

ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ

RECENT ADVANCES IN THE CHEMISTRY AND BIOLOGY OF
AMIDOXIMES

ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ
ΑΜΙΔΟΞΙΜΩΝ

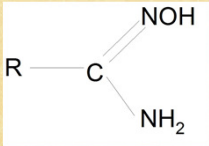
ΚΑΡΑΚΩΣΤΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ:
ΦΥΛΑΚΤΑΚΙΔΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΧΗΜΕΙΑΣ ΟΡΓΑΝΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΟΙ ΑΜΙΔΟΞΙΜΕΣ ?

- Αμιδοξίμες ονομάζονται οι χημικές ενώσεις που φέρουν στο ίδιο άτομο άνθρακα μια υδροξύιμινο και μια αμινο ομάδα.



ΓΙΑΤΙ ΥΠΑΡΧΕΙ ΜΕΓΑΛΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΓΥΡΩ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΜΙΔΟΞΙΜΕΣ?

- Οι αμιδοξίμες αποτελούν σημαντική πρώτη ύλη για τη σύνθεση ποικίλων ετεροκυκλικών μορίων.
- Οι αμιδοξίμες και τα παράγωγα αυτών παρουσιάζουν σημαντική βιολογική δράση.
- Ελκυστικός «στόχος» στη σύνθεση και μηχανισμό δράσης των φαρμάκων.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

- Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση και η καταγραφή των εξελίξεων στη χημεία, στη βιολογία και στις εφαρμογές των αμιδοξιμών και παραγώγων τους στο πεδίο της φαρμακολογίας από το έτος 2005 έως και σήμερα.

ΜΕΘΟΔΟΣ

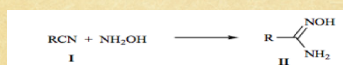
- Ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας.
- www.scopus.com
- www.pubmed.com
- www.sciencedirect.com
- Λέξεις «κλειδιά»: amidoximes, hmARC, amidoximes drug metabolism, amidoxime drugs

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

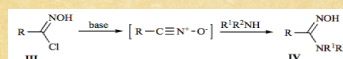
- Το σύνολο των μελετών που αφορούν στο πεδίο της χημείας και της βιολογίας σε συνδυασμό με τις φαρμακολογικές εφαρμογές είναι 60 δημοσιευμένες μελέτες.

Η ΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ ΑΜΙΔΟΞΙΜΩΝ Η ΣΥΝΘΕΣΗ

- ΕΩΣ ΤΟ 2005 :
- > Αντίδραση μεταξύ νιτριλίων και υδροξυλαμίνης με εφαρμογή θερμότητας.

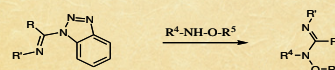


- > Αντίδραση υδροξαμοϋλοχλωριδίων με αμίνες ή αμμωνία

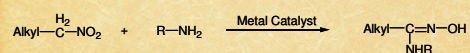


Η ΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ ΑΜΙΔΟΞΙΜΩΝ Η ΣΥΝΘΕΣΗ

- ΑΠΟ ΤΟ 2005 ΕΩΣ ΣΗΜΕΡΑ:
- > Αντίδραση ιμιδοϋλοβενζοτρίαζολίων με τις κατάλληλες υδροξυλαμίνες και ακτινοβολήση με μικροκύματα. (Katritzky *et al.*, 2006)

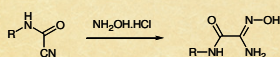


- > Σύνθεση από νιτροαλκάνια και αμίνες παρουσία μεταλλικού καταλύτη. (Sanguineti *et al.*, 2011)

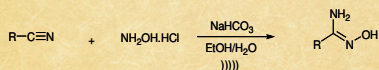


Η ΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ ΑΜΙΔΟΞΙΜΩΝ Η ΣΥΝΘΕΣΗ

- > αντίδραση καρβαμιόλο νιτριλίων με μείγμα υδροχλωρικής υδροξυλαμίνης και βάσεων. (Paz et al., 2010)



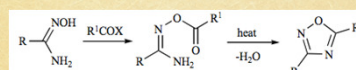
- > αντίδραση αλκυλο- και αρυλο-νιτριλίων υδροχλωρική υδροξυλαμίνη, παρουσία βάσης και εφαρμογή ακτινοβόλησης με υπερίχους. (Barros et al., 2011)



Η ΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ ΑΜΙΔΟΞΙΜΩΝ ΤΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

- ΕΩΣ ΤΟ 2005 :

- > 1,2,4- οξαδιαζόλια και 3,5- υποκατεστημένα 1,2,4 οξαδιαζόλια με θερμική κυκλοποίηση από αμιδοξίμες.



- > Σύνθεση αμιδινών από αμιδοξίμες με αναγωγή.

