

Mécanosynthèse de médicaments par extrusion réactive

Selon la définition donnée par l'Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC), une réaction mécano-chimique est une réaction chimique induite par l'absorption directe d'énergie mécanique [1]. Le cisaillement, l'étirement et le broyage sont des méthodes typiques pour la génération mécano-chimique de sites réactifs. Très utilisée en chimie industrielle des minerais, en synthèse inorganique et en préparation de co-cristaux dans l'industrie pharmaceutique, la mécano-chimie ne s'est développée que récemment en synthèse organique avec les travaux pionniers de Toda et Kaupp [2]. Depuis, de nombreuses applications ont été rapportées dans les domaines de la chimie hétérocyclique, organométallique, des peptides, des nucléotides... [3].

Appareillages

Les appareillages couramment utilisés sont les broyeurs à billes, de type vibrant ou planétaire (*figure 1*) et, pour la montée en échelle, les extrudeuses. Les broyeurs à billes sont des réacteurs dans lesquels sont agités des réactifs, très souvent solides, avec des billes de matériaux divers, conduisant en fin de réaction aux produits désirés, le tout sans solvant.

Couramment utilisée dans le domaine des polymères [4] et dans l'industrie alimentaire, l'extrudeuse permet à partir d'un système à une ou deux vis de transporter un mélange réactionnel, tout en le transformant par application concomitante de forces de malaxage et de cisaillement (*figure 2*). C'est un système de synthèse en continu qui facilite la montée en échelle, tout en conservant une grande efficacité.

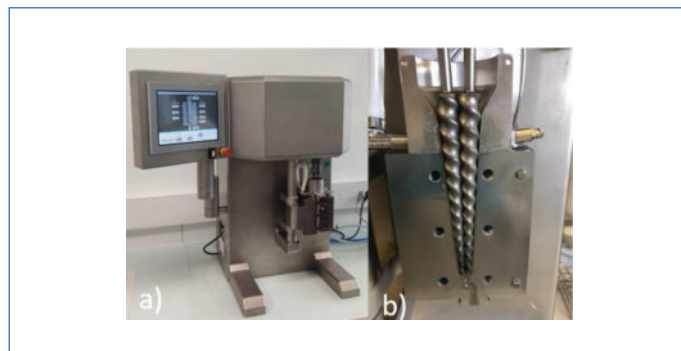


Figure 2 - Équipement de mécano-chimie en continu : a) extrudeuse verticale ; b) vue du fourreau et des vis. L'extrudeuse est de taille plus conséquente qu'un broyeur à billes (2 m toutes mesures confondues).

concentration en composés de départ. Dans le cas présent, même si on ne peut pas, à proprement parler, définir des « concentrations » en l'absence de solvant, on est en présence de mélanges contenant uniquement les espèces réactives, sans dilution, ce qui a pour conséquence l'obtention de vitesses de réaction très élevées. Des réactions plus rapides et souvent plus efficaces permettent de s'affranchir de l'utilisation d'excès de réactifs, ce qui entraîne des économies de matière première mais aussi permet de faciliter les étapes de purification, souvent génératrices de solvants organiques usés. D'autre part, la mécano-chimie permet de faire entrer en réaction des entités moléculaires pour lesquelles il est difficile de trouver des solvants dans lesquels elles sont solubles, résolvant ainsi de potentiels problèmes de solubilités. Pour finir, l'environnement réactionnel étant différent par rapport à la solution, des réactivités et sélectivités différentes peuvent être observées et certains composés ne peuvent être obtenus que par mécano-chimie. Toutefois, si l'utilisation de la mécano-chimie présente de nombreux avantages, il faut prendre des précautions de sécurité, notamment dans le cas des broyeurs à billes, en évitant l'utilisation de composés chimiques à l'explosivité reconnue.

