

Molécules et Médicaments *de la conception au développement*

- Introduction
- Nomenclature des hétérocycles
- Les hétérocycles en Chimie Médicinale
- Les hétérocycles à 3 chaînons
- Les hétérocycles à 4 chaînons
- Les hétérocycles à 5 chaînons
- Les hétérocycles à 6 chaînons
- Les hétérocycles à >6 chaînons



3 INTERVENANTS

• Laure HABERKORN

Institut de R&D SERVIER – Paris-Saclay

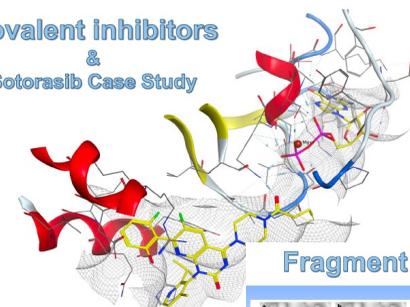
• Yann LAMOTTE

Oncodesign – Les Ulis

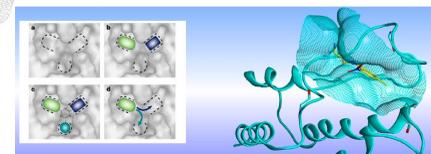
• Philippe DAUBAN

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS

Covalent inhibitors
&
Sotorasib Case Study



Fragment Based Drug Design



AI in Drug Discovery

The view of a medicinal chemist



Yann LAMOTTE, PhD
ylamotte@oncodesign-services.com

université
PARIS-SACLAY



NATURAL PRODUCTS AND
MEDICINAL CHEMISTRY

CHEMICAL BIOLOGY

ORGANIC SYNTHESIS AND
CATALYTIC METHODS

ANALYTICAL AND STRUCTURAL
CHEMISTRY AND BIOLOGY

Philippe DAUBAN
Directeur de Recherches CNRS
e.mail. philippe.dauban@cnrs.fr

Institut de Chimie des Substances Naturelles
Equipe de Recherche

- 2 Anticancer drugs

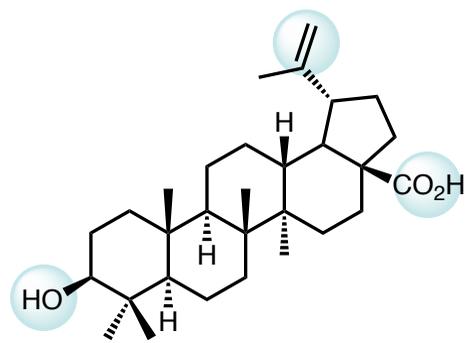
- Navelbine[®] (Pierre Fabre)
- Taxotère[®] (Sanofi-Aventis)



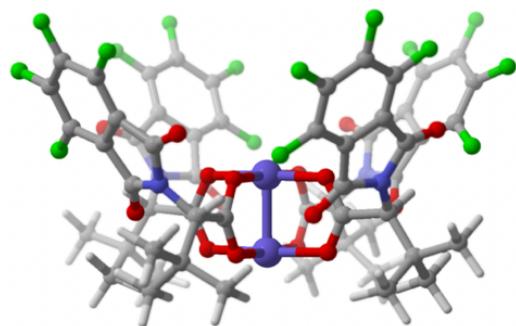
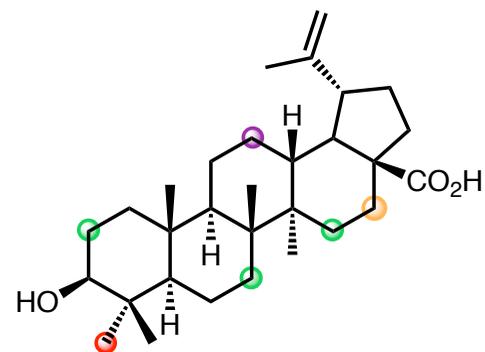
- Felkin's rules

Thèmes de recherches
Synthèse Organique :
Catalyse Organométallique (Rh)
Réactions de Fonctionnalisation C(sp³)-H
Chimie synthétique des nitrènes
Chimie Hétérocyclique
Catalyse Photoredox
Applications :
Chimie Médicinale

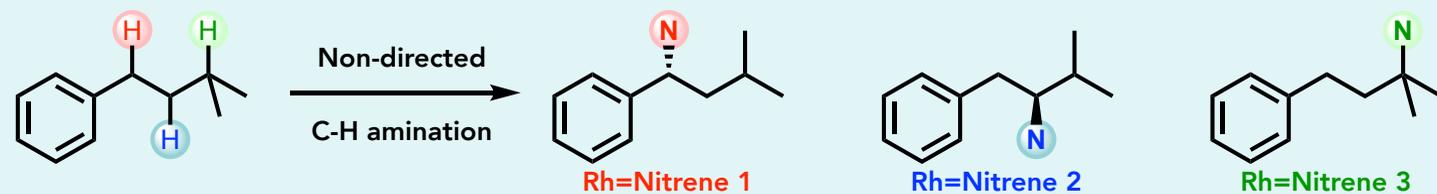




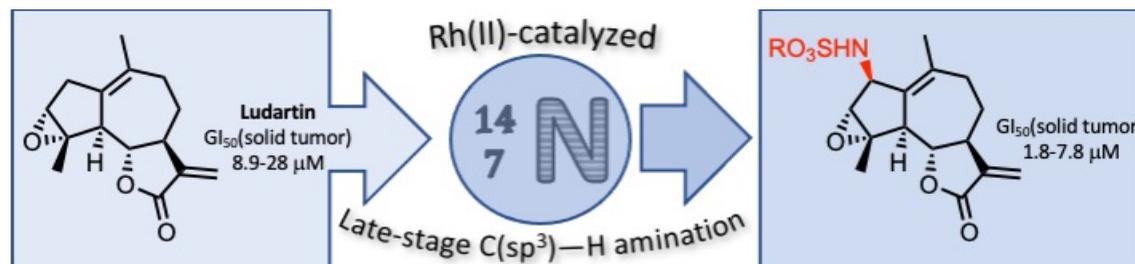
Betullinic acid
 Poor pharmacokinetic profile



Rh=Nitrene controlled C-H Functionalization

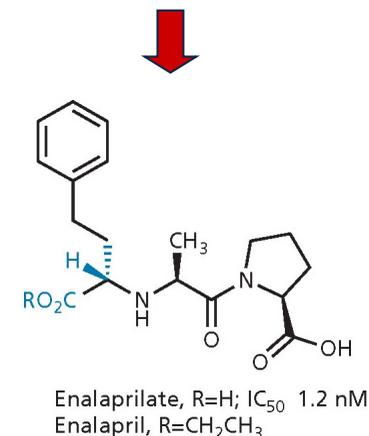
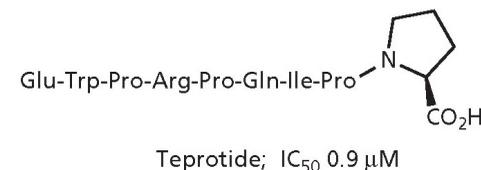


Natural products



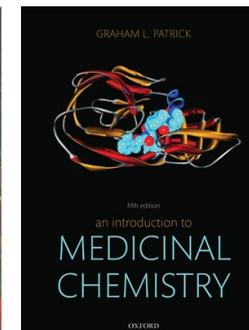
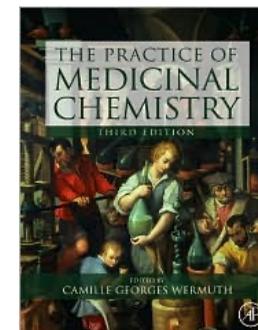
Molécules et Médicaments: Chimie Médicinale - Introduction et principes généraux

