

Szakmai zárójelentés a

Bio- és gyógyszermolekulák mikrospeciációja című, 73804 számú OTKA pályázat keretében végzett kutatómunka eredményeiről

A kutatás eredményei tematikus csoportosításban az alábbiak:

- 1) Új elvek és módszerek bio- és gyógyszermolekulák mikrospeciációjában
 - 1)a) A mikroszkópikus lipofilitás meghatározása, különös tekintettel az ikerionos és töltésmentes protonáltsági izomerekre
 - 1)b) Torzításmentes, erősen lúgos oldatokban is használható, NMR alapú pH-meghatározási módszer kidolgozása és alkalmazása
- 2) Bio-, gyógyszer- és gyógyszerjelölt molekulák részecskéinek receptor-kötési vizsgálata *in silico*, *in vitro* és *in vivo* módszerekkel
- 3) Biomolekulák metabonomikai analízise
- 4) Néhány nagyfontosságú biomolekula (szerotonin, tiroxin, arginin) mikrospeciációja
- 5) Néhány hatóanyag (cetirizin, famotidin, tolperizon, fluorokinolonok) mikrospeciációja
- 6) Bio- és gyógyszermolekulák ciklodextrin komplexeinek részecske-specifikus egyensúlyi és szerkezeti jellemzése
- 7) Új gyógyszerjelölt vegyületek szintézise és jellemzése
- 8) Összefoglaló közlemények megjelentetése a témakörben

Az eredmények részletes ismertetése

- 1) Új elvek és módszerek bio- és gyógyszermolekulák mikrospeciációjában
 - 1)a) A mikroszkópikus lipofilitás meghatározása, különös tekintettel az ikerionos és töltésmentes protonáltsági izomerekre

A bio- és gyógyszermolekulák szerkezetbeni sorsát nagyban befolyásoló lipofilitás részecske-specifikus jellemzésének (egyben hatóanyagok központi idegrendszerbe juttatásának ill. perifériás gyógyszerek mellékhatás-elkerülésének) kulcskérdése az amfoter vegyületek izomer protonáltságú formáira, az ikerionos és a töltésmentes részecskékre vonatkozó *logp* érték meghatározása. Erre az évtizedekkel ezelőtt felvetett, de ezidáig megoldatlan problémára találtunk megoldást, melyet elsőként a

Mazák K., Kökösi J., Noszál B.: Lipophilicity of zwitterions and related species: A new insight

European Journal of Pharmaceutical Sciences 2011, 44 (1-2), 68-73

IF:3,291

A mikroszkópikus lipofilitás valamennyi mikrorészecskére vonatkozó meghatározását morfinra dolgoztuk ki. E munkában kimutattuk, hogy ezen amfoter molekula töltésmentes formájának termodinamikai lipofilitása 1070-szerese a vele protonáltsági izomer ikerionos formáénak, így – mivel a töltésmentes forma koncentrációja vizes oldatban mintegy 3-szorosa az ikerionosénak – az előbbi részecske hozzájárulása a morfin lipid közegbe való átjuttatásának 3090-szer nagyobb, mint az ikerionosé.

Mazák K., Noszál B.: Lipophilicity of morphine microspecies and their contribution to the lipophilicity profile

Eur. J. Pharm. Sci. 2012, **45**, 205-210

IF: 3.212

Ezen sorozat keretében, a cisz- és transz-apovinkaminsav példáján első ízben bizonyítottuk azt a jelenséget - mely a népesség egy negyedét érintő antihisztamin-kezelések mellékhatásainak fenomenológiája alapján sejthető volt – hogy az ikerionos részecskék dominánssá válhatnak a hatóanyagok membrán penetrációjában, annak ellenére, hogy a töltésmentes részecske egyedi lipofilitása akár több tízezer-szerese lehet az ikerionosénak.

