

Új, kis-molekulasúlyú PDE4 és humán leukocita elasztáz enzimgátló vegyületek a légúti megbetegedések kezelésében

Tézisfüzet

Szerző: dr. Kapui Zoltán

Szerves Kémiai és Technológia Tanszék

CHINOIN, a Sanofi-Aventis Csoport Tagja

Budapest

Kutatás-Fejlesztés, Felfedező Kutatás



2009



BEVEZETÉS

Az asztma bronchiale és a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) a leggyakoribb krónikus betegségek az iparilag fejlett országokban, gyakoriságuk és elterjedtségük az egész világon – így hazánkban is – folyamatosan nő. A COPD és az asztma többkomponensű kórképek, amelyek középpontjában a légutak krónikus gyulladása áll. Komplex ellátásuk nagy terhet ró az egészségügyi rendszerre és a társadalomra egyaránt. Az elmúlt évtizedben az asztma-kutatás soha nem látott mennyiségű új adatot szolgáltatott, ami sok tekintetben bővítette ismereteinket a betegség mechanizmusát, illetve lefolyását illetően, valamint javította a kezelés eredményességét is. Ezzel ellentétben a COPD kezelése hatásos gyógyszerek hiányában kevésbé megoldott. Az asztma és COPD gyógyszerei gyakran jelentős mellékhatásokkal rendelkeznek, és inkább csak a tünetek és panaszok erősségét csökkentik, de a betegség valódi okát nem gyógyítják. A terápia oldaláról fontos igényként jelenik meg új és alternatív hatásmechanizmusokkal rendelkező gyógyszerek kutatása és piacon való megjelenése.

Az asztma és a COPD terjedése fontos egészségügyi problémát jelent az egész világon, mivel a betegség előrehaladásával csökken a betegek életminősége, nő az orvos-beteg kontaktus gyakorisága, a kórházi napok száma. Az előrehaladott COPD szisztémás következményei további társbetegségek kialakulásához illetve a már meglévők súlyosbodásához vezet, ami tovább növeli a betegség halálozási arányát.

A széles körben előforduló szív- és érrendszeri megbetegedések, valamint a stroke gyakorisága világszerte évről évre csökken, a légúti megbetegedések, köztük az asztma és COPD gyakorisága folyamatosan emelkedik.

Az igény folyamatosan nő olyan gyógyszerek iránt, melyek hatásosak lehetnek a légúti gyulladással járó kórképek kezelésében. Az irodalmi adatok és a kutatásaink során szerzett tapasztalataink alapján a foszfodiészteráz 4 izoenzim (PDE4) és a humán leukocita elasztáz (HLE) választottuk kutatásunk célponjaként. Munkánk során olyan molekulákat



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
Ph.D. Tézisek

kerestünk, melyek szelektíven és orális adagolást követően is hatékonyan képesek gátolni a PDE4 és HLE enzimeket.

TUDOMÁNYOS HÁTTÉR

Az elmúlt években a PDE4 inhibitorok kutatása jelentősen megnőtt, mivel számos új eredmény támasztja alá a PDE4 inhibitorok hatékonyságát a légúti megbetegedések, így az asztma és COPD kezelésében. A foszfodiészteráz enzimek közül a PDE4 izoenzim a legfontosabb cAMP –t hidrolizáló enzim a gyulladós sejtekben, melyek aktivációját a PDE4 izoenzim gátlók első és legismertebb képviselője, a rolipram hatékonyan gátolja. A rolipram és más PDE4 inhibitorok a széleskörűen használt állatmodellekben jelentős gyulladásgátló potenciállal rendelkeznek. Biológiai hatásukból következő terápiás felhasználhatóságukat jelentős mellékhatásaik akadályozzák. Az ismert mellékhatások: a hányinger, hányás, fokozott gyomorsav szekréció, gyomorfájás és központi idegrendszeri mellékhatások. A gyógyszerkutatás célja olyan új PDE4 inhibitorok fejlesztése, melyek jelentős gyulladásgátló hatással rendelkeznek, de csökkent a rolipramra jellemző mellékhatások gyakorisága és erőssége, tehát a gyógyítás szempontjából előnyös hatás-mellékhatás profillal rendelkeznek.

