مضادات الهيستامين

ANTIHISTAMINIQUES

لمحة عامة :

تشتمل هذه الزمرة المتجانسة دوائيا على مركبات تقوم بدور معاكسة نوعية لتأثيرات التسمم بالهيستامين Histamine .

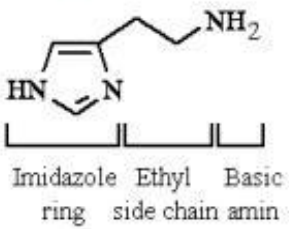
يقوم الهيستامين بدور رئيسي في الأعراض المرضية للصدمة التأقية Choc anaphylactique وفي الأعراض التحسسية (الارجية) Allergiques .

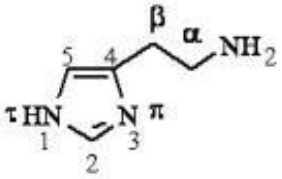
يتحرر الهيستامين في العضوية الحية بشكل عام من خلايا الكبد والخلايا البدينة Mastocyte نتيجة لتفاعل مستضدات Antigènes مع الاضداد Anticorps .
أما الاعراض المرضية لتحرر الهيستامين في العضوية فتبدو في مستويات عديدة :

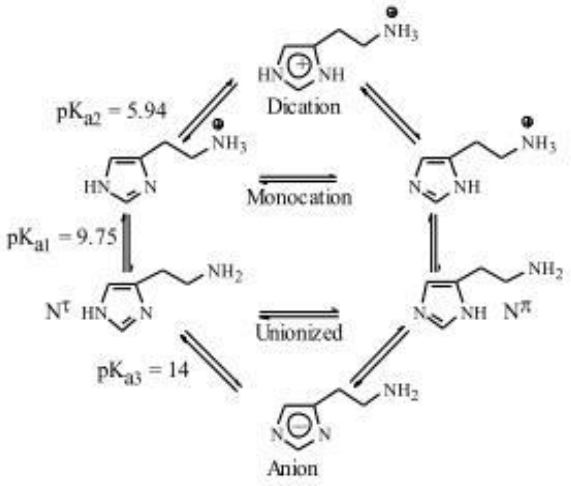
- في مستوى الجهاز التنفسي : زكام الهشيم Rhume de foins والربو Asthme .
- في مستوى الجلد : شرى Urticaire طفح جلدي Eczéma .
- في مستوى الجهاز الهضمي : اضطرابات هضمية .

يجب الاخذ بعين الاعتبار ان مصدر الهيستامين قد يكون خارجيا (تلوث بعض الاطعمة) أو انه قد يتشكل في جهاز الهضم بتأثير التخمرات .

Structural Considerations







Mole Percentage of Species at pH 7.4
3.3
96.2
0.4
~0

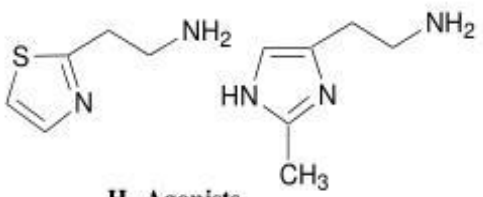
- About 80% of histamine monocation exists in aqueous solution that binds receptors
- The τ tautomer (H on the τ nitrogen) permits binding with the receptors However, tautomerism does not appear to be important in H_1 binding but does appear to be important in the H_2 interaction
- Electron donating groups on C_5 increase the τ tautomer while electron withdrawers increase the π tautomer fraction

Nomenclature of histamines

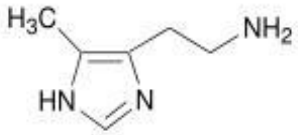
- Histamine is 4(5-)(2-aminoethyl)imidazole
- Structurally is composed of an imidazole heterocycle and ethylamine side chain
- The methylene groups of the aminoethyl side chain are designated α and β.
- The side chain is attached, via the β-CH2 group, to the 4-position of an imidazole ring.
- The imidazole N at position 1 is termed the *tele (τ) N , whereas the N at* position 3 is designated the *pros (π) N.*
- The side chain N is distinguished as Nα

Histamine Agonist SARs

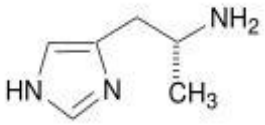
1. Side chain N–methyl and dimethyl are active but weaker. Larger alkyls are not well tolerated. The activity decreases in the order NH_2>NHMe>NMe_2>N^+Me_3
2. Branching the side chain decreases potency, optical isomers are equipotent
3. Ring modifications produce variable activities. For example:
   a) 1-Methyl derivatives are inactive
   b) 2-methyl substitution makes H_1 selective
   c) 3-Methyl derivatives are very weak at H_1 & H_2
   d) 4-Substitution causes H_2 selective, electron withdrawer favor τ tautomer
   e) 5-Substitution causes H_2 selective where electron donor favor τ tautomer



H_1 Agonists



H_2 Agonist



H_3 Agonist

H1 antagonists

1st Generation

- الأدوية التقليدية وقد تم تقديمها قبل ١٩٦٠ بالرغم من إضافة بعض الأدوية الحديثة لهذه الزمرة.
- تملك معظم هذه الأدوية تأثيرات مركنة sedating effects
- تملك هذه الأدوية معامل توزع دهني مائي عالي LWPC
  lipid water partition coefficient

ولذلك تعبر بسهولة للجملة العصبية المركزية.

2nd Generation

- الأدوية الأحدث وقد تم تقديمها منذ ١٩٨٠
- لا تملك تأثيرات مركنة.
- تملك آثار أقل كمضادة كولينيرجية ومضادة أدرينرجية نتيجة انخفاض LWPC لها وبالتالي فهي تملك آثاراً جانبية أقل على الجملة العصبية المركزية.

تجدر الاشارة هنا الى انالوسيط الكيميائي المتحرر عند حـدوث الصدمه التأقية لا يقتصر فقط على الهيستامين ، كما كان يعتقد سابقا ، وانما ترافقه بعض المواد الاخرى مثل السيروتونين Sérotonine البردايكينين Padikinine ••• وبعض الحموض الدسمة غير المشبعة •

وبشكل عام فقد أصبح مؤكدا الآن أن تحرر الهيستامين مـن معقداتـه في العضوية يحدث في كل حالات تفاعل المستضدات مع الاضداد •

اسس الوقايـة والعـلاج :

يمكن حماية العضوية الحية من التأثيرات المرضية للهيستامين باتباع احدى الطرق التاليـة :

١ ــ منع تحرير الهيستامين مـن معقداتـه غير الفعالـة ، أي ازالـة الحساسية *Désensibilisation* أو تخفيف حدتها •

٢ ــ تخريب الهيستامـين المتحرر باستعمـال إنظيـم Enzyme الهيستاميناز Histaminase المستخرج من كلية الخنزير • ولكن النتائج السريريـة كانت غير مرضيـة •

٣ ــ تعديل تأثيرات الهيستامين باعطـاء مركبات ذات تأثير معاكس كالادرينالين مثـلا •

٤ ــ منع تأثير الهيستامين في مستوى الاعضاء المتأثرة به ، وذلك باعطاء مركبات « تتفاعل » مـع مستقبلات Récepteurs الهيستامين الخلوية بحيث تتثبت عليها وهـذا مما يمنع وصول الهيستامين الى هذه المستقبلات وبالتالي منع حدوث الأعراض المرضية • يطلق على هذا النوع من التأثير : تأثير التضاد بالتنافس compétitive بين « الدواء » والمادة المرضية •

ان آلية تأثير مضادات الهيستامين هي آلية تأثير التضاد بالتنافس •

مستقبلات الهيستامين H_1 و H_2

Recépteurs de l'histamine H_1 et H_2

تعزى فعالية الهيستامين الى تأثيره المنشط Activation لنوعين من المستقبلات أطلق عليها مستقبلات H_1 ومستقبلات H_2 • تتواجد المستقبلات H_1 في القصبات، الامعاء ، الغدد اللعابية وفي لب الكظر Médullosurrénale . بينما تتواجد المستقبلات H_2 في القلب ، المعدة ، الخلايا البدينة Mastocytes والكريات البيض الاسسة Basophiles • وتتواجد المستقبلات H_1 و H_2 معا في الجهاز العصبي المركزي ، الاوعية الدموية وجدار الاوعية الشعرية •

ان تنشيط المستقبلات H_1 يؤدي الى تضيق القصبات والامعاء وزيادة افراز اللعاب وزيادة افراز لب الكظر •

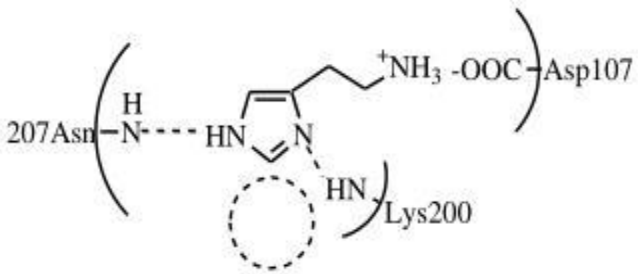
وان تنشيط المستقبلات H_2 يؤدي الى زيادة عدد ضربات القلب ، وزيادة إفراز المعدة •

تثبط أو تلجم المستقبلات H_1 بواسطة مضادات الهيستامين التقليدية Classiques من مجموعة مشتقات الايتيلين دي امين Ethylène-diamine ومجموعة مشتقات الايتانول امين Ethanolamine ومجموعة مشتقات البروبيل امين Propylamine • بينما تثبط أو تلجم المستقبلات H_2 بواسطة مضادات الهيستامين الحديثة المشتقة من نواة الايميدازول Imidazole والبولة الكبريتية Thiourée .

Histamine Receptors

- H_1, H_2 and H_3 and most recently H_4
- G protein-coupled receptor
- Activation of H_1 cause contraction of smooth muscles in gut, the uterus, and the bronchi. Contraction of the bronchi leads to asthma.
- Stimulation of H_1 receptors on smooth muscles in fine blood vessels cause muscle relaxation, and the resulting vasodilatation may result in severe fall in blood pressure
- In CNS, H_1 and H_2 receptors predominantly localized on postsynaptic membranes
- H_3 receptors appear to function predominantly as presynaptic receptors, possibly as histamine autoreceptors and also been detected in some peripheral organs
- H_4 receptor exhibits very restricted locations in intestinal tissue, spleen and immune active cells, e.g., T-cells, suggesting a therapeutic potential of H_4-blocker in allergic and inflammatory diseases.

Receptor Binding



- An anionic center to provide the initial interaction and to bind with the protonated amine (Asp107); the area surrounding the ionic site is small or nonexistent compared to the Muscarinic receptor, for N–methyls decrease potency
- Next is a flat region probably another aromatic ring on an amino acid residue to interact with the imidazole ring (Asn207 possibly interacting with the N^{τ}-nitrogen of imidazole ring)
- Lys200 interacts with the nucleophilic N^{π}-nitrogen
- Between the two there is no stereoselectivity, no chirality

Histamine H_1-Antagonists

1st Generation

- Classic drugs generally introduced prior to 1960 although some recent additions would fit here. Most of these drugs have sedating effects. Generally they have high LWPC and thus get into the CNS.

2nd Generation

- Modern antihistamines generally introduced since 1980 fall into this category. They are nonsedating. They also possess less anticholinergic and antiadrenergic effects due to chemical differences that also lead to low LWPC and, thus, less CNS side effects

مضادات الهيستامين التقليدية
أو
مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H_1

دراسة علاقة البنية ـ التأثير واكتشاف مضادات الهيستامين التقليدية :

تعد مضادات الهيستامين بأنها زمرة متجانسة من وجهة نظر دوائية • ولكنها تشمل عدة مجموعات كيميائيـــة مختلفة اكتشفت بعضها إثـــر بعض ابتداء مـــن ملاحظات أولية ، وهي ان مظاهر التسمم بالهيستامين تبدو وكأنها مظاهر اضطرابات عامة في عمل الجهاز العصبي المستقل Systeme Nerveux Autonome (S.N.A) .

لذلك فقد توجهت البحوث نحو الادوية المؤثرة على هذا الجهاز لأجل امكانية ايجاد مركبات مضادة لتأثير الهيستامين ، فمن الادويـــة المعروفـــة بتأثيرها المضاد لتشنج القصبات (احد مظاهر الخلل في عمل الجملة العصبية المستقلة) نجد :

- الادرينالين ومنبهات العضب الودي •
- الاتروبين ومثبطات العصب نظير الودي •
- البابافرين والتيوفللين وحالات التشنج Spasmo lytiques .

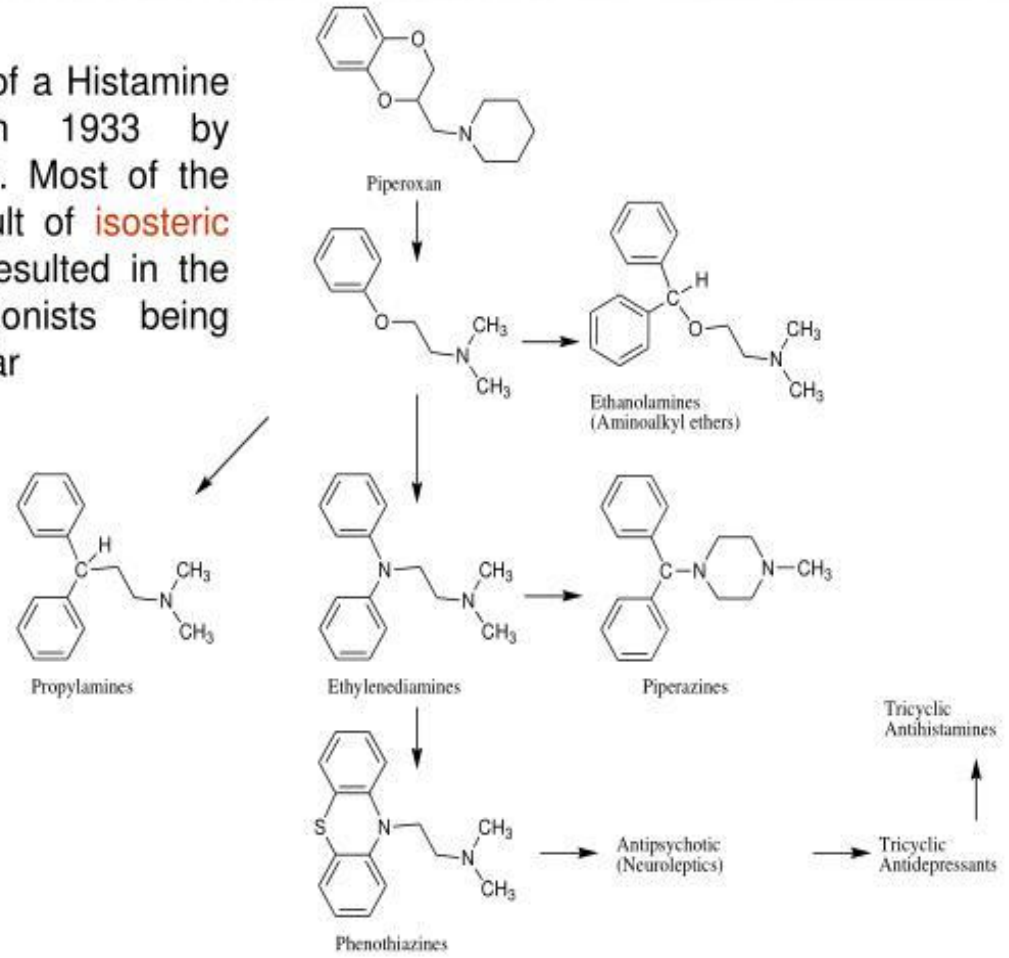
ففي عام ١٩٣٧ لاحظ Bovet ومساعدوه في اثناء دراسة الخواص المضادة للتشنج لاحـــد مشتقات البنزوديوكسان : بيبيروكسان Pipéroxanne ان هـــذا المركب قادر على حماية حيوانات التجربة ضد تشنج القصبات المتحدث باعطـــاء الهيستامين :

Pipéroxanne

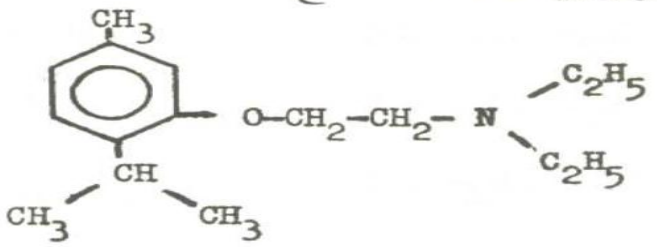
وبغية ايجـــاد الجزء الفعّال في بنيـــة هذا المركب • استحضر Fourneau الكثير من مشابهاته البنيوية بعد اعتبار البيبيروكسان وكأنه ايتير ـــ آريلي والكيلي محتويا على آزوت عضوي أساسي بالموضع (بيتا) (بالنسبة للوظيفة الايتيرية)•

Genesis

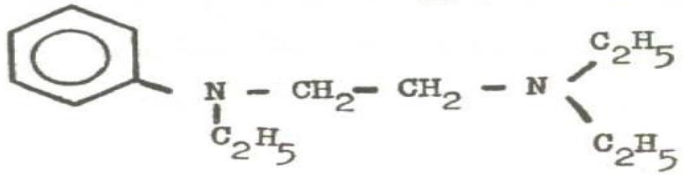
The initial discovery of a Histamine antagonist was in 1933 by Fourneau and Bovet. Most of the progress was a result of isosteric modifications. This resulted in the classical H_1 antagonists being structurally very similar



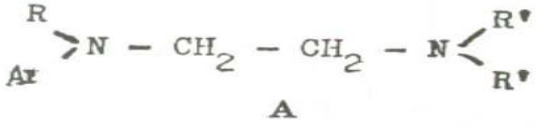
وبالفعل فقد وجد ان احد هذه المركبات : تيموكسي ايتيل — دي ايتيل امين يتمتع بخواص فارمكولوجية مضادة للتشنج :



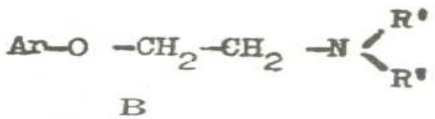
وكذلك فان أحد هذه المركبات المشتق من مجموعة الايتيلين دي امين (استبدال الآزوت بالاوكسجين في السلسلة الجانبية في المركب السابق) قادر على حماية حيوانات التجربة ضد تشنج القصبات :



ومع ان هذين المركبين لم يستعملا في المداواة لان المقدار الدوائي قريب من المقدار السمي ، فان البنية الكيميائية لهما قد أصبحت نموذجا للبنية العامة للمركبات ذات الفعالية المضادة للهيستامين (A) و (B) .



