Première EMD de chimie thérapeutique

janvier 2018

Cochez la ou les réponses juste(s) :

Durée de l'épreuve : 1 heure.

1- Agents alkylants :

a- Sont des molécules bi fonctionnelles fournissant des entités nucléophiles
b- Sont des molécules monofonctionnelles fournissant des entités électrophiles
c- Etablissent des liaisons covalentes sur les atomes d'oxygène, d'azote et groupement phosphate de l'ADN
d- Sont des entités électrophiles actifs biologiquement.

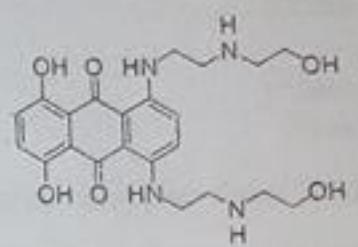
2- Les fénamates sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens :

a- Dérivés de l'acide propanoique ;
b- Dérivés de l'acide 3-aminobenzoique ;
c- Hétérocycles à 5 chaînons dépourvues de groupe carboxyle ;
d- Aucune des propositions précédentes n'est exacte.

3- B-bloquants : la cardiosélectivité :

a- Est observée dans les composés substitués, sur le groupe aryle, en position ortho de la chaine latérale par un groupement amide.
b- Est observée dans les composés substitués, sur le groupe aryle, en position para de la chaine latérale par un groupement éther-oxyde.
c- Est observée suite au remplacement du groupement isopropyl ou Tertbutyl fixés su l'amine par un groupement diméthoxy-3,4-phényléthyl.
d- Est optimale suite à l'introduction du groupement oxyméthylénique (-OCH_2-) sur la chaine latérale des composés de la famille des aryloxypropanolamine.

4- l'activité cytotoxiques des dérivés de l'anthracènedione nécessite :



a- La présence simultanée de deux chaines latérales basiques.
b- La présence d'une chaine latérale basique.
c- La présence simultanée de deux atomes d'azote basiques sur la chaine latérale.
d- La présence d'une structure tricyclique polyinsaturée.

5- Un anticorps monoclonal (AcM)

a- est un anticorps reconnaissant un seul épitope sur un antigène donné
b- est produit par un seul clone de plasmocyte
c- Est une glycoprotéine
d- Appartient à la classe des IgM.

6- L'acétaminophène :

a- est le produit de synthèse de l'écorce de cinchona.
b- est le produit de synthèse de l'écorce de quinine.
c- Est le principal métabolite de la phénacetine.
d- Est le principal métabolite du tramadol.

7- Agents alkylants sont actifs

a- Après bio oxydation
b- Après bio réduction
c- Par l'intermediaire de l'ion aziridinium
d- Par la présence d'un motif bis (2-chloroethylamino).

8- La fixation du motif bis (2-chloroethylamino) sur un support biologique

a- Améliore la stabilité du melphalan
b- Favorise le transport de la partie active du melphalan
c- Confère une sélectivité au melphalan
d- N'engendre aucun rôle dynamique.

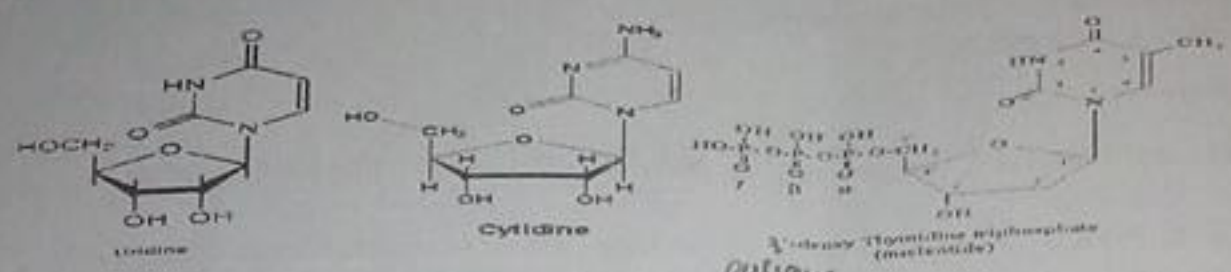
9- Le développement de l'indométacine :

a- A été initié par la supposition que la sérotonine était un médiateur important de l'inflammation ;
b- A été basé sur la suggestion qu'un antirhumatismal efficace doit posséder deux cycles aromatiques non coplanaires, un pKa entre (4 et 5) et un log P = 10 environ ;
c- A permis la confirmation de la théorie sérotoninergique de l'inflammation ;
d- Aucune des propositions précédentes n'est exacte.

