

Bases chimiques et pharmacologiques des AINS

**CFA – Paris
18 avril 2014**

CONFLITS D'INTERETS

- Intérêts financiers : néant
- Liens durables ou permanents : néant
- Interventions ponctuelles : néant
- Intérêts indirects : néant

AIS - GLUCOCORTICOIDES

- **Hydrocortisone** **1954 AMM.Fr**
- **Prednisone (CORTANCYL®) 1955 AMM.Fr**

[Kendall, Reichstein, Hench (1950)]



AINS

- **Phénylbutazone (BUTAZOLIDINE®) 1954 AMM.Fr**
- **Ibuprofène (BRUFEN®) 1972 AMM.Fr**
- **Théorie de la COX 1971**

[Vane, Samuelson, Bergstrom (1982)]



A L'ORIGINE

- **Paracelse P. (1493 – 1541). Alchimiste suisse
« Théorie des signatures »**
- **Kolb H. Synthèse de l'acide salicylique – 1874**
- **Hofmann F. Synthèse de l'acide acétylsalicylique
– 1897**
- **Brevet ASPIRIN (Bayer) → 1917**

ASPIRINE

▪ **VIDAL 1914 – ASPIRINE VICARIO**

(17 Bd Haussmann – Paris – Agents des produits Bayer)

Co-marketing – ASPIRINE BAYER (Fr 1910)

(Laboratoire des produits Bayer 52 rue Sedaine – Paris)

ASPIRINE VICARIO

Acide acétylsalicylique

Granulée dosée à 0,50 cgr., par cuillerée à café.

Comprimés Vicario dosés à 0,50 cgr. par comprimé.

Dose. — 1 à 4 gr. par jour et plus. Eviter l'administration simultanée des alcalins.

Propriétés thérapeutiques. — Action calmante, Innocuité absolue, Analgésique des douleurs rhumatismales et arthritiques sous toutes les formes, Antithermique chez les tuberculeux et surtout chez les rhumatisants aigus.

Indications. — Toutes les affections rhumatismales : Rhumatisme aigu, Grippe, Goutte, Sciatique, Lumbago.

Prix réglementé :

Granulé, 3 fr. 50 le flacon

Comprimés, 1 fr. 50 le tube

Pour éviter toute substitution :

Exiger la Marque "VICARIO"

Laboratoire VICARIO

17, Boulevard Haussmann, PARIS

ASPIRINE

15 Mars 1915

- **Séquestre des Biens de Bayer (décret 27.09.1914)**
- **Aspirine « Usine du Rhône »
(« pure de tout mélange allemand »)**
- **1928 – retour ASPIRINE BAYER en France
à côté de 6 autres « ASPIRINE »**

Classification générationnelle des AINS

(Dates = celles de “l’AMM” en France)

1ère Génération (≈ 1950 – 1960)

Groupes	DCI	Nom de spécialité (®)	Dates
Salicylés	Aspirine	(ASPIRINE VICARIO)	1914
Pyrazolés	Phénylbutazone	(BUTAZOLIDINE®)	1954
Indolés	Indométacine	(INDOCID®)	1966
Anthraniliques	Acide niflumique	(NIFLURIL®)	1967

2^{ème} Génération (≈ 1970 – 1980)

Groupes	DCI	Nom de spécialité (®)	Dates
Arylpropioniques	Ibuprofène Kétoprofène Naproxène	(BRUFEN®) (PROFENID®) (NAPROSYNE®)	1972 1973 1975
Arylacétiques	Diclofénac	(VOLTARENE®)	1976
Oxicams	Piroxicam	(FELDENE®)	1981

3^{ème} Génération (≈ 1990 – 2000)

	DCI	Nom de spécialité (®)	Dates
	Nimésulide	(NEXEN®)	1998
	Méloxicam	(MOBIC®)	1999
	Nabumétone	(NABUCOX®)	1999

4^{ème} Génération (≈ 2000 – 2010)

Groupe	DCI	Nom de spécialité (®)	Dates
Coxibs	Rofécoxib	(VIOXX®)	1999
	Célécoxib	(CELEBREX®)	2000
	Parécoxib	(DYNASTA®)	2003
	Etoricoxib	(ARCOXIA®)	2010

1^{ère} DEFINITION D'UN AINS (→ 1991)

Est un AINS un médicament qui a les mêmes propriétés que celles de l'aspirine, avec

- un groupe fonctionnel acide**
- une "fonction" cycle(s) aromatique(s)**
- une forte fixation aux protéines plasmatiques**
- une forte liposolubilité**
- - - - -**
- qui inhibe la cyclooxygénase**

2^{ème} DEFINITION D'UN AINS (1991 →)



... ainsi que des médicaments :

- qui n'ont pas de fonction acide**
- qui ont une structure volumineuse comprenant le plus souvent 2 grands cycles aromatiques**
- qui ont un groupe fonctionnel sulfonamide ou méthylsulfone**
- qui peuvent inhiber plus ou moins spécifiquement COX2**

MECANISME D'ACTION GENERALE DES AINS

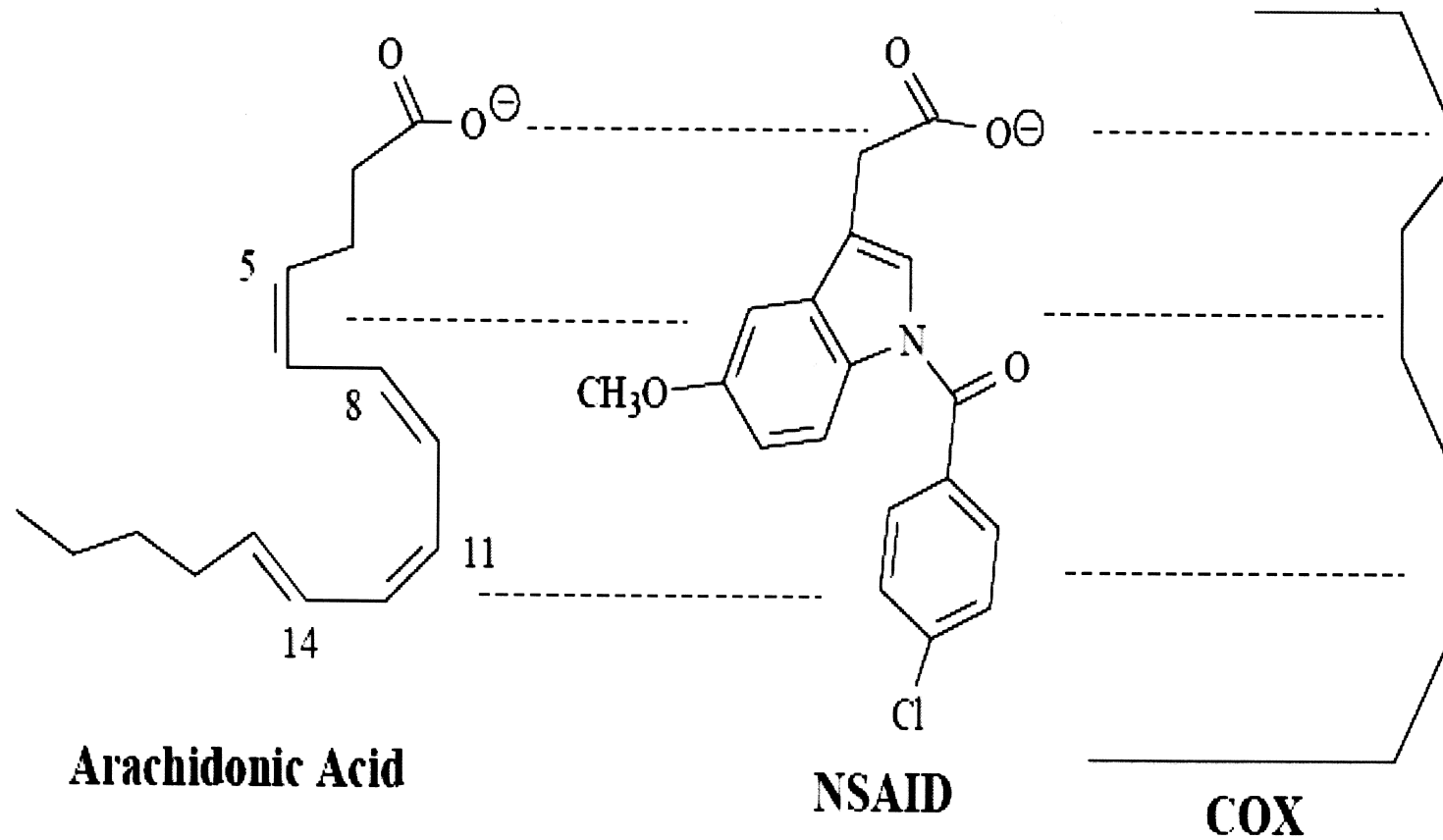


Les AINS miment structurellement l'acide arachidonique (substrat endogène) afin de prendre sa place dans COX (puis ... COX1 et/ou COX2) et d'en diminuer la transformation.

→ Représentation par rapport à la COX

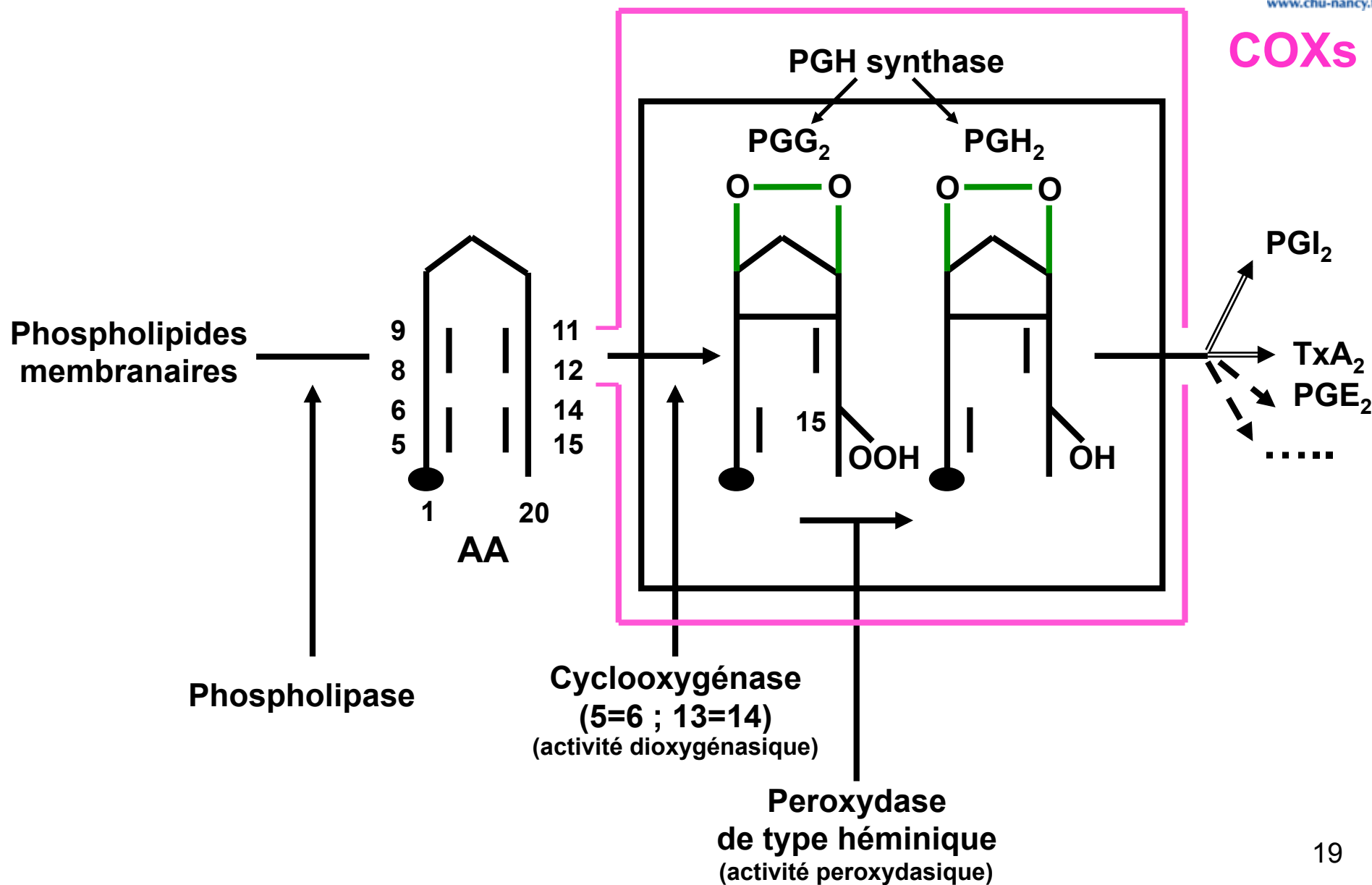
→ Représentation par rapport à COX1 et COX2.

