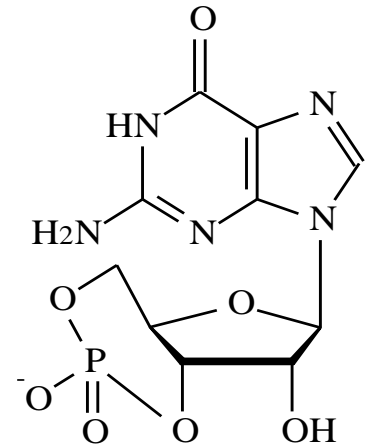
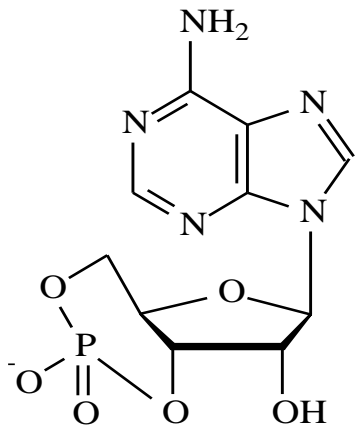
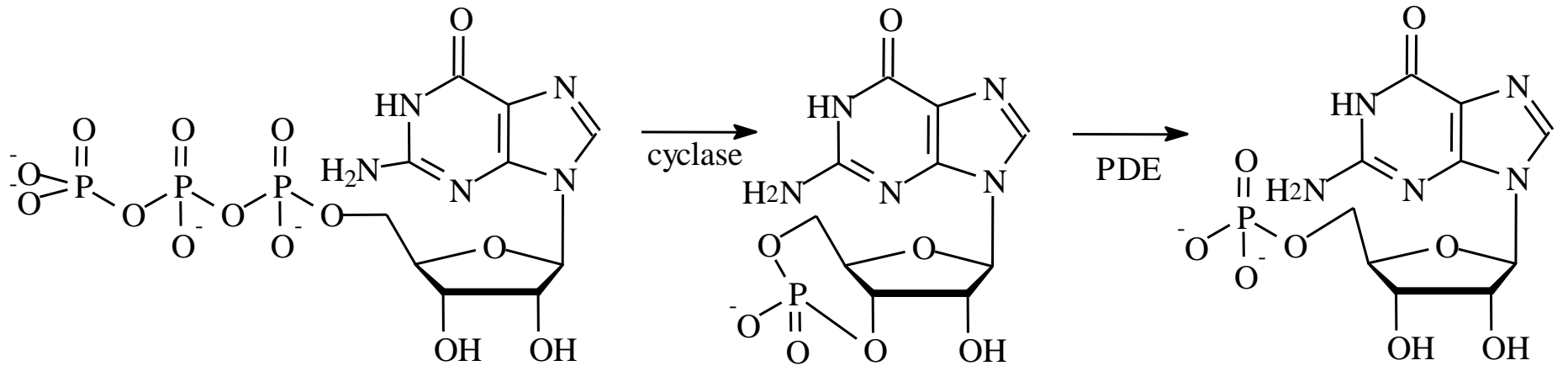
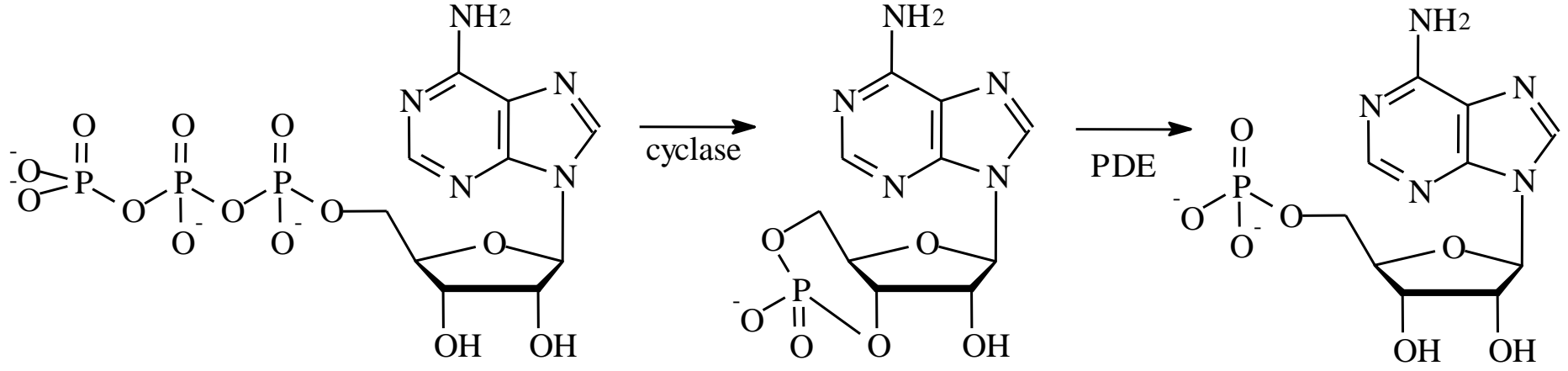


ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΩΝ



Καταλύουν την υδρόλυση των κυκλικών νουκλεοτιδίων που δρουν ως δεύτεροι αγγελιοφόροι στη μεταγωγή σήματος



Οι φωσφοδιεστεράσες είναι **αρνητικοί ρυθμιστές** της μεταγωγής σήματος με σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική κυτταρική λειτουργία.

Πιθανές ενδείξεις αναστολέων φωσφοδιεστερασών:

- Αντιθρομβωτικά
 - Καρδιοτονωτικά
 - Αγγειοδιασταλτικά
-
- Βελτιωτικά της νοητικής λειτουργίας
 - Αντικαταθλιπτικά
 - Αντιψυχωσικά
-
- Αντιφλεγμονώδη
 - Αντικαρκινικά
 - Αντιπαρασιτικά
-
- Μυοχαλαρωτικά λείων μυϊκών ινών

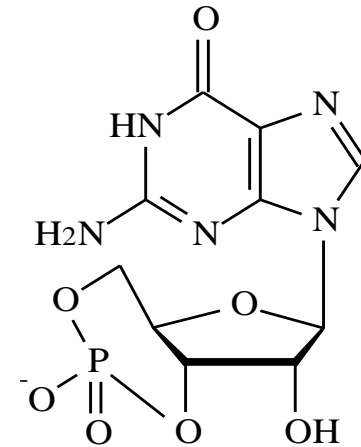
Ανθρώπινες φωσφοδιεστεράσες

11 οικογένειες, 21 γονίδια, 60 διαφορετικές ισομορφές

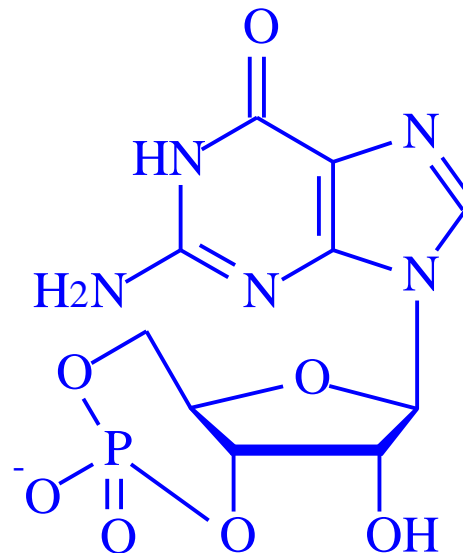
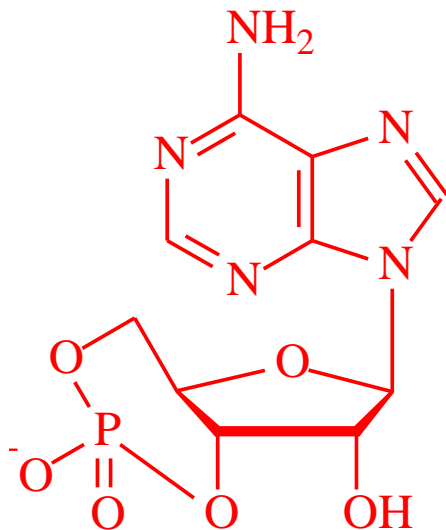
φωσφοδιεστεράση 4D2 : οικογένεια 4, D γονίδιο, 2 σχάση

Κατηγοριοποιούνται περαιτέρω, ανάλογα με:

- τη πρωτοταγή δομή τους
- τη κατανομή τους στους ιστούς
- την κατανομή τους στο κύτταρο
- τον τρόπο ρύθμισης της λειτουργίας τους
- την εξειδίκευση της δράσης τους



Οι οικογένειες 4, 7 και 8 καταλύουν τη διάσπαση του c-AMP

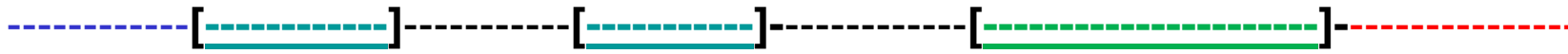


Οι οικογένειες 5, 6 και 9 καταλύουν τη διάσπαση του c-GMP

Οι οικογένειες 1, 2, 3, 10 και 11 καταλύουν τη διάσπαση και των δύο κατηγοριών κυκλικών νουκλετιδίων

