

Gyomorfekély elleni szerek kutatása a GYKI-ben

ANDRÁSI FERENC

Gyógyszerkutató Intézet Kft, 1325 Budapest, Pf 82

Summary

Andrási, F.: Search for antiulcer agents at IDR.

2-Pyridyl-thioacetamide (2-PTA) was synthesized at IDR in 1968. This molecule showed strong antiulcer/antisecretory effects in animals and man by inhibiting the proton pump. Based on our work Astra developed omeprazole which is the No. 1 drug in the world from 1996. 2-PTA remained a very popular template for drug design for a quarter of century.

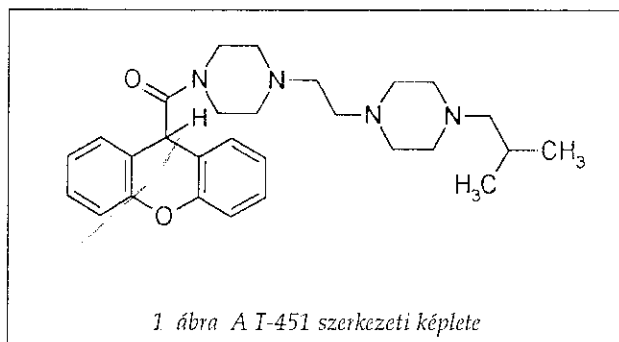
Összefoglalás

A GYKI-ben 1968-ban előállított 2-piridil-tioacetamid igen erős gyomorfekély gátló hatást mutatott mind állatkísérletekben, mind embereken. E molekulából kiindulva az Astra cég szintetizálta az omeprazolt, mely 1996 óta a világ legnagyobb forgalmú gyógyszere.

A gyomor, illetve nyombél fekélye civilizációs népbetegségnek tekinthető, hiszen a felnőtt lakosság 10–15%-át érinti. Ezért e betegség kezelése igen nagy feladatot jelent. Így pl. az USA 4 millió fekélybetegének gyógyszerköltsége 1997-ben 5,7 milliárd dollárt tett ki, s ez a terápiás kategória volt az első a gyógyszerek között.

Az *ulcus ventriculi* tüneteit Hippocrates már Krisztus előtt 430-ban leírta, de a betegség a XIX. századig elég ritkán fordult elő. Az ipari forradalom, majd a XX. század nagy megrázkódtatásai, illetve a felgyorsult élettempóval járó fokozott stressz azonban gyakorivá tette (Amerikában már szinte státusz-szimbólumnak tekintik e "mendezser-betegséget"). Bár a folyamat az agykéregben indul, végül is a 0,16N sósav + pepszin az, ami megemészteti a gyomor nyálkahártyáját („No acid - no ulcer” elv).

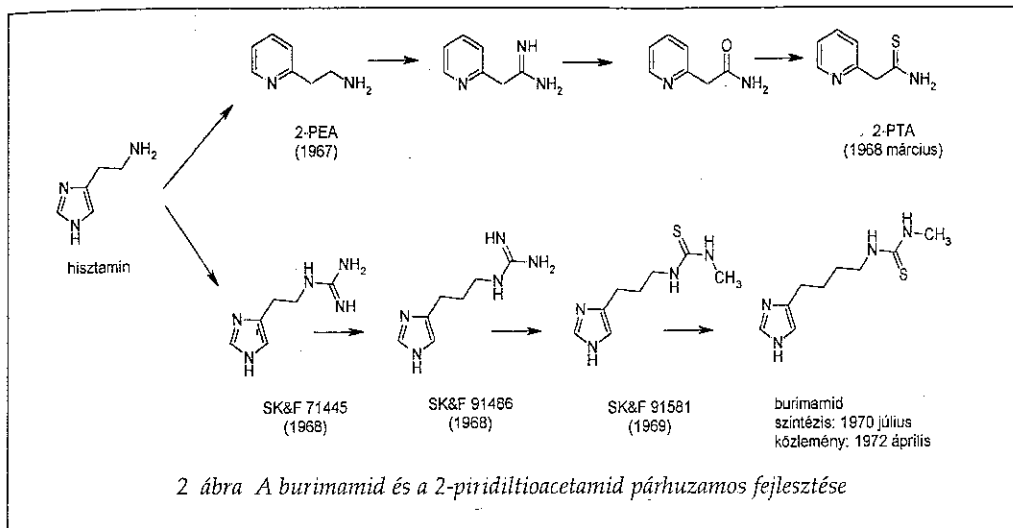
A GYKI-ben a hatvanas években kezdődött el az *ulcus-gátló* vegyületek kutatása. Ebben az időben a terápiában az anticholinerg szereket és a sav-közömbösítőket használták. Intézetünkben Toldy Lajos és Tóth István 1965-ben szintetizálták a T-451 jelzésű molekulát (1. ábra), mely klinikai kipróbálása során hatékony cholinolitikumnak bizonyult, de végül nem került forgalomba. Az anticholinerg szerek számos mellékhatása miatt



ugyanis a klinikusok szelektívebb vegyületeket igényeltek.

