

Cours : Règles de relation structure activité RSA

Dr. S. DJOUAD

Maitre assistant Hospitalo-universitaire en chimie thérapeutique

I-Découverte et mise au point de Médicaments

Les étapes :

- ✓ Le choix de la maladie
- ✓ Le choix de la cible pour le médicament (spécificité et sélectivité)
- ✓ La mise au point d'une évaluation biologique structurée
- ✓ L'identification d'une molécule tête de série
- ✓ Etablissement de la structure de la tête de série
- ✓ Synthèse d'analogues structuraux
- ✓ Protection du médicament par un brevet
- ✓ Détermination des relations structure-activité (RSA ou SAR anglais)
- ✓ Identification du pharmacophore
- ✓ Amélioration des interactions avec la cible
- ✓ Amélioration des propriétés pharmacocinétiques
- ✓ Etude du métabolisme
- ✓ Tests de toxicité
- ✓ Mise au point du procédé de fabrication
- ✓ Tests cliniques
- ✓ Commercialisation

II-Identification d'une tête de série

- ✓ Tête de série : molécule pourvue de l'activité pharmacologique recherchée même si faible et accompagnée d'effets indésirables
- ✓ Point de départ pour concevoir le médicament idéal

Découverte de diverses manières :

- ✓ Criblage de substances naturelles (végétal, animal, marin, microbio)
- ✓ Connaissances médicales des civilisations anciennes
- ✓ Criblage de banques de composés chimiques
- ✓ A partir de médicaments existants (Mee Too Drugs)
- ✓ A partir du ligand ou du modulateur naturel
- ✓ Par synthèse combinatoire
- ✓ Par hasard
- ✓ Par conception assistée par ordinateur

III-Les relations Structure-Activité (RSA)

1-Objectif : découvrir quelles parties de la molécule sont indispensables à l'activité biologique

2-Réalisation :

- ✓ Synthèse de composés de structures proches de la tête de série par légères modifications successives. Puis examen de l'impact sur l'activité biologique
- ✓ Recherche des groupements fonctionnels indispensables et de leur influence : ceci en supprimant ou modifiant différents groupements

3-Influence de divers groupements dans la RSA

-Rôle liant du groupe hydroxyle OH

- ✓ Liaison H donneur d'H
- ✓ Si O siège de la liaison : accepteur de liaison H

Dr. S. DJOUAD

Maitre assistant Hospitalo-universitaire en chimie thérapeutique

-Rôle liant du groupe amine

- ✓ donneur liaison H
- ✓ Le plus souvent liaison ionique
- ✓ Transformation en amide (empêche liaison H et ionisation)

-Rôle liant des cycles aromatiques

- ✓ Interaction de type Vander Waals
- ✓ site plan et hydrophobe du site de fixation
- ✓ Hydrogénation = cyclohexane moins d'interactions car non plan

-Rôle liant des doubles liaisons (C=C)

- ✓ Interaction liée à la coplanéité
- ✓ réduction (modification encombrement et interaction)

-Rôle liant des cétones (C=O)

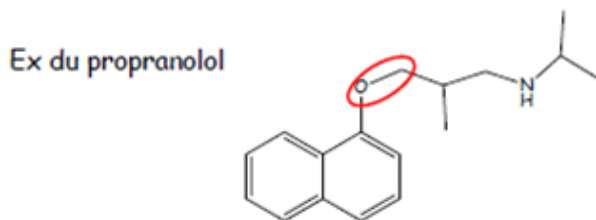
- ✓ Accepteur liaison H
- ✓ ou interaction dipôle-dipôle
- ✓ Réduction en alcool modifie les liaisons H et dipôle-dipôle

IV-Isostérie et Bio-isostérie

Ex : SH, NH₂ et CH₃ = isostères de OH S, NH et CH₂ = isostères de O

- ✓ En théorie remplacement d'un atome par un isostère ne modifie pas propriétés (sauf si atome intervient dans la liaison avec le site)
- ✓ Isostérie mise à profit pour déterminer le rôle liant d'un groupe

