



RONÉOS DFGSP2 2020 - 2021

UE PL2.11 : CTH 9-10

Date : 09/10/20

Plage horaire : 8h30-10h30

Enseignant : BADAREAU Édouard

N°ISBN : 978-2-37366-082-1

Ronéistes

LAPIERRE Marie- mlapierre313@gmail.com

LABEGUERIE Lola- lolalabeguerie@gmail.com

Similarité moléculaire, bio-isostérie & homologie en chimie thérapeutique 2

Plan du cours :

I -Rappels de cours

- A –Similité moléculaire approches
- B- Modifications chimiques et mimétisme moléculaire
- C- Peptidomimétisme
- D- Bioisostérie
- E- Bioisostères : classification

II- Remplacement isostère atypique : cas du fluor

- A. Propriétés physicochimiques et électroniques du fluor
- B. Effets stériques
- C. Effets de la poly fluoration sur la lipophilie
- D. Effets de la poly fluoration sur les propriétés biologiques
- E. Anesthésiques généraux inhalés
- F. Hydroxylation métaboliques catalysés par les cytochromes P450
- G. Blocage des sites de métabolisation
- H. Révélation du site de métabolisation
- I. Augmentation de l'affinité pour la cible biologique
- J. Inhibition enzymatique par un analogue fluoré du substrat

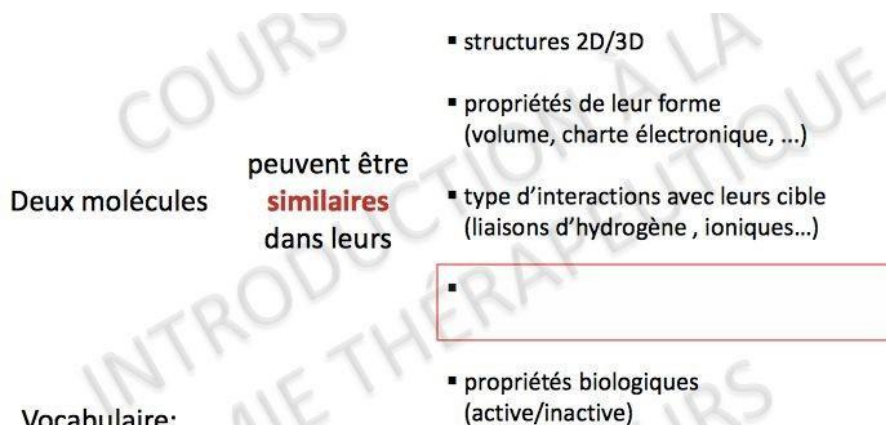
III- Isostères de groupements à hydrogène mobile

- A. Isostère de groupes phénoliques
- B. Isostères classiques d'acides carboxyliques
- C. Isostères atypiques d'acides carboxyliques
- D. Cas de la rétroisostérie

IV- Application de la bio-isostérie en drug design

I. Rappels de cours

A. Similarité moléculaire approche



Similarité **chimique** \neq Similarité **moléculaire**

Similarité: deux molécules vs **Diversité**: plusieurs molécules

Dans encadré rouge : propriétés physico-chimiques (log P, masse molaire)

On s'y intéresse car si deux molécules sont similaires, les propriétés risquent d'être similaires.

Parmi les critères de similarités énoncées la dernière fois, on trouve :

- Similarité 2D ou 3D

2D : regarder si les **charpentes** (= les structures) de deux molécules sont identiques

3D : regarder si la **forme** et le **volume** de deux molécules sont similaires

- Surface polaire

On prend en compte la distribution électronique. Il est nécessaire d'avoir une **complémentarité cible pharmacologique/ligand**. Par exemple, si ce que l'on projette = le ligand possède un donneur d'hydrogène, on doit trouver un accepteur d'hydrogène en face dans la protéine (= la cible).

Ceci est valable pour toutes les interactions vues avec Mme BESTEL dans les cours précédents.

- Propriétés physico-chimiques

Ceci est important pour les **caractéristiques pharmacocinétiques** qui sont : l'absorption, la distribution, la métabolisation (=métabolisme) et l'élimination (=excrétion) (ADME), ainsi que la toxicité.

- Propriétés biologiques

C'est cette partie qui nous intéresse le plus en chimie thérapeutique. Les propriétés biologiques sont sans doute le critère le plus important. On part de molécules bioactives et on va chercher une autre molécule bioactive avec une **meilleure affinité, plus de sélectivité** donc un meilleur profil de toxicité et moins d'effets secondaires.

Nous avons également fait la différence entre la similarité chimique (qui prend en compte les propriétés physico-chimiques) et la similarité moléculaire (qui prend en compte la structure).

On parle de **similarité** entre deux molécules et de **diversité chimique** pour plusieurs molécules.

Une des possibilités pour concevoir des médicaments est d'utiliser les analogues chimiques et développer des structures.

⇒ On va faire des modifications point par point avant d'améliorer les propriétés biologiques.

Soit :

- interaction avec la cible biologique
- propriétés chimiques
- propriétés pharmacocinétique

Quelles sont les approches que l'on a en chimie médicinale pour concevoir des molécules similaires ?

Rappel
Cours 1

CONCEPTION DES MÉDICAMENTS:
SIMILARITÉ MOLÉCULAIRE

- ☐ MODIFICATIONS CHIMIQUES
- ☐ MIMÉTISME MOLÉCULAIRE
- ☐ PEPTIDOMIMÉTISME
- ☐ BIOISOSTÉRIE

Plus de 70% des médicaments
actuels sont des analogues

Moins de 30%
sont innovateurs !

B. Modifications chimiques et mimétisme moléculaire

C'est la possibilité de concevoir des molécules grâce aux notions sur la **conformation**.

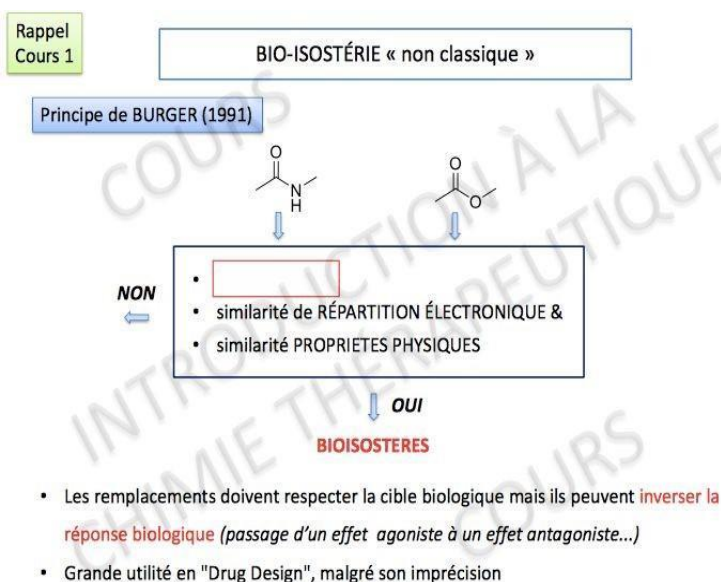
Si on a une molécule de référence, dont on connaît la conformation, on peut réaliser la construction in silico sur ordi d'une deuxième molécule qui épouse sa forme, sa conformation d'origine, et qui a donc de bonnes chances d'avoir de bonnes propriétés : **mimétisme moléculaire**.

C. Peptidomimétisme

On mime l'activité des peptides de référence. Ce sont des entités endogènes composées d'acides aminés. L'organisme sait les reconnaître, les peptides sont parmi les composés les plus bio compatibles. L'organisme sait aussi les détruire grâce à des enzymes de type peptidases ou protéases.

C'est pour cette raison que l'on modifie les peptides, pour qu'ils ne soient plus reconnus par les enzymes, ce qui évite donc leur métabolisation.

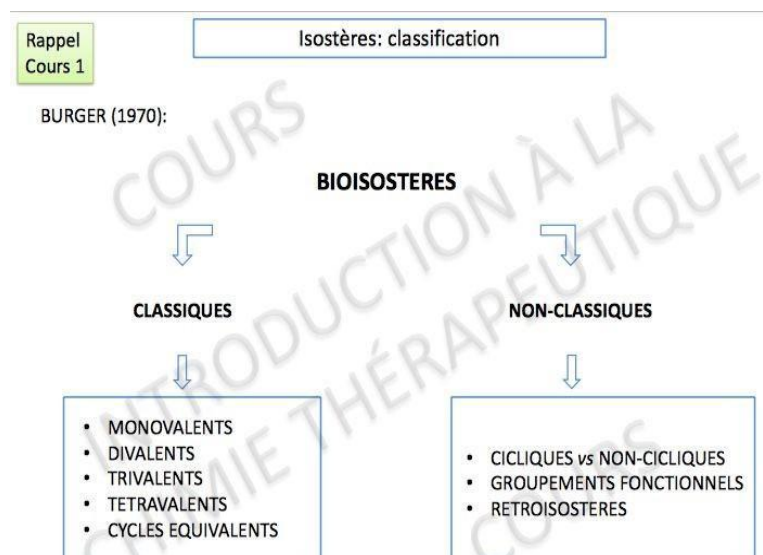
D. Bioisostérie



On a vu comment cette notion a évolué au fil du temps, tout d'abord par rapport aux notions introduites par la chimie organique, c'est-à-dire les propriétés électroniques des atomes ensuite des molécules et des ions, et on a vu comment on a adapté ces notions en chimie thérapeutique.

La notion la plus courante, utilisée, c'est celle introduite par **Burger** (1991) qui considère que 2 entités différentes au niveau moléculaire sont bio isostériques si elles sont similaires du point de vue conformation, du point de vue de la répartition électronique et des propriétés physiques. L'accent est mis sur la même cible biologique, même si l'effet d'une molécule par rapport à l'autre est inversé (on passe d'un effet agoniste à antagoniste). L'un peut être agoniste et l'autre antagoniste : ce seront quand même des bio isostères.

E. Bio isotères : classification



Selon le **nombre de valences mises en jeu** entre la charpente de la molécule de base et la modification bio isostérique, on peut retrouver différentes catégories : Monovalentes, divalents etc.

On va donc concevoir de nouveaux médicaments sachant que la plupart sont des analogues. Plus de 70% sont des analogues.

Quand on parle de la bio isostérie, encore une fois, on prend en compte les **propriétés électroniques** et aussi les propriétés liées à leur **volume**.

Si on prend en compte seulement les propriétés électroniques :

Ex: Les amines primaires peuvent être considérés comme les bioisotères des alcools primaires.

Exercice 1 :

Indiquer les groupements isostériques pour ces molécules et indiquer les modifications bio isostériques

Cf le tableau.

- Noyau benzène remplacé par son analogue : pyridine. Ces types de changements sont des effets et sont retrouvés dans les métabolites des produits d'oxydations avec des positions plus favorisées que d'autres.

Pour empêcher cette étape de métabolisation, une des approches est d'introduire des hétéroatomes.

- Autre modification : Le passage d'une fonction cétone à une fonction thio-cétone
- Mais surtout pas d'une amine à du méthoxyde

⇒ Ici on a donc une modification soit monovalente soit divalente. Le volume change, la disposition électronique change.

Exercice 2 :

On peut avoir proposé un analogue chimique, ce sera à nous le jour de l'examen de dessiner la molécule avec tout ce que l'on peut inventer comme modifications bio isostériques.

Ex: On peut mettre l'azote ailleurs ou autres.

Nombre très grand de modifications que l'on peut apporter donc à l'exam chaque copie en générale est différente (si 4 copies sont les mêmes, il se posera des questions :) !).

