

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ  
ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ  
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ**

**ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΧΗΜΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ»**

**ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ**

**ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΡΙΛΟΥΖΟΛΗΣ ΩΣ ΝΕΩΝ  
ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ**

**ΓΕΡΟΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΥ ΑΝΝΑ-ΔΗΜΗΤΡΑ  
ΧΗΜΙΚΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ**

**ΙΟΥΛΙΟΣ 2020**



**ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ**

**ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΡΙΛΟΥΖΟΛΗΣ ΩΣ ΝΕΩΝ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ**

**ΓΕΡΟΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΥ ΑΝΝΑ-ΔΗΜΗΤΡΑ**

**A.M.: 181504**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:**

**Γεώργιος Κόκοτος, Καθηγητής ΕΚΠΑ**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Γεώργιος Κόκοτος, Καθηγητής ΕΚΠΑ**

**Δημήτριος Γεωργιάδης, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ**

**Βικτώρια Μαγκριώτη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια ΕΚΠΑ**

**21/07/2020**



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αδιαμφισβήτητα, η ανεύρεση νέων αντιφλεγμονωδών φαρμάκων έχει αποτελέσει εδώ και δεκαετίες ένα δραστήριο και εξελισσόμενο ερευνητικό πεδίο. Ως απώτερος σκοπός έχει τεθεί η ανακάλυψη αντιφλεγμονωδών φαρμάκων που να διαφοροποιούνται από τα υπάρχοντα σε σχέση με το μηχανισμό δράσης και να μην προκαλούν, στο βαθμό που αυτό επιτρέπεται, τις γαστρεντερικές και καρδιαγγειακές παρενέργειες των γνωστών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών. Το ήδη αυξημένο ενδιαφέρον, ωστόσο, εντείνεται, καθώς αρκετά αποτελέσματα ερευνών προσδίδουν πιθανή προστατευτική δράση στα αντιφλεγμονώδη φάρμακα έναντι ορισμένων μορφών καρκίνου.

Ταυτόχρονα, η ριλουζόλη, ένα παράγωγο του 2-αμινοβενζοθειαζολίου και κλινικά χρησιμοποιούμενο φάρμακο, έχει ελκύσει τη προσοχή της επιστημονικής κοινότητας ήδη από την ανακάλυψη της, λόγω της μεγάλης ποικιλίας δράσεων που τη χαρακτηρίζουν. Ως αποτέλεσμα, ανάλογες ενώσεις και παράγωγα της ριλουζόλης αποτελούν πιθανούς στόχους για την ανάπτυξη αντιφλεγμονωδών παραγόντων.

Τα τελευταία χρόνια, το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών δραστηριοποιείται στην ανάπτυξη ποικίλων συνθετικών αναστολέων της παραγωγής της PGE<sub>2</sub>. Έχει αποδειχθεί πως ενώσεις που εντάσσουν το σκελετό του 2-αμινοβενζοθειαζολίου στη δομή τους και περιέχουν ένα ναφθαλινικό δακτύλιο επιφέρουν ισχυρή αναστολή της παραγωγής PGE<sub>2</sub> σε κυτταρικό επίπεδο.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η σύνθεση παραγώγων της ριλουζόλης με πιθανή δράση ως αναστολείς της παραγωγής PGE<sub>2</sub>. Ειδικότερα, οι ενώσεις συντέθηκαν με σκοπό να μελετηθεί ο ρόλος της τριφθορομεθόξυ ομάδας και του ναφθαλινικού δακτυλίου ως υποκαταστάτες στη δράση των αναστολέων. Επιπλέον, επιδιώχθηκε η σύνθεση βενζοθειαζόλυλο παραγώγων με μειωμένη λιποφιλικότητα, αλλά και παραγώγου υδροξαμικού οξέος όπου εντάσσεται ο σκελετός της ριλουζόλης.

**ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ:** Ετεροκυκλικές ενώσεις, σύνθεση αναστολέων.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** αναστολείς, βενζοθειαζόλιο, προσταγλανδίνη E<sub>2</sub>, ριλουζόλη.



## ABSTRACT

Undoubtedly, the discovery of new anti-inflammatory drugs has been an active and emergent scientific field for several decades. Its ulterior aim is the discovery of anti-inflammatory drugs that diversify with the existent in terms of the mechanism of action. The reduction and even the elimination of gastrointestinal and cardiovascular side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs is additionally pursued. The already heightened interest in this issue, however, is increased, since the potential protection of anti-inflammatory drugs against certain types of cancer has been supported by several scientific data.

Simultaneously, riluzole, a 2-aminobenzothiazole derivative and clinically used drug, has had the utmost attention of the scientific community since its discovery, due to its wide variety of biological effects. As a result, analogs and riluzole derivatives are a potential target for the development of anti-inflammatory agents.

Recently, the Laboratory of Organic Chemistry of the University of Athens has taken action in the development of several synthetic inhibitors of PGE<sub>2</sub> generation. Compounds that incorporate a 2-aminobenzothiazole scaffold into their structure, while containing a naphthalene ring, have been shown to potently inhibit PGE<sub>2</sub> production at cellular level.

The aim of the present thesis was to synthesize riluzole derivatives as novel inhibitors of PGE<sub>2</sub> production. In particular, these compounds were synthesized in order to study the role substituents such as the trifluoromethoxy group and the naphthalene ring in the activity of inhibitors. In addition, the synthesis of benzothiazolyl derivatives with reduced lipophilicity and a hydroxamic acid derivative where the skeleton of riluzole is included was sought.

**SUBJECT AREA:** Heterocyclic compounds, inhibitors synthesis.

**KEYWORDS:** benzothiazole, inhibitors, prostaglandin E<sub>2</sub>, riluzole.





## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πρώτα απ' όλα θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Γεώργιο Κόκοτο για την ανάθεση του θέματος, την εμπιστοσύνη και την καθοδήγηση του αλλά και την αμέριστη συμπαράσταση και υποστήριξη που μου προσέφερε αυτά τα δύο χρόνια στο εργαστήριο.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Δημήτριο Γεωργιάδη και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βικτώρια Μαγκριώτη για το χρόνο που διέθεσαν και για τις χρήσιμες συμβουλές και διορθώσεις τους.

Επιπροσθέτως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας και ιδιαίτερα τα μέλη της ερευνητικής ομάδας του κ. Γ. Κόκοτου, παλιά και νέα, για την όμορφη συνεργασία, την συμπαράσταση και τη βοήθεια που μου προσέφεραν εντός του Εργαστηρίου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και τους φίλους μου γιατί η βοήθεια τους απεδείχθη πολύτιμη κατά τη διάρκεια υλοποίησης της παρούσας εργασίας.



# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....	<b>23</b>
<b>1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1</b> .....	<b>25</b>
1.1 Φλεγμονή και προσταγλανδίνες.....	25
1.2 Βιοσύνθεση προσταγλανδίνης E <sub>2</sub> (PGE <sub>2</sub> ).....	27
1.3 Το μονοπάτι PLA <sub>2</sub> /COX-2/mPGES-1 κατά τη φλεγμονή.....	29
1.4 Πολύπλευρες δράσεις της PGE <sub>2</sub> .....	31
1.4.1. Ο ρόλος της PGE <sub>2</sub> στη φλεγμονή.....	31
1.4.2. Ο ρόλος της PGE <sub>2</sub> στον καρκίνο.....	33
1.5. Ένζυμα που καταλύουν τη βιοσύνθεση της PGE <sub>2</sub> και αναστολείς τους.....	35
1.5.1. Φωσφολιπάση A <sub>2</sub> (PLA <sub>2</sub> ).....	35
1.5.1.1.Αναστολείς της κυτοσολικής PLA <sub>2</sub> .....	36
1.5.1.2.Αναστολείς της ανεξάρτητης από το ασβέστιο PLA <sub>2</sub> .....	38
1.5.1.3.Αναστολείς της εκκρινόμενης PLA <sub>2</sub> .....	40
1.5.2. Κυκλοοξυγενάσες-1 και -2 και αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2.....	41
1.5.3. Μικροσωμική συνθάση της προσταγλανδίνης E και αναστολείς της.....	44
<b>2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2</b> .....	<b>45</b>
2.1. Γενικές πληροφορίες για τη νευρωνική λειτουργία.....	45
2.2. Η χρήση της ριλουζόλης στην Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση.....	47
2.3. Φαρμακολογικές ιδιότητες της ριλουζόλης.....	48
2.3.1. Δράσεις σε υποδοχείς του γλουταμινεργικού συστήματος.....	48
2.3.2. Παρεμπόδιση του διαύλου ιόντων Ca <sup>2+</sup> .....	50
2.3.3. Παρεμπόδιση του διαύλου ιόντων Na <sup>+</sup> .....	50
2.3.4. Επίδραση σε διαύλους ιόντων K <sup>+</sup> .....	52
2.3.5. Συσχέτιση με GABAεργικούς μηχανισμούς.....	52
2.3.6. Αντιφλεγμονώδεις δράσεις της ριλουζόλης.....	53
2.4. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες.....	54

2.5.	Μελέτη της ριλουζόλης για τη θεραπεία ασθενειών .....	55
2.6.	Ανάλογα της ριλουζόλης και δράσεις τους .....	56
<b>3.</b>	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....</b>	<b>61</b>
<b>4.</b>	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....</b>	<b>62</b>
4.1.	Σχεδιασμός αναστολέων.....	62
4.2.	Σύνθεση βενζοθειαζόλυλο παραγώγων .....	64
4.3.	Σύνθεση βενζοθειαζόλυλο παραγώγων της ριλουζόλης.....	65
4.3.1.	Ρετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης των αμινών 12, 13 και 14.....	65
4.3.2.	Σύνθεση του <i>N</i> -(3-φαινυλοπροπυλο)-6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινο-βενζο[ <i>d</i> ]θειαζολίου .	65
4.3.3.	Σύνθεση της <i>N</i> -(3-(ναφθαλινο-2-υλο)προπυλο)-6-(τριφθορομεθοξυ) βενζο[ <i>d</i> ]θειαζολο-2-αμίνης (13).....	69
4.3.4.	Σύνθεση της <i>N</i> -(3-(ναφθαλινο-2-υλο)προπυλο)-6-(τριφθορομεθοξυ) βενζο[ <i>d</i> ]θειαζολο-2-αμίνης (14).....	71
4.3.5.	Χαρακτηριστικά φάσματα των ενώσεων 12,13 και 14. ....	72
4.4.	Σύνθεση λοιπών παραγώγων .....	76
4.4.1.	Ρετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης του <i>N</i> -(3-(4-σουλφαμοϋλο φαινυλο)προπυλο)-2-αμινο-βενζο[ <i>d</i> ]θειαζολίου (15) .....	76
4.4.2	Σύνθεση του <i>N</i> -(3-(4-σουλφαμοϋλοφαινυλο)προπυλο)-2-αμινο-βενζο[ <i>d</i> ]θειαζολίου.....	76
4.4.3.	Ρετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης της <i>N</i> -(2-(κινολινο-8-υλοξυ)αιθυλο)βενζο[ <i>d</i> ]θειαζολο-2-αμίνης (16) και σύνθεση της.....	79
4.4.4.	Ρετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης του ( <i>E</i> )- <i>N</i> -υδροξυ-3-(4-(((2-οξο-2-((6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινο-βενζο[ <i>d</i> ]θειαζολ-2-υλο)αμινο)αιθυλο)αμινο)μεθυλο)φαινυλο) ακρυλαμιδίου (17).....	82
4.4.5.	Σύνθεση του ( <i>E</i> )- <i>N</i> -υδροξυ-3-(4-(((2-οξο-2-((6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινο-βενζο[ <i>d</i> ]θειαζολ-2-υλο)αμινο)αιθυλο)αμινο)μεθυλο)φαινυλο) ακρυλαμιδίου (17) .....	83
<b>5.</b>	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....</b>	<b>88</b>
5.1.	Γενικό πειραματικό μέρος .....	88
5.1.1.	Αντιδραστήρια και διαλύτες.....	88
5.1.2.	Χρωματογραφικός έλεγχος αντιδράσεων .....	88
5.1.3.	Χρωματογραφικός καθαρισμός ενώσεων.....	89

5.1.4. Χαρακτηρισμός Ενώσεων.....	89
5.2. Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί ενώσεων .....	90
<b>ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ.....</b>	<b>108</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>110</b>



## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1: Ο μεταβολισμός των προστανοειδών.....	28
Σχήμα 2: Παραγωγή PGE <sub>2</sub> από το AA μέσω του PLA <sub>2</sub> /COX-2/mPGES-1. ....	30
Σχήμα 3: Μεταβολισμός της ριλουζόλης (1). ....	54
Σχήμα 4: Παράγωγα της ριλουζόλης που συντέθηκαν ως πιθανοί αναστολείς της παραγωγής PGE <sub>2</sub> . ....	64
Σχήμα 5: Παράγωγα του βενζοθειαζολίου και παράγωγο της ριλουζόλης ως πιθανοί αναστολείς της παραγωγής PGE <sub>2</sub> . ....	64
Σχήμα 6: Ρετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης των αμινών 12 έως 14. ....	65
Σχήμα 7: Αντίδραση Hegershoff προς σχηματισμό της ριλουζόλης (1). ....	65
Σχήμα 8: Μηχανισμός της αντίδρασης Hegershoff. ....	66
Σχήμα 9: Αντίδραση ολεφινοποίησης Wittig με σταθεροποιημένο υλίδιο. ....	66
Σχήμα 10: Μηχανισμός ολεφινοποίησης Wittig. ....	67
Σχήμα 11: Αντίδραση καταλυτικής υδρογόνωσης αλκενίου. ....	67
Σχήμα 12: Αντίδραση αναγωγής εστέρα. ....	67
Σχήμα 13: Αντίδραση οξειδωσης πρωτοταγούς αλκοόλης με TEMPO/ PhI(OAc) <sub>2</sub> . ....	67
Σχήμα 14: Μηχανισμός καταλυτικής οξειδωσης πρωτοταγούς αλκοόλης από TEMPO/PhI(OAc) <sub>2</sub> . ....	68
Σχήμα 15: Αντίδραση αναγωγικής αμίνωσης και αναγωγής με NaBH <sub>4</sub> . ....	68
Σχήμα 16: Μηχανισμός αντίδρασης αναγωγικής αμίνωσης. ....	69
Σχήμα 17: Προτεινόμενος μηχανισμός σχηματισμού αμινοακετάλης. ....	69
Σχήμα 18: Σύνθεση ένωσης 13. ....	70
Σχήμα 19: Σύνθεση ένωσης 14. ....	71
Σχήμα 20: Φάσμα <sup>1</sup> H-NMR της ένωσης 12 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz). ....	72
Σχήμα 21: Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR της ένωσης 12 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz). ....	73
Σχήμα 22: Φάσμα <sup>19</sup> F-NMR της ένωσης 12 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz). ....	74

Σχήμα 23: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης 13 ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	75
Σχήμα 24: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης 14 ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	75
Σχήμα 25: Ρετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης της αμίνης 15. ....	76
Σχήμα 26: Αντίδραση αναγωγής με $\text{BH}_3\text{-THF}$ . ....	77
Σχήμα 27: Μηχανισμός αναγωγής καρβοξυλικού οξέος προς την αντίστοιχη αλκοόλη με $\text{BH}_3\text{-THF}$ .....	77
Σχήμα 28: Αντίδραση οξειδωσης 4-(υδροξυμέθυλο)-βενζοσουλφοναμιδίου με χρήση PCC.....	77
Σχήμα 29: Μηχανισμός οξειδωσης πρωτοταγούς αλκοόλης με PCC.....	78
Σχήμα 30: Σύνθεση ένωσης 39. ....	78
Σχήμα 31: Αντίδραση πυρηνόφιλης υποκατάστασης τύπου $\text{S}_{\text{N}}2$ της αλκοόλης 29 με χρήση $\text{PBr}_3$ .....	79
Σχήμα 32: Μηχανισμός πυρηνόφιλης υποκατάστασης τύπου $\text{S}_{\text{N}}2$ της αλκοόλης 29 με χρήση $\text{PBr}_3$ .....	79
Σχήμα 33: Ρετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης της αμίνης 16. ....	79
Σχήμα 34: Αντίδραση αιθεροποίησης τύπου Williamson προς το κυκλοποιημένο άλας 43. ....	80
Σχήμα 35: Μηχανισμός αιθεροποίησης τύπου Williamson στην 8-υδροξυκινολίνη. ....	80
Σχήμα 36: Εναλλακτική προσέγγιση στη ρετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης της αμίνης 16.....	81
Σχήμα 37: Αντίδραση αιθεροποίησης τύπου Williamson.....	81
Σχήμα 38: Αντίδραση οξειδωσης πρωτοταγούς αλκοόλης με TEMPO/ $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ προς αλδεΐδη.....	81
Σχήμα 39: Αντίδραση αναγωγικής αμίνωσης. ....	82
Σχήμα 40: Ρετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης της αμίνης 17. ....	83
Σχήμα 41: Αντίδραση προστασίας του αμινοξέος γλυκίνη με Boc προστατευτική ομάδα.83	
Σχήμα 42: Αντίδραση σύζευξης Boc-Gly-OH με ριλουζόλη (1).....	84
Σχήμα 43: Μηχανισμός σύζευξης προς σχηματισμό αμιδίου με χρήση EDC, HOBt.....	84
Σχήμα 44: Αντίδραση αποπροστασίας με HCl. ....	85



Σχήμα 45: Αντίδραση ολεφινοποίησης Wittig με σταθεροποιημένο υλίδιο. ....	85
Σχήμα 46: Σύνθεση σταθεροποιημένου υλιδίου σε δύο στάδια. ....	85
Σχήμα 47: Αντίδραση ριζικής βρωμίωσης με NBS και AIBN. ....	85
Σχήμα 48: Μηχανισμός ριζικής βρωμίωσης Wohl-Ziegler. ....	86
Σχήμα 50: Μηχανισμός πυρηνόφιλης υποκατάστασης τύπου $S_N2$ . ....	87



## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Ονοματολογία των PGs.....	26
Εικόνα 2: Η χημική δομή της προσταγλανδίνης E <sub>2</sub> (PGE <sub>2</sub> ). .....	27
Εικόνα 3: Ecorladib, Efipladib και Giritpladib. ....	36
Εικόνα 4: Ο αναστολέας GK470.....	37
Εικόνα 5: Γενική δομή των θειαζόλυλο κετονών.....	38
Εικόνα 6: Ο αναστολέας GK452.....	38
Εικόνα 7: Οι αναστολείς FKGGK11, FKGGK18 και GK187. ....	39
Εικόνα 8: Δομές μερικών από τους αναστολείς της GVIA iPLA <sub>2</sub> . ....	39
Εικόνα 9: Δομές μερικών από τους αναστολείς της sPLA <sub>2</sub> .....	40
Εικόνα 10: Δομές μερικών γνωστών αναστολέων της COX-2.....	41
Εικόνα 11: Δομές ορισμένων νέων αναστολέων της COX-2. ....	42
Εικόνα 12: Δομές πρόσφατων αναστολέων της COX-2. ....	43
Εικόνα 13: Δομές ορισμένων αναστολέων της mPGES-1.....	44
Εικόνα 14: Η δομή της ριλουζόλης (1).....	47
Εικόνα 15: Η ριλουζόλη παρεμποδίζει τους διαύλους ιόντων Na <sup>+</sup> εκφράζοντας αντιγλουταμινεργικές και νευροπροστατευτικές δράσεις. ....	51
Εικόνα 16: Δομή του RP66055.....	52
Εικόνα 17: Δομές των 3-υποκατεστημένων-2-ιμινο-βενζοθειαζολινών 2 και 3. ....	57
Εικόνα 18: Δομές του αμιδίου 4 και των βενζοξαζολικών παραγώγων 5,6 και 7.....	58
Εικόνα 19: Δομές του θειοαναλόγου 8 της ριλουζόλης, των υβριδίων ριλουζόλης-τριαζολίου 9 και 10 και του διπεπτιδικού προφαρμάκου 11. ....	59
Εικόνα 20: Δομές ένωσης GK543 και ριλουζόλης (1).....	61



## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Δομές ενώσεων που σχεδιάστηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας και οι αντίστοιχες τιμές CLogP για τη κάθε μία.....	63
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----



## **ΠΡΟΛΟΓΟΣ**

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών από τον Φεβρουάριο 2019 έως τον Ιούνιο 2020, υπό την εποπτεία του Καθηγητή Γεώργιου Κόκοτου.





# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΗΣ PGE<sub>2</sub> ΣΤΗΝ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

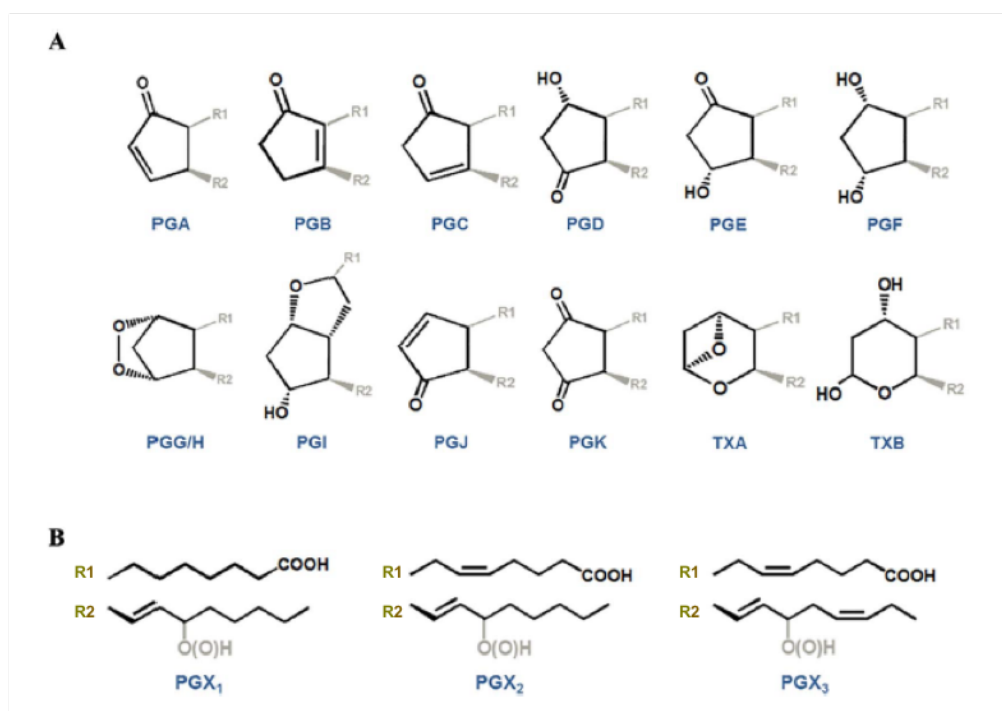
### 1.1 Φλεγμονή και προσταγλανδίνες

Τα τελευταία χρόνια, τα λιπίδια έχουν αξιολογηθεί ως σημαντικά βιομόρια του οργανισμού και ερευνώνται εκτενώς ως πιθανά μόρια σηματοδότησης που ρυθμίζουν μια ποικιλία κυτταρικών λειτουργιών και εμπλέκονται σε διαδικασίες φλεγμονής και μόλυνσης. Ως φλεγμονή ορίζεται η αντίδραση του οργανισμού σε τραυματισμό ή μόλυνση από μικροοργανισμούς, και στοχεύει στην απομάκρυνση του ζημιογόνου παράγοντα, την επούλωση πληγών ή επιδιόρθωση ιστών και την εδραίωση ανοσοποιητικής μνήμης. Η οξεία φλεγμονώδης απόκριση συνιστά τη φυσιολογική αντίδραση του οργανισμού, που πυροδοτεί ένα καταρράκτη μοριακών, κυτταρικών και φυσιολογικών αλλαγών και καταλήγει στην πλήρη επαναφορά της φυσιολογικής λειτουργίας του και την αποκατάσταση της ομοιόστασης. Οποιοδήποτε εμπόδιο στην παραπάνω διαδικασία οδηγεί στην χρόνια φλεγμονή, μια παθολογική κατάσταση που συμβάλει σε πλήθος ασθενειών.<sup>1</sup>

Κατά την έναρξη της φλεγμονής, απελευθερώνεται ένα εύρος από βιοχημικούς ρυθμιστικούς μεσολαβητές, συμπεριλαμβανομένων των προσταγλανδινών και των λευκοτρενίων, που αποτελούν ενώσεις των εικοσανοειδών. Τα εικοσανοειδή ενεργοποιούν αντι-ρυθμιστικούς μηχανισμούς και σχετικούς με τη φλεγμονή, ενώ συνυφαίνονται και με βασικές εκφάνσεις της φλεγμονής, όπως ο πόνος και ο πυρετός. Ειδικότερα, το δίκτυο των εικοσανοειδών και εικοσιδυανοειδών εμπλέκεται σημαντικά σε λειτουργίες της φλεγμονής κατά την έναρξη, την πρόοδο και την ολοκλήρωση της. Επίσης, συνδέεται με πολλά ακόμα μονοπάτια σηματοδότησης, επιδρώντας στην ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος. Συνεπώς, η ρύθμιση της παραγωγής των εικοσανοειδών χρήζει ιδιαίτερου ενδιαφέροντος ως πιθανός φαρμακευτικός στόχος.

Τα εικοσανοειδή αποτελούν λιπίδια τοπικής σηματοδότησης και είναι παράγωγα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων 20 ανθρακοατόμων, στα οποία συμπεριλαμβάνεται το αραχιδονικό οξύ (AA, C20:4), το εικοσαπεντενοϊκό οξύ (C20:5) και το εικοσατριενοϊκό οξύ (C20:3).<sup>1-3</sup> Κατηγοριοποιούνται ανάλογα με το βιοσυνθετικό μονοπάτι που ακολουθούν και το αντίστοιχο ένζυμο που εμπλέκεται σε αυτό, ωστόσο η σύνθεσή τους μπορεί να προκύπτει και από μη ενζυμικούς μηχανισμούς ελεύθερων ριζών. Οι τρεις κύριες ομάδες είναι τα προστανοειδή που συντίθενται από το ένζυμο της κυκλοοξυγενάσης, τα (πολυ)υδροξυλιωμένα ή και εποξειδωμένα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα από τη λιποοξυγενάση και τα εποξυεικοσατριενοϊκά οξέα και (δι)υδροξυλιωμένα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα από τη μονοοξυγενάση του κυτοχρώματος P<sub>450</sub>.<sup>1,3</sup>

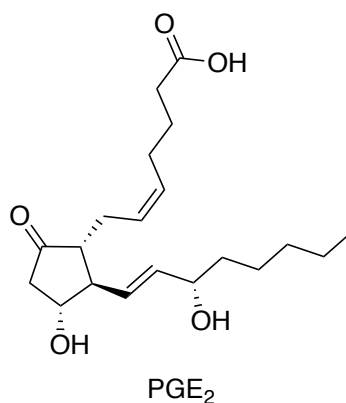
Οι προσταγλανδίνες (PGs) ανήκουν στην υποκατηγορία των προστανοειδών και περιέχουν 20 άτομα άνθρακα, συμπεριλαμβανομένου και ενός κυκλοπεντανικού δακτυλίου. Χωρίζονται σε δύο υποομάδες, τα προστακυκλοπεντάνια και τα θρομβοξάνια (TX).<sup>4</sup>



**Εικόνα 1: Ονοματολογία των PGs.** (A) Στις PGs αποδίδεται ένα επίθεμα χρησιμοποιώντας ένα γράμμα από το A έως το K με βάση τη θέση των υποκαταστατών στον κυκλοπεντανικό δακτύλιο. Οι TXA και TXB αποτελούνται από έναν εξαμελή αιθερικό δακτύλιο. Τα R1 και R2 υποδηλώνουν τις αλειφατικές αλυσίδες. (B) Ο δείκτης των PGX<sub>1</sub>, PGX<sub>2</sub> και PGX<sub>3</sub> υποδηλώνει τον αριθμό διπλών δεσμών στις R και το "X" τους τύπους κυκλοπεντανικών δακτυλίων.<sup>4</sup>

## 1.2 Βιοσύνθεση προσταγλανδίνης E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)

Η προσταγλανδίνη E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) χαρακτηρίζεται από μια μεγάλη ποικιλία βιολογικών δράσεων, που συχνά εμπλέκονται στη φλεγμονή και στο καρκίνο. Αποτελεί ένα βιοδραστικό λιπίδιο της οικογένειας των προστανοειδών, τα οποία παράγονται από την οξείδωση λιπαρών οξέων 20 ανθρακοατόμων, ενσωματωμένων συνήθως σε φωσfolιπίδια της μεμβράνης και η σύνθεση τους προκύπτει από διαδοχικές δράσεις ενός συνόλου ειδικευμένων ενζύμων.

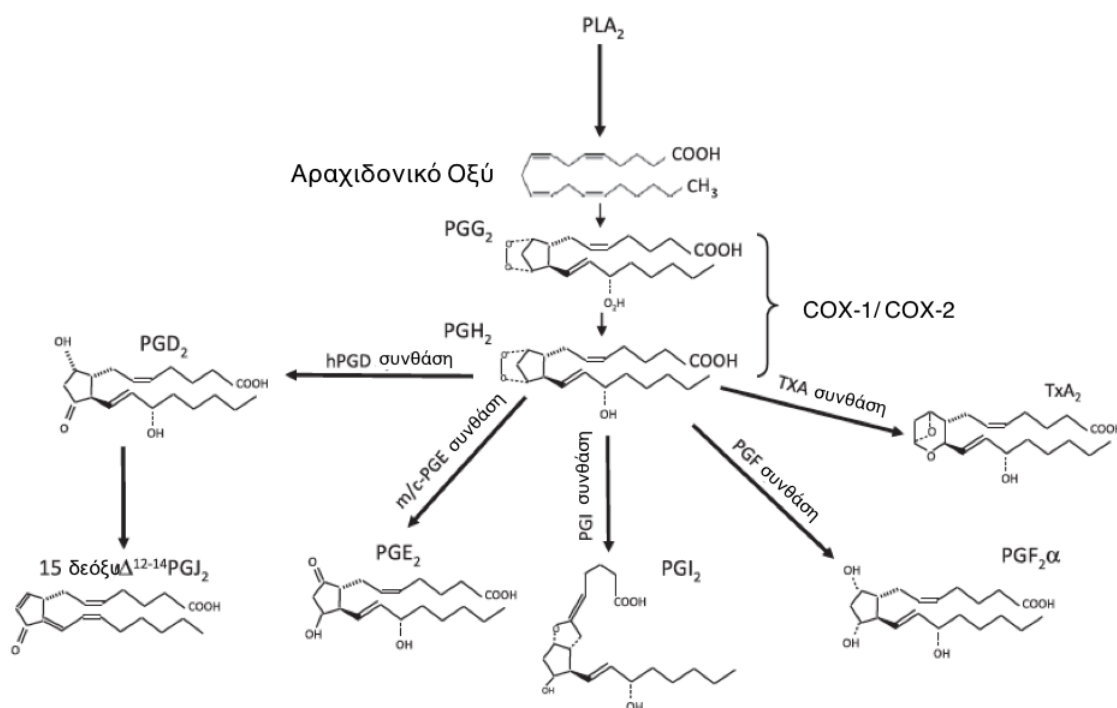


**Εικόνα 2: Η χημική δομή της προσταγλανδίνης E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>).**

Αρχικά, μια υπεροικογένεια ενζύμων που ονομάζονται φωσfolιπάσες (PLAs) καταλύουν την υδρόλυση φωσfolιπιδίων της μεμβράνης στην *sn*-2 θέση και απελευθερώνουν ελεύθερα λιπαρά οξέα, ανάμεσα στα οποία βρίσκεται και το αραχιδονικό οξύ (AA). Έπειτα, τα ένζυμα κυκλοοξυγενάσες (COXs) καταλύουν τα δύο επόμενα αλληπάλληλα βήματα: την ταχύτατη οξείδωση του AA στο σχετικά ασταθή μεταβολίτη PGG<sub>2</sub> και την αναγωγή του τελευταίου σε PGH<sub>2</sub>. Οι COXs απαντώνται σε δύο κύριες ισομορφές, την COX-1, που είναι παρούσα και ενεργή στα περισσότερα κύτταρα του οργανισμού, και την COX-2, που εκφράζεται κυρίως στα νεφρά και σε περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΣΝ). Σε διάφορους ιστούς όμως, τα επίπεδα της COX-2 επηρεάζονται σημαντικά από προ-φλεγμονώδη και μιτογόνα ερεθίσματα, στα οποία περιλαμβάνονται κυτοκίνες και αυξητικοί παράγοντες. Στη συνέχεια, η PGH<sub>2</sub> μεταβολίζεται ταχύτατα σε προστανοειδή, μέσα από την δράση μιας ομάδας τελικών συνθασών.<sup>5</sup>

Συγκεκριμένα, στο συνθετικό μονοπάτι της PGE<sub>2</sub> συμβάλλουν τρεις διακριτές τελικές συνθάσες<sup>2,5</sup>, που αποτελούν τρεις ισομορφές, υποκείμενες σε αυστηρή ρύθμιση μέσω διάφορων συνθηκών. Πρόκειται για την μικροσωμική

συνθάση-1 της προσταγλαδίνης E (mPGES-1), την μικροσωμική συνθάση-2 της προσταγλαδίνης E (mPGES-2) και την κυτοσολική συνθάση της προσταγλαδίνης E (cPGES). Διάφορα προ-φλεγμονώδη ερεθίσματα συμβάλουν στην έκφραση της mPGES-1, που συνήθως εκφράζεται ταυτόχρονα με την COX-2, για να προκαλέσει μια παροδική αύξηση των επιπέδων της PGE<sub>2</sub>. Αντίθετα, οι mPGES-2 και cPGES εκφράζονται συνεχώς και συνυφαίνονται λειτουργικά με την COX-1, επιδρώντας στη διατήρηση των επιπέδων της PGE<sub>2</sub>. Η βιοσυνθετική λειτουργία των mPGES-2 και cPGES δεν απαιτεί δράσεις από συμπαραγόντες, ενώ η mPGES-1 είναι εξαρτώμενη από την γλουταθειόνη.<sup>5</sup>



**Σχήμα 1: Ο μεταβολισμός των προστανοειδών.<sup>1</sup>**

Στην φυσιολογική λειτουργία της PGE<sub>2</sub> και των σχετικών προστανοειδών εμπλέκονται και επτά διαμεμβρανικοί υποδοχείς ενωμένοι με G-πρωτεΐνες (GPCR), μέσω της ενεργοποίησης ενός συνόλου καταρακτών καθοδικής σηματοδότησης. Οι εν λόγω υποδοχείς EP, FP, DP, IP και TP παρουσιάζουν υψηλή εκλεκτικότητα προς συγκεκριμένα προστανοειδή, τα PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> και TXA<sub>2</sub> αντίστοιχα. Κάθε υποδοχέας χαρακτηρίζεται από ένα συγκεκριμένο μοτίβο έκφρασης ανάλογο του κυτταρικού τύπου, το οποίο καθιστά δυνατό τον αυστηρό έλεγχο των διακριτών, αλλά ενίοτε επικαλυπτόμενων, φυσιολογικών λειτουργιών τους. Η PGE<sub>2</sub> προσδένεται σε

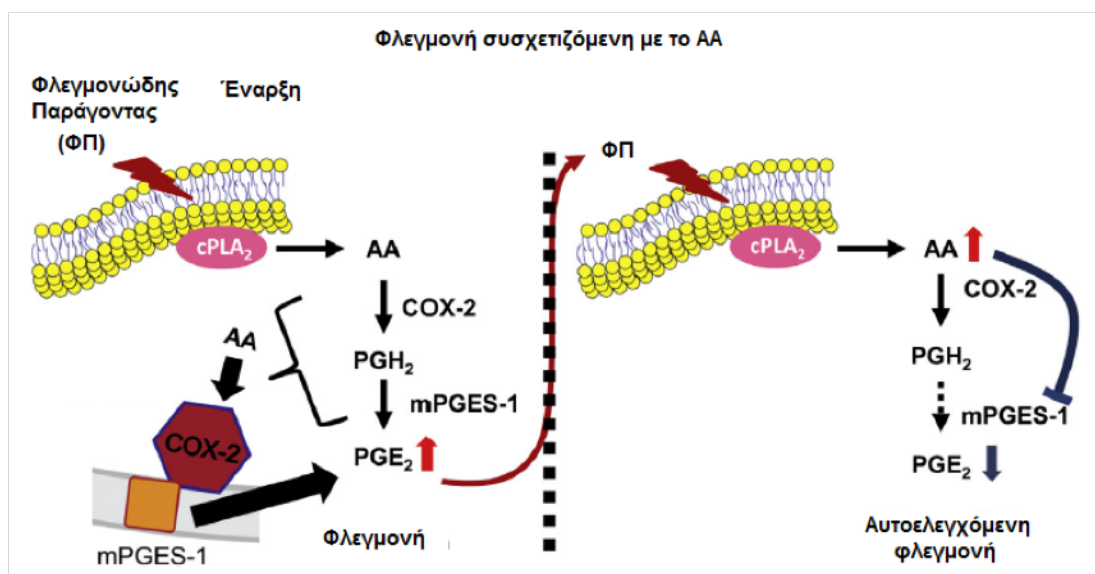
μέλη της οικογένειας υποδοχέων EP, που απαρτίζονται από τέσσερις ισομορφές (EP1-4) και αφορούν σημαντικά την φλεγμονή.<sup>2,5</sup> Οι υποδοχείς EP συνδέονται με Gα πρωτεΐνες, οι οποίες εμπεριέχουν διεγερτικές και ανασταλτικές υπομονάδες, ικανές να ρυθμίσουν τα επίπεδα ιόντων Ca<sup>2+</sup>, κυκλικού αδενοσινομονοφωσφορικού οξέος (AMP) και φωσφορικής ινοσιτόλης, καταλήγοντας στην ενεργοποίηση μιας ποικιλίας μονοπατιών καθοδικής σηματοδότησης. Η σηματοδότηση από τη συνεχή έκφραση των EP στα περισσότερα συστήματα οργάνων σε συνδυασμό με την αδιάκοπη σύνθεση της PGE<sub>2</sub>, αιτιολογεί την πολλαπλή ικανότητα της PGE<sub>2</sub> να ενεργοποιεί διάφορες βιολογικές δράσεις, ανάμεσα στις οποίες ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων, η απόπτωση, η αγγειογένεση, η φλεγμονή και η ανοσολογική απόκριση, σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων μέσα σε ένα ευρύ φάσμα ιστών.<sup>5</sup>

### **1.3 Το μονοπάτι PLA<sub>2</sub>/COX-2/mPGES-1 κατά τη φλεγμονή**

Σε καταστάσεις φλεγμονής, όπως στην αγγειακή φλεγμονή, στην αρθρίτιδα και σε κάποια είδη καρκίνου, το AA υπόκεινται σε ένα βεβιασμένο μεταβολισμό προς τη παραγωγή PG και έπειτα προς PGE<sub>2</sub>, στοχεύοντας στην αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων. Ως συνέπεια μειώνεται η ποσότητα των λοιπών PGs που παράγονται για την διατήρηση φυσιολογικών λειτουργιών. Η mPGES-1 φαίνεται να δρα κυρίαρχα στην παραγωγή της φλεγμονώδους PGE<sub>2</sub>, καθώς η παραγόμενη PGH<sub>2</sub> από την COX-2 προσδένεται άμεσα στην συγκεκριμένη τελική συνθάση. Ωστόσο, το πιο ενδιαφέρον χαρακτηριστικό της πορείας της φλεγμονής μέσω PLA<sub>2</sub>/COX-2/mPGES-1 είναι η ικανότητα αυτορρύθμισης που έχει για τον περιορισμό της επιδιόρθωσης ή καταστροφής των ιστών.

Η διέγερση των κυττάρων από φλεγμονώδεις παράγοντες ενεργοποιεί την δράση της PLA<sub>2</sub>, προκαλώντας την απελευθέρωση του AA από τη μεμβράνη, ενώ επάγει και την έκφραση των COX-2 και mPGES-1. Αρχικά, οι χαμηλές συγκεντρώσεις του AA λειτουργούν ως υπόστρωμα της COX-2 προς παραγωγή της PGH<sub>2</sub>, που με την σειρά της μεταβιβάζεται στην mPGES-1 και μεταβολίζεται στην φλεγμονώδη PGE<sub>2</sub>, το τελικό προϊόν του μονοπατιού που περιγράφεται. Έπειτα, η παραγόμενη PGE<sub>2</sub> διεγείρει περαιτέρω την φλεγμονή

του ιστού και ενεργοποιεί περισσότερο την PLA<sub>2</sub>, ώστε να απελευθερωθεί περισσότερο AA και επαγωγικά να παραχθεί περισσότερη PGE<sub>2</sub>. Όταν όμως η συγκέντρωση του AA αυξηθεί σε επίπεδα μερικών μM, το AA αρχίζει να προσδένεται ως υπόστρωμα στη mPGES-1, μειώνοντας την παραγωγή της φλεγμονώδους PGE<sub>2</sub> και περιορίζοντας έτσι την επούλωση ή την καταστροφή του ιστού. Ακολούθως, η μειωμένη PGE<sub>2</sub> δεν διεγείρει πια τη PLA<sub>2</sub>, οπότε μειώνεται η απελευθέρωση του AA, χωρίς ωστόσο να έχει σταματήσει η κατανάλωση του από την COX-2. Ως συνέπεια, το AA μειώνεται σε μικρότερα μM, σε αυτές τις συγκεντρώσεις αποσυνδέεται από την θέση πρόσδεσης υποστρώματος της mPGES-1, και άρα ξεκινά ένας νέος κύκλος βιοσύνθεσης της PGE<sub>2</sub>. Επομένως, το ενδογενές AA έχει διπλή δράση, ως φλεγμονώδες αλλά και ως αντιφλεγμονώδες.