A



B

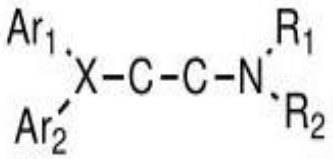
حيث Ar = Aryl حلقة عطرية ، فينيل •

R = الكيل Alkyle أو اريل الكيل Arylalkyle

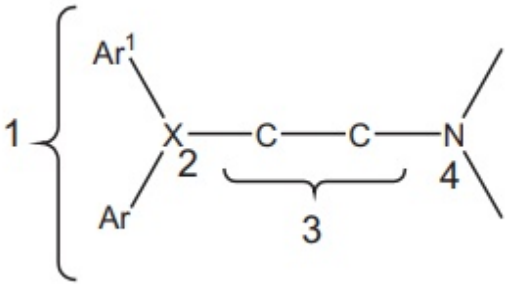
R′ = الكيل ذو سلسلة قصيرة •

ثم تبين فيما بعد أن استبدال الفحم بالآزوت أو الاكسجين يعطي مجموعة جديدة من مضادات الهيستامين يكون الهيكل الاساسي فيها هو البروبيل امين •

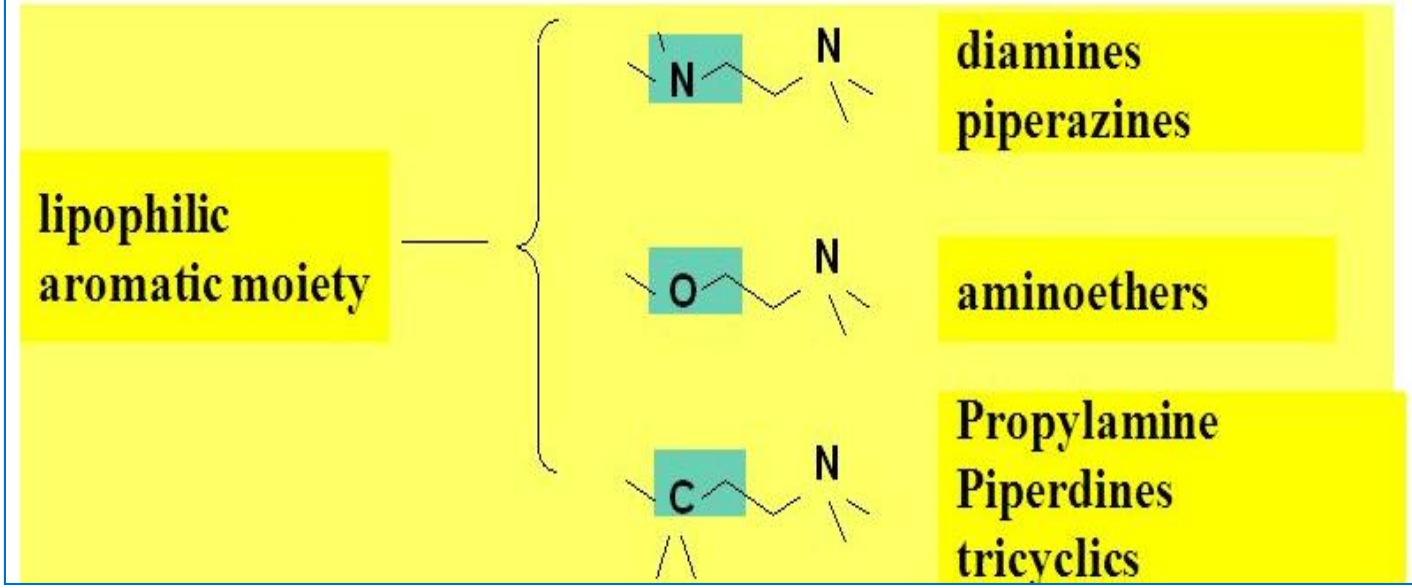
General Structure



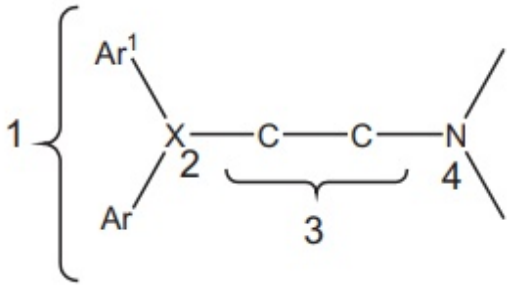
- A protonatable amine
- A connecting atom X which can be O, C or N
- A carbon chain, usually ethyl
- Variations in the diaryl groups, connecting moiety, substituents on the connecting moiety, and substituents on the terminal nitrogen account for the differences observed in potency as well as pharmacologic, metabolic, and adverse reaction profiles.



Classification of H1 receptor antagonists



SAR



- **Ar_1 and Ar_2 substituents**
- These provide bulk producing antagonistic activity
- Generally two aromatic rings - phenyl, benzyl, or an isostere such as pyridyl; Pyridyl generally results in more potent compounds than phenyl
- If fused must be non–coplanar as in the three ringed structures related to TCA's and phenothiazines
- *Para* substitution with small lipophilic groups increases potency and decreases metabolism due to decreased ring hydroxylation
- *Ortho* or *meta* substitution reduces antihistaminic activity
- This diaryl pattern is present in both first- and second-generation antihistamines.

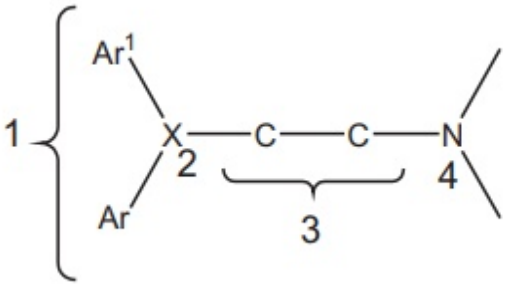
X

- Atom X can be an oxygen, nitrogen, or carbon, which links the side chain to an "aromatic tail." The nature of atom X is the basis for the structural classification of H_1 antagonists. The classical H_1 antagonists are divided into six classes based on what X equals:
- **X =C–O: (Aminoalkyl Ethers)**

  1. Ethanolamines
  2. Propanolamines (clemastine, diphenylpyraline)
- **X = C:**

  3. Propylamines (Saturated and Unsaturated)
- **X = N:**

  4. Ethylenediamines
  5. Piperazines (Cyclizines) and Tricyclics
  6. Miscellaneous: This forms the sixth class of traditional antihistamines and would include many of the newer antihistamines since they do not fall into one of the older, traditional, classes



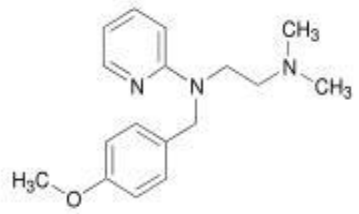
Connecting Chain

- Its function is to separate the nitrogen from the rings by 5–6 Å
- May be saturated, unsaturated, branched or part of a ring
- Branching decreases antihistaminic potency except for the phenothiazines where β carbon branching increases antihistaminic potency.

Basic aliphatic amine

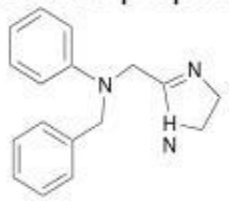
- Must be able to accept a proton (basic) at physiological pH
- *R_1 and R_2* : Potency order is 3° > 2° > 1°
- Quaternization does not increase antihistaminic but does increase anticholinergic activity
- May be incorporated into a heterocycle which is although larger, the heterocycle constrains
- Dimethyl is the optimum configuration
- Larger substiuents decrease antihistaminic potency due to steric hindrance unless they are part of a heterocycle structure when the ring constrains the two ethyls so they are still active

SAR 2 Substitution. *Para* substitution (lipophilic, e.g., Cl, Br, CH_3) can increase potency. *Ortho* substitution is highly undesirable for it interferes with the ring conformation. *Meta* substitution is either ineffective or unfavorable, but this effect must be due to electronic as well as an increased lipophilicity. Thus introduction of a *para* methoxy on Tripelennamine produces ***Pyrilamine***, a more potent but less toxic drug



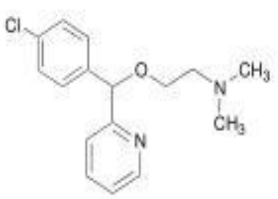
Pyrilamine

Antazoline is an imidazoline derivative but has a two carbon chain thus generally included in this class. It is less potent than most antihistamines but is characterized by a lack of irritation plus it has local anesthetic properties which makes it ideal for ophthalmic use

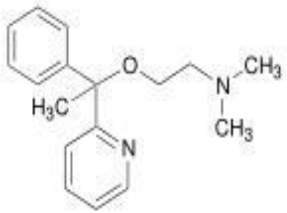


Antazoline

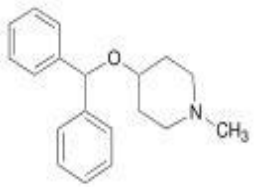
As a class the Ethylenediamines have low to moderate potency with low anticholinergic side effects, low antiemetic effects and moderate to high sedation



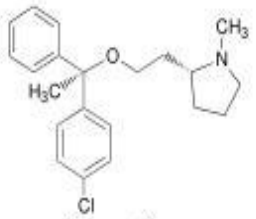
Carbinoxamine



Doxylamine



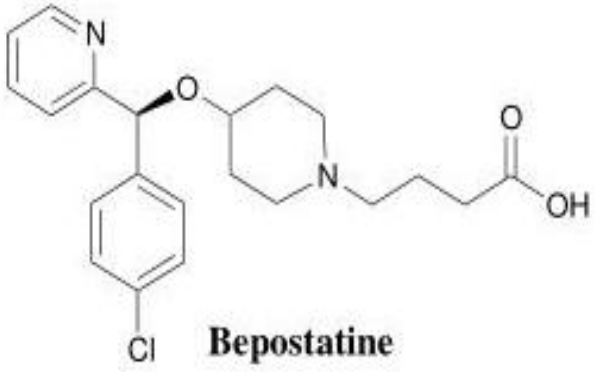
Diphenylpyraline



Clemastine

- **SAR 3** Several of these compounds have chiral centers where one isomer is more potent. Thus *levo* (*S*) ***Carbinoxamine*** is 24 times as potent than the *dextro* (*R*). This implies that the receptor must possess a degree of asymmetry in the area where the rings bind in order to account for this large difference in potency. Replacement of central hydrogen by a methyl generally results in a slight increase in potency, e.g., ***Doxylamine***.
- **SAR 4** ***Diphenylpyraline*** and ***Clemastine*** have three carbons separating the oxygen and the nitrogen atoms thus they are **propanolamines**. Lengthening the chain increases potency and longer DoA.
- ***Clemastine*** is a long lasting agent with duration of action up to 12 hours. The dextrorotatory isomer is *R,R* at its two chiral centers. A comparison of all four diastereoisomers indicates that the configuration of the center close to the nitrogen is not as important as the configuration of the center close to the rings. Thus the order is *R,R* > *R,S* > *S,R* > *S,S*. Although a modern agent it has sedating side effects.

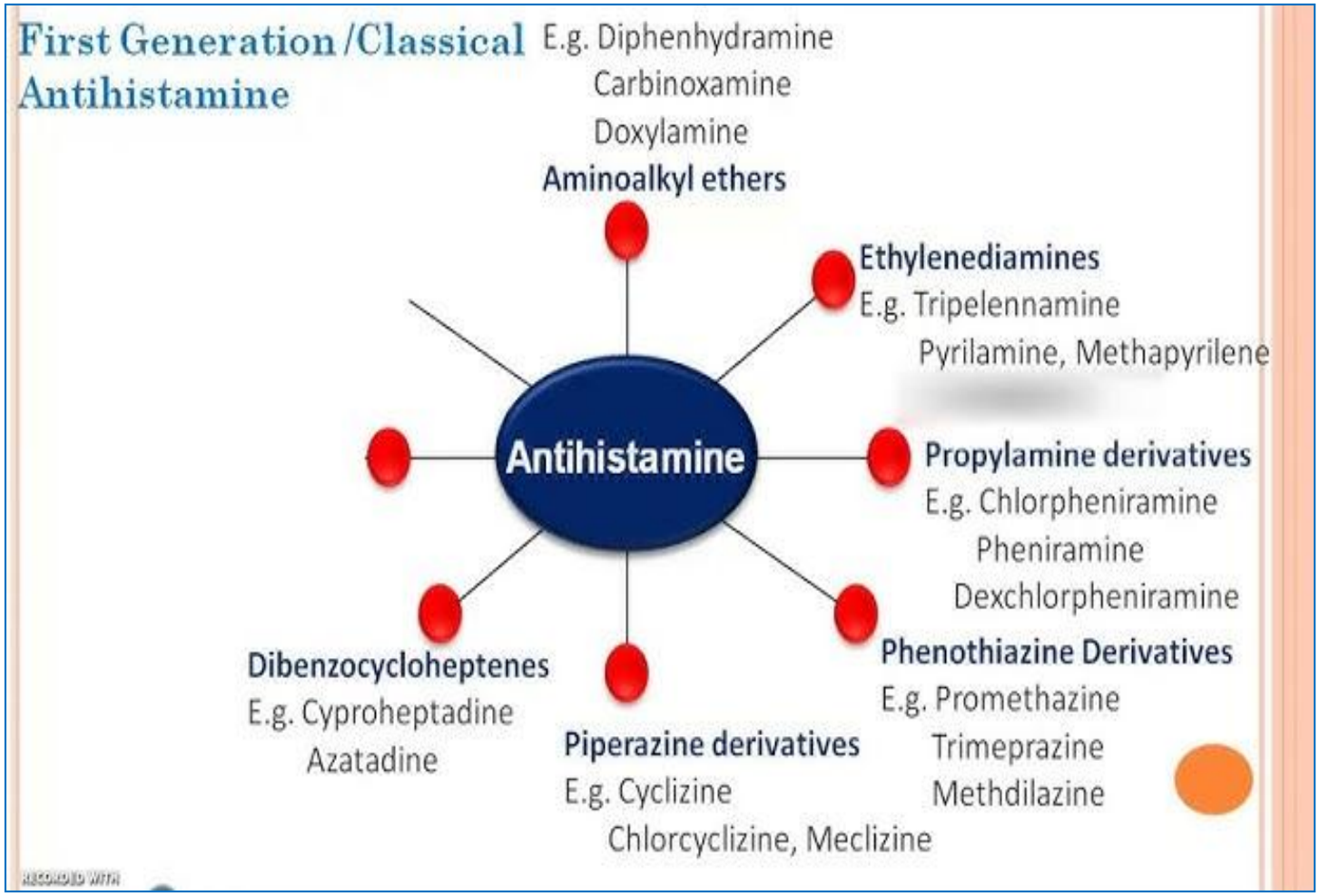
Bepostatine (Bepreve) is a relatively new drug in this class approved in Japan for systemic (oral) use for the treatment of allergic rhinitis and uriticaria/puritus in July 2000 and January 2002, respectively. It has been approved by FDA for ophthalmic use in Sep 2009.



Bepostatine

Receptor Interaction

- The H_1 antagonists do not occupy the same area or space as the natural receptor substrate
- Only the protonated nitrogen binds the same anionic site as Histamine
- The aromatic tail binds adjacent to the Histamine binding site thus produces the nonspecific conformational perturbation of the receptor. This changes the shape of the receptor decreasing the affinity for Histamine
- It seems that sites outside may be chiral because steroselectivity is observed with some H_1 antagonists
- As previously discussed the optical isomers of α-Methylhistamine are equipotent as agonists


First Generation /Classical Antihistamine
E.g. Diphenhydramine
Carbinoxamine
Doxylamine
Aminoalkyl ethers
Ethylenediamines
E.g. Tripelennamine
Pyrilamine, Methapyrilene
Antihistamine
Propylamine derivatives
E.g. Chlorpheniramine
Pheniramine
Dexchlorpheniramine
Dibenzocycloheptenes
E.g. Cyproheptadine
Azatadine
Phenothiazine Derivatives
E.g. Promethazine
Trimeprazine
Methdilazine
Piperazine derivatives
E.g. Cyclizine
Chlorcyclizine, Meclizine

بصورة عامة يمكن تصنيف المركبات الاساسية المضادة للهيستامين حسب ثلاث زمر :

آ ــ مشتقات الايتيلين دي إمين $>N-CH_2-CH_2-N<$

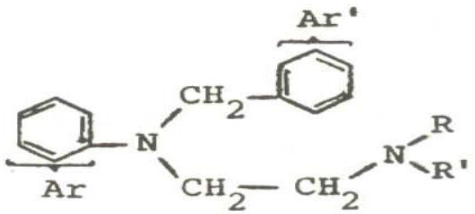
ب ــ مشتقات الامينو ايتانول $-O-CH_2-CH_2-N<$

ج ــ مشتقات البروبيل امين $-\underset{|}{\overset{|}{C}}-CH_2-CH_2-N<$

مشتقات الايتيلين دي أمين Ethylènediamine

تحتوي هذه المشتقات على ثلاث مجموعات صغيرة احداها تكوّن المجموعة الرئيسة ، لانها تشمل المركب النموذج : الانترغان وهو أول مركب استعمل مضادا للهيستامين • والاخرى ثانوية (مجموعة البيبيرازين ــ مجموعة الفينوتيازين) •

١ ــ المجموعة الرئيسة : الانترغان ومشابهاته •

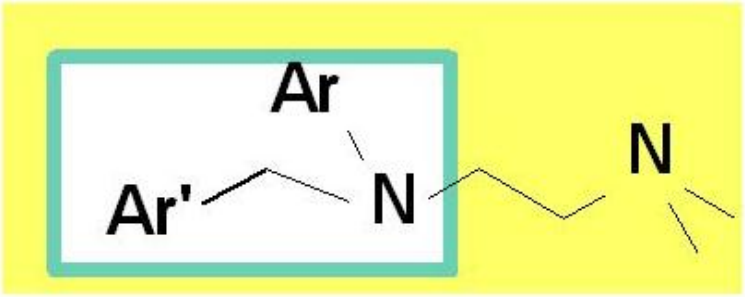


علاقة البنية ــ التاثير :

ان المركب النموذج في هذه المجموعة هو الانترغان Antergan ($R = R' = CH_3$) الذي لم يعد يستعمل الآن لانه يسبب اعراض عدم تحمل مزعجة (حرقة ــ قيء ــ دوار ••) • وبغية زيادة قدرة التحمل والحصول على مركبات أقوى يمكن أن نميز اتجاهين في تعديل بنية الانترغان :

Ethyl diamines H1 receptor antagonists

- Ar = Ph、*p*-subPh or thtiophenyl；Ar'= Ph or 2-pyridinyl，R and R' = Me or heterocyclyl。

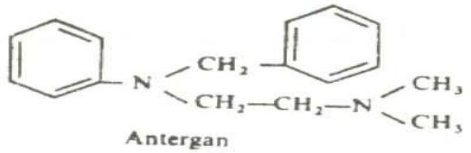


- Weaker action to H1 receptor，moderate central analgesic effect，causing disorder of gastrointestine，local external use may cause skin hypersensity.

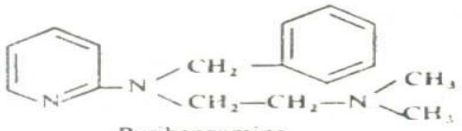
الاول يتوجه نحو تبديل الحلقة العطرية Ar أو Ar′ بحلقات ايزوستيرية Isostère غير متجانسة كالبيريدين ، البيريميدين ، التيوفەن ، فوران ...

والثاني يتجه نحو الحفاظ على عدد ذرات الفحم بين ذرتي الازوت في بنية الايتيلين دي أمين مع امكانية ادخال احدى أو هاتين الذرتين في بنية حلقة غير متجانسة (بيبيرازين ــ بيروليدين) .

