

## Chimie Médicinale

### *Introduction et principes généraux*

- Introduction : le développement pharmaceutique
- **Mode d'action : nature des interactions molécule-cible**
- « Drug Discovery »
  1. *Les molécules naturelles*
  2. *Les molécules de synthèse*
  3. *Les molécules rationnelles*
- « Drug Design »
- Chimie médicinale : Développements en chimie organique
- Fonctionnalisation C-H en chimie médicinale

• **Substances Naturelles et Médicaments : *le passé***

• **Premières traces de la chimie médicinale :**

Tablettes d'argile écrites en cunéiformes, Sumérie, 2600 avant J.C. - 1000 plantes

Papyrus d'Ebers, Egypte, 1500 avant J.C. - 800 préparations

• **Jusqu'au milieu du 19ème siècle : potions à base de plantes. Empirisme et théorie de la « signature » :** les remèdes naturels signent leur activité thérapeutique par une analogie (« sympathie » selon la terminologie de l'époque) avec l'organe qu'ils sont censés soigner.

ex. : remèdes de couleur rouge / sang (vertus hémostatiques des fleurs d'hibiscus)

lierre / obésité – plantes pubescentes (possédant des poils fins) / calvitie

... **mais théorie à l'origine de la découverte de l'aspirine.**

1763 : Edward Stone (Moine anglais)

« les saules qui poussent avec les pieds dans l'eau sans souffrir doivent soigner les maladies causées par les pieds mouillées. »

> fièvre et rhumatisme.

1829 : H. Leroux (Pharmacien français) : Isolement du principe actif : Salicin

1893 : Commercialisation de l'aspirine par BAYER

• **19ème siècle : isolement et purification des principes actifs des remèdes**

> Concept : médicament = composé pur

1803-06 : Friedrich Sertürner (Pharmacien allemand) : morphine à partir de l'opium – travaux parallèles à Derosne

1817-20 : Pelletier et Caventou : émétine, strychnine, caféine, quinine et colchicine

• **1940-80 : « Âge d'or » de l'investigation des produits naturels comme source de médicaments**

Substances Naturelles et Médicaments : *le présent*

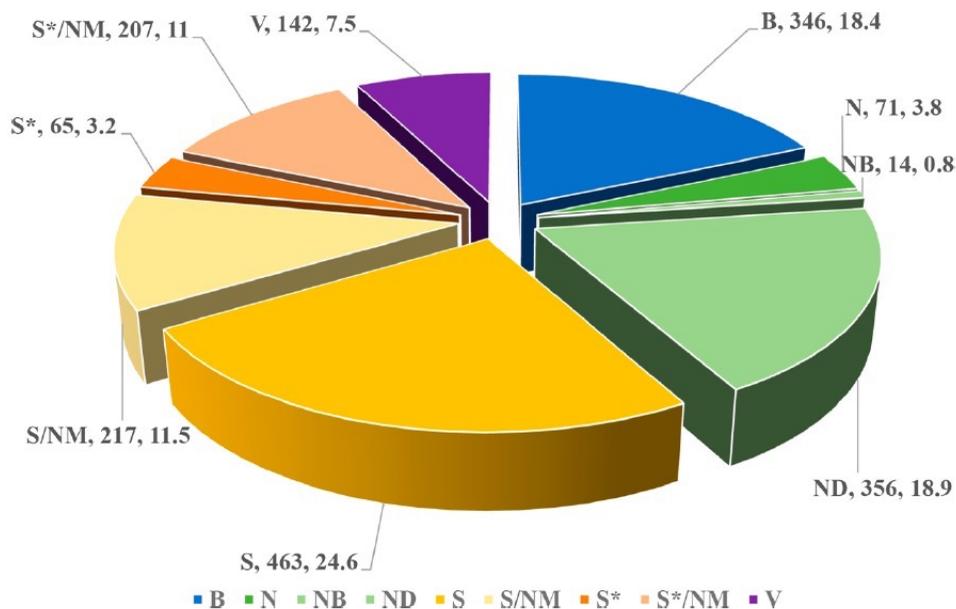


Figure 1. All new approved drugs 01JAN81 to 30SEP19; n = 1881.

Table 1. Codes Used in Analyses

code	brief definition/year
B	biological macromolecule, 1997
N	unaltered natural product, 1997
NB	botanical drug (defined mixture), 2012
ND	natural product derivative, 1997
S	synthetic drug, 1997
S*	synthetic drug (NP pharmacophore), 1997
V	vaccine, 2003
/NM	mimic of natural product, 2003

- > 20-25% Natural Products,
- 25% Synthetic Products
- 20-25% Synthetic Inspired by Natural Products

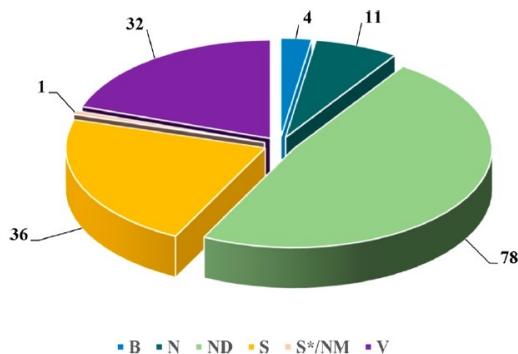


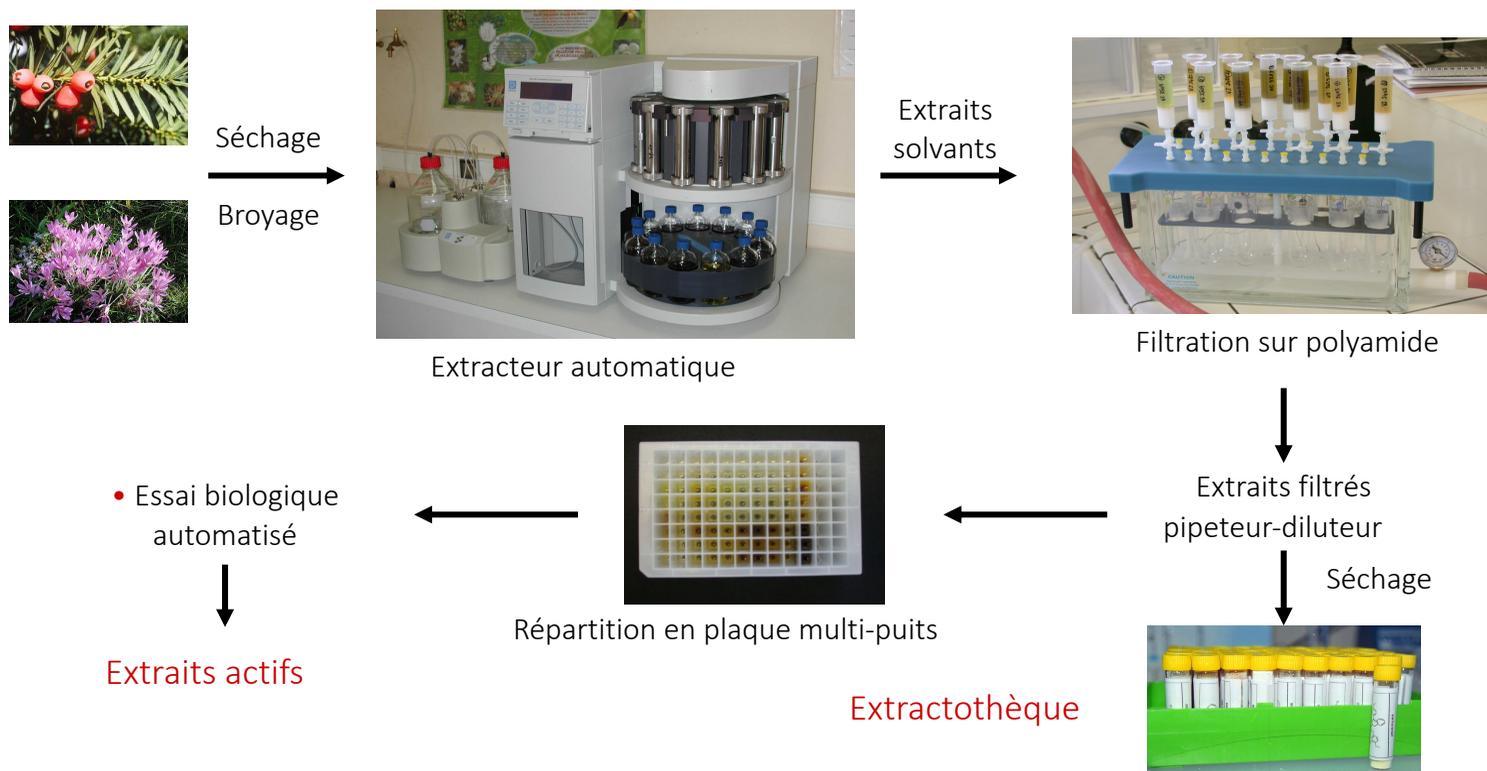
Figure 11. Antibacterial drugs by source.



Figure 12. Antifungal drugs by source.

• **Substances Naturelles et Médicaments : le présent et le futur**

- 1980-90 : Avènement de la chimie combinatoire et du « High throughput screening »
  - > Perte de l'intérêt des produits naturels pour l'industrie pharmaceutique approche lente, coûteuse et inefficace
  - Autres causes : déclin des recherches sur les maladies infectieuses - Convention de Rio
- 2000 : Retour en grâce des produits naturels : Progrès techniques réalisés
  - > Extraction automatisée



