



A piridin szerepe az orvosi kémiában és az új, biológiailag aktív anyagok tervezésében

TDK dolgozat

Szerző: Görög Ladislav¹

¹Biológia – Kémia, MSc

Témavezető: Slávka Hamul'aková¹

¹RNDr., PhD., egyetemi docens, Szerves Kémiai Tanszék, PF UPJŠ

Lezárva: 2024. december 20.

Tartalmi összefoglaló

A piridin egy heterociklusos, szerves vegyület, amely struktúráját tekintve leginkább a benzolhoz hasonlít. Számtalan természetes vegyület részét képezi, de megtalálható sok gyógyszerkészítményben is. A piridin és prekuzormolekulája a dihidropiridin jelentőségéről vall a számtalan megjelent tanulmány, amelyek 2010 – 2020 között lettek publikálva. Bebizonyosodott, hogy a piridin jelenléte a különböző gyógyszerekben jelentős hatással bír azok farmakológiai profiljára és a biológiailag aktív molekulákra. Ezért a piridin- és dihidropiridingyűrűvel rendelkező új analógok kifejlesztése a hatásmechanizmusuk, mint potenciális farmakológiailag aktív hatóanyagok tanulmányozása érdekében számos tudományos csoport fő céljává vált. Ezen eredmények alapján munkánk, különböző hosszúságú láncokkal rendelkező N-piridil-O-alkil-karbamátok szintézisére összpontosított, amelyek a neurodegeneratív betegségek, például az Alzheimer-kór (AD) kezelésének potenciális hatóanyagai lehetnek.

Kulcsszavak: piridin, dihidropiridin, Alzheimer-kór, acetilkolin-észteráz, kumarin, karbamát

Tartalom

Illusztrációk listája	4
Rövidítések és jelölések listája	6
Bevezetés	8
1 A piridin és a dihidropiridin szerepe az új potenciális gyógyszerek tervezésében	9
2 Piridin a természetes anyagokban és a kereskedelemben kapható gyógyszerekben	12
3 Farmakológiai aktivitás.....	15
3.1 Szív- és érrendszeri gyógyszerek és bioaktív vegyületek.....	15
3.2 Fertőzésgátló gyógyszerek és bioaktív vegyületek	16
3.2.1 Antibakteriális szerek	16
3.2.2 Gombaellenes szerek	18
3.2.3 Maláriaellenes szerek.....	19
3.2.4 Vírusellenes szerek	20
3.3 Gyulladáscsökkentő gyógyszerek és hatóanyagok.....	21
3.4 Neurodegeneratív betegségek gyógyszerei és bioaktív vegyületek	22
3.4.1 Alzheimer-kór.....	23
3.4.2 Parkinson-kór.....	24
3.5 Rákellenes gyógyszerek és bioaktív vegyületek.....	25
4 A munka célkitűzései	27
5 Eredmények és értékelés	28
5.1 N-(n-hidroxi-alkil)-2-(7-hidroxi-2-oxo-krom-4-il)acetamidok szintézise 97a-e..	29
5.2 99c-e n-[[2-(7-hidroxi-2-oxo-krom-4-il)acetyl]amino]alkil-N-(2,6-diklórpipridin-4-il)karbamátok szintézise	30
5.3 N-(n-hidroxi-alkil)-2-(7-hidroxi-2-oxo-krom-4-il)acetamidok 97a-e antiproliferatív aktivitása	32
5.4 A 97a-e acetamidok fluoreszcenciája és UV-VIS spektroszkópiája	33
6 Kísérleti rész.....	35
6.1 Általános eljárás N-(n-hidroxi-alkil)-2-(7-hidroxi-2-oxo-kromen-4-il)acetamidok szintézisére 97a-e.....	36
6.2 Általános eljárás n-[[2-(7-hidroxi-2-oxo-krom-4-il)acetyl]amino]alkil-N-(2,6-diklór-4-piridil)karbamátok szintézisére 99c-e.....	39
Összegzés.....	42
Felhasznált irodalom jegyzéke.....	44

Illusztrációk listája

1. ábra: piridin kémiai szerkezete	9
2. ábra: A különböző N-heterociklusos vegyületek százalékos aránya az FDA adatbázisában regisztrált gyógyszerekben. ¹	10
3. ábra: A mono-, di-, tri- és tetraszubsztituált piridinszármazékok százalékos aránya az FDA által jóváhagyott gyógyszerekben. ¹	10
4. ábra: A piridinnel és dihidropiridinnel kapcsolatos publikációk száma a 2010-2020 közötti időszakban (Scopus, SciFinder). ¹	11
5. ábra: Piridingyűrű az orvosilag fontos természetes anyagokban. ¹	12
6. ábra: A piridin hatása a legfontosabb farmakológiai paraméterekre. ¹	13
7. ábra: Néhány kereskedelmi forgalomban kapható, piridinvázat tartalmazó gyógyszer. ¹	14
8. ábra: Az FDA által jóváhagyott gyógyszerek piridin- és dihidropiridin-gyűrűjének szubsztitúciójának elemzése. ¹	15
9. ábra: A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek osztályozása. ¹	15
10. ábra: Piridinvázat tartalmazó antibiotikumok.	16
11. ábra: Gátló hatású oxazolidinon antibakteriális szerek.	17
12. ábra: Piridintartalmú antimikobakteriális gyógyszerek.	17
13. ábra: Hidrazoncsoportot tartalmazó 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinszármazékok.	18
14. ábra: Schiff-bázisok inulinból piridingyűrűvel.	19
15. ábra: Nagy hatású maláriaellenes piridil-indol hibridek.	19
16. ábra: A leghatékonyabb foszmidomicin-származék.	20
17. ábra: A kereskedelemben kapható gyógyszerek az AIDS kezelésére.	20
18. ábra: A H5N1 influenzavírus ellen ható potenciális antivirális szer 63	21
19. ábra: Az FDA által jóváhagyott oxikámszármazékok a mozgásszervi rendellenességek kezelésére.	21
20. ábra: A clonixin kémiai szerkezete.	22
21. ábra: Indolil-piridinek kémiai szerkezete	22

22. ábra: A neurodegeneratív betegségek kezelésére potenciális hatóanyagok kémiai szerkezete.....	23
23. ábra: Nagy hatékonyságú AChE inhibitorok.....	24
24. ábra: A természetes huperzin A szerkezete.	24
25. ábra: A Parkinson-kór potenciális gyógyszerei.	25
26. ábra: Piridint tartalmazó rákellenes gyógyszerek.....	25
27. ábra: Kináz inhibitorok piridinvázzal.	26
28. ábra: Piridint tartalmazó kondenzált heterociklusos származékok.....	26
29. ábra: Új N-piridinil-O-alkil-karbamátok tervezése.	28
30. ábra: A 97a-e acetamidok szintézise. Reagensek és reakciókörülmények: a) CH_3CN , 150 °C, 19 óra, 36-67%.	29
31. ábra: Az N-(2-hidroxietyl)-2-(7-hidroxi--2-oxo-króm-4-il)acetamid (97a) esetében megfigyelt HMBC és HSQC jelátvitelek.....	30
32. ábra: A karbamátok CDI-vel történő előállításának lehetőségei. ⁶⁰	30
33. ábra: A 99c-e acetamidokarbamátok szintézise. Reagensek és reakciókörülmények: a) (n = 4-6), CDI, K_2CO_3 , 135 perc, őrlés 30 Hz-en, 21-62 %.	31
34. ábra: A 99c-e acetamidokarbamátok szintézise. Reagensek és reakciókörülmények: a) CDI (2 ekv.), 45 perc, 30 Hz, 4 őrlőgolyó (2 × 4mm, 2 × 6mm), b) 4-amino-2,6-diklórpipridin, K_2CO_3 , 90 perc, 30 Hz.....	31
35. ábra: HMBC és HSQC jelátvitelek 5-[(E)-(2-metoxifenil)metilénamino]pentil-N-(2,6-diklórpipridin-4-il)karbamátban (99e).	32
36. ábra: A 97a-e acetamidok fluoreszcencia- és UV VIS eredményei.	34
37. ábra: Oszcilláló golyósórló RETSCH MM 500 nano - balra, 10 ml-es kamra reagensekkel 45 perc után - jobbra.	43

Rövidítések és jelölések listája

A549	Emberi alveoláris adenokarcinóma
A2058	Emberi melanoma
ACE	Angiotenzin-konvertáló enzim
AChE	Acetilkolinészteráz
AD	Alzheimer-kór
AIDS	Szerzett immunhiányos szindróma (A cquired I mmune D eficiency S ndrome)
BBB	Vér-agy gát (b lood- b rain b arrier)
BJ-5ta	Emberi dermális fibroblasztok
CAS	Katalitikus anionos hely, aktív centrum
Cdc7	Proteinkináz
CDI	1,1' – Karbonil – diimidazol
COX1, COX2	Ciklooxygenázok
D6, W2	<i>P. falciparum</i> klónok
DXR	Dezoxixilulóz-5-foszfát reduktoizomeráz
FDA	Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (F ood and D rug A dministration)
HIV	Emberi immunhiány vírusa (H uman I mmunodeficiency V irus)
H5N1	A típusú influenza vírus
K_i	Inhibíciós állandó
MDR	Több gyógyszerrel szembeni rezisztencia (m ultidrug- r esistant)
MIC	Minimális gátló koncentráció (m inimum i nhibitory c oncentration)
NAD	Nikotinamidadenindinukleotid
NADP	Nikotinamidadenindinukleotidfoszfát
O.p.	Olvadáspont
PAS	Perifériás anionos hely
PD	Parkinson-kór
TLC	Vékonyréteg kromatográfia
WI38	Fibroblaszt sejtvonal
MCF7	Emlőrák sejtvonal
MDA-MB-231	Emlőmirigy adenokarcinóma

HEK293	Emberi embrionális vese sejtek
Hep2	Hörgőrák sejtvonala
PC3	Prostata rák sejtvonala
HCT116	Emberi kolorektális karcinóma
HepG2	Májrák sejtvonala
Jurkat	Akut T-limfoblasztos leukémia
PATU8902	Primer emberi hasnyálmirigy adenokarcinóma
U87	Emberi glioblasztóma

Bevezetés

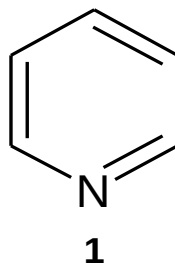
A heterociklusos vegyületek nagyon szorosan kapcsolódnak az alapvető életfolyamatokhoz, és kulcsszerepet játszanak a gyógyszeriparban és az agrokémiai iparban.¹ Farmakológiai, fizikai-kémiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságaik tekintetében a heterociklusos vázok az újonnan szintetizált és forgalomba hozott gyógyszerek több mint 90%-ában megtalálhatók. Számos olyan vegyületet fejlesztettek ki, amelyek egy hattagú, nitrogéntartalmú piridin vagy dihidropiridin gyűrűt tartalmaznak, és amelyek széles körű biológiai aktivitással rendelkeznek.³⁻⁶ Terápiás potenciáljuk miatt számos gyógyszerkémikus új bioaktív molekulák széles körének szintézisére összpontosít.⁷

1 A piridin és a dihidropiridin szerepe az új potenciális gyógyszerek tervezésében

A piridin (1. ábra) egy különleges aromás szerves molekula. Bár a piridinszármazékok széleskörű ipari alkalmazása elterjedt, a piridingyűrű számos természetes anyagban is jelen van, így például vitaminokban (mint a niacin és a B6-vitamin), koenzimekben (például az NAD), valamint alkaloidokban (trigonellin), továbbá számos gyógyszerben és növényvédő szerben is fellelhető.⁸

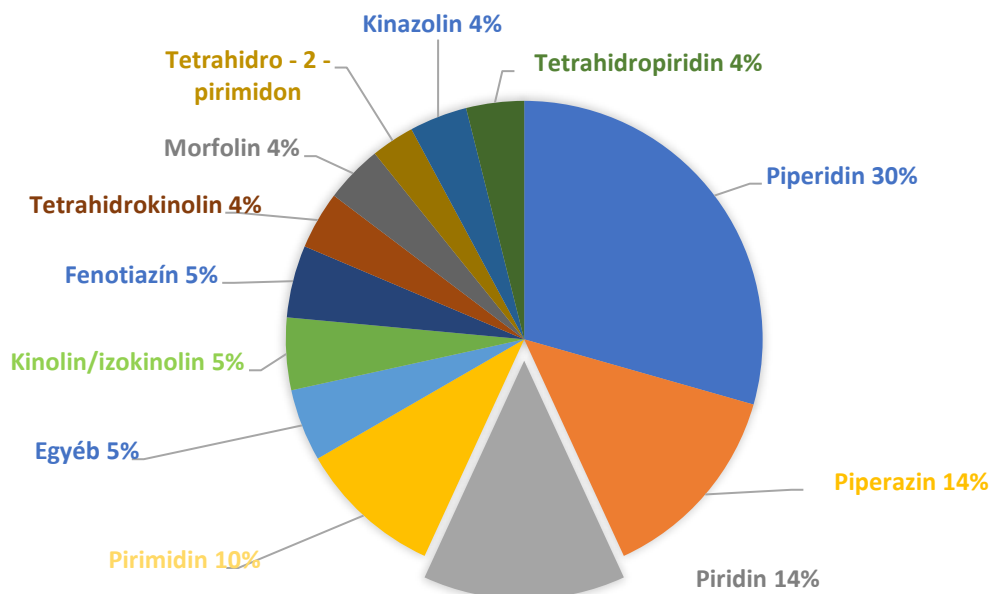
Ezen vegyület kiemelkedő tulajdonságai – mint a bázikus jelleg, a vízben való oldhatóság, a stabilitás, a hidrogénkötések kialakítására való képesség, és a kis molekulatömeg – hozzájárulnak ahhoz, hogy a piridinszármazékok számos gyógyszer alapját képezzék. A piridingyűrűk képesek úgy működni, mint az aminok, amidok, nitrogén-tartalmú heterociklusok és benzolgyűrűk bioizoszterei, ami rendkívül fontos tényező az új gyógyszerek felfedezésében.⁸

A gyógyszeripari célpontok vonatkozásában a piridin és prekursorja, a dihidropiridin a legszélesebb körben alkalmazott szerkezeti egységek közé tartoznak.¹



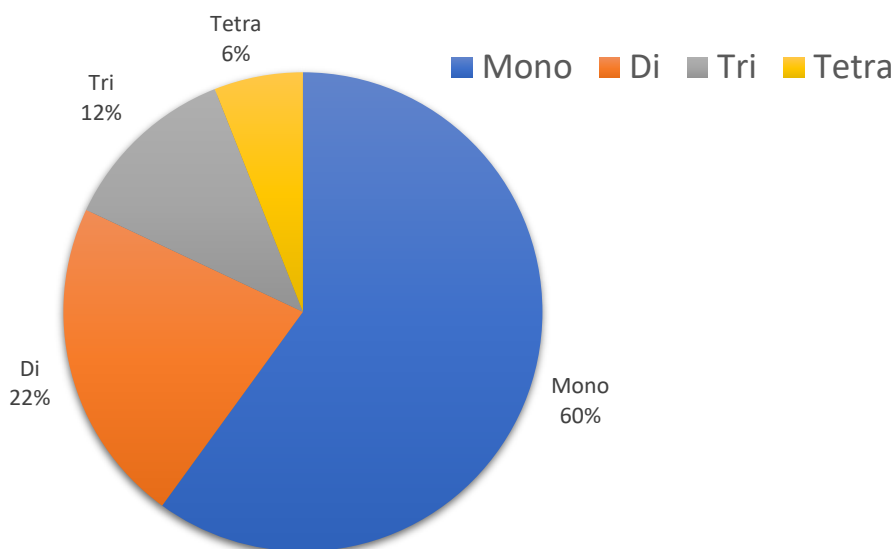
1. ábra: piridin kémiai szerkezete

Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) adatbázisának áttekintése azt mutatja, hogy a piridin- és dihidropiridin-tartalmú gyógyszerek közel 14%-át, illetve 4%-át teszik ki a hivatal által jóváhagyott, N-heterociklusos gyűrűt tartalmazó gyógyszerek teljes számának (2. ábra). A gyógyszerek ezen 18%-a esetében a fő terápiás területek a fertőző betegségek, a gyulladások, az idegrendszeri rendellenességek és az onkológiai betegségek.¹



2. ábra: A különböző N-heterociklusos vegyületek százalékos aránya az FDA adatbázisában regisztrált gyógyszerekben.¹

