

## **Richter munkatársak tudományos közleményei XI.**

### **1. Ács Péter, Müller Ernő, Czira Gábor, Mahó Sándor, Perreira Mariette, Kollár**

**László:**

#### **Facile synthesis of 12-carboxamido-11-spirostenes via palladium-catalyzed carbonylation reactions**

***Steroids, 71, 875-879 (2006)***

A szerzők 12-karboxamido- és 11-spirosztén származékokat állítottak elő enyhe körülmények között a megfelelő 17-jód-11-én származékokból palládium-katalizált karbonilezési reakcióval. A jód-alkén származékokat 12-ketoszteroidok (hekogenin) hidarazonná való alakítása és ennek bázis jelenlétében jóddal való kezelése útján állították elő.

### **2. Bényei Gyula, Jalsovszky István, Demus Dietrich, Prasad Krishna, Rao Shankar, Vajda Anikó, Jákli Antal, Fodor-Csorba Katalin:**

#### **First liquid crystalline cuneane-caged derivatives: a structure-property relationship study**

***Liquid Crystals, 33, 689-696 (2006)***

A szerzők először számolnak be eddig még nem ismert kuneánvázat tartalmazó három vegyületcsaládról, melyek kubánvázis folyadékkristály molekulák izomerizációja útján is előállíthatók és ugyancsak folyadékkristály tulajdonságokkal rendelkeznek. Optikai polarizációs mikroszkóppal, DSC-vel és röntgen diffrakcióval vizsgálták e vegyületek mezofázisait és fázisátalakulásait.

### **3. Borbás Tímea, Jun Zhang, Matt A. Cerny, Likó István, John R. Cashman:**

#### **Investigation of structure and function of a catalytically efficient variant of the human flavin-containing monooxygenase form 3**

***Drug Metab. Disp., 34, 1995-2002 (2006)***

A szerzők biokémiai módszerekkel és homológia modellezéssel vizsgálták a gyógyszermetabolizmusban részt vevő flavin-monooxygenáz enzimek 360. pozíciójában irányított mutációval létrehozott, természetben is előforduló variánsait. Megállapították, hogy a 360-as pozícióban elhelyezkedő aminosav meghatározó szerepet játszik az enzim hőstabilitásában, aktivitásában és a FAD kötésében. A variánsok többsége a vad típusú enzimhez képest kisebb, míg a 360Pro variáns nagyobb hőstabilitást és enzimaktivitást mutatott.

**4. Borbás Tímea, Benko Bernadett, Dalmadi Balázs, Szabó Imola, Tihanyi Károly:  
Insulin in flavin-containing monooxygenase regulation. Flavin-containing  
monooxygenase and cytochrome P450 activities in experimental diabetes.  
*Eur. J. Pharm. Sci.*, **28**, 51-8 (2006)**

Kísérletesen kialakított diabeteszben a metabolizmusban jelentős szereppel bíró hepatikus FMO1 és intesztinális CYP3A aktivitások jelentősen megváltoznak. A megváltozott paraméterek inzulin kezelés hatására normalizálódnak illetve a normálhoz közelítenek. Az aktuális hepatikus FMO és intesztinális CYP3A aktivitások korrelálnak a vér glükóz koncentrációjával. Az inzulin csak diabeteszes állatban van hatással az FMO és CYP aktivitására, egészséges állatokban nem. Az inzulin gén expressziót szabályozó faktornak bizonyult diabéteszben.

**5. Boros Éva, Bertha Ferenc, Czira Gábor, Feller Antal, Fetter József, Kajtár-Peredy Mária, Simig Gyula:**

**Regioselective Reactions of Mesyloxymethylazetidines with Nucleophiles  
I. Cleavage of the Azetidinone Ring, Azetidinone-aziridine Ring  
Transformations**

*J. Heterocyclic Chem.*, **43**, 87-94 (2006)

A szerzők 4-meziloxometil-azetidin-2-on származékok különböző nukleofil reagensekkel megvalósított reakcióit vizsgálták. A szubsztrátokat szekunder aminokkal reagáltatva a várt (N,N-diszubsztituált aminometil)-azetidin-2-on származékokat izoláltak jó termeléssel. Nukleofilként nátrium-metoxidot és ammóniát alkalmazva a laktám gyűrű felnyílt, és helyettesített aziridin származékok képződését tapasztalták. A gyűrűtranszformációval képződő termékek potenciális karboxipeptidáz A inhibitorok.

