



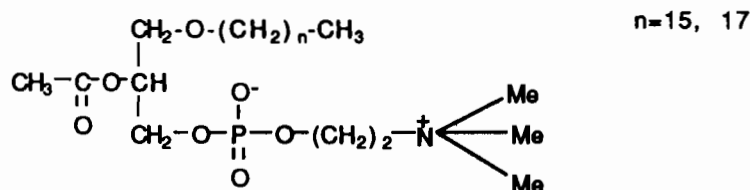
## NOUVEAUX DERIVES DE LA PIPERAZINE ANTAGONISTES DU PLATELET ACTIVATING FACTOR (PAF), SYNTHESE ET RELATION SCTRUCTURE-ACTIVITE

Fabrice TAVET, A. LAMOURI, J.P. BATT, F. HEYMANS, G. DIVE\* et  
J.J. GODFROID

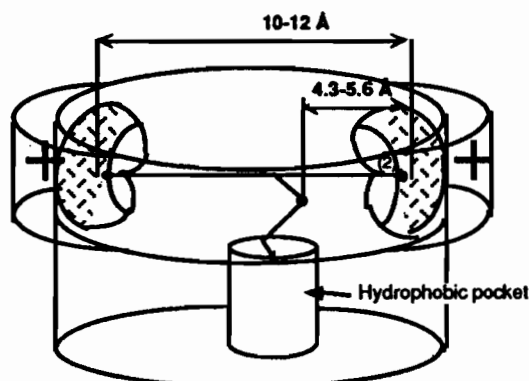
Laboratoire de Pharmacochimie moléculaire, Université Paris 7, F-75251 Paris Cédex 05, France

\*Centre d'ingénierie des protéines, Institut de chimie, Université de Liège, Sart-Tilman,  
B-4000 Liège, Belgique

Le facteur d'agrégation plaquettaire (PAF) est un médiateur de nature phospholipidique, découvert en 1972 par une équipe franco-américaine (1). Sa structure déterminée par hémisynthèse à partir des plasmalogènes (2,3,4) est représentée ci-dessous :



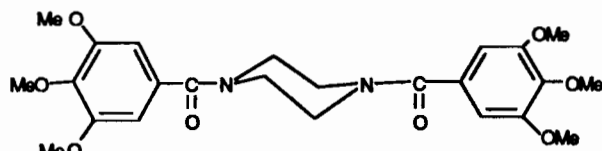
Depuis que la synthèse totale du PAF a été réalisée (5, 6, 7, 8), il a fait l'objet de nombreuses études et beaucoup de situations physiopathologiques impliquant ce médiateur ont été décrites (9). Son mécanisme d'action, partiellement élucidé, requiert l'occupation de récepteurs spécifiques (10) dont les caractéristiques structurales sont restées longtemps inconnues. En 1989, Dives G. et Godfroid J.J. ont proposé, sur la base d'études électroniques et conformationnelles, une hypothèse concernant quelques données structurales du site récepteur (11). En particulier, l'existence de deux zones chargées positivement (placées en vis à vis) ainsi que d'une poche hydrophobe a été suggérée (voir schéma ci-dessous).



Afin de vérifier ces propositions, la série des piperazines substituées en position 1, 2 et 4 a été progressivement construite. La capacité de ces molécules à se fixer sur le récepteur a été évaluée à l'aide du test de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le PAF et confirmée par des expériences de déplacement du PAF tritié.



Au cours du présent travail, nous avons examiné l'effet de l'introduction d'une chaîne alkyle directement fixée en position 2 de la N, N'bis (3, 4, 5) triméthoxy benzoyl pipérazine (PMS 464) sur l'activité anti-agrégante. La structure de ce composé est représentée ci-dessous :



PMS 464

Cette molécule dont l'activité inhibitrice est déjà de l'ordre de la micromolaire, est issue d'une étude préliminaire qui a montré que les groupements triméthoxybenzoyl possèdent les propriétés électroniques capables de générer des nuages d'énergie potentielle électronégative. Ceux-ci peuvent inter-agir avec les zones de potentiel positif du récepteur et constituer deux points d'ancrage pour la molécule antagoniste. L'effet d'une interaction hydrophobe (troisième point d'ancrage) sur la stabilisation du complexe récepteur-antagoniste est évalué ici pour différentes chaînes alkyles fixées directement en position 2 du cycle pipérazinique.

La synthèse chimique de ces composés passe par l'alkylation de la méthyl pyrazine en présence d'une base forte ( $\text{NaNH}_2$ ) et d'un halogénure d'alkyl. L'hydrogénation du cycle aromatique par voie chimique ou catalytique, fournit l'alkyle pipérazine correspondante. Cet intermédiaire est transformé en produit final par amidification des azotes primaires avec deux équivalents de chlorure d'acide (3, 4, 5) triméthoxybenzoïque.

