

1^{er} Symposium français sur la chimie combinatoire

Rennes, 29-30 octobre 1996

Romuald Baudelle* ingénieur doctorant, **Line Bourel*** pharmacien doctorant,
Rebecca Poulain* ingénieur doctorant, **Sandrine Vendeville**** ingénieur doctorant, **André Tartar** * et ** professeur

Summary : *1st French Symposium on combinatorial chemistry
Rennes, 29th-30th October 1996*

The first French symposium on combinatorial chemistry took place in Rennes the 29th and 30th October 1996, on the subject « combinatorial chemistry : a challenge for chemists ? ». Famous researchers introduced the efficiency of combinatorial chemistry in the field of drug discovery (F. Bellamy) and described some current applications in peptide synthesis (F. Clerc, G. Jung, J. Boutin) or in solid phase heterocyclic chemistry (M. Kurth, R. Armstrong). The latest technological advances were also presented : tagging methods (M. Gallop), synthesis of new solid supports and miniaturization (K. Janda, W. Rapp), tools for analysis (G. Lippens, P. H. Lambert) and finally evaluation of diversity (A. Tartar).

Mots clés : *Chimie combinatoire, supports solides, drug discovery, diversité, automatisation.*

Key-words : *Combinatorial chemistry, solid supports, drug discovery, diversity, automatization.*

L'École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes (ENSCR) et l'université de Rennes I ont organisé ensemble le premier Symposium français sur la chimie combinatoire, à Rennes, les 29 et 30 octobre 1996 [1]. Pendant deux jours, des spécialistes internationaux de la chimie combinatoire ont exposé leurs travaux et leurs idées sur le thème « la chimie combinatoire : un défi pour les chimistes ? ».

Au nom du comité d'organisation, René Gree, de l'ENSCR, souhaite la bienvenue à quelque 300 participants parmi lesquels se trouvaient des responsables des organismes publics (CNRS, ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche), des industriels (80), des universitaires (110), des exposants et de nombreux étudiants.

Le premier jour a été consacré à une présentation générale des différentes facettes de la chimie combinatoire ainsi qu'à des exemples concrets développés par les industriels. Au cours de la deuxième journée, l'accent a davantage été mis sur les techniques analytiques, informatiques ainsi que sur les polymères et les robots employés.

Une nouvelle approche pour la recherche de nouveaux médicaments

Le premier conférencier, François Bellamy, de la société Fournier à Dijon, a replacé la chimie combinatoire dans l'histoire de la découverte des médicaments. En partant de la plus ancienne utilisation empirique de remèdes jusqu'à la conception rationnelle des médicaments, il a passé en revue les trois règnes (animal, végétal, minéral) où les médicaments ont jusqu'ici été puisés et il en a ajouté un quatrième, celui du laboratoire qui ne s'est développé qu'aux XIXe et surtout XXe siècles, parallèlement aux progrès considérables de la chimie. Alors que, traditionnellement, on passait d'un remède à la connaissance du principe actif, on désire aujourd'hui avec le développement du drug design et du QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) avoir une approche rationnelle des molécules et prévoir leur activité. Malgré tous ces efforts de compréhension, le criblage systématique d'un grand nombre de molécules a été et reste

* Cerep, rue Calmette, 59000 Lille.
Tél. : 03.20.16.91.30, Fax : 03.20.58.07.36.

** Chimie des biomolécules, Institut Pasteur de Lille, 1, rue du professeur Calmette, BP 245, 59019 Lille Cedex.
Tél. : 03.20.87.77.47, Fax : 03.20.87.73.77.

encore aujourd'hui une technique très efficace pour la découverte de nouvelles têtes de série.

À l'heure actuelle, les capacités du criblage ont augmenté (grâce aux progrès de la biologie moléculaire, de la robotique et de l'informatique) et 10 000 à 100 000 molécules peuvent être testées par jour. Pour alimenter les tests de criblage, les sociétés pharmaceutiques ont eu recours aux produits naturels, puis à leurs collections de produits chimiques « maison », mais tout ceci s'est révélé rapidement insuffisant. Les chimistes ont alors proposé le concept de chimie combinatoire : il s'agit de synthétiser rapidement un grand nombre de molécules sans les purifier, puis de les tester et de ne faire intervenir la purification et la caractérisation que sur les produits actifs (figure 1).

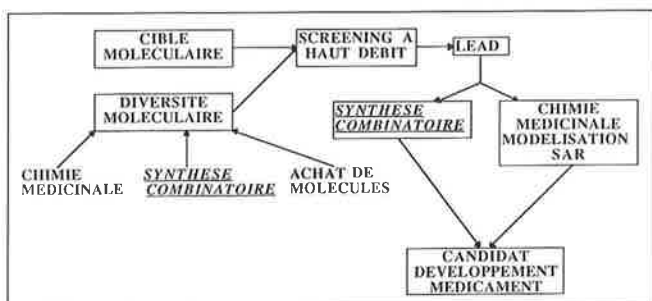


Figure 1 - Le rôle de la synthèse combinatoire dans la découverte d'un médicament.