**6. Boros Éva, Bertha Ferenc, Czira Gábor, Feller Antal, Fetter József, Kajtár-Peredy Mária, Simig Gyula:**

**Synthesis of Aminomethylazetidines. Regioselective Reactions of  
Mesyloxymethylazetidines with Nucleophiles II.**

*J. Heterocyclic Chem.*, **43**, 371-388 (2006)

A szerzők két szintézisutat fejlesztettek ki helyettesített 2-aminometil-azetidin származékok előállítására. 4-Meziloximetil-azetidinon származékokat regioszelektíven szekunder aminokkal reagáltattak, majd az azetidinon gyűrűt azetidinné redukálták. Az 1-aril-4-oxo-

azetidín-2-karboxiamidok Lewis-sav mellett történő redukciója a várt azetidinek mellett királis tetrahidro-kinolinokat is szolgáltatottak.

#### **7. Bölskey Hedvig:**

**Ergot Alkaloids and their Synthetic Derivatives, 108-131 oldal**

**Ibogamine/Catharanthine-type Indole Alkaloids Parts I, II, 38-48, 49-70 oldal**

**Vinblastin-type Indole-Indoline Alkaloids and their Derivatives, 71-107 oldal**

Fejezetek V.G. Kartsev (szerk.): *Selected Methods for Synthesis and Modification of Heterocyclic Compounds, Volume 4, The Chemistry and Biological Activity of Natural Indole Systems, Part 1* InterBioScreen Ltd. Moscow (2005) című könyvében.

#### **8. Bölskei Hedvig, Tarnawa István, Kocsis Pál:**

**Voltage gated sodium channel blockers 2001-2006: an overview**

***Med. Chem. Res.*, 15, 39-41(2007)**

A cikk a Current Trends in Drug Discovery Research Symposiumon (2007. február 17-21. Lucknow, India) elhangzott plenáris előadásnak a rövid kivonata. Ebben a szerzők a kémiai szerkezetnek, illetve a terápiás területnek megfelelően ismertették a jelenleg forgalomban levő, illetve a fejlesztés alatt álló nátrium csatorna modulátorokat, a szabadalmi helyzetet, a fejlesztés fő irányait, az alcsatorna szelektív illetve az állapotfüggő hatású blokkolókat.

#### **9. Deák Katalin, Takács-Novák Krisztina, Tihanyi Károly, Noszál Béla:**

**Physico-chemical profiling of antidepressive sertraline: Solubility, ionisation, Lipophilicity**

***Me.I Chem.*, 2, 385-389 (2006)**

A sertralin modell értékű gyógyszer: agyi koncentrációja kb. 40-szer magasabb a plazma koncentrációjánál kísérleti állatban. A vér/agy gáton át történő rendkívül jó penetrációs képességét valószínűleg a poláros interakciókra való hajlamának hiányával magyarázhatjuk, amit alátámaszt az a tény, hogy oktanolban és ciklohexánban mért megoszlási hányadosa egyenlő. ( $\Delta \log P = \log P_{\text{oct}} - \log P_{\text{ch}} = 0$ )

#### **10. Evgenov, O. V., C. J. Busch, N.V. Evgenov, R. Liu, B. Petersen, G. E. Falkowski Pethő Beáta, Vas Ádám, K. D. Bloch, W. M. Zapol, F. Ichinose:**

**Inhibition of phosphodiesterase 1 augments the pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in awake lambs with acute pulmonary hypertension**

*J. Am. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **209**, L723-L729 (2006)

A szerzők a heveny pulmonális hypertonia báránymodelljén tanulmányozták az NO és a specifikus foszfodiészteráz 1 ( PDE1 ) gátló vinpocetine hatását valamint a PDE1 izoenzimek expresszióját. A PDE1 izoenzimek jól kimutathatók voltak a bárány pulmonális érfalban. A vinpocetine intravénás infúziós adása önmagában nem gyakorolt hatást a pulmonális vérnyomásra, míg az inhalált NO csökkentette azt. Az NO inhalációt követően adva azonban a vinpocetin tovább fokozta a pulmonális értágulást és következményes tenziócsökkenést valamint a transzpulmonális cGMP szint emelkedést anélkül, hogy a szisztémás keringést befolyásolta volna. A szerzők először mutatták ki, hogy a PDE1 szelektív gátlása fokozza az inhalált NO terápiás hatását a pulmonális hypertonia báránymodellén.

