

ΝΕΟΙ ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΚΟΙ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ  
ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗΣ: ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΥΝΔΕΣΗΣ ΜΕ ΤΟΝ Mel<sub>1</sub>  
ΥΠΟΔΟΧΕΑ

Peter J. Garratt<sup>1</sup>, Rob Jones<sup>1</sup>, Li-Kuan Yeh<sup>1</sup>, Ανδρέας Τσοτίνης<sup>2</sup>, Μαρία Πανουσοπούλου<sup>2</sup>, Θεοδώρα Καλογεροπούλου<sup>3</sup>, Muy-Teck Teh<sup>4</sup> και David Sugden<sup>4</sup>.

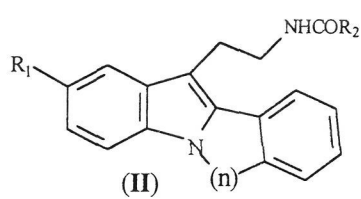
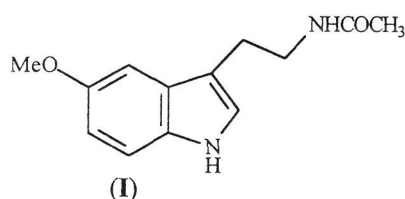
<sup>1</sup>Chemistry Department, University College London, 20 Gordon Street, London WC1H 0AJ, England.

<sup>2</sup>Φαρμακευτικό Τμήμα, Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιούπολη-Ζωγράφου 157 71, Αθήνα.

<sup>3</sup>Ινστιτούτο Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Βασ. Κωνσταντίνου 48, 116 35, Αθήνα.

<sup>4</sup>Biomedical Sciences Division, Physiology Group, King's College London, Campden Hill Road, London W8 7AH, England.

Από τα αρχαία χρόνια οι άνθρωποι είχαν αντιληφθεί την ύπαρξη κάποιου ρυθμού στη βιολογία. Ο Ιπποκράτης είχε παρατηρήσει καθημερινές διακυμάνσεις στα συμπτώματα μερικών ασθενών του και πίστευε πως η περιοδικότητα είναι σημάδι υγείας. Πολλές ακόμα παρατηρήσεις έγιναν, όμως χρειάστηκαν αρκετοί αιώνες για να κατανοηθεί ότι αυτή η συμπεριφορά έχει ως κινητήρια δύναμη μια εσωτερική διαδικασία και δεν είναι άμεση απάντηση στο ηλιακό φως ή στο σκοτάδι. Η έμπρακτη απόδειξη της ύπαρξης του βιολογικού ρολογιού ήρθε μετά το 1950, το έτος της ανακάλυψης της μελατονίνης (I), μίας ορμόνης που εκκρίνεται από την επίφυση και που σήμερα θεωρείται υπεύθυνη για τη ρύθμιση αυτού του βιολογικού ρολογιού. Έτσι, η μελατονίνη καθώς και τα ανάλογά της έχουν επικεντρώσει τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον πολλών ερευνών καθώς μπορεί να αποδειχθούν πολύτιμες θεραπείες για διάφορους καρκίνους και καρδιοπάθειες. Επίσης, χορήγηση της μελατονίνης προκαλεί ανακούφιση των συμπτωμάτων του jet-lag και των εποχικών αδιαθεσιών (seasonal affective disorders SAD). Λίγα είναι μέχρι στιγμής γνωστά για τον τρόπο δράσης της μελατονίνης ή τους μηχανισμούς με τους οποίους επιδρά με τον Mel<sub>1</sub> υποδοχέα της. Στην εργασία αυτή παρουσιάζουμε τη σύνθεση νέων τετρακυκλικών παραγώγων της μελατονίνης (II) που σχεδιάστηκαν λαμβάνοντας υπ' όψη τις στερεοηλεκτρονικές απαιτήσεις που κρίνονται απαραίτητες για βέλτιστη σύνδεση με τον Mel<sub>1</sub> υποδοχέα.



n = 1,2,3

R<sub>1</sub> = H, OMe

R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
κυκλοβουτυλο