Σχήμα 2: Παραγωγή PGE<sub>2</sub> από το AA μέσω του PLA<sub>2</sub>/COX-2/mPGES-1.<sup>6</sup>

Το μοντέλο που περιγράφεται παραπάνω μπορεί να συνεισφέρει στην ανακάλυψη μηχανισμών σχετικά με την οξεία και την χρόνια φλεγμονή, οι λειτουργίες των οποίων συνδέονται με την PGE<sub>2</sub>. Στην περίπτωση τραυματισμού ιστών και κυτάρων, δίνεται το έναυσμα οξείας φλεγμονής, ενεργοποιείται άμεσα το μονοπάτι PLA<sub>2</sub>/COX-2/mPGES-1 και παράγεται η PGE<sub>2</sub> σε μεγάλες συγκεντρώσεις. Η οξεία φλεγμονή φαίνεται πως πραγματοποιείται για ένα μικρό χρονικό διάστημα, καθώς η αυξημένη παραγωγή της PGE<sub>2</sub> διεγείρει την επιπρόσθετη απελευθέρωση AA. Στην συνέχεια, το AA αναστέλλει την mPGES-1, με αποτέλεσμα να μειώνεται

ταχύτητα η βιοσύνθεση της PGE<sub>2</sub>, γεγονός που συμβάλει στην ανάρρωση από την φλεγμονή. Ωστόσο, στην περίπτωση της χρόνιας φλεγμονής οι ποσότητες στις οποίες παράγεται η PGE<sub>2</sub> δεν επαρκούν για την διέγερση της απελευθέρωσης του AA. Ως εκ τούτου, τα μέτρια επίπεδα στα οποία διατηρείται το AA δεν καθιστούν ικανή την πρόσδεση του στην mPGES-1. Οι συγκεκριμένες παρατηρήσεις μπορούν να υποστηρίξουν την μεγαλύτερη διάρκεια που χαρακτηρίζει την χρόνια φλεγμονή καθώς και την μικρότερη ικανότητα αυτορρύθμισης που την διακρίνει.<sup>6</sup>

#### **1.4 Πολύπλευρες δράσεις της PGE<sub>2</sub>**

Η φλεγμονώδης διαδικασία περικλείει ένα ενορχηστρωμένο με ακρίβεια σύνολο διασυνδεδεμένων μηχανισμών, που αφορά μια ποικιλία κυτταρικών τύπων και φλεγμονωδών μεσολαβητών. Η PGE<sub>2</sub> εμπλέκεται σημαντικά στην καθοδήγηση της οξείας φλεγμονής, ενώ συμβάλει και στην φάση του τερματισμού της, με ισχυρές και πολύπλευρες ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες, ειδικές ως προς τον κυτταρικό τύπο και τις συνθήκες που επικρατούν.<sup>7</sup> Παράλληλα, οι δράσεις της PGE<sub>2</sub> είναι εμφανείς κυρίως σε καρκίνους του γαστρεντερικού συστήματος, ίσως εξαιτίας της συνεχούς έκθεσης του οργανισμού σε διαιτητικές και περιβαλλοντικές επιδράσεις, αλλά και της ενδογενούς λειτουργίας της PGE<sub>2</sub> στην διατήρηση της ομοιόστασης.<sup>5,7</sup>

##### **1.4.1. Ο ρόλος της PGE<sub>2</sub> στη φλεγμονή**

Η PGE<sub>2</sub> και τα σχετιζόμενα προστανοειδή, όπως η PGI<sub>2</sub>, εκδηλώνουν προφλεγμονώδεις δράσεις, καθώς στην αρχική φάση της φλεγμονώδους απόκρισης λειτουργούν ως αγγειοδιασταλτικά, διευκολύνοντας την εισροή ουδετερόφιλων, μακροφάγων και μαστοκυττάρων στους ιστούς. Συνεπώς, συμβάλλουν στην ανάπτυξη της διόγκωσης και του οιδήματος στο επίμαχο σημείο. Επιπρόσθετα, η PGE<sub>2</sub> αυξάνει την απόκριση του οργανισμού στο πόνο, διεγείροντας αισθητήρια νεύρα, ενώ προάγει πυρετογόνα αποτελέσματα, δρώντας σε νευρώνες της προοπτικής περιοχής.<sup>2</sup> Η αξιολόγηση της εμπλοκής της PGE<sub>2</sub> στην φλεγμονή σε εύρος από μοντέλα ασθενειών έχει καταστεί εφικτή με την δημιουργία knockout/KO ποντικών που δεν διαθέτουν το γονίδιο mPGES-1. Μελέτη σε μοντέλο αρθρίτιδας επαγόμενης από κολλαγόνο καταλήγει πως η μειωμένη φλεγμονική απόκριση

ΚΟ ποντικών ως προς την mPGES-1 συνυφαίνεται με την αδυναμία τους να παράγουν αντισώματα εναντίον του κολλαγόνου τύπου II, προτείνοντας πως η mPGES-1 επιδρά στην ανάπτυξη χημικής ανοσοαπόκρισης.<sup>8</sup> Επίσης, μελέτες σε ΚΟ ποντίκια ως προς την mPGES-1 υποστήριξαν τις παρατηρήσεις που θέλουν την PGE<sub>2</sub> να ρυθμίζει την αγγειακή διαπερατότητα κατά την οξεία φλεγμονή.<sup>9</sup> Τέλος, η PGE<sub>2</sub> προωθεί την ενεργοποίηση κυττάρων T<sub>H</sub>17, ενός υποσυνόλου CD4<sup>+</sup> βοηθητικών T κυττάρων. Τα τελευταία πραγματοποιούν την παραγωγή ιντερλευκίνης-17 (IL-17), μιας οικογένειας κυτοκινών που δύναται να δράσουν ως προφλεγμονώδεις μεσολαβητές.<sup>10,11</sup>

Παράλληλα, η PGE<sub>2</sub> διακρίνεται και από αντιφλεγμονώδεις δράσεις, καθώς ρυθμίζει ορισμένους μηχανισμούς που οδηγούν στην επίλυση της φλεγμονής και την επακόλουθη επανόρθωση των ιστών. Στις τελευταίες φάσεις της φλεγμονώδους απόκρισης η φαρμακολογική αναστολή της COX-2 φαίνεται πως εμποδίζει την πλήρη αποκατάσταση σε ιστούς του ήπατος, των πνευμόνων και του παχέος εντέρου.<sup>12,13</sup> Η PGE<sub>2</sub> διαδραματίζει εξέχοντα ρόλο στις αντιφλεγμονώδεις διαδικασίες<sup>14</sup> και λειτουργεί ως μεσολαβητής σε ανοσοκατασταλτικές δράσεις που σχετίζονται μερικώς με την έκφραση συγκεκριμένων κυτοκινών, χημειοκινών και των συγγενών υποδοχέων τους. Η PGE<sub>2</sub> μειώνει επίσης την έκφραση του υποδοχέα των κυτοκινών και εν μέρει μέσω αυτής της δράσης επιτυγχάνει την καταστολή κυτταροτοξικών δράσεων από φυσικά κύτταρα-δολοφόνους, T κύτταρα και CD8<sup>+</sup> κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα (CTLs).<sup>15,16</sup> Παράλληλα, σε μονοκύτταρα και δενδριτικά κύτταρα, αναστέλλει την παραγωγή της χημειοκίνης CCL19, που επηρεάζει σημαντικά την προσέλκυση πρωτευόντων T κυττάρων, με αποτέλεσμα η PGE<sub>2</sub> να παρεμποδίζει την ενεργοποίηση των T κυττάρων τελεστών.<sup>17</sup>

Αξιοσημείωτη είναι και η άμεση ανασταλτική δράση που επιφέρει η PGE<sub>2</sub> στη σύνθεση της IL-2 και την έκφραση του υποδοχέα της σε T κύτταρα, αφού η καταστολή της σηματοδότησης της IL-2 συμβάλλει στην αναστολή του πολλαπλασιασμού και της ενεργοποίησης των T κυττάρων-τελεστών. Επιπλέον, η PGE<sub>2</sub> καταστέλλει την σύνθεση της IL-12, ενός ακόμα παράγοντα διέγερσης T κυττάρων, και συμβάλλει στην έκφραση ενός ανταγωνιστικού αναστολέα του υποδοχέα της IL-12, του IL-12p40.<sup>7</sup> Η καταστολή της



έκφρασης της IL-2 έχει εξέχουσα σημασία για την ανοσοαπόκριση, αφού επάγει μια αλλαγή από την απόκριση τύπου T<sub>H</sub>1 σε απόκριση τύπου T<sub>H</sub>2.<sup>18</sup> Η τύπου T<sub>H</sub>1 ανοσοαπόκριση προάγει την κυτταρική ανοσία, διεγείροντας την παραγωγή ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) και του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α), που ενισχύουν τις κυτταροτοξικές δράσεις από μακροφάγα και CTLs. Αντίθετα, η τύπου T<sub>H</sub>2 ανοσοαπόκριση προκαλεί λιγότερο καταστροφικά αποτελέσματα στους ιστούς και εκδηλώνεται με το προφίλ των κитоκινών, κυρίως των IL-4 και IL-13.

Τέλος, η PGE<sub>2</sub> συμβάλει στην επιθηλιακή ομοιόσταση και την επούλωση πληγών. Η αλλαγή σε τύπο T<sub>H</sub>2 ανοσοαπόκρισης ενισχύει τη δραστηριότητα μακροφάγων τύπου M2, ώστε να διευκολύνεται η παραγωγή πρωτεϊνών που συσχετίζονται με επιταχυνόμενη επιδιόρθωση ιστών και να προάγεται η τοπική επούλωση πληγών.<sup>19</sup> Ο επαγόμενος σχηματισμός της PGE<sub>2</sub> επιδρά ουσιαστικά στην επιθηλιακή αναγέννηση και ανασύσταση μετά από τον τραυματισμό ιστού.<sup>20</sup>

#### **1.4.2. Ο ρόλος της PGE<sub>2</sub> στον καρκίνο**

Μετά από αρκετές δεκαετίες μελετών αναφορικά με τις επιδράσεις των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs) στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, όπως και μέσω στοιχείων από μελέτες σε τρωκτικά, έγινε φανερό πως οι προσταγλανδίνες εμπλέκονται σημαντικά σε μηχανισμούς καρκινογένεσης.<sup>21</sup> Μάλιστα, σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, η τακτική χρήση NSAIDs σχετίζεται με 50% μείωση της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού.<sup>22</sup> Παράλληλα, μια άλλη μελέτη προτείνει πως τακτική κατανάλωση μικρών δόσεων ασπιρίνης συνυφαίνεται με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο θανατηφόρου καρκίνου του παχέος εντέρου.<sup>23</sup> Οι προστατευτικές λειτουργίες της ασπιρίνης και λοιπών NSAIDs έναντι της ογκογένεσης ίσως να πηγάζουν από την αναστολή των ενζύμων COX, οδηγώντας σε μειωμένη σύνθεση προστανοειδών μεταβολιτών, ιδίως της PGE<sub>2</sub>.<sup>24</sup>

Μια ποικιλία από μελέτες *in vitro* αλλά και σε ζωικά μοντέλα αποδεικνύει την άμεση επίδραση της PGE<sub>2</sub> στον σχηματισμό όγκου και ειδικότερα, η PGE<sub>2</sub> φαίνεται να κυριαρχεί σε σχετικές δραστηριότητες με το καρκίνο του παχέος

εντέρου.<sup>25</sup> Η ερευνητική ομάδα των Kawamori *et al.* αναφέρει πως εβδομαδιαία χορήγηση της PGE<sub>2</sub> αυξάνει σημαντικά την επίπτωση και πολλαπλότητα εντερικών αδενωμάτων σε αρουραίους F344.<sup>26</sup> Μελέτες που επικεντρώνονται στην mPGES-1 υπογραμμίζουν το ρόλο της PGE<sub>2</sub> στην προαγωγή του όγκου, εφόσον η γενετική διαγραφή της mPGES-1 μειώνει τη σύνθεση της PGE<sub>2</sub> και παράλληλα καταστέλλει σε αξιοσημείωτο βαθμό το σχηματισμό εντερικού όγκου σε ποντίκια *Apc*<sup>Δ14</sup>.<sup>27</sup> Επίσης, η PGE<sub>2</sub> αλλάζει την έκφραση συγκεκριμένων ογκοκατασταλτικών και επιδιορθωτικών γονιδίων μέσω επιγενετικής σίγασης, επάγοντας την ανάπτυξη καρκίνου του εντέρου.<sup>28</sup> Ταυτόχρονα με τη διέγερση σχηματισμού της PGE<sub>2</sub> που παρατηρείται σε πολλούς γαστρεντερικούς καρκίνους, σημειώνεται και η έκφραση των υποδοχέων EP. Σε περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου, ο υποδοχέας EP4 εκφράζεται εκτεταμένα, ενώ τα επίπεδά του συχνά αυξάνονται με τη πρόοδο της καρκινογένεσης.<sup>29</sup> Επιπλέον, η παρατηρούμενη μείωση της έκφρασης του EP3 δείχνει να εμπλέκεται σε μεταγενέστερα στάδια της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου.<sup>30</sup> Παράλληλα, μελέτες και στο καρκίνο του οισοφάγου καταλήγουν πως τα επίπεδα των COX-2, EP2 και EP4 αυξήθηκαν κατά την πρόοδο της νόσου, με τον επακόλουθο σχηματισμό αδενοκαρκινώματος, ενώ τα επίπεδα έκφρασης των COX-1 και EP3 μειώθηκαν.<sup>31</sup>

Η PGE<sub>2</sub> συνεισφέρει σημαντικά και στο μικροπεριβάλλον του όγκου, που εδραιώνεται μέσα από μια εκφυλισμένη επικοινωνία ανάμεσα σε στρωματικά και επιθηλιακά κύτταρα, μέσω αυξητικών παραγόντων, κυτοκινών και χημειοκινών. Ουσιαστικά, η ανάπτυξη των όγκων επωφελείται των ανοσορρυθμιστικών ιδιοτήτων της PGE<sub>2</sub>. Ειδικότερα, η PGE<sub>2</sub> προκαλεί σηματοδότηση του υποδοχέα EP4 και την επακόλουθη καταστολή της κυτοτοξικότητας και της παραγωγής κυττάρων-δολοφόνων από τις κυτοκίνες.<sup>32</sup> Επιπλέον, δύναται να μειώσει την ανοσία του οργανισμού κατά των όγκων, μέσω της λειτουργικής ενεργοποίησης των MDSC.<sup>33</sup> Πρόκειται για μια υποομάδα ανώριμων μυελοειδών κυττάρων, που σε περιπτώσεις καρκίνου επεκτείνονται και εκφράζουν ισχυρές ανοσοκατασταλτικές δράσεις.<sup>34</sup> Τέλος, υπάρχουν πολλά στοιχεία που συνυφαίνουν την χρόνια φλεγμονή με πολλά είδη καρκίνου, κυρίως με αυτά του γαστρεντερικού συστήματος.<sup>35</sup>

Όπως έχει εξακριβωθεί και στην περίπτωση της μακροχρόνιας φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (IBD), η παρατεταμένη βλάβη των ιστών συντελεί στην ανάπτυξη καρκίνου. Οι ασθενείς με IBD βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, καθώς μια μελέτη που διεξήχθη στην Καλιφόρνια από το 1998 έως το 2010, αποφάνθηκε πως η εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου σε αυτούς ήταν 60% υψηλότερη από ότι στο γενικό πληθυσμό.<sup>36</sup>

Εν κατακλείδι, ο ρόλος της PGE<sub>2</sub> στη φλεγμονή περιλαμβάνει προφλεγμονώδεις, αντιφλεγμονώδεις και σχετικές με την επούλωση πληγών δράσεις, που εκδηλώνονται μέσα από μια ποικιλία παραγόντων και συνθηκών. Η συμβολή της στην ανάπτυξη και εξέλιξη όχι μόνο σποραδικών, αλλά και συσχετιζόμενων με την φλεγμονή καρκίνων του εντέρου δεν μπορεί να αμφισβητηθεί, καθώς πλήθος δεδομένων προτείνουν αυτή την κατεύθυνση. Ως εκ τούτου, το μονοπάτι βιοσύνθεσης της PGE<sub>2</sub> μπορεί να συνιστά μια πιθανή θεραπευτική στρατηγική στην θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου, μαζί με την προφανή στόχευση του για την αντιμετώπιση φλεγμονωδών καταστάσεων.

## **1.5. Ένζυμα που καταλύουν τη βιοσύνθεση της PGE<sub>2</sub> και αναστολείς τους**

### **1.5.1. Φωσφολιπάση A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>)**

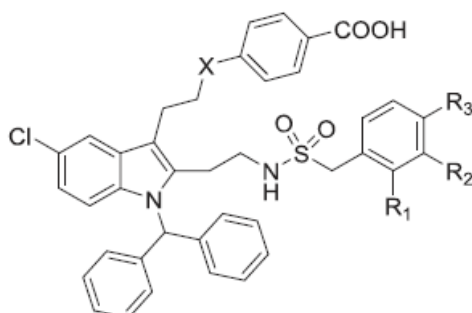
Οι φωσφολιπάσες A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) είναι μια υπεροικογένεια ενζύμων που καταλύουν την υδρόλυση του εστερικού δεσμού γλυκεροφωσφολιπιδίων στην sn-2 θέση, ώστε να ελευθερώνονται ελεύθερα λιπαρά οξέα, ανάμεσα στα οποία και το AA. Μέσω αυτής της δράσης τους συμμετέχουν στην ανάπτυξη και εξέλιξη πολλών φλεγμονωδών καταστάσεων<sup>37</sup>, με αποτέλεσμα η ρύθμιση της καταλυτικής τους δραστηριότητας να θεωρείται ιδιαίτερως σημαντική και να ενθαρρύνει τις προσπάθειες για την ανάπτυξη συνθετικών αναστολέων της, ως νέων αντιφλεγμονωδών παραγόντων.<sup>38,39</sup> Αν και στα θηλαστικά απαντώνται έξι είδη διαφορετικών ενζύμων της υπεροικογένειας των PLA<sub>2</sub>, τα οποία διαχωρίζονται και σε δικές τους υποομάδες, μόνο τέσσερα από τα μέλη της έχουν στοχευθεί για την ανάπτυξη συνθετικών αναστολέων τους: η GIVA cPLA<sub>2</sub> (κυτοσολική εξαρτώμενη από ασβέστιο PLA<sub>2</sub>), η sPLA<sub>2</sub> (εκκρινόμενη

PLA<sub>2</sub>), η GVIA iPLA<sub>2</sub> (κυττοσολική ανεξάρτητη ασβεστίου PLA<sub>2</sub>) και η GVII PLA<sub>2</sub> (συσχετιζόμενη με λιποπρωτεΐνες PLA<sub>2</sub>).<sup>37</sup>

### 1.5.1.1. Αναστολείς της κυτοσολικής PLA<sub>2</sub>

Η καταλυτική περιοχή της GIVA cPLA<sub>2</sub> χρησιμοποιεί μια ασυνήθιστη δυάδα αμινοξέων, την Ser-228/Asp-549, που εντοπίζεται στο α/β τμήμα υδρολάσης.<sup>40</sup> Το ένζυμο της GIVA cPLA<sub>2</sub> είναι υπεύθυνο για τον περιορισμό της παραγωγής προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών σε πολλούς ιστούς, συνιστώντας μια ελκυστική προσέγγιση του σχεδιασμού αντιφλεγμονωδών παραγόντων.<sup>37,39</sup>

Για την αξιολόγηση της δράσης τους ως αναστολείς της GIVA cPLA<sub>2</sub> έχουν συντεθεί και δοκιμαστεί ποικίλα παράγωγα του ινδολίου<sup>37,41</sup>, με τις ενώσεις ecopladib, efipladib και giripladib (Εικόνα 3) να παρουσιάζουν αξιοπρόσεκτα αποτελέσματα. Ειδικότερα για το ecopladib, σε δοκιμασία GLU οι τιμές IC<sub>50</sub> ήταν 0.15 μM και σε δοκιμασία στο αίμα ποντικών ήταν 0.11 μM.<sup>42</sup>



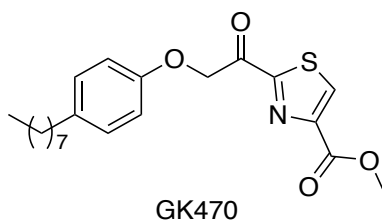
Ecopladib, X=O, R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=Cl  
Efipladib, X=CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=Cl  
Giripladib, X=CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=CF<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H

**Εικόνα 3: Ecopladib, Efipladib και Giripladib.**

Κατά καιρούς έχουν παρουσιαστεί αναστολείς της GIVA cPLA<sub>2</sub> που περιέχουν α-μεθυλο-2-κετοθειαζόλιο, σκοπεύοντας στην αύξηση της μεταβολικής σταθερότητας<sup>43</sup>, 1-ετεροαρυλοπρωπαν-2-όνες<sup>44</sup>, ενώσεις βασισμένες στην πυρρολιδίνη<sup>45</sup> και ανάλογα αραχιδονικού οξέος.<sup>46</sup>

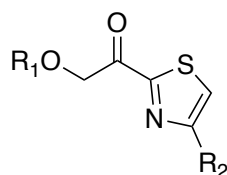
Την δράση αντιφλεγμονωδών και αντικαρκινικών παραγόντων που αναστέλλουν την GIVA cPLA<sub>2</sub> και την απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος έχουν επιδείξει και κάποια 2-οξοθειαζόλια και σχετικές ενώσεις τους.

Παραδείγματος χάριν, η ένωση GK470 (Εικόνα 4), είναι ισχυρός αναστολέας της GIVA cPLA<sub>2</sub>, με τιμή IC<sub>50</sub> 300 nM. Σε ινοβλαστικά κύτταρα αρθρώσεων SW982, ο αναστολέας GK470 έδειξε πως αναστέλλει την απελευθέρωση AA με τιμή IC<sub>50</sub> 0.6 μM, ενώ εκδήλωσε *in vivo* αντιφλεγμονώδη δράση σε προληπτικό και θεραπευτικό μοντέλο αρθρίτιδας επαγόμενης από κολλαγόνο. Και στα δύο μοντέλα μείωσε αρκετά τα επίπεδα της PGE<sub>2</sub> στο πλάσμα.<sup>47</sup> Επιπρόσθετα, ο αναστολέας GK470 παρουσίασε αντι-αγγειακά αποτελέσματα σε μοντέλο καρκίνου του μαστού προερχόμενο από ασθενή. Μετά από δύο μέρες θεραπείας τα επίπεδα της γλυκεροφωσφοχολίνης και της PGE<sub>2</sub> μειώθηκαν στους όγκους, ενώ μετά από οχτώ ημέρες η ανάπτυξη του όγκου ανεστάλη σημαντικά. Παρατηρήθηκε επίσης μειωμένος ενδοθηλιακός κυτταρικός πολλαπλασιασμός και λιγότερα ανώριμα αγγεία στους υπό θεραπεία όγκους.<sup>48</sup>



**Εικόνα 4: Ο αναστολέας GK470.**<sup>47</sup>

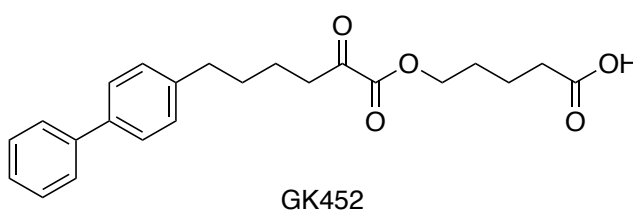
Επιπλέον, παράγωγα με 2-οξοαμίδιο και πολυφθοροκετόνες ως λειτουργικές ομάδες αποτελούν ενώσεις που στοχεύουν την σερίνη του καταλυτικού κέντρου του PLA<sub>2</sub>, καθώς και στις δύο περιπτώσεις η ενεργοποιημένη κετόνη αλληλοεπιδρά με την σερίνη. Οι συγκεκριμένες λειτουργικές ομάδες διαφοροποιούνται στην ικανότητα ενεργοποίησης του καρβονυλίου, ωστόσο παράγωγα που περιέχουν είτε τη μια είτε την άλλη ομάδα έχουν δείξει αποτελεσματικότητα ως αναστολείς της GIVA cPLA<sub>2</sub>.<sup>49,50</sup> Φαίνεται πως τόσο η δραστηριότητα του ενεργοποιημένου καρβονυλίου όσο και η παρουσία επιπλέον ομάδων που μπορούν να παρέχουν κατάλληλες υδροφοβικές ή/και υδροφιλικές αλληλεπιδράσεις, συντελούν στην πρόσδεση του αναστολέα στο ένζυμο συνολικά, ρυθμίζοντας την ανασταλτική του δραστηριότητα. Επιπλέον, η παρουσία δύο ετεροατόμων σε ετεροκυκλικό δακτύλιο, διασφαλίζει την ενεργοποίηση του καρβονυλίου, ενώ η παρουσία ενός ατόμου οξυγόνου στην β-θέση, την ενισχύει (Εικόνα 5).<sup>38</sup>



R<sub>1</sub> = αλκυλο-, αρυλο- ομάδα  
 R<sub>2</sub> = H, COOMe, COOEt, CH<sub>2</sub>COOEt

**Εικόνα 5: Γενική δομή των θειαζόλυλο κετονών.<sup>38</sup>**

Τέλος, έχουν αναπτυχθεί πρόσφατα νέοι ισχυροί αναστολείς της GIVA cPLA<sub>2</sub>. Ο 2-οξοεστέρας GK452 (Εικόνα 6) παρουσίασε *in vitro* ισχυρή και εκλεκτική αναστολή της GIVA cPLA<sub>2</sub>, αποτελώντας το πρώτο παράδειγμα αναστολέα της με τιμή ClogP μικρότερη του 5 (4.70).<sup>51</sup>



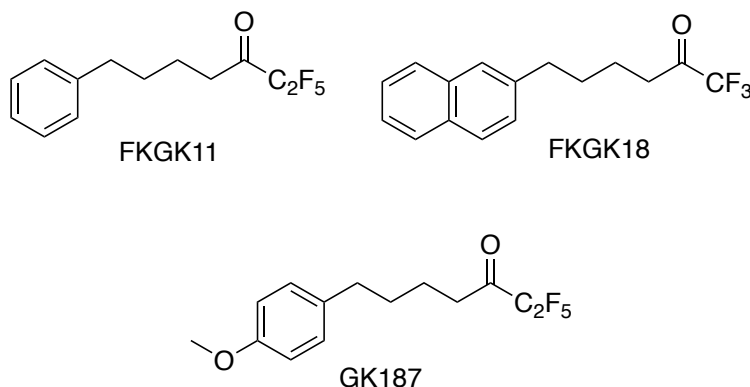
**Εικόνα 6: Ο αναστολέας GK452.<sup>51</sup>**

### 1.5.1.2. Αναστολείς της ανεξάρτητης από το ασβέστιο PLA<sub>2</sub>

Οι GVIA iPLA<sub>2</sub> διαφοροποιούνται σε πολλές ισομορφές. Λειτουργίες όπως η μεταβολική κατάσταση, η δράση του κεντρικού νευρικού συστήματος, η καρδιαγγειακή απόδοση και η κυτταρική επιβίωση επηρεάζονται από αυξημένη ή μειωμένη έκφραση των iPLA<sub>2</sub>.<sup>52</sup>

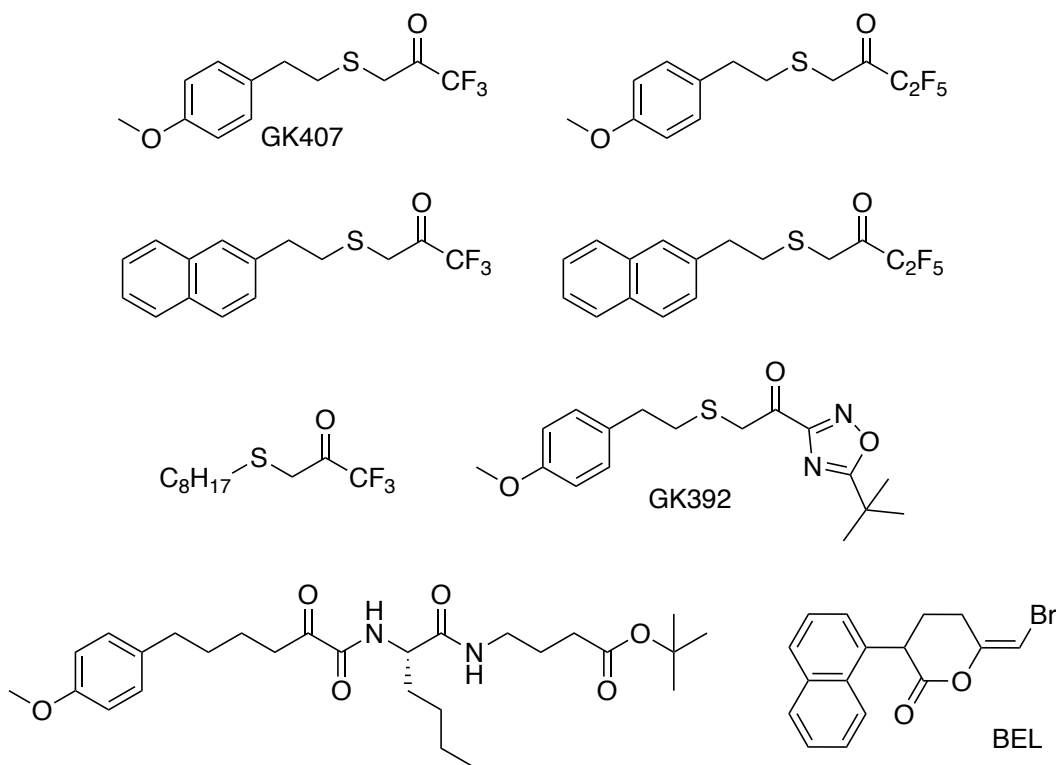
Η πιο σημαντική ομάδα ισχυρών και εκλεκτικών αναστολέων της GVIA iPLA<sub>2</sub> είναι οι πολυφθοροκετόνες. Συγκεκριμένα, η ένωση FK GK11 με τιμή  $X_{i(50)}$  0.0014, επέδρασε στο ζωικό μοντέλο της πολλαπλής σκλήρυνσης, επηρεάζοντας την εξέλιξη της νόσου και μειώνοντας ισχυρά την σοβαρότητα της κλινικής κατάστασης. Συνεπώς, η GVIA iPLA<sub>2</sub> συμβάλει στην έναρξη και εξέλιξη της ασθένειας.<sup>53</sup> Επιπλέον, η ένωση FK GK18 αποδείχθηκε ο πιο ισχυρός και πιο εκλεκτικός αναστολέας ως προς την GVIA iPLA<sub>2</sub> (τιμή  $X_{i(50)}$  0.0002), ενώ ως ακόμη πιο ισχυρός αναστολέας έδρασε η ένωση GK187 (τιμή  $X_{i(50)}$  0.0001).<sup>50,54</sup> Ειδικότερα, η FK GK18 (Εικόνα 7) δρα ως αντιστρεπτός αναστολέας, με 100 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για την iPLA<sub>2</sub>β (GVIA

iPLA<sub>2</sub>) από ό, τι για την iPLA<sub>2</sub>γ (GVIB iPLA<sub>2</sub>), δεν είναι κυτταροτοξικός και αναστέλλει την απόπτωση των β-κυττάρων.<sup>55</sup>



**Εικόνα 7: Οι αναστολείς FKGK11, FKGK18 και GK187.<sup>38</sup>**

Τέλος, ενώσεις όπως θειοαιθέρες φθοροκετονών και οξαδιαζολίου<sup>56</sup>, 2-οξοαμίδια βασισμένα σε διπεπτίδια ή ψευδοδιπεπτίδια<sup>57</sup>, και η βρωμοενολολακτόνη (BEL)<sup>58</sup> έχουν παρατεθεί ως αναστολείς της GVIA iPLA<sub>2</sub> (Εικόνα 8).

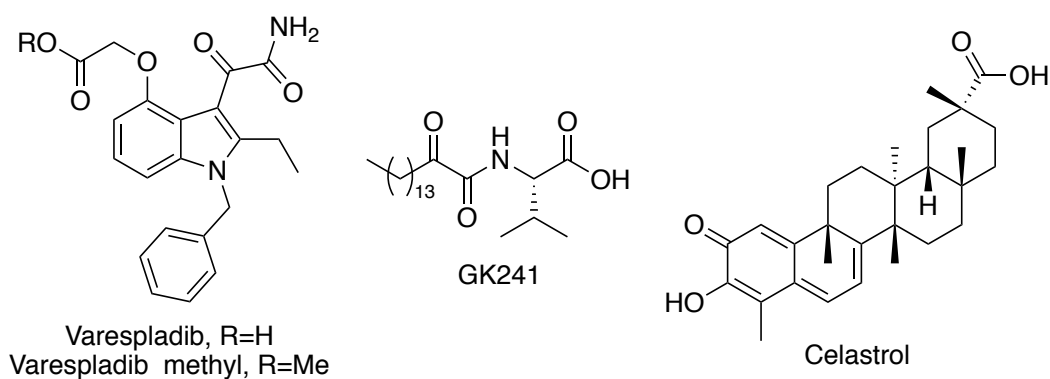


**Εικόνα 8: Δομές μερικών από τους αναστολείς της GVIA iPLA<sub>2</sub>.<sup>38</sup>**

### 1.5.1.3. Αναστολείς της εκκρινόμενης PLA<sub>2</sub>

Οι εκκρινόμενες PLA<sub>2</sub> συνιστούν τη μεγαλύτερη οικογένεια φωσφολιπασών, και αποτελούνται από δέκα καταλυτικά ενεργές ισομορφές. Οι sPLA<sub>2</sub> συμβάλουν στη φλεγμονή καθώς επιτελούν την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων, όπως το AA, και πυροδοτούν έτσι την έναρξη της βιοσύνθεσης λιπιδικών διαμεσολαβητών, συμπεριλαμβανομένων των προσταγλανδινών, θρομβοξανών και λευκοτριενίων.<sup>37</sup>

Στους πιο γνωστούς αναστολείς της sPLA<sub>2</sub> συγκαταλέγεται το παράγωγο ινδολίου varespladib και το χορηγούμενο από το στόμα προφαρμακό του, τα οποία όμως σε κλινικές δοκιμές για καρδιαγγειακές παθήσεις παρουσίασαν κακή αποτελεσματικότητα.<sup>59</sup> Μελέτη προσομοίωσης μοριακής πρόσδεσης σε παράγωγα 2-οξοαμιδίων οδήγησε στην εύρεση της ένωσης GK241, που είναι ένα οξοαμίδιο μακράς αλυσίδας βασισμένο στην (S)-βαλίνη. Η GK241 έδρασε ως ισχυρός αναστολέας της της GIIA sPLA<sub>2</sub> και μάλιστα δέκα φορές πιο εκλεκτικά απ' ότι για την GV sPLA<sub>2</sub>, ενώ δεν ανέστειλε σημαντικά τα υπόλοιπα ένζυμα της οικογένειας. Επίσης, όπως και άλλοι αναστολείς των sPLA<sub>2</sub>, κατέστειλε την απελευθέρωση PGE<sub>2</sub>, που προκαλείται από την IL-1β σε νεφρικά μεσαγγειακά κύτταρα αρουραίου, υποδηλώνοντας την σχέση της sPLA<sub>2</sub> στην παραγωγή PGE<sub>2</sub>.<sup>60</sup> Τελος, το celastrol (Εικόνα 9), ρυθμίζει την φλεγμονή αναστέλλοντας την καταλυτική λειτουργία μεσολαβητών του μονοπατιού του AA. Σε *in vitro* μελέτες ανέστειλε τη λειτουργία των GIIA sPLA<sub>2</sub>, 5-LOX και COX-2, αλλά και το οίδημα που προκαλείται από καραγενάνες σε ποντίκια.<sup>61</sup>



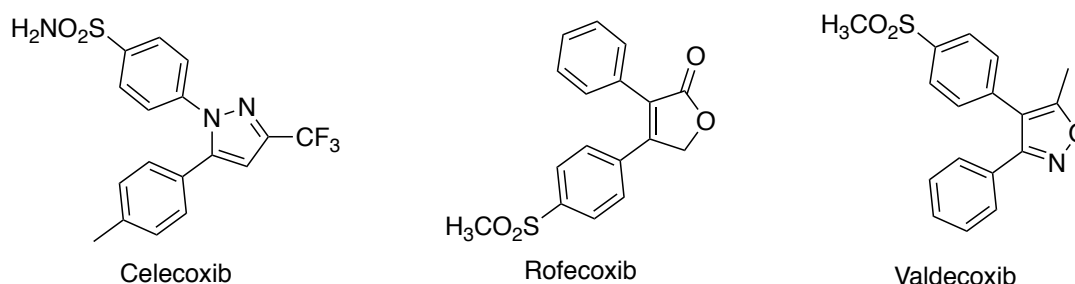
Εικόνα 9: Δομές μερικών από τους αναστολείς της sPLA<sub>2</sub>.<sup>38</sup>



### 1.5.2. Κυκλοοξυγενάσες-1 και -2 και αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2

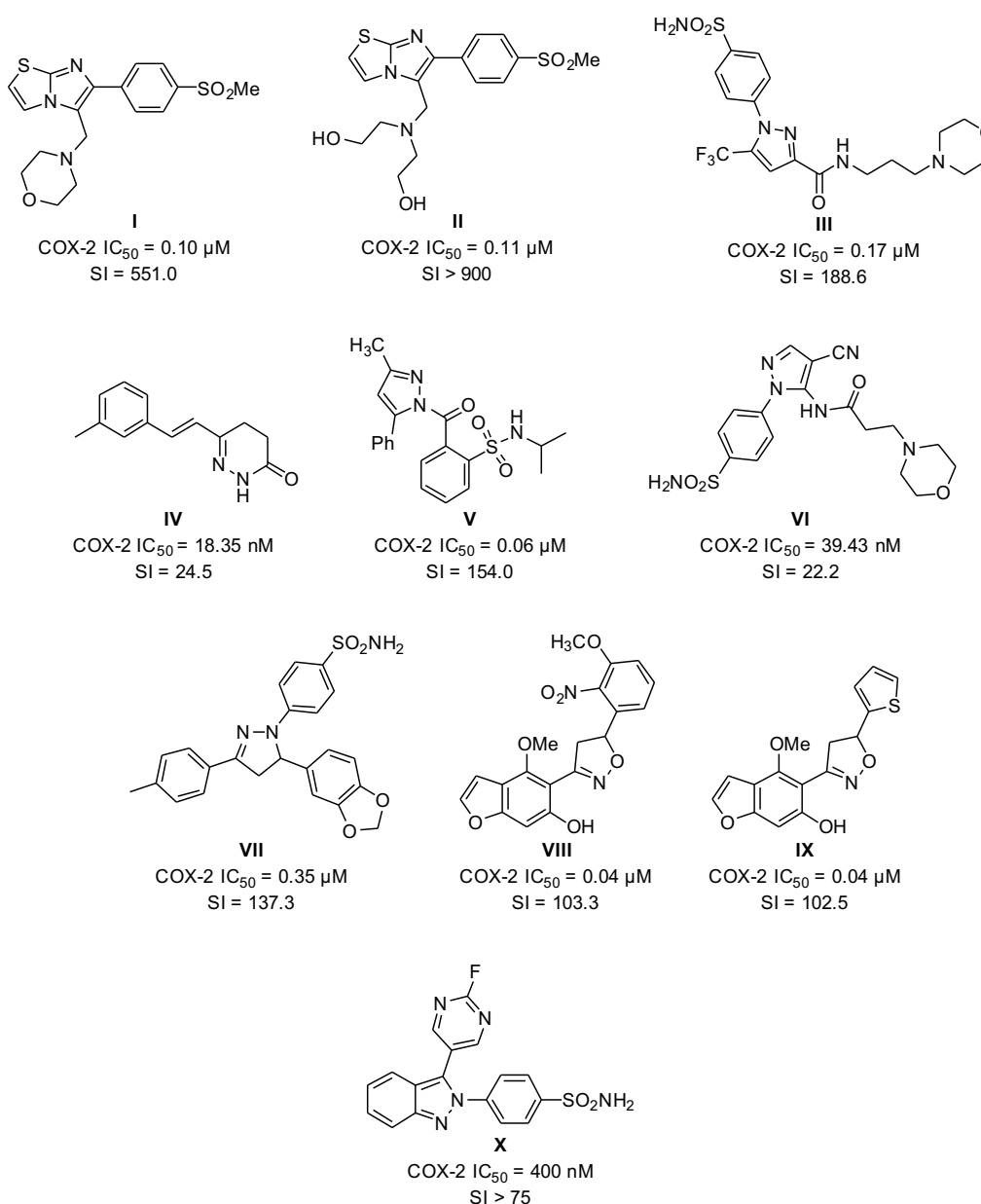
Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί τρεις ισομορφές των ενζύμων COX: οι COX-1 και COX-2 που έχουν μελετηθεί ευρέως στην βιοσύνθεση προσταγλανδινών και η COX-3 που ανακαλύφθηκε μετέπειτα και εντοπίζεται κυρίως στο νωτιαίο μυελό και στον εγκέφαλο.<sup>62</sup> Η φαρμακευτική στόχευση των COX πραγματοποιείται με κατεύθυνση την θεραπεία συμπτωμάτων σχετικών με την φλεγμονή και τον πόνο. Τα παραδοσιακά και περισσότερο γνωστά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs) όπως η ασπιρίνη, το ibuprofen και άλλα, αναστέλλουν την COX-1 αλλά και την COX-2. Ωστόσο, η χρήση τους έχει συνδεθεί με αρκετές παρενέργειες που πηγάζουν κυρίως από το γεγονός ότι παρεμποδίζουν και τη προστατευτική δράση της COX-1 στη γαστρική προστασία.<sup>63</sup> Συνεπώς το ενδιαφέρον στράφηκε στη σύνθεση εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, καθώς η δράση της επάγεται σε φλεγμονώδεις ή καρκινικές καταστάσεις και δεν σχετίζεται με την γαστρική προστασία. Αν και αρκετοί εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2, της νέας γενιάς NSAIDs, έχουν κυκλοφορήσει εμπορικά, κλινικές δοκιμές υποστηρίζουν ότι οι αναστολείς της COX-2 μπορεί να επιφέρουν σημαντική αύξηση παρενεργειών όπως καρδιακών προσβολών και εγκεφαλικών επεισοδίων, επειδή προκαλούν μείωση των επιπέδων προστακυκλίνης (PGI<sub>2</sub>).<sup>64</sup>

Η πλειοψηφία των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2 διαθέτουν ένα γειτονικό διαρυλο-σύστημα σε ένα ετερο-καρβοκυκλικό κεντρικό δακτύλιο αλλά και μια ομάδα φαρμακοφόρου (μεθανοσουλφόνυλο, σουλφονάμιδο ή άζιδο) στην παρα-θέση ενός εκ των αρωματικών δακτυλίων, που ευθύνεται για την εκλεκτικότητα ως προς την COX-2. Στη κατηγορία αυτή συμπεριλαμβάνονται και γνωστά φάρμακα όπως τα Celecoxib, Rofecoxib και Valdecoxib (coxibs) (Εικόνα 10).<sup>65</sup>



Εικόνα 10: Δομές μερικών γνωστών αναστολέων της COX-2.<sup>65</sup>

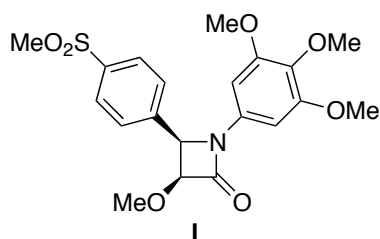
Με στόχο την μείωση των παρενεργειών έχουν συντεθεί νέοι αναστολείς της COX-2 όπως ιμιδαζο[2,1-b]θιιάζολο παράγωγα (Εικόνα 11, Δομές I, II)<sup>66</sup>, διαρυλο-1,5-διάζολο παράγωγα που φέρουν μορφολίνη (Εικόνα 11, Δομή III)<sup>67</sup>, παράγωγα πυριδαζινόνης (Εικόνα 11, Δομή IV)<sup>68</sup>, βενζοσουλφονάμιδο παράγωγα (Εικόνα 11, Δομή V)<sup>69</sup>, πυράζολο παράγωγα (Εικόνα 11, Δομή VI)<sup>70</sup>, διυδροπυράζολο παράγωγα (Εικόνα 11, Δομή VII)<sup>71</sup>, βενζοφουρανικά παράγωγα (Εικόνα 11, Δομές VIII, IX)<sup>72</sup> και αζαΐνδολο παράγωγα (Εικόνα 11, Δομή X).<sup>73</sup>



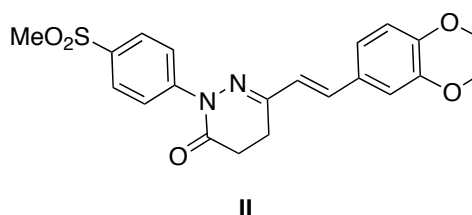
**Εικόνα 11: Δομές ορισμένων νέων αναστολέων της COX-2.** Οι τιμές IC<sub>50</sub> αναφέρονται στην *in vitro* αναστολή της COX-2 και οι τιμές SI ως δείκτες εκλεκτικότητας (Selectivity Index) έναντι της COX-2.

Πρόσφατα συντέθηκαν και άλλες νέες ενώσεις ως εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2, όπως: β-λακτάμες (Εικόνα 12, Δομή I)<sup>74</sup>, νέα παράγωγα πυριδαζίνης (Εικόνα 12, Δομή II)<sup>75</sup> αλλά και παράγωγα βενζοσουλφοναμιδίου (Εικόνα 12, Δομές III και IV).<sup>76</sup>

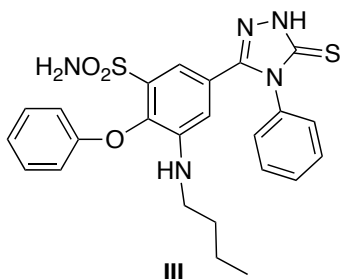
Συνολικά, φαίνεται πως η παρουσία μιας ομάδας σουλφοναμιδίου ή σουλφονυλομεθυλίου σε κάποιον από τους αρωματικούς δακτυλίους της ένωσης διαδραματίζει εξέχοντα ρόλο για την επίτευξη της ειδικότητας ως προς τη COX-2. Ανάμεσα στους αναστολείς που έχουν συντεθεί τα τελευταία χρόνια και περιέχουν ετεροκυκλικούς δακτύλιους, είτε διάρυλο είτε όχι, περιλαμβάνονται πυράζολο παράγωγα, παράγωγα πυραζολίνης ή πυραζολόνης, παράγωγα με θειάζολο ή θειαζολιδινο δακτύλιο, με τμήματα από φυσικά προϊόντα, παράγωγα ινδολίου, συμπυκνωμένων δικυκλικών ετεροκυκλικών δακτυλίων ή τρικυκλικών, οξοδιάζολο, ιμιδαζόλινο και ιμιδαζολιδινο παράγωγα, παράγωγα τετραζολίου, κυκλικών ιμιδίων και πολλά ακόμα.<sup>77</sup>



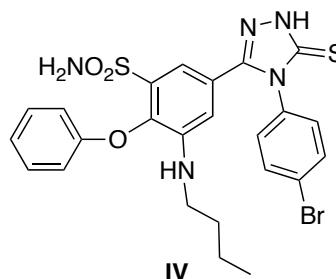
COX-2 IC<sub>50</sub> = 0.05 μM  
SI = 319.8



COX-2 IC<sub>50</sub> = 43.84 nM  
SI = 11.51



COX-2 IC<sub>50</sub> = 0.28 μM  
SI = 71.93



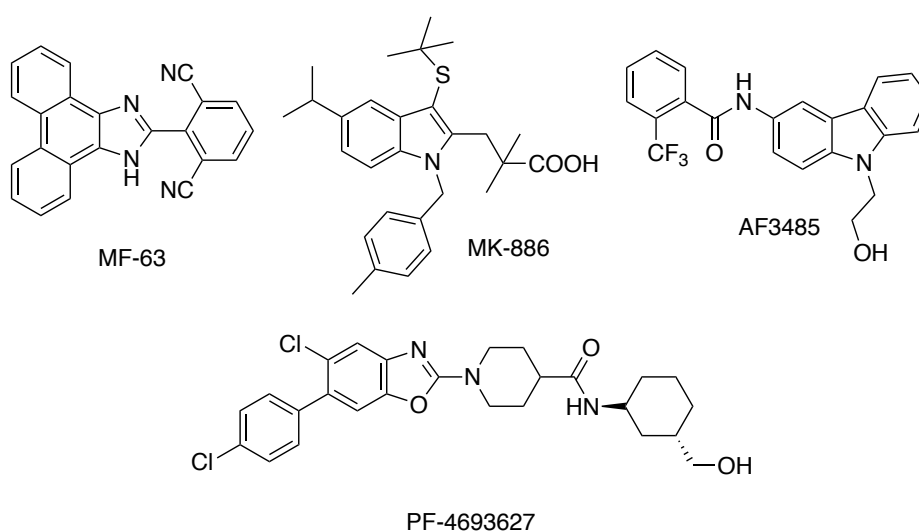
COX-2 IC<sub>50</sub> = 0.17 μM  
SI = 115.82

**Εικόνα 12: Δομές πρόσφατων αναστολέων της COX-2.** Οι τιμές IC<sub>50</sub> αναφέρονται στην in vitro αναστολή της COX-2 και οι τιμές SI ως δείκτες εκλεκτικότητας (Selectivity Index) έναντι της COX-2.

