

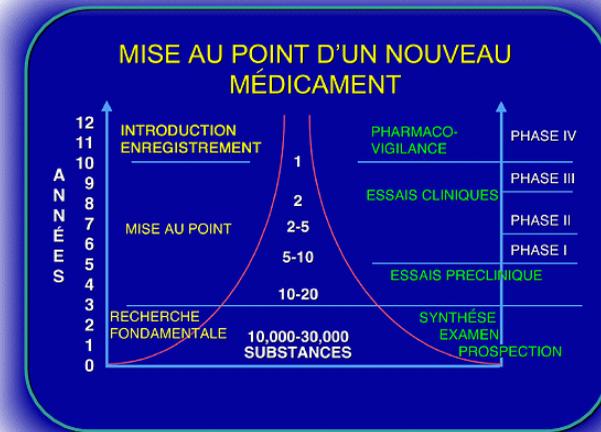
# Molécules et Médicaments: de la découverte au développement

## Le développement pharmaceutique

(10-12 ans, 1 molécule sur 100.000, env. 1 milliard €)

- 3 phases :
- Drug Discovery
  - Drug Design
  - Drug Development  
préclinique, phases I, II et III, pharmacovigilance

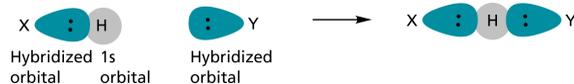
- > Rapport Bénéfice / Risque favorable (Service Médical Rendu)
- > Certificat Complémentaire de Protection Brevet étendu de 20 à 25 ans



## Mode d'action : interactions molécule -cible biologique

### Interactions principales

- liaison covalente (*Targeted Covalent Inhibitors*)
- interaction ionique
- liaisons H (*interaction orbitalaire*)



- interactions  $\pi$ , VdW, et hydrophobes

Two point charges:

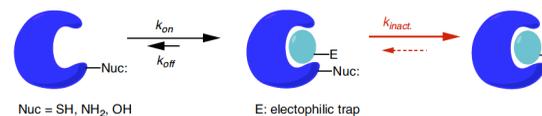


Two fragments or molecules (e.g. 100 HCNO atoms):

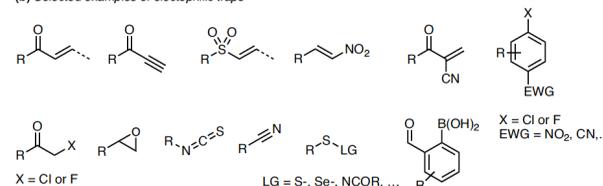


The formation of an irreversible covalent bond between inhibitor and target increases the stability of the complex and can have therapeutic advantages such as longer duration of action. However, the exploration of covalent inhibitors has been limited by concerns about off-target reactivity, which may 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



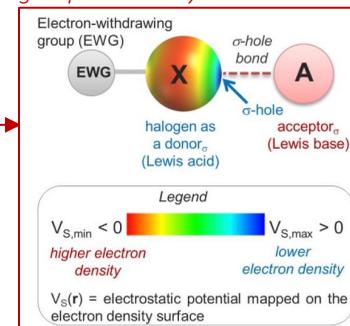
Halogène (I>Br>Cl) lié à un groupement aromatique ou groupement alkyle avec EWG

### Interactions secondaires

- liaison halogène
- interaction multipolaire orthogonale

### Interactions pénalisantes

- solvatation
- Répulsion de VdW
- Répulsion entre groupements fonctionnels

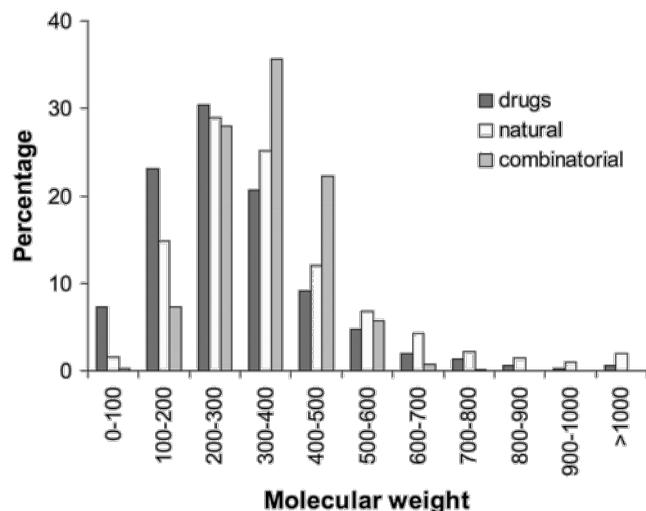
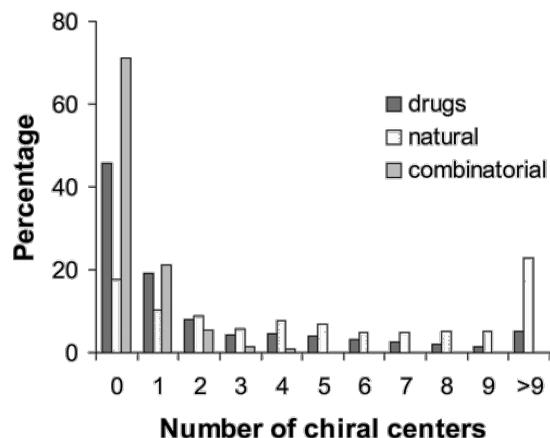


