

même bille sont identiques (chaque bille porte plusieurs centaines de milliards de molécules). Après avoir séparé du mélange les billes qui portent des molécules biologiquement actives, on détermine la structure moléculaire de ces composés. Malheureusement, cette méthode ne s'applique qu'à certaines molécules, notamment aux peptides et aux fragments d'ADN pour lesquels on sait déterminer la séquence sur des quantités infimes (par PCR, ou méthode d'amplification des gènes).

D'autres chercheurs ont une autre méthode, qui consiste à placer sur chaque bille une molécule connue, ou étiquette chimique, en même temps qu'une sous-unité réactive (on associe à chaque sous-unité une étiquette spécifique). En fin de réaction, on décroche les étiquettes, et leur identi-

fication, par une méthode chromatographique, par exemple, permet de reconstruire la formule chimique de la molécule synthétisée, sans avoir à identifier ses sous-unités. Néanmoins, l'identification des composés obtenus par la méthode de synthèse par mélange et répartition est généralement si difficile que la plupart des laboratoires pharmaceutiques utilisent la méthode de synthèse en parallèle.

Des banques de médicaments

Les deux techniques de la chimie combinatoire ont été initialement conçues pour la fabrication de peptides. Importantes dans les systèmes biologiques, ces molécules sont de médiocres médicaments, car elles sont

dégradées dans le tube digestif, mal absorbées par la paroi de l'estomac et rapidement éliminées.

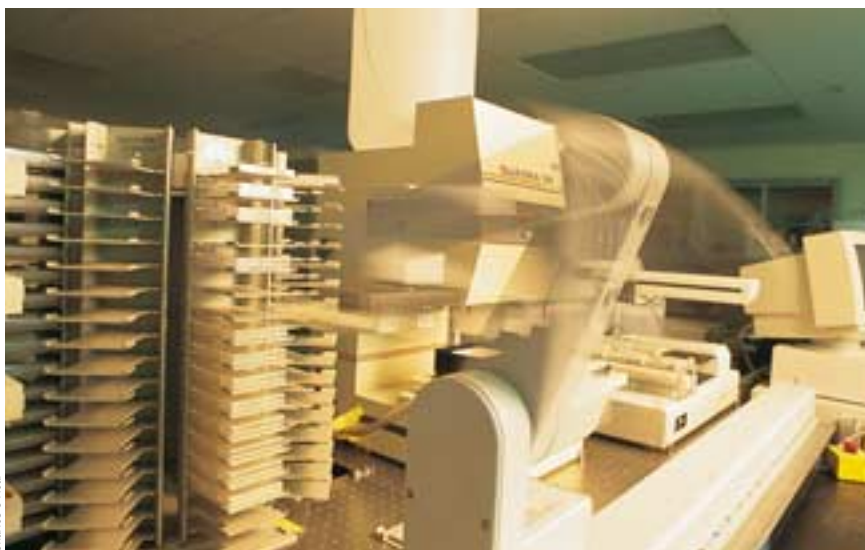
L'industrie pharmaceutique a continué avec acharnement à améliorer les méthodes combinatoires quand elle a compris qu'elle pouvait aussi les appliquer à des analogues de certains médicaments, les benzodiazépines notamment.

Ces médicaments sont parmi les plus prescrits. Le plus connu est le diazépam, ou Valium, mais beaucoup d'entre eux ont une importante activité biologique ; on trouve ainsi des agents anticonvulsifs et antihypnotiques, des antagonistes du facteur d'activation des plaquettes (une molécule essentielle à la coagulation du sang), des inhibiteurs de l'enzyme transcriptase inverse du VIH ou des inhibiteurs de la Ras farnésyle transférase, une enzyme qui participe au développement des cancers. En raison de la diversité de leur activité biologique, les benzodiazépines ont été les premiers composés non peptidiques préparés par synthèse combinatoire, dans l'espoir de trouver de nouveaux médicaments. En 1992, l'un d'entre nous (J. Ellman) a mis au point une méthode de synthèse des benzodiazépines sur support solide, ce qui a permis la constitution de banques contenant des milliers de dérivés des benzodiazépines.