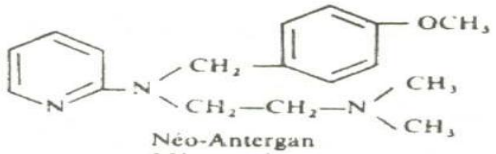
نذكر فيما يلي أهم المركبات المستعملة :



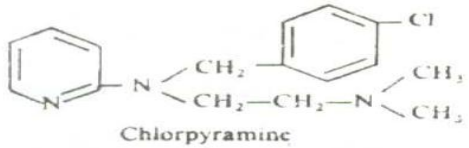
Antergan



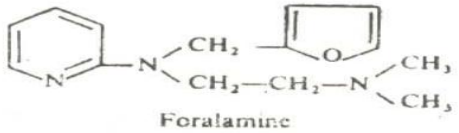
Pyribenzamine
Tripélénamine



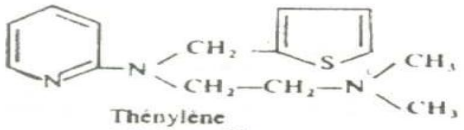
Néo-Antergan
Mépyramine



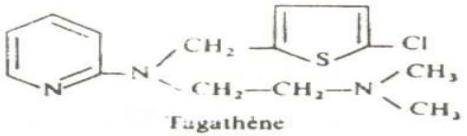
Chlorpyramine



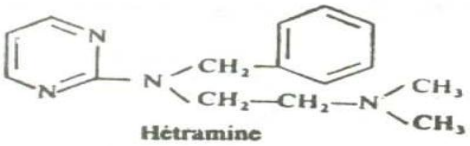
Foralamine



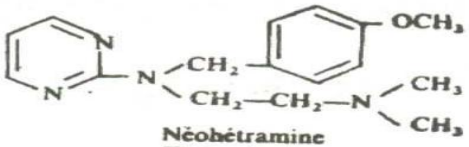
Thénylène
Méthapyrilène



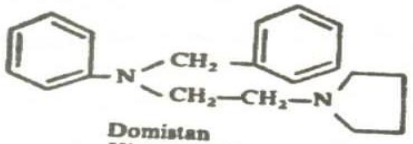
Fugathène
Chlorothen
Chloropyrilène



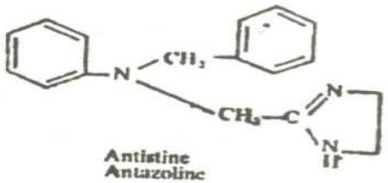
Hétramine



Néobétramine
Thonzylamine



Domistan
Histapyrrodine



Antistine
Antazoline

الاستحصـــال :

مبادىء عامة في الاستحصال :

يمكن عد المركبات الواردة في الجـدول السابق وكأنهـا مشتقة من البنية العامة التالية :

$Ar - N(R)(CH_2 - Ar')$ ، Ar , Ar' = جذر فينيل أو حلقة غير متجانسة •

ان هذه البنية هي بنية مركب أميني ثالثي ، فالمادة الاولية في الاستحصال هي في أغلب الاحيان عبـارة عـن مركب أميني أولي مـن الشكل $Ar - NH_2$ وان ادخال الجذرين الآخرين (R) و ($- CH_2 - Ar'$) يقودنا بالتتابع الى أمين ثانوي ثم أمين ثالثي •

تحضير الامين الثانوي :

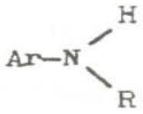
١ ــ امين ثانوي من النموذج : $Ar - N(H)(CH_2 - Ar')$

تحضر الامينات الثانوية العطرية في أغلب الاحيان اعتبارا من مركب أميني عطري $Ar - NH_2$ حيث يعالـج امـا مـع مشتق هـالوجيني مـن الشكل $Ar' - CH_2 - Cl$ في وسط مذيب خامل بوجود الصود أو فحمات البوتاسيوم ، أو مع الدهيد عطري من الشكل $Ar' - CHO$ بوجود حمض النمل HCOOH .

$$Ar - NH_2 + Cl - CH_2 - Ar' \longrightarrow Ar - N(H)(CH_2 - Ar')$$

$$Ar - NH_2 + OHC - Ar' \longrightarrow Ar - N = CH - Ar'$$

$$\xrightarrow{H_2} Ar - NH - CH_2 Ar'$$

٢ ـ امين ثانوي من النموذج : 

ويستحصل عليه بتسخين المركب الاميني العطري $Ar - NH_2$ مع مشتق هالوجيني من الشكل $R - Cl$:

$$Ar - NH_2 + Cl - R \longrightarrow Ar - N(H)(R) + HCl$$

تحضير الامين الثالثي :

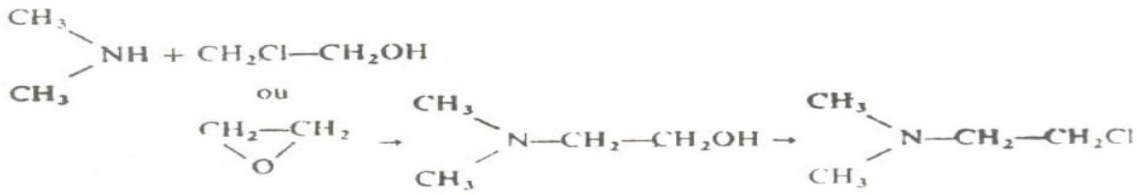
يستحصل عليه من تفاعل الامين الثانوي لاحد النماذج السابقة مع مشتق كلوري في محلول خامل بوجود معدن قلوي أو اميدور الصوديوم $Na\ NH_2$:

$$Ar - N(H)(R) + Cl - CH_2 - Ar' \longrightarrow Ar - N(CH_2 - Ar')(R)$$

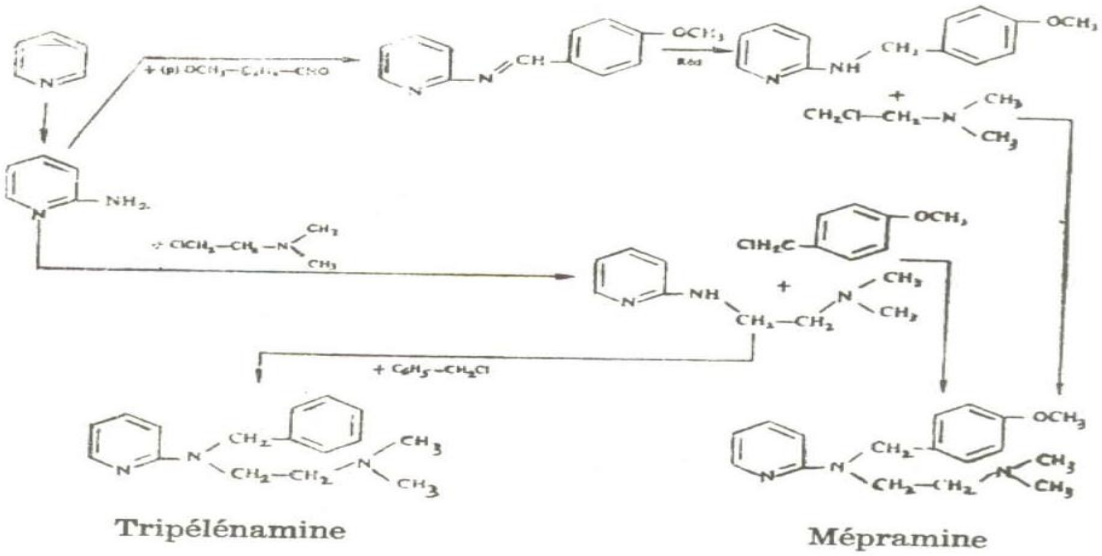
$$Ar - N(CH_2 - Ar')(H) + Cl - R \xrightarrow{Na} Ar - N(CH_2 - Ar')(R)$$

ان الجذر $R - Cl$ عبارة عن مركب دي ميتيل امينو كلور ايتيلين :

$Cl - CH_2 - CH_2 - N(CH_3)(CH_3)$ حيث يستحصل عليه كما يلي :



نرى في المعادلات التالية تطبيقا لطريقة الاستحصال العامة للحصول على الميبرامين Mépramine (Neo-Antergan) والتريبيلينامين Tripélénamine .

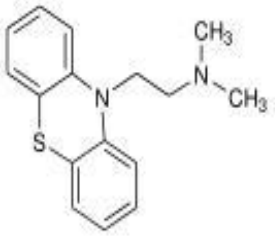


٢ ـ مجموعة الفينوتيازين

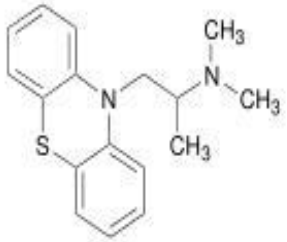
علاقة البنية ـ التاثير :

كان أول مشتقات هذه المجموعة مركبَ البروميتازين Prométhazine الذي يحمل اسم فينيرغان Phénergan ، ولقد جرت العادة بتقديم هذا المركب

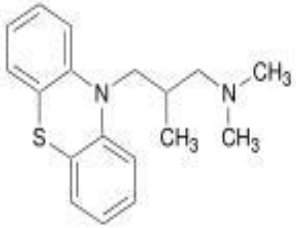
Phenothiazines



Fenethazine



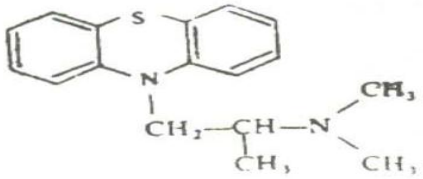
Promethazine



Trimeprazine

- The first member of this class was ***Fenethazine***, introduced in 1945
- Branching of ethyl side chain increases potency, e.g., ***promethazine***, enantiomers are equipotent
- Increasing side chain to 3 carbons decreases antihistamine potency but increases dopamine antagonism
- Branching of propyl side chain increases antihistamine potency but decreases dopamine antagonism, e.g., ***trimeprazine***

كنموذج كيميائي ناتج عن الـدراسة العملية لمفهوم العلاقـة بين البنية والتأثير الـدوائي :



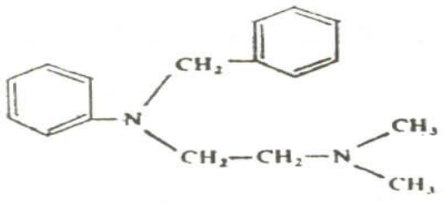
وبالحقيقة فان الخواص المضادة للهيستامين لهذا المركب كانت قـد اكتشفت بطريق الصدفة في أثناء دراسـة بعض مشتقات الفينوتيازين ، التي تحمل سلسلة جانبية امينية ، كمركبات مضادة للملاريا ، ففي أثناء هذه الدراسة أظهر أحد هذه المشتقات (البروميتازين) فعالية قوية مضادة لتأثير الهيستامين •

ومن المفيد هنا أن نذكر المبدأ الذي اتبعه Bovet في ابراز العلاقة بين التأثير الفارمكولوجي والبنية الكيميائية • لقد انطلق Bovet من بية الانترغان المعروف في ذلك الوقت بتأثيره المضاد للهيستامين، واعتبره انه ناتج من تثبيت سلسلة جانبية هي : دي ميتيل امينو ـ ٢ ايتيل على آزوت البنزيل فينيل امين • ولقد أخذ هذا الجزء (بنزيل فينيل امين) وأجرى عليـه بعض التعديـلات الكيميائيـة حسب « القوانين » المعروفة في الكيمياء الصيدلية واستحصل على النتائج التالية :

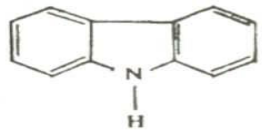
١ ـ اذا استبدل جـذر فينيل C_6H_5 بمجموعة البنزيل - $C_6H_5 - CH_2$ فالمركب الناتج دي فينيل امين ليس له أية فعالية فارمكولوجية •

٢ ـ اذا اتحدت حلقتا الفينيل بصورة مباشرة ، فالمشتق الناتج هو الكاربازول وهو أيضا غير فعال •

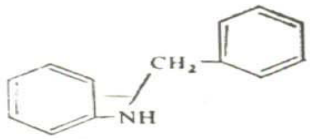
٣ ـ اذا اتحدت حلقتا الفينيل عبر عنصر غـير متجانس : مثل الاوكسجين تنتج مشتقات الفينوكزازين وهي غير فعالة أيضا • ومثل الكبريت تنتج مركبات الفينوتيازين وهذه هي التي أظهرت فعالية فارمكولوجية متـ- دة منها الفعالية المضادة للهيستامين •



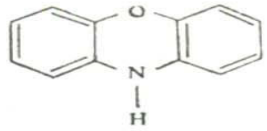
Antergan



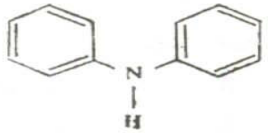
Carbazole



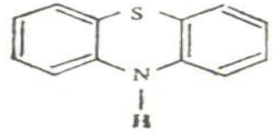
Benzylaniline



Phénoxazine

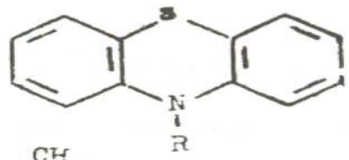


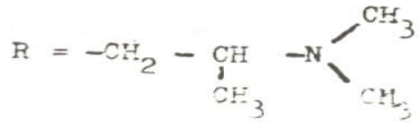
Diphénylamine



Phénothiazine

سنعالج مشتقات الفينوتيازين بشكل عام في بحث مضادات الذهان .
أما أهم مشتقات الفينوتيازين المضادة للهيستامين فهي :



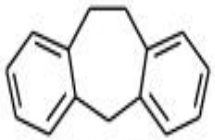


Prométhazine
(Phénérgan)

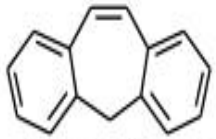
بروميتازيـــن :

يعطى بمقدار ٥٠ ــ ١٥٠ ملغ بشكل حبابات حقن ، مضغوطات ، شراب أو كريـم .

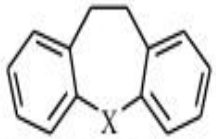
Other Tricyclics



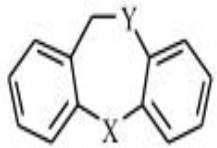
dibenzocycloheptane
dibenzepine
Amitriptyhline



dibenzocycloheptene
Cyproheptadine

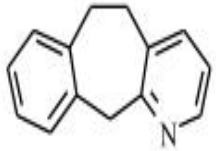


dibenzoxepine X = O
Doxepine
dibenzazepine X = N
Imipramine

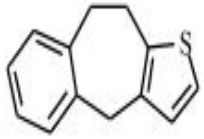


dibenzdiazepine X = N, Y = N
Clozapine
dibenzoxazepine X = N, Y = O
Amoxapine
dibenzothiazepine X= S, Y = N
Quetiapine

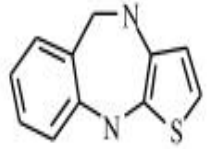
dibenzimidazo azepine
Epinastine



benzocycloheptapyridine
Loratadine



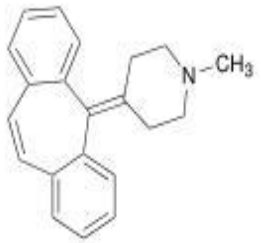
benzocycloheptathiophene
Ketotifen



thieno benzodiazepine
Olanzapine

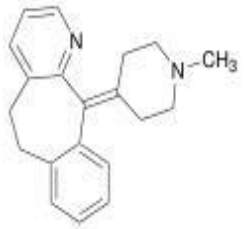
Dibenzepines

- ***Cyproheptadine*** has anti H_1 activity >150X diphenhydramine and used primarily as an antipruritic
- Produces pronounced sedation and has a high affinity for cholinegric and serotonin receptors
- It also enhances appetite thus promote weight gain by increasing food consumption in anorexia nervosa

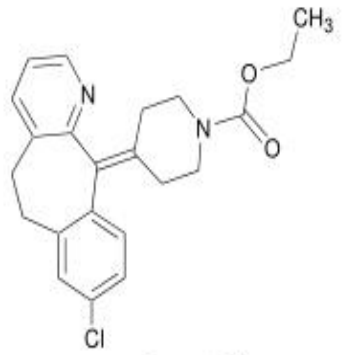


Cyproheptadiene

- ***Azatadine*** is the modern H_1 antagonist, a phenyl has been replaced by a 2–pyridyl and the double bond has been saturated
- More Potent than Cyproheptadine (8.7X) as an H_1 antagonist
- It also has antiserotonin and high anticholinergic potency and thus similar side effects

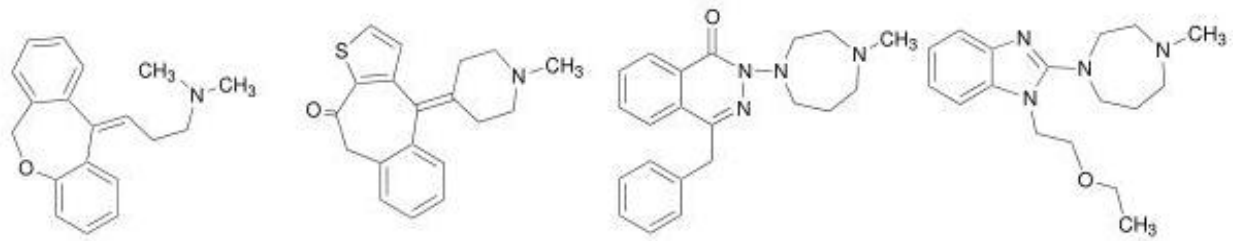


Azatadine



Loratadine

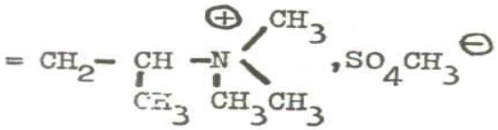
- ***Loratadine*** is a non–sedating H_1 antagonist with no anticholinergic side effects
- Introduction of a Cl and carboxyethyl increases potency
- Since carbamate nitrogen is neutral rapidly absorbed and quick acting
- Metabolized by CYP3A4 and 2D6 directly to ***Desloratadine*** *via* an oxidative process without hydrolysis
- Prodrug??



Doxepine Ketotifen Azelastine Emedastine

- ***Doxepin*** has long been available and used clinically as an antidepressant. However, it has a very high H_1 antagonist potency. Recently it has been released in a cream formulation (Zonalon) for relieve of puritis
- ***Ketotifen*** is an isostere, the thiophene for a benzene. It is an H_1 antagonist and mast cell stabilizer
- ***Azelastine*** is an H_1 antagonist, mast cell stabilizer with antileukotriene activity. It inhibits the synthesis and release of leukotrienes and is recommended for allergy and asthma. Use in eyes and as nasal spray. It is more sedating than the non sedating agents but less sedating than the first generation.
- ***Emedastine*** is an ophthalmic H_1 antagonist, mast cell stabilizer.

تيازيناميوم : Thiazinamium (Multérgan)

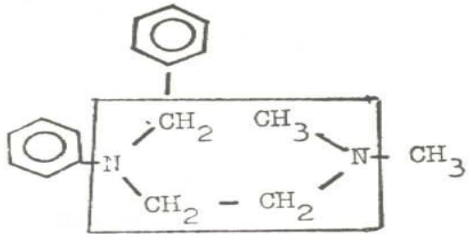


يعطى بمقادير المركب السابق نفسه •

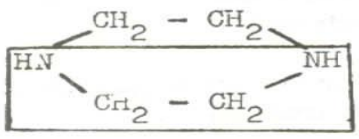
٣ ــ مجموعة البيبيرازين

علاقة البنية ــ التأثير :

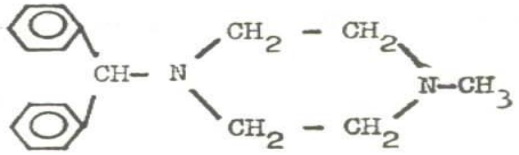
ذكرنا في بداية البحث أن أحد الاتجاهات في تطوير بنية الانترغان كان الحصول على مركبات تحتفظ في بنيتها على « المسافة » بين ذرتي الآزوت • أي وجود مجموعتي ميتيلين N - CH_2 - CH_2 - N (هناك بعض المركبات تحتوي على أكثر) • وسرعان ما اتجهت الانظار نحو البيبيرازين كمصدر محتمل لأدوية مضادة للهيستامين ، فنجد في هذه النواة المسافة نفسها بين ذرتي الآزوت أي هيكل الايتيلين دي امين • وبالمقابل ، يمكن أن نرى في بنية الانترغان حلقة بيبيرازين مفتوحة • وإذا كان تثبيت أحد الجذور العطرية على أحد ذرات الآزوت في البيبيرازين لم يؤد الى مركبات قوية الفعالية ، إلا أن تثبيت جذر البنزيدريل قد أدى الى الحصول على مركب فعال دوائيا هو السيكليزين •



بيبيرازين مفتوح

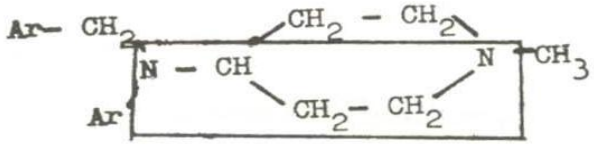


ايتيلين دي امين



سيكليزين

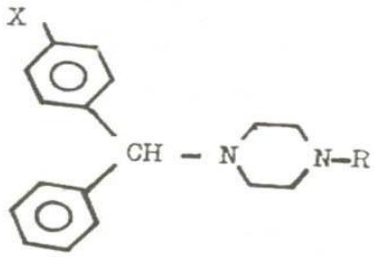
ان المشابهة بين البيبيرازين والبيبيريدين Ptpérazine-Pipéridine قادت أخيرا الى مركبات امينو — ٤ بيبيريدين ، أي مشتقات البروبيلين دي امين :



مشتق بروبيلين دي امين

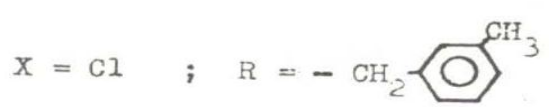
البنية العامـــة لمركبات مجموعة البيبيرازيـــن :

نجد في البنية العامـــة أن الآزوت الاول في البيبيرازيـــن يرتبط بمجموعة بنزيدريل Benzhydryl والآزوت الثاني يرتبط بجذور تختلف مـــن مركب الى آخـــر .