Mazák K., Noszál B.: Zwitterions can be predominant in membrane penetration of drugs: Experimental Proof

Journal of Medicinal Chemistry 2012, **55**, 6942-6947

IF: 5.248

E sorozat legutóbbi eredményeként bizonyítottuk továbbá, hogy – az általánosan elterjedt felfogással ellentétben – az ikerionos részecskék akár túlnyomó hányadban is átvivő részecskék lehetnek bio- és gyógyszermolekulák passzív diffúzióval történő membrán penetrációjának. A biológiai alpmolekulaként ismert tiroxin ikerionos formája ugyanis – bár 2.4-szer kisebb lipofilitású, mint töltésmentes izomerje – nagyságrendekkel nagyobb előfordulása következtében 14500-szor nagyobb mértékben viszi át passzív diffúzióval a tiroxint lipid közegbe, mint töltésmentes izomerje.

Mazák K., Tóth G., Kökösi J., Noszál B.: Thyroxine lipophilicity is dominated by its zwitterionic microspecies

Eur. J. Pharm. Sci. 2012, közlésre elfogadva

IF: 3.212

1)b) Torzításmentes, erősen lúgos oldatokban is használható, NMR alapú pH-meghatározási módszer kidolgozása és alkalmazása

Erősen bázikus oldatok pH értékének torzítatlan meghatározása évtizedek óta megoldatlan – látszólag egyszerű – gyakorlati feladat, mely mindezt megakadályozta ilyen oldatok kémhatásának megállapítását, egyben az ilyen közegben protonálódó molekulák jellemzését. Erre a problémára találtunk megoldást egy új NMR-pH meghatározási módszer kidolgozásával, mely részlegesen átfedő protonálódási pH-tartományú indikátormolekulák egymásra épített rendszerében egészen a pH-skála felső határáig lehetővé teszi a pH torzítatlan meghatározását

Orgován G., Noszál B.: Electrodeless, accurate pH determination in highly basic media using a new set of ¹H NMR pH indicators

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis (2011) **54**, 958-964 **IF: 2.733**

A fent leírt módszer megteremtette az alapot olyan molekulák mikrospeciációjára, melyeknek protonálódása igen magas pH-n zajlik. Az argininnek, a legbázikusabb aminosavnak és izoelektronos, közel izosztérikus rokonvegyületének, a citrullinnak a mikrospeciója az irodalomban korábban csak részben, ill. nem kellő pontossággal volt ismert, elsősorban annak következtében, hogy az arginin legfőbb jellegzetességét képező guanidinium csoport protonja csak igen magas pH-n (sőt, nagyrészt a pH skála felső, elvi határán túl) válik disszociálissá, ahol az üvegelektrodos pH mérés csak

rendkívül torzított formában valósítható meg. Az argininnek és citrullinnak, valamint e vegyületek karboxil csoporton módosított származékának NMR-pH titrálásával és az újonnan, általunk kidolgozott, belső indikátor-molekulás *in situ* NMR-pH mérés alkalmazásával a citrullin 4, az arginin 12 mikroállandója meghatározható, az egyes mikrorészecskék pH-függő eloszlása pedig számítható és szerkeszthető volt.

Orgován G., Noszál B.: The complete microspeciation of arginine and citrulline
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis (2011) 54, pp. 965-971 **IF: 2,733**

A lúgos közegű, torzítatlan pH meghatározási módszer hiánya korábban megakadályozta – többek közt – a legbázikusabb hatóanyagként számon tartott hatóanyag, a klasszikus antibiotikum sztreptomycin sav-bázis tulajdonságainak jellemzését is. Ezen is segített a fent említett módszer, mely – a sztreptidin nevű aglikonon végzett vizsgálatokkal kiegészítve lehetővé tette a sztreptomycin major mikroállandóinak a meghatározását.

