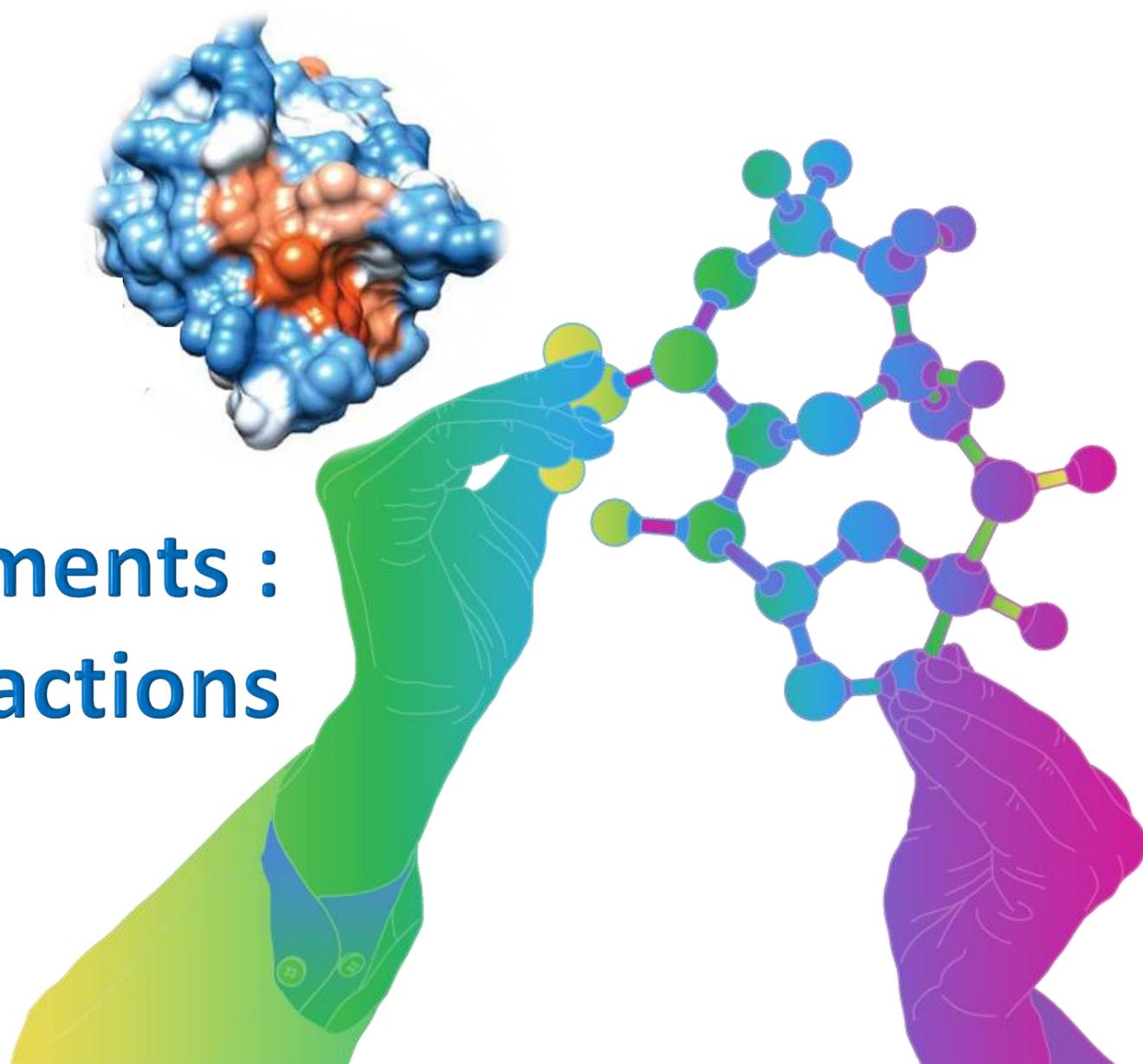


# Chap. 1. Conception des médicaments : optimisation des interactions avec la cible.





Cours 1. **Conception des médicaments ; optimisation des interactions avec la cible (A. HAMZE)**

Cours 2. **Innovations thérapeutiques en oncologie : l'exemple illustratif des inhibiteurs des kinases (A. HAMZE)**

Cours 3. Biologie chimique dans la découverte de médicaments (B. Vauzeilles)

Chap 4. Interactions Proteines-Proteines (S. Onger)

Chap 5. Du produit naturel au médicament (A. Maciuk)

Chap 6. Bases de physicochimie 1 (A. Maciuk)

Cours 7. Biomédicaments, où en est-on ? (I. Turbica)

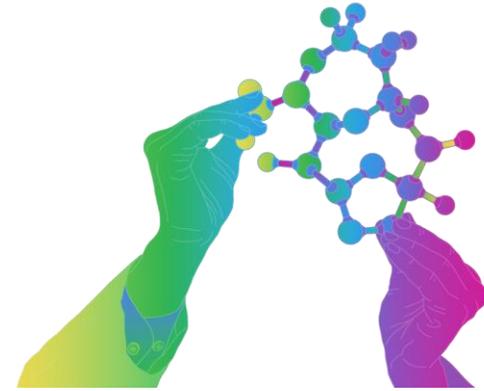
Cours 8. **Drugging The Undruggable "Dégradation ciblée des protéines à l'aide de PROTAC" (A. HAMZE)**

Chap 9. Relevant models for *in vitro* preclinical prediction (Simona Mura)

Cours 10. Les radiopharmaceutiques : Innover pour une meilleure prise en charge des patients (C. Truillet)

ED 1-3: ÉTUDE DE CAS APPLICATION "IN SILICO" (T. H. Duong, Liuba Mazzanti)

ED 4. **Préparation à l'examen et Contrôle continu et (A. HAMZE)**



## 1. Stratégies d'optimisation en chimie médicinale

### 1.0. Rappels

1.1. Varier les substituants alkyles

1.2. Varier les substituants aryles

1.3. Effet de l'halogénéation

1.4. Extensions / groupes fonctionnels supplémentaires

1.5. Variation du cycle

1.6. Simplification structurale

a) de la morphine naturelle au fentanyl synthétique

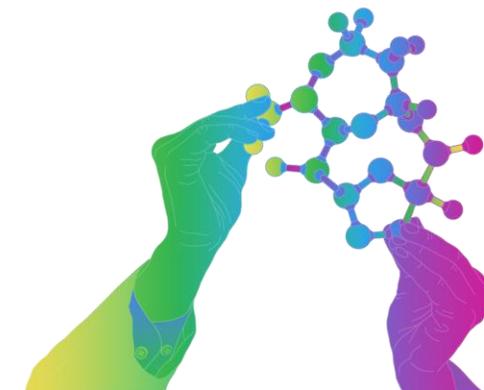
b) éribuline : analogue de synthèse à structure simplifiée de l'halichondrine

c) découverte du fingolimod basée sur la modification chimique d'un produit naturel issu d'un champignon

d) Trichostatine A et le vorinostat : une avancée thérapeutique pour le lymphome T cutané

1.7. Rigidification

1.8 Etude d'un cas : découverte du tofacitinib



## 2. Conclusion

## Liaisons hydrogènes

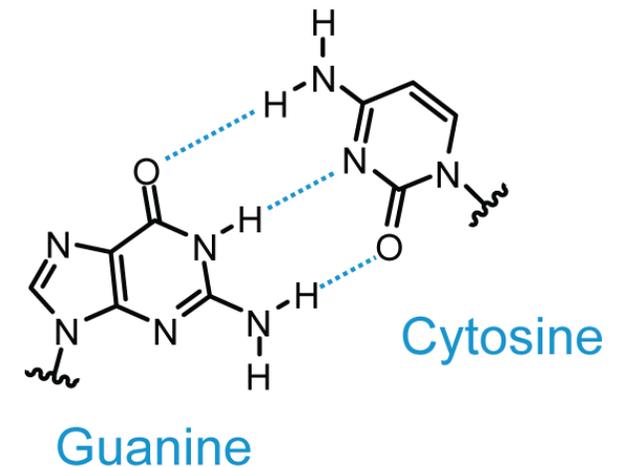
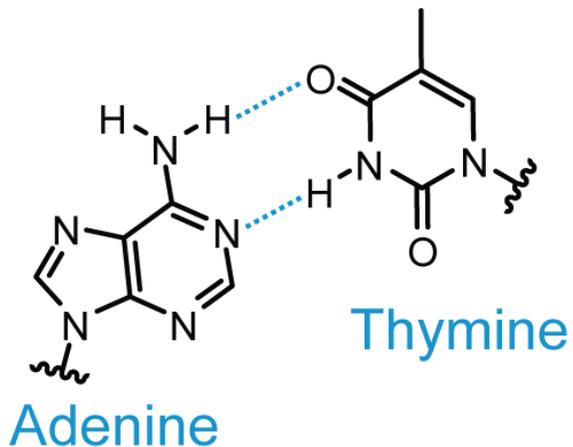
Distance D...A 2.5 à 3.2 Å

Angle DHA >130° environ

### Énergie :

- Les liaisons hydrogène sont faibles, par rapport aux liaisons covalentes.
- L'énergie requise pour rompre la **liaison covalente O–H** (énergie de dissociation de la liaison) est d'environ **111 kcal/mole**, ou en unités SI plus appropriées, 464 kJ/mole.

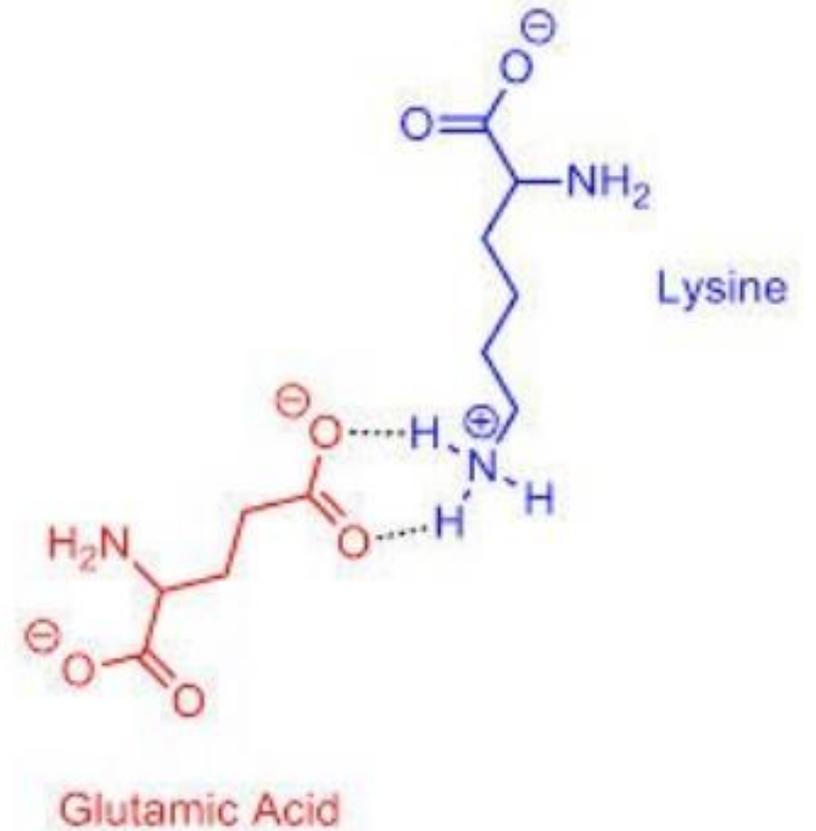
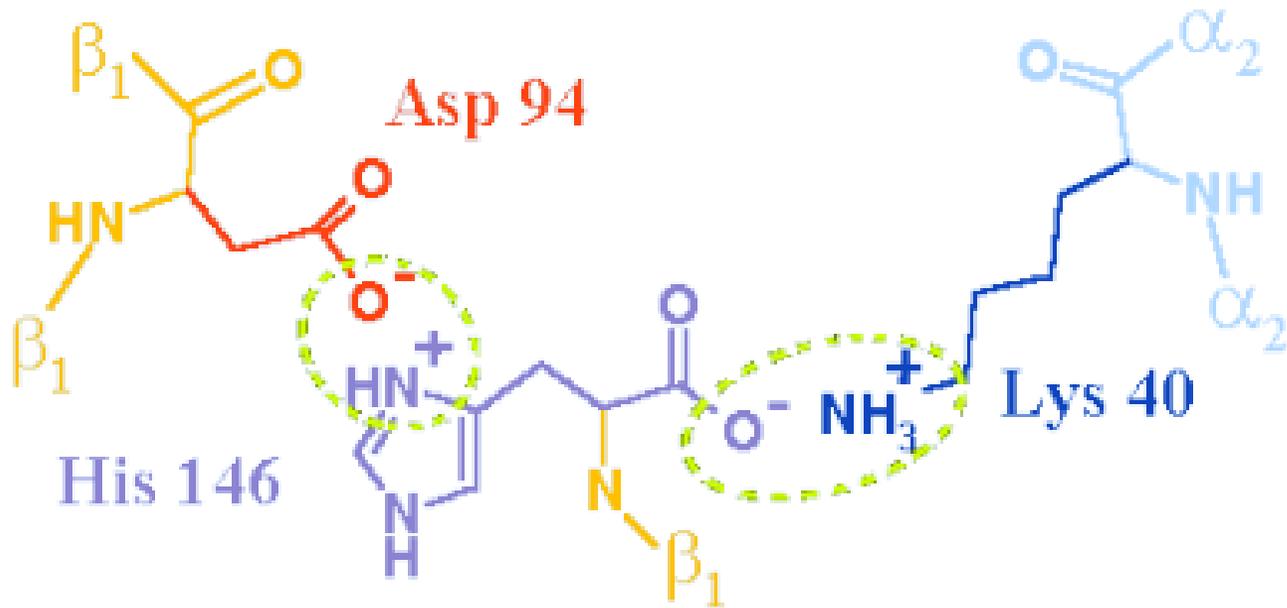
- L'énergie nécessaire pour rompre une **liaison hydrogène O–H----O** est d'environ **5 kcal/mole** (21 kJ/mole), soit moins de 5 % de l'énergie d'une "vraie" liaison covalente.
- Même si les liaisons hydrogène sont relativement faibles, si l'on considère que chaque molécule d'eau participe à au moins quatre liaisons hydrogène, l'énergie totale des interactions de liaison hydrogène peut rapidement devenir importante.



# Rappels

## Interactions ioniques

“Pont salin”  
Entre groupes ioniques  
Interaction **charge-charge**



# Rappels

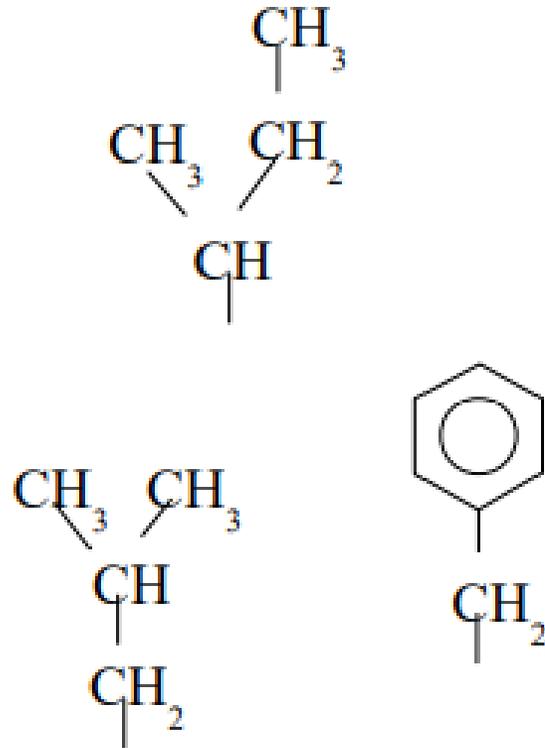
## Liaisons apolaires

Interaction de type van der Waals

Peu directionnelles

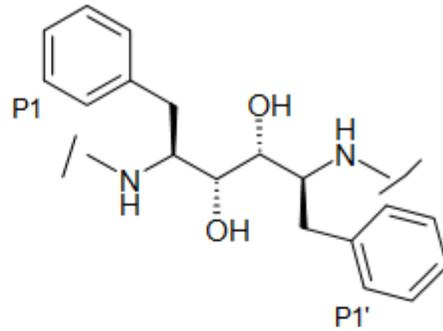
Faiblement attractif (polarisation mutuelle des nuages électroniques)

Répulsion stérique à courte distance

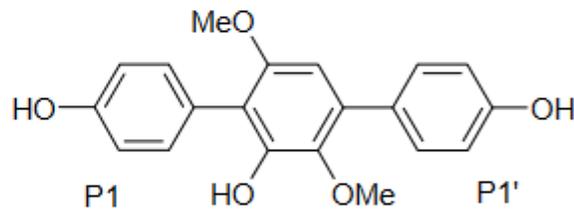


## Conception d'un inhibiteur de la protéase du VIH

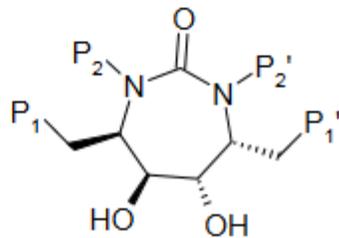
2 OH bind through bound water to enzyme



MeO displaces bound water



Ketone displaces water  
P1, P2, P1' and P2' optimised



C2-symmetric diol docked into HIV PR active site

3D pharmacophore model derived from (B) and used in 3D database search

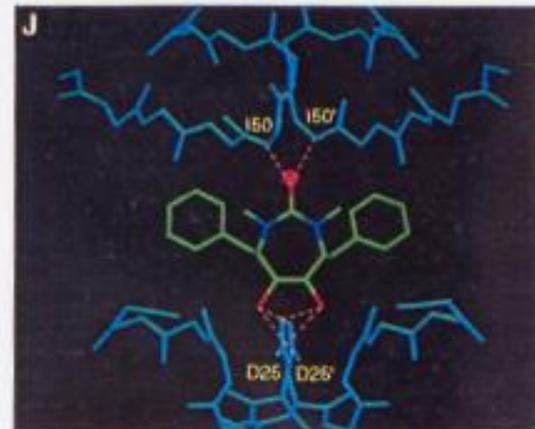
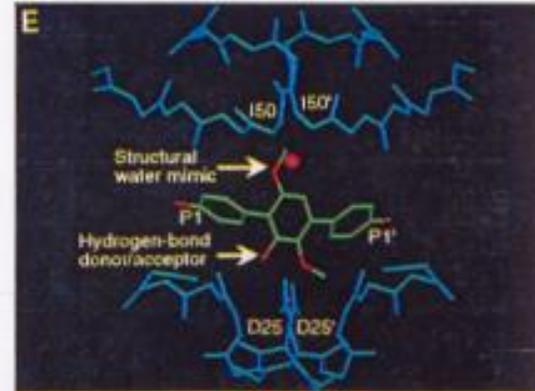
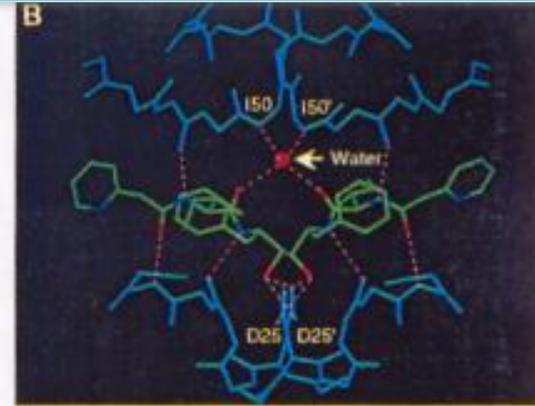
Hit from 3D search suggested using a six-membered ring to position a structural water mimic

Initial idea for a nonpeptide inhibitor that includes a structural water mimic

Mono-ol modified to a diol in order to increase inhibitor binding to catalytic aspartates

Urea group used to strengthen hydrogen bonds to the flaps

Predicted conformation and stereochemistry that optimally positions P1, P1', P2, P2', and diol substituents



## Conception des médicaments : optimisation de la structure du lead

### 1. Stratégies d'optimisation en chimie médicinale

1.0. Rappels

**1.1. Varier les substituants alkyles**

1.2. Varier les substituants aryles

1.3. Effet de l'halogénéation

1.4. Extensions / groupes fonctionnels supplémentaires

1.5. Extensions / contractions de la chaîne

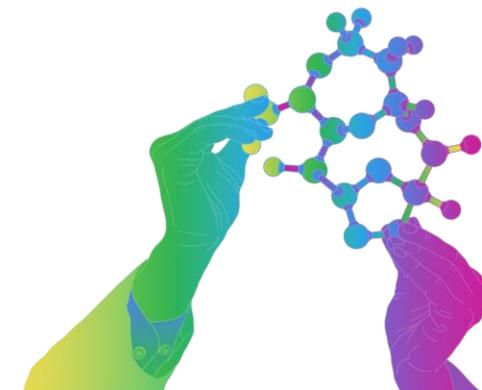
1.6. Variation du cycle

1.7. Simplification structurale

1.8. Rigidification

1.9 Etude d'un cas : découverte du tofacitinib

### 2. Conclusion



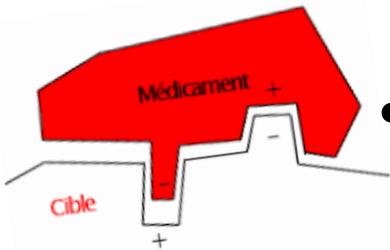
## 1.1. Varier les substituants alkyles

- La taille et la forme d'un groupement fonctionnel conditionne le mode de liaison avec la cible biologique.

L'ajout des **groupements stériques** à une molécule peut fournir un certain nombre d'avantages thérapeutiques pour un médicament, notamment :



- une **sélectivité accrue** pour la cible biologique,



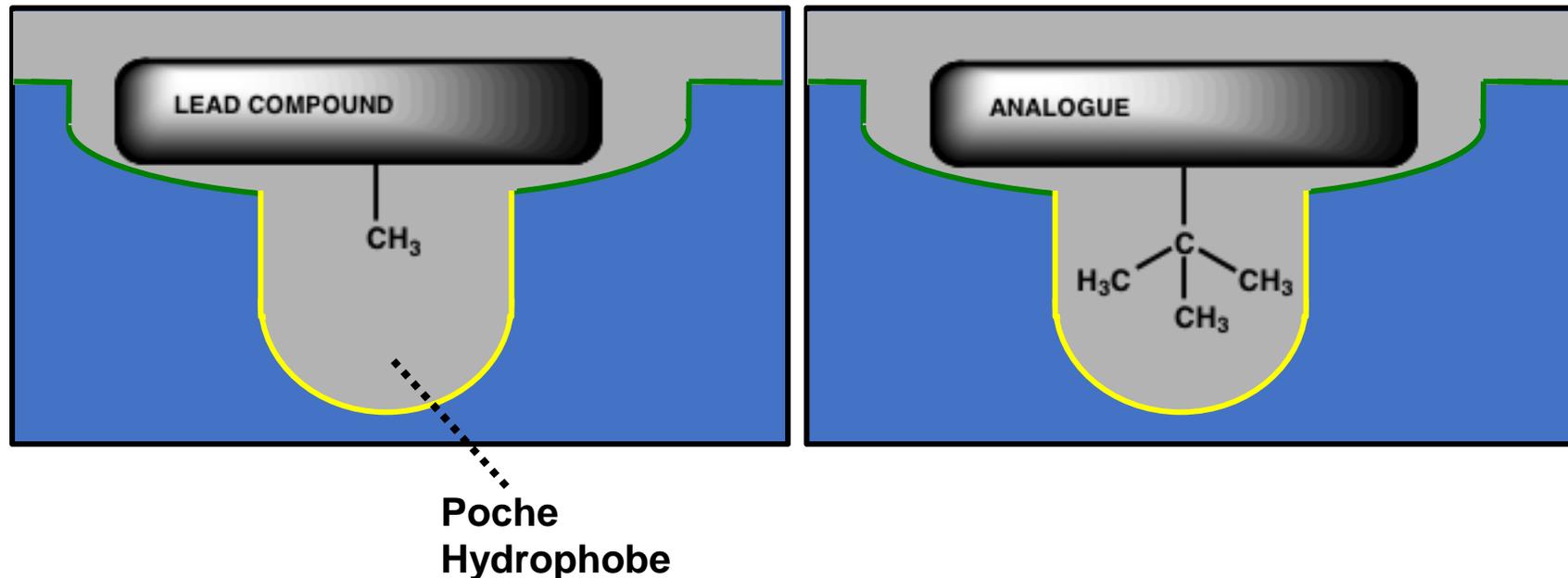
- une **augmentation des interactions** de liaison avec sa cible biologique,



- une **modification favorable de son taux de métabolisme.**

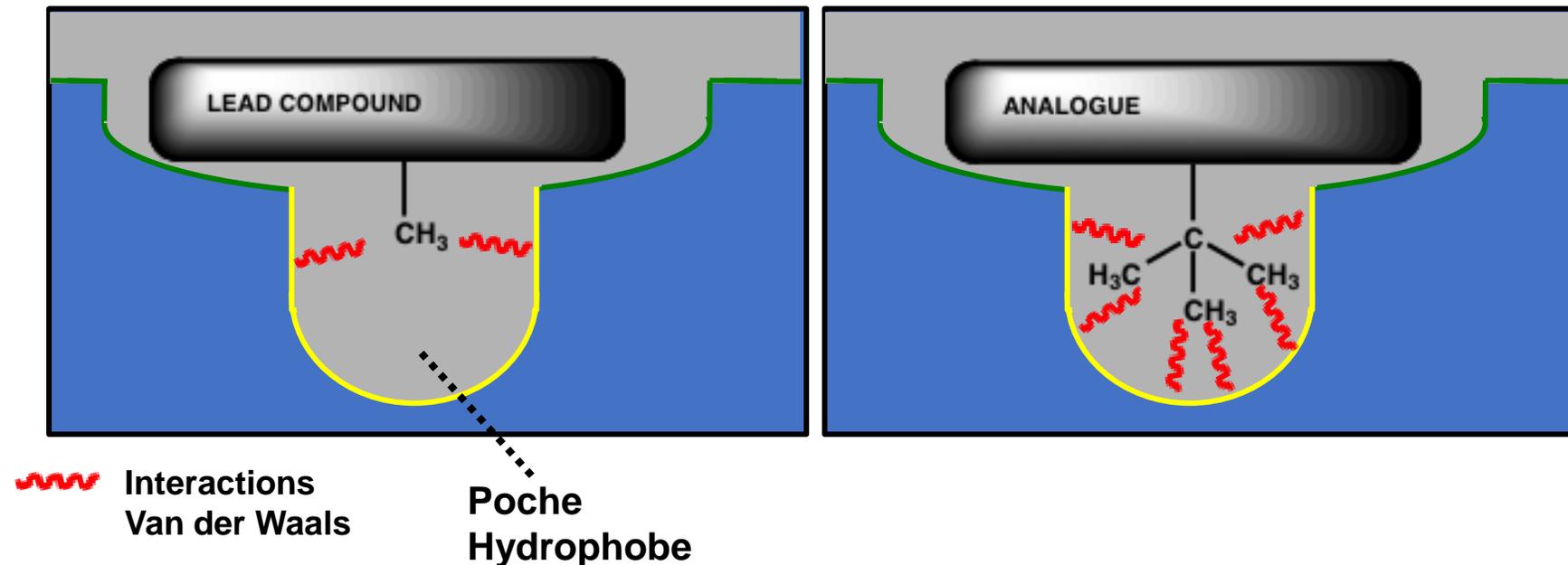
### Rationnel :

- Un groupe alkyle dans le composé Lead peut interagir avec une région hydrophobe dans le site de liaison.
- Variez la longueur et/ou l'encombrement du groupe permettra d'optimiser l'interaction **Lead-cible**.



### Rationnel :

- Un groupe alkyle dans le composé Lead peut interagir avec une région hydrophobe dans le site de liaison.
- Varier la longueur et/ou l'encombrement du groupe permettra d'optimiser l'interaction **Lead-cible**.

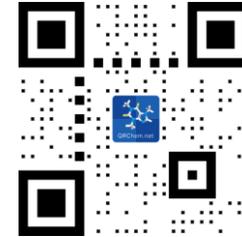
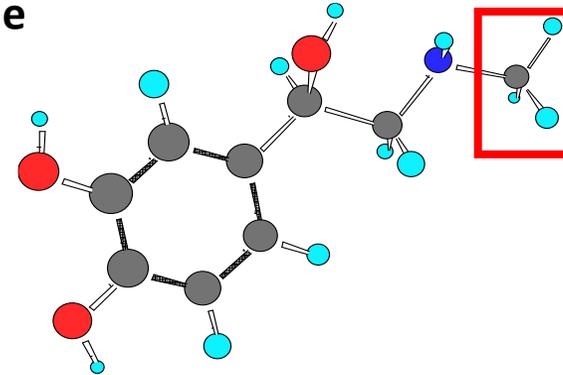
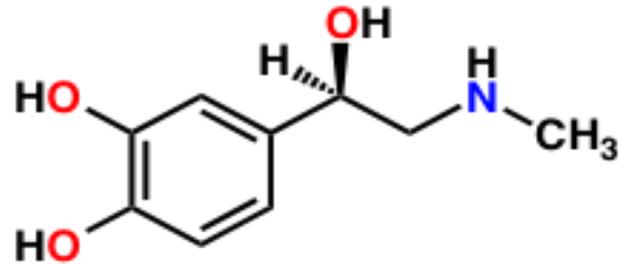


# 1.1. Varier les substituants alkyles



Encombrement stérique → une sélectivité accrue pour la cible biologique

Adrénaline  
agoniste  $\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$

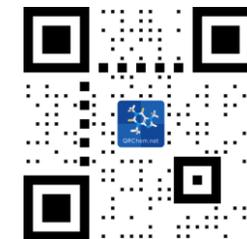
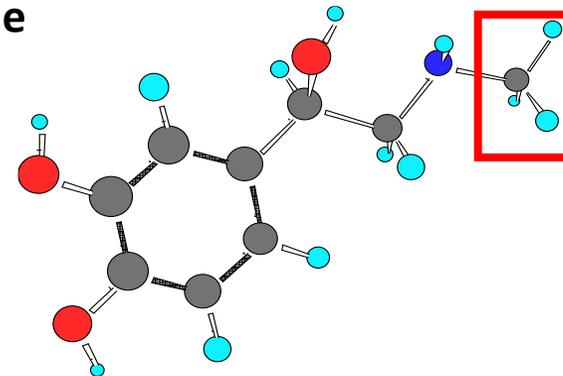
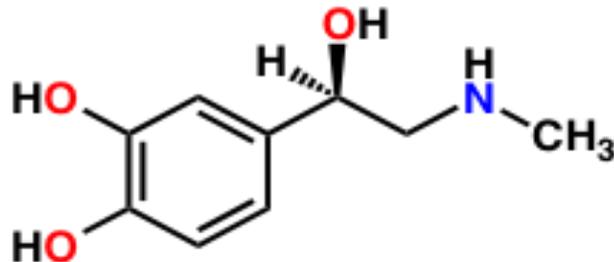


# 1.1. Varier les substituants alkyles

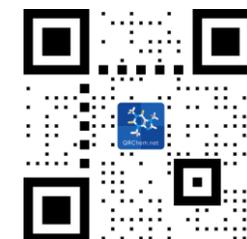
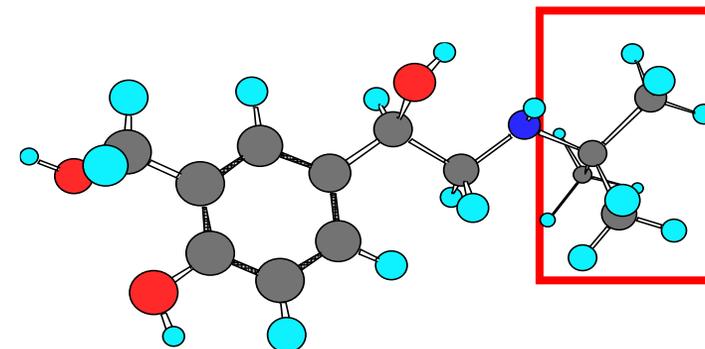
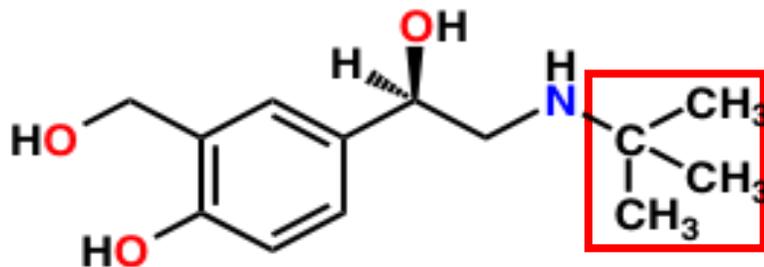


Encombrement stérique → une sélectivité accrue pour la cible biologique

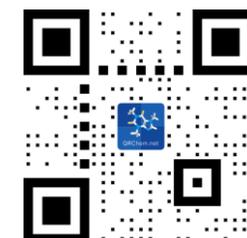
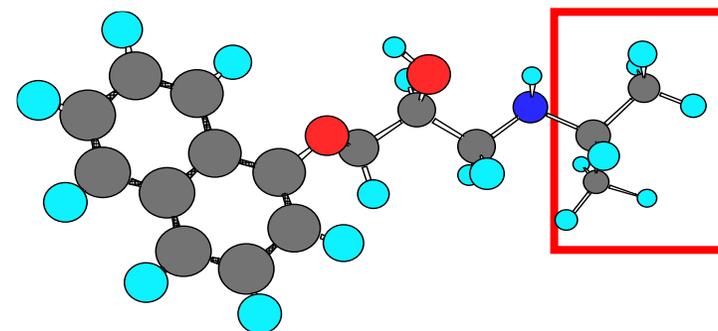
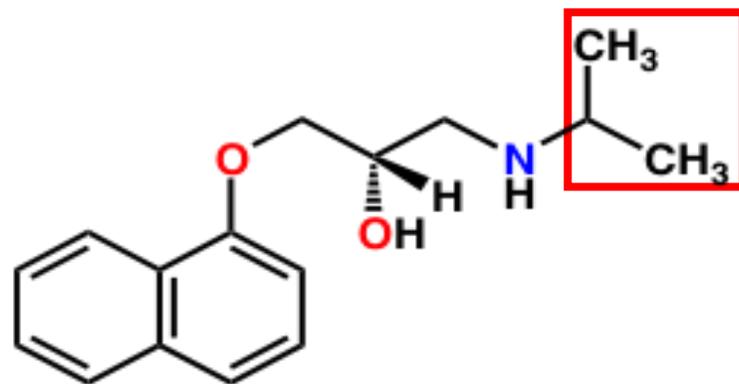
Adrénaline  
agoniste  $\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$