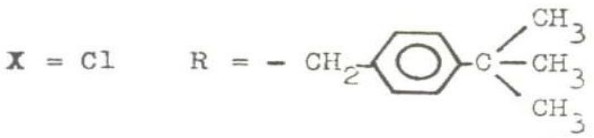


أما المركبات الرئيسة فهي :

$X = H$; $R = -CH_3$	Cyclizine (Marzine)	**سيكليزيـــن**
$X = H$; $R = -CH_2-CH=CH-C_6H_5$	Cinnarizine (Midronal)	**سيناريزيـــن**
$X = Cl$; $R = -CH_3$	Chlorocyclizine (Diparaléne)	**كلوروسيكليزيـــن**



ميكليزيـــن — Méclizin (Histamétizine) (Postaféne) (Navicalm)

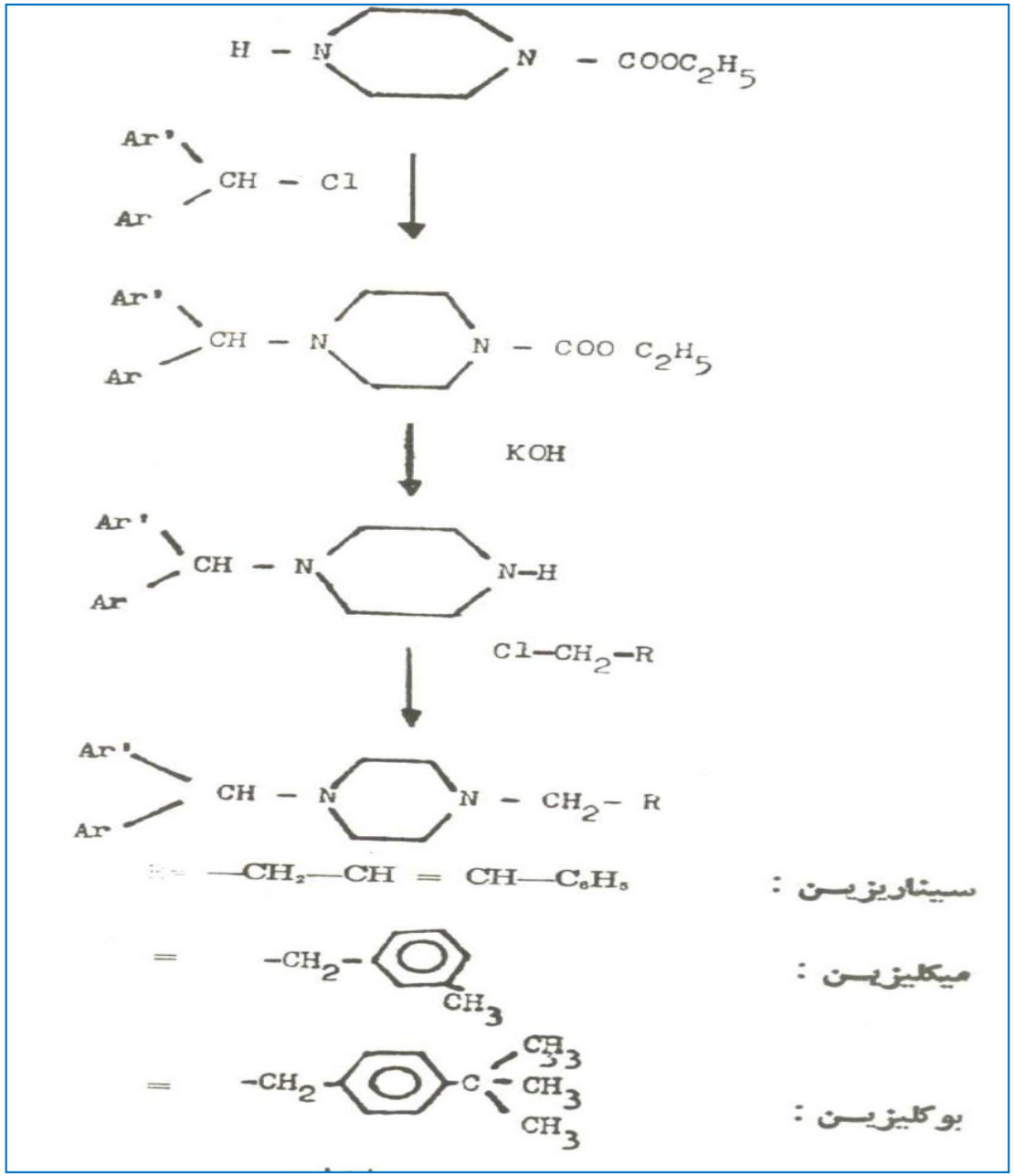


بوكليزيـــن — Buclizine (Vipazine) (Anphilan)

الاستحصـــال :

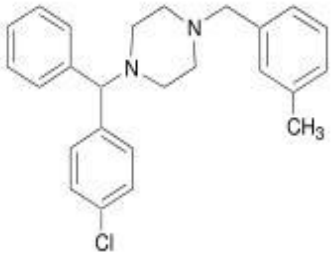
يستحصل على مركبات مجموعة البيبيرازين أو السيكليزين بطريقـة عامـة تعتمد على معالجة كلور البنزيدريل مع نواة بيبيرازين متبادلة على احـدى ذرتي الآزوت :

ففي حالة السيكليزين يستعمل الميتيل ــ ١ بيبيرازين كمادة أولية ، أما عندما يكون (R) جذرا معقدا فانه يلجأ الى استعمال نواة بيبيرازين متبادلة على احـدى ذرتي الآزوت بمجموعة سهلة النزع مثل : بيبيرازينيل ــ ١ كاربوكسيلات الايتيل حيث يعالج هذا المركب مع كلور البنزيدريل ثم ينزع جذر الكاربوكسيلات ويدخل محله جذر (R) كما هو موضح فيما يلي :

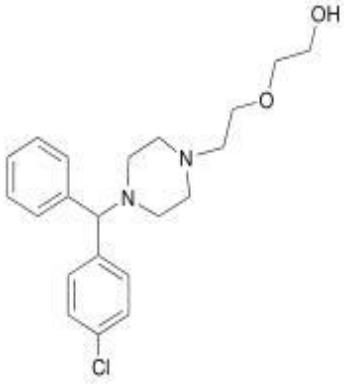

H – N
N – COOC2H5
Ar'
CH – Cl
Ar
CH – N
N – COO C2H5
KOH
N–H
Cl–CH2–R
CH – N
N – CH2 – R
= —CH2—CH = CH—C6H5 : سيناريزين
= –CH2– CH3 : ميكليزين
= –CH2– C CH3 CH3 CH3 : بوكليزين

Piperazines (Cyclizines)

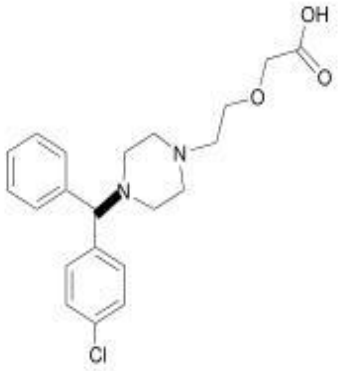
- Both nitrogens are basic; the terminal nitrogen is more basic due to less steric hindrance and no electron withdrawing groups in the vicinity
- They have moderate potency with a slow onset and prolong duration of action, moderate sedation and low anticholinergic effects
- They also possess peripheral and central antinausea activity, thus they are used as antiemetic, antivertigo and antinausea products



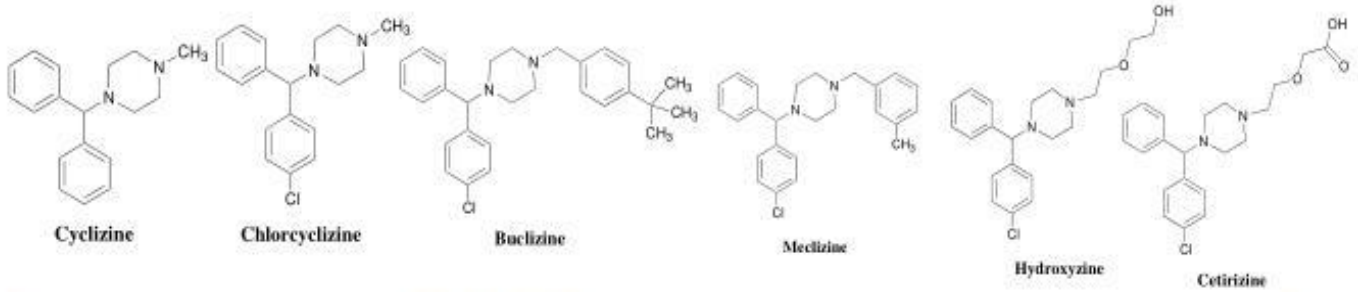
Meclizine



Hydroxyzine



Cetirizine

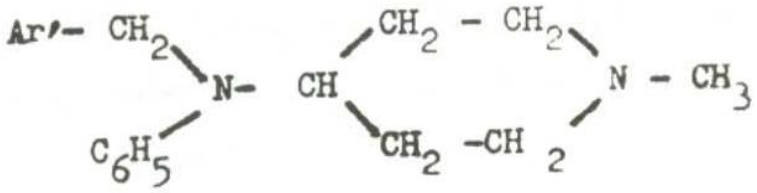


- ***Cyclizine*** has only limited H_1 blocking activity and used mainly in motion sickness.
- ***Chlorcyclizine*** has sufficient H_1 antagonistic activity due to *para* chloro substitution.
- ***Meclizine*** and ***Buclizine*** are also effective H_1 antagonists used primarily as antinauseants in motion sickness and vertigo. They are highly lipophilic and has significant CNS properties.
- ***Hydroxyzine*** even though a classic H_1 blocker, possessing anticholinergic and CNS depressant effects. Its major uses include the management of anxiety and tension associated with psychoneuroses as well as in allergic conditions.
- ***Cetirizine*** is acid analog of Hydroxyzine. It has 6.5 times lower receptor affinity and being a zwitterion lower CNS effects. Thus less sedating but not non–sedating. (2nd)

مجموعة امينو ـ ٤ بيبيريدين

المركبـات الرئيسة :

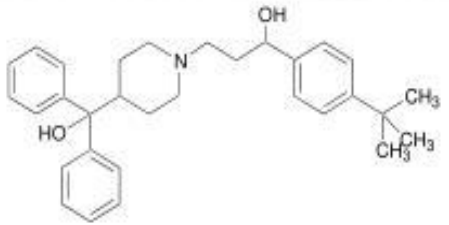
يمكن عد مركبات هذه المجموعة من ايزوستيرات مركبات مجموعة البيبيرازين السابقة ، حيث ان الهيكل العام في بنية هذه المركبات هو : امينو ـ ٤ ميتيل ـ١ بيبيريدين وتختلف عن بعضها باختلاف الجذور المرتبطة بالوظيفة الامينية :



$Ar' = -C_6H_5$: (Taumidrine)

Ar' = : Thénalidine
(Sandosténe)

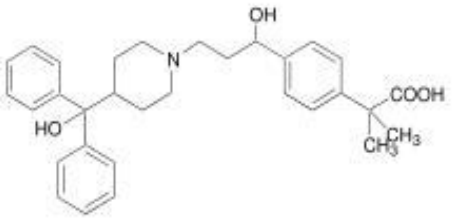
Piperidine Derivatives



Terfenadine

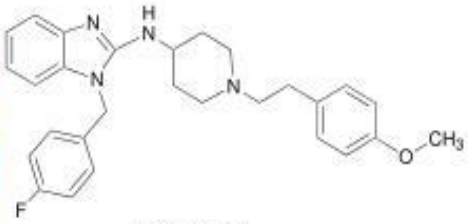
- ***Terfenadine*** is a reduced butyrophenone derivative without antipsychotic properties
- Moderate in potency, devoid of sedation side effects with a DoA of 12 h (2^{nd}-generation)
- Terfenadine shows no significant anticholinergic activity or at any other receptor
- The antihistaminic activity is attributed to the diphenylmethylpiperidine half of the molecule while the other half is responsible for the lack of affinity for other receptors
- It is a non–sedating H_1 antagonist because it is too lipid soluble
- Its duration of action of 12 hours is due to slow disassociation from the receptor
- It undergoes extensive first pass metabolism but has a half–life of 20 hours
- Has significant drug–drug interactions with Ketoconazole and Erythromycin. All three are metabolized by the same enzyme. However, the last two are inhibitors of CYP3A4. They slow the metabolism of Terfenadine allowing blood levels to increase significantly. These high levels produce a cardiotoxicity (QT interval prolongation and arrhythmias) which can prove fatal. This led to its removal from the market. Replaced with ***Fexofenadine***. (1998)

- ***Fexofenadine*** is an active metabolite of Terfenadine with no drug–drug interactions because it is not metabolized through the same pathway. Even though a carboxylic acid it exists as a zwitterion which decreases its solubility.



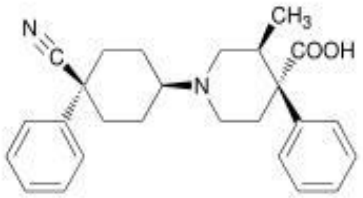
Fexofenadine

- ***Astemizole***, also an outcome of neuroleptic research, lacks CNS and anticholinergic activity but does have α-adrenergic and moderate serotonin antagonism. It has a very long half–life, 1.5 days, due to an extremely slow rate of receptor dissociation but it has a very slow onset of action (about a week). Astemizole is also metabolized by CYP3A4 and has similar problems when administered with CYP3A4 inhibitors and has been removed from the market (1999).



Astemizole

- ***Levocabastine***, came from research based on Astemizole. Astemizole's profile led to research on compounds containing the 4–phenyl piperidine ring. Levocabastine is a chiral compound. The enantiomer with the configuration depicted is the most active isomer. Its activity is 100 times that of Astemizole, 1250 times Chlorpheniramine but devoid of anticholinergic and antiserotonergic activity. Unlike Astemisole, it has a fast onset and a long duration. The long duration is due to a very slow dissociation from the receptor. This agent can not be considered non–sedating but 2nd-generation.

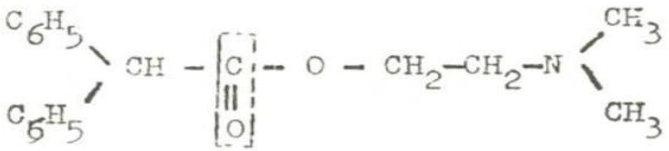


Levocabastine

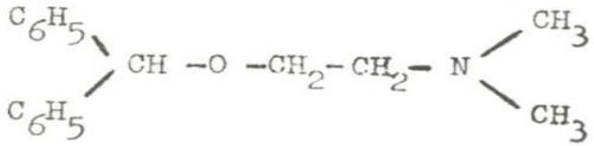
مشتقات امينو ـ ايتانول Amino-Ethanol

علاقـة البنية ـ التأثير :

لقد استوحيت بنية هذه المشتقات من بنية أحد المركبات المعروفـة بتأثيرها المضاد للتشنج ، وهو الايستر الاميني لحمض الدي فينيل اسيتيك ، ولقـد كان أول مركب استعمل في المعالجـة من هذه السلسلة هو الـدي فينيل هيدرامين المعروف باسم بينادريل Benadryl :



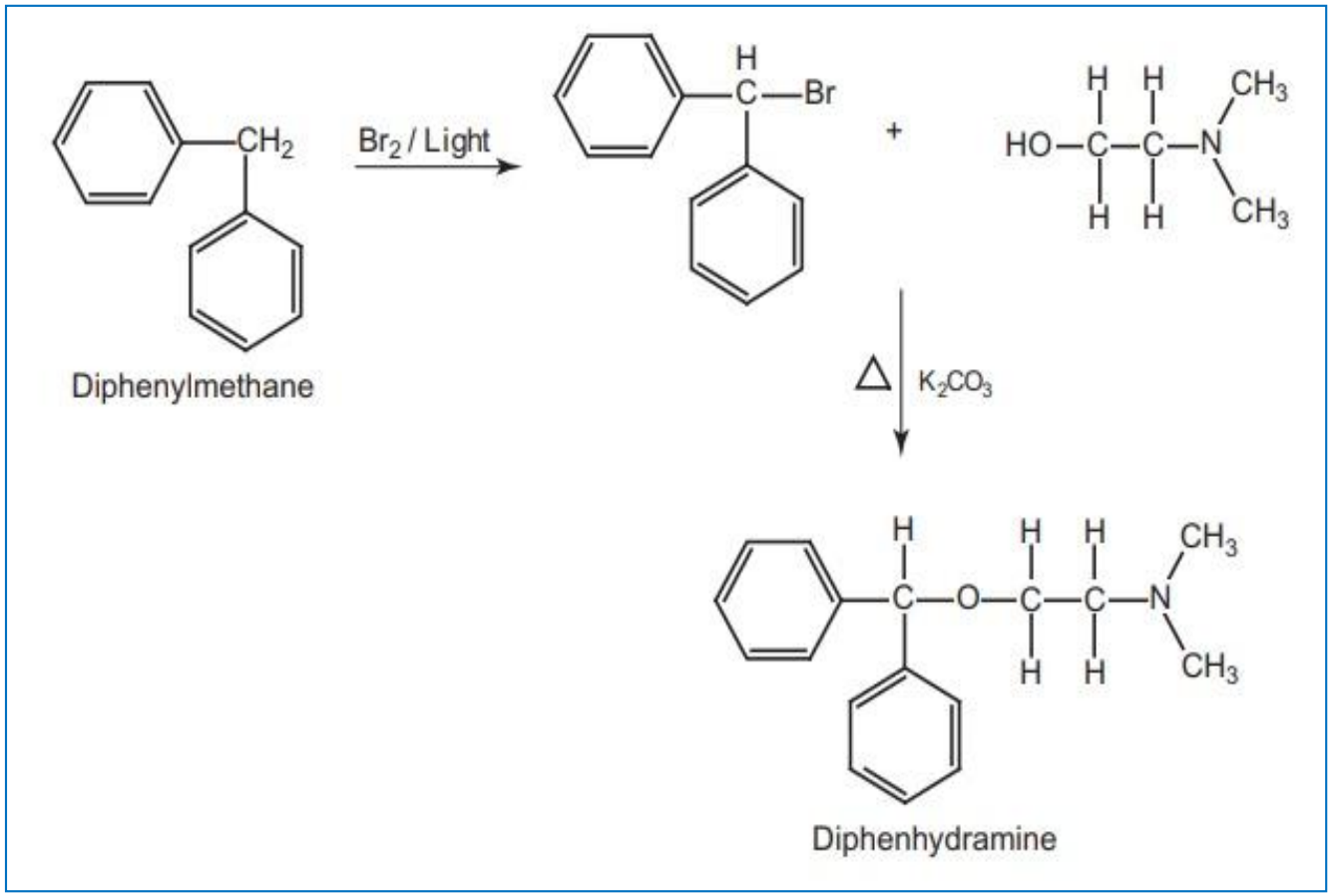
ايستر اميني مضاد للتشنج



دي فينيل هيدرامين

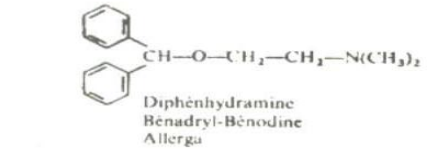
تحتوي كـل مـركبات هـذه السلسلة عـلى مجموعـة دي آريل ميتيل Ar - CH - Ar' . وقد وجد ان استبدال جذر ميتيل بهيدروجين الفحم الاوسطي يقوي الفعالية المضادة للهيستامين •

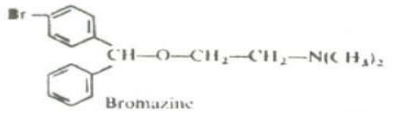
أما التعديلات الكيميائية التي أجريت على بنية الـدي فينيل هيدرامين فقد كانت إما في مستوى الحلقات العطرية ، كادخال متبادلات جديدة عليها أو استبدال بهـا حلقات أخـرى غير متجانسة ، أو في مستوى السلسلة الجانبية وذلـك إه

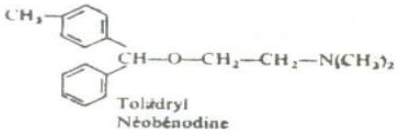

CH2
Br2 / Light
H
C
Br
+
HO
C
C
N
CH3
CH3
H
H
H
H
Diphenylmethane
Δ
K2CO3
H
C
O
C
C
N
CH3
CH3
H
H
H
H
Diphenhydramine

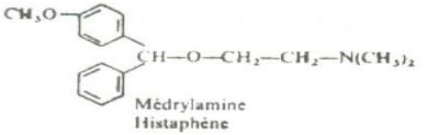
بمستوى متبادلات الازوت أو بمستوى ادخـــال الازوت في حلقـــة غير متجانسة خماسية أو سداسية •

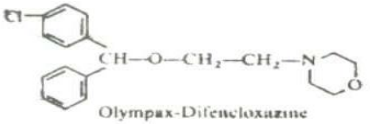
المركبات الرئيسية :

