



**TECHNIQUES  
DE L'INGÉNIEUR**

Réf. : **P3280 V1**

Date de publication :  
**10 décembre 2007**

Date de dernière validation :  
**01 novembre 2015**

# Chimie médicinale - Structure et activité du médicament

Cet article est issu de : **Biomédical - Pharma | Médicaments et produits pharmaceutiques**

par **Serge KIRKIACHARIAN**

**Résumé** La chimie médicinale (ou thérapeutique) a pour but la découverte et la mise au point de nouveaux principes actifs, donc de nouveaux médicaments. L'objectif de cet article est de présenter succinctement les différentes techniques utilisées à ces fins en chimie médicinale. Ainsi, les relations entre la structure et l'activité (RSA), les précurseurs et métabolites, les recherches initiées par les connaissances acquises sur les récepteurs, les inhibiteurs d'enzymes, les relations quantitatives entre la structure et l'activité, la stéréo-isométrie, ou encore les modifications physico-chimiques d'un médicament sont autant d'éléments et d'exemples notables permettant d'illustrer ces techniques.

**Abstract** The aim of medicinal (or therapeutic) chemistry is to discover and develop new active principles and therefore new medicinal products. This article concisely presents the various techniques used for this purpose in medicinal chemistry. Structure-activity relationships (SAR), precursors and metabolites, research initiated by the knowledge acquired on enzyme receptors and inhibitors, quantitative relationships between structure and activity, stereoisometry, or else the physico-chemical modifications of a medicinal product are many of the elements and notable examples which allow for the illustration of these techniques.

**Pour toute question :**  
Service Relation clientèle  
Techniques de l'Ingénieur  
Immeuble Pleyad 1  
39, boulevard Ornano  
93288 Saint-Denis Cedex

**Par mail :**  
infos.clients@teching.com  
**Par téléphone :**  
00 33 (0)1 53 35 20 20

Document téléchargé le : **05/04/2021**

Pour le compte : **7200048087 - ecole normale superieure de lyon // 140.77.246.13**

© Techniques de l'Ingénieur | tous droits réservés

# Chimie médicinale

## Structure et activité du médicament

par **Serge KIRKIACHARIAN**

Professeur émérite de la Faculté de Pharmacie de l'Université Paris-Sud

<b>1. Étapes de la découverte médicamenteuse</b> .....	P 3 280 – 2
<b>2. Méthodes d'étude qualitatives des relations entre la structure et l'activité (RSA)</b> .....	– 2
2.1 Analogues structuraux .....	– 2
2.2 Isostérie .....	– 3
2.3 Bio-isostérie .....	– 4
2.4 Homologues et vinylogues .....	– 5
2.5 Modélisation moléculaire .....	– 5
<b>3. Précurseurs et métabolites</b> .....	– 5
<b>4. Recherches initiées par les connaissances acquises sur les récepteurs</b> .....	– 7
<b>5. Inhibiteurs d'enzymes</b> .....	– 10
5.1 Inhibiteurs enzymatiques d'agents pathogènes chez l'homme .....	– 10
5.2 Inhibiteurs d'enzymes humains .....	– 11
<b>6. Médicaments agissant par l'intermédiaire de canaux ioniques</b> ....	– 13
<b>7. Relations quantitatives entre la structure et l'activité</b> .....	– 13
<b>8. Stéréo-isomérisation et médicaments</b> .....	– 14
8.1 Généralités .....	– 14
8.2 Isomérisation géométrique (cis - trans ou Z - E) .....	– 15
8.3 Énantiomérisation (chiralité) .....	– 16
<b>9. Modifications physico-chimiques d'un médicament</b> .....	– 19
<b>10. Profils pharmacocinétiques</b> .....	– 21
<b>11. Conclusion</b> .....	– 22
<b>Pour en savoir plus</b> .....	Doc. P 3 280

L'objectif de ce texte est de présenter de façon succincte et en les illustrant d'exemples appropriés, les différentes techniques mises en œuvre en chimie médicinale (chimie thérapeutique), dont l'objectif est la découverte de nouveaux médicaments. En règle générale et sauf pour quelques cas particuliers, la dénomination commune internationale (DCI) correspondant à un médicament déterminé est uniquement rapportée. Le ou les noms de spécialités pharmaceutiques correspondant à une même DCI et/ou leur structure, les méthodes de préparation, les propriétés pharmacologiques, pharmacocinétiques et thérapeutiques, peuvent être retrouvés dans divers ouvrages appropriés [1] à [6].

# 1. Étapes de la découverte médicamenteuse

Le terme de **chimie médicinale** a été introduit par l'IUPAC.

La chimie médicinale (chimie thérapeutique) a pour objectif la découverte de **principes actifs** conduisant à de nouvelles applications thérapeutiques et à la mise sur le marché de nouveaux médicaments.

■ La découverte d'un médicament comporte quelques **étapes** avant d'aborder les essais cliniques chez l'homme.

La première, créative, consistant en la mise en évidence de **propriétés biologiques intéressantes chez un principe actif**, préparé par synthèse ou d'origine naturelle et constituant un chef de file (tête de série). Cette étape peut faire appel au criblage à haut débit, à l'aide de robots automatisés de composés issus de collections de substances chimiques (chimiothèques) ou obtenus par chimie combinatoire (synthèses automatisées à haut débit). Notons que la connaissance de propriétés thérapeutiques de matières premières d'origine végétale, fongique ou minérale, déjà connues par la médecine traditionnelle, a souvent orienté les recherches vers la séparation de principes actifs rentrant dans leur composition, suivie de la détermination de leur structure. Elles ont conduit par la suite à leur préparation à une grande échelle ainsi que de divers analogues structuraux en vue d'améliorer leurs propriétés biologiques.

D'autre part, lors de l'identification d'une cible biologique associée à une pathologie déterminée, la mise au point d'un test de criblage approprié peut également conduire à la sélection d'un chef de file. Ce dernier devrait présenter une bonne activité et posséder une structure telle qu'elle puisse permettre d'aborder la seconde étape, celle de son optimisation en vue d'améliorer ses propriétés biologiques. Celle-ci fait appel aux méthodes qualitatives et quantitatives d'études de relations structure-activité (RSA), conduisant à la sélection d'un principe actif susceptible de constituer un candidat médicament. Ce n'est qu'ensuite que seront poursuivis les essais toxicologiques et pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme, excrétion ou ADME) à l'aide de cultures cellulaires appropriées avant de les envisager chez différentes espèces animales et par la suite chez l'homme.

La mise au point de nouveaux médicaments peut également faire appel à l'**optimisation des activités secondaires de principes actifs déjà connus**. Cette approche SOSA (*Selective Optimization of Side Activities*) constitue une nouvelle voie de recherche. Elle prend en considération le fait qu'un médicament puisse agir sur différents récepteurs ou cibles biologiques. L'optimisation va consister à améliorer l'activité secondaire du principe actif pour une cible différente de celle pour laquelle elle a été initialement destinée. Elle va ainsi permettre de développer sélectivement l'effet secondaire pour conduire à un nouveau médicament [7].

La troisième étape est celle caractérisant le dossier pharmaceutique. Elle comporte des **études analytiques du principe actif** (préparation, identification, pureté, stabilité, dosage...) et de recherche galénique en vue de la mise en forme du principe actif en fonction de l'usage qui lui est réservé. Notons que, parallèlement aux procédés chimiques pour les études de métabolisme, la vectorisation d'un principe actif peut influencer les paramètres pharmacocinétiques et en améliorer la sélectivité et l'activité.

■ La dernière étape concerne les études chez l'homme, poursuivies selon les phases suivantes :

– **phase I** : détermination de la dose maximale tolérée de principe actif chez des volontaires sains. Le choix de la dose initiale s'appuie sur les données connues à partir d'expérimentations animales ou de médicaments appartenant à la même famille thérapeutique ;

– **phase II** : mise en évidence et preuve du ou des activités du principe actif. Elles sont complétées par la détermination des

paramètres pharmacocinétiques en vue de déterminer la vitesse d'absorption du principe actif, d'établir son taux de fixation aux protéines plasmatiques, sa distribution dans divers tissus, son métabolisme éventuel, son élimination et sa demi-vie, permettant d'établir le mode d'emploi. De telles études sont initialement réalisées sur des animaux avant d'être transposées à l'homme. Toutefois, la tendance actuelle s'oriente vers l'usage de cultures cellulaires humaines appropriées au cours d'une étape préliminaire [8] ;

– **phase III** : phase des essais cliniques permettant de valider la sécurité et l'efficacité du produit. Elle comporte des études comparatives. Elle conduit à la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette étape est indispensable en raison de la variabilité de la réponse donnée par un sujet, pour un médicament déterminé, en particulier selon son génome [9] ;

– **phase IV** : débutant après la mise sur le marché du médicament. Elle se caractérise par des études à grande échelle en vue de confirmer les propriétés thérapeutiques du médicament, son innocuité et de détecter d'éventuels effets secondaires. Ces études peuvent entraîner dans certains cas le retrait du médicament.

## 2. Méthodes d'étude qualitatives des relations entre la structure et l'activité (RSA)

Cette approche est basée sur la relation suivante :

$$\text{activité biologique} = f(\text{structure})$$

dans laquelle l'activité biologique est quantifiée en fonction de la structure chimique de base ou **pharmacophore**, responsable de l'activité biologique et comportant certains substituants. Un pharmacophore était antérieurement défini à l'aide d'une structure moléculaire statique, souvent plane. Les progrès de la chimie et de la modélisation moléculaire ont permis de prendre en considération sa structure tridimensionnelle ainsi que ses propriétés dynamiques contribuant à l'amélioration des études de RSA.

### 2.1 Analogues structuraux

Les analogues structuraux sont des dérivés obtenus à l'aide de modifications apportées au **pharmacophore** de référence d'un principe actif. Ce dernier est un dérivé naturel ou de synthèse. En modifiant sa structure : changement de substituant, de groupement fonctionnel, de cycle ou son ouverture (cycle potentiel), il est possible d'obtenir :

– des composés susceptibles de présenter des propriétés biologiques similaires ou améliorées (**action agoniste**). L'action agoniste est partielle lorsque la réponse attendue est faible ;

– des composés présentant des activités différentes voire inverses (**effet antagoniste**).

■ **Exemples d'analogues ayant une activité similaire ou améliorée** (figure 1) :

– cas du barbital, dont la modification de la structure conduit au butobarbital, plus lipophile, correspondant à un barbiturique hypnotique amélioré ;

– avec les thiobarbituriques tels que le thiopental, l'action devient rapide et sa durée plus courte, ce qui les rend utilisables en anesthésie générale ;

– la modification de la structure de la pénicilline G naturelle au niveau de la liaison amide, conduit à l'amoxicilline et à d'autres dérivés dont le spectre antibactérien est plus étendu. D'autre part, leur résistance à l'acidité gastrique, les rend administrables par la voie orale.

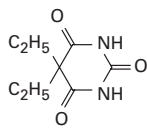
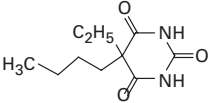
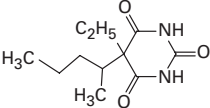
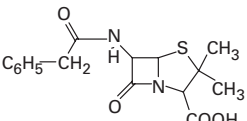
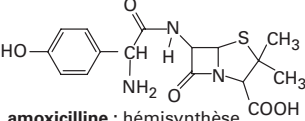
Structure de base	Analogue : structure modifiée
 <p><b>barbital</b> : hypnotique</p>	 <p><b>butobarbital</b> : hypnotique amélioré</p>  <p><b>thiopental</b> : anesthésique</p>
 <p><b>pénicilline G</b> : naturelle</p>	 <p><b>amoxicilline</b> : hémisynthèse spectre et absorption intestinale améliorés</p>

Figure 1 – Analogues ayant une activité similaire ou améliorée

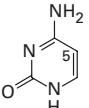
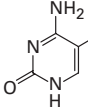
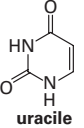
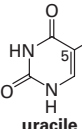
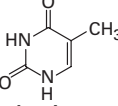
Métabolites	Antimétabolites
 <p><b>cytosine</b></p>	 <p><b>flucytosine</b> 5-Fluorocytosine (antifongique)</p>
 <p><b>uracile</b></p>	 <p><b>fluorouracile</b> (antitumoral)</p>
 <p><b>thymine</b></p>	

Figure 2 – Analogues de bases pyrimidiniques

#### ■ Exemples d'analogues ayant des activités biologiques différentes ou antagonistes

##### • Analogues de bases pyrimidiniques (figure 2) :

- la présence d'un atome de fluor en position 5 de la cytosine confère à ce dérivé de synthèse des propriétés antifongiques ;
- le remplacement du groupe méthyle de la thymine par un atome de fluor en position 5 conduit au fluorouracile, antimétabolite utilisé en thérapeutique comme agent antitumoral.

##### • Analogues de bases puriques (figure 3) :

- la modification de la structure de l'adénine conduit à l'allopurinol et à la tisopurine médicaments hypo-uricémiants, employés dans le traitement de la goutte ;
- le remplacement du groupe hydroxyle de l'hypoxanthine par un groupe thiol, confère à la mercaptopurine des propriétés anticancéreuses.

- De nombreux analogues ont été obtenus par **ouverture de cycles** (cycles potentiels) rendant leur synthèse plus aisée.

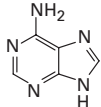
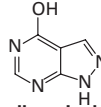
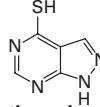
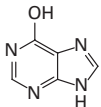
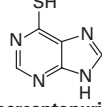
Métabolites	Antimétabolites
 <p><b>adénine</b></p>	 <p><b>allopurinol</b> (hypouricémiants)</p>  <p><b>tisopurine</b></p>
 <p><b>hypoxanthine</b></p>	 <p><b>6-mercaptopurine</b> (antitumoral)</p>

Figure 3 – Analogues de bases puriques

Citons à titre d'**exemple** le cas de divers analgésiques centraux de synthèse dérivant de la morphine (groupes péthidine-méthadone ou morphinane-benzomorphone...), d'anticholinergiques dérivant de la structure de l'atropine (iodure de tiémonium, bromure de pinavérium...), d'anesthésiques locaux dérivant de la cocaïne (procaine, lidocaïne...), d'estrogènes de synthèse dérivant de l'estradiol...

La synthèse d'analogues structuraux a été également développée grâce aux apports de l'**isostérie**, de la **bio-isostérie** et de la **règle de Grimm** (règle de déplacement des hydrures).

## 2.2 Isostérie

La classification périodique des éléments a permis de les placer dans un tableau comportant des colonnes verticales, en fonction de la structure électronique de leur couche la plus externe. Elle a permis de retrouver des similitudes dans les propriétés physico-chimiques des éléments d'une même colonne (exemple : Na, K, Rb, Cs..., éléments de la première colonne de la classification périodique).

Plus tard, Langmuir a introduit la notion d'isostérie, dans le but d'étendre ces similitudes des propriétés physiques et chimiques non seulement aux éléments, mais aussi aux ions (exemples :  $O^{2-}$ ,  $F^-$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$  ou  $ClO_4^-$ ,  $SO_4^{2-}$ ) ayant le même nombre et la même disposition des électrons.

Cette analogie de propriétés a été ultérieurement étendue par Grimm à des groupes d'atomes (groupes isostères) présentant le même nombre d'électrons de valence. Ces groupes sont alors placés dans des colonnes et une simple addition d'un atome d'hydrogène (appelé improprement hydrure \*), ajouté d'une colonne à l'autre, conduit à des groupes remplaçables les uns par les autres, d'où le nom de « règle de déplacement des hydrures ». Cette approche est applicable au cours de l'élaboration d'analogues de médicaments, sans pour autant prédire de la similitude d'action de la molécule obtenue par rapport au modèle de référence.

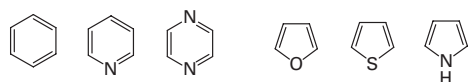
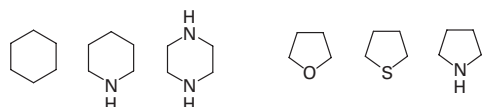
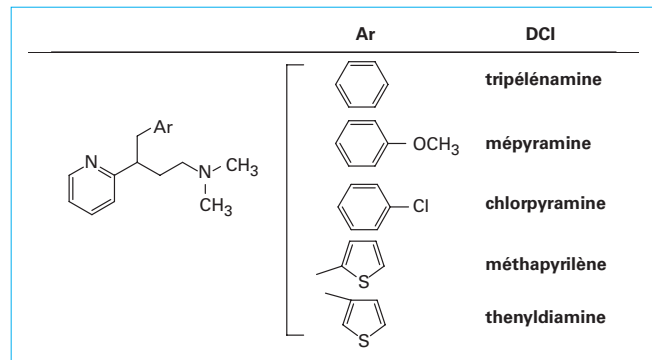
(\*) le terme hydrure en chimie, correspond à l'anion  $H^-$  libéré par divers hydrures tels que ceux du bore et de l'aluminium :  $NaBH_4$ ,  $LiAlH_4$ ...).

Le tableau 1 représente des groupes isostères présents dans chaque colonne.

La notion d'isostérie a été étendue aux cycles saturés et insaturés, rendant possibles de multiples remplacements à l'origine de la découverte de nombreux médicaments (figure 4).

**Tableau 1 – Groupes isostères obtenus en appliquant la règle de Grimm**

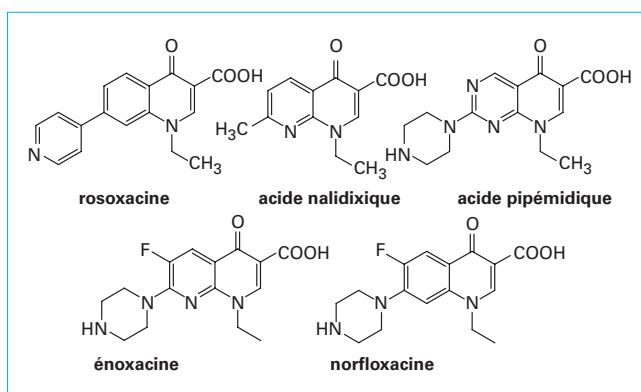
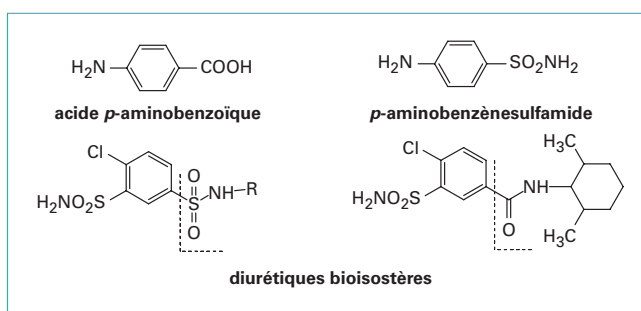
Nombre d'électrons				
6	7	8	9	10
C	N	O	F	Ne
	CH	NH	OH	FH
		CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	OH <sub>2</sub>
			CH <sub>3</sub>	NH <sub>3</sub>
				CH <sub>4</sub>

**Exemples de cycles isostères aromatiques****Exemples de cycles isostères saturés****Figure 4 – Cycles isostères aromatiques et saturés****Figure 5 – Antihistaminiques H1 isostères****Exemples de médicaments obtenus grâce à l'isostérie :**

– **antihistaminiques H1** dérivés de l'éthylènediamine : le remplacement d'un noyau benzénique (Ar) est réalisé par un hétérocycle isostère thiofène (figure 5).

– médicaments **anti-asthmatiques**, stimulants des récepteurs  $\beta_2$  bronchiques présentant un noyau benzénique pour le salbutamol et pyridinique pour le pirbutérol (voir paragraphe 4, médicaments agissant sur les récepteurs et figure 23) ;

– quinolones **antibactériennes** de première génération, comportant des hétérocycles isostères : rosoxacin (quinoléine), acides nalidixique (naphthyridine) et pipémidique (pyrido-[2,3-d]pyrimidine) et de seconde génération norfloxacine (quinoléine) et énoxacin (naphthyridine) (figure 6). Leur activité résulte de l'inhibition des topoisomérases bactériennes (voir paragraphes 5.1 et 5.2).