## Substances Naturelles et Médicaments : *le présent et le futur*

### > Fractionnement automatisé

- **Identification rapide des produits connus**

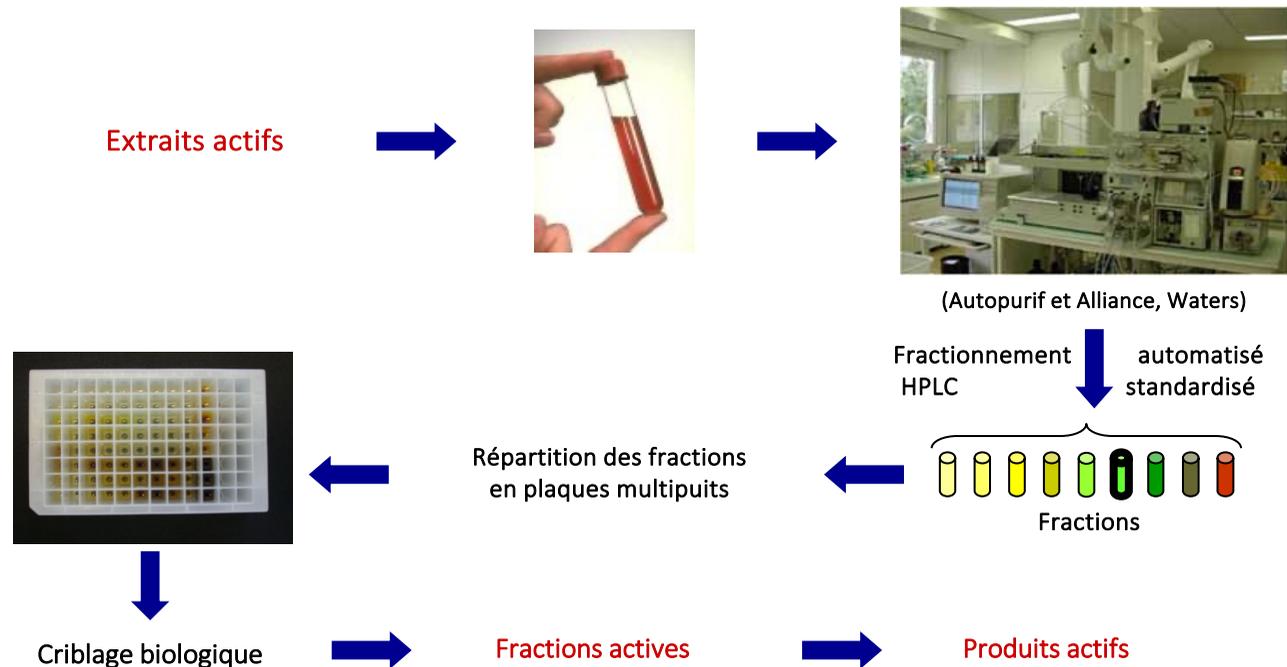
(éviter les efforts répétés donc inutiles)

LC-MS et bases de données

- **Détermination des structures nouvelles**

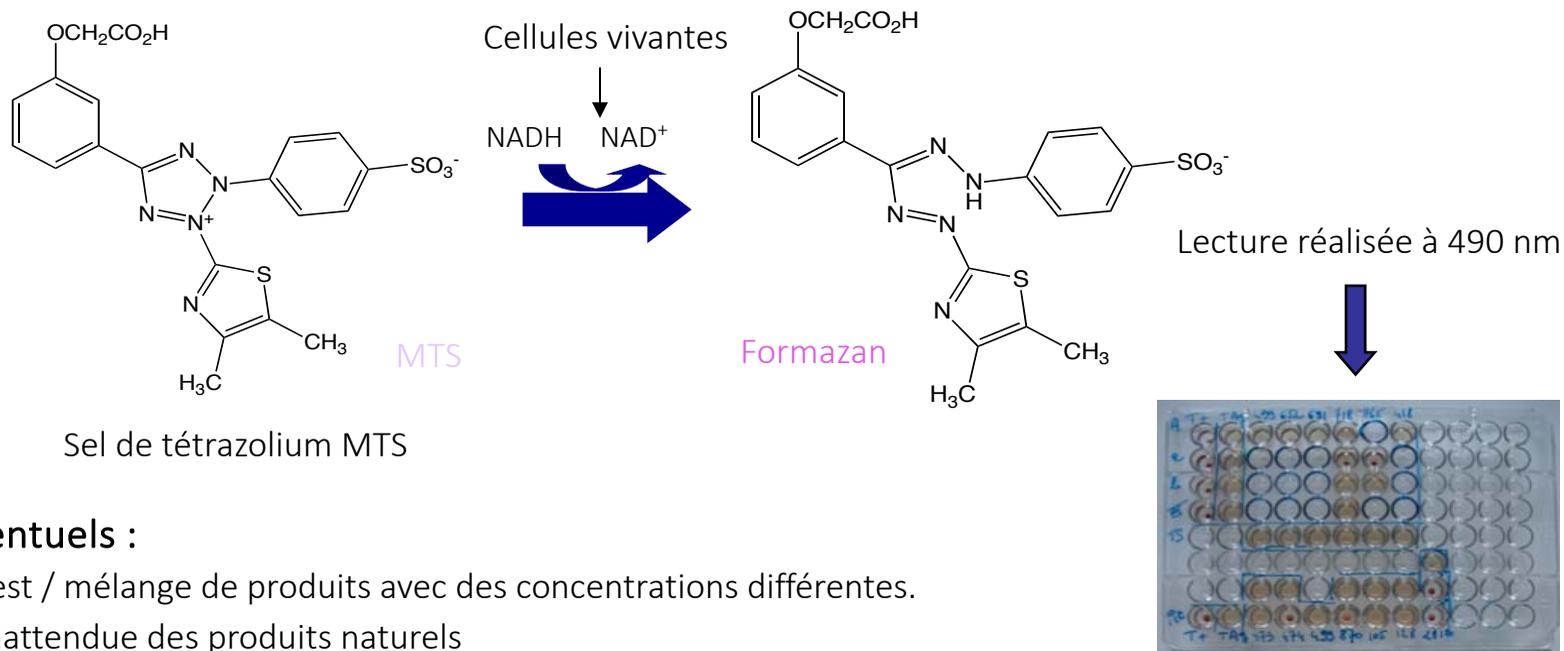
Sensibilité et Méthodes RMN

(COSY, NOESY, HSQC, HMBC...)



**Substances Naturelles et Médicaments : le présent et le futur**

> Exemples de tests : cytotoxicité sur lignée KB Méthode colorimétrique



**Problèmes éventuels :**

- > Sensibilité du test / mélange de produits avec des concentrations différentes.
- > Fluorescence inattendue des produits naturels

**Dernières barrières à franchir**

- Isolement de la molécule active à partir de mélanges complexes (quantité de produit)
- Détermination de la cible

1. Les molécules naturelles

Substances Naturelles et Médicaments : *pourquoi un regain d'intérêt ?*

- Reconnaissance de la diversité structurale différente entre molécules naturelles & produits synthétiques
  - > résultat des différences entre biosynthèse et synthèse

Biosynthesis

Synthesis

Building blocks

Few

Many

Strategy

Branching of intermediate

Alteration of building block

Scaffold diversity

High

Low

Functional group tolerance

High

Low

Novel motifs

Common

Rare

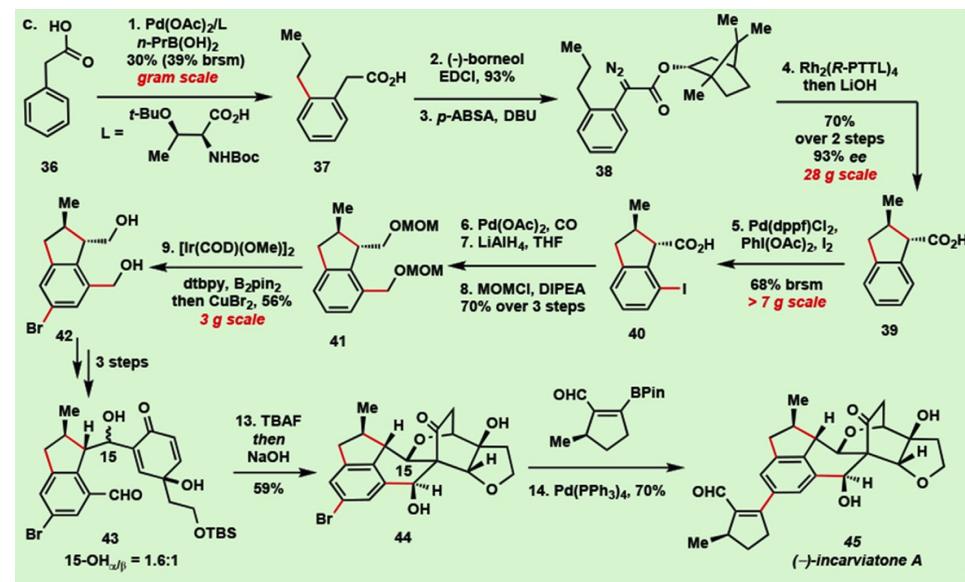
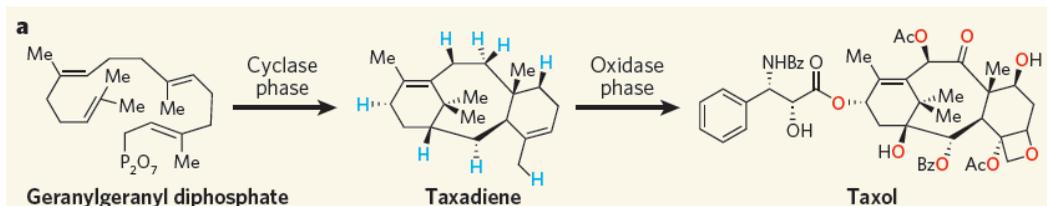
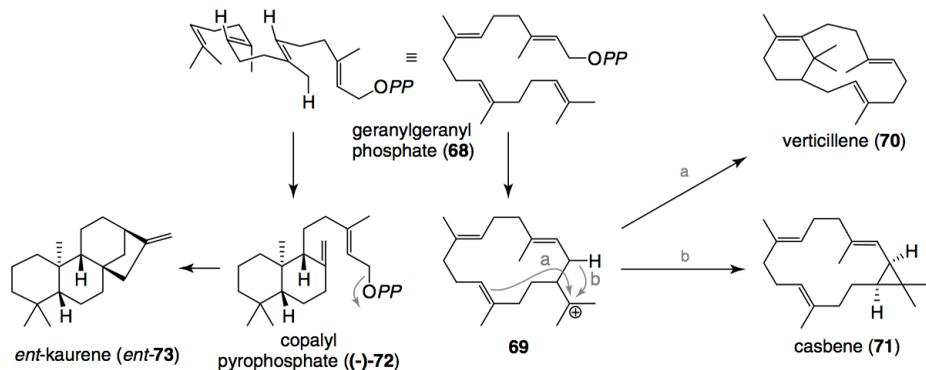
C-H activation