- Introduction : le développement pharmaceutique
> Comprendre pourquoi 1 molécule sur 100.000 devient un médicament
- Nature des interactions molécule-cible
> Comprendre comment agit un principe actif au niveau moléculaire
- « Drug Discovery »
> Comprendre l'origine des têtes de série ou « leads »
- « Drug Design »
> Comprendre comment transformer la tête de série en candidat médicament
Propriétés pharmacodynamiques, pharmacocinétiques, prodrogues
- Chimie médicinale : Développements en chimie organique
> La créativité du chimiste organicien au service de la chimie médicinale
 1. Le Fluor en chimie médicinale
 2. Le groupement Méthyle en chimie médicinale
 3. Nouveaux motifs : oxétane, cyclopropane, « escape from flatland »
- Fonctionnalisation C-H en chimie médicinale
 1. Introduction
 2. Catalytic C-H Functionalization by C-H Activation (inner-sphere mechanism)
 3. Catalytic C-H Functionalization by C-H Insertion (outer-sphere mechanism)
 4. Catalytic C-H Functionalization using radicals
 5. Applications of Catalytic C-H Functionalization



Lectures recommandées

- The Practice of Medicinal Chemistry, 3rd Edition, C.-G. Wermuth, Academic Press 2008
- An Introduction to Medicinal Chemistry, 5th Edition, G.L. Patrick, Oxford University Press 2013



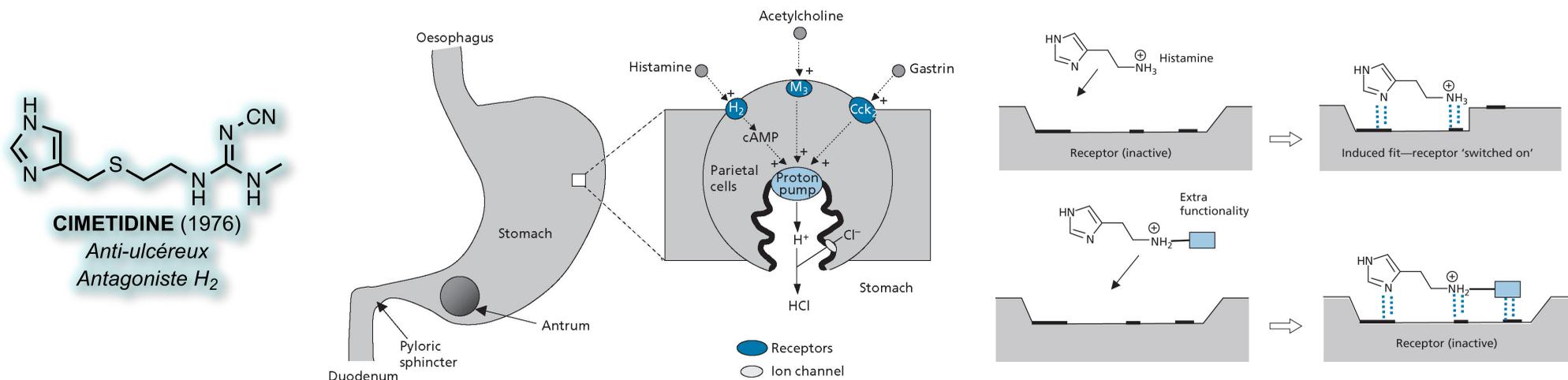
Chimie Médicinale

Introduction et principes généraux

- Introduction : le développement pharmaceutique
- Nature des interactions molécule-cible
- « Drug Discovery »
- « Drug Design »
- Chimie médicinale : Développements en chimie organique
- Fonctionnalisation C-H en chimie médicinale

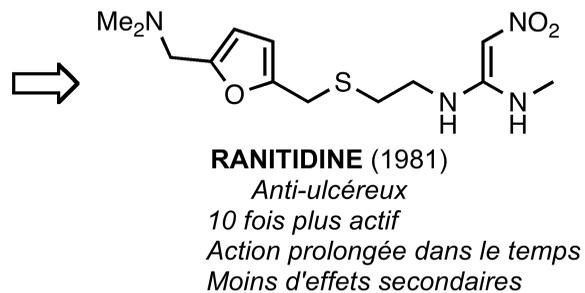
Introduction : *Objectif de la recherche pharmaceutique*

> Découvrir de nouveaux médicaments « chefs de file » ou « lead »



> Découvrir des molécules de perfectionnement thérapeutique

- Améliorer l'index thérapeutique du chef de file, sa spécificité d'action, son sort dans l'organisme...



