



Examen de Chimie Organique Pharmaceutique
(1h30, Aucun document n'est autorisé.)

Questions de Cours : (2.5pts)

Donner une définition à chaque terme :
ADME, Test in vitro, Placebo, QSAR.

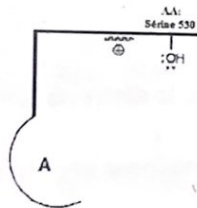
Exercice 01 : (3.5pts)

Mettre vrai ou faux puis souligner et corriger la faute : (3pts)

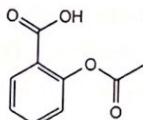
- 1- La molécule active ne donnera son effet thérapeutique que si elle établit une interaction chimique forte avec sa cible biologique.
- 2- L'étape de pharmacovigilance dans le développement des médicaments consiste en l'évaluation de sa tolérance chez les humains.
- 3- La première évaluation de l'efficacité thérapeutique d'un produit lors de son développement clinique est réalisée durant la phase I.
- 4- Les essais précliniques ne se font pas sur les humains.
- 5- Dans un essai clinique, le double aveugle signifie que le médecin et le malade connaissent la nature du traitement administré.
- 6- La tête de série sera développée en médicament qui subira des essais cliniques par la suite.
- 7- Un pharmacophore est l'ensemble des caractéristiques stériques et électroniques nécessaires pour assurer des interactions optimales avec une cible biologique et déclencher ou inhiber sa réponse.

Exercice 02 : (7pts)

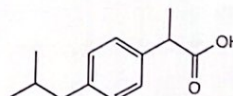
Soit la molécule de l'aspirine et son site d'action COX (1 et 2) de structures suivantes:



Cible de l'aspirine



Aspirine



Ibuprofène

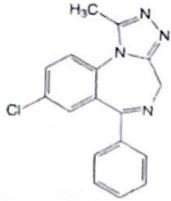
- 1- À quel niveau est majoritairement absorbé l'aspirine, expliquer pourquoi ?
- 2- Expliquer le mécanisme d'action de l'aspirine ?
- 3- Nommer chacune de ses interactions avec le récepteur ?
- 4- Calculer logP de l'aspirine ? (La liaison hydrogène intramoléculaire est négligée, $\text{LogP}(\text{C}_6\text{H}_5) = 2.13$).

Valeurs de X	COOH	OCOCH ₃
π	-0.32	-0.64
σ	0.32	0.17
ρ	0.35	0.50

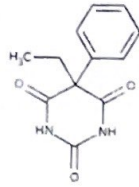
- 5- Comme l'aspirine, l'Ibuprofène interagit lui aussi avec l'enzyme **COX** ;
- Quel est la différence entre les interactions de ces deux molécules avec le site actif ?
 - LogP de l'Ibuprofène est de **3.23**, comparer le caractère lipophile des deux médicament (aspirine et Ibuprofène) ? Comment expliquer cette différence ?

Exercice 03 : (7pts)

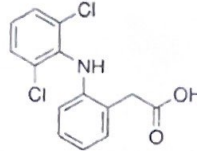
I/ Soit les molécules médicamenteuses suivantes :



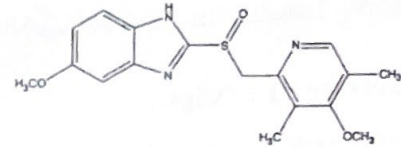
(A)



(B)



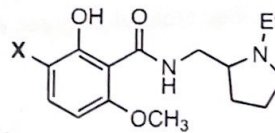
(C)



(D)

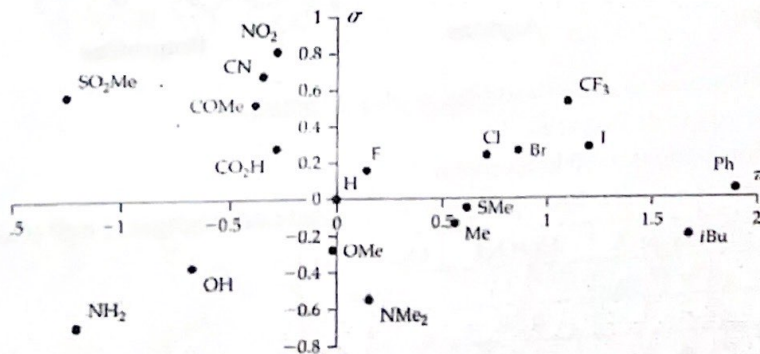
- Attribuer à chaque molécule sa classe thérapeutique et sa classification structurale (famille) ?
- Donner à chacune la structure d'un de ses métabolites (phase II ou II) ?
- Dire s'il s'agit d'un agoniste, antagoniste ou ni l'un ni l'autre en justifiant ?
- La molécule (D) est dite protolytiquement active, expliquer cela en le démontrant sur sa structure chimique ?

