

## Définition

### La chimie thérapeutique :

- Conception et synthèse de molécules à visée thérapeutique
- Domaine pluridisciplinaire

La maladie : altération de l'équilibre biologique interne d'un être vivant peuvent être dues à des facteurs génétiques et/ou externes

Le médicament : a l'optique d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques, à l'égard des maladies humaines ou animales.

## Recherche & développement de médicaments

Etape 1 : Identification et validation de la cible

Etape 2 : découverte d'une molécule active

Etape 3 : Optimisation

- ↳ Essais précliniques
- ↳ Essais cliniques
- ↳ AMM.

### Etape 1 : identification et validation de la cible

La cible : structure  $\mathcal{R}^{\text{e}}$  ou moléculaire (protéines ou acides nucléiques) impliquée dans la pathologie sur laquelle le médicament agit.

Pour l'identification et la validation, il faut :

- Mesurer l'activité de la cible et savoir comment elle est modulée
- la cible ait la capacité de se lier à une petite molécule
- la molécule ait la capacité de moduler l'activité de la cible : « drugable » (peut devenir un médicament)
- Clonage et expression de la cible : pour mieux étudier l'interaction cible-ligand.

On rend la molécule sélective en créant des interactions au sein du mécanisme d'action du médicament spécifique à une cible, on diminue les effets secondaires. Et mieux, on augmente l'activité du médicament.

➤ Les enzymes : -Processus réversible

- Les substrats s'encrent à l'enzyme au niveau du site actif
  - ↳ Augmente la vitesse de réaction
  - ↳ Se retrouve intact à la fin du processus
- ↳ Oblige les réactifs à se rapprocher et à se positionner correctement pour atteindre les configurations exigées par l'état de transition
  - ↳ Affaiblit les liaisons à rompre.

➤ **Les récepteurs** : -Petite région macromoléculaire de la  $\mathcal{Z}$ .

- Se combine chimiquement avec la partie responsable de l'activité pharmacologique du médicament ou d'un ligand naturel.
- Permet des communications entre les  $\neq$  systèmes de l'organisme.
- Ils peuvent être membranaires ou endoplasmiques
- Leur structure spatiale dépende de l'environnement  $\mathcal{Z}^R$ .
- Leur isolement est difficile.

➤ **Les ligands** : -Stimule ou inhibe les processus physiologiques.

- L'activité thérapeutique est la résultante de toutes les interactions avec les  $\neq$  cibles de l'organisme

Interactions entre un médicament et sa cible protéique :

- Les cibles biologiques sont des édifices poly atomiques complexes qui prennent leur forme grâce aux :

liaisons covalentes interatomiques

liaisons faibles (liaison H)



Confère un phénomène dynamique

- Les protéines résultent d'un enchaînement d'acides aminés (AA).
- La liaison peptidique est faite par l'acide carbo d'un AA et l'amine d'un autre AA.
  - ☞ On appelle ça fonction peptidique (et ça permet de lier les AA entre eux).

Certains acides aminés sont synthétisés par l'organisme : AA non essentiels.

D'autres acides aminés ne sont fournis que par les aliments : ils sont essentiels !

☞ Leucine, Thréonine, Lysine, Tryptophane, Phénylalanine, Valine, Méthionine et Isoleucine

☞ Le Très Lyrique Tristan Fait Vachement Méditer Iseut.

- Un AA possède une fonction acide carbo, une fonction amine, un hydrogène et R.
- C'est la chaîne latérale R qui va différencier la nature de chaque AA.

**« Ce récepteur, est protéique et donc c'est composé d'acide aminé. »**

Principe de la thermodynamique : « Plus on aura une interaction entre le ligand et le récepteur, plus on aura une diminution d'énergie du complexe Ligand-Récepteur ». Le rôle du pharmaco chimiste est d'abaisser l'énergie du complexe ligand-cible le plus possible, de façon à avoir une réaction spontanée entre les 2. « Les interactions médicament-cible dépendaient de liaisons faibles »

## La liaison ionique

- Elles se forment entre les groupements ionisables du ligand et de la cible.
  - Cela nécessite donc des groupements ionisables sur la cible et le ligand.
  - Et que ces groupements soient complémentaires (charge + avec charge -)
- Elles dépendent du pH
- Les groupements ionisables de la cible sont les fonctions chimiques des chaînes latérales R des Acides Aminés (AA)

Ion carboxylate {  
L'acide aspartique (D) : chargé négativement sur R  
L'acide glutamique (E) : chargé négativement sur R

Ion ammonium {  
La lysine (K) : chargé positivement sur sa chaîne latérale  
L'arginine (R) : chargé positivement sur R  
L'histidine (H) : chargé positivement sur R

A pH physiologique : D et E sont ionisées elles vont céder un proton. Il y a une mésomérie n – sigma – pi au sein de l'ion carboxylate : la charge est donc délocalisée. Leur ligand sera chargé positivement.

