

Topic 2

Antihistamines

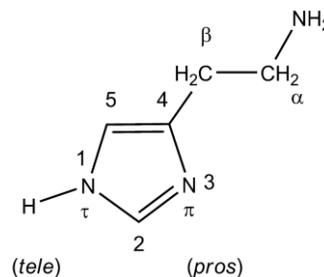
Dr. Maher Darwish

Pharmaceutical Chemistry and Drug Control



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 **N ^{α}**



Histamine as a Chemical Messenger: Biosynthesis and Distribution

• يتم اصطناع الهيستامين في جهاز غولجي (Golgi apparatus) للخلايا المخزنة الرئيسية:

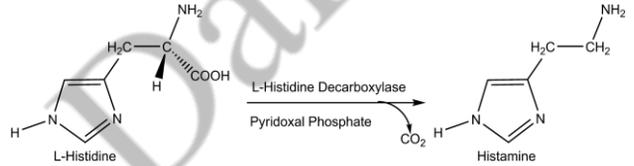
- خلايا ماست (mast cells) ثم يختزن ضمنها بشكل معقد بروتيني (complexed with heparin)
- الأسنات (basophils) ثم يختزن ضمنها بشكل معقد بروتيني (complexed with chondroitin)

• Histamine is found in almost all mammalian tissues in concentrations ranging from 1 to more than 100 µg/g.

• يتم اصطناعه حيويًا من الحمض الأميني (L-histidine) عن طريق تحفيز إحدى الأنزيمات:

• Pyridoxal phosphate dependent enzyme **histidine decarboxylase**

• **L-aromatic amino acid decarboxylase**



Histamine as a Chemical Messenger: Storage and Release

• معظم الهيستامين مخزن في الجسم كمعقدات بروتينية **protein complexes**.

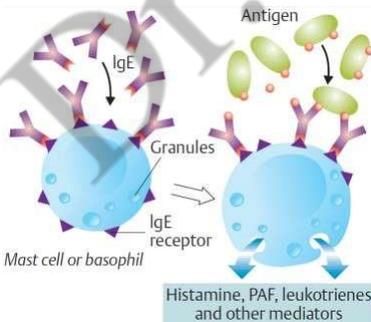
• يحرض تحرر الهيستامين من مخازنه مجموعة كبيرة من المحفزات **Stimuli**:

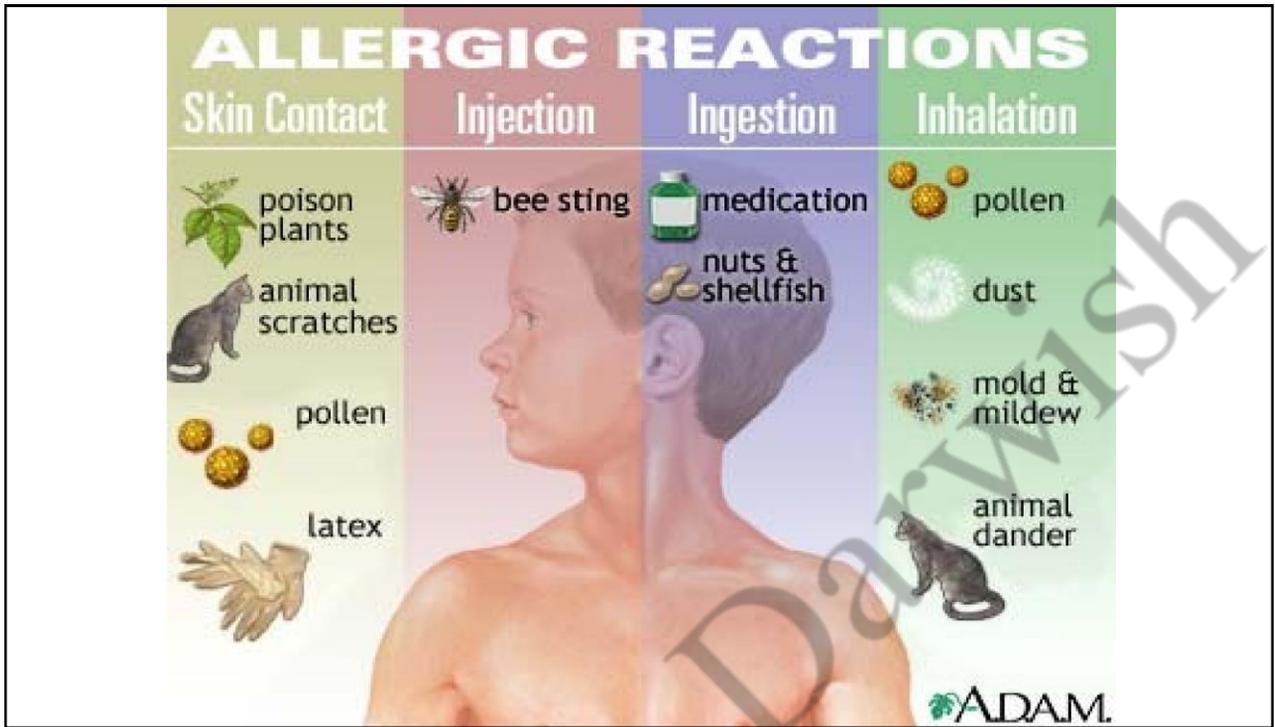
✓ المناعية antigen and antibody

✓ غير المناعية bacterial products, xenobiotics, physical effects, and cholinergic effects

• يبدأ تحرر الهيستامين (كوسيط في التفاعلات التحسسية) بتفاعل معقد ضد-مستضد

(IgE) مع غشاء الخلية المخزنة للهيستامين.



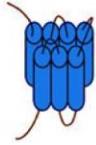


Histamine as a Chemical Messenger: Histamine Receptors and Histamine-Mediated Physiologic Functions

- Histamine receptors H_1 – H_4 are all G protein-coupled receptors.
- These different receptors are expressed on different cell types and work through different intracellular signaling mechanisms, which explain the diverse effects of histamine in different cells and tissues.

Receptor Type	Major Tissue Locations	Major Biologic Effects
H_1	Smooth muscle, Endothelial cells and Nerve endings.	Acute allergic responses, vasodilatation, Contraction of most smooth muscle except blood vessels.
H_2	Gastric parietal cells (gastric mucosa), Cardiac muscle cells, Mast cells and Brain.	Stimulation of gastric secretion.
H_3	Central nervous system (Presynaptic autoreceptors and heteroreceptors)	Modulating neurotransmission
H_4	Intestinal tissue, Spleen, Thymus & Immune active cells such as- T cells, Neutrophils, Eosinophils.	Regulating immune responses

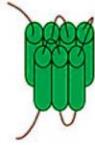
Histamine as a Chemical Messenger: Histamine Receptors and Histamine-Mediated Physiologic Functions



H₁ Receptor



Allergic conditions
and sleep disorders



H₂ Receptor



Gastric acid secretion



H₃ Receptor



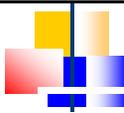
Mostly CNS disorders (e.g.
narcolepsy, ADHD,
Alzheimer's disease,
schizophrenia).
Also evidence suggesting
a role in obesity, pain and
rhinitis.