10- La synthèse du chlorambucil débute par :

a- Une réaction d'estérification de l'acide- 4 phénylbutanoique
b- Par une réaction de nitration de l'acide- 4 phénylbutanoique
c- Par une réaction de condensation avec l'oxyde d'éthylène
d- Par une réaction d'hydrolyse l'acide- 4 phénylbutanoique

11- En série purique :



a- La gemcitabine et la cytarabine sont des analogues de la cytidine, dont la partie osidique est modifiée.
b- La gemcitabine et la cytarabine sont des analogues de la cytidine, dont la base est modifiée.
c- Tous les antimétabolites fluorés sont des prodrogues et libèrent le 5-fluoro-uracile.
d- Aucune des propositions précédentes n'est exacte.

12- Le cyclophosphamide est métabolisé au niveau du foie en :

a- Aldophosphamide inactif
b- Acroléine actif
c- Cétophosphamide inactif
d- Aldophosphamide actif.

13- La Bléomycine (BLM) renferme dans sa structure :

a- une partie polysaccharidique qui permet le passage transmembranaire.
b- un résidu Bithiazole qui intercale entre les bases de l'ADN
c- un résidu Bithiazole qui forme des liaisons hydrogènes avec les groupements phosphates chargés négativement.
d- Un groupement Fe(III)- O-OH qui donne des lésions oxydatives en arrachant un radical H· du désoxyribose

14- La codéine :

a- Est un métabolite de la morphine.
b- Est métabolisé en morphine par deméthylation hépatique.
c- Est métabolisé en dihydrocodeine par deméthylation hépatique
d- Est métabolisé en morphine par méthylation hépatique.

15- La synthèse du cyclophosphamide se fait par action :

a- Du Bis(2-chloroethyl)amine sur le chlorure de phosphore suivie d'une condensation avec hydroxypropylamine
b- De l'acide nitrique sur l'acide 4-phenylbutanoique suivie d'une réaction de substitution nucléophile par le trichlorure de phosphore
c- S'effectue par action d'éthylamine sur l'oxyde d'éthylène suivie d'une hydrolyse acide
d- Nécessite la protection du groupement amino par l'anhydrite phtalique.

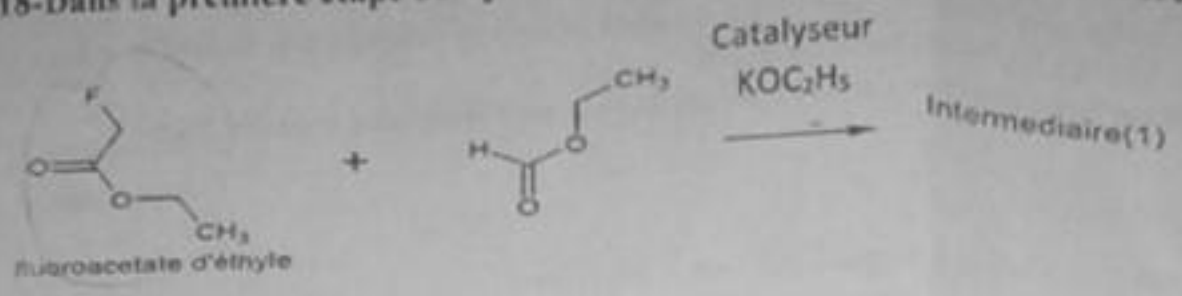
16- pour qu'un traitement par un anticorps monoclonal soit efficace il faut que :

a- L'antigène soit exprimé sur toutes les cellules tumorales
b- L'antigène ne soit pas exprimé sur des cellules non tumorales critiques
c- L'antigène doit être surexprimé
d- L'antigène doit être variant

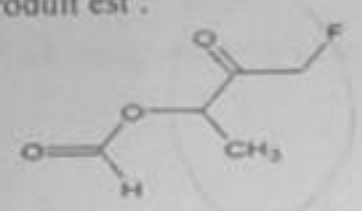
17- Le thiotépa agit par:

a- Relargage de l'aziridine
b- Relargage de la phosphatidylmethanolamine
c- Formation d'adduits de type B
d- Formation d'adduit de type A.

