



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ



ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ
ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΜΙΜΗΤΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

ΧΑΝΔΡΙΝΟΥ ΔΑΦΝΗ

ΧΗΜΙΚΟΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2019

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΝΔΡΕΑΣ ΤΣΟΤΙΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)

ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΠΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΠΑΠΑΧΑΤΖΗΣ, ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΕΡΕΥΝΩΝ Ε.Ι.Ε.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η (-)- Δ^9 -τετραϋδροκανναβινόλη (Δ^9 -THC) αποτελεί το βασικό ψυχότροπο συστατικό της κάνναβης, η οποία προέρχεται από το φυτό *Cannabis Sativa L.* Το 1964 η ταυτοποίηση της Δ^9 -THC οδήγησε στη δημιουργία μιας ξεχωριστής κατηγορίας ενώσεων που ονομάστηκαν κανναβινοειδή. Η φαρμακευτική αξιοποίηση της κάνναβης από τα αρχαία χρόνια έδωσε το έναυσμα στην επιστημονική κοινότητα να μελετήσει τον τρόπο δράσης της στον ανθρώπινο οργανισμό. Ακολούθησε η ανακάλυψη και κλωνοποίηση των δύο γνωστών υποδοχέων των κανναβινοειδών, CB1 και CB2, οι οποίοι δρουν μέσω G πρωτεϊνών, καθώς επίσης και ο χαρακτηρισμός του ενδογενούς κανναβινοειδούς συστήματος. Η ανανδαμίδη αποτελεί τον κύριο εκπρόσωπο των ενδοκανναβινοειδών, μιας σειράς ενώσεων δομικά διαφορετικών από τα φυτικά κανναβινοειδή που παράγονται από τον ανθρώπινο οργανισμό και αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς κανναβινοειδών.

Η συμμετοχή των υποδοχέων κανναβινοειδών σε μια πληθώρα λειτουργιών και αποκρίσεων του οργανισμού, καθιστά τους υποδοχείς CB1 και CB2 φαρμακευτικούς στόχους. Μέσα από την ανάπτυξη συνθετικών κανναβινομιμητικών αναλόγων, παρέχονται σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τις στερεοχημικές απαιτήσεις αναγνώρισης και ενεργοποίησης των υποδοχέων. Ταυτόχρονα, οι μελέτες σχέσεων δομής-δράσης στα φυσικά και συνθετικά κανναβινοειδή έχουν υποδείξει τις βασικές φαρμακοφόρες ομάδες στη δομή τους. Η έρευνα στο πεδίο των κανναβινοειδών εστιάζει στο σχεδιασμό και τη σύνθεση βελτιωμένων κανναβινομιμητικών αναλόγων, με υψηλότερες τιμές συγγένειας και εκλεκτικότητα για τους υποδοχείς CB1 και CB2. Στις μέρες μας υπάρχουν πολλά υποψήφια φάρμακα σε προχωρημένες φάσεις κλινικών δοκιμών, αλλά και εγκεκριμένα φάρμακα, όπως το αντιεμετικό φάρμακο Cesamet, τα οποία ανήκουν στην κατηγορία κανναβινοειδών.

Τα κανναβινοειδή αποτελούν έναν πολλά υποσχόμενο κλάδο έρευνας για την καταπολέμηση ασθενειών και αντιμετώπιση συμπτωμάτων που μέχρι στιγμής δεν έχουν θεραπεία. Η παρούσα εργασία εστιάζει στην ανάπτυξη νέων κανναβινομιμητικών αναλόγων της Δ^8 -THC και της 11-υδροξυ- Δ^8 -THC. Ο σχεδιασμός και η σύνθεση των νέων αναλόγων βασίζεται στην 1',1'-ετεροκυκλική υποκατάσταση στην πλευρική αλυσίδα, η οποία αποτελεί την κυριότερη φαρμακοφόρο ομάδα των κανναβινοειδών.

SUMMARY

The (-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 THC) is the main psychotropic component of cannabis, which originates from the *Cannabis Sativa* L. plant. In 1964 the identification of Δ^9 -THC led to the creation of a unique class of compounds that was named cannabinoids. The pharmaceutical use of cannabis from ancient times gave the stimulus for the scientific community to study its effect on the human organism. This was followed by the discovery and cloning of the two known receptors of cannabinoids, CB1 and CB2, which act through G proteins and also, by the characterization of the endogenous cannabinoid system. Anandamide is the main representative of endocannabinoids, a series of compounds structurally different from phytocannabinoids which are produced by the human body and interact with the cannabinoid receptors.

Cannabinoid receptors' involvement to a plethora of the organism's functions and responses, render the CB1 and CB2 receptors as pharmaceutical targets. Through the development of synthetic cannabinoid mimetic analogues, important information is provided regarding the stereochemical requirements for recognizing and activating the receptors. Concurrently, structure-activity studies of natural and synthetic cannabinoids have indicated the basic pharmacophores in their structure. Research in the field of cannabinoids focuses on the designing and synthesizing improved cannabinoid mimetic analogues, with higher affinity and selectivity for CB1 and CB2 receptors. Nowadays, there are many candidate drugs in advanced phases of clinical trials, but also approved medicines, like the anti-emetic drug Cesamet, which belongs to the cannabinoid class.

Cannabinoids are a very promising field of research for combating disease and battling symptoms that have, until now, no cure. The present project focuses on developing new cannabinoid mimetic analogs of Δ^8 -THC and 11-hydroxy- Δ^8 -THC. The design and synthesis of these new analogues are based on the 1',1'-heterocyclic substitution of the side chain, which constitutes the major pharmacophore group of classical cannabinoids.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Το εργαστηριακό μέρος της παρούσας διπλωματικής εργασίας εκπονήθηκε στο Ινστιτούτο Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας (Ι.Ο.Φ.Χ.) του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών, υπό την επίβλεψη του Διευθυντή Ερευνών Δρ. Δημήτριου Παπαχατζή, στον οποίο θα ήθελα να εκφράσω την απέραντη ευγνωμοσύνη μου για όλη την υποστήριξη, την καθοδήγηση και τη συμπαράσταση που μου έδειξε σε όλη τη διάρκεια της εργασίας αυτής. Θα ήθελα επίσης να τον ευχαριστήσω για τις πολύτιμες συμβουλές του, τόσο σε εργαστηριακά θέματα αλλά και στο κομμάτι της συγγραφής.

Για τις υποδείξεις και τις συμβουλές τους στο συγγραφικό μέρος, αλλά και στη γενική επιμέλεια της διπλωματικής εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κύριο Ανδρέα Τσοτίνη και τον επίκουρο καθηγητή κύριο Ιωάννη Παπαναστασίου. Ευχαριστώ τις Ερευνήτριες Δρ. Θ. Καλογεροπούλου και Δρ. Μ. Κουφάκη για τη συμπαράσταση και τις υποδείξεις τους στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών. Θερμές ευχαριστίες στην ειδικό τεχνικό επιστήμονα αναλύσεων κυρία Ε. Σιάπη για την πραγματοποίηση των αναλύσεων φασματομετρίας υψηλής ανάλυσης.

Θα ήθελα επιπροσθέτως να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Γ' Ερευνητή Δρ. Κ. Προυσή για την πολύτιμη βοήθειά του σε εργαστηριακά θέματα, όπως επίσης και στα υπόλοιπα μέλη των εργαστηρίων που συνεργαστήκαμε καθημερινά, Δήμητρα, Εύα, Γιάννη, Γιώργο και Όλγα.

Η εκπόνηση του μεταπτυχιακού δεν θα ήταν δυνατή χωρίς τη συνεργασία του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών και για αυτό ευχαριστώ θερμά τους δύο φορείς που μου έδωσαν την ευκαιρία εξειδίκευσης στη Φαρμακευτική Χημεία.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια και τους φίλους μου για τη συνεχή πίστη που δείχνουν στο πρόσωπό μου. Η ψυχολογική και ηθική τους στήριξη όλα αυτά τα χρόνια παραμένει ανεκτίμητη.

Εσσι ιολιαγαυημένο μου ιαυδού Μιχάλη

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη
Summary
Ευχαριστίες

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 – ΕΙΣΑΓΩΓΗ 1

1.1 Η ιστορία της κάνναβης στο παρελθόν	1
1.2 Κανναβινοειδή	3
1.3 Φυτικά κανναβινοειδή	7
1.4 Μηχανισμός δράσης των κανναβινοειδών	11
1.5 Υποδοχείς των κανναβινοειδών	14
1.6 Κατηγορίες κανναβινοειδών	18
1.6.1 Κλασσικά και Μη κλασσικά κανναβινοειδή	19
1.6.2 Ενδογενή κανναβινοειδή	23
1.6.3 Αμινοαλκυλινδόλια	26
1.6.4 Διαρυλοπυραζόλια	28
1.7 Η βιοσύνθεση και ο μεταβολισμός του ενδογενούς κανναβινοειδούς συστήματος	31
1.8 Βιολογικοί στόχοι στην έρευνα των κανναβινοειδών	37
1.9 Φαρμακευτική λειτουργία και θεραπευτικές δυνατότητες κανναβινοειδών	40
1.9.1 Αναλγησία	41
1.9.2 Κίνηση	42
1.9.3 Νευροπροστασία	42
1.9.4 Επιληψία	43
1.9.5 Αντιεμετικές και ορεξιογόνες ιδιότητες	43
1.9.6 Σκλήρυνση κατά πλάκας	44
1.9.7 Αντιγλαυκωματική δράση	44
1.9.8 Αναπαραγωγικό σύστημα	45
1.9.9 Το καρδιαγγειακό σύστημα	45

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΣΧΕΣΕΙΣ ΔΟΜΗΣ-ΔΡΑΣΗΣ ΚΛΑΣΣΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΚΛΑΣΣΙΚΩΝ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΩΝ

2.1 Γενικά	46
2.2 Η πλευρική αλυσίδα	46
2.3 Το φαινολικό υδροξείλιο στον C1	55
2.4 Αλειφατικό υδροξείλιο στο βόρειο τμήμα του μορίου στους C9/C11	56

2.5 Ο βενζοπυρανικός δακτύλιος και το αλειφατικό υδροξύλιο στο νότιο τμήμα του μορίου	58
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΝΕΩΝ KANNABINOMIMΗΤΙΚΩΝ ΑΝΑΛΟΓΩΝ	59
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΤΗΣ Δ⁸-THC ΚΑΙ ΤΗΣ 11-ΥΔΡΟΞΥ-Δ⁸-THC	65
4.1 Γενικά	65
4.2 Σύνθεση του τερπενίου (4) από τη μυρτενόλη	66
4.3 Σύνθεση και συμπύκνωση των υποκατεστημένων ρεσορκινών με τα τερπένια	67
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5- ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	80
5.1 Όργανα – Διαλύτες – Αντιδραστήρια	80
5.2 Σύνθεση του τερπενίου (4) από τη μυρτενόλη	81
5.3 Σύνθεση της 3,5-διβενζυλοξυβενζαλδεΐδης	83
5.4 Σύνθεση των ρεσορκινών με στερεοχημικά καθορισμένη πλευρική αλυσίδα	85
5.5 Συνθετική πορεία συμπύκνωσης υποκατεστημένων ρεσορκινών με τα τερπένια	92
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	101

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Ac: ακετυλο

2-AG: 2-αραχιδονυλογλυκερόλη

AMP: μονοφωσφορική αδενοσίνη

CBD: κανναβιδιόλη

COX: κυκλοξυγονάση

DIBAL-H: δισοβουτυλοαργιλιοϋδρίδιο

DMF: *N,N'*-διμεθυλαμινοπυριδίνη

Δ^9 -THC: Δ^9 -τετραϋδροκανναβινόλη

Δ^8 -THC: Δ^8 -τετραϋδροκανναβινόλη

FAAH: αμιδοϋδρολάση των λιπαρών οξέων

GABA: γ-αμινοβουτυρικό οξύ

ΚΝΣ: κεντρικό νευρικό σύστημα

KHMDS: κάλιο δις(τριμεθυλοσιλυλ)αμίδιο

MAP-κινάση: πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιούμενη από μιτογόνο

NaBH₄: νατριοβοροϋδρίδιο

PCC: χλωροχρωμικό πυριδίνιο

PG: προσταγλανδίνες

PGH₂: προσταγλανδίνη H₂

PGE₂: προσταγλανδίνη E₂

PL: φωσφολιπάση

PLA: φωσφολιπάση A

PLC: φωσφολιπάση C

PLD: φωσφολιπάση D

THF: τετραϋδροφουράνιο

t-BuOK: *tert*-βουτοξυκάλιο

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Η ιστορία της κάνναβης

Η πρώτη αναφορά στη χρήση κάνναβης εντοπίζεται στην Κίνα το 3000 π.Χ., όπου το φυτό χρησιμοποιούνταν στην κλωστοϋφαντουργία για την ανθεκτική ίνα του και καλλιεργούνταν για την παραγωγή ελαίου από τους καρπούς του. Το φυτό απαντάται σε πολλά μέρη της γης και το είδος του ταξινομήθηκε για πρώτη φορά από τον Carl Linnaeus το 1753¹. Σήμερα τα αναγνωρισμένα είδη κάνναβης είναι τρία: η *Cannabis sativa*, η *Cannabis indica* και η *Cannabis ruderalis*. Η κάνναβη είναι ευρύτερα γνωστή στην Ασία και την Αίγυπτο με το όνομα χασίς, ενώ στην Ινδία και την Τζαμάικα ένα είδος χασίς αποκαλείται Charas². Είναι κατασκευασμένο από τη ρητίνη του φυτού κάνναβης που αναπτύσσεται άγρια σε όλη τη Βόρεια Ινδία κατά μήκος του τμήματος των και αποτελεί σημαντική καλλιέργεια για τους ντόπιους. Η διαφορά μεταξύ του charas και του χασίς είναι ότι το χασίς είναι φτιαγμένο από το νεκρό φυτό κάνναβης και το charas προέρχεται από το αντίστοιχο ζωντανό³. Το χασίς ή μαριχουάνα αποτελεί εκχύλισμα του φυτού *Cannabis sativa* και περιλαμβάνει περισσότερες από τετρακόσιες χημικές ενώσεις, μεταξύ των οποίων, τουλάχιστον εξήντα ενώσεις, ανήκουν στην κατηγορία των κανναβινοειδών⁴.

Υπάρχει μια πληθώρα αναφορών της κάνναβης σε αρχαία ιατρικά κείμενα της Ινδίας και της Κίνας και αναφέρεται ότι η φαρμακευτική χρήση της επεκτάθηκε στον αραβικό κόσμο σταδιακά, μέσω της Περσίας το δέκατο αιώνα. Η ψυχότροπη δράση της κάνναβης ανακαλύφθηκε στην περιοχή των Ιμαλαΐων, στην κεντρική Ασία και διαδόθηκε με το πέρασμα του χρόνου στην Ινδία, τη μικρά Ασία και την Αφρική⁵. Αργότερα το φυτό *Cannabis sativa* συστήνεται στην ήπειρο της Ευρώπης και ταυτόχρονα προσελκύει το επιστημονικό ενδιαφέρον της Αμερικής.

Στην Ινδία η κάνναβη χρησιμοποιούνταν ευρέως σε κοινωνικές δραστηριότητες και θρησκευτικές τελετές, ωστόσο ισχυρά ψυχοτρόπα σκευάσματα, όπως το charas δεν ήταν κοινωνικά αποδεκτά. Στην παραδοσιακή ινδική ιατρική, η κάνναβη είχε πολλές φαρμακευτικές δράσεις αντίστοιχες με αυτές που της αποδίδονται στις μέρες μας. Οι ηρεμιστικές, αγχολυτικές και σπασμολυτικές δράσεις της κάνναβης καθιστούσαν κατάλληλη τη χρήση της στη θεραπεία συμπτωμάτων στέρησης αλκοόλ και οπιοειδών, ενώ οι αναλγητικές ιδιότητες, οι διεγερτικές ιδιότητες της όρεξης, οι αντιπυρετικές και αντιβακτηριακές δράσεις της μαριχουάνας εφαρμόζονταν στη θεραπεία μιας πληθώρας ποικίλων συμπτωμάτων⁶.

Χάρη στη μεγάλη ποικιλία των ιδιοτήτων της κάνναβης, η διάδοσή της στην Ευρώπη τον 19^ο αιώνα είχε ως αποτέλεσμα την εκμετάλλευσή της με διαφορετικούς τρόπους. Για παράδειγμα, στη Γαλλία το ενδιαφέρον στράφηκε στην ψυχότροπη δράση της κάνναβης, ενώ στην Αγγλία στη φαρμακευτική αξιοποίηση του φυτού.

Η κάνναβη ενσωματώθηκε αρχικά στη Βρετανική Φαρμακοποιία και αργότερα στη Φαρμακοποιία των ΗΠΑ, με αποτέλεσμα τη χρήση εκχυλισμάτων κάνναβης ως ηρεμιστικά, υπνωτικά και σπασμολυτικά τόσο στη Βρετανία, όσο και σε αγγλόφωνες περιοχές ανά τον κόσμο στα τέλη του 19^{ου} και στις αρχές του 20^{ου} αιώνα⁷.

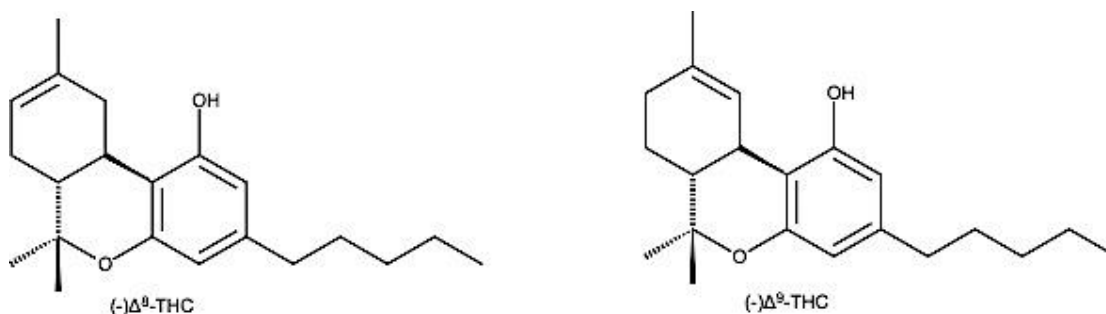
Το 1932 η Βρετανική Φαρμακοποιία απέσυρε επίσημα την κάνναβη και το 1941 ακολούθησε την ίδια πρακτική και η Φαρμακοποιία των ΗΠΑ, χωρίς όμως ιδιαίτερες διαμαρτυρίες, αφού η κλινική χρήση της μαριχουάνας είχε παραγκωνιστεί μέχρι εκείνο το σημείο⁸. Το πιο σημαντικό μειονέκτημα του φαρμακευτικού σκευάσματος ήταν η πολύ μικρή διάρκεια ζωής του πολύπλοκου φυτικού εκχυλίσματος, το οποίο οδήγησε σε αντικατάσταση της κάνναβης από οπιοειδή και συνθετικά φάρμακα με μεγαλύτερη αξιοπιστία τον 20^ο αιώνα^{5,9}.

Τα τελευταία χρόνια το κλινικό ενδιαφέρον έχει εστιάσει στις φαρμακευτικές ιδιότητες της κάνναβης. Η διερεύνηση της φαρμακολογίας του φυτού οδηγεί τον ιατρικό κλάδο στην χρησιμοποίηση κανναβινοειδών σε όλο και μεγαλύτερη κλίμακα. Ωστόσο, η κάνναβη ή αλλιώς μαριχουάνα συνεχίζει να βρίσκεται στο επίκεντρο κοινωνικών, νομικών και ιατρικών διενέξεων με την ισχυρή ψυχότροπη δράση της να δημιουργεί διαφορετικούς τρόπους χρήσης της από τη φαρμακευτική αξιοποίησή της¹⁰. Το 1996, η Καλιφόρνια έγινε το πρώτο κράτος που επιτρέπει τη νόμιμη πρόσβαση και τη χρήση βοτανικής κάνναβης για ιατρικούς σκοπούς κάτω από την επίβλεψη των ιατρών με την εφαρμογή του νόμου περί παρηγορητικής χρήσης. Από το 2017, είκοσι οκτώ πολιτείες της Αμερικής, όπως για παράδειγμα η Ουάσινγκτον, έχουν θεσπίσει νομοθεσία που διέπει την πώληση και τη διανομή της φαρμακευτικής κάνναβης, ενώ είκοσι ένα κράτη στην Αμερική θα αποποινικοποιήσουν τη μαριχουάνα και θα εξαλείψουν την απαγόρευση κατοχής μικρών ποσοτήτων¹¹.

1.2 Κανναβινοειδή

Τις δεκαετίες του 1930 και 1940 ο Todd και οι συνεργάτες του στη Μεγάλη Βρετανία¹² και ο Adams και οι συνεργάτες του στις ΗΠΑ¹³ αποσαφήνισαν για πρώτη φορά τη δομή των συστατικών της κάνναβης, απομονώνοντας καθαρή κανναβιδιόλη, καθώς και κάποιες άλλες τετραϋδροκανναβινόλες αποδεικνύοντας πως η ψυχοτρόπη δράση του φυτού οφείλεται σε αυτές τις ενώσεις⁶.

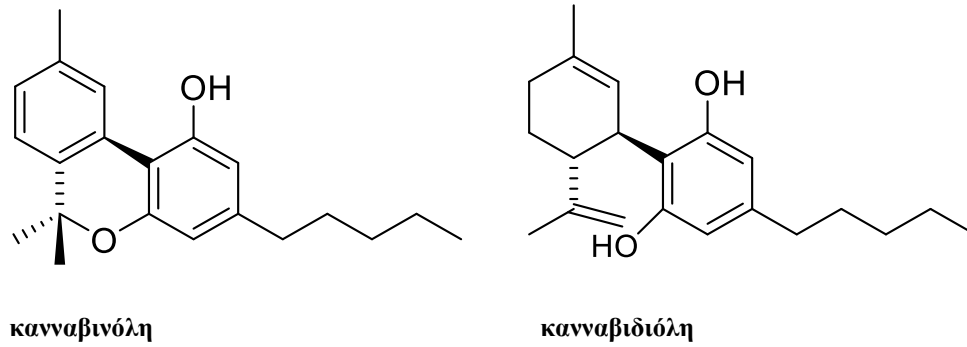
Ως κανναβινοειδή χαρακτηρίζονται οι τερπενοειδείς ενώσεις της κάνναβης και τα παράγωγα αυτών με βασικό ψυχοτρόπο συστατικό της κάνναβης την $(-)\Delta^9$ -6a(R),10a(R)-τετραϋδροκανναβινόλη ($(-)\Delta^9$ -THC). Η απομόνωση και ο χαρακτηρισμός της $(-)\Delta^9$ -THC πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά σε καθαρή μορφή το 1964 από τους Gaoni και Mechoulam^{14,15}. Η $(-)\Delta^9$ -THC είναι μία οπτικά ενεργή ένωση, λιποδιαλυτή, ενώ δεν διαλύεται καθόλου στο νερό¹⁶. Σε ορισμένες ποικιλίες του φυτού συναντάται και μία εξίσου δραστική ένωση, η $(-)\Delta^8$ -6a(R),10a(R)-τετραϋδροκανναβινόλη ($(-)\Delta^8$ -THC)¹⁷, (Σχήμα 1).



Σχήμα 1: Απεικόνιση των $(-)\Delta^8$ -THC και $(-)\Delta^9$ -THC

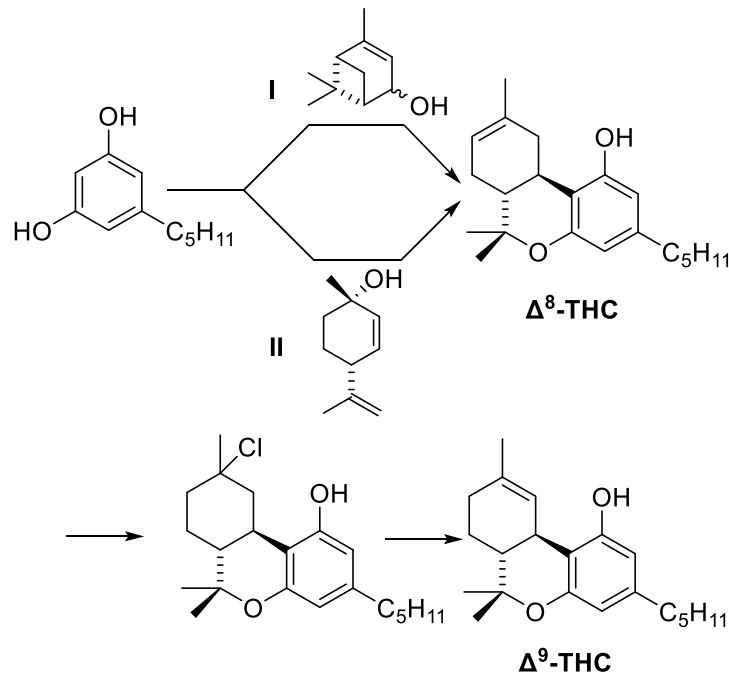
Η ολική σύνθεση των φυσικών κανναβινοειδών, αλλά και η αποσαφήνιση των μοριακών δομών επιτεύχθηκε το 1966 στη Γερμανία από τους Claussen και Korte¹⁸ και το 1972 στο Ισραήλ από τον Mechoulam με τους συνεργάτες του¹⁹. Από την κάνναβη είχαν απομονωθεί επίσης και οι ενώσεις κανναβιδιόλη (CBD) και κανναβινόλη (cannabinol), οι οποίες παράγονται σε υψηλές συγκεντρώσεις από ορισμένα είδη κάνναβης (Σχήμα 2).

Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι η CBD δεν είναι ψυχοδραστική, αλλά εμποδίζει την επίδραση της THC στο νευρικό σύστημα²⁰. Το μη ψυχοτρόπο φυτοκανναβινοειδές, CBD, παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον, λόγω των πολλαπλών, θεραπευτικών ιδιοτήτων του²¹.



Σχήμα 2: Απεικόνιση των φυσικών συστατικών της κάνναβης

Μετά την πρώτη ολική σύνθεση των φυσικών κανναβινοειδών, δημοσιεύθηκαν δύο παραπλήσιες συνθετικές μέθοδοι, οι οποίες χρησιμοποιούνται κατά βάση μέχρι και σήμερα. Πρόκειται για μία συμπύκνωση ενός μονοτερπενοειδούς (I και II) με την ολιβετόλη, προς σχηματισμό της θερμοδυναμικά σταθερότερης (-) Δ^8 -THC. Στη συνέχεια η (-) Δ^8 -THC ισομερειώνεται στη (-) Δ^9 -THC μέσω του σχηματισμού του αντίστοιχου χλωριδίου, από το οποίο αποσπάται υδροχλώριο με εσωτερική προσβολή από τη φαινόλη²² (Σχήμα 3):



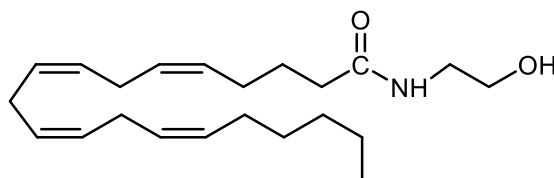
Σχήμα 3: Σύνθεση της (-)Δ⁸-THC και ισομερείωσή της προς τη (-)Δ⁹-THC

Έχοντας ως βασικό στοιχείο τη δομή της (-)Δ⁹-THC, το επιστημονικό ενδιαφέρον συγκεντρώθηκε γύρω από το σχεδιασμό πληθώρας αναλόγων ενώσεων. Περισσότερα από 300 ανάλογα κανναβινοειδών είχαν συντεθεί, μέχρι το 1986 για τη μελέτη των σχέσεων δομής και ψυχότροπης δράσης²³. Καθώς η δράση της (-)Δ⁹-THC χαρακτηρίζεται από υψηλή στερεοεξειδίκευση, προέκυψε η ανάγκη αναζήτησης ενός υποδοχέα που αλληλεπιδρά με τα κανναβινοειδή²².

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, το ενδοκανναβινοειδές σύστημα που σχετίζεται με τις επιπτώσεις του φυτού *Cannabis sativa* αναδύεται ως ιδιαίτερα σημαντικός στόχος της φαρμακοθεραπείας²⁴. Πιο συγκεκριμένα, προσδιορίζονται εκλεκτικές θέσεις δέσμευσης των κανναβινοειδών ενώσεων στον εγκέφαλο, μέσω της χρήσης ενός δραστικού δικυκλικού κανναβινοειδούς, CP-55,940 - το τριτωμένο ανάλογο, του οποίου ήταν ραδιοεπισημασμένο στην έρευνα.

Το 1988 πραγματοποιείται ο χαρακτηρισμός και η κλωνοποίηση του πρώτου υποδοχέα των κανναβινοειδών, ο οποίος ονομάστηκε CB1. Το 1993 ο Munro και οι συνεργάτες του ανακαλύπτουν το δεύτερο υποδοχέα των κανναβινοειδών, ο οποίος ονομάστηκε CB2 και εντοπίζεται κυρίως στα ανοσοκύτταρα²⁵.

Το συμπέρασμα που προέκυψε από την παρουσία του υποδοχέα CB1 στον εγκέφαλο, ήταν η ύπαρξη ενδογενών ενώσεων, με τις οποίες αλληλεπιδρά, αφού τα κανναβινοειδή δεν απαντώνται στον εγκέφαλο. Η πρώτη ταυτοποίηση μιας ενδογενούς κανναβινομιμητικής ένωσης πραγματοποιήθηκε το 1990 και αφορούσε μια ένωση με δομή αντίστοιχης με το αιθανολαμίδιο του αραχιδονικού οξέος. Η κανναβινομιμητική αυτή ένωση ονομάστηκε ανανδαμίδα (anandamide) σύμφωνα με το Σανσκριτικό όρο *ananda* που σημαίνει εσωτερική ευτυχία²⁶ (Σχήμα 4).



ανανδαμίδα

Σχήμα 4: Χημική δομή της ανανδαμίδης

Την ανακάλυψη της ανανδαμίδης ακολούθησαν και άλλοι ενδογενείς προσδέτες των υποδοχέων των κανναβινοειδών, όπως η 2-αραχιδονυλογλυκερόλη (2-AG)²⁷, και ο 2-αραχιδονυλαιθέρας της γλυκερίνης, ο οποίος απομονώθηκε από τον εγκέφαλο χοίρου²⁸. Οι ενδογενείς προσδέτες στους υποδοχείς CB1 και CB2 ονομάστηκαν ενδοκανναβινοειδή ή αλλιώς ενδογενή κανναβινοειδή.

Επί του παρόντος, η κανναβιδιόλη χρησιμοποιείται κλινικά σε συνδυασμό με (-)Δ⁹-THC σε παρασκευάσματα με βάση την κάνναβη (SativexR) περιέχοντας ισομοριακή ποσότητα, για τη διαχείριση των νευροπαθητικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη σκλήρυνση κατά πλάκας²⁹. Η ένωση CBD ως μεμονωμένο φάρμακο δημιουργεί σημαντικό ενδιαφέρον, λόγω των ευεργετικών νευροπροστατευτικών^{30,31,32}, αντιεπιληπτικών^{33,34}, υπόξυ ισχαιμικών^{35,36}, αγγολυτικών^{37,38}, αντιψυχωσικών³⁹, αναλγητικών⁴⁰, αντιφλεγμονοδών^{41,42}, αντι-ασθματικών^{43,44} και αντικαρκινικών ιδιοτήτων^{45,46}.

Το 2016, η φαρμακευτική εταιρεία GW ανέφερε τα πρώτα θετικά αποτελέσματα της κανναβιδιόλης (EpidiolexR) σε κλινικές δοκιμές φάσης III για διαταραχές κατάθλιψης ανθεκτικές σε προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των συνδρόμων Lennox-Gastaut και Dravet⁴⁷. Ωστόσο, οι μοριακοί στόχοι που εμπλέκονται στις ποικίλες θεραπευτικές ιδιότητες της ένωσης CBD εξακολουθούν να μην είναι πολύ κατανοητοί⁴⁸.

Σε αντίθεση με την (-)Δ⁹-THC, η CBD δεν δεσμεύεται στην ορθοστερική θέση δέσμησης των υποδοχέων κανναβινοειδών CB1 και CB2⁴⁹. Παρά την έλλειψη ορθοστερικής συγγένειας, η CBD ανταγωνίζεται τις επιδράσεις των CB1 / CB2 αγωνιστών CP-55,940 και WIN55212 στον CB1 ποντικού και στους ανθρώπινους υποδοχείς CB2^{50,51}. Επομένως, είναι πιθανή η δραστηριότητα της CBD σε αυτούς τους υποδοχείς να πραγματοποιείται αλλοστερικά. Σε μια πρόσφατη αναφορά, η CBD αποδείχθηκε ότι λειτουργεί ως αρνητικός αλλοστερικός διαμορφωτής της (-)Δ⁹-THC και του ενδογενούς κανναβινοειδούς 2-AG^{52,53}.

Επίσης έχει αποδειχθεί ότι η κανναβιδιόλη τροποποιεί την ενδοκανναβινοειδή τόνωση παρεμποδίζοντας την κυτταρική πρόσληψη της ενδογενούς ανανδαμίδης⁵³. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η CBD λειτουργεί ως ανταγωνιστής της ανανδαμίδης για τη δέσμηση σε πρωτεΐνες δέσμησης λιπαρών οξέων (FABPs), οι οποίες είναι ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη μεταφορά ανανδαμίδης στο ένζυμο υδρολάση αμιδίου λιπαρού οξέος (FAAH)⁵³.

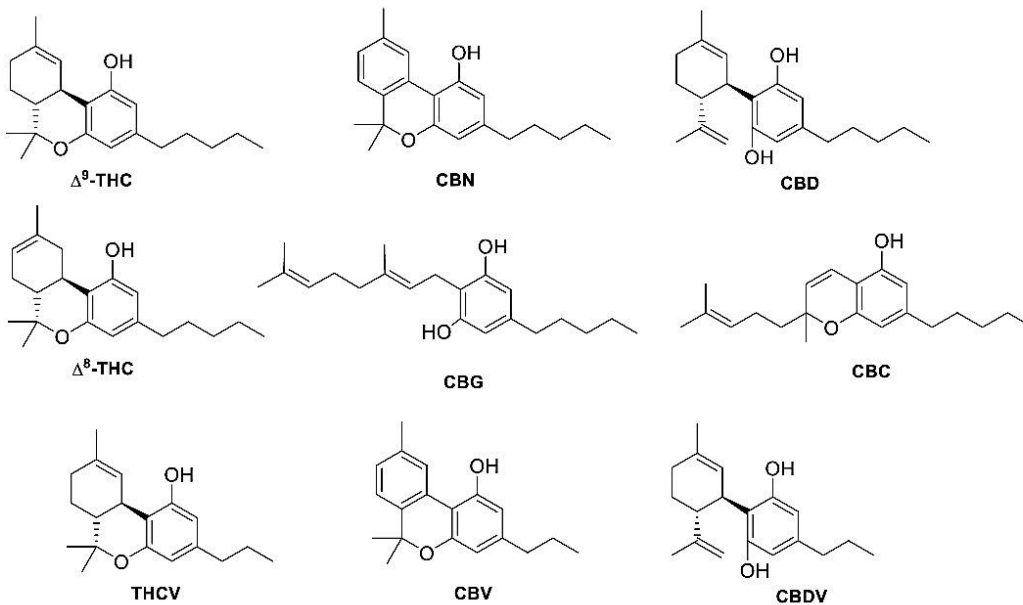
Η διαμόρφωση του υποδοχέα GPR55 με CBD έχει αξιολογηθεί σε διαφορετικές οδούς σηματοδότησης. Η CBD δρα ως ανταγωνιστής που παρεμποδίζει τη δέσμευση του [35S]GTPγS και τη δραστηριότητα των Rho πρωτεϊνών^{54,55,56}, ρυθμίζοντας την κινητικότητα ιόντων Ca^{2+} ^{57,58} και την πρόσληψη β-αρρεστίνης⁵⁹.

Επιπλέον, η CBD έχει προταθεί ως ανταγωνιστής του υποδοχέα κανναβινοειδών GPR18^{60,61}. Ορισμένες ενέργειες της CBD, όπως οι αντιφλεγμονώδεις και οι ανοσοκατασταλτικές της επιδράσεις, φαίνεται ότι παρεμβαίνουν μερικώς στους υποδοχείς της σεροτονίνης και της αδενοσίνης, οι οποίοι δεν θεωρούνται μέρος του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος. Για παράδειγμα, η CBD δρα ως πλήρης αγωνιστής του 5-HT_{1A}, ως ασθενής μερικός αγωνιστής του 5-HT_{2A} και ως μη ανταγωνιστικός ανταγωνιστής του 5HT_{3A}^{62,63,64}. Έρευνες μελετούν και την ικανότητα ενεργοποίησης του υποδοχέα αδενοσίνης A_{1A} από την κανναβιδιόλη⁶⁵.

Άλλοι μοριακοί στόχοι έχουν επίσης μελετηθεί, μεταξύ των οποίων οι πυρηνικοί υποδοχείς PPARγ^{66,67,68}, οι υποδοχείς της γλυκίνης^{69,70}, οι υποδοχείς GABA_A⁷¹ και τα κανάλια παροδικού δυναμικού υποδοχέα (TRP)^{72,73}. Μελέτες που επικεντρώθηκαν στην πιθανή επιγενετική ρύθμιση των γονιδίων δέρματος από την CBD αποκάλυψαν ότι η κανναβιδιόλη είναι ένας μεταγραφικός καταστολέας που μπορεί να ελέγξει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και τη διαφοροποίησή τους, μέσω της μεθυλίωσης του DNA⁷⁴. Ωστόσο, οι μηχανισμοί δράσης της κανναβιδιόλης στις παραπάνω περιπτώσεις παραμένουν ακόμη πολύπλοκοι και χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την αποσαφήνισή τους.

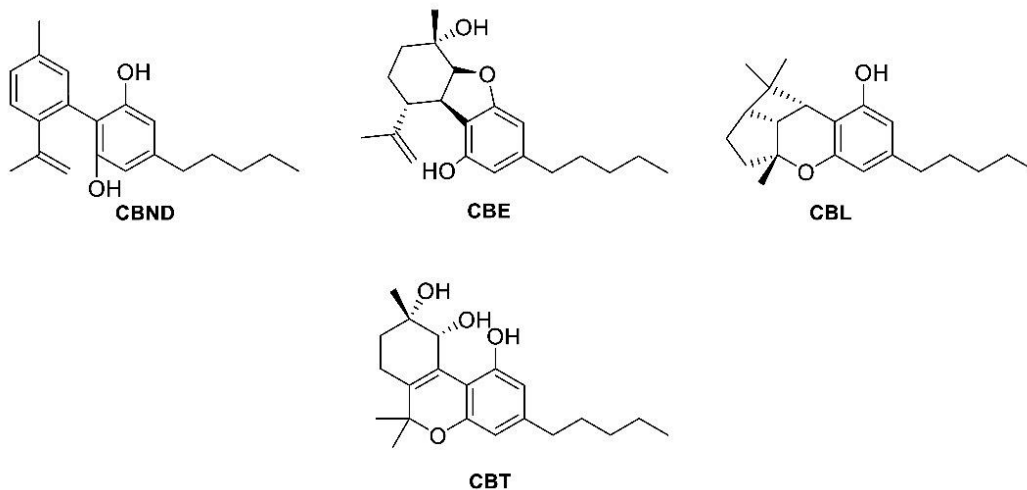
1.3 Φυτικά κανναβινοειδή

Μέχρι σήμερα περισσότερα από 200 κανναβινοειδή, τα λεγόμενα φυτοκανναβινοειδή (pCB), έχουν απομονωθεί από το φυτό της κάνναβης. Αντίθετα με άλλα φυσικά φάρμακα, όπως τα οπιοειδή, η νικοτίνη, η κοκαΐνη ή η καφεΐνη, τα κανναβινοειδή δεν περιέχουν άζωτο και επομένως δεν είναι αλκαλοειδή. Τα περισσότερα φυτοκανναβινοειδή αποτελούνται από 21 άτομα άνθρακα και έχουν κοινά δομικά χαρακτηριστικά, που περιλαμβάνουν έναν δακτύλιο διβενζοπυρανίου και μια υδρόφοβη αλκυλική αλυσίδα, η οποία εμφανίζει κάποιες παραλλαγές ως προς το μήκος της στον C3 του αρωματικού δακτυλίου. Τα κανναβινοειδή με τη μεγαλύτερη αφθονία στο φυτό είναι η Δ⁹-τετραϋδροκανναβινόλη [(-)Δ⁹-THC], η Δ⁸-τετραϋδροκανναβινόλη [(-)Δ⁸-THC], η κανναβινόλη (CBN), η κανναβιδιόλη (CBD), η κανναβιγερόλη (CBG), και τα κανναβιχρωμένα (CBC). Στα πιο συνήθη ομόλογα η n-πεντυλο πλευρική αλυσίδα αντικαθίσταται από μια n-προπυλομάδα και τα ανάλογα ονομάζονται με την κατάληξη «βαρίνη», όπως για παράδειγμα η Δ⁹-τετραϋδροκανναβιβαρίνη (THCV), η κανναβιβαρίνη (CBV) και η κανναβιδιβαρίνη (CBDV) (Σχήμα 5)⁷⁵.



Σχήμα 5: Οι δομές των φυτικών κανναβινοειδών σε μεγαλύτερη αφθονία στην *Cannabis sativa* L⁷⁵.

Άλλα φυτικά κανναβινοειδή, τα οποία απαντώνται σε πολύ μικρότερες συγκεντρώσεις στο φυτό είναι η κανναβινοδιόλη (CBND), η κανναβιελσοΐνη (CBE), η κανναβικυκλόλη (CBL) και η κανναβιριόλη (CBT) έχουν επίσης αποτελέσει αντικείμενο μελέτης τις τελευταίες δεκαετίες (Σχήμα 6)⁷⁶.

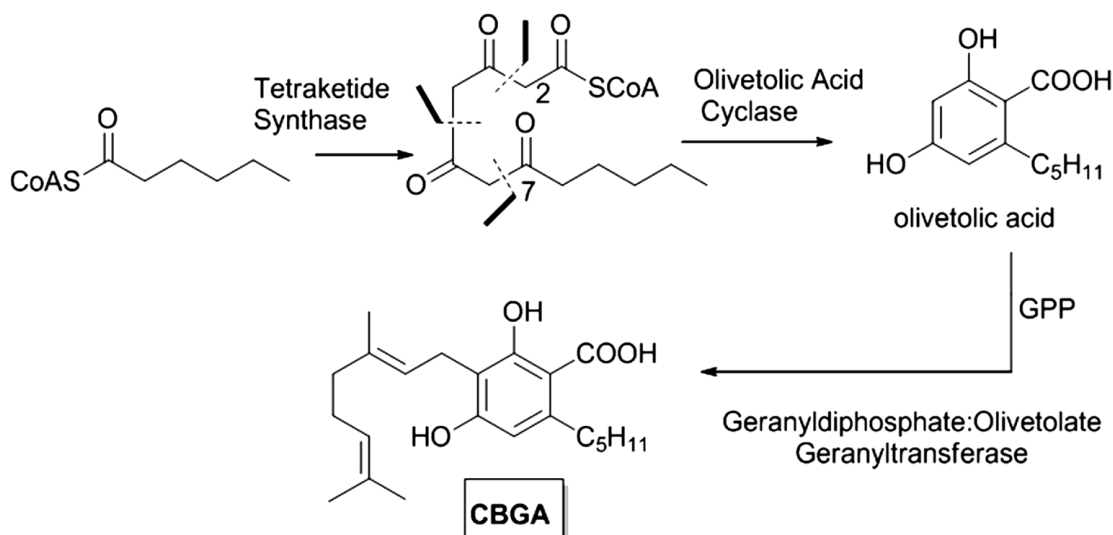


Σχήμα 6: Οι δομές των φυτικών κανναβινοειδών σε μικρότερη αφθονία στην *Cannabis sativa* L⁷⁵.

Τα φυτοκανναβινοειδή δείχνουν διαφορετικές συγγένειες για τους υποδοχείς CB1 και CB2. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια, έχουν εντοπιστεί για ορισμένα φυτικά κανναβινοειδή μοριακοί στόχοι εκτός του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος. Αυτές οι ενώσεις φαίνεται πως αλληλεπιδρούν με άλλους υποδοχείς, συζευγμένους με G-πρωτεΐνες, όπως οι πιθανοί υποδοχείς κανναβινοειδών GPR55 και GPR18.

Η πρόταση ενός βιογενετικού ορισμού των φυτικών κανναβινοειδών, ο οποίος χωρίζει τον φυτοκανναβινοειδή χημειότυπο σε μια αλκυλο- και μια β-αραλκυλική έκδοση αναφέρεται στις σχέσεις των φυτοκανναβινοειδών από διαφορετικές πηγές. Τα φυτικά κανναβινοειδή που προέρχονται από αλειφατικούς κετιδικούς εκκινητές είναι κατά βάση περιορισμένης διανομής στη φύση, ενώ τα ανάλογα αρωματικών κετιδίων με φαινυλικού τύπου υποκαταστάτες χαρακτηρίζονται από ευρύτερη κατανομή, όχι μόνο σε φυτά αλλά σε ζιζανιοκτόνα και μύκητες. Η ποικιλομορφία των φυτοκανναβινοειδών μπορεί τουλάχιστον εν μέρει, να οφείλεται σε μη ενζυματικούς μετασχηματισμούς, οι οποίοι προκαλούνται από τη θερμότητα, το φως και το ατμοσφαιρικό οξυγόνο σε ένα περιορισμένο σύνολο κύριων συστατικών. Ορισμένα φυτικά κανναβινοειδή στοχεύουν πυρηνικούς υποδοχείς, διαύλους ιόντων, μεταγραφικούς παράγοντες και υποδοχείς καναλιών παροδικού δυναμικού (TRPs) προσφέροντας έτσι την ευκαιρία πρόσβασής τους στον επιθυμητό τομέα της φαρμακευτικής⁷⁷.

