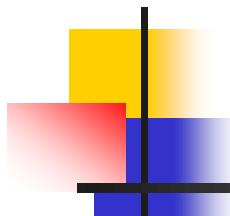


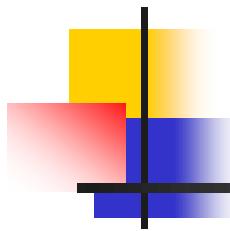
PHARMACOCHIMIE

APPLICATIONS



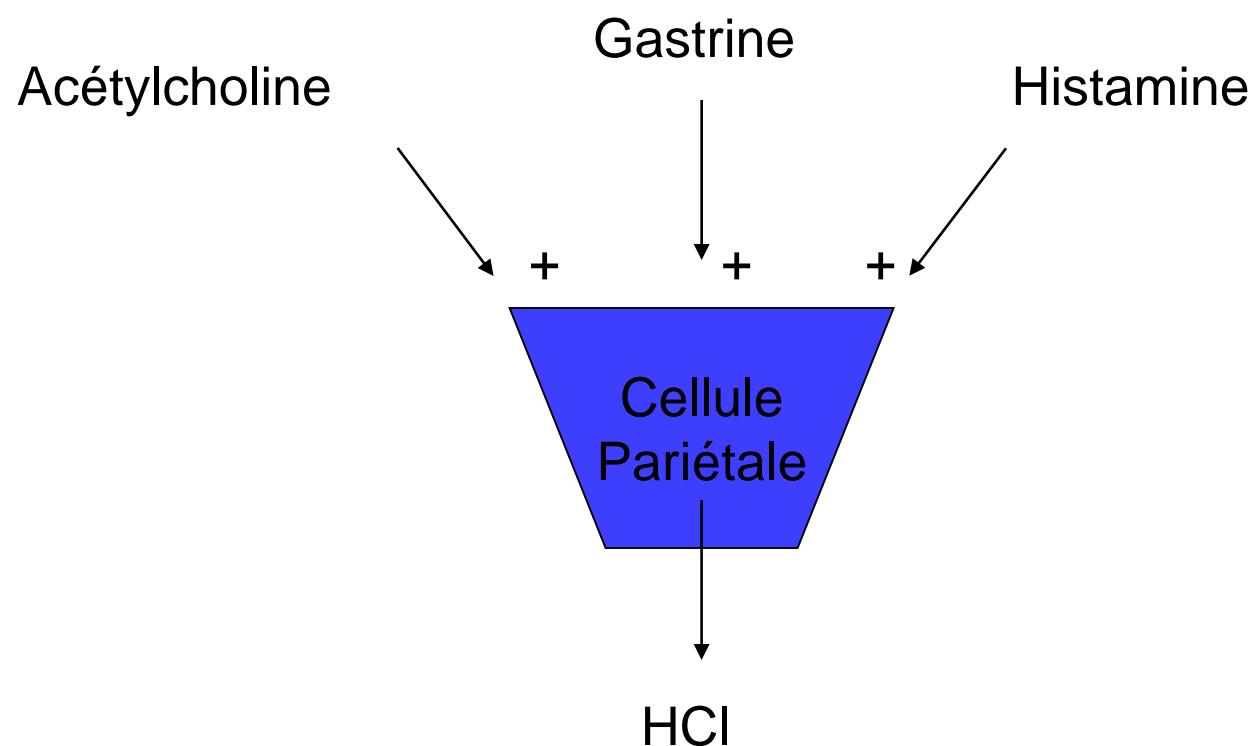
LA CIMÉTIDINE

- Antiulcérageux
- Tagamet®
- Smith, Kline & French
- Exemple de drug design
- Pas de tête de série
- Cible non caractérisée
- Lancement du projet en 1964
- Traitement de l' ulcère gastro-duodénal par neutralisation des sécrétions acides ou par gastrectomie partielle