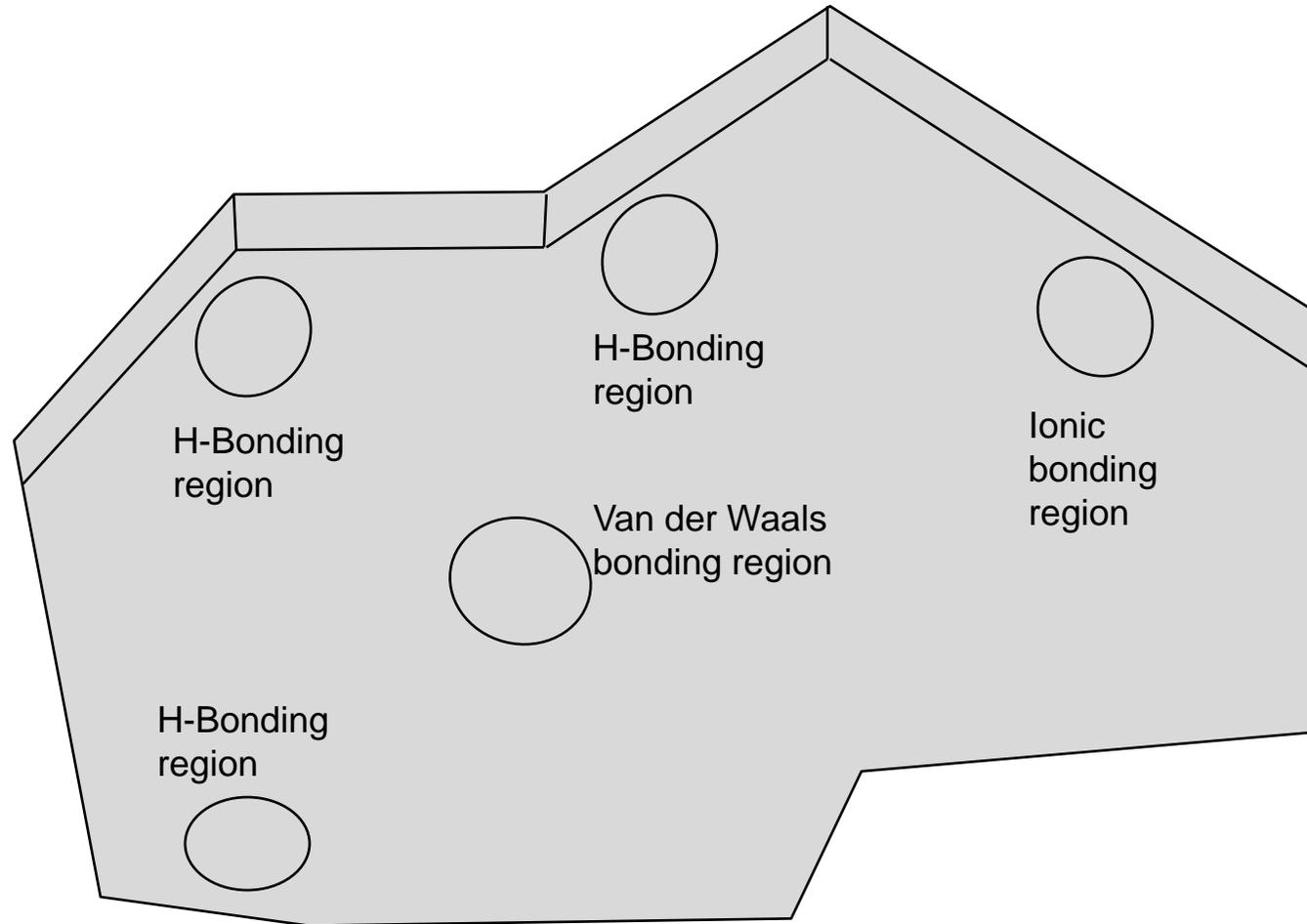
Salbutamol  
Ventoline®  
agoniste sélectif  $\beta_2$   
(Anti-asthmatique)



Propranolol  
 $\beta_1$  et  $\beta_2$ -Bloquant  
(Anti HTA)

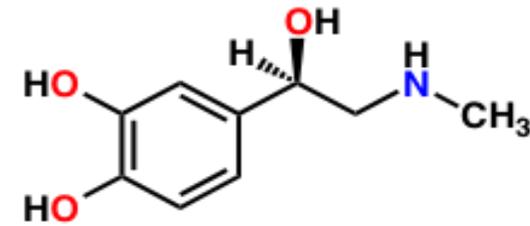
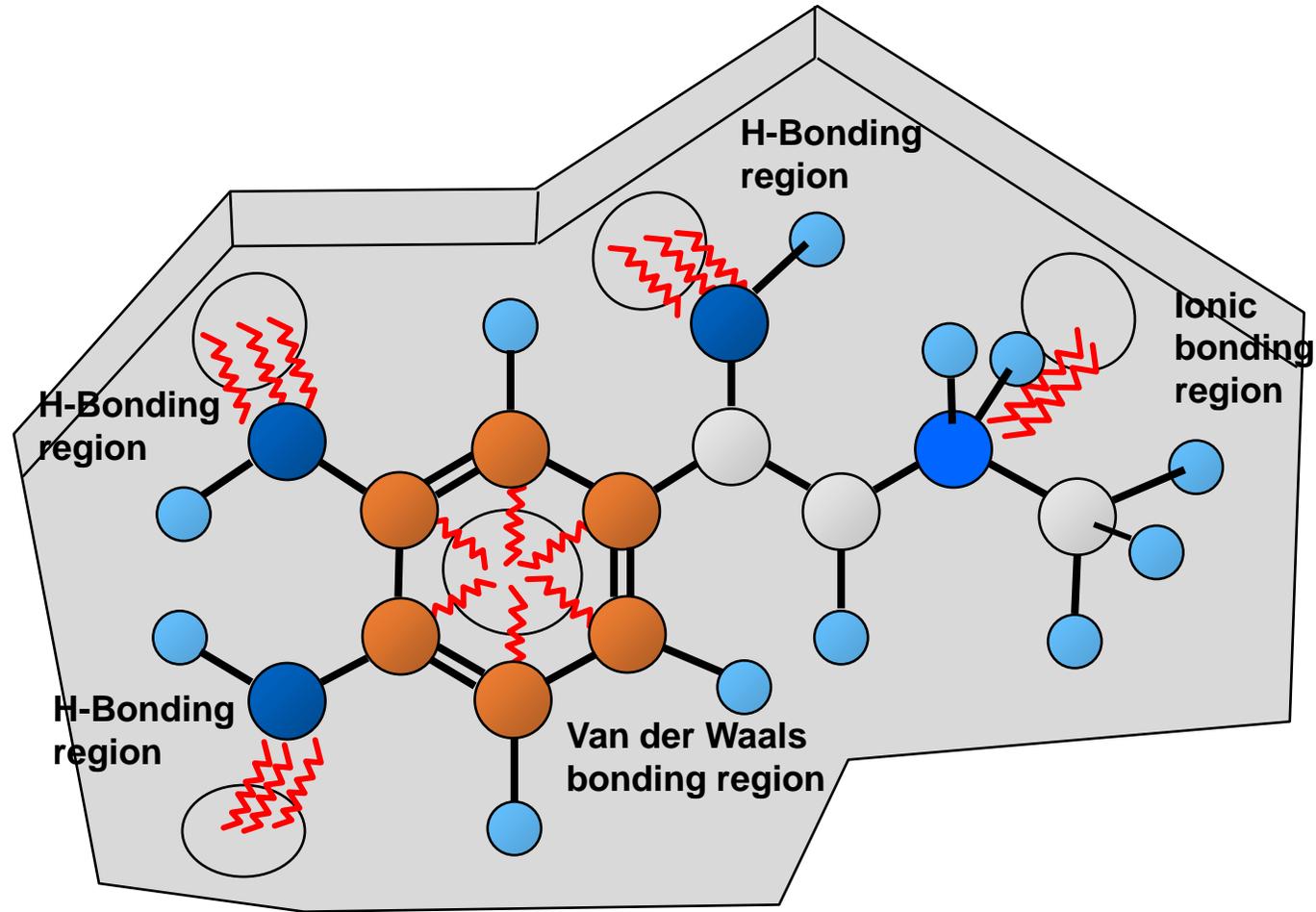


## Récepteurs $\alpha$ -adrénergique



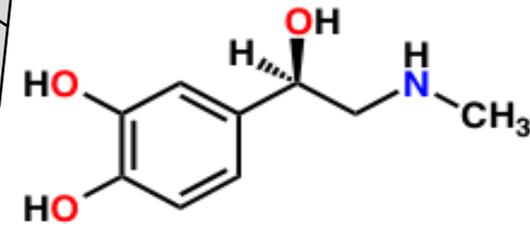
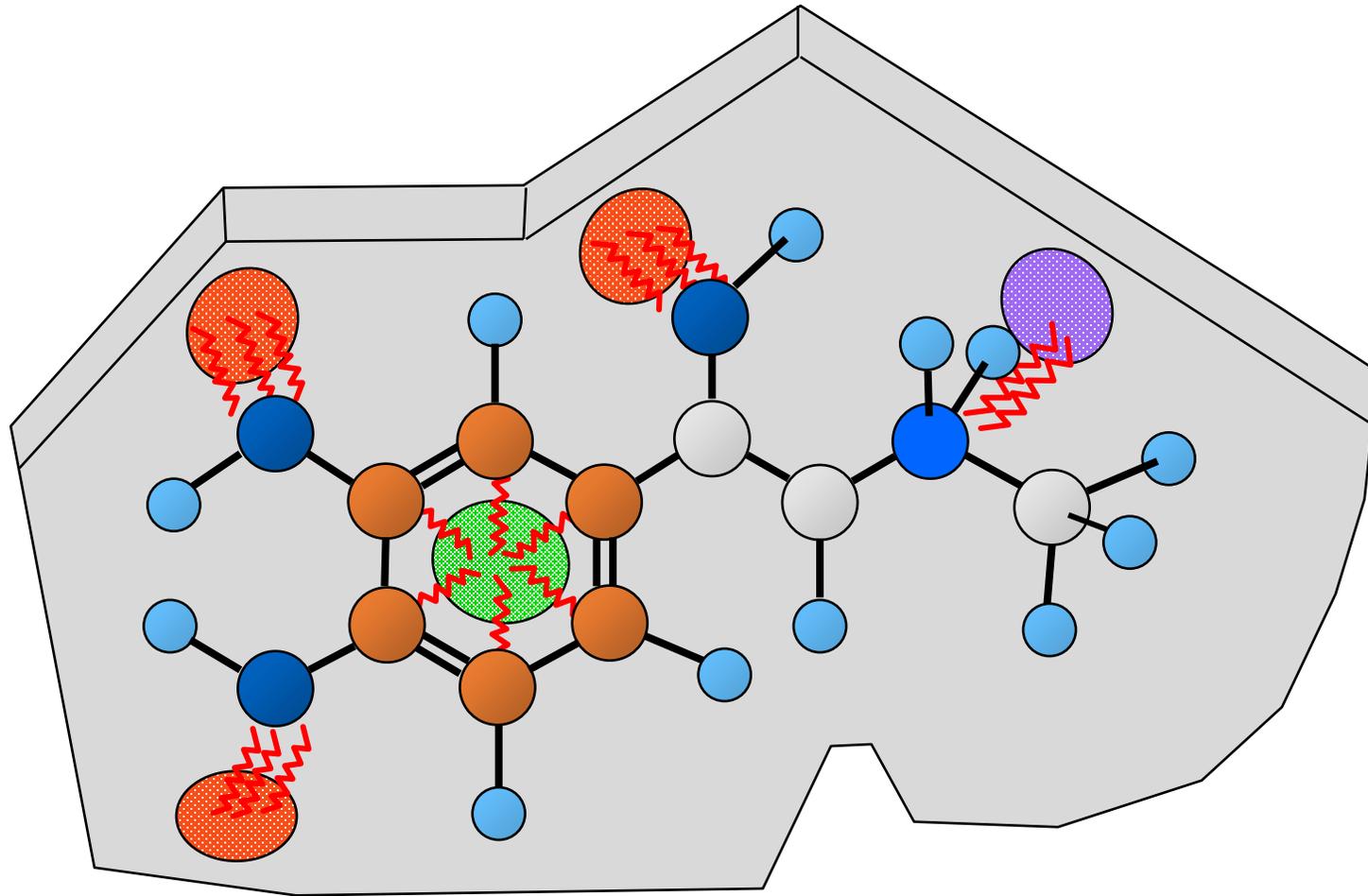
# 1.1. Varier les substituants alkyles

## Récepteurs $\alpha$ -adrénergique



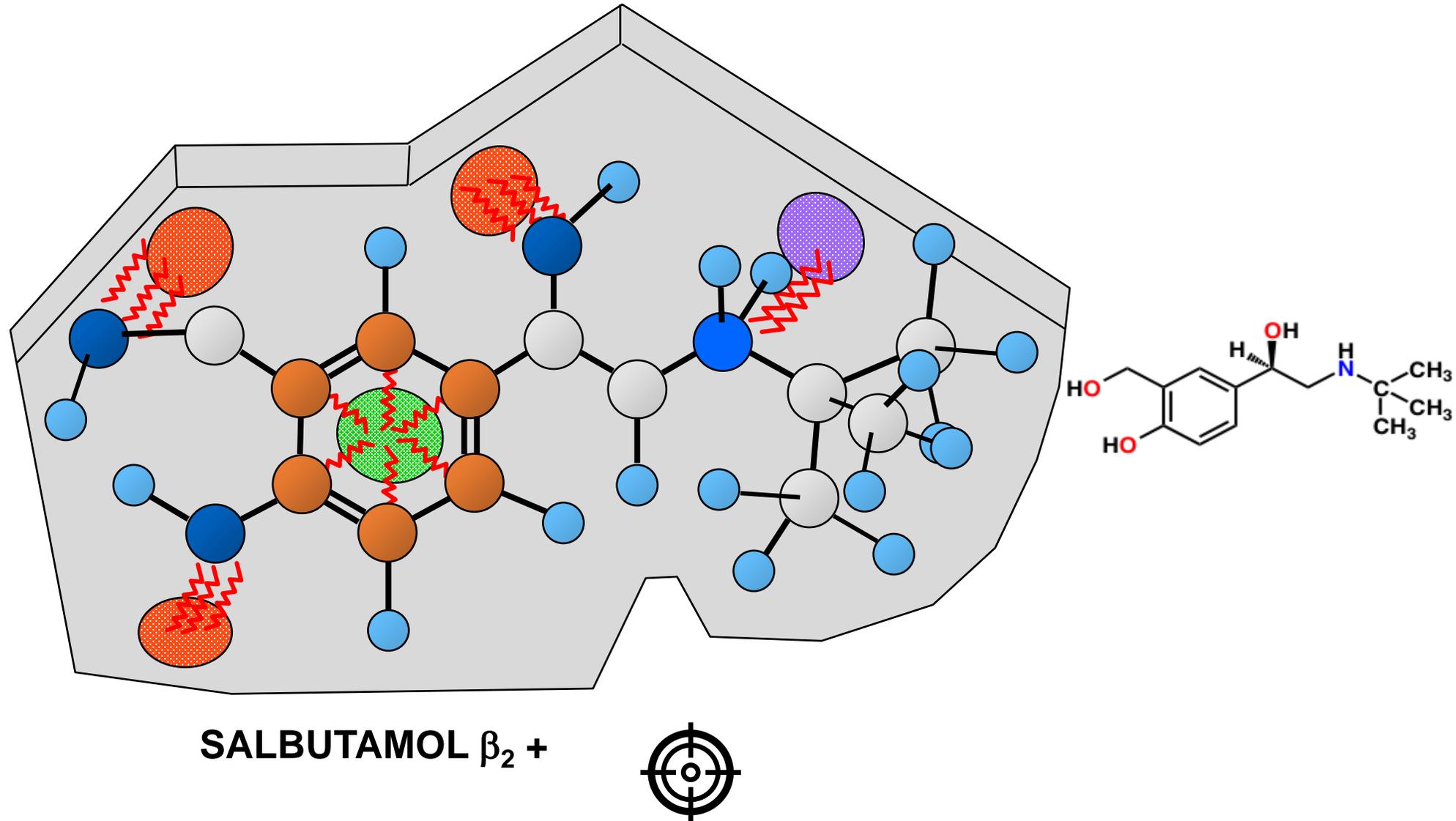
ADRENALINE  $\rightarrow \alpha +$

## Récepteurs $\beta$ -adrénergique



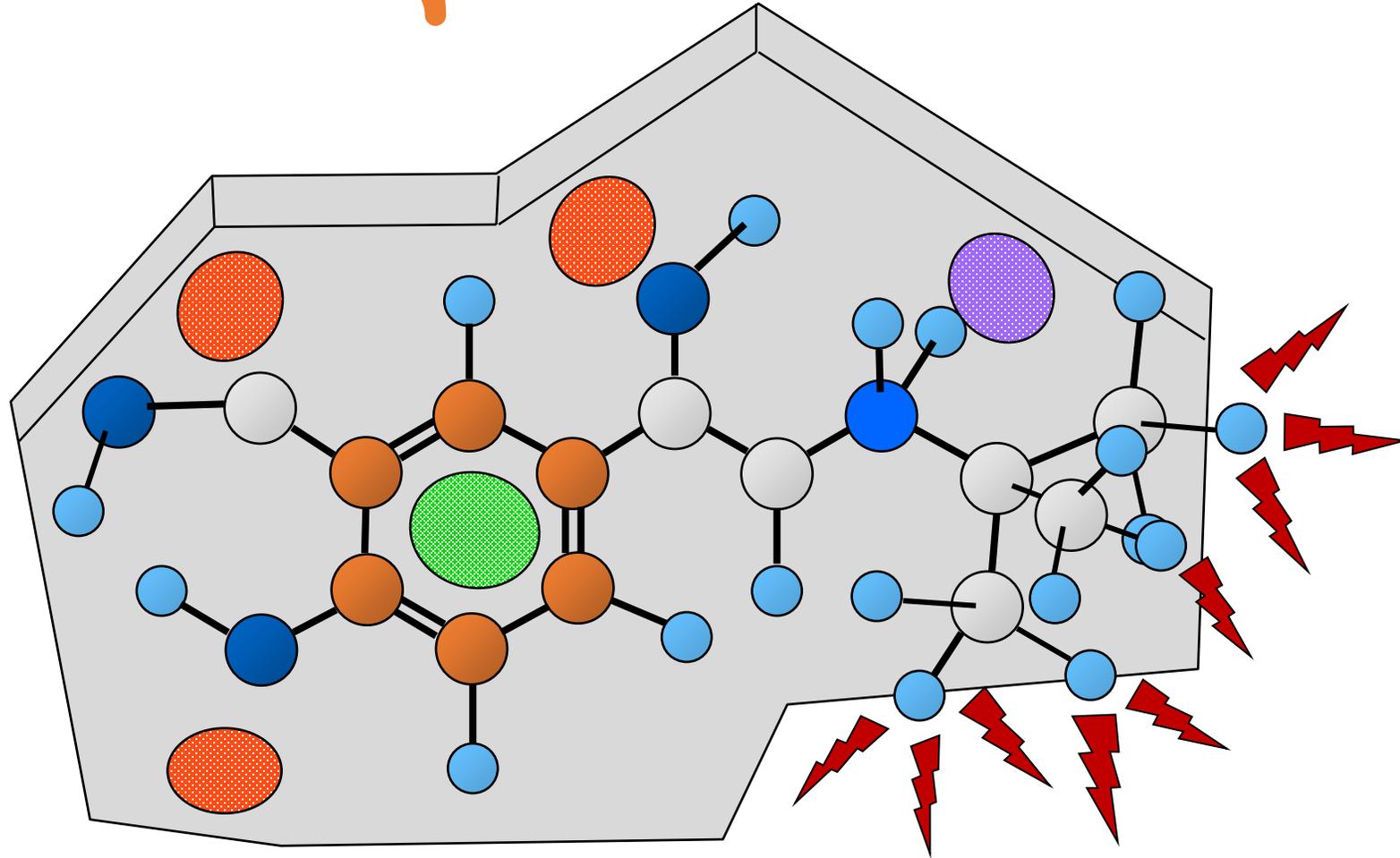
**ADRENALINE  $\beta$  +**

## Récepteurs $\beta$ -adrénergique



# 1.1. Varier les substituants alkyles

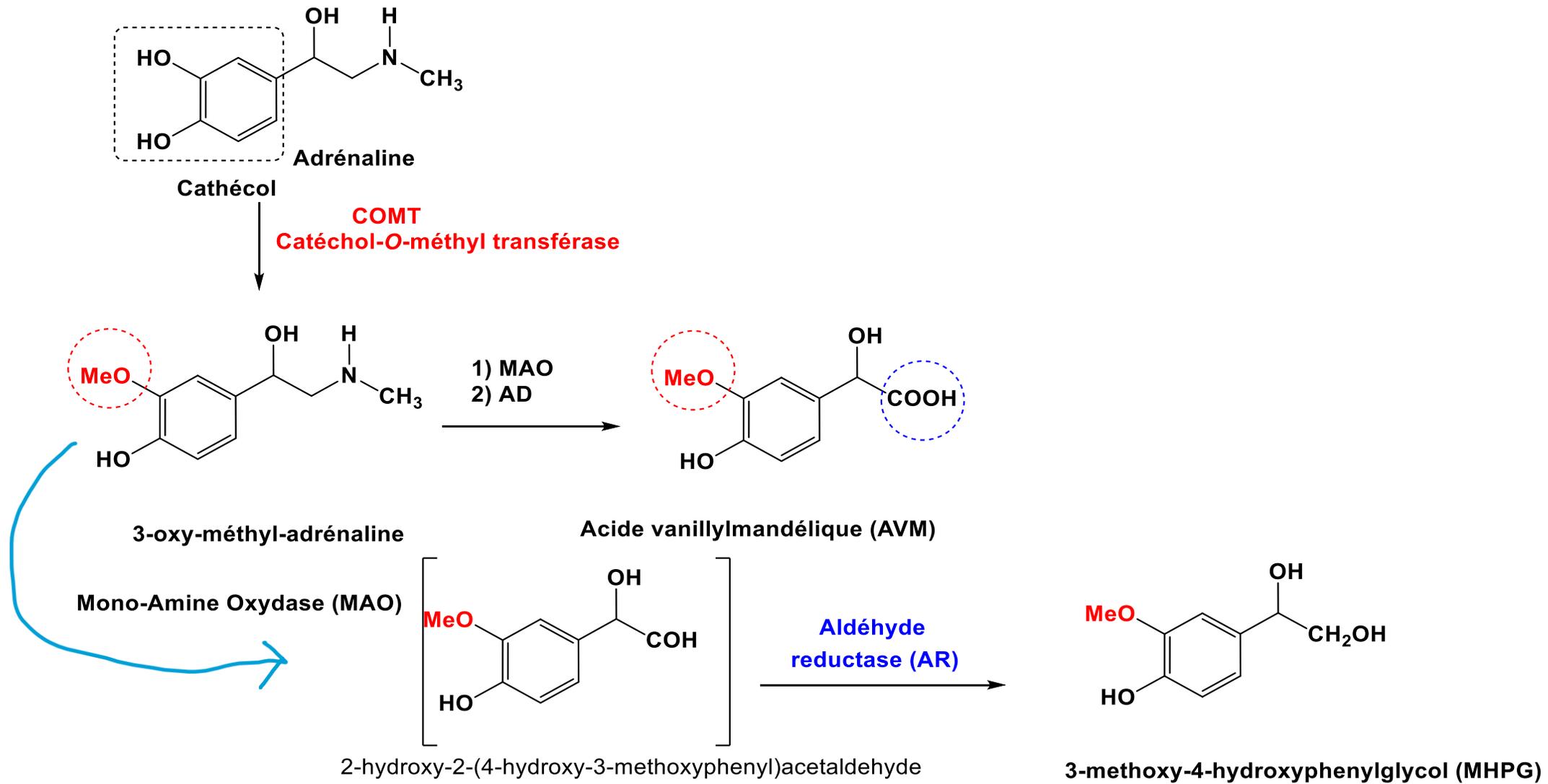
Récepteurs  $\alpha$ -adrénergique



SALBUTAMOL

# 1.1. Varier les substituants alkyles

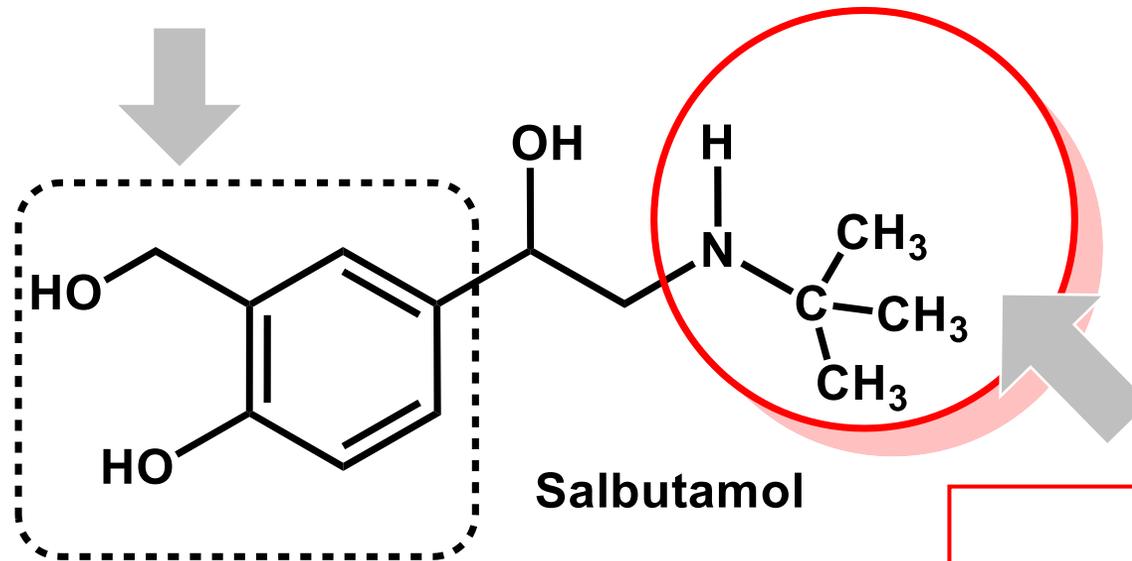
Dégradation de l'adrénaline par le catéchol O-méthyltransférase (**COMT**) et par les monoamines oxydases (**MAO**)



UDP-GT = uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase

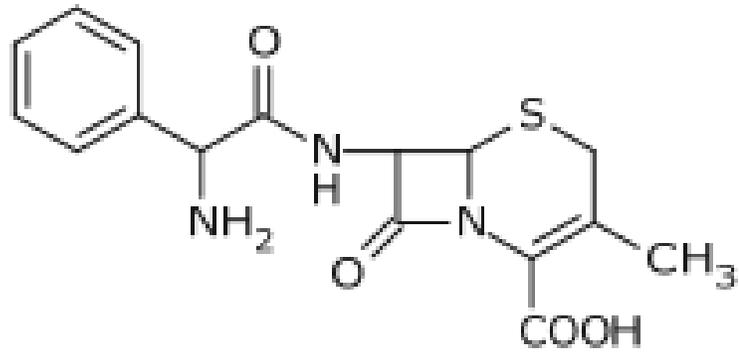
## 1.1. Varier les substituants alkyles

Groupe **OH-Méthyle (Salbutamol)**, noyau **Résorcinol (Terbutaline)** → résistance *vis-à-vis* des catéchol O-méthyltransférase (**COMT**)

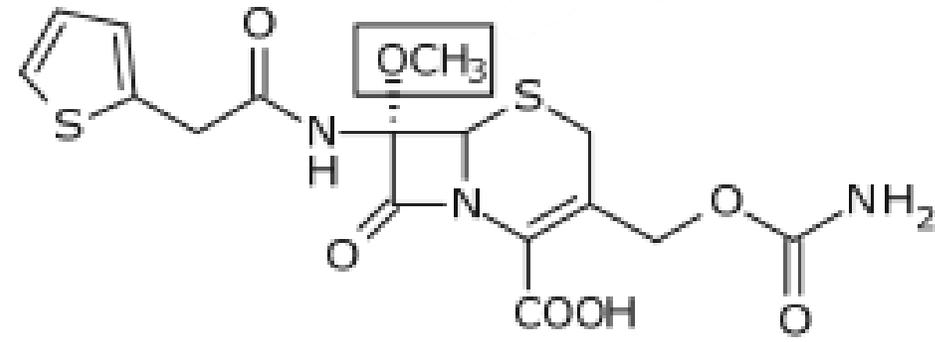


- Sélectivité  $\beta_2$
- (Alourdissement de la chaîne latérale → Ralentissement de la métabolisation par rapport à la NA → Résistance *vis-à-vis* à l'action de monoamines oxydases (MAO))

## 1.1. Varier les substituants alkyles



**Cephalexin**  
β-Lactamase sensitive



**Cefoxitin**  
β-Lactamase resistant

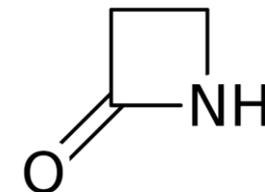


# 1.1. Varier les substituants alkyles

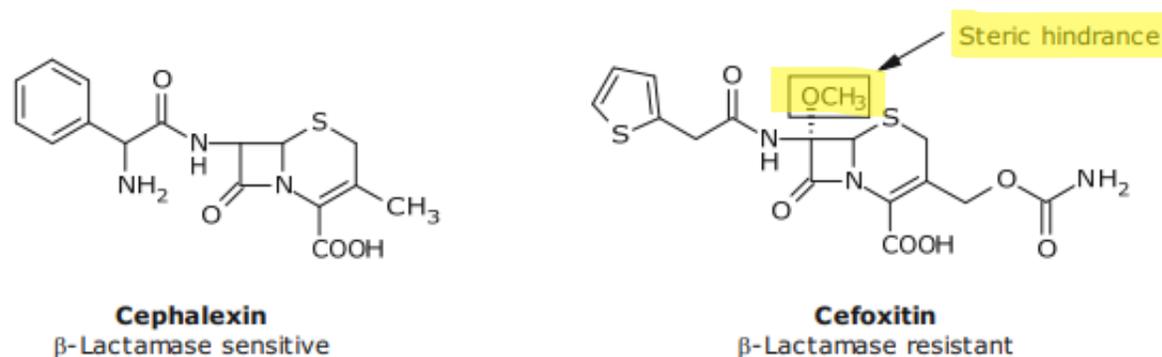
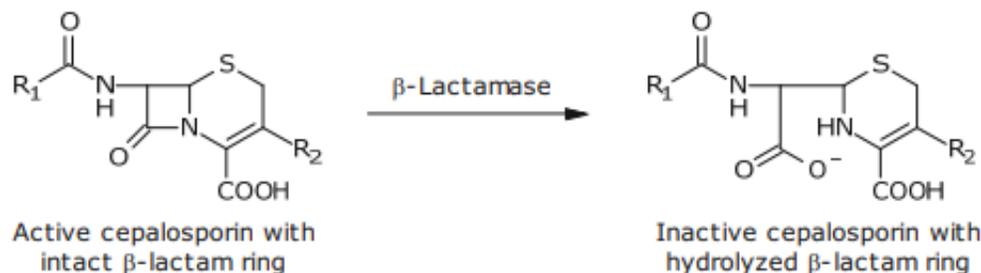


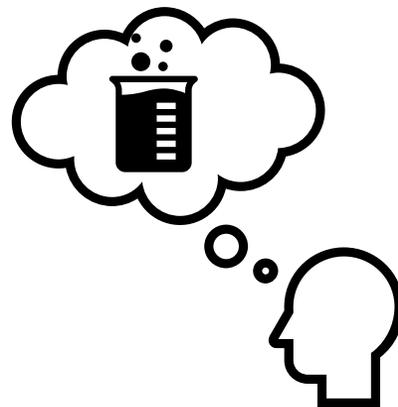
## Une modification favorable du taux de métabolisme du PA

- Pour exercer une activité antibactérienne, les céphalosporines nécessitent la présence d'un cycle  $\beta$ -lactame intact. Certaines bactéries peuvent produire de la  $\beta$ -lactamase, une enzyme qui catalyse l'hydrolyse de cet anneau, et inactive ainsi la céphalosporine.
- Les céphalosporines, telles que la **céphalexine**, qui peuvent être **inactivées** de cette manière sont appelées **sensibles à la  $\beta$ -lactamase**. Cette inactivation peut être bloquée en plaçant des groupements adjacents à la liaison  $\beta$ -lactame.
- Le groupe **méthoxy** de la **céfoxitine** produit un encombrement stérique et permet au médicament d'être **résistant aux actions de la  $\beta$ -lactamase**.



cycle  $\beta$ -lactame





### Faisabilité synthétique des analogues dans le cadre de l'étude RSA :



- Possibilité de remplacer les substituants alkyles sur les hétéroatomes (exp, O, N) par d'autres substituants alkyles,

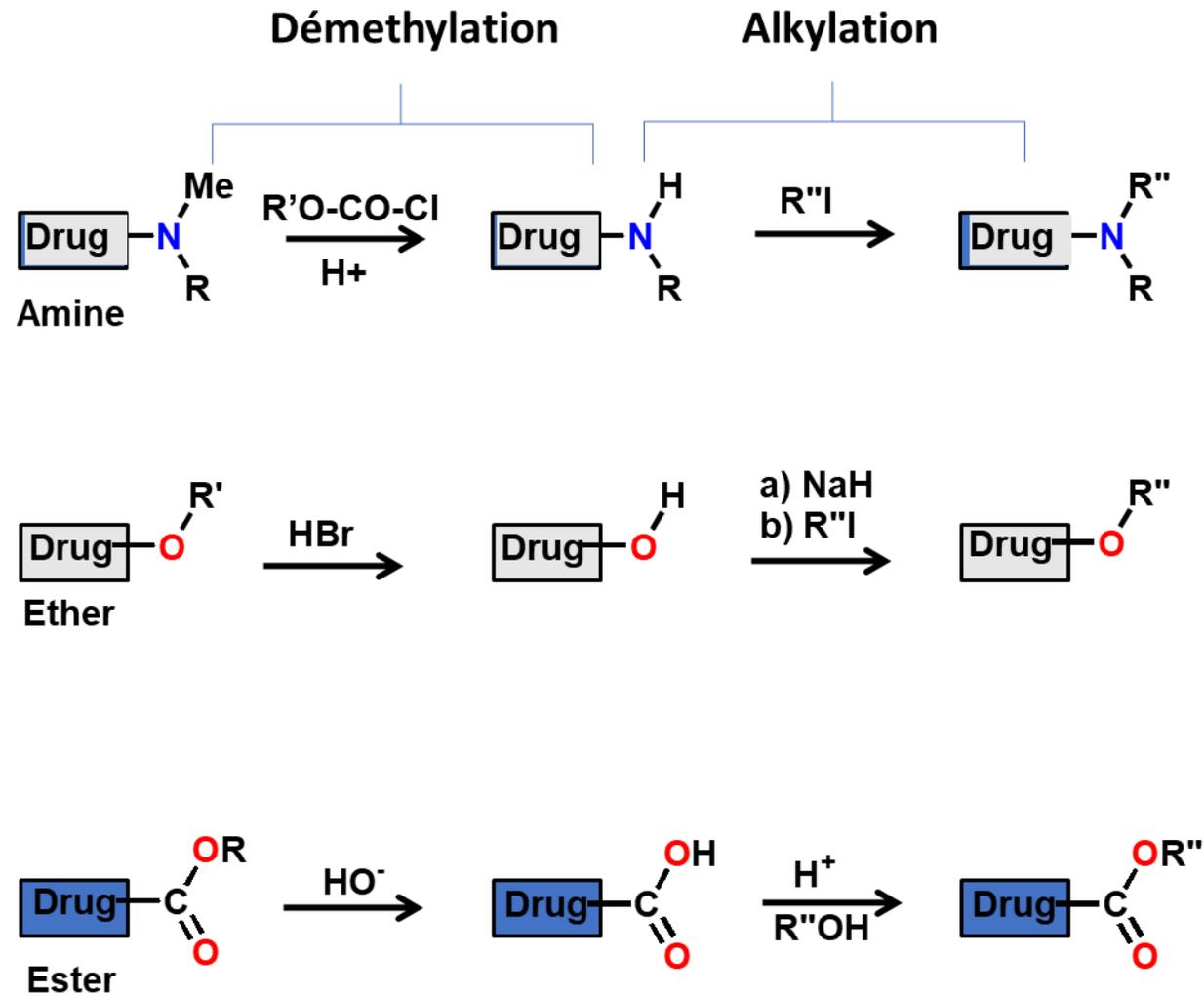


- Difficulté de modifier les substituants alkyles attachés au squelette carboné d'un composé lead,

→ Synthèse totale habituellement requise pour faire varier les substituants alkyles qui sont attachés au squelette carboné.

