

A Gamboa–Winkler-díj 2015. évi kitüntetettje:

# Joó Ferenc

A Magyar Kémikusok Egyesülete (MKE) és a Spanyol Királyi Kémiai Társaság (RSEQ) a két ország azon kiemelkedő tudósait, akik jelentős részt vállaltak a magyar–spanyol kémiai kapcsolatok ápolásában, Gamboa–Winkler-díjjal tünteti ki. A díjat évente felváltva egy magyar és egy spanyol kémikus nyerheti el. Az eddigi magyar díjazottak: E. Kövér Katalin (Debreceni Egyetem, 2011), Mayer István (MTA Természettudományi Kutatóközpont, 2013) és Joó Ferenc (Debreceni Egyetem, 2015).

José Miguel Gamboa de Loyarte (1919–1984) spanyol fizikokémikus és radiokémikus volt. Fizikából és kémiából szerzett doktori fokozatot, később a La Laguna-i Egyetem (Tenerife, Kanári-szigetek) szerveskémia-professzora lett. Különös érdeklődéssel tanulmányozta a radioaktivitás békés (műszaki, orvosi stb.) felhasználásának lehetőségeit. Hosszabb ideig volt a Spanyol Tudományos Főtanács (CSIC) alelnöke, 1974 és 1978 között pedig a Spanyol Királyi Fizikai és Kémiai Társaság (RSEQ, a mai RSEQ elődje) elnöki tisztségét töltötte be.

Winkler Lajos (1863–1939) a magyar analitikai kémia kiemelkedő alakja. 1890-ben szerzett doktori fokozatot a Budapesti Tudományegyetemen. 1909-től 25 éven át volt az egyetem Kémiai Intézetének igazgatója. 1922-ben a Magyar Tudományos Akadémia tagjává választották. Ma talán az oldott oxigén meghatározására szolgáló egyszerű és megbízható módszere a legismertebb, melyet 1888-ban, doktori hallgatóként dolgozott ki.

Joó Ferenc, a 2015. évi díjazott kitüntetésének indoklása kiemelte, hogy ő a vizes közegű fémorganikus katalízis területének egyik megalapozója, máig is e terület legsikeresebb kutatói közé tartozik.



Joó Ferenc

*A kitüntetettet kértük, kicsit mélyebben avasson be bennünket munkásságába.*

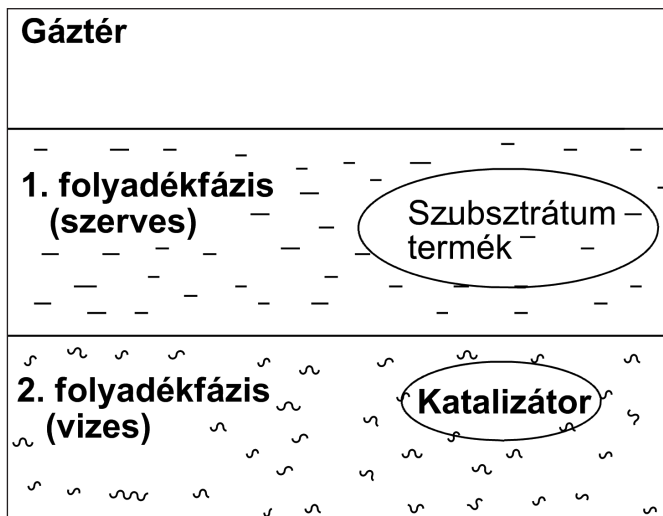
A kémiai szintézisek legnagyobb részét oldatfázisban hajtják végre, hiszen az egymással reagáló anyagfészeségek molekuláris eloszlása jócskán megnöveli a reakciók sebességét ahhoz képest, mintha ugyanezek az anyagfészeségek két külön fázisban (pl. egyikük oldva, másikuk szilárd állapotban) lennének jelen a reakcióelegyben. A

legrégebb, egyben viszonylag könnyen hozzáférhető oldószer a víz, melynek számos jó tulajdonsága van, például nem mérgező, nem gyúlékony vagy robbanásveszélyes. A vegyipari folyamatok nagy részében mégis szerves oldószereket használnak, egyszerű-

en azért, mert az átalakítandó anyagok vagy a folyamathoz használt katalizátorok nem oldódnak vagy éppen nem stabilisak vízben. Oldható katalizátorokkal a reakció részletei általában nagyon finoman szabályozhatók, a homogén katalitikus folyamatok különleges tulajdonságú anyagok előállítását is lehetővé teszik. Ennek azonban ára van (a szó szoros értelmében), mert a legkiválóbb oldható katalizátorok gyakran platinafém-alapú fémkomplexek, mi több, az is előfordul, hogy a vegyület katalitikus tulajdonságait megszabó, a ródium, irídium vagy platina fémiont körbevevő ligandumok drágábbak, mint maguk a fémek. Ezért az oldható katalizátorok visszanyerése sok esetben az eljárások gyakorlati alkalmazásának megkerülhetetlen kritériuma.