Common, site-specific

Rare

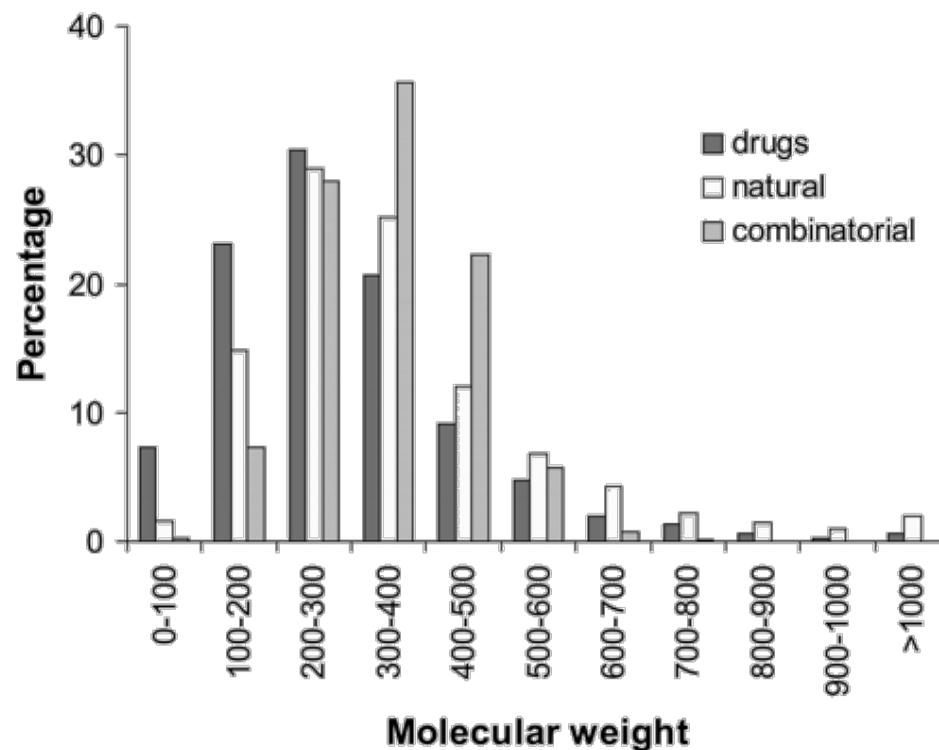
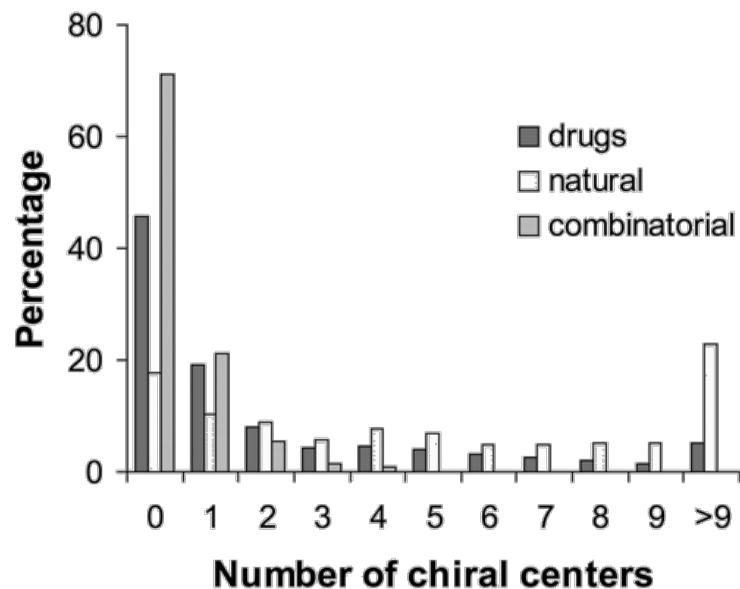
Stereocontrol

Easy, enantioselective



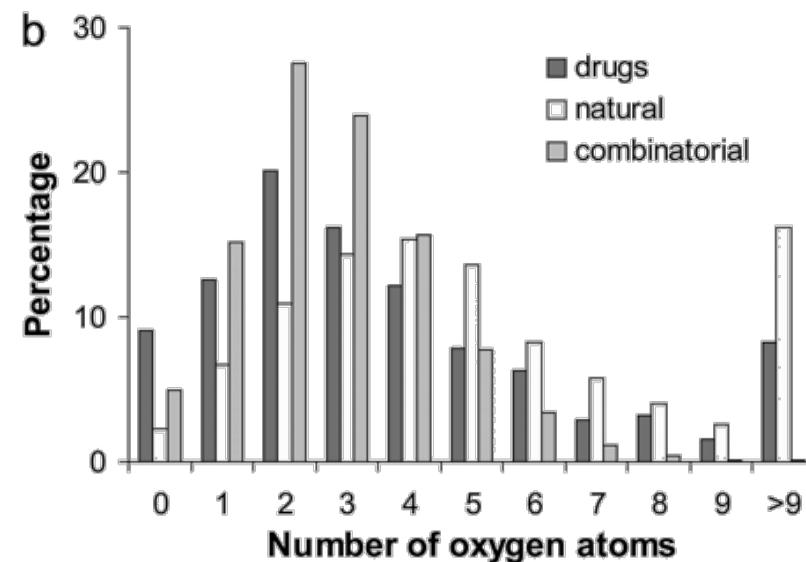
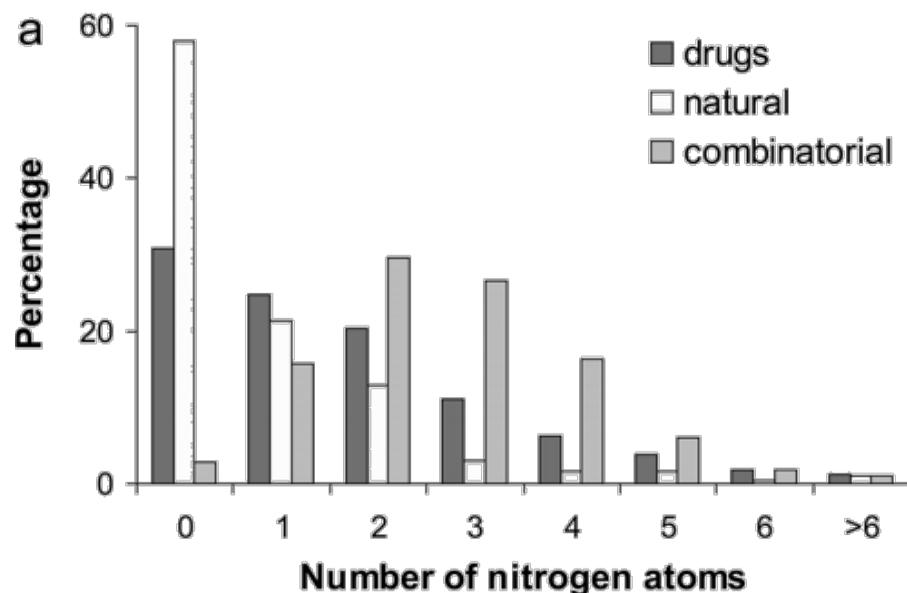
• **Substances Naturelles et Médicaments : pourquoi un regain d'intérêt ?**

- Reconnaissance de la diversité structurale différente entre molécules naturelles & produits synthétiques
  - > poids moléculaire et chiralité



**Substances Naturelles et Médicaments : pourquoi un regain d'intérêt ?**

- Reconnaissance de la diversité structurale différente entre molécules naturelles & produits synthétiques
  - > Azote et Oxygène

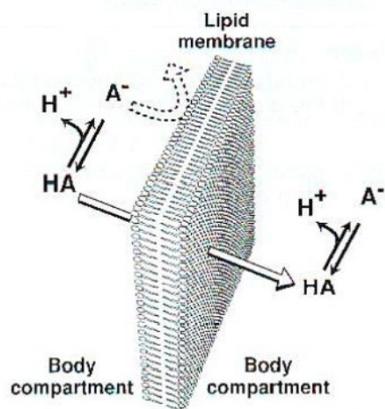


1. Les molécules naturelles

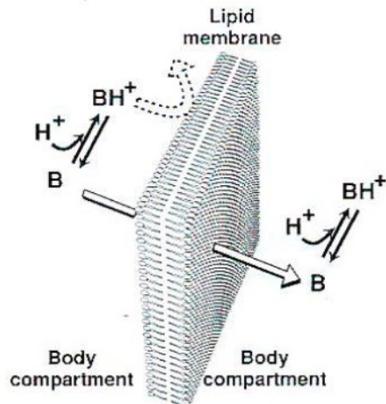
Importance de l'azote en chimie médicinale

1035 unique small-molecule drugs to analyze. This number is slightly larger (1086) because among combination drugs there are 51 unique small-molecule drugs that were never approved on their own but only as part of a combination. Of these 51 drugs, 36 contain a nitrogen atom and 27 contain a nitrogen heterocycle. Thus, the total number of unique drugs containing at least one nitrogen atom rises from 874 to 910 (84%), while of those containing at least one nitrogen heterocycle rises from 613 to 640 (59%). These are incredibly high percentages, far

**A** Weak acid



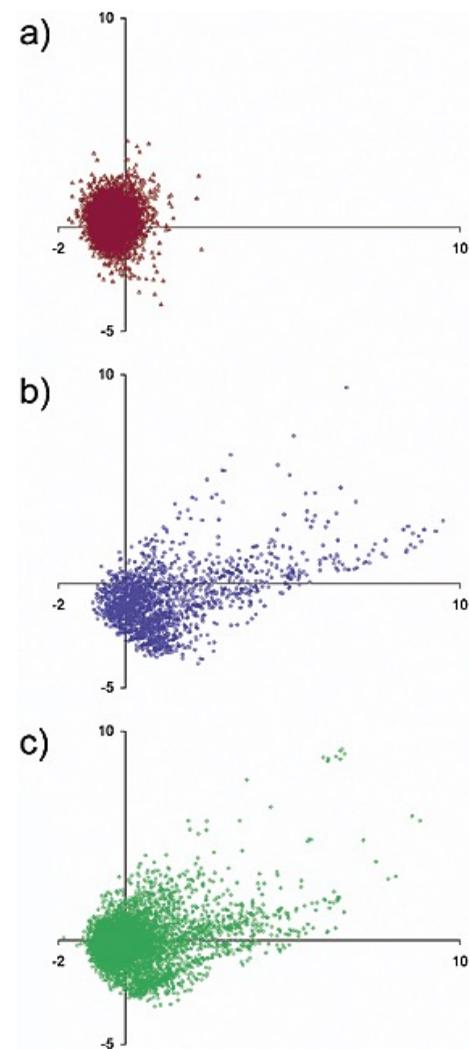
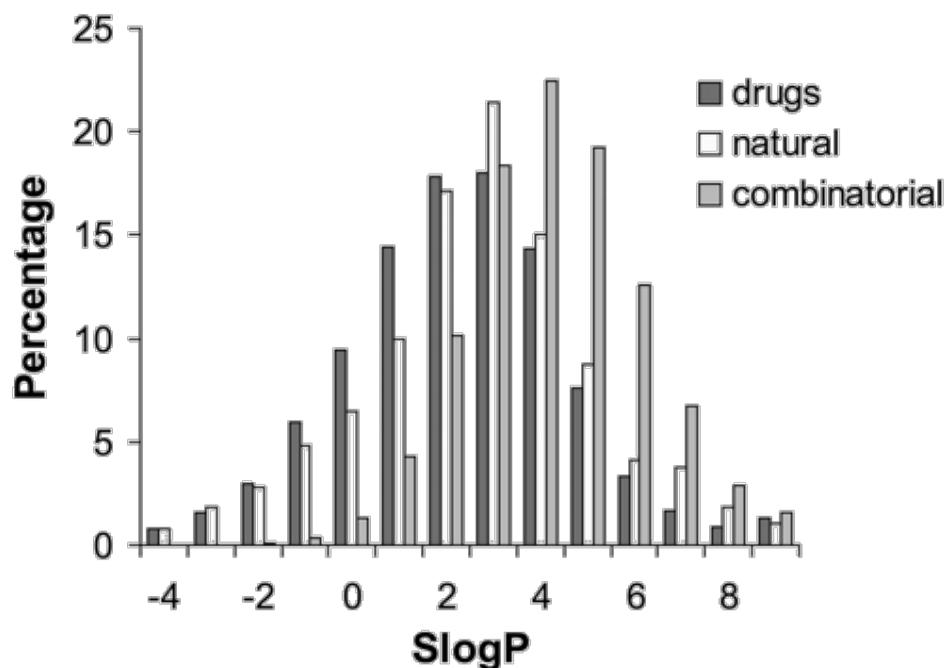
**B** Weak base



