Kinazolin vázas MMP13 gátlók H-híd kötő komponenssel

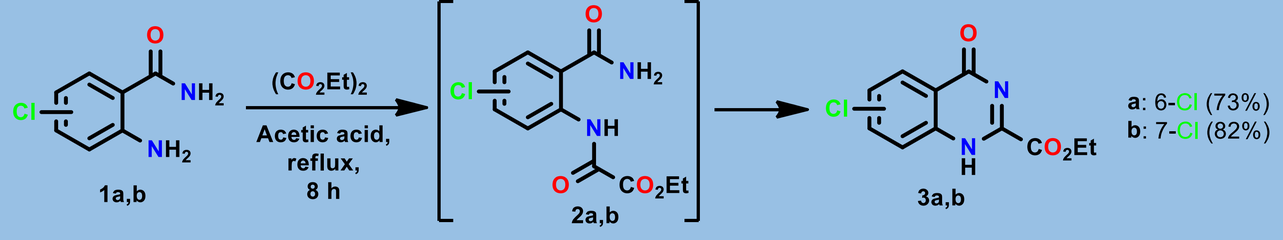
Sárik Julián Robin[1], Tilesch Márton[2], Szatmári István[1,2], Lőrinczi Bálint[2]

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerkémiai Intézet, H-6720 Szeged, Eötvös u. 6., Magyarország
Szegedi Tudományegyetem, HUN–REN Sztereokémiai Kutatócsoport, H-6720 Szeged, Eötvös u. 6, Magyarország

Bevezetés

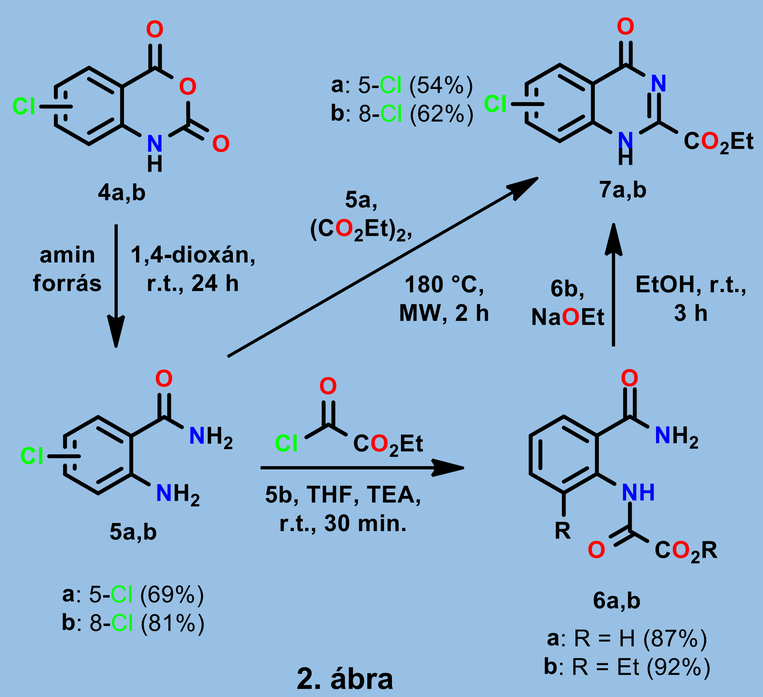
A mátrix-metalloproteinázok (MMP-k) egy olyan endopeptidáz-enzimcsalád, amelyek a kollagént bontják. Ez különösen az MMP13 esetében jellemző, amely kifejezetten a II. típusú kollagént bontja [1]. Ezen enzimek gátlása hozzájárulhat az osteoarthritisben a kollagénvesztés közvetlen megállításához, valamint közvetetten a tumorsejtek infiltrációjának és áttétképzésének gátlásához azáltal, hogy korlátozza az MMP13 túlzott expresszióját [2]. A széles hatásspektrumú MMP-gátlók hatékonyságát már in vitro és in vivo modellekben is igazolták [3]; azonban a jelentős off-target mellékhatások miatt a vegyületek alkalmazását a klinikai vizsgálatok korai szakaszában leállították [4]. Jelenleg folyamatban vannak a klinikailag releváns, szelektív MMP13-gátló kutatásai [5], ideértve olyan kinolinszármazékok [6–8] felfedezését is, amelyek egy funkcióscsoportja az MMP13-ra jellemző, egyedülálló kötőhelyre irányul. Ugyanakkor kevés ismeretes a H-híd kötés kialakítására képes elemmel kötő származékokról, amely kutatásunk alapját képezte.

