

Richter Gedeon Nyrt. munkatársak tudományos közleményei XIV.

Tudományos dolgozatok

1. Boyle Belema, Korányi Katalin, Patócs Attila, Likó István, Szappanos Ágnes, Bertalan Rita, Rácz Károly, Balázs Csaba:
Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene in Graves ophthalmopathy.
Br. J. Ophthalmol., 92 (2008) 131-134.
A cikkben a szerzők vizsgálták a glükokortikoid receptor (GR) polimorfizmusok és a Graves ophthalmopathy (GO) (egy thyroid asszociált autoimmun szembetegség) előfordulása közötti összefüggéseket. Kimutatták, hogy a GR BclI polimorfizmusa szoros összefüggést mutat a szembetegség kialakulásával a pajzsmirigy elváltozás súlyosságától függően. A szerzők ezzel az eredménnyel alátámasztják a GR fontos szerepét az immunfolyamatok szabályozásában és az autoimmun betegségek kialakulásában.
2. Bölcskei Hedvig, Mák Marianna, Dravec Ferencz, Domány György:
Synthesis of deuterated dextromethorphan derivatives
ARKIVOC Issue in Honor of Prof. Csaba Szántay, 182-193 (2008).
A dextrometorfán széles körben használt NMDA receptor antagonist és nátrium csatorna blokkoló. A cikkben a szerzők N-dezmetil-dextrometorfán intermedieren keresztül deuterált dextrometorfánt és dextrorfánt szintetizáltak farmakokinetikai vizsgálatok céljára.
3. Erdélyi Péter, Fodor Tamás, Kis Varga Ágnes, Czugler Mátyás, Gere Anikó, Fischer János:
Chemical and biological investigation of N-hydroxy-valdecoxib: An active metabolite of valdecoxib
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 16(9), 5322-5330 (2008).
A ciklooxigenáz enzim gátlása fontos szerepet játszik a gyulladásos kórképek kezelésében. A szerzők, a nagy Cox-2 szelektivitással rendelkező valdecoxib egyik metabolitját, az N-hidroxi-valdecoxibot állították elő és stabilizálták monohidrát formában. Az *in vivo* akut és krónikus fájdalom modelleken a fenti molekula rendkívül hatékonyan bizonyult valamint erős gyulladáscsökkentő hatással is rendelkezett, ugyanakkor a Cox-1/Cox-2 szelektivitása elmaradt a valdecoxibétól. A biológiai vizsgálatok alapján a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az N-hidroxi-valdecoxib a valdecoxib egy aktív metabolitja.
4. Gizur Tibor, Fogassy Elemér, Bálint József, Egri Gabriella, Törley József, Demeter Ádám, Greiner István:
New practical synthesis of Tamsulosin.
Chirality, 20, 790-795 (2008).
A Tamsulosin nevű gyógyszert 25 éve gyártják, ez idő alatt csaknem 10 új szintézis út vált ismertté. Minden egyes folyamat a kutatók munkastílusát tükrözi, amely leginkább az enantiomerek elválasztásában különbözik egymástól. A szerzők által használt új módszerben a kulcs intermedier egy racém másodrendű amin-származék, mely az irodalom alapján még nem ismert. Megállapításuk szerint ennek az optikailag aktív másodrendű aminnek az alkalmazásával a mellékreakciók elkerülhetők.
5. Görög Sándor:
Drug safety, drug quality, drug analysis
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 48, 247-253 (2008).
A cikk az Elba szigetén megtartott RDPA 2007 konferencia nyitó plenáris előadásának írott változata. A szerző áttekintést ad a gyógyszer-minőség és a gyógyszeres terápia biztonságának összefüggéseiről, majd azt taglalja, milyen mértékben tükröződik ill. nem tükröződik a gyógyszer-analitika módszertanában az utóbbi évtizedekben bekövetkezett fejlődés a gyógyszerkönyvekben. Kifejti azt a véleményét, hogy gyógyszeralapanyagok

vizsgálati protokolljából elhagyható ill. az anyagmérleg elv alkalmazásával helyettesíthető lenne a hatóanyagtartalom mérése. Az így felszabaduló időt és energiát a gyógyszerbiztonságot közvetlenül befolyásoló szennyezések alaposabb vizsgálatára kellene fordítani.

6. Greiner István, Hohmann Emília, Vida László, Keglevich György:

Suzuki-Miyaura reaction of 4-silyl-bromobenzenes with phenylboronic acid under thermal and microwave conditions

The Open Organic Chemistry Journal, 2, 65-67 (2008).

