



PASS UE4 - Initiation à la connaissance du médicament

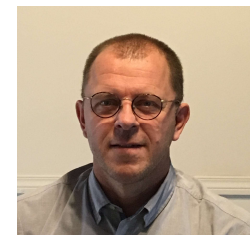
Conception du Médicament

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

Partie 2

« Le naproxène, substance active pour l'élaboration du médicament de la classe des AINS : conception, synthèse, contrôle, physico-chimie et métabolisme »

Marc LE BORGNE
Semestre 1 - 2022-2023





Plan du cours

Introduction

I- Principes généraux sur l'identification de molécules bioactives

II- Découverte et optimisation des AINS

III- Le naproxène : Synthèse et impuretés

IV- Propriétés physicochimiques et paramètres ADME du naproxène

Conclusion et perspectives de recherche

Références bibliographiques

Introduction

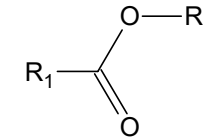
- ❑ Structures et nomenclatures en chimie pharmaceutique
- ❑ Glossaire dans le domaine de la « Drug Discovery »



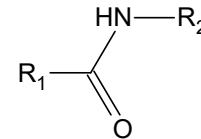
Structures et nomenclatures en chimie pharmaceutique

- Vos connaissances de chimie organique très utiles pour reconnaître des fonctions-clés :

ester

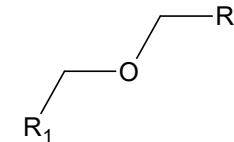


amide



sel

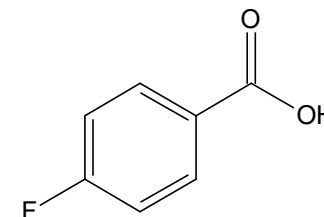
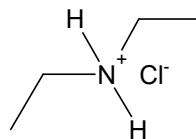
éther



halogènes

Cl

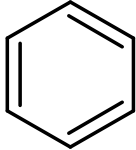
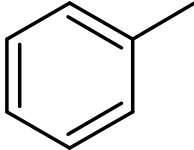
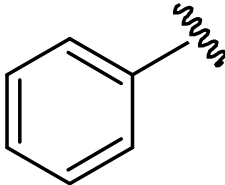
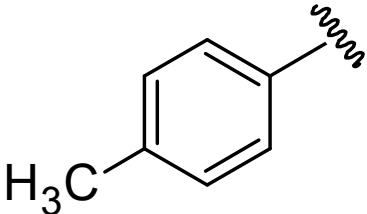
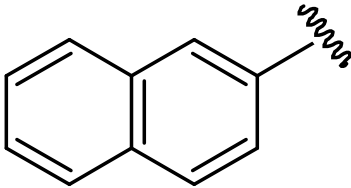
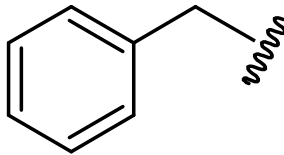
nomenclatures...



F



Structures et nomenclatures en chimie pharmaceutique

- Benzène = C_6H_6 
- Phényle (Ph) = C_6H_5-R  
- Aryle (terme générique pour un substituant aromatique)
 - tolyle 
 - naphtyle 
- Attention au groupement Benzyle ($C_6H_5-CH_2-R$) 
- Multitude de groupements : Acétyle (Ac) = CH_3-CO-

...



Structures et nomenclatures en chimie pharmaceutique

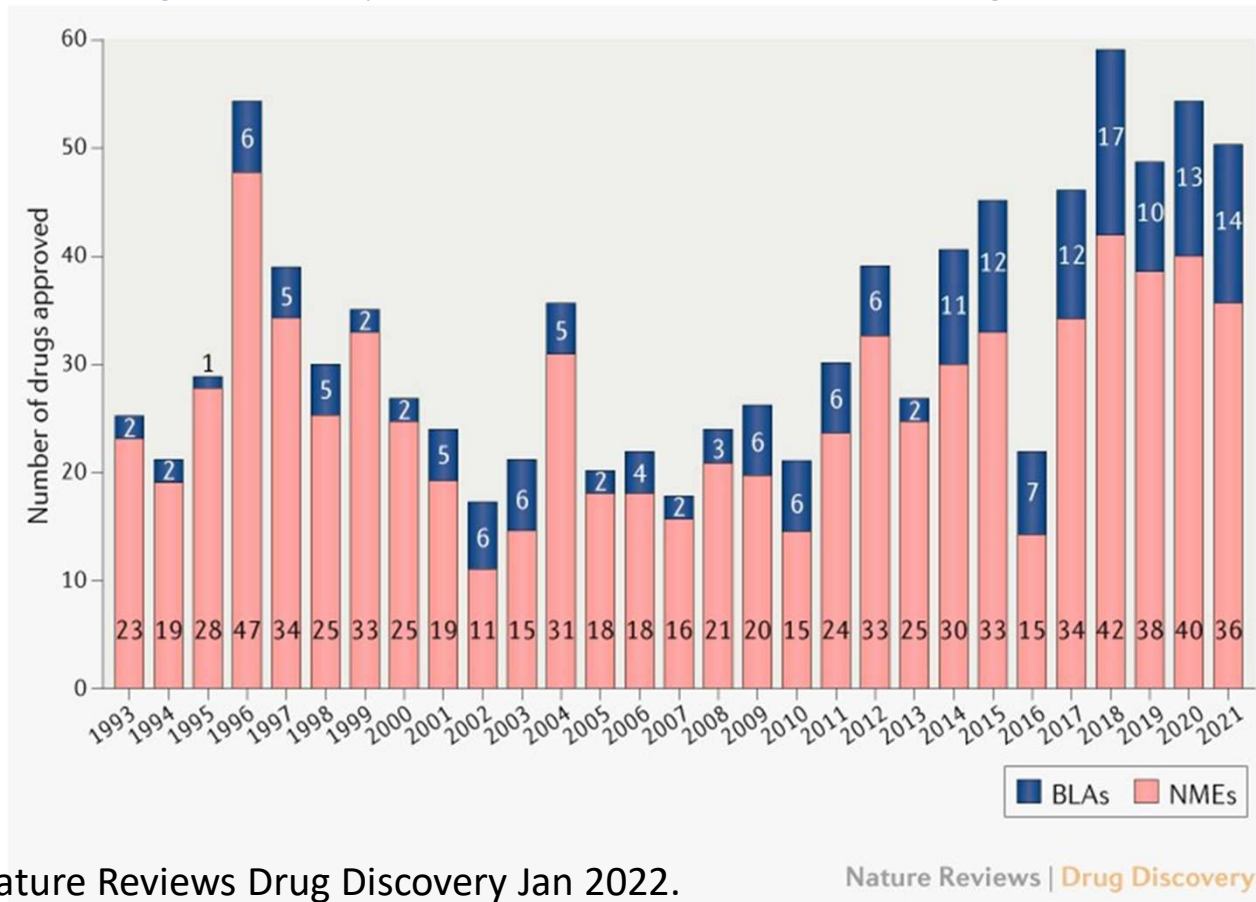
- “Biopharmaceutiques” *versus* “petites molécules”

« Il y a encore très peu de temps, certains imaginaient que les petites molécules chimiques allaient peu à peu disparaître de la pharmacopée moderne au seul profit des biopharmaceutiques. De fait, il n'en est rien. L'analyse des agréments de la FDA aux États-Unis depuis 1993 permet d'avoir une image précise de la situation. Sur cette période de vingt ans, on compte 541 petites molécules et 84 biopharmaceutiques, soit un rapport de 6,44 à 1. Plus de 86 % des nouveaux médicaments sont des petites molécules issues de la chimie thérapeutique. Aucune tendance ne se dégage de cette analyse pour penser que cette situation va changer radicalement dans les dix à quinze prochaines années. »



Structures et nomenclatures en chimie pharmaceutique

Novel FDA approvals since 1993. Annual numbers of new molecular entities (NMEs) and biologics license applications (BLAs) approved by the FDA's Center for Drug Evaluation and Research. Approvals by the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), for products such as vaccines and gene therapies, are not included in this drug count.



Asher Mullard. Nature Reviews Drug Discovery Jan 2022.

Nature Reviews | Drug Discovery

<https://doi-org/10.1038/d41573-022-00001-9>



Structures et nomenclatures en chimie pharmaceutique

- Quelles structures à connaître ?

→ **Complexité** des formules chimiques

→ IUPAC, DCI, Nom de marque

...5*H*-cyclodeca(3,4)benz(1,2-*b*) oxet-5-one
paclitaxel, TAXOL[®]



Nom de marque (SPECIALITE[®])

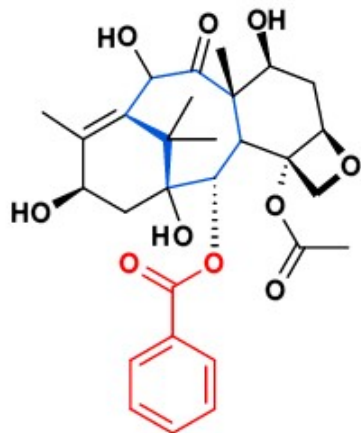
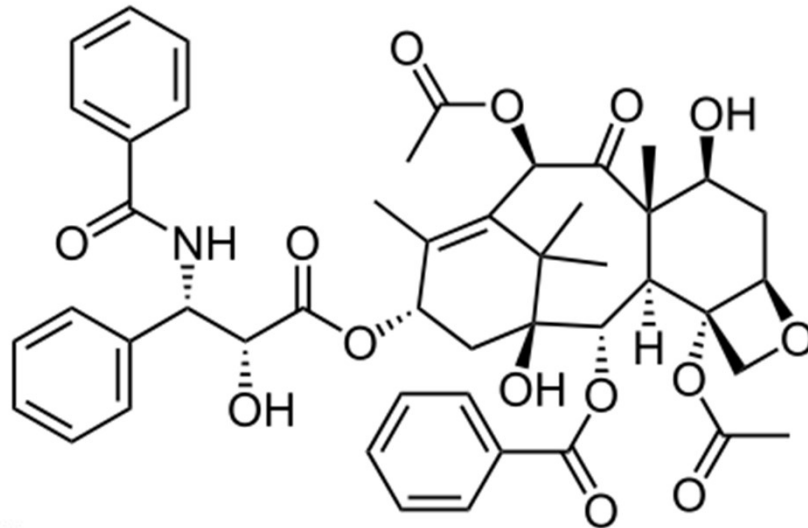
Médicament princeps (médicament original protégé par brevet)



Structures et nomenclatures en chimie pharmaceutique

- Complexité, diversité structurale...

paclitaxel
TAXOL®



10-deacetyl Baccatin III

(2*a*R,4*S*,4*a*S,6*R*,9*S*,11*S*,12*S*,12*a*R,12*b*S)-
12*b*-(Acetyloxy)-12-(benzoyloxy)-
1,2*a*,3,4,4*a*,6,9,10,11,12,12*a*,12*b*-
dodecahydro-4,6,9,11-tetrahydroxy-
4*a*,8,13,13-tetramethyl-7,11-methano-
5*H*-cyclodeca(3,4)benz(1,2-*b*) oxet-5-
one



Taxus brevifolia



Taxus baccata



Structures et nomenclatures en chimie pharmaceutique

- Quelles structures à connaître ?

→ **Notions de série chimique, de formule générale +++**

→ **Savoir relier une série chimique avec une formule générale**

acides arylalcanoïques

acides 2-phénylpropioniques

acides phénylacétiques

acides 4-butanoïques

...



Glossaire dans le domaine de la « Drug Discovery »

Ligand

Petite molécule (« small molecule »)

Molécule chef de file (« lead »)

Châssis moléculaire (« scaffold »)

Molécule tête de série (« hit »)

Candidat-médicament

Validation de la cible (« validated target »)



Glossaire dans le domaine de la « Drug Discovery »

- **Petite molécule** (« Small molecule ») :
composé organique de faible poids moléculaire
(PM < 1 000 daltons).
- **Ligand** : molécule qui se lie de manière réversible à une macromolécule ciblée.
- **Molécule « hit »** : molécule active identifiée par criblage.
- **Molécule chef de file** (« lead ») :
molécule optimisée et présentant un meilleur profil
d'activité biologique.



Glossaire dans le domaine de la « Drug Discovery »

- **Châssis moléculaire** (« scaffold ») :
squelette moléculaire permettant la construction de molécules par fonctionnalisation.
- **Candidat-médicament** :
molécule entrant dans un nouveau cycle de tests et d'essais précliniques et cliniques.
- **Validation de la cible** (« validated target ») :
l'activité d'une cible peut être modulée par une molécule bioactive (une molécule de bas poids moléculaire, des molécules biologiques...) afin de provoquer une activité thérapeutique agissant sur la pathologie étudiée.

I- Principes généraux sur l'identification de molécules bioactives

I-1- Identification de molécules bioactives

I-2- Principes généraux autour de la conception, synthèse et optimisation structurale

I-3- Brevet et structure chimique générale

I-4- Brevet, originalité et « me too »



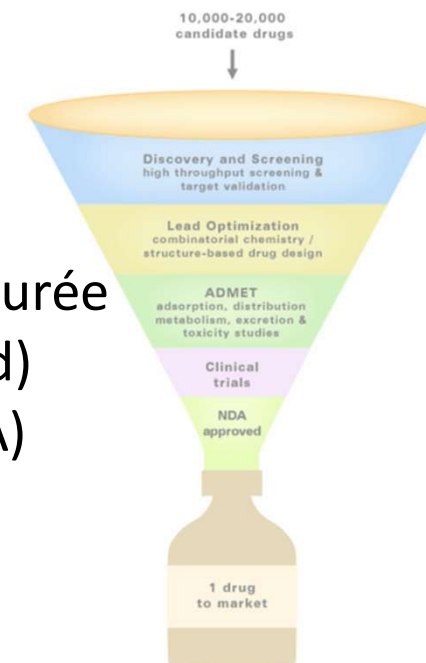
I-1- Identification de molécules bioactives

- Principales étapes de la « Drug Discovery »

Depuis ces dernières années, le terme anglo-saxon de « **Drug Discovery** » est classiquement utilisé pour définir le **processus multi-étapes** de mise au point d'un médicament.

- Le choix d'une maladie
- Le choix d'une cible pour le médicament
- La mise au point d'une évaluation biologique structurée
- L'identification d'une molécule tête de série (= Lead)
- L'identification des Relations structure-activité (RSA)
- L'identification du pharmacophore
- L'amélioration des interactions avec la cible

The Drug Discovery Process





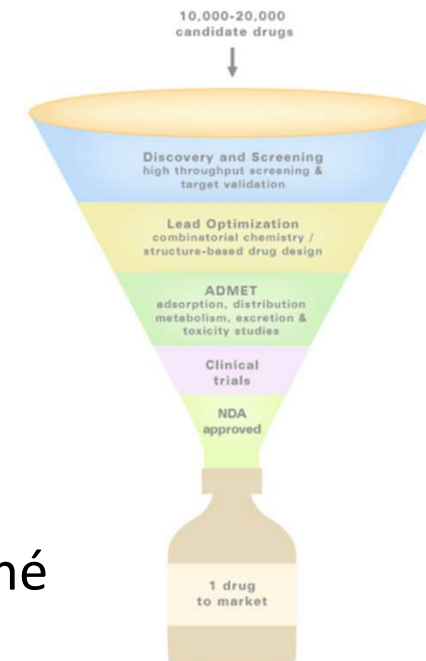
I-1- Identification de molécules bioactives

- Principales étapes de la « Drug Discovery »

Depuis ces dernières années, le terme anglo-saxon de « **Drug Discovery** » est classiquement utilisé pour définir le **processus multi-étapes** de mise au point d'un médicament.

- L'amélioration des propriétés pharmacocinétiques
- La protection du médicament par brevet
- L'étude du métabolisme du médicament
- Les tests de toxicité
- La mise au point d'un procédé de fabrication
- L'exécution des essais cliniques
- L'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché

The Drug Discovery Process





I-1- Identification de molécules bioactives

- Principales étapes de la « Drug Discovery »

≈ 10 000 Candidat-médicaments

- Choix de la cible
- Recherche d'un lead
- Activités biologiques
- ADMET
- Optimisations

1 Médicament sur le marché

The Drug Discovery Process

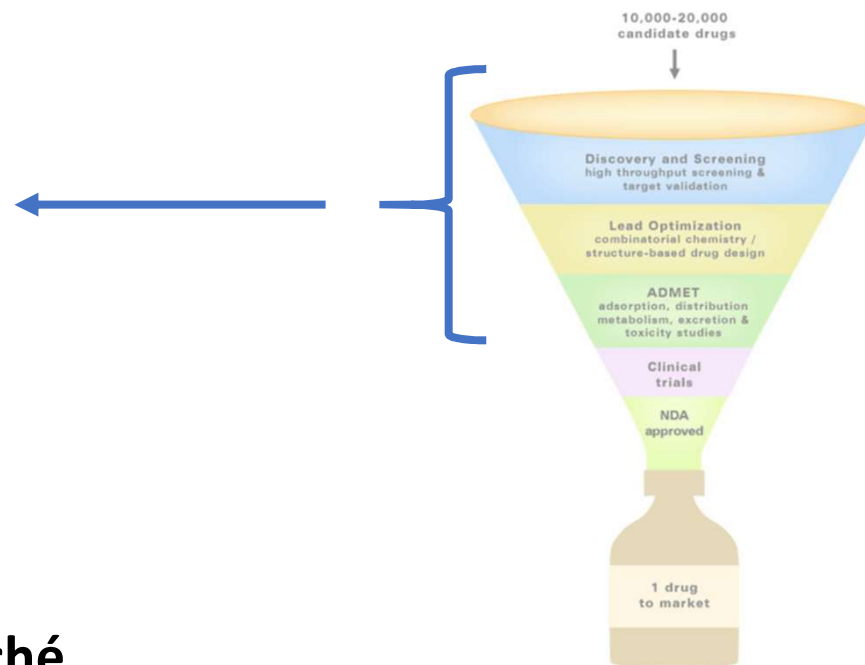
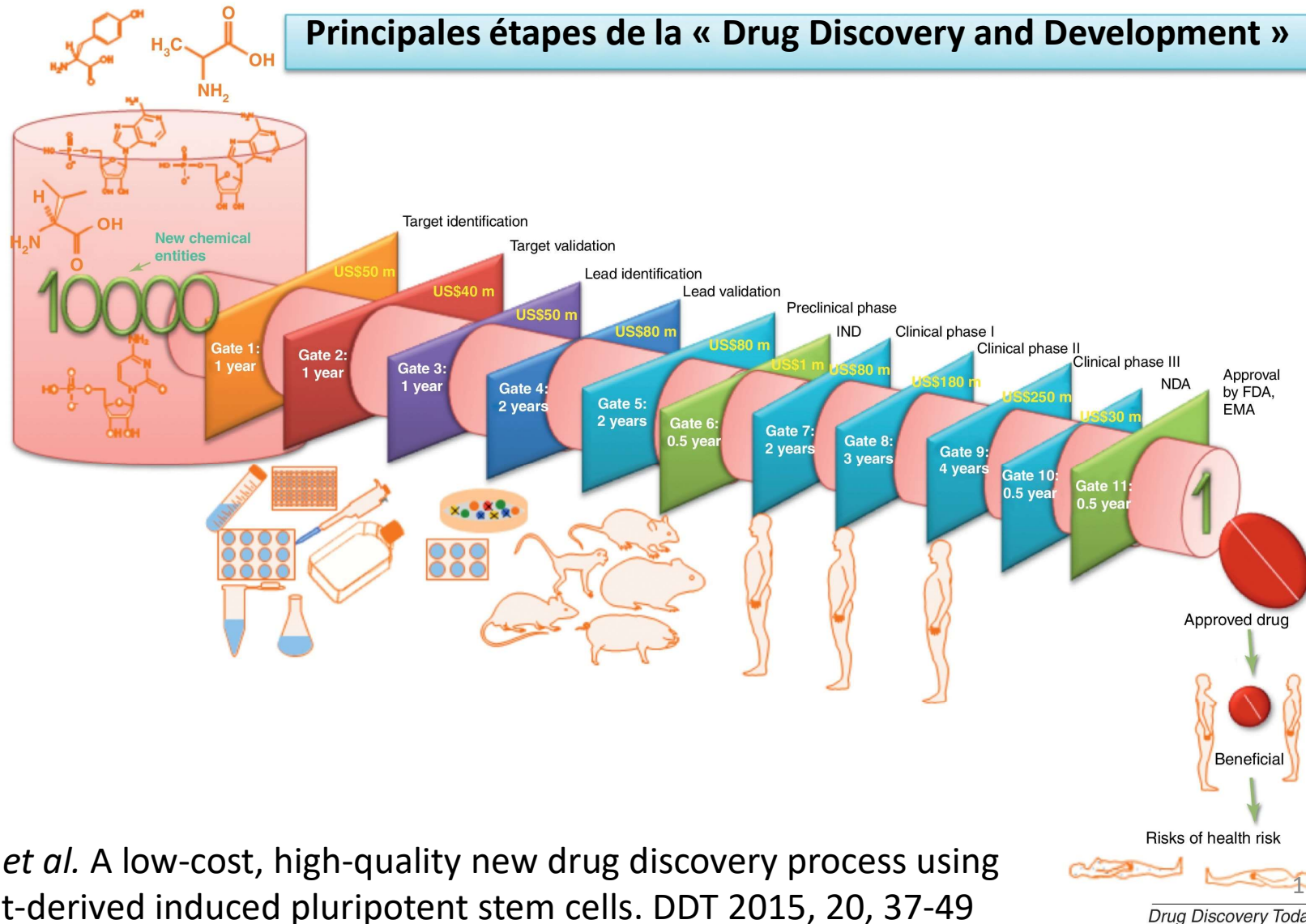


Image : <http://www.digitalmotion.com/drugdisc.htm>



I-1- Identification de molécules bioactives



S. Giri *et al.* A low-cost, high-quality new drug discovery process using patient-derived induced pluripotent stem cells. DDT 2015, 20, 37-49



I-2- Principes généraux autour de la conception, synthèse et optimisation structurale

- Choix de la cible thérapeutique
- Conception de molécules bioactives
- Synthèse d'une librairie de composés
- Analyse des relations structure-activité (RSA)
- Optimisation structurale d'un « hit »

J. P. Hughes *et al.* Br. J. Pharmacol. 2011, 162, 1239-1249

D. C. Swinney *et al.* Nat. Rev. Drug Discov. 2011, 10, 507-519



I-2- Principes généraux autour de la conception, synthèse et optimisation structurale

- **Choix de la cible thérapeutique**

Identifier un besoin pour traiter une pathologie

(Alzheimer, cancer, diabète, infections bactériennes...)

