3. Modification de cycles

4. Bio-isostères

5. Prodrogues

VII – Modélisation moléculaire

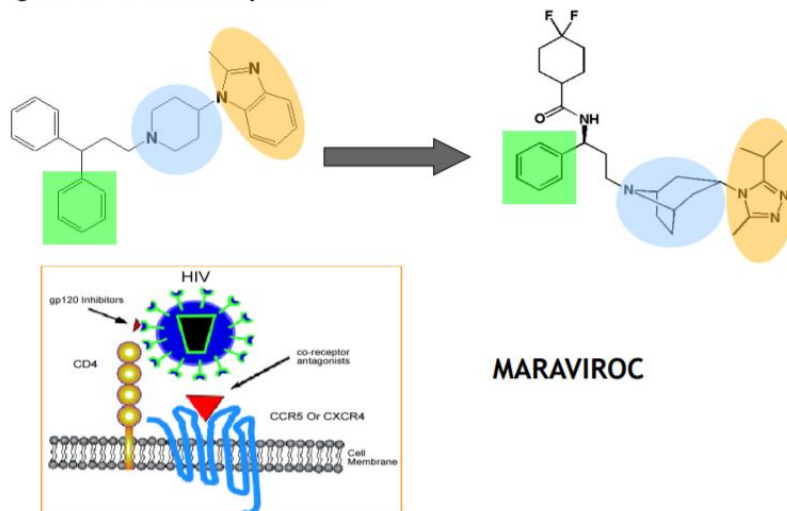
A. La structure de la cible biologique est connue

B. La structure de la cible biologique n'est pas connue

VIII – Conclusion

Exemple du Maraviroc :

Antagonistes de co-récepteurs



Le Maraviroc est une molécule qui agit contre le VIH en agissant comme un antagoniste des co-récepteurs (CCR5) et empêche le virus d'entrer dans la cellule. Au niveau de CD4 à la surface des lymphocytes, les chercheurs ont remarqué que les personnes qui ont une mutation de ces co-récepteurs ne développent pas le SIDA même s'ils sont au contact du virus. Le blocage du récepteur empêche donc le virus de rentrer dans la cellule.

Des chercheurs ont donc abouti au Maraviroc dans lequel on retrouve les mêmes éléments principaux qu'on avait dans le HIT principal.

HIT : molécule pourvue de l'activité pharmacologique recherchée même si elle est faible et accompagnée d'effets indésirables.

C'est le point de départ de la conception d'un médicament qui permettra ensuite d'avoir un lead.

B. Optimisation de structure

a) dans quel but

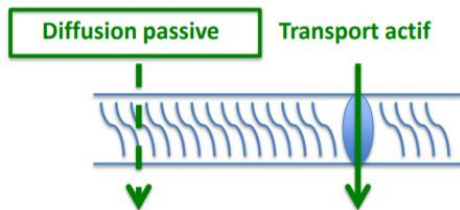
On cherche une tête de série, pour cela, on joue sur les propriétés pharmacocinétiques :

- **Absorption**
- **Distribution**
- **Métabolisme**
- **Elimination**

On cherche à améliorer ces propriétés mais on peut aussi chercher à modifier les interactions avec la cible.

- **ABSORPTION**

Pour la plupart des molécules, le passage de la membrane est un phénomène passif mais il peut aussi être actif.



Paramètres qui influencent l'absorption :

- **Poids moléculaire** : l'absorption est inversement proportionnelle au poids moléculaire
- **Lipophilie** : l'hydrophobie est un terme **plus général** (aime pas l'eau) que la lipophilie (aime les lipides). Il existe des espèces qui sont hydrophobes et lipophobes comme les dérivés fluorés par exemple.
- **Caractère acido-basique**
 - Lipophilie (hydrophobie)

$$P = \frac{\text{Concentration (molécule)}_{\text{octanol}}}{\text{Concentration (molécule)}_{\text{eau}}}$$

P est un indice :

- Il permet de savoir le caractère hydrophobe d'une molécule.
- Il correspond au **coefficient de partage** entre l'eau et l'octanol.
- P est l'indice de la lipophilie (hydrophobie) de la molécule.
- P est bien corrélé au passage des membranes biologiques
- **Octanol = phase apolaire**, elle simule la face lipidique des membranes : si la concentration dans l'octanol augmente, P augmente et plus on traverse les membranes.
- **Eau = polaire**, mime l'eau des membranes

Plus P est élevé, plus :

- la molécule est **lipophile/hydrophobe**
- la molécule traverse les membranes
- la concentration intracellulaire de la molécule augmente

Une lipophilie élevée est corrélée à :

- Une **absorption** donc une action rapide
- Une **pénétration** par la peau
- Un **stockage au niveau des adipocytes** = les molécules très lipophiles peuvent aller se stocker dans les adipocytes, ce qui modifie leur libération et la durée d'action des molécules.
- Une **plus longue durée d'action** via ce stockage : les molécules très lipophiles sont éliminées moins vite que les molécules hydrophiles

Une molécule ne doit pas être trop hydrophobe car au niveau du bol digestif, elle doit pouvoir se solubiliser dans l'eau et utiliser un transporteur pour traverser les membranes. Il faut une bonne **balance hydrophilie/hydrophobie**.

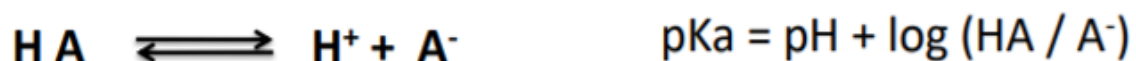
L'autre problème est qu'une molécule hydrophobe peut traverser les membranes notamment la barrière hémato-encéphalique. Il faut donc se méfier des effets indésirables au niveau du cerveau (certains bêta-bloquant génèrent des cauchemars).

- Caractère acido-basique = pKa

Le **caractère acido-basique** génère des ionisations en fonction du pH : si la prof demande quelles sont les paramètres importants par rapport à l'absorption **on parle de pKa, les molécules n'ont pas de pH** (pH = milieu)

(estomac pH ≈ 2-3 / intestin pH ≈ 8-9)

- Cas d'un acide



Si $pKa < pH$ alors $\log (HA/A^-) < 0$ (un log négatif quand l'intérieur de la parenthèse < 1). La **base** est supérieure à l'acide et prédomine, elle **correspond à la forme ionisée**.

Exemple : pKa d'un principe actif de 3,5. Sous quelle forme sera-t-il dans l'intestin ?

$$pKa = pH + \log (HA / A^-)$$

$$3,5 = 8 + \log (HA / A^-)$$

$$\log (HA / A^-) = - 4,5 < 0$$

$$\rightarrow HA / A^- < 1$$

$$\rightarrow HA < A^- \quad \text{Forme ionisée prédominante}$$

Une molécule qui a un acide carboxylique, lorsqu'elle circule dans l'organisme à pH=7,4 sera donc sous forme de **carboxylate COO⁻** qui correspond à la **forme ionisée**.

- Cas d'une base



Dans le cas d'une **base**, c'est la forme **acide (BH⁺)** qui est **ionisée** alors que lorsqu'il s'agit d'un acide on a dit que la forme ionisée était la forme basique.

- Si $pK_a < pH$ alors $\log(BH^+/B) < 0$ donc $B > BH^+ \Rightarrow$ la forme non ionisée (base) prédomine
- Si $pK_a > pH$ alors $\log(BH^+/B) > 0$ donc $B < BH^+ \Rightarrow$ la forme ionisée (acide) prédomine

Exemple : pK_a d'un principe actif de 11. Sous quelle forme sera-t-il dans l'intestin ?

