

Le chimiste et le médicament * (2^e partie)

par **J. C. Gagnault** (*Centre de recherches Roussel UCLAF, 102, route de Noisy, 93230 Romainville*).

Outre l'isolement (II.1), l'observation (II.2), le savoir faire chimique (II.3) traités en 1^{re} partie, le criblage (II.5) et le « drug design » (II.6) constituent deux autres points de départ très importants pour la recherche d'une molécule active.

II.5. Le criblage ou « screening »

Le nombre des principes actifs isolés et des molécules synthétisées, en s'inspirant ou non des modèles naturels, a augmenté rapidement dès le début du xx^e siècle. Devant cet afflux qui est allé en grandissant considérablement, on a cherché à évaluer systématiquement les éventuelles propriétés des substances naturelles et des molécules produites par synthèse, cette méthode, appelée criblage ou « screening », repose sur des tests dont le nombre ne cesse de progresser avec les développements de la biologie. Elle peut prendre deux aspects : le criblage général et le criblage orienté. Avant de les examiner, il paraît utile de définir ici le **récepteur** dont le rôle est primordial dans l'activité de toute substance endogène ou exogène.

● **Le récepteur** : la notion de récepteur, d'abord intuitive, s'est peu à peu affirmée pour les substances endogènes, puis pour des produits exogènes tels que les médicaments. Elle peut être assez large et recouvrir l'ensemble des macromolécules biologiques sur lesquelles viennent agir, de façon plus ou moins spécifique, les « ligands » (substrats d'enzymes, hormones, médicaments, toxiques, etc.). Le récepteur proprement dit, membranaire ou intracellulaire, correspond à une entité précise puisqu'il représente une sorte d'empreinte moléculaire, sur laquelle le ligand doit s'adapter aussi parfaitement que possible. L'interaction temporaire entre un récepteur et une molécule (ligand) endogène ou exogène dépend de la complémentarité des deux partenaires selon l'image clef-serrure *, elle provoque une suite d'événements à l'origine de l'effet biologique ou thérapeutique, en fonction de mécanismes qui dépendent de la nature des entités réagissantes (ligand-récepteur). En se fixant, selon son affinité, sur le récepteur, un produit peut provoquer soit une réponse agoniste quantifiable (dite activité intrinsèque), qui est alors de même nature que celle du ligand physiologique, soit une réponse antagoniste compétitive s'opposant à celle du ligand physiologique, accompagnée éventuellement d'une faible action agoniste (antagoniste - agoniste partiel). L'agoniste peut être indirect (coopératif) lorsqu'il se fixe sur un site différent du récepteur, de même l'antagoniste peut être indirect s'il n'agit pas sur le récepteur mais qu'il le déforme (allostérie). Le récepteur s'étudie grâce à des ligands radioactifs (marqueurs); l'étude des molécules médicamenteuses capables de se lier à un récepteur connu est capitale dans la compréhension des mécanismes d'action des médicaments dont il est la cible privilégiée.

● **Le criblage général** consiste à présélectionner, par des essais systématiques, les molécules qui présentent une activité intéressante.

* **Ou « La genèse du médicament vue à travers l'histoire de sa conquête par les chimistes ».**

* *A laquelle on préfère maintenant l'image de la main et du gant, qui est effectivement plus représentative de la réalité, du fait de la relative flexibilité des macromolécules qui forment le récepteur.*

te sur un ou plusieurs tests réalisés *in vivo* sur animal entier et/ou *in vitro* sur organe isolé ou sur fragment d'organe, ou bien sur préparation membranaire ou homogénat tissulaire permettant des études sur récepteur. En screening, l'affinité d'une molécule exogène pour un récepteur est décelée par son aptitude à provoquer le déplacement d'une molécule radioactive (marqueur) dont l'affinité pour le récepteur étudié est connue.

Cette façon de procéder est particulièrement intéressante pour les molécules chimiquement originales puisqu'elle permet de détecter une action parfois imprévisible. C'est, en conséquence, une bonne méthode pour essayer de valoriser des travaux de synthèse industriels ou universitaires faits *a priori* dans une autre perspective que celle du médicament. A titre d'exemple, on peut signaler qu'une série d'anilides herbicides, essayée à tout hasard en criblage général, a révélé des propriétés antiandrogènes remarquables et tout à fait inattendues (Schering 1971). Malgré son caractère aléatoire et son faible rendement, ce criblage général est encore largement utilisé car c'est un moyen non négligeable de découvrir des têtes de séries chimiques originales.

● **Plus particulier est le criblage orienté** qui se propose de chercher ou de vérifier si une molécule possède une ou plusieurs activités déterminées dans un ou plusieurs domaines préalablement définis (16). On recherche, par exemple, de cette façon les activités anticancéreuses et antibiotiques éventuelles de certaines molécules. Ce criblage orienté permet, notamment, d'établir des relations structure-activité à l'intérieur de séries chimiquement homogènes, directement exploitables en « drug design » (cf. suite). Il est utilisé aussi pour contrôler l'activité des molécules conçues dans un but déterminé.

Lorsqu'on cherche une molécule biologiquement active, ces deux aspects du criblage sont souvent utilisés conjointement. C'est-à-dire que la molécule à tester, préparée en général en suivant un fil conducteur la reliant à des analogues plus ou moins proches quant à la structure ou à l'activité souhaitée, est en priorité essayée pour l'activité attendue, mais elle est également « criblée » sur les principaux tests des grands systèmes (nerveux, cardiovasculaire...). Cette manière de procéder permet de bien connaître les entités étudiées, et de détecter très précocement les activités secondaires éventuellement gênantes. Elle a également fait largement la preuve de son efficacité en conduisant à de nombreuses découvertes majeures : propriétés hypnotique et antiépileptique des barbituriques*, antihistaminique des phénothiazines, anxiolytique des benzodiazépines, etc.

