

# Chapitre\_3

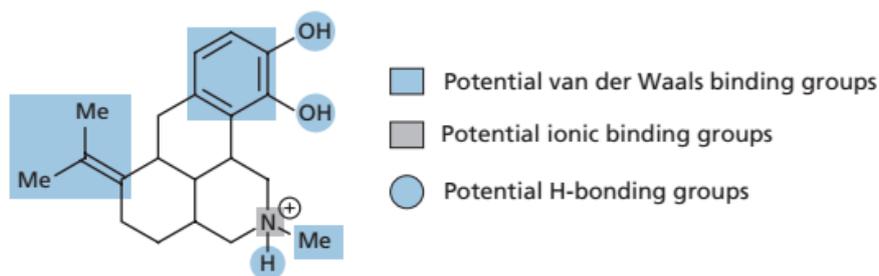
## Relation structure activité

La relation structure-activité (SAR) représente le lien entre la structure moléculaire et l'activité biologique ou les propriétés physicochimiques des composés qui sont souvent classés ensemble, car ils ont en commun des caractéristiques structurales telles que la forme, la taille, la disposition stéréochimique et la répartition des groupes fonctionnels. La structure moléculaire et l'activité biologique sont corrélées en observant les résultats de la modification structurelle systématique sur des paramètres biologiques définis.

Une fois que la molécule originale "chefs de file- tête de série" a été découverte, les chercheurs obtiennent une fenêtre plus large pour synthétiser un nombre de composés sélectionnés, dont la structure est chaque fois légèrement modifiée par rapport au modèle original, et il examine quel est l'impact de ces modifications sur l'activité biologique.

En ce qui concerne les médicaments, les armes et armures sont représentés par les divers groupes fonctionnels présents dans la molécule et qui donnent la possibilité à celle-ci de se lier au récepteur ou à l'enzyme. Donc il est nécessaire de faire connaître ces groupes fonctionnels et de repérer ceux qui sont indispensables.

Ex : le glipine, présente divers groupements fonctionnels, la partie encadrée ou encadrée montrent quelles sont les possibilités de réaliser des interactions liantes avec un récepteur.

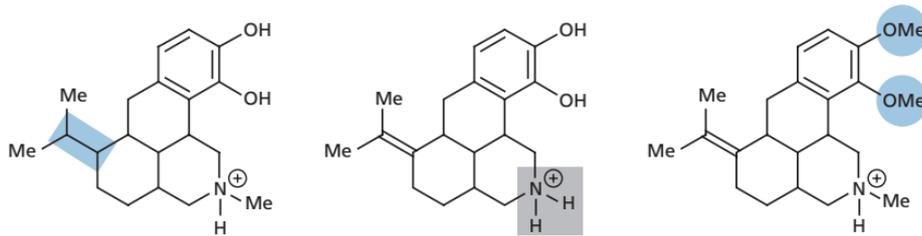


**Fig.** Glipine.

Il est peu probable que ces interactions aient tout lieu, de sorte que nous devons identifier celles qui sont nécessaires pour assurer l'ancrage de cette molécule dans son récepteur.

En synthétisant des analogues où un groupe fonctionnel particulier de la molécule est enlevé ou modifié, il est possible de découvrir quels groupes sont essentiels et lesquels ne le

sont pas. Cela implique de tester tous les analogues pour l'activité biologique et de les comparer avec le composé d'origine. Si un analogue montre une activité significativement réduite, alors le groupe qui a été modifié doit avoir été important. Si l'activité reste similaire, alors le groupe n'est pas essentiel. (Exemples montrés sur le glipine)



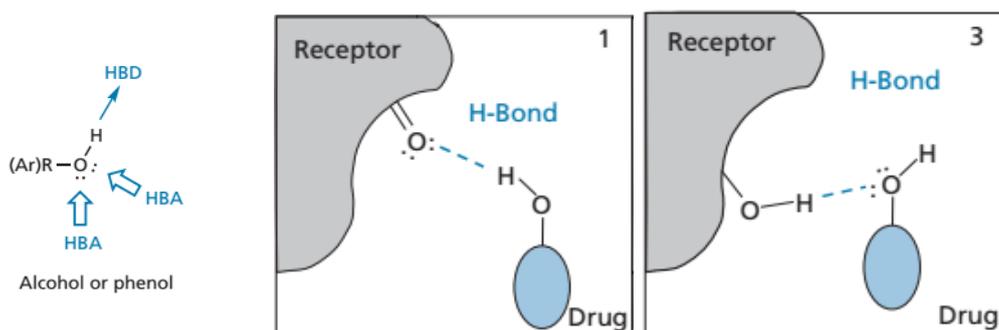
**Fig.** Modifications apportées sur le glipine

## 1. Le rôle de quelques groupements

### 1.1. Le rôle liant des groupes fonctionnels alcools et des phénols

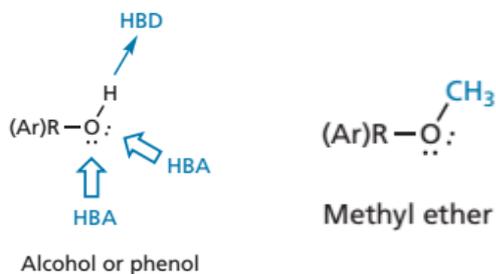
Les alcools et les phénols sont des groupes fonctionnels qui sont couramment présents dans les médicaments et sont souvent impliqués dans la liaison hydrogène.