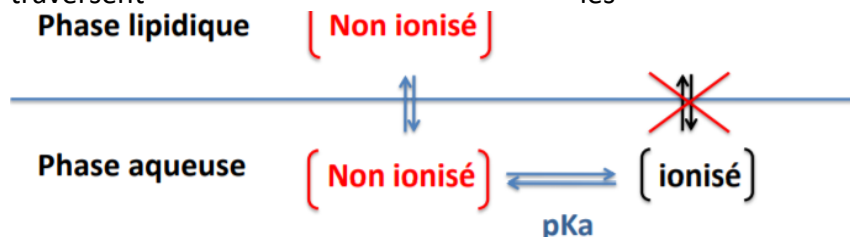
$$\begin{aligned} pK_a &= pH + \log (BH^+ / B) \\ 11 &= 8 + \log (BH^+ / B) \\ \log (BH^+ / B) &= 3 > 0 \\ &\rightarrow BH^+ / B > 1 \\ \text{Forme ionisée prédominante} &\rightarrow BH^+ > B \end{aligned}$$

Lorsqu'une molécule aura un pK_a de 11, elle sera sous forme **acide NH₃⁺**, dans un milieu biologique ayant un pH de 7,4, qui correspond à la forme **ionisée**.

Remarque :

- Lorsque que le pK_a est bas, on a souvent un COOH
- Lorsque que le pK_a est haut, on a souvent une amine (NH₃)

Résumé : Ce qu'il faut retenir pour l'absorption, c'est que seules les formes non ionisées traversent les membranes.



Les pK_a vont donc être importants pour l'absorption : une molécule qui a une fonction COOH a plus de chances d'être absorbée dans l'estomac que dans l'intestin. En effet,

l'estomac est un milieu acide, COOH sera alors sous forme **non ionisé** ce qui **facilitera son passage** à travers la membrane.

De plus, lorsque les molécules ont une fonction acide, il faut faire attention à quel moment on prend un médicament notamment à cause des repas car le bol alimentaire peut modifier le pH.

- **DISTRIBUTION**

Les molécules **hydrophiles** circulent **librement** dans le sang alors que les molécules **hydrophobes** vont avoir besoin de **transporteurs** qui sont des **protéines plasmatiques**.

On retrouve notamment le sérum albumine qui fixent des acides gras. Les molécules des principes actifs vont prendre la place des AG pour être transportées dans le sang.

Plus les molécules sont hydrophobes et plus elles vont se fixer aux protéines plasmatiques. Un phénomène de compétition est possible.

- **MÉTABOLISME/ELIMINATION**

Les molécules polaires sont excrétées **sans modifications** et assez rapidement notamment via les urines. Les molécules moins polaires subissent des **transformations** afin de les rendre polaires et de **faciliter leur élimination**.

On retrouve :

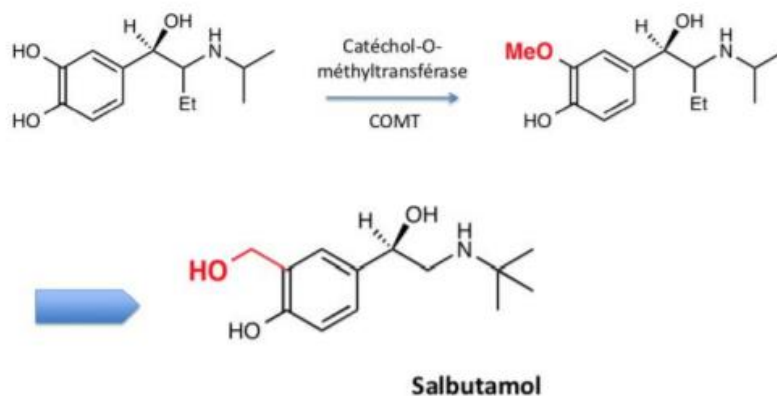
- **Le métabolisme de phase 1** : la molécule apolaire va devenir polaire à travers plusieurs réactions : oxydation (ajout d'un OH), réduction, hydrolyse.
- **Le métabolisme de phase 2** : conjugaison à une molécule polaire comme l'acide glucuronique (on parle de glucuroconjugaison) ou le glutathion.

Ainsi, plus une molécule est **hydrophobe**, plus elle subit des **métabolisations**. Cependant, il faut faire attention à ce que les métabolites formés ne soient pas toxiques.

Exemple : Le Salbutamol

A la base, il s'agit d'une molécule active qui est éliminée trop vite dans le corps. Elle est composée d'un noyau de catécholamine qui correspond à une aromatique phénolique.

Dans l'organisme, l'enzyme catéchol-O-méthyltransférase (COMT) va transférer un méthyl sur un oxygène ce qui désactive la molécule. Les chercheurs ont donc rajouté un carbone à la place d'un phénol pour empêcher l'enzyme d'agir ce qui a permis d'obtenir le salbutamol.



Résumé : On peut être amené à faire des modifications chimiques pour

- **Ralentir l'élimination**
- **Augmenter l'activité**
- **Améliorer les propriétés pharmacocinétiques** de la molécule.

Si on modifie la structure chimique on modifie les interactions et on évite les compétitions.

b) Comment ?

On peut :

- modifier la **balance hydrophile/ hydrophobe**
- modifier le **pKa**
- modifier la **taille et la forme**
- modifier le **nombre de liaisons hydrogène**
- modifier le **nombre d'interactions avec la cible**
- modifier la **répartition électronique**

☐ Pour obtenir tout ça on fait des remaniements chimiques en Drug design:

- **Simplification** moléculaire
- **Allongement** ou **raccourcissement** de chaînes (carbonées)
- Modifications de **cycles** (agrandissement, rétrécissement, ajout d'hétéroatomes)
- Ajout de **substituants** sur des cycles ou des chaînes
- Modification de type **bio-isostère**
- **Prodrogues**

1. Simplification moléculaire

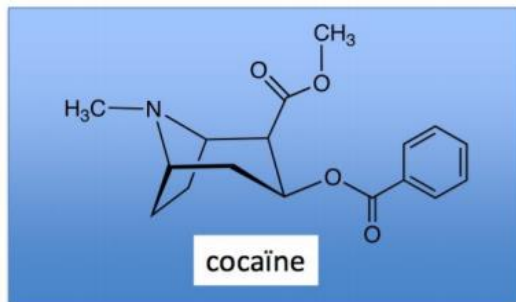
On effectue une simplification lorsque le HIT est issu d'une **substance naturelle** car elles sont trop sophistiquées.

Exemple : La cocaïne

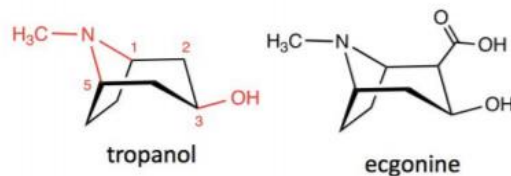
Cette molécule a été isolée en 1860, la simplification a aussi servi à éviter les problèmes de dépendance et à diminuer le coût de production.

Au niveau central de la cocaïne on voit un système bicyclique (un cycle à 5C et un autre cycle à 6C fusionnés l'un dans l'autre) qui correspond à un noyau tropanol.

Les premières simplifications ont consistées à couper le cycle ce qui a libéré 2 méthyls. On obtient un seul cycle avec un ester tout en gardant les effets anesthésiques très intéressants de la cocaïne sans la dépendance.