### Coopérativité des interactions (l'union fait la force)

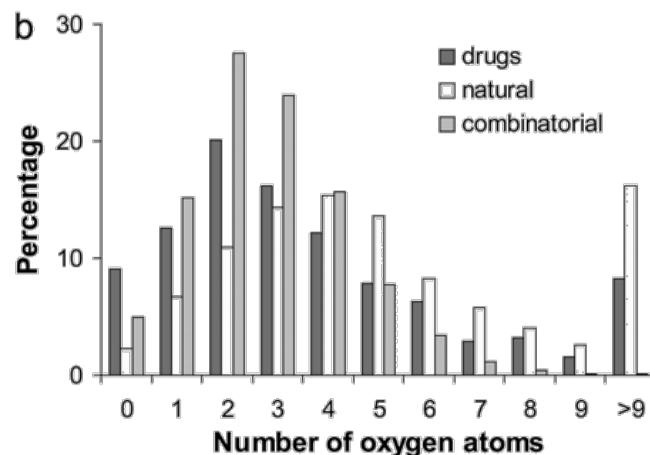
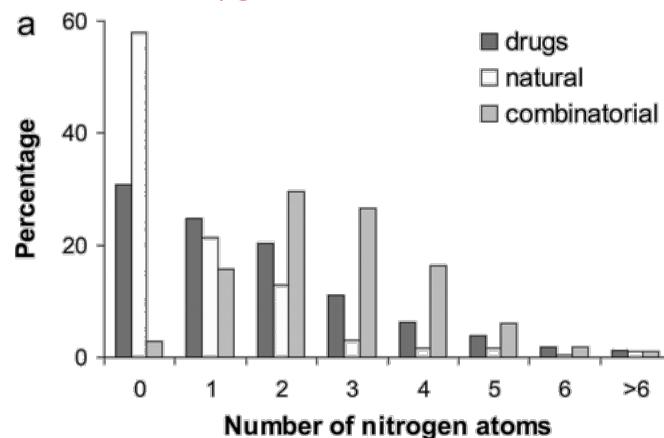
# Molécules et Médicaments: *de la découverte au développement*

- Chimie médicinale : « Drug Discovery »
- Reconnaissance de la diversité structurale différente entre molécules naturelles & produits synthétiques

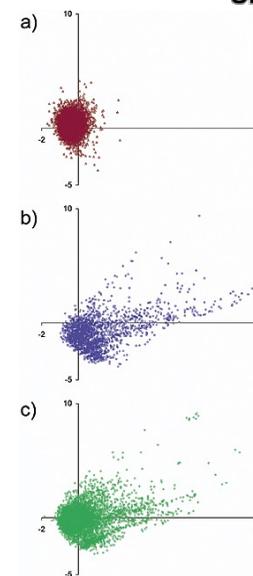
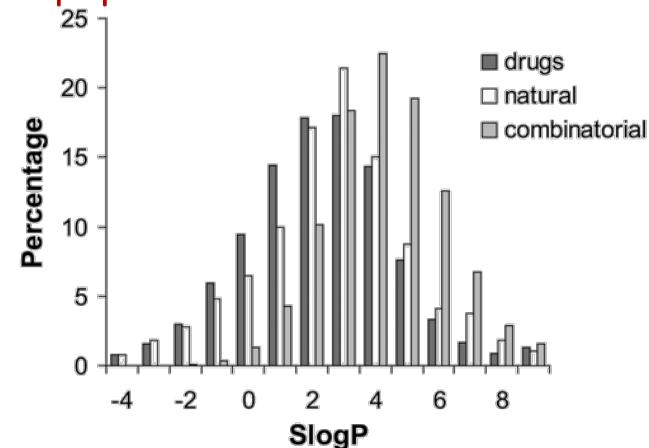
## > poids moléculaire et chiralité



## > Azote et Oxygène



## > Lipophilie



- molécules naturelles (animal, végétal, microorganismes, marine, endogène)
- molécules de synthèse (« me too », exploitation des effets secondaires des médicaments, etc.)