αμινοτελική περιοχή

καρβοξυτελική περιοχή

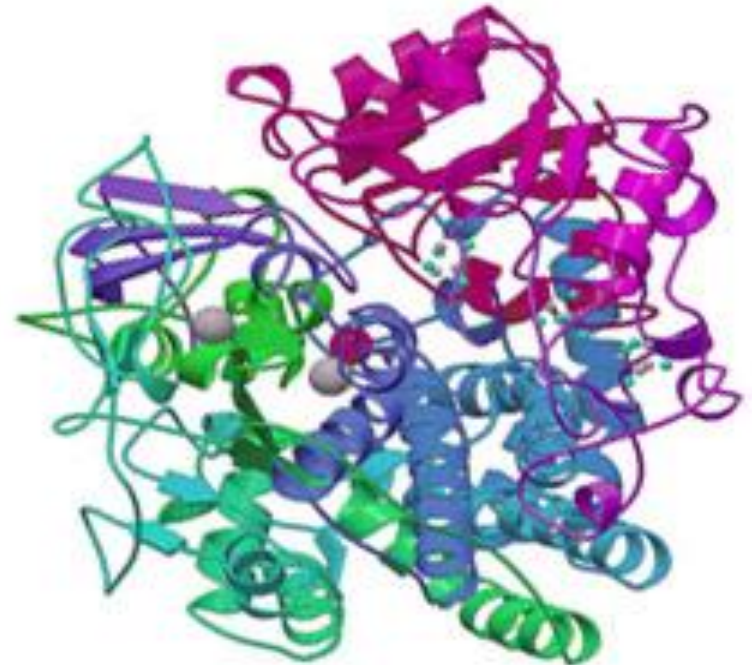


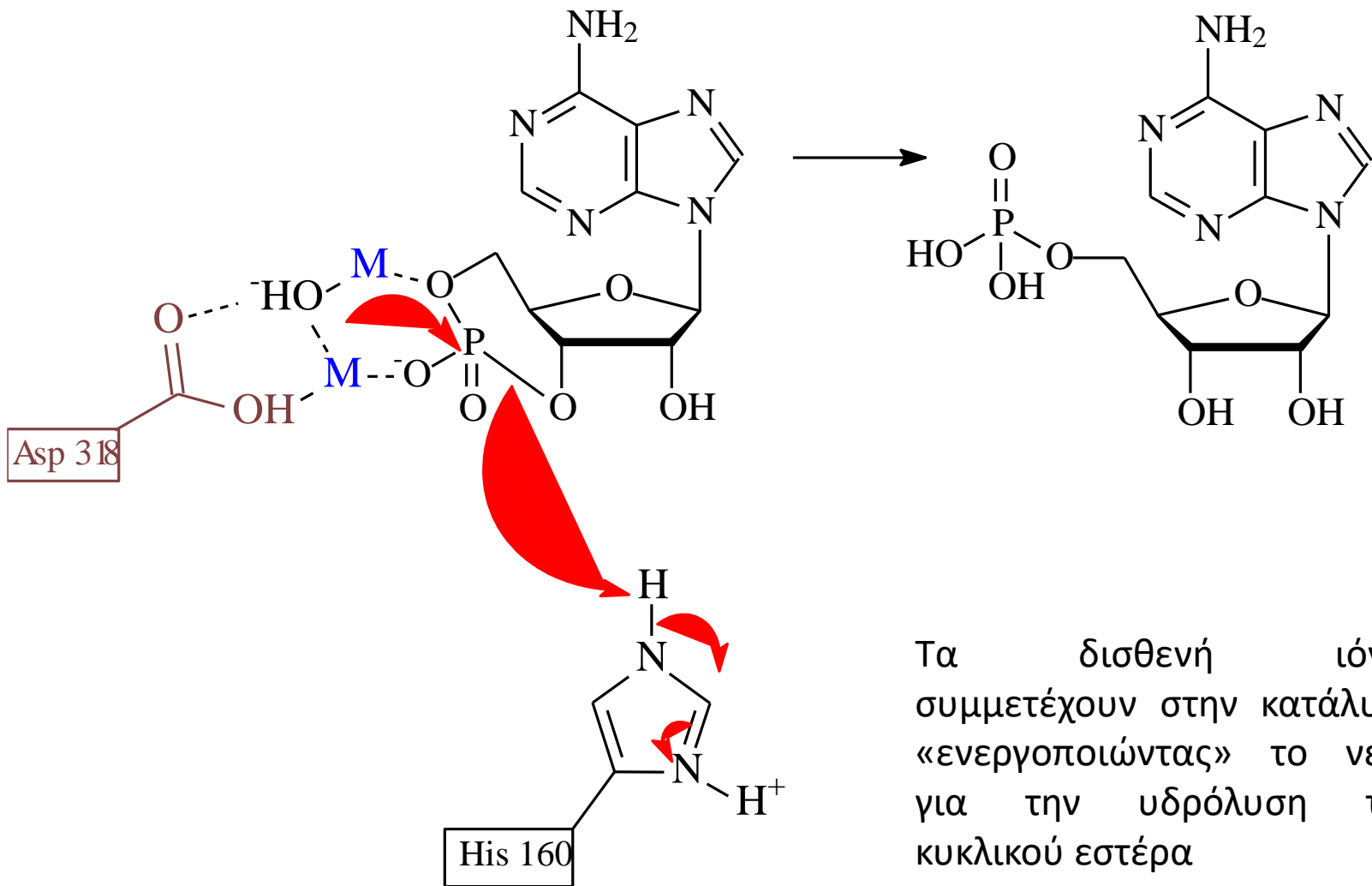
ρυθμιστικές περιοχές

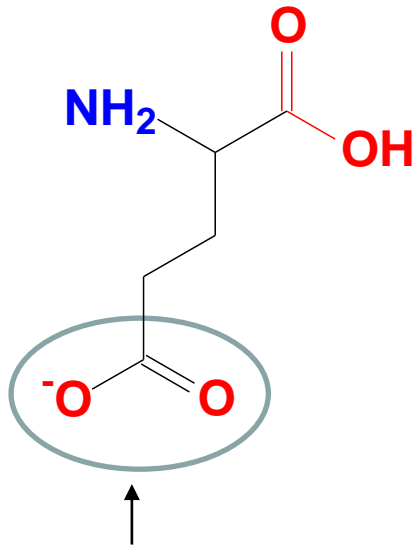
καταλυτική περιοχή

Στην καταλυτική περιοχή τους 16 αμινοξέα σχηματίζουν μια υψηλά διατηρημένη υδρόφοβη κοιλότητα μέσα στην οποία :

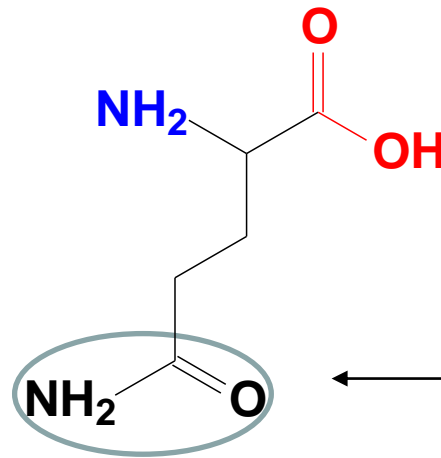
- ✓ δεσμεύονται δύο δισθενή αντισταθμιστικά μεταλλοϊόντα: Zn^{2+} , Mg^{2+} (σχηματίζουν σύμπλοκο με τη φορτισμένη φωσφορική ομάδα).
- ✓ αναπτύσσονται αλληλεπιδράσεις με τον κυκλικό διφωσφορικό εστέρα
- ✓ αναπτύσσονται υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις και δίκτυο δεσμών υδρογόνου με το αρωματικό σύστημα, που εξειδικεύονται ανάλογα με το νουκλεοτίδιο