A víz alkalmazása oldószerként olyan folyamatokban, melyekben fémorganikus katalizátorokat használnak, nem teljesen magától értetődő. A fémorganikus vegyületek többsége ugyanis olyan fém-szén vagy fém-hidrogén kötésű vegyület, melyek a protontartalmú vizes közegben nem stabilisak. A kémikus közfelfogás egészen az 1970-es évek közepéig (mintegy dogmaként) nem számolt fémorganikus katalízissel vizes közegben, annak ellenére, hogy néhány közismert fémorganikus vegyületről köztudott volt, hogy vízben jól oldódnak és stabilisak is (pl. a Zeise-só,  $[\text{PtCl}_3(\text{C}_2\text{H}_4)]^-$ ; 1827). A vizes közegű fémorganikus katalízis kutatása Beck Mihály kezdeményezésére indult az 1970-es évek elején Debrecenben, és hamar kimutattuk, hogy megfelelő ligandumokkal képzett fémkomplexek vizes oldatokban is stabilisak, mi több, katalitikusan aktívak [1]. Ezek a vizsgálatok elvezettek az említett dogma hátrébe szorulásához és a vizes közegű fémorganikus katalízis széles körű elterjedéséhez [2]. A komplex katalizátorok vízdoldékonyságát kezdetben többnyire az egyszerűen, illetve háromszorosan szulfonált trifenilfoszfin (*mtpmms*, ill. *mtppts*) használatával érték el, ma már azonban a vízdoldható tercier foszfin és N-heterociklusos karbénligandumok nagy választéka áll a kutatók rendelkezésére, köztük anionos, kationos és semleges vegyületek egyaránt.

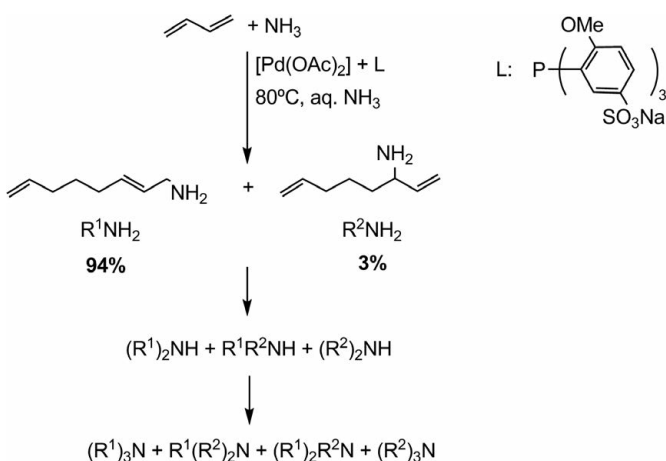
A vízdoldható katalizátorok lehetőséget nyújtanak a korábban említett probléma, ti. a katalizátor visszanyerésének és ismételt felhasználásának megoldására is, amennyiben egy folyamatban két, egymással nem elegyedő oldószert használunk, melyek közül az egyik csak a katalizátort, a másik pedig csak a reagáló anyagokat és a terméket oldja. A reakció végén az egyik fázis a terméket (és az esetleg el nem reagált kiindulási anyagokat) tartalmazza, a másik pedig csak a katalizátort, ami a fázisok elválasztása után visszanyerhető és újra felhasználható (**1. ábra**).



1. ábra. Vizes-szerves két fázisú katalízis általános vázlatja

Ennek az elvnek sikeres megvalósítását példázza a Rhône-Poulenc–Ruhrchemie eljárás, a propén ipari méretekben megvalósított hidroformilezése, melynek révén propánaldehyd, a műanyagipar egy fontos anyaga nyerhető [3]. A folyamatban az egyik folyadékfázis víz, amiben a katalizátort, egy sokszorosán negatív töltésű ródiium(I)komplext oldják. A másik fázis pedig maga a képződő propánaldehyd, amiben – erősen ionos jellege miatt – a katalizátor nem oldódik. Ebben az eljárásban tehát vizes-szerves kétfázisú katalízis valósul meg.

A vizes-szerves kétfázisú katalízis további előnyeit is mutatja a következő példa: primer oktadienil-aminok előállítása butadién és  $\text{NH}_3$  telomerizálásával vizes közegben, erősen hidrofíll Pd-foszfin katalizátor alkalmazásával (2. ábra). A képződő aminok nukleofilicitása nagyobb, mint magáé az ammóniáé, ezért egy-



2. ábra. Primer aminok előállítása butadién és  $\text{NH}_3$  telomerizációjával vizes-szerves kétfázisú rendszerben

fázisú rendszerben a folyamat nem szelektív, hanem primer, szekunder és terciér aminok elegyét eredményezi. Amennyiben azonban a reakciót víz-toluol kétfázisú rendszerben hajtják végre, a képződő oktadienil-aminok preferáltan oldódnak a toluolos fázisban, és ez megakadályozza további reakciójukat butadiénnel. Így a 2. ábra körülményei között a primer aminok együttes részaránya 97%, amiből 94% a kívánt 2,7-oktadienil-amin. Ebben az

esetben tehát nemcsak a termékek és a katalizátor elválasztása egyszerű, de a termékek preferált oldódása a katalizátort nem tartalmazó fázisban kiváló szelektivitást tesz lehetővé [4].

