

# Optimisation et sélection dans le processus de découverte des médicaments

Retour sur les 43<sup>e</sup> Rencontres internationales de chimie thérapeutique (Lille, 4-6 juillet 2007)

Terence Beghyn, Nicolas Willand, Rebecca Deprez-Poulain et Yves Rolland

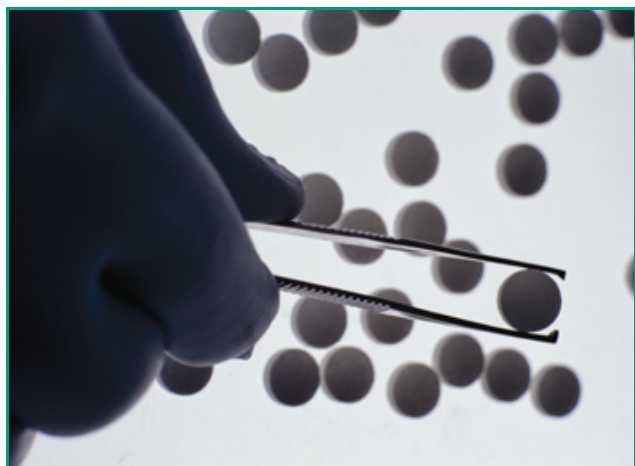
**Résumé** Les 43<sup>e</sup> Rencontres internationales de chimie thérapeutique (RICT43) se sont tenues en juillet 2007 à Lille. La thématique choisie, « Drug discovery and selection », a permis d'illustrer trois des évolutions majeures qu'a connu le processus de découverte de médicaments : la validation de cibles thérapeutiques et la polypharmacologie, l'utilisation de nouvelles technologies sur lesquelles se basent les premières phases du processus de découverte, et l'optimisation multiparamétrique lors de la phase de « hit to lead ». Afin d'illustrer ces thématiques, une majorité d'études de cas ont proposé des solutions pratiques à ces différents problèmes.

**Mots-clés** Chimie thérapeutique, médicaments, nouveaux développements, polypharmacologie, criblage, synthèse, optimisation.

**Abstract** **Drug discovery and selection. Flash-back on the 43<sup>rd</sup> International conference on medicinal chemistry (Lille, France, July 4-7, 2007)**

Jointly organized by the French Société de Chimie Thérapeutique (SCT), the Royal Society of Chemistry (RSC, UK), the Société Royale de Chimie (SRC, Belgium) and the Koninklijke Vlaamse Chemische Vereniging (KVCV, Belgium), the 43<sup>rd</sup> International conference on medicinal chemistry (RICT43) took place on July 2007 at the School of Pharmacy in Lille (France). On the theme « Drug discovery and selection », the three following major evolutions of the process of drug discovery were illustrated and discussed: the link between physiopathological hypotheses and molecular targets identified through human genome sequencing and the concept of "polypharmacology", the wide range of technologies from screening to new synthetic procedures, and the requirement for a multiparametric optimization even in the very early phases of discovery.

**Keywords** Medicinal chemistry, drugs, polypharmacology, screening, synthesis, optimization.



Organisées pour la première fois conjointement par la Société de Chimie Thérapeutique (SCT), la Royal Society of Chemistry (RSC, R.-U.), la Société Royale de Chimie (Belgique) et la Koninklijke Vlaamse Chemische Vereniging (Belgique), les 43<sup>e</sup> Rencontres internationales de chimie thérapeutique (RICT43) se sont tenues en juillet 2007 à la Faculté de Pharmacie de Lille. Soutenues par l'Inserm, le CNRS et différents sponsors institutionnels et industriels, elles ont réuni des chercheurs venus du monde académique (près de 30 %) comme du monde industriel (plus de 50 %).

La France, l'Angleterre et la Belgique étaient les trois pays les plus représentés, mais des participants de vingt pays – plus particulièrement la Suisse, l'Allemagne, l'Italie et l'Espagne, sans oublier les États-Unis, le Canada et différents pays d'Asie – ont également contribué au succès de cette manifestation. Les étudiants, qui représentaient près de 20 % de l'auditoire, ont activement participé à la session « carrière », qui a permis à plusieurs d'entre eux de trouver un emploi.

À cette occasion, Jean-Pierre Maffrand, directeur de la recherche amont du groupe Sanofi-Aventis, s'est vu remettre le prix Paul Ehrlich pour l'ensemble de son travail qu'il a brillamment illustré lors de sa conférence intitulée « Medicinal chemistry: a support to chemical biology and a necessity for drug discovery ».

