

NOM: _____

MATRICULE: _____

PRÉNOM: _____

SIGNATURE: _____

BCM 518 – CHIMIE MÉDICINALE

EXAMEN INTRA

AUCUNE DOCUMENTATION PERMISE

Répondre sur le questionnaire

Respecter l'espace alloué

Date : 13 mars 2007

Heure : 8H30 À 10H30

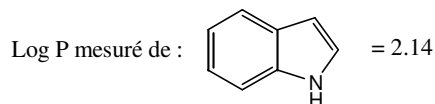
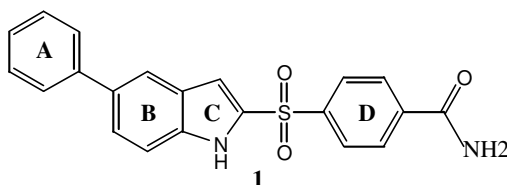
Local : Z5-2005

Prof : Yves Dory

QUESTION no 1 (25 points)

Le composé **1** (10mg) est introduit dans un mélange hétérogène d'eau (1ml) et d'octanol (1ml) et mélangé vigoureusement pendant 15 min à température de la pièce. Après ce temps les 2 phases sont séparées et on mesure que la concentration de **1** dans l'octanol est 1000 fois supérieure à celle de **1** dans l'eau.

Quel est le log P expérimental du produit **1** ? (5 points)



Réponse :

Calculez le log P théorique de **1** à partir des tables. (7 points, cumul 12 points)

Réponse :

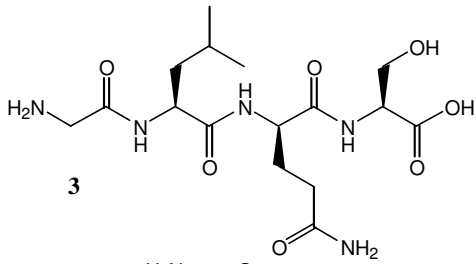
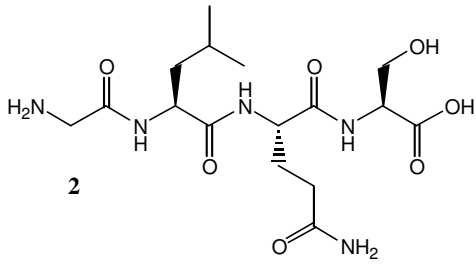
Ce produit doit agir au niveau du cerveau; est-il bon candidat ? Justifiez votre réponse. (7 points, 19 points)

Réponse :

Sachant que le cycle **A** n'a pas de fonction pharmacodynamique, quel groupe introduiriez vous sur cette molécule **1** (utilisez la valeur mesurée du log P) pour améliorer son profil pharmacocinétique ? (6 points, 25 points)

