

FACULTÉ DES SCIENCES

DÉPARTEMENT de CHIMIE

BCM 400 - CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Professeur Yves DORY

Examen INTRA

Date : Vendredi 22 Février 2008

Heure : 13:30 à 15:30

Modèles moléculaires et calculatrices sont permis

QUESTION no 1

Vous désirez faire une librairie combinatoire de 27 composés. Ces composés sont des tripeptides. Pour les différentes positions vous disposez des monomères suivants :

Position 1 (N terminal) : Ac-Lys(Boc)-OH, Ac-Val-OH, Ac-Glu(OtBu)-OH

Position 2 : Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(OtBu)-OH

Position 3 : Fmoc-Tyr(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH et Fmoc-Val-OH

La résine que vous utiliserez est celle de Rink. La méthode de déconvolution que vous utilisez est la resynthèse. Vous déterminez de cette façon que les résidus les plus actifs à chaque position sont ceux dont la chaîne latérale porte un groupe acide ou aromatique. Les tests biologiques sont toujours faits sur les produits clivés.

Ac signifie acétyle ($\text{CH}_3\text{-CO-}$)

Expliquez la façon dont vous vous y prendrez pour synthétiser votre librairie (Schéma) et pour procéder à la déconvolution. Vos explications incluront les différentes opérations de tri et de synthèse. Dans le cas des manipulations chimiques n'indiquez que les réactifs de base sans les mécanismes. (15 points)

Donnez l'identité du produit actif. (5 points; cumul 20 points)

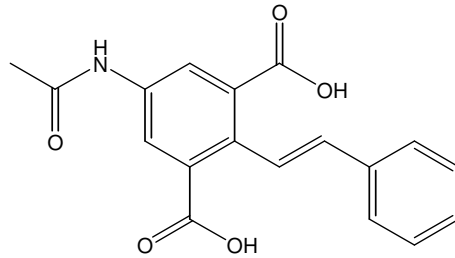
Dans ce cas particulier combien avez vous effectué de tests biologiques pour découvrir le produit actif parmi 27 composés ? Dans le cas où vous auriez utilisé respectivement 4, 5 et 6 résidus à chaque étape pour préparer vos librairies de tripeptides, combien auriez vous obtenu de composés et combien auriez-vous dû effectuer de tests biologiques dans chacun de ces 3 cas. (5 points; cumul 25 points)

Le composé actif que vous avez identifié perd son activité in vivo. Vous procédez alors à la synthèse d'un peptoïde pour palier à cet inconvénient. Quelle est la structure de ce peptoïde ? (10 points; cumul 35 points)

Le peptoïde est lui bien actif in vivo; décrivez les profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du tripeptide actif issu de la librairie et du peptoïde correspondant. Pourquoi en est-il ainsi ? (10 points; cumul 45 points)

QUESTION no 2

Par la suite vous avez synthétisé plusieurs dérivés non peptidiques et vous avez trouvé que le composé suivant est très actif (Attention : vous êtes à pH physiologique).



À partir de ce prototype, vous avez commencé à synthétiser des analogues en vue d'obtenir une étude QSAR approfondie. Cependant à cause de la méthode de synthèse peu efficace au début vous avez décidé dans un premier temps de suivre le schéma de Topliss en appliquant la méthode sur le cycle aromatique le moins substitué.

Par la suite la méthode chimique fut améliorée et conduisit à l'équation QSAR suivante :

$$\log(1/C) = -(\log P)^2 - 11.4 \log P - 2\sigma - 24.49$$

Reconstituez la liste des premiers composés que vous avez synthétisés en suivant le schéma de Topliss en expliquant vos choix. Considérez que deux composés sont aussi actifs si leurs $\log(1/C)$ respectifs ne diffèrent pas par plus que 1. (15 points; cumul 60 points)