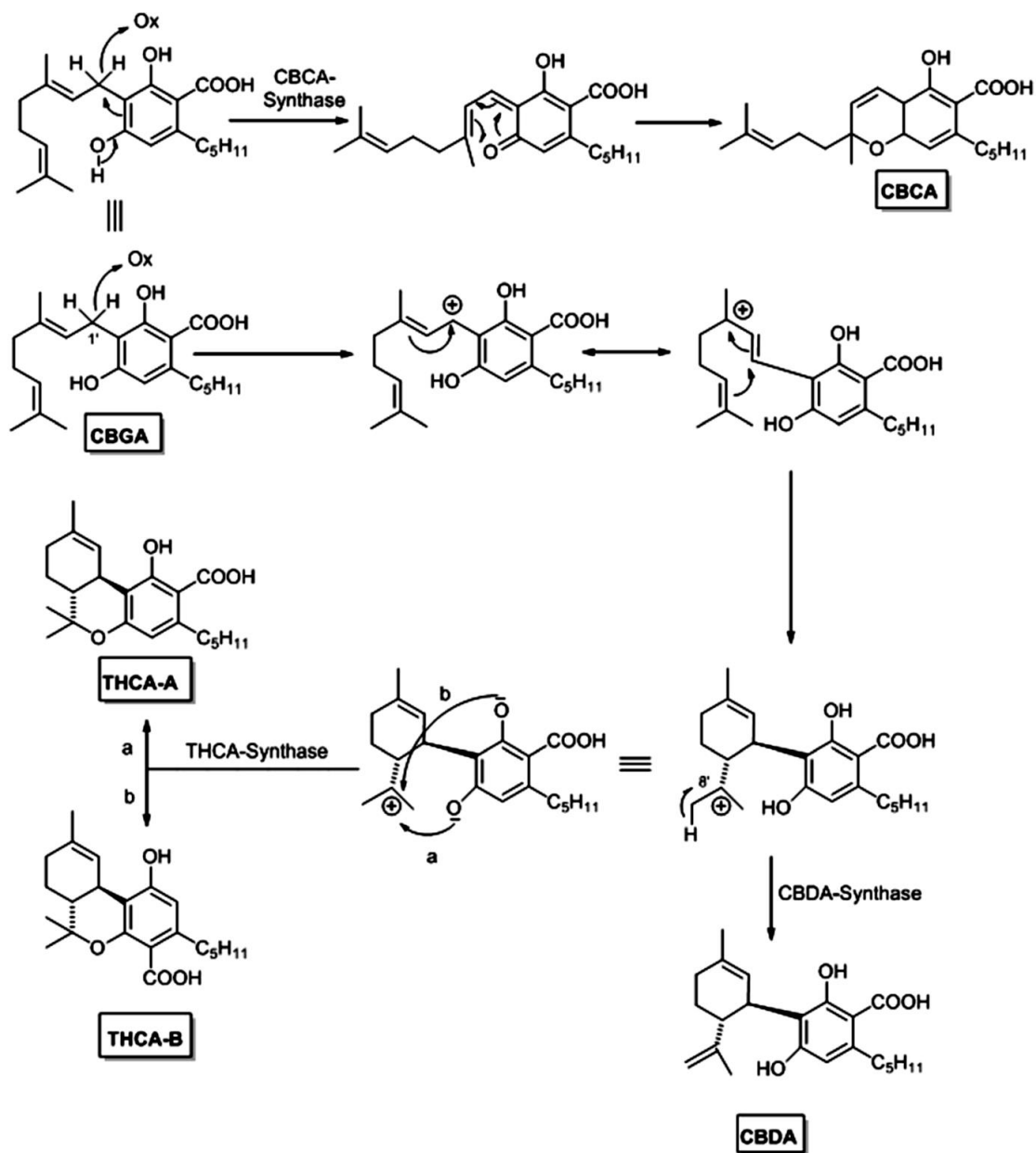
Κατόπιν έρευνας σε φρέσκα δείγματα κάνναβης, ανακαλύφθηκε ότι η καρβοξυλική εκδοχή των φυτικών κανναβινοειδών υπερεπερνούσε σε σχέση με τις αντίστοιχες ουδέτερες μορφές τους. Ακολούθησε η υπόθεση ότι όλα τα ουδέτερα φυτικά κανναβινοειδή προέρχονται από την κυρίως μη ενζυματική αποκαρβοξυλίωση των καρβοξυλιωμένων εκδοχών τους. Κατά συνέπεια το ολιβετολικό οξύ και όχι η ολιβετόλη ήταν η πραγματική αρωματική πρόδρομη ένωση στη βιοσύνθεση των φυτικών κανναβινοειδών.



Σχήμα 7: Το ολιβετολικό οξύ αποτελεί την πρόδρομη ένωση στη βιοσύνθεση των φυτικών κανναβινοειδών, η οποία οδηγεί στην παραγωγή της κανναβιγερολικού οξέος (CBGA)

Ο Mechoulam υποστήριξε ότι η κανναβιγερόλη (CBG) είναι η πρόδρομη ένωση των φυτικών κανναβινοειδών, διότι η ένωση αυτή έχει το χαμηλότερο αριθμό οξειδωσης για το τμήμα ισοπρενυλίου. Κατά συνέπεια η κανναβιγερόλη μπορεί να σχηματίζεται με C-ισοπρενυλίωση του ολιβετολικού οξέος με διφωσφορικό γερανύλιο και στη συνέχεια να μετατρέπεται σε CBD, THC και τελικά CBN. Η παραπάνω διαδικασία καταλύεται από μία τρανσφεράση, η οποία ονομάζεται γερανυλοδιφωσφορική ολιβετολική γερανυλτρανσφεράση²².

Από CBGA δημιουργούνται τα αντίστοιχα CBCA, CBDA και Δ⁹-THCA, μέσω ισοπρενυλίωσης που καταλύεται από την οξειδωτική δραστηριότητα μια κυκλάσης. Η αντίδραση περιλαμβάνει την άντληση υδριδίου από βενζαλλυλικό άνθρακα τερπενυλίου και το κατιόν που σχηματίζεται δίπλα από το διπλό δεσμό καθιστά δυνατή τη δημιουργία κυκλοεξενίου των CBDA και Δ⁹-THCA, μέσω ηλεκτρονιόφιλης κυκλοποίησης⁷⁸.



Σχήμα 8: Η βιοσυνθετική προέλευση των κυριότερων φυτικών κανναβινοειδών⁷⁷

1.4 Μηχανισμός δράσης των κανναβινοειδών

Η ψυχότροπη δράση της κανναβινοειδούς ένωσης (-) Δ^9 -THC έθεσε το ερώτημα, σχετικά με τη θεωρία που στηρίζει το μηχανισμό δράσης της. Πιο συγκεκριμένα, η διεύρυνση του μηχανισμού δράσης των κανναβινοειδών οδήγησε σε δύο πιθανά συμπεράσματα. Σύμφωνα με την πρώτη θεωρία, η ένωση (-) Δ^9 -THC συνδέεται σε συγκεκριμένους υποδοχείς αντίστοιχους με αυτούς της κοκαΐνης και των οπιοειδών. Η δεύτερη θεωρία υποστήριξε πως τα κανναβινοειδή διαταράσσουν τη λιπιδική διπλοστοιβάδα των

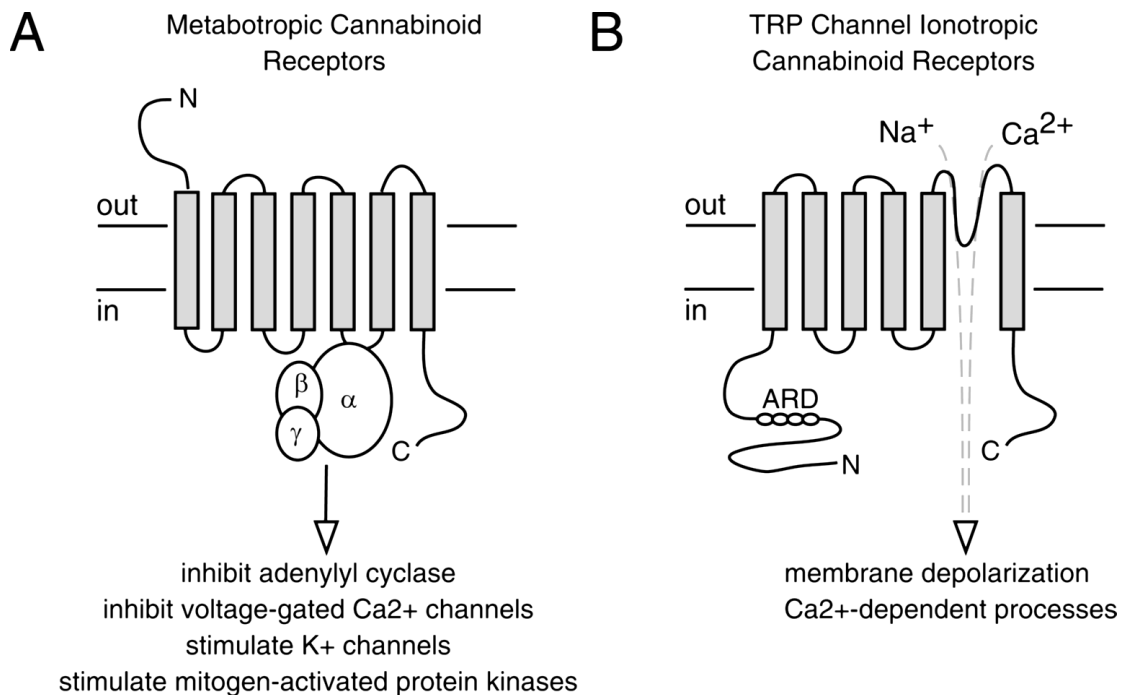
μεμβρανών, αλληλεπιδρώντας με αυτή ως λιπόφιλα μόρια και επηρεάζοντας το δυναμικό των νευρωνικών μεμβρανών⁷⁹.

Το γεγονός ότι η φαρμακολογική δράση των κανναβινοειδών επηρεάζεται από την χημική δομή τους, οδήγησε στο συμπέρασμα πως υπάρχουν υποδοχείς για τις κανναβινοειδείς ενώσεις. Επιπλέον, είχαν καταγραφεί μελέτες, σχετικά με την στερεοεξειδίκευση που επιδεικνύουν τα χειρόμορφα κανναβινοειδή, όπως για παράδειγμα η δράση της ένωσης (-)- Δ^9 -THC, η οποία εμφανίζεται αντίστοιχη με εκείνη των αγωνιστών σε καθορισμένες τάξεις υποδοχέων^{80,81}.

Το 1984 ο Howlett κατάφερε να αποδείξει την αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης σε καλλιέργειες νευροβλαστωμικών κυττάρων, λόγω μείωσης των επιπέδων της κυκλικής 3',5'-μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) από τα κανναβινοειδή. Η πεπτιδική τοξίνη του κοκίτη είναι ευαίσθητη ως προς τη συγκεκριμένη δράση και σχετίζεται φαρμακολογικά με αυτήν, επιβεβαιώνοντας πως η απόκριση διαμεσολαβείται από έναν υποδοχέα, συνδεδεμένο με G πρωτεΐνες. Η συγκεκριμένη ανακάλυψη κατέστησε τους υποδοχείς των κανναβινοειδών μέλη μιας μεγάλης οικογένειας υποδοχέων με γνωστές βιοχημικές ιδιότητες^{79,82}. Η επιβεβαίωση των παραπάνων, επήλθε με την κλωνοποίηση του υποδοχέα CB1 από εγκέφαλο επίμυα το 1990 και του υποδοχέα CB2 το 1993.

Η δράση των υποδοχέων, επιτυγχάνεται αρχικά με την ενεργοποίηση των G πρωτεϊνών, η οποία ανάλογα με το σύστημα ενδοκυτταρικών μεσολαβητών που έχει ακολουθηθεί, οδηγεί στην αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης, την αύξηση της αγωγιμότητας των διαύλων καλίου ή τη μείωση της αγωγιμότητας των διαύλων ασβεστίου⁸³.

Οι μεταβατικοί διάυλοι δυναμικού υποδοχέα (κανάλια TRP) είναι μια ομάδα διαύλων ιόντων που εντοπίζονται κυρίως στη μεμβράνη πλάσματος πολλών τύπων ζωικών κυττάρων. Στο δέρμα, τα κανναβινοειδή λιπίδια, είτε είναι ενδογενή είτε εξωγενούς προέλευσης, είναι ικανά να ρυθμίζουν πολυάριθμα φαινόμενα που αφορούν την αίσθηση, την ομοιόσταση και τη φλεγμονή. Πολλά από τα αποτελέσματα ερευνών, σχετικά με τα συγκεκριμένα φαινόμενα δείχνουν ότι αυτά μεσολαβούνται από μεταβολοτροπικούς υποδοχείς κανναβινοειδών. Ωστόσο σε έναν αναπτυσσόμενο οργανισμό υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία ότι κανάλια TRP μπορούν να λειτουργήσουν ως ιοντοτροπικοί υποδοχείς κανναβινοειδών. Επιπλέον, πολλά από τα κανάλια TRP εμπλέκονται στενά στις δερματικές διεργασίες που περιλαμβάνουν την έναρξη της αντίληψης του πόνου, της θερμοκρασίας και της φαγούρας, στη διατήρηση της επιδερμικής ομοιόστασης, στη ρύθμιση των θυλακίων της τρίχας και των σμηγματογόνων αδένων, καθώς και στη ρύθμιση της δερματίτιδας. Ως εκ τούτου, οι ιοντοτροπικοί υποδοχείς κανναβινοειδών αντιπροσωπεύουν δυνητικά ελκυστικούς στόχους για τη θεραπευτική χρήση κανναβινοειδών στην αντιμετώπιση αισθητήριων και δερματολογικών ασθενειών⁸⁴.



Σχήμα 9: Σύγκριση μεταβολοτροπικών και ιοντοτροπικών υποδοχέων κανναβινοειδών. (A) Οι μεταβολοτροπικοί υποδοχείς αποτελούνται από επτά διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που μεταδίδουν το σήμα μέσω ετεροτριμερικών πρωτεϊνών G. (B) Τα κανάλια TRP έχουν έξι διαμεμβρανικούς τομείς, όπου οι τέσσερις υπομονάδες σχηματίζουν έναν λειτουργικό διάυλο, ο οποίος μεσολαβεί για την εισρόή ιόντων νατρίου και/ή ασβεστίου⁸⁴.

Οι κανναβινεργικές ενώσεις ανάλογα με τα ηλεκτρονικά και στερεοχημικά τους χαρακτηριστικά, προσανατολίζονται και διευθετούνται στο εσωτερικό της λιπιδικής διπλοστοιβάδας, αλληλεπιδρώντας με αυτήν ως αμφιπαθητικοί προσδέτες. Στη συνέχεια οι υποδοχείς CB1 και CB2 αντίστοιχα δρουν μέσω των G πρωτεϊνών αναστέλλοντας τη δράση της αδενυλικής κυκλάσης εναντιοεκλεκτικά και δοσολογικά εξαρτώμενα. Η αδενυλική κυκλάση με τη σειρά της, ως διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εντοπίζεται στο κυτοσόλιο, καταλύει το σχηματισμό του cAMP από την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), παρέχοντας σε πολλά κανναβινομιμητικά μόρια αναλγητική δράση^{24,85}.

Η αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης από την ενεργοποίηση του CB1 υποδοχέα, έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβολή της αγωγιμότητας των διαύλων καλίου⁷⁹. Η κατάλυση του σχηματισμού cAMP οδηγεί σε ελάττωση της δραστηριότητας της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA) και κατ'επέκταση επηρεάζει τη φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών του δυναμικά εξαρτώμενου διαύλου ιόντων K^+ ^{10,86}. Επιπλέον, ο υποδοχέας CB1 αναστέλλει τη δράση των διαύλων ιόντων Ca^{2+} , οι οποίοι λειτουργούν ως N-νευροδιαβιβαστές⁸⁷.

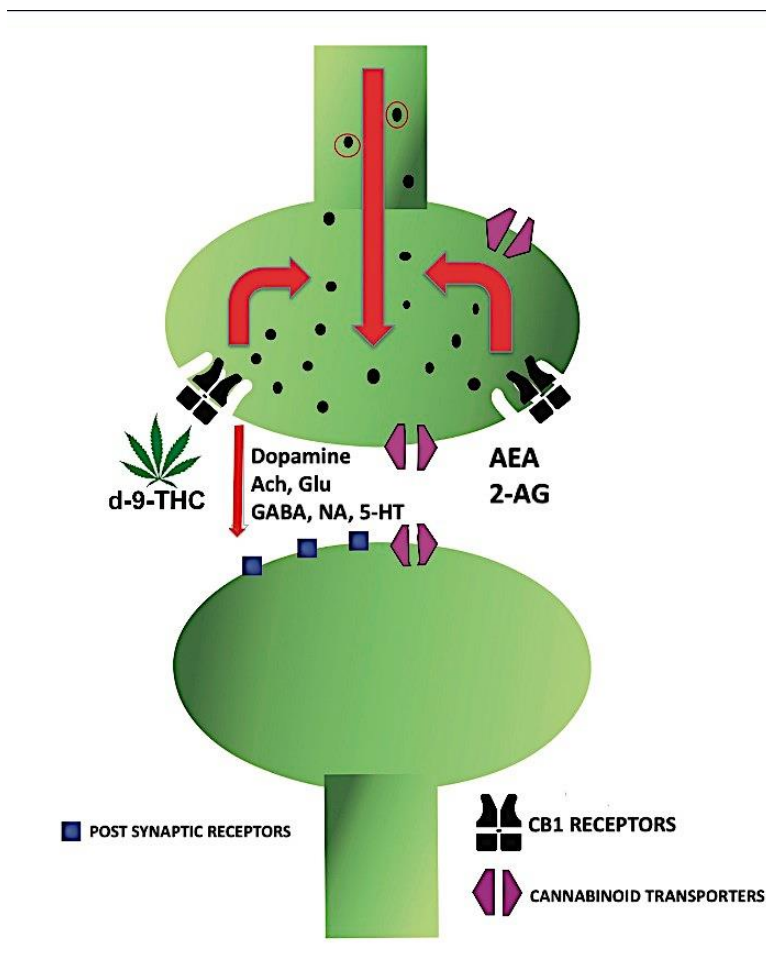
Τέλος αξίζει να αναφερθούν ορισμένα παραδείγματα διαφορετικών τελεστών που συνδέονται με τη δράση των κανναβινοειδών υποδοχέων, μέσω των G πρωτεϊνών, όπως για παράδειγμα η δράση της φωσφολιπάσης με σκοπό την παραγωγή αραχιδονικού οξέος, η έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα Krox-24 και η ενεργοποίηση της MAP-κινάσης (Mitogen-Activated Protein Kinase)^{10,79}.

1.5 Υποδοχείς των κανναβινοειδών

Οι υποδοχείς CB1Rs εντοπίζονται κυρίως στον εγκέφαλο, τα βασικά γάγγλια, το μεταιχμιακό σύστημα, τον υπόκαμπο και την παρεγκεφαλίδα, αλλά εκφράζονται επίσης και στο περιφερικό νευρικό σύστημα, το ήπαρ, το θυρεοειδή, τη μήτρα, τα οστά και τους όρχεις⁸⁸. Οι υποδοχείς CB2Rs εκφράζονται ως επί το πλείστον σε ανοσοκύτταρα, σπλήνα και στο γαστρεντερικό σύστημα και σε κάποιο βαθμό στον εγκέφαλο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα^{88,89}. Είναι ενδιαφέρον ότι και οι CB1Rs και οι CB2Rs βρίσκονται επίσης στον ανθρώπινο πλακούντα και έχει αποδειχθεί ότι παίζουν ρόλο στη ρύθμιση της δραστηριότητας μεταφορέων σεροτονίνης. Πράγματι, περαιτέρω έρευνες αποκάλυψαν ότι το ενδοκανναβινοειδές σύστημα παίζει επίσης σημαντικό ρόλο σε διάφορες πτυχές της ανθρώπινης αναπαραγωγής⁹⁰.

Στον εγκέφαλο, οι CB1Rs βρίσκονται στα τερματικά των κεντρικών και περιφερειακών νευρώνων, όπου κυρίως προκαλούν ανασταλτική δράση στη συνεχή απελευθέρωση ενός αριθμού διεγερτικών και ανασταλτικών ντοπαμινεργικών συστημάτων νευροδιαβιβαστών γ-αμινοβουτυρικού οξέος (gamma-aminobutyric acid, GABA), γλουταμινεργικού, σεροτονινεργικού, νοραδρεναλίνης και ακετυλοχολίνης (Σχήμα 10). Λόγω της εμπλοκής αυτών των συστημάτων και του συγκεκριμένου τρόπου κατανομής του υποδοχέα CB1 στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), επηρεάζονται λειτουργίες όπως η γνώση, η μνήμη, η κίνηση και η αντίληψη του πόνου⁸⁰. Η απελευθέρωση των ενδοκανναβινοειδών, από τις μετασυναπτικές θέσεις έως τη συναπτική σχισμή πραγματοποιείται ως απόκριση στην αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου. Στη συνέχεια, τα ενδοκανναβινοειδή δρουν ως νευροδιαβιβαστές σε προσυναπτικά τοποθετημένα CB1Rs για να διατηρήσουν την ομοιόσταση και να αποτρέψουν την υπερβολική νευρωνική δραστηριότητα^{80,91}. Ακολούθως απομακρύνονται ταχέως από τον εξωκυτταρικό χώρο με μεταφορείς κανναβινοειδών, οι οποίοι συχνά αναφέρονται ως μεταφορείς μεμβράνης ανανδαμίδιου. Αυτοί οι μεταφορείς διευκολύνουν τη διάσπαση των ενδοκανναβινοειδών ενώσεων

εσωτερικοποιώντας τα μόρια και επιτρέποντας την πρόσβασή τους στην υδρολάση του αμιδίου λιπαρού οξέος (fatty acid amide hydrolase)⁹².



Σχήμα 10: Οι υποδοχείς CB1 – αποτελέσματα ενδοκανναβινοειδών και (-)- Δ^9 -THC. Η απελευθέρωση του ανανδαμιδίου (AEA) και της 2-αραχιδονυλογλυκερόλης (2-AG) για την αναστολή του γλουταμινικού (Glu), του Gamma-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), της ακετυλοχολίνης (NA) και σεροτονίνης (5-HT). Τα ενδοκανναβινοειδή απομακρύνονται από τον εξωκυτταρικό χώρο από τους κανναβινοειδείς μεταφορείς⁴.

Οι υποδοχείς κανναβινοειδών CB1 και CB2 είναι μεμβρανοικοί υποδοχείς, συνδέονται με G πρωτεΐνες και αποτελούνται από επτά διαμεμβρανικές έλικες, με θέση αναγνώρισης-σύνδεσης στην εξωτερική πλευρά της μεμβράνης και ρυθμιστική θέση της δράσης τους στο κυτοσόλιο⁸⁷. Δρουν ανασταλτικά ως προς την αδενυλική κυκλάση και ενεργοποιούν την πρωτεϊνική MAP-

κινάση. Έχουν κλωνοποιηθεί υποδοχείς CB1 από επίμυα, άνθρωπο και ποντικό παρουσιάζοντας εξαιρετικά μεγάλη ομολογία μεταξύ αυτών των ειδών (97-99%), ενώ ο υποδοχέας CB2 ποντικού παρουσιάζει 82% ομολογία με τον ανθρώπινο κλώνο. Σε σχέση με τον CB1, ο υποδοχέας CB2 παρουσιάζει συνολική ομολογία 44% και 68% ομολογία εντός των διαμεμβρανικών περιοχών⁹⁴. Η προβλεπόμενη αλληλουχία αμινοξέων για τον υποδοχέα CB1 διατηρείται σταθερή μεταξύ των ειδών ανθρώπου, ποντικού και επίμυα που έχουν μελετηθεί. Αντιθέτως, η αλληλουχία του υποδοχέα CB2 μεταβάλλεται παρουσιάζοντας μεγάλες διακυμάνσεις κατά τη σύγκριση των υποδοχέων ανθρώπου και ποντικού¹⁹.

Η αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης από την ενεργοποίηση του υποδοχέα CB1, προκαλεί τη μείωση των επιπέδων του κυκλικού AMP. Ως συνέπεια αυτού, παρουσιάζεται η ενίσχυση των δυναμικά εξαρτώμενων και εξωτερικά ρυθμιζόμενων διαύλων K^+ . Η ενίσχυση αυτή έρχεται ως αποτέλεσμα της ελαττωμένης φωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης των διαύλων K^+ από την κινάση A⁹⁵. Αλλα συστήματα ενδοκυτταρικών μεσολαβητών, τα οποία σχετίζονται με τις G πρωτεΐνες και χρησιμοποιούνται από τον υποδοχέα CB1 είναι η αναστολή διαύλων Ca^{2+} N-τύπου, η ενεργοποίηση της MAP-κινάσης⁹⁶ και η έκφραση των άμεσων πρώιμων γονιδίων, όπως αναφέρθηκε παραπάνω για το Krox-24.

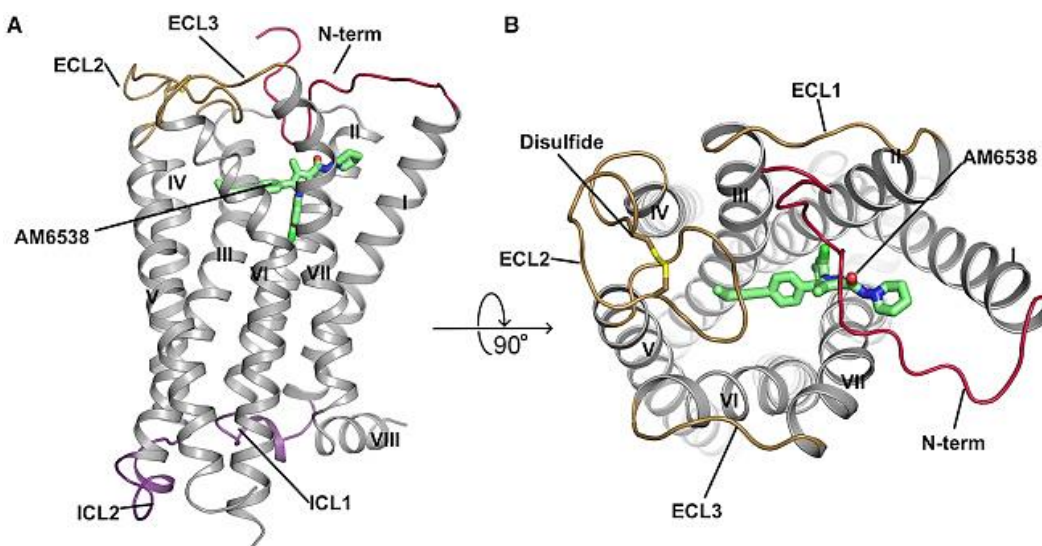
Ο υποδοχέας CB2 εντοπίζεται εκτός ΚΝΣ, κυρίως στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως για παράδειγμα τα μακροφάγα και τα Β κύτταρα. Για αυτόν τον λόγο, ο ρόλος του υποδοχέα στα συγκεκριμένα κύτταρα είναι ανοσορυθμιστικός, ρυθμίζει την απελευθέρωση κυτοκίνης και τη μετανάστευση των ανοσοκυττάρων. Ενδεχομένως, ο υποδοχέας CB2 να ευθύνεται για τις ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες της μαριχουάνας, όπως επίσης και για την αντιφλεγμονώδη δράση της⁹⁷.

Κανονικά οι GPCRs συνδέονται μεταξύ τους, για να σχηματίσουν ένα σύμπλεγμα υποδοχέα. Εντούτοις, οι επιδράσεις σηματοδότησης μπορεί να είναι πολύπλοκες, εξαιτίας του σχηματισμού ετερομερών CB1Rs, τα οποία μπορούν να οριστούν με διαφορετικά μέρη, όπως υπομονάδες, με δύο ή περισσότερους άλλους GPCRs, ιδιαίτερα αν οι GPCRs εκφράζονται πυκνά στον ίδιο νευρώνα. Για παράδειγμα, ένας CB1R μπορεί να σχηματίσει ένα ετερομερές με υποδοχέα D2 της ντοπαμίνης ή σε άλλη περίπτωση μπορεί επίσης να σχηματίσει ένα ετερομερές με δύο άλλους υποδοχείς, όπως ντοπαμίνη D2 και αδενοσίνη A2A⁹⁸. Ως αποτέλεσμα, οι δεσμεύσεις συνδέτη μπορούν να προκαλέσουν μη αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις. Για παράδειγμα, σε ένα σύμπλοκο ετερομερούς, όχι μόνο ο ανταγωνιστής του CB1R αλλά και ο άλλος

ανταγωνιστής του υποδοχέα μπορεί να εμποδίσει την ανασταλτική επίδραση του αγωνιστή CB1R. Αυτό έχει μελετηθεί από τον Marcellino και τους συνεργάτες του, όταν ο ανταγωνιστής CB1R rimonabant και ο συγκεκριμένος ανταγωνιστής A2AK MSX-3 παρεμπόδισαν την ανασταλτική επίδραση του αγωνιστή CB1 επί της επαγόμενης από D2 τύπου αγωνιστή υπερκινητικότητας σε αρουραίους⁹⁹. Υπάρχουν επίσης αποδεικτικά στοιχεία για την ύπαρξη ετερομερών CB1R σε δενδριτικές στήλες των GABA εγκεφαλινεργικών νευρώνων, ιδιαίτερα σε μετασυναπτική θέση¹⁰⁰. Η έκφραση των CB1Rs στο ραβδωτό και ο ρόλος τους στη διαφορική σηματοδότηση μεταξύ διαφορετικών αναπτυξιακών σταδίων και αισθητικοκινητικών και συσσωματικών / περιοριστικών κυκλωμάτων έχουν επίσης αναφερθεί σε μια πρόσφατη μελέτη¹⁰¹. Πιο πρόσφατα έχει αποδειχθεί ότι οι CB2Rs σχηματίζουν ετερομερή με τους CB1Rs στον εγκέφαλο και συνενεργοποιούν αγωνιστικά τους CB1Rs και CB2Rs, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την αρνητική διασταύρωση της φωσφορυλίωσης AKT1 και της ανάπτυξης νευριτών¹⁰².

Μέχρι το 2016 ο σχεδιασμός νέων κανναβινοειδών ενώσεων ως πιθανά φάρμακα βασιζόταν σε μελέτες σχέσης δομής δράσης των κανναβινοειδών με τους υποδοχείς CB1 και CB2, καθώς δεν υπήρχε η κρυσταλλική δομή αυτών. Ο ανταγωνιστής AM6538 χρησιμοποιήθηκε ως υποκαταστάτης στη δημιουργία ενός συμπλόκου με τον υποδοχέα κανναβινοειδών CB1, σε μια μελέτη που αποσκοπούσε στον καθορισμό της δομής του συγκεκριμένου υποδοχέα. Η δημιουργία αυτού του συμπλόκου σταθεροποιούσε τη δομή του υποδοχέα με αποτέλεσμα την κρυσταλλοποίησή του.

Η κρυσταλλική δομή του CB1 στο σύμπλοκο με το AM6538 αποκαλύπτει μια εκτεταμένη και περίπλοκη υπερομοιομοριακή δομή, η οποία συνιστά ένα δίκτυο πολλαπλών εσοχών και καναλιών σε διάφορες περιοχές του υποδοχέα. Πρόκειται για έναν GPCR υποδοχέα με επτά διαμεμβρανικές α-έλικες (I έως VII), οι οποίες συνδέονται με τρεις εξωκυτταρικούς βρόγχους (ECL1-3), τρεις ενδοκυτταρικούς βρόγχους (ICL1-3) και μία αμφιπαθική έλικα VII¹⁰³.



Σχήμα 11: Η κρυσταλλική δομή του συμπλόκου υποδοχέα CB1 με τον ανταγωνιστή AM6538¹⁰³.

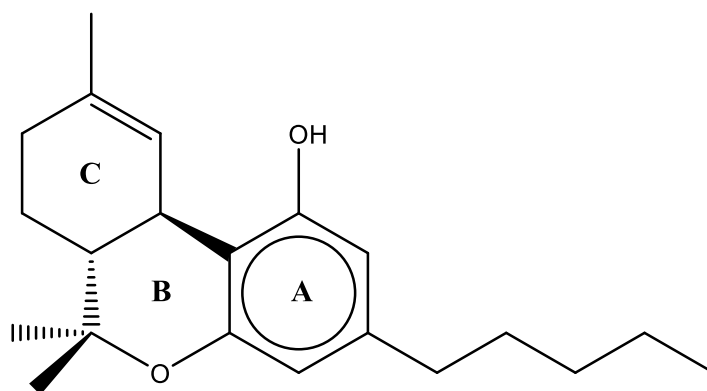
Όσο περισσότερες μελέτες πραγματοποιούνται γύρω από την κατανόηση των υποδοχέων των κανναβινοειδών, τόσο περισσότερα στοιχεία συλλέγονται, τα οποία υποστηρίζουν τη δυνατότητα ρύθμισης νευρωνικών, αγγειακών και ανοσολογικών λειτουργιών. Η κατανόηση αυτών των ρυθμίσεων, μέσω των υποδοχέων των κανναβινοειδών, ο μοριακός μηχανισμός που καθορίζει την παραγωγή αλλά και την απενεργοποίηση των ενδογενών ενώσεων, όπως επίσης και η κατανόηση του τρόπου λειτουργίας των φυτικών κανναβινοειδών, αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για την αποκωδικοποίηση του συστήματος μεταγωγής σημάτων των κανναβινοειδών στον άνθρωπο και την εξέλιξη της φαρμακολογικής έρευνας¹⁰⁴.

1.6 Κατηγορίες κανναβινοειδών

Το επόμενο στάδιο, μετά την ανακάλυψη των υποδοχέων των κανναβινοειδών ήταν η σύνθεση μιας πληθώρας αναλόγων κανναβινοειδών με παρεμφερείς φαρμακολογικές ιδιότητες. Τα ανάλογα κανναβινοειδών κατηγοριοποιούνται σε πέντε τάξεις δομικά διαφοροποιημένες, τα κλασσικά και τα μη κλασσικά κανναβινοειδή, τα ενδογενή κανναβινοειδή, τα αμινοαλκυλινδόλια και τα διαρυλοπυραζόλια^{9,105}.

1.6.1 Κλασσικά και Μη κλασσικά κανναβινοειδή

Ως κλασσικά κανναβινοειδή ορίζονται τρικυκλικές (ABC) τερπενοειδείς ενώσεις, οι οποίες φέρουν ένα σύστημα τριών συμπυκνωμένων δακτυλίων, ενός αρωματικού (A), ενός πυρανικού (B) και ενός εξαμελούς (C), ο οποίος μπορεί να είναι κυκλοεξανικός ή κυκλοεξενικός (Σχήμα 12).

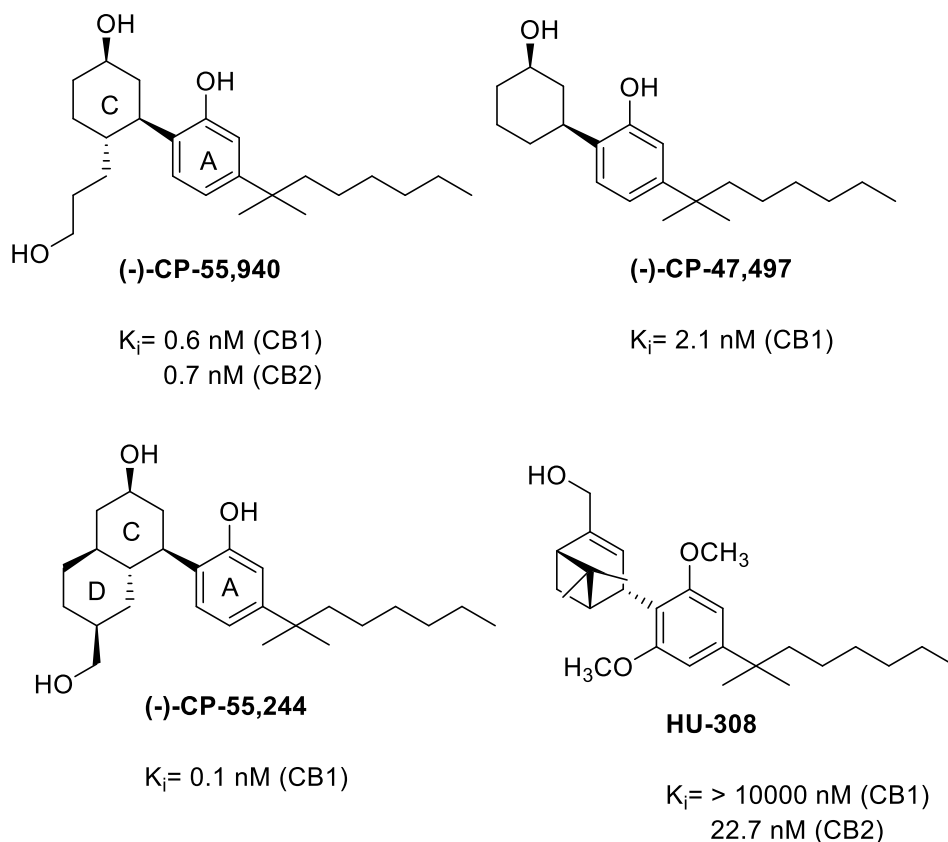


Σχήμα 12: Η ένωση (-)- Δ^9 -THC ανήκει στην κατηγορία των κλασσικών κανναβινοειδών

Τα κλασσικά κανναβινοειδή είναι διαλυτά σε λιπίδια, αλκόολες και άλλους μη πολικούς οργανικούς διαλύτες και δεν διαλύονται στο νερό. Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 12, η (-)- Δ^9 -THC, το βασικό ψυχότροπο συστατικό της κάνναβης, αλλά και η θερμοδυναμικά σταθερότερη ισομερής ένωση (-) Δ^8 -THC κατατάσσονται στην κατηγορία των κλασσικών κανναβινοειδών. Επιπλέον, από τα φυτικά κανναβινοειδή, στην κατηγορία των κλασσικών ανήκουν και οι κανναβινόλες.

Οι Johnson και Melvin εισήγαγαν για πρώτη φορά μια δεύτερη κατηγορία κανναβινοειδών, τα λεγόμενα μη κλασσικά κανναβινοειδή, περιγράφοντας μια ομάδα ενώσεων που διαφέρουν δομικά από τα κλασσικά κανναβινοειδή. Οι συγκεκριμένοι κανναβινεργικοί προσδέτες αναπτύχθηκαν από τη φαρμακευτική βιομηχανία Pfizer, σε μια προσπάθεια ανάπτυξης κανναβινοειδών ουσιών με βελτιωμένη βιολογική δράση και απλουστευμένη δομή. Η βασική διαφορά των δύο κατηγοριών εντοπίζεται στην απουσία του πυρανικού δακτυλίου (B) από τα μόρια των μη κλασσικών κανναβινοειδών, τα οποία περιλαμβάνουν AC-δικυκλικές και ACD-τρικυκλικές ενώσεις¹⁰⁶.

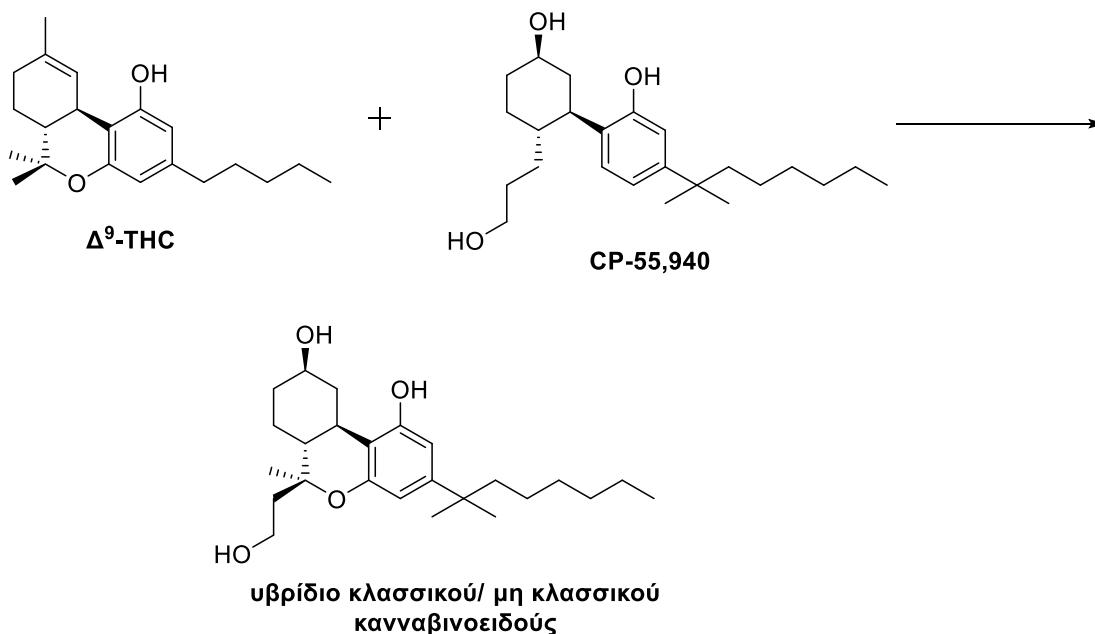
Το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα μη κλασσικών κανναβινοειδών είναι η ένωση CP-55,940 με υψηλή συγγένεια για τους δύο υποδοχείς CB1 και CB2, μεγάλο βαθμό στερεοεξειδίκευσης και ισχυρή αναλγητική δράση. Το αντίστοιχο τριτιωμένο ανάλογο [³H]CP-55,940 ήταν η ένωση-κλειδί ως μοριακός επισημαντής στην ανακάλυψη του υποδοχέα CB1¹⁰⁶. Η μη κλασσική κανναβινοειδής ένωση με τις λιγότερες στερεοχημικές απαιτήσεις για κανναβινομιμητική δράση είναι η ένωση CP-47,497 με δέκα φορές μεγαλύτερη δράση από την (-)-Δ⁹-THC. Επίσης, η ένωση HU-308, με αντίθετη στερεοχημεία συγκριτικά με τα υπόλοιπα κλασσικά και μη κλασσικά κανναβινοειδή, αποτελεί ένα ακόμη παράδειγμα προσδέτη υποδοχέων κανναβινοειδών με δικυκλικό σύστημα και μεγάλη εκλεκτικότητα ως προς τον υποδοχέα CB2¹⁰⁷.



Σχήμα 13: Χαρακτηριστικά μη κλασσικά κανναβινοειδή

Τέλος, η περιγραφή των ενώσεων που συνδυάζουν τα δομικά χαρακτηριστικά των κλασσικών και μη κλασσικών κανναβινοειδών γίνεται μέσα από τον όρο υβρίδια κλασσικών/μη

κλασικών κανναβινοειδών και ο στόχος της συγκεκριμένης κατηγορίας ενώσεων είναι η βελτίωση της βιολογικής δράσης (Σχήμα 14)¹⁰⁸.

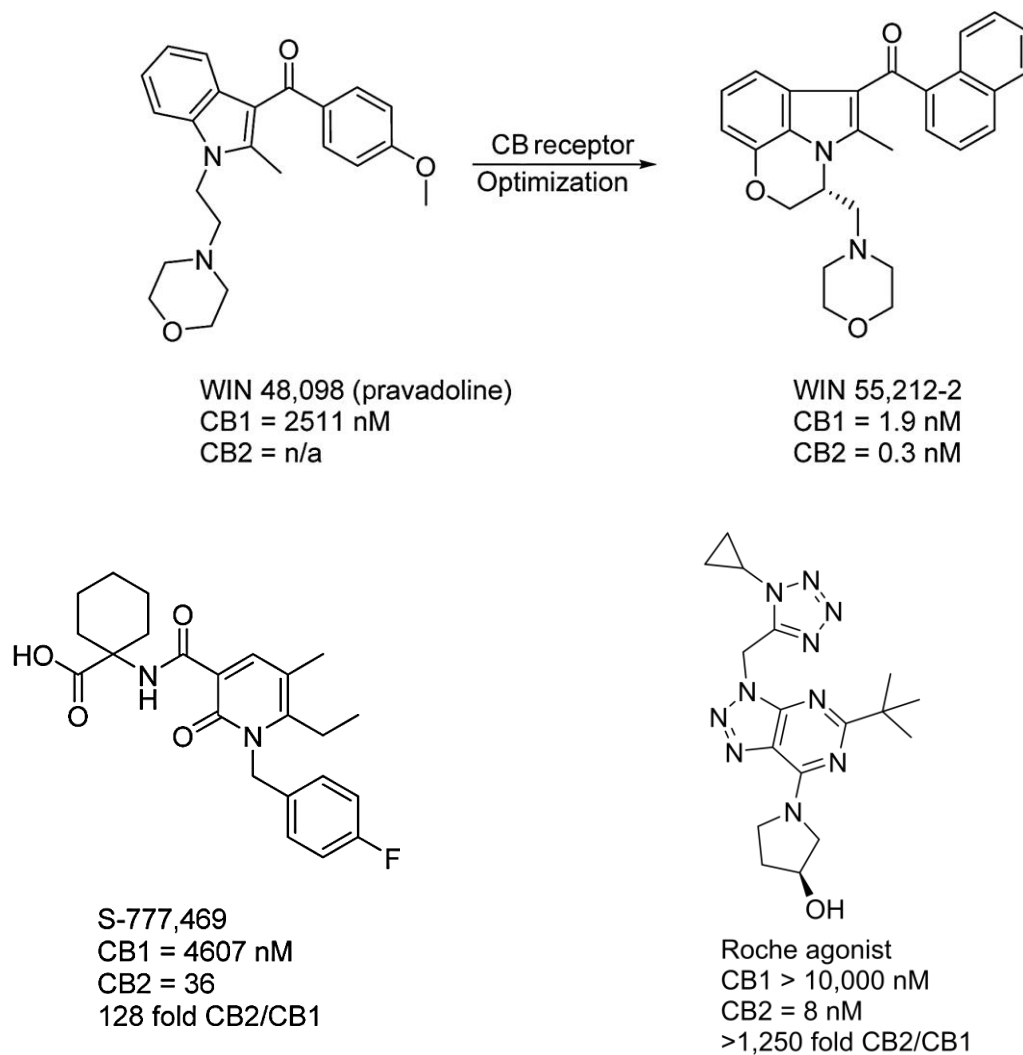


Σχήμα 14: Υβρίδια κλασσικών/ μη κλασσικών κανναβινοειδών μέσω του συνδυασμού των δομικών χαρακτηριστικών των δύο κατηγοριών

Η Pravadoline (WIN 48,098) ήταν ένας αναστολέας κυκλοοξυγενάσης (COX) που αναπτύχθηκε από τους Bell και συνεργάτες στο Sterling-Winthrop στη δεκαετία του '80, αλλά η δράση της ήταν αισθητά υψηλότερη από τους άλλους γνωστούς αναστολείς της COX, παρά τη μικρότερη επίδρασή της στη σύνθεση των προσταγλανδινών σε σύγκριση με τα γνωστά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα¹⁰⁹. Δημιουργήθηκε έτσι η θεωρία ότι η δράση κατά του πόνου δεν προέκυψε από τη δέσμευση COX, αλλά από τη δραστηριότητα των κανναβινοειδών υποδοχέων. Η διαρθρωτική βελτιστοποίηση της pravadoline έδωσε ένα από τα πρώτα μη κλασσικά κανναβινοειδή, WIN 55,212-2. Όπως το CP-55,940, το WIN 55,212-2 είναι ένας αγωνιστής κανναβινοειδούς υποδοχέα που χρησιμοποιείται ευρέως σε δοκιμές κανναβινοειδών υποδοχέων ως ένωση αναφοράς. Από την ανακάλυψη του WIN 55,212-2, συντέθηκαν πολυάριθμα άλλα ισχυρά, μη κλασσικά κανναβινοειδή.