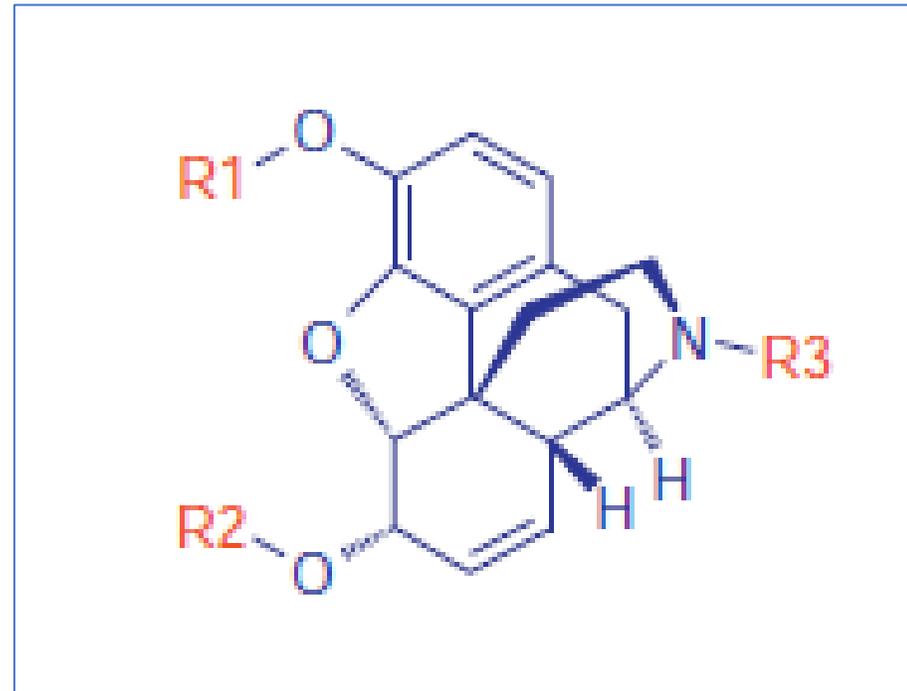
# 1.1. Varier les substituants alkyles

Méthodes :



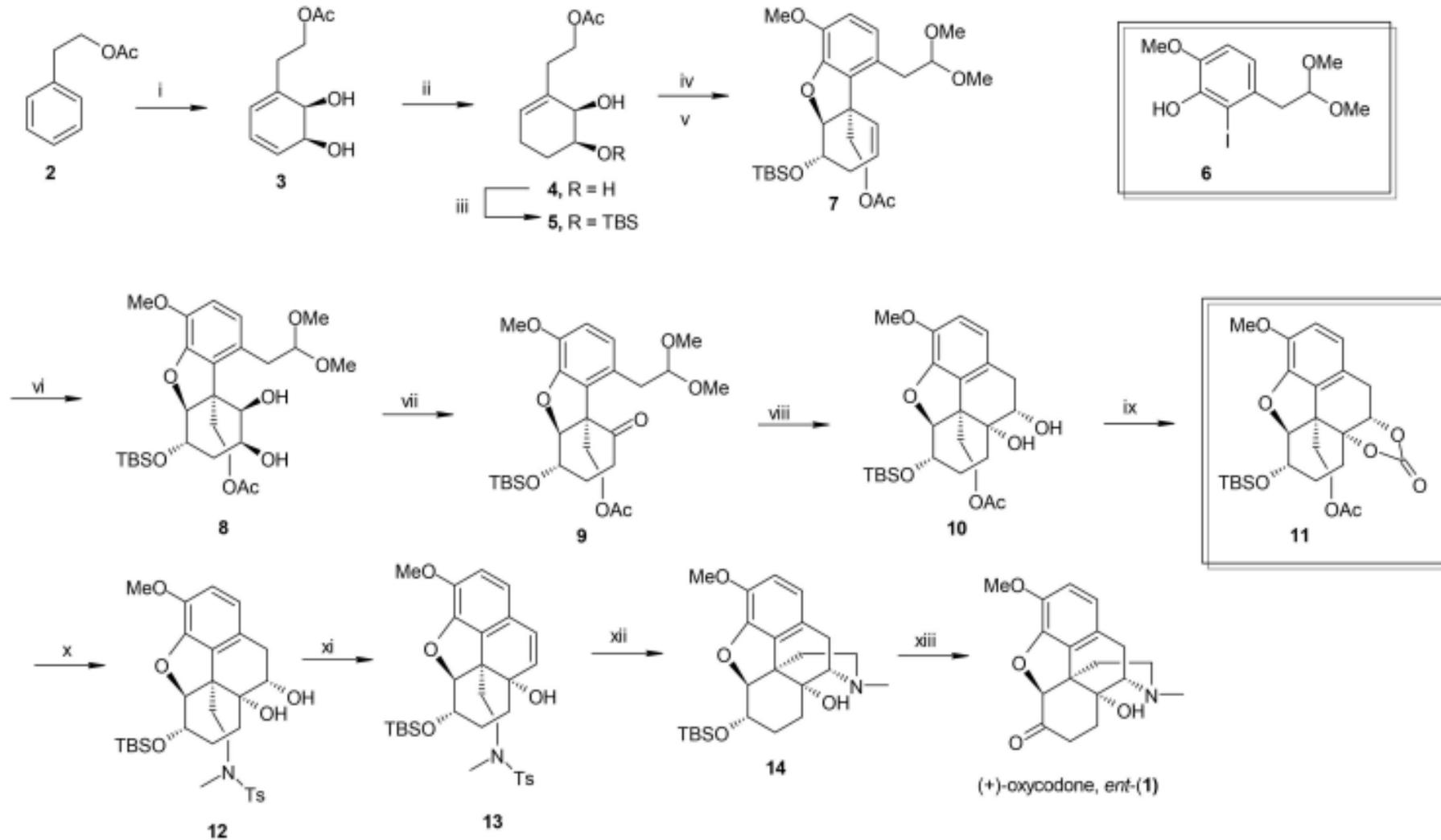
# 1.1. Varier les substituants alkyles

Exemples : Modifications du substituant R<sup>3</sup> de la morphine



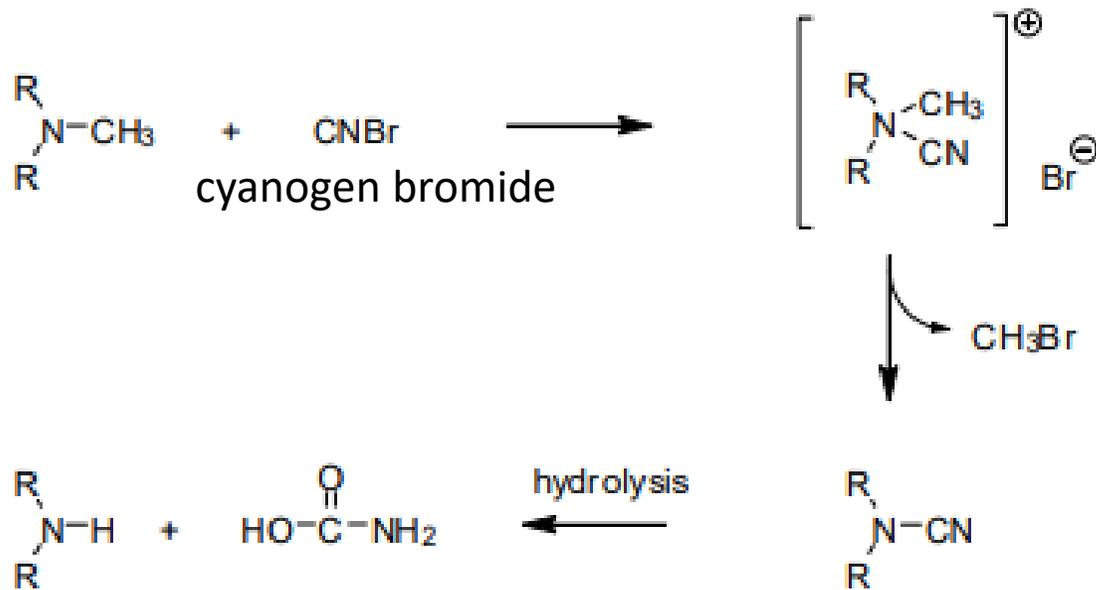
# 1.1. Varier les substituants alkyles

**Pour info** : synthèse totale nécessite **19 étapes**, rendement global : 1,5%!

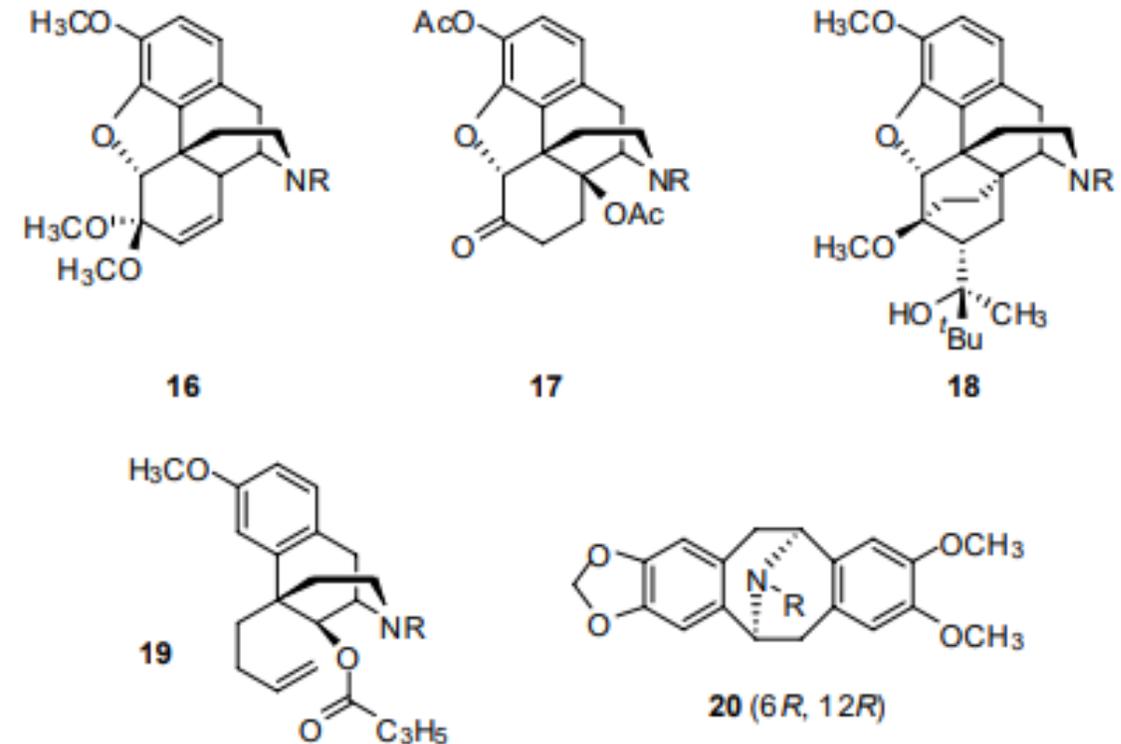


# 1.1. Varier les substituants alkyles

## Méthode : Von Braun reaction



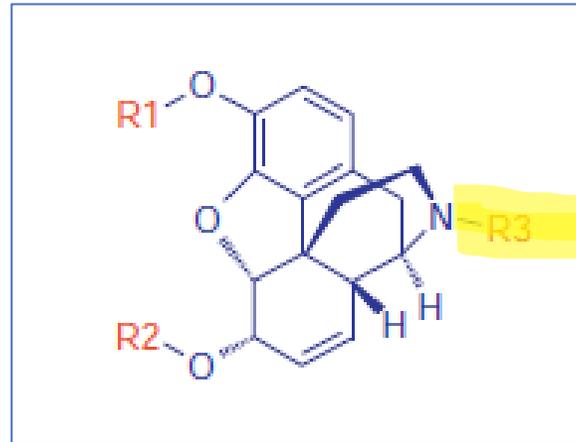
Mechanism of the Von Braun reaction



Opiate N-demethylation *via* the Von Braun reaction

## 1.1. Varier les substituants alkyles

Les **relations structure-activité (RSA)** des analogues de la morphine illustrent bien comment la présence ou l'absence d'un simple groupe méthyle peut modifier le profil pharmacologique du médicament.

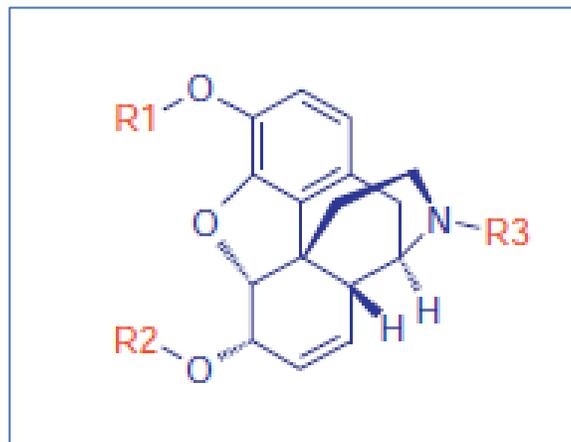


Compound	Name	R1	R2	R3	<i>Analgesic activity compared to morphine</i>
1	Morphine	H	H	Me	100
2	Normorphine	H	H	H	25

Nor = sans

Le remplacement du méthyle en position R<sub>3</sub> de la morphine par un hydrogène réduit l'activité. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'amine secondaire (NH) obtenu dans le composé **2** est plus polaire et traverse donc la barrière hématoencéphalique (BHE) moins facilement.

## 1.1. Varier les substituants alkyles

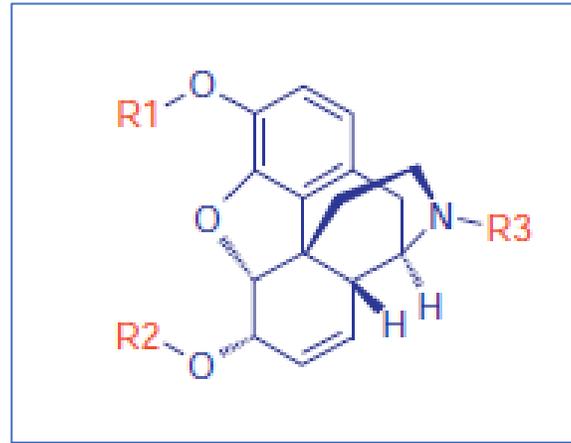


Compound	Name	R1	R2	R3	Analgesic activity compared to morphine
1	Morphine	H	H	Me	100
2	Normorphine	H	H	H	25
3	Codeine	Me	H	Me	20

La codéine (composé **3**), qui diffère de la morphine par un seul méthyle, est utilisée pour traiter la douleur modérée, la toux et la diarrhée. Les tests *in vitro* sur des récepteurs isolés indiquent que la codéine doit être 1000 fois moins actif que la morphine. **Mais lorsque la codéine est administrée par voie orale aux patients, elle n'est que cinq fois moins active.**



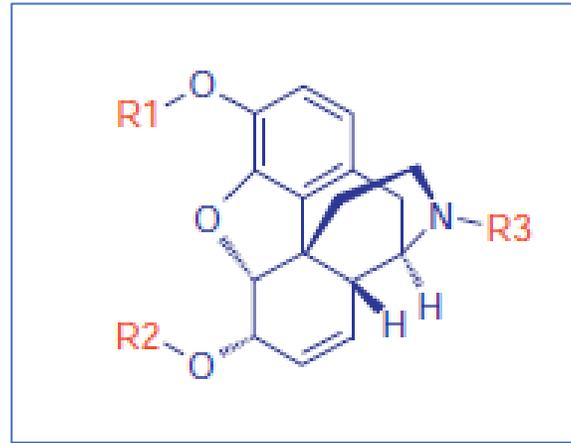
## 1.1. Varier les substituants alkyles



Compound	Name	R1	R2	R3	<i>Analgesic activity compared to morphine</i>
1	Morphine	H	H	Me	100
2	Normorphine	H	H	H	25
3	Codeine	Me	H	Me	20

Cette différence entre l'activité *in vitro* et *in vivo* est due à une déméthylation de la codéine dans le foie, l'élimination du groupe méthyle en R<sup>1</sup> conduit à la morphine.

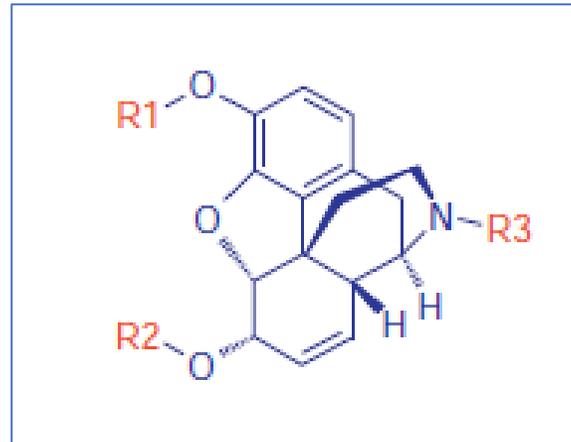
## 1.1. Varier les substituants alkyles



Compound	Name	R1	R2	R3	<i>Analgesic activity compared to morphine</i>
1	Morphine	H	H	Me	100
2	Normorphine	H	H	H	25
3	Codeine	Me	H	Me	20
4	Heterocodeine	H	Me	Me	500

Dans le composé **4**, l'**hétérocodéine** présente l'activité la plus élevée de ce tableau. On pourrait conclure qu'une substitution en **R<sup>2</sup>** augmente l'activité, mais il faut se souvenir que ces tests ont généralement été effectués *in vitro*. En réalité, l'amélioration de l'activité est davantage due à la modification des propriétés pharmacocinétiques du composé qu'à son affinité intrinsèque pour le récepteur. En effet, la méthylation de l'OH en R<sup>2</sup> donne un médicament plus lipophile, avec un meilleur passage de la **BHE** et donc une concentration de morphine plus élevée dans le SNC.

## 1.1. Varier les substituants alkyles



Compound	Name	R1	R2	R3	<i>Analgesic activity compared to morphine</i>
1	Morphine	H	H	Me	100
2	Normorphine	H	H	H	25
3	Codeine	Me	H	Me	20
4	Heterocodeine	H	Me	Me	500
5	3-Acetylmorphine	Ac	H	Me	<10
6	6-Acetylmorphine	H	Ac	Me	400

Pour les analogues acétylés de la morphine, la **3-acétylmorphine** a une activité plus faible que la morphine (preuve de l'importance de l'OH phénolique libre), tandis que la 6-acétylmorphine a une activité supérieure à la morphine. Cela est dû au fait qu'il est moins polaire que la morphine et pénètre dans le cerveau plus rapidement et à des concentrations plus élevées.

## 1. Stratégies d'optimisation en chimie médicinale

1.0. Rappels

1.1. Varier les substituants alkyles

**1.2. Varier les substituants aryles**

1.3. Effet de l'halogénéation

1.4. Extensions / groupes fonctionnels supplémentaires

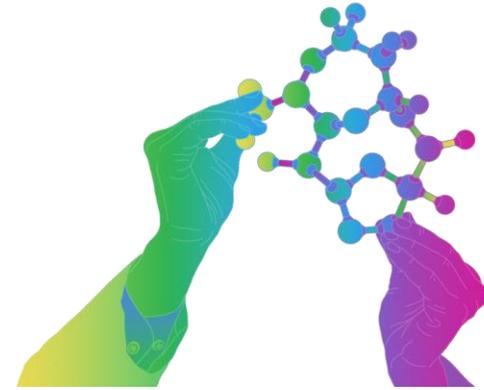
1.5. Variation du cycle

1.6. Simplification structurale

1.7. Rigidification

1.8 Etude d'un cas : découverte du tofacitinib

## 2. Conclusion



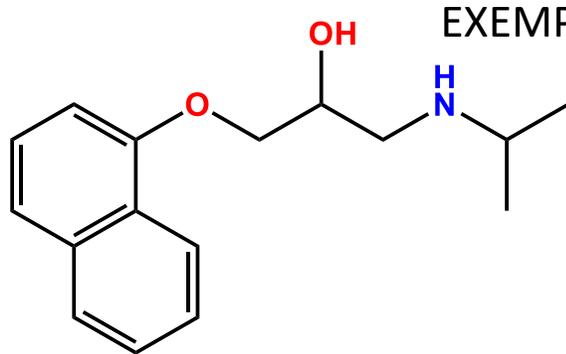
## 1.2. Varier les substituants aryles

Varier la position du substituant sur le noyau Ar

### $\beta$ -bloquants

Molécules de 1<sup>re</sup> G

$\beta$ -bloquants **non sélectifs** ( $\beta_1 + \beta_2$ )

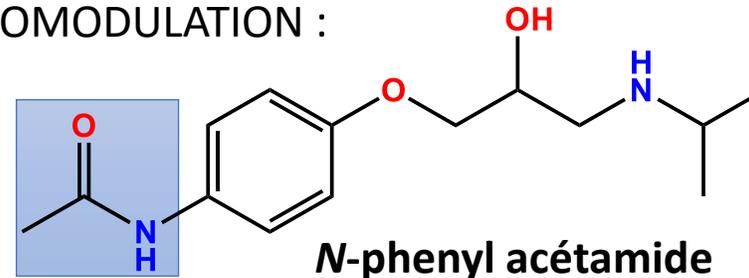


Propranolol

antagoniste  $\beta$  non sélectif

Molécules de 2<sup>de</sup> G

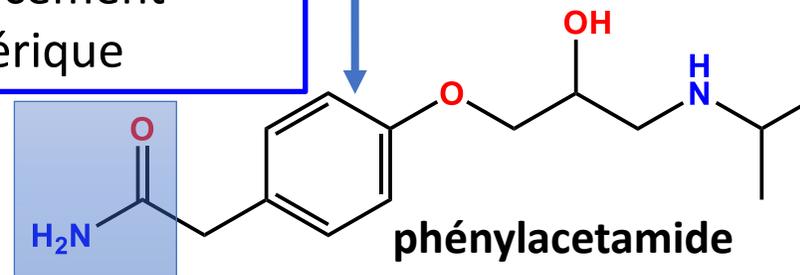
$\beta$ -bloquants  **$\beta_1$ -sélectifs**



*N*-phenyl acétamide

Practolol : antagoniste  $\beta_1$  sélectif,  
**MAIS** : effets indésirables importants.

Remplacement  
isomérique



phénylacétamide

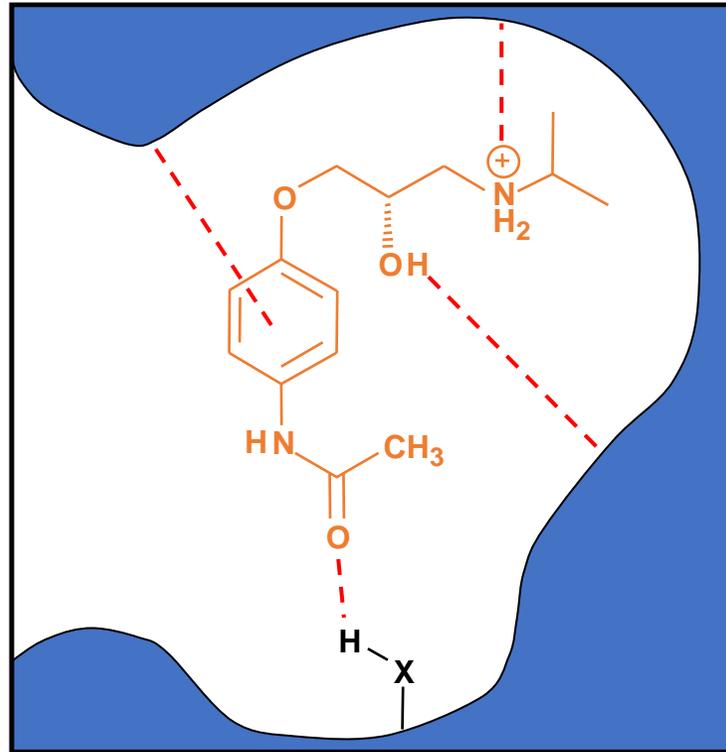
Aténololol : antagoniste  $\beta_1$  sélectif,  
**MAIS** : effets indésirables **moins** importants.



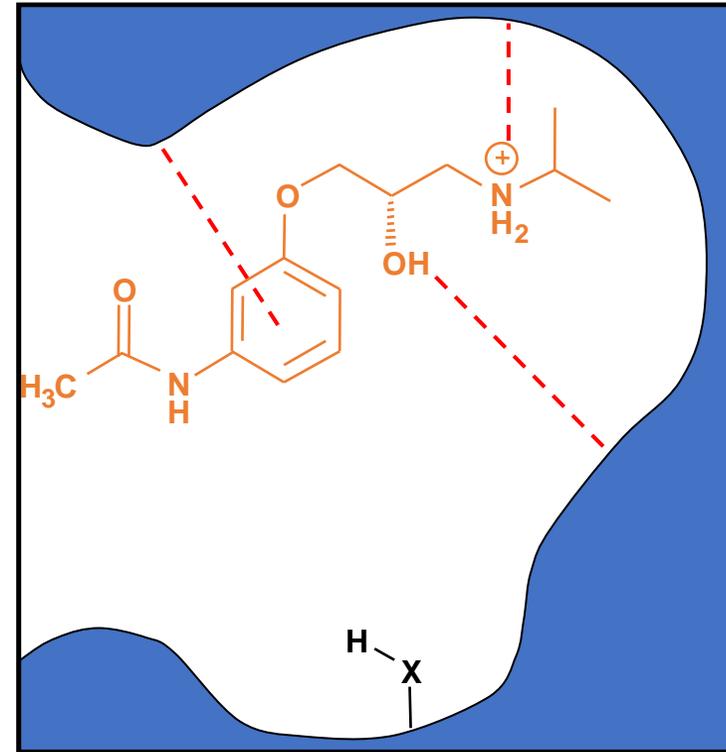
## 1.2. Varier les substituants aryles

Variation de la position du substituant sur le noyau Ar

### Interaction antagoniste/récepteur $\beta_1$

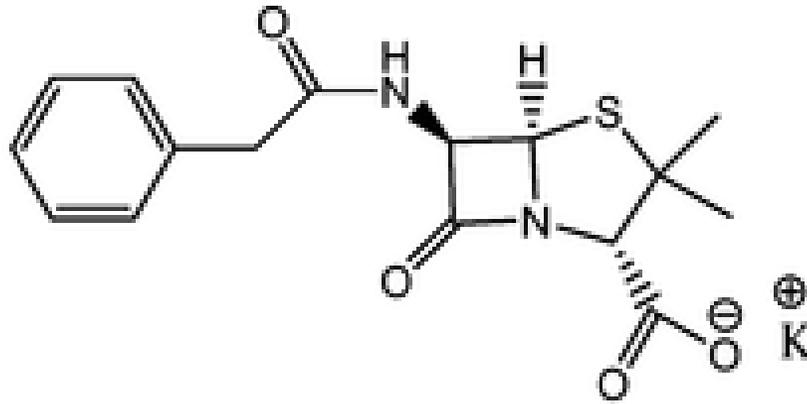


Substitution *para*  
Interaction par liaison hydrogène

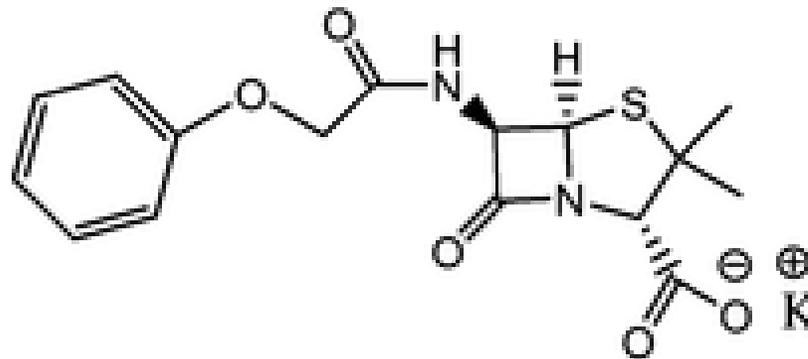


*meta* substitution

Drug  
Stability



Penicillin G Potassium Salt



Penicillin V Potassium Salt

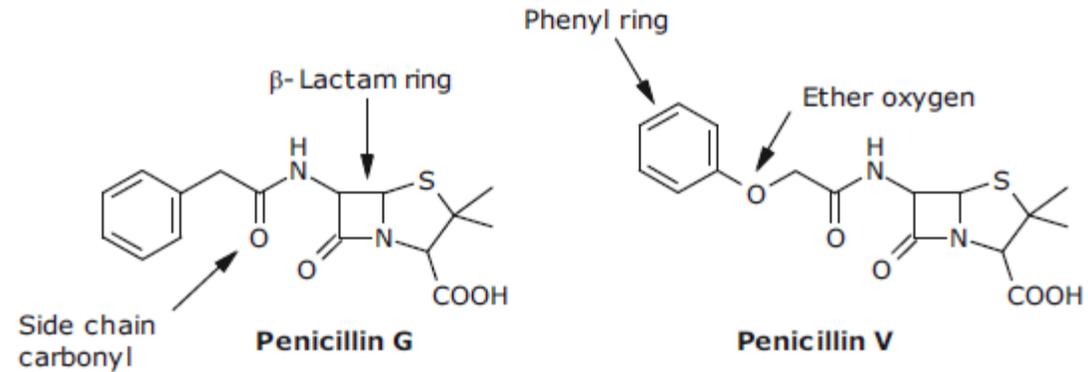


## 1.2. Varier les substituants aryles

### Effets électroniques des substituants

- La pénicilline **G** et la pénicilline **V** sont des pénicillines naturelles; cependant, la biodisponibilité orale de la pénicilline **V** est supérieure à celle observée dans la pénicilline **G**.

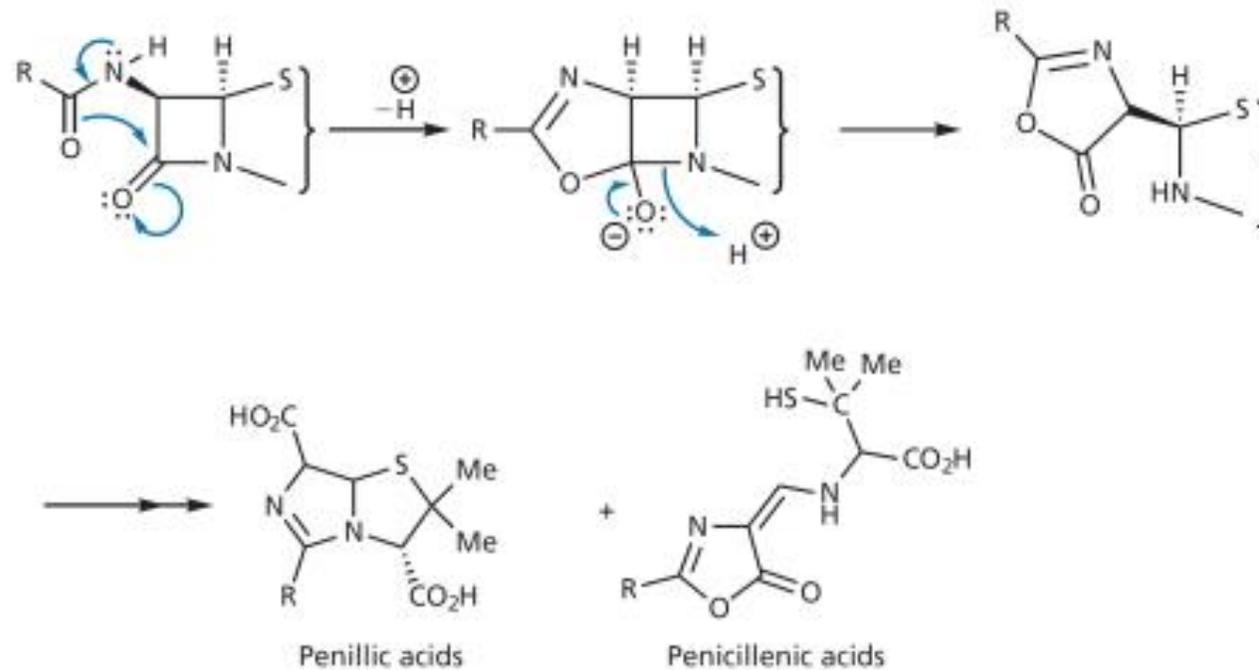
La pénicilline **V** peut être utilisée par voie orale, tandis que la pénicilline **G** doit être administrée par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM).



La seule différence structurelle entre la pénicilline **G** et la pénicilline **V** est la présence d'un atome d'oxygène éther dans la pénicilline **V**.

## 1.2. Varier les substituants aryles

### Effets électroniques des substituants



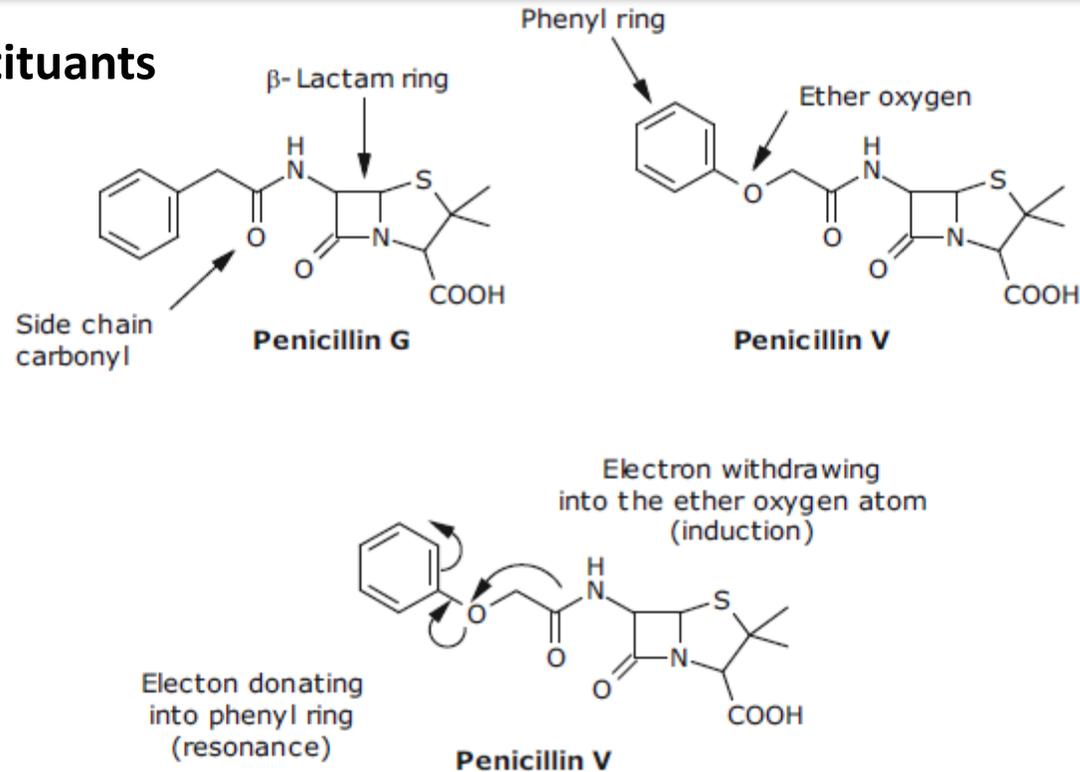
Inactivation de la pénicilline **G** dans l'estomac  
(destruction du noyau  $\beta$ -lactame, responsable de l'activité biologique)

Dans le cas de la pénicilline **G** le groupement acyle carbonyle est riche en électron (nucléophile) et capable d'attaquer le carbone voisin du  $\beta$ -lactame (C-électrophile). Par conséquent, en milieu acide (estomac), la pénicilline **G** subit une dégradation en acide pénillique et pénicillénique.