A COPD progressziójában fontos szerepet játszik a proteáz - antiproteáz egyensúly megbomlása: a proteáz túlsúly szövetkárosodáshoz és a légutak gyulladásának fokozódásához vezet. A túlsúlyba került proteolitikus enzimek (pl. HLE) pusztítják a tüdő állományát, valamint a normál légzéshez szükséges rugalmas rostokat. Emfizéma (tüdőtágulat) alakul ki, csökken a légzőfelület, beszűkül a pulmonális keringés áteresztőképessége, ami a kisvérköri nyomás emelkedését eredményezi. Az alveolusokat kifestítve tartó rugalmas rost állomány degradálódik, átépül a tüdő szerkezete („remodeling”).



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
Ph.D. Tézisek

A HLE túlsúly az epitheliális sejtek károsodását, a kapillárisok permeabilitásának fokozódását, megnövekedett mucos szekréciót, a kehelysejtek metaplaziáját, az alveolusok pusztulását okozza. A tüdőfunkció folyamatos és jelentős csökkenése halálhoz vezet.

Munkánk célja szelektív, orálisan aktív PDE4 és HLE inhibitorok kutatása, melyek fontos terápiás hatással rendelkezhetnek a COPD és az asztma kezelésében.

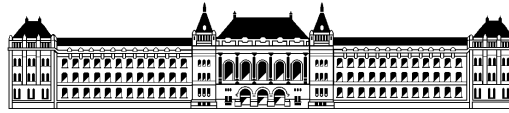
KISÉRLETI MÓDSZEREK

Az általunk kifejlesztett tesztrendszer, amely *in vitro*, *ex vivo* és *in vivo* modellek kombinációjából áll, alkalmas HLE, illetve PDE4 enzimgátló vegyületek gyors és hatékony kutatására.

A sejtes és *ex vivo* modellek, melyek az *in vitro* méréseknél komplikáltabb rendszert képviselnek, nagyon jó átmenetet adnak a gyors és prediktív *in vitro*, és a komplikált, gyakran lassú, de informatív *in vivo* állatmodellek között, melyek a humán betegségek körülményeit modellezik.

A PDE4 inhibitorok kutatása során legfontosabb feladatunk volt a hatékony PDE4 gátlás mellett a mellékhatás – profil becslése, pontosabban a várható humán mellékhatások erősségének előrejelzése. *In vitro* rolipram kötési teszt humán agy homogenátumon, és az *ex vivo* kötési teszt egéren hatékonyan bizonyult a vegyületek HPDE4 affinitásának, HPDE4 és LPDE4 szelektivitásának, valamint az agyba való penetrációjának (lehetséges CNS mellékhatások) előrejelzésére. Az *ex vivo* kötési teszt eredmények jól korrelálnak a PDE4 inhibitorok egéren mérhető magatartás-farmakológiai hatásával. Ezek a modellek fontos alapját képezik a vizsgált molekulák humán központi idegrendszeri mellékhatásainak előrejelzésére.

Vizsgáltuk a vegyületek hörgőtágító hatását *in vitro* tengerimalac trachea preparátumon, valamint hisztamin és ovalbumin által indukált légúti simaizom kontrakciót gátló hatását érzékenyített tengerimalacon *in vivo*.



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
Ph.D. Tézisek

A gyulladásgátló hatás tesztelését tengerimalacokon és egereken végeztük. Vizsgáltuk a vegyületek ovalbumin által indukált sejtmigrációt gátló hatását *in vivo*. A migrált sejtek mennyiségét (összsejtszám, illetve a migrált eozinofil sejtek száma) a bronchoalveoláris mosó folyadékban (BAL) határoztuk meg. Egereken vizsgáltuk a vegyületek hatását LPS által indukált TNF α felszabadulásra *in vivo*. A felszabadult TNF α mennyiségét egér plazmában mértük.

