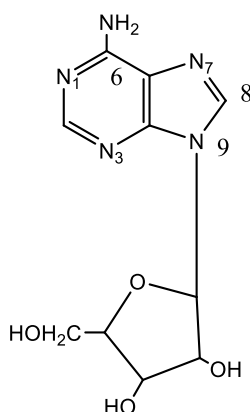


ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ-ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ-ΣΧΕΣΕΙΣ ΔΟΜΗΣ-ΔΡΑΣΗΣ. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Από το 1982 και με τις μελέτες του Daly, άρχισαν να αντιμετωπίζονται οι υποδοχείς της αδενοσίνης σαν στόχοι φαρμάκων. Η πρόοδος της έρευνας στο πεδίο των πουρινεργικών υποδοχέων, δεν άφησε καμιά αμφιβολία για τον ρόλο του ATP και των άλλων νουκλεοτιδίων να λειτουργούν δηλαδή σαν νευροχυμικές ουσίες και σαν ορμόνες (autacoids) ρυθμίζοντας την λειτουργία της επικοινωνίας από κύτταρο σε κύτταρο.

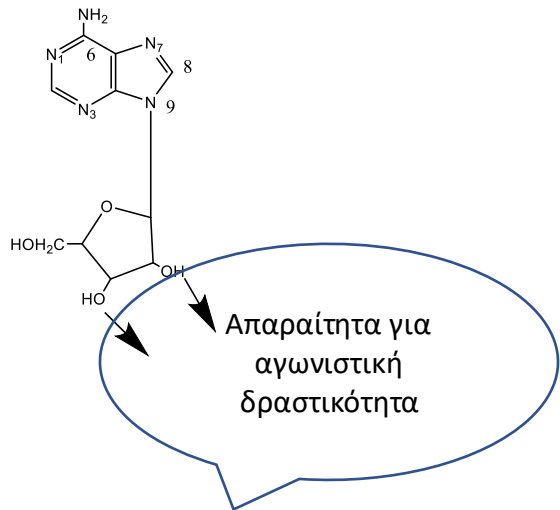


Με την βοήθεια των τεχνικών της μοριακής φαρμακολογίας αναγνωρίστηκαν και ταξινομήθηκαν με βάση τον διακριτό φυσιολογικό τους ρόλο δύο μεγάλες τάξεις υποδοχέων της αδενοσίνης : η **A₁** και η **A₂**, οι οποίες αποτέλεσαν τα πρότυπα για την μελέτη των αλληλεπιδράσεων υποδοχέα-ligand(μακρομορίου/φαρμάκου).

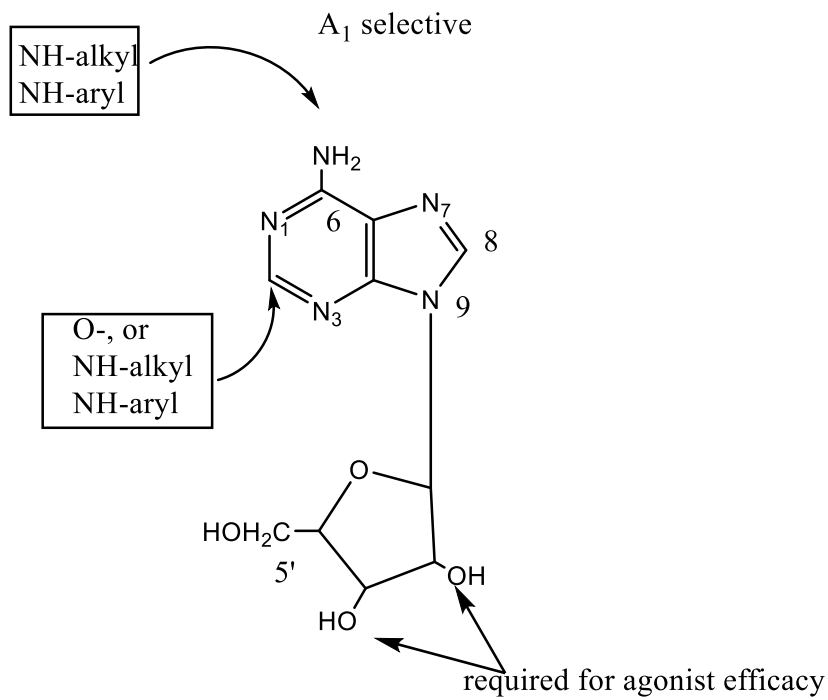
Τα δομικά χαρακτηριστικά του ligand που σχετίζονται με τη δράση του σαν αγωνιστή (ανάλογα αδενοσίνης **1**) ή ανταγωνιστή της αδενοσίνης (παράγωγα θεοφυλλίνης **2**) στο επίπεδο του υποδοχέα, έχουν εντοπιστεί και διευκρινιστεί, βοηθώντας τη σύνθεση μορίων με εκλεκτική/ισχυρή δράση στους **A₁**/ή και **A₂** υποδοχείς. Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα από τις κλινικές δοκιμασίες δεν είναι πολύ ενθαρρυντικά.