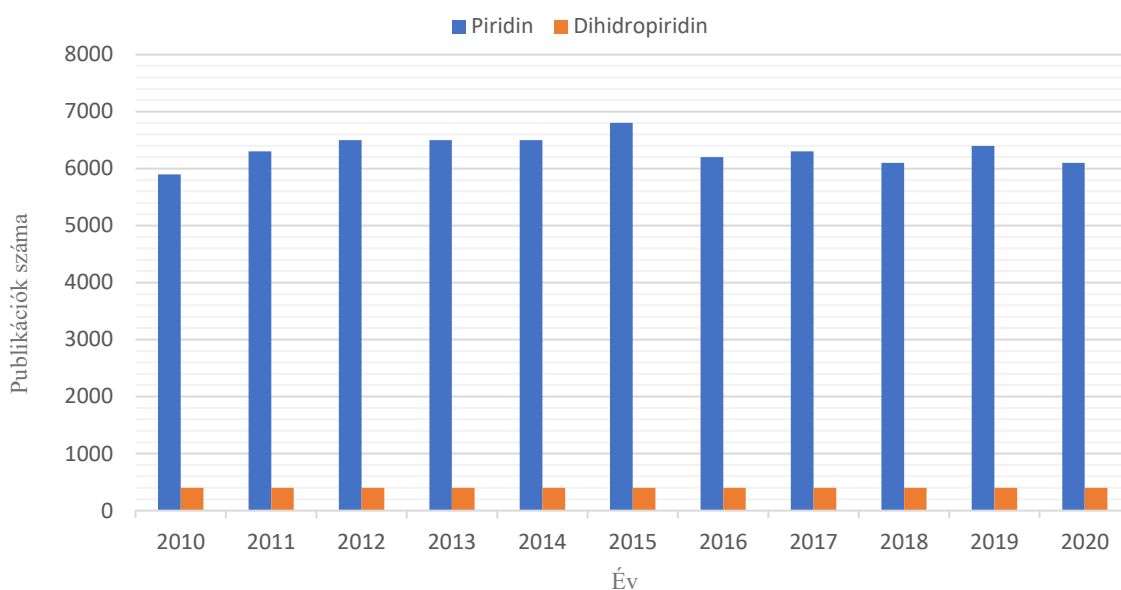
A piridintartalmú gyógyszerek elemzése a piridin szubsztitúció típusa/fokozata szerint azt mutatta, hogy az esetek többségében monoszubsztituált piridint (60%), míg a di-, tri- és tetraszubsztituált piridinek 22%-ban, 12%-ban, illetve 6%-ban voltak jelen (3. ábra).¹



3. ábra: A mono-, di-, tri- és tetraszubsztituált piridinszármazékok százalékos aránya az FDA által jóváhagyott gyógyszerekben.¹

Az elmúlt években a szintetikus kémikusok a piridin- és dihidropiridin gyűrűkkel rendelkező új analógok kifejlesztésére összpontosítottak, hogy potenciális farmakológiai hatóanyagként tanulmányozzák hatásmechanizmusukat.¹

A piridin és dihidropiridin jelentőségét a gyógyszerkémiaiban és a kémiai tudományokban a 2010 és 2020 között megjelent publikációk száma is bizonyítja (4. ábra).¹

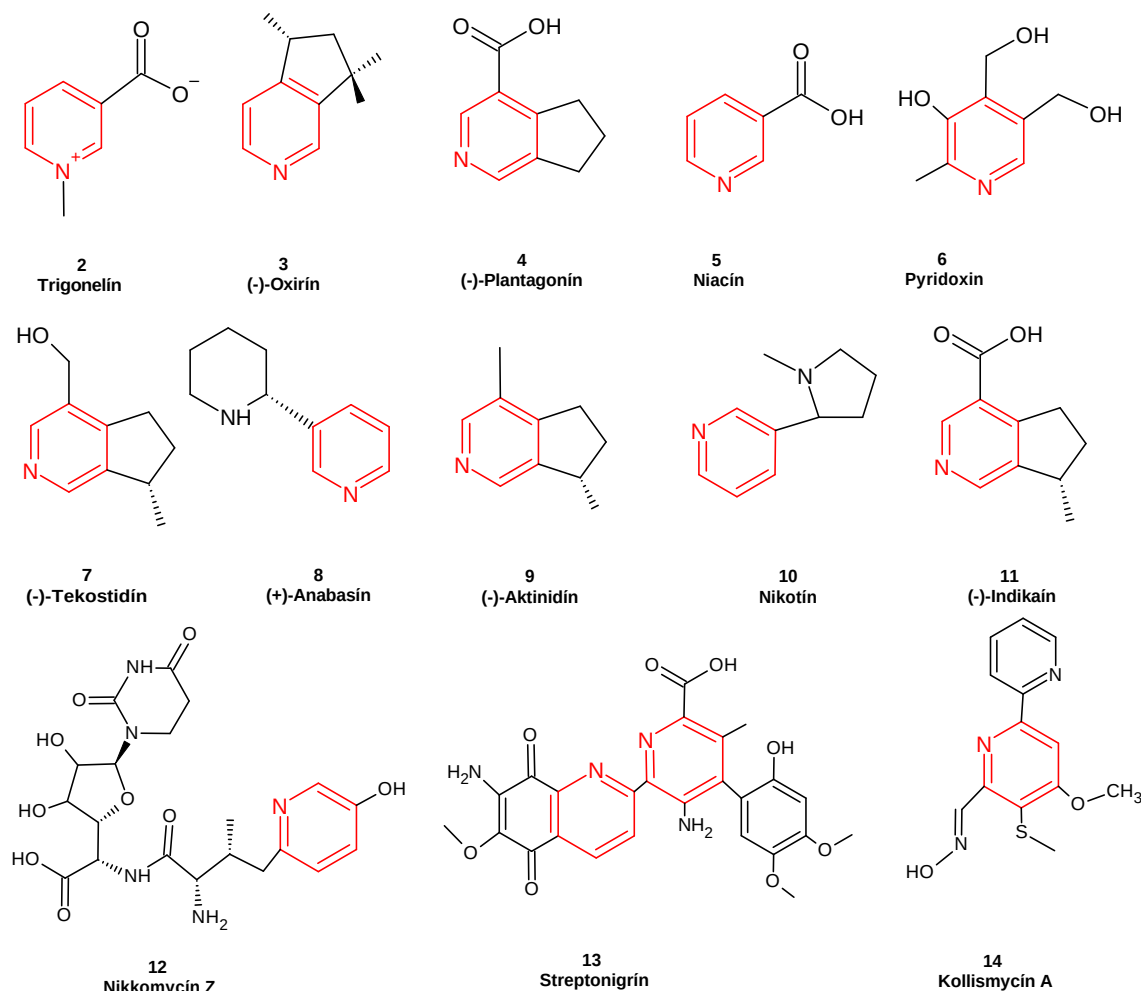


4.ábra: A piridinnel és dihidropiridinnel kapcsolatos publikációk száma a 2010-2020 közötti időszakban (Scopus, SciFinder).¹

A témában összegyűjtött cikkek többsége a piridin- és dihidropiridin gyűrűkkel rendelkező új vegyületek szintézisének stratégiáival foglalkozott.^{2,9-13} Más cikkek ezen vegyületek farmakológiai jelentőségét tárgyalták, amely a biológiai hatásuk széles skálájában rejlik, pl. rákellenes, gyulladáscsökkentő, antibakteriális, vírusellenes, vírusölő, antioxidáns, maláriaellenes és egyéb hatásukban.¹

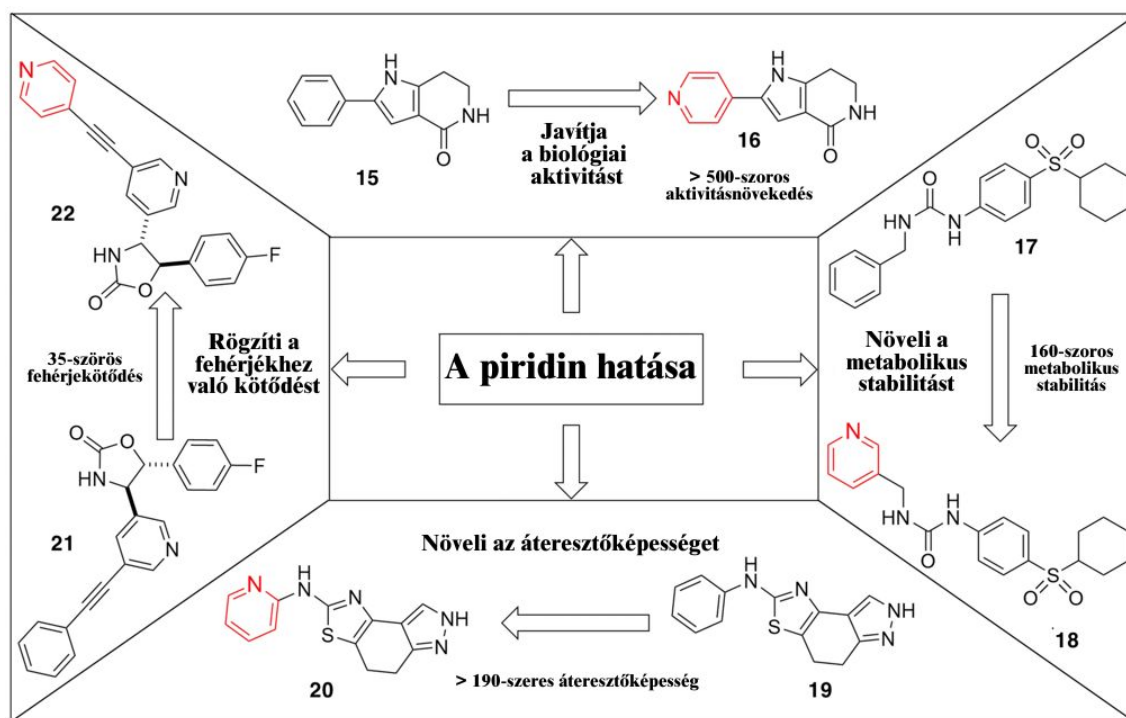
2 Piridin a természetes anyagokban és a kereskedelemben kapható gyógyszerekben

Számos természetes anyag tartalmaz piridingyűrűket (5. ábra), köztük vitaminok (niacin és B6-vitamin), koenzimek (NAD, NADP), alkaloidok (trigonellin, (-)-oxirán, (+)-anabasin, huperzin A, paecilomid, cisztin), antibiotikumok (nikomicin, koliszmicin) és számos más vegyületek.¹⁴



5. ábra: Piridingyűrű az orvosilag fontos természetes anyagokban.¹

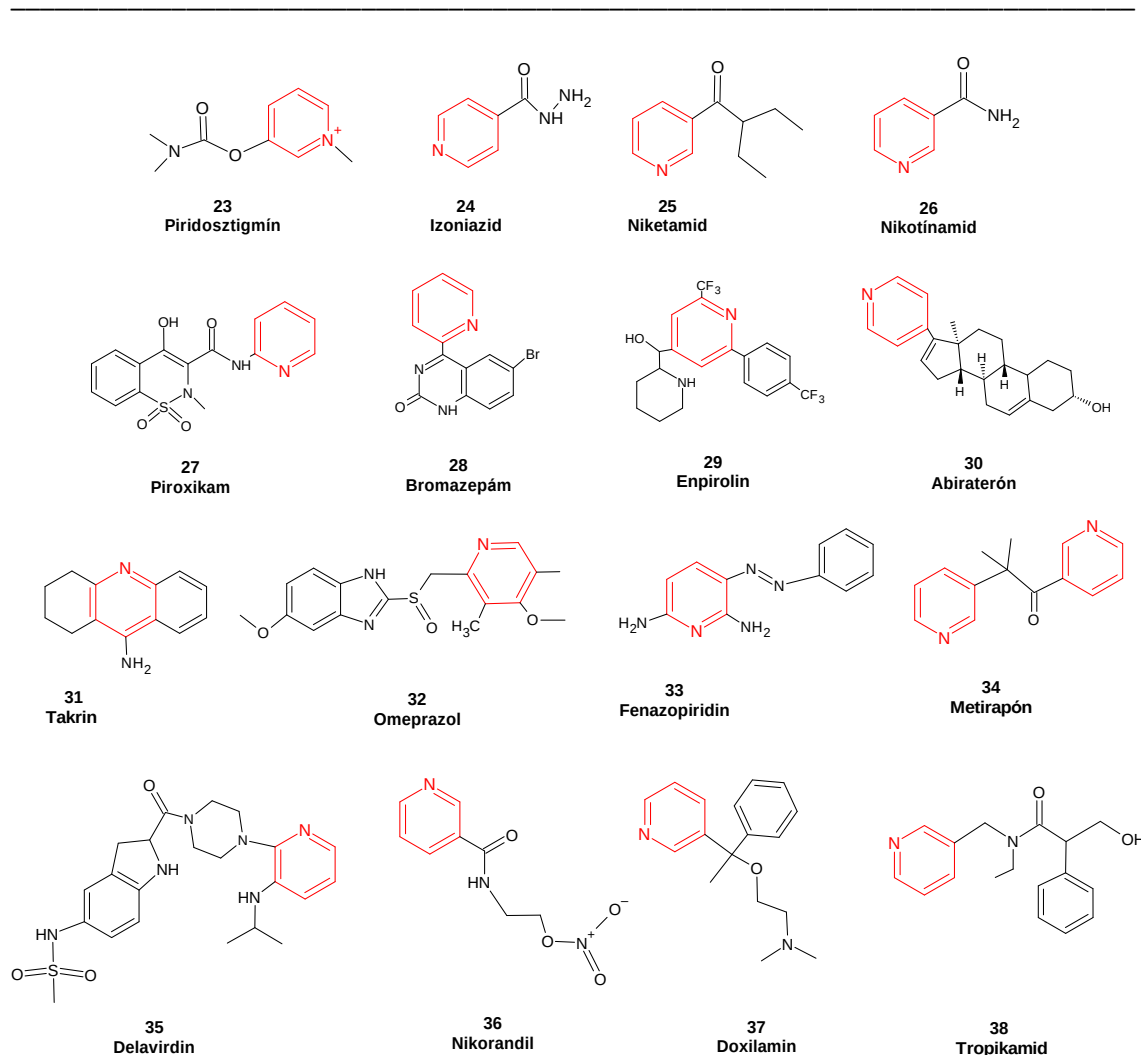
A piridin alapú gyűrűs rendszerek jelenléte jelentős hatással lehet a gyógyszerek és bioaktív molekulák farmakológiai profiljára.¹⁵ A molekulában jelen lévő piridin váz javítja a hatóanyag biokémiai hatékonyságát és metabolikus stabilitását, fokozza az áteresztőképességet, és növeli a fehérjékhez való kötődési képességét.¹⁵ Az egyes vegyületekben jelen lévő piridin jelentős hatását a legfontosabb farmakológiai paraméterekre a 6. ábra szemlélteti.¹



6. ábra: A piridin hatása a legfontosabb farmakológiai paraméterekre.¹

Vanottiéknek sikerült a Cdc7-kináz **16** hatásos inhibitorát kifejleszteni a fenilcsoport piridinnel való helyettesítésével (**15** → **16**).¹⁶ Hasonlóképpen, a fenilcsoport piridinnel való helyettesítésével (**17** → **18**) 160-szorosára nőtt a nikotinamid-foszforibozil-transzferáz **18** inhibitorának metabolikus stabilitása.¹⁷ A molekulában lévő heterociklusos piridingyűrű szintén képes a sejttápanyag előállításának növelésére. Például Dollerék azonosítottak egy piridint tartalmazó pozitív alloszterikus modulátort **20**, amelynek 190-szer nagyobb a sejtparaszpermeabilitása, mint a **19**-es modulátornak.¹⁸ A skizofrénia kezelésében a pozitív alloszterikus modulátor **21** fehérjékhez való kötődésének problémáit egy további piridingyűrű bevezetésével oldották meg (modulátor **22**).¹⁹ A nitrogéntartalmú heterociklusos gyűrűk helyettesítése alapvetően befolyásolja a bioaktív molekula fizikai-kémiai tulajdonságait.¹⁵

Számos olyan kereskedelmi forgalomban lévő gyógyszer van forgalomban, amelyek piridingyűrűket tartalmaznak, például: piridosztigmin (myasthenia gravis)²⁰, izoniazid **24** (tuberkulózis)²¹, niketamid **25** (légzésserkentő)²², nikotinamid **26** (pellagra)²³, piroxikám **27** (arthritis)²⁴, enpirolin **29** (malária)²⁵, abirateron **30** (prosztatarák)²⁶, takrin **31** (AChE-gátló az Alzheimer-kór megelőzésére)²⁷, omeprazol **32** (fekélyek)²⁸ és mások (7. ábra).