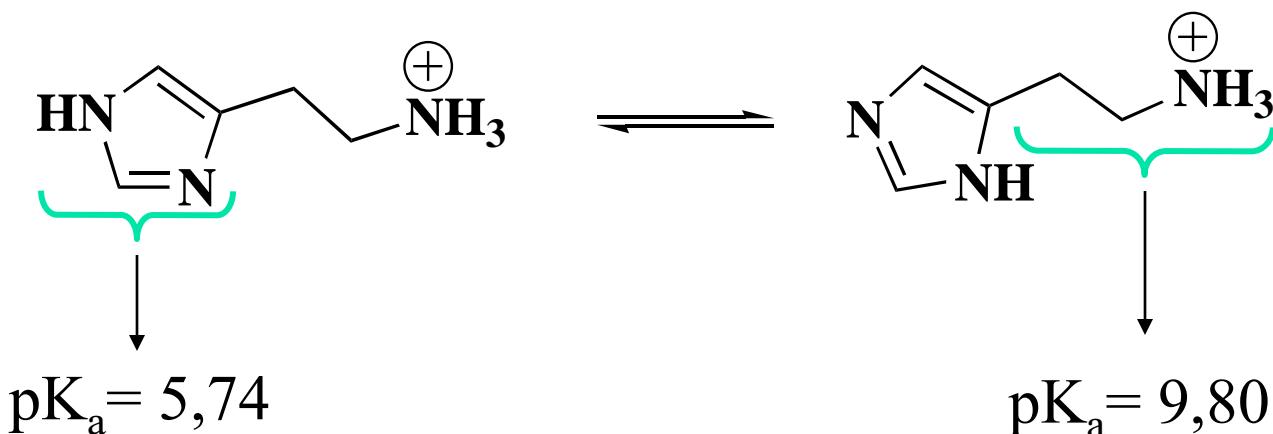
LA CIMÉTIDINE

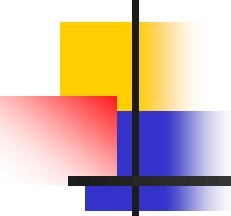
- Acidité gastrique



LA CIMÉTIDINE

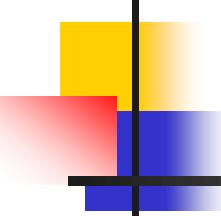
- L'histamine est impliquée dans les processus inflammatoires
- Sa libération provoque une dilatation et une perméabilité accrue des petits vaisseaux sanguins
- Réactions allergiques: libération d'histamine là où le besoin ne se fait pas sentir





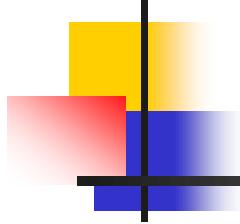
LA CIMÉTIDINE

- Les antihistaminiques de 1ière génération sont utilisés dans le traitement du rhume des foins, l' érythème, les piqûres d'insectes ou l' asthme
- Ils n' ont aucun effet sur
 - La libération d' acide chlorhydrique
 - La vasodilatation
- Il existe peut être deux types de récepteurs à l' histamine: H1 et H2 ?
- L' histamine a été choisie comme tête de série
- Modification de la structure de l' histamine
- Études R. S. A. pour comprendre les modalités de fixation de l' histamine à ces récepteurs



LA CIMÉTIDINE

- Études R. S. A. pour comprendre les modalités de fixation de l' histamine à ces récepteurs
- Pour les récepteurs H1:
 - Chaîne latérale avec un atome d' azote protonable
 - L' amine doit être primaire ou secondaire
 - L' amine doit être relié à l' hétérocycle par une chaîne flexible
 - Nécessité d' un cycle hétéro-aromatique azoté porteur d' un doublet non lié et situé en ortho par rapport à la chaîne latérale
- Pour les récepteur H2:
 - Études R. S. A. identiques
 - Le cycle hétéro-aromatique doit contenir une entité amidine (HN-CH-N:)