Identifier une cible pour de futurs médicaments

(acétylcholinestérase, kinases, dipeptidyl peptidase-4, β -lactamases...)

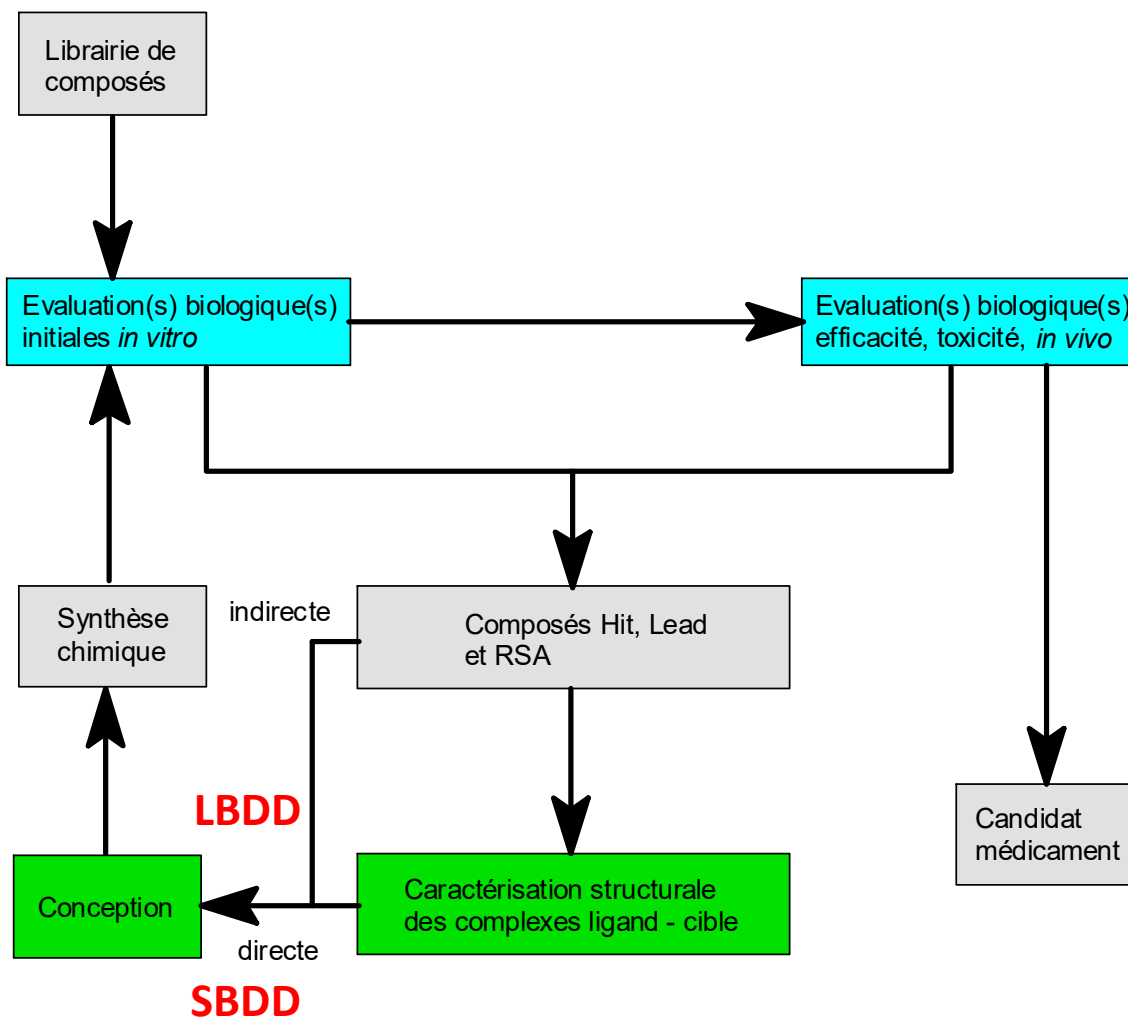
Mettre au point une évaluation biologique structurée

(pour tester des bibliothèques/collections de molécules potentiellement bioactives)



I-2- Principes généraux autour de la conception, synthèse et optimisation structurale

- Conception de molécules bioactives





I-2- Principes généraux autour de la conception, synthèse et optimisation structurale

- **Synthèse d'une librairie de composés**

Sélectionner un châssis moléculaire : Diversité moléculaire
peptides, polysaccharides, nucléosides, nucléotides, acides nucléiques, petites molécules hétérocycliques, stéroïdes...

Développer une approche synthétique du châssis moléculaire sélectionné : Synthèse multi-étapes

Synthèse d'analogues structuraux : Introduction de groupements chimiques divers (nature et position) –

variations de paramètres comme la lipophilie, l'hydrophilie, l'ionisation, la répartition électronique, l'encombrement stérique...



I-2- Principes généraux autour de la conception, synthèse et optimisation structurale

- Analyse des relations structure-activité (RSA)

Evaluer la librairie de molécules synthétisées par des tests biologiques : sur cible isolée (e.g. enzyme purifiée), sur cellules (e.g. lignée cellulaire cancéreuse MCF-7)...

Etablir des relations entre structure chimique et activité pharmacologique pour la série de molécules synthétisées

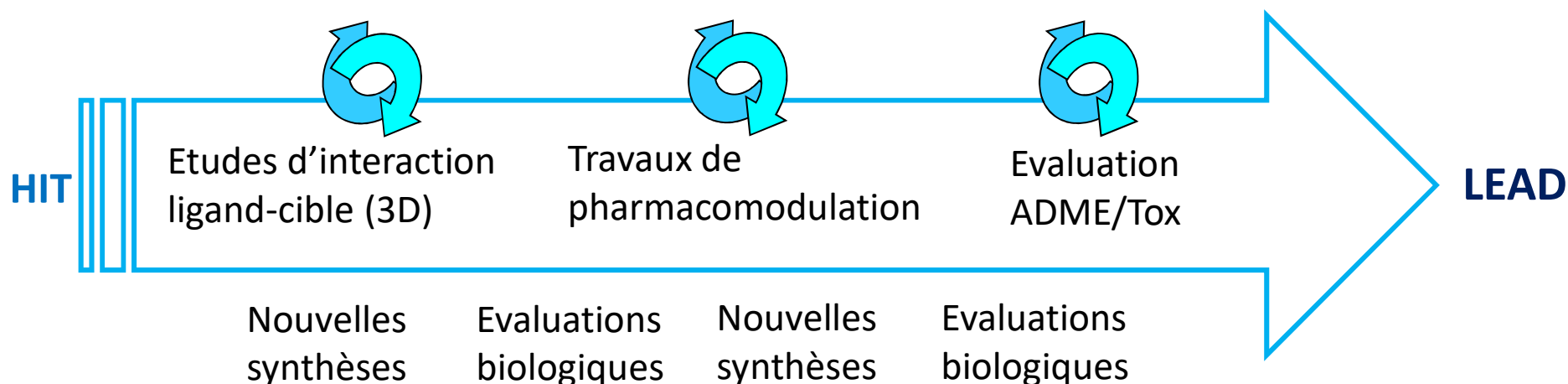
L'analyse fine des résultats va permettre d'identifier les meilleurs groupements positionnés aux meilleures positions sur le châssis moléculaire :

=> identification d'une nouvelle molécule qui peut être de nouveau optimisée...



I-2- Principes généraux autour de la conception, synthèse et optimisation structurale

- **Cycle(s) d'optimisation** qui alterne(nt) les travaux de recherche en (chémo)chimie et en biologie (et autres disciplines) :



- **Identification du pharmacophore** :

Correspond à une description idéalisée résumant les caractéristiques moléculaires qui sont nécessaires pour la reconnaissance d'un ligand par une macromolécule biologique

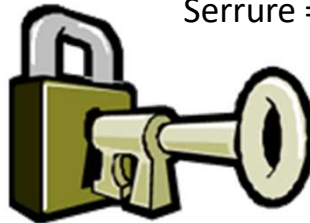


I-2- Principes généraux autour de la conception, synthèse et optimisation structurale

- **Notion de pharmacophore**



=



Clé = Substrat
Serrure = Enzyme



Emil Fischer (1894) **Concept Clé-Serrure**

Paul Ehrlich (1909)

Arrangement tridimensionnel des atomes ou groupes d'atomes essentiels pour induire une réponse biologique.

Un pharmacophore est une description idéalisée résumant les caractéristiques moléculaires qui sont nécessaires pour la reconnaissance moléculaire d'un ligand (e.g. naproxène) par une macromolécule biologique (e.g. cox-2).

Fragment moléculaire, plus ou moins important, déterminant pour l'activité biologique de la molécule à laquelle il appartient.

Le pharmacophore correspond à la partie de la biomolécule qui va générer l'activité.



I-3- Brevet et structure chimique générale

- Les produits pharmaceutiques (cas particulier)

« Les brevets pharmaceutiques sont délivrés, comme tous les autres brevets, **pour une période de 20 ans** à compter du dépôt et moyennant le paiement des annuités. Cependant, les produits pharmaceutiques nécessitent une autorisation de mise sur le marché (**AMM**) afin de pouvoir être commercialisés.

Cette autorisation peut prendre plusieurs années avant d'être donnée. Pour compenser cette période où le brevet ne peut pas être exploité, un titre spécial a été créé, le **Certificat complémentaire de protection (CCP)**, qui prolonge les droits du propriétaire d'un brevet pharmaceutique. »



I-3- Brevet et structure chimique générale

- Les produits pharmaceutiques (cas particulier)

Travail incontournable lors du développement d'un projet de recherche :

- Obtenir une **exclusivité**
- Eviter de donner des **niches à la concurrence...**
- Maîtriser ses futurs revenus

Quel est le coût R&D pour mettre un médicament sur le marché ?

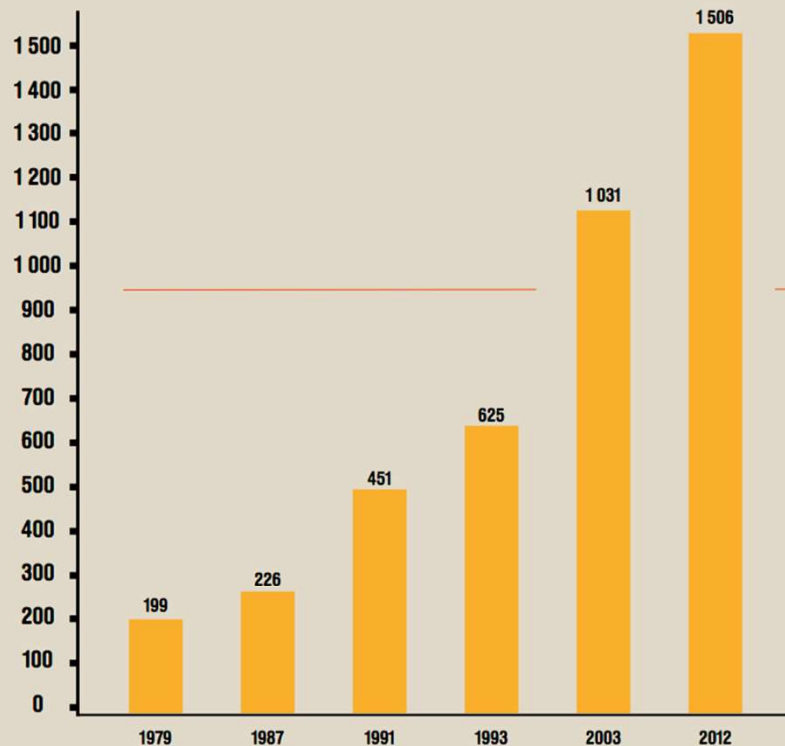


Quel est le coût de développement d'un médicament ?

COÛT TOTAL DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT CHIMIQUE OU BIOLOGIQUE JUSQU'À SA MISE SUR LE MARCHÉ (EN MILLIONS DE \$. BASE 2011)

0,78 Mrd€

C'est le coût moyen de développement d'un médicament¹



le chiffre

Le coût de développement moyen d'un produit est évalué aujourd'hui à

1¹ Md€

Source : Efpia. Key figures. 2013
J. Mestre - Ferrandiz, J. Sussex and A. Towse, The R&D cost of a new medicine, office of Health Economics, Décembre 2012 (Hansen, 1979; Wiggins, 1987 ; DiMasi et al, 1991; OTA, 1993; DiMasi et al, 2003; Mestre - Ferrandiz et al, 2012)

¹Estimation fournie par le Tufts Center for the Study of Drug Development.
Communiqué du 5 janvier 2011.



I-3- Brevet et structure chimique générale

- Les produits pharmaceutiques (cas particulier)

Structure d'une demande de brevet :

- Titre et Abrégé
- **Figures** et Dessins
- Etat de l'art
- Description
- Exemplification
- Revendications

Lors de l'élaboration d'une demande de brevet autour d'une famille de petites molécules, la **figure** va correspondre à une **structure chimique générale**

→ **Déterminer les contours de son invention +++**



I-3- Brevet et structure chimique générale

- Définition de la notion de structure chimique générale :

Elaboration de la **formule de Markush** : structure chimique générale constituée d'une partie invariable (partie commune) et d'une ou plusieurs parties variables.

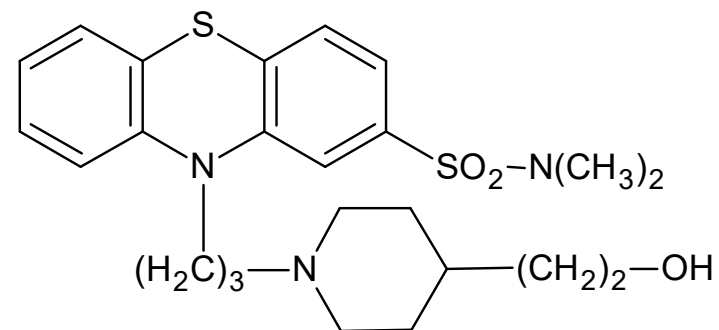
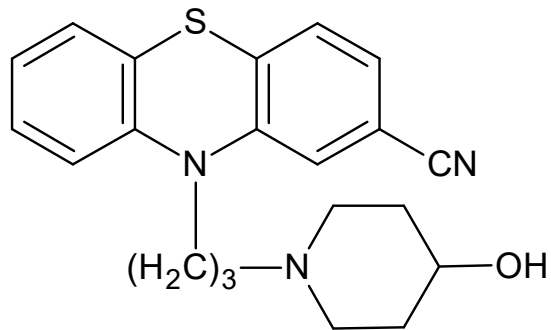
→ **Protection de la famille des composés synthétisés**, avec leurs activités biologiques (*in vitro*, *in vivo*), leurs sels, leurs isomères... par un/plusieurs brevet(s) pharmaceutique(s)



I-3- Brevet et structure chimique générale

- Incontournable lors de l'élaboration d'une demande de brevet autour d'une famille de petites molécules (par exemple)

→ **Déterminer les contours de son invention +++**

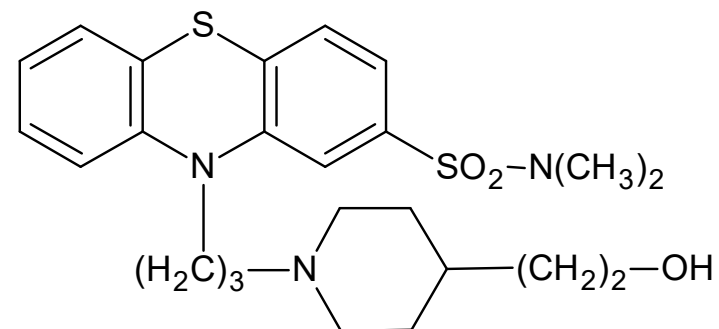
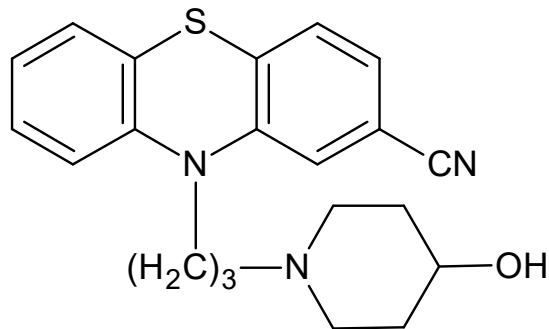




I-3- Brevet et structure chimique générale

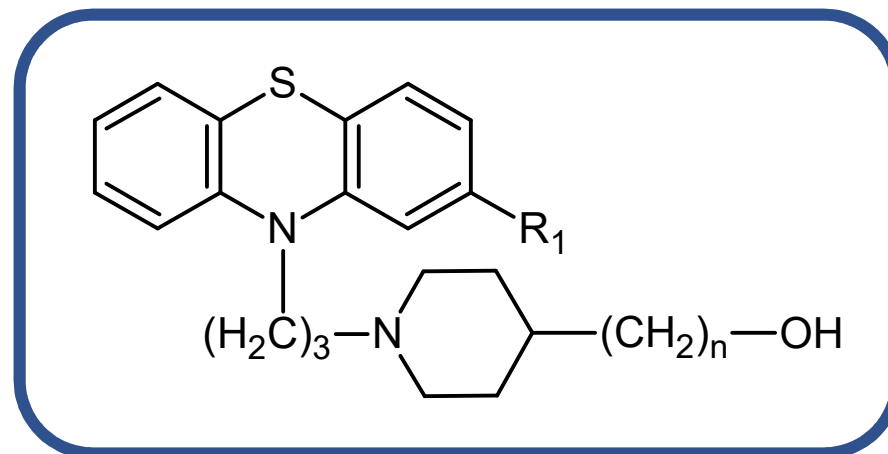
- Incontournable lors de l'élaboration d'une demande de brevet autour d'une famille de petites molécules (par exemple)

→ **Déterminer les contours de son invention +++**



Phénothiazines
Neuroleptiques

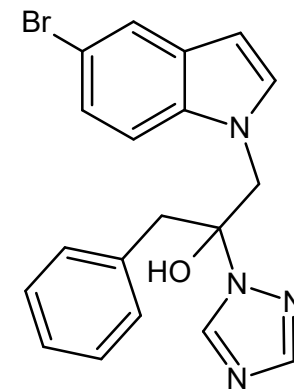
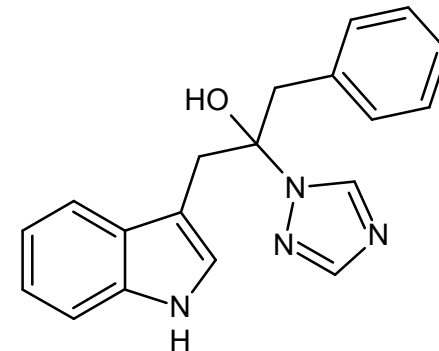
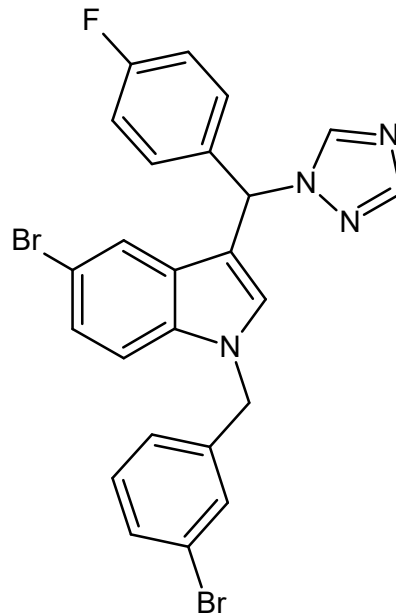
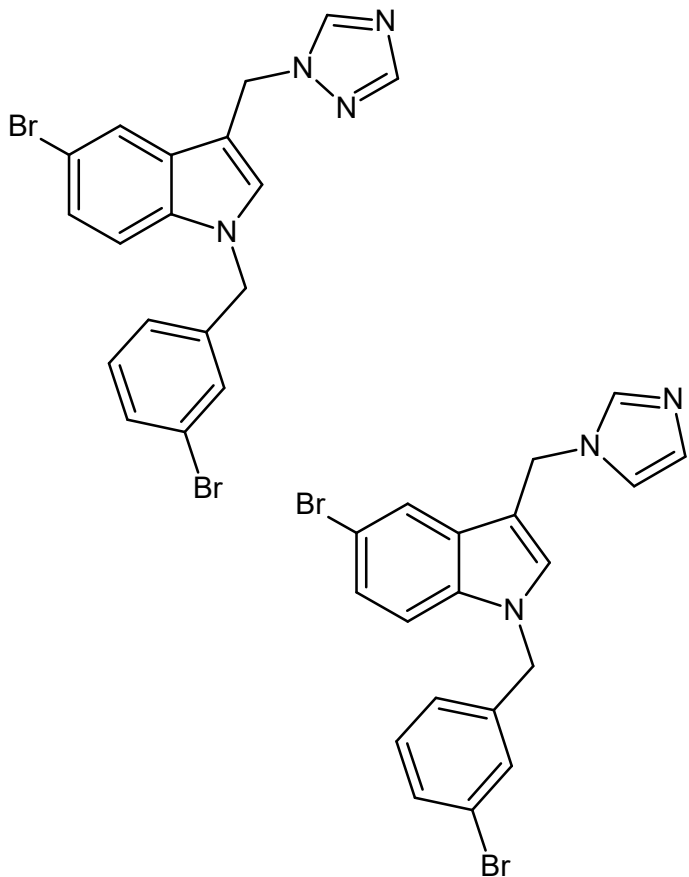
$R_1 = \text{CN}, \text{SO}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$
 $n = 0, 2$





I-3- Brevet et structure chimique générale

- Dessinez une **formule de Markush**...