Ex du propranolol



- ✓ Si remplacement de O par CH₂ ou de OCH₂ par CH=CH, SCH₂ ou CH₂-CH₂ perte totale d'activité
- ✓ Alors que le remplacement par NH-CH₂ préserve une certaine activité

1-Isostérie

La notion d'isostérie introduite par **LANGMUIR (1919)** les isostères : atomes, groupes d'atomes ou ions possèdent le même nombre et le même arrangement électronique de leur couche la plus externe (isostères mêmes propriétés physiques et chimiques)

Ex : N₂ et CO; N₂O et CO₂; O₂²⁻, F⁻ et Na⁺.

Ce concept a été élargi par **GRIMM** à des groupes d'atomes présentant le même nombre d'électron de valence

Dr. S. DJOUAD

Maitre assistant Hospitalo-universitaire en chimie thérapeutique


Nombre total d'électrons					
6	7	8	9	10	10
C	N CH	O NH CH ₂	F OH NH ₂ CH ₃	Ne FH OH ₂ NH ₃ CH ₄	Na ⁺ FH ₂ ⁺ OH ₃ ⁺ NH ₄ ⁺

« Règle de déplacement des hydrures »

4 groupes d'isostères classiques

monovalents		bivalents	trivalents	Éq. cycliques
F	Cl	-O-	-N=	-CH=CH-
OH	Br	-S-	-P=	-S-
NH ₂	I	-Se-	-Sb=	-O-
CH ₃	SH PH ₂	-Te-	-CH=	-NH-

Isostères non classiques

-CO- -SO ₂ -	-CO ₂ H -SO ₃ H	-SO ₂ NH ₂ -CO ₂ NH ₂ 
----------------------------	--	--

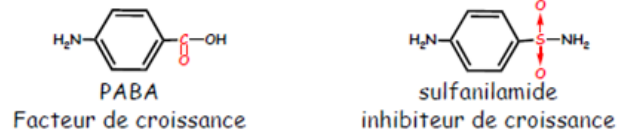
2-Bioisostérie

- ✓ Groupe chimique remplaçant, dans une molécule, un autre groupe ou cycle sans en altérer l'activité biologique recherchée.
- ✓ Amélioration des caractéristiques molécules (stabilité, biodisponibilité ...)

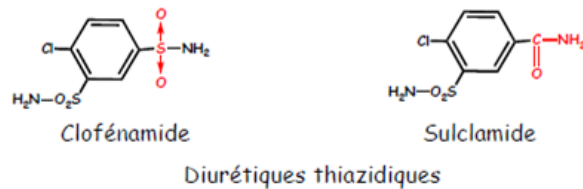
Il est important de noter que des groupes peuvent se révéler bio-isostères dans certaines situations mais pas dans d'autres

NB : Bio-isostères ≠ isostères : c'est la persistance de l'activité biologique et non la valence qui détermine si un groupe est bio-isostère

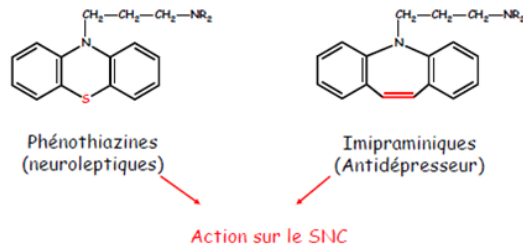
➤ Remplacement de C=O par SO₂.



➤ Remplacement de SO₂NH₂ par CONH₂.



