

Chimie Médicinale

Introduction et principes généraux

- Introduction : le développement pharmaceutique
- Mode d'action : nature des interactions molécule-cible
- « Drug Discovery »
- « Drug Design »
 1. *Les propriétés pharmacodynamiques*
 2. *Les propriétés pharmacocinétiques*
 3. *Etude de cas : la conception d'inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ACE*
- Chimie médicinale : Développements en chimie organique
- Fonctionnalisation C-H en chimie médicinale

• **But du Drug design**

• Optimisation du « hit »

• **Les propriétés pharmacodynamiques**

- 1. Etudes de Structure-Activité (SAR studies)
- 2. Identification du pharmacophore
- 3. Optimisation des interactions avec la cible

Activité

> *Meilleure activité permettant de réduire les doses à utiliser*

Sélectivité

> *Meilleure sélectivité permettant de réduire les effets indésirables*

Accessibilité

• **Les propriétés pharmacocinétiques**

Stabilité

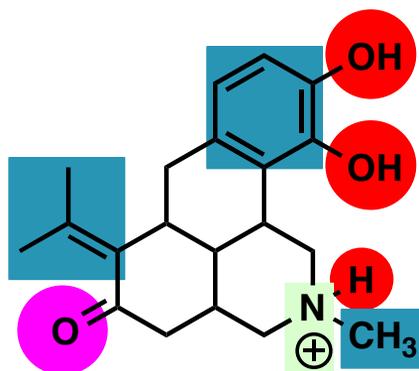
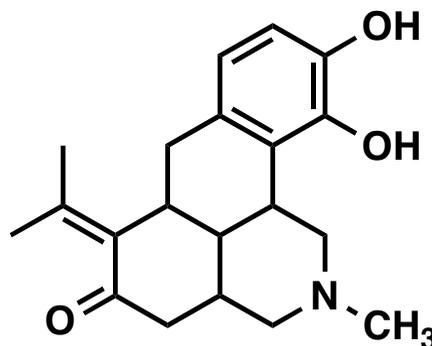
Toxicité

Biodisponibilité

Absorption – Distribution – Métabolisation - Excrétion

• Etudes de Structure-Activité

- **Objectif** : Identifier les groupes fonctionnels importants pour l'activité



- Interaction potentielle de type liaison hydrogène
- Interaction potentielle de type liaison hydrogène ou dipôle
- Interaction potentielle de type Van der Waals
- Interaction potentielle de type ionique

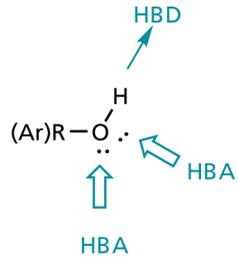
- Méthode : modifier, enlever ou masquer les groupes 1 à 1

• **Etudes de Structure-Activité**

• **Transformations de groupements fonctionnels**

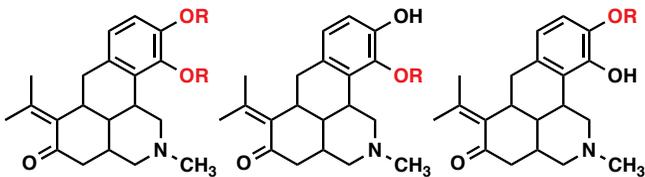
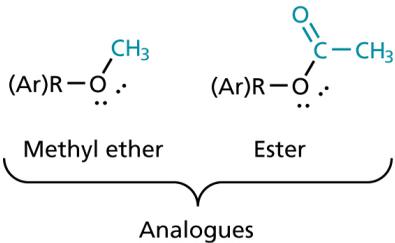
Alcool-phénol (ROH)

- Interactions possibles



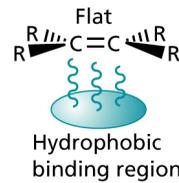
Alcohol or phenol

- Analogues possibles

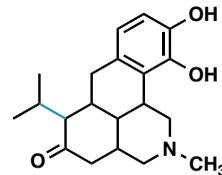
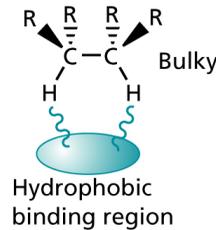


Alcènes

- Interactions possibles

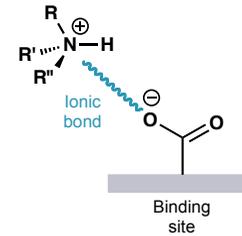
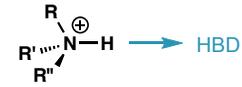


- Analogues possibles

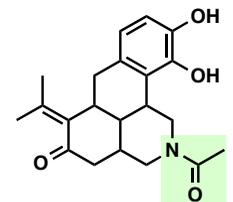
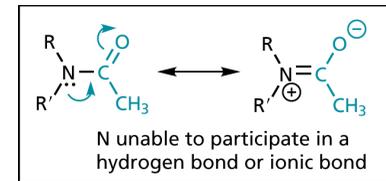


Amine tertiaire

- Interactions possibles



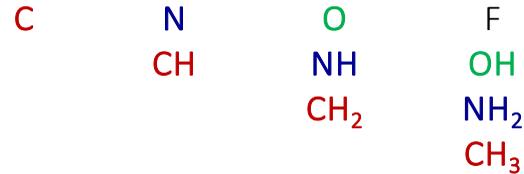
- Analogues possibles



- Etudes de Structure-Activité

- Isostérie

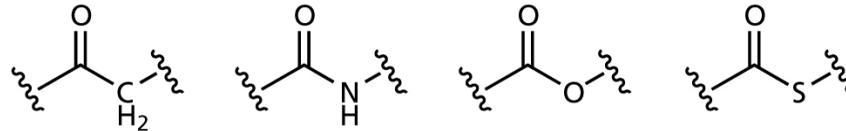
- Grimm (1925) : « Hydride Displacement Law »



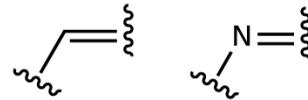
- Erlenmeyer (1932) : atomes, ions ou molécules de couche électronique externe identique

Univalent isosteres CH₃, NH₂, OH, F, Cl, SH
 Br, i-Pr
 I, t-Bu

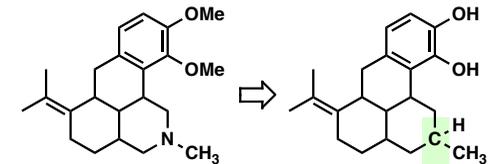
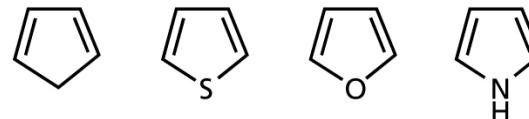
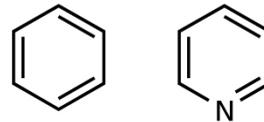
Bivalent isosteres CH₂, NH, O, S



Trivalent isosteres

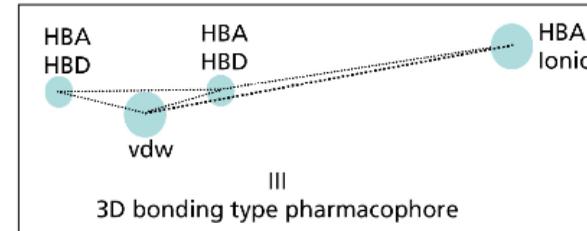
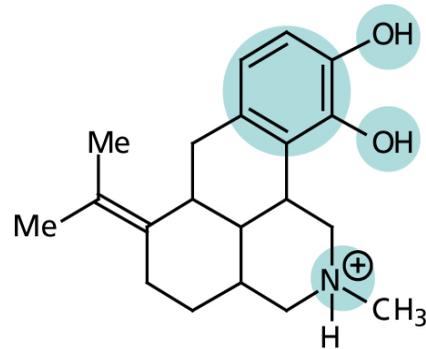


Ring equivalents



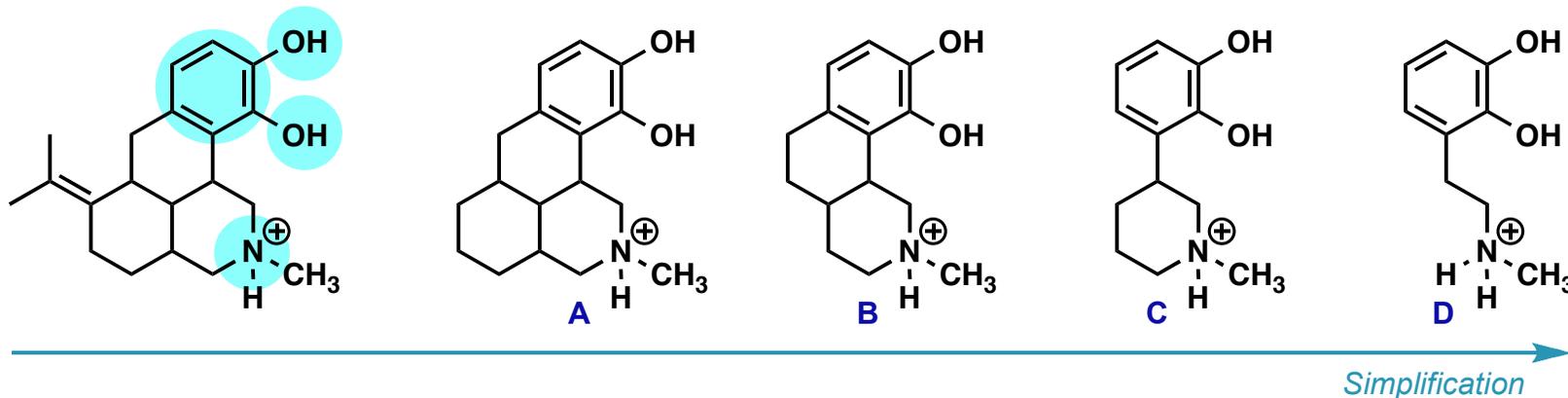
- Chimie Médicinale : *Drug Design*
- 1. Les propriétés pharmacodynamiques

- Identification du pharmacophore puis optimisation des interactions avec la cible



- 1^{ère} Stratégie : **Simplification** - Cas typique du « hit » = produit naturel

*Enlever les groupes fonctionnels et cycles « superflus »,
les centres asymétriques*

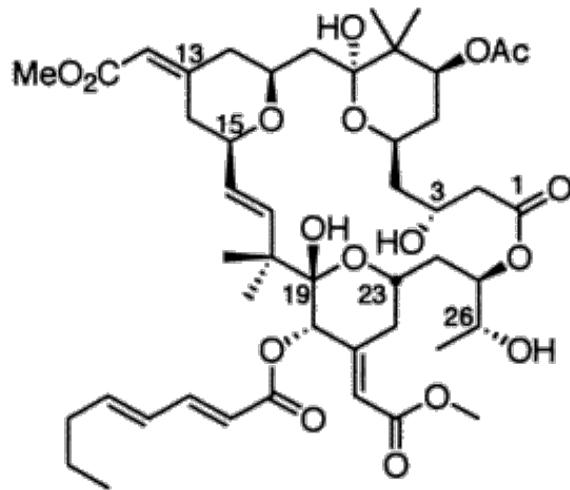
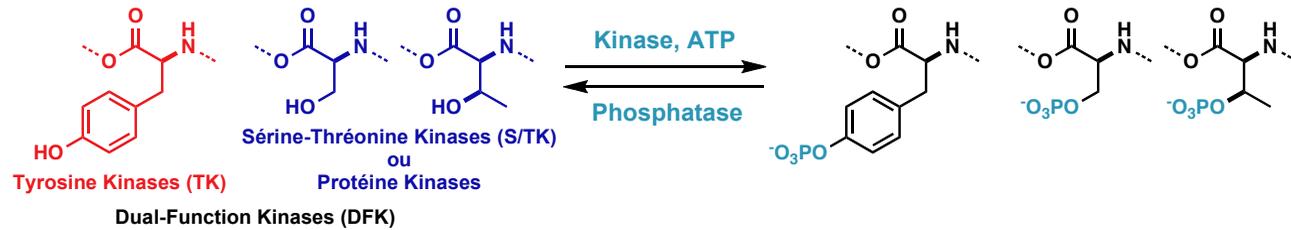


- Problème : simplification excessive
 - > plus grande liberté conformationnelle
 - > perte de sélectivité et/ou activité

© Graham L. Patrick, 2005

• **Optimisation des interactions avec la cible**

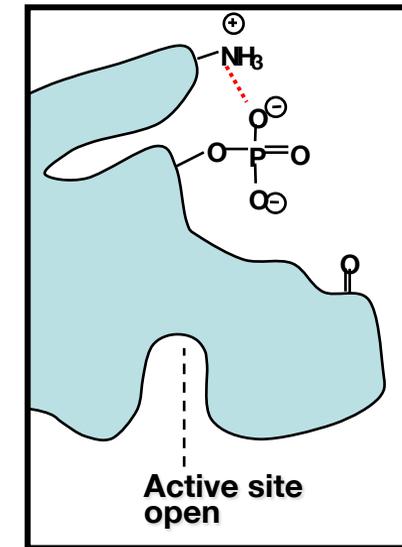
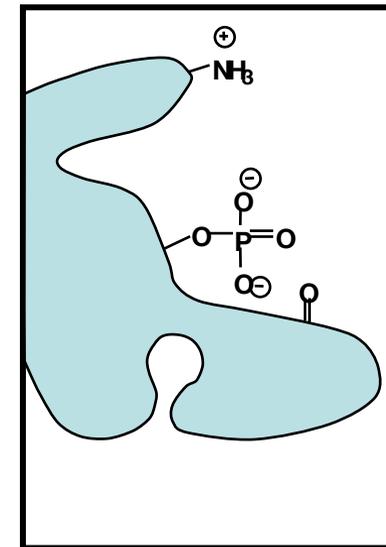
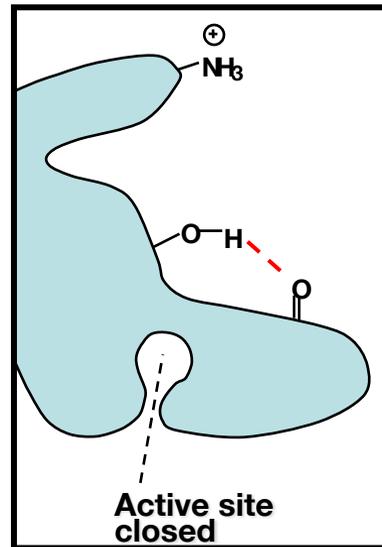
- **Simplification** : Cas typique du « hit » = produit naturel
- **Problème** : simplification excessive
 - > plus grande liberté conformationnelle
 - > perte de sélectivité et/ou activité



Bryostatin 1
 PKC $K_i=1.35\text{nM}$

Ligand de Protéine Kinase C

- Faible abondance naturelle (*rdt extraction* : 10^{-3} - $10^{-8}\%$)
- 3 synthèses totales (*plus de 70 étapes*)
- Phase II d'étude clinique : cancer



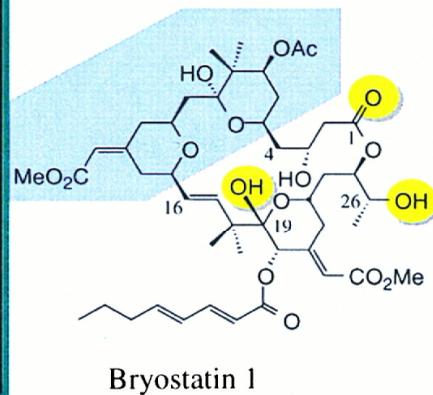
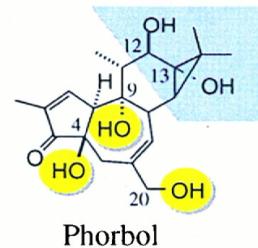
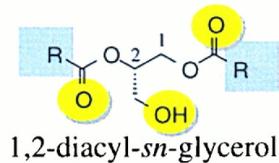
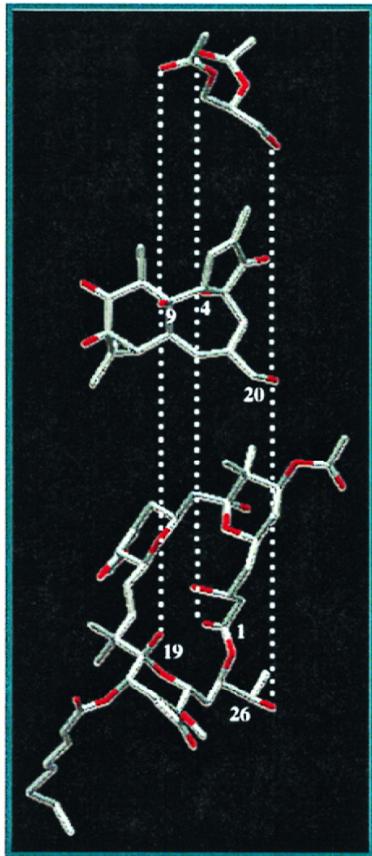
Optimisation des interactions avec la cible

• **Simplification** : Cas typique du « hit » = produit naturel

• **Problème** : simplification excessive

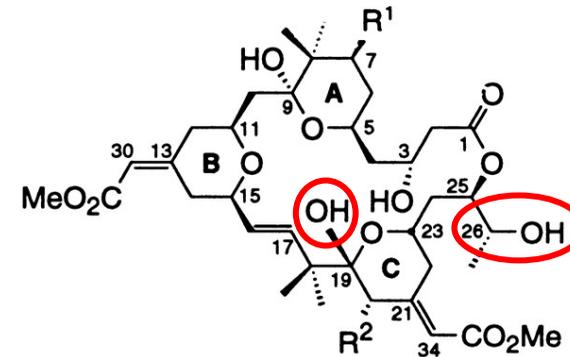
> plus grande liberté conformationnelle

> perte de sélectivité et/ou activité



● Pharmacophoric Element

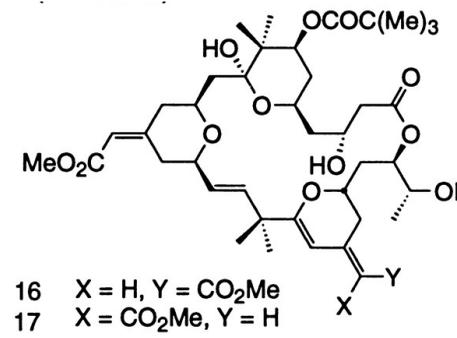
■ Lipophilic Region



11	2 (13,30,2',3',4',5'-hexahydro)	9.61 ± 0.94
12	2 (13,30,21,34,2',3',4',5'-octahydro)	473 ± 96
13	4 (13,30-epoxide)	0.54 ± 0.07
14	1 (26-epi)	32.6 ± 6.6‡
15	4 (26-acetate)	>>100