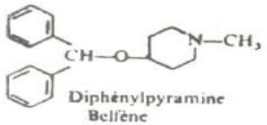

Diphénhydramine
Bénadryl-Bénodine
Allerga

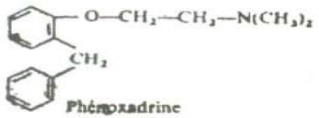

Bromazine

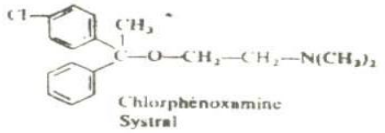

Toladryl
Néobénodine

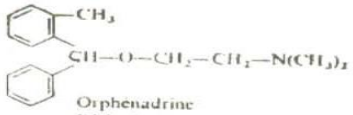

Médrylamine
Histaphène

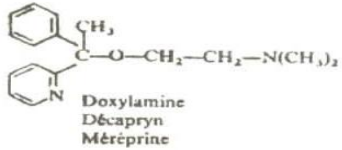

Olympax-Difenetoxazine

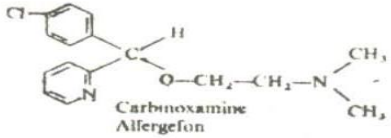

Diphénylpyramine
Belfène

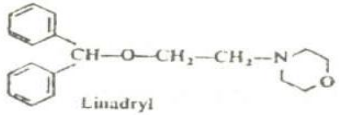

Phénoxadrine
Bristamine

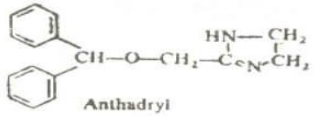

Chlorphénoxamine
Systral

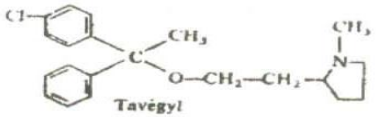

Orphénadrine
Disipal


Doxylamine
Décapryn
Mérèprine


Carbinoxamine
Allergefon

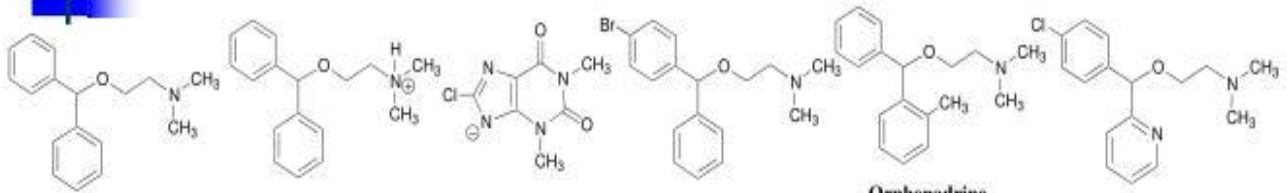

Linadryl


Anthadryl


Tavégyl

Aminoalkyl Ethers

Ethanolamines and the Propanolamines

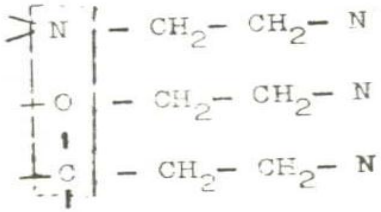


Diphenhydramine | Dimenhydrinate | Bromodiphenhydramine | Orphenadrine | Carbinoxamine

- ***Diphenhydramine*** is the first important member of this class introduced in the year 1943 which has sedative properties
- ***Dimenhydrinate*** is salt of 8–chloro theophylline (theoclate) (a purine acid) with diphenhydramine (motion sickness)
- As in the previous class, *para* substitution with Br in ***Bromodiphenhydramine*** yields twice as potent as the parent compound
- *Ortho* methyl produces ***Orphenadrine*** an anticholinergic used as a skeletal muscle relaxant in muscle strains and sprains has lower antihistaminic potency because of the orientation of the rings.
- Isosteric replacement of phenyl by a 2–pyridyl results in a slight increase in potency but when combined with a *para* chloro substituent to produce ***Carbinoxamine*** a 39 fold increase in potency is seen. The chloro increases LWPC and metabolic stability

مشتقات البروبيل امين Propylamine

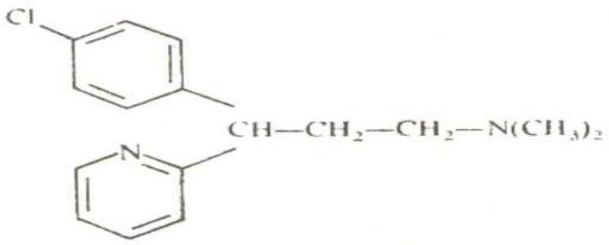
ان بنية السلسلة الجانبية في هذه المشتقات تتشابه مع بنية السلسلة الجانبية في المركبات المضادة للهيستامين السابقة ، حيث يستبدل الفحم بالآزوت أو الاوكسجين .



ومن المهم أن نذكر هنا أن هذه التعديلات هي تطبيقا لقانون Grimm في مفهوم علاقة البنية ــ التأثير .

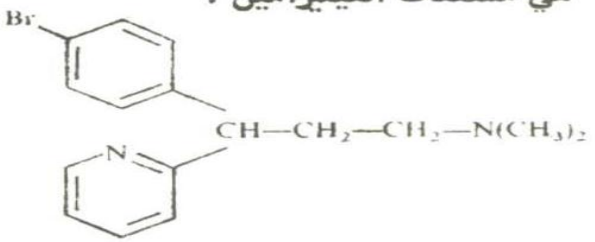
المركبات الرئيسة :

هي مشتقات الفينيرامين :



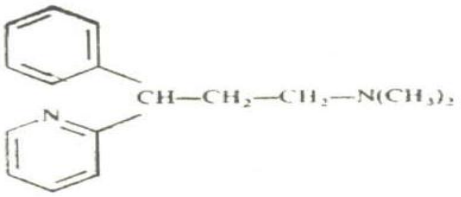
Chlorphéniramine

كلور فينيرامين



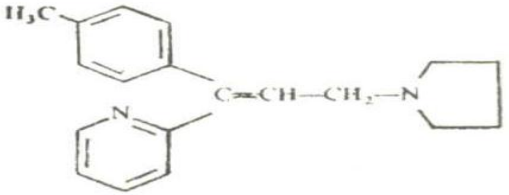
Bromophéniramine

بروموفينيرامين



فينيرامين

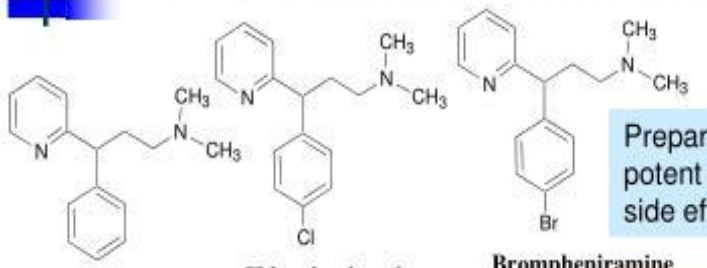
Phéniramine



تريبروليدين

Triprolidine

Propylamines



Pheniramine

Chlorpheniramine

Brompheniramine

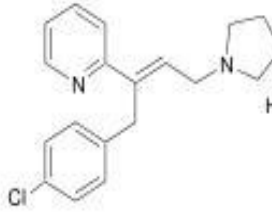
Prepared during 1948 to 1952, contains the most potent classical H_1 antagonists with low anticholinergic side effects and thus are the most widely used

- ***Pheniramine*** is the prototype and is the weakest member; halogenation at the *para* position increases potency significantly, e.g., ***Chlorpheniramine*** is 10 to 20 times more potent yet with no significant increase in toxicity. ***Brompheniramine*** is slightly more potent but with a half–life almost twice as long, approximately 25 hours
- All three drugs are chiral; the *S* isomers have 200 to 1000 times greater binding to the receptor. ***Pheniramine*** is marketed as a racemate, but ***Chlorpheniramine*** and ***Brompheniramine*** have been resolved and are marketed both as the racemate and in the more active *S*–dextrorotatory form
- In this class isosteric replacement is limited; only the phenyl and 2–pyridyl are allowed, any other replacement results in a decrease in potency.

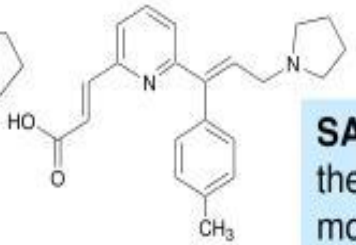
E–Triprolidine

Z–Triprolidine

Triprolidine and ***Pyrrobutamine*** have unsaturation in the propylamine side chain and therefore exist as geometric isomers.



Pyrrobutamine



Acrivastine

SAR 5 In both cases the **E** isomer is more potent. In the case of Triprolidine, the E isomer is 1000 times more potent than the Z isomer. E–Pyrrobutamine is 165 times more potent than the Z isomer

- The N–substituent is a ***pyrrolidino*** ring. It fits the structural requirements (5–6Å between the 3° amine and on aromatic ring) plus it contributes to the LWPC. *Para* substituents on phenyl *cis* to nitrogen increase potency but decrease potency if on phenyl *trans* to nitrogen. Concluded that the two aromatic groups have a different function in the interaction with receptor
- ***Acrivastine*** is a modern non–sedating agent. It is related to Triprolidine and is slightly more potent. The unsaturated carboxylic acid substituent is responsible for the lack of sedation. Non–sedating agents have difficulty in crossing the BBB

صفات مضادات الهيستامين واستعمالاتها

الصفات العامة لمضادات الهيستامين :

الفيزيائيـــة :

هي أسس آزوتية ، من أشباه القلويات ، لا تنحل في الماء بل تنحل بالايتير ، تستعمل بشكل أمـــلاح (كلوريـــدرات ـــ فوسفات ـــ ماليـــات ـــ سيترات ـــ طرطرات) • تكون هذه الاملاح بشكل مساحيق بلورية عديمة اللون والرائحة ، بعضها له طعم مر (كلوريدرات التريبيليناميـن) ، تنحل في الماء والغول ، لا تنحل في الايتير والبنزين •

الكيميائيـــة :

١ ـــ تعطي تفاعلات الاسس الآزوتية ، فتعطي مع حمض المر رواسب (بيكرات) ذات درجة انصهار محددة يمكن استخدامها في الذاتية • وترسب بأملاح الحموض المعدنية الثقيلة •

٢ ـــ تترسب الاسس باضافة القلويات الى محاليل الاملاح المائية •

٣ ـــ تعطي تفاعلات الشوارد السلبية الداخلة في تركيبها •

المعايـــرة :

هي معايرة أسس أو أملاح أسس ضعيفة في وسط لا مائي ، حيث تـــذاب أخيذة معينة في حمض الخل الثلجي (يضاف قليل من خلات الزئبق ، اذا كان الملح بشكل كلوريدرات) وتعاير بحمض فوق الكلور المعاير بوجود البنفسجية المبلورة•

آلية تأثير مضادات الهيستامين :

١ ــ ان مضادات الهيستامين لا تمنع تفاعل الاضداد Anticorps مع المستضدات Antigènes وبالتالي فهي لا تحول دون تحرر الهيستامين في الجسم •

٢ ــ لا تزيل تحسس العضوية ضد مولدات التحسس ، انما تخفف فقط من رد فعل العضوية ، فاذا ما انتهى وجود مضادات الهيستامين في الجسم فان مظاهر التحسس تعود للظهور •

٣ ــ ان مضادات الهيستامين لا تخرب الهيستامين في العضوية ، كما أنها لا تنشط اطراحه • واذا انتهى تأثير مضادات الهيستامين في العضوية فان مقدار الهيستامين يبقى نفسه وحتى انه يزداد على كميته التي كانت قبل المعالجة ، ولهذا يجب الحذر من ايقاف المعالجة بشكل مفاجىء •

٤ ــ تعمل مضادات الهيستامين بشكل نوعي ضد معظم تأثيرات الهيستامين في مستوى الأعضاء المتأثرة • وتمتاز بأن تأثيرها شامل ومتعدد مهما كان سبب التحسس ، ولكنها لا تمنع تأثير الهيستامين في زيادة افراز المعدة •

الاستعمال :

تتظاهر فعالية مضادات الهيستامين بشكل خاص عند معالجة الاعراض المرضية المترافقة مع اضطرابات النفوذية للاوعية الشعرية Perméabilité capillaire

استطبابات رئيسية :

١ ــ في داء المصل ، الشرى Urticaire الغذائي ، لدغ الحشرات ، بعض أنواع الحكات الجلدية Prurite .

٢ ــ في زكام الهشيم Rhum de Foine ، التهاب الاغشية المخاطية ، وذمة كوينغ Quincke : تعطى مضادات الهيستامين في حالة الوذمات بالمشاركة مع مقبضات الاوعية (الايفدرين) •

استطبابات ثانويـــة :

وذلك في حالة الأعراض المرضية التي يشارك باحداثها الهيستامين وغالبا ما تكون النتائج جيدة • وهذا ما يحدث في حالة :

ـ الشرى غير الغذائي ، الشرى الناتج عن الطفيليات ، والحكـــات الناتجة عن الامراض المهنيـــة •

ـ في الربو Asthme والرشح والزكام (ان ثلث حالات الربو هي ذات منشأ تحسسي) •

تعطى مضادات الهيستامين في أغلب الحالات عن طريق الفم بمقـــدار يختلف حسب المركب المستعمل ابتداء مـــن (١٠) ملـــغ بالنسبة للكلور فينيرامين وحتى (٦٠٠) ملغ بالنسبة للاتنازولين • كماتستعمل بشكل موضعي (مرهـــم) ونادرا عن طريق الحقن •

ان مضادات الهيستامين سريعة الامتصاص والانطراح ، ولهـــذا تعطى على (٣ ـ ٤) جرعات باليوم •

يسبب استعمال مضادات الهيستامين بعض أعراض عدم التحمل Intolérance (غثيان ، حروق معدية ، قلة شهية للطعام ، امساك ••) لهذا يفضل اعطاؤها في أثناء وجبة الطعام • كما يمكن أن تسبب أعراض عدم تحمل عصبية ولكن بشكل نـــادر •

استعمال مضادات الهيستامين للاستفادة من تأثيراتها الجانبية :

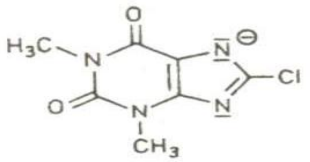
تملك مضادات الهيستامين بالاضافة لتأثيرها الاساسي تأثيرات ثانوية يمكن الاستفادة منها في المداواة وهذه التأثيرات هي :

١ ـ تاثير مضاد للقيء :

تستعمل بعض المركبات في مكافحة الاعراض الناجمة عن ركوب وسائـــط

السفر ، وفي مكافحة اقياءات الحمل والاقياءات التي تحدث بعد العمليات الجراحية ، ومن هذه المركبات :

ـ الدي فينيل هيدرامين ويعطى بالمشاركة مع المشتقات البورية (كلورو ـ ٨ تيوفيللين ، برومو ـ ٨ تيوفيللين ...) مثل الدرامامين Dramamine والنوتامين Nautamine .



8-Chlortheophyllin

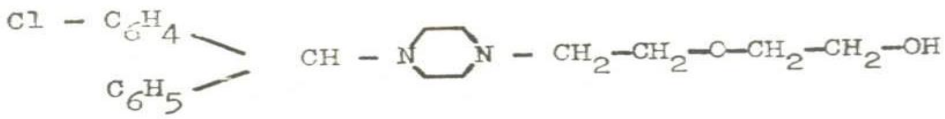
ـ السيكليزين Cyclizine (Marzine وهو بشكل كلوريدرات) .

ـ الميكليزين Méclizine (Navicalm وهو بشكل كلوريدرات) .

٢ ـ تاثير مهدىء (مركن) Sedative :

تستعمل بعض مضادات الهيستامين لأجل تأثيرها المركن مثل :

ـ الهيدروكسيزين Hydroxizine : الذي يستعمل بشكل كلوريدرات ويعطى بمقدار (١٠ ـ ٢٥) ملغراما في اليوم :



ـ دي فين كلوكزازين Diphencloxazine : يعطى بمقدار (٠٫٦ ـ ١) غ في اليوم :

Anti-Histamines

2nd GENERATION ANTIHISTAMINICS

Loratadine:

- Another long-acting selective peripheral H1 antagonist
- lacks CNS depressant effects and is fast acting.
- Uses- urticaria and atopic dermatitis

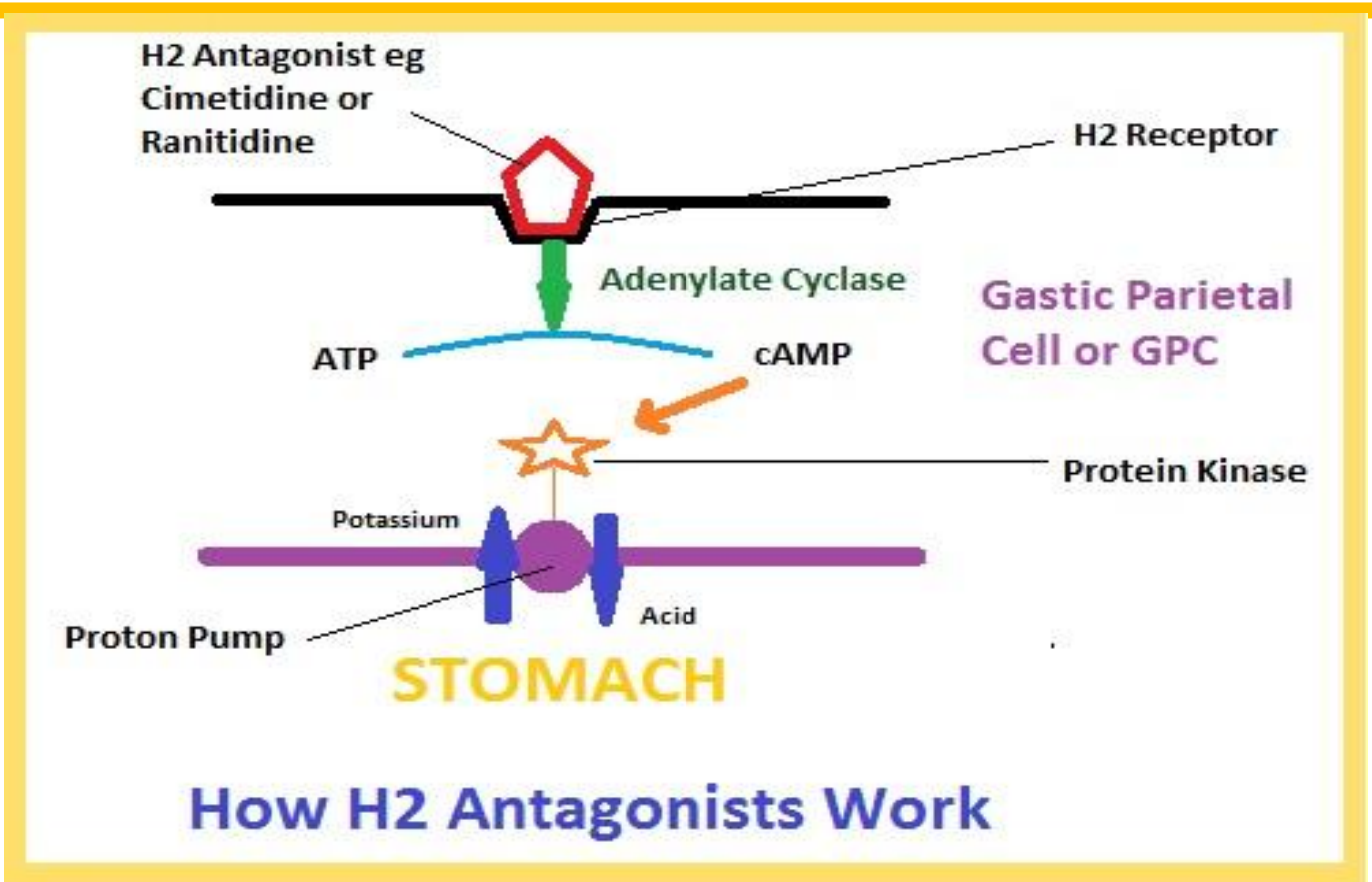
Desloratadine - active metabolite of loratadine effective at half the dose.

Second-Generation H1 Antihistamine Classes

- تم التركيز على تطوير عوامل ذات تأثيرات منومة أقل وألفة ارتباط منخفضة بالبروتينات الغير مستهدفة والتي تشمل المستقبلات المسكارينية، الأدرينيرجية، والسيروتينونية.
بدأت هذه الزمرة باكتشاف astemizole and terfenadine المشتقة من عوامل الجيل الأول ولكن مع متبادلات أطول على الأمين الثالثي.
- أثبت هذان المركبان فاعلية غير منومة وانتقائية للمستقبل الهدف إلا أن الدراسات أظهرت تأثيرات سمية قلبية وعائية QT prolongation and arrhythmias ولذلك سحب الدوائين في الولايات المتحدة
- تميزت مضادات الهيستامين من الجيل الثاني الأحدث بسمية قلبية وعائية منخفضة جد اً في حين حافظت على الفاعلية غير المنومة والانتقائية للمستقبل.
- هذه المركبات متنوعة البنى ولكنها مشتقة من أدوية الجيل الأول حيث تملك مجموعة قطبية أكبر متصلة إما إلى أمين ثالثي طرفي أو كمتبادل على إحدى الحلقتين الأروماتيتين.
- لا تتراكم أدوية الجيل الثاني في الجهاز العصبي المركزي بسبب الخاصة المحبة للماء وألفتها العالية P-glycoprotein efflux pumps للخلايا المتعلقة ب BBB.