- ☉ L'oxygène peut agir comme un accepteur de liaison hydrogène, et l'hydrogène peut agir comme un donneur de liaison hydrogène. Une ou toutes ces interactions peuvent être importantes pour lier le médicament au site de liaison.

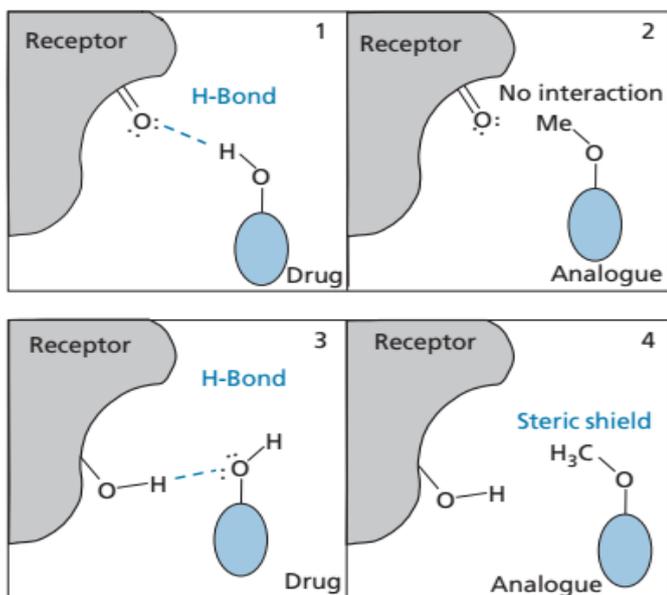


- ☉ Dans le cas d'éther méthylique ou d'un analogue d'ester serait pertinente pour tester ceci, car il est hautement probable que la liaison hydrogène serait rompue dans l'un ou l'autre

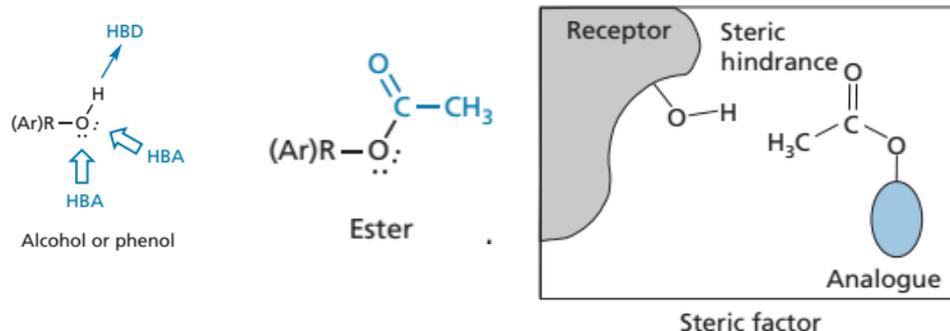
analogue. Considérons d'abord l'éther méthylique. Il y a deux raisons pour lesquelles l'éther pourrait gêner ou empêcher la liaison hydrogène de l'alcool ou du phénol d'origine.



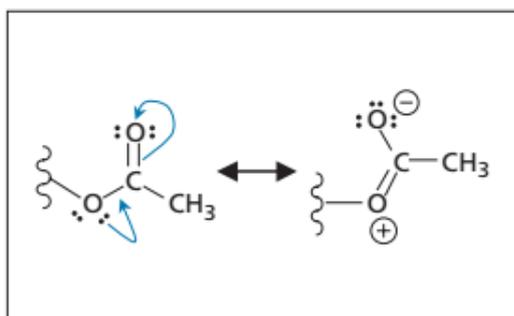
L'explication évidente est que le proton du groupe hydroxyle d'origine est impliqué en tant que donneur de liaison hydrogène et, en l'enlevant, la liaison hydrogène est perdue. Cependant, supposons que l'atome d'oxygène joue le rôle d'accepteur de liaison hydrogène. La masse supplémentaire du groupe méthyle devrait empêcher l'approche proche qui était auparavant possible et est susceptible de perturber la liaison hydrogène. La liaison hydrogène peut ne pas être complètement empêchée, mais nous pourrions raisonnablement nous attendre à ce qu'elle soit affaiblie.



- ☉ Un analogue d'ester ne peut pas non plus agir en tant que donneur de liaison hydrogène. Il y a toujours la possibilité qu'il agisse comme un accepteur de liaison hydrogène, mais la masse supplémentaire du groupe acyle est encore plus grande que le groupe méthyle de l'éther, et ceci, aussi, devrait gêner l'interaction originale de liaison hydrogène.