**Cette dégradation peut être réduite en utilisant un groupe R attracteur d'électrons.**

## 1.2. Varier les substituants aryles

### Effets électroniques des substituants



Electron flow of penicillin G and penicillin V.

- Dans le cas de pénicilline V, l'atome d'oxygène de l'éther peut être :
    - soit donneur d'électrons au cycle aromatique (par résonance),
    - soit attracteur des électrons du carbone adjacent et des autres atomes liés à cette unité méthylène (par effet inductif)
- Il en résulte un flux d'électrons global qui retire les électrons du côté droit de la molécule et les donne dans le cycle phényl.

## 1. Stratégies d'optimisation en chimie médicinale

1.0. Rappels

1.1. Varier les substituants alkyles

1.2. Varier les substituants aryles

**1.3. Effet de l'halogénéation**

1.4. Extensions / groupes fonctionnels supplémentaires

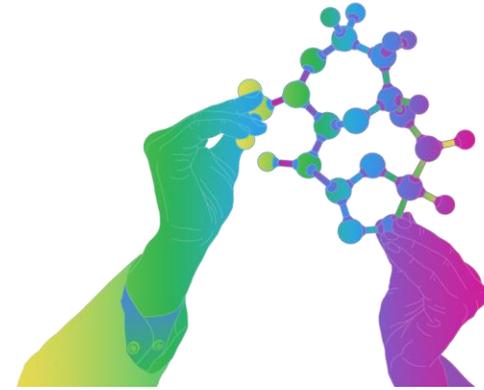
1.5. Variation du cycle

1.6. Simplification structurale

1.7. Rigidification

1.8 Etude d'un cas : découverte du tofacitinib

## 2. Conclusion



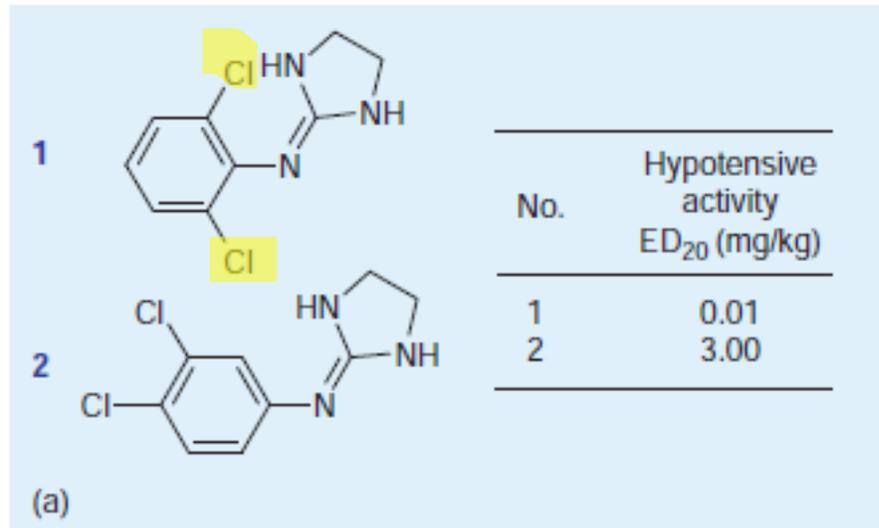
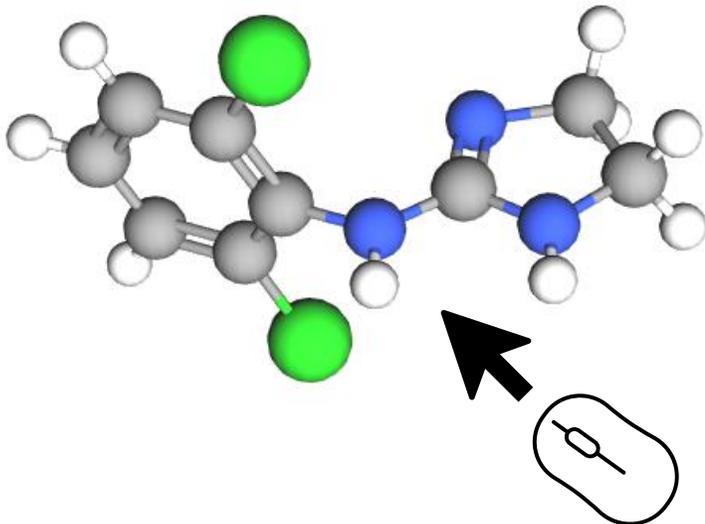
## 1.3. Effet de l'halogénéation

Actuellement, **un médicament sur trois est un dérivé halogéné** et les halogènes se retrouvent dans les médicaments appartenant à pratiquement toutes les classes thérapeutiques.

### Importance des halogènes dans la relation structure-activité d'un lead

#### a. Effets stériques

L'obstruction d'une molécule par substitution halogène peut imposer certaines conformations ou masquer certaines fonctions. Dans le cas de la **clonidine** (antihypertenseur), les atomes d'halogène volumineux empêchent la libre rotation et maintiennent les plans des cycles aromatiques dans une position perpendiculaire les uns aux autres.



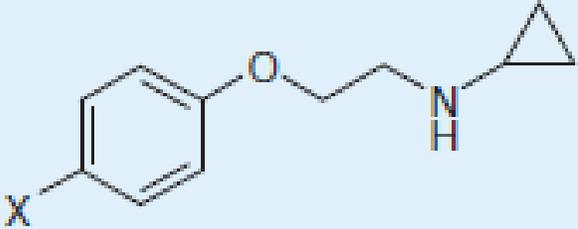
## 1.3. Effet de l'halogénéation

### Importance des halogènes dans la relation structure-activité d'un lead

#### b. Effets électroniques

Les effets électroniques des halogènes sont attribués à leurs propriétés inductives d'attraction d'électrons. Celles-ci sont maximales pour le chlore et le brome, moins marquées pour l'iode et très faibles pour le fluor.

- Le choix du substituant optimal permet des gains de puissance notables par rapport à la molécule mère.



Monoamine oxidase inhibition

X	IC <sub>50</sub> (nM)
H	1,200
Br	200
CF <sub>3</sub>	100
SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	27

Influence des substituants halogènes sur le pouvoir d'inhibition de la MAO *in vitro*.

## 1. Stratégies d'optimisation en chimie médicinale

1.0. Rappels

1.1. Varier les substituants alkyles

1.2. Varier les substituants aryles

1.3. Effet de l'halogénéation

**1.4. Extensions / groupes fonctionnels supplémentaires**

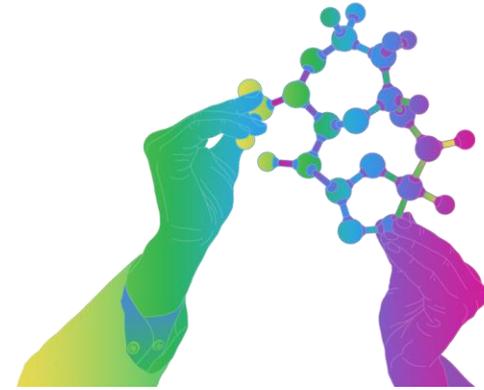
1.5. Variation du cycle

1.6. Simplification structurale

1.7. Rigidification

1.8 Etude d'un cas : découverte du tofacitinib

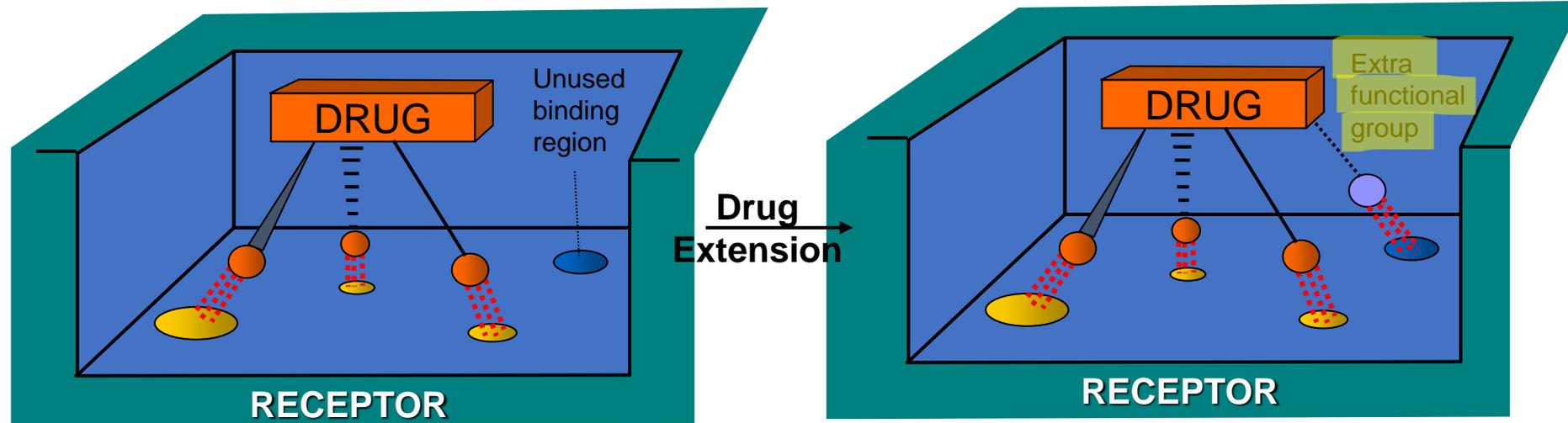
## 2. Conclusion



## 1.4. Extensions / groupes fonctionnels supplémentaires

### Rationnel:

Explorer le site actif de la cible pour d'autres régions de liaison afin d'obtenir des interactions supplémentaires.



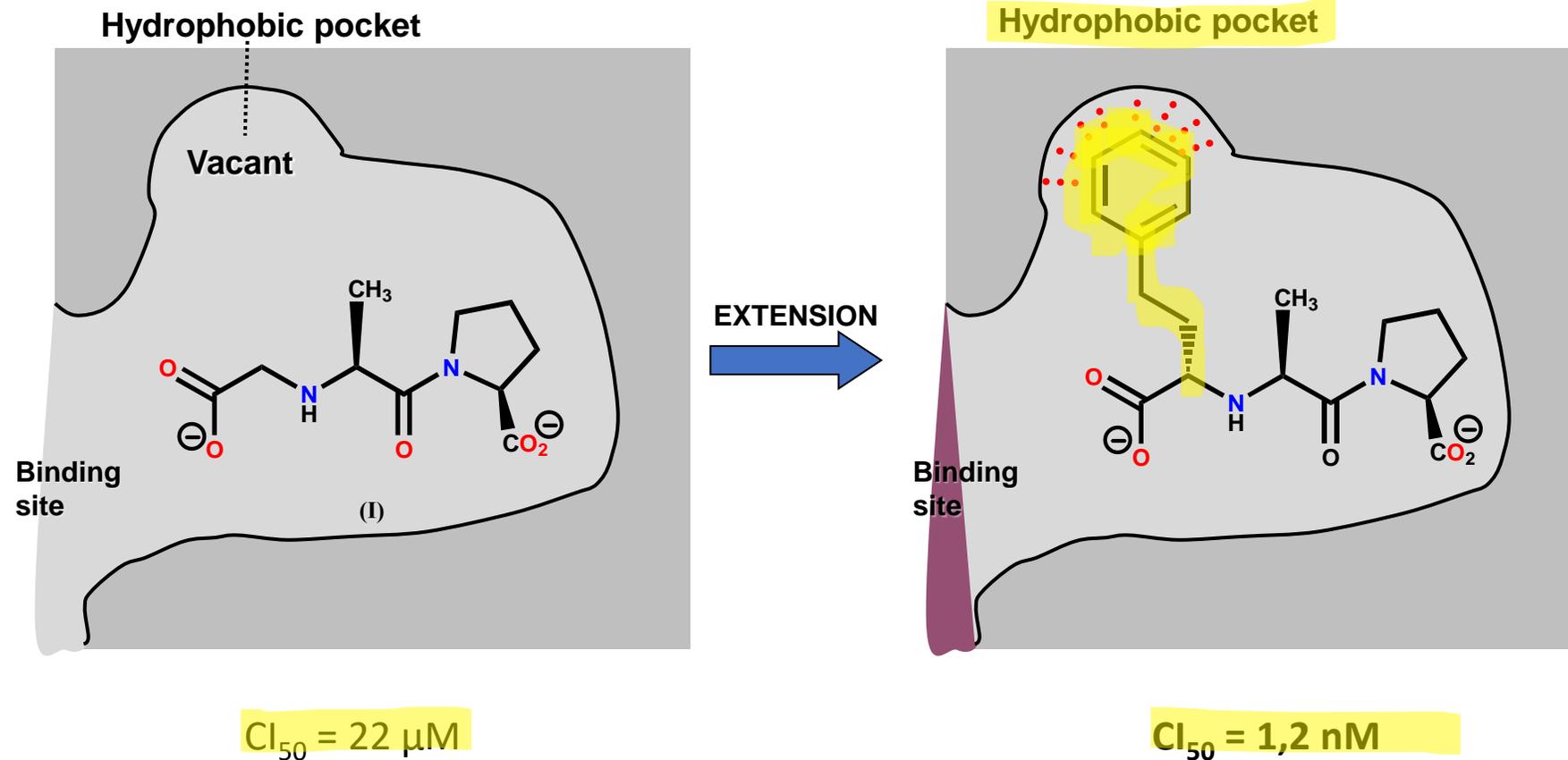
-  Binding regions
-  Binding groups

## 1.4. Extensions / groupes fonctionnels supplémentaires

### Rationnel :

Explorer le site actif de la cible pour d'autres régions de liaison afin d'obtenir des interactions supplémentaires.

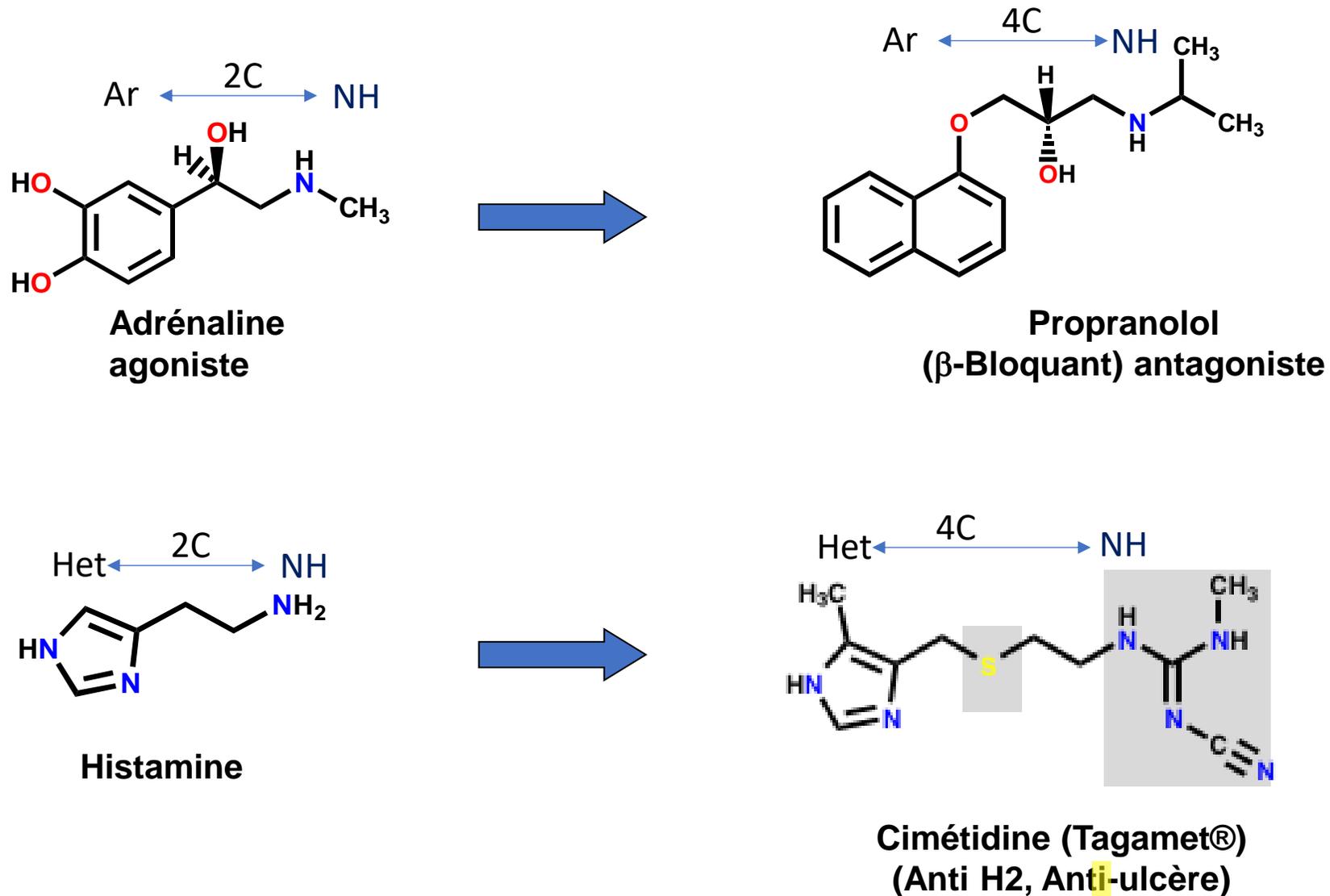
Exemple : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (**IEC**, HTA)



**Enalaprilate** ~18000 fois plus actif que la molécule I

## 1.4. Extensions / groupes fonctionnels supplémentaires

Exemple : obtention d'un antagoniste à partir d'un agoniste



## 1. Stratégies d'optimisation en chimie médicinale

1.0. Rappels

1.1. Varier les substituants alkyles

1.2. Varier les substituants aryles

1.3. Effet de l'halogénéation

1.4. Extensions / groupes fonctionnels supplémentaires

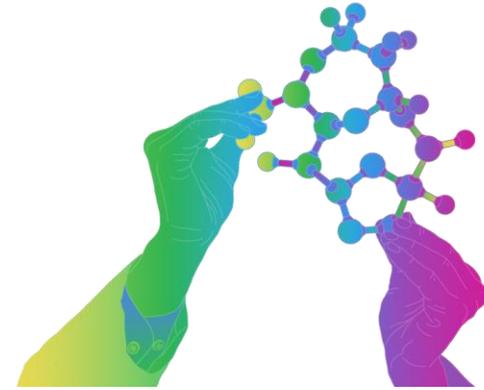
**1.5. Variation du cycle**

1.6. Simplification structurale

1.7. Rigidification

1.8 Etude d'un cas : découverte du tofacitinib

## 2. Conclusion



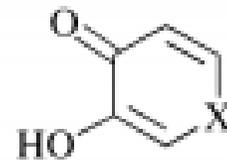
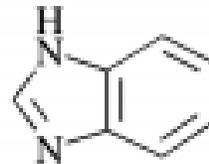
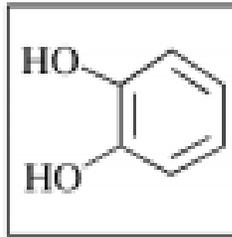
# 1.5. Variation du cycle

## Rationnel :

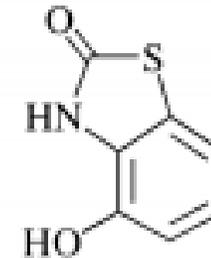
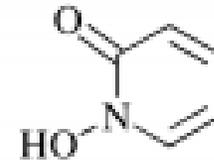
- Remplacer les cycles aromatiques / hétérocycliques par d'autres systèmes cycliques (bioisostérie)
- Souvent fait pour des raisons de brevet

## Non-Classical Isosteres

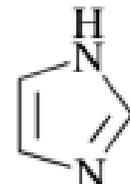
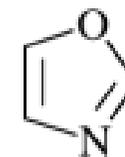
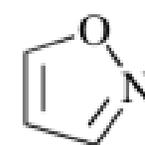
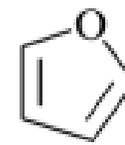
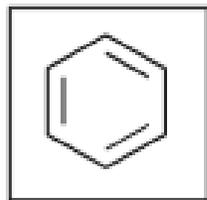
### Catechol



X = O, NR



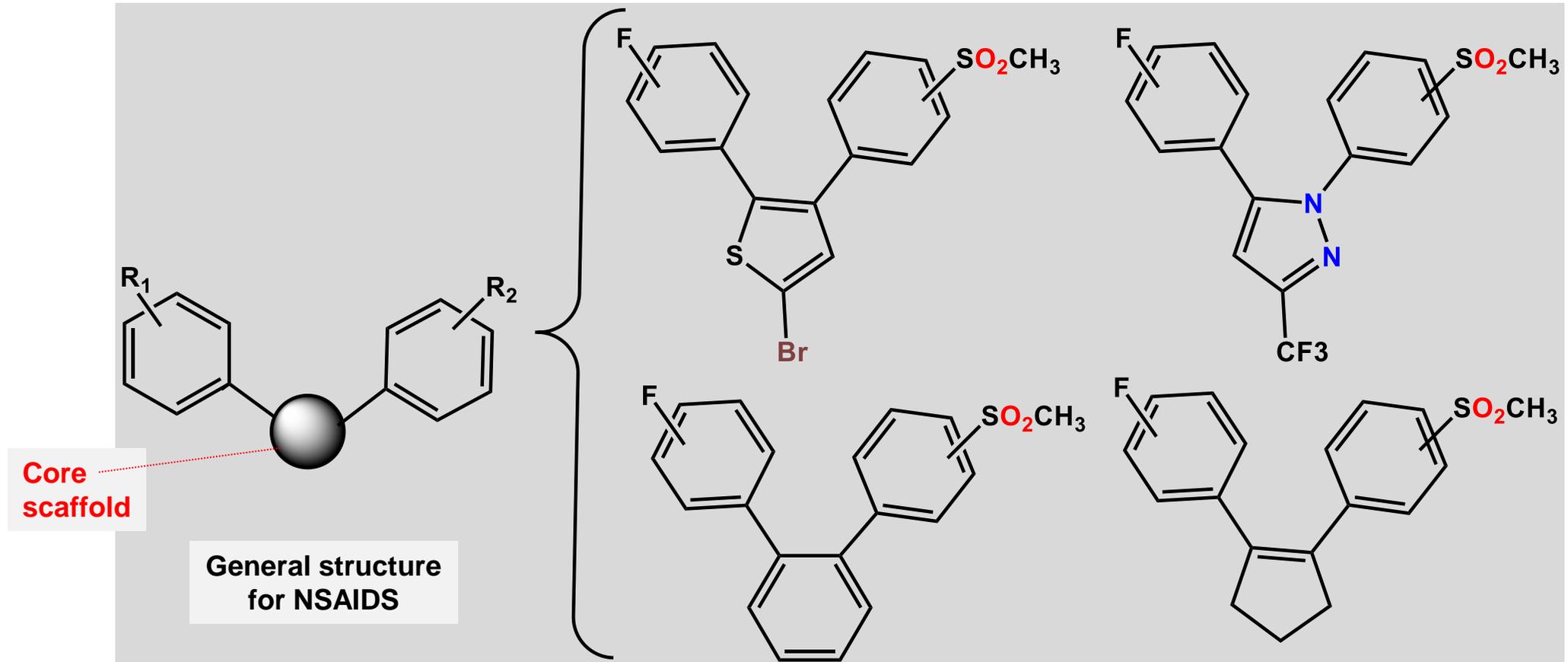
### Benzene



## 1.5. Variation du cycle

### Rationnel :

- Remplacer les cycles aromatiques / hétérocycliques par d'autres systèmes cycliques (bioisostérie)

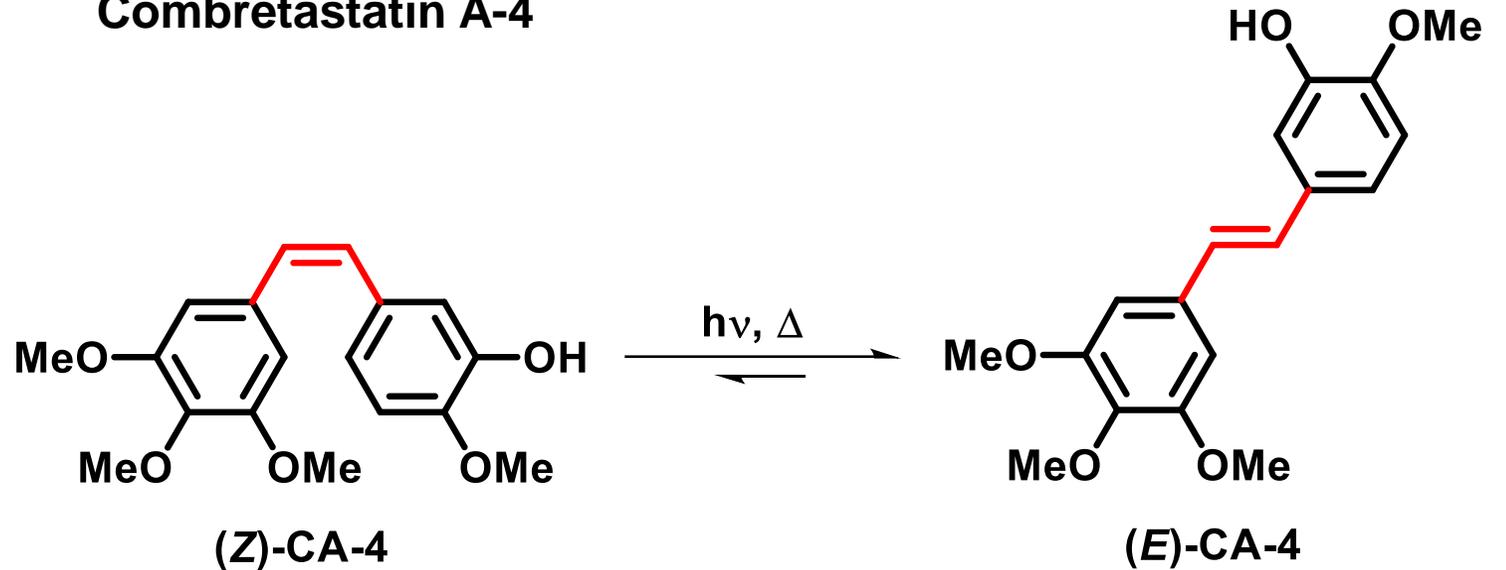


## 1.5. Variation du cycle



Isolated from *Combretum Caffrum*  
by Pettit in 1989

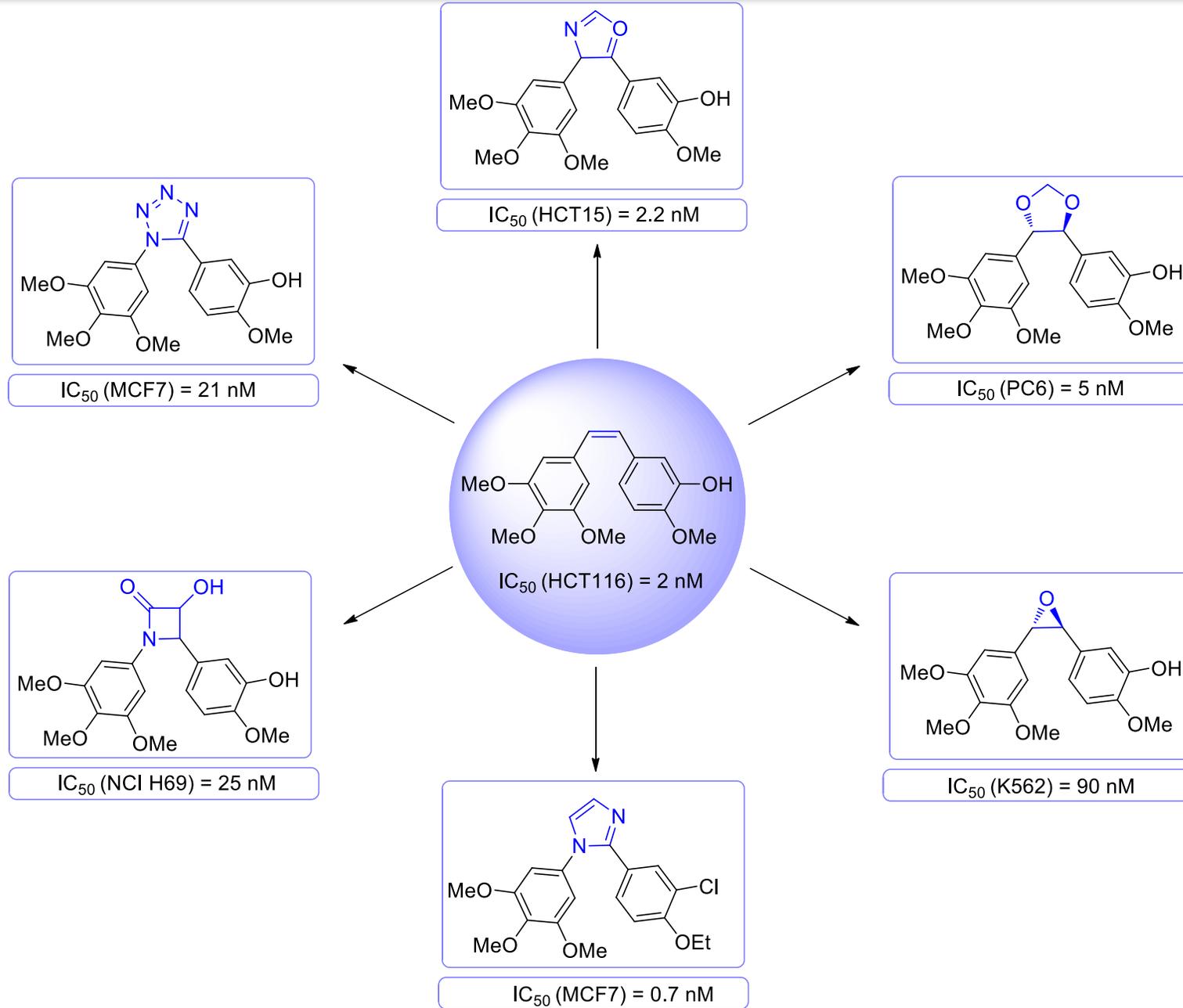
### Combretastatin A-4



$IC_{50}$  (HCT116) = 2.0 nM  
 $IC_{50}$  (ITP) = 2.3  $\mu$ M

**100 fold less active**

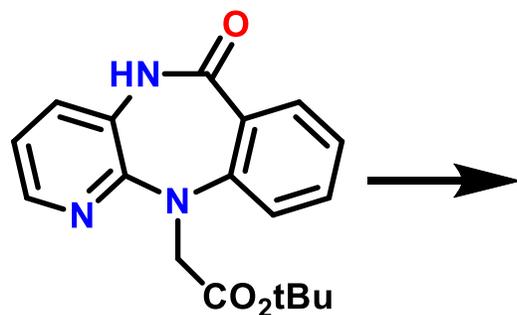
# 1.5. Variation du cycle



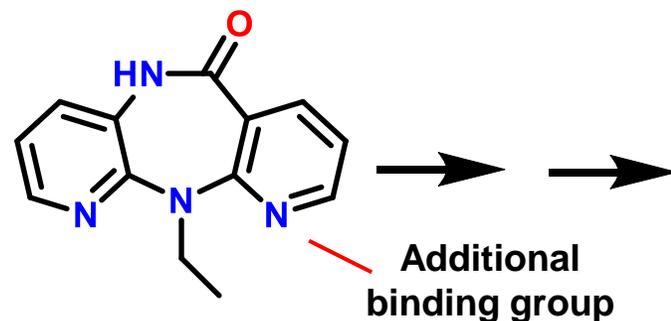
# 1.5. Variation du cycle

Exemple –

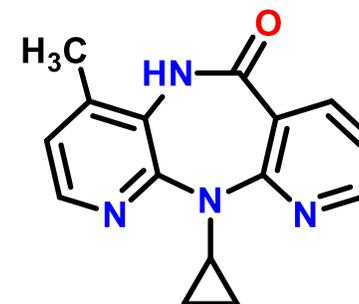
**Névirapine** (agent antiviral, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI))



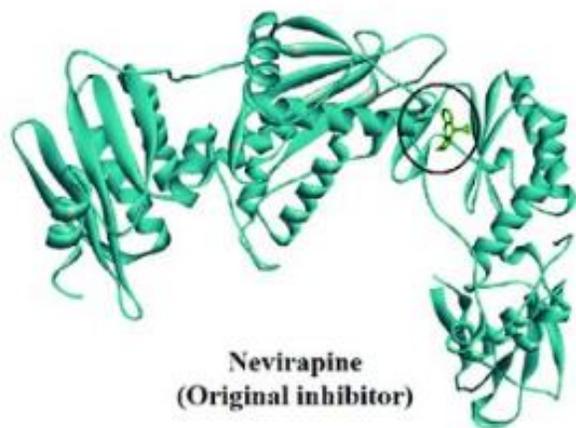
Hit compound  
Enzyme assay  $IC_{50} = 6 \mu M$



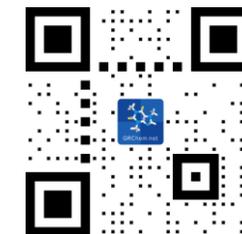
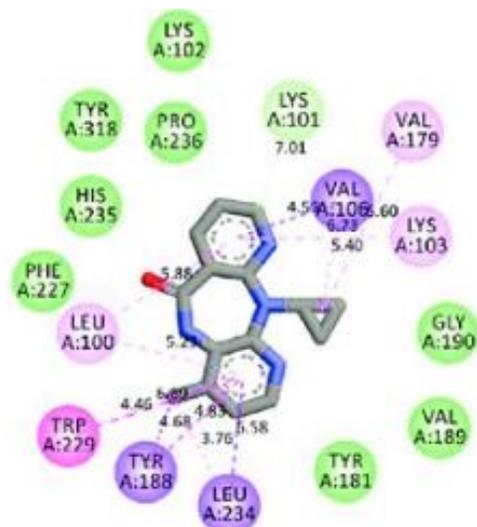
Enzyme assay  $IC_{50} = 475 \text{ nM}$



Nevirapine  
Enzyme assay  $IC_{50} = 84 \text{ nM}$   
Cell culture assay  $IC_{50} = 40 \text{ nM}$



Nevirapine  
(Original inhibitor)