#1 Piperidine 72	#2 Pyridine 62	#3 Piperazine 59	#4 Cephem 41	#5 Pyrrolidine 37	#6 Thiazole 30	#7 Imidazole 24
#8 Penam 22	#9 Indole 17	#10 Tetrazole 16	#10 Phenothiazine 16	#10 Pyrimidine 16	#13 4-Quinolinone 14	#13 Morphinan 14
#15 Benzimidazole 13	#15 Tropane 13	#17 Morpholine 12	#17 Ergoline 12	#19 Imidazolidine 11	#19 Tetrahydro-isoquinoline 11	#21 Imidazole 10
#21 1,4-Dihydro-pyridine 10	#21 Purine 10	#24 1,2,4-Triazole 9	#24 Isoxazole 9	#24 Quinazoline 9	#24 Tetrahydro-2-pyrimidinone 9	
Three and Four		Five - Aromatic		Five - Nonaromatic		Six - Aromatic
Six - Nonaromatic		Seven and Eight		Fused		Bicyclic

• **Substances Naturelles et Médicaments : pourquoi un regain d'intérêt ?**

- Reconnaissance de la diversité structurale différente entre molécules naturelles & produits synthétiques
  - > **Lipophilie et vision globale**



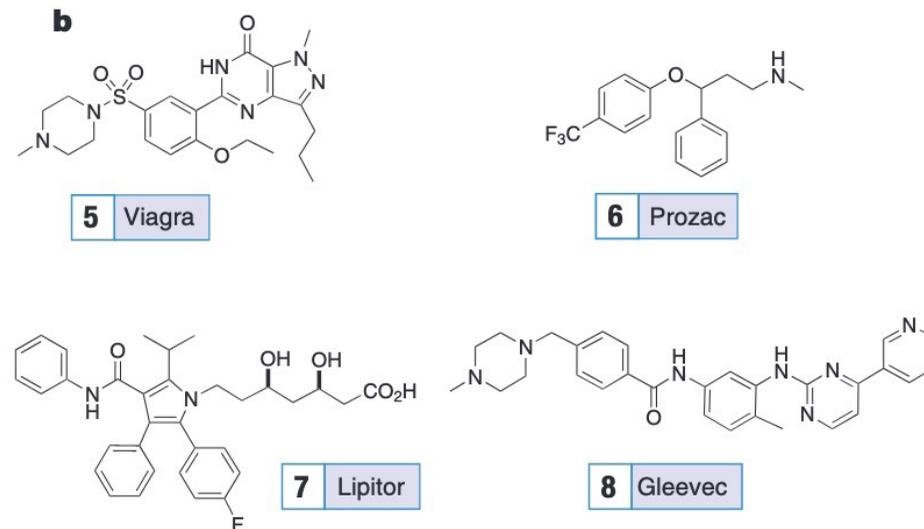
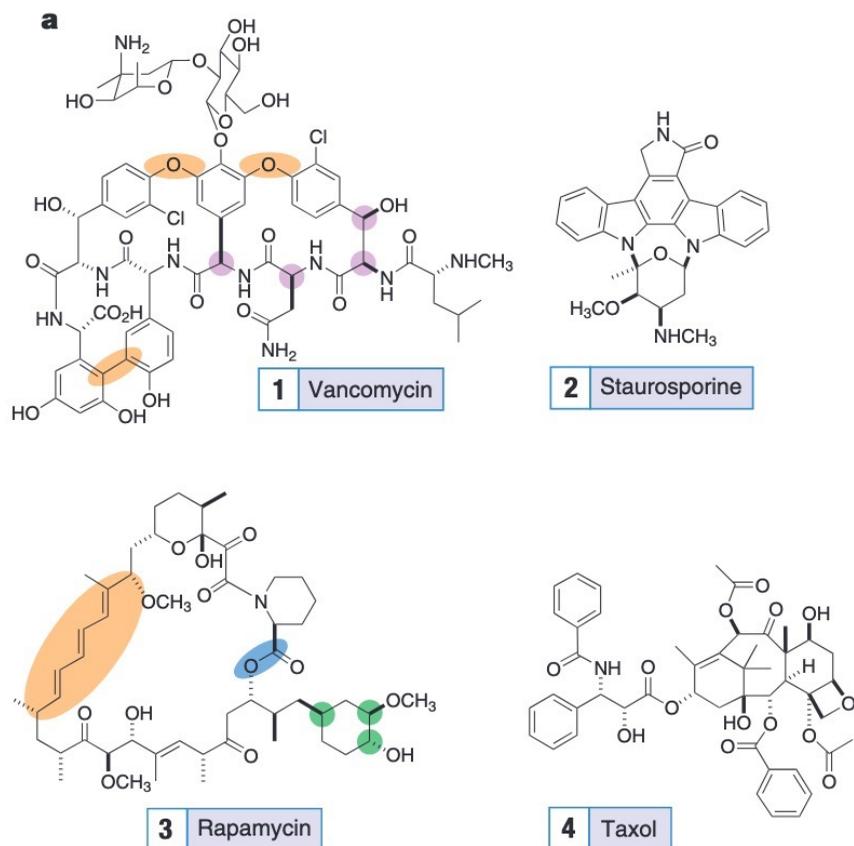
> « Property distributions: differences between drugs, nat. prod. and combinatorial libraries » *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2003, 43, 218



1. Les molécules naturelles

Substances Naturelles et Médicaments : *pourquoi un regain d'intérêt ?*

- Exemples illustrant la diversité structurale différente entre molécules naturelles & produits synthétiques



Two-dimensional representations and three-dimensional images of these structures are shown in Fig. 1 to emphasize their architectural determinants. These comparisons highlight several general distinctions between natural-products and synthetic drugs/drug candidates. First, natural products typically have more stereogenic centres and more architectural complexity than synthetic molecules fashioned by medicinal chemists (Fig. 1), although several important natural products that act with potency and specificity at protein receptors have simple structures (Box 1). Second, natural products contain relatively more carbon, hydrogen and oxygen, and less nitrogen and other elements than synthetic medicinal agents. Third, many useful natural products have molecular masses in excess of 500 daltons and high polarities (greater water solubility), and therefore violate Lipinski's 'rule of five': this is a set of guidelines based on the characteristics of

1. *Les molécules naturelles*

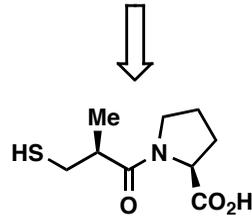
**Molécules naturelles**

• Origine animale

- Serpent



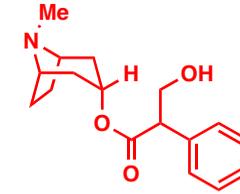
**TEPROTIDE**  
Inhibiteur de l'enzyme de conversion  
de l'angiotensine



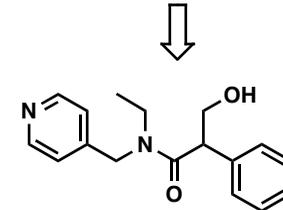
**CAPTOPRIL**  
Antihypertenseur

• Règne végétal

- Alcaloïdes



**ATROPINE**  
Antagoniste des récepteurs mACh  
Extrait de racines de *Atropa belladonna*

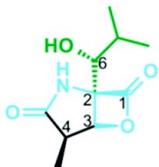


**TROPICAMIDE**  
Dilatation des pupilles  
pour examen ophthalmologique

• Microorganismes : bactéries, champignons...

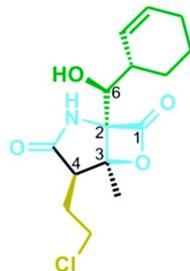
> 1.000.000 espèces ? (<10% bactéries et <5% champignons étudiés)

