

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.2023.14>

C4

Lőrinczi Bálint

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerkémiai Intézet

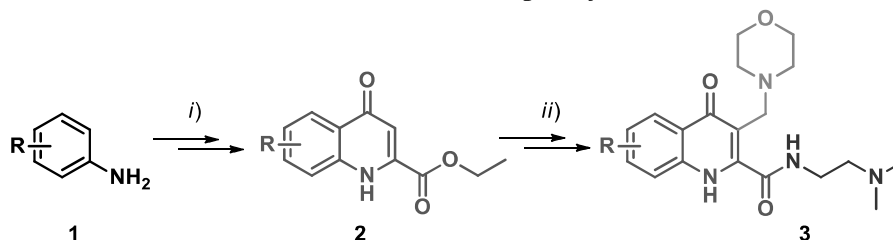
KYNA amidok szerkezeti finomhangolása vér-agy gát penetrációra

A WHO 2019-ban megjelent beszámolója alapján a világ halálozásainak 55 %-ért 10 betegségtípus felelős. Vezető helyen helyezkednek el az Alzheimer és demenciával kapcsolatos betegségek. Az egyik jelenleg is futó, többek között a Gyógyszerkémiai Intézetet is magába foglaló kutatómunka középpontjában a kinurénsav áll. Az elmúlt évtizedekben kimutatták, hogy ezen vegyület endogén neuroprotektív funkcióval bírhat [1,2], így kiemelt szerepet tölthet be az demenciával folytatott harcban. Ezen szervezetünkben betöltött fontos szerepe, illetve alacsony vér–agy gát penetrációjának megkerülésére célszerű új származékok szintézise.

Számos eddigi származék közül az oldalláncukban tercier nitrogént tartalmazó amidok bizonyultak a leghatásosabbaknak [3]. Ezen kationos centrum bevitelére egy új lehetőség a kinurénsav módosított Mannich reakcióban (*mMr*) történő továbbalakítása, amivel sikerült a központi idegrendszerbe potenciálisan átjutó aminoalkilezett származékok szintézisét megvalósítani [4].

A kutatómunka során célkitűzésünk a korábbi penetrációs vizsgálatokban legjobbnak bizonyuló származék B-gyűrűn szubsztituált analógjainak szintetizálása volt. Ugyanakkor kooperáció keretén belül tervünk volt ezen származékok vér–agy gát penetrációjának vizsgálata is *in vitro* körülmények között.

A reakcióhoz első ízben 2-, 3- és 4-klór szubsztituált anilineket terveztünk felhasználni, amit később a metoxi és fluor funkcionáliszt analógokra is kiterjesztettünk. A megfelelően szubsztituált származékok szintézisét korábbi kutatómunkánk során sikeresen optimalizált eljárással hajtottuk végre [5]. Az így előállított észter származékokat ezt követően direkt amidálással alakítottuk tovább a tercier nitrogént tartalmazó analógokká. Az utolsó aminoalkilezési reakciót –és így a céltermékek előállítását– a vegyületek *mMr*-ban történő átalakításával terveztük végrehajtani.



A reakciók eredményeként 12 darab irodalomban még nem ismert amid, illetve ezek 11 aminoalkilezett származékát sikerült előállítanunk. A következő lépés, azaz a kooperációs partnereink által végzett *in vitro* vér-agy gát penetrációs vizsgálatok jelenleg is folyamatban vannak.

Irodalom

- [1] Fülöp F, Szatmári I, Vámos E, Zádori D, Toldi J, Vécsei L. Syntheses, transformations and pharmaceutical applications of kynurenic acid derivatives *Curr Med Chem* 2009; 16: 4828–4842
- [2] Nilsson LK, Linderholm KR, Engberg G, Paulson L, Blennow K, Lindström LH, Nordin C, Karanti A, Persson P, Erhardt S. Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of male patients with schizophrenia *Schizophr Re.* 2005; 80: 315–322
- [3] Zádori D, Nyiri G, Szőnyi A, Szatmári I, Fülöp F, Toldi J, Freund FT, Vécsei L, Klivényi P. Neuroprotective effects of a novel kynurenic acid analogue in a transgenic mouse model of Huntington's disease *J Neural Transm* 2011; 118: 865–875
- [4] Molnár K, Lőrinczi B, Fazakas C, Szatmári I, Fülöp F, Kmetykó N, Berkecz R, Ilisz I, Krizbai AI, Wilhelm I, Vécsei L. SZR-104, a novel kynurenic acid analogue with high permeability through the blood–brain barrier. *Pharmaceutics* 2021; 13: 61
- [5] Lőrinczi B, Csámpai A, Fülöp F, Szatmári I. Synthesis of new C-3 substituted kynurenic acid derivatives *Molecules* 2020; 25: 937

Köszönetnyilvánítás

A munka a Richter Gedeon Nyrt. Centenárium Alapítvány kutatási támogatásával támogatásával készült.