II/ L'influence du substituant **X** sur l'antagonisme des récepteurs dopamine D₂ dans une série de salicylamides antipsychotiques potentiels (structure présentée ci-dessous) a été étudiée. Une analyse de Hansch a donné l'équation suivante :



$$\text{Log} (I / \text{IC}_{50}) = 1,28\pi - 0,518\pi^2 - 0,692\sigma + 1,495$$

- Discuter cette équation ?
- Quel composé devrait être le plus puissant antagoniste du récepteur D₂, le dérivé où **X = Br** ou **X = NO₂** ? Justifier votre réponse (avec des calculs) ?
- Supposant que le groupement **X** joue un rôle de **HBA** dans ses interactions avec le site récepteur, comment pourriez-vous le confirmer, donnez des exemples?



Bon Courage!

Correction examen chimie organique pharmaceutique ^{L1}

L3 - chimie pharmaceutique (S5).

Question de cours (2,5 pts)

- ADME: "A" pour absorption du Médicament à travers les membranes biologiques vers le sang. (0,25)
- "D": pour distribution du Méd (PA) vers les cellules, cibles, ... (0,25)
- "M": pour Métabolisme du PA en métabolite facile à éliminer à l'extérieur du corps. (0,25)
- "E": élimination par urine, sueur, ... (0,25)
- Test in Vivo: tout test biologique pour évaluer l'activité du Médicament qui se fait sur les cellules, cibles, organes isolés (de l'animal), ... (0,5)
- placebo: une substance non active, possédant le même aspect visuel au médicament à évaluer. (0,5)
- QSAR: étude quantitative de la relation entre structure de la molécule et son activité biologique. (0,5)

Exo1: (3,5 pts)

① → Faux; Les interactions de la molécule avec le récepteur peuvent être de type liaison covalente, comme elle peut être réversibles comme les interactions hydrophobe, $\pi-\pi$, liaison-H, ... (0,5)

② → Faux ; L'étape de pharmacovigilance consiste au suivi du médicament après mise sur le marché. (effet secondaire, étude chez d'autres races, --). (0,5)

③ → Faux : La 1^{ère} évaluation de l'efficacité thérapeutique d'un produit pharmaceutique lors de son développement clinique se fait durant la phase II (sur malade). (0,5)

④ → Juste. (0,5)

⑤ → Faux : Double aveugle signifie que les 2 (patient et médecin) ne connaissent pas la nature du traitement administré. (0,5)

⑥ → Faux : La molécule candidate sera développée en médicament (Tête de série subira des études SAR, ---) (0,5)

⑦ → Juste (0,5)

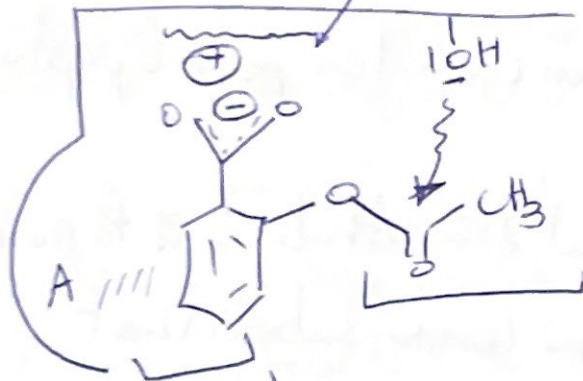
Exo2 : (7pts)

① L'aspirine est absorbée majoritairement au niveau de l'estomac. (0,5) cela est dû au fait qu'elle possède un caractère acide (gpt coot) ce qui fait d'elle une molécule moins ionisée au niveau d'un milieu acide comme celui de l'estomac. (1)

② Son mécanisme d'action implique l'inhibition de l'enzyme COX de façon irréversible (liaison covalente) bloquant ainsi la synthèse de prostaglandine impliquée dans la médiation de la douleur, inflammation et fièvre. (1)