Maintenant nous allons voir les bio isostères non classiques. (mêmes types d'exercices que précédemment)

II. Remplacement isostère atypique : le cas du fluor

A. Propriétés physiques et électroniques du fluor

Le fluor est l'élément **le plus petit** de la classification périodique, à côté de l'hydrogène. Il fut isolé par un français en 1886 (prix Nobel).

Il a trouvé l'implication dans la chimie des polymères : Teflon (Tefal), Cortex sont tous dérivés du fluor. Tous ces matériaux impliquent des liaisons covalentes carbone-fluor. Cela donne déjà une idée sur les propriétés du fluor et sur ce qu'il va apporter sur une molécule en terme de résistance chimique.

Puis dans le domaine des médicaments : le fluor va apporter des modifications considérables sachant que **un seul atome de fluor** va modifier radicalement la polarité d'une liaison covalente par rapport à son bio isostère hydrogène. Soit elle va modifier le **bilan hydrophilie-lipophilie**.

Exemple : Les médicaments utilisés en chimie de la thérapie anti cancéreux.

Si dans les années 50-60, le fluor était très utile en chimie médicinale, aujourd'hui 1 molécule sur 3 sur le marché contient un atome de fluor.

Quelques définitions :

- Les composés monofluorés : on remplace **un atome d'hydrogène** par un atome de **fluor**.
- Les composés polyfluorés : on remplace **plusieurs atomes d'hydrogènes** par des atomes de **fluor**.
- Les composés perfluorés : on remplace **tous les atomes d'hydrogènes** par des atomes de **fluor**.

- Les composés hémifluorés : on remplace **la moitié** des atomes d'hydrogènes par des atomes de **fluor**.

Propriétés physico-chimiques

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES DU FLUOR					
	H	F	C	O	Cl
Polarisabilité atomique (\AA^3)	0,667		1,76	0,820	2,18
Potentiel d'ionisation (kcal/mol)	313,6		240,5	314,0	299,0

→ interactions **intermoléculaires** faibles

Cadre : 0, 557 / 401,8

● Polarisabilité

C'est-à-dire, comment le champ extérieur d'un atome va être influencé par la présence d'un autre. Est-ce que le nuage électronique va être perturbé ?





Si on regarde dans la série H, F, C, O, Cl, on voit que le fluor ne se laisse pas trop influencer, donc très peu polarisable.

● Potentiel d'ionisation

Il représente l'effort à faire pour ioniser une molécule, autrement dit pour voler un électron. Dans le cas du fluor : l'effort à faire est très important. Il ne se laisse pas ioniser facilement.

La conséquence directe sur le comportement externe est que les interactions intermoléculaires sont très très faibles.

● Le point d'ébullition

Point d'ébullition				
"H"	81	90	112	118
Per-"F"	53	56	105	78

→ points d'ébullition très bas (tensions de vapeurs très élevées)

Par rapports aux molécules d'eau, qui forme un vaste réseau de liaisons hydrogènes avec par conséquent une forte interaction intermoléculaire, les molécules fluorées sont dépourvues de ces interactions intermoléculaires.

Ces analogues fluorés ont des propriétés complètement différentes par rapport aux analogues hydrogènes.

Exemple :

Pour le cas du **cyclo hexane**, si le point d'ébullition est à 81°, une fois qu'on a mis des atomes de fluor partout, on a affaibli les interactions intermoléculaires, donc la tension de vapeur est beaucoup plus élevée, le point d'ébullition change et prend une valeur de 53°.

La molécule est plus volatile car il y a moins d'interactions avec les molécules de solvant.

Idem pour le **dipropyléther**, il a un point d'ébullition à 90° alors que son dérivé perfluoré a un point d'ébullition de 56°.

- **Propriétés électroniques/effets électroniques**

Le fluor est l'élément le plus électronégatif de la classification périodique : il attire les électrons donc va polariser la liaison covalente dans laquelle il est impliqué.

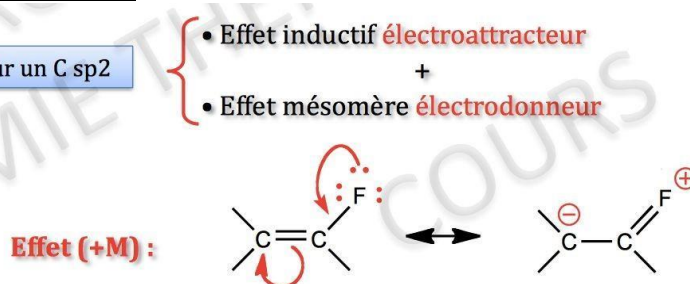
⇒ Fluor fixé à un carbone sp³

On a un effet inductif électroattracteur très important. La liaison Carbone-fluor est très polarisée du carbone vers le fluor, le carbone est attiré vers le fluor. Contrairement aux analogues hydrogénés (liaison apolaire). On a donc créé un petit dipôle à l'intérieur de la molécule qui va changer à la fois **les propriétés physico chimiques** mais aussi les **interactions avec le récepteur**. Maintenant on a un dipôle au sein de la molécule, et en face de ce dipôle, je dois trouver au sein du site actif un autre dipôle de **sens opposé**.

Le comportement de la molécule ne sera pas identique comparé à la molécule hydrogénée

⇒ Fluor fixé à un carbone sp²

- Cas d'un fluor fixé sur un C sp²



On trouve ici un mélange des effets électroniques.

B. Les effets stériques

Ils sont fortement **dépendants du degré de substitution**.

On considère la classification périodique, le fluor est l'atome *le plus petit* à côté de l'hydrogène, c'est un isostère de l'hydrogène. Cependant lorsque l'on regarde le rayon de Van der Waals on s'aperçoit pourtant que le fluor est plus proche de l'oxygène que de l'hydrogène (au niveau de la taille).

S'il n'y a **qu'un seul atome de fluor** sur une molécule: l'effet stérique est **peu notable**. On aura un effet électronique avec une forte polarisation de la liaison carbone/fluor.

Mais s'il y a **plusieurs atomes de fluor sur le même carbone**, l'effet stérique est **notable**.

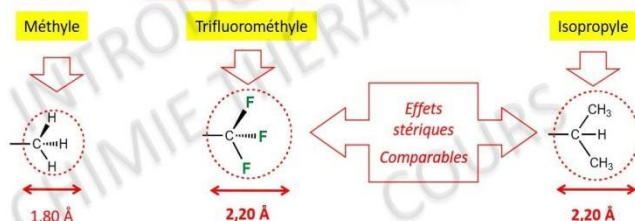
Exemple :

Le méthyle a un rayon de 1,8 contrairement au trifluorométhyle avec un rayon de 2,2 Å. Le trifluorométhyle a un rayon de Van der Waals équivalent à l'isopropyle.

1. Cas des groupements **MONO-FLUORÉS** : → *peu d'effet stérique*

	H	F	O	Cl	S
Rayon de van der Waals (Å)				1,75	1,85

2. Cas des groupements **POLY-FLUORÉS** : → *effet stérique notable*



11

Cadres : H : 1,20 / F : 1,47 / O : 1,52

C. Les effets de la poly fluoruration sur la lipophilie

• Effet sur la **LIPOPHILIE**

Phase organique (faiblement polaire) **LIPOPHILE: log P ↑**

Phase aqueuse (très polaire) **HYDROPHILE: log P ↓**

→ ADMET: absorption (perméabilité, stockage, $t_{1/2}$)

Passage membranaire (Diffusion passive) **Transporteur spécifique** (Transport actif)

$$P = \frac{[\text{non-ionisé}]_{\text{octanol}}}{[\text{non-ionisé}]_{\text{eau}}}$$

$$D = \frac{[\text{non-ionisé}]_{\text{octanol}} + [\text{ionisé}]_{\text{octanol}}}{[\text{non-ionisé}]_{\text{eau}} + [\text{ionisé}]_{\text{eau}}}$$

Lipinski: log P < 5

La lipophilie est un paramètre essentiel dans la conception des médicaments car **dicte le passage à travers les membranes/ le passage transmembranaire**. Meilleure pénétration cellulaire.

Donc l'absorption, distribution, métabolisation, excrétion et toxicité est fortement dépendant du bilan hydrophilie/lipophilie.

- **Evaluation de la lipophilie**

Le log de P est un paramètre que l'on peut déterminer au laboratoire.

On fait une extraction : On met le composé dans une ampoule à décanter et on mélange deux phases :

-L'**octanol** : simule la **partie lipidique** de la membrane

-L'**eau** : qui simule l'eau **intracellulaire** et **extracellulaire** ainsi que la **couche polaire** de la membrane.

Donc on fait l'extraction, puis ensuite on prélève chaque phase et on regarde la concentration du produit dans chaque phase.

On fait le **ratio** entre les deux et on détermine le **coefficient de partage** entre les deux phases exprimées sous la forme **logarithmique** (logP).

Interprétation selon la valeur du logP :

- **Si log P = 1**, le produit a-t-il une meilleure affinité pour la phase aqueuse ou pour la phase organique ?

-Donc, $\log P = 1$, cela veut dire $P = 10^1$

-Donc, le ratio

-Cela signifie que :

- **Si logP=2**

- $P = 10^2 = 100$

-Ratio :

-

- **Si logP=0**

Présent en quantité équivalente.

- **Si logP < 0**

Alors plus (+) hydrophile

Le logP exprime cette donnée pour les formes **non ionisées** alors que le D (=distribution) va aussi traiter des **formes ionisées**. Sachant qu'il faut trouver des formes ionisables dans la molécule, selon certains critères comme le Ph qui peut influencer la ionisation.

● Règle de Lipinski

Un scientifique avait regardé dans sa base de données, les principes actifs ou molécules avec un bon profil pour la **biodisponibilité** et donc a établi une règle, où il trouvait beaucoup de fois le chiffre 5 (poids moléculaire, logP, liaison hydrogène, donneur-récepteur etc).

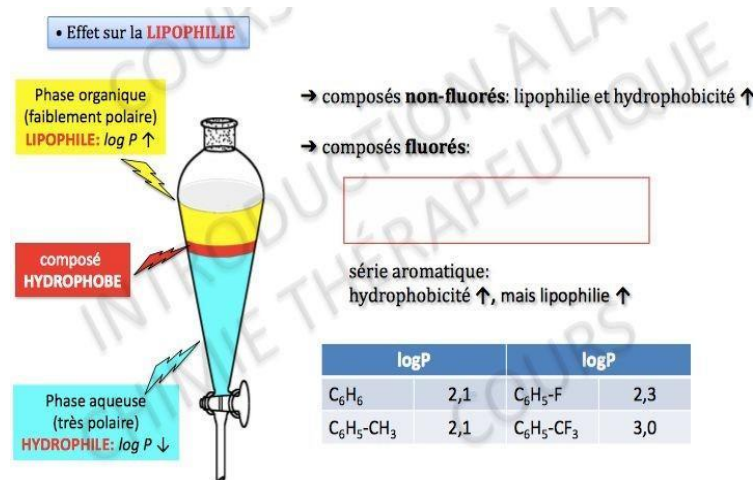
Les médicaments ou PA potentiels possèdent une bonne biodisponibilité si le log de P est inférieur à 5. Même si dans cette règle il y a beaucoup d'exceptions.

/!\ Ne pas mélanger la lipophilie avec l'hydrophobie. Parfois cela va dans le même sens, et parfois cela va dans le même sens.

Lipophilie = affinité pour les phases organiques

Hydrophobie = Manque d'affinité pour la phase aqueuse. Cela ne veut pas automatiquement dire qu'il y a affinité pour la phase organique.

