2003-04

Licence professionnelle BPL & BPF

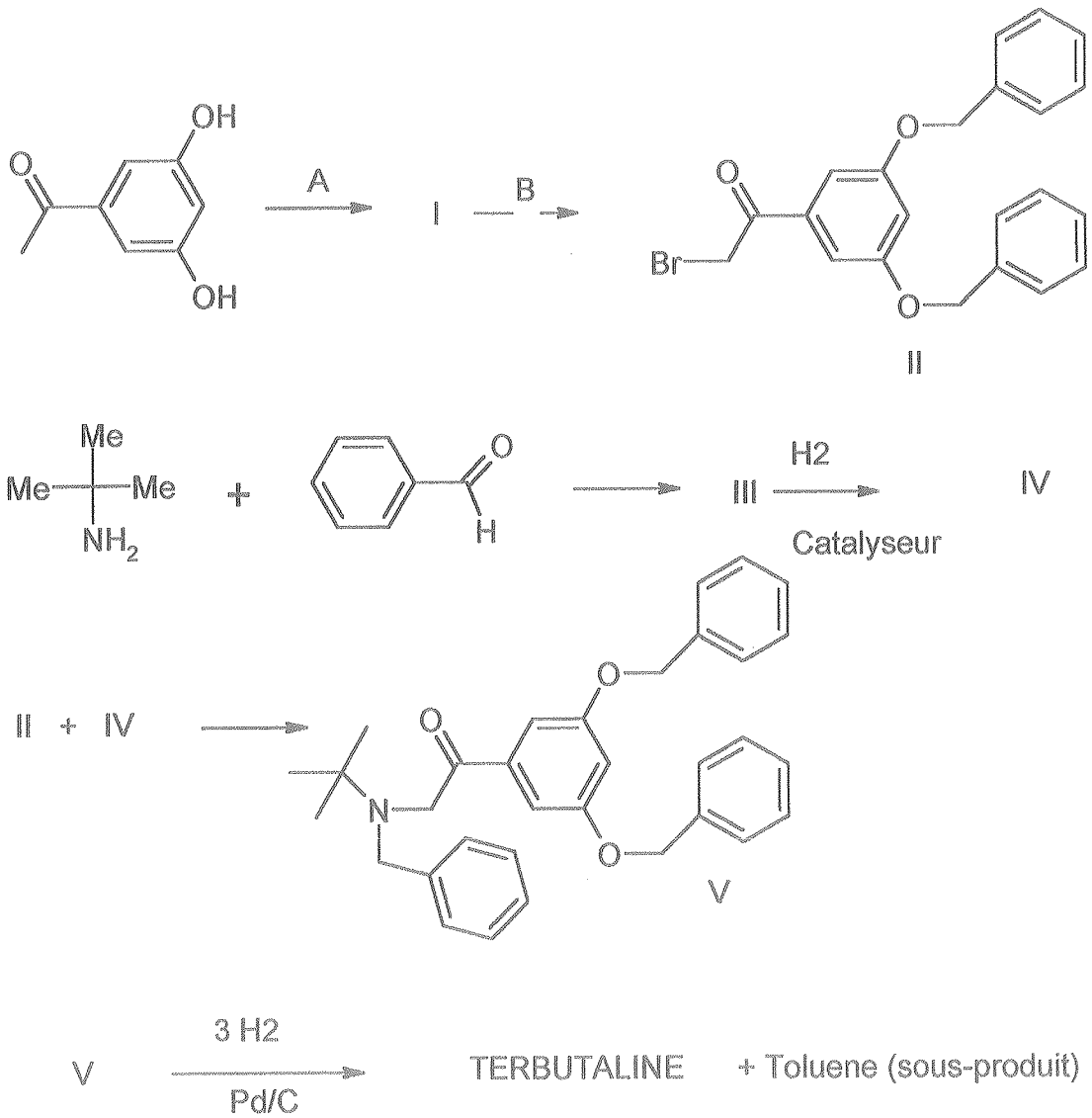
Examen de chimie thérapeutique du 1 juillet 2004- durée 1h30

Question 1 :

Citez 6 principes de « chimie verte »

Question 2 :

La terbutaline est un broncho-dilatateur utilisé dans le traitement de la crise d'asthme (Bricanyl® d'Astra-Zeneca)
Complétez le schéma de synthèse :

