

Glikopeptid antibiotikumok...OTKA T046744 zárójelentés

Négyszögsav-dimetilészterrel az antraciklin-antibiotikumok (adriamicin, daunomicin, carminomicin) amid-félésztereit állítottuk elő védőcsoportok alkalmazása nélkül. Ezen molekulákban az L-daunozamin 3'-helyzetű primer aminocsoportja és a négyszögsavészter között kovalens félamid kötés jött létre. Ezúton, elvileg olyan biokonjugátumok szintetikus előállítására nyílt lehetőség, melyekben a célfelismerő egység és a hatásért felelős antibiotikum molekula egymáshoz kovalens kötéssel kapcsolódik. Az így kapott, reaktív, vinilamid szerkezetű észterekkel, szimmetrikus antibiotikum diméreket, diamidokat stb.. szintetizáltunk. (*Bioorg.Med. Chem. Letters*, 2004) A módszer ezen antibiotikum család újabb alosztályának kifejlesztéséhez vezetett. Az említett antibiotikumok négyszögsav-amidésztereiből alifás és aromás primer és szekundér aminokkal, aminosavakkal, peptidokkal, aminodezoxi-cukrokkal—szelektív reakcióban—új aszimmetrikus diamid-származékokat szintetizáltunk. (*J.Antibiotics*, 2005). A kontrol Daunorubicin[®] HL-60 sejteken mért IC₅₀=0.12 μM értékével összevethető volt a daunomicin-L-leucil-négyszögsavdiamid és a megfelelő D-galaktózamin-származékra meghatározott IC₅₀=0.18 és 0.22 μM adatai. Az egyik daunomicin-dimér pedig aktívnak bizonyult az MCF-7 humán emlő adenocarcinoma sejtekre, de hatása nem érte el az Epirubicinét (Farmorubicin[®]) Újabb az adriamicin(SA-17) származékot jelentős sárgaláz és dengue-vírus ellenes hatásának találtuk.

A négyszögsavészterek minden olyan mono- vagy oligoszacharid származék acilezésére alkalmazhatók, melyek valamilyen helyzetben primer vagy szekundér aminocsoportot hordoznak. Így az eljárást aminodezoxi-cukrokra és alditolokra, aminosavakra és glikozilaminokra is kiterjesztettük, amely lehetőséget kínál új aminoglikozid (ciklitol) antibiotikumok és speciális horgony (linker, spacer) vegyületek előállítására. (*Chemistry Letters*, 2007) Az ilyen úton készült gyógyszerek és glikokonjugátumok vízoldhatóságát jelentősen sikerült növelnünk.

Módszert dolgoztunk ki a glikopeptid (eremomicin, risztocetin, vankomicin, teikoplanin) antibiotikumok hidrogén-fluoridos deglikozilezésére. Részletes NMR-vizsgálattal megállapítottuk az aglikonok teljes ¹H, ¹³C és ¹⁵N jel hozzárendelését. Tanulmányoztuk a négyszögsav-dimetilészterrel nyert antibiotikum és aglikon-amidészterek, valamint ezekből különböző (alifás, aromás stb...) aminokkal képzett aszimmetrikus diamidok tulajdonságait. A módosított szerkezetű antibiotikumok esetében a szubsztitúció helyét elektropray tömegspektroszkópiai módszerrel igazoltuk. (*J.Antibiotics*, 2006) Vizsgáltuk az előállított vegyületeknek a MR és GRE baktériumokra valamint influenza vírusokra kifejtett hatását. Az *in vitro* SAR tanulmányok azt mutatták, hogy a szintetizált új vegyületeink közül az aglikorisztocetinnel és fenil-benzil-csoporttal szubsztituált ciklobuténdion-származékunk (8e) bizonyult a legaktívabbnak. Ez a vegyület az A/H1N1, A/H3N2 és B influenza vírusokra 0.4 μM koncentrációban (szelektivitás index ≥50) egyaránt hatott, így vetekszik az Oseltamivir-al. A Ribavirin és Amantadin aktivitását pedig több nagyságrenddel felülmúlta. (*Antiviral Research*, 2009)

Az A-risztocetin hátrányos haematológiai mellékhatásának (trombocytopenia) elkerülése céljából N-metoxi-PEG-il-, N-β-D-glükopiranozil-, és N-β-D-mannozil-tioureido-aglikorisztocetin szintetizáltunk. Ezek egyike sem indukálta a trombocytá aggregációt ellentétben az A-risztocetinnel. Közülük az N-β-D-mannozil-származék MRSA-val szembeni hatása megegyezett az A-risztocetinnel, míg a VRE és TSE aktivitása felülmúlta a vankomicint és az A-risztocetint. (*J.Antibiotics*, 2007).

Az antibiotikumok tömeges mezőgazdasági (állattenyésztés, növényvédelem) felhasználása nagyban hozzájárult a patogén baktériumok antibiotikum rezisztenciájához. Ezért indokolt, hogy mezőgazdasági célokra olyan mikrobiális eredetű alternatívákat találjunk, melyeket nem alkalmaznak a humán gyógyászatban. Egy fonálféreggel szimbiózisban élő *Xenrhabdus ssp. Var. Bicornutus* (bélbaktérium) tenyészetéből adszorpciós műgyantás eljárással hatóanyag koncentrátumot preparáltunk. Ebből további HPLC tisztítással egy heptapeptidet izoláltunk, melynek Edmann-lebontás alapján a szerkezete: X-Arg-Arg-Arg-Leu-Arg (X még ismeretlen)

A hatóanyagot előzetes bel és külföldi vizsgálatok alapján az alma-félék tüzelhalását okozó *Erwinia amylovora*-val és mastitis-el szemben hatásosnak találták. (*J. Appl. Microbiology*, 2008, 2009)