

ΧΡΗΣΤΟΣ ΚΥΡΙΤΣΗΣ

ΚΥΑΝΟ ΚΑΙ ΑΙΘΥΝΥΛΟ-ΠΥΡΑΝΟΝΟΥΚΛΕΟΖΙΤΕΣ: ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΙΚΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΤΟΥΣ ΔΡΑΣΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια, τα νουκλεοζιτικά ανάλογα έχουν προσελκύσει μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον λόγω των πολλά υποσχόμενων θεραπευτικών τους εφαρμογών. Η παρούσα διατριβή εστιάστηκε κυρίως στη σύνθεση νέων διακλαδισμένων C-κυανο ή C-αιθυλυλο νουκλεοζιτών, οι οποίοι διαθέτουν εξαμελή υδατανθρακικό δακτύλιο.

Λαμβάνοντας υπόψη τα πρόσφατα ευρήματα ότι πολλοί διακλαδισμένοι C-κυανο και C-αιθυλυλο φουρανονουκλεοζίτες αποτελούν αντιικούς παράγοντες, και βασιζόμενοι στο γεγονός ότι ένας αριθμός αυτών έχει αναφερθεί ότι εμφανίζει ισχυρές και ευρέως φάσματος αντικαρκινικές ιδιότητες, θεωρήθηκε ενδιαφέρουσα η σύνθεση νέων τάξεων διακλαδισμένων πυρανονουκλεοζιτών, οι οποίοι θα φέρουν την κυανο και την αιθυλυλο ομάδα ως διακλαδισμένη αλυσίδα στον υδατανθρακικό δακτύλιο.

Αρχικά αναφέρθηκε η σύνθεση μιας νέας τάξης νουκλεοζιτικών αναλόγων τα οποία φέρουν την αιθυλυλομάδα στην 3' θέση του σακχάρου. Η παρουσία του τριπλού δεσμού στους C-αιθυλυλο-πυρανονουκλεοζίτες αποτέλεσε αφορμή για τη σύνθεση νέων δικέφαλων νουκλεοζιτών. Επιπρόσθετα, ελήφθησαν οι 3'-C-κυανο-πυρανονουκλεοζίτες ακολουθώντας μια παρόμοια σειρά αντιδράσεων όπως αυτή που χρησιμοποιήθηκε για τα C-αιθυλυλο-παράγωγα. Επίσης παρουσιάστηκε η σύνθεση των αντίστοιχων 3'-δεοξυ-3'-C-κυανο-πυρανονουκλεοζιτών. Σε μια προσπάθεια να μελετηθούν οι σχέσεις δομής δράσης στους διακλαδισμένους C-κυανο πυρανονουκλεοζίτες, επιτεύχθηκε και η σύνθεση των 4'-C-κυανο και 4'-δεοξυ-4'-C-κυανο

αναλόγων. Τέλος, αναπτύχθηκε ένα απλό και αποτελεσματικό πρωτόκολλο για τη σύνθεση των 2'-C-κυανο και 2'-δεοξυ-2'-C-κυανο πυρανονουκλεοζιτών. Τα νέα 2'-υποκατεστημένα ανάλογα μετατράπηκαν εν συνεχεία στα πυρανονουκλεοζιτικά ανάλογα που έφεραν ένα σπειρανικό δακτύλιο στη 2'-θέση του σακχάρου.

Οι τελικοί νουκλεοζίτες αποτιμήθηκαν για τις αντιικές και κυτταροστατικές τους ιδιότητες χρησιμοποιώντας διάφορα ιικά στελέχη και καρκινικές κυτταρικές σειρές. Είναι αξιοσημείωτο ότι κάποια C-κυανο νουκλεοζιτικά ανάλογα, εμφάνισαν παρόμοιο φάσμα κυτταροστατικότητας με αυτό της ελεύθερης 5-φθοροουρακίλης.