Orgován G., Noszál B.: NMR analysis and microscopic protonation constants of streptomycin
Journal of Pharmaceutical and Bioanalytical Analysis (2012) 59 78-82 **IF:2,733**

2) Bio-, gyógyszer- és gyógyszerjelölt molekulák részecskéinek receptor-kötési vizsgálata *in silico*, *in vitro* és *in vivo* módszerekkel

Szerkezeti alapú *in silico* sorozatvizsgálatot (structure-based virtual screening, SBVS) végeztünk 8.7 millió 3 dimenziós, kereskedelemben is hozzáférhető vegyület bevonásával, melyeket mikroállapotaik szerint is rendeztünk és a humán hisztamin H4 receptorhoz (hH4R) dokkoltattunk. Ennek eredményeként számos olyan molekulaszervezetet lehetett azonosítani, melyek hH4 receptor-kötés révén agonista vagy antagonistá gyógyszerfejlesztés alapjai lehetnek.

Kiss, R., Kiss, B., Könczöl, A., Szalai, F., Jelinek, I., László, V., Noszál, B., Falus, A., Thurmond, R. L., Keserű, G. M.: Discovery of novel human histamine H4 receptor ligands by large-scale structure-based virtual screening
Journal of Medicinal Chemistry 2008, **51**(11), 3145-3153 **IF: 4,895**

A humán hisztamin H4 receptorra (hH4R) kifejlesztett, a marha rodopszin kristályszerkezetén és ismert H4 receptor ligandumokon alapuló modellen végeztünk dúsítási teszteket annak vizsgálatára, hogy a hH4R képes-e szelektálni a bizonyítottan kötődő ill. random kiválasztott „csapda” ligandumok között. Vizsgálataink azt mutatták, hogy két agonista (hisztamin és OUP16) létesít komplementer kapcsolatot a receptor két karboxilát és egy alkoholos OH csoportot tartalmazó Asp94, Glu182 és Thr323 reziduumával, míg a JNJ7777120 jelű ligandum a fenti két karboxiláttal kerül kölcsönhatásba.

Kiss, R., Noszál, B., Rácz, Á., Falus, A., Erős, D., Keserű, Gy. M.: Binding mode analysis and enrichment studies on homology models of the human histamine H4 receptor
Eur. J. Med. Chem. 2008, **43**(5), 1059-1070 **IF: 2,301**

A két alapvető farmakokinetikai jelentőségű fizikai-kémiai paramétert, az ionizációs tulajdonságokat és a lipofilitást vizsgáltuk 12 alkil-aril-piperidin és aril-piperazin

származékon, mely vegyületek az újabban felfedezett, dopamin D-3/D-4 receptorhoz kötődő, potenciális antipszichotikus ligandumok, a Fázis II. gyógyszerkutató stádiumban lévő RGH-188 vegyület rokonai. A logKa ionizációs állandók, valamint az oktanol-víz ill. ciklohexán-víz rendszerekre meghatározott megoszlási hányadosok (logP_{okt} ill. logP_{ch}) felhasználásával szerkezet-tulajdonság (SPR) összefüggéseket állapítottunk meg és vetettünk össze Wistar patkányokból nyert vér-agy koncentráció hányadosokkal (B/B) az idő függvényében. A logP_{okt} - logP_{ch} különbségek és a kísérleti B/B értékek közt lineáris összefüggést találtunk, mely megerősíti azt a megállapítást, mely szerint ezen fizikai-kémiai adatok alkalmasak a gyógyszerjelölt vegyületek farmakokinetikai viselkedésének előre jelzésére.

Deák, K., Takács-Novák, K., Kapás, M., Vastag, M., Tihanyi, K., Noszál, B.: Physico-chemical characterization of a novel group of dopamine D₃/D₂ receptor ligands, potential atypical antipsychotic agents

