

# Morfinszármazékok konjugált metabolitjainak szintézise

Doktori értekezés

**Dr. Váradi András**

Semmelweis Egyetem  
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Gergely András egyetemi docens, Ph.D.  
Hivatalos bírálók: Dr. Czompa Andrea egyetemi adjunktus, Ph.D.  
Dr. Bölcskei Hedvig, Ph.D.  
Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Lemberkovics Éva egyetemi tanár, Ph.D.  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Krajsovsky Gábor egyetemi docens, Ph.D.  
Dr. Perjési Pál egyetemi tanár, D.Sc.

Budapest

2012

## Tartalomjegyzék

Rövidítések és idegen kifejezések jegyzéke.....	4
1.Bevezetés (irodalmi háttér).....	5
1.1. Történeti áttekintés .....	6
1.2.A főbb morfinánvázias alkaloidok szerkezete.....	9
1.3. A morfin bioszintézise.....	10
1.4. Az opioidok farmakológiája .....	12
1.4.1. Agonisták.....	16
1.4.2. Antagonisták.....	17
1.4.3. Parciális agonisták és kevert agonista-antagonista vegyületek .....	18
1.4.4. A morfin farmakológiai hatásai.....	19
1.5. A hatást befolyásoló félszintetikus módosítások.....	22
1.6. Metabolizmus .....	25
1.7. A morfin metabolizmusa .....	27
1.8. A kodein metabolizmusa .....	29
1.9. A morfin metabolitjainak farmakológiai hatása .....	31
1.10. Konjugált opioid metabolitok és analogonjaik előállítása.....	34
1.10.1. Szulfátészterek előállítása.....	34
1.10.2. Glükuronidok előállítása.....	35
1.10.3. Glikozidok előállítása .....	37
2. Célkitűzések .....	39

3. Módszerek .....	41
3.1. Reagensok és oldószerek .....	41
3.2. Műszeres módszerek és vékonyréteg-kromatográfia .....	41
4. Eredmények .....	43
4.1. Szulfátészterek szintézise .....	43
4.2. Glükozidok szintézise.....	52
5. Megbeszélés .....	55
5.1. Szulfátészterek spektroszkópiai elemzése .....	55
5.1.1. Szulfátészterek NMR spektrumainak értelmezése .....	56
5.1.2. Szulfátészterek kiroptikai spektrumainak értelmezése.....	60
5.2. Szulfátészterek hatástani vizsgálata.....	63
5.3. Glükozidszármazékok spektroszkópiai viselkedésének értelmezése .....	63
5.4. Glükozidszármazékok folyadékromatográfiás elválasztása .....	64
5.5. Kísérleti rész .....	67
6. Következtetések.....	84
7. Összefoglalás .....	87
8. Summary.....	88
9. Irodalomjegyzék .....	89
10. Saját publikációk jegyzéke .....	101
11. Köszönetnyilvánítás .....	103

**Rövidítések és idegen kifejezések jegyzéke**

GPI: guinea pig ileum – tengerimalac csípőbél	RTF – rat tail-flick; egy analgetikus hatást mérő módszer
MVD: mouse <i>vas deferens</i> – egér ondóvezeték	MS – tömegspektroszkópia
RVD: rat <i>vas deferens</i> – patkány ondóvezeték	HRMS – nagyfelbontású tömegspektroszkópia
<i>Vas deferens</i> – ondóvezeték	ESI – elektronspray ionizáció
MOR – $\mu$ -opioid receptor	ORD – optical rotatory dispersion – optikai rotációs diszperzió
DOR – $\delta$ -opioid receptor	J – csatolási állandó (NMR)
KOR – $\kappa$ -opioid receptor	TOF – time of flight (tömegspektroszkópia)
DADLE – H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-D-Leu-OH	NOESY - nuclear Overhauser effect spectroscopy (NMR spektroszkópia)
cAMP – ciklikus adenzin-monofoszfát	COSY – correlation spectroscopy (NMR)
GABA – $\gamma$ -amino-vajsav	TOCSY – total correlation spectroscopy (NMR)
PAG - periaquaeductalis szürkeállomány	HSQC – heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy (NMR)
AIDS - Acquired Immune Deficiency Syndrome; szerzett immunhiányos tünetegyüttes	HMBC – heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy (NMR)
HPLC – nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia	PGC – porous graphitized carbon (HPLC oszlop)
UV/VIS – ibolyántúli és látható fény	HPLC – nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia
IR – infravörös	DAMGO – Ala <sup>2</sup> -MePhe <sup>4</sup> -Glyol <sup>5</sup> -Enkefalin
NMR – mágneses magrezonancia	DPDPE - [D-Pen <sup>2,5</sup> ]-Enkefalin
UDPGA – glükuronsav uridin-difoszfát	Nor-BNI – Norbinaltorfimin
PAPS - 3'-foszfoadenozin-5'-foszfoszulfát	NADPH – nikotinamid adenin dinukleotid foszfát
ICV – intracerebroventrikuláris	
DMF – <i>N,N'</i> -dimetilformamid	
DCC – Diciklohexil-karbodiimid	
CD – cirkuláris dikroizmus	

## 1. Bevezetés (irodalmi háttér)

A gyógyítás során a betegségeket és sérüléseket kísérő fájdalom csökkentése mindig is a terápia egyik nélkülözhetetlen eszköze volt. A gyógyászatban felhasznált leghatékonyabb fájdalomcsillapító szerek közé tartoznak az opioid alkaloidok és a szerkezeti vázelemeik alapján kifejlesztett szintetikus analgetikumok. A vegyületcsalád legrégebben ismert képviselője az alkaloidként izolált, majd az emberi szervezetben endogén vegyületként is azonosított morfin, amelyet manapság, 200 év után is a legnagyobb mennyiségben alkalmaznak a gyógyításban. Erős fájdalomcsillapító hatása mellett a morfin számos nemkívánatos mellékhatással rendelkezik (pl. eufória, légzésdepresszió, székrekedés, hányinger, hányás, hozzászokás, függőség), amelyek befolyásolják felhasználhatóságát. Mindemellett a morfinszármazékok, mint erős kábítószeresek komoly visszaélési potenciállal is rendelkeznek, ezért hatósági kontroll alatt állnak. Sok évtizede kiterjedt kutatás folyik az opioidok analgetikus hatásmechanizmusának felderítésére, amelynek alapvető célja, az opioid rendszer felépítésének, működési elveinek megismerésével új, szelektívebb, káros mellékhatásoktól mentes hatóanyagok kifejlesztése a természetes ópiumalkaloidok (ópiátok) kémiai átalakításával nyert új félszintetikus vegyületek és szintetikus opioidok előállítására révén, amelyek a morfinéhoz hasonló vagy annál erősebb fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek. Ehhez elengedhetetlen az opioidok és receptoraik közötti kölcsönhatások, valamint az opioid receptorok által szabályozott sejtszintű folyamatok minél pontosabb ismerete. Az opioid receptorok klónozása és módosított változatainak elemzése elvezetett a három fő receptortípus feltérképezése mellett a receptorok dimerizációjával kialakuló alreceptor változatok megismeréséhez is, amely alapján reális lehetőség nyílik a káros hatásokról mentes, alreceptor szelektív opioid farmakonok kifejlesztésére. Intenzív vizsgálatokat folytatnak a receptorok kötődési paramétereinek megismerésével tervezett új, perifériás és központi hatású fájdalomcsillapítók kialakítására. Az újabban bevezetett, klinikai alkalmazhatóság szempontjából előnyösebb tulajdonságokkal bíró félszintetikus vegyületek között már megtalálhatók szelektív, valamint kevert, a háromféle opioid receptoron eltérő arányban ható agonisták, és antagonisták, természetes metabolitok és szintetikus analogonjaik is.