**11. Farkas Attila, Acsai Károly, Tóth András, Dézsi László, Orosz Szabolcs, Forster Tamás, Csanády Miklós, Papp Gyula, Varró András, Farkas András:**

**Importance of extracardiac  $\alpha_1$ -adrenoceptor stimulation in assisting dofetilide to induce torsade de pointes in rabbit hearts**

*Eur. J. Pharmacol.*, **537**, 118-125 (2006)

A szerzők Langendorff szerint perfundált nyúlshíven intra- ill. extrakardiális  $\alpha_1$ -adrenoceptor stimuláció szerepét vizsgálták dofetilide (a reporalizációs időt megnyújtó szer) által indukált torsade de pointes aritmia kialakulásában. Sem a kamrafal tartós mechnikai ingerrel aktivált feszülése, sem a kamrai  $\alpha_1$ -adrenoceptorok methoxamine (100 nM) általi stimulációja, illetve a kettő kombinációja sem segítette dofetilide (100nM) aritmogén hatását. Az eredmények arra utalnak, hogy a dofetilide-indukálta torsade de pointes kialakulását extrakardiális  $\alpha_1$ -adrenoceptorok ingerületbe jutása segíti elő.

**12. Farkas Sándor:**

**Silperisone: A centrally acting muscle relaxant**

*CNS Drug Reviews*, **12**, 218-235 (2006).

A szerző átfogóan összegzi a tolperizon analóg silperizon preklinikai (farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai) és humán Fázis I vizsgálatának eredményeit. A silperizon egy szilícium tartalmú szerves vegyület, mely a tolperizonhoz (Mydetonhoz) hasonló centrális izomlazító tulajdonságokkal rendelkezik, ugyanakkor mellékhatás profilja és farmakokinetikája – hosszabb hatástartammal és jobb orális hasznosulással – kedvezőbbek.

A hatásmechanizmus vizsgálatok szerint a silperizon kombinált neuronális nátrium- és kalcium-csatorna blokkolással hat a gerincvelői reflexekre. Sajnos a silperizon elbukott a krónikus toxikológiai vizsgálatokon, de példája rámutat nátrium- és kalcium-csatorna blokkolók terápiás alkalmazhatóságára spasztikus kórképek kezelésében.

**13. Horváth Anita, Skoda-Földes Rita, Mahó Sándor, Berente Zoltán, Kollár László:  
Facile ring opening of 2,3-epoxy-steroids with aromatic amines in ionic liquids.**

*Steroids, 71, 706-711 (2006)*

A szerzők vizsgálták a szteroid epoxidok nukleofil addíciós reakcióit anilinnel ionfolyadékokban. Míg alifás aminovegyületekkel az addíció problémamentesen végrehajtható, aromás aminovegyületek hasonló reakciói szinte megoldhatatlan feladatot jelentenek. A munka elemzi az egyes ionfolyadékok alkalmasságát, a reakciók sztereo- és regioszelektivitását, valamint egy összehasonlítást nem ionfolyadékban végrehajtott reakcióval.

**14. Kalaus György, Tóth Flórián, Greiner István, Kajtár-Peredy Mária, Gömörý Ágnes, Hazai László, Szántay Csaba:**

**Synthesis of vinca alkaloid and related compounds 103. Recognition of an unexpected reaction and its application in building the aspidospermane skeleton. Simple synthesis of 15beta-hydroxyvincadifformine**

*Heterocycles, 68, 257-270 (2006)*

A szerzők a korábban kidolgozott vázkialakítási stratégia alapján kísérleteket végeztek a címbeli célmolekula kialakítására egy alkalmasan megválasztott benzoát-észterrel. Mivel az így kialakított egyik intermedier instabilnak bizonyult, a stabilabb acetát-észterrel folytatták a további munkát, bízva abban, hogy ezzel a vegyülettel is megoldható majd az alkilezés. Meglepetésükre az acetát-csoport eliminációja is lezajlott. Erre alapozva módosították eredeti elképzelésüket és eljutottak a célként kitűzött alkaloidhoz.

