Chimie Pharmaceutique

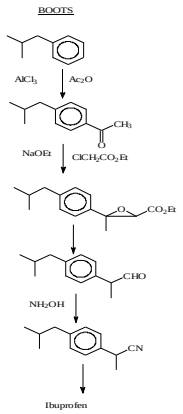
Plan du cours

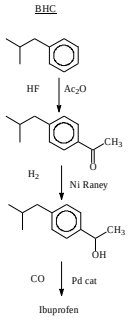
- Le développement du médicament
- Quelques médicaments importants – procédés de synthèse
- Aspects analytiques – spécifications
- Qualité et sécurité du patient
- Calculs de coûts – aspects économiques et industriels

Critères de comparaison des procédés de synthèse

- Nombre d'étapes et productivité volumique
- Économie d'atomes (nombre de C ajoutés)
- Disponibilité des matières premières
- Réactifs et solvants halogénés et/ou toxiques ?
- Sous-produits toxiques et/ou persistants-pas facilement recyclables ?
- Chimie de sels ? Métaux et/ou métaux lourds ?
- Catalyse ?

Ibuprofen





Ibuprofen BHC : avantages économiques

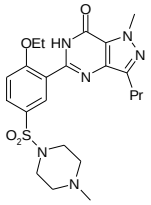
- Moins d'étapes : 5 étapes / 3 étapes
  - Rendement global plus élevé
  - Meilleure productivité
- Économie d'atomes (+6 / +3)
- Matières premières « plus simples » et moins onéreuses
- Moins de solvants
- Moins de déchets

Ibuprofen BHC : avantages environnementaux

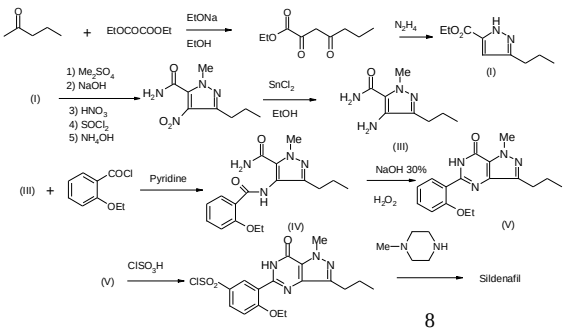
Moins de déchets :

- Meilleure économie d'atomes (+6/+3)
- Pas d'utilisation d'azote (avec hydrolyse de nitrile)
- Catalyse / stœchiométrie
  - AlCl3 / HF catalytique
  - Hydrogénation catalytique (Ni Raney)
  - Carbonylation (Pd)
- Recyclage des sous-produits et réactifs (AcOH >99%, HF>99,9 %)
- Meilleur rendement, moins d'étapes
- Moins de solvants à détruire ou à recycler

Sildenafil :Viagra



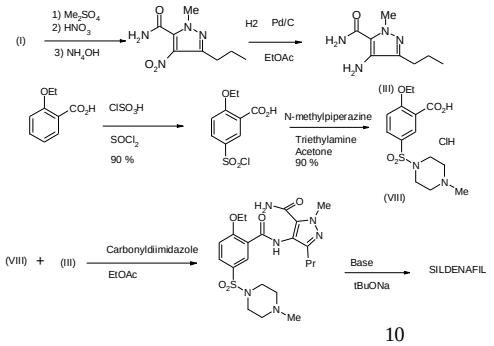
Sildenafil : voie chimie médicinale



Sildenafil : voie chimie médicinale

- Synthèse linéaire – non convergente
  - Très défavorable sur le rendement et quantités de déchets
- ✂Réduction de la fonction NO_2 avec $SnCl_2$
  - Utilisation métaux lourds stoechiométrique pas viable industriellement ni indiquée dans un principe actif (quantités résiduelles)
- ✂Chlorosulfonation dans les étapes finales :
  - Génération de grosses quantités de déchets aqueux, difficile à extrapoler
- ✂Utilisation de solvants et réactifs toxiques : ex pyridine, hydrazine

Sildenafil : voie commerciale



Sildenafil : voie commerciale

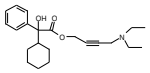
- Synthèse convergente
- Solvant principal : AcOEt non toxique, recyclable
- Hydrogénation catalytique

Quantités de déchets /kg de sildenafil

Chimie médicinale	Ch. Médic. optimisée	Route commerciale	Route commerciale avec recyclage
1000 l	125 l	13,5 l	2 l

Médicaments du système cholinergique

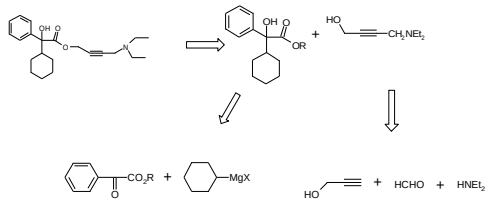
Anticholinergiques : antagonistes des récepteurs cholinergiques