II.6. Le « drug design »

La recherche de molécules actives peut aussi se faire par « drug design »; elle s'appuie alors sur des bases aussi rationnelles que possible et repose, pour l'essentiel, sur l'établissement de relations entre les structures de molécules connues ayant des activités biologiques comparables. La prise de conscience de l'existence de relations possibles entre des structures moléculaires et certaines activités remonte probablement à l'isolement des principes actifs des végétaux, mais la confirmation de cette relation peut être considérée comme une retombée du criblage. Dans le drug design, le chimiste cherche, et ceci depuis des décennies, soit à optimiser par des modifications appropriées (modulations) les propriétés de molécules dont on connaît déjà l'activité, quelle qu'en soit l'origine (criblage, observation ou renommée), soit à conférer une propriété nouvelle à une molécule. Il peut aussi, et c'est l'aspect le plus neuf de la recherche de molécules actives, essayer de concevoir *a priori* la structure qu'une molécule devrait avoir pour exercer une activité thérapeutique déterminée (15). Quelques exemples illustreront ces aspects du drug design.

* Le premier terme de la série, d'ailleurs inactif, fut obtenu au siècle dernier dans le laboratoire de Kékulé le jour de la Sainte-Barbe, d'où le nom d'acide barbiturique.

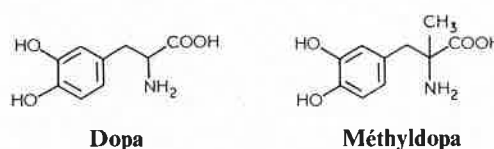
II.6.1. La modulation chimique

a) La modulation chimique simple.

Une illustration de modulation simple peut être fournie par l'exemple du dicoumarol (anticoagulant naturel, cf. précéd.) transformé, par Rosicky en 1944, en Tromexane, autre anticoagulant plus maniable car mieux éliminé :

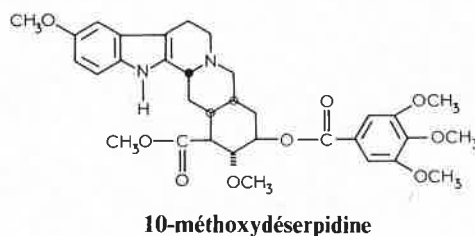
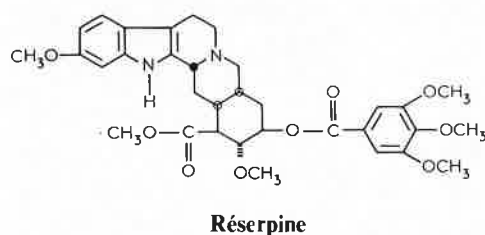


Parfois ces modulations même minimes peuvent entraîner un changement fondamental du type d'activité de la molécule de départ. C'est ce qui s'est produit lorsqu'on a méthylyé en α la dihydroxyphénylalanine (DOPA).



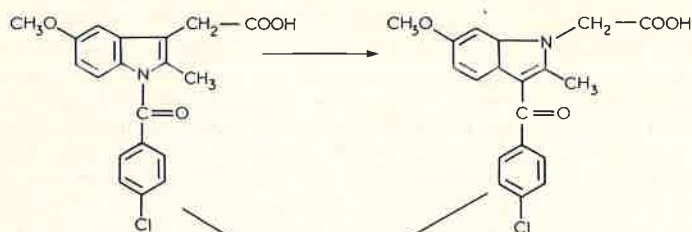
Cet acide aminé naturel est le précurseur de la dopamine, de la noradrénaline et de l'adrénaline et il exerce, de ce fait, des propriétés hypertensives indirectes alors que l' α -métyldopa est anti-hypertensive.

Il arrive aussi que le simple déplacement d'un groupe permette de dissocier des propriétés. Par exemple, Velluz et al. (32, 33) ont préparé la 10-méthoxydéséripidine (Décaserpyl®) en déplaçant, par analogie avec la sérotonine, le groupe méthoxyle de la réserpine de la position 11 à la position 10. Cette 10-méthoxydéséripidine perd pratiquement les effets de l'alcaloïde naturel sur le système nerveux central tout en conservant ses propriétés antihypertensives :



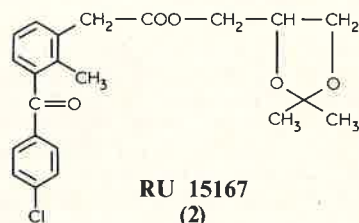
Souvent ces variations simples peuvent conduire de proche en proche à des molécules plus différenciées structurellement mais gardant, soit un profil pharmacologique voisin, soit seulement l'une des propriétés de la molécule mère.

L'indométacine, anti-inflammatoire (AI) et analgésique (ANA) bien connu, a par exemple été soumise à des variations intéressantes utilisant surtout la bioisostérie (27) (Dupéran et Surgam®) et la simplification moléculaire (Surgam® et Profénid®). Effectivement, avec le Dupéran®, cette dissociation s'est faite au bénéfice de l'effet analgésique.

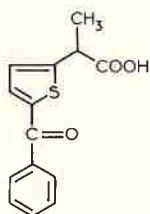


Indométacine (MSD)
(Indocid®) (AI-ANA)

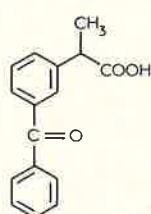
Clométacine (I)
(Dupéran®) (ANA)



RU 15167
(2)



Acide tiaprofénique
(Surgam®) (11) d'après (27) (AI)



Kétoprofène (RP)
(Profénid®) (AI)

La bioisostérie, propriété très utilisée en modulation moléculaire, repose sur l'observation que certains fragments moléculaires, lorsque leurs distributions électronique ou spatiale sont voisines, ont tendance à conférer le même type d'effet biologique aux molécules qui les portent, même s'ils paraissent différents en écriture chimique (35). Ainsi, ces fragments sont plus ou moins remplaçables entre eux (Tableau II).

Tableau II

Exemples	
1.	$\text{—C(=O)OH} \approx \text{N}_4\text{H}$ Fonction acide Tétrazole
2.	$\text{C}_4\text{H}_4\text{O} \approx \text{C}_4\text{H}_4\text{S} \approx \text{C}_4\text{H}_4\text{N}$ Furanne Thiophène Pyrrole
	$\text{C}_6\text{H}_6 \approx \text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2\text{S} \approx \text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2\text{H} \approx \text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2$ Benzène Thiazole Imidazole Pyrimidine

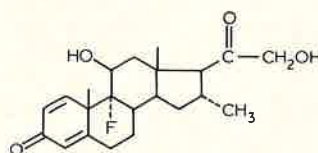
b) La modulation chimique reposant sur certains calculs.