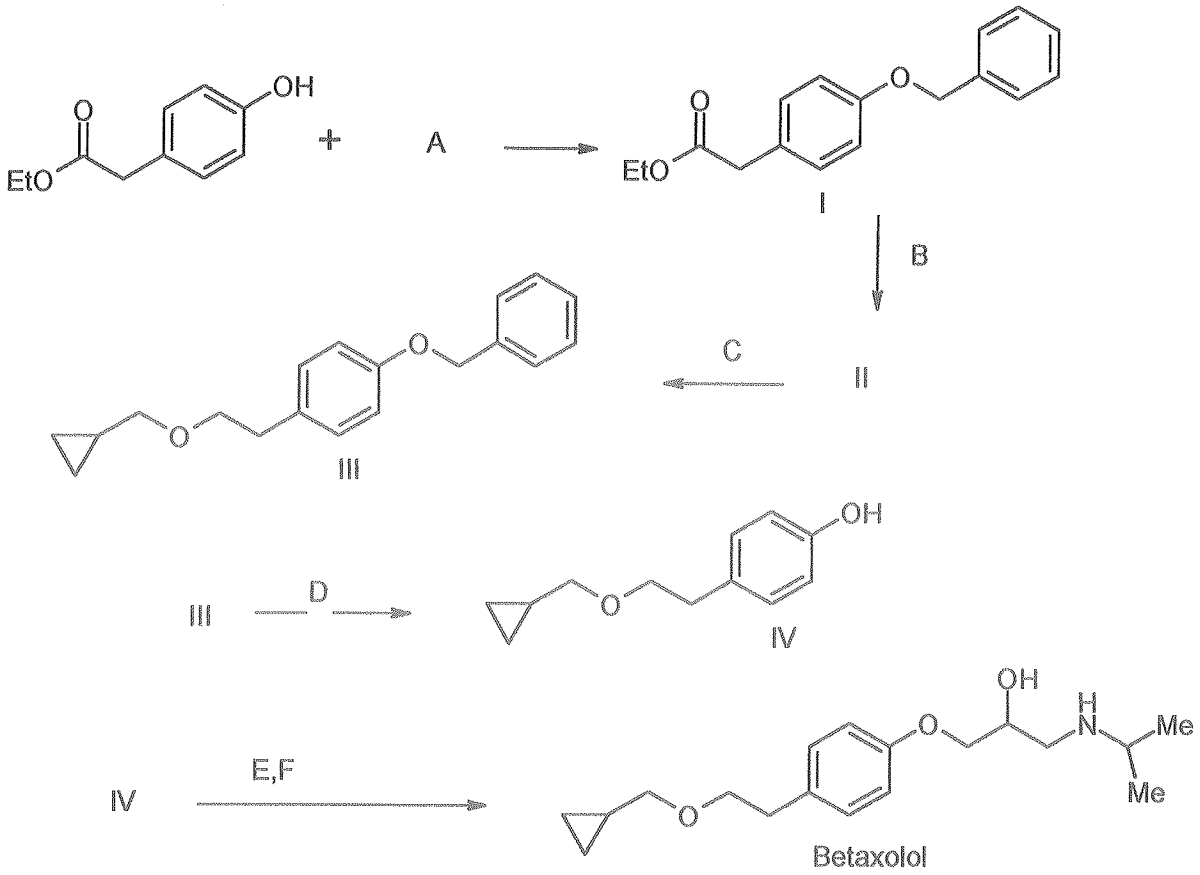


Quelle est la structure de l'intermédiaire I et des réactifs A et B ? (Attention, l'ordre d'addition des réactifs A et B est importante, justifiez)

Quelle est la structure des intermédiaires III et IV ?

Quelle est la structure de la terbutaline ?

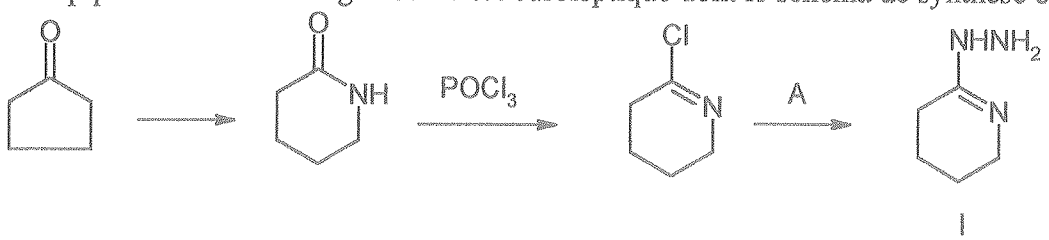
Question 3 :
Le betaxolol est un anti-hypertenseur β-bloquant. Sa synthèse est typique de celle des β-amino alcools.



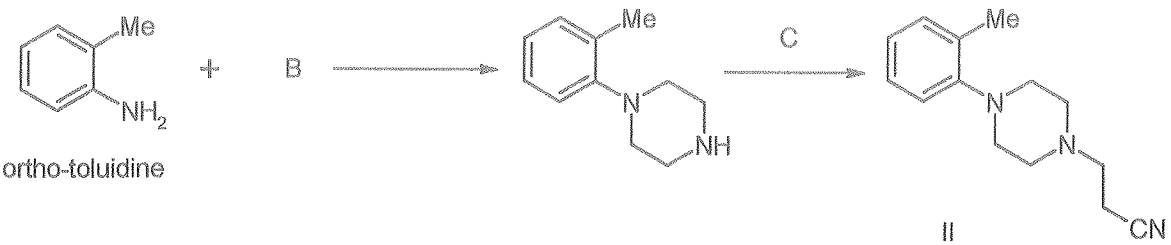
Déterminez la nature des réactifs A,B,C,D,E,F et de l'intermédiaire II.

Question 4 :

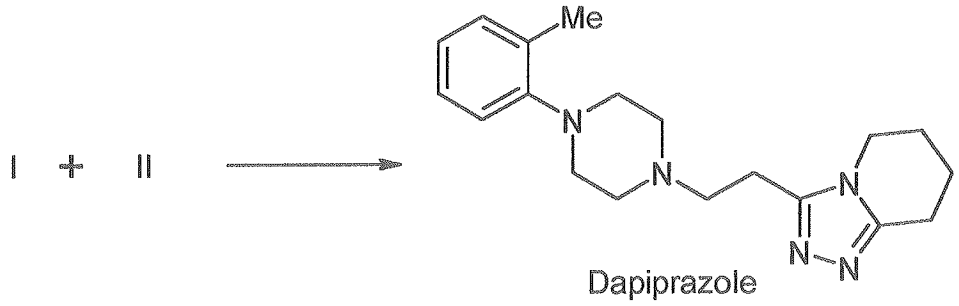
Le dapiprazole est un anti-glaucome et neuroleptique dont le schéma de synthèse est le suivant :



Comment passe t'on de la cyclopentanone au valérolactame (1ère étape) ? Quel est le nom de cette réaction ?
Quel est le réactif A ? Quel est son nom ?



Quel est le réactif B ?
Quel est le réactif C sachant qu'il s'agit d'une réaction d'addition ?



Expliquez la formation de l'hétérocycle triazole.