A két folyadékfázisú katalízis természetesen nem csak a víz/ szerves oldószer kombinációval valósítható meg. Mi több, az első nagy sikerű, két folyadékfázisú ipari eljárás a SHOP módszer volt (Shell Higher Olefin Process), melyben etén oligomerizációját valósítják meg  $\text{C}_6$ – $\text{C}_{20}$   $\alpha$ -olefinek elegyével. Az alkalmazott Ni-komplex katalizátort 1,4-butándiolban oldják, ez az egyik folyadékfázis. A képződő  $\alpha$ -olefines folyadékfázis nem elegyedik a butándiolos fázissal és a katalizátort sem oldja. A két fázis elválasztása után a katalizátor oldatát visszavezetik a reaktorba, az  $\alpha$ -olefinek elegyét pedig fracionálják és detergens alkoholok, illetve ko-monomerként polietilén előállításában hasznosítják [5].

Az elmúlt 30 évben az alternatív oldószerek (ionfolyadékok, fluoros oldószerek, szuperkritikus fluidumok) alkalmazása világszerte tág teret nyert. A vizet is beleértve az ilyen alternatív oldószerek kombinációjával sokféle két folyadékfázisú katalitikus rendszert alkottak meg [6]. A vizes-szerves két folyadékfázisú katalízis sikere egyrészt egyértelműen a vizes közegű fémorganikus katalízis bevezetésének a következménye, másrészt jelentősen elősegítette a más oldószerekkel képzett kétfázisú eljárások kidolgozását és elterjedését.

Debreceni kutatásaink két fő irányban folytak. Egyrészt kerestük azokat a speciális hatásokat, amiket a víz, mint oldószer, gyakorol a benne végbemenő folyamatokra, másrészt olyan reakciók megvalósítását tűztük ki célul, melyekben a vizes közegű fémorganikus katalízis előnyei megnyilvánulnak. Részletesen vizsgáltuk alkének és aldehidek hidrogénezését, és a tapasztalatok alapján a pH célszerű megválasztásával sikerrel valósítottuk meg telítetlen aldehidek hidrogénezését telítetlen alkoholokká [7]. Utóbbiak az illatszeripar és az élelmiszeripar fontos anyagai. Hidratálási folyamatok számára a víz a legtermészetesebb oldószer, ebből kiindulva nagy hatásokkal végeztük nitrilek szelektív hidratálását amidokká vizes-szerves kétfázisú rendszerekben [8]. Kiemelt vizsgálati terület jelenleg is az allil-alkoholok redox izomerizációja telített aldehidekké, illetve ketonokká, ami egyetlen, enyhe körülmények között lejátszódó reakcióban eredményezi az olefin funkciós csoport redukcióját és az  $-\text{OH}$ -csoport oxidációját [9]. Külön említést érdemel a biológiai membránok (köztük élő sejtek membránjai) katalitikus hidrogénezéssel történő módosítása, mellyel a sejtek környezeti adaptációs mechanizmusára sikerült értékes felvilágosítást nyerni (közös kutatások az MTA SZBK Biokémiai Intézete Vigh László vezette kutatócsoportjával) [10].

Mindezek a kutatások magukkal hozták új ligandumok és fémkomplexek szintézisét, a reakciók részletes kinetikai vizsgálatát, a reakciómechanizmusok részleteinek feltárását. Csak egyetlen példa: a  $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtppps})_2\}_2] + \text{mtppps} + \text{H}_2$  rendszerben a vizes oldat pH-jától és a  $\text{H}_2$ -gáz nyomásától függően hat különböző Ru(II)-hidrid részecskét tudtak kimutatni, melyek katalitikus tulajdonságai eltérőek [11]. Ezért lehet a pH vagy a  $\text{H}_2$ -nyomás a  $\text{C}=\text{C}$  vs.  $\text{C}=\text{O}$  szelektivitást megszabó tényező telítetlen aldehidek szelektív hidrogénezésében.

Legújabb kutatási területünk a szén-dioxid hidrogénezése és a hangyasav, illetve formiátsók dehidrogénezése vizes oldatban, természetesen ez esetben is vízoldható katalizátorok használatával.