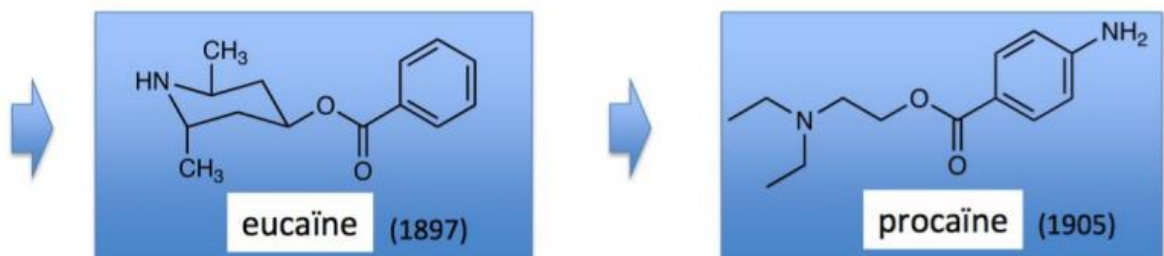


(A. NIEMANN, 1860)

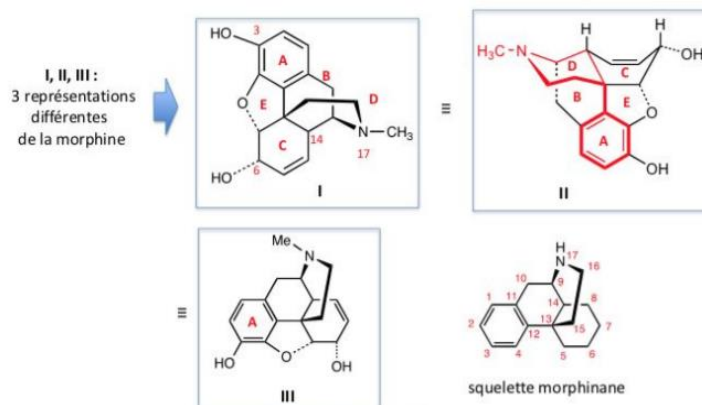


Ensuite d'autres molécules ont été synthétisées, on a gardé l'azote et le méthyl mais on a enlevé le cycle. On obtient alors la **procaïne** qui correspond à la partie qui produit l'effet anesthésiant. Elle est beaucoup plus facile à synthétiser que la molécule initiale.

Exemple 2 : la morphine

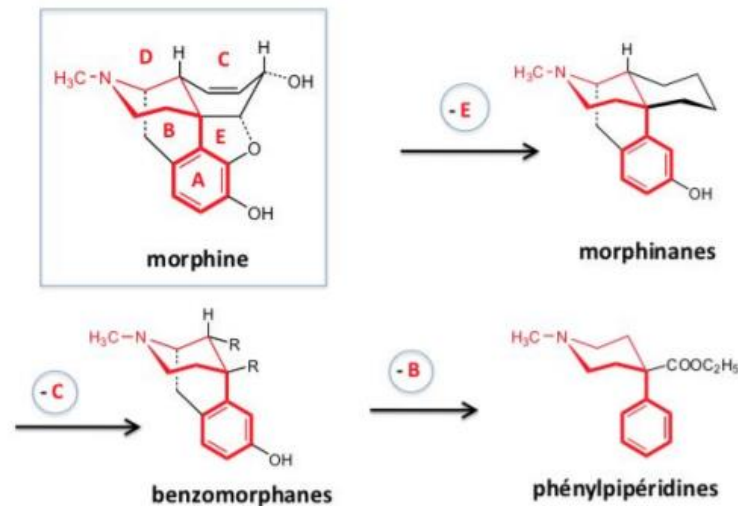


Il s'agit de la même molécule sous différents angles. La morphine est une molécule complexe qui a **5 cycles (A, B, C, D, E)**. Elle possède différentes configurations dans l'espace.



Les chercheurs ont enlevé :

- le cycle E : on obtient les morphinanes 2 dérivés qui ont une activité aussi intéressante que la morphine notamment dans le traitement de la douleur avec une structure plus simple.
- le cycle C : on obtient les benzomorphanes qui continuent à avoir une activité intéressante
- le cycle B : on obtient les phénylpipéridines qui sont beaucoup plus petits. On n'est pas sûr qu'ils agissent sur le même récepteur mais on a encore les effets analgésiques.



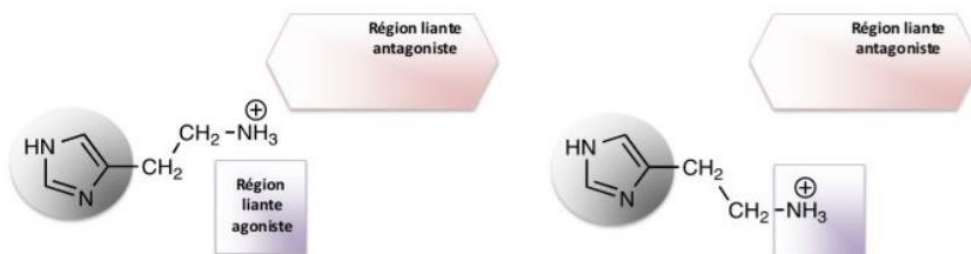
Une des grandes voies de la chimie thérapeutiques est donc la simplification moléculaire.

2. Allongement/raccourcissement de chaînes

Exemple 1 : L'histamine

De base on connaissait l'histamine et les chercheurs voulaient faire un antagoniste. Pour cela, ils ont augmenté la taille de la molécule afin d'augmenter les interactions.

Sur le schéma ci-dessous, le rond correspond à un cycle aromatique, ensuite on retrouve des régions liantes agonistes et antagonistes :



Pour qu'un récepteur soit antagoniste, **il doit bloquer le récepteur** ce qui l'empêche de changer de conformation et le désactive.

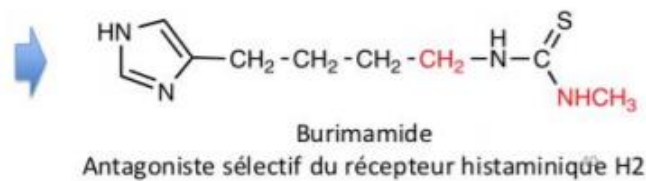
Il y a plusieurs conformations possibles de l'histamine vis-à-vis des liaisons simples :

- Une vers le haut : il ne se passe rien dans le récepteur car la région liante antagoniste n'est pas atteinte

- Une vers le bas : la partie aminée vient se fixer sur la région liante agoniste donc ici l'histamine est un agoniste

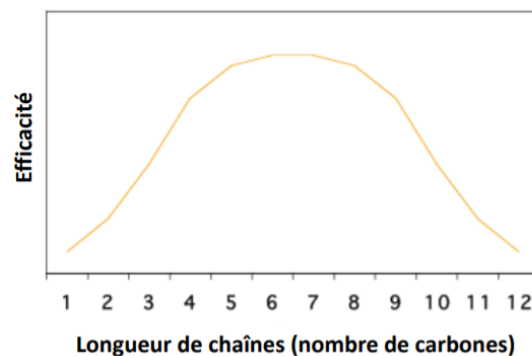
Pour faire un antagoniste, les chercheurs ont **rajouté des carbones** et ainsi créés un groupe **guanidyl (C + 3N)** pour allonger la chaîne et atteindre la région liante antagoniste. Cependant, la molécule est encore en contact avec la région liante agoniste ce qui donne un **antagoniste partiel**.

Pour obtenir un antagoniste pur, ils ont allongé la chaîne en ajoutant un autre carbone. Les chercheurs ont donc obtenu le **burimamide** qui est un antagoniste sélectif du récepteur histaminique H2.



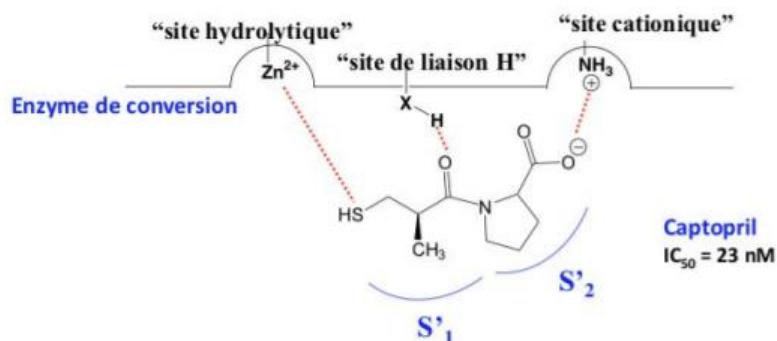
Il faut savoir qu'il existe toujours **une longueur de chaîne optimale** pour l'activité de la molécule.