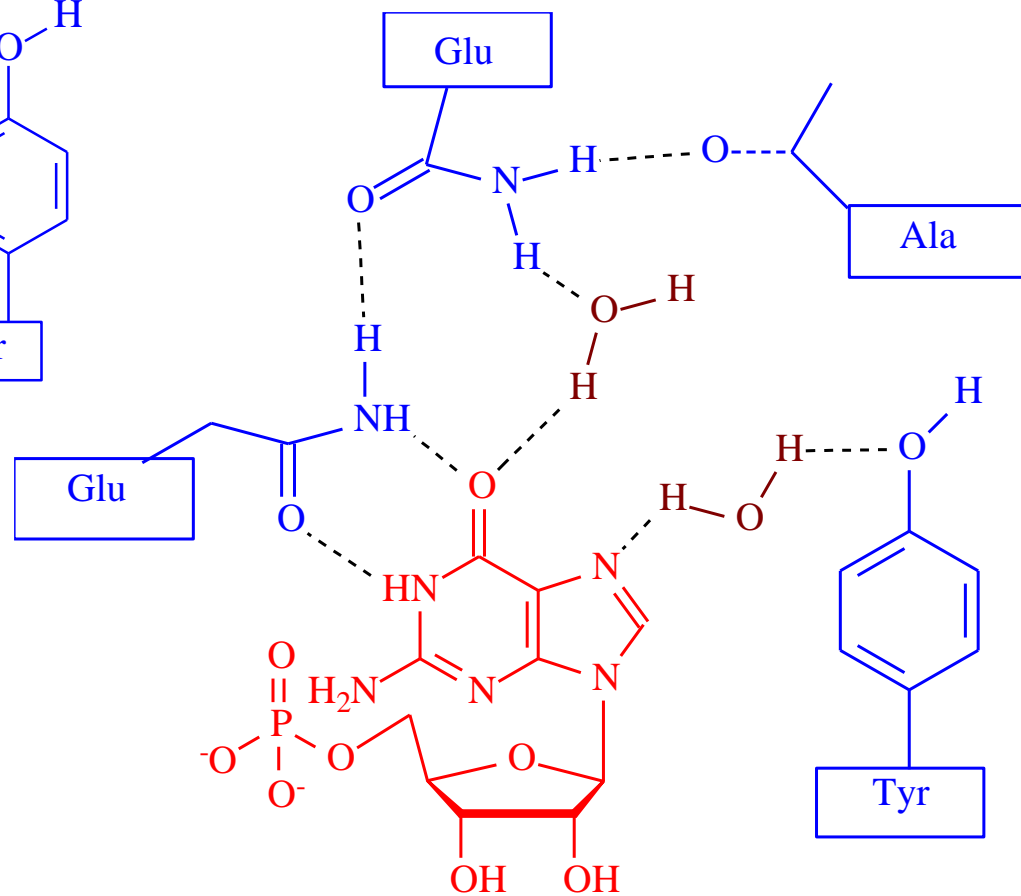
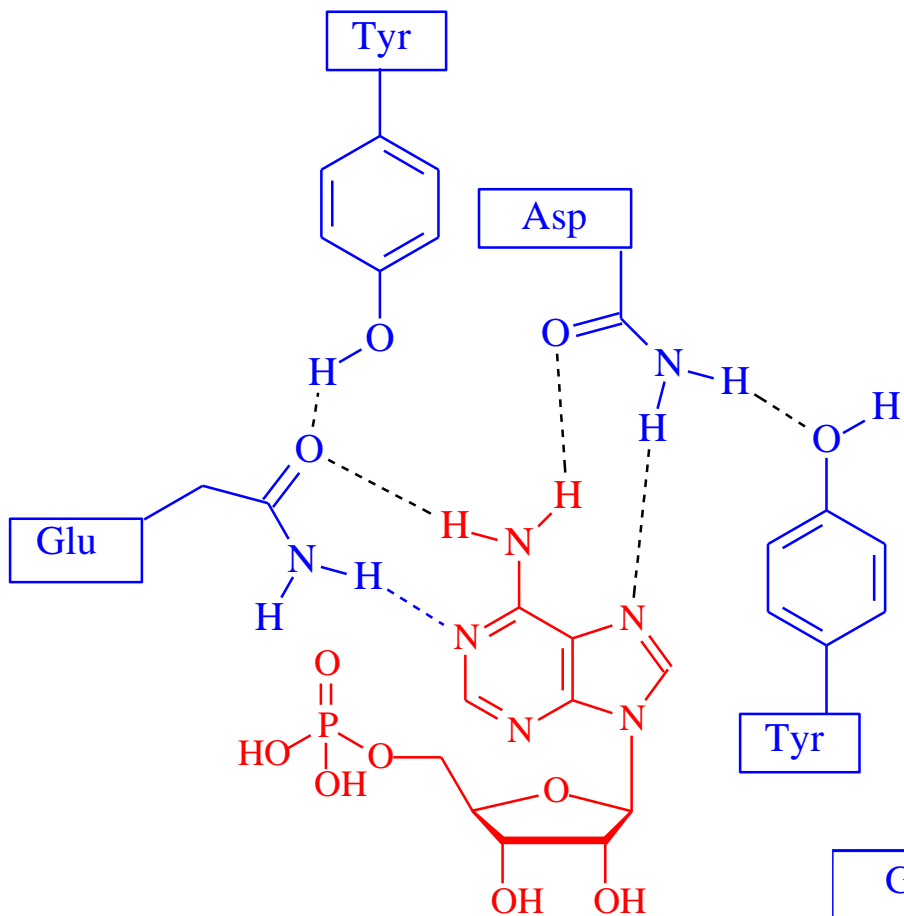
Glu: αρνητικά φορτισμένο στο φυσιολογικό pH

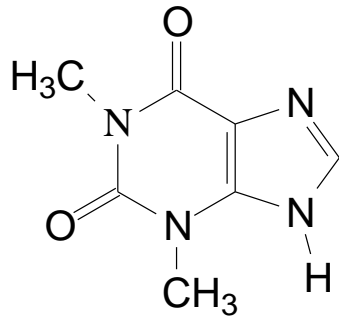


Gln: αν και διαθέτει πολικές ομάδες, δεν είναι φορτισμένη στο φυσιολογικό pH

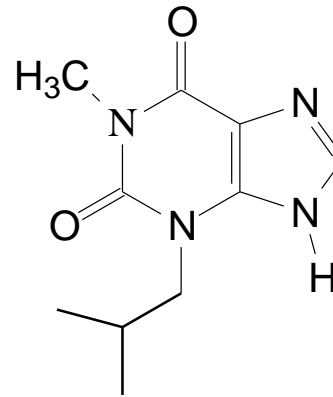
Πως εξασφαλίζεται εκλεκτικότητα στην αναγνώριση του υποστρώματος;

Με την περιστροφή του C γ -C δ δεσμού μιας **γλουταμίνης (Glu 817)**, που λαμβάνει μια «ειδική-για-αδενίνη» ή αντίστοιχα μια «ειδική-για-γουανίνη» διαμόρφωση





theophylline

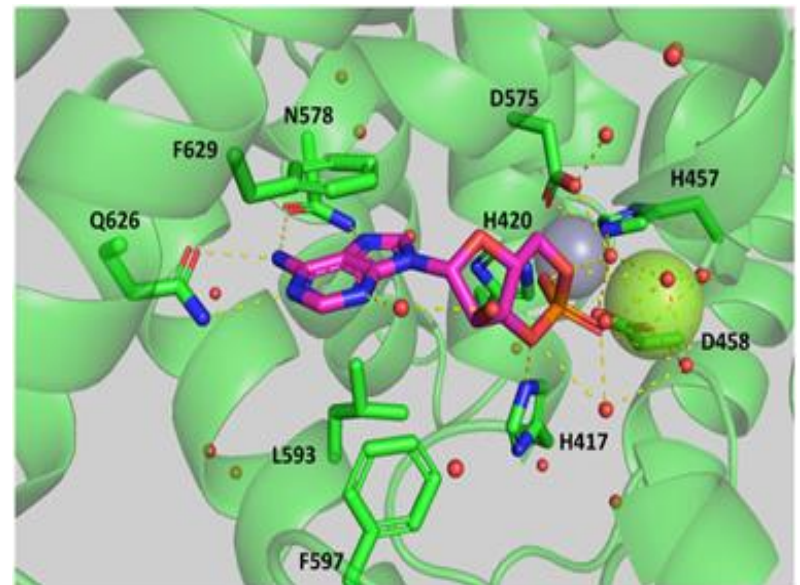


3-isobutyl-1-methylxanthine

Οι μεθυλοξανθίνες και τα παράγωγά τους προσδένονται στο ενεργό κέντρο διαφόρων PDE αλλά **δεν είναι εκλεκτικοί αναστολείς**.



Για την ανακάλυψη εκλεκτικών αναστολέων γίνονται **μελέτες των σχέσεων δομής δράσης** και του τρόπου πρόσδεσης στα επί μέρους συγγενή ένζυμα.



ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ ΡΔΕ5

Επιβαρυντικοί παράγοντες για στυτική δυσλειτουργία:

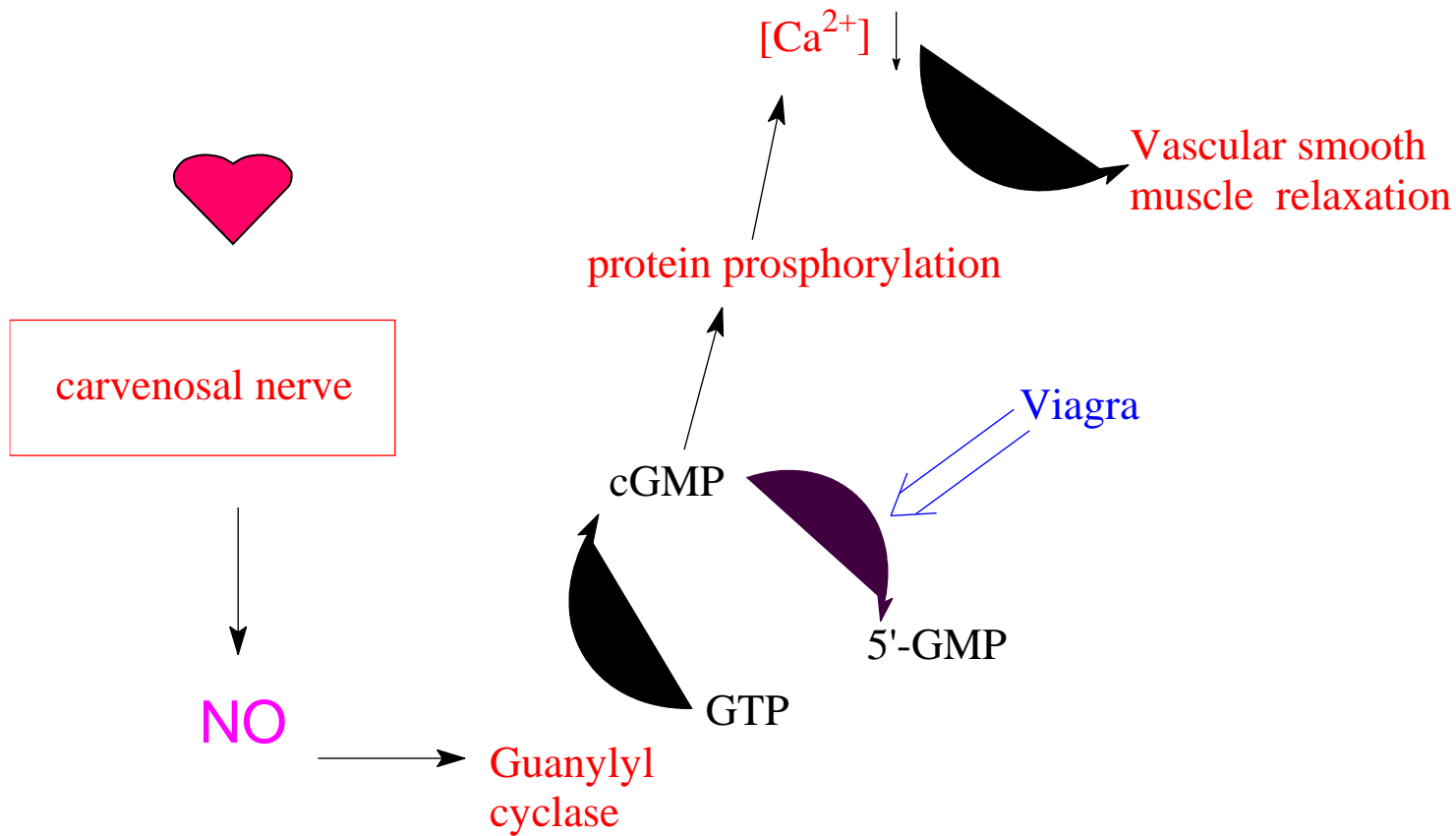
- Ηλικία
- Κάπνισμα
- Συνυπάρχουσες ασθένειες (καρδιαγγειακά προβλήματα, διαβήτης, ορμονικές διαταραχές)



- 39% των ανδρών ηλικίας ~ 40 ετών
- 70% των ανδρών ηλικίας ~ 70 ετών
- 100 000 000 άνδρες (30 000 000 στις ΗΠΑ)

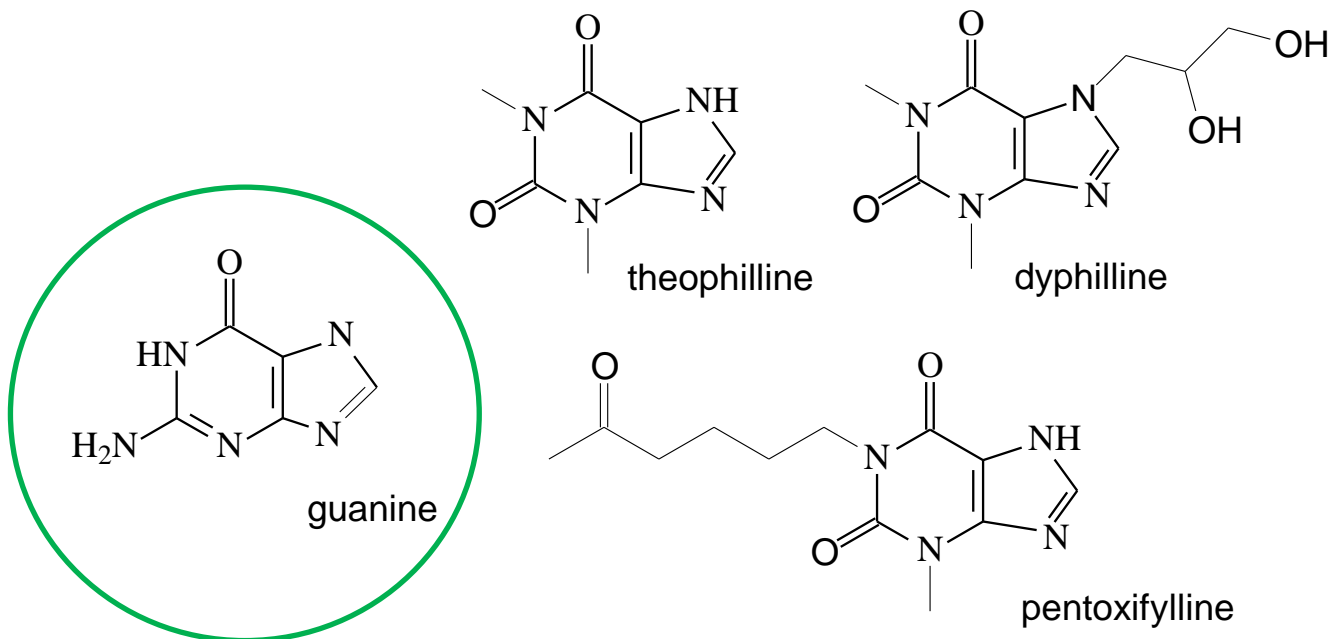
Sildenafil (Viagra) → ανήκει στα best seller drugs

ΜΗΣΥΦΑ για να μειωθεί το παράνομο εμπόριο

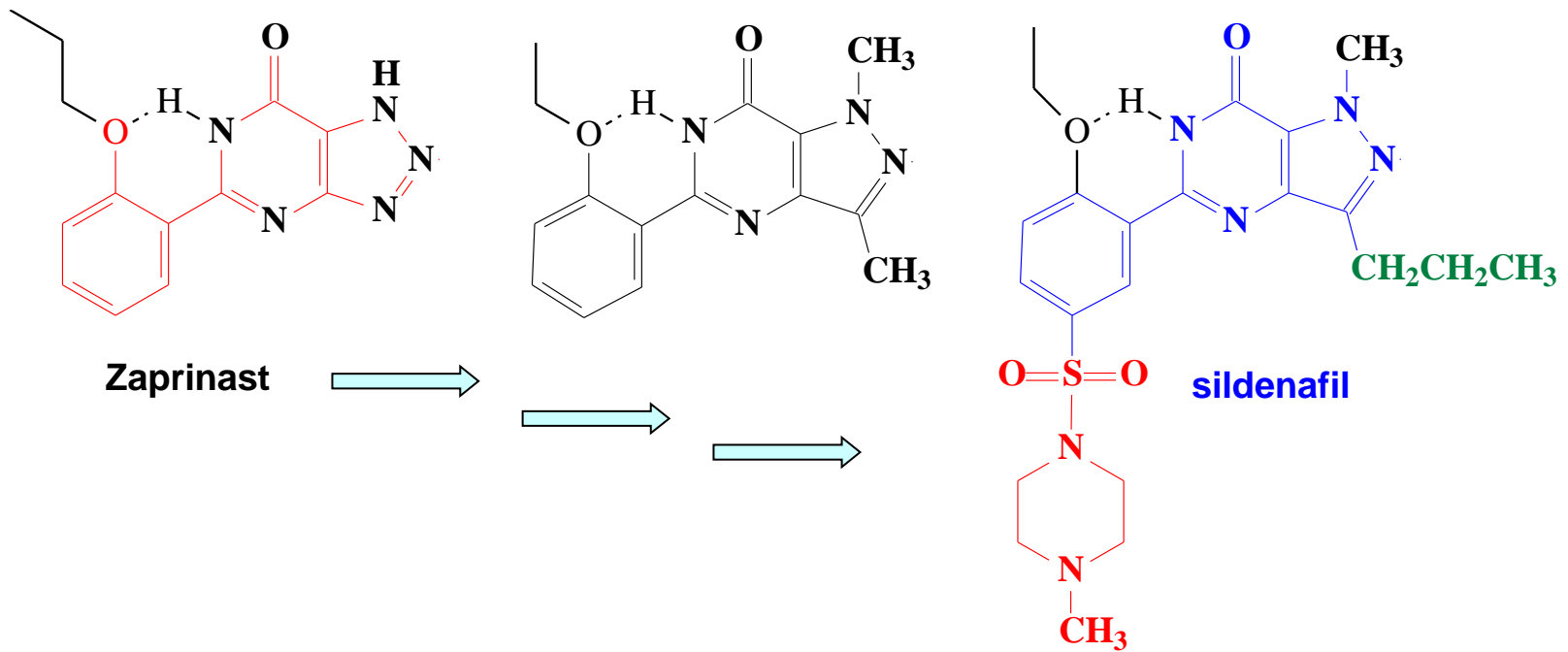


Ορμονικό, νευρολογικό ή αγγειακό πρόβλημα μπορεί να προκαλέσει στυτική δυσλειτουργία. Η συσχέτιση της με υποβόσκουσα χρόνια φλεγμονή είναι πιθανός προγνωστικός παράγοντας για καρδιαγγειακή νόσο.