Kinazolin-2-származékok



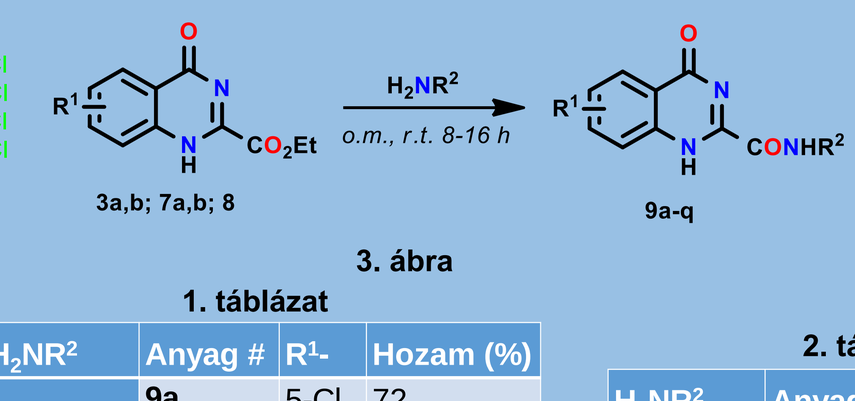
1. ábra

A 6- és 7-klór származékok (**3a,b**) esetében az irodalomban ismert szintetikus módszer (dietil-oxalát mint oldószer és reagens egyben) megfelelő volt, ugyanakkor optimálisnak az ecetsavas közegben végrehajtott szintézis bizonyult, dietil oxalátot reagensként alkalmazva.



2. ábra

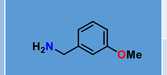
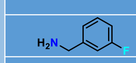
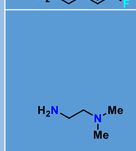
Az 5- és 8-klór észterek szintézisnél a megfelelő antranilamid nem volt beszerezhető, így azok szintézisét a megfelelő oxazin származékokból hajtottuk végre. Kritikusnak biznyult az amin forrás: az **5a** esetében NH_3/MeOH, míg **5b** esetében NH_4Ac szolgáltatta a nitrogént.
A gyűrűzárási lépésnél a **7a** izolálásához az **5a** dietil oxaláttal történő 180 fokos forralás vált be, míg a 8-klór származékot (**7b**) két lépésben sikerült előállítani: elsőként etil klór-oxaláttal kellett amidálni az **5b**-t, majd ezt bázikus körülmények között sikerült gyűrűzárási reakcióba vinni.



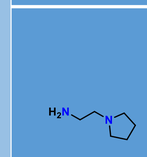
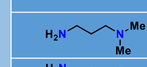
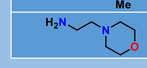
3. ábra

A tervezett amid analógok szintézise ezt követően direkt amidálással lett kivitelezve etanolos közegben, refluxáltatva (*2.* és *3. táblázatok*).

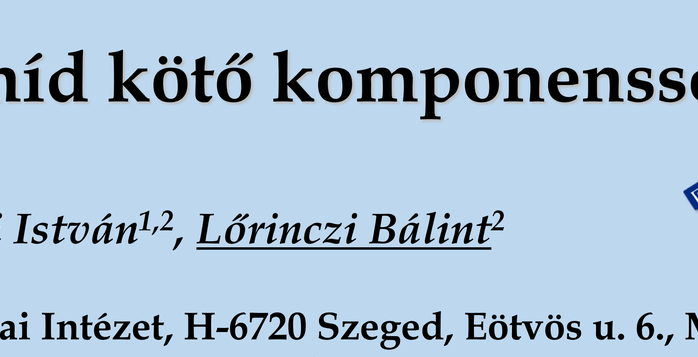
1. táblázat

H_2NR^2	Anyag #	R^1-	Hozam (%)
	**9a**	5-Cl	72
	9b	6-Cl	75
	9c	7-Cl	74
	9d	8-Cl	91
	**9e**	H	92
	**9f**	H	88
	9g	5-Cl	68
	9h	6-Cl	71
	9i	7-Cl	72
	9j	8-Cl	67