A pH physiologique : K et R seront ionisées elles vont capter un proton. Pour la l'arginine : les 3 amines séparés par un atome de carbone s'appelle : fonction amidine. Les délocalisations ont un impact direct sur la stéréochimie

↪ On remarque une délocalisation n – sigma – pi au sein de l'amidine ↪

A pH physiologique : l'histidine est non-ionisé.

**♥ Ces fonctions ionisables dépendent donc soit du pH physio, soit du pH du proche environnement**

**♥ L'acide carboxylique deviendra ion carboxylate → charge négative**

**♥ L'amine deviendra ion ammonium → charge positive**

- Pour obtenir une liaison optimale, il faut qu'elle se fasse dans la bonne direction.
- Meilleur est l'interaction, meilleure sera l'activité.

## La liaison Hydrogène

- Se produisent entre un groupement accepteur et un donneur de liaison H

-Sérine : Accepteur/donneur (fonction hydroxyle -OH)

-Thréonine : Accepteur/donneur (fonction hydroxyle -OH)

-Cystéine : Accepteur/donneur (fonction thiol -SH)

-Méthionine : Accepteur (grâce au soufre de R-S-R)

-Asparagine : Accepteur/donneur (grâce à la fonction amide primaire)

-Glutamine : Accepteur/donneur (grâce à la fonction amide primaire)

La liaison –OH est polarisée.

- ☞ L'atome d'oxygène est plus électronégatif que celui d'hydrogène.  
L'oxygène sera alors  $\delta^-$  → accepteur de liaison hydrogène  
L'hydrogène sera alors  $\delta^+$  → donneur de liaison hydrogène.

La méthionine connaît une chaîne hydrogénocarbonée avec au milieu un soufre.

- ☞ Pas de fonction thiol ⇔ Pas d'hydrogène pour donner des liaisons H.

L'asparagine et la glutamine voient le dnl de l'azote délocalisé ⇔ donc non disponible.

- ☞ Donc l'atome d'azote ne peut pas faire de liaison H... puisqu'il n'a pas de dnl.  
Seul le carbonyle C=O est accepteur de liaison H dans l'amide.  
Et l'azote reste le donneur de liaison H dans l'amide.

### **Cas particulier**

- La cystéine : Ionisation possible.

La cystéine peut être accepteuse ou donneuse de liaisons H

Mais sous forme ionisée, elle peut aussi former des liaisons ioniques.

- Par oxydation, elle peut aussi faire des ponts-disulfures.

Liaison covalente entre 2 atomes de soufres.

Dans la structure II<sup>R</sup> (hélice/feuillet) d'une protéine, des ponts disulfures peuvent se créer pour maintenir cette structure.

- La méthionine

- L'atome de soufre est très peu accessible (enchâssé entre les 2 carbones)

- ☞ liaison H peu fréquente, liaison faible.
- ☞ Chaîne latérale + hydrophobe que les autres chaînes polaires car le soufre se perd entre les carbones, du coup ça perd en polarité, et donc en hydrophilie.

↪ Interactions dipolaires privilégiées ↪

- Stéréochimie de la liaison H

Pour les amides : la direction qui stabilise le plus la liaison est la direction anti.

Pour les hydroxyles et thiols : direction gauche- et gauche+ privilégiées à trans.

### **La liaison dipolaire**

- Dipôle permanent : différence d'électronégativité entre 2 atomes

- ☞ présence de charges partielles permanentes entre 2 atomes.

- Dipôle induit : l'environnement induit une polarité à une molécule initialement non polarisée

- ☞ la répartition électronique devient dissymétrique → charges partielles.

- Interaction faibles

-Ion – dipôle

-Dipôle permanent – dipôle permanent

*Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.*

-Dipôle induit – dipôle induit

➤ Différents AA impliqués :

-AA à chaînes latérales ionisables (D, E, R, K, H)

-AA à chaînes latérales polaires (S, T, C, M, Q, N)

### La liaison de Van der Waals

➤ Se forme entre cycles aromatiques substitués par des groupements électro donneurs et électro attracteurs

La **tyrosine** : ionisation possible dans des conditions particulières.

☞ La formation de liaison H est très faible (mais possible) car déloc du dnl.

Le **tryptophane** : peut donner une liaison H avec l'azote intra-cyclique du groupement indole.

### Les liaisons hydrophobes

➤ Se forment entre chaînes aliphatiques alkyles

(= interaction carbone-carbone)

☞ Glycine, Alanine, Valine, Leucine, Isoleucine, Proline.

### Conception du médicament : aspects chimiques

➤ **Molécule active = Tête de série ou « Hit » :**

-Pas de spécificité → Effets II<sup>R</sup>

- Faible activité : en augmentant les doses on a un risque accru de toxicité...

