

## Chimie Médicinale

### *Introduction et principes généraux*

- Introduction : le développement pharmaceutique
- **Mode d'action : nature des interactions molécule-cible**
  1. *Liaison covalente*
  2. *Interactions non covalentes*
  3. *Interactions répulsives*
- « Drug Discovery »
- « Drug Design »
- Chimie médicinale : Développements en chimie organique
- Fonctionnalisation C-H en chimie médicinale

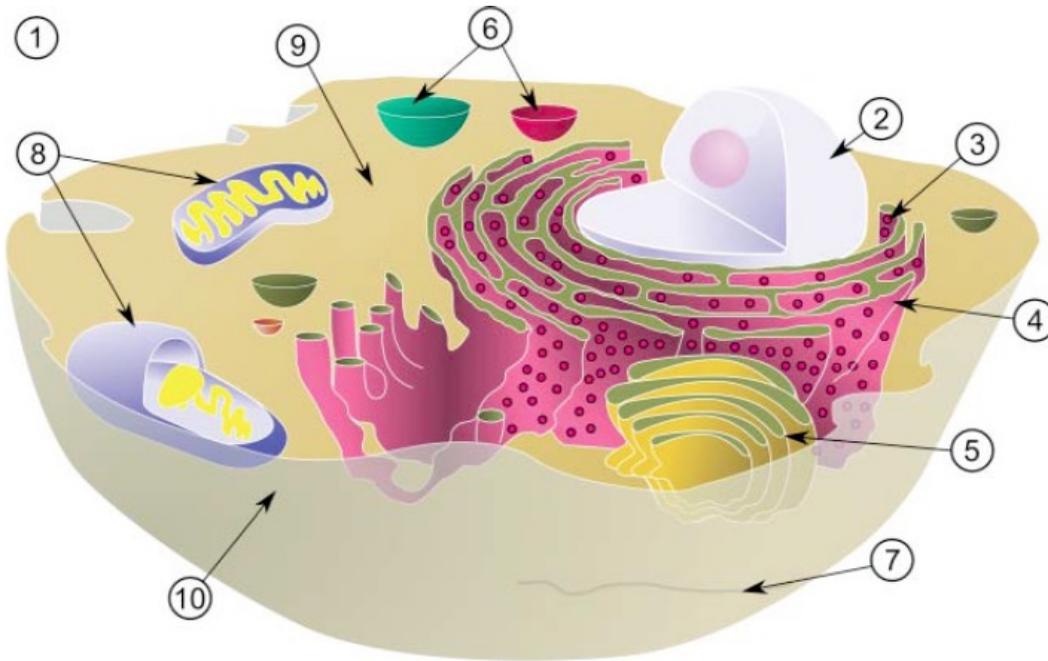
• **Définition du médicament**

- **Définition officielle** : Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. Médicament = principe actif + excipient

A l'échelle moléculaire

médicament = composé interagissant avec un système biologique pour produire une réponse biologique

**Système biologique : La Cellule**



- |                            |                         |
|----------------------------|-------------------------|
| 1. Cellule eucaryote       | 6. Vésicules            |
| 2. Noyau                   | 7. Cytosquelette        |
| 3. Ribosome                | 8. Mitochondries        |
| 4. Réticulum Endoplasmique | 9. Cytoplasme           |
| 5. Appareil de Golgi       | 10. Membrane cellulaire |

• **Molécules ciblées : Macromolécules**

- lipides
- hydrates de carbone
- acides nucléiques
- protéines

## Chimie Médicinale

### *Introduction et principes généraux*

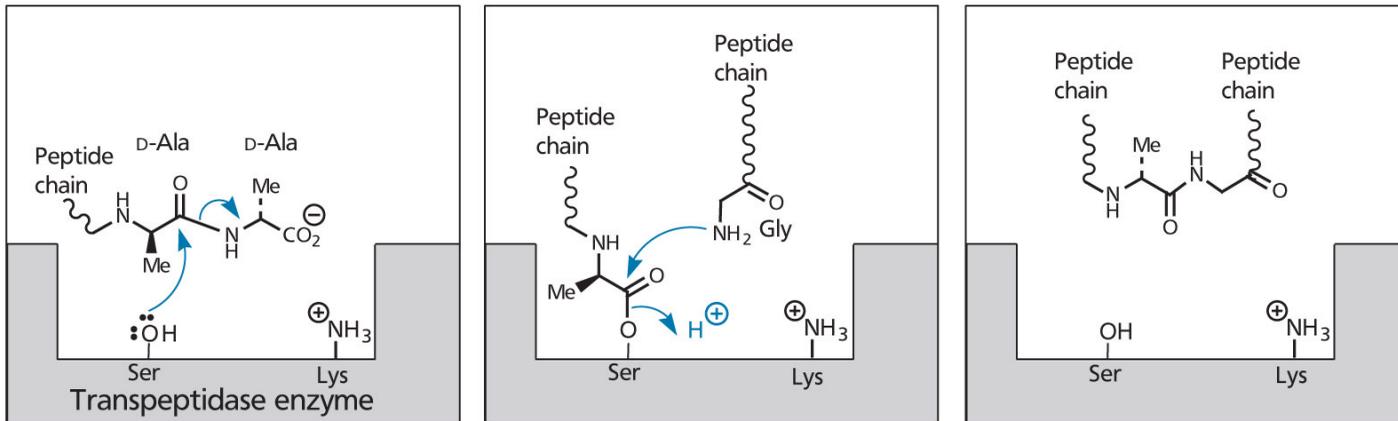
- Introduction : le développement pharmaceutique
- **Mode d'action : nature des interactions molécule-cible**
  1. *Liaison covalente*
  2. *Interactions non covalentes*
  3. *Interactions répulsives*
- « Drug Discovery »
- « Drug Design »
- Chimie médicinale : Développements en chimie organique
- Fonctionnalisation C-H en chimie médicinale

1. Liaison covalente

• La liaison covalente

- Principe actif lié de manière « permanente » au site de liaison :
  - > énergie des liaisons covalentes :  $60-115 \text{ kcal.mol}^{-1}$
  - > « équilibre » déplacé vers la forme liée

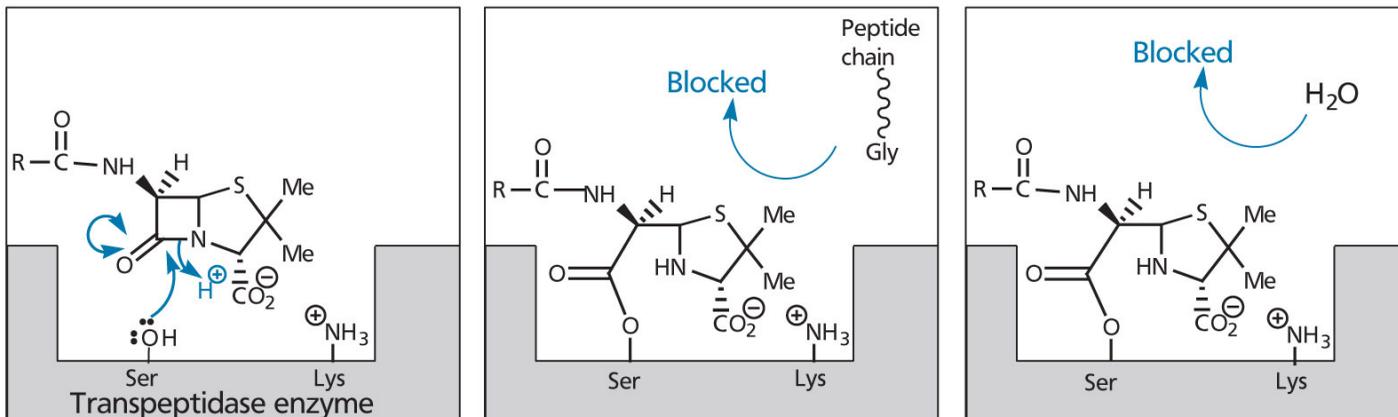
(a) Transpeptidase cross-linking



> TOXICITÉ ATTENDUE

- Toxicité utile si sélective  
ex : la pénicilline cible une protéine spécifique aux bactéries.