مضادات المستقبلات الهيستامينية H2

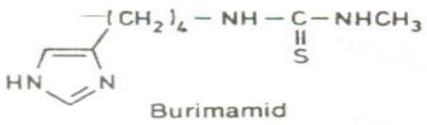
تسمى H2 antagonists او H2 blockers و هي مجموعة من الادوية تعطل تاثير الهيستامين على المستقبلات الهيستامينية H2 في خلايا جدار المعدة و هذا يؤدي الى انقاص الحمض المعدي
مضادات H2 هي نوع من مضادات الهيستامين تعمل فقط على المستقبلات H2 الموجودة في المعدة و لا تؤثر على المستقبلات H1 التي توجد في كل انحاء الجسم .



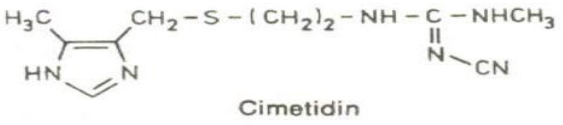
مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H_2

تقوم مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H_2 بمعاكسة تأثيرات الهيستامين المنبهة لافراز المعدة (افراز حموضة المعدة) ، والمنبهة لنظم القلب وتواتره والمنبهة لتقلصات الرحم •

ان المركبين اللذين تمت دراستهما هما البوريمامين Burimamid والسيميتيدين Cimetidine ، وان المركب الاخير هو المستعمل بشكل واسع :



Burimamid



Cimetidin

سيميتيديـــن Cimetidine

البنيـــة :

هذا المركب عبارة عن مجموعة سيانوغوانيدينيل متبادلة مع جذر ميتيل على الازوت الاول وجذر ايتيل تيوميتيل ايمدازول على الازوت الثاني •

الاستعمـــال :

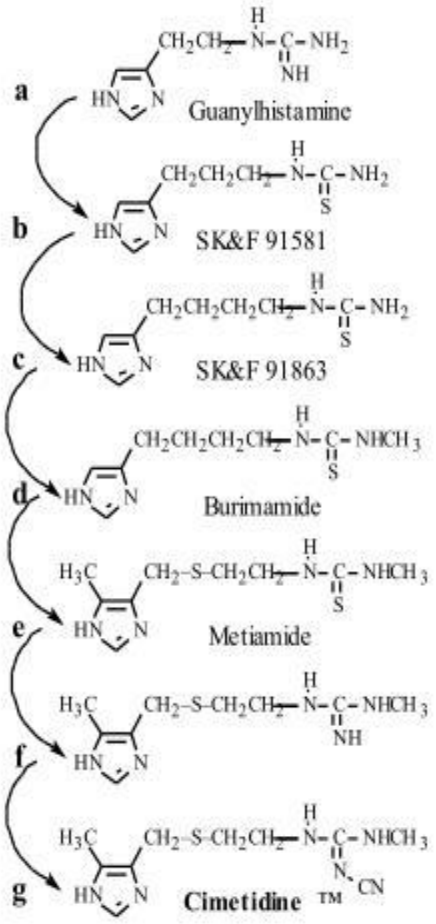
يعد السيميتيدين المركب الاول الذي يستعمل بشكل واسع مـــن مضادات الهيستامين الخاصة بتثبيط مستقبلات الهيستامين H_2 • فهو يثبط افراز حموضة المعدة المحرضة بتأثير الهيستامين •

يستعمل في معالجة القرحة المعدية والاثنى عشرية ، ويعطى بمعدل (١) غ يوميا موزعة على عدة جرعات تؤخذ مع وجبة الطعام • تدوم المعالجة مـــدة شهر تقريبا ويمكن اطالة مدة العلاج حسب الحاجة •

يسبب استعمال السيميتيدين بعض التأثيرات الجانبية مثل الاسهال وألم في العضلات ، ودوار ، ويمكن ان تحدث بعض الاندفاعات الجلدية •

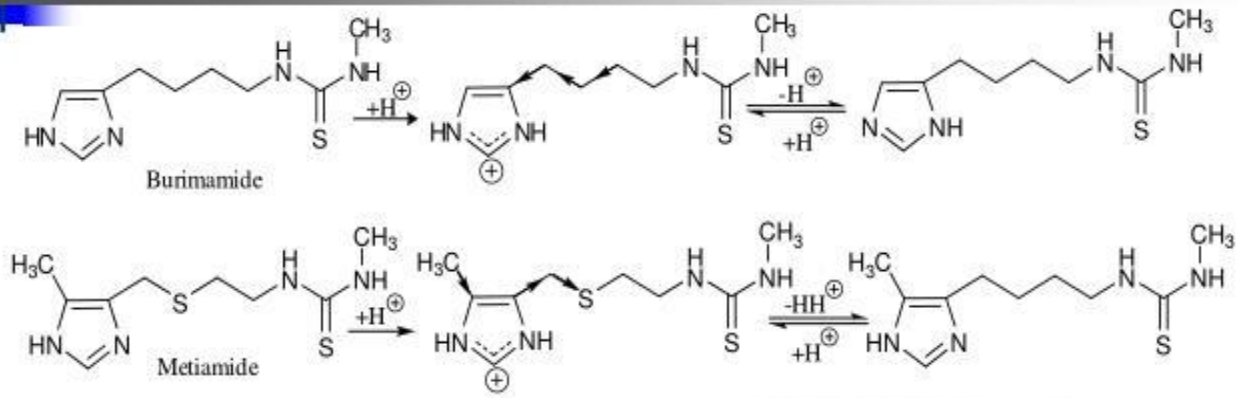
Histamine H_2-Antagonists

- ***Guanylhistamine*** provided the lead.
- Extension of the side chain increased anti H_2 potency but some agonist activity remained. Replacing the basic guanidino group with the neutral thiourea yielded effective H_2 antagonists.
- ***Burimamide*** lacked agonist action but was not orally absorbed
- In ***Metiamide*** (1) reduce the pKa of the ring N, reduced ionization, increased membrane permeability and absorption and 10X more potent than Burimamide, (2) cause the τ tautomer to predominate which interact with H_2
- But caused kidney damage and granulocytopenia, possibly due to the thiourea so was replaced by the isosteric guanidine. This compound being highly basic was 20 times less potent
- Replacement of this group with strong electron withdrawer but more lipophilic cyano derivative yielded ***Cimetidine***.



I

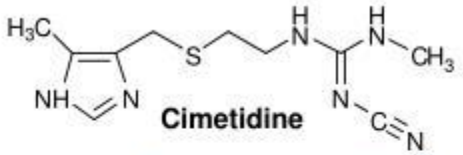
Burimamide vs Metiamide



The degree of protonation of the imidazole ring of burimamide is >10x higher than that of histamine at physiologic pH that reflects a *+I* effect on the side chain and thus increase in electron density at N^3. This favors the dissociation of proton from N^1 and the N^{π}-H neutral tautomer predominates, which is non-optimal for binding to H_2 receptor - Low potency.

The introduction of a S atom into the side chain and a C^5-CH_3 of burimamide gave metiamide which showed greater potency and selectivity at H_2 receptor antagonist activity. Sulfur introduced a *–I* effect on the side chain and also the CH_3 introduced a *+I* effect at C^5, resulting in increase and decrease in electron densities at N^1 and N^3, respectively, facilitating dissociation of N^3-H to predominate the desired N^{τ}-H tautomer.

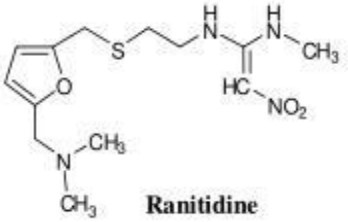
SAR



Cimetidine

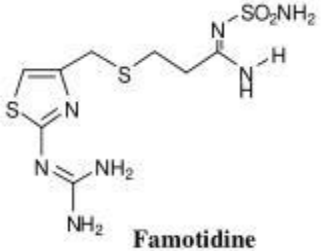
- Need an aromatic ring with ***n*** electrons next to the side chain. The imidazole ring is not required (the other H_2 antagonist don't have it) but if it is present the τ tautomer should predominate. The τ tautomer is promoted by electron donors at position 5 and electron withdrawers at position 4.
- The terminal nitrogen group should be polar but not basic for maximal potency
- Separation of the ring from the nitrogen group by 4 atoms gives maximal potency.
- ***Cimetidine*** is an extremely successful drug in the treatment of ulcers.
- Note the electron donor methyl at C_5 and electron withdrawing side chain at C_4 Also the non basic cyanoguanidine terminal nitrogen group.
- However, cimetidine has several **disadvantages**. It is an inhibitor of CYP, which leads to many drug–drug interactions. It exhibits antiandrogenic action and can cause gynecomastia. Further it has 60 to 70% oral bioavailability.

Ranitidine is a furan derivative, an isostere of the imidazole with ***n*** electrons on the oxygen, with 50% bioavailability. It is 4 - 10 X potent than Cimetidine with a longer DoA. Further, it is a weaker CYP inhibitor. The tertiary amine side chain allows the formation of salts.



Ranitidine

Famotidine, a thiazole derivative, is 9–15 X potent than Ranitidine or 40–60 X than Cimetidine. No cases of gynecomastia have been reported. It is a weak inhibitor of CYP. Like Ranitidine salts can easily be prepared for this compound. but its absorption is incomplete with only 40 to 50% bioavailability.



Famotidine

Nizatidine is also a thiazole derivative similar to Ranitidine (5–18 X Cimetidine), but more bioavailable, 90%, with no antiandrogenic or enzyme inhibition.

Nizatidine

Ranitidine رانيتيدين

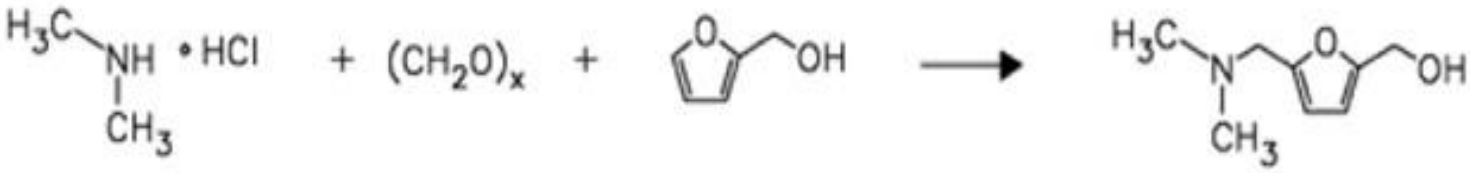
•N (2-(((5-((Dimethylamino)methyl)-2-furanyl)methyl)thio)ethyl)-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamine

يستعمل بشكل ملح هيدروكلورايد

مسحوق صلب ابيض ذو طعم مر و رائحة غير مميزة ينحل في الماء

الاصطناع الكيميائي :

5-dimethylaminomethyl-2-furanylmethanol (I) with 2-mercaptoethylamine (II) by means of aqueous HCl gives 2-[[(5-dimethylamino-methyl-2-furanyl)methylthio]ethaneamine (III), which is then condensed with N-methyl-1-methylthio-2-nitrotheneamine (IV) by heating at 120 C. Compound (IV) is obtained by reaction of 1,1-bis(methylthio)-2-nitroethene



dimethylamine hydrochloride

paraform-aldehyde

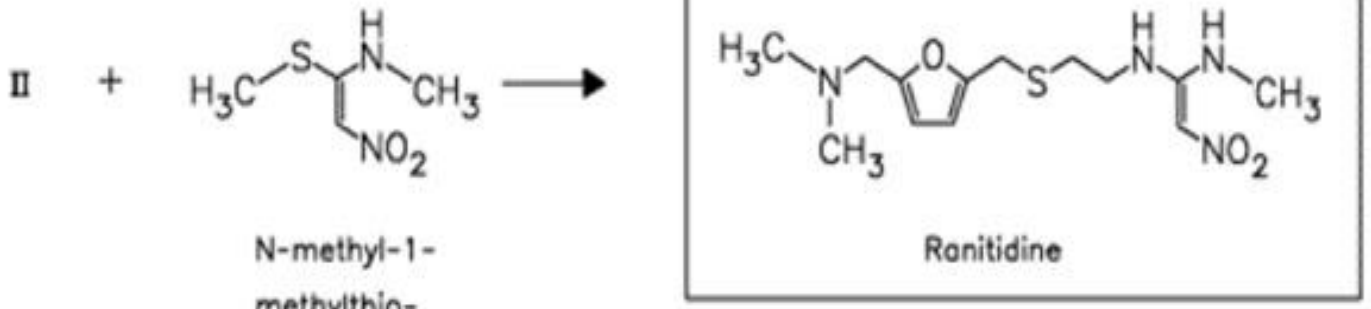
furfuryl alcohol

5-(dimethylamino-methyl)furfuryl alcohol (I)

cysteamine hydrochloride

(II)

http://drugsynthesis.blogspot.in



N-methyl-1-methylthio-2-nitro-ethenamine

Ranitidine

فاموتيدين Famotidine

من مشتقات propanimidamide

3-[[2-(diaminomethylideneamino)-1,3-thiazol-4-yl]methylsulfanyl]-N'-sulfamoylpropanimidamide

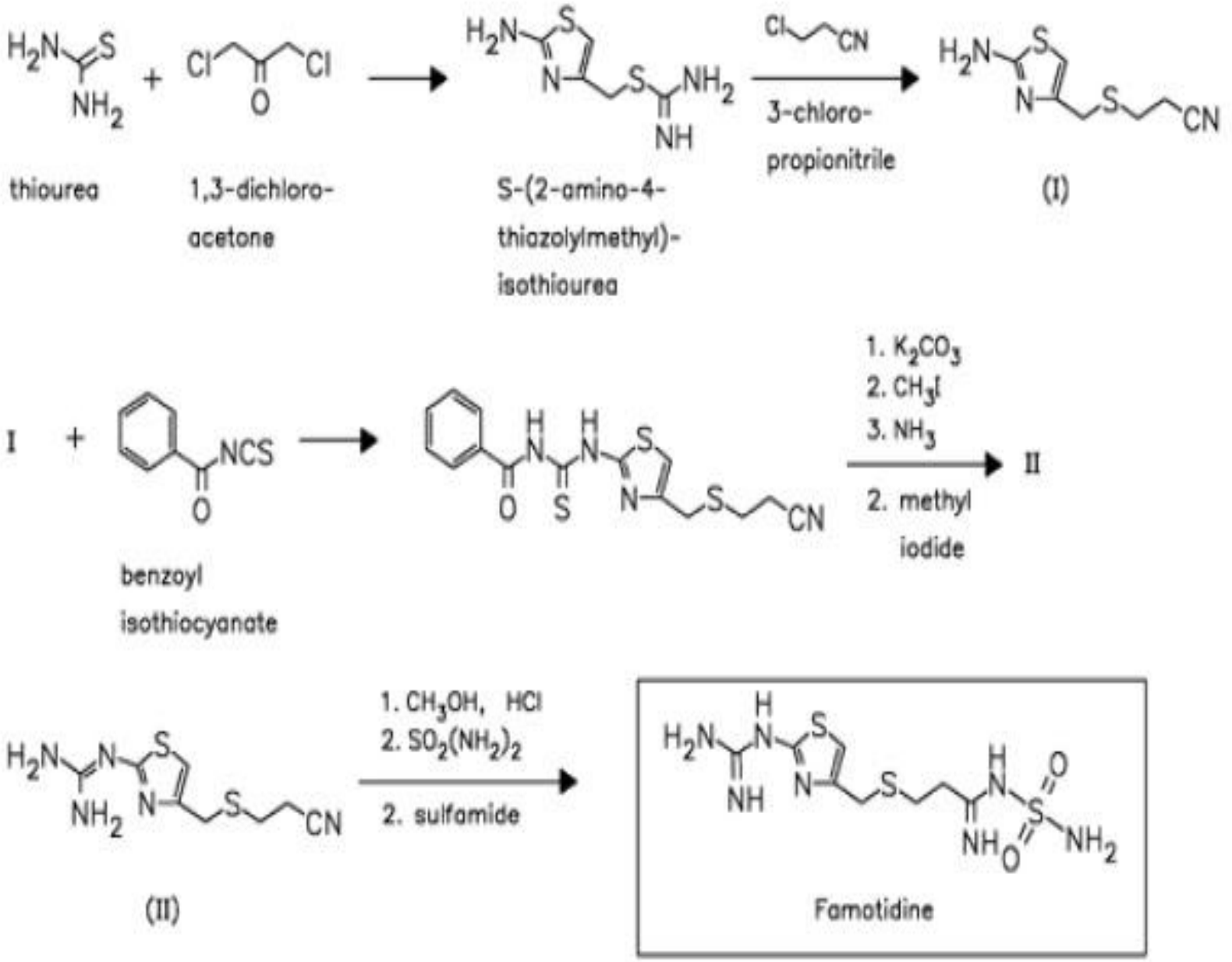
مسحوق بلوري ابيض مصفر ينحل ببطء شديد في الماء و ببطء في الميتانول و ينحل بشكل كبير في حمض الخل الثلجي و عمليا غير منحل في الايتانول .

الاصطناع الكيميائي :

١ - البولة الكبريتية + دي كلورو اسيتون + ٣- كلورو بروبيونتريل

٢ – الناتج الاول + بنزويل تيوسيانات + (بوجود كربونات البوتاسيوم و يود الميتيل و الامونيوم)

٣ – الناتج السابق + ميتانول و سلفاميد بوجود حمض كلور الماء يتشكل الفاموتيدين


thiourea
1,3-dichloro-acetone
S-(2-amino-4-thiazolylmethyl)-isothiourea
3-chloro-propionitrile
(I)
I
benzoyl isothiocyanate
1. K_2CO_3
2. CH_3I
3. NH_3
2. methyl iodide
II
(II)
1. CH_3OH, HCl
2. $SO_2(NH_2)_2$
2. sulfamide
Famotidine

التاثير الفيزيولوجي و الاستعمال :

تستعمل هذه المركبات في :

- القرحة المعدية peptic ulcer disease (PUD)
- القلس المعدي المريئي gastroesophageal reflux disease (GERD)
- متلازمة زولينجر اليسون Zollinger Ellison syndrome

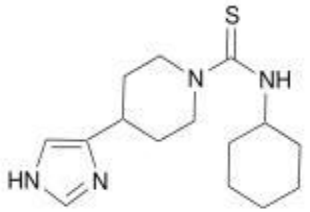
H2-Receptor Antagonists

- Typical doses:
  - Cimetidine
    - 200 - 400 mg 2-4 x/day
  - Ranitidine
    - 150 mg 1-2 x/day
  - Famotidine
    - 20 mg 1-2 x/day
  - Nizatidine
    - 150 mg 1-2 x/day

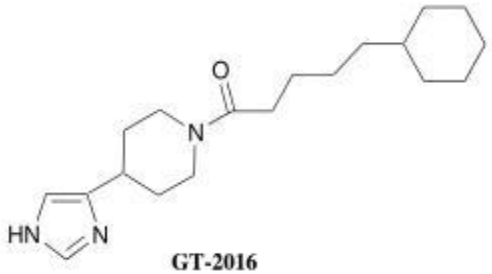
H2As should be dose adjusted for renal insufficiency

H_3-Receptor Antagonists

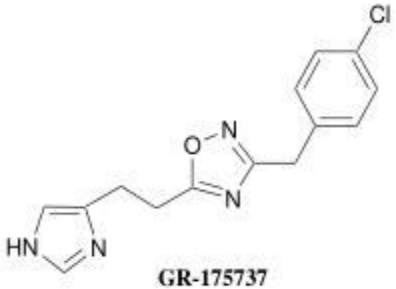
- Potential for treating asthma, migraine, hypertension, septic shock, and in learning and memory degenerative disorders like AD
- **Thioperamide** and its congeners (4(5)-substituted imidazole derivatives) are examples of the potent and selective H_3 receptor antagonist
- Some of the more prominent new H_3 receptor antagonists are **GT-2016**, and **GR-175737**, which show receptor affinities in the low nanomolar range.
- None of this class of compounds is in clinical use; however, few are undergoing further pharmacologic evaluation as potential therapeutic agents.