ANALOGIE STRUCTURALE AINS – AC. ARACHIDONIQUE ET COX

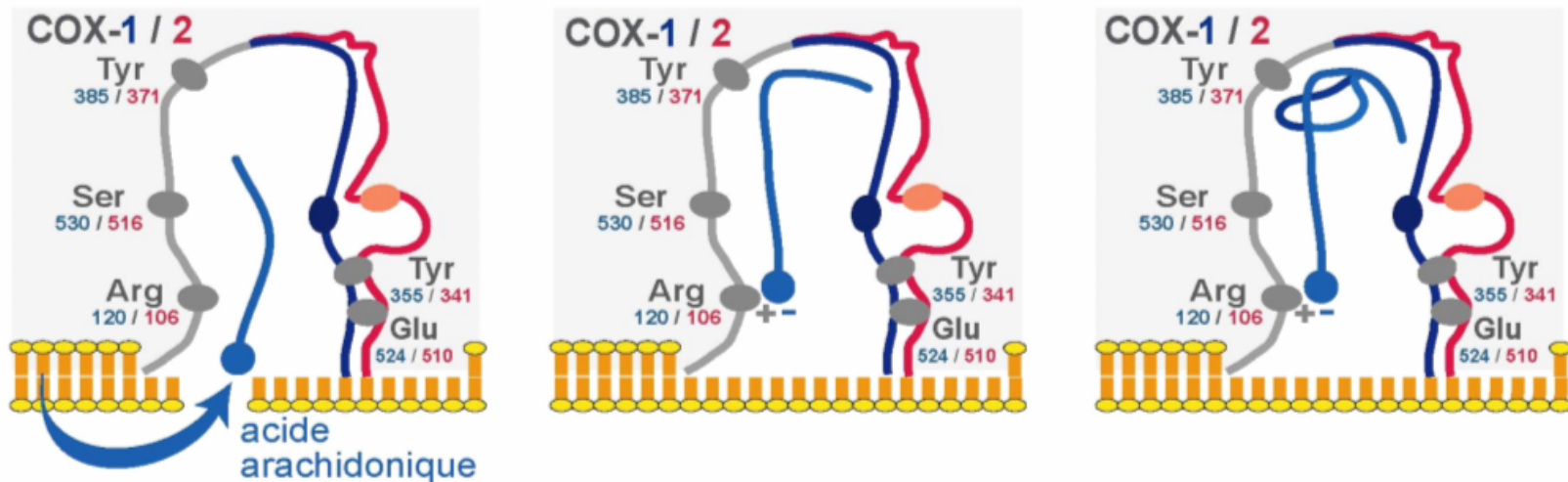


Inhibition of COX by NSAIDs

ACIDE ARACHIDONIQUE ET COXs

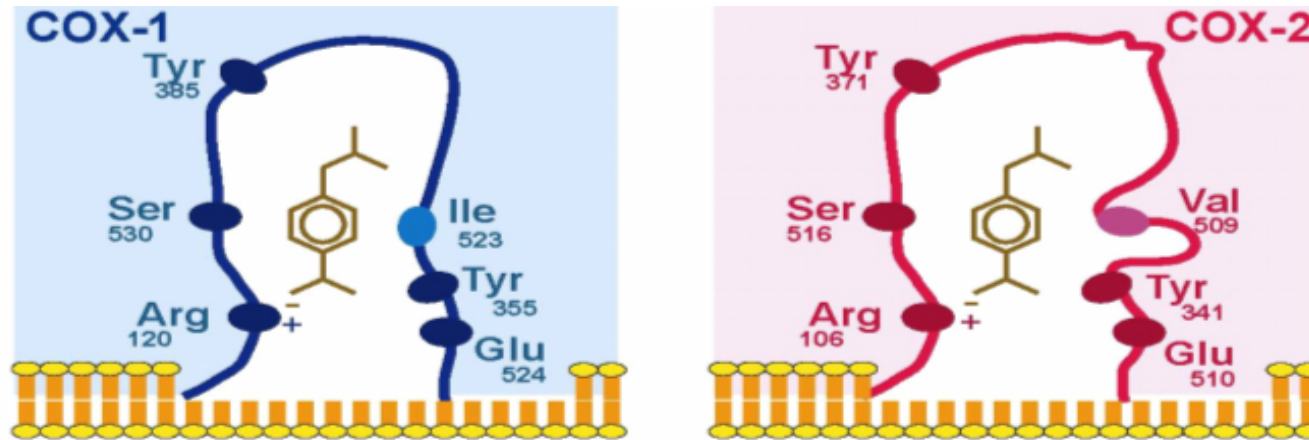


BIOSYNTHESE DES ENDOPEROXYDES CYCLIQUES



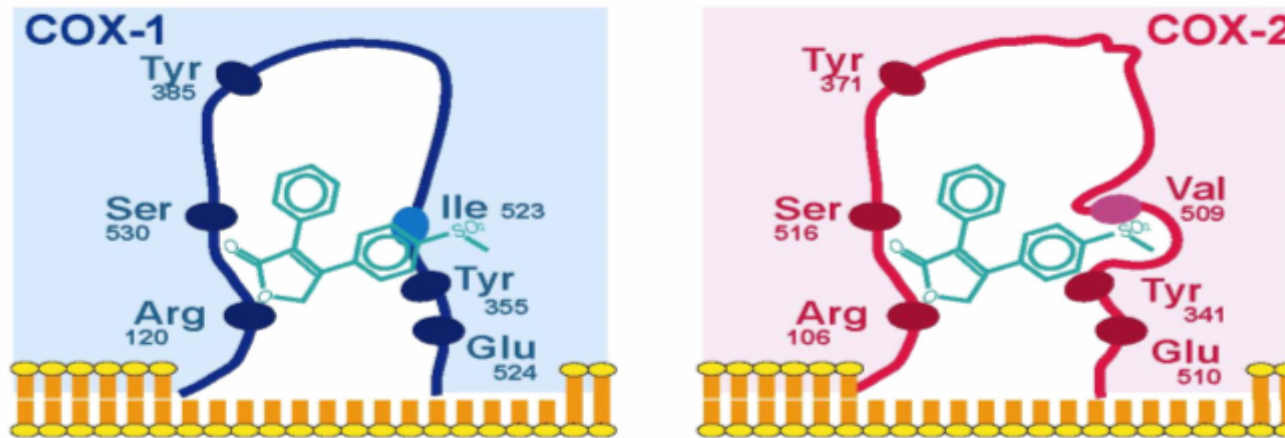
- **Fixation** ionique des acides gras (R-COO⁻) substrats sur **Arg¹²⁰ ou 106** protonée
- **Oxydation** des substrats par le **radical Tyr³⁸⁵ ou 371**
 - Efficacité catalytique **identique** vis-à-vis de l'**acide arachidonique**
 - Différences structurales permettant une **inhibition sélective** des COXs

AINS CARBOXYLIQUE (IBUPROFENE)

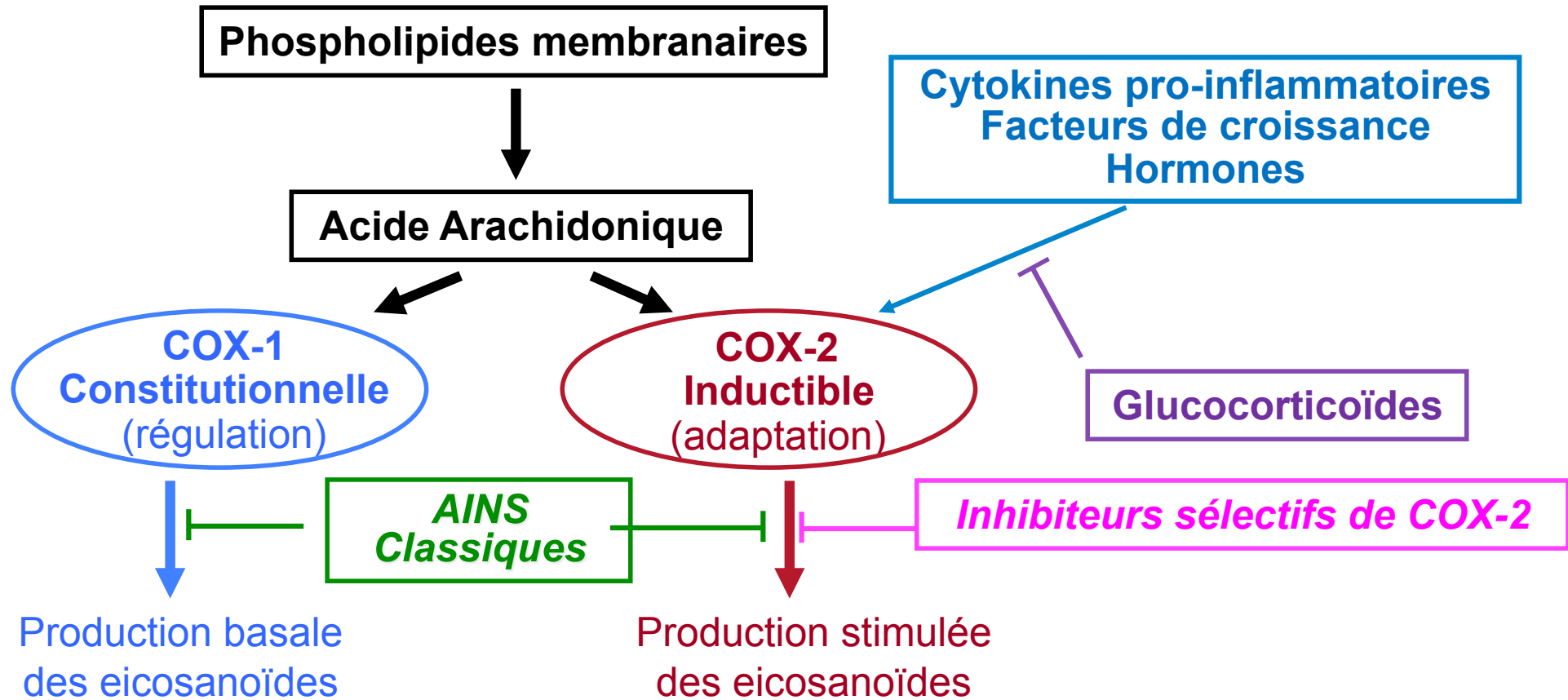


- **Fixation** de l'AINS (R-COO⁻) sur **Arg¹²⁰ ou 106** protonée
- **Inhibition compétitive** de l'oxydation des substrats
 - Efficacité d'inhibition **identique** vis-à-vis des 2 enzymes
 - **Pas de rationnel structural** pour une sélectivité d'inhibition

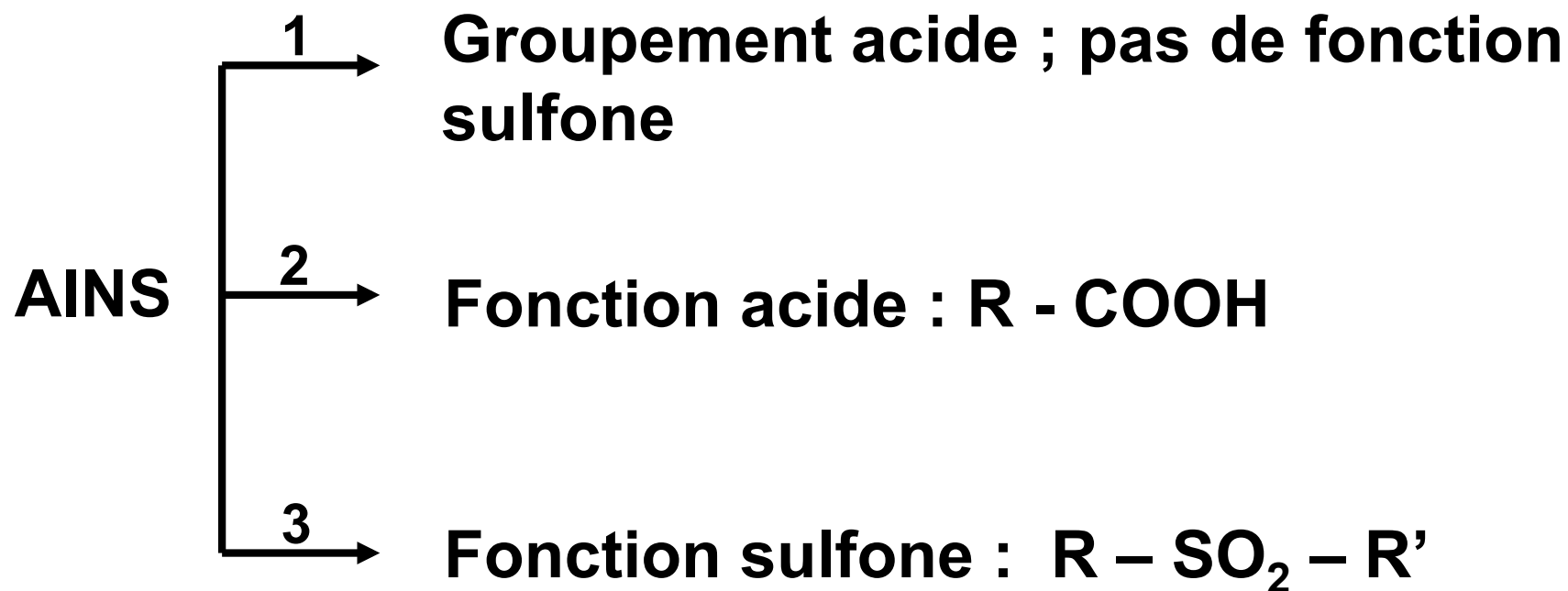
AINS NON ACIDE (ROFECOXIB)



- **Fixation impossible** de l'AINS sur **Arg¹²⁰** ou **Arg¹⁰⁶** protonée
- **Encombrement stérique** de l'AINS / **site COX₁**
- **Inhibition de l'oxydation** des substrats par **COX₂**
 - Efficacité d'inhibition **différente** vis-à-vis des 2 enzymes
 - **Existence d'un rationnel structural** pour une inhibition sélective de COX₂