Το S-777,469 ολοκλήρωσε τις δοκιμές φάσης II για την ατοπική δερματίτιδα το 2011, αλλά δεν έχουν δημοσιοποιηθεί κλινικά δεδομένα ή μελλοντικά σχέδια για κλινικές δοκιμές αυτής της

ένωσης, υποδεικνύοντας ότι η ανάπτυξή της μπορεί να έχει σταματήσει¹¹⁰. Η τριαζολοπυριμιδίνη, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 15, είναι ένας αγωνιστής CB2 που αναπτύχθηκε από τη Roche, ο οποίος εμφάνισε 1,250 φορές μεγαλύτερη επιλεκτικότητα έναντι του CB1 και κατέδειξε προστατευτικό αποτέλεσμα σε μοντέλα φλεγμονώδους νεφρικής βλάβης¹¹¹.



Σχήμα 15: Μη κλασικά κανναβινοειδή Pravadoline (WIN 48,098), WIN 55,212-2, S-777,469 και τριαζολοπυριμιδίνης

1.6.2 Ενδογενή κανναβινοειδή

Τα ενδοκανναβινοειδή είναι νευροδιαβιβαστές «μικρής διάρκειας», οι οποίοι συντίθενται από τον ανθρώπινο οργανισμό, κατά απαίτηση, όταν σηματοδοτείται ένα βιοχημικό μονοπάτι, στο οποίο λαμβάνουν χώρα. Τα ενδοκανναβινοειδή διασπώνται από ένζυμα, όπως η υδρολάση αμιδίου λιπαρού οξέος (FAAH) και η μονοακυλογλυκερόλη λιπάση (MAGL).

Το 1992 απομονώθηκε και ταυτοποιήθηκε από εγκέφαλο χοίρου η πρώτη ενδογενής κανναβινομιμητική ένωση, η δομή της οποίας αντιστοιχεί στο αιθανολαμίδιο του αραχιδονικού οξέος²⁶. Πρόκειται για μια εξαιρετικά λιπόφιλη ένωση, με τέσσερις μη συζευγμένους *cis* διπλούς δεσμούς, η οποία υπόκειται εύκολα σε οξείδωση αλλά και υδρόλυση. Το ενδογενές αυτό συστατικό ονομάστηκε ανανδαμίδη ή “anandamide” από τον Σανσκριτικό όρο “ananda”, ο οποίος σημαίνει «εσωτερική ευτυχία» και την αμιδική ομάδα που εντοπίζεται στο μόριο της ένωσης.

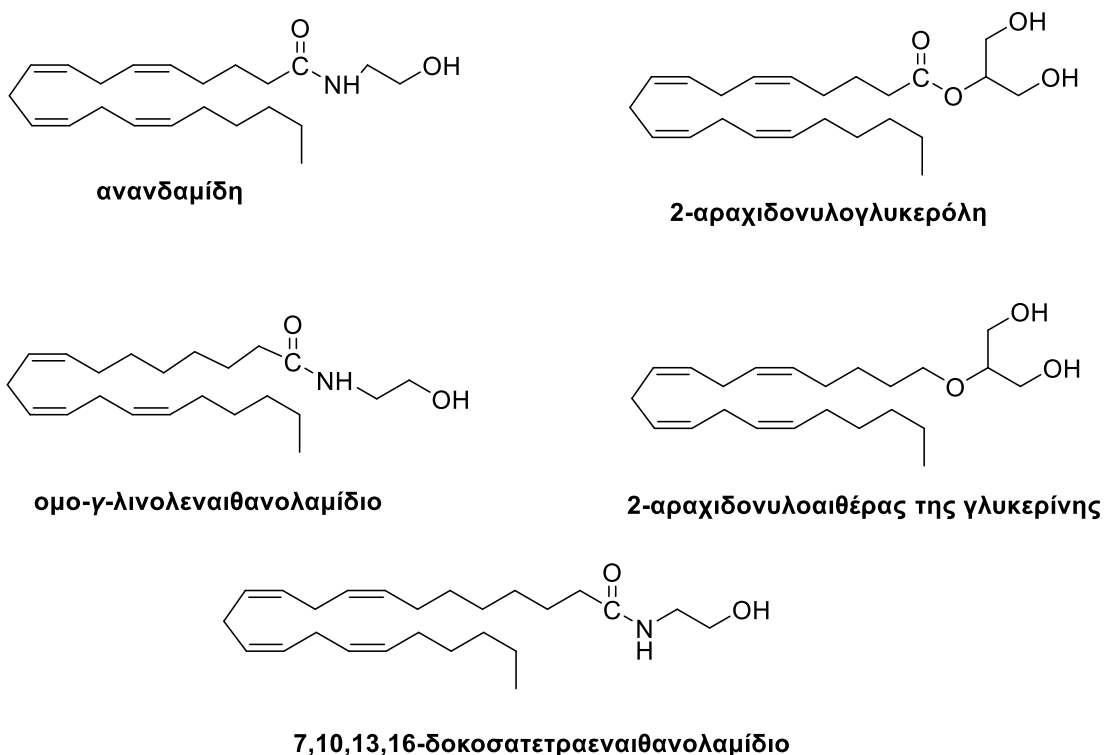
Αποδείχθηκε πως η συγγένεια της ανανδαμίδης είναι μέτρια για τον υποδοχέα CB1 και χαμηλή για τον υποδοχέα CB2, ενώ σε βιοχημικά και φαρμακολογικά πειράματα συμπεριφέρεται ως μερικός αγωνιστής στον χαρακτηρισμό της δράσης των κανναβινοειδών. Οι μηχανισμοί βιοσύνθεσης και βιοαποικοδόμησης υποστηρίζουν τον ρόλο της ένωσης ως νευροδιαβιβαστή ή νευρορυθμιστή, ανάλογα το φαρμακολογικό προφίλ. Τα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα επέδειξαν αντίστοιχη συμπεριφορά της ανανδαμίδης με την (-)- Δ^9 -THC, όσον αφορά την αναλγησία, τη νάρκωση και τον κινητικό συντονισμό.

Το 1995 οι επιστήμονες απομόνωσαν από ιστό εντέρου και εγκέφαλου σκύλου μια δεύτερη ενδογενή κανναβινοειδή ένωση, η οποία ονομάστηκε 2-αραχιδονυλογλυκερόλη (2-AG). Πρόκειται για ένα μονογλυκερίδιο που εντοπίζεται σε συγκεντρώσεις σχεδόν 170 φορές υψηλότερες στον εγκέφαλο συγκριτικά με την ανανδαμίδη, η οποία βρίσκεται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε άλλες περιοχές του σώματος¹¹². Τόσο η ανανδαμίδη όσο και η 2-αραχιδονυλογλυκερόλη δεσμεύονται στους υποδοχείς CB1 και CB2 με διαφορετικό βαθμό συγγένειας¹¹³.

Αργότερα απομονώθηκαν δύο ακόμη αιθανολαμίδια πολυακόρεστων λιπαρών οξέων από εγκέφαλο χοίρου, το 7,10,13,16-δοκοσατετραεναιθανολαμίδιο και το ομο- γ -λινολεναιθανολαμίδιο, ενώσεις που παρουσιάζουν υψηλή συγγένεια για τον υποδοχέα CB1. Ένας επιπλέον ενδογενής αγωνιστής των κανναβινοειδών υποδοχέων αποτελεί το αιθανολαμίδιο του 5Z,8Z,11Z-εικοσανοτριενοϊκού οξέος¹¹⁴.

Αξίζει να αναφερθεί και η απομόνωση μιας ενδοκανναβινοειδούς ένωσης αιθερικού τύπου από εγκέφαλο χοίρου, ο 2-αραχιδονυλαιθέρας της γλυκερίνης²⁸. Η εκλεκτική αλληλεπίδραση της ένωσης με

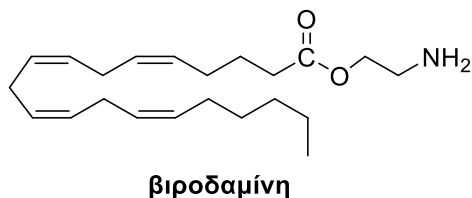
τον υποδοχέα CB1 προκαλεί νάρκωση, υποθερμία, εντερική ακινησία και ελαφριά αναλγησία σε ποντικούς. Τα συμπτώματα αυτά είναι χαρακτηριστικά της δράσης αγωνιστών σε υποδοχείς των κανναβινοειδών. Ο 2-αραχιδονυλαιθέρας της γλυκερίνης επιδεικνύει σημαντική αγωνιστική δράση στα κυτταρικά επίπεδα ιόντων ασβεστίου, χαμηλότερη όμως από την αντίστοιχη δράση της 2-αραχιδονυλογλυκερόλης (Σχήμα 16)¹¹⁴.



Σχήμα 16: Τα πιο γνωστά ενδογενή κανναβινοειδή

Η βιροδαμίνη (Ο-αραχιδονυλαιθανολαμίνη) χαρακτηρίστηκε ως ενδογενές κανναβινοειδές, με βάση την παρουσία της στον εγκέφαλο και τους περιφερειακούς ιστούς που εκφράζουν οι υποδοχείς των κανναβινοειδών. Επιπλέον, η αλληλεπίδραση με τους υποδοχείς αυτούς, η αναστολή της μεταφοράς ανανδαμίδης και η συμπεριφορά της ένωσης ως ανταγωνιστής στην υποθερμία, που προκαλεί η ανανδαμίδη σε ποντικούς, επιβεβαίωσε την αρχική θεωρία, πως πρόκειται για μια ενδογενή κανναβινοειδή ένωση. Η βιροδαμίνη με δομή που συνδυάζει το αραχιδονικό οξύ με την αιθανολαμίνη μέσω εστερικού

και όχι αμιδικού δεσμού αποτελεί την πρώτη αναφορά ενδογενούς κανναβινοειδούς που συμπεριφέρεται ως μερικός αγωνιστής/ανταγωνιστής στον υποδοχέα CB1 και δρα ως αγωνιστής στον υποδοχέα CB2 (Σχήμα 17)¹¹⁵.

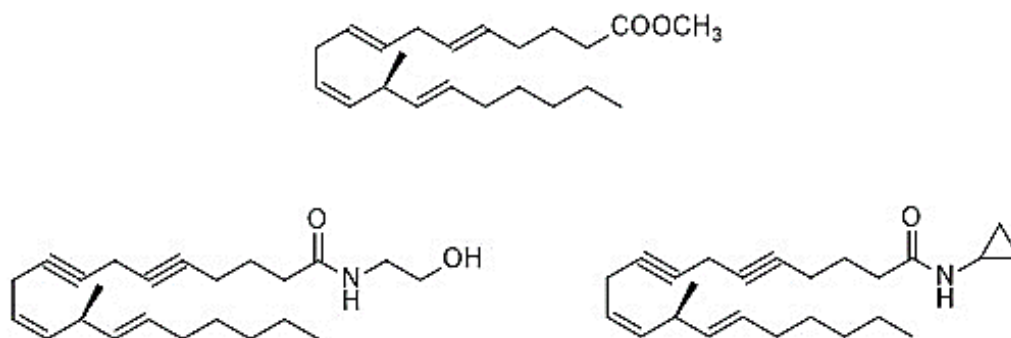


Σχήμα 17: Η χημική δομή της βιροδαμίνης

Οι βασικές τροποποιήσεις στον σκελετό της ανανδαμίδης εστιάζονται στην πολική κεφαλή και στην υδρόφοβη αλυσίδα, σύμφωνα με τις μελέτες δομής δράσης. Σημαντικές τροποποιήσεις έχουν παρατηρηθεί και στο ακόρεστο τμήμα του αραχιδονικού οξέος. Καθώς στις αλλυλικές θέσεις 7, 10, και 13 της ανανδαμίδης και της αραχιδονυλογλυκερόλης ξεκινά ο οξειδωτικός μεταβολισμός των ενδοκανναβινοειδών, η υποκατάσταση, μέσω της εναντιοεκλεκτικής εισαγωγής ενός μεθυλίου σε μία από αυτές τις θέσεις, θα είχε ως αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της έναρξης του οξειδωτικού μεταβολισμού από το ένζυμο COX-2 και τη δημιουργία σταθερότερων αναλόγων ανανδαμίδης.

Επιπλέον, έχει εξεταστεί η ακορεστότητα της υδρόφοβης αλυσίδας της ανανδαμίδης. Πιο συγκεκριμένα, θεωρείται αναγκαία η παρουσία τουλάχιστον τριών διπλών δεσμών στο σκελετό της ανανδαμίδης, ο πρώτος εκ των οποίων βρίσκεται στον έκτο άνθρακα του μη καρβοξυλικού άκρου της αλυσίδας. Χωρίς να μεταβληθεί ο αριθμός των ατόμων της ανθρακικής αλυσίδας, η τροποποίηση της ακορεστότητας, μέσω της εισαγωγής δύο τριπλών δεσμών στις 5 και 8 αντί για *cis* ολεφινικούς δεσμούς οδήγησαν σε νέα ανάλογα, τα οποία συνδύαζαν και τον παράγοντα υποκατάστασης με ένα μεθύλιο με σκοπό την παρεμπόδιση του οξειδωτικού μεταβολισμού.

Τέλος η αντικατάσταση της *N*-υδροξυαιθυλομάδας της ανανδαμίδης από μια *N*-κυκλοπροπυλομάδα οδηγεί σε εκλεκτικό ανάλογο υψηλής συγγένειας ως προς τον υποδοχέα CB1. Στο σχήμα 18 παρατίθενται τα ενδογενή κανναβινοειδή που έχουν συντεθεί στο εργαστήριο τα προηγούμενα χρόνια συνδυάζοντας τις παραπάνω παραμέτρους¹¹⁶.



Σχήμα 18: Ενδογενή κανναβινοειδή με υποκαταστάτη μεθύλιο στη θέση 13, τροποποιήσεις στην ακορεστότητα της ανθρακικής αλυσίδας, μέσω εισαγωγής τριπλών δεσμών και της πολικής ομάδας με αντικατάσταση της N-υδροξυαιθυλομάδας με N-κυκλοπροπυλομάδα

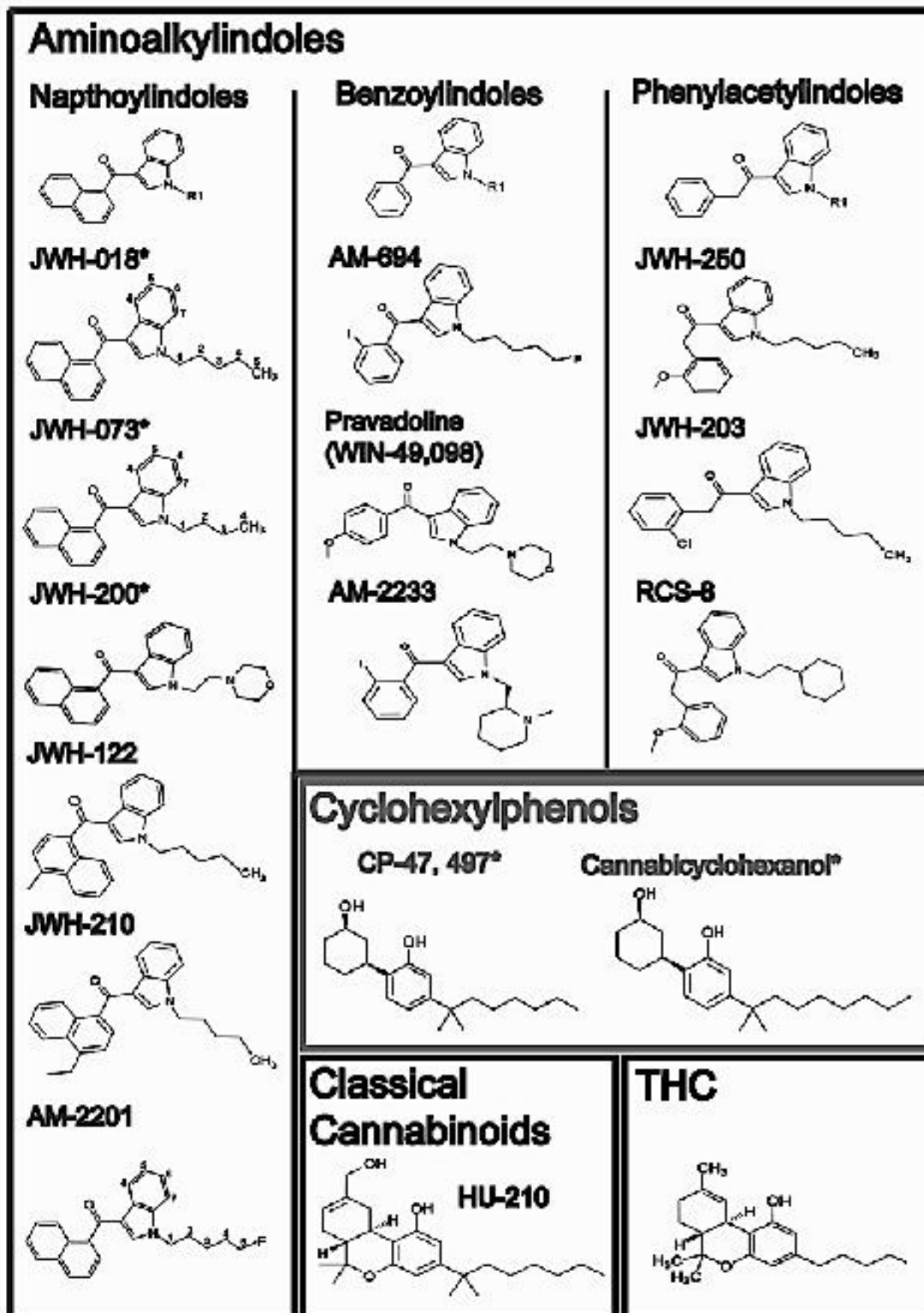
1.6.3 Αμινοαλκυλινδόλια

Μια νέα γενιά κανναβινοειδών που φαίνεται ότι αντικαθιστούν σε μεγάλο βαθμό την κατηγορία των μη κλασσικών κανναβινοειδών, ονομάζονται αμινοαλκυλινδόλια. Αναπτύχθηκαν αρχικά από την εταιρεία Sterling Winthorp, βασιζόμενη σε ένα πρόγραμμα μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών ενώσεων, οι οποίες δεν έχουν δομικές ομοιότητες με τα κανναβινοειδή.

Τα αμινοαλκυλινδόλια είναι πλέον τα πιο διαδεδομένα συνθετικά κανναβινοειδή. Πρόκειται για ενώσεις με μειωμένη λιποφιλικότητα σε σχέση με τα κλασσικά και τα μη κλασσικά κανναβινοειδή. Οι αναλγητικές τους ιδιότητες αποδόθηκαν στην αλληλεπίδρασή τους με τους υποδοχείς των κανναβινοειδών. Ανάλογα με την κανναβινοειδή ένωση παρουσιάζεται διαφορετική συγγένεια για τον υποδοχέα CB1 και τον υποδοχέα CB2.

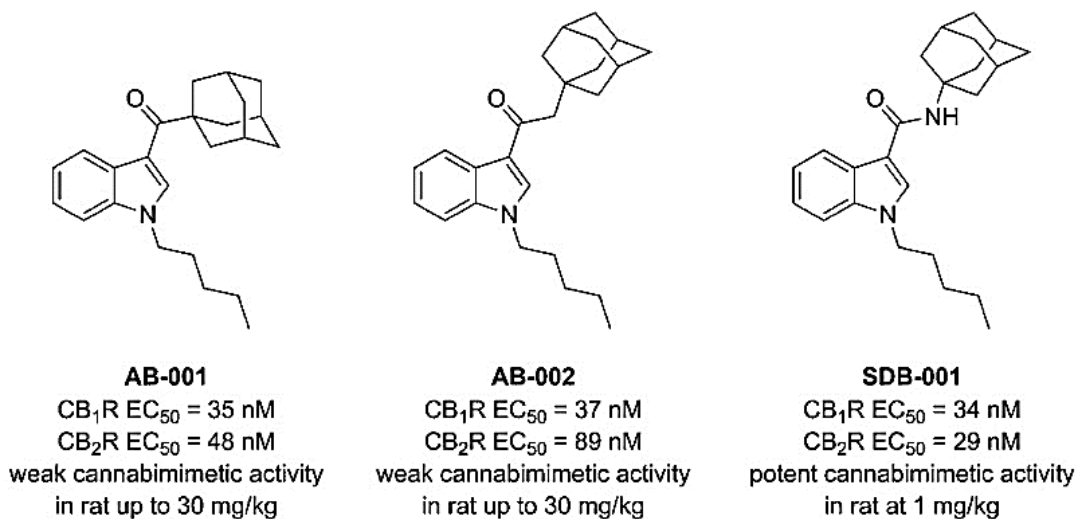
Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τα κανναβινοειδή JWH-018, JWH-073 και JWH-200. Ο καθηγητής J. W. Huffman ανέπτυξε για πρώτη φορά τη σειρά JWH στα τέλη της δεκαετίας του 1990 με μια απλή διαδικασία δύο σταδίων. Πρόσφατα, τα εργαστήρια έχουν ανιχνεύσει φαινυλακετυλινδόλια, όπως το RCS-8 και βενζοϋλινδόλια, με πιο χαρακτηριστικό την ένωση AM-694, η οποία ονομάστηκε από τον Αλέξανδρο Μακρυγιάννη (Σχήμα 19)¹¹⁷.

Το JWH-018 συγκαταλέγεται στα μη κλασσικά κανναβινοειδή και είναι σχεδόν ισοδύναμο στους δύο υποδοχείς, με μικρή επιλεκτικότητα προς τον CB2⁸². Τα τελευταία χρόνια, το JWH-018 έχει κερδίσει τη φήμη για την παράνομη χρήση του σε φυτικά μίγματα γνωστά ως “Spice”^{118,119}.



Σχήμα 19: Οι δομές των πιο γνωστών αμιναλκυλινδολίων, χωρισμένες σε τρεις βασικές κατηγορίες, ναφθοϋλινδόλια, βενζοϋλινδόλια και φαινυλακετυλινδόλια σε σχέση με τη δομή του μη κλασσικού κανναβινοειδούς CP-47,497, του κλασσικού κανναβινοειδούς HU-210 και της ένωσης Δ⁹-THC¹¹⁷

Η βιοδραστικότητα και η σχέση δομής δράσης για κανναβινομιμητικές ινδόλες αποτελούν το αντικείμενο έρευνας για πολλές ομάδες. Πρόσφατα μια εκτεταμένη μελέτη επιδίωκε στη διευκρίνιση του χημειότυπου τόσο *in vitro* και όσο *in vivo* των παρακάτω συνθετικών κανναβινομιμητικών ενώσεων και των αντίστοιχων αναλόγων τους. Στα *in vitro* πειράματα, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι κανναβινομιμητικές ενώσεις δρούσαν ως πλήρεις αγωνιστές για τους υποδοχείς CB1 και CB2. Ωστόσο τα *in vivo* πειράματα υπέδειξαν ότι μόνο η ένωση SDB-001 έχει ισχυρή κανναβινομιμητική δράση. Συγκεκριμένα η ένωση SDB-001 υποδόρια προκαλεί υποθερμία σε αρουραίους με παρόμοια ισχύ με την ένωση Δ⁹-THC και περίπου στο ένα τρίτο τόσο ισχυρή όσο προκαλεί η ένωση JWH-018. Με αυτόν τον τρόπο, επιβεβαιώνεται ότι επιβεβαιώνει ότι η *in vivo* δραστικότητα οφείλεται στον πυρήνα καρβοξαμιδίου και όχι στην απόσταση ινδολίου-αδαμαντανίου.

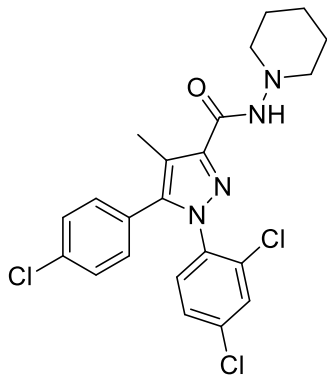


Σχήμα 20: Κανναβινομιμητικές ινδόλες με προφίλ πλήρων αγωνιστών για τους υποδοχείς CB1 και CB2 *in vitro* και *in vivo* δραστικότητα για την ένωση SDB-001, που οφείλεται στον πυρήνα καρβοξαμιδίου και όχι στην απόσταση ινδολίου-αδαμαντανίου¹²⁰.

1.6.4 Διαρυλοπυραζόλια

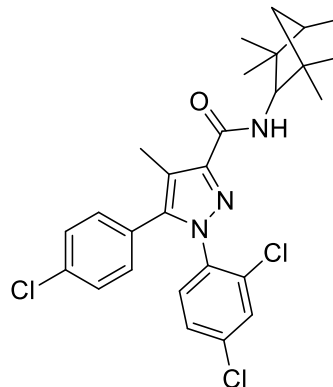
Η Rinaldi-Carmona και οι συνεργάτες της ανέπτυξαν στην φαρμακευτική εταιρεία Sanofi τη δραστική ουσία Rimonabant (SR141716A), η οποία εγκρίθηκε για πρώτη φορά το 2006 στην Ευρώπη με εμπορική ονομασία Acomplia, Zimulti, ως ανορεκτικό φάρμακο κατά της παχυσαρκίας. Η συγκεκριμένη

ουσία αποδείχθηκε εξαιρετικά δραστικός και εκλεκτικός ως προς τον CB1 προσδέτης και αποτέλεσε βασικό βιοχημικό εργαλείο για τον χαρακτηρισμό του υποδοχέα. Ωστόσο, λόγω σοβαρών ψυχιατρικών παρενεργειών, όπως αυτοκτονικές σκέψεις και κατάθλιψη, το φάρμακο δεν εγκρίθηκε ποτέ στις Ηνωμένες Πολιτείες και αποσύρθηκε παγκοσμίως το 2008. Ήταν το πρώτο φάρμακο που εγκρίθηκε από τη συγκεκριμένη κατηγορία και παρά το γεγονός της απόσυρσής του, άνοιξε το δρόμο για την ανάπτυξη πληθώρας αναλόγων αυτής της κατηγορίας κανναβινοειδών ενώσεων^{121,122}. Ένα παράδειγμα αποτελεί η ανάπτυξη της ένωσης SR144528, από την ίδια φαρμακευτική εταιρεία. Πρόκειται για έναν ανταγωνιστή/ αναστροφο αγωνιστή για τον υποδοχέα CB2 με μεγάλη εκλεκτικότητα (Σχήμα 21)⁹⁴. Επίσης, μια σειρά άκαμπτων τρικυκλικών αναλόγων της ένωσης Rimonabant ανέπτυξαν δύο ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες. Οι ενώσεις αυτές έφεραν αρχικά έναν ενδιάμεσο επταμελή δακτύλιο (Σχήμα 21) και χαρακτηρίζονταν από μεγάλη εκλεκτικότητα ως προς τον υποδοχέα CB1. Η αντικατάσταση του επταμελούς δακτυλίου από πενταμελή οδήγησε σε ανάλογες ενώσεις με υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα ως προς τον υποδοχέα CB2¹²³.



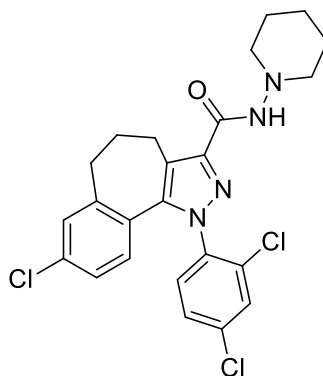
SR141716A (Rimonabant)

Ki = 11.5 nM (CB1)
1640 nM (CB2)



SR144528

Ki = 437 nM (CB1)
0.6 nM (CB2)

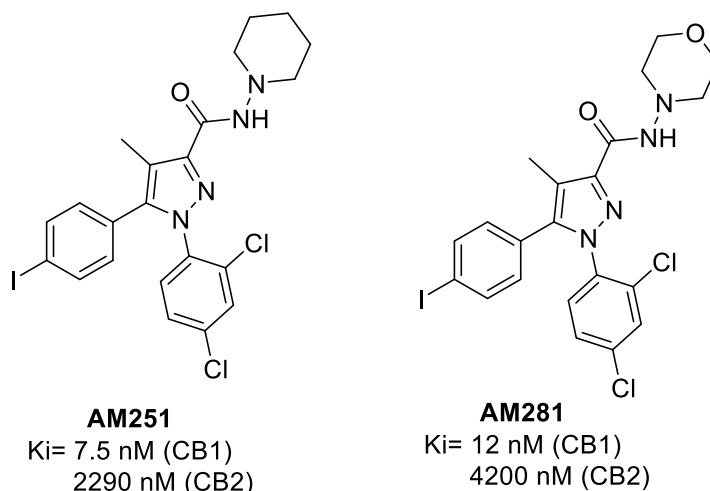


**άκαμπτο τρικυκλικό ανάλογο
του SR141716A**

Ki = 6.9 nM (CB1)

Σχήμα 21: Τα διαρυλοπυραζόλια SR141716A (Rimonabant) και SR144528 της φαρμακευτικής εταιρείας Sanofi και το άκαμπτο τρικυκλικό ανάλογο της ένωσης SR141716A με τον επταμελή ενδιάμεσο δακτύλιο

Υπάρχουν πολλές ενώσεις που ανήκουν στην κατηγορία των διαρυλοπυραζολίων, οι οποίες βοήθησαν στην κατανόηση και τον χαρακτηρισμό των κανναβινοειδών υποδοχέων. Για παράδειγμα, οι ενώσεις AM251 και AM281 αναπτύχθηκαν από τον Μακρυγιάννη και τους συνεργάτες του και λειτουργούν ως ανταγωνιστές/ανάστροφοι αγωνιστές του υποδοχέα CB1 (Σχήμα 22).



Σχήμα 22: Τα διαρυλοπυραζόλια AM251 και AM281

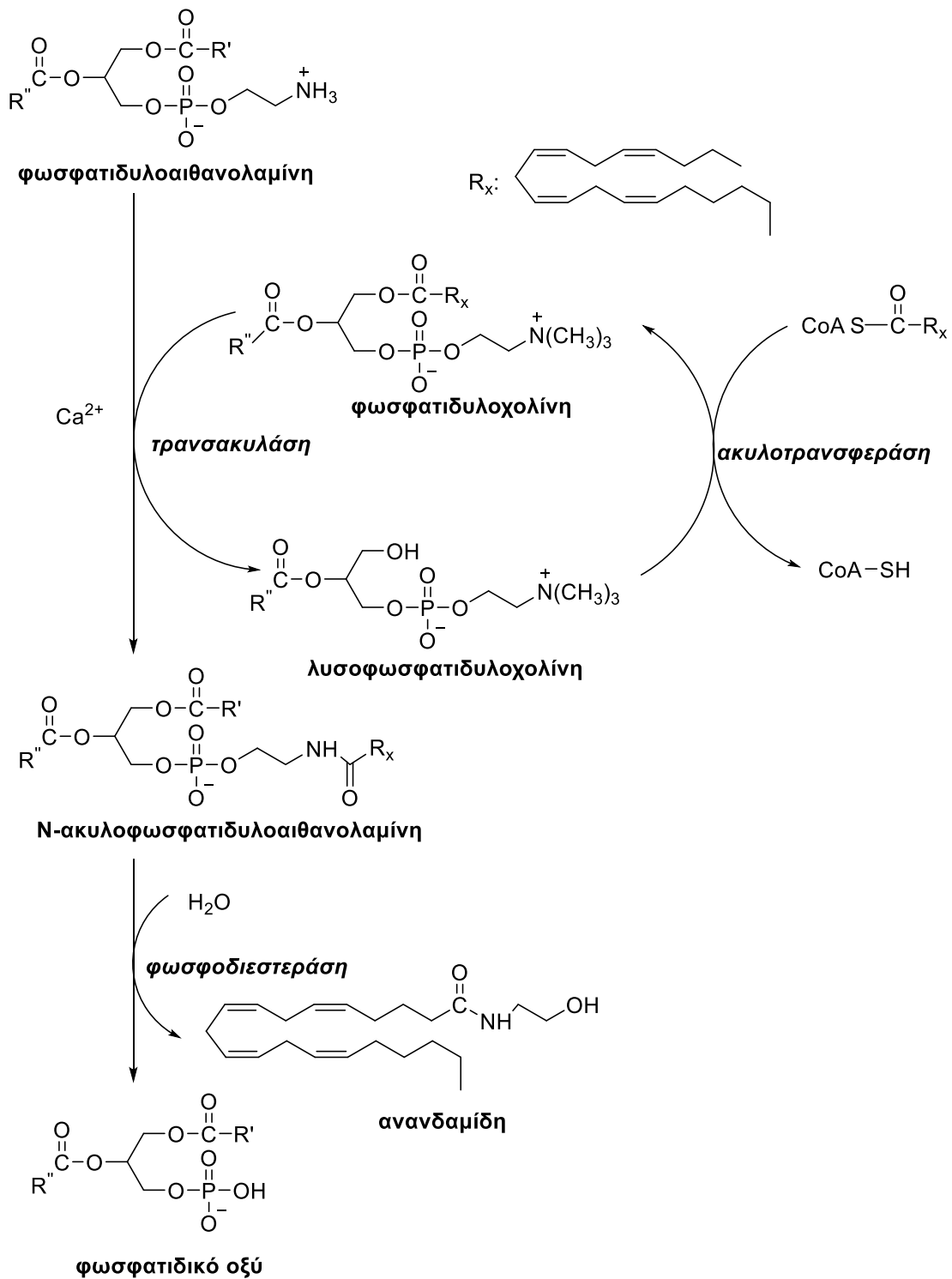
1.7 Η βιοσύνθεση και ο μεταβολισμός του ενδογενούς κανναβινοειδούς συστήματος

Η μελέτη της βιοσύνθεσης και του μεταβολισμού της ανανδαμίδης οδήγησε στο συμπέρασμα ότι δεν αποθηκεύεται στα κύτταρα, αλλά ότι συντίθενται κατόπιν απαίτησης και ενεργοποίησης κάποιου σηματοδοτικού μονοπατιού.

Τόσο η ανανδαμίδα όσο και η 2-αραχιδονυλογλυκερόλη δεν αποθηκεύονται σε κυστίδια, όπως οι κλασσικοί νευροδιαβιβαστές και είναι ουσίες αρκετά λιποδιαλυτές. Συντίθενται ταχύτατα από τους νευρώνες ως απόκριση σε εκπόλωση και επακόλουθη αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου και απελευθερώνονται, όταν απαιτείται στη συναπτική σχισμή, μέσω διάχυσης από την κυτταροπλασματική μεμβράνη του προσυναπτικού κυττάρου. Μετά την απελευθέρωσή τους, απενεργοποιούνται ταχύτατα, για να οδηγηθούν σε επαναπρόσληψη¹²⁴.

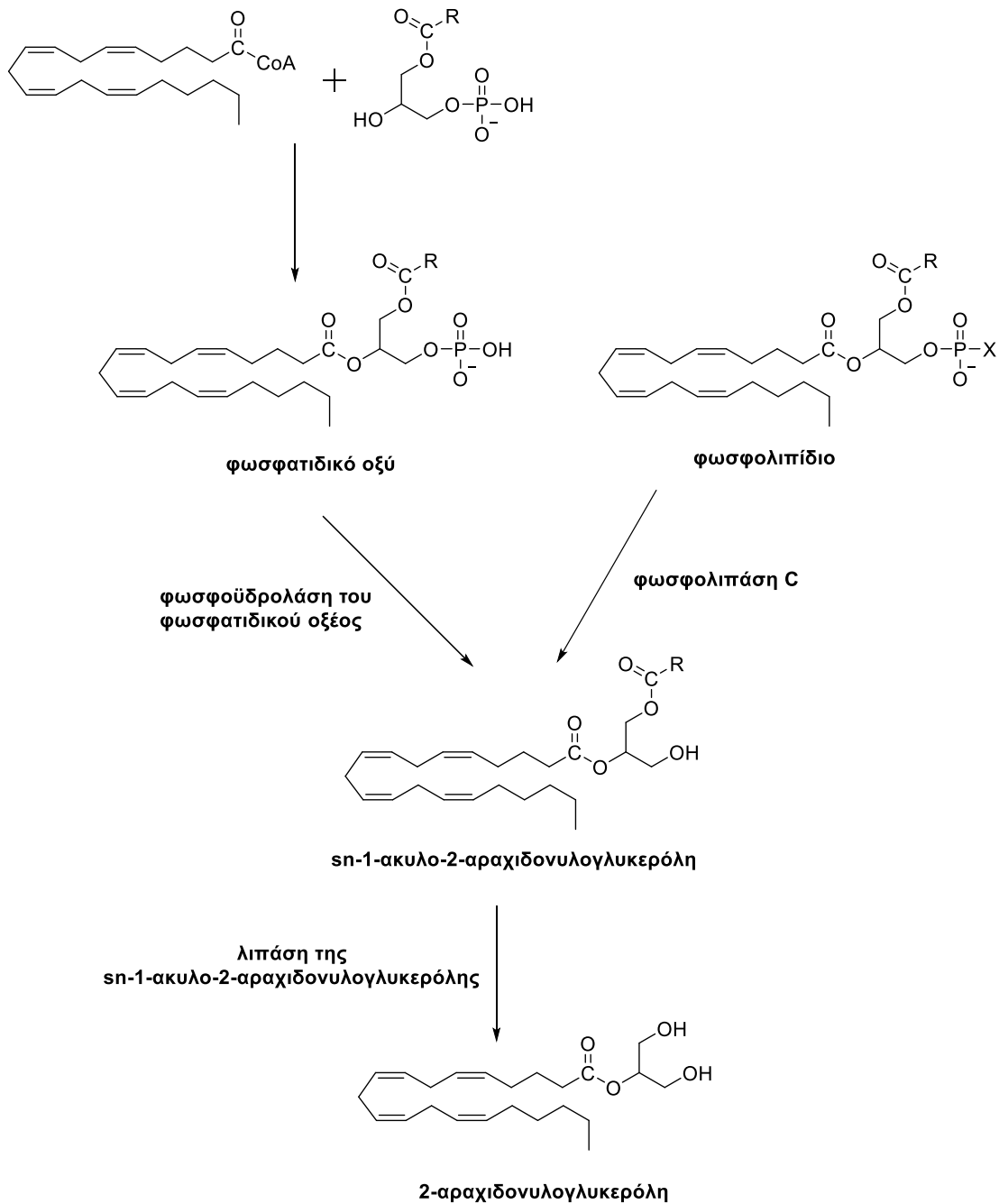
Η βιοσύνθεση της ανανδαμίδης εξαρτάται από τα φωσφολιπίδια και πραγματοποιείται μέσω της ενζυμικής υδρόλυσης των αντίστοιχων *N*-ακυλοφωσφατιδυλαιθανολαμινών. Το ένζυμο που καταλύει τη συγκεκριμένη αντίδραση είναι μια φωσφολιπάση D, εκλεκτική ως προς τις *N*-ακυλοφωσφατιδυλαιθανολαμίνες με χαμηλή συγγένεια για τα άλλα μεμβρανικά φωσφολιπίδια. Η εξαρτώμενη από Ca^{2+} τρانشακυλάση καταλύει τη μεταφορά ακυλομάδας από τη θέση sn-1 των φωσφολιπιδίων στην *N*-θέση της φωσφατιδυλαιθανολαμίνης, δίνοντας την *N*-ακυλοφωσφατιδυλαιθανολαμίνη. Στη συνέχεια η φωσφολιπάση D υδρολύει την *N*-

ακυλοφωσφατιδυλοαιθανολαμίνη, δίνοντας ως προϊόντα την ανανδαμίδα και φωσφατιδικό οξύ (Σχήμα 23)¹²⁵.



Σχήμα 23: Η βιοσύνθεση της ανανδαμίδης

Η βιοσύνθεση της 2-αραχιδονυλογλυκερόλης εξαρτάται από τη συγκέντρωση των ιόντων ασβεστίου και στις περισσότερες περιπτώσεις ξεκινά με το σχηματισμό της sn-1-ακυλο-2-αραχιδονυλογλυκερόλης. Οι διακυλογλυκερόλες λειτουργούν ως πρόδρομα μόρια της 2-αραχιδονυλογλυκερόλης. Προέρχονται από την υδρόλυση φωσφατιδικού οξέος, το οποίο περιλαμβάνει εστέρα της 2-αραχιδονυλογλυκερόλης, μέσω του ενζύμου φωσφοϋδρολάση του φωσφατιδικού οξέος. Διαφορετικό μονοπάτι καταλήγει στην παραγωγή της sn-1-ακυλο-2-αραχιδονυλογλυκερόλης, μέσω υδρόλυσης φωσφοϊνοσιδίων από μια εκλεκτική φωσφολιπάση C. Στο τελευταίο στάδιο το ένζυμο λιπάση της sn-1-διακυλογλυκερόλης καταλύει την υδρόλυση της sn-1-ακυλο-2-αραχιδονυλογλυκερόλης προς σχηματισμό της 2-αραχιδονυλογλυκερόλης. Ουσιαστικά δύο διαδοχικές υδρολύσεις από διαφορετικά εκλεκτικά ένζυμα, φωσφοϋδρολάση ή φωσφολιπάση C και κατόπιν λιπάση δίνουν την 2-αραχιδονυλογλυκερόλη από πρόδρομα μόρια το φωσφατιδικό οξύ ή φωσφολιπίδιο αντίστοιχα (Σχήμα 24)¹²⁶.

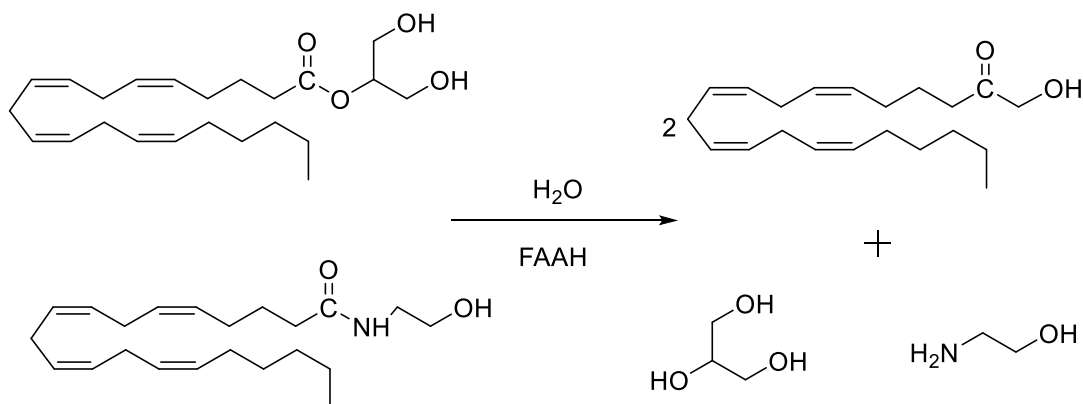


Σχήμα 24: Η βιοσύνθεση της 2-αραχιδονυλογλυκερόλης

Τα ενδογενή κανναβινοειδή ανανδαμίδη και 2 αραχιδονυλογλυκερόλη έχουν λιπόφιλη φύση, διαχέονται μέσω των πλασματικών μεμβρανών στο εσωτερικό του κυττάρου, όταν η συγκέντρωσή τους στον εξωκυττάριο χώρο υπερβαίνει την ενδοκυτταρική συγκέντρωσή τους. Η διαδικασία αυτή είναι

ταχύτατη και χαρακτηρίζεται από μηχανισμούς που πληρούν τα κριτήρια της διαμεσολαβούμενης μεταφοράς, όπως η ταχύτητα, η θερμοκρασία, η δυνατότητα κορεσμού, η εκλεκτικότητα ως προς το υπόστρωμα και η ανεξαρτησία από την εξωτερική συγκέντρωση κατιόντων νατρίου¹²⁷. Μελέτες υποδεικνύουν ότι η ενδοκυτταρική υδρόλυση της ανανδαμίδης επηρεάζει τον ρυθμό διάχυσής της στον ενδοκυττάριο χώρο, ωστόσο η διαδικασία επαναπρόσληψης πραγματοποιείται από διαφορετικό μηχανισμό από εκείνον, που καταλύεται η υδρόλυσή της¹²⁸.

Η απενεργοποίηση των ενδογενών κανναβινοειδών ανανδαμίδη και 2-αραχιδονυλογλυκερόλη επιτυγχάνεται ταχύτατα μέσω υδρόλυσης των ενώσεων προς αραχιδονικό οξύ και αιθανολαμίνη ή γλυκερόλη αντίστοιχα. Η υδρόλυση καταλύεται από το ένζυμο αμιδοϋδρολάση των λιπαρών οξέων (FAAH), για το οποίο έχουν αναπτυχθεί πολλοί εκλεκτικοί αναστολείς (Σχήμα 25)¹²⁹.