Οι λόγοι της περιορισμένης επιτυχίας εφαρμογής για θεραπευτικούς σκοπούς αγωνιστών/ανταγωνιστών αδενοσίνης σχετίζονται με την ποικιλία και των μεγάλο αριθμό των στόχων-ιστών, με την έλλειψη εκλεκτικότητας, με την αδυναμία της από του στόματος βιοδιαθεσιμότητας, απορρόφησης και υδατοδιαλυτότητας. Έτσι οι χρησιμοποιούμενοι αγωνιστές αντιμετωπίζουν την υπέρταση μέσω του ΚΝΣ και των νεφρών, χωρίς όμως να μπορούν να ανταγωνισθούν με επιτυχία τα επιτυχημένα αντιυπερτασικά (με άλλο μηχανισμό δράσης).

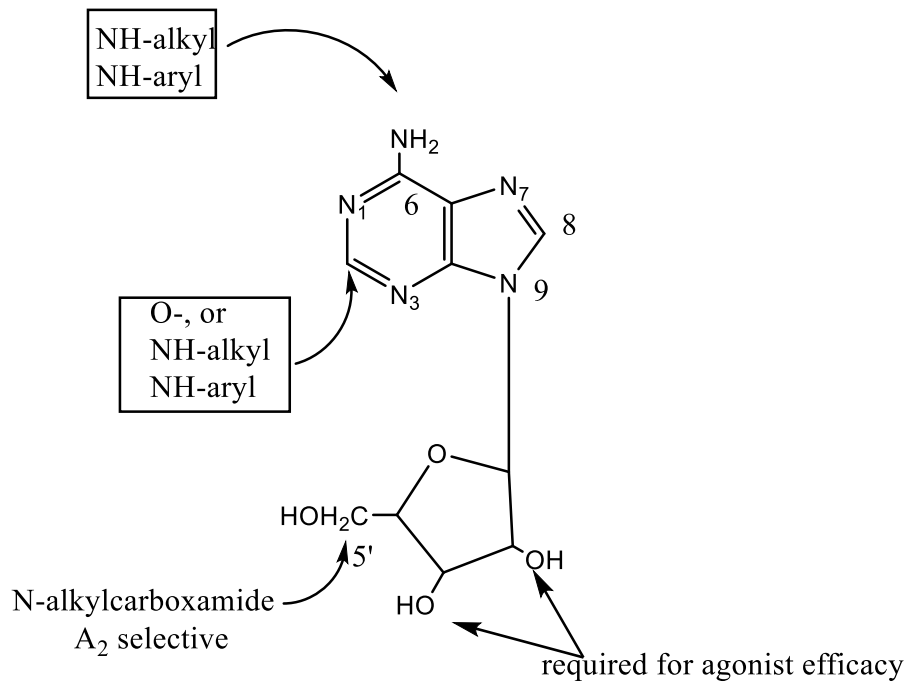
Στο σχήμα δίνονται οι δομικές απαιτήσεις για A1/A2 αγωνιστική δράση.