H₄ Receptor



Inflammatory conditions
(e.g. rhinitis, pruritus and
asthma) and
inflammatory pain

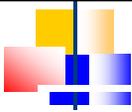


Histamine Antagonists

- Drugs that block the action of histamine at H₁, H₂, H₃, H₄ receptors
- The development of antihistamines began by the discovery of **PIPEROXAM**.
- **CLASSIFICATION:**

1. Drugs that inhibits the histamine release.
2. Drugs that inhibits the action of released histamine
 - a. H₁ antagonists (first, second & third generations)
 - b. H₂ antagonists
 - c. H₃ antagonists
 - d. H₄ antagonists
3. Drugs having dual action

Histamine H₁ antagonists



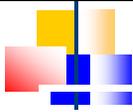
Histamine H₁ antagonists

• 1st Generation

- الأدوية التقليدية وقد تم تقديمها قبل 1960 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 1980
- لا تملك تأثيرات مركنة.
- تملك آثاراً أقل كمضادة كولينيبرجية ومضادة أدرينرجية نتيجة انخفاض LWPC لها وبالتالي في تملك آثاراً جانبية أقل على الجملة العصبية المركزية.

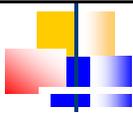
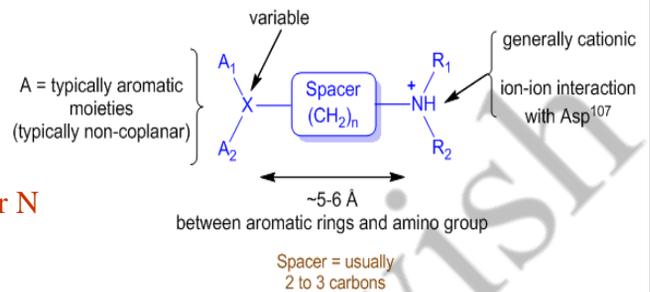


Histamine H₁ antagonists

General Structure

- A protonatable amine
- A connecting atom **X** which can be O, C or N
- A carbon chain, usually ethyl
- 2 aryl groups

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.

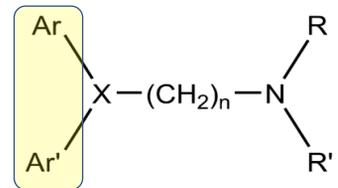


Histamine H₁ antagonists

علاقة البنية بالتأثير SAR

Ar and Ar' 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 H₁ antagonists.

The classical H₁ antagonists are divided into six classes based on what X equals:

X = C–O: (Aminoalkyl Ethers)

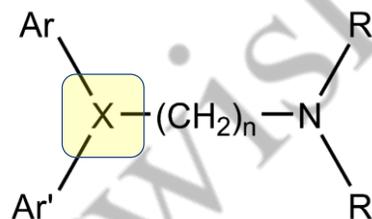
1. Ethanolamines
2. Propanolamines (clemastine, diphenylpyraline)

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

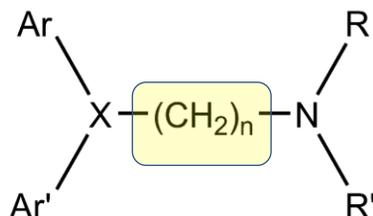


Connecting Chain

Its function is to separate the nitrogen from the rings by 5–6 Å

May be saturated, unsaturated, branched or part of a ring

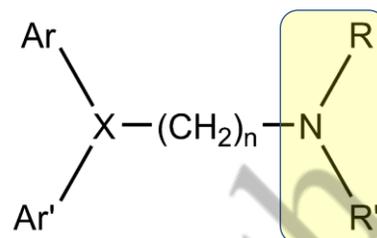
Branching decreases antihistaminic potency except for the phenothiazines where β carbon branching increases antihistaminic potency.



Basic aliphatic amine

- Must be able to accept a proton (**basic**) at physiological pH (7.4)
- May be incorporated into a heterocycle which is although larger
- **Dimethyl** is the **optimum** configuration

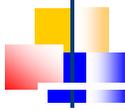
■ **Larger** substituents **decrease** antihistaminic potency due to steric hindrance unless they are part of a **heterocycle** structure when the ring **constrains** the two ethyls so they are **still active**.



Histamine H₁ antagonists

الارتباط بالمستقبلات

- ناهضات H₁ لا تشغل نفس الحيز أو الفراغ الذي تشغله الركازات الطبيعية للمستقبل.
- فقط النتروجين المبرتن يرتبط على نفس الموقع الأنبيوني تماماً كالهستامين (ASP 107)
- يرتبط الذيل الأروماتي بالقرب من موقع ارتباط الهستامين وبالتالي يسبب حدوث اضطراب شكلي غير محدد (**nonspecific conformational perturbation**) في المستقبلة. هذا التغيير الشكلي ينقص ألفة المستقبلة للهستامين.
- يبدو أن بعض المواقع الخارجية للمستقبلة تملك طبيعة غير تناظرية (**chiral**) حيث تم ملاحظة انتقائية فراغية (**stereoselectivity**) لبعض المناهضات (**antagonists**).
- المتصاوغات الضوئية لـ **α-Methylhistamine** تملك نفس القوة كناهضات (**agonists**).



First-Generation H₁ Antihistamine Classes

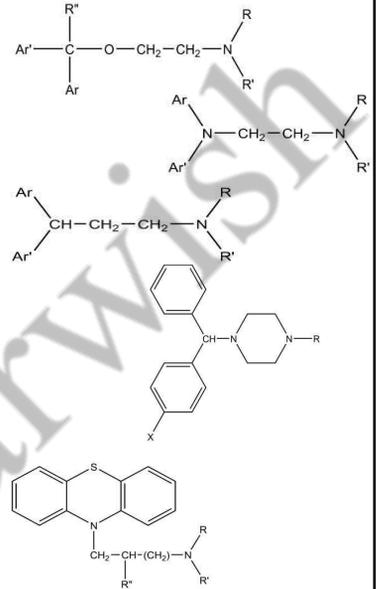
1- AMINOALKYL ETHERS

2- ETHYLENEDIAMINES

3- PROPYLAMINES

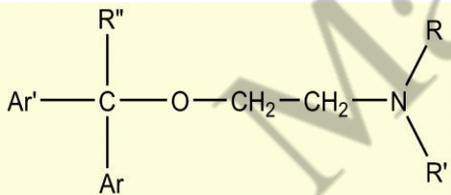
4- PIPERAZINES (CYCLIZINES)

5- PHENOTHIAZINES



1

AMINOALKYL ETHERS



• تتميز بوجود الأوكسيجين كجزء موصل (connecting moiety).

• معظم المركبات في هذه الزمرة هي مشتقات بسيطة لـ

N,N-dimethyl ethanolamine

• فقط الكليماستين (*clemastine*) وديفينيل بيرالين (*diphenylpyraline*) يختلف عن النموذج الهيكلي الأساسي.

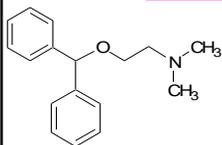
• معظم الإيثرات الأمينو ألكيلية تكون فعالة ضوئياً.

• تملك الأدوية في هذه المجموعة فعالية مضادة كولينيروجية هامة.

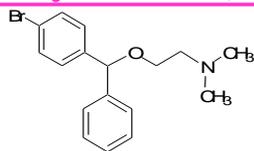
• لأدوية هذه الزمرة قدرة على النفوذ عبر BBB والارتباط بمستقبلات H₁ داخل الجملة العصبية وبالتالي حدوث

الدوخة *Drowsiness*.

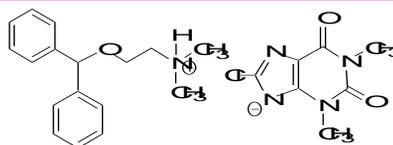
Aminoalkyl ethers (Ethanolamines & Propanolamines)



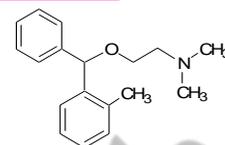
Diphenhydramine



Bromodiphenhydramine



Dicyclate



Orphenadrine



• **ديفينهيدرامين (بينادريل):** العنصر الأول في المجموعة، يستعمل كأحد الأدوية المساعدة على النوم التي تصرف دون وصفة طبية.