Plus récemment, nous avons amélioré la synthèse des benzodiazépines sur support solide et avons obtenu un nombre de nouveaux composés encore supérieur. Dans les synthèses combinatoires, on doit minimiser les réactions secondaires qui produisent des impuretés. Nous avons ainsi passé plus d'un an à perfectionner les conditions de notre nouvelle synthèse des benzodiazépines, mais, une fois les conditions optimales précisées, nous avons mis deux mois seulement pour fabriquer 11 200 composés !

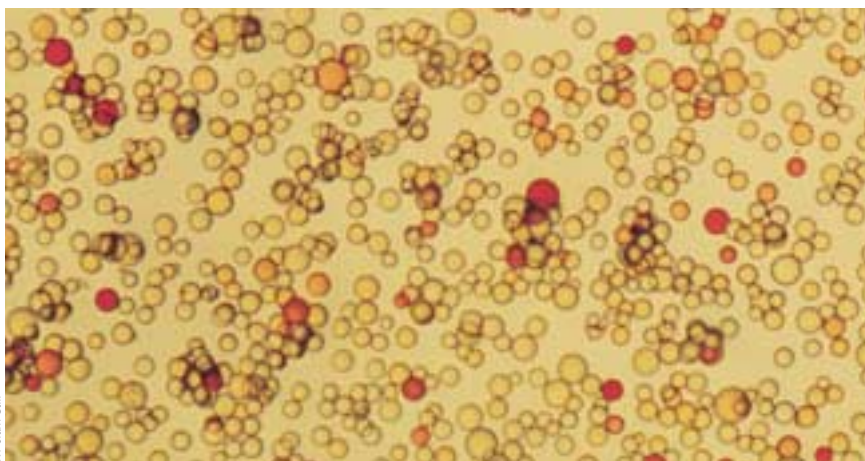
Plusieurs de ces molécules ont une activité biologique prometteuse. L'une d'entre elles inhibe une enzyme qui intervient dans le cancer du côlon et dans l'ostéoporose ; une autre bloque l'interaction de certains anticorps et de l'ADN simple brin (une telle interaction est souvent incriminée dans une maladie auto-immune, le lupus érythémateux). Pour le moment, ces composés sont en cours d'évaluation en laboratoire.

Lorsque l'industrie pharmaceutique a vu que la chimie combinatoire



Charles O'Rear

2. CE ROBOT DE CRIBLAGE transporte automatiquement des plaques, où sont fixées des banques combinatoires, jusqu'à l'appareil qui teste leur activité biologique.



W. Clark Still

3. DES BILLES DE POLYSTYRÈNE (agrandies environ 100 fois) sont souvent utilisées en chimie combinatoire : elles retiennent les produits de réaction, de sorte qu'un lavage élimine les molécules qui n'ont pas réagi. Les billes qui deviennent rouges sont celles qui ont une forte affinité pour un récepteur stéroïdien de synthèse.

4. DES MATÉRIAUX SUPRACONDUCTEURS peuvent aussi être obtenus par chimie combinatoire. Cette banque de 128 dérivés d'oxyde de cuivre a fourni plusieurs films supraconducteurs.

Peter G. Schultz

créait des principes actifs, les projets se sont multipliés. Au cours des cinq dernières années, des dizaines de petites sociétés entièrement consacrées à la chimie combinatoire ont vu le jour. La plupart des grands laboratoires pharmaceutiques ont fondé leur propre département de chimie combinatoire ou se sont associés à un laboratoire plus petit, spécialisé dans ce domaine.

Les chimistes ne se sont naturellement pas limités aux benzodiazépines et ont appliqué la synthèse combinatoire à des molécules variées. Soit ils ont cherché de nouvelles têtes de série, soit ils ont formé des dérivés de têtes de série déjà connues. Dans le premier cas, on crée souvent de grandes banques, composées de dizaines de milliers, voire de millions de produits. En revanche, les banques utilisées pour l'amélioration des têtes de série déjà isolées sont plus petites, avec seulement quelques centaines de molécules.

Quelques principes actifs découverts par chimie combinatoire sont en cours d'essais cliniques chez l'homme. Aucun n'est encore sur le marché, car les essais ne sont pas terminés, mais les premiers médicaments issus de la chimie combinatoire devraient être bientôt commercialisés.