> Inversion de la stéréochimie en C₂₆ : baisse notable de l'activité

> Acétylation de l'OH en C₂₆ : perte totale de l'activité



16	X = H, Y = CO ₂ Me	118 ± 2‡
17	X = CO ₂ Me, Y = H	188 ± 7‡

> Elimination de l'OH en C₁₉ : perte notable de l'activité

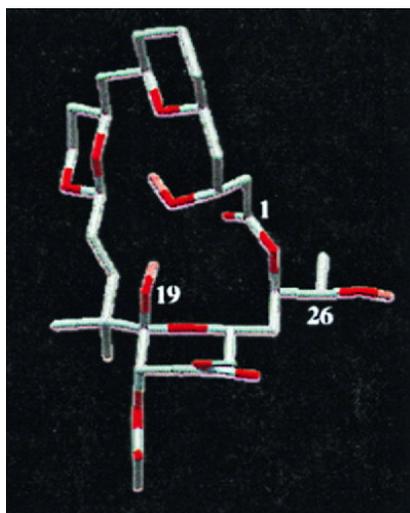
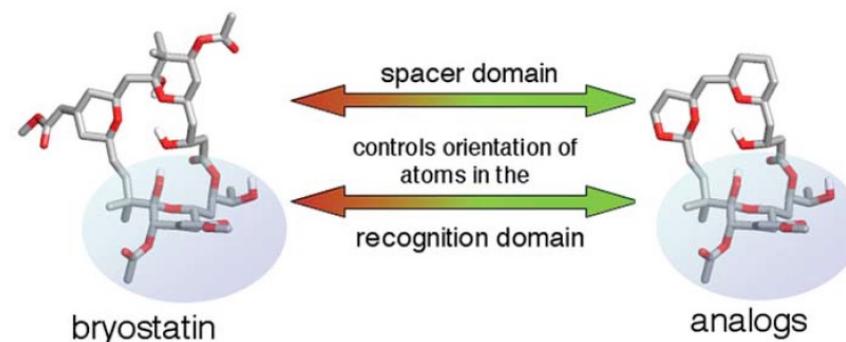
Optimisation des interactions avec la cible

- Simplification** : Cas typique du « hit » = produit naturel

- Problème** : simplification excessive

- > plus grande liberté conformationnelle

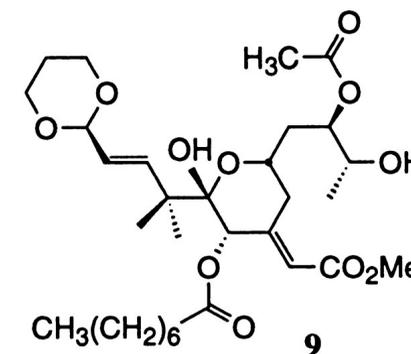
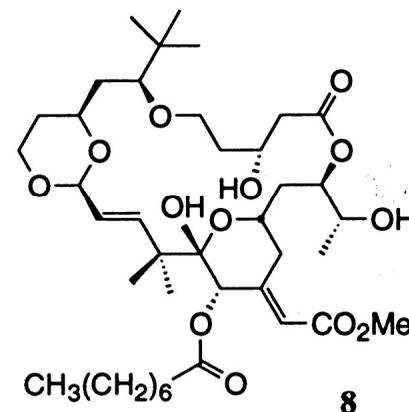
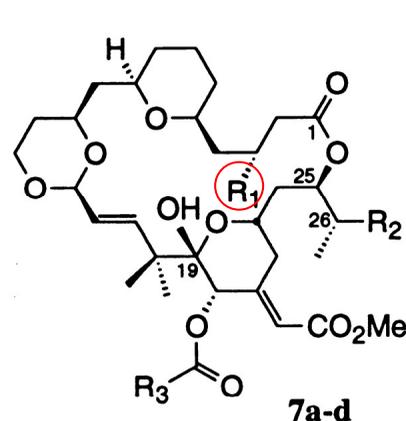
- > perte de sélectivité et/ou activité



Influence du OH en C₃

Contrôle négatif

Rôle de l'espaceur

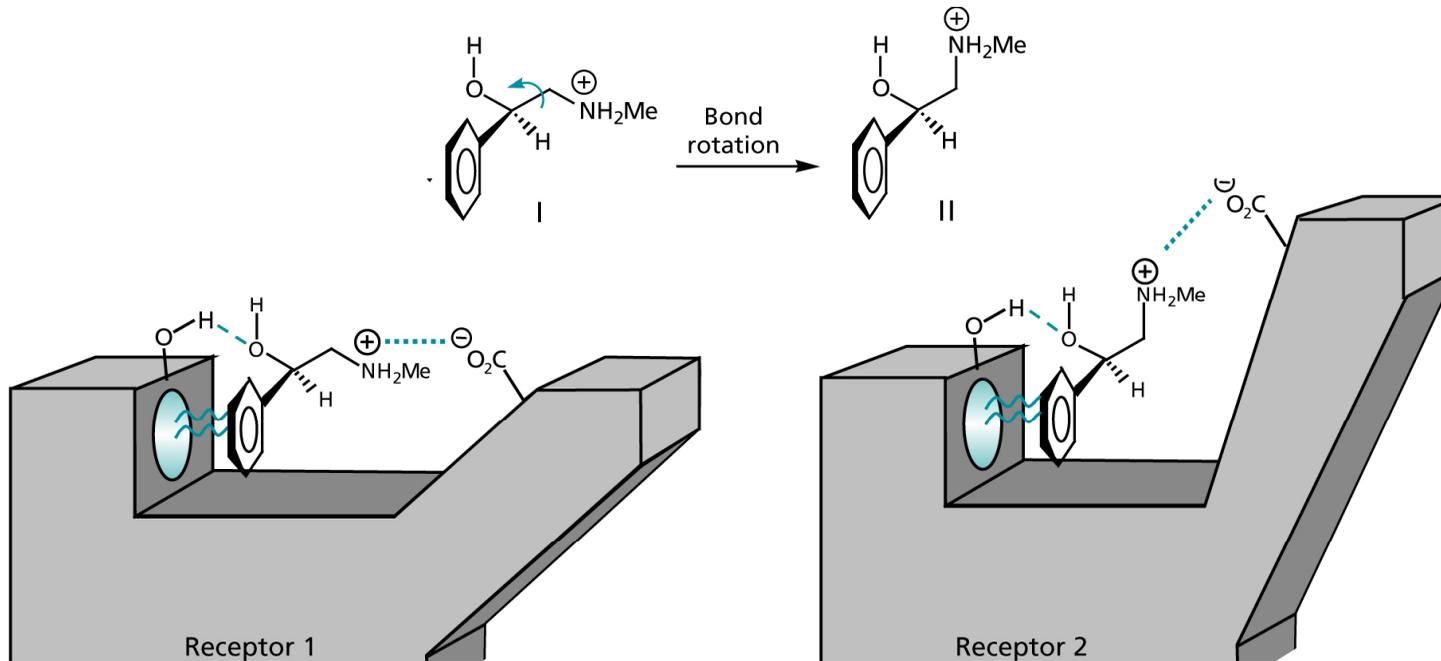


Compound	R ₁	R ₂	R ₃	K _i (x 10 ⁻⁹ M)
7a	OH	OH	CH ₃	-----
7b	H	OH	(CH ₂) ₆ CH ₃	297 ± 29
7c	OH	OH	(CH ₂) ₆ CH ₃	3.4 ± 0.6
7d	OH	OAc	(CH ₂) ₆ CH ₃	>10000
8				8.3 ± 0.2
9				>10000

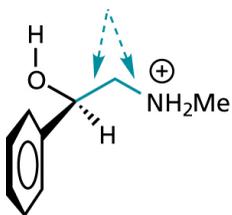
1. Les propriétés pharmacodynamiques

Optimisation des interactions avec la cible

- 2^{ème} Stratégie : Rigidification - Cas typique du « hit » = ligand naturel (endogène) d'un récepteur

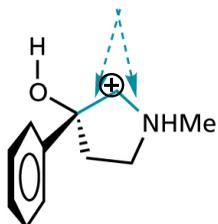


Rotatable bonds



Flexible messenger

Fixed bonds



Rigid messenger

Rigidification de la structure

> contraintes conformationnelles

> Meilleure sélectivité et/ou activité (gain entropique)

Contrainte conformationnelle : cycle

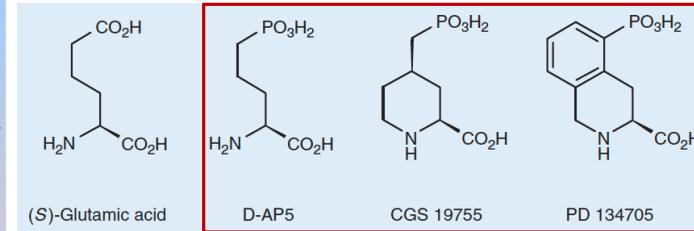
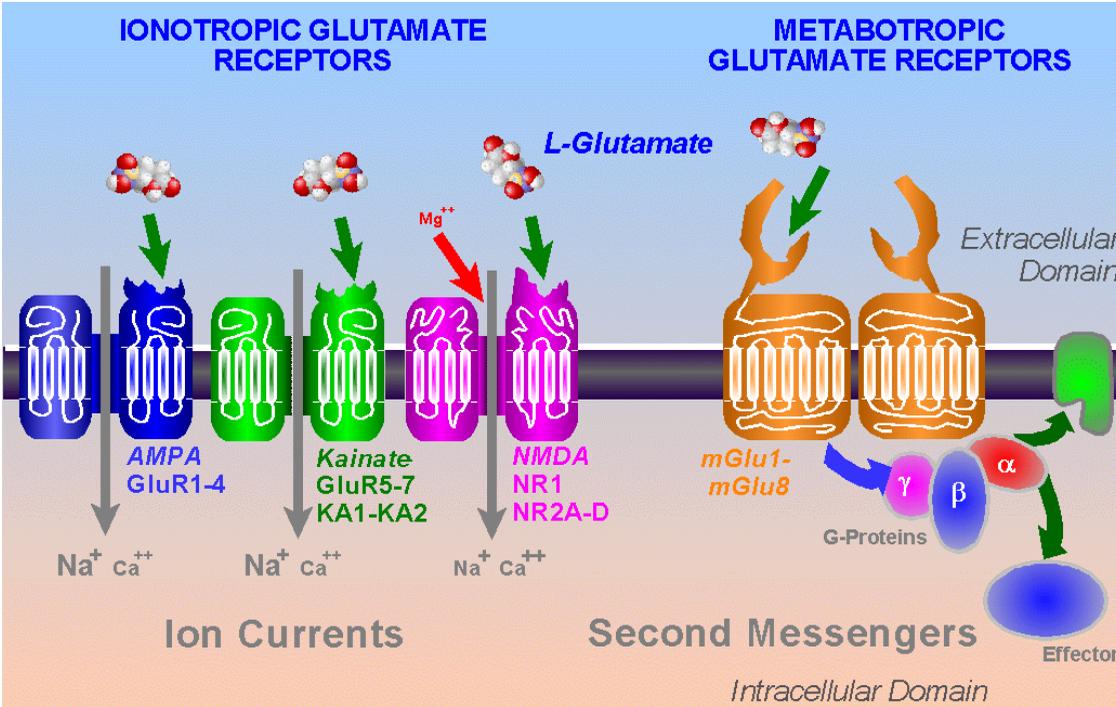
Problème

> Trouver la bonne contrainte

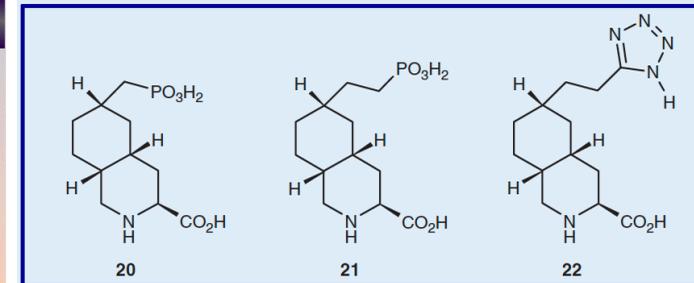
> Synthèse plus difficile

Optimisation des interactions avec la cible

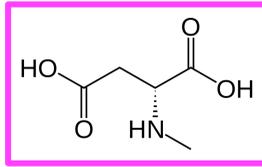
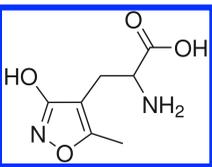
- Rigidification - Cas typique du « hit » = ligand naturel (endogène) d'un récepteur



Antagonistes récepteur NMDA

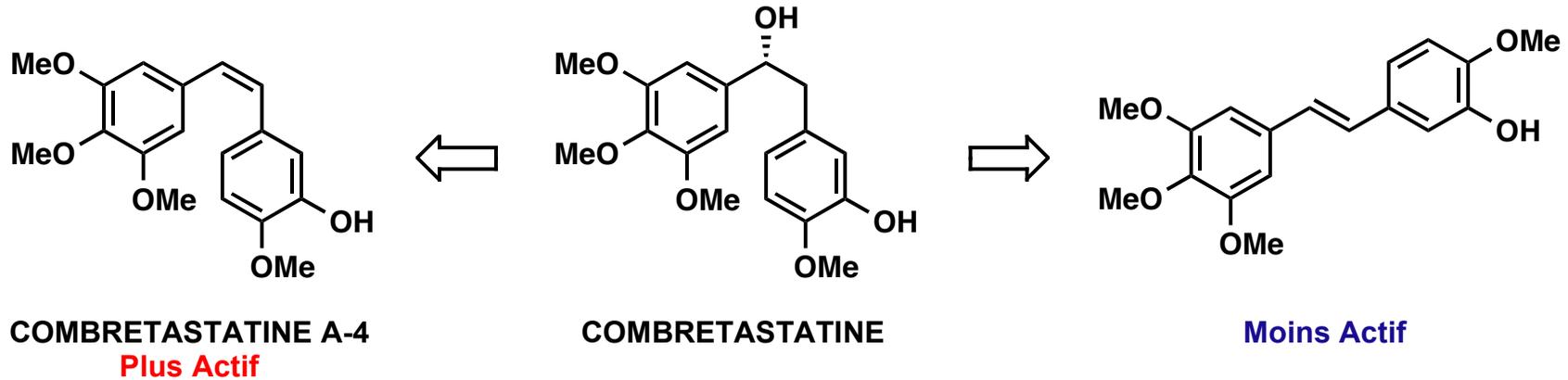


Antagonistes récepteur AMPA

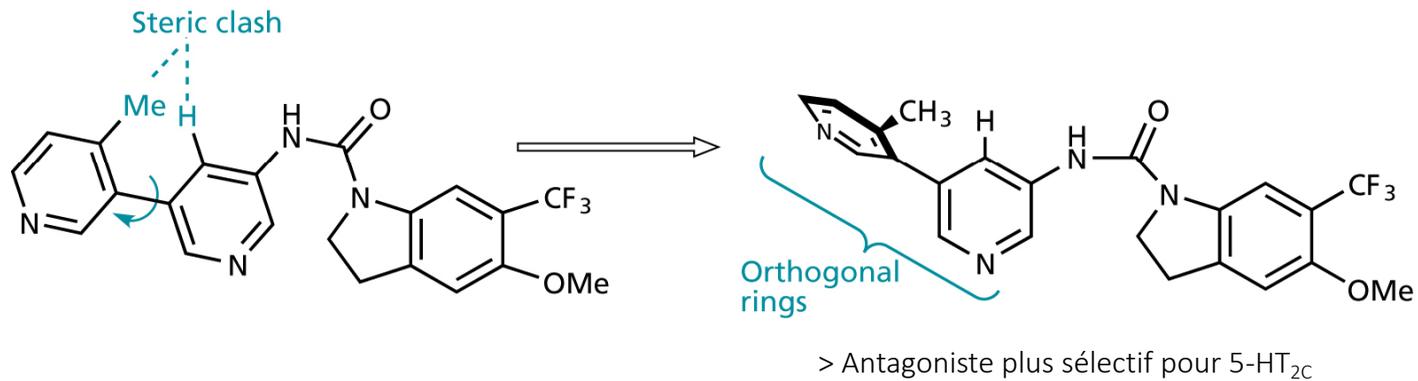


- Optimisation des interactions avec la cible

- Rigidification** - Contrainte conformationnelle : fonction rigide (alcène, alcyne, amide...)

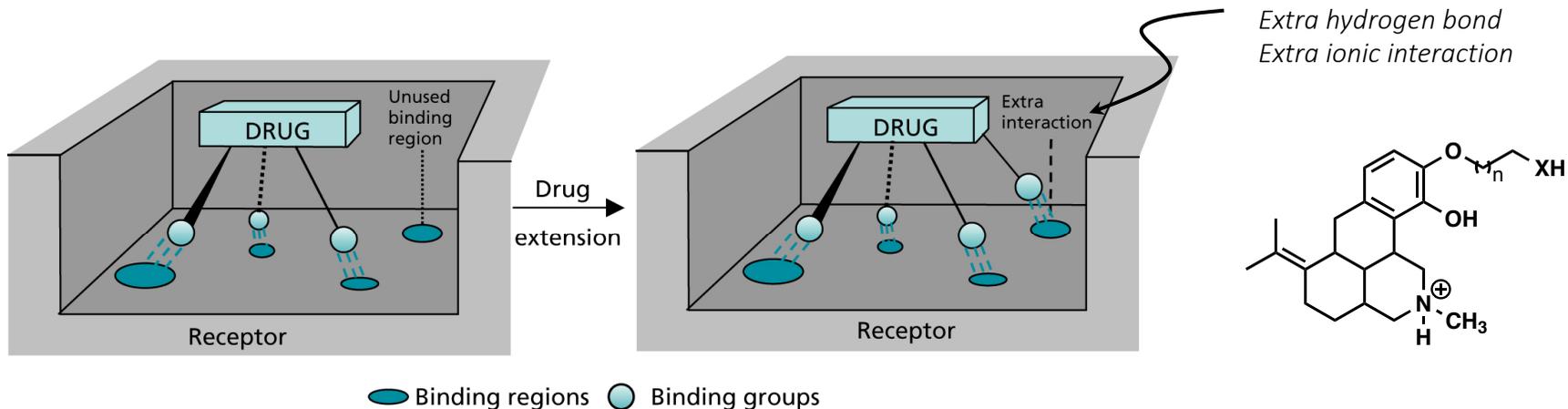


- Rigidification** - Contrainte conformationnelle : atropo-isomérisie

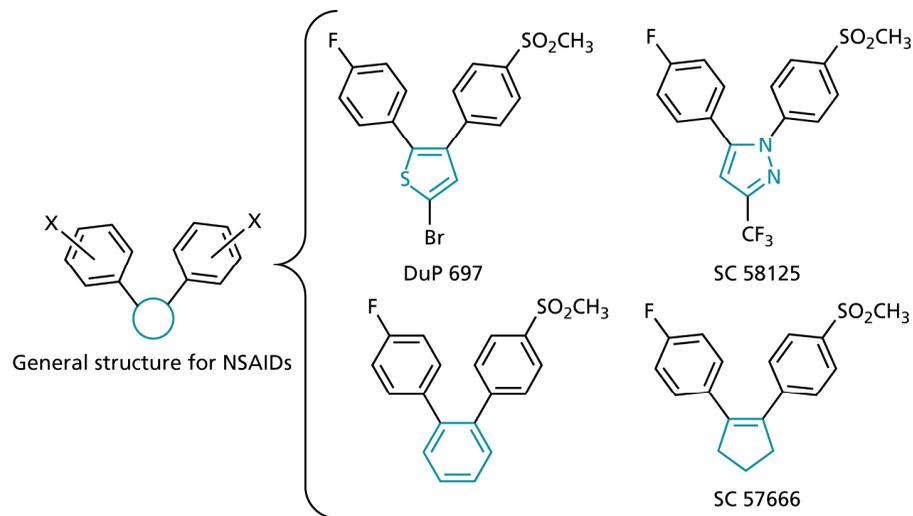


Optimisation des interactions avec la cible

- 3^{ème} Stratégie : Modification du squelette - Addition de groupements fonctionnels