Voilà pourquoi, selon M. Bellamy, la chimie combinatoire est une révolution technique et culturelle puisque le chimiste « classique » consacre environ 70 % de son temps à purifier et caractériser ses molécules.

Il a rappelé les différentes techniques qui se sont multipliées depuis quelques années (pins, tea-bags, tags...), ainsi que les différentes générations qui ont marqué la chimie combinatoire : d'abord la synthèse en mélange et en phase solide de peptides ou pseudo-peptides, ensuite la préparation de molécules organiques, toujours en mélange et en phase solide et, enfin, la synthèse parallèle en phase solide ou homogène de produits un par un, ce qu'il a appelé la synthèse organique à haut débit (HTOS : High Throughput Organic Synthesis).

Dans un tableau synthétique, il nous a présenté les avantages et inconvénients de toutes ces techniques. Il nous a aussi révélé l'immense part de travail restant à faire puisque « sur les 10^{180} molécules imaginables de masse inférieure à 750, seulement 10^7 sont décrites dans les *Chemical Abstracts* », ce qui nous laisse, comme l'a fait remarquer un participant, environ 10^{160} années de travail devant nous.

Il a terminé en rappelant aux chimistes les besoins fondamentaux de la synthèse de la combinatoire (avoir de nouvelles réactions efficaces en phase solide, des synthons multi-fonctionnels originaux, de nouveaux outils de codage, de nouveaux linkers, des supports solides adaptés...). Il a terminé en faisant remarquer que la chimie combinatoire ne se limite pas à la chimie thérapeutique mais peut être adaptée à de nombreux autres domaines : matériaux (alliages, supraconducteurs, matériaux luminescents...), catalyseurs, chimie supramoléculaire...

Intégration de la chimie combinatoire dans un processus de recherche pharmaceutique

François Clerc, Rhône-Poulenc-Rorer (RPR), nous a donné l'exemple d'une société pharmaceutique face à la nécessité de trouver de nouvelles têtes de série (ou hits) et qui a choisi la chimie combinatoire comme source de diversité et de multiplicité.

Il nous a rappelé les enjeux financiers à savoir que le test biologique automatisé d'un produit coûte 10 fois moins cher que sa caractérisation en RMN.

M. Clerc nous a parlé des différentes phases d'identification d'un candidat médicament : d'abord, la caractérisation initiale d'une tête de série obtenue d'un mélange, sans purification, puis l'optimisation de plus en plus précise de cette molécule au moyen de produits purifiés et caractérisés.

À l'aide d'exemples choisis parmi les travaux de son laboratoire, il a présenté des molécules issues de cette démarche : des ligands hexapeptidiques, d'affinités micromolaires, du récepteur de la galanine et un pseudopeptide qui est un puissant antagoniste du récepteur à la neurotensine.

Il nous a enfin montré des photos de son installation robotique et développé les techniques utilisées : la phase solide, la synthèse peptidique et la déconvolution itérative selon les techniques développées par Houghten.

Intégration de l'automatisation et des techniques de codage à la chimie organique combinatoire pour la découverte de médicaments

Une autre approche a été présentée par Mark Gallop, de la société Affymax. Il nous a indiqué la différence entre une bibliothèque primaire où la diversité est optimisée (qui sert à découvrir une tête de série) et une bibliothèque focalisée ou biaisée dont le but est d'optimiser la tête de série pour obtenir une molécule plus active, qui puisse être un bon candidat médicament.

Pour identifier la structure du produit actif à l'intérieur d'un mélange, il a choisi, parmi les différentes techniques existantes, les chimiothèques codées (figure 2) : une bille de polymère porte un seul type de molécule (one bead-one compound) qui est « codée » par une « étiquette chimique » qui retrace l'historique de sa synthèse. Ceci n'est possible qu'en utilisant la technique du « split-mix » où le polymère est divisé à chaque étape en autant de parties qu'il y a de

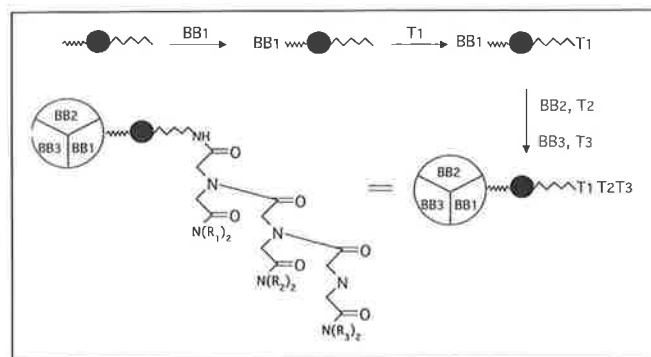


Figure 2 - Stratégie du tag.

réactifs à coupler. On couple l'étiquette (ou tag) avant de coupler le réactif sur une petite partie des sites réactifs et on remélange après avoir couplé le réactif. L'intérêt est que, si une activité est détectée sur une bille, on la sépare du mélange, on en « coupe » l'étiquette, on l'analyse et on peut ainsi identifier la structure de la molécule active portée par la bille.

