

## Kardiovaszkuláris hatóanyagok kutatása a Gyógyszerkutató Intézetben

MÁTYUS PÉTER

Semmelweis Egyetem, Szerves Vegytani Intézet, Budapest, Hőgyes E. u 7, H-1092

### Summary

Mátyus, P : Cardiovascular research at the Institute of Drug Research

The most significant achievements in the cardiovascular research areas have been reviewed. Among the  $\beta$ -adrenoceptor blockers, antihypertensive, positive inotropic, and antiarrhythmic compounds synthesized and investigated at the IDR, a number of new drug candidates have been found and studied in clinical phases. One compound has been marketed (Tobanum,  $\beta$ -adrenoceptor blocker).

### Összefoglalás

A Gyógyszerkutató Intézet egyik legsikeresebb kutatási területéről ad, számos példával illusztrált áttekintést a dolgozat

### Bevezetés

A Gyógyszerkutató Intézet (GYKI) egyik legsikeresebb kutatási területét a kardiovaszkuláris hatóanyagok képezik, és ezt nemcsak új, ígéretes gyógyszerjelölt molekulák felfedezése, hanem számos fontos eredeti gyógyszerkémiai felismerés is igazolja

E dolgozatunkban

I. antihipertenzív vegyületek,

II.  $\beta$ -adrenoceptor blokkolók,

III. pozitív inotróp,

IV. antianginás és

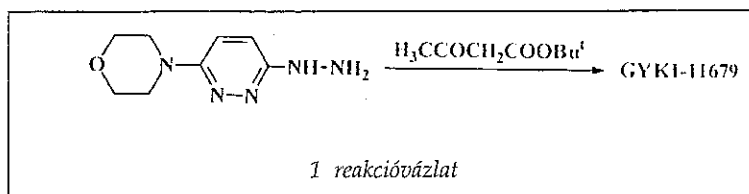
V. antiaritmiás hatású vegyületek, gyógyszerkémijáról, valamint

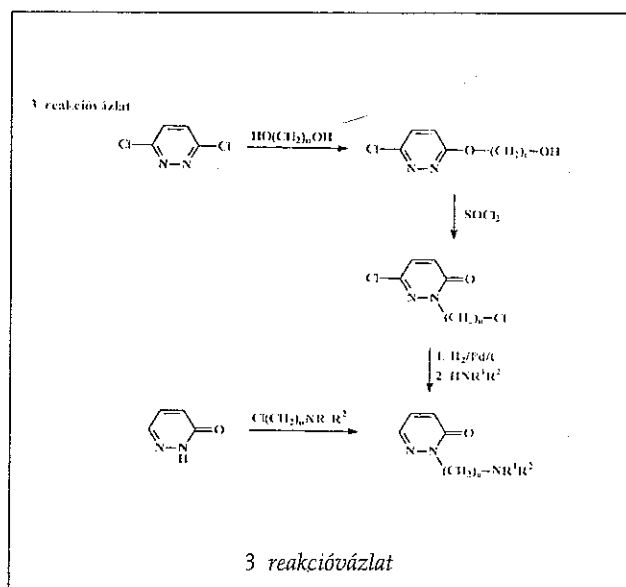
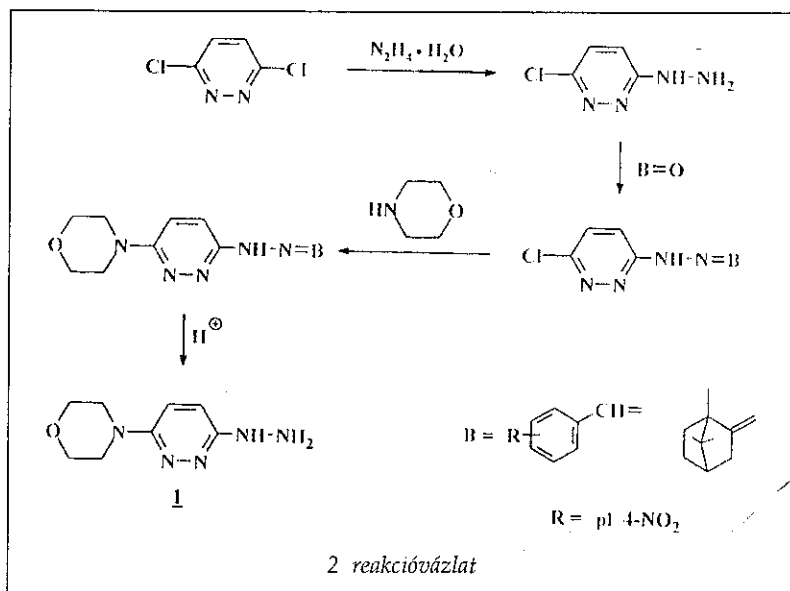
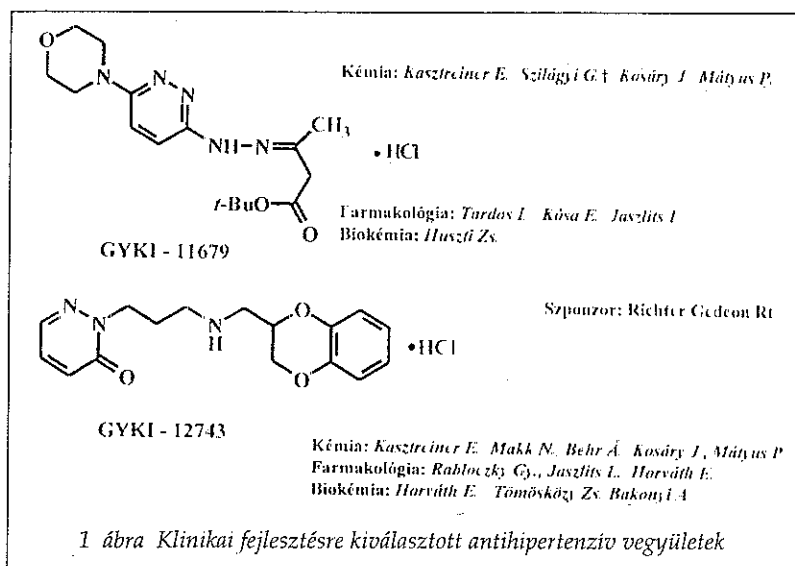
VI. egy új  $\alpha_1$ - és  $\alpha_2$ -adrenoceptor gátló gyógyszerjelölt preklinikai fejlesztéséről kívánunk áttekintést adni, különös figyelmet szentelve a legújabb kutatási eredményeknek