## 1. Stratégies d'optimisation en chimie médicinale

1.0. Rappels

1.1. Varier les substituants alkyles

1.2. Varier les substituants aryles

1.3. Effet de l'halogénéation

1.4. Extensions / groupes fonctionnels supplémentaires

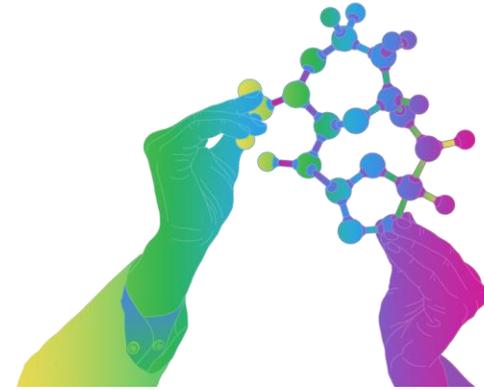
1.5. Variation du cycle

**1.6. Simplification structurale**

1.7. Rigidification

1.8 Etude d'un cas : découverte du tofacitinib

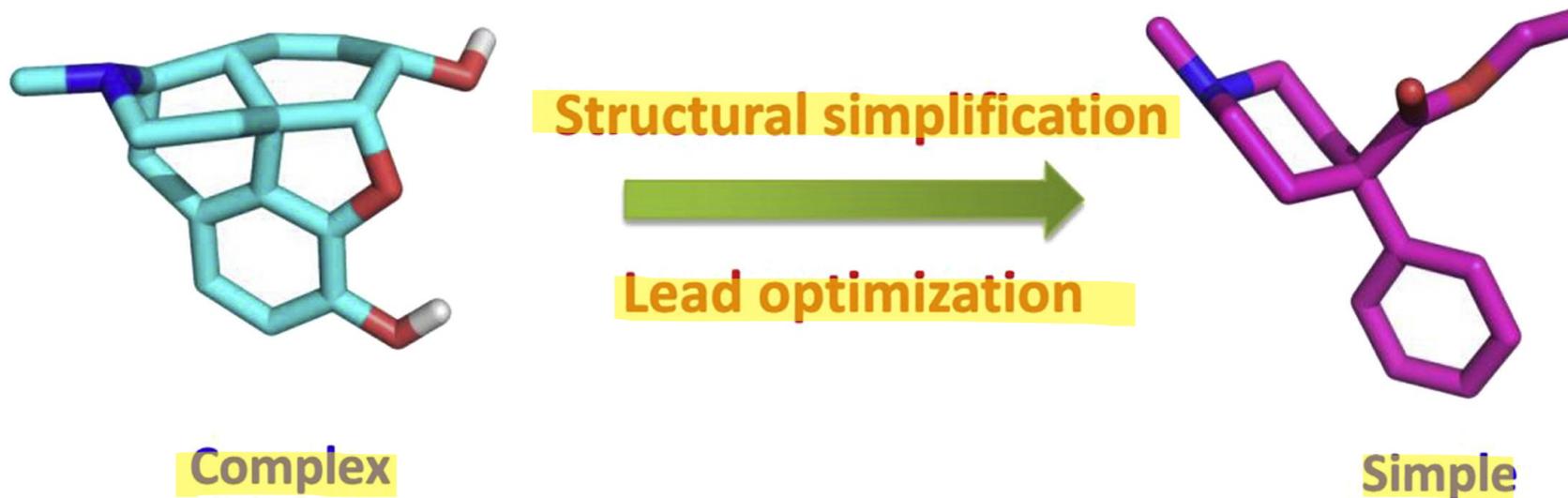
## 2. Conclusion



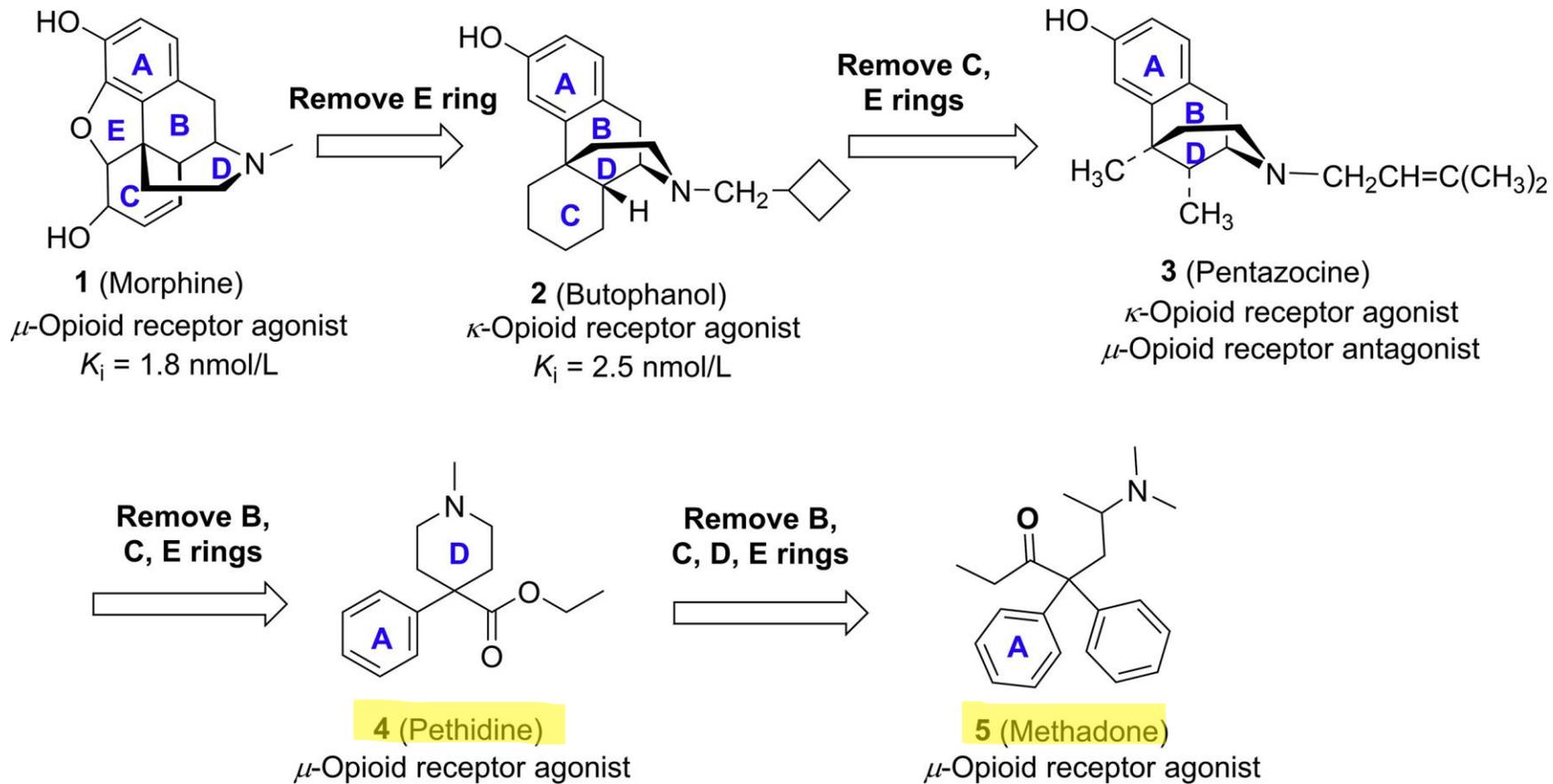
## 1.6. Simplification structurale

### Rationnel :

- Les **composés "lead" d'origine naturelle sont souvent complexes et difficiles à synthétiser**,
- Simplifier la molécule rend la synthèse des analogues plus facile, plus rapide et moins chère,
- Des structures plus simples peuvent s'adapter plus facilement au site de liaison et augmenter l'activité thérapeutique,
- Les structures plus simples peuvent être plus sélectives et moins toxiques si certains groupes fonctionnels en excès sont éliminés,
- La simplification structurale est une stratégie puissante pour améliorer l'efficacité et le taux de réussite de la conception de médicaments en évitant «l'obésité moléculaire».

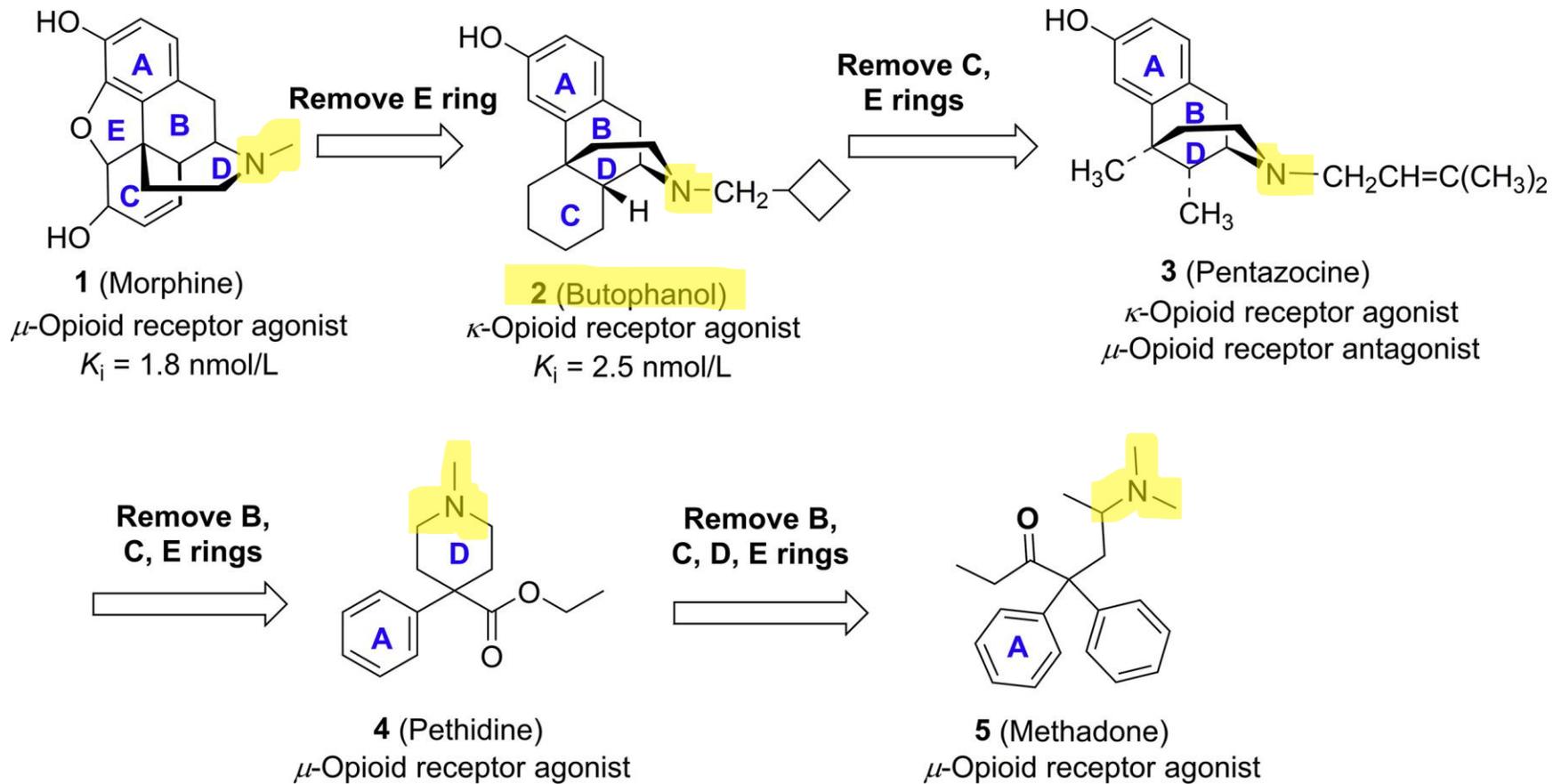


## 1.6. Simplification structurale : Morphine → Fentanyl



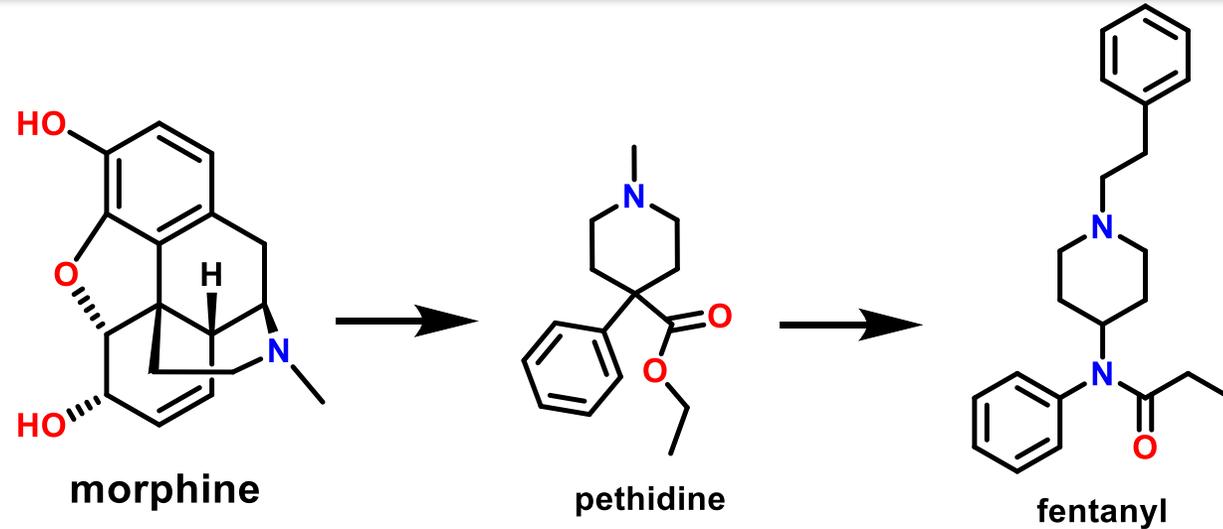
- La réduction systémique de la complexité du système cyclique de la morphine a conduit à un certain nombre d'analgésiques semi-synthétiques ou synthétiques,
- Suppression des centres chiraux pour les analogues **4** et **5** (synthèse plus facile),

## 1.6. Simplification structurale : Morphine → Fentanyl



- Conservation de la structure clé de pharmacophore de la morphine, qui comporte un noyau aromatique, une amine tertiaire basique,
- La simplification peut conduire à une amélioration des propriétés pharmacologiques et toxicologiques de la molécule mère → le butophanol montre moins des effets secondaires et de dépendance que la morphine.

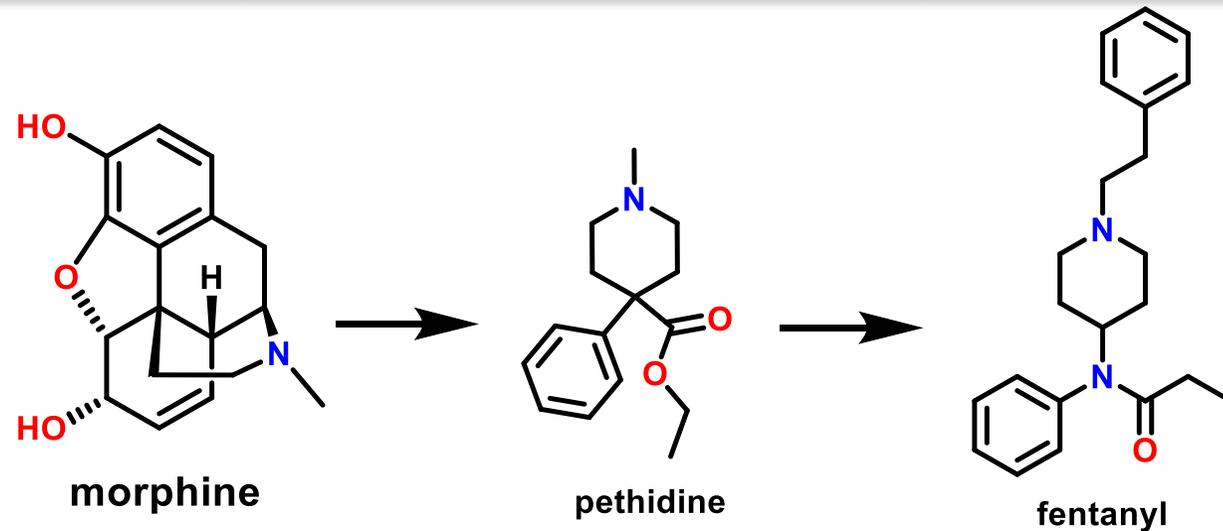
## 1.6. Simplification structurale : Morphine → Fentanyl



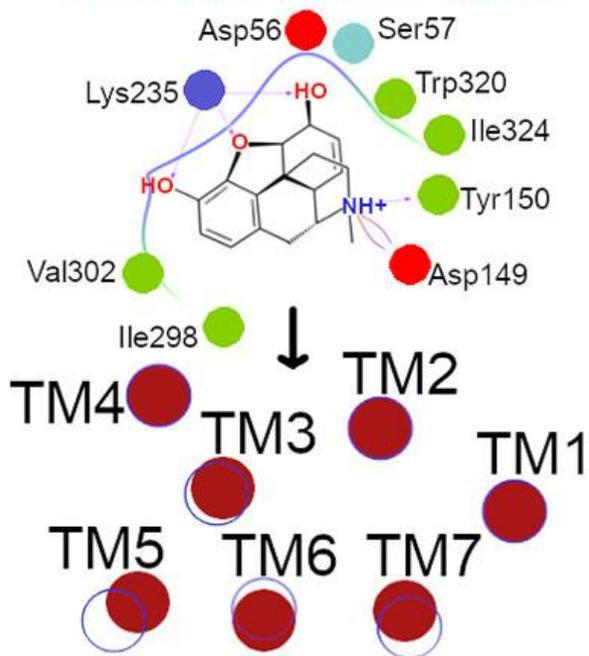
<i>Opioid</i>	<i>~ EQUI-ANALGESIC DOSE</i>	
	<i>Parenteral</i>	<i>Oral</i>
Morphine	10 mg	20-30 mg
Meperidine (pethidine)	100 mg	300 mg
Oxycodone	15 mg	20-30 mg
Fentanyl	100 µg	NA
Hydromorphone	1.5 mg	7.5 mg
Methadone	1-10 mg	20 mg
Codeine	NA	200 mg

Ces composés ciblent le récepteur **μ-opioïde (MOR)**, un **récepteur couplé à la protéine G de classe A (GPCR)**.

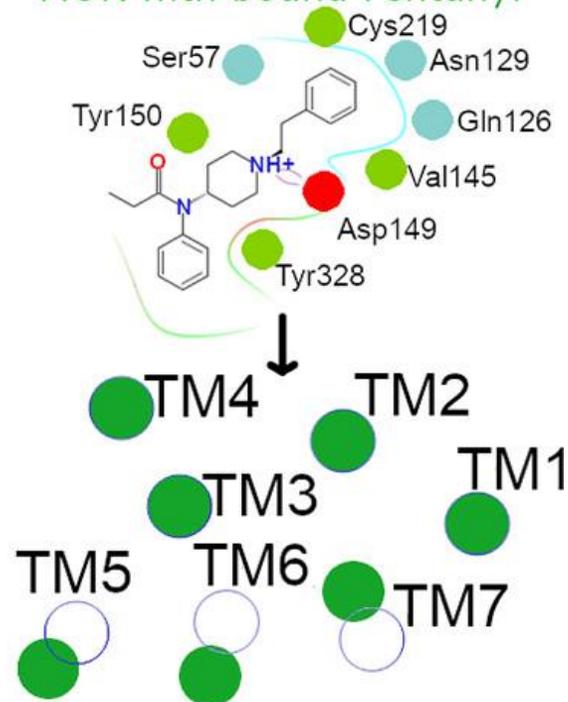
## 1.6. Simplification structurale : Morphine → Fentanyl



MOR with bound Morphine

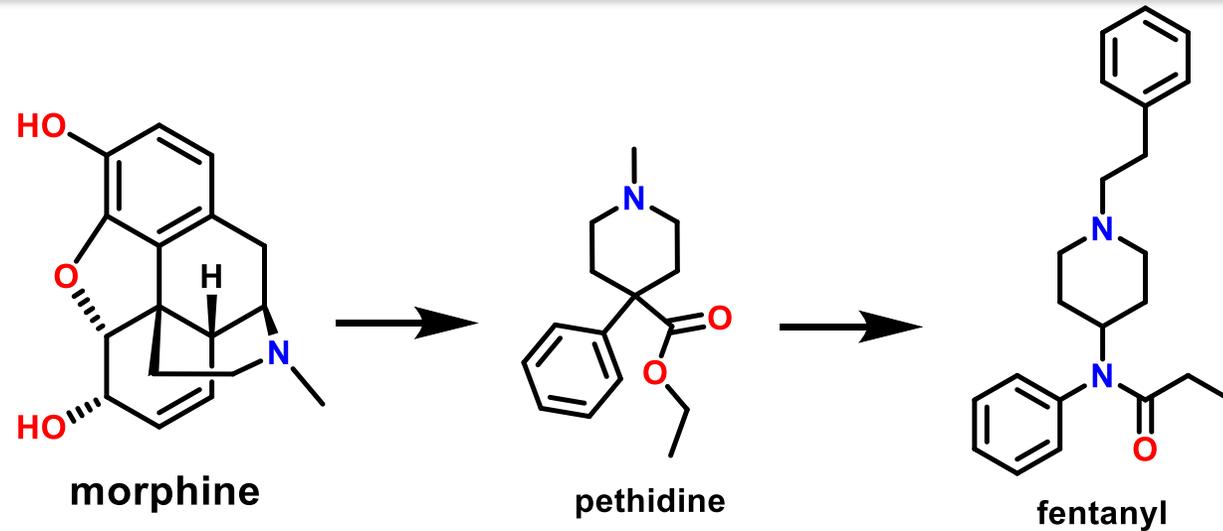


MOR with bound Fentanyl



- **Fentanyl** : Impact plus fort sur les conformations de l'hélice transmembranaire **TM6** et **TM7**
- **Morphine** : Préférence pour affecter les conformations de **TM3** et **TM5**
- **Conformation de TM6** cruciale pour l'activation des GPCR et la liaison aux protéines G
- **Fentanyl** a une activité de récepteur accrue *in vivo*, 50-100 fois plus puissante que la Morphine.

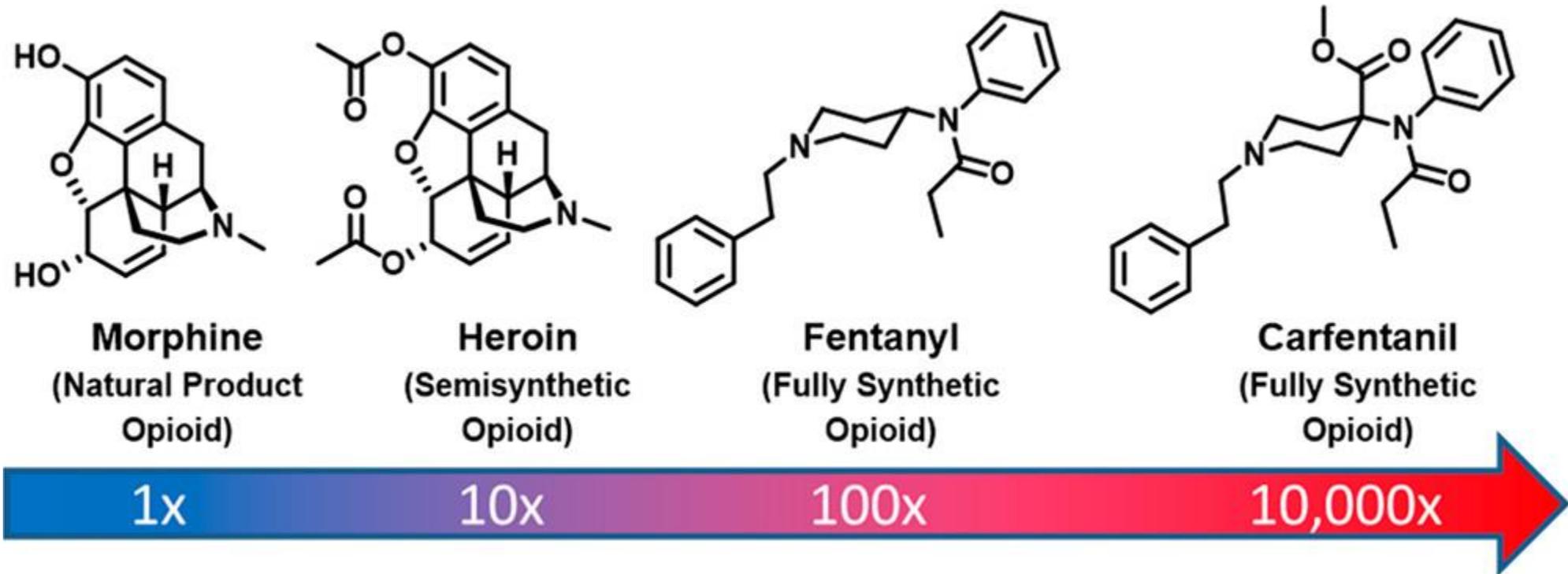
## 1.6. Simplification structurale : Morphine → Fentanyl



### Fentanyl

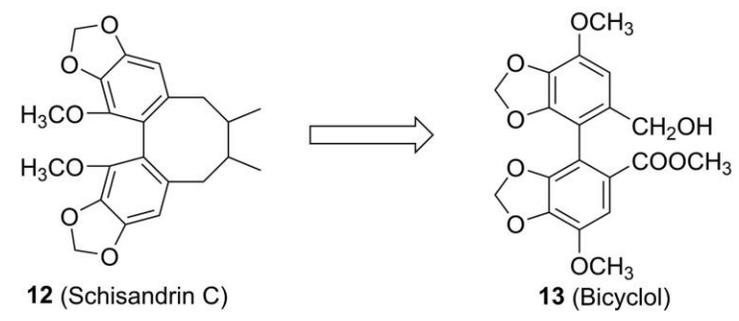
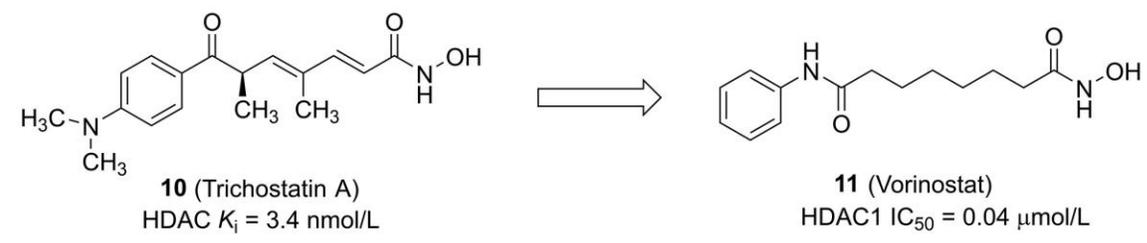
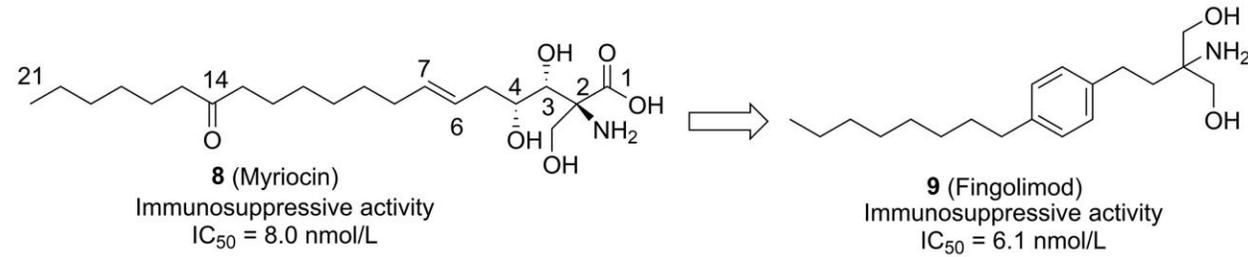
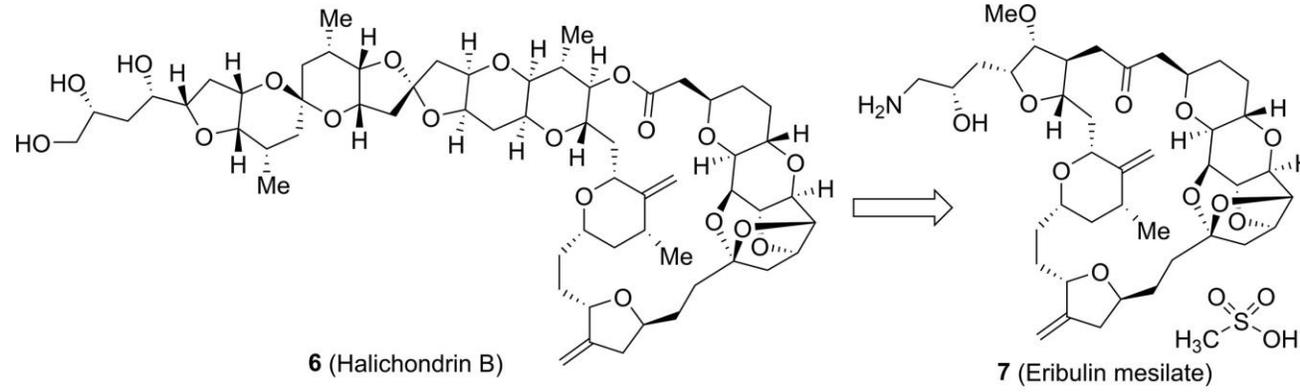
- Il est utilisé dans le traitement des douleurs chroniques intenses, qui ne sont soulagées que par les antalgiques dérivés de l'opium.
- Le dispositif transdermique permet une diffusion progressive et constante du médicament pendant 72 heures.

## 1.6. Simplification structurale : Morphine → Fentanyl

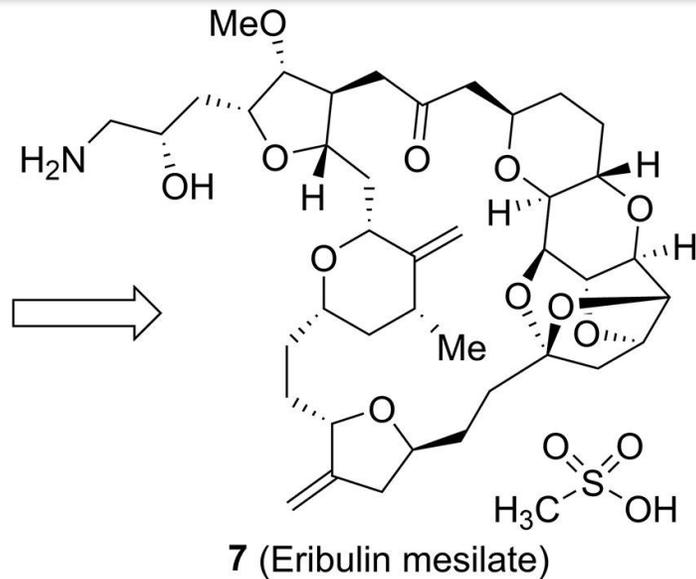


# 1.6. Simplification structurale

D'autres exemples de simplification des produits naturels :



## 1.6. Simplification structurale : Halichondrine → Éribuline



### Indications

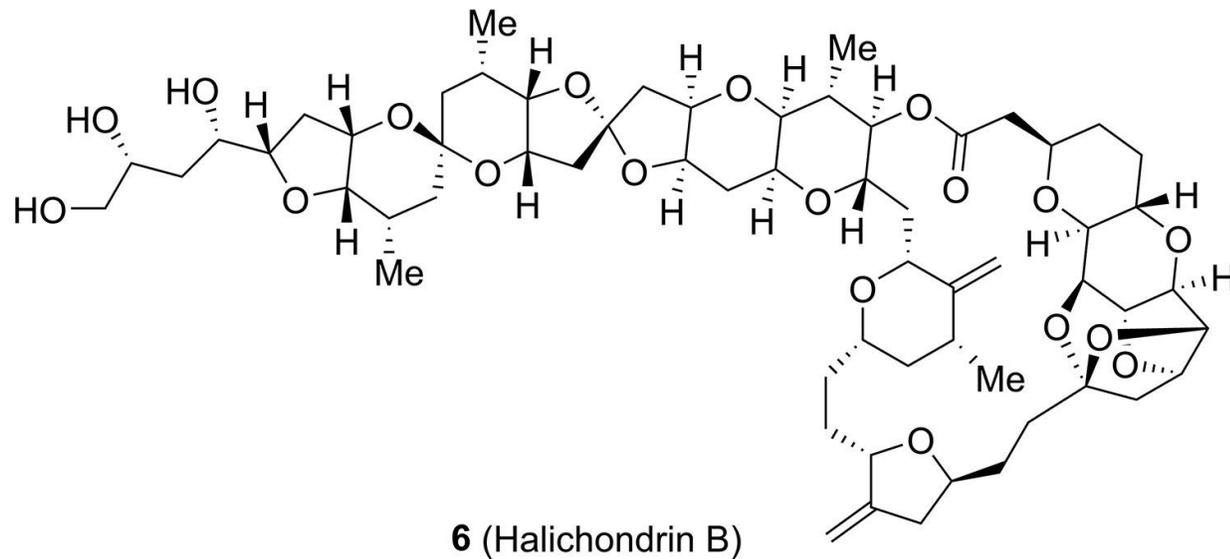
- Cancer du sein localement avancé,
- Cancer du sein métastatique,
- Liposarcome avancé ou métastatique,



### Mécanisme d'Action

- **Inhibiteur des microtubules** : L'éribuline, un agent antinéoplasique de type halichondrine, n'appartient pas à la famille des taxanes.
- **Origine** : Analogue de synthèse simplifié de l'halichondrine B,
- **Action sur les microtubules** : Inhibe la phase de croissance des microtubules sans affecter la phase de raccourcissement, et piège la tubuline dans des agrégats non productifs.
- **Effets antimitotiques** : Bloque la phase G2/M du cycle cellulaire, perturbe les fuseaux mitotiques et provoque la mort cellulaire par apoptose après un blocage prolongé.

## 1.6. Simplification structurale : Halichondrine → Éribuline



L'**halichondrine B** est un produit naturel marin très complexe (isolée en 1986 à partir de l'éponge japonaise *Halichondria okadai*) qui agit en déstabilisant la tubuline et qui présente **une excellente activité antitumorale**.

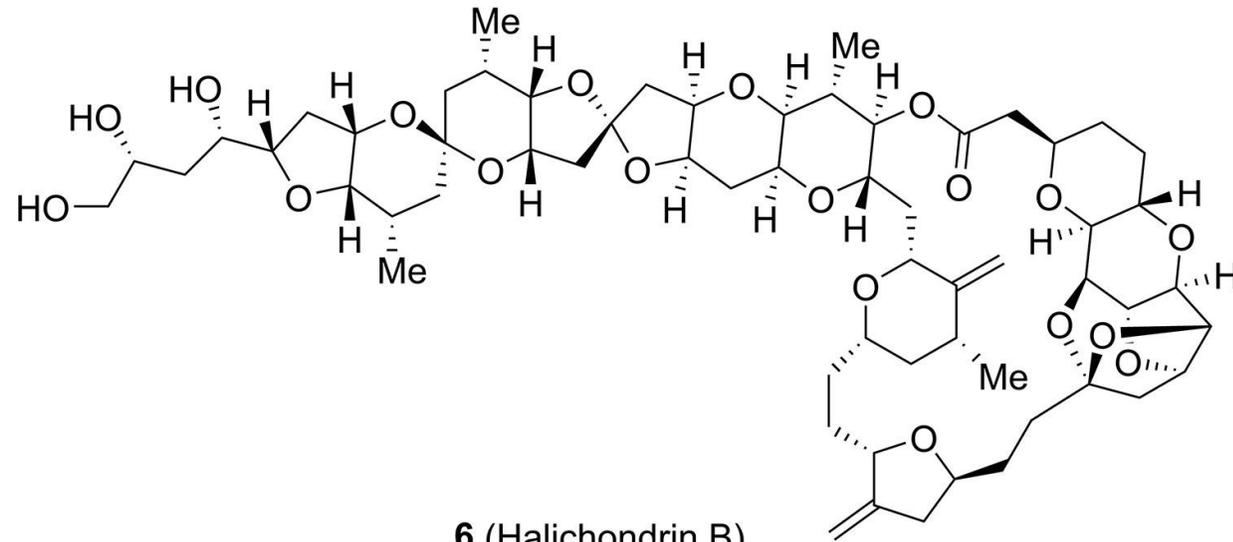


Cependant, le développement médicamenteux de l'halichondrine B a été entravé par la **rareté de la source marine** et sa **synthèse totale difficile (environ 120 étapes)** !