J. of Pharm. and Biomedical Anal. 2008, **48**(3), 678-684

IF: 2,761

3) Biomolekulák metabonomikai analízise

A biológiai rendszerekben előforduló legbázikusabb molekularészletet, a bármely pH-n protonált állapotban lévő guanidino csoportot (így guanidinium iont) tartalmazó L-arginin (ARG) exokrin adagolása által kiváltott hasnyálmirigy-mérgezést vizsgáltuk az idő függvényében, patkányon, vizelet- és plazma mintákon végzett NMR spektroszkópiával, melyet komplementer, hagyományos klinikai kémiai és hisztopatológiai analízis egészített ki. A metabonomikai folyamatokat kísérő lehetséges biomarkerek feltárása érdekében az ¹H NMR spektrumokat főkomponens-analízis (PCA) és ortogonális vetítésű látens szerkezet-diszkriminatív analízis (O-PLS-DA) felhasználásával elemeztük. Kis ARG dózisok nem okoztak hisztopatológiai károsodást, míg nagy dózisok hasnyálmirigy degenerációt, nekrozist és jellegzetes metabolit trajektória profil-változást okoztak, elkülöníthető fázisokkal. A 0 – 8 órás trajektória fázisban az urea ciklusba eső transzaminációs változások voltak megfigyelhetők, az ARG katabolizmusban keletkező ammónia ellensúlyozásaként. 48 órára a gyomor mikrobiális rendszerének túlműködésére utaló molekulák jelentek meg, többek közt fenil-acetil-glicin, 4-krezol-glukuronid és 4-krezol-szulfát, jelezvén, hogy a megváltozott hasnyálmirigy-működés következtében a gyomor mikrobiális rendszerében pótanyag-termelés indul meg, amely a hasnyálmirigy-működés sérülésének biomarkere lehet.

Bohus, E.; Coen, M.; Keun, H.; Ebbels, T., Beckonert, O.; Lindon, J.; Holmes, E.; Noszál, B.; Nicholson, J.: Temporal metabonomic modeling of L-arginine-induced exocrine pancreatitis

Journal of Proteome Research 2008, **7**(10), 4435-4445

IF: 5.675

Az 1-ciano-2-hidroxi-3-butén (CHB, krambén, egy hasnyálmirigy-gyulladást okozni képes természetes nitril) idő-függő metabolikus hatásait tanulmányoztuk patkányokon, vizelet és szérum nagyfelbontású NMR vizsgálatán alapuló mintázat-felismerő analízissel, STOCSY (Statistical Total Correlation Spectroscopy) alkalmazásával. E vizsgálat távlati következménye, hogy a STOCSY módszer széles körben is alkalmasnak látszik gyógyszer-metabolizmusban a toxikus és nem toxikus metabolitok azonosítására.

Bohus E, Rácz A, Noszál B, , Coen M, Beckonert O, Keun HC, Ebbels TMD, Cantor GH, Wijsman JA, Holmes E, Lindon JC, Nicholson JK: Metabonomic investigations into the global biochemical sequelae of exposure to the pancreatic toxin 1-cyano-2-hydroxy-3-butene in the rat

Magn. Reson Chem. 2009 47: S26-S35

IF: 1.612

4) Néhány nagyfontosságú biomolekula (szerotonin, tiroxin, arginin) mikrospeciációja

A neurotranszmitterként ismert szerotoninnak (5-hidroxi-triptaminnak, 5-HTP) és prekursorának, az 5-hidroxi triptofánnak a részecske-specifikus protonálódási állandóit NMR-pH és UV-pH titrálásokkal, valamint a minor részecskék modellvegyületekkel való helyettesítésén alapuló deduktív módszerrel és a fenti háromféle adatok megfelelő kombinálásával határoztuk meg. A szerotoninra nyert 4, valamint az 5-hidroxi-triptofánra kapott 12 mikroállandó segítségével számszerűsíthetők voltak e vegyületek funkciós csoportjai közti kölcsönhatások és megszerkeszthetővé váltak az egyes részecskék pH-szerinti eloszlási diagramjai.

Mazák, K., Dóczy, V., Kökösi, J., Noszál, B.: Proton Speciation and Microspeciation of Serotonin and 5-Hydroxytryptophan

Chemistry and Biodiversity 2009, 6(4), 578-590

IF: 1,926

A tiroid hormonok bioszintézise bizonyítottan két jódtirozin- féleségnek a tireoperoxidáz enzim hatására végbemenő oxidatív kapcsolódásával megy végbe. Annak molekuláris háttere azonban, hogy pl. pajzsmirigyben minek következtében található kb. 10-szer nagyobb mennyiségű tiroxin, mint liotironin, nem volt ismert.