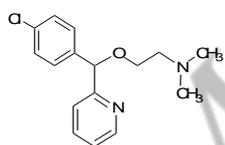
• **بروموديفينهيدرامين** (متبادل برومي على الموقع بارا): أقوى بمرتين من الديفينهيدرامين.

• **ديمنهدراتات** (ملح لـ 8 كلوروثيوفيلين (theoclate)): يستعمل في الوقاية من القيء الناتج عن داء الحركة أو داء السفر (motion sickness) ويعطى قبل نصف ساعة من بدء السفر. كذلك يستعمل لمعالجة القيء المفرط الحملي.

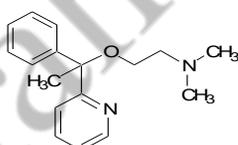


• **أورفيندرين** (متبادل ميتيلي على الموقع أورثو): مضاد كوليني جزي يستعمل كمرخي للعضلات الهيكلية وله تأثير ضعيف كمضاد هيستاميني بسبب اتجاه الحلقة ونوع التبادل عليها.

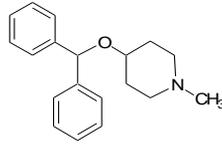
Aminoalkyl ethers (Ethanolamines & Propanolamines)



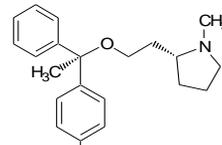
Carbinosamine



Doxylamine



Diphenylpyraline



Clemastine

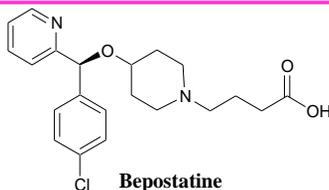
• **كاربينوكسامين:** الاستبدال الأيزوستيري للفنيل بـ 2-بيريديل أدى لزيادة الفعالية، ولكن دمج الكلور على الموقع بارا لمجموعة الفنيل الأخرى أدى لزيادة أكبر في الفعالية بحدود 39 مرة، وجود زمرة الكلور يزيد الخاصة المحبة للدم (LWPC) والثنائية تجاه الاستقلاب.

• **دوكسيلامين:** استبدال الهيدروجين المركزي بزمرة ميثيل يؤدي إلى زيادة طفيفة بالفعالية مقارنة بالكاربينوكسامين.

• **ديفينيل بيرالين وكليماستين:** فيها ثلاث ذرات كربون تفصل بين ذرتي الأوكسجين والنيتروجين وبالتالي تعتبر مشتقات بروبانول أمين. زيادة طول السلسلة يزيد الفعالية.

• **كليماستين:** دواء طويل التأثير بزمن فعالية يصل لـ 12 ساعة.

Aminoalkyl ethers (Ethanalamines & Propanalamines)



Bepostatine

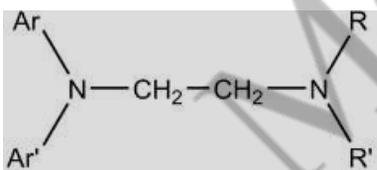
Bepostatine (Bepreve) is a relatively new drug in this class approved in Japan for systemic (oral) use for the treatment of **allergic rhinitis** and **urticaria** in July 2000 and January 2002, respectively.

It has been approved by FDA for ophthalmic use in Sep 2009.



2

ETHYLENEDIAMINES

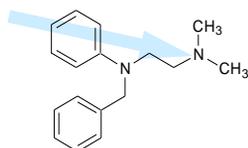


- تتميز بوجود **النيتروجين** كجزء موصل (connecting moiety).
- معظم المركبات في هذه الزمرة هي مشتقات بسيطة لـ

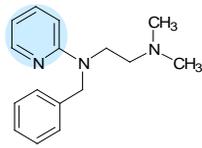
diarylethylenediamines

- فقط الأنتازولين (**antazoline**) يختلف عن النموذج الهيكلي الأساسي، حيث أن الأمين الطرفي وجزء من السلسلة الكربونية متضمنة كجزء من حلقة إيميدازولين، وبالتالي لا يصنف هذا الدواء دائماً ضمن هذه الزمرة حيث أنه يملك خصائص فارماكولوجية مختلفة تماماً
- تملك أدوية هذه الزمرة فعالية ضعيفة إلى معتدلة، كما أنها تملك تأثيرات جانبية كولينيكية ضعيفة وتأثيرات مضادة للإقياء ضعيفة وأيضاً تملك تأثيراً مهدئاً معتدلاً إلى قوياً.

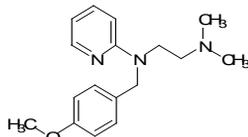
Ethylenediamines Derivatives



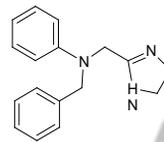
Phenbenzamine



Tripeleminamine



Pyrilamine



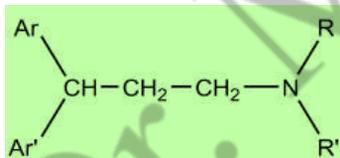
Antazoline

- **فينبينزامين:** أول دواء مناهض لـ H_1 ، بالرغم من أنه يملك ذرتي نيتروجين، إلا أن أحدهما فقط يملك خاصية أساسية كافية (basic enough) لتتم برتنتته في الـ pH الفيزيولوجي.
- **تريبيلينامين:** استبدال إيزوستيري بزمرة 2-بيريديل يؤدي إلى مركب أكثر فعالية. ولكن 3- و 4- بيريديل لا تعتبر إيزوستيرات وتؤدي إلى مركبات أقل فعالية.
- **بيريلامين** (بارا ميتوكسي): الاستبدال على الموقع بارا في زمرة الفينيل
- **انتازولين:** مشتق إيميدازولي ذو سلسلتين كربونيتين. يعتبر من أضعف مضادات الهيستامين إلا أنه يتميز بضعف التخريش وبخواص مخدرة موضعية بما يجعله مثالياً للمستحضرات العينية.



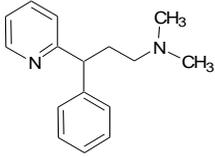
3

PROPYLAMINES

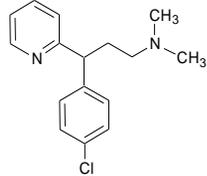


- تتميز بوجود الكربون SP^2 و SP^3 كجزء موصل (connecting moiety).
 - يتصل هذا الكربون بسلسلة من كربونين إضافيين (جميع الروابط مشبعة) تصل بين الأمين الثالثي وثنائي الأريل.
 - تسمى أدوية هذه الزمرة بالفينيرامينات (pheniramines).
 - تملك جميع الفينيرامينات زمرة فينيل وزمرة 2-بيريديل وجزء ثنائي ميثيل أمين.
 - تختلف أدوية هذه الزمرة عن بعضها البعض بنوع المتبادل على الموقع بارا فينيل.
- The halogenated pheniramines are significantly more potent (20–50 times) and have a longer duration of action than pheniramine.
 - 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.

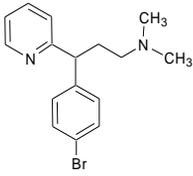
Propylamines Derivatives



Pheniramine



Chlorpheniramine



Brompheniramine



❖ الفينيرامين هو النموذج الأولي (prototype) لهذه المجموعة والأضعف بين عناصرها.