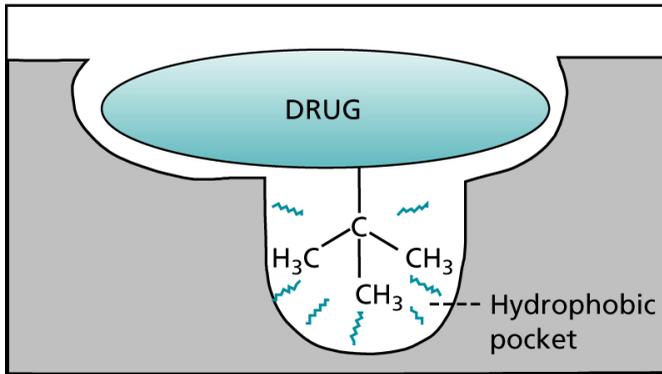
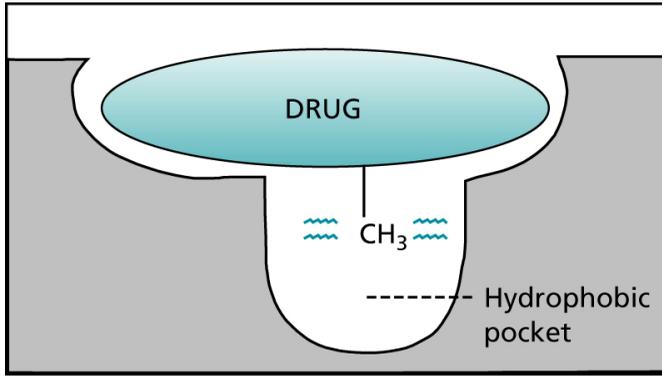


- 3^{ème} Stratégie : Modification du squelette - Variation de cycle : hétéroatome, fusion



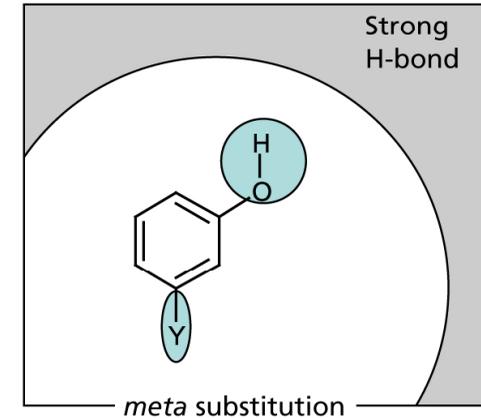
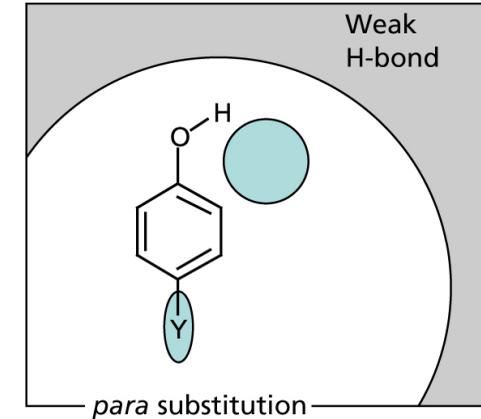
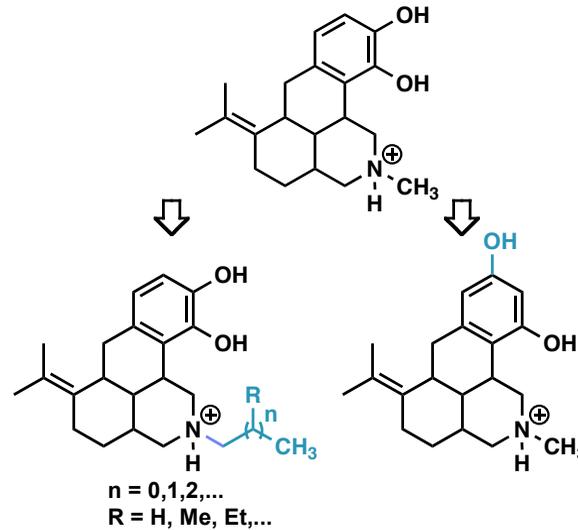
Optimisation des interactions avec la cible

- 3^{ème} Stratégie : Modification du squelette - Variation des substituants



van der Waals interactions

- 2 paramètres : longueur et volume



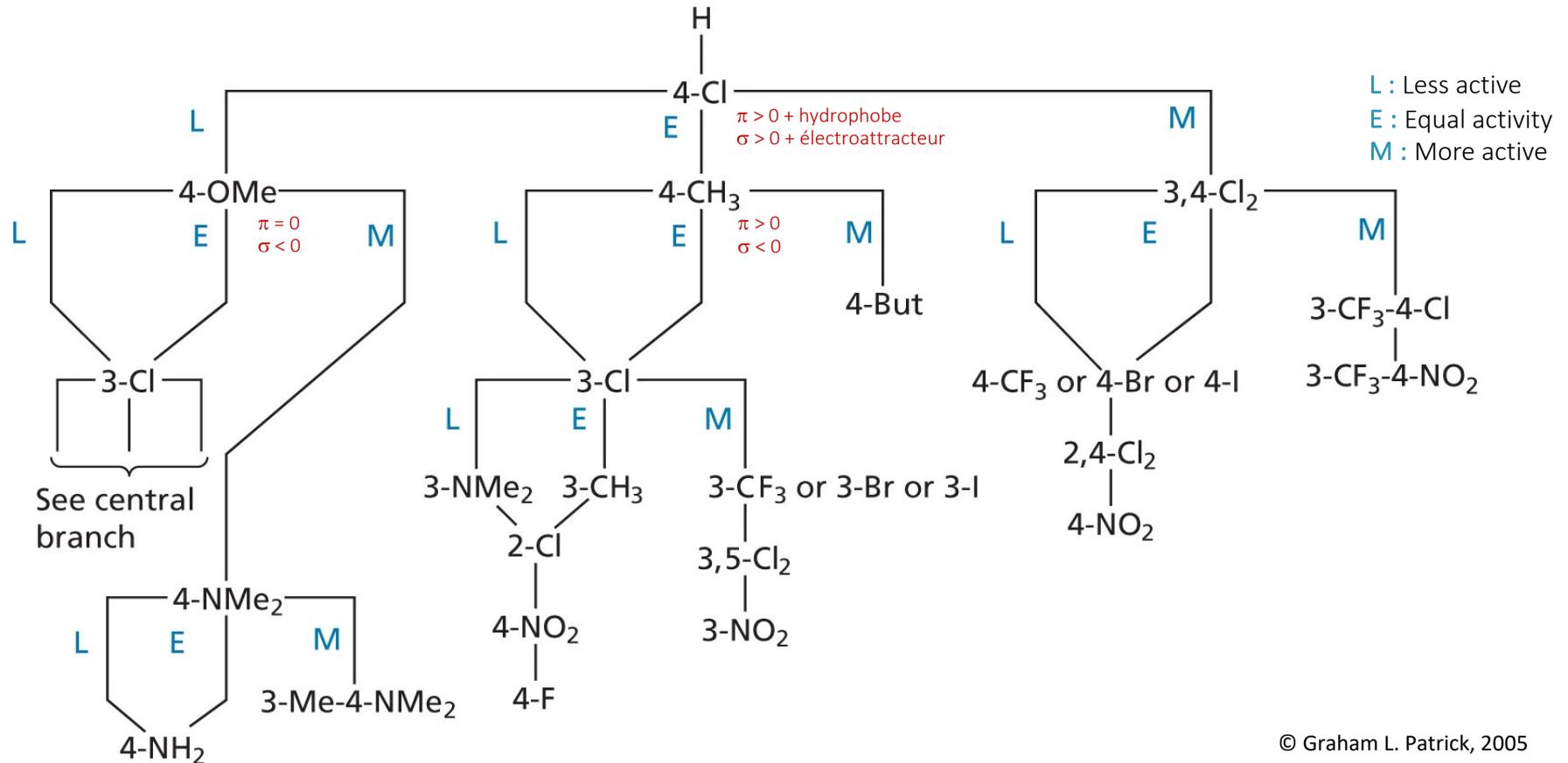
● Binding region (H-bond) ○ Binding region (for Y)

Optimisation des interactions avec la cible

- Modification du squelette - Variation des substituants

Noyau aromatique : « arbre décisionnel de TOPLISS »

Fondé sur la prise en compte des facteurs électroniques (σ) et d'hydrophobicité (π) des substituants



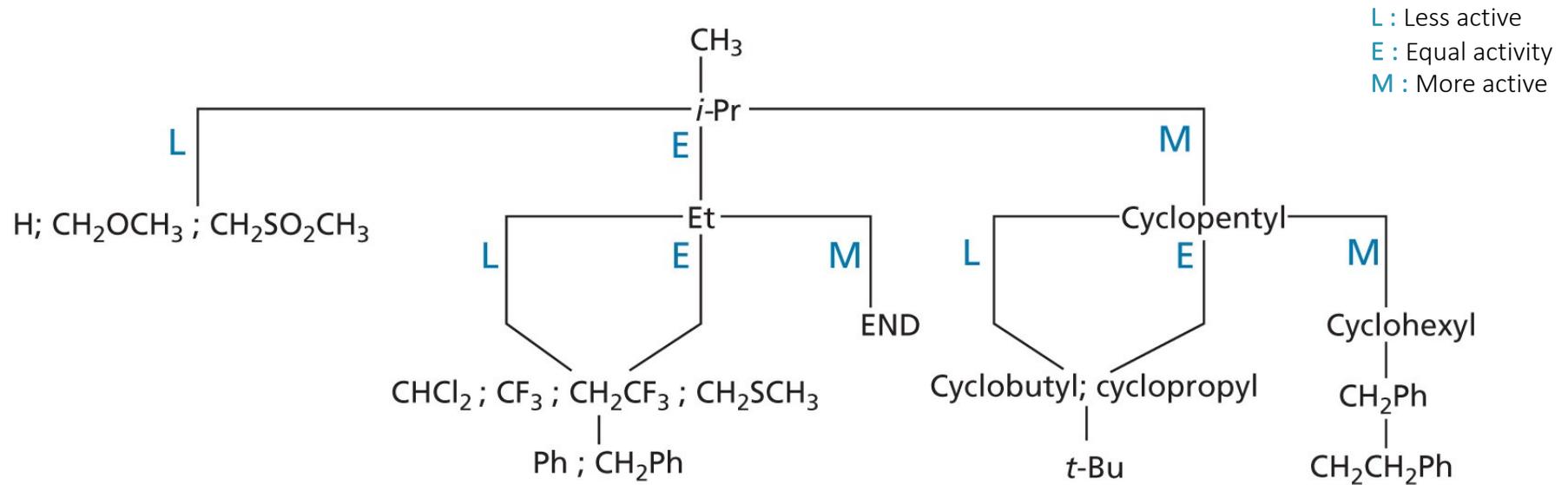
© Graham L. Patrick, 2005

Optimisation des interactions avec la cible

- Modification du squelette - Variation des substituants

Chaîne alkyle : « arbre décisionnel de TOPLISS »

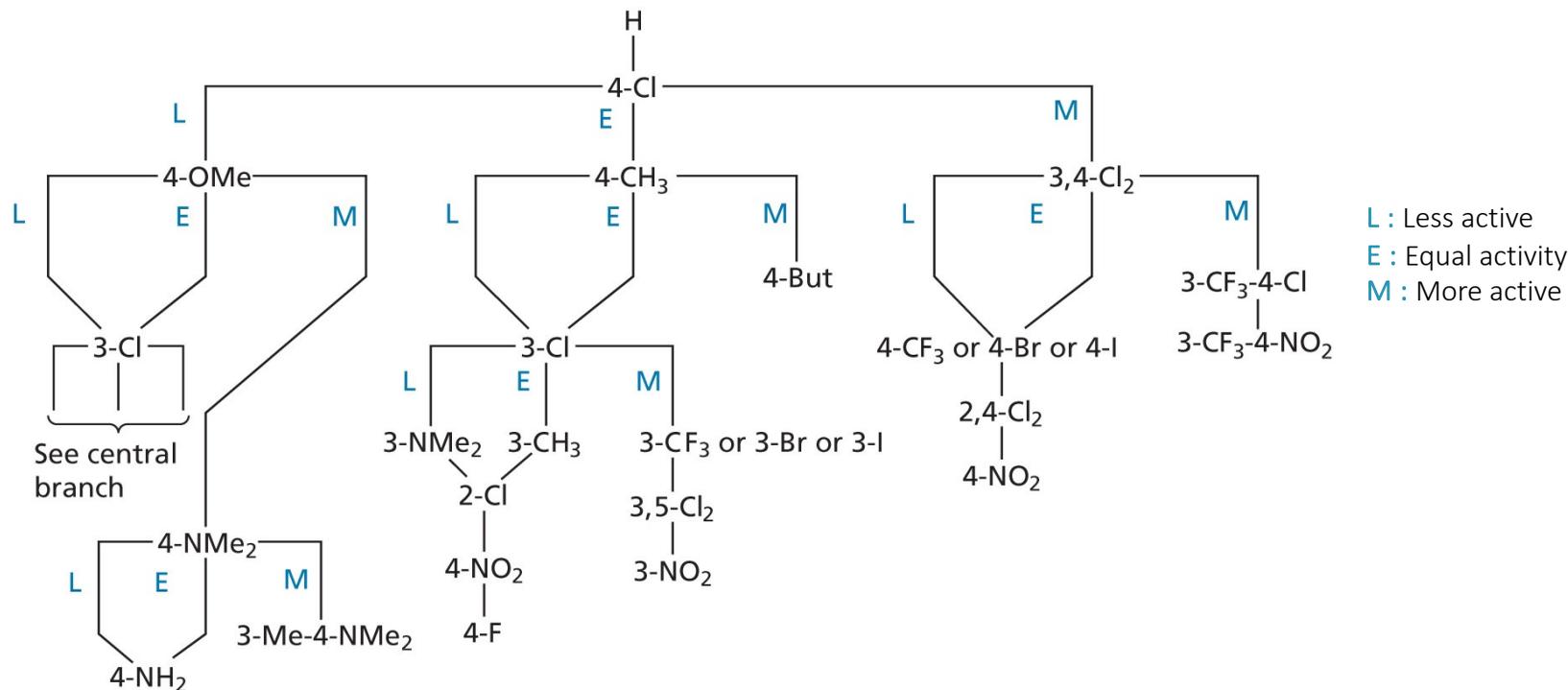
Fondé sur la prise en compte des facteurs électroniques (σ) et d'hydrophobicité (π) des substituants



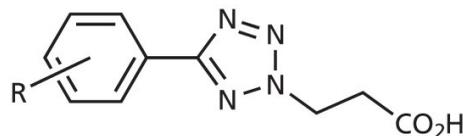
1. Les propriétés pharmacodynamiques

Optimisation des interactions avec la cible

- Modification du squelette - exemple d'utilisation de l'arbre décisionnel de TOPLISS



- Aryltetrazolylalkanoic acids*
Anti-inflammatoires



Order of synthesis	R	Biological activity	High potency
1	H	-	
2	4-Cl	Less	
3	4-OMe	Less	
4	3-Cl	More	*
5	3-CF ₃	Less	
6	3-Br	More	*
7	3-I	Less	
8	3,5-Cl ₂	More	*

- Comparaison avec 28 composés préparés (3 sur 4)

© Graham L. Patrick, 2005



Chimie Médicinale

Introduction et principes généraux

- Introduction : le développement pharmaceutique
- Mode d'action : nature des interactions molécule-cible
- « Drug Discovery »
- « Drug Design »
 1. Les propriétés pharmacodynamiques
 2. Les propriétés pharmacocinétiques
 3. Etude de cas : la conception d'inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ACE
- Chimie médicinale : Développements en chimie organique
- Fonctionnalisation C-H en chimie médicinale

2. Les propriétés pharmacocinétiques

Le long voyage du principe actif : A.D.M.E.

Lors de l'administration d'une substance, le plus souvent par voie orale, le premier stade est la mise à disposition de l'organisme du principe actif. Il s'agit de la biodisponibilité. Cette biodisponibilité se définit à la fois :

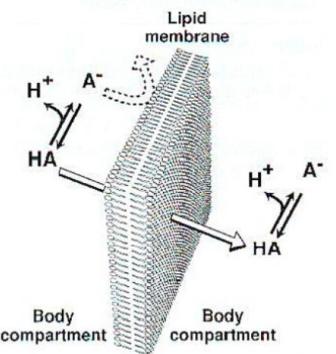
- par la quantité de principe actif disponible au site d'action,
- par la vitesse avec laquelle le principe actif est disponible au niveau de ces sites d'action.