### Antihipertenzív vegyületek kutatása

A 70-es évek elején a nemzetközi gyógyszerkutatás jelentős erőfeszítést tett új vérnyomáscsökkentők kifejlesztésére. Ezt részben a kardiovaszkuláris betegségek halálozási statisztikákban vezető helye, részben az

akkor forgalmazott antihipertenzív szerek kedvezőtlen mellékhatás profilja indokolta. A GYKI-ben a hidralazin (ftalazinilhidrazin) szerkezetéből kiindulva, illetve néhány ismert piridazinszármazék vérnyomáscsökkentő hatása alapján, számos piridazinilhidrazint és ezek hidrazonjait állítottuk elő és vérnyomáscsökkentő hatásukat *in vivo* modelleken vizsgáltuk. (E munka kiindulópontnak tekinthető az azóta is folyó piridazin-gyógyszerkémiai munkáinknak.) Több vegyület is jelentős, a referensénél erősebb vagy azzal összemérhető antihipertenzív hatást mutatott. A fejlesztésre kiválasztott vegyület, a 6-morfolino-3-piridazinilhidrazin *tert*-butil-acetoacétáttal képzett hidrazonja, a GYKI 11679 (1. ábra, 1. reakcióvázlat), mellékhatásait, valamint biztonság-farmakológiáját tekintve is előnyösebbnek bizonyult a hidralazinnál állatkísérletekben [1] és a humán Ia fázisban is. Hatásmechanizmusában perifériás értágító hatása mellett egy centrális komponens is feltételezhető [2]. A GYKI 11679 szintézisében kulcsintermedier, egyébként ismert 6-morfolino-3-piridazinilhidrazin előállítá-





sára egy új szintézis módszert dolgoztunk ki (2. reakcióvázlat), mivel az olasz szerzők által publikált útveszélyei és a reprodukálásával kapott igen gyenge hozamok miatt alkalmazatlan volt e vegyület nagyobb mennyiségben való előállítására. Mi a hidrazino és morfolino szubsztituensek bevezetésében a publikált eljárásához képest fordított sorrendet követtünk: először hidrazin-hidráttal reagáltattuk a 3,6-diklorpiridazint, majd a 3-hidrazino-csoportból hidrazont képeztünk, így módon a 6-helyzet elektrofilitását kellően megnövelve a klór-morfolino csere sikeres megvalósításához. Végül a hidrazon kétfázisú rendszerben megvalósított hidrolízisével, több száz grammos tételben is reprodukálható, összességében jó hozammal jutottunk a célvegyülethez [3].