exemples : *inhibiteurs du protéasome*

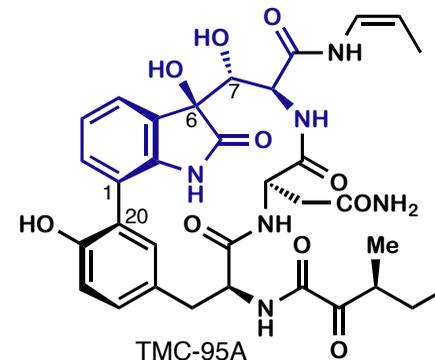


Omuralide

a2

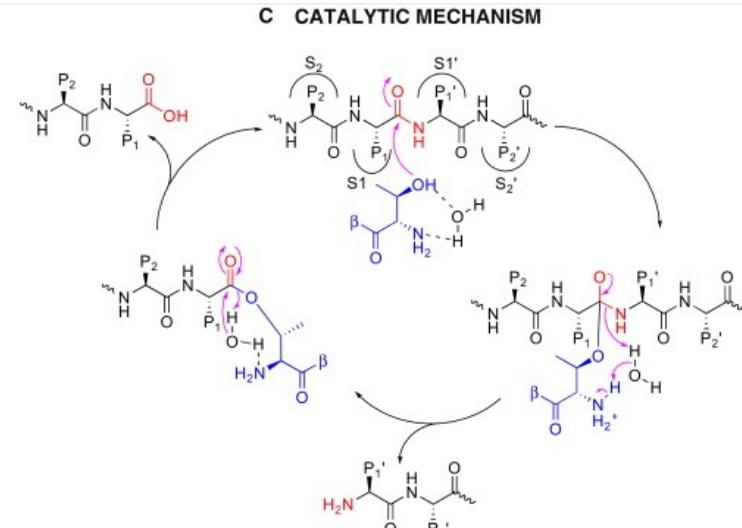
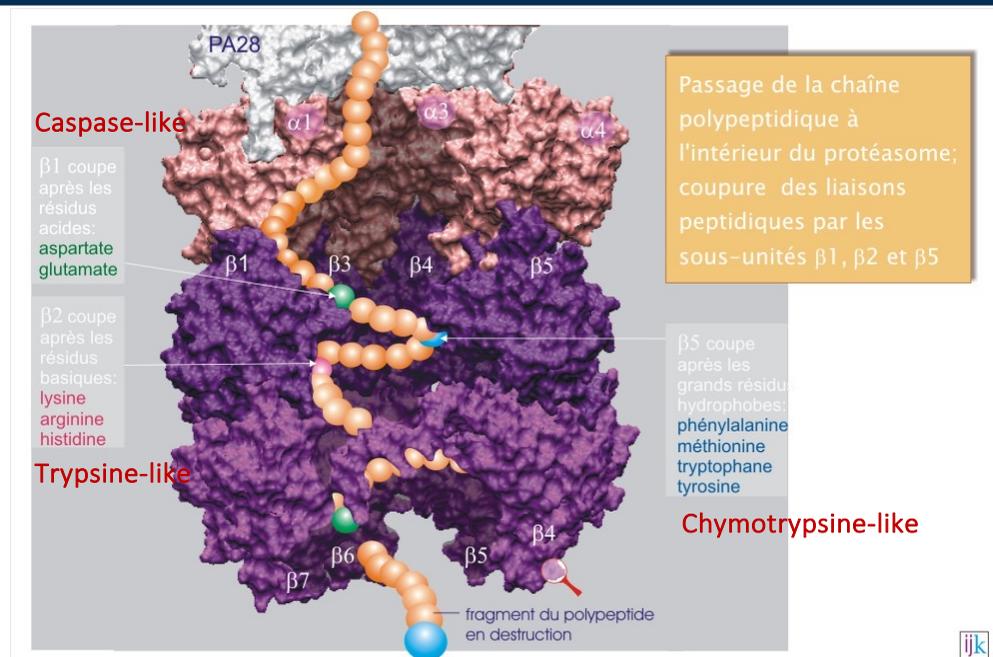
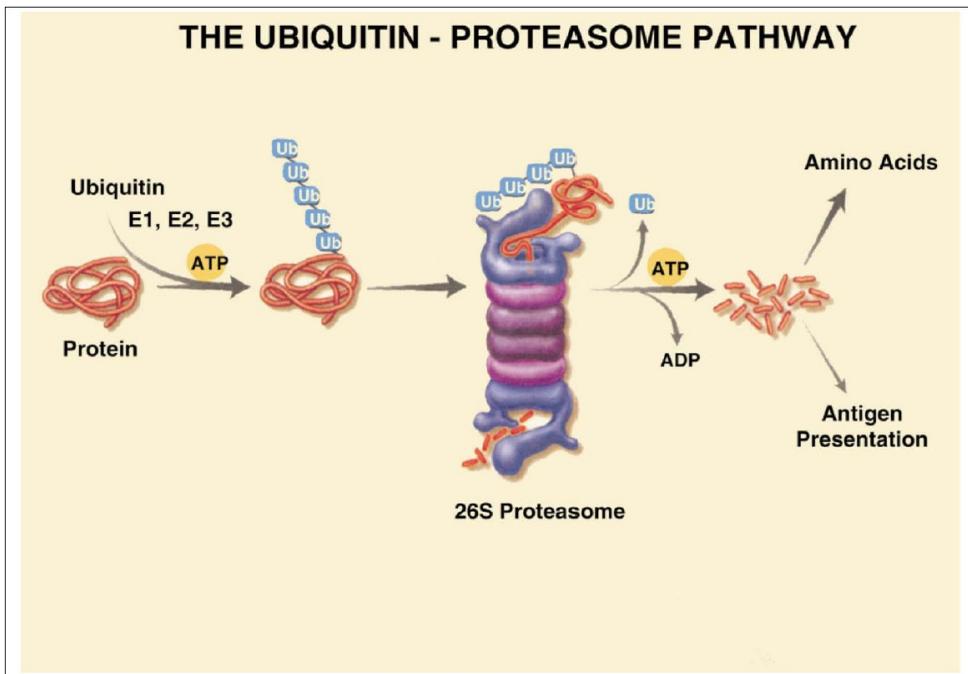


Salinosporamide A

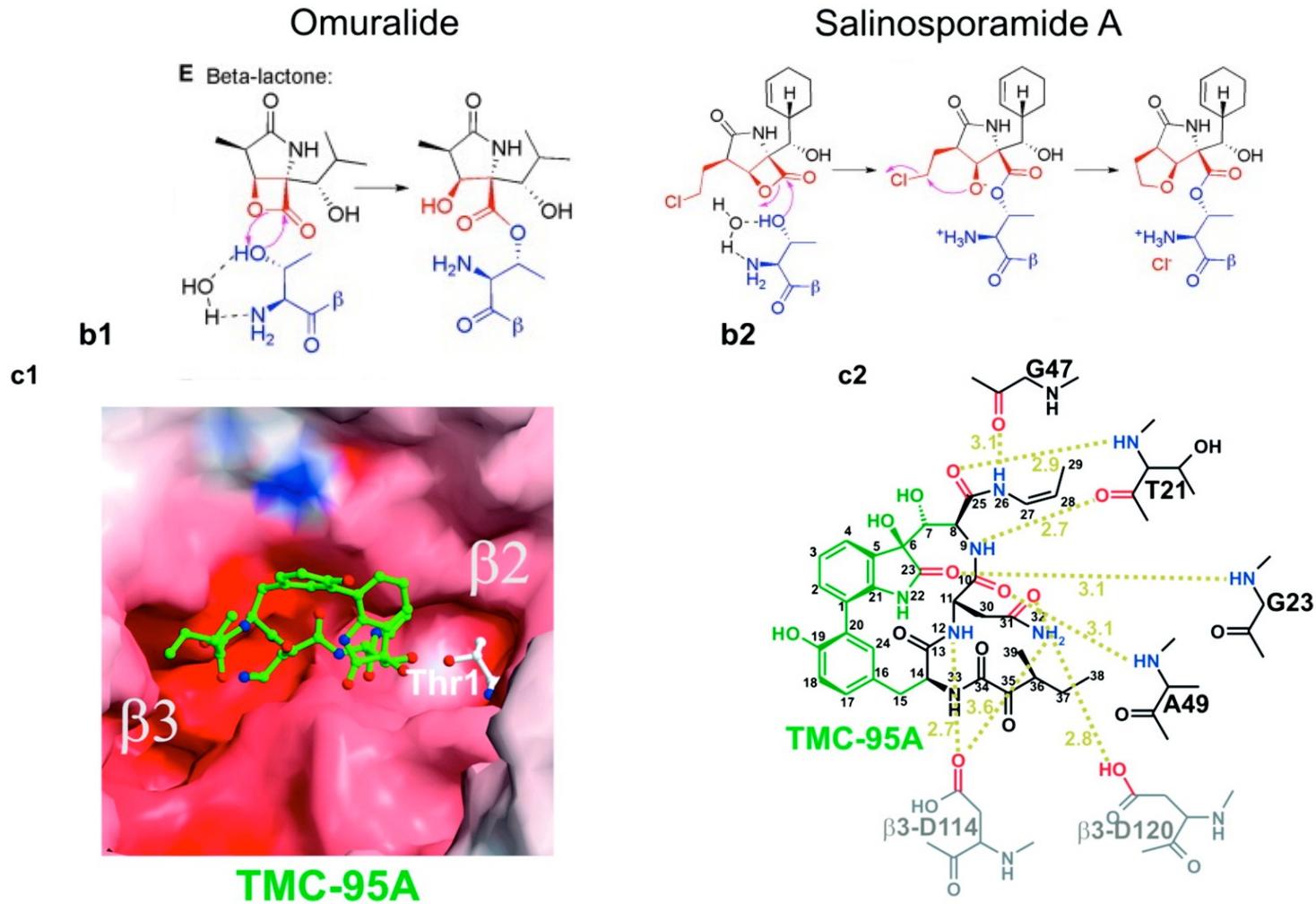


TMC-95A

Le protéasome



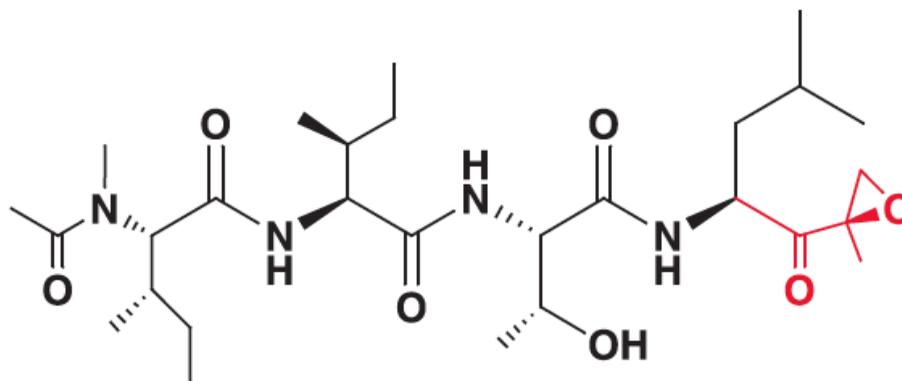
• Le protéasome : mécanisme d'action des inhibiteurs