Absorption : recherche d'un équilibre

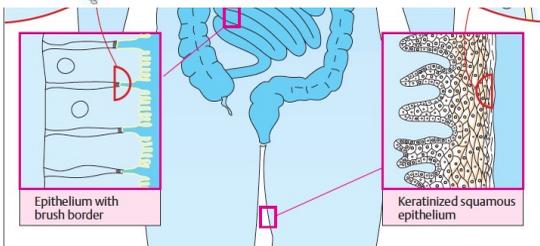
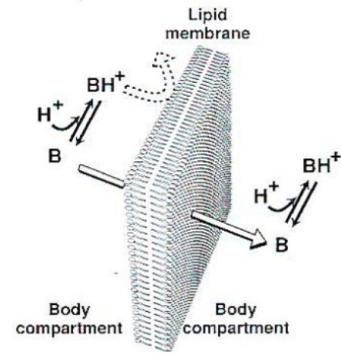
Passage de couches phospholipidiques > molécules lipophiles
Solubilisation dans le milieu sanguin > molécules hydrophiles



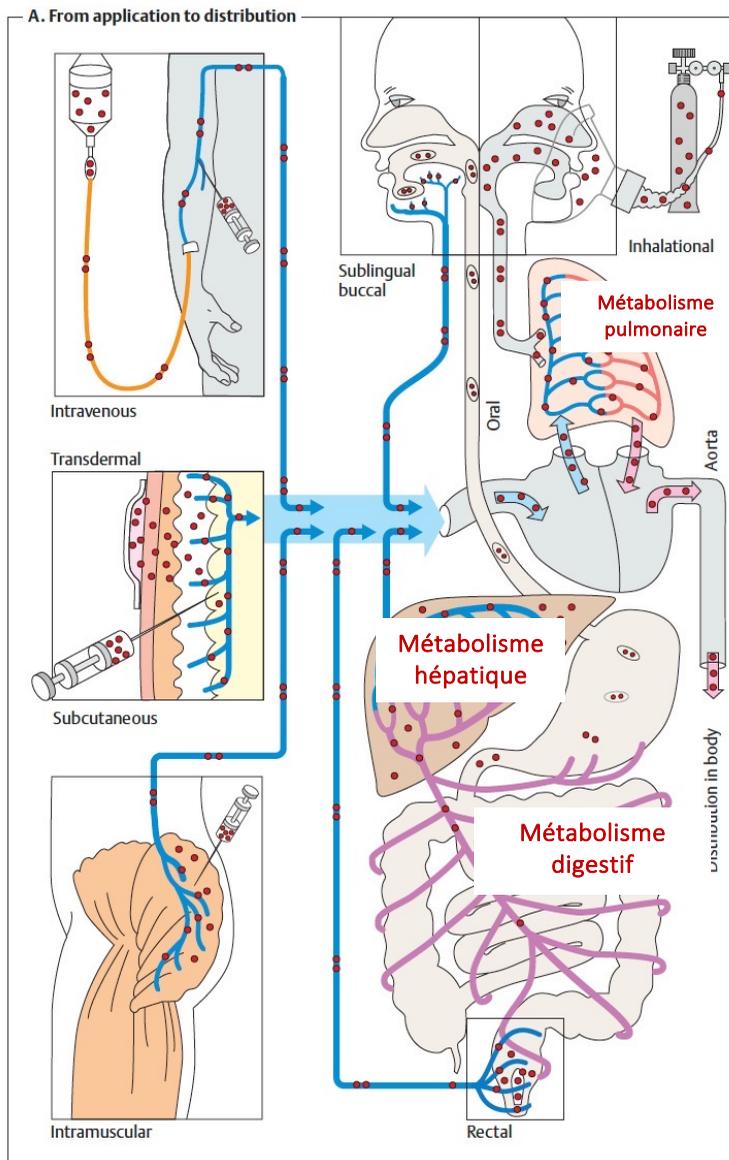
A Weak acid



B Weak base

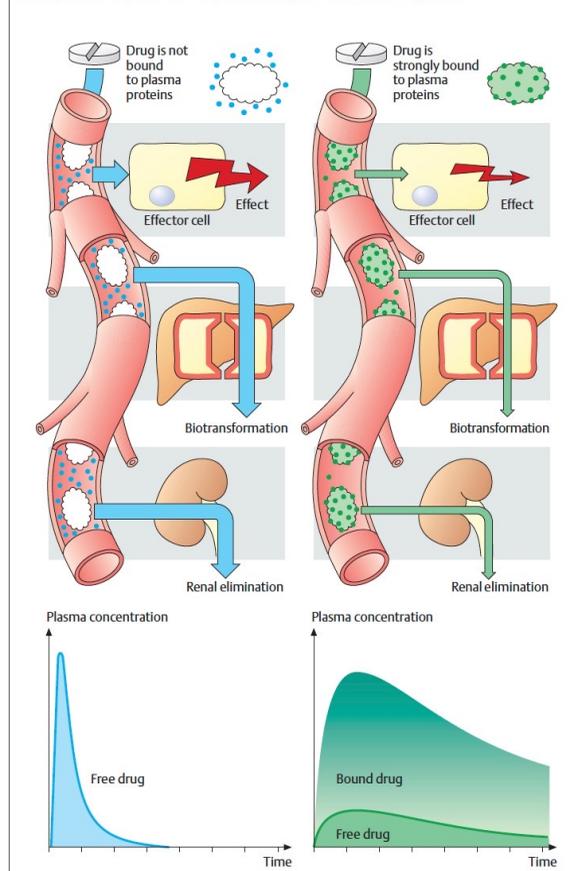


Métabolisation : diverses étapes vers l'Excrétion



Distribution : complexes avec protéines plasmatiques
Forme liée associée à un effet réservoir

A. Importance of protein binding for intensity and duration of drug effect



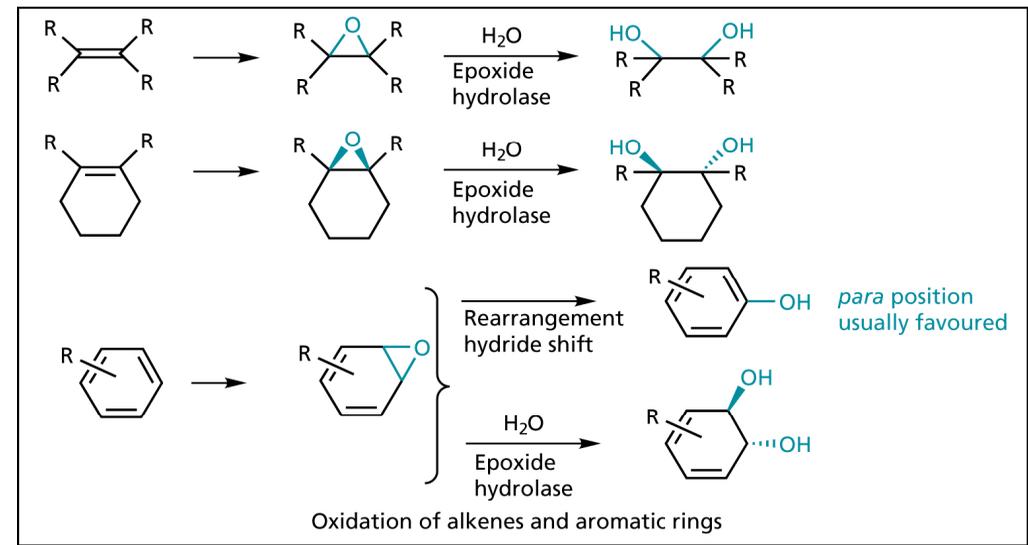
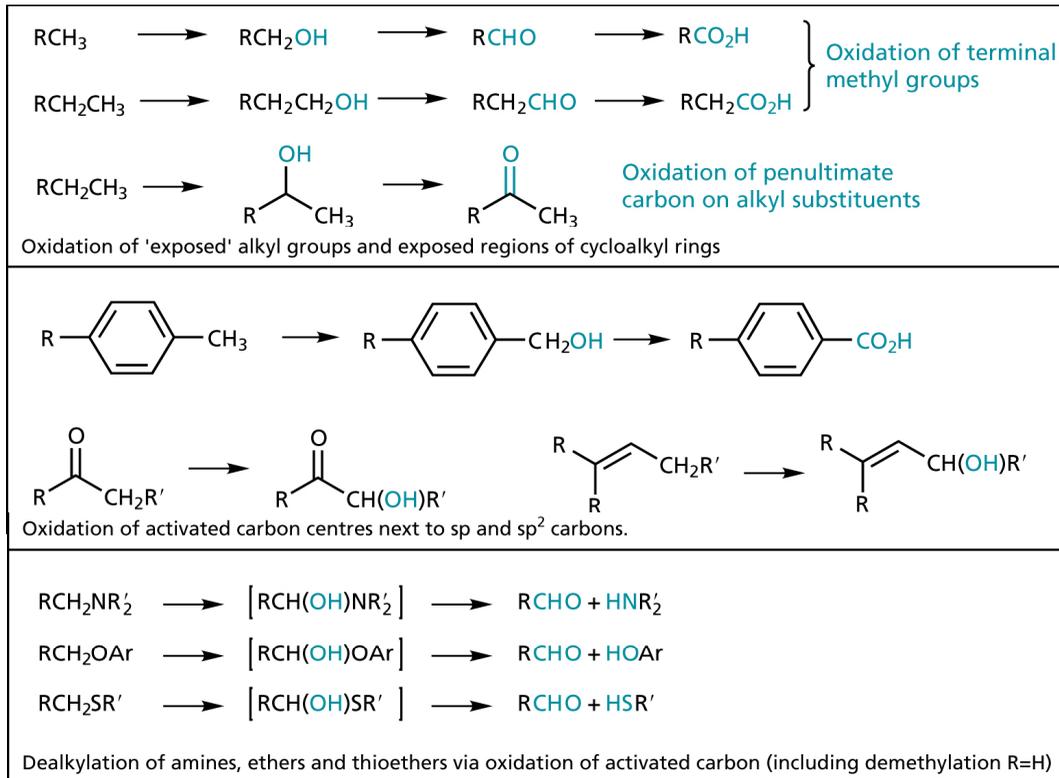
• Métabolisme hépatique

- **Objectif** : Rendre les molécules plus polaires pour faciliter leur élimination > excrétion par les reins

Variation possible par effet inducteur (alcool) ou inhibiteur, et le polymorphisme génétique (âge, sexe, alimentation, tabac, etc.)

• Phase I : oxydation

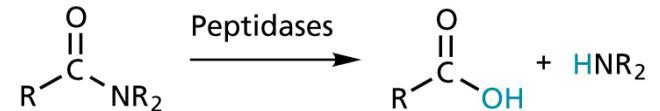
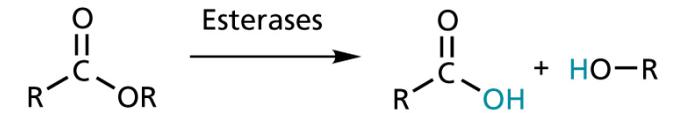
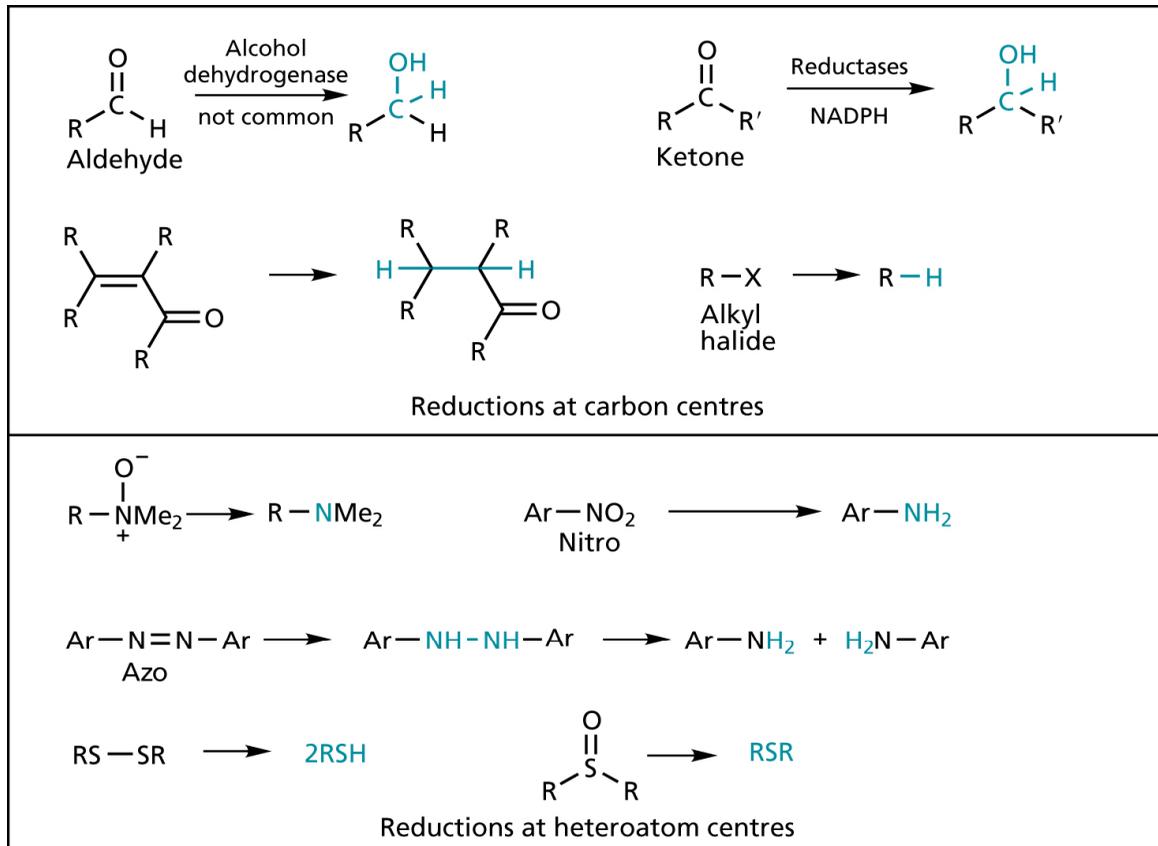
Oxydations effectuées principalement dans le foie par les Cytochromes P450



- Métabolisme hépatique**

- Objectif :** Rendre les molécules plus polaires pour faciliter leur élimination > excrétion par les reins
Variation possible par effet inducteur (alcool) ou inhibiteur, et le polymorphisme génétique (âge, sexe, alimentation, tabac, etc.)

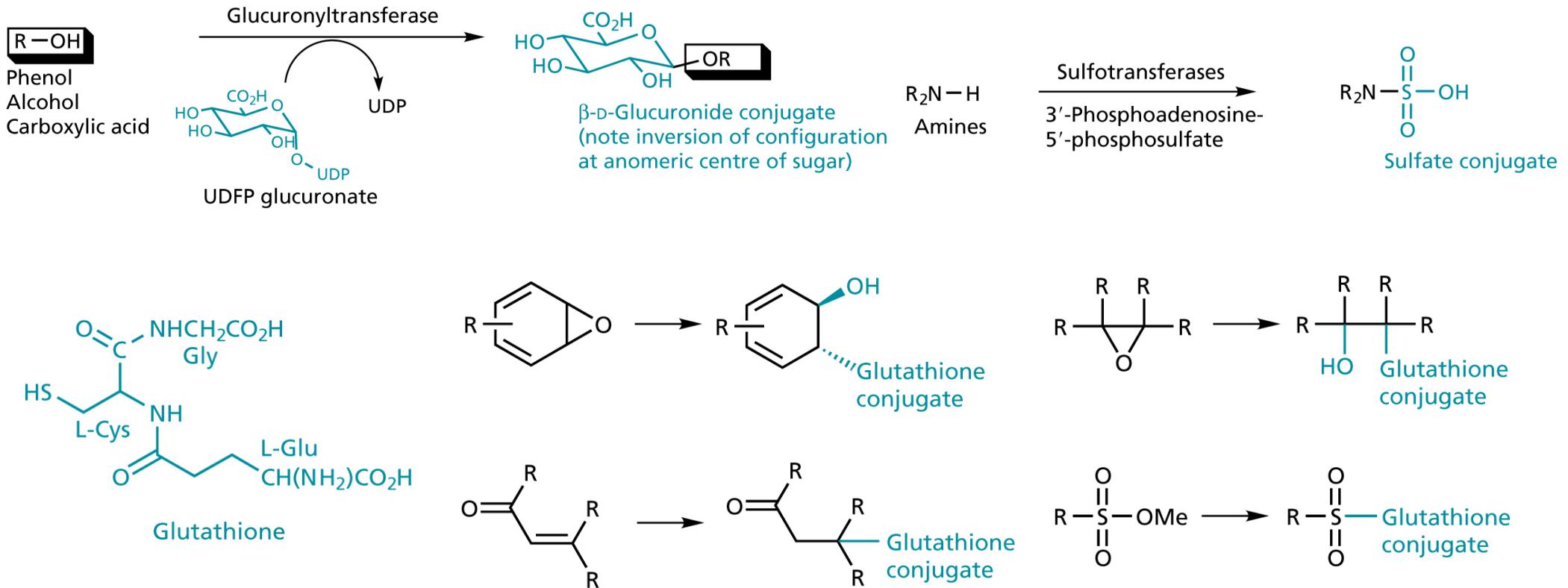
- Phase I : réduction et hydrolyse



• **Métabolisme hépatique**

- **Objectif** : Rendre les molécules plus polaires pour faciliter leur élimination > excrétion par les reins
Variation possible par effet inducteur (alcool) ou inhibiteur, et le polymorphisme génétique (âge, sexe, alimentation, tabac, etc.)

• Phase II : conjugaison



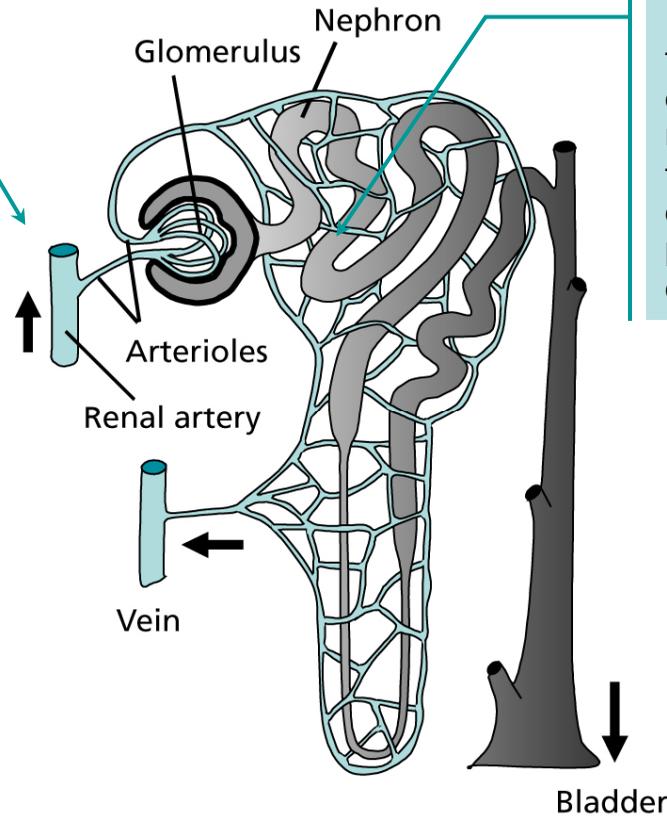
© Graham L. Patrick, 2005



- Métabolisme hépatique**

- Objectif** : Rendre les molécules plus polaires pour faciliter leur élimination > excrétion par les reins

Sang sous pression > filtration des protéines plasmatiques et globules > passage du plasma avec la molécule et ses métabolites



Réabsorption de l'eau dans les capillaires à travers des pores : *aquaporines* > concentration des substances dans le néphron : gradient de concentration favorable au retour des substances dans la circulation sanguine à **condition de pouvoir traverser la membrane cellulaire du néphron** > **composés hydrophobes**

- Objectif pour cibler une bonne biodisponibilité

- Optimisation de l'équilibre hydrophile-hydrophobe

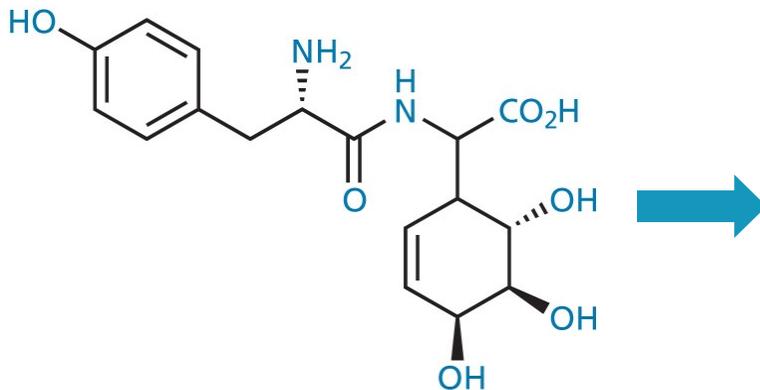
- > Solubilité dans le sang, le tractus GI
- > Passage des membranes (+ parfois BHE)
- > Eviter l'excrétion rapide

- Optimisation de la stabilité métabolique et chimique

- > Acidité gastrique
- > Enzymes digestives
- > Enzymes du métabolisme

- Point crucial :

compromis entre propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques



Antibactérien actif *in vitro* mais faiblement *in vivo*
 car trop de fonctions polaires
 Masquage des fonctions polaires par des chaînes lipophiles
 impossible car essentielles à l'activité
ABANDON

• Absorption : Règles de 5 de Lipinski

- Constat de l'industrie pharmaceutique dans les années 90 :

Trop de molécules « chutaient » lors des essais cliniques > Mauvaises propriétés pharmacocinétiques.