Indépendamment du type de démarche précédent débouchant de proche en proche sur des analogues simples ou non d'une molécule de départ connue, la modulation chimique peut utiliser des moyens

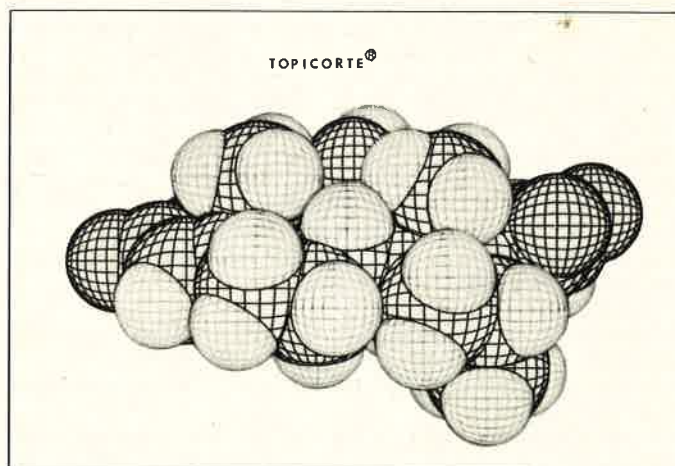
plus complexes pour parvenir à des modèles structuraux théoriques voisins ou éventuellement très différents ayant une certaine probabilité de présenter l'activité souhaitée.

Un premier exemple est fourni par les calculs qui permettent de déterminer les conformations que les molécules peuvent prendre grâce à leur flexibilité, afin de connaître celles qui sont les plus aptes à interagir avec un récepteur. Les résultats peuvent, le cas échéant, être utilisés pour essayer de présenter la molécule dans une conformation favorable par pontage ou substitution. On utilise ainsi des méthodes telles que le programme « Gemo »* (12), grâce auxquelles il est possible de connaître les conformations d'énergie les plus basses (états les plus stables).

On peut aussi obtenir une représentation tridimensionnelle des molécules (12), par exemple, celle du Topicorté®, à comparer avec sa formule développée conventionnelle :



Désoximétasone
(Topicorté®)



Le programme conversationnel « SCRIPT », récemment mis au point (13), permet d'accéder, à partir du seul tracé de la formule chimique sur l'écran d'un terminal graphique, aux géométries moléculaires tridimensionnelles et aux énergies relatives des molécules organiques.

Un autre procédé consiste à essayer d'évaluer, par voies statistiques, la probabilité d'activité d'une molécule M. Pour y parvenir, on procède, par exemple, à une description préalable des relations interatomiques et des propriétés électroniques des atomes (électronégativité, paires d'électrons libres, etc.) de chacune des molécules ayant un type d'activité donné (ex. : anti-inflammatoire = AI). Cette description, après codage en chiffres (descripteurs), est entrée dans un ordinateur en même temps que le degré d'activité de chaque molécule. Par comparaison entre tous les descripteurs des molécules, l'ordinateur choisira ceux correspondant à une molécule théorique M₁ qui aurait la meilleure activité dans le type choisi (AI), du moins par rapport à celle des n molécules. Il suffit alors d'effectuer la description de la molécule M, selon le processus adopté pour les n molécules, puis de comparer les descripteurs de M à ceux de M₁, soit pour voir si M est intéressante, soit pour prévoir si l'addition ou la suppression d'un ou plusieurs descripteurs rapproche M et M₁ (24). Dans le premier

* Gemo : abréviation de géométrie moléculaire.

cas, on peut assimiler cette méthode à une forme de criblage théorique, alors que dans le deuxième cas elle devient une méthode de « drug design », etc.

II.6.2. La conception chimique d'origine biologique

La conception *a priori* peut avoir un point de départ biologique. Dans ce cas elle ne peut se contenter de la chimie organique et des relations structure-activité. Elle utilise, en plus, des notions biologiques relatives aux mécanismes d'action, ce qui nécessite des connaissances anatomiques, physiologiques et biochimiques.

II.6.2.a : L'élaboration de ce type de conception se fait en partant d'une structure physiologique, comme, par exemple, les bronches, sur laquelle il serait intéressant d'intervenir dans une perspective thérapeutique, soit la bronchodilatation. On compare alors des molécules connues agissant sur un type de récepteurs appropriés (comme les récepteurs β adrénergiques) impliqués dans le fonctionnement de cette structure et on essaie de définir, par relations structure-activité, les caractéristiques nécessaires pour qu'une molécule soit susceptible d'exercer l'effet recherché (15).

II.6.2.b : On peut aussi prendre pour base de réflexion une molécule naturelle. Par exemple, on sait que l'histamine exerce ses effets physiologiques et pathologiques en agissant sur deux types de récepteurs (H_1 et H_2). Sa participation à la formation des ulcères gastriques est en relation directe avec sa liaison aux récepteurs H_2 , (les antihistaminiques classiques de type H_1 , ex. : les aminoalkylphénothiazines sont inactifs sur ce type d'affection). C'est l'origine de la longue recherche de substances capables de reconnaître le récepteur H_2 de l'histamine et de s'y lier plus fortement que cette dernière, mais sans déclencher la réponse habituelle. Sans entrer dans les détails de la découverte des antihistaminiques H_2 , fort bien analysée par Ganellin (19), qui a nécessité la synthèse de très nombreuses molécules, on peut retracer sommairement les étapes ayant conduit, par améliorations successives de l'activité antagoniste, à un produit très actif, la cimétidine :

- la modification de la structure de l'histamine,
- la découverte de l'activité antagoniste des N-guanylhistamines, qui agissent seulement à fortes doses,
- l'allongement de la chaîne,
- une nouvelle homologation de la chaîne et le remplacement de la guanidine par la thiourée conduisant au burimamide,
- la substitution du CH_2 en β par un atome de soufre conduisant au thioburimamide,
- le remplacement de la thiourée par une cyanoguanidine aboutissant à la cimétidine qui est l'antihistaminique H_2 le plus efficace actuellement sur le marché pharmaceutique.