C'est ce qu'il se passe avec les composés fluorés. Avec ces derniers, on va renforcer le caractère **hydrophobe**. Donc, si on a beaucoup de ce produit hydrophobe, si on met le produit dans l'ampoule à décanter en vue de l'extraction, on va avoir une troisième couche se trouvant à l'interface phase organique/phase aqueuse.



Cadre : série aliphatique (mono vs poly) hydrophobicité augmente,
lipophilie diminue ou augmente

Exemple :

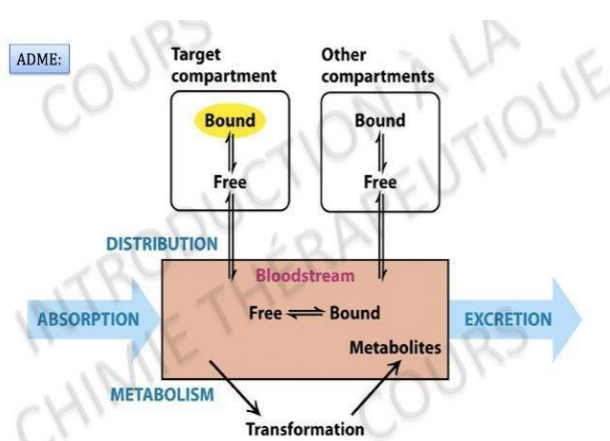
*Série aliphatique :

Si l'hydrophobicité est toujours renforcée, la lipophilie sera augmentée ou diminuée.

*En série aromatique :

En général, l'hydrophobicité va augmenter et la lipophilie va dans le même sens.

D. Effets de la fluoruration sur les propriétés biologiques



Avant d'atteindre une cible biologique, qui généralement est localisée à l'intérieur d'une cellule, qui elle-même se trouve dans un tissu, qui lui-même est dans un organe, le dérivé fluoré doit passer les membranes pour être absorbé, échapper aux **sentinelles** qui sont les enzymes **de métabolisation**, identifier chaque **composé exogène** qui tente de le rendre plus **hydrophile** pour l'éliminer plus facilement par voie rénale.

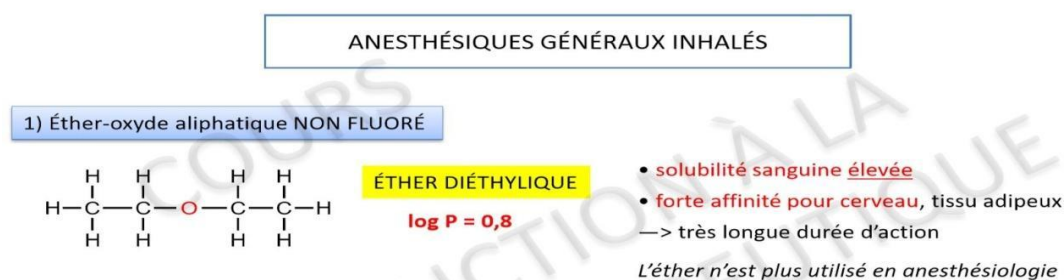
Et ensuite, le composé atteint sa cible.

Les composés poly fluorés ou mono fluorés sont facilement reconnus par les protéines = les cibles thérapeutiques parce que l'effet stérique n'est pas notable (l'atome de fluor est très petit). En revanche, si l'on ajoute plus d'atomes de fluor, le volume augmente au sein de la molécule et la situation change.

En général, si on utilise peu de fluor dans la molécule, la molécule est facilement reconnue par le même récepteur.

Ensuite spécifiquement, l'interaction peut être modifiée grâce à l'existence de **dipôles** de la molécule contrairement à la molécule hydrogène.

E. Les anesthésiques généraux inhalés



A l'époque, on utilisait l'éther diéthylique qui est NON FLUORE pour effectuer des anesthésies par inhalation. Alors qu'on voit bien que ce dérivé a une valeur de logP assez faible. Cela signifie que le produit va être très hydrosoluble. Il a une forte affinité pour l'eau et donc pour le sang.

- ⇒ Il va donc être facilement fixé sur les globules rouges et à partir des globules rouges, il va être véhiculé un peu partout dans l'organisme.
- ⇒ Il va être véhiculé vers le cerveau qui est l'organe visé pour l'effet thérapeutique, anesthésique.
- ⇒ Il est aussi véhiculé dans le tissu adipeux où il va être stocké.

On va donc réaliser l'intervention chirurgicale, puis on va laisser partir le patient mais le patient a du mal à revenir à son état initial car l'éther est stocké dans le réservoir (tissu adipeux) et ensuite est libéré lentement. On peut en détecter chez le patient même 24h après l'anesthésie. C'est la raison pour laquelle le diéthylique éther n'est plus utilisé en thérapeutique.

Mais on a conçu de nouveaux anesthésiques comme le Desflurane (hexafluoré) ou le Sevoflurane (heptafluoré).

Quelle est la conséquence de l'introduction des atomes de fluor sur ces molécules ?

On regarde les valeurs de logP, on voit que le profil de lipophilie/hydrophilie a été changé dans le bon sens. C'est-à-dire que ce genre de composé n'est plus aussi soluble dans le sang. Il va être inhalé et ensuite, une fois dans le tissu du cerveau, il va réaliser son effet.

- ⇒ On va augmenter la puissance d'action et comme l'introduction du fluor a renforcé l'hydrophobicité, c'est-à-dire la faible solubilité dans le sang, la durée d'action sera raccourcie.

2) Éther-oxydes POLYFLUORÉS



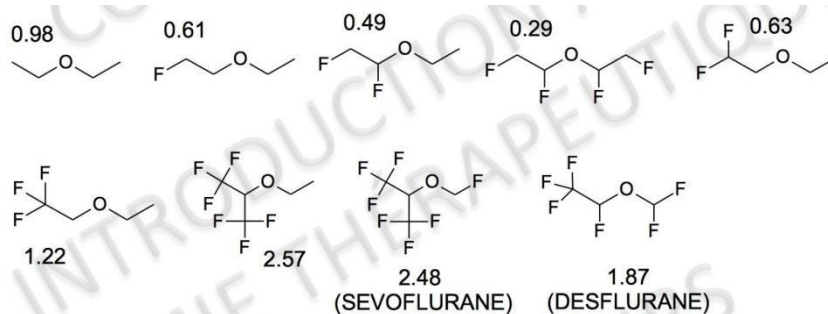
Bénéfices de la polyfluoruration : \uparrow l'hydrophobicité (*faible solubilité sanguine* = courte durée d'action)
 \uparrow la lipophilie (= \uparrow de la puissance d'action)

15

Quand on ajoute plusieurs fluor : au lieu d'avoir un effet polaire plus important on a un effet lipophilie plus important.

La question qui se pose est : *Où précisément les atomes de fluor sont-ils rajoutés dans la molécule ? Sur le même atome de carbone ou sur un atome de carbone différent ?*

Il s'agit de valeurs prédites de log de P pour quelques éthers en série fluorée par ChemSketch par des méthodes mathématiques (par additivité), qui sont différentes des valeurs réelles que l'on aurait obtenues expérimentalement (mais qui en sont tout de même proches). En effet, au laboratoire, il faut prendre les composés à tester, ajouter les deux phases organique et aqueuse et étudier la concentration du composé dans ces deux phases. C'est important de les prédire parce que la tendance est toujours là.



valeurs logP prédites par ChemSketch

⇒ Si on ajoute **un seul atome de fluor** dans une chaîne aliphatique, on passe d'une valeur de log de P de presque 0,98 à 0,6. On a donc diminué la lipophilie et augmenté l'hydrophilie car on a créé un dipôle, donc quelque chose de polaire qui aura plus d'affinité pour un solvant polaire.

⇒ Cette tendance sera renforcée si l'on ajoute un **deuxième atome de fluor** ailleurs dans la molécule donc pas sur le même atome de carbone. On crée un autre dipôle et on diminue encore la lipophilie ($\log P = 0,49$).

⇒ Si on ajoute un **deuxième atome de fluor** sur le même carbone, le deuxième dipôle commence à annuler le premier on va passer d'une valeur de 0.61 à une valeur de 0.63 donc la lipophilie augmente, on obtient l'effet inverse du cas précédent.____

⇒ Si on ajoute **3 atomes de fluor** sur le même atome de carbone. Les dipôles sont complètement annulés les uns par rapport aux autres. On n'a plus quelque chose de polaire mais au contraire plus lipophile par rapport à la molécule d'origine.

Et cette tendance est bien évidemment conservée, plus on rajoute de fluor, plus on augmente la lipophilie de la molécule.

Il faut prendre en compte le fait que la **liaison carbone/fluor** est **polaire** et la **conformation** de la molécule. En effet, les dipôles peuvent s'annuler les uns par rapport aux autres selon leur emplacement dans la molécule.

En plus de modifier la lipophilie des molécules organiques, le fluor est très important car il va gêner, voire empêcher, la métabolisation des molécules. En effet, la liaison covalente **carbone/fluor** est très **difficile à casser**. Nous allons d'abord voir le fonctionnement de ces réactions métaboliques.

F. Hydroxylations métaboliques catalysées par les cytochromes P450

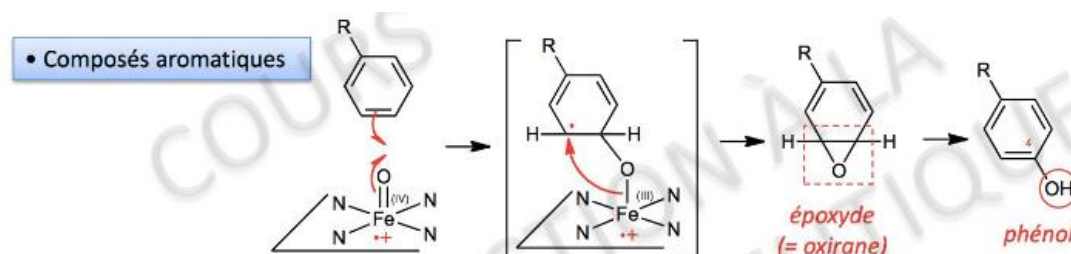
Nous allons regarder les métabolisations des molécules dans le vivant. La molécule va subir une série de réactions qui vont favoriser son élimination. La plupart des métabolisations ont lieu par les enzymes **hépatiques** comme les **enzymes du cytochromes P450**.

Leur rôle est de former des composés hydroxylés car les métabolites deviendront plus polaires donc plus solubles dans l'eau et seront plus facilement éliminés.

Ces métabolites peuvent également être **conjugués** à d'autres molécules très polaires que l'on trouve déjà dans le vivant (sulfates, phosphates, glutathion...) donc on va apporter beaucoup d'hétéroatomes au niveau de l'hydroxyde ce qui va renforcer davantage le **caractère hydrophile** pour augmenter l'hydrosolubilité et être encore plus facilement éliminés.

