



# PHARMACOCHEMIE

---

## APPLICATIONS



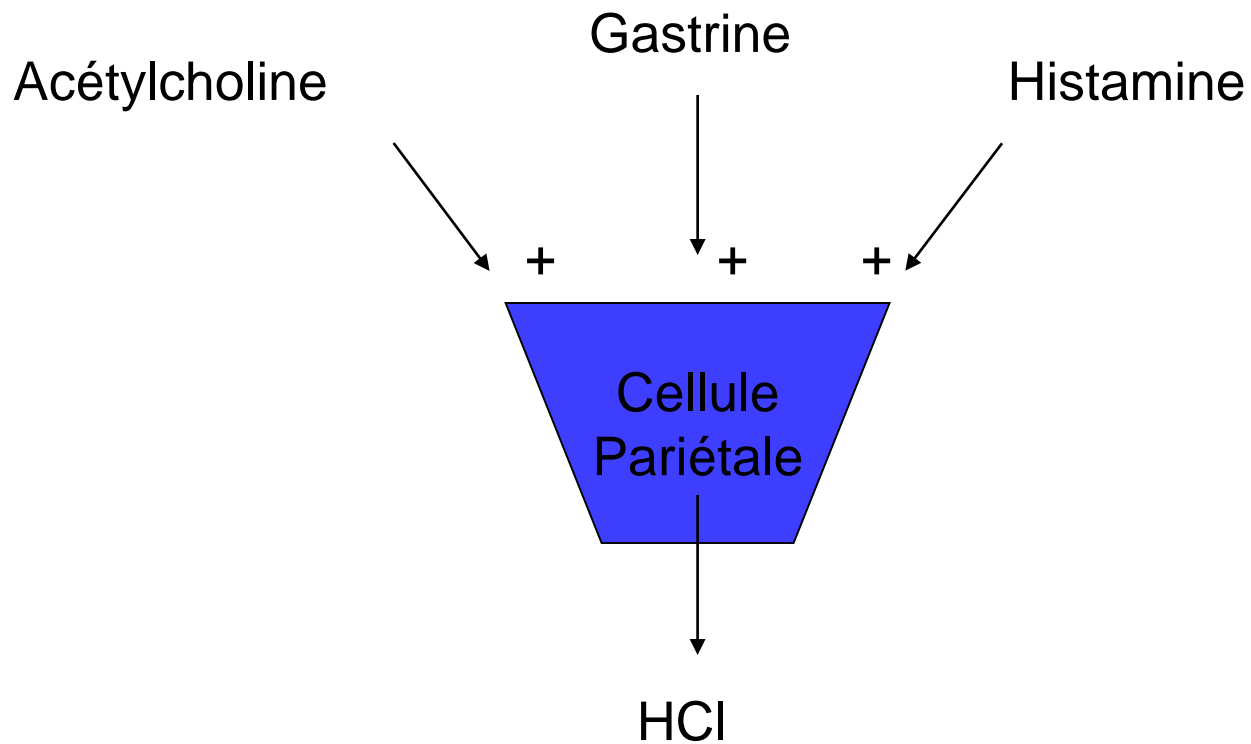
# LA CIMÉTIDINE

---

- Antiulcéreux
- 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

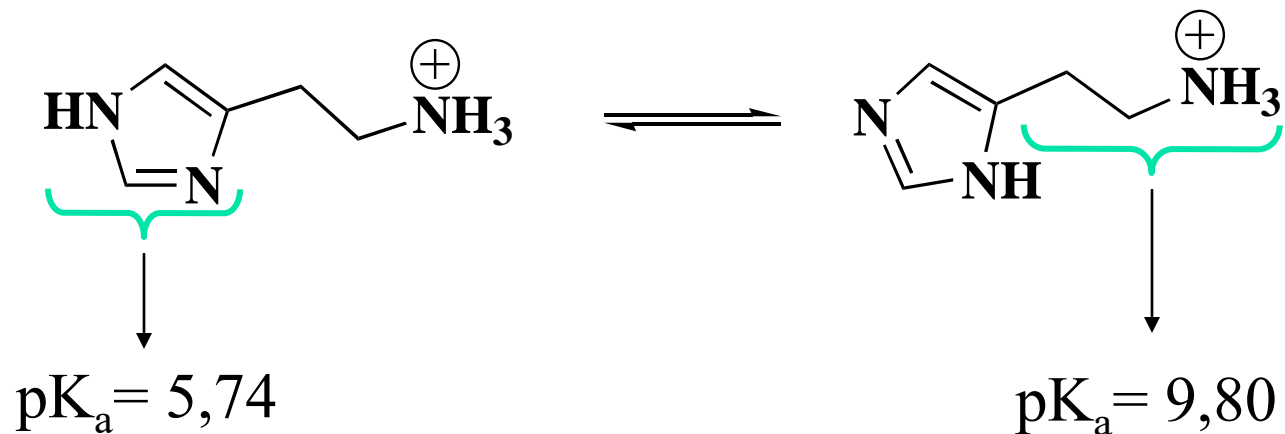
# LA CIMÉTIDINE

- 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 1<sup>ère</sup> 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

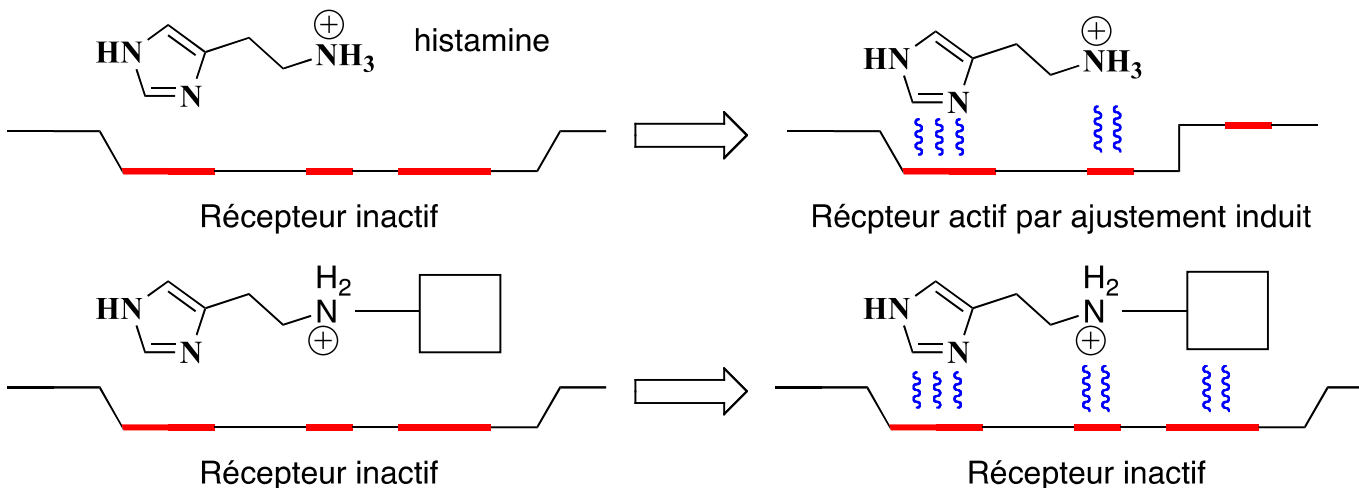
---

- Transformation d' une molécule agoniste en une molécule antagoniste

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

# LA CIMÉTIDINE

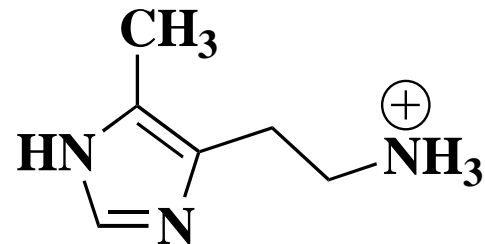
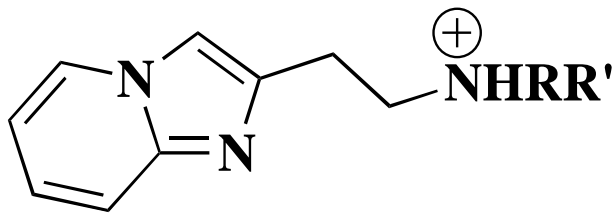
- Transformation d'une molécule agoniste en une molécule antagoniste
- Stratégie d'extension de la molécule pour interagir avec une autre région liante du récepteur
- But: empêcher la modification conformationnelle du récepteur qui induit un effet agoniste