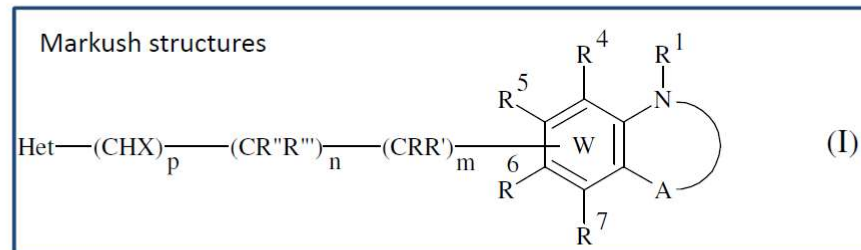
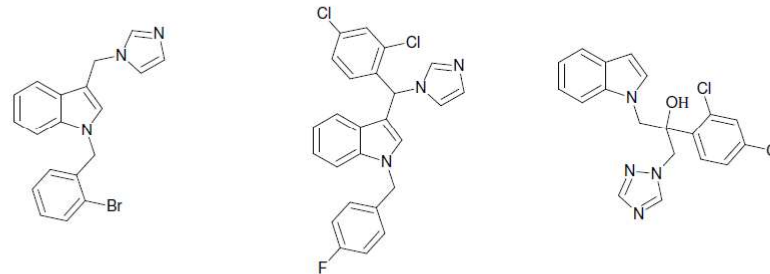


I-3- Brevet et structure chimique générale

- Protéger une nouvelle invention de nouveaux agents antifongiques

Hiam Abdala, Le Baut Guillaume, Le Borgne Marc, Le Pape Patrice, Young Min Na, Fabrice Pagniez. Dérivés de l'indole et leur utilisation en tant qu'agents antifongiques et/ou antiparasitaires. Brevet WO 2002024685 A1, publié le 28 mars 2002

- *Researchers and inventors*



formule de Markush



I-3- Brevet et structure chimique générale

- Indicateurs de l'innovation : Brevet et Marque

« Le brevet et la marque sont deux titres de propriété intellectuelle d'une importance majeure pour les entreprises du médicament, mais le parcours pour les obtenir est semé d'embûches : réglementation très stricte, enjeux financiers colossaux et concurrence. »

- Médicaments contrefaisants : Atteinte à la propriété intellectuelle

« La contrefaçon de médicaments se définit comme la reproduction, l'imitation totale ou partielle d'un droit de propriété intellectuelle, sans l'autorisation de son titulaire, en laissant présumer que la copie est authentique. »



I-3- Brevet et structure chimique générale

- Médicaments falsifiés

La falsification de médicaments est un fléau dont les conséquences sur la santé publique peuvent être graves, voire dramatiques. Il s'agit d'un phénomène global qui touche l'ensemble des pays et n'épargne aucune aire thérapeutique.

L'Organisation Mondiale de la Santé estime qu'**un médicament sur dix** est falsifié dans le monde.

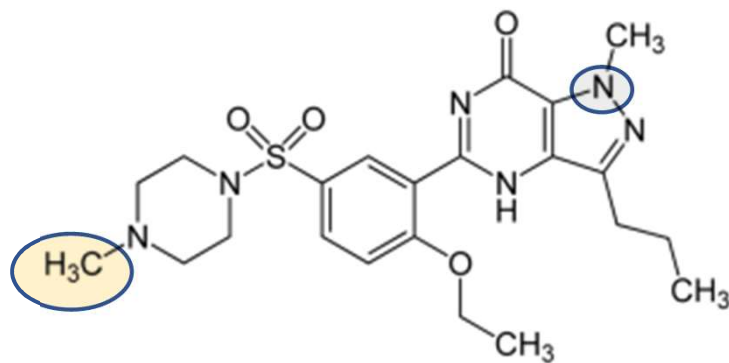
Pour chaque produit médical (médicament, vaccin et dispositif médical) falsifié, l'OMS distingue ainsi trois catégories de situations : « produits de qualité inférieure », « produits non enregistrés » et « produits falsifiés »



I-4- Brevet, originalité et « me too »

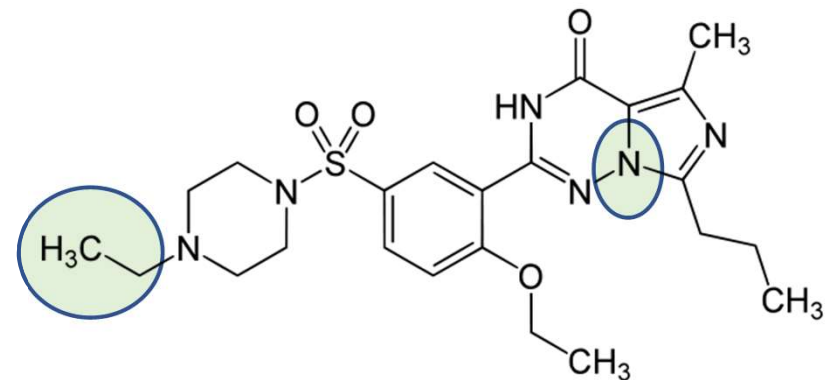
- « Me too » : nouvel IPA structurellement très proche de l'original, agissant avec un mécanisme d'action similaire.

Exemple : famille des inhibiteurs de la phosphodiesterase type 5 (PDE5)



sildénafil^G (Viagra[®])

sildénafil^G (Revatio[®] - hypertension artérielle pulmonaire)



vardénafil^G (Levitra[®])

II- Découverte et optimisation des AINS

II-1- Point de départ : acide salicylique

II-2- Travaux de pharmacomodulation

II-3- Formule de Markush appliquée aux AINS

II-4- Jusqu'au naproxène

Anatomique
Thérapeutique
Chimique

II-5- Classification des AINS

Classification ATC : MUSCLE ET SQUELETTE :
ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX -
ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX,
NON STERODIENS

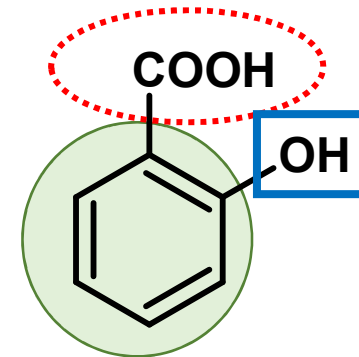


II-1- Point de départ : acide salicylique

- Modulations structurales nécessaires car l'acide salicylique est très irritant pour les muqueuses

Pharmacomodulations :

- sur la fonction OH
- sur la fonction COOH
- sur le cycle...
- en changeant de cycle (accès à des apparentés)
- le tout en maintenant les deux fonctions COOH et OH côte à côte





II-1- Point de départ : acide salicylique

- Les acides arylcarboxyliques

Dérivés de la fonction **phénol** :

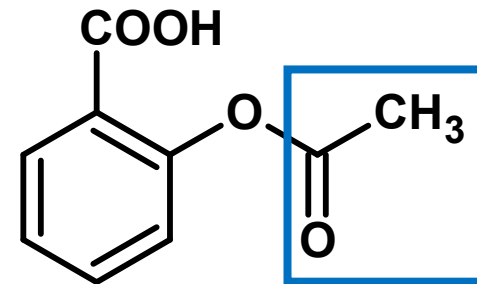
Acide 2-acétyloxybenzoïque

Brevet déposé par Bayer en 1899

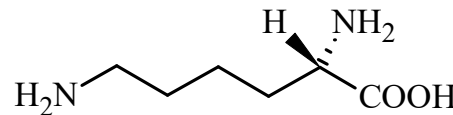
Aspirine UPSA
et forme salifiée Aspegic[®] (lysine)

Médicament OMS depuis 2003

[Critères OMS : efficacité, tolérance, disponibilité et coût modeste]



Acide acétylsalicylique^G





II-1- Point de départ : acide salicylique

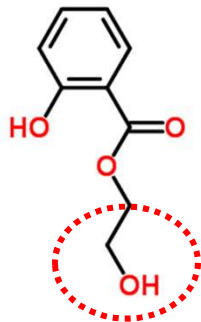
- Les acides arylcarboxyliques

Dérivés de la fonction **acide** :

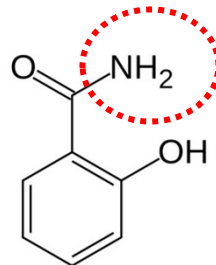
Formation d'ester, de sel, d'amide

PERCUTALGINE[®] Spray (+ dexaméthasone)

Salicylate d'hydroxyéthyle



Salicylamide (-CONH₂)

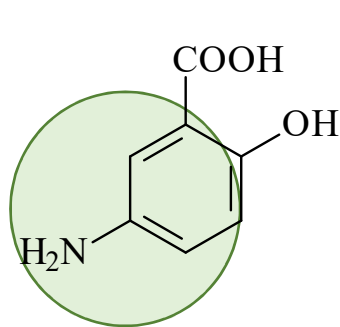




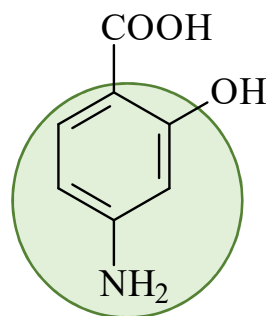
II-1- Point de départ : acide salicylique

- Les acides arylcarboxyliques

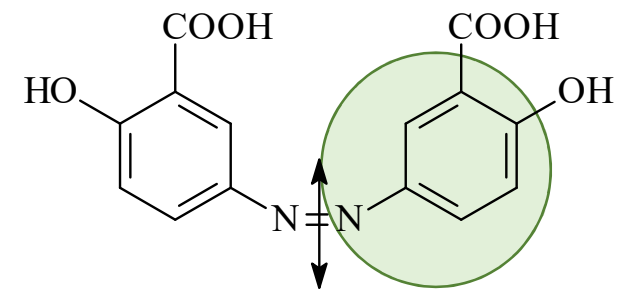
Dérivés en modulant le **cycle** : introduction d'une amine en 4 ou 5



Mésalazine = 5-ASA
FIVASA[®], PENTASA[®],
ROWASA[®]



Quadralazine = 4-ASA
QUADRAZA[®]



Olsalazine
DIPENTUM[®]

promédicament

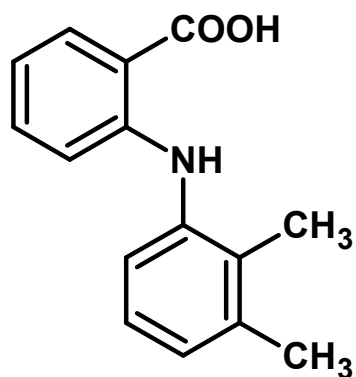
Indications thérapeutiques : Rectocolite hémorragique
Maladie de Crohn



II-1- Point de départ : acide salicylique

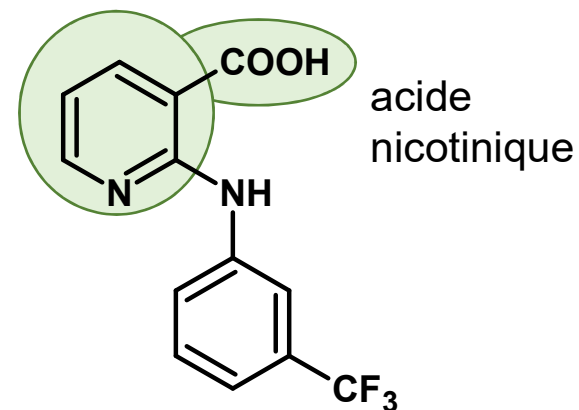
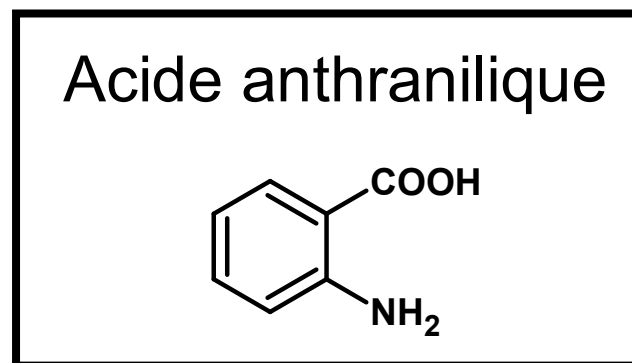
- Les dérivés anthraniliques (« fénamates »)

Dérivés en changeant le **châssis moléculaire de base** :



Acide méfénamique*

PONSTYL®



Acide niflumique

NIFLURIL®

*IPA souligné = antalgique



II-2- Travaux de pharmacomodulation

- Les acides arylalcanoïques et apparentés

Des défauts et donc nécessité de poursuivre les travaux de recherche

Les acides phénylacétiques

L'acide 3-indolylacétique et apparentés

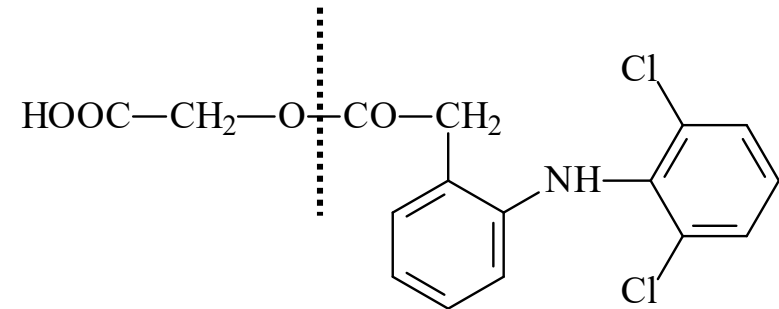
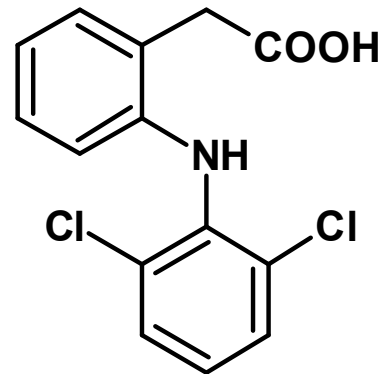
Les acides 2-phénylpropioniques



II-2- Travaux de pharmacomodulation

- Les acides phénylacétiques

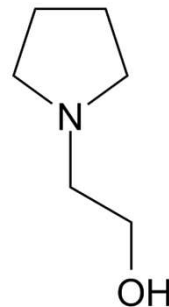
sel sodique
sel de diéthylamine



promédicament

Diclofénac^G

VOLTARENE[®]
FLECTOR[®]
(diclofénac épolamine)



Acéclofénac^G

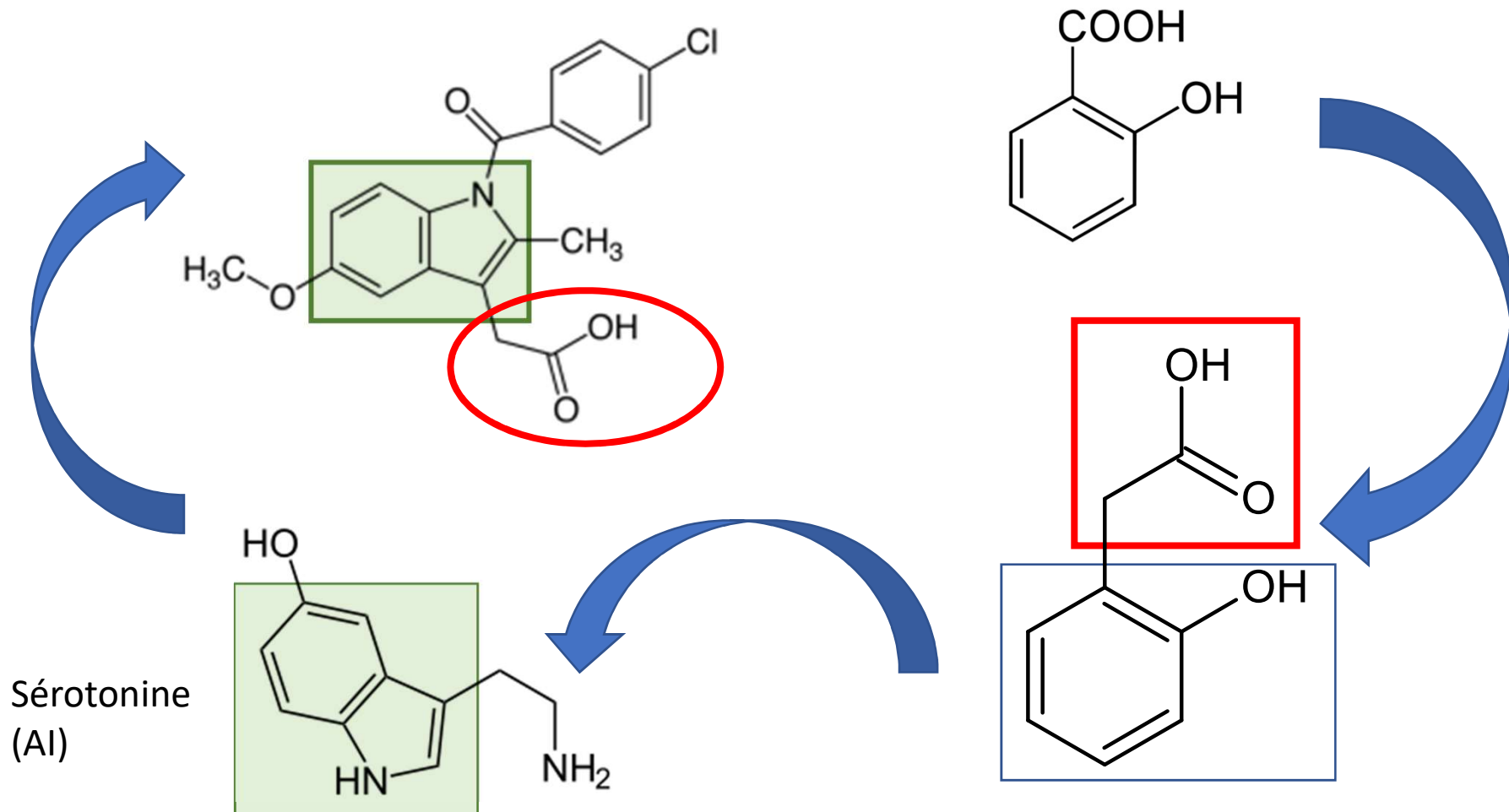
CARTREX[®]

Acide [[[2-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl]acétyl]oxy]acétique



II-2- Travaux de pharmacomodulation

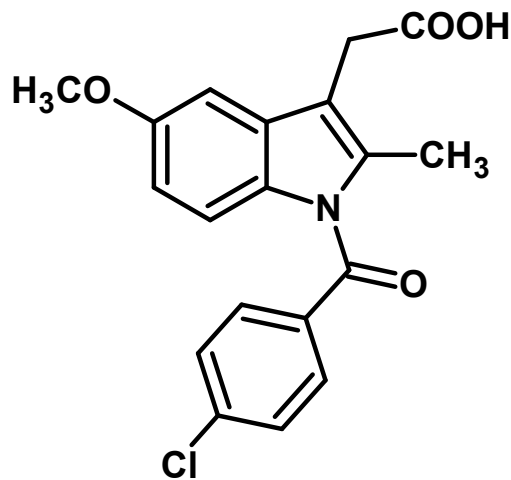
- L'acide 3-indolylacétique et apparentés





II-2- Travaux de pharmacomodulation

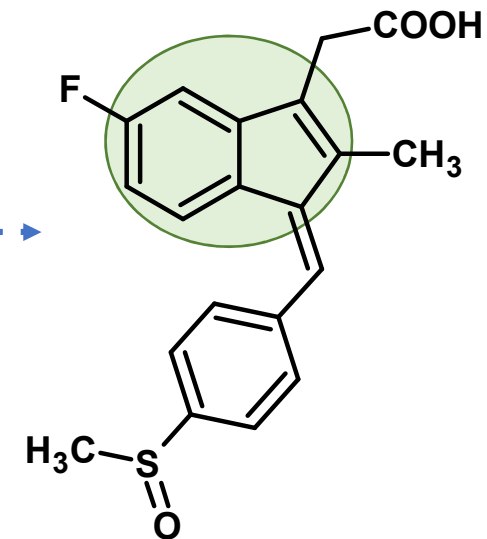
- L'acide 3-indolylacétique et apparentés (**en série indène**)



Indométacine^G

INDOCID[®] gél, suppo
CHRONO-INDOCID[®] gél
INDOBIOTIC[®] (+ gentamicine) collyre

analogue



Sulindac

ARTHROCINE[®] cpr



II-2- Travaux de pharmacomodulation

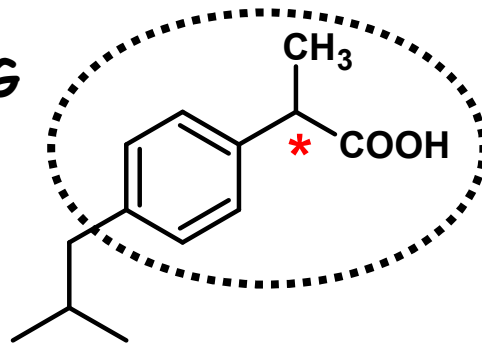
- Les acides 2-phénylpropioniques

106 spécialités recensées dans le Répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'ANSM (consultation le 18 octobre 2020)

1 centre de chiralité *

Ibuprofène^G

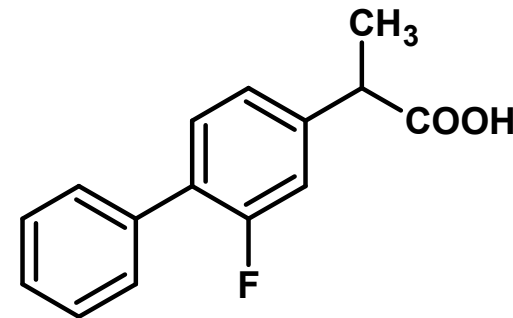
ADVIL[®]...