Les vingt-neuf conférenciers, dont une majorité d'industriels, ont abordé trois des évolutions majeures qu'a connues le processus de découverte de médicaments ces dernières années :

- **La validation de cibles thérapeutiques et la polypharmacologie** (capacité d'une molécule à interagir avec plusieurs cibles biologiques), sachant que la possibilité d'associer des hypothèses physiopathologiques puis thérapeutiques aux cibles moléculaires issues du séquençage du génome humain s'est avérée beaucoup plus complexe que prévu. Avec la notion de polypharmacologie évoquée à plusieurs reprises, de nouvelles opportunités

s'offrent aux chimistes, ouvrant la voie à une approche « chémocentrique » (basée sur une structure chimique) de l'exploration des génomes.

- **L'élargissement de l'éventail des technologies** sur lesquelles se basent les premières phases du processus de découverte : méthodes de criblage innovantes, méthodes de synthèse ouvrant la voie à l'exploration de pharmacophores originaux, conception rationnelle de chimiothèques (chémodiversité), découverte des premières molécules actives (les « hits »)...

- L'introduction, dès les toutes premières étapes du processus de découverte (phase de « hit to lead<sup>(1)</sup> »), d'une **optimisation multiparamétrique** est désormais systématique. Ainsi, autant que l'activité intrinsèque, une prise en compte très précoce d'éléments tels que le métabolisme, la pharmacocinétique, la toxicité ou les caractéristiques physico-chimiques des molécules, permettra de diminuer les risques d'échecs au cours des essais cliniques (risques qui restent extrêmement élevés, actuellement moins d'une molécule sur dix entrant en essais cliniques arrive sur le marché).

### La polypharmacologie : vers une approche « chémocentrique » du génome

Lors de sa conférence, Andrew Hopkins (Pfizer Global R & D, R.-U.) a développé la notion de polypharmacologie. Elle est issue de la constatation qu'en confrontant un ligand (molécule organique de bas poids moléculaire) à une diversité croissante de cibles biologiques, il est courant de découvrir que ce ligand agit également sur des cibles dénuées de lien apparent avec son activité connue. Si cette approche permet d'envisager la conception de médicaments agissant de manière synergique sur plusieurs cibles pharmacologiques différentes, elle débouche aussi sur une notion fondamentale d'un intérêt considérable pour les chimistes médicaux. En effet, jusqu'à présent, les séquences issues du génome sont classées par homologie en grandes familles de cibles thérapeutiques potentielles (protéases, récepteurs couplés aux protéines G, kinases...). L'approche « chémocentrique » propose de ne plus uniquement comparer les protéines entre elles sur la base de leurs séquences nucléotidiques codantes, mais de les classer en se fondant sur les similarités structurales de leurs ligands chimiques (d'où le préfixe *chémo*). Les résultats sont éloquentes : parmi les ligands « polypharmacologiques », plus de 25 % se lient à des cibles appartenant à des familles protéiques différentes structurellement et/ou fonctionnellement (par exemple, une kinase et une protéase). Avec cette nouvelle approche, la principale difficulté selon A. Hopkins est d'ordre méthodologique : en effet, si les bases de données génomiques sont parfaitement codifiées, il n'en est pas de même des données associant les structures chimiques des ligands et les cibles biologiques. La plupart de ces informations se trouvent sous des formes qui ne permettent pas le « datamining » automatique. Un effort de la communauté des chimistes devrait permettre de standardiser ces informations et de générer une image du génome humain dans laquelle les protéines seraient classées sur la base de la proximité structurale de leurs ligands plutôt que sur celle de l'homologie de leurs séquences protéiques et/ou nucléotidiques.

Ces notions ont également été évoquées par Jonathan Mason (Lunbeck Research, Danemark), qui a mis en

évidence l'utilité des ligands « polypharmacologiques » et la nécessité de trouver des descripteurs adaptés. Son équipe développe de nombreux outils pour représenter les ligands dans l'espace biologique et les cibles biologiques dans l'espace chimique. Ainsi le lien est fait entre deux cibles biologiques, non pas par une analogie de séquences ou de structures, mais par leurs ligands appartenant à la même famille structurale. Avec ces méthodes, J. Mason a montré que trois récepteurs – D1, 5HT<sub>7</sub> et alpha1 – constituaient des cibles très proches dans un espace chémogénomique.

### Le criblage : tests et chimiothèques

Petra Blom (Devgen, Belgique) a décrit une approche très originale pour découvrir des bloqueurs de canaux ioniques par criblage. Elle repose sur l'utilisation d'un ver microscopique, *C. elegans*, génétiquement modifié de manière à ce que sa capacité à ingérer des nutriments devienne dépendante de l'expression d'un canal ionique humain. Un précurseur fluorescent ajouté au milieu de culture devient fluorescent après son ingestion. L'absence de fluorescence indique l'inhibition du fonctionnement du canal ionique par des composés chimiques préalablement ajoutés au milieu de culture. Des 40 000 composés évalués selon ce test, quatre séries pharmacochimiques d'intérêt ont pu être identifiées.