La mesure de l'inhibition de l'agréation plaquettaire induite par le PAF est effectuée selon la méthode de Borne et Gross (13). Pour vérifier si l'effet inhibiteur est dû à la liaison de ces molécules sur le site récepteur, des expériences de déplacement du PAF tritié sur les membranes plaquettaires de lapin (14) ont été effectuées pour certains composés.

L'ensemble de ces travaux ont montré l'existence d'un effet hydrophobe certain dans l'attachement de la molécule à son récepteur, pour une longueur de chaîne n'excédant pas huit carbones.

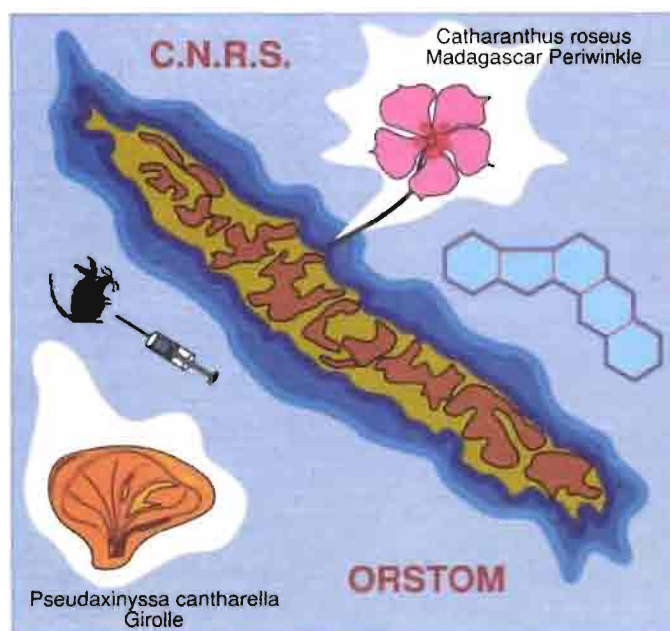
#### Bibliographie

1. Benveniste J., Henson P.M. et Cochrane C.G., *J. Exp. Med.* **136**, 1356-1377 (1972)
2. Benveniste J., Tence M., Varenne P., Bidault J., Bouillet C. et Polonsky J., *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **289**, 1037-1040 (1979)
3. Demopoulos C., Pinckard R.N. et Hanahan D.J., *Biol. Chem.* **254**, 9355-9358 (1979)
4. Blank M.L., Snyder F., Byers L.W., Brooks B. et Muihead E.E., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **90**, 1194-2000 (1979)
5. Godfroid J.J., Heymans F., Michel E., Redeuilh C., Steiner E. et Benveniste J., *F.E.B.S. Lett.* **116**, 161-164 (1980)
6. Heymans F., Michel E., Borrel M.C., Wichrowsky B., Godfroid J.J., Convert O., Coeffies E., Tence M. et Benveniste J., *Biochim. Biophys. Acta* **666**, 230-237 (1980)
7. Heymans F., Michel E., Borrel M.C., Wichrowsky B. et Godfroid J.J., *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **293**, 49-52 (1981)
8. Borrel M.C., Broquet C., Heymans F., Michel E., Redeuilh C., Wichrowsky B. et Godfroid J.J., *Agents. Actions* **12**, 709-710 (1982)
9. Braquet P. et Godfroid J.J., Platelet-activating factor and related lipid mediators (Snyder F., Ed.), *Plenum Press, New York*, 191-235 (1987)
10. Hwang S.B., *J. Lipid Mediat.* **2**, 123-158 (1990)
11. Dive G., Godfroid J.J., Lamotte-Brasseur J., Batt J.P., Heymans F., Dupont L. et Braquet P., *J. Lipid Mediat.* **1**, 201-215 (1989)
12. Godfroid J.J., Dive G., Lamotte-Brasseur J. et Heymans F., *Lipids*, **26**, 1991, sous presse.
13. Borne G.V.R. et Gross M.G., *J. Physiol. (London)* **168**, 178 (1963)
14. Domingo M.T., Chabrier P.E., Thiberghin C.H., Wisner A., Dray F. et Braquet P., *Gingkolides ; chemistry, biology, pharmacology and clinical perspectives* (Braquet P. ed.), *J. R. Prou Science, Barcelone*, 79-84 (1988)

# Troisième Symposium sur les substances naturelles d'intérêt biologique de la région Pacifique-Asie

Nouméa, Nouvelle-Calédonie, 26-30 Août 1991

## ACTES



Editeurs : Cécile DEBITUS, Philippe AMADE,  
Dominique LAURENT, Jean-Pierre COSSON