# LA CIMÉTIDINE

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

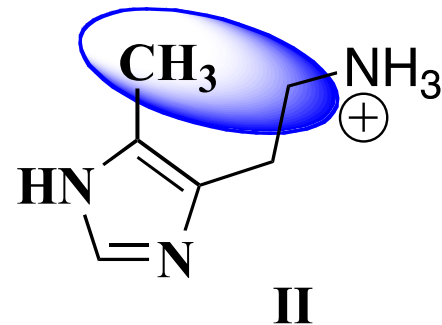
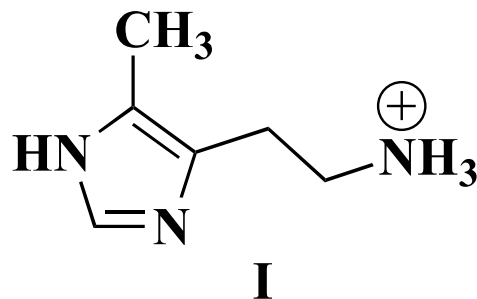


4-méthylhistamine

Agoniste H<sub>2</sub> hautement sélectif???

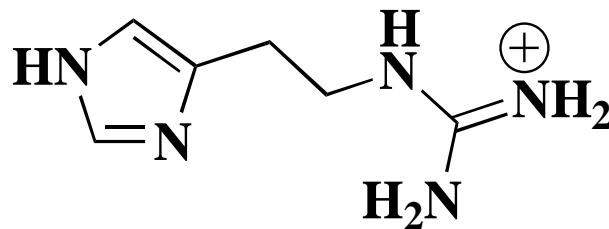
# LA CIMÉTIDINE

- 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



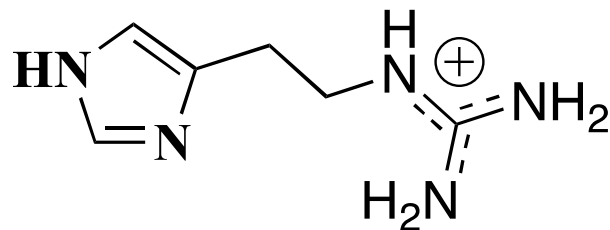
# LA CIMÉTIDINE

- 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  $N\alpha$ -guanylhistamine



