

Válasz Dr. Hazai László egyetemi tanár a kémiai tudomány doktora bírálatára.

Tisztelettel megköszönöm Professzor Úrnak értekezésem gyors és alapos bírálatát. Hálás vagyok, hogy elismerő szavakkal értékelté szintetikus munkánkat, a dolgozat szerkesztésének módját, valamint újnak és jelentősnek ítélte és elfogadta az elért tudományos eredményeket. A válaszokat a megjegyzések, és a feltett kérdések sorrendjében adom meg.

Az 1. kérdésben felsorolt helyesírási és gépelési hibákat elismerem, sajnos ezeket a többszöri olvasás után sem vettem észre, Opponensem megjegyzései jogosak.

2. kérdés

A morfinváz számozásával kapcsolatban a dolgozat bevezetésében a hatás-szerkezet összefüggések összefoglaló ábrája (17. oldal) tartalmazza a szénatomok számozását, bár ezt már a 2. oldalon kellett volna a morfin képleten megtenni. A képletek a legtöbb esetben a fenantrén vázas szerkezetet emelik ki, és az esetek többségében a C-6 és C-14 valamint a C-1 szubsztituált vegyületek szintézisét valósítottam meg. Eltérő számozást alkalmaztam az ún. Bentley vegyületek esetében, ahol az oldallánc is számozva van.

3. kérdés

A vegyületek farmakológiai, biokémiai vizsgálatainak ismertetése jelentősen megnövelte volna a dolgozat terjedelmét, a fontosabb eredményeket felsoroltam a tézisek 5. pontjában. Az eredmények hasznosítása, alkalmazása című fejezetben összegeztem illetve a dolgozatban a 8. fejezetben (Összefoglalás) szintén ismertettem a fontosabb biológiai vizsgálatok eredményeit. Utalnék a tézisekben az 50 – 58 számú közleményekre ahol felsoroltam a további farmakológiai vizsgálatokat. Az eredmények hasznosítása lehet már az is, ha más kutatócsoportok is alkalmazzák az általunk kidolgozott szintézis módszereket. A Mitsunobu reakcióval előállított C-6 ftálimido vegyületeket, valamint az ezekből kapott C-6 aminokat több kutatócsoport alkalmazta az aminok N-acilezésére, a 6-dezoxi-6 β -amino-morfin mint haptén molekula optimális szerkezetűnek bizonyult a heroin ellénes vakcina kifejlesztésekor.

Említésre méltó, hogy olyan morfin vázas prekursorokat szintetizáltunk melyek lehetővé tették a tríciummal jelzett magas specifikus aktivitású δ opioid receptor antagonistá naltrexon indol és a κ opioid receptor antagonistá Norbinaltorphimine előállítását.

Az előállított vegyületek között több olyan is volt, mely kiemelkedő farmakológiai hatásának bizonyult az opioid agonista és antagonistá hatás szempontjából. A morfin C-14-O-metilszubsztituált analogonja egy magas hatásereőségű és hatékonyságú opioid, amely in vivo farmakológiai profilja, valamint μ -receptor szelektivitás tekintetében is hatásosabb, mint a morfin nem mellesleg pedig hatásos vegyület a perifériális opioid receptorokon. A 14-O-metilmorfin C-6 szulfátésztere szintén hatásos fájdalomcsillapító a perifériális opioid receptoron, annak ellenére, hogy permanens töltéssel rendelkezik,

parenterális adagolás esetén is hatásosabb, mint a morfin. A naloxonból és naltrexonból előállított C-14 szulfátészterek opioid antagonistá hatást mutatnak a perifériális opioid receptoron.

4. kérdés

A C-6 morfinán ketonokhoz további heterociklusokat is kapcsolunk: a naltrexonból 7-acil-származékokat állítottunk elő, melyek 1,3-diketon szerkezetűek és ezek reakcióiban olyan heterociklusokat alakítottunk ki a naltrexon 6,7 pozíciójában, mint például izoxazol, pirazol és pirimidin. Néhány vegyület figyelemreméltó opioid aktivitást mutatott, de ezeket a vizsgálatainkat még nem fejeztük be.

Ismertek olyan morfin származékok, melyek „hibrid drug”-nak tekinthetők. Említem a naltrexon és a β -naltrexol acilezett származékait ahol az acilező sav a diklofenak. Utóbbi vegyület egy nemspecifikus ciklooxygenáz inhibitor. A C-3 helyzetben acilezett naltrexon és β -naltrexol gyakorlatilag prodrug-nak tekinthető, in vivo körülmények között gyorsan hidrolizálnak és a két komponenst adják. (Irodalom: Ghosh, P. et al Pharm. Res. 2014, 31, 148-159).