Plus on augmente une longueur de chaîne, plus on rajoute des carbones donc **plus on augmente l'hydrophobie** (= la lipophilie). Quand on raccourcit ou qu'on allonge la chaîne, on modifie également les interactions avec

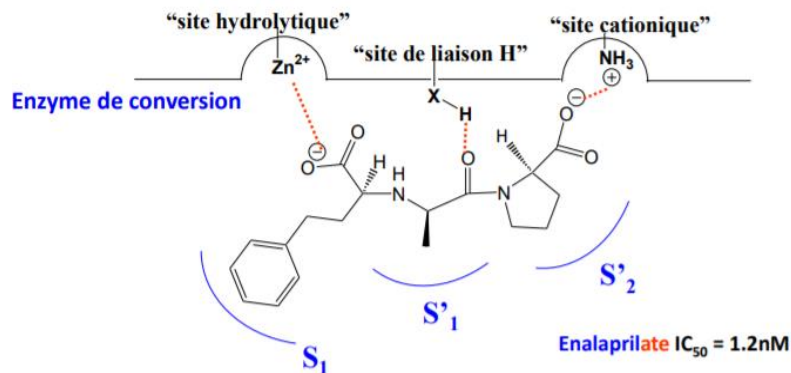


la cible (*agoniste ou antagoniste*).

Exemple 2 : Le captopril



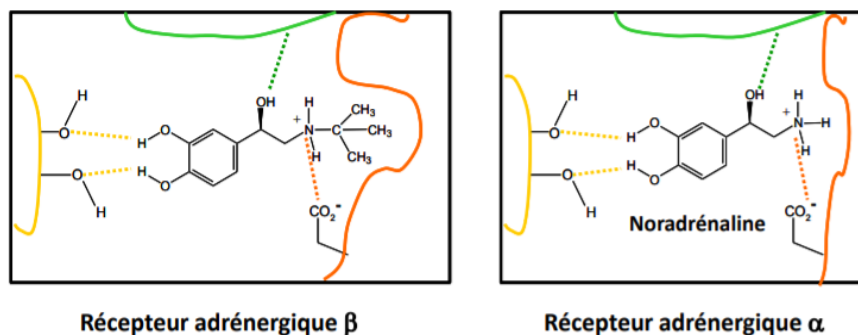
Sur la molécule de Captopril, on retrouve une interaction ionique, une liaison hydrogène et un site hydrolytique. Dans le site actif de l'enzyme de conversion, on a **deux poches hydrophobes composées d'acides aminés hydrophobes** (S'1 et S'2) qui vont contenir les restes de la molécule. Ils correspondent à des espaces vides où la partie hydrophobe du principe actif se fixe. Le Captopril a une affinité **IC₅₀ de 23 nM** qui est une bonne valeur.



Ensuite on retrouve un dérivé qui est l'**Enalapril**, on a toujours les mêmes interactions mais cette fois ci on retrouve **3 poches**, l'une d'entre elle contient l'aromatique de l'énalapril.

Elle a un IC₅₀ de **1,2 nM**, son affinité est donc supérieure à celle du Captopril car **plus l'IC₅₀ est petit, plus l'affinité est grande** car il faudra une plus petite dose pour faire le même effet.

Exemple 3 : La Noradrénaline



La noradrénaline est une molécule qui se fixe aux récepteurs adrénergiques alpha et bêta. Le but était de trouver des **bêta-bloquants** c'est à dire des molécules qui n'agissent que sur les récepteurs bêta.

Les chercheurs ont rajouté un encombrement stérique : les molécules ne se fixent alors que sur les récepteurs bêta car il n'y a pas assez de place au niveau des récepteurs alpha.

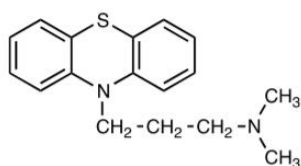
On parle de **spécificité** d'action (on agit que sur les récepteurs bêta-adrénergiques).

Exemple 4 : La Prométhazine et la Promazine

La Prométhazine et la Promazine ont exactement la même formule brute. La seule différence est la présence chez la Prométhazine d'une chaîne linéaire (3C linéaires) alors que

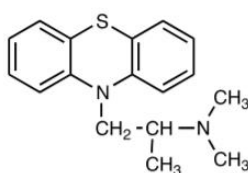
dans la Promazine le carbone est un **substituant**.

On passe donc d'une molécule qui a un effet **tranquillisant et sédatif** à une molécule qui a un effet **antihistaminique**. Selon la molécule, on n'agit pas sur le même récepteur.



Prométhazine

Effet tranquillisant et sédatif



Promazine

Effet antihistaminique

Résumé : Les ramifications et les allongements de chaîne :

- Augmentent l'hydrophobie
- Modifient les interactions
- Changent la cible pharmacologique
- Changent la spécificité d'un récepteur
- Changent l'activité en passant d'un agoniste à un antagoniste

Les impacts liés aux interactions sur la cible sont donc très importants après modification de la taille de la chaîne carbonée.

3. Modifications de cycles

- Agrandissement, contraction de cycles

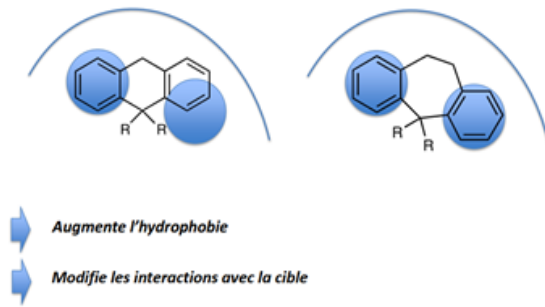
En bleu, on a un récepteur, une cible représentée de manière très schématique qui possède des aromatiques.

Au niveau de la molécule de droite, l'aromatique va se fixer sur la cible par un effet de pi-stacking. Au niveau de celle de gauche, on observe un petit décalage. Si on rajoute un carbone dans le cycle central, on modifie le décalage et on peut alors faire deux pi-stacking.

Quand on **agrandit des cycles**, généralement on **ajoute des carbones** ce qui **augmente l'hydrophobie**. Si on diminue le cycle, on diminue alors le caractère hydrophobe. Non seulement on joue sur **l'hydrophobie** mais on joue aussi sur **l'interaction avec la cible**. En effet, rectifier le décalage permet de se retrouver de manière plus

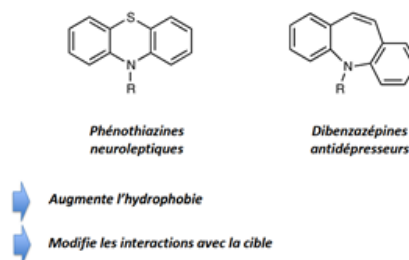
optimale en face des cibles ce qui permet un deuxième pi-stacking sur la molécule.

Agrandissement, contraction de cycles



Grâce à l'allongement ou au raccourcissement de chaîne, on peut carrément **changer de récepteur**.

Agrandissement, contraction de cycles

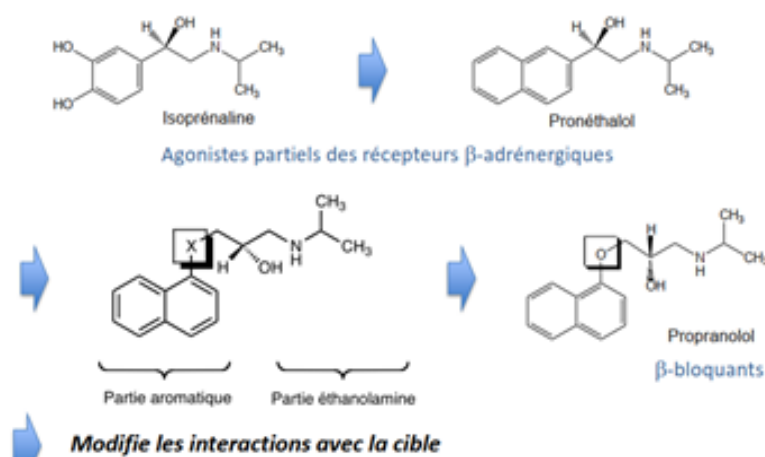


Au niveau de la phénothiazine on retrouve un cycle central. Quand on remplace le soufre par un carbone (agrandissement de cycle) au niveau des dibenzazépines, on augmente l'hydrophobie mais on modifie également les interactions avec la cible puisque que l'on passe d'un **effet neuroleptique** à un **effet antidépresseur**. On a donc un **changement de cible pharmacologique**.

