

Potenciális melanoma-ellenes, 1,2,5-oxadiazol-típusú hatóanyagjelöltek szintézise



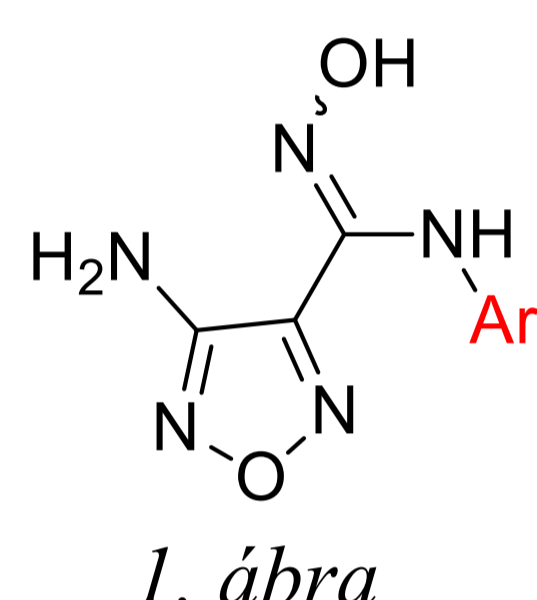
RAGÁNYI László¹, JERNEI Tamás¹, CSÁMPAI Antal¹