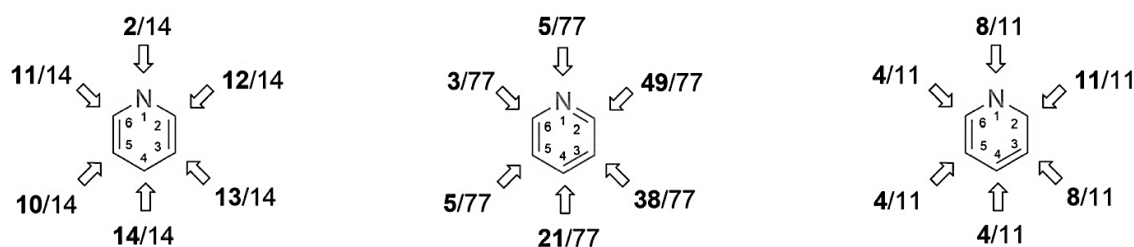


7.ábra: Néhány kereskedelmi forgalomban kapható, piridinvázat tartalmazó gyógyszer.¹

Általában a piridin és dihidropiridin tartalmú gyógyszereket elsősorban antimikrobiális, vírusellenes, rákellenes, antioxidáns, vérnyomáscsökkentő, antidiabetikus, malária- és gyulladáscsökkentő, pszichofarmakológiai antagonistaként és antiamebikumként használják.²⁹⁻³⁵

Az FDA által jóváhagyott gyógyszerek szubsztitúciós mintázatának elemzése azt mutatta, hogy a gyógyszerekben az 1,4-dihidropiridin gyűrű többnyire *para* helyzetben szubsztituált (4). Tizenegy gyógyszerben mindkét *orto* pozícióban (2 és 6) diszubsztitúciót figyeltek meg, míg egy gyógyszer *orto* pozícióban monoszubsztituált volt (2). Hasonlóképpen, három gyógyszer monoszubsztituált volt a *meta* pozícióban (3), míg tíz gyógyszer diszubsztituált volt az 1,4-dihidropiridin gyűrű *meta* pozíciójában (3

és 5). A 8. ábra mutatja a piridin- és dihidropiridingyűrű leggyakoribb szubsztitúciós pozícióit az FDA által jóváhagyott gyógyszerekben.¹

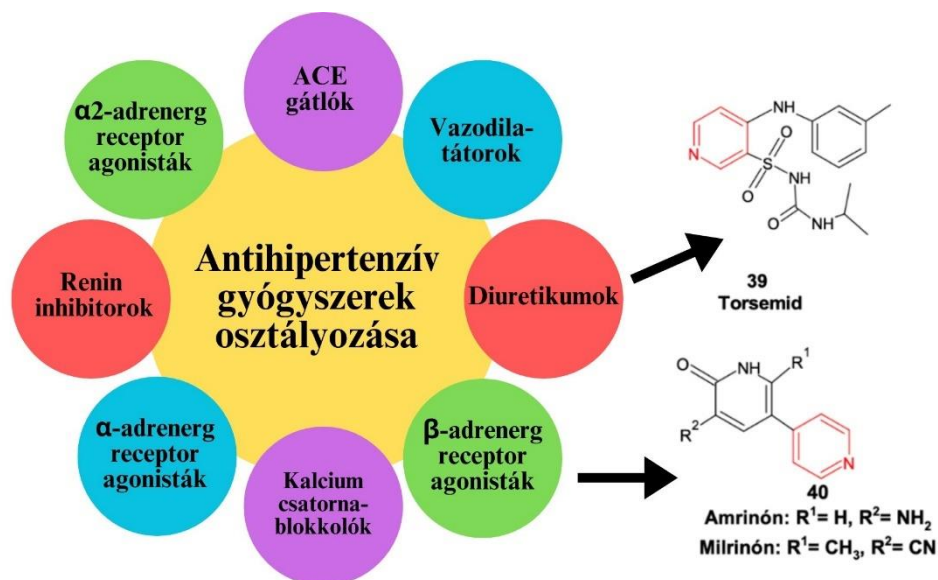


8. ábra: Az FDA által jóváhagyott gyógyszerek piridin- és dihidropiridin-gyűrűjének szubsztitúciójának elemzése.¹

3 Farmakológiai aktivitás

3.1 Szív- és érrendszeri gyógyszerek és bioaktív vegyületek

A magas vérnyomás a szív- és érrendszeri betegségek egyik fő kockázati tényezője. A magas vérnyomás kezelésére különböző típusú vérnyomáscsökkentő gyógyszereket alkalmaznak. Az ilyen gyógyszerek fő csoportjai közé tartoznak az α - és β -adrenerg receptor agonisták, a renin gátlók, a vazodilatátorok, a diuretikumok, a kalciumcsatorna blokkolók, az angiotenzin konvertáló enzim gátlók és sok más (9. ábra).¹



9. ábra: A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek osztályozása.¹

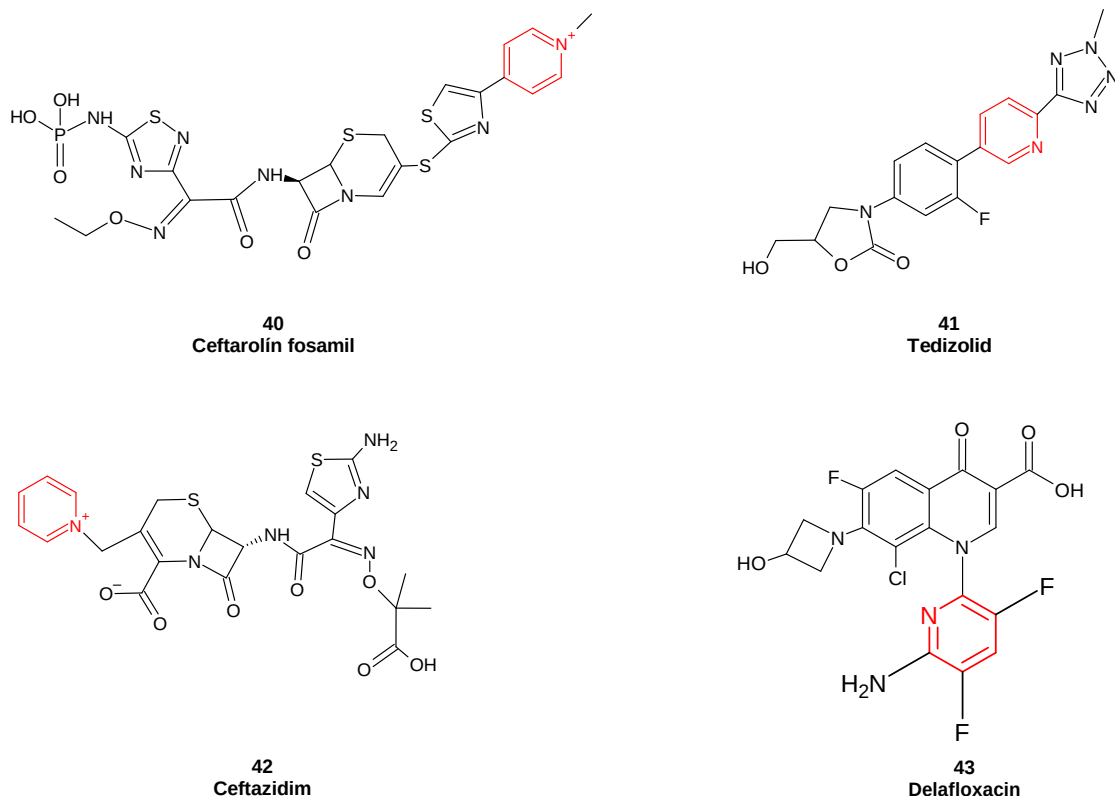
Az antihipertenzív gyógyszerek e csoportjába tartozik a torsemid **39**, egy diuretikum, amely piridínvázat tartalmaz, és amelyet az FDA a diurézis elősegítésére hagyott jóvá.¹

Az amrinon és a milrinon **40**, amelyek piridín- és dihidropiridínvázat foglalnak magukban, a β -adrenerg receptor blokkolók – ismertebb nevükön β -blokkolók – közé tartoznak. Ezek a szerek értágító hatásuk révén segítenek a magas vérnyomás kezelésében, és végső soron megóvhatják a beteget egy második szívinfarktus kialakulásától.¹

3.2 Fertőzésgátló gyógyszerek és bioaktív vegyületek

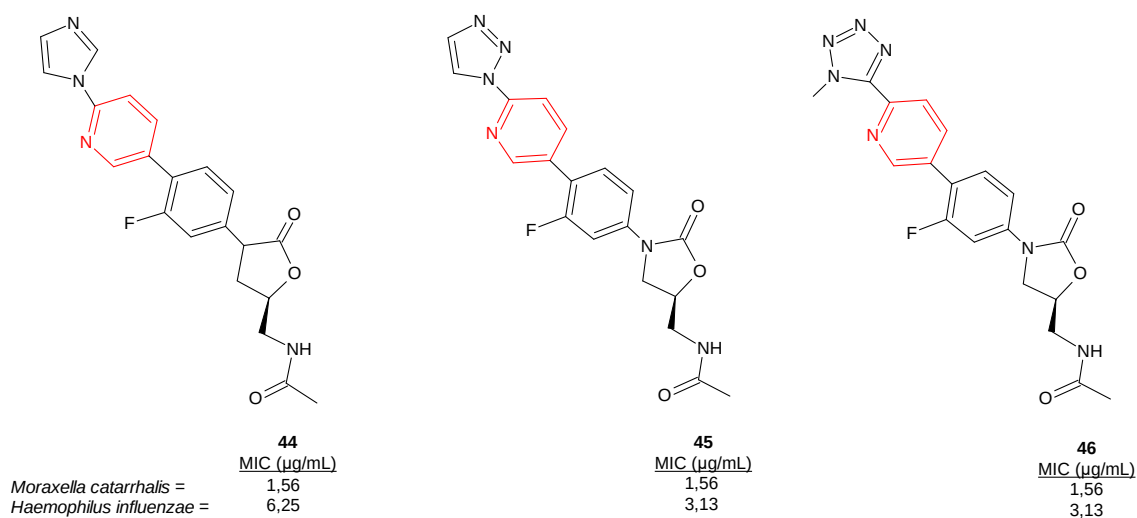
3.2.1 Antibakteriális szerek

A baktériumok számos antibiotikumtípussal szembeni rezisztenciája komoly veszélyt jelent a közegészségügyre, ami az új antibakteriális gyógyszerek kifejlesztésének egyik fő okává vált. Az elmúlt 10 évben az FDA számos piridint tartalmazó antibiotikumot hagyott jóvá, pl. ceftarolin fosamil **40**, tedizolid **41**, ceftazidim **42** és delafloxacin **43** (10. ábra).¹



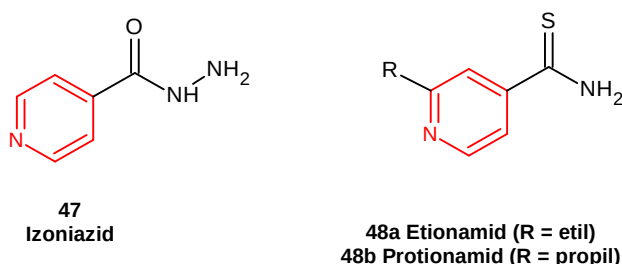
10. ábra: Piridinvázat tartalmazó antibiotikumok.

Jo és munkatársai piridint tartalmazó oxazolidinon származékok sorozatát állították elő, amelyek potenciális antibakteriális aktivitással rendelkeznek.³⁶ In vitro és in vivo antibakteriális hatékonyságot vizsgáltak a Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumok problémás törzseivel és két antibiotikum-rezisztens törzssel szemben. A piridin számos szubsztituált (hetero)aromás gyűrűjét tolerálták. A metilcsoport jelenléte vagy orientációja a (hetero)aromás gyűrűkön nagyban befolyásolta az antibakteriális aktivitást. A legaktívabb származékok, a **44-46** (11. ábra), a gyógyszerrezisztens baktériumok széles spektrumával, valamint a *Moraxella catarrhalis* és a *Haemophilus influenzae* ellen is erős aktivitást mutattak.³⁶



11. ábra: Gátló hatású oxazolidinon antibakteriális szerek.

Az FDA adatbázisában számos piridintartalmú szer, például az izoniazid **47**, az etionamid **48a** és a prothionamid **48b** található, amelyek a tuberkulózis kezelésében a mikobaktériumokkal szemben igen hatékonyak (12. ábra).¹



12. ábra: Piridintartalmú antimikobakteriális gyógyszerek.

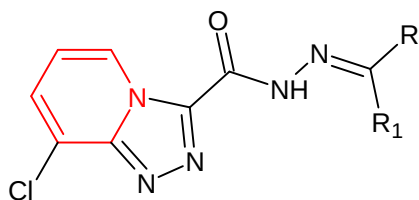
Mivel a piridin vázú vegyületek jelentős gátló hatást mutatnak a kórokozókkal szemben, nagyon ígéretes jelöltek a gyógyszerrezisztens baktériumok elleni új gyógyszerhatóanyagok kifejlesztésére.¹

3.2.2 Gombaellenes szerek

A multidrog-rezisztens (MDR, multidrug-resistant) gombafertőzések számának növekedése arra készítette a kutatókat, hogy új gombaellenes szereket keressenek.

A piridin-tartalmú triazolszármazékok figyelemre méltó gombaellenes tulajdonságokat mutattak. Például a tiadiazolvázzal rendelkező triazolpiridin származékok gombaellenes hatékonyságot mutattak a *Pseudoperonospora cubensis*, a *Pseudomonas syringae* és a *Corynespora cassiicola* ellen.³⁷

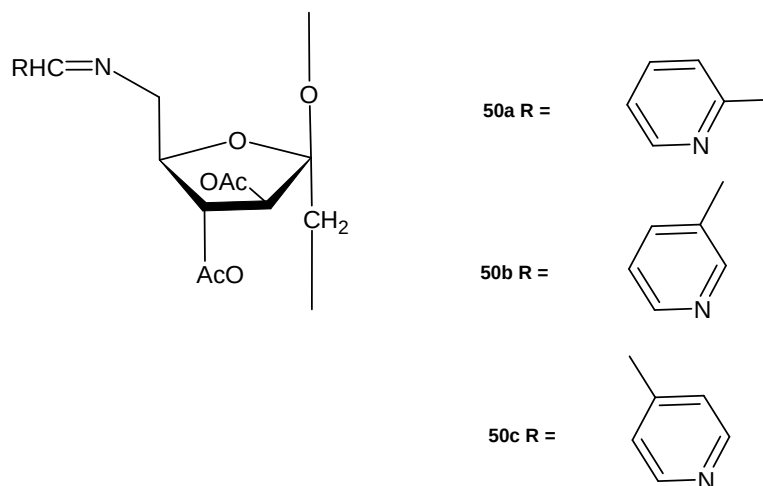
Mu et al. hidrazonvázzal rendelkező triazolpiridin származékok sorozatát szintetizálták, amelyek jelentős gombaölő hatással rendelkeztek a *Stemphylium lycopersici*, *Botrytis cinerea* és *F. oxysporum* ellen (13. ábra).³⁸



- 49a: R = Ph, R₁ = CH₃;
- 49b: R = CH₃, R₁ = H;
- 49c: R = 2-OH-4-OCH₃Ph, R₁ = H;
- 49d: R = 2-OHPh, R₁ = H;
- 49e: R = 3-NO₂Ph, R₁ = H;
- 49f: R = 2-OH-5-ClPh, R₁ = H;
- 49g: R = 2-OH-5-BrPh, R₁ = H;
- 49h: R = 4-FPh, R₁ = CH₃;
- 49i: R = R = 2-OH-4-(Et₂N)₂Ph, R₁ = H;
- 49j: R = 4-Me₂NPh, R₁ = H;
- 49k: R = Furán, R₁ = H;
- 49l: R = 3,4,5-3MeOPh, R₁ = H;
- 49m: R = 2-NO₂Ph, R₁ = H;
- 49n: R = 2,4-2ClPh, R₁ = H;
- 49o: R = 2-MePh, R₁ = H;
- 49p: R = 4-CF₃Ph, R₁ = H;
- 49q: R = 4-MePh, R₁ = H;

13. ábra: Hidrazoncsoportot tartalmazó 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinszármazékok.

Wei et al. inulin Schiff-bázisokat terveztek piridingyűrűvel, és vizsgálták in vitro gombaellenes tulajdonságaikat *Phomopsis asparagi*, *Fusarium oxysporum f. sp. niveum* és *Botrytis cinerea* ellen.³⁹

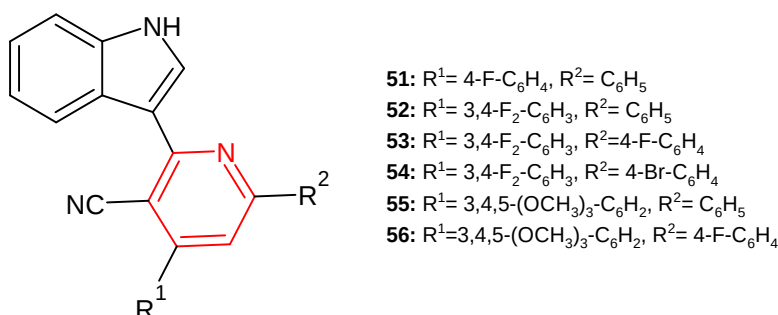


14. ábra: Schiff-bázisok inulinból piridingyűrűvel.

A triazol- és piridinszármazékok kombinációja széles spektrumú gombaellenes szerek kifejlesztéséhez vezethet, amelyek aktívak az MDR gombás fertőzések ellen.¹

3.2.3 Maláriaellenes szerek

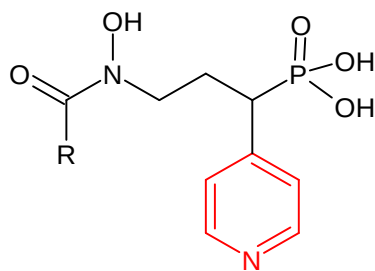
Heba et al. új piridil-indol hibridek sorozatát tervezték és szintetizálták. A sorozat vegyületeit maláriaellenes hatékonyság szempontjából vizsgálták a *P. falciparum* klorokinre érzékeny (D6) és klorokin-rezisztens (W2) törzseivel szemben. Az **51-56** vegyületek (15. ábra) mutatták a legerősebb maláriaellenes aktivitást ($IC_{50} = 1,47-9,23 \mu M$ D6 esetében és $IC_{50} = 1,16-7,66 \mu M$ W2 esetében). A szelektivitási index értékei a D6 esetében 1,47-8,3, a W2 esetében 1,7-10 voltak.⁴⁰



15. ábra: Nagy hatású maláriaellenes piridil-indol hibridek.

Xu et al. piridin-tartalmú foszmidomicin-származékokat állítottak elő, amelyek 1,9 és 13 nM közötti gátlási állandó K_i értékekkel gátolták a *P. falciparum* DXR-t.