Közismert tény, hogy a szén-dioxid légköri koncentrációja folyamatosan növekszik, nemrégiben átlépte a 400 ppm-es határt, és ez – a szén-dioxid üvegházhatása miatt – hozzájárul a globál-

lis felmelegedéshez. Jelentős eredményhez vezethetne, ha a foszfor alapú motorhajtóanyagokat sikerülne CO<sub>2</sub> alapon helyettesíteni, ami a szén-dioxid redukciójával, közelebből hidrogénezésével valósítható meg. A problémakör egyik fontos eleme, hogy honnan vegyük a CO<sub>2</sub> redukciójához szükséges energiát, vagy közelebből a hidrogént. Az optimista válasz erre az, hogy megújuló forrásokból (nap-, szél-, árapály-energia stb.), ezek azonban időben nem állandó intenzitással állnak rendelkezésre, így felmerül az (időlegesen feleslegben nyert) energia tárolásának problematikája. A vizes közegű fémorganikus katalízis alkalmazása ezen a területen is érdekes új eredményekhez vezetett.

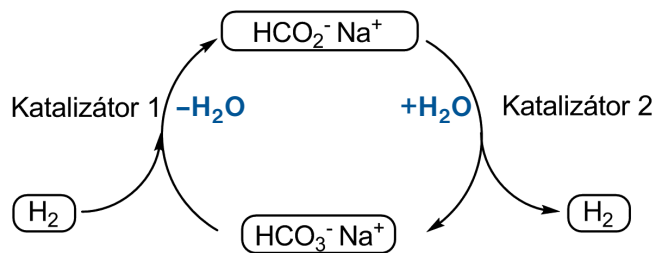
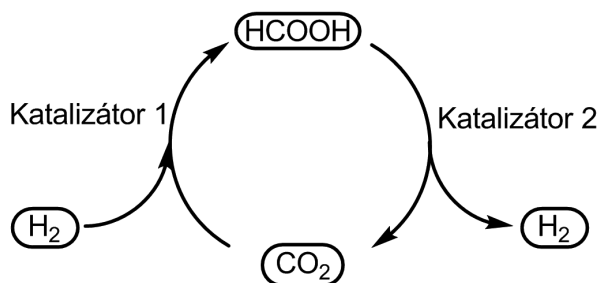
A hangyasav (HCOOH) a szén-dioxid és hidrogén reakciójában képződő legegyszerűbb szerves sav. Folyékony halmazállapotú, nem mérgező vegyület, kis koncentrációban élelmiszerek tartósítására is használják. Sói, a formiátok egyebek mellett a bőrcserzésben és a takarmányozásban nyernek felhasználást. A hangyasav fontos sajátossága, hogy katalitikusan hidrogénre és szén-dioxidra bontható, ami éppen a képződési reakció ellentéte. Ilyen módon egy körfolyamatot alakíthatunk ki, ami a hidrogén kémiai tárolását teszi lehetővé. Intenzív kutatások folynak abban az irányban, hogy az így tárolt hidrogént használják például gépkocsik motorhajtóanyagaként.

A legutóbbi debreceni vizsgálatok kimutatták, hogy egy nagyon egyszerű összetételű és könnyen előállítható irídiumkomplex, az [IrH<sub>2</sub>Cl(mtpms)<sub>3</sub>] a hangyasav bontásának (dehidrogénezésének) kiváló katalizátora (TOF=300 000 h<sup>-1</sup>, azaz a katalizátor egy molekulája óránként 300 000 hangyasavmolekulát bont H<sub>2</sub>-re és CO<sub>2</sub>-re) [12]. Ez a vegyület mind aktivitása, mind stabilitása alapján a legjobb hangyasavbontó katalizátorok közé tartozik. Ugyanakkor nincsenek hatékony eljárások a CO<sub>2</sub> direkt hidrogénezésére hangyasavvá, és ezt a folyamatot az említett Ir-komplex sem katalizálja.

Kutatócsoportunk vizsgálatai azt mutatták, hogy a hangyasav sóinak vizes oldata jól használható hidrogénakkumulátor munkanyagaként (4. ábra). Sikertült ugyanis olyan foszfin- és N-heterociklusos karbénligandumokat tartalmazó ruténium- [13] és irídium-alapú [14] katalizátorokat előállítanunk, melyek jó hatásokkal segítettek elő mind a formiátok dehidrogénezését, mind az ebben a folyamatban képződő hidrogén-karbonátok hidrogénezését. Ezek az első olyan vízdoldható fémkomplex katalizátorok, melyek mindkét említett folyamatot hatékonyan katalizálják, hasonló vegyületek az irodalomban nem ismertek.

