

### 1. Le « Vrai ou Faux » en chimie médicinale

A. Indiquer si les affirmations suivantes sont vraies ou fausses. Corriger celles qui sont erronées. (2 points)

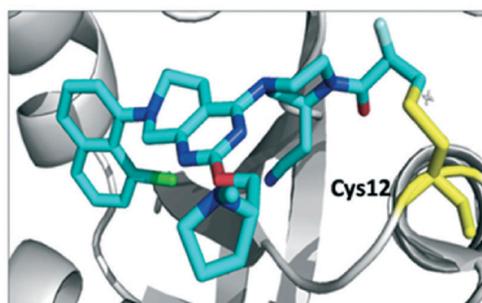
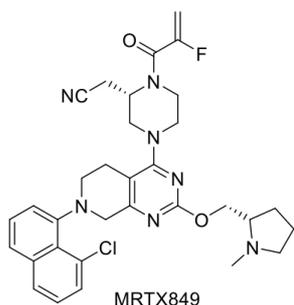
- Le Certificat Complémentaire de Protection permet d'étendre la durée d'un brevet de 20 à 30 ans.
- La liaison halogène est une liaison moins forte qu'une liaison hydrogène. Elle implique des iodures ou bromures liés à des groupements aromatiques ou alkyles avec un groupement électroattracteur.
- Les interactions hydrophobes correspondent à une baisse de l'entropie du « système ».
- L'optimisation du profil pharmacologique d'une molécule tête de série induit généralement une hausse de la masse moléculaire (d'environ 80) ainsi que de la lipophilicité (environ +1 en matière de logP)
- Les molécules d'eau au voisinage d'une région hydrophobe d'une molécule bioactive forment un réseau ordonné de molécules avec une faible entropie.
- Un cyclopropane est un carbocycle avec un fort caractère  $\pi$  et des liaisons C-H plus fortes que celles d'un simple alcane linéaire.
- La solubilité aqueuse d'une molécule augmente avec la proportion de carbones C(sp<sup>2</sup>) dans sa structure.
- En chimie du fluor, l'effet gauche est le résultat d'une interaction entre les orbitales  $\sigma$ (C-H) et  $\sigma^*$ (C-F).

B. Le tableau liste les caractéristiques de la méthode des fragments (FBDD) et de celles du criblage à haut débit (HTS). Cependant, les colonnes ont été inversées pour certains critères. Indiquer les numéros de lignes qui restituent une information correcte et ceux pour lesquels la réponse est inverse. (2 points)

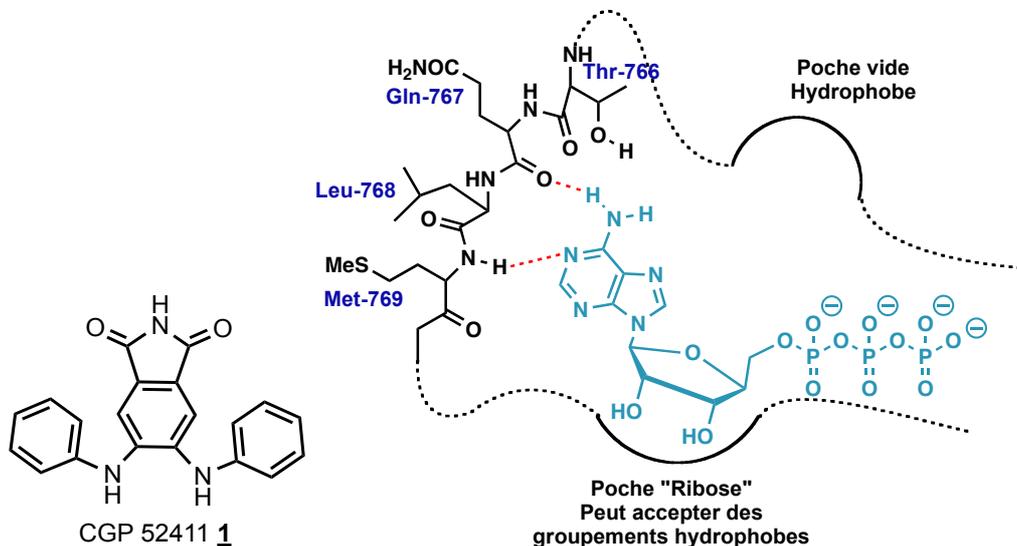
	Critère	FBDD	HTS
1	Nombre et taille des composés testés	Environ 10 <sup>3</sup> composés de faible masse moléculaire < 300	Plus de 10 <sup>5</sup> composés de masse moléculaire généralement > 300
2	Qualité du criblage en matière d'espace chimique	Faible couverture de l'espace chimique	Bonne couverture de l'espace chimique
3	Activité biologique de composés testés	Faible affinité de l'ordre du milli-molaire	Très bonne affinité de l'ordre du micro-molaire
4	Nature des tests biologiques effectués	Tests cellulaires	Tests sur des cibles biologiques définies par RMN ou cristallographie RX
5	Optimisation des hits identifiés par la méthode	Optimisation peut être rendue délicate par la complexité du hit identifié	Optimisation par étape qui conduit à accroître la taille de la molécule
6	Compatibilité avec les règles de Lipinski	Bonne probabilité d'avoir des composés avec une bonne biodisponibilité	Peu de marge pour rester en accord avec les règles de Lipinski