Pour obtenir **310 mg de substance active** il fallait une **tonne d'éponge**.

# 1.6. Simplification structurale : Halichondrine → Éribuline

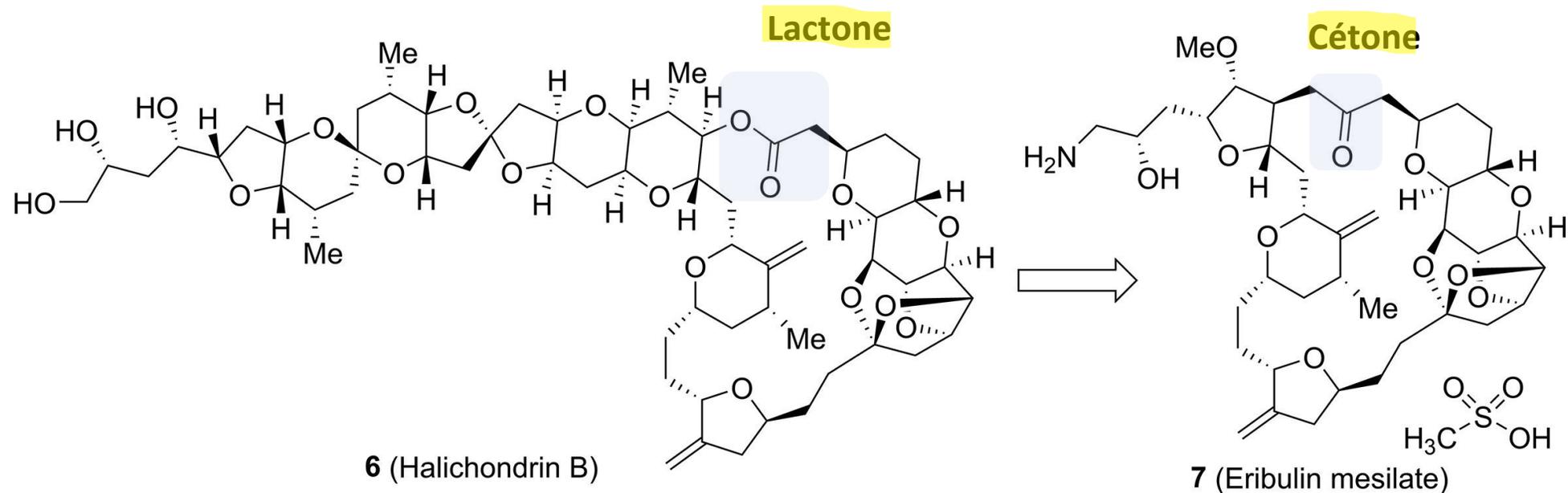


6 (Halichondrin B)

Stabilité



## 1.6. Simplification structurale : Halichondrine → Éribuline



L'halichondrine B est un produit naturel marin très complexe qui agit en déstabilisant la tubuline et qui présente une excellente activité antitumorale,



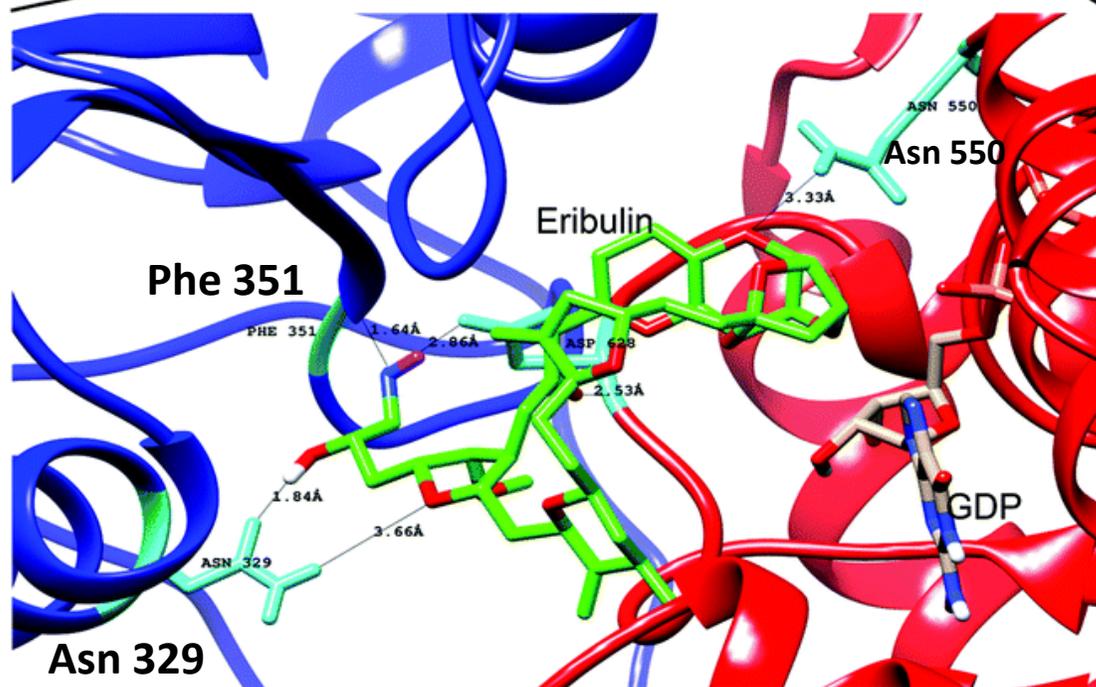
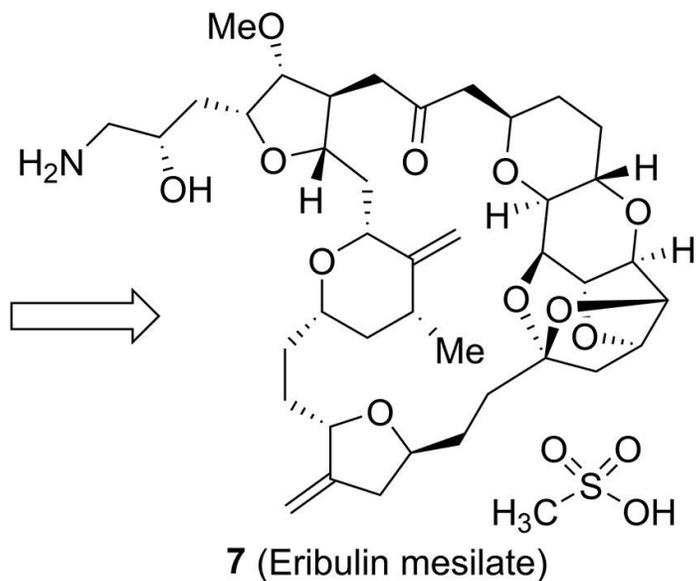
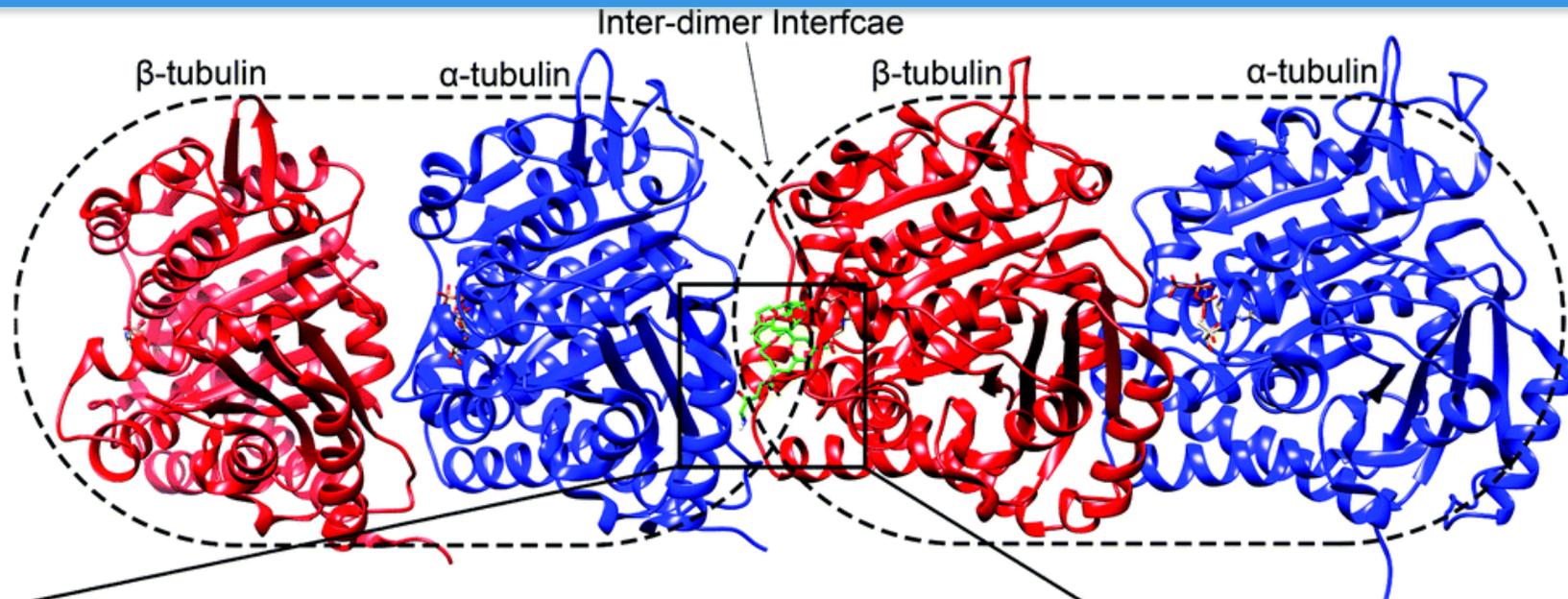
Cependant, le développement médicamenteux de l'halichondrine B a été entravé par la rareté de la source marine et sa synthèse totale difficile (**environ 120 étapes**)!



L'analyse SAR a indiqué que le fragment tronqué du macrolide C1–C38 présentait une activité antitumorale comparable à celle de l'halichondrine B, et que le fragment lactone instable pouvait être remplacé par une cétone non hydrolysable. Ainsi, le mésilate d'éribuline analogue simplifié a été développé avec succès pour le traitement du cancer du sein métastatique réfractaire.

# 1.6. Simplification structurale : Halichondrine → Éribuline

A protofilament of microtubule made of  $\alpha$ - $\beta$ -tubulin heterodimers and interactions of eribulin (green) with  $\alpha$  (blue) and  $\beta$  (red) tubulins.



Amino Acids at Eribulin Binding Site

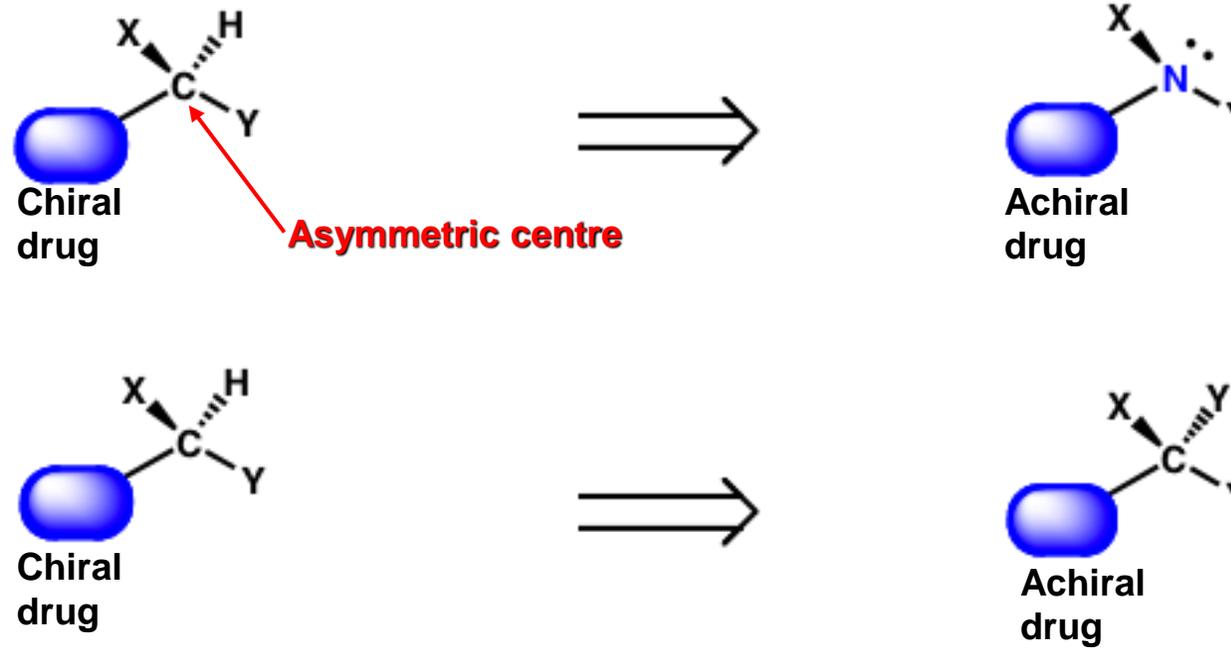
at  $\alpha$ -tubulin  
245-250  
321-339  
347-358

at  $\beta$ -tubulin  
74-111  
128-151  
167-187  
212-230

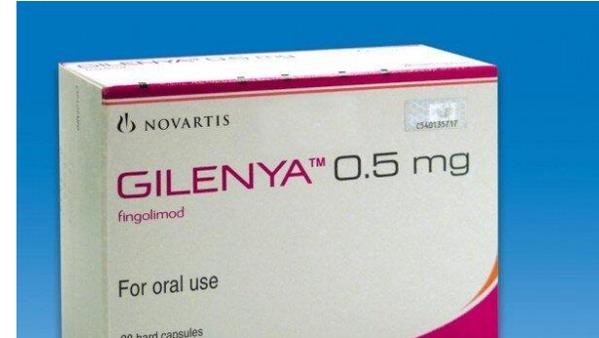
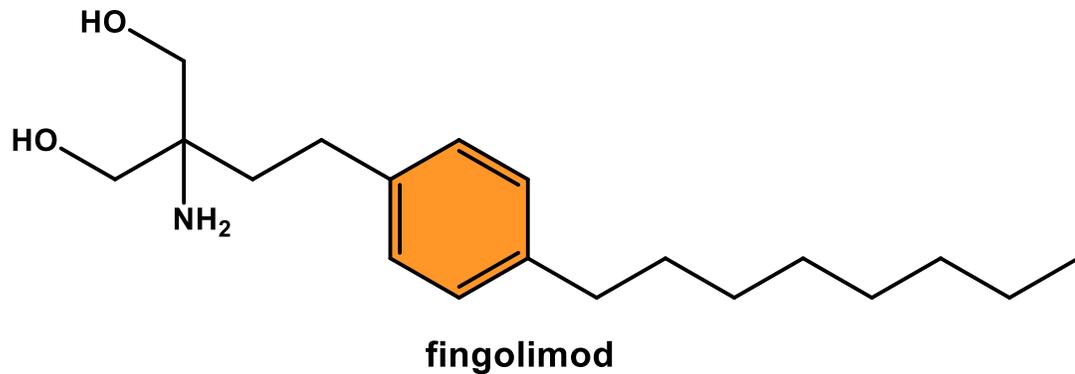
## 1.6. Simplification structurale

### Méthode :

- Supprimer les centres asymétriques



### Fingolimod : Modulateur des Récepteurs à la Sphingosine 1-Phosphate (First-in-class)



#### Indications :

Sclérose en plaques rémittente-récurrente, traitement de fond des formes très actives

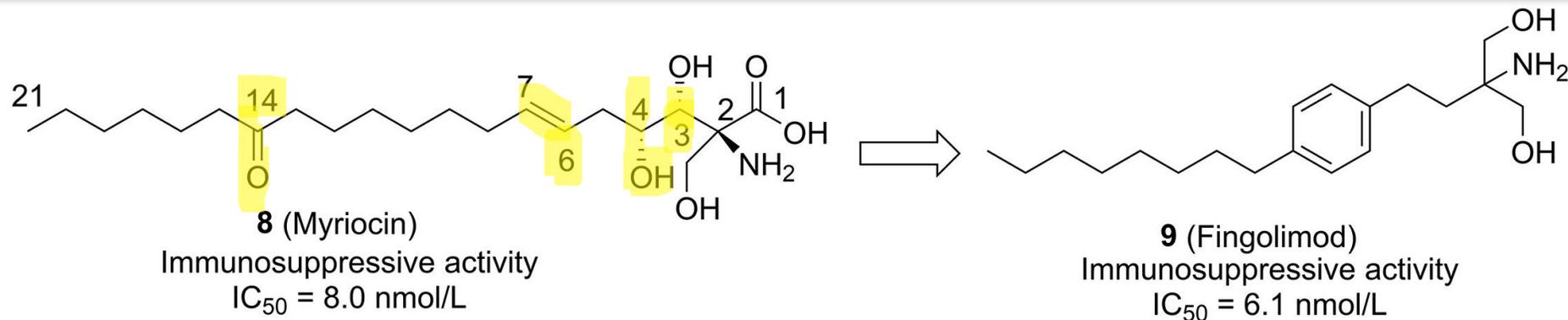
**Mécanisme d'action** : Le fingolimod est métabolisé en phosphate de fingolimod, sa forme active, par la sphingosine-kinase.

**Liaison aux récepteurs** : Il se lie aux récepteurs sphingosine 1- phosphate de type 1 (S1P) présents sur les lymphocytes et les cellules neuronales du SNC.

**Fonction** : Agit comme un **antagoniste fonctionnel des récepteurs S1P**, provoquant la séquestration des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques.

**Impact** : Réduit l'infiltration des lymphocytes pathogènes dans le SNC, diminuant l'inflammation et les lésions nerveuses, avec des effets supplémentaires sur les cellules neuronales.

## 1.6. Simplification structurale : Myriocine → Fingolimod



La myriocine est un métabolite fongique à activité immunosuppressive ( $IC_{50} = 8,0 \text{ nmol/L}$ ) qui agit en ciblant les récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P),



Cependant, la Myriocine ne convenait pas directement au développement clinique en raison de sa toxicité significative,

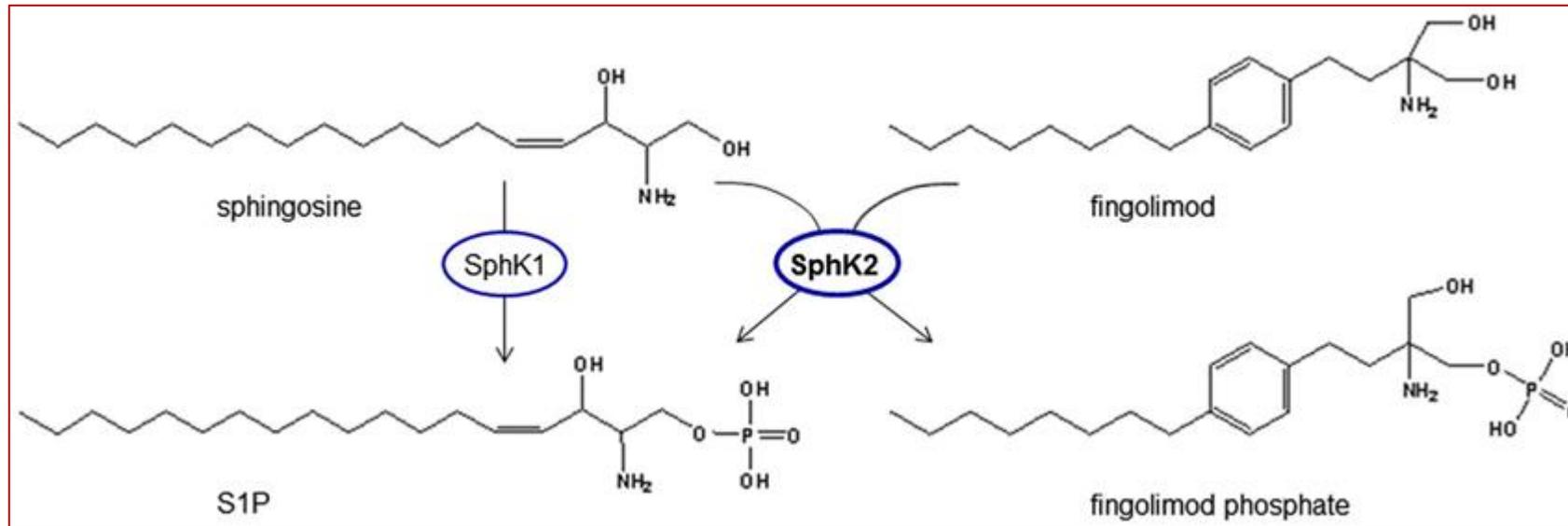


La simplification structurale de la myriocine était basée sur une étude RSA selon lequel le groupe hydroxyle en C-4, la double liaison en C-6, la cétone en C-14 et le centre chiral en C-3 n'étaient pas nécessaires pour l'activité.

Ainsi, le fingolimod analogue simplifié a été conçu avec :

- une **chaîne latérale symétrique** (2-alkyl-2-aminopropane-1,3-diol) pour imiter la structure terminale de la sphingosine,
- l'**incorporation d'un groupe phényle qui permet de réduire la flexibilité** de la chaîne latérale alkyle.

## 1.6. Simplification structurale : Myriocine → Fingolimod



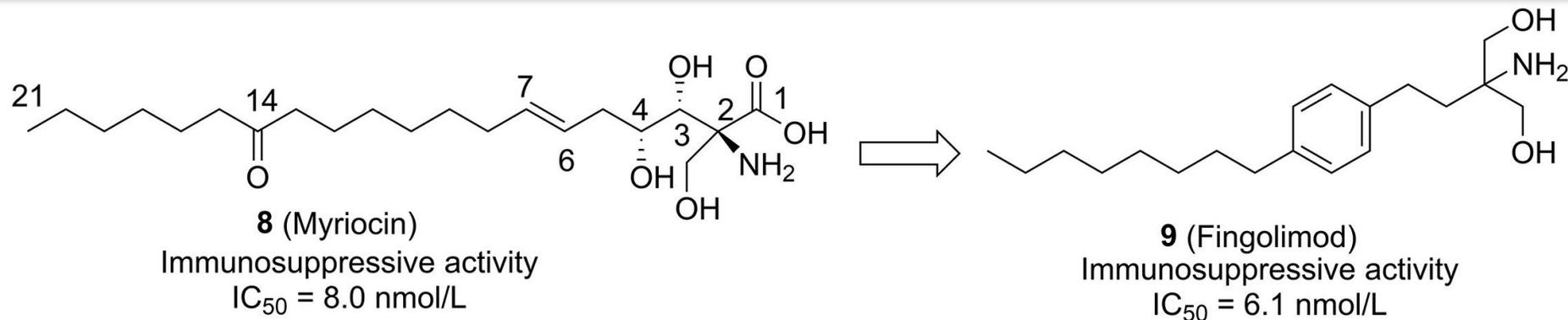
**Phosphorylation du Fingolimod** : Un Analogue Structuré à la S1P

**Phosphorylation** : La phosphorylation du fingolimod génère un analogue structural de la sphingosine-1-phosphate (S1P).

**Analogie** : Le fingolimod montre une forte analogie avec la sphingosine et est phosphorylé principalement par la sphingosine kinase 2 (SphK2), l'isoforme prédominante dans le cerveau.

**Prodrogue** : Le fingolimod est une prodrogue → formation de phosphate de fingolimod *in vivo*, capable d'antagoniser les récepteurs S1P.

## 1.6. Simplification structurale : Myriocine → Fingolimod



La **myriocine** est un métabolite fongique à activité immunosuppressive ( $IC_{50} = 8,0 \text{ nmol/L}$ ) qui agit en ciblant les récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P ),



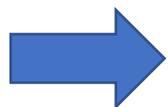
Cependant, la **myriocine** ne convenait pas directement au développement clinique en raison de sa toxicité significative et de sa faible solubilité,



La simplification structurale de la myriocine était basée sur une étude RSA selon lequel le groupe hydroxyle en C-4, la double liaison en C-6, la cétone en C-14 et le centre chiral en C-3 n'étaient pas nécessaires pour l'activité.

Ainsi, le fingolimod analogue simplifié a été conçu avec :

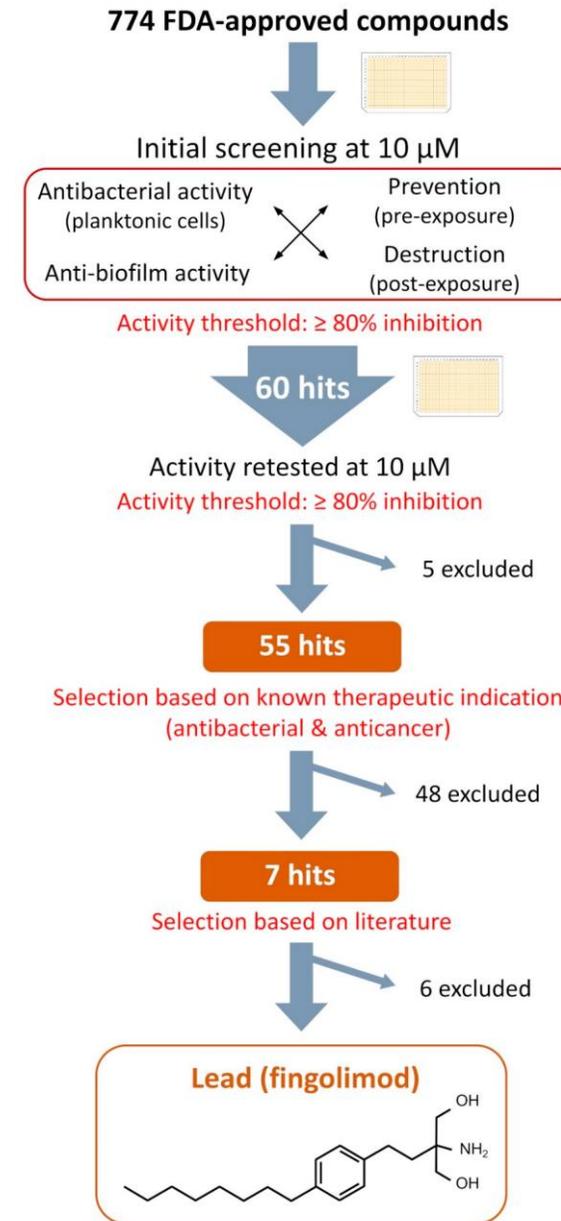
- **une chaîne latérale symétrique (2-alkyl-2-aminopropane-1,3-diol)** pour imiter la structure terminale de la sphingosine,
- l'incorporation d'un **groupe phényle** qui **permet de réduire la flexibilité de la chaîne latérale alkyle**.



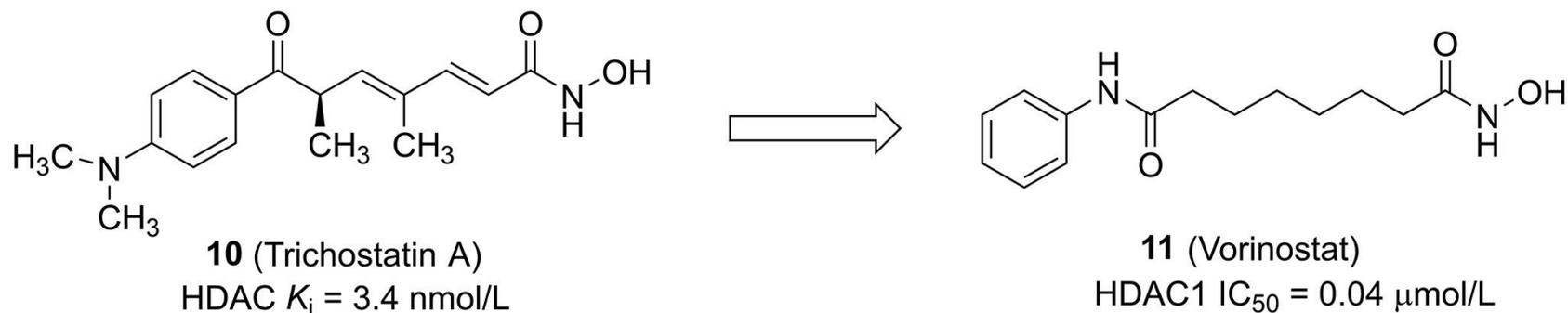
- Par rapport à la myriocine, le **fingolimod** a montré une puissance plus élevée ( $IC_{50} = 6,1 \text{ nmol/L}$ ), des propriétés physico-chimiques plus favorables et une toxicité réduite,
- en **2010**, il a été commercialisé pour le traitement de la sclérose en plaques.

# 1.6. Simplification structurale

## Screening of FDA-Approved Drugs Using a 384-Well Plate-Based Biofilm Platform: The Case of Fingolimod



## 1.6. Simplification structurale : Trichostatine A → Vorinostat

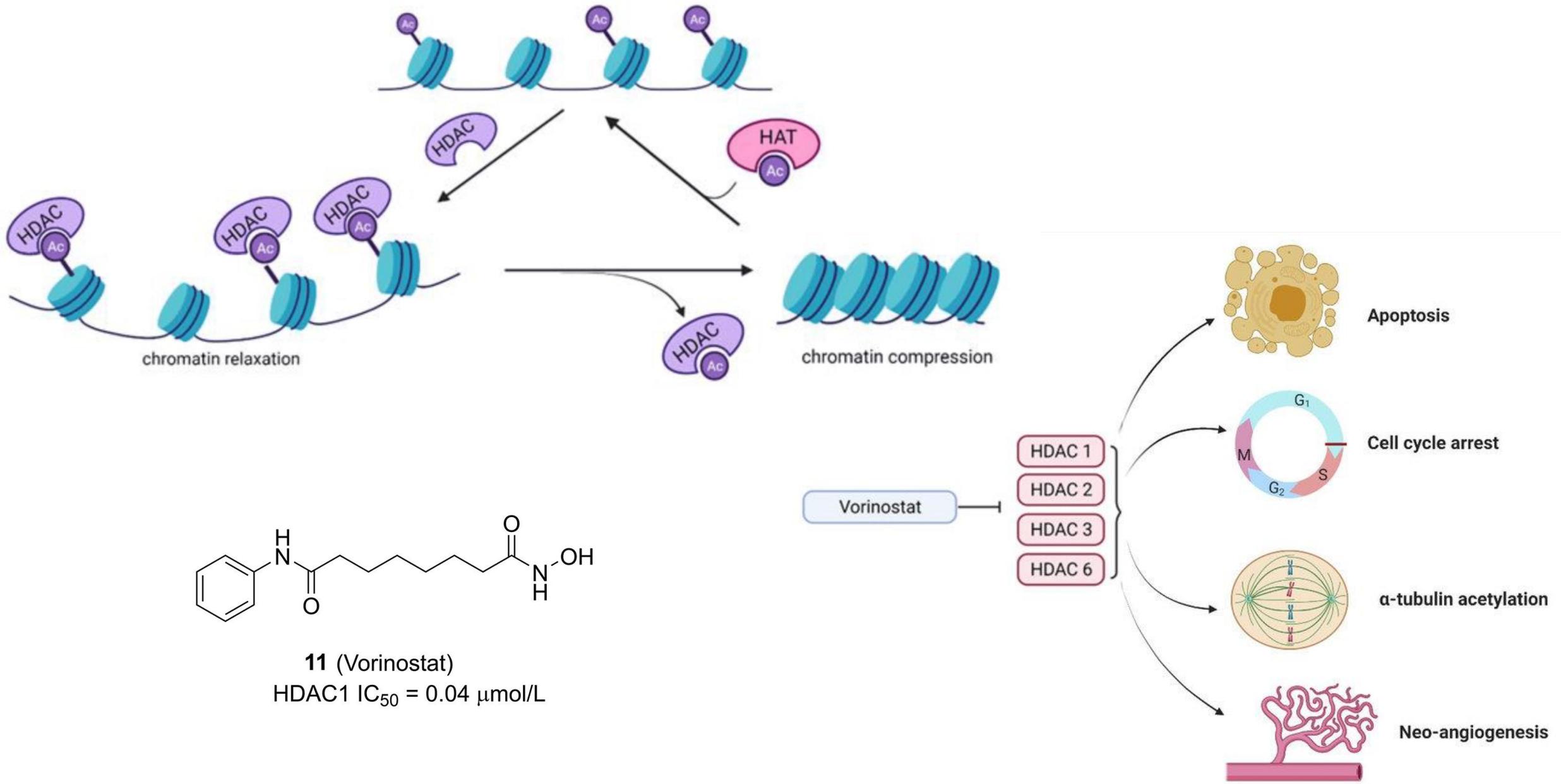


- Le premier inhibiteur d'histone désacétylase (HDAC) commercialisé, le vorinostat (SAHA) peut être considéré comme un analogue simplifié de la trichostatine A (TSA),
- Les doubles liaisons *trans*-conjuguées et le centre chiral de TSA (synthèse complexe) se sont avérés avoir peu d'impact sur son activité inhibitrice de HDAC,



- ✔ - Après avoir éliminé le centre chiral et la double liaison conjuguée de TSA, l'analogue simplifié SAHA a conservé une excellente activité inhibitrice d'HDAC (HDAC1  $IC_{50}$  = 0,04 mmol/L)
- ✔ - Le SAHA peut être facilement synthétisé (gain de temps et d'argent)
- ✔ - Il a été approuvé par la FDA en 2006 pour le traitement du lymphome cutané primitif à cellules T avancé de stade avancé.

# 1.6. Simplification structurale : Trichostatine A → Vorinostat



### Inconvénients :

- Une simplification excessive peut entraîner une diminution de l'activité et de la sélectivité,
- Les molécules plus simples ont plus de conformations,
- Plus susceptible d'interagir avec plus d'un site de liaison cible,
- Peut entraîner une augmentation des effets secondaires.