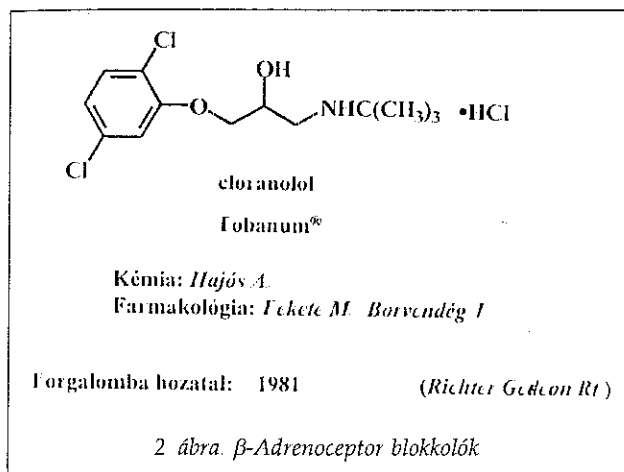
A nemzetközi gyógyszerkutatásban az  $\alpha$ -adrenoceptorok iránt – mint antihipertenzív szerek lehetséges támadáspontjai – a 70-es évek végén igen nagy érdeklődés bontakozott ki. A GYKI-ben is kialakultak e hatásmechanizmus tanulmányozásának feltételei. A kémiai munkában 2-aminoalkil-3(2H)-piridazinonokat állítottunk elő, amino szubsztituensként potenciálisan  $\alpha$ -adrenoceptor gátló szerkezeti elemeket választottunk [4]. Az egyik szintézisúton

3(2H)-piridazinonokat adott esetben nitrogénvédőcsoportként N-benzilcsoportot tartalmazó haloalkilaminokkal N-alkileztünk. A másik szintézisút egy érdekes O,N-átrendeződési lépést is magában foglal (3. reakcióvázlat); spektroszkópai és kémiai bizonyítékok alapján megállapítottuk, hogy az átrendeződés intramolekulárisan játszódik le [5].

E vegyületcsaládból a GYKI 12743 R,S-2-[(3-benzodioxanilmetilamino)propil]piridazinont (1. ábra), amelynek poszt-szinaptikusan szelektív  $\alpha$ -adrenoceptor gátláson alapuló antihipertenzív hatása különösen kedvezőnek ígérkezett és alkalmazása is biztonságosnak tűnt [6], klinikai vizsgálatra is kiválasztottuk, és a fázis Ia vizsgálatot el is végezték. Érdeemes megjegyezni, hogy bi- és triciklusos piridazin-analógjai toxikusnak és/vagy hatástalannak bizonyultak [7, 8].

## β-Adrenoceptor gátlók

A 70-es években szinte valamennyi gyógyszerkutatással foglalkozó intézményben így a GYKI-ben is, számos 1-ariloxi-3-aminopropanolt szintetizáltak mint potenciálisan β-adrenoceptor gátló hatóanyagot. Nem volt egyszerű szabadalmilag független gyógyszerjelölt molekulát előállítani, s annak farmakológiai előnyeit a már ismert vegyületekhez képest demonstrálni. A GYKI-ben előállított *cloranolol* (2 ábra) azonban a humán vizsgálatokban is visszaigazolt tartós és jelentős β-adrenoceptor blokkoló hatása miatt törzskönyvezték és 1982 óta a hazai piacon (Tobanum®) angina és hipertónia kezelésére alkalmazzák.



