



**INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, UNIVERSITY OF SZEGED**

**Head: Professor Loránd Kiss PhD**

**SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM GYÓGYSZERKÉMIAI INTÉZET**

**Igazgató: Dr. Kiss Loránd egyetemi tanár**

**✉ : [kiss.lorand@pharm.u-szeged.hu](mailto:kiss.lorand@pharm.u-szeged.hu)**

**☎ : (36-62) 54-5561 fax: (36-62) 54-5705**

**📍 : H-6720 Szeged, Eötvös u. 6., Hungary**

**🌐 : <http://www.pharm.u-szeged.hu/gyki>**



## **Bírálat Dr. Volk Balázs „Nitrogéntartalmú heterociklusos gyógyszerjelölt vegyületek előállítása és vizsgálataik” c. MTA Doktori értekezéséről**

Volk Balázs diplomája megszerzése óta az Egis Gyógyszergyár Zrt., illetve annak jogutódja, a Servier Gyógyszergyár munkatársaként az originális gyógyszerkutatás területén tevékenykedik, élvezve az ipari kutatás előnyeit és elfogadva annak a tudományos eredmények publikációjában érezhető hátrányait egyaránt. Munkásságát számos nagy presztízsű díjjal ismerték el: többek között Zemplén Géza-díj (2011), Akadémiai-Szabadalmi Nívódíj (2013), Jedlik Ányos-díj (2018).

Értekezésében a 3-mono-, illetve diszubsztituált oxindolok, oxindol-kaboxamidok, 1,3-diazaoxindolok, benzotiadiazin-dioxidok és benzotiadiazepin-dioxidok farmakológia vezérelt előállításairól, szintéziseikre és vizsgálataikra vonatkozó optimalizációs kísérleteiről, és az előállított új vegyületek hatás-szerkezet összefüggéseiről számol be.

Az értekezés 139 oldal terjedelmű, az érdemi eredményeket tekintve öt jól elkülönülő fejezetből áll. A „Bevezetés és célkitűzések” részt az általában megszokottól eltérően nem követi „Irodalmi áttekintés”, ami azonban az egyes témafejezetek különbözősége okán érthető és elfogadható. Helyette a jelölt az egyes fejezetekben tekinti át a legfontosabb irodalmakat, amely így előnyösen követhető, de a tagolódás hiánya miatt hátránya is van. A másodiktól a hatodik fejezetig tárgyalja a szerző az eredményeit. A hetedik fejezet egy rövid „Összefoglalás”, egyben ez jelenti az értekezés legfontosabb téziseinek megfogalmazását is. A nyolcadik fejezet a 212 db hivatkozást tartalmazó irodalomjegyzék.

Az értekezés alapjául 26 db, jórészt a Jelölt első szerzőségével megjelent, magas impakt faktorú angol nyelvű közlemény, és 7 db szabadalom szolgál. Itt jegyzem meg, hogy célszerű lett volna a közleményeket abban a bontásban is megadni, hogy melyek szolgálnak az értekezés alapjául, melyek az értekezéssel összefüggő egyéb, és melyek az értekezés témájától független közleményei. Utóbbiak jól mutatják/mutatnák a jelölt szerteágazó kutatási tevékenységét. A bírálónak egyszerre van könnyű és nehéz feladata ezen értekezés bírálatával: a megjelent cikkek, szabadalmak száma és minősége garancia a minőségi munkára, a magas színvonalra, ugyanakkor a disszertáció logikusan, de meglehetősen tömören felépített mű.

Az alkalmazott egységes irodalom stílus és számozás érthető, de abból a szempontból hátrányos, hogy sokszor nem egyszerű elválasztani az irodalmi anyagot/hivatkozást a saját eredményektől. Főleg, hogy az általános irodalmi áttekintés fejezet helyett, igaz hogy egyes alfejezetekben van szeparált irodalmi kitekintés, sokszor egymást követi váltakozva az irodalmi példa és a saját munka.

Az értekezés további formai szempontjairól általánosan elmondható, hogy rendkívül igényesen megszerkesztett és gépelt munkáról van szó. Rendkívül kevés elgépelést, vagy fogalmazásbeli kisebb hibát találhat csak a bíráló. Példa értékűen szépek az ábrák szerkesztései is, egyedül néhány ábráról mondható el, hogy hatalmas információ tartalma, zsúfoltsága miatt nehezen áttekinthető és értelmezhető, és talán szerencsésebb lett volna „több adagra bontva” bemutatni/tárgyalni. Ilyen például a 46., a 86. és a 89. ábra.

A táblázatok általában jól szerkesztettek és áttekinthetőek, egyedül a 45. oldal, 4. táblázat esetén nem túl szerencsés a sötétzöld alapon fekete betűk alkalmazása, mely nehezzé teszi az adatok olvasását.