# Molécules et Médicaments: *de la découverte au développement*

## • Chimie médicinale : « Drug Discovery » - Fragment-based drug discovery

- Test des molécules pour leur capacité à interagir avec une poche spécifique du site actif  
 $M_r = 120-250$  ; 8-18 atomes (sans compter les Hydrogènes) et affinité modeste (mM-30 $\mu$ M)  
 > Nombre plus faible de composés à tester  
 > Plus faible complexité > plus grande probabilité de reconnaissance d'un site de liaison

### « fragment evolution »,

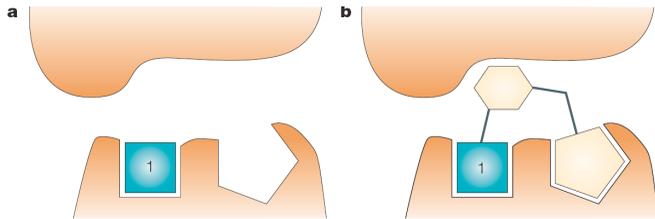


Figure 4 | **Fragment evolution.** **a** | Fragment 1 binds to the receptor at one site. **b** | The lead molecule is evolved by building away from the starting fragment and making good contact with the upper surface and then by growing into a second pocket. For examples, see TABLE 2.

### « fragment linking »

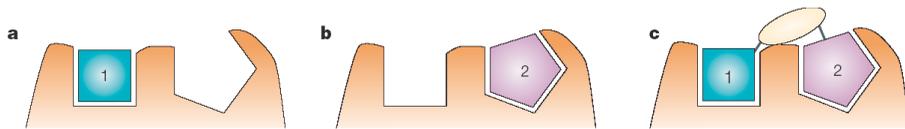


Figure 5 | **Fragment linking.** **a** | Fragment 1 binds to the receptor at one site. **b** | Fragment 2 binds to the receptor at an adjacent site. **c** | Fragments joined together by a linking group that allows the lead molecule to span both sites. For examples, see TABLES 3,4.

### « fragment self-assembly »

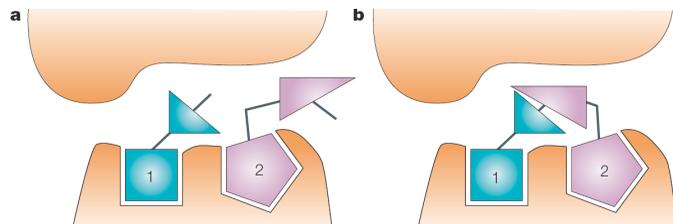


Figure 6 | **Fragment self-assembly.** **a** | Fragments 1 and 2 bind to receptor sites simultaneously with reacting groups positioned within conformational reach of each other, increasing the effective molarity of reacting groups. **b** | Lead molecule formed in the active site. For examples, see TABLE 5.

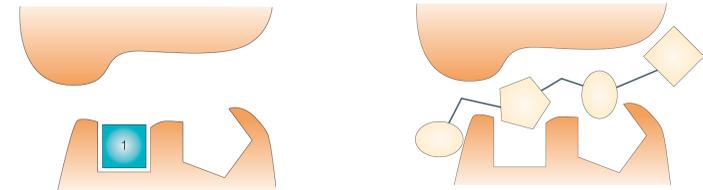
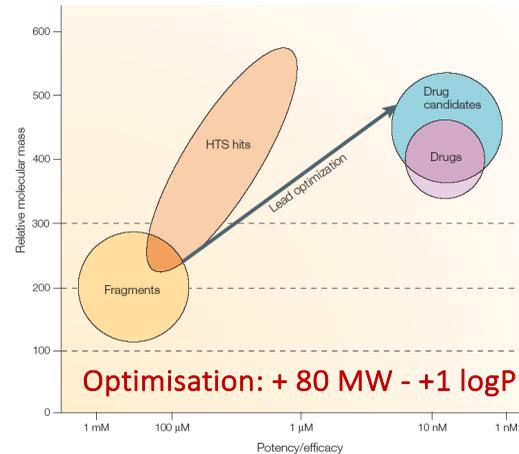


TABLE 1 | Advantages and limitations of FBDD and HTS.

FBDD	HTS
Approximately $10^3$ compounds of smaller size (<300 Da), fewer problems with resupplying or archiving	> $10^5$ compounds (>300 Da)
Higher relative coverage of chemical space	Poor coverage of chemical space
Requires well-characterized targets	Broader range of targets, including whole-cell screening approaches
Low-affinity hits ( $K_D \sim 100 \mu\text{M} - 1 \text{ mM}$ )	Higher-affinity hits ( $IC_{50}$ in $\mu\text{M}$ range)
Iterative step-by-step optimization simultaneously increasing the size of the molecule	Sometimes can be difficult to optimize because of the more complex nature of hits
Biophysical screening methods (low-to-medium throughput, require larger quantities of protein target)	Biochemical assays (require less protein and can be implemented in a higher-throughput manner)

# Molécules et Médicaments: *de la découverte au développement*

## • Chimie médicinale : « Drug Design »

Point crucial : compromis entre propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques

### 1. Les propriétés pharmacodynamiques

1. Etudes de Structure-Activité (SAR studies) ;
2. Pharmacophore ;
3. Optimisation des interactions avec la cible : *Stratégies*  
**Simplification ; Rigidification ; Modification du squelette**