18-Dans la première étape de synthèse du 5-fluoro-uracile à partir du fluoroacétate d'éthyle :



a- Deux esters sont condensés.
b- Le groupement partant $C_2H_5O^-$ est porté par le formiate d'éthyle.
c- Le produit est :



d- Le catalyseur $C_2H_5O^-$ arrache un proton du carbone adjacent de la fonction ester et fait apparaitre un carbanion nucléophile

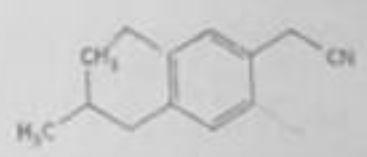
19- Pour améliorer la solubilité de l'acétaminophène :

a- on l'estérifie la fonction phénol avec le N,N-diéthylglycine.
b- on l'estérifie la fonction phénol avec le N,N-diethylglycol.
c- on l'estérifie la fonction amine avec le N,N-diéthylglycine.
d- on l'estérifie la fonction amine avec le N,N-diéthylglycol.

20- Le cis platine :

a- Possède deux ligands azotés actifs
b- Deux groupements labiles de nature ioniques formant des adduits platine/ADN
c- Deux ligands chlorés inactifs
d-Quatre ligands azotés.

21- La méthylation du 2-(4-isobutylphényl) acétonitrile ci-contre au niveau du carbone porteur du groupe nitrile :



a- Implique l'utilisation d'une base forte permettant la formation d'un intermédiaire qui peut réagir avec l'iodure de méthyle pour donner le composé méthylé ;
b- Implique l'utilisation d'un acide fort permettant la formation d'un intermédiaire qui peut réagir avec le formaldéhyde en présence d'un catalyseur $ZnCl_2$ pour donner le composé méthylé ;
c- Conduit à un intermédiaire porteur d'un groupement nitrile dont l'hydrolyse basique permet l'obtention d'un anti inflammatoire non stéroïdien de la série des acides aryles acétiques ;
d- Aucune des propositions précédentes n'est exacte.

22- Obtention et sélection des hybridomes :

a- les cellules de myélome utilisées n'ont pas l'enzyme HGPRT
b- Les cellules myélomateuses sont fusionnées avec les cellules lymphoïdes obtenues de l'immunisation de l'animal
c- Le milieu de fusion est le polyéthylène glycol
d- Le mélange de toutes ces cellules est placé sur un milieu de culture sélectif appelé milieu HAT.

Agent alkylant

23- les B-bloquants :

a- Sont des inhibiteurs compétitifs et réversibles des effets des catécholamines sur les récepteurs béta-adrénergiques dotés tous d'une activité agoniste partielle suite à l'introduction d'un groupement acylaminé sur l'amine secondaire.
b- Se sont des molécules chirales, comportent toutes un carbone asymétrique.
c- Sont stéréo sélectives, l'énantiomère le plus actif étant le composé Lévogyre avec la configuration **R** dans la série des phényléthanolamines et **S** dans la série des aryloxypropanolamines.
d- Sont stéréo sélectives, l'énantiomère le plus actif étant le composé Lévogyre avec la configuration **S** dans la série des phényléthanolamines et **R** dans la série des aryloxypropanolamines.

24- L'introduction d'un méthyle sur le carbone porteur du groupe carboxyle de l'ibufénac = acide 2-(4-isobutylphenyl) acétique :

a- Diminue l'activité anti-inflammatoire ;
b- Crée un centre de chiralité dont la stéréochimie n'a pas d'impact sur l'activité invivo ;
c- Conduit à un produit commercialisé sous forme d'un mélange racémique malgré le fait que sa forme dextrogyre (+) soit plus active in vitro ;
d- Aucune des propositions précédentes n'est exacte.

25- Parmi les modifications citées ci-dessous indiquez celles qui permettent de réduire la désactivation du 5-FU (5-fluorouracile) ou de prolonger sa libération :

a- condensation du 5-FU avec le tetrahydrofurane ( ).
b- La substitution du noyau fluoropyrimidine par un groupement carbamate.
c- condensation du 5-FU avec l'arabinose.
d- Association de la fluoropyrimidine à l'uracile.