### 1.5.3. Μικροσωμική συνθάση της προσταγλανδίνης E και αναστολείς της

Η στόχευση της mPGES-1 αποτελεί μια πιθανή εναλλακτική της αναστολής των COX που δύναται να οδηγήσει στην αντιμετώπιση της φλεγμονής.<sup>78</sup> Πλήθος ερευνητικών μελετών υποδεικνύουν πως η mPGES-1 υπερεκφράζεται στον καρκίνο του παχέος εντέρου<sup>79</sup>, του πνεύμονα<sup>80</sup>, των μαστών, του στομάχου<sup>81</sup>, σε ιστούς ασθενών με νόσο του Alzheimer<sup>82</sup>, και συνδέεται στενά με πολλές άλλες ασθένειες. Εκλεκτική αναστολή της τελικής συνθάσης θα προξενούσε λιγότερες παρενέργειες από τα κλασσικά NSAIDs και τα coxibs, εφόσον η mPGES-1 εμπλέκεται μόνο στο σχηματισμό της προφλεγμονώδους PGE<sub>2</sub> και δεν επιδρά στο βιοσυνθετικό μονοπάτι άλλων PGs.<sup>5</sup>

Η ένωση MK-886, ένα καρβοξυλικό οξύ με βάση το ινδολίο, αποτέλεσε το πρώτο συνθετικό αναστολέα της mPGES-1 (Εικόνα 13)<sup>83</sup> και έδειξε μικρή δραστικότητα στην ανθρώπινη mPGES-1 (IC<sub>50</sub> 1.6 μM). Ανάμεσα στους συνθετικούς αναστολείς της mPGES-1 βρίσκονται παράγωγα πυρρολίου, παράγωγα ινδολίου και βενζοθειοφαινίου, κινολίνες, καρβαζόλια, βενζοξαζόλια, ιμιδαζοκινολίνες, σουλφοναμίδια, τριαζόλια, διαρυλιμιδαζόλια, διυδροπυριμιδίνες, ανάλογα ενδογενών λιπιδίων και άλλα, ενώ έχουν μελετηθεί και παράγωγα φυσικών προϊόντων. Ενδεικτικά, οι ενώσεις MF-63, AF3485 και PF-4693627 υπάγονται αντίστοιχα στις κατηγορίες των φαινανθρενικών ιμιδαζολίων, των παραγώγων βενζαμιδίου (καρβαζολίων) και των καρβοξαμιδίων της πιπεριδίνης (βενζοξαζολίων) (Εικόνα 13).<sup>84,85</sup>



Εικόνα 13: Δομές ορισμένων αναστολέων της mPGES-1.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### Η ΡΙΛΟΥΖΟΛΗ ΚΑΙ ΟΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΤΗΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 2.1. Γενικές πληροφορίες για τη νευρωνική λειτουργία

Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) αποτελείται από τους νευρώνες, κύτταρα εξειδικευμένα στην μεταφορά και επεξεργασία πληροφοριών και οι συνδέσεις με τις οποίες αυτοί επικοινωνούν ονομάζονται συνάψεις. Η δομή του νευρώνα που είναι υπεύθυνη για την προώθηση της πληροφορίας ονομάζεται άξονας, ο οποίος τερματίζει στο άκρο του, το κομβίο, που αποτελεί το προσυναπτικό τμήμα της σύναψης. Η κυτταρική μεμβράνη που λαμβάνει τη πληροφορία αποτελεί το μετασυναπτικό τμήμα. Τα δύο τμήματα χωρίζονται από την συναπτική σχισμή.<sup>86</sup>

Η άνιση κατανομή φορτίου ιόντων, και άρα η διαφορά δυναμικού εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης στους νευρώνες, δημιουργεί το δυναμικό της μεμβράνης. Όταν το κύτταρο βρίσκεται σε ηρεμία (resting state), δηλαδή όταν δεν δέχεται ένα ερέθισμα, τότε διακρίνεται από το δυναμικό ηρεμίας. Οι νευρώνες επικοινωνούν μεταξύ τους και με άλλα κύτταρα με μια παροδική μεταβολή στο δυναμικό της μεμβράνης, το δυναμικό ενέργειας. Όταν το δυναμικό της μεμβράνης ξεπεράσει μια συγκεκριμένη τιμή, που ονομάζεται ουδός και μπορεί να διαφέρει στα κύτταρα, εκλύεται ένα δυναμικό ενέργειας. Συνεπώς, υπάρχει μια ιοντική βάση στην αλλαγή του δυναμικού της μεμβράνης, και σχετίζεται άμεσα με τις διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που ονομάζονται δίαυλοι ιόντων. Όταν εκείνοι ενεργοποιούνται, μπορούν να μεταφέρουν ιόντα. Κάθε δίαυλος βρίσκεται σε μια από τις τρεις καταστάσεις: κλειστή, ανοιχτή (activated) και απενεργοποιημένη (inactivated). Στην τελευταία, η μετακίνηση των ιόντων διαμέσου του διαύλου σταματάει, χωρίς να έχει κλείσει ο δίαυλος στο σημείο όπου περνάνε τα ιόντα (αυτό το σημείο καλείται η πύλη του διαύλου). Το κατάλληλο ερέθισμα (πρόσδεση μορίων ή αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης) μπορεί να προκαλέσει το άνοιγμα του διαύλου από την κλειστή κατάσταση. Αν το ερέθισμα διατηρηθεί αρκετά πολλοί δίαυλοι απενεργοποιούνται, δηλαδή οι πρωτεΐνες του διαύλου αποκτούν μια στερεοδομή που δεν επιτρέπει τη διέλευση ιόντων, χωρίς όμως

να έχει κλείσει η πύλη του.<sup>87</sup> Ωστόσο, στην απενεργοποιημένη κατάσταση, ένα ποσοστό του ρεύματος ιόντων απενεργοποιείται πιο αργά (persistent ion currents, PICs) και μπορεί να αφορά το ρεύμα ιόντων  $\text{Na}^+$  ( $I_{\text{NaP}}$ ) και αυτό των ιόντων  $\text{Ca}^{2+}$  ( $I_{\text{CaP}}$ ). Τα PICs ενεργοποιούνται σε πολύ χαμηλότερη ουδό πυροδότησης απ' ότι συνήθως, κοντά στο δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης και εμπλέκονται σε λειτουργίες των νευρώνων.<sup>88</sup>

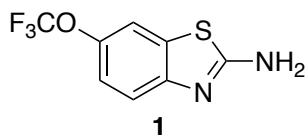
Η πληροφορία μεταδίδεται από τον ένα νευρώνα στον επόμενο, μέσω χημικών ουσιών που ονομάζονται νευροδιαβιβαστές. Τα μόρια τους προσδένονται στους μετασυναπτικούς υποδοχείς και προκαλείται άνοιγμα των ιοντικών διαύλων και μετακινήσεις ιόντων, οδηγώντας είτε σε εκπόλωση, δηλαδή αύξηση του δυναμικού είτε σε υπερπόλωση, δηλαδή σε μείωση του. Αντίστοιχα, δημιουργείται το διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό και το ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό και έτσι η συναπτική μετάδοση καταλήγει είτε σε διέγερση είτε σε αναστολή του νευρώνα.<sup>86</sup> Οι υποδοχείς νευροδιαβιβαστών μπορεί να είναι συζευγμένοι με G-πρωτεΐνες, όπως οι μεταβολότροποι υποδοχείς, να έχουν δράση κινάσης της τυροσίνης ή να είναι δίαυλοι ιόντων, όπως οι ιονότροποι γλουταμικοί υποδοχείς και ο  $\text{GABA}_A$  υποδοχέας.<sup>87</sup>

Ο πιο κοινός διεγερτικός νευροδιαβιβαστής του ΚΝΣ είναι το γλουταμικό οξύ, ενώ ο πιο κοινός ανασταλτικός είναι το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA). Οι AMPA, οι NMDA και οι καϊνικοί υποδοχείς αποτελούν τους τρεις τύπους ιονότροπων υποδοχέων του γλουταμικού. Κατά τη συναπτική μετάδοση, η προσυναπτική μεμβράνη στο κομβίο εκπολώνεται και προκαλεί το άνοιγμα των τασοελεγχόμενων διαύλων  $\text{Ca}^{2+}$ , οι οποίοι απελευθερώνουν τα ιόντα στο εσωτερικό του. Η επακόλουθη δράση των ιόντων  $\text{Ca}^{2+}$  οδηγεί στην απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή από τα κυστίδια του προσυναπτικού νευρώνα που είναι αποθηκευμένο, στην συναπτική σχισμή. Στο γλουταμινεργικό σύστημα, η πρόσδεση του γλουταμικού στον AMPA υποδοχέα συνεπάγεται την εισροή ιόντων  $\text{Na}^+$  και την εκπόλωση του κυττάρου. Στη συνέχεια, λόγω αυτής της εκπόλωσης, ενεργοποιείται ο NMDA υποδοχέας, ο οποίος με την σειρά του προκαλεί εισροή ιόντων  $\text{Na}^+$  και  $\text{Ca}^{2+}$ . Στο  $\text{GABA}$ εργικό σύστημα, η ενεργοποίηση ενός ανασταλτικού υποδοχέα  $\text{GABA}$  προκαλεί την εισροή ιόντων  $\text{Cl}^-$  και την υπερπόλωση του κυττάρου.<sup>86</sup> Η

υπέρμετρη ενεργοποίηση των γλουταμικών υποδοχέων οδηγεί σε νευρωνική δυσλειτουργία και κυτταρικό θάνατο, διαδικασία η οποία ονομάζεται διεγερτική τοξικότητα ή διεγερτοτοξικότητα μέσω του γλουταμικού και έχει συνδεθεί με πολλές νευροεκφυλιστικές ασθένειες.<sup>89</sup> Στο νευρικό σύστημα τα γλοία ή κύτταρα της γλοίας υποστηρίζουν την νευρωνική λειτουργία. Στη κατηγορία αυτή ανήκουν τα αστροκύτταρα, που επιτελούν την διατήρηση του εσωτερικού περιβάλλοντος του κυττάρου σχετικά με τις συγκεντρώσεις ιόντων<sup>86</sup>, όπως με την επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών από τη σύναψη.<sup>87</sup>

## 2.2. Η χρήση της ριλουζόλης στην Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση

Η ριλουζόλη (6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινοβενζοθειαζόλιο, PK 26124, RP 54274, καταχωρημένη με τον αριθμό 1744-22-5) είναι ένα παράγωγο του βενζοθειαζολίου. Τα βενζοθειαζόλια αποτελούνται από ένα δικυκλικό αρωματικό σύστημα, που συνίσταται από ένα βενζολικό δακτύλιο, συμπυκνωμένο με έναν πενταμελή δακτύλιο, ο οποίος περιέχει ένα άτομο αζώτου και ένα άτομο θείου. Μελέτες της δεκαετίας του 1950 προσέδωσαν στα βενζοθειαζολικά παράγωγα ιδιότητες μυοχαλαρωτικών<sup>90</sup>, ενώ το ενδιαφέρον για αυτά αναζωπυρώθηκε τη δεκαετία του 1980 με την ανακάλυψη των αντιεπιληπτικών ιδιοτήτων της ριλουζόλης.<sup>91,92</sup> Τα βενζοθειαζόλια χαρακτηρίζονται από βιολογικές δράσεις όπως αντικαρκινικές, αντιπαρασιτικές, αντιμικροβιακές, μυκητοκτόνες, αντιφλεγμονώδεις, αναλγητικές και ψυχότροπες. Επιπλέον, επιδεικνύουν και δράσεις καταστολής του ΚΝΣ, κατά της λείσμανιάσης και των ρευματικών νόσων.<sup>93</sup> Ειδικότερα, τα 2-αμινοβενζοθειαζόλια, όπως η ριλουζόλη, έχουν χρησιμοποιηθεί για την ανακούφιση του πόνου, την αντιμετώπιση ασθενειών όπως ο διαβήτης, η επιληψία, η φλεγμονή και η φυματίωση και για πολλές ακόμα λοιμώξεις.<sup>94</sup>



Εικόνα 14: Η δομή της ριλουζόλης (1).

Η ριλουζόλη είναι τροποποιητικό φάρμακο της Πλάγιας Μυατροφικής Σκλήρυνσης (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS), μιας θανατηφόρας νευροεκφυλιστικής νόσου που οδηγεί στον θάνατο των κινητικών νευρώνων

στα εγκεφαλικά στελέχη και στο νωτιαίο μυελό. Η ένωση καθυστερεί την πρόοδο της νόσου και επιμηκύνει το χρόνο ζωής κατά 3 έως 6 μήνες. Η ALS αφορά πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις γενετικών παραγόντων και κυτταρικών μονοπατιών, ανάμεσα στα οποία είναι το οξειδωτικό στρες, η διεγερτική τοξικότητα μέσω του γλουταμικού, η μειωμένη αξονική μεταφορά, και η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και των κυττάρων της γλοίας. Το 1994, η ένωση εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών για την αντιμετώπιση της ALS και κυκλοφόρησε σε μορφή δισκίου με το εμπορικό όνομα Rilutek®.<sup>95</sup> Το 2018, το φάρμακο κυκλοφόρησε και σε υγρή μορφή με το εμπορικό όνομα Tiglutik® καθώς, με την πρόοδο της νόσου, οι ασθενείς δυσκολεύονται στην κατάποση.<sup>96</sup>

### **2.3. Φαρμακολογικές ιδιότητες της ριλουζόλης**

Η ιδιότητα της ριλουζόλης να αποτρέπει ενέργειες που θα προκαλούσαν νευρωνικές βλάβες είναι ο λόγος που θεωρείται νευροπροστατευτική. Τόσο οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της ALS όσο και πιθανοί μηχανισμοί δράσης της ένωσης αφορούν το ΚΝΣ του ανθρώπου, επηρεάζοντας βασικές λειτουργίες του. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου επιβραδύνει την πρόοδο της ασθένειας ALS δεν έχει διευκρινιστεί. Η ριλουζόλη φαίνεται να διακόπτει την γλουταμινεργική μετάδοση, μετριάζοντας έτσι τη διεγερτική τοξικότητα στους νευρώνες, επιδρώντας στους ιονότροπους και μεταβολότροπους γλουταμικούς υποδοχείς αλλά και στους διαύλους ιόντων  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  και  $\text{K}^+$ .<sup>95,97,98</sup>

#### **2.3.1. Δράσεις σε υποδοχείς του γλουταμινεργικού συστήματος**

Ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα υποστήριξαν αρχικά ότι η ριλουζόλη επιδρά ήπια στους NMDA υποδοχείς, επειδή αναστέλλει τα ρεύματα ιόντων που προκύπτουν από την ενεργοποίησή τους.<sup>99</sup> Σε *in vitro* μελέτες, η ένωση επέδειξε νευροπροστασία απέναντι στον εκφυλισμό νευρώνων που απορρέει από δράσεις του NMDA και του γλουταμικού.<sup>100</sup> Δεδομένα του 2008 υποστηρίζουν πως εξασθενεί την γλουταμινεργική μετάδοση παρεμποδίζοντας τις λειτουργίες των προσυναπτικών υποδοχέων NMDA.<sup>101</sup> Ωστόσο, καμία μελέτη δεν έχει καταφέρει να αποδείξει την πρόσδεση της ριλουζόλης σε κάποιο από τα γνωστά σημεία του NMDA υποδοχέα.<sup>92,99</sup> Η



επίδραση της ριλουζόλης στους καϊνικούς και τους AMPA υποδοχείς έχει επίσης μελετηθεί. Ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα και μελέτες σε καλλιέργειες κινητικών νευρώνων καταλήγουν πως η ένωση ανέστειλε δράσεις προκαλούμενες από το καϊνικό οξύ.<sup>99,102</sup> Επειδή οι αντιδράσεις των καϊνικών υποδοχέων εκδηλώνονται κυρίως μέσω της ενεργοποίησης των AMPA και με αμελητέα συνεισφορά των ίδιων των καϊνικών, η ένωση φάνηκε να δρα ως μη ανταγωνιστικός ανταγωνιστής για τον υποδοχέα AMPA.<sup>102</sup> Ωστόσο, σε μελέτες με χρήση ραδιοϊσοτοπικών υποκαταστατών, η ριλουζόλη δεν αντικατέστησε το καϊνικό οξύ ή το AMPA στους αντίστοιχους υποδοχείς.<sup>99</sup> Η ένωση λοιπόν, δεν αναστέλλει άμεσα τα ρεύματα από την ενεργοποίηση των ιονότροπων υποδοχέων και επομένως η δράση της κατά της διεγερτικής τοξικότητας συσχετίζεται έμμεσα με τις παραπάνω ιδιότητες.<sup>97,103</sup>

Σε φλοιϊκά συναπτοσώματα ποντικών, η ριλουζόλη αυξάνει τη πρόσληψη του γλουταμικού από τις ειδικές για αυτό πρωτεΐνες-μεταφορείς (EAAT), αυξάνοντας την συγγένεια του νευροδιαβιβαστή με αυτές. Οι τρεις κύριοι μεταφορείς είναι οι GLAST, EAAC1 and GLT1, και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην απομάκρυνση του γλουταμικού από την συναπτική σχισμή.<sup>104</sup> Τέλος, η ένωση αναστέλλει *in vitro* την απελευθέρωση του γλουταμικού και του ασπαρτικού οξέος, ενός ακόμα διεγερτικού νευροδιαβιβαστή.<sup>105,106</sup>

Από το 1996, ο Doble ήδη αναφέρει πως οι ανασταλτικές δράσεις της ριλουζόλης στο γλουταμινεργικό σύστημα μπορεί να οφείλονται σε αλληλεπιδράσεις της με τους γλουταμικούς υποδοχείς που είναι συζευγμένοι με διαμεμβρανικές G-πρωτεΐνες, οι οποίες συμμετέχουν σε συστήματα δεύτερου αγγελιοφόρου.<sup>97</sup> Σε συγκεντρώσεις κατάλληλες για θεραπεία, η ένωση δρα ως μη ανταγωνιστικός ανταγωνιστής της πρωτεϊνικής κινάσης C (protein kinase C, PKC).<sup>107</sup> Εδώ, εμφανίζεται άλλη μια σύνδεση της ριλουζόλης με την γλουταμινεργική μετάδοση, καθώς είναι γνωστό πως η δράση του υποδοχέα NMDA ρυθμίζεται είτε από υποδοχείς συζευγμένους με G-πρωτεΐνες είτε άμεσα είτε με κινάσες, συμπεριλαμβανομένης και της PKC.<sup>101,107</sup> Σε πρόσφατες μελέτες η ριλουζόλη έδειξε ότι αναστέλλει την γλουταμινεργική διαβίβαση, επιδρώντας στην σηματοδότηση της ανακύκλωσης των συναπτικών κυστιδίων που φέρουν το νευροδιαβιβαστή. Σε *in vitro* πειράματα, η ένωση, αναστέλλοντας την PKC, παρεμπόδισε την

φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης Munc 18 που εμπλέκεται στην εν λόγω σηματοδότηση, με αποτέλεσμα να μειωθεί το μέγεθος των κυστιδίων που είναι έτοιμα και διαθέσιμα να απελευθερώσουν το γλουταμικό. Επίσης, προέκυψε και *in vivo* πως η μείωση των επιπέδων του γλουταμικού από την ριλουζόλη σχετίζεται με δράσεις της PKC.<sup>108</sup>

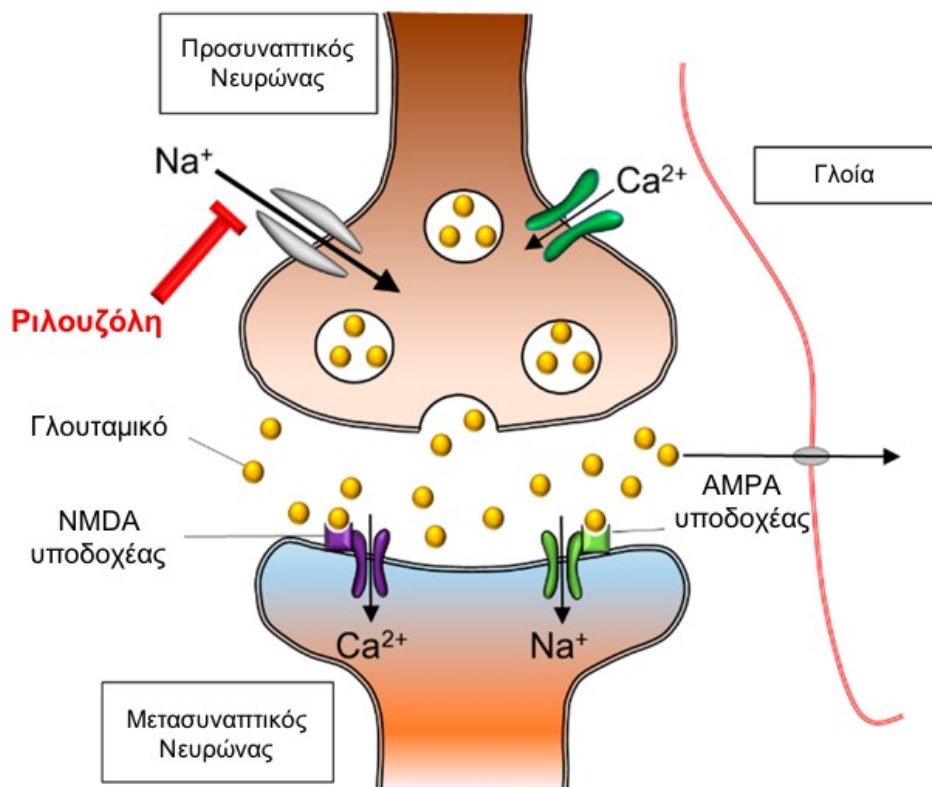
### 2.3.2. Παρεμπόδιση του διαύλου ιόντων Ca<sup>2+</sup>

Η διεγερτοτοξική ενεργοποίηση των γλουταμινεργικών υποδοχέων συνεπάγεται έναν καταρράκτη καθοδικής σηματοδότησης όπου τα ιόντα Ca<sup>2+</sup> δρουν ως μεσολαβητές στο νευρωνικό θάνατο, ενεργοποιώντας τις εξαρτώμενες από τα ιόντα Ca<sup>2+</sup> φωσφολιπάσες και πρωτεάσες και την συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (NO), διαταράσσοντας την μιτοχονδριακή οξειδωτική φωσφορυλίωση και παράγοντας δραστικές μορφές οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS).<sup>95</sup> Η ριλουζόλη μπορεί να παρεμποδίσει τους διαύλους ιόντων Ca<sup>2+</sup> και συνεπώς να αναστείλει την απελευθέρωση γλουταμικού στη συναπτική σχισμή.<sup>100,109</sup> Επίσης, μπορεί να παρεμποδίσει την απελευθέρωση του γλουταμικού από τα συναπτοσώματα, εμποδίζοντας την αύξηση των ιόντων Ca<sup>2+</sup> στο κυτταρόπλασμα.<sup>110</sup> Ακόμα, επιδρά ανασταλτικά και στα I<sub>CaP</sub>, σε μικρό βαθμό, παρεμποδίζοντας την λειτουργία του γλουταμινεργικού συστήματος.<sup>101</sup>

### 2.3.3. Παρεμπόδιση του διαύλου ιόντων Na<sup>+</sup>

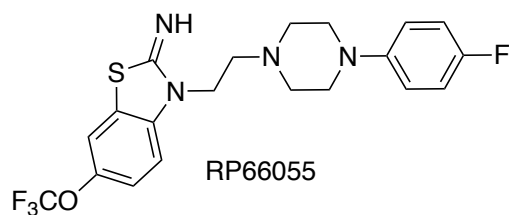
Μελέτες του 1994 αναφέρουν πως η ριλουζόλη μπορεί να παρεμποδίσει τους εισερχόμενους διαύλους ιόντων Na<sup>+</sup> στοχεύοντας ειδικά την α-υπομονάδα, όταν αυτοί βρίσκονται στην κλειστή και την απενεργοποιημένη κατάσταση.<sup>111</sup> Η ερευνητική ομάδα των Zona *et al.* επίσης καταλήγει πως η ένωση αλληλοεπιδρά με τους διαύλους ιόντων Na<sup>+</sup>.<sup>112</sup> Σε μεταγενέστερες έρευνες η ριλουζόλη μπόρεσε να μειώσει τα ταχέως απενεργοποιούμενα ρεύματα ιόντων Na<sup>+</sup>, σε κάποια πειράματα ακόμα και σε χαμηλή συγκέντρωση.<sup>98</sup> Επίσης, σε χαμηλές συγκεντρώσεις, αναστέλλει τα I<sub>NaP</sub><sup>113</sup> και σε υψηλότερες προκαλεί την απόλυτη καταστολή τους.<sup>98</sup> Ειδικότερα, η συγγένεια της ριλουζόλης με το δίαυλο ιόντων Na<sup>+</sup> ήταν περίπου 300 φορές πιο ισχυρή όταν ο δίαυλος βρισκόταν στην απενεργοποιημένη κατάσταση απ' ότι στην

κατάσταση ηρεμίας.<sup>95</sup> Η αναστολή που προκαλεί η ένωση στους διαύλους ιόντων  $\text{Na}^+$  εξαρτάται από την συγκέντρωση της.<sup>109,114</sup>



**Εικόνα 15: Η ριλουζόλη παρεμποδίζει τους διαύλους ιόντων  $\text{Na}^+$  εκφράζοντας αντιγλουταμινεργικές και νευροπροστατευτικές δράσεις.<sup>115</sup>**

Η αναστολή των  $\text{I}_{\text{NaP}}$  αποτελεί ένα από τα κύρια αίτια της νευροπροστασίας που χαρακτηρίζει την ριλουζόλη, καθώς προκαλούν την επαναλαμβανόμενη πυροδότηση των νευρώνων (repetitive firing) και την επακόλουθη διεγερτική τοξικότητα.<sup>111,113</sup> Ακόμα και οι αντιγλουταμινεργικές δράσεις της μπορεί να απορρέουν από αυτή την ιδιότητα, καθώς η παρεμπόδιση του διαύλου ιόντων  $\text{Na}^+$  έχει συνδεθεί με μειωμένη απελευθέρωση γλουταμικού από τις προσυναπτικές νευρικές απολήξεις.<sup>95,116</sup> Το 1994, η ερευνητική ομάδα των Jimonet *et al.* προχώρησε στη σύνθεση ανάλογων της ριλουζόλης, με το παράγωγο RP 66055 να επιδεικνύει ανασταλτική δράση στους τασοελεγχόμενους διαύλους ιόντων  $\text{Na}^+$ , παρουσιάζοντας μάλιστα πολύ μεγαλύτερη συγγένεια με αυτούς από την ριλουζόλη. Σε *in vivo* μελέτες το RP 66055 είχε αντιγλουταμινεργική δράση, χωρίς να αλληλοεπιδρά με γλουταμικούς υποδοχείς.<sup>117</sup>



**Εικόνα 16: Δομή του RP66055.**

#### **2.3.4. Επίδραση σε διαύλους ιόντων K<sup>+</sup>**

Η ριλουζόλη φαίνεται πως ρυθμίζει πολλούς τύπους τασοελεγχόμενων διαύλων ιόντων K<sup>+</sup>, όπως για παράδειγμα ισόμορφες ειδικών διαύλων που παράγουν ρεύματα ιόντων K<sup>+</sup> Α-τύπου. Μέρος των τελευταίων εντοπίζεται συχνά σε αξονικούς νευρώνες και συναπτικές νευρικές απολήξεις. Επίσης, η ριλουζόλη επιδρά σε διαύλους ιόντων K<sup>+</sup> που βρίσκονται σε προσυναπτική θέση και καλούνται καθυστερημένοι ανορθωτές, λόγω της αργής ενεργοποίησής τους. Επιπλέον, μπορεί να διεγείρει τους διαύλους ιόντων K<sup>+</sup> μεγάλης (BK K(Ca)), μικρής (SK K(Ca)) και ενδιάμεσης αγωγιμότητας, οι οποίοι ενεργοποιούνται από αύξηση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης Ca<sup>2+</sup> και εμπλέκονται σε νευροδιαβιβαστικούς μηχανισμούς. Τέλος, ενεργοποιούν διαύλους ιόντων K<sup>+</sup> δύο πόρων (2PK<sup>+</sup>), οι οποίοι συμβάλουν σημαντικά στην διατήρηση ενός σταθερού δυναμικού ηρεμίας.<sup>98</sup>

#### **2.3.5. Συσχέτιση με GABAεργικούς μηχανισμούς**

Παρεμποδίζοντας τους προσυναπτικούς διαύλους Na<sup>+</sup>, η ριλουζόλη μπορεί να μειώσει προκαλούμενα ρεύματα ιόντων από το GABAεργικό σύστημα.<sup>105,106</sup> Από αρχικές μελέτες είχε προκύψει πως υψηλές συγκεντρώσεις της ένωσης δεν κατάφεραν να εκτοπίσουν τους ραδιοϊσοτοπικούς υποκατάστατες των υποδοχέων GABA<sub>A</sub> και GABA<sub>B</sub> και άρα η ριλουζόλη δεν έχει υψηλή συγγένεια με αυτούς.<sup>92</sup> Μελέτες του 1994 καταλήγουν πως η ένωση παρεμπόδισε την πρόσληψη του GABA από τα ραβδωτά συναπτοσώματα, σε συγκεντρώσεις όμως ακατάλληλες για κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους (ED<sub>50</sub> = 43 μM).<sup>118</sup> Σε *in vitro* πειράματα των Prakriya και Mennerick το 2000, η ριλουζόλη κατάφερε να μειώσει τα ρεύματα ιόντων από την ενεργοποίηση του GABAεργικού συστήματος.<sup>103</sup> Υψηλές συγκεντρώσεις της ένωσης κατάφεραν να παρεμποδίσουν σε ικανοποιητικό βαθμό ρεύματα από τον GABA<sub>A</sub> υποδοχέα,

με τα αποτελέσματα να οδηγούν τους ερευνητές στο συμπέρασμα πως ο μηχανισμός αναστολής δεν πραγματοποιείται με παρεμπόδιση του διαύλου σε ανοιχτή κατάσταση (open channel block mechanism).<sup>119,120</sup>

Αντίθετα, η ερευνητική ομάδα των Mennerick *et al.* αναφέρει πως ρεύματα ιόντων από την ενεργοποίηση του GABA<sub>A</sub> ευνοούνται παρουσία χαμηλής συγκέντρωσης ριλουζόλης. Οι μελέτες τους υποδεικνύουν πως η ένωση αλληλοεπιδρά συγκεκριμένα με τους GABA<sub>A</sub> υποδοχείς και στην συγκέντρωση των 100 μM μπορεί να διπλασιάσει την συγγένεια του GABA με τον υποδοχέα.<sup>121</sup> Τέλος, έρευνες του 2008 έρχονται σε συμφωνία με την ευνοϊκή δράση χαμηλών συγκεντρώσεων της ριλουζόλης σε ρεύματα ιόντων του GABA<sub>A</sub> υποδοχέα, και καταλήγουν αντιφατικά με προηγούμενα αποτελέσματα πως η ριλουζόλη τους επηρεάζει μέσω του μηχανισμού παρεμπόδισης του διαύλου σε ανοιχτή κατάσταση.<sup>122</sup> Συνεπώς, χαμηλές συγκεντρώσεις της ένωσης αυξάνουν τα ρεύματα ιόντων από την ενεργοποίηση του GABA<sub>A</sub> υποδοχέα, ενώ υψηλότερες τα αναστέλλουν.

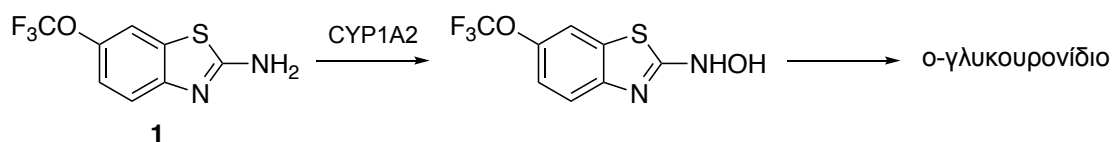
### **2.3.6. Αντιφλεγμονώδεις δράσεις της ριλουζόλης**

Η ριλουζόλη μπορεί να μειώσει *in vitro* την δράση του ενζύμου cPLA<sub>2</sub>, ανάλογα με την συγκέντρωσή της, ενώ σε υψηλή συγκέντρωση παρεμπόδισε την απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος. Οι ιδιότητες αυτές σχετίζονται άμεσα με την αντιοξειδωτική και νευροπροστατευτική της δράση<sup>100</sup> αλλά της προσδίδουν και αντιφλεγμονώδη δράση. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η υπεροικογένεια των φωσφολιπασών συμμετέχει στην ανάπτυξη και εξέλιξη πολλών φλεγμονωδών καταστάσεων<sup>37</sup> και με το ένζυμο GIVA cPLA<sub>2</sub> να αποτελεί έναν ενδιαφέρον στόχο στο σχεδιασμό αντιφλεγμονωδών παραγόντων<sup>37,39</sup>. Ωστόσο, η ριλουζόλη δεν ανέστειλε *in vitro* την παγκρεατική GIB cPLA<sub>2</sub> ή την αιμοπεταλιακή GIIA cPLA<sub>2</sub>, ενώ η παρεμπόδιση της απελευθέρωσης του AA συνδέθηκε με αύξηση του νευρωνικού θανάτου, παρ' ότι αναμένονταν αντίθετα αποτελέσματα.<sup>123</sup> Κάποιες πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν την δυνατότητα της ριλουζόλης να μειώνει την φλεγμονώδη απόκριση, όμως καμία από αυτές δεν αποδίδει άμεσα αυτή την δράση στην αναστολή της cPLA<sub>2</sub>.<sup>124,125</sup>

## 2.4. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ριλουζόλη χορηγείται από το στόμα και η βιοδιαθεσιμότητα της κυμαίνεται σε ποσοστό περίπου 60%.<sup>126</sup> Οι συγκεντρώσεις της ένωσης στο πλάσμα εμφανίζουν μεγάλη ποικιλία τόσο σε μελέτες σε ασθενείς με ALS όσο και σε υγιείς ανθρώπους. Επομένως, η ύπαρξη της ασθένειας στον οργανισμό δεν παρεμβαίνει στον μεταβολισμό της ένωσης. Όσον αφορά το ποσοστό επιβίωσης, η επίδραση της ριλουζόλης φαίνεται πως εξαρτάται από την χορηγούμενη δόση<sup>95</sup>, αλλά αυτό δεν επηρεάζεται από την απόκλιση που παρατηρείται στις συγκεντρώσεις της στο πλάσμα.<sup>126</sup> Σύμφωνα με *in vivo* μελέτες η συγκέντρωση της ένωσης στον εγκέφαλο είναι τετραπλάσια απ' ότι στο πλάσμα, οπότε οι προσπάθειες για την βελτίωση της θεραπευτικής απόδοσης της ριλουζόλης θα μπορούσαν να επικεντρωθούν και εκεί.<sup>98</sup>

*In vitro* μελέτες έδειξαν πως η ριλουζόλη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το ένζυμο CYP1A2 και παράγεται το N-υδροξυλιωμένο παράγωγο ως ο κύριος μεταβολίτης της ένωσης. Υπόκεινται επίσης σε βιομετατροπή μέσω γλυκουρονιδίωσης προς το αντίστοιχο παράγωγο, αλλά σε μικρότερο βαθμό.<sup>127</sup> Το ισοένζυμο που είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό δεν εκφράζεται στον ίδιο βαθμό σε όλους του ανθρώπους, γεγονός που δικαιολογεί το παρατηρούμενο εύρος συγκεντρώσεων της ένωσης στο πλάσμα. Μελέτες του 2018 αναφέρουν όμως, πως η γλυκουρονιδίωση πραγματοποιείται σε αξιοσημείωτο βαθμό, χωρίς να μπορέσουν να συσχετίσουν τα αποτελέσματά τους με την ποικιλία που εμφανίζουν οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα.<sup>128</sup>



**Σχήμα 3: Μεταβολισμός της ριλουζόλης (1).** Η ένωση μεταβολίζεται από το ένζυμο CYP1A2 προς το N-υδροξυλιωμένο παράγωγο και στη συνέχεια μέσω γλυκουρονιδίωσης προκύπτει το αντίστοιχο παράγωγο γλυκουρονιδίου.

Η σύνθεση προφαρμάκων της ριλουζόλης αποτελεί πλέον έναν ενδιαφέρον στόχο, με σκοπό να αυξηθούν οι θεραπευτικές της δράσεις. Ως προφάρμακα ορίζονται οι απενεργοποιημένες φαρμακευτικές ενώσεις, που όταν

χορηγηθούν μετατρέπονται στην ενεργή μορφή τους μέσω φυσιολογικών μεταβολικών οδών, όπως για παράδειγμα η ενζυμική υδρόλυση ενός εστέρα.

## **2.5. Μελέτη της ριλουζόλης για τη θεραπεία ασθενειών**

Το μεγάλο εύρος των δράσεων που παρουσιάζει η ριλουζόλη έχει πυροδοτήσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για την πιθανή επίδραση της ένωσης και των ανάλογων της σε ποικιλία ασθενειών. Στο παρελθόν έχει προταθεί για την αντιμετώπιση της νόσου του Χάντινγκτον και της επιληψίας.<sup>101</sup> Λόγω των αντιγλουταμινεργικών δράσεων της μελετάται για την αντιμετώπιση της νόσου του Alzheimer<sup>129,130</sup>. Παράλληλα, έχουν πραγματοποιηθεί πολλές έρευνες για την χρήση της ένωσης στην αντιμετώπιση της νόσου του Parkinson<sup>131</sup>, των τραυματισμών στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό<sup>132</sup> και πολλών ακόμα ασθενειών. Επιπλέον, εφόσον πολλές ψυχιατρικές διαταραχές φαίνεται να σχετίζονται με το γλουταμινεργικό αλλά και το GABAεργικό σύστημα, η ριλουζόλη ερευνάται για την πιθανή δράση της σε καταθλιπτικά και αγχωτικά σύνδρομα, διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού και της ψύχωσης, αλλά και για την αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας.<sup>133</sup>

Μελέτες του 2007 κατέληξαν πως η ριλουζόλη επιδρά στους γλουταμικούς υποδοχείς που είναι συζευγμένοι με G-πρωτεΐνες όπως ένας μη ανταγωνιστικός ανταγωνιστής τους. Οι εν λόγω υποδοχείς διαδραματίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη βιολογία του καρκίνου και την ογκογένεση.<sup>134</sup> Επακόλουθο του παραπάνω ευρήματος αποτέλεσε η διεξαγωγή ποικίλων μελετών για την επίδραση της ένωσης σε διάφορες μορφές καρκίνου. Από κυτταρικές μελέτες για εγκεφαλικούς όγκους έγινε φανερό πως η ριλουζόλη επιδρά και στον GLUT3 μεταφορέα του γλουταμικού, ενώ οδήγησε *in vitro* στο κυτταρικό θάνατο και ανέστειλε *in vivo* την ανάπτυξη όγκων.<sup>135</sup> Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν πως οι αντικαρκινικές ιδιότητες της ριλουζόλης συνδέονται με δράσεις της στη διακοπή του κυτταρικού κύκλου και τον κυτταρικό θάνατο μέσω απόπτωσης. Κυτταρικές μελέτες για τον καρκίνο στο πάγκρεας συνιστούν πως η ριλουζόλη επίσης αναστέλλει την αυτοφαγία, που στην συγκεκριμένη περίπτωση πάντα ευνοεί την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων.<sup>136</sup> Σε διάφορες έρευνες, η ένωση μπόρεσε να αναστείλει την

ανάπτυξη όγκων στο μελάνωμα<sup>137</sup>, στο οστεοσάρκωμα<sup>138</sup>, στο καρκίνο του μαστού<sup>139</sup> και του προστάτη<sup>140</sup>, στον καρκίνο του ήπατος<sup>141</sup>, στο γλοίωμα<sup>142</sup>, στο καρκίνωμα του αμφιβληστροειδούς και στον παγκρεατικό καρκίνο.<sup>136</sup> Συνεπώς, η ριλουζόλη και τα ανάλογα της αποτελούν έναν πολλά υποσχόμενο συνθετικό και φαρμακολογικό στόχο για την ανάπτυξη νέων αντικαρκινικών φαρμάκων.

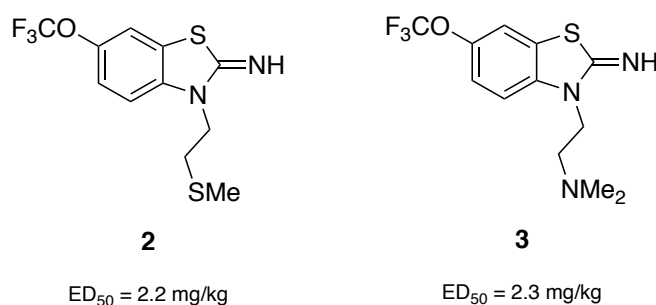
## 2.6. Ανάλογα της ριλουζόλης και δράσεις τους

Αρχικά, η ερευνητική ομάδα των Jimonet *et al* πραγματοποίησε το 1999 μια μελέτη ορόσημο σε 6- και 3-υποκατεστημένα παράγωγα της ριλουζόλης. Ειδικότερα, συνέθεσαν τις 6-υποκατεστημένες-2-βενζοθειαζολαμίνες και συμπέραναν πως παρουσιάζουν λιγότερο ισχυρή αντιγλουταμεργική δράση συγκριτικά με την ριλουζόλη. Τα 6-υποκατεστημένα-2-αμινοβενζοθειαζολικά παράγωγα που έφεραν είτε σχετικά μεγάλες αλκυλικές ομάδες είτε πολυφθοροαλκυλικές ή πολυφθοροαλκόξυ- ομάδες, επέδειξαν τις ισχυρότερες αντιεπιληπτικές ιδιότητες. Η ύπαρξη της τριφθορομεθόξυ-ομάδας στην θέση 6 του βενζολικού δακτυλίου αποδείχθηκε ιδιαίτερα σημαντική, καθώς τα αντίστοιχα τοποϊσομερή της ριλουζόλης διακρίνονταν από αρκετά μειωμένη δράση. Κάποια ανάλογα από τις 3-υποκατεστημένες-2-ιμινο-βενζοθειαζολίνες επέδειξαν παρόμοια ή και καλύτερη δράση συγκριτικά με τη ριλουζόλη. Τέτοιες ενώσεις είναι οι βενζοθειαζολίνες **2** και **3** που φέρουν ετεροάτομα στη β-θέση ενός αλκυλικού υποκαταστάτη (Εικόνα 17). *In vivo* μελέτες στα παραπάνω ανάλογα δείχνουν πως παρουσιάζουν νευροπροστατευτικές ιδιότητες με παρόμοιο τρόπο με τη ριλουζόλη.