Exemple sur la recherche de B-bloquant :

Au début on est parti d'un **agoniste**, qui est l'isoprénaline. L'idée était de rajouter un cycle pour voir ce que l'on obtient. On passe de l'isoprénaline au pronéthalo qui possède une **activité agoniste partielle** qui est moins efficace qu'un agoniste pur. Afin d'arriver à des **antagonistes** des récepteurs bêta, on va donc garder deux cycles et faire des substitutions.

Agrandissement, contraction de cycles

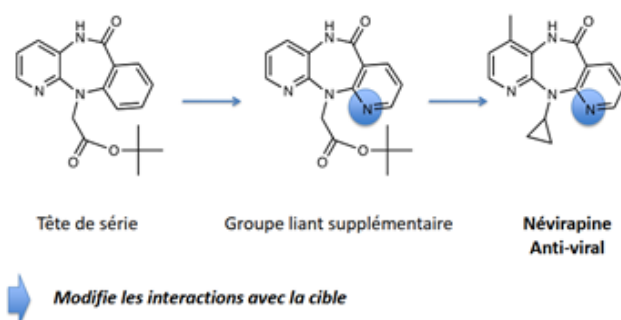


En augmentant la taille du cycle on passe d'un agoniste à un antagoniste. On a un peu les mêmes effets que lorsqu'on rallonge ou qu'on raccourcit des chaînes.

- Introduction d'hétéroatomes

On imagine une tête de série comme un hit et on fait derrière des **modifications chimiques**. Si on **rajoute un hétéroatome**, on peut générer des **liaisons hydrogènes**. Dans un cycle, l'hétéroatome ne va pas se ioniser facilement, on va donc créer une **interaction supplémentaire avec le récepteur / la cible**.

Introduction d'hétéroatomes



- Substituants

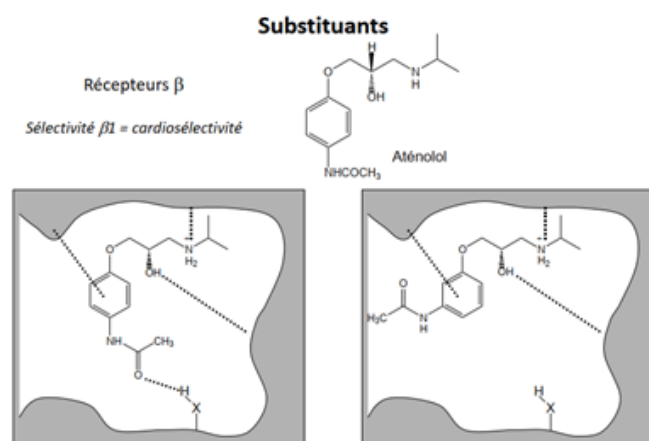
Les substituants sont important ainsi que leur position (ex : les bêta-bloquants). Quand on a des bêta-bloquants on peut avoir une sélectivité pour les récepteurs Bêta 1 ou Bêta 2.

Les récepteurs Bêta 1 sont localisés au niveau du cœur et les Bêta 2 plutôt au niveau des muscles lisses, utérus, bronches ...

L'aténolol est sélectif du récepteur Bêta 1, il a donc un **cardiosélectivité**. On l'utilisera davantage si on veut agir au niveau du cœur. Cette cardiosélectivité est liée à la **position de ces substituants**.

Au niveau de ce récepteur, on a une chaîne classique et une substitution en position **para**. Cette substitution en para est importante car elle va permettre de rajouter une interaction au niveau du site actif : une **liaison hydrogène** en plus d'une interaction **pi-stacking** et éventuellement d'une **interaction ionique**

Le rajout de cette **liaison hydrogène** permet d'expliquer la cardiosélectivité des récepteurs Bêta 1 pour les récepteurs adrénergiques.



Si sur un cycle on décide :

- D'ajouter un **méthyle** (CH₃) : on **augmente le caractère hydrophobe** ce qui nous permet de jouer sur l'**effet hydrophobe** et sur les **interactions de Van Der Waals** (car on a rajouté des atomes).
- D'ajouter un **hydroxyle** (OH) : on **augmente le caractère hydrophile** ou **polaire**. Au niveau de l'interaction avec la cible on peut faire des **liaisons hydrogènes**, et des **interactions de Van der Waals**. Normalement on ne fait **pas d'interactions ioniques** sauf dans le cas du **phénol**. Si la fonction hydroxyle est fixée sur un aromatique on obtient un phénol et on peut assez

facilement arracher un proton, on dit que l'on obtient un **phénate** ($pK_a \approx 10$). Normalement, il est très difficile d'arracher un proton à un alcool, il faudra rajouter une base pour obtenir une ionisation.

Souvent à l'examen elle va nous mettre une molécule et nous demander les interactions et des fois il y en a qui mettent que sur des esters ou des amides il y a des liaisons ioniques. Attention le ionique ne peut se faire que si on a des fonctions acides et basiques mais ce n'est pas le cas de la fonction alcool. C'est un hétéroatome qui va très rarement s'ioniser et le seul cas possible c'est le phénol. En chimie ça peut s'ioniser si on prend une base qui va aller arracher le proton mais dans l'organisme en fonction de notre pH on a pas d'ionisation possible.

- D'ajouter un **amine** (NHR) : on **augmente l'hydrophilie**. Concernant les interactions on peut ajouter des **liaisons hydrogènes**, de **Van der Waals** et des **liaisons ioniques** (car on a vu que les fonctions amine NH_2 et carboxylique peuvent facilement s'ioniser à physiologique $\approx 7,4$).
- D'ajouter un **acide carboxylique** ($COOH$) : on **augmente l'hydrophilie**, on ajoute des **liaisons hydrogènes**, des interactions de **Van der Waals** et des **liaisons ioniques** (car s'ionise facilement comme l'amine)
- D'ajouter un **éther** (ROR) ou un **thioéther** (RSR) : S et O sont dans la même colonne du tableau périodique, il ne font que deux liaisons et ne font que deux doublets non liants. On **augmente le côté hydrophile**, et au niveau des interactions on a du **Van der Waals** et des **liaisons hydrogènes** (on ne sera jamais donneur de liaisons H mais accepteur)
- D'ajouter un **halogène** : le Fluor est un cas particulier, globalement on va **augmenter l'hydrophobie**. On peut faire des **liaisons hydrogènes** entre un principe actif et une cible avec le Fluor, on peut aussi faire du **Van der Waals** et jouer sur **l'effet hydrophobe**.

Résumé :

→ Ajouter un substituant n'est pas anodin, si on décide de mettre un méthyl ou un amine les conséquences seront différentes. On joue à la fois sur la **balance hydrophile / hydrophobe** (important dans la pharmacocinétique), et sur les **interactions avec la cible** (pharmacologie).

→ La position et la nature du substituants sont importantes.

4. Les bio-isostères

Ce sont des atomes ou groupes d'atomes, d'ions et de molécules dont les **couches périphériques d'électrons peuvent être considérées comme identiques**. Ils ont le même nombre d'électrons de valence et la même taille approximative. Ils ont des similitudes physico-chimiques et expriment des propriétés biologiques similaires. C'est un grand remaniement de chimie thérapeutique dans le drugs design.