26- L'acide acétylsalicylique est une substance :

a- Plus soluble dans l'eau, que dans l'éthanol ;
b- Dont l'hydrosolubilité augmente avec l'augmentation du pH ;
c- Stable en solution aqueuse de carbonates qui sont parfois associés dans des préparations à base d'acide acétylsalicylique pour atténuer l'irritation gastro-intestinale ;
d- Stable à l'air sec, s'hydrolyse progressivement dans l'air humide.

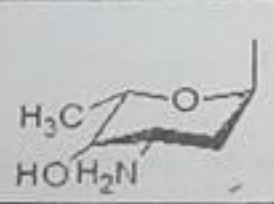
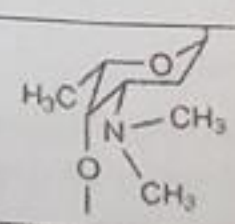
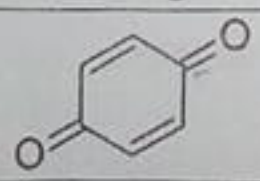
27- la structure de la morphine :

a- est composée de 4 cycles A,B,C,D
b- son noyau de base est le morphinane
c- à un cycle D ponté sur le cycle A.
d- Le cycle E est un 2,3-dihydrofurane.

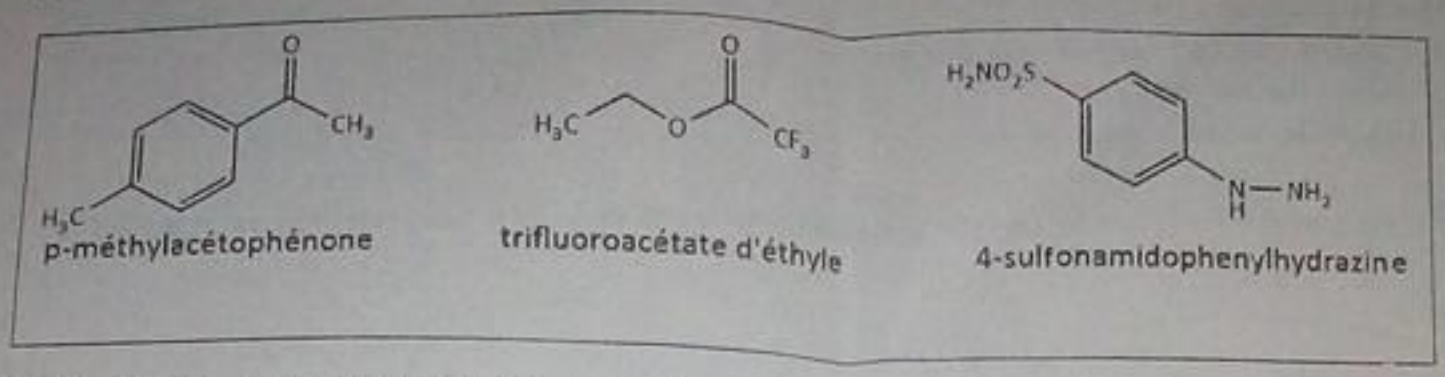
28- La Daunorubicine :

a- Est un antibiotique cytotoxique extrait d'Actinobactéries du genre Streptomyces
b- a un aspect rouge orangé.
c- a un aspect violacé
d- Est un dérivé 8-acétylés de l'anthracycline..

29- Parmi les motifs donnés ci-dessous, indiquez ceux responsable des effets cardiotoxiques des agents intercalants :

a) 	b) 
c) 	d) -CH2-CH2-NH-CH2-CH2-OH

30- Le noyau pyrazole du célécoxib est formé par :



a- Réaction entre le 4-sulfonamidophénylhydrazine et le dione issu de la condensation du para-méthylacétophénone avec le trifluoroacétate d'éthyle ;
b- Réaction de KNORR entre le para-méthylacétophénone et le 4-sulfonamidophénylhydrazine ;
c- Réaction de CLAISEN entre le 4-sulfonamidophénylhydrazine et le trifluoroacétate d'éthyle ;
d- Aucune des propositions précédentes n'est exacte.