Η τοπική παραγωγή NO ή η χορήγηση αναστολέα της PDE5 αυξάνουν τα επίπεδα του cGMP και προκαλούν αγγειοδιαστολή.



Διάφορα παράγωγα γουανίνης είναι **μη εκλεκτικοί αναστολείς φωσφοδιεστερασών**. Τα **theophylline** και **dyphylline** χορηγούνται ως **βρογχοδιασταλτικά**, το **pentoxifylline** για την **ανακούφιση μυϊκών πόνων που σχετίζονται με αγγειοπάθεια**.

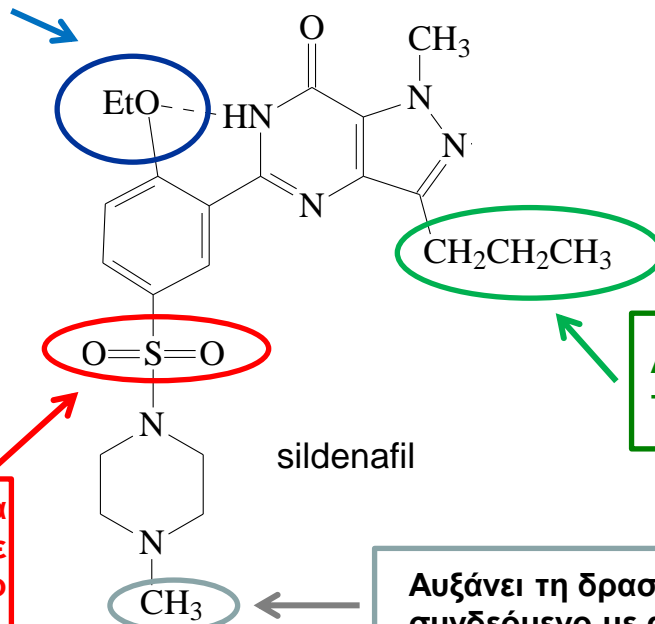


Το Zaprinst που αξιολογήθηκε ως αντιαλλεργικό φάρμακο, βρέθηκε να **προκαλεί υπόταση**, επειδή αναστέλλει μέτρια την PDE5.

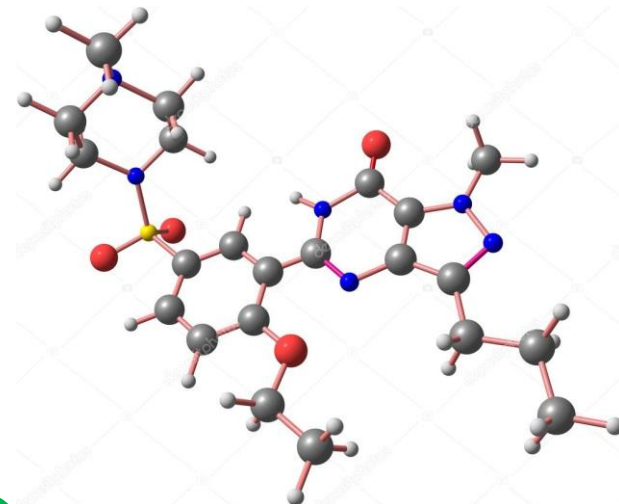
Ανάπτυξη αναστολέων της PDE5: Το Sildenafil είναι ισχυρός αναστολέας, όμως δεν αντιμετωπίζει επαρκώς την καρδιακή ανεπάρκεια.

Μελέτη της ασφάλειας χορήγησης του σε υγιείς εθελοντές: είναι ασφαλές + ενδιαφέρον.

Ο λιπόφιλος υποκαταστάτης δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερος από Et. Σημαντικός είναι ο δεσμός υδρογόνου, που διατηρεί στο ίδιο επίπεδο το φαινύλιο με το ετεροκυκλικό σύστημα (επιβεβαιώθηκε και με κρυσταλλογραφία)



sildenafil

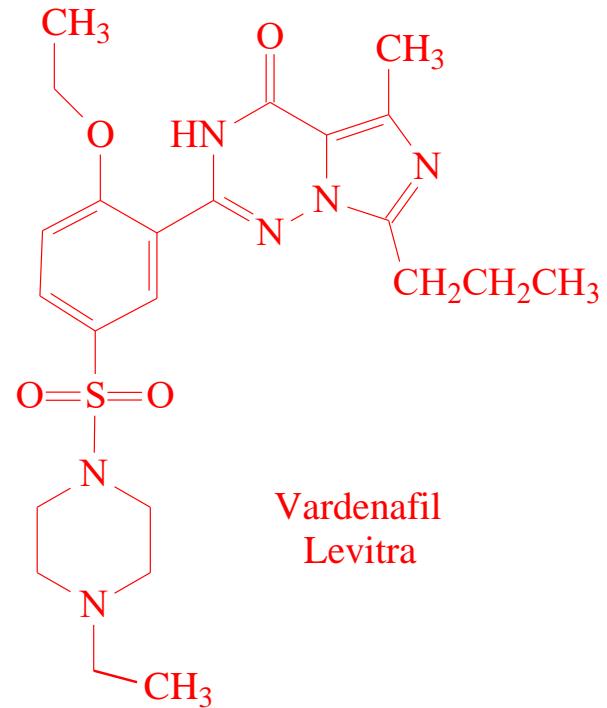
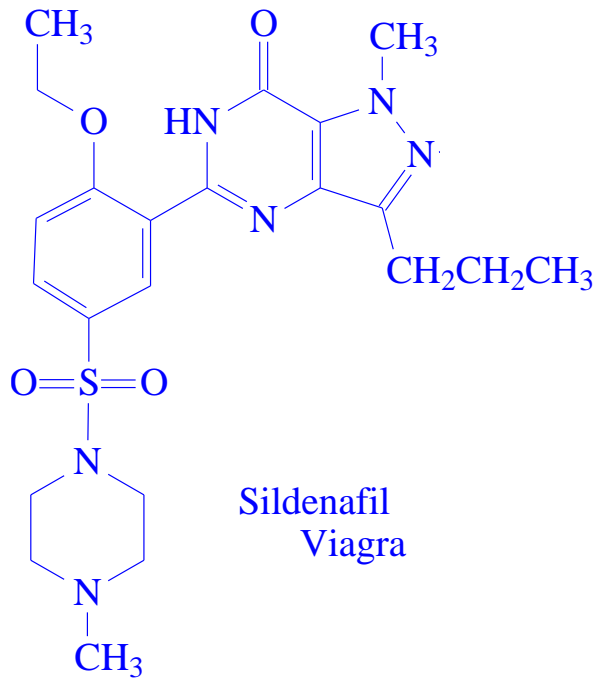