(b) Penicillin inhibition



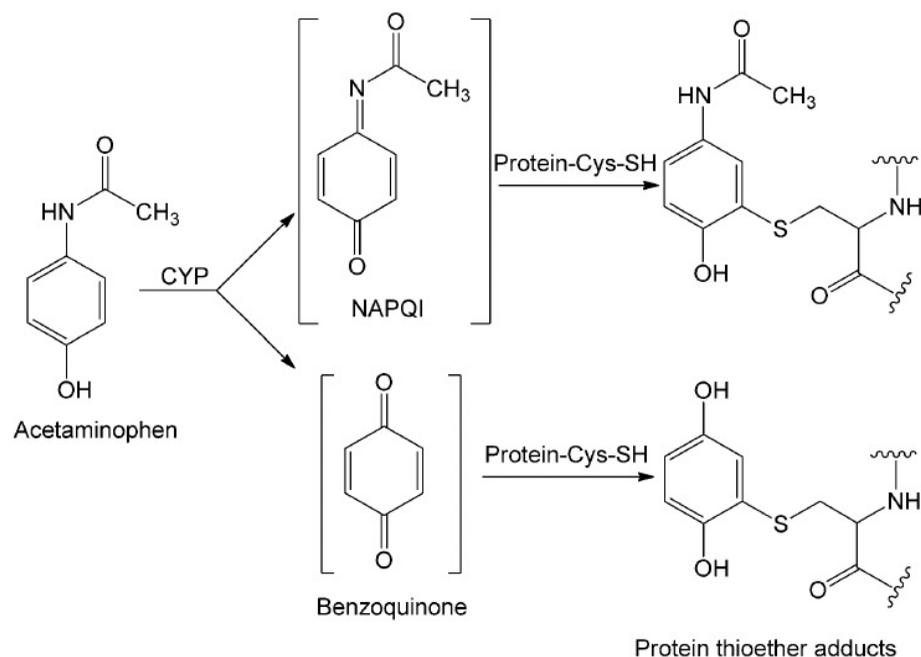
© Graham L. Patrick, 2005



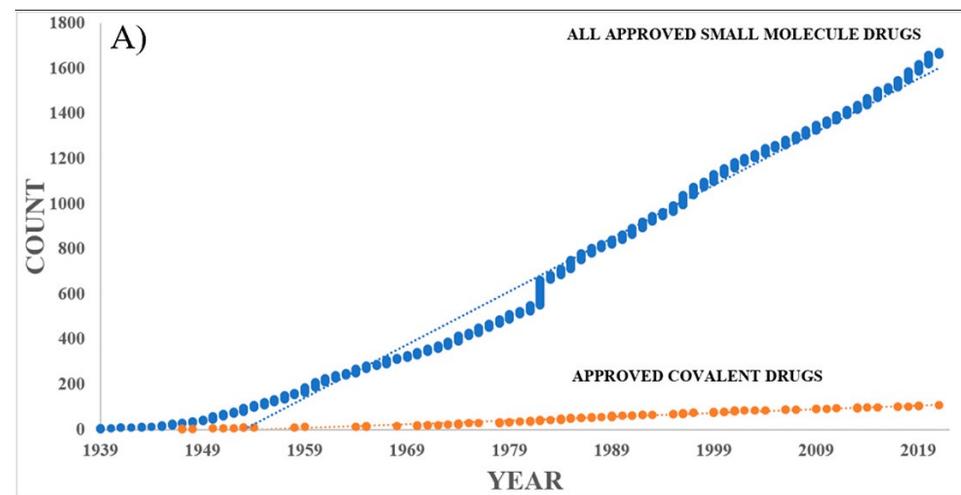
• **La liaison covalente**

> Pourquoi les inhibiteurs covalents ont mauvaise réputation ?

• Pourtant on assiste à une renaissance des inhibiteurs covalents



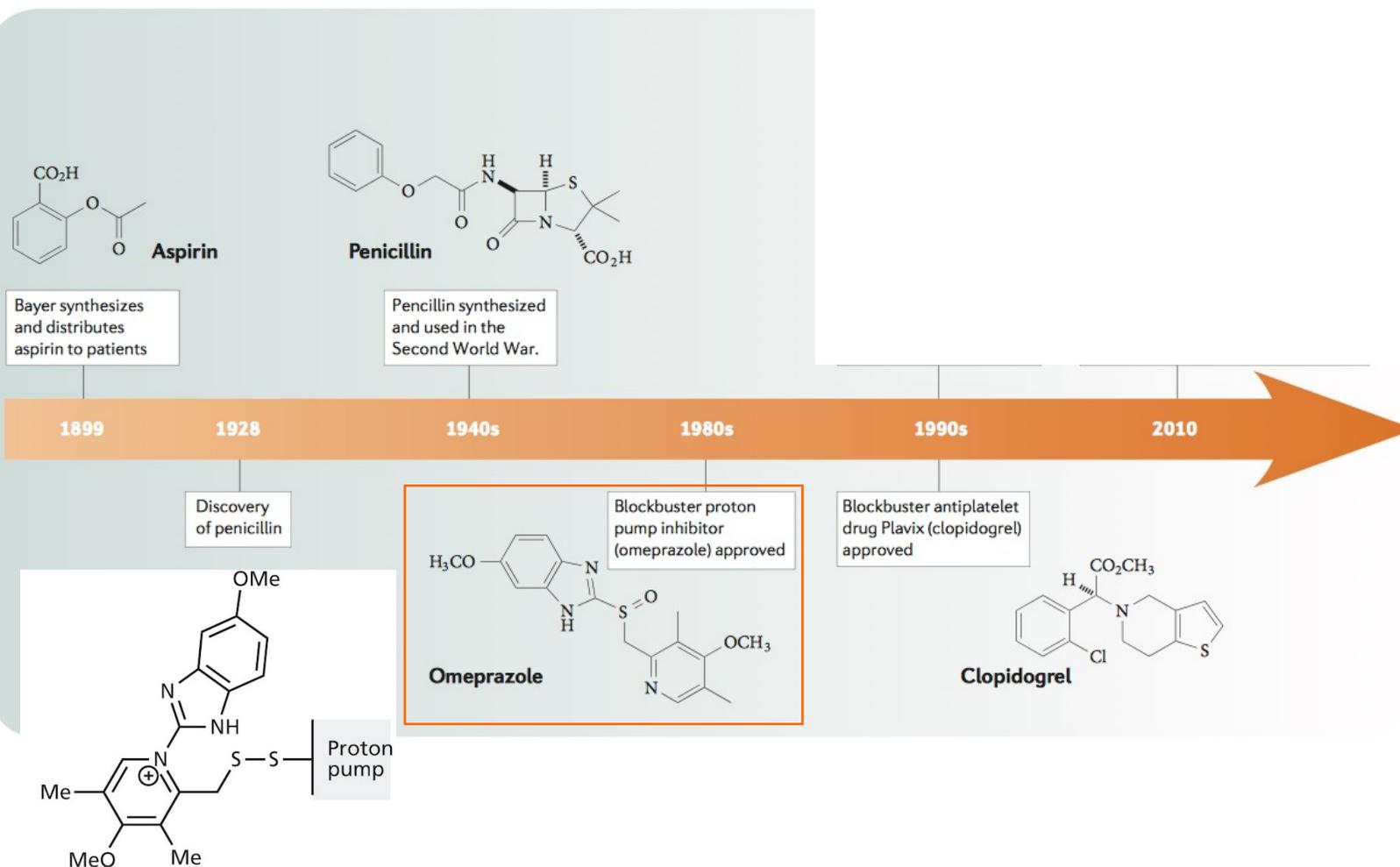
**Figure 2.** Cytochrome P-450 mediated oxidation of acetaminophen to reactive quinone intermediates (NAPQI and benzoquinone) that covalently modify a wide range of proteins through reactions with cysteinylsulfhydryl groups. For a detailed discussion of the underlying



1. *Liaison covalente*• **La liaison covalente**

- Quelques exemples notoires d'inhibiteurs covalents en Chimie Médicinale

*A votre avis quels mécanismes ?*



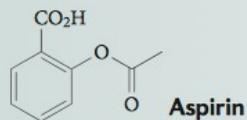
> J. Singh *et al.*, The resurgence of covalent drugs, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2011, 10, 307

1. Liaison covalente

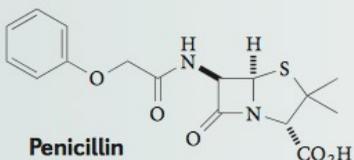
La liaison covalente

- Quelques exemples notoires d'inhibiteurs covalents

*A votre avis quels mécanismes ?*



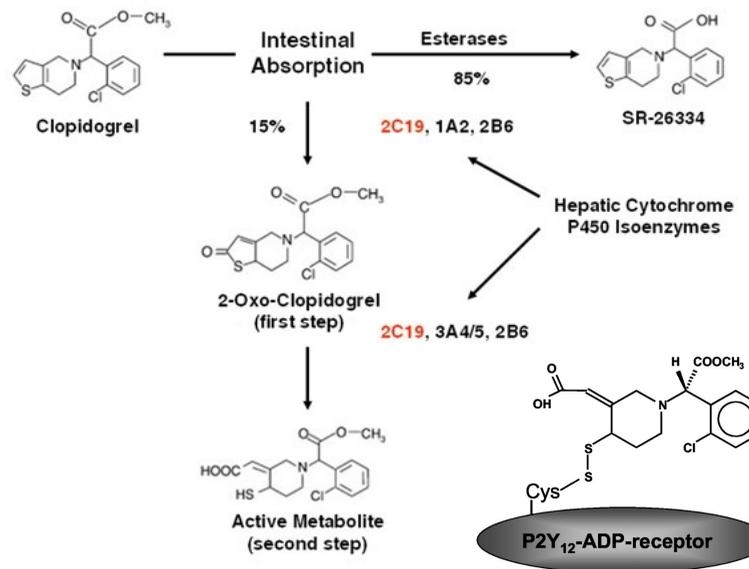
Bayer synthesizes and distributes aspirin to patients



Penicillin synthesized and used in the Second World War.

