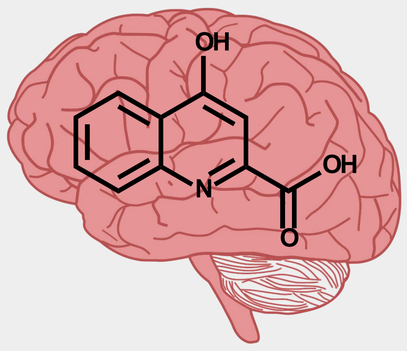
Kinurénsav-imid vegyületek szintézise és *in silico* vizsgálata

TÖRTELI Levente[1], SIMON Péter[1], SZATMÁRI István*[1,2]

[1] SZTE GYTK Gyógyszerkémiai Intézet, Eötvös u. 6., 6720 Szeged, Magyarország

[2] HUN–REN SZTE Stereochemistry Research Group, University of Szeged, Eötvös u. 6, H-6720 Szeged, Hungary

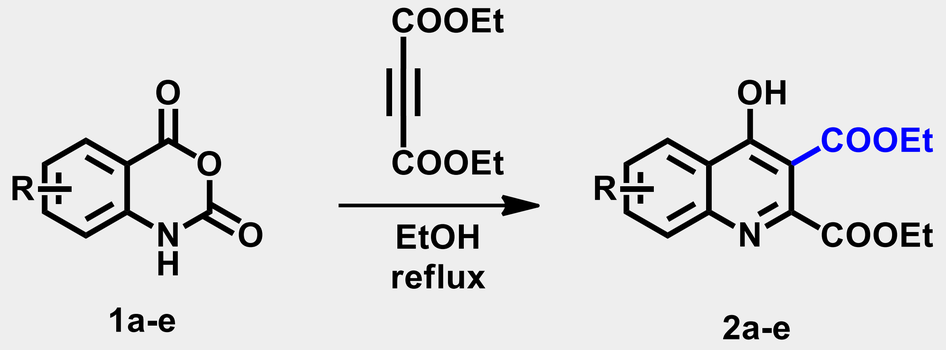
***szatmari.istvan@szte.hu**



A kinurénsav (KYNA) az esszenciális aminosav L-triptofán metabolikus terméke, ami a kinurenin útvonalon keresztül keletkezik. A molekula számos receptor endogén ligandja, illetve a központi idegrendszerben a lokális koncentrációja több neuropszichiátriai és neurodegeneratív betegséggel is korrelációt mutat. Továbbá egyre több a bizonyíték arra is, hogy metabolikus útvonalakra is hatással bír a kinurénsav az emberi szervezetben. A már bizonyított pozitív, neuroprotektív hatásai miatt ígéretes gyógyszerészeti potenciállal bír. [1-3]

Kutatásunk céljául tűztük ki, hogy a kinurénsav szerkezetét úgy módosítjuk, hogy 2-, és 3-helyzetben is észter funkciót alakítunk ki, majd ezeket a vegyületeket tovább alakítva imid-típusú vegyületeket szintetizálunk, amely végtermékek már egy harmadik gyűrűvel is rendelkeznek kondenzálva az eredeti kinolinvázhoz.

R	Kiindulási vegyület	Termék	Hozam (%)
H	**1a**	**2a**	65
6-Cl	**1b**	**2b**	55
7-Cl	**1c**	**2c**	57
6-F	**1d**	**2d**	49
7-F	**1e**	**2e**	48



1a-e **2a-e**

Első lépésben megfelelő antranil-anhidrideket (**1a-e**) reagáltattunk dietil-acetiléndikarboxiláttal, sikeresen szintetizálva az általunk eltervezett **2a-e** termékeket kielégítő hozammal.