**Activité** > Une meilleure activité permet de réduire les doses à utiliser

**Sélectivité** > Une meilleure sélectivité permet de réduire les effets indésirables

### 2. Les propriétés pharmacocinétiques

Absorption-Distribution-Métabolisation-Excrétion

**Equilibre caractère hydrophile-hydrophobe**

**Métabolisation des molécules** (Cytochromes P450)

Objectif : Rendre les molécules plus polaires pour faciliter leur élimination

**phase I (Oxydation, réduction, hydrolyse) - phase II (conjugaison)**

**Règles empiriques de 5 de Lipinski - Exception : produits naturels**

Evaluer la biodisponibilité théorique d'un composé bioactif administré par voie orale (diffusion par mécanisme passif)

MW < 500 ; logP < 5 ; < 5 DLH ; < 10 ALH

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

> DLH + ALH ≤ 12 ou Surface polaire ≤ 140 Å<sup>2</sup>

> Flexibilité réduite : liaisons en libre rotation ≤ 10

**Règles empiriques de 3 pour les fragments**

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.

#### Premier passage

En prenant comme exemple la voie orale, une molécule libérée de sa forme galénique se trouve sous forme libre dans la lumière du tube digestif où elle peut être soumise aux sucs digestifs avant de traverser la barrière digestive. Cette métabolisation correspond à l'**effet de premier passage digestif**.

Une fois dans le sang portal, la molécule passe obligatoirement par le foie où une métabolisation est également possible : c'est l'**effet de premier passage hépatique**.

La quantité résiduelle de la molécule est véhiculée dans la veine cave jusqu'au cœur droit, d'où elle est dirigée vers les poumons. Ici encore une partie de la substance peut être inactivée (**effet de premier passage pulmonaire**) avant de revenir au cœur gauche et d'être distribuée dans l'organisme. Pour éviter tous les effets de premier passage il faudrait administrer les principes actifs directement dans le ventricule cardiaque gauche.

# Molécules et Médicaments: *de la découverte au développement*

## • Chimie médicinale : « Drug Design »

### 2. Les propriétés pharmacocinétiques

Variation de la polarité en fonction des groupes > Lipophilie vs. Solubilité

Effets stériques > Stabilité

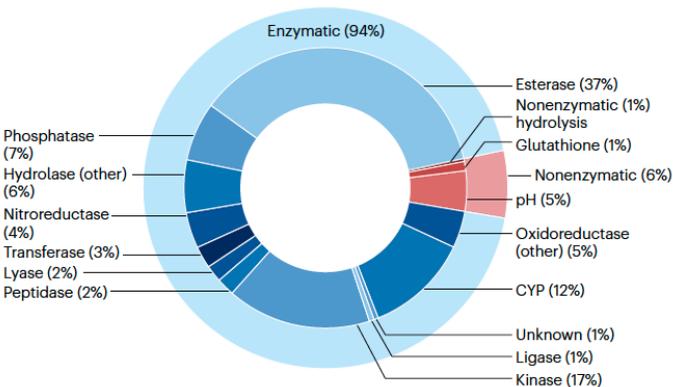
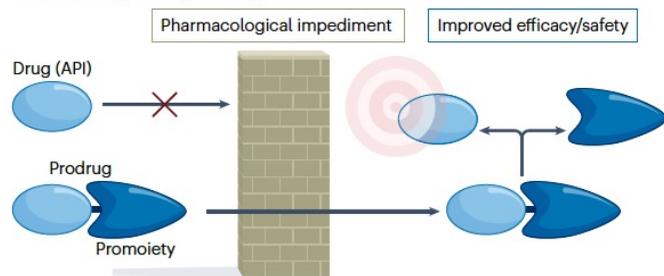
**Isostérie:** atomes, ions ou molécules de couche électronique externe identique

**Bioisostérie:** groupe d'atomes ou molécules présentant des similitudes chimiques et physiques, et produisant approximativement la même réponse biologique

