Kinazolin vázas MMP13 gátlók H-híd kötő komponenssel

MMP13 inhibiting quinazolines with H-bonding moiety

LŐRINCZI Bálint[1], SÁRIK Julián Robin[2], TILESCH Márton[1], SZATMÁRI István[1,2]

[1] Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerkémiai Intézet, 6720 Szeged, Eötvös utca 6.

[2] HUN-REN SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport, 6720 Szeged, Eötvös utca 6.

ABSTRACT

Matrix metalloproteinases, or MMPs for short, form a family of endopeptidase enzymes. MMP13 is one member of this family, which specifically degrades type II collagen. Its overproduction can be a cause of numerous diseases, including osteoarthritis, and it is present at elevated levels in various types of cancer, particularly breast cancer and glioblastoma. Quinazoline-based amides may act as specific inhibitors of this enzyme. The most potent of these contain a functional group known as the P1" group, which enhances MMP13 specificity. Furthermore, the most promising molecule also contains several functions capable of forming important hydrogen bonds, in addition to the P1" function. One of these is linked to the quinazoline skeleton via a linker in the amide's side chain. The aim of our research group is to investigate these two functional groups. Over the past year, we have developed new derivatives capable of forming hydrogen bonds through amidation. In this regard, when selecting the amines used to carry out the reactions, we took into account the type of hydrogen-bonding functional group and its distance from the ring system. As for the reaction type, we opted for direct amidation due to its ease of optimisation.

Keywords: MMP13, quinazoline, inhibitor, H-bond

ÖSSZEFOGLALÓ

A mátrix metalloproteinázok, röviden MMP-k az endopeptidáz enzimek egy családját alkotják. Az MMP13 ezek egyik tagja, amely specifikusan a II-es típusú kollagént bontja. Túltermelése számos betegség oka lehet, köztük az osteoarthritis-é is, valamint fokozott aktivitással van jelen különböző ráktípusokban, kiemelt helyen a mellrákban és glioblasztómában. Ezen enzim specifikus gátlói lehetnek a kinazolin alapú amidok. A leghatékonyabbak közülük tartalmaznak egy P1" csoportnak nevezett funkciós csoportot, amely az MMP13 specificitást növeli. Továbbá a legkiemelkedőbb molekula több fontos H-híd kötés kialakítására alkalmas funkciót is tartalmaz, a P1" funkción felül. Ezek egyike amid oldalláncában, egy linkeren keresztül kapcsolódik a kinazolin alapvázhoz. Kutatócsoportunk célja két funkciós csoport vizsgálata. Az elmúlt egy évben amidálással alakítottunk ki új, H-híd kötés kialakítására alkalmas származékokat. E tekintetben a reakciók kivitelezéséhez felhasznált aminok megválasztásánál a H-híd kötő funkciós csoport típusát és annak gyűrű rendszertől való távolságát vettük figyelembe. A reakció típus kivitelezésénél pedig a direkt amidálást választottuk, könnyű optimalizálhatósága miatt.

Kulcsszavak: MMP13, kinazolin, gátló, H-híd kötés