Les enzymes du cytochrome P450 vont favoriser les réactions **d'oxydation**, d'**oxygénation** :

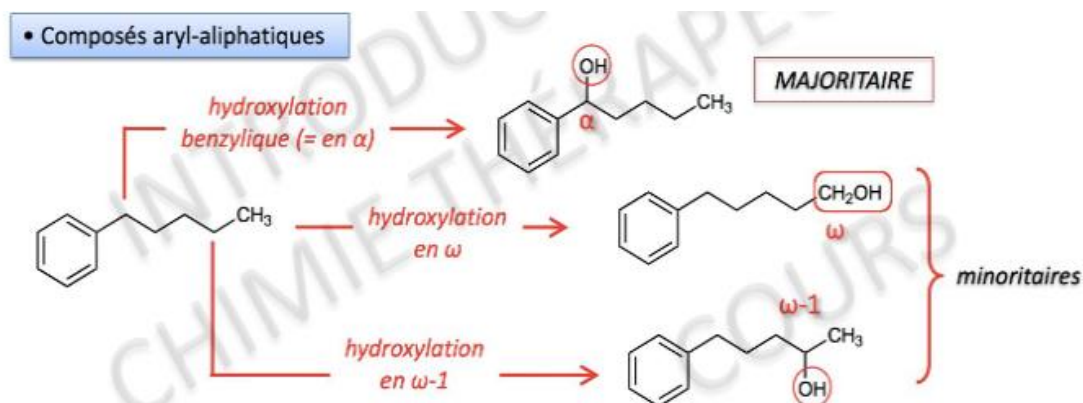
- Composés aromatiques : ici l'oxygène est transporté par les hémoglobines, donc l'oxygène complexé avec le fer vont former des aldéhydes oxygénés qui vont former des oxiranes (époxydes) qui vont réagir pour former le dérivé d'oxydation correspondant : le phénol.



Bilan : On a une position activée sur le noyau aromatique qui a été oxygénée, la molécule est rendue hydrophile à partir de son état initial qui était plutôt lipophile.

- Composés aryl-aliphatiques :

Les positions activées ici sont des positions benzyliques « = hydroxylation en α » à partir du noyau benzène ou les positions terminales (pour les acides gras) « = hydroxylation en ω ou $\omega-1$ ». Donc ça c'est ce qui se passe dans notre organisme.



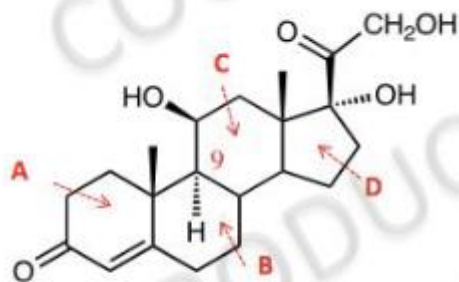
L'atome de fluor peut être utilisé pour empêcher une oxydation, la formation de cet aldéhyde et celle de l'époxyde sera aussi empêchée et donc on ne va plus obtenir le phénol donc le produit restera plus longtemps dans l'organisme.

La nature va essayer d'oxyder dans d'autres positions mais ça va prendre beaucoup plus de temps.

C'est la même chose pour les produits aryl-aliphatiques : si on trouve des métabolites parmi les sites d'actions en positions benzyliques ou en en position terminale ce qui a à faire c'est ajouter des atomes de fluor pour empêcher la métabolisation de la molécule. (L'effet sera plus important)

G. Blocage de sites métaboliques

→ CORTICOÏDES ANTI-INFLAMMATOIRES



HYDROCORTISONE

Activité GC (glucocorticoïde) = 1

Non-sélectifs versus les récepteurs des stéroïdes (RS): MCR, ER, AR, PR

→ toxicité / effets secondaires ↑

1948, Philip HENCH (Prix Nobel 1950)

catégories d'anti-inflammatoires :

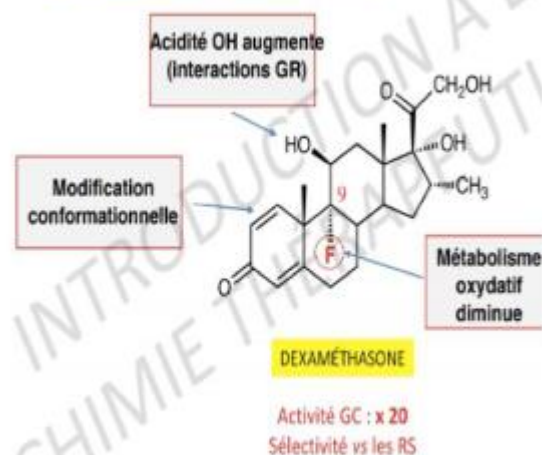
- Stéroïdiens (AIS)
 - Anti stéroïdiens (AINS)
- **AIS= (stéroïdiens) :** L'hydrocortisone a été découverte par Hench en 1948 et qui a reçu le prix nobel quelques années plus tard. Cette molécule cible bien le récepteur impliqué dans l'effet anti-inflammatoire : le récepteur des glucocorticoïdes. Elle cible également les autres récepteurs des stéroïdes (les minéralocorticoïdes, œstrogènes, androgènes, progestérone...) les récepteurs spécifiques sont très proches eux aussi, donc cette molécule a de nombreux effets secondaires de part l'activation des autres récepteurs stéroïdes (=toxicité importante).

La solution est d'ajouter un atome de fluor pour empêcher la métabolisation de la molécule, et pour renforcer l'acidité est donc de renforcer le caractère donneur de la liaison l'hydrogène (effet qui se fait sentir même à distance).

→ CORTICOÏDES ANTI-INFLAMMATOIRES

Avantage de cette molécule (dexaméthasone):

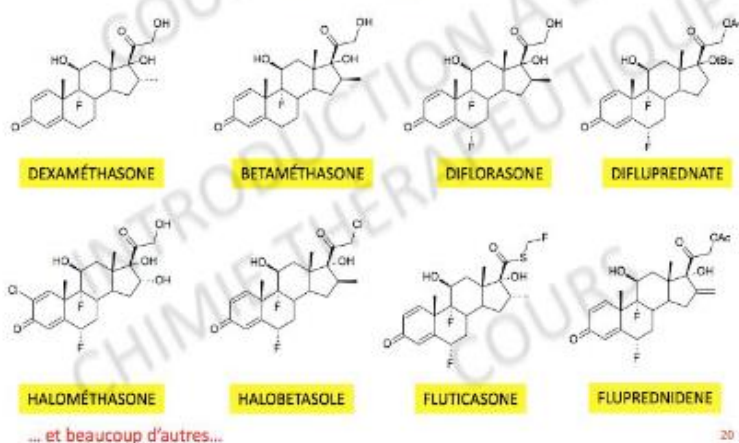
- ✓ Diminuer le métabolisme oxydatif,
- ✓ Renforcer les interactions au niveau des récepteurs glucocorticoïdes,
- ✓ Modification conformationnelle : multiplie par 20 l'activité sur les glucocorticoïdes (par rapport à 1) donc la **sélectivité** est beaucoup plus importante (par rapport aux autres récepteurs des stéroïdes).



Cette molécule que l'on a formée s'appelle la dexaméthasone très utilisé en tant qu'anti inflammatoire de type corticoïde stéroïdien.

En utilisant le même principe on a découvert une dizaine de molécules avec la même structure, de légères modifications (betaméthasone : stéréochimie qui va changer ; diflorasone : on a ajouté un atome de fluor supplémentaire) de la même catégorie en utilisant la même approche dans la bioisostérie hydrogène/fluor.

→ CORTICOÏDES ANTI-INFLAMMATOIRES



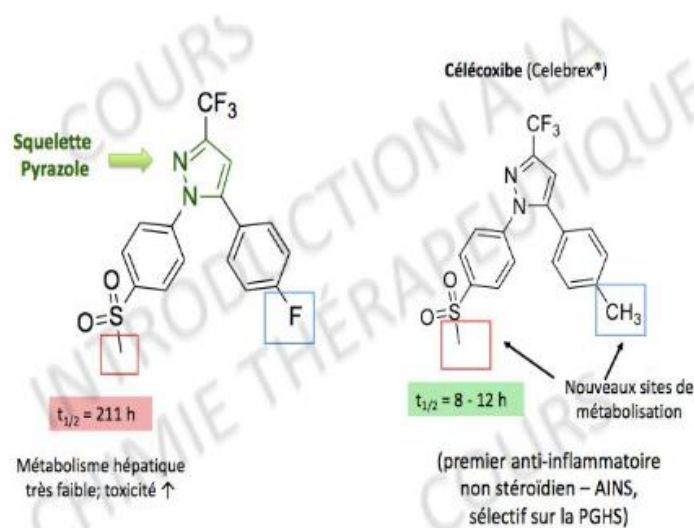
H. Révéler les sites de métabolisation

Pour l'instant on a vu que **remplacer un atome d'hydrogène par un atome de fluor** a été utilisé pour empêcher la métabolisation mais on peut aussi réfléchir dans l'autre sens : si lors de recherches on a identifié des molécules « chef de fil » qui comportent des atomes de fluor et si ces molécules sont éliminées difficilement de l'organisme. Pour favoriser l'élimination de cette molécule on peut **enlever l'atome de fluor** et donc rendre la molécule plus facile à

métaboliser -> approche faite pour la découverte pour le Célécoxibe qui est le 1^{er} AINS sélectif de la protagénine hydrogène synthase (PGH).

Exemple d'une molécule qui a permis la découverte du Célécoxibe, anti-inflammatoire cette fois-ci non stéroïdien.

1^{er} cadre : méthyl / 2^{ème} cadre : NH₂



Cette molécule de départ avait un temps de demi vie de 211h (environ 10j) donc ne se métabolise pas, restait plus longtemps dans l'organisme et générait plus d'effets secondaires (toxicité). On a **remplacé l'atome de fluor par un groupement méthyl**, et révélé un **site de métabolisation** et donc on a diminué finalement le temps de demi-vie de cette molécule dans l'organisme.

On peut donc bloquer les sites de métabolisations en ajoutant un atome de fluor d'un côté ou révéler les sites de métabolisations et entraîner une métabolisation en enlevant un atome de fluor.

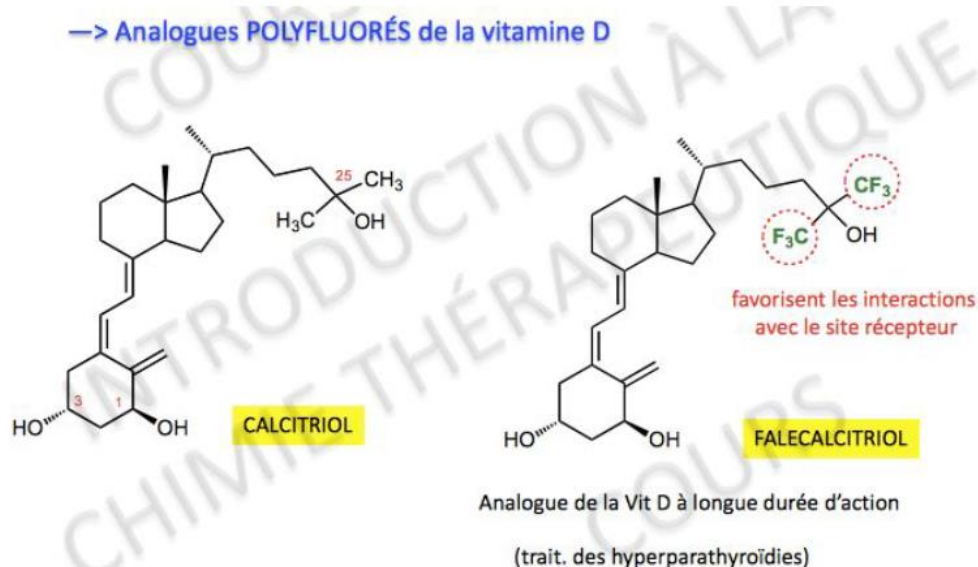
Question potentielle exam : Il nous donne la structure d'une molécule et il peut nous demander : sachant que la molécule est métabolisée, qu'est-ce qu'on peut faire ? (position des hétéroatomes, ajout atomes de fluor...)