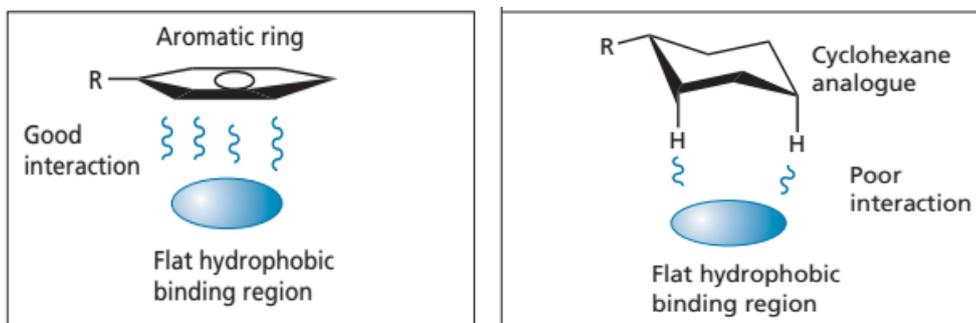


Il existe également une différence entre les propriétés électroniques d'un ester et d'un alcool. Le groupe carboxyle a une faible traction sur les électrons provenant de l'oxygène voisin, donnant la structure de résonance. Parce que la paire solitaire est impliquée dans une telle interaction, elle sera moins efficace en tant qu'accepteur de liaison hydrogène. Bien sûr, on pourrait alors faire valoir que l'oxygène carbonyle est potentiellement un accepteur de liaison hydrogène plus efficace ; cependant, il est dans une position différente par rapport au reste de la molécule et peut être mal positionné pour former une interaction de liaison hydrogène efficace avec la région de liaison cible.



## 1.2. Le rôle liant des cycles aromatiques

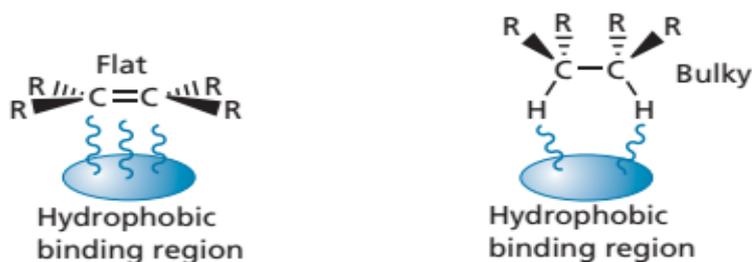
Les cycles aromatiques sont des structures planes, hydrophobes. Ils participent à des interactions de van der Waals. Un analogue contenant un cycle cyclohexane à la place du cycle aromatique est moins susceptible de se lier si bien que le cycle n'est plus plat.



La région de liaison pour le cycle aromatique peut également être une fente étroite plutôt qu'une surface plane. Dans ce scénario, le cycle cyclohexane serait incapable de s'y adapter, car c'est une structure plus volumineuse.

## 1.3. Le rôle liant des alcènes (double liaisons)

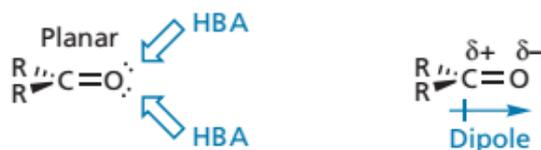
Comme les cycles aromatiques, les alcènes sont planaires et hydrophobes, de sorte qu'ils peuvent eux aussi interagir avec les régions hydrophobes du site de liaison grâce aux interactions de van der Waals.



L'activité de l'analogue saturé équivalent vaudra la peine d'être testée, car la région alkyle saturée est plus volumineuse et ne peut pas s'approcher si près de la région pertinente du site de liaison. Les alcènes sont généralement plus faciles à réduire que les cycles aromatiques, de sorte qu'il peut être possible de préparer l'analogue saturé directement à partir du composé principal.

## 1.4. Le rôle liant des cétones et des aldéhydes

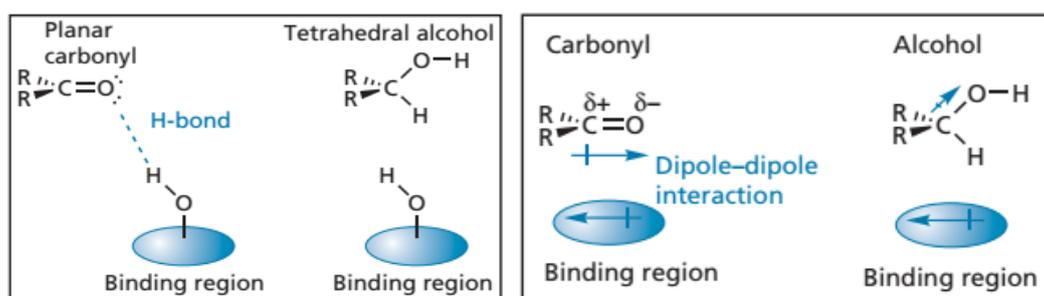
Un groupe cétone présent dans de nombreuses structures étudiées en chimie du médicament. C'est un groupe qui peut interagir avec sa cible par l'entremise de liaison hydrogène où via des interactions de dipôle à dipôle.