Le soin apporté actuellement à la constitution de chimiothèques destinées au criblage à haut débit et à la découverte de hits a parfaitement été illustré par Jeff Stonehouse (Lead Generation, AstraZeneca R & D, R.-U.). L'accent est mis sur trois paramètres : la **qualité** de chaque échantillon (diversité introduite par chaque synthon de base et pureté, fortement dépendante des conditions réactionnelles), l'**originalité** (de structure chimique, d'approche méthodologique dans la synthèse...), et enfin la **quantité** (nombre et stock disponible des échantillons). L'attention portée à l'originalité de la voie de synthèse diminue les risques de suivre les mêmes pistes que les équipes concurrentes, risques que le recours à des chimiothèques commerciales augmente considérablement. Parmi les voies d'accès nouvelles à des scaffolds<sup>(2)</sup> originaux, on retiendra par exemple la synthèse de dérivés spiraniques de motif 2,6-diaza-spiro[3.3]heptane à partir d'un précurseur commun, l'ester éthylique de l'acide 1-benzyl-3-chlorométhyl-azetidone-3-carboxylique (figure 1).

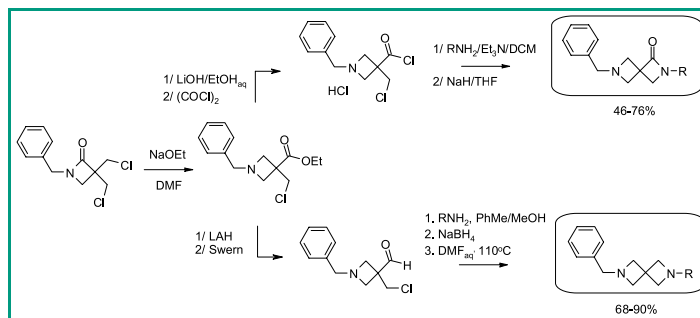


Figure 1 - Synthèse de dérivés spiraniques de motif 2,6-diaza-spiro[3.3]heptane.

### Approches innovantes en synthèse

Trevor J. Grinter (Glaxo SmithKline, R.-U.) a illustré une approche de chimie verte pour la synthèse à l'échelle du kilogramme de la radafaxine, un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Le procédé synthétique initial présentait deux inconvénients : le coût excessif des

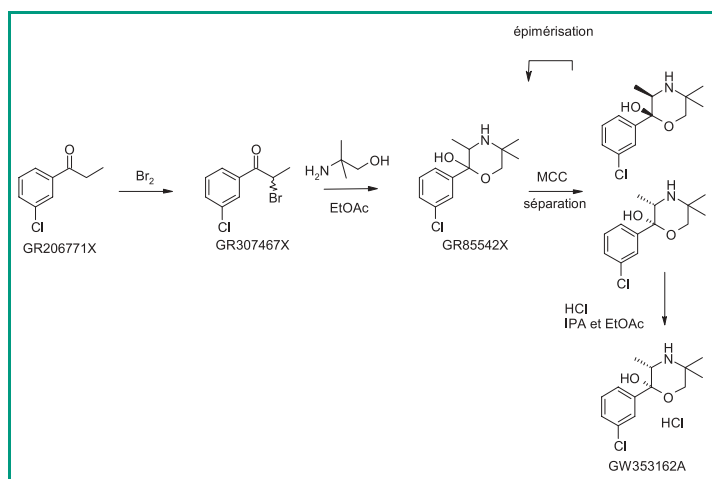


Figure 2 - Procédé de synthèse industrielle de la tadalafil.

matières premières et surtout celui du retraitement des déchets (solvants et réactifs). Le procédé finalement adopté est moins onéreux et ne met plus en jeu qu'un seul solvant, l'acétate d'éthyle, et un nombre nettement plus faible de lavages aqueux (figure 2). La résolution des deux énantiomères sur colonne chirale selon le principe de la chromatographie multicolonne s'est révélée plus appropriée que l'utilisation de sels chiraux. Cette approche a permis d'accroître le rendement synthétique et énergétique en favorisant le recyclage plutôt que l'élimination des déchets.

