

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

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

**BCM 400 – CHIMIE PHARMACEUTIQUE**

**EXAMEN INTRA**

**AUCUNE DOCUMENTATION PERMISE**

**Répondre sur le questionnaire**

**Respecter l'espace alloué**

**Date : 22 Février 2010**

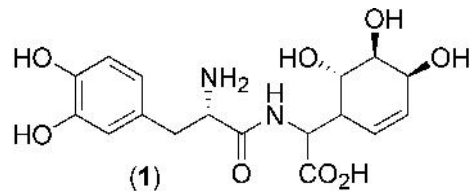
**Heure : 13h30 À 15h20**

**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)



**Actif in vitro ⇒ bonne pharmacodynamique (3 points)**

**Inactif in vivo ⇒ mauvaise pharmacocinétique (3 points)**

**Cause majeure : la molécule est extrêmement polaire (3 points)**

Log P évalué : selon les groupes Ph + 2 OH + NH<sub>2</sub> + CO<sub>2</sub>H + CONH + 3 CH<sub>2</sub>OH + 6 CH<sub>2</sub>

2.0 -1.4 -1.2 -0.3 -1.5 -3 + 3.6 = 5.6 -7.4 = -1.8

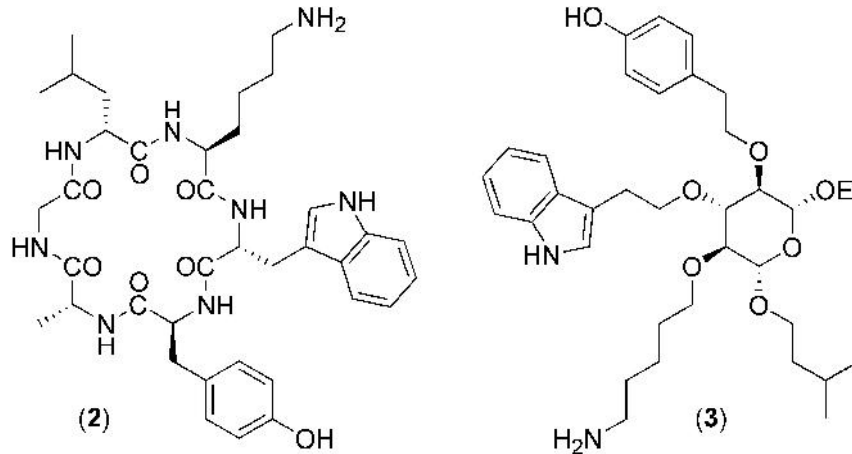
Mais c'est encore bien plus bas que cela car la molécule existe sous forme zwitterionique.

**La molécule a beaucoup de donneurs et d'accepteurs de ponts hydrogène. (3 points)**

**Métabolisme. (3 points)**

QUESTION no 2 (15 pts)

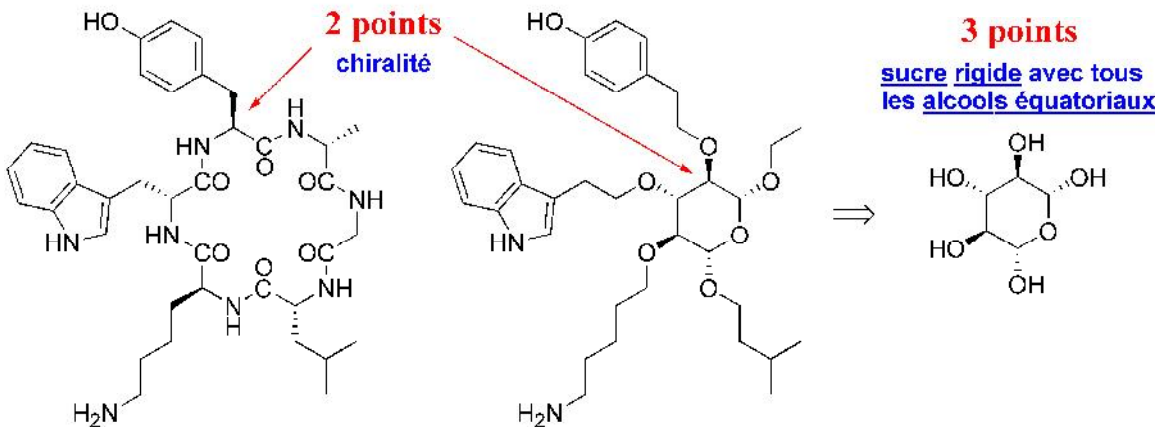
Le composé (2) démontre une excellente activité biologique sur le récepteur de la tratavérobiline. Sa nature peptidique ne lui permettra sans doute pas de se rendre sur les tablettes de pharmacie. Le composé (3) démontre une activité un peu moins bonne que (2) *in vitro* mais il a un meilleur profil 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)



Le composé (3) est un peptidomimétique basé sur la structure du peptide cyclique (2) et utilisant un sucre comme squelette de base.