Από την συγκεκριμένη μελέτη προκύπτουν κάποια καίρια συμπεράσματα σχετικά με την σχέση δομής-δραστικότητας της ριλουζόλης. Οι ηλεκτρονιακοί παράγοντες δεν είναι ιδιαίτερα σημαντικοί, καθώς η υποκατάσταση από ηλεκτρονιοελκτικούς ή ηλεκτρονιοδοτικούς υποκαταστάτες στην θέση 6 του βενζολικού δακτυλίου δεν προκάλεσε αυξημένη δράση. Ωστόσο, η ύπαρξη της τριφθορομεθόξυ-ομάδας στην θέση 6 του βενζολικού δακτυλίου είναι σημαντική για την δράση της ένωσης. Συμπερασματικά, η αντιεπιληπτική δράση της ένωσης πηγάζει από τη λιποφιλικότητα της, όπως αυτή προσδίδεται από την ομάδα  $-OCF_3$  στην θέση 6.<sup>143</sup> Επιπρόσθετη αξιολόγηση



της νευροπροστατευτικής δράσης της ριλουζόλης από μελέτες QSAR οδηγεί στο συμπέρασμα πως η παρεμπόδιση του διαύλου ιόντων Na<sup>+</sup> οφείλεται κυρίως σε χαρακτηριστικά της ένωσης όπως η αυξημένη λιποφιλικότητα, το μικρό μοριακό βάρος, η απουσία υποκατάστατων στην θέση 4 ή 5 του αρωματικού συστήματος και τα αυξημένα ηλεκτρονιοελκτικά φαινόμενα που απενεργοποιούν το αρωματικό σύστημα μέσω συντονισμού.<sup>144</sup>

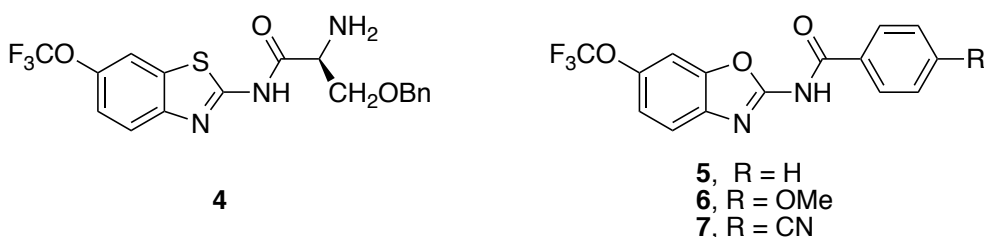


**Εικόνα 17: Δομές των 3-υποκατεστημένων-2-ιμινο-βενζοθειαζολινών 2 και 3.** Οι τιμές IC<sub>50</sub> αναφέρονται στην *in vivo* προστασία απέναντι σε επιληπτικές κρίσεις μετά από χορήγηση γλουταμικού.

Οι μετέπειτα συνθετικές προσπάθειες εστίασαν σε προφάρμακα, ώστε να ξεπεραστούν οι φαρμακοκινητικές αδυναμίες της ριλουζόλης, αλλά και σε ανάλογα της, αντλώντας δεδομένα από τη συγκεκριμένη επιστημονική μελέτη και άλλες ακόμα. Το 2012, η ερευνητική ομάδα των Reitz *et al.* προχώρησε στη σύνθεση και αξιολόγηση προφαρμάκων της ριλουζόλης για την αντιμετώπιση του μεταστατικού μελανώματος και της ALS. Τα τελευταία υδρολύονται από τα κατάλληλα ένζυμα στο πλάσμα, ώστε να παραχθεί η ριλουζόλη και συντέθηκαν μετατρέποντας την εξωκυκλική αμίνη σε α-άμινο αμίδια, σουκιναμίδια, καρβαμίδια αλλά και σε αμίδια όπου ο αμιδικός δεσμός παρομοιάζει αυτόν του GABA. Το αμίδιο **4** παρουσίασε *in vitro* και *in vivo* την μεγαλύτερη σταθερότητα, ενώ αποτελεί ασθενές υπόστρωμα για το ένζυμο CYP1A2 (Εικόνα 18).<sup>145</sup>

Το 2013, μια σειρά από 2-αμινο-6-(τριφθορομεθοξυ)βενζοξαζολικά παράγωγα της ριλουζόλης, τα θειοανάλογα τους και το παρόμοιο δομικά με την ριλουζόλη παράγωγο της βενζοθειαζίνης, συντέθηκαν και μελετήθηκαν για την δράση τους σε καλλιέργειες παραεγκεφαλικών και φλοιϊκών κυττάρων. Τα βενζοξαζολικά παράγωγα και αυτό της βενζοθειαζίνης μελετήθηκαν ως προς την πιθανή πρόσδεση τους σε GABA και NMDA υποδοχείς, ενώ όλες οι

ενώσεις υποβλήθηκαν σε μελέτες για πιθανή αναστολή σε ρεύματα ιόντων Na<sup>+</sup>. Τα βενζοξαζολικά παράγωγα **5,6** και **7** (Εικόνα 18) επέδειξαν την πιο ισχυρή ανασταλτική δράση σε ρεύματα ιόντων Na<sup>+</sup>, χωρίς να ξεπερνούν την ισχύ της ριλουζόλης, ενώ τα βενζοθειαζολικά παράγωγα δεν παρεμπόδισαν σημαντικά τους διαύλους, τονίζοντας την σημασία της βιοϊσοστερικής ομάδας του βενζοξαζολίου σε αυτή την σειρά ανάλογων. Τέλος, οι ενώσεις παρουσίασαν χαμηλή συγγένεια με τους GABA και NMDA υποδοχείς, όπως ακριβώς και η ριλουζόλη.<sup>146</sup>



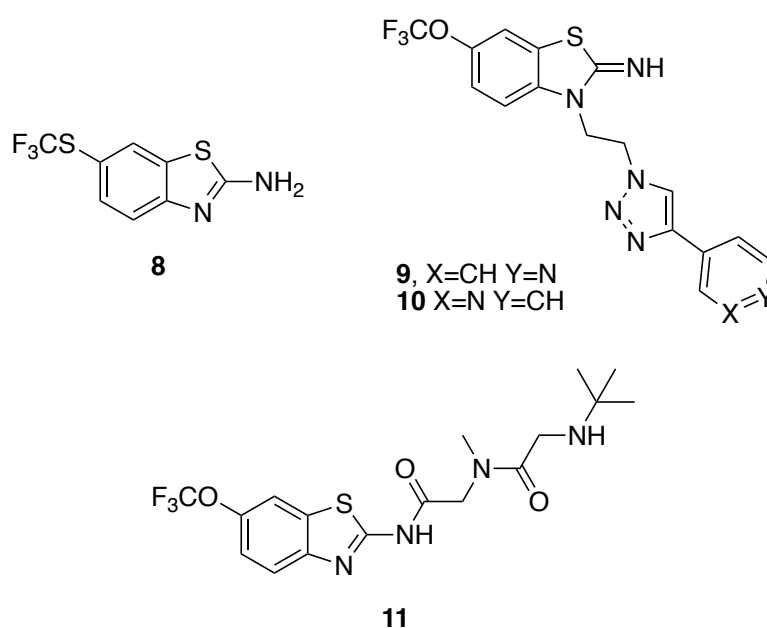
**Εικόνα 18: Δομές του αμιδίου 4 και των βενζοξαζολικών παραγώγων 5,6 και 7.**

Το 2014, η ερευνητική ομάδα των Wulff et al. πραγματοποίησε *in vivo* μελέτες για την δράση ενός θειοαναλόγου της ριλουζόλης, του 2-αμινο-6-τριφθορομεθυλοθειο-βενζοθειαζολίου **8** (Εικόνα 19), συμπεραίνοντας πως επιδεικνύουν ίδιες φαρμακολογικές ιδιότητες. Ειδικότερα, το θειοανάλογο **8** παρουσιάζει αντιεπιληπτική δράση, αναστέλλοντας τους διαύλους ιόντων Na<sup>+</sup> και ενεργοποιώντας τους διαύλους SK K(Ca<sup>+</sup>). Επίσης διακρίνεται και από αναλγητικές δράσεις και δεισδύει στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε μεγαλύτερο βαθμό από την ριλουζόλη. Ως εκ τούτου, η περαιτέρω μελέτη των ανάλογων της ριλουζόλης ως ενώσεις με πιθανή φαρμακολογική δράση είναι ιδιαίτερα σημαντική.<sup>147</sup>

Το 2018, η ομάδα των Sweeney et al. προχώρησε στην σύνθεση υβριδίων ριλουζόλης-τριαζολίου, ως καινούργιων νευροπροστατευτικών χημικών ανιχνευτών. Ως κατευθυντήρια γραμμή για την σύνθεση χρησιμοποίησαν τις νευροπροστατευτικές ιδιότητες μικρών ετεροκυκλικών μορίων που παρουσιάζουν δομική συγγένεια με τη ριλουζόλη, την δομή της ενταραβόνης, ενός καινούργιου φαρμάκου για την ALS, καθώς και τα δεδομένα της ερευνητικής ομάδας των Jimonet et al. σχετικά με τις νευροπροστατευτικές ιδιότητες των 6-υποκατεστημένων και 3-υποκατεστημένων παραγώγων της ριλουζόλης. Από αυτές τις ενώσεις, με την δομή N-3-υποκατεστημένων-ιμινο-

βενζοθειαζολινών, επτά παράγωγα χαρακτηρίζονται με νευροπροστατευτική δράση, ισχυρότερη ακόμα και από εκείνη της ριλουζόλης, ενώ τα πυρίδυλο-υποκατεστημένα υποστρώματα έχουν το μεγαλύτερο φαρμακολογικό ενδιαφέρον (Εικόνα 19).<sup>148</sup>

Το ίδιο έτος έγιναν *in vitro* και *in vivo* μελέτες σε διπεπτιδικά προφάρμακα της ριλουζόλης. Ειδικότερα, το παράγωγο **11** (Εικόνα 19) μετατρέπεται αποτελεσματικά στην ένωση και είναι το ίδιο δραστικό με εκείνη τόσο σε ισόποσες όσο και σε τρεις φορές μικρότερη δόση (4.9 mg/kg), καταστέλλοντας την ανάπτυξη καρκινικών όγκων σε ποντίκια με μελάνωμα. Το προφάρμακο έχει εξαιρετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες και δεν αποτελεί υπόστρωμα για κάποιο από τα κύρια ένζυμα CYP, επομένως αναμένεται να μην διακρίνεται από ποικιλία συγκεντρώσεων στο πλάσμα ασθενών. Η παραπάνω εργασία χαρακτηρίζεται ως μια νέα προσθήκη στην σύνθεση αποδοτικών προφαρμάκων της ριλουζόλης.<sup>149</sup>



**Εικόνα 19: Δομές του θειοαναλόγου **8** της ριλουζόλης, των υβριδίων ριλουζόλης-τριαζολίου **9** και **10** και του διπεπτιδικού προφαρμάκου **11**.**

Παράλληλα, έχουν πληθύνει και τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας όπου κατοχυρώνονται προφάρμακα και ανάλογα της ριλουζόλης. Ειδικότερα, η Biohaven Pharmaceuticals έχει δημοσιεύσει τη τελευταία δεκαετία διπλώματα ευρεσιτεχνίας για πληθώρα προφαρμάκων της ριλουζόλης, με σκοπό την μελέτη της δράσης τους σε μεγάλο φάσμα ασθενειών<sup>150</sup>, αλλά και

υποκατεστημένων προφαρμάκων της ως τρόπους αντιμετώπισης του μελανώματος, του καρκίνου του μαστού, του εγκεφάλου και του προστάτη. Η δράση των ανάλογων αναμένεται να εκφράζεται μέσα από την βιομετατροπή τους στο ήπαρ και την απελευθέρωση της ριλουζόλης.<sup>151-154</sup> Πραγματοποιήθηκαν ακόμα *in vivo* μελέτες για την χρήση της ένωσης, των προφαρμάκων και ανάλογων της σε συνδυασμό με ανοσοθεραπεία, στοχεύοντας στη βελτίωση της θεραπευτικής δράσης σε ογκολογικές ασθένειες.<sup>155</sup> Τέλος, συνεχίζονται οι μελέτες σε προφάρμακα της ριλουζόλης, με σκοπό την εύρεση μιας πιο αποδοτικής θεραπείας για την ALS, τα οποία ωστόσο θα μπορούσαν να βρουν εφαρμογή και στις υπόλοιπες ασθένειες με τις οποίες η ριλουζόλη παρουσιάζει συσχέτιση.<sup>156</sup>

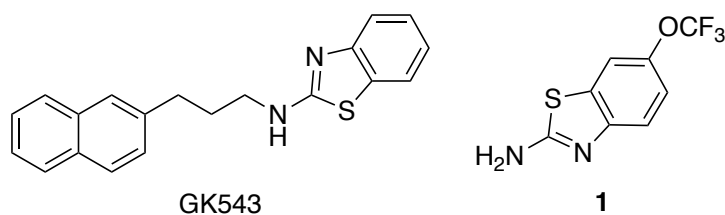
Λόγω της μεγάλης ποικιλίας δράσεων που χαρακτηρίζουν την ριλουζόλη η ανάπτυξη ανάλογων της θα μπορούσε να βρει εφαρμογή σε πολλές ασθένειες. Ως παράγωγο του βενζοθειαζολίου διακρίνεται και ως ελκυστικός στόχος για την ανάπτυξη αντιφλεγμονωδών παραγόντων, σε συνδυασμό με τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις που έχει επιδείξει. Τα παραπάνω ερευνητικά αποτελέσματα φανερώνουν το αδιαμφισβήτητο ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για τις πιθανές δράσεις των προφαρμάκων και ανάλογων της ριλουζόλης, και υπογραμμίζουν την σημασία της περαιτέρω μελέτης τους ως ενώσεις με πιθανή φαρμακολογική δράση.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η ανακάλυψη νέων φαρμάκων με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, τα οποία θα διαθέτουν έναν καινούριο μηχανισμό δράσης και θα είναι απαλλαγμένα από τις ανεπιθύμητες παρενέργειες των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ελκύουν δικαιολογημένα το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας. Ειδικότερα, ενδιαφέρον παρουσιάζει η στόχευση της προσταγλανδίνης E<sub>2</sub>, καθώς αυτό το εικοσανοειδές χαρακτηρίζεται ως κύριος φλεγμονώδης μεσολαβητής, ενώ εντοπίζεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις σε χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις αλλά και σε ποικιλία μορφών καρκίνου.

Τα τελευταία χρόνια, το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών ασχολείται σημαντικά με την ανάπτυξη διάφορων συνθετικών αναστολέων της παραγωγής της PGE<sub>2</sub>. Στα πλαίσια σχεδιασμού και σύνθεσης τέτοιων ενώσεων, αναπτύχθηκε η ένωση GK543, που προκαλεί ισχυρή αναστολή της παραγωγής PGE<sub>2</sub> σε κυτταρικό επίπεδο. Παράλληλα, η ένωση GK543 παρουσιάζει ομοιότητες, από άποψη χημικής δομής, με τη ριλουζόλη. Πρόκειται για ένα φάρμακο με ποικιλία βιολογικών δράσεων που μελετάται εκτενώς για το σχεδιασμό και τη σύνθεση φαρμάκων μεγάλου εύρους.



Εικόνα 20: Δομές ένωσης GK543 και ριλουζόλης (1).

Στην παρούσα εργασία, σκοπός ήταν η σύνθεση νέων αναστολέων της παραγωγής PGE<sub>2</sub>, που είτε αποτελούν ανάλογα της ένωσης GK543 και ταυτόχρονα παράγωγα της ριλουζόλης, είτε συνιστούν ανάλογα της GK543 με μειωμένη λιποφιλικότητα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΣΥΝΘΕΣΗ ΒΕΝΖΟΘΕΙΑΖΟΛΥΛΟ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΩΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΗΣ E<sub>2</sub>

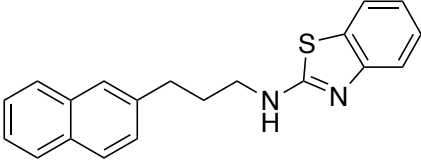
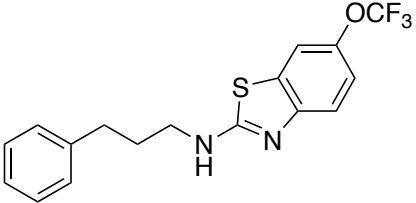
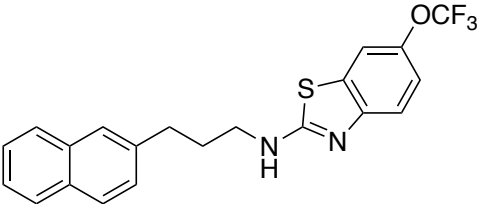
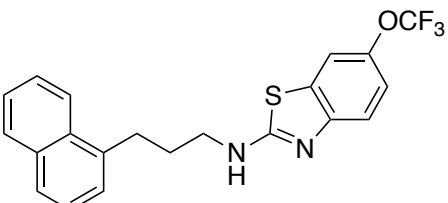
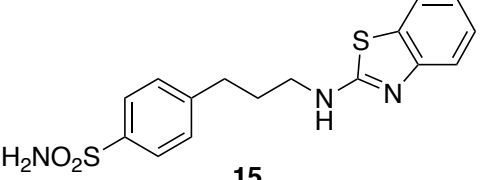
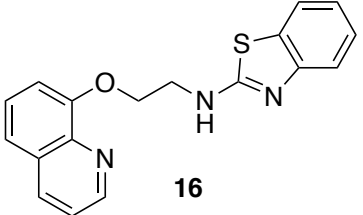
#### 4.1. Σχεδιασμός αναστολέων

Σε προηγούμενες μελέτες που έλαβαν χώρα στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του ΕΚΠΑ, η ένωση GK543 παρουσίασε ισχυρή αναστολή της παραγωγής PGE<sub>2</sub> σε κυτταρικό επίπεδο.<sup>157</sup> Η χημική δομή της ριλουζόλης εμπίπτει στο φάσμα ερευνών για το σχεδιασμό βενζοθειαζόλυλο παραγώγων ως ανάλογα της ένωσης GK543. Επιπλέον, ο σχεδιασμός βενζοθειαζόλυλο παραγώγων με μειωμένη λιποφιλικότητα ως ανάλογες ενώσεις της GK543 συνιστά άλλο ένα θέμα με ιδιαίτερο ενδιαφέρον, όπως και η ένταξη της ριλουζόλης σε παράγωγο υδροξαμικού οξέος.

Οι ενώσεις της παρούσας εργασίας σχεδιάστηκαν ούτως ώστε να μελετηθεί ο ρόλος που πιθανόν να παίζει:

- η συνεισφορά της τριφθορομεθόξυ ομάδας ως υποκαταστάτη του 2-αμινοβενζοθειαζολίου στη δραστικότητα του αναστολέα,
- η θέση υποκατάστασης στον ναφθαλινικό δακτύλιο,
- η αντικατάσταση του ναφθαλινικού δακτυλίου από τον βενζολικό,
- η μείωση της λιποφιλικότητας μέσω της αντικατάστασης μιας μεθυλενομάδας με την ισοστερική ομάδα οξυγόνου και του βενζολικού ή του ναφθαλινικού δακτυλίου με τον ετεροκυκλικό δακτύλιο της κινολίνης,
- η μείωση της λιποφιλικότητας με την εισαγωγή μιας ομάδας σουλφοναμιδίου ως υποκαταστάτη του βενζολικού δακτυλίου.

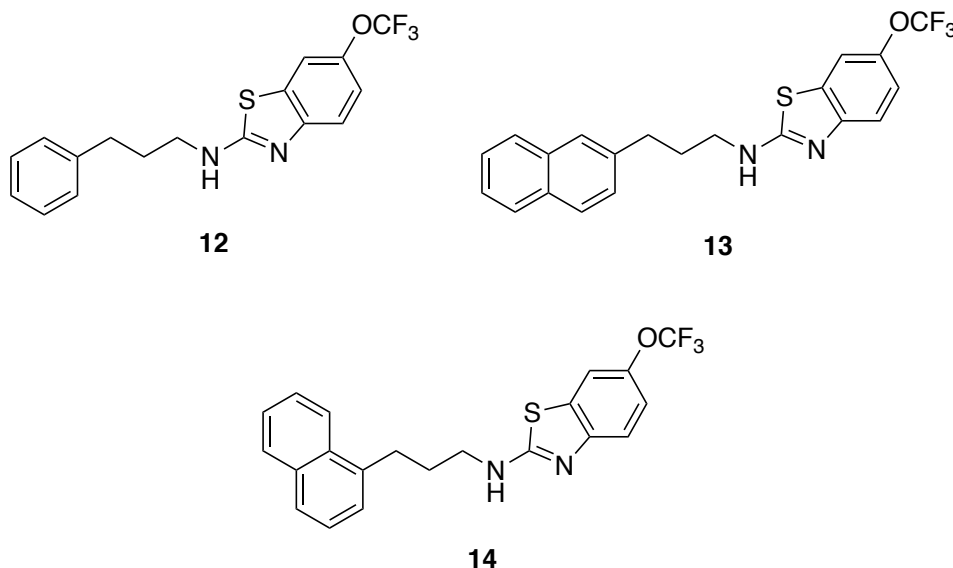
Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται οι ενώσεις που σχεδιάστηκαν, καθώς και οι τιμές CLogP που υποδεικνύουν τη λιποφιλικότητα τους, όπως υπολογίστηκαν με χρήση του ChemBioDraw.

Ένωση	CLogP
 GK543	6.28
 12	6.52
 13	7.69
 14	7.69
 15	3.26
 16	4.68

**Πίνακας 1: Δομές ενώσεων που σχεδιάστηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας και οι αντίστοιχες τιμές CLogP για τη κάθε μία.**

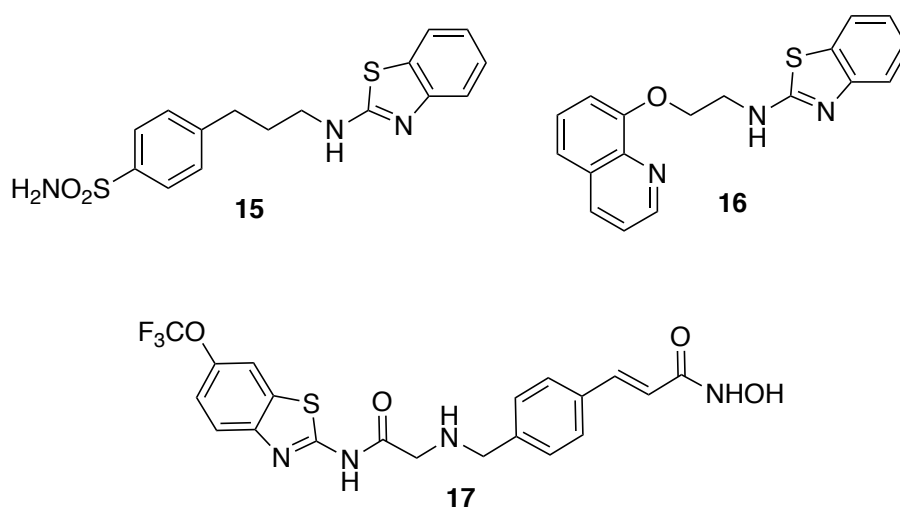
## 4.2. Σύνθεση βενζοθειαζόλυλο παραγώγων

Στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκαν οι συνθέσεις των ενώσεων που παρουσιάζονται στο Σχήμα 4.



Σχήμα 4: Παράγωγα της ριλουζόλης που συντέθηκαν ως πιθανοί αναστολείς της παραγωγής PGE<sub>2</sub>.

Επίσης, έγινε προσπάθεια σύνθεσης των βενζοθειαζόλυλο παραγώγων **15** και **16**. Τέλος, πραγματοποιήθηκε προσπάθεια ένταξης της ριλουζόλης στο παράγωγο υδροξαμικού οξέος **17**. Οι ενώσεις παρουσιάζονται στο Σχήμα 5.



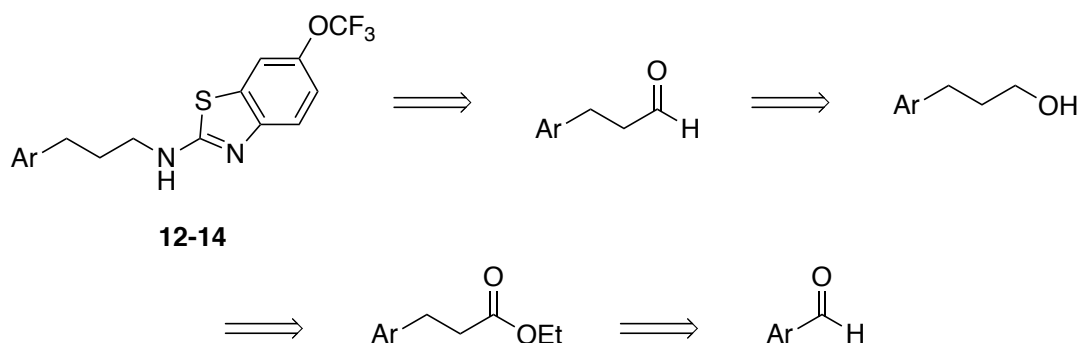
Σχήμα 5: Παράγωγα του βενζοθειαζολίου και παράγωγο της ριλουζόλης ως πιθανοί αναστολείς της παραγωγής PGE<sub>2</sub>.



### 4.3. Σύνθεση βενζοθειαζόλυλο παραγώγων της ριλουζόλης

#### 4.3.1. Ρετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης των αμινών 12, 13 και 14

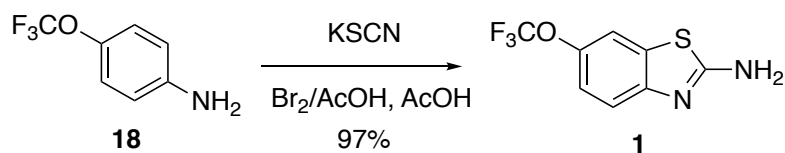
Οι αμίνες 12 έως 14, όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 6, θα μπορούσαν να παραχθούν μέσω αναγωγικής αμίνωσης της κατάλληλης αλδεΐδης με χρήση του 6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινο-βενζο[*d*]θειαζολίου. Η αλδεΐδη θα μπορούσε να προκύψει από την αντίστοιχη αλκοόλη, μετά από αναγωγή του εστέρα της, ο οποίος θα μπορούσε να παρασκευαστεί μετά από ολεφινοποίηση Wittig της αντίστοιχης για κάθε τελικό προϊόν αλδεΐδης και υδρογόνωση.



Σχήμα 6: Ρετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης των αμινών 12 έως 14.

#### 4.3.2. Σύνθεση του *N*-(3-φαινυλοπροπυλο)-6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινο-βενζο[*d*]θειαζολίου (12)

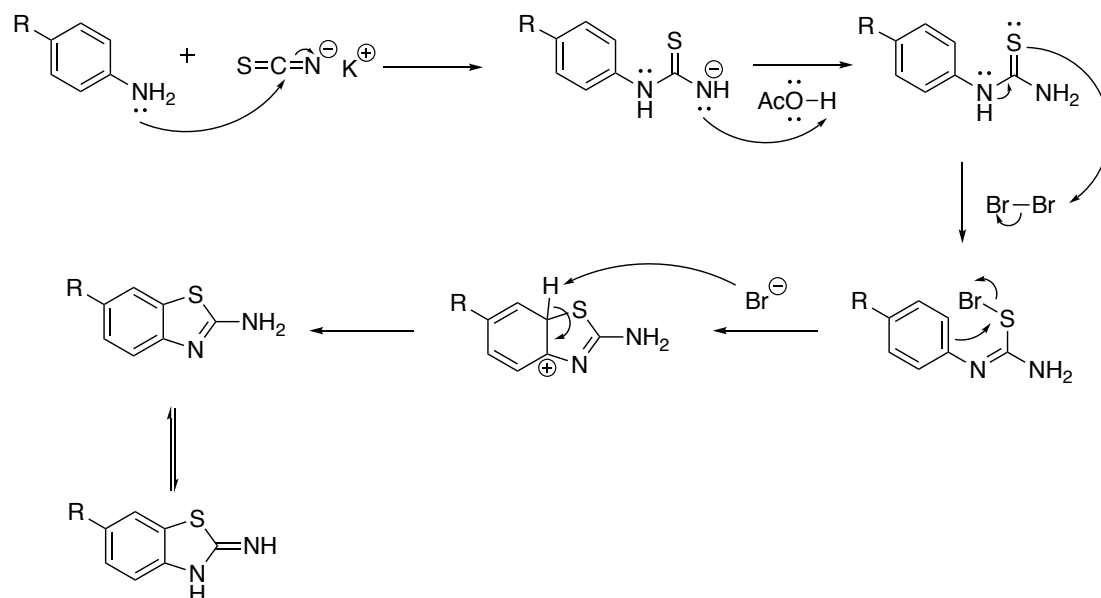
Αρχικά, πραγματοποιείται η αντίδραση Hugershoff όπου η 3-τριφθορομεθοξυ ανιλίνη (18) αντιδρά με το θειοκυανιούχο κάλιο παρουσία βρωμίου, υπό ατμόσφαιρα αργού, προς σχηματισμό του 6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινοβενζο[*d*]θειαζολίου (1).



Σχήμα 7: Αντίδραση Hugershoff προς σχηματισμό της ριλουζόλης (1).

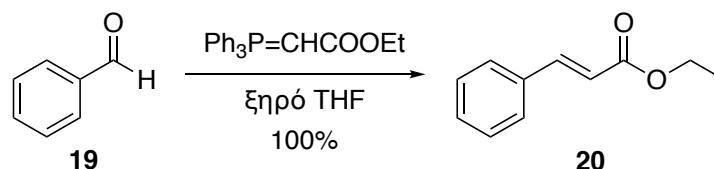
Ο προτεινόμενος μηχανισμός της αντίδρασης Hugershoff περιγράφεται στο Σχήμα 8. Αρχικά, η αμινομάδα της ανιλίνης προσβάλλει τον άνθρακα του θειοκυανιούχου καλίου, οδηγώντας στον σχηματισμό του ενδιάμεσου της αρυλοθειουρίας. Στη συνέχεια η αρυλοθειουρία αντιδρά με το βρώμιο και αυθόρμητα στις συνθήκες της αντίδρασης υπόκειται σε οξειδωτική

κυκλοποίηση, με αποτέλεσμα το σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος **1**, ενώ απελευθερώνεται και υδροβρώμιο.<sup>158,159</sup>



Σχήμα 8: Μηχανισμός της αντίδρασης Hugershoff.<sup>158,159</sup>

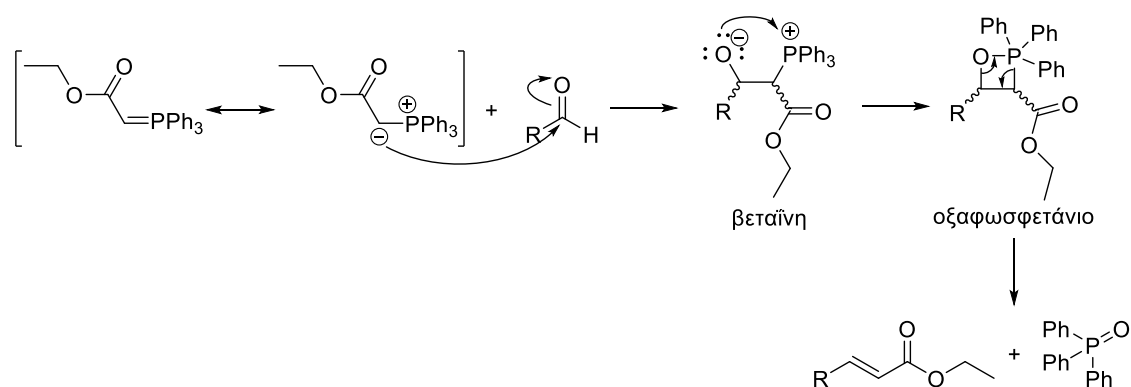
Η αντίδραση ολεφινοποίησης Wittig πραγματοποιείται μεταξύ της βενζαλδεΐδης **19** και του σταθεροποιημένου υλιδίου του φωσφόρου  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$ , υπό θέρμανση, προς σχηματισμό του  $\alpha,\beta$ -ακόρεστου εστέρα **20**.



Σχήμα 9: Αντίδραση ολεφινοποίησης Wittig με σταθεροποιημένο υλίδιο.

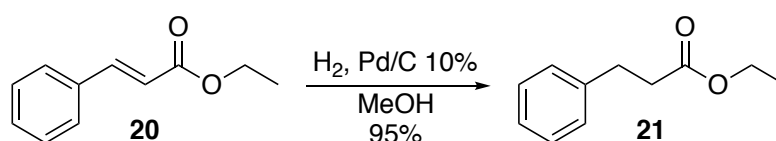
Ο προτεινόμενος μηχανισμός της ολεφινοποίησης Wittig, μεταξύ του σταθεροποιημένου υλιδίου  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$  και της αλδεΐδης παρουσιάζεται στο Σχήμα 10. Αρχικά, ο πυρηνόφιλος άνθρακας του υλιδίου προσβάλλει το καρβονύλιο της αλδεΐδης, με συνέπεια το σχηματισμό του ενδιάμεσου της βεταΐνης. Έπειτα, η βεταΐνη υπόκειται σε ταχύ μετασχηματισμό προς το ενδιάμεσο οξαφωσφετάνιο, με αποτέλεσμα το σχηματισμό του ασταθούς τετραμελούς δακτυλίου. Τα δύο βήματα που περιγράφονται μπορεί να συμβαίνουν ταυτόχρονα, μέσω μιας [2+2] κυκλοπροσθήκης της αλδεΐδης και του υλιδίου, από όπου προκύπτει απευθείας το οξαφωσφετάνιο. Ο

σχηματισμός του σταθερού τριφαινυλοφωσφινόξειδιου κινητοποιεί τη [2+2] κυκλοδιάσπαση και παράγεται ο επιθυμητός α,β-ακόρεστος εστέρας.<sup>160,161</sup>



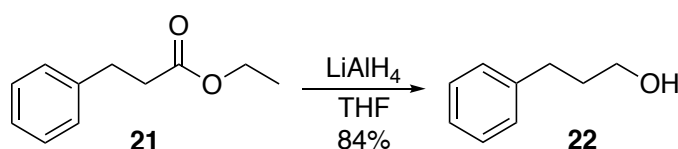
**Σχήμα 10: Μηχανισμός ολεφίνοποίησης Wittig.**<sup>160,161</sup>

Στη συνέχεια, ο εστέρας **20** υπόκειται σε αντίδραση υδρογόνωσης παρουσία καταλυτικής ποσότητας 10% Pd/C, προς την παραλαβή του κορεσμένου εστέρα **21**.



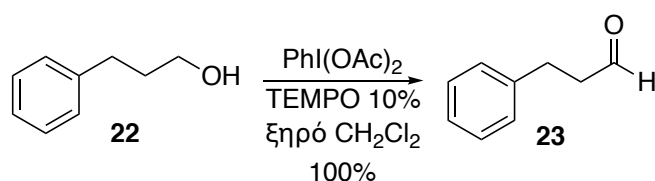
**Σχήμα 11: Αντίδραση καταλυτικής υδρογόνωσης αλκενίου.**

Ακολουθεί η αναγωγή του εστέρα **21** προς την αλκοόλη **22** με LiAlH<sub>4</sub>.



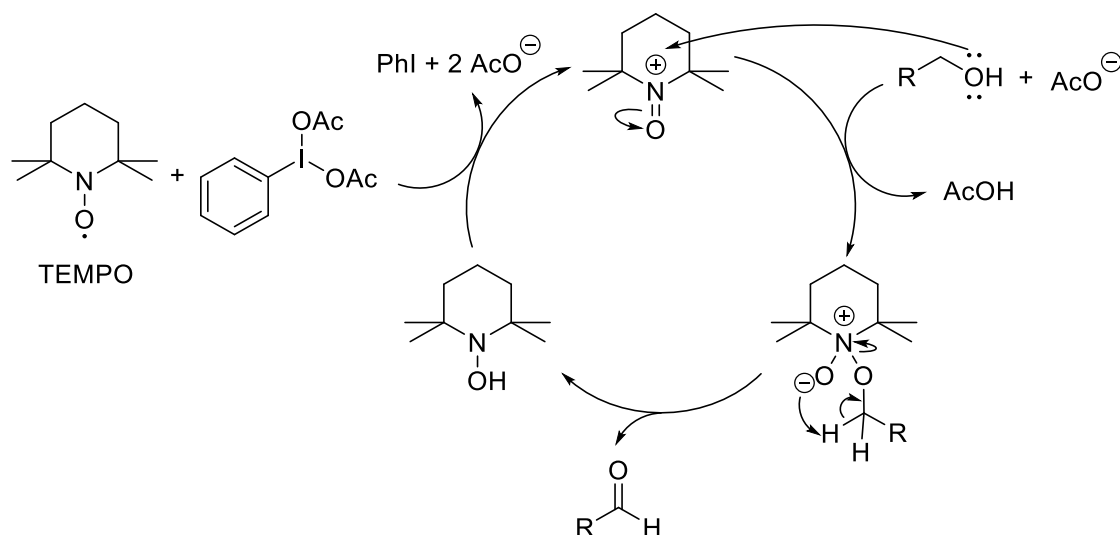
**Σχήμα 12: Αντίδραση αναγωγής εστέρα.**

Σε επόμενο στάδιο, η αλκοόλη **22** οξειδώθηκε προς την αντίστοιχη αλδεΐδη (**23**) με χρήση (διακετοξυιωδο)βενζολίου και TEMPO 10%. Η αλδεΐδη χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω καθαρισμό στο επόμενο στάδιο.



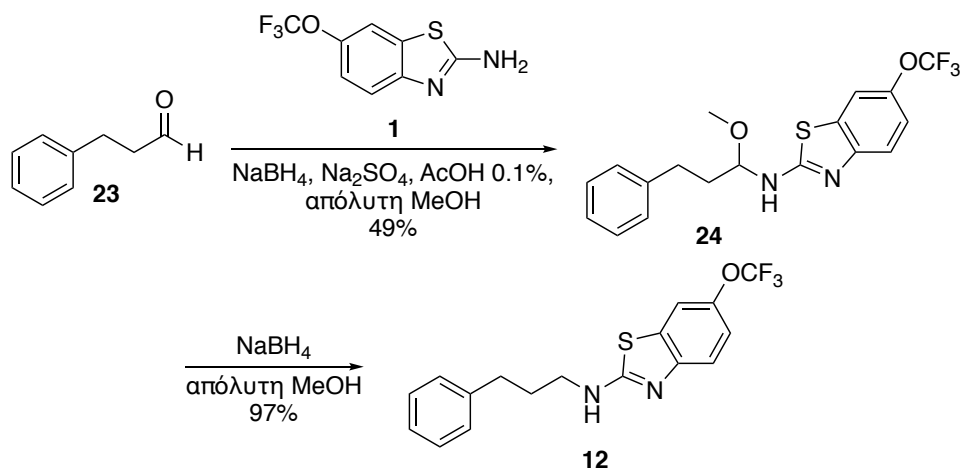
**Σχήμα 13: Αντίδραση οξείδωσης πρωτοταγούς αλκοόλης με TEMPO/ PhI(OAc)<sub>2</sub>.**

Ο προτεινόμενος μηχανισμός καταλυτικής οξείδωσης αλκοολών με χρήση TEMPO περιγράφεται στο Σχήμα 14. Αρχικά, το TEMPO οξειδώνεται από το δευτερογενές οξειδωτικό (διακετοξυϊωδο)βενζόλιο, ώστε να ξεκινήσει ο καταλυτικός κύκλος, απ' όπου και προκύπτει η επιθυμητή αλδεΐδη.<sup>162,163</sup>



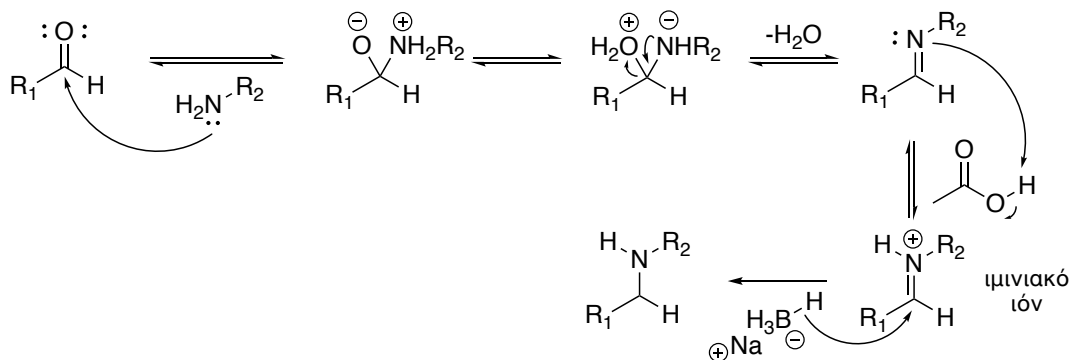
Σχήμα 14: Μηχανισμός καταλυτικής οξείδωσης πρωτοταγούς αλκοόλης από TEMPO/PhI(OAc)<sub>2</sub>.<sup>162,163</sup>

Στη συνέχεια, η αλδεΐδη **23** υπόκειται σε αντίδραση αναγωγικής αμίνωσης με χρήση NaBH<sub>4</sub> παρουσία ξηραντικού Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, με τη ριλουζόλη (**1**), σε διαλύτη απόλυτη μεθανόλη και με την προσθήκη 0.1% AcOH, οδηγώντας στην αμινοακετάλη **24**. Περαιτέρω αναγωγή της αμινοακετάλης **24** με NaBH<sub>4</sub> και θέρμανση, καταλήγει στην παραλαβή του επιθυμητού τελικού προϊόντος **12**.



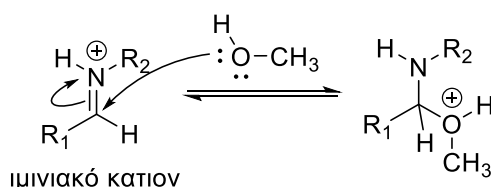
Σχήμα 15: Αντίδραση αναγωγικής αμίνωσης και αναγωγής με NaBH<sub>4</sub>.

Ο προτεινόμενος μηχανισμός της αναγωγικής αμίνωσης, περιλαμβάνει την πυρηνόφιλη προσβολή της αμίνης στο καρβονύλιο της αλδεΐδης, και τον επακόλουθο σχηματισμό ιμινιακού κατιόντος, ενώ ταυτόχρονα απομακρύνεται ένα μόριο νερού. Τέλος, παρουσία αναγωγικού αντιδραστηρίου, σχηματίζεται η επιθυμητή αμίνη (Σχήμα 16).<sup>164,165</sup>



Σχήμα 16: Μηχανισμός αντίδρασης αναγωγικής αμίνωσης.<sup>164,165</sup>

Ο παρατηρούμενος σχηματισμός της αμινοακετάλης ίσως να οφείλεται σε προσβολή του άνθρακα του ιμινιακού κατιόντος, το οποίο σχηματίζεται όπως περιγράφεται στο μηχανισμό της αναγωγικής αμίνωσης, από τη μεθανόλη, πριν την προσθήκη NaBH<sub>4</sub> (Σχήμα 17).



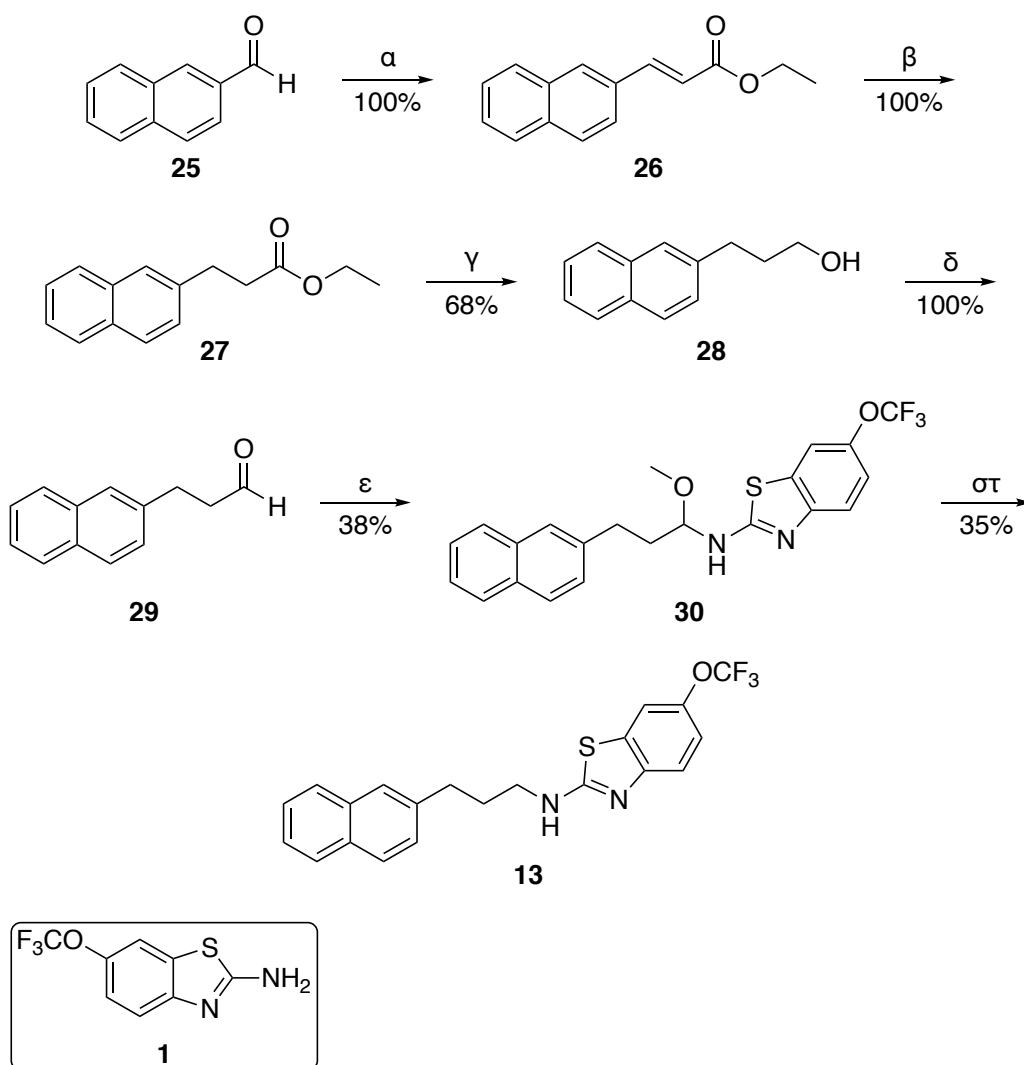
Σχήμα 17: Προτεινόμενος μηχανισμός σχηματισμού αμινοακετάλης.