2003-04

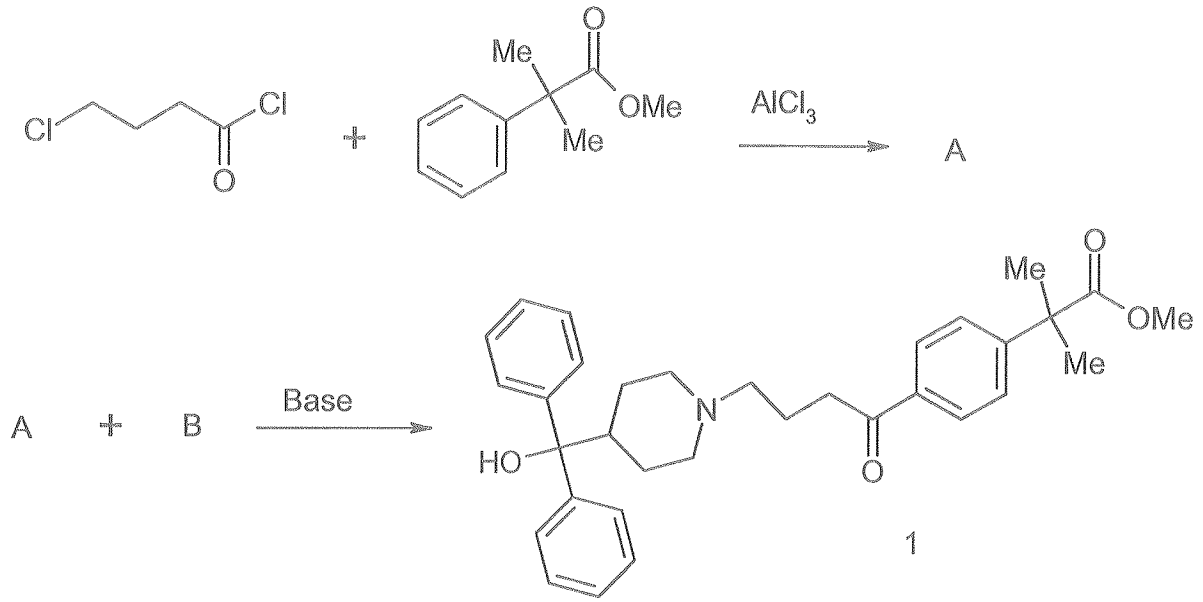
Licence professionnelle BPL & BPF

Examen de chimie thérapeutique du 1 septembre 2004- durée 1h30

Question 1 :

Dans les études pré-cliniques, on fait appel à des molécules marquées (carbone 14 et/ou tritium). A quoi cela sert-il ?

Question 2 : Synthèse de la Fexofenadine.HCl (Telfast® d'Aventis)



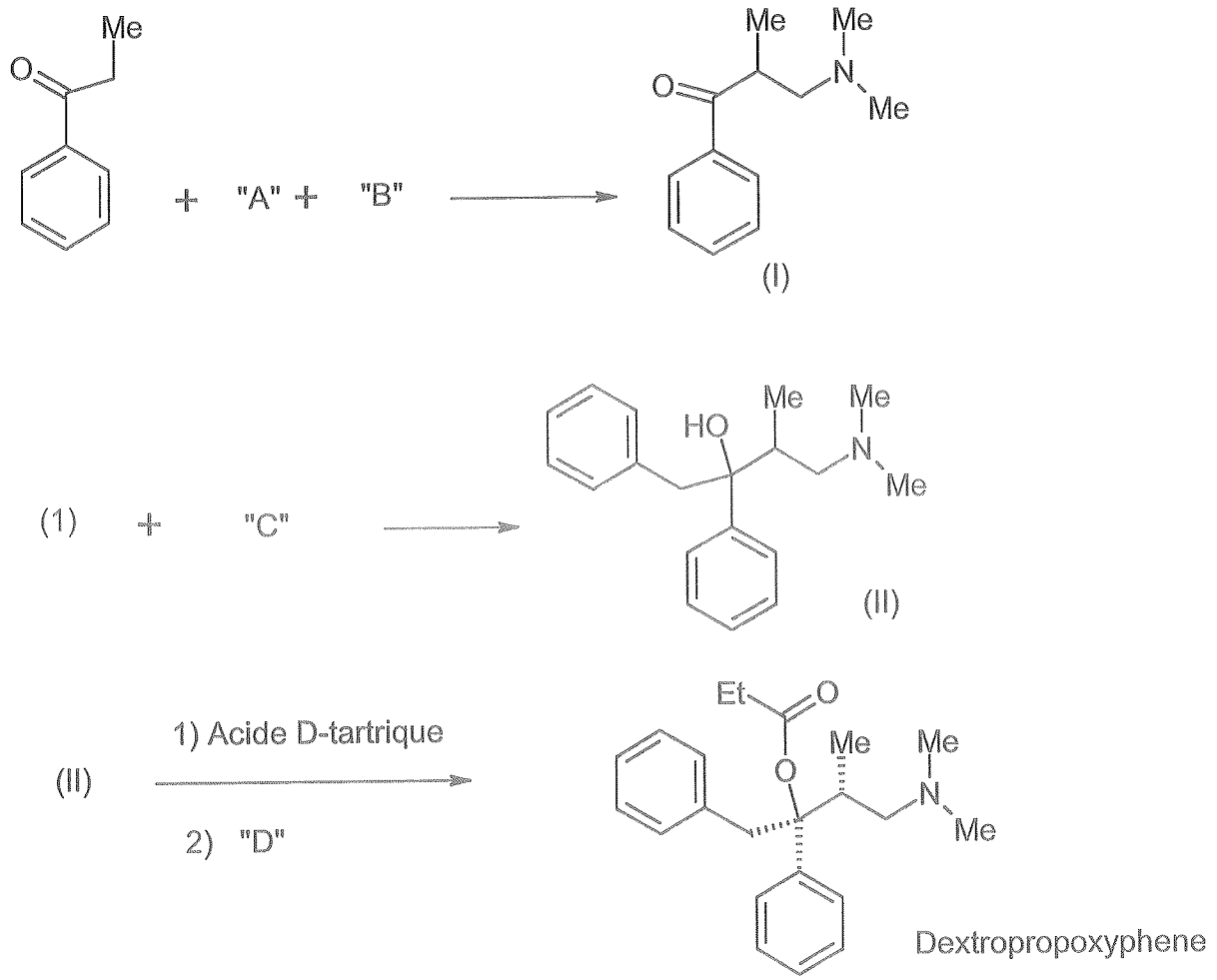
1 + NaBH4 ⟶ C

C + 1) NaOH/H2O ⟶ Fexofenadine Hydrochlorure
2) HCl

Donnez la structure les intermédiaires A,B,C et de la fexofenadine.HCl
Quel est le nom de la réaction conduisant à A ?