## 1. Stratégies d'optimisation en chimie médicinale

### 1.0. Rappels

1.1. Varier les substituants alkyles

1.2. Varier les substituants aryles

1.3. Effet de l'halogénéation

1.4. Extensions / groupes fonctionnels supplémentaires

1.5. Variation du cycle

1.6. Simplification structurale

a) de la morphine naturelle au fentanyl synthétique

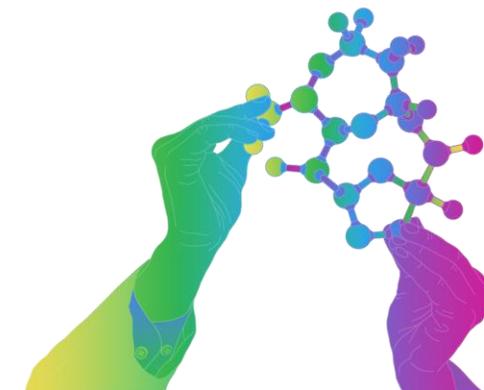
b) éribuline : analogue de synthèse à structure simplifiée de l'halichondrine

c) découverte du fingolimod basée sur la modification chimique d'un produit naturel issu d'un champignon

d) Trichostatine A et le vorinostat : une avancée thérapeutique pour le lymphome T cutané

1.7. Rigidification

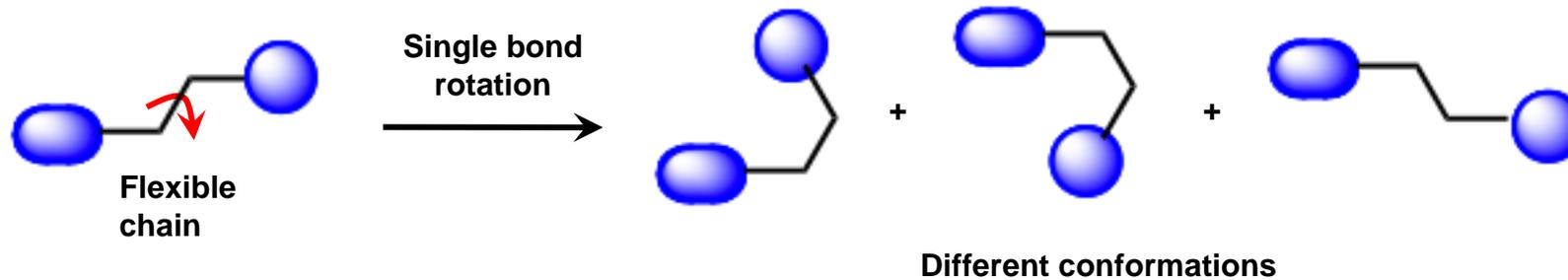
1.8 Etude d'un cas : découverte du tofacitinib



## 2. Conclusion

## 1.7. Rigidification

- Les composés leads endogènes sont souvent simples et flexibles,
- Interactions avec plusieurs cibles en raison de différentes conformations actives,
- Risque d'entraîner des effets secondaires



### Stratégie



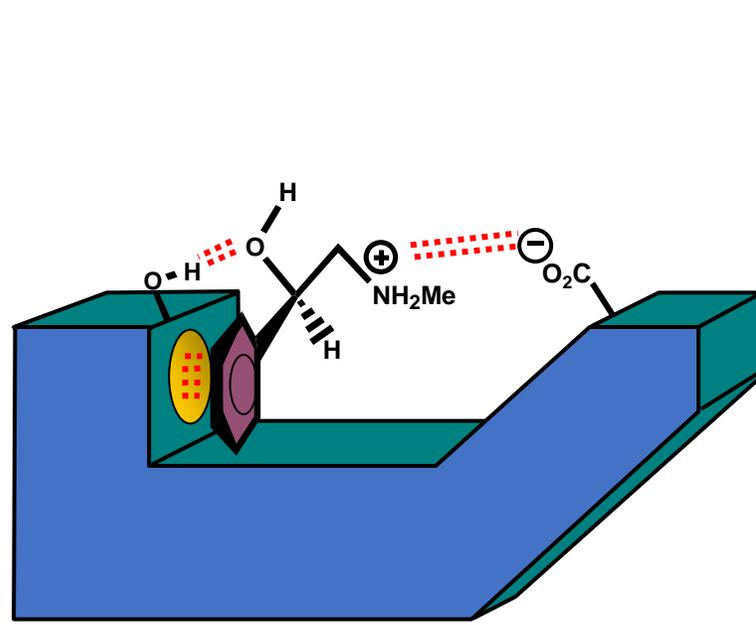
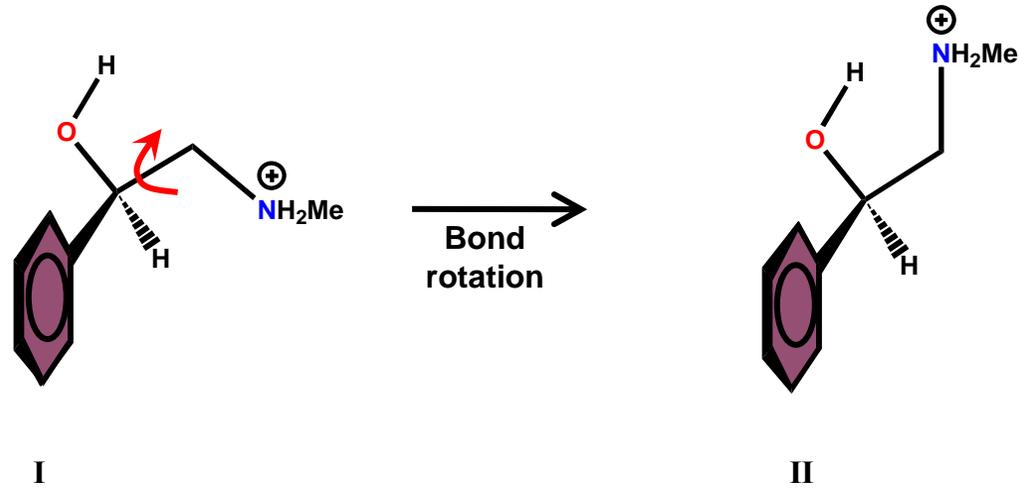
- Rigidifier la molécule pour limiter les conformations → contrainte conformationnelle,
- Augmenter la sélectivité → moins de risques de conformations actives indésirables



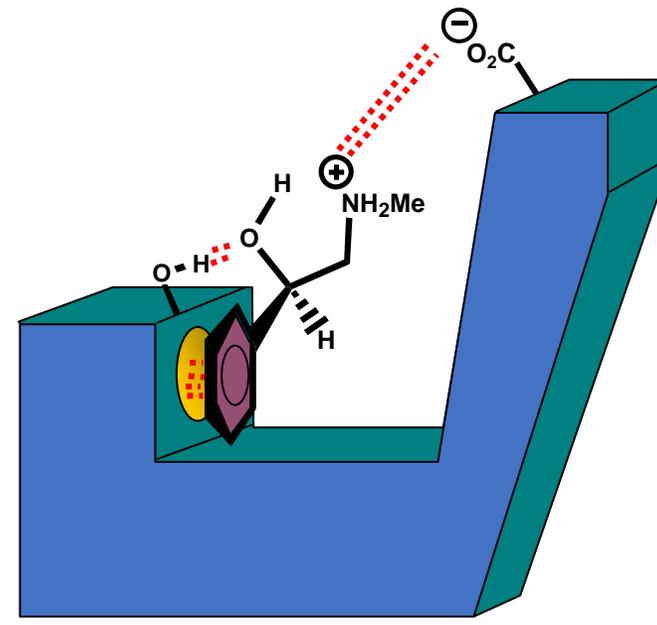
### Inconvénient

La molécule est plus complexe et peut être plus difficile à synthétiser

# 1.7. Rigidification



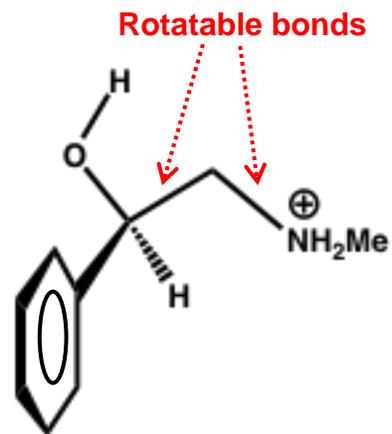
RECEPTOR 1



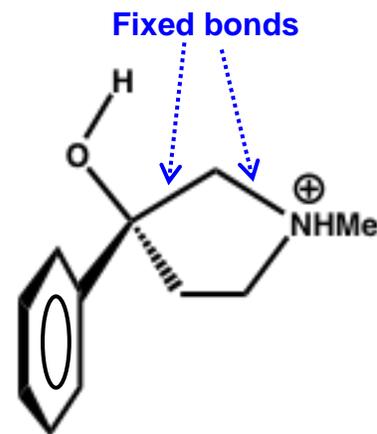
RECEPTOR 2

## Méthodes - Introduire un système cyclique

- Les liaisons dans un système cyclique sont verrouillées et ne peuvent pas tourner librement,
- Testez les structures rigides pour voir celles qui ont conservé leur conformation active.



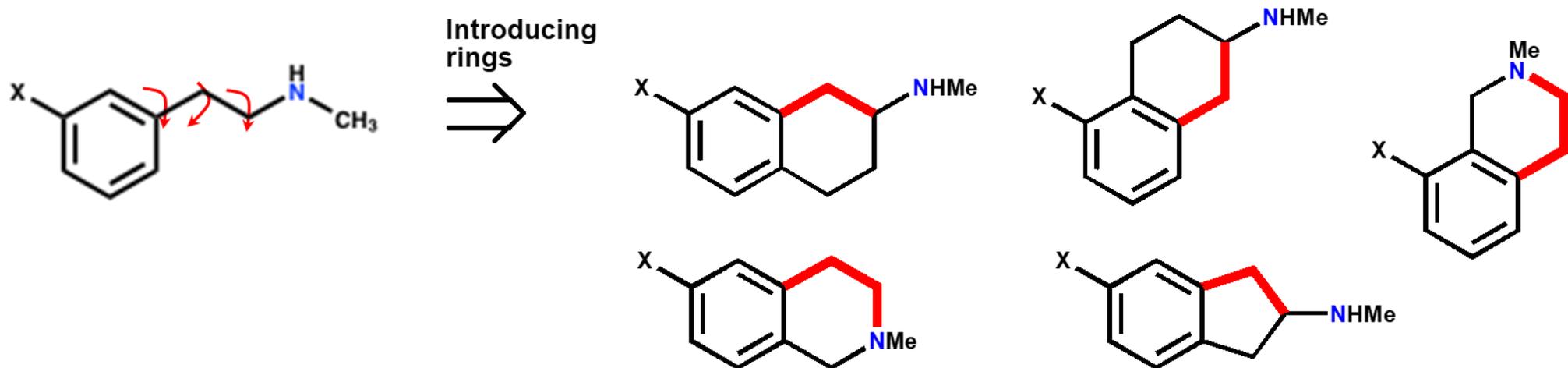
Flexible messenger



Rigid messenger

## Méthodes - Introduire un système cyclique

- Les liaisons dans un système cyclique sont verrouillées et ne peuvent pas tourner librement,
- Testez les structures rigides pour voir celles qui ont conservé leur conformation active.



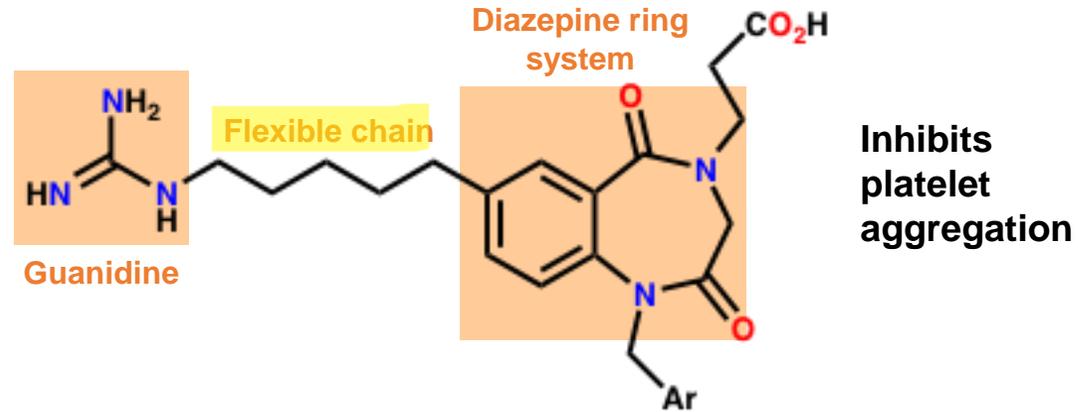
# 1.7. Rigidification

## Méthodes –

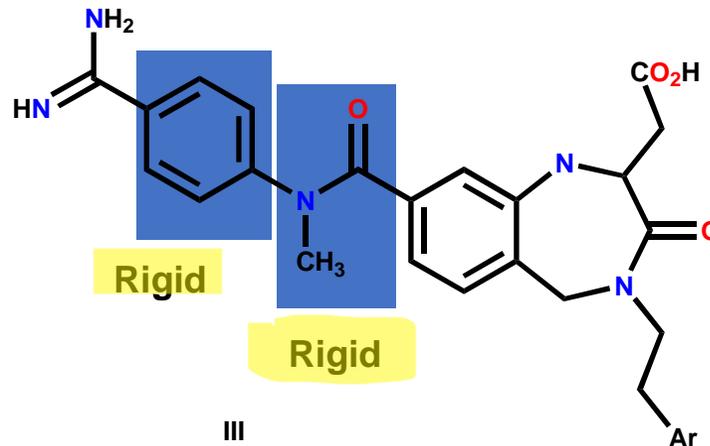
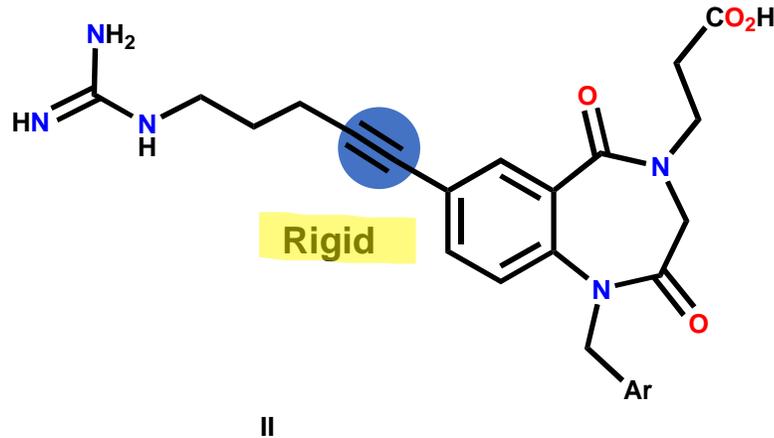
Introduire des groupes fonctionnels rigides

Exemple : Inhibiteurs plaquettaires

■ Important binding groups

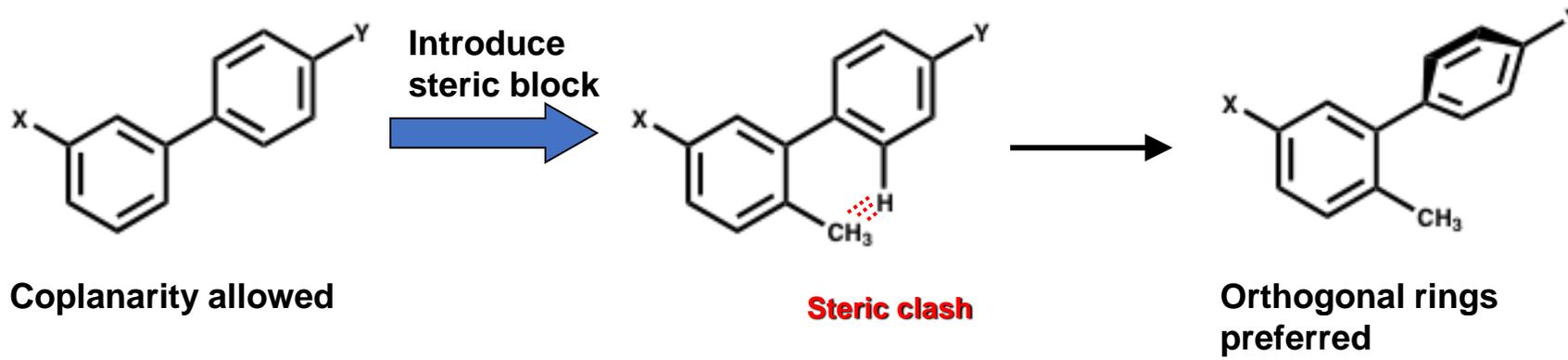
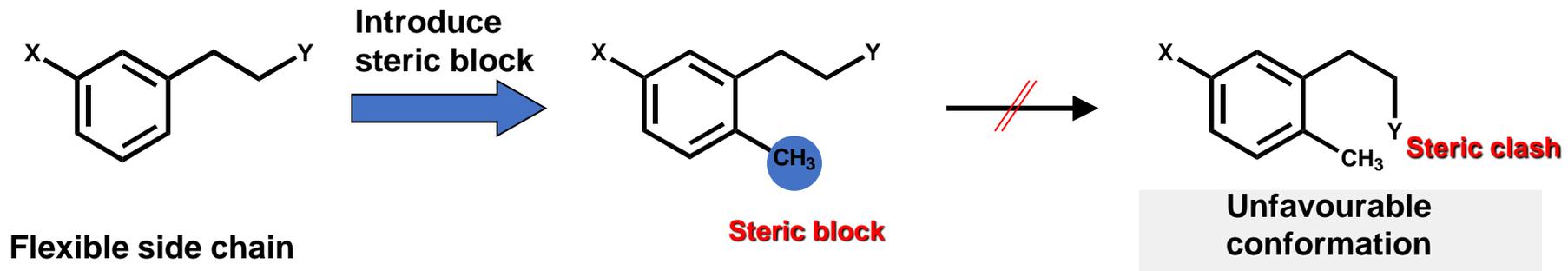


## Analogues



# 1.7. Rigidification

## Méthodes – Bloqueurs stériques



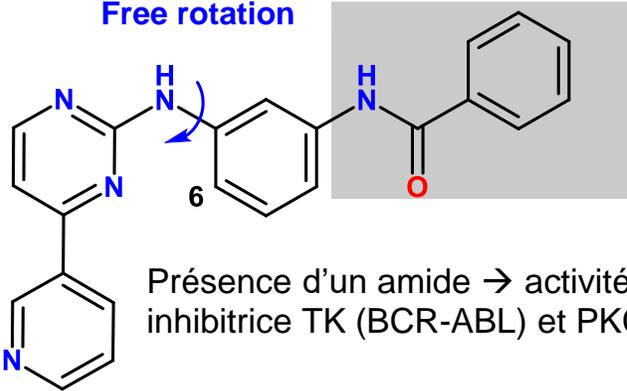
# 1.7. Rigidification

## Exemple –

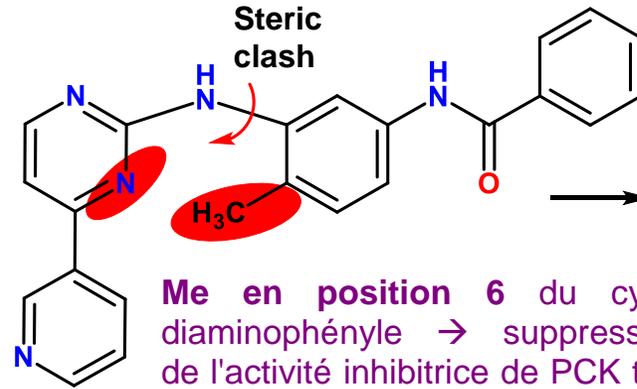
Imatinib : inhibiteur de tyrosine kinase (anticancéreux)

Increase in activity  
Active conformation retained

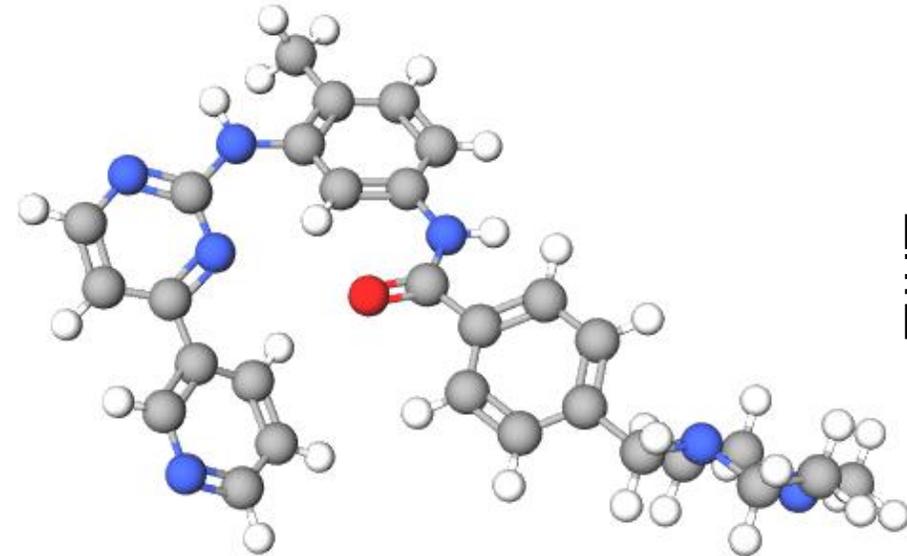
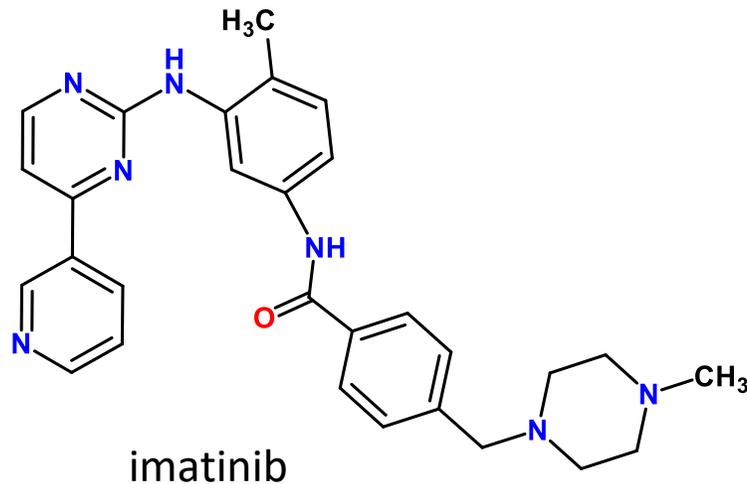
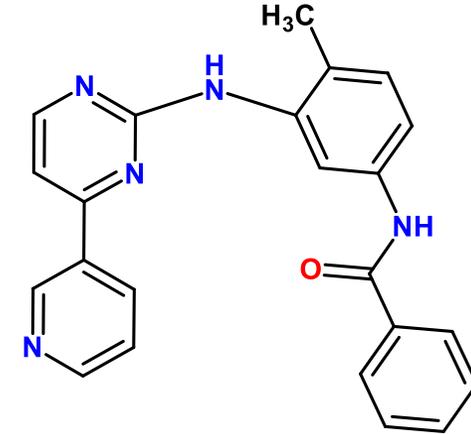
Free rotation



Restriction conformationnelle



Me en position 6 du cycle diaminophényle → suppression de l'activité inhibitrice de PKC tout en retenant l'activité contre TK (augmentation de la sélectivité)  
spécificité TK/PKC +++



## 1. Stratégies d'optimisation en chimie médicinale

### 1.0. Rappels

1.1. Varier les substituants alkyles

1.2. Varier les substituants aryles

1.3. Effet de l'halogénéation

1.4. Extensions / groupes fonctionnels supplémentaires

1.5. Variation du cycle

1.6. Simplification structurale

a) de la morphine naturelle au fentanyl synthétique

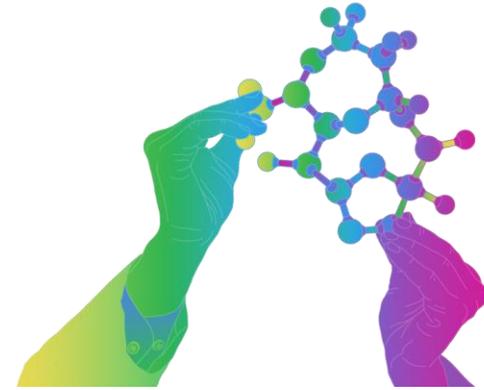
b) éribuline : analogue de synthèse à structure simplifiée de l'halichondrine

c) découverte du fingolimod basée sur la modification chimique d'un produit naturel issu d'un champignon

d) Trichostatine A et le vorinostat : une avancée thérapeutique pour le lymphome T cutané

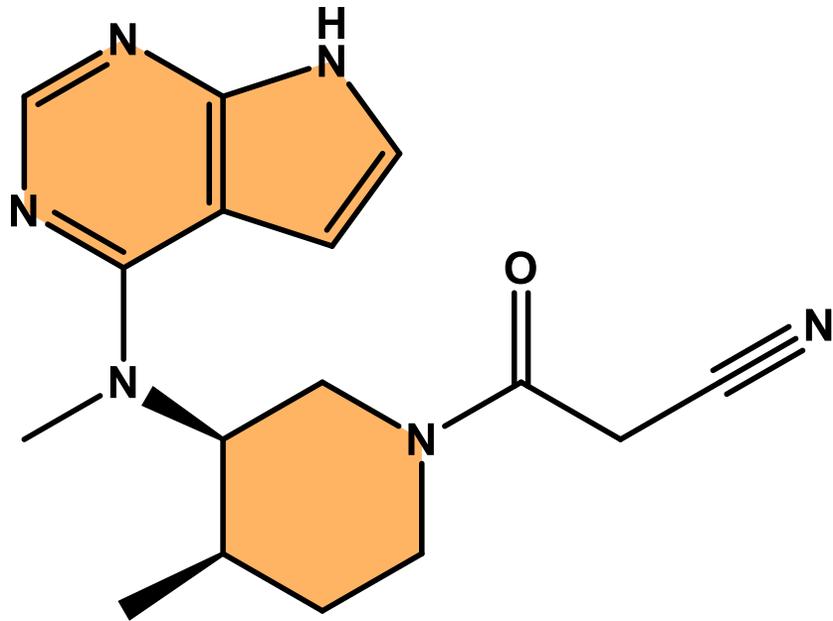
1.7. Rigidification

1.8 Étude d'un cas : découverte du tofacitinib



## 2. Conclusion

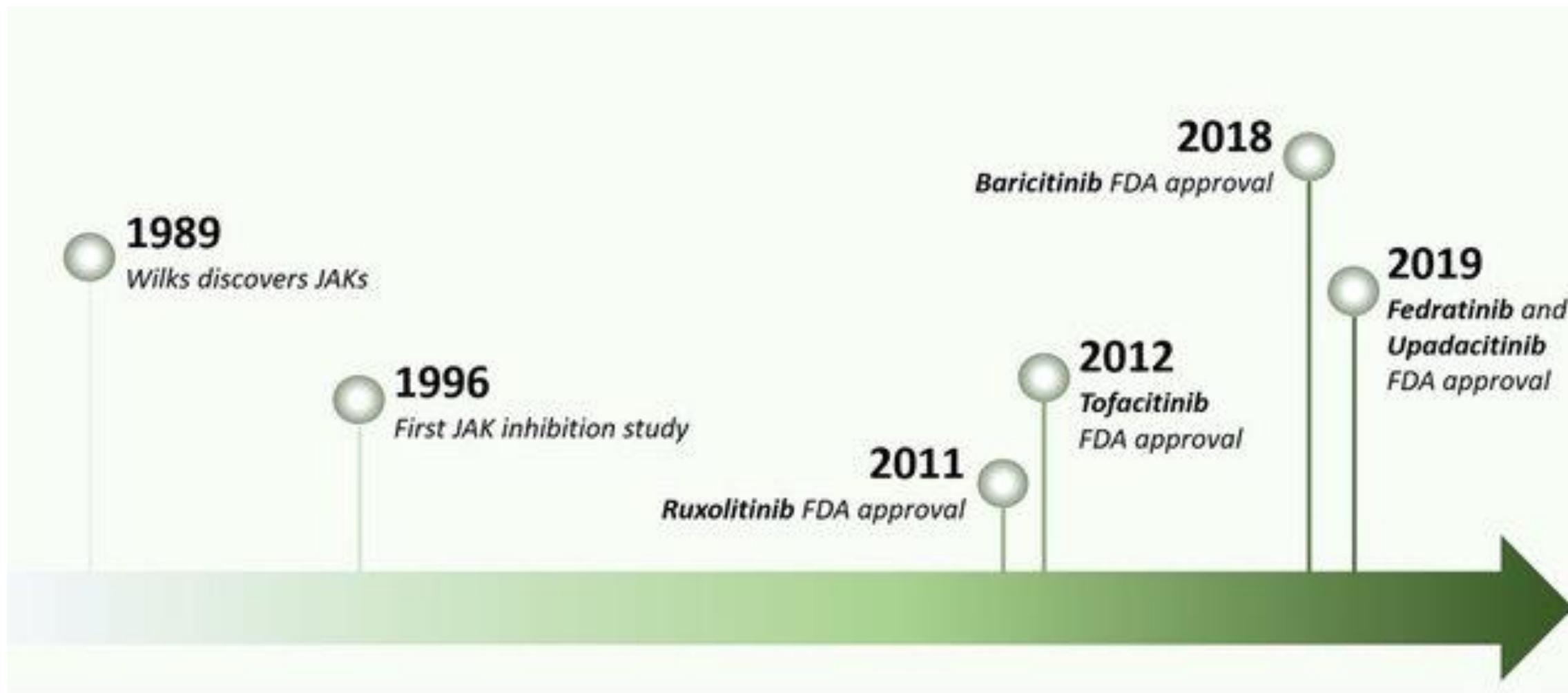
## 1.8. Etude d'un cas : Découverte du tofacitinib par simplification structurale et optimisation



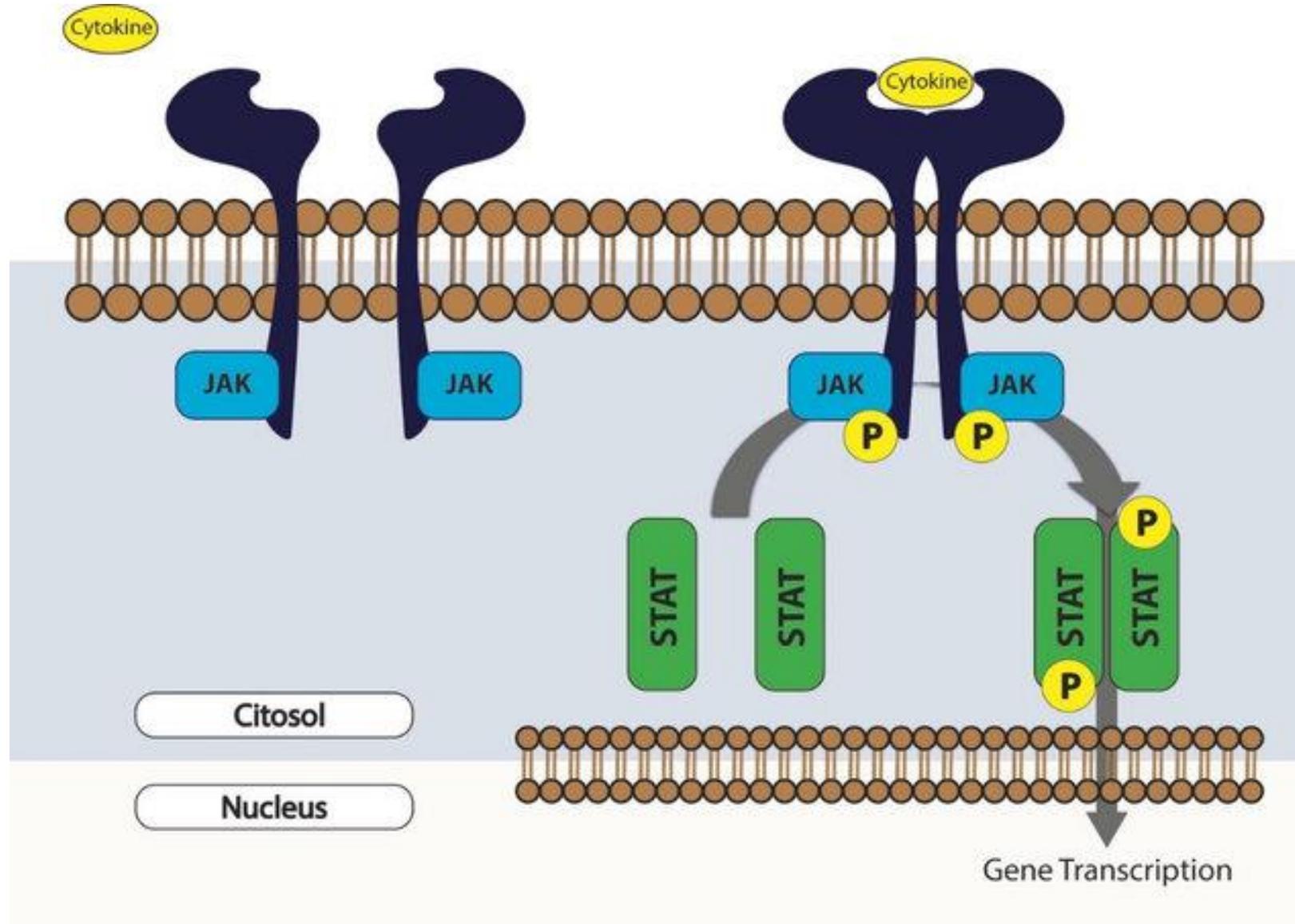
**tofacitinib**



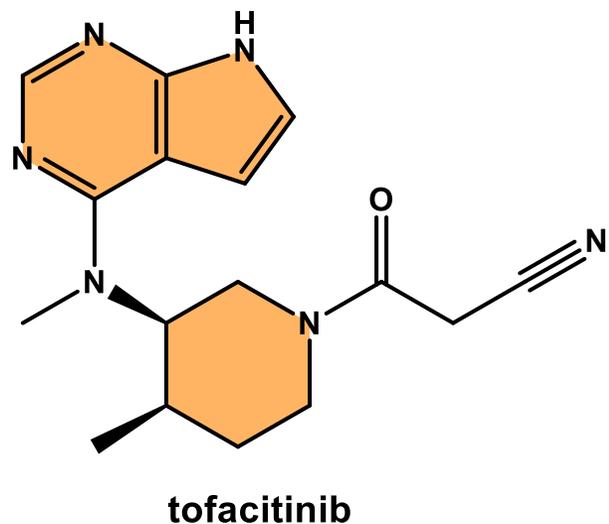
## 1.8. Etude d'un cas : Découverte du tofacitinib par simplification structurale et optimisation



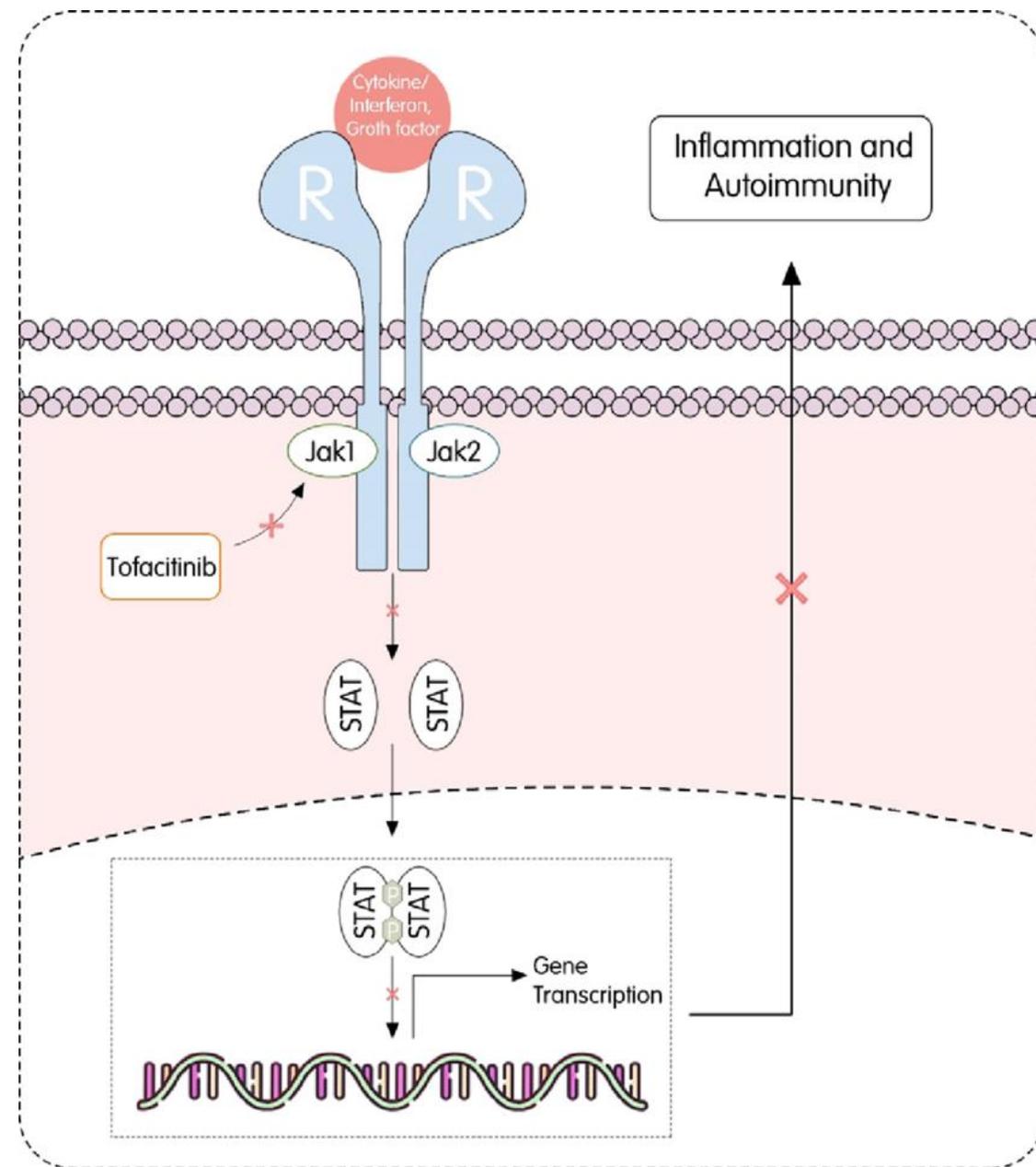
## 1.8. Etude d'un cas : Découverte du tofacitinib par simplification structurale et optimisation