**Figure 6 – Quinolones isostères et analogues****Figure 7 – Exemples de bio-isostères****2.3 Bio-isostérie**

Le remplacement dans un médicament d'un atome, d'un groupe d'atomes ou d'un cycle par un isostère correspondant, permet d'accéder à de nouveaux dérivés possédant des propriétés biologiques pouvant être agonistes, antagonistes voire totalement différentes. Il s'agit de **bio-isostères** (figure 7). Ils peuvent être classés en deux catégories :

- les bio-isostères classiques, couverts par la règle de Grimm ;
- les bio-isostères non classiques, résultant du remplacement de groupes fonctionnels.

**Exemples de bio-isostères :**

– remplacement de C=O par SO<sub>2</sub> : cas de l'acide p-aminobenzoïque (facteur de croissance des bactéries) et le p-aminobenzène sulfamide et les sulfamides (antagonistes antibactériens). Dans cet exemple, les groupes CO et SO<sub>2</sub> sont des bio-isostères non classiques, alors que les groupes OH et NH<sub>2</sub> sont des bio-isostères classiques, couverts par la règle de Grimm ;

– remplacement de COOH par SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> et SO<sub>2</sub>NH-R par CONH<sub>2</sub> ou CO-NH-R (cas de diurétiques) ;

– remplacement d'une fonction ester par une fonction amide : contrairement à la procaine, la procainamide résiste mieux à l'action des estérases, qui hydrolysent la fonction ester, expliquant son action prolongée. Ces deux bio-isostères ont des propriétés anesthésiques locales et anti-arythmiques, plus prolongées pour la procainamide (figure 8) ;

– remplacement de S (phénothiazines neuroleptiques) par CH=CH dans un cycle isostère triptylines (antidépresseurs tricycliques). Les imipraminiques dont la double liaison du cycle central est saturée, possèdent également des propriétés antidépresseives (figure 9).



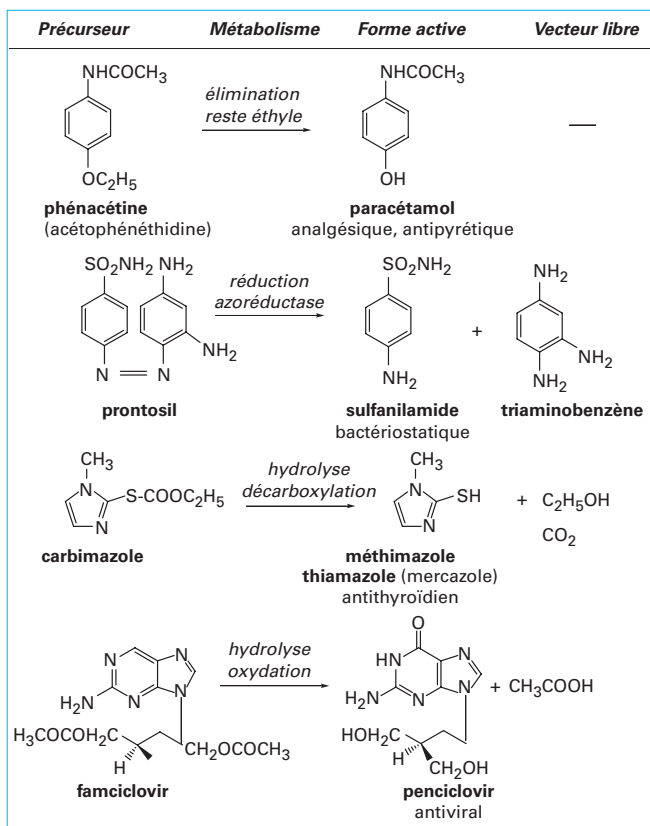


Figure 12 – Précurseurs et métabolites actifs

La séparation, la détermination de la structure et l'étude des propriétés pharmacologiques d'un ou de divers métabolites formés à partir d'un même principe actif, peuvent être à l'origine de la découverte de nouveaux médicaments [13]. Le métabolite actif doit correspondre à un composé présentant des propriétés pharmacologiques propres. Il se distingue de ce fait d'un précurseur, dont l'activité ou la réactivité se révèle à la suite d'une réaction chimique ou enzymatique conduisant au médicament ou principe actif d'origine.

Des exemples de précurseurs conduisant à une activité thérapeutique sont donnés figure 12.

- Dans le cas du **clopidogrel**, médicament employé dans la prévention des accidents vasculaires d'origine ischémique, le métabolite formé par action du cytochrome CYP 3A est responsable de l'activité. Celui-ci, ayant un groupe thiol, se fixe par l'intermédiaire d'un pont disulfure aux récepteurs de l'adénosine diphosphate (ADP) des plaquettes et exerce son action (figure 13) [14].

- Les **inhibiteurs de l'enzyme H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> - ATPase** ou « pompe à protons », sont utilisés dans le traitement de l'ulcère gastro-duodénal. Leur prise orale s'effectue sous forme de comprimés ayant un enrobage gastro-résistant en raison de leur instabilité en milieu acide. Ils traversent ainsi l'estomac sans être dégradés. Arrivés au niveau intestinal, ils sont libérés et absorbés par la cellule pariétale gastrique et inhibent sélectivement l'enzyme H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> - ATPase ou « pompe à protons », empêchant la libération des ions H<sup>+</sup> et conduisant à une baisse de l'acidité gastrique. Le pH de l'estomac s'élève au voisinage de 5. Leur action est la conséquence de leur transformation en une forme cyclique activée (sulfénamide) se fixant de façon covalente sur la boucle extra-cytoplasmique de la pompe à protons, au niveau de restes cystéine en bloquant ainsi le transport des ions H<sup>+</sup> vers l'estomac (figure 14).

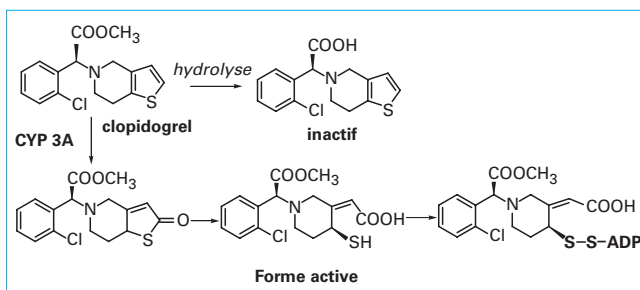


Figure 13 – Forme active du clopidogrel

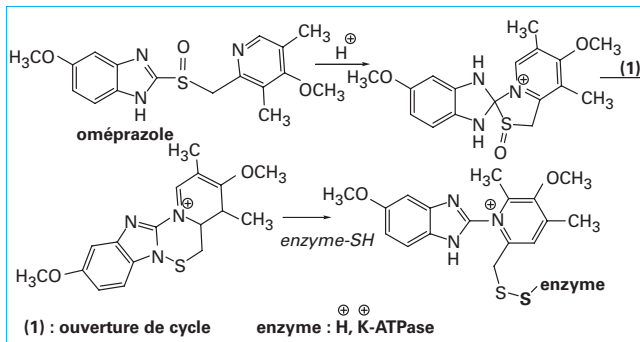


Figure 14 – Mode d'action des inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole)

- Dans le cas des analogues de bases puriques et pyrimidiques à activité anticancéreuse (§ 2.1) leur forme active nécessite leur biotransformation en nucléosides (liaison base-désoxyribose) suivie du passage à leurs formes nucléosides triphosphate (nucléotides) afin de constituer de faux métabolites, interrompant l'élongation de la chaîne d'ADN nécessaire à la division cellulaire. De même, l'activité des nucléosides antirétroviraux inhibiteurs de la transcriptase inverse utilisés dans le traitement des infections du VIH, est la conséquence de leur transformation en de faux nucléotides, bloquant l'élongation de la chaîne d'ARN en empêchant la formation de liaisons 3'-5' internucléotidiques (figure 27).

C'est donc par suite de leur métabolisme que certains médicaments conduisent à leur forme biologiquement active.

Dans certaines circonstances, l'accumulation d'un médicament dans l'organisme peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses. C'est le cas de l'association de la **terféndine** (figure 15), médicament antihistaminique H1-antiallergique avec le kétoconazole ou l'érythromycine. Ces derniers possédant des propriétés inhibitrices du cytochrome P450, empêchent la formation du métabolite, conduisant à son accumulation dans l'organisme et donnant lieu à des effets toxiques cardiaques (torsades de pointe). La commercialisation de ce médicament a donc été arrêtée. En revanche, son métabolite actif, la **fexofénadine**, dépourvu d'effets toxiques cardiaques a été introduit en thérapeutique [15].

Différentes situations guidées par un objectif thérapeutique déterminé, peuvent orienter vers la modification de la structure d'un médicament (voir § 9, modifications physico-chimiques d'un médicament). Dans le cas d'un **précurseur**, sa préparation peut poursuivre des **objectifs précis et variés** :

- **Favoriser le passage de la barrière hémato-encéphalique** : cas de la **lévodopa**. La maladie de Parkinson, est la conséquence de la destruction des neurones dopaminergiques de la région nigrostriée, se caractérisant sur le plan biochimique par un **déficit en dopamine** au niveau du striatum associé à une **hyperactivité cholinergique**, secondaire à la perte de neurones dopaminergiques. Elle se manifeste par des tremblements, de la rigidité musculaire

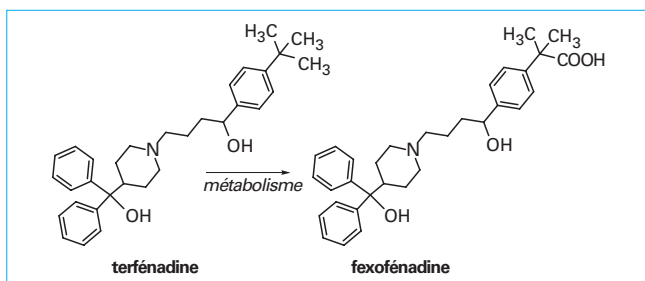


Figure 15 – Métabolisme de la terféfadine

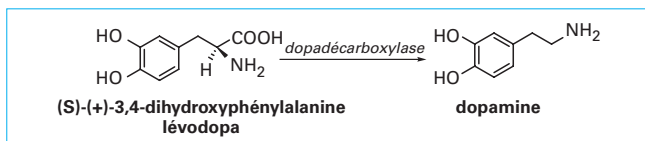


Figure 16 – Métabolisme de la lévodopa

(hypertonie) et la perte de l'automatisme des mouvements (akinésie). Le traitement de cette maladie nécessite la correction de ce déséquilibre en administrant de la dopamine. Or celle-ci est inactive par voie orale car elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et ne peut être utilisée en thérapeutique. En revanche, son précurseur, la lévodopa, est transportée au niveau du SNC et y libère la dopamine grâce à une décarboxylase (figure 16).

L'association de la lévodopa avec un inhibiteur de la DOPA-décarboxylase (bensérazide, carbidopa) ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique, augmente la biodisponibilité de lévodopa au niveau du SNC, permet de diminuer la posologie en évitant sa dégradation périphérique en dopamine responsable des effets secondaires,

- **Faciliter l'absorption** : les **esters**, pivampicilline et bacampicilline, **précurseurs de l'ampicilline** (figure 17), plus lipophiles, favorisent l'absorption intestinale et sont préférables à ce dernier en cas de troubles digestifs.

- **Augmenter la stabilité de principes actifs** :

- cas de nombreuses pénicillines et céphalosporines hémi-synthétiques ;

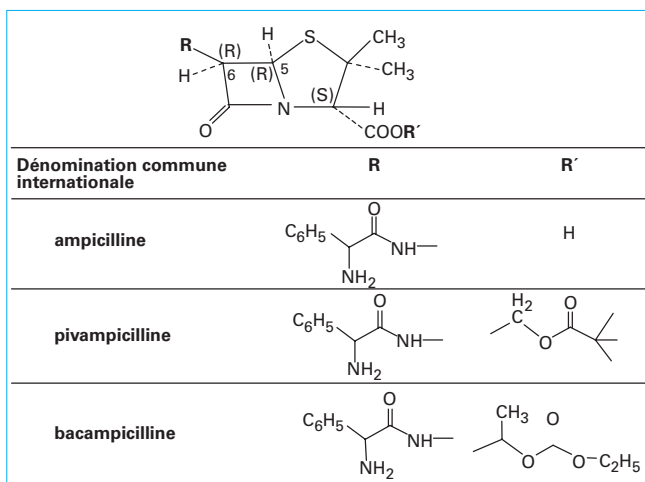


Figure 17 – Ampicilline et esters précurseurs

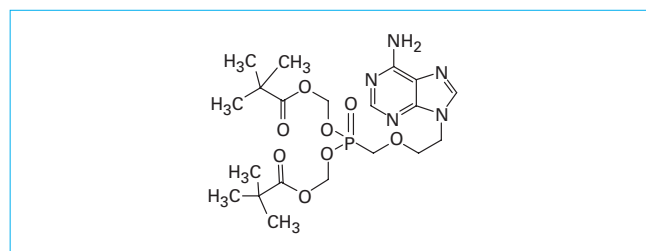


Figure 18 – Adéfovir dipivoxyl

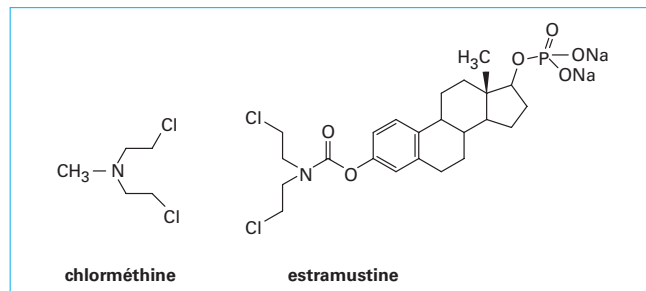


Figure 19 – Chlorméthine et estramustine

- cas de l'adéfovir dipivoxyl = Hepsera®, agent antiviral contre le virus de l'hépatite B dont l'effet se manifeste sur les souches résistantes à la lamivudine (figure 18). Il s'agit d'un précurseur libérant le principe actif dans l'organisme sous forme de nucléoside monophosphate, nécessitant deux phosphorylations supplémentaires pour conduire au métabolite actif. Sa structure est celle d'un analogue de nucléotide purique dont l'ose est acyclique, correspondant au bis (pivaloyloxyméthyl)-9-(2-phosphonométhoxyéthyl)adénine ou bis(POM)-(PMPA).

L'infection par le virus de l'hépatite B constitue un problème majeur de santé publique conduisant à l'hépatite B chronique et évoluant vers la cirrhose. Le traitement est poursuivi chez les patients jusqu'à la disparition de l'antigène AgHBe, de l'ADN viral et la détection des anticorps anti-HBe sur deux prélèvements consécutifs espacés d'au moins trois mois.

- **Améliorer la tolérance** : cas de précurseurs d'anti-inflammatoires permettant de diminuer les troubles digestifs [16].

- **Améliorer la sélectivité pour la cible en vue d'augmenter l'efficacité et de diminuer la toxicité pour les cellules saines** : ainsi, dans le cas de l'estrामustine, en fixant le reste bischloréthylamine de la chlorméthine (agent anticancéreux alkylant) sur le reste estradiol, la sélectivité sur la cellule cible possédant des récepteurs des estrogènes est améliorée. Le reste alkylant est libéré par hydrolyse de la liaison carbamate après fixation sur les cellules comportant ces récepteurs de préférence à d'autres cellules (figure 19).

## 4. Recherches initiées par les connaissances acquises sur les récepteurs

Les médicaments agissent après fixation sur leurs cibles cellulaires (récepteur, enzyme, canaux ioniques, ADN...). Dans ces conditions, la synthèse de ligands de ces mêmes cibles peut conduire à des substances présentant des propriétés biologiques ou thérapeutiques intéressantes.

Certains récepteurs présentent une structure protéique, glycoprotéique ou lipoprotéique pouvant se situer sur la membrane cellulaire (récepteurs membranaires) et transmettre l'information directement ou par l'intermédiaire d'un second messenger (transduction). Ils peuvent également se trouver à l'intérieur du noyau (super-famille des récepteurs nucléaires).

**Exemples de médicaments agissant sur des récepteurs membranaires**

Le système adrénergique dont le neuromédiateur est la noradrénaline, comporte des récepteurs  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et des récepteurs  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  et  $\beta_3$ . La stimulation de ces récepteurs donne lieu à divers effets physiologiques au niveau des cellules cibles de divers organes (tableau 2).

**Tableau 2 – Activités de récepteurs adrénergiques**

ORGANES	RÉCEPTEURS			EFFETS
	$\alpha_1, \alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$	
Cœur		X		Augmentation du débit Augmentation du travail (tachycardie)
Vaisseaux	X			Contraction
			X	Relaxation
Coronaires (artères)	X			Constriction
Bronches			X	Dilatation
			X	Relaxation
Fibres intestinales	X			Relaxation
		X		Contraction
Utérus	X			Contraction
		X	X	Relâchement
Glycolyse		X	X	Augmentation
Sécrétion d'insuline	X	X	X	Diminution
Sécrétion de rénine	X	X	X	Augmentation
Lipolyse		X		Augmentation

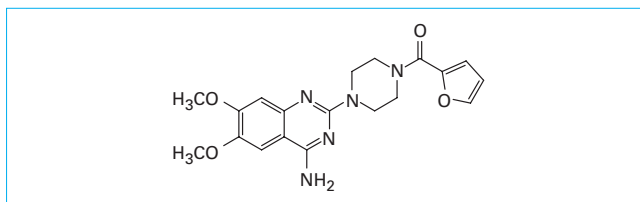
• **Récepteurs  $\alpha$**  : la stimulation de ces récepteurs provoque la contraction de la musculature lisse des vaisseaux sanguins et de la région cervico-prostatique.

En bloquant les récepteurs  $\alpha$  de la paroi vasculaire, les  $\alpha$ -bloquants provoquent une relaxation conduisant à un effet antihypertenseur.

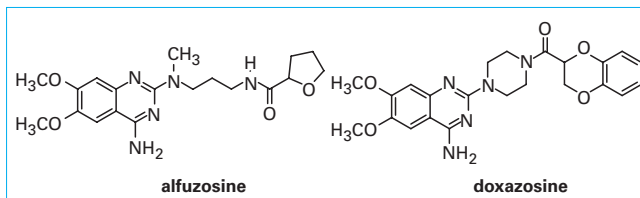
**Exemple** : prazosine, médicament de l'hypertension artérielle (figure 20).

La miction est sous le contrôle :

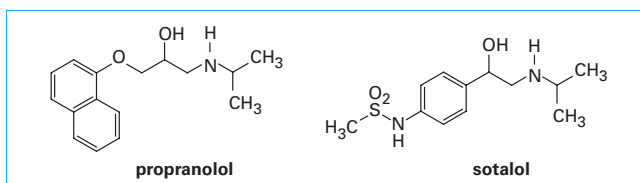
- de la motilité vésicale (muscle lisse) répondant à une double innervation : noradrénergique avec les récepteurs  $\beta$  induisant la relaxation et cholinergique commandant la contraction ;
- du sphincter lisse interne, dont le tonus dépend de l'activité des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, dont la stimulation conduit à une contraction.



**Figure 20 – Prazosine**



**Figure 21 –  $\alpha$ -bloquants médicaments de l'hypertrophie bénigne de la prostate**



**Figure 22 –  $\beta$ -bloquants antihypertenseurs**

Lorsque les récepteurs  $\alpha$  sont fortement stimulés, il en résulte une dysurie.

L'hypertrophie bénigne de la prostate est la conséquence de la prolifération du tissu prostatique dont l'augmentation de volume entraîne des difficultés de la vidange urinaire. L'élévation du tonus des fibres lisses est sous la dépendance des récepteurs  $\alpha_1$  adrénergiques et de leur densité. À long terme, cette affection peut conduire à des infections urinaires, à la lithiase, à l'hématurie et à l'obstruction de l'évacuation urinaire. En agissant sur les fibres musculaires lisses de la région cervico-prostatique, les  $\alpha$ -bloquants provoquent leur relaxation et facilitent la miction.

