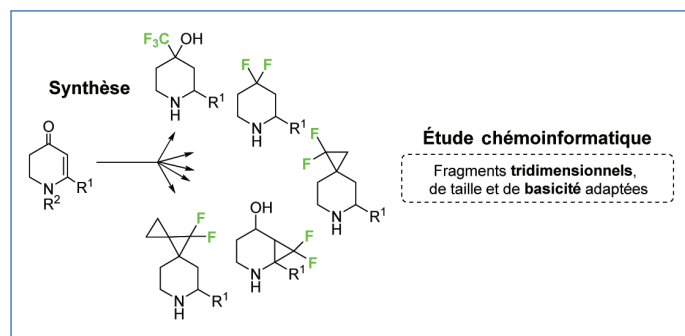


À la recherche de nouveaux médicaments

Synthèse et étude chémoinformatique de dérivés de pipéridines fluorées comme « fragments » tridimensionnels

Claudia LALLI, Myriam LE ROCH, Jacques RENAULT, Gilles ARGOUARCH et Nicolas GOUAULT

<https://doi.org/10.63133/scf.act-chim.2025.504.05>



Dans la plupart des cas, chacun des médicaments que nous utilisons a une cible biologique dans notre organisme, souvent une protéine. Le principe actif (forme active du médicament) va établir une interaction, souvent non covalente avec celle-ci, pour infléchir son activité et entraîner un effet thérapeutique.

Le « *high throughput screening* » (HTS, ou criblage haut débit), méthode traditionnelle largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour découvrir de nouveaux médicaments, consiste à tester de grands nombres de molécules candidates d'une masse moléculaire (MM) proche de 500 g·mol⁻¹ (MM courante pour la plupart des médicaments) sur de nombreuses cibles protéiques dans le but (peu probable *a priori*) de déceler des molécules présentant une bonne affinité avec une cible : les « *hits* ». En interagissant avec la protéine cible, les hits pourront inhiber son activité, comme c'est souvent le cas. Une fois le hit identifié, une étape de pharmacomodulation (modulation chimique) est mise en œuvre pour augmenter l'affinité et la sélectivité afin d'obtenir un « *lead* » puissant et de toxicité minimale. Si cette méthode de détection est souvent facile à mettre en place pour une entreprise pharmaceutique, elle nécessite des molécules candidates en grand nombre et de bonne diversité structurale.

Pour la découverte de hits, une méthode éprouvée depuis une vingtaine d'années, la « *fragment-based drug discovery* » (FBDD), procède différemment : on choisit de tester des molécules d'une masse moléculaire inférieure à 300 g·mol⁻¹, que l'on nomme « fragments ». Leur taille plus réduite, et donc leur complexité chimique moindre que celle d'un hit, leur donnent une bonne aptitude à occuper l'espace de la protéine visée (un peu comme le sable fin occupe un récipient mieux que de gros cailloux). Mais cette taille réduite présente aussi un inconvénient : l'interaction d'un fragment avec la cible reste souvent faible et n'infléchit pas nettement son activité. La mise en évidence de celle-ci nécessite alors des moyens techniques élaborés. Si l'on dispose de ces moyens, à partir des fragments les plus intéressants vis-à-vis d'une cible, les pharmacochimistes chercheront à obtenir des leads d'environ 500 g·mol⁻¹, principalement par augmentation de leur taille ou par liaison covalente entre deux ou plusieurs fragments intéressants.

La FBDD est maintenant une stratégie reconnue qui a conduit à la mise sur le marché de quelques médicaments, dont le premier en 2012 : le vémurafénib, utilisé dans le traitement de certains mélanomes. Six autres médicaments ont suivi et des « candidats

médicaments » sont actuellement en phase d'étude clinique [1]. Pourtant, des critiques sont notamment apparues sur la structure des fragments : il leur est souvent reproché un manque de tridimensionalité [2], pourtant utile à une bonne interaction avec la structure spatiale d'une cible protéique.