CLASSIFICATION CHIMIQUE DES AINS

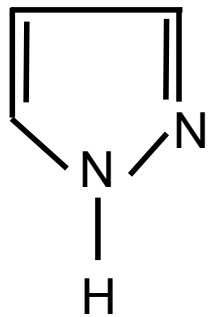


* oxicams

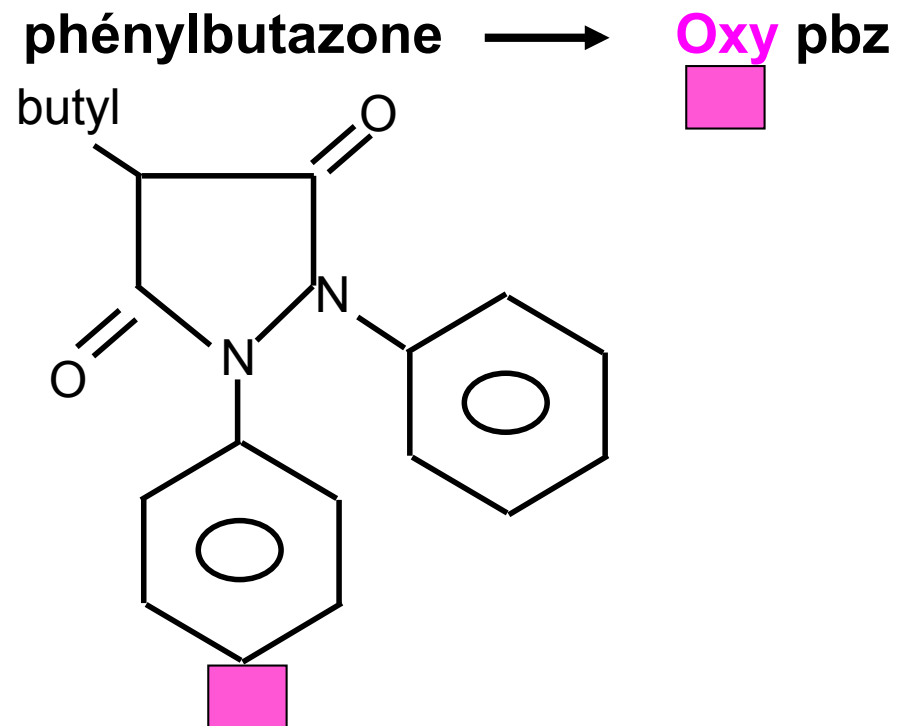
CLASSIFICATION CHIMIQUE DES AINS → 1

Pyrazolés

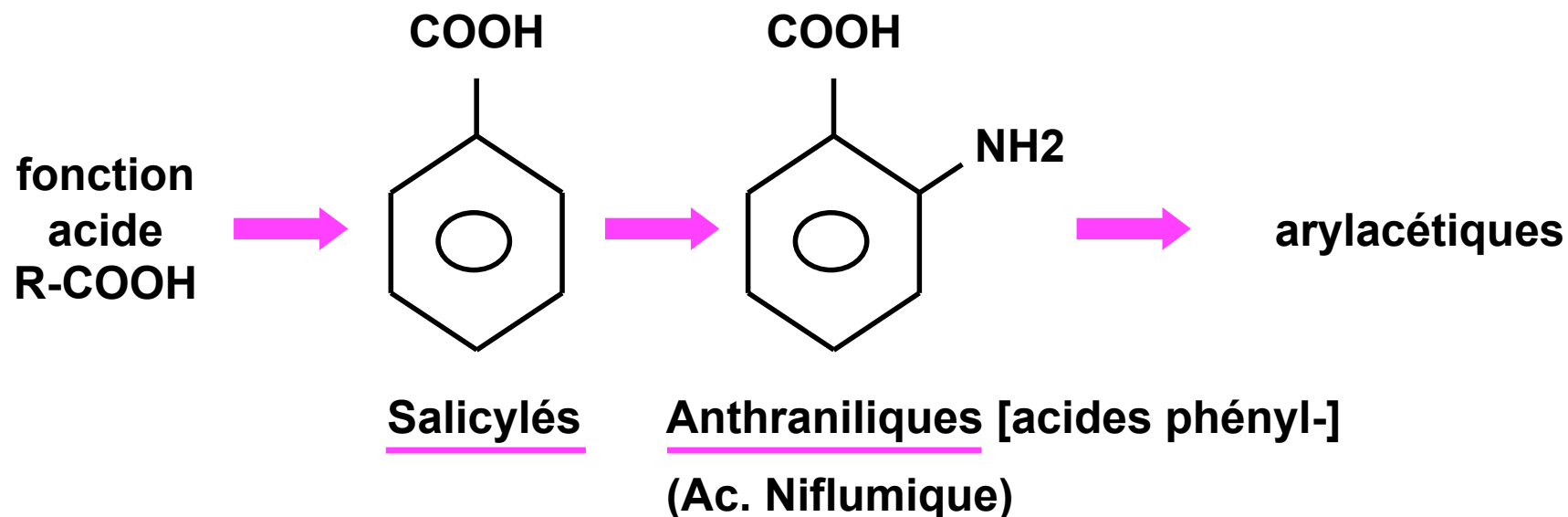
- Grpt acide 
- Pas de fonction sulfone



N.pyrazole



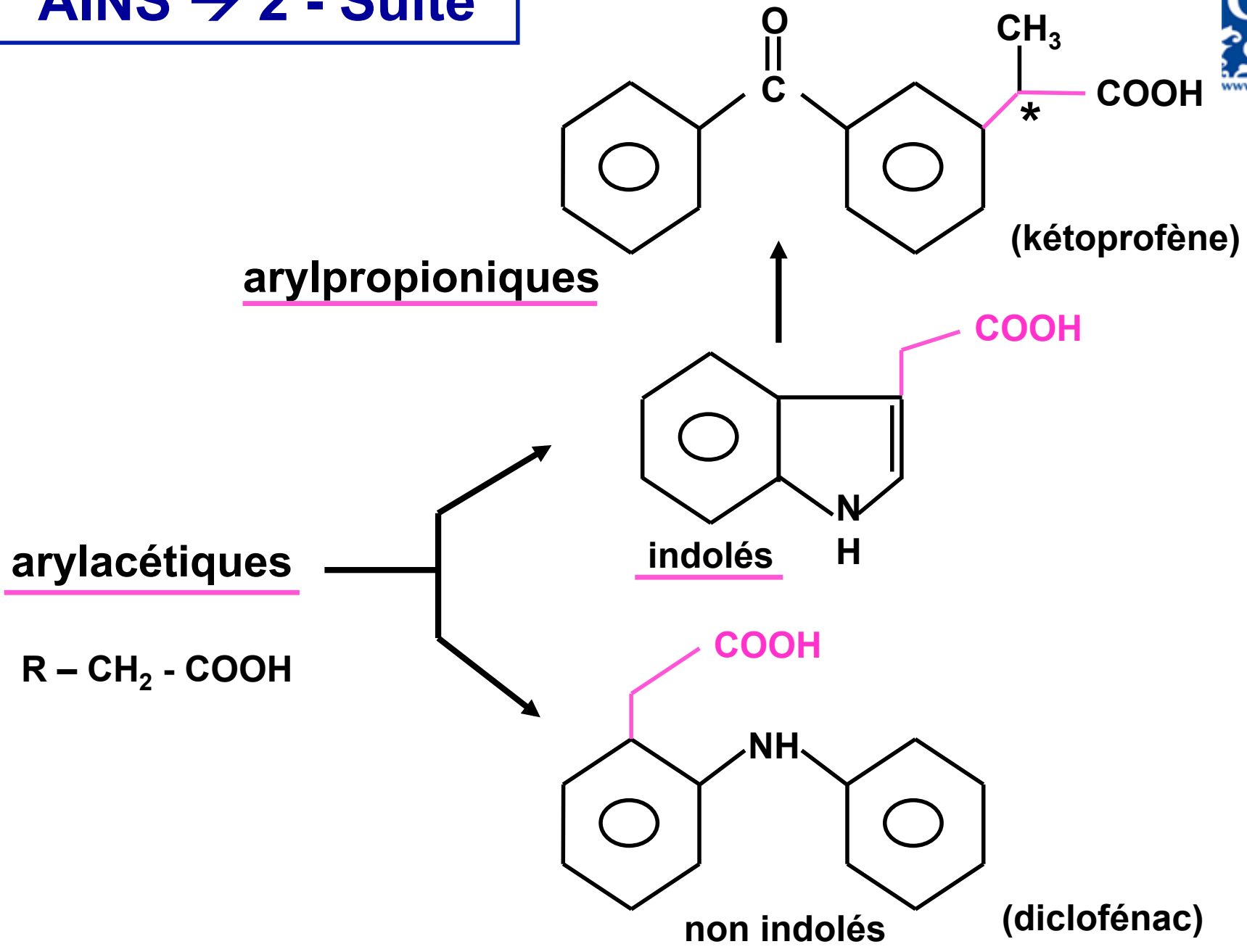
CLASSIFICATION CHIMIQUE DES AINS → 2



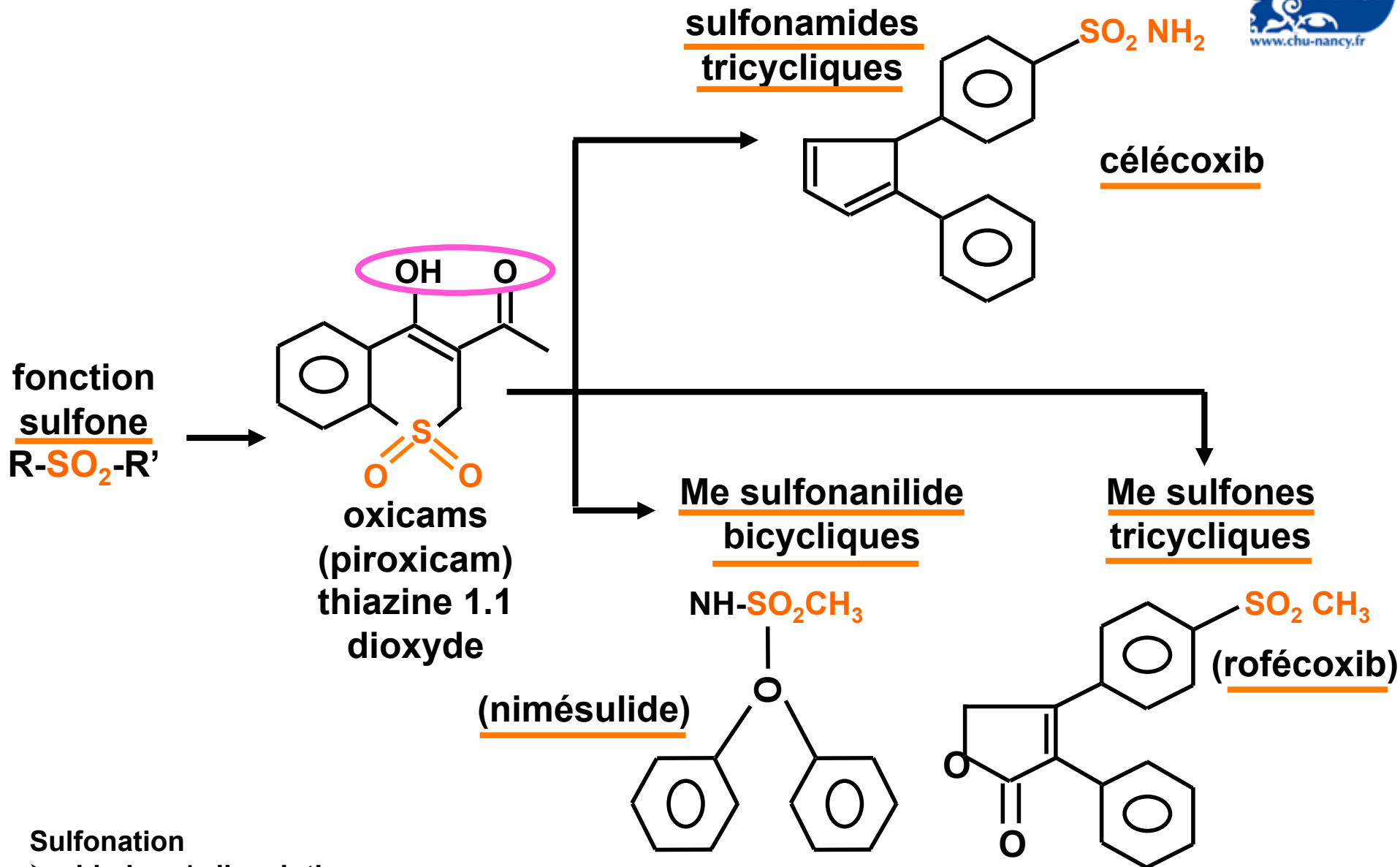
Acides quinoléylanthraniliques = les
“fénines”

Glafénine = GLIFANAN®

AINS → 2 - Suite



CLASSIFICATION CHIMIQUE DES AINS → 3

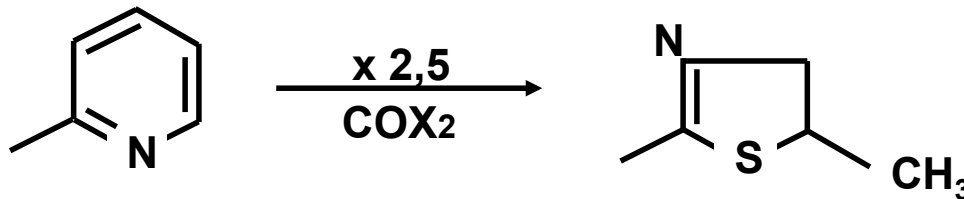


Sulfonation

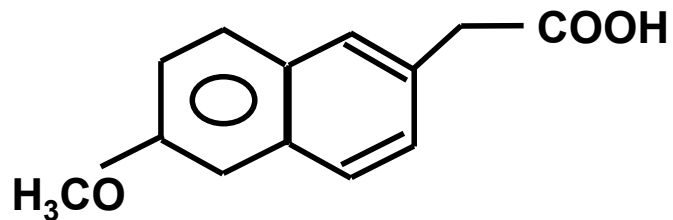
- chimie = ↑ dissolution
- pharm = ↑ biodisponibilité

CLASSIFICATION CHIMIQUE DES AINS (préférentiels COX2)