A legerősebb **57**-es származék (16. ábra) tizenegyszer erősebb volt foszmidomicinnél.⁴¹



57

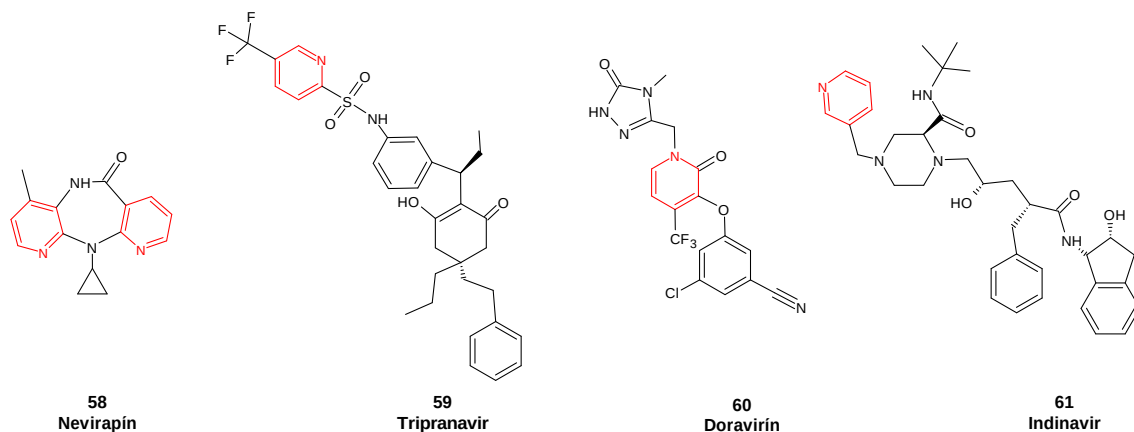
P. falciparum DXR Ki = 1,9 nM
P. falciparum killing EC₅₀ = 170 nM

16. ábra: A leghatékonyabb foszmidomicin-származék.

A piridin alapú vegyületek óriási potenciállal rendelkeznek a maláriaellenes gyógyszerek kifejlesztésében is. Ezek a vegyületek maláriaellenes hatást fejtenek ki a piridin nitrogénatomja és a kórokozó célfehérjének ciszteinjei közötti hidrogénkötéseknek köszönhetően, így rendkívül hatékonyak a klorokin-rezisztens törzsek ellen.⁴¹

3.2.4 Vírusellenes szerek

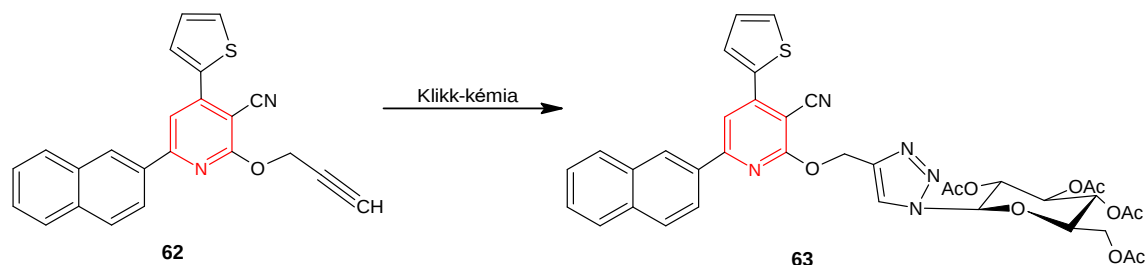
A HIV-fertőzés kezelésére az FDA adatbázisában számos olyan gyógyszert találunk, amelyek szerkezetükben piridint vagy tetrahidropiridint tartalmaznak, mint például a nevirapin **58**, tipranavir **59**, doravirin **60** és indinavir **61** (17. ábra).¹



17. ábra: A kereskedelemben kapható gyógyszerek az AIDS kezelésére.

Az elmúlt években számos vírusellenes gyógyszert fejlesztettek ki az életképes vírusterápiás megközelítések keresésének eredményeként. A klikk-kémia az egyik leghatékonyabb módszernek bizonyult a bioorganikus molekulák, például vírusellenes gyógyszerek előállítására. Erre példa a piridinszármazékok *O*-propargilálása egy

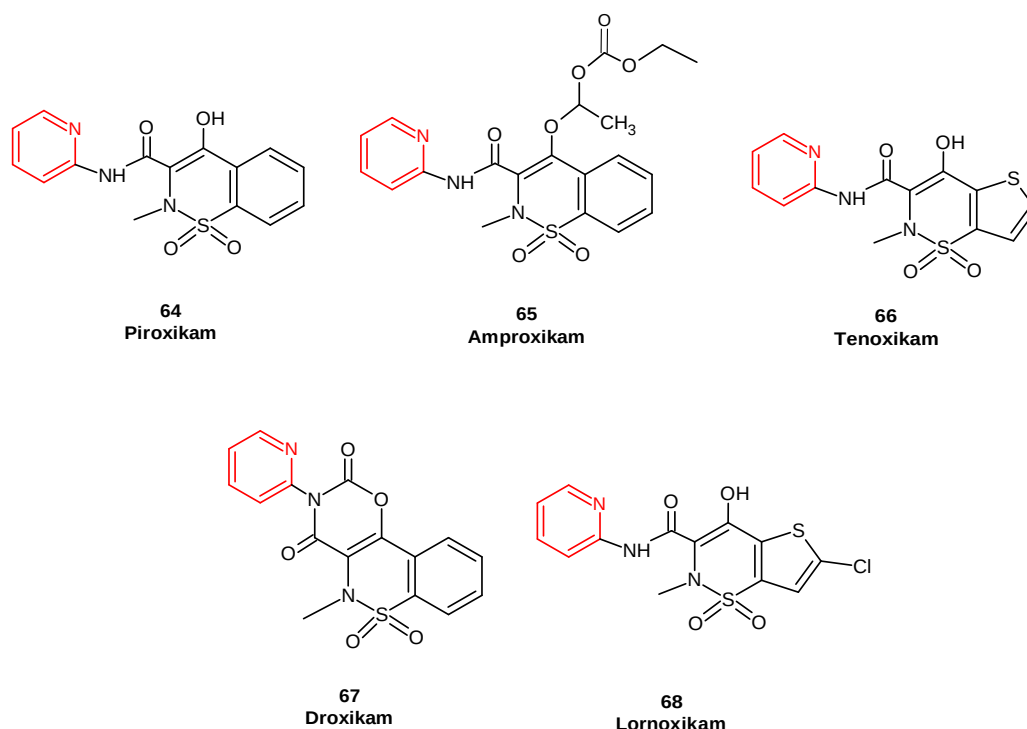
propargilcsoporttal, **62** → **63** (18. ábra). A **63**-es triazolil-glikozid magas aktivitást és alacsony toxicitást mutatott.⁴²



18. ábra: A H5N1 influenzavírus ellen ható potenciális antivirális szer **63**.

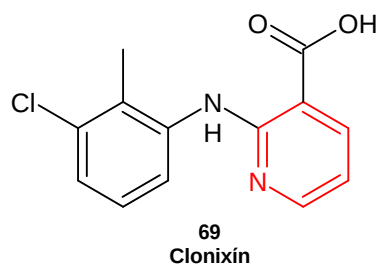
3.3 Gyulladáscsökkentő gyógyszerek és hatóanyagok

Az oxikámszármazékokat mozgásszervi rendellenességek kezelésére használják: akut és krónikus gyulladások kezelésére a COX1 és COX2 ciklooxygenáz izoformák gátlásán keresztül.⁴³ A 19. ábra a piridint tartalmazó és az FDA által engedélyezett oxikámszármazékok kémiai szerkezetét mutatja. Ezeket a gyógyszereket elsősorban mozgásszervi betegségek, például osteoarthritis és reumatoid arthritis kezelésére használják a fájdalmas gyulladásos állapotok enyhítése révén.⁴⁴



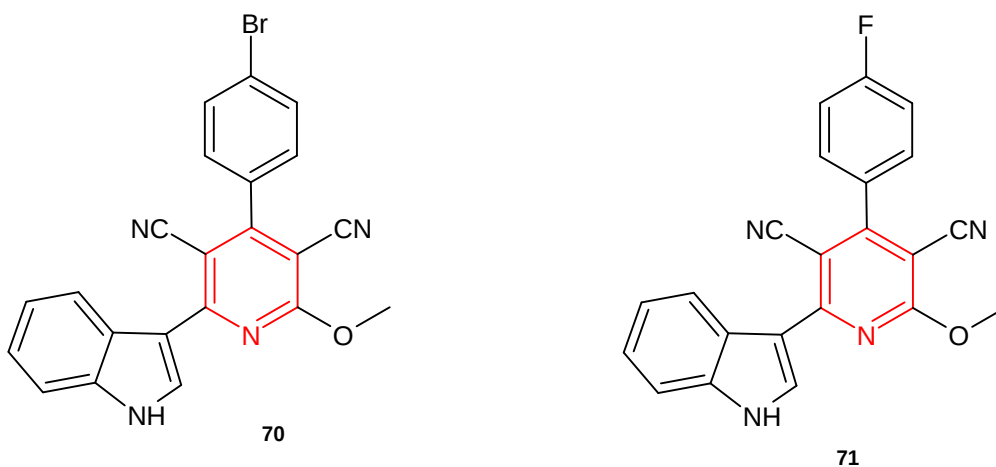
19. ábra: Az FDA által jóváhagyott oxikámszármazékok a mozgásszervi rendellenességek kezelésére.

Egy másik, az FDA által jóváhagyott gyógyszer a clonixin **69** (20. ábra), amely fájdalomcsillapító és lázcsillapító hatású krónikus ízületi betegségekben.⁴⁵



20. ábra: A clonixin kémiai szerkezete

Thirumurugan et al. indolvázzal rendelkező piridinszármazékokat szintetizáltak, és tanulmányozták gyulladáscsökkentő hatásukat patkány mancsödéma ellen. Valamennyi vegyület figyelemre méltó gyulladáscsökkentő aktivitást mutatott, különösen a **70**, **71** származékok (21. ábra), amelyek szignifikánsan nagyobb aktivitást mutattak, mint a standard hatóanyag, az indometacin.⁴⁶

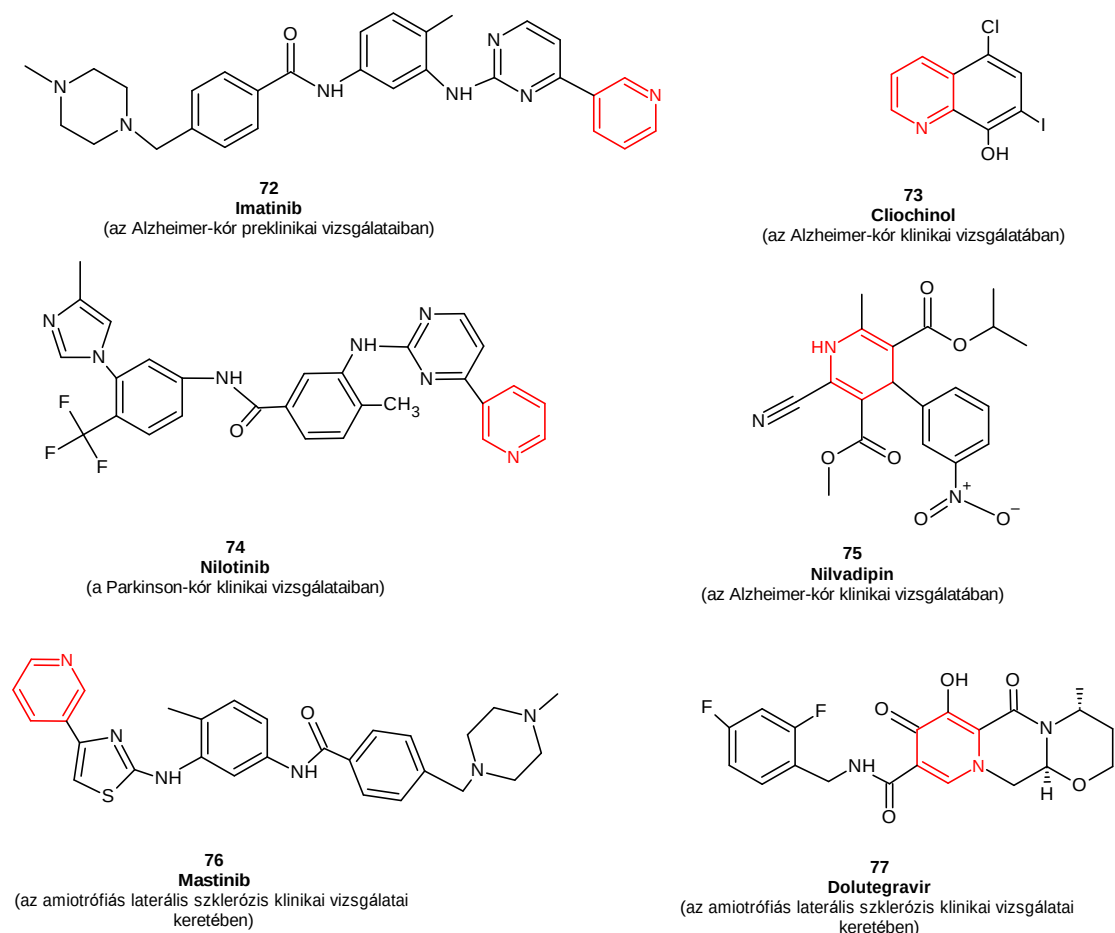


21. ábra: Indolil-piridinek kémiai szerkezete

3.4 Neurodegeneratív betegségek gyógyszerei és bioaktív vegyületek

A neuroprotekción a neuronális funkciók és struktúrák fenntartásaként, megőrzéseként és stabilitásaként határozzák meg. Az idegrendszer zavartalan működését és az idegi károsodások megelőzését szolgáló mechanizmust jelenti.⁴⁷ Az agy a szervezet nagyon érzékeny része, és rendkívül sérülékeny a kórokozókkal és a neurodegeneratív betegségeket, például a Parkinson-kórt, az amiotrófiás laterálszklerózist, az epilepsiát, az agydaganatokat és az Alzheimer-kórt okozó károsodásokkal szemben.^{48,49}

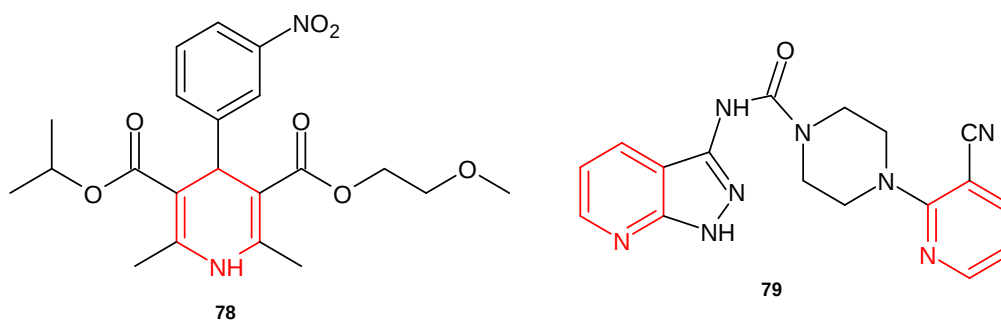
A neuroprotektívitas a szervezet nagyon érzékeny része. Ezek a betegségek az idegsejtek pusztulásának fő okai, beleértve a különböző szövődményekből eredő neurológiai tüneteket, mint például a kalcium homeosztázis károsodása, citotoxicitás, metabolikus elégtelenség és oxidatív stressz.⁵⁰ A neurodegeneratív betegségek kezelésére számos piridin vagy dihidropiridin tartalmú gyógyszert fejlesztettek ki (22. ábra).⁵¹



22. ábra: A neurodegeneratív betegségek kezelésére potenciális hatóanyagok kémiai szerkezete.

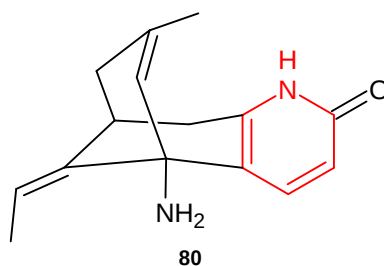
3.4.1 Alzheimer-kór

Az Alzheimer-kór (AD) neurodegeneratív betegség, amelyet memóriazavar és kognitív hanyatlás jellemez. A nimodipin **78** (23. ábra) széles spektrumú neuroprotektív gyógyszer, amelyet Alzheimer-kór, migrén és iszkémiát gátló szerként alkalmaztak.⁵² Számos piridin alapú vegyületet szintetizáltak és fejlesztettek ki, amelyek potenciális Alzheimer-kór elleni hatással rendelkeznek. A **79** vegyület (23. ábra) tízszer nagyobb gátló hatást mutatott ($IC_{50} = 0,0048 \pm 0,001 \mu M$), mint a standard donepezil ($0,049 \pm 0,005 \mu M$).¹



23. ábra: Nagy hatékonyságú AChE inhibitorok.