## 1.1.Történeti áttekintés

Az emberiség évezredek óta használ opioidokat tartalmazó növényi kivonatokat fájdalom csillapítására. Az erre utaló legkorábbi feljegyzések Mezopotámia területéről származnak, de ismerték és használták az ókori egyiptomi, római és görög kultúrában is.<sup>1</sup> Eleinte a máknövény (*Papaver somniferum*) alkaloidokban gazdag beszárított tejnedvét, az ópiumot fogyasztották, melyet az éretlen mákgubó bemetszésével nyertek. Az ópium az alkaloidokon kívül körülbelül 5-20 százalék vizet tartalmaz, emellett cukrokat, szerves savakat (fumársav, tejsav, oxálecetsav, mekonsav, stb.) is találunk összetevői között. Az ópiumot a betegek megrágták és lenyelték, elfüstölték vagy alkoholos tinktúra formájában fogyasztották fájdalmaik csökkentésére. Az ópium „újrafelfedezése” Európában a XVI. századra tehető, Paracelsus különféle alkoholtartalmú fájdalomcsillapító keverékek formájában terjesztette el a mák tejnedvét, melyeket *laudanum*-nak nevezett.<sup>2</sup> Az ópiumban legnagyobb mennyiségben megtalálható (tömegének mintegy 8-17 százaléka) és a hatás szempontjából legfontosabb alkaloidot elsőként egy fiatal paderborni gyógyszerészsegéd, Friedrich Sertürner izolálta 1805-ben, és az álom ókori görög istene, Morpheus után nevezte el morfinnak.<sup>3</sup> Izolálása óta eddig a morfinon kívül több mint ötven alkaloidot azonosítottak a mák tejnedvében, de ezek közül mindössze négy fordul elő benne számottevő mennyiségben: amorfinánvázis kodein és tebain, a benzilizokinolin-vázis papaverin és a ftalidizokinolin-vázis noszkapin (narkotin) (1. ábra).



**1. ábra: az ópium képe és főbb alkaloidjainak szerkezete: morfin (1), kodein (2), tebain (3), papaverin (4), szalutaridin (5), noszkapin (6).<sup>4</sup>**

A morfin izolálása az opioidkémia és –farmakológia kiindulópontjának tekinthető. Ettől az időponttól számítjuk a tudományos gyógyszerkutatás korszakának elindulását. A morfin volt az első kristályosított természetes növényi alkaloid. 1820 után Európában standardizált formában forgalmazták. Az anyagot kezdetben főként alkohol- és ópiumfüggőség kezelésére használták, fájdalomcsillapításra szélesebb körben csak az injekciós tű tökéletesítése után terjedt el. Hamarosan felismerték, hogy az ópiumhoz hasonlóan a morfin maga is függőséget okoz, ezért kezdődtek el a kevésbé addiktív szerek kifejlesztésére irányuló próbálkozások. Egyik korai eredmény a félszintetikus diacetil-morfin (heroin) kifejlesztése volt, a szert függőséget nem okozó köhögéscsillapítónak 1898-ban hozta forgalomba a Bayer.<sup>5</sup> A heroin apoláris jellege miatt azonban könnyen átjut a vér-agy gáton és eufóriát idéz elő, ennek köszönhetően a morfinnál sokkal addiktívabb, és pár évtizeden belül világszerte elterjedt abúzássá vált. A morfinhoz hasonlóan hatékony, de hozzászokást nem okozó, továbbá a veszélyes mellékhatásoktól többé-kevésbé mentes opioid megalkotását célzó kutatást felgyorsította a morfin szerkezetének tisztázása 1925-ben,<sup>6</sup> valamint a 27 évvel később közölt első totálszintetikus eljárás.<sup>7</sup>

A magyar morfin kutatás Kabay János gyógyszerész munkásságával kezdődött. Kabay 1931-ben szabadalmaztatta a morfin száraz mákszalmából történő kivonási eljárását. A

módszer forradalmasította a morfingyártást: Nemcsak a zöld, éretlen mákgubóból, hanem a korábban mezőgazdasági hulladékként kezelt teljes, száraz máknövényből is lehetővé tette a morfin tiszta formában való előállítását. Többé nem volt szükség a veszélyes kábítószerként is használt ópium kinyerésére. Ez az eljárás felvirágoztatta a Kabay által 1927-ben Büdszentmihályon (ma Tiszavasvári) alapított Alkaloida Vegyészeti Gyárat és a magyar máktermesztést is. Kabay eljárásának továbbfejlesztésével többi mákalkaloid kinyerését is megvalósították. Az Alkaloida Vegyészeti Gyárral együttműködve a debreceni Kossuth Egyetemen Bognár Rezső akadémikus létrehozta a morfinkémiai kutatócsoportot, amely az opioidkutatás világhírű műhelyévé vált.<sup>8</sup>

Az elmúlt két évszázad során a morfin vált a fájdalomcsillapítás „aranystandard” hatóanyagává, és mint az egyre szélesebbkörű, kiterjedt kutatások egyik legfontosabb sarokköve, több mint 200 gyógyszer kifejlesztésének alapjául szolgált. Nemcsak a morfinvázas vegyületek, hanem a morfinváz részeiből kifejlesztett analgetikumok jelenlegi gyógyszerkincsünk nélkülözhetetlen tagjai (2. ábra).

**2. ábra: Magyarországon is törzskönyvezett szintetikus opioidok. Petidin (7), fentanil (8), dextrometorfán (9), tramadol (10), loperamid (11).**



Több ezer új, sok esetben a morfinra alig emlékeztető szerkezetű, változatos hatású vegyület, számtalan *in vitro* és *in vivo* vizsgálati technika kidolgozása és az ezeknek köszönhetően felhalmozott óriási ismeretanyag csupán kis lépésekkel vitte közelebb a kutatókat a tökéletes fájdalomcsillapító megalkotásához. A huszadik században jelentős előrelépések történtek az opioidok hatásmechanizmusának pontos feltérképezése és megismerése terén is, ennek ellenére a kutatás „Szent Grálját”, a mellékhatásokkal nem rendelkező, de hatékony és a klinikai gyakorlatban jól alkalmazható morfinszármazékot ez idáig nem sikerült megtalálni.<sup>9,10</sup> Manapság az opioidokkal kapcsolatos kutatásoknak három fő célkitűzése van: egyrészt törekedni kell az opioid receptorok és az általuk irányított biokémiai folyamatok rendszerszintű, teljes megismerésére, másodsorban endogén vegyületek izolálásával és a modern kémia hatékony eszközeivel olyan további vegyületek előállítására, amelyek a manapság használatos opioidoknál kevesebb mellékhatással rendelkező fájdalomcsillapítók, harmadrészt pedig hatékonyabb kombinált terápiás módszereket kell kifejleszteni a legsúlyosabb addiktív kábítószer-betegség, az opioidfüggőség kezelésére. Kutatócsoportunk a világszerte zajló kutatásba új, potenciálisan hatékony morfinszármazékok szintézisével, az előállított vegyületek kémiai és biológiai jellemzésével kapcsolódott be.