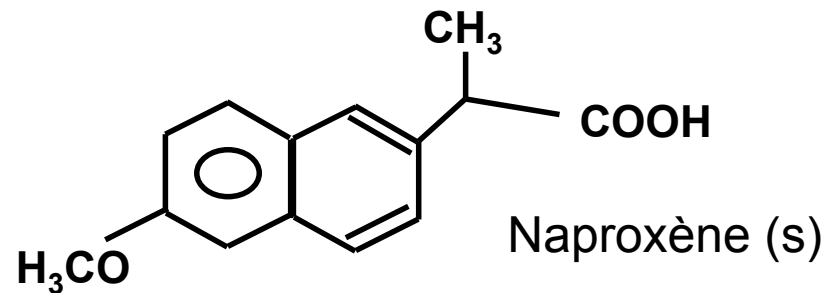
1. Méloxicam = subst grpt "2 pyridil" du piroxicam par grpt "me.thiazol"



2. Nabumétone (prodrogue → 6 MNA)



Acide 6.Méthoxy naphtalène acétique



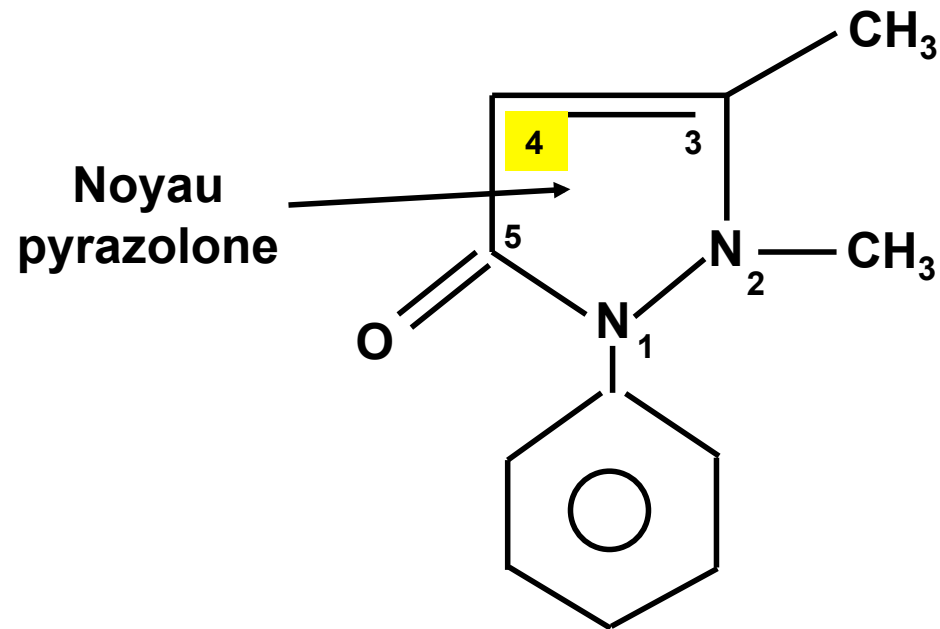
Acide 6.Méthoxy.Mé.naphtalène acétique

3. Nimésulide

SYNTHESE CHIMIQUE DES AINS

- Ex 1 : AINS dans une série autre - phénylbutazone**
- Ex 2 : AINS dérivés d'AINS - kétoprofène**
- Ex 3 : AINS avec synthèse dirigée - diclofénac**
- Ex 4 : AINS dans une série dirigée - nimésulide**
- Ex 5 : AINS avec cible désignée - célécoxib
rofécoxib**

Ex 1 : PHENYLBUTAZONE

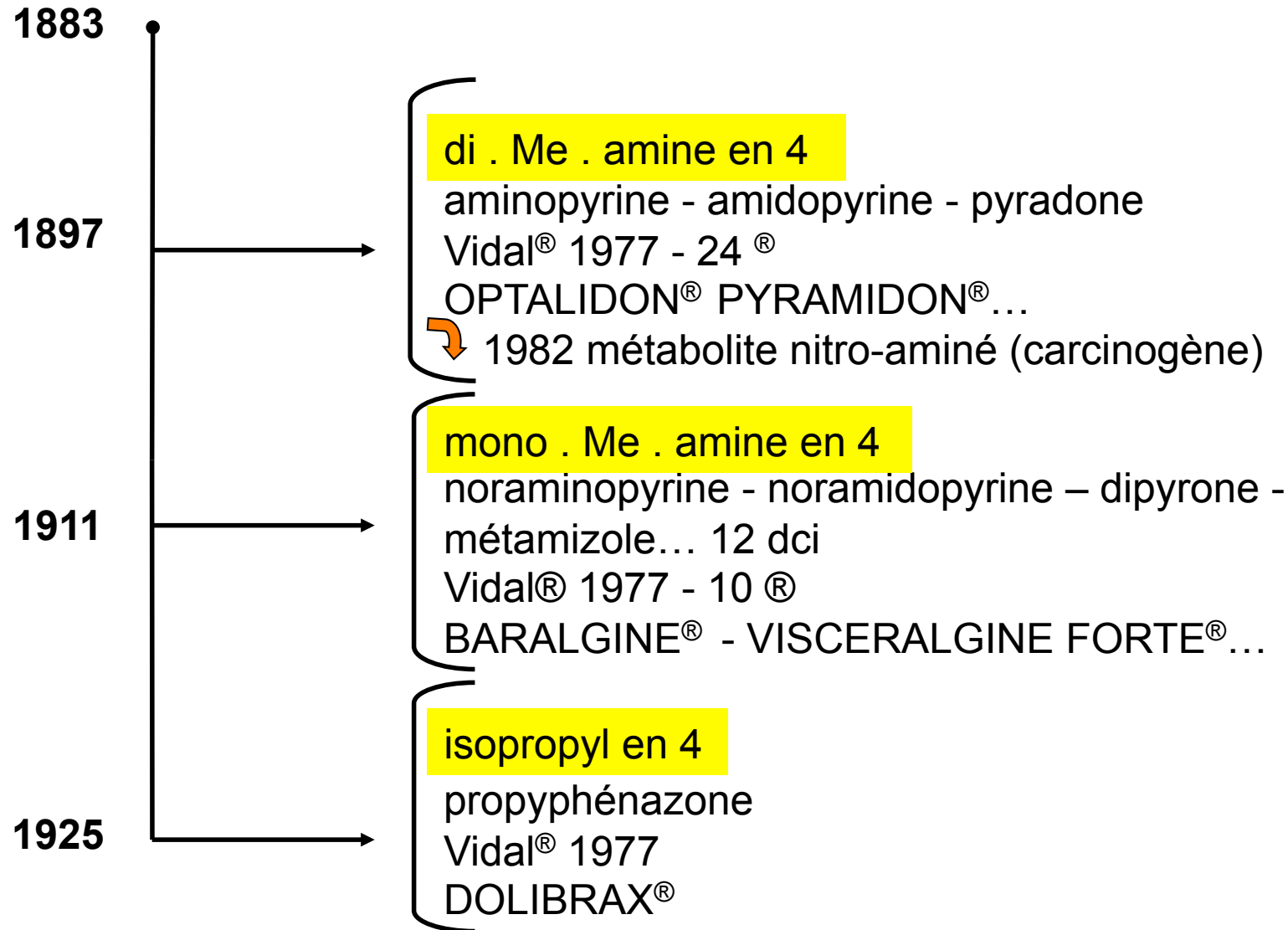


- ⇒ phénazone
- ⇒ antipyrine
- ⇒ analgésine

Knorr Ludwig - 1883

(≠ Knorr Carl – 1838)

Phénazone



Phénazone

1883

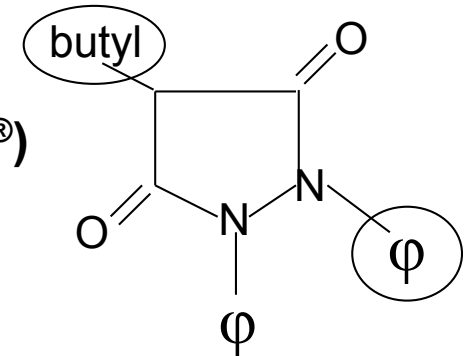
Antalgiques - antipyrétiques

AINS

uricosuriques

antiagrégants plaquettaires

Phénylbutazone (BUTAZOLIDINE®)

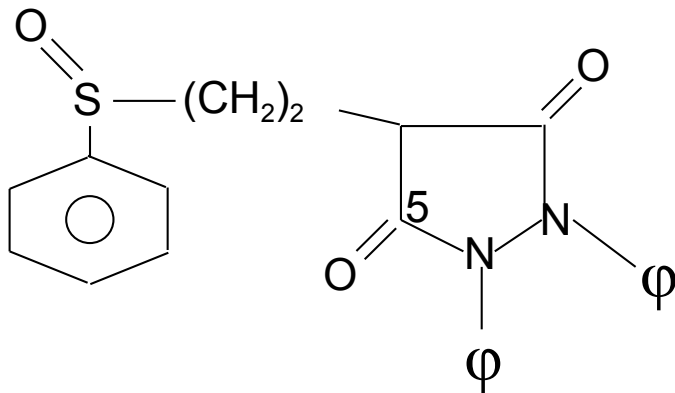


1949

1955
**Sulfinpyrazone
(ANTURAN®)**

1956

**Oxyphénylbutazone
(TANDERIL®)**



1964

**Bumadizone
(EUMOTOL®)**

(ouverture du cycle en 5 = fonction acide)

Phényl- **sulfinyl** -éthyl

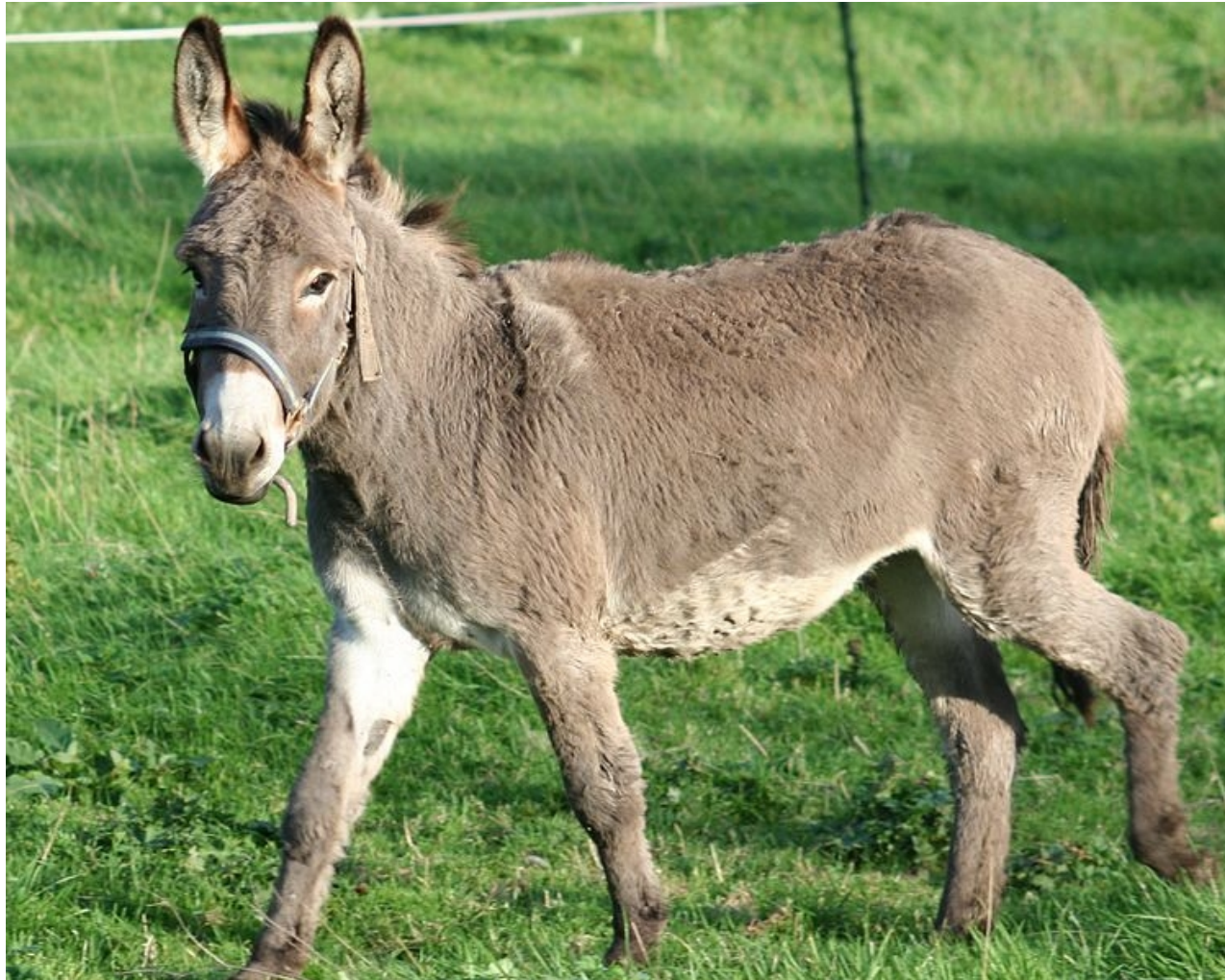
Dorr VJ, Cook J.

**Agranulocytosis and near fatal sepsis due to
« Mexican aspirin » (dipyrrone).**

South Med J 1996 ; 89 : 612 - 4.

Dérivés de la phénazone – 1883 et agranulocytose

1897	Aminopyrine	276 publications	URBACH E	1946	JAMA
1911	Dipyron	141 publications	BORELLI R	1958	NYState J Med
1949	Phénylbutazone	103 publications	HINZ C	1953	JAMA
1956	Oxyphenbutazone	19 publications	HAUGEN J	1962	Nord Med





Pharmacomodulation

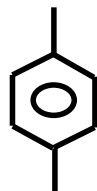
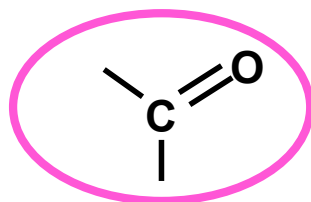
Ex : Isostérie = analogie dans la disposition périphérique des électrons.