❖ كلورفينيرامين: إدخال زمرة الكلور أدى إلى فعالية أقوى بـ 10-20 مرة بدون تأثير مهم على السمية.

❖ برومفينيرامين: أقوى بقليل من سابقه ولكنه يملك نصف عمر أطول بمرتين يصل لحوالي 25 ساعة.

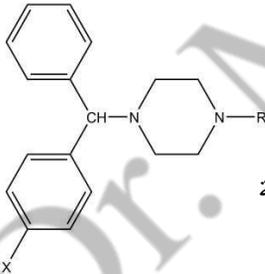
• تملك الأدوية الثلاثة السابقة مراكز لاتناظر (chiral) ويعتبر *S* isomers أكثر ارتباطاً بالمستقبل بـ 200-1000 مرة.

• يسوق الفينيرامين بشكل مزيج راسيمي ولكن الكلوفينيرامين والبرومفينيرامين تسوق بشكل مزيج أو بالشكل الفعال فقط *S*-dextrorotatory.

• في هذه المجموعة يسمح فقط بالاستبدال الأيزوستيري (فينيل و-2-بيريديل) وأي استبدال آخر ينقص الفعالية.

4

PIPERAZINES (CYCLIZINES)



• تتميز بوجود زمرة CHN كجزء موصل (connecting moiety).

• يمكن اعتبارها:

cyclic ethylenediamines (cyclizines) أو ethylenediamine derivatives

• ذرة النيتروجين في الجزء الموصل هي جزء من مجموعة البيرازين.

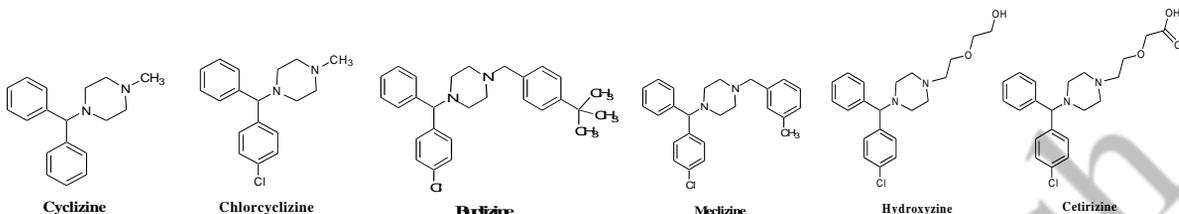
• كلا ذرتي النيتروجين أليفاتية وبالتالي لها أساسية متقاربة إلا أن ذرة النيتروجين الطرفية أكثر أساسية بقليل نتيجة عدم وجود الإعاقة الفراغية أو المجموعات الساحبة للإلكترونات بجوارها.

• التفاوت بين أدوية الزمرة يكون عن طريق طبيعة المتبادل على موقع بارا في الحلقة الأروماتية (H or Cl) والأكثر أهمية هي طبيعة المتبادل على ذرة النيتروجين في مجموعة البيرازين الطرفية.

• أدوية معدلة التأثير المضاد للهستامين مع إمكانية عالية لإحداث الدوخة والخلل العضلي الحركي والخلل المعرفي.

• تتميز أدوية هذه الزمرة ببدء تأثير بطيء وتأثير فعل مديد.

Piperazines (Cyclizines) Derivatives



❖ **سيكليزين:** له فاعلية محدودة كمثبط لـ H1 (limited H₁ blocking activity) ويستعمل بشكل رئيسي لاضطراب الحركة.

❖ **كلورسيكليزين:** له فاعلية كافية (sufficient H₁ antagonistic activity) بسبب الاستبدال بـ باراكيلور.

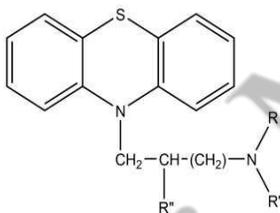
❖ **ميكليزين وبوكليزين:** نواهض قوية (effective H₁ antagonists) تستعمل بشكل رئيسي كمضادات غثيان في اضطراب الحركة و الدوار. تملك خاصة محبة للدمع عالية و آثار عصبية مركزية هامة.

❖ **هيدروكسيزين:** مثبط كلاسيكي يستعمل في الحالات التحسسية و يملك تأثيرات مثبطة للجملعة العصبية المركزية و تأثيرات كولينيروجية.

❖ **سيتريزين:** مضاهئ حمضي للهيدروكسيزين. يملك ألفة أقل للمستقبل بـ 6.5 مرة و عبوره قليل لـ CNS وبالتالي يملك تأثيراً مهدئاً أقل و يعتبر من مثبطات الجيل الثاني.

5

PHENOTHIAZINES



• **جسر كبريتي** يصل بين حلقتي الأريل لمركبات متعلقة بنيوياً بالـ ethylenediamines.

• لا تملك هذه المشتقات فعالية مضادة للهستامين فحسب، وإنما لها خصائص فارماكولوجية مستقلة مختلفة عن الإيثيلين ثنائي الأمين مما ساعد بتطوير زمرة جديدة من الأدوية المضادة للذهان (antipsychotics).

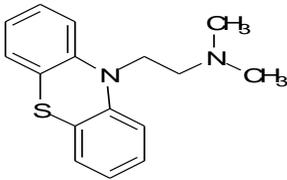
• تملك المشتقات الفينوثيازينية الفعالة كمضادات هيستامين 2-3 ذرات كربون و سلسلة ألكيل متفرعة بين النظام الحلقي وذرة النيتروجين الطرفية.

• يفيد هذا التفرع في التفريق بين المركبات الفينوثيازينية المضادة للهستامين والمركبات الفينوثيازينية المضادة للذهان حيث لا تملك الأخيرة هذه الخاصية.

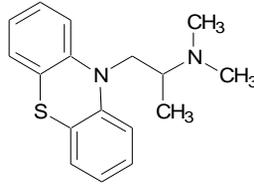
• أدوية معدلة التأثير المضاد للهستامين مع إمكانية عالية لإحداث الدوخة والخلل العضلي الحركي والخلل المعرفي.

• تتميز أدوية هذه الزمرة ببدء تأثير بطيء و فترة تأثير مديد.

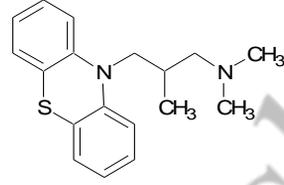
Phenothiazines



Fenethazine



Promethazine



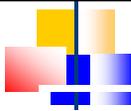
Trimeprazine

❖ **الفينيثازين**: هو المركب الأول المكتشف في عام 1945.

❖ **البروميثازين**: التفرع على السلسلة الايثيلية **يزيد الفعالية المضادة للهستامين** الذي يملك متساوغات متساوية بالفعالية.

❖ زيادة طول السلسلة الجانبية إلى 3 ذرات كربون ينقص الفعالية المضادة للهستامين ويزيد الفعالية المضادة للدوبامين.

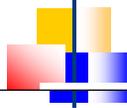
❖ **تريميبرازين**: التفرع على السلسلة البروبيلية **يزيد الخاصة المضادة للهستامين** ولكنه يضعف التأثير المضاد للدوبامين.



Second-Generation H₁ Antihistamine Classes

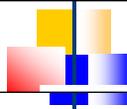
لمحة تاريخية

- تم التركيز على تطوير عوامل ذات تأثيرات منومة أقل وألفة ارتباط منخفضة بالبروتينات الغير مستهدفة والتي تشمل المستقبلات المسكارينية، الأدرينرجية، والسيروتينية.
- بدأت هذه الزمرة باكتشاف astemizole and terfenadine المشتقة من عوامل الجيل الأول ولكن مع متبادلات أطول على الأمين الثالثي.
- أثبت هذان المركبات 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 الهستامين من الجيل الثاني الأحدث بسمية قلبية وعائية منخفضة جداً 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 ل P-glycoprotein efflux pumps للخلايا المتعلقة ب BBB.