### 1.2.A főbb morfinánvázis alkaloidok szerkezete

A morfin (1), a kodein (2) és a tebain (3) öt kondenzált gyűrűből álló heterociklusos vegyületek, alapvázuk 4,5-epoximorfinán. A három morfinánvázis alkaloid szerkezetét, valamint a gyűrűrendszer számozását az 3. ábra mutatja be. A vegyületek optikailag aktívak, a morfin (1) és a kodein (2) öt kiralitáscentrumot tartalmaz, ezek konfigurációja a következő: 5(R), 6(S), 9(R), 13(S) és 14(R). A kiralitáscentrumok adott konfigurációja elengedhetetlen az opioid receptorokhoz való kötődéshez, így farmakológiai hatás létrejöttéhez: a természetben előforduló, a polarizált fény síkját balra forgató (-)-morfin mesterségesen előállított enantiomerje, a (+)-morfin teljesen hatástalan anyag. A morfin (1) három oxigénatomot tartalmaz, a C-4 és C-5 közötti epoxicsoportot éterkötésben, a C-3-as gyengén savas karakterű fenolos hidroxilcsoportot és a C-6 hidroxilcsoportot, amely egy cikloalifás szekunder alkohol. A morfin (1) nitrogénatomja az aliciklusos D-gyűrűben található terciér aminocsoport része, ez bázikus jelleget kölcsönöz a molekulának. AA

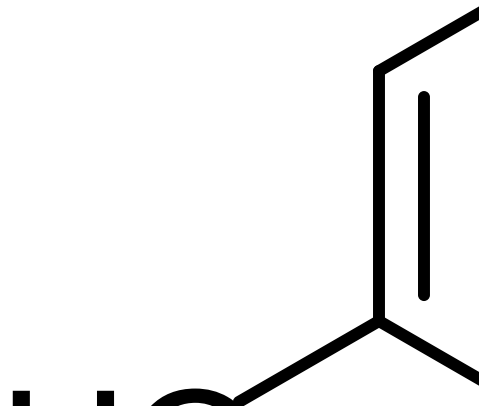
fenolos hidroxilcsoport és a bázikus aminocsoport következtében a vegyület amfoter tulajdonságú. A kodein **(2)**, a morfin 3-*O*-metil étere egyenlő bázis; a fenoléter funkció miatt a morfinnal ellentétben az anyagnak savi jellege nincs. A C-gyűrűben a C-7 és C-8 atomok között a morfinban és a kodeinben kettős kötés található. A tebain **(3)** C-6 helyzetben metoxycsoportot, a C-gyűrűben pedig két kettős kötést tartalmaz, így a C-14 kiralitáscentrum hiányzik.

### **3. ábra: a morfinánváz számozása; a morfin (1), kodein (2) és tebain (3) szerkezete**

#### **1.3.A morfin bioszintézise**

A benzilzokinolin-váz alkaloidok nagy családjába tartozó morfin **(1)** a tirozin nevű aminosav szekunder anyagcsere-terméke máknövényben. A tirozinből **(12)** enzimatis úton egyrészt dopamin **(13)**, a másik ágon pedig 4-hidroxi-fenilacetaldehid **(14)** képződik. Négy különböző enzim katalizálja a hidroxilezést, a dekarboxilezést és a transzaminálási reakciókat. A dopamin **(13)** és a 4-hidroxi-fenilacetaldehid **(14)** enzimkatalizált aszimmetrikus kondenzációjával képződik az (S)-norcoclaurin **(15)**, amely valamennyi benzilzokinolin-váz alkaloid bioszintézisének közös prekursora. *N*-metiltranszferázzal lezajló *N*-metilezés, P-450 enzim által katalizált hidroxilezés, majd *O*-metilezés és epimerizáció útján (S)-retikulín **(16)** képződik. Ezután következik a morfin bioszintézis kulcslépése, a regioszelektív fenolkapcsolási reakció, amelyet a NADPH-függő P-450-enzim, a szalutaridin szintáz katalizál. A szalutaridin **(5)** ketocsoportja redukció és acetilezés után olyan allilacetát típusú vegyületté alakul, amely spontán reakcióba lép a fenolos hidroxilcsoporttal és nem enzimatis reakcióban tebaint **(3)** szolgáltat. A tebain **(3)** C-6 metilcsoportjának oxidatív demetilezése és tautomer átrendeződése

kodeinonhoz(17) vezet. A C-6-keton redukciója a kodeinon reduktazzal, majd a C-3 fenoléter demetilezése vezet a morfin (1) képződéséhez (4. ábra).<sup>11-13</sup>



4. ábra: a morfin (1) bioszintézise a *Papaver somniferum* növényben

#### 1.4. Az opioidok farmakológiája

Az opioidok biológiai hatásukat a szervezetben specifikus receptorokhoz kötődve fejtik ki. Az 1970-es években fedezték fel, hogy az opioidok nagy affinitással, sztereospecifikusan és telíthetően kötődnek agyszövet-homogenizátumhoz.<sup>14-16</sup> Korábban is ismert tény volt, hogy endogén anyagok a szervezetben receptorokhoz kötődve fejtik ki hatásukat, de a szervezet számára idegen anyagok, így például a morfin (1) esetében valamilyen agyi receptorhoz való kötődés feltételezése újdonság volt. Az opioid receptorok voltak az első agyi receptorok, amelyeket megtaláltak és leírtak. Az ópiátok kötődési affinitása jó korrelációt mutatott *in vivo* hatékonyságukkal, agonista és antagonistá hatású opioidok kötődése egyszerűen megkülönböztethető volt.<sup>17-19</sup> Különböző ópiátok ráadásul eltérő hatást fejtettek ki, a jelenséget többféle opioid receptor létezésének lehetőségével magyarázták.<sup>20</sup> Az opioid receptorokat gyakorlatilag egyidőben írták le az endogén opioidok felfedezésével és izolálásával, amelyeket változó összetételű oligopeptidek. 1975-ben emlős agyszövet-kivonatban azonosítottak két endogén anyagot, amelyek a morfinhoz hasonló hatást fejtettek ki izolált tengerimalac csípőbélén. A hatásért felelős vegyületekről kiderítették, hogy pentapeptidek; a met-enkefalin (H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH) és a leu-enkefalin (H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH).<sup>21</sup> Felfedezésüket számos további endogén opioid peptid azonosítása követte, ezeket manapság gyűjtőnéven endorfinoknak nevezik, és szerkezeti sajátosságaik alapján három csoportba sorolják: enkefalinok, dinorfinok és a  $\beta$ -endorfinok.

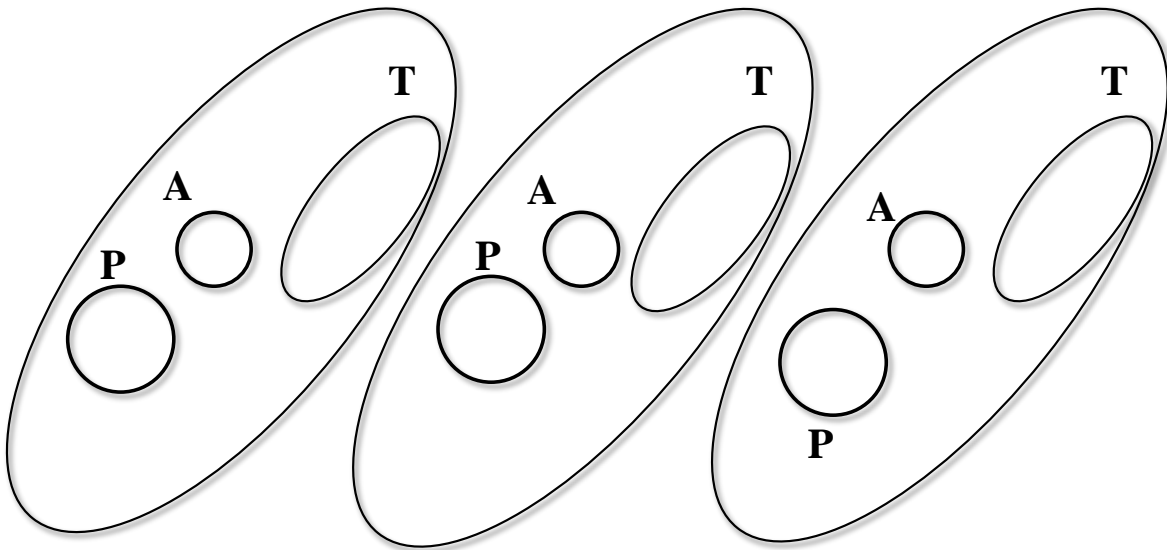
Különböző opioidok hatásának részletes vizsgálata során figyelték meg, hogy kísérleti kutyán, illetve preparált szerveken (GPI, MVD, nyúl *vas deferens*) az általuk kiváltott hatások háromféle tünetcsoportot alkotnak, melyből azt a következtetést vonták le, hogy háromféle opioid receptor létezik, ezeket  $\mu$ -,  $\delta$ - és  $\kappa$ -receptornak nevezték el.<sup>22,23</sup> A molekuláris biológiai kutatások az 1990-es évek során elvezettek az opioid receptorok klónozásához is. Eddig mindössze egyetlen allél létezését igazolták mindhárom receptorra. Mindhárom receptor a G-protein kapcsolt receptorok népes családján belül a rodopszin típusú receptorok közé tartozik, közös jellemzőjük, hogy egyetlen polipeptidláncból állnak és 7 transzmembrán résszel rendelkeznek. A transzmembrán szekvenciák hidrofób aminosav-oldalláncokat tartalmaznak, elősegítve a makromolekulák