Loi de Grimm = Loi des hydrures

C	N	O	F	
	CH	NH	OH	FH
		CH ₂	NH ₂	OH ₂
			CH ₃	NH ₃

CO	CO ₂ H	SO ₂ NH ₂
SO ₂	SO ₃ H	CO ₂ NH ₂

Hypothèse de Woods DD (1940)



isostère de

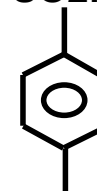
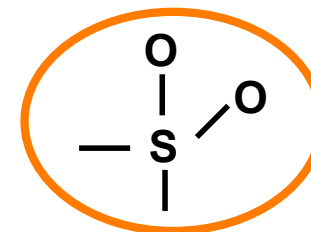
isostère de

isostère de

PAB

=

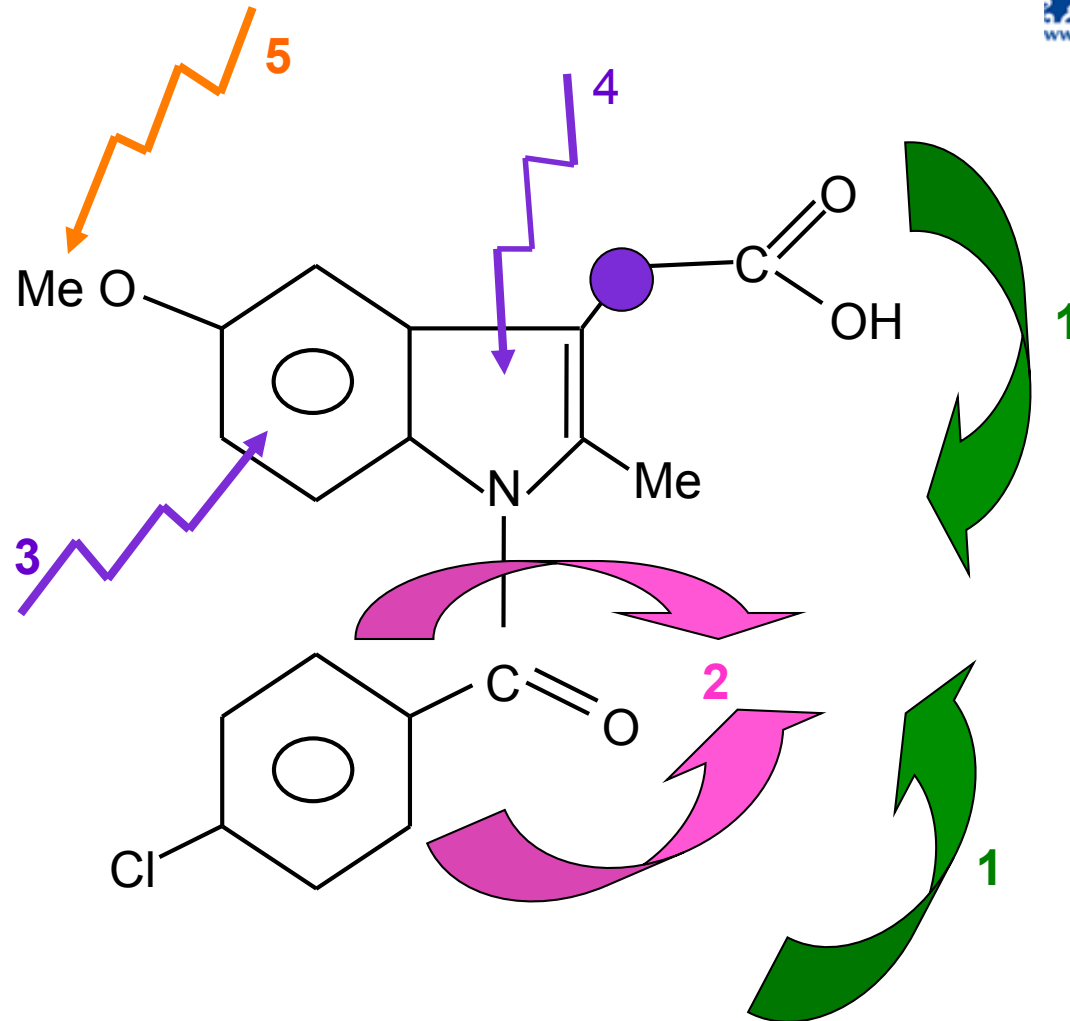
PAS



Ex 2 : KETOPROFENE

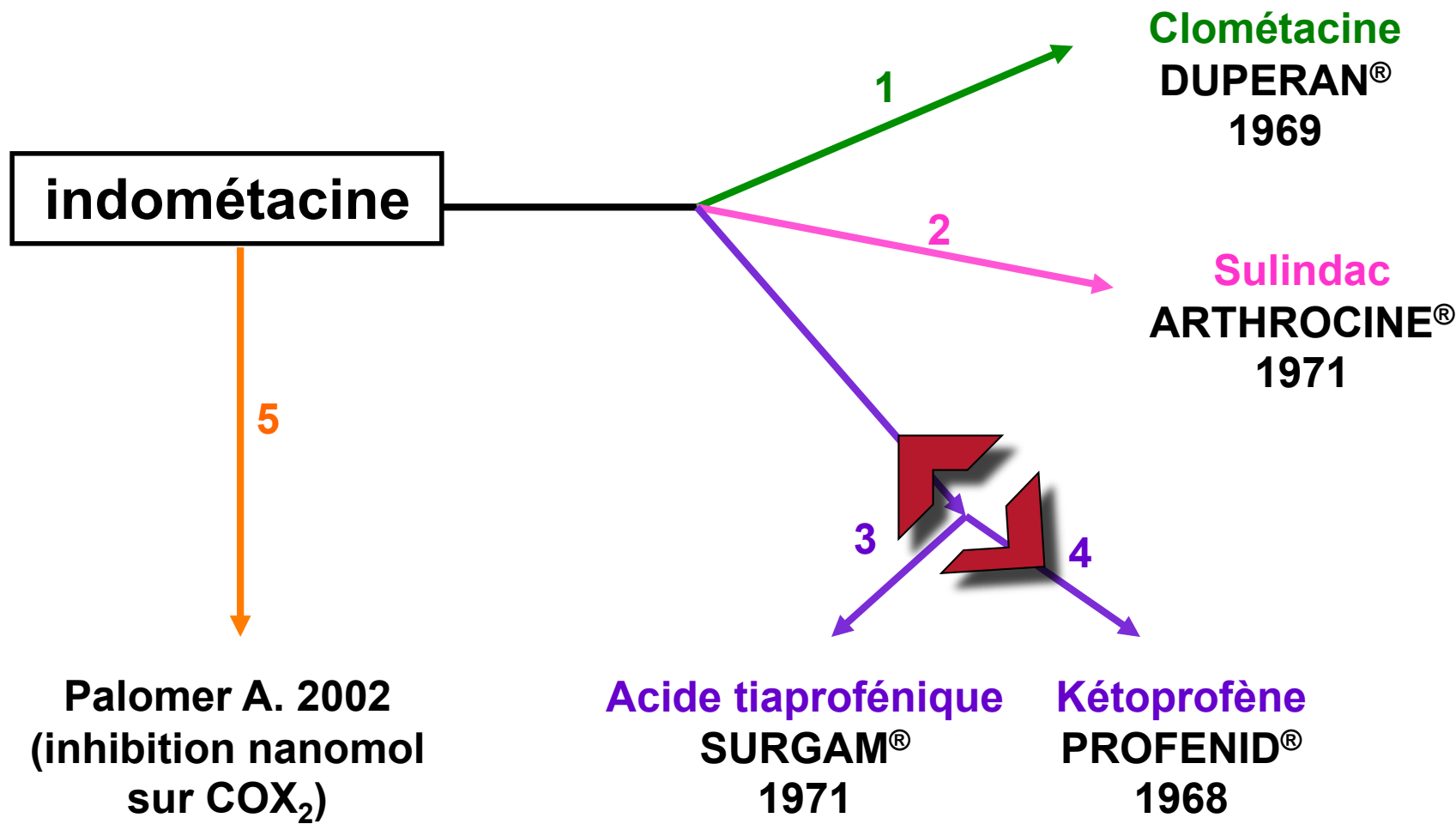
Shen TY 1963
To Merck & C° - 1964

indométacine

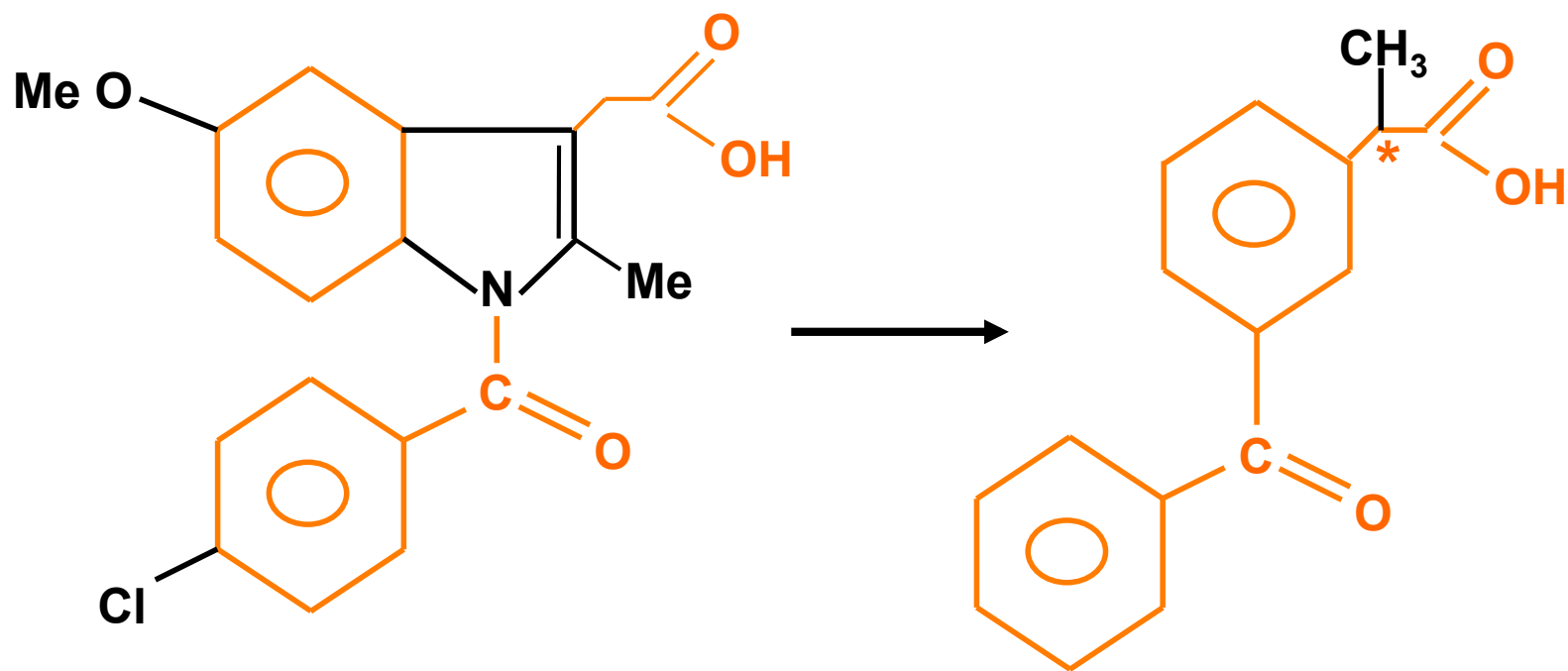


- 1) bioisostérie + isomérisation.
- 2) bioisostérie.
- 3) réduction moléculaire + homologie + bioisostérie + C*.
- 4) réduction moléculaire + homologie + C*.
- 5) + Me SO₂ (méthylsulfone).

Ex 2 : KETOPROFENE



Ex 2 : KETOPROFENE



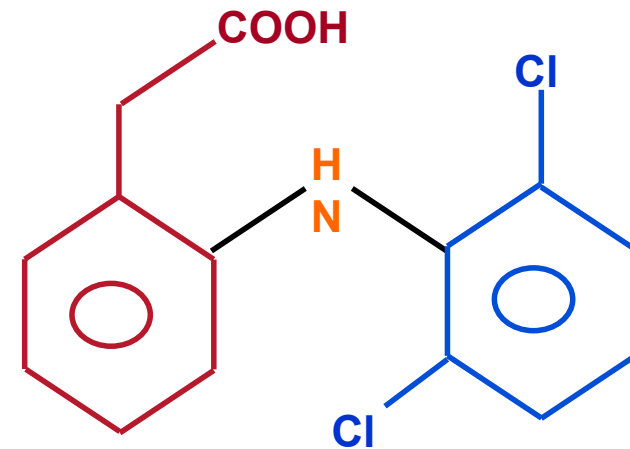
Indométacine
[ac indol acétique]

Kétoprofène (S)
[ac benzène propionique]

Ex 3 : DICLOFENAC

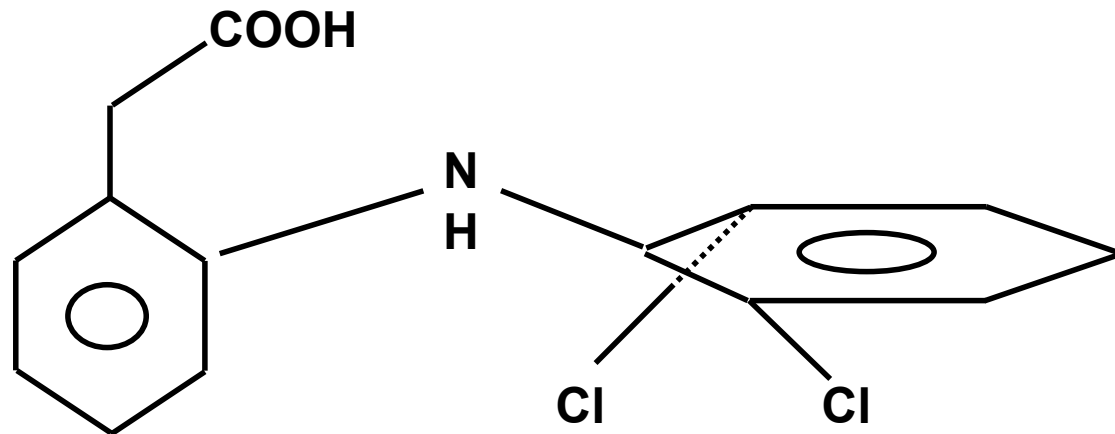
Cahier des charges :

- coefficient de partage = 1,90 $\frac{[\text{org}]}{[\text{aq}]}$
(AINS = - 2 \rightarrow + 5)
- Cte d'acidité = pka = 4,15
(AINS = acides faibles = 3 \rightarrow 5)
- **groupe phénylacétique**
- **une amine secondaire (rotation)**
- **un noyau phényl pour fixer 2 Cl (poids)**



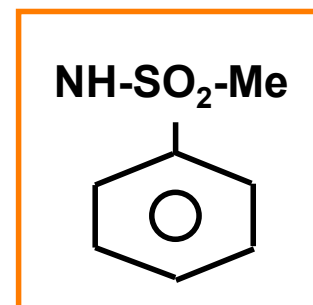
Geigy 1966

Ex 3 : DICLOFENAC



- Torsion entre les 2 noyaux aromatiques
 - Augmentation du volume moléculaire
- COX 2

Ex 4 : NIMESULIDE (R – 805)



Laboratoire RIKER (USA) – George Moore

→ **AINS et pesticides : méthylsulfonamide**

→ **1971 : dernière série (« business plan » ↷)**

: R – 805 ; MBR 4164 – 8 ?