Question 3 :

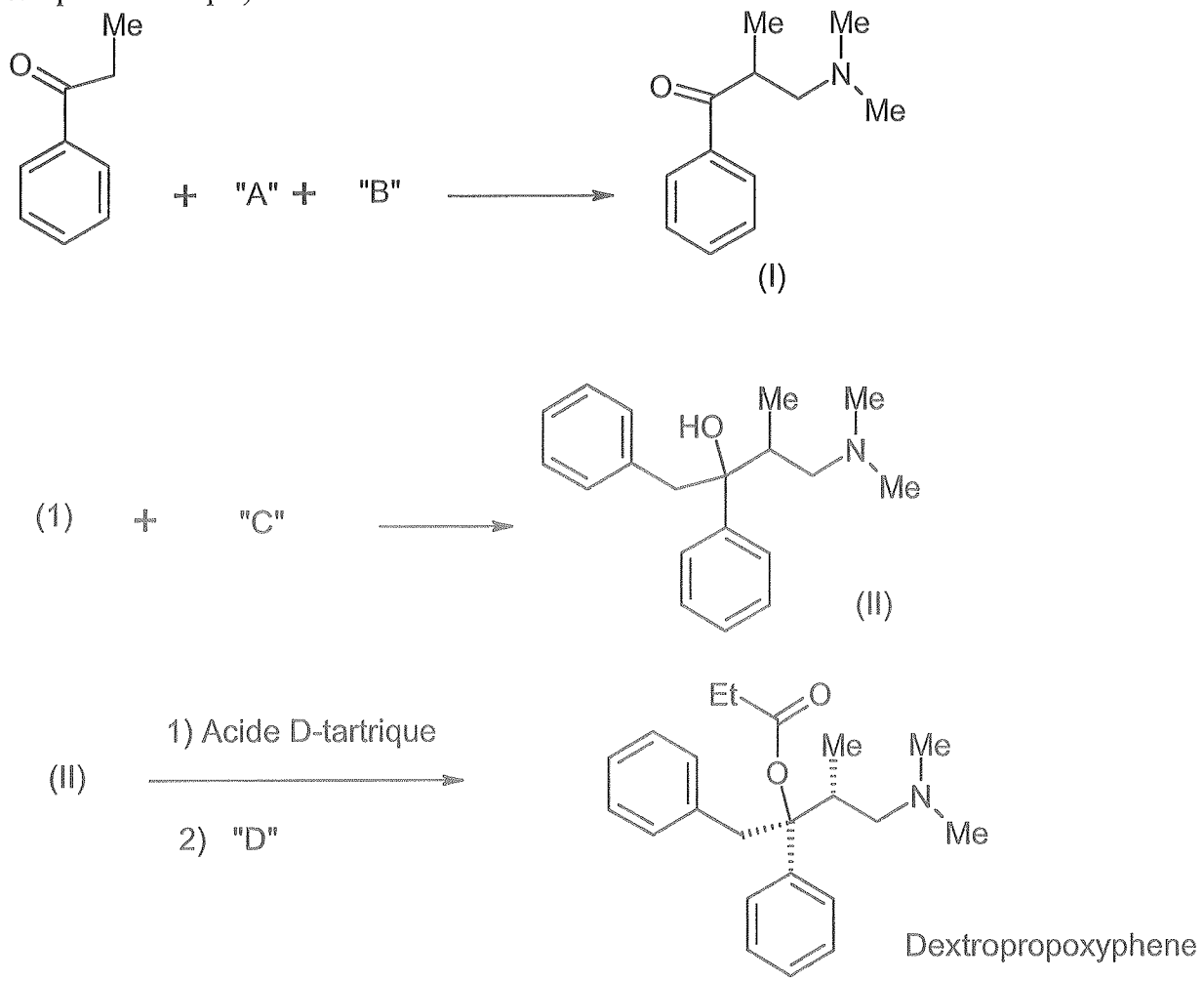
L'analgésique Dextropropoxyphene (entrant dans la composition du Diantalvic® par exemple) peut être synthétisé de la façon suivante :



Quelle est la structure des réactifs A et B ? Quel est le nom de cette réaction importante ?

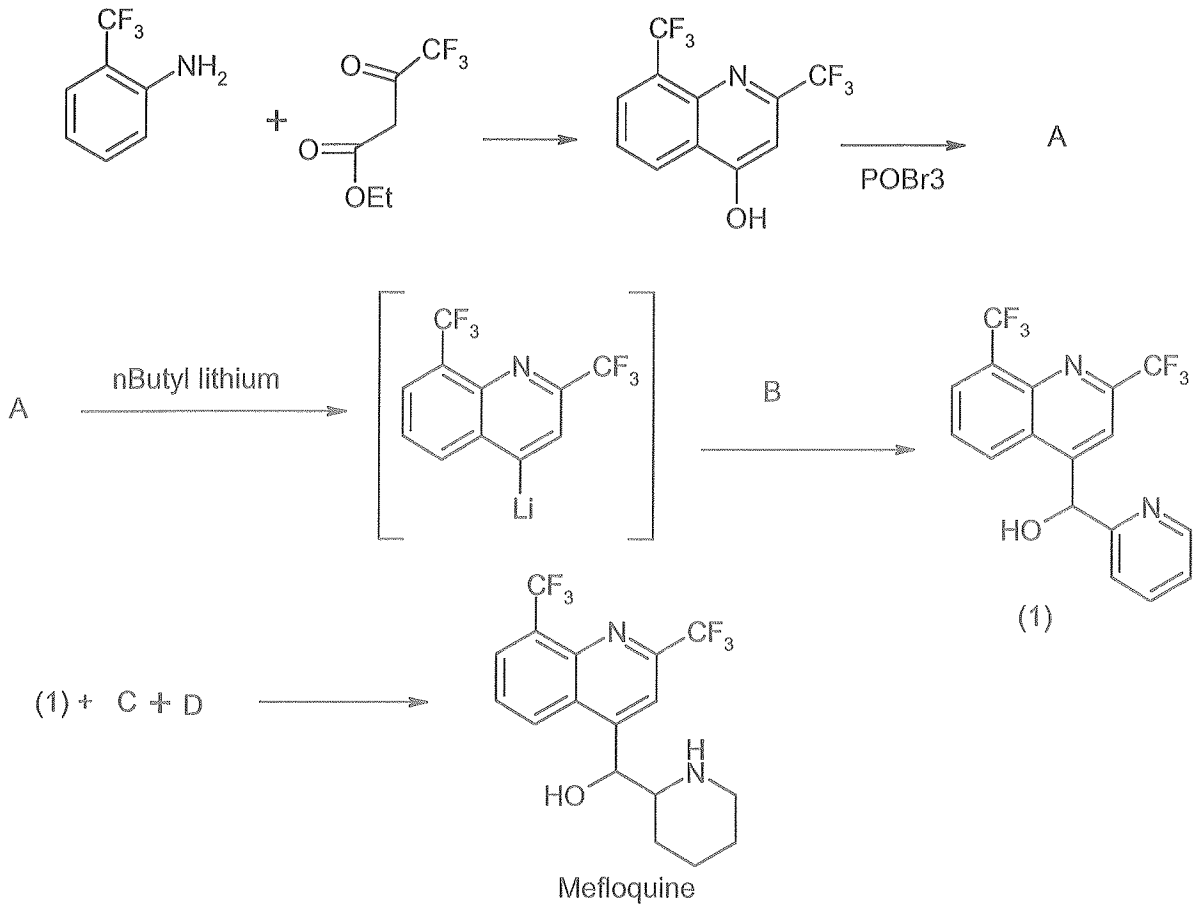
Quelle est la structure des réactifs C et D ?