Ekkor határoztuk el, hogy új hatásmechanizmusú vegyületeket keresünk. Már 1919 óta ismeretes volt a hisztamin (HA) erős gyomorsav elválasztást kiváltó hatása, így különböző analógjait kezdtük tanulmányozni, abban a reményben, hogy sikerül majd egy HA-antagonista molekulához jutnunk. Leghatékonyabbnak az 1968. február 19-én Farkas Lajos által szintetizált GYKI 43023 (2-piridil-tioacetamid, 2-PTA) bizonyult a különböző *ulcus*-teszteken (pl. immobilizációs-fekély esetén az ED₅₀ értéke = 4, inzulin-fekélynél pedig 1,2 mg/kg p.o.) (2 és 3. ábra, I. táblázat).

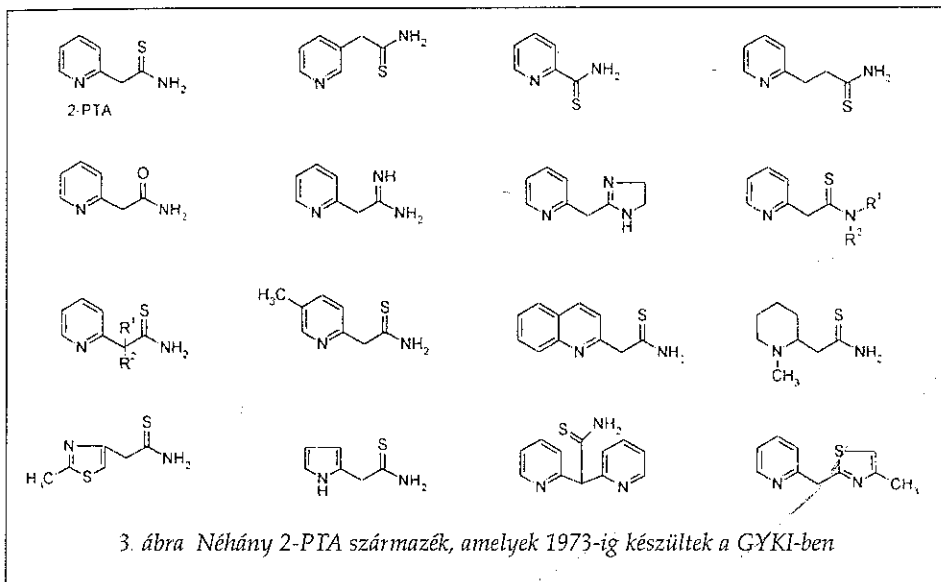
Ebben az időben kapcsolatban álltunk a Smith, Kline & French cég *ulcus*-gyógyszerekkel foglal-



tünk a 2-PTA-ra, elmondtuk Peter T. Ridley-nek, hogy milyen fontos szerepe van a tioamid-csoportnak a hatásban E csoport tiokarbamid formájában hamarosan megjelent az SKF 91581 vegyületben, majd a burimamidban és metiamidban; csak a cimetidinben változtatták meg

cioguanidinre. 1970-ben William G. Groves (SKF) megvizsgálta a 2-PTA-t gyomorsipolyos majmokon és jó dózis-hatás összefüggést kapott (pl. 4 mg/kg p.o. dózis a sav-elválasztást 58%-kal csökkentette)

Eredményeinkről a IV Gastroenterológiai Világkongresszuson (Koppenhága, 1970 július 16.) számoltunk be [1]. Az előadáshoz számosan hozzászóltak, az ülés végén pe-



kozó kutatóival, akiket nagyon érdekelt a mi munkánk (Mi nem tudtuk, hogy ők akkor szintén a HA-ból kiindulva szintetizáltak vegyületeket.) Mivel 1969 július 11-én mi már szabádmalmat kér-