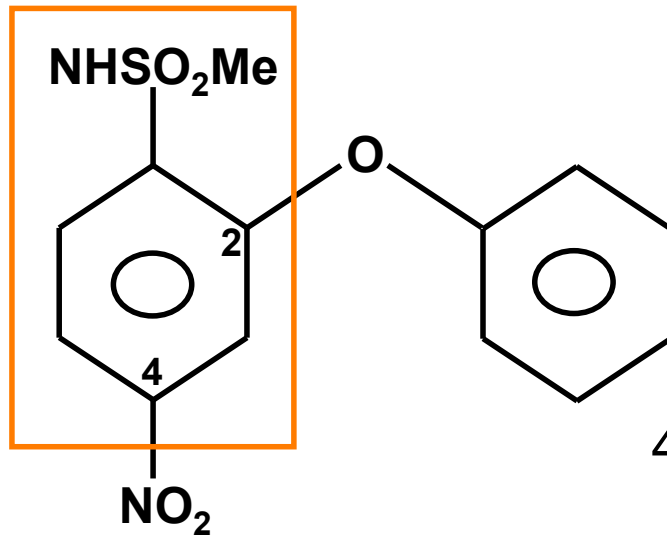
→ **1974 : brevet R - 805 et analogues**
(US Pat 3840597)

→ **1976 : mise en évidence effets AI du R - 805**

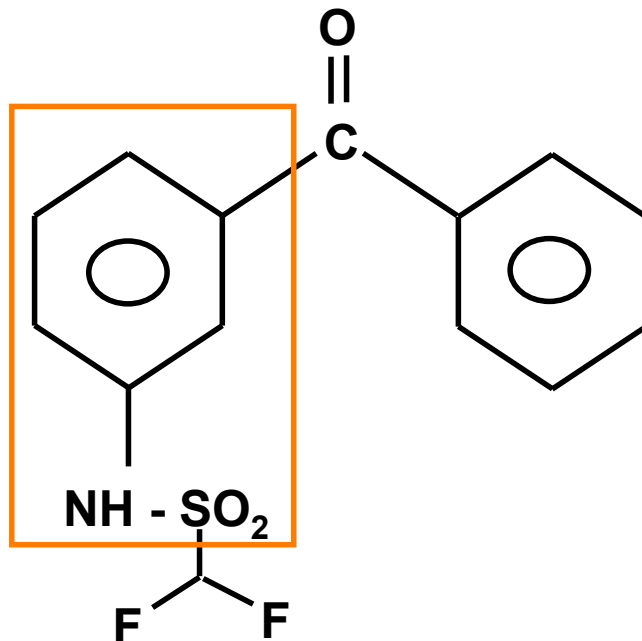
Ex 4 : NIMESULIDE (R – 805)

- 1980 – Helsinn Healthcare (Lugano)
= obtient les droits du R – 805
- Développement
 - 1. Anti H1
 - 2. AINS
- Production en 1985 du nimésulide
- 1990 : reconnue comme la 1ère molécule
« préférentielle » de COX₂
- 1998 : AMM Fr - NEXEN®
- Juin 2012 Fr : restriction d'utilisation (hépatotoxicité)
- 2013 Fr : n'est plus commercialisé

Ex 4 : NIMESULIDE (R – 805)



4 nitro - 2 phénoxy - méthyl sulfonanilide
dci = nimesulide

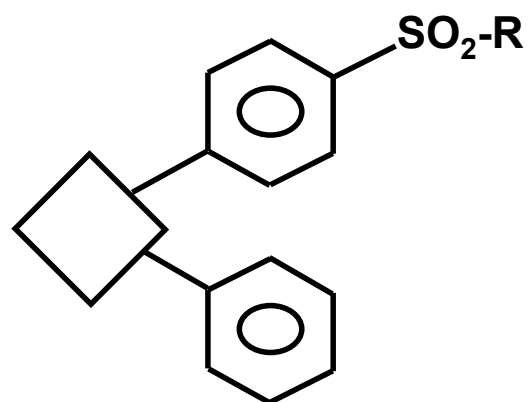


MBR 4164 – 8
diflumidone

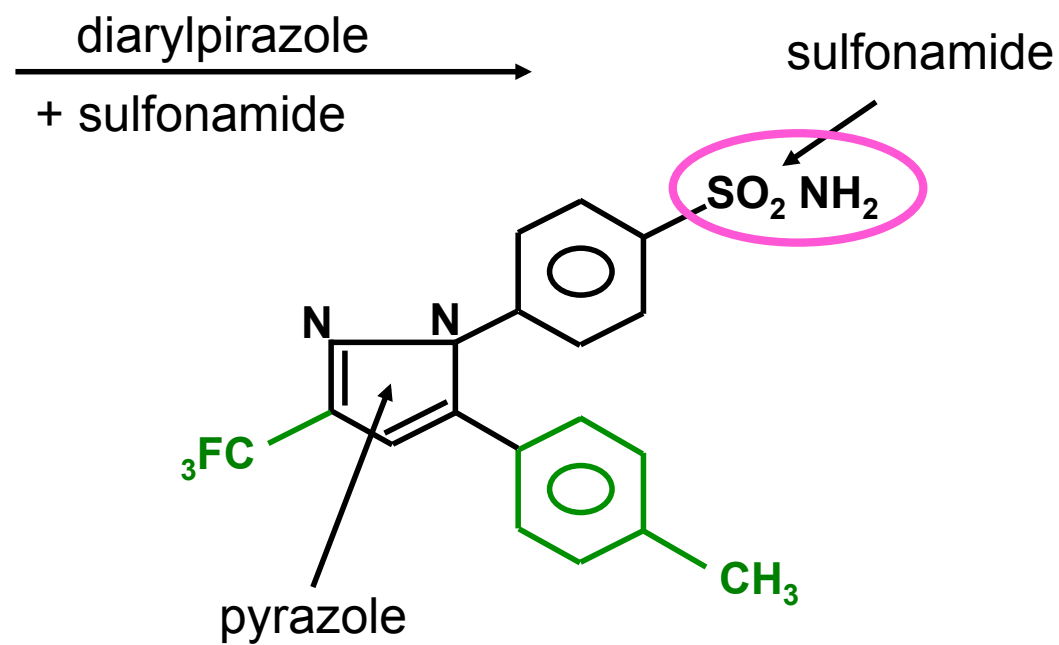
Ex 5 : CELECOXIB

SC - 58635

Searle Research
Synthèse 1993
S : publication 1997
Penning TD et al



Série sulfonylphényl



Synthesis and Biological Evaluation of the 1,5-Diarylpyrazole Class of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Identification of 4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib)

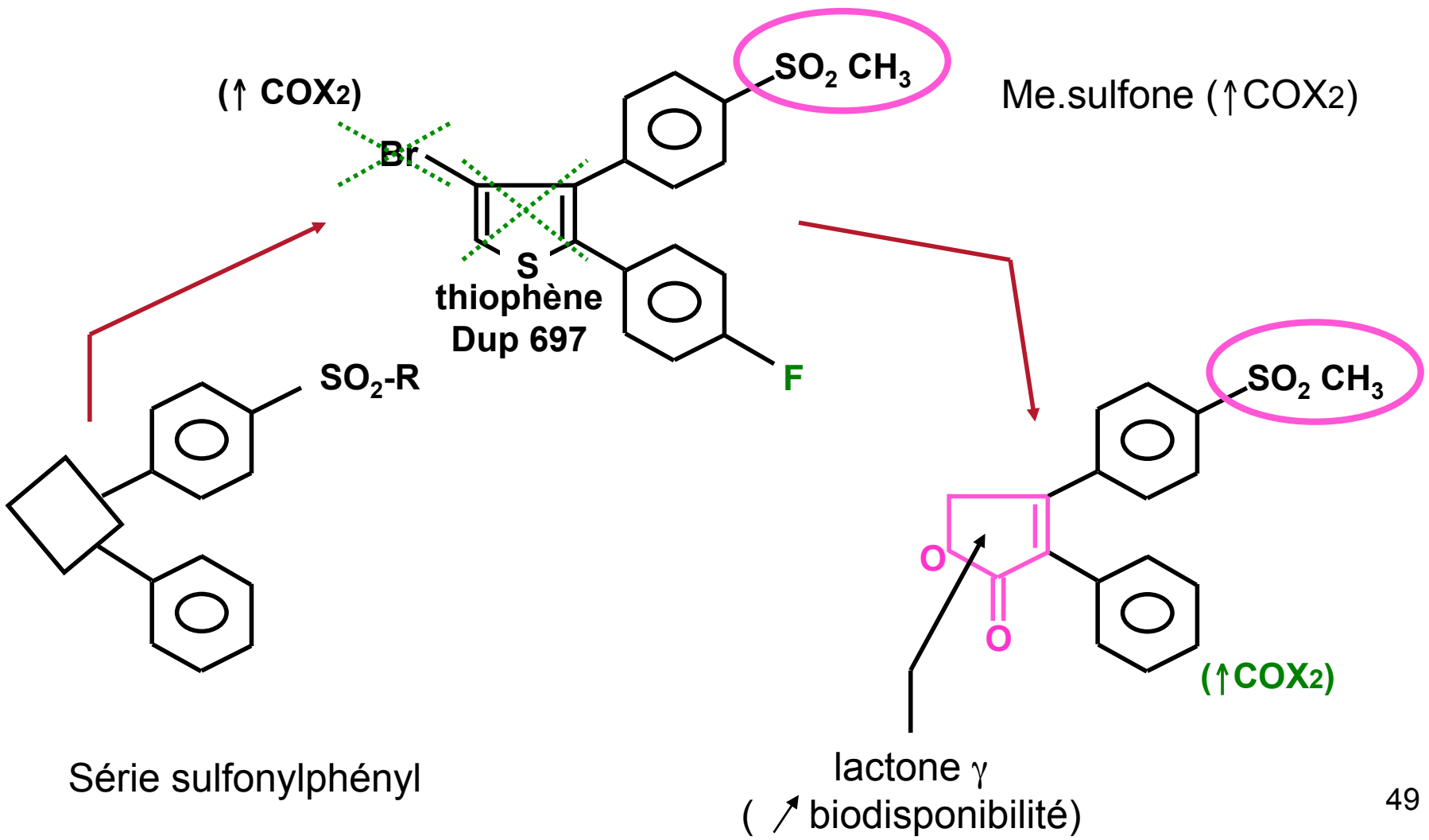
Thomas D. Penning,* John J. Talley,*[†] Stephen R. Bertenshaw,[†] Jeffery S. Carter,[†] Paul W. Collins, Stephen Docter, Matthew J. Graneto,[†] Len F. Lee,[‡] James W. Malecha, Julie M. Miyashiro, Roland S. Rogers,[§] D. J. Rogier,[†] Stella S. Yu, Gary D. Anderson,[†] Earl G. Burton,[‡] J. Nita Cogburn,[‡] Susan A. Gregory,[†] Carol M. Koboldt,[‡] William E. Perkins, Karen Seibert,[‡] Amy W. Veenhuizen,[†] Yan Y. Zhang,[†] and Peter C. Isakson[†]

Departments of Chemistry, Inflammatory Diseases Research, and Molecular Pharmacology, Searle Research and Development, 4901 Searle Parkway, Skokie, Illinois 60077, 700 Chesterfield Parkway North, Chesterfield, Missouri 63198, and 800 North Lindbergh Boulevard, St. Louis, Missouri 63167

Ex 5 : ROFECOXIB

MK - 966

Merck Research
Synthèse 1993
S : publication 1999
Prazit P et al





Pergamon

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 9 (1999) 1773–1778

BIOORGANIC &
MEDICINAL CHEMISTRY
LETTERS

**THE DISCOVERY OF ROFECOXIB, [MK 966, VIOXX[®]],
4-(4'-METHYLSULFONYLPHENYL)-3-PHENYL-2(5H)-FURANONE],
AN ORALLY ACTIVE CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR**

P. Prasit,* Z. Wang,* C. Brideau, C.-C. Chan, S. Charleson, W. Cromlish, D. Ethier, J.F. Evans, A.W. Ford-Hutchinson, J.Y. Gauthier, R. Gordon, J. Guay, M. Gresser, S. Kargman, B. Kennedy, Y. Leblanc, S. Léger, J. Mancini, G.P. O'Neill, M. Ouellet, M.D. Percival, H. Perrier, D. Riendeau, I. Rodger, P. Tagari, M. Thérien, P. Vickers, E. Wong, L.-J. Xu, R.N. Young, and R. Zamboni

*Merck Frosst Centre for Therapeutic Research, P.O. Box 1005,
Pointe Claire-Dorval, Québec H9R 4P8, Canada*

S. Boyce and N. Rupniak

Merck Research Laboratories, Harlow, Essex, UK

M. Forrest and D. Visco

Merck Research Laboratories, Rahway, NJ 07065, U.S.A.