I. Augmentation de l'affinité pour la cible biologique

Une fois qu'on a introduit un atome de fluor on va créer un petit **dipôle** au sein de la molécule. La petite molécule va s'insérer dans le site actif et si dans le site actif il y a un autre dipôle dans le sens opposé il va y avoir création d'une **interaction dipôle-dipôle** donc la molécule sera davantage **stabilisée** dans ce site actif. C'est donc une manière d'améliorer l'**affinité** pour une cible biologique. Donc l'important est d'effectuer l'interaction dans le bon emplacement sur la petite molécule et qu'elle trouve dans le site actif le dipôle correspondant sinon elle est éliminée.

- ⇒ Cette approche a été utilisée pour la découverte de ce médicament dans le traitement de l'hyperparathyroïdie (=production anormalement haute de l'hormone sécrétée par les glandes parathyroïdiennes ce qui entraîne un niveau de calcium plasmatique très élevé).

Donc la molécule de Falecalcitriol est identique à la molécule naturelle à quelques exceptions



près :

- On a remplacé les groupements méthyl par des trifluoro-méthyl (CF₃) ce qui a permis de renforcer l'interaction au niveau du site actif et on a empêché les métabolisations de la chaîne en position terminale. Par la création des interactions dipôle-dipôle on a augmenté l'**affinité** pour la cible biologique.

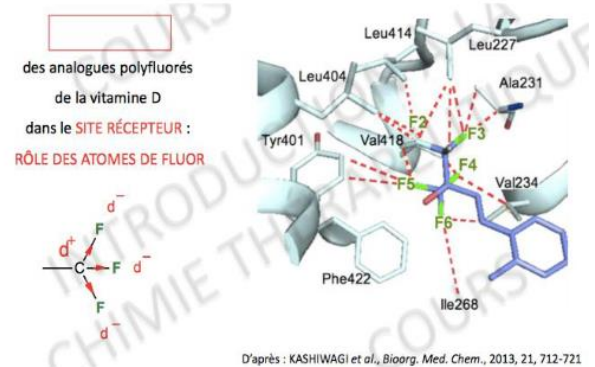
Autre exemple : Fluvestrant : Molécule utilisée dans la thérapie anticancéreuse pour traiter le cancer du sein dont la structure a été inspiré de l'Estradiol naturel qui va jouer sur les récepteurs oestrogéniques impliqués dans **la prolifération cellulaire**. Ici, on va **bloquer** ces **récepteurs** et donc **diminuer la prolifération cellulaire**.

Cadre: motif PENTAFLUORE terminal: augmente l'affinité pour le RE (=récepteur estrogénique)

Pour avoir l'effet antagoniste : on **bloque** l'effet de la **prolifération cellulaire** pour empêcher que cette molécule soit métabolisée et pour augmenter l'activité pour les récepteurs œstrogènes, on a effectué des modifications bioisostériques dans les positions terminales.

Sur cette structure 3D, nous voyons les **interactions** que ces **dipôles** vont faire au sein du complexe avec leur cible thérapeutique. On va **stabiliser** ces molécules et le récepteur en créant les dipôles.

Cadre : STABILISATION



J. Inhibition enzymatique par un analogue fluoré du substrat

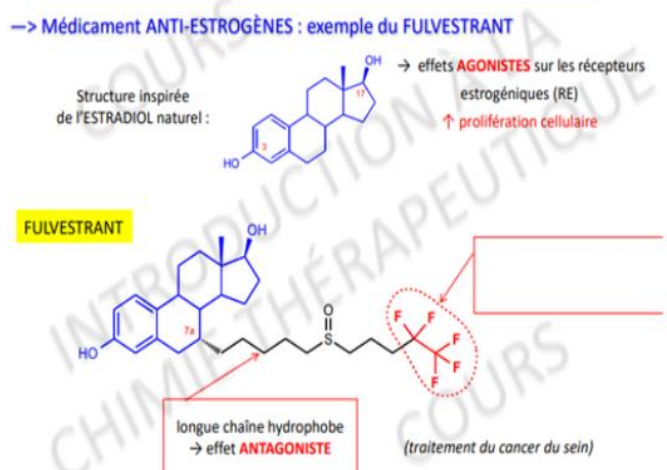
Autre exemple d'un médicament très utilisé en thérapie anti-cancéreuse : le 5-FU= 5-fluorouracile.

Le fluorouracile va mimer l'uracile (le substrat naturel) qui lui est utilisé pour la synthèse de la **thymine** (= base azotée qui entre dans la composition de **l'ADN**), donc une de ces bases est synthétisée à partir de l'uracile. Donc si on empêche la synthèse thymine on empêche la synthèse de l'ADN.

Synthèse thymine (de manière normal dans le vivant) : Le substrat naturel incorpore un fragment uracile sous la forme d'un nucléotide monophosphate.

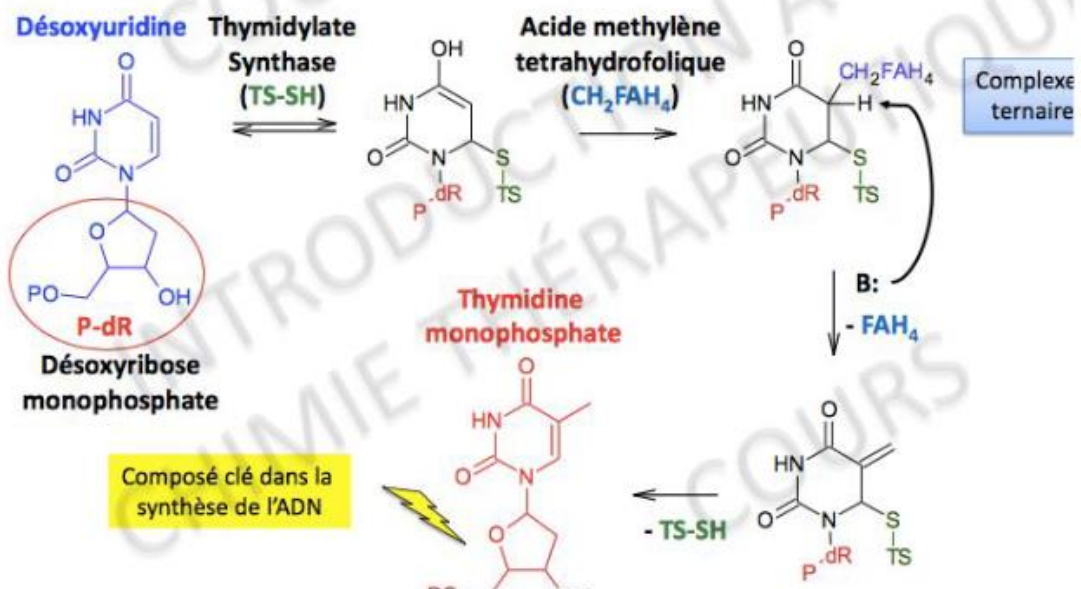
La différence de l'uracile par rapport à la thymine est l'ajout d'un groupement méthyle. Ensuite un autre cofacteur est recruté c'est l'acide méthylène tétrahydrofolique(= c'est l'entité qui va apporter le CH₃ au sein de la molécule).

Tout d'abord on a formation d'un complexe thymidylate synthase. Ce complexe comporte comme amino-acide dans son site catalytique un résidu cystéine qui est un résidu **nucléophile**

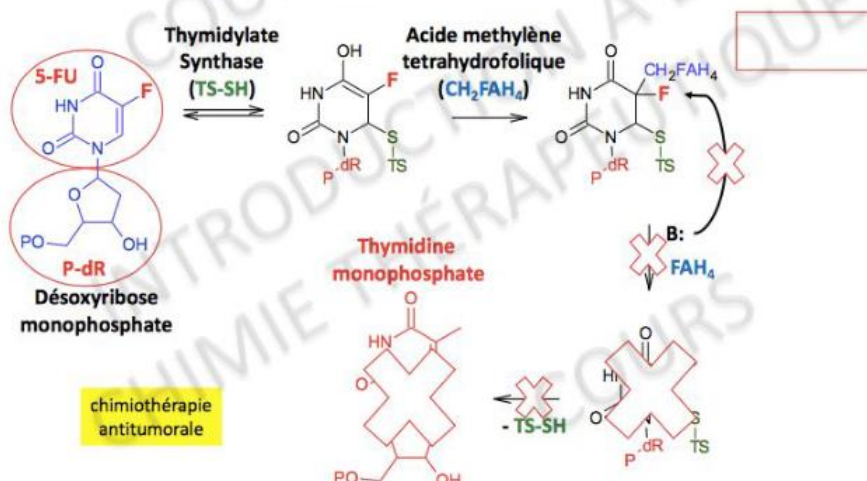


(SH) qui est capable d'effectuer des additions nucléophiles sur ce substrat. Ici on a donc une addition nucléophile en position conjuguée (=Addition de Michael). Ensuite on a l'apport du méthyle par l'acide méthylène tétrahydrofolique. Le **complexe ternaire** (addition 2) comporte les 3 composantes : le substrat naturel, l'acide méthylène tétrahydrofolique et l'enzyme thymidylate synthase. On a aussi un proton acide donc une position facilement déprotonnable. Ensuite le tétrahydrofolate va être éliminé pour donner la double liaison exogène qui va éliminer l'enzyme de départ, la thymidylate synthase, pour donner la thymine.

Exemple du 5-FU (5-FLUOROURACILE)



Exemple du 5-FU (5-FLUOROURACILE)

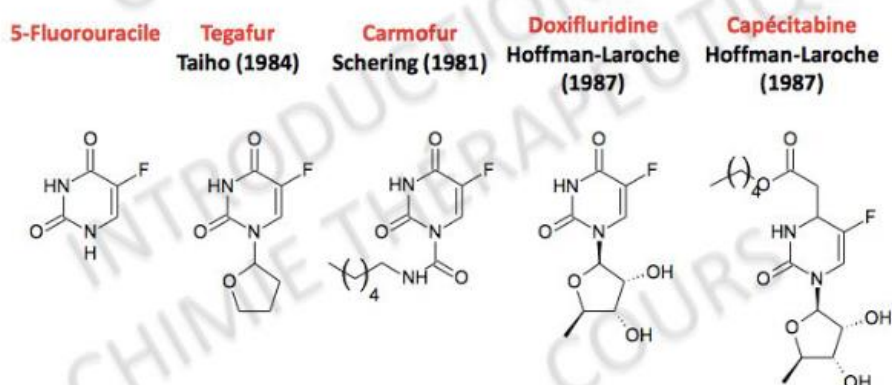


Cadre :
Complexe
ternaire NON
dissociable

Intervention du 5 F-U dans le processus : si on ajoute un atome de fluor on va empêcher la formation d'un complexe, on va empêcher la biosynthèse de la thymine (spécifique pour cellules cancéreuses qui ne vont plus se multiplier).

Ici, on a un atome de fluor qui n'empêche pas l'addition de Michael, par contre comme la liaison C-F est difficile à rompre la position n'est plus acide. Le fluor a été stabilisé donc il n'y a plus de dissociation du complexe ternaire. (= inhibition de la prolifération cellulaire) On arrive à faire ça de manière spécifique pour les cellules cancéreuses donc c'est la manière pour les éradiquer. Le 5 F-U est très utilisé en chimie anti-tumorale et on va souvent assimiler ces précurseurs avec des analogues fluorés (une palette d'atomes...).

Exemple du 5-FU (5-FLUOROURACILE)



II. Isostères de groupements à hydrogène mobile

Les phénols et les acides carboxyliques sont des entités nucléiques présentes partout dans la nature (sous la forme de catéchones, médiateurs physiologiques).