Acide (2*RS*)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque

Flurbiprofène^G

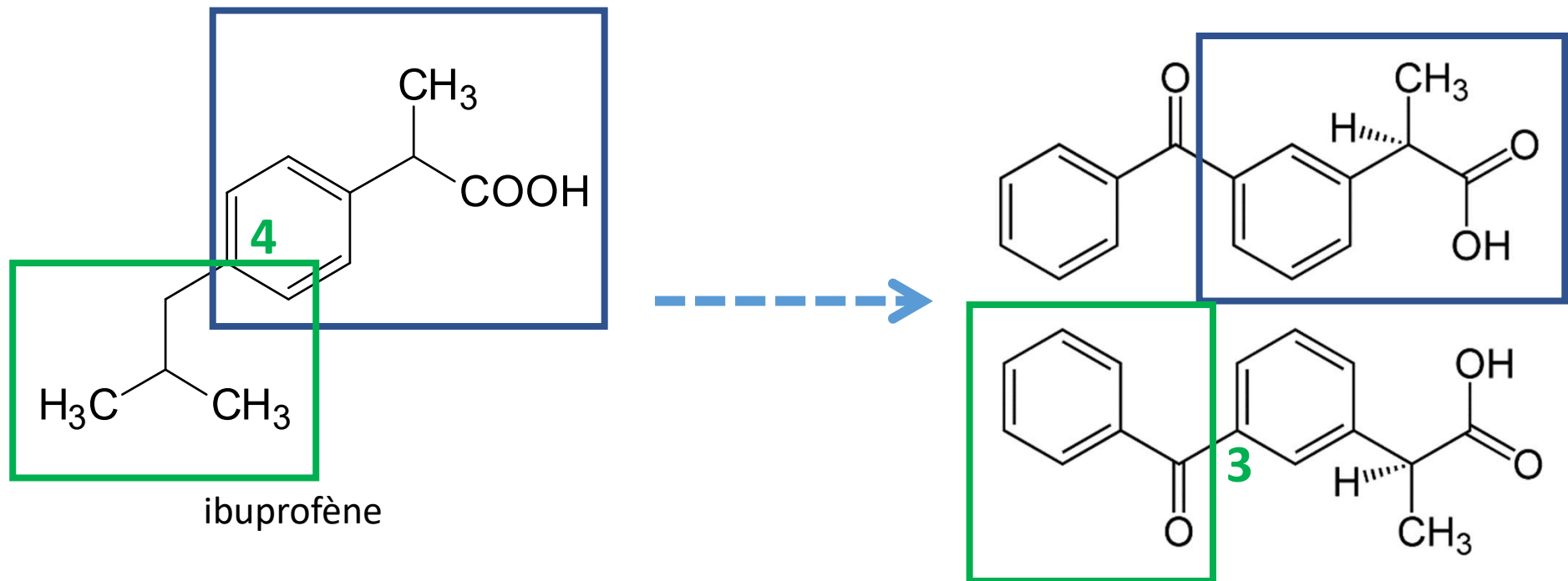
ANTADYS[®], CEBUTID[®]...





II-2- Travaux de pharmacomodulation

- Modulation structurale de l'ibuprofène : Accès au kétoprofène

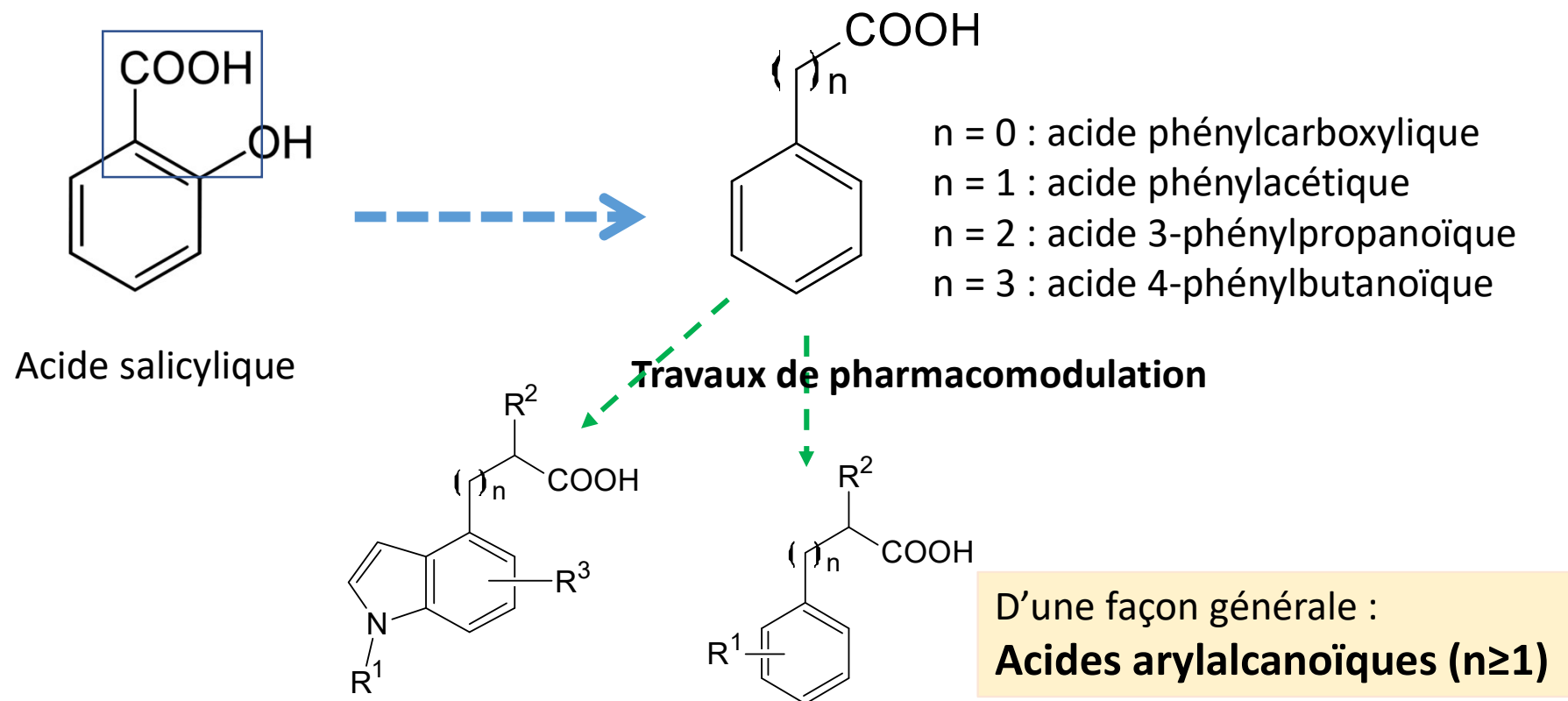


Pharmacomodulation (nature et position du nouveau groupement)
à partir de l'ibuprofène avec remplacement de l'isobutyle en 4
par une phénone en 3



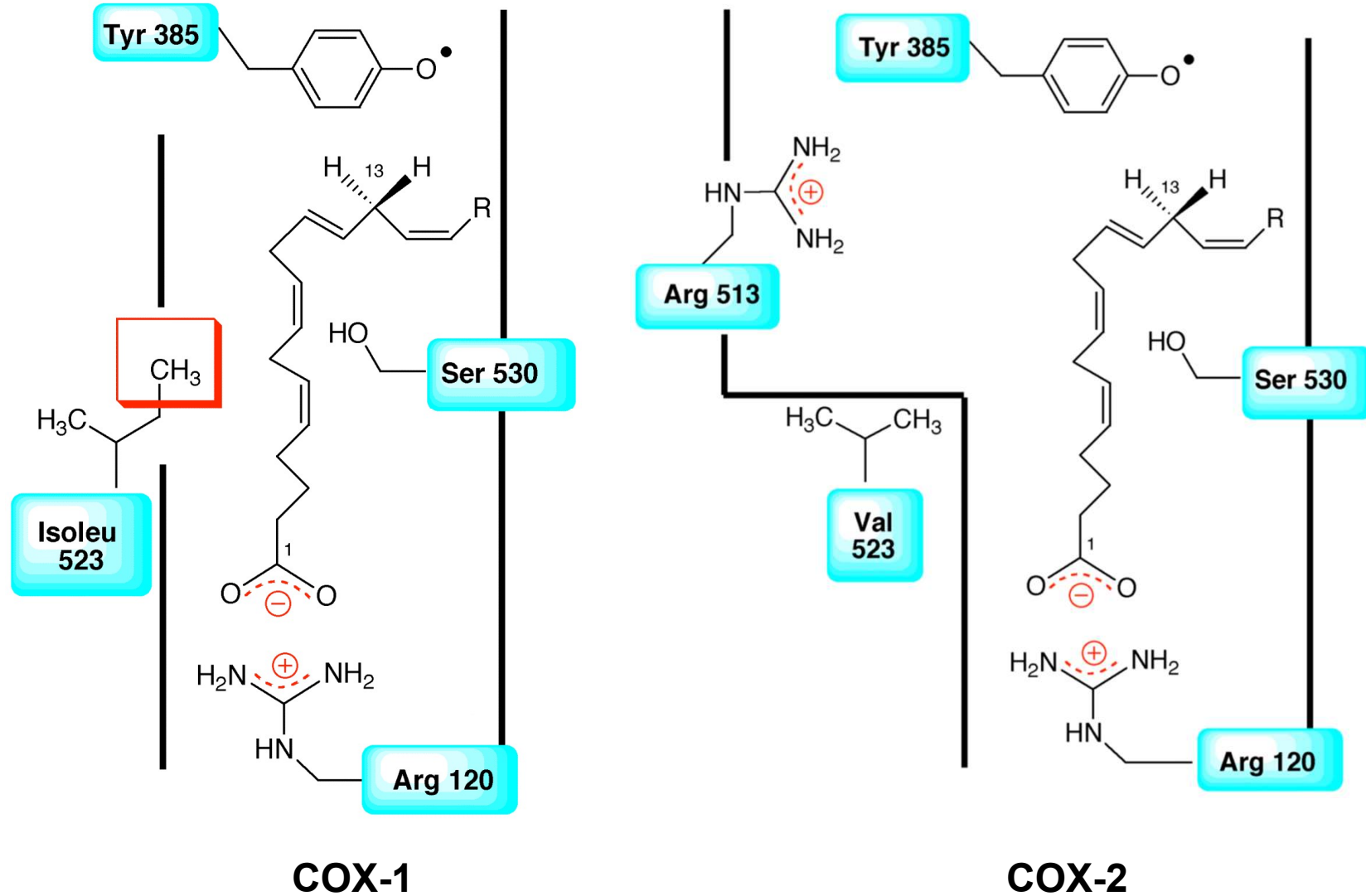
II-2- Travaux de pharmacomodulation

- A partir de l'acide salicylique, la famille des AINS s'est construite pas à pas : acides arylcarboxyliques, acides phénylacétiques et acides 2-phénylpropioniques



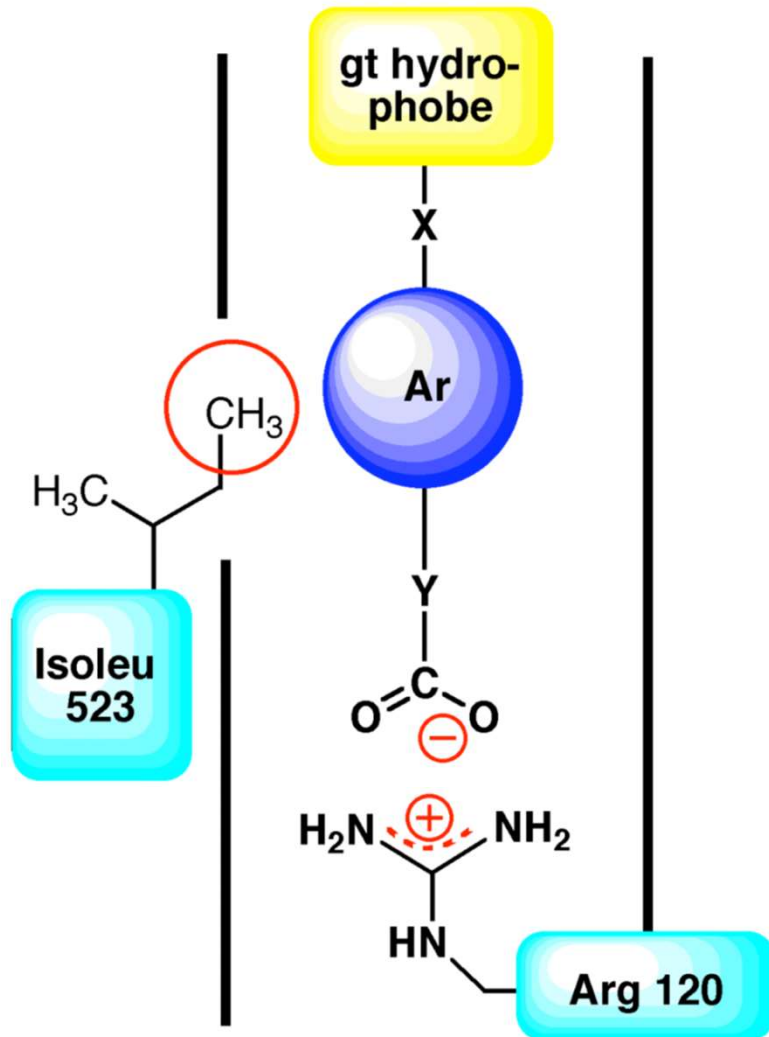


INTERACTIONS : ACIDE ARACHIDONIQUE / CYCLOOXYGÉNASES





COX-1/COX-2 : Mode de fixation des inhibiteurs sur les sites actifs



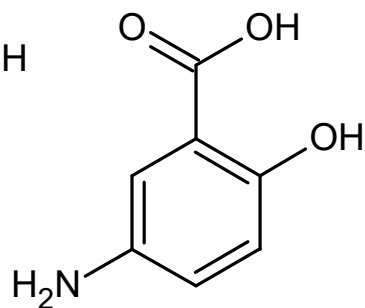
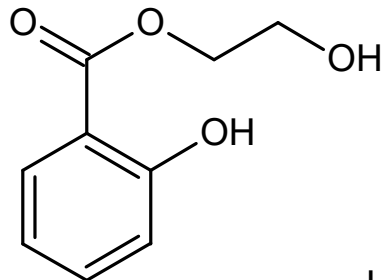
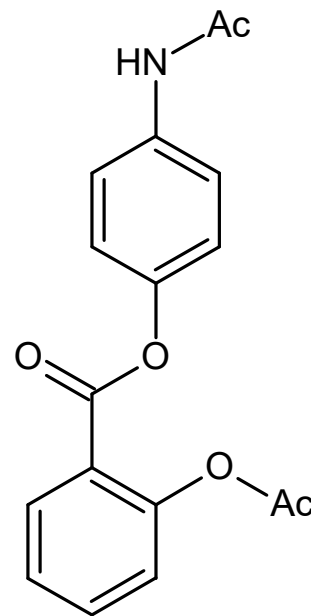
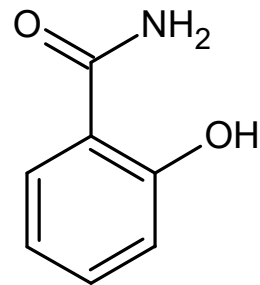
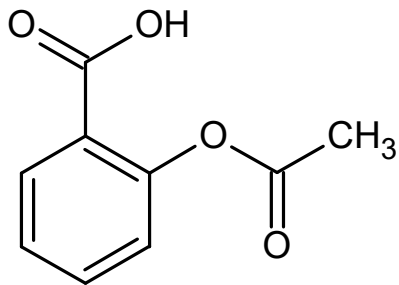
COX-1



II-3- Formule de Markush appliquée aux AINS

- Formule générale des acides arylcarboxyliques

Plusieurs structures chimiques (IPAs) vous sont données : établir une formule générale

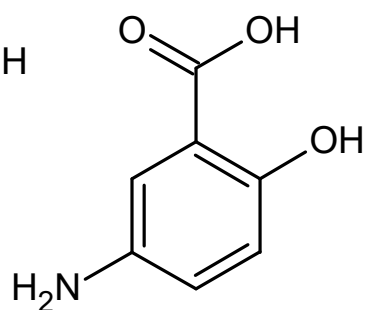
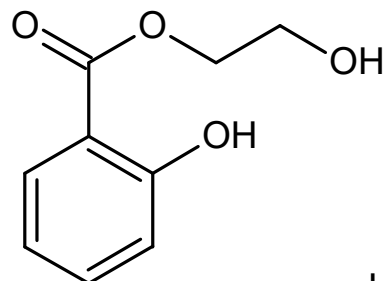
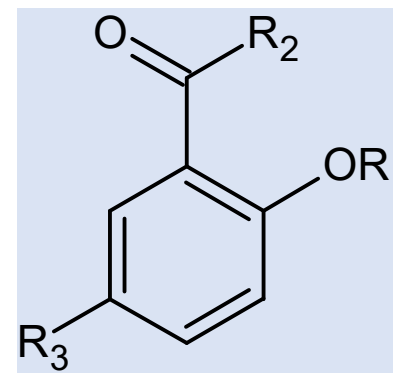
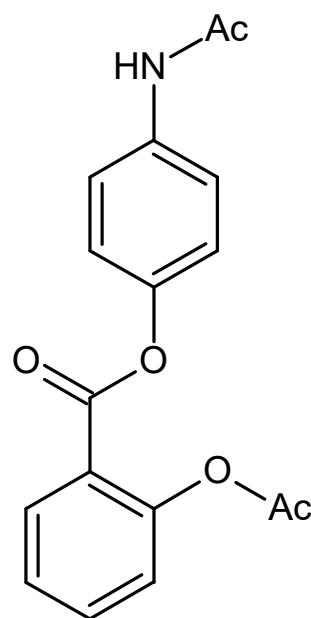
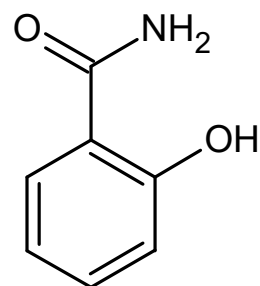
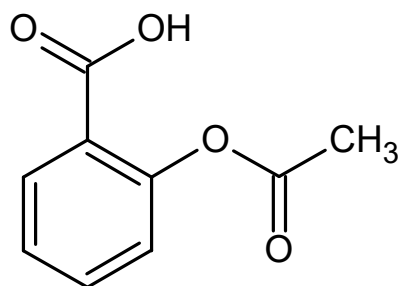




II-3- Formule de Markush appliquée aux AINS

- Formule générale des acides arylcarboxyliques

Plusieurs structures chimiques (IPAs) vous sont données : établir une formule générale



