



RONÉOS DFGSP2 2020 - 2021

UE PL2.11 : CTH 7-8

Date : 21/09/20

Plage horaire : 10h30-12h30

Enseignant : Edouard BADARAU

N°ISBN : 978-2-37366-082-1

Ronéistes

TESTET Manilia – matd47@hotmail.fr

JOLY Emmanuelle - emmanuelle.joly19@gmail.com

Similarité moléculaire, bio-isostérie et homologie en chimie thérapeutique 1

Plan du cours :

I - Découverte de principe actifs

A - Rappels

B - Représentation moléculaire

C - Approches

II - La similarité moléculaire

A - Le concept

B - Approches

C - Conception des médicaments

III - Le tableau périodique

IV - Concept de bio-isostérie

A - Isostérie en chimie organique

B - Bio-isostérie: définition "classique"

C - Bio-isostérie "non classique"

V- Homologie

A - Définitions

B - Homologie des protéines

C - Classification des bio-isostères

D - Bio-isostères classiques

Objectifs du cours : **ATTENTION**, pour la deuxième partie du cours, il ne faut pas retenir les noms des médicaments, il faut seulement connaître les principes !

Par exemple : il nous donne une molécule et elle est métabolisée à telle position, il faut proposer des modifications structurales pour améliorer sa stabilité métabolique, en utilisant les exemples vus pendant le cours. Il demande rarement exactement la même chose que dans le cours... **BIEN COMPRENDRE LES PRINCIPES !!!**

2 séances de TP sur ordinateur avec contrôle ciblé sur les notions de cours donc bien voir les cours de cth avant les TP (4ème tranche, 2ème étage).

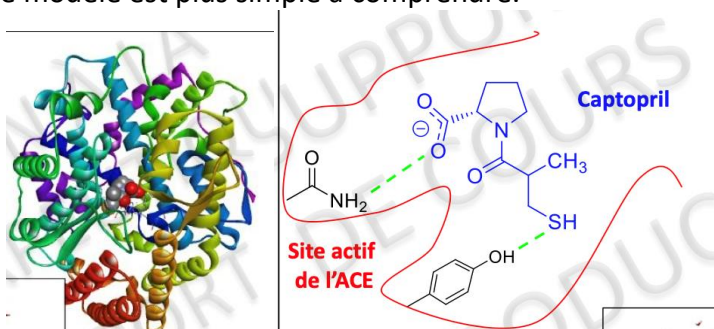
I. Découverte de principe actifs

A. Rappels

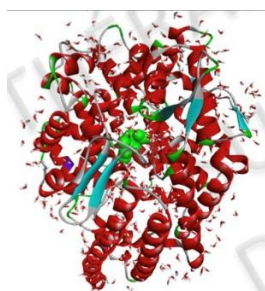
La chimie médicinale est orientée vers la **découverte de principes actifs** c'est à dire les **interactions intrinsèques** avec la cible moléculaire et le principe actif. Voyons les différentes représentations petite molécule/macromolécule (PA/cible):

- **Modèle 2D:** le médicament Captopril (antihypertenseur) dans le site actif de sa cible thérapeutique : l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Dans le site de liaison, on voit les deux acides aminés qui interviennent avec des **liaisons hydrogènes**.

Ce modèle est plus simple à comprendre.

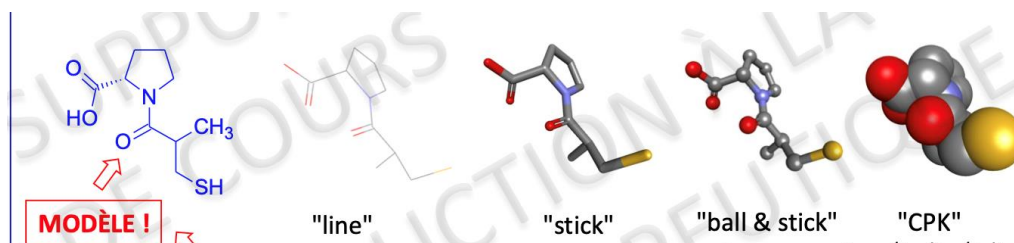


- **Modèle 3D:** l'enzyme est représentée dans son intégralité, on voit les structures secondaires et tertiaires des protéines notamment les hélices alpha, les feuillets bêta et les coudes.
- **Modèle solvaté:** tout est entouré par des molécules d'eau dans la vie, c'est donc un complexe plus proche du réel.



Le **site actif** doit être complémentaire entre une macromolécule (**la cible thérapeutique**, en général une protéine) et une petite molécule (**le principe actif**), leurs volumes doivent être complémentaires. Ce n'est pas seulement une complémentarité de forme mais également du point de vue électronique.

B. Représentation moléculaire



Plus on va vers la droite plus c'est réaliste mais les chimistes utilisent le modèle 2D pour les études.

Représentations des molécules:

- Modèle 2D: utilisé en chimie organique, le plus simple
- "line"
- "stick" ou "bâtonnets"
- "ball & stick"
- "CPK": il prend en compte les rayons de Van der Waals, le plus proche de la **réalité**.

Représentation des protéines et des macromolécules:

- "stick"
- "Ribbon"
- "Schematic"

C. Approches

Il existe plusieurs façons de découvrir un principe actif:

- **Produits naturels:** découverte fortuite sur la base des **observations** de la nature, soit via des morsures d'animaux : exemple d'un polypeptide isolé d'un serpent, des feuilles, des fruits, des produits minéraux, etc... Ça a donné naissance à des principes actifs et c'est toujours une approche à la mode surtout en Chine et en Inde.
- **Le criblage physique ou visuel:** lorsque on a **identifié une cible thérapeutique** impliquée dans une maladie on va utiliser des banques chimiothèques pour la passer sur des centaines de principes actifs et regarder quelles molécules vont s'accrocher

le plus. À partir de ces molécules, avec un début d'affinité, on va les isoler et les optimiser pour maximiser leurs interactions. Cela peut aller dans le sens inverse c'est à dire passer quelques petites molécules sur une barre de macromolécules. C'est également une approche fortuite.

- **Conception de novo**: à partir de rien on commence en utilisant des principes de **similarité** ou de **complémentarité** moléculaire pour concevoir des principes actifs dans le même but d'interaction avec une cible thérapeutique et de maximisation de ces interactions. C'est l'approche la plus difficile mais aussi la plus rationnelle.

La similarité moléculaire c'est la conception à partir de petites molécules/de ligands (Ligand-based) sans connaître la structure tridimensionnelle de la cible.

La complémentarité moléculaire c'est la conception à partir de la cible (Structure-based) et on essaie de remplir le site actif avec une petite molécule qui va maximiser ses interactions avec la macromolécules, donc elle prend en compte la structure tridimensionnelle de la cible.

On va se limiter ici à l'approche par similarité moléculaire (la plus simple).

II. La similarité moléculaire

A. Le concept

Lesquels de ces objets sont les plus similaires?



La question n'est pas si simple car cela dépend du critère que l'on prend en compte:

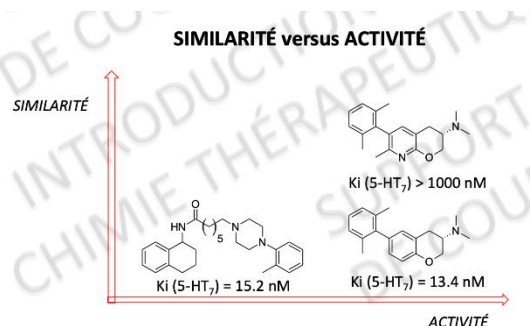
- si c'est la couleur: ballon et raisin sont similaires
- si c'est la propriété gustative: pomme et raisin sont similaires
- si c'est la forme: pomme et ballon sont similaires

Donc la **similarité** est un concept **subjectif**. Il est très important de prendre en compte un critère précis pour considérer que deux molécules sont similaires.

Autre exemple: les clés -> peuvent être similaires du point de vue interaction avec la serrure mais elles ont des couleurs différentes.

C'est pour cela qu'on dit que des objets similaires ont des propriétés similaires, et donc si on applique ça en chimie thérapeutique on dit que des molécules similaires vont avoir des activités biologiques similaires.

Exemple: dans un panel de molécules si on en a 10 qui sont actives avec une bonne interaction sur une cible et si on prend une autre molécule similaire il y a de fortes chances qu'elle soit aussi active. L'important c'est de trouver le **bon critère de similarité** et ce critère n'est pas forcément la structure 2D, similarité ne veut pas dire activité. Cela peut être différent mais avec une bonne affinité, c'est autre chose que la structure qui intervient. Deux molécules peuvent avoir des structures proches mais une affinité différente.



B. Approches

Deux molécules peuvent être **similaires** selon leurs:

- Structure 2D/3D
- Propriétés de leur forme (volume, surface polaire, charge électronique...)
- Type d'interaction avec la cible (liaisons hydrogène, ioniques...)
- Propriétés physicochimiques (log P, masse moléculaire...)
- Propriétés biologiques (active ou inactive).

Attention : La similarité chimique est différente de la similarité moléculaire.

