

Ph.D. értekezés tézisei

Vukics Krisztina

**Nitronvegyületek alkalmazása
a gyógyszerkémiail kutatásban és fejlesztésben**

Témavezető: Dr. Fischer János

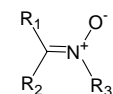
Készült a Richter Gedeon Rt.

Kémiai és Biotechnológiai Kutatás Fejlesztési Főosztályán

2005.

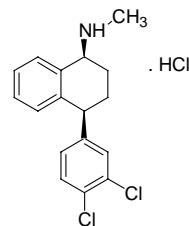
1. Bevezetés, célkitűzés

Az **1** általános képlettel jellemezhető nitronok a szerves kémia egyik izgalmas vegyületcsaládját alkotják. Különleges szerkezetükből adódóan érdekes reakciókra képesek, a biológia hatás tekintetében pedig egyes származékok szabadgyökfogyó tulajdonsággal rendelkeznek.



1

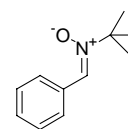
A doktori kutatómunkám első részében az antidepresszáns sertraline új, szabadalmilag független, iparilag alkalmazható szintézise volt a feladat, amelyet egy nitron intermedier segítségével sikerült megvalósítani.



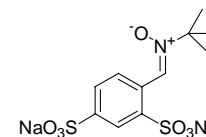
(+)-37
sertraline hidroklorid

Ezután gyógyszerkémiai szempontból vizsgáltuk a nitron-szerkezettel rendelkező molekulákat, és úgy találtuk, hogy némely nitron, pl. az *N-terc*-butil- α -fenil-nitron (PBN) vagy ennek 2,4-diszulfonsav-dinátriumsója (NXY-059), mely a

klinikai vizsgálatok III. szakaszában van stroke indikációban, szabadgyökfogó tulajdonsága lehetőséget biztosít neurodegeneratív betegségek, a stroke, az Alzheimer-betegség, és más hasonló kóros folyamatok gyógyítására.



PBN



NXY-059

A kutatómunkám folytatásában ezért célul tűztük ki olyan új nitronvegyületek előállítását, amelyeknek szabadgyökfogó és neuroprotektív hatása kedvezőbb a korábbi hasonló vegyületeknél. Ezt először a PBN kis szerkezeti módosításával, az *N-terc*-butil-csoport ciklopropil-csoporttal történő helyettesítésével, majd a nitroncsoport és egy másik ismert antioxidáns molekula, a trolox kombinációjával kívántuk megvalósítani.