Ainsi, en 1993, le Laboratoire pharmaceutique *Pfizer* a synthétisé, par les méthodes classiques, une tête de série qui semblait prévenir l'athérosclérose (un durcissement des artères). En moins d'un an, utilisant la synthèse en parallèle, le laboratoire a fabriqué plus de 1 000 dérivés de la structure initiale : certains étaient 100 fois plus actifs que le composé de départ. L'un d'eux est en cours d'essais cliniques chez l'homme. Il a fallu fabriquer plus de 900 molécules avant de constater une amélioration de l'activité biologique. La méthode exigeait de modifier la molécule pas à pas, et peu de laboratoires auraient ainsi consenti à investir autant de temps et d'argent pour synthétiser près de 1 000 dérivés avant d'en trouver un plus efficace que le produit d'origine.

De même, des chimistes du Laboratoire pharmaceutique *Eli Lilly* ont utilisé la synthèse en parallèle pour mettre au point un médicament contre les migraines, qui est en cours d'essais cliniques. Ils avaient trouvé une molé-

cule qui se liait à la cible voulue, mais aussi à d'autres récepteurs analogues à la cible, ce qui aurait déclenché des effets secondaires indésirables. Ils fabriquent environ 500 dérivés de cette molécule par synthèse en parallèle avant d'obtenir celle qui est en cours d'évaluation.

Les chimistes apprendront certainement à créer des banques combinatoires encore plus vite et à des coûts inférieurs. Des techniques qui augmentent le rendement et évitent l'utilisation des billes de polystyrène sont déjà en cours d'élaboration. Les méthodes d'évaluation de l'activité des produits testés seront certainement améliorées. Par exemple, la façon dont les milliers de composés d'une banque combinatoire se lient à un récepteur spécifique renseigne les chercheurs sur la forme, la taille et la charge électrique de ce récepteur, même si l'on en ignore la structure exacte. De telles informations aident les chimistes à modifier des composés existants ou à choisir les molécules qui seront à l'origine de nouvelles banques combinatoires.

La chimie combinatoire ne se limite pas au domaine pharmaceutique : elle est déjà utilisée en chimie des matériaux. Peter Schultz et ses collègues de l'Université de Berkeley ont utilisé les méthodes combinatoires pour synthétiser des supraconducteurs fonctionnant à haute température. D'autres chimistes ont appliqué ces méthodes aux cristaux liquides qui seraient utilisés dans des écrans plats et aux matériaux pour batteries en couches minces. Ils espèrent produire rapidement de nouveaux matériaux bon marché.

La chimie combinatoire peut sembler aléatoire : combiner diverses sous-

unités et espérer pêcher une molécule intéressante dans le mélange, ne serait-ce pas le triomphe de la chance aveugle sur le savoir et sur le raisonnement? Non, car les résultats ne sont probants que lorsque les banques sont intelligemment construites. Les chimistes doivent choisir la nature des sous-unités qu'ils utiliseront et les méthodes d'analyse qui détermineront l'activité biologique des composés obtenus. La chimie combinatoire bouleverse les habitudes des chimistes qui cherchent de nouveaux médicaments. L'imitation du système immunitaire aboutira vraisemblablement à la synthèse de molécules qui... pallieront les insuffisances du système immunitaire!

Matthew PLUNKETT travaille au Laboratoire pharmaceutique *Arris*, où il prépare des banques combinatoires. Jonathan ELLMAN travaille dans le département chimie de l'Université de Berkeley.

Lorin A. THOMPSON et Jonathan A. ELLMAN, *Synthesis and Applications of Small Molecule Libraries*, in *Chemical Reviews*, vol. 96, n° 1, pp. 555-600, janvier 1996.

Combinatorial Chemistry, numéro spécial de *Chemical & Engineering News*, vol. 74, n° 7, pp. 28-73, 12 février 1996.

Combinatorial Chemistry, numéro spécial d'*Accounts of Chemical Research*, sous la direction d'Anthony W. Czarnik et Jonathan A. Ellman, vol. 29, n° 3, mars 1996.

James R. BROACH et Jeremy THORNER, *High-Throughput Screening for Drug Discovery*, in *Nature*, vol. 384, n° 6604, pp. 14-16, 7 novembre 1996.