*Mécanisme découvert a posteriori*

Clopidogrel is Metabolized in a Two-Step Process



1899

1928

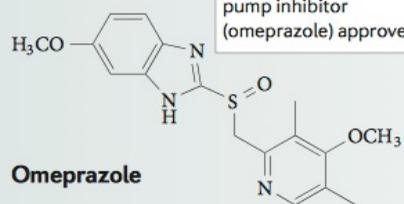
1940s

1980s

Medscape

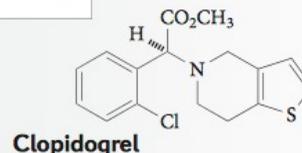
Source: Cardiosource © 2009 by the American College of Cardiology Foundation

Discovery of penicillin



Blockbuster proton pump inhibitor (omeprazole) approved

Blockbuster antiplatelet drug Plavix (clopidogrel) approved

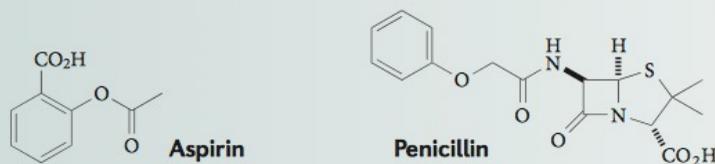


1. Liaison covalente

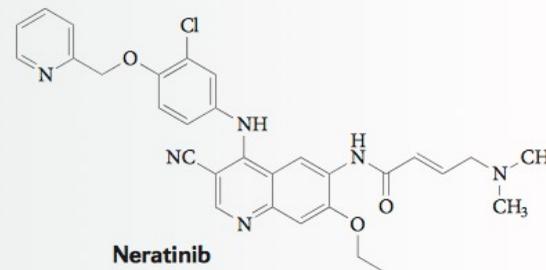
• La liaison covalente

• Targeted Covalent Inhibitors

Lower chemical reactivity and specific action

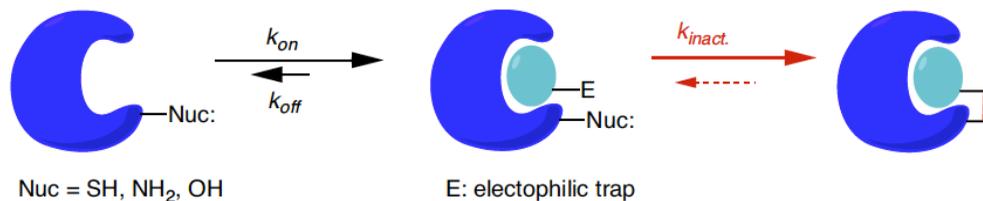


Conception rationnelle



The formation of an irreversible covalent bond between inhibitor and target increases the stability of the complex and can have therapeutic advantages such as longer duration of action. However, the exploration of covalent inhibitors has been limited by concerns about off-target reactivity, which may be alleviated by developing irreversible inhibitors based on weak electrophiles that only form covalent bonds after specific binding to a target protein.

(a) Binary complex formation (selectivity) and covalent reaction (secondary selectivity filter; terminal inhibition).



(b) Selected examples of electrophilic traps

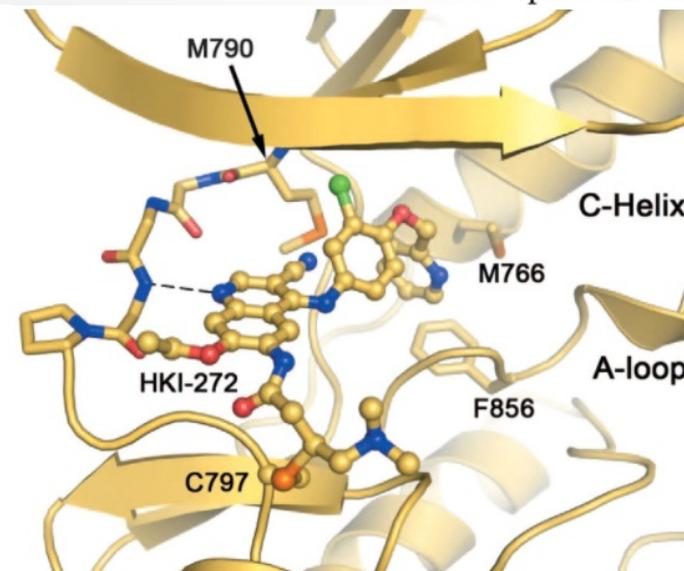
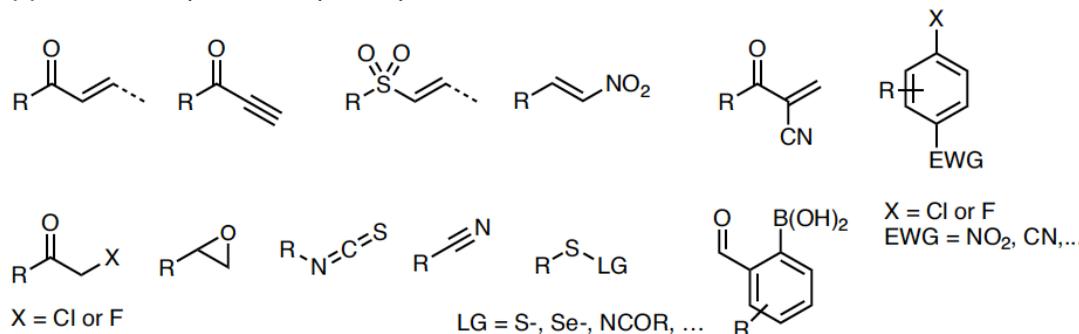


Figure 7. Crystal structure of neratinib (37) bound to the T790M mutant EGFR kinase domain (PDB code: 2JIV).

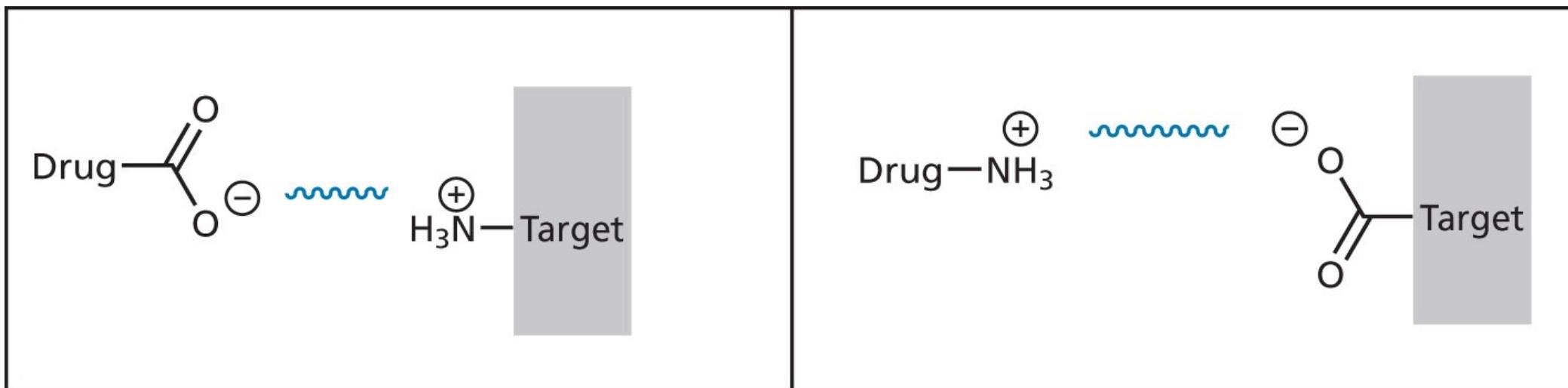
## Chimie Médicinale

### *Introduction et principes généraux*

- Introduction : le développement pharmaceutique
- **Mode d'action : nature des interactions molécule-cible**
  1. *Liaison covalente*
  2. *Interactions non covalentes*
  3. *Interactions répulsives*
- « Drug Discovery »
- « Drug Design »
- Chimie médicinale : Développements en chimie organique
- Fonctionnalisation C-H en chimie médicinale