Διευθετείται σε λιπόφιλη κοιλότητα του ενεργού κέντρου

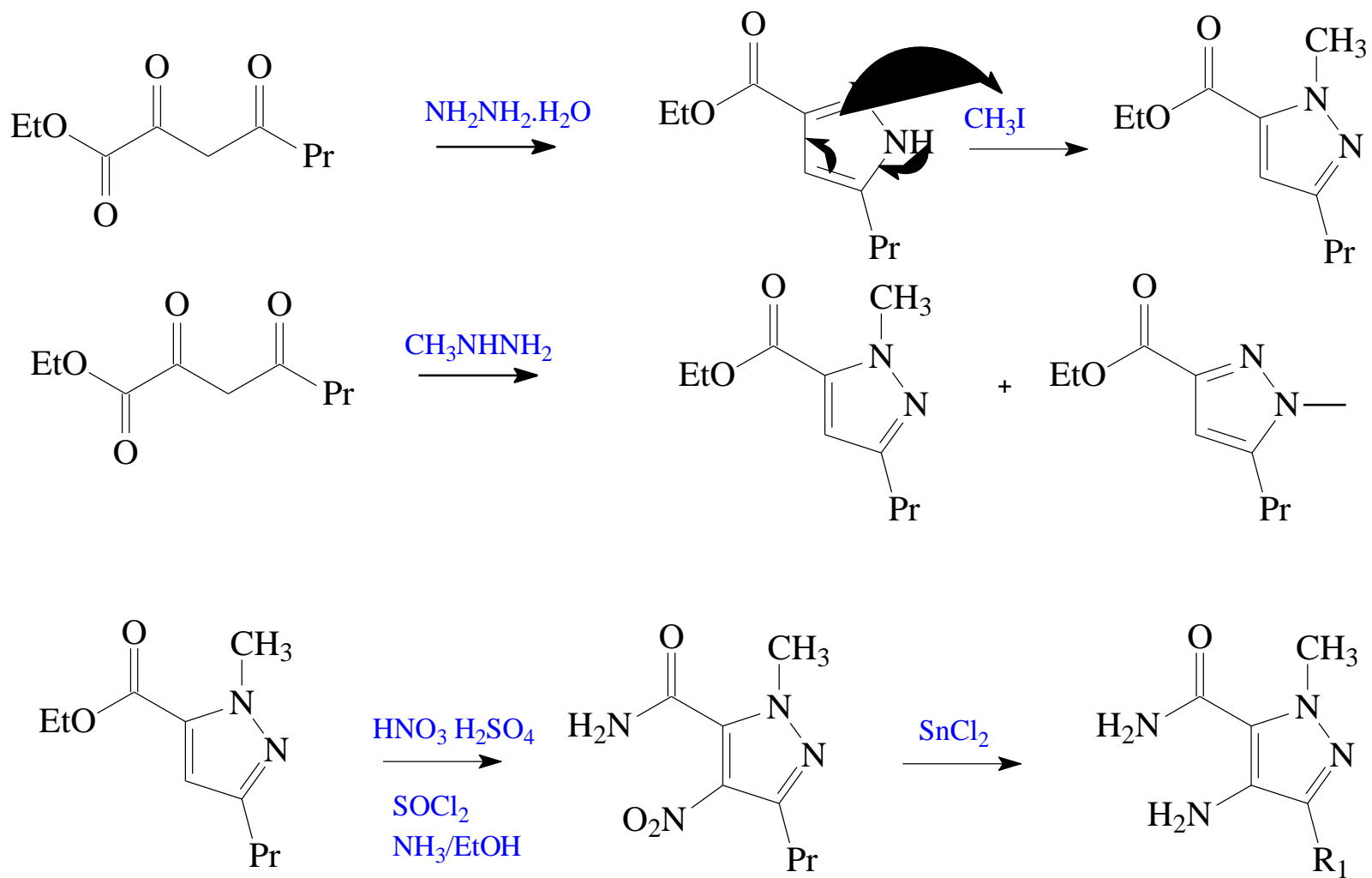
Το σουλφοναμίδιο προστέθηκε για μείωση της λιποφιλίας, αλλά αύξησε σημαντικά τη σύνδεση με το ένζυμο και την εκλεκτικότητα για την PDE5

Αυξάνει τη δραστηριότητα και την εκλεκτικότητα συνδεόμενο με αμινοξέα σταόρια του ενεργού κέντρου

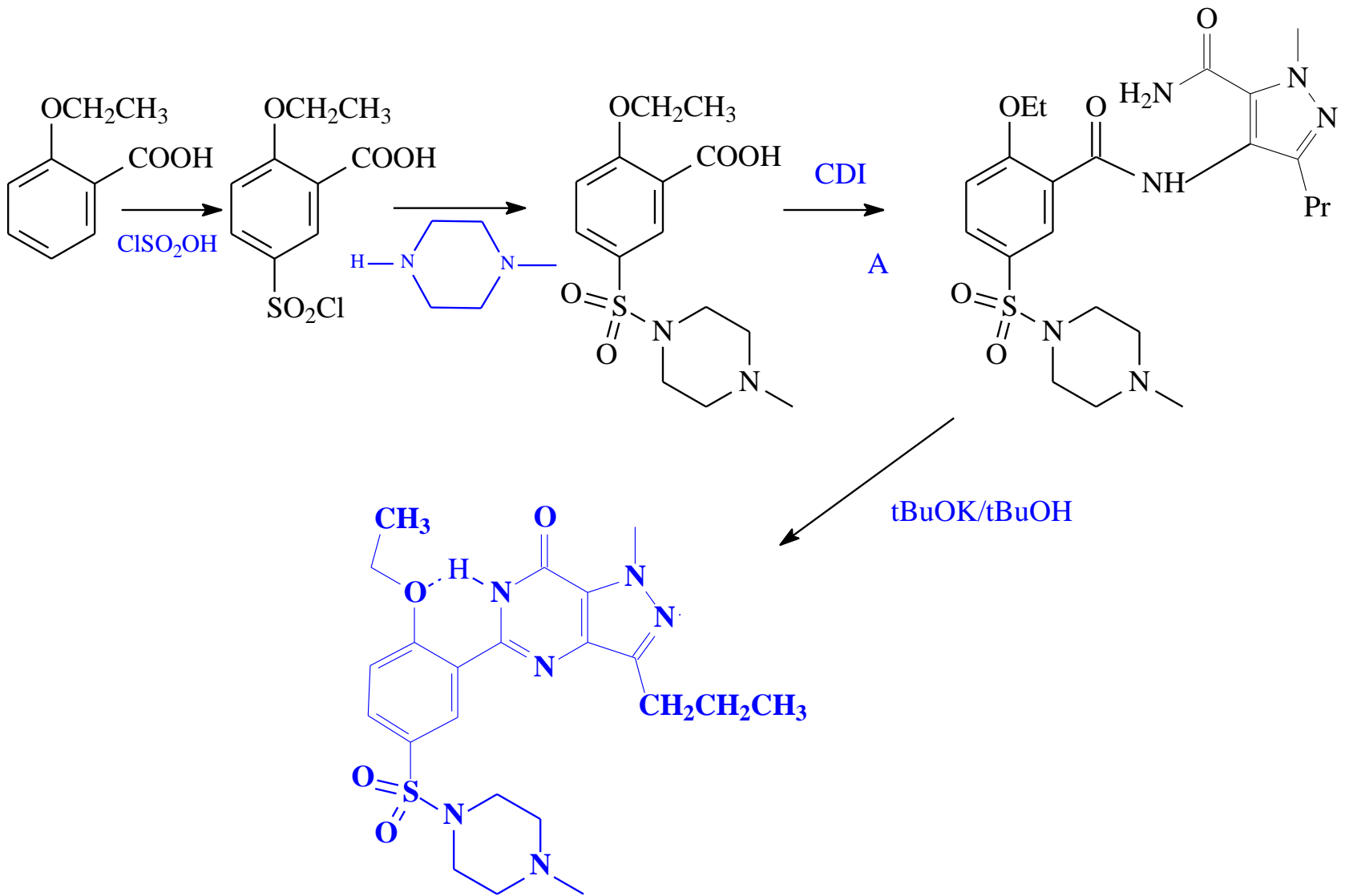
Ο ετεροκυκλικός δακτύλιος μιμείται σε σχήμα, μέγεθος και διπολική ροπή τη γουανίνη



5-{2-αιθοξυ-5-[(4-μεθυλοπιπεραζιν-1-υλο)σουλφονυλο]φαινυλο}-1-μεθυλο-3-προπυλο-1,6-διϋδρο-7H-πυραζολο[4,3-d]πυριμιδιν-7-όνη



Σε όξινο ή ουδέτερο περιβάλλον ευνοείται το N-2 ταυτομερές και λαμβάνεται εκλεκτικά το επιθυμητό N-1 μεθυλοπαράγωγο.



Νεώτερη μέθοδος σύνθεσης

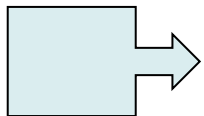
Η PDE5 εκλεκτικότητα των Sildenafil και Vardenafil οφείλεται

στην ανάπτυξη δH της πυριμιδινόνης με την γλουταμίνη (Gln-817) που λαμβάνει την ειδική για cGMP- διαμόρφωση

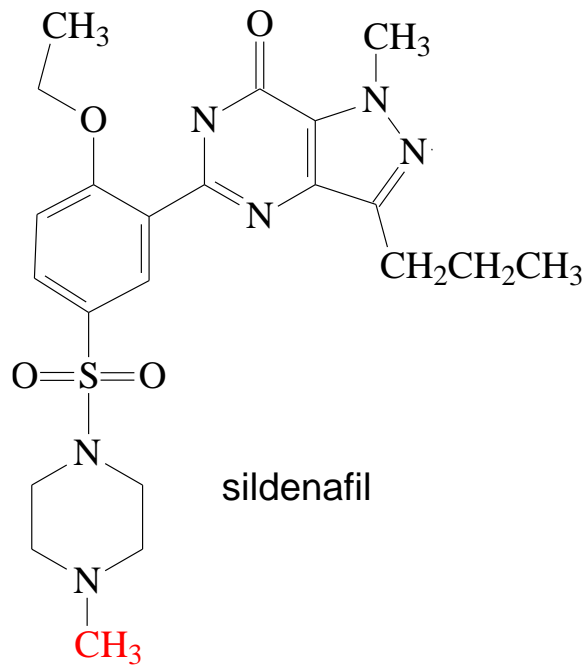
στις υδρόφιλες αλληλεπιδράσεις του N-μεθυλοπιπεραζινικού δακτυλίου με αμινοξέα εκτός του ενεργού κέντρου της PDE5, που είναι αρκετά ειδικές για την PDE5.

