

NOM: \_\_\_\_\_ MATRICULE: \_\_\_\_\_

PRÉNOM: \_\_\_\_\_ SIGNATURE: \_\_\_\_\_

**BCM 400 – CHIMIE MÉDICINALE**

**EXAMEN INTRA**

**AUCUNE DOCUMENTATION PERMISE**

**Répondre sur le questionnaire**

**Respecter l'espace alloué**

**Date : 22 Février 2010**

**Heure : 13h30 À 15h20**

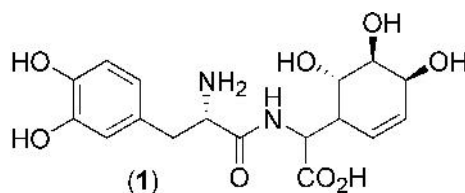
**Local : D1-2120**

**Prof : Yves Dory**

---

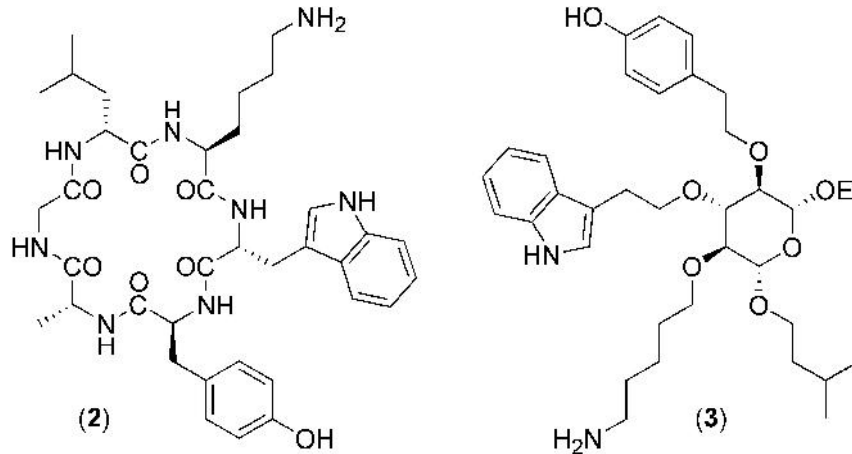
QUESTION no 1 (15 points)

Quelle est(ont) la(les) raison(s) principale(s) qui vous permet(tent) d'expliquer le fait que le composé (1) soit très actif in vitro (bêta bloquant) et qu'il ne le soit plus in vivo. (15pt ; cumulatif 15pt)



QUESTION no 2 (15 pts)

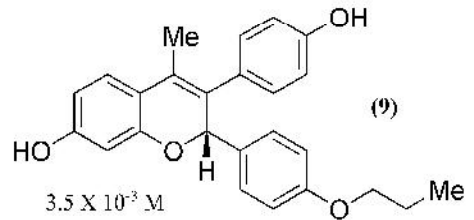
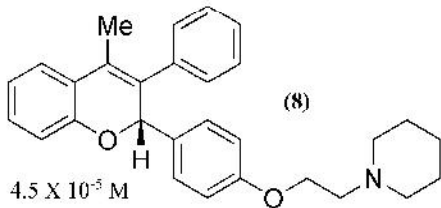
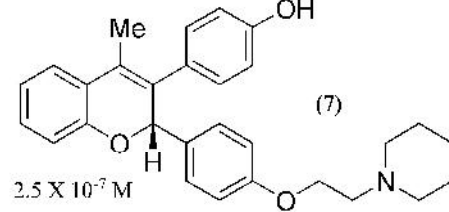
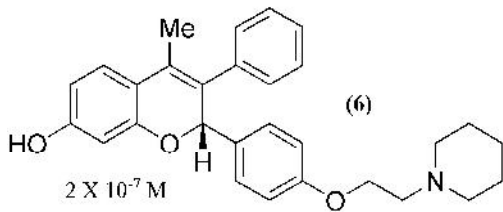
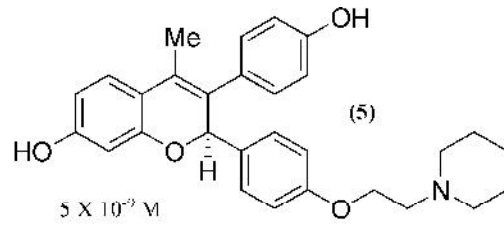
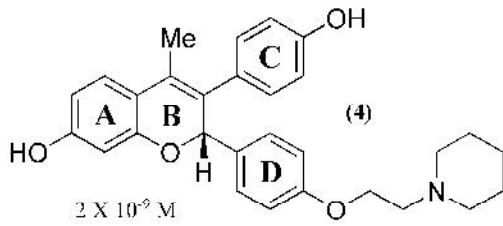
Le composé (2) démontre une excellente activité biologique sur le récepteur de la tratavérobiline. Sa nature peptidique ne lui permettra sans doute pas de se rendre sur les tablettes de pharmacie. Le composé (3) démontre une activité un peu moins bonne que (2) *in vitro* mais il a un meilleur profil pharmacocinétique. Expliquez, à l'aide d'un schéma, la relation qui existe entre (3) et (2) ; c'est à dire comment la structure peptidique de (2) a permis la conception de (3) (15pt ; cumulatif 30pt)