Janine Cossy (ESPCI, Paris) a présenté un inventaire des différentes réactions métallocatalysées appliquées au contrôle de centres asymétriques dans l'approche synthétique de deux produits naturels de structure complexe ayant montré des activités antitumorales (herbimycine A et migrastatine, figure 3). Un élément clé de ses travaux est

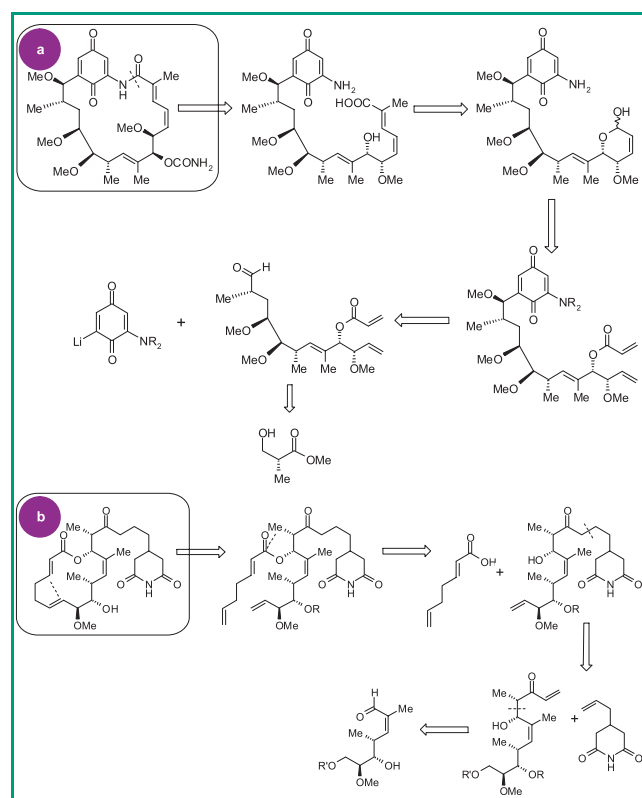


Figure 3 - Schémas rétrosynthétiques décrits pour l'herbimycine A (a) et la migrastatine (b).

l'utilisation de la réaction de métathèse pour préparer des synthons stratégiques, mais également pour la cyclisation des macromolécules en fin de synthèse.

## Le « hit to lead » : l'avènement de l'optimisation multiparamétrique

Marc Bertrand (BioPharmacie, Servier, France) a illustré les différents outils développés au sein de son groupe pour aider les chimistes à concevoir des molécules « drug-like<sup>(3)</sup> ». Il a montré en particulier comment l'utilisation de bactosomes<sup>(4)</sup> pour exprimer individuellement les isoformes<sup>(5)</sup> de cytochromes P450, principales enzymes responsables du métabolisme des médicaments, permettait de mieux prévoir les possibles interactions médicamenteuses. Il a terminé sa conférence en montrant comment les outils de chémoinformatique vont permettre l'analyse des quantités considérables de données de relations structure/propriétés générées depuis une dizaine d'années par de telles études réalisées de manière systématique.

Yue-Zhong Shu (Bristol-Myers Squibb, E.-U.) a montré que dans plus de 20 % des cas, les effets de toxicité observés (données internes BMS) n'étaient pas liés aux produits eux-mêmes mais à leur transformation en espèces chimiquement réactives au cours de leur métabolisme dans l'organisme. Ces métabolites réactifs se lient ensuite de manière covalente soit à l'ADN, engendrant une génotoxicité, soit aux protéines, induisant des phénomènes d'immunotoxicité. Certaines de ces réactions sont caractéristiques de chémotypes bien connus des chimistes médicaux (accepteurs de Michael, époxyde d'arènes...) dont la réactivité est mise en évidence par des tests tels que la conjugaison à des groupements thiols (glutathion...). D'autres réactions, comme la formation de glucuronides réactifs, sont plus difficilement identifiées. Par contre, un nombre croissant de mécanismes d'activation métabolique « non classiques » sont actuellement mis en évidence, et tout particulièrement avec des molécules présentant des structures hétérocycliques. Pour mieux maîtriser ce problème, BMS a mis en place un outil chémoinformatique, « Metabolite Profiler », capable de prévoir les voies métaboliques principales d'un produit.

Un autre aspect évoqué par Y.-Z. Shu est la formation de métabolites possédant une activité pharmacologique dont l'effet peut venir s'ajouter à celui de la molécule initiale. Ici encore, des outils d'évaluation systématique de la formation de tels métabolites ont été mis en place.

Lors de sa conférence, Gabriele Cruciani (Università di Perugia, Italie) a présenté un outil informatique permettant l'évaluation de la stabilité métabolique en se basant sur une analyse structurale et chimique des cytochromes P450, enzymes impliquées dans l'oxydation des xénobiotiques. Un message important fut que la modification d'un substrat de cytochrome dans une position lointaine d'un site d'oxydation, permet de protéger ce site de métabolisation par altération de la reconnaissance du substrat par l'enzyme.