Extrusion réactive

Un des inconvénients de l'utilisation des broyeurs à billes est de travailler en réacteur fermé, ce qui complique la montée en échelle. Même s'il existe des bols de broyages de grande capacité, l'idéal est de pouvoir mettre en place une synthèse mécano-chimique en continu. C'est ce que permettent des appareillages d'extrusion qui vont servir de réacteur chimique, sans solvant, et permettre le transport de matière solide ou visqueuse avec des vis. Les premiers travaux rapportés étaient dans le domaine des réseaux métallo-organiques [6], puis des réactions de synthèse organique ont été développées [7].

Trois exemples de synthèse de médicaments

Synthèse de la molécule PZ-1361

Un exemple de synthèse multi-étapes a permis d'évaluer le gain obtenu dans le cas de l'utilisation de la mécano-chimie. Ainsi quand la molécule PZ-1361, active sur les récepteurs sérotoninergiques, est préparée via des étapes en solution, un total de 60 h de réaction et trois étapes de purification par chromatographie sur gel de silice sont nécessaires, pour donner un rendement assez faible (34 %). En comparaison, la synthèse au broyeur à billes prend moins de temps (total de 5 h 30), s'affranchit de purification par chromatographie,

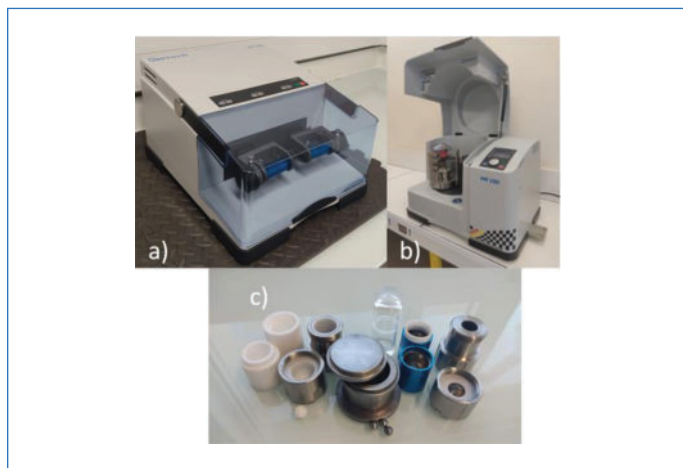


Figure 1 - Équipement de mécano-chimie : a) broyeur à billes vibrant ; b) broyeur à billes planétaire ; c) bols et billes de broyage. Les broyeurs à billes sont des appareils de taille modeste (moins d'1 m toutes mesures confondues) et sont facilement installés sous une sorbonne.

Avantages

L'avantage premier est écologique [5] car utiliser la mécano-chimie en synthèse permet de s'affranchir de solvants, très souvent organiques, qui permettent de solubiliser composés de départ et réactifs : les forces mécaniques exercées permettent d'obtenir un mélange efficace qui facilite rencontre et réaction des molécules, en l'absence de solvant. Le corollaire de cet avantage est une augmentation des vitesses de réaction en comparaison avec la même transformation en solution. En l'absence de solvant, on travaille à des concentrations en matériel de départ extrêmement importantes. Dans la plupart des cas, la cinétique d'une réaction en solution est proportionnelle à la

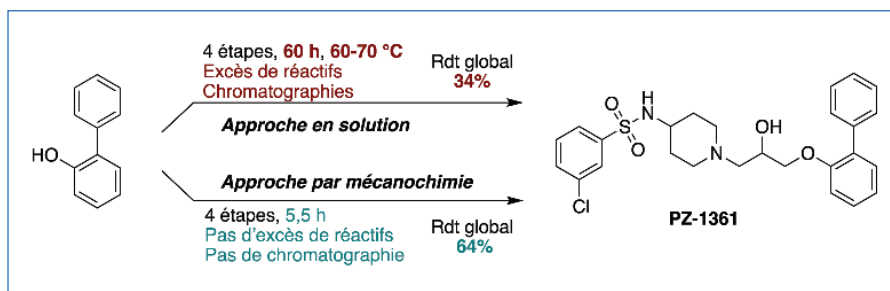


Figure 3 - Synthèse par broyage à billes de PZ-1361. Réactifs utilisés en stratégie mécanochemie : 1) épichlorhydrine/ K_2CO_3 ; 2) 4-(boc-amino)pipéridine; 3) HCl gazeux; 4) chlorure de 3-chlorobenzènesulfonyl/ K_2CO_3 .