Mark Gallop nous a donné des exemples concrets de synthèse de pyrrolidines en phase solide par action d'un éthylénique sur un ylure d'azométhine. Cet ylure est généré par action d'une base sur une imine d'acide aminé. Dans ce cas, les étiquettes chimiques sont des amines secondaires enchaînées à chaque étape. Le maillon est obtenu en ouvrant un anhydride iminodiacétique (dont la fonction amine est protégée) par une amine secondaire. L'acide amique obtenu est alors greffé sur le polymère. Pour enchaîner le maillon suivant, il suffit de déprotéger la fonction amine et d'y coupler un autre acide amique. Le clivage des « étiquettes » a lieu avec HCl 6N et permet de libérer les amines secondaires. Après leur dansylation, ces amines sont séparées par CLHP. Au moyen d'un code binaire, la lecture du chromatogramme permet de retrouver la structure de la pyrrolidine active.

Un inhibiteur de l'enzyme de conversion a été obtenu grâce à cette technique.

Selon Mark Gallop, cette méthode de tagging est huit fois plus performante que la méthode de déconvolution de composés testés en solution.

Définition des règles de reconnaissance pour les lymphocytes T et des protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) par des chimiothèques synthétiques de peptides

Gunther Jung de l'Institut de Chimie Organique de Tübingen, en Allemagne, nous a présenté une autre application des chimiothèques peptidiques. Celles-ci permettent une définition exacte des positions d'ancrage du MHC et des résidus impliqués dans le contact du récepteur des lymphocytes T. Il faut connaître les motifs de la séquence du MHC impliquée dans le contact avec la cellule T pour pouvoir concevoir des vaccins entièrement synthétiques ou des inhibiteurs de la réactivité des cellules T au cours des réponses auto-immunes inappropriées. Il s'agit de chimiothèques de 220 undécapptides notées « OX₁₀ » comprenant 10 positions dégénérées (en mélange) « X » et une position déjà fixée « O ». Ces chimiothèques ont permis de définir des résidus favorables à la liaison MHC/cellule T et ceux qui, au contraire, l'empêchent.

Un deuxième type de chimiothèques présenté est composé de cyclopeptides dont certains ont donné des applications dans le domaine de la sélection chirale pour l'électrophorèse capillaire.

Synthèse combinatoire robotisée de chimiothèques polyamides

J. Boutin de l'Institut de Recherche Servier (Suresne) distingue, quant à lui, la synthèse parallèle de la synthèse combinatoire. Dans le premier cas, on obtient des composés

individuels, entièrement identifiés, alors qu'en synthèse combinatoire, il s'agit de mélange de produits. Pour la synthèse peptidique, il a opté parmi les techniques de déconvolution possibles (iterative deconvolution et positionnal scanning, chimiothèques orthogonales et étiquetage chimique), pour la méthode de déconvolution itérative.

L'originalité de son travail consiste en la modélisation des acides aminés impliqués : des 20 acides aminés naturels redondants, il en sélectionne 8 représentatifs auxquels il ajoute beaucoup d'acides aminés exotiques.

Il nous a aussi détaillé son installation robotique capable de déprotéger et coupler des réactifs en appliquant la technique du split-mix (figure 3) et qui peut être adaptée, à la chimie non peptidique (avec par exemple des réactions de