¹Kémia Intézet, Eötvös Lóránd Tudományegyetem, Budapest



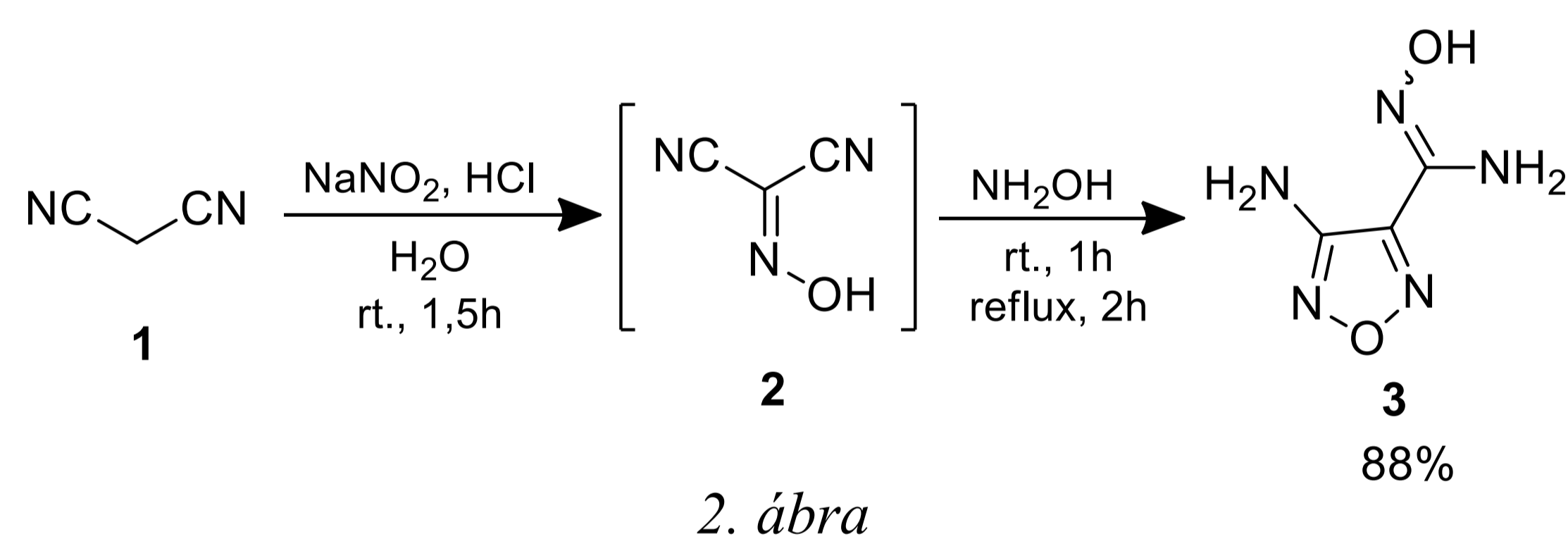
Bevezetés, célkitűzés

Az egyik legagresszívabb, világszerte egyre gyakoribb tumortípus a melanoma malignum, ami a pigmenttermelő sejtekből (melanociták) kiinduló, kifejezett áttétképző sajátságokkal rendelkező daganattípus. Mostanra már a 20-40 év közötti fehér bőrű népesség domináló rosszindulatú daganatává vált. A kezelés a korai szakaszban főként sebészeti eltávolítást jelent, mely gyakran teljes gyógyuláshoz vezet, ha a tumor nem terjedt át a regionális nyirokcsomókra. Előrehaladottabb elváltozás esetén a sugárkezeléssel egy időben alkalmazott kemoterápia tovább fokozhatja a terápiás hatást^{1,2}. Korábbi kutatások kimutatták, hogy egyes 1,2,5-oxadiazol származékok – indolamin-2,3-dioxigenáz (IDO)-inhibitor tulajdonságukból adódóan – hatékonyan alkalmazhatók melanoma és egyéb daganatos betegségek ellen. Az IDO enzim a triptofán mennyiségének csökkentésével, illetve toxikus metabolitjai termelésével kulcsszerepet játszik a daganatos sejtek immunvesztésében és a tumor elutasítására irányuló működésük blokkolásában³. Kutatásom célja az IDO5L-típusú oxadiazol-származékok családjának kibővítése volt – az aromás szubsztituens változtatása révén – az IDO-inhibitor tulajdonság fokozása végett (1. ábra).