A huperzin A **80** (24. ábra) jól ismert neuroprotektív tulajdonságairól, amelyek a neuronok funkcionális megerősítésében, túlélésében és a neurodegeneratív betegségekben (például Alzheimer-kórban) a károsodással szembeni védelemben részt vevő NGF-ek fokozott expressziójához vezetnek. A huperzin A védi a neuronokat a glutamát-toxicitástól azáltal, hogy csökkenti a glutamát által kiváltott kalcium-mobilizációt. Védi továbbá a patkány feokromocitóma sejteket a hidrogén-peroxid okozta oxidatív stressztől. A huperzin A-t széles körben alkalmazzák az Alzheimer-kór kezelésére.⁵³

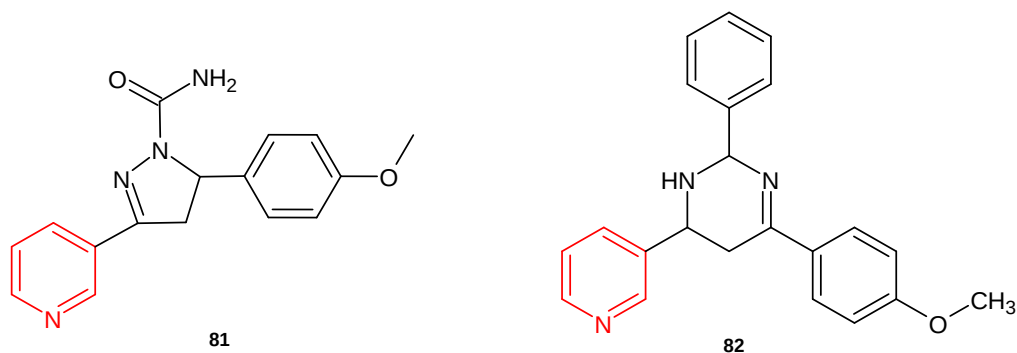


24. ábra: A természetes huperzin A szerkezete.

3.4.2 Parkinson-kór

A **81** és **82** piridin tartalmú pirazolinszármazékok⁵⁴ jelentős antiparkinson aktivitást mutattak (25. ábra). Bár számos pirazolin vázú piridinszármazék rendelkezett Parkinson elleni aktivitással, az 1,4-dihidropiridin-származékok figyelemre méltó neuroprotektív hatást mutattak, és nagy potenciállal rendelkeznek a Parkinson-kór (PD) potenciális

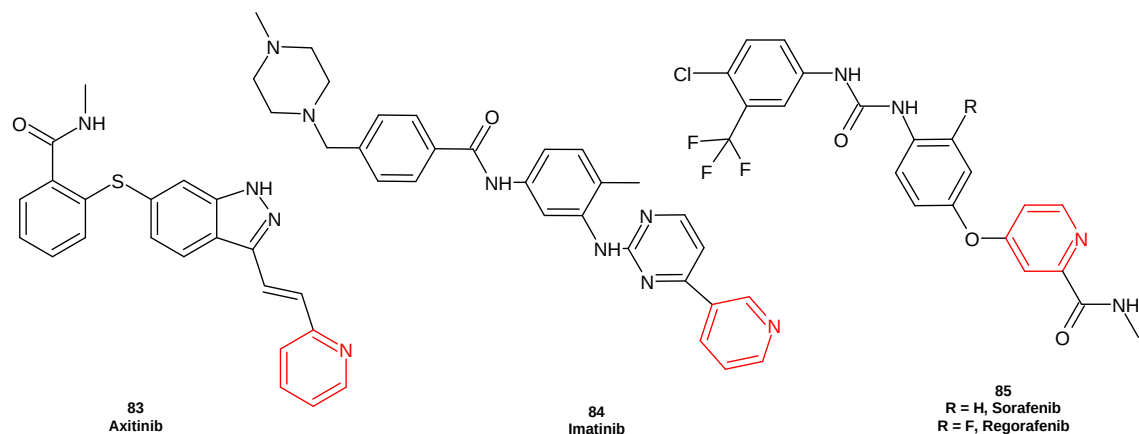
gyógyszereinek továbbfejlesztésében.¹



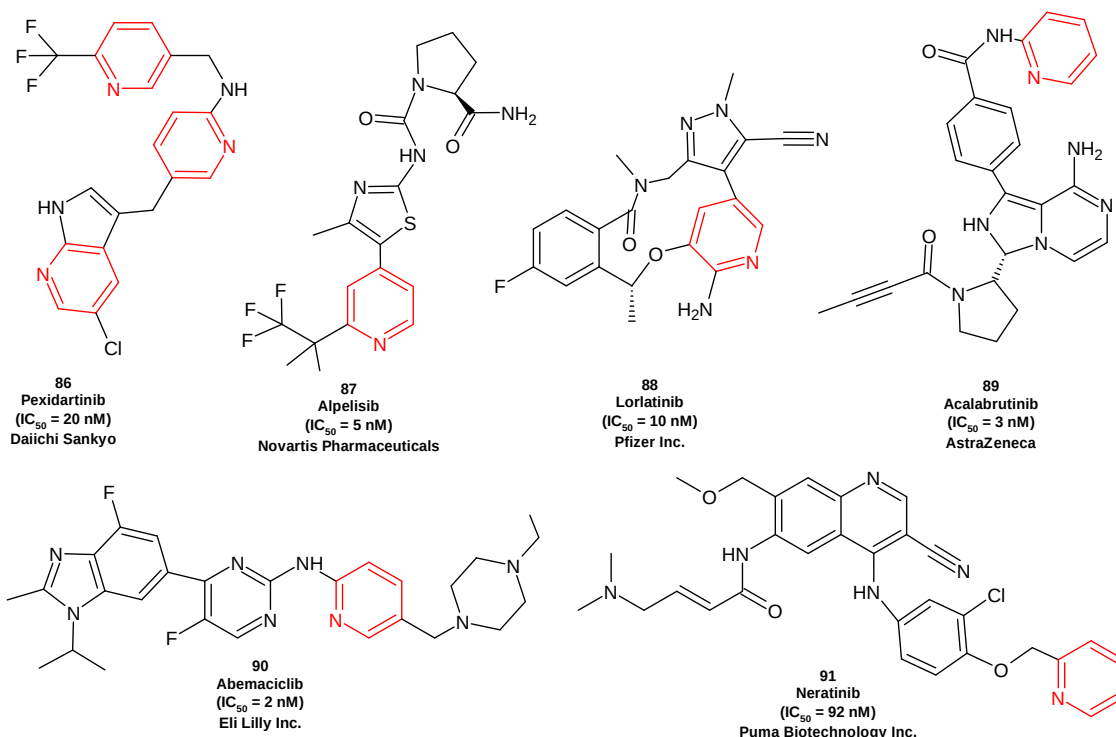
25. ábra: A Parkinson-kór potenciális gyógyszerei.

3.5 Rákellenes gyógyszerek és bioaktív vegyületek

A rák a közegészségügy egyik legnagyobb kihívásának számít. Az FDA adatbázisában nagyszámú piridint tartalmazó gyógyszer található (26., 27. ábra). Az utóbbi időben a kemoterápiás szerek hatékonyságát erősen korlátozza a tumorrezisztencia.^{55,56} Egy nagyon friss tanulmányban piridin és tiazol hibrid vegyületeket vizsgáltak Alqahtani és munkatársai. Ezek a hibridek (hidrazon-metil)fenoxi-acetamid intermediereket tartalmaztak, és az új vegyületeket citotoxikus potenciáljukat vizsgálták normál fibroblaszt sejtekkel (WI38), emlőrákkal (MCF7), gégerákkal (Hep2), prosztatárákkal (PC3) és májrákkal (HepG2) szemben.⁵⁷

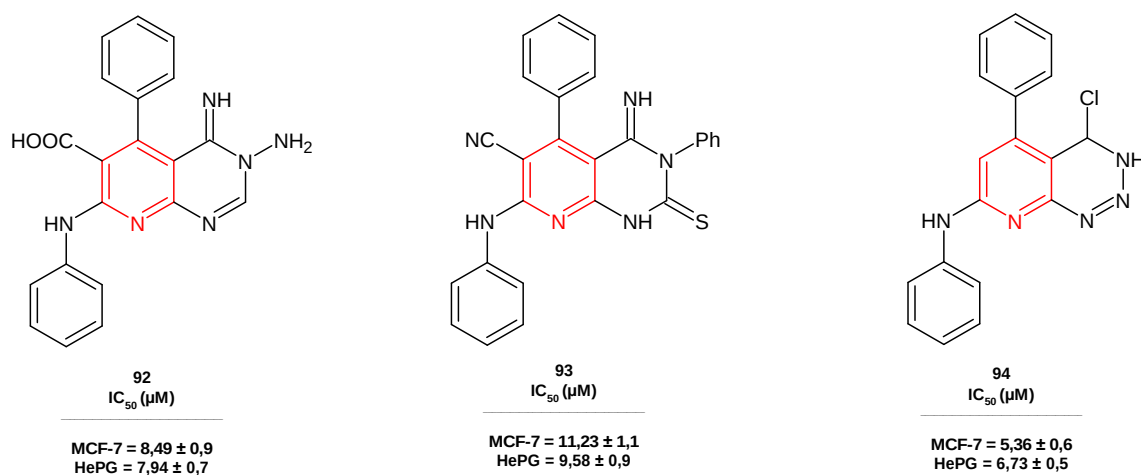


26. ábra: Piridint tartalmazó rákellenes gyógyszerek.



27. ábra: Kináz inhibitorok piridinvázzal.

Naglaa és munkatársai egy piridint tartalmazó rákellenes sorozat kifejlesztését javasolták. Az újonnan szintetizált vegyületeket in vitro növekedési vizsgálatoknak vetették alá emlőrák (MCF7) és humán hepatocelluláris karcinóma (HepG2) sejtvonalakkal szemben, amelyekkel szemben a legtöbbjük jelentős daganatellenes aktivitást mutatott (**92-94.** származékok, 28. ábra).⁵⁸



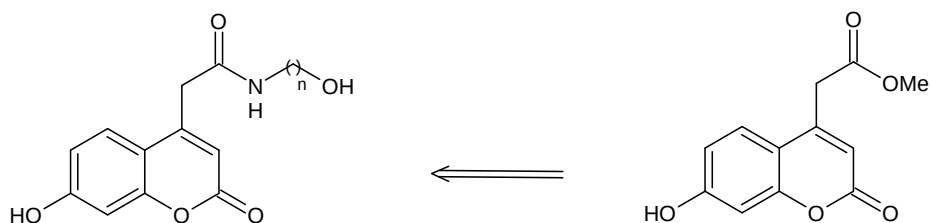
28. ábra: Piridint tartalmazó kondenzált heterociklusos származékok.

4 A munka célkitűzései

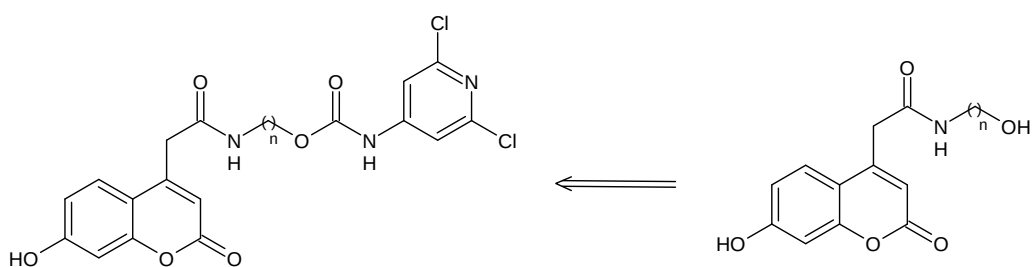
Dolgozatom célja egy irodalmi áttekintés összeállítása volt a piridin alapú ligandumokról, amelyek a farmakológiai aktivitásra gyakorolt kifejezett hatásuk miatt a legszélesebb körben használt heterociklusok közé tartoznak a gyógyszertervezésben, ami számos széles spektrumú terápiás szer kifejlesztéséhez vezetett.

Munkám kísérleti részében célom az N-(n-hidroxi-alkil)-2-(7-hidroxi-2-oxo-chromen-4-il)acetamidok **(a)**, [N-(n-hidroxi-alkil)-2-(7-hidroxi-2-oxo-chromen-4-il)acetamido]alkil-N-(2,6-diklórpíridin-4-il)karbamátok **(b)** szintézise, az újonnan szintetizált anyagok szerkezetének megerősítése 1D és 2D NMR módszerekkel, antiproliferatív aktivitás mérése különböző sejtvonalakon és fluoreszcencia spektroszkópiai értékek meghatározása.

(a)



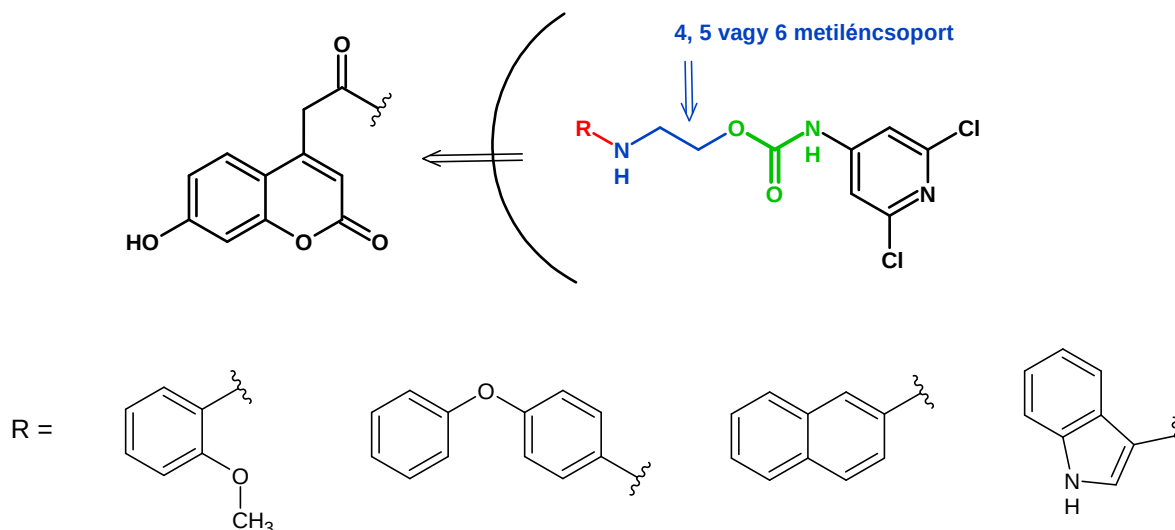
(b)



5 Eredmények és értékelés

Pandolfi et al.⁵⁹ karbamát-piridin-származékok sorozatát állították elő karbamát- vagy amidcsoporttal, amelyek potenciális kolinészterázgátló hatással rendelkeznek. Ezek a karbamát 2,6-diklór-4-aminopiridin-származékok nemkompetitív AChE-gátlóként viselkedtek, és képesek voltak visszafordítani a szkopolamin által kiváltott amnéziát patkányokban. Megállapították, hogy a 2,6-diklór-4-aminopiridin-származékok optimális kolinészteráz-aktivitásának eléréséhez a következő kulcsparaméterek szükségesek: az aromás/heteroaromás gyűrű jellege és az aromás gyűrű mérete.

A nagymértékű AChE-gátláshoz a 2,6-diklórpipridin jelenléte döntő fontosságú volt. Ezért ezen munka által inspirálva úgy döntöttünk, hogy a 2,6-diklórpipridin-származékokban (29. ábra) a fenil, 2-metoxifenil gyűrűt, az indol, naftil és 4-fenoxibenzil csoportokat egy másik heteroaromás molekulával, nevezetesen 7-hidroxi-2-oxo-chromen-4-il csoporttal helyettesítjük. Az általunk szintetizált vegyületek tervezésénél olyan új molekulák szintézisére összpontosítottunk, amelyek képesek kölcsönhatásba lépni a humán kolinészterázokkal és gátolni a β -amiloid aggregációt. Az AChE aktív katalitikus anionos helyéhez (CAS) és az AChE perifériás helyéhez (PAS) való egyidejű kötődés képességét a heteroaromás kumarin molekulát a 2,6-diklórpipridinnel összekötő megfelelő lánc hosszának kell biztosítania. Egyik célunk az is volt, hogy megvizsgáljuk a kumarin vázat a 2,6-diklórpipridinhez kötő lánc hosszának hatását a gátló hatásukra.

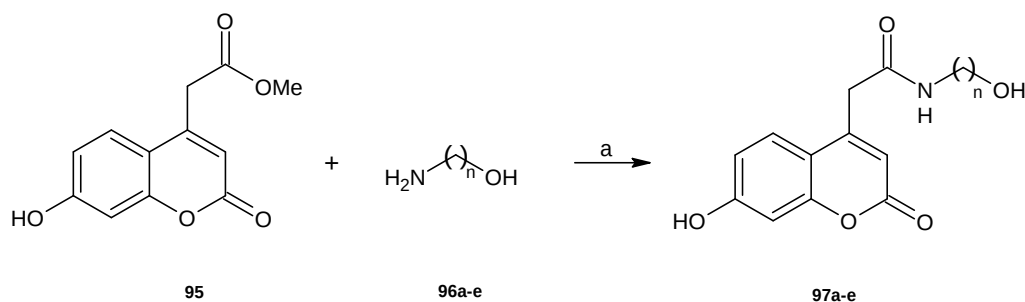


29. ábra: Új N-piridinil-O-alkil-karbamátok tervezése.