La prédiction d'une éventuelle cardiotoxicité de candidats médicaments a été illustrée par Luca Fenu (Johnson & Johnson, Belgique), qui a décrit les modèles expérimentaux utilisés chez J & J. Il s'agit notamment de tests d'affinité pour différents canaux ioniques ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  et hERG<sup>(6)</sup>), de tests de patch clamp<sup>(7)</sup> ou d'essais sur organes isolés.

Petra Blom (Devgen, Belgique) a illustré les difficultés rencontrées lors de l'optimisation des premières têtes de série obtenues à l'issue du criblage quand il faut tout à la fois

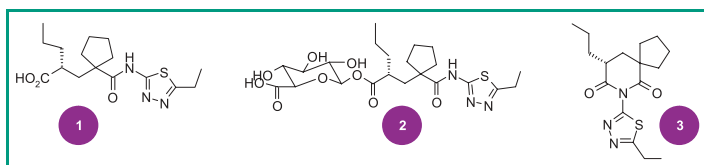


Figure 4 - Formation de glucuronide instable à l'origine d'une pipéridine-dione réactive.

augmenter l'activité, et améliorer la stabilité métabolique ainsi que la solubilité. Dans son cas, compte tenu de l'environnement hydrophobe au sein du canal ionique, toute tentative pour augmenter l'hydrophilie des molécules s'accompagnait inévitablement d'une perte d'activité. La solution a été trouvée en intervenant au niveau de la stabilité du réseau cristallin : la N-alkylation d'une fonction amide a ainsi permis, en diminuant le nombre de liaisons hydrogène, de diminuer l'énergie du réseau et d'aboutir à une augmentation spectaculaire de la solubilité.

Lors de sa présentation consacrée à la découverte d'un inhibiteur d'une endopeptidase neutre, la NEP, David Pryde (Pfizer Global R & D, R.-U.) a parfaitement illustré un cas où la principale difficulté n'avait pas été seulement d'obtenir des composés actifs, mais où il avait également fallu résoudre un problème de toxicité lié à une voie métabolique. Lors des études précliniques du composé 1 (figure 4) chez le chien, une toxicité intestinale avait été observée et initialement attribuée à la formation du glucuronide 2 au niveau de la fonction acide carboxylique. Une étude plus poussée a montré que ce glucuronide n'était pas stable et qu'il se transformait spontanément pour conduire au dérivé cyclique 3. Ce dernier réagit alors sur différents nucléophiles présents à la surface des protéines pour former des conjugués immunogènes responsables de la toxicité. Une étude de la stabilité des glucuronides formés par une série d'analogues de 1 a permis d'identifier le composé 4 (figure 5) dont le glucuronide conduit également à un composé cyclique 5, mais à la différence de 3, le composé 5 est stable et ne réagit plus avec les nucléophiles.

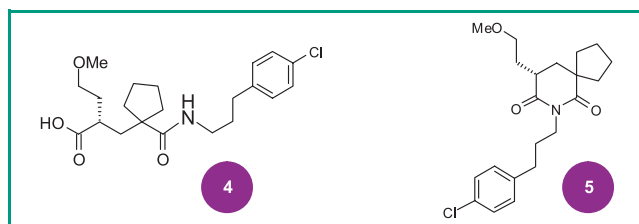


Figure 5 - Pipéridine-dione non réactive issue d'un dérivé glucuronylé instable.

L'optimisation multidimensionnelle requiert d'avoir accès à des tests rapides et d'interprétation facile, de manière à pouvoir évaluer très rapidement au cours des phases de « hit to lead » des propriétés telles que la stabilité métabolique, la solubilité, la toxicité et la capacité à franchir les membranes biologiques.

### « Breaking the rules in discovery »

Plusieurs conférences plénières ont été dédiées à des études de cas, illustrant souvent à quel point la découverte d'un médicament peut s'éloigner des approches décrites classiquement.

Juan Luengo (GlaxoSmithKline, E.-U.) a probablement présenté le cas le plus atypique avec la découverte de l'eltrombopag (figure 6), un agoniste du récepteur de la thrombopoïétine, cible particulièrement problématique puisqu'il faut mimer l'effet d'une cytokine constituée de 352 acides aminés. Le criblage initial, de type fonctionnel, a permis d'identifier deux familles de hits particulièrement peu « attractifs » et en particulier le composé 6 (figure 6) qui risque, par réduction de la fonction diazo par la flore intestinale, d'engendrer un aminonaphtol carcinogène. Le remplacement de cette fonction par une pyrazolinone favorisant le tautomère  $\alpha$ -cétohydrazone résistant à une telle réduction, a permis d'apporter une solution à ce problème et a abouti à la découverte de l'eltrombopag. Une autre difficulté aurait pu mettre un terme à ce projet : aucun modèle animal n'était disponible, les composés n'étant actifs que sur le récepteur humain. L'eltrombopag a montré une excellente efficacité lors d'essais cliniques de phase II, et il serait susceptible d'être le premier médicament capable, après administration par voie orale, d'augmenter le nombre de plaquettes sanguines.