➤ Dans un cycle remplacement de -S- par -(CH=CH)-



V-Identification du pharmacophore

Pharmacophore :

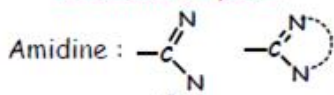
- ✓ ensemble des groupes fonctionnels importants, dont la présence est indispensable pour rendre la molécule active
- ✓ Définit également la position relative de chacun de ces groupes les uns

Les fragments actifs

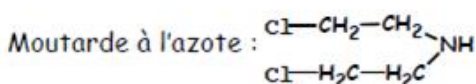
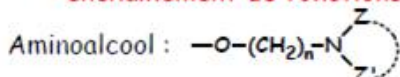
Ex de fragments actifs les plus classiques entrant dans la composition de pharmacophores

Nature des fragments actifs

• fonctions simples :



• enchaînement de fonctions :



Activités

- syst. Cardiovasculaire
- inhibiteur enzymatique

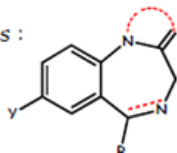
- bactériostatique
- diurétique
- hypoglycémiant
- anticonvulsivante

- anesthésique local
- β-bloquante
- antitussive
- psychostimulante

- Anticancéreuse (alkylante)

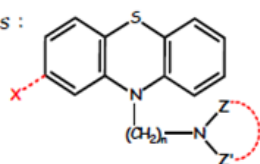
• enchaînement de cycles et fonctions :

Benzodiazépines :



- anxiolytique
- hypnotique
- Anticonvulsivante
- myorelaxante

Phénothiazines :



- antihistaminique (n=2)
- antitussive (divers n)
- neuroleptique (n=3, x = halogène)

En résumé :

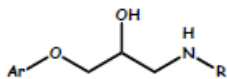
Le substituant ne modifie pas l'activité intrinsèque du pharmacophore, mais va faire privilégier certaines activités du pharmacophore ou non.

Dr. S. DJOUAD

Maitre assistant Hospitalo-universitaire en chimie thérapeutique

Ex : méd. de la famille des aryloxyméthyléthanolamine

↓
Syst. sympathique



R = H, Me → α-bloquant

R = Et → α et β-bloquant

R = iPr → β-bloquant

VI-Conception de médicaments optimisés en fonction de la cible

Connaissance du pharmacophore → synthèse de composés analogues

But :

- ✓ améliorer les interactions avec cibles :
- ✓ Amélioration de l'activité
- ✓ Diminution des effets IIaires (amélioration sélectivité)
- ✓ Amélioration pharmacocinétique
- ✓ Facile à synthétiser

Stratégies :

- ✓ Placement de divers substituants
- ✓ Extension de la molécule
- ✓ Allongement/ Raccourcissement de chaînes
- ✓ Agrandissement/ Contraction de cycles
- ✓ Modification de la nature des cycles
- ✓ Accolement de cycles
- ✓ Modifications isostères
- ✓ Simplification de structure moléculaire
- ✓ Rigidification de la molécule

1-Placement de divers substituants

Méthode classique permettant de régler finement l'interaction

a-Modification de substituants alkyles

- ✓ Remplacement groupement alkyle par un autre sur des fonctions telles qu'éther, amines, esters et amides.
- ✓ Les alkyles les plus fréquemment utilisés : Me, Et, Pr, i-Pr, cyclopropyle, Bu, i-Bu, t-Bu.

→ Examen de l'effet de la longueur et du volume de la chaîne sur qualité de l'interaction

- ✓ Interaction avec une poche hydrophobe : variation des groupements permet de connaître profondeur et largeur poche
- ✓

Allongement de chaîne alkyle → ↑ encombrement général → ↑ sélectivité

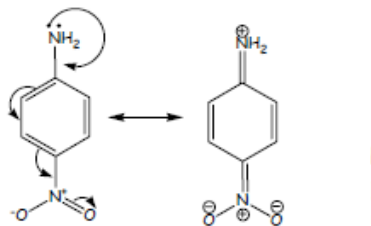
Dr. S. DJOUAD

Maitre assistant Hospitalo-universitaire en chimie thérapeutique



b-Modification des substituants sur les aromatiques

- ✓ Modification de la position des substituants du cycle est aisée
- ✓ Groupement NO_2 électroattracteur affectera plus la basicité d'une amine s'il est en ortho ou para (la rend - basique que si en méta) interagit moins avec groupes ionisés