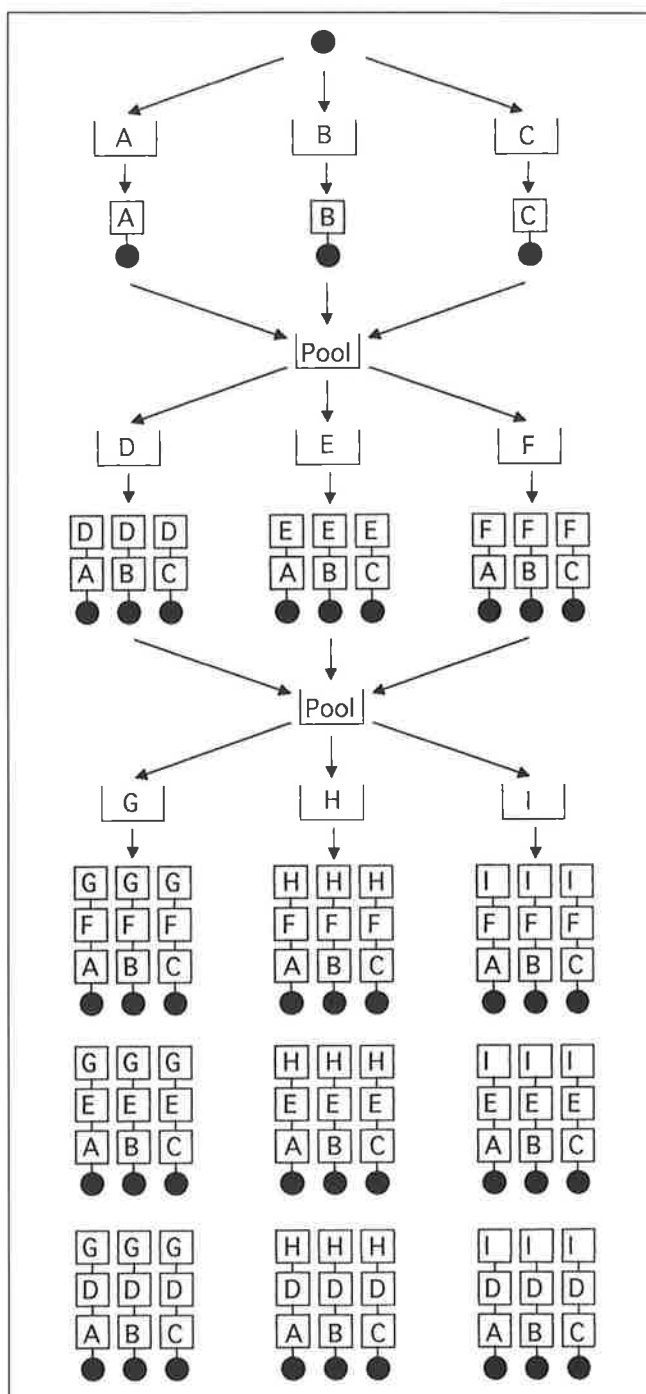


Figure 3 - Méthodes de synthèse « split and mix ».

type Mitsunobu, Still, Suzuki...). Selon lui, les chimiothèques de polyamides sont une bonne source de nouvelles têtes de série (chimie automatisable, bien connue, excellents rendements) mais les chimiothèques non peptidiques doivent aussi être développées afin de pouvoir pleinement apprécier les mérites respectifs de ces 2 types de collections de composés. Une approche pragmatique combinant les deux stratégies pourrait être aussi intéressante.

Synthèse combinatoire et synthèse en phase liquide

Kim Janda, du Scripps Research Institute en Californie a retracé les avantages et inconvénients de la synthèse en phase solide et de la synthèse en solution. Ce sont les limitations de la synthèse en phase solide qui l'ont conduit à développer la synthèse combinatoire sur polymère soluble (LPCS) pour éviter les désavantages de la phase solide (notamment les problèmes de gonflement dans les solvants) tout en gardant ses avantages. Il utilise des polymères à base de polyéthylène glycol (PEG) comme support. Dans de nombreux solvants organiques, ces PEG sont solubles, et les réactions se font en phase homogène et peuvent être suivies par RMN, IR... Ensuite, pour éliminer les excès de réactifs, les PEG sont précipités par addition d'éther et filtrés.

Il a ensuite donné des applications de la LPCS à la préparation de chimiothèques pentapeptidiques criblées pour évaluer leur capacité à se lier à un anticorps anti- β -endorphines. Une autre chimiothèque utilisant la même technique a été faite à partir d' α -aza-amino acides ou azatides.

Il a aussi construit des chimiothèques de sulfonamides par synthèse parallèle pour vérifier la capacité de sa technique à générer des non-peptides (figure 4). Les réactions ont été suivies par RMN et ont permis d'obtenir plusieurs milligrammes de chaque sulfonamide. Ces résultats montrent que la LPCS devrait être utile pour la synthèse de chimiothèques de petites molécules de grande diversité chimique et en quantité suffisante pour les essais de criblage à haut débit.

Enfin, il a présenté de nouveaux types de supports pour la LPCS : des copolymères fonctionnalisés qui présentent des propriétés de solubilité plus intéressantes que le PEG qui est lui-même soluble dans l'eau, ce qui empêche les purifications en phase aqueuse. Ces nouveaux copolymères peuvent aussi avoir d'autres applications, telles que la fabrication de nanostructures et l'utilisation comme élastomères, thermo-plastiques, émulsifiants...

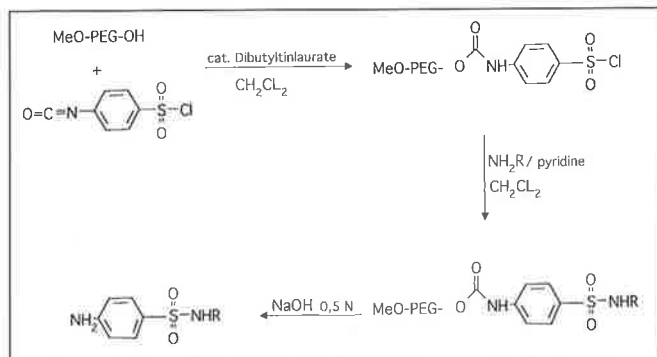


Figure 4 - Construction d'une librairie de sulfonamides.