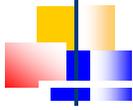
Second-Generation H₁ Antihistamine Classes

Fexofenadine (Allegra)	Loratadine (Claritin)
<ul style="list-style-type: none">المستقلب التأكسدي الأساسي للتيرفينادين إلا أنه أقل سمية قلبية وعائية.يستعمل في تخفيف أعراض التحسس الفصليّة.ليس له تأثيرات سريرية كولينيّرجية أو مهدئة ولا يحصر قنوات البوتاسيوم في القلب.	<ul style="list-style-type: none">الدواء الوحيد في الزمرة الذي يعطى بدون وصفة طبيةIntroduction of a Cl and carboxyethyl increases potencyله امتصاص عالي بالطريق الهضمي و يستقلب بالمرور الكبدي الأول.يستقلب بنزع جذر ethyl carbamate ليعطي Desloratadine الذي يملك تأثيراً فارماكولوجياً أقوى.لا يعبر ديسلوراتادين بسهولة إلى CNS وبالتالي تأثيره المهدئ صغير جداً.



Second-Generation H₁ Antihistamine Classes

Cetirizine (Zyrtec)	Acrivastine (Semprex)
<ul style="list-style-type: none">المستقلب الحمضي للهيدروكسيزين (مجموعة البيبرازين) بأكسدة المجموعة الكحولية إلى كربوكسيلية.الأكثر انتقائية والأكثر فاعلية.يستعمل مرة واحدة يومياً.تأثيراته العصبية المركزية خفيفة وعلى نظم القلب معدومة إلى حد ما.	<ul style="list-style-type: none">An analog of triprolidine containing a carboxyethenyl moiety at the 6-position of the pyridyl ring.Does not display significant anticholinergic activity at therapeutic concentrations.Also, the enhanced polarity of this compound resulting from carboxyethenyl substitution <u>limits BBB accumulation</u>, and thus, this compound produces <u>less sedation than triprolidine</u>.



H₁ Antihistamines Classes Properties

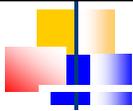
الصفات العامة

الفيزيائية:

- أسس آزوتية من أشباه القلويات، لا تتحلل بالماء وتنحل بالإيثر.
- تستعمل بشكل أملاح (هيدروكلوريد، فوسفات، مالات، سيترات، طرطرات): تتحلل في الماء والكحول ولا تتحلل في الإيثر والبنزن.

الكيميائية:

1. تعطي تفاعلات الأسس الأزوتية: مع حمض المر رواسب (بيكرات) ذات درجات انصهار محددة نوعية.
2. تنسب الأسس بإضافة القلويات إلى محاليل الأملاح القلوية.
3. تعطي تفاعلات الأيونات السلبية الداخلة في تركيبها.



H₁ Antihistamines Classes Properties

المعايرة

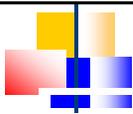
معايرة أسس أو أملاح أسس ضعيفة في وسط لا مائي:

- تذاب العينة في حمض الخل الثلجي
- تعابير بحمض البيروكلوريك المعابير بوجود البنفسجية المبلورة أو باستخدام مقياس الكمون لتحديد نقطة نهاية المعايرة.

Histamine H₂ antagonists

Histamine H₃ antagonists

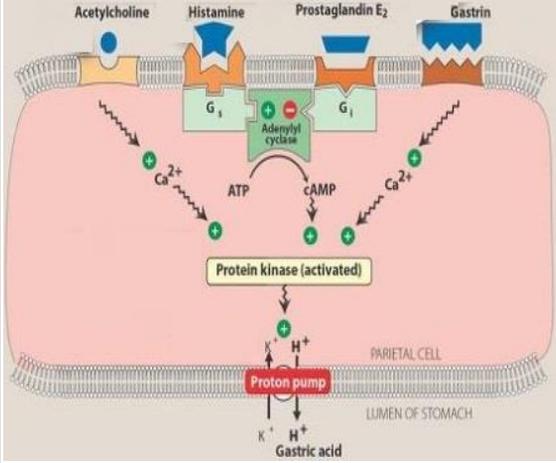
Histamine H₄ antagonists



Histamine H₂ antagonists

- Drugs whose pharmacological action primarily involves antagonism of the action of histamine at its H₂-receptors
- Therapeutic application in the treatment of:
 - Heartburn
 - Gastroesophageal reflux disease (GERD)
 - Erosive esophagitis
 - Gastric and duodenal ulcers
 - Zollinger-Ellison syndrome.
- They are also useful in combination with H₁-antihistamines for the treatment of chronic urticaria and for the itching of anaphylaxis and pruritis.

Gastric Acid Secretion



• الوحدة المفرزة للحمض هي الخلية المعدية الجدارية (oxyntic) parietal cell.

• تحتوي الخلايا الجدارية على $(H^+, K^+ - ATPase)$ أو مضخة أيون الهيدروجين التي تفرز البروتون (H^+) مقابل امتصاص أيون (K^+) .

• يتم تحفيز إفراز الحمض عن طريق ارتباط مجموعة من الوسطاء بمستقبلاتها على الغشاء القاعدي:

❖ نهض الهستامين لمستقبلات H_2 (خلوياً) ← إفراز الحمض عن طريق

تفعيل $adenylate\ cyclase$ (يُعاكس بطريق الـ Prostaglandins

E_2).

❖ نشاط الغاسترين في مستقبلات G (دموياً) ← إفراز الحمض بعملية

متعلقة بأيون الكالسيوم.

❖ ارتباط الأستيل كولين (ACh) بالمستقبلات M_2 المسكارينية (عصبياً)

← إفراز الحمض بعملية متعلقة بأيون الكالسيوم.

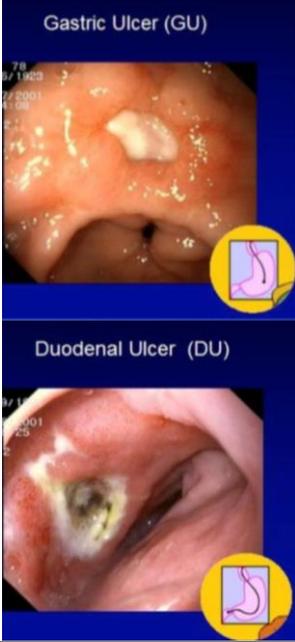
Gastric Acid Secretion

• تحفز البروستاغلاندينات أيضاً الخلايا الظهارية المعوية الأخرى على إفراز المخاط والبيكربونات، وتعزيز تدفق الدم عبر أنسجة المعدة.

• كل هذه الإجراءات التي تتم بواسطة البروستاغلاندين لها خصائص معدلة للحمض وخصائص واقية من أنسجة المعدة يشار إليها عمومًا باسم "الحماية الخلوية cytoprotection".

• عندما يكون هناك فرط في إفراز حمض المعدة أو انهيار دفاعات الخلايا العضلية، بما في ذلك العدوى البكتيرية، قد تتأثر أنسجة المعدة والهياكل المتجاورة (المريء والأمعاء) وتنتفح.