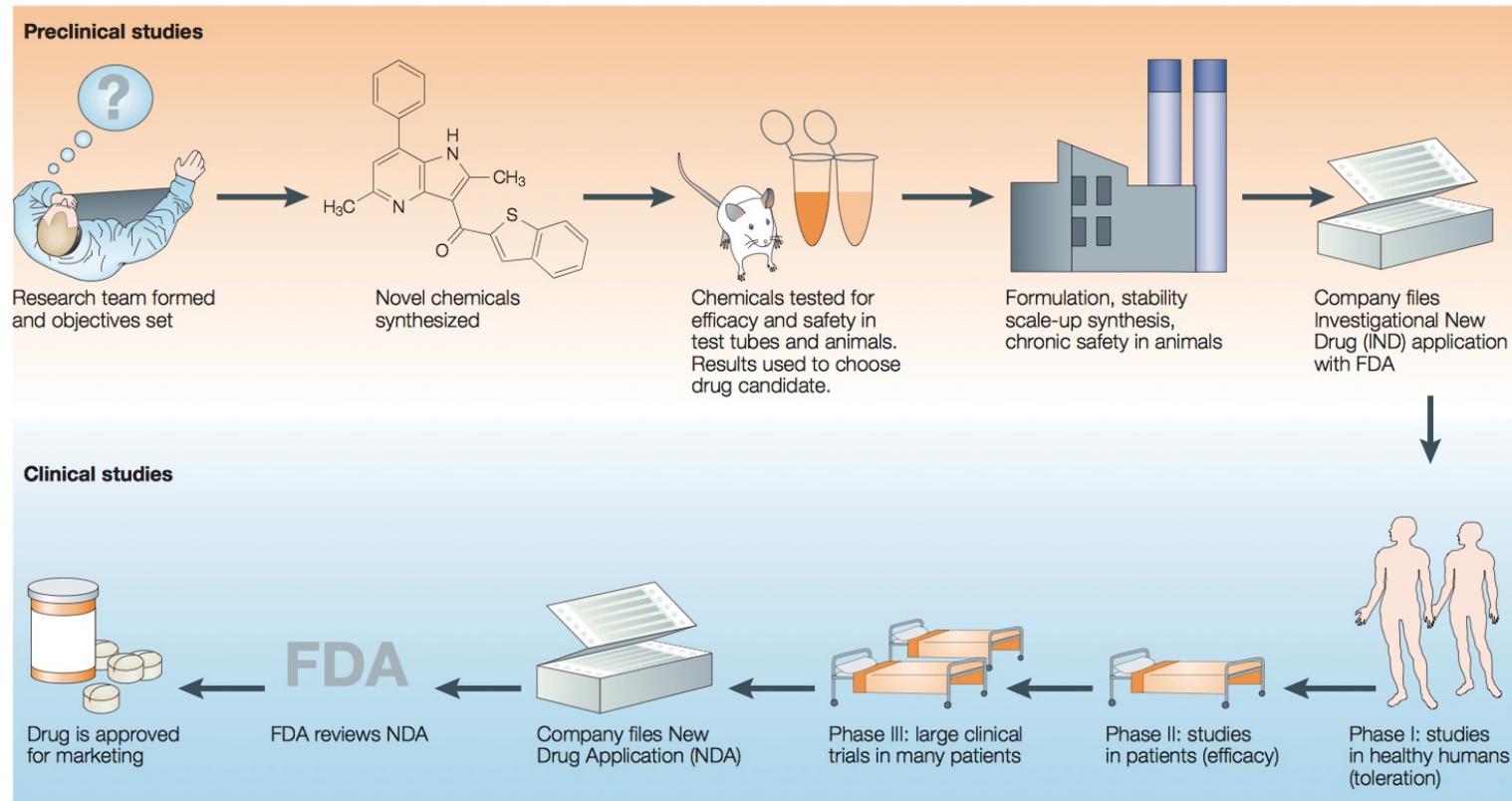
- Le développement pharmaceutique

- Trois phases principales

- Découverte et développement d'un médicament en industrie aujourd'hui**

« **Drug Discovery** » *Identification et validation de la cible biologique et de « hits »*

« **Drug Design** » *Optimisation d'un composé tête de série*



• La phase de découverte

Phase exploratoire

• Choix de la maladie

Besoins médicaux - facteurs économiques

*exemples : antibiotiques**pathologies liées au vieillissement**antipaludéens*

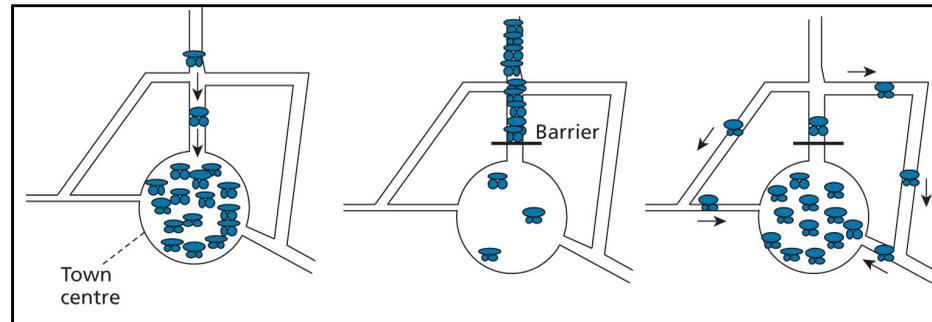
Stratégie du laboratoire / concurrence / taux de succès (Alzheimer)

• Choix d'une cible thérapeutique

Pertinence

Distribution

sélectivité espèces, cellules



• Choix du test biologique

In vitro et/ou In vivo ?

Méthodes de screening / nombre de composés

• Criblage et choix du composé « tête de série »

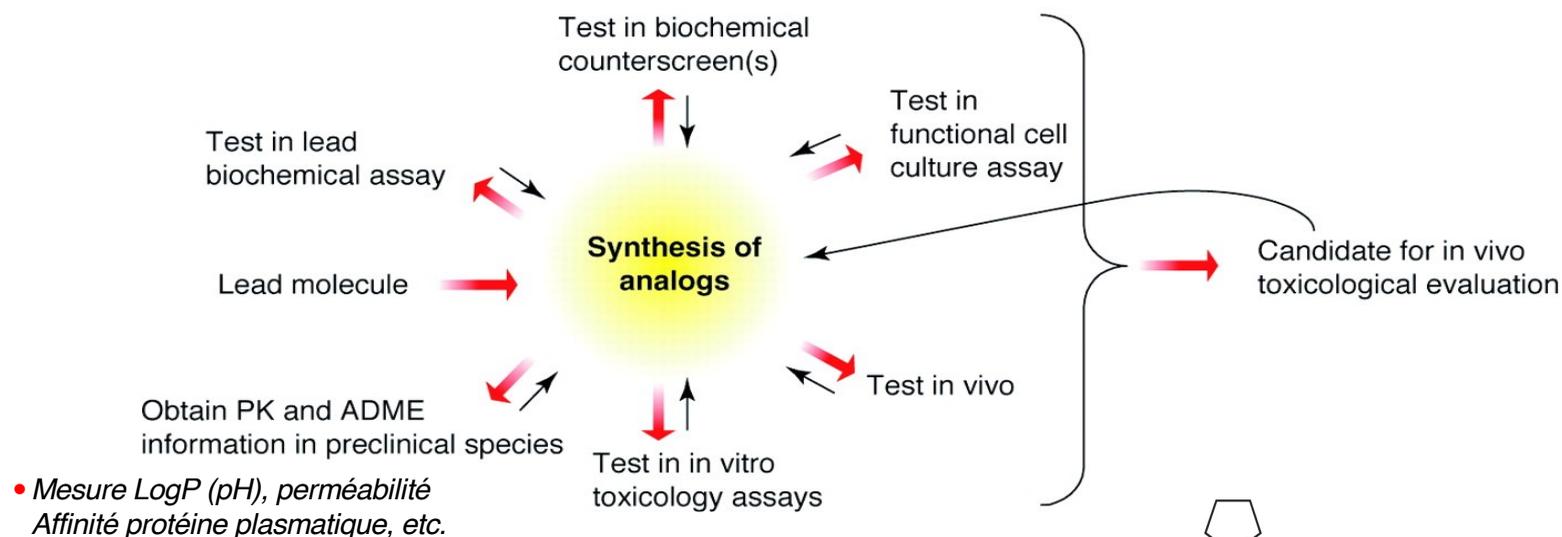
Isolement / Structure / Brevetabilité

> 1 ou Plusieurs « Hits »

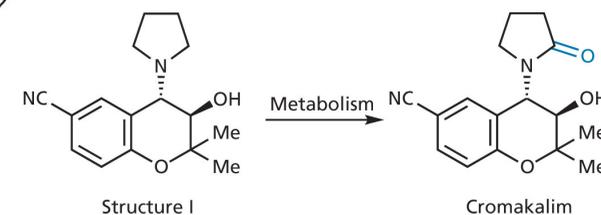
• **La phase d'optimisation**

« Hit to Lead » then « Lead Optimisation »

- Etude de Relations Structure-Activité
- Optimisation des propriétés pharmacodynamiques
- Optimisation des propriétés pharmacocinétiques