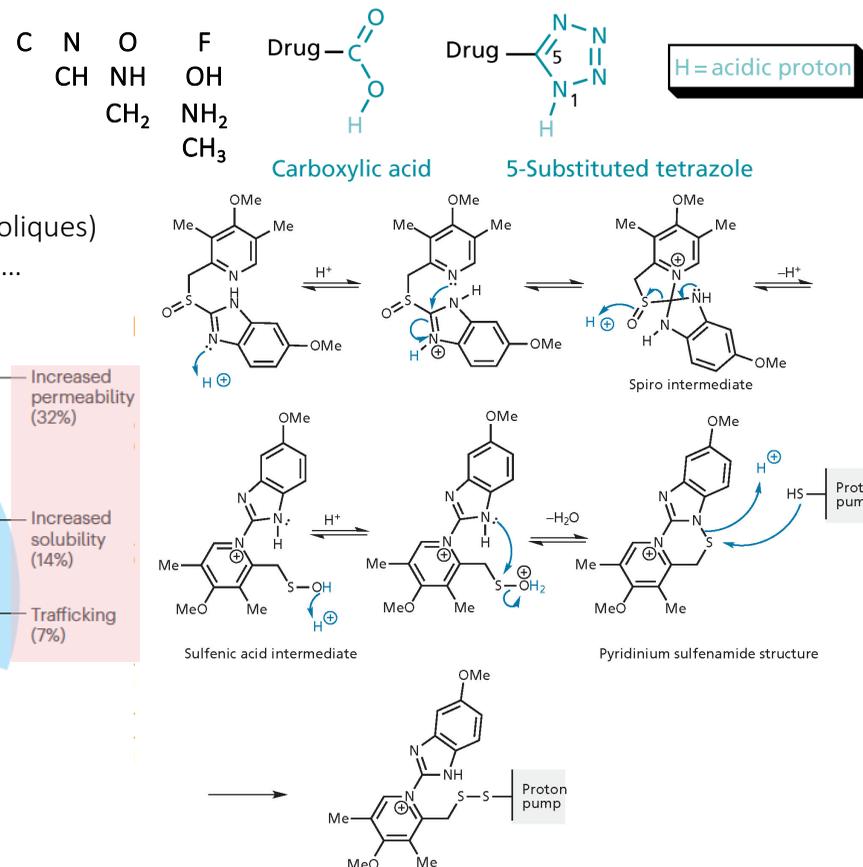
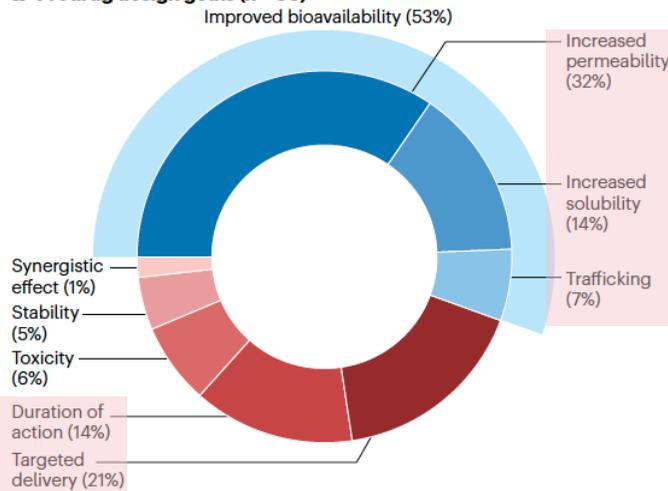
**Prodrogues** composé inactif converti *in vivo* en produit actif (utilisation des enzymes métaboliques)

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

#### a Classical prodrug strategy



#### a Prodrug design goals (n = 95)



#### 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

# Molécules et Médicaments: *de la découverte au développement*

## Chimie médicinale : Développement en chimie organique

### 1. Le FLUOR

#### Rôle du Fluor

H vs. F : H 1,20 Å – F 1,47 Å

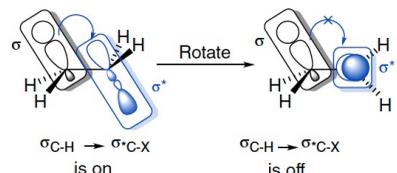
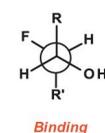
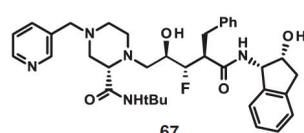
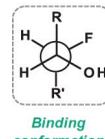
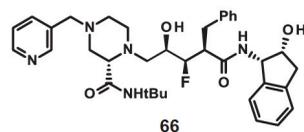
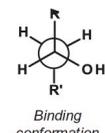
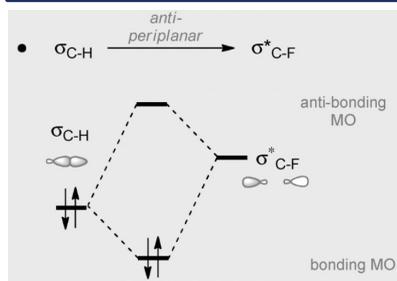
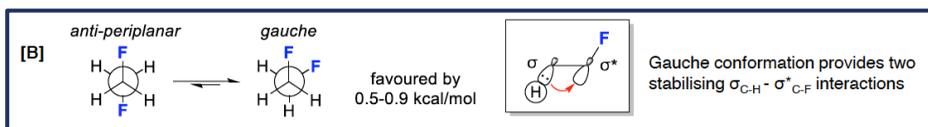
#### Propriétés pharmacodynamiques

Faible accepteur de liaison H

Interactions multipolaires orthogonales

Effet gauche

*The Gauche effect is an atypical situation where a gauche conformation (groups separated by a torsion angle of approximately  $60^\circ$ ) is more stable than the anti conformation ( $180^\circ$ ).*