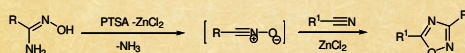


Η ΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ ΑΜΙΔΟΞΙΜΩΝ ΤΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

- ΑΠΟ ΤΟ 2006 ΕΩΣ ΣΗΜΕΡΑ:

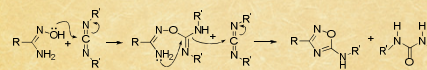
1,2,4-ΟΞΑΔΙΑΖΟΛΙΑ

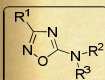
- > Βελτίωση κυκλοποίησης με reflux τουλουενίου, παρουσία μοριακών κοσκίνων (molecular sieves). (Bora et al., 2007)
- > Ακτινοβόληση με μικροκύματα (Fylaktakidou et al., 2008) και αντιδρώντα για *in situ* σύνθεση Ο-ακετυλ-αμιδοξίμων, αμιδοξιών και βενζολονιτριλίων ως εναλλακτική διαμοριακή σύνθεση (Kandre et al., 2013)
- > Σύνθεση 1,2,4 οξαδιαζολίων με αντίδραση αμιδοξιών με νιτρίλια και καταλύτη PTSA-ZnCl₂. (Augustine et al., 2009)




Η ΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ ΑΜΙΔΟΞΙΜΩΝ ΤΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

- > Σύνθεση 3,5-δισυποκατεστημένα 1,2,4-οξαδιαζόλια με συμπίκνωση καρβοξυλικού οξέος μεθυλ- και αιθυλ- εστέρα και αλειφατικές και αρωματικές αμιδοξίμες σε reflux τουλουενίου, παρουσία K₂CO₃ (αντίδραση ενός σταδίου). (Amarasinghe et al., 2006)
- > Σύνθεση 5-αμινο-υποκατεστημένων 1,2,4 οξαδιαζολίων (R² = N R³ R⁴) με αντίδραση καρβοδιιμίδων με αρυλο-, βένζυλο-, κυκλοαλκυλο- και αλκυλο- αμιδοξίμες. (C. Fylaktakidou et al., 2008)





Η ΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ ΑΜΙΔΟΞΙΜΩΝ ΤΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

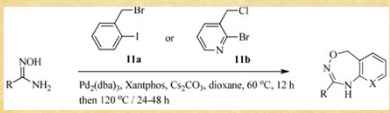


5-AMINO-1,2,4-ΟΞΑΔΙΑΖΟΛΙΑ ΚΑΙ 1,2,4-ΟΞΑΔΙΑΖΟΛΙΝ-5-ΟΝΕΣ

- > 3-αρυλ-5-αμινο-1,2,4 οξαδιαζολια : νιτρίλια, υδροχλωρική υδροξυλαμίνη και καρβοδιίμια παρουσία μοριακών κοσκίνων. ([Adib et al., 2010](#))
- > N,N -διαλκυλο-5-αμινο-1,2,4 οξαδιαζολια : συμπίκνωση αλάτων Vilsmeier με αρωματικές, ετεροαρωματικές και αλειφατικές αμιδοξίμες σε ήπιες συνθήκες. ([Su et al., 2013](#))
- > 1,2,4 οξαδιαζολιν-5-ονων από αμιδοξίμες, πενταφλουοροβενζούλο χλωρίδιο ή τριφλουοροακετικό ανυδρίτη (TFAA) ως διπλό ακυλωτικό παράγοντα, ακετονίτριλιο ως διαλύτη με διάνοξη δεσμού C-C. ([Gerfaud et al., 2011](#))

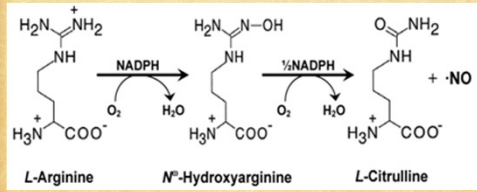
Η ΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ ΑΜΙΔΟΞΙΜΩΝ ΤΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

- > Παράγωγα οξείδωσης αμιδοξίμων (νιτρίλια και αμίδια) ([Swapnil S. Deshmukh, 2010](#))
- > Σχηματισμός αμιδινών από αμιδοξίμες και αναγωγή με καταλύτη παλλάδιο ([Mahajan et al., 2011](#))
- > Σύνθεση 3-υποκατεστημένων 1,2,4 οξαδιαζεπινών παρουσία καταλύτη παλλάδιου. ([Edgars Abele, 2012](#))



Η ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΑΜΙΔΟΞΙΜΩΝ

- ΕΩΣ ΤΟ 2005:
- > ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΤΟΥ NO.