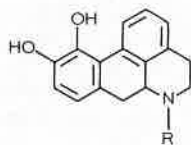
La dopamine est aussi un bel exemple de point de départ biologique ayant suscité la préparation de nombreux analogues, dérivés ou précurseurs. Des études systématiques d'anatomie pathologique *post mortem* ont révélé, dès 1938, que les lésions les plus constantes chez les parkinsoniens affectent le *Locus niger* (20) qui est un noyau constitué par des corps cellulaires de neurones dopaminergiques, contenant 80 % de la dopamine cérébrale (21), dont les prolongements (axones) s'étendent sur une autre structure du cerveau, le striatum (4, 14), où ils libèrent de la dopamine. Il était donc justifié d'essayer chez ces malades soit d'augmenter les taux de dopamine dans le système nigrostrié, soit de remplacer cette amine biogène par des produits capables d'exercer les mêmes effets sur les récepteurs dopaminergiques du striatum.

Dans le premier cas, le choix se porta sur la L-Dopa, aminoacide précurseur de la dopamine, puisque Carlsson (et al.) (10) avaient montré que seul ce précurseur de l'amine, et non l'amine, pouvait pénétrer dans le cerveau. Néanmoins, les premières expériences furent décevantes parce que la L-Dopa se décarboxylait en grande partie à la périphérie. Alors Bartholini (et al.) (3) s'avisèrent d'utiliser un inhibiteur périphérique de L-Dopa décarboxylase, le RO 4.4602. Ce produit et ceux qui lui succédèrent ne passent pas dans le cerveau et permettent d'éviter en partie l'apparition de dopamine périphérique.

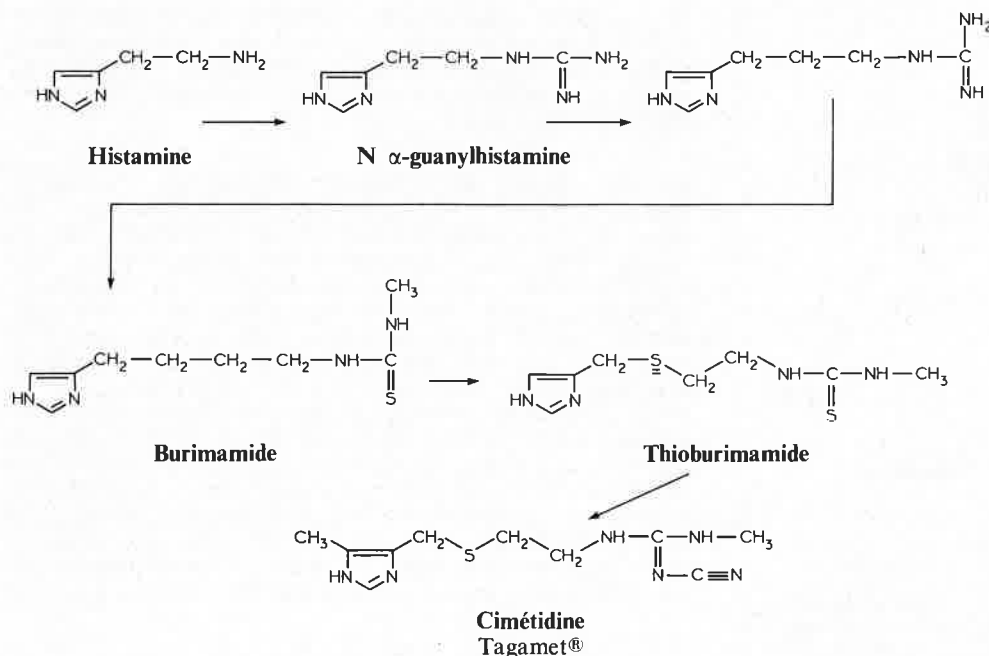


Dans le deuxième cas, on a cherché à utiliser des substances simulant l'activité de la dopamine :

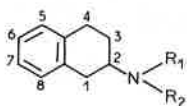
- soit en partant d'alkaloïdes naturels dopaminergiques comportant le motif de cette amine et en faisant des dérivés :



- R = CH_3 apomorphine
- R = H norapomorphine
- R = alkyl...



• soit en synthétisant des dérivés de la 2-aminotétraline comprenant aussi le motif de la dopamine et porteurs de groupes alkylés ou hydroxylés en 7 ou en 5,6 ou 7,8 du type :



On a également suggéré que, au cours du métabolisme naturel de la dopamine, il pouvait se former de la tétrahydropapavéroline (THPV), alcaloïde proaporphinique se rapprochant de l'apomorphine qui présente des propriétés dopaminergiques; ainsi cette molécule pourrait être douée de propriétés antiparkinsoniennes (29). Simon, Boissier et al., (28) ont recherché l'activité antiparkinsonienne de ce produit, mais ils ont été gênés par ses effets cardiovasculaires de type β -adrénergique :

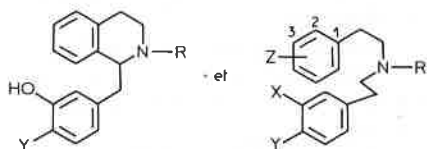


Dopamine

Dopaldéhyde

THPV

Dans le but d'éliminer la composante β -adrénergique de la THPV, Nédélec, Boissier (et al.) (25) ont ensuite préparé divers dérivés de cette THPV, puis des analogues ouverts (seco) plus aptes à posséder une mobilité conformationnelle comparable à celle de la dopamine :