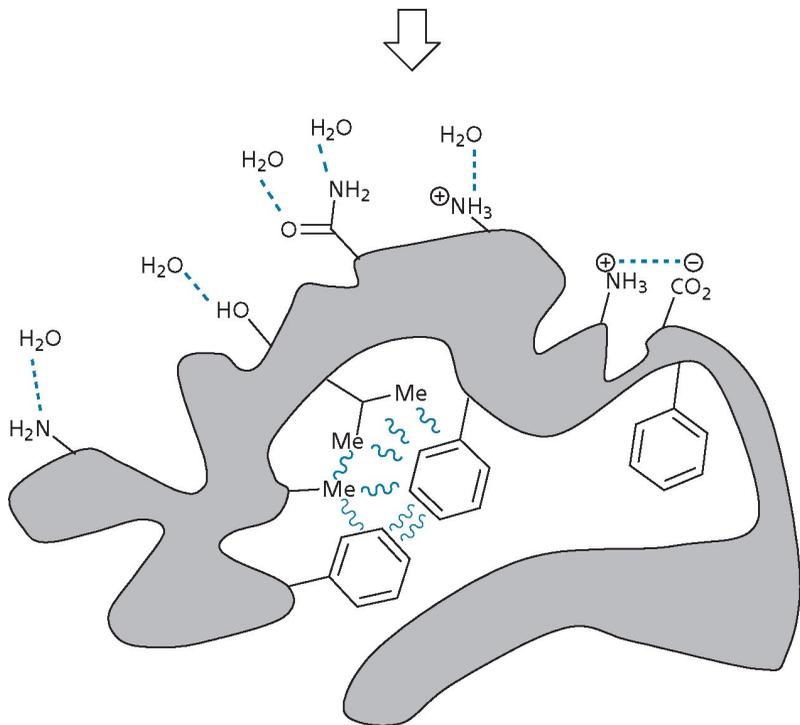
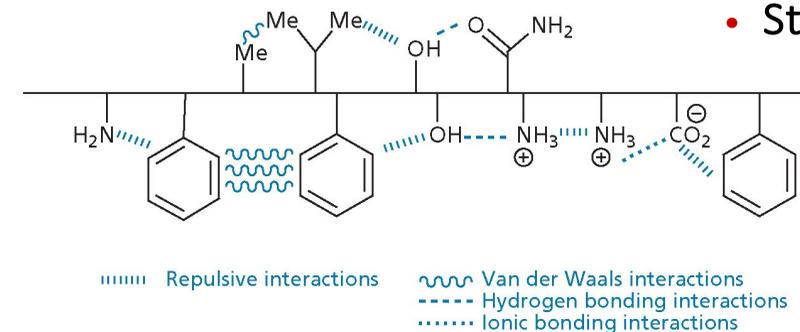
*2. Interactions non covalentes électrostatiques*• **Interaction ou liaison ionique**

- Energie des liaisons ioniques :  $50-70 \text{ kcal.mol}^{-1}$ 
  - > plus forte des interactions moléculaires.
  - > Favorisée par les milieux hydrophobes
  - > Inversement proportionnelle à la distance séparant les fonctions chargées ( $1/r$ )
  - > Interaction prépondérante lors de l'entrée de la molécule dans le site de liaison



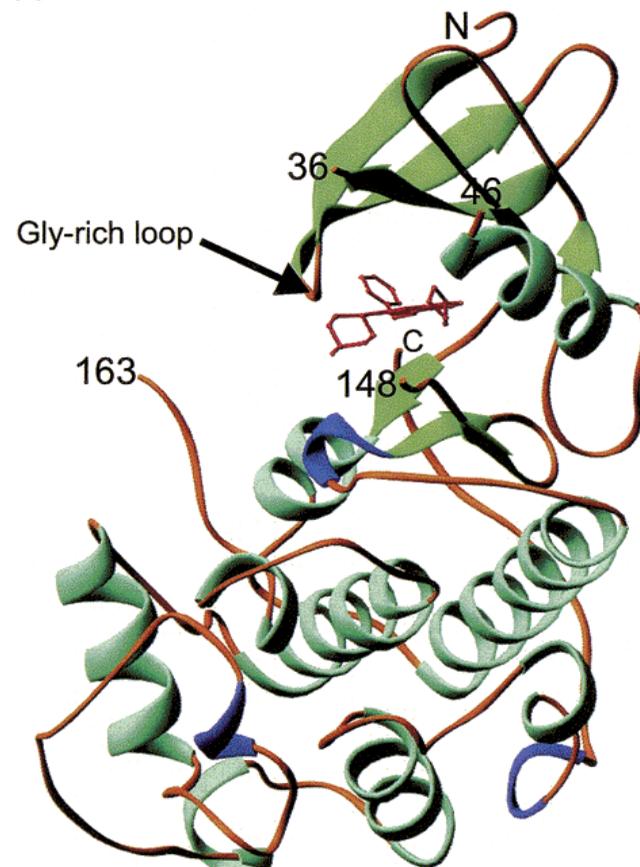
2. Interactions non covalentes électrostatiques

• Interaction ou liaison ionique



• Structure des protéines

- Hélice  $\alpha$
- Feuillet  $\beta$
- Coude  $\beta$



ACS Publications  
High quality. High impact.

© Graham L. Patrick, 2005



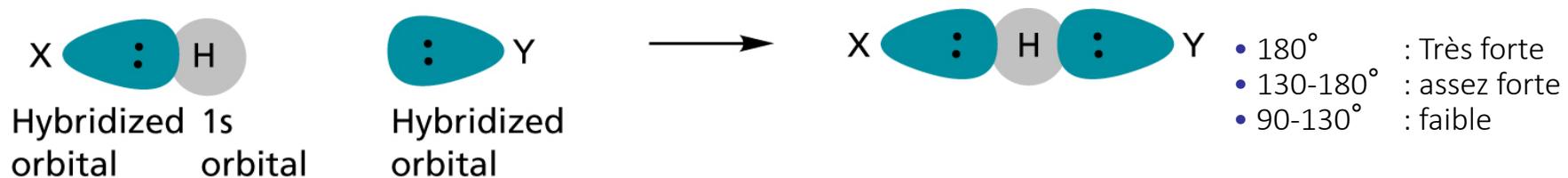
## 2. Interactions non covalentes électrostatiques

## • La liaison hydrogène

- Energie très variable : 3-28 kcal.mol<sup>-1</sup> dans les interactions molécule-cible
- Longueur des liaisons Hydrogène : 2.0-3.0 Å  
*Rappel : longueur liaison covalente < 1.5 Å*



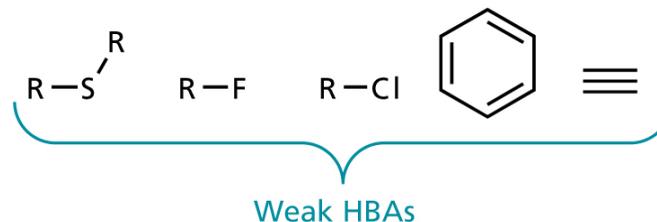
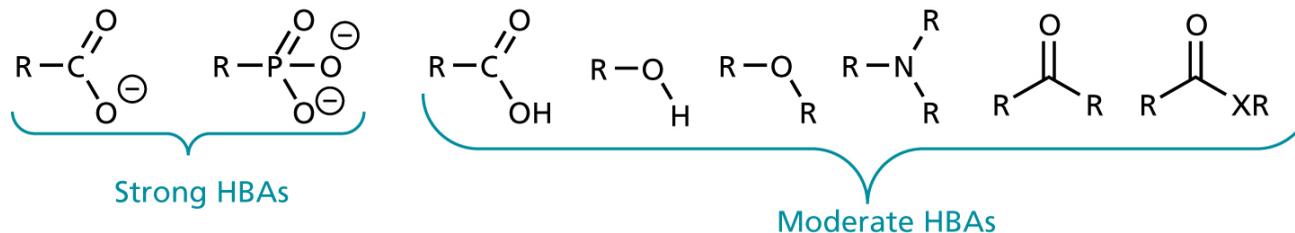
- Importance de l'angle défini par les atomes Y-H-X  
(traduit que la liaison Hydrogène est plus qu'une simple interaction électrostatique > orbitalaire)



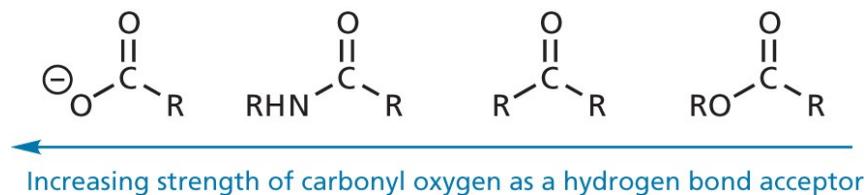
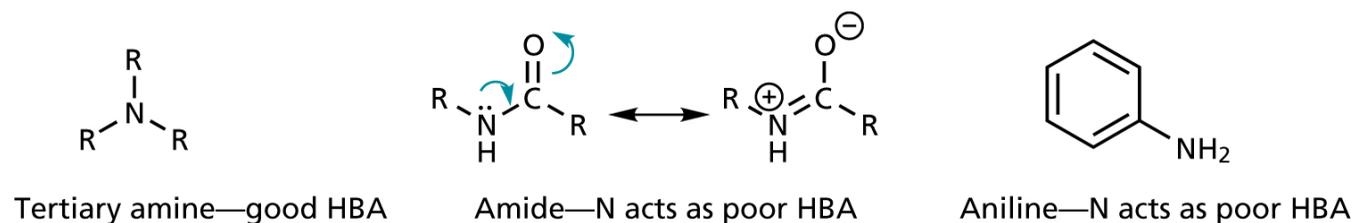
2. Interactions non covalentes électrostatiques

• La liaison hydrogène

• Exemples d'accepteurs de liaison Hydrogène



• Comparaison au sein d'une même famille

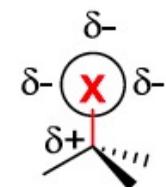


## 2. Interactions non covalentes électrostatiques

## • La liaison halogène

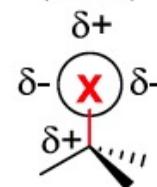
- Energie plus faible que liaison hydrogène : 0-10 kcal.mol<sup>-1</sup>
- Longueur des liaisons Halogène : 3.0-3.5 Å

halogen bond donor  
halogen bond acceptor

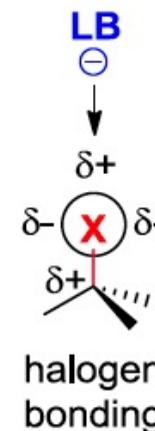


traditional  
view

sigma-hole



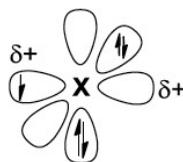
modern  
view



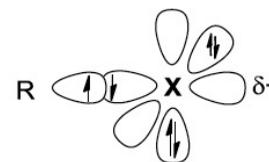
halogen  
bonding

[anisotropic e<sup>-</sup> distribution]

- When a halogen forms a covalent bond, the electron density in its p<sub>z</sub> orbital becomes polarized toward the bonding region, diminishing the electron density on the outer region of the p<sub>z</sub> lobe.



