

M2R Chimie Organique
 Épreuve « Molécules & Médicaments » – Ph. Dauban
 Chimie Médicinale
 Les questions sont indépendantes
 Les documents de cours ne sont pas autorisés.

1. Le « Vrai ou Faux » en chimie médicinale

A. Indiquer si les affirmations suivantes sont vraies ou fausses. **Corriger les affirmations erronées. (2 points)**

- Le Certificat Complémentaire de Protection permet d'étendre la durée d'un brevet de 20 à 25 ans.
- Les molécules d'eau au voisinage d'une région hydrophobe d'une molécule bioactive forment un réseau ordonné de molécules avec une faible entropie.
- La liaison hydrogène est une interaction électrostatique. Sa force entre un donneur Y-H et un accepteur X est maximale lorsque l'angle fait par les 3 acteurs Y-H---X est de 90°.
- Une fonction NH d'amide est un excellent accepteur de liaison hydrogène et un mauvais donneur de liaison hydrogène.
- Les kinases sont des enzymes ATP-dépendantes qui permettent d'introduire un groupement phosphate sur une fonction OH d'un résidu sérine, thréonine ou tyrosine.
- La solubilité aqueuse d'une molécule augmente avec la proportion de carbones C(sp²) dans sa structure.
- Un oxétane est un hétérocycle azoté lipophile, dont l'introduction sur une molécule peut procurer des solutions en réponse à des problèmes de stabilité métabolique.
- Un agoniste puissant produit une forte réponse après sa liaison au récepteur ; un agoniste efficace se lie à ce récepteur avec une forte affinité, c'est à dire pour une faible concentration.

B. Le tableau liste les caractéristiques de la méthode des fragments (FBDD) et du criblage à haut débit (HTS). Indiquer les numéros de lignes qui restituent une information correcte et ceux pour lesquels la réponse est inverse. **(2 points)**

	Critère	FBDD	HTS
1	Nombre et taille des composés testés	Plus de 10 ⁵ composés de masse moléculaire généralement > 300	Environ 10 ³ composés de faible masse moléculaire < 300
2	Qualité du criblage en matière d'espace chimique	Faible couverture de l'espace chimique	Bonne couverture de l'espace chimique
3	Activité biologique de composés testés	Faible affinité de l'ordre du millimolaire	Très bonne affinité de l'ordre du micromolaire
4	Nature des tests biologiques effectués	Tests cellulaires	Tests sur des cibles biologiques définies par RMN ou cristallographie RX
5	Optimisation des « hits » identifiés	Optimisation étape par étape qui conduit à augmenter progressivement la taille du « hit »	Optimisation parfois délicate car structure du « hit » trop complexe

2. Questions autour de la biodisponibilité des principes actifs

A. Que signifie l'abréviation A.D.M.E. ? **(1 point)**

B. Pourquoi un composé agissant au niveau du système nerveux central, et possédant une fonction ester importante pour l'interaction avec le site d'action, pourrait avoir une durée d'action limitée ? **(1 point)**

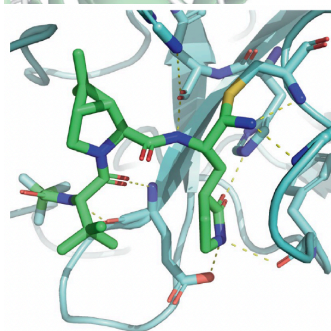
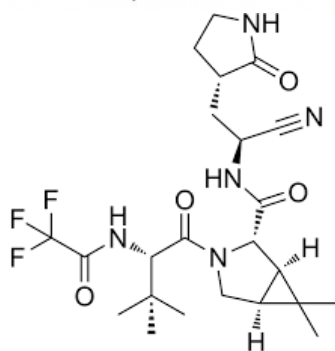
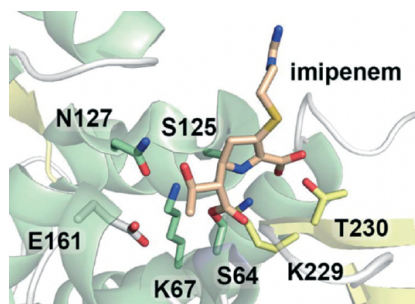
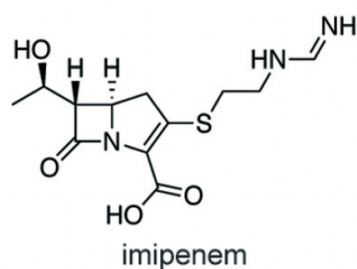
- Parce que le composé serait mal absorbé au niveau de l'intestin.
- Parce que le composé ne serait pas capable de traverser la barrière hémato-encéphalique.
- Parce que l'ester serait hydrolysé sous l'action d'une estérase.
- Parce que le composé serait rapidement éliminé au niveau des reins.

C. Quel est l'avantage pour un médicament, sur le plan pharmacocinétique, d'avoir un groupement fonctionnel azoté ? (1 point)

- Les groupements azotés sont fortement basiques, et donc totalement ionisés.
- Les groupements azotés sont moyennement basiques, ce qui assure un équilibre entre la forme ionisée et la forme neutre.
- Les groupements azotés sont faiblement basiques, et ne sont pas du tout ionisés.
- Les groupements azotés sont capables de former des liaisons hydrogènes fortes avec le site d'action.