A tiroxin, liotironin, reverz liotironin és prekursoraik, a dijód-tirozin, monojód-tirozin és tirozin, továbbá O-metilezett és karboxi-metilezett modellvegyületek NMR-pH és UV-pH titrálásokkal végrehajtott vizsgálatával meghatároztuk mindezen vegyületek mikroállandóit, melynek eredményeként megállapítható, hogy e vegyületek bioszintézise, receptor- és transzport-fehérje kötése nagyban függ a fenolát csoport protonáltsági állapotától. Mikroegyensúlyi adataink azt mutatják, hogy a vér pH-ján liotironinban a fenolát csoport proton donor (-OH) állapotban van, míg tiroxinban proton-akceptor (-O⁻) állapotban. Ezek az adatok rámutatnak több korábbi, csak empirikusan ismert tényre: a liotironin receptor-kötődése erősebb, mint a tiroxiné, ugyanakkor a tiroxin transzport fehérjéhez való kötődése meghaladja a liotironinét, végül pedig, a tiroxin szelektivitása az OATP1C1 receptorhoz erősebb, mint a liotironiné.

Tóth G., Hosztafi S., Kovács Zs., Noszál B.: The protonation states of thyroid hormones influence their biosynthesis, transport and receptorbinding

J. Pharm. Biomed. Anal. 2012, 61, 156-164

IF:2,733

5) Néhány hatóanyag (cetirizin, famotidin, tolperizon, fluorokinolonok) mikrospeciációja

A magyar népesség egynegyedét sújtó és a világ szinte minden részén terjedő pollen-allergia ellen széles körben használt antihisztaminnak, a cetirizinnek és származékainak ezen munkánk előtt is voltak irodalmi protonálódási makro- és mikroállandói, ezek azonban számos ellentmondást tartalmaztak. Az általunk végzett

¹H NMR-pH titrálásokon alapuló, 11 makroállandót és szimmetrikus vegyületeken nyert kölcsönhatási tényezőket eredményező adatok felhasználásával a cetirizin 12 mikroállandóját, valamint tautomerizációs konstansait is meghatároztuk. Ezek segítségével az irodalmi ellentmondások tisztázottá, a farmakokinetikai felszívódási-eloszlási adatok értelmezhetővé váltak.

Marosi, A., Kovács, Z., Béni, Sz., Kökösi, J., Noszál, B.: Triprotic acid–base microequilibria and pharmacokinetic sequelae of cetirizine
Eur. J. Pharm. Sci. 2009 37 321–328 **IF: 2,608**

A klasszikus izomrelaxánsként számon tartott, ugyanakkor bomlékonyságáról is ismert tolperizon sav-bázis tulajdonságainak jellemzése után, a protonálódási állandó ismeretében, oldat NMR technikával meghatároztuk a tolperizon spontán, illetve hidroxidion-katalizálta bomlási sebességi állandóit. Az egyensúlyi és sebességi adatokat egyaránt 4 különböző hőmérsékletre is kinyertük, így az aktiválási paramétereket is meg tudtuk határozni. Ezen paraméterek birtokában javaslatot tettünk a bomlás molekuláris mechanizmusára.

Orgován G., Tihanyi K., Noszál, B.: NMR analysis, protonation equilibria and decomposition kinetics of tolperisone
J. Pharm. Biomed. Anal. 2009 50, 718-723 **IF: 2,453**