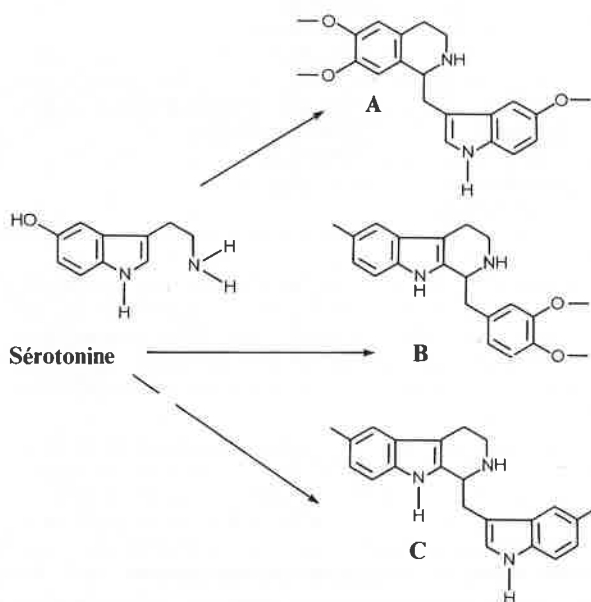


Bien que l'on sache aujourd'hui que la tétrahydropapavéroline n'a pas d'activité dopaminergique, l'hypothèse a néanmoins permis, de proche en proche, d'obtenir des dérivés dopaminergiques et de préciser que l'activité de la dopamine était conservée avec un seul OH en méta de la chaîne et renforcée par la N-propylation :

Les dérivés seco :

RU 24 213 où X = OH, Y = Z = H, R = n -C₃H₇
 RU 24 926 où X = OH, Y = H, Z = 3 - OH, R = n -C₃H₇,
 sont effectivement dopaminergiques.

La sérotonine, qui intervient aussi dans de nombreux processus biologiques, a fait l'objet de raisonnements analogues; ainsi, dans certains états pathologiques caractérisés par des insomnies ou de la



dépression, on a préconisé l'administration de tryptophane (ou de son dérivé hydroxylé en 5), acide aminé précurseur de la sérotonine. Et partant d'une hypothèse du même type que celle qui avait présidé à la préparation de tétrahydropapavéroline à partir de la dopamine, on a envisagé la synthèse de dérivés cyclisés de la tryptamine : ceci a conduit à préparer quelques tétrahydroisoquinoléines (A) substituées en 1 par des groupes indolyl-3 méthyles (A) et des β -carbolines substituées par des benzyles (B) ou des indolyl-3 méthyles (C), susceptibles de se former *in vivo* au cours du métabolisme des amines biogènes (17, 18).

II.6.3. Du bon usage des relations structure-activité S/A

Qu'il s'agisse de l'amélioration d'un médicament connu ou de la recherche d'un principe actif conçu *a priori*, on essaie autant que possible, toujours en utilisant les relations structure-activité, de définir par comparaison la géométrie et/ou les caractéristiques électroniques d'une molécule susceptible d'exercer l'effet désiré. La difficulté de cette approche rationnelle réside notamment dans la manière d'apprécier l'activité biologique des molécules prises comme référence et dans la connaissance des mécanismes de l'action biologique.

En effet, l'activité d'une molécule dépend non seulement de son aptitude intrinsèque à réagir avec un récepteur commandant un système physiologique, mais également de son cheminement vers celui-ci, qui conditionne sa distribution. Si l'on apprécie l'activité au niveau de l'organisme entier, les problèmes d'accès au récepteur y sont inclus d'emblée, mais les molécules peuvent produire le même effet apparent par des mécanismes très différents. Si, au contraire, l'activité est mesurée au niveau du récepteur, les comparaisons sont très significatives mais elles ne tiennent pas compte de l'accès au récepteur (15). Néanmoins, l'examen de la structure des molécules ayant la même activité montre que, bien qu'une molécule soit un tout, son activité semble plus directement reliée à certains de ses fragments alors que son aptitude à atteindre la cible serait, dans un certain nombre de cas, reliée à d'autres fragments plus immédiatement en relation avec des facteurs physicochimiques.

Les fragments actifs (ou pharmacophores) sont constitués par une simple fonction chimique ou, le plus souvent, par un ensemble structural comportant des fonctions, des chaînes et/ou des cycles. La position relative de ces éléments, la répartition électronique ainsi que la géométrie de l'ensemble peuvent être capitales pour l'activité d'une molécule. (Voir des exemples de pharmacophores dans le tableau III).

Cette notion (15) doit être interprétée avec prudence, car l'activité d'un pharmacophore peut être modifiée ou supprimée par l'introduction d'autres substituants. Par ailleurs le même type de récepteur sollicité par un même pharmacophore peut se retrouver sur plusieurs systèmes physiologiques (système nerveux central, système cardiovasculaire...) et provoquer ainsi des réponses différentes selon que la molécule porteuse de ce pharmacophore atteint l'un ou l'autre de ces systèmes (15).

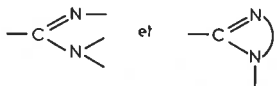
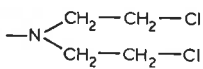
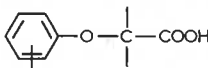
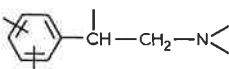
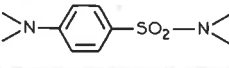
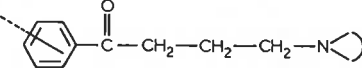
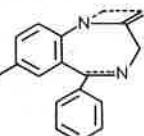
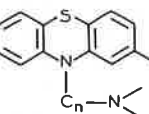
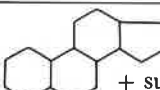
L'étude des fragments plus particulièrement impliqués dans les propriétés physicochimiques permet d'optimiser l'activité d'un type de produits par des méthodes comme celle de Hansch. Toutefois ces méthodes ne fournissent de bons résultats que dans des séries chimiques homogènes.

La réalisation de prodrogues* s'est révélée très fructueuse, notamment pour améliorer la formulation, les propriétés organoleptiques, le métabolisme, la stabilité, le passage des barrières (intestinale, cutanée, oculaire, hématoencéphalique), la répartition tissulaire, l'excrétion rénale (16).

Dans tous les cas l'établissement indispensable de relations structure-activité nécessite, pour être valable, une appréciation des mécanismes d'action des molécules médicamenteuses en relation avec les mécanismes physiologiques (15).

* Ou composé destiné à l'usage thérapeutique qui doit subir une biotransformation après administration à un organisme pour que s'exerce l'activité biologique.