Fenilboronsav és 4-szilil-brómbenzolok ionos folyadék, Pd(PPh₃)₄ és Na₂CO₃ jelenlétében DMF/víz oldószerben végbemenő reakciója gyorsabban és jobb hozammal megy végbe mikrohullámú besugárzás hatására, mint a hagyományos melegítéssel. Az általában lassú Suzuki-Miyaura reakció tehát mikrohullámú besugárzással előnyösen befolyásolható.

7. Keglevich György, Bálint Erika, Karsai Éva, Grún Alajos, Bálint Mária:

Chemoselectivity in the microwave-assisted solvent-free solid-liquid benzylation of phenols: O- versus C-alkylation

Tetrahedron Letters, 49, 5039-5042 (2008)

A szerzők azt találták, hogy fenol és 4-szubsztituált fenolok (4-krezol, 4-klórfenol) mikrohullámú reaktorban futtatott oldószer-mentes benzilezése bázissal (K₂CO₃) és katalizátorral (triethylbenzil-ammonium-klorid) befolyásolható. Ezek jelenlétében benzil halogenidekkel magas (89-96%) kemoszelektivitás érhető el az O-alkilezés irányában. A katalizátor elhagyásával 16-34% C-alkilezés is végbemegy, míg a bázis egyidejű elhagyása esetén már a C-alkilezés a főreakció.

8. Keglevich György, Csontos István, Szilágyi Nikolett, Greiner István:

A study of the pH dependence of the two-step oximation of acetone by in situ Fourier transform infrared spectroscopy.

Chemical Engineering & Technology, 31, 421-425 (2008).

Szerzők szerint az in situ Fourier transzformációs spektroszkópia megfelelő eszköz az aceton vízben történő pH-függő, kétlépéses oximációjának értékelésére, monitorozására, optimalizálására. 5°C-on végzett reakció esetén az aceton-hidroxilamin addukt intermedier képződését figyelték meg pH=8,5-nél, míg pH=10 esetén az oxim csaknem azonnal keletkezett. Az intermedier azonosítását a B3LYP/6-31++G(d,p)//PCM számításokból kapott IR spektrum alapján végezték el. 2,5~pH esetén az oxim protonált formája fokozatosan jelent meg, de az intermediert nem tudták kimutatni. Az intermedier, a (3'→3) és a (3→3') interkonverziók pH-függését külön kísérletekben vizsgálták a szerzők. Az utóbbi esetben egyensúlyt figyelték meg.

9. Keglevich György, Majrik Katalin, Vida László, Greiner István:

Microwave irradiation as a green alternative to phase transfer catalysis: solid-liquid phase alkylation of active methylene containing substrates under solvent-free conditions.

Letters in Organic Chemistry, 5, 224-228 (2008).

A szerzők aktív metilén csoportot tartalmazó vegyületek (diethyl-malonát, etil-acetoacetát, és etil-cianoacetát) különböző alkil-halogenidekkel végzett környezetbarát, oldószer-mentes mikrohullámú alkilezését írják le K₂CO₃ jelenlétében. Különösen jelentős, hogy a bizonyos esetekben mellékreakciókhoz vezető fázis-transzfer katalizátor ónium só a mikrohullámú besugárzás következtében elhagyható.

10. Keglevich György, Szekrényi Anna, Sipos Melinda, Ludányi Krisztina, Greiner István:

Synthesis of cyclic aminomethylphosphonates and aminomethyl-arylphosphinic acids by an efficient microwave-mediated phospho-mannich approach.

Heteroatom Chemistry, 19, 207-210 (2008).

A szerzők hattagú P-heterociklus alapú aminometilfoszfon és foszfin származékokat állítottak elő. Kísérleteik során az 1,3,2-dioxafoszfinán 2-oxid, paraformaldehid és másodrendű aminok (öt-, hattagú N-heterociklusok) mikrohullámú kondenzációs reakcióban 55°C-on ciklusos aminometilfoszfonátokat eredményeztek, míg egy dibenzo[c.e][1,2]oxafoszfinán 2-oxidot érintő analóg reakcióban aminometil-2-(2'-hidroxibifenil)-foszfinsavak keletkeztek a kondenzációt követő hidrolitikus gyűrű felnyílásból következően.

11. Nemes András, Szántay Csaba jr., Czibula László, Greiner István:

Synthesis of metabolites of cis and trans apovincamine derivatives

ARKIVOC Issue in Honor of Prof. Csaba Szántay, 154-166 (2008).