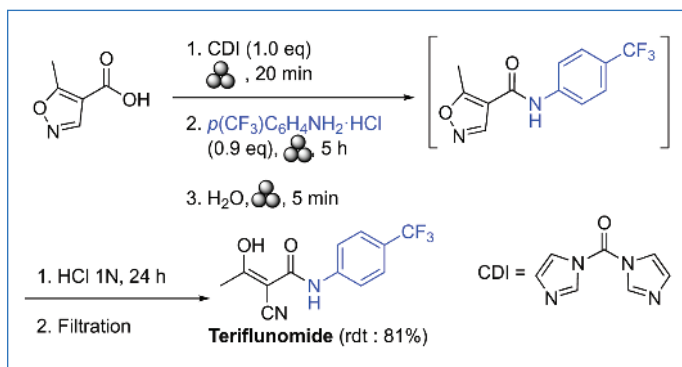


Figure 4 - Synthèse du tériflunomide par broyage à billes. Le carbonyldiimidazole (CDI) permet d'activer la fonction acide carboxylique pour permettre le couplage avec l'amine.

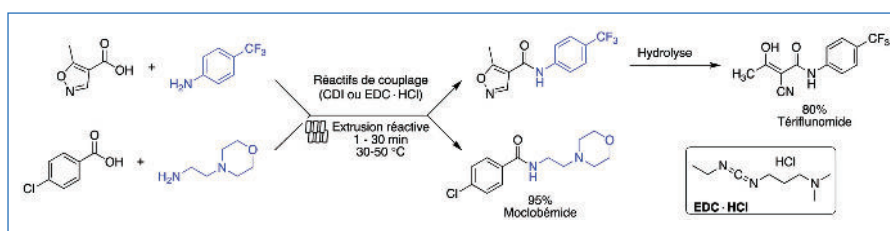


Figure 5 - Synthèse du tériflunomide et du moclobémide par extrusion réactive. Le carbodiimide EDC active aussi l'acide carboxylique, mais en une seule étape contrairement au CDI.

permet de presque doubler le rendement et réduit considérablement la quantité de déchets [8] (figure 3). Cette preuve de concept a permis d'étendre ce travail à la préparation de chimiothèques de molécules et de mettre en place une mécanochemie médicinale [9].

Synthèse du tériflunomide

Environ 25 % des principes actifs de médicaments mis sur le marché possèdent un ou plusieurs amides. La mise au point de conditions plus écologiques pour préparer cette fonction par couplage entre un acide carboxylique et une amine apparaît donc comme une nécessité. La synthèse du tériflunomide [10], principe actif d'un médicament indiqué pour le traitement de la sclérose en plaques, a été effectuée dans un broyeur à billes en l'absence totale de solvant organique. Dans un bol de broyage d'un volume de 12 mL, l'acide 5-méthyl-4-isoxazolecarboxylique est successivement activé par le carbonyldiimidazole (CDI) [10c], mis en réaction avec la paratrifluorométhylaniline sous forme de chlorhydrate et le mélange réactionnel est récupéré du bol par mise en suspension dans de l'eau. Hydrolyse

acide en solution aqueuse et filtration permet d'obtenir le tériflunomide pur avec un excellent rendement global de 81 % (figure 4).

Synthèse du moclobémide

Le tériflunomide a été préparé, avec un très bon rendement, en mode continu par extrusion réactive. Le moclobémide, un autre composé d'intérêt – utilisé pour traiter la dépression et l'anxiété – a été synthétisé en continu. Comme preuve de concept, 11 g de moclobémide ont été obtenus en 2 minutes. De même qu'en chimie en flux classique, tant que l'extrudeuse est alimentée en réactifs de départ, le produit est obtenu en sortie de fourreau [11] (figure 5).

La mécanochemie de synthèse, impliquant une réduction drastique de l'usage de solvants toxiques et dangereux, s'inscrit de façon adéquate dans une démarche de développement durable. L'extrusion réactive permet d'avoir accès à un système de synthèse en continu et ouvre la voie pour une utilisation de cette technologie dans l'industrie pharmaceutique.