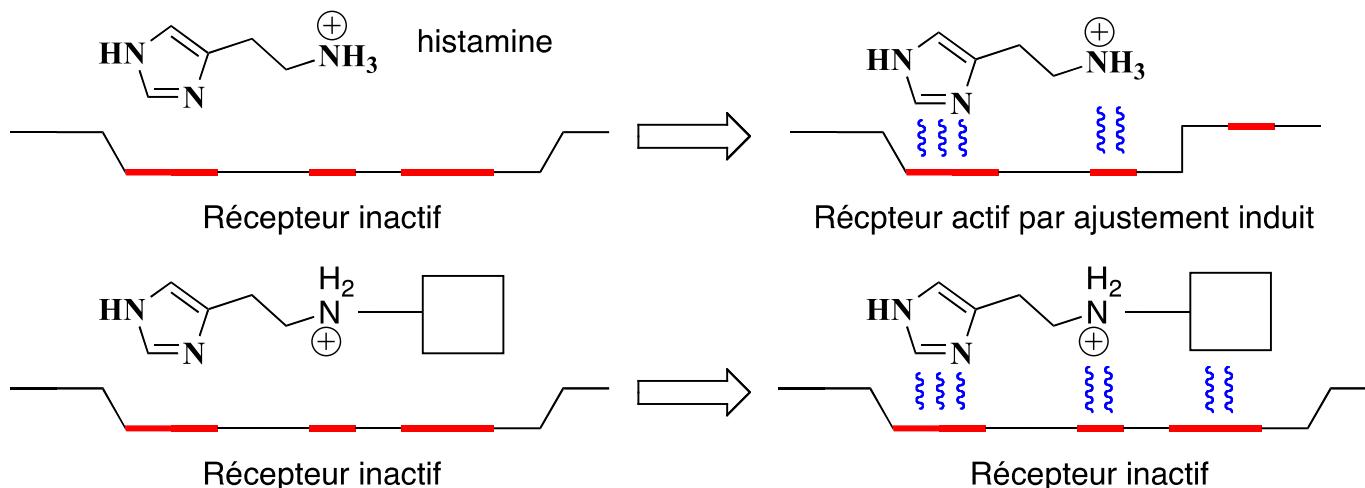
LA CIMÉTIDINE

- Transformation d'une molécule agoniste en une molécule antagoniste

Quelle(s) stratégie(s) peut-on envisager?

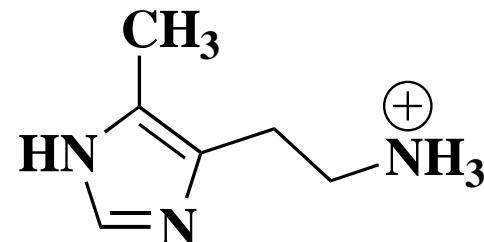
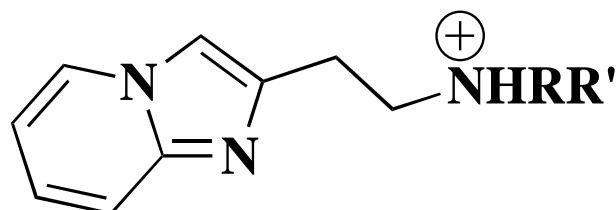
LA CIMÉTIDINE

- Transformation d'une molécule agoniste en une molécule antagoniste
- Stratégie d'extension de la molécule pour interagir avec une autre région liante du récepteur
- But: empêcher la modification conformationnelle du récepteur qui induit un effet agoniste



LA CIMÉTIDINE

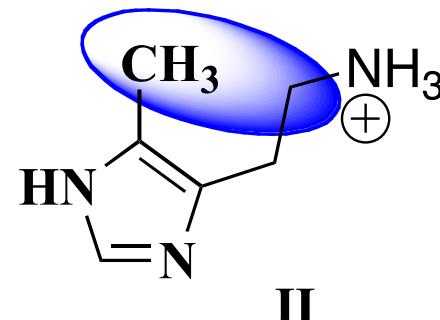
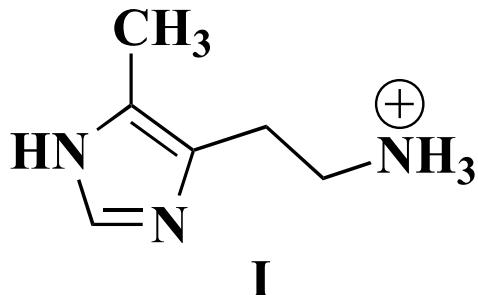
- Stratégie d' extension de la molécule:
 - Accolement de cycle
 - Ajout de substituants non polaires et hydrophobes
- Pas d' effet antagoniste

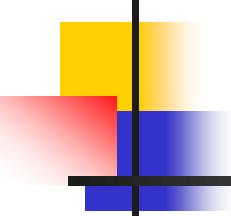


4-méthylhistamine
Agoniste H₂ hautement sélectif???

LA CIMÉTIDINE

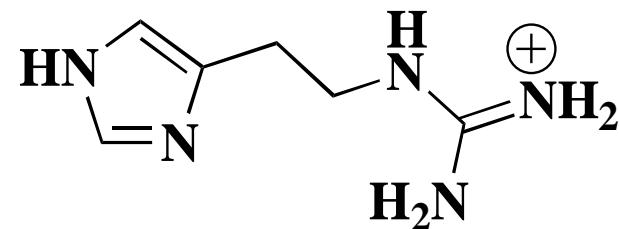
- La 4-méthylhistamine:
- La conformation la plus stable (I) est privilégiée pour interagir avec le récepteur H₂
- Conclusion: la géométrie de l' ancrage doit être modifiée





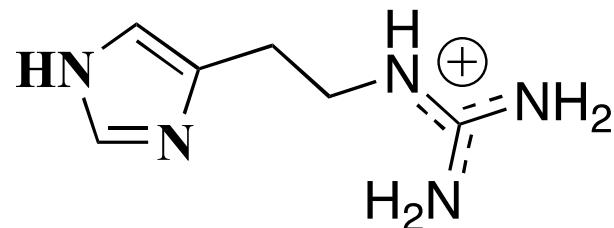
LA CIMÉTIDINE

- Bilan:
 - Environ 200 composés ont été synthétisés
 - Aucun possède les propriétés antagonistes recherchées
- Nouvelle stratégie: modification de la fonction amine terminale
- La nature de l' interaction ne doit pas changer
- Seule la modification de la géométrie de l' ancrage est souhaitée
- Cette stratégie a permis de mettre en évidence les propriétés d' agoniste partiel de la N α -guanylhistamine