## Pozitív inotróp hatású vegyületek

A szteroid kardiotonikumok közismert hátrányai, elsősorban toxicitásuk és gyenge orális hasznosíthatóságuk miatt a 80-as években fokozott érdeklődés irányult a nem-szteroid pozitív inotróp szerek felé. A GYKI szinte az elsők között kezdett szisztematikus kutatásokba ezen a területen. Néhány hatékony vegyületet sikerült is előállítanunk, így a [2,3]benzodiazepin GYKI 52843 és GYKI 52713 foszfodiészteráz III gátlókat, két piridazin-származékot (GYKI 12157, GYKI 12440) [10, 11], és az érdekes hatásmechanizmusú, erős, orálisan is ható pozitív inotróp GYKI 12735 pirimidooxazin-

származék (3 ábra) [12, 13]. A preklinikai toxikológiai vizsgálatok során tapasztalt kedvezőtlen hatások miatt, fejlesztése abbamaradt.

## Antianginás vegyületek

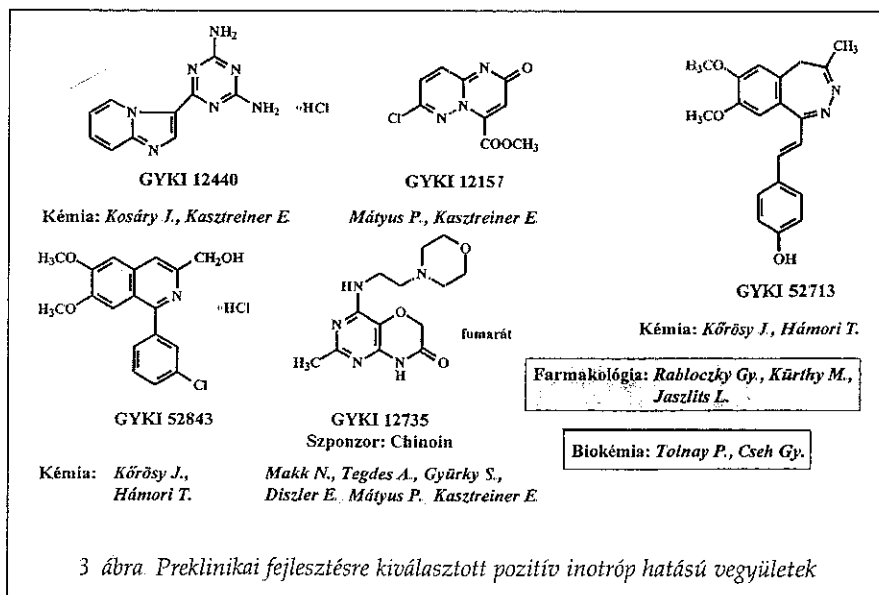
A GYKI-ben kifejlesztett *in vivo* angina modell nagyobb számú vegyület tesztelésére is alkalmas volt. A piridazinon struktúrájánál maradván, a gyűrűszubsztitúció számára alkalmas kiindulási anyagot keresve, választottuk a könnyen hozzáférhető 4,5-diklór-3(2H)-piridazinon vegyületet. E projektünkben elsősorban amino-nukleofilekkel állítottunk elő új vegyületeket, és megállapítottuk, hogy a 4-, illetve 5-amino regioizomerek hatása jelentősen különbözhet egymástól. Ez – az egyébként nem meglepő tapasztalat – más területen is visszaigazolódott.

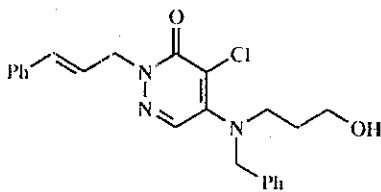
Az antianginás program legjelentősebb vegyülete a GYKI 16297 (4 ábra) cinnamilpiridazin-származék, amely ugyan rendelkezett *in vivo* hatással és hemodinamias tulajdonságai is kedvezőnek bizonyultak, rövid hatása és szerényebb hatásere miatt, csak viszonylag rövid pályát futtatott be.

Mégis az antianginás program jelentős kémiai szempontból, mert ráirányította figyelmünket a 4,5-dihalo-3(2H)-piridazinon vegyületcsaládra: regiokémiai és gyűrűzárási munkáink [14, 15] később is hasznosultak.

## Antiaritmiás vegyületek

A GYKI kardiovaszkuláris kutatásaiban az antiaritmiás szerek kutatása hosszú ideje vezet





GYKI 16294

Sponsor: Richter Gedeon Rt.

Kémia: Kosáry I., Bchr A., Varga I., Czákó K., Mátyus P.  
 Farmakológia: Rablóczy G., Kürthy M., Jaszits L., Kárpáti E.