A quoi sert l'acide D-tartrique ? (On aurait pu utiliser également par exemple l'acide D-camphorsulfonique)



Question 4 :

La mefloquine (Lariam® de Roche) est un anti-paludique utilisé contre les souches résistantes à la quinine ou à la nivaquine.



Quelle est la structure des intermédiaires A et B ?
Que devient le butyl lithium ?
Quelle est la nature du couple C/D ?

2004-05

Licence Industries Chimiques et Pharmaceutiques : BPL & BPF

Examen de chimie thérapeutique du 1 juillet 2005- durée 1h30

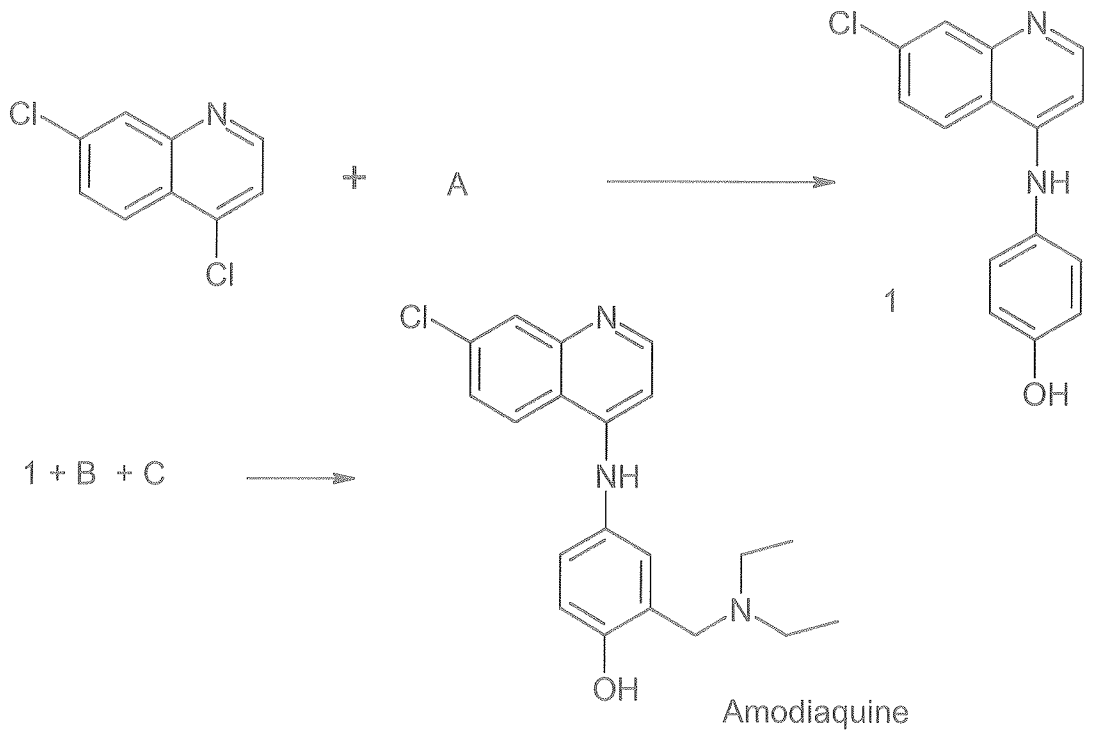
I)

Un certain nombre d'études précliniques sont réalisées avant l'administration à l'homme (Pré-requis). Quels sont ces pré-requis ? (6)

II)

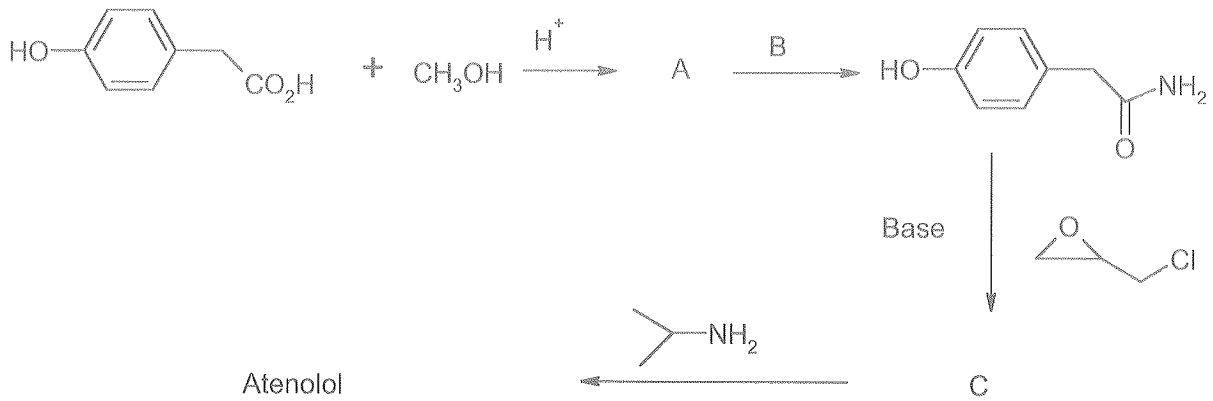
L'antipaludique AMODIAQUINE peut être préparé de la manière suivante.

