

Résumé – Conception du médicament (1)

I. Introduction

10 000 à 20 000 molécules → 1 médicament.

R&D peut aller jusqu'à 15 ans.

Médicaments anti-douleur et anti-inflammatoires	
Antalgiques et/ou antipyrétiques	<ul style="list-style-type: none"> Antalgiques non opioïdes : paracétamol ; Antalgiques opioïdes faibles : codéine ; Antalgiques opioïdes mixtes ; Antalgiques opioïdes : morphine.
Anesthésiques locaux	Esters, amides ou éthers, articaïne = gel anesthésique des chirurgiens-dentistes.
AIS (les + prescrits)	<u>Glucocorticoïdes</u> , Dexamétasone
AINS, jusqu'à 4 propriétés :	Naproxène
<ul style="list-style-type: none"> Anti-inflammatoire ; Antalgique ; Antipyrétique ; Antiagrégant plaquettaire. 	
Traitements spécifiques	5-ASA : maladie de Crohn

Drug discovery = multi-étapes de mise au point d'un médicament	
Principales étapes	<ul style="list-style-type: none"> Choix de la cible ; Identification d'un lead ; Activités biologiques ; ADMET ; Optimisations.

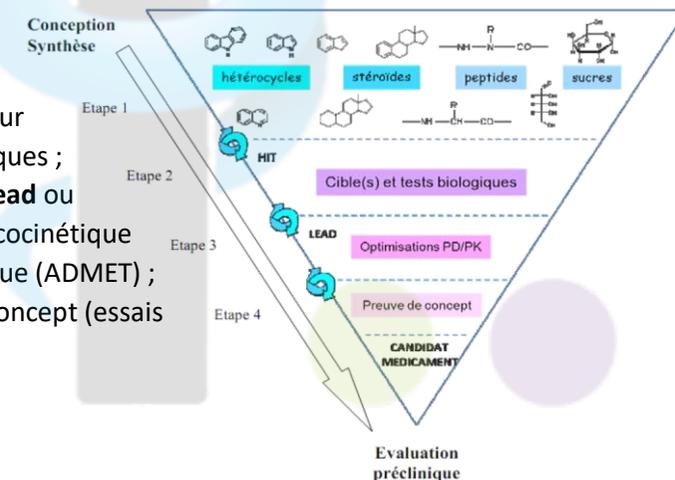
II. Principales caractéristiques d'un bon candidat-médicament

- **Brevetable** ;
- **Stable** dans des conditions variées : température, lumière, humidité ;
- Actif sur **différents modèles animaux** ;
- **Original par son mécanisme d'action** ;
- Maîtrise du **métabolisme**.

Exemple – Sulindac (promédicament) : on doit connaître son arbre de métabolisation : donne 4 métabolites dont le sulfure (actif).

III. Principales étapes de la mise au point d'un candidat-médicament

- **Étape 1** : conception et synthèse ;
- **Étape 2** : évaluation sur des cibles thérapeutiques ;
- **Étape 3** : choix d'un **lead** ou optimisation pharmacocinétique et pharmacodynamique (ADMET) ;
- **Étape 4** : preuve du concept (essais complémentaires).



IV. Classification chimique des AINS

Série	Sous-série	Exemples
Acides arylcarboxyliques	Acide salicylique et apparentés	<ul style="list-style-type: none"> Kardégic® ; Aspégic®.
	Dérivés anthraniliques	<ul style="list-style-type: none"> Acide méfénamique ; Acide niflumique.
Acides arylalcanoïques	Acides phénylacétiques	<ul style="list-style-type: none"> Diclofénac (Voltarène®) ; Acéclofénac.
	Acides 3-indolylacétiques et apparentés	<ul style="list-style-type: none"> Sulindac ; Indométacine.
	Acides 2-phénylpropioniques et apparentés	<ul style="list-style-type: none"> Advil® ; Nurofen® ; Profemigr® (Kétoprofène).
	Acides naphtylalcanoïques	<ul style="list-style-type: none"> Naproxène ❤️
	Acides 2-thiophènepropioniques	
Acides énoïques	Pyrazolidinedione	
	Oxicams	
Coxibs et apparentés	N-phénylsulfonamide	