③ Les interactions :

l'acide ionisé
fera des interactions ioniques (0,1)



le carbonyl de l'ester
établit une
liaison covalente
avec le récepteur
(pro-médicament) (0,5)

Interaction
aromatique $\pi-\pi$
Van der Waals
(hydrophobe)

(0,1)

④ Calcul log P aspirine : L-H négligée.

$$\log P(\text{aspirine}) = \log P(C_6H_4) + \pi_{\text{COOH}} + \pi_{\text{OCH}_3} + \frac{L-H}{0} - 0,29F_0 + (P_{\text{COOH}} + V_{\text{OCH}_3}) + (P_{\text{OCH}_3} \times V_{\text{COOH}})$$

$$= 2,13 + (-0,32) + (-0,64) + (0,32 \times 0,1) + (0,17 \times 0,35) - (2 \times 0,29)$$

$$\log(\text{aspirine}) = 0,80 \quad (0,1)$$

⑤ a/ La différence de les interactions de l'aspirine et l'ibuprofène avec COX réside de le mode d'inhibition. L'aspirine agit d'une façon irréversible (covalente) alors que l'ibuprofène agit de manière réversible (pas de liaison covalente) (1)

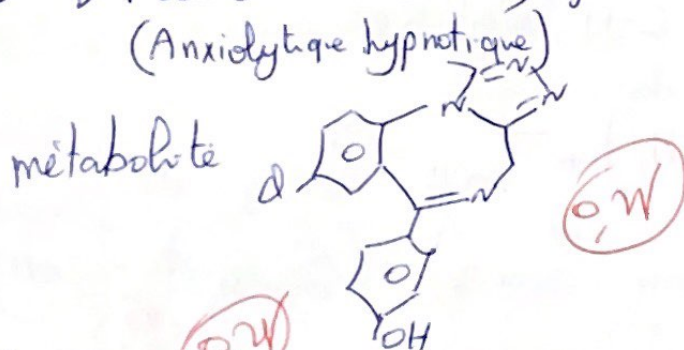
b/ $\log P(\text{aspirine}) = 0,80 < \log P(\text{Ibuprofène}) = 3,23$ (4)

⇒ L'ibuprofène a un caractère plus lipophile que l'aspirine.

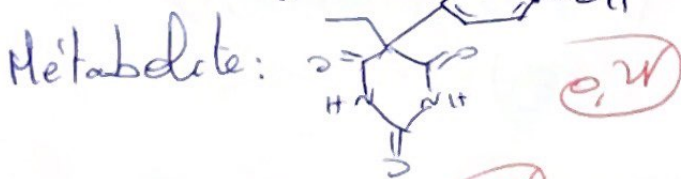
↳ Cette différence peut être attribuée à la présence d'une chaîne aliphatique comme substituent (Le 2-méthyl propyl) et l'absence du gpt ester dans la ~~rapport~~ structure de l'ibuprofène. (1)

Exo3: (7pts)

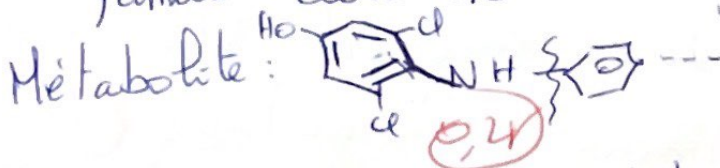
(A) → Méd du SNC (Anxiolytique hypnotique) famille: Benzodiazépine. (0,25)



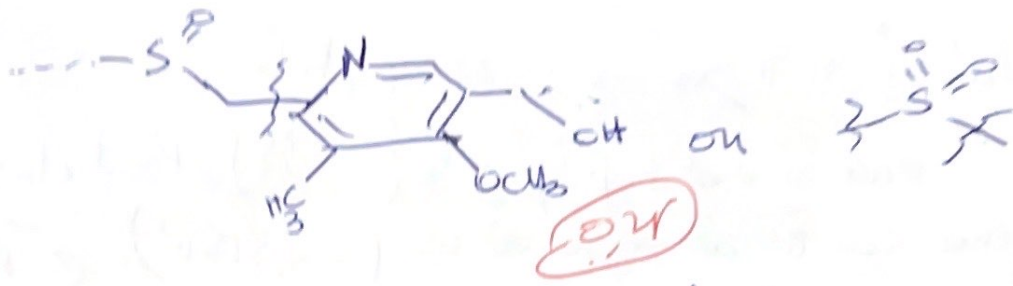
(B) → SNC, famille: Barbiturique (0,25)