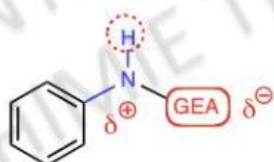
A. Isostères de groupes phénoliques :



- Fonction présente dans de nombreux médiateurs physiologiques
- Les phénols agissent comme des donneurs de liaison hydrogène

GROUPES ISOSTÈRES :

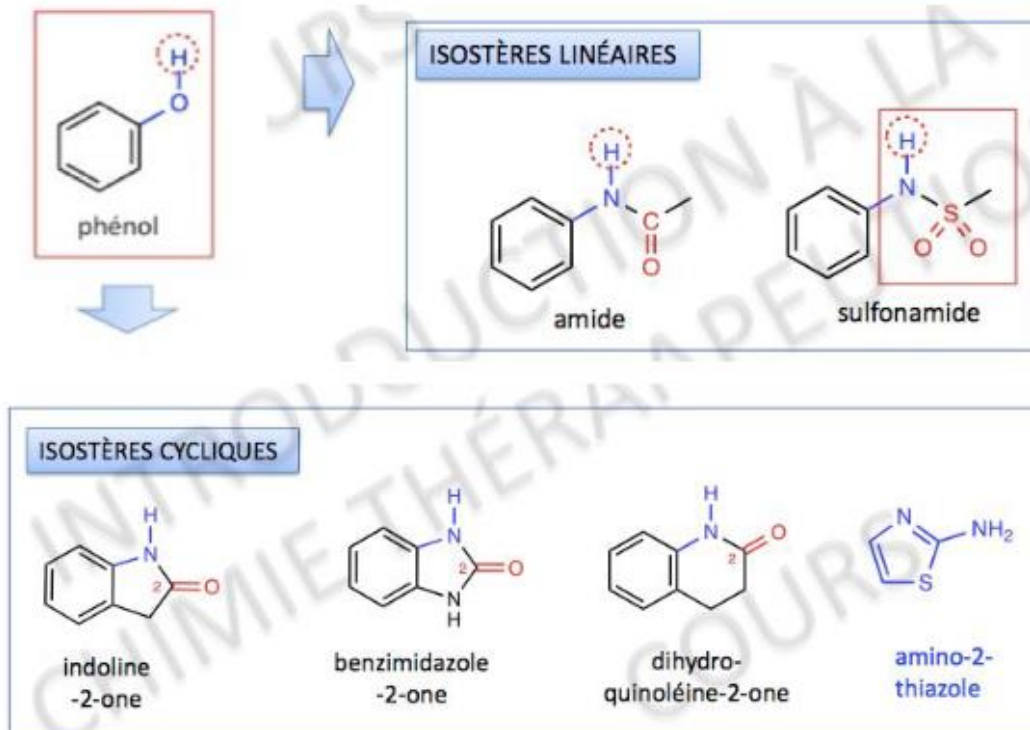
- Le groupement **NH** est le plus utilisé pour remplacer une fonction phénol
- Condition requise : présence d'un motif attracteur d'électrons directement lié à l'azote



GEA = groupe électro-attracteur

→ augmente la mobilité de l'hydrogène

Ils agissent comme donneur de liaisons hydrogènes. Donc pour trouver d'autres analogues il faut simuler cette propriété de donneurs de liaisons d'hydrogènes. Pour cela on va remplacer l'hydroxyle par une amine et cette amine doit posséder un motif électro attracteur pour renforcer l'acidité de l'hydrogène. (Pour conserver l'acidité initiale de cet atome d'hydrogène). (*Augmente sa mobilité*)



Pour les isostères linéaires ou cycliques : l'analogue aminé de l'isophénol qui est substitué par un groupement électro attracteur pour augmenter l'acidité de l'hydrogène du groupement amine.

Exemple :

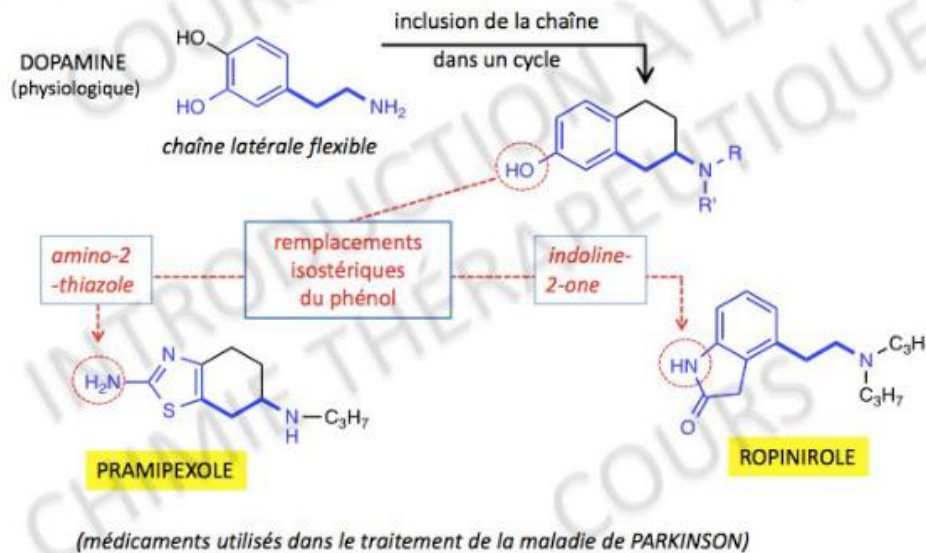
- ✓ isostères linéaires : amides et les sulfonamides
- ✓ isostères cycliques : indoline-2-one où on a un groupement électro attracteur au sein d'un cycle ; benzimidazole-2-one

! Questions exam !

D'autres analogues :

La dopamine qui est un neurotransmetteur impliqué dans plusieurs maladies liées au SNC (parkinson, dépression). Si on veut moduler l'activité de ces récepteurs dopaminergiques on va concevoir des molécules qui ont un effet antagoniste.

→ Cas des analogues contraints de la DOPAMINE :



Exemples d'analogues, de bioisostères de ces catécholamines en série cyclique : le cycle apporte une certaine **rigidité**, qui apporte une **spécificité pour des récepteurs** notamment au niveau de la forme et du volume de la molécule qui sont bien spécifiques. La molécule très flexible va pouvoir s'adapter à une série de récepteurs différents.

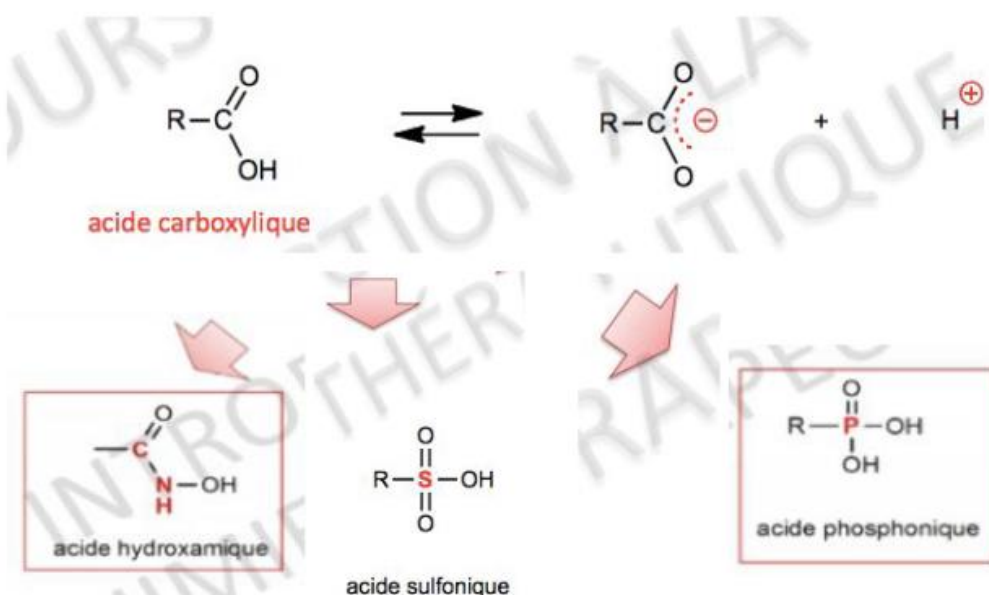
Retenir bien les principes d'utilisation de ces molécules mais pas les noms des médicaments, comment va-t-on faire pour que la molécule soit plus sélective, spécifique, métabolisations, outils que l'on peut utiliser ?

B. Isostères classiques d'acides carboxyliques

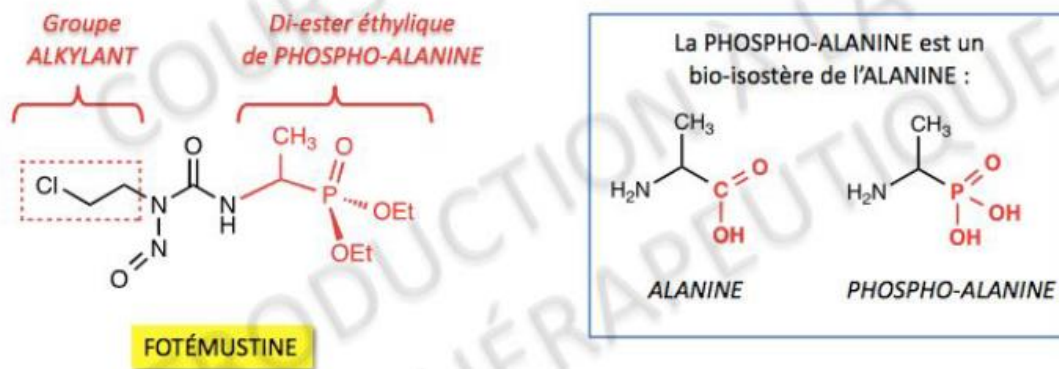
Groupements très fréquents dans le milieu naturel.

Pour empêcher la métabolisation, on peut utiliser comme bioisostères les acides phosphoniques, sulfoniques, hydroxamiques. On a gardé le même volume et la même distribution électronique.

Exemple de la Fotémustine :

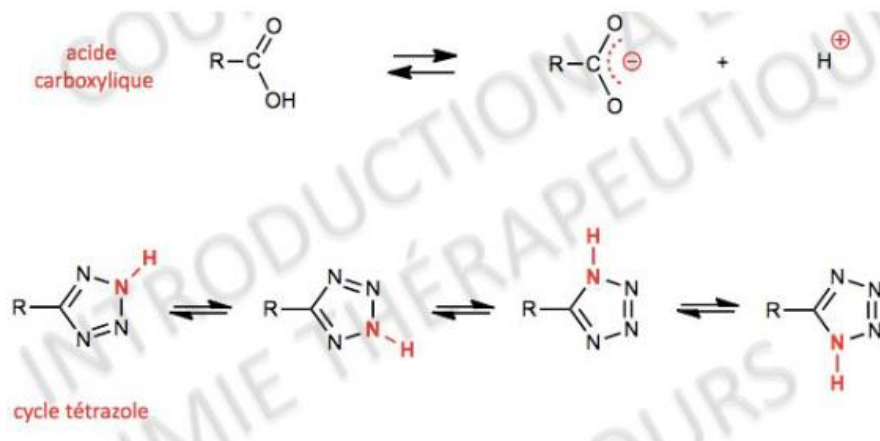


Au sein de cette molécule on va retrouver quelques bioisostères des acides carboxyliques. La Phospho-alanine est le bioisostère de l'alanine (remplacer le carboxylate par un phosphate)
La FOREMUSTINE a la capacité de traverser les membranes cellulaires via le système de transport actif des acides aminés.