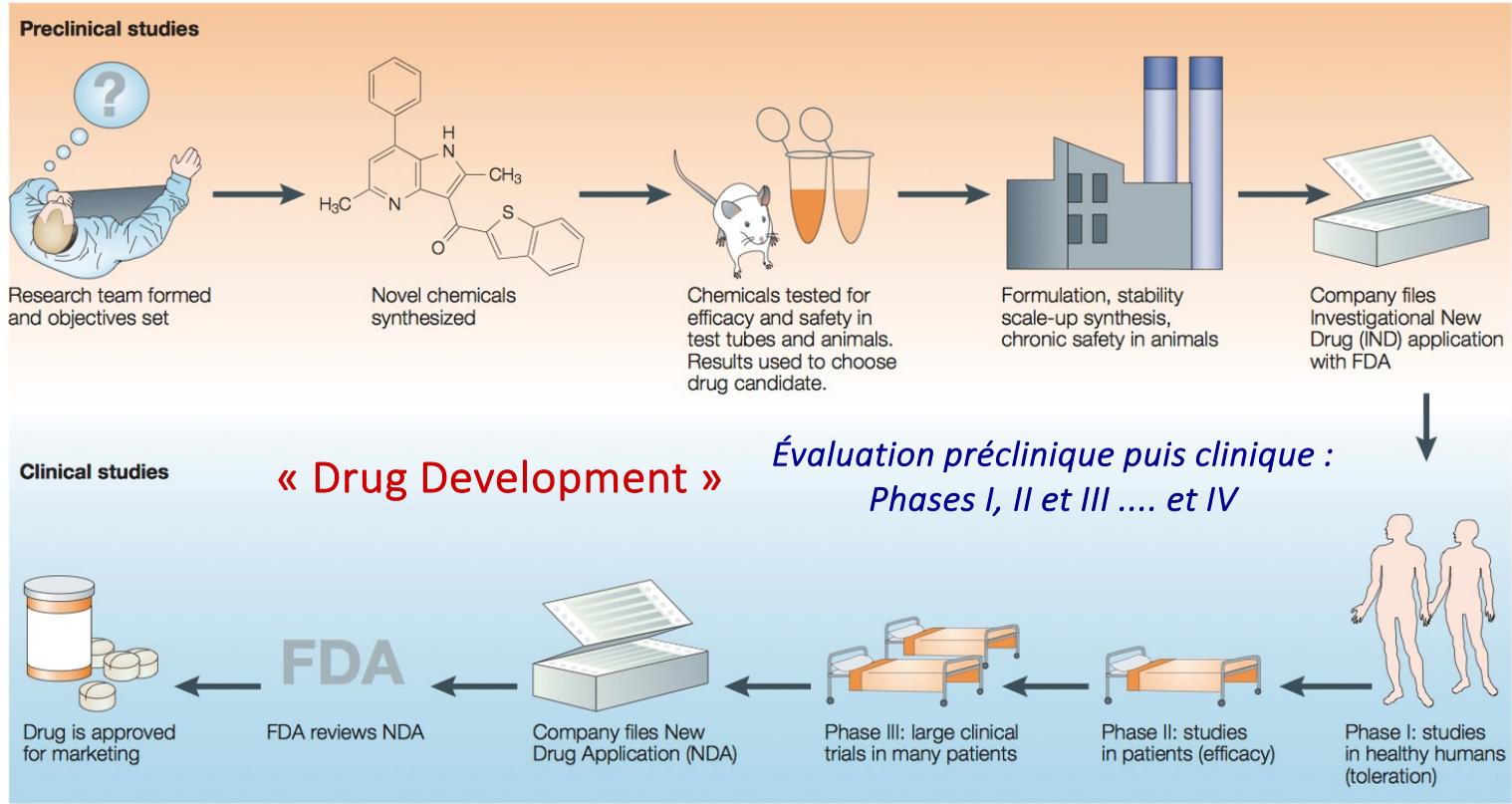
- Etudes des métabolites -> **Parfois de bonnes surprises**

> **Identifier la meilleure molécule***Moins toxique, formulable, active in vivo*

Le développement pharmaceutique

1. Trois phases principales

Découverte et développement d'un médicament en industrie aujourd'hui



- **La phase préclinique**

permet d'affiner les connaissances du produit chez l'animal

- **Connaissance exacte de la molécule**

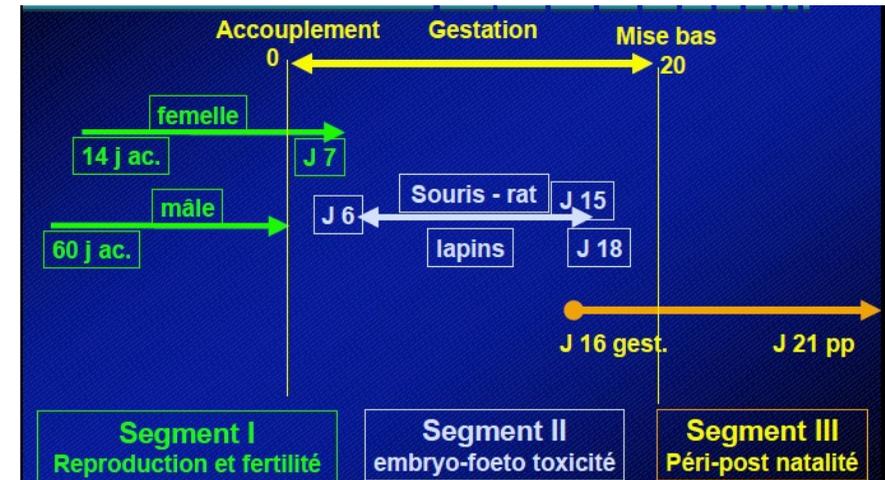
- Faisabilité de la synthèse industrielle du principe actif (pilote) avec une Qualité « clinique »
Pureté > 99% et impuretés clairement identifiées
- Reculs de stabilité suffisants (6 mois)

- **Connaissance suffisante du principe actif**

- Etudes toxicologiques
 1. *Toxicité aiguë* (DL_{50} sur au moins 2 espèces animales).
 2. *Toxicité par administration répétée*
- Evaluation du risque mutagène
- Etude des effets sur la reproduction

Conséquences

 1. sur la fertilité
 2. sur l'embryon
 3. sur la péri- et post-natalité



> **Objectif principal du passage Animal-Homme : assurer la sécurité de l'homme**

Des effets indésirables chez l'Homme peuvent ne pas avoir été décelés chez l'animal

• **La phase clinique I**

1ère administration à l'homme

volontaires sains (sauf cas des anticancéreux)

Durée : environ 1 an sur 100 à 200 personnes. 5 à 30kg de produit

• **Etude de la tolérance clinique et biologique chez l'homme**

- Etudes pharmacocinétiques (composés radiomarqués)

- Détermination de la dose maximale tolérée

1ère dose administrée : 1/10 de la dose maximale sans effets chez l'animal

- Population restreinte dans certains cas

Ex: Alzheimer

• **La phase clinique II**

> **Phase Clinique IIa**

Vérification de l'effet thérapeutique et effets secondaires à court terme

Nombre limité de sujets malades.

> **Fin du développement recherche : molécule = médicament ?**

• La phase clinique II

> Début du développement industriel : molécule > médicament

> La phase de développement : Phase Clinique IIb

Détermination de la dose thérapeutique efficace,
la posologie et le type d'administration, interaction médicamenteuse

Nombre plus large de sujets malades

Durée : environ 2 ans - 20 à 80 patients par dose étudiée. 30 à 100kg de produit

- Tests en double aveugle / placebo ou / médicament existant (cancer ou SIDA)

• La phase clinique III

IIIa. Démontrer la sûreté et l'efficacité du nouveau médicament

Population encore plus large de patients

IIIb. Comparaison avec les médicaments déjà sur le marché

Effectuée entre l'enregistrement et l'AMM

Durée : environ 3 ans - 50 à 300kg de produit

• **Objectif 1: Obtenir l'enregistrement international (A.M.M.)**

- Rapport bénéfique / risque favorable
 - Qualité pharmaceutique irréprochable
 - Sécurité d'emploi en pré-clinique et clinique
- Efficacité clinique prouvée dans l'indication revendiquée

• **Objectif 2: Obtenir un « pricing » (Prix et Remboursement) satisfaisant**

- Produits répondant à un besoin thérapeutique : Service Médical Rendu
Paramètre définissant **en absolu** l'intérêt du médicament

A : efficacité majeure à importante = avancée thérapeutique majeure.	65%
B : Efficacité établie = progrès thérapeutique faible à modéré.	35%
C : Efficacité modeste à marginale = progrès thérapeutique insuffisant.	0%

- Phase Clinique IV

- L'étude du médicament ne s'arrête pas après sa mise sur le marché

FDA Drug Recall Procedure:

- After receiving feedback from MedWatch regarding adverse effect, a health hazard evaluation is conducted which categorizes drug's risk by class:

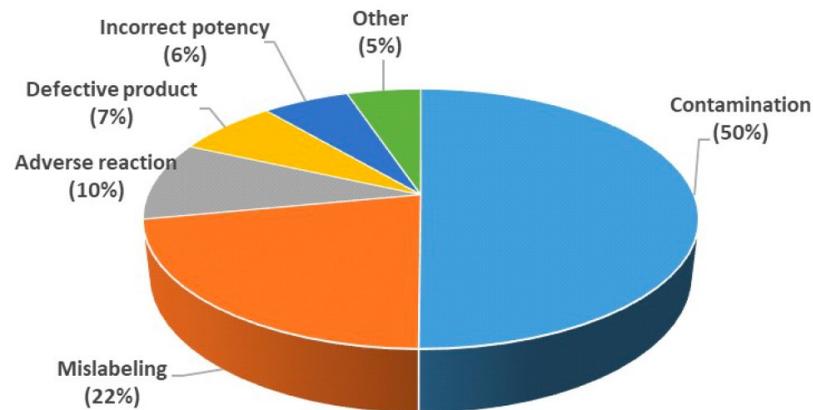
Class I - a dangerous and defective product that can cause severe health complications, or even death

Class II - a product with the potential to cause a temporary or serious health problem

Class III - a product that is unlikely to result in any adverse health reaction, but that violates an FDA labeling or manufacturing law

Recalled drugs in years 2012-2021: **Class I** (10.3%), **Class II** (79.5%), **Class III** (10.2%)

Most common reasons for drug recall



Contamination par des nitrosamines

Publication des premières procédures analytiques de dosage des impuretés nitrosamine dérivées de la substance active (NDSRI) et des contaminants issus des intermédiaires de fabrication développées par les OMCL

EDQM | STRASBOURG, FRANCE | 28/03/2024

Les laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) du Réseau général européen des OMCL...

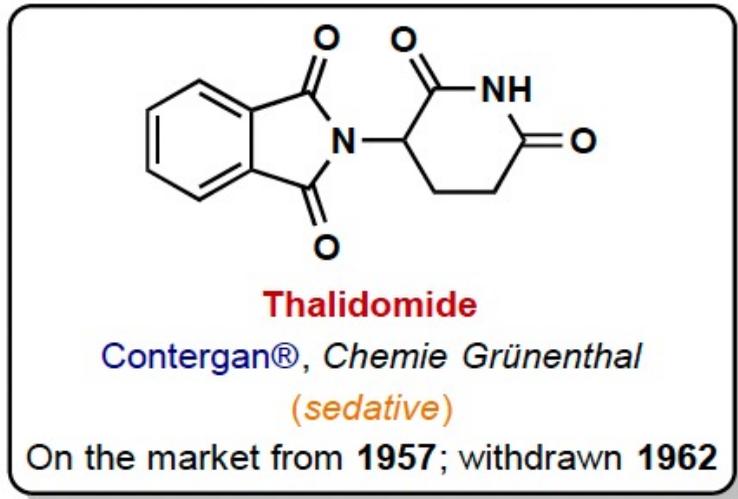
Voir toutes les actualités N-Nitrosamine >

En 2018, la présence de nitrosamines (*N*-nitrosodiéthylamine - NDEA - et *N*-nitrosodiméthylamine — NDMA) a été détectée dans un certain nombre de substances actives et de médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension. Les *N*-nitrosamines sont classées comme carcinogènes probables pour l'homme. Conformément aux dispositions réglementaires

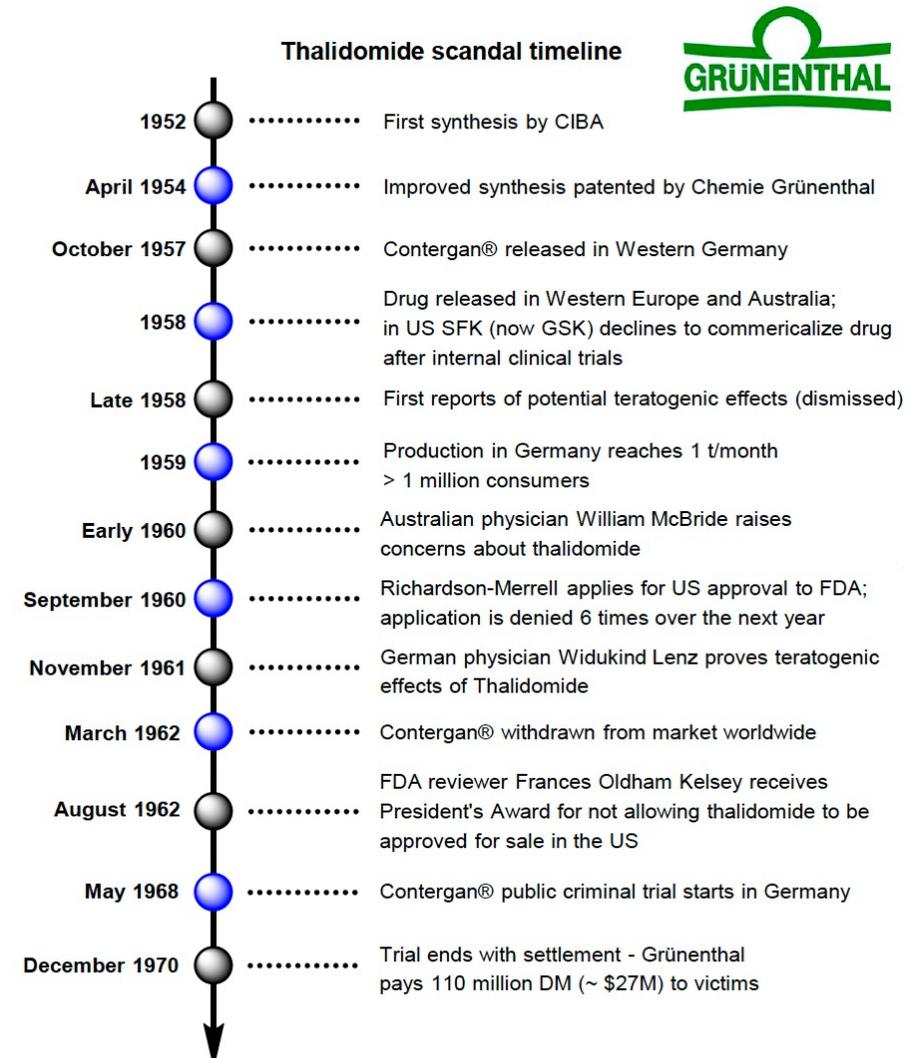
Source: *AJHP* 2016, 73, 235

- Phase Clinique IV

- L'étude du médicament ne s'arrête pas après sa mise sur le marché

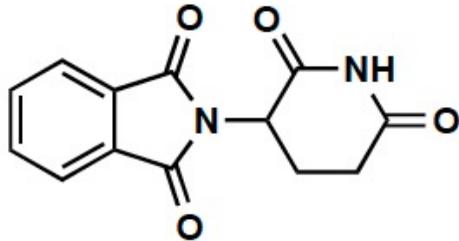


- Promoted as a drug for anxiety, trouble sleeping, and morning sickness
- No clinical studies on pregnant women were conducted
- Withdrawn due to embryo-toxic and teratogenic effect
- Most dangerous before third trimester
- Single 50 mg dose is enough to cause teratogenic effect
- > 10,000 children born with severe deformities, ~40% died after birth
- Not approved by FDA at that time, in US only 17 cases of thalidomide victims