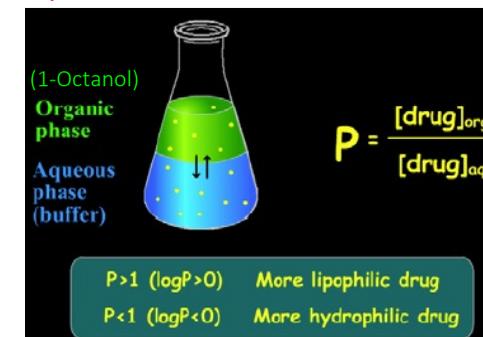
Analyse des données :

propriétés physico-chimiques conservées dans 90% des composés atteignant la phase II

• Les molécules actives par voie orale obéissent généralement aux règles de 5 de Lipinski :

- > la masse moléculaire du composé est inférieure à 500
- > le logP est inférieur à 5
- > le composé ne possède pas plus de 5 donneurs de liaisons hydrogène (NH, OH)
- > le composé ne possède pas plus de 10 accepteurs de liaisons hydrogène (N, O)

- > Ces règles ne s'appliquent qu'aux composés administrés par voie orale et absorbés via un mécanisme passif (pas de transporteurs)



- Absorption : Règles de 5 de Lipinski**

- Les molécules actives par voie orale obéissent généralement aux règles de 5 de Lipinski :

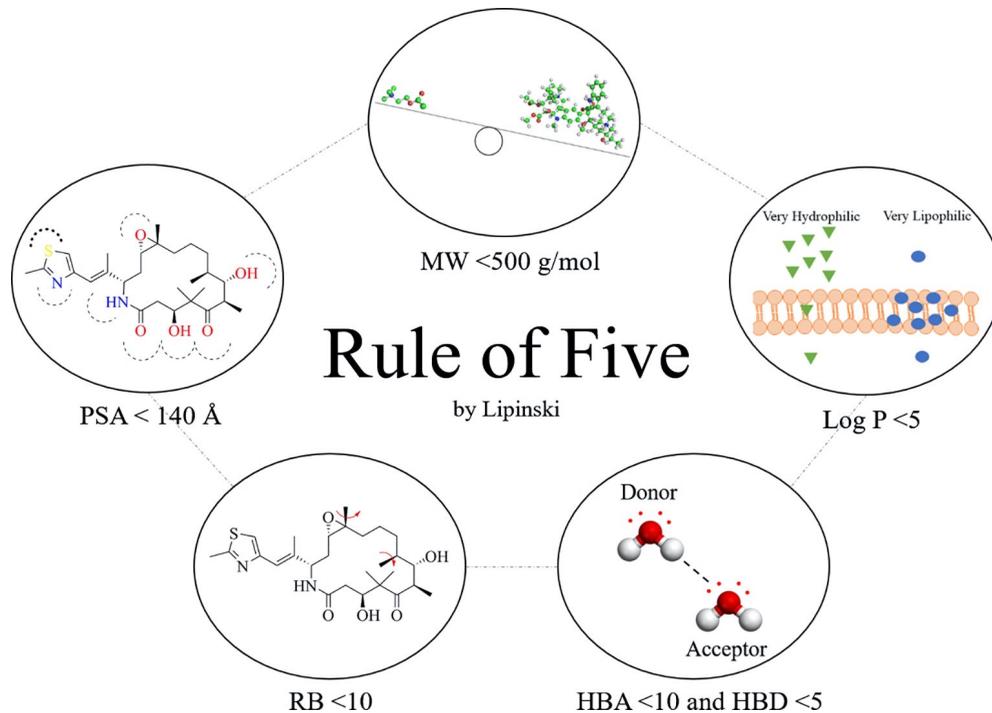
> Conséquence : on peut prévoir une faible biodisponibilité (absorption) pour une molécule bioactive qui ne respecte pas au moins une de ces règles

Extensions de Veber (la flexibilité d'une molécule joue un rôle sur la biodisponibilité)

> Somme des donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène ≤ 12 ou Surface polaire $\leq 140 \text{ \AA}^2$

> Flexibilité réduite : liaisons en libre rotation ≤ 10

- Exceptions importantes aux règles de 5 de Lipinski : produits naturels



- Cas des fragments : règles de 3**

> la masse moléculaire du composé est inférieure à 300

> le logP est inférieur à 3

> le composé ne possède pas plus de 3 donneurs de liaisons hydrogène (NH, OH)

> le composé ne possède pas plus de 3 accepteurs de liaisons hydrogène (N, O)

> Surface polaire $\leq 60 \text{ \AA}^2$ - Flexibilité réduite : liaisons en libre rotation ≤ 3

> « Lipinski's rule of five » *Adv. Drug Delivery Rev.* 2001, 46, 3-26.

• Paramètres pour estimer le caractère « drug-like » de molécules bioactives

The main physicochemical properties that can be modulated with LSF include molecular weight (MW),⁵⁹ topological polar surface area (TPSA),⁶⁰ lipophilicity (logP),⁶¹ pK_a,⁶² and aqueous solubility.⁶³ Each of these properties can dramatically impact parameters such as protein plasma binding (PPB), clearance (CL), membrane permeability (P_{app}), lipophilic ligand efficiency (LLE), and cytochrome P450 (CYP450) inhibition.

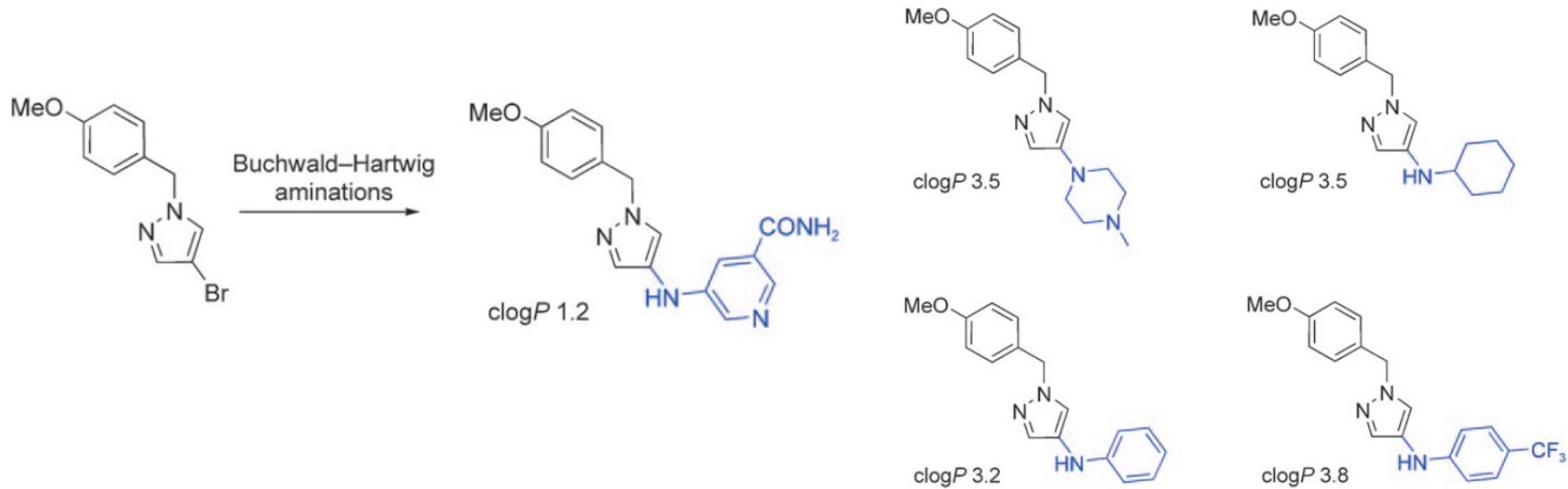
Table 1. Commonly Assessed Parameters of Drug-likeness

Parameter	Abbreviation	Description
Protein plasma binding	PPB	Drugs should bind minimally to plasma proteins, as only the unbound fraction can exert pharmacological effects (the free drug hypothesis). ⁶⁴ However, a balance must be struck as increased PPB also reduces PK clearance. ^{65,66}
Clearance	CL	Quantifies the irreversible removal of a drug from the measured matrix (usually blood or plasma). ⁶⁷ High CL is associated with <i>in vivo</i> poor efficacy, as the drug molecule is metabolized without time to exert pharmacological effects, while low CL presents safety concerns to due toxic effects over extended periods of time. ⁶⁸
Membrane permeability	P _{app}	Drugs often need to pass through cellular membranes to achieve their effects, most commonly via passive transport. ⁶⁹ P _{app} is related to the compound's lipophilicity (estimated by parameters such as logP) as well as the concentration gradient of the drug between the intracellular and extracellular space. ⁷⁰ It is generally desirable to maximize P _{app} to ensure <i>in vivo</i> efficacy.
Lipophilic ligand efficiency	LLE or lipE	LLE index corresponds to a molecule's preference to bind to its target rather than partition into 1-octanol. ⁷¹ It factors in lipophilicity (logP or logD) and potency and is calculated as LLE = pIC ₅₀ - logP (pIC ₅₀ may be replaced with pK _i or pEC ₅₀). A drug candidate typically has LLE > 5.
Cytochrome P450 Inhibition	CYP450	If a drug candidate inhibits a member of CYP450 family, normal metabolic function is impacted. This can cause drug-drug interactions if it prevents the metabolism of a coadministered drug, leading to toxicity issues in patients. ⁷²

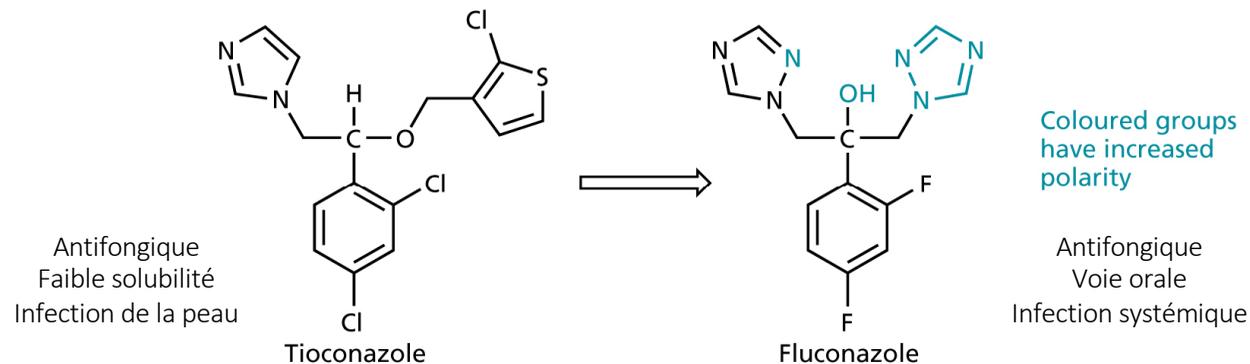
- Chimie Médicinale : *Drug Design*
- 2. Les propriétés pharmacocinétiques

- Absorption : modulation de la polarité de la molécule**

- Modification des chaînes alkyles : lipophilie = f(taille, substituants, etc.)



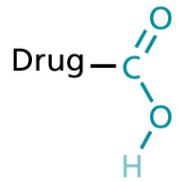
- Additionner (ou supprimer) des groupes polaires : meilleure hydrophilie (ou réduite)



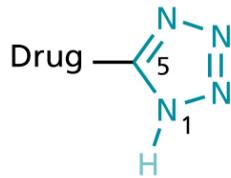
Absorption : Isostérie : sens plus large en chimie médicinale > Bioisostérie ou isostérie non-classique

- Thornber (1979) : groupe d'atomes ou molécules qui présentent des similitudes chimiques et physiques et qui produisent approximativement la même réponse biologique (le nombre d'atomes peut être différent)

> Ce concept permet de substituer un groupe fonctionnel crucial pour l'activité mais problématique

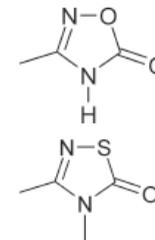


Carboxylic acid



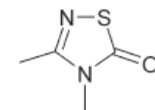
5-Substituted tetrazole
Ionisé à pH = 7,4 mais lipophile
Structure plane - Stable

H = acidic proton



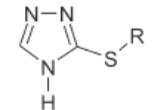
oxo-oxadiazoles

Lipophilic bioisosteric replacement for tetrazoles



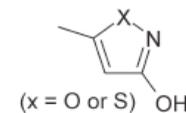
oxo-thiadiazole

Lipophilic bioisosteric replacement for tetrazoles



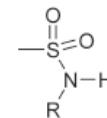
mercaptoazoles
+ sulfinylazoles
+ sulfonylazoles

Phosphonate isosteres
pK_a mercapto: 8.2–11.5
pK_a sulfinyl: 5.2–9.8
pK_a sulfonyl: 4.8–8.7



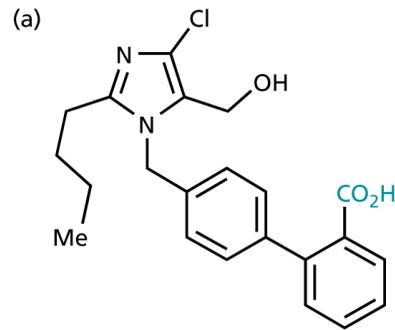
isoxazoles
isothiazoles

GABA and glutamic acid analogues



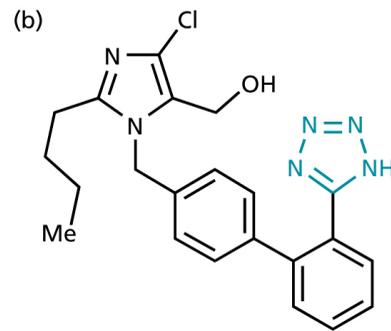
sulphonamides

Weak acids, used rather as equivalents of phenolic hydroxyls: catecholamine analogues



Structure I

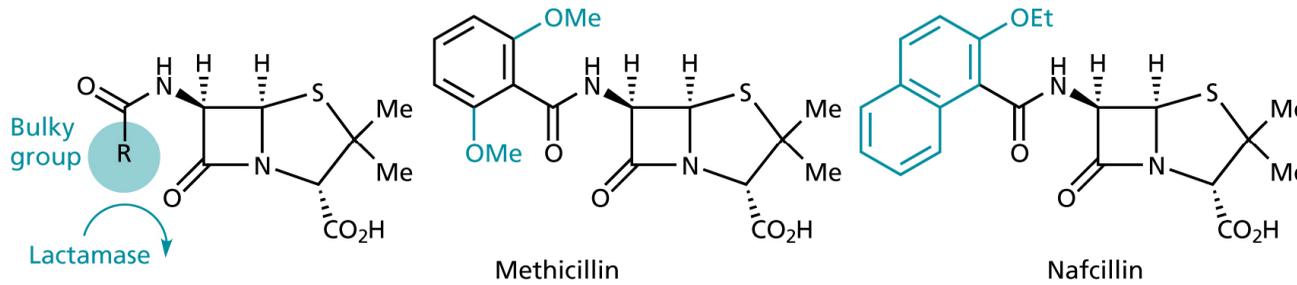
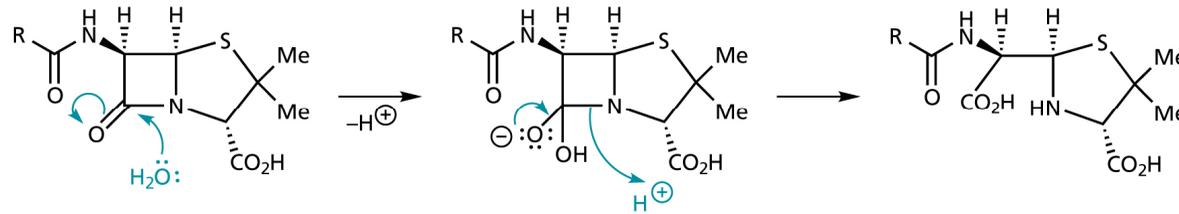
Agent hypertenseur mais trop polaire



Losartan

• **Stabilité**

• **Bouclier stérique**

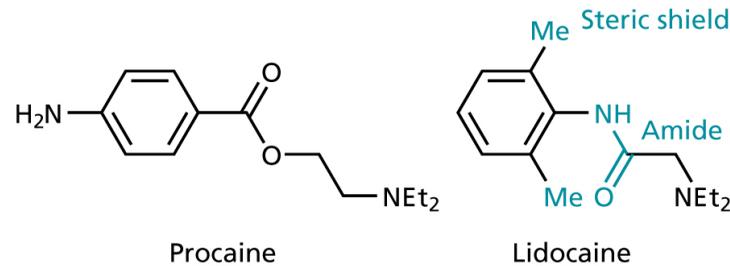


• **Problème**

Concevoir la taille du bouclier pour protection / interaction

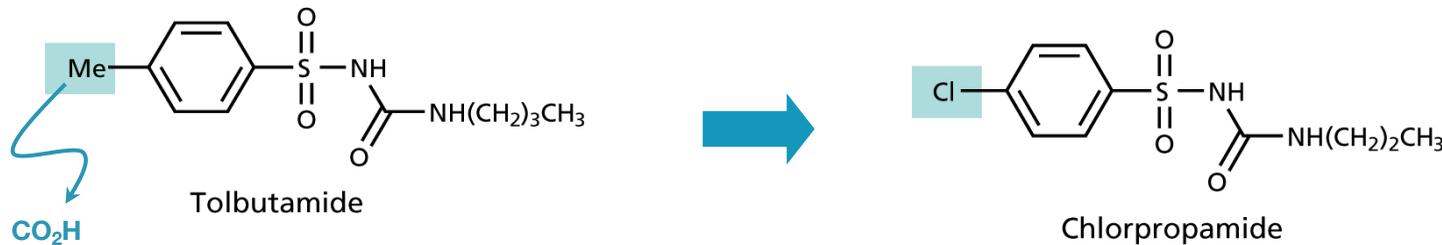
• **Bouclier stérique et bioisostérie**

- Anesthésique local
- Hydrolyse rapide*
- > Effet limité dans le temps*



- Anesthésique plus efficace

• **Protection des sites sensibles**



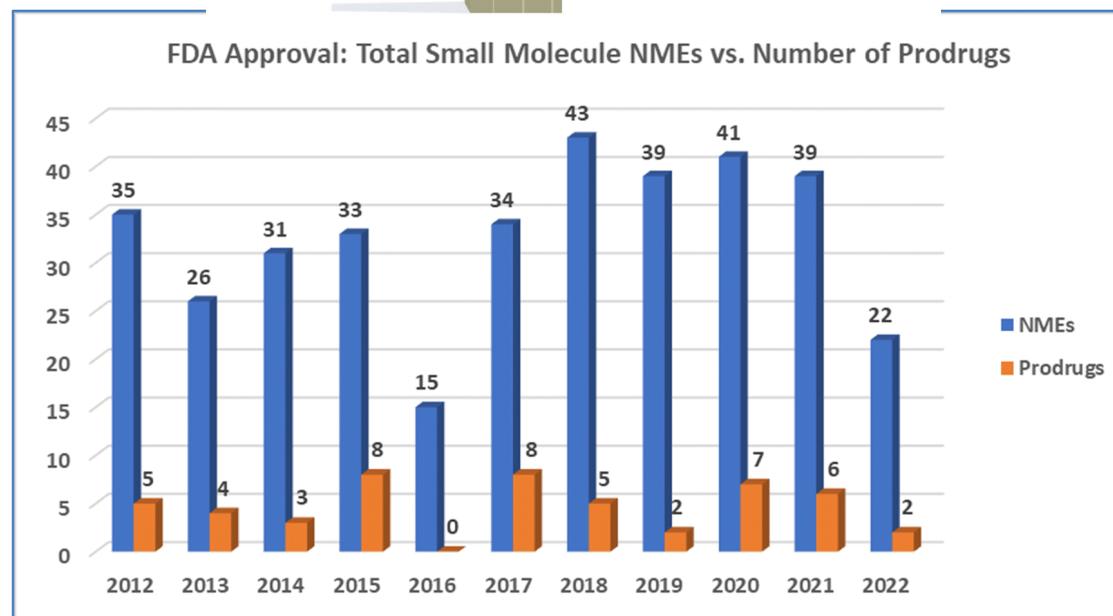
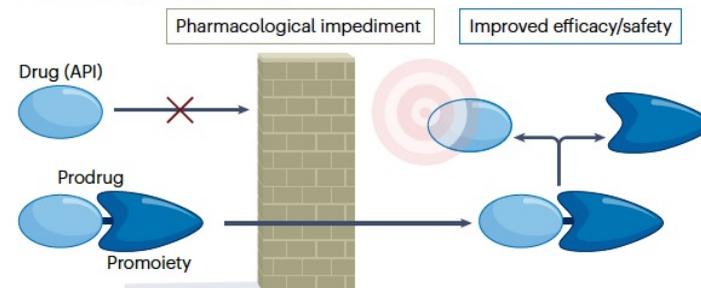
Graham L. Patrick, 2005