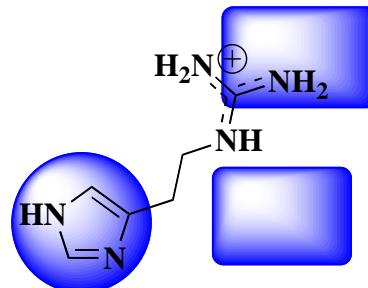
LA CIMÉTIDINE

- N α -guanylhistamine:
 - Moins de suc gastrique sécrété
 - Empêche l' ancrage de l' histamine
 - Le cycle imidazole reste indispensable à l' effet agoniste partiel
 - Le groupe guanidino est basique et donc protoné à pH physiologique
 - Mais la charge positive est dispersée par résonance
 - Possibilité d' interactions liantes supplémentaires plus éloignées

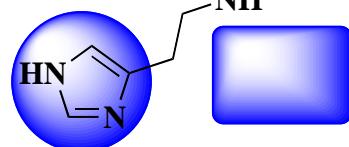


LA CIMÉTIDINE

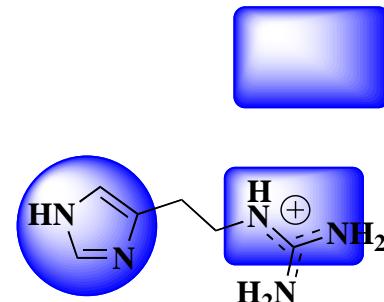
- Interactions liantes de la N α -guanylhistamine:



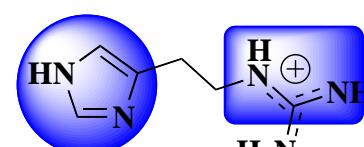
Region liante
antagoniste



Region liante
agoniste



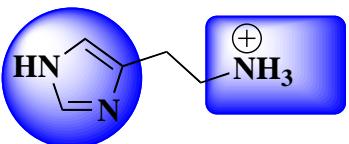
Region liante
antagoniste



Region liante
agoniste



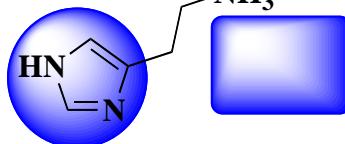
Region liante
antagoniste



Region liante
agoniste

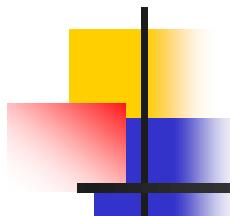


Region liante
antagoniste



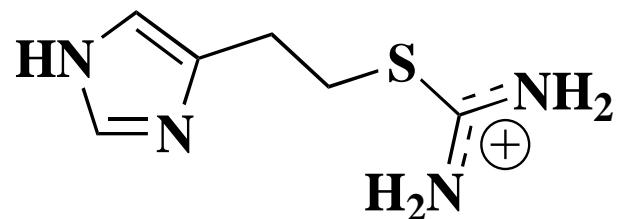
Region liante
agoniste

Stratégie???



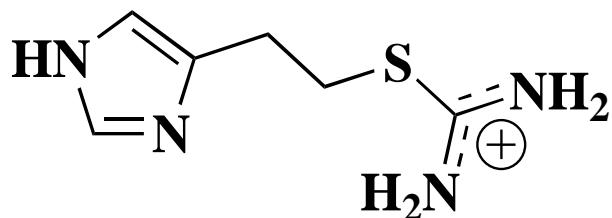
LA CIMÉTIDINE

- Modification de la structure de la N α -guanylhistamine pour une fixation exclusivement à la région antagoniste:
 - Analogue avec une entité isothiourée
 - La charge positive est uniquement délocalisée sur les deux azotes terminaux
 - Ce composé montre un effet agoniste partiel encore plus marqué

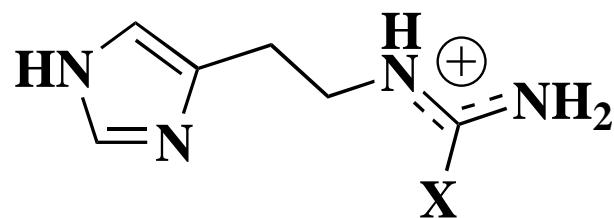


LA CIMÉTIDINE

- Modification de la structure de la N α -guanylhistamine pour une fixation exclusivement à la région antagoniste:
 - Modification d' une fonction amine terminale par des groupement thiométhyl ou méthyl
 - L' effet agoniste partiel est amoindri
 - L' interaction est donc affaiblie