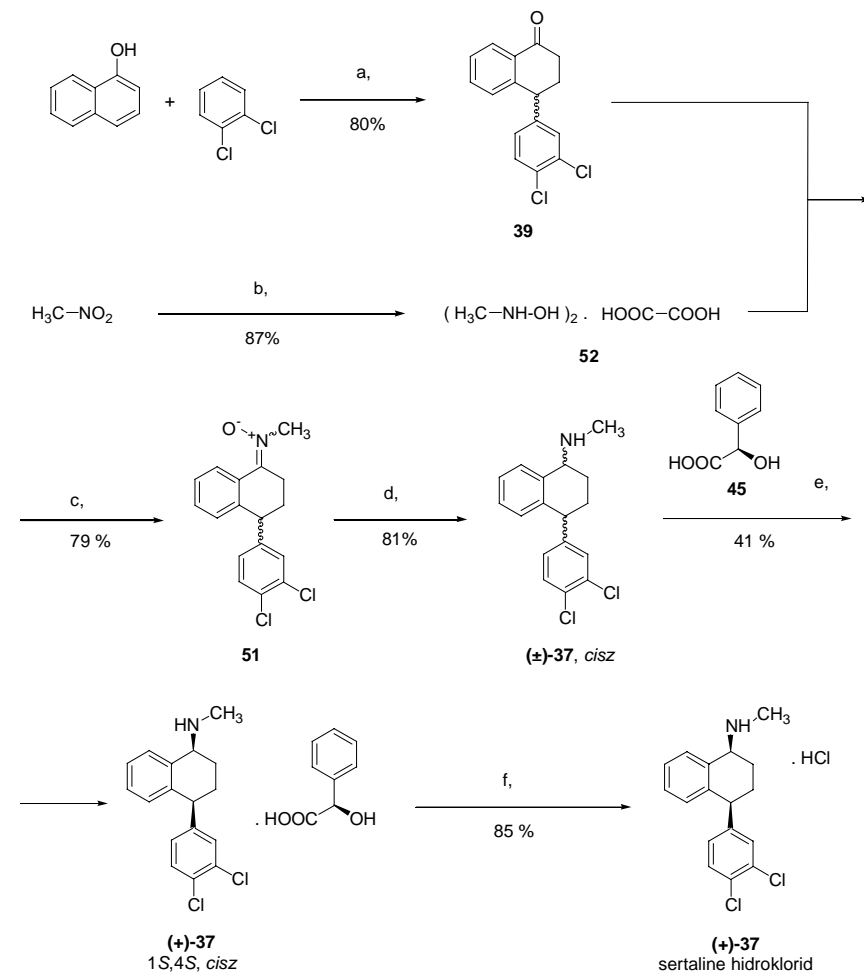
2. Kísérleti módszerek

A kutatómunka során a preparatív szerves kémia szintetikus és elválasztási módszereit alkalmaztuk. A reakciókat vékonyréteg-kromatográfiával követtük. A vegyületek izolálását kristályosítással vagy folyadékkromatográfiás elválasztással végeztük. Az előállított vegyületek szerkezetének meghatározásához IR, ¹H és ¹³C NMR, valamint MS spektroszkópiai módszereket alkalmaztunk. Új nitron

vegyületeink szabadgyökfogó hatását különböző szabadgyökökkel szemben vizsgáltuk *in vitro* kísérletekben. Megnéztük a lipid-peroxidáció gátló képességüket, és néhány anyagunkat *in vivo* is levizsgáltunk egy stroke-ot modellező tesztben.

3. Új tudományos eredmények

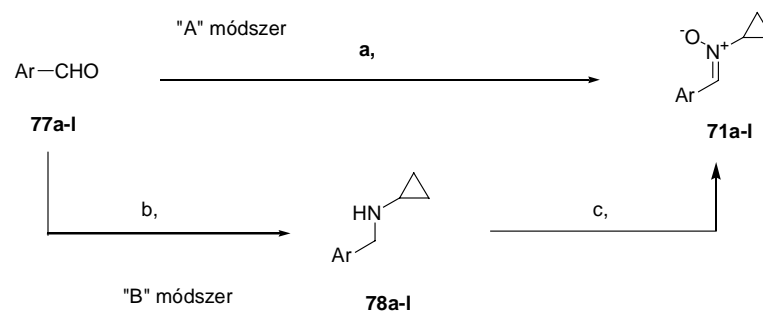
- 1.** A kiemelkedő antidepresszáns sertraline ((+)-**37**) előállítására új ipari szintézist dolgoztunk ki. Az eljárás során egy új intermediert alkalmaztunk, az *N*-metil-[4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-en]-amin-*N*-oxidot (**51**). Eljárásunk több szempontból előnyösebb az eddig ismertekhez képest. Az általunk alkalmazott új nitron intermedier normál körülmények között stabil vegyület, egyszerű reakcióban, környezetvédelmi és munkavédelmi szempontból elfogadható reagensekkel, jó termeléssel előállítható.
- 2.** A sertraline nitron intermedier redukciója a kívánt *cisz*-racém-aminná ((±)-**37**) sztereoszelektív, így rezolválás után gyógyszerhatóanyag minőségű sertraline hidrokloridhoz juthatunk belőle.
- 3.** A sertraline szintézis egyes lépéseit az üzemesítés érdekében optimaltunk a megfelelő oldószer, a reagens, a hőmérséklet, a reakcióidő és a katalizátor kiválasztásával. Eljárásunk üzemesítése megtörtént, és gyártásra alkalmasnak minősült.



1. *ábra* Reagensek és reakciókörülmények: (a) AlCl_3 , $100\text{ }^\circ\text{C}$, 1h; (b) H_2 / Pd / C, MeOH, HOOC-COOH · 2 H_2O , $23\text{-}34\text{ }^\circ\text{C}$, 4.5h; (c) KOAc, EtOH, 4h; (d) H_2 / Raney-Ni, MeOH, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 6h; (e) EtOH, $25\text{ }^\circ\text{C}$; (f) 1. NaOH, víz, CH_2Cl_2 ; 2. HCl, EtOH.