beilleszkedését a sejtmembrán kettős lipidrétegébe. Az opioid receptorok  $G_i/G_o$  és  $G_q$  proteinek aktiválnak, amelyek további jelközvetítő rendszereket befolyásolnak. Az opioidok fájdalomcsillapító hatását mindezek a sejtszintű aktivációk illetve gátlások magyarázzák. Az opioid receptorok között jelentős homológia figyelhető meg, különösen intracelluláris és transzmembrán szakaszaik aminosav-szekvenciája mutat nagyfokú hasonlóságot.<sup>24</sup> A  $\mu$ -opioid receptor (MOR) legfontosabb agonistája a morfin (**1**), elsősorban az agytörzs, talamusz és a gerincvelő területén fordul elő, de jelentős mennyiségben megtalálható a bélcsatorna falában is. A MOR aktivációja felelős a klinikai szempontból előnyös fájdalomcsillapításért, de számos kellemetlen és veszélyes mellékhatást is kivált, melyek közül a légzésdepresszió, eufória, szedatív hatás, a bélcsatorna motilitásának csökkenése, viszketés és a hozzá szokás a jelentősebbek. Fontos további agonistái az endorfinok, valamint a gyógyászatban is felhasznált fentanil, metadon, éskodein (**2**). A  $\delta$ -opioid receptor (DOR) ingerlése szintén közvetít jelentős analgetikus hatást, miközben nem váltja ki a MOR-ra jellemző kellemetlen mellékhatásokat, ellenben diszfóriát, szorongásos állapotot okoz. A DOR elsősorban az agyban található meg, szelektív agonistája a DPDPE, egy szintetikus peptid, de kis mértékben a morfin (**1**), etorfin és metadon is aktiválja.<sup>25,26</sup>  $\kappa$ -opioid receptorok (KOR) többnyire a központi idegrendszer limbikus és köztiagi részében, továbbá a gerincvelőben fordulnak elő, aktiválásuk bizonyos mértékű fájdalomcsillapítás mellett főként szedációt, diszfóriát, hallucinációkat és légzési zavarokat okoz. Főbb agonistái az endogén dinorfinok, és a szintetikus opioid U-50488.<sup>27,28</sup> A három opioid receptortípus főbb tulajdonságait az 1. táblázat foglalja össze.<sup>10,24,29,30</sup> Mindhárom opioid receptor esetében szelektív radioaktív ligandumokkal további altípusokat is azonosítottak (MOR1-2, DOR1-2, KOR1-3). Feltehetően az adott receptort kódoló gén által kódolt mRNS különféle splice-variánsai hozzák létre az altípusokat.<sup>31-36</sup> A további altípusok kialakulását a receptorok homo-, illetve heterodimerizációja is okozhatja; az ennek során kialakuló új, aktív kötőhelyek felderítése, farmakológiai leírása és gyógyszerként való hasznosítása az opioidkémia egyik ígéretes területe.<sup>37</sup>

**1. Táblázat** Az opioid receptorok összefoglalása

	Receptor		
	MOR	DOR	KOR
Aminosavak száma	400	372	380
Elhelyezkedés a központi idegrendszerben	talamusz, locus coeruleus, gerincvelő mellső szarva, neocortex, nucleus accumbens, amygdala	amygdala, nucleus accumbens, bulbus olfactorius, putamen	tobozmirigy, neocortex, amygdala, nucleus accumbens
Jelátvitel	cAMP ↓ Ca <sup>2+</sup> csatorna ↓ K <sup>+</sup> csatorna ↑	cAMP ↓ Ca <sup>2+</sup> csatorna ↓ K <sup>+</sup> csatorna ↑	cAMP ↓ Ca <sup>2+</sup> csatorna ↓ K <sup>+</sup> csatorna ↑
Főbb fiziológiai hatások	fájdalomcsillapítás, eufória, székrekedés, légzésdepresszió, szedáció, hozzászokás	fájdalomcsillapítás, szedáció	fájdalomcsillapítás, diszfória, hallucinációk, légzési zavarok
Endogén ligandum	endorfin, endomorfin	enkefalinok	dinorfinok
Szelektív agonisták	morfin, DAMGO, fentanil	DADLE, DPDPE	U-50488, U-62066
Szelektív antagonisták	β-funaltrexamin	naltrindol, naltriben	nor-BNI
Nemszelektív antagonisták	naloxon, naltrexon	naloxon, naltrexon	naloxon, naltrexon

Az opioidok receptorhoz való kötődésének jellemzésére az ismeretek időbeli bővülése alapján továbbfejlesztett öt szerkezet-hatás modellt írtak le.<sup>38</sup> Az opioidok receptorhoz való kötődésének a szerkezeti feltétele a terciér nitrogénatom, ettől két alifás metilénsoporton át köthető távolságban egy kvaterner szénatom, amelyhez egy aromás gyűrű kapcsolódik. A manapság elfogadott receptormodell szerint a MOR egy anionos (A) és két aromás kötőhellyel rendelkezik. Az aromás kötőhelyek az endogén opioidok fenilalanin (Phe), illetve tirozin (Tyr) részét képesek megkötni, ennek megfelelően jelölésük P és T. Az endogén enkefalin mindkét aromás és a kationos kötőhelyhez is kötődik, a merev gyűrűrendszerrel, valamint fenolos hidroxilcsoporttal rendelkező morfin (1) az A és a fenolos hidroxilcsoporttal szubsztituált aromás gyűrűt befogadni képes T kötőhelyekhez kapcsolódik. A kevésbé merev gyűrűrendszerű opioidok (pl. petidin (7)) pedig az anionos és a P kötőhelyekhez illeszkednek. Ez az elmélet megmagyarázza, hogy a receptoraffinitás szempontjából a szabad fenolos hidroxilcsoport megléte miért kedvező merev gyűrűrendszer, és miért kedvezőtlen nem rigid opioidok esetében (5. ábra).<sup>39</sup>