5. Les prodrogues

Une **prodrogue** désigne toute molécule, destinée à un usage thérapeutique, qui doit **subir une biotransformation** après son administration à un organisme pour que **s'exerce son**

activité pharmacologique. La molécule en tant que telle, n'est **pas active**, elle ne va devenir active qu'après avoir subi une **biotransformation**.

5 à 7% des principes actifs (PA) utilisés en thérapie sont des prodrogues.

Les prodrogues permettent d'avoir **moins d'effets indésirables** en s'activant seulement quand elles sont à proximité de leur cible, et **traversent mieux la barrière intestinale**.

On a deux grands types de prodrogues :

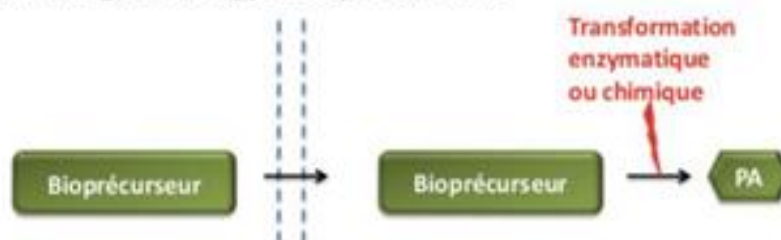
- **Les prodrogues en deux parties** : composées d'un PA sur lequel on **rajoute un petit groupe chimique**. Cet ensemble passe les barrières (intestinal), et va arriver dans l'organisme. On a une transformation qui va couper le groupe chimique et libérer le PA sous sa forme **active**.

Prodrogues en deux parties



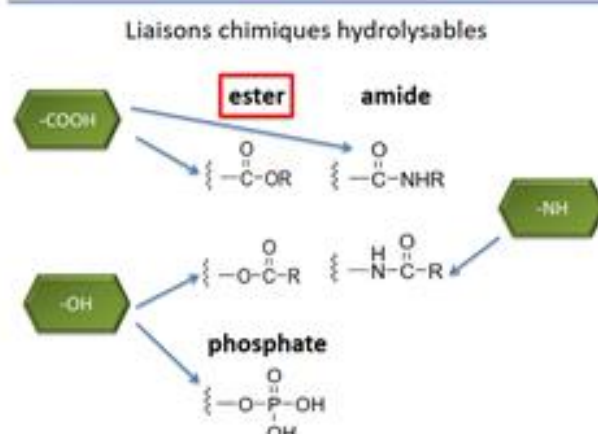
- **Les prodrogues de type bioprécurseurs (plus rares)** : molécules qui subissent des transformations sur lesquelles on n'a rien ajouté au départ. Il ne s'agit **pas forcément d'une coupure**, il peut y avoir un **rajout de constituants sur le PA**. Dans l'organisme, ils subissent des **transformations pour être actifs**.

Prodrogues de type bioprécurseurs



- a. Les prodrogues en deux parties

VI.B.b.6. Prodrogues en deux parties



> Quand on a une fonction **COOH**, dès que l'on va être dans un milieu au pH supérieur au pKa on va être ionisé. Le médicament pourra être absorbé au niveau de l'estomac mais au niveau intestinal l'absorption va être plus complexe. Pour éviter ce problème on peut faire un **ester** (va être facilement coupé dans l'organisme) ou un **amide**.

> Quand on a OH, on peut faire un **ester** ou un **groupement phosphate**.

> Quand on a une **amine**, on met en face un acide et on obtient une **amide**

→ La prodrogue la plus classique consiste à faire un ester dès que l'on a un acide, il sera facilement coupé grâce aux nombreuses estérases présentes dans notre corps.

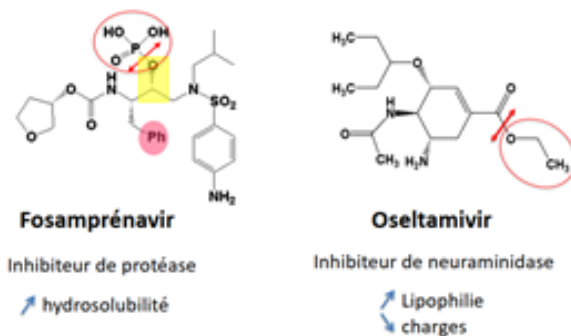
- On peut chercher à augmenter l'**absorption orale** des molécules. Pour cela on peut **augmenter l'hydrophobie, enlever le problème d'ionisation et augmenter l'hydrosolubilité** :

Exemple de l'Oseltamivir : c'est un anti grippal qui a une fonction alcool. Sa forme active ce n'est pas la fonction alcool mais la fonction COO^- . On fait un ester ce qui permet de passer plus facilement les membranes. On augmente l'hydrophobie et on diminue les charges.

L'exemple du Fosamprénavir : c'est un inhibiteur de protéase (VIH). Cette molécule était très active mais pas assez hydrophile (nécessaire pour la solubilisation dans le bol intestinal). Il y a eu **ajout d'un phosphate** sur la fonction alcool ce qui a permis **d'augmenter**

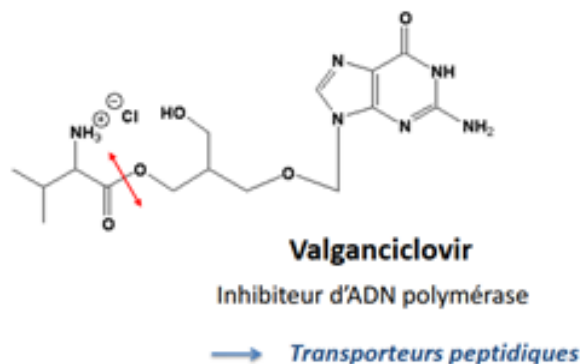
l'hydrosolubilité lors de l'absorption et qu'il puisse se dissoudre et se couper.

Augmentation de l'hydrosolubilité ou de la lipophilie



Exemple du Valganciclovir : On a un alcool sur lequel on a ajouté un **ester de valine (aminoacide)**. L'intérêt de faire une prodrogue en deux parties avec un amino acide est qu'il va servir à l'absorption et va permettre à la molécule d'emprunter une **autre voie** que la diffusion passive. Cela a permis de cibler des récepteurs et des transporteurs peptidiques au niveau de la paroi intestinale.

Absorption médiée par un récepteur

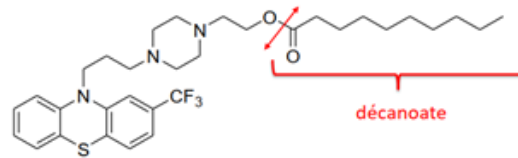


- On peut aussi **augmenter la durée d'action** et **l'effet pharmacologique**

Exemple: Le Décanoate de fluphénazine (antipsychotique): Ce médicament est constitué d'une chaîne se terminant par un alcool. On a donc remplacé ce groupement OH par un ester avec un acide gras (le décanoate).

C'est une prodrogue injectée par **voie intramusculaire**, en faisant ces transformations, on a **augmenté sa lipophilie** sans se soucier de son hydrosolubilité car elle n'est pas nécessaire en intramusculaire.

La prodrogue va aller se placer dans les adipocytes et va être relarguée au fur et à mesure ce qui permet d'avoir un délai entre les injections toutes les **2 à 3 semaines** → **augmentation de l'effet pharmacologique**. C'est intéressant pour les maladies psychiatriques, d'autant plus quand on fait une injection (plus tolérable que si c'était trop souvent).