**15. Keserű György Miklós, Makara Gergely:**

**Hit discovery and hit-to-lead approaches**

*Drug Discovery Today, 11, 741-748 (2006)*

A gyógyszerkutató programok kémiai kiindulópontjának azonosítása számos módszerrel megoldható a hagyományos nagy áteresztőképességű teszteléstől (HTS) az affinitásszűrésen keresztül a fragmens alapú és számítógépes megközelítésekig. A szerzők saját és irodalmi

adatok alapján arra a következtetésre jutották, hogy a kémiai kiindulópontok száma és minősége szoros összefüggésben van az azonosításra használt módszerekkel. A cikk összefoglalja az ipari gyógyszerkutatásban a kiindulópont azonosítására alkalmazott módszereket és elemzi ezek teljesítőképességét, illetve korlátait.

A cikket a szerkesztőbizottság 2007 júniusában Editor's Choice levélben promocionálta és a letöltés költségeit átvállalta.

**16. Németh Balázs, Wéber Csaba, Veszprémi Tamás, Gáti Tamás, Demeter Ádám:  
Carbon Protonation of 2,4,6-Triaminopyrimidines: Synthesis, NMR Studies,  
and Theoretical Calculations**

*J. Org. Chem.* **71**, 4910-4918 (2006)

A közlemény a 2,4,6-triamino-pirimidin származékok szintézisét és protonálódását tárgyalja. A szerzők meglepő módon az ismert gyűrűs N(1) nitrogénen történő protonálódás mellett a pirimidin gyűrű C(5) szénatomján történő protonálódást figyelték meg NMR spektroszkópiával. Egyes származékoknál a C(5) protonálódás teljes mértékű, stabilis szigma komplexeket eredményezve. Az elméleti számítások (B3LYP/cc-pVDZ) a vizsgált vegyületek kísérletileg megfigyelt protonálódási sajátságaival teljes mértékben összhangban vannak.

**17. Polgár Tímea, Keserű György Miklós:**

**Ensemble docking into flexible active sites. Critical evaluation of FlexE  
against JNK-3 and  $\beta$ -secretase**

*J. Chem. Inf. Modeling*, **46**, 1795-1805 (2006)

A szerkezet alapú gyógyszertervezés egyik legnagyobb kihívása az indukált illeszkedés, amikor a ligandum kötődésének hatására a receptor konformációja megváltozik. Ez a probléma különösen élesen jelentkezik a szerkezet alapú virtuális szűrés során, ahol a szűrt adatbázisok mérete a konformációváltozás figyelembevételét jelentősen megnehezíti. A FlexE, egy ígéretes módszer e probléma kezelésére, így a módszer teljesítőképességét több flexibilis fehérjecélpont esetén is vizsgáltuk. Vizsgálataik alapján a szerzők megállapították, hogy a módszer csak kis kiterjedésű flexibilis hurkok esetén alkalmazható sikerrel, viszont kiválóan alkalmas kisebb változások, így különböző protonálódási állapotok figyelembevételére.

A cikk 2006 harmadik negyedében az Amerikai Kémiai Társaság nyilvántartása szerint a folyóiratból hatodik leggyakrabban letöltött cikk volt.

## **18. Pozsgai Imre:**

### **Szupravezető röntgendetektorok**

***Fizikai Szemle 4, 109-113 (2006)***

A szupravezetésen alapuló röntgendetektorok 0,1K hőmérséklet alatt működnek. Egyesítik magukban az energiadiszperzív (EDS) és a hullámhosszdiszperzív röntgenspektrométerek (WDS) jó tulajdonságait, az elemek egyidejű detektálhatóságát és a kitűnő energiafelbontást. A mikrokaloriméter elven működő szupravezető röntgendetektorok mikrokelvin hőmérsékletváltozásokat tudnak mérni ellenállás-változás alapján. A működéshez szükséges alacsony hőmérsékletet mechanikai úton (cseppfolyós nitrogén vagy hélium nélkül), majd ezt követően adiabatikus demagnetizációval állítják elő.