További mellékhatás vizsgálatokat végeztünk kutyán, távolkeleti pézsmacickányokon (*Suncus murinus*) és egéren. Az emetikus hatást kutyán és távolkeleti pézsmacickányon, a központi idegrendszeri illetve magatartás-farmakológiai hatást egéren határoztuk meg. A mellékhatás-profil, a terápiás dózis és a mellékhatás kifejlődéséhez szükséges dózisok arányából határoztuk meg a különböző *in vivo* állatmodellek eredményeiből.

A HLE projektben az *in vitro* enzim aktivitást kinetikusan mértük, mivel a vizsgált HLE inhibitorok lassan kötődnek az enzimhez, így az enzimgátló hatás lassan alakul ki, de a kialakult kötés erőssége rendkívül szoros, és így az enzimgátló hatás sokáig fennmarad (slow, tight binding type kinetic). Az enzimkinetikai méréseket kis molekulású kromogén szubsztrát segítségével mértük. Ezzel párhuzamosan a vegyületek hatékonyságát természetes szubsztráttal szemben (elasztin) is meghatároztuk.

Vizsgáltuk a vegyületek hatékonyságát szabad, membránkötött és intracelluláris elasztáz enzimen. Ezekben a kísérletekben humán leukocitákat használtunk enzimforrásként.

Az általunk kidolgozott *ex vivo* egér modell a vegyületek orális hatékonyságának gyors vizsgálatára alkalmas. Az egereket orálisan kezeljük a vizsgálandó molekulával, és mérjük az egerekből nyert BAL folyadék elasztáz-gátló kapacitását. A BAL folyadék elasztáz-gátló kapacitásának emelkedése arányos a vegyületek orális hatékonyságával.

Intratracheálisan adott HLE szövetkárosodást okozott a kísérleti állatok tüdejében. A kialakult szövetkárosodás következménye tüdővérzés. A tüdővérzés erősségét a BAL vörösvérsejt tartalmának spektrofotometriás mérésével határozzuk meg. Orálisan aktív HLE inhibitorok a kezelés után gátolják a HLE által okozott tüdővérzés erősségét, és csökkentik



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
Ph.D. Tézisek

a vörösvértesetek számát a BAL-ban. Miután az ezekhez a kísérletekhez használt modellállatban a hörcsögben a vegyületeink fokozott metabolizmust mutatnak, ezért ezeket a vizsgálatokat egy másik kísérleti állatra, az egérre is kidolgoztuk és validáltuk. A kidolgozott, új modellt használtuk molekuláink tesztelésére. Carrageenan és HLE talpödémát vált ki helyi adagolást követően. A vegyületek orális aktivitását patkányokon, talp ödéma modellen is meghatároztuk és kimértük a vegyületek hatásának dózis- és időfüggését.

A HLE inhibitorok hatását a légúti modellek mellett iszkémia/reperfúziót követő gyulladás modellen is vizsgáltuk.

EREDMÉNYEK

Munkánk során bizonyítottuk, hogy a jól ismert drotaverine görcsoldó szelektív PDE4-gátló hatással rendelkezik. A szív- és érrendszeri mellékhatások hiánya a szelektív PDE4-gátló - a PDE1, PDE2, PDE3 és PDE5 hatását csak jóval magasabb koncentrációban befolyásolja - valamint kalcium antagonistá hatásával jól magyarázható. A drotaverine több mint húsz éve forgalomban lévő görcsoldó, ezalatt az idő alatt eredményesen egyértelműen bebizonyosodott, hogy nem rendelkezik számottevő mellékhatásokkal, sőt a PDE4-gátlókra jellemző mellékhatásokkal sem. Számos kísérleti adattal támasztottuk alá az előbb említett megfigyelést.