Notre travail de recherche en rapport avec les fragments a pour but d'apporter une réponse à cette critique [3] en limitant le recours aux noyaux aromatiques [4] dont les techniques de synthèse et de modification sont très largement décrites et utilisées en synthèse organique. Il faut alors « s'aventurer » vers le travail de composés présentant une faible proportion d'atomes de carbone insaturés en assumant ses difficultés : stéréochimie à prendre en compte et méthodes de synthèse souvent plus restreintes.

Pour ce projet, nous avons utilisé la chimie des dihydropyridinones, couramment élaborées au laboratoire et qui donnent accès à des pipéridines, hétérocycles azotés très présents dans les médicaments [5]. Ces dihydropyridinones sont partiellement réduites en pyridinols **1**, pipéridinones **2** ou pipéridines **3** (figure 1). Ceux-ci sont efficacement obtenus en quatre étapes (pour les composés **1** et **2**) ou en cinq étapes (pour **3**) à partir de dérivés d'acides aminés dont l'atome d'azote est protégé. Les rendements de chaque étape, très bons dans la plupart des cas, ont permis l'obtention des précurseurs **1**, **2** et **3** à l'échelle du gramme : une réduction de la cétone par le borohydrure de sodium (rendement ~ 85 %) donne le pyridinol **1**. La réduction complète du groupement énone de la dihydropyridinone puis la réoxydation partielle en cétone fournit **2** (rendement ~ 90 % sur deux étapes) et une réaction de Wittig sur la cétone **2** a permis l'obtention de l'alcène **3** avec, de nouveau, un très bon rendement (~ 90 %).

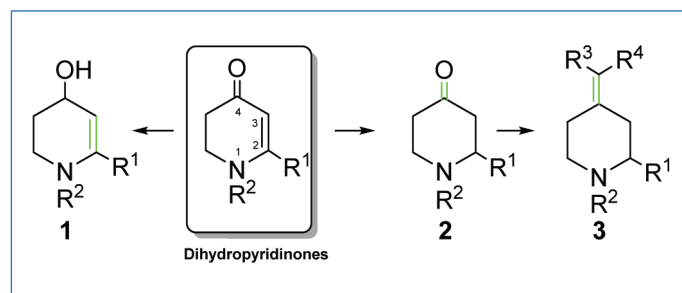


Figure 1 - Obtention des composés **1** à **3** partiellement insaturés.

Grâce aux progrès de la chimie du fluor, l'accès aux pipéridines **I** à **IV** est envisageable (figure 2). Des réactifs permettent maintenant de réaliser les fluorations souvent de façon simple, sûre et efficace. Ainsi, le DAST (trifluorure de diéthylaminosulfure) a permis la conversion de la cétone du composé **2** en composé *gem* difluoré **II** avec un rendement proche de 70 %. L'utilisation de trifluorométhyl(triméthyl)silane (TMS-CF₃) en présence de NaI ou de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) a permis l'accès aux composés **I**, **III** et **IV** avec des rendements allant de 55 à 90 %.

L'atome de fluor [6] est un isostère (volume semblable) de l'atome d'hydrogène. Il est aussi l'élément le plus électroattracteur de la classification périodique. En fonction du nombre et de son éloignement

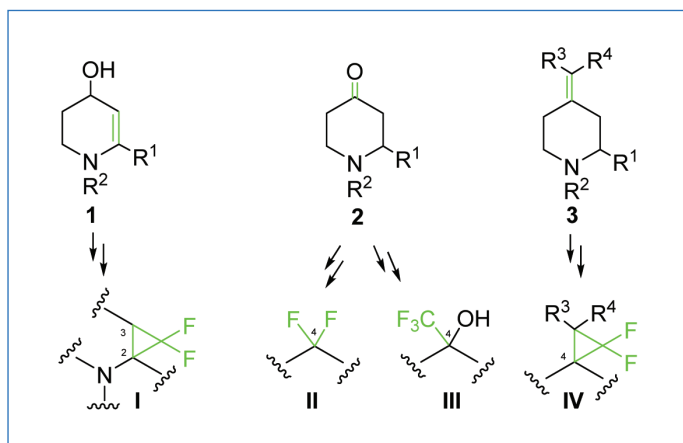


Figure 2 - Obtention de familles de composés fluorés I à IV.