Analogue isothiourée de la
N α -guanylhistamine

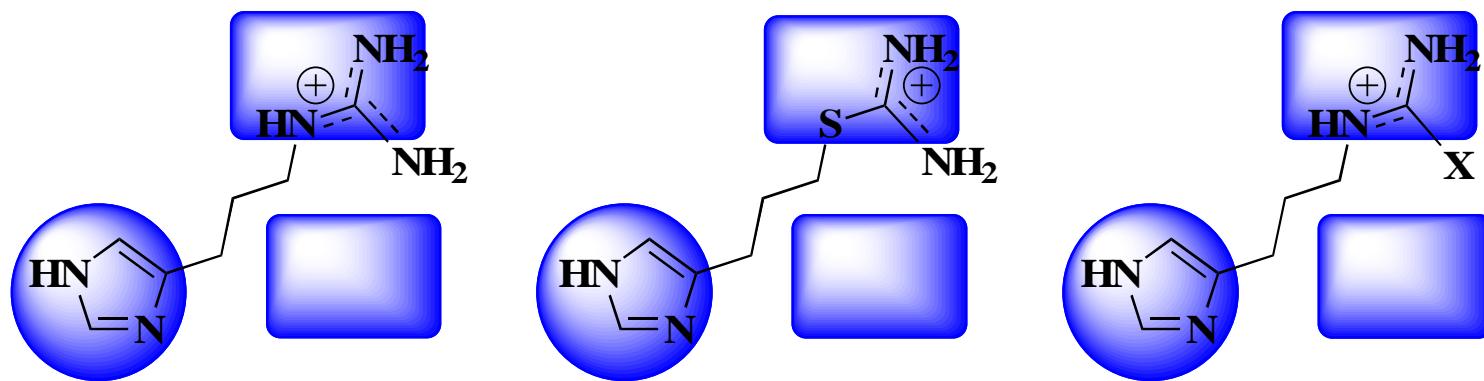


X = SMe, Me

Conclusion???

LA CIMÉTIDINE

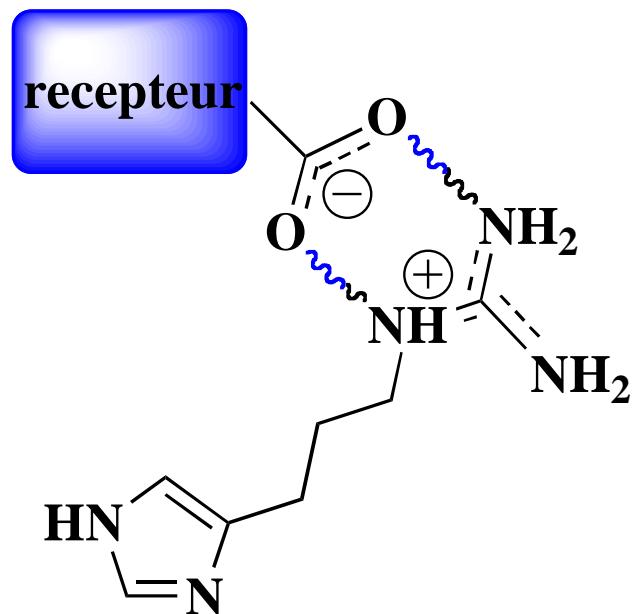
- Modification de la structure de la N α -guanylhistamine pour une fixation exclusivement à la région antagoniste:
 - Allongement de la chaîne latérale d' un carbone
 - La modification exalte l' effet de la N α -guanylhistamine mais diminue celui de l' analogue isothiouré

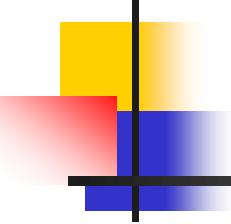


Vérification des caractéristiques de l' interaction liante

LA CIMÉTIDINE

- L'interaction liante antagoniste met en œuvre une liaison par chélation entre deux espèces chargées:





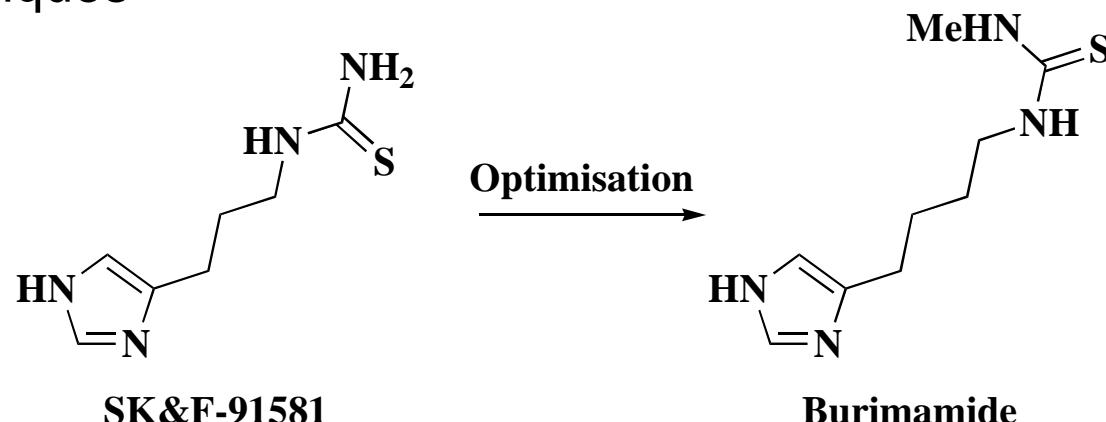
LA CIMÉTIDINE

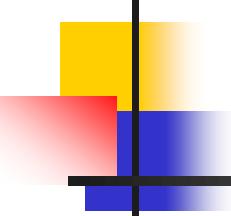
- Le groupe chélateur doit-il être chargé ?
- Remplacement du groupe guanidino basique par une entité neutre mais qui a le même gabarit, la même forme et la même hydrophobicité

Quelle(s) stratégie(s) peut-on envisager?

LA CIMÉTIDINE

- Le groupe chélateur doit-il être chargé ?
- Remplacement du groupe guanidino basique par une entité neutre mais qui a le même gabarit, la même forme et la même hydrophobicité
- Le dérivé thiouréido (SK&F-91581) fut synthétisé et montra une activité antagoniste
- Effet électroattracteur du S qui rend les groupes amino moins basiques



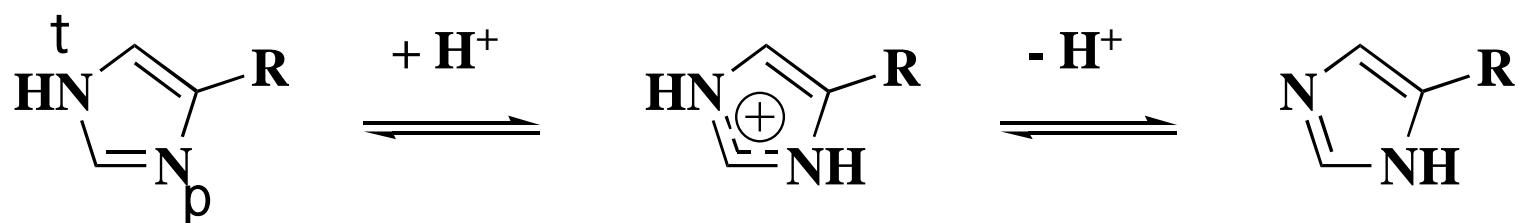


LA CIMÉTIDINE

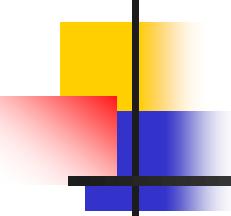
- La burimamide est un antagoniste compétitif de l' histamine
- Très spécifique des récepteurs H₂
- 100 fois plus puissante que la N_α-guanylhistamine
- Cette substance apporta la preuve définitive de l' existence des récepteurs H₂
- Son activité antagoniste encore trop faible (administrée per os) n' a pas permis les essais cliniques
- Modification du cycle imidazole
- Peut-on favoriser un tautomère pour augmenter l' activité antagoniste ?

LA CIMÉTIDINE

- Peut-on favoriser un tautomère pour augmenter l'activité antagoniste ?
- Isomérisation via un intermédiaire protoné
- Le H⁺ peut être fourni soit par l'eau soit par un résidu acide d'un acide aminé



Qu'est ce qui va influencer l'interaction liante
d'un tautomère par rapport à l'autre???



LA CIMÉTIDINE

- L'ionisation du cycle imidazole dépend de l'effet électronique exercé par la chaîne latérale
- Estimation de l'effet électronique grâce à l'équation de Hammett:

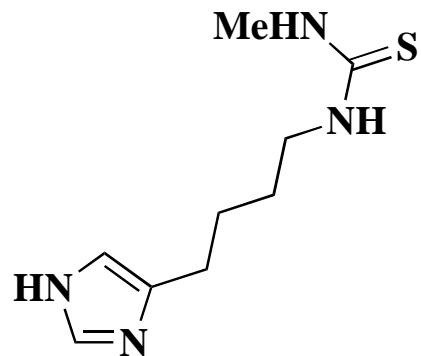
$$pK_a(R) = pK_a(H) + \rho\sigma R$$

- La chaîne latérale de la burimamide est légèrement électro-donneuse (cycle imidazole ionisé à 40 %)
- Celle de l'histamine est électro-attractrice (cycle imidazole ionisé à 3 %)
- Le caractère **NON IONISÉ** doit être privilégié
- **POURQUOI???**