#### 4.3.3. Σύνθεση της *N*-(3-(ναφθαλινο-2-υλο)προπυλο)-6-(τριφθορομεθοξυ)βενζο[*d*]θειαζολο-2-αμίνης (13)

Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την παρασκευή της *N*-(3-(ναφθαλινο-2-υλο)προπυλο)-6-(τριφθορομεθοξυ)βενζο[*d*]θειαζολο-2-αμίνης (13) είναι η ίδια που ήδη αναφέρθηκε για την σύνθεση της ένωσης 12, με τη διαφορά ότι ως πρώτη ύλη χρησιμοποιήθηκε η 2-ναφθαλδεΐδη (25) αντί της βενζαλδεΐδης (19).

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε αντίδραση ολεφινοποίησης Wittig μεταξύ της 2-ναφθαλδεΐδης (25) και του σταθεροποιημένου υλιδίου του φωσφόρου Ph<sub>3</sub>P=CHCOOEt υπό θέρμανση, οδηγώντας στο σχηματισμό του εστέρα 26.

Ακολούθησε η υδρογόνωση του εστέρα **26** παρουσία καταλυτικής ποσότητας 10% Pd/C προς παραλαβή του κορεσμένου εστέρα **27**. Ο εστέρας **27** ανήχθη προς την αντίστοιχη αλκοόλη **28** με τη χρήση διαλύματος LiAlH<sub>4</sub>. Η αλκοόλη **28** οξειδώθηκε προς την αντίστοιχη αλδεΐδη **29** με χρήση (διακετοξυιωδο)βενζολίου και TEMPO 10%, που χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω καθαρισμό στο επόμενο στάδιο. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε αντίδραση αναγωγικής αμίνωσης της αλδεΐδης **29**, με χρήση NaBH<sub>4</sub>, παρουσία ξηραντικού Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και καταλυτικής ποσότητας AcOH, με την ριλουζόλη (**1**), σε διαλύτη απόλυτη μεθανόλη, οπότε παρήχθη η αμινοακετάλη **30**. Μετά την κατεργασία της με NaBH<sub>4</sub> παρέιχε την αμίνη **13** (Σχήμα 18).

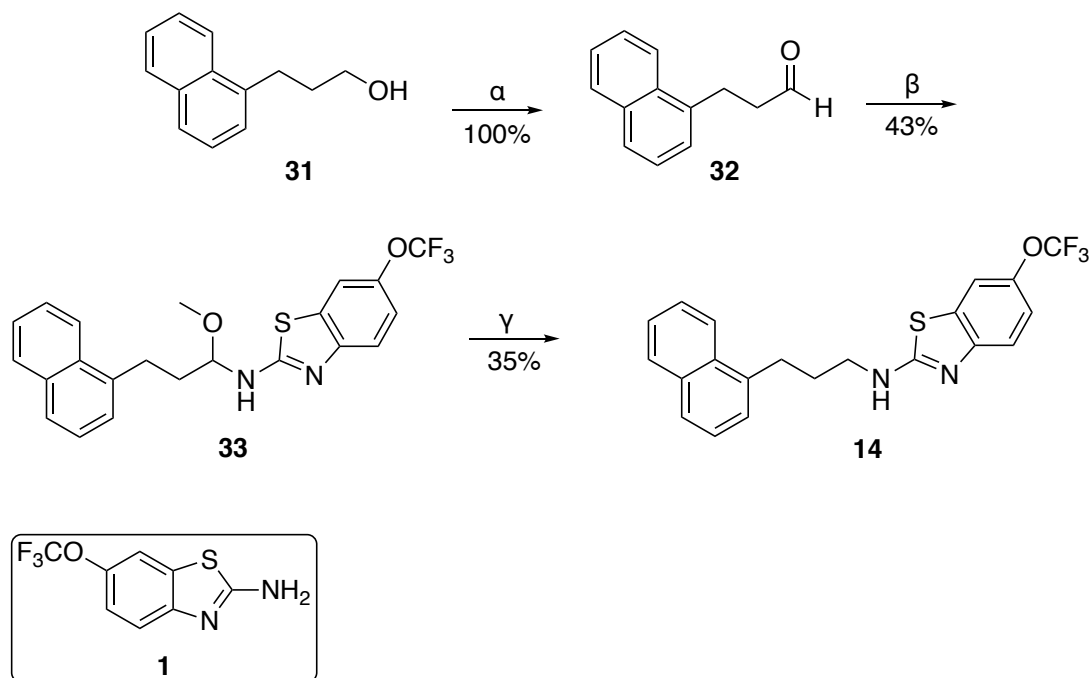


**Σχήμα 18: Σύνθεση ένωσης 13.** α) (Ph)<sub>3</sub>P=CHCOOEt, ξηρό THF, β) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MeOH, γ) LiAlH<sub>4</sub>, THF, δ) PhI(OAc)<sub>2</sub>, TEMPO 10%, ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ε) i) 6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινοβενζο[σ]θειαζόλιο (**1**), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, απόλυτη MeOH, AcOH 0,1%, ii) NaBH<sub>4</sub>, στ) NaBH<sub>4</sub>, απόλυτη MeOH.

#### 4.3.4. Σύνθεση της *N*-(3-(ναφθαλινο-2-υλο)προπυλο)-6-(τριφθορομεθοξυ)βενζο[*d*]θειαζολο-2-αμίνης (**14**)

Για την παρασκευή της *N*-(3-(ναφθαλινο-1-υλο)προπυλο)-6-(τριφθορομεθοξυ)βενζο[*d*]θειαζολο-2-αμίνης **14** η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε είναι αυτή των τριών τελευταίων σταδίων της πορείας που αναφέρθηκε για την σύνθεση των ενώσεων **12** και **13**. Η αλκοόλη **31** συντέθηκε από την υποψήφια διδάκτορα Μαρία Θεοδωροπούλου.

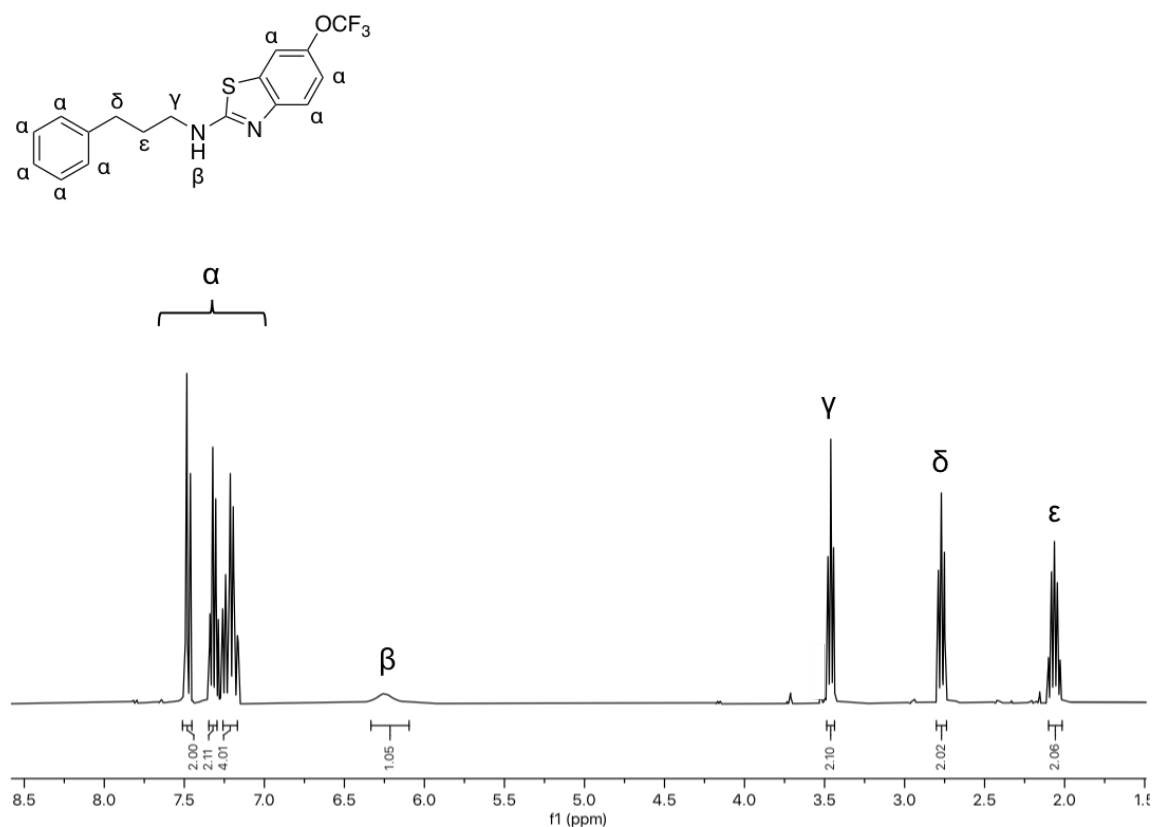
Πιο αναλυτικά, η αλκοόλη **31** οξειδώθηκε προς την αντίστοιχη αλδεΐδη **32** με χρήση (διακετοξυιωδο)βενζολίου και TEMPO 10%, και έπειτα χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω καθαρισμό στο επόμενο στάδιο. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε αντίδραση αναγωγικής αμίνωσης της αλδεΐδης **32**, με χρήση NaBH<sub>4</sub>, παρουσία ξηραντικού Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και καταλυτικής ποσότητας AcOH, με το 6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινο-βενζο[*d*]θειαζόλιο (**1**), σε διαλύτη απόλυτη μεθανόλη, οπότε και παράγεται η αμινοακετάλη **33**, η οποία μετά την περαιτέρω κατεργασία της με NaBH<sub>4</sub>, επιτρέπει το σχηματισμό του τελικού επιθυμητού προϊόντος **14** (Σχήμα 19).



**Σχήμα 19: Σύνθεση ένωσης 14.** α) PhI(OAc)<sub>2</sub>, TEMPO 10%, ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, β) i) 6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινο-βενζο[*d*]θειαζόλιο (**1**), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, απόλυτη MeOH, AcOH 0,1%mol, ii) NaBH<sub>4</sub>, γ) NaBH<sub>4</sub>, απόλυτη MeOH.

#### 4.3.5. Χαρακτηριστικά φάσματα των ενώσεων 12,13 και 14.

Αρχικά, παρατίθεται το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της ένωσης **12** (Σχήμα 20). Σε χημικές μετατοπίσεις 7.51 έως 7.15 ppm συντονίζονται τα οκτώ αρωματικά πρωτόνια. Στα 6.25 ppm συντονίζεται το πρωτόνιο της αμινομάδας ως μια απλή ευρεία κορυφή. Στα 3.46 ppm συντονίζονται ως τριπλή κορυφή τα πρωτόνια που βρίσκονται δίπλα στην αμινομάδα. Στα 2.77 ppm συντονίζονται επίσης ως τριπλή κορυφή τα πρωτόνια του μεθυλενίου που βρίσκονται δίπλα στο βενζολικό δακτύλιο, τα οποία σχάζονται από τα πρωτόνια της μεσαίας μεθυλενομάδας. Τέλος, στα 2.27 έως 2.05 ppm συντονίζονται ως πολλαπλή κορυφή τα πρωτόνια της μεσαίας μεθυλενομάδας, τα οποία σχάζονται από τα πρωτόνια των μεθυλενίων εκατέρωθέν της.

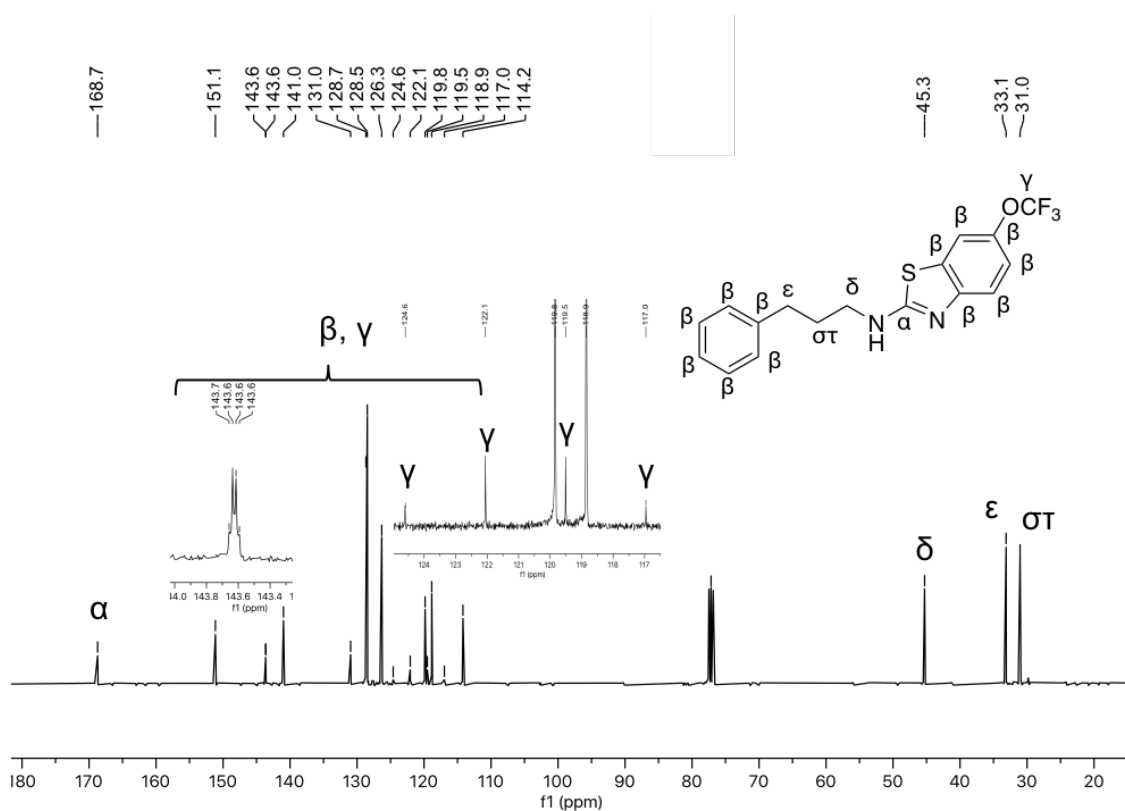


Σχήμα 20: Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της ένωσης **12** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

Στη συνέχεια, παρουσιάζεται το φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  της ένωσης **12** (Σχήμα 21). Σε χημική μετατόπιση 168.7 ppm συντονίζεται ο τεταρτοταγής άνθρακας του βενζοθειαζολικού δακτυλίου που βρίσκεται μεταξύ αζώτου και θείου, ενώ σε χημικές μετατοπίσεις 151.1 έως 114.2 ppm συντονίζονται οι υπόλοιποι αρωματικοί άνθρακες, αλλά και ο άνθρακας της τριφθορομεθόξυ ομάδας.

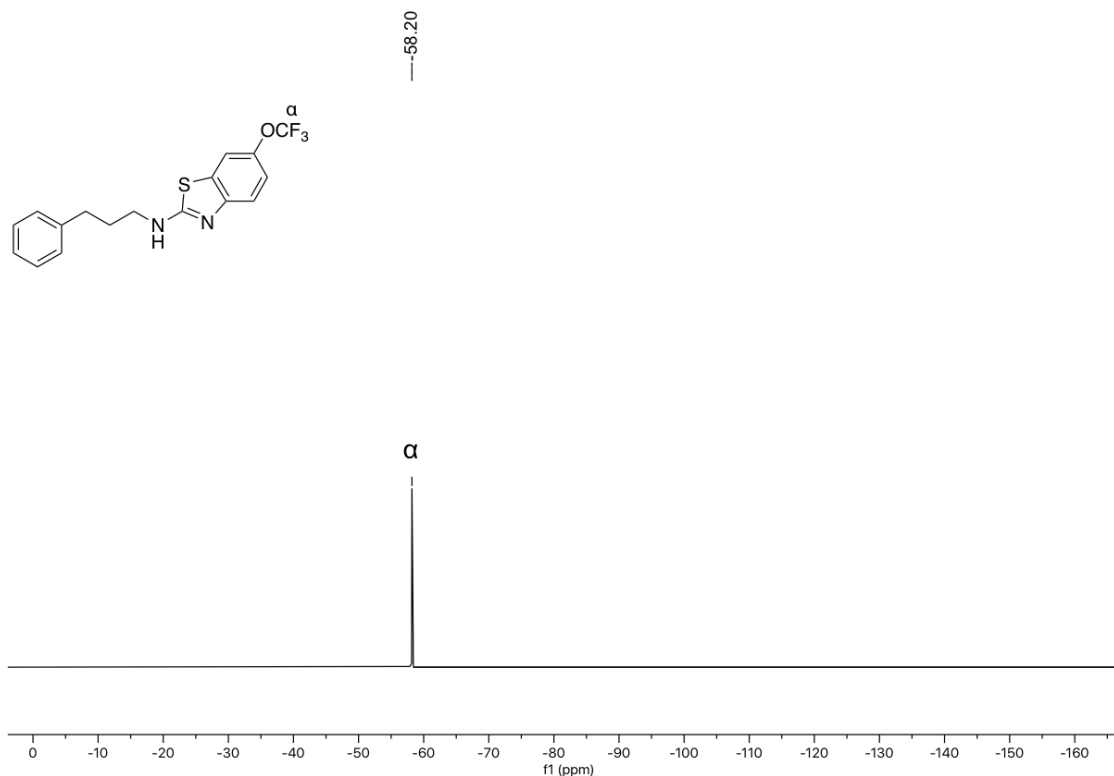


Συγκεκριμένα, ο άνθρακας της τριφθορομεθόξυ ομάδας συντονίζεται ως μια τετραπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης 254.9 Hz καθώς σχάζεται από τα τρία φθόρια που φέρει. Επιπλέον, ο άνθρακας του αμινοβενζοθειαζολικού δακτυλίου που βρίσκεται δίπλα στη τριφθορομεθόξυ ομάδα και συντονίζεται στα 143.7 ppm επίσης σχάζεται από τα φθόρια σε μια τετραπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης 2.1 Hz. Οι κορυφές στα 45.3, 33.1 και 31.0 ppm αντιστοιχούν στους άνθρακες των μεθυλενίων. Πιθανότερο είναι στη μεγαλύτερη χημική μετατόπιση, στα 45.6 ppm, να συντονίζεται ο άνθρακας του μεθυλενίου που βρίσκεται δίπλα στο ηλεκτραρνητικό άτομο αζώτου, και άρα θα είναι πιο αποπροασπισμένος.



Σχήμα 21: Φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  της ένωσης **12** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

Τέλος, παρατίθεται και το φάσμα  $^{19}\text{F-NMR}$  της ένωσης **12** (Σχήμα 22). Σε χημική μετατόπιση -58.2 ppm συντονίζονται τα φθόρια της τριφθορομεθόξυ ομάδας του αμινοβενζοθειαζολικού δακτυλίου.

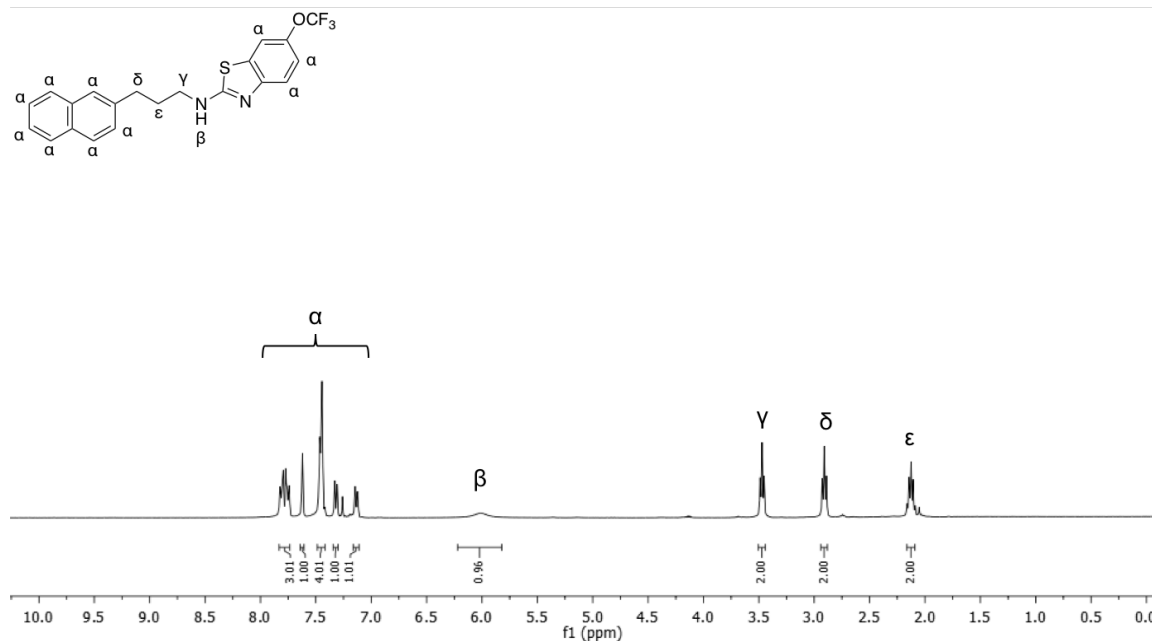


**Σχήμα 22: Φάσμα  $^{19}\text{F}$ -NMR της ένωσης **12** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).**

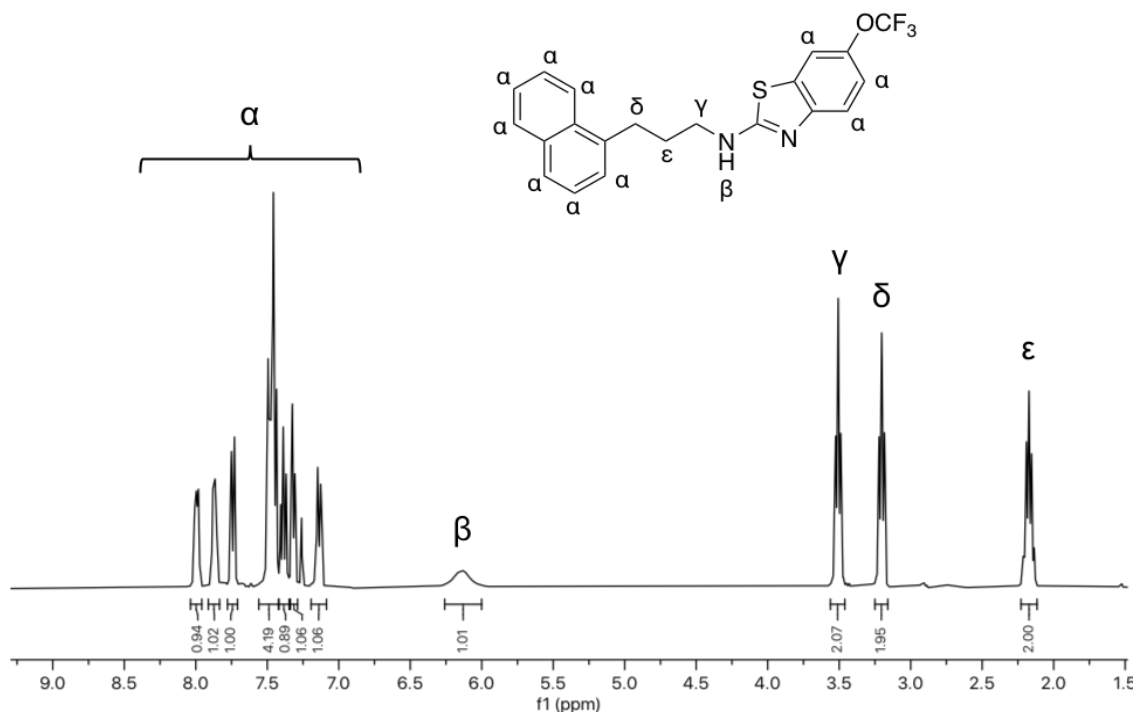
Συγκριτικά, παρατίθενται τα φάσματα των ενώσεων **13** και **14**. Στο Σχήμα 23 παρουσιάζεται το φάσμα  $^1\text{H}$ -NMR της αμίνης **13**. Σε χημικές μετατοπίσεις 7.84 έως 7.13 ppm συντονίζονται τα δέκα αρωματικά πρωτόνια. Στα 6.01 ppm συντονίζεται το πρωτόνιο της αμινομάδας ως μια απλή ευρεία κορυφή. Στην περιοχή συντονισμού των αλειφατικών πρωτονίων παρατηρείται η ίδια εικόνα με αυτή του φάσματος  $^1\text{H}$ -NMR της ένωσης **1**, με μικρές διαφορές στις μετατοπίσεις των πρωτονίων. Στα 3.47 ppm συντονίζονται ως τριπλή κορυφή τα πρωτόνια που βρίσκονται δίπλα στην αμινομάδα, στα 2.91 ppm συντονίζονται επίσης ως τριπλή κορυφή τα πρωτόνια του μεθυλενίου που βρίσκονται δίπλα στο βενζολικό δακτύλιο και τέλος, στα 2.16 έως 2.09 ppm συντονίζονται ως πολλαπλή κορυφή τα πρωτόνια της μεσαίας μεθυλενομάδας.

Στο Σχήμα 24 παρατίθεται το φάσμα  $^1\text{H}$ -NMR της ένωσης **14**. Ανάλογα, σε χημικές μετατοπίσεις 8.03 έως 7.14 ppm συντονίζονται τα δέκα αρωματικά πρωτόνια, στα 6.14 ppm συντονίζεται το πρωτόνιο της αμινομάδας ως μια απλή ευρεία κορυφή, στα 3.51 ppm συντονίζονται ως τριπλή κορυφή τα πρωτόνια που βρίσκονται δίπλα στην αμινομάδα, στα 3.20 ppm συντονίζονται επίσης ως τριπλή κορυφή τα πρωτόνια του μεθυλενίου που βρίσκονται δίπλα

στο βενζολικό δακτύλιο και τέλος, στα 2.16 έως 2.09 ppm συντονίζονται ως πολλαπλή κορυφή τα πρωτόνια της μεσαίας μεθυλενομάδας.



Σχήμα 23: Φάσμα <sup>1</sup>H-NMR της ένωσης 13 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

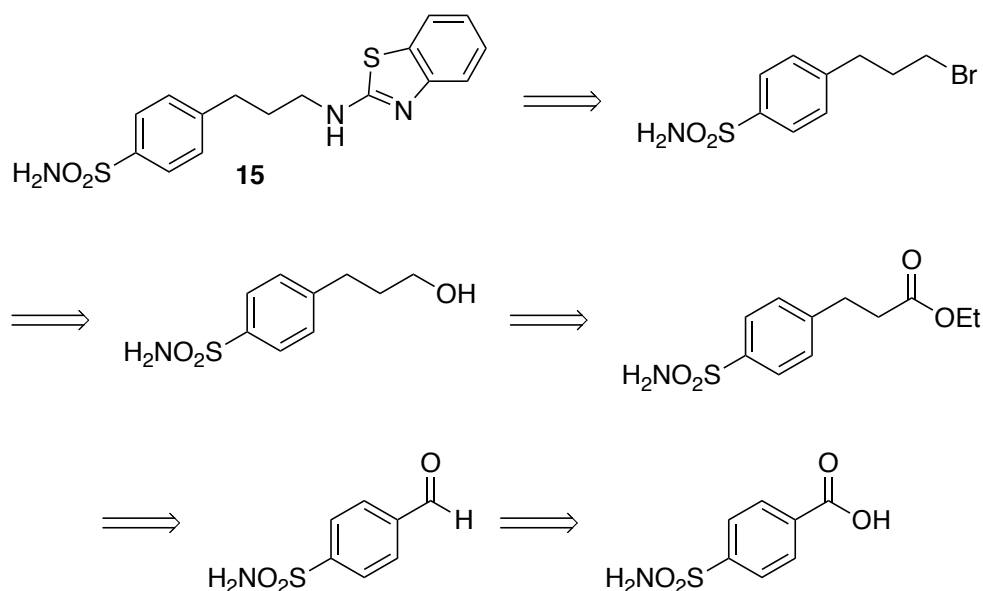


Σχήμα 24: Φάσμα <sup>1</sup>H-NMR της ένωσης 14 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

#### 4.4. Σύνθεση λοιπών παραγώγων

##### 4.4.1. Ρετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης του *N*-(3-(4-σουλφαμοϋλοφαινυλο)προπυλο)-2-αμινο-βενζο[α]θειαζολίου (15)

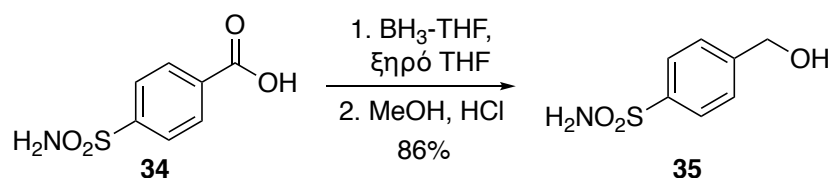
Η ένωση **15**, όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 25, θα μπορούσε να προκύψει μέσω  $S_N2$  υποκατάστασης του αντίστοιχου βρωμιδίου από το 2-αμινοβενζοθειαζόλιο. Το βρωμίδιο θα μπορούσε να προκύψει από την αντίστοιχη αλκοόλη, μετά από αναγωγή του εστέρα της, ο οποίος θα μπορούσε να παρασκευαστεί μετά από ολεφίνοποίηση Wittig της αντίστοιχης αλδεΐδης και υδρογόνωση. Η αλδεΐδη θα μπορούσε να προκύψει από την αντίστοιχη αλκοόλη, μετά από αναγωγή του οξέος της.



Σχήμα 25: Ρετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης της αμίνης **15**.

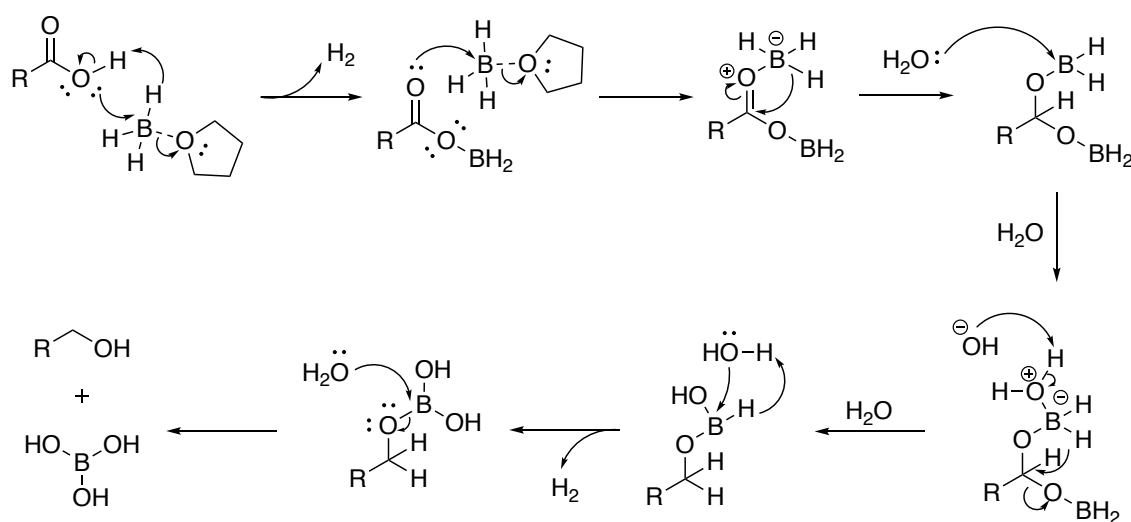
##### 4.4.2 Σύνθεση του *N*-(3-(4-σουλφαμοϋλοφαινυλο)προπυλο)-2-αμινο-βενζο[α]θειαζολίου (15)

Αρχικά, το 4-σουλφαμοϋλοβενζοϊκό οξύ (**34**) υπόκειται σε αναγωγή με χρήση του αντιδραστήριου βοράνιο σε τετραϋδροφουράνιο ( $BH_3-THF$ ), υπό ατμόσφαιρα αργού, και ακολουθεί υδρόλυση προς το 4-(υδροξυμεθυλο)-βενζοσουλφοναμίδιο (**35**).



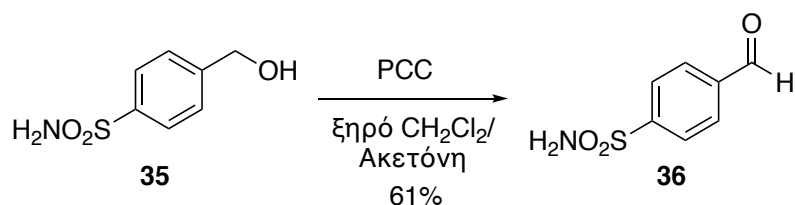
**Σχήμα 26: Αντίδραση αναγωγής με  $\text{BH}_3\text{-THF}$ .**

Ο προτεινόμενος μηχανισμός αναγωγής του καρβοξυλικού οξέος προς την αντίστοιχη αλκοόλη με  $\text{BH}_3\text{-THF}$  περιλαμβάνει την πυρηνόφιλη προσβολή του βορονικού αντιδραστήριου και από τα δύο άτομα οξυγόνου του καρβοξυλικού οξέος, με την ταυτόχρονη έκλυση αερίου  $\text{H}_2$ . Το τελικό προϊόν της αλκοόλης σχηματίζεται μετά την τελευταία μετατόπιση υδριδίου, που οδηγεί στην υδρόλυση (Σχήμα 27).<sup>166</sup>



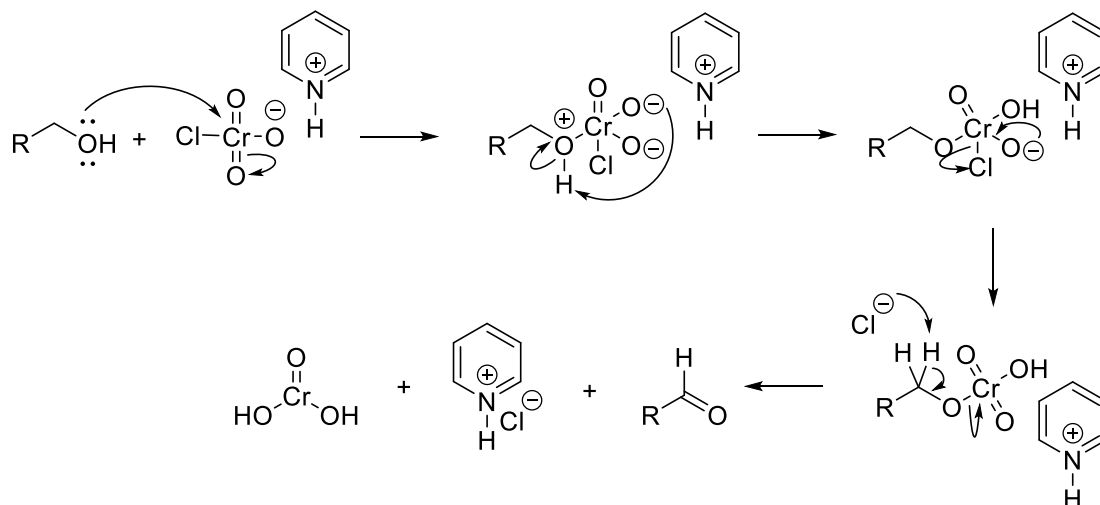
**Σχήμα 27: Μηχανισμός αναγωγής καρβοξυλικού οξέος προς την αντίστοιχη αλκοόλη με  $\text{BH}_3\text{-THF}$ .**<sup>166</sup>

Ακολουθεί η οξείδωση του 4-(υδροξυμεθυλο)-βενζοσουλφοναμιδίου (**35**) προς το 4-φορμυλοβενζοσουλφοναμίδιο (**36**) με χρήση χλωροχρωμικού πυριδινίου (PCC).



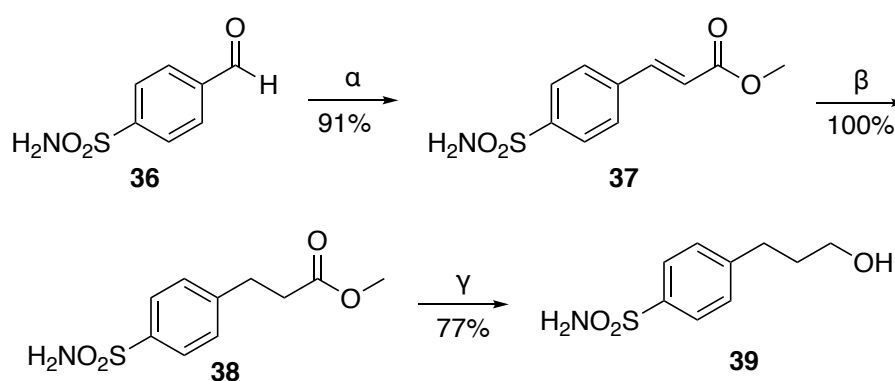
**Σχήμα 28: Αντίδραση οξείδωσης 4-(υδροξυμέθυλο)-βενζοσουλφοναμιδίου με χρήση PCC.**

Ο μηχανισμός οξειδωσης πρωτοταγούς αλκοόλης με χρήση PCC περιγράφεται αναλυτικά στο (Σχήμα 29):



Σχήμα 29: Μηχανισμός οξειδωσης πρωτοταγούς αλκοόλης με PCC.<sup>167</sup>

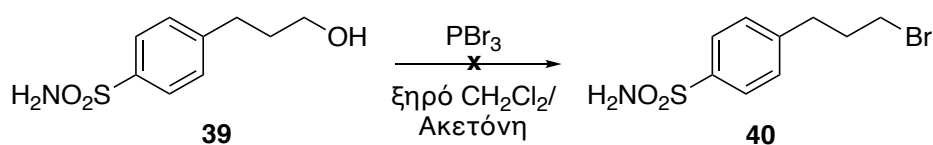
Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση της αλκοόλης **39** με πρώτη ύλη την αλδεΐδη **36**. Αναλυτικότερα, ακολούθησε αντίδραση ολεφινοποίησης Wittig μεταξύ του 4-φορμυλοβενζοσουλφοναμιδίου (**36**) και του σταθεροποιημένου υλιδίου του φωσφόρου  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$ , υπό θέρμανση, οδηγώντας στο σχηματισμό του εστέρα **37**. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε η υδρογόνωσή του εστέρα **27** παρουσία καταλυτικής ποσότητας 10% Pd/C προς παραλαβή του κορεσμένου εστέρα **38**. Ο εστέρας **38** ανήχθη προς την αντίστοιχη αλκοόλη **39** με τη χρήση διαλύματος  $\text{LiAlH}_4$  (Σχήμα 30).



Σχήμα 30: Σύνθεση ένωσης **39**. α)  $(\text{Ph})_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$ , ξηρό THF, β)  $\text{H}_2$ , 10% Pd/C, MeOH, γ)  $\text{LiAlH}_4$ , THF.

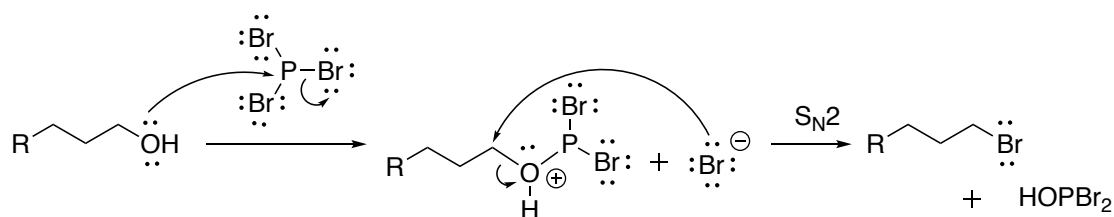
Τέλος, επιχειρήθηκε η αντίδραση πυρηνόφιλης υποκατάστασης τύπου  $\text{S}_{\text{N}}2$  της αλκοόλης **39** με χρήση του  $\text{PBr}_3$ , προκειμένου να παραληφθεί το βρωμίδιο **40**, σε μείγμα διαλυτών ξηρού διχλωρομεθανίου και ακετόνης. Το επιθυμητό τελικό

προϊόν **15** θα μπορούσε να σχηματιστεί μέσω μιας ακόμα  $S_N2$  πυρηνόφιλης υποκατάστασης του αντίστοιχου βρωμιδίου **40** από το 2-αμινοβενζοθειαζόλιο. Από την αντίδραση δεν απομονώθηκε σημαντική ποσότητα καθαρού προϊόντος.



**Σχήμα 31:** Αντίδραση πυρηνόφιλης υποκατάστασης τύπου  $S_N2$  της αλκοόλης **29** με χρήση  $PBr_3$ .

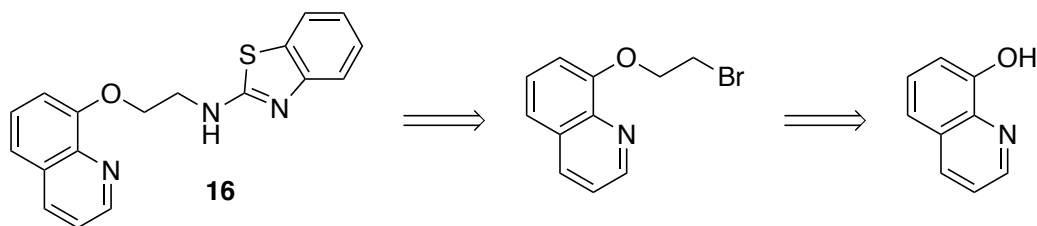
Ο προτεινόμενος μηχανισμός της πυρηνόφιλης υποκατάστασης τύπου  $S_N2$  παρουσιάζεται στο Σχήμα 32. Αρχικά, η αντίδραση της αλκοόλης **39** με  $PBr_3$  περιλαμβάνει τη μετατροπή της υδροξυλομάδας σε μια καλύτερη αποχωρούσα ομάδα και έπειτα ακολουθεί η πυρηνόφιλη προσβολή.<sup>168</sup>



**Σχήμα 32:** Μηχανισμός πυρηνόφιλης υποκατάστασης τύπου  $S_N2$  της αλκοόλης **29** με χρήση  $PBr_3$ .

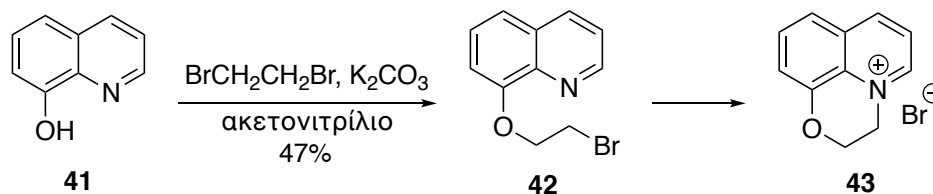
#### 4.4.3. Ρετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης της *N*-(2-(κινολινο-8-υλοξυ)αιθυλο)βενζο[*d*]θειαζολο-2-αμίνης (**16**) και σύνθεση της

Η ένωση **16** θα μπορούσε να προκύψει μέσω  $S_N2$  υποκατάστασης του αντίστοιχου βρωμιδίου από το 2-αμινοβενζοθειαζόλιο. Το βρωμίδιο θα μπορούσε να συντεθεί μέσω αιθεροποίησης τύπου Williamson στο μόριο του 1,2-διβρωμοαιθανίου από την 8-υδροξυκινολίνη (Σχήμα 33).