4. Az új sertraline nitron intermedier (**51**) felhasználásával az eddig ismert eljárásoktól szabadalmilag független sertraline szintézishez jutottunk, és ez lehetővé teszi a Richter Gedeon Rt. számára a sertraline hatóanyag gyártását.

5. Új *N*-ciklopropil- α -aril- és α -hetaril-nitronokat (**71a-l**) állítottunk elő aromás aldehidek (**77a-l**) és *N*-ciklopropil-hidroxilamin kondenzációjával, illetve aromás aldehidekből és ciklopropilaminból Schiff-bázison keresztül előállított szekunder aminok (**78a-l**) oxidációjával.



2. *ábra* Reagensek és reakciókörülmények: (a) cPr-NH-OH, MeOH, forralás, 3h; (b) 1. cPr-NH₂, NaHCO₃, MeOH, forralás, 4h; 2. NaBH₄, 0 °C-on 1h, 20 °C-on 12h; (c) Na₂WO₄, 30% H₂O₂, metanol, 0 °C-on 1h, 20 °C-on 12h.

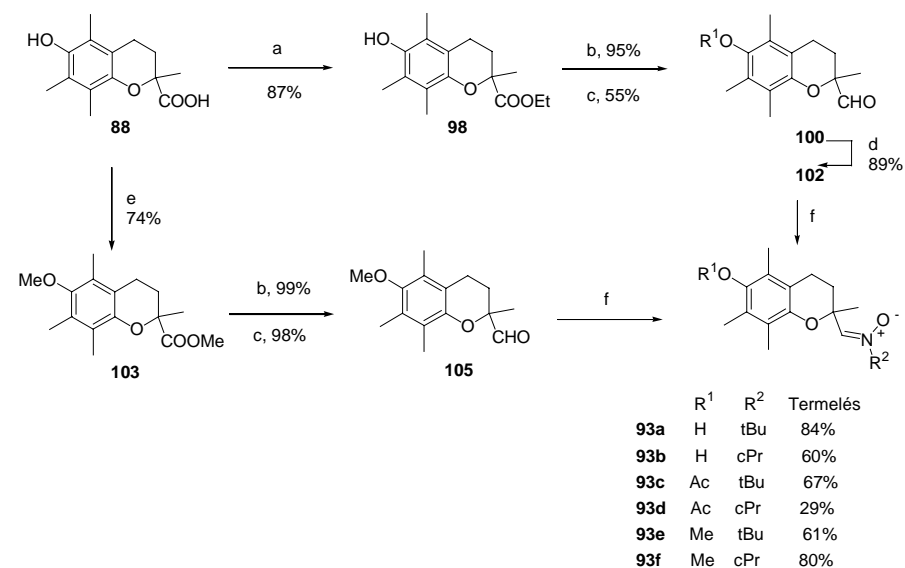
1. táblázat *N*-Ciklopropilaminok (**78a-l**) és *N*-ciklopropilnitronok (**71a-l**)

előállítás (^a „A” módszer, ^b „B” módszer)

R	Aminok	Termelés (%)	Nitronok	Termelés (%)
Fenil	78a	93	71a	43 ^a 63 ^b
4-Fluor-fenil	78b	95	71b	50 ^b
4-Cl-fenil	78c	99	71c	53 ^b
4-Br-fenil	78d	97	71d	66 ^b
2-Hidroxi-fenil	78e	99	71e	52 ^b
3,4-Metiléndioxi-fenil	78f	95	71f	62 ^b
3,4-Dimetoxi-fenil	78g	97	71g	59 ^b
4-Etoxikarbonil-fenil	78h	88	71h	39 ^b
3,5-Di- <i>terc</i> -butil-4-hidroxi-fenil	78i	62 (HCl-só)	71i	38 ^b
4-Trifluor-metil-fenil	78j	93	71j	44 ^b
2-pirrol	78k	95	71k	41 ^b
3-Piridil	78l	96	71l	65 ^b

6. Az új *N*-ciklopropil- α -aril- és α -hetaril-nitronokkal végzett biológiai vizsgálatok bebizonyították, hogy az ismert nitron-típusú szabadgyökfogó molekulák *N*-*terc*-butil csoportjának *N*-ciklopropil-csoportra történő cseréje előnyös, mert az *N*-ciklopropil-nitronok az *in vitro* kísérletek szerint hatékonyabb szabadgyökfogók, mint a megfelelő *N*-*terc*-butil-származékok.