**Exemples** : alfuzosine et doxazosine, médicaments de l'hypertrophie bénigne de la prostate (figure 21).

• **Récepteurs  $\beta$**  : présents, entre autres, au niveau de la musculature vasculaire, les coronaires, le tissu cardiaque, l'utérus et les bronches.

Le blocage des récepteurs  $\beta_1$  cardiaques provoque un ralentissement cardiaque avec un effet antihypertenseur.

**Exemples** :  $\beta$ -bloquants antihypertenseurs de structure aryloxypropanolamine les plus nombreux (type propranolol) et phényléthanolamine (type sotalol) (figure 22).

La stimulation des récepteurs  $\beta_2$  bronchiques, exerce un effet broncho-dilatateur mis à profit dans le traitement de l'asthme.

**Exemple** : antiasthmatiques du type salbutamol : noyau benzénique et pirbutérol : noyau pyridine, deux composés isostères (figure 23).

Les effets  $\beta_2$  bronchiques prédominants du pirbutérol ainsi que ceux de divers agonistes tels que le salmétérol et le formétérol permettent leur usage sélectif dans le traitement de l'asthme.

L'action agoniste  $\beta_2$  exerce également un effet utéro-relaxant et permet d'employer le salbutamol en cas de menace d'accouchement prématuré.

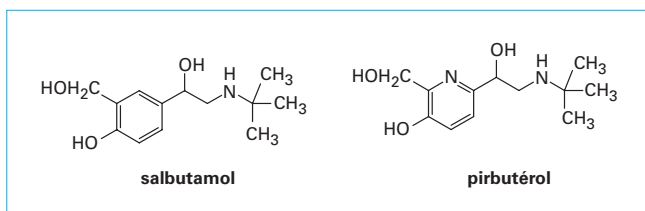


Figure 23 –  $\beta$ 2-stimulants anti-asthmatiques

• **Récepteurs histaminiques H1 et H2** : découverte des anti-H1, antihistaminiques, antiallergiques (type mépyramine) et des anti-H2, médicaments de l'ulcère gastro-duodéal (type cimétidine) ;

• **Récepteurs de la sérotonine (5HT)** : de nombreuses recherches ont permis d'individualiser diverses classes de récepteurs de la sérotonine. Les récepteurs intéressant le domaine thérapeutique sont :

– 5HT-1, comprenant :

- 5HT-1A, en rapport avec l'anxiété,
- 5HT-1C, régulateur du flux céphalorachidien,
- 5HT-1D, impliqués dans la crise de migraine.

– 5HT-2, participant aux pathologies chroniques de la migraine et impliqués également dans l'anxiété ;

– 5HT-3, intervenant dans les nausées et les vomissements induits par les chimiothérapies et dans l'anxiété ;

– 5HT-4, en relation avec la vidange intestinale. Le **targesod**, un agoniste de ces récepteurs, est utilisé en vue de favoriser l'évacuation du contenu intestinal [17].

Divers travaux montrant que les troubles de la transmission sérotoninergique peuvent être à l'origine d'une dépression, ont conduit vers la mise au point d'antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Il s'ensuit une augmentation de la concentration de sérotonine au niveau de la fente synaptique, conduisant à une augmentation de l'activité des neurones sérotoninergiques. La fluvoxamine, la fluoxétine, la paroxétine, le citalopram et la sertraline facilitent la transmission sérotoninergique et exercent une action antidépressive.

Les recherches orientées vers la mise au point d'antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT-3 de la sérotonine ont conduit aux « sétrons », antiémétiques plus puissants que le métoclopramide.

En se fixant sur les récepteurs 5-HT3 des afférences viscérales, ces composés empêchent l'activation du nerf vague et l'induction du message émetteur.

Quatre représentants sont actuellement commercialisés en France : ondansétron, granisétron, tropisétron et dolasétron. Il s'agit de dérivés à noyau indazole à l'exception du granisétron dérivant de l'indazole (figure 24).

• **Récepteurs à tyrosine kinase** : les inhibiteurs à tyrosine kinase (imatinib, gefitinib, sorafinib, erlotinib, sunitinib, dasatinib) agissent en empêchant la phosphorylation de résidus tyrosine. Il s'ensuit une inhibition de la délivrance du signal de prolifération de divers facteurs de croissance : VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), EGF (*Epithelial Growth Factor*), PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*)... Ils sont utilisés dans le traitement de divers cancers (leucémie myéloïde chronique, cancers bronchiques non à petites cellules, cancers du rein...).

#### ■ Exemples de médicaments agissant sur la super-famille des récepteurs nucléaires

Les récepteurs nucléaires constituent une importante famille de facteurs de transcription dont l'activation est la conséquence de leur liaison avec des ligands appropriés naturels ou synthétiques.

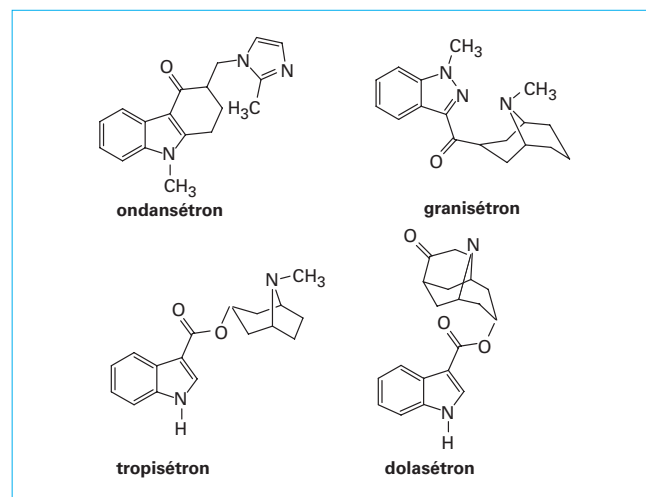


Figure 24 – Inhibiteurs des récepteurs 5HT3 de la sérotonine

Ils permettent la régulation de l'expression des gènes correspondants situés sur les acides désoxyribonucléiques (ADN).

Des récepteurs nucléaires sont connus pour les stéroïdes (estrogènes, androgènes, progestatifs, gluco- et minéralo-corticoïdes), les hormones thyroïdiennes, les rétinoïdes (dérivant de la vitamine A et leurs analogues synthétiques) et les vitamines D. Des récepteurs dont on ignore encore les ligands sont également décrits.

Les récepteurs des hormones stéroïdes sont associés sous forme de complexes avec des protéines de choc thermique et des immunophyllines. Après leur liaison avec une hormone, il s'ensuit une dissociation du complexe suivie de leur dimérisation et leur interaction avec l'élément de réponse hormonal spécifique, conduisant à l'activation ou à la répression des gènes correspondants.

Les PPAR (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*) appartiennent également à la super-famille de récepteurs. Trois sous-types de PPAR sont connus : PPAR  $\alpha$ , PPAR  $\delta$  et PPAR  $\gamma$  dont l'action s'exerce principalement sur la mise en réserve et le catabolisme des lipides.

Les PPAR  $\alpha$  interviennent sur l'oxydation des acides gras. Leurs ligands sont les acides gras, les prostaglandines et les fibrates (médicaments hypolipémiants). Ils se lient également aux leucotriènes et seraient impliqués dans le contrôle des réactions inflammatoires.

Les PPAR  $\gamma$  contrôlent l'adipogenèse et ont pour ligands les acides gras, les prostaglandines et les sensibilisateurs à l'action de l'insuline (thiazolidinediones ou glitazones, médicaments du diabète non insulino-dépendant) [18] [19]. De nombreuses recherches sont actuellement en cours en vue d'accéder à des ligands sélectifs pour chaque sous-type de PPAR pouvant conduire à de nouvelles applications thérapeutiques [20].

**Remarque** : certains médicaments ont également pour cible l'ADN (anticancéreux), des enzymes (voir paragraphe 5) ou des canaux ioniques (voir paragraphe 6).

L'absence de sélectivité d'un médicament pour une cible déterminée peut conduire à une interaction avec des récepteurs auxquels il n'est pas destiné. Cette situation se traduit le plus souvent par l'apparition d'effets indésirables. Ainsi, la prise prolongée de la spironolactone, diurétique épargneur potassique agissant au niveau du tube rénal, conduit à une gynécomastie, en raison de la liaison de ce médicament avec les récepteurs des estrogènes présents dans le tissu mammaire.

## 5. Inhibiteurs d'enzymes

L'inhibition d'une enzyme intervenant au cours d'une pathologie d'origine métabolique peut contribuer à la création de nouveaux médicaments (voir le cas de la fexofénadine). Cependant, l'inhibition d'une enzyme (E) par un substrat (S) peut revêtir différents aspects : elle peut être réversible ou irréversible. Dans le premier cas, la liaison (E-S) est faible (liaisons de type hydrogène, électrostatique, Van der Waals ou hydrophobe) et permet à l'enzyme de recouvrir son activité après un délai plus ou moins prolongé. Dans le second cas, elle est irréversible et forte, de type covalent et concerne le site catalytique de l'enzyme, dont l'activité n'est retrouvée qu'après une durée prolongée, indispensable à l'élaboration par l'organisme d'une nouvelle biosynthèse. Le choix du type d'inhibiteur dépendra par conséquent de l'objectif thérapeutique poursuivi.

D'autre part de très nombreuses enzymes interviennent chez l'homme ainsi que chez les parasites, les bactéries, les champignons et les virus. D'où l'intérêt de disposer d'inhibiteurs d'enzymes agissant sélectivement sur une espèce pathogène et ne présentant pas d'action chez l'homme. Dans d'autres cas ce sont les enzymes du patient qui sont la cible de médicaments.

### 5.1 Inhibiteurs enzymatiques d'agents pathogènes chez l'homme

- **Inhibiteurs des  $\beta$ -lactamases** (type acide clavulanique) : les germes résistants aux antibiotiques de la famille des pénicillines et des céphalosporines sécrètent des  $\beta$ -lactamases. Il s'agit de peptidases scindant la liaison lactame et transformant les pénicillines et les céphalosporines en dérivés dépourvus d'effet antibactérien. L'association d'un inhibiteur de  $\beta$ -lactamase avec ces antibiotiques empêche la dégradation du cycle bêta-lactame et permet le maintien de l'activité antibactérienne. Le schéma suivant représente la formation d'un acide pénicilloïque (inactif) à partir d'une pénicilline active sous l'action d'une  $\beta$ -lactamase (figure 25).

- **Dihydrofolate synthétase** (cas des sulfamides antibactériens) : l'association d'un sulfamide inhibiteur de la dihydrofolate synthétase (sulfaméthoxazole), empêchant la formation d'acide dihydrofolique à un inhibiteur de la dihydrofolate-réductase (triméthoprime), bloquant la synthèse de l'acide tétrahydrofolique conduit à une double inhibition des enzymes nécessaires à la croissance bactérienne. Il s'en suit une meilleure efficacité du traitement avec un effet bactéricide puissant. L'usage du sulfamide seul ne conduirait qu'à un effet bactériostatique moins efficace.

En effet, les micro-organismes effectuent la biosynthèse de l'acide folique nécessaire à leur croissance. Ils sont incapables de le prélever sur l'hôte en raison de l'imperméabilité de leur membrane. Les sulfamides analogues structuraux de l'acide para-aminobenzoïque (PAB) constituent de faux substrats et conduisent à un dérivé dihydroptéridine-sulfamide qui bloque la formation de l'acide dihydrofolique. Les antifoliques interviennent ensuite à leur tour pour empêcher la formation de l'acide tétrahydrofolique. Alors que les sulfamides exercent une action bactériostatique, l'association d'un sulfamide et d'un antifolique confère à celle-ci un effet bactéricide ; dans ces conditions, le spectre antibactérien se trouve élargi aux germes à Gram+ et à Gram- résistants (figure 26).

- **Inhibiteurs de la transcriptase inverse du virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1)**, responsable du syndrome de l'immunodéficience acquise SIDA (exemple antiviraux, médicaments du SIDA).

Les nucléosides antirétroviraux, analogues structuraux de nucléosides naturels (figure 27), sont destinés au traitement des infections résultant d'une contamination virale et en particulier celle de l'immunodéficience humaine (VIH).

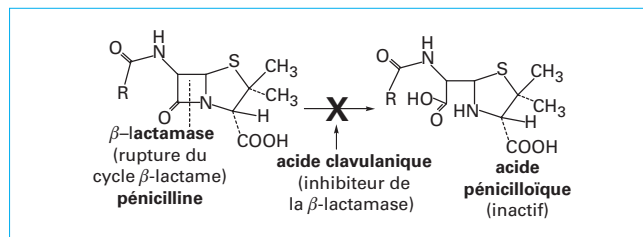


Figure 25 – Action d'une  $\beta$ -lactamase sur une pénicilline

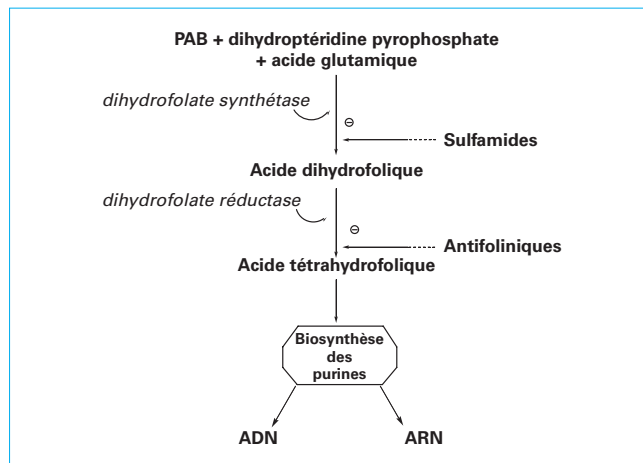


Figure 26 – Action d'un sulfamide et d'un antifolique

L'activité des nucléosides antiviraux se manifeste après leur transformation intracellulaire par l'intermédiaire de kinases, en nucléosides mono-, di- puis tri-phosphate, qui agissent en inhibant la transcriptase inverse virale et par conséquent la synthèse de l'ARN viral. La structure chimique des nucléosides antiviraux est dépourvue de groupe 3' -hydroxyle et empêche ainsi la formation d'une liaison 3',5-phosphodiester avec l'hydroxyle en 5' du nucléoside suivant. Il s'ensuit une interruption de l'élongation de l'ARN viral.

Du point de vue de leur structure, ces médicaments sont des analogues structuraux de nucléosides pyrimidiques ou puriques naturels sur lesquels, un certain nombre de modifications ont été réalisées :

- pentose (ribose pour les ARN) remplacé par un cycle : dihydrofurane (type stavudine), tétrahydrofurane (type didanosine), ou cyclopentène (type abacavir) ;
- cycle pentose potentiel (type cidofovir).

- **Inhibiteurs de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1)** : la protéase virale appartient à la classe des protéases aspartiques et possède une structure différente des autres protéases humaines avec lesquelles les inhibiteurs n'interfèrent pas. Elle est constituée d'un homodimère de deux sous-unités de 99 acides aminés présentant une symétrie de type C2. Chaque monomère comporte la séquence acide aspartique-thréonine-glycine (Asp-Thr-Gly) qui constitue le site catalytique symétrique actif. La triade catalytique d'un monomère interagit par des liaisons hydrogène avec l'autre monomère. Les extrémités N et C terminales contribuent à la formation d'une structure en feuillet  $\beta$  antiparallèle à quatre brins stabilisant le dimère par des liaisons hydrogène. La protéase permet le clivage des polypeptides non fonctionnels en protéines indispensables à la maturation virale à la fin du cycle de répliation.

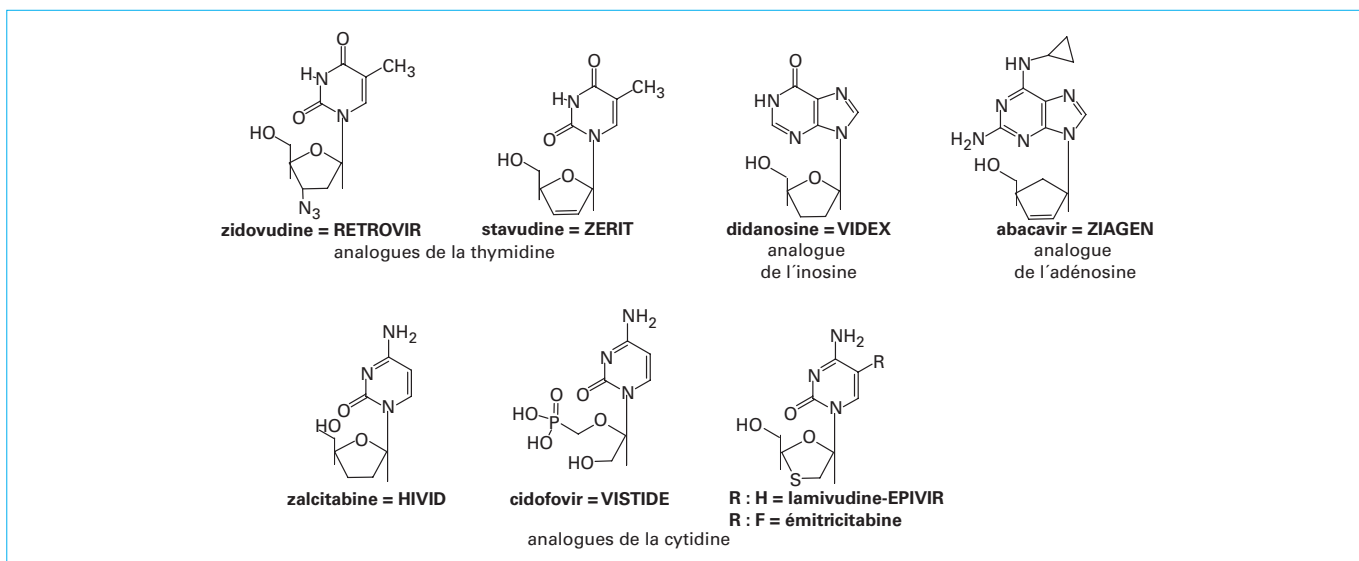


Figure 27 – Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

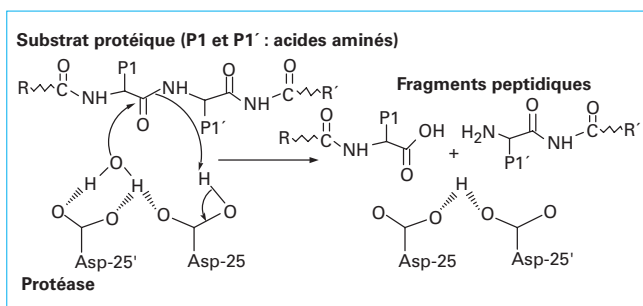


Figure 28 – Mode d'action de la protéase

Les inhibiteurs de la protéase (antiprotéases) agissent en se fixant par leur groupe hydroxyéthylène ou hydroxyéthylamine sur le site catalytique de la protéase du VIH et inhibent son activité. Ils conduisent ainsi à un blocage de la formation de fragments peptidiques nécessaires à la maturation et à la multiplication virales (formation de virus dépourvus de pouvoir infectieux). Cette activité se manifeste à la fois au niveau des cellules récemment ou chroniquement infectées (lymphocytes CD4 et macrophages).

Mode d'action : les deux résidus Asp25 et Asp25' de la protéase agissent en activant une molécule d'eau qui intervient alors comme un groupe nucléophile en attaquant le groupe carbonyle de la liaison peptidique de la protéine, en libérant les fragments peptidiques [21] (figure 28).

Les antiprotéases sont généralement utilisées en association avec les nucléosides inhibiteurs de la transcriptase inverse (bi- et trithérapies, plus efficaces).

• **Inhibiteurs de l'ADN-gyrase** : cas des quinolones antibactériennes (figure 6, structure de quelques représentants).

