

2. ábra. Kemoszenzitizáló hatású származékok. Különösen ígéretesek az erős hatású, de P-gp gátlás szempontjából inaktív anyagok: az **a** és **b** ekdiszteroid család [8,10] és a **c** jelű laktám [11]

diszteroid-származékot állítottunk elő. Többek között lézer flash-fotolízist, oxidatív lánchasítást, báziskatalizált autooxidációt, dioxolán- és észterképzést, és együttműködésben gamma-radiolízist is használtunk. Az **1** és **2. ábra** néhány, a farmakológiai vizsgálatok során különösen ígéretesnek talált félszintetikus ekdiszteroid család kémiai változatosságát mutatja be.

Az ekdiszteroidok oxidációja (a 20,22-szénatomok közötti szelektív lánchasítás, és/vagy a B-gyűrű bázis katalizált autooxidációja) során számos olyan anyagot fedeztünk fel, amelyek anyavegyületüknél jóval erősebben képesek aktiválni az Akt-(protein kináz B) függő jelátvitelt (**1. ábra**) [4–6]. Mivel ez a kináz a sejtek növekedésében és túlélésében központi szerepet játszik, ezek az anyagok különösen értékes bioaktív származékok.

Kutatócsoportunk fedezte fel az ekdiszteroidok egy erőteljes új hatását: egyes származékok, és különösen azok, ahol a 2,3-és/vagy 20,22-diolját apoláris csoportokkal helyettesítjük (**2. ábra**), jelentős rezisztenciacsökkentő hatást képesek kiváltani mind szenzitív, mint multidrogr-rezisztens tumorsejtekben, s ez a hatás láthatóan nincs összefüggésben a rezisztenciáért felelős ún. P-glikoprotein funkciójának gátlásával [7–12]. Az önmagukban nem citotoxikus anyagok sejtvonalától függően akár 2–3 nagyságrenddel is képesek fokozni egyes kemoterápiás szerek hatékonyságát [12].

Az ekdiszteroidok savérzékeny csoportoktól függő kemoszenzitizáló hatása vetette fel azt az igényt, hogy ezeket az anyagokat védjük a szervezetbeni bomlástól, és a tumorszövetet célzottan támadjuk velük. Erre vonatkoznak legújabb vizsgálataink:

olyan biokompatibilis konjugátumokat állítottunk elő, amelyek vizes közegben önrendeződre és nanorészecskékké kialakítására képesek, s észtercsoportjaiknak köszönhetően pro-drugként viselkednek. Eddigi eredményeink biztatóak [13]; egyes konjugátumok *in vivo* vizsgálatát a közeljövőben tervezzük.

Köszönetnyilvánítás. A bemutatott munkát a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (K119770), az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-18-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja és a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíja támogatta.