Les chaînes latérales occupent exactement les **mêmes positions relatives** dans le peptide (2) et le **peptidomimétique (3)**

**5 points**

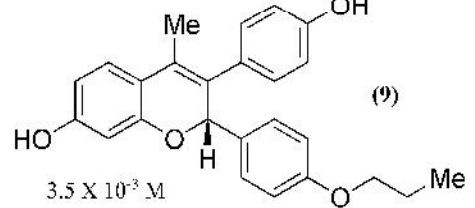
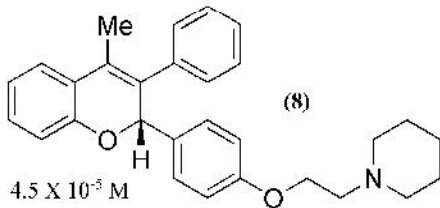
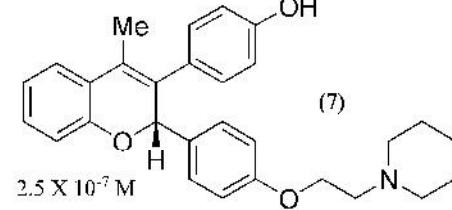
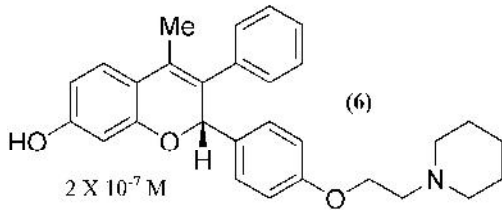
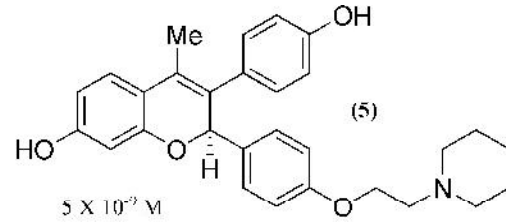
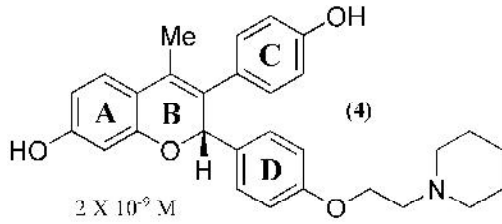


**superposition est le mieux 5 points**  
**texte avec structures séparées 3 points** ou



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)

Rapport eudismique = affinité de l'eutomère (4) / affinité du distomère (5)  
**1 point**

Attention il faut utiliser les inverses

$5 / 2 = 2.5$   
**4 points**

Si la valeur donnée est  $2 / 5 = 0.4$  alors **2 points**

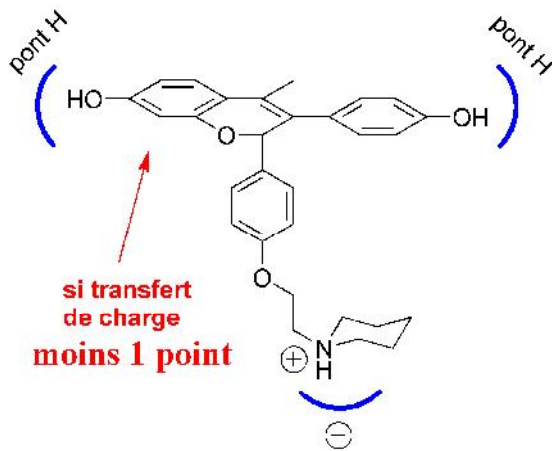
**Si unité pour le rapport alors 1 point en moins**

---

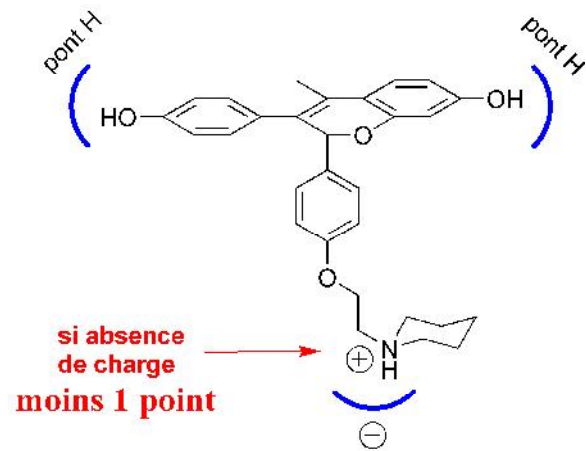
- Raisons habituelles :
- 1) le centre chiral est éloigné des sites de liaisons.
  - 2) le centre chiral n'intervient pas. **3 points**
  - 3) il n'y a que 2 sites de liaisons. **2 points**
- 

2 phénols et pipéridine se lient **2 points**

représentation claire des 3 points d'encrage  
**3 points**



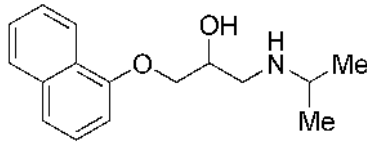
rotation avec ou sans interchange des OH  
**3 points**



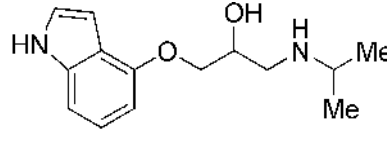
structure en **T** fait en sorte que les **2 phénols sont interchangeables**  
**2 points**

