Chlore et médicaments

Jean Gasset* Ingénieur

es emplois du chlore en pharmacie sont multiples, que ce soit dans les composés désinfectants où l'on utilisé son pouvoir oxydant ou bien dans les intermédiaires de synthèse en tant que groupement partant. Mais il existe aussi un troisième type d'application plus spécifique dont nous tenterons de donner ici un apercu: l'utilisation du chlore comme élément constitutif de la structure des molécules pharmaceutiques.

Les molécules pharmaceutiques chlorées

Tout d'abord une constatation s'impose : les principes actifs chlorés, anciens ou récents, sont nombreux. Le tableau I, sans être exhaustif, montre qu'on les rencontre dans beaucoup de classes thérapeutiques.

Relactions structure-activité

L'omniprésence du chlore n'est pas le fruit du hasard, en effet la décision de mettre un ou plusieurs atomes de chlore dans une molécule s'effectue dans le cadre de l'étude des relations

Elf Atochem, Centre d'Application de Levallois, 95, rue Danton, 92300 Levallois-Perret. Tél.: (1) 47.59.12.34.

Fax: (1) 47.59.14.41.

structure-activité. Cette étape clé consiste à modifier progressivement une structure de base reconnue active pour tenter d'en améliorer l'efficacité (accroissement de l'activité, diminution des effets secondaires, par exemple).

Quand la structure de départ comporte un noyau aromatique, l'introduction de substituants peut induire des changements notables d'activité biologique par variation des caractéristiques physico-chimiques : polarité, lipophilie, encombrement stérique, etc. L'atome de chlore occupe une place privilégiée dans la panoplie des substituants possibles car il permet de modifier de façon simple et significative la lipophilie et la densité électronique de la structure porteuse. A titre d'exemple, on donnera ici deux classements indiquant le rang du chlore parmi quelques substituants classiques:

- par effet lipophile croissant¹: -CO-CH₃<-O-CH₃<-H<-NO₂<-CH₃<-Cl<
- -CF₃
- par effet attracteur croissant²: -O-CH₃<-CH₃<-H<-Cl<-CO-CH₃<-CF₃< -NO₂

Diverses méthodes, telles que l'arbre de décision de Topliss [1], ont été proposées pour atteindre rapidement la substitution optimale. Cependant, en pratique, on ne peut pas se référer à un système unique car chaque série thérapeutique est régie par ses propres relations de structure-activité.

Nous avons pris les trois exemples suivants pour donner une idée de la diversité de «l'effet chlore» dans les molécules pharmaceutiques.

Quelques exemples

1) Cas de la félodipine et de l'amlodipine

L'action vasodilatatrice des dihydropyridines s'exerce en inhibant la pénétration des ions calcium dans les cellules musculaires de la paroi artérielle. Dans cette série, les premières études de relation structure-activité avaient montré que la substitution du phényle par un groupe attracteur en ortho ou méta augmentait l'activité et que la substitution en para était défavorable [2]. La nifédipine 1, première dihydropyridine en date, comporte un nitro en ortho.

Tableau I - Principes actifs chlorés

Classes thérapeutiques		Principes actifs contenants du chlore
anti-infectieux	antibactériens antifongiques antimalariques	chloramphénicol¹, céfaclor, loracarbef clotrimazole, miconazole, itraconazole chloroquine², halofantrine
cardiovasculaires	diurétiques antagonistes-Ca antagonistes-A2 antiagrégants hypolipidémiants	hydrochlorothiazide, furosémide amlodipine, félodipine losartan ticlopidine fénofibrate, ciprofibrate
métabolisme	antidiabétiques	chlorpropamide, glibenclamide
système nerveux	neuroleptiques antidépresseurs anxiolytiques hypnotiques antiépileptiques	chlorpromazine, clozapine, halopéridol cłomipramine, moclobémide, sertraline lorazépam, alprazolam zopiclone progabide, lamotrigine
système digestif	stimulants motricité antidiarrhéiques	métoclopramide, cisapride loperamide
anti-inflammatoires	antihistaminiques corticoïdes non-stéroidiens	chlorphéniramine, cétirizine, loratadine béclométasone, dipropionate indométacine, diclofénac, ténidap

1 - Chloramphénicol : antibiotique d'origine naturelle isolé en 1948 à partir d'une bactérie du sol. Par la suite le produit a été préparé par synthèse.

2 - La chloroquine demeure un produit indispensable dans la lutte contre le paludisme.

Par la suite, la recherche de composés plus sélectifs envers la paroi artérielle déboucha sur la félodipine 2 par modulation des chaînes ester et des substituants attracteurs du noyau phényle : remplacement du nitro en ortho par deux chlores en ortho et méta [3].

Une voie différente d'investigation, suivie dans le but d'obtenir un produit ayant une durée d'action et une biodisponibilité supérieures à celles de la nifédipine, a conduit à la découverte de l'amlodipine 3. Dans ce cas, la série a été optimisée par allongement et polarisation de la chaîne alkyl en 2 (variation de lipophilie et de pKa). Au niveau du phényle la modulation a guidé le choix d'un chlore en ortho. Le remplacement par un chlore en méta ou para réduisait l'activité de façon prononcée. L'addition d'un deuxième substituant attracteur en méta (chlore ou CF3) était également acceptable vis-à-vis de l'activité in vitro mais n'a pas été retenue [4].