A drotaverine szerkezetéből kiindulva új izokinoline típusú PDE4 inhibitorokat fejlesztettünk. Az SSR161052-t preklinikai fejlesztésre javasoltuk erős gyulladásgátló és broncholitikus hatása miatt, valamint azt is bizonyítottuk, hogy kedvező mellékhatás-profilal rendelkezik az in vivo állatkísérletek alapján.

Az SSR161052 szelektív PDE4 inhibitor, IC₅₀ értéke 3 nM. A PDE1, PDE2, PDE3 és PDE5 izoenzimeket csak magas koncentrációban gátolja, PDE4 izoenzim szelektivitása százszoros. Ezenfelül HPDE4, LPDE4 szelektivitása is megfelelő.



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
Ph.D. Tézisek

Az *in vitro* jelentős enzimgátló hatás mellett jelentősen gátolja a PDE4 enzimet sejtrendszerben. SSR161052 jelenlétében az A549 és HL60 sejteken szignifikáns cAMP szintemelkedés figyelhető meg. Az eredmény alapján az SSR161052 átjut a sejtmembránon, kifejezett intracelluláris enzimgátló hatással rendelkezik, mely intracelluláris hatás a PDE inhibitorok előnyös és elengedhetetlen tulajdonsága.

SSR161052 jelentősen ernyeszti tengerimalac trachea preparátum spontán tónusát, EC50 értéke 85 nM. Az EC50-nek megfelelő 85 nM SSR161052 jelentősen képes az A549 és HL60 sejtek intracelluláris cAMP tartalmát emelni, mely hatás alapján jelentősen valószínűsíthető, hogy a PDE4-gátló hatás felelős a trachea simaizmokon mérhető spazmolitikus hatásért.

Az SSR161052 kimagasló broncholitikus hatással rendelkezik. Az SSR161052 dózisfüggően gátolja a hisztamin és ovalbumin által indukált bronchokonstriktiót altatott és érzékenyített tengerimalacokon (ED50 = 0.38 mg/kg a hisztaminnal szemben, valamint ED50 = 0.026 mg/kg ovalbuminnal szemben). SSR161052 hatása kimagasló az allergiás eredetű ovalbumin - indukált modellben. A molekula gyulladásgátló hatását bizonyítottuk egér makrofágokon *in vitro*. Az SSR161052 gátolja az LPS által indukált TNF α felszabadulást egér plazmában. Ezek a kísérletek bizonyítják, hogy az SSR161052 nemcsak légúti simaizom görcsoldó hatással, de potenciális gyulladásgátló hatással is rendelkezik.

Vizsgáltuk a molekulák *in vivo* terápiás szelektivitását. Összehasonlítottuk a terápiás dózist a mellékhatást okozó dózissal. Az összes PDE4 inhibitor rendelkezik magatartás-farmakológiai hatással *in vivo*, de e hatásukat különböző dózisban fejtik ki. Az egéren mért magatartás-farmakológiai hatások és az embereken tapasztalt CNS mellékhatások jól korrelálnak. Rolipram, SB-207499 és LAS-31025 gyulladásgátló hatásának a dózisa közel áll az egéren mért magatartásfarmakológiai hatás dóziséhoz, tehát terápiás szelektivitásuk alacsony. A drotaverine és az SSR161052 csökkenti az LPS által kiváltott TNF α felszabadulást mintegy hússzor alacsonyabb dózisban, mint ahol a CNS mellékhatások már



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
Ph.D. Tézisek

megfigyelhetők. Az eredmények alapján terápiás szelektivitásuk kitűnő, a dózisos aránya: 17. Még fokozottabb terápiás szelektivitás figyelhető meg, ha a szelektivitást a CNS mellékhatásokat okozó dózisból, valamint az ovalbumin által kiváltott bronchusgörcs gátló hatásból számoljuk. Az *in vivo* szelektivitás értéke : 450.