par rapport à l'azote, il diminue plus ou moins la basicité de celui-ci et ainsi la formation d'ions ammonium. Ceux-ci possèdent une affinité délétère pour les canaux hERG cardiaques et provoquent des arythmies parfois létales [7]. Ce problème, très présent en pharmacochimie, mène à un grand nombre d'abandons parmi les candidats médicaments.

L'étude chémoinformatique des différents produits fluorés que nous avons synthétisés a montré une nette diminution de la basicité, dans un rapport de 10 à 10 000, évaluation que nous n'avons pas cherché à confirmer expérimentalement. Cette diminution est nettement dépendante du nombre et de l'éloignement des atomes de fluor par rapport à l'azote, rendant envisageable une modulation fine de la basicité de ces fragments.

La tridimensionnalité des fragments a guidé nos synthèses. Pour des composés pharmaceutiques, celle-ci peut être évaluée par représentation du PMI (« *principal moment of inertia* ») [2] d'un composé par rapport à ceux d'un ensemble de médicaments déjà sur le marché. Cette grandeur physique consiste à évaluer les moments d'inertie de la conformation d'une molécule vis-à-vis d'une rotation autour des trois principaux axes. Elle révèle sa parenté géométrique plus ou moins grande avec un axe (l'acétylène), un disque (le benzène) ou une sphère (l'adamantane). Chaque composé étudié (en bleu, figure 3) est alors représenté dans un diagramme avec la place de chaque médicament d'un « *blockbuster drug* » (en points orange), c'est-à-dire d'un ensemble de médicaments très courants.

Dans cette figure 3, on peut voir qu'en moyenne (cette appréciation peut être chiffrée grâce aux valeurs des coordonnées de chaque composé de la figure), les fragments pipéridiniques que nous avons préparés se situent significativement plus vers le haut et la droite de la figure que la plupart des médicaments courants (antibiotiques, hypocholestérolémiants, antihypertenseurs, antihistaminiques, antidépresseurs...). Leur allure se rapproche donc plus d'une molécule tridimensionnelle (comme l'adamantane) que d'une molécule plane ou linéaire, laissant présumer d'une bonne occupation de l'espace, lui aussi tridimensionnel, d'une protéine cible.

Lors de ce travail de pharmacochimie, nous avons donc conçu et synthétisé un ensemble de molécules de masse molaire inférieure à 300 g·mol⁻¹ pour la grande majorité d'entre elles. Leur caractère tridimensionnel repose sur leur proportion élevée d'atomes de carbone de géométrie tétraгонаle par rapport au nombre total d'atomes de carbone. Même si beaucoup de ces molécules présentent une fonction amine, la basicité de celle-ci est nettement abaissée

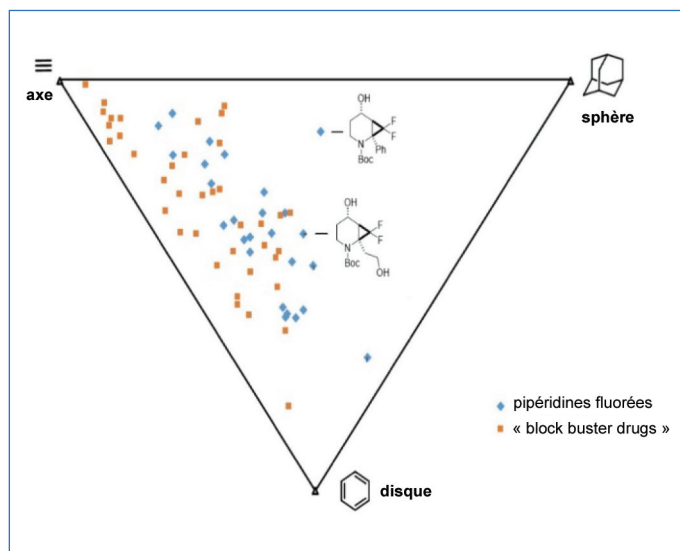


Figure 3 - Représentation des PMI de nos pipéridines fluorées (en bleu) par rapport à un ensemble de médicaments déjà sur le marché (spots orange) (d'après [3]).