• **Le protéasome : mécanisme d'action des inhibiteurs**

- **Epoxomicin & Carfilzomib** : traitement des myélomes multiples récurrent

*Un cas d'école et une étude académique pleine de succès*



**Epoxomicin (Ac(Me)-Ile-Ile-Thr-Leu-EX)**

Extrait par BMS, d'une souche non identifiée Actinomycetes Q996-17 en 1992

Activité antitumorale sur mélanome B16

Intérêt limité pour l'industrie pharmaceutique

Structure peptidique + motif époxy-cétone

**Mécanisme d'action inconnu**



Embûche (pitfall) majeure dans les produits naturels



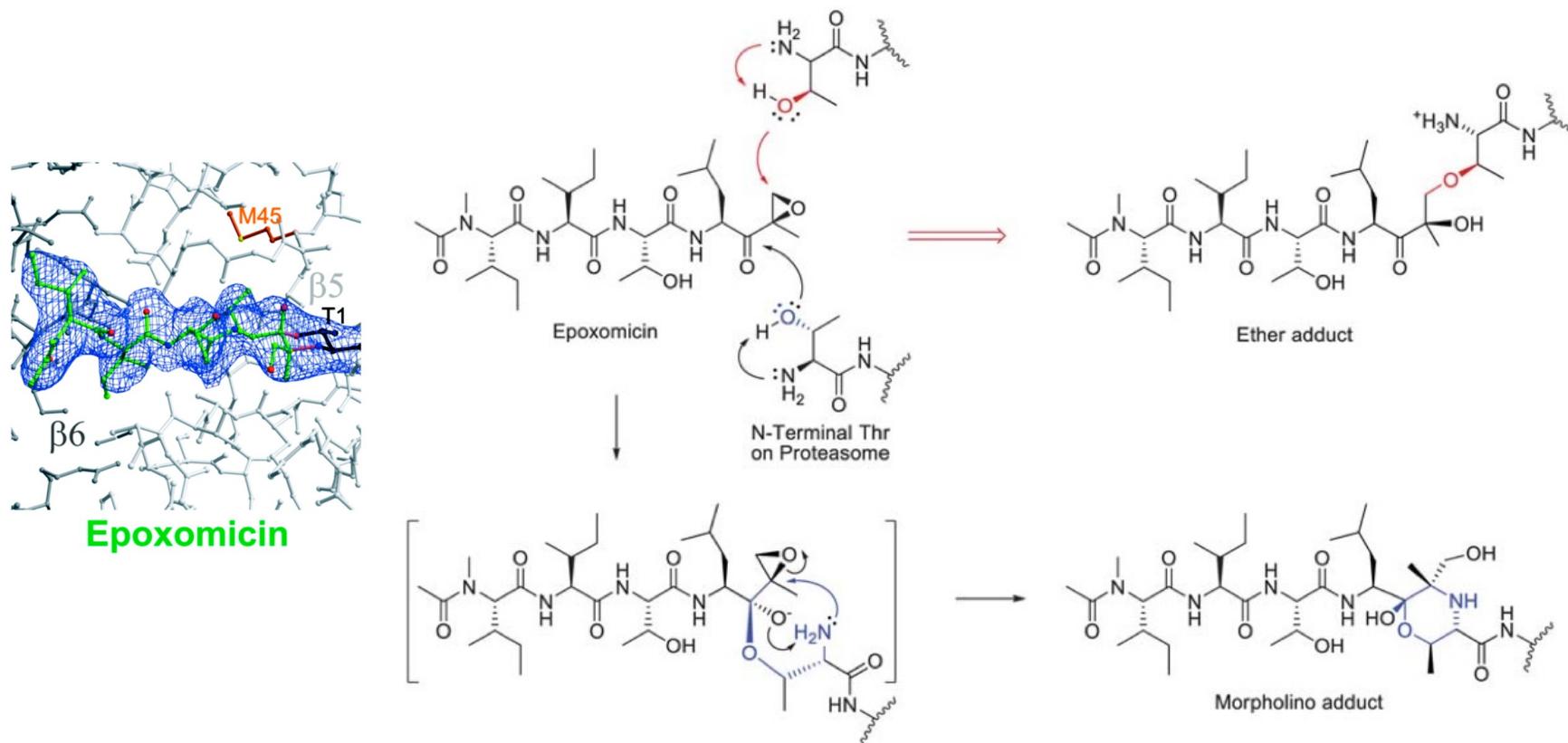
Le protéasome : mécanisme d'action des inhibiteurs

- Epoxomicin & Carfilzomib : traitement des myélomes multiples récurrent

*Un cas d'école et une étude académique pleine de succès*

*Mécanisme d'action : une spécificité d'action élucidée par cristallographie des rayons X*

c1



• **Le protéasome : mécanisme d'action des inhibiteurs**

- **Epoxomicin & Carfilzomib** : traitement des myélomes multiples récurrent

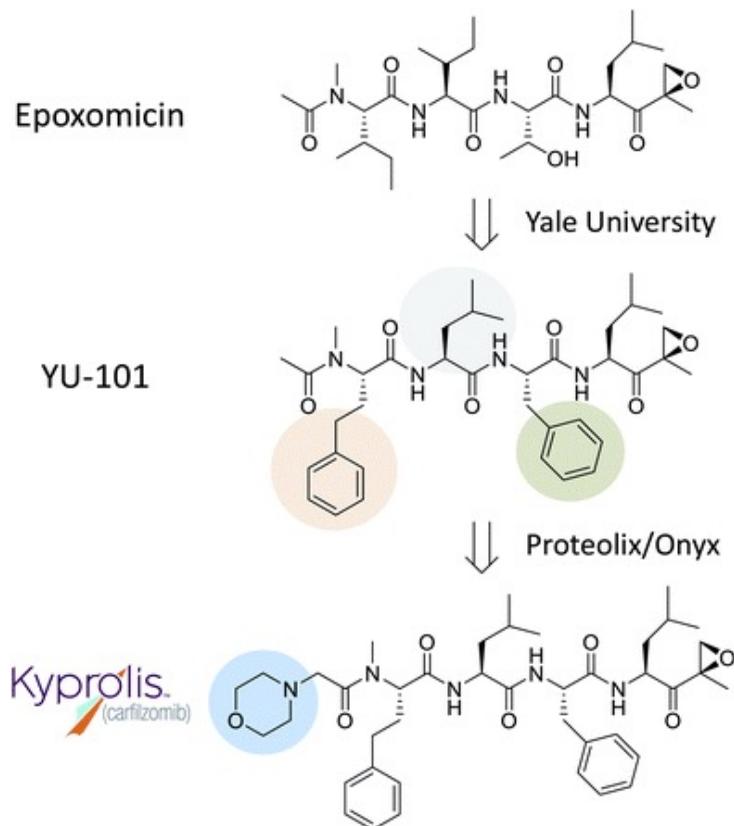
*Un cas d'école et une étude académique pleine de succès*

**Design et optimisation intensifs**

*Scepticisme initial sur la viabilité du protéasome en tant que cible thérapeutique*

Hypothèse de départ : cinétique de la division cellulaire plus élevée chez les cellules cancéreuses

Associée à une activité accrue du protéasome



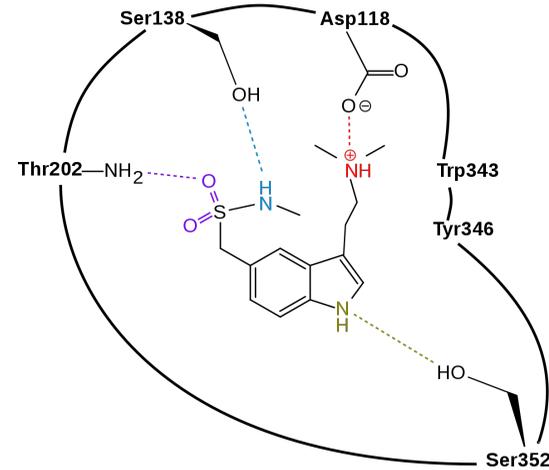
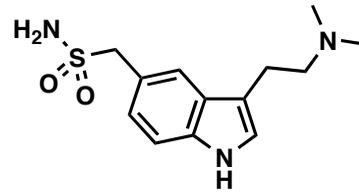
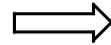
Le Protéasome : une arme idéale pour la conception d'une nouvelle stratégie

**PROTAC: PROTeolysis-TArgeting Chimera**

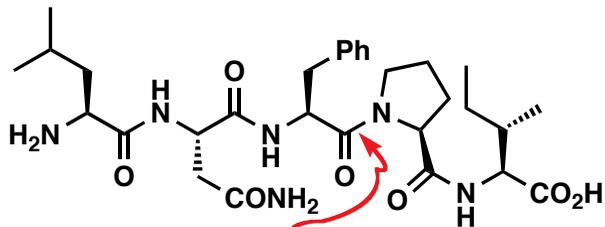
1. Les molécules naturelles

Molécules naturelles

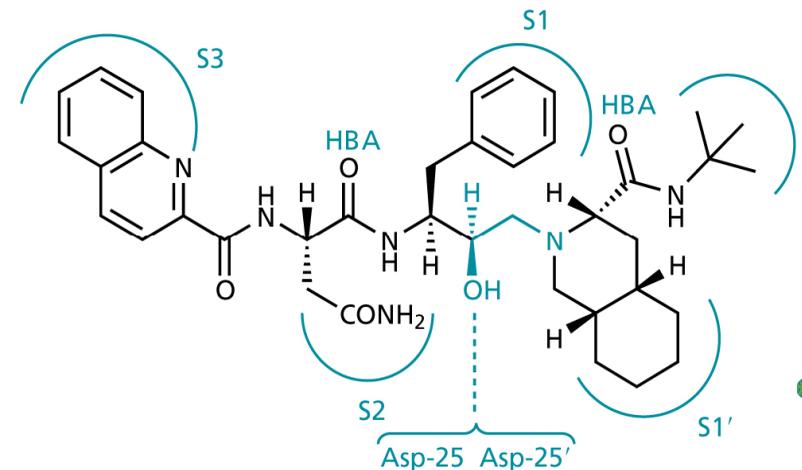
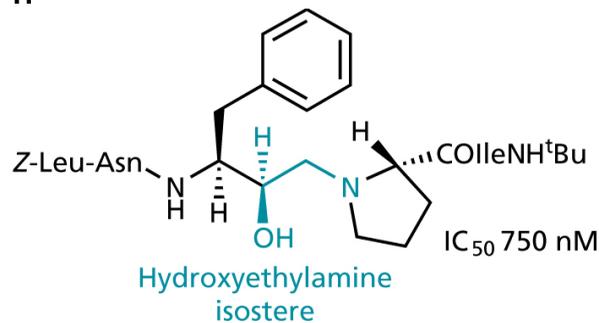
- S'inspirer du ligand naturel d'un récepteur



- S'inspirer du substrat naturel d'une enzyme



Site d'hydrolyse du peptide viral  
par la protéase du VIH



## Chimie Médicinale

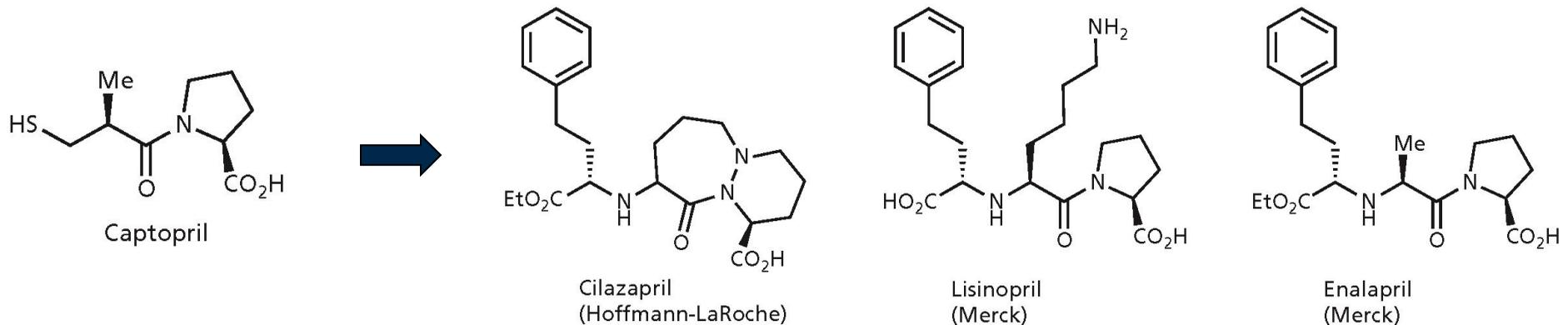
### *Introduction et principes généraux*

- Introduction : le développement pharmaceutique
- **Mode d'action : nature des interactions molécule-cible**
- « Drug Discovery »
  1. *Les molécules naturelles*
  2. *Les molécules de synthèse*
  3. *Les molécules rationnelles*
- « Drug Design »
- Chimie médicinale : Développements en chimie organique
- Fonctionnalisation C-H en chimie médicinale

## Molécules synthétiques

### S'inspirer des médicaments existants ou « me too » drugs

- Aspects économiques et compétitifs : risques moindres car activité « garantie » et tests biologiques validés
- > mais le premier a toujours de l'avance et originalité limitée
- Amélioration du profil pharmacologique : activité, sélectivité, toxicité...