Peptic Ulcer Disease



- مجموعة من اضطرابات الجهاز الهضمي العلوي تتميز بتآكل الغشاء المخاطي لمسافة 0.5 سم أو أكثر نتيجة للتآكل بالحمض أو البيبسين.
- قرحة الاثني عشر وقرحة المعدة هي أكثر الأشكال شيوعاً، على الرغم من أن PUD قد يحدث في المريء أو الأمعاء الدقيقة.
- تتضمن العوامل المشاركة في التسبب في المرض وتكرار PUD فرط إفراز الحمض والبيبسين وعدوى الجهاز الهضمي من قبل الملوية البوابية *Helicobacter pylori*.
- تم العثور على بكتيريا الملوية البوابية تقريباً في جميع الحالات المرضى الذين يعانون من قرحة الاثني عشر وحوالي 75٪ من المرضى الذين يعانون من قرحة المعدة.



Helicobacter pylori

Peptic Ulcer Disease

Standard triple therapy (PAC)

Most widely used & approved therapy

• PPI	Standard dose, bid
• Amoxicillin	1 g, bid
• Clarithromycin	500 mg, bid
For 7 – 10 – 14 days	

Standard triple therapy without prior susceptibility testing should be abandoned when **Clari-R > 15 – 20%**

Malfertheiner P et al. Management of HP infection: the Maastricht IV/Florence consensus report. Gut 2012; 61: 646 – 664.

Bismuth quadruple therapy (BMT)

Underutilized in clinical practice

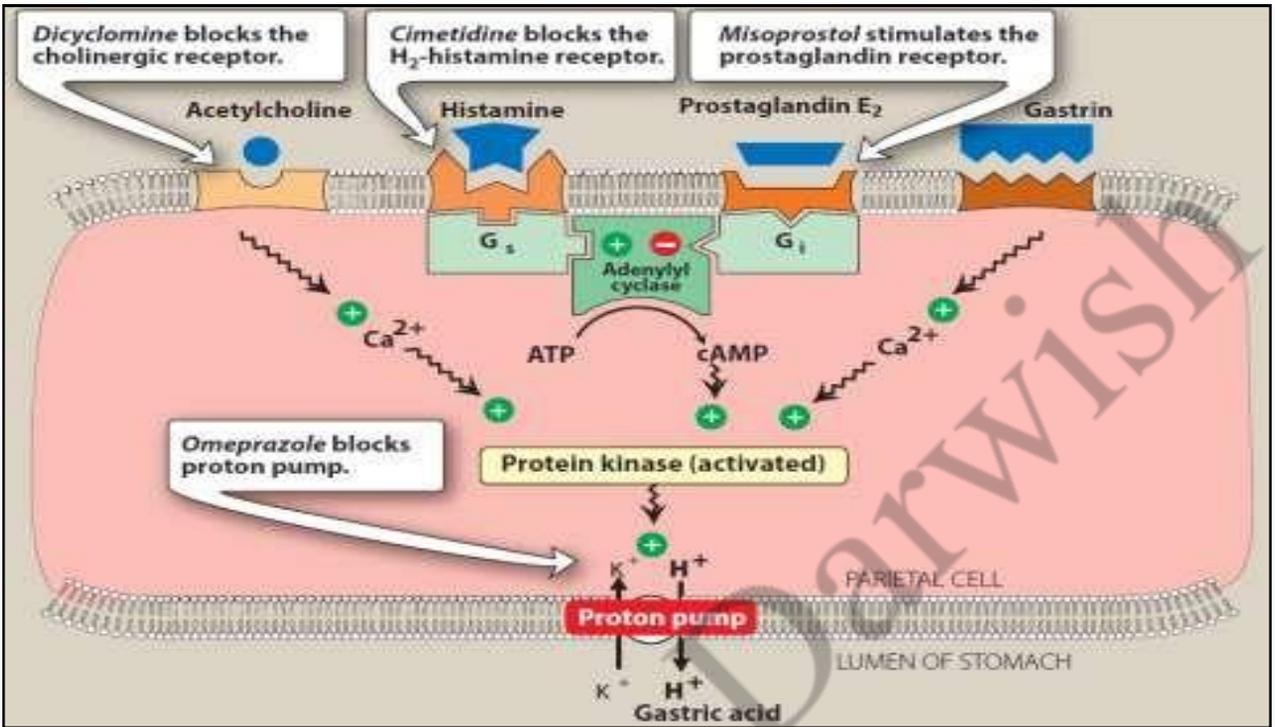
• PPI	Standard dose, bid
• Bismuth subcitrate	420 mg, qid
• Metronidazole/Tinidazole	500 mg, tid
• Tetracycline	500 mg, qid
For 10 – 14 days	

Highly effective: Eradication rate 92%

Cost effective: Cost of 14-day course < \$50

Kimbara E & Graham DY. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 8: 79 – 88.

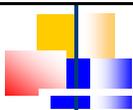
- بعض عوامل الخطر المرتبطة بـ PUD تشمل تدخين السجائر والاستخدام المزمن الأدوية التقرحية (مثل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، المخدرات)، الجنس (الذكور)، العمر، استهلاك الكحول، الإجهاد العاطفي والتاريخ العائلي.
- تحدث حوالي 4٪ من القرحة المعدية بسبب ورم خبيث ، بينما تقرحات الاثني عشر عادة ما تكون حميدة.
- أهداف علاج PUD هي تعزيز الشفاء والتخفيف الألم ، ومنع مضاعفات القرحة وتكرارها.
- تشمل الأدوية المستخدمة للشفاء أو الحد من تكرار القرحة: مضادات الحموضة، مضادات الهيستامين H_2 ، الحواجز المخاطية الواقية، مثبطات مضخة البروتون (PPIs)، البروستاغلاندين، و ملح البزموت ومزيج من هذه الأدوية مع المضادات الحيوية للقضاء على عدوى الملوية البوابية.



Development of H₂-Antagonists

• مرّ تطور مناهضات الهيستامين H₂ بالمراحل التالية:

Structure-Activity Relationship	Structure
Histamine: Nonselective histamine receptor agonist (H ₁ = H ₂)	<chem>NCN1C=CN=C1</chem>
5-Methylhistamine: Selective H ₂ -agonist (H ₂ > H ₁) Methylation of the 5-position of the imidazole heterocycle of histamine	<chem>NCN1C=CN(C)=C1</chem>
N ^ε -Guanylhistamine: Partial H ₂ -receptor agonist (weak antagonist)	<chem>NC(=N)N1C=CN=C1</chem> guanidino group



Development of H₂-Antagonists

Burimamide: Full H₂-receptor antagonist; but low potency and poor oral bioavailability

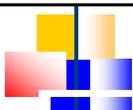
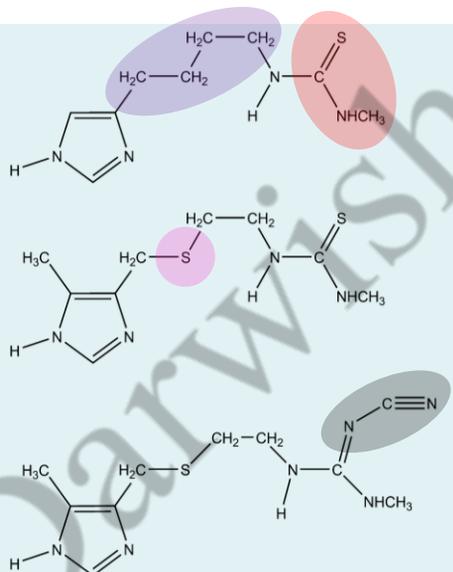
Increasing the length of the side chain from two to four carbons, coupled with replacement of the strongly basic guanidino group by a neutral methyl thiourea function

Metiamide: Full H₂-receptor antagonist with higher potency and improved oral bioavailability; but toxicity resulting from the thiourea