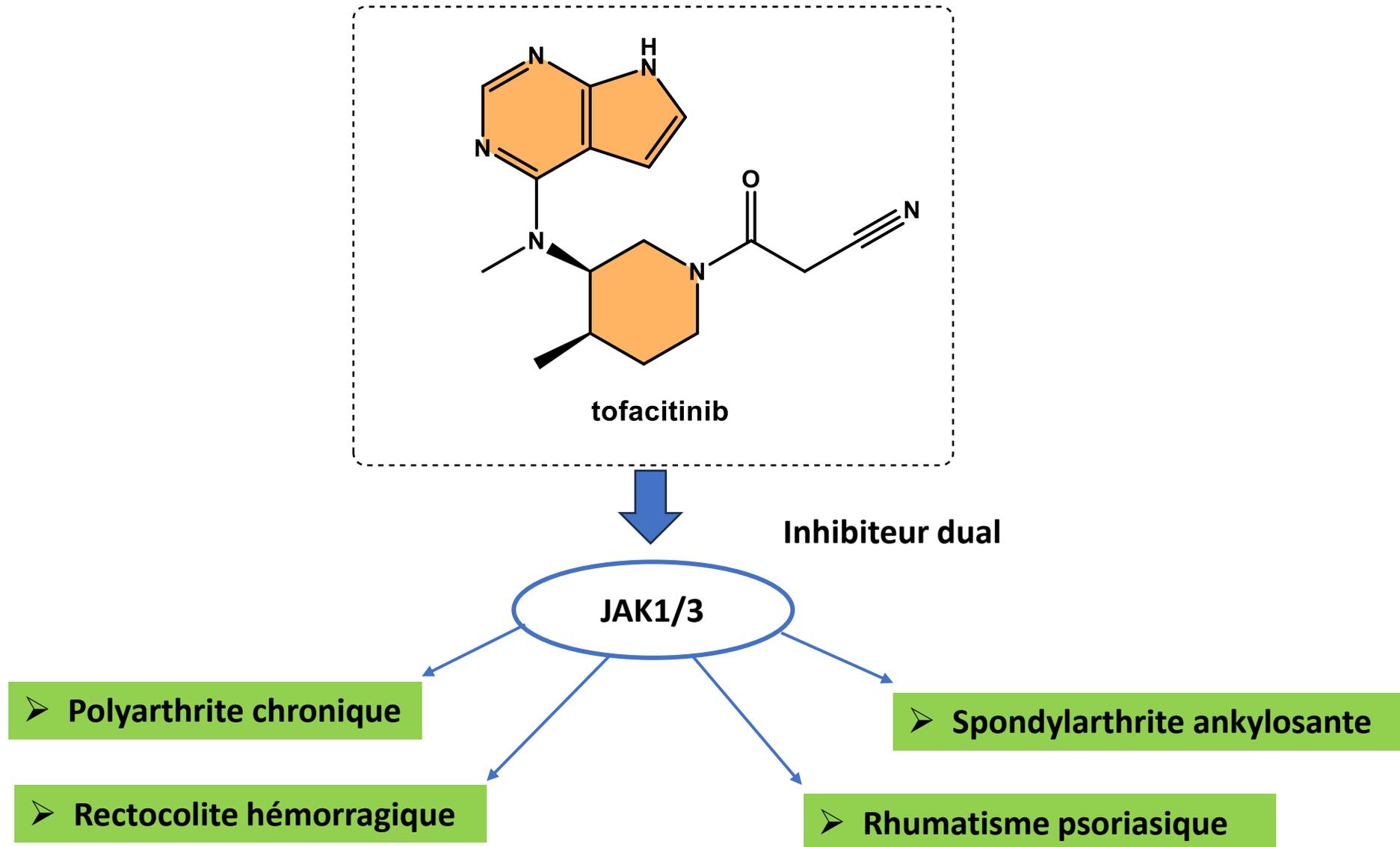
## 1.8. Etude d'un cas : Découverte du tofacitinib par simplification structurale et optimisation



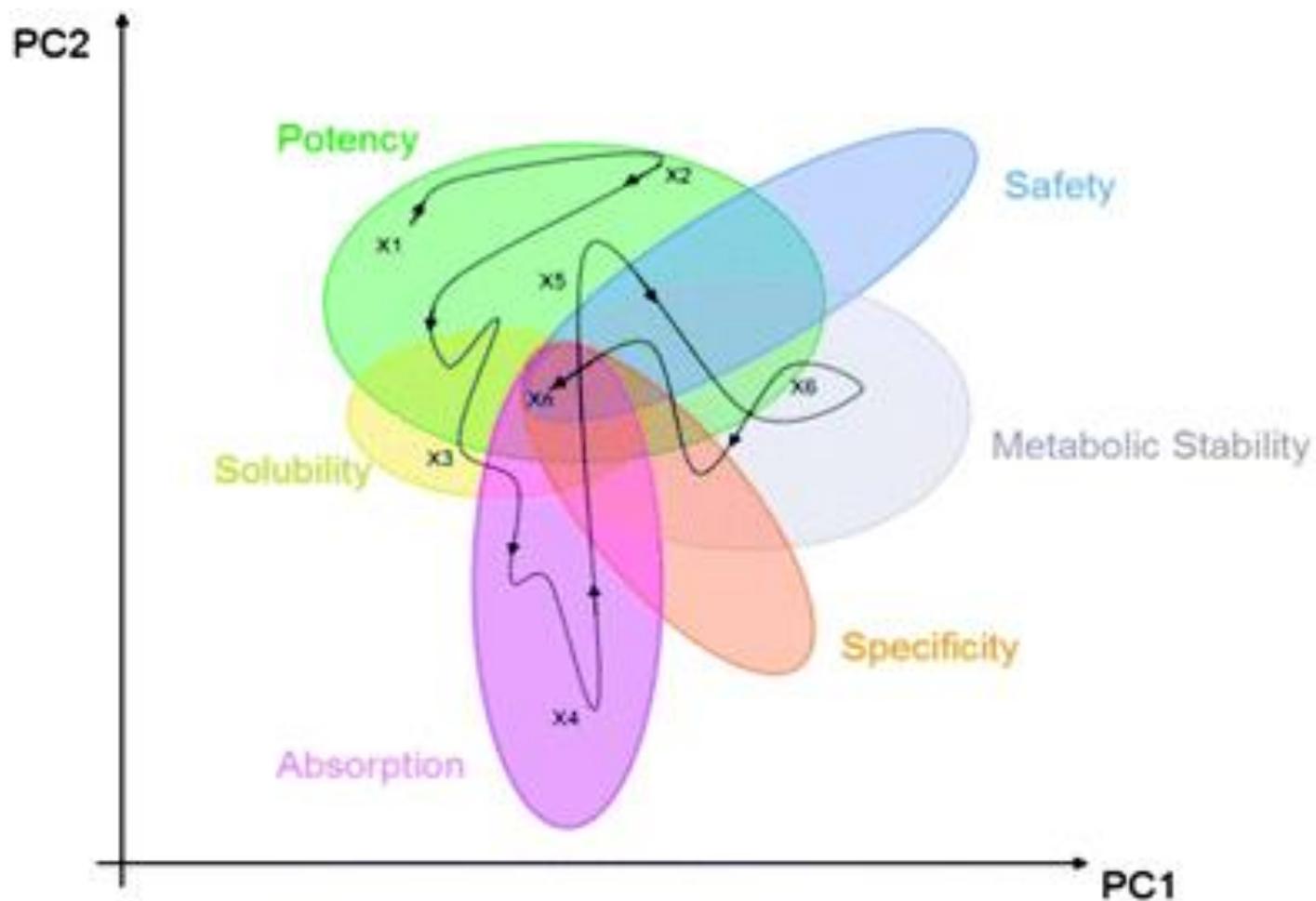
- Le tofacitinib est un inhibiteur puissant et sélectif de la famille des Janus Kinases (JAK). Le tofacitinib inhibe les JAK1, JAK2 et JAK3 ainsi que, dans une moindre mesure, la TyK2.
- L'inhibition des JAK1 et JAK3 par le tofacitinib atténue la signalisation des interleukines (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) et des interférons de type I et de type II, ce qui entraînera une modulation des réponses immunitaire et inflammatoire.



## 1.8. Etude d'un cas : Découverte du tofacitinib par simplification structurale et optimisation



# What is a Drug?

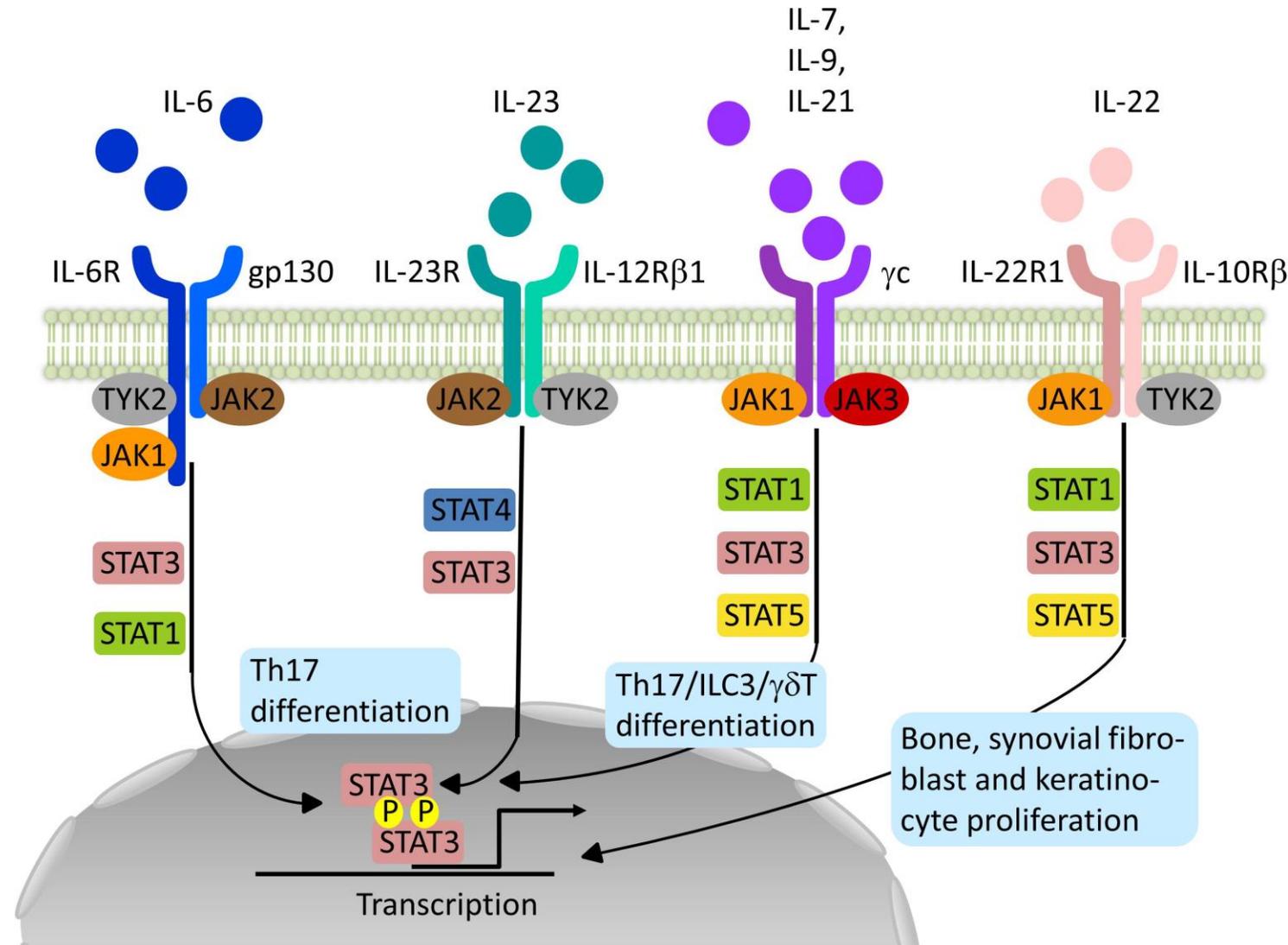


**Not** the most potent  
**Nor** the most stable  
**Nor** the best absorbed  
**Nor** the least active against  
cardiac ion channels  
**BUT** – best balance

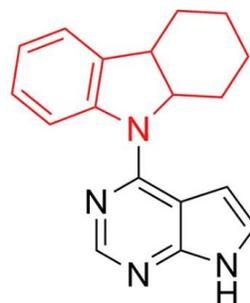
Schematic projection of medchem variables into a 2D principal component space representation of the high dimensional property space that drug discovery takes place in.

## 1.8. Etude d'un cas : Découverte du tofacitinib par simplification structurale et optimisation

- Les Janus tyrosine kinases (**JAK**) comprennent quatre sous-types, **JAK1**, **JAK2**, **JAK3** et **Tyk2**,
- **JAK3** est une **cible médicamenteuse** importante pour le traitement des maladies auto-immunes, et ses inhibiteurs peuvent réguler ou supprimer la fonction immunitaire.
- Les cellules T répondent à l'IL-2 en activant une voie JAK/STAT qui implique les deux kinases **JAK1** et **JAK3**. L'inhibition de **JAK1** devrait jouer un rôle additif ou synergique avec **JAK3** en raison de la manière dont ces enzymes fonctionnent ensemble au niveau du récepteur **IL-2**.
- **JAK2** joue un rôle essentiel dans l'hématopoïèse, y compris dans la signalisation des récepteurs "epo" et l'homéostasie des globules rouges, et **ses inhibiteurs pourraient entraîner des effets indésirables tels que l'anémie.**



## 1.8. Etude d'un cas : Découverte du tofacitinib par simplification structurale et optimisation

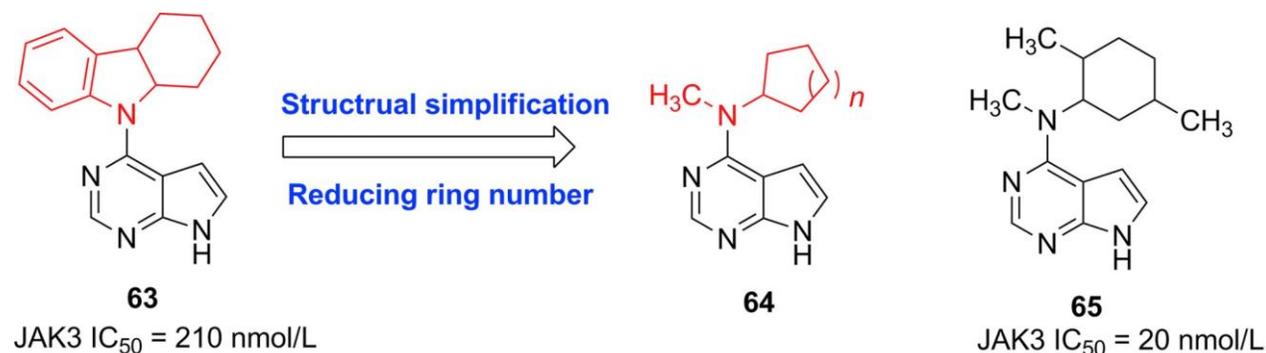


**63**

JAK3 IC<sub>50</sub> = 210 nmol/L

- Des chercheurs de Pfizer ont effectué un criblage à haut débit et ont identifié un inhibiteur sélectif de **JAK3** (composé **63**, composé hit),
- **63** présente une bonne activité inhibitrice pour **JAK3** (IC<sub>50</sub> = 210 nmol/L), et il était 45 fois moins puissant contre **JAK2** et inactif contre **JAK1** (IC<sub>50</sub> > 10 mmol/L).
- Un test cellulaire (prolifération induite par IL-2 des blastes de lymphocytes T humains) a révélé que le composé **63** n'inhibait que modérément l'activité cellulaire (IC<sub>50</sub> = 3200 nmol/L) → ce qui signifie qu'il y avait une marge d'amélioration substantielle.
- De plus, la demi-vie du composé **63** dans le microsome hépatique humain (HLM) était courte (t<sub>1/2</sub> = **15 min**). Par conséquent, les optimisations structurales se sont concentrées sur l'amélioration de l'activité inhibitrice et de la sélectivité de **JAK3** ainsi que sur sa stabilité métabolique.

## 1.8. Etude d'un cas : Découverte du tofacitinib par simplification structurale et optimisation



- Le composé **63** contient cinq anneaux, et la première étape de l'optimisation structurale consistait à réduire le nombre d'anneaux et la masse moléculaire, laissant la place à une optimisation ultérieure.
- Flanagan *et al.*\* ont remplacé le groupe carbazole par des groupes N-méthyl-cycloalkyle, et les analogues résultants (**64**) ont démontré une plus grande puissance contre **JAK1**, tandis que l'activité inhibitrice de **JAK3** a été conservée.
- De plus, ces analogues ont montré une activité *in cellulo* améliorée par rapport à celle du composé principal (**63**).

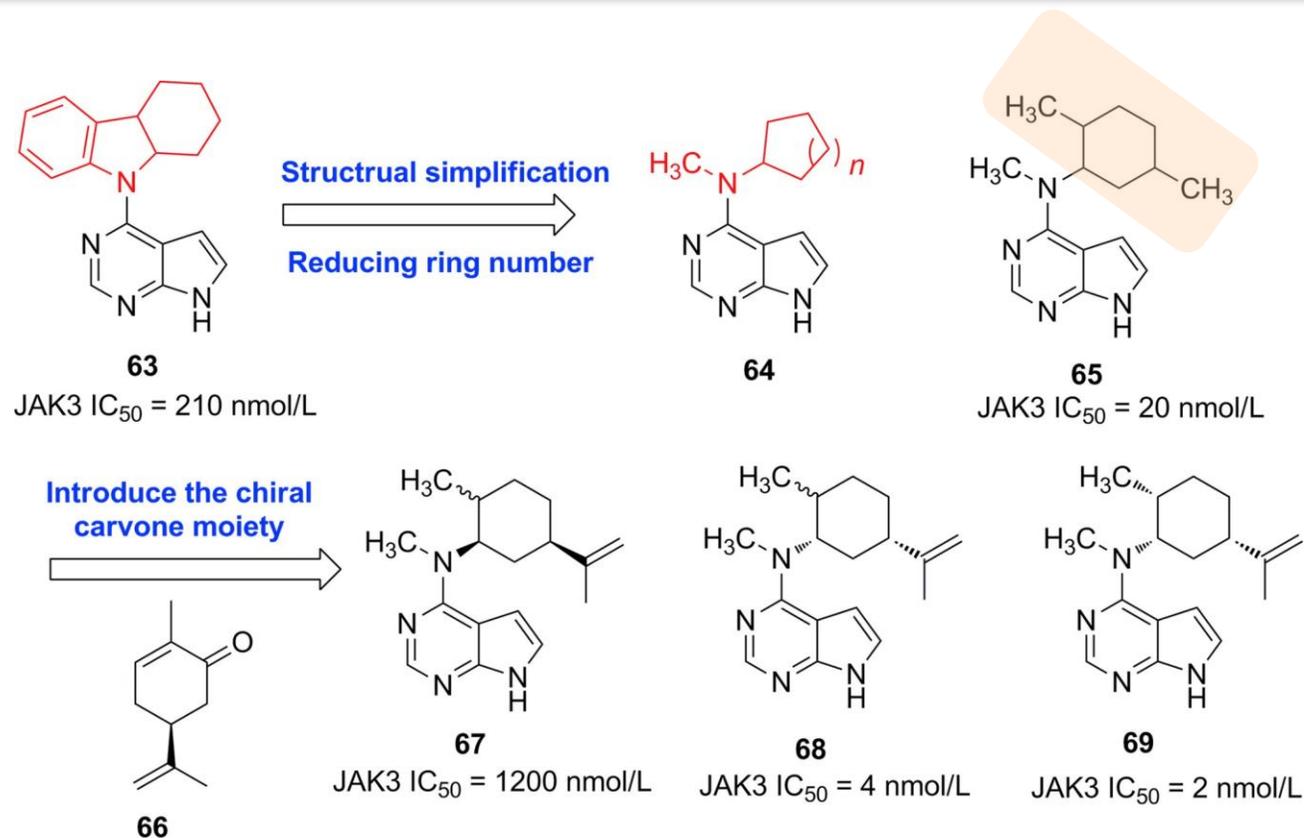


L'analogue N-méthyl-cyclohexyle **65** était un inhibiteur hautement actif de **JAK3** (IC<sub>50</sub> = 20 nmol/L) et des lymphocytes T (IC<sub>50</sub> = 340 nmol/L)



**mais sa stabilité métabolique était encore médiocre ( $t_{1/2} = 18$  min).**

# 1.8. Etude d'un cas : Découverte du tofacitinib par simplification structurale et optimisation

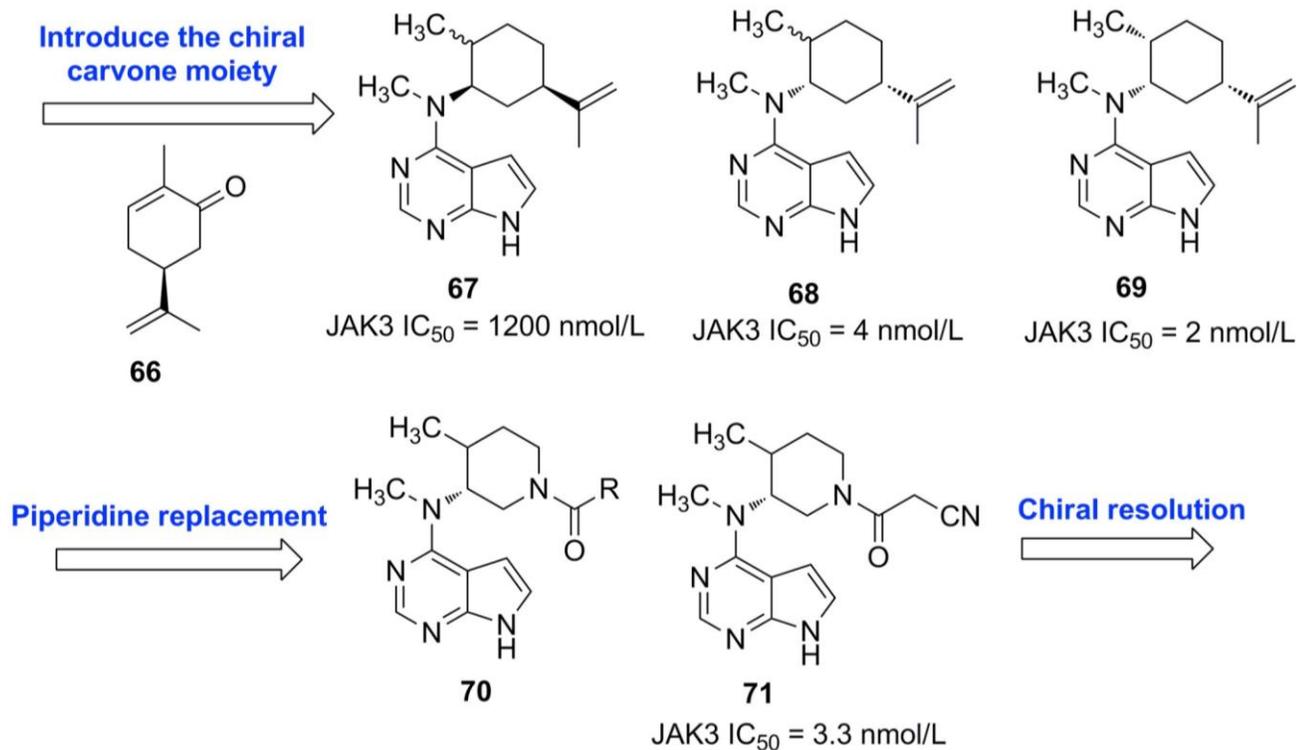


- Par la suite, la carvone naturelle (**66**) a été utilisée comme source chirale pour remplacer le fragment 2',5'-diméthylcyclohexane du composé **65**.

Un test de kinase a révélé que le composé **69** était l'isomère le plus puissant (JAK3 IC<sub>50</sub> = 2 nmol/L; IC<sub>50</sub> cellulaire = 50 nmol/L).

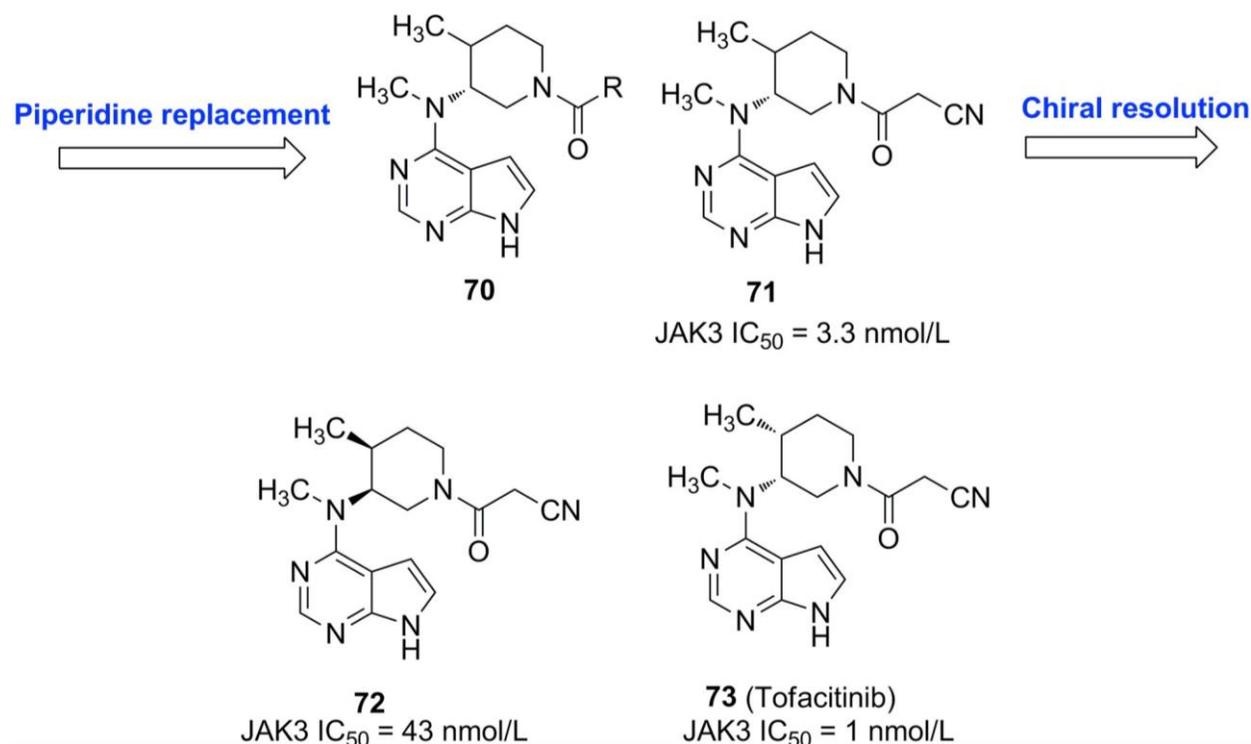
Cependant, les profils pharmacocinétiques du composé **69**, tels que sa stabilité microsomale (HLM  $t_{1/2}$  = 14 min), sa solubilité aqueuse (1,3 mg/ml) et sa biodisponibilité chez le rat (~ 7%), étaient défavorables.

## 1.8. Etude d'un cas : Découverte du tofacitinib par simplification structurale et optimisation

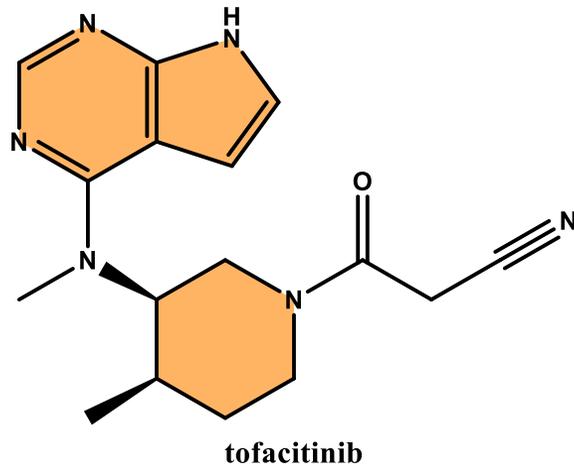


- Pour résoudre ces problèmes, le fragment carvone a été remplacé par des groupes pipéridinylamide. Après l'incorporation d'un atome d'azote, la solubilité aqueuse a été considérablement améliorée et un centre chiral a été éliminé, ce qui a facilité la synthèse de l'analogue (70).
- Parmi les analogues préparés, le composé 71 présentait l'activité la plus élevée (JAK3 IC<sub>50</sub> = 3,3 nmol/L; IC<sub>50</sub> cellulaire = 40 nmol/L, t<sub>1/2</sub> > 100 min) et une stabilité métabolique favorable.

## 1.8. Etude d'un cas : Découverte du tofacitinib par simplification structurale et optimisation



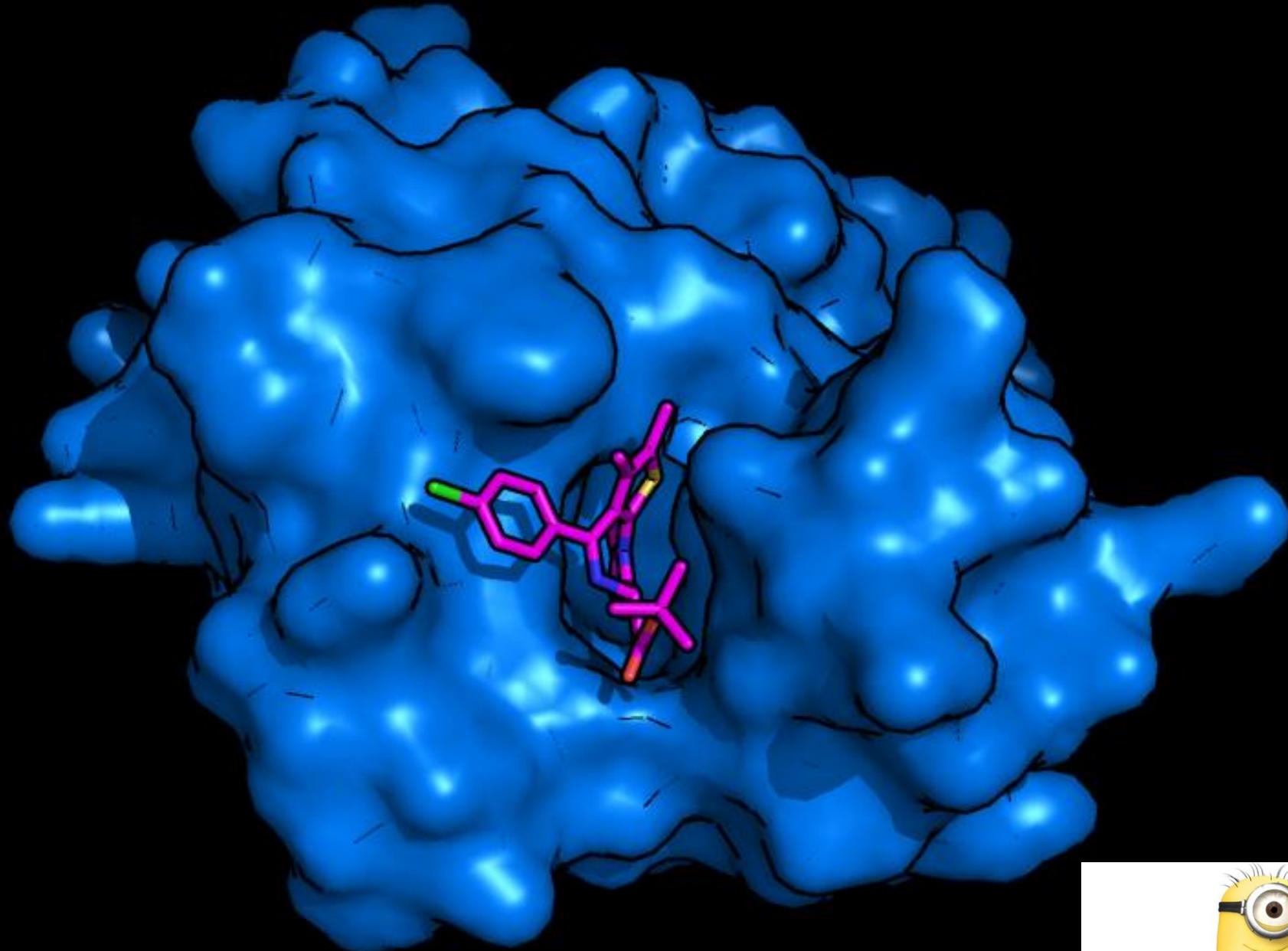
- Une évaluation plus poussée de différents énantiomères du composé **71**, a révélé que **l'isomère 73 (3R, 4R)** avait une IC<sub>50</sub> de 1 nmol/L contre **JAK3**, ce qui le rendait environ **40 fois** plus puissant que l'isomère **72 (3S, 4S)**.
- De plus, le composé **73** avait des paramètres ADMET favorable : une bonne solubilité (> 4 mg/mL dans l'eau), une stabilité métabolique (HLM  $t_{1/2}$  > 120 min) et une biodisponibilité orale (78% chez le chien). Par conséquent, le composé **73 (tofacitinib)** a été approuvé par la FDA en 2012 comme premier inhibiteur oral de JAK “**first-in-class oral JAK inhibitor**” pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde.



**Métabolisme ?  
Analogues qui  
permettent d'éviter  
le métabolisme**

## 2. Conclusion

- L'activité pharmacologique est importante mais ce n'est pas le seul critère pour évaluer le succès d'une conception simplifiée.
- Éviter «l'obésité moléculaire» peut améliorer le taux de réussite du développement de médicaments. La conception de molécules «à faible poids moléculaire» par simplification structurelle représente une stratégie efficace dans l'optimisation des composés “lead” à la fois dans le cas des produits naturels et des petites molécules bioactives,
- Plusieurs cycles d'optimisation sont souvent nécessaires pour améliorer l'activité. Ainsi, le succès de l'optimisation des interactions lead-cible doit être défini en fonction du fait que les nouveaux composés ont résolu les inconvénients des composés “lead” d'origine.
- L'objectif le plus important est de prendre en compte l'équilibre entre la faisabilité synthétique, la puissance *in vitro* et *in vivo*, les propriétés physico-chimiques et les profils pharmacocinétiques.



Merci pour votre attention

