

GYTK-ÚNKP

ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁGI PROGRAM

Az SZTE Gyógyszerésztudományi Kar
2022. évi ÚNKP díjazottjainak tudományos előadóülése

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Szeged

2023. június 30.

Dr. Vasas Andrea (szerkesztő)

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.af>

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar

Szeged

2023

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.7>

B2

Girst Gábor

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognóziai Intézet

Új, nitrogén tartalmú, hidrokurkumin származékok félszintetikus előállítás, antioxidáns és farmakokinetikai tulajdonságainak vizsgálata

A hidrokurkuminok a kurkumin fő I. fázisú metabolitjai. Ezen vegyületek az alapvegyülethez hasonlóan sokoldalú farmakológiai profillal rendelkeznek, de biohasznosulásuk a kurkuminhoz viszonyítva sokkal jobb. Farmakokinetikai tulajdonságai és antioxidáns aktivitása alapján a hexahidrokurkumin (HHC) tekinthető közülük a legígéretesebb vezérmolekulának [1]. A jóváhagyott gyógyszerek nagy része nitrogént tartalmaz, legtöbb esetben heterociklusos formában. A nitron csoport gyógyszervegyületekben ritka, de gyökfogó tulajdonsága miatt ígéretes építőelem lehet: pl. a trolox szerkezetébe építése jelentősen növeli annak antioxidáns potenciálját [2].

Jelen munkánk során célul tűztük ki új, nitrogén tartalmú diaril-heptanoid típusú félszintetikus hidrokurkumin származékok tervezését, előállítását, szerkezeti azonosítását, valamint antioxidáns tulajdonságaik és farmakokinetikai paramétereik vizsgálatát.

A természetben előforduló gingerenon A és dihidrogingerenon A mellett nitrogéntartalmú diaril-heptanoidokat állítottunk elő, mint például nitronokat, oximokat és heterociklusos származékokat. A szintetizált vegyületek antioxidáns tulajdonságait DPPH és oxigéngyök-elnyelő kapacitás (ORAC) teszttel vizsgáltuk. Az oldhatóságot és a membránpermeabilitást (PAMPA-modellen) is megmértük. Néhány farmakokinetikai tulajdonságot *in silico* számítottunk ki.

Változatos eredményeket kaptunk. A legtöbb vizsgált tulajdonság tekintetében néhány új vegyület hatásosabb volt, mint a HHC. Míg a DPPH-teszt során egyik új származék sem mutatott szignifikánsan jobb aktivitást a HHC-hoz képest, az ORAC-teszt során többnek alacsonyabb volt az IC₅₀-értéke. Ez utóbbin a leghatékonyabbnak egy metil-nitron származékot találtunk, amelynek IC₅₀ értéke 180 nM volt. Általában a nitron- és oximszármazékok jobb vízoldhatóságot mutattak, míg a heterociklusos vegyületeknek jobb volt a membrán permeabilitása a HHC-hoz képest. Eredményeink azt mutatják, hogy néhány új nitrogéntartalmú diaril-heptanoid a hexahidrokurkuminnal összehasonlítható gyógyszerkutató potenciállal rendelkezik, és érdemes további vizsgálatokat végezni.

Irodalom

- [1] Girst G, Ötvös SB, Fülöp F, Balogh GT, Hunyadi A. Pharmacokinetics-driven evaluation of the antioxidant activity of curcuminoids and their major reduced metabolites—A medicinal chemistry approach. *Molecules* 2021; 26: 3542
- [2] Balogh GT, Vukics K, Könczöl Á, Kis-Varga Á, Gere A, Fischer J. Nitron derivatives of trolox as neuroprotective agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2005; 15: 3012-3015

Köszönetnyilvánítás

A munka a Kutatási és Innovációs Minisztérium ÚNKP-22-4-SZTE-164, NKFIH K-134704 és TKP2021-EGA-32 azonosítójú programjainak a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

Témavezető: Dr. Hunyadi Attila