### 2. Questions sur les interactions molécule-cible

a. A partir de la structure RX ci-dessous, déterminer la fonction du MRTX-849 permettant de réaliser l'inhibition covalente avec le résidu cystéine de l'enzyme ? (1 point)



- b. La recherche d'inhibiteurs de kinase a conduit au développement du **CGP 52411 1**, inhibiteur sélectif de l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'EGF. Le composé **CGP 52411 1** inhibe l'enzyme en se liant au site de reconnaissance de l'ATP. Une étude de cristallisation a permis de définir les interactions que l'ATP établit dans l'enzyme. A partir de ces interactions, suggérer comment le composé **1** peut se lier au site ATP. Il est conseillé de répondre par un schéma représentant la molécule **1** et ses interactions avec le site (**2 points**)

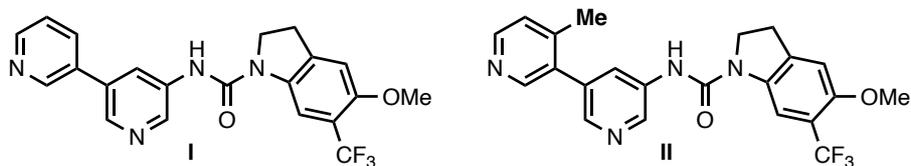


### 3. Questions autour de la biodisponibilité des principes actifs

- a. Comment se définit la biodisponibilité d'une molécule bioactive ? (**1 point**)
- b. Quelles règles empiriques permettent une évaluation théorique de la biodisponibilité d'une molécule bioactive ? Expliciter ces règles et leur champ d'application. (**1 point**)