Szerzők a vincocetine (etil (+)-cisz apovinkaminát) és az RGH-10885 (hidroxietil (-)-transz apovinkaminát) egy-egy oxidatív metabolitjának szerkezetbizonyító szintézisét írják le. A 10-hidroxi metabolit a vincocetin minor metabolitja, szintézisét az 5-metoxi-triptaminból kiindulva a 8-metoxi-indolokinolizin kulcsintermedieren keresztül 6 lépésben valósították meg. A 19-oxo metabolit az RGH-10885 fő metabolitja, az irodalomból korábban ismert 4-oxo-indolokinolizin intermedierből 9 lépésben szintetizálták

12. Nemes András, Czibula László, Szántay Csaba jr., Gere Anikó, Kiss Béla, Laszy Judit, Gyertyán István, Szombathelyi Zsolt, Szántay Csaba:

Synthesis and evaluation of 2'-hydroxyethyl trans-apovincamate derivatives as antioxidant and cognitive enhancer agents

Journal of Medicinal Chemistry 51, 479-486 (2008).

A szerzők beszámolnak az RGH-10885 potenciális antioxidáns és emlékezetjavító szer kifejlesztéséről. Az új észtereket a megfelelő etilészterek átészterezésével, vagy az apovinkaminsav nátriumsó és egy alkilhalogenid reakciójával állították elő. A kulcsintermedier diészterekhez egy új sztereoselektív transz redukció segítségével jutottak el. Az RGH-10885 kiválasztása az *in vivo* és *in vitro* kísérletek, valamint a metabolizmus vizsgálati eredményeinek értékelése alapján történt. Néhány kiemelt vegyületnek a kognitív funkciókra gyakorolt *in vivo* hatását *passive avoidance* teszten és víz-labirintus kísérletekben vizsgálták.

13. Szabó György, Fischer János, Kis-Varga Ágnes, Gyires Klára:

New celecoxib derivatives as anti-inflammatory agents

Journal of Medicinal Chemistry, 51, 142-147 (2008).

A cikkben a szerzők egy ismert gyógyszermolekula, a celecoxib benzolszulfonamid régiójának módosításával számos analóg vegyületet állítottak elő, melyek farmakológialag előnyös tulajdonságokat mutattak. A kapott származékok *in vivo* gyulladáscsökkentő hatása kedvezőbbnek bizonyult a kiindulási gyógyszermolekulánál. Patkányon végzett gyomormellékhatás teszten a kiemelt vegyület a celecoxibhoz képest szignifikánsan kedvezőbb hatást mutatott.

14. Tóth Flórián, Kalaus György, Pipa Gergely, Greiner István, Szöllősy Áron, Rill Attila, Gömörly Ágnes, Hazai László, Szántay Csaba:

Synthesis of vinca alkaloids and related compounds 109. An intermolecular [4+2] cycloaddition mediated biomimetic synthesis of (±)-iboxyphylline.

Heterocycles, 75(1), 65-76 (2008).

A cikkben a szerzők összefoglalják az (±)-iboxyphylline általuk kidolgozott hatékony totálszintézisét. A módszer szerint az aldehidet 4-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)butanal-ból építették fel, mely ezután egy alkalmas triptamin származékkal reagálva tetraciklusos aminhoz vezetett. E tetraciklusos amin katalitikus hidrogenolízise, teljes epimerizációja és gyűrűzárási reakciója 21-oxo-acetyliboxyphylline és 21-oxo-20-epi-acetyliboxyphylline képződését eredményezte. E két utóbbi molekula LiAlH₄-del történő redukciója vezetett az előállítandó molekulához, a (±)-iboxyphylline-hez és annak 20-epimerjéhez.

15. Vas Ádám, Yevgeni Shchukin, Virginija D. Karrenbauer, Cselényi Zsolt, Kosta Kostulas, Jan Hillert, Ivanka Savic, Akihiro Takano, Christer Halldin, Gulyás Balázs:

Functional neuroimaging in multiple sclerosis with radiolabelled glia markers: Preliminary comparative PET studies with [¹¹C]vinpocetine and [¹¹C]PK11195 in patients

Journal of the Neurological Sciences, 264, 9-17 (2008).

Regionális agyi károsodások esetén a károsodás körüli területeken glia aktiváció következik be, mely egyúttal fokozott mitokondriális perifériás benzodiazepin receptor (PBR) expresszióval jár. Ily módon PET vizsgálattal PBR-hez kötődő radioligand segítségével a károsodás helye in vivo nem invazív módon kimutathatóvá válik. A szerzők célja az volt, hogy összehasonlítsák két potenciális - neurodegeneratív kórképek in vivo diagnosztikájában használható - PET radioligand, a [¹¹C]vinpocetine és a [¹¹C]PK11195 agyi felvételét négy fiatal multiplex sclerosisban szenvedő betegben. Mindkét ligand fokozott felvételt mutatott a regionális agyi károsodás környékén, de a [¹¹C]vinpocetine kötődési potenciálja (BP) és agyi felvételének mértéke meghaladta a diagnosztikában etalonként használt [¹¹C]PK11195-ét.

Dr. Görög Sándor