5.1 N-(n-hidroxi-alkil)-2-(7-hidroxi-2-oxo-króm-4-il)acetamidok szintézise 97a-e

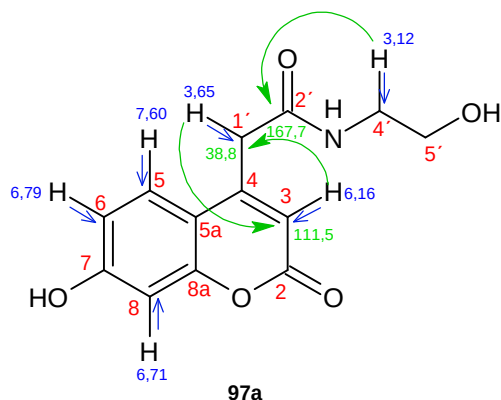
A **97a-e** acetamid intermediereket a metilészter ((7-hidroxi-2-oxo-2H-4-kromenil)ecetsav) (**95**) és a megfelelő aminoalkohol (**96a**: 2-aminoetán-1-ol, **96b**: 3-aminopropan-1-ol, **96c**: 4-aminobután-1-ol, **96d**: 5-aminopentán-1-ol és **96e**: 6-aminohexán-1-ol) CH₃CN-ben történő reakciójával állítottuk elő. A reakciót reflux alatt végeztük (**96a** 25 h; **96b** 25 h; **96c** 20 h; **96d** 20 h; **96e** 20 h). A reakció előrehaladását TLC kromatográfiával követtük nyomon. A nyers termékeket oszlopkromatográfiával tisztítottuk CH₂Cl₂:MeOH/9:1 vagy CHCl₃:MeOH/9:1 fázisban. A kromatográfiát követően az acetamidokat por alakban kaptuk 67% **96a**, 63% **96b**, 66% **96c**, 36% **96d**, 57,5% **96e** hozamban.

A szintetizált **97a-e** acetamidok szerkezetét 2D NMR spektroszkópiával, H-H COSY, HMBC, HSQC módszerekkel igazoltuk.



30. ábra: A **97a-e** acetamidok szintézise. Reagensok és reakciókörülmények: a) CH₃CN, 150 °C, 19 óra, 36-67%.

A szénspektrumokban a kumarin vázra jellemző csúcsok mellett megfigyeltünk egy, a karbonil szénatomra jellemző csúcsot is (C-2', C=O) 167,7 ppm-en. A megfelelő **97a-e** acetamid-származékok szerkezetének megerősítése HMBC kísérletek segítségével történt. Példaként az N-(2-hidroxietyl)-2-(7-hidroxi-2-oxo-chromen-4-il)acetamid (**97a**, 31. ábra) szerkezetének HMBC spektrumok alapján történő megerősítéséről számolok be. A HMBC kroszpíkek a H-4' proton a karbonilcsoport C-2' szénatomjával, a H-1' proton a C-3 szénatomjával, a H-3 protont pedig az alkilánc C-1' szénatomjával adták (31. ábra). Az alkilénlánc CH₂ csoportjai közötti HMBC átviteket a megfelelő acetamidszármazékokban is megfigyeltük.

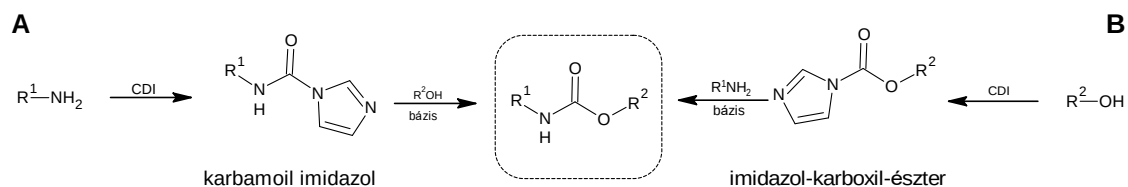


—→ HMBC átmenetek: ^{13}C NMR kémiai eltolódások (ppm)
 —→ HSQC átmenetek: ^1H NMR kémiai eltolódások (ppm).

31. ábra: Az N-(2-hidroxietyl)-2-(7-hidroxi--2-oxo-króm-4-il)acetamid (97a) esetében megfigyelt HMBC és HSQC jelátvitelek.

5.2 99c-e n-[[2-(7-hidroxi-2-oxo-króm-4-il)acetyl]amino]alkil-N-(2,6-diklórpiridin-4-il)karbamátok szintézise

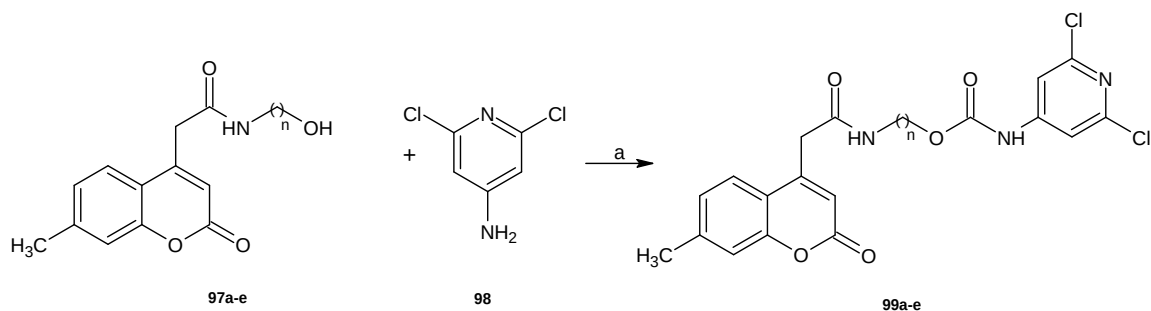
Két általános folyamatot ismerünk, amelyek a CDI reagens felhasználásával karbamátok képződéséhez vezetnek. Az egyik az elektrofil karbamoil-imidazol reakciója alkohollal (A módszer, 32. ábra), a másik pedig az amin nukleofil támadásán alapul az elektrofil alkoxikarbonil imidazonon (B módszer, 32. ábra).⁶⁰



32. ábra: A karbamátok CDI-vel történő előállításának lehetőségei.⁶⁰

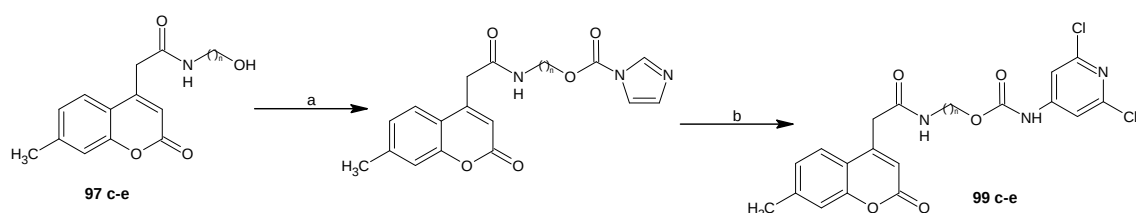
Ez a két megközelítés nagyobb hozamot biztosít a karbamátok előállítására, mint a szokásos oldószeres szintézismódszerek. Zöldkémiai szempontból a fő hátrányok a következők: a hagyományos szintetikus módszerek hátrányai, a felesleges reagensek és káros bázisok (pl. piridin, NaH, KOH stb.) használata, inert atmoszféra, hosszú reakcióidő (akár 24 óra), illékony szerves oldószerek, például acetonitril, toluol, DMF, THF használata mind a reakcióhoz, mind a feldolgozáshoz.

A **99c-e** karbamátok szintézisére a B módszert alkalmaztuk (33. ábra).



33. ábra: A **99c-e** acetamidokarbamátok szintézise. Reagensek és reakciókörülmények: a) ($n = 4-6$), CDI, K_2CO_3 , 135 perc, őrlés 30 Hz-en, 21-62 %.

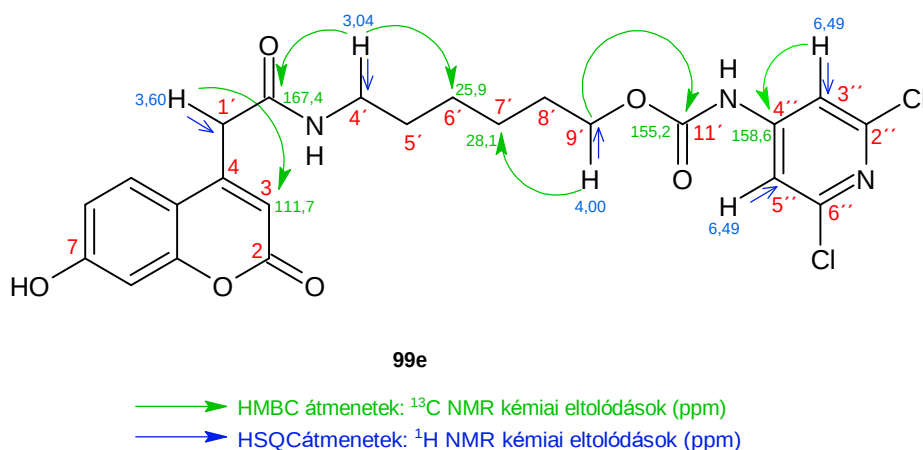
A reakció két lépésben zajlott (34. ábra). Az első lépésben a megfelelő **97**-es acetamidot és CDI-t 4 acélgolyó (2×4 mm, 2×6 mm) segítségével acélkamrában, 30 Hz-es frekvencián 45 percig őröltünk. A reakció előrehaladását TLC kromatográfiával követtük nyomon. Ebben a reakciólépésben kumarinoxi-karbonylimidazolium intermedierek keletkeztek. A második reakciólépésben ehhez a köztitermékhez 2,6-diklór-4-aminopiridint (**98**) és K_2CO_3 -t adtunk, és a reakciót őrölve folytattuk 90 percig 30 Hz-es frekvencián.



34. ábra: A **99c-e** acetamidokarbamátok szintézise. Reagensek és reakciókörülmények: a) CDI (2 ekv.), 45 perc, 30 Hz, 4 őrleőgolyó (2×4 mm, 2×6 mm), b) 4-amino-2,6-diklórpiridin, K_2CO_3 , 90 perc, 30 Hz.

A reakció befejezése után a megfelelő **99c-e** karbamátot CH_3CN -ben oldottuk. A reakcióelegyet 5%-os $KHSO_4$ -oldattal mostuk át a képződött imidazol eltávolítására, majd dietil-éterrel extraháltuk. Az elválasztás után a szerves réteget Na_2SO_4 segítségével szárítottuk. A **99c-e** karbamátokat ezt követően oszlopkromatográfiával izoláltuk CH_2Cl_2 :MeOH/9:1 vagy $CHCl_3$:MeOH/9:1 eluensben, por alakban, a következő hozamokban 21,3% **99c**, 62% **99d**, 55,1% **99e**.

Szerkezetüket 2D NMR spektroszkópiával igazoltuk.



35. ábra: HMBC és HSQC jelátvitelek 5-[(E)-(2-metoxifenil)metilénamino]pentil-N-(2,6-diklórpíridin-4-il)karbamátban (99e).

A HSQC kísérletek segítségével a szénatomokat hidrogénatomokhoz rendeltük. A szerkezet igazolásának példaként bemutatom a **99e** karbamát megfigyelt HMBC kísérlet eredményét. A karbonilcsoport szénatomját (C-2', $\text{C}=\text{O}$) 167,4 ppm-nél figyeltük meg. A **99c-e** származékok HMBC spektrumaiban a H-4' proton által a C=O csoport C-2' szénatomjával és az alkil-karbamátlánc C-6' szénatomjával kroszpíkeket figyeltünk meg (31. ábra). A CH_2 csoport protonjainak (H-9') HMBC átville a karbonilcsoport szénjével (C-11', $\text{C}=\text{O}$) szintén megfigyelhető volt a megfelelő karbamát-származékokban. A HMBC kroszpíkeket adtak a piridin mag H-3'' és H-5'' protonjai is a C-4 szénatommal. A megfelelő karbamátokban az alkilénlánc CH_2 -csoportjai közötti HMBC-átviteket is megfigyeltük.

5.3 N-(n-hidroxi-alkil)-2-(7-hidroxi-2-oxo-króm-4-il)acetamidok **97a-e** antiproliferatív aktivitása

Az N-(n-hidroxi-alkil)-2-(7-hidroxi-2-oxo-króm-4-il)acetamid **97a-e** intermediereket tíz humán tumorvonalon teszteltük, mégpedig: Jurkat (akut T-limfoblasztos leukémia), MDA-MB-231 (emlőmirigy adenokarcinóma), HCT116 (humán vastagbélrák), U87 (humán glioblasztóma), A2058 (humán melanoma), A549 (humán alveoláris adenokarcinóma), PATU8902 (primer humán hasnyálmirigy adenokarcinóma), HEPG2 (májrákos sejtvonal), HEK293 (humán embrionális vesesejtek), BJ-5ta (humán bőrfibroblasztok).

1. táblázat: Az N-(n-hidroxi-alkil)-2-(7-hidroxi-2-oxo-króm-4-il)acetamidok **97a-e** antiproliferatív aktivitása IC₅₀ értékekben kifejezve (μmol. l⁻¹)

IC ₅₀ a	JURK AT	MDA -MB- 231	HCT 116	U87	A 2058	A549	PATU 8902	HEPG2	HEK2 93	BJ-5ta ^b
97a	594,1	957,8	430,3	2479,4	4822,4	6329,6	2717,0	1326,6	1801, 1	937,2
97b	885,8	971,0	1843,4	1641,9	1565,0	1833,3	1593,1	1483,7	666,8	888,6
97c	599,4	553,6	689,7	849,5	3098,1	817,2	857,0	1612,3	618,1	1338,2
97d	646,1	614,2	1344,8	1237,6	634,3	1549,3	1473,0	3031,0	772,3	1073,9
97e	1179,3	909,1	1645,9	1359,0	1126,1	1545,8	955,1	2695,5	383,7	1263,5

a A tumorsejtek növekedési képességének 50%-ra való lassításához szükséges vegyület koncentrációja.

b Nem rákkeltő sejtvonal.

A vizsgált **97a-e** acetamidok aktivitását IC₅₀ értékekben adtuk meg, ami az adott vegyület azon koncentrációját jelenti, amely szükséges ahhoz, hogy a tumorsejtek növekedési képessége 50%-ra lassuljon a kezeletlen kontroll sejtvonalakhoz képest, μmol .l⁻¹ egységben. CisPt-t használtunk, mint referencia kemoterapeutikumot (JURKAT: 6,7; MDA-MB-231: 75,4; HCT 116: 98,4; A549: 119,3; BJ-5ta: 186,5).⁶¹

Az IC₅₀ értékek azt mutatták, hogy az acetamidok **97a-e** humán tumorsejtvonalakon (1. táblázat) nem mutattak antiproliferatív aktivitást, tekintettel arra, hogy a 100 μM-ig terjedő IC₅₀ értékű szerek számítanak ígéretesnek.

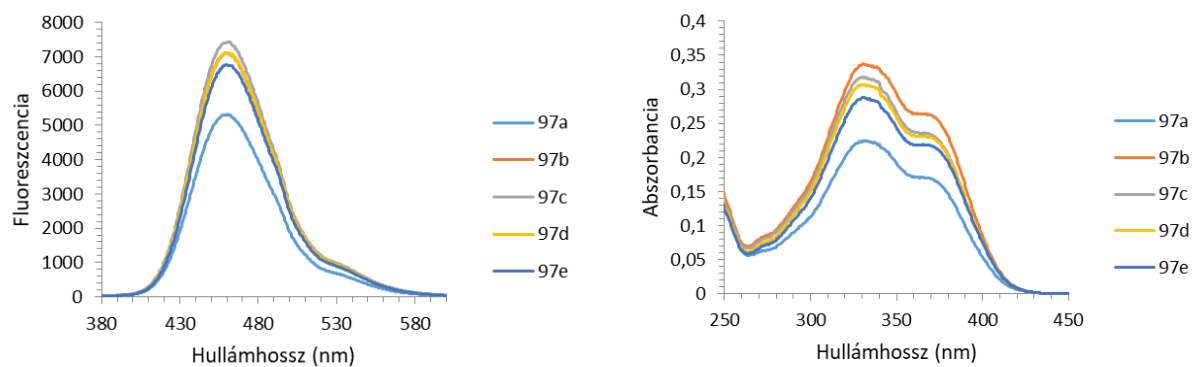
5.4 A 97a-e acetamidok fluoreszcenciája és UV-VIS spektroszkópiája

Az UV-VIS spektroszkópia az egyik fontos analitikai módszer, amellyel meghatározható, hogy egy anyag milyen hullámhosszon abszorbálja az UV (200-400 nm) vagy a látható (400-800 nm) sugárzást. Egyes kumarinszármazékok jellemző tulajdonsága, hogy képesek UV sugárzást elnyelni, ami jellegzetes kék fluoreszcenciát eredményez, amit izolálásukhoz és analízisükhöz használnak fel.⁶²

A kumarinok UV-spektrumában több abszorpciós csúcs jelenik meg. Abszorpciós sávjuk helyzetét és az egyes csúcsok intenzitását nagyban befolyásolja a kumarinvázon található szubsztituensek típusa, illetve helyzete.

A méréseket fluoreszcens spektrométerrel végeztük, és az UV-VIS tartományban végzett munka miatt 10 mm-es optikai úttal rendelkező kvarcküvetét használtunk. A hőmérsékletet a beépített Peltier-cella miatt folyamatosan 25 °C-on tartottuk. A **97a-e** acetamidok UV spektrumai 330-335 nm-es hullámhosszon mutattak abszorpciós maximumokat, további gyengébb csúcsokkal 320 nm-nél (32. ábra).