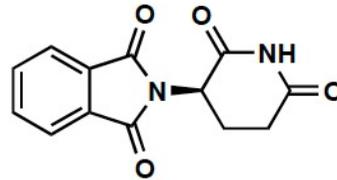


• Phase Clinique IV

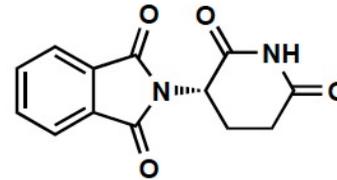
- L'étude du médicament ne s'arrête pas après sa mise sur le marché

**Thalidomide**

Contergan®, Chemie Grünenthal

*(sedative)*On the market from **1957**; withdrawn **1962**

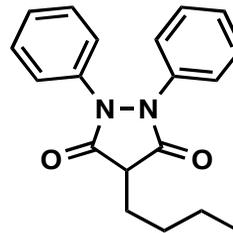
isomer R

desired sedative effect

isomer S

*teratogenic, embryo-toxic***Myth:** *Thalidomide disaster could be avoided if pure isomer R was marketed***Fact:** *Both isomers epimerise rapidly in vivo for both oral and IV dosing**Toxicol. Sci. 2009, 110, 4*

- Approved in 1998 for treatment of leprosy (Celgene, Thalomid®)
- Approved in 2006 as an orphan drug for treatment of multiple myeloma cancer (Celgene)

**PHENYLBUTAZONE***Antiinflammatoire*

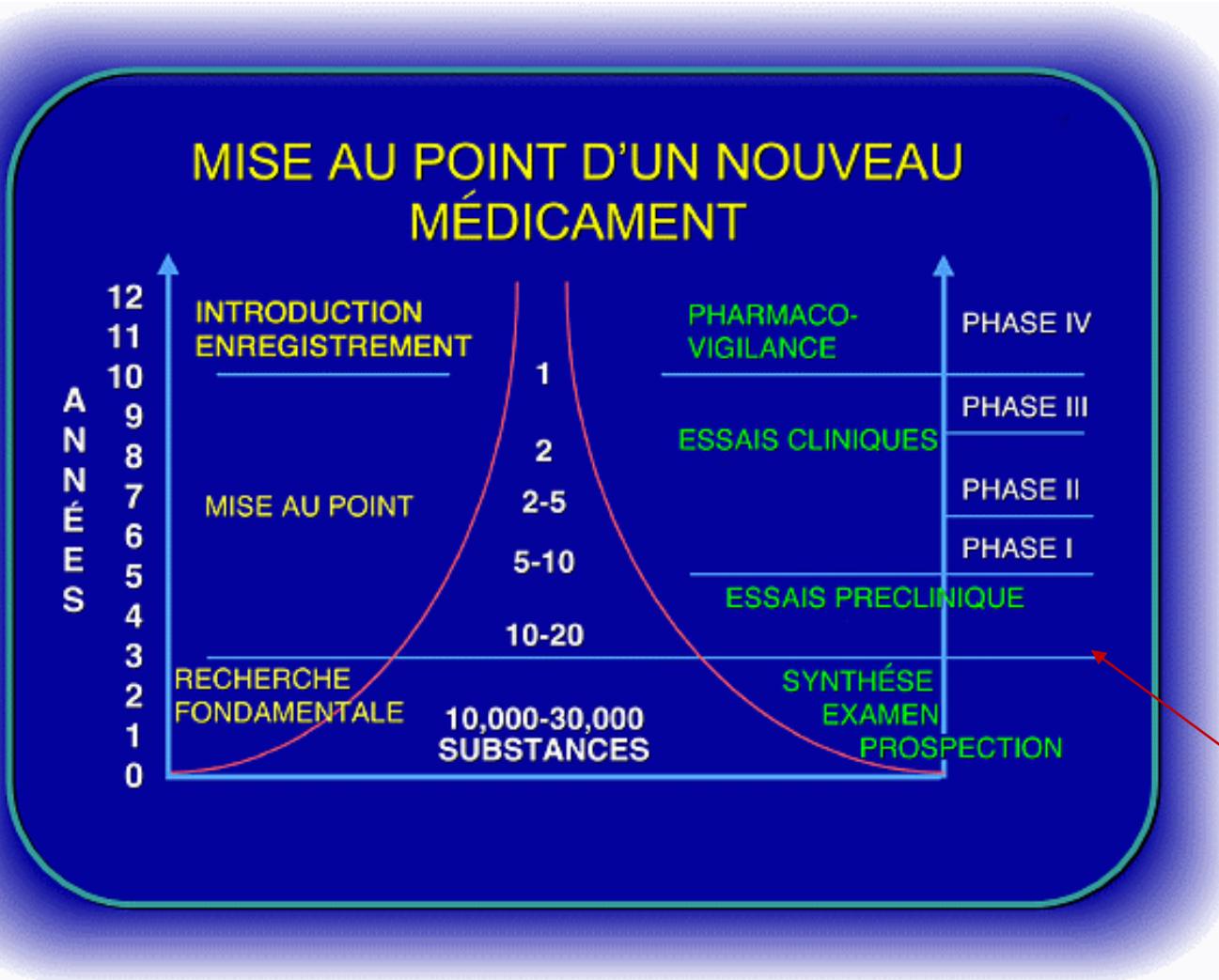
Effets secondaires rares mais fatals

22 cas sur 1.000.000

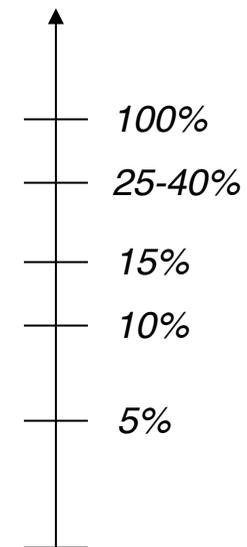
(indécelable lors d'une phase III)

0,0022%

- Un processus long ... et coûteux



Overall cost:
ca. 1.200.000.000 \$



Prise de brevet au début de la phase préclinique

Lifetime of a patent?

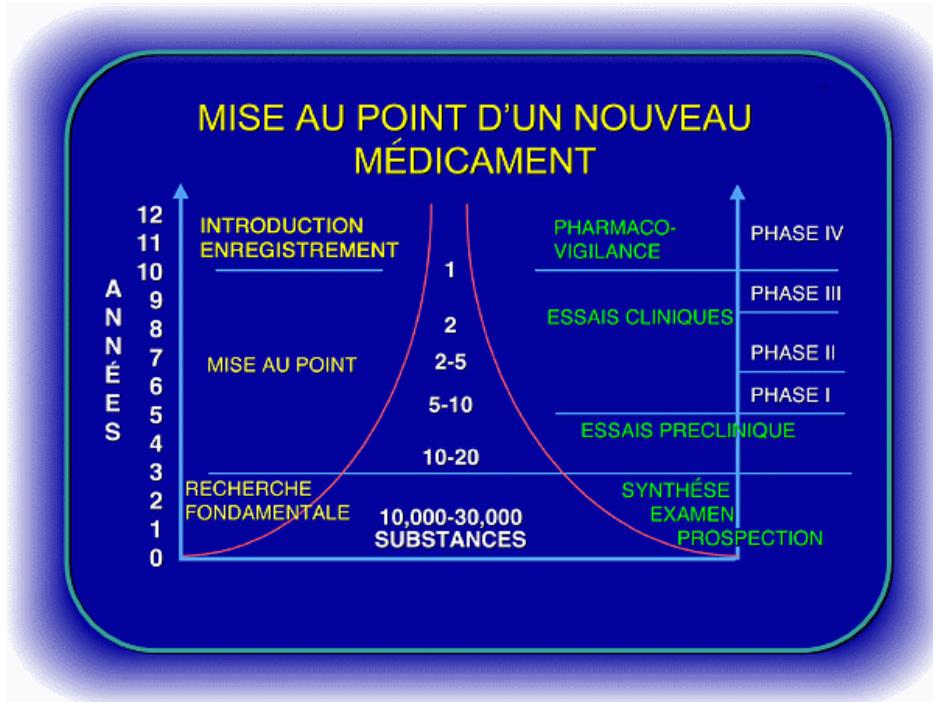
>Certificat Complémentaire de Protection