L'ADN-gyrase bactérienne, ou topoisomérase II, est une enzyme responsable du superenroulement de l'ADN bactérien. La forme active de l'enzyme est un tétramère de type  $A_2B_2$ , dont la sous-unité A est codée par le gène GyrA et la sous-unité B est codée par le gène GyrB. Les quinolones agissent sur cette enzyme qui intervient au cours de la phase de réplication et de transcription de

l'ADN bactérien, conduisant à la lyse des germes. Cette action est bactéricide. De nombreuses quinolones et leurs analogues de première (acide nalidixique, acide pipémidique...) ou de seconde génération ou fluoroquinolones (ofloxacine, norfloxacine...) sont actuellement utilisées en thérapeutique.

## 5.2 Inhibiteurs d'enzymes humains

• **Inhibiteurs des topoisomérases** : les topoisomérases sont des enzymes de clivage de l'ADN, intervenant principalement au cours des réactions de réplication et de transcription. Ils constituent un groupe important de médicaments de divers cancers et d'antibiotiques dont l'activité résulte de l'inhibition des topoisomérases bactériennes ou ADN-gyrases (voir quinolones, paragraphe 2.2 et 5.1).

La molécule d'ADN présente une topologie sous une forme compacte et fortement enroulée, rendant sa réplication impossible. Les topoisomérases agissent en coupant de façon transitoire un brin de l'ADN (topoisomérases I) ou deux brins de l'ADN (topoisomérases II), permettant leur réplication.

La topoisomérase agit en se fixant à une chaîne d'ADN par son résidu tyrosine au niveau des liaisons phosphodiester inter-nucléotidiques en 3',5' (figure 29). Il en résulte une rupture de l'ADN avec baisse de la tension de sur-enroulement. Le brin d'ADN passe à travers cette brèche permettant ainsi sa réplication. L'étape suivante est la religation avec restitution de l'intégrité antérieure du brin d'ADN et la séparation de la topoisomérase de l'ADN.

L'inhibition des topoisomérases laisse persister des coupures de l'ADN. La réplication de l'ADN est bloquée avec interruption du cycle de la division cellulaire conduisant à sa mort.

Certains médicaments agissent sur l'une ou l'autre de ces deux enzymes :

- la camptothécine et ses dérivés inhibent la topoisomérase I ;
- les anthracyclines et les hétérosides hémisynthétiques de l'épipodophyllotoxine (étoposide, téniposide) inhibent la topoisomérase II.

De nouveaux dérivés sont en cours d'essai clinique et en particulier les rébeccamycines et les homocamptothécines.

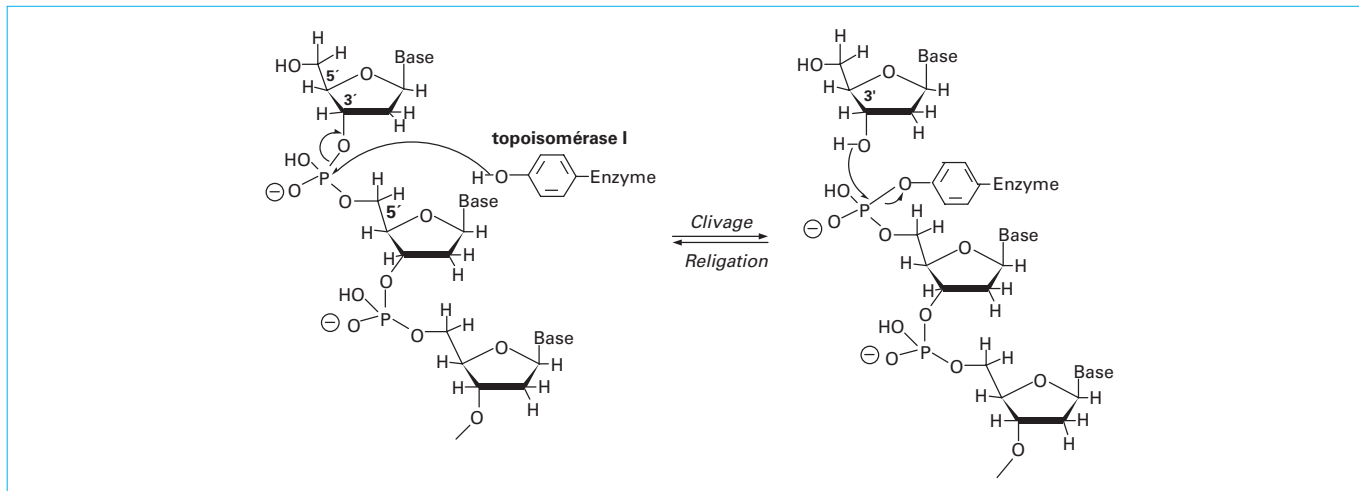


Figure 29 - Mode d'action de la topoisomérase I

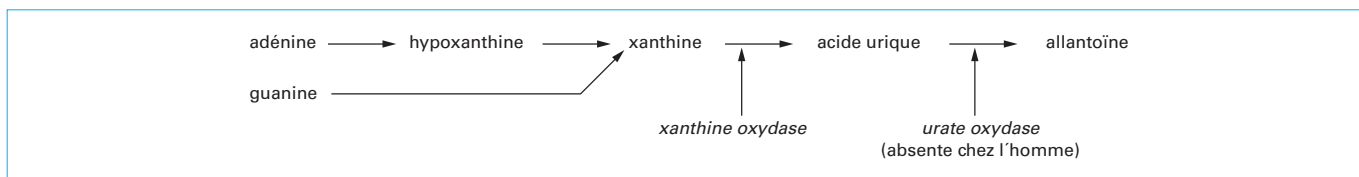
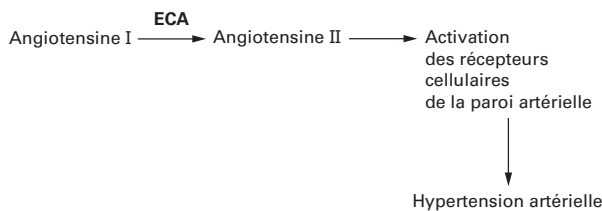


Figure 30 - Mode d'action de la xanthine oxydase

• **Enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)** : l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) permet la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, ayant des propriétés hypertensives. Les inhibiteurs de cette enzyme (IEC) sont des antihypertenseurs.



**Exemples** : le captopril, l'énalapril et les autres antihypertenseurs inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

• **Xanthine oxydase** : la xanthine oxydase est une enzyme intervenant sur le métabolisme des bases puriques (adénine, guanine) pour former l'acide urique (figure 30). L'allopurinol bloque la xanthine oxydase et par conséquent la biosynthèse de l'acide urique dont l'excès est à l'origine de la goutte.

• **DOPA-décarboxylase** : enzyme intervenant dans la dégradation de la L-DOPA (lévodopa) utilisée dans le traitement symptomatique de la maladie de Parkinson.

Le carbidopa et le bensérazide sont des inhibiteurs de la DOPA-décarboxylase et leur association à la lévodopa empêche la dégradation périphérique de celle-ci, permettant une meilleure disponibilité au niveau cérébral d'une part et une baisse des effets indésirables périphériques d'autre part. Le traitement devient plus efficace tout en nécessitant des doses plus faibles.

• **GABA-transaminase** : responsable de la dégradation de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dont l'inhibition permet d'obtenir

une plus grande concentration en GABA au niveau du SNC (exemple : vigabatrin, antiépileptique).

• **H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase** (pompe à protons) : médicaments de l'ulcère du type oméprazole, pantoprazole, inhibant cette enzyme et contribuant à l'élévation du pH gastrique.

• **Succinique semi-aldéhyde deshydrogénase** : médicaments de l'épilepsie du type de l'acide valproïque.

• **Dihydrofolate réductase** (type méthotrexate, anticancéreux) : bloque la biosynthèse du thymidylate nécessaire à l'élaboration des ADN, indispensables à la multiplication cellulaire.

• **Inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase** (type finastéride) : empêche la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone dont la cible est la cellule prostatique, constituant une médication de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

• **Inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases** (type acarbose) : ralentit l'absorption des glucides et évitant le pic hyperglycémique, dans le traitement du diabète de type II, non-insulino-dépendant.

• **Inhibiteur de l'aromatase** (type formestane) : empêchant la conversion de diverses hormones et en particulier les androgènes en estrogènes, permettant le traitement des cancers du sein avancés et hormono-dépendants par suite de l'échec d'une thérapeutique par l'antiestrogène, le tamoxifène.

• **Inhibiteurs des monoamine oxydases (IMAO) de type A** : toloxatone, moclobémide (antidépresseurs) et de **type B** : sélégiline inhibant la dégradation de la L-DOPA (antiparkinsonien).

• **Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase** : médicaments hypocholestérolémiants, par action inhibitrice de la biosynthèse du cholestérol (simvastatine, pravastatine, fluvastatine...).

• **Inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2)** : exemple des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) permettant d'éviter les effets secondaires ulcérogènes des AINS non-sélectifs.

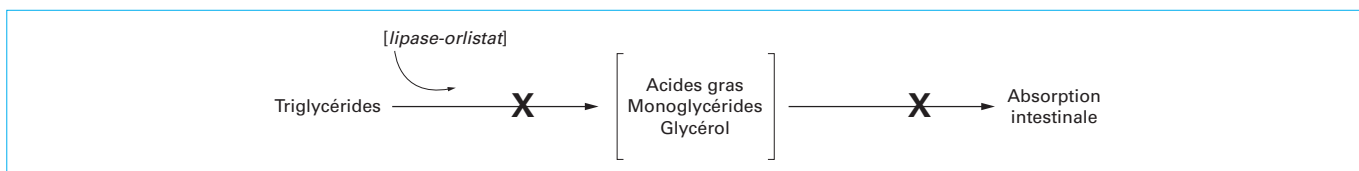


Figure 31 – Mode d'action de l'orlistat

• **Inhibiteur des lipases gastrique et pancréatique** : les lipases hydrolysent les triglycérides en acides gras et en mono-glycérides, qui sont alors absorbés par la lumière gastro-intestinale (figure 31). Les triglycérides sont ensuite reconstitués dans l'entérocyte et se combinent à divers composés lipidiques (cholestérol, phospholipides, apolipoprotéines) pour former de volumineuses lipoprotéines et des chylomicrons qui passent dans la circulation veineuse à travers les vaisseaux chylifères. Après passage dans la circulation sanguine, les lipoprotéine-lipases hydrolysent les triglycérides et libèrent les acides gras qui sont utilisés comme source d'énergie par les cellules musculaires ou stockés au niveau des adipocytes.

L'orlistat = Xenical®, dérivé tétrahydrogéné de la lipstatine, sécrétée par *Streptomyces toxytrini*, inhibe l'action hydrolytique des lipases gastrique et pancréatique sur les triglycérides et empêche la libération des acides gras et des monoglycérides. Cette action permet aux triglycérides de transiter dans le tractus gastro-intestinal sans être absorbés facilitant leur élimination par les fèces. Cette action, conséquence d'une liaison covalente de ce substrat « leurre » avec le site actif des lipases, est responsable de son activité hypolipémiante.

• **Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase IV (DPP-4)** (type vildagliptine, saxagliptine, sitagliptine) empêchant la dégradation du glucagon-like peptide intestinal (GLP-1) et du peptide insulino-tropique gastrique (GIP), facteurs libérés suite à une prise alimentaire. Le GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline glucose-dépendante (effet incrétine), supprime la sécrétion de glucagon à action hyperglycémiant, donne lieu à une réduction de la production de glucose hépatique et ralentit la vidange gastrique et la prise alimentaire. Ces composés ainsi que les agents mimant l'activité de la GLP-1 et non dégradés par la DPP-4 (type exénatide, liraglutide), constituent de nouvelles approches dans le traitement du diabète.

Dans certaines circonstances, l'inhibition de l'activité d'une enzyme peut conduire à des **effets indésirables** :

• **Inhibiteurs de l'aldéhyde deshydrogénase par le disulfirame** : utilisé dans le traitement de la dépendance alcoolique, il agit en empêchant la transformation du glycéraldéhyde formé à partir de l'alcool en acide acétique. L'accumulation du glycéraldéhyde qui s'ensuit, se traduit par une intolérance à l'alcool. Cette intolérance conduit à éviter la prise d'alcool par le sujet alcoolo-dépendant.

## 6. Médicaments agissant par l'intermédiaire de canaux ioniques

Les cellules étant polarisées négativement à l'intérieur et positivement à l'extérieur, par suite d'un équilibre ionique, il en résulte une différence de potentiel électrique. La communication entre la cellule et son entourage s'effectue par suite d'une variation du potentiel transmembranaire résultant d'une différence de concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane cellulaire. De nombreux médicaments exercent leur action par l'intermédiaire de canaux ioniques, autorisant leur fermeture ou leur ouverture, en vue de permettre ou d'empêcher le passage des ions correspon-

dants. Il s'ensuit un effet activateur ou inhibiteur. Différents types de canaux ioniques sont connus et de nombreux médicaments exercent leur activité par leur intermédiaire :

– **canaux sodiques** : anti-arythmiques, antipaludéens, antiépileptiques, anesthésiques locaux ;

– **canaux calciques** : différents groupes de médicaments agissent sur ces canaux : antihypertenseurs et anti-arythmiques, inhibant les canaux calciques ;

– **canaux à ions chlorures** : groupe de canaux intervenant au cours de diverses activités cellulaires : contraction musculaire, sécrétion, potentiel membranaire. Les canaux à ions chlorures peuvent être classés selon leur structure. Certains canaux sont régulés par les récepteurs de la glycine et du GABA. Ainsi, les récepteurs du GABA permettent sous l'effet de certains ligands (barbituriques, antiépileptiques, benzodiazépines tranquillisantes) d'agir en tant que neuromédiateur inhibiteur du SNC ;

– **canaux potassiques** : agissant sur le contrôle du volume cellulaire, le potentiel membranaire, les hormones et les neurotransmetteurs. Certains médicaments agissent en bloquant les canaux potassiques (voir médicaments potentialisant la sécrétion d'insuline : sulfamides et glinides hypoglycémiant ; activateurs des canaux potassiques : médicaments de l'angor (exemple, nicorandil) ;

– **canaux à eau ou « aquaporines »** (AQP) sont également connus ; ils régulent les mouvements aqueux à travers les membranes cellulaires. La mutation du gène de l'AQP-2, serait à l'origine du diabète insipide [22].

## 7. Relations quantitatives entre la structure et l'activité

Les méthodes qualitatives précédentes permettent d'accéder étape après étape à des composés présentant une activité biologique. Dans certains cas, les dérivés obtenus sont des agonistes dont l'activité est améliorée ; dans d'autres cas, ce sont des antagonistes ou des agonistes partiels qui sont obtenus.

Cependant, les méthodes qualitatives peuvent se prêter à la quantification dans la mesure où une modification structurale chimique (changement d'un substituant ou de sa position sur un cycle) se traduit par une propriété biologique quantifiée et pouvant se représenter par une équation mathématique. Cette technique appelée « *de novo* » a été développée par Free-Wilson.

Des méthodes quantitatives ont été également initiées par C. Hansch [23].

### ■ Méthode de Hansch

Cette méthode étudie les rapports entre les propriétés physiques et chimiques d'une série de molécules existantes et leurs propriétés biologiques, en vue de permettre la prédiction de l'activité d'autres molécules de la même famille, sans avoir à les synthétiser. Elle s'appuie sur le fait qu'un médicament n'agit qu'après fixation sur une cible biologique déterminée faisant intervenir différents paramètres physiques et chimiques : ionisation, polarité, force et type de liaison (hydrogène, hétéropolaire, covalente...).

Le modèle de Hansch, suppose que les molécules étudiées appartiennent à une même série chimique ayant le même mécanisme d'action (molécules isoactives) permettant d'établir par le calcul une relation quantitative entre la structure et l'activité. La forme générale du modèle est la suivante :

$$\log 1/C = a \log P - b(\log P)^2 + c\sigma + dE$$

avec	$1/C$	inverse de la concentration isoactive, il traduit le fait que plus une substance est active moindre sera la dose utilisée,
	$a, b, c, d$	coefficients déterminés par un calcul de régression,
	$P$	se rapporte à la lipophilie du composé ; il est établi par la détermination du coefficient de partage (généralement octanol/eau). Diverses méthodes d'estimation rapides de la lipophilie et de $\log P$ par le calcul sont actuellement connues. La lipophilie intervient au cours de divers processus biologiques : passage des membranes cellulaires, affinité de fixation à des récepteurs ou à des enzymes, activité biologique, biodisponibilité, paramètres pharmacocinétiques...,
	$\sigma$	caractérise la constante électronique du substituant,
	$E$	correspond à l'effet stérique.

La lipophilie ainsi que les propriétés électroniques et stériques des médicaments constituent des paramètres importants pour leur activité.

Les études des relations quantitatives entre la structure et l'activité ont été étendues aux médicaments chiraux, grâce à la **règle de Pfeiffer**, considérant que plus l'affinité de fixation d'un médicament sur son récepteur est forte, plus celui-ci est efficace et présente un rapport bénéfice/risque favorable [24]. Pour des compléments concernant l'étude des relations quantitatives structure-activité de ligands avec les protéines voir la référence [25].

#### ■ Méthode de Topliss

Cette méthode nécessite la synthèse de certains composés dont on modifie la substitution étape après étape en fonction des résultats biologiques obtenus (arbre de décision de Topliss). Exemple : remplacement d'un atome d'hydrogène par un Cl, un F, un  $\text{CF}_3$ , un  $\text{OCH}_3$ ... En fonction du résultat biologique obtenu, on oriente la recherche vers la préparation de nouveaux composés comportant d'autres substituants prédéterminés [26].

## 8. Stéréo-isomérisie et médicaments

### 8.1 Généralités

L'isomérisie définit la structure de deux substances ayant la même formule moléculaire et dont les liaisons entre atomes sont différentes (cas du 1-propanol et 2-propanol ou isopropanol). Ces isomères structuraux ont des structures moléculaires et des caractères physico-chimiques différents.

La stéréo-isomérisie représente le cas de composés ayant une structure identique mais dont la configuration (arrangement dans l'espace) des substituants est différente avec l'isomérisie géométrique (cis/trans) et l'isomérisie optique (énantiomérisie). Pour une étude détaillée des divers cas d'énantiomérisie moléculaire voir référence [27].

L'énantiomérisie est caractérisée par la présence d'un centre de chiralité (molécule présentant un atome de carbone ou un

hétéroatome asymétrique). Dans le cas d'un atome de carbone, la chiralité résulte de la présence de quatre substituants différents (hybridation  $\text{sp}^3$ ). Elle conduit à deux isomères optiques ou énantiomères images non-superposables l'un de l'autre dans un miroir et déviant la lumière polarisée avec la même valeur mais avec des signes opposés. L'isomère déviant la lumière polarisée à droite, appelé **dextrogyre** est représenté par (+) ou (d) et l'isomère déviant la lumière polarisée à gauche est appelé **lévogyre** et représenté par (-) ou (l). Le mélange des deux énantiomères en proportions identiques est appelé **racémique** et ne dévie pas la lumière polarisée, il est représenté par ( $\pm$ ), (R,S) ou (d,l). Certains composés comportant un atome de phosphore, d'azote ou de soufre sont également chiraux et conduisent à l'existence de deux énantiomères ; il en est de même d'allènes ou de spiranes ne comportant pas d'atome de carbone asymétrique.

La représentation de la configuration des substituants autour d'un centre de chiralité fait appel à la **convention de Fischer** (formes D ou L) ainsi qu'à la « **règle des séquences** » de Cahn-Ingold-Prelog avec les formes R ou S (figure 32).

– **Convention de Fischer** : elle nécessite de dérouler la chaîne des tétraèdres en faisant passer les liaisons horizontales et leur substituant au-dessus du plan alors que celles qui sont représentées verticalement sont au-dessous du plan. Dans l'exemple suivant, les aldéhydes glycériques D (groupe OH à droite) et L (groupe OH à gauche) sont représentés selon la convention de Fischer ;

– **Règle des séquences** : les substituants fixés sur le carbone asymétrique sont classés selon un ordre de priorité :  $a > b > c > d$ . On obtient des dérivés R (*rectus*) si les substituants sont dans le sens des aiguilles d'une montre et S (*sinister*) s'ils sont dans le sens inverse.