D. Patrick

Merck Research Laboratories, West Point, PA 19486, U.S.A.

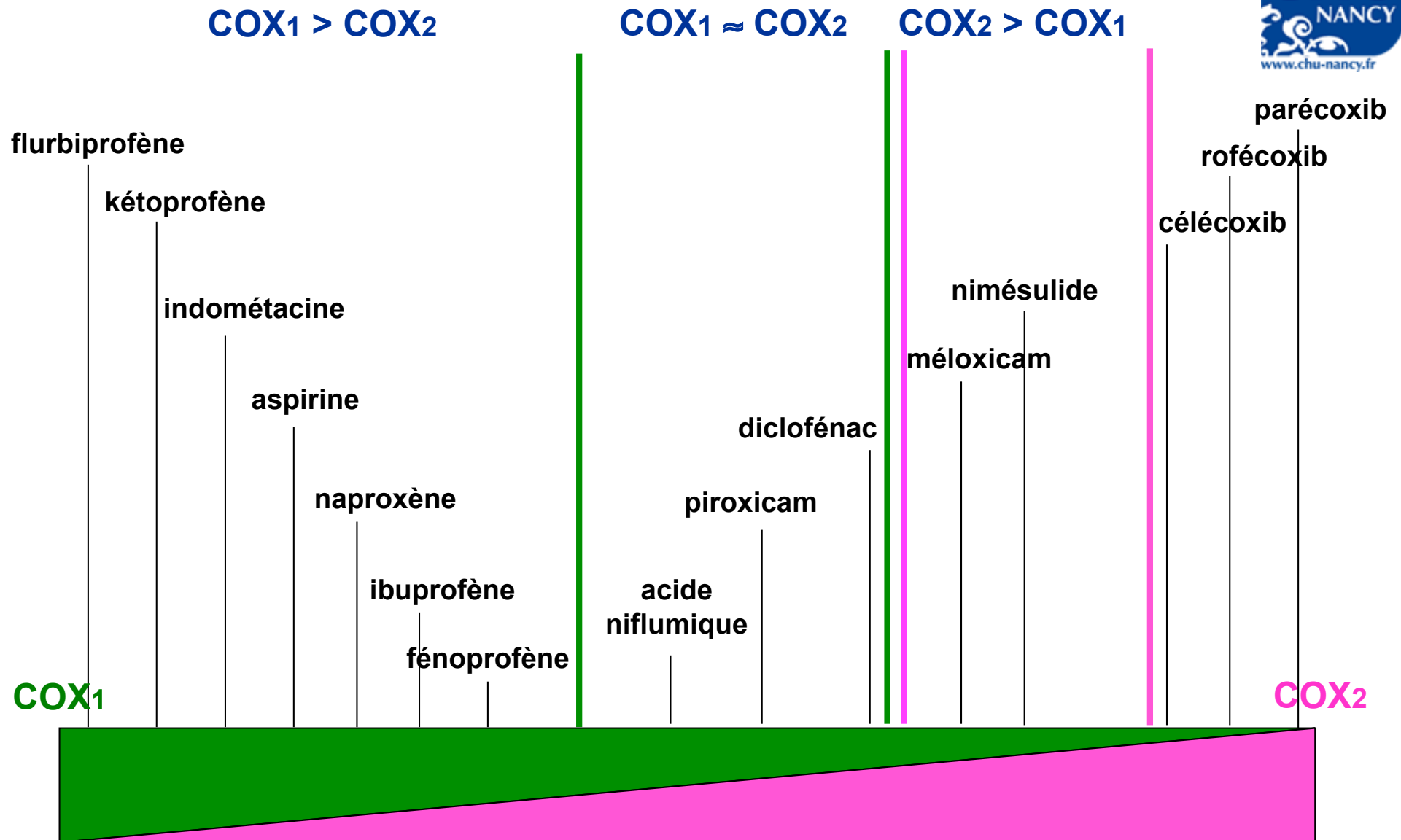
Prazit P et al. 1999

	célécoxib	rofécoxib	diclofénac	méloxicam	indométacine
COX₂	1	0,5	0,05	0,7	0,5
COX₁	6,3	19	0,15	1,4	0,2
COX₁/COX₂	6,3	38	3	2	0,4

IC₅₀ μM
Sang total

$$r \text{ IC}_{50} \frac{\text{COX}_1}{\text{COX}_2}$$

(r ↑ → COX₂)



$$r IC_{50} \frac{COX1}{COX2}$$

CLASSIFICATION CHIMIQUE DES AINS



COX1
 COX1 ≥ COX2

COX2 > COX1
 COX2

<p>AINS ni acide ni sulfone</p>	}	<p>Pyrazolés</p>	<p>[phénylbutazone]</p>
<p>AINS à fonction acide</p>	}	<p>Ac. Acétylsalicylique - Salicylés Anthraniliques (acide niflumique)</p>	
		<p>Arylacétique</p>	<p>indolés (indométacine) non indolés (diclofénac)</p>
		<p>Arylpropioniques (ibuprofène)</p>	<p>[nabumétone]</p>
<p>AINS à fonction sulfone</p>	}	<p>Oxicams (piroxicam)</p>	<p>[méloxicam]</p>
		<p>Méthyl sulfonanilides bicycliques</p>	<p>(nimésulide)</p>
		<p>Méthyl sulfones</p>	<p>tricycliques (rofécoxib)</p>
		<p>Sulfonamides</p>	<p>tricycliques (célécoxib)</p>

« BFPV »

AINS – 11 dci – 33.000 EIT

- 66 mois → 30.12.2013
- EIA / EIT = 3,5 %
- EIAG / EIA = 67 %

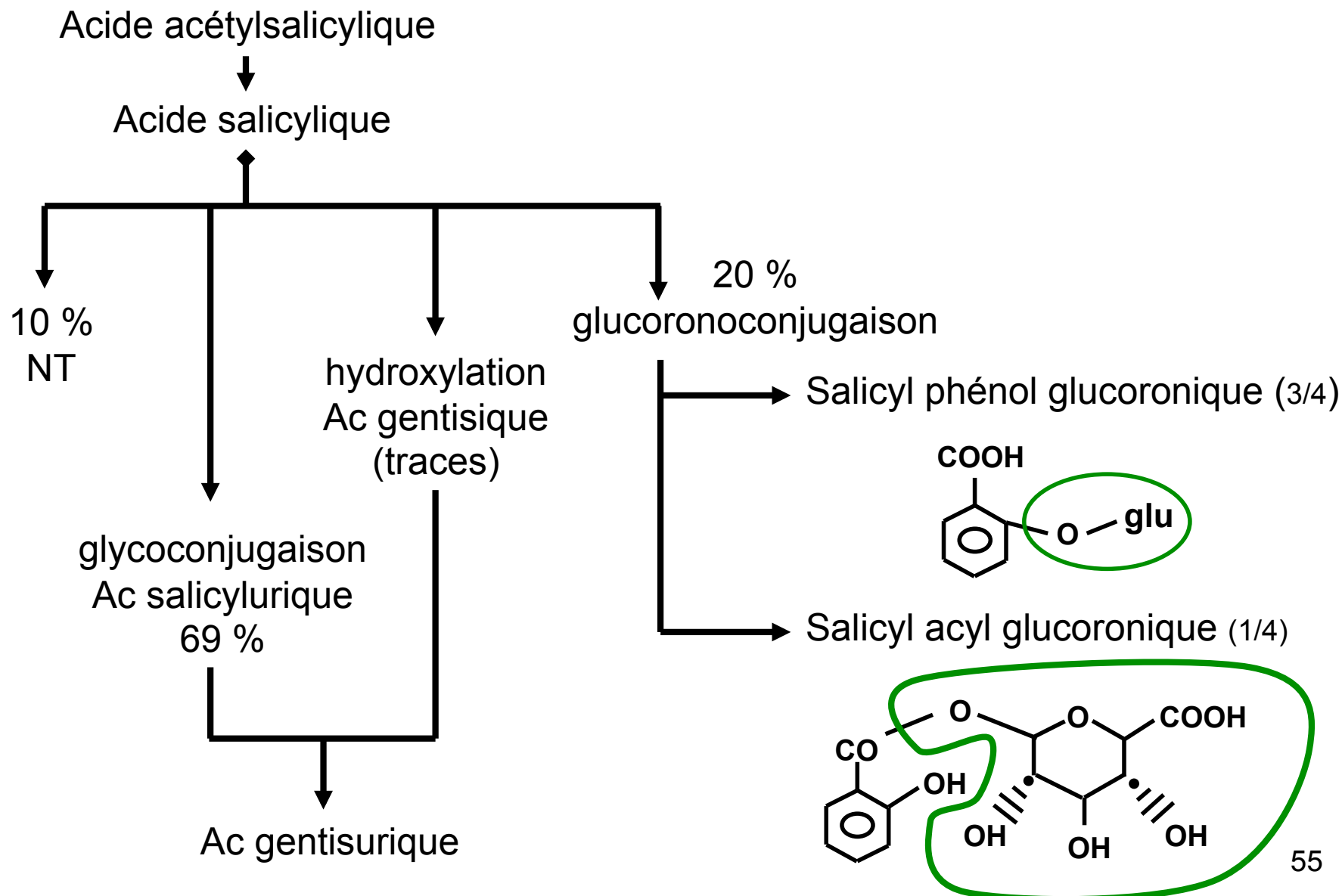
dci	EIA / EIT [3,5]	EIAG / EIA
"Aspirine"	3,5	45
(4) Flurbiprofène	4,5	88
Ac niflumique	3,5	50
Ibuprofène	3,5	74
Kétoprofène	3	62
Naproxène	3,8	63
(1) Diclofénac	4,8	57
(2) Piroxicam	1,3	48
(3) (2) Méloxicam	2	75
(3) Nabumétone	2	75
(4) Célécoxib	3,3	87

COX₁/COX₂ ≈ 0,1

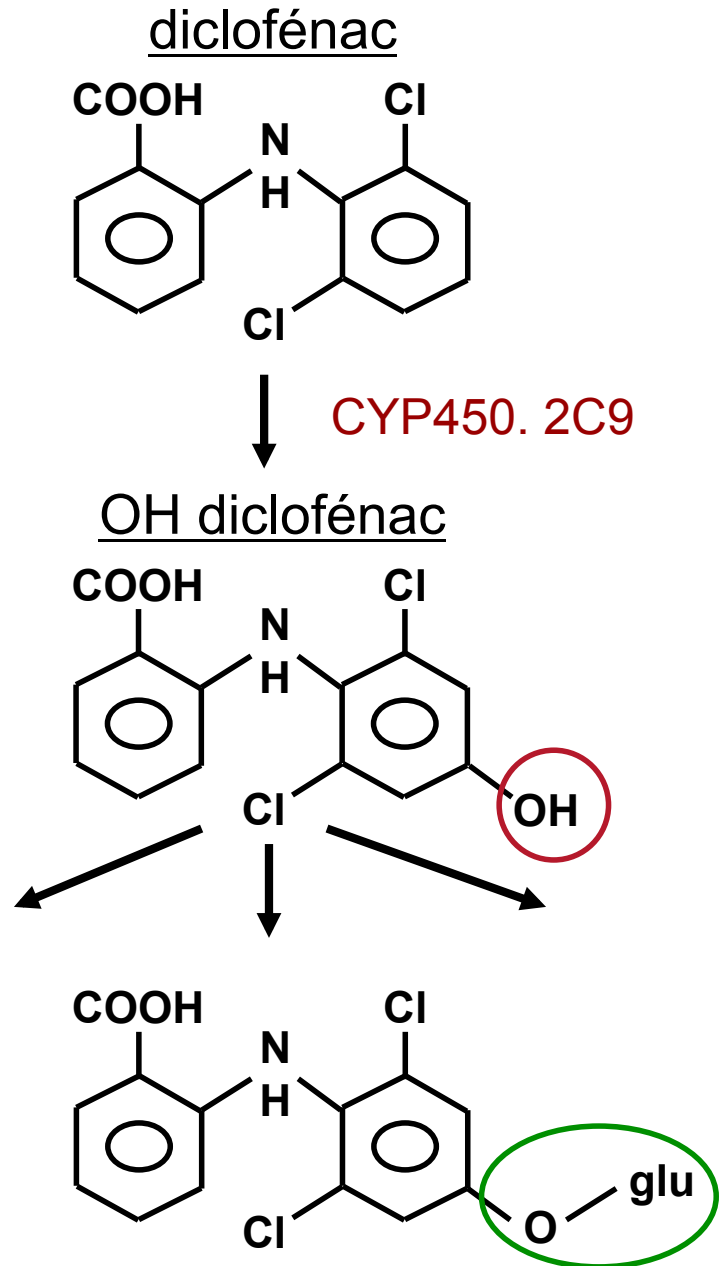
COX₁/COX₂ ≈ 33

CONCLUSION 1

“A la croisée des chemins”



CONCLUSION 1'