Tableau III. Exemples de pharmacophores (15)

Nature du pharmacophore	Nom	Pharmacophores Structure	Activité(s) généralement induite(s)
I Fonction	amidine		antihypertensive vasoconstrictrice inhibitrice d'enzyme
	sulfone	$-\text{SO}_2-$	hypnotique anticonvulsivante bactériostatique
II Enchaînement comportant des fonctions	aminoalcool	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}<$	anesthésique locale sympatholytique antitussive psychostimulante
	moutarde à l'azote		d'agent alcoylant (anticancéreux)
III Enchaînement comportant des fonctions et des cycles	acides arylacétiques et homologues	$\text{Ar}-\text{C}_n-\text{COOH}$	anti-inflammatoire analgésique
	acides phénoxyacétiques		hypocholestérolémiant
	phényléthylamines		adrénergique antiadrénergique analgésique
	p-aminophénylsulfamide		antibactérienne
	butyrophénone		neuroleptique (tranquillisant majeur)
	benzodiazépine		anxiolytique (tranquillisant mineur)
	phénothiazine du type		neuroleptique antihistaminique antitussive antiémétique hypnotique
	stéroïdes	 + substituants	alcools cétones lactone ammonium quaternaire

II.7. Intérêts propres à chacune des approches, et interrelations

Ainsi, à côté du screening, de l'observation fortuite et surtout de la modulation moléculaire, qui fournissent encore de nos jours l'essentiel des médicaments, la conception de molécules reposant sur des bases biologiques commence à prendre une place qui devrait aller en grandissant grâce aux formidables progrès de la biologie.

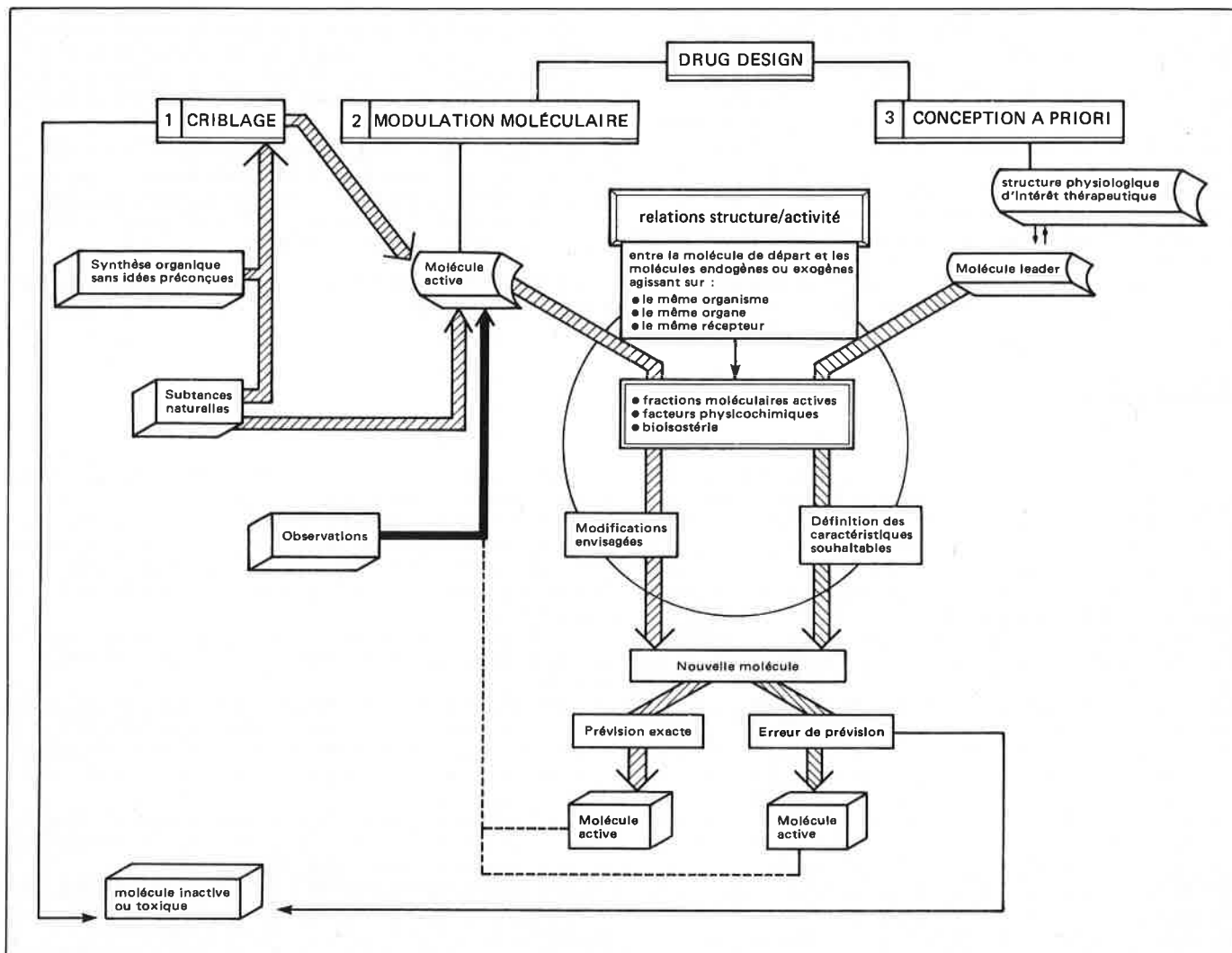
Chacune de ces méthodes de recherche de molécules actives a son utilité. Le screening général est plus favorable à l'innovation chimique (liberté de créativité chimique), la conception, *a priori* sur

des bases biologiques ou de structure-activité, à l'innovation thérapeutique et la modulation moléculaire à l'optimisation de molécules connues. Cette répartition qualitative n'est toutefois pas absolue et les molécules obtenues par les deux premières méthodes peuvent évidemment se prêter à la modulation moléculaire (tableau IV).

Finalement quelle que soit la voie de départ empruntée, isolement de principes actifs, observations fortuites, savoir faire chimique, exploitation de nouvelles acquisitions, criblage, drug design, on observe que dans la pratique les recoupements ou les relais sont fréquents, par conséquent que ces voies ne s'excluent pas l'une l'autre mais, au contraire, se complètent très souvent.