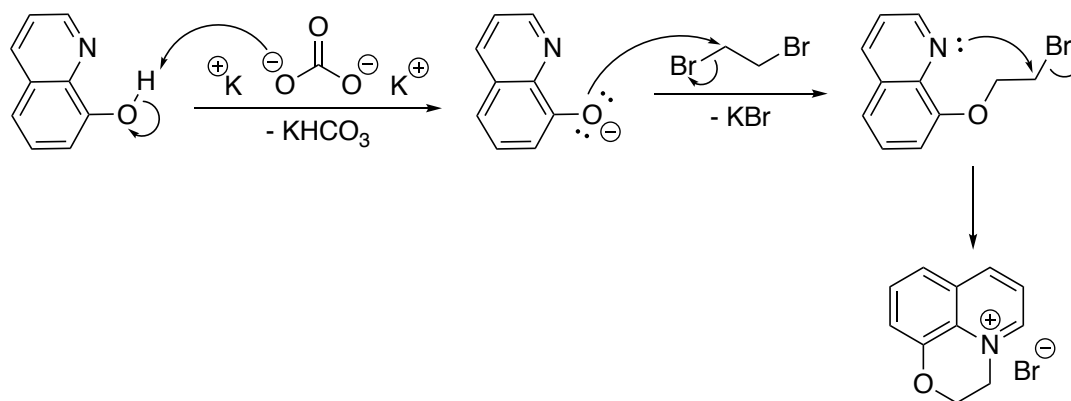
**Σχήμα 33:** Ρετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης της αμίνης **16**.

Ξεκινώντας με πρώτη ύλη τη 8-υδροξυκινολίνη (**41**), πραγματοποιήθηκε αντίδραση αιθεροποίησης τύπου Williamson με το 1,2-διβρωμοαιθάνιο παρουσία βάσης  $K_2CO_3$ , υπό θέρμανση, παράγοντας το βρωμίδιο **42**. Ωστόσο, στις συνθήκες της αντίδρασης, το βρωμίδιο **42** μετατρέπεται αυθόρμητα στο κυκλοποιημένο άλας του **43**.



**Σχήμα 34:** Αντίδραση αιθεροποίησης τύπου Williamson προς το κυκλοποιημένο άλας **43**.

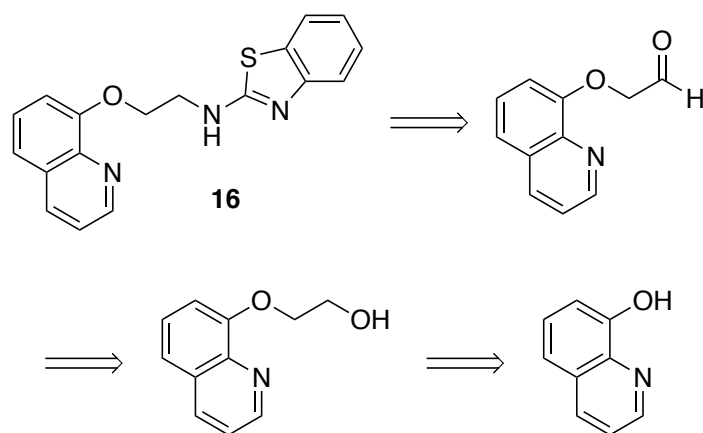
Ο μηχανισμός αιθεροποίησης τύπου Williamson περιλαμβάνει την πυρηνόφιλη υποκατάσταση τύπου  $S_N2$  του ατόμου βρωμίου στο 1,2-διβρωμοαιθάνιο από την αποπρωτονιωμένη, λόγω χρήσης βάσης, 8-υδροξυκινολίνη.<sup>169,170</sup> Στη συνέχεια, πραγματοποιείται ενδομοριακή πυρηνόφιλη υποκατάσταση τύπου  $S_N2$  του ατόμου βρωμίου από το άζωτο της 8-υδροξυκινολίνης, καταλήγοντας στο κυκλοποιημένο άλας, με αντισταθμιστικό ιόν αυτό του βρωμίου (Σχήμα 35).<sup>171</sup>



**Σχήμα 35:** Μηχανισμός αιθεροποίησης τύπου Williamson στην 8-υδροξυκινολίνη.<sup>169–171</sup>

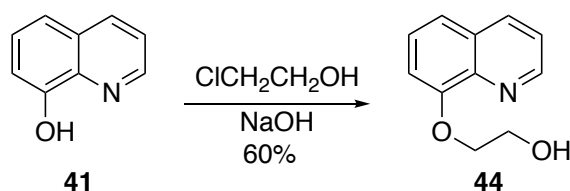
Εναλλακτικά όμως, η ένωση **16** θα μπορούσε να προκύψει μέσω αναγωγικής αμίνωσης αλδεΐδης με χρήση του 2-αμινοβενζοθειαζολίου. Η αλδεΐδη θα μπορούσε να προκύψει από την αντίστοιχη αλκόλη, μετά από αντίδραση αιθεροποίησης τύπου Williamson στην πρώτη ύλη (Σχήμα 36).





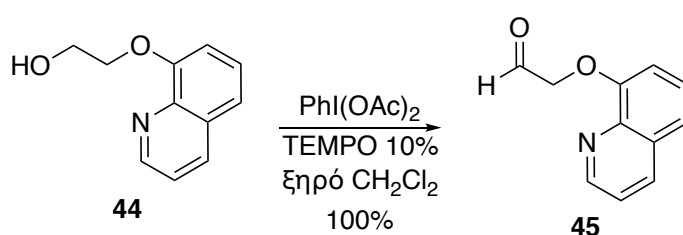
**Σχήμα 36: Εναλλακτική προσέγγιση στη ρετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης της αμίνης 16.**

Αρχικά, η 8-υδροξυκινολίνη (**41**) αντιδρά με τη 2-χλωροαιθανόλη, παρουσία υδροξειδίου του νατρίου, προς σχηματισμό της αλκοόλης **44**.



**Σχήμα 37: Αντίδραση αιθεροποίησης τύπου Williamson.**

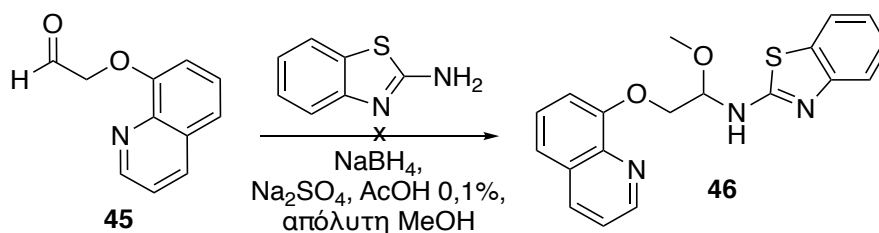
Σε συνέχεια, η αλκοόλη **44** οξειδώνεται προς την αντίστοιχη αλδεΐδη **45** με χρήση (διακετοξυιωδο)βενζολίου και TEMPO 10%. Η αλδεΐδη **45** χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω καθαρισμό στο επόμενο στάδιο.



**Σχήμα 38: Αντίδραση οξείδωσης πρωτοταγούς αλκοόλης με TEMPO/ PhI(OAc)<sub>2</sub> προς αλδεΐδη.**

Τέλος, επιχειρήθηκε αντίδραση αναγωγικής αμίνωσης της αλδεΐδης **45** με το 2-αμινοβενζοθειαζόλιο με χρήση NaBH<sub>4</sub>, παρουσία ξηραντικού Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, σε διαλύτη απόλυτη μεθανόλη, προκειμένου να παραληφθεί η αμινοακετάλη **46**. Το επιθυμητό τελικό προϊόν **16** θα μπορούσε να σχηματιστεί με περαιτέρω αναγωγή της αμινοακετάλης **46** με NaBH<sub>4</sub> και θέρμανση. Από τον καθαρισμό και την επεξεργασία του μείγματος της αντίδρασης απομονώθηκαν 2-αμινο-

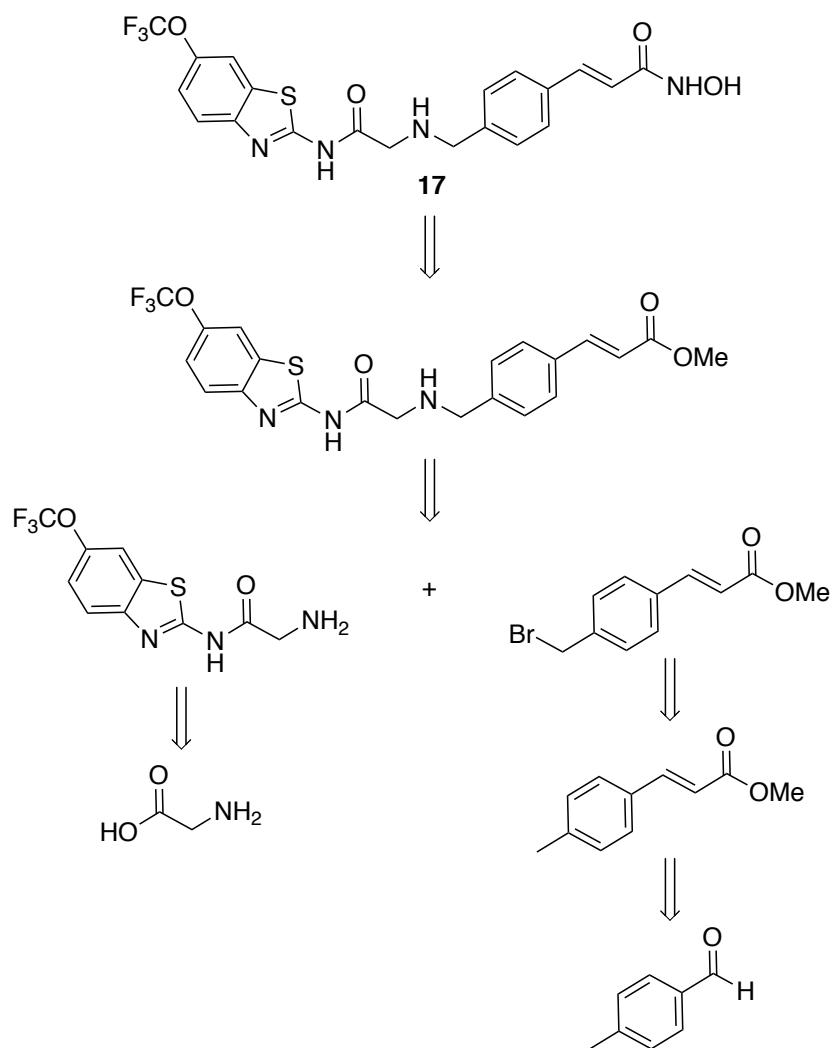
βενζο[*d*]θειαζόλιο, 8-υδροξικινολίνη **41** και 8-(κινολιν-8-υλοξη)αιθανόλη **44**. Ως εκ τούτου, φαίνεται πως η επιθυμητή ένωση δεν δύναται να σχηματιστεί υπό αυτές τις συνθήκες.



Σχήμα 39: Αντίδραση αναγωγικής αμίνωσης.

#### 4.4.4. Ρετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης του (*E*)-*N*-υδροξυ-3-(4-(((2-οξο-2-((6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινο-βενζο[*d*]θειαζολ-2-υλο)αμινο)αιθυλο)αμινο)μεθυλο)φαινυλο)ακρυλαμίδιου (**17**)

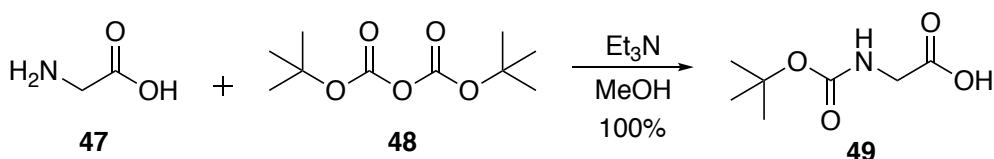
Η ρετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης της ένωσης (*E*)-*N*-υδροξυ-3-(4-(((2-οξο-2-((6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινο-βενζο[*d*]θειαζολ-2-υλο)αμινο)αιθυλο)αμινο)μεθυλο)φαινυλο)ακρυλαμίδιο (**17**) παρουσιάζεται στο Σχήμα 40. Όπως φαίνεται, η υδροξυαμική ομάδα που φέρει η ένωση **17** θα μπορούσε να προκύψει από τον αντίστοιχο εστέρα. Ο εστέρας αυτής θα μπορούσε να προκύψει μέσω  $S_N2$  υποκατάστασης του αντίστοιχου βρωμιδίου από την ελεύθερη αμινομάδα του αντίστοιχου αμιδίου. Το 6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινο-βενζο[*d*]θειαζόλιο θα μπορούσε να συζευχθεί με το αμινοξύ γλυκίνη, προς το σχηματισμό του αμιδίου. Το βρωμίδιο θα μπορούσε να προκύψει από το αντίστοιχο μεθύλιο, ενώ ο εστέρας θα μπορούσε να συντεθεί μετά από ολεφινοποίηση Wittig της αντίστοιχης αλδεΐδης.



Σχήμα 40: Ρετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης της αμίνης 17.

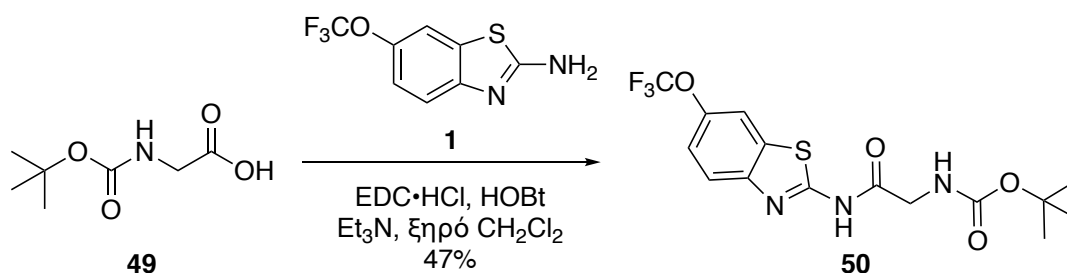
#### 4.4.5. Σύνθεση του (*E*)-*N*-υδροξυ-3-(4-(((2-οξο-2-((6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινο-βενζο[*d*]θειαζολ-2-υλο)αμινο)αιθυλο)αμινο)μεθυλο)φαινυλο)ακρυλαμίδιου (17)

Αρχικά, πραγματοποιείται αντίδραση προστασίας της αμινομάδας του αμινοξέος γλυκίνη, όπου το αμινοξύ γλυκίνη (**47**) αντιδρά με τον (Boc)<sub>2</sub>O (**48**) παρουσία τριαιθυλαμίνης, υπό θέρμανση, προς σχηματισμό του προστατευμένου παραγώγου **49**.



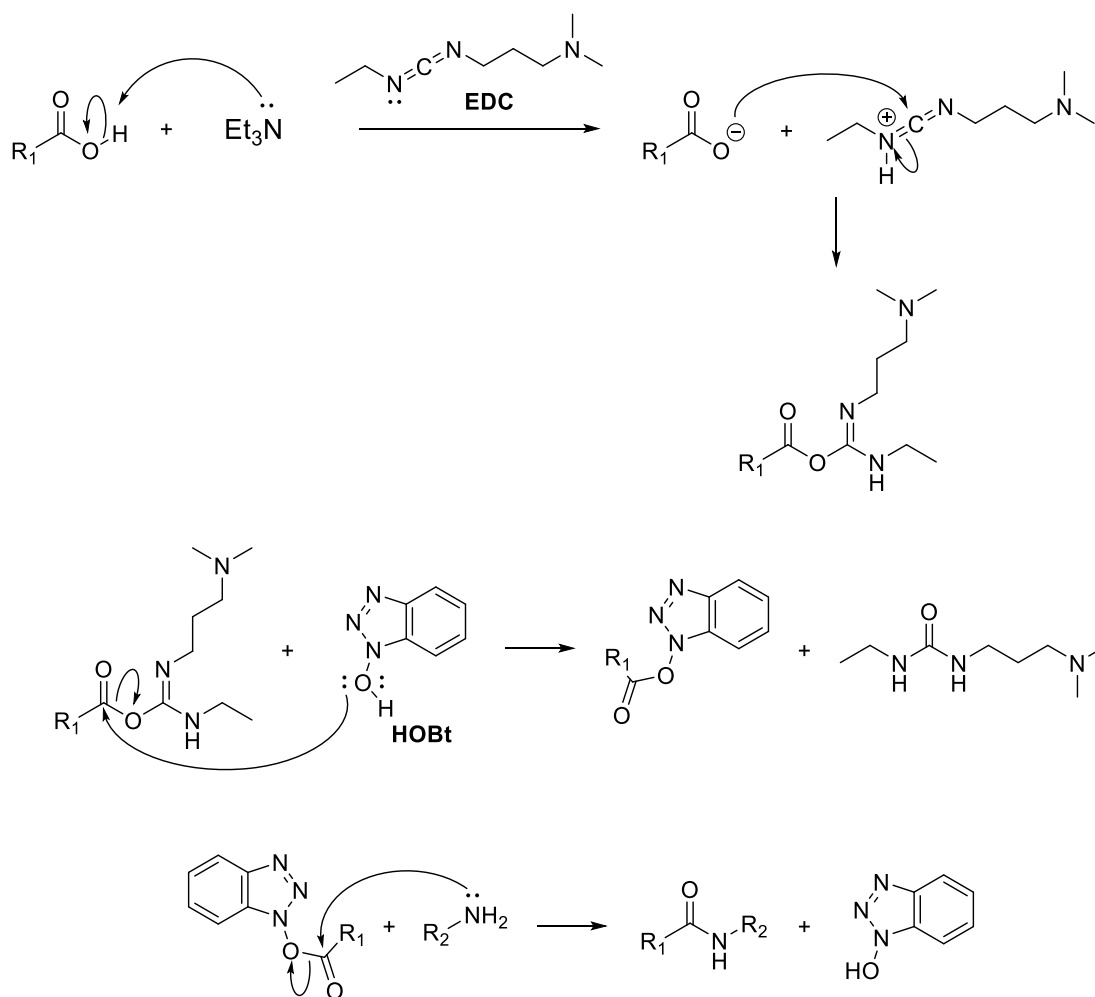
Σχήμα 41: Αντίδραση προστασίας του αμινοξέος γλυκίνη με Boc προστατευτική ομάδα.

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε σύζευξη της Boc-γλυκίνης με τη ριλουζόλη (1) με χρήση του συζευκτικού αντιδραστήριου EDC·HCl, παρουσία HOBt και τριαιθυλαμίνης, προς σχηματισμό του αμιδίου 50.



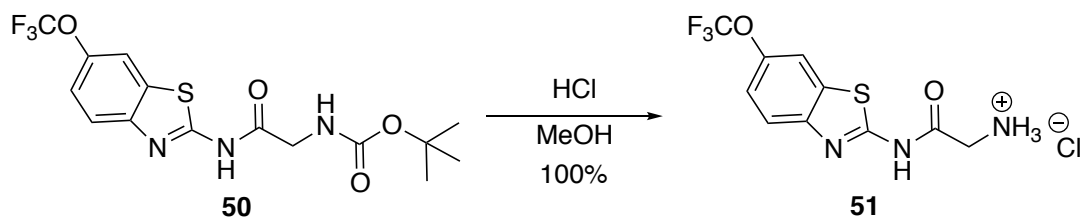
Σχήμα 42: Αντίδραση σύζευξης Boc-Gly-OH με ριλουζόλη (1).

Ο μηχανισμός σύζευξης καρβοξυλικού οξέος με αμίνη, όπως περιγράφεται στο Σχήμα 43, πραγματοποιείται με τη χρήση των συζευκτικών αντιδραστηρίων που αναφέρονται, προς σχηματισμό του αμιδίου:



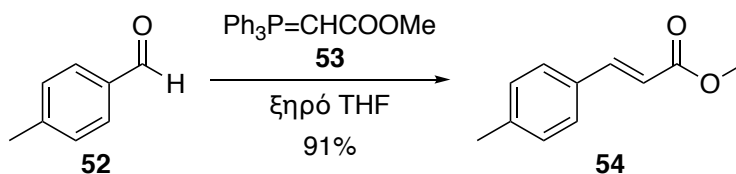
Σχήμα 43: Μηχανισμός σύζευξης προς σχηματισμό αμιδίου με χρήση EDC, HOBt.<sup>172,173</sup>

Ακολουθεί η αντίδραση αποπροστασίας κατά την οποία το αμίδιο **50** αντιδρά με HCl και αποβάλλεται η προστατευτική ομάδα Boc, οδηγώντας στο αντίστοιχο άλας **51**.



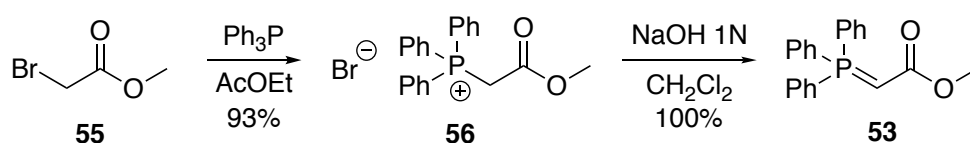
Σχήμα 44: Αντίδραση αποπροστασίας με HCl.

Στη συνέχεια, πραγματοποιείται αντίδραση ολεφιντοποίησης Wittig μεταξύ της αλδεΐδης **52** και του σταθεροποιημένου υλιδίου του φωσφόρου  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$ , υπό θέρμανση, προς σχηματισμό του εστέρα **54**.



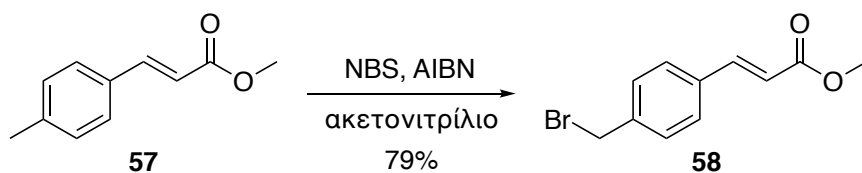
Σχήμα 45: Αντίδραση ολεφιντοποίησης Wittig με σταθεροποιημένο υλίδιο.

Το σταθεροποιημένο υλίδιο **43** παρασκευάστηκε σε δύο στάδια, μετά από αντίδραση του 2-βρωμο-οξικού μεθυλεστέρα (**45**) με τριφαινυλοφωσφίνη και κατεργασία του συντιθέμενου άλατος **46** με NaOH 1 N, όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 46.



Σχήμα 46: Σύνθεση σταθεροποιημένου υλιδίου σε δύο στάδια.

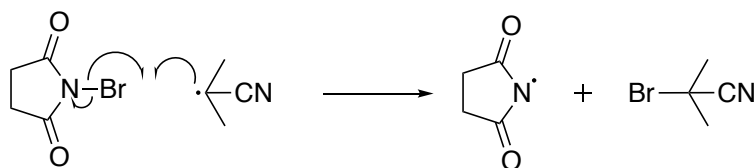
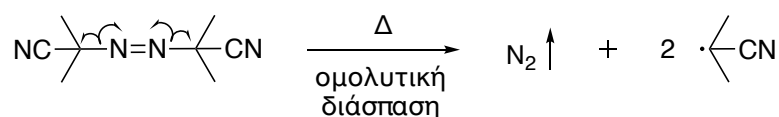
Ακολούθησε αντίδραση βρωμίωσης Wohl-Ziegler προς μετατροπή του α,β-ακόρεστου εστέρα **47** στο βρωμίδιο **48**, η οποία πραγματοποιείται με χρήση NBS και AIBN, σε ακετονιτρίλιο.



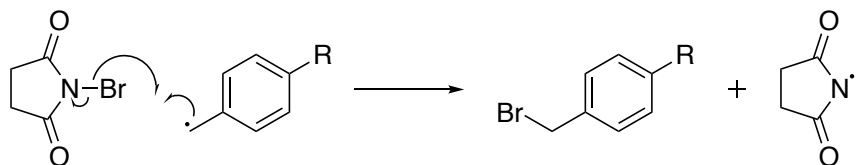
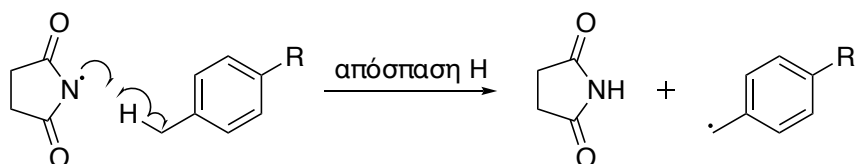
Σχήμα 47: Αντίδραση ριζικής βρωμίωσης με NBS και AIBN.

Ο μηχανισμός ριζικής βρωμίωσης Wohl-Ziegler περιγράφεται στο Σχήμα 48. Πρόκειται για μηχανισμό ελεύθερων ριζών όπου το AIBN χρησιμοποιείται ως εκκινητής στην αντίδραση. Η αντίδραση δεν λαμβάνει χώρα εάν δεν υπάρχει έστω ίχνος του εκκινητή στο περιβάλλον της. Το *N*-βρωμοσουκινιμίδιο αποτελεί έναν υψηλά τοποεκλεκτικό βρωμιωτικό παράγοντα σε θέσεις όπως η βενζυλική. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, η απόσπαση ενός υδρογόνου από το υπόστρωμα πραγματοποιείται από τη ρίζα του σουκινιμιδίου. Ο παρών μηχανισμός ευνοείται παρουσία διαλυτών όπως το ακετονιτρίλιο, όπου το NBS είναι ευδιάλυτο. Κατά το στάδιο της διάδοσης σχηματίζεται το επιθυμητό προϊόν και η ρίζα του σουκινιμιδίου, η οποία είναι διαθέσιμη να αντιδράσει στον επόμενο κύκλο της αλυσιδωτής αντίδρασης<sup>174,175</sup>.

Έναρξη



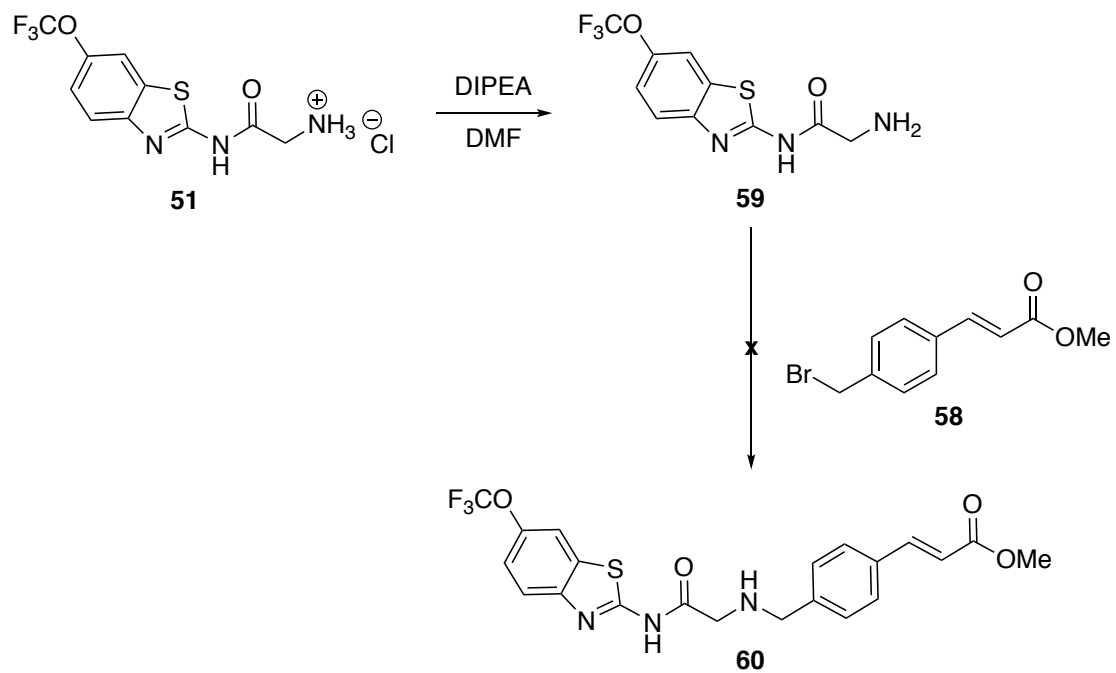
Διάδοση



**Σχήμα 48: Μηχανισμός ριζικής βρωμίωσης Wohl-Ziegler.**

Τέλος, επιχειρήθηκε η αντίδραση πυρηνόφιλης υποκατάστασης τύπου  $S_N2$  του βρωμιδίου **58** από την αμίνη **59**. Η τελευταία προκύπτει μετά από αντίδραση του άλατος **51** με DIPEA. Από την επεξεργασία και τον καθαρισμό του μείγματος της αντίδρασης απομονώθηκε ριλουζόλη (**1**), γλυκίνη (**47**), βρωμίδιο

**58** και αμίνη **59**. Θεωρείται πως το προϊόν δεν δύναται να σχηματιστεί υπό αυτές τις συνθήκες.



Σχήμα 49: Μηχανισμός πυρηνόφιλης υποκατάστασης τύπου  $\text{S}_{\text{N}}2$ .

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ – ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΙ ΕΝΩΣΕΩΝ

#### 5.1. Γενικό πειραματικό μέρος

##### 5.1.1. Αντιδραστήρια και διαλύτες

Τα αντιδραστήρια και οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία ήταν εμπορικώς διαθέσιμα προϊόντα των εταιριών Sigma-Aldrich, Fluka, Merck και Alfa Aesar. Η καθαρότητα των αντιδραστηρίων ήταν 99% και άνω (εκτός και αν δηλώνεται διαφορετικά) και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Τα μοριακά κόσκινα που χρησιμοποιήθηκαν για την ξήρανση των διαλυτών ήταν διαμέτρου 4 Å.

##### 5.1.2. Χρωματογραφικός έλεγχος αντιδράσεων

Ο έλεγχος για την πορεία των αντιδράσεων και την καθαρότητα των ενώσεων που συντέθηκαν έγινε με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (Thin Layer Chromatography, TLC) για την οποία χρησιμοποιήθηκαν φύλλα αλουμινίου 0,25 mm επιστρωμένα με silica gel και φθορίζον υλικό που απορροφά στα 254 nm της εταιρίας Merck (silica gel 60 F<sub>254</sub>).

Για τον χρωματογραφικό χαρακτηρισμό των ενώσεων μετρήθηκαν οι συντελεστές ανάσχεσης (Rf) σε διαφορετικά συστήματα ανάπτυξης. Τα συστήματα ανάπτυξης που χρησιμοποιήθηκαν είναι:

- |    |                                           |                           |       |
|----|-------------------------------------------|---------------------------|-------|
| 1. | Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας | (PE/AcOEt)                | 9:1   |
| 2. | Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας | (PE/AcOEt)                | 8:2   |
| 3. | Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας | (PE/AcOEt)                | 7:3   |
| 4. | Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας | (PE/AcOEt)                | 75:25 |
| 5. | Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας | (PE/AcOEt)                | 1:1   |
| 6. | Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας | (PE/AcOEt)                | 4:6   |
| 7. | Χλωροφόρμιο / μεθανόλη                    | (CHCl <sub>3</sub> /MeOH) | 8:2   |



Για την εμφάνιση των χρωματογραφιών χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω μέθοδοι: υπεριώδης ακτινοβολία (254 nm), ψεκασμός με διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος 7.5% σε αιθανόλη και θέρμανση και ψεκασμός με διάλυμα νινυδρίνης 5% σε αιθανόλη και θέρμανση.

### **5.1.3. Χρωματογραφικός καθαρισμός ενώσεων**

Ο καθαρισμός των προϊόντων που συντέθηκαν πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης. Η έκλουση έγινε είτε με την εφαρμογή πίεσης αέρα στο επάνω μέρος της στήλης (flash column chromatography), είτε με τη δύναμη της βαρύτητας (gravity column chromatography). Στις στήλες τύπου flash χρησιμοποιήθηκε silica gel 60 (230-400 mesh) της Merck ενώ στη βαρυτική στήλη χρησιμοποιήθηκε silica gel 60 (70-230 mesh) της Merck. Τα συστήματα έκλουσης που χρησιμοποιήθηκαν αναφέρονται για κάθε προϊόν ξεχωριστά.

Στη συνέχεια, περιγράφονται οι γενικές μέθοδοι παρασκευής, οι φυσικές σταθερές και τα φασματοσκοπικά δεδομένα που ελήφθησαν για τις ενώσεις που συντέθηκαν.

### **5.1.4. Χαρακτηρισμός Ενώσεων**

#### Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR)

Οι ενώσεις που συντέθηκαν χαρακτηρίστηκαν και ταυτοποιήθηκαν με  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  και  $^{19}\text{F}$  φασματοσκοπία NMR. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε όργανο 200 MHz Varian τύπου Mercury και 400 MHz Bruker τύπου Avance NEO. Τα φάσματα  $^{13}\text{C}$  και  $^{19}\text{F}$  είναι αποσυζευγμένα (proton decoupled).

Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή των δειγμάτων ήταν  $\text{CDCl}_3$  και  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Η κλίμακα των χημικών μετατοπίσεων στα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR είναι βαθμονομημένη σύμφωνα με τη χημική μετατόπιση του πρωτονιωμένου συστατικού, που βρίσκεται ως πρόσμιξη στους δευτεριωμένους διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν. Οι τιμές αυτές ορίστηκαν βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων και είναι:  $\text{CDCl}_3$  (7.26 ppm, χημική μετατόπιση πρόσμιξης  $\text{CHCl}_3$ ) και  $\text{CD}_3\text{OD}$  (3.31 ppm, χημική μετατόπιση πρόσμιξης  $\text{CH}_3\text{OH}$ )<sup>176</sup>. Σε αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν σε όργανο 200 MHz Varian τύπου Mercury η βαθμονόμηση της κλίμακας στα φάσματα

$^{19}\text{F}$  έγινε βάσει εξωτερικού προτύπου που περιέχει  $\text{CF}_3\text{COOH}$  σε διαλύτη  $\text{CDCl}_3$ , όπου η χημική μετατόπιση του  $\text{CF}_3\text{COOH}$  ορίζεται, κατά σύμβαση, να βρίσκεται στην αρχή της κλίμακας ( $\delta = 0$  ppm). Σε αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν σε όργανο 400 MHz Bruker τύπου Avance NEO η βαθμονόμηση της κλίμακας στα φάσματα  $^{19}\text{F}$  έγινε βάσει εξωτερικού προτύπου που περιέχει  $\text{CHF}_3$  σε διαλύτη  $\text{CDCl}_3$ , όπου η χημική μετατόπιση του  $\text{CHF}_3$  ορίζεται, κατά σύμβαση, να βρίσκεται στην αρχή της κλίμακας ( $\delta = 0$  ppm).

### Φασματομετρία μάζας

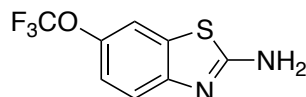
Τα φάσματα μάζας ελήφθησαν σε όργανο φασματομετρίας μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας Bruker Maxis Impact με την τεχνική του ιονισμού μέσω ηλεκτροψεκασμού.

### Σημείο τήξης

Τα σημεία τήξης των ενώσεων μετρήθηκαν σε συσκευή Buchi 530 και δεν δίνονται διορθωμένα.

## **5.2. Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί ενώσεων**

### **6-(Τριφθορομεθοξυ)-2-αμινο-βενζο[d]θειαζόλιο (1)**



Σε διάλυμα 4-(τριφθορομεθοξυ)-ανιλίνης (3.00 mmol 531 mg) σε οξικό οξύ (6.0 mL) προστίθεται θειοκυανιούχο κάλιο (12.00 mmol, 1170 mg) και βρώμιο (4.50 mmol, 0.2 mL) διαλυμένο σε οξικό οξύ (1.5 mL). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 24 ώρες, σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια στο μείγμα της αντίδρασης προστίθεται υδατικό διάλυμα  $\text{NaHCO}_3$  10% (200 mL). Ακολουθούν εκχυλίσεις με νερό (3 x 50 mL) και οξικό αιθυλεστέρα (3 x 50 mL). Οι οργανικές φάσεις συλλέγονται και ξηραίνονται με άνυδρο  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν παραλαμβάνεται με χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλουσης με σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης PE/AcOEt 7:3 έως PE/AcOEt 1:1.

Υποκίτρινο στερεό. Απόδοση: 97%. Σημείο Τήξεως: 114-115 °C (βιβλ.<sup>94</sup>: 113-114 °C).

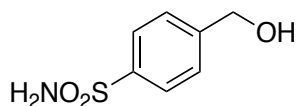
Σύστημα ανάπτυξης: PE/AcOEt 7:3. R.f.= 0.20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50 – 7.37 (2H, m, ArH), 7.24 – 7.07 (1H, m, ArH), 6.31 (2H brs, NH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.6, 150.6, 144.2 (q, *J* = 1.9 Hz), 132.0, 120.7 (q, *J* = 255.2 Hz, CF<sub>3</sub>), 119.8, 119.1, 114.2.

<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -16.3 (OCF<sub>3</sub>).

#### 4- (Υδροξυμεθυλο)-βενζοσουλφοναμίδιο<sup>177</sup> (35)



Σε τρίλαιμη σφαιρική φιάλη που έχει ξηρανθεί με φλόγα και υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται 4-σουλφαμοϋλοβενζοϊκό οξύ (7.45 mmol, 1.5 g) διαλυμένο σε τετραϋδροφουράνιο (120 mL). Σε θερμοκρασία 0 °C, μέσα σε διάστημα 30 λεπτών και υπό συνεχή ανάδευση, προστίθεται το διάλυμα του BH<sub>3</sub>-THF σε τετραϋδροφουράνιο 1 M (29.80 mmol, 30 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Σε θερμοκρασία 0 °C προστίθεται μεθανόλη (37 mL) και ακολουθεί μετά από 15 λεπτά υδατικό διάλυμα υδροχλωρίου 2 M (75 mL) αργά και υπό ανάδευση. Η αντίδραση αφήνεται υπό ατμόσφαιρα αργού για 3 μέρες. Ακολουθεί απομάκρυνση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση και πραγματοποιούνται διαδοχικές εκχυλίσεις με κορεσμένο διάλυμα NaCl και οξικό αιθυλεστέρα (5 x 80 mL), υδατικό διάλυμα NaHCO<sub>3</sub> 10% και οξικό αιθυλεστέρα (3 x 50 mL). Οι συνδυασμένες οργανικές φάσεις συλλέγονται και ξηραίνονται με άνυδρο Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν παραλαμβάνεται με ανακρυστάλλωση από σύστημα διαλυτών οξικού αιθυλεστέρα και πετρελαϊκού αιθέρα αναλογίας 1:1.

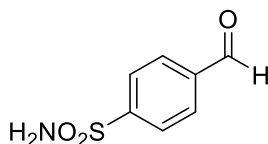
Λευκό στερεό. Απόδοση: 86%. Σημείο Τήξεως: 116-118 °C

Σύστημα ανάπτυξης: CHCl<sub>3</sub>/ MeOH, 80:20. R.f.= 0.52.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.89 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz.), 7.53 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 4.70 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  147.4, 143.4, 127.9, 127.1, 64.2.

#### 4-Φορμυλοβενζοσουλφοναμίδιο (36)



Σε αναδευόμενο διάλυμα PCC (11.75 mmol, 2.5 g) σε ακετόνη και διχλωρομεθάνιο με αναλογία 1:1, προστίθεται αλκοόλη **35** (5.87 mmol, 1.1 g) στάγδην και σε θερμοκρασία 0 °C. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 5 ώρες και 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Το μείγμα της αντίδρασης διηθείται από μείγμα celite/σίλικα αναλογίας 1:2 και ακολουθούν εκπλύσεις με διαιθυλαιθέρα (50 mL) και οξικό αιθυλεστέρα (50 mL). Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το προϊόν παραλαμβάνεται με χρωματογραφία στήλης.

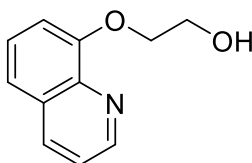
Υποκίτρινο στερεό. Απόδοση: 86%. Σημείο Τήξεως: 102-104 °C (βιβλ.<sup>178</sup>: 119-120 °C).

Σύστημα ανάπτυξης: PE/AcOEt 50:50. R.f.= 0.52.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  10.06 (1H, s, CHO), 7.88 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz, ArH), 7.63 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz, ArH).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  193.1, 149.9, 140.1, 131.1, 126.9.

#### 8-(Κινολιν-8-υλοξη)αιθανόλη (44)



Σε αναδευόμενο διάλυμα 8-υδροξικινολίνης (6.89 mmol, 1 g) σε υδατικό διάλυμα NaOH 10% (62.01 mmol, 24.8 mL) προστίθεται 2-χλωρο-αιθανόλη (62.01 mmol, 4.15 mL) και το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, πραγματοποιούνται εκχυλίσεις της υδατικής φάσης με διχλωρομεθάνιο (3 x 100 mL) και των

συνδυασμένων οργανικών φάσεων με νερό (3 x 100 mL). Η οργανική φάση συλλέγεται και ξηραίνεται με άνυδρο  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν παραλαμβάνεται με χρωματογραφία στήλης.

Ζαχαρί στερεό. Απόδοση: 60%. Σημείο Τήξεως: 60-62 °C (βιβλ.<sup>179</sup>: 63-65 °C).

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης:  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 80:20. R.f.= 0.73.

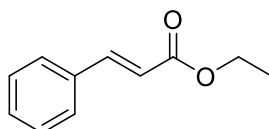
$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.98 – 8.85 (1H, m, ArH), 8.22 – 8.05 (1H, m, ArH), 7.47 – 7.36 (3H, m, ArH), 7.22 – 7.07 (1H, m, ArH), 5.64 (1H, br s, OH), 4.33 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.10 (2H, t,  $J = 4.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  154.5, 149.1, 140.1, 136.4, 129.5, 126.9, 121.7, 120.1, 110.1, 71.1, 60.8.

#### Γενική μέθοδος σύνθεσης $\alpha,\beta$ -ακόρεστων εστέρων μέσω αντίδρασης Wittig

Σε διάλυμα της αλδεΐδης (18.84 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (94.2 mL) προστίθεται σταθεροποιημένο υλίδιο  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$  (37.68 mmol, 13 g) Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση και αναρροή, με σωλήνα χλωριούχου ασβεστίου, για 24 ώρες. Αφού ολοκληρωθεί η αντίδραση, το τετραϋδροφουράνιο απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση και προστίθεται διαιθυλαιθέρας (125 mL). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία 0 °C για 1 ώρα. Ακολουθεί διήθηση και απομάκρυνση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν παραλαμβάνεται με χρωματογραφία στήλης.

#### **Κινναμωμικός αιθυλεστέρας<sup>180</sup> (20)**



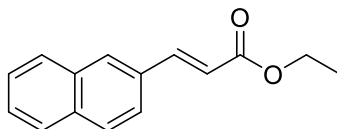
Υποκίτρινο έλαιο. Απόδοση: 95%.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/AcOEt 7:3. R.f.= 0.95.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.63 (1H, d,  $J = 16.0$ ,  $\text{CH}=\text{CHCOO}$ ), 7.56 – 7.43 (2H, m, ArH), 7.42 – 7.32 (3H, m, ArH), 6.44 (1H, d,  $J = 16.0$ ,  $\text{CH}=\text{CHCOO}$ ), 4.26 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.33 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.0, 144.6, 134.5, 130.3, 128.9, 128.1, 118.3, 60.6, 14.4.

**(E)-3-(Ναφθαλεν-2-υλ)ακρυλικός αιθυλεστέρας (26)**



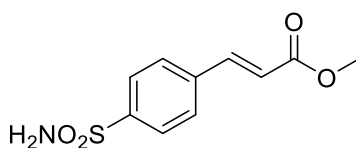
Λευκό στερεό. Απόδοση: 98%. Σημείο Τήξεως: 64-66 °C (βιβλ.<sup>181</sup>: 66-67 °C).

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/AcOEt 8:2. R.f.= 0.90.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.94 – 7.73 (5H, m, ArH), 7.70 – 7.58 (1H, m, ArH), 7.56 – 7.44 (2H, m, ArH, CHCHCOO), 6.55 (1H, d,  $J = 16.0$ , CHCOO), 4.31 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz, COOCH<sub>2</sub>), 1.37 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.2, 144.7, 134.3, 133.4, 132.1, 130.0, 128.8, 128.7, 127.9, 127.3, 126.8, 123.6, 118.5, 60.6, 14.5

**(E)-3-(4-Σουλφαμοϋλοφαινυλο)ακρυλικός μεθυλεστέρας<sup>182</sup> (37)**



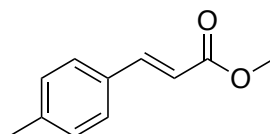
Λευκό στερεό. Απόδοση: 91%. Σημείο Τήξεως: 183-185 °C

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/AcOEt, 4:6. R.f.= 0.45

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.93 – 7.79 (2H, m, ArH), 7.79 – 7.69 (2H, m, ArH), 7.69 – 7.58 (1H, m, CH=CHCOO), 6.62 (1H, d,  $J = 16.2$ , CH=CHCOO), 3.76 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  167.8, 144.9, 142.7, 140.2, 131.0, 129.6, 127.7, 126.8, 122.5, 52.0.