$R_1 = -H, -COCH_3$
 $R_2 = -OH, -O-CH_2-CH_2-OH, -NH_2, -O-C_6H_4-NH-Ac$
 $R_3 = -H, -NH_2$



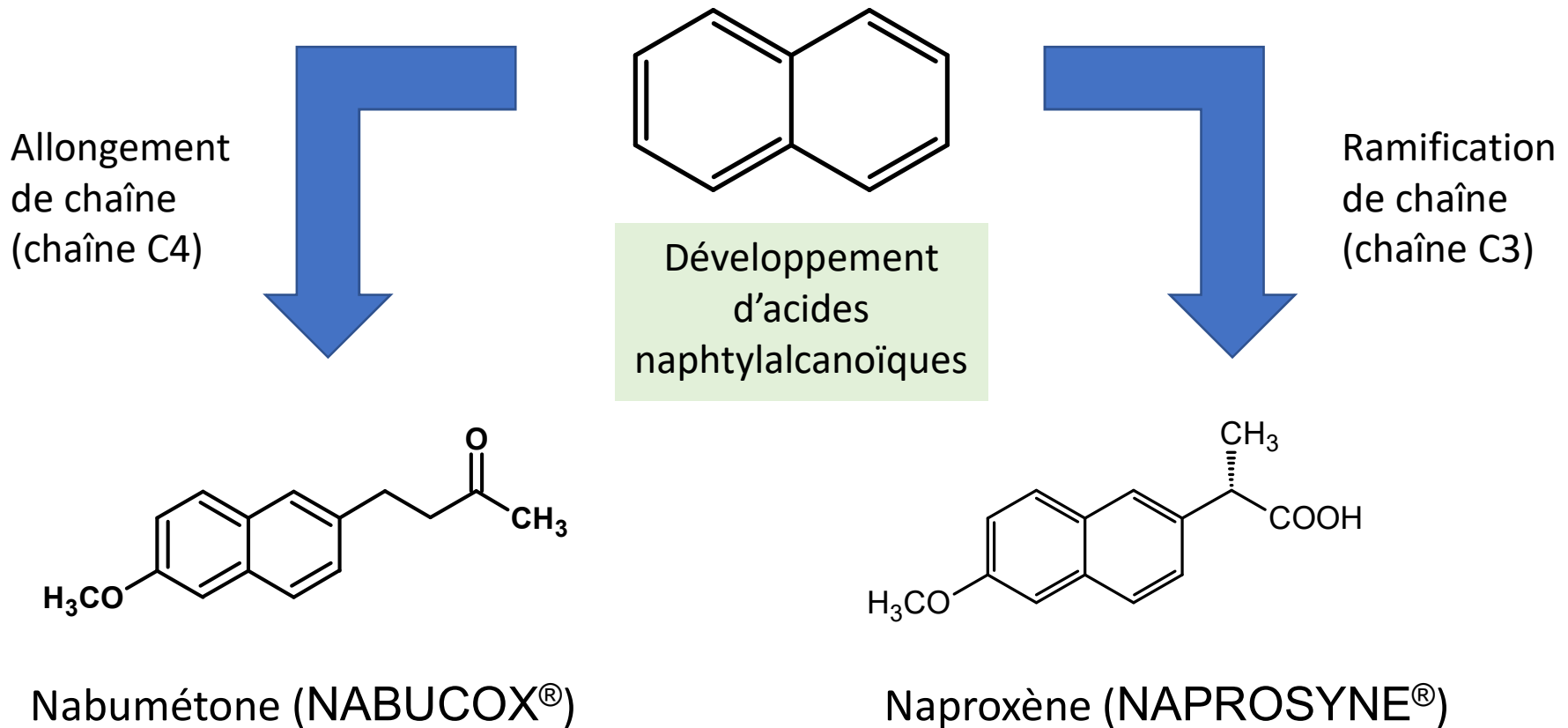
II-4- Jusqu'au naproxène...

- Principes de base de travaux de pharmacomodulation
 - Introduction de substituants divers
 - Extension de la molécule
 - **Allongement**/raccourcissement de chaînes
 - Agrandissement/contraction de cycles
 - **Modification de la nature de certains cycles**
 - Accolement de cycles
 - Modifications isostères
 - Simplification de la structure moléculaire
 - Rigidification de la molécule



II-4- Jusqu'au naproxène...

- Remplacement du châssis moléculaire : utilisation du naphthalène





II-5- Classification des AINS

1. Les acides arylcarboxyliques

1.1. L'acide salicylique et apparentés

1.2. Les dérivés anthraniliques ou fénamates

2. Les acides arylalcanoïques

2.1. Les acides phénylacétiques

2.2. L'acide 3-indolylacétique et apparentés

2.3. Les acides 2-phénylpropioniques

2.4. Les acides naphtylalcanoïques

2.5. L'acide 2-thiophènepropionique

**Classification ATC : MUSCLE ET SQUELETTE :
ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX -
ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX,
NON STEROIDIENS : DERIVES DE L'ACIDE
PROPIONIQUE (NAPROXENE)**

III- Le naproxène : Synthèse et impuretés

III-1- « Pharmaceutical substances »

III-2- Voies de synthèse développées

III-3- Profil des impuretés

III-4- Boîte à outils utilisés en « Drug Discovery »

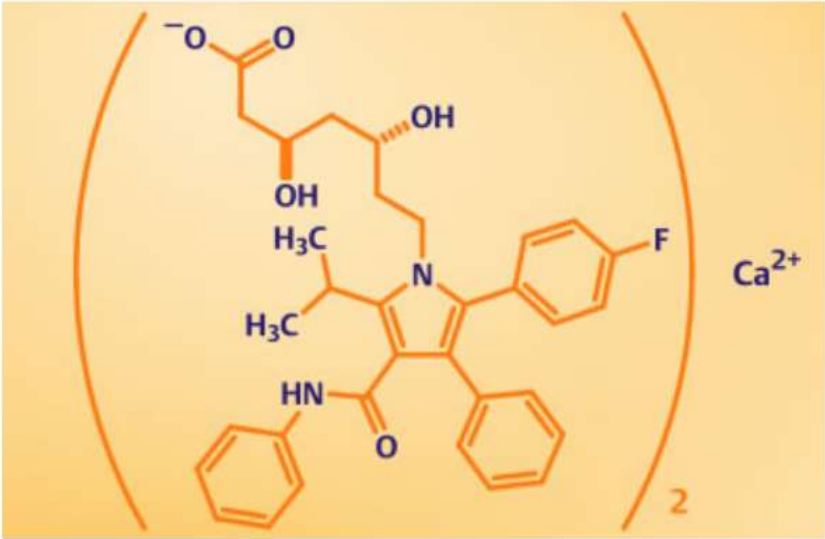


III-1- « Pharmaceutical substances »

- Outil de référence pour étudier les voies d'accès aux IPAs

Thieme **Pharmaceutical Substances**

Query Results About <https://pharmaceutical-substances-thieme-com.docelec.univ-lyon1.fr/ps/>



Pharmaceutical Substances

- Syntheses
- Patents
- Applications

Approved APIs!

Includes Remdesivir and other Covid-19 Re-purposed Drugs

News

Pharmaceutical Substances 4.8 is online!

Find a reference guide to 23 new APIs in version 4.8 as well as every other pharmaceutical compound of significance at one click!
[Read more ...](#)

Introducing Thieme's new discovery tool SynOne!

Find and compare relevant articles on organic synthesis in this new, free tool.
[Go to SynOne](#)

SOS: Flow Chemistry in Organic Synthesis

Flow chemistry is much more than the adaption of batch processes to flow systems. This volume shows

Search for term

Enter search term [Search](#)



III-2- Voies de synthèse développées

- Procédé original de synthèse

au total 10 Brevets ont protégé cette invention (1975)

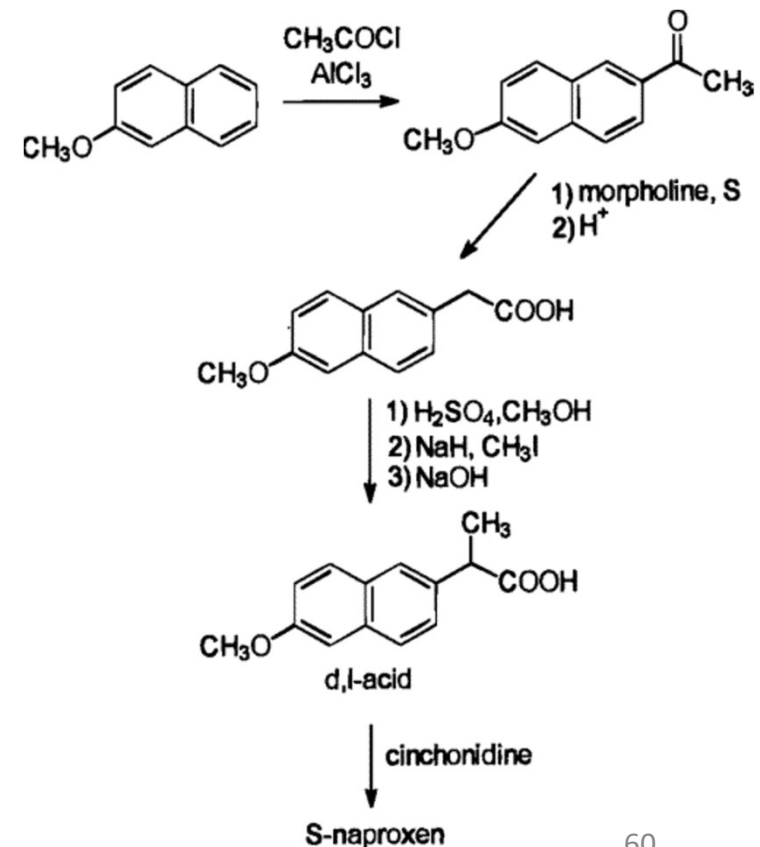
(Société Syntex, US 3 896 157...)

Institut National de la Propriété Industrielle

(INPI - interrogation : esp@cenet)

Synthèse multi-étapes linéaire

(7 étapes)





III-2- Voies de synthèse développées

- 7 étapes :

(1) Acylation de Friedel-Crafts ($\text{CH}_3\text{COCl}/\text{AlCl}_3$)

(2) Réaction de Willgerodt (morpholine, S, H^+)

(3) Hydrolyse (H_2SO_4)

(4) Estérification ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{CH}_3\text{OH}$)

(5) α -Méthylation ($\text{NaH}/\text{CH}_3\text{I}$)

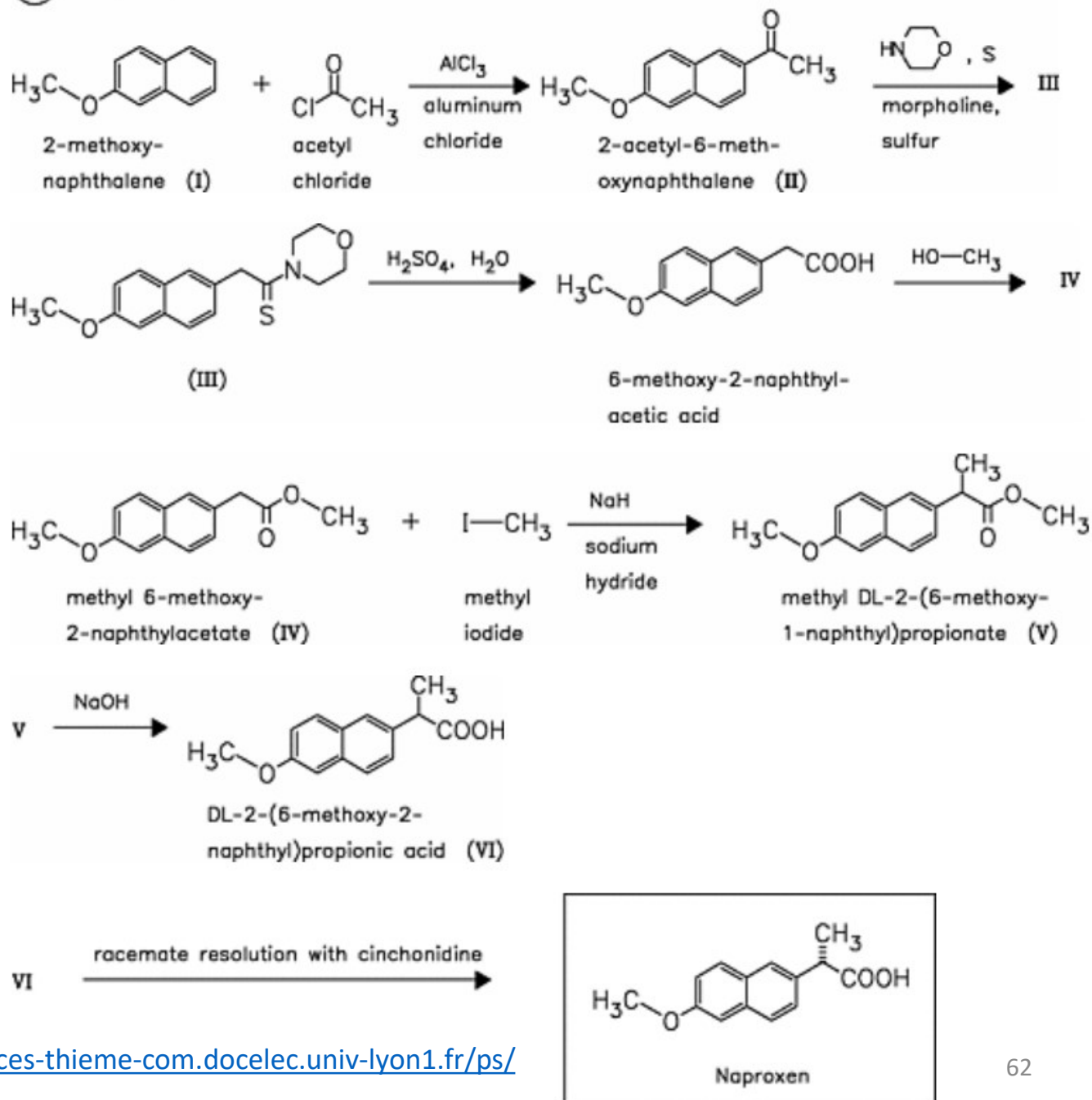
(6) Hydrolyse de l'ester (NaOH)

(7) Résolution optique du mélange d,l avec la cinchonidine



Les 7 étapes détaillées...

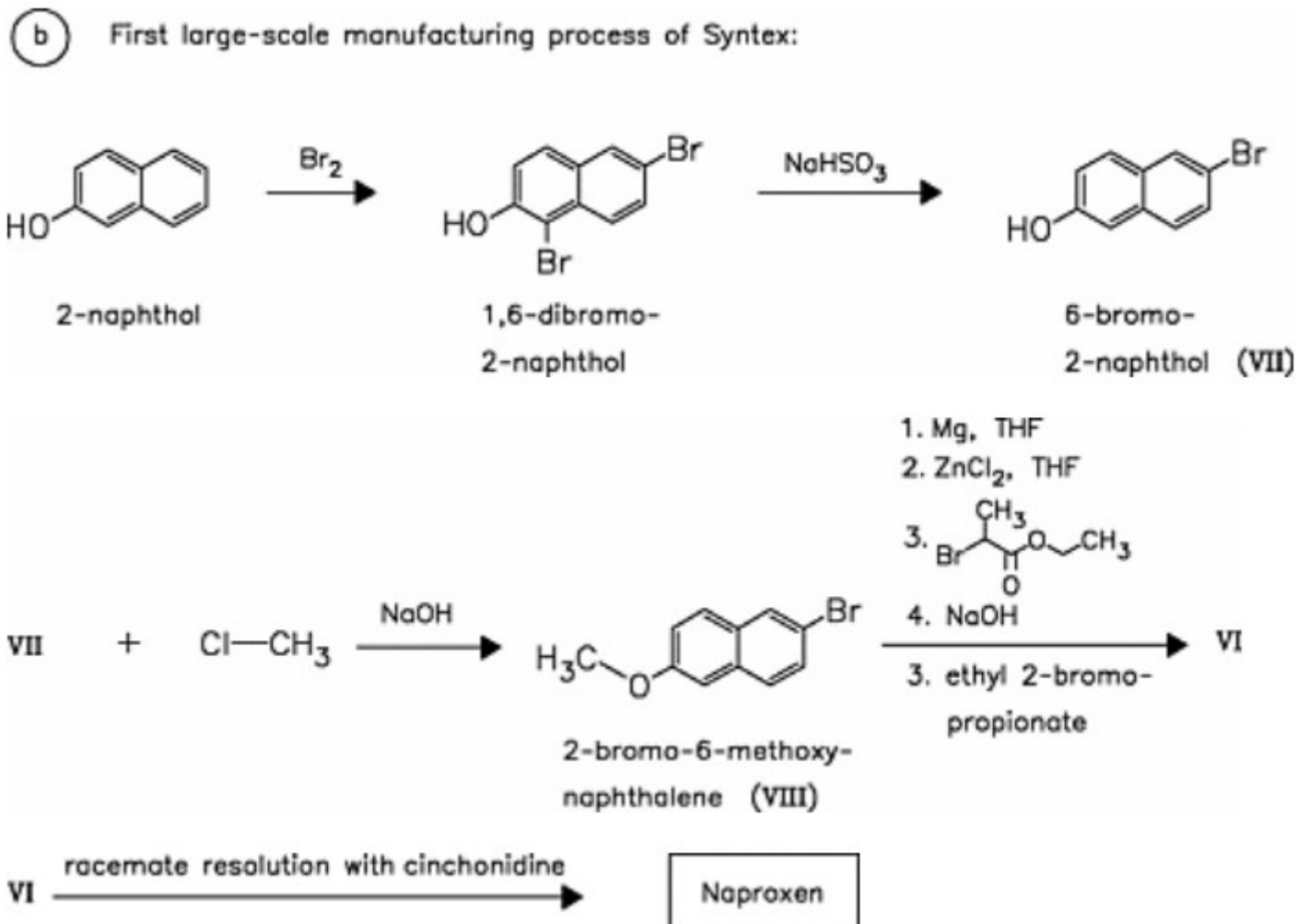
Original process:





III-2- Voies de synthèse développées

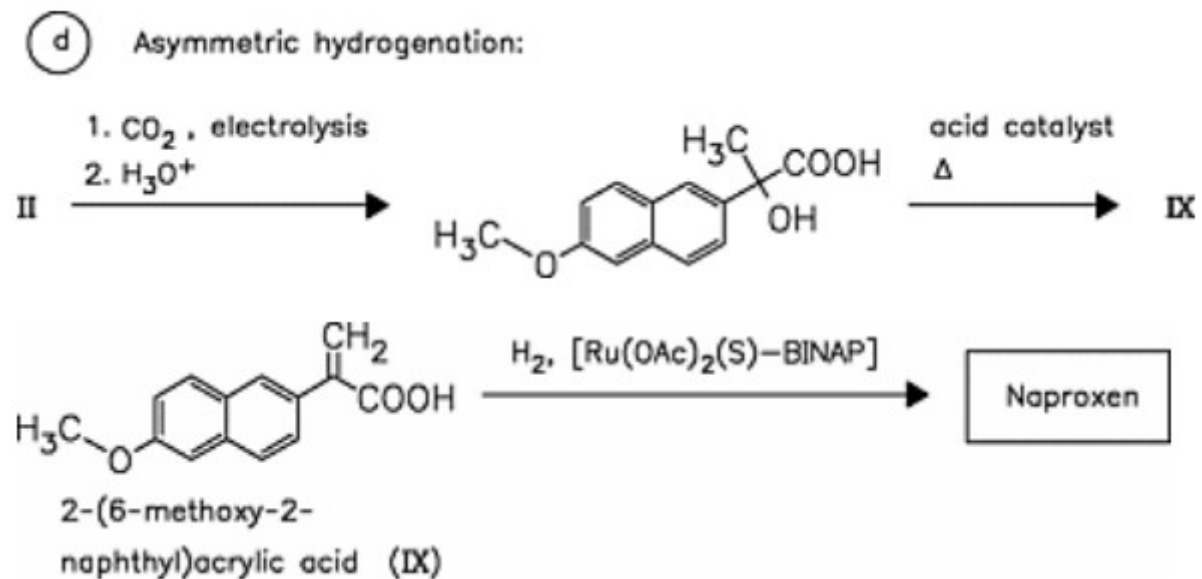
- Optimisations du procédé : exemple 1





III-2- Voies de synthèse développées

- Optimisations du procédé : exemple 2





III-3- Profil des impuretés

- A rechercher de façon systématique...

Plusieurs catégories :

Starting materials	Organic reagents	Inorganic reagents	Solvents	Catalysts	Process aids	Reaction intermediates	Secondary products

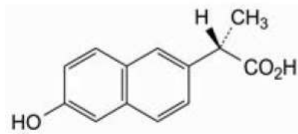
avec les impuretés de la Pharmacopée européenne



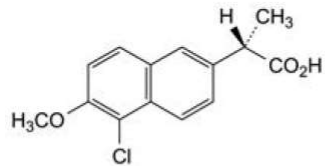
III-3- Profil des impuretés

- A rechercher les impuretés de la Pharmacopée +++

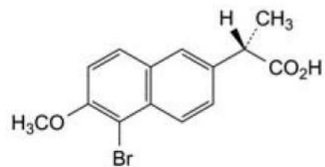
if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph *Substances for pharmaceutical use (2034)*. It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also 5.10. *Control of impurities in substances for pharmaceutical use*): A, B, C, D, E, F, H, I, J, K, M, N.