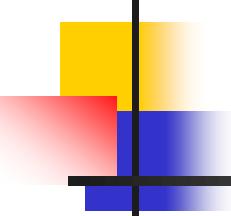
LA CIMÉTIDINE

- Il faut rendre la chaîne latérale de la burimamide plus électro-attractrice:
 - Insertion d' un atome électronégatif qui perturbera le moins possible le reste de la molécule

Quelle(s) stratégie(s) peut-on envisager?

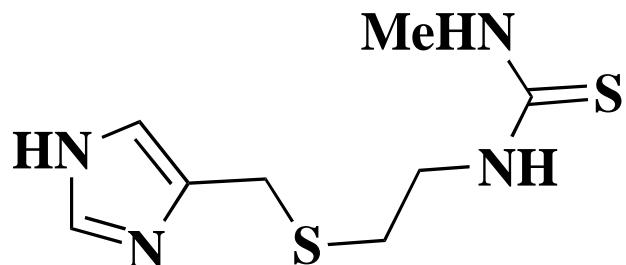


Burimamide



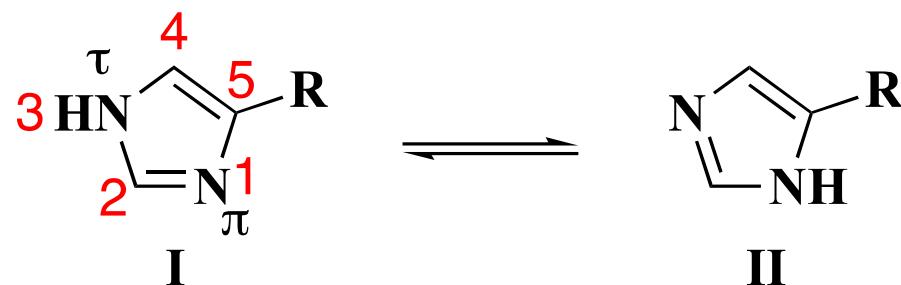
LA CIMÉTIDINE

- Il faut rendre la chaîne latérale de la burimamide plus électro-attractrice:
 - Insertion d' un atome électronégatif qui perturbera le moins possible le reste de la molécule
 - Le soufre est un groupe isostère du méthylène (même rayon de van der Waals et mêmes angles de liaisons)
 - Synthèse de la thiaburimamide



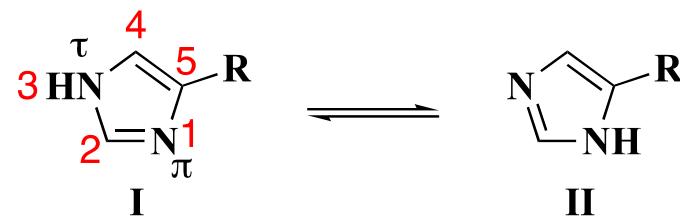
LA CIMÉTIDINE

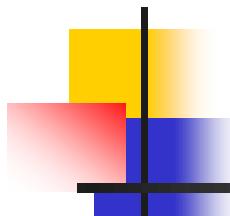
- La thiaburimamide est nettement plus active comme antagoniste
- La forme neutre de l' imidazole est donc favorisée
- Lequel des deux tautomères neutres se fixe le mieux au récepteur ?



LA CIMÉTIDINE

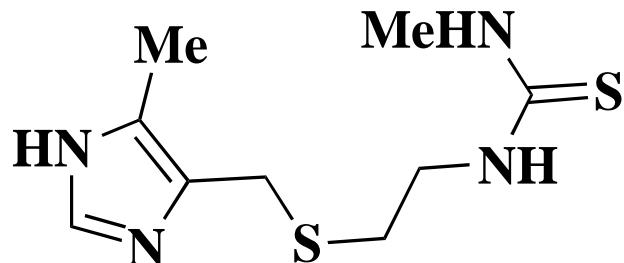
- La thiaburimamide est nettement plus active comme antagoniste
- La forme neutre de l' imidazole est donc favorisée
- Lequel des deux tautomères neutres se fixe le mieux au récepteur ?
 - ($N\pi$) est le plus touché par l' effet électro-attracteur de la chaîne latérale
 - Le tautomère I prédomine
 - Le placement d' un groupe électrodonneur en 4 doit favoriser la proportion de ce tautomère