Insertion of an electronegative thioether function in the side chain in place of a methylene group favors the N τ -H tautomer, and introduction of the 5-methyl group favors H₂ selectivity

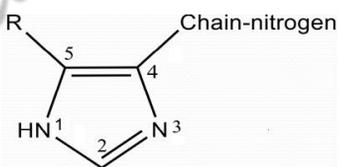
Cimetidine: Full H₂-receptor antagonist with higher potency and improved oral bioavailability and low systemic toxicity

replacement of the thiourea moiety of metiamide with a cyano-imino function

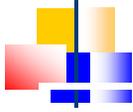


Histamine H₂ antagonists

SAR



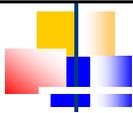
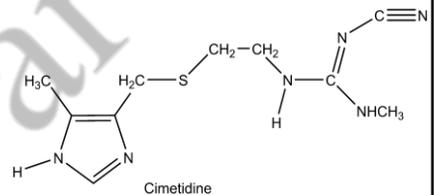
- Need an aromatic ring with n electrons next to the side chain.
- The imidazole ring is not required (the other H₂ antagonist don't have it) but if it is present the τ tautomer should predominate. The τ tautomer is promoted by electron donors at position 5 and electron withdrawers at position 4.
- The 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.



Histamine H₂ antagonists

1- Cimetidine

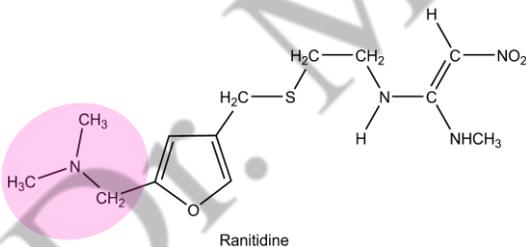
- **Cimetidine** is an extremely successful drug in the treatment of ulcers.
- Note the electron donor methyl at C₅ and electron withdrawing side chain at C₄ Also the **non basic cyanoguanidine** terminal nitrogen group.
- However, cimetidine has several **disadvantages**
 1. It is an **inhibitor of CYP**, which leads to many drug-drug interactions.
 2. It exhibits **antiandrogenic** action and can cause **gynecomastia**.
 3. Further it has **60 to 70% oral bioavailability**.



Histamine H₂ antagonists

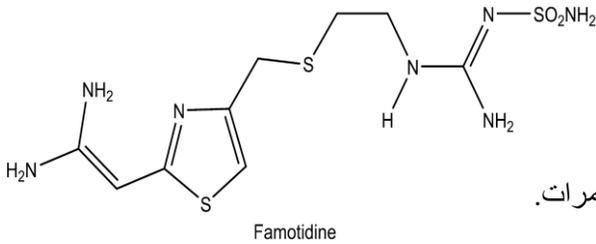
2- Ranitidine

- مشتق **furan** (أيزوستير للـ imidazole بوجود *n* إلكترونات على الأوكسجين).
- التوافر الحيوي 50%.
- أقوى من السيميتدين بـ 4-10 مرات.
- تثبيط أقل للسيتوكروم CYP450.
- يسمح وجود سلسلة جانبية على الأمين الثالثي بتشكيل أملاح (هيدروكلورايد).
- يستعمل أيضاً بشكل ملح سيترات البزموت لأجل الاستعمال بالتزامن مع المضاد الحيوي الماكروليدي الكلاريثرومايسين في معالجة القرحة الاثني عشرية النشطة المترابطة مع المتلوية البوابية (معالجة رباعية).



Histamine H₂ antagonists

3- Famotidine



Famotidine



• مشتق **Thiazole**.

• التوافر الحيوي 40-50 % نتيجة للامتصاص غير الكامل.

• أقوى من الرانيتدين بـ 9-15 مرة ومن السيميتدين بـ 40-60 مرات.

• لم تلاحظ حالات تندي (gynecomastia) نتيجة لاستعماله.

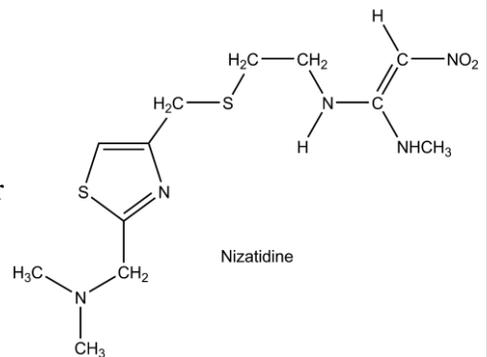
• تثبيط قليل للسيتوكروم CYP450.

• يمكنه إعطاء أملاح بسهولة كما في الرانيتدين.

Histamine H₂ antagonists

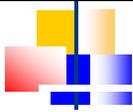
4- Nizatidine

- A thiazole derivative
- Similar to Ranitidine (5–18 X stronger than Cimetidine)
- More bioavailable, 90%, with no antiandrogenic or enzyme inhibition.



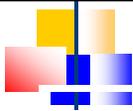
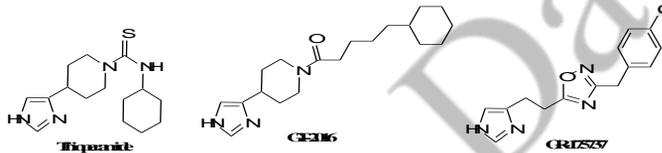
Nizatidine





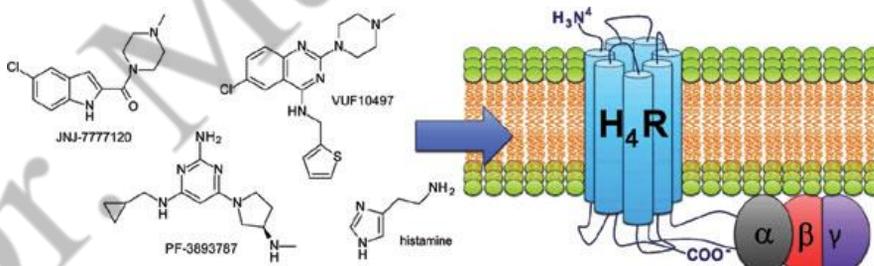
Histamine H₃ antagonists

- Potential for treating asthma, migraine, hypertension, septic shock, and in learning and memory degenerative disorders like Alzheimer disease
- **Thioperamide** and its congeners (4(5)-substituted imidazole derivatives) are examples of the potent and selective H₃ receptor antagonist
- Some of the more prominent new H₃ 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.



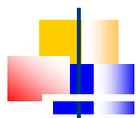
Histamine H₄ antagonists

- By inhibiting the H₄ receptor, asthma and allergy may be treated.



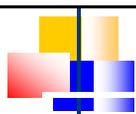
- The highly selective histamine H₄ antagonist VUF-6002 is orally active and inhibits the activity of both mast cells and eosinophils in vivo, and has anti inflammatory effects.
- None of this class of compounds is in clinical use

Other Antiulcer and Gastric Acid Hypersecretory Disease Therapies: Proton Pump Inhibitors



- تتوسط الخطوة النهائية للإفراز الحمضي في الخلايا الجدارية للغشاء المخاطي المعدي مضخة البروتون المعدي، ذات الطبيعة الإنزيمية.
- يمكن تثبيط الإفراز الحمضي المعدي بطرق عديدة تشمل:
 1. استعمال **مناهضات** المستقبلات المسكارينية أو الغاسترين أو الهيستامينية H2
 2. استعمال **ناهضات** المستقبلات المثبطة للبروستاغلاندين والسوماتوستاتين
 3. مثبطات مضخة البروتون
 4. مثبطات إنزيم الأنهيدراز الكربونية.