### 4. Questions sur l'influence de substituants en chimie médicinale

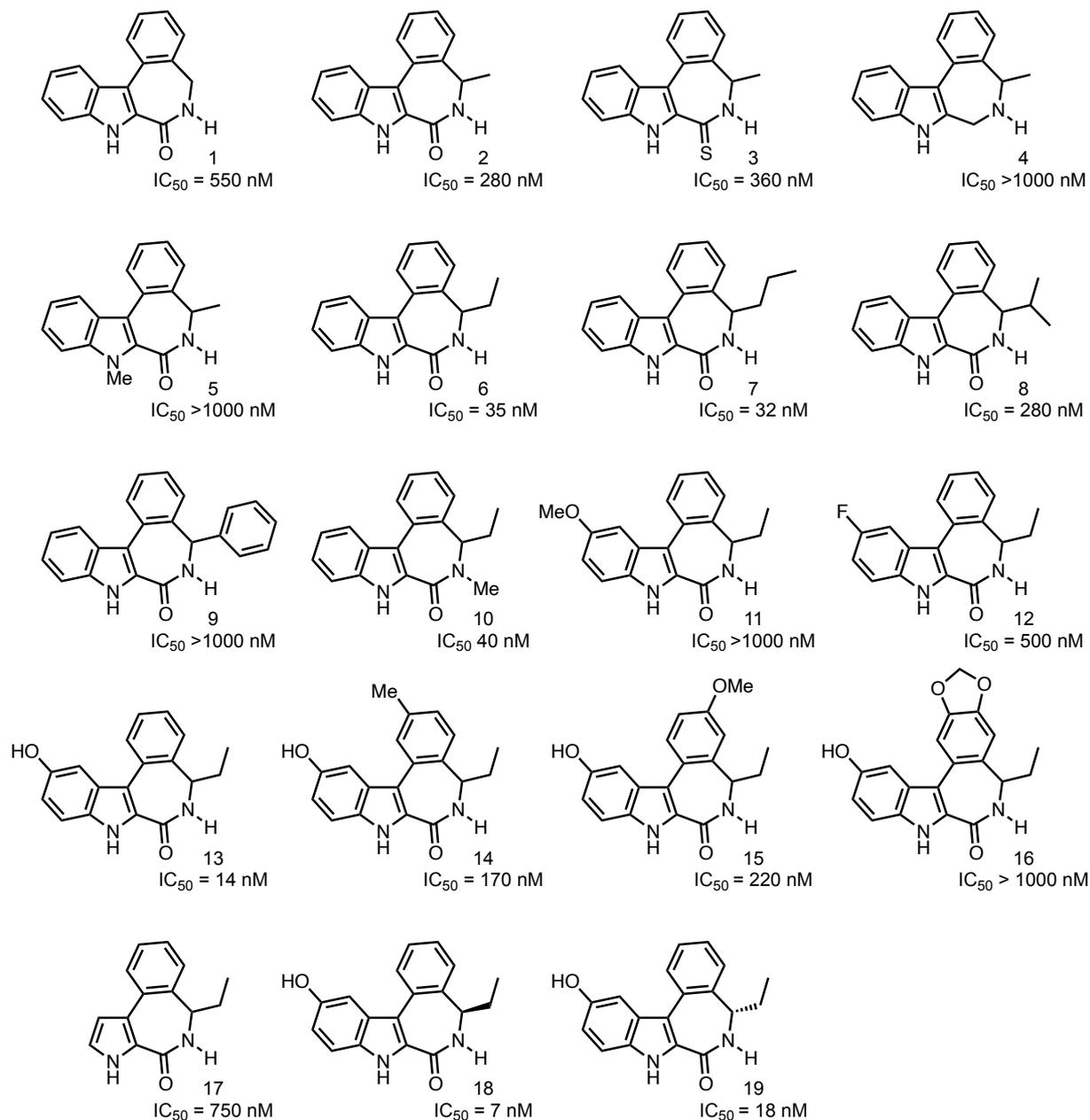
- a. L'oxydation d'un groupement  $\text{CH}_2$  par les cytochromes peut être bloquée par l'introduction d'un groupement *gem*-diméthyle.  
Quel est le problème induit par cette modification structurale ? En quoi l'utilisation d'un oxétane peut permettre de contourner ce problème ? (**1 point**)
- b. Expliciter les effets qu'on peut attendre de l'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor dans une molécule bioactive, en distinguant les effets sur les propriétés pharmacodynamiques de ceux sur les propriétés pharmacocinétiques. (**3 points**)
- c. La molécule I est un antagoniste de la sérotonine. L'introduction d'un groupement méthyle a conduit à l'analogue II qui est plus actif. Quel est le rôle joué par le méthyle dans l'amélioration de l'activité ? Et quelle hypothèse peut-on formuler pour rationaliser cette meilleure activité ? (**2 points**)



## 5. Etude de cas : molécules anticancéreuses

Les molécules indoliques **1-19** représentées ci-dessous ont été testées pour leur capacité à inhiber la croissance de cellules cancéreuses ( $IC_{50}$ ). Plusieurs se sont avérées cytotoxiques, en raison de leur capacité à inhiber la polymérisation de la tubuline.

- a. Commenter ces études de structure-activité en soulignant les fonctions qui vous semblent clés pour l'activité. Indiquer les types d'interaction que ces fonctions clés peuvent établir avec la cible. **(4 points)**



- b. Le composé **20** a été choisi pour effectuer des tests *in vivo*. Proposer une explication pour rationaliser ce choix. **(1 point)**