L'application de cette règle à l'aldéhyde glycérique conduit au classement suivant avec le groupe hydroxyl prioritaire et l'atome d'hydrogène ayant la plus faible priorité selon :  $\text{OH} > \text{CHO} > \text{CH}_2\text{OH} > \text{H}$ .

Les représentations suivantes sont obtenues pour les aldéhydes glycériques selon la convention de Fischer et la règle des séquences (R/S).

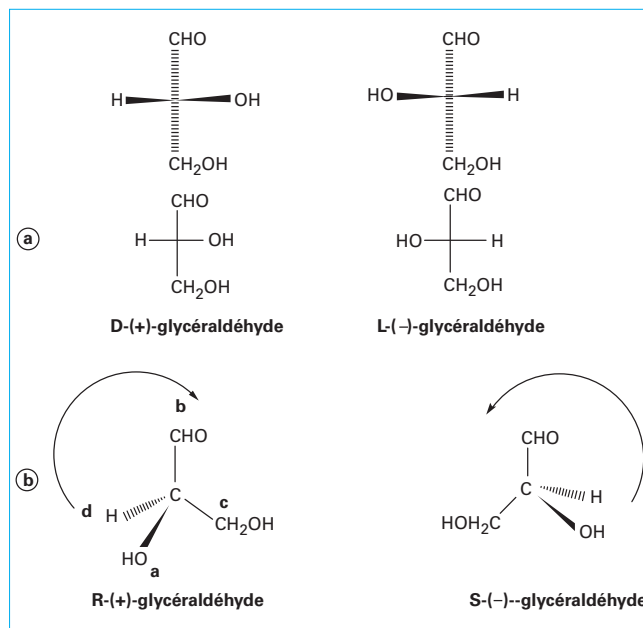


Figure 32 – Représentations du glyceraldéhyde, selon la convention de Fischer (a) et selon la règle des séquences (b)

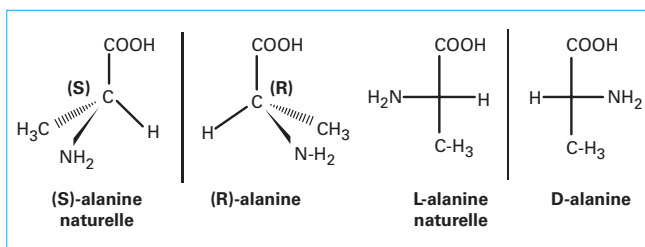


Figure 33 – Représentations des énantiomères de l'alanine

Il n'y a pas de rapport entre la configuration D ou L et R ou S d'un composé et son pouvoir rotatoire. Celui-ci est déterminé expérimentalement à l'aide d'un polarimètre et peut être dextrogyre ou lévogyre. Dans le cas des aldéhydes glycériques, l'énantiomère (R) ou (D) est dextrogyre et l'énantiomère (L) ou (S) est lévogyre.

En ce qui concerne les acides aminés et à l'exception de la cystéine, les isomères L des acides aminés naturels ont une configuration S. L'exemple suivant, représente les énantiomères de l'alanine selon la convention de Fischer et la règle des séquences (figure 33).

Jean-Baptiste Biot a découvert, en 1815, l'aptitude que possède une substance de dévier la lumière polarisée et Louis Pasteur, en 1848, l'existence de structures, images l'une de l'autre et non superposables, dénommées énantiomères. En séparant les deux énantiomères du tartrate double de sodium et d'ammonium, Pasteur a montré que l'un est dextrogyre et l'autre lévogyre. La découverte des relations entre les énantiomères et leur comportement biologique est également l'œuvre de Pasteur qui montrait que seul l'isomère dextrogyre du tartrate était dégradé par une souche de *Penicillium* tandis que l'énantiomère lévogyre laissait intacte conduisait à sa cristallisation.

Les travaux de Pasteur ont également permis de séparer et d'établir la structure de l'acide mésotartrique (acide D,L-tartrique) ou (2R,3S)-tartrique, isomère des précédents, comportant un plan de symétrie et inactif sur la lumière polarisée par compensation interne (figure 34).

Les cibles des médicaments ayant une topologie spatiale tridimensionnelle bien définie et asymétrique, il est évident que les interactions de médicaments chiraux avec ces systèmes biologiques asymétriques peuvent se dérouler plus favorablement avec l'un des deux énantiomères.

L'importance des rapports entre isomérisation optique et activité biologique a fortement progressé avec la **théorie de Esson et Stedman** proposant en 1933 un modèle comportant trois points de contact d'une molécule chirale avec son récepteur (voir paragraphe 8.3, énantiomères de l'adrénaline) et les travaux de **Ariens** à partir de 1984, mettant en exergue l'importance de la stéréo-isomérisation en pharmacologie, en considérant la présence d'un énantiomère inactif dans un médicament racémique pour 50 % d'impuretés [28]. Dans le cas de produits naturels, la présence d'un ou de plusieurs centres de chiralité conduit à des isomères ayant un pouvoir rotatoire dextrogyre ou lévogyre. En revanche, à moins de mettre en œuvre des méthodes énantiosélectives, la synthèse organique conduit en général à des mélanges racémiques, dépourvus d'activité optique, renfermant une quantité égale d'énantiomères.

En pratique, lors d'une synthèse asymétrique, il convient de déterminer l'excès énantiomérique (**ee**). Celui-ci se calcule à l'aide de l'expression suivante :

$$ee (\%) = \frac{[R - S]}{[R + S]} \times 100$$

Dans le cas d'un énantiomère pur, ee est égal à 100 et, pour un mélange racémique, il sera nul.

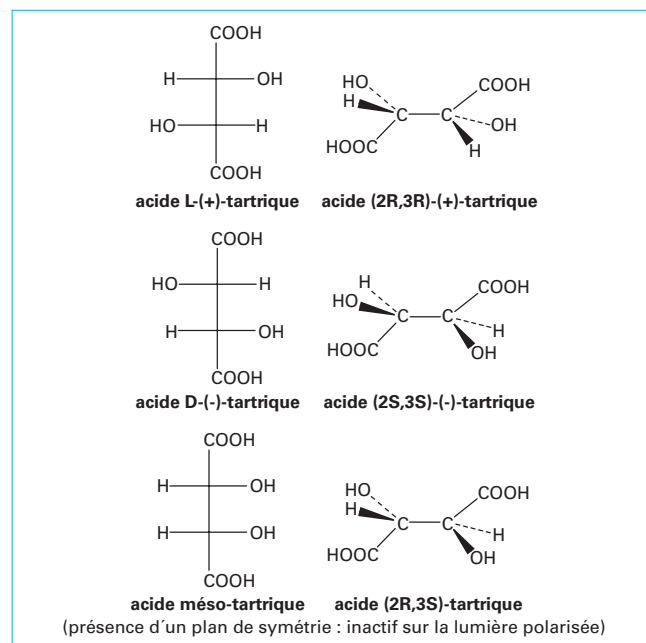


Figure 34 – Stéréoisomères de l'acide tartrique

Sur le plan thérapeutique, un **eutomère** (E) définit un énantiomère dont l'activité biologique est la plus forte ou dont l'affinité relative de liaison (ARL) à un récepteur biologique ou une enzyme est la meilleure ; par opposition, un **distomère** (D) représente un énantiomère dont l'activité biologique est moins forte ou dont l'ARL pour un récepteur ou une enzyme est plus faible.

Le fait de considérer qu'un médicament racémique renferme 50 % d'impuretés, a orienté la recherche pharmaceutique vers la mise sur le marché de composés comportant un seul énantiomère [29].

L'activité relative de deux énantiomères doit être prise en considération lors de la prise de décision de développer ou non un médicament en tant que mélange racémique ou en tant que l'un des deux énantiomères. La détermination du **rapport eudismique RE = activité E/activité D** pour un médicament donné, permet de donner une réponse à cette question. L'obtention d'un RE très élevé indique que la posologie de l'énantiomère actif par rapport au racémique sera plus faible et intéressante sur le plan thérapeutique. Elle permet d'établir la validité de la **règle de Pfeiffer** indiquant que plus l'affinité relative de fixation d'un médicament chirale avec son récepteur est élevée (RE élevé), plus son activité sera importante.

La détermination de l'**index eudismique IE = log E/log D**, permet de tracer une droite de corrélation entre l'IE (log E-log D) et le logarithme de la dose de l'eutomère dont l'utilisation est envisagée chez l'homme. Au cas où cette relation est vérifiée, la règle de Pfeiffer se trouve confirmée et indique que l'emploi de l'énantiomère pur présente un intérêt thérapeutique ; dans le cas contraire et si cette règle n'est pas applicable, elle indique qu'il n'y a pas de corrélation entre l'énantiomère et l'activité biologique concernée, la chiralité n'ayant pas d'influence sur celle-ci [30] [31].

## 8.2 Isomérisation géométrique (*cis* - *trans* ou *Z* - *E*)

Les isomères géométriques, *Z/E* ou (*cis*)/(*trans*) sont caractérisés par la présence de substituants autour d'une double liaison tels que les butènes *cis* et *trans*, les acides malique (*cis*) et fumarique

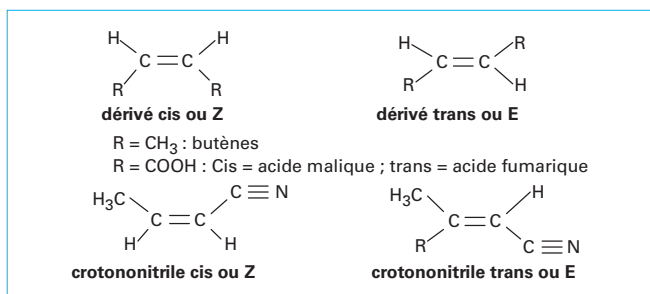


Figure 35 – Représentation d'isomères géométriques

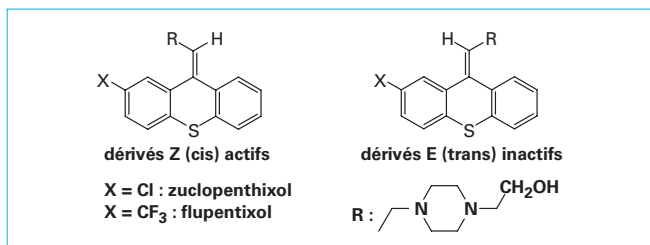


Figure 36 – Isomères géométriques du clopenthixol et du flupenthixol

(*trans*) et les nitriles crotoniques Z/E ou (*cis*)/(*trans*). Ils sont dépourvus d'activité optique. Les substituants autour de la double liaison carbone-carbone sont rigides et sans liberté de rotation.

Cette isomérisation se rencontre également en cas de présence d'une double liaison entre un atome de carbone et un hétéroatome (exemple azote) ou de dérivés alicycliques présentant deux centres chiraux.

**Sur le plan biologique**, l'isomérisation *cis-trans* intervient dans l'édification de la structure spatiale des protéines, des récepteurs et des enzymes ainsi que sur leur activité et en particulier par l'intermédiaire des liaisons de la proline ou par suite de la formation de ponts disulfure entre deux molécules de cystéine [32]. Dans ces conditions, un isomère *cis* ou *trans* peut présenter des interactions différentes avec une cible biologique. À titre d'exemple, le nitrile crotonique *cis* induit chez le rat, différentes manifestations neuro-toxiques dose-dépendantes, contrairement au dérivé *trans* [33].

**Sur le plan thérapeutique**, l'activité souhaitée est parfois présente chez l'un des isomères, l'autre étant inactif. Ainsi, seuls les isomères Z ou *cis* du **clopenthixol**, le **zuclopenthixol** = Clopitol® et du **flupenthixol** (décanoate) = Fluanxol retard® possèdent une activité antipsychotique (neuroleptique) et non les isomères E ou *trans* correspondants (figure 36). Cette situation impose le plus souvent la séparation des deux isomères en vue de l'usage thérapeutique du seul isomère actif [34].

### 8.3 Énantiomérie (chiralité)

Pour une étude récente des rapports entre chiralité et médicaments voir référence [35].

Dans le domaine de la chimie médicinale, la séparation des énantiomères est indispensable en vue d'étudier les propriétés biologiques propres à chacun d'eux. En effet, différentes situations peuvent se présenter quant aux propriétés pharmacologiques, pharmacocinétiques et aux toxicités de deux énantiomères.

■ **Des énantiomères peuvent présenter qualitativement et quantitativement la même activité biologique.** C'est le cas des cocaïnes (+) et (-) anesthésiques locaux et des prométhazines (+) et (-) antihistaminiques H1 [36].

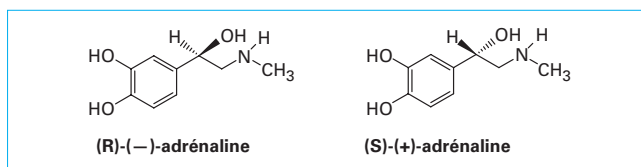


Figure 37 – Énantiomères de l'adrénaline

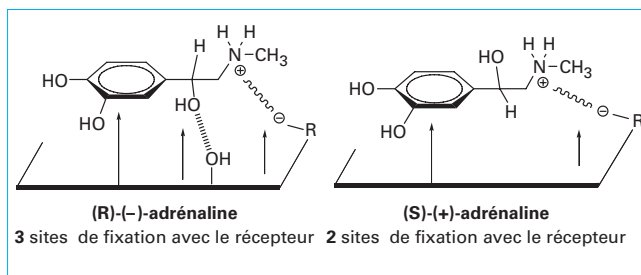


Figure 38 – Sites de fixation des énantiomères de l'adrénaline

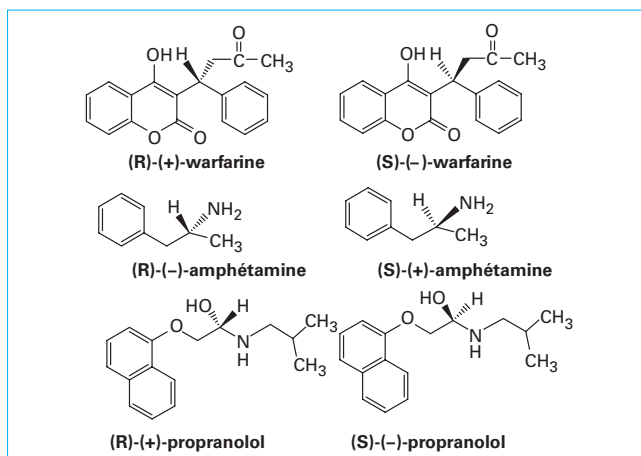


Figure 39 – Énantiomères de la warfarine, de l'amphétamine et du propranolol

■ **Des énantiomères peuvent posséder qualitativement le même type d'activité mais d'intensité différente.** Le composé le plus actif, correspondant à celui dont l'affinité de fixation sur sa cible est la plus forte, implique une interaction stéréosélective.

Le cas des deux énantiomères de l'**adrénaline** (épinephrine), illustre bien cette situation. En effet, l'isomère (R)-(-) est plus vasoconstricteur que l'énantiomère (S)-(+).

La différence d'activité entre deux énantiomères a été interprétée par la théorie de Esson et Stedman envisageant trois points de contact dans le cas de l'énantiomère le plus actif avec sa cible. La plus forte activité de la (R)-(-)-adrénaline s'expliquant par une meilleure fixation de celle-ci au récepteur avec trois sites de fixation (liaison hydrophobe de Van der Waals et liaisons hydrogène des deux groupes hydroxyle pour le noyau benzénique, liaison hydrogène pour l'hydroxyle alcoolique et liaison hétéropolaire de la fonction amine ionisée) par rapport à l'énantiomère correspondant à la (S)-(+)-adrénaline (deux sites de fixation), selon le schéma hypothétique suivant [37] [38].

Cette situation se retrouve dans le cas de nombreux médicaments (figure 39).

La **warfarine** est une antivitamine K hypoprothrombinémiant, utilisée pour son action anticoagulante. L'isomère S-(-) est environ

cinq fois plus actif que l'énantiomère R-(+) [39]. Il en est de même de l'**amphétamine**, dont l'énantiomère dextrogyre (S)-(+) exerce un effet psychostimulant environ quatre fois plus intense que l'isomère lévogyre (R)-(-). En revanche, l'activité sympathomimétique de ce dernier sur le système cardiovasculaire est plus importante [40].

Le **propranolol** est un composé à activité  $\beta$ -bloquante et anti-hypertensive, utilisé en tant que racémique, dont l'énantiomère (S)-(-) est plus actif que l'isomère (R)-(+) pour le traitement de l'angine de poitrine [41]. Toutefois, l'effet stabilisant de membrane, caractérisant les substances à action anti-arythmiasante est identique pour les deux énantiomères [42]. Cet exemple montre que l'activité thérapeutique d'un énantiomère peut être plus importante pour une propriété déterminée (activité antihypertensive) et s'avérer identique voire très voisine pour une autre (effet anti-arythmiasant).

Citons également le cas de la **miansérine**, médicament antidépresseur agissant principalement par son effet inhibiteur de la recapture de la noradrénaline dont l'isomère (S)-(+) est beaucoup plus actif que l'isomère (R)-(-) [43]. D'autres antidépresseurs agissant par leur effet inhibiteur de la recapture de la sérotonine au niveau de la fente synaptique des neurones du SNC tels que le **citalopram** [44] ou la **fluoxétine** [45] présentent également des activités plus importantes pour l'un des énantiomères.

De même, la **kétamine** est un anesthésique général de synthèse de courte durée d'action, employé par voie intraveineuse sous forme racémique. Pourtant, l'isomère (S)-(+) possède un pouvoir anesthésique plus puissant que l'isomère (R)-(-) [46] et donne lieu à l'apparition de moins d'effets indésirables (agitation, hallucinations) après le réveil que l'énantiomère (R)-(-) ou le racémique [47] [48] [49].

La présence d'un centre d'asymétrie se retrouve également autour de l'atome de soufre de l'**oméprazole** (figure 40). Ce médicament racémique (R,S) est un inhibiteur de la pompe à protons,  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase (IPP) employé dans le traitement du reflux gastro-œsophagien, les œsophagites par reflux et l'ulcère gastro-intestinal en association avec deux antibactériens (méttronidazole et clarithromycine) en vue de l'éradication de l'*Helicobacter pylori*. Les recherches ont montré que l'isomère (S) ou **esoméprazole** (**Inxium**®), est quatre fois plus actif que l'énantiomère (R) pour le contrôle du pH intra-gastrique chez l'homme [50] [51]. D'autre part il est moins métabolisé que l'énantiomère (R) en raison de son affinité différente pour l'isoenzyme (CYP2C19) du cytochrome P450 hépatique [52], ce qui a conduit à son introduction en thérapeutique. Ayant une meilleure biodisponibilité, il donne lieu à des concentrations plasmatiques plus élevées et évite les variations d'activité inter-individuelles. Pourtant, si l'on considère le mécanisme d'action des IPP, faisant intervenir un intermédiaire sulfénamide cyclique non chiral (figure 14), les deux énantiomères R et S devraient présenter la même activité thérapeutique, rendant leur séparation peu intéressante [53]. C'est donc la différence des propriétés pharmacocinétiques entre les deux énantiomères R et S qui a conduit à la commercialisation de ce dernier alors que les essais pharmacologiques avaient pourtant révélé une activité identique pour les deux énantiomères chez le rat, dont le foie est dépourvu de cytochrome P450.