Effet électroattracteur accru par résonance

Placer des substituants à ppts stériques, hydrophobes et électroniques très variées
 ↳ Examen de l'influence sur activité

2-Extension de la molécule

- ✓ Stratégie impliquant l'ajout de groupes fonctionnels ➡ Explore si d'autres interactions liantes sont possibles
- ✓ Dans ce cas on recherche le plus souvent des liaisons hydrophobes ➡ En pratique ajout de groupements alkyles ou arylalkyles
- ✓ Ou des liaisons H ➡ Introduction d'alcool, phénol, thiol...

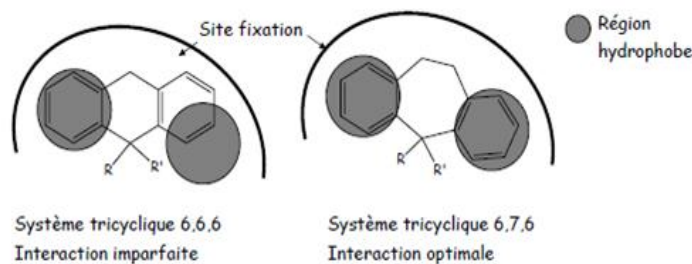
3-Allongement/raccourcissement de chaînes

Si dans une molécule deux groupements liants sont reliés entre eux par une chaîne alkyle : recherche de la longueur de chaîne la plus propice à une bonne activité

4-Agrandissement/ Contraction de cycles

En présence d'un cycle, vérification des interactions liées à sa présence par accroissement et diminution de sa taille

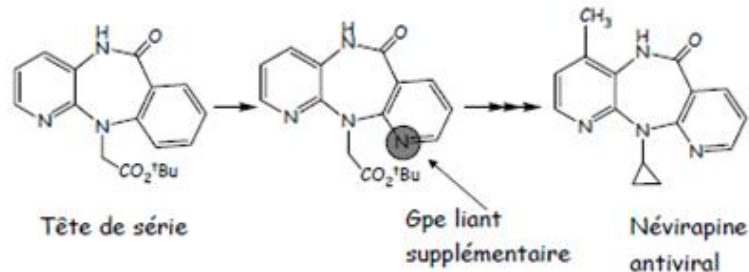
Le redimensionnement du cycle modifie la position des groupes liés ➡ Modification des interactions avec cible



5-Modification de la nature du cycle

Si une molécule possède un cycle remplacement du cycle d'origine par toute une série d'autres cycles : hétéroatomiques ou non, de tailles variables et hétéroatomes en diverses positions

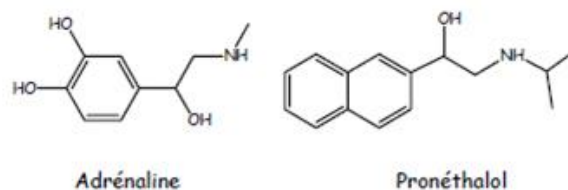
L'addition d'un hétéroatome dans un cycle permettant de réaliser une interaction supplémentaire par liaison H



6-Accolement de cycles

Accolement d'un cycle à un autre \rightarrow parfois \nearrow interaction avec cible ou \nearrow sélectivité

Ex : conception des β -bloquants : fixation sur réc. β de l'adrénaline



\nearrow sélectivité

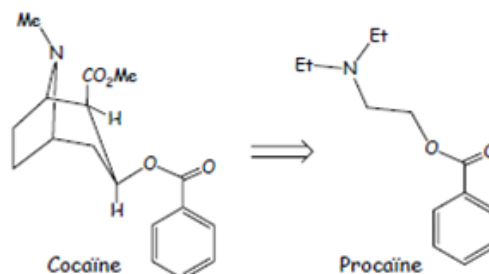
\Rightarrow récepteur β dispose d'une poche hydrophobe plus vaste

7-Simplification de la structure moléculaire

Stratégie appliquée aux têtes de séries d'origine naturelle (structure très complexe)