Decanoate de fluphénazine

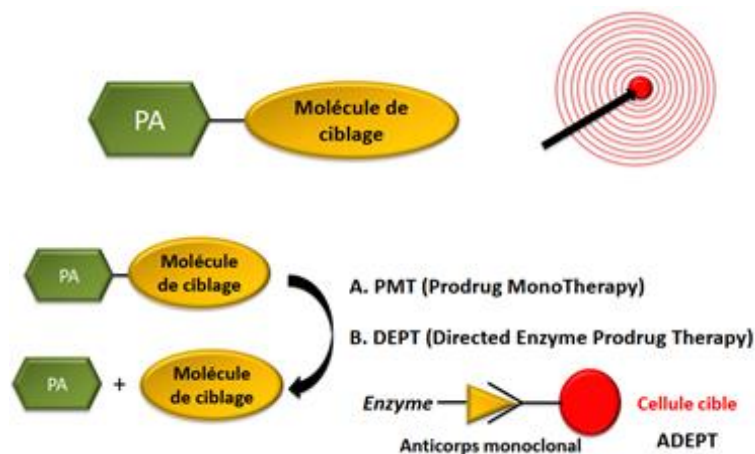
Antipsychotique

→ 1 injection IM toutes les 2 à 3 semaines

Exemple 3 : Vectorisation et ciblage

Ce sont des recherches très à la mode. Le but est **d'ajouter quelque chose** qui va **amener le PA vers son site de liaison/vers sa cible** dans le but de diminuer les effets indésirables. On retrouve ce principe dans les antitumoraux

Cependant, ce processus est complexe, lorsqu'on va injecter cette prodrogue en deux parties, la molécule va se répartir partout dans l'organisme et tout à coup la molécule de ciblage va trouver sa cible. Elle va donc s'y fixer un peu plus et y rester plus longtemps et comme elle reste plus longtemps au contact de la cible, il y a plus de chance que le PA se fixe à cet endroit et pas ailleurs.



On peut faire un **lien qui ne sera coupé que lorsque l'on est proche de la tumeur**. On sait que certaines tumeurs vont sécréter des enzymes que l'on a pas au niveau de certains tissus sains ce qui peut permettre d'anticiper la coupure. Cependant, toutes les tumeurs ne sécrètent pas d'enzyme spécifique.

Une autre possibilité est d'emmener une **enzyme avec un anticorps** vers une cellule tumorale qui reconnaît un **antigène**. On injecte ensuite une prodrogue en deux parties qui ne sera coupée que par cette enzyme.

b. Les prodrogues blo précurseurs

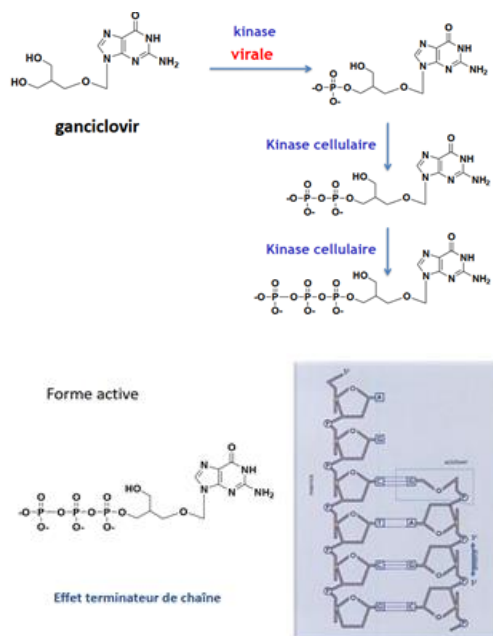
Exemple du Ganciclovir :

Le ganciclovir est une molécule qui va se fixer sur les **ADN polymérases**. Cette molécule va subir 3 phosphorylations et il n'y a que quand cette molécule est **tri phosphorylée** qu'elle peut agir sur l'enzyme (ADN polymérase).

L'ADN polymérase va chercher des nucléotides tri phosphorylés puis va libérer du pyrophosphate ce qui va permettre de continuer la chaîne. Le ganciclovir va faire pareil, l'enzyme le prend pour un nucléotide et va l'intégrer sauf qu'ensuite **on ne pourra plus continuer la synthèse d'ADN**. Cette molécule est donc un **terminateur de chaîne**.

La première phosphorylation se fait par une **kinase virale** et les deux autres phosphorylations se font par des **kinases cellulaires**.

Ce qui est intéressant c'est que s'il n'y a pas le virus (ici herpès) dans la cellule, la molécule va rester inactive. On a donc une **spécificité d'action** de cette molécule sur les cellules infectées par le virus.



Le **valganciclovir** est donc une **prodrogue de prodrogue** :

- Le valganciclovir est un prodrogue en 2 parties qui va aider l'absorption intestinale en passant par les transporteurs peptidiques et qui va se couper en ganciclovir.
- Le ganciclovir est un prodrogue bio précurseur, qui lui permet d'être actif

Conclusion :

Pour faire une bonne molécule en chimie thérapeutique, il y a 20/30 ans on utilisait la règle de 5 de Lipinsky pour la conception de médicaments :

- Un PM < 500Da
- La lipophilie (hydrophobie) ou $\log P \leq 5$
- Pas plus de 5 donneurs de liaisons hydrogènes (car s'il y en a plus la molécule sera trop complexe)
- Pas plus de 10 accepteurs de liaisons hydrogènes

- (Pas plus de 5 liaisons libres de rotations)

→ Si une molécule avait ces critères elle avait des chances de devenir candidat médicament. À l'heure actuelle, ces règles sont plutôt dépassées avec les criblages haut débit.

VII – Modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire sert à avoir une **bonne visualisation de la cible** grâce à la **visualisation en 3D** (poche hydrophobe, espace dans un récepteur...)

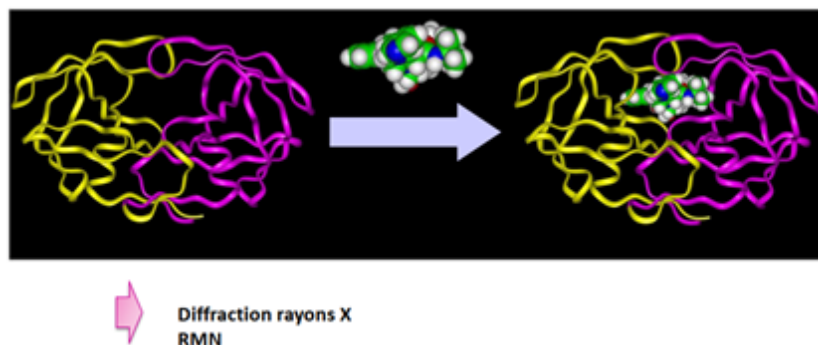
Pour visualiser la cible on a deux possibilités :

- la structure de la cible biologique est **connue**
- la structure de la cible biologique est **inconnue**

1. La structure de la cible biologique est connue

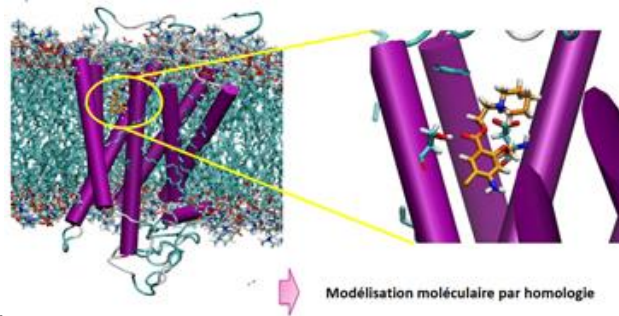
Il y a deux cas :

- soit elle est **cristallisée**, c'est ce qu'on a vu dans le cas de la protéase du VIH. Par diffraction aux rayons X on aura des données cristallographiques qui sont des données très précises de la molécule.