## **19. Pozsgai Imre:**

### **Mikroszkópia és lokális kémiai analízis**

***Fizikai Szemle 6, 185-189 (2006)***

Összefoglaló jellegű cikk, amely megmutatja, hogy a fény- és elektronmikroszkópia, továbbá a túsugaras mikroszkópia (pl. pásztázó alagútmikroszkópia, atomi erő mikroszkópia stb.) hogyan kapcsolódott össze a lokális kémiai analitikai módszerekkel, mint pl. az elektrondiffrakció, elektron-energiavesztési analízis, infravörös és Raman spektroszkópia.

## **20. Szabó György, Fischer János, Kis-Varga Ágnes:**

### **Synthesis of the pyrazole isostere of valecoxib**

***Pharmazie, 61, 522-524 (2006)***

A szerzők kereskedelemben beszerezhető deoxibenzoinból kiindulva előállították a 4-(5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)-benzol-szulfonamidot. Ez a pirazol izoszter enyhe gyulladáscsökkentő és analgetikus hatást mutatott.

## **21. Szekeres Mária, Kaley Gábor, Nádasy György, Dézsi László, Koller Ákos:**

### **Nitric oxide modulates the interaction of pressure-induced wall mechanics and myogenic response of rat intramural coronary arterioles**

***Acta Physiol. Hung., 93, 1-12 (2006)***

A szerzők patkány koszorúér arteriolákon vizsgálták az érfal biomechanikai jellemzőinek aktív miogén válasz, és lokális vazodilatátorok általi modulálhatóságát. Az intraluminális nyomás lépcsőzetes emelésére (0-150 Hgmm) az érátmérő kezdetben nőtt, majd 30 Hgmm fölött jelentősen csökkent (miogén válasz), a falfeszülés nőtt, a disztenziabilitás csökkent. A nitrogén monoxid (NO) termelés blokkolása a fenti folyamatokat teljesen, vagy részlegesen

gátolta. Megállapítható, hogy koszorúér arteriolákban a falfeszülést a miogén válasz szabályozza, valamint NO jelenléte nagyobb disztenzibilitás fenntartása révén, kis nyomáson elősegíti a vazodilatációt, ami aktiválja a miogén mechanizmust, illetve a miogén tónus kialakulását.

**22. Tóth Flórián, Kalaus György, Greiner István, Kajtár-Peredy Mária, Gömörly Ágnes, Hazai László, Szántay Csaba:**

**Synthesis of vinca alkaloid and related compounds. Part 105: Efficient convergent synthetic pathway to the ibophyllidine skeleton and synthesis of (±)-19-hydroxy-ibophyllidine and (±)-19-hydroxy-20-epiibophyllidine**  
*Tetrahedron*, **62**, 12011-12016 (2006)

A szerzők az általuk kidolgozott és korábban már ismertetett vázkialakítási stratégia alapján egy megfelelően felépített bromo-aldehid kapcsoló komponens felhasználásával kívánták a címbeli alkaloidokat előállítani. Mivel az alkilezés a halogén vegyülettel nem ment végbe, ezért jobb lelépőcsoportot alakítottak ki egy igen érdekes ezüst-tozilátos reagens felhasználásával. Az így kapott intermedierből azután könnyedén eljutottak a kívánt célvegyületekhez.

**23. Tóth Flórián, Kalaus György, Greiner István, Kajtár-Peredy Mária, Gömörly Ágnes, Hazai László, Szántay Csaba:**

**Synthesis of vinca alkaloid and related compounds. Part 106. An efficient convergent synthetic pathway to build up the ibophyllidine skeleton. Total synthesis of (±)-deethylibophyllidine and (±)-14-epi-deethylibophyllidine**  
*Heterocycles*, **68**, 2301-2317 (2006)

A szerzők korábbi aszpidospermánváz kialakítására jól bevált stratégiájukat alakították át a legegyszerűbb ibofillidinváz felépítésére. A megfelelően kiválasztott aldehid komponensek a szintézisút során meglepetések nélkül, jó termeléssel vezettek a címben jelölt célmolekulákhoz. Szerzők további kísérleteket végeztek az ötödik gyűrű kialakítására, mely során több, más szintézisekben is használható intramolekuláris alkilezési megoldásra jutottak.

*Dr. Görög Sándor*