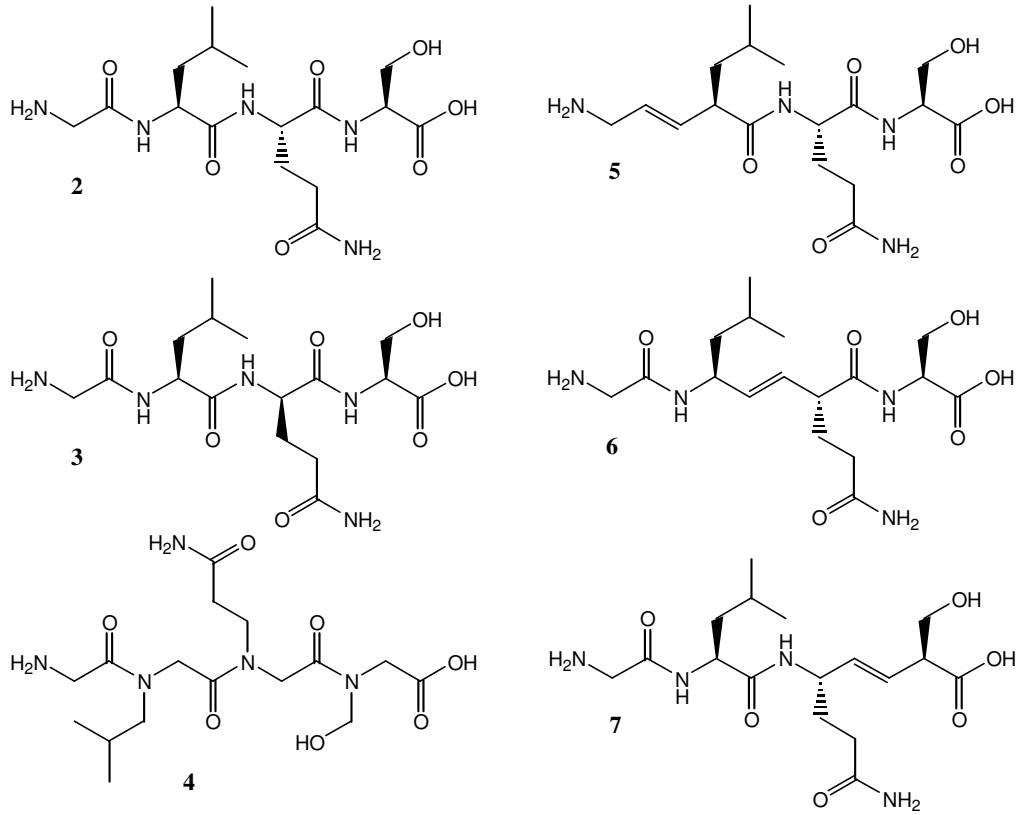
QUESTION no 2

Les composés suivants **2** et **3** ont des activités biologiques équivalentes in vitro à pH neutre. Cependant, in vivo, **3** a une meilleure activité que **2** et aussi plus longue.



Expliquez d'où peut venir cette différence de comportement (en termes de profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques). (10 points, cumul 35 points)

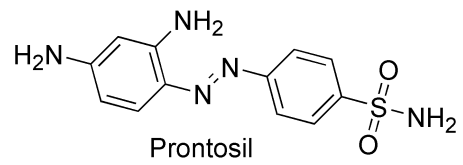
Les composés **4**, **5** et **7** sont inactifs in vitro tandis que **6** est aussi actif que **2** et **3**.



À partir de **tous** ces renseignements, indiquez sur un schéma simple, la façon dont le composé **2** pourrait se lier au récepteur et quelle est probablement sa conformation active. Justifiez votre choix. (15 points, cumul 50 points)

Réponse :

QUESTION no 3



Que fait cette molécule ? (5 points, cumul 55 points)

Réponse :

Quel est son pharmacophore ? (5 points, cumul 60 points)

Réponse :

Pourquoi est-elle active in vivo et inactive in vitro ? (10 points; cumul 70 points)

Réponse :

QUESTION no 4

Décrivez à l'aide d'un schéma la théorie du docking induit pour un agoniste et pour un antagoniste. (8 points; cumul 78 points).

Réponse :

QUESTION no 5

Quel est le mécanisme d'inactivation de l'acétylcholinestérase par FP(O)(OEt)_2 ? (10 points; cumul 88 points)

Réponse :

QUESTION no 6

Le sulfamide Ph-SO₂NH₂ présente une activité biologique suffisamment intéressante pour poursuivre son investigation. Vous suivez le Schéma de Topliss (ci-dessous) pour étudier la substitution sur la partie aromatique de la molécule. Une étude QSAR complète effectuée par la suite conduit 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. (9 points, cumul 97 points)