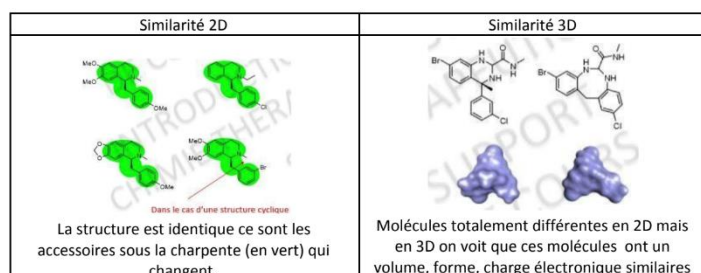
La similarité chimique prend en compte les **propriétés monodimensionnelles** et physicochimiques.

La similarité moléculaire prend en compte la **structure des molécules**.

De plus, on parle de **similarité** pour un couple de molécules (deux) tandis que pour plusieurs molécules (un panel) on dira **diversité**.

1. Similarité 2D/3D

EXAM: identifier selon quels critères elles sont similaires ou pas

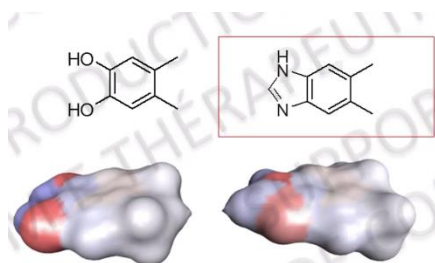


Si on ajoute une liaison covalente -> la molécule reste figée donc il y a un impact très fort sur sa conformation, dans un cas on a une molécule plane et dans l'autre cas un volume très important.

2. Similarité de surface (PSA)

On a ici des formes à relief, leurs **natures** sont très **différentes** mais leurs **volumes** sont **similaires** et c'est ce volume qui va remplir le site actif.

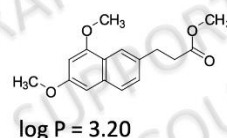
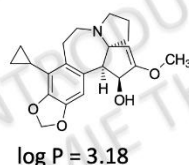
Il ne s'agit pas seulement du volume et de la forme mais également des propriétés électroniques c'est à dire de sa **surface polaire**. Ce volume, qui va décrire votre molécule, aura des régions à densité électronique plus importante ou plus faible ou neutre, et chaque région va interagir avec une région complémentaire de la cible. En général on représente les régions qui possèdent une zone riche en électrons en rouge et une zone pauvre en électrons en bleu.



L'enzyme va donc voir les volumes et donc de ce point de vue elles sont très similaires. Si l'une d'elles a une bonne affinité l'autre, similaire, a de fortes chances de posséder une bonne affinité aussi.

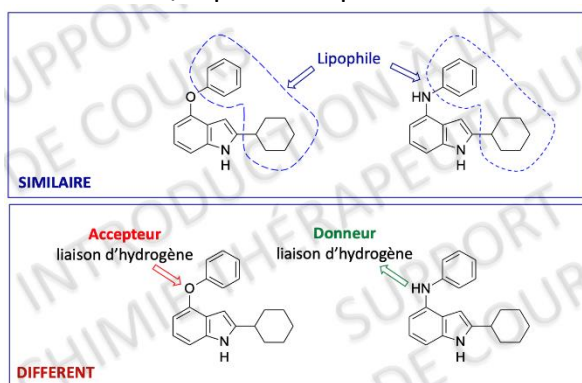
3. Similarité des propriétés physico chimiques (log P)

log P (calculé avec ACD/Labs ChemSketch)



C'est le coefficient P pour Partage. C'est à dire que chaque molécule possède un bilan hydrophilie/lipophilie important pour le passage transmembranaire, sachant que la membrane a une couche polaire et lipophile. La molécule ne doit être ni trop hydrophile ni trop lipophile. Le log de P doit être inférieur à 5.

Les deux molécules sont différentes mais avec des log de P très proches, elles ont donc la même chance/capacité de passer la membrane.



Pour choisir une propriété il faut vérifier l'activité biologique.

Dans ces deux molécules, on a une partie:

- similaire: les substituants lipophiles sont identiques donc activité biologique identique.
- différente: atome donneur et accepteur (O accepteur, N donneur) donc activité biologique différente. Ce petit changement peut faire basculer l'activité biologique.

Si une a une bonne affinité et l'autre n'a pas une bonne affinité, il faut chercher des éléments qui vont discriminer les deux.

La similarité moléculaire est un concept qui a évolué au fil du temps vers des notions de chimie informatique/modélisation moléculaire, et elle fait l'interface entre la chimie médicinale et la modélisation moléculaire.

En Chimie thérapeutique:

- en 2D (chimie organique)
- **conformation partiellement représentée** (stéréochimie)

- **similarité locale** entre les deux molécules avec la notion de “pharmacophores”: motifs moléculaires essentiels pour l’affinité.
- **similarité par intuition**: qualitative car il existe des motifs structuraux communs que l’on peut utiliser sur d’autres molécules.

En Chimie informatique:

- en 3D
- **conformation intégralement représentée** (et pas seulement une conformation mais un panel de conformations)
- **similarité globale** (“fingerprints”: intégralité de la molécule)
- **similarité par calcul**: quantitative par les motifs structuraux communs/unicques et les coefficients de similarité.

Malgré cela la plupart des projets en chimie médicinale sont menés par les chimistes thérapeutiques.

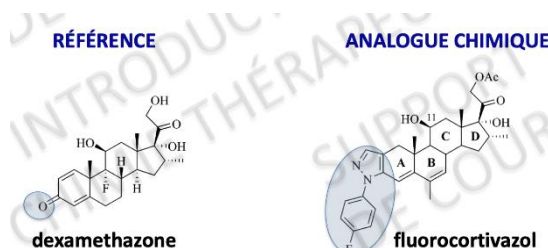
c. Conceptions des médicaments

On peut utiliser des **modifications chimiques** (analogues qui vont conduire à des relations sur l’activité), le **mimétisme moléculaire** (on prend plutôt en compte la conformation), on peut aussi construire de nouveaux principes actifs par **peptidomimétisme** et **bioisostérie**.

Plus de 70% des médicaments actuels sont des analogues et **moins de 30% des innovateurs**.

1. Modifications chimiques

_____ On va partir d’une molécule de référence (le dexaméthazone: glucocorticoïde) et à partir d’elle on va faire des modifications chimiquement faisables pour améliorer son affinité, sélectivité, etc... Son analogue chimique (le fluorocortivazol) a été identifié avec un meilleur profil de sélectivité. On construit donc des **relations structure-activité (RSA)** afin d’améliorer l’activité biologique du produit de référence.



2. Mimétisme moléculaire

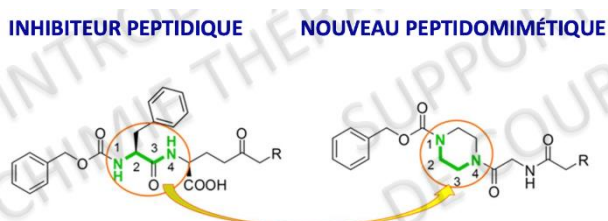
Le **mimétisme** permet de **mimer la structure** d'un composé de référence dans le but de mimer également ses propriétés biologiques. La condition requise est de connaître la structure 3D de chaque molécule, si elles ont la même forme et que la première a une bonne activité il y a de fortes chances que la deuxième molécule soit aussi active.

3. Peptidomimétisme

On va **mimer la structure d'un peptide de référence** dans l'espoir que le nouveau peptidomimétique conservera l'activité pharmacologique d'origine ou même l'améliorer. Le nouveau peptidomimétique n'est pas nécessairement un peptide par contre les éléments clés de la structure sont toujours au même endroit.

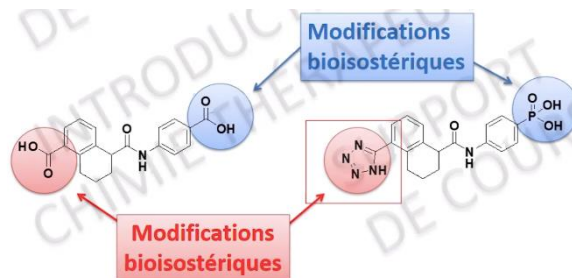
Les inhibiteurs peptidiques ont un profil idéal en chimie médicinale car ils sont constitués d'acides aminés que l'organisme connaît, ils sont bio-compatibles mais par contre la nature sait aussi les détruire avec les **peptidases** et les **protéases**, ils ne sont donc pas stables. C'est pour cela que l'on fait des modifications pour empêcher la destruction.

Il y a plusieurs options: on peut jouer sur les liaisons peptidiques, remplacer le NH par d'autres atomes ou remplacer les substituants par des substituants non naturels moins reconnaissables par les peptidases...



4. Bioisostérie

La bioisostérie est la **modification structurale d'une molécule** qui conduit à un nouveau dérivé avec les **mêmes propriétés pharmacologiques**. Cela se fait via une modification qui soit électroniquement et, si possible, structurellement similaire.



Exemple: les deux acides carboxyliques sont remplacés par un tétrazole et un phosphate: mime la forme et la polarité d'un acide carboxylique à pH physiologique (ils sont tous les deux protonés à pH physiologique).

III. Tableau périodique

Historiquement le concept de bioisostérie a évolué, au fil du temps, du concept d'isostérie (chimie minérale ou organique) et c'est **Mendeleïev**, à la fin du 18ème siècle, avec son tableau qui a ordonné les atomes. Dans une même colonne, les éléments ont une couche électronique externe, des propriétés physico chimiques et des réactivités similaires.