2a **3a-j**

a: R= H

b: R= *n*-Bu

c: R=

d: R= CH_3, N, CH_3, HCl

e: R= CH_3, N, CH_3, HCl

f: R=

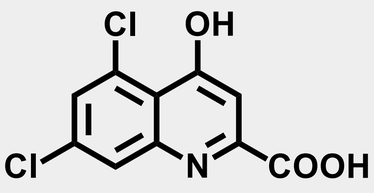
g: R= F

h: R= F

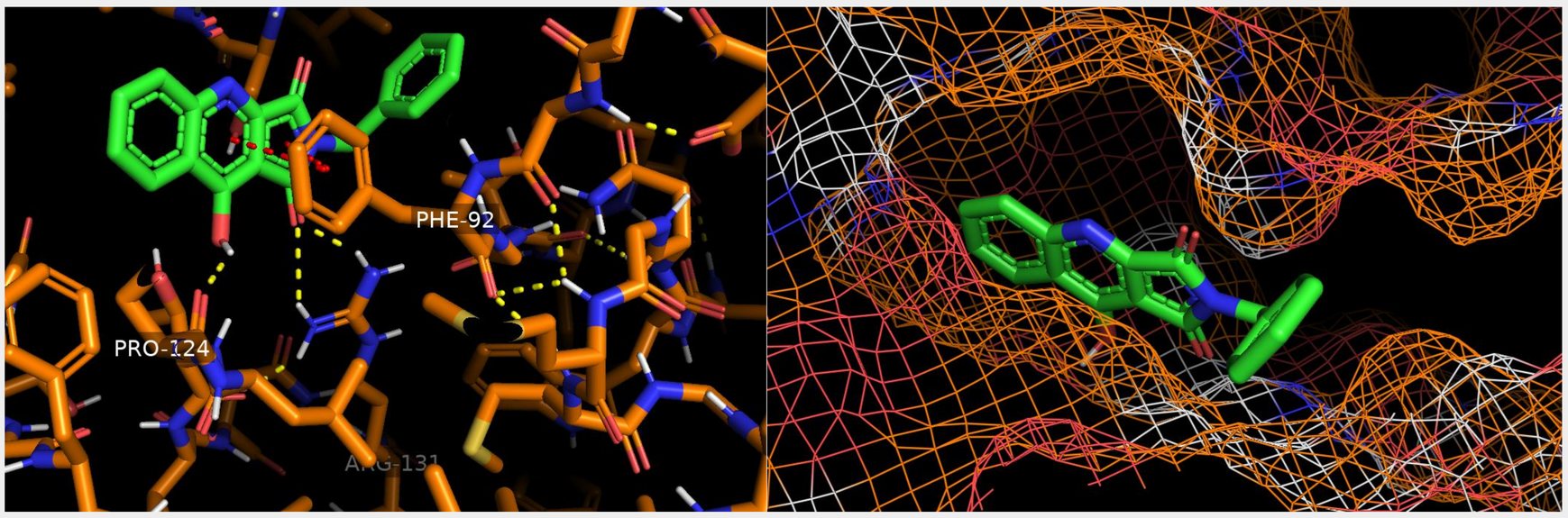
i: R= F, CF_3

j: R= F, CF_3

Az általunk szintetizált **2a** vegyületet ezután különböző amin származékokkal reagáltatva valósítottuk meg a **3a-j** vegyületek szintézisét. Az így szintetizált vegyületek már rendelkeznek azzal a triciklusos vázzal, amelynek előállítását célul tűztük ki magunk elé.



5,7-diklór-kinurénsav



A szintetizált vegyületek közül néhány esetében *in silico* dokkolást végeztünk, annak érdekében, hogy megvizsgáljuk, hogy a molekulák még mindig képesek-e NMDA-receptorhoz kötődni, amin a KYNA legerőteljesebben képes kifejteni hatását. A dokkolási vizsgálatok az NMDA-receptor (*Rattus norwegicus,* 1PBQ) glicin koagonista kötőzsebén voltak elvégezve, validálás pedig az 5,7-diklór-kinurénsav (DCKA) újradokkolásával történt. A modellezésből kiderült, hogy a **3c** vegyület magasabb kötési affinitással (-9,6 kcal/mol) rendelkezik, mint a DCKA (-8,7 kcal/mol). Ahogyan azt az ábrák is mutatják a **3c** a környező aminosavakkal erős hidrogén-hidak kialakítására képes (sárga), és pi-pi kölcsönhatások (piros) is fellépnek a PHE-92, PRO-124, ARG-131 aminosavak oldalláncaival. A dokkolást és vizualizációt a Avogadro 2.0, AutoDockTools, AutoDock Vina plug-in of PyRx interface és PyMol szoftverekkel végeztük.

Összességében kijelenthetjük, hogy sikeresen valósítottuk meg kinurénsav-diészter analógok szintézisét. Az általunk előállított egyik prekurzor esetében azt különböző aminokkal reagáltatva állítottunk elő kinurénsav–imid analóg vegyületeket, ezzel triciklusos KYNA származékokat előállítva. Az eddig elkészült *in silico* vizsgálatok eredményeiből pedig azt tapasztaljuk, hogy a benzilaminból készült származék magas kötési affinitással rendelkezik az NMDA receptorhoz.

References:

1. Zhen D, Liu J, Zhang XD and Song Z, *Front. Endocrinol.* **2022**, 13, 847611
2. Moroni F., Cozzi A., Sili M., Mannaioni G. *J. Neural. Transm.* **2012**, 119, 133
3. Rózsa É., Robotka H., Vécsei L., Toldi J. *J. Neural. Transm.* **2008**, 115, 1087