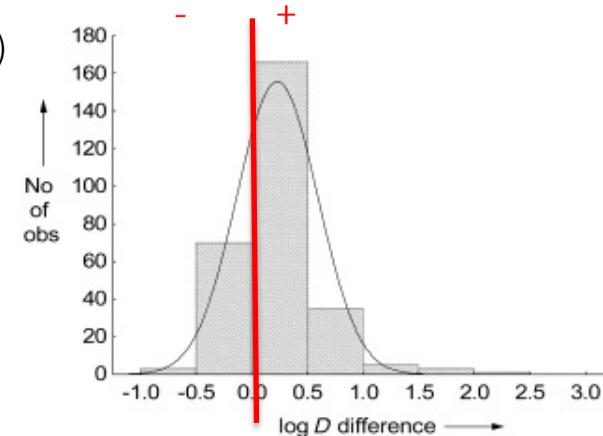
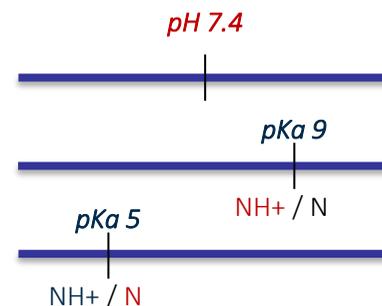
OH vs. F : C-O 1,43 Å – C-F 1,38 Å; Electroneg : O 3,5 – F 4,0

#### Propriétés pharmacocinétiques

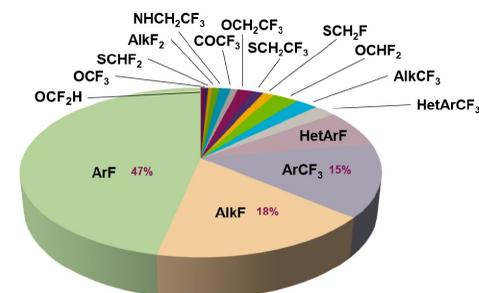
stabilité métabolique (C-H 100 kcal/mol – C-F 116 kcal/mol)

pKa (électronégativité du F)

Lipophilie (C(sp<sup>2</sup>)-H vs. C(sp<sup>3</sup>)-H)



Diversity of Fluorine in Pharmaceuticals



# Molécules et Médicaments: *de la découverte au développement*

## Chimie médicinale : Développement en chimie organique

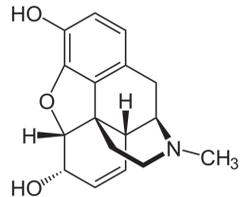
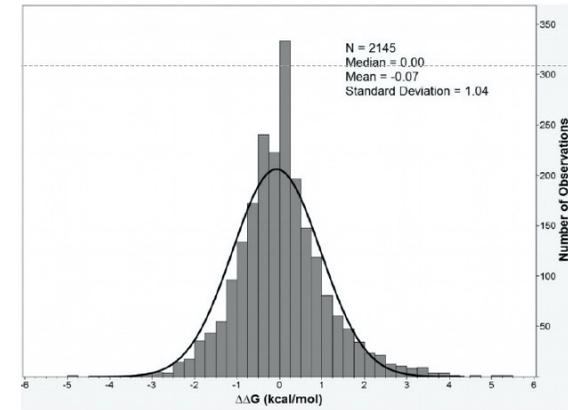
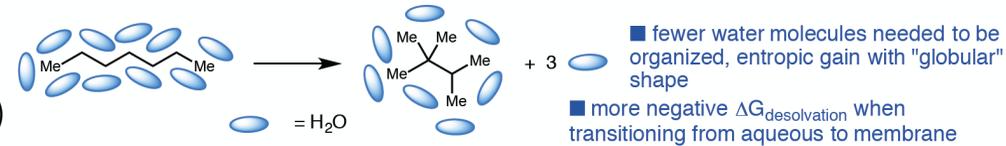
### 2. The Magic Methyl Effect

- Lipophilie
- Solubilité (gain entropique en fonction du nombre de molécules d'eau)
- Interaction :

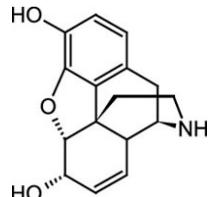
Réduction de l'énergie de désolvatation d'une molécule

Interaction hydrophobe en fonction de la taille de la poche

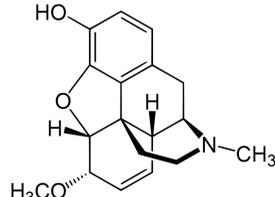
- Influence sur la conformation d'une molécule
- Influence sur la métabolisation d'une molécule (+ ou -)



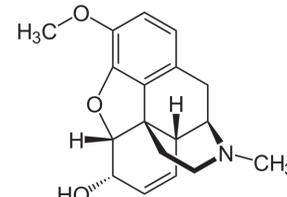
Morphine :  
 $ED_{50} = 4.8 \text{ mg/kg}$



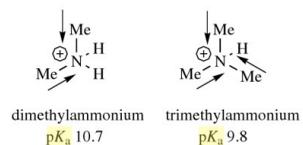
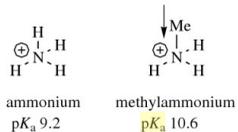
Normorphine :  $ED_{50} \times 6$   
 + polaire donc passage de membrane diminué