- Prodrogue**

- Composé inactif converti *in vivo* en produit actif (utilisation des enzymes métaboliques)

Peut résoudre les problèmes de solubilité, passage de membrane, ciblage, toxicité, durée d'action...

a Classical prodrug strategy

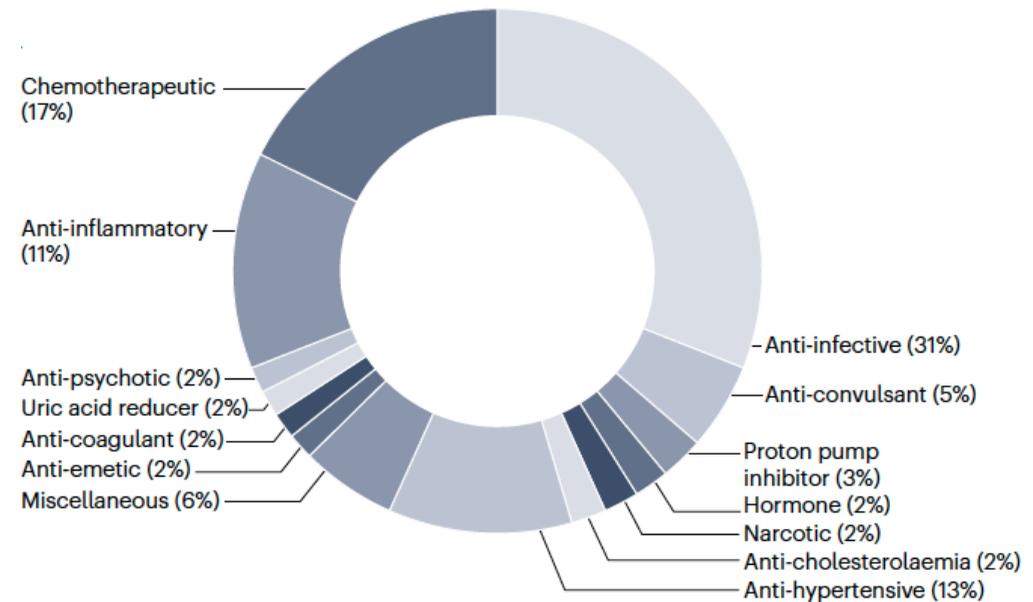
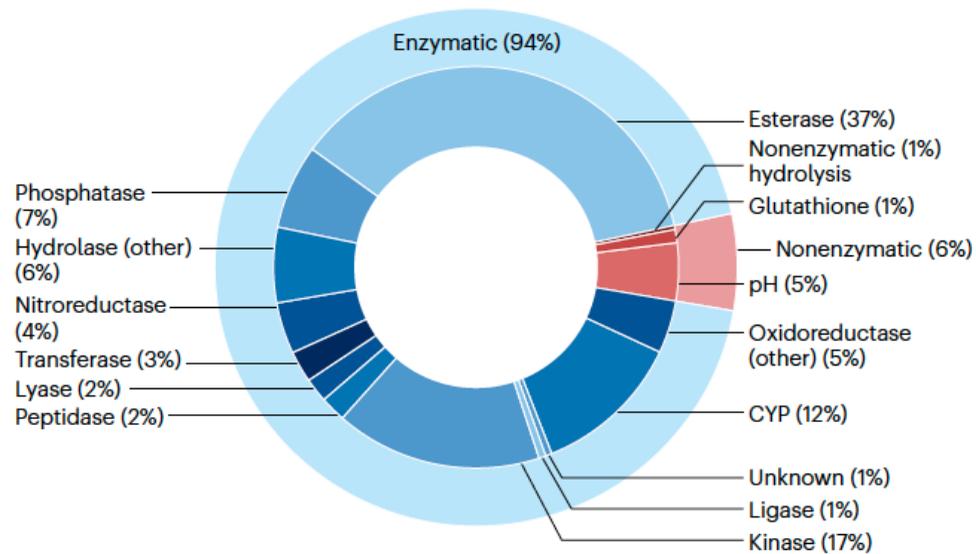


Between 2012 and 2022, the US Food and Drug Administration (FDA) approved 50 prodrugs, which amounts to 13% of the small molecule new molecular entities (NMEs) granted marketing authorization during this period

• Prodrogue

- **Composé inactif converti *in vivo* en produit actif (utilisation des enzymes métaboliques)**

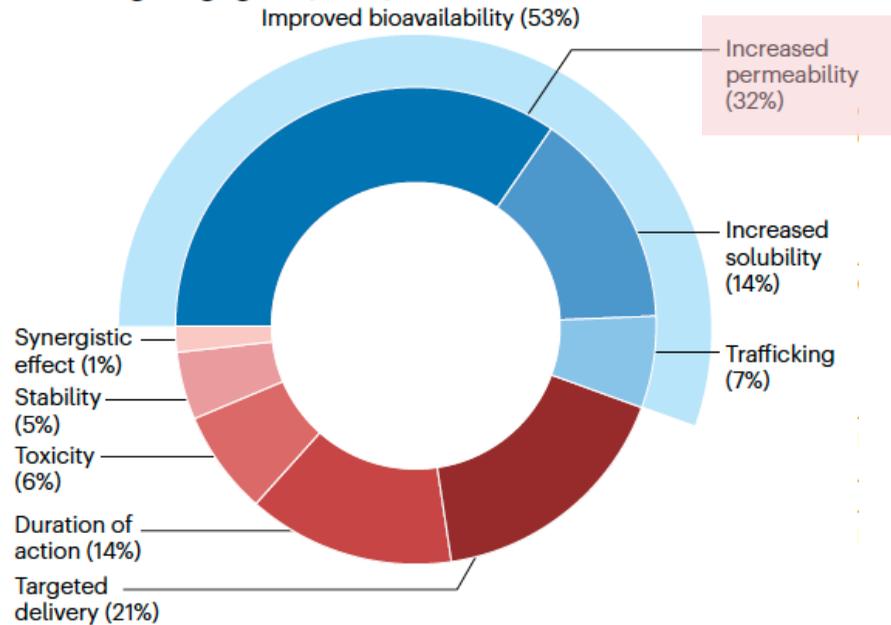
Peut résoudre les problèmes de solubilité, passage de membrane, ciblage, toxicité, durée d'action...



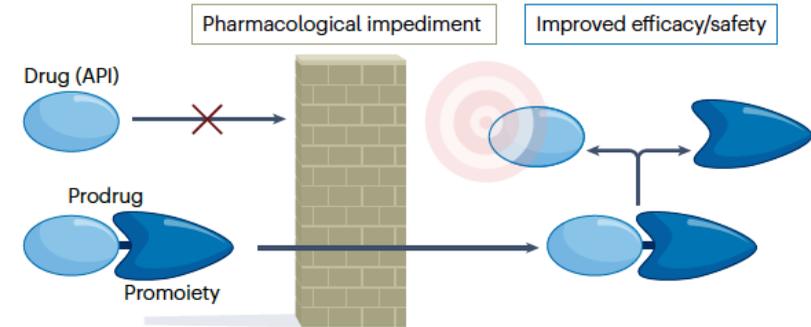
• Prodrogue

- Passage de membrane passif

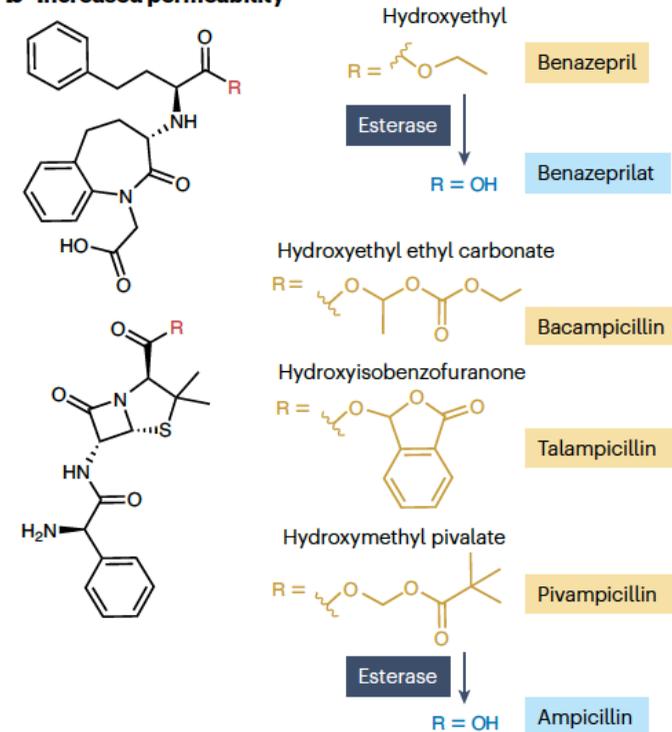
a Prodrug design goals (n = 95)



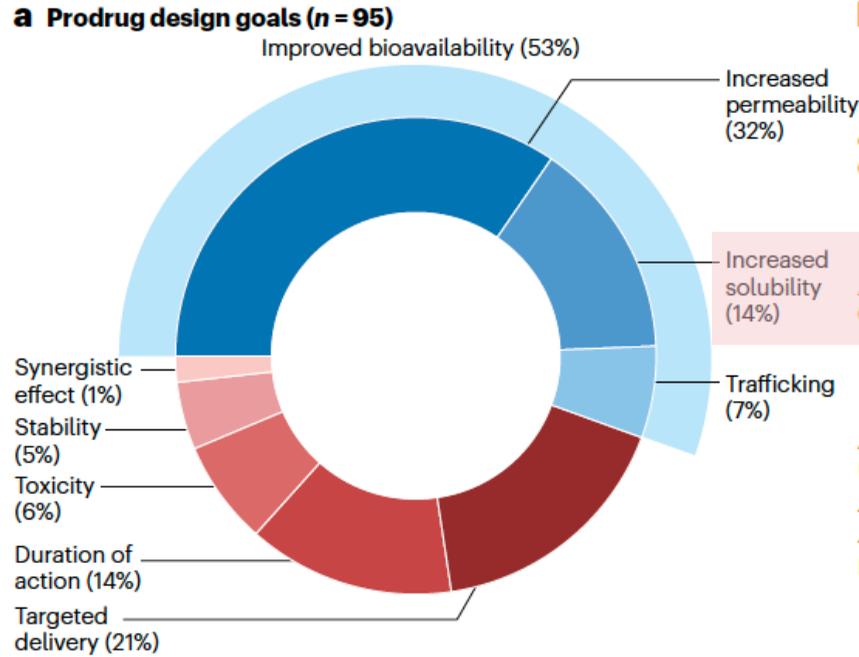
a Classical prodrug strategy



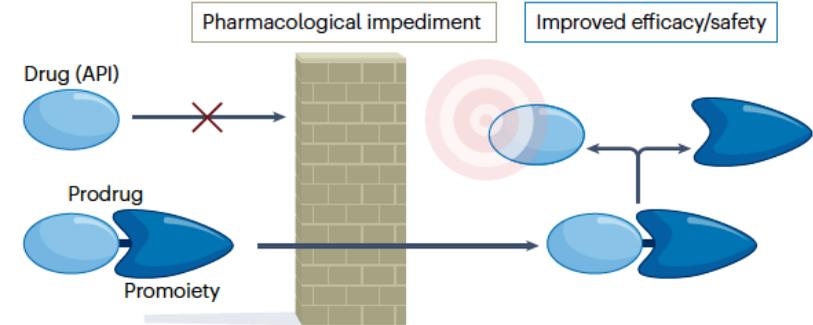
b Increased permeability



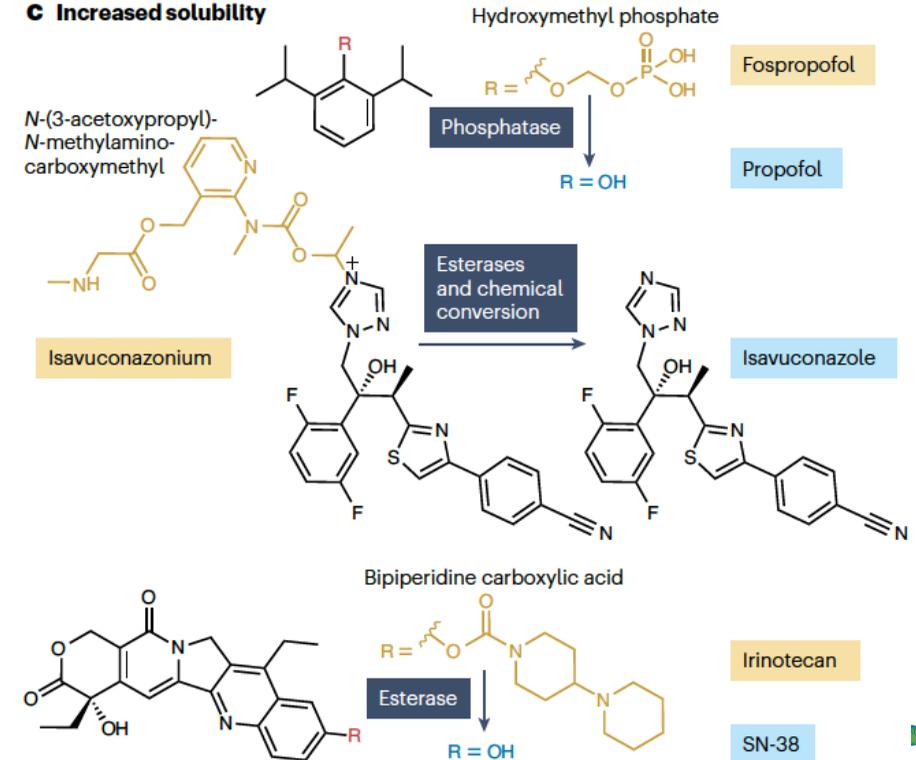
- Prodrogue
 - Solubilité



a Classical prodrug strategy

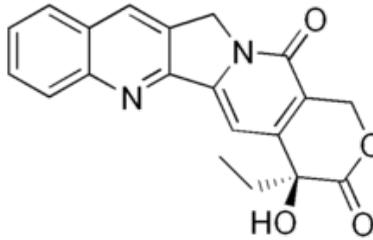


c Increased solubility



• Prodrogue

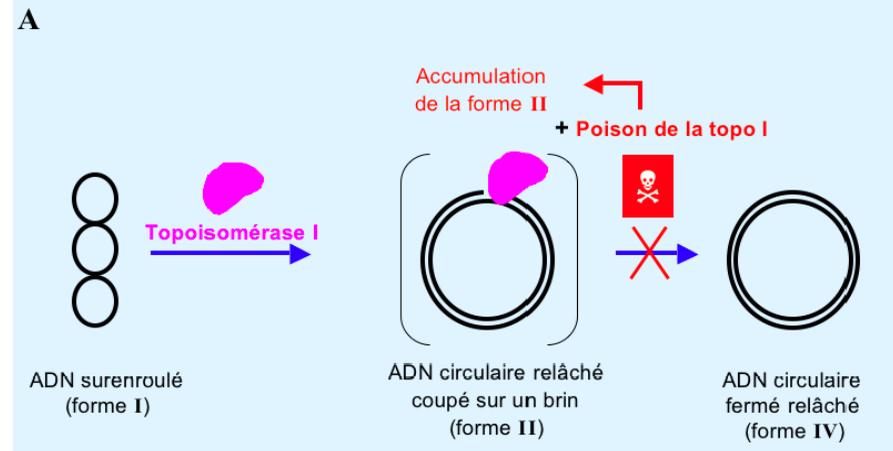
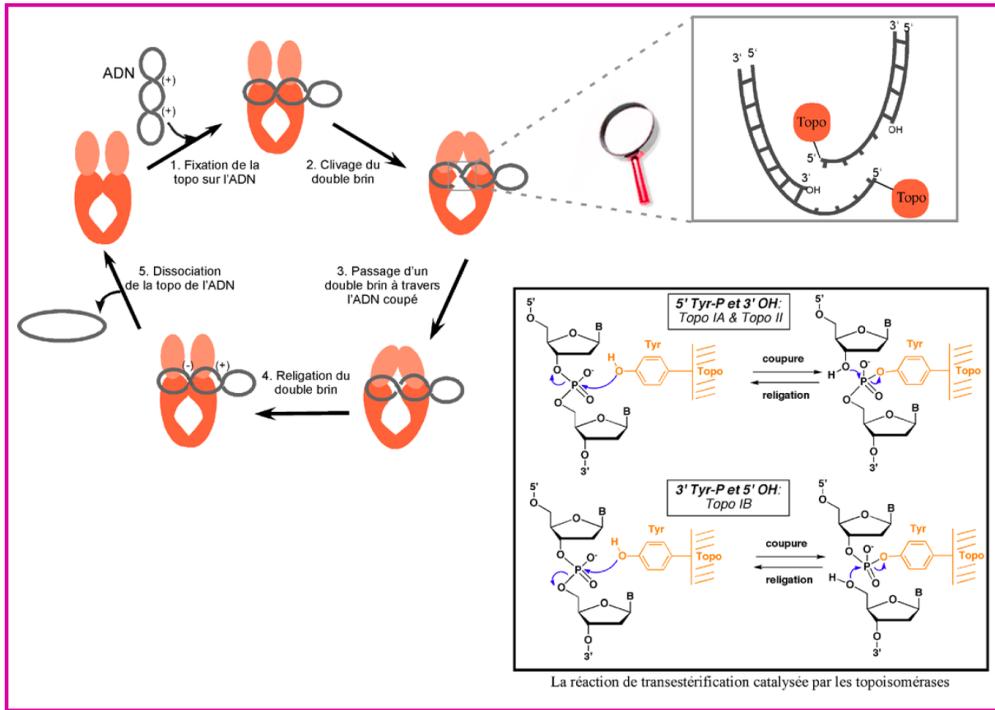
• Solubilité