31- La ribonucléotide réductase :

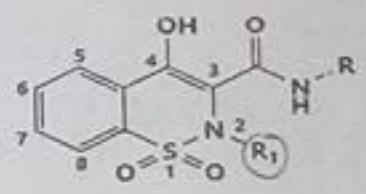
a- Est inhibée par la présence de deux groupements hydroxyles en trans dans l'ose de la cytarabine.
b- Est inhibée par la présence d'atomes de fluor dans la gemcitabine.
c- Porte un radical tyrosyle qui est réduit par l'hydroxyurée selon la réaction :

$$Tyr\bullet + NH_2\text{-}CO\text{-}NH\text{-}OH \rightarrow TyrOH + NH_2\text{-}CO\text{-}NHO\bullet$$

d- catalyse le passage du ribose au désoxyribose par réduction du groupement hydroxyle

32- Dans la série des oxicams, l'activité anti-inflammatoire est optimale lorsque :

a- R1 = Hydroxyle, R = Méthyle.
b- R1 = Aryle, R = Hétéroaryle.
c- R1 = Ethyle, R = Isopropyle
d- Aucune des propositions précédentes n'est exacte.



33- Le desoxyfluorouridine monophosphate (FdUMP) :

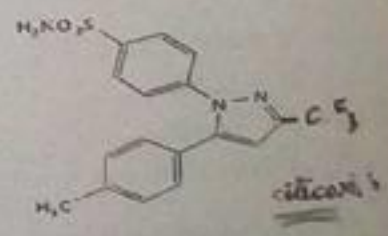
a- Est le métabolite commun des fluoropyrimidines.
b- Forme un complexe ternaire avec la thymidylate synthase et les dihydrofolate.
c- En formant un complexe ternaire, bloque la substitution du C_5 de l'uracile par un groupement méthyl.
d- Aucune des propositions précédentes n'est exacte.

34- la morphine :

a- contient 5 centres chiraux en positions 5, 6, 9, 13 et 14.
b- contient 5 centres chiraux en positions 5, 7, 9, 13 et 16.
c- La disposition du cycle D, nécessite que les liaisons pontées en 9 et 13 soient trans.
d- La disposition du cycle D, nécessite que les liaisons pontées en 9 et 13 soient cis.

35- La sélectivité COX-2 du célécoxib implique éventuellement :

a- La présence de deux groupements aryle sur le noyau pyrazole ;
b- L'extension de la portion sulfonamide dans une poche de liaison supplémentaire accessible au niveau de la COX-2 ;
c- La taille réduite du résidu val-523 de la COX-2 par rapport au résidu Ile-523 de la COX-1
d- Aucune des propositions précédentes n'est exacte.

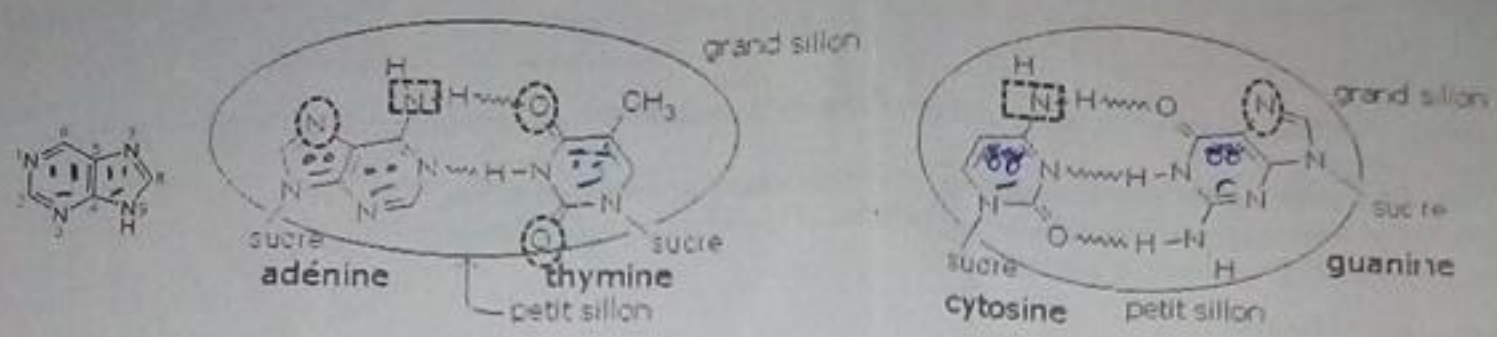


3A
c-d

36- péthidine :