Τα **Sildenafil** και **Vardenafil** αναστέλλουν ασθενώς την PDE6, που το ενεργό κέντρο της εμφανίζει μεγάλη ομολογία με το ενεργό κέντρο της PDE5

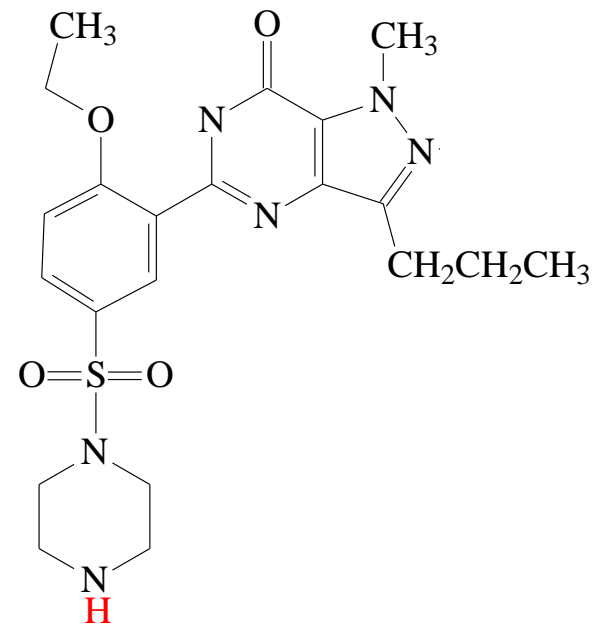
Η PDE6 εντοπίζεται στον αμφιβληστροειδή



οπτική δυσλειτουργία

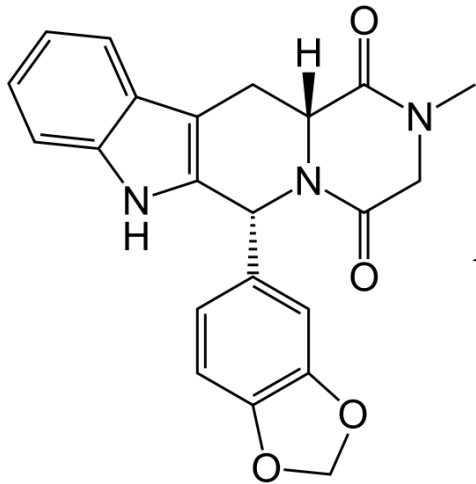


⇒
·CYP3A4



Ταχύτατη απορρόφηση
Max plasma conc. 0.5-2h (λιπόφιλα)
Βιοδιαθεσιμότητα: ~40% Sildenafil
15% Vardenafil

Tadalafil (Cialis)



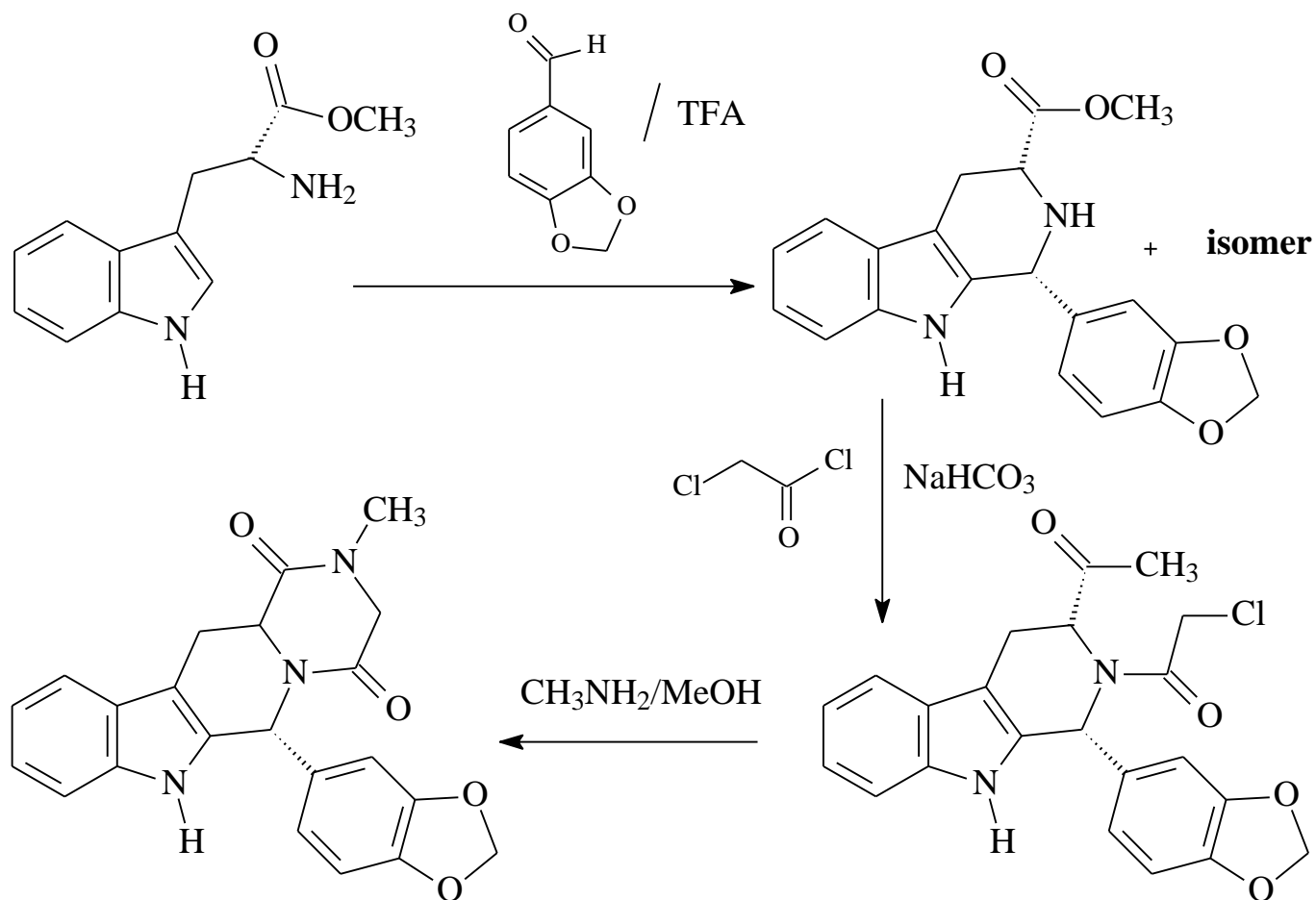
1000 φορές ισχυρότερος
αναστολέας της PDE5 έναντι της
PDE6

Ανάλογη κλινική εικόνα με τα προηγούμενα φάρμακα.

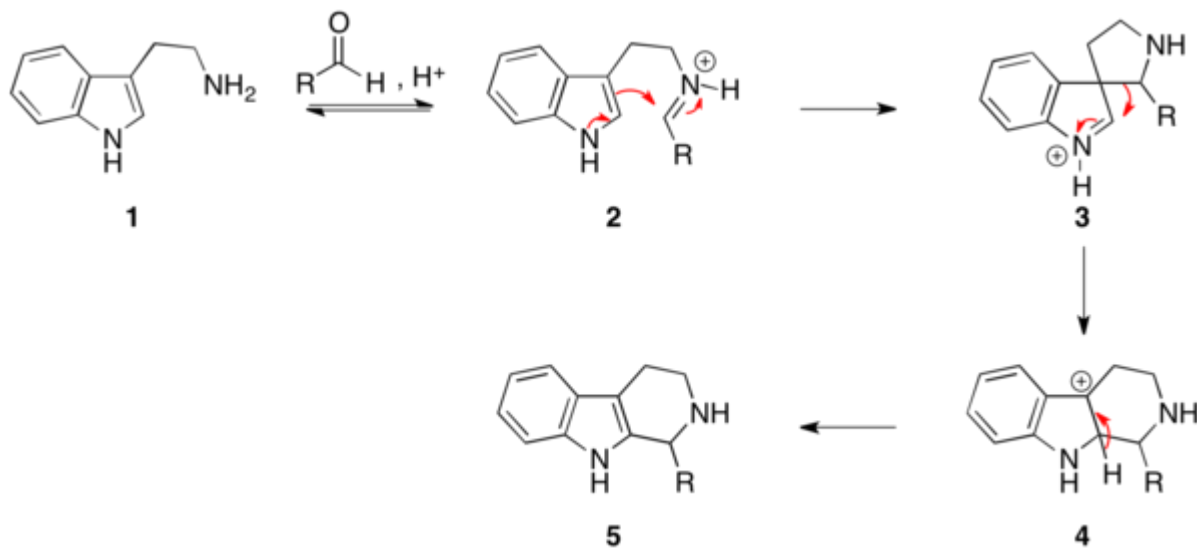
Εκλεκτικότερος αναστολέας της PDE5

Μεγαλύτερη διάρκεια δράσης: ~48h ($t_{1/2}$ =17.5h) έναντι ~4h των δύο άλλων – weekend pill.