Célunk az lesz, hogy megvizsgáljuk, hogy a kumarin **99a-e** oldalláncára egy karbamátcsoport és 2,6-diklórpíridin bevezetése milyen hatással van az abszorpciós sáv helyzetének megváltozására.



36. ábra: A **97a-e** acetamidok fluoreszcencia- és UV VIS eredményei.

6 Kísérleti rész

Az olvadáspontokat (O.p.) Koffler-blokkban, korrekció nélkül határoztuk meg. Az ^1H és ^{13}C NMR spektrumokat Varian Mercury Plus NMR spektrométerrel mértük, amely ^1H esetében 400 MHz-en, ^{13}C esetében 100 MHz-en működött, belső standardként tetrametilszilánt (TMS) használtunk deuterált dimetilszulfidban (DMSO-d_6). A kémiai eltolódások (δ) ppm-ben, a kölcsönhatási állandók (J) pedig hertz-ben (Hz) vannak megadva. A proton- és szénjeleket COSY, DEPT, HSQC, HMBC kísérletek segítségével rendeltük hozzá.

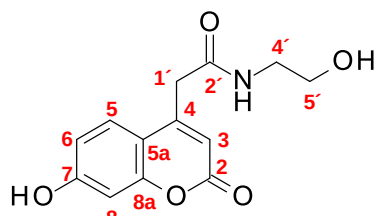
A reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával (TLC) követtük nyomon Macherey-Nagel Alugram ®Sil G/UV254 lemezeken. Az oszlopkromatográfiát a Merck cégtől származó Kieselgel 60 szilikagélen végeztük, 0,040-0,063 mm, 0,040-0,063 mm.

A mechanokémiai szintézist a RETSCH, GmbH, Haan, Németország, MM 500 nano oszcilláló golyósörlőben végeztük 10 ml-es acélkamrában (2 db Ø 4 mm-es és 2 db Ø 6 mm-es rozsdamentes acélgolyóval).

6.1 Általános eljárás N-(n-hidroxi-alkil)-2-(7-hidroxi-2-oxo-kromen-4-il)acetamidok szintézisére 97a-e

A (7-hidroxi-2-oxo-2H-4-kromenil)-ecetsav-metilésztert (**95**, 0,3 g, 1,23 mmol) CH₃CN-ben (15 ml) feloldottuk majd az oldatához hozzáadtuk a megfelelő aminoalkoholt (**96a-e** 5 mmol). A reakcióelegyet 19-26 órán keresztül refluxáltuk. A reakció előrehaladtát vékonyréteg kromatográfiával követtük nyomon. A kiindulási anyagok reakcióját követően az oldószert teljesen elpárologtattuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk CH₂Cl₂:MeOH (9:1) fázisban.

N-(2-hidroxietil)-2-(7-hidroxi-2-oxo-kromen-4-il)acetamid (**97a**)

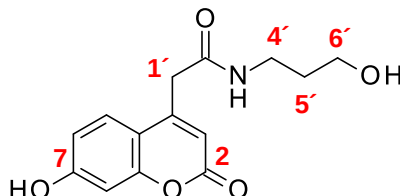


Hozam: 67 %, fehér por, O.p =170 – 175 °C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,12 (t, 1H, CH₂, H-4', J = 5,6 Hz), 3,40 (t, 2H, CH₂, H-5', J = 5,6 Hz), 3,65 (s, 2H, CH₂, H-1'), 6,16 (s, 1H, CH, H-3), 6,71 (s, 1H, CH, H-8), 6,79 (dd, 1H, CH, H-6, J = 2,4; 8,8 Hz), 7,60 (d, 1H, CH, H-5, J = 8,8 Hz), 8,26 (t, 1H, NH, H-3', J = 5,6 Hz), 10,52 (šs, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 38,8 (C-1'), 41,7 (C-4'), 59,7 (C-5'), 102,3 (C-8), 111,5 (C-3), 111,7 (C-5a), 112,9 (C-6), 126,8 (C-5), 151,4 (C-4), 155,0 (C-8a), 160,3 (C-2), 161,2 (C-7), 167,7 (C-2').

2-(7-hidroxi-2-oxo-kromen-4-il)-N-(3-hidroxipropil)acetamid (**97b**)

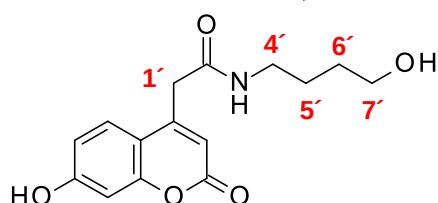


Hozam: 63 %, fehér por, O.p = 190 – 193 °C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,51-1,58 (m, 2H, CH₂, H-5'), 3,10 (t, 1H, CH₂, H-4', J = 5,6 Hz), 3,39 (t, 2H, CH₂, H-6', J = 5,6 Hz), 3,62 (s, 2H, CH₂, H-1'), 6,15 (s, 1H, CH, H-3), 6,72 (s, 1H, CH, H-8), 6,79 (dd, 1H, CH, H-6, J = 2,4; 8,8 Hz), 7,60 (d, 1H, CH, H-5, J = 8,8 Hz), 8,18 (t, 1H, NH, H-3', J = 5,6 Hz), 10,58 (šs, 1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 32,3 (C-5'), 36,1 (C-4'), 38,9 (C-1'), 58,3 (C-6'), 102,3 (C-8), 111,7 (C-3), 111,5 (C-5a), 112,9 (C-6), 126,7 (C-5), 151,3 (C-4), 155,0 (C-8a), 160,3 (C-2), 161,2 (C-7), 167,6 (C-2').

***N*-(2-hidroxibutil)-2-(7-hidroxi-2-oxo-króm-4-il)acetamid (97c)**

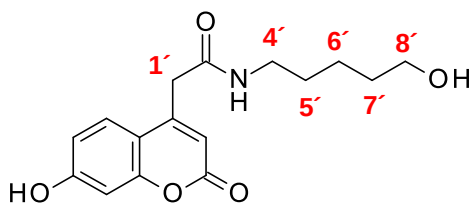


Hozam: 66 %, fehér por, O.p = 195 °C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,36-1,43 (m, 2H, CH₂, H-5', 6'), 3,07 (t, 1H, CH₂, H-4', J = 5,6 Hz), 3,37 (t, 2H, CH₂, H-7', J = 5,6 Hz), 3,62 (s, 2H, CH₂, H-1'), 6,14 (s, 1H, CH, H-3), 6,70 (s, 1H, CH, H-8), 6,78 (dd, 1H, CH, H-6, J = 2,4; 8,8 Hz), 7,58 (d, 1H, CH, H-5, J = 8,8 Hz), 8,20 (t, 1H, NH, H-3', J = 5,6 Hz), 10,58 (šs, 1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 25,7, 29,8 (C-5', 6'), 40,1 (C-4'), 38,7 (C-1'), 60,4 (C-7'), 102,3 (C-8), 111,4 (C-3), 111,6 (C-5a), 113,0 (C-6), 126,7 (C-5), 151,4 (C-4), 155,1 (C-8a), 160,3 (C-2), 161,5 (C-7), 167,4 (C-2').

2-(7-hidroxi-2-oxo-króm-4-il)-*N*-(5-hidroxipentil)acetamid (97d)

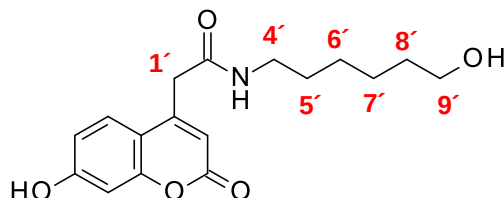


Hozam: 36 %, fehér por, O.p = 179 °C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,21-1,27 (m, 2H, CH₂, H-6'), 1,29-1,63 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂, H-5', 7'), 3,02 (t, 1H, CH₂, H-4', J = 5,6 Hz), 3,37 (t, 2H, CH₂, H-8', J = 5,6 Hz), 3,62 (s, 2H, CH₂, H-1'), 6,15 (s, 1H, CH, H-3), 6,71 (s, 1H, CH, H-8), 6,78 (dd, 1H, CH, H-6, J = 2,4; 8,8 Hz), 7,58 (d, 1H, CH, H-5, J = 8,8 Hz), 8,18 (t, 1H, NH, H-3', J = 5,6 Hz), 10,57 (šs, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 22,9; 28,8; 32,2 (C-5'-7'), 38,8 (C-1'), 40,2 (C-4'), 60,6 (C-8'), 102,3 (C-8), 111,5; 111,7 (C-3, 5a), 112,8 (C-6), 126,7 (C-5), 151,3 (C-4), 155,0 (C-8a), 160,3 (C-2), 161,2 (C-7), 167,4 (C-2').

N-(6-hidroxihexil)-2-(7-hidroxi-2-oxo-króm-4-il)acetamid (97e)

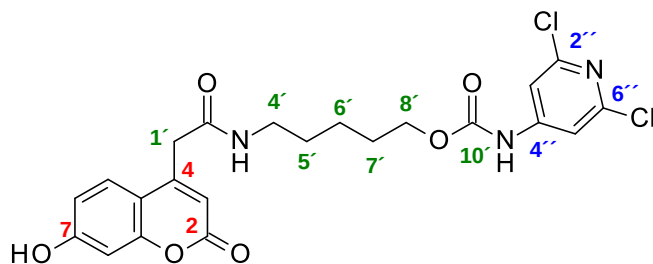


Hozam: 57,5 %, fehér por, O.p = 180 °C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,23-1,39 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂, H-6',7'), 1,36-1,39 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂, H-5',8'), 3,02 (t, 1H, CH₂, H-4', J = 5,6 Hz), 3,36 (t, 2H, CH₂, H-9', J = 5,6 Hz), 3,62 (s, 2H, CH₂, H-1'), 6,15 (s, 1H, CH, H-3), 6,71 (s, 1H, CH, H-8), 6,78 (dd, 1H, CH, H-6, J = 2,4; 8,8 Hz), 7,59 (d, 1H, CH, H-5, J = 8,8 Hz), 8,18 (t, 1H, NH, H-3', J = 5,6 Hz), 10,57 (šs, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 25,3; 26,3 (C-6',7'), 29,0 (C-5'), 32,5 (C-8'), 38,9 (C-1'), 39,0 (C-4'), 60,7 (C-9'), 102,3 (C-8), 111,5; 111,7 (C-3, 5a), 112,8 (C-6), 126,7 (C-5), 151,4 (C-4), 155,0 (C-8a), 160,3 (C-2), 161,2 (C-7), 167,4 (C-2').

5-[[2-(7-hidroxi-2-oxo-chromen-4-il)acetil]amino]pentil-N-(2,6-diklór-4-piridil)karbamát (99d)

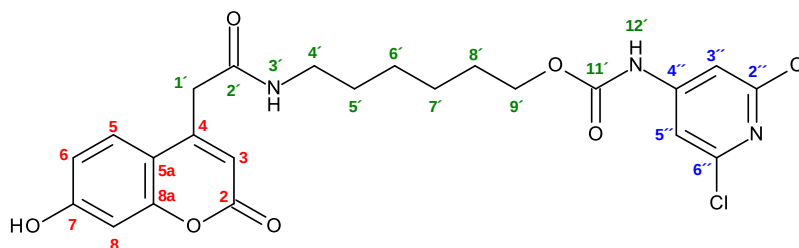


Hozam: 62 %, fehér por

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,23-1,31 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$, H-7'), 1,35 -1,45 (m, 2H, CH_2 , H-5'), 1,53 -1,60 (m, 2H, CH_2 , H-6'), 3,05 (t, 2H, CH_2 , H-4', $J = 6,4$ Hz), 3,62 (s, 2H, CH_2 , H-1'), 4,03 (t, 2H, CH_2 , H-8', $J = 6,8$ Hz), 6,15 (s, 1H, CH, H-3), 6,49 (s, 2H, $2 \times \text{CH}$, H-3'', 5''), 6,71 (s, 1H, CH, H-8), 6,79 (dd, 1H, CH, H-6, $J = 2,4; 8,8$ Hz), 7,59 (d, 1H, CH, H-5, $J = 8,8$ Hz), 8,20 (t, 1H, NH, H-3', $J = 5,8$ Hz), 10,57 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 22,4 (C-7'), 22,6 (C-5'), 27,8 (C-6'), 38,3 (C-4'), 38,6 (C-1'), 67,5 (C-8'), 102,3 (C-8), 106,5 (C-3'', 5''), 111,5; 111,7 (C-3, 5a), 112,8 (C-6), 126,7 (C-5), 149,2 (C-2'', 6''), 155,0; 155,2 (C-8a, 10'), 151,3 (C-4), 158,6 (C-4'), 160,3 (C-2), 161,2 (C-7), 167,5 (C-2').

6-[[2-(7-hidroxi-2-oxo-chromen-4-il)acetil]amino]hexil-N-(2,6-diklór-4-piridil)karbamát (99e)



Hozam: 55,1 %, fehér por

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,26-1,42 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$, H-5'-7'), 1,51-1,58 (m, 2H, CH_2 , H-8', $J = 6,8$ Hz), 3,04 (t, 2H, CH_2 , H-4', $J = 6,4$ Hz), 3,60 (s, 2H, CH_2 , H-1'), 4,00 (t, 2H, CH_2 , H-9', $J = 6,4$ Hz), 6,15 (s, 1H, CH, H-3), 6,49 (s, 2H, $2 \times \text{CH}$, H-3'', 5''), 6,71 (s, 1H, CH, H-8), 6,79 (dd, 1H, CH, H-6, $J = 2,4; 8,8$ Hz), 7,59 (d, 1H, CH, H-5, $J = 8,8$ Hz), 8,17 (t, 1H, NH, H-3', $J = 5,4$ Hz), 10,57 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 24,8; 25,9; 28,1 (C-5'-7'), 28,8 (C-8'), 38,6 (C-4'), 38,9 (C-1'), 67,4 (C-9'), 102,3 (C-8), 106,5 (C-3'', 5''), 111,5; 111,7 (C-3, 5a), 112,8 (C-6), 126,7 (C-5), 149,2 (C-2'', 6''), 155,0; 155,2 (C-8a, 11'), 151,3 (C-4), 158,6 (C-4'), 160,3 (C-2), 161,2 (C-7), 167,4 (C-2').

Összegzés

A piridin fontos heterociklusos szerves vegyület, amely nemcsak számos természetes anyag, hanem megannyi gyógyszer összetevője is. A piridin alapú ligandumok rendkívül sokféle biológiai potenciállal rendelkeznek, mivel a piridin váz jelentős mértékben befolyásolja a gyógyszerek farmakológiai tulajdonságait. Például hozzájárulhat a biológiai aktivitás fokozásához, a metabolikus stabilitás növeléséhez, a sejtekbe való áteresztőképesség javításához, valamint a fehérjekötődés szabályozásához is. A kereskedelemben kapható piridingyűrűket tartalmazó gyógyszereket antimikrobiális, vírusellenes, rákellenes, antioxidáns, vérnyomáscsökkentő, antidiabetikus, maláriaellenes, gyulladáscsökkentő, gyulladáscsökkentő, neurodegeneratív betegségek (Alzheimer-kór, Parkinson-kór) kezelésére és pszichofarmakológiai antagonistá szereként is használják.

Úgy határoztunk, hogy a 2,6-diklórpíridin fragmentumot egy rugalmas alkil-karbamát lánc segítségével kapcsoljuk a kumarin vázhoz. Abból a feltételezésből indultunk ki, hogy ez a két fragmentum képes lehet egyszerre kölcsönhatásba lépni az acetilkolinészteráz CAS és PAS aminosavmaradványaival. Így a vegyület potenciális AChE-gátlóként működhet, elősegítve az A β aggregációjának gátlását, miközben képes átjutni a vér-agy gáton (BBB).

A karbamátok szintéziséhez oszcilláló golyósörítőt használtunk (37. ábra), amely jelentősen csökkenti a káros oldószerek felhasználását és az energiafogyasztást – mindkettő a zöld kémia alapvető szempontjai közé tartozik. A mechanokémiai megközelítés során a kémiai reakciókat mechanikai energia, például súrlódás vagy őrlés segítségével hajtjuk végre, ezáltal kiváltva a gyakran mérgező és környezetszennyező oldószerek használatát. Ilyen módon új, különböző lánchosszúságú N-piridinil-O-alkil-karbamátokat (**99c-e**) állítottunk elő. A szintézishez alapvető kiindulási anyagként 2,6-diklór-4-aminopiridint és (7-hidroxi-2-oxo-2H-4-kromenil)ecetsav-metilésztert alkalmaztunk.

Az újonnan szintetizált **97a-e** acetamidok antiproliferatív hatásukat és spektroszkópai tulajdonságaikat is vizsgáltuk. Az acetamidok azonban nem mutattak ígéretes antiproliferatív aktivitást, mivel IC₅₀ értékük meghaladta a 100 μ M-t, ami az ígéretes vegyületekre vonatkozó küszöbérték. Az UV-VIS spektrumaikban ezek a

vegyületek 330–335 nm-en mutattak abszorpciós maximumot, emellett kisebb csúcsok is megfigyelhetők voltak 320 nm környékén.



37. ábra: Oszcilláló golyósőrlő RETSCH MM 500 nano - balra, 10 ml-es kamra reagensekkel 45 perc után - jobbra.