Ex : substrats 2C9

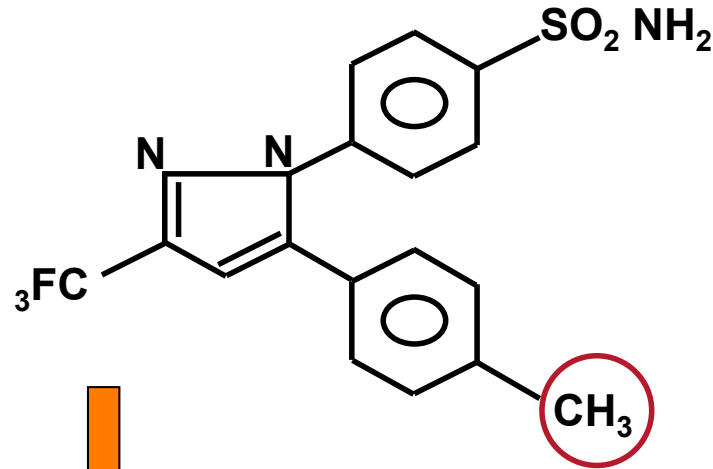
ac. méfénamique :	3	Me	OH	=	20 à 30 %
célécoxib :		Me	OH	=	15 à 25 %
diclofénac :	4'		OH	=	15 à 25 %
flurbiprofène :	4'		OH	=	40 à 60 %
ibuprofène :	2 et 3		OH	=	30 à 40 %
indométacine :	0 dé	Me		=	20 à 30 %
ténoxicam ... :	5'		OH	=	20 à 30 %

Ex : inhibiteurs 2C9

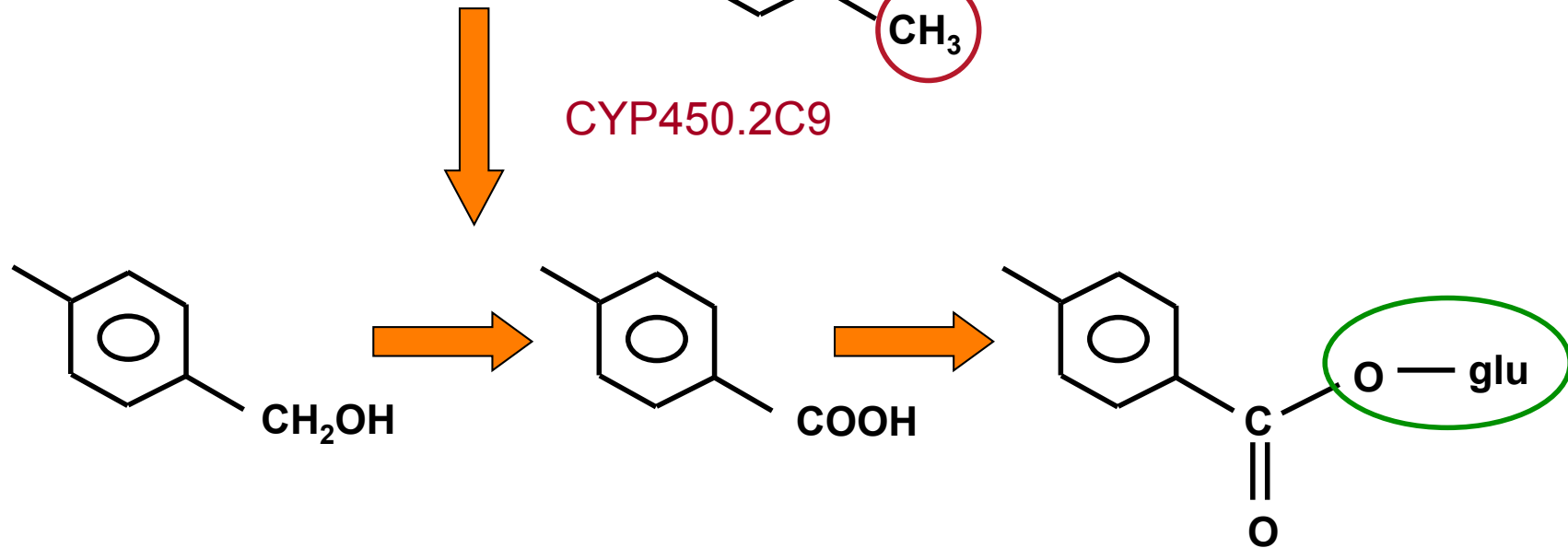
- ac. valproïque
- fluconazole
- miconazole
- fluvastatine
- phénytoïne ...

CONCLUSION 1''

Célécoxib



CYP450.2C9



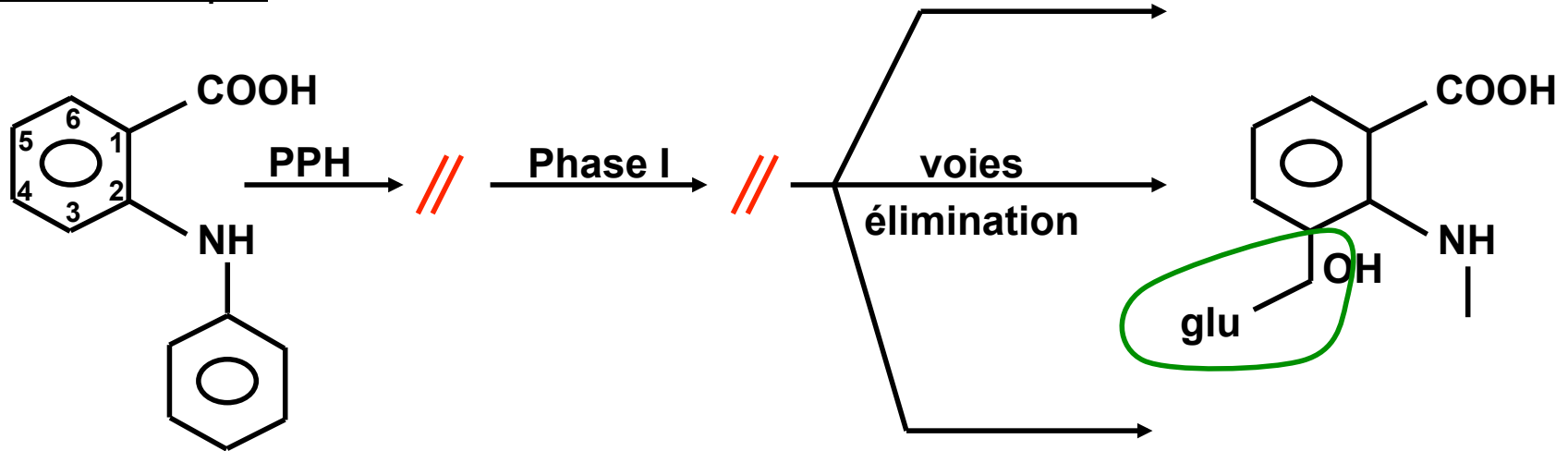
un alcool primaire

l'acide carboxylique
correspondant

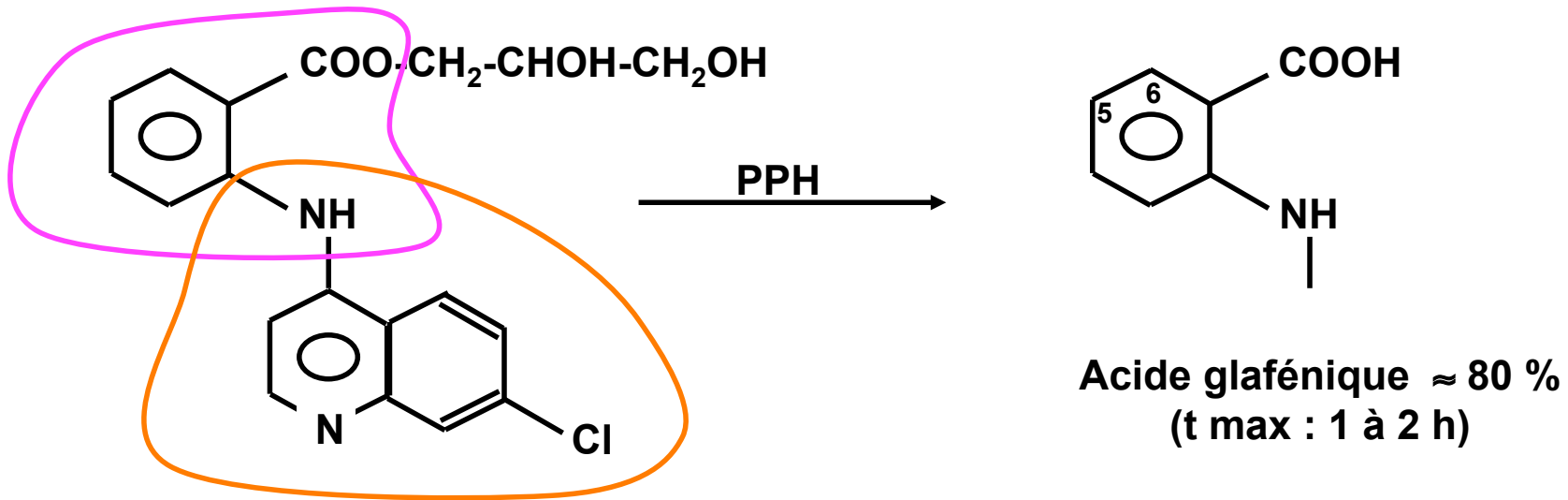
et la forme
glucoronoconjuguée

CONCLUSION 2

ac. méfénamique



glafénine



1991. Masson, Paris

FAIT CLINIQUE

T. Vassal, M. Lentzy, E. Maury, B. Guidet, G. Offenstadt

Anémie hémolytique immuno-allergique grave provoquée par un métabolite de la glafénine

RESUME

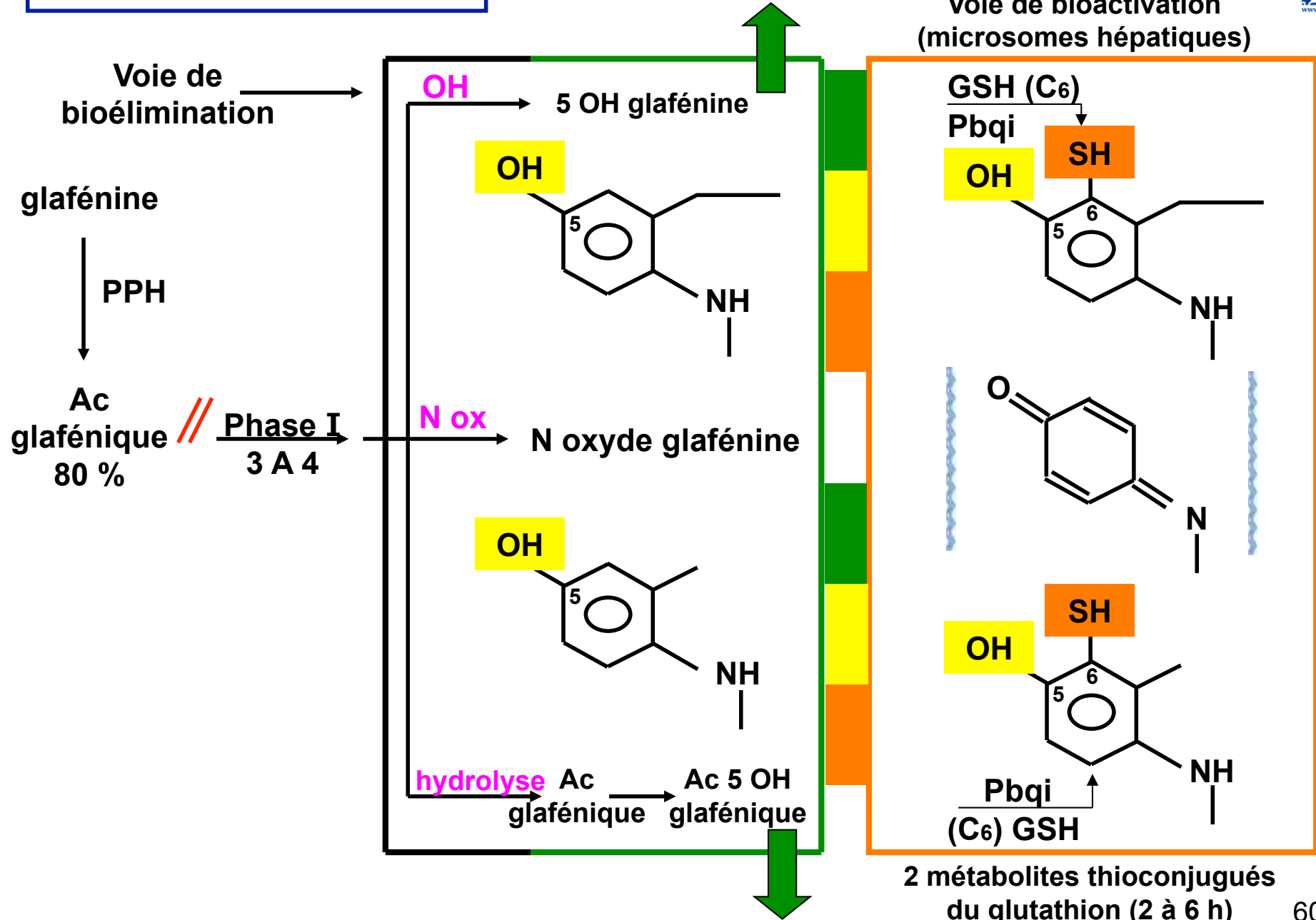
Anémie hémolytique immuno-allergique grave provoquée par un métabolite de la glafénine

Une femme de 74 ans a été hospitalisée pour anémie hémolytique sévère, trois semaines après une intervention chirurgicale. **Un test de Coombs direct de type IgG** fortement positif orientait vers une origine médicamenteuse, mais la recherche d'anticorps anti-molécules natives contre l'ensemble des médicaments pris par la patiente en post-opératoire était négative. Aussi, nous avons poursuivi les investigations immunologiques et fait le diagnostic étiologique par la mise en évidence **d'un anticorps de type IgG antimétabolite ex vivo de la glafénine.**

Mots-clés : anémie hémolytique, glafénine.

Presse Med. 1991, 20, pp, 1434-1436

CONCLUSION 2''



MERCI

Ph. TRECHOT