1) Donnez la structure des réactifs A, B et C.
2) Quel est le nom de la seconde réaction ?



III)

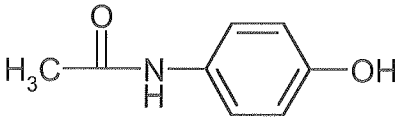
La synthèse de l'antihypertenseur Atenolol, composé béta amino alcools, est réalisée selon le schéma suivant:



Compléter ce schéma en donnant la structure des intermédiaires A,B,C et de l'Atenolol

IV) Paracetamol :

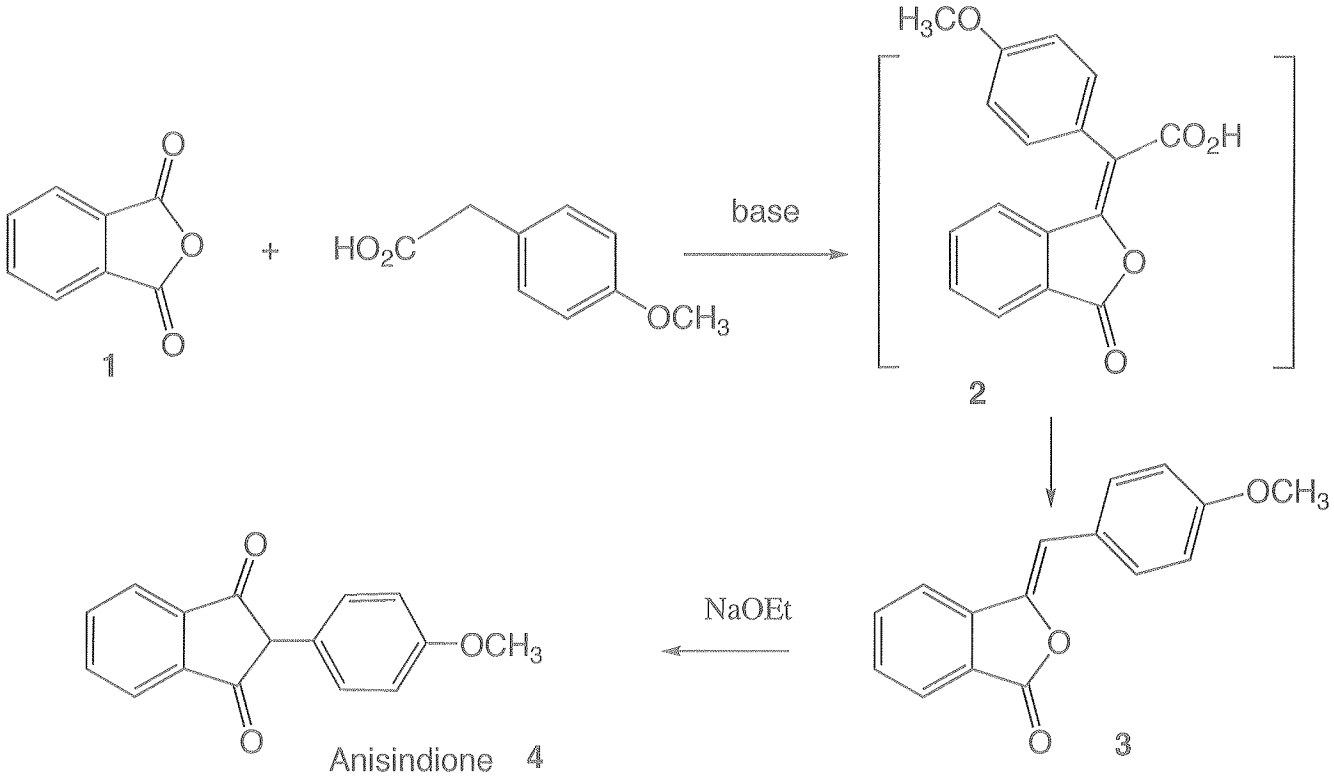
Le paracétamol qui est un anti-douleur toujours utilisé après plus d'un siècle d'existence, possède la structure suivante :



Comment le synthétiseriez-vous à partir du phénol ?

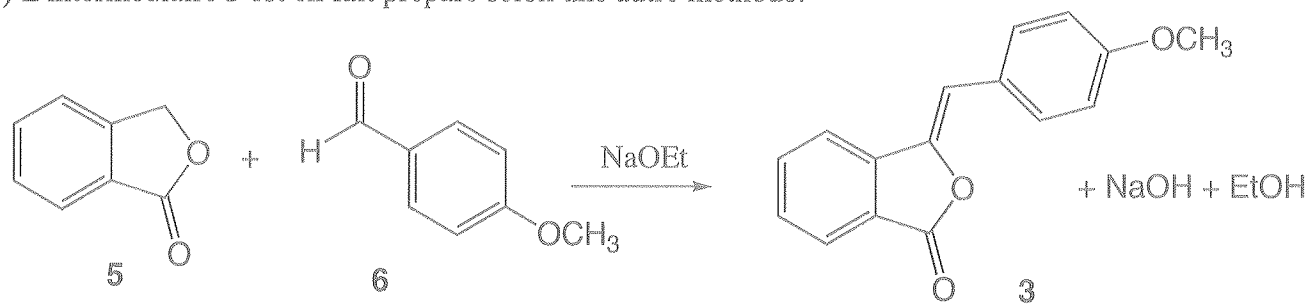
V)

1) L'anticoagulant ANISINDIONE peut être préparé de la façon suivante :



Sachant qu'il s'agit d'une chimie de carbanions proposez un mécanisme pour chacune des étapes .

2) L'intermédiaire 3 est en fait préparé selon une autre méthode:



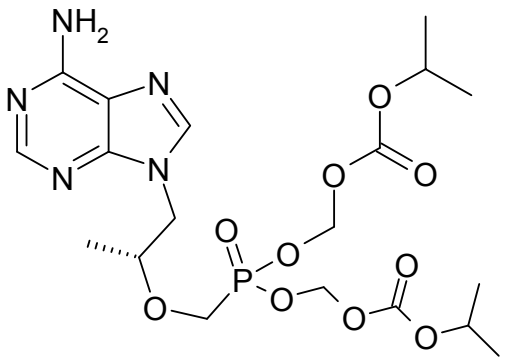
Expliquez la formation du composé 3 par cette réaction.