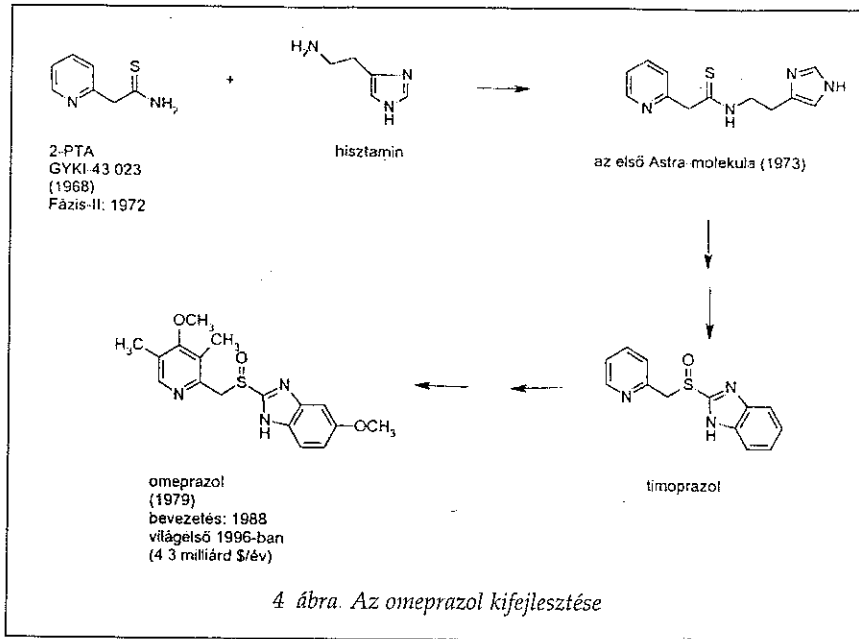
dig odajött hozzánk két francia hallgató és elmondták: nagyon meglepődtek, mivel a 2-PTA-t ők is előállították és velünk azonos eredményeket kaptak. (Cikkük a következő évben jelent meg

I táblázat

Proton-pumpa gátló vegyületek hatástani adatai

Vegyület	Előállítás éve	Gyomorsav szekréciót gátló ED ₅₀ mg/kg p.o.	Citoprotektív ED ₅₀ mg/kg p.o.	Ulcus-gátló hatás ED ₅₀ mg/kg p.o.	
				Shay-ulcus	Reserpin-ulcus
GYKI-43 023	1968	6,0	-	6,0	4,0
Omeprazole	1978	10,5	10,0	9,2	8,0
NC 1300	1981	16,0	8,6	7,4	17,0
GYKI-60043	1988	15,0	14,5	3,3	16,0
GYKI-60099	1989	3,8	9,0	1,2	14,0
GYKI-34655	1992	6,3	8,5	6,1	6,6

Módszerek: Savszekréció: pylorus-ligatúra Shay szerint
Citoprotektív hatás: sósavas alkohol teszt Robert szerint
Állatfaj: patkány (OFA)



[2.] Ettől kezdve 3 éven át Intézetünk együttműködött a Servier céggel a vegyület kifejlesztése és piacra juttatása érdekében. (Náluk a 2-PTA kód-száma: CMN 131 volt)

A 2-PTA gátolta mindhárom transzmitter (gasztrin, hisztamin, acetilcholin) által előidézett savtermelést, így arra gondoltunk, hogy tulajdonképpen az általunk "proton-szecernáznak" elnevezett enzim inhibitora [3]. (A sósavat termelő proton-pumpát csak 1973-ban írták le [4].)

A 2-PTA klinikai vizsgálatát *Serge Bonfils* professzor végezte el a párizsi Bichat-kórházban 1972 júliusában. A vegyület igen jól vizsgázott: még a Zollinger-Ellison-szindrómában szenvedő betegek is jól reagáltak: 10 mg/kg p.o. dózis 80%-kal csökkentette a savtermelésüket. (Ez felkeltette az Abbott gyógyszergyár érdeklődését is, amely cég szintén bekapcsolódott a munkába.) Sajnos később nemkívánatos mellékhatás miatt a fejlesztés leállt. (Hatás/szerkezet összefüggések találhatóak az [5] és [6.] cikkben.)