1 electron delocalized  
about entire p<sub>z</sub>

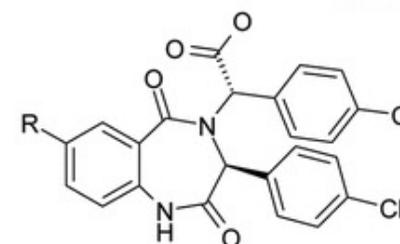
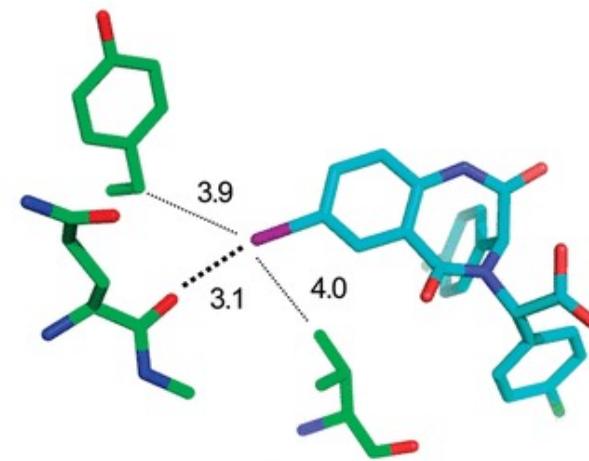
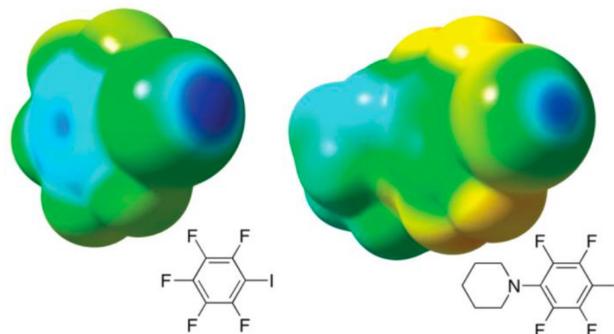
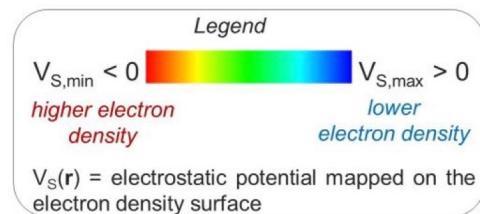
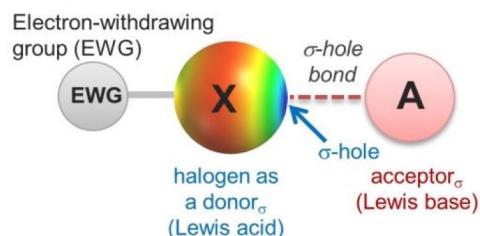


electron density is  
concentrated  
in the sigma bond

2. Interactions non covalentes électrostatiques

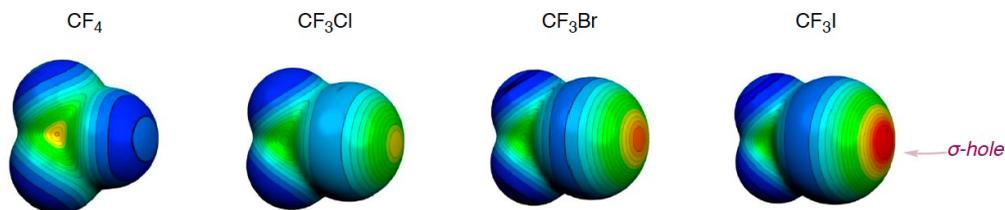
• La liaison halogène

- Energie plus faible que liaison hydrogène : 0-10 kcal.mol<sup>-1</sup>
- Longueur des liaisons Halogène : 3.0-3.5 Å
- Halogène ( $I > Br > Cl$ ) lié à un groupement aromatique ou groupement alkyle avec EWG



R	Kd (μM)
-H	7.69
-I	0.067
-Br	0.83
-CCH	0.25

• Attention : code couleur inversé



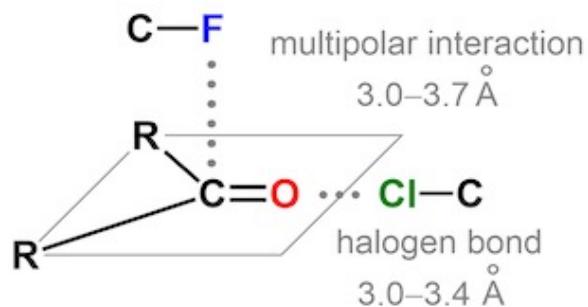
$\sigma$ -hole increases with increasing X-atom polarizability ( $F < Cl < Br < I$ )

the size and magnitude of the  $\sigma$ -hole (generally) correlate with the strength of the halogen bond

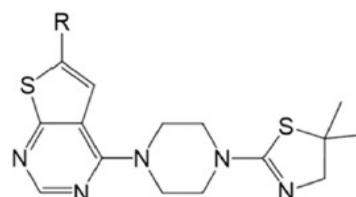
2. Interactions non covalentes électrostatiques

• Orthogonal Multipolar Interaction

- Characterized by a close orthogonal contact between two dipolar functional groups
- Short F...C=O contacts (3.0–3.7 Å) are abundant in both organic compounds and protein-ligand complexes, and the fluorine atom frequently approaches the electrophilic carbonyl carbon atom in an orthogonal arrangement
- Weakly attractive nature of the orthogonal C–F...C=O interaction.

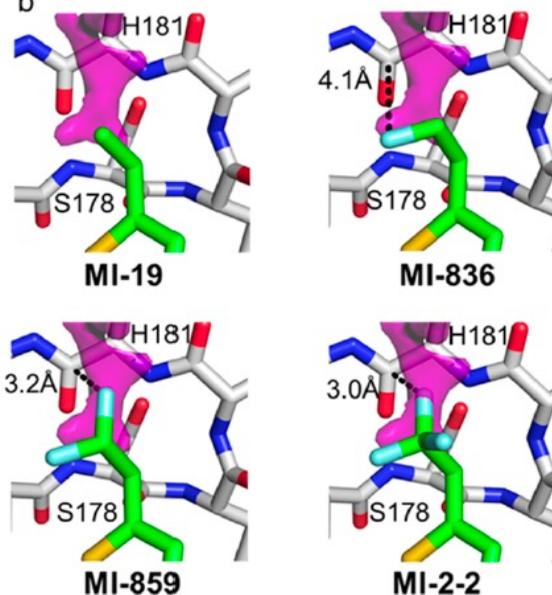


a



	R	IC <sub>50</sub> (nM)	ΔΔG (kcal/mol)
MI-19	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1200 ± 70	0
MI-836	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	260 ± 13	-0.90
MI-859	-CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	65 ± 20	-1.7
MI-2-2	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	46 ± 16	-1.9

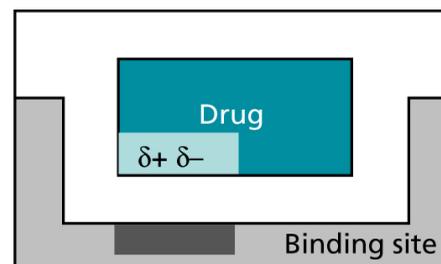
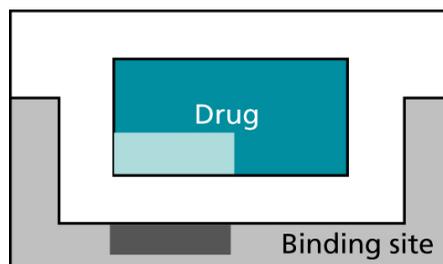
b



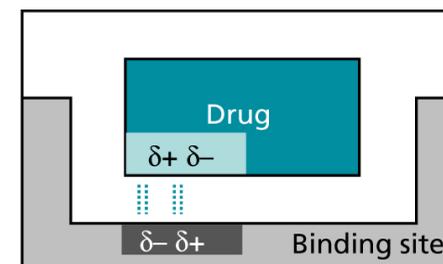
## 2. Interactions non covalentes électrostatiques

## • Interaction de Van der Waals (forces de London)

- *très faible énergie* :  $2-4 \text{ kJ.mol}^{-1}$
- Interactions diminuant rapidement avec la distance entre molécules ( $1/r^7$ )