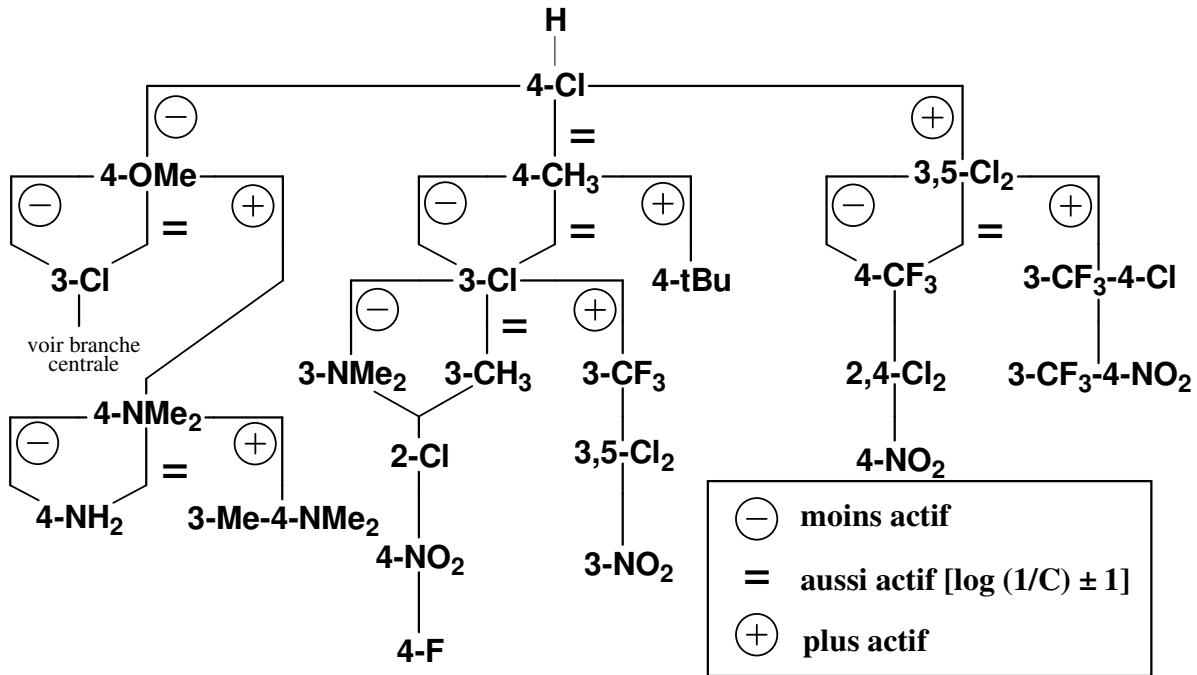


Schéma de Topliss pour substituants aromatiques.

Réponse :

Lequel de ces composés est le plus actif et quelle est sa molarité ? (3 points; cumul 100 points)

Réponse :

TABLE de CONSTANTES PHYSICOCIMIQUES

GROUPE	π	MR	σ méta	σ 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 ₂ Me	-1.6	13.5	0.6	0.7
SO ₂ Ph	0.3	33.2	0.6	0.7
SO ₂ NH ₂	-1.8	12.3	0.5	0.6
NH ₂	-1.2	5.4	-0.2	-0.7
NHCOMe	-1.0	14.9	0.2	0
N(Me) ₂	0.2	15.5	-0.1	-0.8
N(Et) ₂	1.2	24.9	-0.2	-0.9
N(Ph) ₂	3.6	55.0	0.0	-0.2
N ⁺ (Me) ₃	-6.0	21.2	0.9	0.8
NO ₂	-0.3	7.4	0.7	0.8
Me	0.6	5.6	-0.1	-0.2
CH ₂ OH	-1.0	7.2	0.0	0.0
CF ₃	0.9	5.0	0.4	0.5
tBu	2.0	19.6	-0.1	-0.2
c-hexyl	2.5	26.7	-0.1	-0.2
CH=CH ₂	0.8	11.0	0.1	0.0
CN	-0.6	6.3	0.6	0.7
CO ₂ -	-4.4	6.0	-0.1	0.0
CO ₂ H	-0.3	6.9	0.4	0.4
CONH ₂	-1.5	9.8	0.3	0.4
Ph	2.0	25.4	0.1	0.0