IV. Le concept de bioisostérie

A. Isostérie en chimie organique

1. Principe de LANGMUIR (1919)

Il a fait une autre classification, pas seulement avec les atomes mais aussi avec les molécules, les ions (21 groupes). Dans un même groupe, il a regroupé les molécules avec le même nombre d'électrons comme par exemple le diazote N_2 et le monoxyde de carbone CO qui ont toutes les deux 14 électrons et il a observé qu'elles avaient les mêmes propriétés. Au début il les a appelé des **co-molécules**, celles-ci possèdent les mêmes propriétés physicochimiques, puis ensuite **isostères**.

• les molécules comme l' N_2 et CO , ou CO_2 et N_2O ont les même propriétés physiques.

• **ISOSTÈRES** ou "**COMOLÉCULES**" = les molécules avec le même nombre d'électrons peuvent avoir les mêmes propriétés physico-chimiques.

Groupe	Isostères	électrons
1	H^- , He , Li^+	2
2	O^{2-} , F^- , Ne , Na^+ , Mg^{2+} , Al^{3+}	10
3	S^{2-} , Cl^- , Ar , K^+ , Ca^{2+}	18
4	Cu^+ , Zn^{2+}	28
5	Br^- , Kr , Rb^+ , Sr^{2+}	36
...
8	CO , N_2 , CN	14
9	CH_4 , NH_4^+	10
...
21	SeO_4^{2-} , AsO_4^{3-}	68

$N_2 = 7+7$
 $CO = 6+8$

2. Principe de GRIMM (1925)

Il a utilisé la règle de déplacement ou loi de **remplacement de l'hydrure**: si on ajoute un hydrure (H^- , avec une paire d'électron, anion) sur un atome des groupes 4A, 5A, 6A, 7A on va générer un "**pseudo-atome**" avec les mêmes propriétés physiques que les éléments appartenant à la colonne immédiatement **supérieure** du Tableau Périodique.

Par exemple: si on part de l'azote N on va obtenir un pseudo atome NH avec les mêmes propriétés que l'oxygène O , et ainsi de suite...

A l'intérieur d'une même colonne, les groupes d'atomes sont **remplaçables** les uns par les autres : ce sont des **isostères**.

Les groupes 6,7,8,9,10 sont les **électrons de valence**.

ÉLECTRONS DE VALENCE	Groupe 4A	Groupe 5A	Groupe 6A	Groupe 7A	Groupe 8A
	6	7	8	9	10
	C	N	O	F	Ne
	CH	NH	OH	FH	
		CH ₂	NH ₂	OH ₂	
			CH ₃	NH ₃	
				CH ₄	

B. Bio-isostérie: définition "classique"

1. Principe d'ERLENMEYER (1932)

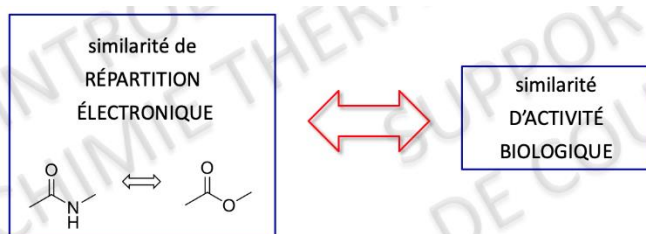
Il fait évoluer le concept de Grimm, en l'appliquant aux **ions** et aux **molécules**.

➡ EXTENSION DE LA RÈGLE DE GRIMM AUX ATOMES, IONS ET MOLÉCULES

ÉLECTRONS DE VALENCE	4	5	6	7	8
C	N	O	F	...	
Si	CH	NH	SH	...	
N ⁺	SiH	CH ₂	PH ₂	...	
P ⁺	P	SiH ₂	Cl	...	
As ⁺	As	PH	Br	...	
Sb ⁺	Sb	S	I	...	

2. Principe de FRIEDMAN (1951)

Il est le premier à ajouter une notion **biologique**. Il a dit : "si des atomes, des groupes d'atomes d'une molécule possèdent une **similarité électronique** alors il y a une forte chance que l'**activité biologique** soit également similaire. Elle sera considérée comme un **bio-isostère**."



C. Bio-isostérie "non classique"

1. Principe de Burger (1991)

Le plus **moderne**, selon lui les remplacements bio-isostériques ne vont pas forcément produire une similitude des propriétés pharmacologiques, par exemple on peut inverser la réponse biologique (passer d'un agoniste à un antagoniste) mais l'essentiel est de garder la **même cible thérapeutique**.

Il dit que si deux éléments possèdent la même structure 3D, la même similarité de **répartition électronique** et les **mêmes propriétés physiques** alors ces deux éléments peuvent être considérés comme des **bio-isostères**, même si l'activité pharmacologique n'est pas identique mais inverse. C'est également d'une grande utilité en Drug design.

Ce concept de bio-isostérie a évolué au fil du temps vers les techniques plus complexes de chimie informatique et de modélisation moléculaire.



V. Homologie : Définition

A. Définitions

Il ne faut pas confondre le terme **analogie** et le terme **homologie**. Ce sont deux mots complètement différents.

En chimie organique, deux séries sont qualifiées **d'homologues** si elles vont différer par la répétition d'un motif, le plus souvent méthylène (CH₂). On aura une série homologue inférieure (ici molécule A) et une série homologue supérieure (molécule B) avec un motif méthylène (CH₂) de plus.



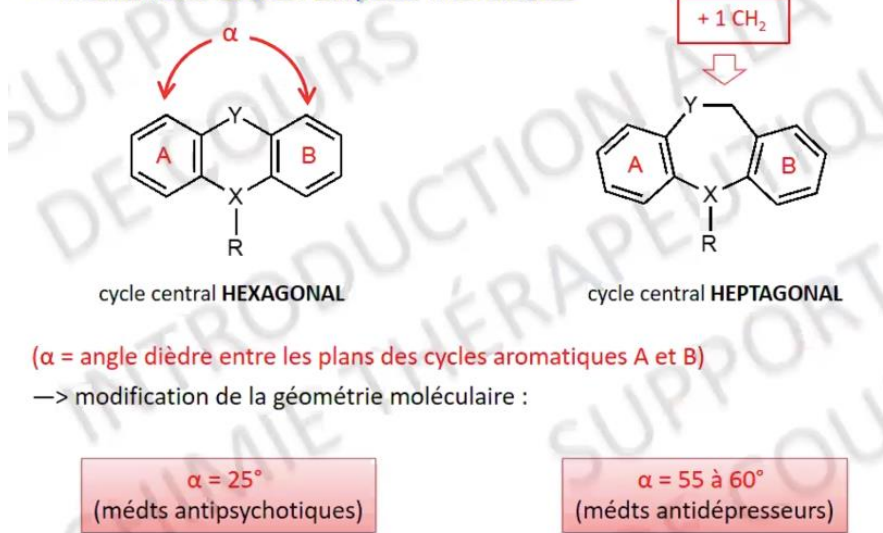
L'ajout d'un méthylène de plus sur une molécule va provoquer un :

- Changement des **propriétés physico-chimiques**.
- Changement **propriétés structurales** : la conformation, le volume occupé et donc le volume complémentaire nécessaire.
- Changement des **cibles biologiques**.

On est plus dans le même cas que la bioisostérie où l'on va garder la même cible thérapeutique. Là, on **modifie la conformation et donc on va toucher des cibles biologiques différentes**.

Exemple modification homologue : composés tricycliques (action sur le SNC)

→ Médicaments du SNC : composés TRICYCLIQUES



À gauche on a une molécule tricyclique qui contient un **cycle central hexagonal** et à droite un **cycle central heptagonal**. La molécule de droite correspond à l'homologue supérieur de la série de gauche.

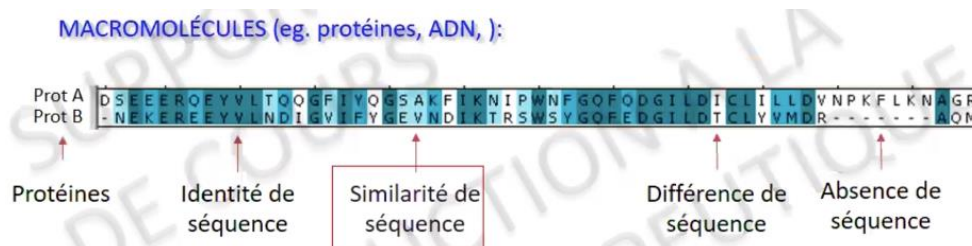
On va avoir comme conséquence la **conformation de la molécule** : dans le cas de la molécule qui contient le cycle central hexagonal (gauche), l'angle dièdre c'est-à-dire l'angle entre les deux plans des noyaux aromatiques, avoisine les 25° , la molécule est proche de la planéité. À l'inverse, dans la molécule de droite, l'angle dièdre est de 60° .

=> Le **volume spécifique** de la molécule sera complètement **différent** et par conséquent, les **cibles potentielles seront différentes**.

La molécule de gauche va servir pour des médicaments antipsychotiques tandis que la molécule de droite va servir pour des médicaments antidépresseurs.

B. Homologie des protéines

En biologie structurale, l'homologie veut dire qu'on est **capable de construire la structure d'une protéine inconnue** sur la base de la structure 3D d'un **homologue**, d'une protéine très proche d'un point de vue structurel. Si les séquences des acides aminés entre les 2 protéines sont similaires et si on connaît la structure 3D de la protéine A, par homologie on peut construire la protéine B en calant les positions dans l'espace des acides aminés sur les acides aminés de la protéine A.