Felhasznált irodalom jegyzéke

1. Ling, Y.; Hao, Z.Y.; Liang, D.; Zhang, C.L.; Liu, Y.F.; Wang, Y. The Expanding Role of Pyridine and Dihydropyridine Scaffolds in Drug Design. *Drug Des. Devel. Ther.* **2021**, *15*, 4289-4338
2. Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B. Synthesis of pyridine and dihydropyridine derivatives by regio- and stereoselective addition to *N*-activated pyridines. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (5), 2642–2713. doi:10.1021/cr200251d
3. Wang, L.; Bharti, K. R.; Pavlov, P.F.; Winblad, B. Small molecule therapeutics for tauopathy in Alzheimer's disease: walking on the path of most resistance. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *209*, 112915. doi:10.1016/j.ejmech.2020.112915
4. Jubete, G.; Puig de la Bellacasa, R.; Estrada-Tejedor, R.; Teixidó, J.; Borrell, J.I. Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones: synthesis and biomedical applications. *Molecules.* **2019**, *24* (22), 4161. doi:10.3390/ molecules24224161
5. Mammoliti, O.; Palisse, A.; Joannesse, C. et al. Discovery of the S1P2 antagonist GLPG2938 (1-[2-Ethoxy-6-(trifluoromethyl)-4-pyridyl]-3-[[5-methyl-6-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)pyrazol-4-yl]pyridazin-3-yl]methyl]urea), a preclinical candidate for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Med. Chem.* **2021**, *64* (9), 6037–6058. doi:10.1021/ acs.jmedchem.1c00138
6. Ran, K.; Zeng, J.; Wan, G. et al. Design, synthesis and biological evaluations of a series of Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinone derivatives as novel selective FGFR inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *220*, 113499. doi:10.1016/j.ejmech.2021.113499
7. Yerragunta, V.; Patil, P.; Anusha, V.; Kumaraswamy, T.; Suman, D.; Samhitha, T. Pyrimidine and its biological activity: a review. *PharmaTutor.* **2013**, *1*(2), 39–44.

-
8. Hamada, Y. Role of Pyridines in Medicinal Chemistry and Design of BACE1 Inhibitors Possessing a Pyridine Scaffold. In *Pyridine*. Pratima, P.; Ed.; *IntechOpen*: London, UK, **2018**; ISBN 978-1-78923-423-7
 9. Comins, D.L.; Higuchi, K.; Young, D.W. Dihydropyridine preparation and application in the synthesis of pyridine derivatives. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2013**, *110*, 175–235. doi:10.1016/B978-0-12-408100-0.00006-9
 10. Coffinier, D.; Kaim, E.L.; Grimaud, L.; Ruijter, E.; Orru, R.V.A. A new multicomponent reaction for the synthesis of pyridines via cycloaddition of azadienes and ketenimines. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*(23), 3023–3025. doi:10.1016/j.tetlet.2011.04.007
 11. Zakharychev, V.V.; Kuzenkov, A.V.; Martsynkevich, A.M. Good pyridine hunting: a biomimic compound, a modifier and a unique pharmacophore in agrochemicals. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*(12), 1491–1516. doi:10.1007/s10593-020-02843-w
 12. Neely, J.M.; Rovis, T. Pyridine synthesis by [4 + 2] cycloadditions of 1-azadienes: hetero-Diels Alder and transition metal-catalysed approaches. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*(8), 1010–1015. doi:10.1039/C4QO00187G
 13. Wan, J.P.; Liu, Y. Recent advances in new multicomponent synthesis of structurally diversified 1,4-dihydropyridines. *RSC Adv.* **2012**, *2*(26), 9763. doi:10.1039/c2ra21406g
 14. Lin, S.X.; Curtis, M.A.; Sperry, J. Pyridine alkaloids with activity in the central nervous system. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28* (24), 115820. doi:10.1016/j.bmc.2020.115820
 15. Pennington, L.D.; Moustakas, D.T.; The necessary nitrogen atom: a versatile high-impact design element for multiparameter optimization. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*(9), 3552–3579. doi:10.1021/acs.jmedchem.6b01807

-
16. Vanotti, E.; Amici, R.; Bargiotti, A. et al. Cdc7 kinase inhibitors: pyrrolopyridinones as potential antitumor agents. 1. Synthesis and structure–activity relationships. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*(3), 487–501. doi:10.1021/jm700956r
17. Zheng, X.; Bauer, P.; Baumeister, T. et al. Structure-based identification of ureas as novel nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) inhibitors. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*(12), 4921–4937. doi:10.1021/jm400186h
18. Hong, S.P.; Liu, K.G.; Ma, G. et al. Tricyclic thiazolopyrazole derivatives as metabotropic glutamate receptor 4 positive allosteric modulators. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*(14), 5070–5081. doi:10.1021/jm200290z
19. Huang, H.; Degnan, A.P.; Balakrishnan, A. et al. Oxazolidinone-based allosteric modulators of mGluR5: defining molecular switches to create a pharmacological tool box. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*(17), 4165–4169. doi:10.1016/j.bmcl.2016.07.065
20. Andersen, J.B.; Engeland, A.; Owe, J.F.; Gilhus, N.E. Myasthenia gravis requiring pyridostigmine treatment in a national population cohort. *Eur. J. Neurol.* **2010**, *17*(12), 1445–1450. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03089.x
21. Hsu, K.H.K. Thirty years after isoniazid. *JAMA.* **1984**, *251*(10), 1283. doi:10.1001/jama.1984.03340340023018
22. Westlake, E.K.; Campbell, E.J.M. Effects of aminophylline, nikethamide, and sodium salicylate in respiratory failure. *BMJ.* **1959**, *1*(5117), 274–276. doi:10.1136/bmj.1.5117.274
23. Raghuramulu, N.; Srikantia, S.; Rao, B.; Gopalan, C. Nicotinamide nucleotides in the erythrocytes of patients suffering from pellagra. *Biochem. J.* **1965**, *96*(3), 837–839. doi:10.1042/bj0960837
-

-
24. Lister, B.J.; Poland, M.; DeLapp, R.E. Efficacy of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.* **1993**, *95*(2), 2–9. doi:10.1016/0002-9343(93)90390-B
25. Basco, L.; Gillotin, C.; Gimenez, F.; Farinotti, R.; Bras, J. In vitro activity of the enantiomers of mefloquine, halofantrine and enpiroline against *Plasmodium falciparum*. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1992**, *33*(5), 517–520. doi:10.1111/j.1365-2125.1992.tb04081.x
26. Castellan, P.; Marchioni, M.; Castellucci, R. et al. Abiraterone acetate for early stage metastatic prostate cancer: patient selection and special considerations. *Ther. Clin. Risk. Manag.* **2018**, *14*, 2341– 2347. doi:10.2147/TCRM.S159824
27. Ahmed, M.; Rocha, J.B.T.; Corrêa, M. et al. Inhibition of two different cholinesterases by tacrine. *Chem. Biol. Interact.* **2006**, *162*(2), 165– 171. doi:10.1016/j.cbi.2006.06.002
28. Walan, A.; Bader, J.P.; Classen M. et al. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N. Engl. J. Med.* **1989**, *320*(2), 69–75. doi:10.1056/NEJM198901123200201
29. Leoni, A.; Frosini, M.; Locatelli, A. et al. 4-Imidazo[2,1-b]thiazole-1,4-DHPs and neuroprotection: preliminary study in hits searching. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *169*, 89–102. doi:10.1016/j.ejmech.2019.02.075
30. de Los Ríos, C., Marco-Contelles, J. Tacrines for Alzheimer’s disease therapy. III. The PyridoTacrines. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *166*, 381–389. doi:10.1016/j.ejmech.2019.02.005
31. Xu, D.; Sun, D.; Wang, W. et al. Discovery of pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives as potent Axl inhibitors: design, synthesis and biological evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *220*, 113497. doi:10.1016/j.ejmech.2021.113497
-

-
32. Jian, Y.; Hulpia, F.; Risseuw, M.D.P. et al. Synthesis and structure activity relationships of cyanopyridone based anti-tuberculosis agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *201*, 112450. doi:10.1016/j.ejmech.2020.112450
33. Zhang, Y.; Pavlova, O.A.; Chefer, S.I. et al. 5-substituted derivatives of 6-halogeno-3-((2-(S)-azetidiny)methoxy)pyridine and 6-halogeno-3-((2-(S)-pyrrolidinyl)methoxy)pyridine with low picomolar affinity for $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor and wide range of lipophilicity: potential probe. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*(10), 2453–2465. doi:10.1021/jm030432v
34. Yang, G-Z.; Shang, X-F.; Cheng, P-L. et al. Facile three-component synthesis, insecticidal and antifungal evaluation of novel dihydropyridine derivatives. *Molecules.* **2018**, *23*(10), 2422. doi:10.3390/molecules23102422
35. Abdelriheem, N.; Ahmad, S.; Abdelhamid, A. Synthesis of some new Thieno[2,3-b]pyridines, Pyrimidino[4',5':4,5]thieno[2,3-b] pyridine and pyridines incorporating 5-bromobenzofuran-2-yl moiety. *Molecules.* **2015**, *20*(1), 822–838. doi:10.3390/molecules20010822
36. Jo, Y.W.; Im, W.B.; Rhee, J.K.; Shim, M.J.; Kim, W.B.; Choi, E.C. Synthesis and antibacterial activity of oxazolidinones containing pyridine substituted with heteroaromatic ring. *Bioorganic. Med. Chem.* **2004**, *12*(22), 5909–5915. doi:10.1016/j.bmc.2004.08.025
37. Sun, N-B.; Fu, J-Q.; Weng, J-Q.; Jin, J-Z.; Tan, C-X.; Liu, X-H. Microwave assisted synthesis, antifungal activity and DFT theoretical study of some novel 1,2,4-triazole derivatives containing the 1,2,3-thiadiazole moiety. *Molecules.* **2013**, *18*(10), 12725–12739. doi:10.3390/molecules181012725
38. Mu, J.X.; Shi, Y.X.; Wu, H.K. et al. Microwave assisted synthesis, antifungal activity, DFT and SAR study of 1,2,4-triazolo[4,3-a] pyridine derivatives containing hydrazone moieties. *Chem. Cent. J.* **2016**, *10*(1), 50. doi:10.1186/s13065-016-0196-6
-

-
39. Wei, L.J.; Tan, W.Q.; Zhang, J.J. et al. Synthesis, characterization, and antifungal activity of Schiff bases of inulin bearing pyridine ring. *Polymers (Basel)*. **2019**, *11*(2), 371.doi:10.3390/polym11020371
40. Elshemy, H.A.H.; Zaki, M.A.; Mohamed, E.I.; Khan, S.I.; Lamie, P.F. A multicomponent reaction to design antimalarial pyridyl-indole derivatives: synthesis, biological activities and molecular docking. *Bioorg Chem*. **2020**, *97*, 103673. doi:10.1016/j.bioorg.2020.103673
41. Xue, J.; Diao, J.S.; Cai, G.B. et al. Antimalarial and structural studies of pyridine-containing inhibitors of 1-deoxyxylulose-5-phosphate reductoisomerase. *ACS. Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*(2), 278–282. doi:10.1021/ml300419r
42. El-Sayed, W.A.; Khalaf, H.S.; Mohamed, S.F.; Hussien, H.A.; Kutkat, O.M.; Amr, A.E. Synthesis and antiviral activity of 1,2,3-triazole glycosides based substituted pyridine via click cycloaddition. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*(10), 2444–2453. doi:10.1134/S1070363217100279
43. Xu, S.; Rouzer, C.A.; Marnett, L.J. Oxicams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life*. **2014**, *66* (12), 803–811. doi:10.1002/iub.1334
44. Lombardino, J.G.; Lowe, J.A. The role of the medicinal chemist in drug discovery - then and now. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2004**, *3*(10), 853–862. doi:10.1038/nrd1523
45. Finch, J.S.; DeKornfeld, T.J. Clonixin: a clinical evaluation of a new oral analgesic. *J. Clin. Pharmacol. New Drugs*. **1971**, *11*(5), 371–377.

-
46. Thirumurugan, P.; Mahalaxmi, S.; Perumal, P.T. Synthesis and antiinflammatory activity of 3-indolyl pyridine derivatives through one-pot multi component reaction. *J. Chem. Sci.* **2010**, *122*(6), 819– 832. doi:10.1007/s12039-010-0070-3
47. Hart, R.G.; Pearce, L.A.; Ravina, B.M.; Yalcho, T.C.; Marler, J.R. Neuroprotection trials in Parkinson's disease: systematic review. *Mov. Disord.* **2009**, *24*(5), 647–654. doi:10.1002/mds.22432220.
48. Li B.; Yang Y.; Wang Y. et al. Acetylation of NDUFV1 induced by a newly synthesized HDAC6 inhibitor HGC rescues dopaminergic neuron loss in Parkinson models. *iScience.* **2021**, *24*(4), 10 2302. doi:10.1016/j.isci.2021.102302
49. Stephenson, J.; Nutma, E.; van der Valk, P.; Amor, S. Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. *Immunology.* **2018**, *154*(2), 204–219. doi:10.1111/imm.12922
50. Norat, P.; Soldozy, S.; Sokolowski, J.D. et al. Mitochondrial dysfunction in neurological disorders: exploring mitochondrial transplantation. *NPJ. Regen. Med.* **2020**, *5*(1), 22. doi:10.1038/s41536-020- 00107-x
51. Durães, F.; Pinto, M.; Sousa, E. Old drugs as new treatments for neurodegenerative diseases. *Pharmaceuticals.* **2018**, *11*(2), 44. doi:10.3390/ph11020044
52. Birks, J.; López-Arrieta, J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2002**. doi10.1002/14651858.CD000147
53. Bai, D.L.; Tang, X.C.; He, X.C. Huperzine A. A potential therapeutic agent for treatment of Alzheimer's disease. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*(3), 355–374. doi:10.2174/0929867003375281

-
54. Abdel-Latif, N.A.; Sabry, N.M.; Mohamed, A.M.; Abdulla, M.M. Synthesis, analgesic, and antiparkinsonian profiles of some pyridine, pyrazoline, and thiopyrimidine derivatives. *Monatshefte für Chemie*. **2007**, *138*(7), 715–724. doi:10.1007/s00706-007-0656-8
55. Ling, Y.; Gao, W-J.; Ling, C. et al. β -Carboline and N-hydroxycinnamamide hybrids as anticancer agents for drugresistant hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *168*, 515–526. doi:10.1016/j.ejmech.2019.02.054
56. Dai, H.; Huang, M.; Qian, J. et al. Excellent antitumor and antimetastatic activities based on novel coumarin/pyrazole oxime hybrids. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *166*, 470–479. doi:10.1016/j.ejmech. 2019.01.070
57. Alqahtani, A.M.; Bayazeed, A.A. Synthesis and antiproliferative activity studies of new functionalized pyridine linked thiazole derivatives. *Arab. J. Chem.* **2021**, *14*(1), 102914. doi:10.1016/j. arabjc.2020.11.020
58. Mahmoud, N.F.H.; El-Sewedy, A. Facile synthesis of novel heterocyclic compounds based on pyridine moiety with pharmaceutical activities. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, (9), 1–14. doi:10.1002/ jhet.3881
59. Harvey, R. G.; Cortex, C.; Ananthanarayan, T. P.; Schmolka, S. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3936.
60. Kostova, I.; Raleva, S.; Genova, P.; Argirova, R. *Bioinorg. Chem. Appl.*, **2006**, 68274.
61. Moffet, R. S. *J. Med. Chem.*, **1964**, *7*, 446.
62. Al-Haiza, M. A.; Mostafa, M. S.; El-Kady, and M. Y. *Molecules*, 2003, *8*, 275.
63. Musiciki, B.; Periers, A. M.; Laurin, P.; Ferroud, D.; Benedetti, Y.; Lachaud, S.; Chatreaux, F.; Haesslein, J. L.; LLtis, A.; Pierre, C.; Khider, J.; Tessol, N.; Airault, M.; Demasse, J.; Dupuis-Hamelin, C.; Lassaigne, P.; Bonnefoy, A;
-

-
- Vicat, P.; Klich, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 1695.
64. Fylaktakidou, K. C.; Hadipavlou-Litina, D. J.; Litinas, K. E.; Nicolaides, D. N. *Curr. Pharm. Des.*, **2004**, *10*, 3813.
65. Jung, J.; Kin, J.; Park, O. S. *Synth. Commun.*, **2001**, *31*, 1195.
66. Wang, Z.; Hara, K.; Dan-oh, Y.; Kasada, C.; Shinpo, A.; Suga, S.; Arakawa, H. Sugihara, H. J. *Phys. Chem. B*, **2005**, *109*, 3907.
67. Madhavan, G. R; Balraju, V.; Malleshasm, B.; Chakrabarti, R.; Lohray, V. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 2547.
68. Lanzillotto, M.; Konnert, L.; Lamaty, F.; Martinez, J.; Colacino, E. Mechanochemical 1,1'-Carbonyldiimidazole-Mediated Synthesis of Carbamates. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, **2015**, *3*(11), 2882–2889. doi:10.1021/acssuschemeng.5b00819
69. Kello, M.; Goga, M.; Kotorova, K.; Sebova, D.; Frenak, R.; Tkacikova, L.; Mojzis, J. Screening Evaluation of Antiproliferative, Antimicrobial and Antioxidant Activity of Lichen Extracts and Secondary Metabolites In Vitro. *Plants*, **2023**, *12*, 611. <https://doi.org/10.3390/plants12030611>