Egy- és kétdimenziós, multinukleáris oldat NMR technikával, DMSO-d₆ és vizes oldatokban vizsgáltuk a leghatékonyabb, igen széles körben alkalmazott H₂ receptor antagonistát, a famotidint. A korábbi NMR asszignációk vagy hiányosak voltak, vagy csak egydimenziós NMR és számítási alapokon nyugodtak. Eredményeink felfedték számos irodalmi ¹H, ¹³C és ¹⁵N hozzárendelés hibáját és tisztázták a vegyület sav-bázis tulajdonságait szubmolekuláris szinten. Megállapítottuk, hogy a famotidin – a széles körben elfogadott korábbi vélekedéssel ellentétben – döntően nyújtott konformációban fordul elő DMSO-ban. A heteronukleáris többkötéses korrelációs (HMBC) ¹H és ¹³C NMR-pH titrálási technikával végzett sav-bázis tulajdonságokat vizsgáló módszerrel végzett kísérletek eredményeként megállapítottuk, hogy – a bázicitás csökkenő sorrendjében, igen lúgos oldatból kiindulva, ahol lehet, zárójelben a protonálódási állandót is megadva – a következő csoportok protonálódnak: szulfonamidát (11.3), guanidino (6.8), igen erősen lúgos oldatban pedig átfedően protonálódik az amidin és a tiazol molekularész.

Marosi A., Szalay Zs., Béni Sz., Gáti T., Rácz Á., Noszál B., Demeter Á.: Solution-state NMR spectroscopy of famotidine revisited: spectral assignment, protonation sites and their structural consequences
Analytical Bioanalytical Chemistry 2012, **402**, 1653-1666 **IF:3,841**

Hat fluorokinolon antibiotikum (ciprofloxacin, enrofloxacin, norfloxacin, pefloxacin, ofloxacin and moxifloxacin) mikrospeciációját végeztük el multimodális, az anyavegyületeken és általunk szintetizált észter-származékaikon végzett ¹H NMR-pH és UV-pH titrálásokkal. Vizsgálataink tisztázták az ¹H, ¹³C és ¹⁵N NMR hozzárendeléseket is. Bizonyítottuk, hogy a fluorokinolonok 3 protonálódási központtal rendelkeznek: karboxilát, N-1' és N-4' piperazin nitrogén, valamint, hogy a töltésmentes részecske koncentrációja messze alacsonyabb a korábban az

irodalomban közölnél. Az adatok szerkezeti megfontolásokkal jól értelmezhetők. A protonálódási állandók lehetővé teszik kapilláris elektroforézis elválasztás tervezését, és a fluorokinolonok biológiai hatásának értelmezését, különös tekintettel a farmakokinetikai viselkedésre, melyet a protonáltsági állapot alapvetően befolyásol.

Rusu, A., Tóth G., Szócs L., Kökösi J., Kraszni M., Gyéresi Á., Noszál B.: Triprotic site-specific acid-base equilibria and related properties of fluoroquinolone antibacterials

J. Pharm. Biomed Anal. 2012, 66, 50-57

IF: 2.733

6) Bio- és gyógyszermolekulák ciklodextrin komplexeinek részecske-specifikus egyensúlyi és szerkezeti jellemzése

Gyógyszer hatóanyagok oldékonyságának növelésére, esetleges hátrányos tulajdonságainak enyhítésére, valamint bio- és gyógyszermolekulák királis módosulatainak (elsősorban enantiomerjeinek) kapilláris elektroforézissel (CE-vel) való elválasztására sikerrel kecsegtető módszer a ciklodextrinnel, mint befogadó gazdamolekulával való komplexképzés. Az e témakörben végzett vizsgálataink közös tulajdonsága, hogy a vendégmolekulák sav-bázis tulajdonságait független NMR-pH és/vagy CE-pH módszerrel meghatároztuk és a ciklodextrinnel való komplexképzést olyan pH tartomány(ok)ban végeztük, mely(ek) ben a vendégmolekula dominánsan egyetlen protonáltsági állapotban van. A ciklodextrin gazdamolekulák az üregméretükben eltérő alfa-, béta- és gamma ciklodextrin-féleségek térkitöltésben, lánchosszban, elektromos töltésben más-más mértékben és módon szubsztituált változatai, melyek jellegzetes szubsztituens-mintázattal rendelkeznek, ezáltal eltérő analitikai (jellemzően királis) diszkriminatív tulajdonságokkal bírnak. Ezek optimalizálásával ideális elválasztás valósítható meg. E vizsgálatokban a stabilitást a klasszikus Job módszerrel (a gazda – vendég móltört arány szisztematikus változtatásával) határoztuk meg, és tipikusan 20 – 30 ciklodextrin-féleséggel való komplexképzést vizsgáltunk. A keletkezett komplexekben kialakult hidrogénkötéseket, ezzel a komplex szerkezetét 2D ROESY NMR technikával vizsgáltuk meg. Esetenként a kapilláris elektroforézis detektálás érzékenységének növelése érdekében származékképzést (tozil- vagy danzil-) is alkalmaztunk.