**5. ábra: a MOR kötődési modell. A morfin (balra), enkefalin (középen) és petidin (jobbra) kötődése**

Mindhárom opioid receptor G-protein kapcsolt receptor, aktivációjuk gátolja az adenil-cikláz enzimet, ez az intracelluláris térben a cAMP szintjének csökkenéséhez vezet. A receptoraktiváció közvetlenül is befolyásolja egyes ioncsatornák működését, valamint

foszforilációs kaszkádokon keresztül a sejt működését. A részfolyamatok eredője a  $K^+$ -csatornák nyitásának elősegítése és a feszültségfüggő  $Ca^{2+}$ -csatornák nyitásának gátlása. Az idegsejtek ingerelhetősége tehát csökken az emelkedett  $K^+$  koncentráció okozta hiperpolarizáció miatt. A sejten belüli  $Ca^{2+}$  koncentráció csökkenése neurotranszmitterek (GABA, P-anyag, dopamin) felszabadulását gátolja meg. Az opioidok fájdalomcsillapító tulajdonságát végeredményben az ismertetett gátló jellegű hatások összessége okozza. Celluláris szinten a három fő receptortípus ugyanazokat a folyamatokat közvetíti. A változatos farmakológiai hatás magyarázata a különféle opioid receptorok jelentősen eltérő lokalizációja szervezetünkben, aminek következtében más és más folyamatokat gátolnak. Legnagyobb mennyiségben az agyban és a gerincvelőben fordulnak elő, aktivációjuk a fájdalmat közvetítő ingerek terjedését gátolja. A talamuszban és a gerincvelőben a *substantia gelatinosa* területén közvetlenül gátolják az átkapcsolódást a P-anyag felszabadulásának gátlásával. Aktiválják viszont a periaquaeductalis szürkeállományból (PAG) és raphe magvakból kiinduló, a *substantia gelatinosában* található átkapcsolásokat gátló leszálló pályákat. A környéki idegrendszerben a fájdalomérzékelő idegvégződések kislésését is képesek meggátolni opioidok, különösen gyulladásozó folyamatok esetén.<sup>40</sup> Ez utóbbi megfigyelés cáfolta azt a régi elképzelést, hogy az opioid fájdalomcsillapítás kizárólag központi idegrendszeri jelenség; a gyógyászatban perifériás fájdalomcsillapítóként akár olyan származékok is hasznosak lehetnek, amelyek nagy polaritásuknak köszönhetően nem képesek bejutni a központi idegrendszerbe.

#### 1.4.1. Agonisták

Azokat az anyagokat, amelyek kötődve a receptorhoz azt aktiválják és a receptor endogén ligandumával azonos sejtszintű folyamatokat indítanak be, agonistáknak nevezzük. Mindegyik jelenleg használt erős opioid fájdalomcsillapító vegyület MOR agonista; ezen vegyületek prototípusa a természetes alkaloid morfin (**1**); az anyag farmakológiai hatásait később részletesen áttekintem. A főbb morfinánvázis agonistákat az 6. ábra foglalja össze.



**6. ábra: a morfinánvázás MOR agonisták: a morfin (1), kodein (2), diacetil-morfin (heroin) (18), oxikodon (19), hidrokodon (20) és oximorfon (21) szerkezete**

**1.4.2. Antagonisták**

A tiszta antagonistá vegyületek receptoraaffinitása magas, de kötődésük nem aktiválja a receptort, így nem okoznak változást a sejtek működésében. Az opioid antagonisták kompetitív módon kötődnek, az agonistákat képesek kiszorítani a receptorkötésből. Ennek eredménye, hogy képesek opioidok által kiváltott fájdalomcsillapítást megszüntetni, illetve ópiátfüggő egyénekben elvonási tüneteket kiváltani. A két legfontosabb, félszintetikus MOR antagonistát az 7. ábra mutatja be. A MOR antagonisták prototípusa a naloxon (22), amely gyors és rövid ideig tartó hatásának köszönhetően az akut opioid mérgezés (leggyakrabban túladagolás) legfőbb ellenszere. A vegyület értelemszerűen fájdalomcsillapító hatással nem rendelkezik és nem alakít ki függőséget sem. A naltrexon (23) hatása a naloxonéhoz (22) hasonló, de hosszú hatástartam és orális adagolás melletti jó biohasznosíthatóság jellemző rá. Elsősorban heroin- és alkoholfüggőség kezelésére használják.

**7. ábra: MOR antagonisták: a naloxon (22) és naltrexon (23) szerkezete****1.4.3. Parciális agonisták és kevert agonista-antagonista vegyületek**

A teljes agonistákkal ellentétben a parciális agonisták csak részben aktiválják receptorukat, így hatásuk adott receptorkötődés esetén az agonistákénál kisebb. A legfontosabb parciális MOR agonista vegyület a buprenorfin (24). A buprenorfin (24) magas affinitása ellenére csak részben aktiválja a receptorokat, így fájdalomcsillapító hatása plafonnal rendelkezik, ugyanakkor mellékhatásai is enyhébbek a morfinénál. A kevert agonista-antagonista anyagok az egyik opioid receptoron agonista, míg egy másikon antagonistát fejtenek ki, ilyen anyag például a nalbufin (25). A csoport egyik ígéretes tagja a  $\beta$ -funaltrexamin (26), ez a vegyület a parciális KOR agonista hatás mellett irreverzibilis MOR antagonistát. A klinikai gyakorlatban elsősorban a MOR antagonistát, KOR agonista félszintetikus opioidoknak van jelentősége opioidfüggőség kezelésében, de hátrányuk a kevert hatás miatt fellépő, KOR által közvetített diszfória, szorongás, hallucinogén hatás. (8. ábra)

**8. ábra: a részleges MOR agonista buprenorfin (24), a kevert KOR agonista / MOR antagonistá nalbufin (25) és  $\beta$ -funaltrexamin (26) szerkezete**

**1.4.4. A morfin farmakológia hatásai**

A morfin (1)hatása a széles körben felhasznált MOR agonista opioid analgetikumokkal nagyrészt megegyező. A vegyület főként a MOR által a központi idegrendszerben és a gasztrointesztinális rendszerben fejt ki hatásait, de kisebb mértékben számos más szerv működését is befolyásolja.<sup>41,42</sup>

*Fájdalomcsillapítás.* A morfin (1) legfontosabb hatása különféle eredetű és erősségű fájdalom csillapítása. Különösen hatékony a szöveti sérüléseket, gyulladással járó állapotot és rákos elváltozásokat kísérő tartós fájdalom csökkentésében. Neuropátiás fájdalommal szemben nem alkalmazható megfelelő eredménnyel. A morfin (1) azon kívül, hogy a fájdalomérzet kialakulását képes megakadályozni, a fájdalom érzékelésének affektív komponensére is hat, magyarázhatóan képes megváltoztatni a betegek pszichés állapotát. A fájdalommal kapcsolatos félelem és szorongás csökken, a beteg másképp, elviselhetőbben éli meg az őt érő fájdalmas ingereket. Ez a MOR agonista opioidok szupraspinális, limbikus rendszeren keresztül kifejtett hatásának köszönhető, csakúgy, mint a továbbiakban ismertetett eufória.

*Eufória.* A morfin (1) adagolása azonnal erős elégedettségérzést, jó közérzetet okoz, különösen intravénás adagolás esetén. A fájdalom csillapításának ez fontos komponense, hiszen vele együtt a fájdalmas betegséget vagy sérülést kísérő szorongás megszűnik. Az eufória mértéke azonban jelentősen függ a betegek állapotától: szorongó, a fájdalomtól szenvedő egyéneknél sokkal inkább fellép, mint azoknál, akik a krónikus fájdalom elviseléséhez már hozzászoktak. Az eufóriát a MOR közvetíti, és némileg ellensúlyozza a KOR aktivációja által kiváltott diszfória (rossz közérzet, depresszió), ebből kifolyólag a különböző receptorszelektivitással rendelkező opioidok eltérő pszichés reakciót váltanak ki. A gyenge MOR agonista kodein (2) nem képes euforizálni, a parciális KOR agonista nalbufin (25) megfelelő dózisban való alkalmazását az analgetikus hatásmellett diszfória kíséri.

*Légzésdepresszió.* MOR agonisták esetében már a fájdalomcsillapításra általában használt alacsony dózis mellett is fellép a légzésdeprimáló hatás: gyengül a légzés, csökken a lélegzetvétel térfogata. Ennek következtében megnövekszik az artériás vérben a szén-dioxid parciális nyomása. A jelenség magyarázata a légzőközpont szén-dioxid érzékenységének csökkenése. A légzésdepresszió az egyik legveszélyesebb mellékhatás, akut ópiátmérgezés esetén a leggyakoribb halálok.