## Molécules synthétiques

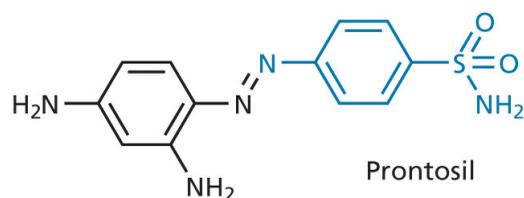
- Test des intermédiaires de synthèse : structures en relation avec la molécule cible

*Parfois plus actifs que la cible*

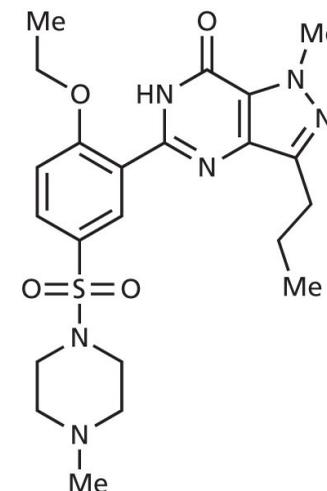
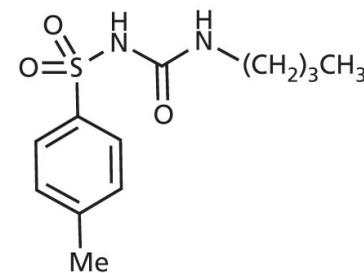
- S'inspirer des effets secondaires des médicaments existants

### > « SOSA » : Selective Optimization of Side Activities

Criblage de molécules déjà en clinique (ADME et toxicité déjà étudiées) pour leurs effets secondaires (ou sur des nouvelles cibles) puis « optimisation de l'effet secondaire » au détriment de l'activité initiale



Metabolism

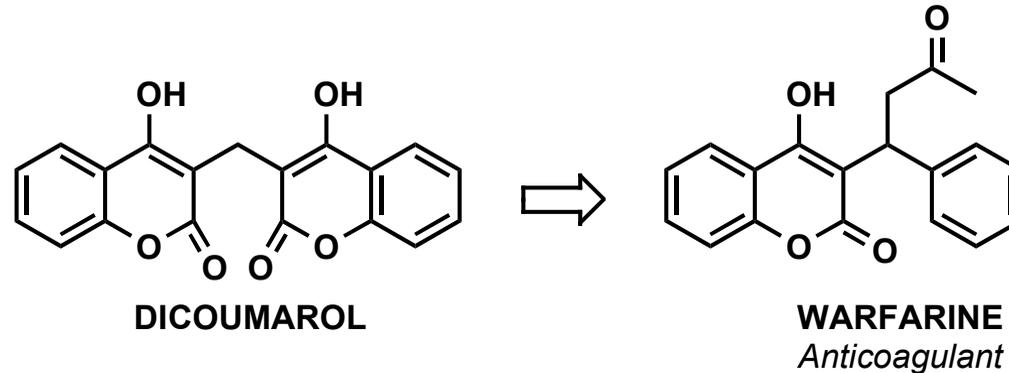


- Molécules synthétiques**

- Le hasard ou « Serendipity »**

*La chance n'existe pas ! Ce que vous appelez chance, c'est l'attention aux détails*

Winston Churchill



La warfarine, un médicament anticoagulant est largement utilisée pour prévenir et traiter les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires.

La découverte de la warfarine a eu lieu dans les années 1920 dans les prairies du Canada et de l'Amérique du Nord. Des bovins auparavant en bonne santé ont commencé à mourir d'hémorragies internes sans cause évidente. Les bovins et les moutons avaient brouté du foin de mélilot (*Melilotus alba* et *Melilotus officinalis*) ; les hémorragies se produisaient le plus souvent lorsque le climat était humide et que le foin était infecté par des moisissures.

Frank W. Schofield et Lee M. Roderick, deux vétérinaires locaux, ont montré que la maladie du mélilot pouvait être inversée en éliminant le foin moisi ou en transfusant du sang frais à l'animal qui saignait. En 1940, après 6 ans de travail, Link et ses collègues ont établi qu'une substance naturelle appelée coumarine était oxydée dans le foin moisi pour produire du 3,3'-méthylène-bis(4-hydroxy-coumarine), qui sera mieux connu sous le nom de dicoumarol.

En 1945, Link envisage d'utiliser un dérivé de la coumarine comme rodenticide. Le dicoumarol agit trop lentement pour être un poison pratique. Link et ses collègues ont travaillé sur une liste de 150 variations de coumarine, et le numéro nommé "warfarin" s'est avéré être particulièrement puissant. Le composé a été commercialisé avec succès en 1948 comme rodenticide.

En 1951, une recrue de l'armée américaine a tenté de se suicider avec de multiples doses de warfarine dans un rodenticide, mais s'est complètement rétablie après avoir été traitée à la vitamine K à l'hôpital. Des études ont alors commencé sur l'utilisation de la warfarine comme anticoagulant thérapeutique. Les principaux avantages de la warfarine étaient une biodisponibilité orale élevée et une grande solubilité dans l'eau. Par conséquent, la warfarine a été utilisée en clinique sous le nom commercial de Coumadin, et son utilisation chez l'homme a été approuvée en 1954.

L'un des premiers bénéficiaires de la warfarine a été le président américain Dwight D. Eisenhower, qui s'est vu prescrire le médicament après un infarctus du myocarde en 1955. Malgré son utilisation répandue, le mécanisme d'action de la warfarine n'a pas été découvert avant 1978, lorsque John W. Suttie et ses collègues ont démontré que la warfarine perturbe le métabolisme de la vitamine K en inhibant l'enzyme époxyde réductase.

• **Molécules synthétiques**

• **Test des bibliothèques de composés : High-throughput screening**

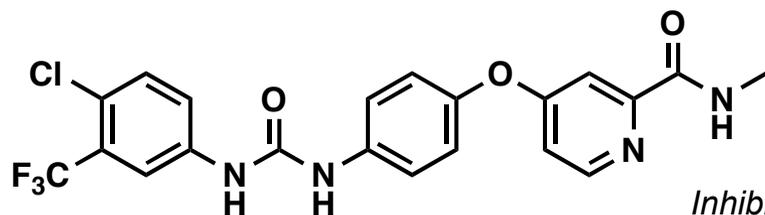
Combine la diversité moléculaire générée avec la robotisation des tests

Tests de fluorescence privilégiés

- Problème de la variété (répétition des structures)  
>Intérêt des collections de produits universitaires / produits naturels
- Faible rendement : 0,01% hit rate
- Faible qualité des hits > biodisponibilité et toxicité inconnues
- Problème du coût et du temps nécessaire

> **Résultats décevants issus de la chimie combinatoire :**

*1 seule « Nouvelle Entité Chimique » (New Chemical Entity ou NCE) de novo découverte par chimie combinatoire, mise sur le marché*



**NEXAVAR®**

*Inhibiteur de kinases - Anticancéreux*

## Chimie Médicinale

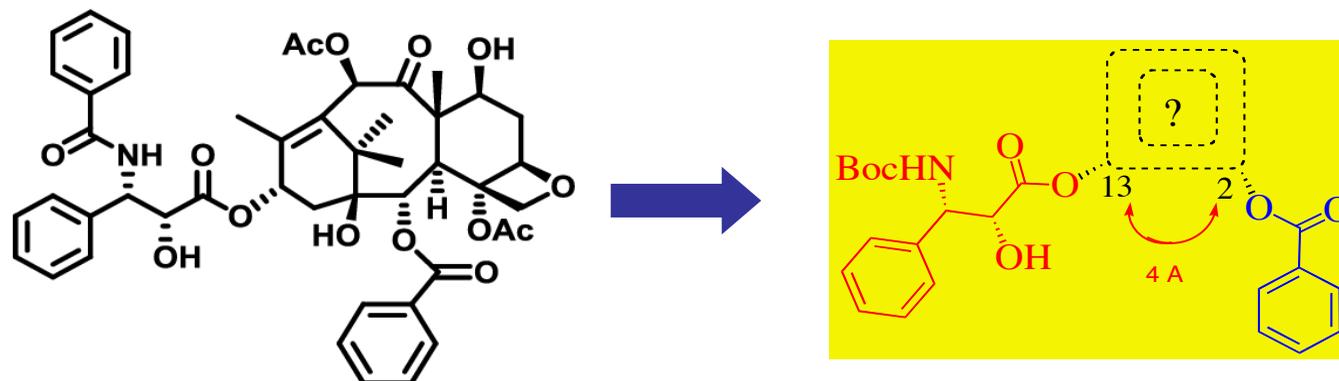
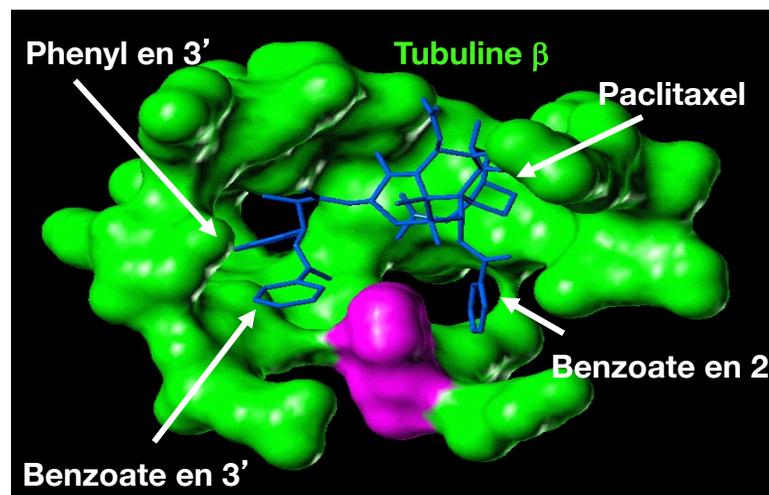
### *Introduction et principes généraux*