3. Questions sur les interactions molécule-cible

A partir des structures RX ci-dessous, déterminer la fonction de l'Imipenem et celle du Neratinib permettant de réaliser une inhibition covalente d'enzyme. (2 points)



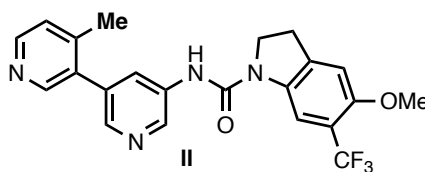
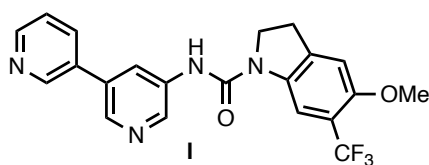
4. Questions sur l'influence de substituants en chimie médicinale

- a. L'oxydation d'un groupement CH_2 par les cytochromes peut être bloquée par l'introduction d'un groupement *gem*-diméthyle.

Quel est le problème induit par cette modification structurale ? Quel type de structure peut-on utiliser pour contourner ce problème et pourquoi ? (2 points)

- b. Expliciter les effets qu'on peut attendre de l'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor dans une molécule bioactive, en distinguant les effets sur les propriétés pharmacodynamiques de ceux sur les propriétés pharmacocinétiques. (3 points)

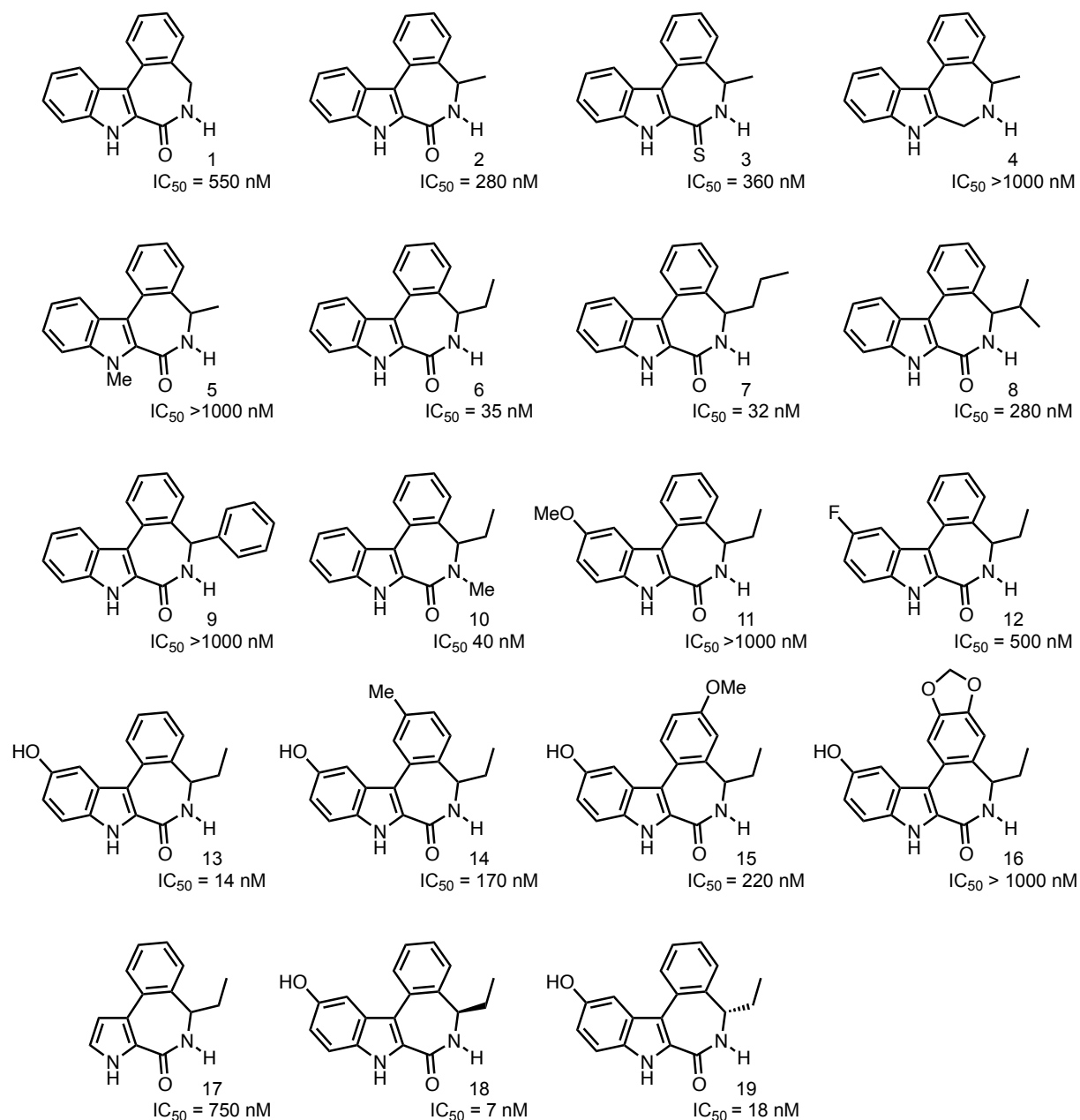
- c. La molécule I est un antagoniste de la sérotonine. L'introduction d'un groupement méthyle a conduit à l'analogue II qui est plus actif. Comment peut-on expliquer le rôle du méthyle dans l'amélioration de l'activité ? (1 point)



5. Etude de cas : molécules anticancéreuses

Les molécules indoliques **1-19** représentées ci-dessous ont été testées pour leur capacité à inhiber la croissance de cellules cancéreuses (IC_{50}). Plusieurs se sont avérées cytotoxiques, en raison de leur capacité à inhiber la polymérisation de la tubuline.

- a. Commenter ces études de structure-activité en soulignant les fonctions qui vous semblent clés pour l'activité. Indiquer les types d'interaction que ces fonctions clés peuvent établir avec la cible. (**4 points**)



- b. Le composé **20** a été choisi pour effectuer des tests *in vivo*. Proposer une explication pour rationaliser ce choix et comment appelle-t-on ce type de composés. (**1 point**)