A vegyület emetikus hatását kutyán és távol-keleti pézsmacickányon vizsgáltuk. A maximális emetikus hatás 1 mg/kg *i.v.* dózisonál volt megfigyelhető kutyán, és 30 mg/kg *p.o.* dózisban cickányon. Bár a molekula rendelkezik emetikus hatással, de ha figyelembe vesszük a gyulladásgátló (LPS indukálta TNF α release), ED₅₀ = 0.69 mg/kg, illetve broncholitikus hatás dózisát (0.026 mg/kg), a vegyület kitűnő terápiás ablakkal rendelkezik. Terápiás szelektivitása kimagasló a referens SB-207499 szelektivitásához képest.

Összefoglalva az SSR161052 rendkívül aktív és szelektív PDE4 inhibitor, mely hatásánál fogva jelentős gyulladásgátló és broncholitikus aktivitással rendelkezik, de ellentétben a referens vegyülettel az SSR161052 terápiás szelektivitása kimagasló.

Az SSR69071 HLE inhibitor szacharin származék, pirido-pirimidin távozó csoporttal rendelkezik. Az SSR69071 kimagaslóan aktív és szelektív HLE inhibitor, Ki értéke 0.015 nM. SSR69071 rendkívül stabil enzim – inhibitor komplexet képez, a gátlószer lassan disszociál az enzimről. Az enzim – inhibitor komplex félfélet ideje 62 óra. A molekula egyaránt gátolja a humán, patkány, valamint egér leukocita elasztázt, de jelentős fajspecifikus szelektivitással rendelkezik. Az SSR69071 gátolja a felszabaduló szabad, membrán kötött, valamint az intracelluláris HLE-t. Egyaránt gátolja a HLE aktivitását nemcsak a kis-molekulasúlyú kromogén szubsztráttal, de a természetes szubsztráttal, az elasztinnal szemben is. Az SSR69071 szelektivitása kitűnő, tízezerszeres szeres szelektivitással rendelkezik 71 receptorral és 27 enzimmel szemben.

Az *ex vivo* vizsgálatok alapján orálisan aktív, mivel orális kezelés után jelentősen növeli a BAL HLE gátló kapacitását. A hatás dózisfüggő és hosszantartó, mivel a kezelés után 4 órával is jelentős HLE gátló kapacitás mérhető.



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
Ph.D. Tézisek

Intravénás, illetve orális adagolást követően az SSR69071 dózisfüggően gátolja az intratracheálisan adott HLE szövetkárosodást indukáló hatását (tüdővérzés modell) in vivo egéren. A carrageenan, illetve HLE közvetlenül a talpba injektálva (helyi adagolás) talpdémát okoz. Az SSR69071 mind intravénásan, mind orálisan adagolva dózisfüggően gátolja a talpdéma kialakulását. A hatás ebben az esetben is hosszan elhúzódik, 3 órával az orális kezelés után ebben az esetben is jelentős gátló hatás figyelhető meg.

SSR69071 gátolja a zsigeri artéria okklúzióját, majd reperfúzióját követő szövetkárosodást, és az ezt követő gyulladáshoz vezető reakciót egéren.

Az SSR69071 hatása hosszantartó in vivo állatmodelleken, és a 7 napon át történő kezelés a hatást szignifikáns módon emeli (nem figyelhető meg deszenzibilizálódás).

Az SSR69071 gyenge máj-mikroszomális stabilitással rendelkezik egérben és patkányban, de jó a stabilitása humán plazmában, valamint máj-mikroszómán és hepatocitákon. Az SSR69071 jól felszívódik, biohasznosíthatósága 20 -30 % egéren, patkányon és kutyán mérve.