**(E)-3-(4-Τολουλο)ακρυλικός μεθυλεστέρας (54)**



Λευκό στερεό. Απόδοση: 91%. Σημείο Τήξεως: 52-53 °C (βιβλ.<sup>183</sup>: 52-53 °C).

Σύστημα ανάπτυξης: PE/AcOEt, 90:10. R.f.= 0.77.

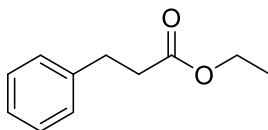
$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCOO}$ ), 7.41 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz, ArH), 7.18 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz, ArH), 6.41 (1H, d,  $J = 16.0$ , Hz,  $\text{CH}=\text{CHCOO}$ ), 3.79 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{OCO}$ ), 2.36 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.7, 144.9, 140.8, 131.7, 129.7, 128.1, 116.7, 51.7, 21.5.

### Γενική μέθοδος καταλυτικής υδρογόνωσης ακόρεστου εστέρα

Σε διάλυμα του ακόρεστου εστέρα (11.5 mmol, 2.6 g) σε μεθανόλη (115 mL) προστίθεται καταλυτική ποσότητα 10% Pd/C. Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες, υπό ατμόσφαιρα αργού. Αφού ολοκληρωθεί η αντίδραση, το μείγμα διηθείται από celite και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν παραλαμβάνεται χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

### **3-(Φαινυλο)προπανοϊκός αιθυλεστέρας<sup>184</sup> (21)**



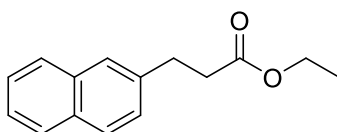
Υποκίτρινο έλαιο. Απόδοση: 95%.

Σύστημα ανάπτυξης: PE/AcOEt, 7:3. R.f.= 0.95.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36 – 7.14 (5H, m, ArH), 4.13 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{COOCH}_2$ ), 2.96 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.62 (2H, t,  $J = 7.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.23 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{COOCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.9, 140.6, 128.5, 128.3, 126.3, 60.4, 36.0, 31.0, 14.3.

### **3-(Ναφθαλεν-2-υλο)προπανοϊκός αιθυλεστέρας<sup>185</sup> (27)**



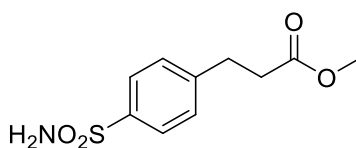
Υποκίτρινο στερεό. Απόδοση: 100%. Σημείο Τήξεως: 35 °C.

Σύστημα ανάπτυξης: PE/AcOEt 8:2. R.f.= 0.90.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.91 – 7.76 (3H, m, ArH), 7.69 (1H, s, ArH), 7.86 – 7.32 (3H, m, ArH), 4.19 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{COOCH}_2$ ), 3.17 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.76 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.0, 138.2, 133.6, 132.2, 128.2, 127.7, 127.6, 127.1, 126.5, 126.1, 125.4, 60.5, 35.9, 31.2, 14.3.

### 3-(4-Σουλφαμοϋλοφαινυλο)προπανοϊκός μεθυλεστέρας (38)



Λευκό στερεό. Απόδοση: 100%. Σημείο Τήξεως: 107-109 °C (βιβλ.<sup>186</sup>: 109 °C).

Σύστημα ανάπτυξης: PE/AcOEt 4:6. Rf= 0.4.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.93 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz, ArH), 7.50 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz, ArH), 3.72 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.09 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.77 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ).

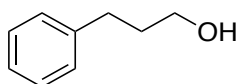
$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  174.6, 146.7, 142.6, 129.9, 127.2, 52.2, 35.8, 31.4.

#### Γενική μέθοδος αναγωγής εστέρων προς τις αντίστοιχες αλκοόλες

Σε σφαιρική φιάλη που έχει ξηρανθεί με φλόγα και υπό ατμόσφαιρα αργού προστίθεται διάλυμα  $\text{LiAlH}_4$  σε τετραϋδροφουράνιο 1 M (15.54 mmol, 16 mL) και αραιώνεται με επιπλέον άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (78 mL). Σε θερμοκρασία 0 °C προστίθεται διάλυμα του εστέρα (15.54 mmol, 2.8 g), σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (11 mL), αργά και υπό ανάδευση. Η αντίδραση αφήνεται για 30 λεπτά υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Το μείγμα της αντίδρασης οξινίζεται με υδατικό διάλυμα  $\text{HCl}$  1 N μέχρι να διαυγαστεί και ακολουθούν διαδοχικές εκχυλίσεις με νερό (50 mL), οξικό αιθυλεστέρα (4 x 50 mL) και κορεσμένο  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 50 mL). Η οργανική φάση συλλέγεται και ξηραίνεται με άνυδρο  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν παραλαμβάνεται χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.



### 3-(Φαινυλο)προπανόλη<sup>187</sup> (22)



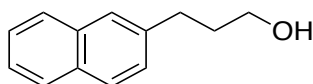
Υποκίτρινο έλαιο. Απόδοση: 84%.

Σύστημα ανάπτυξης: PE/AcOEt 7:3. R.f.= 0.60.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37 – 7.12 (5H, m, ArH), 3.69 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 2.74 (2H, t, *J* = 7.7 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>), 2.44 (1H, br s, OH), 2.00 – 1.85 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 141.9, 128.5, 128.4, 125.9, 62.1, 34.2, 32.1.

### 3-(Ναφθαλεν-2-υλο)προπανόλη (28)



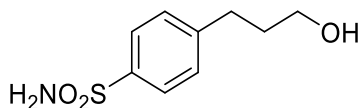
Λευκό στερεό. Απόδοση: 68%. Σημείο Τήξεως: 37-38 °C (βιβλ.<sup>188</sup>: 36.5- 38.5 °C).

Σύστημα ανάπτυξης: PE/AcOEt 7:3. Rf= 0.35.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.90 – 7.73 (3H, m, ArH), 7.66 (1H, s, ArH), 7.55 – 7.41 (2H, m, ArH), 7.37 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 3.71 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 2.89 (2H, t, *J* = 7.7 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>), 2.07 – 1.92 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1.89 (1H, br s, OH).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 139.4, 133.7, 132.1, 128.0, 127.7, 127.5, 127.4, 126.5, 126.0, 125.3, 62.2, 34.1, 32.3

### 3-(4-Σουλφαμοϋλοφαινυλο)προπανόλη (39)



Λευκό στερεό. Απόδοση: 77%. Σημείο Τήξεως: 93-95 °C (βιβλ.<sup>189</sup>: 95-96 °C).

Σύστημα ανάπτυξης: PE/AcOEt 4:6 R.f.= 0.2

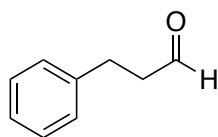
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.81 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 7.38 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 3.57 (2H, t, *J* = 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 2.76 (2H, t, *J* = 7.8, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1.91 – 1.71 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  148.3, 142.0, 129.9, 127.1, 61.9, 34.8, 32.7.

Γενική μέθοδος οξειδωσης αλκοόλης προς αλδεΐδη με χρήση διακετοξυιωδο)βενζολίου και TEMPO

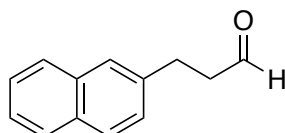
Σε αναδευόμενο διάλυμα της αλκοόλης (0.73 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (1.5 mL) προστίθεται καταλυτική ποσότητα 10% TEMPO (0.07 mmol, 11 mg) και (διακετοξυιωδο)βενζόλιο (0.95 mmol, 306 mg). Το μείγμα αναδευείται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα και 30 λεπτά. Στη συνέχεια, το μείγμα της αντίδρασης μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη, όπου πραγματοποιούνται διαδοχικές εκχυλίσεις με υδατικά διαλύματα  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  10% (5 mL),  $\text{NaHCO}_3$  5% (10 mL) και κορεσμένο διάλυμα  $\text{NaCl}$  (5 mL). Η οργανική στοιβάδα συλλέγεται, ξηραίνεται με άνυδρο  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το μείγμα χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

**3-(Φαινυλο)προπανάλη<sup>190</sup> (23)**



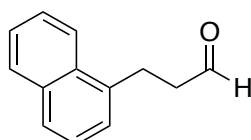
Πορτοκαλί έλαιο. Σύστημα έκλουσης: PE/AcOEt 7:3. R.f.= 0.75.

**3-(Ναφθαλεν-2-υλο)προπανάλη<sup>191</sup> (29)**



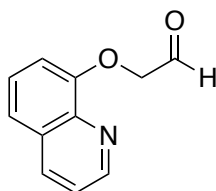
Πορτοκαλί έλαιο. Σύστημα έκλουσης: PE/AcOEt 7:3. R.f.= 0.55.

**3-(Ναφθαλεν-1-υλο)προπανάλη<sup>192</sup> (32)**



Πορτοκαλί έλαιο. Σύστημα έκλουσης: PE/AcOEt 7:3. R.f.= 0.55.

### 8-(Κινολιν-8-υλοξη)αιθανάλη<sup>193</sup> (45)

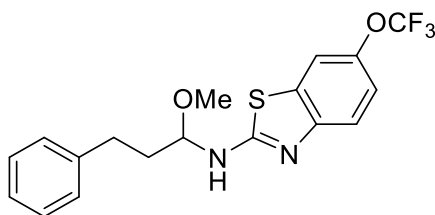


Πορτοκαλί έλαιο. Σύστημα έκλουσης: PE/AcOEt 95:05. R.f.= 0.58.

#### Γενική μέθοδος αναγωγικής αμίνωσης (προς αμινοακετάλη)

Σε διάλυμα ριλουζόλης (1) (0.53 mmol, 124 mg) σε απόλυτη μεθανόλη (0.3 mL) προστίθεται ξηραντικό Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.06 mmol, 142 mg), η αλδεΐδη στάγδην και υπό ανάδευση (0.5 mmol) διαλυμένη σε μεθανόλη (0.7 mL) και AcOH (0.14 mL). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 16 ώρες, σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα, ψύχεται σε θερμοκρασία 0°C, γίνεται αργή προσθήκη NaBH<sub>4</sub> (0.85 mmol, 32 mg) και το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση για τουλάχιστον 4 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Αφού ολοκληρωθεί η αντίδραση, προστίθενται αρκετές σταγόνες νερού και η μεθανόλη απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Ακολουθούν μια διήθηση από βαμβάκι προς απομάκρυνση του ξηραντικού και εκχυλίσεις της υδατικής φάσης με διαλύτη οξικό αιθυλεστέρα (3 x 25 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν παραλαμβάνεται με χρωματογραφία στήλης.

### **N-(1-Μεθοξυ-3-φαινυλοπροπυλο)-6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινο-βενζο[d]θειαζόλιο (24)**



Λευκό Στερεό. Απόδοση: 49%. Σημείο Τήξεως: 160-162 °C

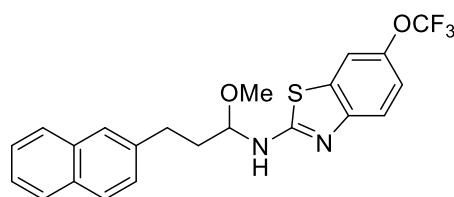
Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/AcOEt 75:25. R.f.= 0.66.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.82 (1H, brs, NH), 7.60 – 7.50 (2H, m, ArH), 7.34 – 7.15 (6H, m, ArH), 4.85 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CHOCH}_3$ ), 3.47 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.81 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ), 2.33 – 2.01 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.8, 150.4, 144.0 (q,  $J = 2.1$  Hz), 140.7, 130.9, 128.6, 128.4, 126.2, 120.0, 120.8 (q,  $J = 254.9$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 119.2, 114.2, 87.6, 55.3, 37.0, 31.2.

$^{19}\text{F}$  NMR (188 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -16.2 ( $\text{OCF}_3$ ).

***N*-(1-Μεθοξυ-3-(ναφθαλιν-2-υλο)προπυλο)-6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινο-βενζο[*d*]θειαζόλιο (30)**



Λευκό Στερεό. Απόδοση: 38%. Σημείο Τήξεως: 78-80 °C

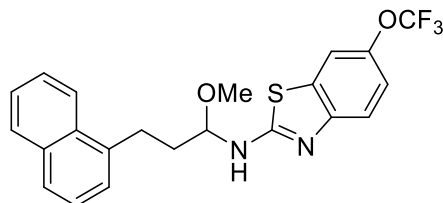
Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/AcOEt, 75:25. R.f.= 0.59.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.88 – 7.63 (3H, m, ArH), 7.60 (1H, s, ArH), 7.57 – 7.39 (4H, m, ArH), 7.31 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, ArH), 7.17 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz, ArH), 4.91 (1H, t,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CHOCH}_3$ ), 3.46 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.96 (2H, t,  $J = 7.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ), 2.41 – 2.11 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.4, 150.4, 143.9 (q,  $J = 2.3$  Hz), 138.1, 133.6, 132.1, 131.0, 128.2, 127.6, 127.4, 127.0, 126.7, 126.1, 125.4, 120.8 (q,  $J = 254.9$  Hz), 119.9, 119.3, 114.1, 87.4, 55.4, 36.8, 31.4.

$^{19}\text{F}$  NMR (188 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -16.2 ( $\text{OCF}_3$ ).

***N*-(1-Μεθοξυ-3-(ναφθαλινο-1-υλο)προπυλο)-6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινο-βενζο[*d*]θειαζόλιο (33)**



Λευκό Στερεό. Απόδοση: 43%. Σημείο Τήξεως: 100-102 °C.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/AcOEt, 75:25. R.f.= 0.62.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.05 – 7.66 (4H, m, ArH), 7.61 – 7.28 (5H, m, ArH), 7.20 – 7.16 (1H, m, ArH), 4.94 (1H, t, *J* = 5.7 Hz, CHOCH<sub>3</sub>), 3.49 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.26 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2.41 – 2.17 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH).

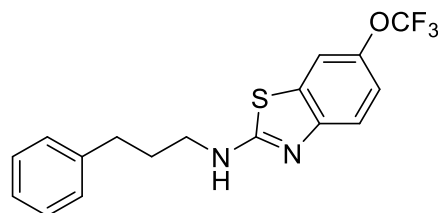
<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.8, 150.4, 143.9 (q, *J* = 2.3 Hz), 136.9, 134.0, 131.7, 131.0, 128.9, 127.1, 126.2, 126.1, 125.7, 125.6, 123.6, 120.8 (q, *J* = 254.9 Hz, CF<sub>3</sub>), 120.0, 119.3, 114.2, 87.5, 55.4, 36.4, 28.4.

<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -16.2 (OCF<sub>3</sub>).

Γενική μέθοδος μετατροπής αμινοακετάλης προς την αντίστοιχη αμίνη

Σε δοχείο πιέσεων προστίθεται η αμινοακετάλη (0.19 mmol), διαλύεται σε απόλυτη μεθανόλη (1 mL) και έπειτα προστίθεται αργά και υπό ανάδευση NaBH<sub>4</sub> (0.77 mmol, 29 mg). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση στους 66 °C για 4 ώρες. Αφού ολοκληρωθεί η αντίδραση προστίθενται αρκετές σταγόνες νερού και η μεθανόλη απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Ακολουθούν εκχυλίσεις της υδατικής φάσης με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 25 mL). Οι οργανικές φάσεις συλλέγονται και ξηραίνονται με άνυδρο Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν παραλαμβάνεται με χρωματογραφία στήλης.

**N-(3-Φαινυλοπροπυλο)-6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινο-βενζο[d]θειαζόλιο  
(12)**



Λευκό στερεό. Απόδοση: 97%. Σημείο Τήξεως: 107-109 °C.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/AcOEt, 75:25. R.f.= 0.60.

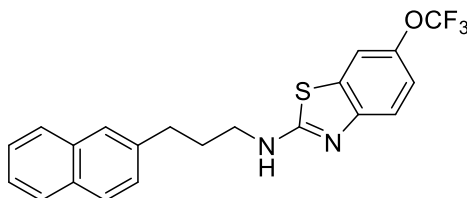
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51 – 7.45 (2H, m, ArH), 7.36 – 7.28 (2H, m, ArH), 7.27 – 7.15 (4H, m, ArH), 6.25 (1H, brs, NH), 3.46 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 2.77 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 2.10 – 2.03 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.7, 151.1, 143.7 (q, *J* = 2.1 Hz), 143.6, 141.0, 131.0, 128.7, 128.5, 126.3, 120.8 (q, *J* = 254.9 Hz, CF<sub>3</sub>) 119.8, 118.9, 114.2, 45.3, 33.1, 31.0.

<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -58.2 (OCF<sub>3</sub>).

HRMS (ESI) *m/z* (%): 353.0930 [M+H]<sup>+</sup> (θεωρητικό [C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS<sup>+</sup>]: 353.0930).

**N-(3-(Ναφθαλινο-2-υλο)προπυλο)-6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινο-  
βενζο[d]θειαζόλιο (13)**



Λευκό στερεό. Απόδοση: 35%. Σημείο Τήξεως: 150-152 °C.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/AcOEt 75:25. R.f.= 0.60.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84 – 7.73 (3H, m, ArH), 7.62 (1H, s, ArH), 7.49 – 7.41 (4H, m, ArH), 7.32 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.13 (1H, d, *J* = 8.9

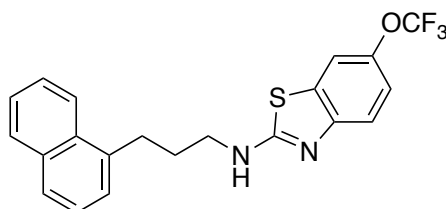
Hz, ArH), 6.01 (1H, brs, NH), 3.47 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_2NH$ ), 2.91 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz,  $CH_2CH_2CH_2NH$ ), 2.16- 2.09 (2H, m,  $CH_2CH_2CH_2NH$ ).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  168.4, 151.1, 143.7 (q,  $J = 1.6$  Hz), 138.4, 133.8, 132.3, 131.0, 128.3, 127.8, 127.6, 127.1, 126.7, 126.2, 125.5, 120.8 (q,  $J = 254.9$  Hz,  $CF_3$ ), 119.9, 119.0, 114.2, 45.2, 33.3, 30.9.

$^{19}F$  NMR (376.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  -58.2 ( $OCF_3$ ).

HRMS (ESI)  $m/z$  (%): 403.1087  $[M+H]^+$  (θεωρητικό  $[C_{21}H_{18}F_3N_2OS^+]$ : 403.1086).

***N*-(3-(Ναφθαλιν-1-υλο)προπυλο)-6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινο-βενζο[*d*]θειαζόλιο (14)**



Λευκό στερεό. Απόδοση: 35%. Σημείο Τήξεως: 115-116 °C.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/AcOEt 75:25. R.f.= 0.60.

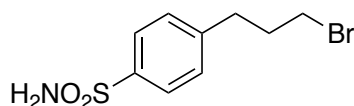
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.03 – 7.96 (1H, m, ArH), 7.90 – 7.83 (1H, m, ArH), 7.74 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 7.53 – 7.43 (4H, m, ArH), 7.39 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz, ArH), 7.32 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz ArH), 7.14 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz, ArH), 6.14 (1H, brs, NH), 3.51 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_2NH$ ), 3.20 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz,  $CH_2CH_2CH_2NH$ ), 2.21 – 2.14 (2H, m,  $CH_2CH_2NH$ ).

$^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  168.5, 151.2, 143.7 (q,  $J = 2.0$  Hz) 137.0, 134.1, 131.8, 131.0, 129.1, 127.2, 126.2, 126.1, 125.7, 125.7, 123.6, 120.8 (q,  $J = 254.9$  Hz,  $CF_3$ ), 119.9, 119.0, 114.2, 45.6, 30.3, 30.2.

$^{19}F$  NMR (376.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  -58.2 ( $OCF_3$ ).

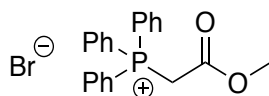
HRMS (ESI)  $m/z$  (%): 403.1086  $[M+H]^+$  (θεωρητικό  $[C_{21}H_{18}F_3N_2OS^+]$ : 403.1086).

#### 4-(3-Βρωμοπρόπυλο)βενζοσουλφοναμίδιο (40)



Σε αναδευόμενο διάλυμα αλκοόλης **39** (0.16 mmol, 35 mg) σε διχλωρομεθάνιο και ακετόνη αναλογίας 1:0.5 (1.5 mL) προστίθεται PBr<sub>3</sub> (0.16 mmol, 44 mg), στάγδην, σε θερμοκρασία 0 °C και υπό ατμόσφαιρα αργού. Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 2 ώρες στους 0 °C και για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί προσθήκη μικρής ποσότητας νερού, και διαδοχικές εκχυλίσεις με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 10 mL) και με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Πραγματοποιήθηκε χρωματογραφικός καθαρισμός κατά τον οποίο δεν απομονώθηκε σημαντική ποσότητα καθαρού προϊόντος.

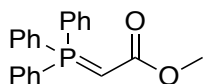
#### (2-Μεθοξυ-2-οξοαιθυλο)τριφαινυλοφωσφονιακό βρωμίδιο (56)



Σε αναδευόμενο διάλυμα 2-βρωμο-οξικού μεθυλεστέρα (64.69 mmol, 10 g) σε οξικό αιθυλεστέρα (36 mL) προστίθεται διάλυμα τριφαινυλοφωσφίνης (67.93 mmol, 17.8 g) σε οξικό αιθυλεστέρα (113 mL). Το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Έπειτα, το στερεό που έχει σχηματιστεί διηθείται και συλλέγεται χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Λευκό στερεό. Απόδοση 93%. Σημείο Τήξεως: 161.5 – 162.5 °C (βιβλ.<sup>194</sup>: 161-162 °C)

#### 2-(Τριφαινυλοφωσφορανυλιδενο)οξικός μεθυλεστέρας (53)



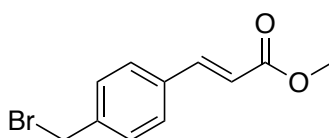
Σε έντονα αναδευόμενο διάλυμα του άλατος **56** (59.82 mmol, 24.8 g) σε διχλωρομεθάνιο (120 mL) προστίθεται διάλυμα NaOH 1 N (89.73 mmol, 90 mL) και το μείγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20 λεπτά. Έπειτα, μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη, συλλέγεται η οργανική στοιβάδα και η υδατική εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (2 x 50 mL). Οι συνδυασμένες



οργανικές φάσεις εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (100 mL). Έπειτα, η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται με άνυδρο Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν συλλέγεται χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Λευκό στερεό. Απόδοση 100%. Σημείο Τήξεως: 166 – 167 °C (βιβλ.<sup>195</sup>: 165 °C)

**(E)-3-(4-(Βρωμομεθυλο)κιναμωμικός μεθυλεστέρας<sup>196</sup> (58)**



Σε διάλυμα μεθυλεστέρα **54** (10.95 mmol, 1.9 g), σε ακετονιτρίλιο προστίθεται *N*-βρωμοσουλκινιμίδιο (12.04 mmol, 2.14 g) και αζωδισοβουτυρονιτρίλιο (1.09 mmol, 180 mg). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση αναρροή και ατμόσφαιρα αργού, για 4 ώρες και 30 λεπτά. Πραγματοποιείται απομάκρυνση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν παραλαμβάνεται με χρωματογραφία στήλης.

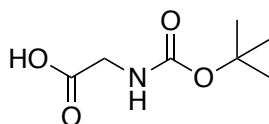
Άχρωμο υγρό. Απόδοση: 79%.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/AcOEt, 90:10. R.f.= 0.45.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.71 – 7.38 (5H, m, CHCHCOO, ArH), 6.44 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, CHCHCOO), 4.48 (2H, s, CH<sub>2</sub>Br), 3.80 (3H, s, CH<sub>3</sub>OCO).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.2, 143.9, 139.9, 134.5, 128.5, 127.2, 118.5, 51.8, 32.8.

***N*-(tert-Βουτοξυκαρβονυλο)γλυκίνη (49)**



Σε διάλυμα γλυκίνης (33.30 mmol, 2.5 g) σε μεθανόλη προστίθεται στάγδην, υπό συνεχή ανάδευση και σε θερμοκρασία 0 °C τριαιθυλαμίνη (223.13 mmol, 32.5 mL) και στη συνέχεια (Boc)<sub>2</sub>O (49.96 mmol, 10.9 g). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση και αναρροή για 15 λεπτά και έπειτα σε

θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Πραγματοποιείται απομάκρυνση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση, προσθήκη μικρής ποσότητας νερού και οξίνιση μέχρι τις τιμές pH 5-6. Έπειτα, το μείγμα μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη και ακολουθούν εκχυλίσσεις με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 75 mL). Οι συνδυασμένες οργανικές φάσεις συλλέγονται και εκχυλίζονται με υδατικό διάλυμα NaHCO<sub>3</sub> 5%. Ακολουθούν εκ νέου εκχυλίσσεις με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 75 mL), η οργανική στοιβάδα συλλέγεται και ξηραίνεται με άνυδρο Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Πραγματοποιείται απομάκρυνση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση και το προϊόν συλλέγεται χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

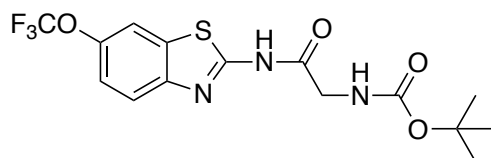
Λευκό στερεό. Απόδοση: 27%. Σημείο Τήξεως: 88 -89 °C (βιβλ.<sup>197</sup>: 88-90 °C).

Σύστημα ανάπτυξης: PE/AcOEt, 90:10. R.f.= 0.77.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.71 (1H, brs, NH), 6.49 (1H, brs, OH), 3.77 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 1.41 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>].

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.8, 157.9, 80.5, 42.6, 28.7.

**2-Οξο-2-((6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινο-βενζο[d]θειαζολ-2-υλο)αμινο)αιθυλο)καρβαμιδικός *tert*-βουτυλεστέρας<sup>198</sup> (50)**



Σε αναδευόμενο διάλυμα της Boc-προστατευμένης γλυκίνης **49** (2.05 mmol, 359 mg) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (17.1 mL), προστίθεται τριαιθυλαμίνη (3.76 mmol, 0.5 mL) και το μείγμα ψύχεται σε θερμοκρασία 0 °C. Έπειτα, προστίθενται EDC·HCl (2.05 mmol, 393 mg), HOBt (1.88 mmol, 254 mg) και ριλουζόλη **1** (1.71 mmol, 400 mg). Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48 ώρες υπό ατμόσφαιρα αργού. Στη συνέχεια πραγματοποιείται εκχύλιση με νερό (50 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν παραλαμβάνεται με χρωματογραφία στήλης.

Λευκό στερεό. Απόδοση: 57%. Σημείο Τήξεως: 177-178 °C.

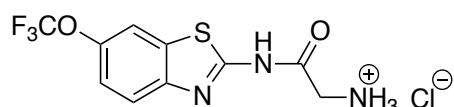
Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/AcOEt, 50:50. Rf= 0.80.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.27 (1H, brs,  $\text{NHCO}$ ), 7.80 – 7.65 (3H, m, ArH), 5.35 (1H, brs,  $\text{OCONH}$ ), 4.12 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 1.48 [9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ].

$^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  173.0, 160.8, 158.6, 148.9, 146.5 (q,  $J = 2.0$  Hz), 134.5, 122.7, 122.0 (q,  $J = 253.7$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 121.0, 115.5, 80.9, 44.5, 28.7.

$^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -58.2 ( $\text{OCF}_3$ ).

**2-Οξο-2-((6-(τριφθορομεθοξυ)-2-αμινο-βενζο[d]θειαζολ-2-υλο)αμινο)αιθανο-1-αμινικό χλωρίδιο<sup>199</sup> (51)**



Σε αναδευόμενο διάλυμα εστέρα **50** (0.64 mmol, 252 mg) σε μεθανόλη, σε θερμοκρασία 0 °C, προστίθεται διάλυμα υδροχλωρίου-μεθανόλης 4 N (8 mL). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1.5 έως 2 ώρες. Η αντίδραση ολοκληρώνεται και το διάλυμα υδροχλωρίου-μεθανόλης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση, παρουσία NaOH. Το προϊόν παραλαμβάνεται χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Λευκό στερεό. Απόδοση: 100%. Σημείο Τήξεως: 178-179 °C.

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

2PK <sup>+</sup>	Δίαυλοι ιόντων K <sup>+</sup> δύο πόρων
ΚΝΣ	Κεντρικό νευρικό σύστημα
AA	Αραχιδονικό οξύ
AIBN	Αζωδισισοβουτυρονιτρίλιο
ALS	Πλάγια μυατροφική σκλήρυνση
AMPA	α-Αμινο-3-υδροξύ-5-μέθυλ-4-ισοξαζολοπυροπυριδονικό οξύ
BK K(Ca)	Δίαυλοι ιόντων K <sup>+</sup> μεγάλης αγωγιμότητας
COX	Κυκλοοξυγενάση
cPGES	Κυττοσολική συνθάση της προσταγλαδίνης E
CYP1A2	Κυτοχρωμική μονοξειγενάση της οικογένειας ενζύμων P450
DIPEA	N,N-Δισοπροπυλαμίνη
EAAT	Πρωτεΐνη-μεταφορέας του γλουταμικού εξαρτώμενη από τους διαύλους ιόντων Na <sup>+</sup>
EDC•HCl	Υδροχλωρικό (3-διμεθυλαμινοπυροπυλο)-N'-αιθυλοκαρβοδιιμίδιο
GABA	γ-Αμινοβουτυρικό οξύ
HOBt	Υδροξυβενζοτρίαζόλιο
HRMS	Φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικότητας
IBD	Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
IL	Ιντερλευκίνη
KO	Πειραματόζωο με έλλειψη γονιδίου (Knockout)
MDSC	Ανώριμα μυελοειδή κύτταρα (Myeloid Derived Suppressor Cells)
mPGES-1	Μικροσωμική συνθάση-1 της προσταγλαδίνης E
NBS	N-βρωμοσουλφοναμίδιο
NMDA	N-μέθυλο-D-ασπαρτικό οξύ

NSAIDs	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)
NO	Μονοξειδίο του αζώτου
PCC	Χλωροχρωμικό πυριδίνιο
PE	Πετρελαϊκός αιθέρας
PGE <sub>2</sub>	Προσταγλαδίνη E <sub>2</sub>
PGI <sub>2</sub>	Προστακυκλίνη
PICs	Ποσοστό του ρεύματος ιόντων που απενεργοποιείται πιο αργά
PKC	Πρωτεϊνική κινάση C
PLA <sub>2</sub>	Φωσφολιπάση A <sub>2</sub>
QSAR	Ποσοτική σχέση δομής δραστηκότητας
ROS	Δραστικές μορφές οξυγόνου
SK K(Ca)	Δίαυλοι ιόντων K <sup>+</sup> μικρής αγωγιμότητας
TEMPO	(2,2,6,6-Τετραμεθυλοπιπεριδυνο-1-υλο)όξυλο ρίζα
TXA <sub>2</sub>	Θρομβοξάνιο A <sub>2</sub>

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (1) Stables, M. J.; Gilroy, D. W. Old and New Generation Lipid Mediators in Acute Inflammation and Resolution. *Prog. Lipid Res.* **2011**, *50* (1), 35–51.
- (2) Funk, C. D. Prostaglandins and Leukotrienes: Advances in Eicosanoid Biology. *Science.* **2001**, *294*, 1871–1875.
- (3) Dennis, E. A.; Norris, P. C. Eicosanoid Storm in Infection and Inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* **2015**, *15*, 511–523.
- (4) Seo, M. J.; Oh, D. K. Prostaglandin Synthases: Molecular Characterization and Involvement in Prostaglandin Biosynthesis. *Prog. Lipid Res.* **2017**, *66*, 50–68.
- (5) Nakanishi, M.; Rosenberg, D. W. Multifaceted Roles of PGE<sub>2</sub> in Inflammation and Cancer. *Semin. Immunopathol.* **2013**, *35* (2), 123–137.
- (6) Akasaka, H.; Ruan, K. Identification of the Two-Phase Mechanism of Arachidonic Acid Regulating Inflammatory Prostaglandin E<sub>2</sub> Biosynthesis by Targeting COX-2 and mPGES-1. *Arch. Biochem. Biophys.* **2016**, *603*, 29–37.
- (7) Kalinski, P. Regulation of Immune Responses by Prostaglandin E<sub>2</sub>. *J. Immunol.* **2012**, *188* (1), 21–28.
- (8) Kojima, F.; Kapoor, M.; Yang, L.; Fleishaker, E. L.; Ward, M. R.; Monrad, S. U.; Kottangada, P. C.; Pace, C. Q.; Clark, J. A.; Woodward, J. G.; Crofford, L. J. Defective Generation of a Humoral Immune Response Is Associated with a Reduced Incidence and Severity of Collagen-Induced Arthritis in Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 Null Mice. *J. Immunol.* **2008**, *180* (12), 8361–8368.
- (9) Hara, S.; Kamei, D.; Sasaki, Y.; Tanemoto, A.; Nakatani, Y.; Murakami, M. Prostaglandin E Synthases: Understanding Their Pathophysiological Roles through Mouse Genetic Models. *Biochimie.* June 2010, pp 651–659.

- (10) Sheibanie, A. F.; Khayrullina, T.; Safadi, F. F.; Ganea, D. Prostaglandin E<sub>2</sub> Exacerbates Collagen-Induced Arthritis in Mice through the Inflammatory Interleukin-23/Interleukin-17 Axis. *Arthritis Rheum.* **2007**, *56* (8), 2608–2619.
- (11) Sheibanie, A. F.; Yen, J.-H.; Khayrullina, T.; Emig, F.; Zhang, M.; Tuma, R.; Ganea, D. The Proinflammatory Effect of Prostaglandin E<sub>2</sub> in Experimental Inflammatory Bowel Disease Is Mediated through the IL-23→IL-17 Axis. *J. Immunol.* **2007**, *178* (12), 8138–8147.
- (12) Fukunaga, K.; Kohli, P.; Bonnans, C.; Fredenburgh, L. E.; Levy, B. D. Cyclooxygenase 2 Plays a Pivotal Role in the Resolution of Acute Lung Injury. *J. Immunol.* **2005**, *174* (8), 5033–5039.
- (13) Gilroy, D. W.; Colville-Nash, P. R.; Willis, D.; Chivers, J.; Paul-Clark, M. J.; Willoughby, D. A. Inducible Cyclooxygenase May Have Anti-Inflammatory Properties. *Nat. Med.* **1999**, *5* (6), 698–701.
- (14) Scher, J. U.; Pillinger, M. H. The Anti-Inflammatory Effects of Prostaglandins. *J. Invest. Med.* **2009**, *57* (6), 703–708.
- (15) Joshi, P. C.; Zhou, X.; Cuchens, M.; Jones, Q. Prostaglandin E<sub>2</sub> Suppressed IL-15-Mediated Human NK Cell Function Through Down-Regulation of Common  $\gamma$ -Chain. *J. Immunol.* **2001**, *166* (2), 885–891.
- (16) Martinet, L.; Jean, C.; Dietrich, G.; Fournié, J. J.; Poupot, R. PGE<sub>2</sub> Inhibits Natural Killer and  $\Gamma\delta$  T Cell Cytotoxicity Triggered by NKR and TCR through a cAMP-Mediated PKA Type I-Dependent Signaling. *Biochem. Pharmacol.* **2010**, *80* (6), 838–845.
- (17) Muthuswamy, R.; Mueller-Berghaus, J.; Haberkorn, U.; Reinhart, T. A.; Schadendorf, D.; Kalinski, P. PGE<sub>2</sub> Transiently Enhances DC Expression of CCR7 but Inhibits the Ability of DCs to Produce CCL19 and Attract Naive T Cells. *Blood* **2010**, *116* (9), 1454–1459.
- (18) Snijdewint, F. G.; Kaliński, P.; Wierenga, E. A.; Bos, J. D.; Kapsenberg, M. L. Prostaglandin E<sub>2</sub> Differentially Modulates Cytokine Secretion Profiles of Human T Helper Lymphocytes. *J. Immunol.* **1993**, *150* (12), 5321–5329.

- (19) Ae, T.; Ohno, T.; Hattori, Y.; Suzuki, T.; Hosono, K.; Minamino, T.; Sato, T.; Uematsu, S.; Akira, S.; Koizumi, W.; Majima, M. Role of Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 in the Facilitation of Angiogenesis and the Healing of Gastric Ulcers. *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.* **2010**, 299 (5).
- (20) Gurtner, G. C.; Werner, S.; Barrandon, Y.; Longaker, M. T. Wound Repair and Regeneration. *Nature* **2008**, 453 (7193), 314–321.
- (21) Fischer, S. M.; Hawk, E. T.; Lubet, R. A. Coxibs and Other Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Animal Models of Cancer Chemoprevention. *Cancer Prev. Res.* **2011**, 4 (11), 1728–1735.
- (22) Rosenberg, L.; Palmer, J. R.; Zauber, A. G.; Warshauer, M. E.; Stolley, P. D.; Shapiro, S. A Hypothesis: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Reduce the Incidence of Large-Bowel Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83, 355–358.
- (23) Thun, M. J.; Namboodiri, M. M.; Heath, C. W. Aspirin Use and Reduced Risk of Fatal Colon Cancer. *N. Engl. J. Med.* **1991**, 325 (23), 1593–1596.
- (24) Tomozawa, S.; Tsuno, N. H.; Sunami, E.; Hatano, K.; Kitayama, J.; Osada, T.; Saito, S.; Tsuruo, T.; Shibata, Y.; Nagawa, H. Cyclooxygenase-2 Overexpression Correlates with Tumour Recurrence, Especially Haematogenous Metastasis, of Colorectal Cancer. *Br. J. Cancer* **2000**, 83 (3), 324–328.
- (25) Sheng, H.; Shao, J.; Washington, M. K.; DuBois, R. N. Prostaglandin E<sub>2</sub> Increases Growth and Motility of Colorectal Carcinoma Cells. *J. Biol. Chem.* **2001**, 276 (21), 18075–18081.
- (26) Kawamori, T.; Uchiya, N.; Sugimura, T.; Wakabayashi, K. Enhancement of Colon Carcinogenesis by Prostaglandin E<sub>2</sub> Administration. *Carcinogenesis* **2003**, 24 (5), 985–990.
- (27) Nakanishi, M.; Montrose, D. C.; Clark, P.; Nambiar, P. R.; Belinsky, G. S.; Claffey, K. P.; Xu, D.; Rosenberg, D. W. Genetic Deletion of mPGES-1 Suppresses Intestinal Tumorigenesis. *Cancer Res.* **2008**, 68



- (9), 3251–3259.
- (28) Xia, D.; Wang, D.; Kim, S. H.; Katoh, H.; Dubois, R. N. Prostaglandin E<sub>2</sub> Promotes Intestinal Tumor Growth via DNA Methylation. *Nat. Med.* **2012**, *18* (2), 224–226.
- (29) Chandramouli, A.; Onyeagucha, B. C.; Mercado-Pimentel, M. E.; Stankova, L.; Abu Shahin, N.; LaFleur, B. J.; Heimark, R. L.; Bhattacharyya, A. K.; Nelson, M. A. MicroRNA-101 (MiR-101) Post-Transcriptionally Regulates the Expression of EP4 Receptor in Colon Cancers. *Cancer Biol. Ther.* **2012**, *13* (3), 175–183.
- (30) Shoji, Y.; Takahashi, M.; Kitamura, T.; Watanabe, K.; Kawamori, T.; Maruyama, T.; Sugimoto, Y.; Negishi, M.; Narumiya, S.; Sugimura, T.; Wakabayashi, K. Downregulation of Prostaglandin E Receptor Subtype EP3 during Colon Cancer Development. *Gut.* **2004**, *53* (8), 1151–1158.
- (31) Jiménez, P.; Piazuelo, E.; Cebrian, C.; Ortego, J.; Strunk, M.; García-Gonzalez, M. A.; Santander, S.; Alcedo, J.; Lanás, A. Prostaglandin EP2 Receptor Expression Is Increased in Barrett's Oesophagus and Oesophageal Adenocarcinoma. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2010**, *31* (3), 440–451.
- (32) Holt, D. M.; Ma, X.; Kundu, N.; Collin, P. D.; Fulton, A. M. Modulation of Host Natural Killer Cell Functions in Breast Cancer via Prostaglandin E<sub>2</sub> Receptors EP2 and EP4. *J. Immunother.* **2012**, *35* (2), 179–188.
- (33) Lu, T.; Gabrilovich, D. I. Molecular Pathways: Tumor-Infiltrating Myeloid Cells and Reactive Oxygen Species in Regulation of Tumor Microenvironment. *Clin. Cancer Res.* **2012**, *18* (18), 4877–4882.
- (34) Gabrilovich, D. I.; Ostrand-Rosenberg, S.; Bronte, V. Coordinated Regulation of Myeloid Cells by Tumours. *Nat. Rev. Immunol.* **2012**, *12* (4), 253–268.
- (35) Balkwill, F.; Mantovani, A. Inflammation and Cancer: Back to Virchow? *Lancet* **2001**, *357* (9255), 539–545.
- (36) Herrinton, L. J.; Liu, L.; Levin, T. R.; Allison, J. E.; Lewis, J. D.; Velayos, F. Incidence and Mortality of Colorectal Adenocarcinoma in Persons

- with Inflammatory Bowel Disease from 1998 to 2010. *Gastroenterology* **2012**, *143* (2), 382–389.
- (37) Dennis, E. A.; Cao, J.; Hsu, Y. H.; Magrioti, V.; Kokotos, G. Phospholipase A<sub>2</sub> Enzymes: Physical Structure, Biological Function, Disease Implication, Chemical Inhibition, and Therapeutic Intervention. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (10), 6130–6185.
- (38) Kokotou, M. G.; Limnios, D.; Nikolaou, A.; Psarra, A.; Kokotos, G. Inhibitors of Phospholipase A<sub>2</sub> and Their Therapeutic Potential: An Update on Patents (2012-2016). *Expert Opin. Ther. Pat.* **2017**, *27* (2), 217–225.
- (39) Nikolaou, A.; Kokotou, M. G.; Vasilakaki, S.; Kokotos, G. Small-Molecule Inhibitors as Potential Therapeutics and as Tools to Understand the Role of Phospholipases A<sub>2</sub>. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol. Lipids* **2019**, *1864* (6), 941–956.
- (40) Pickard, R. T.; Chiou, X. G.; Strifler, B. A.; DeFelippis, M. R.; Hyslop, P. A.; Tebbe, A. L.; et al. Identification of Essential Residues for the Catalytic Function of 85-KDa Cytosolic Phospholipase A<sub>2</sub>. Probing the Role of Histidine, Aspartic Acid, Cysteine, and Arginine. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271* (32), 19225–19231.
- (41) Magrioti, V.; Kokotos, G. Phospholipase A<sub>2</sub> Inhibitors as Potential Therapeutic Agents for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2010**, *20* (1), 1–18.
- (42) Lee, K. L.; Foley, M. A.; Chen, L.; Behnke, M. L.; Lovering, F. E.; Kirincich, S. J.; et al. Discovery of Ecopladib, an Indole Inhibitor of Cytosolic Phospholipase A<sub>2</sub>α. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (6), 1380–1400.
- (43) Mete, A.; Andrews, G.; Bernstein, M.; Connolly, S.; Hartopp, P.; Jackson, C. G.; Lewis, R.; Martin, I.; et al. Design of Novel and Potent cPLA<sub>2</sub>α Inhibitors Containing an α-Methyl-2-Ketothiazole as a Metabolically Stable Serine Trap. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (10), 3128–3133.
- (44) Ludwig, J.; Bovens, S.; Brauch, C.; Elfringhoff, A. S.; Lehr, M. Design

- and Synthesis of 1-indol-1-yl-propan-2-ones as Inhibitors of Human Cytosolic Phospholipase A<sub>2</sub>α. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (8), 2611–2620.
- (45) Seno, K.; Okuno, T.; Nishi, K.; Murakami, Y.; Watanabe, F.; Matsuura, T.; et al. Pyrrolidine Inhibitors of Human Cytosolic Phospholipase A<sub>2</sub>. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (6), 1041–1044.
- (46) Ng, C. Y.; Kannan, S.; Chen, Y. J.; Tan, F. C. K.; Ong, W. Y.; Go, M. L.; Verma, C. S.; Low, C. M.; Lam, Y. A New Generation of Arachidonic Acid Analogues as Potential Neurological Agent Targeting Cytosolic Phospholipase A<sub>2</sub>. *Sci. Rep.* **2017**, *7* (1), 13683.
- (47) Kokotos, G.; Feuerherm, A. J.; Barbayianni, E.; Shah, I.; Sæther, M.; Magrioti, V.; Nguyen, T.; Constantinou-Kokotou, V.; Dennis, E. A.; Johansen, B. Inhibition of Group IVA Cytosolic Phospholipase A<sub>2</sub> by Thiazolyl Ketones in Vitro, ex Vivo, and in Vivo. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (18), 7523–7535.
- (48) Kim, E.; Tunset, H. M.; Cebulla, J.; Vettukattil, R.; Helgesen, H.; Feuerherm, A. J.; Engebråten, O.; Mælandsmo, G. M.; Johansen, B.; Moestue, S. A. Anti-Vascular Effects of the Cytosolic Phospholipase A<sub>2</sub> Inhibitor AVX235 in a Patient-Derived Basal-like Breast Cancer Model. *BMC Cancer* **2016**, *16*, 191.
- (49) Antonopoulou, G.; Barbayianni, E.; Magrioti, V.; Cotton, N.; Stephens, D.; Constantinou-Kokotou, V.; Dennis, E. A.; Kokotos, G. Structure-Activity Relationships of Natural and Non-Natural Amino Acid-Based Amide and 2-Oxoamide Inhibitors of Human Phospholipase A<sub>2</sub> Enzymes. *Bioorganic Med. Chem.* **2008**, *16* (24), 10257–10269.
- (50) Magrioti, V.; Nikolaou, A.; Smyrniotou, A.; Shah, I.; Constantinou-Kokotou, V.; Dennis, E. A.; Kokotos, G. New Potent and Selective Polyfluoroalkyl Ketone Inhibitors of GVIA Calcium-Independent Phospholipase A<sub>2</sub>. *Bioorganic Med. Chem.* **2013**, *21* (18), 5823–5829.
- (51) Kokotou, M. G.; Galiatsatou, G.; Magrioti, V.; Koutoulogenis, G.; Barbayianni, E.; Limnios, D.; Mouchlis, V. D.; Satpathy, B.; Navratil, A.; Dennis, E. A.; Kokotos, G. 2-Oxoesters: A Novel Class of Potent and Selective Inhibitors of Cytosolic Group IVA Phospholipase A<sub>2</sub>. *Sci. Rep.*

- 2017**, 7 (1), 7025.
- (52) Ramanadham, S.; Ali, T.; Ashley, J. W.; Bone, R. N.; Hancock, W. D.; Lei, X. Calcium-Independent Phospholipases  $A_2$  and Their Roles in Biological Processes and Diseases. *J. Lipid Res.* **2015**, 56 (9), 1643–1668.
- (53) Kalyvas, A.; Baskakis, C.; Magrioti, V.; Constantinou-Kokotou, V.; Stephens, D.; López-Vales, R.; Lu, J.-Q.; Yong, V. W.; Dennis, E. A.; Kokotos, G.; David, S. Differing Roles for Members of the Phospholipase  $A_2$  Superfamily in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Brain* **2009**, 132, 1221–1235.
- (54) Kokotos, G.; Hsu, Y. H.; Burke, J. E.; Baskakis, C.; Kokotos, C. G.; Magrioti, V.; Dennis, E. A. Potent and Selective Fluoroketone Inhibitors of Group VIA Calcium-Independent Phospholipase  $A_2$ . *J. Med. Chem.* **2010**, 53 (9), 3602–3610.
- (55) Ali, T.; Kokotos, G.; Magrioti, V.; Bone, R. N.; Mobley, J. A.; Hancock, W.; Ramanadham, S. Characterization of FKGGK18 as Inhibitor of Group VIA  $Ca^{2+}$ -Independent Phospholipase  $A_2$  (IPLA $_2\beta$ ): Candidate Drug for Preventing Beta-Cell Apoptosis and Diabetes. *PLoS One* **2013**, 8 (8), e71748.
- (56) Mouchlis, V. D.; Limnios, D.; Kokotou, M. G.; Barbayianni, E.; Kokotos, G.; McCammon, J. A.; Dennis, E. A. Development of Potent and Selective Inhibitors for Group VIA Calcium-Independent Phospholipase  $A_2$  Guided by Molecular Dynamics and Structure-Activity Relationships. *J. Med. Chem.* **2016**, 59 (9), 4403–4414.
- (57) Smyrniotou, A.; Kokotou, M. G.; Mouchlis, V. D.; Barbayianni, E.; Kokotos, G.; Dennis, E. A.; Constantinou-Kokotou, V. 2-Oxoamides Based on Dipeptides as Selective Calcium-Independent Phospholipase  $A_2$  Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem.* **2017**, 25 (3), 926–940.
- (58) Ackermann, E. J.; Conde-Frieboes, K.; Dennis, E. A. Inhibition of Macrophage  $Ca^{2+}$ -Independent Phospholipase  $A_2$  by Bromoenol Lactone and Trifluoromethyl Ketones. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270 (1), 445–450.