IRODALOM

[1] Báthori M., Tóth N., Hunyadi A., Márki Á., Zádor E.: *Curr. Med. Chem.* (2008) 15(1), 75–91.
 [2] Hornok S., Kováts D., Flaisz B., Csörgő T., Kőnczöl Á., Balogh G. T., Csorba A., Hunyadi A.: *Sci. Rep.* (2016) 6, 23390.
 [3] Hunyadi A., Herke I., Lengyel K., Báthori M., Kele Z., Simon A., Tóth G., Szendrei K.: *Sci. Rep.* (2016) 6, 37322.
 [4] Csábi J., Hsieh T. J., Hasanpour F., Martins A., Kele Z., Gáti T., Simon A., Tóth G., Hunyadi A.: *J. Nat. Prod.* (2015) 78(10), 2339–2345.
 [5] Gáti T., Simon A., Hunyadi A., Csábi J., Kele Z., Tóth G.: *Magn. Reson. Chem.*, (2016) 54(5), 391–395.
 [6] Issaadi M., Csábi J., Hsieh T. J., Gáti T., Tóth G., Hunyadi A.: *Bioorg. Chem.*, (2018) 82, 405–413.
 [7] Martins A., Tóth N., Ványolós A., Béni Z., Zupkó I., Molnár J., Báthori M., Hunyadi A.: *J. Med. Chem.* (2012) 55, 5034–5043.
 [8] Martins A., Csábi J., Kitka D., Balázs A., Amaral L., Molnár J., Simon A., Tóth G., Hunyadi A.: *Molecules* (2013) 18, 15255–15275.
 [9] Csábi J., Martins A., Sinka I., Csorba A., Molnár J., Zupkó I., Tóth G., Tillekeratne LMV, Hunyadi A.: *Med-ChemComm*, 7: 2282–2289 (2016)
 [10] Hunyadi A., Csábi J., Martins A., Molnár J., Balázs A., Tóth G.: *Molecules* (2017) 22(2), 199.
 [11] Vágvolgyi M., Martins A., Kulmány Á., Zupkó I., Gáti T., Simon A., Tóth G., Hunyadi A.: *Eur. J. Med. Chem.* (2018) 144, 730–739.
 [12] Müller J., Martins A., Csábi J., Fenyvesi E., Kőnczöl Á., Hunyadi A., Balogh G. T.: *Eur. J. Pharm. Sci.* (2017) 96, 571–577.
 [13] Fumagalli G., Giorgi G., Vágvolgyi M., Colombo E., Christodoulou M., Collico V., Prosperi D., Dosio E., Hunyadi A., Montopoli M., Hyraci M., Silvani A., Lesma G., Dalla Via L., Passarella D.: *ACS Med. Chem. Lett.* (2018) 9(5), 468–471.

Bölcskei Hedvig

■ Richter Gedeon Nyrt., BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék | h.bolskei@mail.bme.hu

Feszültségfüggő nátriumcsatorna-blokkolók. Az alkaloidoktól a szintetikus molekuláig

A feszültségfüggő nátriumcsatornák fontos szerepet töltenek be a központi idegrendszer fiziológiai folyamataiban. A feszültségfüggő nátriumcsatornák nagy transzmembrán proteinek, csatornát képező alfa-alegységgel (1.1-1.9), ill. egy vagy

két béta-alegységgel [1]. A feszültségfüggő nátriumcsatorna-blokkolók klasszikus alkalmazási területe az epilepszia [2], de hasonlóan jelentős a különböző fájdalomtípusok, pl. akut, krónikus, gyulladáso, neuropátiás fájdalom kezelése, ill. a migrén meg-

előzése [3]. Idetartozik a szpaszticitás is, továbbá pszichiátriai betegségek, pl. bipoláris mánia, rögeszmés-kényszeres betegség vagy a neurodegeneratív betegségek, pl. a sztrók [2a,b].

A nátriumcsatorna-blokkolók jellemzé-



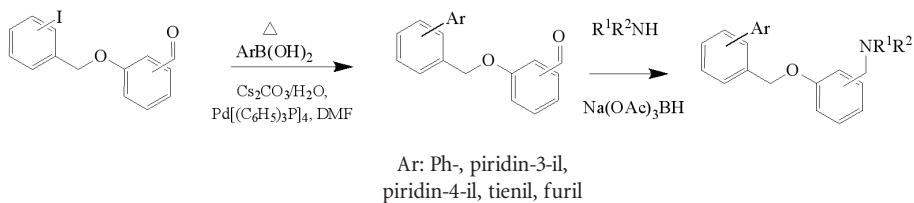
sére a legkorábbi módszer az ún. BTX kötési teszt, ahol [³H]-batrachotoxinin A 20- α -benzoátot alkalmaznak radioligandként [4]. Kolok és munkatársai számoltak be a fluorometriás membránpotenciál-esszéről [5], a feszültségfüggő nátriumcsatorna-blokkolók inhibíciójának a vizsgálatára. Itt veratridint használtak a csatornák aktiválására. A leginkább releváns módszer az ioncsatorna-blokkolók jellemzésére az elektrofiziológia, az ún. „patch clamp” mérés, amely mind a feszültségfüggő, mind a ligandfüggő csatornák vizsgálatára megfelel. Korábban manuális készüléket használtak, ma már inkább automatákat, amelyek nagy mennyiségű minta vizsgálatára, nagy áteresztőképességű szkrinre (HTS) is alkalmasak [2a].