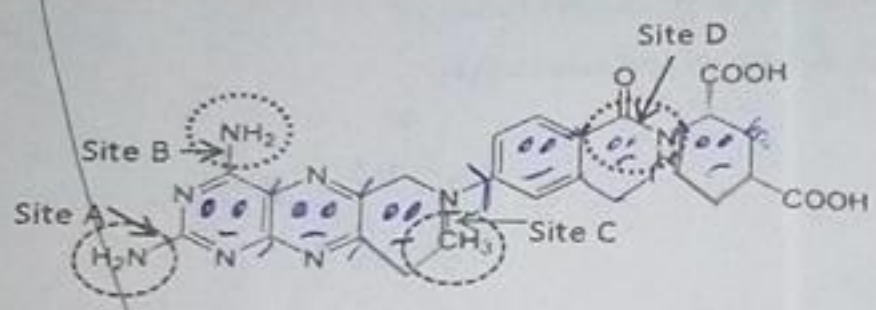
a- est un antalgique du deuxième palier
b- à une analogie structurale avec la morphine et l'atropine
c- est un antalgique du troisième palier.
d- appartient à la classe des 4-anilino-pipéridines.

37- Les atomes d'oxygène des fonctions hydroxyles des chaines latérales de la mitoxantrone sont susceptibles d'interagir :



a- avec l'adénine et la guanine ; uniquement au niveau des hétéroatomes qui sont entourés dans le schéma ci-dessus.
b- Avec la cytosine et l'adénine au niveau de l'un des hétéroatomes protogènes encadrés dans le schéma ci-dessus.
c- Avec la thymine au niveau de l'un des hétéroatomes entourés dans le schéma ci-dessus
d- Avec des hétéroatomes à caractère H donneur uniquement.

38- La conservation du méthotrexate en solution aqueuse acide:



a- provoque une rupture de liaisons au niveau des sites (A) ou (B) indiqués dans le schéma ci-dessus.
b- provoque une hydrolyse au niveau du site (D) indiqué dans le schéma ci-dessus.
c- fait apparaitre une méthoptérine suite à une rupture au niveau du site (C) indiqué dans le schéma ci-dessus..
d- fait apparaitre une aminoptérine suite à une rupture au niveau du site (C) indiqué dans le schéma ci-dessus..

38- 6-mercaptopurine :

a- Est un métabolite actif de la 6-thioguanine.
b- Est un analogue de la guanine où l'oxygène en position 6 du noyau purine est remplacé par un atome de soufre.
c- Après s'être métabolisé, elle inhibe la phosphoribosyl amidotransferase.
d- Après s'être métabolisé, elle inhibe l'adénosine désaminase.

39- Les opiaces utilisées comme antalgique sont :

a- le paracétamol.
b- le tramadol.
c- la codéine.
d- dihydrocodeine.

40-la production des anticorps monoclonaux par fusion cellulaire consiste en :

a- la production in vivo de cellules lymphoïdes sécrétant des Ac
b- leur hybridation et la sélection in vivo d'un hybridome producteur d'Ac
c- leur hybridation et la sélection in vitro d'un hybridome producteur d'Ac
d- la multiplication de clones de l'hybridome, afin d'obtenir de grandes quantités d'Ac.

Date de l'épreuve : 09/01/2018

Corrigé Type

Barème variable par question

N°	Rép.	Barème
1	CD	0,5
2	D	0,5
3	BC	0,5
4	BCD	0,5
5	ABC	0,5
6	AC	0,5
7	ABCD	0,5
8	B	0,5
9	A	0,5
10	A	0,5
11	D	0,5
12	CD	0,5
13	AB	0,5
14	B	0,5
15	A	0,5
16	ABC	0,5
17	ACD	0,5
18	ABD	0,5
19	A	0,5
20	B	0,5
21	A	0,5
22	ABCD	0,5
23	C	0,5
24	BC	0,5
25	ABD	0,5
26	BD	0,5
27	BD	0,5
28	ABD	0,5
29	ABC	0,5
30	A	0,5
31	BCD	0,5
32	D	0,5
33	AC	0,5
34	AD	0,5
35	BC	0,5

N°	Rép.	Barème
36	BC	0,5
37	B	0,5
38	C	0,5
39	CD	0,5
40	ACD	0,5