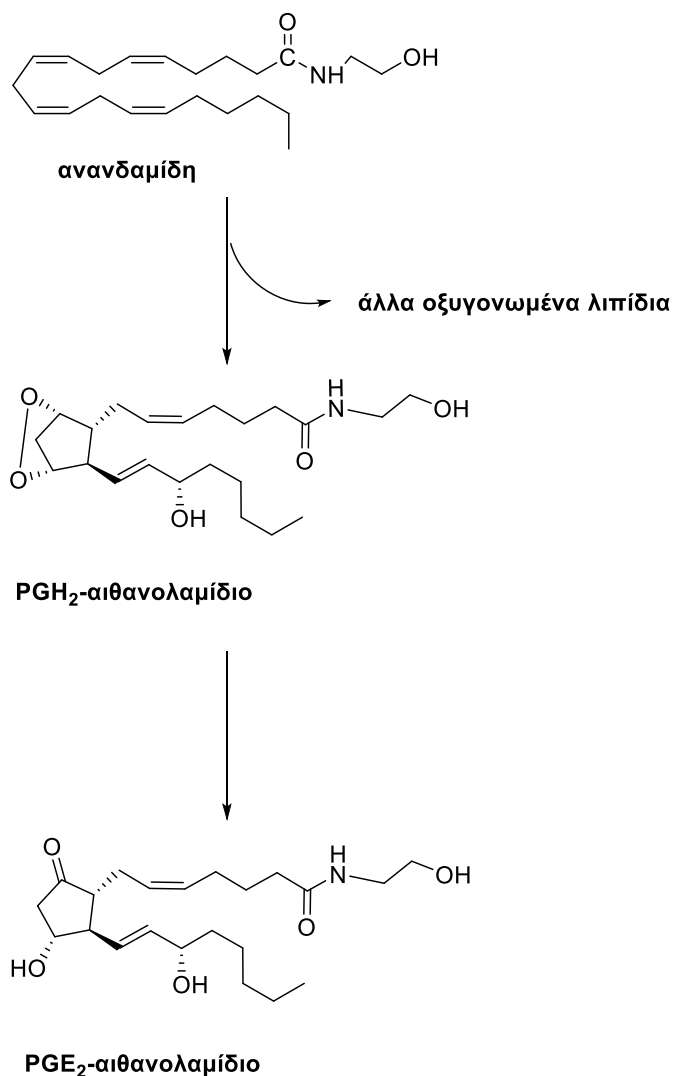
Σχήμα 25: Απενεργοποίηση των ενδοκανναβινοειδών ανανδαμίδη και 2-αραχιδονυλογλυκερόλη από το ένζυμο αμιδοϋδρολάση των λιπαρών οξέων (FAAH)

Σημαντικός αριθμός οξυγονασών χρησιμοποιεί ως υπόστρωμα το αραχιδονικό οξύ, με αποτέλεσμα να γεννηθεί η θεωρία μεταβολισμού ενδογενών κανναβινοειδών ενώσεων από τα συγκεκριμένα ένζυμα. Η παρουσία της αλυσίδας του αραχιδονικού οξέος τόσο στην ανανδαμίδη, όσο και στη 2-αραχιδονυλογλυκερόλη συμφωνεί με την παραπάνω θεωρία, έχοντας ως προϊόντα μεταβολισμού από τις οξυγονάσες μια σειρά λιπιδίων.

Οι κυκλοοξυγονάσες COX είναι υπεύθυνες για το βασικό στάδιο βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών (PG) και θρομβοξανίων (TX), μέσω της δις-διοξυγονάσης του αραχιδονικού οξέος προς

σχηματισμό του PGH₂-αιθανολαμιδίου, πρόδρομης ένωσης των πρωτοταγών προστανοειδών. Οι κυκλοοξυγονάσες έχουν δύο ισομορφές, την COX1 και την COX2. Η COX1 καταλύει την παραγωγή προσταγλανδινών και θρομβοξανίων που συμμετέχουν σε πολλές κυτταρικές λειτουργίες, ενώ η COX2 είναι επαγωγίμη, ρυθμίζεται από ένα μεγάλο εύρος αγωνιστών και ελέγχει τη βιοσύνθεση των προσταγλανδινών σε κύτταρα φλεγμονής στο ΚΝΣ.

Το 1997 αναφέρθηκε για πρώτη φορά ο μεταβολισμός της ανανδαμίδης από την ανθρώπινη COX2, προς σχηματισμό μιας σειράς οξυγονωμένων προϊόντων, όπως το PGE₂-αιθανολαμίδιο, ανατρέποντας έτσι τη θεωρία περί δράσης των κυκλοοξυγονασών μόνο σε ελεύθερα λιπαρά οξέα. Η COX2 οξυγονώνει σε υψηλές συγκεντρώσεις την ανανδαμίδα, σε αντίθεση με την COX1 που δεν μπορεί να οξυγονώσει το ενδογενές κανναβινοειδές (Σχήμα 26)¹³⁰.



Σχήμα 26: Οξειδωτικός μεταβολισμός της ανανδαμίδης από το ένζυμο COX2

Αντίστοιχο μεταβολικό μονοπάτι ακολουθεί και η 2-αραχιδονυλογλυκερόλη, η οποία οξυγονώνεται από την COX2 προς σχηματισμό αραχιδονικού οξέος¹³¹. Επιπλέον, αποδείχθηκε ότι η οξυγόνωση των ενδοκανναβινοειδών από λιποοξυγονάσες, ένζυμα που καταλύουν τοποεκλεκτικά και στερεοεκλεκτικά την προσθήκη ενός μορίου οξυγόνου σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και παράγωγα αυτών¹³².

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, οι ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι τα ενδοκανναβινοειδή απελευθερώνονται από τους νευρώνες και προκαλούν βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες μορφές συναπτικής ευπλαστότητας. Η ενδοκανναβινοειδής ένωση 2-AG παράγεται από τη λιπιδική μεμβράνη κατά την ενεργοποίηση του μετασυναπτικού καναλιού κατιόντων ασβεστίου, το οποίο συζεύγνυται με $G_{q/11}$ πρωτεϊνικούς υποδοχείς με αποτέλεσμα η 2-AG να απελευθερώνεται από τους μετασυναπτικούς νευρώνες.

Η απελευθερωμένη 2-AG δρα αναδρομικά στον προσυναπτικό υποδοχέα CB1 και επάγει την καταστολή της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών. Το σήμα 2-AG απενεργοποιείται κυρίως από προσυναπτικά MGL και σε ορισμένο βαθμό από τα μετασυναπτικά ένζυμα COX-2 και ABHD6.

Παράλληλα μελέτες συμπεριφοράς με τη χρήση φαρμακολογικών και γενετικών εργαλείων αποκάλυψαν ότι το ενδοκανναβινοειδές σύστημα εμπλέκεται σε διάφορες πτυχές του λειτουργίες του εγκεφάλου. Τα ενδοκανναβινοειδή λειτουργούν όχι μόνο ως αναδρομικοί αγγελιοφόροι αλλά και ως παρακρινικοί ή αυτοκρινείς ρυθμιστές ή ακόμη και ως ενδοκυτταρικοί μεσολαβητές. Το ίδιο το ενδοκανναβινοειδές σύστημα έχει την ικανότητα ρύθμισης προς μια συγκεκριμένη κατεύθυνση είτε μέσω πειραματικής επέμβασης είτε μέσω περιβαλλοντικών συνθηκών¹³³.

1.8 Βιολογικοί στόχοι στην έρευνα των κανναβινοειδών

Πολλά από τα ένζυμα, τα οποία συμμετέχουν στο μεταβολισμό του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος αποτελούν υποσχόμενους στόχους φαρμάκων για τη θεραπεία ασθενειών, όπως ο χρόνιος πόνος και οι νευροψυχιατρικές διαταραχές. Ο Piscitelli και ο Di Marzo επισήμαναν πώς η πολυπλοκότητα της απενεργοποίησης ενδοκανναβινοειδούς συστήματος μπορεί να επηρεάσει τα αναλγητικά που βασίζονται στην ενδοκανναβινοειδή υδρολάση¹³⁴. Παράδειγμα αυτής της πολυπλοκότητας αποτελεί το γεγονός ότι η ανανδαμίδη και οι σχετικές N-ακυλοαιθανολαμίνες μπορούν να υδρολυθούν με πολλαπλά ένζυμα συμπεριλαμβανομένης της υδρολάσης αμιδίου λιπαρού οξέος (FAAH) και της N-ακυλοαιθανολαμίνης υδρολυτικής όξινης αμιδάσης (NAAA). Η αποικοδόμηση της ένωσης 2-AG στον

εγκέφαλο και σε πολλούς περιφερειακούς ιστούς καταλύεται από το ένζυμο μονοάκυλογλυκερόλη λιπάση (MAGL)¹²⁸. Για να διερευνηθούν οι μηχανισμοί της φαρμακολογικής απενεργοποίησης του ενζύμου MAGL, ο Καραγεώργος και οι συνεργάτες του περιέγραψαν την παραγωγή και το χαρακτηρισμό των μεταλλαγμένων ανθρώπινων ενζύμων MAGL¹³⁵. Ο Kaczocha και οι συνεργάτες του περιέγραψαν την υδρόλυση της ανανδαμίδης με μεσολάβηση της FAAH στα κυστίδια λιπιδίων¹³⁶, ενώ ο Tai και οι συνεργάτες του ανέφεραν ενδογενή μόρια που διεγείρουν τη δραστηριότητα του ενζύμου NAAA¹³⁷. Επιπλέον, ο Dainese και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι τα πολυακόρεστα ενδογενή κανναβινοειδή είναι επιρρεπή στην ενζυμική οξειδωση επηρεάζονται τη μεμβράνη¹³⁸. Τέλος, έχει περιγραφεί μια κατηγορία καρβαμικών Ο-υδροξυακεταμιδίων, τα οποία αναστέλλουν δραστικά και επιλεκτικά τις υδρολάσες ενδοκανναβινοειδών¹³⁹.

Η μελέτη της βιολογικής δράσης των κανναβινοειδών, η ανακάλυψη εκλεκτικών ανταγωνιστών των υποδοχέων CB1 και CB2, αλλά και αναστολέων του μηχανισμού, μέσω του οποίου τερματίζεται η δράση των ενδοκανναβινοειδών, έχει ανοίξει το δρόμο στην έρευνα βιολογικών στόχων στο ενδογενές κανναβινοειδές σύστημα. Ως κανναβινοειδή χαρακτηρίζονται πολλές ενώσεις, είτε συνθετικά ανάλογα που προκύπτουν από τροποποίηση των φυσικών κανναβινοειδών, είτε ενώσεις που συμπεριφέρονται ως προσδέτες στους κανναβινοειδείς υποδοχείς.

Ο χαρακτηρισμός του ενδογενούς συστήματος μεταγωγής σήματος οδήγησε στο συμπέρασμα πως αποτελεί ένα μηχανισμό κυτταρικής επικοινωνίας, με βασικά στοιχεία τα ενδογενή κανναβινοειδή, τους υποδοχείς αυτών και το σύστημα απενεργοποίησης του ενδοκανναβινοειδούς σήματος. Ο ρόλος του είναι ρυθμιστικός και διαδραματίζεται κυρίως στον εγκέφαλο αλλά και το περιφερειακό σύστημα¹⁴⁰.

Κανναβινομιμητικά ανάλογα, τα οποία λειτουργούν ως ανταγωνιστές του υποδοχέα CB1 θα μπορούσαν να επαναποθετηθούν για χρήση σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο ανάπτυξης κατάθλιψης σε σχέση με άτομα, τα οποία είναι παχύσαρκα ή πάσχουν από κάποια ορφανή ασθένεια. Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα CB1 θα μπορούσαν να είναι χρήσιμοι στη θεραπεία μυϊκών δυστροφιών, δεδομένης της διαφοροποιημένης δραστηριότητας του CB1 στα μυϊκά κύτταρα. Υπάρχοντες και νέοι αγωνιστές του υποδοχέα CB2 ή ακόμη και καλύτεροι, διπλοί CB1 ανταγωνιστές-CB2 αγωνιστές μπορούν να είναι εξαιρετικά χρήσιμοι για τη θεραπεία της ίνωσης του ήπατος, του πνεύμονα, της καρδιάς και των νεφρών. Η αξιοποίηση των θετικών και αρνητικών αλλοστερικών θέσεων στους υποδοχείς CB1 και CB2 θα μπορούσαν να οδηγήσουν στη θεραπεία ασθενειών, όπως ο χρόνιος πόνος, ο καρκίνος, το άγχος, η κατάθλιψη, η σχιζοφρένεια και ο μεταβολικές, νευροφλεγμονώδεις διαταραχές¹⁴¹.

Η έρευνα στο πεδίο των κανναβινοειδών εστιάζει σε πρωτεϊνικούς στόχους, όπως είναι οι υποδοχείς των κανναβινοειδών, αλλά και στο μηχανισμό απενεργοποίησης του ενδοκανναβινοειδούς σήματος¹⁰.

Υποδοχείς των κανναβινοειδών

Οι βασικότεροι μοριακοί στόχοι στο σχεδιασμό ενώσεων με εκλεκτική δράση είναι οι υποδοχείς CB1 και CB2. Η σύνθεση αυτών των ενώσεων, όχι μόνο συμβάλλει στη μελέτη των φυσιολογικών διαδικασιών, στις οποίες συμμετέχουν οι υποδοχείς, αλλά και στην πιθανή χρήση τους σε παθολογικές καταστάσεις, στις οποίες η λειτουργία των υποδοχέων έχει διαταραχθεί, με αποτέλεσμα να υπερλειτουργούν ή να υπολειτουργούν. Σε σχέση με τα κλασσικά κανναβινοειδή, η έρευνα εστιάζει στην ανάπτυξη αγωνιστών με βελτιωμένα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά. Όλο και περισσότερες κανναβινοειδείς ενώσεις παρουσιάζονται από την επιστημονική κοινότητα με καλύτερη μεταβολική σταθερότητα από την ανανδαμίδη, όπως η R-(+)-μεθανδαμίδη. Εξίσου βασικό στόχο, αποτελούν οι ενώσεις με εκλεκτική συγγένεια για έναν από τους δύο υποδοχείς, όπως είναι ανάλογα της ανανδαμίδης που δεσμεύονται κυρίως στον CB1, αλλά και εκλεκτικοί αγωνιστές του CB2, οι οποίοι δεν συνοδεύονται από ψυχότροπες ιδιότητες. Άλλος ένας στόχος της έρευνας είναι η βελτίωση της υδατοδιαλυτότητας των κλασσικών κανναβινοειδών, μέσα από την ανάπτυξη νέων αναλόγων, ώστε να διευκολύνεται η χορήγησή αυτών. Τέλος, ο σχεδιασμός και η σύνθεση εκλεκτικών ανταγωνιστών ως προς τον έναν από τους δύο υποδοχείς, θα δώσει τη δυνατότητα παρεμπόδισης της δράσης των κανναβινοειδών, τόσο *in vivo*, όσο και *in vitro*, παρέχοντας ένα εξαιρετικά χρήσιμο εργαλείο στις περιπτώσεις υπερλειτουργίας του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος¹⁴².

Οι αγωνιστές του υποδοχέα CB1 μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις μετεγχειρητικού πόνου ή πόνου από τον καρκίνο ως αναλγητικά. Μπορούν να καταπραΰνουν συμπτώματα της επιληψίας, τραυματισμού σπονδυλικής στήλης και σκλήρυνσης κατά πλάκας, διότι χαρακτηρίζονται από σπασμολυτικές ιδιότητες. Επίσης, έχει αναφερθεί ότι αγωνιστές των περιφερικών υποδοχέων CB1 έχουν ορεξιογόνο δράση. Η ανάπτυξη ανταγωνιστών του CB1 μπορεί να συμβάλει στην καταπολέμηση απώλειας μνήμης, την παχυσαρκία και τον εθισμό στο αλκοόλ. Σε περιπτώσεις περιφερικού φλεγμονώδους πόνου, αγωνιστές του υποδοχέα CB2 παρουσιάζουν αναλγητική δράση, αλλά και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες¹⁴³.

Απενεργοποίηση ενδοκανναβινοειδούς μεταγωγής σήματος

Η μεταγωγή του ενδοκανναβινοειδούς σήματος επιτυγχάνεται, μέσω του μεμβρανικού μεταφορέα της ανανδαμίδης (AT) και της αμιδοϋδρολάση των λιπαρών οξέων. Για αυτόν τον λόγο, ως βασικός στόχος στη χημεία των ενδογενών κανναβινοειδών αποτελεί η ανάπτυξη ενώσεων που θα αναστέλλουν τη

λειτουργία τους. Κατ'επέκταση, η αναστολή των ενζύμων που απενεργοποιούν την ανανδαμίδη, έχει ως αποτέλεσμα την έμμεση ενεργοποίηση του ενδογενούς κανναβινοειδούς συστήματος, καθώς αυξάνονται τα επίπεδα ανανδαμίδης μόνο στις περιοχές στις οποίες βιοσυντίθεται. Έτσι η εκλεκτικότητα της δράσης της ανανδαμίδης ενισχύεται, με αποτέλεσμα οι παρενέργειες που προκαλούνται από άμεση διέγερση των υποδοχέων, μέσω αγωνιστών να μειώνονται¹⁰. Οι ενώσεις που δρουν ως αναστολείς του μεταφορέα της ανανδαμίδης καλούνται «έμμεσοι αγωνιστές» και λειτουργούν στις περιπτώσεις που ο τερματισμός του μηχανισμού περιλαμβάνει επαναπρόσληψη του ενδογενούς κανναβινοειδούς. Οι αναστολείς της ανανδαμίδης εμποδίζουν την ανανδαμίδη να εισέλθει στο εσωτερικό του κυττάρου, με αποτέλεσμα αυτή να υδρολύεται προς παραγωγή αραχιδονικού οξέος.

Επιμήκυνση της δράσης των ενδογενών κανναβινοειδών, επιτυγχάνεται και με τη χρήση αναστολέων της αμιδοϋδρολάσης των λιπαρών οξέων. Η απενεργοποίηση του μεμβρανικού ενζύμου οδηγεί στην αναστολή της ενδοκυτταρικής υδρόλυσης της ανανδαμίδης¹⁴⁴. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η δράση των «έμμεσων αγωνιστών» εστιάζει στην επιμήκυνση της παρουσίας των ενδογενών προσδετών στη σύναψη, γεγονός που επιτρέπει την ελαχιστοποίηση ψυχότροπων δράσεων που παρατηρούνται στην χρήση άμεσων αγωνιστών του CB1.

1.9 Φαρμακευτική λειτουργία και θεραπευτικές δυνατότητες κανναβινοειδών

Η θεραπευτική χρήση της κάνναβης σε πολλές ασθένειες είναι γνωστή από τα αρχαία χρόνια, ωστόσο η αναφορά της στη σύγχρονη ιατρική χρονολογείται από τα μέσα του 19ου αιώνα και μετά. Η κάνναβη χρησιμοποιούνταν για την αντιμετώπιση ρευματισμών, στομαχικών και γαστρεντερικών διαταραχών, ψυχώσεων και νευραλγίας. Η φαρμακευτική αξιοποίηση της μαριχουάνας εκμηδενίστηκε με την απαγόρευση της κυκλοφορίας της, μέχρι τη δεκαετία του 1970 που παρατηρήθηκε η καταπραϋντική της δράση στις παρενέργειες χημειοθεραπειών των καρκινοπαθών, όπως είναι η ναυτία και ο εμετός. Η ισχυρή αναλγητική δράση της έδωσε το έναυσμα αξιοποίησή της στην καταπολέμηση νευρικών παθήσεων, της επιληψίας αλλά και ψυχικών παθήσεων.

Καθώς, το ενδογενές κανναβινοειδές σύστημα παίζει καθοριστικό ρυθμιστικό ρόλο σε πολλές φυσιολογικές διαδικασίες του εγκεφάλου και του περιφερικού συστήματος, συμμετέχει στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού, του καρδιαγγειακού, του αναπαραγωγικού ενδοκρινικού συστήματος και στον έλεγχο του ενεργητικού μεταβολισμού¹⁴⁵.

Η χορήγηση της κάνναβης προκαλεί και ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως για παράδειγμα δυσκολίες στη σκέψη και τη μνήμη, λόγω παρεμβολής του ΚΝΣ στη δράση της. Επιπλέον, παρενέργειες, όπως η ξηροστομία, ζαλάδες και παραισθήσεις, αδυναμία, υπνηλία και κόπωση έχουν σχετιστεί με τη χρήση κάνναβης¹⁴⁶.

Για τους παραπάνω λόγους είναι πολύ σημαντική η ανάπτυξη νέων κανναβινομιμητικών μορίων, τα οποία θα λειτουργούν ως εκλεκτικοί αγωνιστές για τον υποδοχέα CB2 ή ως ανταγωνιστές των δύο υποδοχέων, περιορίζοντας έτσι τις ψυχότροπες παρενέργειες που προκαλούνται από την απελευθέρωση των ενδογενών κανναβινοειδών αντίστοιχα¹⁰.

1.9.1 Αναλγησία

Η ενεργοποίηση των υποδοχέων CB1 στον εγκέφαλο, τη σπονδυλική στήλη και το περιφερικό σύστημα από κανναβινοειδείς αγωνιστές, συμπεριλαμβανομένης και της ανανδαμίδης προκαλεί αναλγησία. Μια σειρά από πειράματα έδειξαν πως ποντικοί που δεν φέρουν το γονίδιο έκφρασης του υποδοχέα CB1 παρουσιάζουν μεταβολές στην ευαισθησία ως προς τον πόνο συγκριτικά με φυσιολογικούς ποντικούς. Η αναλγησία που προκαλείται από κανναβινοειδή ήταν μειωμένη, ωστόσο δεν απουσίαζε πλήρως από τα ποντίκια που δεν έφεραν το γονίδιο έκφρασης του CB1, υποδεικνύοντας έναν ρόλο για τους υποδοχείς CB2. Επιπλέον, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των ενδογενών κανναβινοειδών στον εγκέφαλο ως απόκριση σε οδυνηρό ερέθισμα¹⁴⁷.

Σε πειραματικά μοντέλα που αναπαράγουν τον φλεγμονώδη και τον μη φλεγμονώδη πόνο, η τοπική χορήγηση ανανδαμίδης και παλμιτυλαιθανολαμιδίου προκαλούσε αναλγητική δράση. Διαφορετικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση αγωνιστών του υποδοχέα CB2 με σκοπό την ενεργοποίησή του, προκαλεί αναλγησία σε οξύ θερμικό ερέθισμα, χωρίς να εμπλέκεται το ΚΝΣ. Η συγκεκριμένη παρατήρηση ανοίγει τον δρόμο για τη θεραπεία οξέος πόνου, μέσω της ενεργοποίησης του CB2, χωρίς παρενέργειες που συνδέονται με το ΚΝΣ¹⁴⁸.

Η χρήση κανναβινοειδών έχει μελετηθεί και για την αντιμετώπιση χρόνιου πόνου. Οι αγωνιστές του υποδοχέα CB1 είναι ανώτεροι συγκριτικά με τη μορφίνη ως προς την καταστολή του πόνου που προκαλείται από νευρική βλάβη. Επιπροσθέτως, η εκμετάλλευση της συνέργειας μεταξύ κανναβινοειδών και οπιοειδών, μπορεί να ελαττώσει τη χορηγούμενη δόση μορφίνης στις περιπτώσεις χρόνιου πόνου, διατηρώντας την αναλγητική δράση και αποφεύγοντας τον εθισμό στα οπιοειδή¹⁴⁹.

1.9.2 Κίνηση

Οι περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τον έλεγχο της κίνησης χαρακτηρίζονται από αφθονία σε υποδοχείς CB1. Η αναστολή της κίνησης από τα κανναβινοειδή είναι δοσοεξαρτώμενη τόσο στους ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα. Μελέτες αναφέρουν πως χαμηλές δόσεις προκαλούν μείωση της αυθόρμητης δραστηριότητας, ενώ υψηλές δόσεις μπορεί να οδηγήσουν μέχρι και στην καταληψία. Αντιθέτως, η χορήγηση εκλεκτικού ανταγωνιστή του υποδοχέα CB1 αντιστρέφει τα υποκινητικά αποτελέσματα, ενώ η δράση του ανάστροφου αγωνιστή μπορεί να εμφανίσει και υπερκινητικότητα¹⁵⁰.

Η φαρμακολογική διαχείριση του ενδογενούς κανναβινοειδούς συστήματος μπορεί να οδηγήσει στην αντιμετώπιση κινητικών δυσλειτουργιών. Τη συγκεκριμένη θεωρία υποστηρίζει ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων, τα οποία αναλύουν τον ρυθμιστικό ρόλο των ενδοκανναβινοειδών στη δραστηριότητα νευροδιαβιβαστών στα βασικά γάγγλια¹⁵¹. Η θεραπεία υπερκινητικών δυσλειτουργιών σε ασθένειες, όπως η χορεία του Huntington¹⁵² και το σύνδρομο του Gilles de la Tourette¹⁵³ μπορεί να βρίσκεται στη χρήση άμεσων ή έμμεσων αγωνιστών των υποδοχέων CB1. Επιπλέον, ανταγωνιστές του CB1 είναι πιθανόν να συμβάλλουν ως συμπληρωματικοί ανοσοενισχυτές στη θεραπεία υποκινητικών συνδρόμων, όπως στην ασθένεια του Parkinson¹⁵⁴.

1.9.3 Νευροπροστασία

Τα κανναβινοειδή συνδυάζουν νευροπροστατευτικές και αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες^{155,156}. Σε μοντέλα οξέος τραυματισμού, όπως ισχαιμικό επεισόδιο, τραύμα στο κεφάλι και οξειδωτικό στρες, η χρήση αγωνιστών των κανναβινοειδών υποδοχέων έδειξε νευροπροστατευτική δράση. Η συγκεκριμένη ιδιότητα των κανναβινοειδών μπορεί να λειτουργήσει θεραπευτικά σε παθολογικές καταστάσεις που προκύπτουν από τη γλουταμινεργική διέγερση ή το οξειδωτικό στρες, όπως η νόσος του Parkinson, η χορεία του Huntington και η σκλήρυνση κατά πλάκας. Οι μοριακοί μηχανισμοί στους οποίους αποδίδεται η νευροπροστασία που παρέχουν τα κανναβινοειδή σχετίζονται με τις αντιγλουταμινεργικές, αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους, αλλά και την αναστολή των διαύλων Ca^{2+} .

Οι αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες των κανναβινοειδών είναι υπεύθυνες για την αναστολή της αγγειογένεσης, βασικής διαδικασίας της ογκογένεσης. Το γεγονός αυτό, τοποθετεί δυνητικά τα κανναβινοειδή στο χώρο της θεραπείας του καρκίνου περιφερικών οργάνων, όπως το στήθος, ο προστάτης και το δέρμα¹⁴⁰.

1.9.4 Επιληψία

Η έρευνα έχει εστιάσει στην εμπλοκή των ενδογενών κανναβινοειδών στις επιληπτικές κρίσεις. Πιο αναλυτικά, οι κρίσεις ενεργοποιούν ταχύτατα το ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών, το οποίο ρυθμίζει τη διάρκεια και τον τερματισμό των κρίσεων, μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα CB1. Η λειτουργία των ενδογενών κανναβινοειδών είναι νευροπροστατευτική, μειώνοντας τη διέγερση πυραμιδικών νευρώνων στον ιππόκαμπο και ενεργοποιώντας έναν ενδοκυτταρικό μηχανισμό μεταγωγής σήματος. Το γεγονός αυτό, τα καθιστά υποψήφια για τη θεραπεία της επιληψίας, καθώς παρεμποδίζουν την επέκταση του παροξυσμού στο ΚΝΣ^{157,158}.

1.9.5 Αντιεμετικές και ορεξιογόνες ιδιότητες

Τα κανναβινοειδή έχουν υποθερμικές, αντιεμετικές και ορεξιογόνες ιδιότητες, διότι οι υποδοχείς τους και ενδογενείς προσδέτες απαντώνται σε περιοχές του εγκεφάλου, όπως ορισμένοι πυρήνες του υποθαλάμου που συμμετέχουν στον έλεγχο της θερμοκρασίας, της πρόκλησης εμετού και της όρεξης¹⁴⁰. Οι συγκεκριμένες ιδιότητες θέτουν πρωταρχική τη μελέτη χρήσης των κανναβινοειδών στην αντιμετώπιση των παρενεργειών που προκαλούν τα αντικαρκινικά και τα ισχυρά αντικά φάρμακα για την αντιμετώπιση του AIDS. Τα κανναβινοειδή έχουν τη δυνατότητα να μειώνουν στο ελάχιστο, τα έντονα συμπτώματα ναυτίας και τα γαστρεντερικά προβλήματα, λόγω της ορεξιογόνου δράσης τους. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων CB1 μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματική για την καταπολέμηση της ανορεξίας γηραιότερων ανθρώπων που πάσχουν από άνοια, αλλά και της καχεξίας που αναπτύσσεται σε ασθενείς με AIDS, εξαιτίας της χρόνιας χρήσης αντιρετροϊκών φαρμάκων. Ωστόσο, σε περιπτώσεις ψυχογενούς ανορεξίας, η χορήγηση αγωνιστών των κανναβινοειδών υποδοχέων μπορεί να αυξήσει την όρεξη, αλλά να επιδεινώσει την εσωτερική αντίδραση για άρνηση της τροφής¹⁵⁹. Η κλινική χορήγηση (-)- Δ^9 -THC σε μορφή σκευασμάτων ως διεγερτικό της όρεξης και ως αντιεμετικό σε καρκινοπαθείς εμφανίζεται σε όλο και περισσότερες χώρες παγκοσμίως, ενώ η νομιμοποίησή της κάνναβης γίνεται πραγματικότητα σε όλο και μεγαλύτερο μέρος του πλανήτη¹⁶⁰. Το φάρμακο Ναβιλόνη (Nabilone) με εμπορικό όνομα Cesamet χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση της ναυτίας και του εμετού κατά της διάρκεια χημειοθεραπειών ενάντια του καρκίνου και έχει αποδειχθεί δέκα φορές πιο δραστικό συγκριτικά με τα υπόλοιπα αντιεμετικά φάρμακα που κυκλοφορούν¹⁶¹.

1.9.6 Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η πιο σημαντική χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική διαταραχή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος είναι η σκλήρυνση κατά πλάκας. Σε επόμενα στάδια της ασθένειας η μόνιμη νευρολογική βλάβη που παρατηρείται, οφείλεται στην αξονική απώλεια, λόγω επανεμφανιζόμενων επεισοδίων ή προοδευτικής απομυελίνωσης, που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα. Οι νευροπροστατευτικές ιδιότητες των κανναβινοειδών, μέσα από την παρουσία των υποδοχέων CB1 και CB2 και τη χορήγηση αγωνιστών μπορούν να περιορίσουν την πρόκληση συμπτωμάτων σε επίμυες, αλλά και κινητική βελτίωση συνοδευόμενη από αύξηση της επαναμυελίνωσης της σπονδυλικής στήλης στους ασθενείς. Η έρευνα εστιάζει στην αναζήτηση εκλεκτικών αγωνιστών του υποδοχέα CB2, ώστε να αποφεύγονται και οι ψυχότροπες ιδιότητες. Συνεπώς, τα κανναβινοειδή έχουν πολλαπλή δράση στη βελτίωση της κινητικότητας, τον περιορισμό της νευροφλεγμονής αλλά και την πρόκληση επαναμυελίνωσης¹⁶².

1.9.7 Αντιγλαυκωματική δράση

Η ενδοφθalmική πίεση ελαττώνεται από τη χρήση κανναβινοειδών, πιθανότητα επηρεάζοντας άμεσα τις διόδους από τις οποίες απομακρύνεται το οφθαλμικό υγρό. Η (-)Δ⁹-THC επιτυγχάνει το βασικό στόχο της θεραπείας, ωστόσο η μικρή διάρκεια δράσης και παρενέργειες, όπως ταχυκαρδία και πτώση της πίεσης δεν την καθιστούν κατάλληλο φάρμακο στη θεραπεία του γλαυκώματος. Η ανάπτυξη κανναβινομιμητικών ενώσεων, λιγότερο υδρόφοβων, ώστε να μεταφέρεται το φάρμακο στον οφθαλμό αποτελεί βασικό στόχο της έρευνας. Δύο αναστολείς του μεταφορέα της ανανδαμίδης, τα παράγωγα AM404 και olvanil συμμετείχαν σε πειράματα με ζώα και τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση της ενδοφθalmικής πίεσεως¹⁶³. Ένα άλλο κανναβινομιμητικό μόριο, το συνθετικό μη ψυχότροπο HU-211, χορηγήθηκε ενδοφλέβια σε ζώα και τα αποτελέσματα ανέφεραν απουσία των παρενεργειών που προκαλούσε η (-)Δ⁹-THC και ικανοποιητική μείωση της ενδοφθalmικής πίεσεως¹⁶⁴. Τα δεδομένα αυτά ανοίγουν το δρόμο για την ανάπτυξη κανναβινομιμητικών ενώσεων ως αντιγλαυκωματικά φάρμακα.

1.9.8 Αναπαραγωγικό σύστημα

Σημαντικά δεδομένα τοποθετούν υποδοχείς CB1 στο αναπαραγωγικό σύστημα και πιο συγκεκριμένα στους όρχεις και τη μήτρα. Η δράση των κανναβινοειδών στις αναπαραγωγικές διαδικασίες και η παρουσία υποδοχέων CB1 στο ανθρώπινο σπέρμα, υποδηλώνουν την άμεση εμπλοκή του κανναβινοειδούς συστήματος στην παραγωγή και κινητικότητα του σπέρματος, την παρεμπόδιση της πολυσπερμίας και την ακροσωμικής αντίδρασης¹⁶⁵. Στη μήτρα το ενδοκανναβινοειδές σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφύτευση και πρώιμη ανάπτυξη του εμβρύου. Κλινικές παρατηρήσεις που συσχετίζουν τα επίπεδα της έκφρασης της FAAH με τις αποβολές, συμφωνούν με το γεγονός πως η ανανδαμίδα αναστέλλει την εμβρυϊκή ανάπτυξη¹⁶⁶. Η ρύθμιση των επιπέδων της και ο συντονισμός αυτών των διεργασιών δημιουργεί την προοπτική ανάπτυξης κανναβινεργικών ενώσεων για τη θεραπεία τύπων υπογονιμότητας αλλά και για την αντισύλληψη.

1.9.9 Το καρδιαγγειακό σύστημα

Η χρήση κανναβινοειδών προκαλεί ταχυκαρδία και ορθοστατική υπόταση που οφείλεται σε περιφερειακή αγγειοδιαστολή, ενώ μειώνει τη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων. Επιπλέον, ενδοκανναβινοειδή, όπως η ανανδαμίδα και η 2-αραχιδονυλογλυκερόλη συνεισφέρουν στην υπέρταση από αιμορραγικό, σηπτικό ή καρδιογενές σοκ⁸¹. Αυτά τα κανναβινοειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ενεργοποίηση ενός παρεμφερούς υποδοχέα με τον CB1 στο ενδοθήλιο μεσεντερικών αρτηριών επιμύων, προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Το αποτέλεσμα είναι ανεξάρτητο από το μονοξειδίο του αζώτου και μπορεί να ανασταλεί από ανταγωνιστές του υποδοχέα CB1 και από την κανναβιδιόλη. Η αξιοποίηση αυτού του στόχου των κανναβινοειδών δημιουργεί την ευκαιρία ανάπτυξης μιας νέας κατηγορίας υποτασικών παραγόντων⁹⁴.

Τα κανναβινοειδή ρυθμίζουν λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος και μπορούν να συμμετάσχουν στη θεραπεία φλεγμονώδων ασθενειών. Η αρτηριοσκλήρυνση αποτελεί την κυριότερη αιτία πρόκλησης καρδιακών προβλημάτων και εμφράγματος, όντας μια χρόνια φλεγμονώδης ασθένεια¹⁶⁷. Μελέτη στην οποία πραγματοποιήθηκαν πειράματα σε ζώα με αρτηριοσκλήρυνση και στοματική χορήγηση (-)Δ⁹-THC σε χαμηλή δόση (χαμηλότερη της δόσης που προκαλεί ψυχότροπες δράσεις), έδωσε σημαντικά αποτελέσματα αναστολής της εξέλιξης της ασθένειας. Κατά συνέπεια η δράση κανναβινοειδών στον υποδοχέα CB2 μπορεί να οδηγήσει στην θεραπεία της αρτηριοσκλήρυνσης¹⁶⁸.

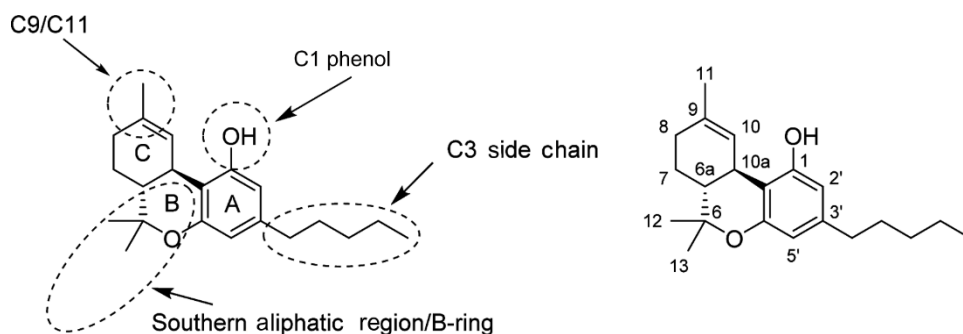
2. ΣΧΕΣΕΙΣ ΔΟΜΗΣ-ΔΡΑΣΗΣ

ΚΛΑΣΣΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΚΛΑΣΣΙΚΩΝ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΩΝ

2.1 Γενικά

Από την αρχική ανακάλυψη της (-) Δ^9 -THC και άλλων κανναβινοειδών, έχει αναπτυχθεί η σύνθεση πολυάριθμων αναλόγων, τα οποία περιλαμβάνουν μια πληθώρα τροποποιήσεων σε σχέση με τα κανναβινοειδή που ανακαλύφθηκαν εξ αρχής, σε μια προσπάθεια να καθοριστεί η σχέση δομής-δράσης (SAR) των κανναβινοειδών τόσο στον υποδοχέα CB1 όσο και στον CB2.

Η (-) Δ^9 -THC περιέχει πέντε δομικά χαρακτηριστικά, τα οποία απεικονίζονται στο σχήμα 27: η πλευρική αλυσίδα στον C3, το φαινολικό υδροξύλιο, ο αρωματικός δακτύλιος A, ο πυρανικός δακτύλιος B, ο οποίος σε συνθετικά ανάλογα αντικαθίσταται με μια υποκατεστημένη αλειφατική αλυσίδα που περιέχει ένα υδροξύλιο στο νότιο τμήμα του μορίου και ο δακτύλιος κυκλοεξενυλίου C και συγκεκριμένα οι θέσεις 9 και 11.

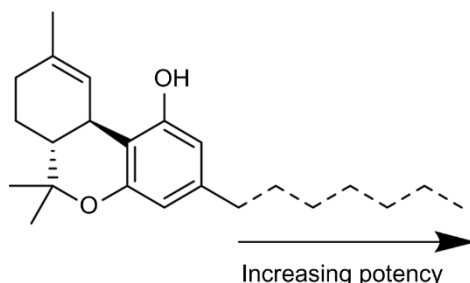


Σχήμα 27: Σχέση δομής-δράσης κλασσικών κανναβινοειδών με τις βασικές φαρμακοφόρες ομάδες

2.2 Η πλευρική αλυσίδα

Η λιπόφιλη αλειφατική αλυσίδα θεωρείται η πιο σημαντική φαρμακοφόρος ομάδα των κανναβινοειδών. Πολλές από τις μελέτες SAR σχετικά με τα κλασικά κανναβινοειδή περιλαμβάνουν τροποποιήσεις στην πλευρική αλυσίδα C3. Ενώ τα περισσότερα ανάλογα περιέχουν κορεσμένες ή διακλαδισμένες αλειφατικές αλυσίδες, υπάρχει ένα ποσοστό αναλόγων

με πλευρική αλυσίδα του C3 που περιέχει ακόρεστα αλκύλια, ετεροάτομα, και λειτουργικές ομάδες, όπως εστέρες, καρβοξυλικά οξέα, αιθέρες, νιτρίλια και ετερόκυκλα, αναφέροντας ποικίλα αποτελέσματα στην δράση και την επιλεκτικότητα στους υποδοχείς CB1 και CB2.

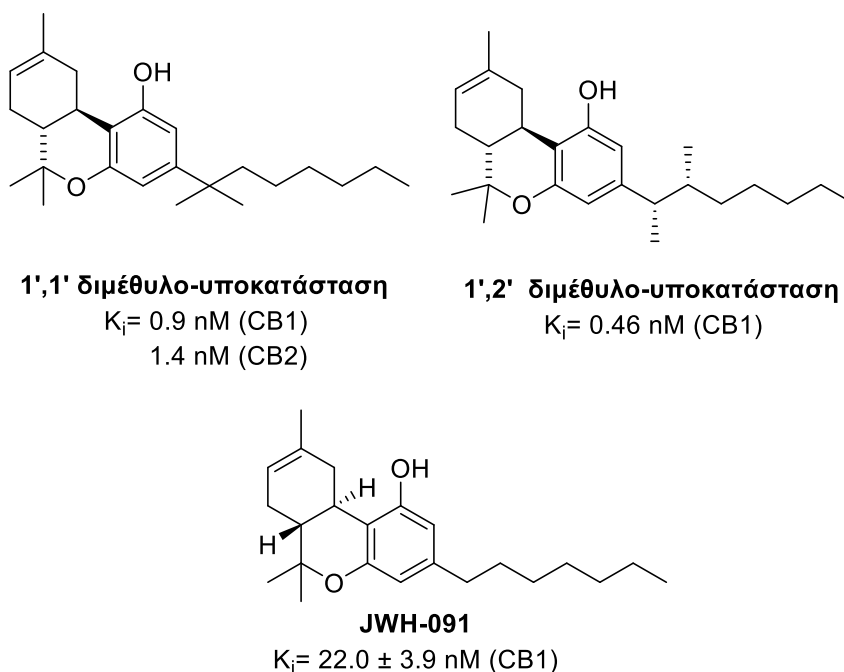


Σχήμα 28: Σχέση μεταξύ μήκους πλευρικής αλυσίδας στον C3 και ικανότητας δέσμευσης στους υποδοχείς κανναβινοειδών

Μία μελέτη που διεξήχθη το 2011 εξέτασε τη λειτουργική δραστηριότητα αναλόγων (-) Δ^9 -THC, αποδεικνύοντας μείωση με γραμμικό τρόπο στη συγγένεια μεταξύ του υποδοχέα και του μήκους της πλευρικής αλυσίδας. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, σε μία άλλη μελέτη βρέθηκε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του μήκους της πλευρικής αλυσίδας και της δραστηριότητας TRPA1. Το TRPA1 είναι ένας διάυλος ιόντων που βρίσκεται στην πλασματική μεμβράνη πολλών ανθρώπινων και ζωικών κυττάρων. Αυτός ο διάυλος ιόντων είναι περισσότερο γνωστός ως αισθητήρας περιβαλλοντικών ερεθισμών που διεγείρει σωματοαισθητήρες, όπως αυτούς που αφορούν τον πόνο, το κρύο και τη φαγούρα¹⁶⁹. Κανναβινοειδές με αλυσίδα ενός άνθρακα βρέθηκε ότι είναι ένας ισχυρός αγωνιστής TRPA1, φαινόμενο, το οποίο μειώνεται με προσθήκη ανθράκων στην αλυσίδα. Αυτό μπορεί να συνεισφέρει στη βιολογική σημασία των κανναβινοειδών¹⁷⁰.

Τα συνθετικά κανναβινοειδή με διαφοροποιήσεις στο μήκος της πλευρικής αλυσίδας του C3, συμπεριφέρονται ως μερικοί αγωνιστές των υποδοχέων CB1 και CB2. Εξετάζοντας διάφορα μήκη αλυσίδας, υπάρχει μια σαφής απαίτηση για τουλάχιστον τρεις άνθρακες, με βέλτιστες τις αλυσίδες που έχουν πέντε έως οκτώ¹⁷¹. Η ικανότητα δέσμευσης των κανναβινοειδών στους υποδοχείς CB1 ενισχύεται περαιτέρω με την προσθήκη ομάδων μεθυλίου στην πλευρική αλκυλική αλυσίδα, κατά προτίμηση στις θέσεις 1' και 2'. Μια συστηματική μελέτη των μεθυλιωμένων αναλόγων Δ^8 -THC έδειξε ότι οι υποκαταστάσεις 1' και 2' ήταν βέλτιστες, με μια ελαφριά μείωση της συγγένειας στα

ανάλογα 3'-μεθυλίου, μια απότομη μείωση στο 4'-μεθυλικό ανάλογο και με μικρή διαφορά στη συγγένεια που παρατηρήθηκε μεταξύ R και S ισομερών¹⁷². Ο Adams¹⁷³ έδειξε πως αντικατάσταση της n-πεντυλομάδας των φυσικών κανναβινοειδών με επταμελή ή οκταμελή αλειφατική αλυσίδα με 1',1' ή 1',2'- διμεθυλομάδες βελτιστοποιεί την αλληλεπίδραση των αναλόγων με τους κανναβινοειδείς υποδοχείς, σε σημείο που διπλασιάζεται σχεδόν η συγγένεια του υποδοχέα με το ανάλογο που περιέχει πλευρική αλυσίδα επτά ανθράκων (Σχήμα 29).



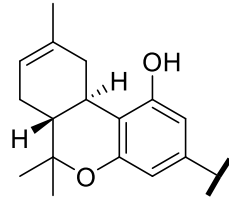
Σχήμα 29: Ανάλογα κανναβινοειδών με επτά άτομα άνθρακα στην πλευρική αλυσίδα και διμέθυλο υποκαταστάτες στις θέσεις 1',1' και θέσεις 1',2' αντίστοιχα

Τα υποκατεστημένα ανάλογα 1',1'-διμεθυλαλκυλίου έχουν προτιμηθεί τυπικά έναντι των συγγενών 1',2'-διμεθυλαλκυλίου, αφού το τελευταία διαθέτουν δύο στερεογονικά κέντρα, τα οποία προσθέτουν περιττή πολυπλοκότητα στη σύνθεση με την πιθανότητα σχηματισμού διαστερομερικών μιγμάτων.

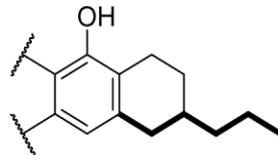
Η εισαγωγή της ακορεστότητας στην πλευρική αλυσίδα δεν ρυθμίζει σημαντικά τη δέσμευση στον υποδοχέα CB1, με τη συγγένεια να διατηρείται μεταξύ ομολόγων του ίδιου μήκους αλυσίδας στην κορεσμένη σειρά.

Οι Huffman και Yu ανέφεραν μια σειρά αναλόγων, στα οποία η πλευρική αλυσίδα πέντε ατόμων άνθρακα ενσωματώνεται με έναν εξαμελή δακτύλιο που γεφυρώνει τον άρυλο-C2 και τον

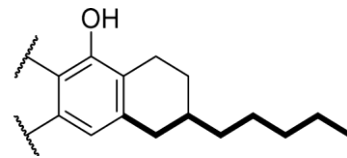
άλκυλο-C2'. Με αυτόν τον τρόπο περιορίζονται οι πιθανές διαμορφώσεις που μπορεί να υιοθετήσει η πλευρική αλκυλική αλυσίδα. Ωστόσο, αυτού του είδους ανάλογα εμφάνισαν χαμηλή συγγένεια για τον υποδοχέα CB1¹⁷⁴. Αντίστοιχα συμπεράσματα προέκυψαν και από μία διαφορετική μελέτη, στην οποία ομόλογα με αλυσίδα επτά ατόμων άνθρακα εμφάνιζαν εξίσου κακή συγγένεια για τους κανναβινοειδείς υποδοχείς¹⁷⁵. Η μετατόπιση της αλκυλικής αλυσίδας στον παρακείμενο άνθρακα αποκαθιστά τα ποσοστά συγγένειας με τους κανναβινοειδείς υποδοχείς, πιθανώς επειδή η αλυσίδα είναι προσανατολισμένη προς τα κάτω, μακριά από τη φαινόλη. Γενικότερα, η απώλεια της συγγένειας με τους CB1 και CB2 σε αυτού του είδους ανάλογα υποδηλώνει ότι ο πλευρικός προσανατολισμός δεν έχει την κατάλληλη διαμόρφωση για τη δέσμευση στον υποδοχέα. Επιπλέον, ο εξαμελής δακτύλιος είναι άπιθανο να καταλαμβάνει χώρο που απαιτείται από τους υποδοχείς, καθώς το 2-ωδο-υποκατεστημένο ανάλογο παρουσιάζει μέτρια συγγένεια με τον υποδοχέα CB1 (Σχήμα 30).