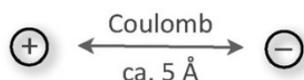


Transient dipole on drug



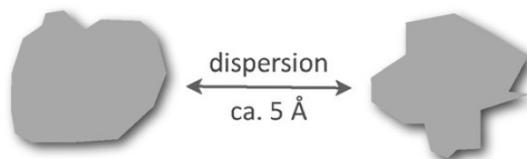
Induced dipole on target and van der Waals interaction

Two point charges:

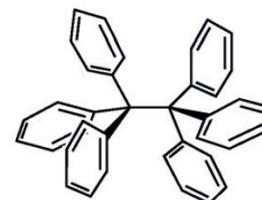


$$E = -\frac{1}{10} E_h \approx 60 \text{ kcal mol}^{-1}$$

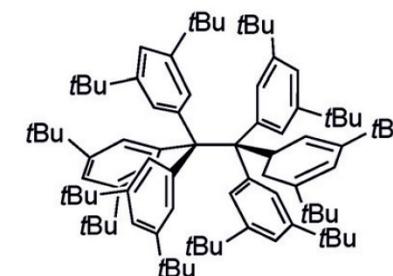
Two fragments or molecules (e.g. 100 HCNO atoms):



$$E = -\frac{10^2 \cdot 10^2 \cdot 10}{10^6} E_h \approx 60 \text{ kcal mol}^{-1}$$



**Not stable** because of "steric repulsion" of the phenyl groups

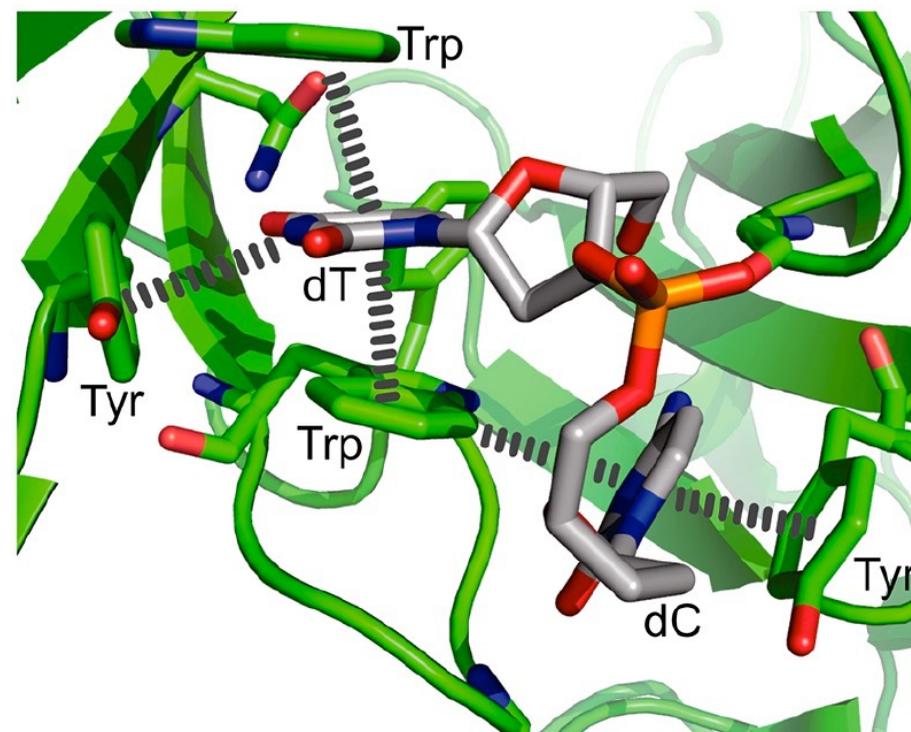
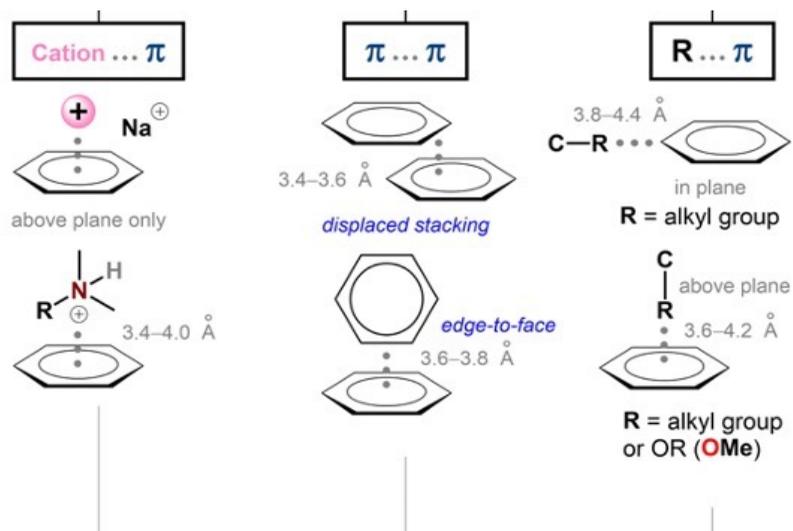


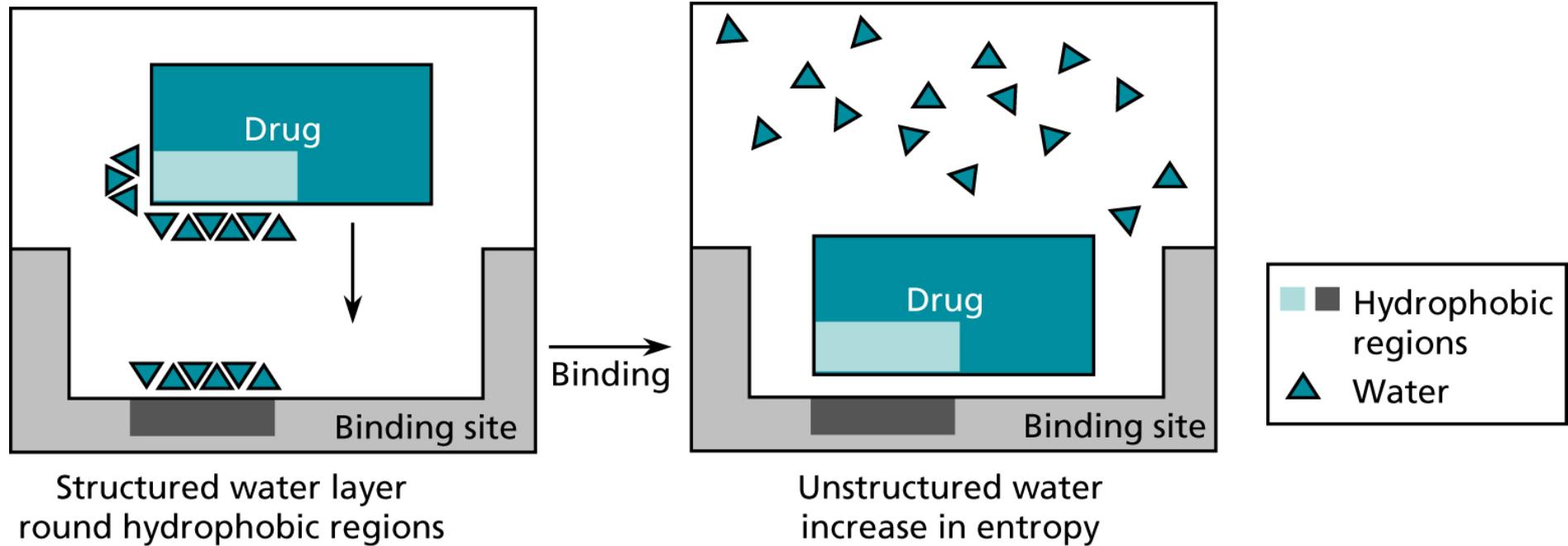
Sterically more crowded, yet **stable** – why?