*Köhögéscsillapítás.* A légzésdepressziótól függetlenül egyes opioidok hatékony köhögéscsillapítók, a hatás mechanizmusa nem ismert. A morfinánvázis származékok C-3 hidroxilcsoportjának éteresítése jelentősen csökkenti az analgetikus hatást, így előtérbe kerül a vegyületek köhögéscsillapító hatása. A kodein (2) és a folkodin (27) alacsony, fájdalomcsillapításra nem alkalmas dózisban is jelentősen csillapítja a köhögési ingert.

*Gasztrointesztinális hatások.* Az emésztőrendszer számos területén a morfin (1) jelentősen csökkenti a motilitást és növeli az izomtónust. A bélcsatorna simaizmainak tónusát részben a bélfalban található opioid receptorok (főként MOR és DOR) aktivációja okozza, de a morfint közvetlenül az agykamrába adva is megfigyelhető motilitáscsökkenés, tehát központi idegrendszeri eleme is van a szabályozásnak. A hatások eredője súlyos székrekedés, amely a betegek komfortérzetét jelentősen rontja, ráadásul befolyásolja az orálisan adagolt gyógyszerek felszívódását is. Összehúzó hatás az epehólyagban és az

epevezeték záróizmában is megfigyelhető, ezért epekövet kísérő fájdalom ellen morfinszármazékok nem használhatók.

*Egyéb farmakológiai hatások.* Morfinnal kezelt betegek körülbelül felénél jelentkezik émelygés és hányás. Az anyag az agy kemoszenzitív trigger zónáját ingerli, ami reflexesen hányást okoz. Ismételt adagolás esetén általában nem jelentkezik. A *nucleus nervi oculomotorii* (a közös szemmozgató ideg magja) MOR és KOR által közvetített ingerlése extrém pupillaszűkületet okoz, amelyhez hozzászokás sincsen. A morfin (1) hisztamin felszabadulását idézi elő a hízósejtekből. Ezt a hatást nem opioid receptorok közvetítik. Kiütéseket, pirosodást és viszketést okoz, különösen az injekció környékén, de kiválthat hörgőszűkületet és vérnyomásesést is. Nagydózisú opioid bradycardiát és alacsony vérnyomást okoz. Opioidok mindezekon kívül összetett immunszuppresszív hatást is kifejtenek, krónikus kábítószer-felhasználók fertőzésekkel szembeni ellenálló képessége ennek következtében csökkent.

*Hozzászokás.* Morfin (1) adagolását követően alig néhány órával fellépnek a hozzászokás (tolerancia) jelei: adott fájdalomcsillapító hatásához egyre nagyobb dózisok bevitele szükséges. Megvonás esetén a szervezet egy idő után visszaáll eredeti érzékenységre. A hozzászokás kiterjed az opioidok legtöbb hatására, a fájdalomcsillapító hatáson kívül csökken a hányinger, hányás gyakorisága, az eufória és légzésdepresszió erőssége. A pupillaszűkülethez, valamint a székrekedéshez azonban hosszú ideig tartó kitettség esetén sincs hozzászokás, krónikus morfinfüggők az átlagos klinikai dózis több tízszeresét is képesek magukhoz venni anélkül, hogy komolyabb légzésdepresszió jelentkezne náluk, pupillájuk azonban extrém szűk és súlyos székrekedéssel küzdenek. Tolerancia fellép mind a három opioid receptor esetén, ugyanazon receptoron ható szerek alkalmazásakor kereszttolerancia jelentkezésével is számolni kell.

*Függőség.* A fizikai függőség (dependencia) jól jellemezhető azáltal, hogy a szer megvonása elvonási tüneteket okoz. Opioidok esetén többek között ingerlékenység, súlyvesztés, abnormális viselkedés, hasmenés, remegés, libabőrözés és a szer adagolása utáni vágy jelentkezik, ezek mértéke eltérő az egyes betegekben, de nagyon kifejezett kábítószerfüggőknél. A morfin (1) és néhány egyéb opioidot, különösen a heroint (18) kábítószerként fogyasztják: nem gyógyászati célra, önkezüleg adagolják, visszaélnak vele

(abúzus). Az opioidfüggőség fokozatosan leépíti az érintettek kapcsolatát a külvilággal, meghatározó lesz számukra a kábítószerhez való hozzájutás és adagolás, ez pedig a társadalomból való kihulláshoz vezet; az érintettek elveszítik munkájukat, családjukat. A kábítószer-abúzus óriási terhet ró a társadalomra, a betegek követése és kezelése anyagilag rendkívül megterhelő, a közös túhasználat elősegíti fertőzések, különösen az AIDS terjedését, a kábítószerhez való hozzájutás és felhasználás pedig sok esetben bűncselekmények elkövetéséhez vezet. Az elmúlt száz év opioidokkal kapcsolatos kutatásának egyik fő feladata nem véletlenül egy olyan szer kifejlesztése, amely nem okoz függőséget és lehetőleg hozzászokást sem, ezáltal alkalmazása sokkal kevesebb kockázattal járhatna.

### **1.5.A hatást befolyásoló félszintetikus módosítások**

A morfin (1) vázát és az azon található szubsztituenseket érintő kémiai változtatások különféle módon és mértékben befolyásolják a hatást. Morfinból (1), kodeinből (2) és tebainból (3) kiindulva számos hatásos, a klinikai gyakorlatban is felhasznált félszintetikus ópiát állítható elő. Az alábbiakban a szerkezetmódosítások és a hatás összefüggéseit foglalom össze röviden (9. ábra).

### **9. ábra: A farmakológiai hatást érdemben befolyásoló főbb szerkezeti változtatások lehetséges pozíciói a morfin (1) molekuláján**

A C-3 fenolos hidroxilcsoport éteresítéscsökkenti a fájdalomcsillapító hatást. Az éteresítés metil- vagy etilcsoporttal, esetleg telített heterociklusos szubsztituenssel előtérbe

helyezi az ópiátok köhögéscsillapító hatását. C-3 helyzetben metoxicsoportot tartalmazó ópiátok csökkentik az anyagok metabolizmusának sebességét a szervezetben, főként a morfinra jellemző *first pass* effektus visszaszorításával. Ezek a gyógyszerek orálisan is hatékonyak (pl. kodein (**2**), oxikodon (**19**)). A C-6 alkoholos hidroxilcsoport észteresítése a hatást növeli. Mindkét hidroxilcsoport észteresítése általában csökkenti a hatást, ugyanakkor a vegyület lipofilitása a morfinénál jelentősen nagyobbá válik, így az anyagok agyi penetrációja könnyebben végbemehet. A morfin (**1**) diacetil-észtere, a heroin (**18**) a morfinnál sokkal gyorsabban jut be az agyba, intenzívebb és szinte azonnali hatást fejt ki, ennek köszönhető abúzuspotenciálja, kábítószerként való felhasználása. C-5 helyzetbe metilcsoport bevitele a fájdalomcsillapító hatást növeli, az így kapott anyagok (metopon (**28**), 14-metoxi-metopon (**29**)) jó orális biohasznosíthatósággal és a morfinnál kevesebb mellékhatással rendelkeznek. A C-6 alkoholos hidroxilcsoport oxidációja ketonná a hatást növeli, csakúgy, mint a hidroxilcsoport szubsztitúciója azidocsoporttal. A C-6 hidroxilcsoport cseréje aminocsoportra, majd az ezt követő acilezés aktív vegyületekhez vezet, melyek között kevert agonista/antagonista hatásúakat is találunk (pl.  $\beta$ -funaltrexamin (**26**)). Szintén növeli a hatást a  $\Delta 7$ -8 kettős kötés redukciója (hidrogénnel való telítése). C-7 helyzetbe lipofil karakterű alkilcsoport bevitele a hatást jelentősen megnövelheti, a klinikai gyakorlatban a C-7 szubsztituált tebainszarmazékok közül elsősorban a buprenorfinnak (**24**) van jelentősége, de ebbe a csoportba tartozik a nagytestű vadállatok elkábítására használt etorfin (**30**) is, mely a morfinnál mintegy ezerszer erősebb fájdalomcsillapító. A tercier nitrogénatom metilcsoportjának eltávolítása a hatást csökkenti, ugyanúgy, mint az etilszubsztitúció. Nagyobb térkitöltésű szubsztituensek bevitele (allil, ciklopropilmetil, ciklobutilmetil) az agonista hatást teljesen megszünteti, ellenben a receptorkötést nem befolyásolja hátrányosan: tiszta antagonistákat eredményez (naloxon (**22**), naltrexon (**23**)). A tercier aminocsoport kvaternerezése miatt a vegyület állandó töltéssel rendelkezik. A központi idegrendszeri hatás a lipofilitás, így az agyi penetrációs képesség jelentős csökkenése miatt megszűnik. Antagonista vegyületek (naloxon (**22**) és naltrexon (**23**)) aminocsoportjának kvaternerezése alakítása azonban agyi penetráció kiküszöbölése mellett az anyagok perifériás antagonistaként való alkalmazását teszi lehetővé: a vegyületek a bélcsatornában MOR-hoz kötődve képesek megakadályozni, illetve megszüntetni a MOR agonisták által kiváltott székrekedést.<sup>43,44</sup> C-14 helyzetben hidroxilcsoport bevitele a hatást