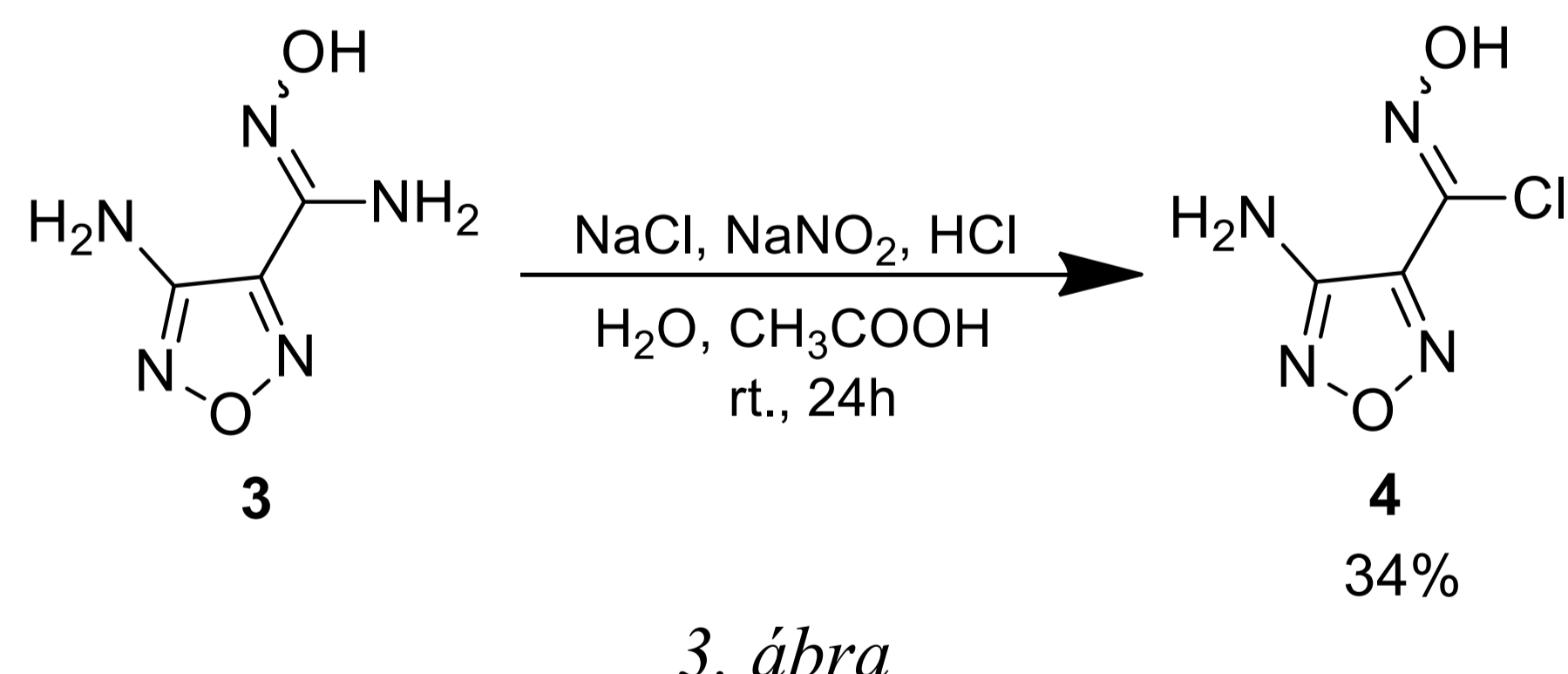


Eredmények

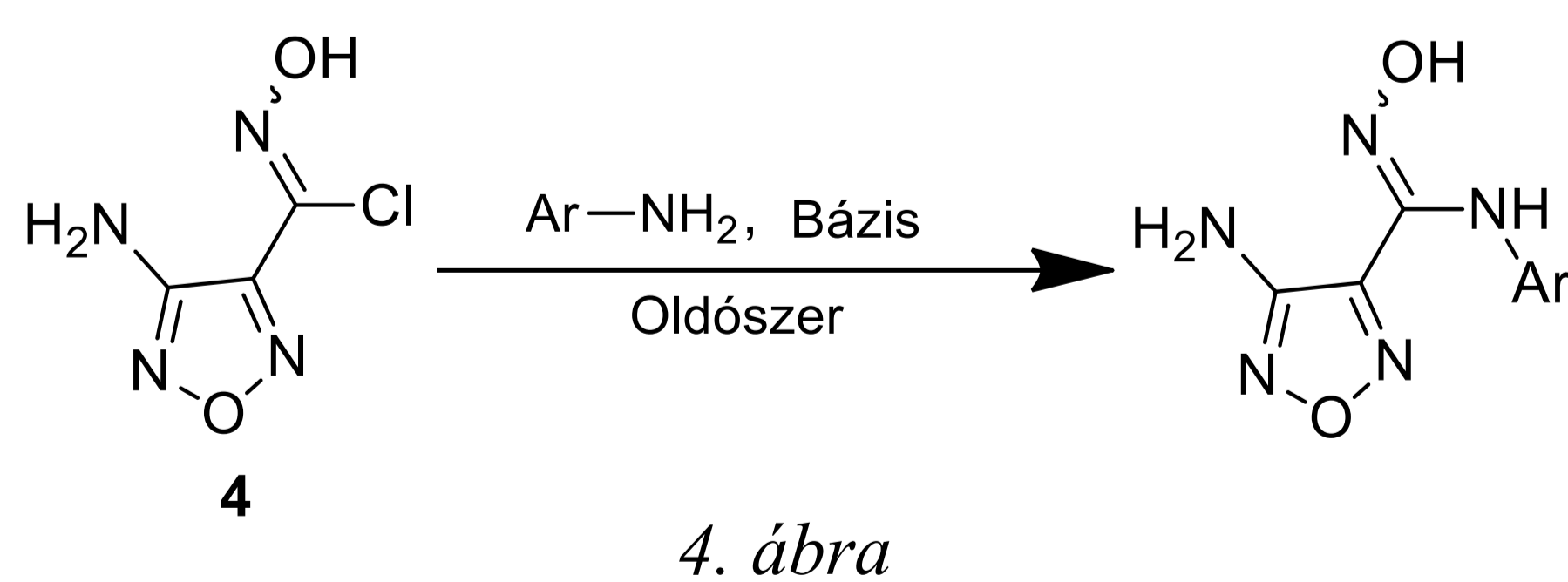
A szintézissor kezdeti lépése a 4-amino-N-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-karboximidamid (3) előállítása⁴ volt, ami hidroximinomalonitril (2) köztiterméken keresztül játszódott le gyűrűzáródás révén. Kiindulási anyagként malonitrilt (1) használtam (2. ábra).



A következő lépésben diazotálás, majd a diazóniumsó *in situ* továbbalakítása révén állítottam elő a 4-amino-N-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-karboximidamidoil-kloridot⁴ (4) (3. ábra).



Az előállított 4 vegyület aromás aminokkal történő kapcsolását több módszer^{4,5} alapján végeztem a körülmények folyamatos optimalizálásával (4. ábra és 1. táblázat).



1. táblázat

Ar-NH ₂	Bázis	Oldószer	Hőmérs. (°C)	Rea.idő (h)	Termék	Kiterm. (%)
	NaHCO ₃	Etanol	60	1	-	-
	NaHCO ₃	Etanol	78	24	-	-
	TEA	Etanol	78	24	-	-
	TEA	Etanol	78	24		3
	-	DMF	0, rt.	24	-	-
	-	DMF	0, rt.	24		51
	-	DMF	0, rt.	24	-	-
	-	DMF	0, rt.	2,5		61
	-	DMF	0, rt.	2		7
	-	DMF	0, rt.	24	-	-
	-	DMF	0, rt.	24	-	-
	-	DMF	0, rt.	24		1
	-	DMF	0, 60	24		7

Összefoglalás

Munkám során sikerült egy olyan eljárást találnom, amellyel 6 új, potenciális IDO-inhibitor tulajdonsággal bíró oxadiazol-származékot állítottam elő. További terveink között szerepel az előállított vegyületek biológiai hatásainak vizsgálata, illetve a szintézisek körülményeinek optimalizálása a kitermelések javítása érdekében.

Köszönetnyilvánítás

A munkát a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) NVKP_16-1-2016-0036 projektje finanszírozta.

Felhasznált irodalom

1. M. Tronnier, C. Mitteldorf; *Cancer Management and Research*, **2014**, 6, 349-356
2. Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium; *Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a melanoma malignum ellátásáról*, **2007**, 2-4, 13
3. E.W. Yue, B. Douthy, B. Wayland, M. Bower, et al.; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2009**, 52, 7364-7367
4. X. Huang, R.J. Gillies, H. Tian; *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **2015**, 58, 156-162
5. F. Fang, J. Zhang, L. Cao, S. Shen, Y. Guo, Z. He, H. Hu; *Tetrahedron*, **2016**, 72, 2476-2480