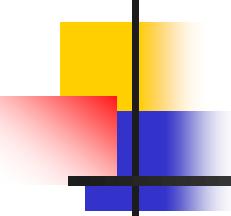




LA CIMÉTIDINE

- Insertion d' un groupe méthyl en 4:
 - Peu volumineux pour ne pas perturber l' interaction du reste de la molécule avec le récepteur
 - La 4-méthylhistamine est un agoniste hautement sélectif des récepteurs H₂
 - La méthiamide obtenue a une activité antagoniste exaltée

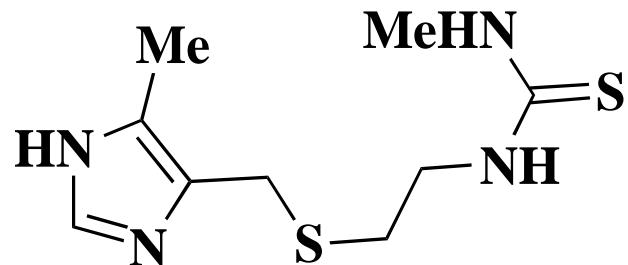




LA CIMÉTIDINE

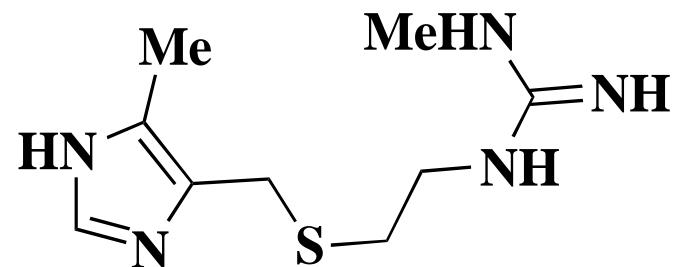
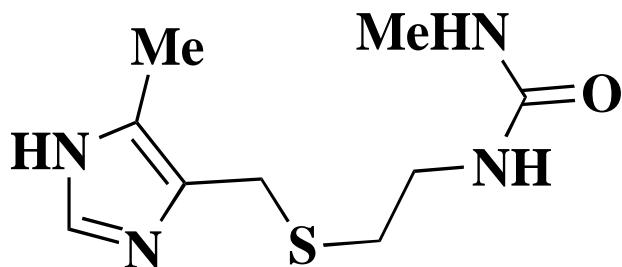
- La méthiamide est 10 fois plus active que la burimamide
- Néphrotoxique et occasionne de la granulocytopenie
- Le groupe thiourée est inhabituel dans la machinerie biochimique
- Objectif: diminution des effets indésirables

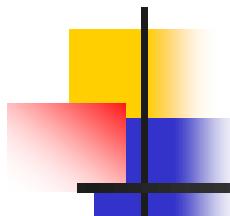
Quelle(s) stratégies peut-on envisager?



LA CIMÉTIDINE

- La méthiamide est 10 fois plus active que la burimamide
- Néphrotoxique et occasionne de la granulocytopénie
- Diminution des effets secondaires:
 - Remplacement du groupement thiourée
 - L' analogue uréido présente une activité plus faible
 - L' analogue guanidino présente une activité plus faible mais totalement dépourvue d' effet agoniste

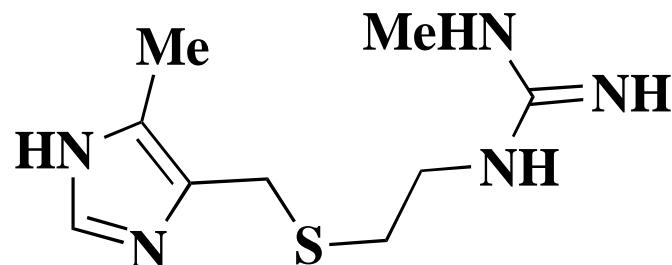


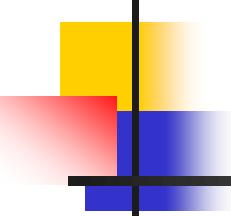


LA CIMÉTIDINE

- Augmentation de l'activité antagoniste de l'analogue guanidino:
 - Rendre le groupe guanidino neutre

Quelle(s) stratégies peut-on envisager?





LA CIMÉTIDINE

- Augmentation de l'activité antagoniste de l'analogue guanidino:
 - Rendre le groupe guanidino neutre
 - Biblio sur la guanidine et ses dérivés
 - Le pKa est inversement proportionnel au pouvoir électroattracteur du substituant
 - Synthèse de dérivés nitro et cyano
 - Ces analogues ont une activité comparable à la méthiamide:
POURQUOI???
 - C'est le dérivé cyano qui fut retenu pour les essais cliniques:
- LA CIMÉTIDINE (AMM, 1976)