megnöveli.<sup>41,45</sup> A C-14 helyzetben található hidroxilcsoport alkilezése főként metil- vagy etilcsoporttal a fájdalomcsillapító hatást jelentősen megnöveli.<sup>46-48</sup>



## 1.6. Metabolizmus

A gyógyszerhatás kifejtésének lényeges eleme, amely a gyógyszerek szervezetbeli sorsát is döntően meghatározza, a hatóanyagok metabolikus átalakulása. A morfinvázas vegyületek esetén is lényeges szerepet játszik a metabolizmus, ezért tekintem át az erre vonatkozó ismereteket. A gyógyszerkémiaiában a metabolizmus a testidegen anyagoknak tekintett hatóanyagoknak a szervezetben történő biokémiai transzformációit jelenti, a folyamatok során olyan átalakulások játszódnak le, amelyek növelik a vegyületek polaritását, vízdékonyságát, ezáltal segítik a gyógyszermolekulák fokozatos kiürülését, elsősorban a vesén keresztül történő kiválasztását. A metabolizmus folyamatai nem specifikusak egyes anyagokra, hanem kémiai struktúrákhoz kötöttek, így hasonló szerkezetű molekulák ugyanazon a módon alakulhatnak át a szervezetben attól függetlenül, hogy endogén vegyület, toxikus anyag vagy hasznos gyógyszermolekula volt. A gyógyszerek kiürülése szempontjából jelentős metabolikus transzformációk általában a felszívódás, és a kiürülés között történnek főként a májban, a vesében, a tüdőben és a bőrben, bár metabolizmus történhet már a bél üregében és a bélfalban is.

A szervezetben lejátszódó metabolikus folyamatok két nagy csoportra oszthatók. Az I. fázisú reakciók (oxidáció, dealkilezés, aromatizáció, redukció, hidrolízis, epoxidképződés, stb.) általában polárisabbá alakítják a molekulát vagy szabaddá tesznek rajta funkciócsoportokat (-OH, -NH<sub>2</sub>, -SH). Egyes I. fázisú reakciókat különálló enzimek katalizálnak, de az oxidációs reakciók többségét a májsejtek endoplazmatikus retikulumához kötött citokróm P450 enzimkomplex végzi. A citokróm P450-nek több formája létezik (izoenzimek), melyek molekulatömeg tekintetében, immunológiailag és aktivitásukban is különböznek egymástól. Az emlősök között 14 családot és 26 alcsaládot különböztetnek meg a citokróm P450 génszekvenciáinak alapján. A májban lezajló enzimátikus átalakításokat mikroszómális reakcióknak nevezzük. A többfunkciójú monooxigenázok feladata, hogy az egyes gyógyszerek oxidációját katalizálja. Ha az I. fázisban képződött metabolitok eléggé polárisak, további átalakítás nélkül is könnyen eliminálhatja őket a szervezet. A metabolizmus kémiai reakciói során keletkező funkcionálisan új molekulák, a metabolitok legtöbb esetben elvesztik azt a hatást, amelyet az eredeti gyógyszermolekula az élő szervezetre kifejtett. Egyes esetekben azonban egy szer hatása erősödhet vagy teljesen

más jelleget is ölthet, hatásossá vagy akár toxikussá válhat egy eredetileg hatástalan anyag, tehát a képződő metabolitok lehetnek biológiailag aktívak is. Az aktív metabolitok a gyógyszerkutatók részéről fokozott figyelmet kapnak, hiszen a képződött új hatóanyagok megnövelhetik a biológiai aktivitást, megváltoztathatják a hatásprofil, csökkenthetik a mellékhatásokat, a molekula toxicitását, ezért további hatóanyag-fejlesztés kiindulási pontjai lehetnek. A legtöbb I. fázisban átalakult anyag azonban további kémiai reakciókban vesz részt, melyek során endogén szubsztátokkal konjugálódnak. Ezt nevezzük a metabolizmus II. fázisának. A legtöbb endogén és exogén anyag glükuronsavval kapcsolódik, míg második leggyakoribb a szulfátkonjugáció. Jelentős reakció a metilezés, az acetilezés, az aminosav-konjugáció és a glutationkonjugáció is. Ezeket a reakciókat szubsztátspecifikus enzimek, transzferázok katalizálják, melyek többnyire a citoszolban vagy a mikroszómában találhatóak. A glükuronidkonjugáció folyamatában a glükuronsav uridin-difoszfát (UDPGA) szolgáltatja a glükuronsavat. A folyamatot UDP-glükuroniltranszferáz enzimek katalizálják. Szulfátészterek kialakulásakor aszulfátrész forrása a 3'-foszfoadenozin-5'-foszfoszulfát (PAPS), a reakció szulfotranszferázok segítségével játszódik le. Sokkal ritkább, mindössze körülbelül fél tucat vegyület esetében leírt módja a II. fázisú átalakulásoknak a glükózzal történő konjugáció. A folyamat molekuláris háttere csak részben feltárt, az emberi szervezet mikroszómális glükoziltranszferáz enzimek segítségével képes lehet glükozidkonjugátumok kialakítására, de más reakcióutak is elképzelhetők. 5-Amino-szalicilsav, amobarbitál és fenobarbitál metabolitjai között azonosítottak *N*-glükozidokat.<sup>49-54</sup> Néhány endogén anyag (billirubin, epesavak) mellett *O*-glükozidot a morfin (**1**) glükozidkonjugátumainak izolálásáig csupán a mikofenolát-mofetil esetében ismertek.<sup>55-57</sup>

A konjugált molekulákra jellemző, hogy erősen polárisak, lipidoldékonyságuk jellemzően alacsony, és képesek könnyen kiürülni. A szulfátkonjugáció jelentősen megnöveli a vegyületek vízben való oldhatóságát is. A konjugációs reakciók az I. fázis reakcióival ellentétben, kevés kivételtől eltekintve a gyógyszerhatás megszűnését okozzák. A konjugált funkciócsoportok száma és a konjugátumok kémiai minősége jelentősen befolyásolja a metabolit kiválasztódásának útját, többszörös glükuronidkonjugátumok nagy méretüknél fogva a vesén keresztül nem képesek távozni, kiürülésük az epén keresztül a bélcsatornába történik.