- Le développement pharmaceutique

6. Quelques chiffres

- Un processus long ... et risqué



- Phase III** : taux de succès en hausse
- Phase II** : taux de succès le plus bas parmi les phases
Analyse de projets issus de groupes pharmas :
taux de succès 28% (2006-07) ; 18% (2008-09) ; < 20% (2009-11)

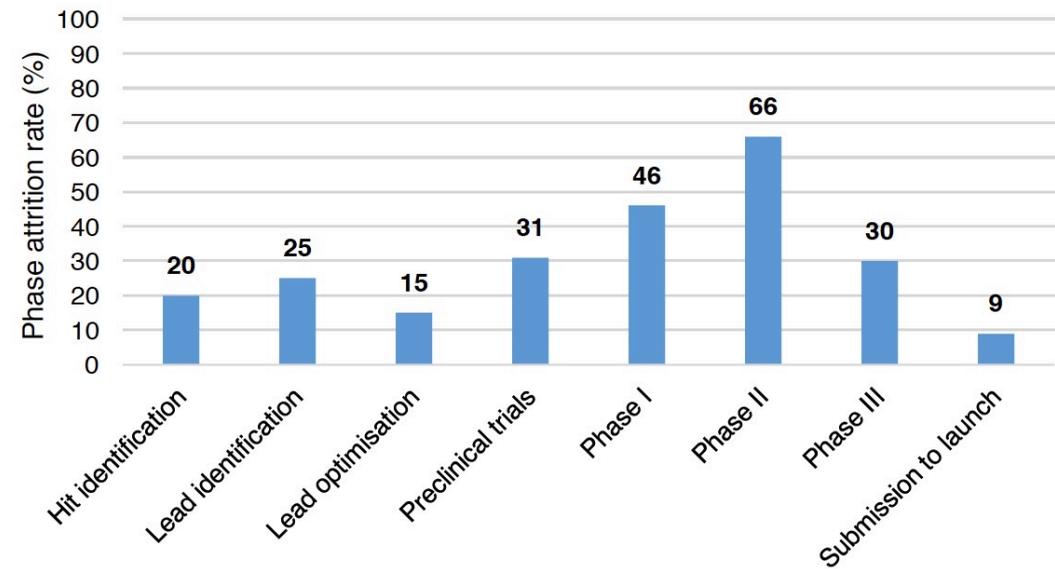
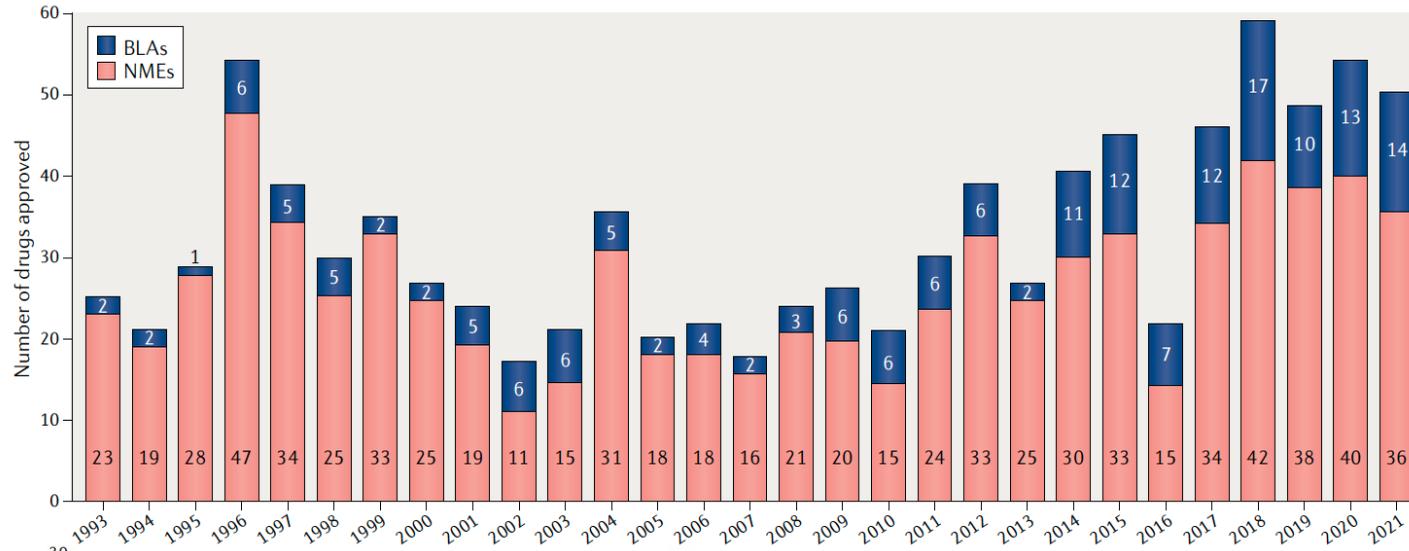
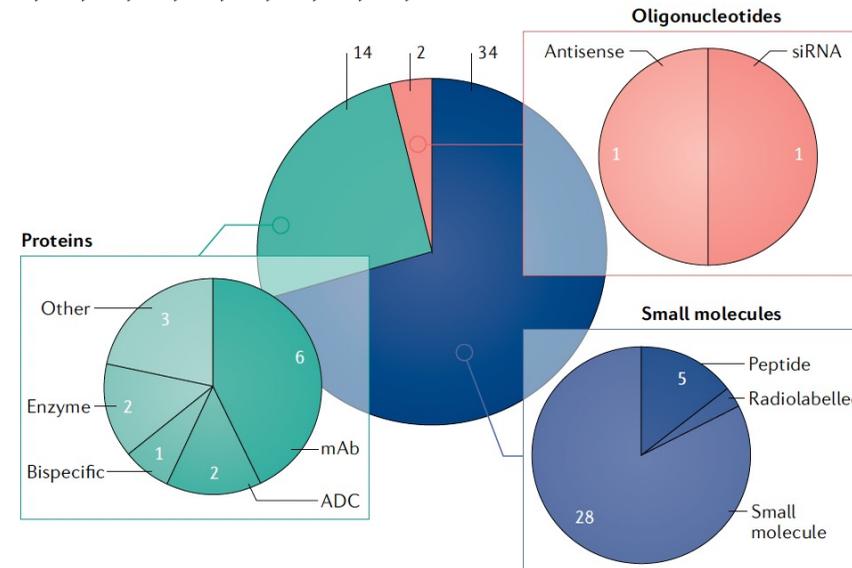
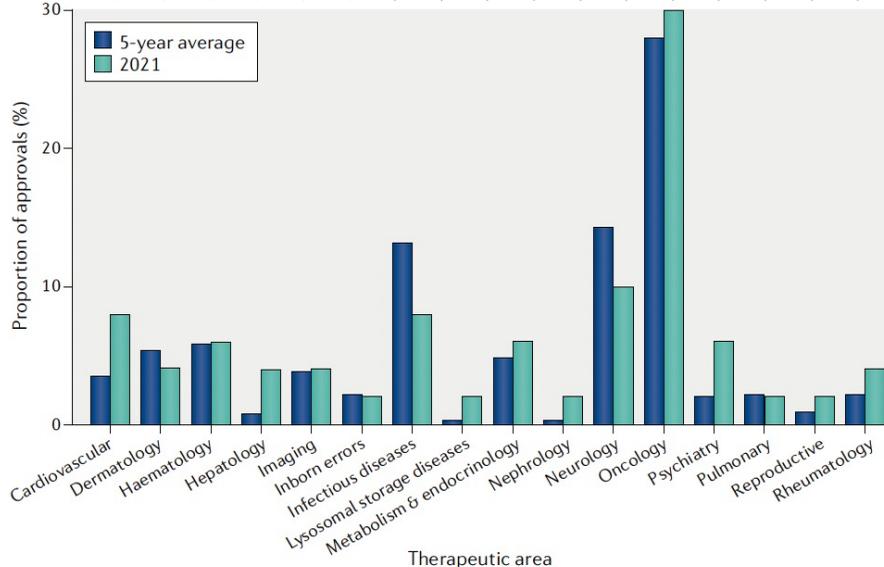