*Crowding destabilizes experimentally unknown hexaphenylethane, while the more crowded all-meta-tert-butylhexaphenylethane can be crystallized*

2. Interactions non covalentes de type  $\pi$

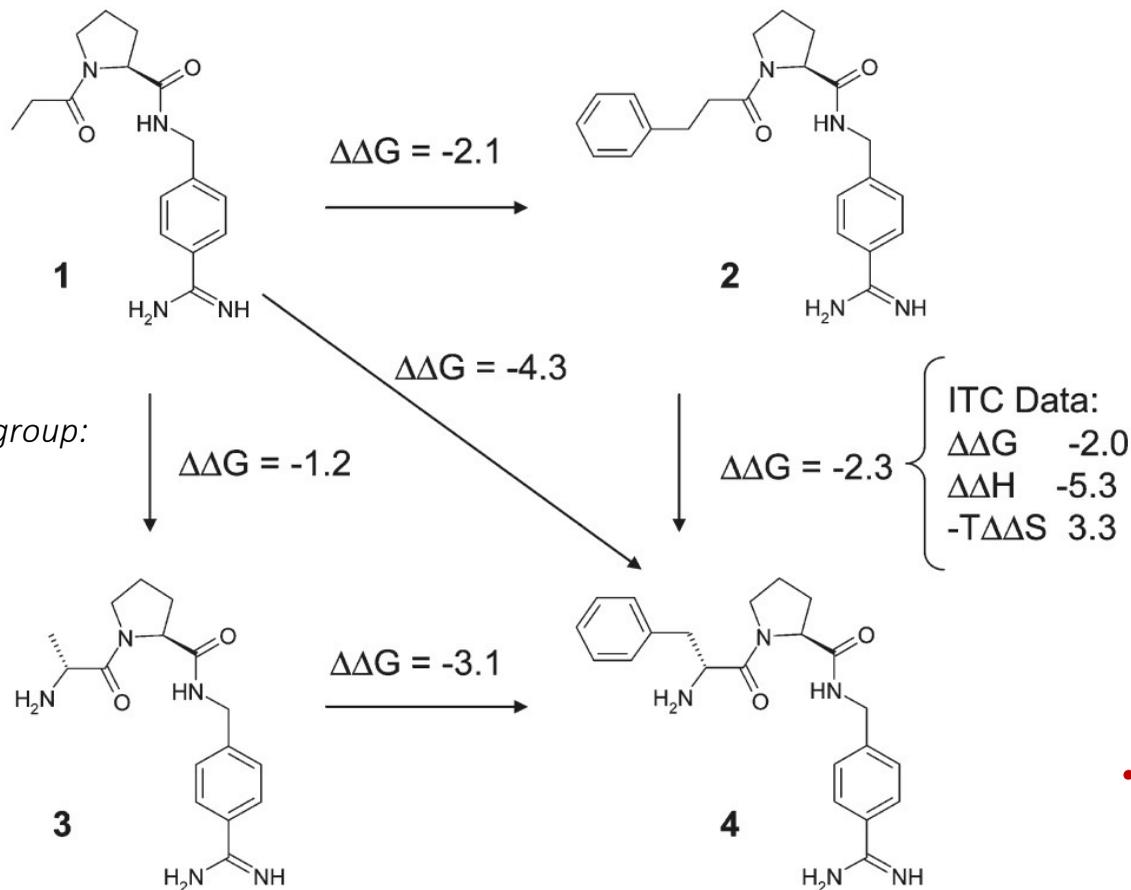
• Interaction  $\pi$  : *noyaux aromatiques*



• **Interaction entre régions hydrophobes : *une composante entropique***

• **Coopérativité des interactions : exemple interaction hydrophobe vs. Liaison H**

- Extension of the lipophilic side chain: - 2.1 kcal/mol



- Addition of the amino group: - 1.2 kcal/mol

- **Coopérativité des interactions: 1.0 kcal/mol**

## Chimie Médicinale

### *Introduction et principes généraux*

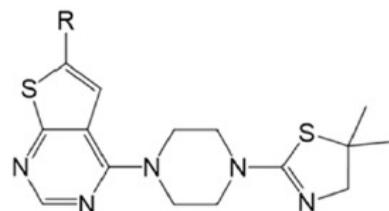
- Introduction : le développement pharmaceutique
- **Mode d'action : nature des interactions molécule-cible**
  1. *Liaison covalente*
  2. *Interactions non covalentes*
  3. *Interactions répulsives*
- « Drug Discovery »
- « Drug Design »
- Chimie médicinale : Développements en chimie organique
- Fonctionnalisation C-H en chimie médicinale

3. Interactions répulsives

• Il existe aussi des interactions répulsives !

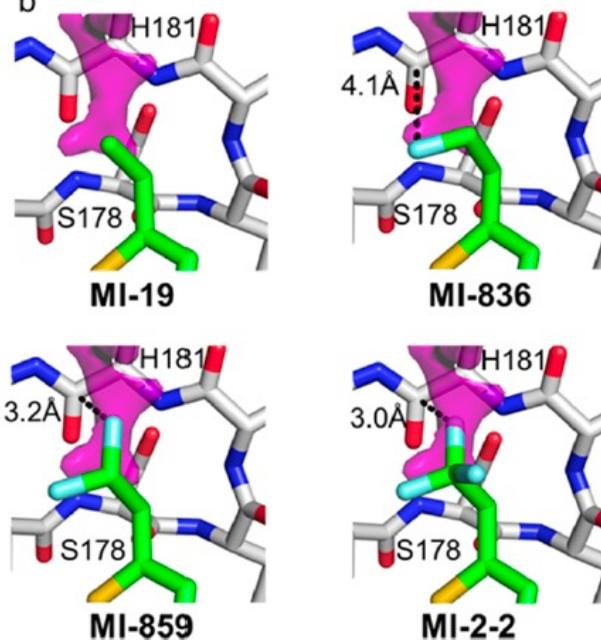
- Répulsion de Van der Waals ( $1/r^{12}$ )
- Répulsion entre groupes fonctionnels

a

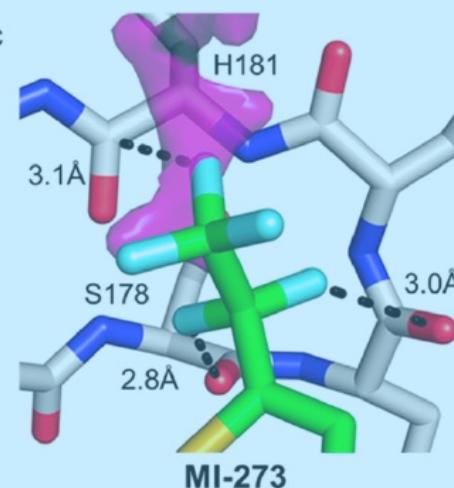


	R	IC <sub>50</sub> (nM)	ΔΔG (kcal/mol)
MI-19	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1200 ± 70	0
MI-836	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	260 ± 13	-0.90
MI-859	-CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	65 ± 20	-1.7
MI-2-2	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	46 ± 16	-1.9
MI-273	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	674 ± 158	-0.34

b



c

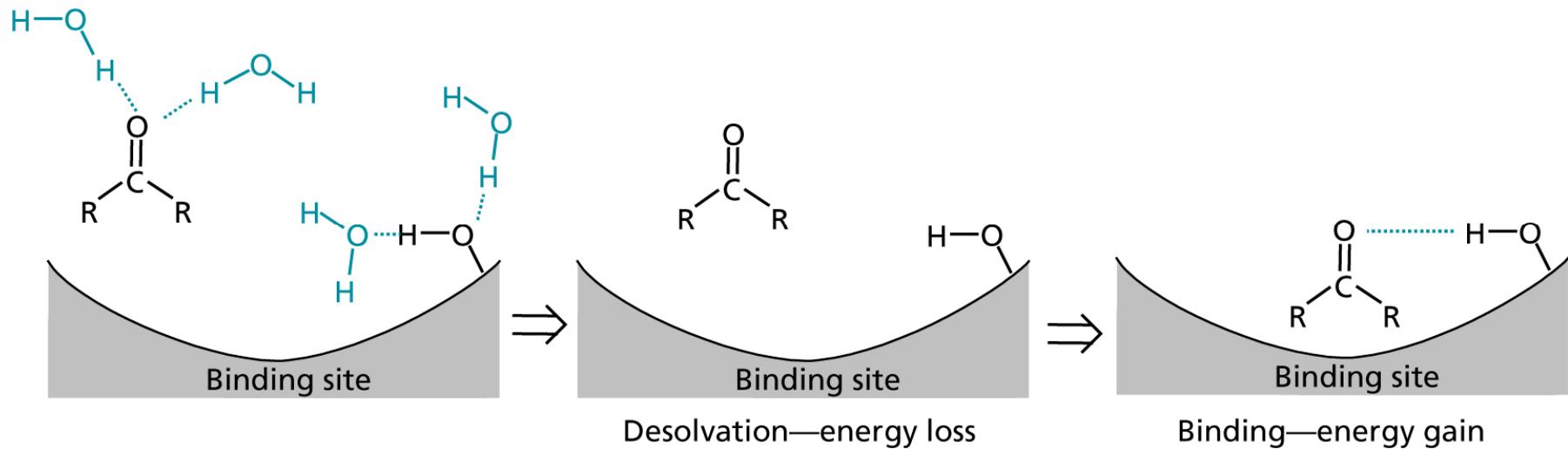


## 3. Interactions répulsives

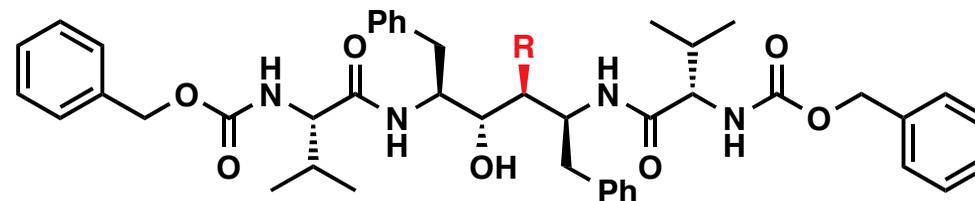
## • Il existe aussi des interactions répulsives !