Az állatkísérletek alapján mind patkányon, mind egéren hosszantartó farmakológiai hatással rendelkezik, mely nem magyarázható a molekula stabilitásával. A látszólagos ellentmondás az enzimgátlás kinetikájával magyarázható. A HLE és az SSR69071 stabil komplexet képez, melynek féleletideje 62 óra az enzimkinetikai mérések alapján. Ez a hatás farmakológiai szempontból nagy jelentőségű, mivel ha a molekula kötődik az enzim aktív helyéhez, a kialakult stabil enzim - inhibitor komplex hosszantartó enzimgátlást eredményez. Az enzimgátlás még akkor is fennáll mikor a szabad gátlószer már eltűnik a keringésből, illetve a hatás helyéről.

Összefoglalva, az SSR69071 orálisan aktív, szelektív HLE inhibitor. Orális adagolást követően kimutatható a BAL-ban, ahol a BAL HLE gátló kapacitását szignifikáns módon növeli az ex vivo kísérletek alapján. Biohasznosíthatósága megfelelő. A referencia ZD-8321 molekulával összehasonlítva annál hatékonyabb, hatása hosszantartó, mely a rendkívül stabil enzim inhibitor komplex következménye.



TÉZISEK

1, Bizonyítottuk, hogy a jól ismert drotaverine szelektív PDE4- gátló hatással rendelkezik. A szív- és érrendszeri mellékhatások hiánya a szelektív PDE4 gátló - a PDE3 és PDE5 hatását csak jóval magasabb koncentrációban befolyásolja -, valamint kalcium antagonist hatásával magyarázható. A drotaverine több mint húsz éve forgalomban lévő görcsoldó, mely idő alatt egyértelműen bizonyosodott, hogy nem rendelkezik számottevő mellékhatással, tehát nem rendelkezik a PDE4 gátlók szokásos mellékhatás profiljával. Mindezen tulajdonságai alapján a drotaverine jó kiindulópontja új típusú, mellékhatásoktól mentes PDE4 inhibitorok kutatásának.

2, Az általunk kifejlesztett tesztrendszer, mely *in vitro*, *ex vivo* és *in vivo* modellek kombinációjából áll, alkalmas HLE, illetve PDE4 enzimgátló vegyületek gyors és hatékony kutatására. A tesztrendszer segítségével mind a HLE, mind a PDE4 inhibitorok projektben kifejlesztettünk orálisan aktív és hatékony enzimgátló vegyületeket, mind a PDE4, mind a HLE inhibitorok sorozatából a legaktívabb molekulát preklinikai fejlesztésre jelöltük.

3, Kidolgoztunk egy használható *in vitro* és *in vivo* modelleken alapuló tesztrendszert a PDE4 inhibitorok mellékhatásainak becslésére.

4, Új, *ex vivo* állatmodellt fejlesztettünk ki a HLE inhibitorok orális hatékonyságának vizsgálatára. Orálisan aktív HLE inhibitorok az orális adagolást követően megjelennek a BAL –ban, és növelik a BAL elasztáz- gátló kapacitását. A BAL elasztázgátló kapacitásának az emelkedése a vegyületek orális hatékonyságával arányos.



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
Ph.D. Tézisek

5, A HLE által kiváltott akut tüdővérzéses modellt egéren is kidolgoztuk, és a széleskörűen alkalmazott hörcsög modell mellett a molekulák tesztelésére használtuk. Előnye az egér modellnek a jó reprodukálhatóság, kevesebb anyagszükséglet, valamint az, hogy bizonyos esetekben a hörcsög metabolizmusa jelentősen különbözik a humán metabolizmustól.

6, Fejlesztésre jelöltünk egy új izokinolin alapú PDE4 inhibitor, mely izoenzim szelektivitása jelentős, előnyös HPDE4 – LPDE4 szelektivitással rendelkezik, valamint mind gyulladásgátló, mind broncholitikus hatása jelentős. További előnyei az orális aktivitás, és a kimagasló in vivo terápiás szelektivitás.

7, Kifejlesztetünk egy új, szacharin szerkezetű HLE inhibitor. Enzimgátló hatása kimagasló, K_i értéke 0.015 nM. Az in vitro hatás mellett in vivo hatása is jelentős.