4. ábra Preklinikai fejlesztésre kiválasztott antianginás vegyület

szerepet tölt be, a kiváló Intézeti farmakológia háttér mellett, annak is köszönhetően, hogy különösen az utóbbi évtizedben egyre szorosabb kapcsolat alakult ki a Szegedi Tudományegyetem Farmakológiai Intézetével.

I táblázat

Antiaritmiás gyógyszerek kutatása	
Tendenciák az antiaritmiás gyógyszerkutatásban	
I osztályú szerek	1990
Nátriumcsatorna ( $I_{Na}$ ) blokkolók	
III. osztályú szerek	1990-
Késleltetett egyenirányító káliumcsatorna ( $I_{Kr}$ ) blokkolók	
Több támadáspontú vegyületek	~1995-

A 80-as évek végéig az antiaritmikumok kutatása területén az I osztályú, az akciós potenciál depolarizációjának maximális sebességét gátló, nátriumcsatorna-blokkolók egyeduralma volt a jellemző (I táblázat). Az ilyen szerekkel az 1989-ben és 1991-ben végzett széleskörű klinikai vizsgálatok ('Cardiac Arrhythmia Suppression Trial', CAST I, CAST II) során kapott negatív eredmények miatt azonban a figyelem az akciós potenciál repolarizációját megnyújtó III osztályú káliumcsatorna blokkolók felé fordult. Több klinikai vizsgálat azonban igazolja, hogy e vegyületek sem mentesek veszélyes proaritmiás hatásuktól [16]. Ilyen előzmények után, napjainkban a több-támadáspontú szerek jelentősége egyre inkább felértékelődik, mert úgy tűnik, hogy ezáltal a

nem-kívánt mellékhatások mérsékelhetők, sőt kiküszöbölhetők.

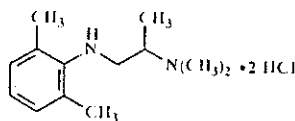
A GYKI-ben is a 80-as évekig nátriumcsatorna gátlók fejlesztése folyt, s két gyógyszerjelölt is eljutott a klinikára (5. ábra) [17, 18]. E molekulák további fejlesztése, nyilván az ilyen típusú szerek iránt kifejlődött nemzetközi szkepticizmusnak is köszönhetően abbamaradt.

Farmakológus kollégáink a 80-as évek közepén nagy figyelmet szenteltek az amiodaron összetett hatásmechanizmusának, hiszen ez az antiaritmiás szer nemcsak, hogy nagyon hatékony, hanem kardiális mellékhatások tekintetében is biztonságosnak tűnt (azóta ezt több klinikai vizsgálat is megerősítette). Az amiodaron kémiai struktúrájából adódó egyéb mellékhatásai, előnytelen farmakokinetikai tulajdonságai viszont hátráltatják alkalmazását.

A mi munkahipotézisünk az amiodaron két fontos, Ib és III típusú antiaritmiás hatásán alapult: e két antiaritmiás mechanizmus egy molekulába történő egyesítésétől hatékony és biztonságos antiaritmiás hatást vártunk.

A kombinációs szerek kutatásának egyik példája a GYKI 16306 piridazinon-származék (6. ábra), amely I, III és IV típusú antiaritmiás hatással rendelkezik [19]. Nem régebbe, (4-benzoilfenoxi)alkilaminok [20] és (N-fenoxi)alkil-N-fenilalkil)aminok [21] körében is azonosítottunk kettős támadáspontú vegyületeket; e vegyületcsaládok tervezésében molekula modellezési módszereket is alkalmaztunk [22-24]. Különösen előnyös a GYKI 16638 molekula, amely a kívánt elektrofiziológiai jellemzőkön kívül, különféle aritmia modelleken *in vivo* is erős hatású és számottevő hátrányos mellékhatással nem rendelkezik, így egy ígéretes gyógyszerjelölt molekulának tekinthető [25].

## I. osztály

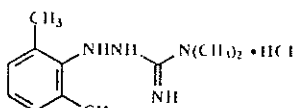


GYKI - 23107

I. klinikai fejlesztési fázis

Kémia: Zubavics Z., Tolhy I.

Farmakológia: Varró A., Bódi I., Rablóczy Gy.