On a pu voir que la belle réussite des cortisoniques procède de

Tableau IV (d'après la référence 15).



l'isolement, de l'observation clinique, du savoir faire chimique. On aurait pu aussi montrer que les progrès dans ce domaine sont en relation directe avec les relations structure-activité et le criblage pratiqué notamment sur récepteur. Par exemple, dans cette série chimique l'introduction d'un groupement CH_3 en position 16α ou β diminue et parfois inverse l'effet minéralocorticoïde gênant des glucocorticoïdes, l'introduction d'une double liaison en 1-2 ralentit le métabolisme et prolonge les effets, la fluoration en 9α diminue la liaison du cortisonique aux protéines plasmatiques, etc.

On pourrait faire une démonstration sensiblement analogue avec les prostaglandines, etc.

II.8. Concours nécessaires à l'obtention d'une molécule active

La recherche d'une molécule active est donc devenue une aventure très complexe où chimie et biologie (pharmacodynamie, biochimie, physiologie, électrophysiologie...), tiennent le devant d'une scène fortement soutenue par de nombreuses autres disciplines, qui constituent des appuis indispensables (documentation, analyse structurale...).

Il n'est plus possible de nos jours d'entamer une recherche sans procéder à un examen attentif de la littérature mondiale, pour s'assurer aussi bien de l'originalité du composé que des méthodes les plus aptes à l'obtenir. Il faut également tenir compte de ce que l'on connaît concernant les mécanismes d'action et des progrès de la pharmacodynamie, etc. Ce travail est souvent devenu affaire de spécialistes de la documentation qui en livrent l'essentiel aux chercheurs.

D'autre part, comment envisager de procéder aujourd'hui à des analyses structurales fines et complexes sans le concours d'analystes armés de puissants moyens tels que les méthodes spectrographiques UV, IR, de RMN, de masse ou la détermination des configurations par moments dipolaires (23) et par dichroïsme circulaire (22 a, b), (30, 31).

Dans l'élaboration d'un sujet de recherche et dans la résolution des problèmes qui se posent pour arriver à une molécule active, on aura en général intérêt à bénéficier d'un certain nombre de concours. La tâche sera facilitée, en effet, par la présentation d'une vue synthétique des implications biologiques (physiologiques, pathologiques, biochimiques, pharmacologiques) du sujet ou des problèmes. Ces réflexions, ayant pour base les données de la littérature allant de la biologie à la chimie et les relations structure-activité, aideront à faire le chemin inverse de la chimie à la biologie (15).

L'obtention des molécules actives peut également bénéficier de disciplines en première approximation fort éloignées de la chimie. Par exemple, il est d'usage courant de confier certaines étapes, notamment dans les synthèses stéréospécifiques, à des micro-organismes : hydroxylation (9), réduction (8), oxydation (6), transformations diverses (5, 7, 26). Il arrive même qu'il soit plus rentable de réaliser des hémisynthèses en partant de molécules primaires élaborées par des micro-organismes (*). (A l'opposé, on peut aussi fabriquer par synthèse totale des substances naturelles, antibiotiques, vitamines..., normalement produites par voie microbienne, cf. précéd.).

* Exemples : acide 6-aminopénicillanique, ou issue de sources végétales (diosgénine, stigmasterol) ou de sources animales (acides biliaires).

Enfin, depuis peu, les manipulations génétiques offrent de nouvelles perspectives à l'industrie du médicament pour la production de produits naturels. Ainsi la création de chimères a virtuellement rendu possible la préparation industrielle d'insuline humaine par des bactéries et on est à la veille d'obtenir par des voies analogues la somatostatine et la somatotropine (hormones de croissance) qui permettent, entre autres, de soigner certaines formes de nanisme. Ces chimères sont créées en prélevant, par des coupures enzymatiques spécifiques, des parties de chromosomes d'une espèce que l'on inclut aux chromosomes des cellules d'une autre espèce par « soudures » enzymatiques. On peut prendre comme exemple les chromosomes des cellules pancréatiques humaines qui, comme tous les chromosomes, comportent des chaînes d'acide désoxyribonucléique (ADN) agencées selon un ordre déterminé. L'opération consisterait, en théorie, à couper une séquence bien définie de la chaîne d'ADN responsable de la production d'insuline et à la fixer sur les chromoso-

mes d'une bactérie dont la programmation se trouve ainsi modifiée**. La bactérie produit alors la substance désirée. Cette technique n'est utilisable que dans la mesure où on a parfaitement identifié les substances naturelles concernées. Il est probable que cette voie aura un grand avenir, soit pour l'obtention directe de produits naturels d'origine animale et peut-être un jour végétale, soit pour celle de matières premières transformables par hémisynthèse chimique en substances nouvelles.

Malgré tous ces efforts sommairement retracés ici et le concours de tous ces spécialistes, la molécule active ainsi obtenue est une étape essentielle mais non suffisante dans la recherche du médicament, car beaucoup d'obstacles et d'épreuves, qui seront examinés dans la 3^e partie, la séparent encore de celui-ci.

La troisième et dernière partie de cette étude paraîtra dans le fascicule du mois de janvier 1981.