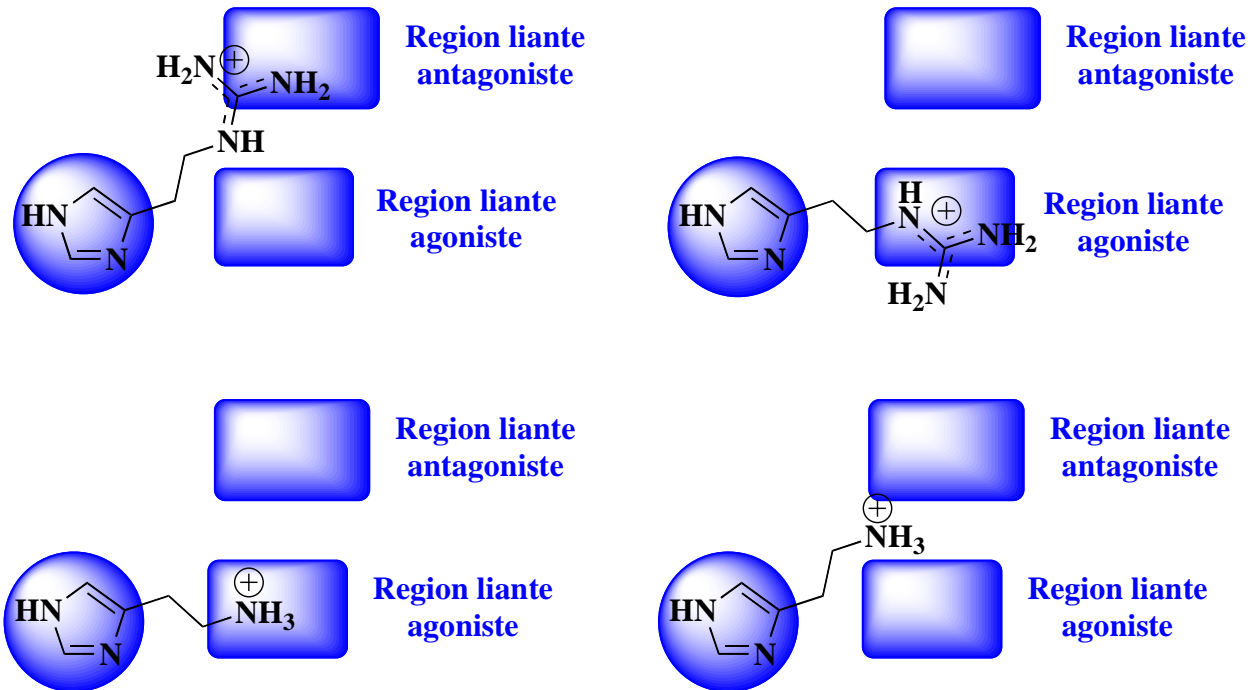
# LA CIMÉTIDINE

- $N\alpha$ -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

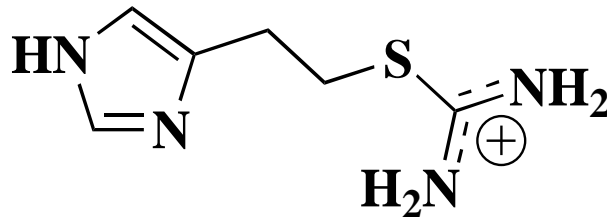
- Interactions liantes de la  $N\alpha$ -guanylhistamine:



Stratégie???

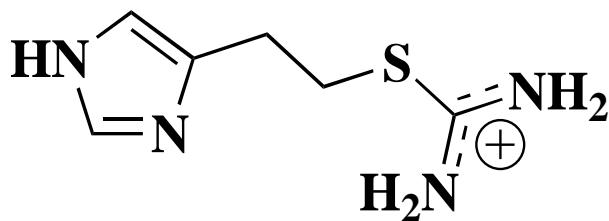
# LA CIMÉTIDINE

- Modification de la structure de la  $N\alpha$ -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

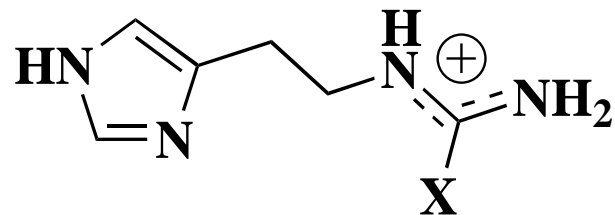


# LA CIMÉTIDINE

- Modification de la structure de la N $\alpha$ -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 $\alpha$ -guanylhistamine**