A „**Bevezetés**” röviden tárgyalja a jelölt szakmai életútjának kapcsolódását az értekezés témájához. Talán itt szerencsés lett volna a négy alapvegyület felsorolásán túl kicsit részletesebb témakijelöléseket, célkitűzéseket megadni.

Az értekezés legnagyobb terjedelmű fejezete, a **2. fejezet** az oxindolok szelektív mono- és dialkilezési reakcióit tárgyalja, illetve ezen vegyületek továbbalakítási lehetőséget vizsgálja, különös tekintettel a hatásvezérelt molekulafejlesztésre.

A jelölt és munkatársai oxindolok C(3) helyzetű szelektív mono- és dialkilezésére dolgoztak ki minden korábbinál hatékonyabb eljárásokat, melyeket sikeresen alkalmaztak 5-HT<sub>7</sub> receptorhoz szelektíven nagy affinitást mutató vegyületcsalád kifejlesztéséhez. Túl a farmakokinetikai adatok által vezérelt molekulafejlesztésen, a potenciális farmakonok metabolikus útjait is sikeresen tárták fel.

Különösen ötletesnek tartom a **2.5.3. alfejezetben** leírt 7-alkilezési reakciókat, melyek felfedezése gyakorlatilag a szerendipiti fogalomkörébe tartozik. Dicséri a jelölt és munkatársai nagyfokú témaérzékenységét, hiszen a gyakran a nem ipari környezetben kutatóknál egy 89%, pláne 95% termelésnél a legkevésbé sem foglalkozunk egy max. 5% minor termékkel, itt pedig ennek

izolálása és szerkezet felderítése, majd mechanizmus magyarázata egy új kiterjesztéséhez vezetett a vegyületsaládnak.

A **2.6. fejezet** 20.ábrája, illetve az azt megelőző szöveg számomra kicsit zavaró volt annyiban, hogy egy általános ábra magyarázata (7-ből **6** és **9** lehetséges keletkezése) és egy egyedi reakció lefutás kicsit összemosódott (**6a**, **9a**, utóbbi mint főtermék). Talán jobb lett volna az általános ábra után egy külön bekezdésben tárgyalni a kivételt.

A 3,3-diszubsztituált oxindolok szintézisének kidolgozását követően nagyszámú, kiváló 5-HT<sub>7</sub>/5-HT<sub>1A</sub>, ill. 5-HT<sub>7</sub>/α<sub>1</sub>-AR szelektivitással rendelkező arilpiperazin szerkezeti elemet tartalmazó vegyület szintézisét valósították meg. Számos esetben enantiomertiszta gyógyszerjelölteket is előállítottak.

E gyógyszerjelölt molekulák metabolizmusának vizsgálata során hatékony módszert dolgoztak ki a primer metabolitok szerkezetének valószínűsítésére, HPLC retenciós idők alapján.

#### **Kérdések a 2. fejezetben leírtakhoz:**

- 1) A 2.5. fejezetben leírt 3-alkilezési reakciókban alkalmazott Ra-Ni katalizátor alkalmazása mennyire elfogadott a gyógyszeriparban?
- 2) A 2.5.2. fejezetben leírt, 3-(ω-hidroxialkil)oxindolok előállítása során lát-e lehetőséget a terminális hidroxilcsoport oxidációjára és esetleges dimer képződésre? Találtak-e esetleg erre utaló jeleket?
- 3) A 2.8.5. fejezetben bemutatott módszert mennyire látja általánosan használhatónak kémiai szerkezettől függetlenül metabolit szerkezet előrejelzésére?
- 4) A 2.8.6. fejezetben a 46. oldal második bekezdésben szerepel, hogy az egyes enantiomerek hatása a FST tesztben mindkét esetben gyengébbnek bizonyult, mind a racém vegyületé. Erre van-e valamilyen magyarázat, hiszen meglehetősen furcsa?
- 5) Ugyancsak érdekes és értékes része az értekezésnek a <sup>11</sup>C radioligandumok kifejlesztése (2.8.7.). Mi lehetett az oka a **32s** esetén az egyébként klasszikusnak mondható O-alkilezési eljárások sikertelenségének?

A **3. fejezetben** az oxindol-karboxamidok előállításának vizsgálata során teljes kinetikai vizsgálatnál kisebb számítási időt igénylő ún. Systems Chemistry módszerrel olyan számítási eljárást dolgoztak ki, amely bizonyítottan alkalmas magyarázni (és esetlegesen prediktálni) az etoxi- és fenoxikarbonil-csoport eltérő reaktivitását. Míg azonban a fenti, 3.2. alfejezet célkitűzései

világosak, az 1,3-dikarboxamidok előállításának konkrét célja nem ennyire nyilvánvaló az olvasó számára, itt érdemes lett volna konkrétan megfogalmazni a miértet is. Ugyanakkor a 48. ábrán bemutatott egy-edényes szintézis utat nagyon ötletesnek tartom.