Bibliographie

- (1) A. Allais, J. Meier, J. Mathieu, G. Nominé (Chimie), M. Peterfalvi, R. Deraedt, L. Chiffot, J. Benzoni, R. Fournex (pharmacologie), « Recherche d'analgésiques non narcotiques et d'anti-inflammatoires dans la série des carboxylalcoyl-1 acyl-3 indoles », *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 1975, **10**, 187.
- (2) A. Allais, G. Rousseau, J. Meier (chimie), R. Deraedt, J. Benzoni, L. Chiffot (pharmacologie), « Dérivés de la série des acides benzoylphénylacétiques anti-inflammatoires et analgésiques », *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 1974, **9**, 381.
- (3) G. Bartholini, A. Pletscher, « Cerebral accumulation and metabolism of C¹⁴ dopa after selective inhibition of peripheral decarboxylase », *J. Pharmacol. Exptl. Thérap.*, 1968, **161**, 14.
- (4) E. Baum, A. North-Diehl, M. C. Piarroux, F. Thenint, J. R. Boissier, « Modifications biochimiques, histochimiques et pharmacologiques après lésion bilatérale des différentes parties de la substance noire chez le rat », *J. Pharmacol.*, 1972, **3**, (4), 477.
- (5) P. Bellet, « L'utilisation des micro-organismes en synthèse organique », *L'actualité chimique*, mars 1980, p. 14.
- (6) P. Bellet, D. Gérard, « N-oxydation microbiologique de la strychnine », *Ann. Pharm. Fr.*, 1962, **20**, 928.
- (7) P. Bellet, D. Gérard, « Sur quelques transformations microbiologiques du digitoxide », *Ann. Pharm. Fr.*, 1963, **21**, 593.
- (8) P. Bellet, G. Nominé, J. Mathieu, « Réduction asymétrique par voie microbiologique en synthèse totale stéroïde », *C.R. Acad. Sci.*, série C, 1966, **263**, 88.
- (9) P. Bellet, Truong Van Thuong, « Hydroxylation microbiologique d'alcaloïdes indoliques », *Ann. Pharm. Fr.*, 1970, **28**, 119.
- (10) A. Carlsson, M. Linquist, T. Magnusson, « 3,4-dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophane as reserpine antagonists », *Nature* (London), 1957, **180**, 1200.
- (11) F. Clemence, O. Le Martret (chimie), R. Fournex, G. Plassard, M. Dagnaux (pharmacologie), « Recherche de composés anti-inflammatoires et analgésiques dans la série du thiophène », *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 1974, **9**, 390.
- (12) N. C. Cohen, « Gemo, a computer program for the calculation of the preferred conformations of organic molecules », *Tetrahedron*, 1971, **27**, 789.
- (13) N. C. Cohen, P. Colin, G. Lemoine, « Interactive molecular geometrical treatments on the basis of the chemical formula drawing », à paraître en 1980.
- (14) K. Fuxe, Hockfelt and U. Ungerstedt, « Central monoaminergic tracts », *Princ. psychopharmacol.*, 1970, **87-96**, 720, Ed. Clark, W. Gilbert. Academic : New York.
- (15) J. C. Gagnault, « Pharmacochimie », Monographie dans *Encyclopedia Universalis*, supplément 1980.
- (16) J. C. Gagnault, « Criblage », « pharmacophore », « prodrogue » in *Thesaurus index*, *Encyclopedia Universalis*; à paraître en 1980.
- (17) J. C. Gagnault, D. Frechet, L. Nedelec, « Indolylméthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4-isoquinoléines et benzyl-1 tétrahydro-2,3,4,9/1H/β-carbolines formées à partir de la tryptamine et de ses dérivés », *Ann. Pharm. Fr.*, 1978, **36**, 401.
- (18) J. C. Gagnault, D. Frechet, L. Nedelec, « Indolylméthyl-1 tétrahydro-2,3,4,9/1H/β-carbolines formées à partir de la tryptamine ou de ses dérivés », *Ann. Pharm. Fr.*, 1978, **36**, 561.
- (19) C. R. Ganellin, « Dynamic-structure-activity analysis (dsaa) applied to drug action at histamine receptor », Conf. prononcée le 25 mai 1978 aux XIV^e Rencontres de chimie thérapeutique, à la Faculté de pharmacie de Paris. *Actualités de chimie thérapeutique*, 6^e série 1979.
- (20) R. Hassler, « Zur pathologie des paralytischen agitans und des post-encephalischen parkinsonismus », *J. Psychol. Neurol. (Lpz)*, 1938, **48**, 367.
- (21) O. Hornykiewicz, « Neurochemical pathology and pharmacology of brain dopamine and acetylcholine : rational basis for the current drug treatment of parkinsonism », in F. H. McDowell and C. H. Markhams (Eds); *Recent advances in parkinson's disease*, Dewis, Philadelphia 1971.
- (22) M. Legrand, a) Le dichroïsme circulaire optique (ses applic. en chimie et en biochimie), *Ann. Phys.*, 1970, **5**, 43. b) Dichroïsme circulaire optique, *Nucléus*, 1969, **10**, 394.
- (23) V. I. Mintin, M. Legrand, M. J. Rougier, *Stereochemistry* (Ed. H. B. Kagan), G. Thieme Ed., Stuttgart, Vol. II, *Determination of configurations by dipole moments : CD and ORD* 1977.
- (24) G. Moreau, P. Broto, « Autocorrelation of topological molecular structures », à paraître en juin 1980, (*Nouveau Journal de Chimie*)
- (25) L. Nedelec, C. Dumont, C. Oberlander, D. Frechet, J. Laurent, J. R. Boissier, « Synthèse et étude de l'activité dopaminergique de dérivés de la di(phénéthyl)amine », *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 1978, **13**, 553.
- (26) G. Nominé, « La place des bioconversions dans l'accès industriel aux stéroïdes », *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1980, **II**, 18. Conférence : « Les bioconversions en synthèse organique » Montpellier 17-18 mai 1979.
- (27) G. Nominé, « Les voies d'approche en chimie thérapeutique », C.R. de conférence (Montpellier 10-12 septembre 1975), p. 13, *Actualités de chimie thérapeutique*, 4^e série, 1976, p. 3.
- (28) P. Simon, M. A. Goujet, R. Chermat, J. R. Boissier, « Étude pharmacologique d'un métabolite présumé de la dopamine, la tétrahydropapavéroline », *Thérap.* 1971, **XXVI**, 1175.
- (29) T. L. Sourkes, « Possible new metabolites mediatory actions of L. Dopa », *Nature* (London), 1971, **229**, 413.
- (30) L. Velluz, M. Legrand, « L'étude du dichroïsme circulaire optique », *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1970, p. 1785.
- (31) L. Velluz, M. Legrand, M. Grosjean, « Optical Circular Dichroism », Verlag Chemie, Weinheim/Bergst Academic Press Ed. 1965.
- (32) L. Velluz, G. Muller, R. Joly, G. Nominé, J. Mathieu, A. Allais, J. Warnant, J. Valls, R. Bucourt, J. Jolly, « Sur l'accès à la réserpine de synthèse et à de nouveaux dérivés du yohimbane ». *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1958, p. 673.
- (33) L. Velluz, M. Peterfalvi, R. Jequier, « Un clivage des effets réserpiques », *C.R. Acad. Sci.*, 1958, **247**, 123.

** Dans la pratique les choses sont, en général, un peu plus compliquées.