## &gt; Il existe des interactions pénalisantes !

- Désolvatation du principe actif MAIS AUSSI de sa cible



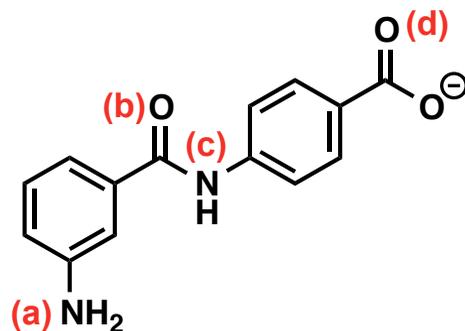
Développement d'inhibiteur  
de protéases du HIV



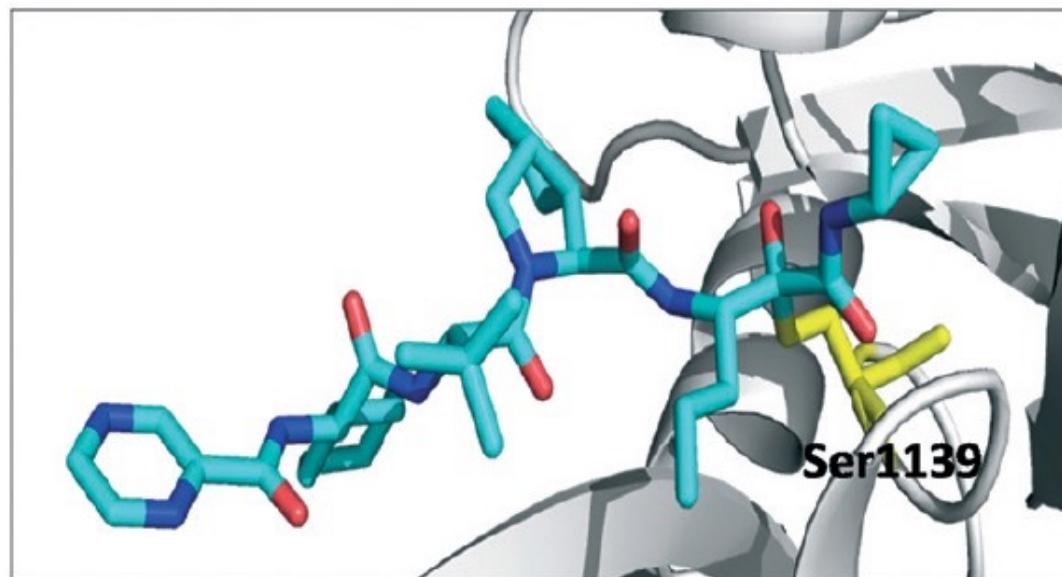
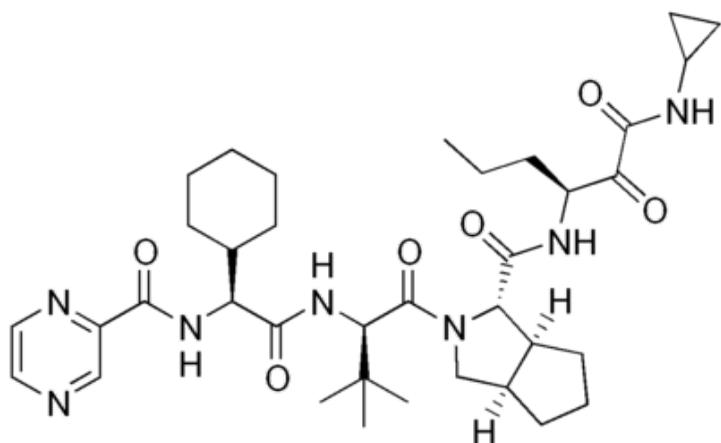
**R = OH** :  $K_i = 140 \text{ pM}$   
**R = H** :  $K_i = 17 \text{ pM}$

- Mode d'action: interactions molécule active-cible biologique  
*A vous de parler*

- Lequel des atomes (O, N) dans la structure ci-dessous est susceptible de constituer le meilleur accepteur de liaison H ?

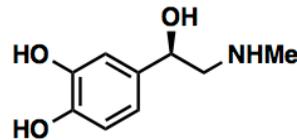


- A partir de la structure RX du complexe Telaprevir/protease, déterminer la fonction du Telaprevir permettant de réaliser l'inhibition covalente de l'enzyme

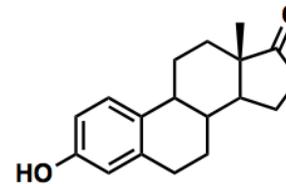


Alors que l'Adrénaline est une hormone qui interagit avec un récepteur situé sur la surface externe des cellules, l'Estrone est une hormone qui traverse la membrane de ces cellules pour interagir avec des récepteurs situés dans le noyau. Pourquoi une molécule de grande taille comme l'Estrone peut traverser la membrane cellulaire alors que l'Adrénaline, molécule plus petite, ne le peut pas.

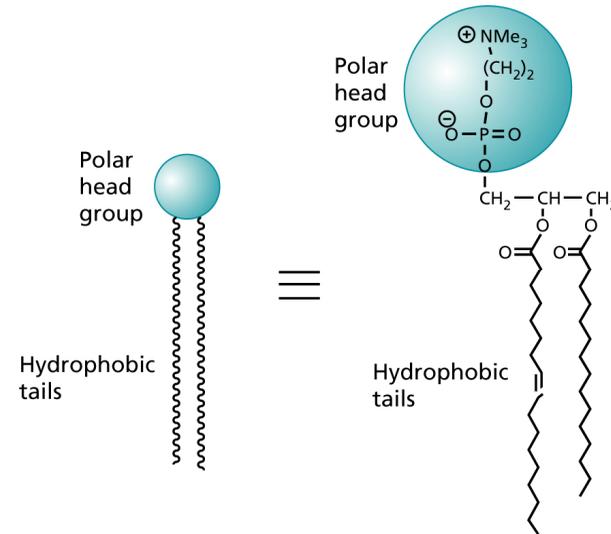
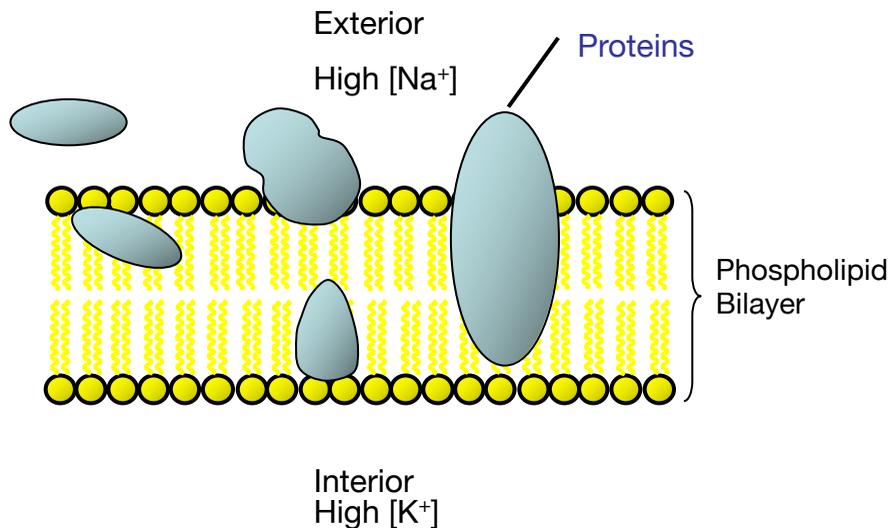
*Quels types d'interaction peuvent permettre à l'adrénaline de se lier à son récepteur ?*



Adrénaline



Estrone



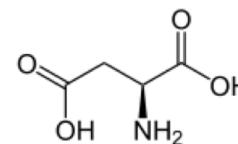
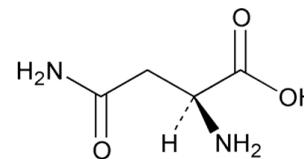
## 2. Questions sur les interactions molécule-cible

b. Quelle est la plus forte des interactions qu'on peut attendre avec la fonction terminale de l'asparagine. (0,5 point)

1. Ionique. 2. Liaison H. 3. Interaction hydrophobe. 4. Interaction dipole-dipole.

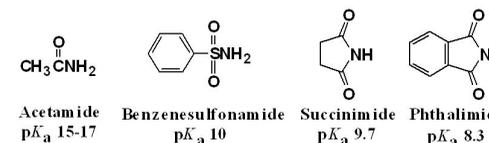
c. Même question avec celle de l'acide aspartique. (0,5 point)

1. Ionique. 2. Liaison H. 3. Interaction hydrophobe. 4. Interaction dipole-dipole.



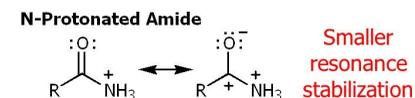
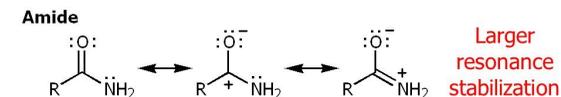
## Acidity of N-H bonds

- Amides are comparable in acidity to alcohols.
  - Water-insoluble amides do not react with NaOH or other alkali metal hydroxides to form water-soluble salts.
- Sulfonamides and imides are more acidic than amides.



## 3C. Amines versus Amides

- Amides are far less basic than amines (even less basic than arylamines). The pK<sub>a</sub> of the conjugate acid of a typical amide is about zero



Ch. 20 - 20