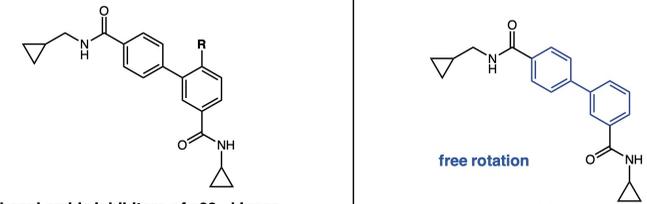
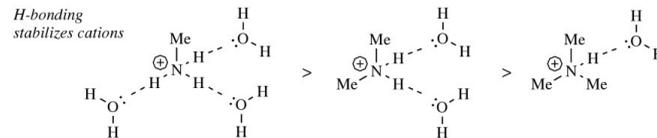
Heterocodeine :  $ED_{50} / 2$   
 + lipophile donc passage de membrane amélioré  
 Activité *in vitro* =



Codeine :  $ED_{50} \times 3$   
 Activité *in vitro* 200x sup prodrogue



electron-donating effects of alkyl groups stabilize positive charge



biphenyl amide inhibitors of p38 $\alpha$  kinase

R	$K_i$ (nM)	$IC_{50}$
H	>2500	>16,000
Me	12	75
Cl	25	160
F	460	2900
OMe	520	3300

(inhibitor constant, nM needed to achieve 1/2 max inhibition)

# Molécules et Médicaments: *de la découverte au développement*

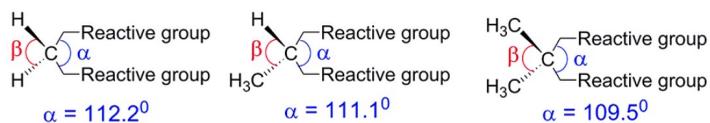
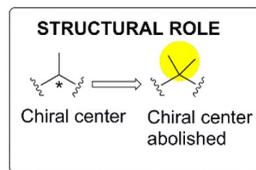
## Chimie médicinale : Développement en chimie organique

### 2. The Magic Methyl Effect

#### Cas du groupement gem-diméthyle

#### Thorpe-Ingold Effect

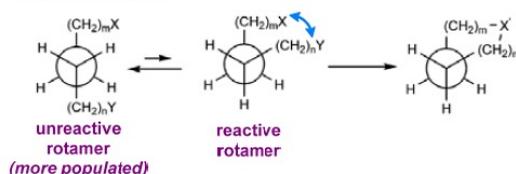
Angle compression



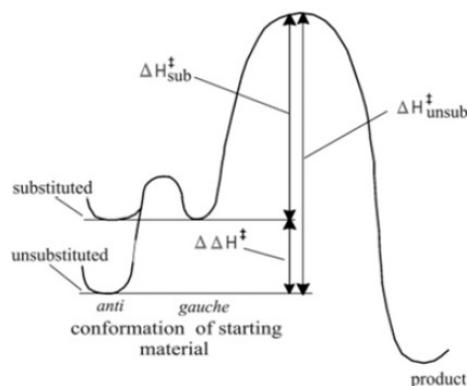
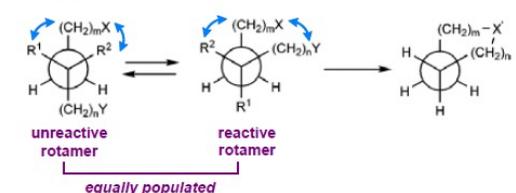
**Figure 69.** Thorpe-Ingold conformational effect by a gem-dimethyl substituent at the noncyclic methylene group.

Kinetic factor

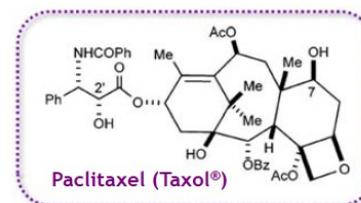
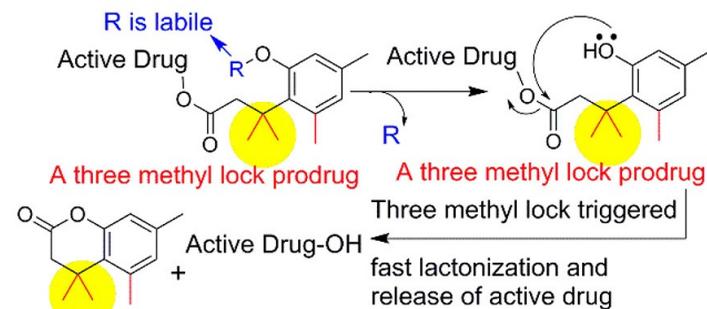
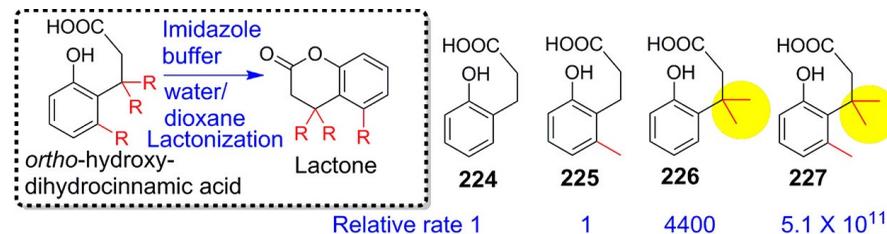
#### Unsubstituted