Figure 5: Attrition rates for the stages of drug discovery and development

Statistiques : mise sur le marché des médicaments



The agency's Center for Drug Evaluation and Research (CDER) approved 50 novel therapeutics in 2021, down from 53 in 2020. The 5- year average sits at 51 drugs per year. A decade ago, it was 24 drugs per year.

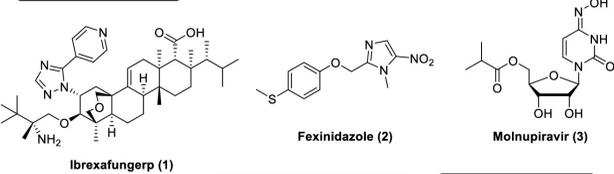


Le développement pharmaceutique

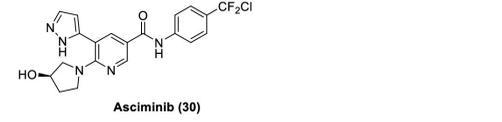
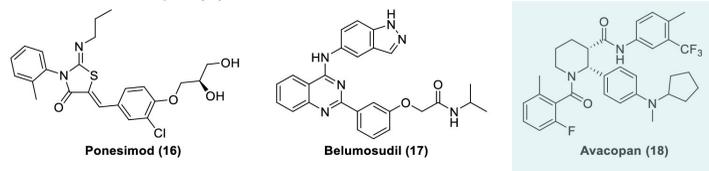
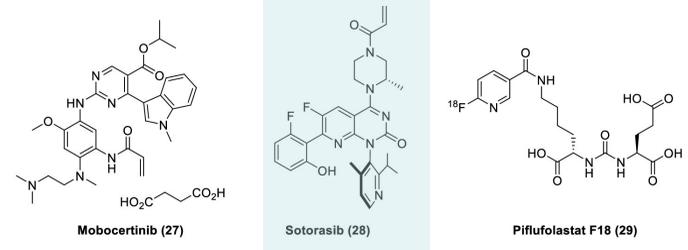
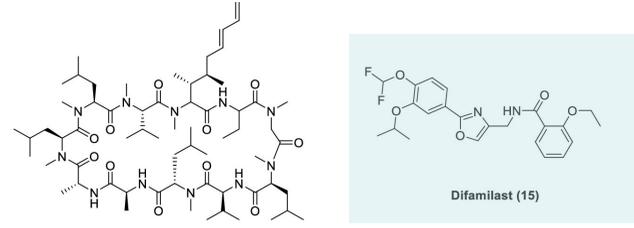
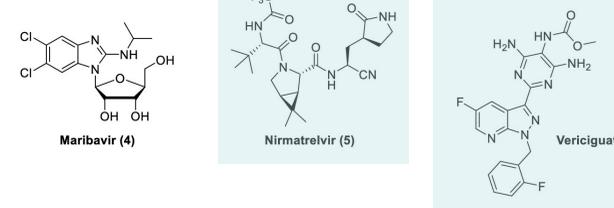
6. Quelques chiffres

New drugs approved in 2021: Flatland, N, F

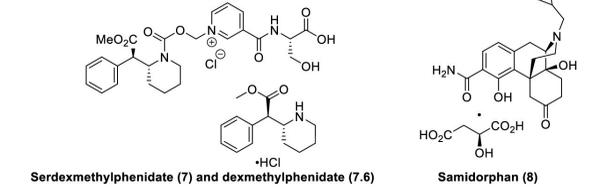
Anti-Infective Drugs (1-5)



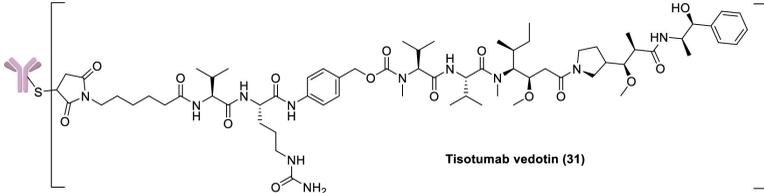
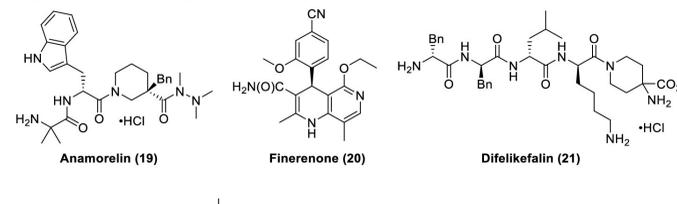
Cardiovascular Drugs (6)



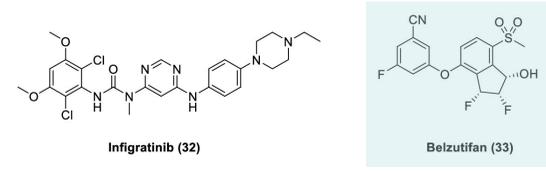
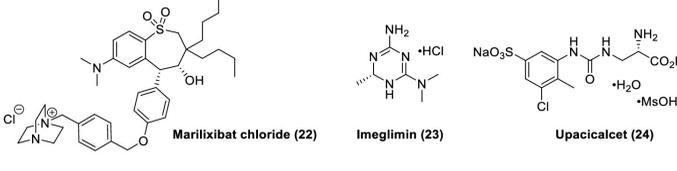
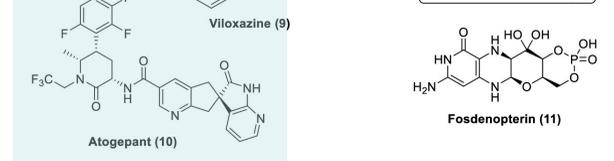
Central Nervous System Drugs (7-10)



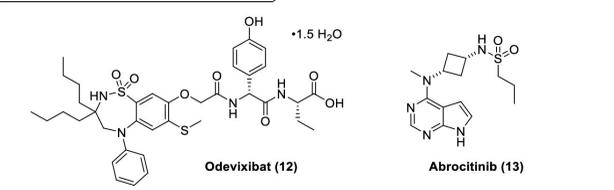
Metabolic Drugs (19-24)



Genetic Disease Drugs (11)



Inflammation and Immunologic Drugs (12-18)



Oncology Drugs (25-34)