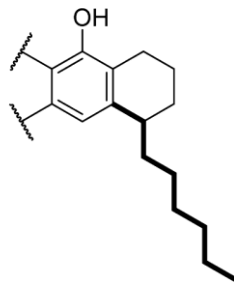
Δ⁸-THC



$K_i = 703 \pm 98$ nM (CB1)

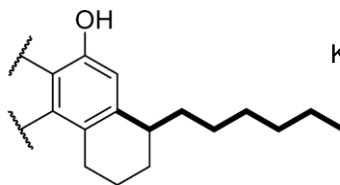


$K_i = 402.4$ nM (CB1)
161.5 nM (CB2)



AM855

$K_i = 22.3$ nM (CB1)
58.6 nM (CB2)



$K_i = 542.1$ nM (CB1)
455.6 nM (CB2)

Σχήμα 30: Κανναβινοειδή με πλευρική αλυσίδα πέντε ατόμων ενσωματωμένη σε εξαμελή δακτύλιο που γεφυρώνει τον άρυλο-C2 και τον άλκυλο-C2'

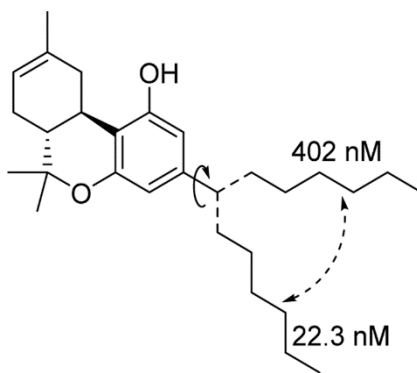
Η σημαντική απώλεια συγγένειας με τους υποδοχείς, η οποία παρατηρείται σε C4-υποκατεστημένα ανάλογα, υποδηλώνει ότι ο χώρος καταλαμβάνεται από τον υποδοχέα CB1 κατά τη σύνδεση¹⁷⁶.

Η υποκατάσταση της αλκυλικής αλυσίδας με αδαμαντυλομάδα δεν αλλάζει τη δραστικότητα των αναλόγων απέναντι στους CB1 και CB2, γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία μιας υδρόφοβης κοιλότητας εντός της περιοχής δέσμευσης των υποδοχέων στις θέσεις C1' και C2' της πλευρικής αλυσίδας¹⁷⁷.

Ο περιορισμός της ευκαμψίας της αλκυλικής αλυσίδας προσδίδει κάποια εικόνα της βέλτιστης διαμόρφωσης του κανναβινοειδούς για να δεσμευτεί στον υποδοχέα. Αρχικά, εισάγοντας υποκαταστάσεις μεθυλίων σε διάφορες θέσεις στην αλυσίδα περιορίζεται ο αριθμός των πιθανών στροφομερών των αναλόγων, σύμφωνα και με τον υδρόφοβο όγκο που παρέχεται από τους υποδοχείς προς αλληλεπίδραση. Η συγγένεια για τον CB1 αυξάνεται σε ένα δεκαπλάσιο ποσοστό, όταν η διακλάδωση στην πλευρική αλυσίδα βρίσκεται κοντά στον αρωματικό δακτύλιο. Καθώς, η μεθυλική ομάδα μετατοπίζεται προς τα κάτω στην αλυσίδα, η καλύτερη συγγένεια επιτυγχάνεται με υποκαταστάσεις 1',2'- και 1',1'-διμεθυλίου.

Δεύτερον, ο περιορισμός της περιστροφής με την εισαγωγή διπλού και τριπλού δεσμού στην αλυσίδα ακολουθεί ένα παρόμοιο σχέδιο: οι cis-διπλοί δεσμοί και οι τριπλοί δεσμοί στη θέση C1 δεν μεταβάλλουν τη δέσμευση του υποδοχέα, ενώ η συγγένεια μειώνεται καθώς ο τριπλός δεσμός μετακινείται στην αλυσίδα προς τη θέση C2' και C4'.

Τρίτον, η βέλτιστη διαμόρφωση της πλευρικής αλυσίδας παρατηρείται, όταν ο προσανατολισμός της είναι προς τα κάτω, μακριά από τη φαινόλη, σε αντίθεση με τη γραμμική διάταξη μακριά από το φαινολικό δακτύλιο (Σχήμα 31).

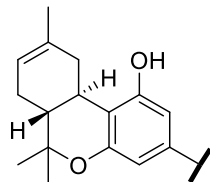


Σχήμα 31: Περιστροφικές διαμορφώσεις του 3-επυλο- Δ^8 -THC. Η βέλτιστη διαμόρφωση της πλευρικής αλυσίδας είναι προσανατολισμένη προς τα κάτω μακριά από τη φαινόλη, παρά γραμμικά μακριά από τον φαινολικό δακτύλιο

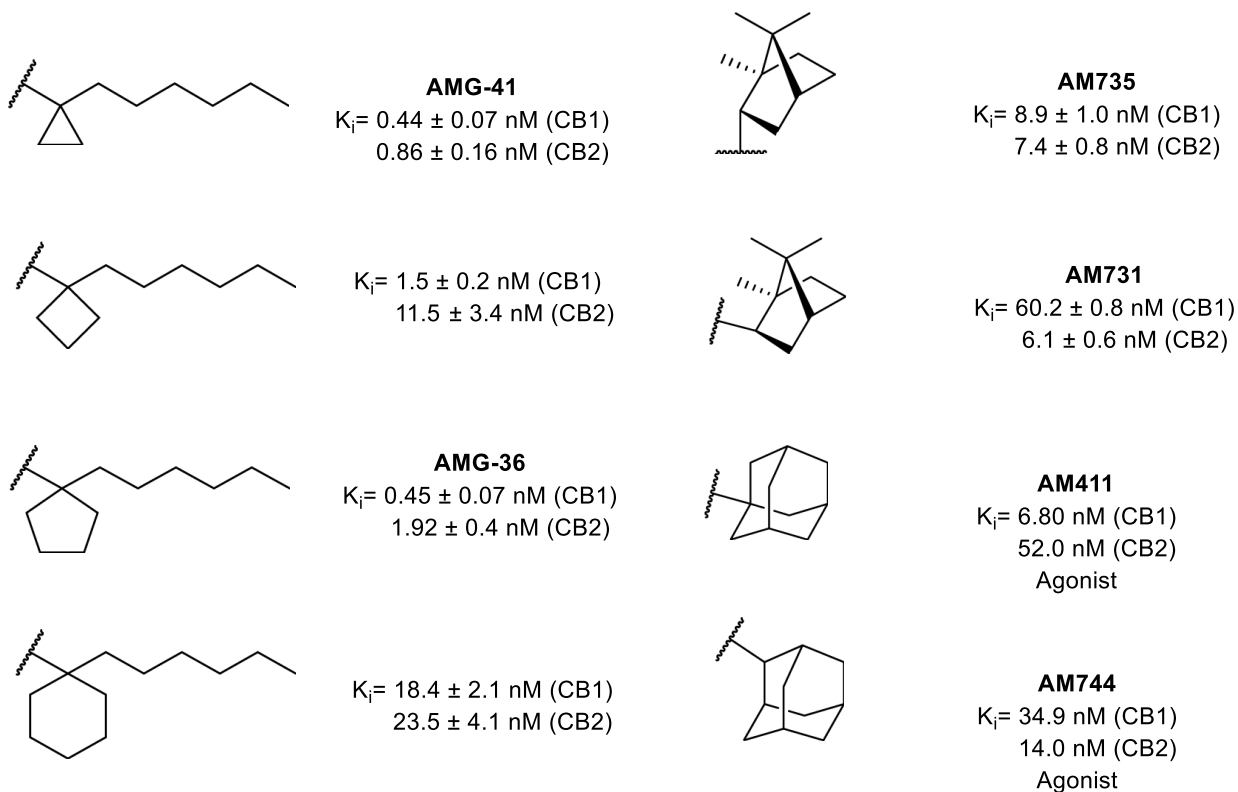
Για να διερευνηθούν οι υποκαταστάσεις στον C1' της πλευρικής αλυσίδας συντέθηκαν διάφορες σειρές ενώσεων που περιείχαν αλειφατικούς δακτυλίους και ετερόκυκλους. Μετασηματισμός της υποκατάστασης διμερούς 1',1'-μεθυλίου σε έναν συμπαγή κυκλοπροπυλικό δακτύλιο ενισχύει περαιτέρω την δραστικότητα και στους δύο υποδοχείς. Η επέκταση του μεγέθους του δακτυλίου σε 4, 5 και 6 άνθρακες ρυθμίζει τη δραστικότητα ως συνάρτηση της χαμηλότερης ενεργειακής διαμόρφωσης της αλυσίδας αλκυλίου. Ενδεχομένως, η ύπαρξη υδρόφοβου όγκου δημιουργεί στερικές συγκρούσεις με την υποθετική θέση πρόσδεσης στον υποδοχέα. Οι ποσοτικές μελέτες δομής-δράσης επιβεβαιώνουν ότι οι δακτύλιοι κυκλοπροπυλίου και κυκλοπεντυλίου ωθούν την αλυσίδα σε παρόμοιους ευνοϊκούς προσανατολισμούς, με τις υποκατεστημένες αλυσίδες με κυκλοβουτύλιο και κυκλοεξύλιο να υιοθετούν λιγότερο ευνοϊκές διαμορφώσεις για βέλτιστη δέσμευση στον υποδοχέα¹⁷⁸.

Ο προσανατολισμός, με την αλκυλική αλυσίδα τοποθετημένη κάθετα προς τον αρωματικό δακτύλιο, φαίνεται να είναι η βέλτιστη διαμόρφωση για δέσμευση στον υποδοχέα. Εκτός από τη διαμόρφωση της αλκυλικής αλυσίδας, η αυξημένη συγγένεια αυτών των ενώσεων υποδηλώνει επίσης την ύπαρξη ενός υδρόφοβου υποστρώματος δέσμευσης πλησίον του φαινολικού δακτυλίου τόσο στον CB1 όσο και στον CB2. Ωστόσο, ο CB2 έχει μια προτίμηση για μικρότερους δακτυλίους, καθώς μεγαλύτερες υποκαταστάσεις όπως το ανάλογο κυκλοεξυλίου και το ογκώδες βενζοδιθειολάνιο παρουσιάζουν μειωμένη συγγένεια για το CB2 αλλά όχι για το CB1.

Η αντικατάσταση της αλκυλικής αλυσίδας με διάφορες δακτυλοειδείς δομές καταλήγει σε μία ποικιλία επιδράσεων στη δέσμευση του υποδοχέα. Για να διερευνηθεί η αναγκαιότητα υδρόφοβου όγκου πλησίον του φαινολικού δακτυλίου, συντέθηκαν και αξιολογήθηκαν σειρά κορεσμένων αλκυλικών δακτυλικών αναλόγων. Τα ογκώδη παράγωγα βορνυλίου και αδαμαντυλίου παρουσιάζουν ενδιαφέροντα προφίλ, ανάλογα με το σχέδιο υποκατάστασης των δακτυλίων. Μια επιμέρους μεταβολή του βορνυλίου με ισοβορνύλιο οδηγεί σε δεκαπλάσια εκλεκτικότητα για τον CB2. Η θέση της σύνδεσης μεταξύ των αδαμαντυλικών και φαινολικών δακτυλίων έχει ως αποτέλεσμα είτε την προτίμηση για τον υποδοχέα CB1, είτε για τον υποδοχέα CB2 ανάλογα με το κανναβινοειδές. Η αντικατάσταση της αλκυλικής αλυσίδας στην ένωση Δ⁸-THC με έναν αρωματικό δακτύλιο οδηγεί σε μείωση της συγγένειας και η επέκταση του δακτυλίου σε ένα ανάλογο ναφθυλίου παρουσιάζει αυξημένη συγγένεια^{179,180}.



Δ⁸-THC

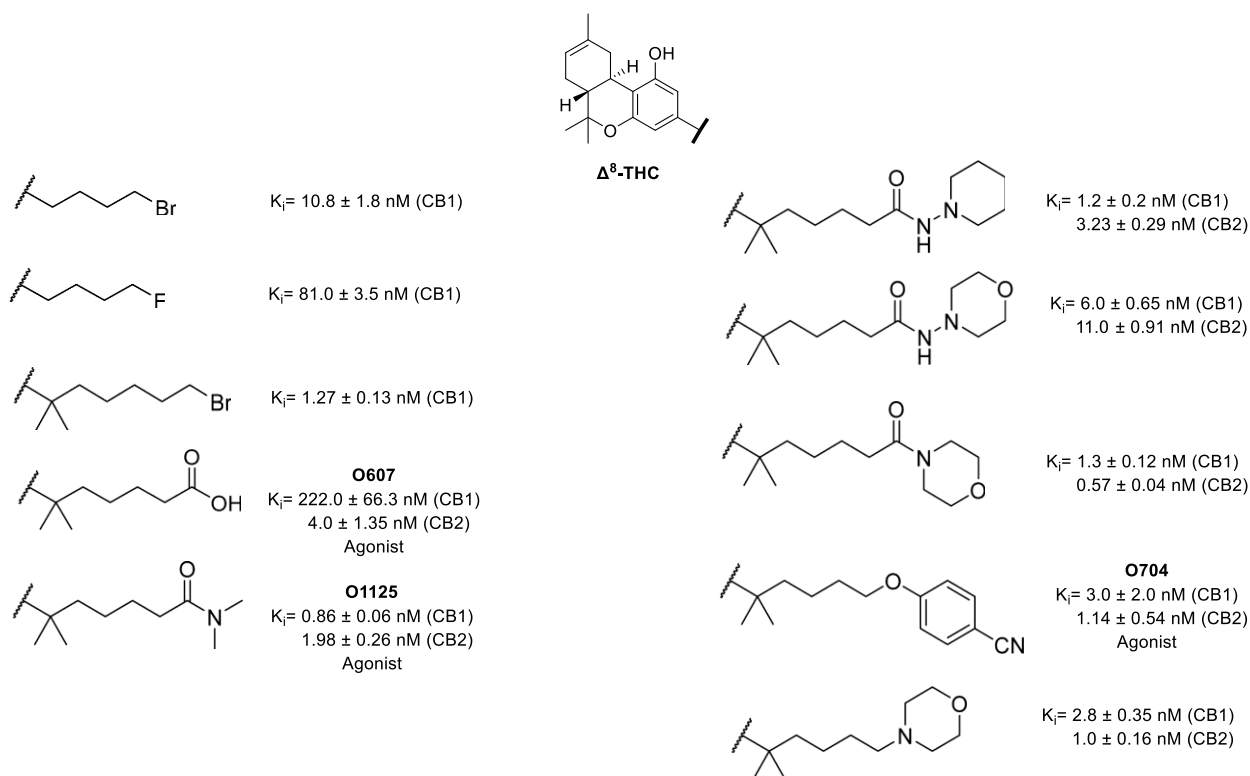


Σχήμα 32: Ανάλογα των κανναβινοειδών με ογκώδεις υποκαταστάσεις στον C1' της πλευρικής αλυσίδας

Η υποκατάσταση ετεροατόμου στην τερματική θέση της αλκυλικής αλυσίδας παρέχει ανάλογα, τα οποία εμφανίζουν αυξημένη συγγένεια με τους υποδοχείς, καθώς και αυξημένη πολικότητα. Η χρήση αλογόνων και ψευδοαλογονών νιτριλίου στην τελική θέση της αλκυλικής αλυσίδας, τόσο για τα ανάλογα με αλυσίδα πέντε ατόμων άνθρακα όσο και για το διμέθυλο υποκατεστημένο ανάλογο με αλυσίδα επτά ατόμων άνθρακα παρουσιάζει μια αύξηση στη συγγένεια δέσμευσης έναντι των αντίστοιχων ομολόγων χωρίς τις υποκαταστάσεις. Αντιθέτως, η υποκατάσταση με μικρότερα αλογόνα, όπως το φθόριο προκαλούν απώλεια της συγγένειας με τον CB1. Μια θεώρηση σχετικά με αυτή την αλλαγή, μεταξύ φθορίου και βρωμίου είναι ότι η αλυσίδα

5'-βρωμιδίου είναι πιο κοντά στο μήκος μιας αλυσίδας επτά ατόμων άνθρακα, με το βρώμιο να χρησιμεύει ουσιαστικά ως βιοϊστέρες για δύο άνθρακες¹⁸¹.

Η προσθήκη μιας ή περισσότερων πολικών καρβοξυλικών ομάδων προκαλεί σημαντική απώλεια της συγγένειας με τον CB1, σε αντίθεση με τη διατήρηση της συγγένειας για τον CB2. Η χρήση υποκατεστημένων καρβοξαμιδικών ομάδων, παρουσιάζει παρομοίως υψηλές συγγένειες και για τους δύο υποδοχείς. Η απομάκρυνση του συνδέτη καρβοξαμιδίου και η άμεση σύζευξη ενός ετερόκυκλου με την αλκυλική αλυσίδα δεν είναι επιβλαβής για τη συγγένεια δέσμευσης, όπως φαίνεται στην μορφολίνη και την ιμιδαζόλη. Αυτά τα ανάλογα παρέχουν μια ευπρόσδεκτη μείωση της λιποφιλικότητας, καθώς η συντριπτική πλειονότητα των κλασικών κανναβινοειδών αναλόγων είναι αδιάλυτα στο νερό, παρεμποδίζοντας σοβαρά την πιθανή χρησιμότητά τους ως υποψήφια φάρμακα^{182, 183}.

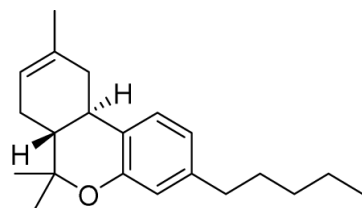


Σχήμα 33: Ανάλογα κανναβινοειδών με υποκαταστάτες στο τερματικό άκρο της πλευρικής αλυσίδας

2.3 Το φαινολικό υδροξείλιο στον C1

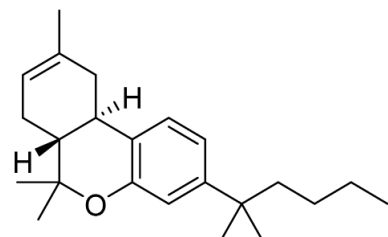
Ένα άλλο σημαντικό σημείο της δομής είναι η τροποποίηση του φαινολικού υδροξείλιου στον άνθρακα C1. Διαπιστώθηκε γρήγορα ότι αιθεροποίηση ή απομάκρυνση των παραγόμενων από φαινόλη ενώσεων εμφάνισαν σημαντική εκλεκτικότητα για τον υποδοχέα CB2. Για παράδειγμα, το ανάλογο δεοξυ- Δ^8 -THC είναι τριακόσιες φορές πιο επιλεκτικό για τον CB2, ενώ ο συνδυασμός με την υποκατάσταση 1',1'-δεμεθυλομάδας στην πλευρική αλυσίδα οδηγεί σε ελαφρά μείωση της εκλεκτικότητας (διακόσιες φορές). Η μετατροπή του φαινολικού υδροξυλίου σε μεθυλεστέρα έχει ως αποτέλεσμα περίπου οκτακόσιες φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τον CB2 έναντι του CB1.

Ανακαλύφθηκε ότι ο εξαναγκασμός του προσανατολισμού του μοναδικού φαινολικού οξυγόνου προς δακτύλιο κυκλοεξανίου είχε ως αποτέλεσμα την σύνθεση αναλόγων με τη βέλτιστη δράση σε υποδοχέα κανναβινοειδών¹⁸⁴. Υπήρχαν τεκμήρια για κάποιο χρονικό διάστημα ότι το ελεύθερο φαινολικό υδροξυλίο χρησίμευσε ως σημαντικός δότης δεσμού υδρογόνου, αλλά περαιτέρω μελέτες έδειξαν πως αυτό μπορεί να μην είναι απαραίτητο για τον CB2. Οι μελέτες υπολογιστικής μοντελοποίησης υποδεικνύουν ότι η μειωμένη επιλεκτικότητα των δεοξυ-αναλόγων σε σύγκριση με τα μεθοξυ-ανάλογα μπορεί να είναι αποτέλεσμα αναστραμμένης δέσμευσης στον υποδοχέα, όπου το πυρανικό οξυγόνο μπορεί να χρησιμεύσει ως δέκτης δεσμού υδρογόνου στον υποδοχέα CB1¹⁸⁵.



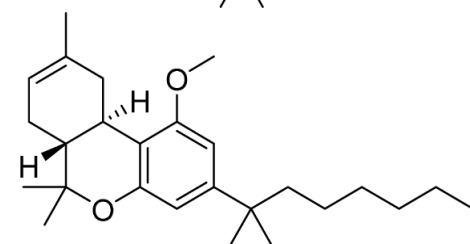
JWH-056

$K_i = >10.000 \text{ nM (CB1)}$
 $32.0 \pm 9.0 \text{ nM (CB2)}$



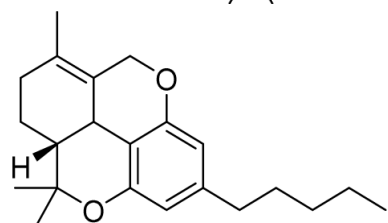
JWH-133

$K_i = 677.0 \pm 132.0 \text{ nM (CB1)}$
 $3.4 \pm 1.0 \text{ nM (CB2)}$

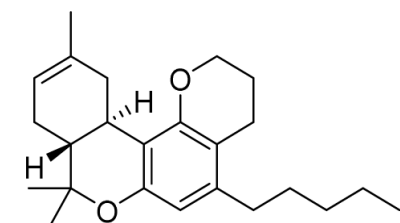


L-759,633

$K_i = 15.850 \text{ nM (CB1)}$
 $20.0 \pm 12.4 \text{ nM (CB2)}$



$K_i = - \text{(CB1)}$
 $- \text{(CB2)}$



$K_i = \sim \Delta 8\text{-THC (CB1)}$
 $- \text{(CB2)}$

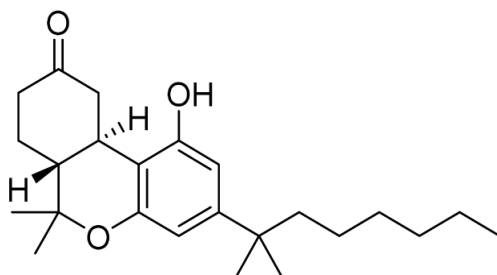
Σχήμα 34: Ανάλογα κανναβινοειδών με τροποποιημένο το φαινολικό υδροξείλιο

2.4 Αλειφατικό υδροξείλιο στο βόρειο τμήμα του μορίου στους C9/C11

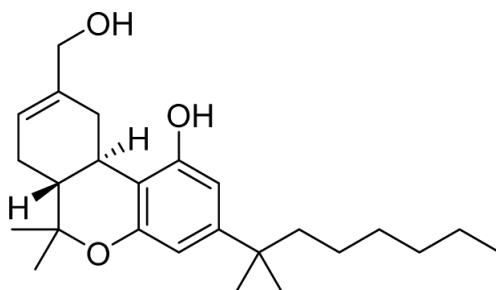
Η C11 μεθυλική ομάδα είναι μια ακόμη φαρμακοφόρα ομάδα, στην οποία μικρές δομικές αλλαγές μπορούν να τροποποιήσουν σημαντικά την ικανότητα δέσμευσης αναλόγων στους υποδοχείς κανναβινοειδών. Πιο συγκεκριμένα, η εισαγωγή υδροξειλίου στις θέσεις 9 και 11 αυξάνει δραματικά τη δράση και τη συγγένεια για τους υποδοχείς CB1 και CB2. Έχουν γίνει

μελέτες, στις οποίες η C11 μεθυλική ομάδα έχει μετατραπεί σε καρβοξυλικό οξύ, δίνοντας ανάλογα με μέτρια συγγένεια για τους κανναβινοειδείς υποδοχείς. Το αδυλεμικό οξύ, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 35, υπόκειται σήμερα σε κλινικές δοκιμές για κυστική ινώση, διάχυτη δερματική συστηματική σκλήρυνση και δερματομυσιτίτιδα με την ονομασία Resunab^{186,187}.

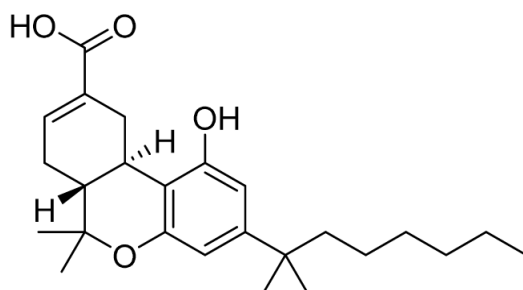
Η μετατροπή της μεθυλενικής ομάδας σε καρβονύλιο είναι χαρακτηριστικό της Nabilone, ενός από τα δύο φάρμακα που κυκλοφορούν στην αγορά, το οποίο εγκρίθηκε από το US FDA το 1985 ως αντιεμετικό, με εμπορική ονομασία Cesamet. Το 11-υδροξυ-1',1'-διμεθυεπτυλο ανάλογο της Δ⁸-THC, καλύτερα γνωστό ως HU-210, έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε μελέτες φαρμακολογίας κανναβινοειδών, χάρη στην υψηλή συγγένειά του και για τους δύο υποδοχείς¹⁸⁸.



Nabilone (Cesamet)
 $K_i = 2.19 \pm 0.89$ nM (CB1)
 1.84 ± 0.42 nM (CB2)
 Agonist



HU-210
 $K_i = 0.73 \pm 0.11$ nM (CB1)
 0.22 ± 0.18 nM (CB2)



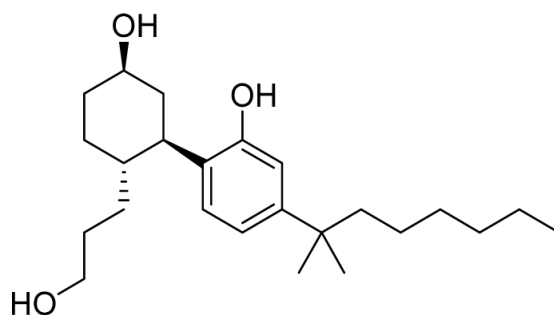
**CT-3,
 JBT-101,
 Ajulemic Acid
 Resunab**
 $K_i = 628$ nM (CB1)
 51 nM (CB2)

Σχήμα 35: Ανάλογα κανναβινοειδών με αλειφατικό υδροξείλιο ή καρβονύλιο στις θέσεις C9 και C11

Η μειωμένη εκλεκτικότητα των υποκατεστημένων με οξυγόνο αναλόγων σε σύγκριση με τα περισσότερο επιλεκτικά ομόλογά τους ήταν το αντικείμενο μιας υπολογιστικής μελέτης που πρότεινε ότι η φαινολική υδροξυλομάδα ήταν απαραίτητη για τη δέσμευση του CB1 με δεσμό υδρογόνου με λυσίνη 192 και η εισαγωγή της πολικής ομάδας στη θέση C-11 μπορεί να ικανοποιήσει αυτήν την απαίτηση¹⁸⁹.

2.5 Ο βενζοπυρανικός δακτύλιος και το αλειφατικό υδροξύλιο στο νότιο τμήμα του μορίου

Οι πρώτες μελέτες SAR αποκάλυψαν ότι ύπαρξη του πυρανικού δακτυλίου δεν είναι απαραίτητη για τη δράση των κανναβινοειδών και την εμφάνιση υψηλής συγγένειας για τους υποδοχείς. Το πυρανικό οξυγόνο μπορεί να αντικατασταθεί από άζωτο¹⁹⁰, αλλά και να εξαλειφθεί εντελώς προς σχηματισμό ανοιχτής φαινόλης ή ρεσορκίνης. Η έρευνα σχετικά με τη βασική δομή τέτοιου είδους αναλόγων έδωσαν το έναυσμα για το σχεδιασμό των μη κλασσικών κανναβινοειδών και προσδιόρισαν αναμφισβήτητα ένα από τα σημαντικότερα συνθετικά κανναβινοειδή που ανακαλύφθηκαν ποτέ, τον αγωνιστή (-)CP-55,940. Το ραδιενεργώς επισημασμένο [3H]-PP-55,940 ισότοπο υπήρξε ένας από τους πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενους προσδέτες αναφοράς που χρησιμοποιήθηκαν στις φαρμακολογικές μελέτες και αποκάλυψε την παρουσία του υποδοχέα CB1 σε εγκέφαλο αρουραίου. Πλέον, χρησιμοποιείται ως πρότυπο σε σχεδόν κάθε ανάλυση υποδοχέα κανναβινοειδούς¹⁹¹.



(-)CP-55,940

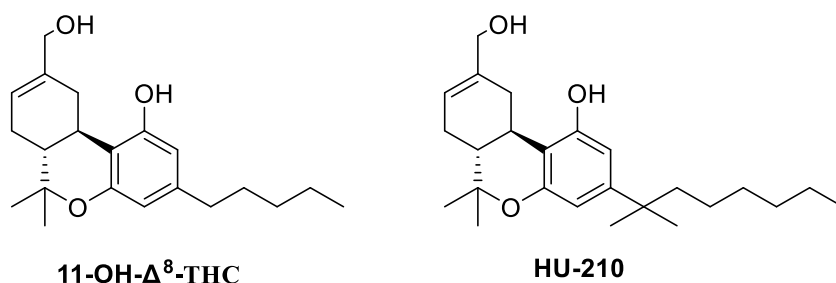
$K_i = 0.58 \pm 0.07$ nM (CB1)

0.69 ± 0.02 nM (CB2)

Full Agonist

Σχήμα 36: Το συνθετικό κανναβινοειδές (-)CP-55,940

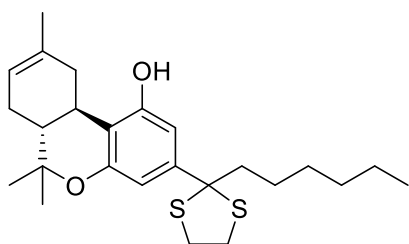
παρατηρηθεί τόσο σε κλασσικά κανναβινοειδή, τα οποία περιέχουν τον πυρανικό δακτύλιο, όσο και σε μη κλασσικά κανναβινοειδή, στα οποία το τρικυκλικό σύστημα δακτυλίων απουσιάζει. Υπάρχουν χαρακτηριστικά παραδείγματα αναλόγων, τα οποία παρουσιάζουν υψηλή συγγένεια για τους υποδοχείς CB1 και CB2 και από τις δύο κατηγορίες κανναβινοειδών. Το ανάλογο HU-210 επιβεβαιώνει το μοντέλο αλληλεπίδρασης τριών σημείων και επιδεικνύει υψηλή συγγένεια για τους κανναβινοειδείς υποδοχείς¹⁹³.



Σχήμα 38: 11-υδροξυ-Δ⁸-THC ανάλογο και το HU-210

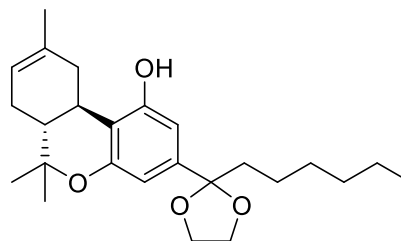
Η πιο σημαντική φαρμακοφόρος ομάδα των κανναβινοειδών θεωρείται η λιπόφιλη, αλειφατική αλυσίδα στον άνθρακα C3. Η τροποποίηση της n-πεντυλο αλυσίδας των φυσικών κανναβινοειδών έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί μεγάλες διαφοροποιήσεις στη συγγένεια και την εκλεκτικότητα που παρουσιάζουν τα συνθετικά ανάλογα για τους κανναβινοειδείς υποδοχείς. Εξετάζοντας διάφορα μήκη αλυσίδας, υπάρχει μια σαφής απαίτηση για τουλάχιστον τρεις άνθρακες, με βέλτιστες τις αλυσίδες που έχουν πέντε έως οκτώ¹⁷¹. Τα περισσότερα ανάλογα κανναβινοειδών έχουν εστίασει στην τροποποίηση της πλευρικής αλυσίδας, είτε μεταβάλλοντας το μήκος της αλυσίδας, είτε εισάγοντας υποκαταστάτες σε αυτήν. Επιπλέον, έχει μελετηθεί διεξοδικά, η διμέθυλο υποκατάσταση της πλευρικής αλυσίδας στις θέσεις 1' και 2' και έχουν γίνει αναφορές για μετασχηματισμό της υποκατάστασης σε αλειφατικούς δακτυλίους και ετερόκυκλους.

Στο εργαστήριο έχουν σχεδιαστεί και συντεθεί κανναβινοειδή ανάλογα με υποκατεστημένη τη βενζυλική θέση της πλευρικής αλυσίδας¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. Σε αυτή την κατηγορία συγκαταλέγονται ενώσεις με πενταμελείς και εξαμελείς δακτυλίους, αλλά και ετεροκυκλικά συστήματα, όπως το 1'-διθειολανικό και το 1'-διοξολανικό ανάλογο της Δ⁸-THC, τα οποία χαρακτηρίζονται από υψηλή συγγένεια και για τους υποδοχείς (Σχήμα 39).



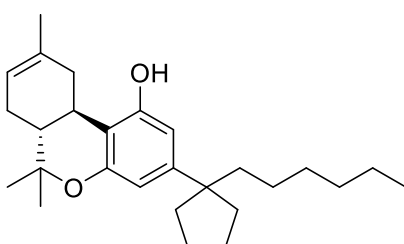
AMG-3

$K_i = 0.3 \text{ nM (CB1)}$
 0.5 nM (CB2)



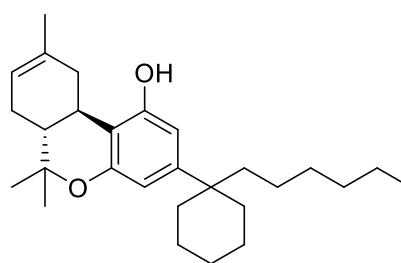
AMG-14

$K_i = 0.52 \text{ nM (CB1)}$
 0.22 nM (CB2)



AMG-36

$K_i = 0.45 \text{ nM (CB1)}$
 1.92 nM (CB2)



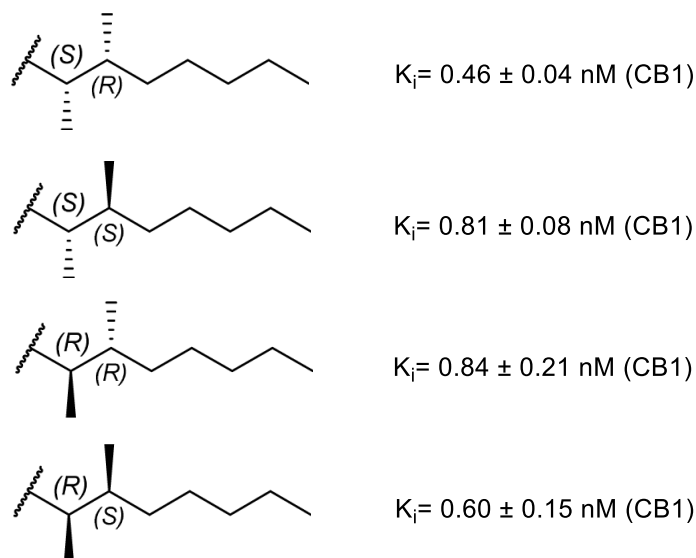
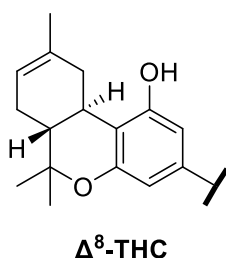
$K_i = 18.4 \text{ nM (CB1)}$
 23.5 nM (CB2)

Σχήμα 39: 1'-διθειολανικό και 1'-διοξολανικό ανάλογο της Δ^8 -THC, 1'-κυκλοπεντανικό και 1'-κυκλοεξανικό ανάλογο της Δ^8 -THC¹⁹⁷

Η ύπαρξη μιας υδρόφοβης κοιλότητας στους κανναβινοειδείς υποδοχείς CB1 και CB2 στην περιοχή της βενζυλικής θέσης στην πλευρική αλυσίδα, παρέχει την ελευθερία δοκιμής ογκώδων υποκαταστατών, οι οποίοι μπορούν να περιέχουν και ετεροάτομα, όπως οξυγόνο και θείο. Όσον αφορά την εκλεκτικότητα των αναλόγων, έχει παρατηρηθεί ότι στην περίπτωση του CB2 η υδρόφοβη κοιλότητα προτιμά το μικρότερο διοξολανικό δακτύλιο από τον κυκλοπεντανικό¹⁹⁸. Αυτά τα ανάλογα παρέχουν μια ευπρόσδεκτη μείωση της λιποφιλικότητας, καθώς η συντριπτική πλειονότητα των κλασσικών κανναβινοειδών αναλόγων είναι αδιάλυτα στο νερό, παρεμποδίζοντας σοβαρά την πιθανή χρησιμότητά τους ως υποψήφια φάρμακα^{182,183}.

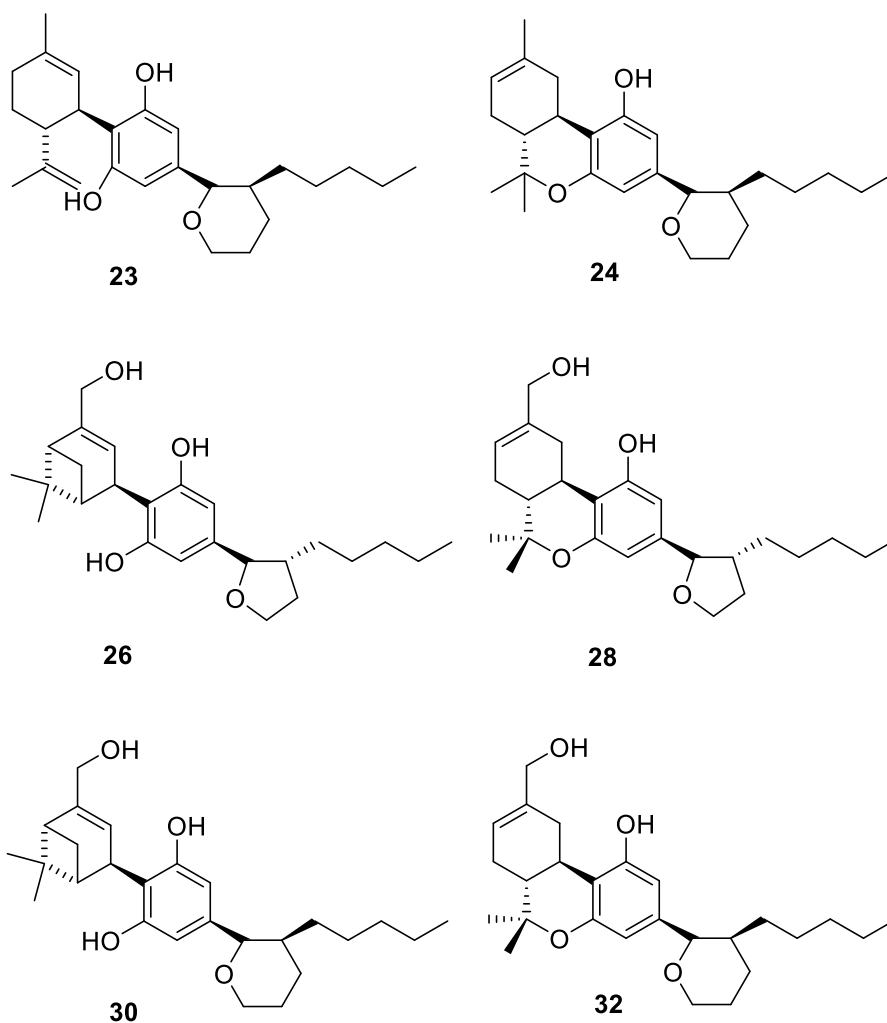
Λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα παραπάνω δεδομένα σχετικά με τη δομή και τη δράση των κανναβινοειδών, σχεδιάστηκε μια σειρά νέων αναλόγων της Δ^8 -THC με συγκεκριμένη στερεοχημεία, σκοπός της οποίας είναι η μελέτη του περιορισμού της ελευθερίας περιστροφής του

δεσμού C1'-C2'. Ταυτόχρονα, τα ανάλογα που σχεδιάστηκαν περιλαμβάνουν κυκλικό υποκαταστάτη στην πλευρική αλυσίδα με ενσωμάτωση του δεσμού C1'- C2' σε τετραϋδροφουρανικό και τετραϋδροπυρανικό δακτύλιο. Συνολικά, η πλευρική αλυσίδα αποτελείται από επτά άτομα άνθρακα. Το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικό, μετά την έρευνα του Adams¹⁷³, που έδειξε ότι η αντικατάσταση της n-πεντολομάδας με 1',1' ή 1',2'- υποκατεστημένη επταμελή ή οκταμελή αλειφατική αλυσίδα, βελτιστοποιεί την αλληλεπίδραση των αναλόγων με τους κανναβινοειδείς υποδοχείς, σε σημείο που διπλασιάζεται σχεδόν η συγγένεια του υποδοχέα με το ανάλογο που περιέχει πλευρική αλυσίδα επτά ανθράκων. Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες πάνω στη δράση των κανναβινοειδών αναλόγων σε σχέση με τη στεreoχημεία της υποκατεστημένης πλευρικής αλυσίδας, όπως φαίνεται στο σχήμα 40.



Σχήμα 40: Ανάλογα κανναβινοειδών με επτά άτομα άνθρακα στην πλευρική αλυσίδα και διμέθυλο υποκαταστάτες στις θέσεις 1',2' με συγκεκριμένη στεreoχημεία

Επιπλέον, η σειρά νέων κλασικών και μη κλασικών κανναβινοειδών αναλόγων της Δ^8 -THC αποσκοπεί στη διερεύνηση του ρόλου της 11-υδροξυ-υποκατάστασης, συνδυαστικά με την επίδραση του τετραϋδροφουρανικού και τετραϋδροπυρανικού δακτυλίου. Τα νέα ανάλογα εξετάζουν και τον παράγοντα τρικυκλικού συστήματος δακτυλίων, καθώς συντίθενται τα αντίστοιχα ανάλογα με πυρανικό δακτύλιο B, αλλά και με ανοιχτό σύστημα που περιλαμβάνει υδροξύλιο στο νότιο τμήμα του μορίου, (Σχήμα 41).

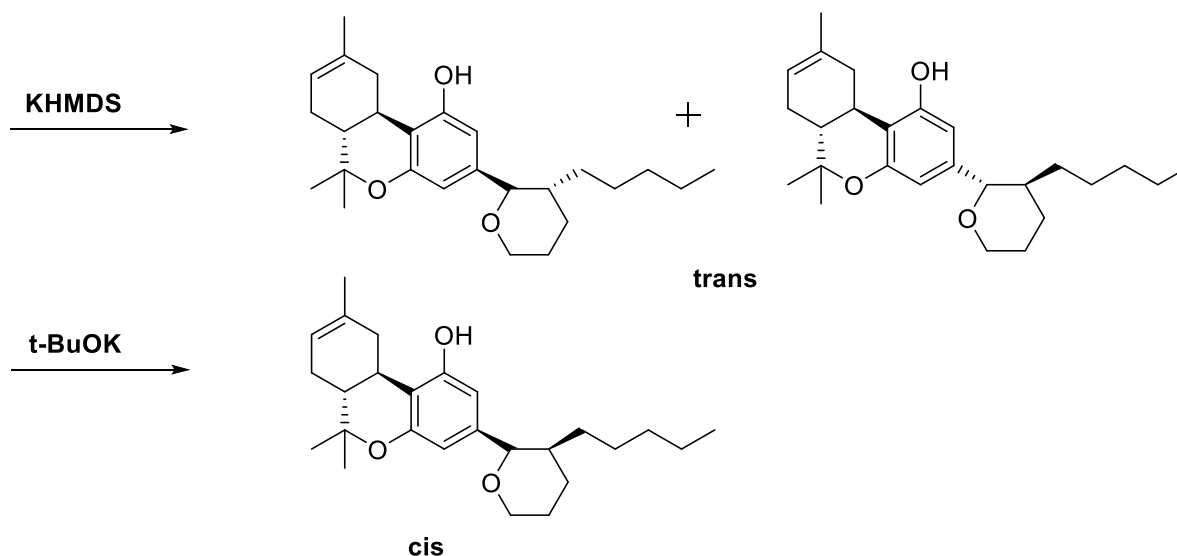


Σχήμα 41: Νέα ανάλογα της Δ^8 -THC με στερεοχημικά καθορισμένη πλευρική αλυσίδα

Στα πλαίσια μιας διδακτορικής διατριβής, η οποία εκπονήθηκε στο εργαστήριο μας πριν από περίπου μία δεκαετία, είχαν συντεθεί ανάλογα της Δ^8 -THC με στερεοχημικά καθορισμένη πλευρική

αλυσίδα, απουσία 11-υδροξυ-υποκατάστασης. Για τα ανάλογα αυτά, είχε επιλεγεί η *trans* υποκατάσταση τετραϋδροφουρανικού και τετραϋδροπυρανικού δακτυλίου, με σκοπό τη μίμηση της στερεοχημείας της πλευρικής αλυσίδας του εξαιρετικά δραστικού 1'S,2'R-διμεθυλέπτυλο-αναλόγου της Δ⁸-THC¹¹⁶.

Στη συγκεκριμένη εργασία, η ίδια πορεία μελετάται προσεγγίζοντας την *cis* υποκατάσταση τετραϋδροπυρανικού δακτυλίου, καθώς η χρήση διαφορετικής βάσης στη σύνθεση των αναλόγων δίνει τα αντίστοιχα ανάλογα με *cis* στερεοχημεία. Η χρήση της βάσης κάλιο δις(τριμεθυλοσιλυλ)αμιδίου (KHMDS) σε αντίδραση Wittig, η οποία αποτελεί ένα από τα στάδια της συνθετικής πορείας, οδηγεί σε *trans* παράγωγα¹¹⁶, ενώ η χρήση της βάσης *tert*-βουτοξυκαλίου (*t*-BuOK) στην ίδια αντίδραση οδηγεί στα αντίστοιχα *cis* προϊόντα, όπως θα αναλυθεί και στην περιγραφή της συνθετικής πορείας. Σημειώνεται ότι η αντίστοιχη σύνθεση των *cis* τετραϋδροφουρανικών υποκατεστημένων αναλόγων δεν κατέστη δυνατή, διότι η χρήση της βάσης *tert*-βουτοξυκαλίου οδηγούσε σε *trans* ισομερές. Από τα συγκεκριμένα πειράματα, προκύπτει μια νέα στερεοεκλεκτική συνθετική μέθοδος για τα τετραϋδροπυρανικά υποκατεστημένα ανάλογα της Δ⁸-THC, όπως παρουσιάζονται στο επόμενο σχήμα.