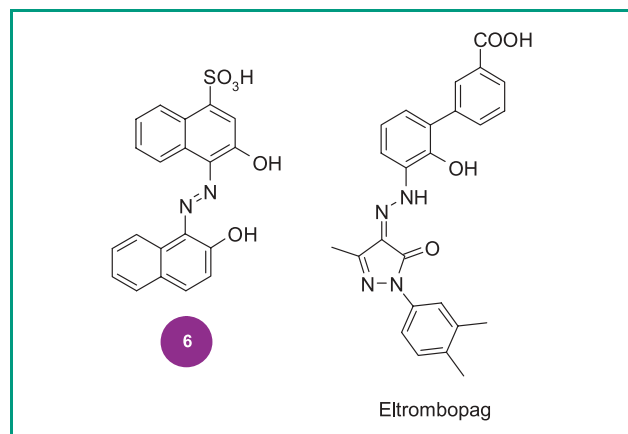


Figure 6.

Dans le domaine des anti-infectieux, Anil Koul (Johnson & Johnson, Belgique) a communiqué les dernières avancées concernant l'identification de la cible de TMC207, un dérivé de la série des diarylquinoléines (figure 7). Les effets de ce composé, identifié lors d'un criblage phénotypique sur des souches résistantes aux autres antituberculeux, ont suggéré une activité sur une cible nouvelle. La découverte d'une mutation au niveau du gène codant pour l'ATP-synthase chez les seules souches de bacilles résistants, a permis de suspecter que cette enzyme constituait la cible moléculaire du TMC207. Après développement de modèles génétiquement modifiés, l'inhibition de la production d'ATP en présence du TMC207 a pu être mesurée au niveau cellulaire et attribuée à l'inhibition de la sous-unité c de l'ATP-synthase. Cette cible a également été « pêchée » par chromatographie d'affinité sur une colonne greffée avec TMC207. Enfin, l'affinité du TMC207 pour la sous-unité c, quantifiée par résonance plasmonique de surface, est supérieure à son affinité pour les sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ . Cette étude a validé l'ATP-synthase comme cible des diarylquinoléines,

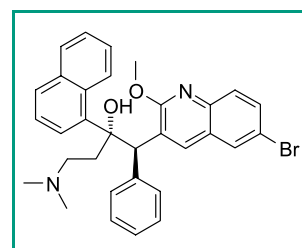


Figure 7 - Le TMC207.



mais également comme nouvelle cible pour le traitement de la tuberculose.

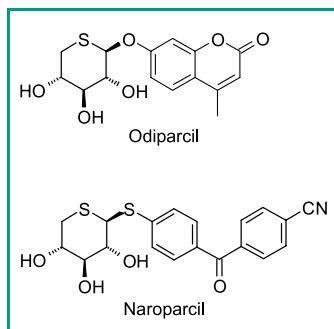


Figure 8.

ont mis l'accent sur la configuration du sucre, les substituants du carbone anomérique, ainsi que la suppression d'une cétone instable. Ces travaux ont conduit à l'optimisation du naroparcil en odiparcil.

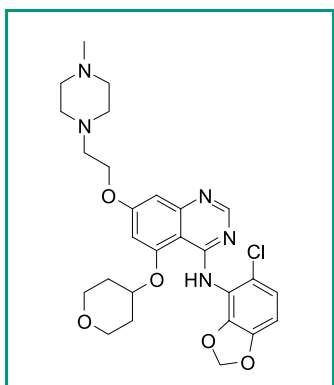


Figure 9 - Le AZD0530.

d'une fonction amine) était responsable de l'affinité pour le canal potassique hERG (impliquant un risque de cardiotoxicité). Par contre, le gain de solubilité associé à la protonation de cette fonction permettait une amélioration de la distribution du produit dans l'organisme. Le meilleur compromis entre cardiotoxicité et pharmacocinétique a été trouvé avec une fonction pipérazine présentant un pKa de 7,9. Le composé final, AZD0530, empêche le développement de métastases dans des modèles de xénogreffes chez la souris et est actuellement en essais cliniques de phase I.

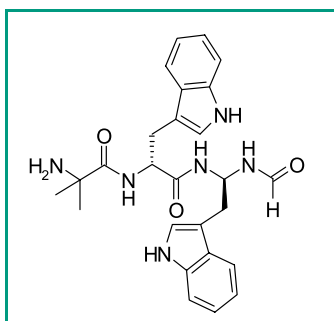


Figure 10 - Le JMV 1843.

en hormone de croissance. Une série de molécules de nature non peptidiques, des analogues de type triazole, tels le JMV 3002, antagoniste compétitif du récepteur h-GHS-R1a, ont été obtenues et pourraient être utilisées dans le traitement de l'obésité.