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; quelle est celle qui a été suivie dans le cas du pindolol ? (15pts, cumul 65pts)



propranolol  
ICI 1962



pindolol  
Sandoz 1965

Les 4 démarches sont

- 1) le **copiage** de molécules bioactives connues **2 points**
- 2) le **tri systématique** **1 point**
- 3) la **valorisation d'informations biologiques** **1 point**
- 4) l'**approche rationnelle** **1 point**

**Le pindolol est une copie du propranolol**

**5 points**

**Le noyau indole est un bioisostère du noyau naphthalène**

**5 points ou 3 points si les parties bioisostères ne sont pas spécifiées**

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)

**L'activité intrinsèque mesure la capacité d'une drogue à initier une réponse.**

**3 point**

**3 point**

On a dû ajouter cette propriété dans la **théorie de l'occupation** car cette théorie ne permet pas de **rationaliser l'agonisme partiel**.

**3 point**

Lorsqu'une drogue se lie à un récepteur, elle peut

a) donner **100% de la réponse**, c'est alors un **agoniste**,

b) donner **0% de réponse**

et rentrer en **compétition avec un agoniste**, c'est alors un **antagoniste**.

Il existe des drogues qui ne produisent qu'une **fraction de l'activité maximale**, même à **forte concentration**, ce sont des **agoniste partiels**.

On leur attribue une valeur d'activité intrinsèque ( **$1 > \alpha > 0$** ) en correspondance avec le % de réponse obtenue à forte concentration (50% de réponse  $\Rightarrow \alpha = 0.5$ ).

$\alpha = 1$       **agoniste**      **2 points**

$1 > \alpha > 0$       **agoniste partiel**      **2 points**

$\alpha = 0$       **antagoniste**      **2 points**

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)

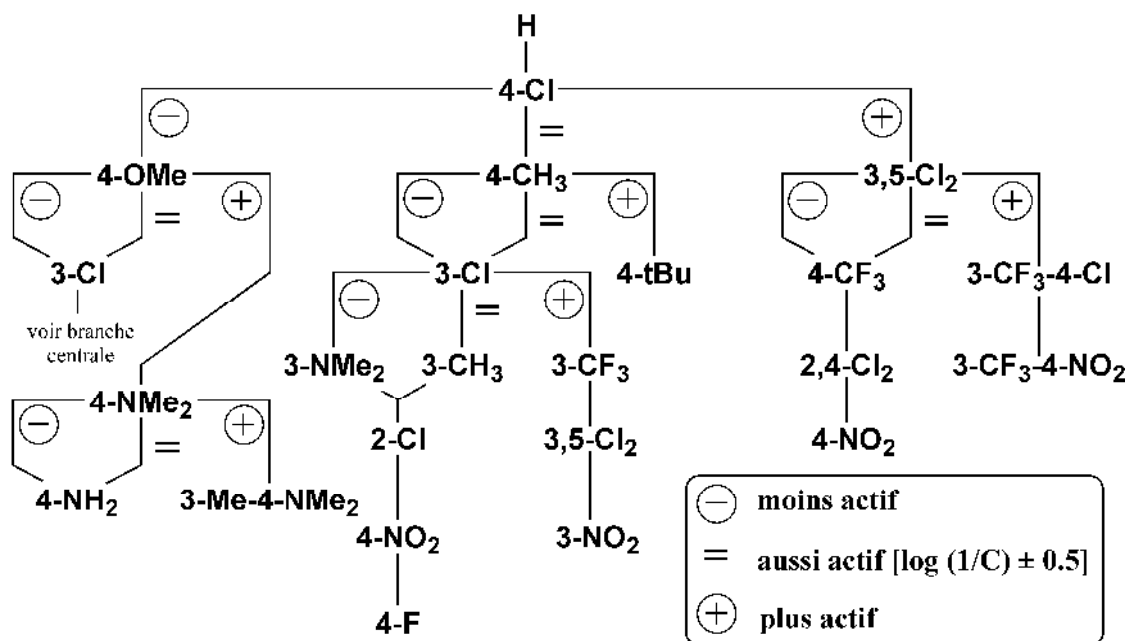
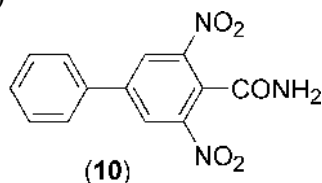


Schéma de Topliss pour substituants aromatiques.

|                     |  |
|---------------------|--|
| Calcul du Log P:    | Détails <b>3 points</b><br>Valeur <b>2 points</b>            |
| Log 1/C (H)         | Valeur / au Log P (H) calculé (vrai ou faux) <b>3 points</b> |
| Ordre des dérivés   | <b>4 points</b>  |
| Valeurs             | <b>2 points</b>  |
| Choix du plus actif | <b>3 points</b>  |
| Sa molarité         | <b>3 points</b>  |

## ANNEXE

**TABLE de CONSTANTES PHYSICOCHEMIQUES**

| 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           |