Nagyszámú nátriumcsatorna-blokkoló van forgalomban [2a,b]. Kezdetben a karbamazepin-származékok domináltak. Igazán sikeresek a Lamotrigin és származékai [6], de jelentősek a kettős hatású kis molekulák is az epilepszia kezelésére, pl. Zonisamide, Riluzole, Topiramát, Rufinamid stb. A Saffinamid-ot, ill. a Ralfinamidot Parkinson-kór ellen, ill. fájdalom háttérterületen alkalmazzák [2a,b].

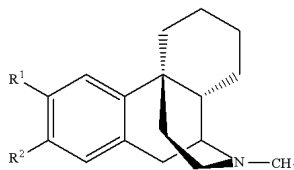
A Richter Gedeon Nyrt. is aktív a nátriumcsatorna-blokkolók előállítására. 1959-ben került forgalomba a kórosan fokozott izomtónus kezelésére a tolperizon (Mydeton) [7,8]. Történtek kísérletek a Mydeton-utód kifejlesztésére, kezdetben ígéretesnek tűnt a Silperison [9]. A *Vinca minor* alkaloidja, a vinkamin (Devincan), amely a kognitív funkciókat javítja, szintén a Richter készítménye volt. Ennek fél-szintetikus származéka az apovinkaminsav-etilészter (Cavinton), amely komoly sikert hozott a cég számára.

Példák a nátriumcsatorna-blokkolók fejlesztésének érdekességére, nehézségeire

A *tolperison utódját* kutatva számos ariloxi-alkil-amin állítottunk elő (1. ábra). Módosítva az aromás (heteroaromás) részt, a távtartót és az aminfunkciót, szerkezet-hatás összefüggéseket állapítottunk meg. A feszültségfüggő nátriumcsatorna-blokkoló hatást [³H]BTX-kötéssel, ill. fluo-



2. ábra. Aril- és heteroaril-szubsztituált benziloxi-benzilaminok



R¹ = OH, R² = halogén, amino, aril, heteroaril, acilamino, alkilamino

3. ábra. Nátriumcsatorna-blokkoló hatású dextrorfán-származékok

rometriás membránpotenciál-méréssel határoztuk meg. *In vivo* tesztként tremortesztet alkalmaztunk [10], amelyen a gyűrűs szpészert tartalmazó molekulák nagyon kedvező hatásúak voltak, de hERG-aktivitást mutattak. Amin- helyett savamidfunkciót kialakítva csökkent az utóbbi mellékhatás, de a molekula hatékonysága is. A nagy térkitöltésű aminokkal képzett X = Et származékok kedvezőbbek voltak a hERG-aktivitás tekintetében.

Az utóbbi években egyre inkább előtérbe kerültek az *altípus-szelektív nátriumcsatorna-blokkolók* [2a]. Céllal tűztük ki új Na_v1.7 altípusú feszültségfüggő nátriumcsatorna-blokkolók szintézisét a gyulladássos fájdalom kezelésére. A benziloxi-benzilamin vegyületcsaládot egy nagy áteresztőképességű szkrin (HTS) eredményezte. A leghatásosabb aril- és heteroaril-szubsztituált benziloxi-benzilaminokat általában a megfelelő benziloxi-benzaldehyde redukcióval aminálásával képeztük. Ez utóbbiakat a megfelelő jódszármazék Suzuki keresztkecsapcsolási reakciójával nyertük (2. ábra) [11]. Néhány származék esetében a hERG-aktivitást sikerült csökkenteni.