Synthèse de polyisoxazolines

Mark Kurth (University of California, Davis) présente, dans un premier temps, la synthèse itérative de polyisoxazolines sur phase solide. Sa stratégie nécessitant une résine originale, il exposa la fonctionnalisation d'une résine polystyrène par un chlorure d'acyle. Une estérification par le but-3-ène-1-ol (suivie par FT-IR) permet de générer une oléfine sur le polymère. La synthèse du motif isoxazoline se fait par une cycloaddition 1,3 dipolaire classique de cette oléfine avec un dérivé 4-nitro-sélénioéther. Ce dernier régénérant une oléfine par oxydation, le système itératif est ainsi mis en place. Le processus s'achève par un piégeage avec un nitroalcane (figure 5).

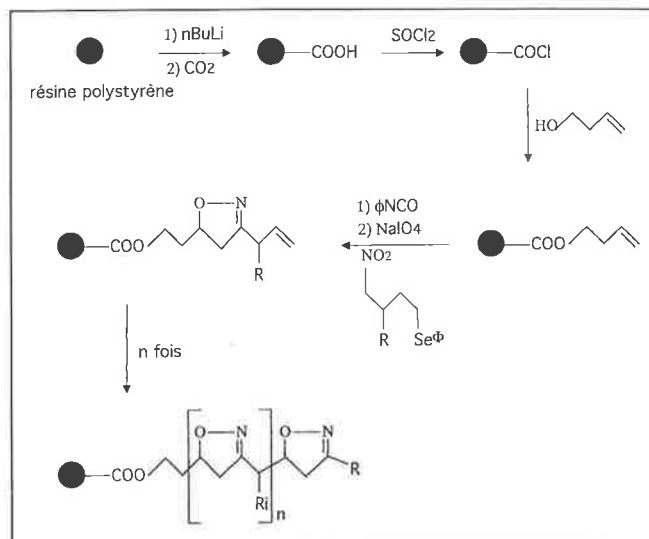


Figure 5 - Synthèse de polyisoxazolines sur phase solide.

Par cette méthode, Mark Kurth a aussi synthétisé une petite chimiothèque de 64 triisoxazolines en faisant varier les dérivés nitrés utilisés (quatre nitrosélénioéthers et quatre nitroalcanes). La synthèse conduit à des mélanges complexes de diastéréoisomères. L'utilisation d'alcynes, au lieu des oléfines, aboutit à la synthèse de polyisoxazoles sans centre d'asymétrie. Dans ce cas, on peut également diversifier la chaîne carbonée par l'incorporation d'hétéroatomes et de branchements. La complication due aux diastéréoisomères qui se forment peut être contournée par une autre stratégie itérative. L'utilisation d'alcynes, au lieu des oléfines, aboutit à la synthèse de polyisoxazoles sans centre d'asymétrie. Dans ce cas, on peut également diversifier la chaîne carbonée par l'incorporation d'hétéroatomes et de branchements.

Dans une deuxième partie, Mark Kurth présente une autre application de cette réaction. A partir d'une isoquinoléine, dont on forme le complexe de Reissert attaché à la résine, il réalise une alkylation sélective en position C1 par l'iodure d'allyle, précurseur du cycle isooxazoline. Par hydrolyse, il aboutit à des hétérocycles isoquinoléines-isooxazolines.

Spectrométrie de masse et RMN : deux outils de détermination structurale

La détermination des structures de composés synthétisés par la chimie combinatoire en phase solide avait jusqu'à pré-

sent nécessité leur clivage de la résine, ce qui n'est pas sans poser de nombreux problèmes. Guy Lippens (CNRS, Institut Pasteur de Lille) présenta l'utilisation de la MAS RMN (Magic Angle Spinning) pour l'identification de molécules liées à leur support solide. En RMN, la résolution est d'autant meilleure que l'échantillon est homogène. Le gonflement de la résine par un solvant approprié permet de se rapprocher des conditions normales en augmentant la mobilité des molécules en surface. Les études menées dans le laboratoire de Guy Lippens ont conduit au choix de la pyridine comme meilleur solvant. Ainsi, les spectres RMN peuvent être pris dans des conditions « pseudo-liquides ». Les protons de la résine ne bénéficient pas de cette solvation partielle, leurs spins ne sont donc pas moyennés ce qui entraîne des bandes de plusieurs centaines de hertz invisibles à l'échelle d'un spectre. Le tube RMN incliné d'un angle de 54° par rapport à la direction du champ magnétique de l'appareil permet d'obtenir des bandes très fines pour les protons intéressants et rend ainsi l'analyse possible. Guy Lippens présenta élégamment le suivi RMN 2D ^{13}C - ^1H COSY et TOCSY d'une série de réactions sur support solide : déprotection du Fmoc d'une Fmoc-Lysine greffée sur polymère, couplage par un dérivé aromatique iodé puis réaction de Heck (figure 6). Cette technique fut ainsi validée pour une probable utilisation systématique dans le futur.