Δομικά στοιχεία αγωνιστικής δράσης A₁



Δομικά στοιχεία αγωνιστικής δράσης A₂



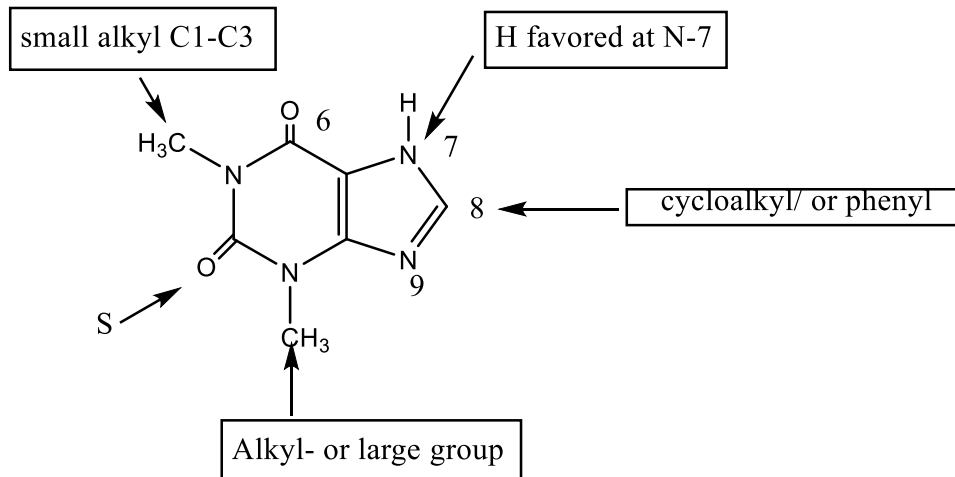
Δομικά στοιχεία αγωνιστικής δράσης A₂

- Υποκατάσταση στον δακτύλιο της αδενίνης
- Τροποποιήσεις στην ομάδα της ριβόζης
- Μη αδενινικά νουκλεοσιδικά ανάλογα.

Δομικά στοιχεία ανταγωνιστικής δράσης

Πιλοτικό-πρωτότυπο
μόριο

Structure of Theophylline



Για την **A₁** ανταγωνιστική δράση

- ο όγκος του υποκαταστάτη R (C1/C3) είναι σημαντικός,
- Η υποκατάσταση στην θέση 7- δεν είναι προσφιλής.
- Προσφιλής είναι η υποκατάσταση για την θέση 8
- Η υποκατάσταση στη θέση 9- χαρακτηρίζεται ως ανεπιθύμητη και επιζήμια

Για την **A₂** ανταγωνιστική δράση

- ο όγκος του υποκαταστάτη R (C1/C3) δεν είναι σημαντικός για την **A₂ ανταγωνιστική δράση**.
- Η **A₂** εκλεκτικότητα προσδιορίζεται από την απουσία του υποκαταστάτη στη θέση 8-
- Η εκλεκτικότητα για τον **A₂** ανταγωνισμό δύσκολα προσεγγίζεται

Για την **A₃** ανταγωνιστική δράση

- Υποκατάσταση στον δακτύλιο της αδενίνης
- Τροποποιήσεις στην ομάδα της ριβόζης
- Μη αδενινικά νουκλεοσιδικά ανάλογα.

Η καφεΐνη και η θεοφυλλίνη αποτελούν τους πρωτότυπους ανταγωνιστές της αδενόσίνης. Η καφεΐνη είναι όμως πολύ ασθενής ανταγωνιστής ώστε να θεωρηθεί εκλεκτικό φάρμακο. Καταβάλλεται προσπάθεια ώστε οι ανταγωνιστές δεύτερης γενιάς να έχουν βελτιωμένη και ενισχυμένη ανταγωνιστική δράση ως

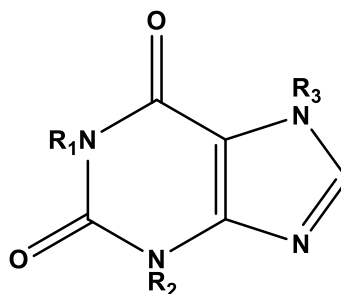
καρδιοτονωτικά, ενισχυτές της γνώσης (cognition enhancers), αντιασθματικά. Εκτός από τα παράγωγα ξανθίνης έχουν συντεθεί τρικυκλικοί ανταγωνιστές, μη ξανθινικά παράγωγα (NXA):

1. τριαζολοκιναζολίνες
2. τριαζολοκινοξαλίνες
3. ιμιδαζοκιναζολίνες

Γενικά για τους ανταγωνιστές της αδενοσίνης οι δομικές απαιτήσεις περιλαμβάνουν:

1. επιπεδότητα
2. αρωματικότητα ή σύστημα πλούσιο σε π-ηλεκτρόνια
3. N-ετεροκυκλικά συμπυκνωμένα συστήματα (6:5)
4. λιπόφιλους υποκαταστάτες (αυξάνουν την συγγένεια με τον υποδοχέα).
5. υδρόφιλους υποκαταστάτες (δεν είναι καλά βιολογικά ανεκτοί). Πολλοί ανταγωνιστές λόγω της υδροφιλικής/υδροφοβίας είναι αδιάλυτοι στο νερό.
6. αύξηση του R (C1/C3) αυξάνει την συγγένεια π.χ. 1,3-διπροπυλ-υποκατάσταση οδηγεί σε βέλτιστη **A1** ανταγωνιστική δράση

Μεθυλο-Ξανθίνες.

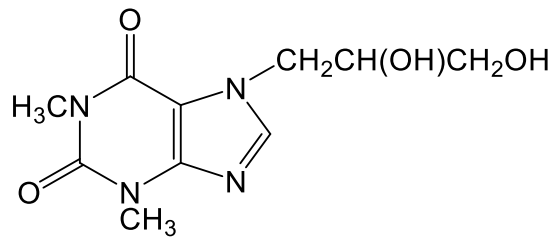


- Καφεΐνη $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$
- Θεοφυλλίνη $R_1 = R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{H}$
- Θεοβρωμίνη $R_1 = \text{H}, R_2 = R_3 = \text{CH}_3$

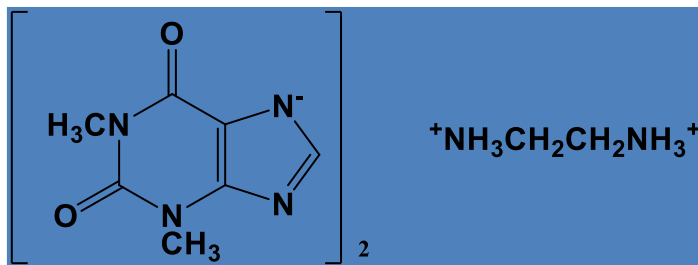
Η διαλυτότητα στο νερό επιτυγχάνεται:

- Για την καφεΐνη, με την παρουσία άλατος με Na των: κινναμωμικού, βενζοϊκού, σαλικυλικού και κιτρικού οξέος.
- Για την θεοφυλλίνη, με την μετατροπή της σε υδατοδιαλυτές ενώσεις όπως: Δυφυλλίνη, Αμινοφυλλίνη, Θεοφυλλινική κολαμίνη, οξυτριφυλλίνη

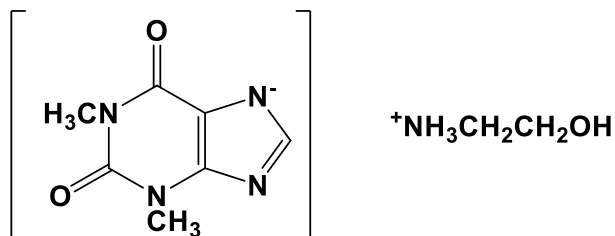
Δυφυλλίνη είναι λιγότερο ερεθιστική στο Γ.Ε.Σ (ανάπτυξη ομοιοπολικού δεσμού ανάμεσα στην θεοφυλλίνη και την διόλη)



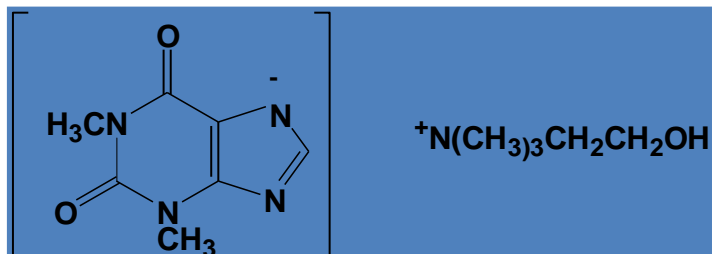
Αμινοφυλλίνη, είναι ασταθής στον αέρα, αποτελεί σύμπλοκο 1:1



Θεοφυλλινική κολαμίνη



Οξυτριφυλλίνη: διαλυτή, απορροφήσιμη, σταθερή, προκαλεί λιγότερο ερεθισμό



Ιδιαίτερα οι δράσεις των μέθυλο-ξανθινών περιλαμβάνουν:

Καφεΐνη

Διεγείρει

- τον φλοιό,
- τον προμήκη (κέντρο αναπνοής & πνευμονογαστρικό),
- τον νωτιαίο μυελό (κινητικά νεύρα & αυτόνομα αντανακλαστικά)
- απομάκρυνση καμάτου, νύστας

Θεοφυλλίνη

- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Καρδιαγγειακό (θετική ινοτρόπος δράση) απευθείας δράση στο μυοκάρδιο
- Πνευμονογαστρικό βραδυκαρδία
- Αύξηση του κυτταρικού μεταβολισμού
- Αύξηση του πρόουρου
- Αύξηση του έργου του καρδιακού μυ

Με συνεπακόλουθο τις χρήσεις:

Κατά του:

- Ασθματος
- Στηθάγχης
- Βρογχόσπασμου

Επίσης χρησιμοποιείται ο συνδυασμός:

Θεοφυλλίνης-εφεδρίνης- φαινοβαρβιτάλης

Θεοβρωμίνη

Χρησιμοποιείται σαν διουρητικό

Γενικότερα οι μεθυλοξανθίνες προκαλούν

Περιφερική αγγειοδιαστολή και λόγω διέγερσης του αγγειοκινητικού αγγειοσυστολή καθώς και αύξηση της πίεσης από την άμεση δράση και μείωση από την περιφερική δράση.

Στους μυς παρατηρείται

- Χάλαση βρόγχων –χοληφόρων από τη δράση στους λείους
- Αύξηση σύσπασης στους σκελετικούς

Στα νεφρά παρατηρείται αύξηση της λειτουργίας και της διούρησης.

Απορρόφηση

- Παρατηρείται ανώμαλη απορρόφηση από το στόμα (μικρή υδατοδιαλυτότητα), ερεθισμός-έμετος
- Παρεντερική απορρόφηση

***Προσοχή στην ενδοφλέβια χορήγηση, η οποία πρέπει να γίνεται βραδέως

Μεταβολισμός

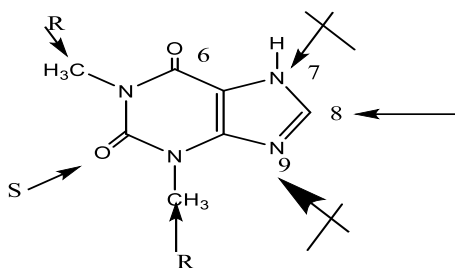
- Οξείδωση στον C-8 οξειδωση → ουρικό οξύ
- Απομεθυλίωση: Δεν είναι ποτέ πλήρης. Μόνο- απομεθυλίωση παρατηρείται (δεν απομεθυλώνονται ταυτόχρονα όλα τα άζωτα).

Έτσι δεν αντενδείκνυνται στην ουρική αρθρίτιδα.

**Σχέση δομής-δράσης-Στοιχεία που προκύπτουν από την σύγκριση
διαλκυλοξανθινών σαν ανταγωνιστών της αδενοσίνης.**

Συνοπτικά: Οι θέσεις αιχμής είναι τα άζωτα N-1 και N-7.

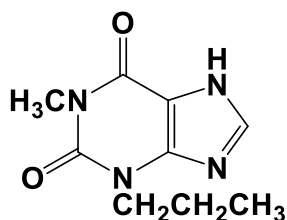
- Για το **N-7** προτιμάται το H του αλκυλο υποκαταστάτη R, όταν το N-7 είναι υποκατεστημένο η δράση οδηγείται σε μείωση,
- Για το **N-1** η απουσία υποκαταστάτη οδηγεί σε μείωση
- Η παρουσία S δεν προσφέρει σε αύξηση. Ωστόσο δεν έχει παρατηρηθεί μείωση στη δράση



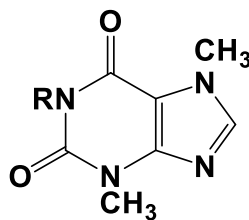
Η δραστικότητα ακολουθεί τη σειρά:

Θεοφυλλίνη > καφεΐνη > θεοβρωμίνη

Παράγωγα κατά του άσθματος που συντέθηκαν μετά από μελέτη ποσοτικών συσχετίσεων δομής-δράσης (QSAR).



Enprofylline



**R = -(CH₂)₄COCH₃
Pentoxyfylline**