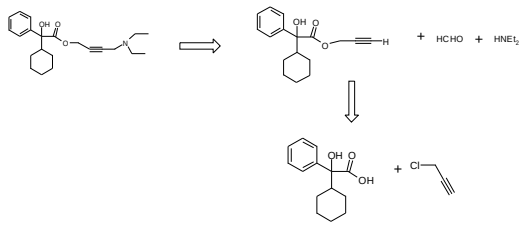
Oxybutynine

Antispasmodique utilisé dans l'incontinence urinaire

Oxybutynine



Oxybutynine : variante



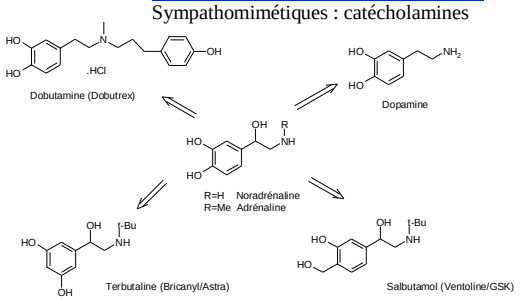
Médicaments du système adrénergique

Sympathomimétiques

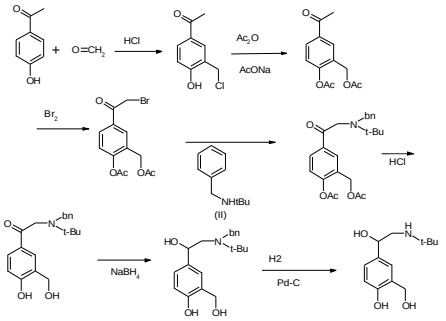
Organes	α1, α2	β1	β2	Effets
Cœur		x		Augmentation du débit et du travail (tachycardie)
Vaisseaux (fibres lisses)	x			Contraction
			x	Relaxation
Coronaires (artères)	x			Constriction
Bronches			x	Dilatation
Fibres intestinales			x	Relaxation
Utérus	x			Relaxation
Glycolyse		x		Contraction
	x			Contraction
		x	x	Relâchement
		x	x	Augmentation

Médicaments du système adrénergique

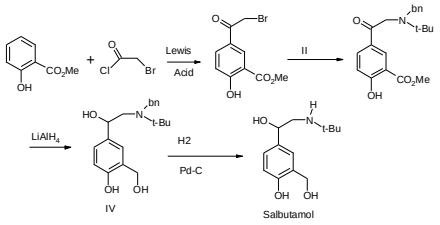
Sympathomimétiques : catécholamines



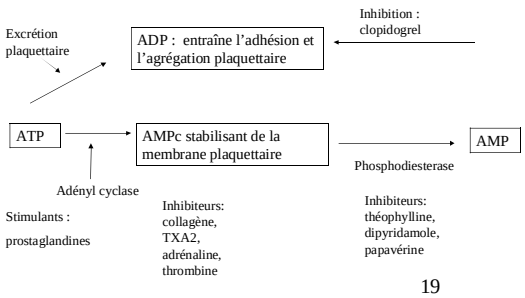
Salbutamol: synthèse 1



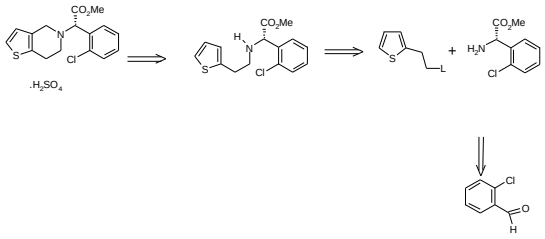
Salbutamol : synthèse 2



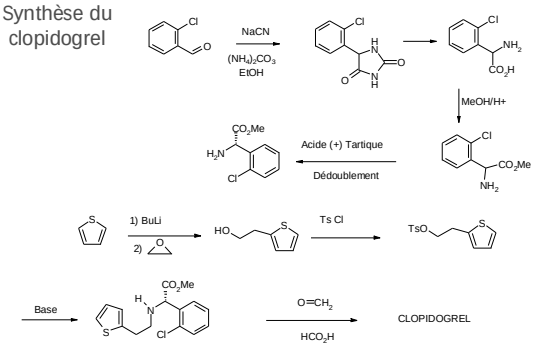
Médicaments de l'hémostase : antiagrégants



Clopridogrel (PLAVIX/SANOFI)



Synthèse du clopidogrel



Conclusion

- Comparaison des procédés de synthèse
  - Nombre d'étapes et productivité volumique
  - Économie d'atomes (nombre de C ajoutés)
  - Disponibilité des matières premières
  - Réactifs et solvants halogénés et/ou toxiques ?
  - Sous-produits toxiques et/ou persistants-pas facilement recyclables ?
  - Chimie de sels ? Métaux et/ou métaux lourds ?
  - Catalyse ?