Tout comme la RMN, les méthodes de spectrométrie de masse ont connu ces dernières années de grandes évolutions, qui sont propices à l'analyse de produits issus de la chimie combinatoire (figure 7). Pierre Hervé Lambert de l'Institut de Recherches Servier a fait une synthèse des applications de celles-ci à la chimie combinatoire.

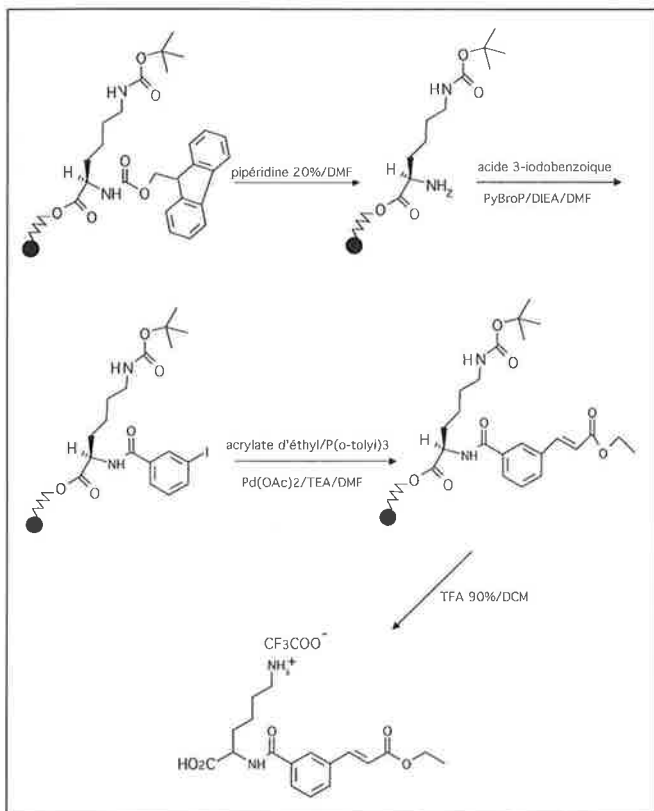


Figure 6 - Synthèse sur phase solide en trois étapes : déprotection d'une Fmoc-Lysine, couplage par un dérivé aromatique iodé et réaction de Heck.

	Synthèse une bille-une molécule	Synthèse en mélange
LSIMS, ESI, MALDI	Information sur le poids moléculaire	Distribution des poids moléculaires
SIMS imaging	Information spatiale et sur le poids moléculaire	non adapté
MS/MS	Information structurale	Recherche d'une classe de composés
LC/MS	non adapté	Recherche d'un composé particulier ou d'une classe de composés

Figure 7 - Utilité des différentes techniques de spectrométrie de masse dans la synthèse combinatoire.

Il est ainsi possible d'analyser les peptides fixés sur une seule bille de résine (ce qui représente quelques dizaines à quelques centaines de picomoles) issue de la méthode de synthèse « mix and split », ce qui dispense alors de l'étiquetage. L'analyse par MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of flight) permet, par exemple, la détermination de la masse du greffon et surtout de sa séquence sous réserve d'avoir bloqué avant chaque couplage une très petite quantité des sous-peptides intermédiaires. L'imagerie ionique TOF-SIMS (Secondary Ion Mass Spectroscopy) grâce à la précision d'un faisceau d'ions donne une « carte » de localisation des masses recherchées sur la bille de résine. La sensibilité des appareils du commerce rend aujourd'hui possible l'analyse MS/MS d'une seule bille. L'utilisation d'un lien photosensible, entre les molécules synthétisées et le polymère, permet en outre le suivi en temps réel d'une synthèse sur phase solide.

De plus, de nombreuses informations sont aussi accessibles grâce à ces techniques pour les bibliothèques de molécules en mélange. En général, la recherche des ions multi-chargés m/z et la comparaison avec un spectre calculé donne une bonne vision de l'efficacité de synthèse de la banque. Le balayage MS/MS par perte de fragments neutres peut s'appliquer sur les mélanges sous réserve d'une certaine homogénéité de structure des molécules. Un exemple développé à l'Institut de Recherches Servier utilise l'élimination en phase gazeuse du résidu C-terminal d'un peptide protoné contenant une arginine.

Sur le même principe, en LC/MS, le mode de détection SIM (Selected Ion Monitoring) donne une information beaucoup plus précise sur l'homogénéité de la synthèse car le balayage d'un nombre limité d'unités de masse atomique implique une meilleure sensibilité. Une comparaison quantitative devient cependant nécessaire quand le nombre de molécules du mélange est important. Enfin, la méthode d'ionisation « Electrospray » conservant certains complexes en phase gazeuse permet de déterminer les meilleurs ligands associés à un récepteur, validant ainsi la possibilité d'un criblage spectrométrique de chimiothèques.