- (59) Nicholls, S. J.; Kastelein, J. J. P.; Schwartz, G. G.; Bash, D.; Rosenson, R. S.; Cavender, M. A.; Brennan, D. M.; Koenig, W.; Jukema, J. W.; Nambi, V.; Wright, R. S.; Menon, V.; Lincoff, A. M.; Nissen, S. E.; VISTA-16 Investigators. Varespladib and Cardiovascular Events in Patients with an Acute Coronary Syndrome: The VISTA-16 Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2014**, *311* (3), 252–262.
- (60) Vasilakaki, S.; Barbayianni, E.; Leonis, G.; Papadopoulos, M. G.; Mavromoustakos, T.; Gelb, M. H.; Kokotos, G. Development of a Potent 2-Oxoamide Inhibitor of Secreted Phospholipase A<sub>2</sub> Guided by Molecular Docking Calculations and Molecular Dynamics Simulations. *Bioorganic Med. Chem.* **2016**, *24* (8), 1683–1695.
- (61) Joshi, V.; Venkatesha, S. H.; Ramakrishnan, C.; Nanjaraj Urs, A. N.; Hiremath, V.; Moudgil, K. D.; Velmurugan, D.; Vishwanath, B. S. Celastrol Modulates Inflammation through Inhibition of the Catalytic Activity of Mediators of Arachidonic Acid Pathway: Secretory Phospholipase A<sub>2</sub> Group IIA, 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase-2. *Pharmacol. Res.* **2016**, *113* (Pt A), 265–275.
- (62) Chandrasekharan, N. V.; Dai, H.; Roos, K. L. T.; Evanson, N. K.; Tomsik, J.; Elton, T. S.; Simmons, D. L. COX-3, a Cyclooxygenase-1 Variant Inhibited by Acetaminophen and Other Analgesic/Antipyretic Drugs: Cloning, Structure, and Expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99* (21), 13926–13931.
- (63) Yap, P. R.; Goh, K. L. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Induced Dyspepsia. *Curr. Pharm. Des.* **2015**, *21* (35), 5073–5081.
- (64) Sharma, V.; Bhatia, P.; Alam, O.; Javed Naim, M.; Nawaz, F.; Ahmad Sheikh, A.; Jha, M. Recent Advancement in the Discovery and Development of COX-2 Inhibitors: Insight into Biological Activities and SAR Studies (2008–2019). *Bioorg. Chem.* **2019**, *89*, 103007.
- (65) Zarghi, A.; Arfaei, S. Selective COX-2 Inhibitors: A Review of Their Structure-Activity Relationships. *Iran. J. Pharm. Res.* **2011**, *10* (4), 655–683.
- (66) Shahrabi, M.; Movahed, M. A.; Dadras, O. G.; Daraei, B.; Zarghi, A.

- Design, Synthesis and Biological Evaluation of New Imidazo[2,1-b]Thiazole Derivatives as Selective COX-2 Inhibitors. *Iran. J. Pharm. Res.* **2018**, *17* (4), 1288–1296.
- (67) Li, Z.; Wang, Z.-C.; Li, X.; Abbas, M.; Wu, S.-Y.; Ren, S.-Z.; et al. Design, Synthesis and Evaluation of Novel Diaryl-1,5-Diazoles Derivatives Bearing Morpholine as Potent Dual COX-2/5-LOX Inhibitors and Antitumor Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *169*, 168–184.
- (68) Ahmed, E. M.; Kassab, A. E.; El-Malah, A. A.; Hassan, M. S. A. Synthesis and Biological Evaluation of Pyridazinone Derivatives as Selective COX-2 Inhibitors and Potential Anti-Inflammatory Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *171*, 25–37.
- (69) Taher, E. S.; Ibrahim, T. S.; Fares, M.; AL-Mahmoudy, A. M. M.; Radwan, A. F.; Orabi, K. Y.; El-Sabbagh, O. I. Novel Benzenesulfonamide and 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one-1,1-dioxide Derivatives as Potential Selective COX-2 Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *171*, 372–382.
- (70) Hassan, G. S.; Abdel Rahman, D. E.; Abdelmajeed, E. A.; Refaey, R. H.; Alaraby Salem, M.; Nissan, Y. M. New Pyrazole Derivatives: Synthesis, Anti-Inflammatory Activity, Cyclooxygenase Inhibition Assay and Evaluation of mPGES. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *171*, 332–342.
- (71) Yan, X. Q.; Wang, Z. C.; Zhang, B.; Qi, P. F.; Li, G. G.; Zhu, H. L. Dihydropyrazole Derivatives Containing Benzo Oxygen Heterocycle and Sulfonamide Moieties Selectively and Potently Inhibit COX-2: Design, Synthesis, and Anti-Colon Cancer Activity Evaluation. *Molecules* **2019**, *24* (9), 1685.
- (72) Khalil, H. S. A.; Sedky, N. K.; Amin, K. M.; Abd Elhafez, O. M.; Arafa, R. K. Visnagin and Benzofuran Scaffold-Based Molecules as Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors with Anti-Inflammatory and Analgesic Properties: Design, Synthesis and Molecular Docking. *Future Med. Chem.* **2019**, *11* (7), 659–676.
- (73) Elie, J.; Vercouillie, J.; Arlicot, N.; Lemaire, L.; Bidault, R.; Bodard, S.; et al. Design of Selective COX-2 Inhibitors in the (Aza)indazole Series.

- Chemistry, in Vitro Studies, Radiochemistry and Evaluations in Rats of a [<sup>18</sup>F] PET Tracer. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34* (1), 1–7.
- (74) Arefi, H.; Naderi, N.; Shemirani, A. B. I.; Kiani Falavarjani, M.; Azami Movahed, M.; Zarghi, A. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of New 1,4-diarylazetidin-2-one derivatives ( $\beta$ -Lactams) as Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2020**, *353* (3), 1–9.
- (75) Ahmed, E. M.; Hassan, M. S. A.; El-Malah, A. A.; Kassab, A. E. New Pyridazine Derivatives as Selective COX-2 Inhibitors and Potential Anti-Inflammatory Agents; Design, Synthesis and Biological Evaluation. *Bioorg. Chem.* **2020**, *95*, 103497.
- (76) Ibrahim, T. S.; Salem, I. M.; Mostafa, S. M.; El-Sabbagh, O. I.; ElKhamisi, M. K. M.; Hegazy, L.; Elgendy, B. Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of Novel and Selective COX-2 Inhibitors Based on Bumetanide Scaffold. *Bioorg. Chem.* **2020**, *100*, 103878.
- (77) Mohsin, N. ul A.; Irfan, M. Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Review of Recent Chemical Scaffolds with Promising Anti-Inflammatory and COX-2 Inhibitory Activities. *Med. Chem. Res.* **2020**, *29*, 809–830.
- (78) Psarra, A.; Nikolaou, A.; Kokotou, M. G.; Limnios, D.; Kokotos, G. Microsomal Prostaglandin E2 Synthase-1 Inhibitors: A Patent Review. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2017**, *27* (9), 1047–1059.
- (79) Xue, X.; Shah, Y. M. Hypoxia-Inducible Factor-2 $\alpha$  Is Essential in Activating the COX-2/mPGES-1/PGE<sub>2</sub> Signaling Axis in Colon Cancer. *Carcinogenesis* **2013**, *34* (1), 163–169.
- (80) Wang, H. W.; Hsueh, C. T.; Lin, C. F. J.; Chou, T. Y.; Hsu, W. H.; Wang, L. S.; Wu, Y. C. Clinical Implications of Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 Overexpression in Human Non-Small-Cell Lung Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **2006**, *13* (9), 1224–1234.
- (81) Oshima, H.; Oshima, M. The Role of PGE<sub>2</sub>-Associated Inflammatory Responses in Gastric Cancer Development. *Semin. Immunopathol.* **2013**, *35* (2), 139–150.

- (82) Chaudhry, U. A.; Dore, S. Cytosolic Prostaglandin E Synthase: Expression Patterns in Control and Alzheimer's Disease Brains. *Am. J. Alzheimers. Dis. Other Demen.* **2009**, *24* (1), 46–51.
- (83) Mancini, J. A.; Blood, K.; Guay, J.; Gordon, R.; Claveau, D.; Chan, C. C.; Riendeau, D. Cloning, Expression, and Up-Regulation of Inducible Rat Prostaglandin E Synthase during Lipopolysaccharide-Induced Pyresis and Adjuvant-Induced Arthritis. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276* (6), 4469–4475.
- (84) Chen, Y.; Liu, H.; Xu, S.; Wang, T.; Li, W. Targeting Microsomal Prostaglandin E2 Synthase-1 (mPGES-1): The Development of Inhibitors as an Alternative to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). *Med. Chem. Comm.* **2015**, *6* (12), 2081–2123.
- (85) Khan, H.; Rengasamy, K. R. R.; Pervaiz, A.; Nabavi, S. M.; Atanasov, A. G.; Kamal, M. A. Plant-Derived mPGES-1 Inhibitors or Suppressors: A New Emerging Trend in the Search for Small Molecules to Combat Inflammation. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *153*, 2–28.
- (86) Baehr, M; Frotscher, M. Elements of the Nervous System. In *Duus' Topical Diagnosis in Neurology*; Kueker, W., Ed.; Thieme Stuttgart New York: New York, 2005; pp 2–13.
- (87) Σιδηροπούλου, Κ. Ηλεκτροφυσιολογικές Ιδιότητες Και Συναπτική Διαβίβαση. In *Βασικές Αρχές Λειτουργίας του Νευρικού Συστήματος*; Καραγωγέως, Δ., Ed.; ΣΕΒΕ: Αθήνα, 2015; pp 31–54.
- (88) Schwindt, P. C.; Crill, W. E. Factors Influencing Motoneuron Rhythmic Firing: Results from a Voltage-Clamp Study. *J. Neurophysiol.* **1982**, *48* (4), 885–890.
- (89) Dong, X. X.; Wang, Y.; Qin, Z. H. Molecular Mechanisms of Excitotoxicity and Their Relevance to Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases. *Acta Pharmacol. Sin.* **2009**, *30* (4), 379–387.
- (90) Domino, E. F.; Unna, K. R.; Kerwin, J. Pharmacological Properties of Benzazoles. I. Relationship between Structure and Paralyzing Action. *J.*



- Pharmacol. Exp. Ther.* **1952**, 105 (4), 486–497.
- (91) Mizoule, J Meldrum, B Mazadier M, Croucher, M Ollat, C Uzan, A Legrand, J.-J. Le Fur, G. 2-Amino-6-Trifluoromethoxy Benzothiazole, a Possible Antagonist of Excitatory Amino Acid Neurotransmission- I Anticonvulsant Properties. *Neuropharmacology* **1985**, 24 (8), 767–773.
- (92) Benavides, J. Camelin, J. C. Mitrani, N. Flamand, F., Uzan, A. Legrand, J-J. Gueremy, C. Le Fur, G. 2-Amino-6-Trifluoromethoxy Benzothiazole, a Possible Antagonist of Excitatory Amino Acid Neurotransmission- II Biochemical Properties. *Neuropharmacology* **1985**, 24 (11), 1085–1092.
- (93) Irfan, A.; Batool, F.; Andleeb, S.; Naqvi, Z.; Islam, A.; Sameh, M.; et al. Benzothiazole Derivatives as Anticancer Agents. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2020**, 35 (1), 265–279.
- (94) Jordan, A. D.; Luo, C.; Reitz, A. B. Efficient Conversion of Substituted Aryl Thioureas to 2-Aminobenzothiazoles Using Benzyltrimethylammonium Tribromide. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (22), 8693–8696.
- (95) Cheah, B. C.; Vucic, S.; Krishnan, A.; Kiernan, M. C. Riluzole, Neuroprotection and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Curr. Med. Chem.* **2010**, 17 (18), 1942–1959.
- (96) Brooks, B. R.; Bettica, P.; Cazzaniga, S. Riluzole Oral Suspension: Bioavailability Following Percutaneous Gastrostomy Tube-Modeled Administration Versus Direct Oral Administration. *Clin. Ther.* **2019**, 41 (12), 2490–2499.
- (97) Doble, A. The Pharmacology and Mechanism of Action of Riluzole. *Neurology* **1996**, 47, S233–S241.
- (98) Bellingham, M. C. A Review of the Neural Mechanisms of Action and Clinical Efficiency of Riluzole in Treating Amyotrophic Lateral Sclerosis: What Have We Learned in the Last Decade? *CNS Neurosci. Ther.* **2011**, 17 (1), 4–31.
- (99) Debono, M. W.; Le Guern, J.; Canton, T.; Doble, A.; Pradier, L. Inhibition by Riluzole of Electrophysiological Responses Mediated by

- Rat Kainate and NMDA Receptors Expressed in *Xenopus* Oocytes. *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, 235 (2–3), 283–289.
- (100) Koh, J. Y.; Kim, D. K.; Hwang, J. Y.; Kim, Y. H.; Seo, J. H. Antioxidative and Proapoptotic Effects of Riluzole on Cultured Cortical Neurons. *J. Neurochem.* **1999**, 72 (2), 716–723.
- (101) Lamanauskas, N.; Nistri, A. Riluzole Blocks Persistent Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> Currents and Modulates Release of Glutamate via Presynaptic NMDA Receptors on Neonatal Rat Hypoglossal Motoneurons in Vitro. *Eur. J. Neurosci.* **2008**, 27 (10), 2501–2514.
- (102) Albo, F.; Pieri, M.; Zona, C. Modulation of AMPA Receptors in Spinal Motor Neurons by the Neuroprotective Agent Riluzole. *J. Neurosci. Res.* **2004**, 78 (2), 200–207.
- (103) Prakriya, M.; Mennerick, S. Selective Depression of Low-Release Probability Excitatory Synapses by Sodium Channel Blockers. *Neuron* **2000**, 26 (3), 671–682.
- (104) Fumagalli, E.; Funicello, M.; Rauen, T.; Gobbi, M.; Mennini, T. Riluzole Enhances the Activity of Glutamate Transporters GLAST, GLT1 and EAAC1. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, 578 (2–3), 171–176.
- (105) Martin, D.; Thompson, M. A.; Nadler, J. V. The Neuroprotective Agent Riluzole Inhibits Release of Glutamate and Aspartate from Slices of Hippocampal Area CA1. *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, 250 (3), 473–476.
- (106) Jehle, T.; Bauer, J.; Blauth, E.; Hummel, A.; Darstein, M.; Freiman, T. M.; Feuerstein, T. J. Effects of Riluzole on Electrically Evoked Neurotransmitter Release. *Br. J. Pharmacol.* **2000**, 130 (6), 1227–1234.
- (107) Noh, K. M.; Hwang, J. Y.; Shin, H. C.; Koh, J. Y. A Novel Neuroprotective Mechanism of Riluzole: Direct Inhibition of Protein Kinase C. *Neurobiol. Dis.* **2000**, 7 (4), 375–383.
- (108) Lazarevic, V.; Yang, Y.; Ivanova, D.; Fejtova, A.; Svenningsson, P. Riluzole Attenuates the Efficacy of Glutamatergic Transmission by Interfering with the Size of the Readily Releasable Neurotransmitter Pool. *Neuropharmacology* **2018**, 143, 38–48.

- (109) Siniscalchi, A.; Bonci, A.; Mercuri, N. B.; Bernardi, G. Effects of Riluzole on Rat Cortical Neurons: An in Vitro Electrophysiological Study. *Br. J. Pharmacol.* **1997**, *120* (2), 225–230.
- (110) Wang, S. J.; Wang, K. Y.; Wang, W. C. Mechanisms Underlying the Riluzole Inhibition of Glutamate Release from Rat Cerebral Cortex Nerve Terminals (Synaptosomes). *Neuroscience* **2004**, *125* (1), 191–201.
- (111) Hebert, T.; Drapeau, P.; Pradier, L.; Dunn, R. J. Block of the Rat Brain IIA Sodium Channel  $\alpha$  Subunit by the Neuroprotective Drug Riluzole. *Mol. Pharmacol.* **1994**, *45* (5), 1055–1060.
- (112) Zona, C.; Siniscalchi, A.; Mercuri, N.; Bernardi, G. Riluzole Interacts with Voltage-Activated Sodium and Potassium Currents in Cultured Cortical Neurons. *Neuroscience* **1998**, *85* (3), 931–938.
- (113) Urbani, A.; Belluzzi, O. Riluzole Inhibits the Persistent Sodium Current in Mammalian CNS Neurons. *Eur. J. Neurosci.* **2000**, *12* (10), 3567–3574.
- (114) Wang, Y. J.; Lin, M. W.; Lin, A. A.; Wu, S. N. Riluzole-Induced Block of Voltage-Gated Na<sup>+</sup> Current and Activation of BKCa Channels in Cultured Differentiated Human Skeletal Muscle Cells. *Life Sci.* **2008**, *82* (1–2), 11–20.
- (115) Nagoshi, N.; Nakashima, H.; Fehlings, M. G. Riluzole as a Neuroprotective Drug for Spinal Cord Injury: From Bench to Bedside. *Molecules* **2015**, *20* (5), 7775–7789.
- (116) Fehlings, M. G.; Nakashima, H.; Nagoshi, N.; Chow, D. S. L.; Grossman, R. G.; Kopjar, B. Rationale, Design and Critical End Points for the Riluzole in Acute Spinal Cord Injury Study (RISCIS): A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Parallel Multi-Center Trial. *Spinal Cord* **2016**, *54* (1), 8–15.
- (117) Jimonet, P.; Barreau, M.; Blanchard, J. C.; Boireau, A.; Doble, A.; Laduron, P.; Lavayre, J.; Malgouris, C.; Piot, O.; Pratt, J.; Rataud, J.; Reibaud, M.; Mignani, S.; Stutzmann, J. M. Synthesis, Anticonvulsant

- and Neuroprotective Activities of RP 66055, a Riluzole Derivative. *Bioorganic Med. Chem.* **1994**, 2 (8), 793–798.
- (118) Mantz, J.; Laudenbach, V.; Lechary, J. B.; Henzel, D.; Desmots, J. M. Riluzole, a Novel Antiglutamate, Blocks GABA Uptake by Striatal Synaptosomes. *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, 257 (1–2), 7–8.
- (119) Jackson, M. B. Open Channel Block and Beyond. *J. Physiol.* **2010**, 588 (4), 553–554.
- (120) Mohammadi, B.; Krampfl, K.; Moschref, H.; Dengler, R.; Bufler, J. Interaction of the Neuroprotective Drug Riluzole with GABA<sub>A</sub> and Glycine Receptor Channels. *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, 415 (2–3), 135–140.
- (121) He, Y.; Benz, A.; Fu, T.; Wang, M.; Covey, D. F.; Zorumski, C. F.; Mennerick, S. Neuroprotective Agent Riluzole Potentiates Postsynaptic GABA<sub>A</sub> Receptor Function. *Neuropharmacology* **2002**, 42 (2), 199–209.
- (122) Jahn, K.; Schlesinger, F.; Jin, L. J.; Dengler, R.; Bufler, J.; Krampfl, K. Molecular Mechanisms of Interaction between the Neuroprotective Substance Riluzole and GABA<sub>A</sub>-Receptors. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2008**, 378 (1), 53–63.
- (123) Goracci, G.; Ferrini, M.; Nardicchi, V. Low Molecular Weight Phospholipases A<sub>2</sub> in Mammalian Brain and Neural Cells: Roles in Functions and Dysfunctions. *Mol Neurobiol* **2010**, 41, 274–289.
- (124) Ohuchi, K.; Tsuruma, K.; Shimazawa, M.; Nakamura, J.; Hideaki, H. The Novel cPLA<sub>2</sub> Inhibitor AK106-001616 Has a Protective Effect on SOD1 G93A -Induced Cell Death in NSC34 Murine Motor. *Pharmacol. Pharm.* **2016**, 7, 193–199.
- (125) Wu, Q.; Zhang, Y.; Zhang, Y.; Zhang, W.; Zhang, W.; Liu, Y.; Xu, S.; Guan, Y.; Chen, X. Riluzole Improves Functional Recovery after Acute Spinal Cord Injury in Rats and May Be Associated with Changes in Spinal Microglia / Macrophages Polarization. *Neurosci. Lett.* **2020**, 723, 134829.
- (126) Groeneveld, G.; van Kan, H.; Lie-A-Huen, L.; Guchelaar, H.-J.; van den

- Berg, L. An Association Study of Riluzole Serum Concentration and Survival and Disease Progression in Patients With ALS. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2008**, *83* (5), 718–722.
- (127) Sanderink, G. J.; Bournique, B.; Stevens, J.; Petry, M.; Martinet, M. Involvement of Human CYP1A Isoenzymes in the Metabolism and Drug Interactions of Riluzole in Vitro. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *282* (3), 1465–1472.
- (128) van Kan, H. J. M.; van den Berg, L. H.; Groeneveld, G. J.; van der Straaten, R. J. H. M.; van Vught, P. W. J.; Lie-A-Huen, L.; Guchelaar, H. J. Pharmacokinetics of Riluzole: Evidence for Glucuronidation as a Major Metabolic Pathway Not Associated with UGT1A1 Genotype. *Biopharm. Drug Dispos.* **2008**, *29* (3), 139–144.
- (129) Mokhtari, Z.; Baluchnejadmojarad, T.; Nikbakht, F.; Fahanik-Babaei, J.; Roghani, M. Effect of Riluzole, a Glutamate Release Inhibitor, on Synaptic Plasticity in the Intrahippocampal A $\beta$  Rat Model of Alzheimer's Disease. *Neurophysiology* **2019**, *51* (4), 266–271.
- (130) Lesuis, S. L.; Kaplick, P. M.; Lucassen, P. J.; Krugers, H. J. Treatment with the Glutamate Modulator Riluzole Prevents Early Life Stress-Induced Cognitive Deficits and Impairments in Synaptic Plasticity in APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup> Mice. *Neuropharmacology* **2019**, *150*, 175–183.
- (131) Viswanad, V.; P., A.; P., S. Advancement of Riluzole in Neurodegenerative Disease. *Int. J. Pharm. Clin. Res.* **2017**, *9* (3), 214–217.
- (132) Srinivas, S.; Wali, A. R.; Pham, M. H. Efficacy of Riluzole in the Treatment of Spinal Cord Injury: A Systematic Review of the Literature. *Neurosurg. Focus* **2019**, *46* (3), 1–18.
- (133) de Boer, J. N.; Vingerhoets, C.; Hirdes, M.; McAlonan, G. M.; Amelsvoort, T. V.; Zinkstok, J. R. Efficacy and Tolerability of Riluzole in Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Preliminary Meta-Analysis. *Psychiatry Res.* **2019**, *278*, 294–302.
- (134) Namkoong, J.; Shin, S. S.; Hwa, J. L.; Marín, Y. E.; Wall, B. A.; Goydos,

- J. S.; Chen, S. Metabotropic Glutamate Receptor 1 and Glutamate Signaling in Human Melanoma. *Cancer Res.* **2007**, *67* (5), 2298–2305.
- (135) Sperling, S.; Aung, T.; Martin, S.; Rohde, V.; Ninkovic, M. Riluzole: A Potential Therapeutic Intervention in Human Brain Tumor Stem-like Cells. *Oncotarget* **2017**, *8* (57), 96697–96709.
- (136) Sun, R.; He, X.; Jiang, X.; Tao, H. The New Role of Riluzole in the Treatment of Pancreatic Cancer through the Apoptosis and Autophagy Pathways. *J. Cell. Biochem.* **2019**, 1–11.
- (137) Le, M. N.; Chan, J. L. K.; Rosenberg, S. A.; Nabatian, A. S.; Merrigan, K. T.; Cohen-Solal, K. A.; Goydos, J. S. The Glutamate Release Inhibitor Riluzole Decreases Migration, Invasion, and Proliferation of Melanoma Cells. *J. Invest. Dermatol.* **2010**, *130* (9), 2240–2249.
- (138) Liao, S.; Ruiz, Y.; Gulzar, H.; Yelskaya, Z.; Taouit, L. A.; Houssou, M.; Jaikaran, T.; Schvarts, Y.; Kozlitina, K.; Basu-Roy, U.; Mansukhani, A.; Mahajan, S. S. Osteosarcoma Cell Proliferation and Survival Requires mGluR5 Receptor Activity and Is Blocked by Riluzole. *PLoS One* **2017**, *12* (2), 1–17.
- (139) Speyer, C. L.; Smith, J. S.; Banda, M.; DeVries, J. A.; Mekani, T.; Gorski, D. H. Metabotropic Glutamate Receptor-1: A Potential Therapeutic Target for the Treatment of Breast Cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **2012**, *132* (2), 565–573.
- (140) Akamatsu, K.; Shibata, M. A.; Ito, Y.; Sohma, Y.; Azuma, H.; Otsuki, Y. Riluzole Induces Apoptotic Cell Death in Human Prostate Cancer Cells via Endoplasmic Reticulum Stress. *Anticancer Res.* **2009**, *29* (6), 2195–2204.
- (141) Seol, H. S.; Lee, S. E.; Song, J. S.; Lee, H. Y.; Park, S.; Kim, I.; Singh, S. R.; Chang, S.; Jang, S. J. Glutamate Release Inhibitor, Riluzole, Inhibited Proliferation of Human Hepatocellular Carcinoma Cells by Elevated ROS Production. *Cancer Lett.* **2016**, *382* (2), 157–165.
- (142) Zhang, C.; Yuan, X. R.; Li, H. Y.; Zhao, Z. J.; Liao, Y. W.; Wang, X. Y.; Su, J.; Sang, S. S.; Liu, Q. Anti-Cancer Effect of Metabotropic

- Glutamate Receptor 1 Inhibition in Human Glioma U87 Cells: Involvement of PI3K/Akt/MTOR Pathway. *Cell. Physiol. Biochem.* **2015**, *35* (2), 419–432.
- (143) Jimonet, P.; Audiau, F.; Barreau, M.; Blanchard, J. C.; Boireau, A.; Bour, Y.; et al. Riluzole Series. Synthesis and in Vivo “antiglutamate” Activity of 6- Substituted-2-Benzothiazolamines and 3-Substituted-2-Imino-Benzothiazolines. *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (15), 2828–2843.
- (144) Hays, S. J.; Rice, M. J.; Ortwine, D. F.; Johnson, G.; Schwarz, R. D.; Boyd, D. K.; Copeland, L. F.; Vartanian, M. G.; Boxer, P. A. Substituted 2-benzothiazolamines as Sodium Flux Inhibitors: Quantitative Structure–Activity Relationships and Anticonvulsant Activity. *J. Pharm. Sci.* **1994**, *83* (10), 1425–1432.
- (145) McDonnell, M. E.; Vera, M. D.; Blass, B. E.; Pelletier, J. C.; King, R. C.; Fernandez-Metzler, C.; Smith, G. R.; Wrobel, J.; Chen, S.; Wall, B. A.; Reitz, A. B. Riluzole Prodrugs for Melanoma and ALS: Design, Synthesis, and in Vitro Metabolic Profiling. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20* (18), 5642–5648.
- (146) Calabrò, M. L.; Caputo, R.; Ettari, R.; Puia, G.; Ravazzini, F.; Zappalà, M.; Micale, N. Synthesis and Biological Evaluation of New 2-Amino-6-(Trifluoromethoxy) Benzoxazole Derivatives, Analogues of Riluzole. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22* (12), 6089–6095.
- (147) Coleman, N.; Nguyen, H. M.; Cao, Z.; Brown, B. M.; Jenkins, D. P.; Zolkowska, D.; Chen, Y. J.; Tanaka, B. S.; Goldin, A. L.; Rogawski, M. A.; Pessah, I. N.; Wulff, H. The Riluzole Derivative 2-Amino-6-Trifluoromethylthio-Benzothiazole (SKA-19), a Mixed KCa<sub>2</sub> Activator and NaV Blocker, Is a Potent Novel Anticonvulsant. *Neurotherapeutics* **2014**, *12* (1), 234–249.
- (148) Sweeney, J. B.; Rattray, M.; Pugh, V.; Powell, L. A. Riluzole-Triazole Hybrids as Novel Chemical Probes for Neuroprotection in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9* (6), 552–556.
- (149) Pelletier, J. C.; Chen, S.; Bian, H.; Shah, R.; Smith, G. R.; Wrobel, J. E.; Reitz, A. B. Dipeptide Prodrugs of the Glutamate Modulator Riluzole.

*ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, 9 (7), 752–756

- (150) Reitz, A.B.; Smith, G. R. Pro-Drugs of Riluzole and Their Method of Use for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis. WO 2013/192610 A2, 2013.
- (151) Smith, G. R.; Reitz, A. B.; McDonnell, M.; Chen, S.; Vera, M. D.; Blass, B. E.; Pelletier J. C.; Velvadapu, V. N.; Wrobel, J. E. Prodrugs of Riluzole and Their Method of Use. US 9,725,427 B2, 2017.
- (152) Wrobel, J. E.; Reitz, A. B.; Pelletier, J. C.; Smith, G. R.; Bian, H. Riluzole Prodrugs and Their Use. US 2020/0085794 A1, 2020.
- (153) Wrobel, J. E.; Reitz, A. B.; Pelletier, J. C.; Smith, G. R.; Bian, H. Prodrugs of Riluzole and Their Method of Use. US 2018/0037557 A1, 2018.
- (154) Smith, G. R.; Reitz, A. B.; McDonnell, M.; Chen, S.; Vera, M. D.; Blass, B. E.; Pelletier J. C.; Velvadapu, V. N.; Wrobel, J. E. Prodrugs of Riluzole and Their Method of Use. US 10,562,870 B2, 2020.
- (155) Coric, V. Use of Riluzole, Riluzole Prodrugs and Riluzole Analoges with Immunotherapies to Treat Cancer. US 2019/0290619 A1, 2019.
- (156) Reitz, A. B.; Smith, G. R. Pro-Drugs of Riluzole and Their Method of Use for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis. US 2020/0000818 A1, 2020.
- (157) Ψαρρά, Α. Διδακτορική Διατριβή. *Εργαστήριο Οργανικής Χημείας, Τμήμα Χημείας, ΕΚΠΑ*, **2018**.
- (158) Hegershoff, A. Einwirkung von Brom Auf Aromatische Thioharnstoffe. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 3121–3134.
- (159) Gupta, A.; Rawat, S. Synthesis and Cyclization of Benzothiazole: *J. Curr. Pharm. Res.* **2010**, 3 (1), 13–23.
- (160) Robiette, R.; Richardson, J.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. Reactivity and Selectivity in the Wittig Reaction: A Computational Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (7), 2394–2409.
- (161) Byrne, P. A.; Gilheany, D. G. The Modern Interpretation of the Wittig



- Reaction Mechanism. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (16), 6670–6696.
- (162) Bansode, A. H.; Suryavanshi, G. Metal-Free Hypervalent Iodine/TEMPO Mediated Oxidation of Amines and Mechanistic Insight into the Reaction Pathways. *RSC Adv.* **2018**, 8 (56), 32055–32062.
- (163) Angelin, M.; Hermansson, M.; Dong, H.; Ramström, O. Direct, Mild, and Selective Synthesis of Unprotected Dialdo-Glycosides. *European J. Org. Chem.* **2006**, 2006 (19), 4323–4326.
- (164) Eschweiler, W. Ersatz von an Stickstoff gebundenen Wasserstoffatomen durch die Methylgruppe mit Hilfe von Formaldehyd. *Ber.* **1905**, 38, 880–882.
- (165) Clarke, H. T.; Gillespie, H. B.; Weisshaus, S. Z. The Action of Formaldehyde on Amines and Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55 (11) 4571.
- (166) Savin, K. A. Chapter 7 - Oxidations and Reductions. In *Writing Reaction Mechanisms in Organic Chemistry*; Savin, K. A., Ed.; Academic Press: Boston, 2014; pp 355–431.
- (167) Banerji, K. K. Oxidation of Substituted Benzyl Alcohols by Pyridinium Fluorochromate: A Kinetic Study. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2154–2159.
- (168) Klein, D. Αλκοόλες και Φαινόλες. In *Οργανική Χημεία Ι*; Utopia: Αθήνα, 2015; 660–723.
- (169) Williamson, A. Ueber Die Theorie Der Aetherbildung. *Ann. Chem. Pharm.* **1851**, 77, 37–49.
- (170) Williamson, A. W. XXII. – On Etherification. *Q. J. Chem. Soc.* **1852**, 4, 229–239.
- (171) Kim, D. G.; Vasilenko, A. V.; Melent'ev, A. B. Synthesis of 2,3-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-*lj*]quinolinium bromide and Its Reaction with Sodium Hydroxide. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, 88 (1), 127–130.
- (172) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. Amide Bond Formation and Peptide Coupling. *Tetrahedron* **2005**, 61 (46), 10827–10852.
- (173) Valeur, E.; Bradley, M. Amide Bond Formation: Beyond the Myth of

- Coupling Reagents. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38 (2), 606–631.
- (174) Li, J. J. Wohl-Ziegler Reaction. In *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*; Springer Science & Business Media: Berlin, 2007; pp 628–629.
- (175) Smith, M. B.; March, J. Allylic and Benzylic Halogenation. In *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, 2007; pp 960–963.
- (176) Fulmer, G. R.; M. Miller, A. J.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I.; Beckman, M. NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist. *Organometallics* **2010**, 29, 2176–2179.
- (177) Procopiou, P. A.; Barrett, V. J.; Bevan, N. J.; Biggadike, K.; Box, P. C.; Butchers, P. R.; et al. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Long-Acting B<sub>2</sub> Adrenergic Receptor Agonists Incorporating Metabolic Inactivation: An Antedrug Approach. *J. Med. Chem.* **2010**, 53 (11), 4522–4530.
- (178) Burton, H.; Hu, P. F. The Synthesis of Some P-Arylsulphonylbenzaldehydes and Related Aldehydes and Ketones. *J. Chem. Soc.* **1948**, 601–603.
- (179) Él'perina, E. A.; Abylgaziev, R. I.; Struchkova, M. I.; Serebryakov, E. P. Chiral Complex Formers and Agents for Transphase Transfer. Communication 3. Synthesis of Podands with C<sub>2</sub> Symmetry and 24-Crown-8-Ether with D<sub>2</sub> Symmetry Derived from from 1,4; 3,6-Dianhydro-D-Mannitol. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1988**, 37 (3), 528–533.
- (180) Speziale, A. J.; Tung, C. C. Debromination of N,N-Diethylcinnamamide Dibromide. *J. Org. Chem.* **1963**, 28 (5), 1353–1357.
- (181) Liu, Z.; Liu, B.; Zhao, X.-F.; Wu, Y.-B.; Bi, X. Silver-Catalyzed Cross-Olefination of Donor and Acceptor Diazo Compounds: Use of N - Nosylhydrazones as Diazo Surrogate. *European J. Org. Chem.* **2017**,

No. 4, 928–932.

- (182) Stevens, M. Y.; Sawant, R. T.; Odell, L. R. Synthesis of Sulfonyl Azides via Diazotransfer Using an Imidazole-1-Sulfonyl Azide Salt: Scope and  $^{15}\text{N}$  NMR Labeling Experiments. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (11), 4826–4831.
- (183) Mori, K. Synthesis of (*R*)-Ar-Turmerone and Its Conversion to (*R*)-Ar-Himachalene, a Pheromone Component of the Flea Beetle: (*R*)-Ar-Himachalene Is Dextrorotatory in Hexane, While Levorotatory in Chloroform. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16* (3), 685–692.
- (184) Cummings, S. P.; Le, T. N.; Fernandez, G. E.; Quiambao, L. G.; Stokes, B. J. Tetrahydroxydiboron-Mediated Palladium-Catalyzed Transfer Hydrogenation and Deuteriation of Alkenes and Alkynes Using Water as the Stoichiometric H or D Atom Donor. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (19), 6107–6110.
- (185) Korytiaková, E.; Thiel, N. O.; Pape, F.; Teichert, J. F. Copper(i)-Catalysed Transfer Hydrogenations with Ammonia Borane. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (4), 732–735.
- (186) Kanfar, N.; Tanc, M.; Dumy, P.; Supuran, C. T.; Ulrich, S.; Winum, J.-Y. Effective Access to Multivalent Inhibitors of Carbonic Anhydrases Promoted by Peptide Bioconjugation. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, *23* (28), 6788–6794.
- (187) Szostak, M.; Spain, M.; Eberhart, A. J.; Procter, D. J. Highly Chemoselective Reduction of Amides (Primary, Secondary, Tertiary) to Alcohols Using  $\text{SmI}_2/\text{Amine}/\text{H}_2\text{O}$  under Mild Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (6), 2268–2271.
- (188) Campaigne, E.; Heaton, B. G. Sulfur Heterocycles from the Ring Closure of Bisarylalkyl Disulfides. *J. Org. Chem.* **1964**, *29* (8), 2372–2378.
- (189) Shepard, K. L.; Graham, S. L.; Hudcosky, R. J.; Michelson, S. R.; Scholz, T. H.; Schwam, H.; Smith, A. M.; Sondey, J. M.; Strohmaier, K. M.; Smith, R. L.; Sugrue, M. F. Topically Active Carbonic Anhydrase

- Inhibitors. 4. [(Hydroxyalkyl)Sulfonyl]Benzene and [(Hydroxyalkyl)Sulfonyl]Thiophenesulfonamides. *J. Med. Chem.* **1991**, *34* (10), 3098–3105.
- (190) Yang, M.; Xing, Z.; Fang, B.; Xie, X.; She, X. Visible Light Photoredox Catalyzed Deprotection of 1,3-Oxathiolanes. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18* (2), 288–291.
- (191) Huang, H.; Yu, C.; Zhang, Y.; Zhang, Y.; Mariano, P. S.; Wang, W. Chemo- and Regioselective Organo-Photoredox Catalyzed Hydroformylation of Styrenes via a Radical Pathway. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (29), 9799–9802.
- (192) Chen, M.; Wang, J.; Chai, Z.; You, C.; Lei, A. C-X (X=Br, I) Bond-Tolerant Aerobic Oxidative Cross-Coupling: A Strategy to Selectively Construct  $\beta$ -Aryl Ketones and Aldehydes. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354* (2–3), 341–346.
- (193) Atkinson, P. J.; Bromidge, S. M.; Duxon, M. S. 3,4-Dihydro-2H-Benzoxazinones Are 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Antagonists with Potent 5-HT Reuptake Inhibitory Activity. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2005**, *15* (3), 737–741.
- (194) Castañeda, F.; Aliaga, C.; Acuña, C.; Silva, P.; Bunton, C. A. Thermal Decomposition of Triphenylphosphonium Alkyl Ester Salts. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183* (5), 1188–1208.
- (195) Müller, T.; Göhl, M.; Lusebrink, I.; Dettner, K.; Seifert, K. Cicindeloin from *Stenus Cicindeloides* - Isolation, Structure Elucidation, and Total Synthesis. *European J. Org. Chem.* **2012**, *2012* (12), 2323–2330.
- (196) Pechlivanidis, Z.; Hopf, H.; Ernst, L. Paracyclophanes: Extending the Bridges. *Synthesis. European J. Org. Chem.* **2009**, *2009* (2), 223–237.
- (197) Ling, Y.; Ye, X.; Ji, H.; Zhang, Y.; Lai, Y.; Peng, S.; Tian, J. Synthesis and Evaluation of Nitric Oxide-Releasing Derivatives of Farnesylthiosalicylic Acid as Anti-Tumor Agents. *Bioorganic Med. Chem.* **2010**, *18* (10), 3448–3456.
- (198) Smith, G. R.; Reitz, A. B.; McDonnell, M.; Chen, S.; Vera, M. D.; Blass,

- B. E.; Pelletier J. C.; Velvadapu, V. N.; Wrobel, J. E. Prodrugs of Riluzole and Their Method of Use. WO 2013/138753, 2013.
- (199) Pelletier, J. C.; Velvadapu, V.; McDonnell, M. E.; Wrobel, J. E.; Reitz, A. B. Intramolecular Rearrangement of  $\alpha$ -Amino Acid Amide Derivatives of 2-Aminobenzothiazoles. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (30), 4193–4195.