- ✓ Après étude de RSA et identification des groupes fnels indispensables
- ✓ Mise en œuvre par petites modifications successives

Ex : Cocaïne (anesthésique local) simplification en procaine



Avantage : synthèse facilitée, plus rapide et moins couteuse

Inconvénient : simplification exagérée \searrow activité et/ou sélectivité \nearrow effets secondaires

Dr. S. DJOUAD

Maitre assistant Hospitalo-universitaire en chimie thérapeutique

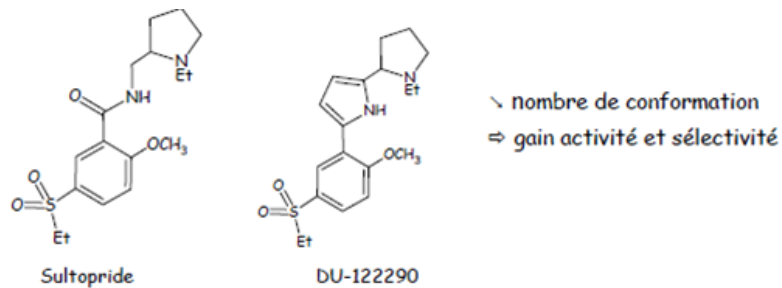
8-Rigidification des molécules

Stratégie visant à diminuer la flexibilité d'une molécule (« verouiller ») → ↓ du nombre de conformations possible de la molécule

Intérêt :

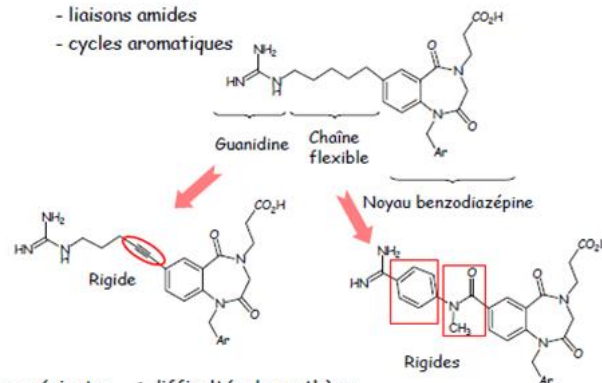
- ✓ Favoriser la conformation active pour la cible souhaitée
- ✓ Minimiser les interactions avec autres cibles (↓ effets secondaires)

Mise en œuvre : 1- formation de cycle au niveau de la partie flexible



2- introduction de groupes fonctionnels rigides:

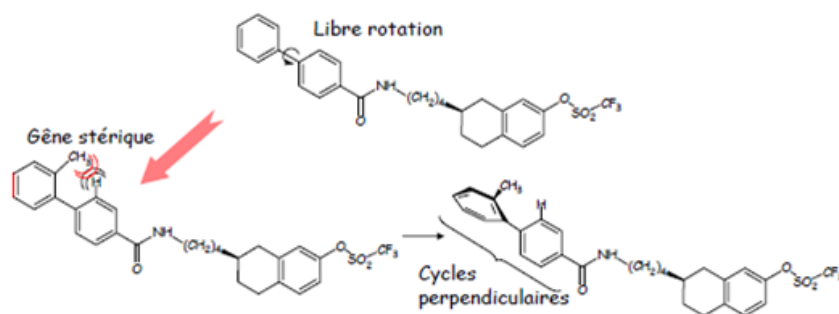
- doubles ou triples liaisons
- liaisons amides
- cycles aromatiques



Inconvénients : / difficultés de synthèse possible
↓ activité
verrouillage dans une position inactive

9-Introduction de bloqueurs conformationnels

Stratégie visant à greffer des substituants à certaines positions sur la molécule empêchant ainsi la libre rotation autour d'une liaison simple



Dr. S. DJOUAD

Maitre assistant Hospitalo-universitaire en chimie thérapeutique

VII-Conception optimisée en fonction de la pharmacocinétique

But : améliorer la pharmacocinétique d'une molécule

Les paramètres à prendre en compte:

- ✓ Stabilité chimique
- ✓ Stabilité métabolique
- ✓ Balance hydrophile/ lipophile
- ✓ Degré d'ionisation de la molécule
- ✓ Taille des molécules
- ✓ Nombre de liaisons H

Stratégies :

- Stabilité : modification de différents paramètres par changement de substituants,
- Métabolisme : ↑ résistance à l'hydrolyse et biotransformations : boucliers stériques, bio-isostérie et effets électroniques, bloqueurs métaboliques...

1-Conséquences des propriétés physico-chimiques sur l'optimisation d'un PA "candidat" :

-Caractéristiques physico-chimiques d'une tête de série active per os :

- MM < 500
- log P < + 5
- nombre de donneurs d'hydrogène < ou = 5
- nombre d'accepteurs d'hydrogène < ou = 10

-Balance hydrophile / hydrophobe adéquate :

- trop polaire : passage difficile au travers des barrières lipidiques
- trop lipophile : peu soluble dans l'eau, mal absorbé au niveau du tractus GI, séquestrés dans les tissus adipeux (augmentation du t1/2) ...

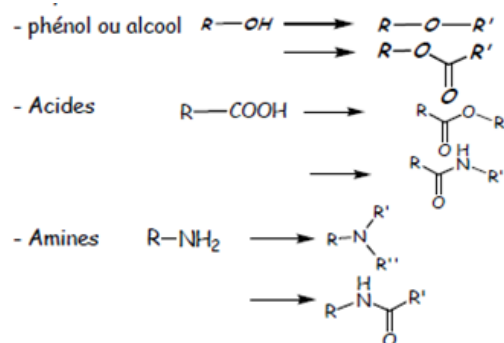
-Apparente contradiction :

- Les PA qui se lient le mieux aux récepteurs sont généralement ionisés donc polaires

2-Amélioration solubilité et perméabilité membranaire

-Modification de polarité par changement de substituants alkyle ou acyle

↘ Caractère polaire de la molécule par masquage du groupe polaire par groupes alkyles ou acyles :



↘ Polarité grâce au masquage + apport du groupement alkyle (lipophile ↑ avec nombre de C)

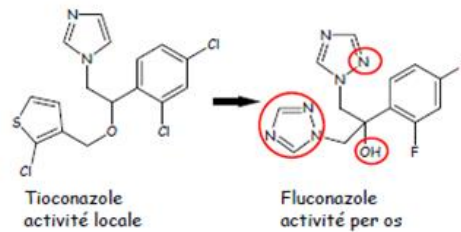
-Modification de polarité par changement de groupes fonctionnels

Dr. S. DJOUAD

Maitre assistant Hospitalo-universitaire en chimie thérapeutique

↗ Polarité par addition de groupes fonctionnels polaires

Ex addition d'un atome d'N dans un cycle, OH, changement d'un cycle par un autre plus polaire



↘ Polarité par suppression de groupes fonctionnels polaires

NB : Attention à ne pas supprimer des groupements indispensables à l'activité

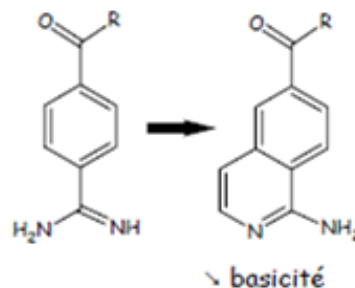
-Modification du pKa par changement de substituants

Rappel : pH plasmatique = 7,4

Si $6 < pK_a < 8$ Médicament peu ionisé

Si pKa hors de cet intervalle les molécules très fortement ionisée donc faible absorbé

- ✓ Amine fortement basique changement des groupes alkyles substituants → modification du pKa
- ✓ Autre stratégie : « emballer » l'amine dans un cycle



- ✓ Dans le cas d'amines ou d'acides aromatiques la modification des substituants en ortho, méta ou para modifie le pKa
- ✓ Groupement électroattracteurs ↗ acidité d'un groupement à caractère acide et ↘ basicité d'un groupement à caractère basique.