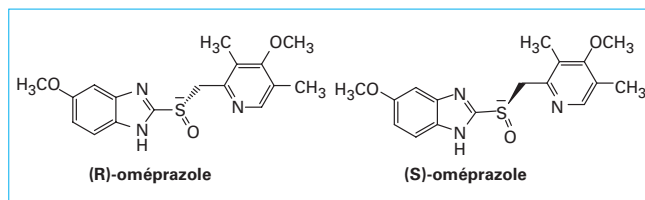


Figure 40 – Énantiomères de l'oméprazole

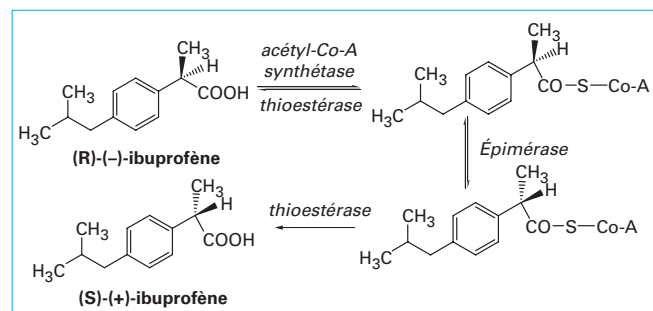


Figure 41 – Inversion énantiomérique de l'ibuprofène

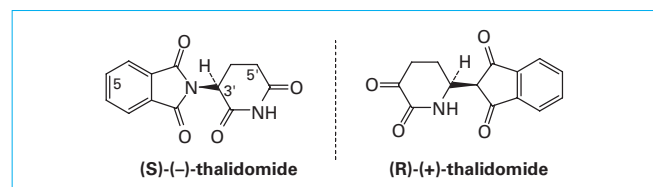


Figure 42 – Énantiomères du thalidomide

■ Dans le cas de certains médicaments, l'un des deux énantiomères est l'eutomère tandis que l'autre est inactif : c'est le cas de l'**acide ascorbique** ou **vitamine C**, dont seul l'énantiomère L-(+) possède l'action vitaminique.

La séparation d'un mélange racémique s'avère parfois peu intéressante comme dans le cas de l'**ibuprofène**, anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), dont l'action antalgique et antirhumatismale est présente exclusivement chez l'énantiomère (S). Ce choix peut s'expliquer par le fait que l'énantiomère (R)-(-) ne présente pas de toxicité. D'autre part, une inversion chirale assez importante du dérivé lévogyre dépourvu d'activité en énantiomère dextrogyre actif (eutomère) a lieu dans l'organisme, rendant la nécessité de cette séparation moins impérative (figure 41).

Cette inversion chirale se retrouve également chez d'autres AINS tels que le **kétoprofène** et des dérivés appartenant au groupe aryl-propionique [54] [55].

■ Dans certains cas, l'un des deux énantiomères est l'eutomère tandis que l'autre est toxique, imposant une prudence toute particulière. Les rapports entre la structure et les propriétés biologiques des énantiomères ont surgi de façon dramatique en 1962, lorsqu'on s'est aperçu de l'apparition de diverses malformations et de phocomélies (anomalies au niveau des membres) chez les nouveaux-nés de mères ayant utilisé comme sédatif et hypnotique le **thalidomide** racémique au cours de leur grossesse. Les travaux ultérieurs ont permis de préparer les deux énantiomères de ce dérivé (figure 42) et d'étudier leurs propriétés biologiques ainsi que celles de leurs métabolites [56]. Elles ont conduit à attribuer initialement l'effet tératogène de cette substance à l'isomère (S)-(-) et non à l'énantiomère (R)-(+) [57] et par la suite plus précisément au métabolite hydroxylé de l'énantiomère (S) [58]. Des études ont permis de mieux préciser les divers métabolites formés à partir des deux énantiomères de ce composé [59].

Des propriétés immunomodulatrices, antilépreuses et anti-angiogéniques ont été également révélées chez ce dérivé. Toutefois, son emploi pour de telles indications nécessite la détermination des rapports dose-effet thérapeutique recherchés [60].

La détermination préalable des activités biologiques, toxicologiques et pharmacocinétiques de chaque énantiomère constitue donc une étape importante avant toute mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique. Lorsque l'un des deux est toxique, leur séparation est obligatoire afin de retenir exclusivement l'énantiomère

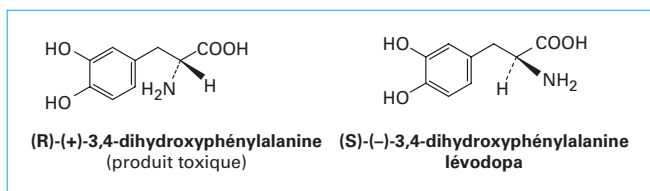


Figure 43 – Énantiomères de la dihydroxyphénylalanine

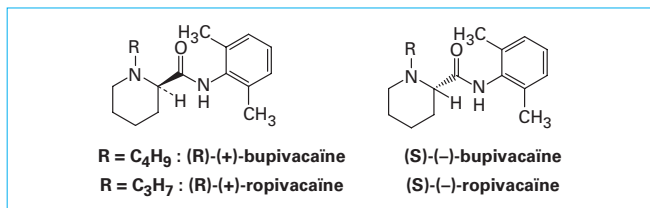


Figure 44 – Énantiomères de la bupivacaine et de la ropivacaine

actif non-toxique. D'autre part, il convient d'étudier la possibilité d'une racémisation métabolique possible pouvant donner lieu à l'apparition d'effets secondaires inattendus. L'usage d'un énantiomère, dont l'autre stéréo-isomère est toxique, nécessite donc une étude préliminaire démontrant la non bio-isomérisation du principe actif en son énantiomère toxique ainsi que la non-formation de métabolites toxiques. De telles études constituent des étapes longues mais indispensables avant toute mise sur le marché d'un médicament chiral.

Dans le cas de la **lévodopa** (figure 43), énantiomère lévogyre de la DOPA, précurseur de la dopamine, utilisée pour le traitement de la maladie de Parkinson, seul l'isomère lévogyre (S)-(-) est retenu et non l'isomère (R)-(+) toxique (risque d'agranulocytose) [61].

La (R)-(+)-bupivacaine et la (R)-(+)-ropivacaine sont deux anesthésiques locaux de synthèse homologues (figure 44). Alors que le premier était utilisé en tant que mélange racémique, la mise en évidence d'une toxicité cardiaque et sur le SNC chez l'énantiomère (R)-(+) a conduit à la récente commercialisation du seul isomère (S)-(-) ou (S)-(-)-bupivacaine. Il en est de même pour la (S)-(-)-ropivacaine dont seul l'énantiomère (S)-(-) est utilisé en raison d'une faible action arythmogène cardiaque de l'isomère (R)-(+), conséquence d'une faible affinité pour les canaux sodiques myocardiques [62]. Par ailleurs, l'isomère (S)-(-) possède une plus forte activité anesthésique avec une durée d'action plus prolongée [63] [64].

■ Les composés présentant plus d'un centre de chiralité, forment un maximum de 2<sup>n</sup> (n = 2) énantiomères

Les **diastéréoisomères** présentent deux centres de chiralité conduisant à (2<sup>2</sup>) soit 4 énantiomères, dont les configurations sont RR, SS, RS et SR. Les diastéréoisomères ont des propriétés physico-chimiques différentes (point de fusion, point d'ébullition, réactivité...) et des pouvoirs rotatoires différents. Les diastéréoisomères ne sont pas des images non superposables dans un miroir contrairement aux énantiomères.

Les éphédrines constituent un exemple caractéristique de diastéréoisomérisation : deux énantiomères (+) et (-) pour l'**éphédrine** et deux énantiomères (+) et (-) pour la **pseudoéphédrine**. La (+)-éphédrine et la (-)-éphédrine sont des diastéréoisomères de la (+)-pseudoéphédrine et de la (-)-pseudoéphédrine et inversement.

L'éphédrine et la pseudoéphédrine sont utilisées principalement pour leurs propriétés décongestionnantes nasales. Elles possèdent de légères propriétés sympathomimétiques.

Il en est de même pour le **chloramphénicol**, antibiotique, dont seul l'isomère D(-)-Threo possède les propriétés antibactériennes.

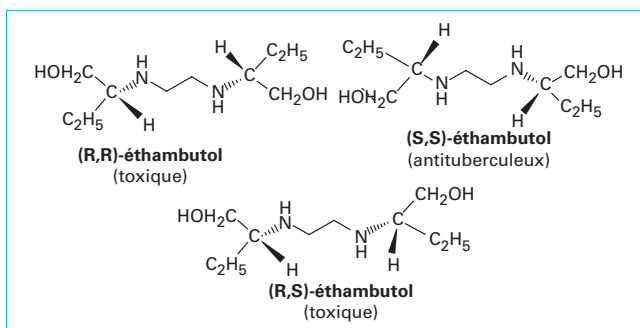


Figure 45 – Stéréoisomères de l'éthambutol

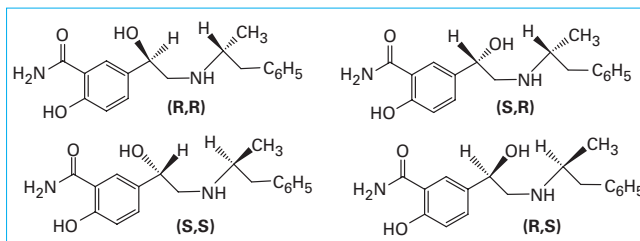


Figure 46 – Stéréoisomères du labétalol

L'**éthambutol**, possède également deux centres de chiralité. La présence d'un plan de symétrie chez l'un des isomères rend celui-ci inactif sur la lumière polarisée : il s'agit du dérivé méso (voir le cas des acides tartriques). Dans le cas de cet antituberculeux, seul le **(S,S)-(+)-éthambutol** ou **dexambutol** est utilisé alors que l'isomère (R,R)-(-) et le dérivé méso (R,S) ne le sont pas, en raison de leur toxicité (figure 45).

Dans le cas du **labétalol**, médicament α et β-bloquant utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle, la présence de deux centres de chiralité conduit à l'existence de quatre stéréo-isomères (figure 46). Le mélange des isomères est cependant utilisé, bien que seuls les dérivés (RR) (activité bloquante β1 et β2) et (SR) (activité bloquante α1) contribuent à l'activité antihypertensive et non les isomères (SS) et (RS) [65].

■ De nombreux **produits naturels**, présentent un ou plusieurs centres de chiralité (alcaloïdes, stéroïdes, antibiotiques, hétérosides, oses...) et possèdent un pouvoir rotatoire dextrogyre ou lévogyre. Cette asymétrie est une des caractéristiques essentielles des processus biosynthétiques de la matière vivante.

La **morphine** antalgique, comporte cinq centres de chiralité soit 32 stéréo-isomères (2<sup>5</sup> stéréo-isomères) correspondant à 16 couples d'énantiomères. La synthèse totale de ce composé nécessite la mise en œuvre d'étapes stéréosélectives imposant le dédoublement des intermédiaires chiraux à chacune des étapes. Ces opérations majoritairement considérablement le prix de revient du médicament, conduisant à préférer son extraction à partir de l'opium. Ainsi, des deux énantiomères de la morphine (figure 47), seul l'isomère lévogyre naturel est analgésique. Son emploi donne lieu à des effets indésirables (dépression respiratoire, constipation...).

De même, les **pénicillines hémi-synthétiques** sont préparées à partir de l'acide 6-amino-pénicillanique, extrait à partir de cultures de divers pénicillium. Les pénicillines naturelles (benzylpénicilline et phénoxyméthylpénicilline) présentent trois atomes de carbone asymétriques : 2S, 5R et 6R, indispensables à l'activité antibiotique.

L'activité est présente chez les dérivés dont la configuration est 2S, 5R et 6R. De fait, les **pénicillines hémi-synthétiques**, préparées à partir de l'acide 6-aminopénicillanique, ont des centres de chiralité ayant la même configuration que les dérivés naturels

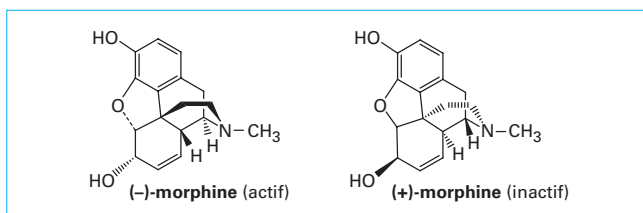


Figure 47 – Énantiomères de la morphine

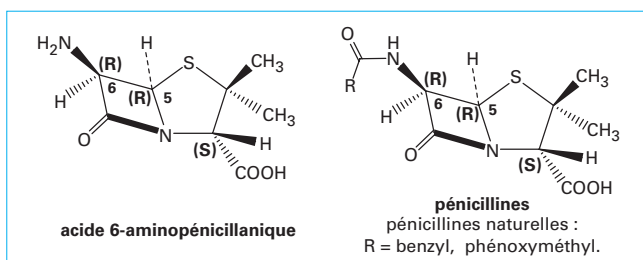


Figure 48 – Stéréochimie des pénicillines

(figure 48). Le changement du radical R des pénicillines naturelles conduit à des dérivés ayant des caractéristiques thérapeutiques améliorées : absorption par voie orale, résistance aux pénicillinases, meilleure biodisponibilité, composés à spectre élargi... .

De nombreux intermédiaires d'origine naturelle servent à la synthèse de médicaments. Leur intérêt résulte du fait que la configuration des différents centres de chiralité est prédéfinie. Cependant, la synthèse totale est mise en œuvre dans les cas où des intermédiaires chiraux peuvent servir à la préparation d'autres principes actifs (exemple : cas de l'estradiol servant à la préparation de dérivés de la 19-nortestostérone et de la 19-norprogestérone).

En conclusion, pour tous les médicaments préparés par synthèse totale et présentant un centre de chiralité, la séparation des divers énantiomères et l'étude de leurs propriétés biologiques propres (pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques) sont indispensables afin d'éviter le risque de toxicité ou la présence d'autres effets biologiques chez l'un des isomères. Pour les mêmes raisons, de telles études peuvent s'étendre à leurs métabolites. Dans le cas où l'un des énantiomères est toxique, il convient de s'assurer que le métabolisme du stéréo-isomère non toxique ne donne pas lieu à une inversion de la configuration des substituants au niveau du centre de chiralité, conduisant à l'apparition de l'énantiomère toxique.

## 9. Modifications physico-chimiques d'un médicament

**Nota :** la stabilité des médicaments est liée à la réactivité des groupements fonctionnels, et aux réactions chimiques, interactions des molécules avec les excipients et additifs utilisés pour la préparation des formes galéniques. Elle fait l'objet d'un développement dans l'article *Réactivité des groupements fonctionnels* (Techniques de l'Ingénieur, traité Analyse et Caractérisation) [66].

Indépendamment des diverses potentialités offertes par la pharmacogalénique (pharmacotechnie) en vue de préparer des nouvelles formes d'administration permettant de satisfaire aux besoins thérapeutiques : comprimés orodispersibles, comprimés à libération prolongée du type comprimés enrobés ou matriciels, formes implantables, médicaments destinés aux voies pulmonaire (aérosols) ou transdermiques, l'introduction d'un composé en

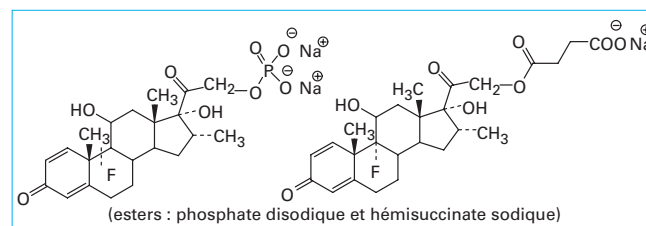


Figure 49 – Sels de dexaméthasone solubles dans l'eau

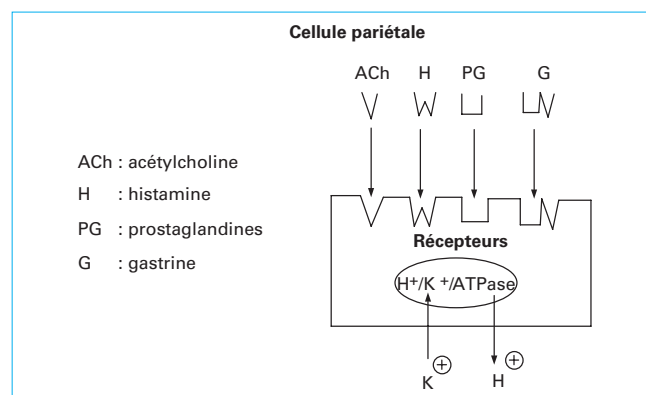


Figure 50 – Récepteurs de la cellule pariétale de l'estomac

thérapeutique nécessite dans certains cas l'apport préalable de modifications physico-chimiques en fonction des objectifs recherchés :

- **Modification des caractères organoleptiques :** les esters du chloramphénicol ou de l'érythromycine perdent leur amertume, facilitant leur prise par la voie orale, sachant que les estérases de l'organisme vont libérer le principe actif ;

- **Préparation de formes solubles :**

- formation de complexes solubles par exemple avec la  $\beta$ -cyclodextrine ;

- formation de sels d'amines (chlorures, sulfates, sels d'acides organiques) ou de sels de sodium d'acides (exemple phosphate ou hémisuccinate sodiques de dexaméthasone), administrables par voie parentérale en raison de leur solubilité (figure 49). Cette modification permettant une action plus rapide.

- **Amélioration de la stabilité :** protection par encombrement stérique : cas du misoprostol.

**La sécrétion d'acide chlorhydrique** de l'estomac est stimulée par l'acétylcholine (système parasymphatique), la gastrine et l'histamine par action sur leurs récepteurs spécifiques. Dans tous les cas, la sécrétion des ions  $H^+$  s'effectue grâce à l'activité ATP-ase de la pompe à protons, située au pôle apical de la cellule pariétale, qui échange un ion  $H^+$  cytoplasmique contre un ion  $K^+$  venant de la lumière gastrique, en utilisant l'énergie fournie par l'ATP. L'échange d'un ion  $H^+$ , s'accompagne de la libération d'un ion  $Cl^-$  formant l'acide chlorhydrique qui est déversé dans la lumière gastrique (figure 50).

Les prostaglandines endogènes (PGE1 et PGE2) agissent également par fixation sur des récepteurs situés au niveau des cellules pariétales gastriques et stimulent la production de bicarbonates et de mucus, exerçant ainsi un effet protecteur. Cependant, ils ne peuvent pas être utilisés en thérapeutique en raison de leur instabilité et de leur durée de vie très courte. Il est donc impossible de mettre à profit leurs propriétés antisécrétoires et cytoprotectrices et par conséquent leur emploi comme médicaments de l'ulcère.

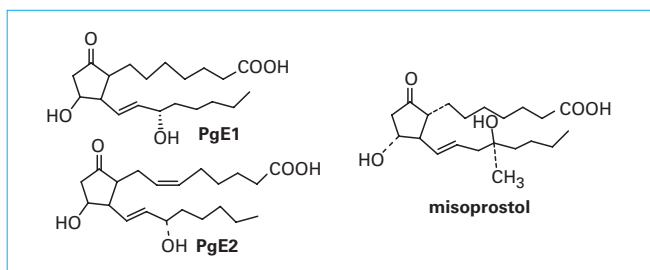


Figure 51 – Structure de prostaglandines naturelles et du misoprostol

En modifiant leur structure par synthèse, de nouveaux dérivés plus stables ont été obtenus permettant leur administration par voie orale. Dans le cas du **misoprostol = Cytotec®**, l'encombrement stérique du groupe alcool par un reste méthyle protège la molécule de l'attaque par divers enzymes et prolonge sa durée d'action (figure 51). Diminuant le débit acide basal, augmentant la sécrétion de mucus et de bicarbonates, ce médicament permet son emploi dans le traitement des ulcères et la protection de la paroi gastrique au cours des traitements par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).

- Remplacement d'une fonction ester par une fonction amide (passage de la procaine au procainamide, voir plus haut).

- Préparation de formes à durée d'action prolongée :
  - estérification par des acides gras de poids moléculaire élevé : phénothiazines, thioxanthènes (figure 52) ou butyrophénones neuroleptiques à effet retard. L'estérification de la fonction alcool de la chaîne basique pipérazinique par un acide gras de masse moléculaire élevée lipophile, confère à ces dérivés une action prolongée de deux à trois semaines, nécessitant des posologies bien plus faibles ;
  - estérification de la testostérone (figure 53) : action prolongée allant de 2 à 6 semaines selon la structure de l'acide estérifiant.