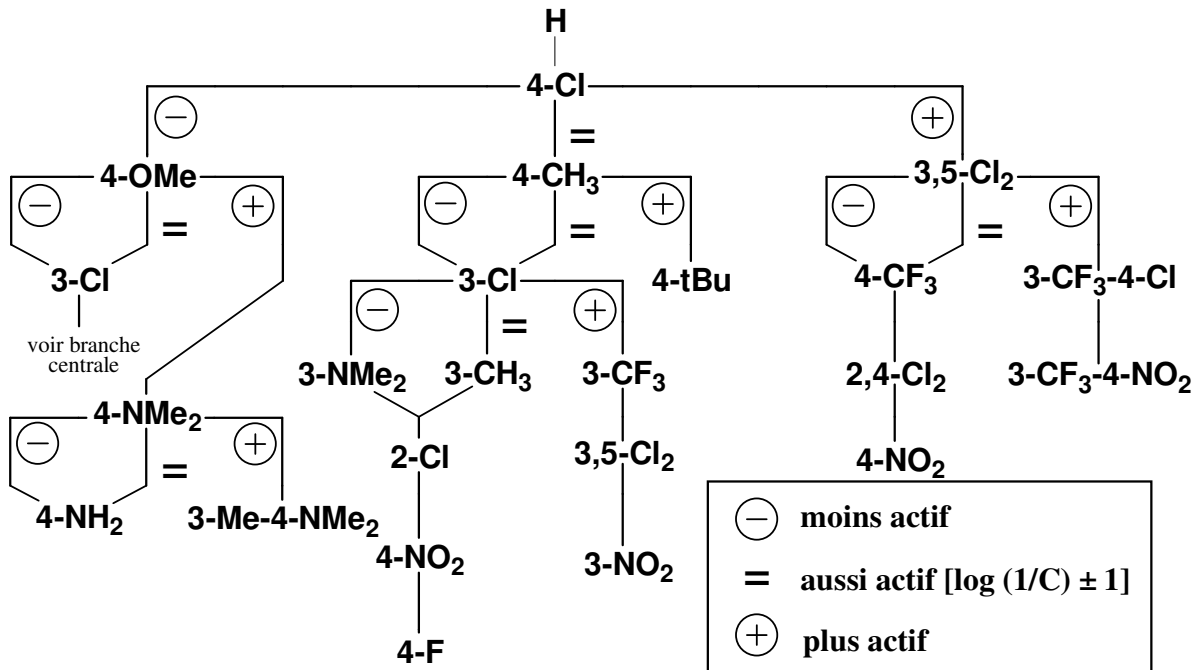


Schéma de Topliss pour substituants aromatiques.

TABLE de CONSTANTES PHYSICOCHEMIQUES

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

Lequel de ces composés est le plus actif et quelle est sa molarité ? (5 points; cumul 65 points)

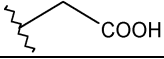
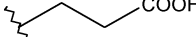
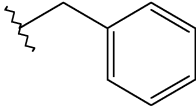

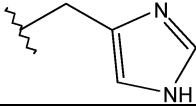
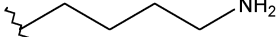
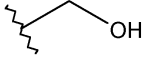
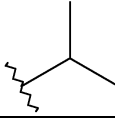
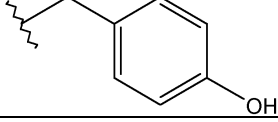
Parmi ces composés y en t-il qui pourraient se rendre au cerveau ? Pourquoi ? (5 points; cumul 70 points)

QUESTION no 3

À l'aide des structures du tripeptide le plus actif, du peptoïde correspondant et du composé non-peptidique le plus actif (question 2), proposez une structure pour le pharmacophore (notez que le pharmacophore peut se résumer en une structure approximative dans laquelle les positions relatives des groupes fonctionnels nécessaires sont indiquées, c'est à dire que ces groupes fonctionnels nécessaires ne sont pas forcément séparés par des chaînes de longueur précise). (10 points; cumul 80 points)

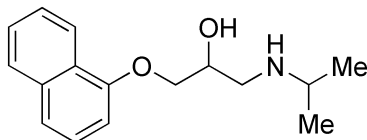
Donnez une structure du récepteur qui pourra lier le tripeptide le plus actif, le peptoïde correspondant et le meilleur composé non-peptidique. (5 points; cumul 85 points)

Annexe : Chaînes latérales des α -amino-acides :

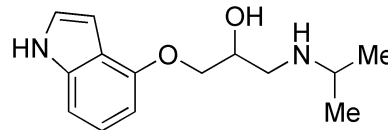
Amino-acide	Abréviation		Chaîne latérale
Acide aspartique	Asp	D	
Acide glutamique	Glu	E	
Phénylalanine	Phe	F	
Glycine	Gly	G	
Histidine	His	H	
Lysine	Lys	K	
Sérine	Ser	S	
Valine	Val	V	
Tyrosine	Tyr	Y	

QUESTION no 4

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 ? (5 points; cumul 90 points)



propranolol
ICI 1962



pindolol
Sandoz 1965

QUESTION no 5

Décrivez la façon dont un antagoniste compétitif se lie à son récepteur selon la théorie du docking induit. Est-ce compatible avec la théorie cinétique; expliquez. (10 points; cumul 100 points)