Deux interactions de ce type sont possibles, car deux paires d'électrons sont disponibles sur l'oxygène carbonyle. Les paires solitaires sont des orbitales hybridées sp<sup>2</sup> qui se trouvent dans le même plan que les groupe. Le groupe carbonyle a également un moment dipolaire significatif et donc une interaction dipôle-dipôle avec le site de liaison est également possible.

Il est relativement facile de réduire une cétone en un alcool et il peut être possible d'effectuer cette réaction directement sur le composé principal. Cela modifie de manière significative la géométrie du groupe fonctionnel de planaire à tétraédrique.

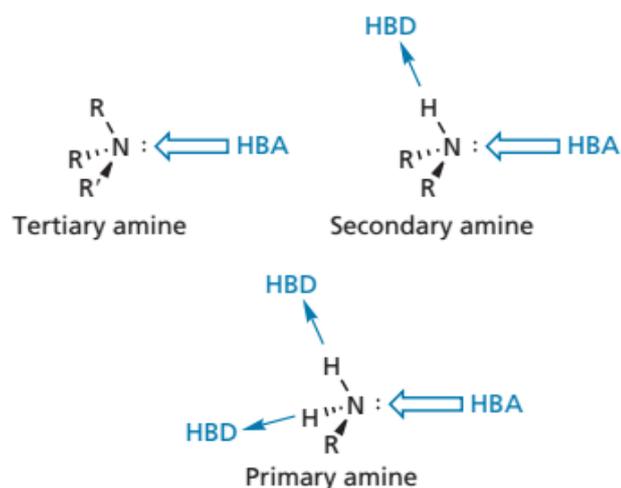
Une altération de la géométrie pourrait bien affaiblir toutes les interactions de liaison hydrogène existantes et affaiblirait certainement les interactions dipôle-dipôle, car la magnitude et l'orientation du moment dipolaire seront toutes deux modifiées.



Les aldéhydes sont moins courants dans les médicaments car ils sont plus réactifs et sensibles à l'oxydation métabolique en acides carboxyliques. Cependant, ils pourraient interagir de la même manière que les cétones, et des analogues similaires pourraient être étudiés.

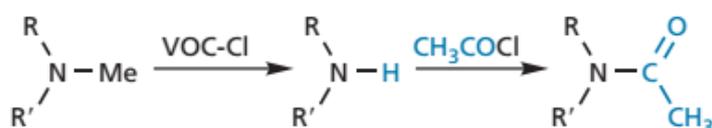
## 1.5. Rôle liant des amines

Les amines sont des groupes fonctionnels extrêmement importants dans la chimie médicinale et sont présents dans de nombreux médicaments. Ils peuvent être impliqués dans la liaison hydrogène, soit comme un accepteur de liaison hydrogène ou un donneur de liaison hydrogène.



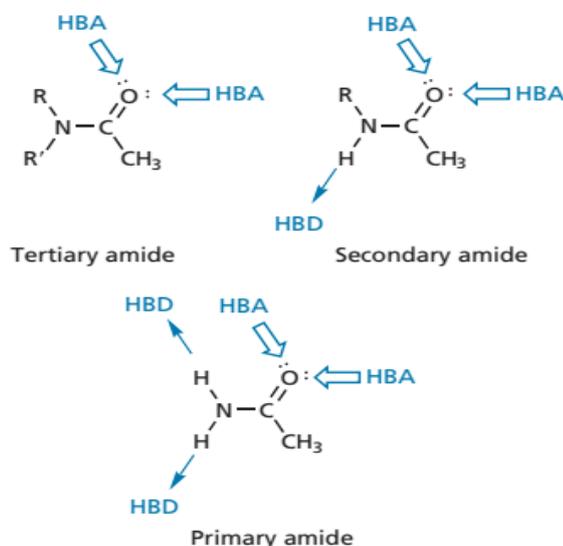
L'atome d'azote a une seule paire d'électrons et peut agir comme un accepteur de liaison hydrogène pour une liaison hydrogène. Les amines primaires et secondaires ont des groupes N-H et peuvent agir comme donneurs de liaisons hydrogène. Les amines aromatiques et hétéroaromatiques n'agissent que comme donneurs de liaison hydrogène car la paire solitaire interagit avec le cycle aromatique ou hétéroaromatique.