A 2-PTA-val kapcsolatos munkát *Alfred Burger* professzor (Virginia Egyetem) az 1971-es év fontos felfedezéseként felvette a Gyógyszerkémia kronológiájába [7.] *Hans Corrodi*, a svéd Astra gyár kutatási igazgatója pedig 1973 március 9-én vizsgálati anyagot kért *Lars Olbe* professzor (Göteborgi Egyetem) részére. Titkossági szerződés alapján azután megkapta az anyag mellé a teljes publikus, illetve bizalmas vizsgálati eredményeket, valamint a „medical know-how”-t.

Az Astra később a 2-PTA-t vezérmolekulának használva mintegy 500 származékát készítette el,

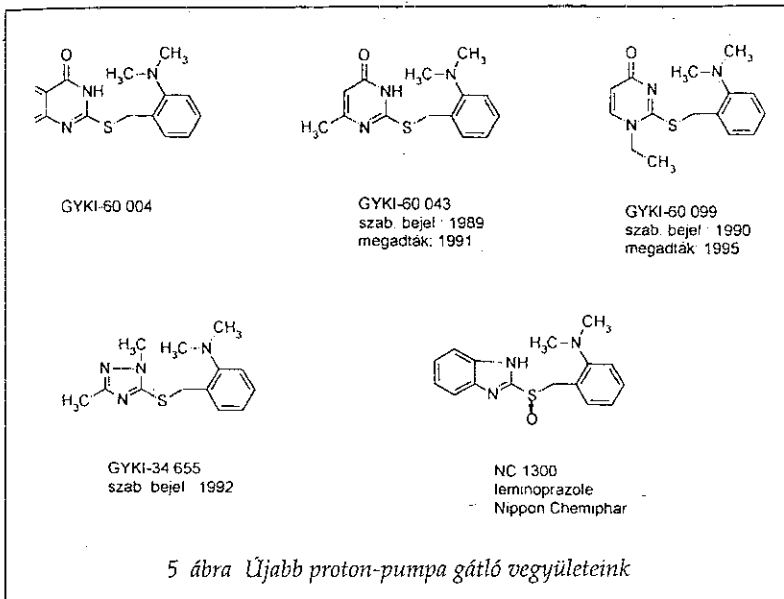
köztük az omeprazolt, amely 1996 óta a világ legnagyobb forgalmú gyógyszere (1999-ben 6 milliárd dollár/év!) (4 ábra) Az omeprazol volta-képpen a 2-PTA-ból származó pro-drug, így hatásere-sége vele azonos, viszont abszolút szelektivitást biztosít az a tény, hogy csak pH = 1-en aktiválódik e molekula egy pH-dependens intramolekuláris átrendeződés során és így létesít kovalens kötést (diszulfid-híd) a H⁺/K⁺ ATPáz (=proton-pumpa) aktív centrumában elhelyezkedő 383-as számú ciszteinnel, s így irreverzibilisen inaktíválja az enzimet. (A 2-PIA

kevésbé szelektív, így *Mózsik Gyula* vizsgálatai szerint [8.] gátolta a Na⁺/K⁺ ATPáz-t. E két transzport ATPáz hatóhelye azonos, s 62% a homológia közöttük)

Azonban az omeprazol útja is rögzös volt. Vele is megismétlődött a mi esetünk: toxikológiai problémák miatt hosszú évekig leállt a fejlesztés [9] Mi úgy gondoltuk: lehet, hogy az omeprazol nem kerül forgalomba, de valamely származéka bizonyosan bevezetésre érdemesül, 1987 őszén ezért újból bekapcsolódtunk az ulcus-kutatásba. Ez időben több, mint 40 gyógyszer-gyár foglalkozott proton-pumpa gátlókkal, ennek ellenére 3 szabadalmat sikerült összehoznunk 5 év alatt (Ezek licenzét megvásárolta a Richter Gedeon, illetve a japán Kowa-cég) az I táblázat bemutatja a biológiai adatokat, az 5 ábra pedig a szerkezeti képleteket (A vegyületeket *Zólyomi Gábor* és *munkatársai* 160 db tiouracil-, valamint *Mérvész Magdolna*: 40 db triazol-származék, állították elő)