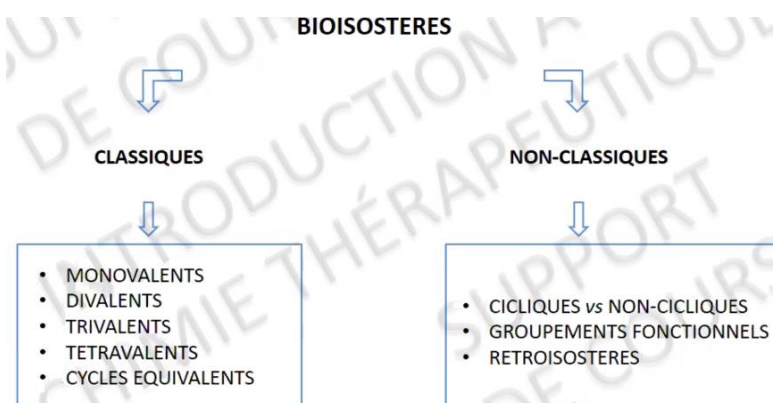
On construit par homologie la structure 3D inconnue d'une protéine sur la base de la structure 3D d'une protéine homologue, de référence (similarité des séquences entre les deux protéines).

Il faut bien faire la différence entre l'**homologie** en biologie structurale, et en chimie organique.

C. Classification des BIO-Isostères :

Les bioisostères **classiques** vont être classés selon les **liaisons covalentes** ou le **nombre valence** qui vont lier les fragments du **squelette de la molécule de base** : monovalents, divalents, trivalents, tétravalents et des cycles équivalents.

Les bioisostères **non-classique**, sont ceux qui n'entrent pas dans la première catégorie : cycliques et non cycliques, ceux des groupements fonctionnels et les rétroisostères.



D. Bioisostères classiques :

1. Remplacement des bioisostères monovalents :

Les fragments bioisostères vont être liés via **une seule valence** puisqu'elle est dans la molécule de base.

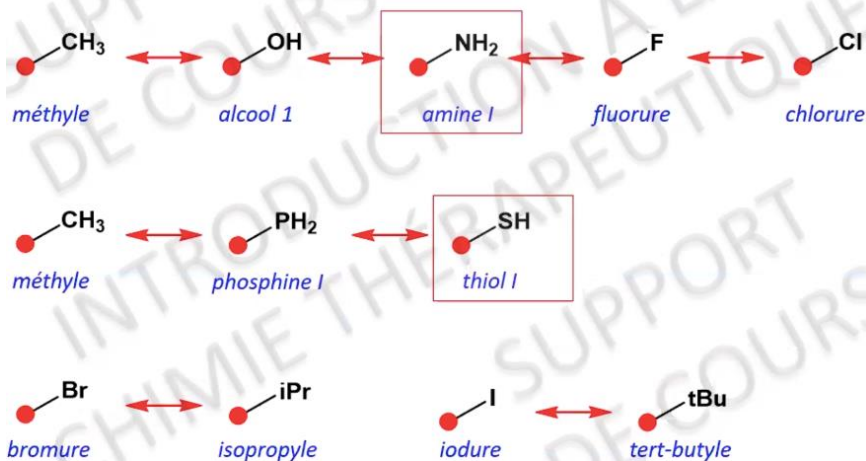
On aura à la fois une **similarité** des **propriétés électroniques** et une **similarité des volumes**, soit l'une, soit l'autre, soit les deux.

Plusieurs exemples :

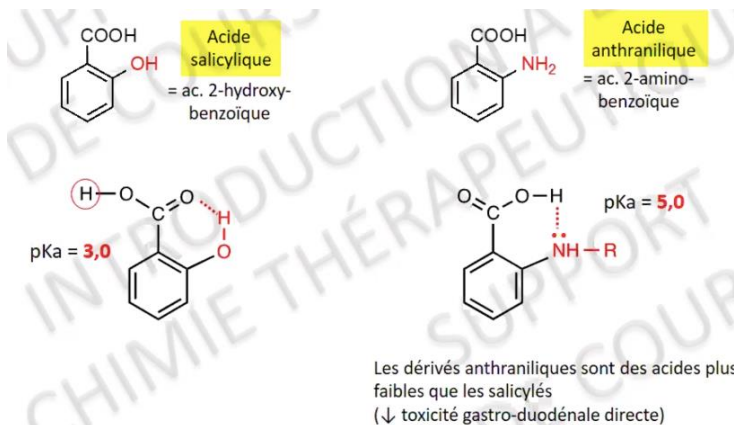
- Un alcool primaire peut occuper le même espace, le même volume qu'un groupement méthyle (*si c'est pas une interaction hydrogène qui intervient dans l'interaction entre les deux et si j'ai juste besoin d'enlever les propriétés pharmacocinétiques, solubilités, hydrophilie...etc, je vais remplacer un méthyle par un alcool primaire*).
- Une amine primaire peut être considérée comme un bioisostère d'un alcool primaire. On garde également les mêmes propriétés électroniques.
- Fluorure et Chlorure.
- La phosphine peut être considérée comme bioisostère du groupement méthyle.
- Le thiol comme bioisostère de la phosphine

- L'isopropyle prend autant de place que le bromure
- Le Tert-butyle prend autant de place que l'iode
- L'halogène d'iode vaut un volume de 4 atomes
- etc...

REPLACEMENTS BIO-ISOSTÈRES MONOVALENTS :



a. Exemple 1 : Dérivés salicylés et anthraniliques (anti-inflammatoires)



Les dérivés salicyliques ne peuvent pas être utilisés en tant que tel à cause de **l'acidité** très importante. Dans l'acide salicylique, le phénol positionné en ortho par rapport au groupement carboxylate favorise la création de **liaison H** (avec le carbone) et donc ça va favoriser la **dissociation acide de l'hydroxyle de l'acide carboxylique**. Le pKa va être égal à environ 3.

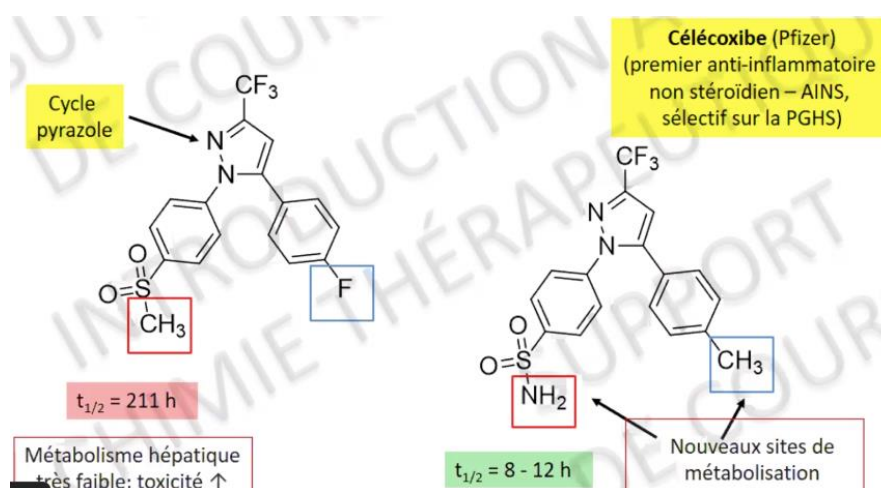
Le pKa de l'acide carboxylique classique est autour de 4,5-5. Donc on est dans un pKa beaucoup plus inférieur.

Les acides anthraniliques, avec le **remplacement du phénol par une amine**, ont une valeur de pKa 100x plus élevée (=5) car l'hydroxyle de l'acide carboxylique préfère se positionner et créer une liaison H intramoléculaire, donc la capacité à donner le proton H est plus faible.

Par conséquent la toxicité gastroduodénale est beaucoup plus faible et donc ces médicaments sont mieux tolérés.

C'est le cas classique d'une modification bioisostérique monovalente. On a remplacé un **alcool primaire par une amine primaire**, afin d'améliorer les propriétés pharmacologiques.

b. Exemple 2 : Dérivés pyrazoliques (anti-inflammatoires)



Le cycle central pyrazole est un cycle à 5 chaînons qui comporte deux atomes d'azote.

On voit à droite le médicament chef de file (Célécoxibe) qui est le premier anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Il a été obtenu via les modifications bioisostériques des groupements méthyles à gauche et fluorures.

Le composé libre identifié au préalable avait un temps de demi-vie $t_{1/2}$ très long (plusieurs jours). Comme chaque molécule n'a pas une affinité à 100% pour une cible thérapeutique (profil de sélectivité non parfait) et qu'elle a un temps de demi-vie long, elle reste plus longtemps dans l'organisme et donc elle va toucher les autres cibles secondaires et créer des effets secondaires.

On voulait donc que la molécule soit **métabolisée plus rapidement**.