Un amide tertiaire ne possède pas le groupe N-H de l'amine secondaire d'origine et testera s'il s'agit d'un donneur de liaison hydrogène. L'amide secondaire formé à partir d'une amine primaire a encore un groupe N-H présent, mais la masse stérique du groupe acyle devrait l'empêcher de jouer le rôle de donneur de liaison hydrogène. Les amines tertiaires ne peuvent pas être converties directement en amides, mais si l'un des groupes alkyle est un groupe méthyle, il est souvent possible de l'éliminer avec du chlorure de vinyloxy-carbonyl (COV-Cl) pour former une amine secondaire qui peut ensuite être transformée en amide.



## 1.6. Rôle liant des amides

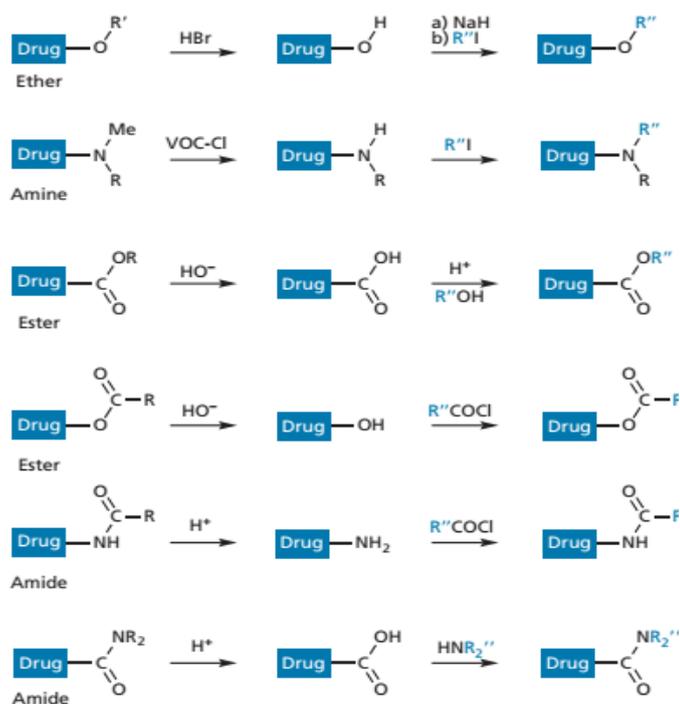
Les amides sont susceptibles d'interagir avec les sites de liaison par liaison hydrogène. L'atome d'oxygène carbonyle peut agir comme un accepteur de liaison hydrogène et a le potentiel de former deux liaisons hydrogène. Les deux paires isolées impliquées sont des orbitales hybrides  $sp^2$  situées dans le même plan que le groupe amide. L'azote ne peut pas agir en tant qu'accepteur de liaison hydrogène parce que la paire solitaire interagit avec le groupe carbonyle voisin comme décrit précédemment. Les amides primaires et secondaires ont un groupe N-H, ce qui permet à ce groupe de jouer le rôle de donneur de liaison hydrogène.



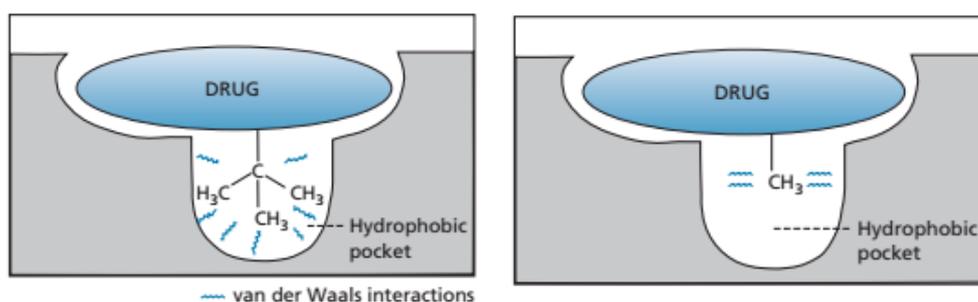
## 2. Variation de substituants (analogues structuraux)

### 2.1. Modification de substituants alkyle

Certains substituants alkyle peuvent être modifiés plus facilement que d'autres. Par exemple, les substituants alkyle d'éthers, d'aminés, d'esters et d'amides sont facilement modifiés comme le montre la fig. Dans ces cas, le substituant alkyle déjà présent peut être retiré et remplacé par un autre substituant.

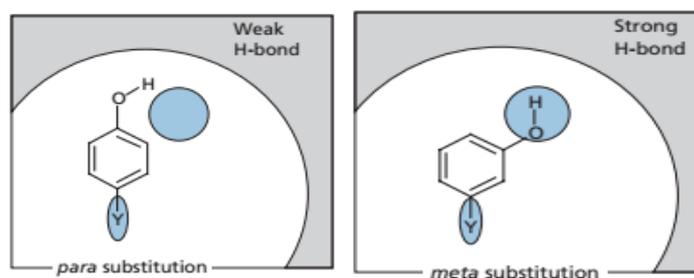


Les substituants alkyle qui font partie du squelette carboné de la molécule ne sont pas facilement éliminés, et il est habituellement nécessaire d'effectuer une synthèse complète afin de les faire varier.