QUESTION no 3 (20pts, cumul 50pts)

Les composés (4)-(9) ont été testés pour leur activité antiestrogénique. Les valeurs de  $K_D$  respectives de ces composés sont indiquées.



Avec ces renseignements déterminez le rapport eudismique de (4) pour le récepteur estrogénique. (5pts)

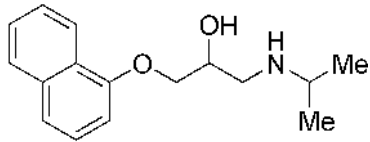
Commentez la raison pour laquelle ce rapport pourrait être si bas (sans tenir compte des renseignements venant des structures (6)-(9)). (5pts)

Donnez une représentation tridimensionnelle des composés (4) et (5) dans un schéma du récepteur estrogénique, en accord avec tous les résultats obtenus [structures (4)-(9)], et sachant qu'une étude de modélisation moléculaire a indiqué que le cycle D se plaçait en position axiale par rapport au cycle B. (10pts)

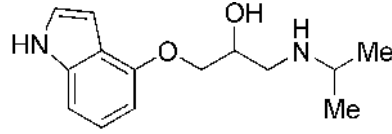


QUESTION no 4 (15pts)

Quelle relation existe-t-il entre le propranolol et le pindolol ? Il existe 4 démarches reconnues pour concevoir un nouveau médicament; quelles sont-elles et quelle est celle qui a été suivie dans le cas du pindolol ? (15pts, cumul 65pts)



propranolol  
ICI 1962



pindolol  
Sandoz 1965

QUESTION no 5 (15pts)

Qu'est-ce que l'activité intrinsèque ( $\alpha$ ); c'est-à-dire dans quelle théorie d'interaction médicament-récepteur la trouve-t-on et pourquoi ? (15pts, cumul 80pts)

QUESTION no 6 (20pts)

Le composé (10) présente une activité biologique suffisamment intéressante pour poursuivre son investigation. Vous suivez le Schéma de Topliss (ci-dessous et la table en annexe) pour étudier la substitution sur la partie aromatique de la molécule. Une étude QSAR complète effectuée par la suite conduisit à l'équation QSAR suivante :

$$\log (1/C) = - 0.5 (\log P)^2 + 1.2 \log P - 6.3 \sigma + 5.9$$

Reconstituez la liste des premiers composés que vous avez synthétisés en expliquant vos choix. Considérez que deux composés sont aussi actifs si leurs  $\log (1/C)$  respectifs ne diffèrent pas par plus que 0.5. Lequel de ces composés est le plus actif et quelle est sa molarité ? (20pts; cumul 100pts)