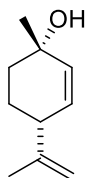


Σχήμα 42: Η χρήση KHMDS παράγει το *trans* ισομερές, ενώ η χρήση *t*-BuOK παράγει το *cis* ισομερές

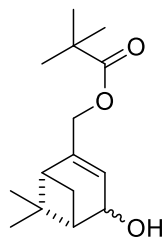
4. ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΜΙΜΗΤΙΚΩΝ ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΤΗΣ Δ⁸-THC ΚΑΙ ΤΗΣ 11-ΥΔΡΟΞΥ-Δ⁸-THC

4.1 Γενικά

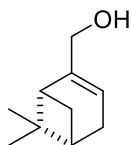
Η σύνθεση των νέων κανναβινοειδών αναλόγων βασίζεται στη συμπύκνωση μιας κατάλληλα υποκατεστημένης ρεσορκίνης με το αντίστοιχο τερπένιο. Για τα 1'-τετραϋδροφουρανικά υποκατεστημένα ανάλογα της Δ⁸-THC, χρησιμοποιήθηκε το εμπορικά διαθέσιμο τερπένιο trans-π-μινθα-2,8-διεν-1-όλη. Αντιθέτως, για τη σύνθεση των 11-υδροξυ-υποκατεστημένων αναλόγων Δ⁸-THC ήταν απαραίτητη η σύνθεση της ένωσης (1R),(5S)-6,6-διμεθυλο-2-(2,2-διμεθυλοπροπανοϋλοξυμεθυλο)δικυκλο[3.1.1]επτ-2-εν-4-όλης (**4**), χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την (-)-(1R),(5S)-6,6-διμεθυλοδικυκλο[3.1.1]επτ-2-ενο-2-μεθανόλη [μυρτενόλη (**1**)].



trans-π-μινθα-2,8-διεν-1-όλη



(1R),(5S)-6,6-διμεθυλο-2-(2,2-διμεθυλοπροπανοϋλοξυμεθυλο)δικυκλο[3.1.1]επτ-2-εν-4-όλη



(-)-(1R),(5S)-6,6-διμεθυλοδικυκλο[3.1.1]επτ-2-ενο-2-μεθανόλη
(μυρτενόλη)

Σχήμα 43: Τα τερπένια που χρησιμοποιήθηκαν στη σύνθεση των νέων αναλόγων Δ⁸-THC

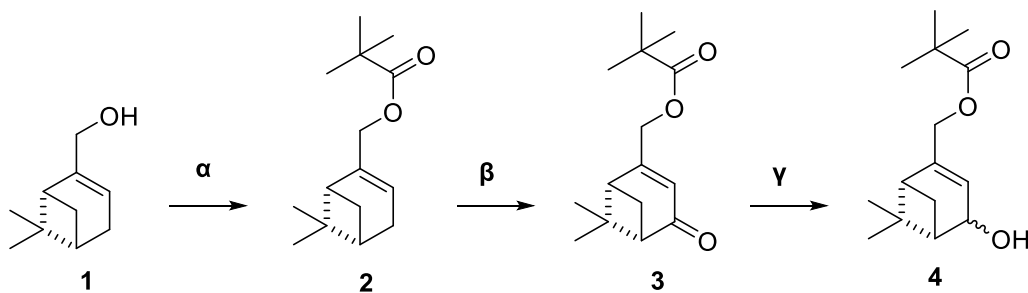
4.2 Σύνθεση του τερπενίου (4) από τη μυρτενόλη

Η σύνθεση του τερπενίου **4** επιτυγχάνεται μέσα από τρία στάδια αντιδράσεων, μία προστασία υδροξείλιου, που ακολουθείται από μια οξείδωση και τέλος μια εκλεκτική αναγωγή.

Το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει την προστασία του πρωτοταγούς υδροξυλίου της μυρτενόλης (**1**) προς σχηματισμό του πιβαλικού εστέρα της ένωσης **2**, με χρήση πιβαλοϋλοχλωριδίου παρουσία πυριδίνης¹⁹⁹.

Στο δεύτερο στάδιο, πραγματοποιείται η αλλυλική οξείδωση του μεθυλενικού άνθρακα C-4 που βρίσκεται σε α-θέση ως προς τον διπλό δεσμό, μέσω του σχηματισμού *in situ* συμπλόκου τριοξειδίου του χρωμίου (CrO_3) και 3,5-διμεθυλοπυραζολίου (3,5-DMP) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο στους -15°C ²⁰⁰.

Στο τρίτο και τελευταίο στάδιο το καρβονύλιο ανάγεται εκλεκτικά προς υδροξυλομάδα, χωρίς την ταυτόχρονη αναγωγή του διπλού δεσμού ή του πιβαλικού εστέρα του μορίου. Η εκλεκτική αυτή αναγωγή, η οποία ονομάζεται αναγωγή Luche²⁰¹ επιτυγχάνεται με τη χρήση νατριοβοριοϋδριδίου (NaBH_4) σε συνδυασμό με ένα σύστημα ένυδρου τριχλωριούχου δημητρίου ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) σε μεθανόλη.



Συνθήκες και αντιδραστήρια: (α) $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$, πυριδίνη 3 ώρες, 0°C (β) CrO_3 , 3,5-DMP, άνυδρο CH_2Cl_2 , 4 ώρες, -15°C , (γ) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, CH_3OH , -15°C

Σχήμα 44

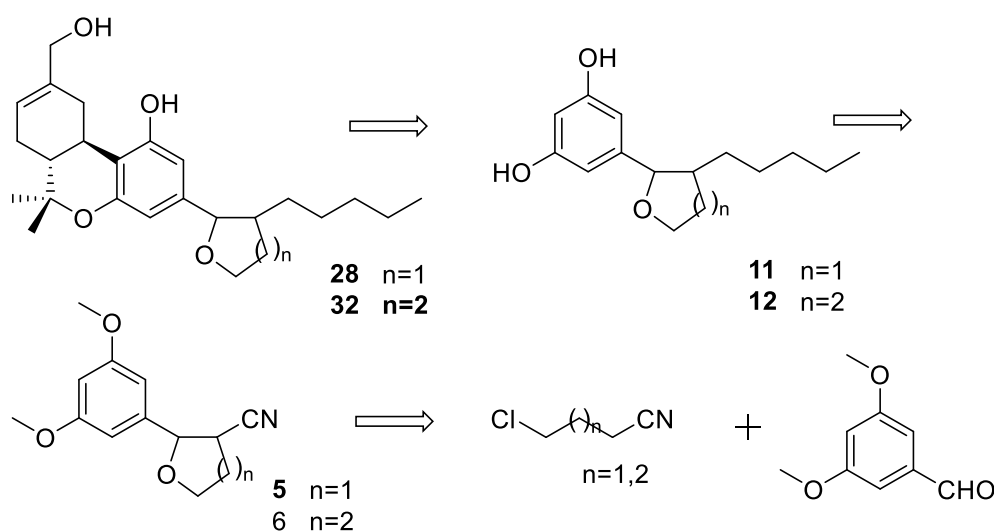
Η εκλεκτική αναγωγή ολοκληρώνεται εντός δεκαπέντε λεπτών και δεν παρουσιάζει ιδιαίτερη ευαισθησία στην υγρασία, παρέχοντας μία εξαιρετική εναλλακτική λύση για το συγκεκριμένο υπόστρωμα. Ο μηχανισμός της αναγωγής Luche δεν έχει προσδιοριστεί πλήρως,

αλλά ικάζεται ο *in situ* σχηματισμός ενός βοριοϋδριδίου του δημητρίου ή ενός συμπλόκου δημητρίου-κετόνης²⁰¹.

Μία διαφορετική προσέγγιση της συγκεκριμένης αναγωγής γίνεται, μέσω της προσθήκης λιθιοτρι-*tert*-βουτοξυαλουμινοϋδριδίου σε διάλυμα της κετόνης σε τετραϋδροφουράνιο (THF) στάγδην στους 0°C σε άνυδρες συνθήκες και με συνολική διάρκεια αντίδρασης, τέσσερις ώρες¹⁹⁹.

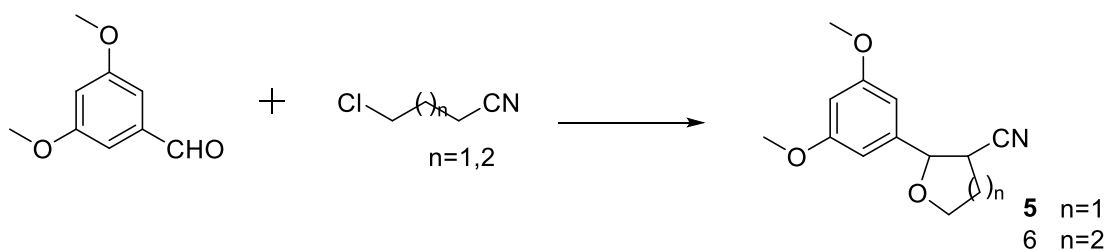
4.3 Σύνθεση και συμπύκνωση των υποκατεστημένων ρεσορκινών με τα τερπένια

Κατόπιν της ρετροσυνθετικής ανάλυσης των αναλόγων της Δ⁸-THC, τα οποία φέρουν 1',2'-τετραϋδροφουρανο και τετραϋδροπύρανο-υποκατεστημένη πλευρική αλυσίδα, προκύπτουν τα ακόλουθα αρχικά αντιδραστήρια (σχήμα 45):



Σχήμα 45

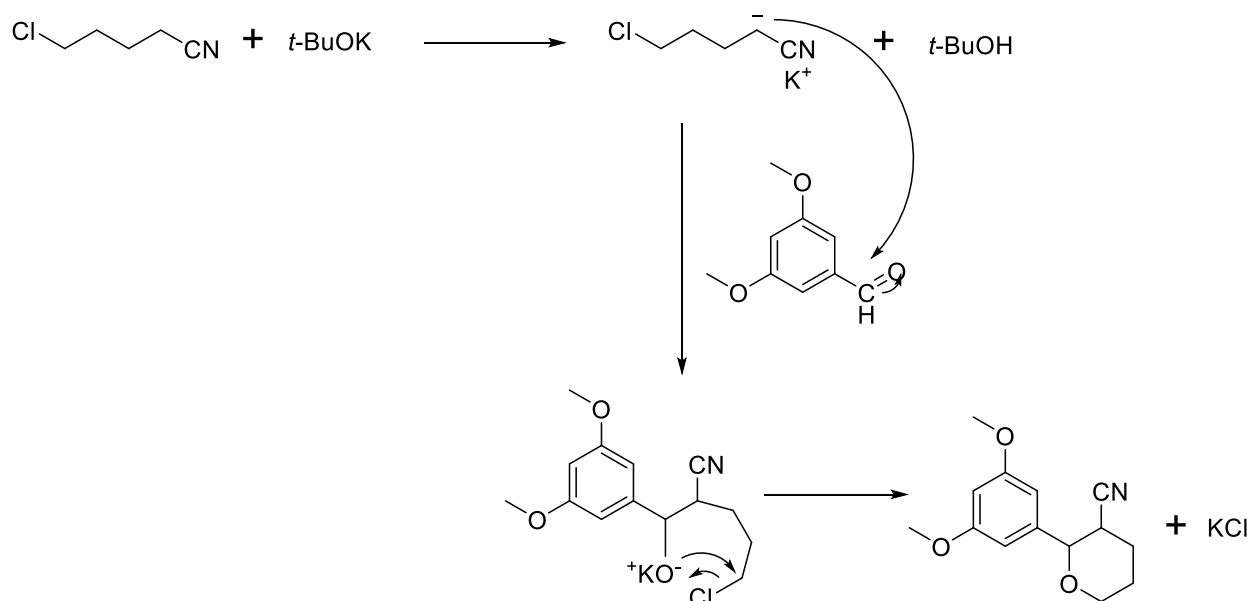
Τα 11-υδροξυ-υποκατεστημένα ανάλογα **28** και **32** προκύπτουν από τις ρεσορκίνες **11** και **12** αντίστοιχα, οι οποίες με τη σειρά τους συντίθενται από τα 1',2'-τετραϋδροφουρανο και τετραϋδροπύρανο-υποκατεστημένα νιτρίλια, μέσω σύζευξης ενός ω-χλωροαλκανονιτρίλιου [ClCH₂(CH₂)_nCN, n=1,2] με μια αρωματική αλδεϋδη και *in situ* διαδοχική κύκλωση του προϊόντος που παράγεται²⁰².



Συνθήκες και αντιδραστήρια: *t*-BuOK, άνυδρο THF, -40°C-RT

Σχήμα 46

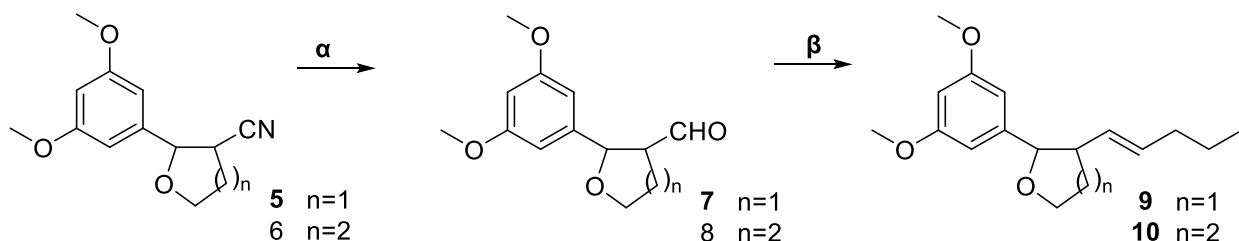
Η συνθετική πορεία ξεκίνησε με αρχικά προϊόντα την εμπορικά διαθέσιμη 3,5-διμεθοξυβενζαλδεΐδη, το 4-χλωροβουτυρονιτρίλιο και το 5-χλωροβαλερονιτρίλιο αντίστοιχα για τα παράγωγα νιτρίλια **5** και **6**, παρουσία *tert*-βουτοξυκαλίου σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (THF). Μετά το τέλος της αντίδρασης, λαμβάνεται μίγμα διαστερεομερών *cis/trans* με αναλογία 1:1.5, τα οποία διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση. Στο σχήμα 47, δίνεται αναλυτικά ο μηχανισμός της αντίδρασης σχηματισμού των 1',2'-τετραϋδροφουρανο και τετραϋδροπύρανο-υποκατεστημένων νιτρίλιων.



Σχήμα 47: Μηχανισμός αντίδρασης σχηματισμού 1',2'-τετραϋδροπύρανο-υποκατεστημένου νιτρίλιου

Στο επόμενο στάδιο πραγματοποιείται αναγωγή της κυανομάδας με δισοβουτυλοαργιλιοϋδρίδιο (DIBAL-H) στους -78°C. Οι αντίστοιχες αλδεΐδες οδηγούνται σε

αντίδραση Wittig, προκειμένου να ενσωματωθεί η ανθρακική αλυσίδα στα μόρια. Τα υλίδια που σχηματίζονται από την αντίδραση βρωμιούχου n-βουτυλοτριφαινυλοφωσφωνίου και *tert*-βουτοξυκαλίου δίνουν το ακόρεστο φουρανικό και πυρανικό ανάλογο αντίστοιχα (σχήμα 48).

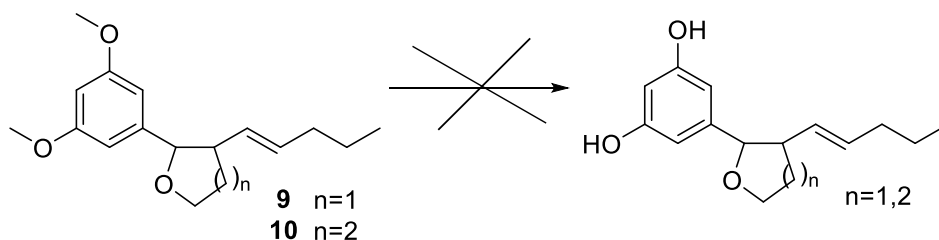


Συνθήκες και αντιδραστήρια: (α) DIBAL-H, άνυδρο CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$

(β) *t*-BuOK, $CH_3(CH_2)_3P^+Ph_3Br^-$, άνυδρο THF, $10^\circ C$

Σχήμα 48

Η απομεθυλίωση των αναλόγων **9** και **10** επιχειρήθηκε με δύο διαφορετικές αντιδράσεις, όπως φαίνεται στο σχήμα 49, ωστόσο καμία από τις δύο δεν έδωσε τα αποπροστατευμένα προϊόντα.



Συνθήκες και αντιδραστήρια: (α) $AlCl_3$, CH_3CH_2SH , άνυδρο CH_2Cl_2 , $0^\circ C-RT$, (β) $BF_3S(CH_3)_2$, άνυδρο CH_2Cl_2 , $0^\circ C$

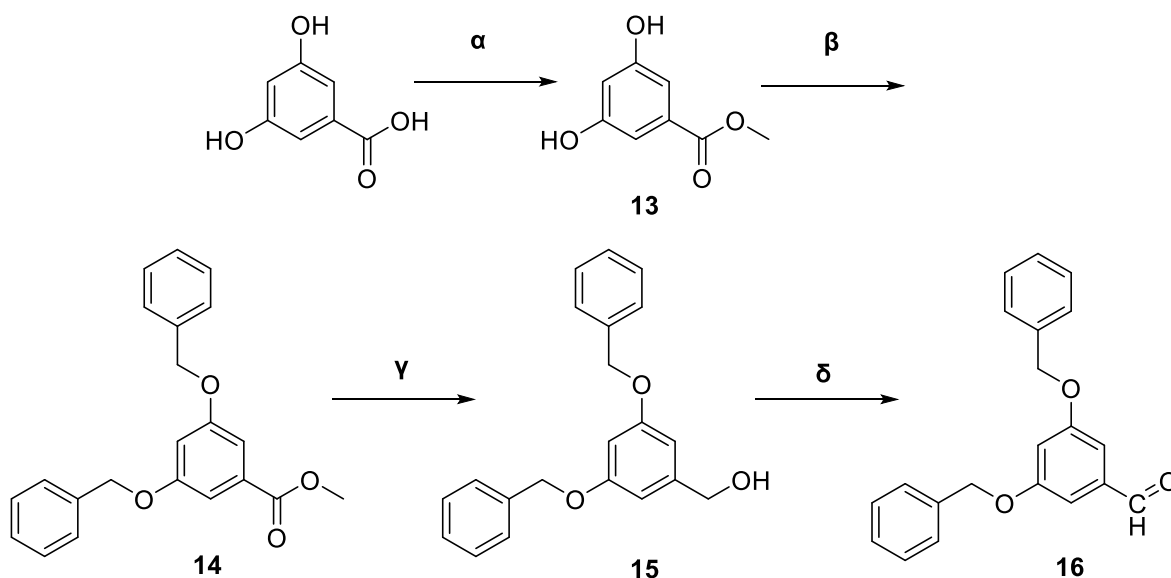
Σχήμα 49

Η 3,5-διμεθοξυβενζαλδεΰδη αντικαταστάθηκε με την 3,5-διβενζυλοξυβενζαλδεΰδη, ένα αντιδραστήριο πολύ πιο ακριβό από την αρχική επιλογή. Η 3,5-διβενζυλοξυβενζαλδεΰδη συντέθηκε στο εργαστήριο μέσα από μια συνθετική πορεία τεσσάρων σταδίων, ξεκινώντας με αρχικό αντιδραστήριο το 3,5-διυδροξυβενζοϊκό οξύ.

Το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει την εστεροποίηση του 3,5-διυδροξυβενζοϊκού οξέος, παρουσία μεθανόλης και καταλυτικής ποσότητας πυκνού θεικού οξέος, προς σχηματισμό του αντίστοιχου εστέρα **13**.

Στο επόμενο στάδιο πραγματοποιείται η προστασία των δύο υδροξυλομάδων προς σχηματισμό 3,5-διβενζυλοξυβενζοϊκού μεθυλεστέρα **14** από την σταδιακή προσθήκη ανθρακικού καλίου και βενζυλοβρωμιδίου σε διάλυμα της ένωσης **13** σε άνυδρο διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) σε θερμοκρασία δωματίου.

Το τρίτο στάδιο περιγράφει την αναγωγή του εστέρα **14** στην αντίστοιχη αλκοόλη **15**, μέσω της χρήσης διαλύματος δισοβουτυλοαλουμινοϋδριδίου σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο στους -78°C , ενώ στο τελευταίο στάδιο παράγεται η επιθυμητή 3,5-διβενζυλοξυβενζαλδεΐδη, μέσω οξείδωσης της αλκοόλης **15**, παρουσία διαλύματος χλωροχρωμικού πυριδινίου (PCC) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο με μοριακά κόσκινα 4\AA στους 0°C .



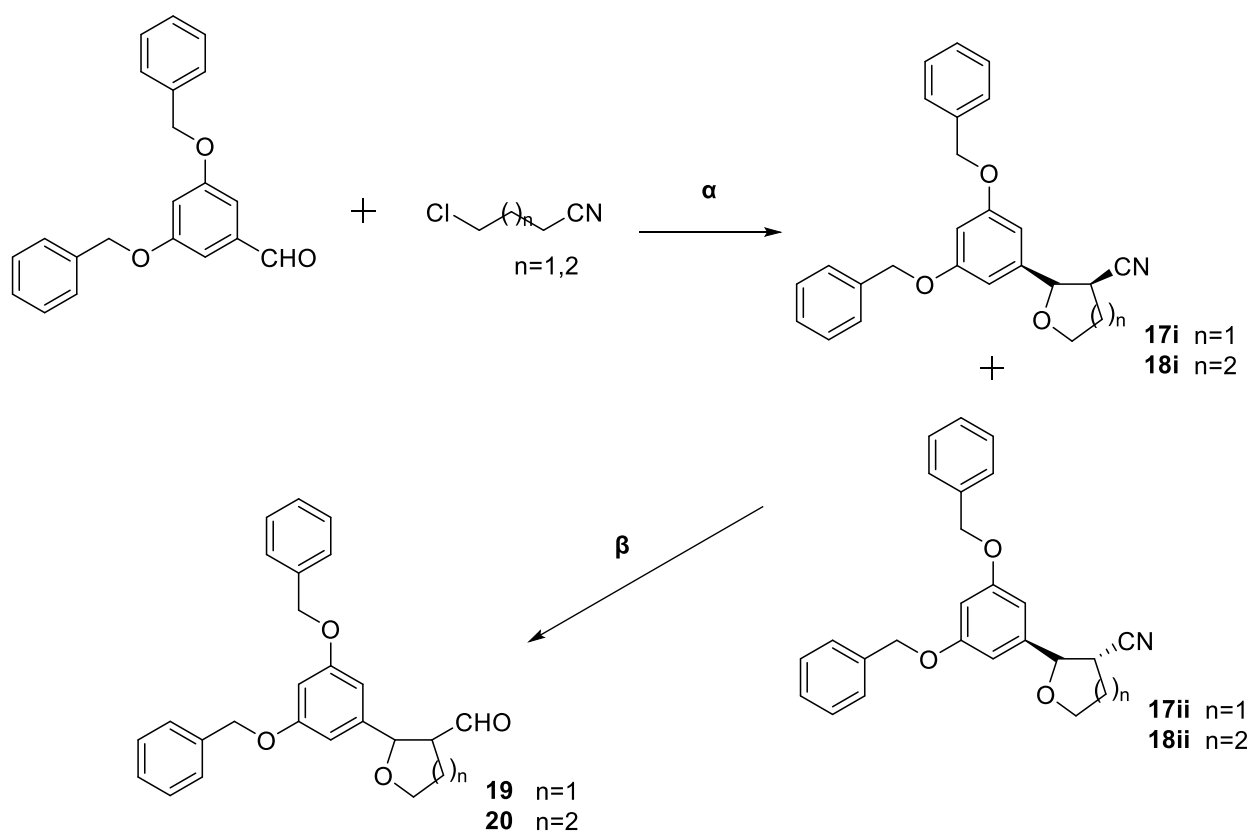
Συνθήκες και αντιδραστήρια: (α) CH_3OH , π. H_2SO_4 , reflux, (β) Benzyl bromide, K_2CO_3 , DMF, RT (γ) DIBAL-H, άνυδρο CH_2Cl_2 , -78°C , (δ) PCC, άνυδρο CH_2Cl_2 , 0°C -RT

Σχήμα 50

Η χρήση της 3,5-διβενζυλοξυβενζαλδεΐδης ως αρχικό αντιδραστήριο στην παραγωγή των ρεσορκινών έχει στόχο την απομάκρυνση των βενζυλίων με καταλυτική υδρογόνωση. Η

συγκεκριμένη αντίδραση εξυπηρετεί διπλό σκοπό, καθώς απομακρύνει ταυτόχρονα και το διπλό δεσμό της ανθρακικής αλυσίδας.

Η 3,5-διβενζυλοξυβενζαλδεΐδη και το 4-χλωροβουτυρονιτρίλιο ή το 5-χλωροβαλερονιτρίλιο πραγματοποιούν την αντίδραση σύζευξης και κύκλωσης παρουσία *tert*-βουτοξυκαλίου σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (THF) στους -40°C , δίνοντας τα μίγματα διαστερομερών *cis/trans* **17i** και **17ii**, **18i** και **18ii** αντίστοιχα. Η αναγωγή των **17i** και **17ii**, **18i** και **18ii** με δισοβουτυλοαργιλιοϋδρίδιο στους -78°C , δίνει τα αντίστοιχα μίγματα διαστερομερών *cis/trans* αλδευδών **19** και **20**.

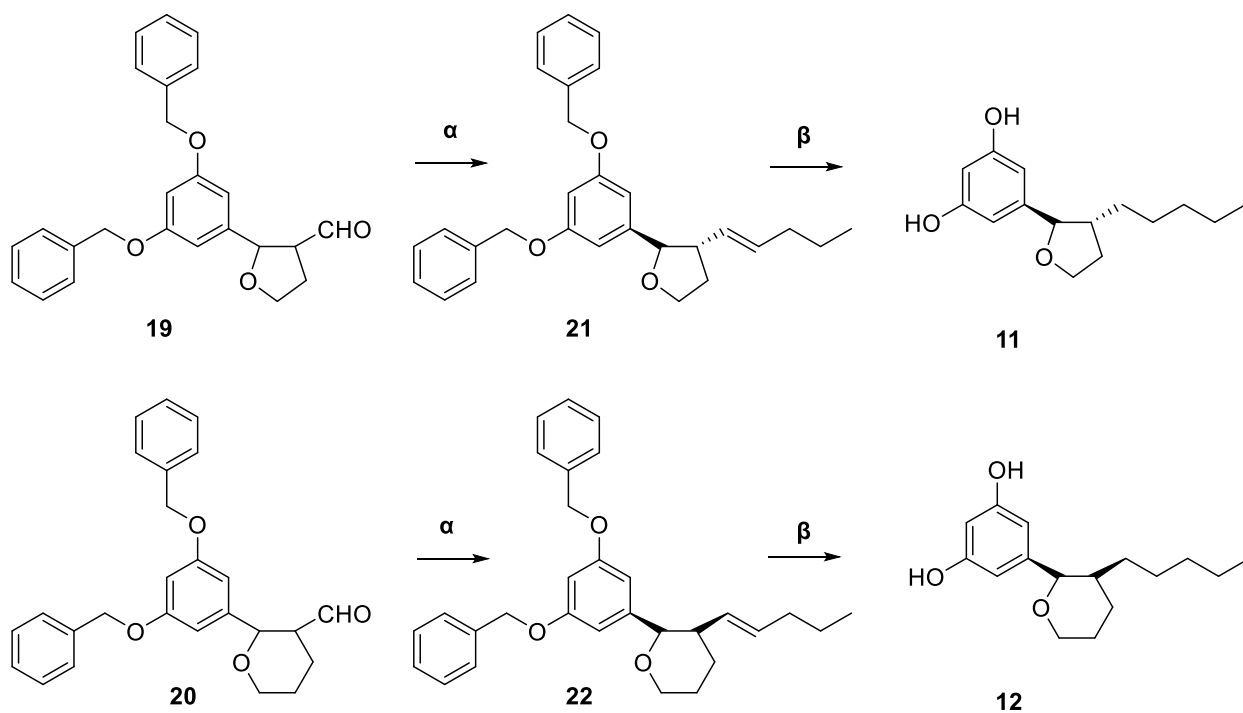


Συνθήκες και αντιδραστήρια: (α) *t*-BuOK, άνυδρο THF, -40°C -RT, (β) DIBAL-H, άνυδρο CH₂Cl₂, -78°C

Σχήμα 51

Στην αντίδραση Wittig που ακολουθεί, η *cis* αλδεΐδη μετατρέπεται στο αντίστοιχο *trans* ισομερές και στη συνέχεια πραγματοποιείται η εισαγωγή της πλευρικής αλυσίδας στο μόριο. Αυτό σημαίνει πως μπορεί να χρησιμοποιηθεί το μίγμα *cis/trans* νιτριλίων και έπειτα το αντίστοιχο μίγμα *cis/trans* αλδευδών, καθώς σε όλες τις περιπτώσεις προκύπτει η *trans* αλδεΐδη, για να δώσει

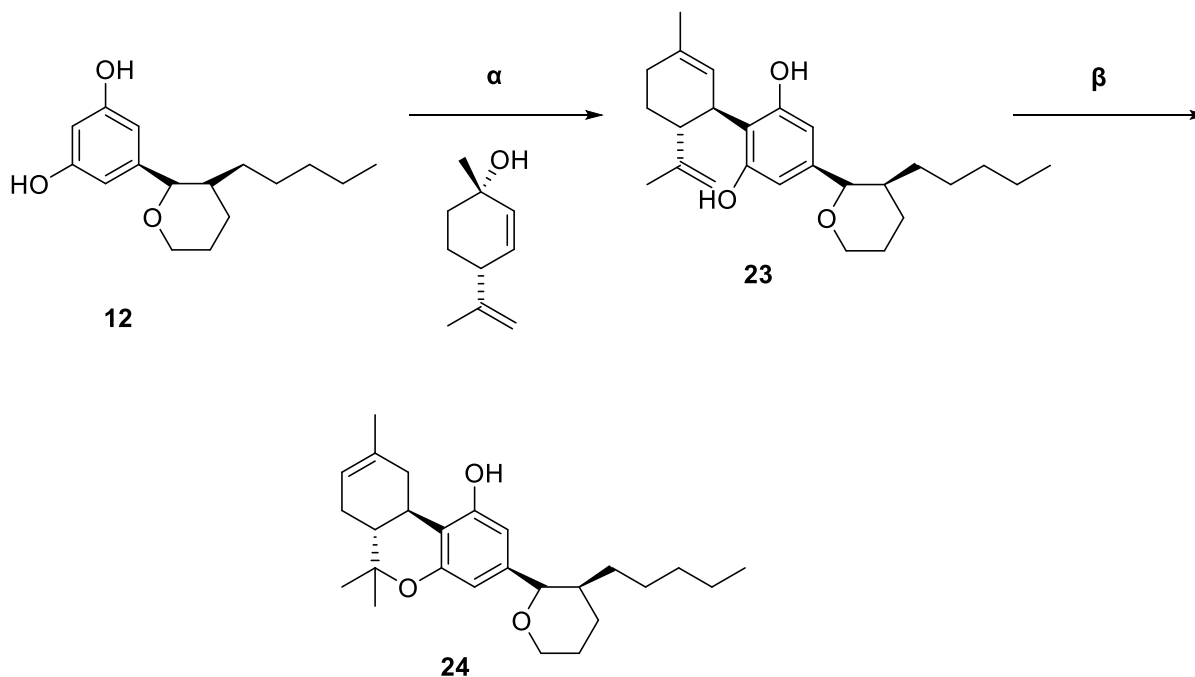
την αντίδραση Wittig. Ωστόσο, η χρήση της βάσης *tert*-βουτοξυκαλίου στην αντίδραση Wittig επιφέρει διαφορετικά αποτελέσματα για το τετραϋδροφουρανικό και τετραϋδροπυρανικό ανάλογο, σε ό,τι αφορά την ισομέρεια των αναλόγων. Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση του τετραϋδροπυρανικού αναλόγου **20**, η αντίδραση Wittig οδηγεί στην παραγωγή της *cis* ισομερούς ως προς τον δακτύλιο ένωσης **22**. Η ίδια αντίδραση στο τετραϋδροφουρανικό-υποκατεστημένο ανάλογο **19**, έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή του *trans* ισομερούς αναλόγου. Κατ' επέκταση και η καταλυτική υδρογόνωση, παράγει το *cis* ισομερές για το τετραϋδροπυρανικό-υποκατεστημένο ανάλογο και το *trans* ισομερές στην περίπτωση του τετραϋδροφουρανικού-υποκατεστημένου αναλόγου. Η ήπια υδρογόνωση πραγματοποιείται με χρήση υδατικού διαλύματος μυρμηγκικού αμμωνίου, παρουσία Pd/C σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο (THF), απομακρύνοντας ταυτόχρονα τις βενζυλικές ομάδες και επιφέροντας ανόρθωση του διπλού δεσμού προς σχηματισμό των κορεσμένων ρεσορκινών **11** και **12**.



Συνθήκες και αντιδραστήρια: (α) *t*-BuOK, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{P}^+\text{Ph}_3\text{Br}$, άνυδρο THF, 10°C,
(β) HCOONH_4 , 10% Pd/C, THF/H₂O, RT

Σχήμα 52

Η συμπύκνωση της ρεσορκίνης **12** με το τερπένιο trans-π-μινθα-2,8-διεν-1-όλη παρουσία καταλυτικής ποσότητας π-τολουολοσουλφονικού οξέος σε άνυδρο βενζόλιο, οδηγεί στο σχηματισμό της αντίστοιχης κανναβιδιόλης **23**, η οποία καταλυόμενη από αιθερικό διάλυμα τριφθοριούχου βορίου οδηγεί στο ανάλογο της Δ⁸-THC **24** (σχήμα 53).

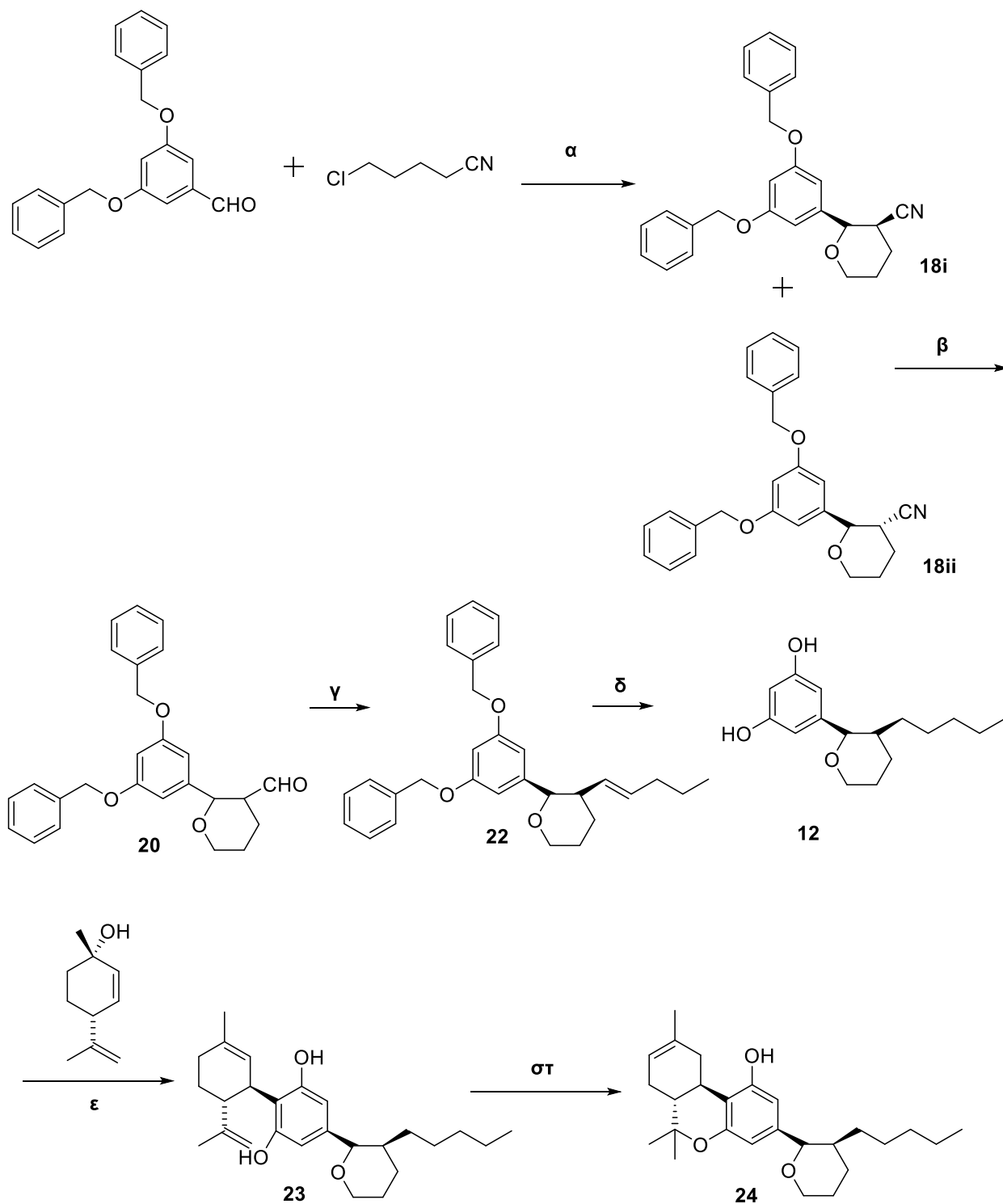


Συνθήκες και αντιδραστήρια: (α) π-τολουολοσουλφονικό οξύ, άνυδρο βενζόλιο, 10°C,

(β) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, άνυδρο CH_2Cl_2 , 0°C-RT

Σχήμα 53

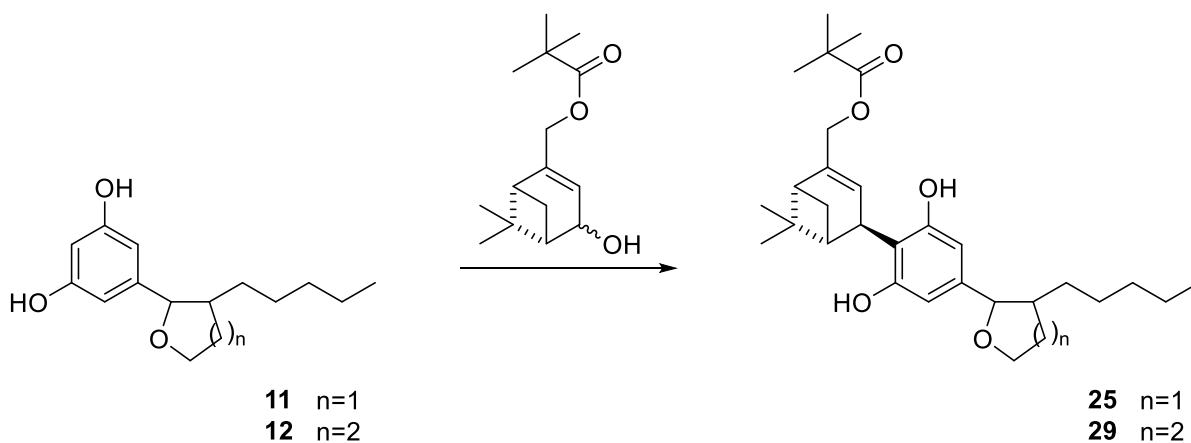
Η συνολική σύνθεση των νέων 1'-τετραϋδροπυρανικών αναλόγων της Δ⁸-THC και της CBD παρουσιάζεται στο σχήμα 54:



Συνθήκες και αντιδραστήρια: (α) *t*-BuOK, άνυδρο THF, -40°C-RT, (β) DIBAL-H, άνυδρο CH₂Cl₂, -78°C, (γ) *t*-BuOK, CH₃(CH₂)₃P⁺Ph₃Br⁻, άνυδρο THF, 10°C, (δ) HCOONH₄, 10% Pd/C, THF/H₂O, RT, (ε) π-τολουολοσουλφονικό οξύ, άνυδρο βενζόλιο, 10°C, (στ) BF₃Et₂O, άνυδρο CH₂Cl₂, 0°C-RT

Σχήμα 54

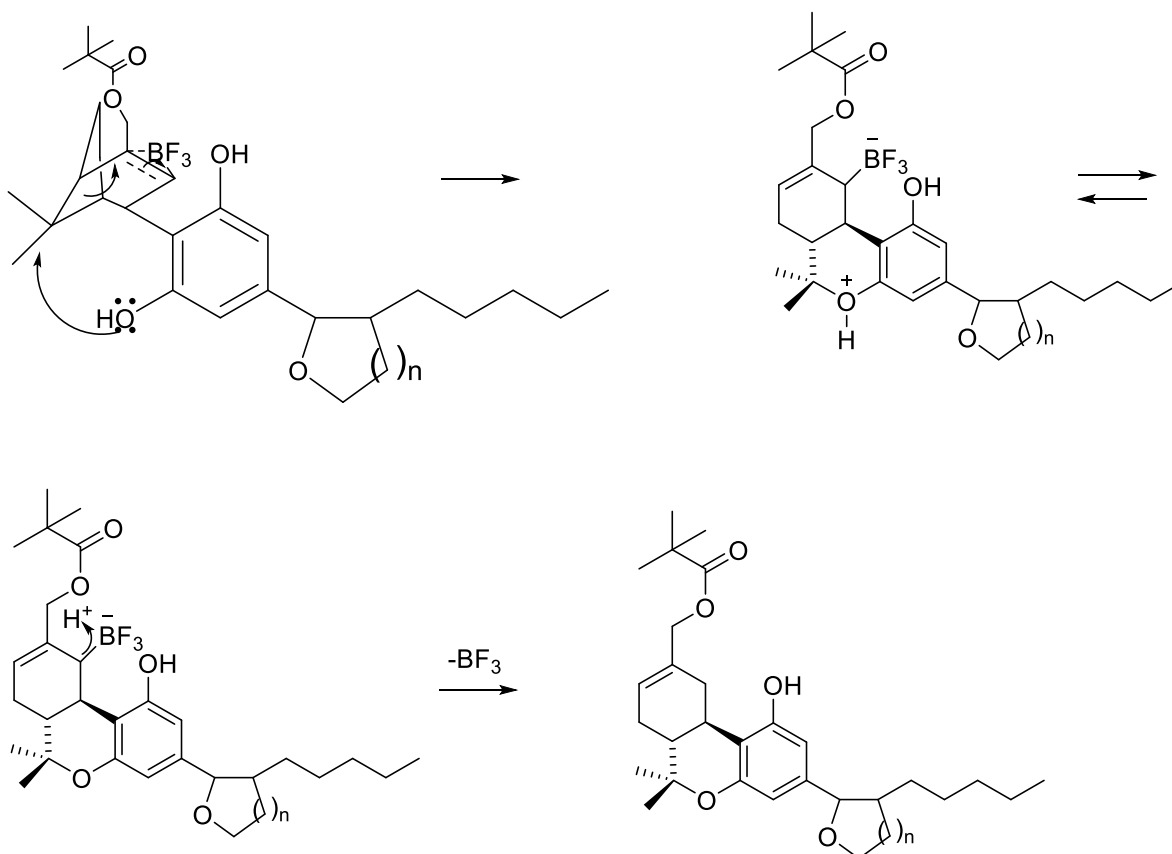
Η σύζευξη των ρεσορκινών **11** και **12** με την ένωση **4**, που προέρχεται από τη μυρτενόλη παρουσία καταλυτικής ποσότητας π-τολουολοσουλφονικού οξέος σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο στους 0°C, οδηγεί στο σχηματισμό των ενδιάμεσων προϊόντων **25** και **29**.



Συνθήκες και αντιδραστήρια: π-τολουολοσουλφονικό οξύ, άνυδρο CH_2Cl_2 , 0°C-RT

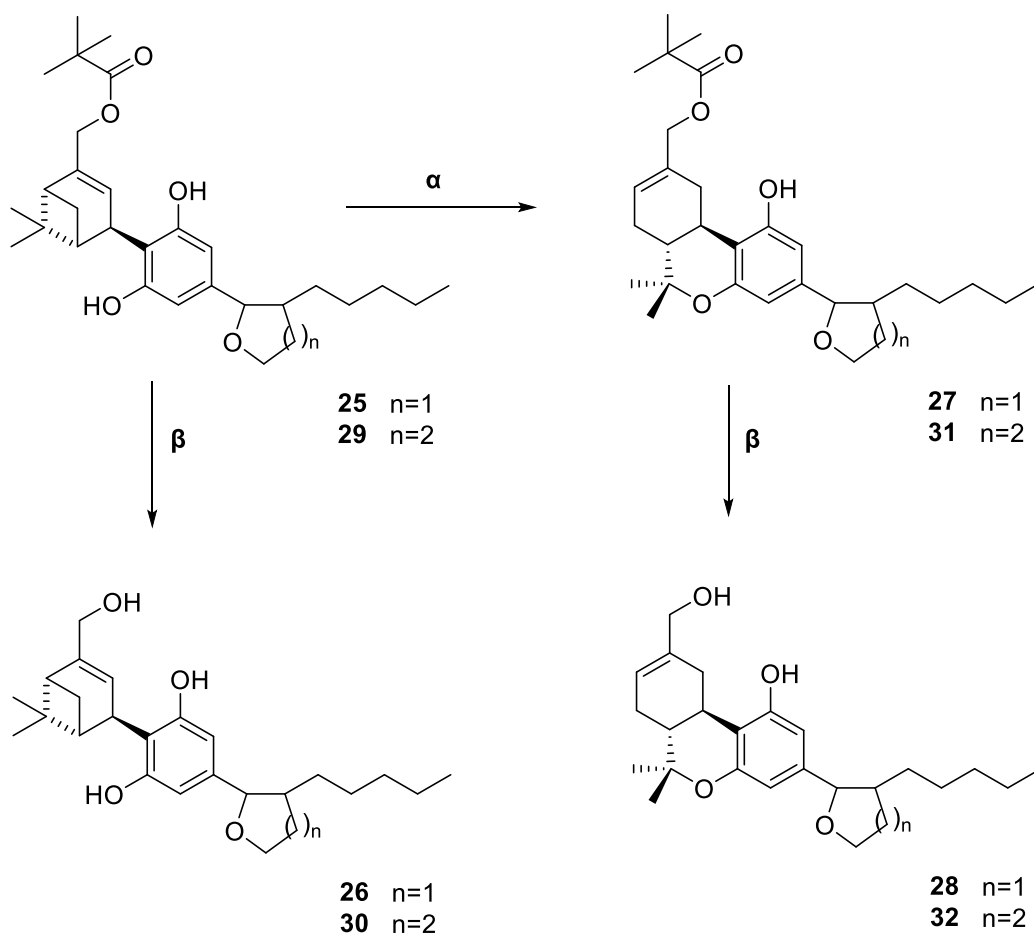
Σχήμα 55

Καθένα από τα ενδιάμεσα **25** και **29** δίνει δύο 11-υδροξυ- Δ^8 -THC ανάλογα ακολουθώντας δύο επιπλέον στάδια. Στο πρώτο στάδιο, περιγράφεται η διάνοιξη του κυκλοβουτανικού δακτυλίου, λόγω αυξημένης τάσης. Η αυξημένη τάση που χαρακτηρίζει τον δακτύλιο διευκολύνει τη διαδικασία κυκλοποίησης προς σχηματισμό του πυρανικού δακτυλίου που εντοπίζεται στα τρικυκλικά συστήματα δακτυλίων στα κλασσικά κανναβινοειδή. Η συγκεκριμένη αντίδραση λαμβάνει χώρα, παρουσία τριφθοριούχου βορίου σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο στους 0°C, δίνοντας τα προϊόντα **27** και **31** αντίστοιχα για κάθε ρεσορκίνη¹⁰⁰.