Πρόκειται για φάρμακο που αναπτύχθηκε (και χορηγείται επίσης) στη πνευμονική υπέρταση και στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη



Παράγωγο **δικετοπιπεραζίνης**, προέρχεται από την επίδραση **πιπερονάλης** επί της **L-τρυπτοφάνης** (αντίδραση **Picket-Spengler**, ειδική περίπτωση Mannich). Ακολουθεί χλωρακετυλίωση και επίδραση μεθυλαμίνης για το σχηματισμό του πιπεραζινικό δακτυλίου.



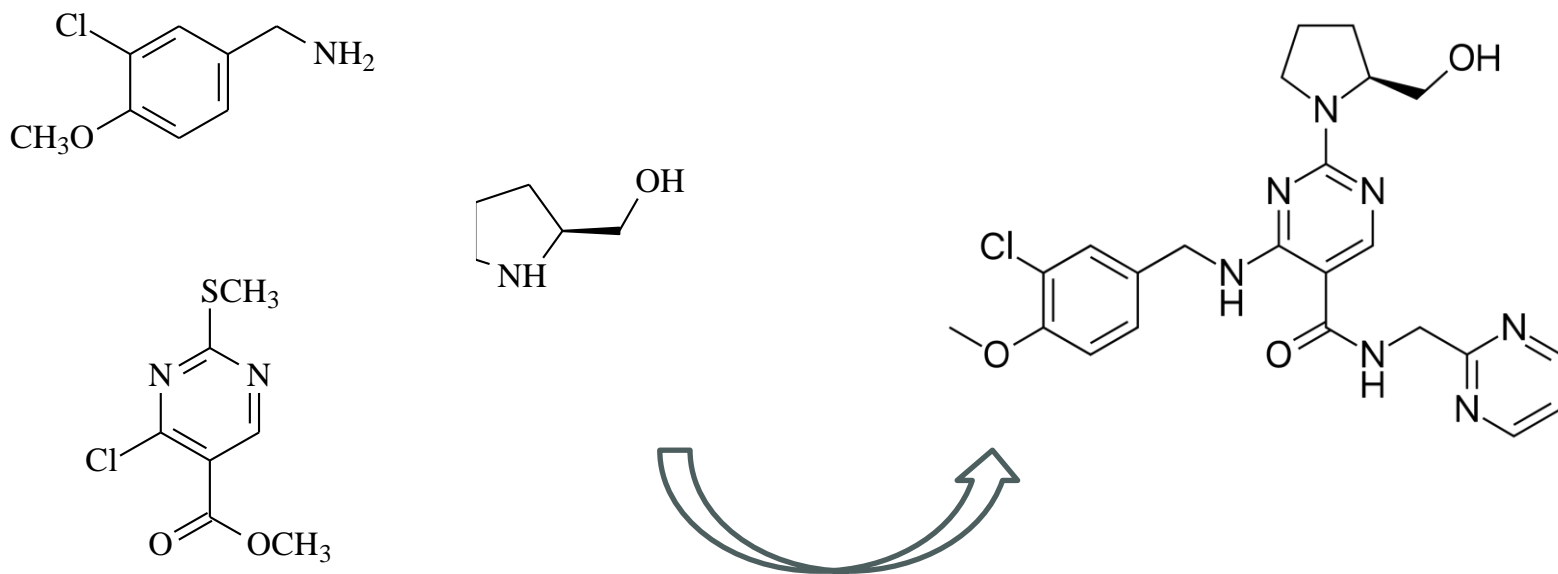
Ο σχηματισμός του ιμινικού κατιόντος (**2**) ακολουθείται από ηλεκτρονιόφιλη προσθήκη της 3-θέσης, που ευνοείται λόγω του πυρηνόφιλου χαρακτήρα του ινδολίου. Σχηματίζεται το σπειρανικό παράγωγο (**3**) που επαναδιατάσσεται προς το συμπυκνωμένο προϊόν **4** και τελικά προς το ουδέτερο **5**.

Η φαρμακοκινητική συμπεριφορά του Tadalafil δεν επηρεάζεται από την κατανάλωση αλκοόλ ή την περιεκτικότητα της δίαιτας σε λιπαρά.



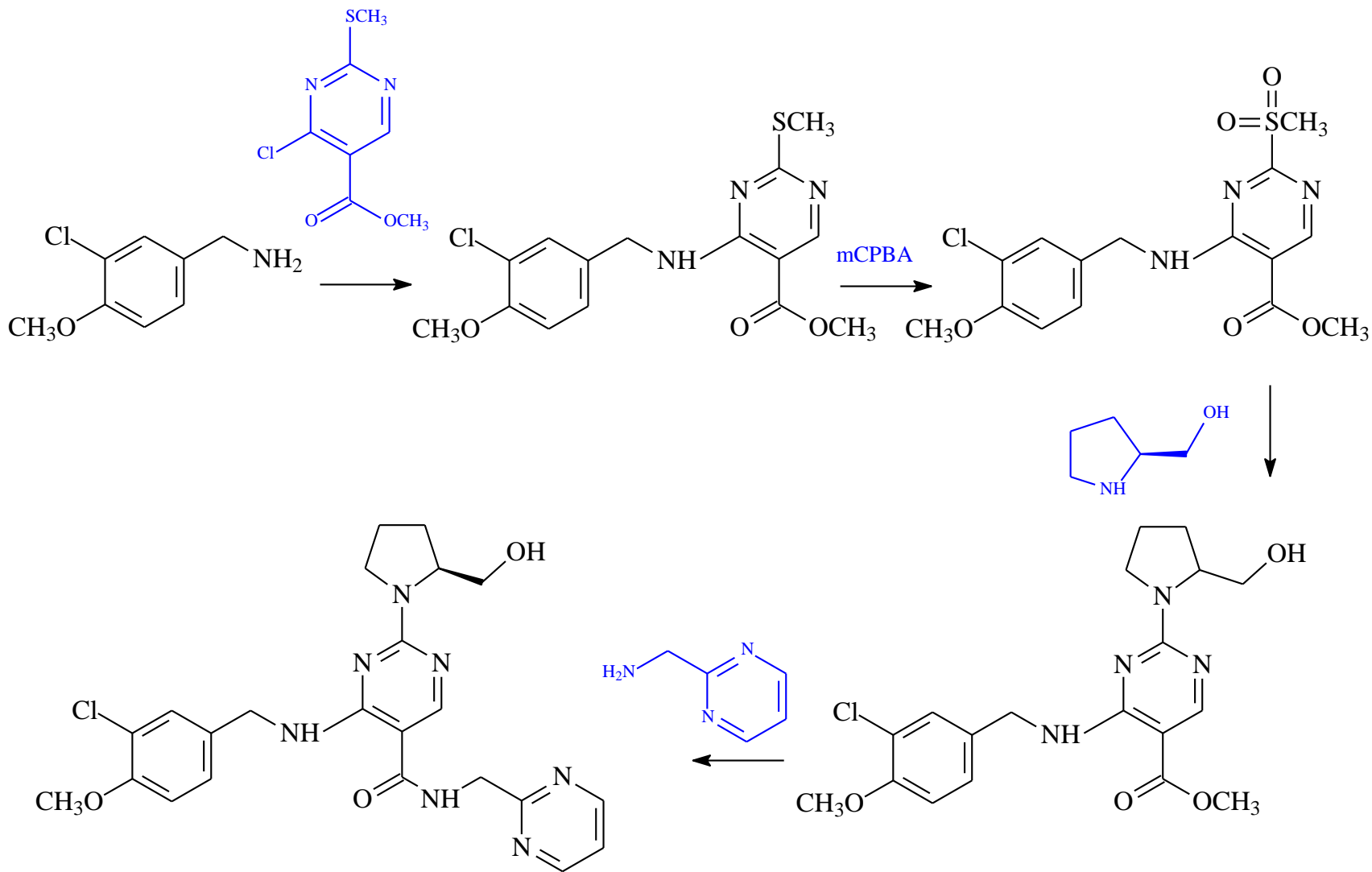
Ενδείξεις: Στυτική δυσλειτουργία + Πνευμονική υπέρταση

(παθολογική αύξηση της αρτηριακής πίεσης στις πνευμονικές αρτηρίες, που παρέχουν το απαραίτητο αίμα με οξυγόνο στους πνεύμονες)



Avanafil: (S)-4-[(3-χλωρο-4-μεθοξυβενζυλ)αμινο]-2-[2-(υδροξυμεθυλο)πυρρολιδιν-1-υλο]-N-(πυριμιδιν-2-υλομεθυλο)πυριμιδιν-5-καρβοξαμίδιο

Νεώτερος αναστολέας της PDE5 με πολύ σύντομη έναρξη δράσης (15λ).



Σύνθεση του Avanafil



ΠΡΟΣΟΧΗ!!!

- β-αδρενεργικοί αναστολείς
- νιτρώδη
- χυμός grapefruit
- ηλικιωμένοι



Κίνδυνος συστηματικής
υπότασης