A harmadik téma olyan *kettős hatású vegyületek* fejlesztése volt, amelyek feszültségfüggő nátriumcsatorna-blokkoló és egyúttal szelektív szerotoninfelvételt gátló hatást is mutatnak. Több vegyületcsaládot is vizsgáltunk, fluoxetin-, duloxetin-származékokat, de a legérdekesebbnek a dextrometorfán- (R¹ = OMe, R² = H) származé-

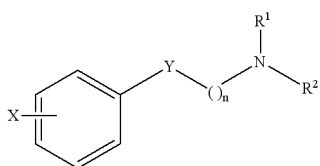
kok tűntek. Új funkciókat alakítottunk ki a dextrorfánvázon, pl. halogén- vagy aminocsoportot. A jód-dextrorfán (R² = I) Suzuki keresztkecsapcsolási reakciójával aril-, heteroaril-származékokat képeztünk. Az amino-dextrorfán (R² = NH₂) acilezésével számos acilamino-, redukcióval aminálással pedig alkilamino-csoporttal rendelkező új vegyület állítottunk elő (3. ábra). A legjobb fenil-furoil-származékok *in vivo* hatást mutattak a golyótemetés-teszten. Néhány esetben sikerült csökkentenünk a nem kívánatos hERG-csatornaaktivitást. Az alkilezési reakció során egy érdekes, új gyűrűátrendező reakciót figyeltünk meg.

Köszönetnyilvánítás. Szeretném megköszönni a következő kollégáknak a segítségét:
Farmakológia: Farkas Bence, Farkas Sándor, Gere Anikó, Gyertyán István, Imre Gábor, Kolok Sándor, Kocsis Pál, Vastag Mónika, Tarnawa István, Tihanyi Károly.
Gyógyszerkémia: Ács Tibor, Domány György, Keserű György, Szentirmai Éva, Ballók Gabriella, Hanzelik Andrea, Kiss Olivér.

IRODALOM

- [1] W. A. Catterall: *Exp. Physiol.* (2014) 99(1), 35.
- [2] a) I. Tarnawa, H. Bölskei, P. Kocsis: *Recent Patents on CNS Drug Discovery* (2007) 2, 57.; b) H. Bölskei, I. Tarnawa, P. Kocsis: *Med. Chem. Res.* (2008) 17, 356.
- [3] H. Bölskei, B. Farkas, P. Kocsis, I. Tarnawa: *Recent Patents on CNS Drug Discovery* (2009) 4, 14.
- [4] W. A. Catterall, C. S. Morrow, J. W. Daly, G. B. Brown: *J. Biol. Chem.* (1981) 256, 8922.
- [5] S. Kolok, J. Nagy, Zs. Szombathelyi, I. Tarnawa: *Neurochem. Int.* (2006) 49, 593.
- [6] T. Anger, D. J. Madge, M. Mulla, D. Ridall: *J. Med. Chem.* (2001) 44, (2) 115.
- [7] Kocsis P., Tarnawa I., Kovács Gy., Szombathelyi Zs., Farkas S.: *Acta Pharm. Hung.* (2002) 72, 49.
- [8] P. Kocsis, S. Farkas, L. Fodor: *J. Pharm. Exp. Ther.* (2005) 315(3), 1237.
- [9] S. Farkas: *CNS Drug Reviews* (2007) 12, 218.
- [10] S. Farkas, P. Berzsenyi, E. Kárpáti, P. Kocsis, I. Tarnawa: *J. Pharm. Tox. Methods* (2005) 52(2), 264.
- [11] H. Bölskei, A. Németh-Hanzelik, I. Greiner, Zs. Dubrovay, V. Háda, G. Keglevich: *Letters in Drug Design and Discovery* (2017) 14, 233.

1. ábra. Nátriumcsatorna-blokkoló hatású ariloxi-alkil-aminok



X = Br, Cl, F, CN, Ph, Me, Et
Y = O, S, n = 2, 3, 4
R¹, R² = alkil, szubsztituált alkil, cikloalkil, stb.