Gestion de la diversité

Avec les capacités robotiques actuelles, les chimistes sont capables de générer un très grand nombre de molécules. En général, la valeur d'une banque se mesure à la diversité qu'elle apporte (figure 8). Ainsi il devient nécessaire de définir cette diversité par rapport aux molécules existantes et au sein de la banque elle-même. Vu le grand nombre de composés impliqués, cette évaluation passe obligatoirement par l'informatique et la modélisation moléculaire. André

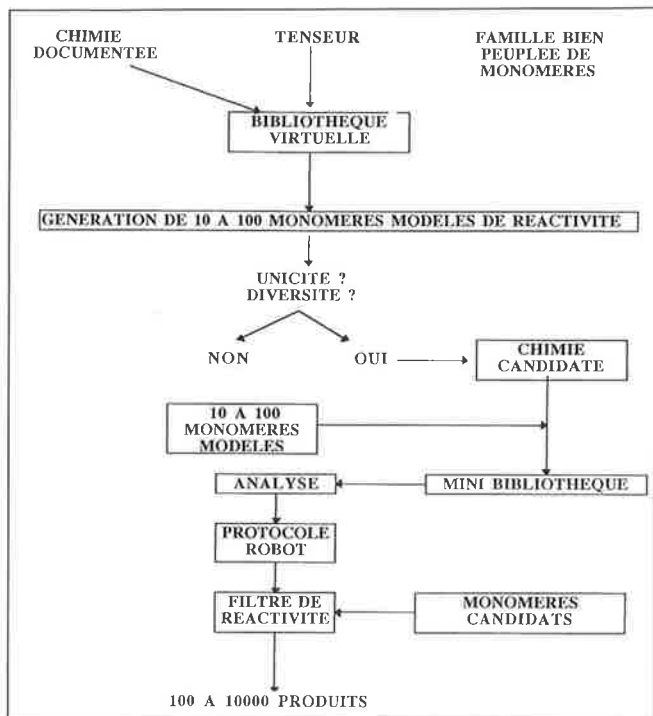


Figure 8 - Choix d'une chimie candidate pour la synthèse combinatoire.

Tartar (CEREP - Institut Pasteur de Lille), qui a décidé dans son groupe de se spécialiser dans la synthèse parallèle, a présenté son approche du problème, et le logiciel mis au point dans son équipe.

La chimie choisie doit impliquer la diversité (originalité au sein de la banque) et l'unicité des produits (originalité vis-à-vis des molécules commerciales). Cependant, elle n'est valorisée que par un choix de « building-blocks » d'environnements électronique et stérique différents. Ensuite, la synthèse d'une « mini banque » avec des représentants des synthons permet d'établir un filtre de réactivité.

Pour évaluer la diversité des monomères, il faut être capable d'établir des descripteurs et des règles de comparaison. André Tartar a développé un système de modélisation tridimensionnelle qui par minimisation d'énergie permet de retenir les conformères les plus stables. Il en déduit une matrice de 63 paramètres pharmacochimiques qui sont des distances entre les groupes aryles, alkyles, donneurs et accepteurs de liaison hydrogène et les groupes chargés. La comparaison des molécules est alors celle des matrices.

On peut appliquer cette stratégie pour un petit nombre de molécules comme les synthons, mais ce serait fastidieux sur une bibliothèque. La solution est alors de reprendre la minimisation d'énergie des building-blocks en leur imposant un « space-keeper » qui assurera un espace suffisant pour le couplage. On effectue ensuite un couplage virtuel qui consiste à ajouter le lien chimique entre les deux molécules et à minimiser son énergie. La diversité peut ainsi être évaluée en un temps raisonnable.

En dehors du filtre de réactivité, il faut se rendre compte que ces étapes sont réalisables avant toute expérience chimique. Cette bibliothèque virtuelle valide le lancement du projet.

Miniaturisation

Bien que la synthèse en phase solide soit le premier et le plus connu des domaines de la chimie combinatoire, des chimistes continuent à optimiser avec succès ces méthodes. Dans ce cadre, Wolfgang Rapp (Rapp Polymere, Tübingen, Allemagne) a présenté une étude fournie sur les capacités de gonflement des résines polystyrènes par rapport aux résines TentaGel dans différents solvants. Grâce à une haute teneur en polyoxyéthylène (figure 9), cette dernière a d'excellentes propriétés de gonflement dans les solvants organiques courants ainsi que dans les systèmes aqueux. Le volume est indépendant du solvant utilisé.

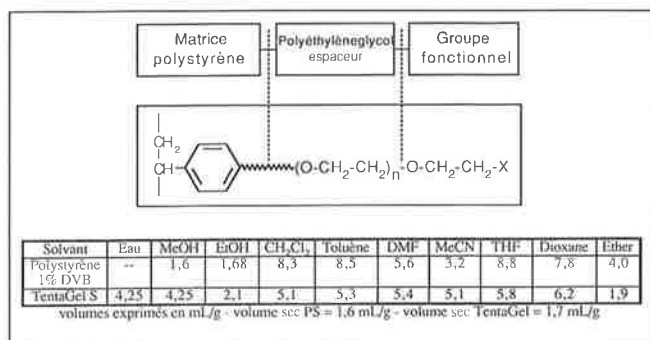


Figure 9 - Structure de la résine TentaGel et sa capacité de gonflement comparée.