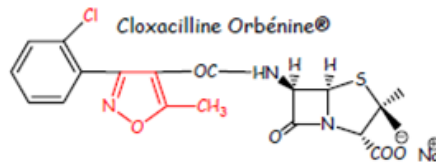
3-Amélioration de la résistance au métabolisme

-Introduction de boucliers stériques

Groupements conçus pour gêner l'approche de nucléophile ou d'enzyme à proximité de fonctions sensibles (groupements alkyles volumineux (t-Bu))

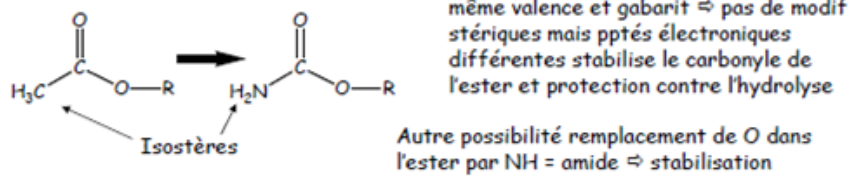
Ex : Cloxacilline Orbénine®

Ex



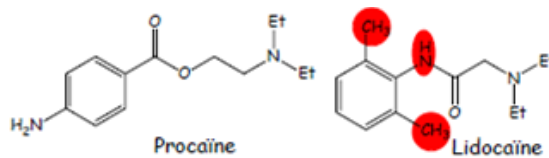
-Modifications bio-isostériques

But : stabilisation électronique d'un groupement fonctionnel fragile en le remplaçant par un bio-isostère



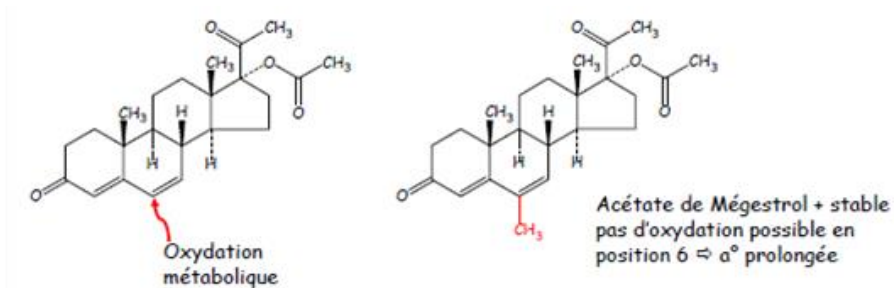
-Modifications stéréo-électroniques

Association encombrement stérique et stabilisation électronique



-Utilisation de bloqueurs métaboliques

Groupements fonctionnels qui ajoutés à la molécule ralentissent ou bloque le métabolisme

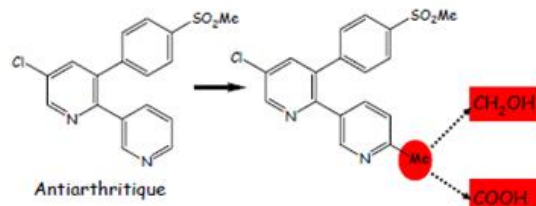


4-Amélioration de la métabolisation

Si métabolisme trop lent risques d'accumulation et toxicité accrue

-Introduction de groupements métaboliquement vulnérables

- ✓ Introduction de Me sur cycle Aromatique (cf. précédemment)



✓ Introduction d'OH, esters → acides

5-Diminution de la toxicité

✓ Suppression ou remplacement de groupes fonctionnels à fort potentiel toxique :
 $\text{NO}_2\text{-Ar}$, $\text{NH}_2\text{-Ar}$, -NH-OH , -NH-NH_2 , groupes polyhalogénés → Métabolites souvent toxiques

✓ Changement de position d'un substituant peut → \ effets secondaires