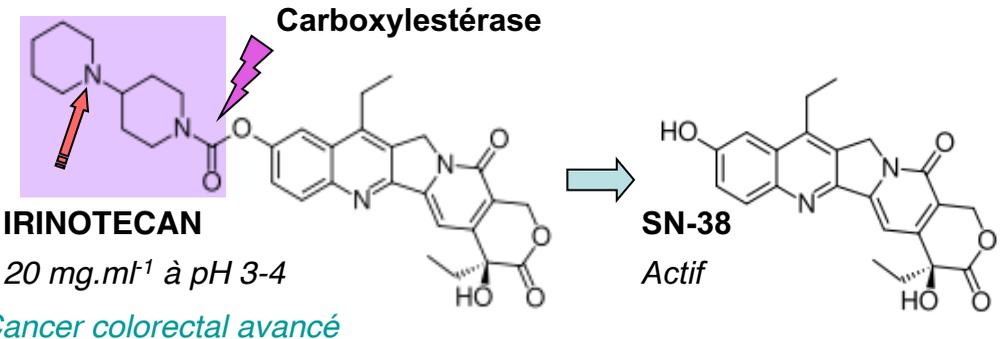
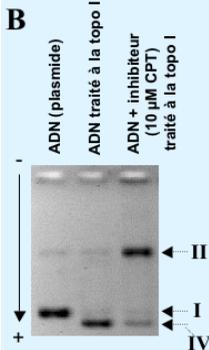
Camptothécine (1966) > *Poisons des Topoisomérases*

- Extrait d'un buisson chinois *Camptotheca acuminata*

Solubilité : 2-3 $\mu\text{g.ml}^{-1}$ dans l'eau



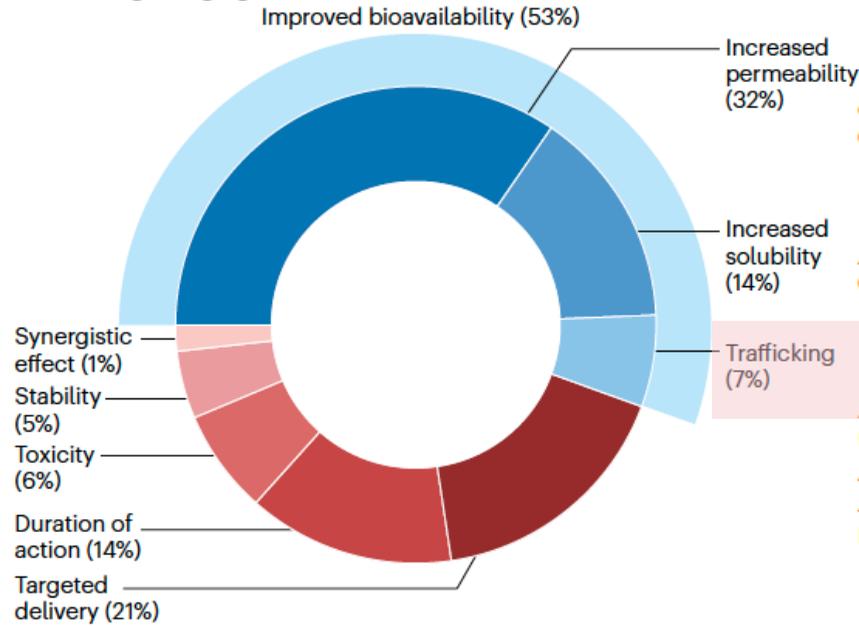
Les différentes formes de l'ADN séparées sur gel d'électrophorèse (en présence de BET)



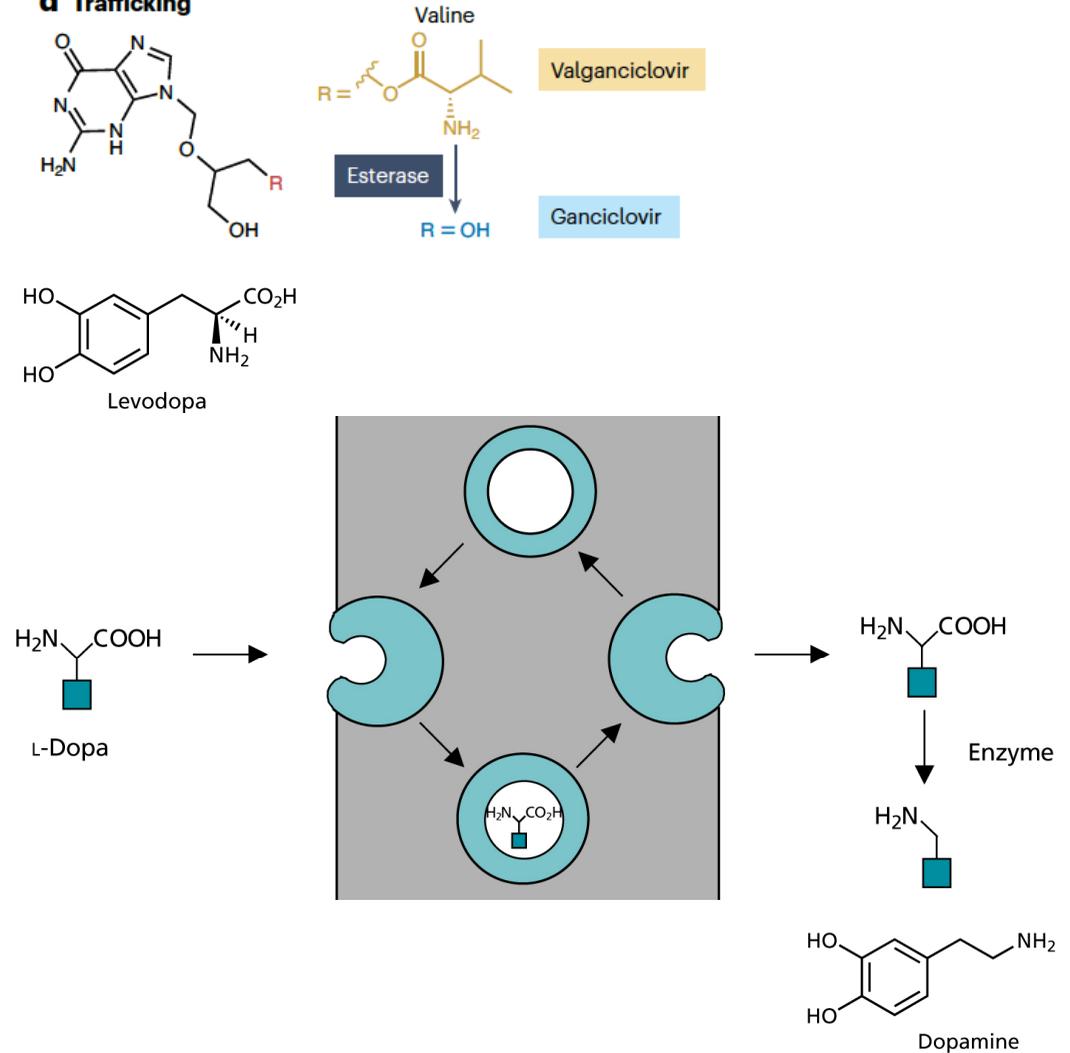
• Prodrogue

- Mécanisme de passage de membrane actif

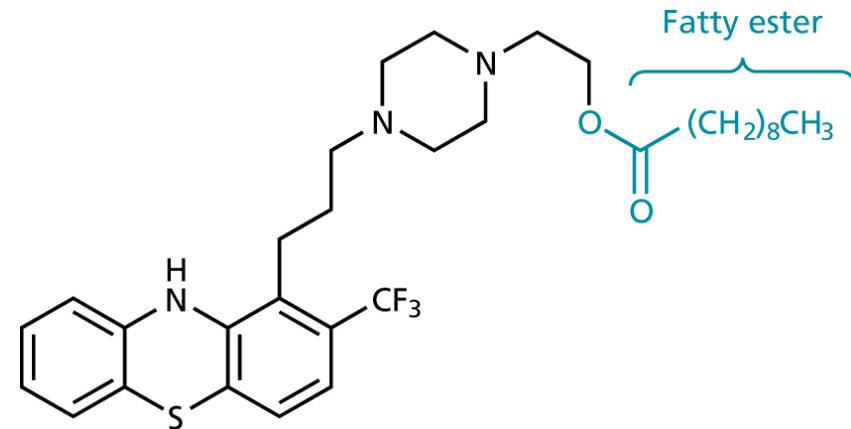
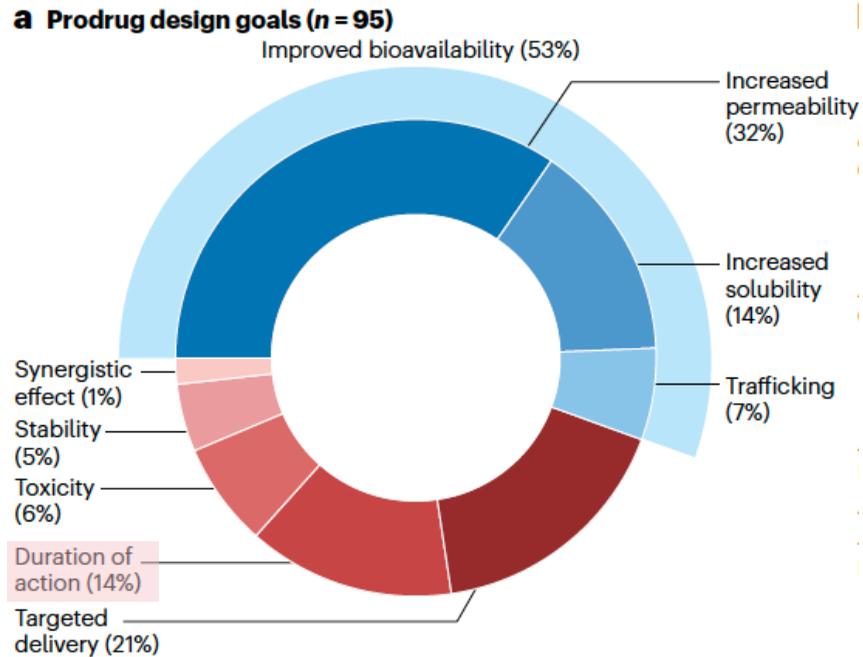
a Prodrug design goals (n = 95)



d Trafficking



- Prodrogue
 - Durée d'action

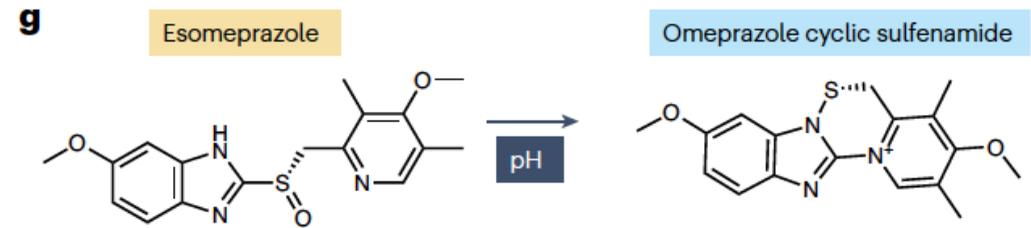
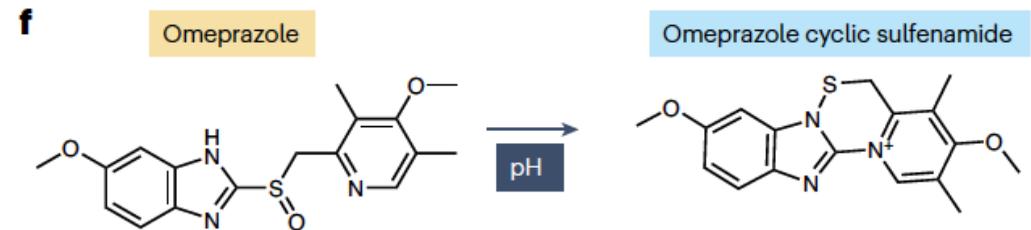
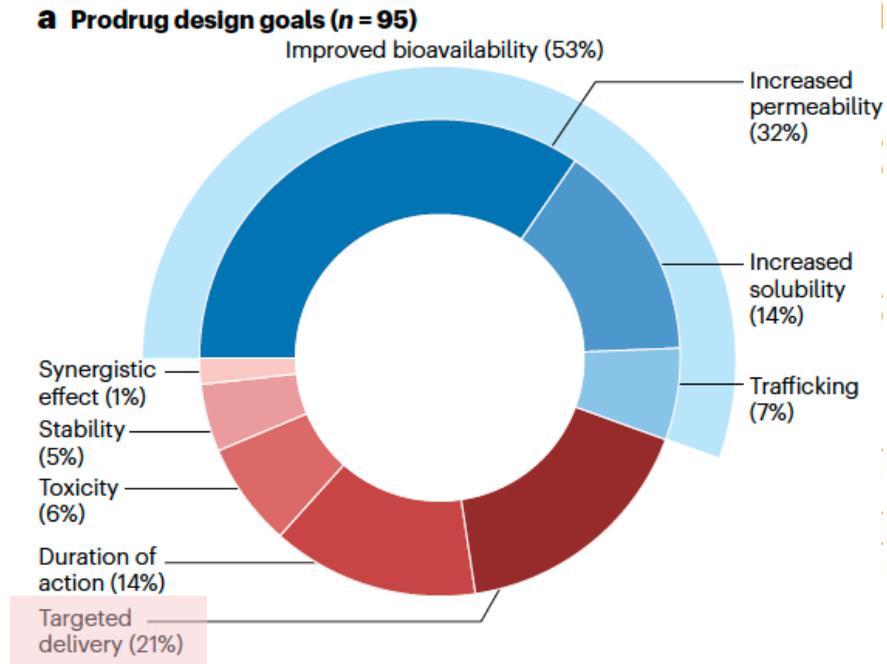


FLUPHENAZINE DECANOATE : Agent antipsychotique
 Administré par voie intramusculaire
 Stocké dans les tissus adipeux
 Libération lente dans la circulation sanguine
 Hydrolyse rapide

- Chimie Médicinale : *Drug Design*
- 2. Les propriétés pharmacocinétiques

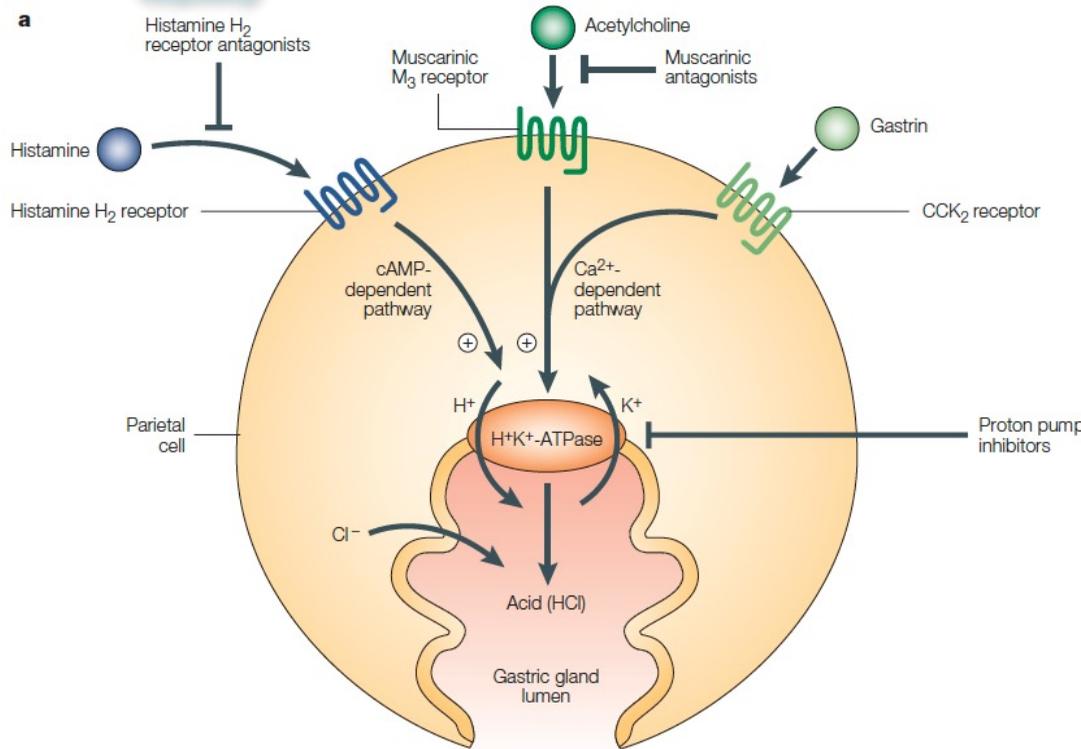
- Prodrogue

- Cibler le site d'action



• Prodrogue

- Des mécanismes plus complexes... pour optimiser le ciblage de l'effet thérapeutique



Omeprazole:

Mis sur le marché en 1988

N° 1 des ventes au monde

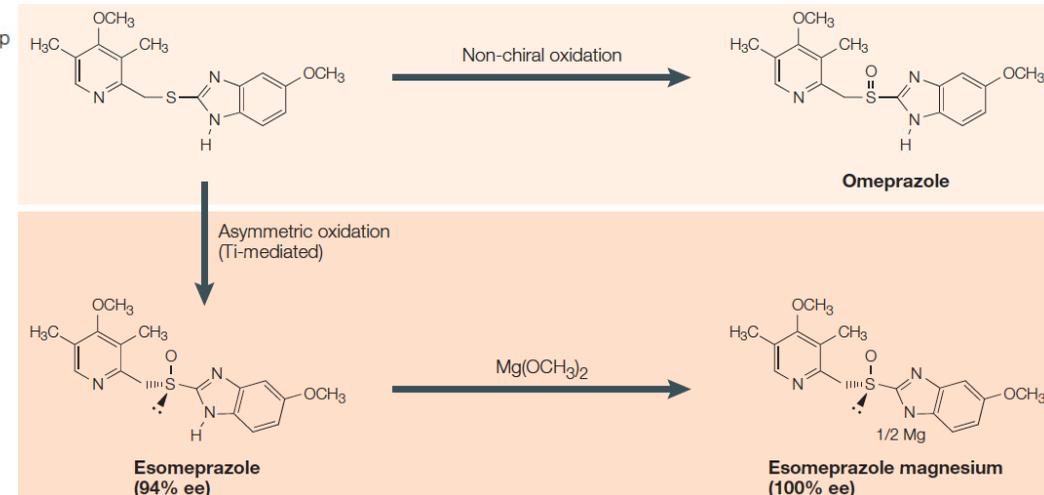
Brevet tombé en 1999 (Europe) et 2001 (USA)

Remplacé par **Esomeprazole:**

Enantiomère (S) de l'Omeprazole

Meilleur profil pharmacocinétique

Exemple de « Chiral Switching »



• **Prodrogue**

• **Des mécanismes plus complexes**

Omeprazole:

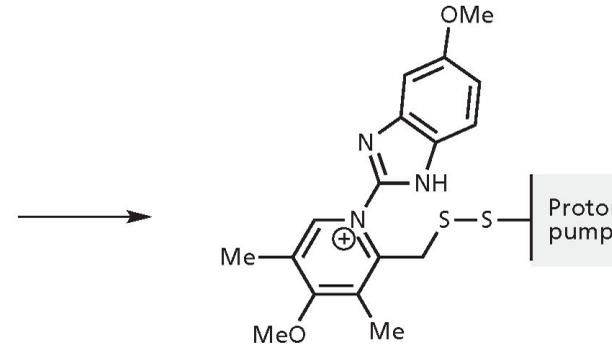
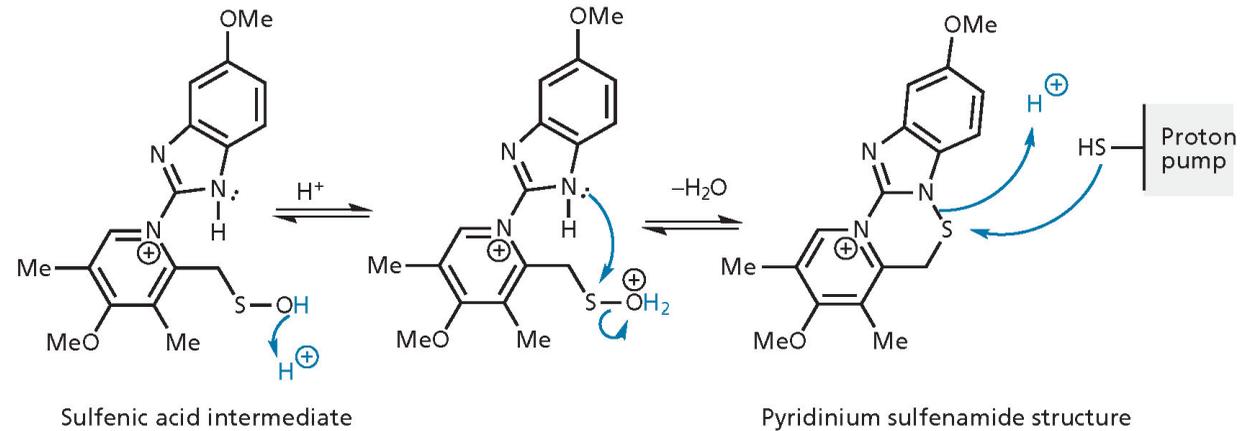
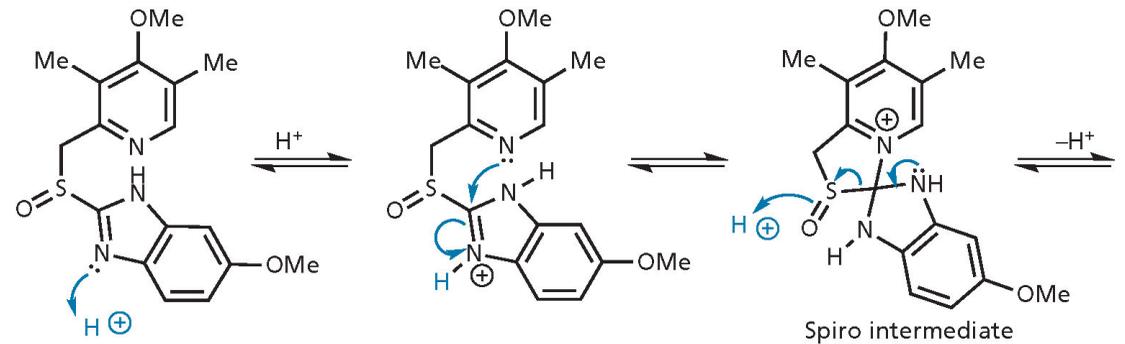
Base faible de pK_a autour de 4
 Inactif sous sa forme
 neutre lipophile

*Activation en milieu acide fort
 (conditions uniques à l'estomac)*

2 effets :

1. La transformation acido-catalysée
 produit la forme active qui interagit
 avec la cible de manière covalente

2. Forme polaire concentrée dans
 l'estomac puisqu'incapable de franchir
 la membrane lipophile



Chimie Médicinale

Introduction et principes généraux

- Introduction : le développement pharmaceutique
- Mode d'action : nature des interactions molécule-cible
- « Drug Discovery »
- « Drug Design »
 1. Les propriétés pharmacodynamiques
 2. Les propriétés pharmacocinétiques
 3. Etude de cas : la conception d'inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ACE
- Chimie médicinale : Développements en chimie organique
- Fonctionnalisation C-H en chimie médicinale

- Contexte biologique**

- « The renin-angiotensin pathway »

Plasma Angiotensinogen

Produite dans le foie

- Asp.Arg.Val.Tyr.Ile.His.Pro.Phe.His.Leu. Leu.Val.Tyr.Ser



Angiotensine I

- Asp.Arg.Val.Tyr.Ile.His.Pro.Phe. His.Leu
- Inactif**



Angiotensine II

- Asp.Arg.Val.Tyr.Ile.His.Pro.Phe
- Hypertenseur**

Bradykinine

- Arg.Pro.Pro.Gly.Phe.Ser.Pro.Phe.Arg •
- Vasodilatateur**



Heptapeptide
Inactif

Interagit avec des récepteurs situés à la surface des cellules des vaisseaux sanguins > vasoconstriction

- Traitement de l'hypertension**

Inhibiteur de rénine : ok in vitro mais aucun composé actif par voie orale

Potentialiser la formation de la Bradykinine : difficile à réaliser

Inhibiteur de l'ACE : double rôle donc cible privilégiée

- Contexte historique

- Découverte du premier inhibiteur de l'ECA : produit naturel d'origine animale

Découverte du Tépérotide

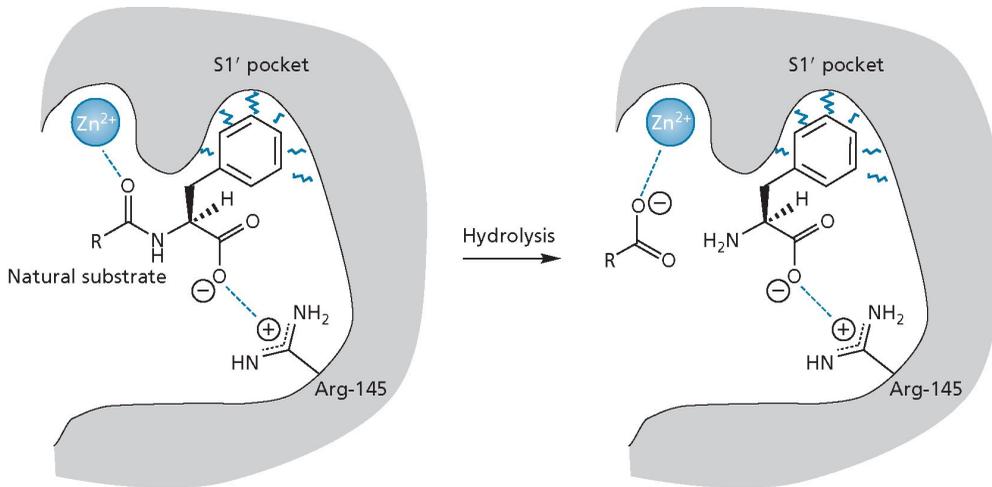
- 1965 : Ferreira & Sir John Vane
Peptides isolés du venin d'une vipère brésilienne *Bothrops jararaca*
Extrait de venin de cette vipère bloque la production d'Angiotensine II par inhibition de l'ACE
- Ondetti et Cushman
Synthèse des peptides inhibiteurs de l'ACE
Développement d'un nonapeptide dont la séquence est identique à celle retrouvée dans la structure de plusieurs peptides isolés par Ferreira : **TEPROTIDE**
 - (pyro)Glu.Trp.Pro.Arg.Pro.Gln.Ile.Pro.**Pro.OH**
- Inhibiteur compétitif de l'enzyme
Actif par voie intraveineuse mais inactif par voie orale (dégradation enzymatique dans l'estomac)
Screening de plus de 2000 peptides et non-peptides :
Pas de candidat biodisponible ; **Phe.Ala.Pro** ligand optimal

• **Modélisation du site actif**

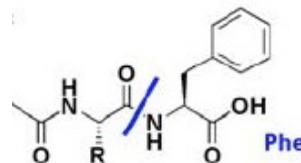
• **Analogie avec la Carboxypeptidase A bovine**

Analogie ACE - Carboxypeptidase A

- Métalloprotéases à Zinc
- Coupure au niveau de la partie C-terminale (CA 1 acide aminé vs. ACE 2 acides aminés)



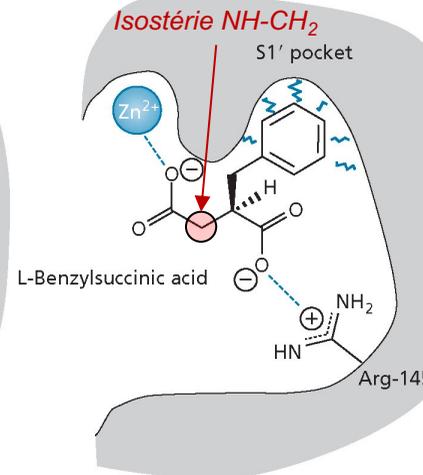
- Poche hydrophobe S1' : spécificité de la carboxypeptidase A pour les peptides possédant un a.a. aromatique en position C-terminale



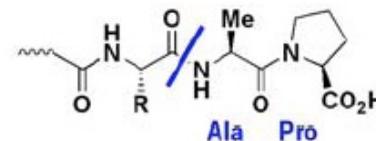
CPA cleavage site

Inhibiteur Carboxypeptidase A

- Acide L-benzylsuccinique

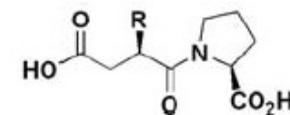


- Site actif avec les mêmes caractéristiques : Zn + arginine
- Distance plus grande entre ces 2 fonctions
- Pas de spécificité pour un type de peptide : S1' différentes.
- Proline C-terminale : commune à tous les inhibiteurs



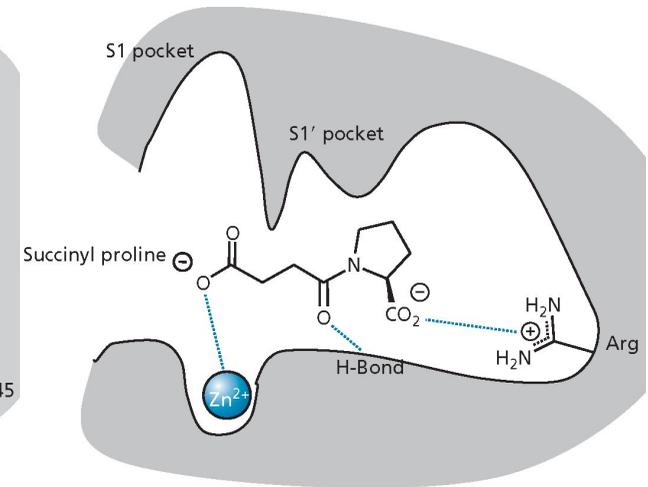
best terminal binding sequence from BPPs and teoptide work

inspires



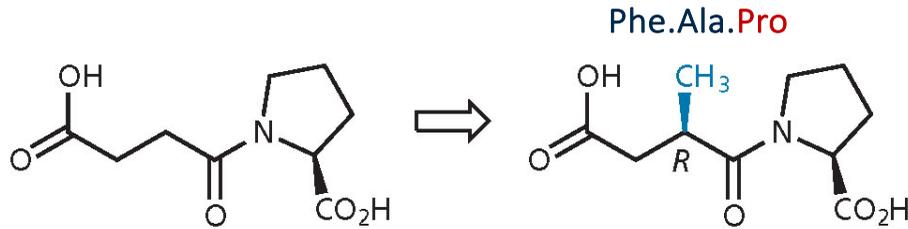
target compounds
(a) R = H; (b) R = Me

- **Design d'un inhibiteur Hypothèses**



Conception d'un inhibiteur d'ACE

Etudes RSA et découverte du Captopril

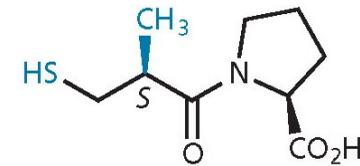


Succinyl proline; IC₅₀ 628 μM

- Substrat de départ

SQ13 297; IC₅₀ 52 μM

- « Pêche » aux interactions hydrophobes



Captopril; IC₅₀ 23 nM

- Isostère de la fonction acide liée au Zinc

- Effets secondaires

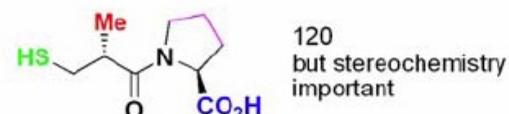
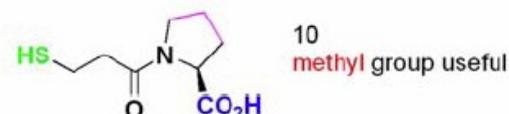
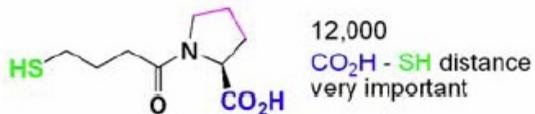
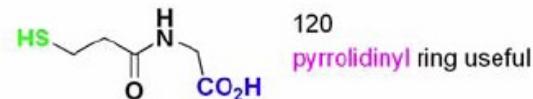
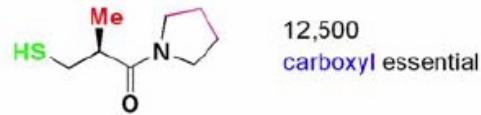
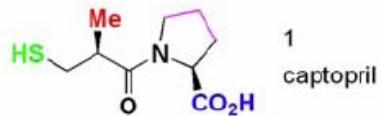
rougeur, perte de goût

Responsable : thiol

- > Retour au COOH

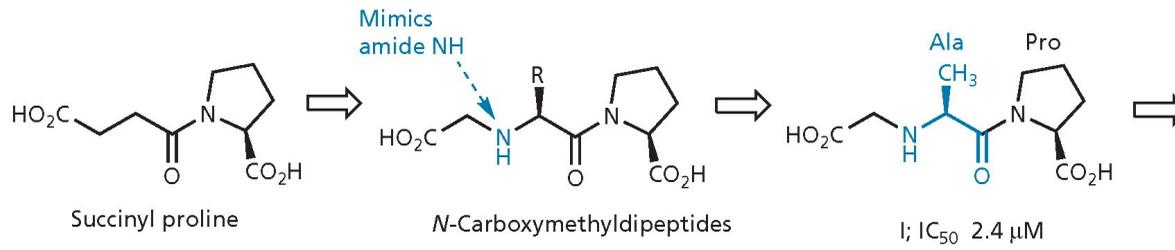
Trouver d'autres interactions pour compenser

Développement d'inhibiteurs « Me too » de 2^{ème} génération



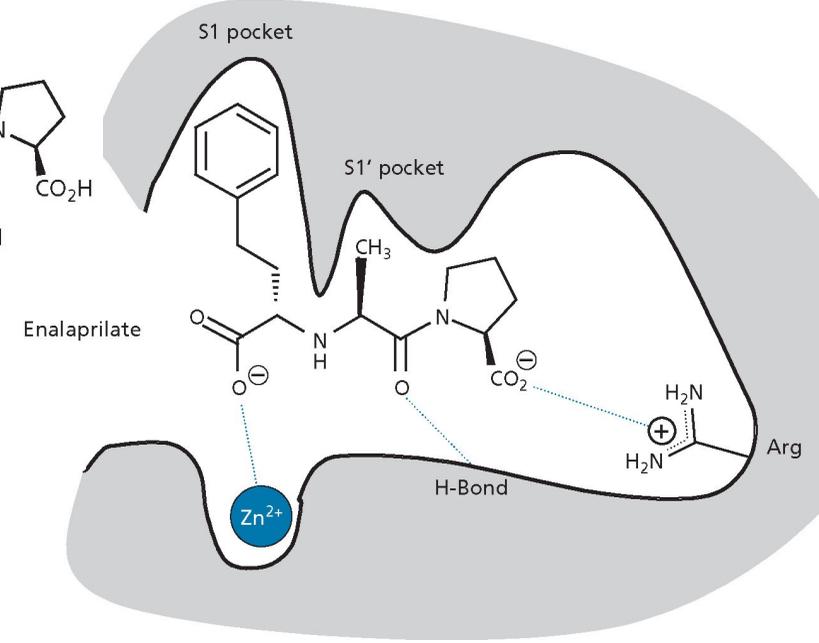
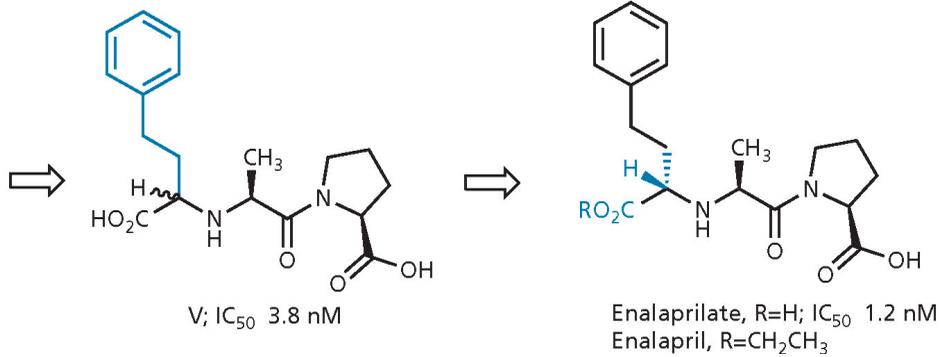
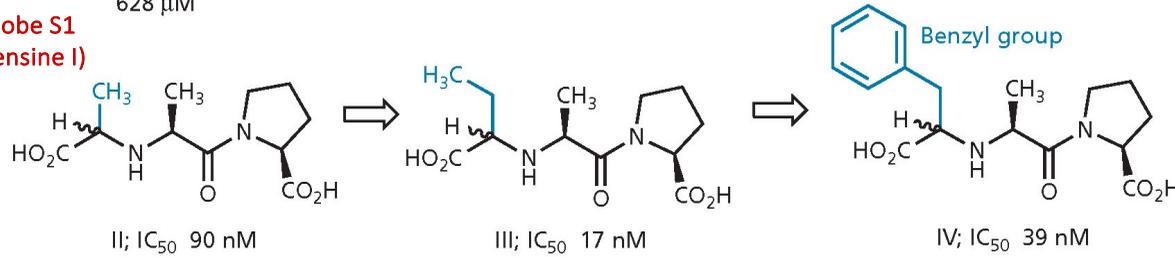
• Conception d'un inhibiteur d'ACE

• Deuxième génération d'inhibiteurs



Poche hydrophobe S1
(Phe of Angiotensine I)

Phe.Ala.Pro
ligand optimal



• **Enalapril** : prodrogue de l'enalaprilate

Ester éthylique plus facilement absorbé dans l'intestin

Converti en Enalaprilate par des estérases