A naltrexont és a β -naltrexolt ezenkívül összekapcsolták a bupropionnal is, amely egy antidepresszáns hatású vegyület, de a nikotin függőség kezelésére is alkalmazzák. Miután a naltrexont az alkoholelvonó kúra során is alkalmazzák, a két vegyület összekapcsolásával egyidejűleg lehet kezelni az alkohol abúzust és a dohányzási függőséget, ha az alkohol-függők egyben dohányoznak is. Természetesen ez esetben is olyan kapcsolási reakciókat lehet alkalmazni, hogy a naltrexon – bupropion hibrid vegyület könnyen hidrolizáljon és a két változatlan anyavegyületet eredményezze. (Irodalom: Hamad, H.O. et al Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 7051-7061)

5. kérdés

A hidroxilcsoportok észterezésével az egyik leggyakrabban alkalmazott prodrug stratégia, mivel így olyan vegyületek szintetizálhatók, melyek rendelkeznek a megfelelő lipofilitással és a megfelelő in vivo hidrolízis képességgel. A prodrugok alkalmazása a fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületeknél a hatóanyag egy biztonságos, hatékony szállítását teszi lehetővé, hogy az anyavegyület bejusson a szisztémás keringésbe illetve elérje a hatás helyét ahol a farmakológiai hatás kialakul. A morfin bioreverzibilis származékképzése könnyen megoldható a C-3 fenolos hidroxilcsoport és a C-6 allilalkoholos csoport észterezésével.

A prodrugokat gyakran használják azzal a szándékkal, hogy az anyavegyület biohasznosíthatóságát és/vagy farmakológiai tulajdonságait javítsák. Tanulmányozni kívántuk a C-3 és C-6 benzoátok előállításának lehetőségeit morfin vázon, mivel ezek az észterek, mint védőcsoportok is számításba vehetők. A benzooesavas észtereket a szerves kémiai szintézisekben, mint védőcsoportot alkalmazzák, mivel híg lúgos hidrolízissel könnyen eltávolíthatók, illetve a C-3 morfin benzoátok szelektíven hidrolizálhatók 1-butilaminnal. A C-6 monobenzoátok előállításakor a fenolos hidroxilcsoportot

acetilezéssel védtük, mivel a C-3 acetátok a Welsh módszerrel szelektív módon nyerhetők, majd a benzoilezés után enyhe reakciókörülmények alkalmazásával eltávolíthatók, amire több módszer ismert. A fenolos hidroxilcsoport szelektív acilezését használtam a Mitsunobu reakciókban valamint a morfin glükozidjainak és glükuronidjainak az előállításakor. Utóbbi két esetben a C-3 acilcsoport minősége befolyásolhatja a termékek hozamát és a képződő melléktermék mennyiségét.

6. kérdés

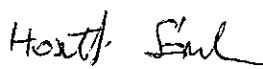
A Mitsunobu reakcióval előállított C-6 ftálimido és szukcinimido-származékok további átalakításokat tesznek lehetővé, említem a redukción amikor C-6 izoindolo-szubsztituált és C-6 pirrolidino-szubsztituált származékok állíthatók elő. A Mitsunobu-reakció alkalmazásakor vizsgáltuk pronukleofil reagensként a szacharint is. A kodein és a 3-O-acetilmorfin Mitsunobu reakciójában 2-merkaptobenzotiazollal a C-6 pozícióhoz C-6 β -merkaptobenzotiazolt tudtunk kapcsolni. Oximorfonból és oxikodonból Bucherer-Bergs reakcióban (KCN, (NH₄)₂CO₃) C-6 spirohidantoinokat állítottunk elő, melyek szintén C-6-amino származékoknak tekinthetők.

7. kérdés

Vizsgáltuk a C-6 fluor- és 7-halogeno(Br, Cl)-demetoxitebainok átrendeződését az aporfin váz A gyűrűjében C-2 és C-3 halogén-szubsztituált apokodeinekké. Az A-gyűrűben halogén-szubsztituált aporfin-származékok a C-2 fluor apomorfin az apomorfinnál jóval nagyobb affinitást mutatott a dopamin receptoron. Irodalmi példák arra utalnak, hogy az aporfin váz D-gyűrűjében a halogén szubsztitúció a biokémiai vizsgálatok alapján befolyásolja a D-1 receptor affinitást illetve a D-1/D-2 receptor szelektivitást. A saját vizsgálatainkat arra alapoztuk, hogy az A-gyűrűben szubsztituált morfin és kodein származékokat állítunk elő, majd ezekből savas átrendeződéssel jutunk el a D gyűrűben szubsztituált apomorfin és apokodein származékokhoz. Sajnos biokémiai vizsgálat nem történt.

Végezetül ismételten megköszönöm Professzor Úrnak, hogy tudományos tevékenységemről elismerő véleményt alakított ki és támogatta a doktori értekezés nyilvános vitára bocsátását.

Budapest, 2021. március 22.


Hosztafi Sándor