*Ez a rövid ismertetés is érzékelteti, hogy a vizes közegben is hatékonyan működő katalizátorok több mint 40 éve végzett kutatása számos értékes eredményt hozott a szerves szintézisektől a biológiai membránok hidrogénezéséig vagy éppen a hidrogéntá-*

3. ábra. Hidrogén reverzibilis tárolása HCOOH formájában



Optimális ha Katalizátor 1 = Katalizátor 2

4. ábra. Hidrogénakkumulátor lehetséges megvalósítása HCOONa/HCO<sub>3</sub>Na vizes oldatában



A hidrogénakkumulátor elvi vázlatja

*rolás új módszereinek kidolgozásáig. A kutatások során Joó Ferenc és munkatársai 1994 óta tartanak fenn gyümölcsöző kapcsolatokat több spanyolországi egyetem (Almería, Barcelona, Castellón, La Laguna, Oviedo, Tarragona, Zaragoza) kutatóival, ami már eddig is kölcsönös kutatócserékben és számos közös publikációban nyilvánult meg. Az eredményes kutatásokat és a magyar-spanyol kémiai kapcsolatok erősítését egyaránt elismerte a Spanyol Királyi Kémiai Társaság a Gamboa-Winkler-díj odaítélésével.*

IRODALOM

[1] Joó E, Beck M., Magyar Kémiai Folyóirat (1973) 79, 189.  
 [2] F. Joó, Aqueous Organometallic Catalysis (Catalysis by Metal Complexes), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, 2001.  
 [3] B. Cornils, W. A. Herrmann, R.W. Eckl, J. Mol. Catal. A: Chemical (1997) 116, 27.  
 [4] T. Prinz, W. Keim, B. Driessen-Hölscher, Angew. Chemie Int. Ed. Engl. (1996) 33, 1708.  
 [5] D. Vogt, in: Aqueous-Phase Organometallic Catalysis (B. Cornils, W.A. Herrmann, ed.), 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2004, 639.  
 [6] D. J. Adams, P. J. Dyson, S.J. Tavener, Chemistry in Alternative Reaction Media, John Wiley and Sons, Chichester, England, 2004.  
 [7] F. Joó, J. Kovács, A.Cs. Bényei, Á. Kathó, Angew. Chemie Int. Ed. Engl. (1998) 37, 969.  
 [8] E. Bolyog-Nagy, A. Udvardy, F. Joó, Á. Kathó, Tetrahedron Lett. (2014) 55, 3615.  
 [9] M. Fekete, F. Joó, Catal. Commun. (2006) 7, 783.  
 [10] I. Horváth, A. Glatz, V. Varvasovszky, Zs. Török, T. Páli, G. Balogh, E. Kovács, L. Nádasdi, S. Benkő, F. Joó, L. Vígh, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, (1998) 95, 3513.  
 [11] G. Papp, H. Horváth, G. Laurenczy, I. Sztalmári, Á. Kathó, F. Joó, Dalton Transactions (2013) 42, 521.  
 [12] G. Papp, G. Ölveti, H. Horváth, Á. Kathó, F. Joó, Dalton Transactions (2016) közlésre elfogadva, DOI: 10.1039/C6DT01695B  
 [13] G. Papp, J. Csorba, G. Laurenczy, F. Joó: Angew. Chem. Int. Ed. (2011) 50 10433.  
 [14] H. Horváth, G. Papp, R. Szabolcsi, Á. Kathó, F. Joó, ChemSusChem (2015) 8, 3036.  
 [15] P. A. Chaloner, M. A. Esteruelas, F. Joó, L.A. Oro, Homogeneous Hydrogenation (Catalysis by Metal Complexes), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, 1994.



# Bruckner-termi előadás

Domány György

■ Richter Gedeon Nyrt., Kémia főosztály | gy.domany@richter.hu

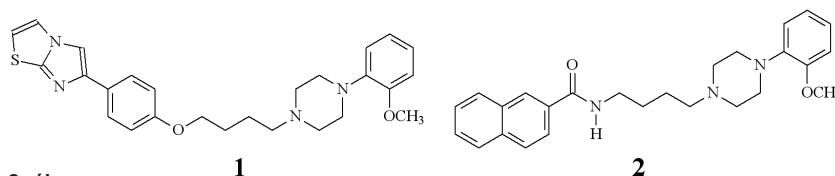
## A cariprazine felfedezése (kémiai változat)

**A**z Allergan Plc. 2016. március 16-án bejelentette, hogy a Vraylar, egy cariprazine hatóanyagot tartalmazó új antipszichotikum, immár kapható az Amerikai Egyesült Államok patikáiban. A cariprazint a Richter Gedeon Nyrt. kutatói fedezték fel, és Magyarországon indult az anyag gyógyszerre fejlesztése. Hosszú és kanyargós, helyenként kátyúkkal tarkított út vezetett eddig az örömteli napig. A cariprazine felfedezésének főbb állomásait ismerteti a következő írás.