(C) → Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). famille: dérivé de l'acide aryl carboxylique (0,25)



(D) → Anti sécrétoire, Inhibiteur de la PP (0,25)
Metabolite: (0,25)



③ Agoniste, Antagoniste ou ni l'un ni l'autre :

Ⓐ → Agoniste des récepteurs GABA-A, renforce son activité' (0,24)

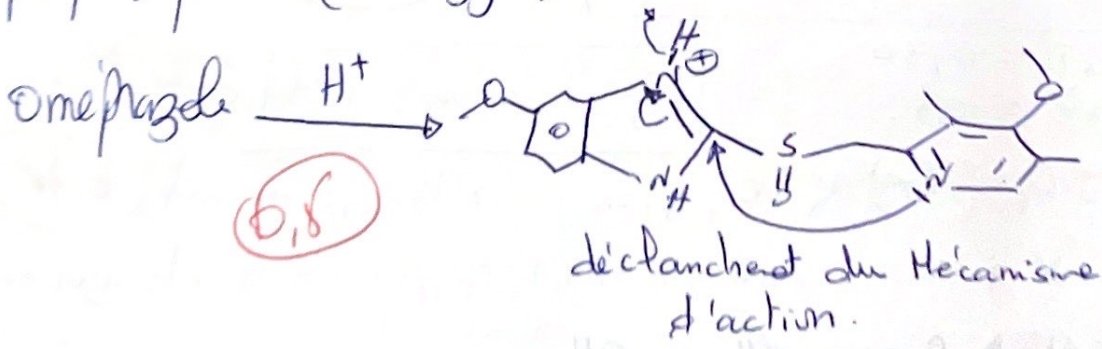
Ⓑ → Agoniste → récepteur GABA-A, même son activité même en son absence (0,24)

Ⓒ → Antagoniste → se lie à l'enzyme Cox (0,24)

Ⓓ → ni l'un ni l'autre, bloque l'enzyme ATPase. (inhibiteur de PP). (0,24)

④ protolytiquement active :

l'omeprazole peut subir une protonation à un pH acide ce qui entrainera l'activation de la molécule et la formation d'une espèce réactive qui se lie de manière covalente à la pompe à protons (avec enzyme).



II/ 1/ discuter l'équation.

• L'activité \uparrow si $\pi > 0 \Rightarrow X$ est lipophile.

mais si X est trop lipophile ($\pi \gg 0$), l'activité va diminuer car π^2 son signe est < 0 ($-0,518\pi^2$). (0,5)

• L'activité \uparrow si $\Delta < 0 \Rightarrow X$ donneur d' e^- . (0,2)

② Composé plus puissant (antagoniste): (0,7)

$X = \text{Br}$ ou $X = \text{NO}_2$, Les 2 gpts sont attracteurs d' e^- mais NO_2 est plus fort. En plus NO_2 a un $\pi < 0$ (hydrophobe) ce qui n'est pas souhaité ici (selon la relation).

Pour contre, le Br possède un caractère plus lipophile $\pi > 0$.

donc le plus puissant antagoniste est celui substitué avec $X = \text{Br}$.

Calcul: Br $\begin{cases} \rightarrow \pi = 0,85 \\ \rightarrow \Delta = 0,28 \end{cases}$

$$\log\left(\frac{1}{IC_{50}}\right) = 1,28(0,85) - (0,518 \times (0,85)^2) - (0,692 \times 0,28) + 1,491$$
$$= 2,014 \Rightarrow \frac{1}{IC_{50}} = 10^{2,014} = 103,110$$

$$IC_{50} = 9,6 \times 10^{-3} \mu\text{M}$$

$\text{NO}_2 \begin{cases} \rightarrow \pi = -0,30 \\ \rightarrow \Delta = 0,8 \end{cases}$

$$\Rightarrow IC_{50} = 0,308 \mu\text{M} \quad (0,2)$$

$IC_{50}(\text{Br}) < IC_{50}(\text{NO}_2) \Rightarrow X = \text{Br} \Rightarrow$ plus actif. (0,2)

③ Si X joue un rôle de HBA, on pourra le charger en un gpt CH_3 ,

si on remarque que cela a influencé l'activité (diminue) (0,2)

\Rightarrow on confirme qu'il joue un rôle HBA