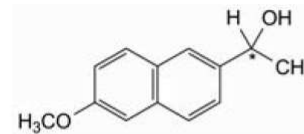
A. (2S)-2-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)propanoic acid,



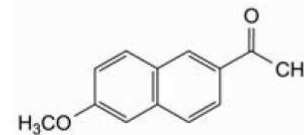
B. (2S)-2-(5-chloro-6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoic acid,



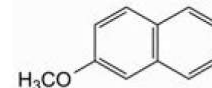
C. (2S)-2-(5-bromo-6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoic acid,



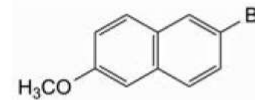
K. (1RS)-1-(6-methoxynaphthalen-2-yl)ethanol,



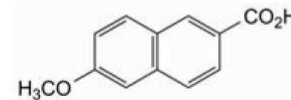
L. 1-(6-methoxynaphthalen-2-yl)ethanone,



M. 2-methoxynaphthalene (nerolin),



N. 2-bromo-6-methoxynaphthalene,



O. 6-methoxynaphthalene-2-carboxylic acid (6-methoxy-2-naphthoic acid).

impuretés
spécifiées



III-4- Boîte à outils utilisés en « Drug Discovery »

- Synthèse classique, synthèse organique sous micro-ondes

- Purification des intermédiaires et molécules finales :
Chromatographie liquide sur colonne



- Elucidation structurale

Techniques spectrales :

**Spectral Database for
Organic Compounds SDBS**

IR, UV, RMN,

Spectrométrie de masse

- Détermination des propriétés physicochimiques
in silico (cLogP, pKa...)
expérimentalement (HPLC)
stabilité chimique (HPLC-MS)



Boîte à outils utilisés en « Drug Discovery »

- Spectre IR du (S)-(+)-2-(6-methoxy-2-naphthyl)propionic acid

Recherche de bandes caractéristiques :

- Vibration d'élongation (ν)

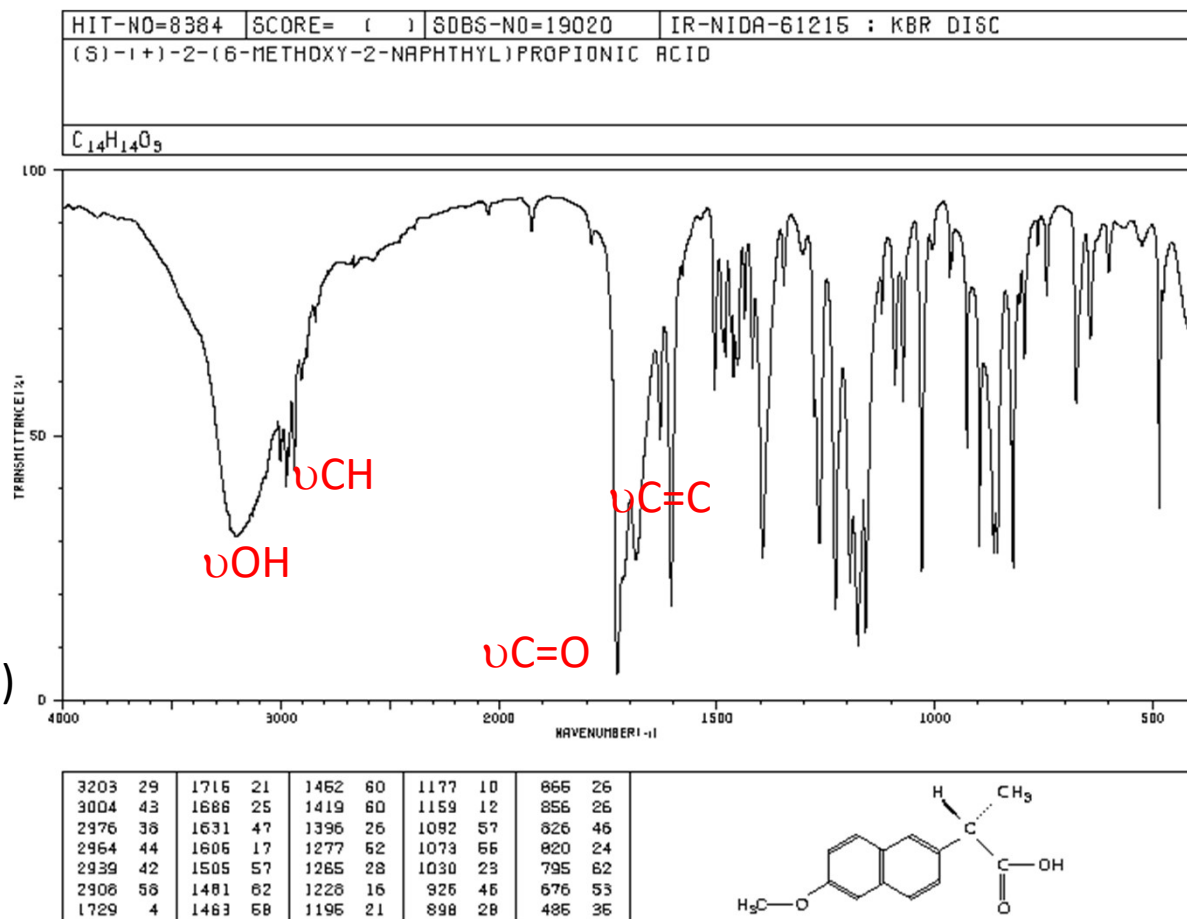
- Vibration de déformation (δ)

3000-2900 cm^{-1} : νCH des CH_3

3400-3100 : νOH (large)

1710 : $\nu\text{C=O}$ (forte)

1600-1450 : $\nu\text{C=C}$ (3-4 bandes)





Boîte à outils utilisés en « Drug Discovery »

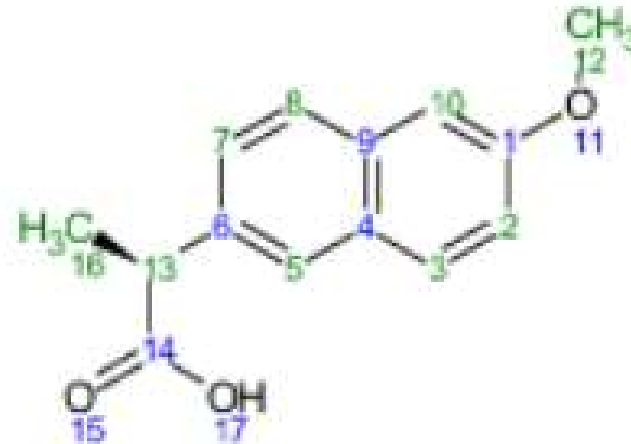
- Spectre RMN ^1H du (S)-(+)-2-(6-methoxy-2-naphthyl)propionic acid

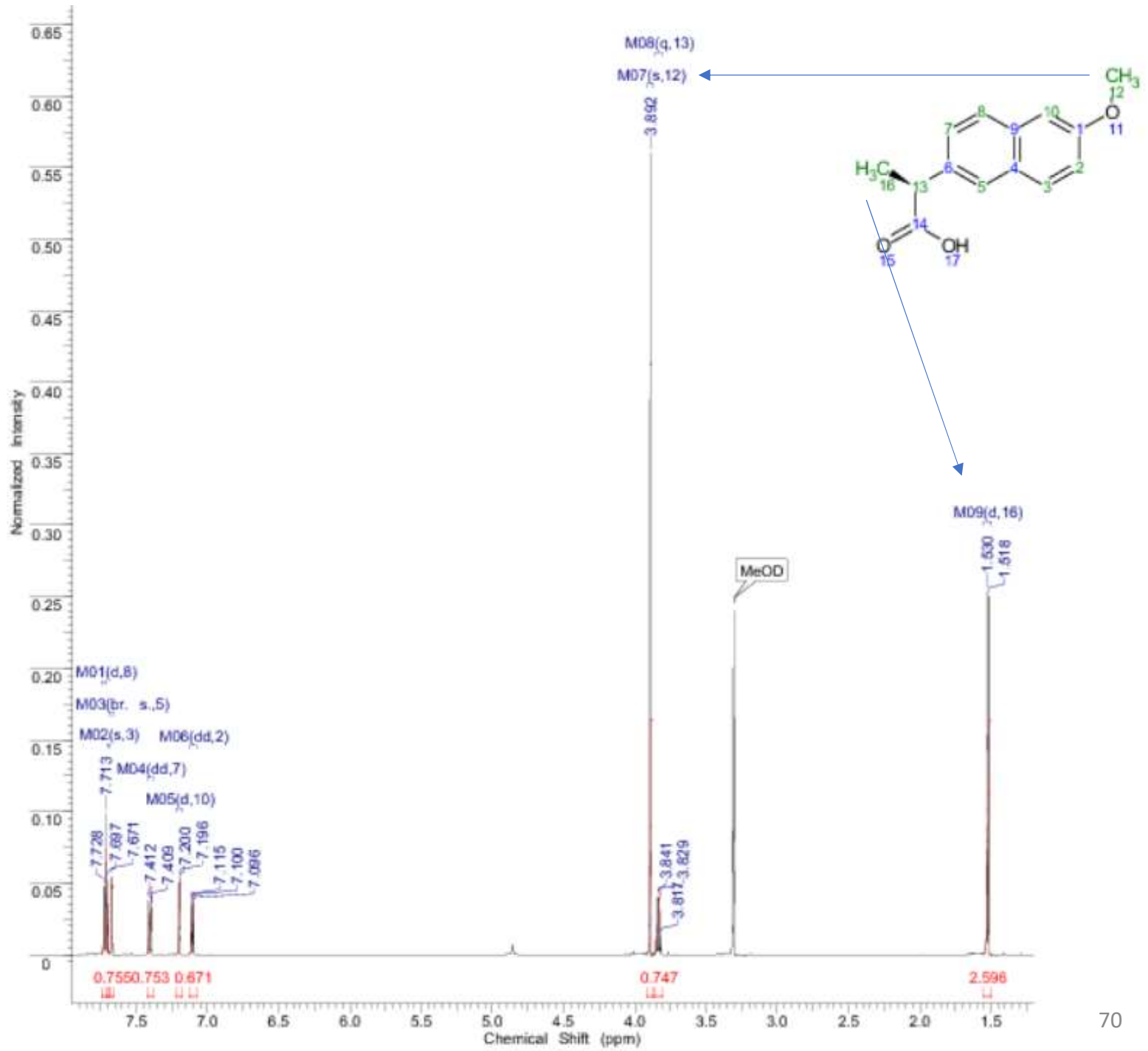
Naproxen (HMDB01923)

^1H NMR spectrum: 600 MHz iODCD_3

Sample: 25 mM

Referenced to TMS





IV- Propriétés physicochimiques et paramètres ADME du naproxène

IV-1- Base de données

IV-2- Caractéristiques physicochimiques

IV-3- Paramètres pharmacocinétiques



IV-1- Base de données

☐ PubChem

Explore Chemistry

Quickly find chemical information from authoritative sources

Try aspirin EGFR C9H8O4 57-27-2 C1=CC=C(C=C1)C=O InChI=1S/C3H6O/c1-3(2)4/h1-2H3

Use Entrez Compounds Substances BioAssays

Draw Structure Upload ID List Browse Data Periodic Table



IV-1- Base de données

□ PubChem

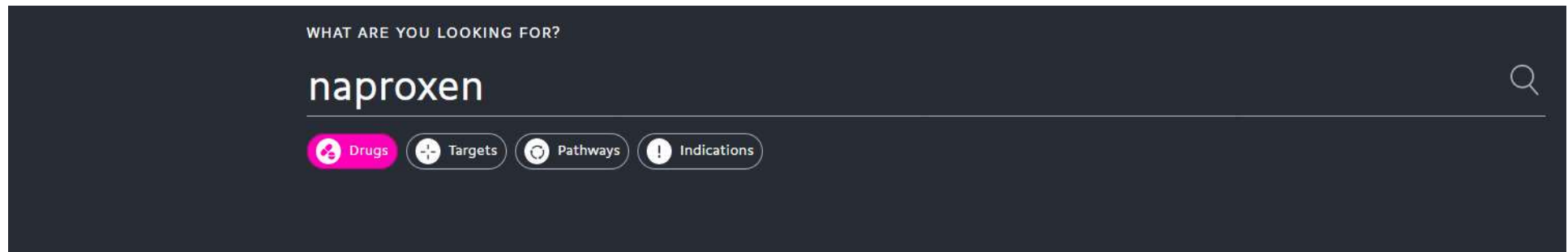
PubChem Data Counts

Data Collection	Live Count	Description
Compounds	111,442,486	Unique chemical structures extracted from contributed PubChem Substance records
Substances	286,819,003	Information about chemical entities provided by PubChem contributors
BioAssays	1,229,013	Biological experiments provided by PubChem contributors
Bioactivities	272,782,567	Biological activity data points reported in PubChem BioAssays
Genes	91,340	Gene targets tested in PubChem BioAssays and those involved in PubChem Pathways
Proteins	95,319	Protein targets tested in PubChem BioAssays and those involved in PubChem Pathways
Taxonomy	4,754	Organisms of targets tested in PubChem BioAssays and those involved in PubChem Pathways
Pathways	237,772	Interactions between chemicals, genes, and proteins
Literature	31,576,266	Scientific publications with links in PubChem
Patents	24,824,605	Patents with links in PubChem
Data Sources	759	Organizations contributing data to PubChem



IV-1- Base de données

❑ Drugbank



DrugBank is a pharmaceutical knowledge base that is enabling major advances across the data-driven medicine industry.

The knowledge base consists of proprietary authored content describing clinical level information about drugs such as side effects and drug interactions, as well as molecular level data such as chemical structures and what proteins a drug interacts with. DrugBank offers a suite of products powered by the DrugBank Platform and has customers located around the world crossing multiple industries including precision medicine, electronic health records, drug development and regulatory agencies. DrugBank also provides DrugBank Online as a free-to-access resource for academic research and is used by millions of pharmacists, pharmacologists, health professionals and pharmaceutical researchers every year.

[DrugBank for Commercial Use](#) >

[Cite DrugBank](#) +

[About DrugBank](#) >

<https://go.drugbank.com/> consulté le 15/10/2020



IV-1- Base de données

❑ Drugbank

Statistics

Drug Statistics

Total Number of Small Molecule Drugs	11437
Total Number of Biotech Drugs	2243
Total Number of Approved Drugs	4051
Total Number of Approved Small Molecule Drugs	2646
Total Number of Nutraceutical Drugs	131
Total Number of Experimental Drugs	6400
Total Number of Illicit Drugs	204
Total Number of Withdrawn Drugs	265
Total Number of Drugs	13680



IV-2- Caractéristiques physicochimiques

□ Naproxène

IUPAC : (2S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoic acid

Synonymes :

(S)-(+)-6-Methoxy- α -methyl-2-naphthaleneacetic acid

(S)-(+)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionic acid

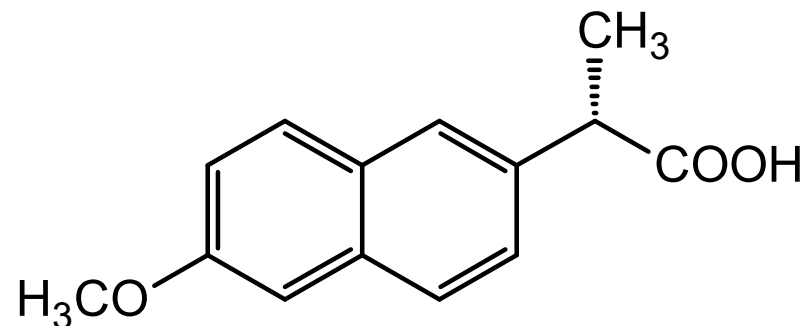
N° CAS* : 22204-53-1

N° EC** : 244-838-7

Formule moléculaire : $C_{14}H_{14}O_3$

Formule linéaire : $CH_3OC_{10}H_6CH(CH_3)CO_2H$

Poids moléculaire : 230,26 g/mol



* numéro du « Chemical Abstracts Service » (CAS)

** numéro de la Communauté européenne



IV-2- Caractéristiques physicochimiques

□ Naproxène

Description physique : solide

Couleur/Forme : poudre cristalline, blanc à blanc crème

Odeur : pratiquement sans odeur (si décomposition par chauffage : fumée et vapeur âcres)

Point de fusion : 152-155 °C

Pouvoir rotatoire : +59 et +62, solution à 20 g/L dans éthanol

Solubilité dans l'eau : 15,9 mg/L (à 25 °C) – pratiquement insoluble

Légèrement soluble dans l'éther, soluble dans le méthanol et chloroforme

LogP = logKow = 3,18



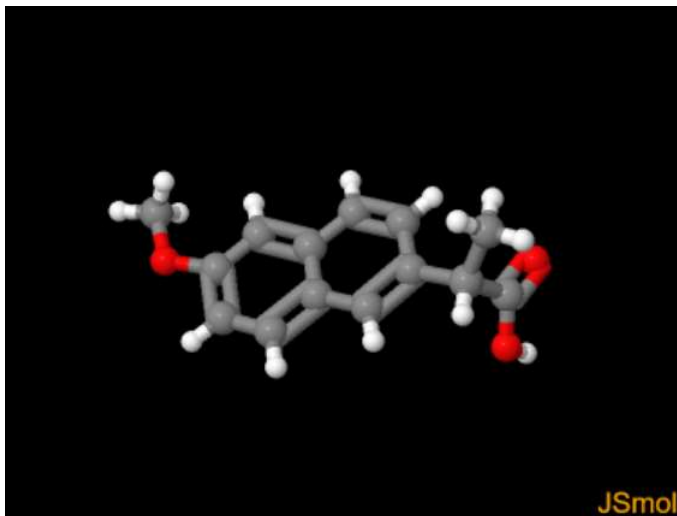
IV-2- Caractéristiques physicochimiques

Property Name	Property Value	Reference
Molecular Weight	230.26 g/mol	Computed by PubChem 2.1 (PubChem release 2019.06.18)
XLogP3	3.3	Computed by XLogP3 3.0 (PubChem release 2019.06.18)
Hydrogen Bond Donor Count	1	Computed by Cactvs 3.4.6.11 (PubChem release 2019.06.18)
Hydrogen Bond Acceptor Count	3	Computed by Cactvs 3.4.6.11 (PubChem release 2019.06.18)
Rotatable Bond Count	3	Computed by Cactvs 3.4.6.11 (PubChem release 2019.06.18)
Exact Mass	230.094294 g/mol	Computed by PubChem 2.1 (PubChem release 2019.06.18)
Monoisotopic Mass	230.094294 g/mol	Computed by PubChem 2.1 (PubChem release 2019.06.18)
Topological Polar Surface Area	46.5 Å ²	Computed by Cactvs 3.4.6.11 (PubChem release 2019.06.18)
Heavy Atom Count	17	Computed by PubChem
Formal Charge	0	Computed by PubChem

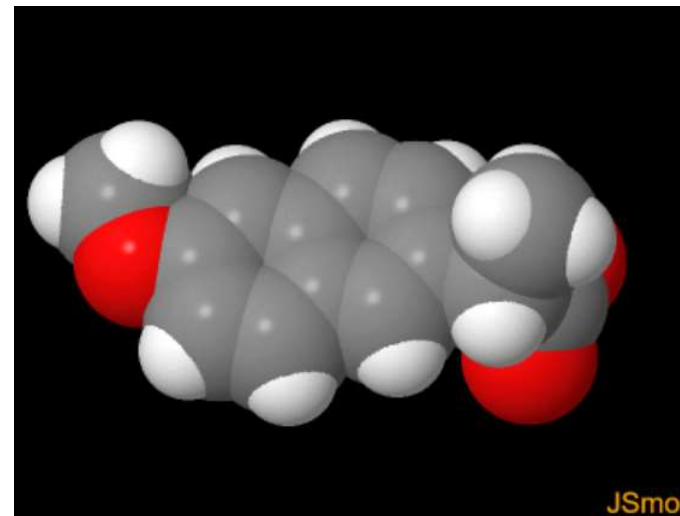


IV-2- Caractéristiques physicochimiques

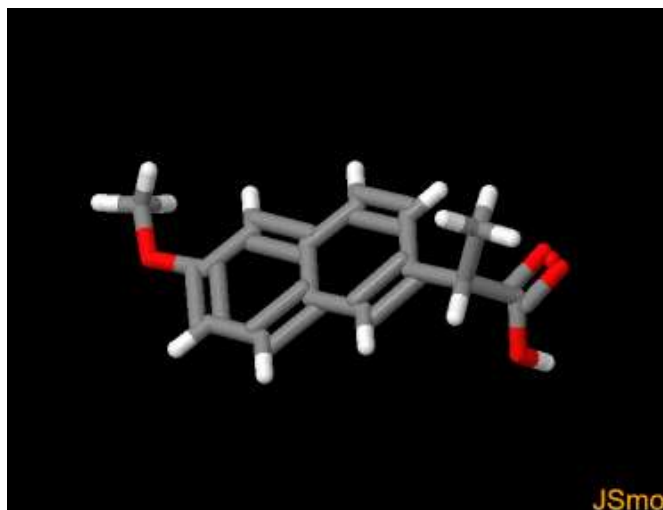
☐ Représentations graphiques du naproxène



« Ball and Stick »



« Spacefill »



« Capped sticks »