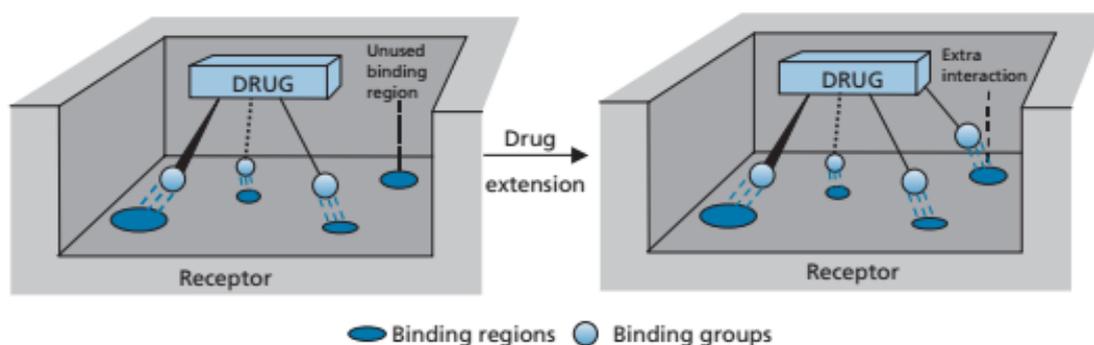
## 2.2. Substituents aromatiques

Si un médicament contient un cycle aromatique, la position des substituents peut être modifiée pour trouver de meilleures interactions de liaison, ce qui entraîne une augmentation de l'activité.



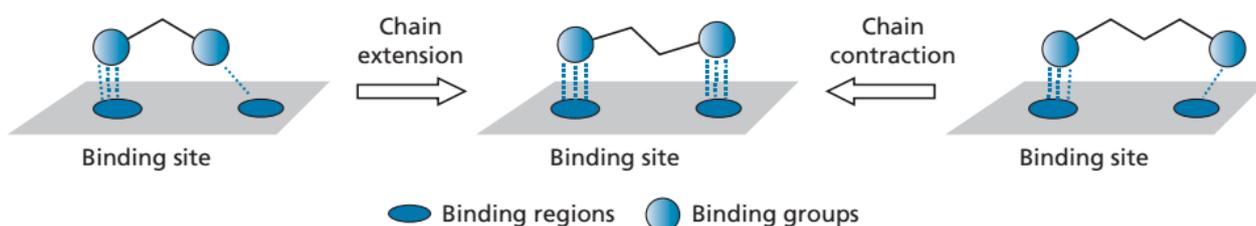
### 2.3. Extension de la structure

La stratégie d'extension implique l'addition d'un autre groupe fonctionnel ou substituant au composé principal afin de rechercher des interactions de liaison supplémentaires avec la cible. Les tête de série sont capables de s'adapter au site de liaison et ont les groupes fonctionnels nécessaires pour interagir avec certaines des régions de liaison importantes présentes. Cependant, il est possible qu'ils n'interagissent pas avec toutes les régions de liaison disponibles. Par exemple, un composé principal peut se lier à trois régions de liaison dans le site de liaison mais ne parvient pas à en utiliser un quatrième.



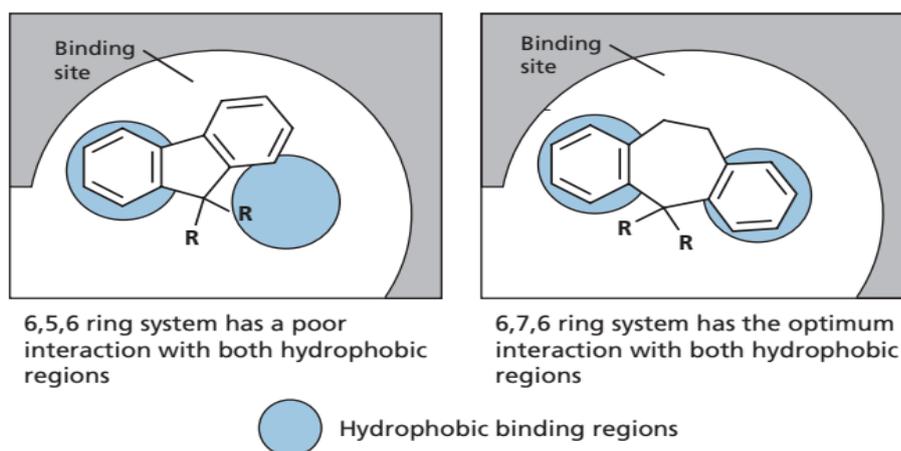
### 2.4. Extension / contraction de la chaîne

Certains médicaments ont deux groupes de liaison importants reliés entre eux par une chaîne, auquel cas il est possible que la longueur de la chaîne ne soit pas idéale pour la meilleure interaction. Par conséquent, raccourcir ou allonger la longueur de la chaîne est une tactique utile à essayer.