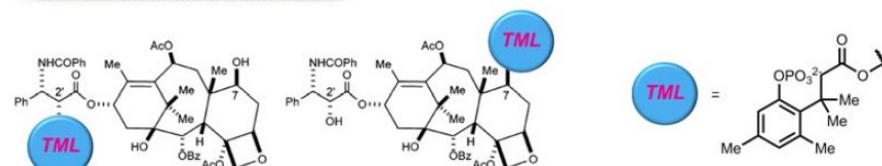
#### Substituted



Substitution results in an increase in the population of the reactive rotamers with the two ends properly oriented for cyclization, due to an increase in the ground state energy.



- Low water solubility (2 µg/mL)
- Requires solubilizing agents (castor oil/ethanol)



- Higher water solubility (>10 mg/mL)
- Antitumor activity comparable to paclitaxel

# Molécules et Médicaments: *de la découverte au développement*

## Chimie médicinale : Développement en chimie organique

### 3. Nouvelles structures hétérocycliques

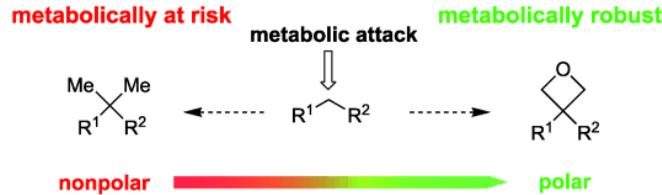
**Oxetane:** analogue liponeutre d'un groupement gem-diméthyle

Propriétés pharmacodynamiques

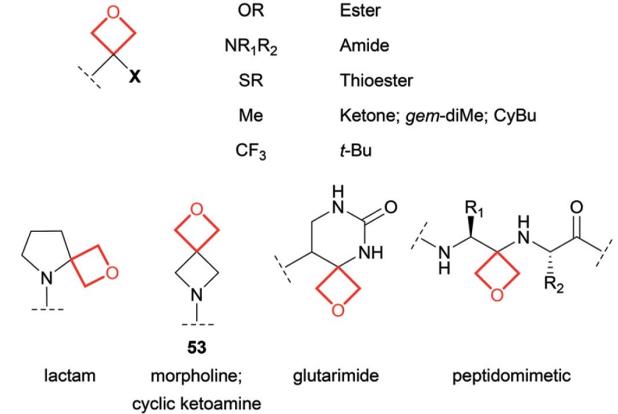
Conformation  
très bon ALH

Propriétés pharmacocinétiques

bloque la métabolisation d'un site sensible,  
lipophilie  
pKa  
solubilité



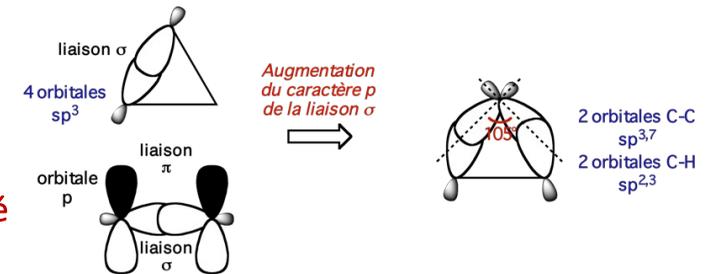
X	Isostere
OH	Carboxylic acid
OR	Ester
NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Amide
SR	Thioester
Me	Ketone; gem-diMe; CyBu
CF <sub>3</sub>	t-Bu



### Cyclopropane :

Caractère  $\pi$  du cycle (plus fort caractère « p » de la liaison C-C) et liaison C-H plus forte (car caractère « s » plus élevé de la liaison C-H)

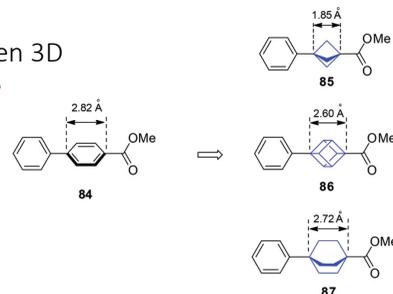
- Moins lipophile qu'un phényle ou un iso-propyle
- Meilleure stabilité métabolique
- Bloque l'isomérisation d'un alcène
- Influence sur la solubilité d'une molécule



### Le nombre de Csp<sup>3</sup> dans une molécule a une influence positive sur la solubilité

Remplacer les noyaux aromatiques par des motifs cubane, bicyclopentane ou bicyclooctane

- Meilleure solubilité
- Meilleure stabilité métabolique
- Possibilité d'explorer un espace chimique en 3D
- Mais bonne interaction difficile à prédire



#### A. Saturated isosteres to overcome aniline metabolic liability