par la présence d'atomes de fluor. On pourra ainsi éviter l'écueil fréquent d'une toxicité cardiaque.

Par ailleurs, lorsqu'ils sont chiraux, nos fragments ont été obtenus sous forme de mélanges racémiques, ce qui n'est pas un obstacle à leur évaluation sur une cible : un racémique présentant une affinité pour celle-ci, peut, *a priori*, être dédoublé. La présence sur beaucoup d'entre eux de fonctions amine et/ou hydroxyle libres, facilite la liaison temporaire à une petite molécule chirale permettant la séparation sous forme de deux diastéréoisomères. Cette liaison est ensuite rompue pour donner les deux énantiomères séparément. Outre cet aspect pratique, les fonctions amine et/ou hydroxyle permettent, par aménagement fonctionnel, leur « croissance chimique » en leads (environ 500 g·mol⁻¹) pour découvrir de nouveaux médicaments.

- [1] R.S. Holvey *et al.*, Fragment-to-lead medicinal chemistry publications in 2023, *J. Med. Chem.*, **2025**, 68, p. 986-1001, <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c02593>
- [2] D.J. Hamilton *et al.*, Escape from planarity in fragment-based drug discovery: a physicochemical and 3D property analysis of synthetic 3D fragment libraries, *Drug Discov. Today Technol.*, **2020**, 38, p. 77-90, <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2021.05.001>
- [3] M. Le Roch *et al.*, Synthesis and chemoinformatic analysis of fluorinated piperidines as 3D fragments for fragment-based drug discovery, *J. Org. Chem.*, **2024**, 89, p. 4932-46, <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c00143>
- [4] T.J. Ritchie, S.J.F. Macdonald, The impact of aromatic ring count on compound developability: are too many aromatic rings a liability in drug design?, *Drug Disc. Today*, **2009**, 14, p. 1011-20, <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2009.07.014>
- [5] C.M. Marshall, J.G. Federice, C.N. Bell, P.B. Cox, J.T. Njardarson, An update on the nitrogen heterocycle compositions and properties of U.S. FDA-approved pharmaceuticals (2013-2023), *J. Med. Chem.*, **2024**, 67, p. 11622-55, <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c01122>
- [6] a) J.-P. Bégue, D. Bonnet-Delpon, Le fluor : un élément incontournable en chimie médicinale, *L'Act. Chim.*, **2006**, 301-302, p. 83-87 ; b) T. Billard, E. Magnier, Fluor et santé, *L'Act. Chim.*, **2017**, 421, p. 31-34 ; c) N.A. Meanwell, Fluorine and fluorinated motifs in the design and application of bioisosteres for drug design, *J. Med. Chem.*, **2018**, 61, p. 5822-80, <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01788>
- [7] A. Garrido *et al.*, hERG toxicity assessment: useful guidelines for drug design, *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**, 195, 112290, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112290>

Cette fiche a été préparée par **Claudia LALLI** (claudia.lalli@univ-rennes.fr), chargée de recherche au CNRS, **Myriam LE ROCH**, ingénieure d'étude, **Jacques RENAULT** (jacques.renault@univ-rennes.fr), **Gilles ARGOUARCH** et **Nicolas GOUAULT**, maîtres de conférences, Institut des Sciences chimiques de Rennes (ISCR-CNRS/Université de Rennes).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par Jean-Pierre FOULON (jp foulon@wanadoo.fr) et Julien LALANDE (jlalande@nordnet.fr). Elles sont en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org.