- Instabilité métabolique : le médicament est considéré comme étranger à l'organisme.

☞ Il sera éliminé.... Mais s'il est trop vite éliminé : la molécule a un effet délétère.

-Instabilité chimique : avec les variations de pH, risque de dégradation du médicament.

-Haute toxicité : notion d'index thérapeutique.

-Faible biodisponibilité

-Solubilité insatisfaisante

-Manque d'originalité : ne doit pas être déjà utilisée pour une autre spécialité.

La molécule active découverte, le « Hit », possède l'activité thérapeutique mais ne possède pas toutes les qualités nécessaires pour être un bon médicament  
→ il faudra la transformer pour optimiser son action.

### Etape 2 : découverte d'une molécule active

-Le hasard

-Le criblage ou screening

-A partir de médicaments déjà existants : « me too »

-A partir d'un ligand ou modulateur naturel

-Conception assistée par ordinateur

### Isolement et purification d'une molécule tête de série

➤ La facilité d'isolement et de purification dépend :

- de la structure
- de la stabilité
- de la qualité du composé.

La technique utilisée est la chromatographie.

➤ Après isolement et purification : établissement de la structure d'un composé

Les techniques analytiques les plus performantes :

- La cristallographie par rayons X nécessite la substance en grande quantité pour pouvoir la cristalliser.
- La spectroscopie par RMN nécessite une quantité faible est plus simple à mettre en œuvre et pour tout type d'échantillons.
- La spectrométrie de masse nécessite une très faible quantité utilisée, une analyse par fragmentation et une séparation en phase gazeuse en fonction de leur rapport masse/charge
- La synthèse totale comparaison des propriétés physico-chimiques avec la molécule originale.

### Etape 3 : Optimisation

➤ Modifications chimiques de la molécule active : « Hit to lead » :

- ♥ Pour accroître l'activité pharmacologique sur la cible étudiée
- ♥ Pour réduire les interactions avec les autres cibles de l'organisme
- ♥ Pour améliorer les propriétés pharmacocinétiques (ADME)
- ♥ Pour diminuer la toxicité

➤ Méthodologie :

Simplification et synthèse de dérivés proches de la molécule active (le hit).

1. Le pharmaco-chimiste découvre le hit
  2. Il va la simplifier pour en déterminer la séquence impliquée dans l'activité.
- ↳ Etudes des relations structure-activité (R. S-A) ↺

La modification visant à simplifier la molécule : elle aboutira à la suppression d'un substituant.

➤ Objectifs :

Définir les pharmacophores = les fonctions chimiques de la molécule responsable

- De l'activité pharmacologique
  - Des propriétés pharmacocinétiques : A partir de l'étude topographique 3D de la cible
- En comparant des molécules criblées.

Le pharmaco-chimiste ne peut pas mettre en relation le pharmacophore avec l'activité intrinsèque de la molécule et ses propriétés pharmacocinétiques

↳ Il doit les étudier séparément !

- Relation pharmacophore /Activité intrinsèque ⇔ on est proche de la cible

Caractéristiques du pharmacophore :

- Fonctions chimiques impliquées dans l'activité pharmacologique ?
- Ces fonctions sont dans des cycles ? Au sein de chaînes ?
- Géométrie/Position ?
- Répartition électronique

Tous ces caractères sont liés par liaisons faibles à la cible.

Toutes modifications des pharmacophores modifient l'activité pharmacologique.

Toutes modifications externes modulent l'activité.

### Cas particulier

- Si on a plusieurs groupes pharmacophoriques sur la même molécule :

↳ il faut **hiérarchiser** ces pharmacophores.

- Pharmacophore/pharmacocinétique

- Aptitude d'une molécule à atteindre sa cible.
- Aptitude à traverser les membranes cellulaires.
- Absorption, distribution, métabolisme et élimination de l'organisme.

- Caractéristiques liées aux paramètres physico-chimiques de la molécule :

- Hydrophilie/hydrophobie
- Acido-basité/amphotarité.

Mais c'est une fonction chimique qui lui conférera cette propriété

- Les modulations chimiques : pour améliorer son activité ou ses propriétés pharmacocinétiques

Méthodologie :

1. Synthèse de dérivés proches de molécules actives naturelles ou synthétiques
2. Evaluation de l'activité pharmacologique et/ou de la toxicité
3. Etudes des R-S-A

Modulations chimiques :

- Limitées pour conserver l'essentiel de la structure moléculaire d'origine
- 1. Simplification de la molécule active
- 2. Association à des éléments divers.

## Conclusion

- La recherche et le développement de médicaments c'est :

- Tester l'affinité avec la cible
- Tester la sélectivité
- Tester la biodisponibilité
- Tester la toxicité du produit et de ses métabolites
- Mettre au point la synthèse industrielle