- Introduction : le développement pharmaceutique
- **Mode d'action : nature des interactions molécule-cible**
- « Drug Discovery »
  1. *Les molécules naturelles*
  2. *Les molécules de synthèse*
  3. *Les molécules rationnelles*
- « Drug Design »
- Chimie médicinale : Développements en chimie organique
- Fonctionnalisation C-H en chimie médicinale

« Fragment-based lead discovery » : entre criblage et rationalité

Base du concept

L'activité de molécules bioactives résulterait de la combinaison d'au moins 2 fragments individuels interagissant avec des sites distincts de la cible biologique



• « **Fragment-based lead discovery** » : entre criblage et rationalité

**Méthode des fragments vs. Criblage à haut débit**

**Principe du criblage à haut débit (HTS)**

Test de molécules de MW env. 500 pour leur capacité à produire une réponse biologique  
La réponse est la conséquence de l'affinité plus ou moins forte de la molécule pour le site actif

**Problèmes du HTS > criblage de bibliothèques de composés de petite taille appelés « fragments »**

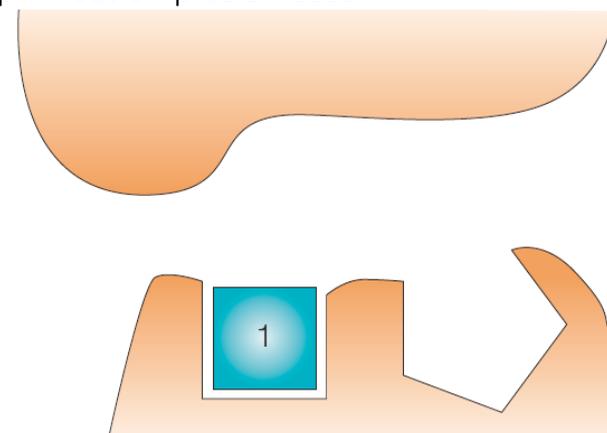
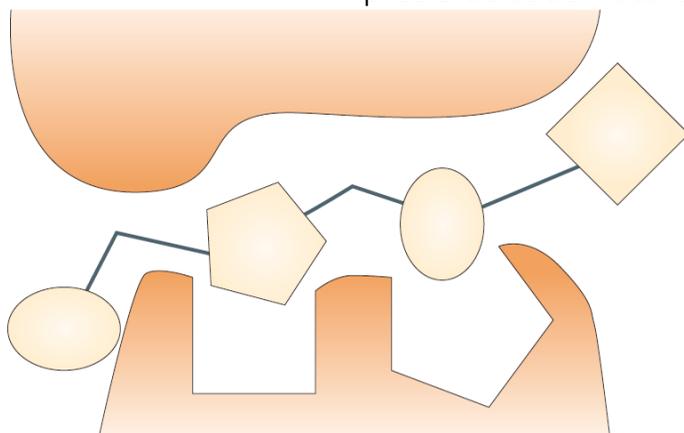
Test des molécules pour leur capacité à interagir avec une poche spécifique du site actif  
Mr = 120-250 ; 8-18 atomes (sans compter les Hydrogènes) et affinité modeste (mM-30µM)

> Nombre plus faible de composés à tester

> Plus faible complexité > plus grande probabilité de reconnaissance d'un site de liaison

> Interactions meilleures que celles observées dans les « hits du HTS » (même si ces derniers sont plus actifs)

• Après élucidation des interactions (RMN <sup>15</sup>N, RX) : optimisation plus efficace



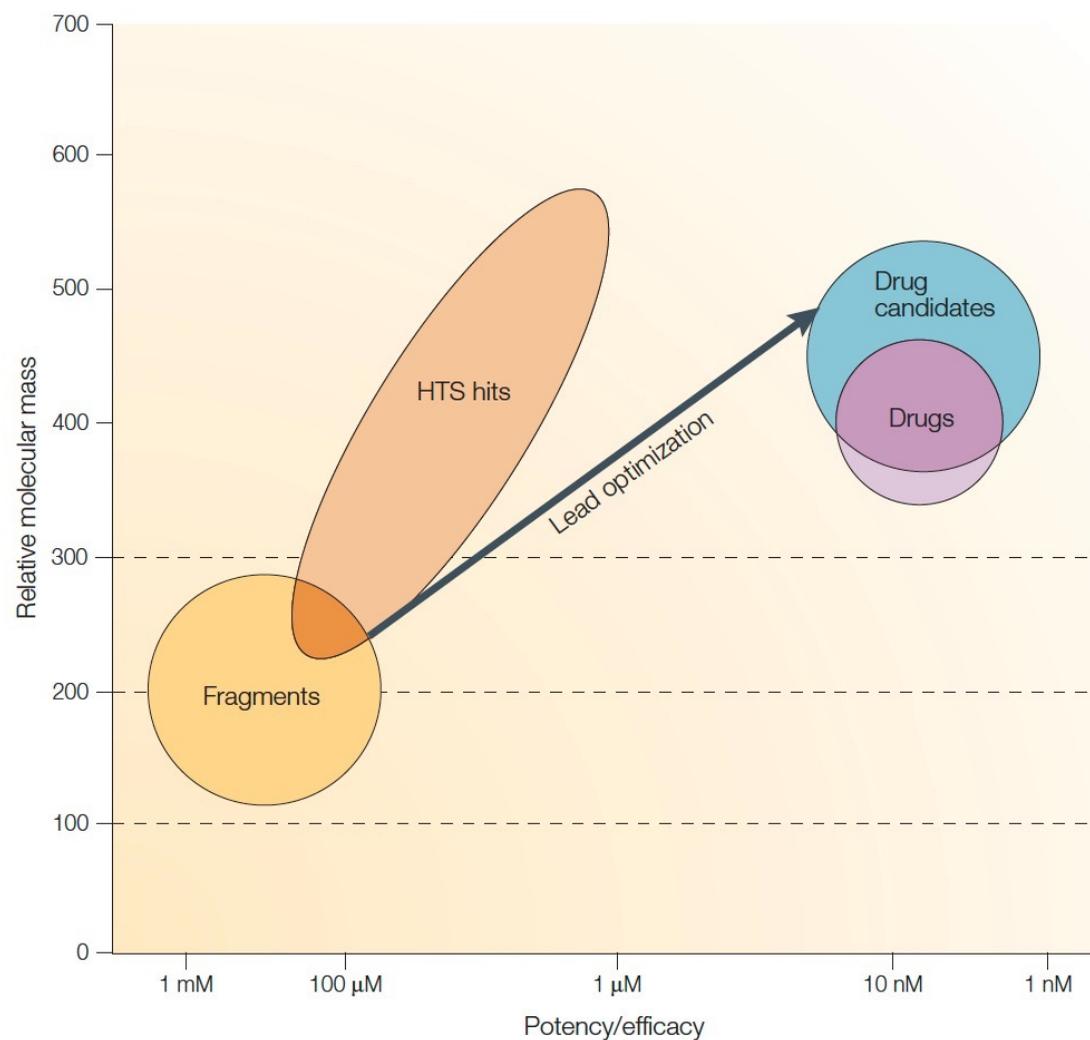
- « Fragment-based lead discovery » : entre criblage et rationalité

### Méthode des fragments et la question de la biodisponibilité

Etude portant sur 450 couples de leads / médicaments lors de l'optimisation lead > médicament

- > Masse moléculaire (en moyenne + 80)
- > Lipophilie (+ 1 log)

Biodisponibilité des molécules estimée de manière empirique par règles de Lipinski :  
**MW < 500 & Log P < 5**



• « Fragment-based lead discovery » : entre criblage et rationalité

Identification par « fragment evolution »

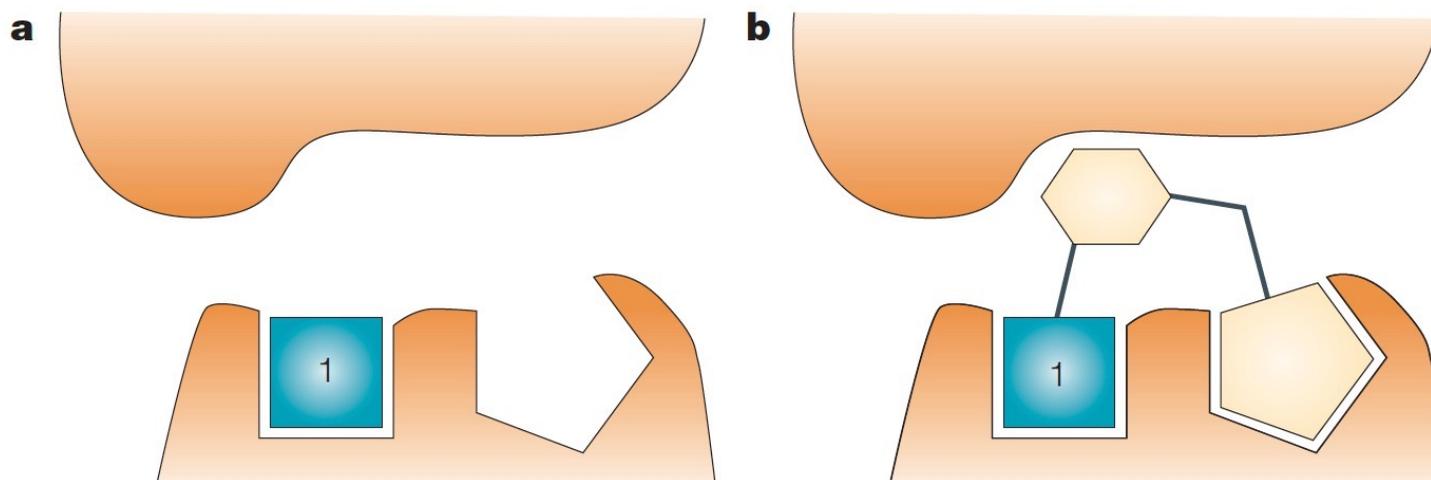


Figure 4 | **Fragment evolution.** **a** | Fragment 1 binds to the receptor at one site. **b** | The lead molecule is evolved by building away from the starting fragment and making good contact with the upper surface and then by growing into a second pocket. For examples, see TABLE 2.