8, Bizonyítottuk a lassú, szorosán kötődő (slow, tight binding type kinetics) enzimkinetikai hatás előnyös tulajdonságát. A HLE és az SSR69071 egy rendkívül stabil komplexet képez, melynek félélettideje 62 óra az enzimkinetikai mérések alapján. Ez a hatás farmakológiai szempontból nagy jelentőségű, mivel ha a molekula kötődik az enzim aktív helyéhez, a kialakult stabil enzim - inhibitor komplex hosszantartó enzimgátlást eredményez. Az enzimgátlás még akkor is fennáll, mikor a szabad gátlószer már eltűnik a keringésből, illetve a hatás helyéről.

GYAKORLATI FELHASZNÁLÁS

SSR161052 PDE4 inhibitorunkat kiválasztottuk, és pre-klinikai fejlesztésre jelöltük. Sajnos, a kéthetes toxikológia vizsgálat erős gyomor-bélrendszer toxicitást mutatott egéren és nyúlra, melynek eredményeként leállítottuk a molekula további fejlesztését.



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
Ph.D. Tézisek

SSR69071 HLE inhibitorunk 2000. első negyedévében került fejlesztésbe. A fázis I. vizsgálatokat 2003-ban terveztük. A pre-klinikai fejlesztés során nem merült fel probléma mindaddig, míg 2002 júliusában néhány genotoxicitási hatás merült fel. További vizsgálatok alátámasztották genotoxikus hatását. Ezen eredmények alapján a molekula fejlesztése leállt.

PUBLIKÁCIÓK

A dolgozat alapját képező közlemények

- 1, Kapui, Z.: Summary of Specific Pharmacologic Studies of Drotaverine, The Management of Smooth Muscle Spasm, Ed: Ákos Pap, Onix Nyomda, Debrecen, ISBN 963 03 5439X, 45-89, 1998
- 2, Kapui, Z.: Summary of Specific Pharmacologic Studies of Drotaverine, Current Therapy of Smooth Muscle Spasm, Ed: János Lanovics, Pharmapress, Budapest, ISBN 963 440 844 3, 49-101, 2002
- 3, Kapui, Z.: New Horizons of PDEIV inhibitors, Current Therapy of Smooth Muscle Spasm, Ed: János Lanovics, Pharmapress, Budapest, ISBN 963 440 844 3, 315-337, 2002
- 4, Varga, M., Kapui, Z., Bátori, S., Nagy, L.T., Vasvári-Debreczy, L., Mikus, E., Urbán-Szabo, K., Arányi, P.: A novel, orally active inhibitor of HLE. European Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 38(4), 421-425. IF: 1.681
- 5, Kapui, Z., Varga, M., Urbán-Szabo, K., Mikus, E., Szabó, T., Szeredi, J., Bátori, S., Finance, O., Arányi, P.: Biochemical and pharmacological characterization of 2-(9-(2-piperidinoethoxy)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-ylloxymethyl)-4-(1-methylethyl)-6-methoxy-1,2-benzisothiazol-3(2H)-one-1,1-dioxide (SSR69071), a novel, orally active



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
Ph.D. Tézisek

elastase inhibitor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2003, 305(2), 451-459. IF:4.337

6, Bidouard, J.P., Duval, N., Kapui, Z., Herbert, J.M., O'Connor, S.E.; Janiak, P.: SSR69071, an elastase inhibitor, reduces myocardial infarct size following ischemia-reperfusion injury. *European Journal of Pharmacology*, 2003, 461(1), 49-52. IF: 2.352

7, Bátori, S., Kapui, Z., Arányi, P.: Csúcstechnikák alkalmazása a Chinoin eredeti kutatásában. *Magyar Kémikusok Lapja*, 2002, 57, 212-216.