Une nouvelle génération de billes de polymère a été présentée. Plus grosses, elles peuvent être utilisées en tant que micro-réacteurs dans des capillaires. Leur charge maximale est supérieure à celle de billes normales. Ainsi, les coûts de synthèse sont considérablement réduits (solvants, building blocks). Une synthèse d'hydantoïnes a été présentée ainsi que son suivi en ¹³C et ¹H MAS RMN. Wolfgang Rapp présente également un système de réacteurs équipés de condenseurs permettant des synthèses au reflux.

Nouvelles stratégies

Pour terminer ces deux jours, Robert Armstrong (UCLA, CA) présenta la synthèse de chimiothèques combinatoires permettant la formation de liaisons carbone-carbone et l'utilisation de la résine pour piéger le produit. Le premier

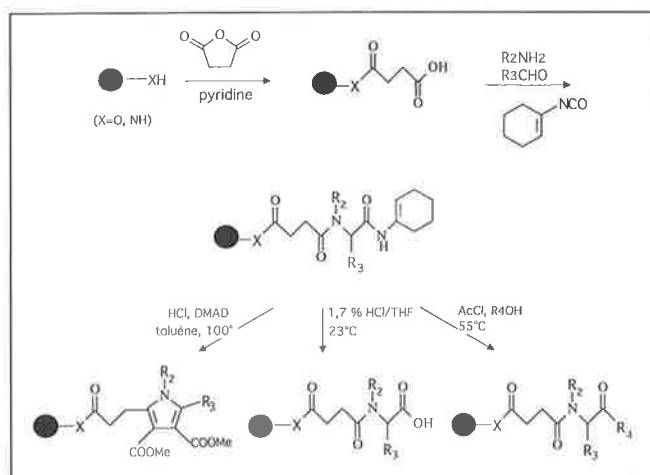


Figure 10 - Réaction de UGI.

exemple exposé fut la synthèse de douze analogues triphényléthylène du Tamoxifène (antitumoral). L'utilisation du réactif de Suzuki en milieu homogène et le piégeage par un iodure d'aryle greffé permet tous les avantages de la synthèse en phase solide quant aux rendements et la pureté.

Le deuxième point de l'exposé mettait l'accent sur l'exploitation de réactions impliquant plusieurs réactifs (Mannich, Hantzsch...). L'exemple abordé fut une réaction de Ugi qui en une étape apporte autant de diversité qu'une chimiothèque de térapeptides (*figure 10*). Plusieurs autres exemples de chimie complexe furent présentés également. Enfin, l'utilisation de puces électroniques pour le codage des chimiothèques par Robert Armstrong a suscité un grand intérêt dans l'auditoire. Ceci est une alternative à des méthodes de déconvolution itérative ou d'étiquetage.

De l'avis de tous, ce premier congrès français est une réussite puisqu'il a rappelé les bases et l'historique de la chimie combinatoire et présenté des techniques apparues plus

récemment. Il a contribué à sensibiliser la communauté des chimistes aux nouveaux défis proposés par la chimie combinatoire.

Il a permis aux néophytes de rencontrer les spécialistes et aux universitaires de côtoyer les industriels. La présence des exposants a permis de découvrir les appareils et les logiciels utilisés dès aujourd'hui dans les sociétés pharmaceutiques. Ce congrès nous a fait mieux comprendre les enjeux industriels, technologiques et commerciaux de la chimie combinatoire. Cette discipline évolue tellement rapidement que nous espérons que le symposium de Rennes sera le premier d'une longue série.

Références


- [1] L. Bourel, X. Williard, I. Pop, R. Baudelle, D. Horvath, B. Déprez, P. Melnyk, A. Tartar, Synthèse combinatoire. Les autoroutes de la diversité, *L'Actualité Chimique*, 1995, 7, p. 33-40.



**LA CHIMIE APPLIQUÉE
AU SERVICE DE LA VIE
QUOTIDIENNE**

- Spécialités industrielles,
- Protection des cultures et des espaces verts,
- Intermédiaires pour pharmacie et photographie.

28, boulevard Carnélinat - BP 75 - 92233 GENNEVILLIERS Cedex France - Tél. : 01 40 85 50 50 - Télécopie : 01 47 92 25 45



LA MESTA CHIMIE FINE
Pont Charles Albert,
06830 GILETTE

La Mesta

Fabrication à façon d'intermédiaires
et principes actifs

Industries pharmaceutiques, cosmétiques
phytosanitaires, polymères, arômes, parfums
Commercialisation de produits chimiques