A vizsgált vegyületek között megtalálható volt az ételízesítő aszpartám, a neuropátiás fájdalmak elleni sikergyógyszer pregabalin, a vinkamin, vinpocetin, vinkadifformin alkaloidok enantiomerjei, az antidiabetikus hatóanyag szitagliptin, a szerotonin transzporter-gátló dapoxetin és az Imperate cylindrica (L.) növényből újonnan izolált polifenolként ismert imperanen.

Sohajda T., Béni Sz., Varga E., Iványi R., Rácz Á., Sente L., Noszál B.: Characterization of aspartame-cyclodextrin complexation,

J. Pharm. Biomed. Anal. 2009, 50, 737-745

IF: 2,453

Béni S, Sohajda T, Neumajer G, Iványi R Sente L, Noszál B.: Separation and characterization of modified pregabalins in terms of cyclodextrin complexation, using capillary electrophoresis and nuclear magnetic resonance

J. Pharm. Biomed. Anal. (2010), 51, 842-852

IF: 2,733

Sohajda T., Varga E., Iványi R., Fejős I., Szente L., Noszál B., Béni Sz.: Separation of vinca alkaloid enantiomers by capillary electrophoresis applying cyclodextrin derivatives and characterization of cyclodextrin complexes by nuclear magnetic resonance spectroscopy

J. Pharm. Biomed Anal. (2010) 53, 1258-1266

IF: 2,733

Sohajda T., Wen Hui Hu, Li Li Zeng, Hong Li, Szente L., Noszál B., Béni Sz.: Evaluation of the interaction between sitagliptin and cyclodextrin derivatives by capillary electrophoresis and nuclear magnetic resonance spectroscopy.

Electrophoresis, 2011. 32(19) Special issue 2548-2654

IF:3,569

Neumajer G., Sohajda T., Darcsi A., Tóth G., Szente L., Noszál B., Béni Sz.: Chiral recognition of dapoxetine enantiomers with methylated cyclodextrin: A validated capillary electrophoresis method

J. Pharm. Biomed Anal. 2012, 62, 42-47

IF: 2.733

Sohajda T., Szakács Z., Szente L., Noszál B., Béni Sz.: Chiral recognition of imperanene enantiomers by various cyclodextrins: A capillary electrophoresis and NMR spectroscopy study

Electrophoresis 2012, 33, 1458-1464

IF: 3.303

7) Új gyógyszerjelölt vegyületek szintézise és jellemzése

A 7,12-dihidroindolo[2',3':3,4]pirrolo[2,1-b]quinazolin-5-on, a természetes alkaloid rutekarpin (*Evodia rutaecarpa*) és luotonin A (*Peganum nigellastrum*) hibridjének tekinthető vegyület szintézisét valósítottuk meg a dezoxivazicinon aktív metilén csoportos transzformációjával. A 7-hidroxi-8-norrutecarpin szintézisét a bukardatin (*Bouchardatia neurococca*) szintézisének és sav-katalizálta gyűrűzárásán keresztül értük el. A szintetizált alkaloid-analógok egy új heterociklusos gyűrűrendszer első képviselői. Farmakológiai elővizsgálataink szerint a szintetizált vegyületek citotoxikus hatást mutatnak HeLa sejteken és apoptózist-indukálnak a kontrol hatóanyag etopozidéval összemérhető koncentrációban.

