



**Nom :**

**Prénom :**

**EXAMEN DE : Chimie Organique Pharmaceutique**

1. Pourquoi la règle des cinq de Lipinski est-elle importante dans le développement de médicaments oraux ? Citez les critères inclus dans cette règle ? (3 points)

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

2. Un médicament contenant un cycle aromatique est modifié pour remplacer ce cycle par un cycle cyclohexane. Pourquoi cette modification pourrait-elle réduire l'activité biologique du médicament ? (2 points)

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

3. En quoi la relation structure-activité (SAR) et son analyse quantitative (QSAR) sont-elles essentielles dans le processus de conception et d'optimisation des médicaments ? (2 points)

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

4. Le processus de criblage (screening) permet de tester plusieurs milliers de molécules, mais seulement une centaine est retenue pour un dépôt de brevet. Quels critères principaux pensez-vous être utilisés pour sélectionner ces molécules ? Expliquez comment ces critères influencent la probabilité de succès du développement ? (2 points)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

5. Un médicament développé à partir d'une molécule existante montre une efficacité similaire à celle du médicament original mais avec moins d'effets secondaires. Quels ajustements structurels ou modifications pharmacologiques pourraient expliquer cette amélioration ? (3 points)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

6. Un nouveau médicament présente une excellente biodisponibilité orale mais provoque des effets secondaires graves au niveau du foie. En vous basant sur les concepts pharmacologiques, proposez une hypothèse sur la cause de ces effets secondaires et suggérez des améliorations possibles pour le développement de ce médicament ? (3 points)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

7. L'indométacine est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) puissant mais associé à d'importants effets secondaires. Diverses pharmacomodulations ont été réalisées pour améliorer son efficacité et réduire ses effets indésirables.

Écrivez toutes les pharmacomodulations effectuées sur l'indométacine, en précisant leur impact potentiel sur l'activité ? (5 points)

1. Pourquoi la règle des cinq de Lipinski est-elle importante dans le développement de médicaments oraux ? Citez les critères inclus dans cette règle.

La règle de Lipinski aide à prédire si un médicament peut être actif par voie orale en se basant sur des propriétés physicochimiques.

Les critères : Log P inférieur à 5, masse moléculaire inférieure à 500 Da, les accepteurs de liaison hydrogène ne doivent pas être supérieurs à 10 et les donneurs de liaison hydrogène ne doivent pas être supérieurs à 5.

2. Un médicament contenant un cycle aromatique est modifié pour remplacer ce cycle par un cycle cyclohexane. Pourquoi cette modification pourrait-elle réduire l'activité biologique du médicament ?

Le cycle aromatique est plat et hydrophobe, ce qui favorise les interactions de van der Waals avec une région de liaison plane. Le cycle cyclohexane est moins plat et plus volumineux, ce qui pourrait gêner l'adaptation au site de liaison.

3. En quoi la relation structure-activité (SAR) et son analyse quantitative (QSAR) sont-elles essentielles dans le processus de conception et d'optimisation des médicaments ?

La SAR permet d'identifier les groupes fonctionnels clés pour l'interaction avec la cible, comme les cycles aromatiques pour les interactions hydrophobes ou les amines pour les liaisons hydrogène.

Les modèles QSAR aident à prédire l'activité biologique en reliant des descripteurs moléculaires (ex. : Log P, moment dipolaire) à l'efficacité, la toxicité ou la solubilité des composés.

4. Le processus de criblage (screening) permet de tester plusieurs milliers de molécules, mais seulement une centaine est retenue pour un dépôt de brevet. Quels critères principaux pensez-vous être utilisés pour sélectionner ces molécules ? Expliquez comment ces critères influencent la probabilité de succès du développement.

Les critères incluent l'efficacité, la toxicité, la stabilité chimique, et les propriétés pharmacocinétiques. Une molécule prometteuse doit avoir une forte affinité pour la cible, une toxicité minimale, et un bon profil ADME pour augmenter ses chances de progression dans les phases ultérieures.

**5.** Un médicament développé à partir d'une molécule existante montre une efficacité similaire à celle du médicament original mais avec moins d'effets secondaires. Quels ajustements structurels ou modifications pharmacologiques pourraient expliquer cette amélioration ?

Les modifications pourraient inclure une meilleure sélectivité pour la cible biologique, une réduction des interactions avec d'autres récepteurs (réduisant ainsi les effets secondaires), ou une modification des propriétés pharmacocinétiques pour réduire l'accumulation dans les tissus non ciblés.

**6.** Un nouveau médicament présente une excellente biodisponibilité orale mais provoque des effets secondaires graves au niveau du foie. En vous basant sur les concepts de pharmacocinétique et de pharmacodynamie, proposez une hypothèse sur la cause de ces effets secondaires et suggérez des améliorations possibles pour le développement de ce médicament.

L'excellente biodisponibilité peut indiquer une forte absorption, mais le métabolisme hépatique (phase I) pourrait générer des métabolites toxiques.

Améliorations possibles : modifications structurelles pour réduire la formation de métabolites réactifs ou changement de voie d'administration pour éviter le premier passage hépatique.