Σχήμα 56: Μηχανισμός κυκλοποίησης προς σχηματισμό του πυρανικού δακτυλίου στα 11-υδροξυ- Δ^8 -THC ανάλογα

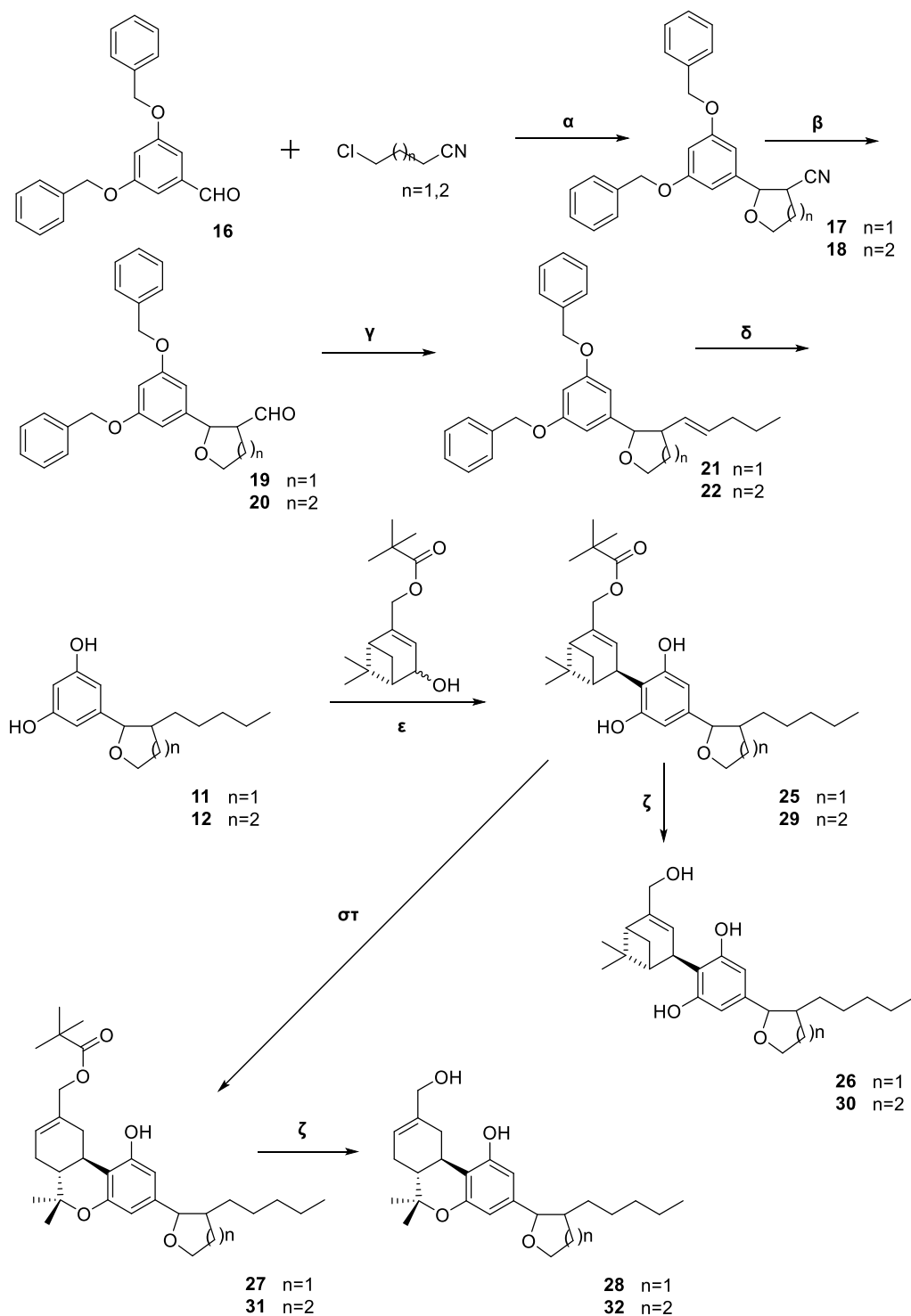
Τα τελικά προϊόντα **28** και **32** προκύπτουν με αναγωγή της εστερικής ομάδας των αναλόγων της 11-υδροξυ- Δ^8 -THC με δισοβουτυλοαργιλιοϋδρίδιο σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο στους -78°C . Αντίστοιχη αναγωγή των ενδιάμεσων ενώσεων **25** και **29** οδηγεί στα τελικά 11-υδροξυ μη κλασσικά κανναβινοειδή **26** και **30** αντίστοιχα.



Συνθήκες και αντιδραστήρια: (α) BF_3Et_2O , άνυδρο CH_2Cl_2 , $0^\circ C-RT$, (β) $DIBAL-H$, άνυδρο CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$

Σχήμα 57

Η συνολική σύνθεση των νέων 1'-τετραϋδροφουρανικών και 1'-τετραϋδροπυρανικών αναλόγων της 11-υδροξυ- Δ^8 -THC και παρουσιάζεται στο σχήμα 58:



Συνθήκες και αντιδραστήρια: (α) *t*-BuOK, άνυδρο THF, -40°C-RT, (β) DIBAL-H, άνυδρο CH₂Cl₂, -78°C,
 (γ) *t*-BuOK, CH₃(CH₂)₃P⁺Ph₃Br⁻, άνυδρο THF, 10°C, (δ) HCOONH₄, 10% Pd/C, THF/H₂O, RT, (ε) π-
 τολουολοσουλφονικό οξύ, άνυδρο CH₂Cl₂, 0°C-RT, (στ) BF₃Et₂O, άνυδρο CH₂Cl₂, 0°C-RT, (ζ) DIBAL-H, άνυδρο
 CH₂Cl₂, -78°C

Σχήμα 58

Η βιολογική αποτίμηση των αναλόγων Δ^8 -THC και 11-υδροξυ- Δ^8 -THC που συντέθηκαν βρίσκεται σε εξέλιξη στο τμήμα Φαρμακολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης στο στάδιο μετρήσεων των τιμών συγγένειας για τους υποδοχείς κανναβινοειδών.

5. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5.1 Όργανα – Διαλύτες – Αντιδραστήρια

Για την ταυτοποίηση των ενώσεων χρησιμοποιήθηκε η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητισμού συντονισμού (NMR) και η φασματομετρία μάζας (MS). Τα φάσματα NMR ελήφθησαν σε φασματογράφο Varian 300 MHz και Varian 600 MHz χρησιμοποιώντας ως διαλύτη δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (CDCl_3) και τα φάσματα μάζας ελήφθησαν με χρήση UHPLC - LTQ Orbitrap Velos, Thermo Scientific και HPLC-LCQ Fleet, Thermo Scientific και διαλύτη μεθανόλη (CH_3OH). Στα πειραματικά δεδομένα οι χημικές μετατοπίσεις (δ) είναι εκφρασμένες σε ppm και μετρήθηκαν σε σχέση με το χλωροφόρμιο (7.26ppm για το ^1H και 77.0 ppm για τον ^{13}C), ενώ οι σταθερές σύζευξης εκφράζονται σε Hz.

Ο καθαρισμός των προϊόντων έγινε με χρωματογραφία στήλης με εφαρμοζόμενη πίεση (flash column chromatography) και χρησιμοποιήθηκε silica gel 60 της εταιρείας Merck. Για τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (Thin Layer Chromatography, TLC) χρησιμοποιήθηκαν γυάλινες προεπιστρωμένες πλάκες από silica gel 60 με φθορίζοντα δείκτη F_{254} και πάχος 0.2mm. Η ανάπτυξη των TLCs έγινε σε διάλυμα φωσφομολυβδενικού οξέος σε αιθανόλη (PMA).

Σε όλα τα πειράματα χρησιμοποιήθηκαν χημικώς καθαρά αντιδραστήρια και διαλύτες των εταιριών Sigma-Aldrich, Fluka, Merck, Alfa Aesar και ChemLab. Το τετραϋδροφουράνιο που χρησιμοποιήθηκε είχε προηγουμένως αποσταχθεί υπεράνω νατρίου, παρουσία βενζοφαινόνης και το διχλωρομεθάνιο είχε αρχικά ξηρανθεί παρουσία χλωριούχου ασβεστίου και έπειτα αποσταχθεί παρουσία υδριδίου του ασβεστίου.

Οι συντομογραφίες ξένων όρων που χρησιμοποιούνται στο πειραματικό μέρος είναι:

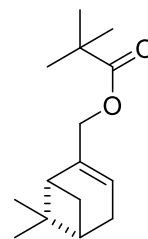
TLC: Χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας

Φασματοσκοπία ^1H NMR: s: singlet, bs: broad singlet, d: doublet, dd: doublet of doublets, t: triplet, m: multiplet, J: σταθερά σύζευξης (Hz).

5.2 Σύνθεση του τερπενίου (4) από τη μυρτενόλη

2,2-διμεθυλοπροπανοϊκός εστέρας της

(1R),(5S)-6,6-διμεθυλοδικυκλο[3.1.1]επτ-2-ενο-2-μεθανόλης (2)



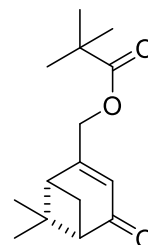
Σε διάλυμα της [1R,5S]-μυρτενόλης (500mg, 3.28mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (1.5mL) και άνυδρη πυριδίνη (3.0mL) προστίθεται στάγδην πιβαλοϋλοχλωρίδιο (0.61mL, 4.99mmol) στους 0°C υπό ατμόσφαιρα αζώτου. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 3 ώρες στους 0°C και στη συνέχεια αραιώνεται με αιθέρα. Η οργανική φάση εκπλένεται με υδροχλωρικό οξύ 10%, κορεσμένο διάλυμα ανθρακικού νατρίου και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου. Ξηραίνεται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Το προκύπτον έλαιο καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (μίγμα διαλυτών έκλουσης: 92% πετρελαϊκός αιθέρας / 8% διαιθυλαιθέρας) και λαμβάνονται 704mg (91%) της ένωσης 5 υπό τη μορφή κολλώδους ελαίου.

¹H NMR (CDCl₃): δ 5.49 (bs, 1H, 2CH), 4.38 (dd, *J* = 6.4 Hz, 1.4 Hz, 2H, -OCH₂-), 2.37-2.04 (m, 6H), 1.23 (s, 3H, -CH₃), 1.14 (s, 9H, της πιβαλοϋλομάδας), 0.79 (s, 3H, -CH₃)

¹³C NMR (CDCl₃): δ 178.2, 143.3, 121.0, 66.8, 43.5, 40.7, 38.8, 38.0, 31.4, 31.2, 27.2, 26.5, 26.2, 21.1

MS (ESI): *m/z* 493 [2M + Na]⁺ (100)

2,2-διμεθυλοπροπανοϊκός εστέρας της (1R),(5S)-6,6-διμεθυλο-4-οξοδικυκλο[3.1.1]επτ-2-ενο-2-μεθανόλης (3)



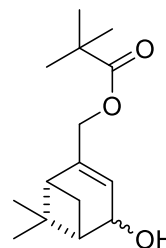
Σε αιώρημα τριοξειδίου του χρωμίου (2.03g, 20.3mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (15.5mL) προστίθεται σταδιακά 3,5-διμεθυλοπυραζόλιο (1.96g, 20.3mmol) στους -15°C υπό ατμόσφαιρα αζώτου. Το μίγμα της αντίδρασης τίθεται σε έντονη ανάδευση για 15 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται διάλυμα της ένωσης 2 (400mg, 1.69mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (4.7mL).

Ακολουθεί ανάδευση για 4 ώρες στους -15°C και προσθήκη υδατικού διαλύματος υδροξειδίου του νατρίου 5N (1.2mL). Η ανάδευση συνεχίζεται στους 0°C για 1 ώρα. Το μίγμα της αντίδρασης αραιώνεται με αιθέρα, εκπλένεται με υδροχλωρικό οξύ 10% και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και διηθείται υπό σελίτη. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και το προκύπτον έλαιο καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (μίγμα διαλυτών έκλουσης: 60% πετρελαϊκός αιθέρας / 40% διαιθυλαιθέρας), για να δώσει 335mg (79%) του προϊόντος **3** υπό τη μορφή κολλώδους ελαίου.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 5.79 (s, 1H, 2CH), 4.65 (m, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 2.81 (dt, $J = 9.3, 5.0$ Hz, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.39 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.07 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.18 (s, 9H, της πιβαλοϋλομάδας), 0.97 (s, 3H, $-\text{CH}_3$)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 202.7, 177.4, 166.0, 119.1, 63.9, 58.1, 54.0, 45.3, 40.7, 38.8, 27.1, 26.4, 22.0
MS (ESI): m/z 523 $[\text{2M} + \text{Na}]^+$ (100)

(1R),(5S)-6,6-διμεθυλο-2-(2,2-διμεθυλοπροπανοϋλοξυμεθυλο)
δικυκλο[3.1.1]επτ-2-εν-4-όλη (4)



Σε μεθανολικό διάλυμα 0.4M $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (3.5mL) της ένωσης **3** (343mg, 1.37mmol) προστίθεται σταδιακά νατριοβοριοϋδρίδιο (52mg, 1.37mmol) στους -15°C υπό ατμόσφαιρα αζώτου. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 20 λεπτά και ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου διαλύματος χλωριούχου αμμωνίου και αραιώση με διαιθυλαιθέρα. Η οργανική φάση εκπλένεται με νερό, κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξηραίνεται με θειικό νάτριο. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και λαμβάνονται 340mg (99%) του προϊόντος **4** υπό τη μορφή υποκίτρινου κολλώδους ελαίου, το οποίο τίθεται χωρίς καθαρισμό στην επόμενη αντίδραση.

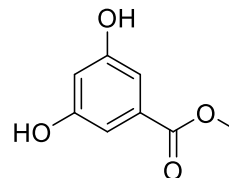
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 5.62 (bs, 1H, 2CH), 4.46 (m, 3H, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CHOH}$), 2.47 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.07 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 1.68 (bs, 1H, OH), 1.33 (m, 4H, $-\text{CH}_3$ και 1H αλειφατικό), 1.17 (s, 9H, της πιβαλοϋλομάδας), 1.05 (s, 3H, $-\text{CH}_3$)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 178.1, 145.4, 121.9, 73.0, 65.6, 48.4, 44.0, 38.8, 35.7, 27.2, 26.6, 24.2, 22.8

MS (ESI): m/z 275 $[M + Na]^+$ (65), 527 $[2M + Na]^+$ (100)

3.3 Σύνθεση της 3,5-διβενζυλοξυβενζαλδεΐδης

3,5-Διυδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (13)



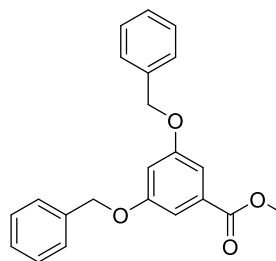
Σε σφαιρική φιάλη με 3,5-Διυδροξυβενζοϊκό οξύ (5g, 32.4mmol) προστίθεται στάγδην μεθανόλη (13.1mL, 324.4mmol) και πυκνό διάλυμα θεικού οξέος 98% (1.5mL). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται υπό συνθήκες reflux, απουσία φωτός για 24 ώρες. Ακολουθεί συμπύκνωση της μεθανόλης υπό κενό και το μίγμα αραιώνεται με οξικό αιθυλεστέρα, εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου. Ξηραίνεται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό, για να δώσει 5.05g (93%) της ένωσης **13**, υπό τη μορφή κίτρινου στερεού, το οποίο τίθεται χωρίς καθαρισμό στην επόμενη αντίδραση.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, ArH) 6.46 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, ArH), 3.80 (s, 3H, - CH_3)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 167.8, 158.1, 131.7, 108.3, 107.7, 52.2

MS (ESI): m/z 191 $[M + Na]^+$ (100)

3,5-Διβενζυλοξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (14)



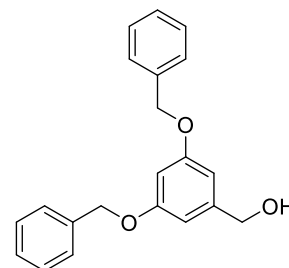
Σε διάλυμα της ένωσης **13** (1g, 5.95mmol) σε άνυδρο DMF (13.5mL) προστίθεται ανθρακικό κάλιο (4.93g, 35.7mmol) και σταδιακά βενζυλοβρωμίδιο (2.8mL, 23.6mmol) σε θερμοκρασία δωματίου υπό συνθήκες αζώτου. Το μίγμα της αντίδρασης τίθεται σε έντονη ανάδευση για 19 ώρες και στη συνέχεια ακολουθεί διήθηση υπό κενό. Το διήθημα αραιώνεται με οξικό αιθυλεστέρα, εκπλένεται με νερό και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Το προκύπτον στερεό καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (μίγμα διαλυτών έκλουσης: 95% πετρελαϊκός αιθέρας / 5% οξικός αιθυλεστέρας), για να δώσει 1.525g (74%) του προϊόντος **14**, υπό τη μορφή λευκού στερεού.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.44-7.33 (m, 10H), 7.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, ArH), 6.81 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, ArH), 5.08 (s, 4H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 3.91 (s, 3H, $-\text{CH}_3$)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 166.7, 159.7, 136.4, 132.0, 128.6, 128.0, 127.5, 108.3, 107.2, 79.9, 70.2, 52.2

MS (ESI): m/z 371 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100), 719 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ (76)

3,5-Διβενζυλοξυβενζυλική αλκοόλη (15)



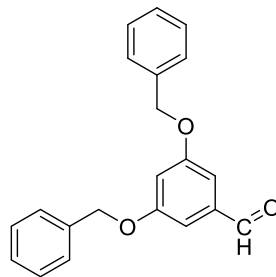
Σε διάλυμα της ένωσης **14** (1g, 2.87mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (28mL) προστίθεται σταγόδην διάλυμα δισοβουτυλοαλουμινοϋδριδίου 1M διάλυμα σε διχλωρομεθάνιο (7.2mL, 7.2mmol) στους -78°C υπό ατμόσφαιρα αζώτου. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται στη συγκεκριμένη θερμοκρασία για 30 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται κορεσμένο διάλυμα τρυγικού καλιονατρίου. Η θερμοκρασία αφήνεται να ανέβει μέχρις ότου φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου και ακολουθεί αραίωση με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξηραίνεται με θειικό νάτριο. Ο διαλύτης συμπυκνώνεται υπό κενό, οπότε λαμβάνονται 876 mg (95%) του προϊόντος **15**, υπό τη μορφή κολλώδους κίτρινου ελαίου, το οποίο τίθεται χωρίς καθαρισμό στην επόμενη αντίδραση.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.44-7.30 (m, 10H), 6.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, ArH), 6.56 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 5.04 (s, 4H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.63 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 160.0, 143.2, 136.7, 129.0, 127.6, 127.1, 105.8, 99.3, 70.8, 65.2

MS (ESI): m/z 343 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100), 663 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ (37)

3,5-Διβενζυλοξυβενζαλδεΐδη (16)



Σε διάλυμα χλωροχρωμικού πυριδινίου (960mg, 4.45mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (18mL) με μοριακά κόσκινα 4Å (289mg) προστίθεται στάγδην διάλυμα της ένωσης **15** (713mg, 2.26mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (4mL) στους 0°C υπό ατμόσφαιρα αζώτου. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες και στη συνέχεια τοποθετείται σε ποτήρι ζέσεως με διαιθυλαιθέρα (109mL). Ακολουθεί διήθηση υπό σελίτη και πολλαπλές εκπλύσεις με διαιθυλαιθέρα. Ο διαλύτης συμπυκνώνεται υπό κενό και λαμβάνονται 685 mg (97%) του προϊόντος **16**, υπό τη μορφή πορτοκαλί στερεού, το οποίο τίθεται χωρίς καθαρισμό στην επόμενη αντίδραση.

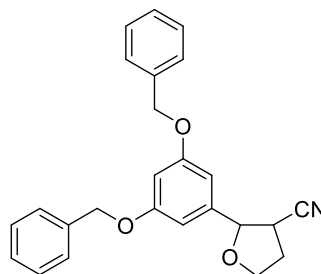
¹H NMR (CDCl₃): δ 9.90 (s, 1H, -CH=O), 7.44-7.33 (m, 10H), 7.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, ArH), 6.87 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, ArH), 5.10 (s, 4H, -OCH₂Ph)

¹³C NMR (CDCl₃): δ 191.2, 160.2, 140.3, 136.7, 128.9, 127.6, 127.2, 108.2, 106.2, 70.8

MS (ESI): *m/z* 341 [M + Na]⁺ (41), 659 [2M + Na]⁺ (100)

5.4 Σύνθεση των ρεσορκινών με στερεοχημικά καθορισμένη πλευρική αλυσίδα

2-(3,5-Διβενζυλοξυφαινυλο)τετραϋδροφουρανο-3-καρβονιτρίλιο (17)



Σε διάλυμα *tert*-βουτοξυκαλίου (88 mg, 0.79 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (4 mL) προστίθεται η 3,5-διβενζυλοξυβενζαλδεΐδη **16** (250 mg, 0.79 mmol) και αμέσως μετά το 4-χλωροβουτυρονιτρίλιο (0.07 mL, 0.79 mmol) στους -40°C υπό ατμόσφαιρα αζώτου. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 2 ώρες σε αυτή τη θερμοκρασία και 1 ώρα σε θερμοκρασία

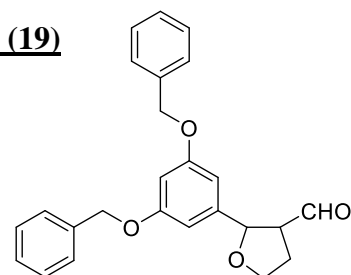
περιβάλλοντος. Ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου διαλύματος χλωριούχου αμμωνίου και αραίωση με οξικό αιθυλεστέρα. Η υδατική φάση εκχυλίζεται τρεις φορές με οξικό αιθυλεστέρα και οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και πλένονται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου. Ακολουθεί ξήρανση με θειικό νάτριο και εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό. Λαμβάνονται 150 mg (50%) μίγματος προϊόντων *cis*(**17i**)/*trans*(**17ii**), τα οποία διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση χρησιμοποιώντας μίγμα διαλυτών έκλουσης 20% οξικό αιθυλεστέρα / 80% πετρελαϊκό αιθέρα, δίνοντας 90 mg *trans* προϊόντος **17ii** και 60 mg *cis* προϊόντος **17i** με τη μορφή παχύρευστου ελαίου σε αναλογία *cis/trans* 1:1.5.

¹H NMR (CDCl₃): *trans*: δ 7.43-7.32 (m, 10H), 6.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, ArH), 6.58 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, ArH), 5.04 (s, 4H, -OCH₂Ph), 4.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArCHO-), 4.22-4.17 (m, 1H, -CHO-), 4.08 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H, -CHO-), 2.86 (dt, *J* = 8.8, 7.4 Hz, 1H, -CHCN), 2.45-2.31 (m, 2H, -CH₂-)
cis: δ 7.45 – 7.31 (m, 10H), 6.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, ArH), 6.60 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, ArH), 5.05 (s, 4H, -OCH₂Ph), 4.92 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, ArCHO-), 4.35 – 4.29 (m, 1H, -CHO-), 4.02 – 3.96 (m, 1H, -CHO-), 3.41 – 3.36 (m, 1H, -CHCN), 2.49 – 2.38 (m, 2H, -CH₂-)

¹³C NMR (CDCl₃): *trans*: δ 160.2, 141.3, 136.6, 128.5, 128.0, 127.5, 119.9, 104.4, 102.0, 83.4., 70.1, 68.0, 36.9, 30.9 *cis* δ: 160.0, 139.5, 136.7, 128.5, 127.9, 127.6, 118.7, 105.2, 102.1, 81.3, 70.1, 67.3, 36.5, 31.2

MS (ESI): *m/z* 408 [M + Na]⁺ (100), 793 [2M + Na]⁺ (39)

2-(3,5-Διβενζυλοξοφαινυλο)τετραϋδροφουρανο-3-καρβοξαλδεΐδη (19)



Σε διάλυμα της ένωσης **17** (129 mg, 0.33 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (3.2 mL) προστίθεται διυσοβουτυλοαργιλιοϋδρίδιο 1M διάλυμα σε διχλωρομεθάνιο (0.84 mL, 0.84 mmol) στους -78°C υπό ατμόσφαιρα αζώτου. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 2 ώρες και στη συνέχεια προστίθεται κορεσμένο διάλυμα τρυγικού καλιονατρίου, ενώ η θερμοκρασία αφήνεται να ανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα, το οποίο προκύπτει αραιώνεται με οξικό αιθυλεστέρα και πλένεται με κορεσμένο διάλυμα τρυγικού καλιονατρίου και έπειτα με κορεσμένο διάλυμα

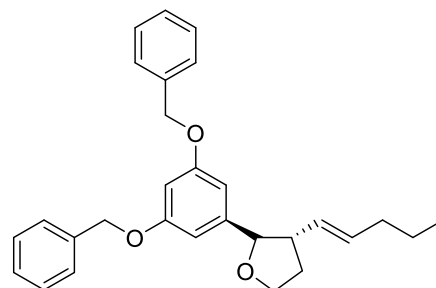
χλωριούχου νατρίου. Μετά από ξήρανση με θειικό νάτριο, ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης, χρησιμοποιώντας μίγμα διαλυτών έκλυσης 20% οξικό αιθυλεστέρα / 80% πετρελαϊκό αιθέρα, για να δώσει 55mg (43%) προϊόντος **19** υπό τη μορφή παχύρευστου ελαίου.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9.79 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H -CH=O), 7.45 – 7.31 (m, 10H), 6.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, ArH), 6.55 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, ArH), 5.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, ArCHO), 5.03 (s, 4H, -OCH₂Ph), 4.15 – 4.11 (m, 1H, -CHO-), 3.96 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, -CHO-), 3.06 – 3.01 (m, 1H, -CHCHO-), 2.33 – 2.18 (m, 2H, -CH₂-)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 201.4, 200.5, 160.4, 160.3, 144.1, 140.1, 136.9, 136.8, 128.7, 128.1, 127.7, 105.2, 104.7, 101.7, 101.4, 81.9, 80.1, 70.2, 68.3, 68.18, 59.77, 55.07, 27.4, 26.5

MS (ESI): m/z 389 [$M + 1$] (30), 411 [$M + \text{Na}$]⁺ (100)

trans-2-(3,5-Διβενζυλοξοφαινυλο)-3-(Z-1-πεντενυλο)τετραϋδροφουράνιο (21)



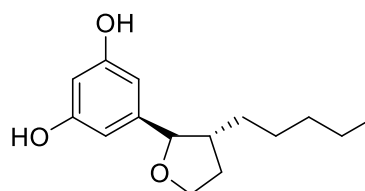
Σε αιώρημα βρωμιούχου βουτυλοτριφαινυλοφωσφονίου (540 mg, 1.35 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (6 mL) προστίθεται *tert*-βουτοξυκάλιο (152 mg, 1.35 mmol) στους 10°C υπό ατμόσφαιρα αζώτου. Το μίγμα αναδεύεται έντονα για 30 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται στάγδην διάλυμα της αλδεΐδης **19** (105 mg, 0.27 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (1.5 mL). Η ανάδευση συνεχίζεται για 1 ώρα στους 10°C. Μετά το τέλος της αντίδρασης προστίθεται κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου και το μίγμα αραιώνεται με διαιθυλαιθέρα. Ακολουθεί πλύση της οργανικής φάσης με νερό και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξήρανση με θειικό νάτριο και απομάκρυνση του διαλύτη υπό κενό. Το προκύπτον έλαιο καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, χρησιμοποιώντας μίγμα διαλυτών 15% διαιθυλαιθέρα / 85% πετρελαϊκό αιθέρα. Λαμβάνονται 79 mg (68%) του προϊόντος **21**, υπό τη μορφή παχύρευστου ελαίου.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.45 – 7.31 (m, 10H), 6.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, ArH), 6.52 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, ArH), 5.49 – 5.35 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 5.03 (s, 4H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArCHO), 4.15 – 4.05 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 2.95 (p, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.20 (td, $J = 11.9, 7.4$ Hz, 1H), 1.88 – 1.66 (m, 3H), 1.23 – 1.18 (m, 2H), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 160.0, 144.7, 137.2, 132.4, 129.3, 128.7, 128.0, 127.7, 115.4, 105.1, 101.2, 86.0, 70.2, 68.5, 47.0, 34.4, 29.7, 22.7, 13.8

MS (ESI): m/z 451 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (54), 879 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ (100)

trans-5-(3-Πεντυλο-2-τετραϋδροφουρανυλο)-
1,3-βενζολοδιόλη (11)



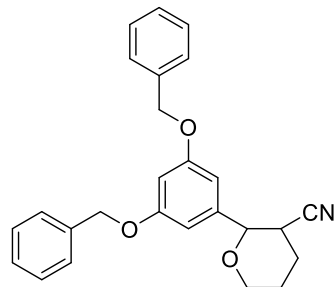
Σε διάλυμα της ένωσης **21** (60 mg, 0.14 mmol) σε τετραϋδροφουράνιο (5.2 mL) προστίθεται υδατικό διάλυμα μυρμηγκικού αμμωνίου 25% (8.4 mL). Στη συνέχεια, προστίθεται το Pd/C (82 mg, 140% κατά βάρος επί της πρώτης ύλης) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Το προϊόν διηθείται υπό σελίτη και γίνονται πολλαπλές εκκλύσεις με οξικό αιθυλεστέρα. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, χρησιμοποιώντας μίγμα διαλυτών έκλουσης 30% οξικό αιθυλεστέρα / 70% πετρελαϊκό αιθέρα. Λαμβάνονται 30 mg (86%) του προϊόντος **11** υπό τη μορφή παχύρευστου ελαίου.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.31 (s, 2H, ArH), 6.11 (bs, 1H, ArH), 4.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArCHO-), 3.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 2.14 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.66 – 1.58 (m, 1H), 1.29 – 1.20 (m, 8H, 3'- CH_2- , 4'- CH_2- , 5'- CH_2- , 6'- CH_2-), 0.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, 7'- CH_3)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 156.9, 144.3, 106.2, 102.6, 86.9, 68.2, 47.8, 32.7, 32.1, 31.9, 28.1, 22.7, 14.2

MS (ESI): m/z 273 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100)

2-(3,5-Διβενζυλοξυφαινυλο)τετραϋδρο-2H-πυρανο-3-καρβονιτρίλιο (18)



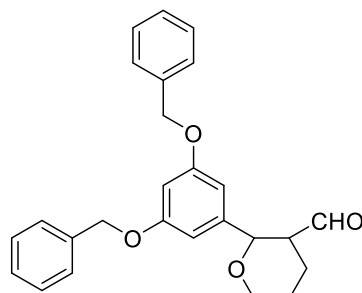
Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη μέθοδο σύνθεσης της ένωσης **17**, με χρήση της 3,5-διβενζυλοξυβενζαλδεϋδης (253 mg, 0.79 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (3.2 mL), *tert*-βουτοξυκαλίου (90 mg, 0.79 mmol) και 5-χλωροβαλερονιτριλίου (0.09 mL, 0.79 mmol). Μετά τη συνήθη κατεργασία λαμβάνονται 127 mg (40%) μίγματος προϊόντων *cis***18i** / *trans***18ii**, τα οποία καθαρίζονται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, χρησιμοποιώντας μίγμα διαλυτών έκλουσης 20% οξικό αιθυλεστέρα / 80% πετρελαϊκό αιθέρα. Λαμβάνονται 76 mg του *trans* προϊόντος **18ii** υπό τη μορφή λευκού στερεού και 51 mg του *cis* προϊόντος **18i** υπό τη μορφή παχύρευστου ελαίου σε αναλογία *cis/trans* 1:1.5.

¹H NMR (CDCl₃): *trans*: δ 7.45 – 7.31 (m, 10H), 6.69 (d, J = 2.2 Hz, 2H, ArH), 6.60 (t, J = 2.2 Hz, 1H, ArH), 5.05 (s, 4H, -OCH₂Ph), 4.29 (d, J = 9.9 Hz, 1H, ArCHO-), 4.17 – 4.13 (m, 1H, -CHO-), 3.65 – 3.56 (m, 1H, -CHO-), 2.70 – 2.64 (m, 1H, -CHCN), 2.40 – 2.34 (m, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.74 (m, 2H, -CH₂-) *cis*: δ 7.44 – 7.31 (m, 10H), 6.66 (d, 2.0 Hz, 2H, ArH), 6.59 (bs, 1H, ArH), 5.04 (s, 4H, -OCH₂Ph), 4.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H, ArCHO-), 4.28 (m, 1H, ArCHO-), 3.67 – 3.58 (m, 1H, -CHO-), 2.99 (bs, 1H, -CHCN), 2.27 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃): *trans* δ 160.0, 140.9, 136.7, 128.5, 127.9, 127.5, 119.4, 105.9, 102.4, 80.8, 70.1, 68.4, 35.3, 28.3, 24.2 *cis*: δ 160.0, 141.4, 136.7, 128.5, 127.9, 127.6, 127.5, 127.4, 118.9, 104.7, 101.9, 78.7, 70.1, 69.0, 35.5, 27.3, 21.7

MS (ESI): m/z 422 [M + Na]⁺ (35), 821 [2M + Na]⁺ (100)

2-(3,5-Διβενζυλοξοφαινυλο)τετραϋδρο-2H-πυρανο-3-καρβοξυαλδεϋδη (20)



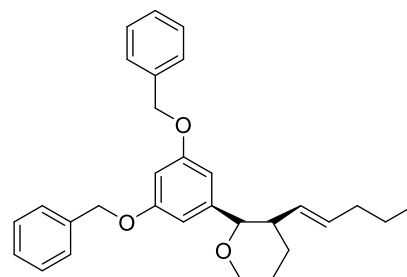
Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη μέθοδο σύνθεσης της ένωσης **19**, με χρήση του νιτριλίου **18** (127 mg, 0.32 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (3.2 mL) και δισοβουτυλοαργιλιοϋδριδίου 1M διάλυμα σε διχλωρομεθάνιο (0.79 mL, 0.79 mmol). Λαμβάνονται 87mg (68%) της ένωσης **20** υπό τη μορφή παχύρευστου ελαίου, μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, χρησιμοποιώντας μίγμα διαλυτών έκλουσης 20% οξικό αιθυλεστέρα / 80% πετρελαϊκό αιθέρα σε αναλογία cis/trans 1:2.3.

^1H NMR (CDCl_3): trans: δ 9.43 (s, 1H, -CH=O), 7.46 – 7.31 (m, 10H), 6.65 (m, 2H, ArH), 6.57 (bs, 1H, ArH), 5.05 (s, 4H, -OCH₂Ph), 4.33 (d, J = 10.0 Hz, 1H, ArCHO), 4.20 – 4.05 (m, 1H, -CHO-), 3.59 (s, 1H, -CHO-), 2.75 (m, 1H, -CHCHO-), 2.06 (m, 1H), 1.76 – 1.71 (m, 3H) cis: δ 9.62 (s, 1H, -CH=O), 7.44 – 7.31 (m, 10H), 6.66 (d, J = 2.0 Hz, 2H, ArH), 6.54 (t, J = 2.0 Hz, 1H, ArH), 5.03 (s, 4H, -OCH₂Ph), 4.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ArCHO), 4.24 (m, 1H, -CHO-), 3.66 (m, 1H, -CHO-), 2.67 (bs, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.81 (m, 3H)

^{13}C NMR (CDCl_3): trans: δ 202.2, 160.1, 142.0, 136.6, 128.5, 127.9, 127.5, 106.2, 101.0, 99.4, 80.3, 70.2, 70.0, 68.3, 54.9, 24.5, 24.0 cis: δ 204.6, 160.1, 142.3, 136.7, 128.5, 127.9, 127.5, 104.5, 101.0, 99.5, 78.9, 70.1, 69.3, 50.8, 24.7, 22.2

MS (ESI): m/z 425 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ (100)

cis-2-(3,5-Διβενζυλοξυφαινυλο)-3-(Z-1-πεντενυλο)τετραϋδρο-2H-πυράνιο (22)



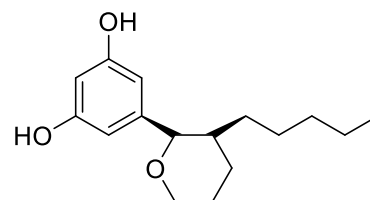
Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη μέθοδο σύνθεσης της ένωσης **21**, με χρήση της αλδεϋδης **20** (48mg, 0.12 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (0.6 mL), βρωμιούχου βουτυλοτριφαινυλοφωσφωνίου (238 mg, 0.60 mmol) και *tert*-βουτοξυκαλίου (67 mg, 0.60 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (2.6 mL). Λαμβάνονται 43 mg (83%) της ένωσης **22** υπό τη μορφή παχύρεστου ελαίου, μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, χρησιμοποιώντας μίγμα διαλυτών 10% διαιθυλαιθέρα / 90% πετρελαϊκό αιθέρα.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.45 – 7.30 (m, 10H), 6.60 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H, ArH), 6.50 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, ArH), 5.20 – 5.15 (m, 1H, -CH=CH-), 5.06 – 5.00 (m, 5H, -OCH₂Ph, -CH=CH-), 4.15 – 4.12 (m, 1H, -CHO-), 3.94 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, ArCHO-), 3.60 – 3.52 (m, 1H, -CHO-), 2.62 – 2.57 (m, 1H, -CHCH=CH-), 1.90 – 1.41 (m, 6H), 1.28 – 0.85 (m, 2H), 0.73 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, -CH₃)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 159.7, 143.9, 137.2, 131.2, 130.0, 128.6, 128.0, 127.6, 106.8, 101.5, 99.7, 85.2, 70.2, 68.8, 41.7, 31.4, 29.7, 25.9, 22.6, 13.8

MS (ESI): m/z 465 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ (14), 907 [$2\text{M} + \text{Na}$]⁺ (100)

cis-5-(3-Πεντυλο-2-τετραϋδρο-2H-πυρανόλη)-1,3-βενζολοδιόλη (12)



Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη μέθοδο σύνθεσης της ένωσης **11**, με χρήση της ένωσης **22** (46 mg, 0.1 mmol) σε τετραϋδροφουράνιο (3.8 mL), υδατικό διάλυμα μυρμηγκικού αμμωνίου 25% (6.2 mL) και Pd/C (61 mg). Λαμβάνονται 26 mg (93%) της ένωσης **12** υπό τη μορφή παχύρεστου ελαίου, μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης, υπό πίεση, χρησιμοποιώντας μίγμα διαλυτών έκλουσης 30% οξικό αιθυλεστέρα / 70% πετρελαϊκό αιθέρα.

s, 3H, 9-CH₃), 1.24 – 0.91 (m, 9H, 3'-CH₂-, 4'-CH₂-, 5'-CH₂-, 6'-CH₂-, 1H δακτυλίου), 0.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 7'-CH₃)

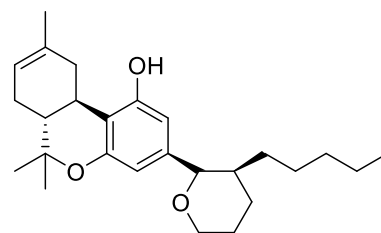
¹³C NMR (CDCl₃): δ 149.0, 141.6, 141.5, 140.3, 124.1, 116.1, 111.2, 99.7, 86.3, 68.9, 66.0, 46.2, 41.6, 41.5, 37.4, 32.1, 31.9, 30.6, 29.8, 28.5, 26.7, 26.0, 23.8, 22.7, 20.5, 20.4, 15.4, 14.2

MS (ESI): m/z 399 [M + 1]⁺ (100)

cis-(6aR),(10aR)-3-(3-Πεντολοτετραϋδρο-2H-2-πυρανόλο)-

6a,7,10,10a-τετραϋδρο-6,6,9-τριμεθυλο-

6H-διβενζο[b,d]πυραν-1-όλη (24)



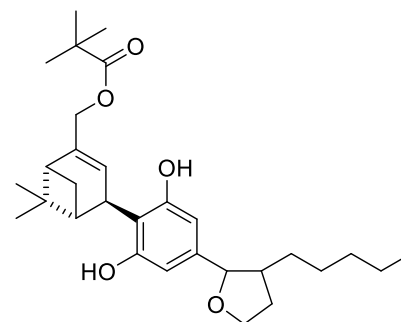
Σε διάλυμα της ένωσης **23** (8 mg, 0.02 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (0.6 mL) προστίθεται διάλυμα αιθερικού διαλύματος τριφθοριούχου βορίου (0.02 mL, 0.14 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (0.3 mL) στους 0°C υπό ατμόσφαιρα αζώτου. Η ανάδευση συνεχίζεται για 2 ώρες και στη συνέχεια προστίθεται κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου. Το προκύπτον μίγμα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα διαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα, πλένεται με νερό και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξηραίνεται με θεικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, χρησιμοποιώντας μίγμα διαλυτών έκλουσης 30% διαιθυλαιθέρα / 70% πετρελαϊκό αιθέρα, για να δώσει 8 mg (100%) της ένωσης **24** υπό τη μορφή παχύρεστου ελαίου.

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.41 – 6.21 (m, 2H, 2-H, 4-H), 5.41 (bs, 1H, 8-H), 4.05 (m, 1H, -CHO-), 3.72 (dd, *J* = 9.9, 4.2 Hz, 1H, 1'-CH-), 3.52 – 3.46 (m, 1H, -CHO-), 3.17 (t, *J* = 19.0 Hz, 1H, 10a-H), 2.68 (m, 1H, 10a-H), 2.08 (m, 2H), 1.87 – 1.60 (m, 9H, 10β-H, 7β-H, 6a-H, συγκεκριμένα 1.69, s, 3H, 9-CH₃, 3H δακτυλίου), 1.36 (s, 3H, 6β-CH₃), 1.28 – 1.09 (m, 9H, 3'-CH₂-, 4'-CH₂-, 5'-CH₂-, 6'-CH₂-, 1H δακτυλίου), 1.07 (s, 1.5H, 6a-CH₃), 1.06 (s, 1.5H, 6a-CH₃), 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 7'-CH₃)

¹³C NMR (CDCl₃): δ 134.9, 119.4, 112.9, 110.8, 109.6, 107.0, 86.4, 68.9, 45.1, 41.3, 36.0, 32.0, 31.9, 29.7, 28.0, 27.7, 26.7, 26.0, 23.6, 22.8, 18.6, 14.2

MS (ESI): m/z 399 [M + 1]⁺ (100)

2,2-διμεθυλοπροπανοϊκός εστέρας της (1R,4R,5R)-4-(2,6-διυδροξυ-4-(3-πεντυλοτετραϋδροφουραν-2-υλο)φαινυλο)-6,6-διμεθυλοδικυκλο[3.1.1]επτ-2-ενο-2-μεθανόλης (25)



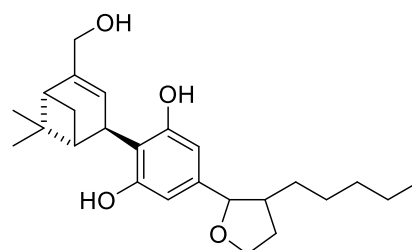
Σε διάλυμα της ένωσης **11** (35 mg, 0.14 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (5 mL) προστίθεται π-τολουολοσουλφονικό οξύ (5.3 mg, 0.03 mmol) στους 10°C υπό ατμόσφαιρα αζώτου. Στη συνέχεια προστίθεται στάγδην διάλυμα του τερπενίου **4** (42 mg, 0.17 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (1.3 mL) και η θερμοκρασία ανέρχεται στους 25°C. Το μίγμα αναδεύεται για 1 ώρα και έπειτα αραιώνεται με οξικό αιθυλεστέρα, πλένεται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου, νερό και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξηραίνεται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, χρησιμοποιώντας μίγμα διαλυτών έκλουσης 35% διαιθυλαιθέρα / 65% πετρελαϊκό αιθέρα, για να δώσει 30 mg (44%) της ένωσης **25** υπό τη μορφή παχύρεστου ελαίου.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, ArH), 6.27 (bs, 2H, -OH), 5.98 (s, 1H, $>\text{C}=\text{CH}-$), 4.61 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2-$ τερπενίου), 4.51 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2-$ τερπενίου), 4.26 (dd, $J = 7.3, 5.3$ Hz, 1H, $-\text{CHO}-$), 4.02 (m, 3H, $-\text{CH}_2\text{O}-$, 4-CH-), 2.38 – 2.31 (m, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 2H, της γέφυρας τερπενίου), 2.21 – 2.13 (m, 1H, 2'-CH-), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.65 (m, 1H, 1-CH-), 1.55 (m, 1H, 6'- CH_2-), 1.49 – 1.42 (m, 1H, 6'- CH_2-), 1.34 – 1.31 (m, 3H, $-\text{CH}_3$ του τερπενίου), 1.25 (m, 6H, 3'- CH_2- , 4'- CH_2- , 5'- CH_2-), 1.22 (s, 9H, της πιβαλοϋλομάδας), 0.96 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ του τερπενίου), 0.86 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H, 7'- CH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 178.6, 149.7, 143.0, 141.6, 120.1, 113.7, 97.8, 86.2, 68.2, 66.5, 48.0, 47.9, 47.5, 47.4, 44.3, 41.1, 39.1, 38.0, 32.8, 32.5, 32.2, 28.2, 27.4, 26.0, 22.8, 20.9, 14.2

MS (ESI): m/z 991 $[\text{2M} + \text{Na}]^+$ (100)

2-((1R, 2R, 5R)-4-(υδροξυμεθυλο)-6,6-διμεθυλοδικυκλο[3.1.1]επτ-3-εν-2-υλο)-5-(3-πεντυλοτετραυδροφουραν-2-υλο)-1,3-βενζολοδιόλη (26)



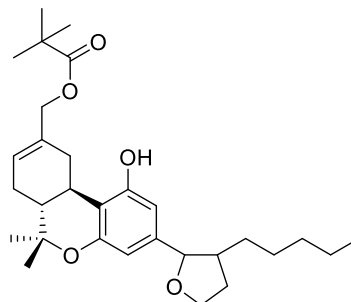
Σε διάλυμα της ένωσης **25** (10 mg, 0.02mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (1 mL) προστίθεται διυσοβουτυλοαργιλιοϋδρίδιο 1M διάλυμα σε διχλωρομεθάνιο (0.05 mL, 0.05 mmol) στους -78°C υπό ατμόσφαιρα αζώτου. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 1 ώρα και στη συνέχεια προστίθεται μεθανόλη, ενώ η θερμοκρασία αφήνεται να ανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα, το οποίο προκύπτει αραιώνεται με οξικό αιθυλεστέρα και πλένεται με κορεσμένο διάλυμα τρυγικού καλιονατρίου. Μετά από ξήρανση με θειικό νάτριο, ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης, χρησιμοποιώντας μίγμα διαλυτών έκλουσης 50% διαιθυλαιθέρα / 50% πετρελαϊκό αιθέρα, για να δώσει 8 mg (100%) προϊόντος **26** υπό τη μορφή λευκού στερεού.