Bubenyák, M., Pálfi, M., Takács, M., Béni, Sz., Szökő, É., Noszál, B., Kökösi, J.: Synthesis of hybrids between the alkaloids rutaecarpine and luotonins A, B

Tetrahedron Letters 2008, **49**(33), 4937-4940

IF: 2,615

A gyulladásgátló hatóanyagként széles körben használt piroxikám szerkezeti elemeinek a quinazolinocarboline típusú rutekarpin alkaloida pentaciklusos szerkezetébe építésével új, bioizosztér hibrid molekulát állítottunk elő annak érdekében, hogy a COX izoenzimeken működő, módosított aktivitású és szelektivitású molekulát kapjunk. A pentaciklusos vegyületeket az 1-oxo-9,10,11,12-tetrahydro-4H-pirido[1,2-b]1,2-benzothiazine 5,5-dioxidon, mint kulcs-intermedieren keresztül, alternatív úton állítottuk elő. A triciklusos keton allilhidrazinos kondenzációval, majd Fischer indolizációval eredményezte egy új heterociklusos gyűrűrendszer első képviselőjét.

Bubenyák, M., Noszál B., Kóczyán K., Takács, M., Béni, Sz., Hermecz, I., Kökösi, J.: Bioisosteric hybrids of two anti-inflammatory agents, rutaecarpine and piroxicam
Tetrahedron Letters 2008, **49**(40), 5711-5713 **IF: 2,615**

Morfin, kodein és néhány N-metil-kvaternerezett rokonvegyületük hármas, ill. hatos helyzetben szulfát-észterezett származékát állítottuk elő piridin-SO₃ és kénsav/N,N'-dicyclohexilkarbodiimide segítségével. Az előállított vegyületeken egy- és kétdimenziós homo- és heteronukleáris módszerekkel megvalósítottuk az ¹H és ¹³C NMR asszignációkat, cirkuláris dikroizmus és ORD spektroszkópiával megállapítottuk a vegyületek kiroptikai tulajdonságait. Az új vegyületek - melyek egy része az opiátok természetes metabolitja – potenciális perifériás fájdalomcsillapítók, melyek a szulfát csoport beépítésével bevitt permenens negatív töltés következtében kevésbé képesek bejutni a központi idegrendszerbe, ezzel várhatóan kevésbé hordozzák a jól ismert, nem kívánatos mellékhatásokat.

Váradi A., Gergely A., Béni Sz., Jankovics P., Noszál B., Hosztafi S.: Sulfate esters of morphine derivatives: Synthesis and Characterization
European Journal of Pharmaceutical Sciences (2011) 42(1-2) 65-72 **IF:3,291**

8) Összefoglaló közlemények/könyvfejezetek megjelentetése a témakörben

A közlemény a morfinnak és terápiás jelentőségű származékainak a gyógyszerhatás kialakulásában jelentős fizikai-kémiai tulajdonságait (makroszkópikus és mikroszkópikus bázicitás, lipofilitás, oldékonyság, permeabilitás) tekinti át egyrészt elvi alapon, másrészt vegyületekre bontva. A közlemény tárgyalja továbbá az egyes paraméterek pH-függését és ezek gyógyszer-adagolási és formulálási következményeit.

Mazák, K., Hosztafi, S., Rácz, Á., Noszál, B.: Structural and Physicochemical Profiling of Morphine and Related Compounds of Therapeutic Interest
Mini-Reviews in Medicinal Chemistry 2009 9, 984-995 **IF: 2,971**

Az alábbi könyvfejezet a gyógyszerkutatás egy általános megoldással máig nem rendelkező feladatának, hatóanyagok központi idegrendszerbe juttatásának témáját tárgyalja a transzporterizáció, mint lehetséges megoldás szemszögéből. Kitér a vér-agy gát (blood-brain barrier, BBB) funkciójára, az eddig ismert, feltárt transzporter rendszerekre és az eddig elért eredményekre.

Orgován G., Noszál B.: Transporterization: A Tool for Drug Delivery to the Central Nervous System (könyvfejezet) in.: *Solubility, Delivery and ADME Problems of Drugs and Drug Candidates*, 2011, 213-228, szerkesztők: Tihanyi K., Vastag M. 2011 Bentham Science Publishers Ltd., 2011