### Az első projekt – 1990-es évek

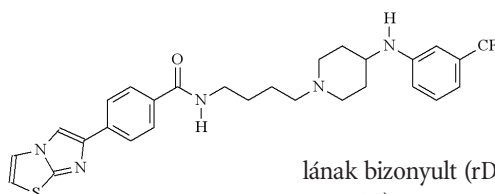
A Cavinton forgalomba hozatala utáni évtizedekben nagy erővel kutattuk a „Cavinton-követő” molekulát. Új anyagok ezrei készültek el, és kerültek biológiai vizsgálatra. Ezek közül néhány figyelemre méltó affinitást mutatott a dopamin D<sub>2</sub> receptorhoz, mely tulajdonság gyakorlatilag minden forgalomba lévő antipszichotikum sajátja. Elhatároztuk, hogy új projektet indítunk, melynek célja a skizofrénia tüneti kezelésére alkalmas anyagok azonosítása volt. Az A általános képlettel jellemezhető kis molekulacsalád tagjai (**1. ábra**) nagy affinitást mutattak a dopamin D<sub>2</sub> receptorhoz, és in vivo is hatékonyak bizonyultak egy D<sub>2</sub> funkcionális (apomorfín indukálta mászási viselkedés) teszten.

Ezek közül is kiemelkedő hatékonyságú volt az 1 jelű anyag (**2. ábra**), amelynek klinikai fejlesztésére kardiovaszkuláris mellékhatása és a megengedettnél nagyobb toxicitása miatt nem került sor [1]. Ez az anyag a patkány dopamin D<sub>3</sub> receptorhoz



2. ábra.

**Az első fejlesztési kandidátus és az új vezérmolekula**



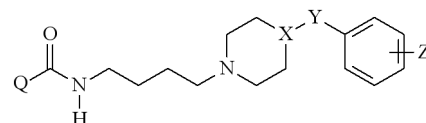
még a D<sub>2</sub> receptornál is jobban kötődött, és ez a szelektivitás a humán receptorokon még kifejezettebb volt (rD<sub>3</sub>-Ki: 2,4 nM, rD<sub>2</sub>-Ki: 15,8 nM; hD<sub>3</sub>-Ki: 0,12 nM, hD<sub>2L</sub>-Ki: 12,2 nM).

### A második projekt – 1999–2000

Nem sokkal ezután azonban új projekt indításáról született döntés, melynek célja kokain abúzus kezelésére alkalmas szelektív dopamin D<sub>3</sub> receptorantagonisták azonosítása volt. Kézenfekvőnek tűnt, hogy a vezérmolekula kifejlesztését az 1 jelű anyagból kiindulva kezdjük meg. Az akkortájt ismertté vált 2 [2] jellemző karboxamidcsoportjára cserélve az 1 éter funkcióját, valamint a 2-metoxifenil-piperazint egy arilamino-piperidin csoporttal helyettesítve kaptuk 3-t (**2. ábra**), amely hatékonyságát, szelektivitását és egyéb tulajdonságait tekintve alkalmas vezérmolekula-

lának bizonyult (rD<sub>3</sub>-IC<sub>50</sub>: 1,0 nM, rD<sub>2</sub>-IC<sub>50</sub>: 584 nM).

Mivel nem ismertük a szerkezet-hatás összefüggéseket, nagyszámú B általános képletű új anyag (ahol Q aromás karbo- vagy heterociklus, X CH vagy N, Y egyes kötés, O, NH vagy CH<sub>2</sub>, Z pedig változatos helyettesítők sora volt a fenilcsoport bármely szénatomján) (**3. ábra**) szintézisét és



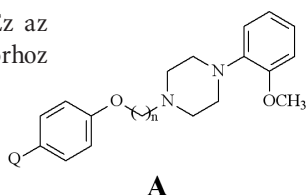
B

3. ábra. A második vegyülettár általános képlete

vizsgálatát határoztuk el. Az új anyagokat részben hagyományos oldatfázisú szintézissel, részben automatizált szilárdfázisú párhuzamos szintézissel állítottuk elő.

Az elkészült anyagok közül számos nagy affinitást mutatott a dopamin D<sub>3</sub> receptorokhoz, de a biológiai hasznosulásuk (rBA) a legtöbb esetben nem volt elegendő. A 4 jelű referencia-anyag [3] (D<sub>3</sub>-IC<sub>50</sub>: 6,4 nM, rBA: 63%) szerkezet/tulajdonság összefüggéseit tanulmányozva jutottunk az 5 jelű anyaghoz (**4. ábra**), amely a nagy D<sub>3</sub>-afinitás (rD<sub>3</sub>-IC<sub>50</sub>: 3,4 nM) mellett kiváló biológiai hasznosulást (rBA: 80%) is mutatott. Ez lett a projekt következő vezérmolekulája.