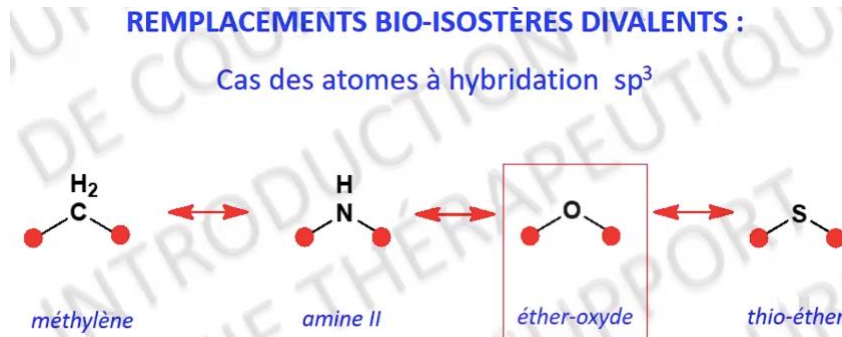
On a **remplacé le méthyle par une amine** et le **fluorure par un méthyle**. On a révélé les nouveaux sites de métabolisation, ce qui a diminué le $t_{1/2}$ de la molécule et donc la toxicité.

EXAM : on nous donne une molécule et on devra proposer 3 nouveaux bioisostères avec un meilleur profil de métabolisation et piocher parmi les différentes modifications qu'on peut faire : monovalentes, bivalentes, etc. Il faut savoir écrire les molécules, écrire la structure.

2. Remplacement des bioisostères bivalents :

La modification bioisostérique est liée à **2 valences** par rapport à ce qu'est la molécule de base.

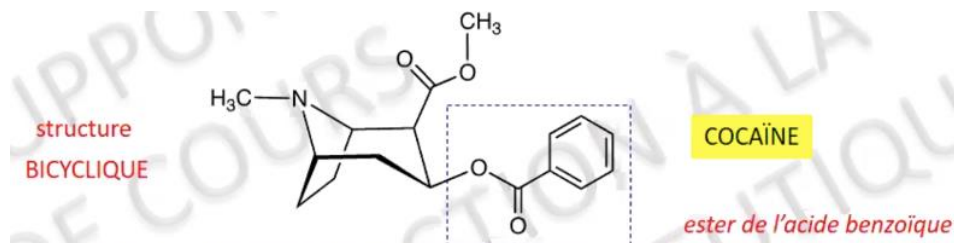
Exemple : méthylène, amine II, éther-oxyde ou thioéther → Atome à hybridation sp^3 .



a. Exemple : Médicaments anesthésiques locaux - découverte de la Procaine

La cocaïne était la molécule de base utilisée dans les pharmacies (dans les années 1885). Elle avait des propriétés **anesthésiques** (ex : dentifrice à la cocaïne).

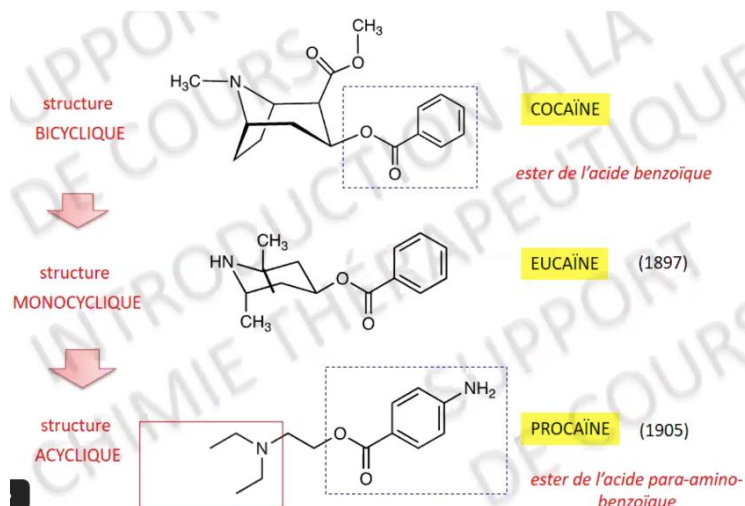
On a remarqué une dépendance donc il fallait, une fois la structure identifiée, modifier ce composé, sa structure pour qu'il n'y ait plus de dépendance.



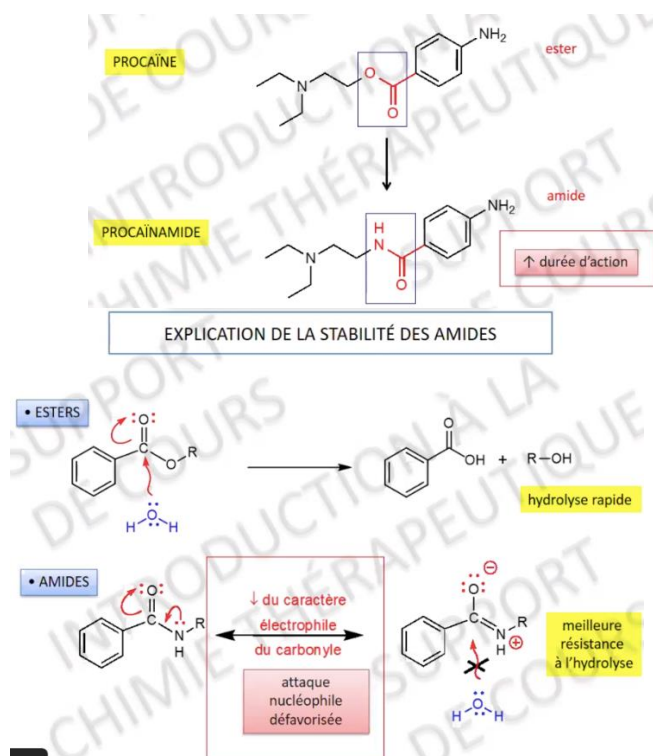
La molécule de la cocaïne est une structure **bicyclique**, de type **pyridine**, qui contient un atome **d'azote**, le cycle à **6 chaînons**. A droite on a un **ester de l'acide benzoïque**.

La 1ère modification qui a été effectuée était de simplifier le bicycle. Si on garde que le cycle pyridine, trisubstitué avec les groupements méthyles, on aura toujours une bonne affinité (ça donne **l'eucaine**, utilisée en somatologie comme anesthésique local dans les années 1897).

Ensuite il y a eu des modifications supplémentaires sur le cycle pyridine. Si on laisse la structure simplifiée de la procaine, l'activité **anesthésique** est toujours là, mais on s'est rendu compte d'un problème, ce dérivé était **facilement hydrolysable** à la fois enzymatiquement et chimiquement par l'eau. La procaine incorpore dans sa structure un **motif ester central** qui peut être facilement **attaqué par les molécules d'eau**. La carbonyle agit en tant **qu'électrophile**, va accepter l'attaque du **nucléophile** (la molécule d'eau), ce qui va donner un **amide** et **éliminer la partie amine** et laisser l'acide carboxylique correspondant → la procaine va s'hydrolyser en deux morceaux.



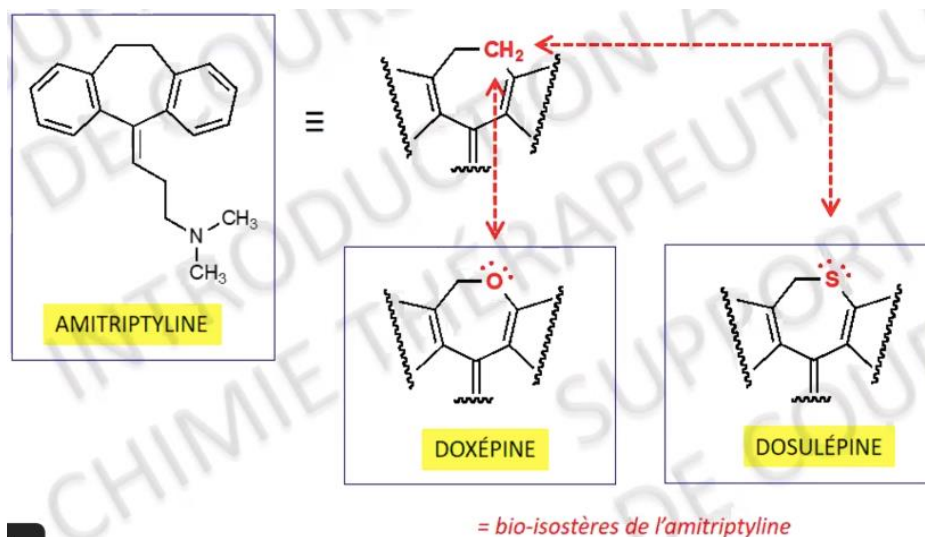
Pour améliorer la réaction de cette molécule on a **modifié l'atome O pour un atome N**. On est bien dans le cas d'une modification bioisostérique bivalente. Cette modification va avoir des effets sur la réactivité chimique : grâce à N, on a un effet mésomère et donc une diminution de l'électrophilie du carbonyle grâce à la présence du doublet électronique non liant de N voisin. Ça va défavoriser l'attaque nucléophile par une molécule d'eau et créer une meilleure résistance à l'hydrolyse. C'est ainsi qu'on a obtenu la **procaïnamide** qui a une durée de vie plus importante. On est encore dans le cas d'une modification bioisostérique bivalente.



On va voir maintenant des exemples de bioisostérie de type CH₂ - O - S (méthylène, éther-oxyde, thioéther).

b. Exemple : Antidépresseurs tricycliques (famille de l'amitriptyline)

La molécule de base, l'amitriptyline contient une **unité méthylène** (rouge), a donné naissance à deux molécules similaires, la doxépine et la dosulépine. Ce sont des analogues en série **oxygénée O** et en série **soufrée S** qui ont de meilleures propriétés biologiques.