V. Recherche sur les acides arylcarboxyliques

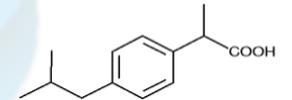
Pharmacomodulation de l'acide salicylique = émergence des AINS	
Sur OH	Rajout d'un <u>acide acétique</u> => acide acétylsalicylique
Sur COOH	Esters, amides, sels
Sur OH et COOH	Sur le OH : <u>acide acétique</u> Sur le COOH : <u>paracétamol</u> Les deux = Bénérolate, retiré du marché
Sur le cycle benzène	<u>Groupe amino</u> sur le cycle benzène : 5-ASA => Maladie de Crohn

VI. Recherche sur les acides 2-phénylpropioniques

A. Chef de file : ibuprofène

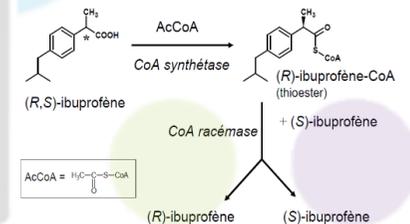
Ibuprofène = acide (2RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl] propanoïque.

- Benzène substitué par une chaîne **isobutyle** et une chaîne **propionique** ;
- Carbone asymétrique.

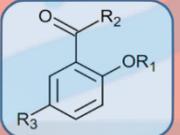
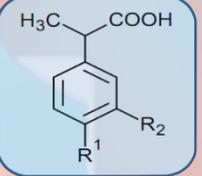
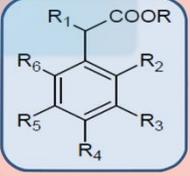
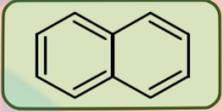


B. Bioconversion énantiomérique

- Commercialisé **50% S / 50% R**. Or, seul l'énantiomère **S** est actif (activité anti-cyclooxygénase) ;
- CoA synthétase** fixe CoA sur R/S ;
- CoA racémase** agit sur R ;
- Mélange **enrichi en S** (75%) (avec 25% de R).



VII. Poursuite des travaux de pharmacomodulation

Série	Formule générale	Formule après pharmacomodulation	Nouvelles molécules	Nouvelles molécules par un nouveau châssis
Acides arylcarboxyliques			<ul style="list-style-type: none"> Acide méfénamique (noyau benzénique) ; Acide niflumique (pyridine). 	
Acides 2-phénylpropioniques			<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Acides arylalcanoïques</p> <ul style="list-style-type: none"> Acides phénylacétiques : <ul style="list-style-type: none"> - diclofénac ; - acéclofénac ; Acides 3-indoylacétiques : <ul style="list-style-type: none"> - indométacine (noyau indole) ; - sulindac (noyau indène). 	<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Acides arylalcanoïques</p> <ul style="list-style-type: none"> Acides naphtylalcanoïques : <ul style="list-style-type: none"> - naproxène.  <p style="text-align: center;"><i>Noyau naphthalène.</i></p>

VIII. Identification d'un ains : le naproxène

- Acide naphtylalcanoïque dans les acides **arylalcanoïques (AINS)**. Naproxène = **Acide (2S)-2-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)propanoïque** ;
- Châssis de type **naphtalène** + chaîne **propionique** + groupement de type **méthoxy** ;
- 1 carbone asymétrique**. Pas de bioconversion énantiomérique. Commercialisé **sous forme S**.

	Utilisée en association avec	Action	Effets
naprosyne = traitement de longue ou de courte durée Inhibiteur des cyclooxygénases	pseudoéphédrine	Sympatomimétique	Décongestionnant, rhume
	lanzoprazole ou ésoméprazole	IPP	Ulcères gastro-duodénaux (=>AINS)
	sumatriptan	Agoniste sélectif des récepteurs vasculaires à la 5-hydroxytryptamine-1	Migraine

Les **CINODs** sont des **inhibiteurs de cyclooxygénases donneurs de monoxyde d'azote (NO)**. Le Naproxinod est issu de la recherche autour du Naproxène et est un inhibiteur des COX et donneur de NO.

On cherche actuellement à développer des **inhibiteurs spécifiques des COX 2** (comme Etoricoxib, Celebrex ou Parecoxib).