A dolgozat témájához köthető szabadalmak

1, Arányi, P., Bátori, S., Dessilla, S., Hermecz, I., Kapui, Z., Lévai, F., Mikus, E., Pascal, M., Nagy, L.T., Simonot, B., Urban-Szabo, K., Varga, M., Vasvári-Debreczy, L.: Saccharin derivatives as orally active elastase inhibitors. *PCT Int. Appl.* (2001), 29 pp. CODEN: PIXXD2 WO 2001044245 A1 20010621 CAN 135:46198 AN 2001:453064,

2, Bátori, S., Behr, A., Boronkay, E., Fejér, E., Finance, O., Hermecz, I., Kapui, Z., Kiss, Gy., Mikus, E., Timári, G., Nagy, L.T., Urbán-Szabo K.: Isoquinoline derivatives as PDE4 inhibitors, and their pharmaceutical compositions, use, and preparation process. *PCT Int. Appl.* (2001), 29 pp. CODEN: PIXXD2 WO 2001064648 A1 20010907 CAN 135:226900 AN 2001:661397

3, Baranyi, A., Bátori, S., Behr, A., Boronkay, E., Fejér, E., Hermecz, I., Kapui, Z., Kiss, Gy., Mikus, E., Pascal, M., Takács, K., Urbán-Szabo, K.: Isoquinoline derivatives as PDE4 inhibitors, and their pharmaceutical compositions, use, and preparation process. *PCT Int. Appl.* (2001), 39 pp. CODEN: PIXXD2 WO 2001064647 A1 20010907 CAN 135:226899 AN 2001:661396



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
Ph.D. Tézisek

A dolgozathoz kötődő előadások

- 1, Kapui, Z.: SSR161052: Selective PDE4 inhibitor with potent anti – inflammatory activity. Magyar Biokémiai Egyesület Gyógyszerbiokémiai Szakosztály éves konferenciája, Balatonöszöd, 2007. május
- 2, Kapui, Z., Mikus, E., Boronkay, É., Urbán-Szabó, K., Baranyi, A., Arányi, P.: Drotaverine-HCl and old drug with new perspectives. 2nd European Congress of Pharmacology, Budapest, 1999. július 3-7
- 3, Kapui, Z.: Human leukocita elasztáz mint molekuláris célpont. Magyar Biokémiai Egyesület Gyógyszerbiokémiai Szakosztály éves konferenciája, Balatonöszöd, 2001. május
- 4, Kapui, Z.: SSR69071, renkívül aktív és szelektív human leukocita elasztáz gátló. Gyógyszerbiokémiai és Gyógyszer-technológiai Szimposium Visegrád, 2001. szeptember 30-október 1
- 5, Kapui, Z., Bata, I., Boronkay, É., Varga, M., Mikus, E., Urbán-Szabó, K., Bátori, S., Arányi, P.: Slow tight binding inhibitors in drug discovery: in the case of DPPIV and elastase inhibitors. 30th FEBS Congress and 9th IUBMB Conference, Budapest, 2005. július 2-7



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
Ph.D. Tézisek

Rövidítések jegyzéke

AHR	airway hyperresponsiveness, légúti túlérzékenység
BAL	broncho-alveolar fluid, broncho-alveoláris mosófolyadék
CNS	central nervous system, központi idegrendszer
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, krónikus obstrukciós tüdőbetegség
HLE	human neutrophil elasztáz
HPDE4	high affinity PDE4, nagy affinitású PDE4
i.p.	intraperitoneal administration, intraperitonális adagolás
i.v.	intravenous administration, intravénás adagolás
LPDE4	low affinity PDE4, alacsony affinitású PDE4
LPS	lipopolysaccharide
PDE4	Phosphodiesterase 4 izoenzim
p.o.	per os administration, orális adagolás
SB-207499	Ariflo = cilomilast
TNF α	tumor necrosis factor alpha
ZD-8321	referens elasztáz gátló



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
Ph.D. Tézisek



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
Ph.D. Tézisek