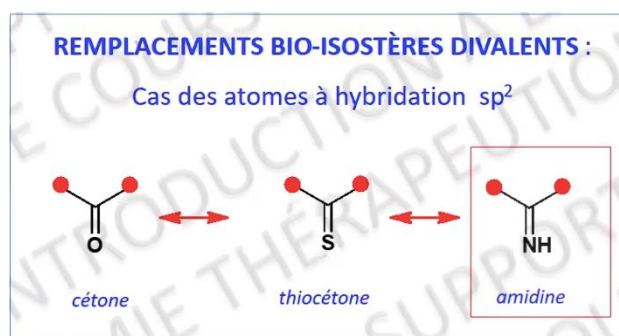
Pourquoi introduire des hétéroatomes (différents du C) au sein d'une molécule ?

On va introduire des atomes capables de **créer des liaisons H**. L'oxygène O et le soufre S peuvent agir en tant qu'accepteur de liaisons H car ils possèdent un doublet électronique non liant. Donc si on crée une interaction supplémentaire au sein du site actif, on va avoir une affinité augmentée et donc une dose administrée et des effets secondaires plus faibles.

L'utilisation des hétéroatomes peut aussi se faire pour créer des **interactions avec une molécule d'eau** (et pas seulement avec une protéine). Le profil **d'hydrosolubilité** de la molécule sera différent par rapport au composé de référence carboné.

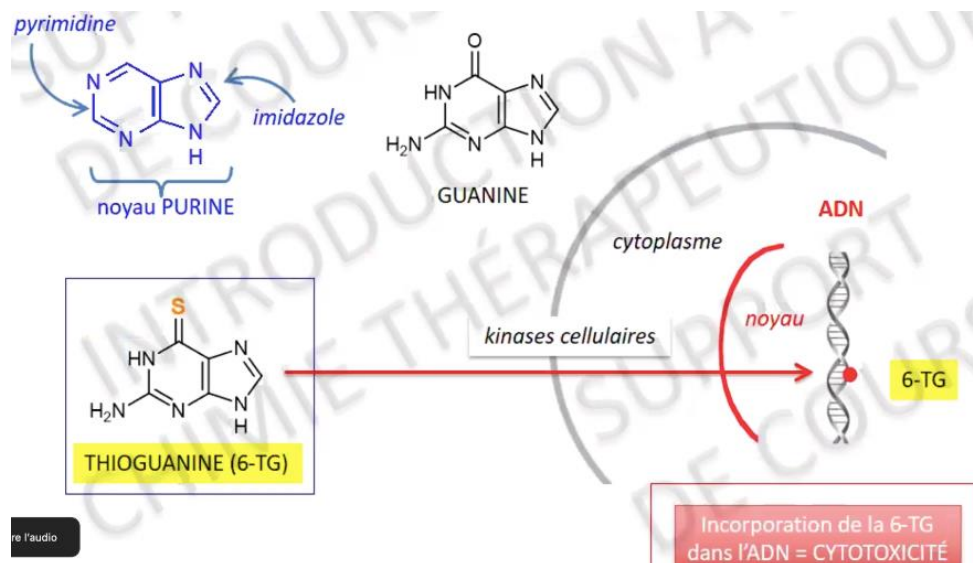
Les propriétés pharmacocinétiques des molécules vont changer.

Ci-dessous, des exemples de **remplacement bioisostériques bivalents pour les atomes hybridés sp^2** : cétone (oxygénée), thiocétone (soufrée) et amidine (azotée).



c. Exemple : Médicaments anti-tumoraux : analogues thiocétoniques des purines


La Thioguanine est l'analogue soufré de la guanine, qui elle-même est une base azotée essentielle dans la construction des brins d'ADN. Elles sont **très similaires** d'un point de vue de la forme, des propriétés électroniques, donc la thioguanine s'incorpore facilement dans la construction des doubles brins d'ADN (comme la guanine). En revanche, **l'ADN construit aura des propriétés différentes.**




Si on compare le soufre par rapport à l'oxygène, on s'aperçoit que le soufre est **plus volumineux** que l'oxygène, son rayon de Van der Waals avoisine 1,85Å par rapport à celui de l'oxygène qui vaut 1,5Å.

Aussi, **l'électronégativité change** entre le soufre et l'oxygène, c'est à dire que la **stabilité des liaisons hydrogènes** entre les bases complémentaires sera modifiée.

EFFETS STÉRÉO-ÉLECTRONIQUES DU SOUFRE ET DE L'OXYGÈNE



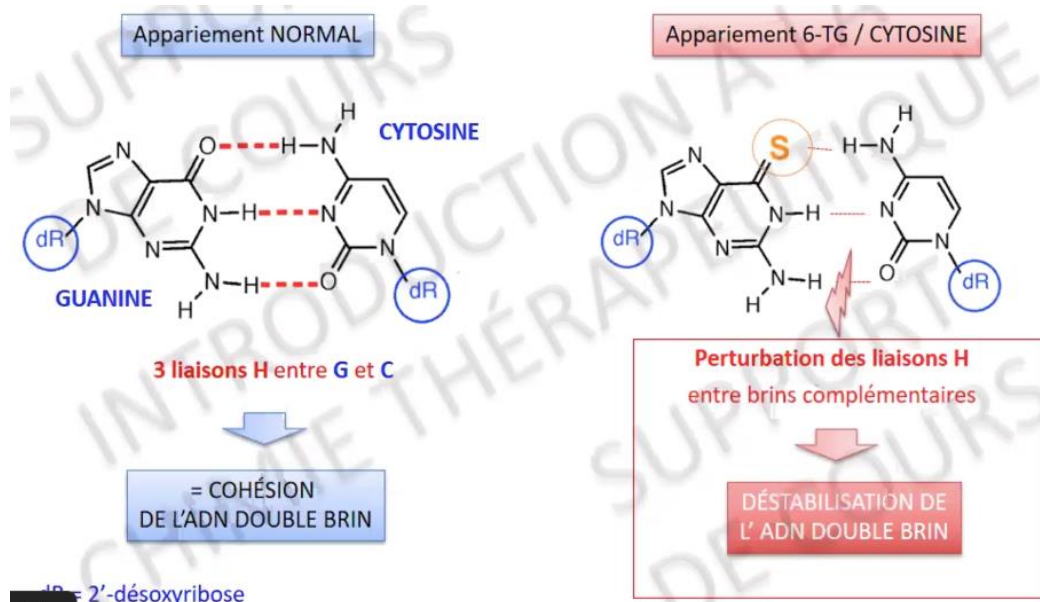
6-MERCAPTOPURINE



HYPOXANTHINE

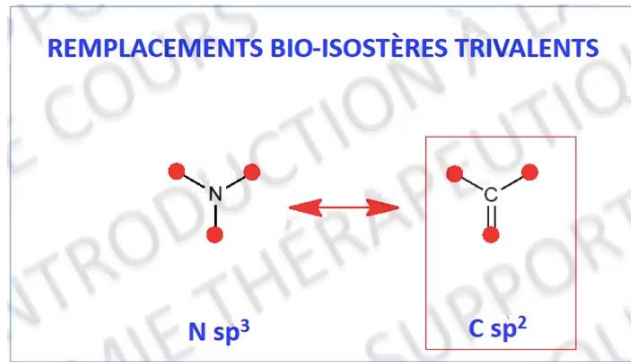
	HYDROGÈNE	OXYGÈNE	SOUFRE	
Rayon de van der WAALS (Å)	1,20	1,52	1,85	Par rapport à l'OXYGÈNE, le SOUFRE est...
Électronégativité	2,2	3,4	2,6	— PLUS volumineux — MOINS électronégatif

Si on a le cas d'un appariement normal entre une guanine G et une cytosine C, l'appariement sera quasiment parfait, mais dans le cas d'un appariement avec la thioguanine, les liaisons H seront perturbées, ce qui aura influence sur la stabilité de l'ADN. Les cellules qui contiennent cet ADN ne vont pas survivre.



3. Remplacement des bioisostères trivalent :

Le fragment est lié **via 3 valences** dans la molécule de base. Comme on voit ci-dessous, l'azote est hybridé sp³ et le carbone est hybridé sp² avec une double liaison.

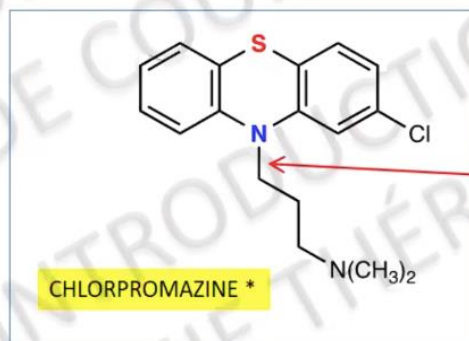


a. Dérivés phénothiaziniques :

Exemple : la Chlorpromazine : prototype des médicaments antipsychotiques (SNC)

Elle appartient à la famille des **tricycles**.

