

Kannabidiol és Kannabigerol származékok szintézise Mannich típusú reakcióval és biológiai hatásvizsgálatuk

Synthesis of cannabidiol and cannabigerol derivatives using Mannich-type reaction and their biological effects

BERECZKI Ilona^{1,2,3}, LŐRINCZ Eszter Boglárka^{1,4},
HERCZEGH Pál¹, BORBÁS Anikó^{1,2}

¹ Debreceni Egyetem, Gyógyszerészi Kémia Tanszék, H-4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

² Pécsi Tudományegyetem, Szentágothai János Kutatóközpont, Virologiai Nemzeti Laboratórium, H-7624 Pécs, Ifjúság útja 20.

³ HUN-REN-DE Pharmamodul Kutatócsoport, H-4032 Debrecen, Nagyerdei Krt. 98.

⁴ Debreceni Egyetem, Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola,
H-4032 Debrecen, Egyetem tér 1.
berezki.ilona@pharm.unideb.hu

ABSTRACT

(-)-Cannabidiol (CBD) and (-)-cannabigerol (CBG) are two major non-psychotropic phytocannabinoids that have many beneficial biological properties. However, due to their low water solubility and prominent first-pass metabolism, their oral bioavailability is moderate, which is unfavorable for medicinal use. Therefore, appropriate chemical modifications can improve their physicochemical and biological properties. In this study, Mannich reaction was used for the synthetic modification of CBD and CBG for the first time, and thus fifteen new cannabinoid derivatives containing one or two tertiary amino groups were prepared. Thereafter the antiviral, antiproliferative and antibacterial properties of the derivatives and their effects on certain skin cells were investigated. Some modified CBD derivatives showed remarkable antiviral activity against SARS-CoV-2, while synthetic modifications on CBG resulted in a significant increase in antiproliferative activity in some cases compared to the parent compound.

Keywords: cannabidiol, cannabigerol, SARS-CoV-2, antiproliferative

ÖSSZEFOGLALÓ

A (-)-kannabidiol (CBD) és a (-)-kannabigerol (CBG) két fontos nem pszichotróp fitokannabinoid, melyek számos előnyös biológiai tulajdonsággal rendelkeznek. Azonban alacsony vízoldhatóságuk és jelentős „first-pass” metabolizmusuk miatt orális biohasznosulásuk mérsékelt, ami gyógyászati felhasználás szempontjából kedvezőtlen tulajdonság. Ezért megfelelő kémiai módosításokkal javíthatjuk fizikai-kémiai és biológiai tulajdonságaikat. Munkánk során a Mannich-reakciót először alkalmaztuk a CBD és a CBG szintetikus módosítására, így tizenöt új, egy vagy két terciér aminocsoportot tartalmazó kannabinoid származékot sikerült előállítanunk. Ezt követően megvizsgáltattuk a származékok antivirális, antiproliferatív és antibakteriális tulajdonságait, valamint egyes bőrsejtekre gyakorolt hatásukat vizsgálták. Néhány módosított CBD-származék figyelemre méltó antivirális aktivitást mutatott SARS-CoV-2 ellen, míg a CBG szintetikus módosításai egyes esetekben az antiproliferatív aktivitás jelentős növekedését eredményezték az alapvegyülethez képest.

Kulcsszavak: kannabidiol, kannabigerol, SARS-CoV-2, antiproliferatív

A kutatást támogatta a HUN-REN Magyar Kutatóhálózat és az NKFIH „OTKA” FK 142315 pályázata.