→ La FOTÉMUSTINE traverse les membranes cellulaires via le **système de transport actif des acides aminés** (→ rétention intracellulaire)

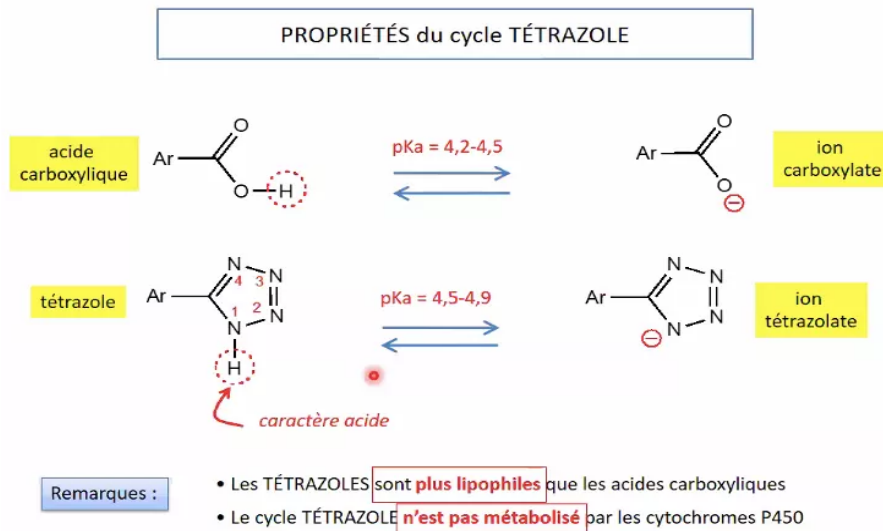
C. Isosteres atypiques d'acides carboxyliques



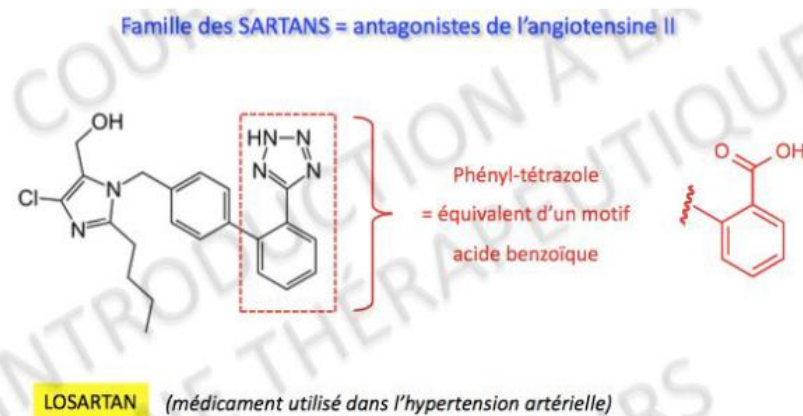
Un isostère atypique des acides carboxyliques est le cycle tétrazole qui est non reconnu par la nature = **atypique**. Mais le caractère électronique est très similaire, le tétrazolate est un bioisostère parfait pour un carboxylate, aussi bien au niveau électronique (via la mobilité de l'hydrogène via différentes formes mésomères) et au niveau des valeurs de pka qui sont très proches et vont avoir un comportement similaire. Par contre les **cycles tétrazoles** sont beaucoup **plus lipophiles** contrairement aux carboxylates (beaucoup plus hydrophiles grâce

à la présence des 4 atomes d'azotes). Donc plus lipophile c'est faciliter le passage transmembranaire.

Le **cycle tétrazole** n'est **pas métabolisé** par les enzymes hépatiques à cytochromes P450. Sa durée d'action est donc plus longue.



Donc chaque fois qu'on a un pharmacophore de type acide carboxylique on peut envisager de le remplacer par un noyau tétrazole similaire mais qui va apporter des modifications physico-chimiques et pharmacologiques.



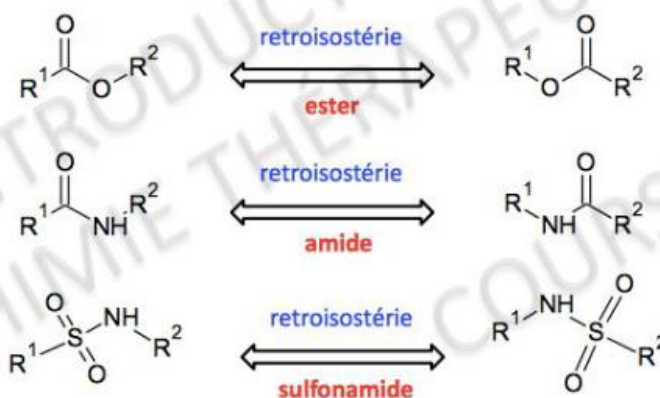
On a l'acide benzoïque et son analogue, son bioisostère le phényl-tétrazolate.

D. Bioisostérie atypique : cas de la rétroisostérie

Rétroisostérie : Inversion d'un groupement fonctionnel au sein d'une molécule où le caractère électronique va rester similaire mais pas identique (petites différences).

RETROISOSTERIE: inversion d'un groupement fonctionnel dans la structure d'un ligand dans le but d'améliorer ses propriétés pharmaco-thérapeutiques

Quelques exemples :

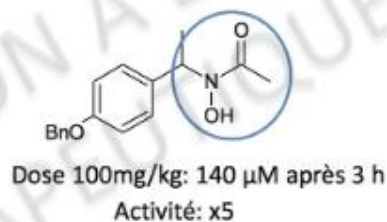
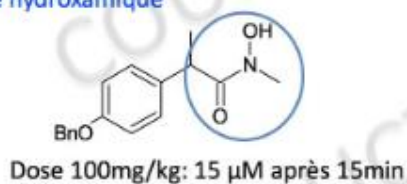


On va inverser les groupements fonctionnels et localement on observe une petite différence de distribution électronique ce qui peut faire la différence au niveau de l'activité avec le récepteur.

Exam : Proposer moi la rétroisostérie au niveau de la fonction X et on va inverser au sein de la molécule

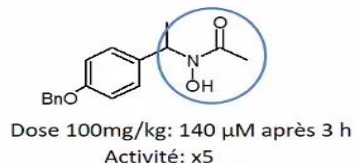
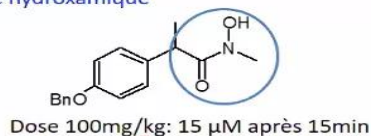
Exemple avec la fonction Hydroxamique: la molécule « chef de fil » nécessite une dose de 100mg/kg et la concentration est de 15 μ M après 15 min et en faisant la réaction par **rétroisostérie** au sein de la même molécule on retrouve 10 fois plus de concentration 3 heures après avec 5 fois plus d'activité.

Fonction
acide hydroxamique

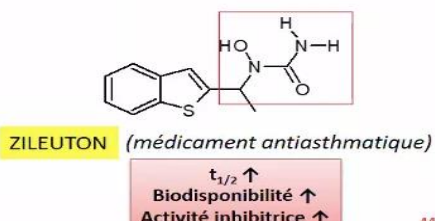
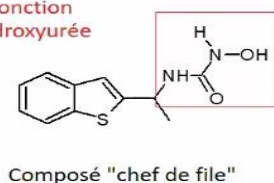


ZILEUTON: PREMIER INHIBITEUR SELECTIF DE LA 5-LIPOXYGENASE (5-LOX)

Fonction
acide hydroxamique



Fonction
hydroxyurée



44

Effets de la rétroisostérie peuvent être très importants : on obtient une meilleure activité inhibitrice, biodisponibilité, meilleure demi-vie juste en faisant inversion de groupements fonctionnels au sein de la molécule. Ce n'est pas facile à prédire.

IV. Applications de la bioisostérie

Nous avons quelques applications de la bioisostérie en drug design et en chimie médicinale en générale :

- ✓ Augmenter la stabilité chimique / enzymatique (par production des hétéroatomes, des atomes de fluor)
- ✓ Améliorer l'affinité
- ✓ Améliorer la sélectivité
- ✓ Diminuer la toxicité
- ✓ Réduire les effets secondaires
- ✓ Améliorer la biodisponibilité
- ✓ Simplifier les voies d'accès
- ✓ Atteindre la brevetabilité-
- ✓ Mimer un ligand endogène
- ✓ Enrichir les librairies chimiques
- ✓ Explorer de nouvelles cibles

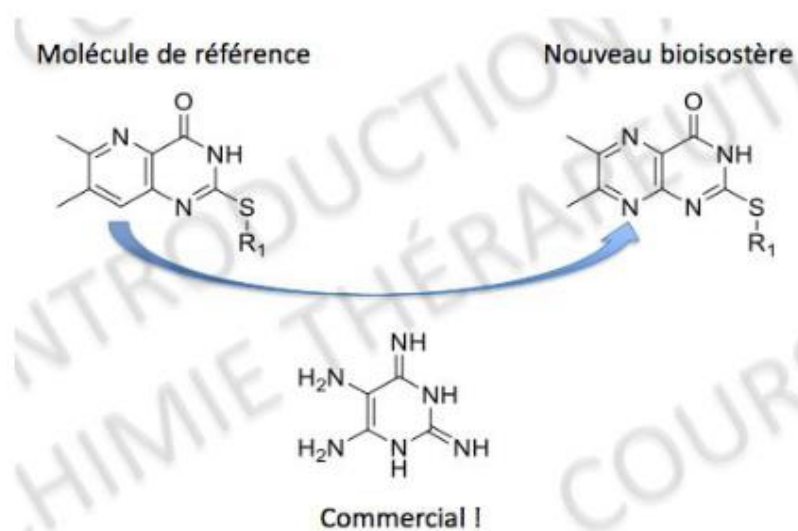
Nous avons vu la stabilité enzymatique, métabolique/chimique : la liaison C/F est difficilement clivable in vivo par rapport à C/H.

Ensuite, nous avons vu que les petits dipôles vont impacter l'interaction avec la cible thérapeutique. Donc si on les place correctement au sein d'une molécule, il y a de fortes chances d'améliorer l'activité et la sélectivité pour la cible d'intérêt par rapport aux récepteurs présents. Qui dit sélectivité dit pas d'effets secondaires donc un meilleur profil de toxicité. De plus, en modifiant les propriétés physico-chimiques on améliore la biodisponibilité du composé.

Maintenant nous allons voir d'autres cas d'utilisation de la bioisostérie en général.

Simplifier les voies d'accès (une des applications dans la conception de médicaments)

Imaginons que lors d'un projet de chimie médicinale on s'intéresse à une maladie et on découvre soit par modélisation soit au laboratoire une molécule de référence qui a un fort potentiel.



Ici on va proposer un nouveau bioisostère qu'on va fabriquer en 2 étapes : on n'aura pas exactement la même molécule on va voir un atome d'azote en plus (qui fait la différence). On va faire une condensation avec le bioisostère et on va faire l'alkylation. Obtention d'un bioisostère azoté. On améliore l'accessibilité au produit en effectuant une modification bioisotérique.