La découverte et le développement de l'odiparcil (figure 8), un antithrombotique actuellement en essais cliniques, ont été décrits par Véronique Barberousse (Laboratoires Fournier, groupe Solvay, France). Cette molécule est un inducteur de la biosynthèse de glycoaminoglycanes (GAG), substrat de la GT1 humaine ( $\beta$ -1,4-galactosyl transférase). Les relations structure/activités présentées

Laurent Hennequin (Astra-Zeneca, France) a présenté la découverte du AZD0530 (figure 9), premier inhibiteur de la tyrosine kinase Src possédant une activité par voie orale chez l'Homme. La tyrosine kinase Src est une cible permettant le contrôle des métastases en modulant l'expression de l'E-cadhérine. Pendant la phase d'optimisation, L. Hennequin et son équipe se sont aperçus que le caractère basique de la série chimique (liée à la présence

Jean Martinez (Université de Montpellier) a présenté des agonistes et antagonistes du récepteur de la ghréline (h-GHS-R1), hormone qui stimule l'appétit. Un composé de structure peptidique, JMV 1843 (H-Aib-DTrp-DgTrp-For) (figure 10), stimule la sécrétion de l'hormone de croissance (GH : « growth hormone »). Cette molécule est actuellement développée comme outil de diagnostic des déficiences

Claudio Schteingart (Ferring Research Institute, E.-U.) a présenté la découverte et l'optimisation du degarelix. Cet antagoniste de la gonadolibérine (GnRH) est un décapeptide développé pour le traitement du cancer de la prostate. Il possède de bonnes propriétés pharmacocinétiques, contrairement à d'autres peptides sur le marché, en particulier une durée d'action de 41 jours après administration sous-cutanée d'une dose de 2 mg/kg. Ceci est obtenu par un dépôt spontané du produit après injection et lente libération au cours du temps. Le degarelix est aujourd'hui en phase III d'essais cliniques.

Christophe Thurieau (groupe IPSEN, France) a présenté une approche originale dans le traitement de l'acromégalie. Cette maladie est le résultat d'une sécrétion excessive d'hormone de croissance due à 99 % à un adénome bénin de l'hypophyse. Le traitement classique fait appel aux agonistes des récepteurs de la dopamine (comme les dérivés de l'ergot de seigle) et de la somatostatine (comme l'octréotide). Les laboratoires Ipsen ont développé des molécules chimères (agonistes hybrides somatostatine/dopamine) ayant une activité de contrôle de la sécrétion hormonale par les cellules de l'adénome meilleure que l'effet de l'association des molécules individuelles. Une molécule chimère active sur les récepteurs à la somatostatine et à la dopamine, le BIM-23A760 (dopastatine), va entrer en phase clinique.

Enfin, Benoît Kenda (UCB Pharma, Belgique) a exposé la découverte de la cible pharmacologique d'antiépileptiques dérivés du lévétiracétam utilisés depuis longtemps en clinique et une stratégie pour identifier de nouveaux composés plus puissants. La cible du lévétiracétam, SV2A (« synaptic vesicle protein 2A »), est une glycoprotéine membranaire présente dans les vésicules synaptiques, homologue d'un transporteur membranaire bactérien, mais dont la fonction reste encore inconnue. Le brivaracétam, issu d'un travail d'optimisation du lévétiracétam, plus affiné pour SV2A, est aujourd'hui en phase II d'essais cliniques.

## Conclusion

Ces 43<sup>e</sup> Rencontres internationales de chimie thérapeutique ont mis en évidence certaines grandes tendances observées récemment au niveau de la chimie thérapeutique, et qui ont des impacts sur les pratiques quotidiennes des chimistes médicinaux. Ces derniers sont désormais amenés à contribuer au choix, voire à la validation des cibles thérapeutiques, mieux caractérisées au niveau moléculaire. Les chimistes médicinaux peuvent alors intervenir de différentes façons (la « chemical biology ») : synthèses de produits conçus pour être des « palpeurs » au niveau biologique, chémo-informatique (datamining, polypharmacologie...). Par ailleurs, et dans le cadre de la conception et de la synthèse de candidats médicaments – et à côté de l'aspect, essentiel, de l'étude des relations structure/activité –, le chimiste médicinal intègre précocement les problématiques liées à la pharmacocinétique et au métabolisme des produits, à leur toxicité potentielle, ainsi qu'aux possibilités de les formuler (on parlera alors d'études des relations structure/propriétés). Comme il a été montré ci-dessus, les problématiques de synthèse organique restent d'une importance majeure, et notamment pour résoudre certaines questions de chimie industrielle, liées au souci du maintien d'un développement durable.