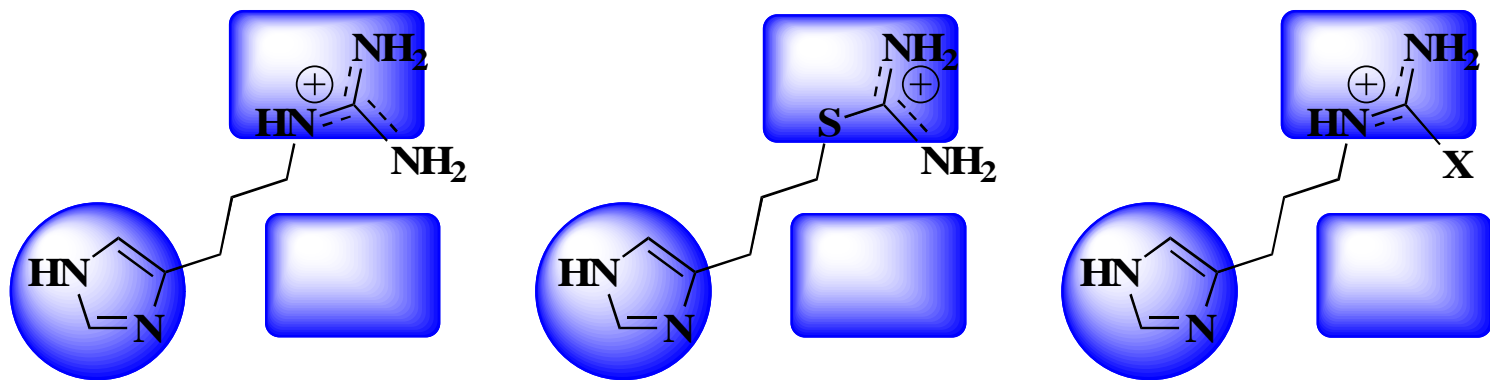


**X = SMe, Me**

**Conclusion???**

# LA CIMÉTIDINE

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

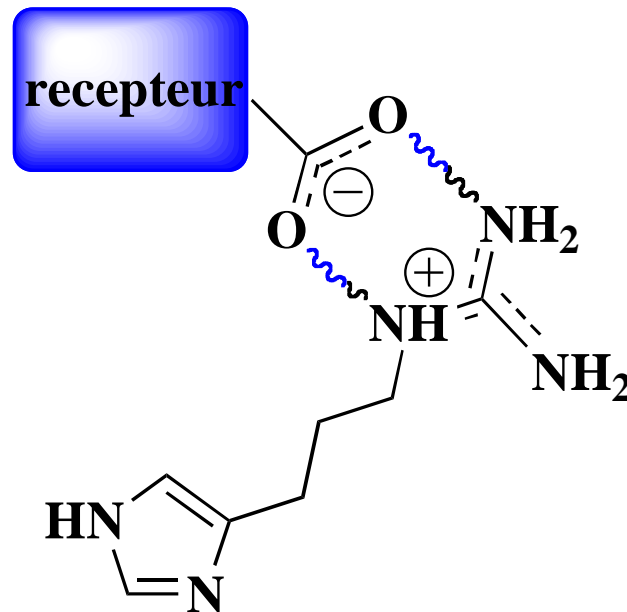


Vérification des caractéristiques de l'interaction liante



# LA CIMÉTIDINE

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





# LA CIMÉTIDINE

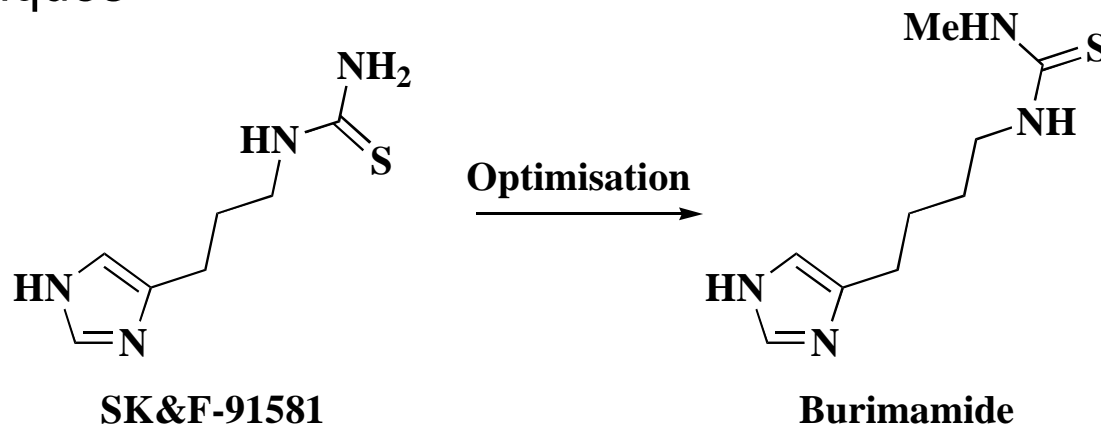
---

- 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





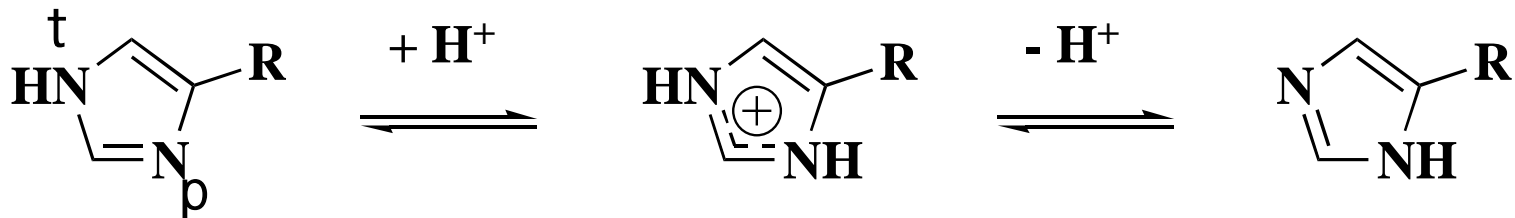
# LA CIMÉTIDINE

---

- La burimamide est un antagoniste compétitif de l'histamine
- Très spécifique des récepteurs H<sub>2</sub>
- 100 fois plus puissante que la N $\alpha$ -guanylhistamine
- Cette substance apporta la preuve définitive de l'existence des récepteurs H<sub>2</sub>
- 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:

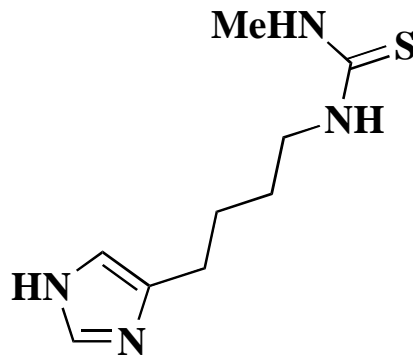
$$\text{pKa(R)} = \text{pKa(H)} + \rho\sigma\text{R}$$

- 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

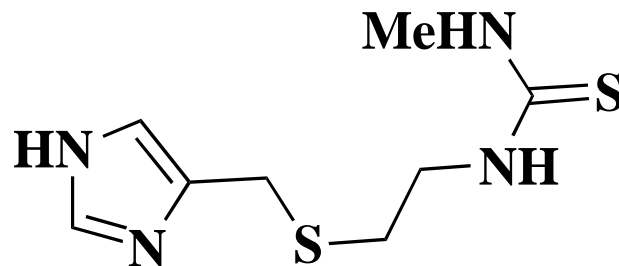
Quelle(s) stratégie(s) peut-on envisager?



**Burimamide**

# LA CIMÉTIDINE

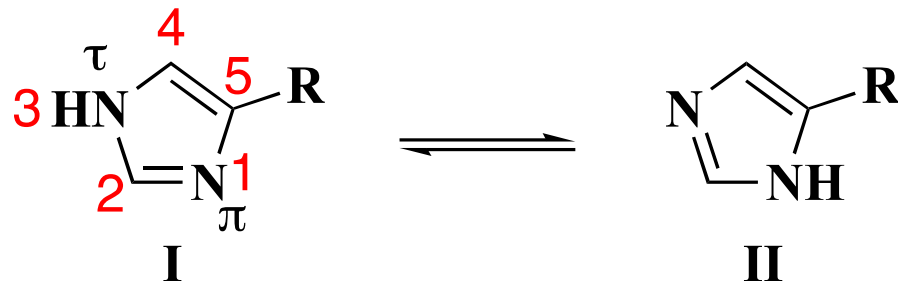
- Il faut rendre la chaîne latérale de la burimamide plus électro-attractrice:
  - Insertion d'un atome électronégatif qui perturbera le moins possible le reste de la molécule
  - Le soufre est un groupe isostère du méthylène (même rayon de van der Waals et mêmes angles de liaisons)
  - Synthèse de la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





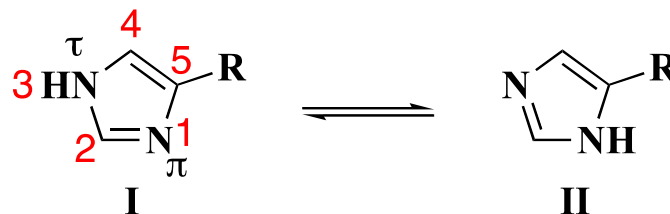
# LA CIMÉTIDINE

- 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 ?