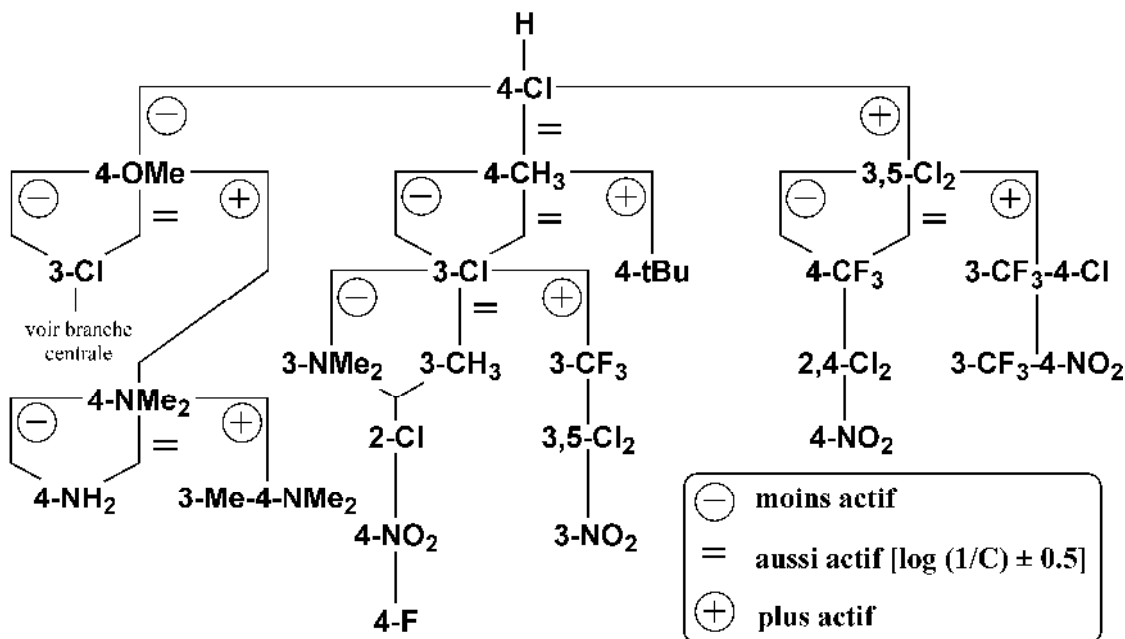
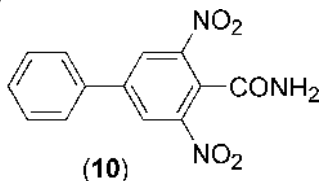


Schéma de Topliss pour substituants aromatiques.



## ANNEXE

**TABLE de CONSTANTES PHYSICOCHIMIQUES**

GROUPE	$\pi$	MR	$\sigma$ méta	$\sigma$ para
H	0	1.0	0	0
Br	0.9	8.9	0.4	0.2
Cl	0.7	6.0	0.4	0.2
F	0.1	0.9	0.3	0.1
I	1.1	13.9	0.3	0.2
OH	-0.7	2.8	0.1	-0.4
OMe	0.0	7.9	0.1	-0.3
OPh	2.1	27.7	0.2	0.0
SH	0.4	9.2	0.2	0.1
SO <sub>2</sub> Me	-1.6	13.5	0.6	0.7
SO <sub>2</sub> Ph	0.3	33.2	0.6	0.7
SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-1.8	12.3	0.5	0.6
NH <sub>2</sub>	-1.2	5.4	-0.2	-0.7
NHCOMe	-1.0	14.9	0.2	0
N(Me) <sub>2</sub>	0.2	15.5	-0.1	-0.8
N(Et) <sub>2</sub>	1.2	24.9	-0.2	-0.9
N(Ph) <sub>2</sub>	3.6	55.0	0.0	-0.2
N <sup>+</sup> (Me) <sub>3</sub>	-6.0	21.2	0.9	0.8
NO <sub>2</sub>	-0.3	7.4	0.7	0.8
Me	0.6	5.6	-0.1	-0.2
CH <sub>2</sub> OH	-1.0	7.2	0.0	0.0
CF <sub>3</sub>	0.9	5.0	0.4	0.5
tBu	2.0	19.6	-0.1	-0.2
c-hexyle	2.5	26.7	-0.1	-0.2
CH=CH <sub>2</sub>	0.8	11.0	0.1	0.0
CN	-0.6	6.3	0.6	0.7
CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-4.4	6.0	-0.1	0.0
CO <sub>2</sub> H	-0.3	6.9	0.4	0.4
CONH <sub>2</sub>	-1.5	9.8	0.3	0.4
Ph	2.0	25.4	0.1	0.0