[1] K. Horie *et al.*, Definitions of terms relating to reactions of polymers and to functional polymeric materials (IUPAC Recommendations 2003), *Pure Appl. Chem.*, **2004**, *76*, p. 889-906.

[2] F. Toda, H. Akai, Enantioselective Wittig-Horner reaction in the solid state, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, p. 3446-47; G. Kaupp, J. Schmeyers, A. Kuse, A. Atef, Cascade reactions in quantitative solid-state syntheses, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, p. 2896-99.

[3] L. Takacs, The historical development of mechanochemistry, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, p. 7649-59; J.-L. Do, T. Friščić, Mechanochemistry: a force of synthesis, *ACS Central Science*, **2017**, *3*, p. 13-19; J. Howard, Q. Cao, D.L. Browne, Mechanochemistry as an emerging tool for molecular

synthesis: what can it offer?, *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, p. 3080-94; O. Bento, F. Luttringer, T. Mohy El Dine, N. Pétry, X. Bantreil, F. Lamaty, Sustainable mechanochemistry of biologically active molecules, *Eur. J. Org. Chem.*, **2022**, e202101516.

[4] V. Bounor-Legaré, F. Becquart, F. Fenouillot, L'extrusion réactive, *L'Act. Chim.*, **2017**, 422-423, p. 47-58.

[5] K.J. Ardila-Fierro, J.G. Hernández, Sustainability assessment of mechanochemistry by using the twelve principles of green chemistry, *ChemSusChem*, **2021**, *14*, p. 2145-62.

[6] D. Crawford *et al.*, Synthesis by extrusion: continuous, large-scale preparation of MOFs using little or no solvent, *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, p. 1645-49.

[7] D.E. Crawford, C.K.G. Miskimmin, A.B. Albadarin, G. Walker, S.L. James, Organic synthesis by twin screw extrusion (TSE): continuous, scalable and solvent-free, *Green Chem.*, **2017**, *19*, p. 1507-18.

[8] V. Canale, V. Frisi, X. Bantreil, F. Lamaty, P. Zajdel, Sustainable synthesis of a potent and selective 5-HT7 receptor antagonist using a mechanochemical approach, *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, p. 10958-965.

[9] V. Canale *et al.*, Design, sustainable synthesis and biological evaluation of a novel dual $\alpha_2A/5-HT_7$ receptor antagonist with antidepressant-like properties, *Molecules*, **2021**, *26*, 3828; V. Canale *et al.*, 1-(arylsulfonyl-isoindol-2-yl)piperazines as 5-HT6R antagonists: mechanochemical synthesis, in vitro pharmacological properties and glioprotective activity, *Biomolecules*, **2023**, *13*, 12.

[10] a) T.-X. Métro, J. Bonnamour, T. Reidon, J. Sarpoulet, J. Martinez, F. Lamaty, Mechanochemistry of amides in the total absence of organic solvent from reaction to product recovery, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, p. 11781-783; b) T.-X. Métro *et al.*, Comprehensive study of the organic-solvent-free CDI-mediated acylation of various nucleophiles by mechanochemistry, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, p. 12787-796; c) T.-X. Métro, J. Martinez, F. Lamaty, 1,1'-carbonyldiimidazole and mechanochemistry: a shining green combination, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **2017**, *5*, p. 9599-602.

[11] M. Lavassyère, F. Lamaty, Amidation by reactive extrusion for the synthesis of active pharmaceutical ingredients teriflunomide and moclobémide, *Chem. Commun.*, **2023**, *59*, p. 3439-42.

Cette fiche a été préparée par **Frédéric LAMATY**, directeur de recherche au CNRS (frederic.lamaty@umontpellier.fr), et **Xavier BANTREIL**, maître de conférences à l'Université de Montpellier, membre junior de l'Institut Universitaire de France (xavier.bantreil@umontpellier.fr), Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM-CNRS/Université de Montpellier/École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier). Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par Jean-Pierre FOULON (jpfoulon@wanadoo.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org.