A következő, immár harmadik, több száz anyagból álló és C általános képlettel

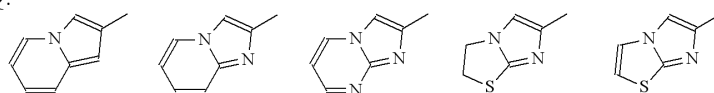


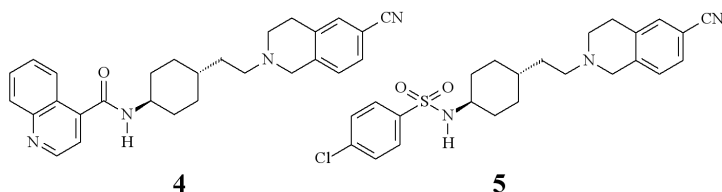
A

1. ábra. Az első vegyülettár

n: 2-4

Q:





4. ábra. Egy újabb vezérmolekula

(ahol Q, X, Y és Z jelentése azonos a B vegyülettárnál leírtakkal) jellemezhető vegyülettárunkat (5. ábra) ismét részben oldatfázisú, részben szilárd fázisú párhuzamos szintézissel állítottuk elő.

következtében a meglévő konkurens szerkeznél feltételezhetően előnyösebb terápiás lehetőségeket biztosít.

### A harmadik projekt – 2001-től

Az új cél eléréséhez alkalmas kémiai kiindulási pontnak bizonyult 6, mert az előnyös receptorprofilhoz jó in vivo hatás tárult (apomorfin indukálta mászási viselkedés ED<sub>50</sub>: 22 mg/kg) [4]. Erre a szerkezetre koncentrálvá folytattuk a vezérmolekula-optimalizálást, amikor egy véletlen megfigyelés megváltoztatta a szerkezet/hatás összefüggéssel kapcsolatos felfogásunkat. A 6 jelű anyag több ismételt szintézise során mindig keletkezett egy markacs szennyező, mely izolálás és a szerkezet felderítése után 7-nek bizonyult. Keletkezése okát 6 szintézisváizlatát tanulmányozva feltételezhetjük (7. ábra).

A 8 jelű anyagról a Boc védőcsoportot sósavas etil-acetáttal távolítottuk el. A kivált sósavas só (9) valószínűleg ecetsavat kötött meg, ami a következő lépésben a 10 szulfonsavkloriddal vegyes anhidridet ké-

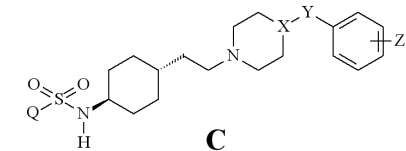
pezhetett, és ez versengett 10-zel a 9 jelű primer amin acilezésében. Ezt a feltételezést igazolja az a megfigyelés, hogy amennyiben más módon, ecetsav/etilacetát távollétében hajtottuk végre a védőcsoport eltávolítását, 7 nem keletkezett.

A 7 jelű anyag, mely kiváló hatékonysággal bírt in vitro és in vivo egyaránt (rD<sub>3</sub>-IC<sub>50</sub>: 1,9 nM, rD<sub>2</sub>-IC<sub>50</sub>: 143 nM, apomorfin indukálta mászási viselkedés ED<sub>50</sub>: 1,5 mg/kg), felhívta a figyelmünket arra, hogy szemben az irodalmi adatokkal, és korábbi feltételezésünkkel, a jó in vitro és in vivo hatékonyságnak nem feltétele nagy, lipofil, aromás csoportok jelenléte a molekula bal oldalán.

A 7 jelű anyagot új vezérmolekulának tekintve, egy negyedik, a molekula bal oldalán karbamid funkciót viselő D általános képlettel jellemezhető vegyülettár szintézisébe fogtunk. Ennek a munkának az eredménye 11 (8. ábra), melyet a szükséges biológiai jellemzés (rD<sub>3</sub>-IC<sub>50</sub>: 1,6 nM, rD<sub>2</sub>-IC<sub>50</sub>: 16 nM, rBA: 30%, apomorfin indukálta mászási viselkedés ED<sub>50</sub>: 0,27 mg/kg) után klinikai fejlesztési kandidátusnak jelöltünk RGH-188 néven [5].

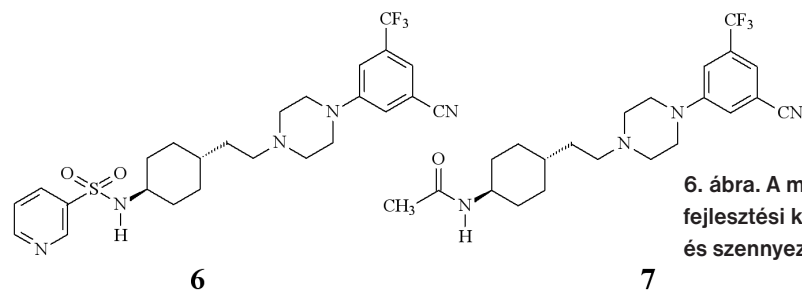
A 11 jelű anyag első előállítását 2002 decemberében történt, a preklinikai fejlesztés elkezdeséről 2003 júliusában született döntés. A Food and Drug Administration pedig – a preklinikai adatok és nagyszámú klinikai vizsgálat eredményeinek mérlegelése után – 2015. szeptember 17-én adott forgalombahozatali engedélyt a cariprazintartalmú új antipszichotikumra, a Vraylarrára.