Dans le prolongement de ce congrès de Lille, et en relation avec les évolutions de fond décrites ici, les organisateurs des 44<sup>e</sup> RICT (Angers, 2-4 juillet 2008) avaient

décidé de les intituler : « *Interfacing chemical biology, natural products and drug discovery* ».

Les prochaines rencontres, **RICT45**, se tiendront **du 1<sup>er</sup> au 3 juillet prochain à Orléans** sur le thème « *Drug discovery and selection* » ([www.medchem.fr](http://www.medchem.fr)).

« Un changement majeur survenu dans le processus de découverte de médicaments au cours des deux dernières décennies est sans conteste l'augmentation exponentielle du nombre de données de toute nature. Le pharmacochimiste, jadis avide des quelques données pharmacologiques disponibles pour ses produits, se trouve maintenant parfois désarmé devant le déluge d'informations que génèrent les techniques de « high throughput ». Même si l'informatique lui est d'une aide précieuse pour le guider tout au long du processus d'optimisation multiparamétrique qui le fera passer du hit au candidat médicament, celle-ci reste encore un art et son apprentissage passe plus que jamais par la confrontation des expériences. En effet, si les « relations structure/activité » restent propres à une cible moléculaire particulière, les « relations structure/propriétés », qu'elles concernent la solubilité, la perméabilité, la liaison aux protéines plasmatiques, le métabolisme ou la toxicité, présentent un caractère générique qui les rend extrapolables d'une série à une autre. Dans cette perspective, la mise en commun des expériences à un stade précompétitif devrait à terme se traduire par une diminution du taux d'attrition au cours des phases précliniques comme cliniques. C'est ce partage d'expérience dans toutes les phases du processus de découverte de médicaments que visent ces 45<sup>e</sup> RICT, placées comme les 43<sup>e</sup> rencontres qui se sont tenues à Lille en 2007, sous la bannière de *Drug discovery and selection*. Le programme comprend différentes conférences portant sur l'imagerie, un aspect particulièrement important dans le processus actuel de *Drug discovery and selection* » [André Tartar (Lille), président de la Société de Chimie Thérapeutique].

### Remerciements

Les auteurs remercient les professeurs André Tartar et Benoît Depez pour leur expertise qui les a aidés à présenter les résultats et avancées scientifiques dévoilés lors de ce congrès.

### Notes

- (1) **Phase de hit-to-lead** : phase d'optimisation des molécules issues d'un premier criblage (hits) de façon à concevoir une tête de série plus active (lead) en établissant des relations structure/activité et structure/sélectivité.
- (2) On qualifie de **scaffold** une structure centrale permettant l'introduction de groupements divers.
- (3) Le terme **drug-like** qualifie une molécule présentant un ensemble de propriétés physico-chimiques retrouvées significativement dans les médicaments. Il peut s'agir par exemple d'un poids moléculaire ne dépassant pas 500 g/mol, ou d'un Log P compris entre 1 et 5, etc.
- (4) **Bactosomes** : système bactérien exprimant des protéines recombinantes.
- (5) Des protéines **isoformes** ont des séquences peptidiques proches et la même fonction biologique.
- (6) **hERG** : canal potassique cardiaque.
- (7) **Patch clamp** : technique de référence pour l'étude électrophysiologique des canaux ioniques qui consiste à enregistrer l'activité électrique d'un fragment microscopique de membrane cellulaire, isolé électriquement du reste de la surface cellulaire et ne contenant que quelques canaux.



T. Beghyn



N. Willand



R. Depez-Poulain



Y. Rolland

**Terence Beghyn** (*auteur correspondant*), **Nicolas Willand** et **Rebecca Depez-Poulain** sont maîtres de conférences à l'unité Inserm-Lille 2 « Biostructures et découverte du médicament »\*. **Yves Rolland**, ancien président de la Société de Chimie Thérapeutique, est directeur de projet à la Direction de la coopération scientifique des Laboratoires Servier\*\*.

\* Biostructures et découverte du médicament, U761 Inserm-Lille 2, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 3 rue du Professeur Laguesse, 59006 Lille.

Courriels : [terence.beghyn@univ-lille2.fr](mailto:terence.beghyn@univ-lille2.fr), [nicolas.willand@univ-lille2.fr](mailto:nicolas.willand@univ-lille2.fr), [rebecca.depez@univ-lille2.fr](mailto:rebecca.depez@univ-lille2.fr)

\*\* Direction de la Coopération scientifique, Laboratoires Servier, 22 rue Garnier, 92578 Neuilly-sur-Seine.



# sanofi aventis

L'essentiel c'est la santé.