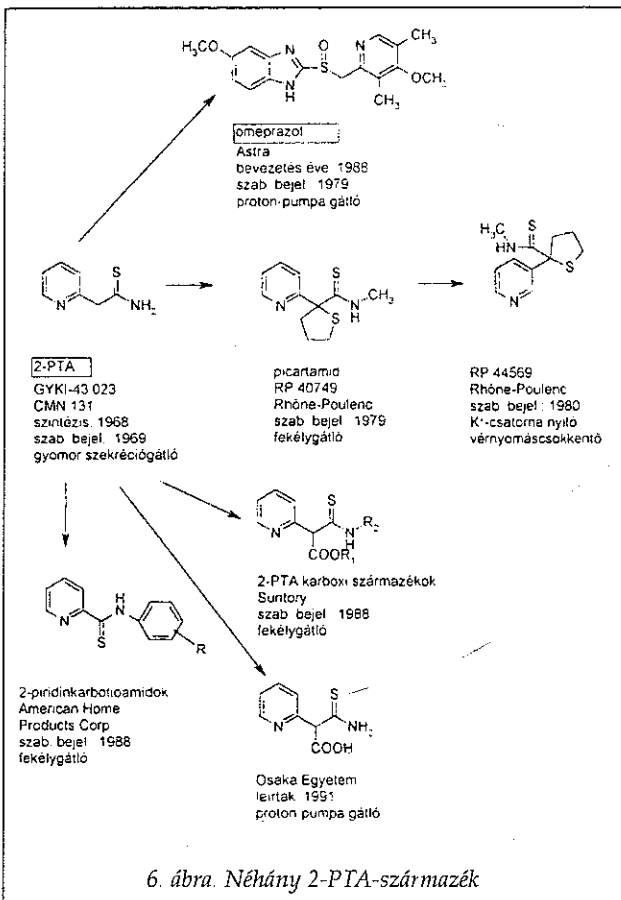
Érdekes, hogy a 2-PIA több, mint két évtizedig kedvelt modell-vegyület maradt, amelyből számos gyomorszekréciót gátló molekulát fejlesztettek ki (6 ábra).

Később egy kísérletsorozatban azt vizsgáltuk, hogy milyen hatással rendelkeznek a sósav-termelésre különböző szintetikus ionofor vegyületek Leghatékonyabbnak a 18-6-koronaéter bizonyult, mely a K⁺-ionokat szállítja át a sejthártyán. ED₅₀ értéke 16 mg/kg p.o. Shay-patkányokon. A Na⁺-szelektív 15-5 kevésbé hatott (ED₅₀ = 40), a Li⁺-transzporter 12-4-korona pedig hatástalannal bizonyult [10.].



Intézetünk kidolgozta a Richter-céggel együttműködve a cimetidin független gyártási eljárását, s a Histodilt ma is ez alapján készítik. A GYKI vegyészei a ranitidin előállítására is találtak új reakciósort, ezt azonban az ipar nem realizálta, hanem licenst vásárolt.

A XX. század utolsó negyede volt az ulcus-kutatás „Aranykora”, hiszen a leghatásosabb és legszelektívebb gyomorsavgátlókat (H₂-receptor antagonisták, illetve proton-pumpa gátlók) ezen időszakban fedezték fel és vezették be a terápiába, s ezzel megoldódott egy 2500 éves probléma. S e látványos fejlődés alapjait a budapesti GYKI kutatói rakták le.



IRODALOM

- 1 Borsy, J., András, F., Farkas, L.: Abstracts of 4th World Congress of Gastroenterology, 1970. 304 oldal
- 2 Malen, C.E., Danree, B.H., Pascaud, X.B.I.: J. Med. Chem. 14, 244-246 (1971)
- 3 András, F., Kósa, E., Borsy, J., Farkas, L.: Progress in Peptic Ulcer Mózsik, Gy., Jávor, I. (szerk.): Akadémiai Kiadó, Budapest, 1976. 123-130
- 4 Ganzer, A.L., Forte, J.G.: Biochim. Biophys. Acta 307, 169-180 (1973)
- 5 Farkas, L., Fuchs, O., András, F.: Acta Pharm. Hung. 43, 111-115 (1973)
- 6 András, F., Borsy, J., Farkas, L.: Acta Pharm. Hung. 43, 116-120 (1973)
- 7 Wolff, M.E. (ed.): The Basis of Medicinal Chemistry John Wiley, New York, 1, 21, (1980)
- 8 Mózsik, Gy.: Symposium on Gastrin and its Antagonists. Knoll, J., Borsy, J., Mózsik, Gy. (szerk.) Akadémiai Kiadó, Budapest, 1973. 97-111 oldal
- 9 Misiewicz, J.: Scrip 1245, 26 (1987)
- 10 András, F., Forgács, O.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 53, 123 (1979)

[Érkezett: 2001. március 1.]