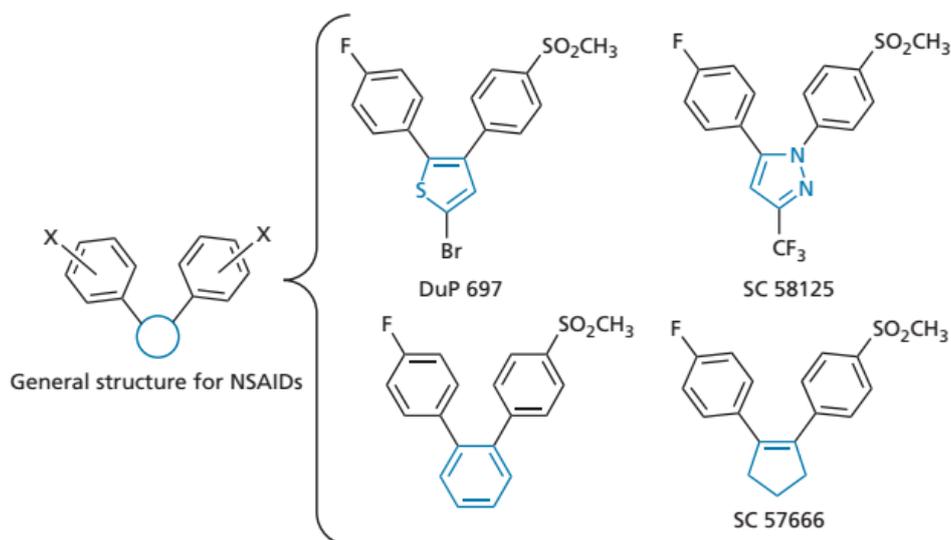
## 2.5. Agrandissement / contraction de cycles

Si un médicament a un ou plusieurs cycle qui sont importants pour la liaison, il est généralement utile de synthétiser des analogues où l'un de ces anneaux est dilaté ou contracté.



## 2.6. Modification de la nature de certains cycles

Une stratégie populaire utilisée pour les composés contenant un cycle aromatique ou hétéroaromatique consiste à remplacer le cycle d'origine par une gamme d'autres cycles hétéroaromatiques de différentes tailles de cycle et positions d'hétéroatomes.

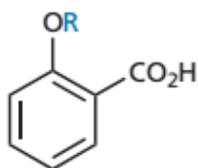


## 2.7. Masquant des groupes fonctionnels polaires

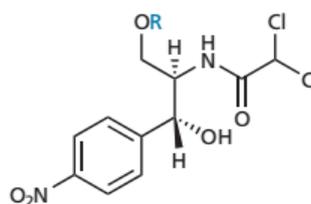
Pour diminuer la polarité les molécules peuvent être rendues moins polaires en masquant une fonction polaire avec un groupe alkyle ou acyle.

Par exemple, un alcool ou un phénol peut être converti en un éther ou un ester, un acide carboxylique peut être converti en un ester ou un amide, et les amines primaires et secondaires peuvent être converties en amides ou en amines secondaires et tertiaires.

La polarité est diminuée non seulement en masquant le groupe polaire, mais par l'addition d'un groupe alkyle hydrophobe supplémentaire de plus grands groupes alkyle ayant un plus grand effet hydrophobe. Cependant, il faut être prudent en masquant les groupes polaires, car ils peuvent être importants pour lier le médicament à sa cible.



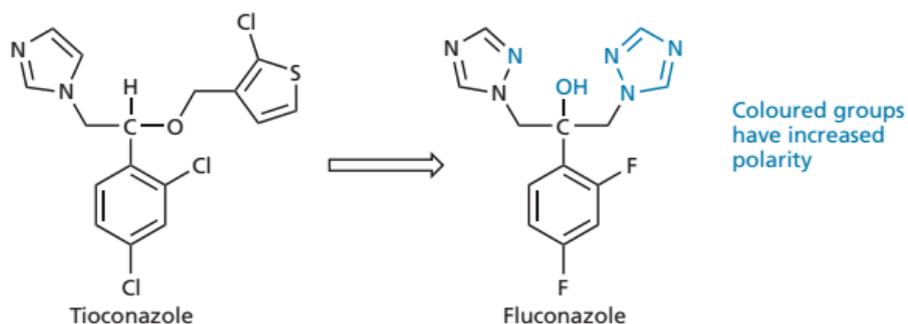
**FIGURE 14.28** Aspirin ( $R = \text{COCH}_3$ ) and salicylic acid ( $R = \text{H}$ ).



**FIGURE 14.30** Chloramphenicol ( $R = \text{H}$ ) and chloramphenicol prodrugs; chloramphenicol palmitate ( $R = \text{CO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ ); chloramphenicol succinate ( $R = \text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ ).