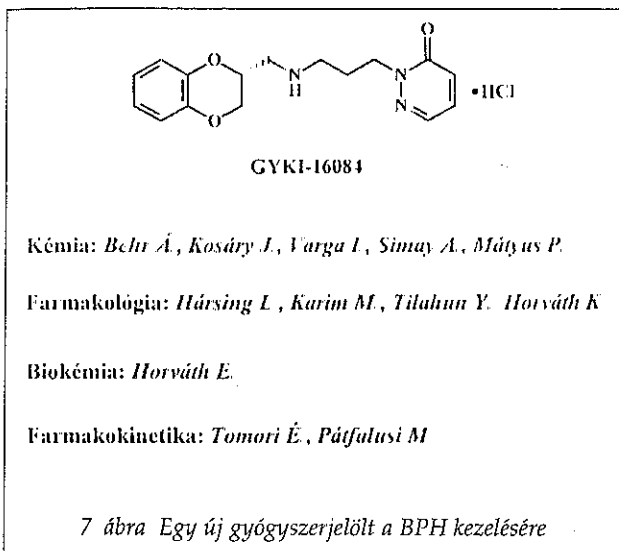
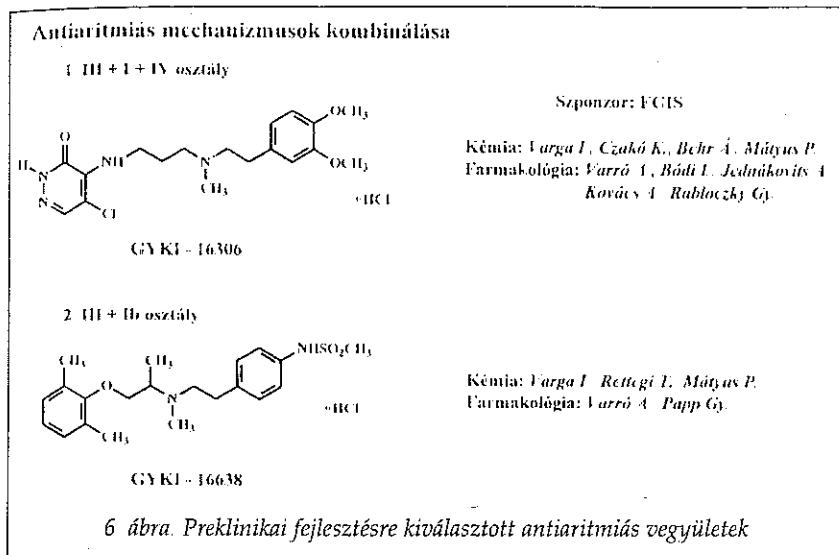
GYKI - 38233

II. klinikai fejlesztési fázis

Kémia: Érczi I., Kuzmann J.

Sponsor: Biogal Rt.

5. ábra Klinikai fejlesztésre kiválasztott aritmiás vegyületek



### GYKI 16084: Egy új gyógyszerjelölt a benignus prosztata hiperplázia kezelésére

E projekt több szempontból is kapcsolódik a kardiovaszkuláris kutatási területhez: kiindulópontját egy antihipertenzív vegyület képezte, és a kiválasztásban fontos szerepe volt a vérnyomásra gyakorolt hatásoknak is. Úgy véltük, hogy ez indokolja, hogy e munkánk a GYKI kardiovaszkuláris kutatási témái között szerepeljen.

A 80-as évek második felében kezdtek el alkalmazni az  $\alpha$ -adrenoceptor blokkoló fenoxibenzamint és prazosint a benignus prosztata hiperplázia (BPH) kezelésére; bár e terápia csupán tüneti kezelést jelent, a lényegesen kockázatosabb sebészi beavatkozás elkerülése vagy időpontjának kitolása nem csekély eredmény. Később az

újabb  $\alpha_1$ -receptor gátlók többségét is számításba vették e terápiás területen, mely piaci potenciáját tekintve a legnagyobb piaci hányadot képező területek közé tartozik. Az első generációs  $\alpha$ -adrenoceptor blokkolókat eredetileg vérnyomáscsökkentőként alkalmazták, nyilvánvalóan azonban BPH kezelése esetén az antihipertenzív hatás nem-kívánt mellékhatás. Ezért a prosztatában domináns  $\alpha$ -adrenoceptor-altípusra szelektíven ható és/vagy farmakokinetikai szempontból prosztata-szelektív vegyületek előállítására törekednek az

utóbbi években [26]