Exemple de la CHLORPROMAZINE : prototype des médicaments antipsychotiques

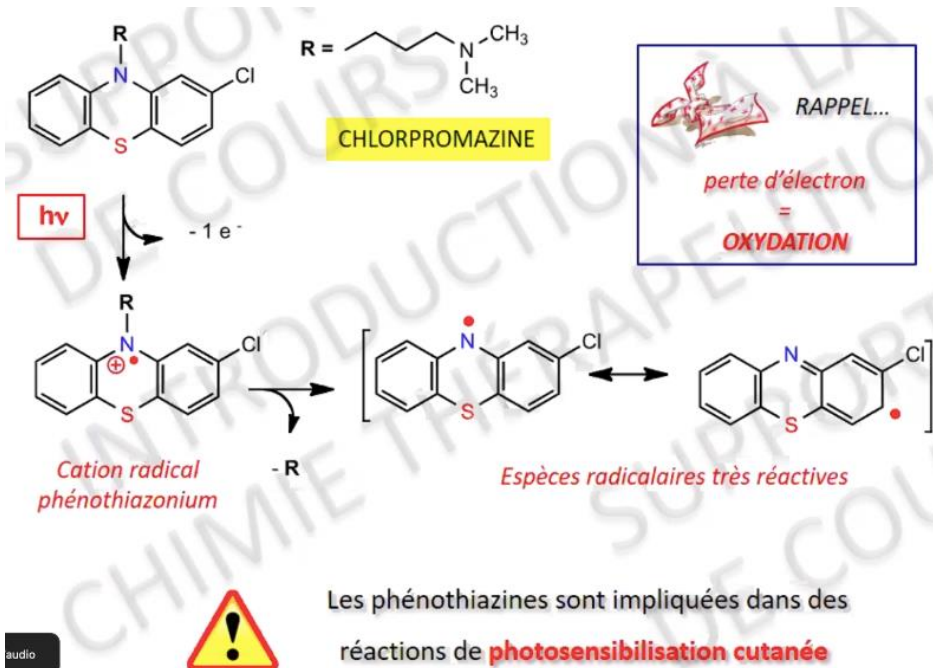


La liaison entre l'AZOTE intracyclique et la chaîne latérale est particulièrement vulnérable...

Principal inconvénient physico-chimique :

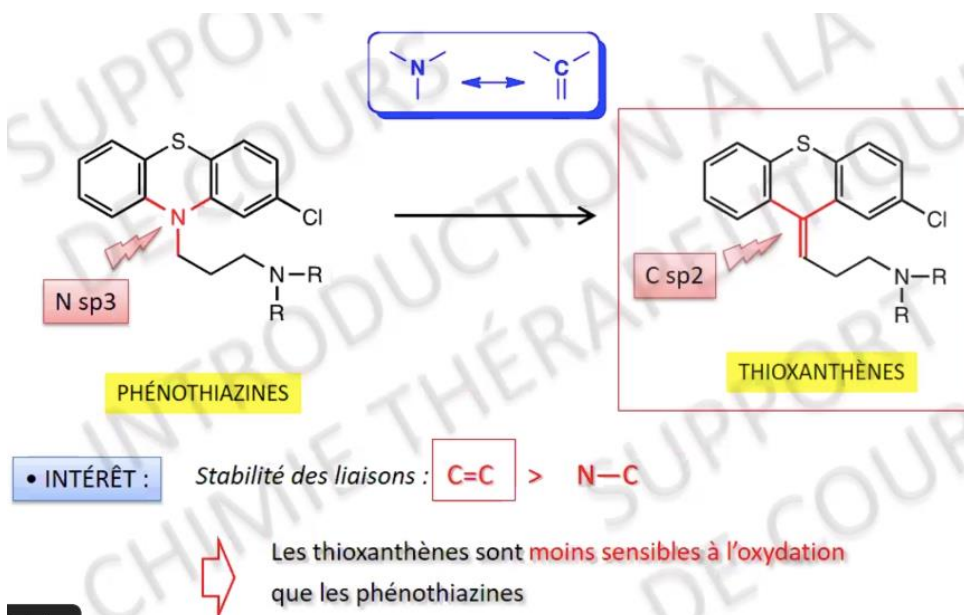
—> grande sensibilité à l'oxydation et à la dégradation photo-chimique

Cette molécule, qui est la molécule chef de file souffre d'une très forte **instabilité photochimique** car la liaison entre l'azote N intracyclique et la chaîne latérale est vulnérable aux réactions photochimiques. Elle va **s'oxyder** facilement et va conduire à un **cation radical phénothiazonium** et ce radical va perdre sa chaîne latérale et va donner naissance à des **espèces radicalaires** très réactives impliquées dans des réactions de photosensibilisation cutanées. Elles sont donc toxiques.



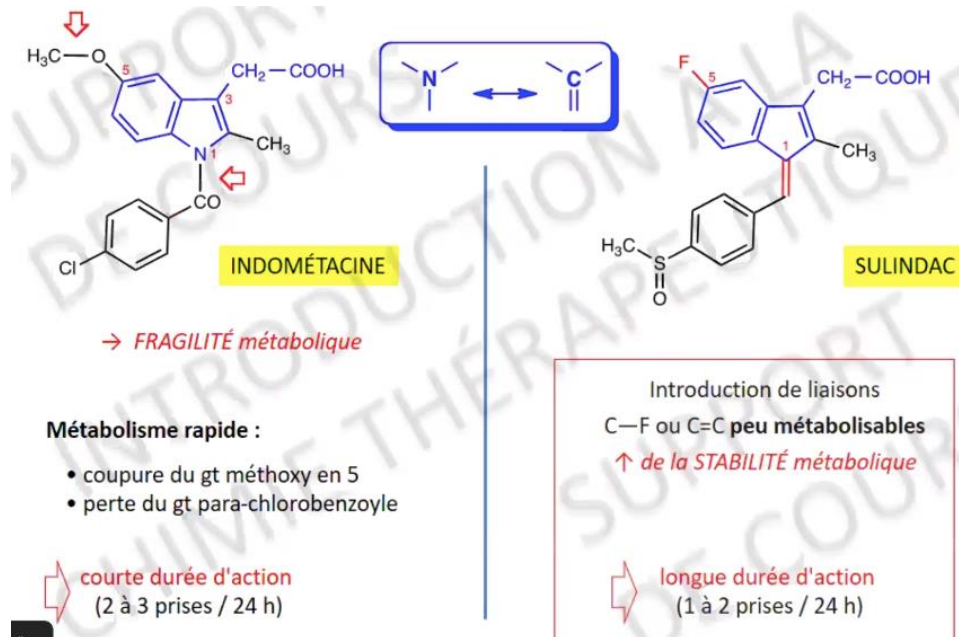
Pour remédier à ce problème on va **renforcer la liaison entre la chaîne latérale et le squelette** de la molécule de base. On va remplacer **l'amine tertiaire par un carbone hybridé sp^2** : ça nous a permis de découvrir les thioxanthènes à partir de ces dérivés phénothiazines.

Une fois la modification effectuée, la nouvelle double liaison n'est pas susceptible de réagir dans des conditions photochimiques, elle est moins sensible à l'oxydation, la perte des électrons. On obtient alors une molécule beaucoup **plus stable et moins toxiques**.



De la même manière, le sulindac a été découvert à partir de la molécule chef de file, l'indométacine. **L'amine tertiaire a été remplacé par un atome de carbone hybridé sp².**

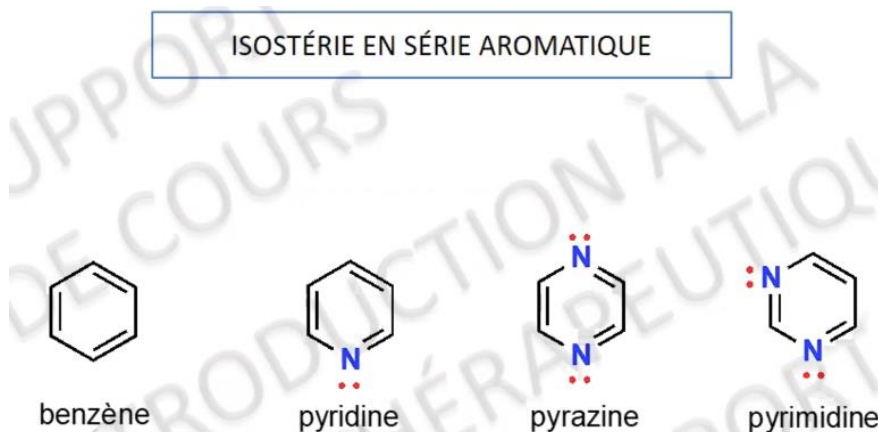
On a aussi **remplacé le groupement méthoxy par un groupement fluorure**. La liaison carbone-fluor C-F est très **peu métabolisable**.



Par conséquent, on a une molécule avec une **longue durée d'action** et 1 à 2 prise/jour alors que l'autre nécessite 3 prises/jour (= la molécule est beaucoup plus stable).

4. Remplacement des bioisostères à système cyclique :

On a des **cycles insaturés**.