Thioperamide



GT-2016

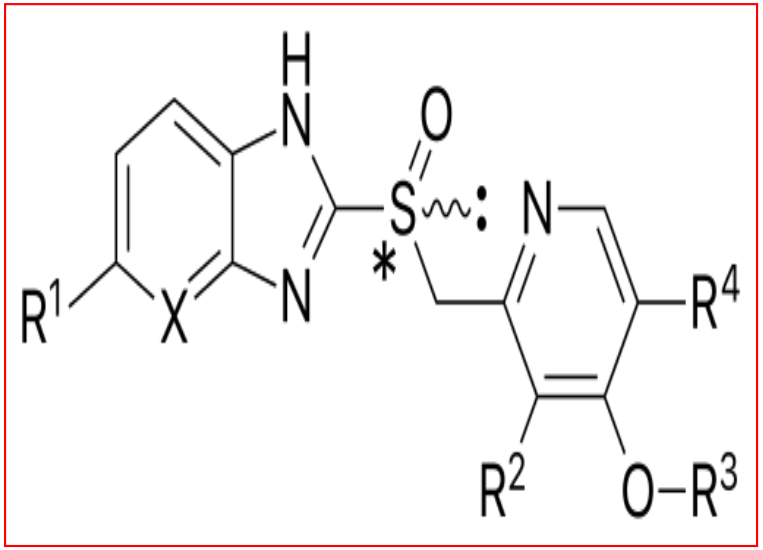


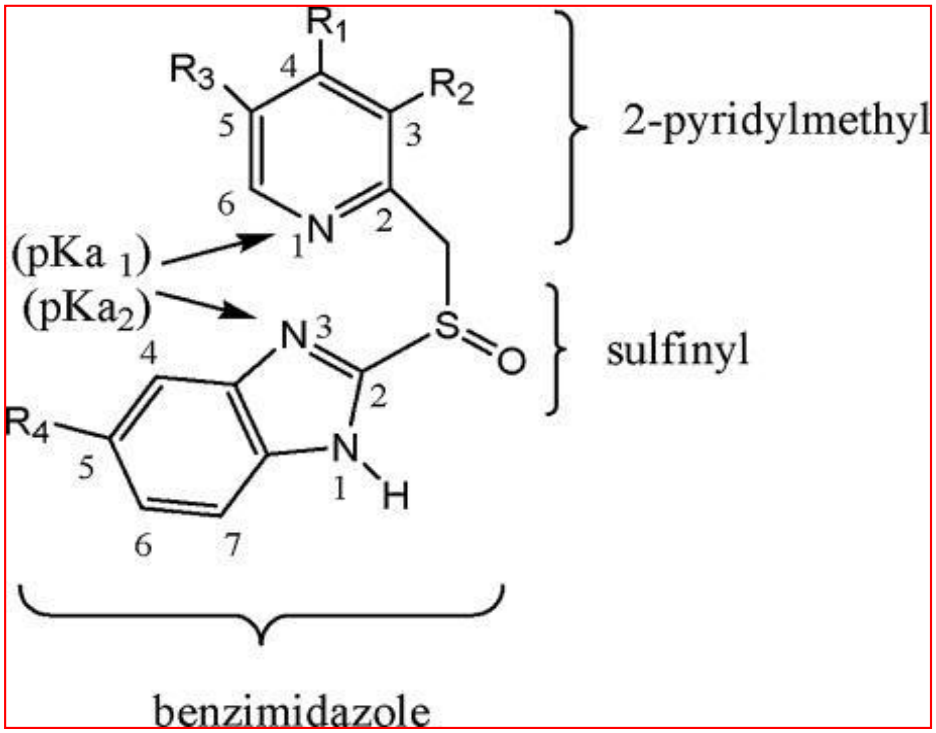
GR-175737

مثبطات مضخة البروتون PPI

(hydrogen/potassium adenosine triphosphatase enzyme H^+/K^+ ATPase),
تملك البنية الكيميائية :

2-pyridylmethylsulfinylbenzimidazole





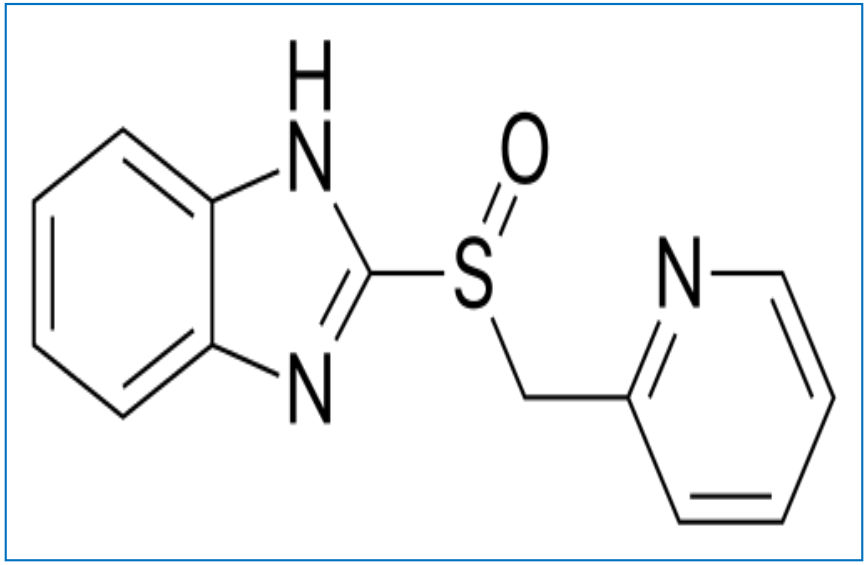
هي مجموعة من الادوية فعلها الاساسي هو تاثيرها الفعال في انقاص الحمض المعدي و الاكثر انتشارا و مبيعا في العالم

و المركب الاول فيها و الذي يعتبر النموذج هو الاوميبرازول Omeprazole

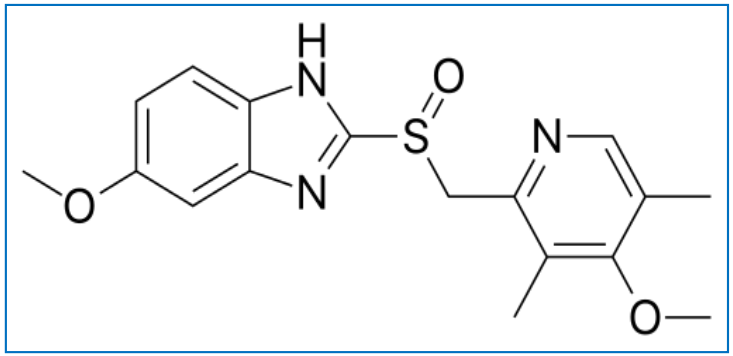
اكتشاف ادوية PPI :

في عام ١٩٧٥ وجد ان مركب تيموبرازول Timoprazol يمنع الافراز للحمض في المعدة

و تركيبه الكيميائي : pyridylmethylsulfinyl benzimidazole

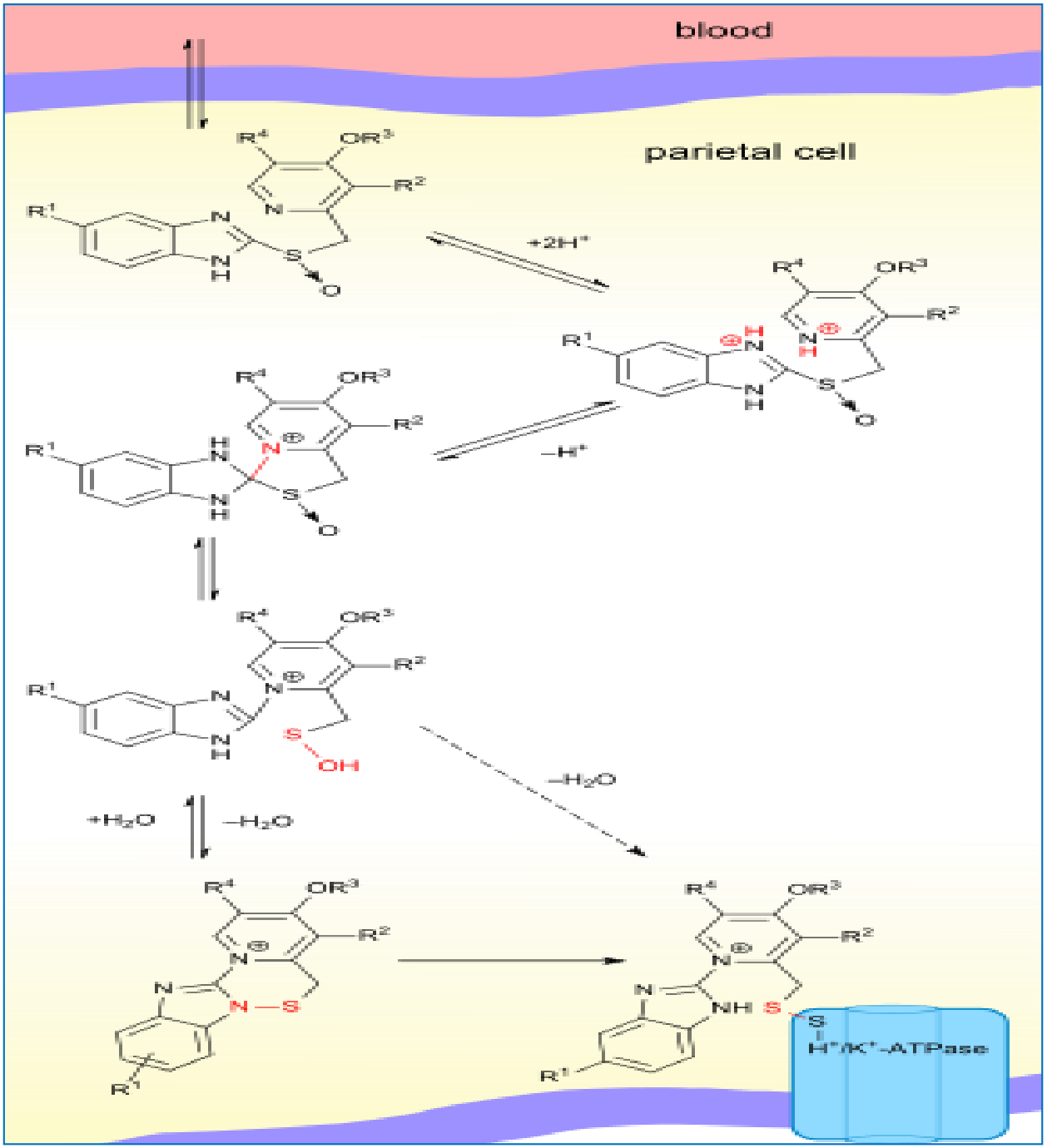


و قد تتابعت الدراسات للحصول على مركبات جديدة ذات قيم Pka اعلى للبيريدين و كان الحصول على اول مركب من مشتقات التيموبرازول هو (**اوميبرازول**) اكتشف عام ١٩٧٩ و كان اول دواء من مجموعة الادوية التي تخفض افراز الحمض المعدي بتثبيط مضخة البروتون .
و باضافة جذر ميتوكسي في الوقع ٥ من حلقة البنزايميدازول Benzimidazole اعطى مركب اكثر ثباتا في PH معتدل و قد ادخل في المداواة عام ١٩٨٠ في معالجة الامراض المرتبطة بزيادة حموضة المعدة و بسرعة وجد ان الاوميبرازول هو افضل في المعالجة من مضادات المستقبلات الهيستامينية H2



العلاقة بين البنية الكيميائية و آلية التاثير :

تستعمل ادوية PPI بشكل مركبات غير فعالة او مايسمى Pro drugs و التي تتحول الى الشكل الفعال في وسط تركيز الحمض فيه مرتفع (مثلا الاوميبرازول يصبح بشكل Sulfenamide في لمعة المعدة و هذا التفعيل هو مشكلة لان المركب الفعال المتشكل عمره قصير و لا يستطيع الوصول الى مضخة البروتون بالانتشار و لهذا السبب تحتاج مركبات PPI تلبيس لكي تعبر المعدة الى الامعاء الدقيقة و تتحرر و تمتص الى الدم و تذهب الى خلايا جدار المعدة و فيها تتحول الى الشكل الفعال حالما تصل و عندئذ ترتبط الى H^+/K^+-ATPase)


blood
parietal cell
+2H+
–H+
+H2O
–H2O
–H2O
H+/K+-ATPase

مجموعة السولفينيل في هيكل مركبات PPI غير كافية النشاط لتشكيل رابطة الدي سولفيد الاساسية مع ثمالة السيستسئين في مضخة البروتون و يجب اولا ان تفعل من خلال اضافة بروتونين (في وسط عال الحموضة في خلايا جدار المعدة) و تشكيل مشتقات فعالة سولفيناميد او سولفينيك اسيد Sulfenic acid

و يلعب Pka دورا في عملية تفعيل المركب :

Proton Pump Inhibitor	pKa1	pKa2
Omeprazole/esomeprazole	4.06	0.79
Lansoprazole	3.83	0.62
Pantoprazole	3.83	0.11
Rabeprazole	4.53	0.62

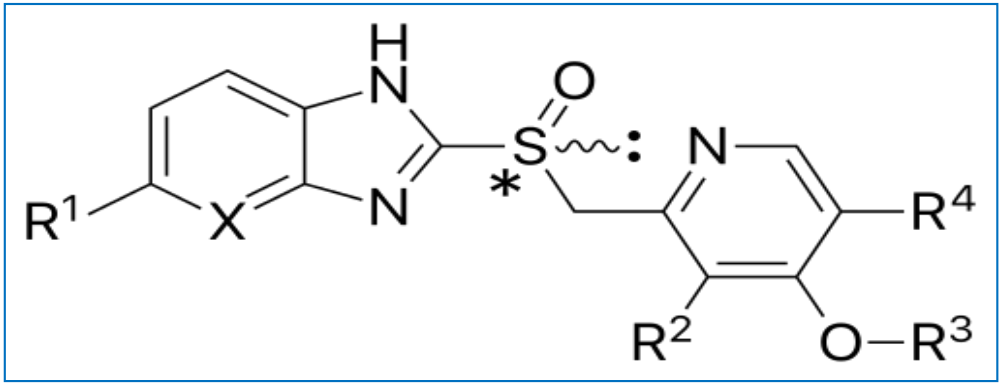
التصنيف الكيميائي :

١ – مركبات مشتقة من البنزايميدازول Benzimidazoles

- **Omeprazole**
- **Lansoprazole**
- **Dexlansoprazole**
- **Esomeprazole**
- **Pantoprazole**
- **Rabeprazole**

٢ – مركبات مشتقة من ايميدازوبيريدين Imidazopyridines

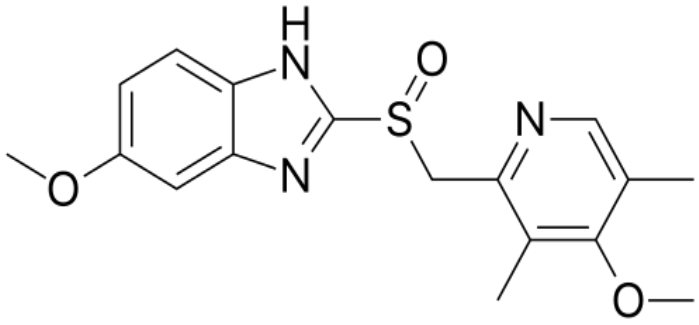
- **Tenatoprazole**



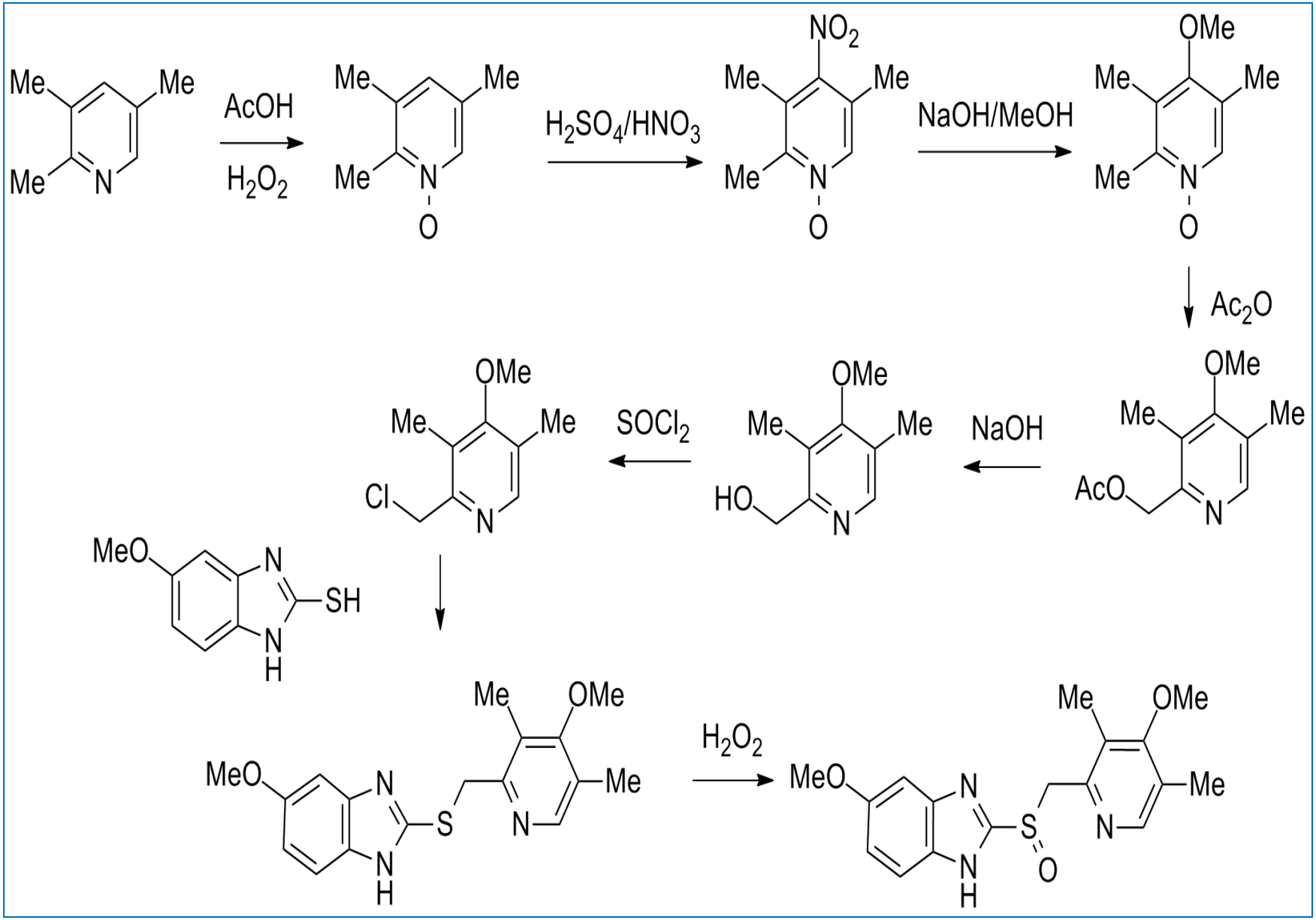
Compound	Substituents					Cysteine binding	pK_a		First approval
	X	R^1	R^2	R^3	R^4		pKa_{a1}	pKa_{a1}	year
Omeprazole	CH	OCH_3	CH_3	CH_3	CH_3	813 and 892	4.06	0.79	1989 in USA
Esomeprazole	CH	OCH_3	CH_3	CH_3	CH_3	813 and 892	4.06	0.79	2001 in USA
Lansoprazole	CH	H	CH_3	CH_2CF_3	H	813 and 321	3.83	0.62	1991 in Europe
Dexlansoprazole	CH	H	CH_3	CH_2CF_3	H	813 and 321	3.83	0.62	2009 in USA
Pantoprazole	CH	$OCHF_2$	OCH_3	CH_3	H	813 and 822	3.83	0.11	1994 in Germany
Rabeprazole	CH	H	CH_3	$(CH_2)_3OCH_3$	H	813, 892 and 321	4.53	0.62	1999 in USA
Tenatoprazole	N	OCH_3	CH_3	CH_3	CH_3	813 and 822	4.04	–0.12	—