**Exemples :** trans-hexahydrotéréphtalate de testostérone et de butyle, carbonate mixte d'hexahydrobenzyle et de testostérone, heptylate et cyclohexylpropionate de testostérone.

- Remplacement d'un acide aminé naturel de la série (L) ou (S) dans une protéine hormonale par un acide aminé non naturel, de la série (D) ou (R) : cas des analogues de la *Gonadoreline Releasing Hormone* (GnRH), utilisés dans le traitement des cancers du sein et de la prostate.

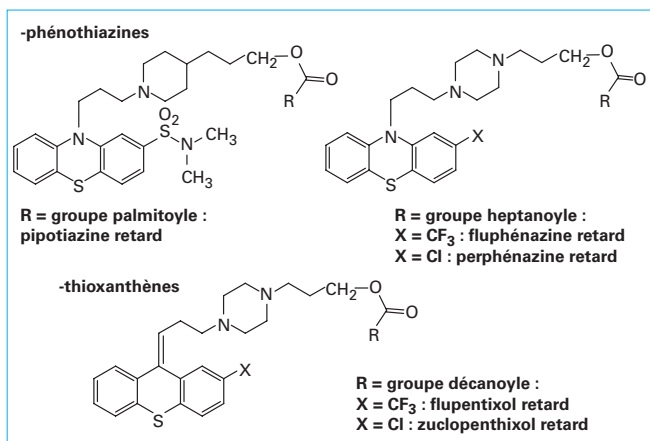


Figure 52 – Phénothiazines et thioxanthènes à effet retard

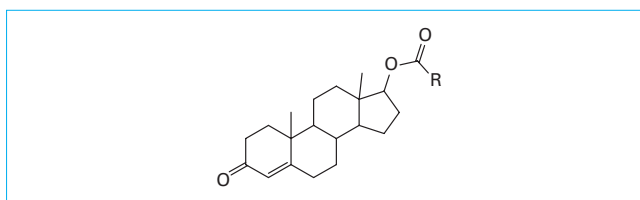


Figure 53 – Esters de la testostérone à effet retard

Les cancers du sein et de la prostate sont hormono-dépendants, indiquant que leur développement est stimulé par les estrogènes pour le premier et les androgènes pour le second.

La GnRH ou LHRH (*Lutheizing Hormone Releasing Hormone*) est une hormone peptidique comportant 10 acides aminés, **secrétée de façon pulsatile**, au niveau de l'hypothalamus. Elle stimule la sécrétion de la FSH et de la LH hypophysaires. Ces dernières atteignent les cellules cibles et stimulent à leur tour la sécrétion des hormones sexuelles femelles et mâles selon le sexe. Toutefois, la GnRH est rapidement dégradée dans l'organisme par des endopeptidases qui l'hydrolysent au niveau des liaisons peptidiques en 6-7 et 9-10. Elle ne peut donc pas être employée en vue de réaliser un rétrocontrôle négatif de la sécrétion de la GnRH hypothalamique et par conséquent des hormones hypophysaires.

L'administration d'un analogue de la GnRH donne lieu dans un premier temps à une stimulation de la sécrétion de FSH et de LH avec comme conséquence, une élévation de la libération des hormones sexuelles mâles et femelles. Cependant, lorsque les réserves de FSH et de LH sont épuisées, il se produit un blocage de la libération de ces hormones et il s'ensuit une véritable castration chimique.

Le mode d'action de ces substances est identique pour le traitement des cancers hormono-dépendants : cancer du sein (blocage de la sécrétion d'estrogènes) et cancer de la prostate (blocage de la sécrétion d'androgènes).

En raison de leur mode d'action, certains de ces produits sont également employés dans le traitement des aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaires et dans la préparation à l'induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro.

Les **analogues de synthèse de la GnRH** (figure 54) se caractérisent par leur stabilité vis-à-vis des endopeptidases, leur conférant une durée de demi-vie prolongée, conduisant à un blocage de la sécrétion de GnRH et par conséquent celle des hormones hypophysaires et partant des hormones ovariennes ou testiculaires. Ce résultat est atteint par suite du remplacement du reste L-Glycyl (6<sup>e</sup> acide aminé du peptide) par un autre acide aminé de la série D substitué ou non. Certains dérivés comportent une modification supplémentaire au niveau du groupe glycyamide, 10<sup>e</sup> acide aminé de la GnRH.

Principaux représentants ayant une structure modifiée : comportant 10 acides aminés (triptoréline, nafaréline) ou 9 acides aminés (busaréline, gosaréline, leuproréline) :

- **Triptoréline = Decapeptyl®** : remplacement du reste glycyyl (6<sup>e</sup> acide aminé) par le D-tryptophyl (acide aminé non naturel) ;
- **Nafaréline = Synarel®** : remplacement du reste glycyyl (6<sup>e</sup> acide aminé) par le reste 3-(2-naphtyl)-D-alanyl et glycyamide (10<sup>e</sup> acide aminé) par le reste semicarbazide : -NH-NH-CO-NH<sub>2</sub> (azaglycyamide) ;
- **Busaréline = Suprefact®** : remplacement des restes glycyyl (6<sup>e</sup> acide aminé) par le groupe O-t-butyl-D-séryl et glycyamide (10<sup>e</sup> acide aminé) par le reste éthylamide ;
- **Gosaréline = Zoladex®** : remplacement du reste glycyyl (6<sup>e</sup> acide aminé) par le groupe O-t-butyl-D-séryl. Ce produit existe également sous une forme retard (implant de petite taille de Zoladex), permettant un traitement par injection SC au niveau de la

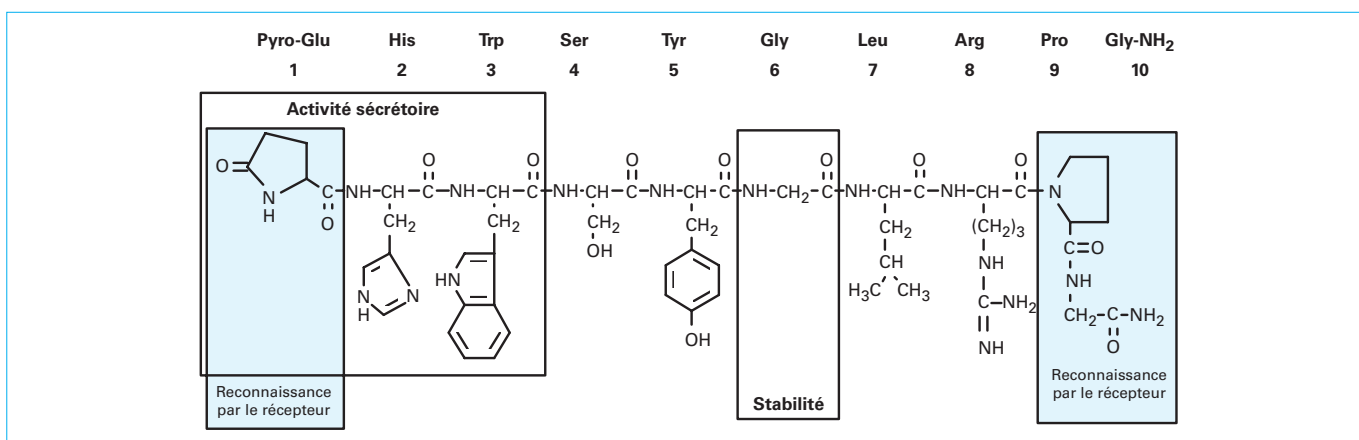


Figure 54 – Structure de la GnRH naturelle

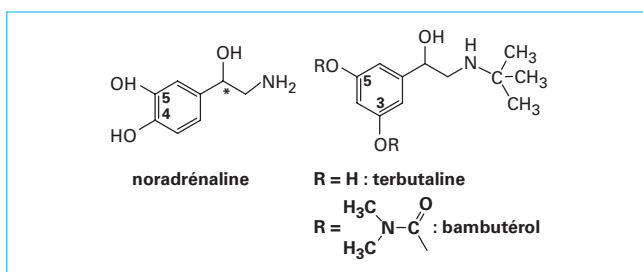


Figure 55 – Noradrénaline, terbutaline et bambutérol

paroi abdominale tous les 28 jours, assurant une libération progressive et régulière du principe actif ;

– **Leuproréline = Leuprolide®**, **Lucrin®**, **Enantone®** : remplacements des restes glycylic (6<sup>e</sup> acide aminé) par le reste D-leucyl et glycylic (10<sup>e</sup> acide aminé) par le groupe éthylamide.

• **Protection de groupes phénols d'une action enzymatique** : les déplacements du groupe hydroxyle en position 4 (des catécholamines du type de la noradrénaline), sur le sommet 5 confère à la **terbutaline** une durée d'action prolongée permettant son emploi dans le traitement de fond de l'asthme. La fixation de deux restes carbamate sur les fonctions phénol confère au **bambutérol** un effet retard encore plus prolongé ; les groupes phénol étant libérés progressivement dans l'organisme (figure 55).

• **Préparation de formes à durée d'action plus courte** : cas de l'**atracurium** (dibésylate), curarisant employé en anesthésie (figure 57).

Les **curares** sont destinés aux anesthésies générales en vue de faciliter les interventions chirurgicales. Ils agissent par blocage de la transmission de l'influx nerveux au niveau de la plaque motrice. La paralysie des muscles striés qui en résulte (myorésolution) et en particulier du diaphragme, imposent l'utilisation d'une respiration assistée en vue d'éviter l'asphyxie. Dans ces conditions, il est souhaitable que la durée de cette action soit aussi courte que possible afin que la respiration réflexe normale reprenne le plus rapidement possible. Ce résultat est atteint grâce à la préparation de curarisants dont la structure permet un métabolisme et une dégradation rapide de la molécule au pH physiologique [67] :

1 - Réaction de dégradation de Hofmann (figure 56) des sels d'ammonium quaternaires : l'hydrogène situé en  $\beta$  par rapport à l'azote est attaqué par l'ion  $\text{OH}^-$  permettant le départ du groupe trialkylamine et la formation d'un alcène (voie 1, figure 57) :

2 - Réaction d'hydrolyse des fonctions ester (voie 2, figure 57).

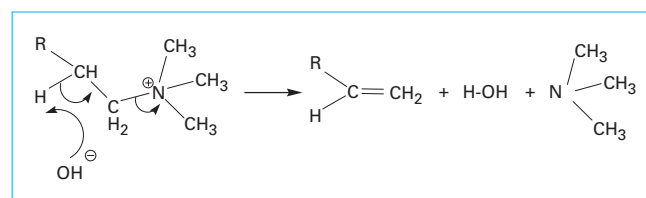


Figure 56 – Réaction de dégradation de Hofmann

#### • Amélioration de la sélectivité sur la cible ;

- sélectivité antiproliférative de l'estramustine pour les récepteurs des estrogènes présents dans le tissu prostatique par rapport à la chlorméthine, lors du traitement des cancers de la prostate (voir plus haut) ;
- sélectivité de l'inhibition enzymatique : cas des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) pour les anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou les inhibiteurs de la monoamine oxydase A (IMAO-A : cas des antidépresseurs) ou les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B : cas des antiparkinsoniens) ;
- emploi de lipoprotéines, de liposomes, de microsphères ou d'enrobages spéciaux.

## 10. Profils pharmacocinétiques

Les profils pharmacocinétiques comprennent : absorption, fixation aux protéines plasmatiques, distribution, métabolisme, élimination et demi-vie plasmatique...

La détermination des paramètres pharmacocinétiques de tout médicament permet d'établir son mode d'emploi et sa posologie. De telles études sont traditionnellement réalisées sur des cultures tissulaires appropriées avant d'être transposées à des animaux et ensuite à l'homme.

Dans certains cas, les propriétés pharmacocinétiques du principe actif nécessitent de procéder à des modifications de sa structure afin d'en changer les caractéristiques physico-chimiques en vue d'atteindre les objectifs thérapeutiques du candidat médicament (voir paragraphe 9).

Le métabolisme hépatique d'un principe actif, catalysé par le cytochrome P450 hépatique et ses diverses isoformes, constitue par ailleurs un processus normal de détoxification en vue de l'élimination de certains médicaments ou de xénobiotiques de

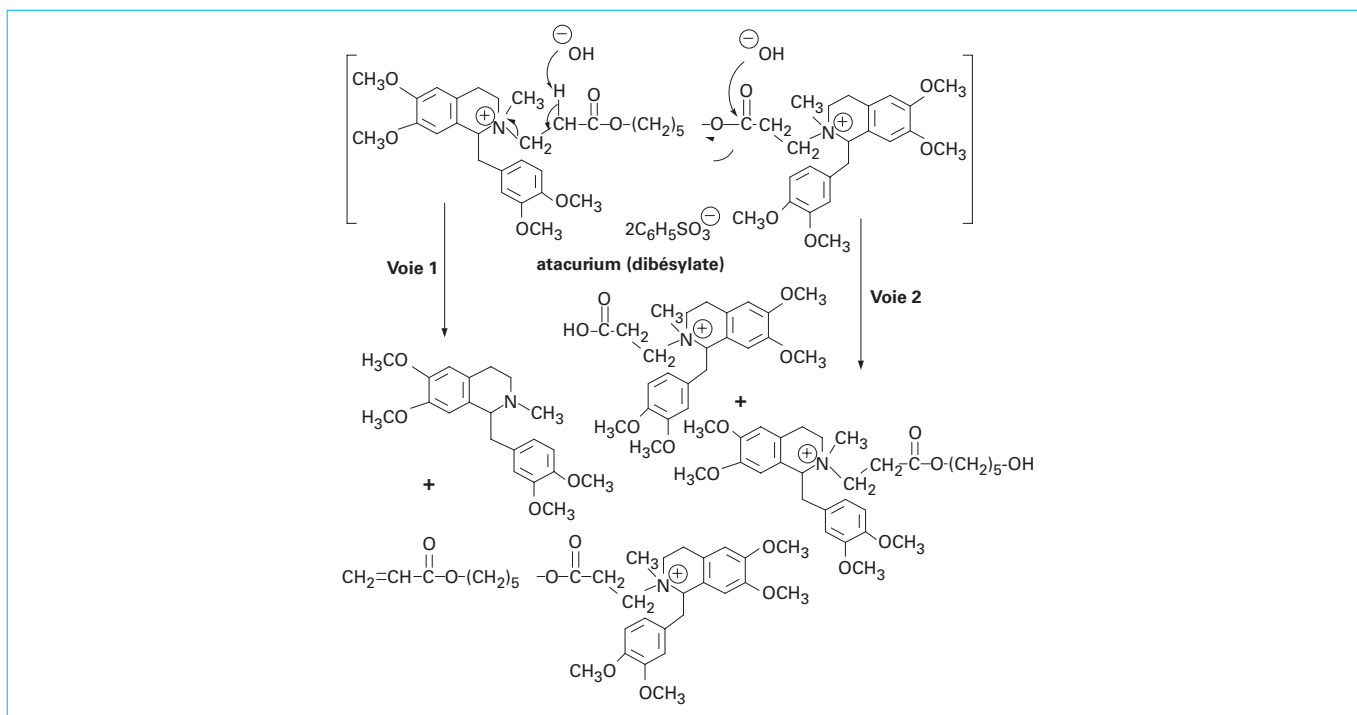


Figure 57 – Dégradation de l'atracurium (voies 1 et 2)

l'organisme, sous forme d'un ou de divers métabolites. Ces derniers peuvent être plus ou moins actifs par rapport au produit de départ ou être dépourvus d'activité. Ainsi, alors que la codéine injectée directement dans le cerveau ne possède pas d'action analgésique, elle acquiert environ 20 % de l'effet antalgique de la morphine lorsqu'elle est administrée par voie orale. Cette action est la conséquence de son métabolisme hépatique qui la transforme partiellement en morphine par déméthylation avec libération du groupe phénol nécessaire à l'activité.

Les métabolites peuvent aussi dans certains cas, posséder une certaine toxicité voire des propriétés pharmacologiques propres. On voit ainsi l'importance que revêt l'étude des activités biologiques des métabolites d'un nouveau médicament avant sa commercialisation. Si le métabolite est toxique et risque de s'accumuler dans l'organisme, le médicament ne sera plus utilisé et sa commercialisation sera arrêtée. En revanche, si le métabolite est plus actif et moins toxique que la molécule-mère, c'est le métabolite qui pourrait être retenu et commercialisé, permettant ainsi d'éliminer le risque d'une accumulation toxique. Enfin, si le métabolite possède des propriétés pharmacologiques propres, celles-ci peuvent faire l'objet d'un développement pouvant conduire à une nouvelle application thérapeutique.

Dans le cas de médicaments employés sous forme de mélange racémique, leur séparation est inutile lorsque leurs propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques sont identiques. Cependant, quand le métabolisme de chacun des énantiomères fait intervenir des enzymes différents, une étude sélective de chaque énantiomère pourrait s'avérer nécessaire [68].

Les **exemples** suivants illustrent ce type de situation.

Ainsi, des différences entre les énantiomères (R) et (S) du **propranolol** d'une part et entre l'énantiomère (S) et le racémique (R,S) d'autre part s'observent sur le plan de leurs propriétés pharmacocinétiques [69]. Les deux énantiomères (R) et (S) diffèrent par leur fixation aux protéines plasmatiques [70] et par leur métabolisme [71].

De même, pour la **warfarine**, les deux énantiomères diffèrent par leur fixation aux protéines plasmatiques [72], leur métabolisme et leur élimination [73].

Des caractéristiques pharmacocinétiques favorables d'un énantiomère orientent souvent vers l'emploi exclusif de celui-ci en lieu et place du racémique (exemple cas de l'esoméprazole, de l'escitalopram) et devraient permettre une telle approche dans le cas de nombreux médicaments racémiques.

## 11. Conclusion

Cette étude permet de relever les différentes étapes nécessaires à la découverte et à la mise au point d'un nouveau principe actif. Par la suite et en vue de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament (AMM), il convient de fournir les dossiers pharmaco-toxicologique, clinique et pharmaceutique correspondants.

Le dossier pharmaceutique comporte la description de la méthode de **préparation**, nécessitant la mise en œuvre de différents procédés industriels allant de l'extraction à l'hémisynthèse ou à la synthèse totale. Le choix de la méthode dépend généralement de son prix de revient.

D'autre part, tant que la conformité d'un principe actif par rapport aux normes qui lui sont fixées par la pharmacopée ou par le fabricant n'est pas établie, le principe actif n'est pas retenu pour sa mise en forme pharmaceutique, d'où l'importance de l'**essai** du médicament.

Il convient d'abord d'établir son **identité** en vue de s'assurer que le composé correspond bien à la structure du principe actif. La détermination des constantes physico-chimiques du composé : analyse centésimale, point de fusion, spectres infrarouge, de

masse et de résonance magnétique nucléaire (proton et carbone principalement) permettent d'y parvenir.

Sa **pureté** doit être vérifiée ainsi que l'absence d'impuretés de synthèse inactives voire toxiques. Dans certains cas, seul un énantiomère doit être employé et non le racémique (détermination du pouvoir rotatoire) en raison de la toxicité de l'un ou des autres stéréo-isomères (exemple des énantiomères de lévodopa, du chloramphénicol et du dexambutol...).

Le **dosage** du principe actif est également obligatoire, car il permet de s'assurer de la présence du médicament en concentration conforme aux normes du produit. Les méthodes mises en œuvre sont la spectrophotométrie dans le visible ou l'ultraviolet, les méthodes volumétriques (protométrie ou protométrie en milieu non aqueux, argentimétrie, oxydo-réductimétrie...), chromatographiques (gaz-liquide ou liquide-liquide), l'électrophorèse, l'électrophorèse capillaire... Toutes ces méthodes doivent être validées.