IV-2- Caractéristiques physicochimiques

- Structure cristallographique du naproxène

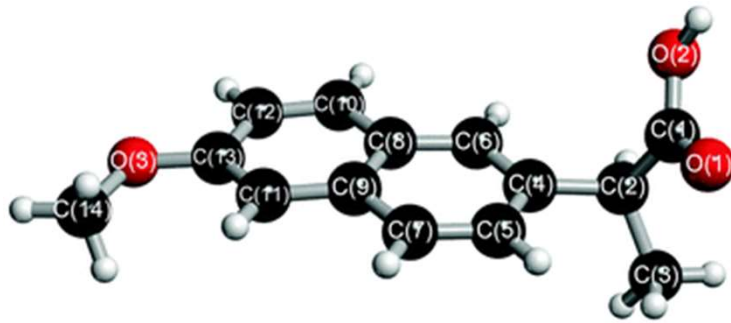
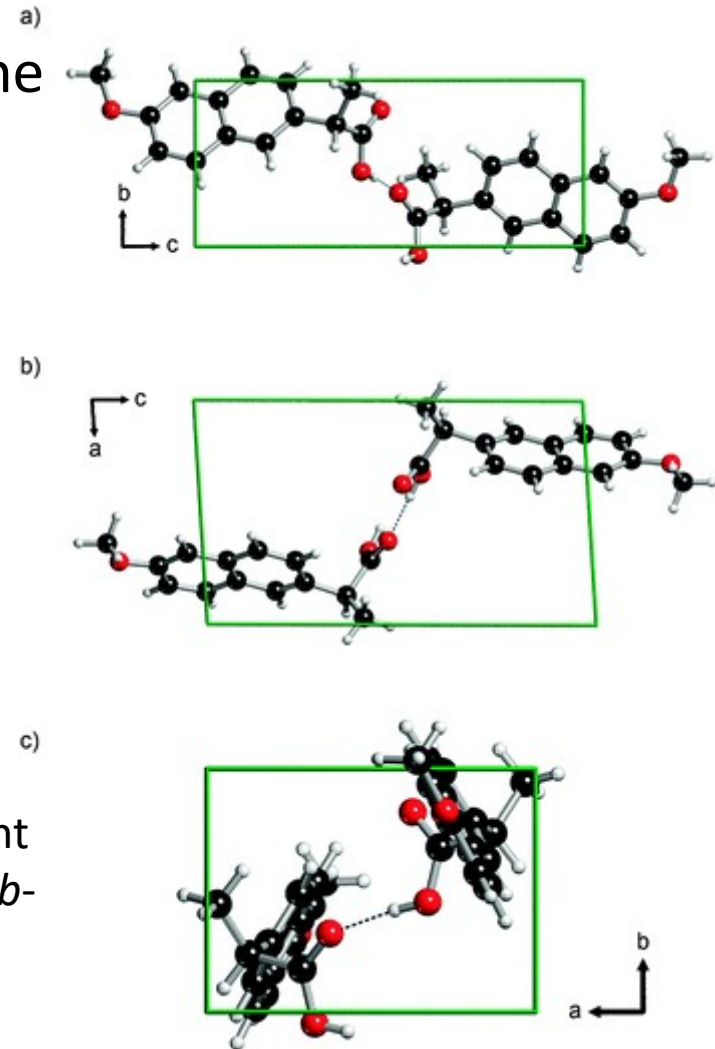


Fig. 1 Atomic labeling scheme for naproxen

Fig. 2 Unit cell molecular packing arrangement for naproxen viewed down the (a) *a*-axis, (b) *b*-axis, and (c) *c*-axis





IV-3- Paramètres pharmacocinétiques (ADME)

- Absorption et Distribution

L'absorption est rapide et complète. La concentration plasmatique maximale est de 70 µg/ml après administration d'un comprimé à 750 mg. Elle est atteinte environ 5 heures après administration

La fixation sur les protéines plasmatiques est d'environ 99% (rencontrée avec des molécules possédant un motif carboxylique)



IV-3- Paramètres pharmacocinétiques (ADME)

- Métabolisme

Les composés peuvent être métabolisés par oxydation, réduction, hydrolyse, hydratation, conjugaison, condensation ou isomérisation (**modifications chimiques très diverses**)

Objectif : Modifier le composé pour faciliter son élimination

Enzymes (e.g. cytochromes P450) qui interviennent sont présentes dans de nombreux tissus (intestin, poumon) mais surtout dans le foie

Réactions type de phase 1 : Fonctionnalisation (e.g. introduction OH)

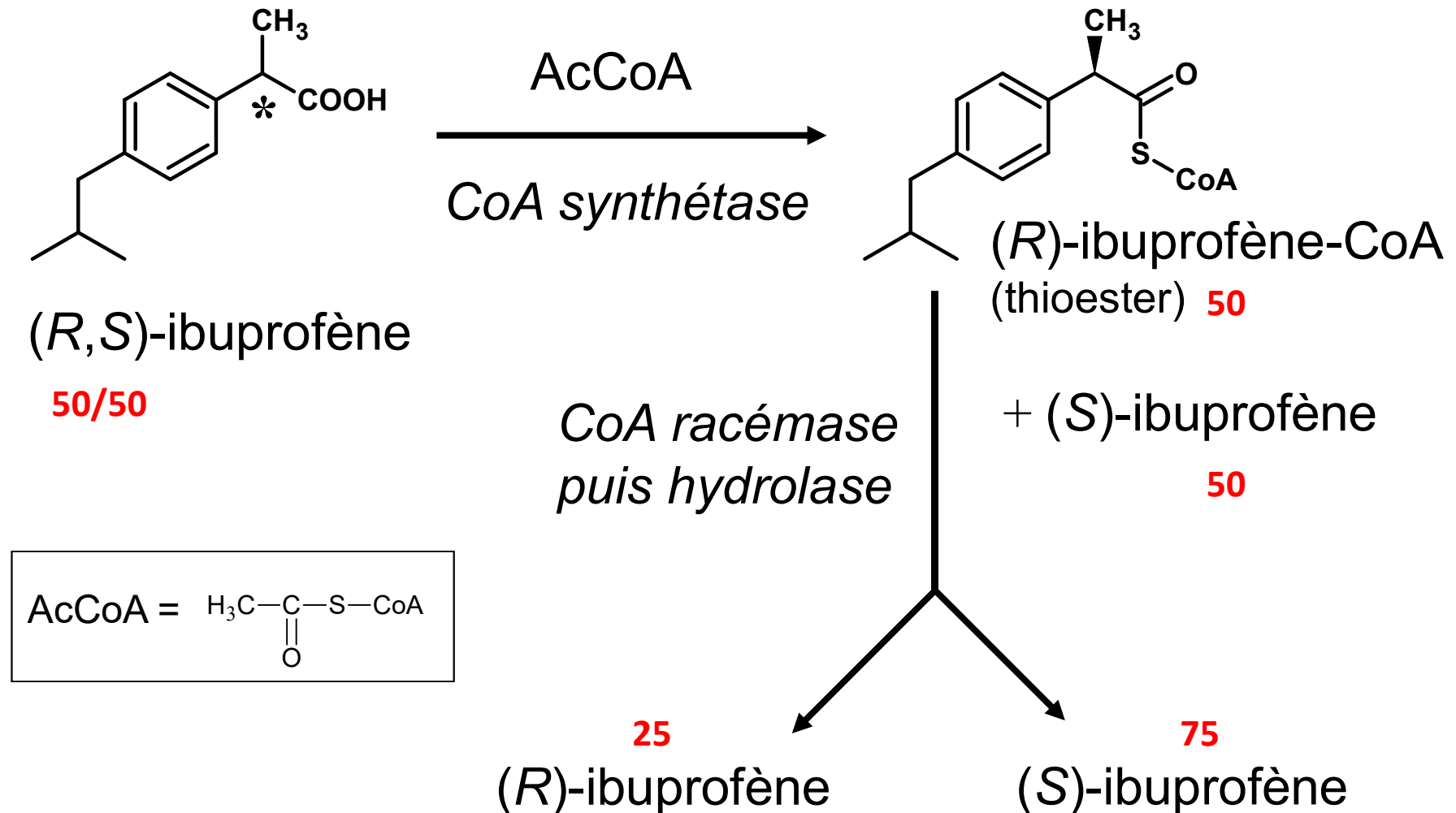
Réactions dite de phase 2 : Conjugaison (e.g. ajout d'un sucre)

Cas particulier : Biostéroconversion enzymatique



IV-3- Paramètres pharmacocinétiques (ADME)

- Biostéréoconversion enzymatique en série acides 2-arylpropioniques

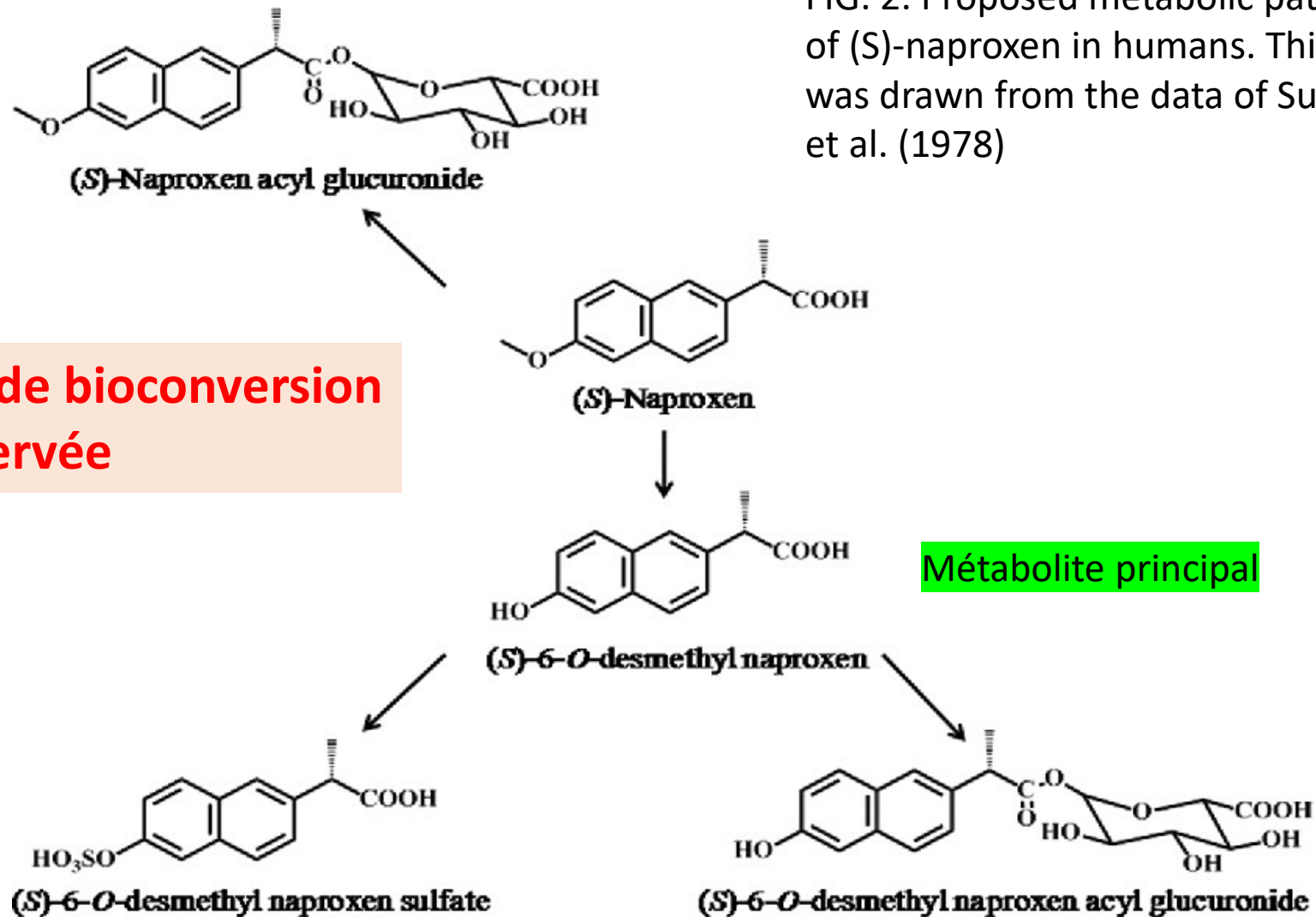




IV-3- Paramètres pharmacocinétiques (ADME)

FIG. 2. Proposed metabolic pathways of (S)-naproxen in humans. This figure was drawn from the data of Sugawara et al. (1978)

pas de bioconversion observée





IV-3- Paramètres pharmacocinétiques (ADME)

- Elimination : Importance des propriétés physicochimiques

Profil plutôt hydrophile de la molécule bioactive et ses métabolites :

→ Elimination rénale via une filtration glomérulaire passive (composés sous forme libre, non liés aux protéines plasmatiques) ou via une sécrétion tubulaire (intervention de transporteurs d'influx)

Profil plutôt lipophile de la molécule bioactive et ses métabolites :

→ Elimination biliaire, pour les molécules métabolisées ou non par les hépatocytes

→ Phénomène d'élimination intestinale contrebalancé par cycle entéro-hépatique

Elimination du naproxène et de ses métabolites :

L'élimination se fait, sous forme inchangée ou conjuguée, essentiellement par les urines :

70% sous forme de naproxène, 28% sous la forme déméthylée₈₅

Conclusion et perspectives de recherche

IV-1- Points clés autour des AINS

IV-2- Classification complète des AINS

IV-3- Une nouvelle piste thérapeutique mais...

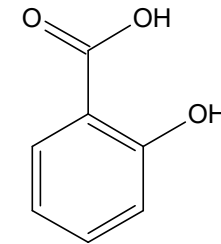
IV-4- Anti-inflammatoires stéroïdiens

IV-5- Etapes de recherche en « Drug Discovery »



IV-1- Points clés autour des AINS

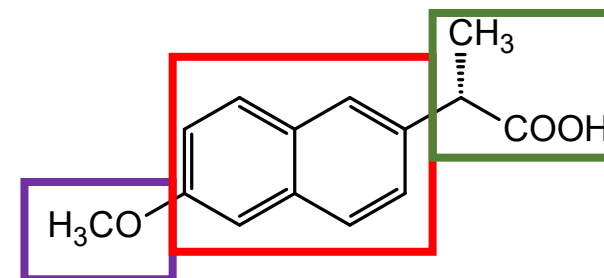
- Point de départ : Acide salicylique
- Travaux de pharmacomodulation :



Allongement de **chaînes**, introduction de **groupements** (nature, position), remplacement du **châssis moléculaire** initial (hétérocycles)

→ Acides arylcarboxyliques

→ Acides arylalcanoïques





IV-2- Classification complète des AINS

1. Les acides arylcarboxyliques

- 1.1. L'acide salicylique et apparentés
- 1.2. Les dérivés anthraniliques ou fénamates

2. Les acides arylalcanoïques

- 2.1. Les acides phénylacétiques
- 2.2. L'acide 3-indolylacétique et apparentés
- 2.3. Les acides 2-phénylpropioniques
- 2.4. Les acides naphtylalcanoïques
- 2.5. L'acide 2-thiophènepropionique

3. Les acides énoliques

- [3.1. La pyrazolidinedione]
- 3.2. Les oxicams

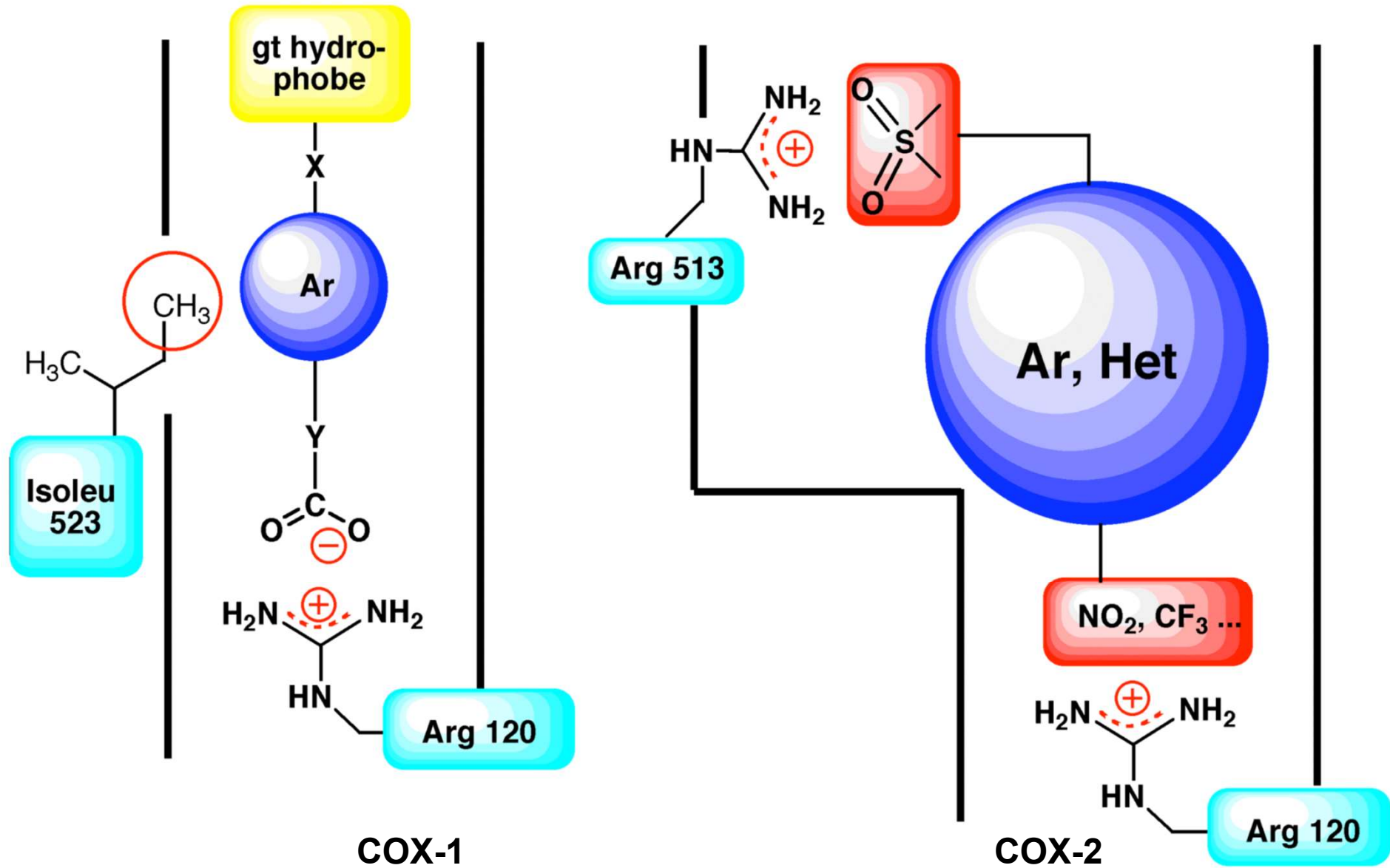
F. Dudley Hart et E.C. Huskinson
Drugs, 1984, 27, 232-255

4. Les coxibs et apparentés

- [4.1. Le N-phénylsulfonamide]
- 4.2. Les coxibs



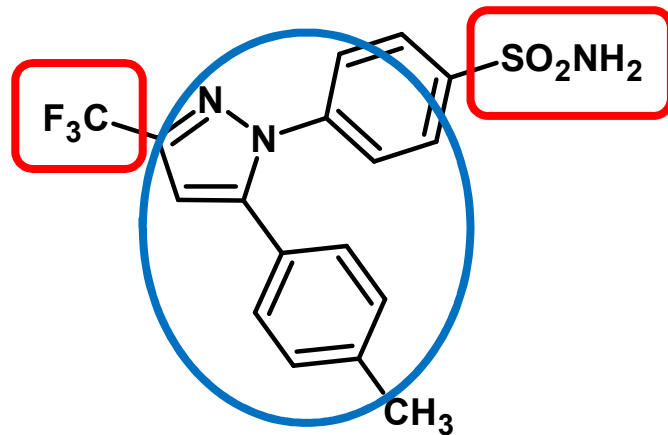
COX-1/COX-2 : Mode de fixation des inhibiteurs sur les sites actifs





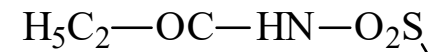
IV-2- Classification complète des AINS

- Arrivée des coxibs dans les années 2000



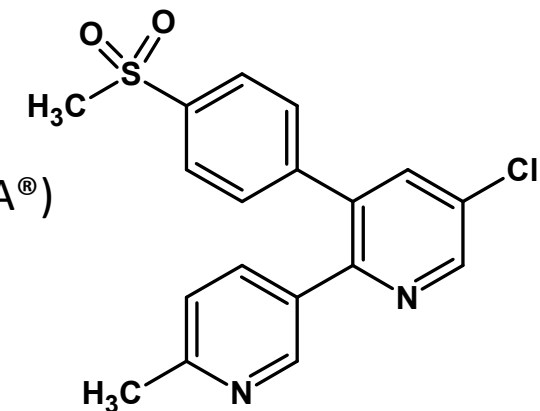
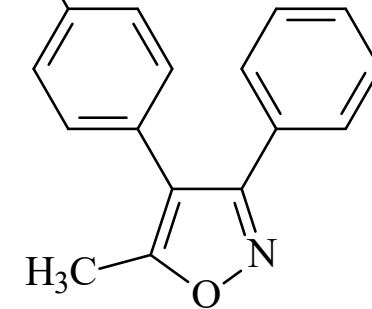
celecoxib^G (CELEBREX[®])

1,5-diarylpyrazoles



parecoxib^G (DYNASTAT[®])

3,4-diarylisoxazoles



etoricoxib^G (ARCOXIA[®])

pyridines



IV-3- Une nouvelle piste thérapeutique mais...