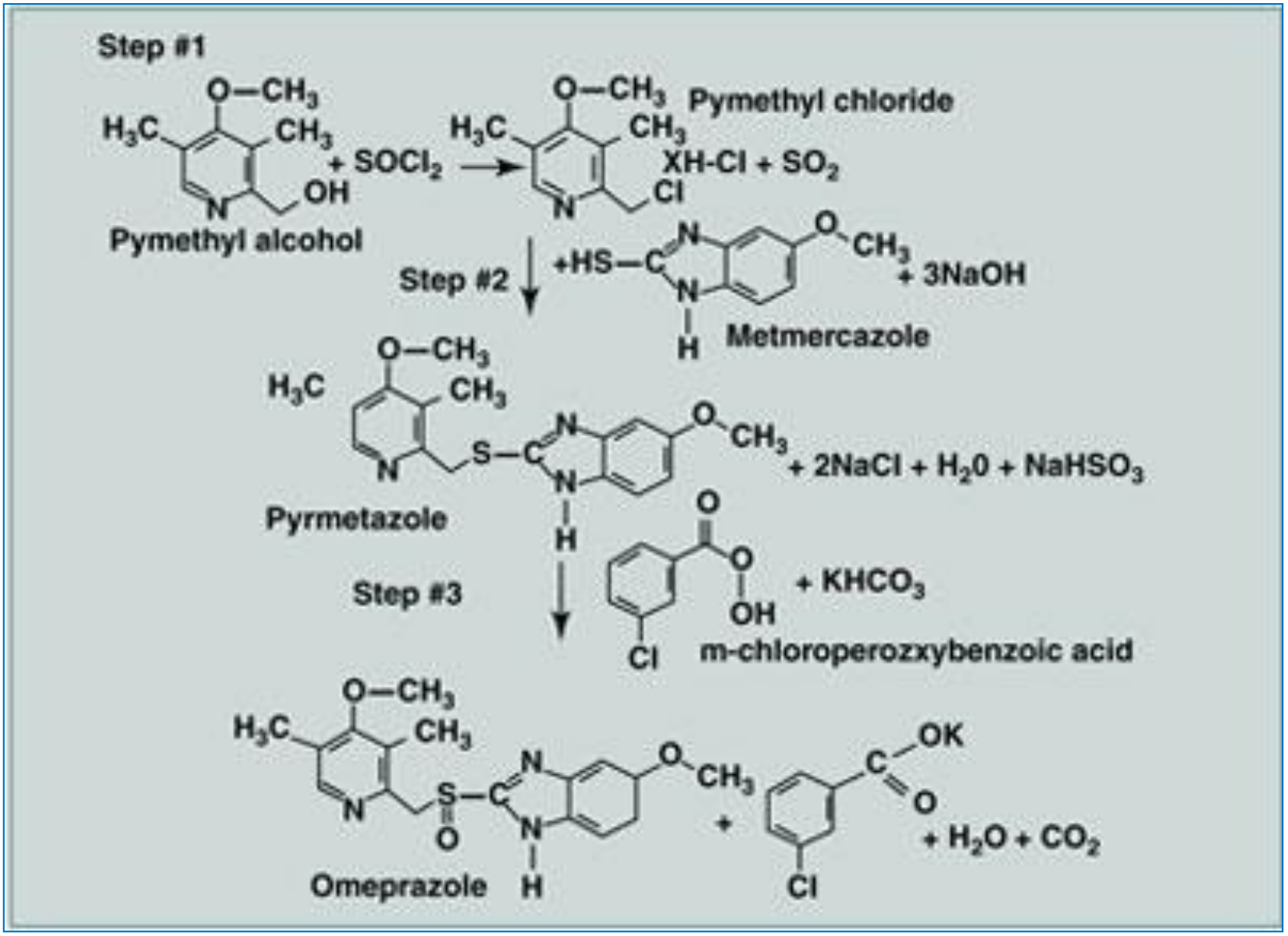
١ – اوميبرازول Omeprazole

4-methoxy-3,5-dimethylpyridyl, 5-methoxybenzimidazole



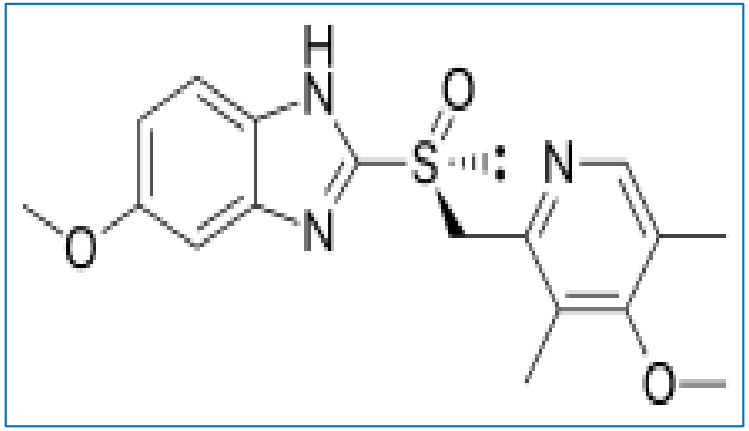
مسحوق ابيض كريستالي ، اساس ضعيف ينحل في الماء بشكل ضئيل جدا ، ينحل بشكل جيد في الايتانول و الميتانول
، ينحل بشكل ضئيل في الاسيتون و الايزوبروبانول .
هو اول مركب مثبط لمضخة البروتون في السوق الدوائي يوجد بشكل مترازم و يشتق من التيموبرازول باضافة مجموعتي ميتوكسي و مجموعتي ميتيل (احد مجموعتي الميتوكسي في الموقع ٦ من حلقة البنزايميدازول و الاخرى في الموقع ٤ من حلقة البيريدين و مجموعتي الميتيل في المواقع ٣-٥ من حلقة البيريدين)


Me
Me
Me
N
AcOH
H_2O_2
Me
Me
Me
N
O
H_2SO_4/HNO_3
NO_2
Me
Me
Me
N
O
NaOH/MeOH
OMe
Me
Me
Me
N
O
Ac_2O
OMe
Me
Me
AcO
N
NaOH
OMe
Me
Me
HO
N
$SOCl_2$
OMe
Me
Me
Cl
N
MeO
N
SH
N
H
Me
OMe
MeO
N
S
Me
N
N
H
H_2O_2
Me
OMe
MeO
N
S
O
Me
N
N
H

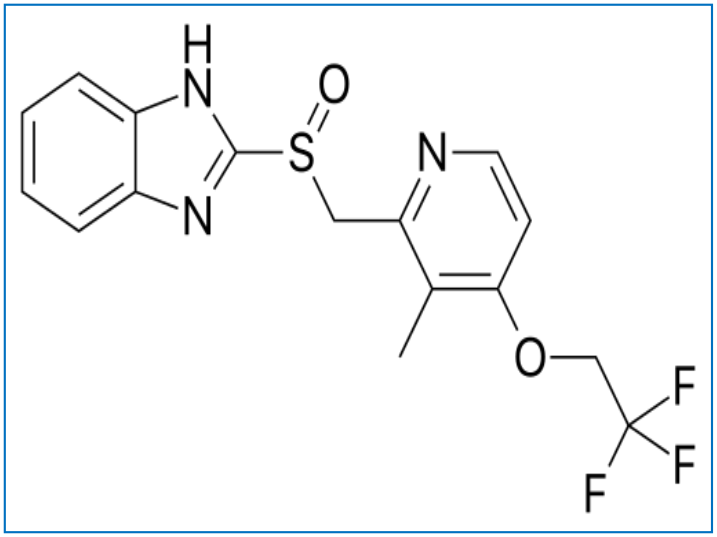

Step #1
Pymethyl alcohol
+ SOCl2
Pymethyl chloride
XH-Cl + SO2
Step #2
+HS—C
+ 3NaOH
Metmercazole
Pyrmetazole
+ 2NaCl + H20 + NaHSO3
Step #3
+ KHCO3
m-chloroperozxybenzoic acid
Omeprazole
+ H2O + CO2

٢ - ايزوميبرازول Esomeprazole

هو ايزومير (S) للاوميبرازول ذو فعالية اكبر و توافر حيوي اعلى



٣– لانسوبرازول Lansoprazole



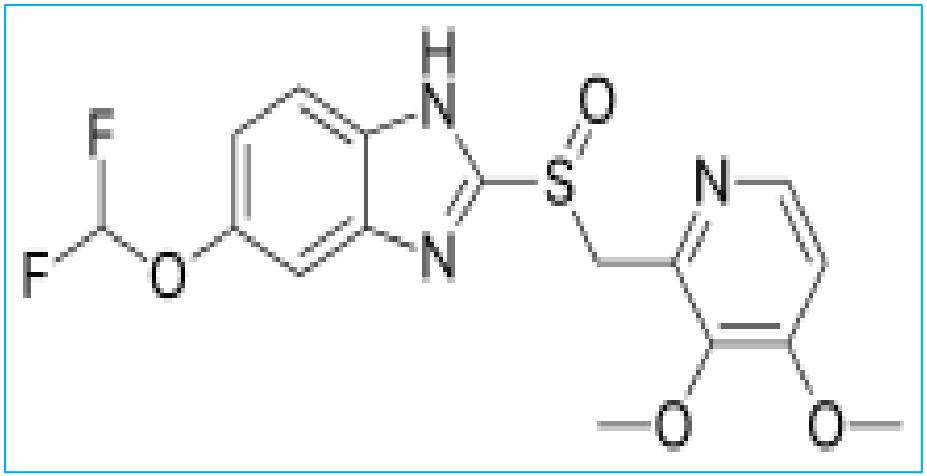
مسحوق مبلور ابيض الى ابيض بني عديم الرائحة ، عمليا غير منحل في الماء و الهكسان ، ينحل بشكل جيد في خلات الايتيل و الدي ميتيل فورماميد و الاسيتونتريل و ينحل بشكل ضئيل جدا في الايتر .

هو ثاني مركب من ادوية PPI يتوفر في السوق لا يوجد فيه متبادلات على حلقة البنزايميدازول و لكن يوجد متبادلان على حلقة البيريدين (مجموعة ميتيل على الفحم رقم ٣ و مجموعة تري فلوروايتوكسي على الفحم ٤)

و هو مركب مترازم للايزوميرين Dexlansoprazole و Levolansoprazole

٤ – بانتوبرازول Pantoprazole

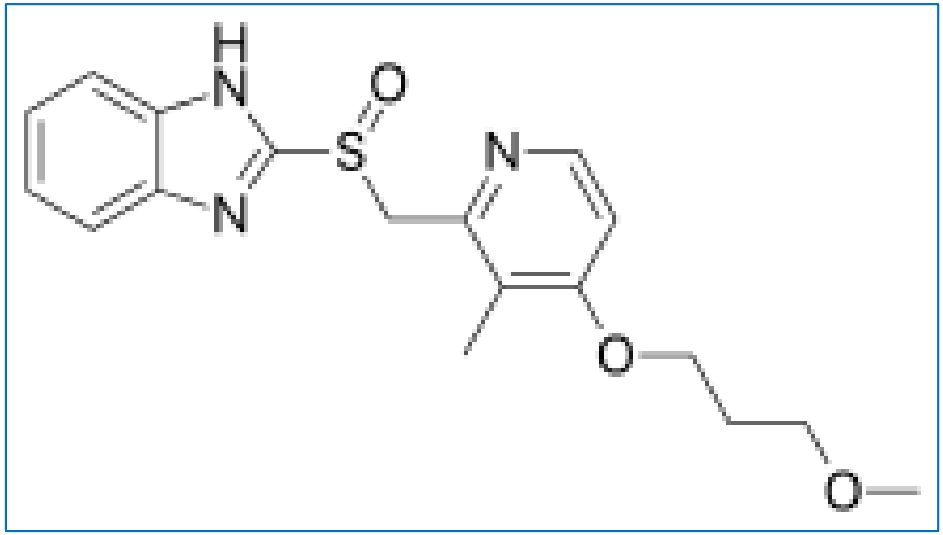
6-(difluoromethoxy)-2-[(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole



هو ثالث مركب من ادوية PPI في السوق ، يحوي على مجموعة دي فلورو الكوكسي في الموقع ٥ من حلقة البنزايميدازول و مجموعتي ميتوكسي في المواقع ٣و٤ من حلقة البيريدين .

٥ – رابيبرازول Rabeprazole

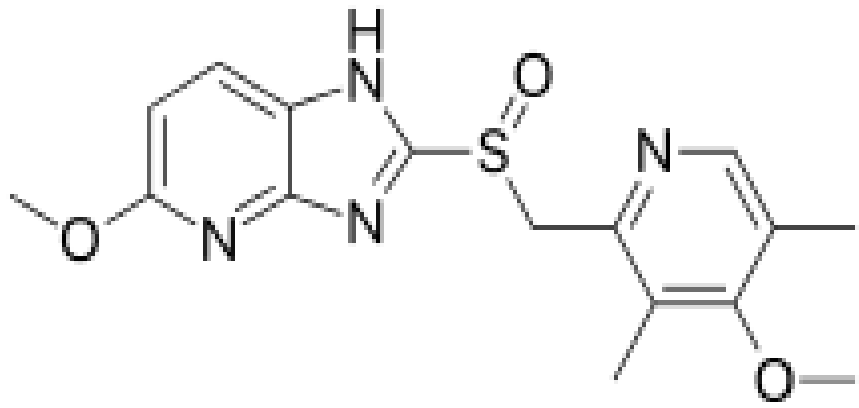
•2-((4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl)-1H-benzimidazole



شبه اللانسوبرازول في عدم وجود متبادلات على حلقة البنزايميدازول و مجموعة ميتيل في الموقع ٣
و لكن يختلف عنه بوجود مجموعة ميتوكسي بروبوكسي في الموقع ٤ بدل تري فلوروايتوكسي
يستعمل بشكل ملح رابيبرازول الصوديوم

٧ – تيناتوبرازول Tenatoprazole

من مشتقات الايميدازوبيريدين



يملك نفس تاثير المركبات السابقة و لكن الشكل الكيميائي الجديد يطيل حياة النصف للدواء و هذا الاختلاف البسيط في البنية الكيميائية ينقص معدل الاستقلاب مما يطيل من زمن الفعالية و لكنه من جهة اخرى ينقص من Pkaذرة N في حلقة الايميدازول بالمقارنة مع المركبات السابقة

التيناتوبرازول له نفس المتبادلات في الاوميبرازول

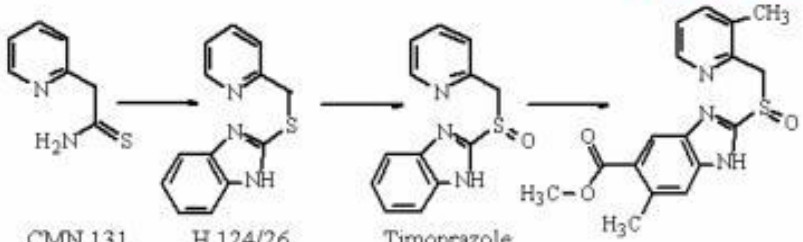
استعمال مثبطات مضخة البروتون :

- عسر الهضم
- القرحة الهضمية
- الجرز المعدي المريئي
- متلازمة زولينجر اليسون
- الورم الغاستريني

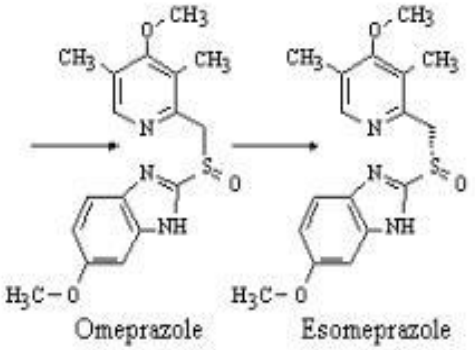
Proton Pump Inhibitors

Development

- In the late 60s Astra produced very effective drug in the rat but was completely ineffective in humans and project was dropped
- Restarted in 1972 using dog model
- Another pharmaceutical company reported an antisecretory compound (CMN 131)
- The second company dropped the project because the compound showed severe acute toxicity
- It was assumed the toxicity was due to the presence of the thioamide which was eliminate by incorporating it into or in between heterocyclic ring systems.
- Incorporation of substituent on benzimidazole eliminated thyroid enlargement effect



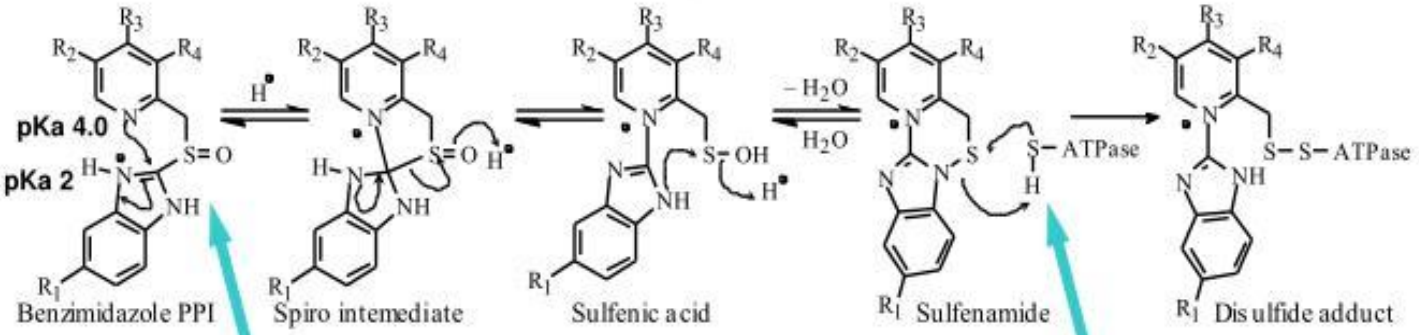
- In 1977 the proton pump was discovered to be the final step in acid secretion
- In the early 80s it was shown that the substituted benzimidazoles blocked the proton pump
- Since weak bases accumulate in the acidic compartment, substituents were added to the pyridine ring to obtain a pKa that maximized the accumulation in the parietal cell
- The resulting compound was called Omeprazole



- Lifelong toxicological studies at very high doses in rats revealed the development of endocrine tumors in the stomach
- This halted clinical studies until it was shown the tumors were the result of the very high doses causing severe suppression
- Restarted, but resulted in extreme caution in the recommended dose, 20 mg
- Omeprazole was originally marketed as Losec but renamed Prilosec to avoid confusion with Lasix

Omeprazole is a prodrug and need activation to the active species

- The higher pKa also increases the rate of acid mediated conversion to the active species
- The methoxy substitution in the benzimidozole ring made the compound more stable to conversion at neutral pH.



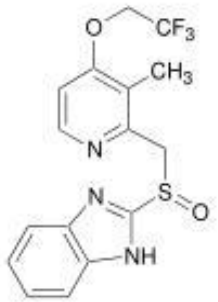
- Intramolecular transfer of a proton occurs prior to the nucleophilic attack
- Electron donor (OCH_3) to the pyridine ring enhanced the rate of attack of the C_2 thereby promoting formation of the active species (***Sulfenamide***).

Mechanism

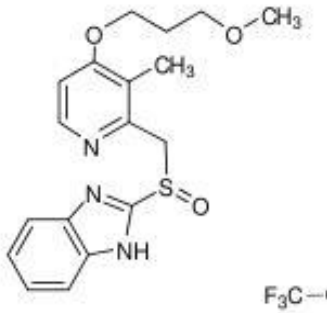
- Inhibiting the gastric H^+/K^+–ATPase located in the secretory membranes of the parietal cells, responsible for gastric acid production
- Omeprazole is a prodrug and is transformed within the acidic canaliculi of the parietal cells into the active form, a sulfenamide
- This sulfenamide reacts with thiol groups in the enzyme, forming a disulfide link which inactivates the enzyme. The high specificity of action is due to several factors.

  1. Omeprazole is a weak base (pKa 4.0), therefore concentrates in acidic canaliculi of the parietal cells
  2. The low pH causes the conversion into the active species close to the target enzyme
  3. The active species is a permanent cation which can not escape the canaliculi
  4. At the higher pHs found in the body, Omeprazole has good stability. Commercial products are enteric coated to prevent gastric decomposition

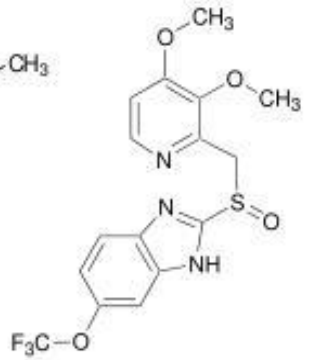
The pKa and the hydrophobicity of the PPIs determine the extent to which it accumulates in the canalicular lumen. The rate of enzyme inhibition corresponds to the rate of sulfenamide formation.



Lansoprazole



Rabeprazole



Pantoprazole

Which one is faster acting?

- The pH at which half of the maximum rate of activation occurs is 3.0 for ***Pantoprazole***, 4.0 for ***Omeprazole*** and 5.0 for ***Lansoprazole***
- ***Dexlansoprazole was approved in 2008***
- All PPIs are rapidly converted at pH less than 2.0, but above 5.0, ***Rabeprazole*** has been shown to have a faster rate of activation and thus proton pump inhibition
- Differences in structure result in differences in pharmacokinetics, however, differences in oral bioavailability are not clinically important
- All PPIs have similar potencies
- Undergo first pass metabolism primarily by CYP3A4 and CYP2C19
- All the PPIs are chiral because of the sulfur. Both isomers are converted into the nonchiral active species at the same rate. In *in vivo*, the ***S* omeprazole (esomeprazole) produced higher plasma concentrations** because it undergoes less metabolism by CYP 2C19 and thus produces 70% higher AUC than Omeprazole.