7. Az ismert antioxidáns trolox új, nitroncsoportot is tartalmazó származékait (**93a,b**) sikerült előállítani troloxból kiindulva 4 lépésben.



3. *ábra* Reagensok és reakciókörülmények: (a) EtOH, pTsOH, forralás, 5h; (b) DIBAL-H, toluol, -70 °C; (c) 1., oxalil-klorid, DMSO, CH₂Cl₂, -70 °C, 2., Et₃N; (d) acetyl klorid, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 1.5h; (e) MeI, K₂CO₃, DMF, 40 °C; (f) R₂NHOH, EtOH, forralás, 3 h.

8. A kombinációtól azt vártuk, hogy a kétféle szabadgyökfogó képesség, a trolox fenoxil-gyökképző és a nitron nitroxil-gyökképző képességének ötvözése egy molekulában a hatékonyság növekedését eredményezi majd. Elképzelésünket az *in vitro* és az *in vivo* biológiai kísérletek igazolták. Az új molekulák kiváló szabadgyökfogó és lipid-peroxidáció gátló tulajdonságokkal rendelkeznek, és hatékonyan csökkentik egy *in vivo* stroke modellben az agyi infarktust.
9. Előállítottunk *O*-védett trolox-nitron-származékokat (**93c-f**), és ezek biológiai vizsgálatai igazolták a nitroncsoport tevékeny közreműködését a szabadgyökfogó hatás elérésében.

4. Az értekezés tárgykörével kapcsolatos publikációk, közlemények:

Publikációk:

1. Balogh, Gy, T.; Vukics, K.; Könczöl, Á.; Kis-Varga, Á.; Gere, A.; Fischer, J.: Nitrene Derivatives of Trolox as Neuroprotective Agents *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3012.
2. Vukics, Krisztina; Tárkányi, Gábor; Dravecz, Ferenc; Fischer, János: Synthesis of C-aryl-N-cyclopropylnitrones. *Synthetic Communications*, **2003**, *33*(19), 3419-3425.
3. Vukics, Krisztina; Fodor, Tamás; Fischer, János; Fellegvári, Irén; Lévai, Sándor: Improved industrial synthesis of antidepressant sertraline. *Organic Process Research & Development*, **2002**, *6*(1), 82-85.

Szabadalom:

Vukics, Krisztina; Fodor, Tamás; Fischer, János; Fellegvári, Irén; Lévai, Sándor:
Novel intermediates for preparation of sertraline. PCT Int. Appl. WO 98/27050
A1, **1998**; *Chem Abstr.* 129:81571.

Poszterek:

Vukics, K.; Balogh, Gy. T.; Gere, A.; Stadler, K.; Tárkányi, G.; Fischer, J.
Synthesis and free radical scavenging activity of C-aryl-N-cyclopropyl-nitrones.
Abstracts of Papers, XVIIth International Symposium on Medicinal Chemistry,
Barcelona, Spain, Sept 1-5, 2002; P 531.

Egyéb közlemények:

1. Vukics, Krisztina; Fischer, János; Lévai, Sándor; Erdélyi, Péter: Process for the
synthesis of mosapride citrate dihydrate. PCT Int. Appl. WO 2003/106440 A2,
2003; *Chem Abstr.* 140:42188.
2. Fischer, János; Vukics, Krisztina; Erdélyi, Péter; Hegedűs, Béla; Tihanyi,
Károly; Vastag, Mónika; Lévai, Sándor; Bálint, Sándorné; Láncoz, Krisztina:
Pharmaceutical compositions containing atorvastatin salts with amino acids. PCT
Int. Appl. WO 2003/82816 A1, **2003**; *Chem Abstr.* 139:297034.
3. Vukics, Krisztina; Gere, Anikó; Kis-Varga, Ágnes; Fischer, János: 3,4-Diaryl-

1,5- dihydro-pyrrol-2-ones as cyclooxygenase-2 inhibitors. *Abstracts of Papers*, International Symposium on Advances in Synthetic, Combinatorial, and Medicinal Chemistry, Moszkva, May 5-8, 2004, P 203.

4. Vukics, K.; Csomor, K.; Hruby, Gy.; Fischer, J.: Synthesis and biological evaluation of compounds exerting both antithrombotic and vasodilatory activities. *Abstracts of Papers*, Hungarian-German-Italian-Polish Joint Meeting on Medicinal Chemistry, Budapest, Sept 2-6, 2001, P 161.