2005-06

Licence Industries Chimiques et Pharmaceutiques : BPL & BPF

Examen de chimie thérapeutique du 1 juillet 2005- durée 1h30

Le Ténofovir Disoproxil, commercialisé sous le nom de Viread par la société Gilead depuis une dizaine d'année, est un inhibiteur de la transcriptase inverse indiqué en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement des malades infectés pas le VIH-1 et ne répondant pas aux autres traitements.



Tenofovir Disoproxil

I) Quelles étapes ou phases de développement sont nécessaires pour que ce type de principe actif soit autorisé par les autorités de santé (FDA..) ? (2 points)

II) Quel est la finalité de chacune des phases ? Préciser les durées des phases et le principe des tests pratiqués dans chaque phase (4 points)

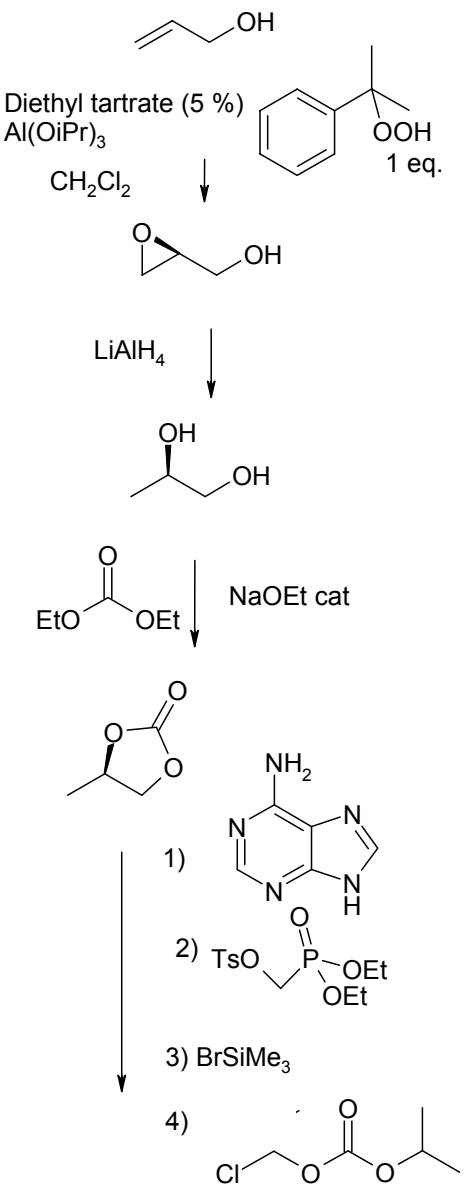
III) Lister les analyses à réaliser sur le principe actif et à quoi elles servent :
   a. Au démarrage de la phase I
   b. Pendant la commercialisation

   pour justifier de sa qualité (4 points)

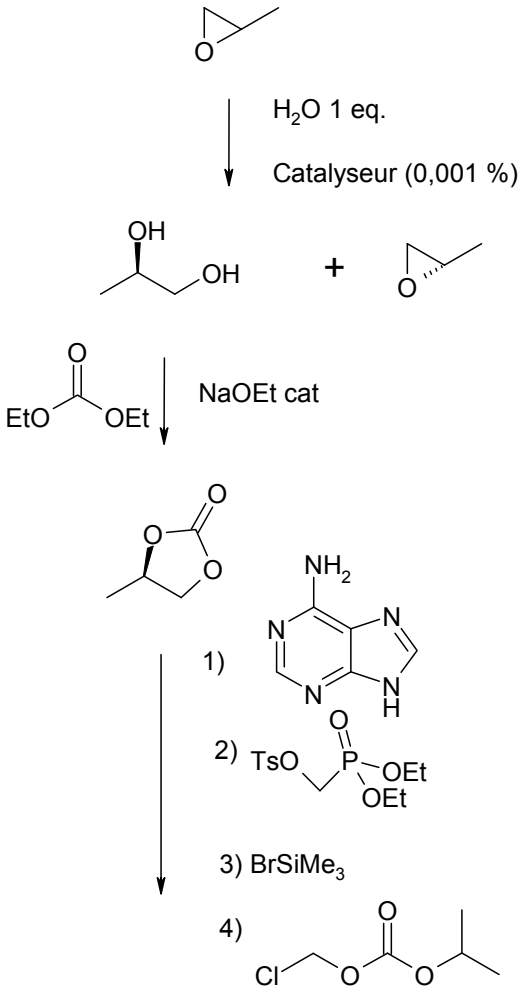
IV) Le Tenofovir Disopropoxil est formulé en comprimés. Quelles sont les techniques permettant de déterminer la présence de polymorphisme et d'identifier les différentes formes cristallines dans une principe actif ? Discuter brièvement les avantages et les inconvénients. (2 points)

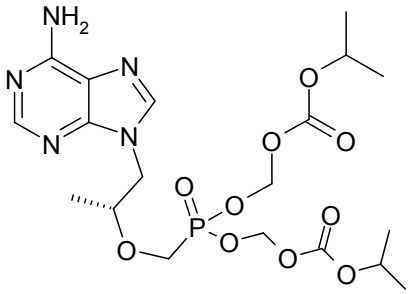
V) Le procédé d'obtention du produit a fortement évolué entre l'entrée en phase I et la production commerciale (décrit ci-après). En quoi le procédé de production commerciale est-il plus avantageux que le procédé initial (8 points) ?