A GYKI-ben korábban antihipertenzív szerként fejlesztett posztiszinaptikusan szelektív  $\alpha_1$ - +  $\alpha_2$ -adrenoceptor blokkoló GYKI 12743 *racém*-(benzodioxanilmetilamino)propilpiridazinon (1. ábra) mi is számításba vettük mint a BPH kezelésére alkalmas jelöltet. A vegyület  $\alpha_2$ -adrenoceptor gátló hatáskomponensét előnyösnek gondoltuk, mivel a prosztatában e receptorok is jelen vannak. A GYKI 12743 *racém* forma és a két enantiomer hatását korszerű referensekkel receptor-affinitási és izoláltszervi funkcionális kísérletekben, valamint *in vivo* modelleken hasonlítottuk össze. Az eredmények alapján a GYKI 16084 *R*-enantiomert (7 ábra) választottuk ki klinikai fejlesztésre.

Legfontosabb farmakológiai jellemzői az alábbiakban foglalhatók össze [27]:

- jelentős posztiszinaptikusan szelektív  $\alpha_1$ - és  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonistá hatása van,
  - jelentős intrauretrális nyomást csökkentő hatást fejt ki,
  - farmakokinetikai adatok igazolják prosztatában való előnyös felhalmozódását,
  - nincs számottevő kardiovaszkuláris vagy egyéb nem-kívánt mellékhatása,
- mindezek alapján a vegyület a BPH kezelésében a rendelkezésre álló szerekhez képest előnyösebbnek ígérkezik. A GYKI 16084 a klinika Ia vizsgálaton sikeresen túljutott

*Összefoglalva megállapítható, hogy a Gyógyszerkutató Intézet az elmúlt évtizedekben jelentős eredményeket ért el a kardiovaszkuláris gyógyszerkutatás számos fontos területén, eredeti hatóanyagok felfedezése és jelentős farmakológia felismerések révén.*

## Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönetem fejezem ki valamennyi, a fenti projektekben résztvevő munkatársamnak – nevük az ábrákon és/vagy a publikációkban szerepel –, akik szorgalmas és színvonalas munkájukkal járultak hozzá az eredményekhez. A GYKI vezetőségét, így *Láng Tibor, Kovács Gábor, Toldy Lajos, Simay Antal, Rabloczky György, Hársing László és Horváth Katalin* igazgatókat is köszönet illeti támogatásukért. Az Analitikai osztály (ov: *Horváth Gyula*) és a Kísérleti üzem (ov.: *Balogh Tibor*) korszerű és pontos munkájáért jár elismerés.

Köszönet jár az ábrákon megnevezett szponzoroknak és az OMFB-nek, valamint az OTKA-nak az antiaritmiás és BPH projektekhez nyújtott támogatásért.