2) Cas de la sertraline

Les amines biologiques telles que la sérotonine et la norépinéphrine jouent le rôle de médiateurs chimiques dans la transmission de l'influx nerveux entre neurones. La recherche de molécules susceptibles de modifier sélectivement

l'action de ces messagers est à l'origine de plusieurs médicaments du système nerveux. C'est le cas de la sertraline 5 développée comme anti-dépresseur.

5

La cis-1-méthylamino-4-phényltétraline 4, contrairement à la forme trans, était connue pour être dénuée d'activité. Au cours de la modulation chimique entreprise sur le phényle en 4, la substitution chlore en para a généré une activité notable et l'ajout d'un chlore supplémentaire en méta a donné le dérivé le plus puissant de la série. Lors de la séparation des isomères optiques, on s'est aperçu que l'activité résidait uniquement dans le dérivé dichlorédextrogyre (sertraline).

Les résultats obtenus dans cette série suggèrent que l'activité ne serait pas liée seulement à des effets électroniques mais aussi à des effets stériques, un chlore en ortho par exemple est défavorable [5].

3) Cas du Losartan

6

7

Dans le but de développer de nouveaux médicaments actifs contre l'hypertension, on s'est intéressé aux produits qui pouvaient contrecarrer spécifiquement l'action de l'angiotensine-23. La recherche de molécules non peptidiques de petite taille est en train de déboucher sur une nouvelle classe d'anti-hypertenseurs dont le losartan 7 est la tête de file.

La découverte du losartan a été faite par modélisation moléculaire à partir d'une série de dérivés imidazolés très faiblement actifs mais spécifiques (S-8307, 6) en

modifiant la taille, la rigidité et la polarité de la molécule côté phényle.

La structure du losartan conserve quasiment l'imidazole de départ et notamment son atome de chlore en 4. La présence de ce substituant attracteur ne semble jouer aucun rôle dans l'affinité pour le récepteur de l'angiotensine-2, mais servirait essentiellement à ajuster le pKa de cette partie de la molécule pour favoriserl'absorption intestinale du produit [6].

Conclusion

Ces quelques exemples montrent qu'en définitive chaque fois qu'il s'agit de procéder à une modulation chimique dans une même série, le chlore est essayé systématiquement comme substituant sur les zones aromatiques (benzéniques, hétérocycliques) du composé initial. En raison même de ses caractéristiques physico-chimiques, le chlore a été et demeure un motif structural standard pour la conception des substances actives pharmaceutiques.

Notes

- 1 Classement selon valeur des constantes π de Hansch pour une substitution en para,
- 2 Classement selon valeurs des constantes σ de Hammet pour une substitution en para.
- 3 Angiotensine-2, structure Asp-Arg-Val-Tyrlle-His-Pro-Phe, octapeptide naturel, vasoconstricteur puissant lorsqu'il se lie à des récepteurs spécifiques au niveau de la paroi vasculaire.

Références

- [1] J.G. Topliss, J. Med. Chem., 1972, 15, 10, p. 1006-1011.
- [2] F. Bossert, H. Meyer, E. Wehinger, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1981, 20, p. 762-769.
- [3] B. Ljung, J. Cardiovasc. Pharmacol., 1990, 15, Suppl.4, S11-S16.
- [4] J.E. Arrowsmith, S.F. Campbell, P.E. Cross, J.K. Stubbs, R.A. Burges, D.G. Gardiner, K.J. Blackburn, *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 9, p. 1696-1705.
- [5] W.M. Welch, A.R. Kraska, R.S. Sarges, B.K. Koe, J. Med. Chem., 1984, 27, 11, p. 1508-1515.
- [6] A.L. Johnson, D.J. Carini, A.T. Chiu, J.D. Duncia, W.A. Price Jr., G.J. Wells, R.R. Wexler, P.C. Wong, P. Timmermans, *Drug News and Perspectives*, **1990**, 3, 6, p. 337-351.

Société Française de Chimie

Journées de Palaiseau (JCO 1995)

12 - 15 septembre 1995

École polytechnique

La division Chimie organique de la Société Française de Chimie organise les Journées de Palaiseau (JCO 1995). Ces journées auront lieu à l'École polytechnique du 12 au 15 septembre 1995. En hommage à Pasteur (1822-1895), une journée lui sera consacrée sous le patronage de la Société Française de Biochimie et Biologie Moléculaire, de la Société de Cristallographie et Minéralogie et de la Société Française de Chimie.

Les conférenciers suivants ont déjà accepté d'y participer : P. Boger (La Jolla, États-Unis) ; A. Collet (ENS Lyon) ; A. Commerçon (RP Rorer, VItry) ; A. Fürstner (Mülheim, Allemagne) ; E.N. Jacobsen (Harvard, États-Unis) ; J. Jacques (Paris) ; M. Lahav (Rehovot, Israël) ; R.A. Lerner (La Jolla, États-Unis) ; P. Metzner (Caen) ; L.E. Overman (Irvine, États-Unis) ; P. Ribereau-Gayon (Bordeaux II).

Le programme définitif de ces journées sera diffusé ultérieurement.

Renseignements: Prof J.-P. Genêt, ENSCP, Laboratoire de synthèse organique, 11, rue Pierre et Marie Curie, 75231 Paris Cedex 05. Tél.: (1) 44.27.67.43. Fax (1) 44.07.10.62.