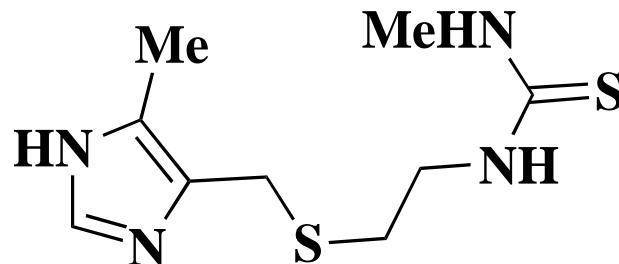
# LA CIMÉTIDINE

- 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 H<sub>2</sub>
  - La méthiamide obtenue a une activité antagoniste exaltée



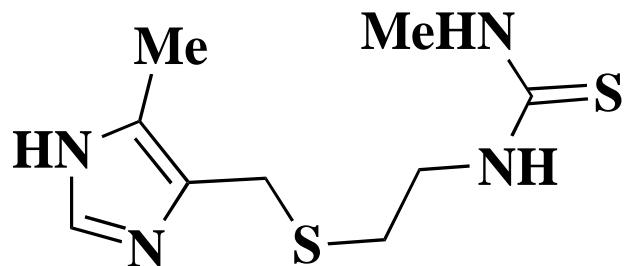


# LA CIMÉTIDINE

---

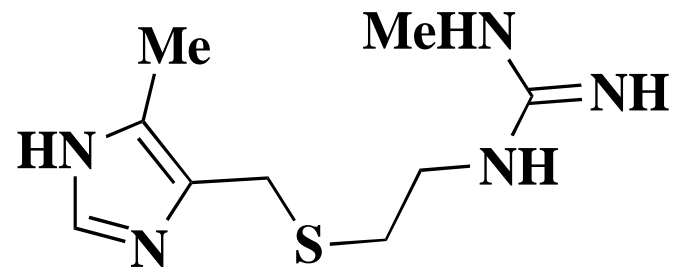
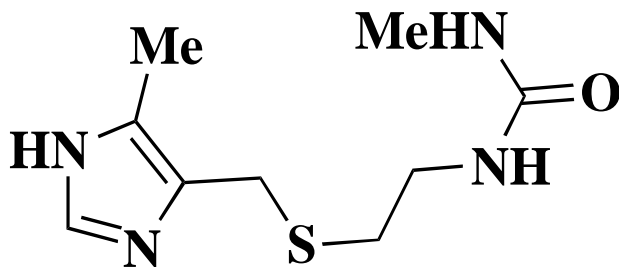
- La méthiamide est 10 fois plus active que la burimamide
- Néphrotoxique et occasionne de la granulocytopénie
- Le groupe thiourée est inhabituel dans la machinerie biochimique
- Objectif: diminution des effets indésirables

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



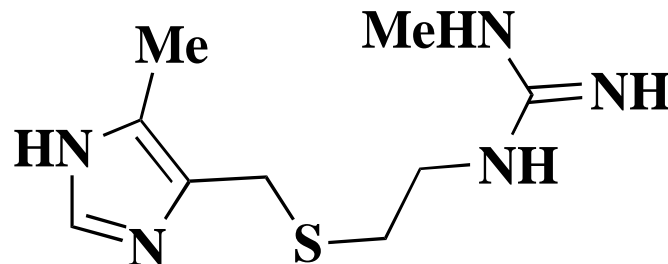


# LA CIMÉTIDINE

---

- 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)