## IRODALOM

1. Szilágyi, G.; Kasztreiner, E.; Mátyus, P.; Kosáry, J.; Czakó, K.; Cseh, Gy.; Huszti, Zs.; Tardos, L.; Kósa, E.; Jaszlits, L.: *Eur J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, 19, 111 (1984)
2. Huszti, Z.; Szilágyi, G.; Mátyus, P.; Kasztreiner, E.: *Neurochemistry* 37, 1272 (1981)
3. Szilágyi, G.; Kasztreiner, E.; Mátyus, P.; Czakó, K.: *Synth. Comm.* 11, 835 (1981)
4. Mátyus, P.; Kosáry, J.; Kasztreiner, E.; Makk, N.; Diesler, E.; Czakó, K.; Rabloczky, G.; Jaszlits, L.; Horváth, E.; Tömösközi, Z.; Cseh, G.; Horváth, E.; Arányi, P.: *Eur. J. Med. Chem.* 27, 107 (1992)
5. Mátyus, P.; Makk, N.; Kasztreiner, E.; Jerkovich, Gy.: *Heterocycles* 29, 67 (1989)
6. Kasztreiner, E.; Mátyus, P.; Rabloczky, G.; Jaszlits, L.: *Drugs Future* 14, 622 (1989)
7. Mátyus, P.; Kasztreiner, E.; Diesler, E.; Behr, Á.; Varga, I.; Kosáry, J.; Rabloczky, G.; Jaszlits, L.: *Arch. Pharm. (Weinheim)* 327, 543 (1994)
8. Varga, I.; Jerkovich, Gy.; Mátyus, P.: *J. Heterocyclic Chem.* 28, 493 (1991)
9. Fekete, M.; Elekes, I.; Kürti, M.; Borvendég, J.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 248, 190 (1980)
10. Mátyus, P.; Szilágyi, G.; Kasztreiner, E.; Sohár, P.: *J. Heterocyclic Chem.* 25, 1535 (1988)
11. Kosáry, J.; Jerkovich, Gy.; Pólos, K.; Kasztreiner, E.: *Magy. Kém. F.* 92, 459 (1986)
12. Kasztreiner, E.; Rabloczky, Gy.; Makk, N.; Mátyus, P.; Diesler, E.; Tegdes, A.; Kosáry, J.; Czakó, K.; Gyürky, S.; Cseh, Gy.; Kürthy, M.; Laszlits, L.: *Eur. J. Med. Chem.* 25, 333 (1990)
13. Mátyus, P.; Szalay, L.; Kasztreiner, E.; Jerkovich, Gy.; Rabloczky, Gy.: *J. Heterocyclic Chem.* 26, 739 (1989)
14. Mátyus, P.; Czakó, K.: *Trends Heterocyclic Chem.* 3, (1993)
15. Mátyus, P.; Czakó, K.; Behr, Á.; Varga, I.; Podányi, B.; Arnin, M.; Várkonyi, P.: *Heterocycles* 36, 785 (1993)
16. Mátyus, P.; Varró, A.; Papp, Gy.; Wamhoff, H.; Varga, I.; Virág, L.: *Med. Res. Rev.* 17, 427 (1997)
17. Zubovics, Z.; Toldy, L.; Varró, A.; Rabloczky, Gy.; Kürthy, M.; Dvortsák, P.; Jerkovich, Gy.; Tomori, É.: *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 21, 370 (1986)
18. Rabloczky, Gy.; Varró, A.; Kürthy, M.; Bódi, I.; Jednákovits, A.; Szatmáry, L.; Jaszlits, L.; Király, I.: *Pharm. Res. Commun.* 20, 71 (1988)
19. Mátyus, P.; Czakó, K.; Varga, I.; Jednákovits, A.; Papp, Á.; Bódi, I.; Rabloczky, G.; Varró, A., et al.: *British Pat.* 2 262 526 (1993); *C. A.* 120, 77284; Pankucsi, Cs., Magyar, J., Bánnyász, I., Mátyus, I., Nánási, P. P.: *IDRUGS* 1, 554 (1998)
20. Mátyus, P.; Rettegi, T.; Varró, A.; Papp, J. Gy.: *Med. Res. Rev.* 20, 294 (2000)
21. Papp, Gy.; Varró, A.; Mátyus, P.; Varga, I.; Rettegi, T.; Druga, A.; Simay, A.; Moravcsik, I., et al.: *Int. Pat. WO9929655* (1999)
22. Mátyus, P.; Borosy, A.; Varró, A.; Papp, J. Gy.; Barlocco, D.; Cignarella, G.: *Int. J. Quantum Chem.* 69, 21 (1998)
23. Borosy, A.; Keserű, K.; Péntes, I.; Mátyus, P.: *J. Mol. Structure (Theochem)* 503, 113 (2000)
24. Kövesdi, I.; Dominguez-Rodríguez, M. F.; Örfi, L.; Náray-Szabó, G.; Varró, A.; Papp, J. Gy.; Mátyus, P.: *Med. Res. Rev.* 19, 249 (1999)
25. Baczkó, I.; El-Reyani, N. E.; Farkas, A.; Virág, L.; Iost, N.; Leprán, I.; Mátyus, P.; Varró, A.; Papp, J. Gy.: *Eur. J. Pharmacol.* 404, 181 (2000)
26. Mátyus, P.; Horváth, K.: *Med. Res. Rev.* 17, 532 (1997)
27. Mátyus, P.; Hársing, L.; Karim, M.; Kosáry, J.; Papp, Á.; Simay, A.; Tilahun, Y.; Tomori, É., et al.: *Int. Pat. WO 9638441* (1996); *C. A.* 126, 104089; Mátyus, P.: *Drugs Future* 24, 1072 (1999)

[Érkezett: 2001. február 15.]