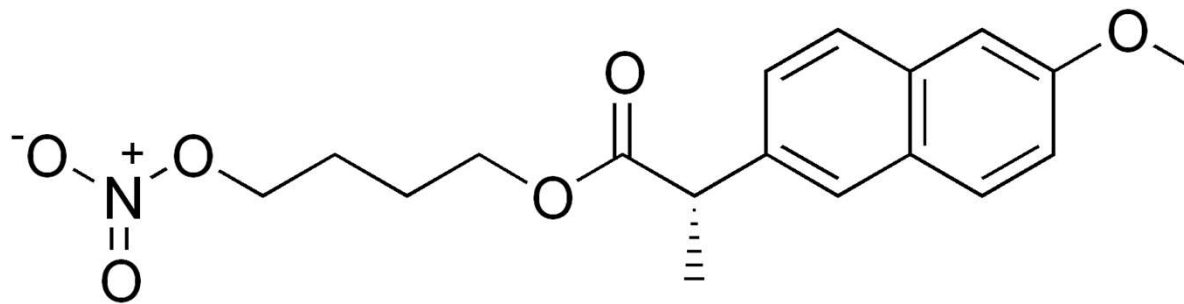
- Développement d'une nouvelle classe d'AINS : **CINODs**

[**Cox-Inhibiting Nitric Oxide Donators**]

(Inhibiteurs de cyclo-oxygénase donneurs de monoxyde d'azote)

Naproxcinod (Laboratoire NicOx) en phase 3 (arthrose)

= Naproxène nitroxybutylester, NO-naproxène

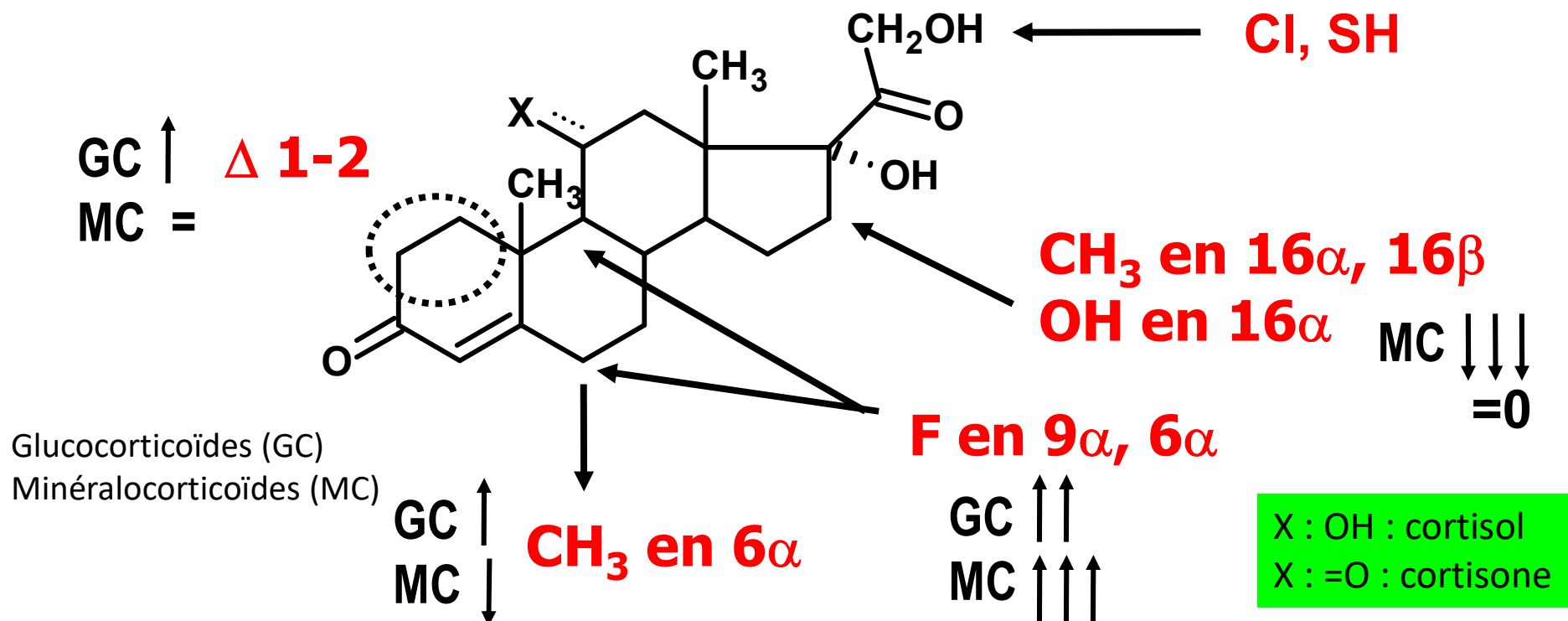




IV-4- Anti-inflammatoires stéroïdiens

- Les glucocorticoïdes (AIS) : point de départ « hydrocortisone » (appelée cortisol)

Analyse des Relations Structure-Activité (SAR)





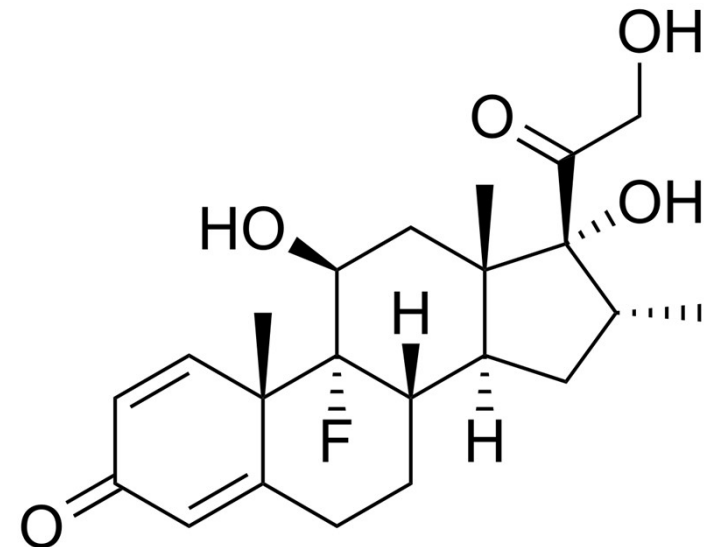
IV-4- Anti-inflammatoires stéroïdiens

- Etude britannique « Recovery »

Dexaméthasone = premier médicament dont on observe qu'il améliore la survie en cas de Covid-19

The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group.
Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330–1341

Réduction d'environ 20% le risque de décès des patients atteints de formes graves





IV-5- Etapes de recherche en « Drug Discovery »

- **Développer un programme de recherche en « Drug Discovery » :**

Nécessité d'associer des compétences diverses en chimie et en biologie, mais aussi en physique, en mathématiques...

- **Développer un nouveau projet de recherche :**

Choisir une cible thérapeutique, choisir un châssis moléculaire puis démarrer chémoinformatique/chimie/biochimie/biologie...

**IL N'Y A PAS QU'UNE SEULE APPROCHE POSSIBLE,
C'EST UNE COMBINAISON D'EXPERIENCES SUCCESSIVES...**

- **Objectif final : Sélectionner un candidat-médicament** et démarrer son développement (pharmaceutique, pré-clinique et clinique)



IV-5- Etapes de recherche en « Drug Discovery »

- Exemples de cibles thérapeutiques, d'ingrédients pharmaceutiques actifs et des pathologies associées

Cible thérapeutique	Ingrédient Pharmaceutique Actif (nom commercial)	Pathologie
cyclooxygénase 2	ibuprofène (NUROFENE®)	inflammation
Bcr-Abl (tyrosine kinase)	imatinib (GLEEVEC®)	leucémie myéloïde chronique
aromatase (complexe enzymatique catalysant la transformation des androgènes en estrogènes)	létrozole (FEMARA®)	cancer du sein hormono-dépendant
topo-isomérase de type II (ADN-gyrase)	ciprofloxacine (CIFLOX®)	infection bactérienne
récepteur aux sulfamides (SUR)	glibenclamide ^{G 1}	diabète de type 2
antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2	chlorpromazine (LARGACTIL®)	schizophrénie

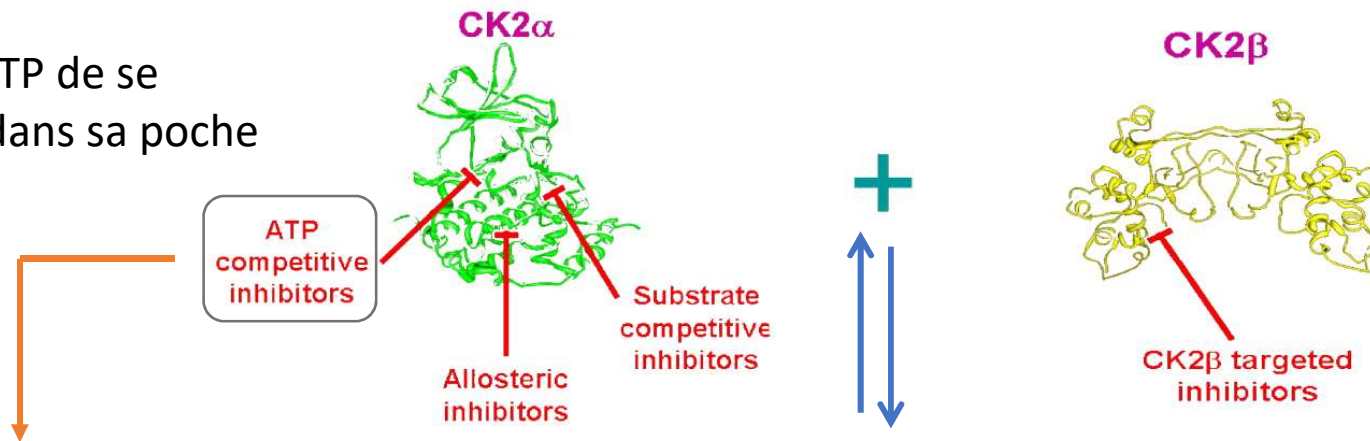
¹ G = générique



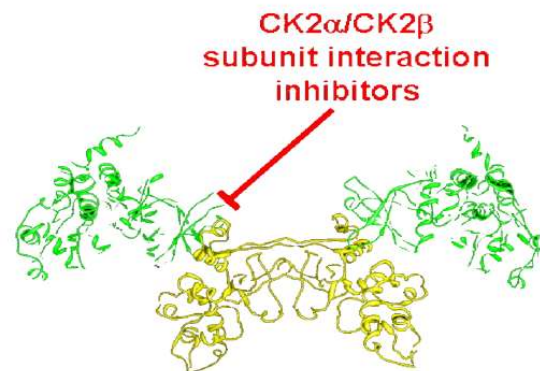
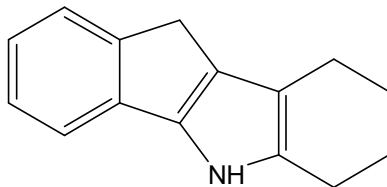
IV-5- Etapes de recherche en « Drug Discovery »

- Conception d'inhibiteurs ATP-mimétiques d'une protéine kinase

Empêcher l'ATP de se positionner dans sa poche



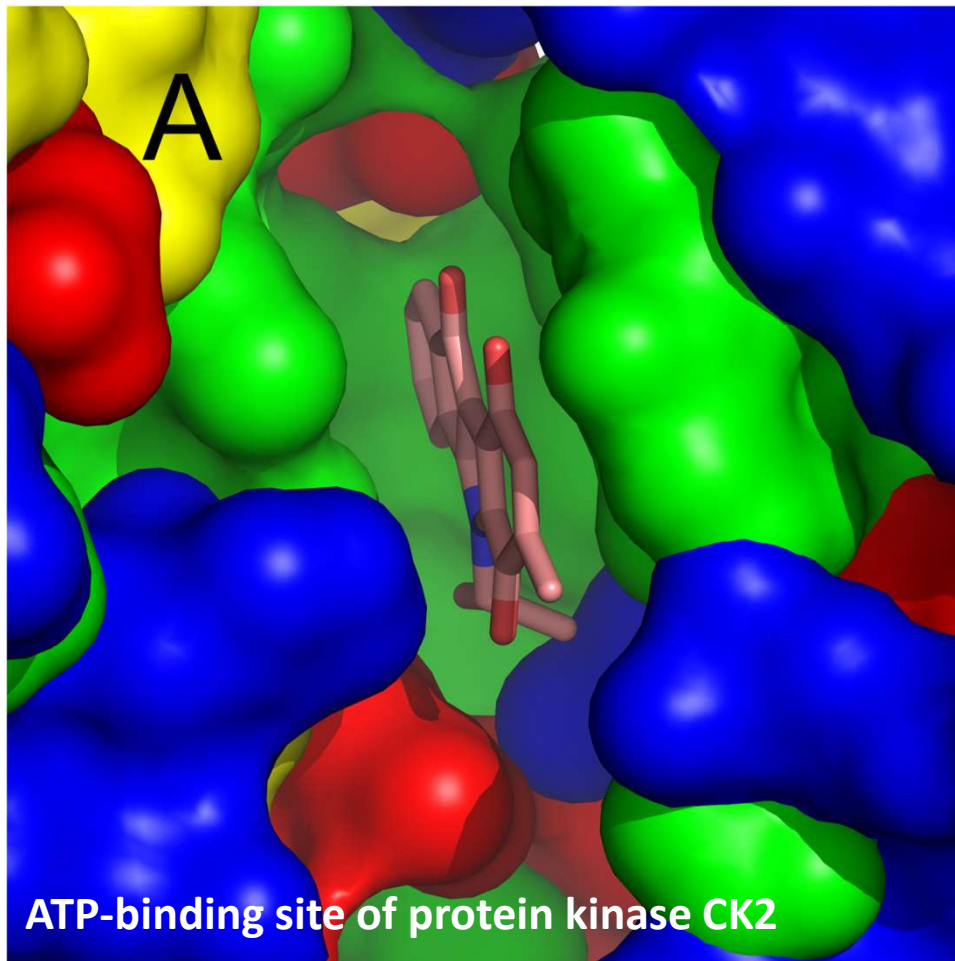
Châssis moléculaire utilisé :
indéno[1,2-*b*]indole



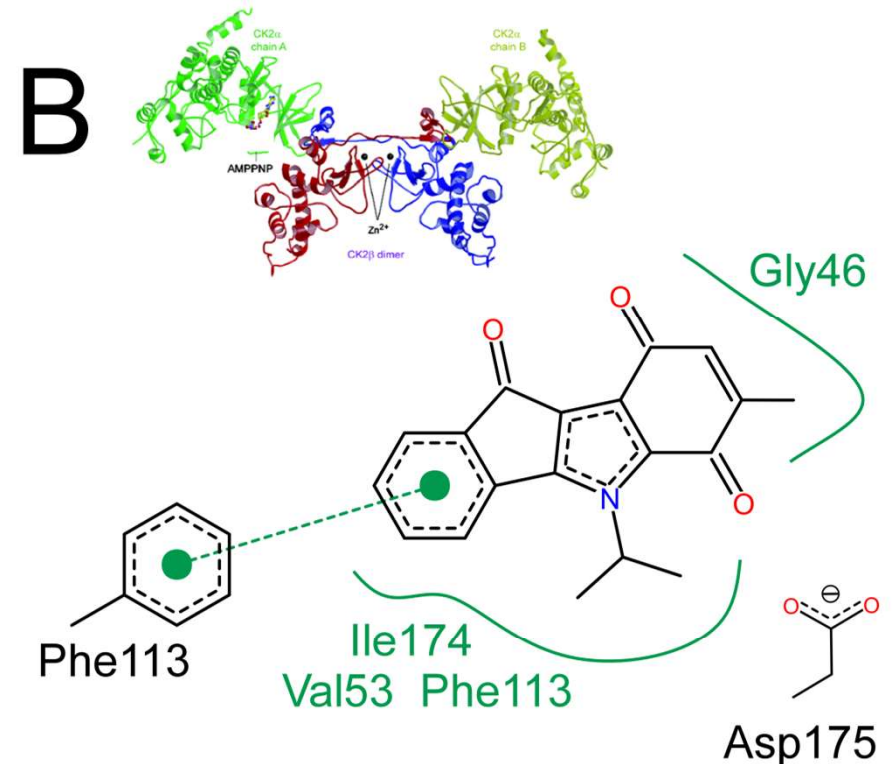


IV-5- Etapes de recherche en « Drug Discovery »

- Conception d'inhibiteurs ATP-mimétiques d'une protéine kinase



[ref 1] Bouaziz Z. *et al.* Pharmaceuticals 2015, 8, 279-302



Inhibition de CK2

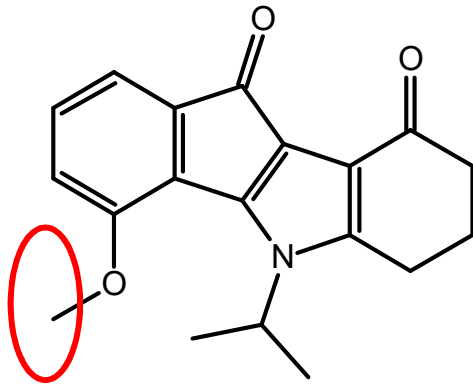
Cl₅₀ = 430 nM

[concentration d'un composé inhibant 50%
de l'effet observé]



IV-5- Etapes de recherche en « Drug Discovery »

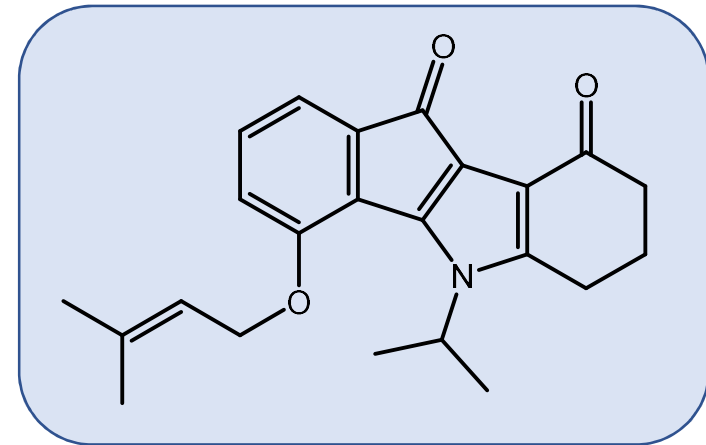
- Optimisation structurale



Exemple :
Allongement de la
chaîne alkyle

Inhibition de CK2

$Cl_{50} = 71 \text{ nM}$



5-isopropyl-4-(3-méthylbut-2-ényloxy)-
5,6,7,8-tétrahydroindéno[1,2-*b*]-9,10-dione

Carte d'identité
d'un inhibiteur
de CK2

Inhibition de CK2

$Cl_{50} = 25,3 \text{ nM}$

Propriétés physicochimiques :

cLogP	5,00
Poids moléculaire (g/mol)	363,46
Accepteur(s) de liaison H	4
Donneur(s) de liaison H	0
TPSA (Å ²)	48,31

98

Références bibliographiques

- Articles scientifiques
- Sites de référence
- Outils gratuits



Articles scientifiques

- [1] Faten Alchab, Laurent Ettouati, Zouhair Bouaziz, Andre Bollacke, Jean-Guy Delcros, *et al.* Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of substituted indeno[1,2-*b*]indoles as inhibitors of human protein kinase CK2. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2015, 8, 279-302.

- [2] Gustavo Jabor Gozzi, Zouhair Bouaziz, Evelyn Winter, Nathalia Daflon-Yunes, Dagmar Aichele, *et al.* Converting potent indeno[1,2-*b*]indole inhibitors of protein kinase CK2 into selective inhibitors of the breast cancer resistance protein ABCG2. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 58, 265-277.



Sites de référence

PubChem : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.docelec.univ-lyon1.fr/>

base de données de chimie ouverte, source d'informations clés sur les produits chimiques pour les scientifiques et les étudiants

DrugBank : <https://go.drugbank.com/> base de données en ligne complète et gratuite contenant des informations sur les médicaments et les cibles de médicaments

Protein Data Bank (PDB) : <https://www.rcsb.org/>

banque de données sur les formes 3D des protéines, des acides nucléiques et des assemblages complexes qui aident les étudiants et les chercheurs à comprendre tous les aspects de la biomédecine et de l'agriculture, de la synthèse des protéines à la santé et aux maladies

Pubmed : <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

principal moteur de recherche de données bibliographiques de l'ensemble des domaines de spécialisation de la biologie et de la médecine

Outils

ACD ChemSketch : <https://www.acdlabs.com/resources/freeware/chemsketch/>

ACD/ChemSketch Freeware is a drawing package that allows you to draw chemical structures including organics, organometallics, polymers, and Markush structures. It also includes features such as calculation of molecular properties (e.g., molecular weight, density, molar refractivity etc.), 2D and 3D structure cleaning and viewing, functionality for naming structures (fewer than 50 atoms and 3 rings), and prediction of $\log P$.

Molinspiration : <https://www.molinspiration.com/>

Molinspiration offers broad range of cheminformatics software tools supporting molecule manipulation and processing, including SMILES and SDfile conversion, normalization of molecules...