L-Arginine
N^ω-Hydroxyarginine
L-Citrulline

Η ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΑΜΙΔΟΞΙΜΩΝ

ΑΜΙΔΟΞΙΜΕΣ	ΑΜΙΔΙΝΕΣ
Λιγότερο βασικές λόγω εισαγωγής ατόμου οξυγόνου	Υδρόφοβες
Δεν πρωτονώνονται σε φυσιολογικές συνθήκες	Δεν απορροφούνται από το γαστρεντερικό
Βελτιώνουν την βιοδιαθεσιμότητα	Υψηλό κατιονικό φορτίο
Απορροφούνται από το γαστρεντερικό και ανάγονται σε αμίδινες	

Η ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΑΜΙΔΟΞΙΜΩΝ

• ΑΠΟ ΤΟ 2006 ΕΩΣ ΣΗΜΕΡΑ:

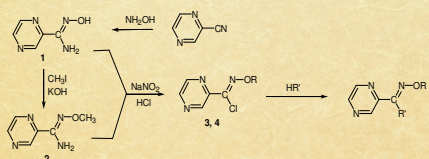
- > mARC (mitochondrial amidoxime reducing component), είναι ένα νέο μέλος στην οικογένεια των μολυβδο-ενζύμων στους ευκαρυώτες. (Wahl *et al.*, 2010)
- > N-αναγωγή των αμιδοξικών και των N-υδροξυλιωμένων υποστρωμάτων στα ανθρώπινα κύτταρα είναι αποκλειστική υπόθεση του μεταβολικού συστήματος των mARC-CYB5B-CYB5R. (Plitzko *et al.*, 2013)
- > Η πρωτεΐνη mARC δεν μπορεί να δράσει μόνη της, αλλά μαζί με πρωτεΐνες μεταφοράς ηλεκτρονίων NADH-ρεδοκτάση του κυττοχρώματος b5 (reductase (CYB5R)) και κυττόχρωμα b5 (CYB5), και καταλύει την αναγωγή των N-υδροξυλιωμένων ενώσεων (Plitzko *et al.*, 2013)

Η ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΑΜΙΔΟΞΙΜΩΝ

- > στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη εντοπίζεται ο παράγοντας MOSC-1 και MOSC-2. (Neve *et al.*, 2012)
- > το σύστημα των hmARC πρωτεϊνών αν και είναι ένα σύστημα πλήρως αξιοποιήσιμο στην λειτουργία της στρατηγικής των προφαρμάκων, διαφαίνεται πως έχει ως φυσιολογικό υπόστρωμα το NOHA, το οποίο εμπλέκεται στην ρύθμιση της βιοσύνθεσης του NO. (Kotthaus *et al.*, 2011) (Sparacino-Watkins *et al.*, 2013), (Sparacino-Watkins *et al.*, 2014)

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

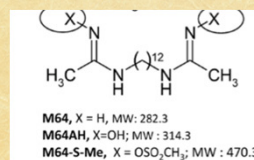
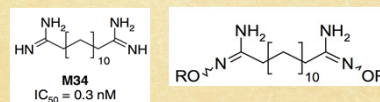
• ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ (Gobis *et al.*, 2006), (Gobis *et al.*, 2009)



Compound No	R	R'
1	H	NH ₂
2	CH ₃	NH ₂
3	H	Cl

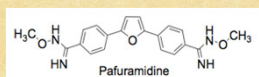
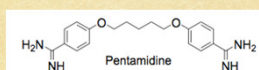
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

• ΕΛΟΝΟΣΙΑ (Quattara *et al.*, 2009), (Degardin *et al.*, 2009), (Margout *et al.*, 2011)



ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

- ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗ (Bouhleb *et al.*, 2010), (Paloque *et al.*, 2011)



ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

- ΠΡΟΦΑΡΜΑΚΑ ΠΕΝΤΑΜΙΔΙΝΩΝ (Kotthaus *et al.*, 2011a) (Burenheide *et al.*, 2008)
- ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ (Gosenca *et al.*, 2013) (Ningaiyah *et al.*, 2013)
- ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΑΜΙΔΟΞΙΜΩΝ (Hazeldine *et al.*, 2012) (Massey *et al.*, 2012)
- ΠΡΟΦΑΡΜΑΚΑ ΑΜΙΔΙΝΩΝ ΩΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΤΟΥ fXa
- ΝΕΥΡΟΤΡΟΠΙΚΗ, ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΛΛΗΛΗ ΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΤΟΠΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ (Karyukova *et al.*, 2011)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Εκτεταμένη έρευνα
- Σημαντική πρόοδος
- Νέες προκλήσεις για εφαρμογή καινοτόμου γνώσης

ευχαριστώ..

Πάντα στον νου σου να 'χεις την ιδέα.
Το φθόισμα εκεί είν' ο προορισμός σου.
Αλλά μη θιάζεις το ταξίδι διόλου.
Καλύτερα χρόνια πολλά να διαρρέσεις
και γέρος πια ν' αράξεις στο νησί,
πλούσιος με όσα κέρδισες στον δρόμο,
μη προσδοκώντας πλούτη να σε δώσει η Ιθάκη..
Κ.Π. Καβάφης