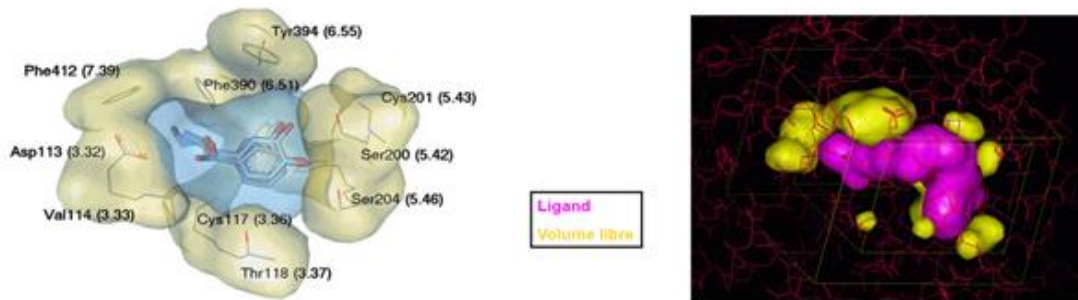


- Dans le cas des récepteurs membranaires, il est compliqué de cristalliser. Dans ce cas on fait de la **modélisation moléculaire** c'est à dire qu'on construit un modèle. Par exemple on peut construire un modèle de membrane. Ici en violet c'est un récepteur à 7 hélices transmembranaires et on a la possibilité de pouvoir zoomer sur la partie qui accueille la molécule et voir les interactions, les amino acides de l'acide On a complètement reconstruit le modèle de cette protéine. Cependant, c'est moins

précis que lorsque l'on a des données cristallographiques car lorsque l'on construit



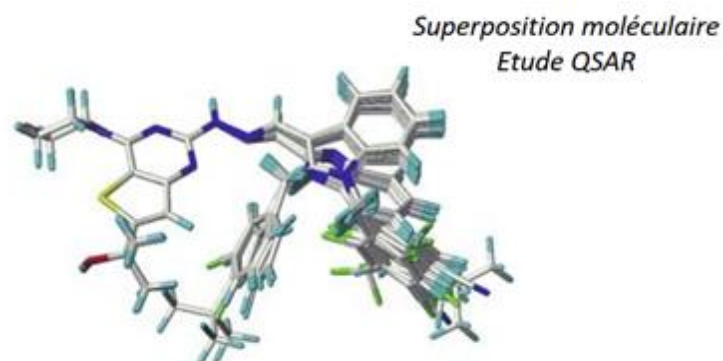
on introduit des biais.



En rose on a le volume occupé par une molécule et en jaune c'est tout l'espace libre qui existe autour dans le récepteur.

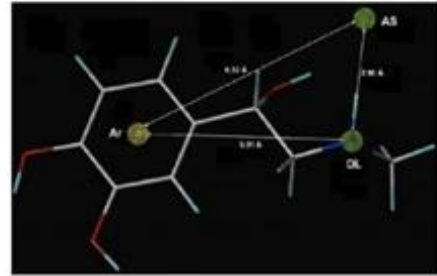
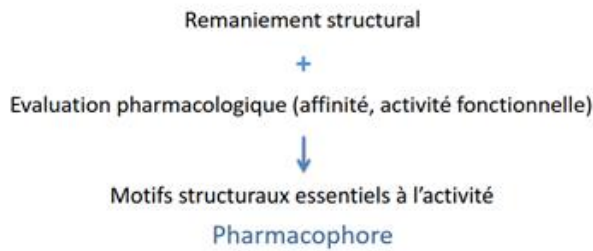
2. La structure de la cible biologique n'est pas connue

On prend des molécules, on en synthétise pleins et on essaye de regarder ce qui se passe sur les molécules. Par exemple, voir que quand on rajoute quelque chose la molécule est plus ou moins active. Tout ça permet de faire des **tableaux comparatifs**, ce sont les **études QSAR**, c'est un type d'étude de modélisation particulier.



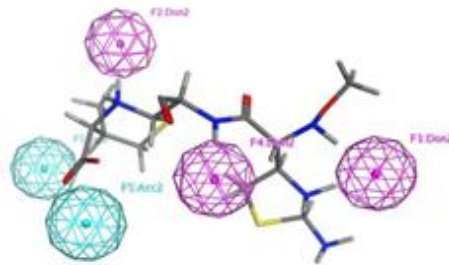
On peut aussi faire des **remaniements structuraux** : on a l'évaluation pharmacologique et on cherche les motifs qui vont être essentiels à l'activité, c'est ce qu'on appelle le **pharmacophore**.

Pharmacophore



Sur cet exemple, toutes les molécules qui auront un aromatique et puis un atome d'azote lié avec une même distance et qui feront un angle particulier seront des pharmacophores. On sait que ces molécules vont pouvoir interagir avec le récepteur dopaminergique D2. On va essayer de désigner / concevoir respectant ces critères géométriques.

Pharmacophore



Le point essentiel en modélisation moléculaire est d'obtenir des **conformations de plus basse énergie (plus un système est stable plus il est bas en énergie)** d'un système moléculaire. Pour cela on peut :

- **Calculer une énergie**
- **Utiliser un champ de force**

En modélisation moléculaire on est plutôt dans de la mécanique moléculaire. On va donc considérer le système comme des boules et des ressorts, il va falloir donner du sens à ces boules (en y mettant des charges ..). Pour faire ça on fait un **champ de force** qui tient compte de plein d'énergie :

- **l'énergie entre atomes liés** = ce sont les ressorts, la liaison, la force qu'il faut pour tirer sur ces ressorts et pour qu'ils se déforment les uns par rapport aux autres
- **l'énergie des interactions entre les atomes non liés** c'est à dire les interactions de **Van der Waals ou électrostatiques**

Donc quand on fait de la modélisation on choisit un **champ de force** qui est une **équation** qui va nous permettre de représenter au mieux notre système. On a quelque chose

d'approximatif et on a pas du tout la même chose qu'en chimie quantique mais ça nous permet d'avoir une bonne information.

L'intérêt de cette modélisation moléculaire c'est que l'on peut l'utiliser sur des systèmes beaucoup plus gros (exemple : des membranes) alors qu'on ne peut pas le faire en chimie quantique.

Il nous faut **l'énergie la plus basse** et pour l'avoir on fait un calcul (cf. le champs de force). Ce qui va être intéressant c'est de chercher là où on est le plus profond pour trouver la molécule de plus basse énergie.

Souvent ce que l'on fait c'est que l'on construit son système et on fait une **minimisation** c'est à dire que les atomes bougent et descendent dans un **puit d'énergie** là où ils sont le plus **stable**.

CHAMP DE FORCES

$$E_{TOT} = E_{liaison} + E_{angle} + E_{dièdre} + E_{impropre}$$

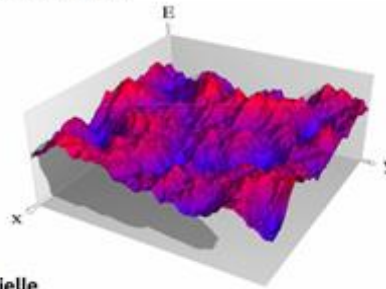
Interactions entre atomes liés

$$+ E_{vdW} + E_{électrostatique}$$

Interactions entre atomes non liés

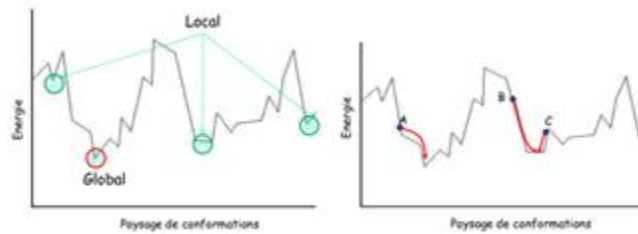
Quand on va dessiner nos molécules à l'écran et que l'on va minimiser, on va toujours tomber sur le puit d'énergie le plus bas qui est juste à côté. Si on veut avoir le **minimum global**, c'est à dire la molécule de plus basse énergie il faut lancer des calculs très longs.

Minimisation: Obtention d'une conformation d'énergie minimum: la plus proche de la conformation initiale.



Minimum global/local
Surface d'énergie potentielle

Minimisation: Obtention d'une conformation d'énergie minimum: la plus proche de la conformation initiale.



Minimum global/local
Surface d'énergie potentielle

VIII. Conclusion

Dans cette introduction à la chimie thérapeutique, nous avons pu voir:

- l'importance des interactions cible/principe actif
- les grands principes de drug design
- les apports de la modélisation moléculaire