Procédé initial



Procédé commercial





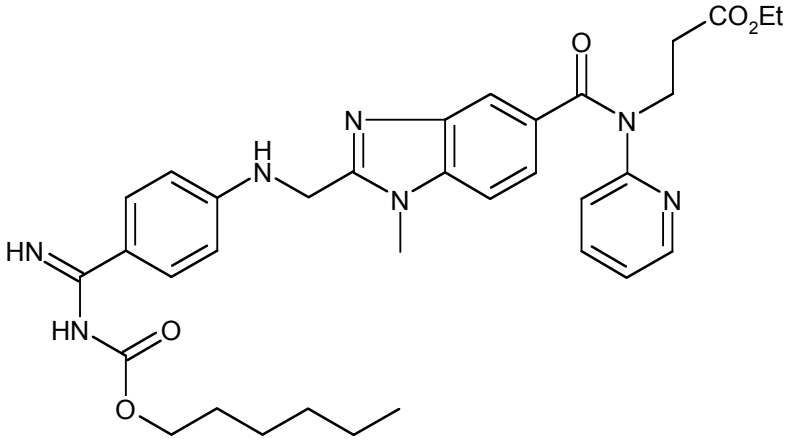
Tenofovir Disoproxil

2007

Licence Professionnelle Industries Chimiques et Pharmaceutiques : BPL & BPF

Examen de chimie thérapeutique du 28 juin 2007- durée 1h30

La société Boehringer Ingelheim conduit actuellement des études de phases III avec la molécule suivante appelée Dibigatran Etexilate. L'indication thérapeutique visée est la prévention de la thrombose après une chirurgie orthopédique majeure et la prévention des accidents cardiovasculaires cérébraux dans la fibrilation auriculaire.



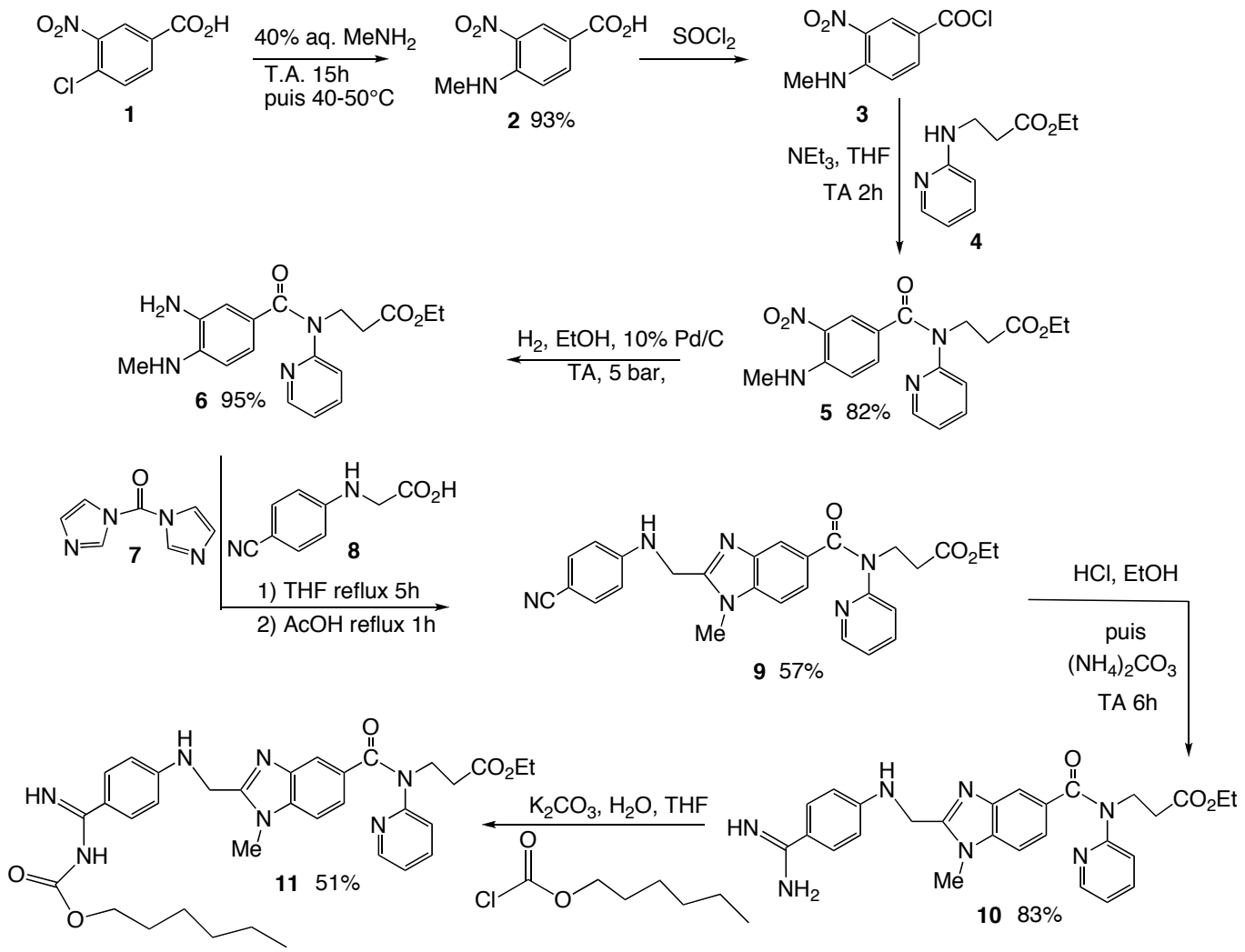
1) (2 points)
Quelles étapes ou phases de développement sont nécessaires pour que ce principe actif soit autorisé par les autorités de santé (FDA, EMEA.) ?

2) (4 points)
Quel est la finalité de chacune des phases ? Préciser les durées des phases et le principe des tests pratiqués dans chaque phase

3) (4 points)
Lister au minimum 7 analyses différentes à réaliser sur le principe actif afin de le libérer pour utilisation chez l'homme :

- Au démarrage de la phase I
- Pendant la commercialisation future

4) (8 points)
Le procédé d'obtention du produit est le suivant. Indiquer 8 avantages ou inconvénients de ce procédé de fabrication en vue de la production commerciale du principe actif?


O2N
CO2H
Cl
1
40% aq. MeNH2
T.A. 15h
puis 40-50°C
MeHN
2 93%
SOCl2
COCl
3
NEt3, THF
TA 2h
HN
CO2Et
N
4
5 82%
H2, EtOH, 10% Pd/C
TA, 5 bar,
H2N
6 95%
7
NC
8
1) THF reflux 5h
2) AcOH reflux 1h
9 57%
HCl, EtOH
puis
(NH4)2CO3
TA 6h
NH2
10 83%
K2CO3, H2O, THF
Me
11 51%
NH