## 2.8. Ajout de groupes fonctionnels polaires

Un groupe fonctionnel polaire pourrait être ajouté à un médicament pour augmenter sa polarité. Par exemple, l'agent antifongique tioconazole est seulement utilisé pour les infections cutanées car il est non-polaire et peu soluble dans le sang. L'introduction d'un groupe hydroxyle polaire et de cycles hétérocycliques plus polaires conduit à l'agent antifongique actif par voie orale fluconazole, avec une solubilité améliorée et une activité accrue contre une infection systémique.



### 3. Etude de la relation structure activité quantitative QSAR

La modification des structures moléculaires en vue d'assurer un meilleur emboîtement du médicament dans son récepteur. D'autres tactiques visent plutôt à peaufiner les propriétés physico-chimiques des médicaments de manière à optimiser leur métabolisation ou leurs interactions liants au niveau du récepteur concerné. Le plus souvent, la synthèse d'analogues contenant toute une gamme de substituants sur des cycles aromatiques ou hétéro aromatiques, voire sur des groupes fonctionnels faciles à transformer. En fait, il est ainsi possible d'obtenir un nombre infini d'analogues, quand on songe à tous les substituants que l'on peut introduire par synthèse, avec toutes les permutations imaginables. Voilà pourquoi, il est manifestement indispensable de disposer d'un mode rationnel d'évaluation des meilleurs substituants à introduire dans une molécule. L'analyse quantitative des relations structure-activité (QSAR) s'est avérée extrêmement utile pour élucider cette question.

Les modèles QSAR sont des modèles mathématiques qui relient l'activité pharmacologique ou biologique aux caractéristiques physico-chimiques (appelées descripteurs moléculaires) d'un ensemble de molécules. Une formule générale pour un modèle QSAR simple est présentée ci-dessous :

$$\text{Activité} = n_1x_1 + n_2x_2 + n_3x_3 + \dots + \text{Constatant}$$

Avec :  $nx$  : descripteurs moléculaires

Exemples d'activités biologiques pouvant être utilisées pour les études QSAR :

- Activité enzymatique
- Dose efficace minimale
- Toxicité

Les descripteurs moléculaires possibles qui peuvent être utilisés pour construire des modèles QSAR peuvent inclure :

- Moment dipolaire
- Volume atomique
- Nombre de carbones
- Nombre de fragments aromatiques
- Volume molaire
- Coefficient de partage octanol-eau de Wang
- Masse moléculaire
- Descripteurs chimiques quantiques tels que les énergies orbitales moléculaires (HOMO & LUMO) et la charge nette atomique.

Les descripteurs moléculaires peuvent être acquis à partir de données expérimentales ou par des calculs de chimie computationnelle (in silico).

Les études QSAR impliquent des méthodes statistiques pour étudier la corrélation entre l'activité et les descripteurs moléculaires et aussi pour évaluer la fiabilité du modèle mathématique. Le but ultime de la modélisation QSAR est essentiellement d'utiliser le modèle mathématique construit pour prédire l'activité biologique des molécules de test.

### **3.1. Avantages et inconvénients du QSAR**

Les avantages de la prédiction de l'activité biologique avec la modélisation quantitative des relations structure-activité comprennent :

- Capable de prédire les activités d'un grand nombre de composés avec peu ou pas de données expérimentales antérieures sur l'activité.
- Peut révéler les propriétés moléculaires qui méritent d'être approfondies.
- Considérée comme une approche de «chimie verte» puisque les déchets chimiques ne sont pas générés lors de la réalisation de prévisions in silico.
- L'expérimentation in vivo et in vitro peut être très coûteuse et prendre du temps. La modélisation QSAR réduit le besoin de tests sur les animaux et / ou sur les cultures cellulaires et fait gagner du temps.

### **3.2. Les inconvénients**

Les inconvénients de la prédiction de l'activité biologique avec la modélisation QSAR comprennent :

- Ne fournit pas un aperçu approfondi du mécanisme de l'action biologique.
- Certains risques de prédictions très inexacts de l'activité pharmacologique ou biologique.

### **3.3. Applications de QSAR en pharmacologie et chimie médicinale**

- Les relations quantitatives structure-activité (QSAR) peuvent être utilisées pendant le processus de conception et de découverte de médicaments. Les modèles QSAR peuvent être utilisés comme outil de criblage pour tester un grand nombre de composés ou pour éliminer des composés d'essai qui ne sont pas prometteurs en termes d'activité biologique prédite.

- Les paramètres de toxicité des composés vis-à-vis des organismes peuvent être prédits à l'aide de méthodologies basées sur les QSAR. Par exemple, la dose létale orale de 50% chez le rat (DL 50).
- Des modèles QSAR ont été incorporés dans des outils de calcul pour la prédiction de la sensibilisation de la peau et de l'activité vis-à-vis des canaux K<sup>+</sup> (ion potassium) du gène humain lié à l'éther-à-go-go. Cette dernière est associée à une cardiotoxicité.