A cariprazin felfedezésében és gyógyszerre fejlesztésében a Richter Gedeon Nyrt. legalább ötszáz munkatársa vett részt, akik joggal lehetnek büszkéek erre az eredményre.

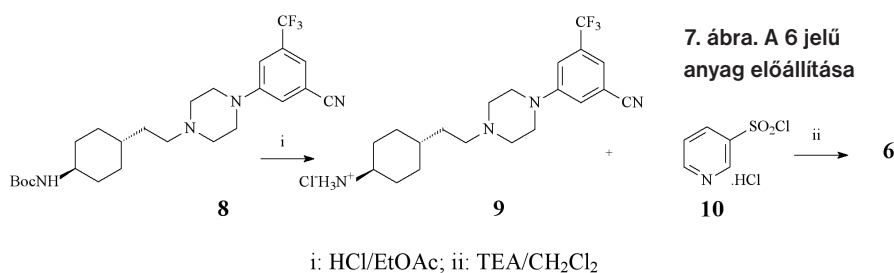


5. ábra. A harmadik vegyülettár általános képlete

A C vegyülettár legígéretesebb tagjának a 6 jelű anyag bizonyult (rD<sub>3</sub>-IC<sub>50</sub>: 0,6 nM, rD<sub>2</sub>-IC<sub>50</sub>: 83 nM, rBA: 55%) (6. ábra). Ekkorra azonban több kérdés is felmerült a projekt céljával és kivitelezhetőségével, valamint sikeres teljesítés esetén a termék várható eladhatóságával kapcsolatban. Hamarosan az a döntés született, hogy további erőfeszítéseinket egy olyan új antipszichotikum kifejlesztésére kell koncentrálnunk, amelynek kiemelkedően magas dopamin D<sub>3</sub> receptoraffinitása van, és ennek

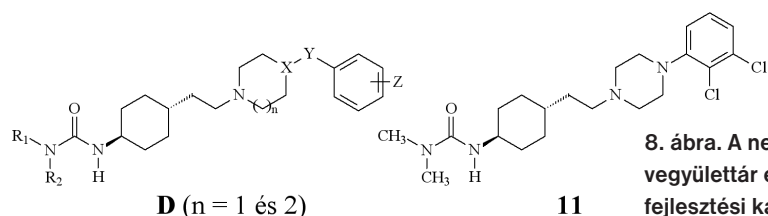


6. ábra. A második fejlesztési kandidátus és szennyezője



7. ábra. A 6 jelű anyag előállítása

i: HCl/EtOAc; ii: TEA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



8. ábra. A negyedik vegyülettár és a harmadik fejlesztési kandidátus

### IRODALOM

- [1] Laszlovszky, I., Ács, T., Kiss, B., Domány, Gy. Pharmazie (2001) 56, 287.
- [2] Pilla, M., Perachon, S., Sautel, F., Garrido, F., Mann, A., Wermuth, C. G., Schwartz, J.-C., Everitt, B. J., Sokoloff, P. Nature (1999) 400, 371.
- [3] Stemp, G., Ashmeade, T., Branch, C. L., Hadley, M. S., Hunter, A. J., Johnson, C. N., Nash, D. J., Thewlis, K. M., Vong, A. K. K., Austin, N.E., Jeffrey, P., Avenell, K. Y., Boyfield, I., Hagan, J.J., Middlemiss, D.N., Reavill, C., Riley, G.R., Routledge, C. and Wood, M. J. Med. Chem. (2000) 43, 1878.
- [4] Ágai-Csongor, É., Nógrádi, K., Galambos, J., Vágó, I., Bielik, A., Magdó, I., Ignácz-Szendrei, Gy., Keserű, Gy. M., Greiner, I., Laszlovszky, I., Schmidt, É., Kiss, B., Sággy, K., Laszy, J., Gyertyán, I., Zájér-Balázs, M., Gémesi, L., Domány, Gy. Bioorg. Med. Chem. Lett. (2007) 17, 5340.
- [5] Ágai-Csongor, É., Domány, Gy., Nógrádi, K., Galambos, J., Vágó, I., Keserű, Gy. M., Greiner, I., Laszlovszky, I., Gere, A., Schmidt, É., Kiss, B., Vastag, M., Tihanyi, K., Sággy, K., Laszy, J., Gyertyán, I., Zájér-Balázs, M., Gémesi, L., Kapás, M., Szombathelyi, Zs. Bioorg. Med. Chem. Lett. (2012) 22, 3437.