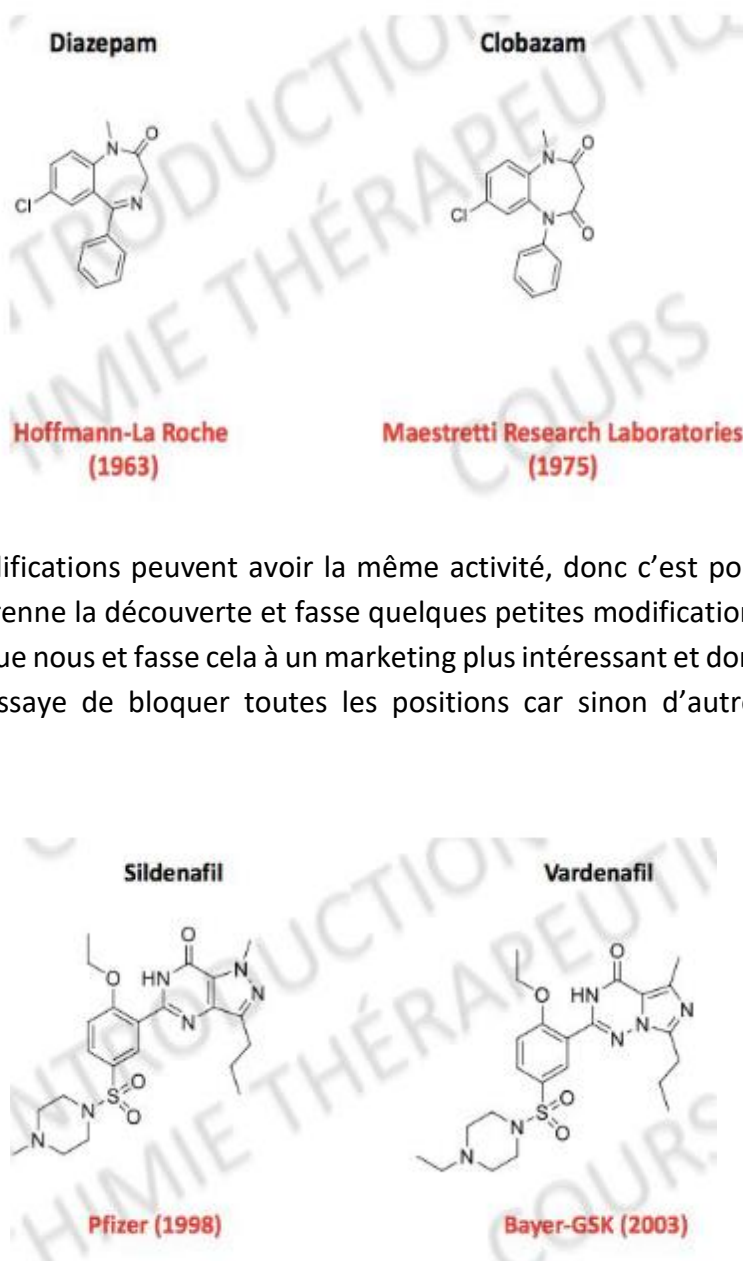
Atteindre la brevetabilité

En général en chimie on va découvrir le **potentiel** d'une molécule qu'on va breveter sur une courte période, et si ce potentiel est développé sous la forme d'un médicament on va le breveter sur toutes les positions pour fermer la modulation de

la molécule. Car de petites modifications peuvent avoir la même activité, donc c'est pour empêcher que quelqu'un nous prenne la découverte et fasse quelques petites modifications pour obtenir la même molécule que nous et fasse cela à un marketing plus intéressant et donc profité du marché. Donc on essaye de bloquer toutes les positions car sinon d'autres laboratoires peuvent les utiliser.

Autre exemple :

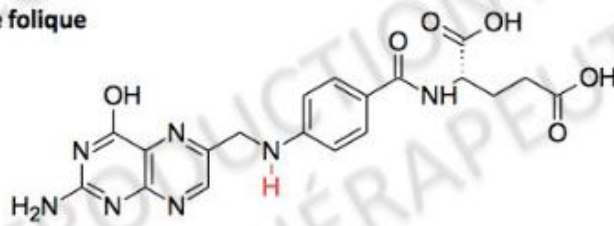
Une petite modification bioisostérique qui a profité d'une brèche du brevet a avantage Bayer dans la découverte du médicament.



Mimer un ligand endogène

Pour concevoir un projet de découverte en chimie médicinale on va regarder ce qu'on connaît comme molécules actives et à partir de ces molécules actives on va effectuer des petites modifications. Et on va regarder soit les ligands qui existent soit les ligands endogènes (la nature) et si on peut faire des modifications du ligand naturel pour rendre l'agoniste antagoniste.

Acide folique

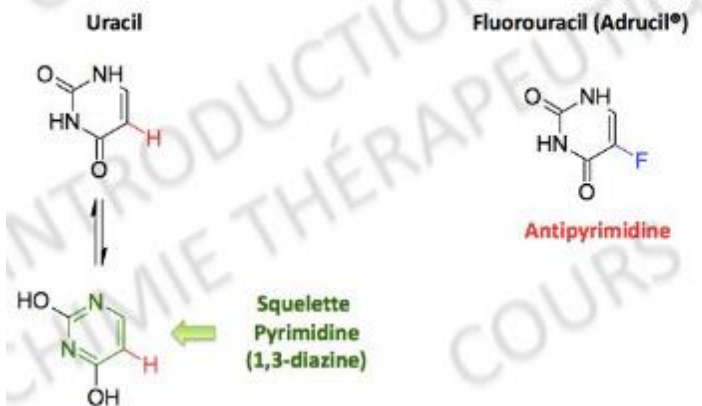


Méthotrexate (MTX)



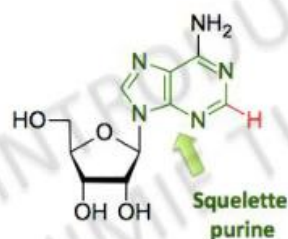
Exemple des antimétabolites :

- On avait vu déjà le cas de l'antiprimidine qui mime des substrats naturels ou la bioisostérie hydrogène du fluor. Ici le fluorouracil inhibe la synthèse de la thymine.

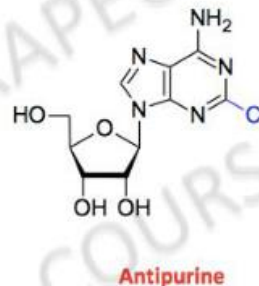


- L'Antifolate ou on a conçu le metothrexate à partir de l'acide folique : on a ajouté un groupement méthyle.
- L'antipurine : on a remplacé un atome d'hydrogène par un atome de chlore à partir de l'adénosine. On a la création d'un autre métabolite, mais qui va bloquer l'activité.

Adénosine



Cladribine (Litak®)

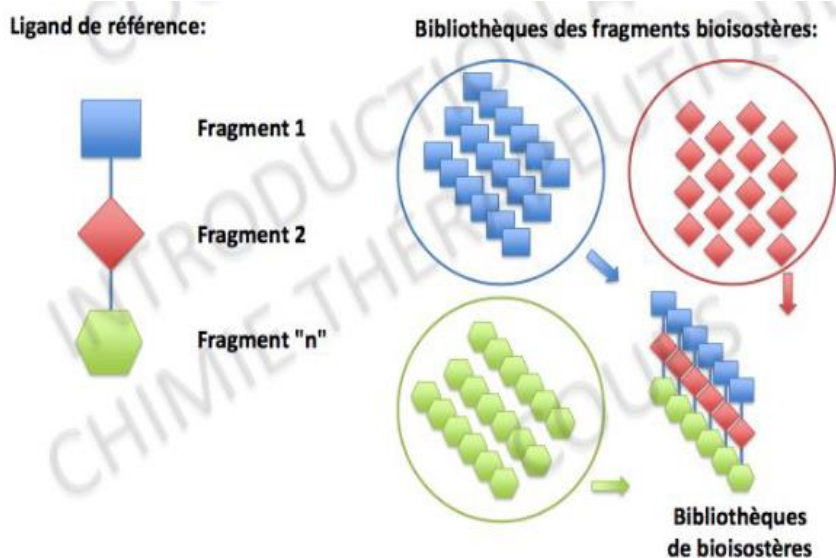


Donc il faut
les ligands

bien regarder
endogènes

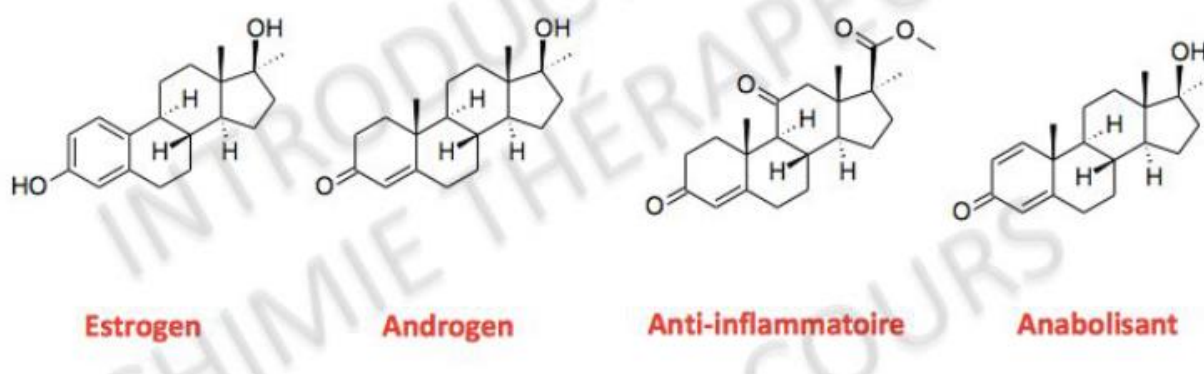
naturels et si je peux effectuer des modifications dans la structure du ligand naturel avant de concevoir une autre charpente moléculaire par chimie organique ou avant de concevoir un autre enchaînement, une autre topologie de la molécule.

Enrichir les librairies chimiques : chimie combinatoire



Autre application de la bioisostérie : On va découper le ligand de référence avec un potentiel thérapeutique en plusieurs fragments (1,2,3,etc). Après, on va fabriquer des bibliothèques pour chaque fragments (bleu, rouge, verte) et ensuite on va faire des combinaisons entre des participants de chaque bibliothèque : création des bibliothèques de bioisostères. Et on va par la suite tester ces bibliothèques pour la cible inconnue.

Explorer de nouvelles cibles : identifier de nouvelles applications thérapeutiques



Il y a très peu de cas où un ligand spécifique va moduler un seul récepteur spécifique, en général ils sont plusieurs (15 récepteurs moduler par le même neurotransmetteur à la sérotonine) c'est difficile de trouver une molécule qui va moduler un récepteur sans moduler un autre.

Si on est dans un projet de recherche sur les récepteurs des oestrogènes et que lorsque je teste ma molécule artificielle elle n'a pas d'activité sur le récepteur recherché mais parce qu'il y a une famille entière de récepteurs des stéroïdes la molécule va moduler un autre récepteur. On ne va pas jeter la molécule mais la conserver pour un autre projet de développement qui là, concernera les glucocorticoides (AIS) que la molécule a modulé.

Donc identification de nouvelles applications thérapeutiques même si ce n'était pas le but initial.

En conclusion, une modification peut entraîner une **activité complètement différente**. Si les récepteurs sont très proches, avec un site actif très proche alors des **petites modifications** dans la molécule vont entraîner un **autre profil pharmacologique**.

On peut par exemple passer d'un médicament anabolisant à un médicament anti-inflammatoire.

Préparation exam :

- *2 molécules : Proposer des critères de similarité moléculaire, est-ce que ces molécules sont similaires du point de vue des propriétés monodimensionnelles (point d'ébullition, poids, masse moléculaire...) ? Quelles sont les interactions potentielles ?*
- *Proposer quatre bioisostères de la molécule A dont un incorporant un noyau pyrimidine*
- *Représenter analogue de la molécule B incorporant une modification rétroistérique de la fonction sulfonamide : identifier la fonction...*