2. táblázat

H_2NR^2	Anyag #	R^1-	Hozam (%)
	**9k**	H	91
	9l	5-Cl	61
	9m	6-Cl	67
	9n	7-Cl	62
	9o	8-Cl	51
	**9p**	H	28
	**9q**	H	49

Kinazolin-3-származékok



Az irodalomban leírt gyűrűzárási reakció (DMF-DMA reagenssel) az általunk előállított antranilamidoknál csak a **12a** esetében vált be, így alternatív módszert kellett keresnünk: trietil ortoformáttal magyas hozamokkal történt a gyűrűzárás.

4. ábra

Az MMP13-hoz való kötődés szerkezet-hatás összefüggésének átfogóbb elemzése érdekében a B-gyűrű klórszubsztitúcióját is vizsgáltuk. Mivel az *m*-metoxi-benzilamin elemet az irodalomban a kötődés szempontjából kiemelten tárgyalták, így ezt választottuk oldalláncaként. A kívánt vegyületek (**15a–d**) előállításához a korábban optimalizált módszert alkalmaztuk.

Gátlás

200 μM, MMP13

Anyag #	Gátlás (%)
9f	8,28
9k	16,09
9g	49,59
9l	11,65
9h	46,88
9m	50,69
9i	95,03
9n	16,36
9j	0,15

Anyag #	Gátlás (%)
9k	0
9a	80,25
9b	66,69
9c	82,46
9d	-[a]
9e	69,81
9q	28,66
9p	28,66
12e	0

Anyag #	Gátlás (%)
12c	12,19
12d	15,48
12b	6,89
12a	17,36
15a	42,25
15b	24,03
15c	46,42
15d	16,09

Konklúzió

Sikeresen végrehajtottuk egy kinazolin könyvtár szintézisét, melynek során 2-karboxamid **(9a–q),** valamint N–3 amid származékokat (**12a–e** és **15a–d**) állítottunk elő. A **9a–q** kiindulási anyagainál szerteágazó szintetikus módszerekre volt szükség a megfelelő észterek (**3a,b** és **7a,b**) előállításához. Az N–3 szubsztituált származékok esetében egy alternatív gyűrűzárási reakciót alkalmazva állítottuk elő a megfelelő kinazolinokat. Az MMP13 gátlást ezt követően 200 μM koncentrációban hajtottuk végre, mely limitálja az eredményeket, ugyanakkor a legjobb származék (**9i**) jó kiindulópont lehet a gátlók további optimalizálásában.

Irodalmak

[1] S. J. Deng *et al*. *J. Biol. Chem.* **2000**, *40*, 31422
[2] A. Inoue *et al. Int. J. Oncol.* **2010**, *5*, 1121
[3] M. Sabatini *et al. Arthritis Rheumat.* **2005**, *52*, 171
[4] A. Winer *et al. Mol. Cancer Ther.* **2018,** *17*, 1147
[5] J. Roth *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *23*, 7180
[6] H. Nara *et al. J. Med. Chem*. **2014**, 21, 8886
[7] H. Nara *et al. J. Med. Chem.* **2017**, 2, 608
[8] J. J. Lie *et al. J. Med. Chem.* **2008**, 4, 835

Köszönetnyilvánítás

Ezt a kutatás a Richter Gedeon Zrt. Centenáriumi Alapítvány (1103 Budapest, Gyömrői utca 19–21.) támogatásával folyt. EKÖP-26-4 - SZTE-198