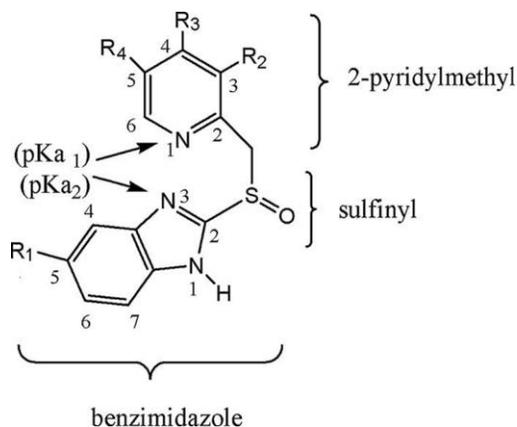
Proton Pump Inhibitors

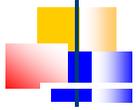


SAR

1) The Substituted **pyridine ring**, substituted **benzimidazole** moiety & **methyl sulfinyl** chain connecting these two is essential for the biological effect.

2) **Biological activity & chemical stability largely depends on their substitution pattern.**

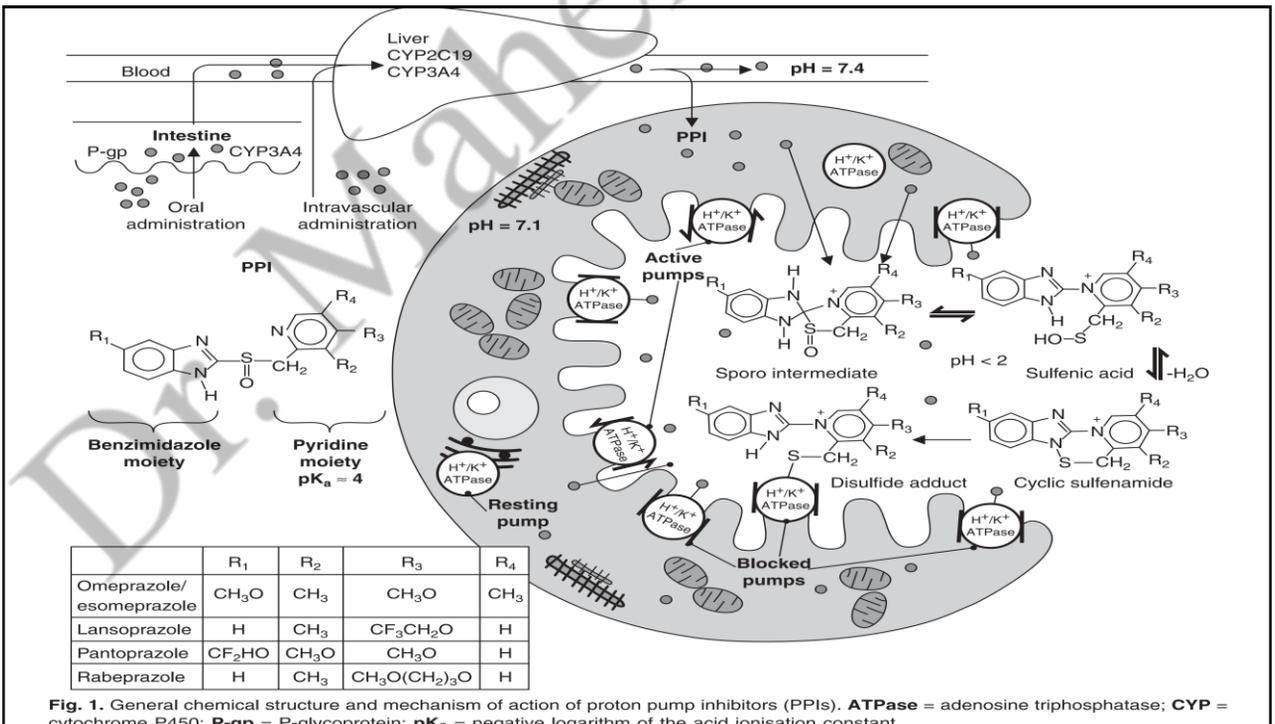




Proton Pump Inhibitors

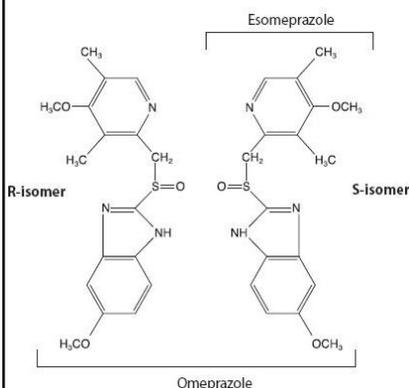
Mechanism of action آلية التأثير

1. تثبيط $H^+/K^+-ATPase$ المعدي الموجود في الأغشية الإفرازية للخلايا الجدارية، المسؤولة عن إنتاج حمض المعدة.
2. PPIs هي Prodrug تتحول داخل القناة الحمضية للخلايا الجدارية إلى شكل نشط ، سلفيناميد (sulfenamide).
3. يتفاعل السلفيناميد مع مجموعات **thiol** في الإنزيم، مشكلاً ارتباط ثنائي الكبريتيد (disulfide) الذي يعطل الإنزيم.
4. العملية غير عكوسة وتستمر طيلة حياة الخلية.



Proton Pump Inhibitors

Omeprazole/Esomeprazole



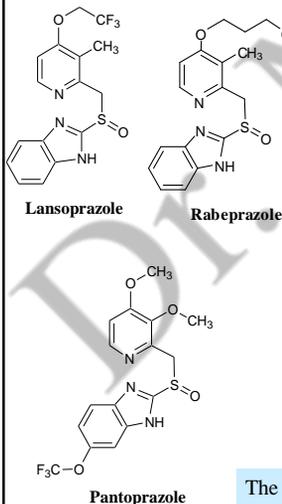
• تعود الانتقائية العالية له إلى عدة عوامل:

1. الأوميرازول هو قاعدة ضعيفة (pKa 4.0)، لذلك يتركز في القنوات الحمضية (acidic canaliculi) للخلايا الجدارية.
2. عند درجة حموضة منخفضة (low pH) يتحول إلى الشكل الفعال بالقرب من الإنزيم المستهدف.
3. الشكل الفعال هي كاتيون دائم لا يمكنه الهروب من القنوات.
4. في درجة الحموضة العالية الموجودة في الجسم، يتمتع أوميرازول بثنائية جيدة.
5. المنتجات التجارية مغلقة معوية لمنع التحلل في المعدة.

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

Proton Pump Inhibitors



Pharmacokinetic Properties of the Proton Pump Inhibitors

PPI	Oral Bioavail*	T _{max}	PPB	Plasma t _{1/2}		Linear Kinetics?
Omeprazole	30%–40%	0.5–3.5 hr	95%	0.7 hr	Hydroxy acid sulfide and sulfone	No
Esomeprazole	64%	1.6 hr	97%	0.9 hr	Hydroxy, desmethyl, sulfone	No
Lansoprazole	80%	1.7 hr	97%	1.2 hr	Hydroxylated sulfinyl and sulfone	Yes
Pantoprazole	77%	2.5 hr	98%	1.2 hr	Demethylation, with subsequent sulfation	Yes
Rabeprazole	52%	2–5 hr	96%	1.0 hr	Thioether carboxylic acid, its glucuronide, sulfone, mercapturic acid	Yes

Source: Facts and Comparisons 4.0, Wolters Kluwer Health, Amsterdam, Netherlands, 2009.
*Increases with repeated once-daily dosing.

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.