Enfin dans le cas de substances de nature complexe (cas de molécules biologiques, protéines, osides...), un **essai biologique** peut être mis en œuvre assurant l'activité de la préparation et sa pureté.

La chimie médicinale est ainsi à l'origine de la mise sur le marché de très nombreux médicaments. La thérapeutique s'oriente depuis quelques années vers de nouvelles voies très prometteuses. Celles-ci font appel aux **anticorps monoclonaux** élaborés en vue d'agir spécifiquement sur une cible responsable d'une affection pathologique. La **thérapie génique** ouvre également de nouveaux horizons grâce à une meilleure connaissance du génome humain, permettant l'apport d'un gène-médicament susceptible de corriger l'expression du gène déficient ou muté et enfin à la **thérapeutique anti-sens**, faisant appel à des oligonucléotides, constitués de fragments d'ADN, ayant pour cible un ARN messager (ARNm) avec lequel il y a hybridation empêchant sa traduction en une protéine responsable de la maladie.

# Chimie médicinale

## Structure et activité du médicament

par **Serge KIRKIACHARIAN**

Professeur émérite de la Faculté de Pharmacie de l'Université Paris-Sud

### Références bibliographiques

Ouvrages traitant de la structure et/ou de la préparation, des indications thérapeutiques de médicaments ou de principes actifs :

- [1] The Merck Index 13th Edition, Merck and Co Inc. Whitehouse Station NJ (2001).
  - [2] LEDNICER (D.) et MITSCHER (L.A.). – *The organic chemistry of drug synthesis* (3 vol.) Wiley-Interscience (New York).
  - [3] KIRKIACHARIAN (S.). – *Guide de Chimie Thérapeutique*. Ellipses Edition Marketing, Paris (1996).
  - [4] MARTINDALE. – *The Extra Pharmacopeia*. The Pharmaceutical Society 31<sup>st</sup> Edition, London (1996).
  - [5] Précis de Chimie Thérapeutique, Tec et Doc Lavoisier, Paris.
  - [6] KIRKIACHARIAN (S.). – (a) *L'Index des Médicaments*. Tec et Doc Lavoisier, Paris ; (b) : Dictionnaire Vidal des spécialités pharmaceutiques, Paris (2006).
- Autres références**
- [7] WERMUTH (C.G.). – *Selective Optimization of Side Activities: Another Way for Drug Discovery*. J. Med. Chem. (2004), 47, 1303-14.
  - [8] LESNEY (M.S.) et ASSAYING ADMET. – *Cell-based assays of critical physiological parameters for drug candidates are a bridge between the laboratory and the clinic*. Modern Drug Discovery (2004), 7, 30-34.
  - [9] LICINIO (J.) et WONG (M.-L.). – *Pharmacogenomics*. Ed. Wiley-VCH (2002).
  - [10] DESIDERI (N.), CONTI (C.), MASTROMARINO (P.) et MASTROPAOLO (P.). – *Synthesis and anti-rhinovirus activity of 2-styrylchromones*. *Antivir. Chem. Chemother.* (2000), 11, 373-81.
  - [11] XUE (L.) et BAJORATH (J.). – *Molecular descriptors in chemoinformatics computational combinatorial chemistry and virtual screening*. Comb. Chem. High Throughput Screen. (2000), 3, 363-72.
  - [12] ETMEYER (P.), AMIDON (G.L.), CLEMENT (B.) et TESTA (B.). – *Lessons Learned from Marketed and Investigational Prodrugs*. J. Med. Chem. (2004), 47, 2303-2404 et références incluses.
  - [13] FURA (A.), SHU (Y.-Z.), ZHU (M.), HANSON (R.L.), ROONGTA (V.) et HUMPHREYS (W.G.). – *Discovering Drugs through Biological Transformation: Role of Pharmacologically Active Metabolites in Drug Discovery*. J. Med. Chem. (2004), 47, 4339-51.
  - [14] CLARKE (T.A.) et WASKELL (L.A.). – *The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P 450 3A and inhibited by atorvastatin*. Drug Metab. Dispos. (2003), 31, 53-50.
  - [15] MEEVES (M.G.) et APPAJOSYULA (S.). – *Efficacy and safety profile of fexofenadine HCl: a unique therapeutic option in H1-receptor antagonist treatment*. J. Allergy Clin. Immunol. (2003), 112, S69-S67.
  - [16] MIZUSHIMA (Y.). – *Basic and Clinical Studies of Prodrugs of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*. Pharmacology, (1982), 25 (suppl. 1), 39-45.
  - [17] TONINI (M.) et PACE (F.). – *Drugs acting on serotonin receptors for the treatment of functional GI disorders*. Dig. Dis. (2006), 24, 59-69.
  - [18] BOURGUET (W.), GERMAIN (P.) et GROENEMEYER (H.). – *Nuclear receptor ligand binding-domain: three dimensional structures, molecular interactions and pharmacological implications*. Trends Pharmacol. Sci. (2000), 21, 381-388.
  - [19] DESVERGNES (B.) et WAHLI (W.). – *Peroxisome proliferator-activated receptor nuclear control of metabolism*. Endocr. Rev. (1999), 20, 649-688.
  - [20] WILSON (T.W.), BROWN (P.J.), STERNBACH (D.D.) et HENKE (B.R.). – *The PPARs: From Orphan Receptors to Drug Discovery*. J. Med. Chem. (2000), 43, 527-550.
  - [21] BRIK (A.) et WONG (C.-H.). – *HIV-1 protease: mechanism and drug discovery*. Org. Biomol. Chem. (2003), 1, 5-10.
  - [22] VAN LIEBURG (A.F.), VERDIJK (M.A.), KNOERS (V.V.), VAN ESSEN (A.J.), PROESMANS (W.), MAALLMANN (R.), MONNENS (L.A.), VAN OOST (B.A.), VAN OS (C.H.) et DOEN (P.M.). – *Patients with autosomal nephrogenic diabetes insipidus homozygous for mutations in aquaporin 2 water-channel gene*. Am. J. Hum. Genet. (1994), 55, 648.
  - [23] HANSCH (C.) et LEO (A.). – *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry*. John Wiley & Sons, New-York (1979).
  - [24] PFEIFFER (C.C.). – *Optical Isomerism and Pharmacological Action, a Generalization*. Science (1956), 124, 29-31.
  - [25] KUBINYI (H.), FOLKERS (G.) et MARTIN (Y.C.). – *3D QSAR in Drug Design: Ligand-Protein Interactions and Molecular Similarity*. Perspect. Drug Discovery Des. (1998), 9, 3-398.
  - [26] TOPLISS (J.G.). – *Utilization of operational schemes for analog synthesis in drug design; A manual method for applying the Hansch approach for drug design*. J. Med. Chem. (1972), 15, 1006 et (1977), 20, 463.
  - [27] ELIEL (E.L.) et WILEN (S.H.). – *Stéréochimie des Composés Organiques*. Tec. et Doc. Paris (1996).
  - [28] ARIENS (E.J.). – *Stereochemistry a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology*. Eur. J. Clin. Pharmacology, (1984), 26, 663-8 et références incluses.
  - [29] DE CAMP (W.H.). – *The FDA Perspective on the Development of Stereoisomers*. Chirality. (1989), 1, 2-6.
  - [30] PFEIFFER (C.C.). – *Science*. (1956), 124, 29-31.
  - [31] LEHMANN (F.P.A.), RODRIGUES DE MIRANDA (J.F.) et ARIENS (E.J.). – *Progr. Drug Res.*, (1976), 20, 707 et « Stereoselectivity and Affinity in Molecular Pharmacology » in Drug Research, Ed Verlag Basle (1976), 20 pp. 101 - 42.
  - [32] WEDEMEYER (W.J.), WELKER (E.) et SCHE-RAGA (H.A.). – *Proline cis-trans isomerisation and protein folding*. Biochemistry, (2002), 41, 14637-44.
  - [33] BALBUENA (E.) et LLORENS (J.). – *Comparison of cis- and trans-crotononitrile effects in the rat reveals specificity in the neurotoxic properties of nitrile isomers*. Toxicol. Appl. Pharmacol. (2003), 187, 89-100.
  - [34] NIELSEN (I.M.), PEDERSEN (V.), NYMARK (M.), FRANCK (K.E.), BOECK (V.), FJALLAND (B.) et CHRISTENSEN (A.V.). – *The comparative pharmacology of flupentixol and some reference neuroleptics*. Acta Pharmacol. Toxicol. (1973), 33, 353.
  - [35] KIRKIACHARIAN (S.). – *Chiralité et médicaments. Techniques de l'Ingénieur* (2005), [P 3 340].

- [36] TOLDY (L.), VARGHA (L.), TOTH (I.) et al. – *Promethazine*. Acta Chim. Acad. Sci. Hung. (1959), 19, 273-5.
- [37] ESSION (L.H.) et STEDMAN (E.). – *Studies on relationship between constitution and physiological action*. Biochem. J., (1993), 27, 1257-66.
- [38] HUTT (A.J.) et TAN (S.C.). – *Drug chirality and clinical significance*. Drugs, (1996), 52, 1-12.
- [39] HIGNITE (C.), UCTRECT (J.), TSCHANZ (C.) et AZARARNOFF (D.). – *Kinetics of R and S warfarin enantiomers*. Clin. Pharmacol. Therap. (1980), 28, 99s.
- [40] SEIDEN (L.S.), SABOL (K.E.) et RICAUTE (G.A.). – *Amphetamine : effects on catecholamine systems and behaviour*. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. (1993), 32, 639-77.
- [41] HOWE (R.) et RAO (S.). – *Mechanism of action of  $\beta$ -adrenergic receptor blocking agents in angina pectoris, comparison and action of propranolol with dexpropranolol and practolol*. J. Med. Chem., (1968), 11, 1118.
- [42] BARRETT (A.M.). – *A comparison of the effects (plus or minus) propranolol in anesthetized dogs ; beta receptor blocking and haemodynamic action*. J. Pharmacol., (1969), 21, 241.
- [43] COUTTS (R.J.) et BAKER (G.B.). – *Implications of Chirality and Geometric Isomerism in Some Psychiatric Drugs and their Metabolites*. Chirality, (1989), 1, 99-120.
- [44] WADE (A.), LEMMING (O.M.) et HEDEGAARD (K.B.). – *Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in placebo-controlled study in depression in primary care*. Int. Clin. Psychopharmacol. (2002), 17, 95.
- [45] KOCH (S.), PERRY (K.W.), NELSON (D.L.), CONWAY (R.G.), THRELKELD (P.G.) et BYMASTER (P.). – *R-Fluoxetine increases extracellular DA, NE as well as 5-HT in rat prefrontal cortex and hypothalamus : an in vivo microdialysis and receptor binding study*. Neuropsychopharmacology, (2002), 27, 949-59.
- [46] GRAF (B.W.), VICENZI (M.N.), MARTIN (E.), BOSNJAK (Z.J.) et STOXE (D.F.). – *Ketamine has stereospecific effects in the isolated perfused guinea pig heart*. Anesthesiology, (1995), 82, 1426-37.
- [47] DOENICKE (A.), KUGLER (J.), MAYER (M.), ANGSTER (R.) et HOFFMANN (P.). – *Influence of racemic ketamine and S-(+)-ketamine on vigilance, performance and well being*. Anesthesist, (1992), 41, 610-18.
- [48] HARDER (S.), THURMAN (P.), SIEWERT (M.), SIEWERT (M.), BLUME (H.), HUBER (T.) et RIETBROCK (N.J.). – *Pharmacodynamic profile of verapamil in relation to absolute bioavailability : investigation with a conventional and a controlled-release formulation*. J. Cardiovasc. Pharmacol., (1991), 17, 207.
- [49] CALVEY (T.N.). – *Isomerism and anesthetic drugs*. Acta Anesthesiol. Scand. (1995), 106, 83-90.
- [50] SPENCER (C.M.) et FAULDS (D.). – *Esomeprazole*. Drugs, (2000), 60, 321-3.
- [51] OLBE (L.), CARLSSON (E.) et LINDBERG (P.). – *Proton-pump inhibitor expedition : the case histories of omeprazole and esomeprazole*. Nat. Rev. Drug Discov., (2003) 2, 132-9.
- [52] JOHNSON (T.J.) et HEDGE (D.D.). – *Omeprazole : a clinical review*. Am. J. Health Syst. Pharm., (2002), 59, 1333-9.
- [53] KROMER (W.) et SCAND (J.). – *Relative efficacies of gastric proton-pump inhibitors on a milligram basis : desired and undesired SH reactions*. Impact of chirality. Gastroenterol., (2001), 234, 3-9.
- [54] EVANS (M.). – *Comparative pharmacology of S-(+)-ibuprofen and (R)-ibuprofen*. Clin. Rheumatol. (2001), 20, S9-S14.
- [55] HUTT (A.J.) et CALDWELL (J.). – *Drugs Clin. Pharmacokin.* (1984), 9, 371 et J. Pharm. Pharmacol. (1984), 35, 693.
- [56] FULMER SHEALY (F.), OPLIGER (C.E.) et MONTGOMERY (J.A.). – *J. Pharm. Sci.*, (1968), 57, 757-64.
- [57] OCKENFELS (H.) et KOHLER (F.). – *The isomer as teratogenic principle of Naphtyl-D,L-glutamic acid*. Experientia, (1970), 26, 1238.
- [58] KNOCH (B.) et BLASCHKE (G.). – *Stereoselectivity of the inVivo Metabolism of Thalidomide*. Chirality, (1994), p. 221.
- [59] MEYRING (M.), MUHLBACHER (J.), MESSER (K.), KASTNER-MUSTET (N.), BRINGMANN (M.A.) et BLASCHKE (G.). – *In vitro biotransformation of (R) and (S)-Thalidomid : application of circular dichroism spectroscopy to the stereochemical characterization of the hydroxylated metabolites*. Anal. Chem. (2002), 74, 3726-35.
- [60] ERIKSSON (T.), BJORKMAN (S.) et HOGLAUD (P.). – *Clinical pharmacology of thalidomide*. Eur. J. Pharmacol., (2001), 57, 365-76.
- [61] SCOTT (A.K.). – *Stereoisomers and drug toxicity : the value of single stereoisomer therapy*. Drug Saf. (1993), 8, 149-59.
- [62] EKATRODAMIS (G.) et BORGEAT (A.). – *The enantiomers : revolution or evolution*. Curr. Top. Med. Chem., (2001), 1, 205-6.
- [63] THOMAS (J.M.) et SCHUG (S.A.). – *Revolution or evolution. Recent advances in pharmacokinetics of local anesthetics. Long-acting amide enantiomers and continuous infusion*. Clin. Pharmacokinet. (1999), 36, 67-83.
- [64] FOSTER (R.H.) et MARKHAM (A.). – *Levobupivacain : a review of its pharmacological properties and clinical potential in acute management of atrial flutter and fibrillation*. Drugs, (2000), 59, 551-79.
- [65] BRITTAİN (R.T.), DREW (G.M.) et LEVY (G.P.). – *The  $\alpha$ -adrenoreceptor and  $\beta$ -adrenoreceptor blocking potencies of labetalol and its individual stereoisomers in anesthetized dogs and in isolated tissues*. Brit. J. Pharmacol., (1982), 77, 105-14.
- [66] Réactivité des groupements fonctionnels. [P 3 226]. À paraître dans Analyse et caractérisation, **Techniques de l'Ingénieur**.
- [67] WELCH (R.M.), BROWN (A.) et DAHL (R.). – *The degradation and metabolism of 51W89, the R-cis, R1-cis isomer of atracurium in human and rat plasma*. Anesthesiology, (1994) 81(3A), A1091.
- [68] RENTSCH (K.M.). – *The importance of stereoselective determination of drugs in the clinical laboratory*. Biochem. Biophys. Methods, (2002), 54, 1-9.
- [69] LINDNER (W.), RATH (M.), STOCHITZKY (K.) et SEMMERLOCK (H.J.). – *Pharmacokinetic data of propranolol enantiomers in comparative study of (S)- and (R,S)-propranolol*. Chirality (1989), 1, 10-13.
- [70] LALONDE (R.L.), TENERO (D.M.), BURLEW (B.S.), HERRING (V.S.) et BOTTORF (M.B.). – *Effects of age on protein binding and disposition of propranolol stereoisomers*. Clin. Pharmacol. Ther. (1990), 47, 447-55.
- [71] WALLE (T.). – *Stereochemistry of the in vivo disposition and metabolism of propranolol in dog and man using deuterium-labelled pseudoracemates*. Drug Metab. Disposit. (1985), 13, 279-82.
- [72] TOON (S.) et TRAGER (W.F.). – *Pharmacokinetic implications of stereoselective changes in plasma-protein binding : warfarine/sulfapyrazone*. J. Pharm. Sci., (1984), 73, 1671.
- [73] KAMINSKY (L.S.) et ZHANG (Z.Y.). – *Human P450 metabolism of warfarine*. Pharmacol. Ther. (1977), 73, 67-74.

# GAGNEZ DU TEMPS ET SÉCURISEZ VOS PROJETS EN UTILISANT UNE SOURCE ACTUALISÉE ET FIABLE

Techniques de l'Ingénieur propose la plus importante collection documentaire technique et scientifique en français !

Grâce à vos droits d'accès, retrouvez l'ensemble des **articles et fiches pratiques de votre offre, leurs compléments et mises à jour,** et bénéficiez des **services inclus.**



RÉDIGÉE ET VALIDÉE  
PAR DES EXPERTS



MISE À JOUR  
PERMANENTE



100 % COMPATIBLE  
SUR TOUS SUPPORTS  
NUMÉRIQUES



SERVICES INCLUS  
DANS CHAQUE OFFRE

- > + de 350 000 utilisateurs
- > + de 10 000 articles de référence
- > + de 80 offres
- > 15 domaines d'expertise

- Automatique - Robotique
- Biomédical - Pharma
- Construction et travaux publics
- Électronique - Photonique
- Énergies
- Environnement - Sécurité
- Génie industriel
- Ingénierie des transports
- Innovation
- Matériaux
- Mécanique
- Mesures - Analyses
- Procédés chimie - Bio - Agro
- Sciences fondamentales
- Technologies de l'information

**Pour des offres toujours plus adaptées à votre métier,  
découvrez les offres dédiées à votre secteur d'activité**

Depuis plus de 70 ans, Techniques de l'Ingénieur est la source d'informations de référence des bureaux d'études, de la R&D et de l'innovation.

[www.techniques-ingenieur.fr](http://www.techniques-ingenieur.fr)

**CONTACT :** Tél. : + 33 (0)1 53 35 20 20 - Fax : +33 (0)1 53 26 79 18 - E-mail : [infos.clients@teching.com](mailto:infos.clients@teching.com)

# LES AVANTAGES ET SERVICES compris dans les offres Techniques de l'Ingénieur

ACCÈS



### Accès illimité aux articles en HTML

Enrichis et mis à jour pendant toute la durée de la souscription



### Téléchargement des articles au format PDF

Pour un usage en toute liberté



### Consultation sur tous les supports numériques

Des contenus optimisés pour ordinateurs, tablettes et mobiles

SERVICES ET OUTILS PRATIQUES



### Questions aux experts\*

Les meilleurs experts techniques et scientifiques vous répondent



### Articles Découverte

La possibilité de consulter des articles en dehors de votre offre



### Dictionnaire technique multilingue

45 000 termes en français, anglais, espagnol et allemand



### Archives

Technologies anciennes et versions antérieures des articles



### Impression à la demande

Commandez les éditions papier de vos ressources documentaires



### Alertes actualisations

Recevez par email toutes les nouveautés de vos ressources documentaires

\*Questions aux experts est un service réservé aux entreprises, non proposé dans les offres écoles, universités ou pour tout autre organisme de formation.

## ILS NOUS FONT CONFIANCE



[www.techniques-ingenieur.fr](http://www.techniques-ingenieur.fr)

**CONTACT :** Tél. : + 33 (0)1 53 35 20 20 - Fax : +33 (0)1 53 26 79 18 - E-mail : [infos.clients@teching.com](mailto:infos.clients@teching.com)