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.33 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, ArH), 6.23 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, ArH) 5.97 (s, 1H, >C=CH-), 4.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, -CHO-), 4.21 – 4.08 (m, 2H, -CH₂OH), 4.07 – 3.95 (m, 2H, -OCH₂-), 2.39 – 2.34 (m, 1H), 2.28 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, της γέφυρας τερπενίου), 2.17 (m, 1H, 2'-CH-), 2.00 (m, 1H, 4-CH-), 1.69 – 1.48 (m, 5H, 1-CH-, 6'-CH₂-, -CH₂-), 1.33 (s, 3H, -CH₃ του τερπενίου), 1.25 (s, 6H, 3'-CH₂-, 4'-CH₂-, 5'-CH₂-), 0.96 (s, 3H, -CH₃ του τερπενίου), 0.85 (m, 3H, 7'-CH₃)

¹³C NMR (CDCl₃): δ 149.7, 143.0, 141.6, 120.1, 113.7, 97.8, 86.2, 68.2, 66.5, 48.0, 47.4, 44.3, 41.1, 38.0, 32.8, 32.5, 32.2, 28.2, 27.3, 26.0, 22.8, 20.2, 14.2

MS (ESI): *m/z* 401 [M + 1] (100)

2,2-διμεθυλοπροπανοϊκός εστέρας του (6aR,10aR)-1-υδροξυ-6,6-διμεθυλο-3-(3-πεντυλοτετραϋδροφουραν-2-υλο)-6a,7,10,10a-τετραϋδρο-6H-βενζο[*c*]γρωμεν-9-υλίου (27)



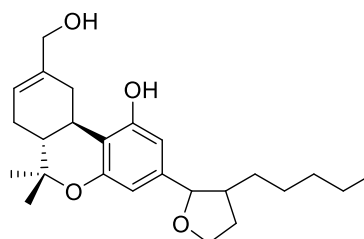
Σε διάλυμα της ένωσης **25** (30 mg, 0.06 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (6 mL) προστίθεται διάλυμα αιθερικού διαλύματος τριφθοριούχου βορίου (0.04 mL, 0.3 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (mL) στους 0°C υπό ατμόσφαιρα αζώτου. Η ανάδευση συνεχίζεται για 30 λεπτά και η θερμοκρασία ανέρχεται στους 25°C. Το μίγμα αναδεύεται για 1 ώρα και στη συνέχεια προστίθεται κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου. Το προκύπτον μίγμα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα διαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα, πλένεται με νερό και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξηραίνεται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, χρησιμοποιώντας μίγμα διαλυτών έκλουσης 30% διαιθυλαιθέρα / 70% πετρελαϊκό αιθέρα, για να δώσει 19 mg (63%) της ένωσης **27** υπό τη μορφή παχύρεστου ελαίου.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6.33 (m, $J = 7.9$ Hz, 2H, ArH), 5.22 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{C}<$), 5.07 (bs, 1H, $-\text{OH}$), 4.27 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, $-\text{CHO}-$), 4.10 – 3.79 (m, 4H, $-\text{OCH}_2-$), 2.62 – 1.98 (m, 6H, 10a-CH, 7- CH_2- , 10- CH_2- , 2'- $\text{CH}-$), 1.71 – 1.47 (m, 3H, 6a-H, $-\text{CH}_2-$), 1.45 – 1.02 (m, 23H, συγκεκριμένα 1.33, s, 6H, $-\text{CH}_3$ του τερπενίου 1.25 s, 9H, της πιβαλοϋλομάδας, 8H, 3'- CH_2- , 4'- CH_2- , 5'- CH_2- , 6'- CH_2-), 0.87 (m, 3H, , 7'- CH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 178.6, 155.4, 154.7, 134.2, 123.8, 122.5, 110.2, 68.2, 47.9, 39.1, 32.9, 32.5, 32.2, 29.9, 28.2, 27.4, 27.3, 22.8, 14.2

MS (ESI): m/z 991 $[\text{2M} + \text{Na}]^+$ (100)

(6aR,10aR)-9-(υδροξυμεθυλο)-6,6-διμεθυλο-3-(3-πεντυλοτετραϋδροφουρανο-2-υλο)-6a,7,10,10a-τετραϋδρο-6H-βενζο[*c*]γρωμεν-1-ολη (28)



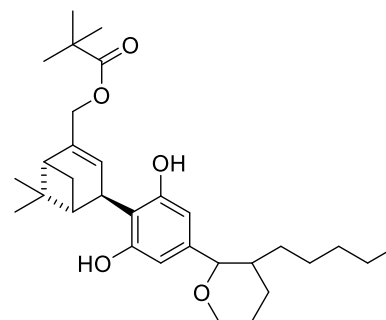
Σε διάλυμα της ένωσης **27** (23 mg, 0.05 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (1.2 mL) προστίθεται διυσοβουτυλοαργιλιοϋδρίδιο 1M διάλυμα σε διχλωρομεθάνιο (0.1 mL, 0.1 mmol) στους -78°C υπό ατμόσφαιρα αζώτου. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 1 ώρα και στη συνέχεια προστίθεται μεθανόλη, ενώ η θερμοκρασία αφήνεται να ανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα, το οποίο προκύπτει αραιώνεται με οξικό αιθυλεστέρα και πλένεται με κορεσμένο διάλυμα τρυγικού καλιονατρίου. Μετά από ξήρανση με θειικό νάτριο, ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης, χρησιμοποιώντας μίγμα διαλυτών έκλουσης 50% διαιθυλαιθέρα / 50% πετρελαϊκό αιθέρα, για να δώσει 19 mg (100%) προϊόντος **28** υπό τη μορφή παχύρευστου ελαίου.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.39 – 6.22 (m, 2H, ArH), 5.71 (m, 1H, , -CH=C<), 4.23 (dd, $J = 23.7, 7.6$ Hz, 1H, -CHO-), 4.10 – 3.95 (m, 4H, -OCH₂-, -CH₂OH), 2.68 (m, 1H, 10a-CH), 2.19 – 2.01 (m, 5H, 7-CH₂-, 10-CH₂-, 2'-CH-), 1.90 – 1.52 (m, 3H, 6a-CH, -CH₂-), 1.43 – 1.03 (m, 11H, συγκεκριμένα 3H, -CH₃ του τερπενίου, 8H, 3'-CH₂-, 4'-CH₂-, 5'-CH₂-, 6'-CH₂-), 0.86 (m, 6H, 7'-CH₃, -CH₃ του τερπενίου)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 155.4, 134.2, 123.8, 110.2, 97.8, 86.2, 68.2, 66.5, 47.9, 41.1, 32.9, 32.5, 32.2, 29.9, 28.2, 27.3, 22.8, 20.2, 14.2

MS (ESI): m/z 401 [$M + 1$] (100)

2,2-διμεθυλοπροπανοϊκός εστέρας της (1R,4R,5R)-4-(2,6-διυδροξυ-4-(3-πεντυλοτετραϋδρο-2H-πυραν-2-υλο)φαινυλο)-6,6-διμεθυλοδικυκλο[3.1.1]επτ-2-ενο-2-μεθανόλης (29)



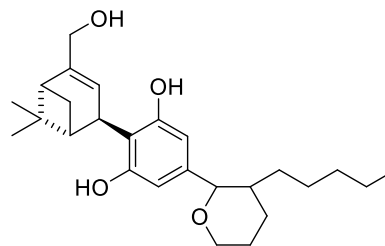
Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη μέθοδο σύνθεσης της ένωσης **25**, με χρήση της ένωσης **12** (26 mg, 0.1 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (3.5 mL), π-τολουολοσουλφονικού οξέος (4 mg, 0.02 mmol) και διάλυμα του τερπενίου **4** (49 mg, 0.18 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (1mL). Λαμβάνονται 12 mg (24%) της ένωσης **29** υπό τη μορφή παχύρευστου ελαίου, μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, χρησιμοποιώντας μίγμα διαλυτών 35% διαιθυλαιθέρα / 65% πετρελαϊκό αιθέρα.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.34 (m, 2H, ArH), 5.98 (s, 1H, $>\text{C}=\text{CH}-$), 4.41 (m, 2H, $-\text{OCH}_2-$ τερπενίου), 4.26 (m, 1H, $-\text{CHO}-$), 3.71-3.50 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.42 (m, 1H), 2.39 – 2.34 (m, 2H), 2.32 – 2.26 (m, 2H, της γέφυρας τερπενίου), 2.02 – 1.96 (m, 1H), 1.93-1.62 (m, 4H), 1.43-1.25 (m, 12H, συγκεκριμένα 1.33, s, 3H, $-\text{CH}_3$ του τερπενίου, 8H, $3'-\text{CH}_2-$, $4'-\text{CH}_2-$, $5'-\text{CH}_2-$, $6'-\text{CH}_2-$, 1H δακτυλίου), 1.22 (s, 9H, της πιβαλοϋλομάδας), 1.05 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ του τερπενίου), 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $7'-\text{CH}_3$)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 176.1, 154.3, 140.1, 139.4, 122.5, 112.8, 107.5, 86.7, 69.6, 67.3, 49.2, 42.8, 40.8, 38.9, 38.6, 34.4, 32.0, 31.7, 29.8, 29.3, 27.6, 27.4, 26.4, 25.5, 22.7, 14.1

MS (ESI): m/z 1019 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ (100)

2-((1R,2R,5R)-4-(υδροξυμεθυλ)-6,6-διμεθυλοδικυκλο[3.1.1]επτ-3-εν-2-υλο)-5-(3-πεντυλοτετραϋδρο-2H-πυραν-2-υλο)-1,3-βενζολοδιόλη (30)



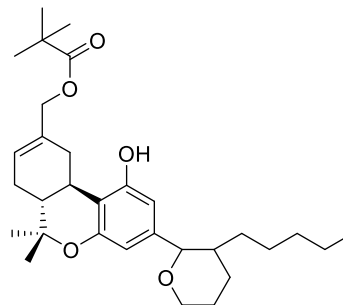
Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη μέθοδο σύνθεσης της ένωσης **26**, με χρήση διαλύματος της ένωσης **29** (12 mg, 0.024 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (1 mL) και προσθήκη δισοβουτυλοαργιλιοϋδριδίου, 1M διάλυμα σε διχλωρομεθάνιο (0.05 mL, 0.05 mmol). Λαμβάνονται 9 mg (90%) της ένωσης **30** υπό τη μορφή παχύρευστου ελαίου, μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, χρησιμοποιώντας μίγμα διαλυτών 50% διαιθυλαιθέρα / 50% πετρελαϊκό αιθέρα.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.33 (m, 2H, ArH), 5.97 (s, 1H, $>\text{C}=\text{CH}-$), 4.27 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, $-\text{CHO}-$), 4.09 (m, 2H, $-\text{OCH}_2-$ τερπενίου), 3.74 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.53 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.12 (m, 1H), 2.38 – 2.35 (m, 1H), 2.30 – 2.24 (m, 2H, της γέφυρας τερπενίου), 2.00 (m, 1H), 1.88 (m, 1H, $2'-\text{CH}-$), 1.79 – 1.54 (m, 3H του πυρανικού δακτυλίου), 1.33 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ του τερπενίου), 1.29-1.17 (m, 9H, συγκεκριμένα 8H, $3'-\text{CH}_2-$, $4'-\text{CH}_2-$, $5'-\text{CH}_2-$, $6'-\text{CH}_2-$, 1^{H} πυρανικού δακτυλίου), 1.05 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ του τερπενίου), 0.81 (m, 3H, $7'-\text{CH}_3$)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 154.3, 140.1, 139.4, 122.5, 112.8, 107.5, 86.7, 69.6, 63.9, 49.2, 42.6, 40.2, 38.6, 34.4, 32.0, 31.7, 30.1, 29.3, 27.4, 26.4, 25.5, 22.7, 14.1

MS (ESI): m/z 415 [M + 1] (100)

2,2-διμεθυλοπροπανοϊκός εστέρας του (6aR,10aR)-1-υδροξυ-6,6-διμεθυλο-3-(3-πεντυλοτετραϋδρο-2H-πυραν-2-υλο)-6a,7,10,10a-τετραϋδρο-6H-βενζο[c]χρωμεν-9-υλίου (31)



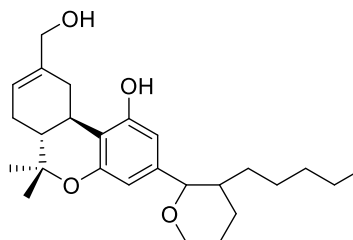
Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη μέθοδο σύνθεσης της ένωσης **27**, με χρήση διαλύματος της ένωσης **29** (14 mg, 0.03 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (3 mL) και προσθήκη αιθερικού διαλύματος τριφθοριούχου βορίου (0.02 mL, 0.15 mmol). Λαμβάνονται 11 mg (78%) της ένωσης **31** υπό τη μορφή παχύρευστου ελαίου, μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, χρησιμοποιώντας μίγμα διαλυτών 30% διαιθυλαιθέρα/ 70% πετρελαϊκό αιθέρα.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.34 (m, 2H, ArH), 5.31 (s, 1H, $>\text{C}=\text{CH}-$), 4.30 (m, 2H, $-\text{OCH}_2-$ τερπενίου), 4.27 (m, 1H, $-\text{CHO}-$), 3.71-3.54 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 2.97 (m, 1H), 2.36 – 2.34 (m, 2H), 2.12 – 1.93 (m, 3H), 1.87 (m, 1H, 2'-CH-), 1.65 (m, 1H), 1.58 – 1.43 (m, 8H, συγκεκριμένα, 6H, $-\text{CH}_3$ του τερπενίου και 2H πυρανικού δακτυλίου), 1.33-1.22 (m, 18H, συγκεκριμένα, 1.25 s, 9H, της πιβαλοϋλομάδας, 8H, 3'- CH_2- , 4'- CH_2- , 5'- CH_2- , 6'- CH_2- , 1H πυρανικού δακτυλίου), 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 7'- CH_3)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 176.1, 155.1, 139.3, 137.2, 124.6, 110.9, 106.9, 86.7, 85.4, 69.6, 67.3, 40.8, 39.3, 38.6, 32.0, 31.7, 31.6, 30.1, 29.3, 29.1, 27.4, 25.5, 22.7, 14.1

MS (ESI): m/z 1019 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ (100)

(6aR,10aR)-9-(υδροξυμεθυλο)-6,6-διμεθυλο-3-(3-πεντυλοτετραϋδρο-2H-πυραν-2-υλο)-6a,7,10,10a-τετραϋδρο-6H-βενζο[c]χρωμεν-1-όλη (32)



Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη μέθοδο σύνθεσης της ένωσης **28**, με χρήση διαλύματος της ένωσης **31** (11 mg, 0.022 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (1 mL) και προσθήκη

δισοβουτυλοαργιλιοϋδριδίου, 1M διάλυμα σε διχλωρομεθάνιο (0.05 mL, 0.05 mmol). Λαμβάνονται 8 mg (89%) της ένωσης **32** υπό τη μορφή παχύρευστου ελαίου, μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, χρησιμοποιώντας μίγμα διαλυτών 50% διαιθυλαιθέρα/ 50% πετρελαϊκό αιθέρα.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.35 (m, 2H, ArH), 5.27 (s, 1H, $>\text{C}=\text{CH}-$), 4.26 (m, 1H, $-\text{CHO}-$), 4.11 (m, 2H, $-\text{OCH}_2-$ τερπενίου), 3.73 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.55 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.01 (m, 1H), 2.38 – 2.33 (m, 2H), 2.10 – 1.89 (m, 3H), 1.87 (m, 1H, $2'-\text{CH}-$), 1.66 – 1.42 (m, 8H, συγκεκριμένα, 6H, $-\text{CH}_3$ του τερπενίου και 2H πυρανικού δακτυλίου), 1.31-1.20 (m, 9H, συγκεκριμένα, 8H, $3'-\text{CH}_2-$, $4'-\text{CH}_2-$, $5'-\text{CH}_2-$, $6'-\text{CH}_2-$, 1H πυρανικού δακτυλίου), 0.81 (m, 3H, $7'-\text{CH}_3$)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 155.1, 139.3, 137.2, 124.6, 110.9, 106.9, 86.7, 85.4, 69.6, 65.8, 40.8, 39.3, 38.6, 32.0, 31.9, 31.7, 29.9, 29.4, 29.3, 27.4, 25.5, 22.7, 14.1

MS (ESI): m/z 415 $[\text{M} + 1]$ (100)

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Green G., *The Cannabis Breeder's Bible*, *Green Candy Press*, 2005, 15-16
2. Courtwright D.T., *Forces of Habit*. *Harvard University Press*, 2009
3. Torkelson A.R., *The Cross Name Index to Medicinal Plants*, Vol. IV: *Plants in Indian medicine*, *CRC Press*, 1996, 1674
4. Atakan Z., *Ther Adv Psychopharmacol*, 2012, 2(6), 241-254
5. Commission of Inquiry into the Non-Medical Use of Drugs (Le Dain Commission). *Cannabis Ottawa: Information Canada*, 1972, 11-25 and 125-126
6. Kalant H., *Pain Res Manag*, 2001, 6(2), 80-91
7. Zias J., Stark H., Sellgman J., Levy R., Werker E., Breuer A., Mechoulam R., *Nature*, 1993, 363(6426), 215
8. Brown D.T., *The therapeutic potential for cannabis and its derivatives*, ed. Brown DT., *Harwood Academic Publishers*, 1998, 175-222
9. Fairbairn JW., Liebman JA., Rowan MG., *J.Pharm. Pharmacol.*, 1976, 28, 1-7
10. Goutopoulos A., Makriyannis A., *Pharmacology and Therapeutics*, 2002, 95, 103-117
11. Bridgeman M.B., Abazia D.T., *P T.*, 2017, 42(3), 180–188
12. Todd A.R., *Nature*, 1940, 146, 829-830
13. Adams R., Loewe S., Jelinek C., Wolff H., *J.Am.Chem.Soc.*, 1941, 63, 1971-1973
14. Gaoni Y., Mechoulam R., *J.Am.Chem.Soc.*, 1964, 86, 1646
15. Gaoni Y., Mechoulam R., *J.Am.Chem.Soc.*, 1971, 93, 217
16. Razdan KR.; *Pharmacol. Rev.*, 1968, 38, 2
17. Razdan KR., *The total synthesis of natural products*, ed. John ApSimon, *SISA Incorporated Cambridge, Massachusetts*
18. Claussen U., Korte F.Z., *Naturforsch*, 1966, 21, 594-595
19. Mechoulam R., Braun P., Gaoni Y., *J.Am.Chem.Soc.*, 1972, 94, 6159-6165
20. Russo E. B., *British Journal of Pharmacology*, 2011, 163 (7), 1344–1364
21. Mechoulam R., Peters M., Murillo-Rodriguez E., Hanus L.O., *Chem Biodivers*, 2007, 4, 1678

22. Mechoulam R., Hanus L., *Chemistry and Physics of Lipids*, 2000, 108(1-2), 1-13
23. Razdan R.K., *Pharmacol. Rev.*, 1986, 38, 75-149
24. Mechoulam R., Hanuš L.O., Pertwee R., Howlett A.C., *Nat. Rev. Neurosci.*, 2104, 15, 757–764
25. Alexander S.P.H., Mathie A., Peters J.A., *Br J Pharmacol*, 2009, 158(Suppl. 1), S1–S254
26. Devane W.A., Hanus L., Breuer A., Pertwee R.G., Stevenson L.A., Griffin G., Gibson D., Mandelbaum A., Etinger A., Mechoulam R., *Science*, 1992, 258, 1946-1949
27. Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L., Ligumsky M., Kaminski N.E., Schatz A.R., Gopher A., Almog S., Martin B.R., Compton D.R., *Biochem. Pharmacol.*, 1995, 50, 83-90
28. Hanus L., Abu-Lafi S., Fride E., Breuer A., Vogel Z., Shalev D.E., Kustanovich I., Mechoulam R., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2001, 98, 3662-3665
29. Fernandez O., *Eur.Neurol.*, 2016, 75, 1–3
30. Fernandez-Ruiz J., Sagredo O., Pazos M.R., Garcia C., Pertwee R., Mechoulam R., et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2013, 75, 323–333
31. Scuderi C., Steardo L., Esposito G., *Phyther.Res.*, 2014, 28, 1007–1013
32. Ibeas Bih C., Chen T., Nunn A.V.W., Bazelot M., Dallas M., Whalley B.J., *Neurotherapeutics*, 2015, 12, 699–730
33. Devinsky O., Marsh E., Friedman D., Thiele E., Laux L., Sullivan J., et al., *Lancet Neurol.*, 2015, 15, 270–278
34. Wright S., Sommerville K., Jones N.A., Whalley B.J., *EpilepsyRes.*, 2015, 111, 111–113
35. Lafuente H., Alvarez F.J., Pazos M.R., Alvarez A., Rey-Santano M.C., Mielgo V., et al., *Pediatr. Res*, 2011, 70, 272–277
36. Mori M.A., Meyer E., Soares L.M., Milani H., Guimarães F.S., de Oliveira R.M.W., *Prog. Neuro-Psychopharmacol.Biol.Psychiatry*, 2017, 75, 94–105
37. Massi P., Solinas M., Cinquina V., Parolaro D., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2013, 75, 303–312
38. Schier A., Ribeiro N., Coutinho D., Machado S., Arias-Carrion O., Crippa J., et al., *CNS Neurol.Disord.-DrugTargets*, 2014, 13, 953–960
39. Bhattacharyya S., Morrison P.D., Fusar-Poli P., Martin-Santos R., Borgwardt S., Winton-Brown T., et al., *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35, 764–774
40. Maione S., Piscitelli F., Gatta L., Vita D., De Petrocellis L., Palazzo E., et al., *Br.J.Pharmacol.*, 2011, 162, 584–596

41. Ruiz-Valdepeñas L., Martínez-Orgado J.A., Benito C., Millán A., Tolón R.M., Romero J., *J.Neuroinflammation*, 2011, 8, 5
42. Burstein S., *Bioorgan. Med. Chem.*, 2015, 23, 1377–1385
43. Ribeiro A., Almeida V.I., Costola-de-Souza C., Ferraz-de-Paula V., Pinheiro M.L., Vitoretti L.B., et al., *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 2015, 37, 35–41
44. Vuolo F., Petronilho F., Sonai B., Ritter C., Hallak J.E.C., Zuardi A.W., et al., *Mediators Inflamm.*, 2015, 538670
45. McAllister S.D., Murase R., Christian R.T., Lau D., Zielinski A.J., Allison J., et al., *Breast Cancer Res. Treat.*, 2011, 129, 37–47
46. Massi P., Solinas M., Cinquina V., Parolaro D., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2013, 75, 303–312)
47. Fasinu P.S., Phillips S., Elsohly M.A., Walker L.A., *Pharmacotherapy*, 2016, 36, 781–796
48. Morales P., Hurst D.P., Reggio P.H., Progress in the Chemistry of Organic Natural Products: Phytocannabinoids, Unravelling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa, eds A.D.Kinghorn, H.Falk, S.Gibbons, J.Kobayashi, *Berlin Springer*, 2017
49. McPartland J.M., Glass M., Pertwee R.G., *Br.J.Pharmacol.*, 2007, 152, 583–593
50. Pertwee R.G., Ross R.A., Craib S.J., Thomas A., *Eur.J.Pharmacol.*, 2002, 4560 ,99–10
51. Thomas A., Baillie G.L., Phillips A.M., Razdan R.K., Ross R.A., Pertwee R.G, *Br. J. Pharmacol.*, 2007, 150, 613–623
52. Laprairie R.B., Bagher A.M., Kelly M.E.M., Denovan-Wright E.M., *Br.J.Pharmacol.*, 2015, 172, 4790–4805
53. Morales P., Goya P., Jagerovic N., Hernandez-Folgado L., *Cannabis Cannabinoid Res.*, 2016, 1(1), 22–3
54. Ryberg E., Larsson N., Sjögren S., Hjorth S., Hermansson N.O., Leonova J., et al., *Br. J.Pharmacol.*,2007, 152, 1092–1101
55. Whyte L.S., Ryberg E., Sims N.A., Ridge S.A., Mackie K., Greasley P.J., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2009, 106, 16511–16516
56. Ford L.A., Roelofs A.J., Anavi-Goffer S., Mowat L., Simpson D.G., Irving A.J., et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2010, 160, 762–771
57. Maccarrone M, Guzmán M, Mackie K, Doherty P, Harkany T., *Nat Rev Neurosci.*, 2014, 15(12), 786–801
58. Lauckner J.E., Jensen J.B., Chen H.Y., Lu H.C., Hille B., Mackie K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2008, 105, 2699–2704

59. Yin H., Chu A., Li W., Wang B., Shelton F., Otero F., et al., *J. Biol. Chem.*, 2009, 284, 12328-12338
60. McHugh D., Page J., Dunn E., Bradshaw H.B., *Br. J. Pharmacol.*, 2012, 165, 2414–2424
61. McHugh D., Roskowski D., Xie S., Bradshaw H.B. *Front. Pharmacol.*, 2014, 4, 162
62. Russo E.B., Burnett A., Hall B., Parker K.K., *Neurochem. Res.*, 2005, 30, 1037–1043
63. Yang K.H., Galadari S., Isaev D., Petroianu G., Shippenberg T.S., Oz M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2010, 333, 547–554
64. Rock E.M., Bolognini D., Limebeer C.L., Cascio M.G., Anavi-Goffer S., Fletcher P.J., et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2012, 165, 2620–2634
65. Gonca E., Darıcı F., *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 2014, 1, 76
66. O’Sullivan S.E., Sun Y., Bennett A.J., Randall M.D., Kendall D.A., *Eur. J. Pharmacol.*, 2009, 612, 61–68
67. Esposito G., Scuderi C., Valenza M., Togna G.I., Latina V., de Filippis D., et al., *PLoS ONE*, 2011, 6, e28668
68. Scuderi C., Steardo L., Esposito G., *Phyther. Res.*, 2014, 28, 1007–1013
69. Ahrens J., Demir R., Leuwer M., De La Roche J., Krampfl K., Foadi N., et al., *Pharmacology*, 2009, 83, 217–222
70. Xiong W., Cui T., Cheng K., Yang F., Chen S.R., Willenbring D., et al., *J. Exp. Med.*, 2012, 209, 1121–1134
71. Bakas T., Devenish S., Van Nieuwenhuizen P., Arnold J., McGregor I., Collins M., *International Cannabinoid Research Society, Bukovina*, 2016, 28
72. De Petrocellis L., Ligresti A., Moriello A.S., Allarà M., Bisogno T., Petrosino S., et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2011, 163, 1479–1494
73. De Petrocellis L., Orlando P., Moriello A.S., Aviello G., Stott C., Izzo A.A., et al., *Acta Physiol.*, 2012, 204, 255–266
74. Pucci M., Rapino C., Di Francesco A., Dainese E., D’Addario C., Maccarrone M., *Br. J. Pharmacol.*, 2013, 170, 581–591
75. Morales P., Hurst D.P., Reggio P.H., *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, 2017, 103, 103–131
76. ElSohly Mahmoud, A., Gul W., Constituents of Cannabis Sativa, ed Pertwee R.G., Oxford Handb. Cannabis, *Oxford Uni.*, 2014, 3-22
77. Lumír Ondřej Hanuš, Stefan Martin Meyer, Eduardo Muñoz, Orazio Taglialatela-Scafati, Giovanni Appendino, *Nat. Prod. Rep.*, 2016, 33, 1357
78. B. Zirpel, F. Stehle, O. Kayser, *Biotechnol. Lett.*, 2015, 37, 1869–1875

79. Childers S.R., Deadwyler S.A., *Biochem. Pharmacol.*, 1996, 52, 819
80. Howlett A.C., Barth F., Bonner T.I., Cabral G., Casellas P., Devane W.A., Felder C.C., Herkenham M., Mackie K., Martin B.R., Mechoulam R., Pertwee R.G., *Pharmacol. Rev.*, 2002, 54, 161-202
81. Pertwee R.G., *The AAPS Journal*, 2005, 7(3), E625-E654
82. Pertwee R.G., Howlett A.C., Abood M.E., Alexander S.P., Di Marzo V., Elphick M.R., et al., *Pharmacol. Rev.*, 2010, 62, 588–631
83. Pacher P., Batkai S., Kunos G., *Pharmacol. Rev.*, 2006, 58, 389–462
84. Michael J. Caterina, *ACS Chemical Neuroscience*, 2014, 5(11), 1107-1116
85. Zou S., Kumar U., *Int J Mol Sci.*, 2018, 19(3), 833
86. Shou J.M., Zhuang W., Hampson R.E., Deadwyler S.A., *Eur. J. Physiol.*, 2000, 439, 541
87. Πλέσσας Τ.Σ., Φυσιολογία του ανθρώπου, Κεφ.9, 220
88. Pertwee R., *Int. J. Obes. (Lond)*, 2006, 30, S13–S18
89. Izzo A., *Br. J. Pharmacol.*, 2004, 142, 1201–1202
90. Taylor A., Amoako A., Bambang K., Karasu T., Gebeh A., Lam P., *Clin. Chim. Acta*, 2010, 411, 921–930
91. Terry G., Liow J., Zoghbi S., Hirvonen J., Farris A., Lerner A., *Neuroimage*, 2009, 48, 362–370
92. Pertwee R., *Curr. Med. Chem.*, 2010, 17, 1360–1381
93. Abood M.E., Ditto K.E., Noel M.A., Showalter V.M., Tao Q., *Biochem. Pharmacol.*, 1997, 53, 207-214
94. Goutopoulos A., Makriyannis A., *Pharmacol. Ther.*, 2002, 95(104), 103-117
95. Deadwyler S., Hampson R.E., Childers S.R., Functional significance of cannabinoid receptors in brain, ed R.G. Pertwee, *London, San Diego: Academic Press*, 1995, 206-227
96. Bouabula M., Poinot-Chazel C., Bourrie B., Canat X., Rinaldi-Carmona M., LeFur G., Casellas P., *Biochem. J.*, 1995, 312, 637-641
97. Pertwee R.G., *Pharmacol. Ther.*, 1997, 74(2), 129
98. Navarro G., Carriba P., Gandia J., Ciruela F., Casadó V., Cortés A., *Scientific World Journal*, 2008, 8, 1088–1097
99. Marcellino D., Carriba P., Filip M., Borgkvist A., Frankowska M., Bellido I., *Neuropharmacology*, 2008, 54, 815–823

100. Ferré S., Goldberg S., Lluís C., Franco R., *Neuropharmacology*, 2009, 56(1), 226–23
101. van Waes V., Beverley J., Siman H., Tseng K., Steiner H., *Front. Pharmacol.*, 2012, 3, 21
102. Callén L., Moreno E., Barraso-Chinea P., Moreno-Delgado D., Cortes A., Mallol J., *J. Biol. Chem.*, 2012, 287, 20851-20865
103. Hua T, Vemuri K, Pu M, et al., *Cell*, 2016, 167(3), 750–762, e14
104. Mackie K., Stella N., *The AAPS Journal*, 2006, 8(2), 298-306
105. Khanolkar A.D., Palmer S.L., Makriyannis A., *Chemistry and Physics of Lipids*, 2000, 108, 37
106. Johnson M.R., Melvin L.S., Mechoulam R., *CRC Boca Raton FL*, 1986, 121
107. Hanus L., Breuer A., Tchilibon S., Shiloah S., Goldenberg D., Horowitz M., Pertwee R.G., Ross R.A., Mechoulam R., Fride E., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, 14228
108. Tius M.A., Makriyannis A., Long Zou X., Abadji V., *Tetrahedron*, 1994, 50, 2671
109. Bell M.R., D’Ambra T.E., Kumar V., *J. Med. Chem.*, 1991, 34(3), 1099–1110
110. Haruna T., Soga M., Morioka Y., *Pharmacology*, 2015, 95(1–2), 95-103
111. Nettekoven M., Adam J.M., Bendels S., *Chem. Med. Chem.*, 2015, 11(2), 179–89
112. Di Marzo V., Bisogno T., Sugiura T., Melck D., De Petrocellis L., *Biochem. J.*, 1998, 331, 15-19
113. Luchicchi A., Pistis M., *Mol. Neurobiol.*, 2012, 46(2), 374-392
114. D. M. Lambert, C.J. Fowler, *J. Med. Chem.* 2005, 48, 16, 5059-5087
115. Porter A.C., Sauer J., Knierman M.D., Becker G.W., Berna M.J., Bao J., Nomikos G.G., Carter P., Bymaster F.P., Baker Leese A., Felder C.C., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002, 301(3), 1020-1024
116. Ναχμία Β., Διδακτορική διατριβή: «Σχεδιασμός και Σύνθεση νέων αναλόγων φυσικών και ενδογενών κανναβινοειδών», 2007
117. Bridgit O. Crews, *Synthetic Cannabinoids*, *American Association for Clinical Chemistry*, 2013
118. Atwood B.K., Huffman J., Straiker A., Mackie K., *Br. J. Pharmacol.*, 2010, 160(3), 585–593
119. Seely K.A., Lapoint J., Moran J.H., Fattore L., *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2012, 39(2), 234–43

120. Banister SD1, Wilkinson SM, Longworth M, Stuart J, Apetz N, English K, Brooker L, Goebel C, Hibbs DE, Glass M, Connor M, McGregor IS, Kassiou M., *ACS Chem Neurosci.* 2013, 4(7):1081-92
121. Sam A.H., Salem V., Ghatel, M.A., *Journal of Obesity*, 2011, 432607
122. Moreira F.A., Crippa J.A., *Revista brasileira de psiquiatria*, 2009, 31(2), 145–153
123. Mussinu J.M., Rulu S., Mule A.C., Pau A., Carai M.A.M., Loriga G., Murineddu G., Pinna G.A., *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, 11, 251-263
124. Tanimura, A. et al.. *Neuron.*, 2010, 65, 320–327
125. Schmid H.H., Schmid P.C., Berdyshev E.V., *Chem. Phys. Lipids*, 2002, 121, 111-134
126. Sugiura T., Kobayashi Y., Oka S., Waku K., *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2002, 66, 173-192
127. Beltramo M., Stella N., Calignano A., Lin S.Y., Makriyannis A., Piomelli D., *Science*, 1997, 277, 1094-1097
128. Ahn K., McKinney M.K., Cravatt B.F., *Chem. Rev.*, 2008, 108, 1687–1707
129. Hashimotodani Y, Ohno-Shosaku T, Kano M., *J Neurosci.*, 2007, 27(5), 1211–1219
130. Vandevoorde S., Lambert D.M., *Chemistry & Biodiversity*, 2007, 4, 8, 1858–1881
131. Kozak K.R., Prusakiewicz J.J., Rowlinson S.W., Schneider C., Marnett L.J., *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 30072-30077
132. Kano M., Ohno-Shosaku T., Hashimotodani Y., Uchigashima M., Watanabe M., *Physiol. Rev.*, 2009, 89, 309–380
133. Ohno-Shosaku T., Tanimura A., Hashimotodani Y., Kano M., *Neuroscientist*, 2012, 2, 119-32
134. Piscitelli F., Di Marzo V., *ACS Chem. Neurosci.*, 2012
135. Karageorgos I., Zvonok N., Janero D.R., Vemuri V.K., Wales T.E., Engen J.R., Makriyannis A. *ACS Chem. Neurosci.*, 2012
136. Kaczocha M., Lin Q., Nelson L.D., McKinney M.K., Cravatt B.F., London E., Deutsch D.G., *ACS Chem. Neurosci.*, 2012
137. Tai T., Tsuboi K., Uyama T., Masuda K.R., Cravatt B.F., Houchi H., Ueda N. *ACS Chem. Neurosci.*, 2012
138. Dainese E., Sabatucci A., Angelucci C.B., Barsacchi D., Chiarini M., Maccarrone M. *ACS Chem. Neurosci.*, 2012

139. Niphakis M.J., Johnson D.S., Ballard T.E., Stiff C., Cravatt B.F. *ACS Chem. Neurosci.*, 2012
140. Ramos J.A., Gonzales S., Sagredo O., Gomez-Ruiz M., Fernandez-Ruiz J.J., *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2005, 5, 609-617
141. Di Marzo V, *Nat Rev Drug Discov.*, 2018, 9, 623-639
142. Pertwee R.G., *Br. J. Pharmacol.*, 2006, 147, 5163-5171
143. Nocerino E., Amato M., Izzo A.A., *Fitoterapia*, 2000, 71, S6-S12
144. Piomelli D., *Trends in Pharm Sci.*, 2000, 21
145. Guzman M., Sanchez C., *Life Sci.*, 1999, 65, 657
146. Hollister L.E., Gillespie H.K., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1973, 14, 353
147. Cravatt B, Saghatelian A, Hawkins E, Clement A, Bracey M, Lichtman A., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101, 10821-6
148. Malan T.P., Ibrahim M.M., Deng H., Liu Q., Mata H.P., Vanderah T., Porreca F., Makriyannis A., *Pain*, 2001, 93, 239
149. Manzanares J., Corchero J., Romero J., Fernandez-Ruiz J.J., Ramos J.A., Fuentes J.A., *Trends Pharmacol. Sci.*, 1999, 20 287
150. Romero J., Lastres-Becker I., de Miguel R., Berrendero F., Ramos J.A., Fernandez-Ruiz J.J., *Pharmacol. Ther.*, 2002, 95, 137-152
151. Lastres-Becker I., Hansen H.H., Berrendero F., de Miguel R., Perez-Rosado A., Manzanares J., Ramos J.A., Fernandez-Ruiz J.J., *Synapse*, 2002, 44, 23
152. Lastres-Becker I., de Miguel R., De Petrocellis L., Makriyannis A., Di Marzo V., Fernandez-Ruiz J.J., *J. Neurochem.*, 2003, 84, 1097
153. Müller-Vahl K.R., Schneider U., Prevedel H., Theloe K., Kolbe H., Daldrup T., Emrich H.M.J., *Clin. Psychiatry*, 2003, 64, 459-465
154. Lastres-Becker I., Cebeira M., de Ceballos M., Zeng B.Y., Jenner P., Ramos J.A., Fernandez-Ruiz J.J., *Eur. J. Neurosci.*, 2001, 12, 1827
155. Mechoulam R., Panikashvili A., Shohami E., *Trends Mol. Med.*, 2002, 8, 58
156. Van der Stelt M., Veldhuis W.B., Maccarrone M., Bar P.R., Nicolay K., Veldink G.A., Di Marzo V., Vliegthart J.F., *Mol. Neurobiol.*, 2002, 26, 317
157. Wallace M.J., Blair R.E., Falenski K.W., Martin B.R., De Lorenzo R.J., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 307, 129-137
158. Wallace R., *Epilepsy Curr.*, 2004, 4(3), 93-95

159. Croxford J. L., *CNS Drugs*, 2003, 17(3), 179-202
160. Phillips R.S., Friend A.J., Gibson F., Houghton E., Gopaul S., Craig J.V., Pizer B., *Cochrane database Syst. Rev.*, 2016, 2
161. Davis M.P., *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2008, 17, 85-95
162. Correa F., Mestre L., Molina-Holgado E., Arevalo-Martin A., Docagne F., Romero E., Molina-Holgado F., Borell J., Guaza C., *Mini-Rev. Med Chem.*, 2005, 5, 671-675
163. Laine K., Jarvinen T., Savinainen J., Laitinen J.T., Pate D.W., Jarvinen K., *Pharm. Res.*, 2001, 18, 494-499
164. Beilin M., Neumann R., Belkin M., Green K., Bar-Ilan A., *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, 2000, 16(3), 217
165. Schuel H., Burkman L.J., Lippes J., Crickard K., Mahony M.C., Giuffrida A., Picone R.P., Makriyannis A., *Mol. Reprod. Dev.*, 2002, 63, 376
166. Maccarrone M., Valensise H., Bari M., Lazzarin N., Romanini C., Finazzi-Argo A., *Lancet*, 2000, 355, 1326-1329
167. Libby P., *Nature*, 2002, 420, 868-874
168. Steffens S., Veillard N.R., Arnaud C., Pelli G., Burger F., Staub C., Zimmer A., Frossard J.L., Mach F., *Nature*, 2005, 434, 782-786
169. Højland C.R., Andersen H.H., Poulsen J.N., Arendt-Nielsen L., Gazerani P., *Acta Dermato-Venereologica*, 2015, 95(7), 798–803
170. Andersson D.A., Gentry C., Alenmyr L., *Nat. Commun.*, 2011, 2, 55
171. Thomas A., Stevenson L.A., Wease K.N., *Br. J. Pharmacol.*, 2005, 146(7), 917–926
172. Huffman J.W., Lainton J.A.H., Kenneth Banner W., *Tetrahedron*. 1997, 53(5), 1557–1576
173. Huffman J.W., Miller J.R.A., Liddle J., Yu S., Thomas B.F., Wiley J.L., Martin B.R., *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, 11, 1397-1410
174. Huffman J.W., Yu S., *Bioorg. Med. Chem.*, 1998, 6(12), 2281–2288
175. Khanolkar A.D., Lu D., Fan P., Tian X., Makriyannis A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 9(15), 2119–2124
176. Ederly H., Grunfeld Y., Porath G., Ben-Zvi Z., Shani A., Mechoulam R., *Arzneimittelforschung*, 1972, 22(11), 1995–2003.
177. Lu D, Meng Z, Thakur GA, et al., *J. Med. Chem.*, 2005, 48(14), 4576–4585
178. Durdagi S., Kapou A., Kourouli T., *J. Med. Chem.*, 2007, 50(12), 2875–2885

179. Thakur G.A., Duclos R.J.R., Makriyannis A., *Life Sci.*, 2005, 78(5), 454-466
180. Lu D., Guo J., Duclos R.I., Bowman A.L., Makriyannis A., *J. Med. Chem.*, 2008, 51(20), 6393-6399
181. Seltzman H.H., *Curr. Med. Chem.*, 1999, 6(8), 685-704
182. Griffin G., Williams S., Aung M.M., Razdan R.K., Martin B.R., Abood M.E., *J. Pharmacol.*, 2001, 132(2), 525-535
183. Martin B.R., Wiley J.L., Beletskaya I., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2006, 318(3), 1230-1239
184. Reggio P.H., Seltzman H.H., Compton D.R., Prescott W.R., Martin B.R., *Mol. Pharmacol.*, 1990, 38(6), 854-862
185. Huffman J.W., Yu S., Showalter V., *J. Med. Chem.*, 1996, 39(20), 3875-3877
186. Tepper M.A., Zurier R.B., Burstein S.H., *Bioorg. Med. Chem.*, 2014, 22(13), 3245-3251
187. De Boeck K., Amaral M.D., *The Lancet Respiratory Medicine*, 2016, 4(8), 662-674
188. Mechoulam R., Feigenbaum J.J., Lander N., Segal M., Jarbe T.U., Hiltunen A.J., Consroe P., *Experientia*, 1988, 44, 762-764
189. Song Z.H., Bonner T.I., *Mol. Pharmacol.*, 1996, 49(5), 891-896
190. Melvin L.S., Milne G.M., Johnson M.R., Wilken G.H., Howlett A.C., *Drugs Des. Discov.*, 1995, 13, 155-166
191. Showalter V.M., Compton D.R., Martin B.R., Abood M.E., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 278(3), 989-999.
192. Martin B.R., Jefferson R.G., Winkler R., Wiley J.L., Thomas B.F., Crocker P.J., Williams W., Razdan R.K., *Eur. J. of Pharmacology*, 2002, 435, 35
193. Huffman J.W., Yu S., Showalter V., Abood M.E., Wiley J.L., Compton D.R., Martin B.R., Bramblett R.D., Reggio P.H., *J. Med. Chem.*, 1996, 39(2), 3875
194. Papahatjis D.P., Nikas S., Tsotinis A., Vlachou M., Makriyannis A., *Chem. Lett. (Jpn)*, 2001, 3, 192-193
195. Papahatjis D.P., Nikas S., Andreou T., Makriyannis A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, 12, 3583-3586
196. Papahatjis D.P., Nikas S., Kourouli T., Chari R., Xu W., Pertwee R.G., Makriyannis A., *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 3221-3229
197. Papahatjis D.P., Nahmias V.R., Nikas S.P., *J. Med. Chem.*, 2007, 50(17), 4048-4060

198. Thakur G.A., Duclos Jr. R. I., Makriyannis A., *Life Sci.*, 2005, 78, 454-466
199. Liddle J., Huffman J.W., *Tetrahedron*, 2001, 57, 7607
200. Salmond W.G., Barta M.A., Havens J.L., *J. Org. Chem.*, 1978, 43(10), 2057
201. Luche Jeans-Louis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100(7), 2226
202. Fleming F.F. Gupidati V., Steward O.W., *J. Org. Chem.*, 2003, 68(10), 3943-3946