6) A 46. (kicsit zsúfolt) ábrával kapcsolatban felmerülő kérdés, hogy nem figyeltek-e meg az adott körülmények között esetleges transzamidálódást?

A **4. fejezetben** leírtak szerint új, az irodalomban ismertnél lényegesen hatékonyabb eljárást dolgoztak ki 1,3-diazaoxindolok szintézisére és optimalizált szintézis utakat fejlesztettek ki az 5-alkil származékok előállítására. Ez a fejezet is rendkívül logikusan végigvitt reakcióutakat, változatosan szubsztituált 1,3-diazaoxindolok előállítását (gyakran alternatív szintézisutakon keresztül) mutatja be rendkívül logikusan felépítve.

7) Mi az oka, hogy az 53. ábra első lépése során a 2 napos, 59%-os kitermelésű, majd a következő lépésben a 3 napos 55%-os reakcióutat alkalmazták, szemben az 51. ábrán bemutatott, lényegesen egyszerűbbnek és gyorsabbnak tűnő irodalmi út helyett?

Az **5. fejezetben** új eljárásváltozatokat dolgoztak ki a 4-es helyzetben szubsztituátlan benzotiadiazin-dioxidok szintézisére. Sikeresen valósították meg az alapvegyületek tervezett N(2) pozícióban, illetve 2,3-pozícióban történő alkilezését, továbbá az N(3) atomon alkilezett mezoionos vegyületcsalád felfedezésével a 3-alkilszármazékokat is sikerült előállítaniuk. A 4-metil analogonok esetében egy érdekes gyűrűszűkülési reakciót figyeltek meg, mely reakciót további 4-szubsztituált származékokra is sikerrel terjesztették ki, illetve a reakció lehetséges mechanizmusára is javaslatot tettek.

A **6. fejezet** első felében új eljárás kidolgozásáról számol be 4- és/vagy 5-szubsztituált ftalidok N,N-diizopropilbenzamidok orto helyzetű litiálásán alapuló előállítására, melyek kulcsintermedierjei a végcélként megfogalmazott benzotiadiazepin-dioxidok szintézisének. Sikeresen oldották meg a különböző diszubsztituált savamidszármazék litiálása során fellépő irányítási problémákat is.

A ftalid kulcsintermedierekből kiindulva új eljárást dolgoztak ki a 2,3,4-benzotiadiazepin-2,2-dioxid célvegyületek szintézisére, melyek számos esetben erős kötődést mutattak az 5-HT<sub>2A</sub> és 5-HT<sub>2C</sub> receptorokon, valamint jelentős anxiolitikus hatást mutattak in vivo patkánymodelleken.

Megállapították, hogy a benzotiadiazepin-dioxidok bázikus körülmények között melegítve gyűrűszűkülési reakciókban vesznek részt, szulfonokat, illetve szultinokat eredményezve. Elméleti kémiai számításokkal sikeresen magyarázták a reakciók mechanizmusát.

8) Mi a véleménye, illetve ismert-e a gyűrűszűküléssel kapott szulfonoknak, illetve szultinoknak valamilyen farmakológiai hatása? Lehet-e a jövőben használni ezt a meglepő és érdekes reakciót potenciális farmakonok fejlesztésére vagy csupán elméleti kémiai érdekességgel bírnak?

9) A szultin diasztereomerek keletkezése során megállapítható volt-e bármilyen szabályszerűség/irányítási elv a diasztereoizomer aránnyal kapcsolatban?

Összefoglalva a dolgozat eredményeit egyértelműen kijelenthetem, hogy Dr. Volk Balázs disszertációja egy rendkívül tehetséges, az ipari gyógyszerkutatás minden aspektusát kiválóan ismerő, ugyanakkor az „akadémiai” felfedező alap kutatás sajátos területén is otthonosan mozgó ambíciózus kutató munkája. Mind mennyiségében, mind minőségében messzemenően kielégíti az MTA doktori cím megszerzéséhez szükséges követelményeket. A mű valamennyi tételét elfogadom új tudományos eredményként, azokat Dr. Volk Balázs saját eredményeinek ismerem el és sikeres védés esetén támogatom a jelöltnek az „MTA Doktora” cím odaítélését.

Szeged, 2020. január 28.

Tisztelettel,



dr. Szakonyi Zsolt

egyetemi tanár, az MTA doktora