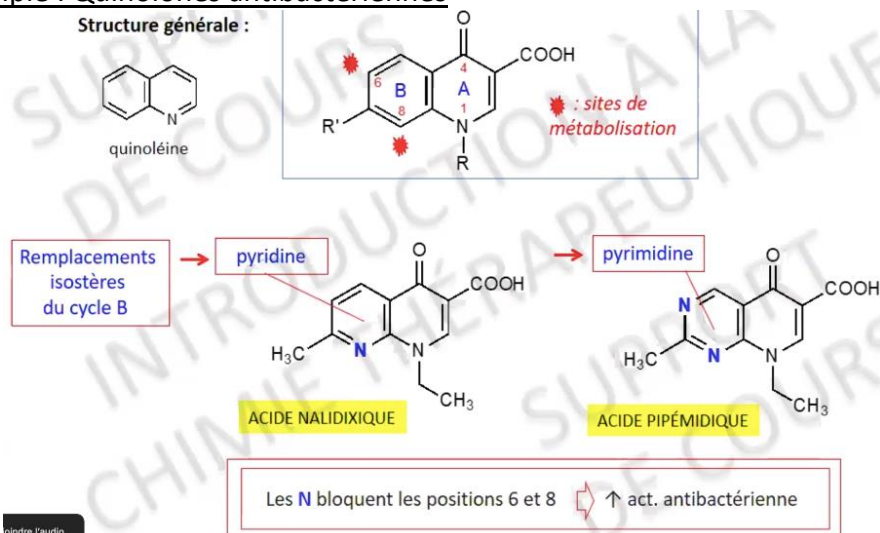
Le noyau Benzène des principes actifs peut être substitué par des analogues hétérocycliques comme des **pyridines**, **diazines** qui regroupent les **pyrazines** et les **pyrimidines**. Pyrazines si on a un azote N en 4 et pyrimidines si on a des azotes en 1 et 3.

Pourquoi utiliser ces hétérocycles à la place du benzène ?

Souvent sur ces **positions activées** du noyau benzène auront lieu des **réactions de métabolisation**, en général **hydroxylation** (ajout d'hydroxyles sur les positions activées) car le vivant va essayer de rendre la molécule plus **hydrophile** afin de l'éliminer par voie rénale.

Pour empêcher ces réactions de métabolisation on va **remplacer le carbone C par des atomes d'azote N** donc on va donner à des molécules en **série hétérocycliques**.

a. Exemple : Quinolones antibactériennes



Les Quinolones antibactériennes sont construites sur un **noyau quinoléine**, qui comporte un **groupement cétone en position 4** substitué en position **ortho** par un **acide carboxylique** qui va être très important pour l'activité antibactérienne.




Et parce qu'on a observé parmi les métabolites des dérivés substitués en 6 et en 8, les séries des acides nalidixiques et des acides pipémidiqes ont été conçues en introduisant des hétéroatomes, des atomes d'azote dans les positions 6 et 8 pour empêcher les réactions de métabolisation. Et donc on a des composés en série **pyridiniques** soit **pyrimidines**.

Option possible si on nous demande comment éviter qu'une molécule soit métabolisable dans cette position là.

Isostérie indirecte en série aromatique :

On va **remplacer les noyaux benzenes** par des **noyaux aromatiques à 5 chaînons**. D'habitude en série thiophène ou en série thiazole.

→ Possibilité de remplacer le **BENZÈNE** par certains **hétérocycles PENTAGONAUX**

BENZÈNE	THIOPHÈNE	THIAZOLE
$C_6H_6 = 78$	$C_4H_4S = 84$	$C_3H_3NS = 85$
Nom du radical : <i>phényl</i>	<i>thénoyl</i> ou <i>thiényl</i>	<i>thiazolyl</i>
		
M (CH=CH) = 26	M (S) = 32	M (CH) = 13 M (N) = 14
Eb = 80 °C	Eb = 84 °C	

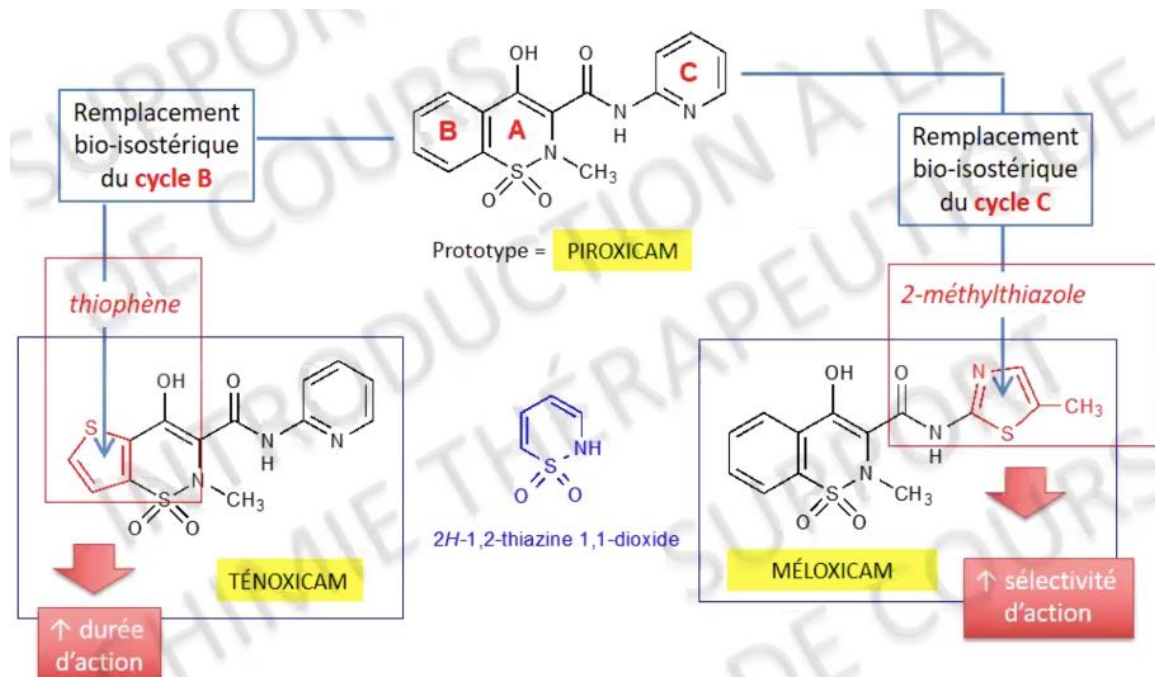
Ce type de remplacement peut être effectué à condition que la **nature aromatique soit conservée**. On ne va pas remplacer par un hétérocycle aliphatique sinon l'aromaticité avec la stabilité et la planéité ne sont pas respectées.

La **masse du nouveau hétérocycle doit aussi être similaire**. Dans ce cas là, on a remplacé un motif phényl (CH=CH) qui a une masse de 26, par un atome de soufre avec une masse similaire de 32 (très proche). La taille de la molécule sera très similaire.

Dans la même optique, on a conçu le **noyau thiazole** par rapport au **noyau benzène**. On a remplacé un **CH du noyau du thiophène** par un **azote**, on a conservation de la masse moléculaire. (On passe de 13 à 14).

b. Exemple : Anti-inflammatoires de la famille des Oxicams

Piroxicam est la molécule chef de file.



À gauche, on a un remplacement bioisostérique du cycle B par un noyau thiophène, le **benzène est remplacé par un thiophène**. À droite, le **cycle pyridine** est remplacé par un **2-méthylthiazole**.

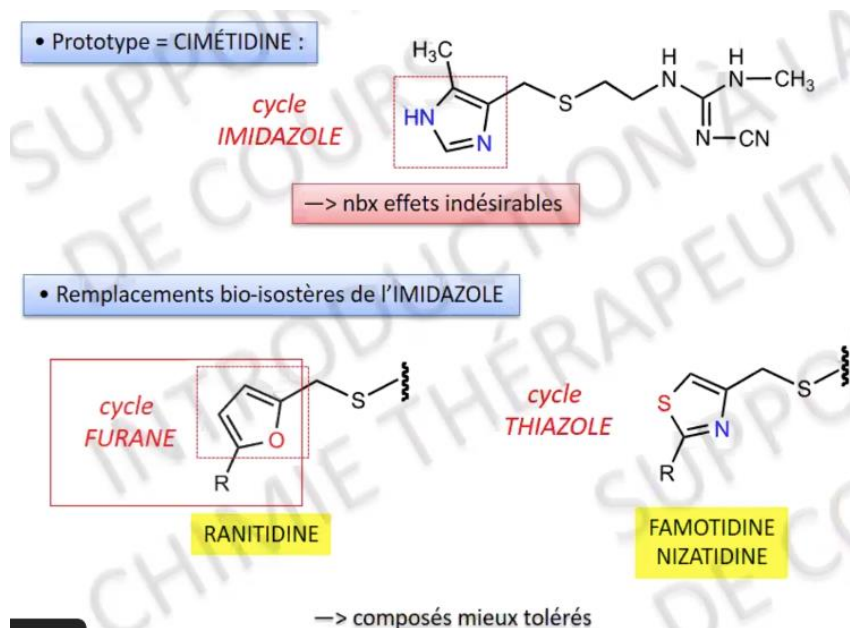
En introduisant ces nouveaux hétéroatomes, on a amélioré le profil pharmacologique, c'est à dire **l'activité, l'affinité, la sélectivité** et parfois la **durée d'action**, donc les **propriétés pharmacocinétiques**.

c. Exemple : Les médicaments Antiulcéreux (anti-sécrétoires gastriques)

⋮

On a les molécules qui agissent sur les récepteurs des histamines, H₂.

Le composé chef de file, le prototype s'appelle cimétidine, possède de nombreux effets-indésirables : il va bloquer beaucoup d'enzymes hépatiques, les enzymes du cytochrome P450. S'il est administré avec d'autres médicaments qui doivent être métabolisés, les enzymes hépatiques impliquées dans la métabolisation vont être bloquées et donc on aura des problèmes de **surdosage**.



On a donc cherché des **bioisostères**, comme la ranitidine et la famotidine. C'est encore une manière de contourner les problèmes de sélectivité, activité et propriétés pharmacologiques.