Az opioidok I. fázisbeli metabolizmusa mikroszómális enzimek segítségével történik, amit rendszerint konjugáció követ. Sok esetben azonban az anyagok nem vesznek részt az I. fázisban, hanem egyből konjugációs reakciókba lépnek. Az opioid metabolizmus I. fázisában főleg a CYP3A4 és a CYP2D6 enzimek vesznek részt. A CYP3A4 enzim a gyógyszerhatóanyagok több mint 50%-át metabolizálja; az enzim általi metabolizmus magas gyógyszer-interakciós kockázatot jelent. A CYP2D6 enzim kevesebb hatóanyag lebontásáért felel, így alacsonyabb gyógyszer-interakciós kockázattal jár.

### 1.7.A morfin metabolizmusa

Állatkísérletek és humán vizsgálatok adatai szerint a morfin (**1**) több úton metabolizálódik a három heteroatomon történő enzimatisz átalakításokkal (10. ábra):

(a) konjugációs reakciókban morfin-3-*O*-glükuroniddá (**31**), morfin-6-*O*-glükuroniddá (**32**), morfin-3-*O*-szulfáttá (**33**), morfin-3-*O*-glükoziddá (**34**) vagy morfin-6-*O*-glükoziddá (**35**) alakul.

(b) *N*-demetilálással normorfin (**36**) képződik, ami részt vesz konjugációs és oxidációs reakciókban.

(c) Eddig nem feltárt mechanizmusú oxidációs és redukciós folyamatokban dihidromorfinon (**37**) keletkezik.<sup>58</sup>

Változatlan formában is ürül morfin (**1**) élő szervezetekből. Biológiai mintákból ioncserélő gyantával vagy HPLC-vel valósítható meg a metabolitok változatlan formában történő izolálása. Az eljárás során az összegyűjtött vizeletmintát szűrés után megfelelő állófázison eluálják, az elúció folyamatát vékonyréteg-kromatográfia, tömegspektrometria vagy egyéb analitikai eljárás segítségével követve azonosíthatók az egyes anyagok. Emésztőenzimakkal történő lebontás is segítheti az azonosítást.

Először japán kutatók izolálták morfin (**1**) glükuronidjait nyulak vizeletéből és epeváladékából.<sup>59</sup> Morfinnal kezelt kísérleti állatok ürülékéből és vizeletéből azóta számos glükuronid és szulfát metabolitot mutattak ki (2. táblázat).<sup>60-62</sup>

**2. táblázat** Kísérelti állatokban azonosított főbb morfin metabolitok

Metabolit	Vizsgált állatfaj								
	csirke	egér	patkány	tengerimalac	nyúl	macska	kutya	juh	majom
31	+	+	+	+	+	+	+	+	+
32	-	+	+	+	+	-	+	+	+
38	-	-	-	+	+	-	-	-	-
33	+	-	+	-	-	+	+	-	-
36	-	+	+	+	+	+	+	-	+

Emberben erősen dominál a glükuronsavval való konjugáció, a legjelentősebb mennyiségben izolálható metabolit a morfin-3-*O*-glükuronid (**31**), a második legnagyobb mennyiségben morfin-6-*O*-glükuronid (**32**) képződik.<sup>63</sup> A glükuronsavval való konjugáció főként a májban történik, de bizonyos mértékben az agyban és a vesékben is lejátszódik. Kisebb mennyiségben izolálható a morfin-3,6-*O*-diglükuronid (**38**) is. Szulfátkonjugáció csak a morfin (**1**) fenolos hidroxilcsoportján játszódik le, csak morfin-3-*O*-szulfát (**33**) mutatható ki biológiai mintákból, mennyisége átlagosan egy százaléka a morfin-3-*O*-glükuronidénak (**31**).<sup>64</sup> *N*-demetilézési reakcióban és az ezt követő konjugációs reakciókban keletkezik normorfin (**36**), normorfin-3-*O*-glükuronid (**39**) és normorfin-6-*O*-glükuronid (**40**) is, valamint kis mennyiségben detektálható morfin-*N*-oxid (**41**) is.<sup>58,65</sup> A vizelettel kiválasztott morfin (**1**) metabolitok aránya jelentősen eltérhet személyenként, és napszakfüggő periodikus váltakozás is felfedezhető. Morfinfüggő egyének és egyszeri dózissal kezelt nem függő személyek vizeletéből izolálható metabolitok mennyisége és aránya szignifikánsan eltér.<sup>66</sup> Rákos betegek morfininterápiája esetén is leírtak hasonló eltérést. Egy kínai kutatócsoport rákos betegeknek orálisan adagolt morfin (**1**) metabolizmusát vizsgálva a morfin-3-*O*-glükuronid (**31**) és a morfin-6-*O*-glükuronid (**32**) detektálása mellett beszámoltak két új metabolit azonosításáról is: kimutatták a morfin-3-*O*-glükozidot (**34**) és a morfin-6-*O*-glükozidot (**35**). A metabolitokat tandem HPLC segítségével választották el, majd a tiszta frakciók tömegspektrumát vizsgálva, enzimhidrolízist követően igazolták a két új metabolit szerkezetét. Mindkét anyag hidrolizált  $\beta$ -glükozidáz enzimmal kezelve és belőlük morfin (**1**) keletkezett. Az azonosításhoz standard mintákkal nem rendelkeztek.<sup>57</sup>

## 10. ábra: a morfin (1) metabolikus útvonalai emberi szervezetben

### 1.8.A kodein metabolizmusa

Nagy dózisú kodein (2) adása után mérhető mennyiségű szabad morfin (1) és szabad norkodein (42) detektálható a vizeletben, azonban terápiás dózisok adagolása esetén csupán nyomnyi mennyiség választódik ki szabad bázisok formájában, az anyag nagyobb részt konjugátumok formájában ürül. A kodein (2) glükuronsavval konjugálódik és kodein-6-*O*-glükuronid (43) képződik a dózis kb. 80%-ából, míg kb. 5%-ból *O*-demetilációval morfin (1) képződik, ami gyorsan glükuronidálódik a C-3 és C-6 helyzetben (31, 32).<sup>67</sup> Kuttyák vizeletéből is izolálták a kodein-6-*O*-glükuronidot (43).<sup>68</sup> A konjugátum szerkezetét spektroszkópiái (UV/VIS, IR és NMR) vizsgálatok segítségével határozták meg. A kodein (2) és hét metabolitjának (kodein-6-*O*-glükuronid (43), norkodein (42), norkodein-6-*O*-glükuronid (44), morfin (1), morfin-3-*O*-glükuronid (31), morfin-6-*O*-glükuronid (32), és normorfin (36)) farmakokinetikáját követték nyomon egyszeri kodein (2) dózis után egészséges alanyokban. Klinikailag fontos felfedezés, hogy bizonyos személyeknél az *O*-demetilált aktív metabolitok (morfin-6-*O*-glükuronid (32), normorfin (36), és morfin

(1) koncentrációja elhanyagolható volt, míg mások mintáiban viszonylag magas volt a morfin-6-*O*-glükuronid (32) és normorfin (36) koncentrációja. Figyelembe véve a morfin (1) alacsony plazmakoncentrációját és a morfin-6-*O*-glükuronid (32) jelentős analgetikus hatását, az utóbbi komponensnek és a kodein-6-*O*-glükuronidnak (43) fontos szerepe lehet a kodein (2) fájdalomcsillapító hatásának kialakításában. 11. ábra

**11. ábra: a kodein (2) metabolikus útvonalai emberi szervezetben**

### 1.9.A morfin metabolitjainak farmakológiai hatása

Számos C-3 és C-6 helyzetben kovalens módosításokat tartalmazó morfinszármazék farmakológiai tulajdonságait vizsgálták perifériás adagolás mellett. Ismert tény, hogy a C-3 helyzetben található fenolos hidroxilcsoport éteresítése metil- vagy etilcsoporttal csökkenti a vegyület fájdalomcsillapító hatékonyságát. A C-3 fenolos hidroxilcsoporton glükuronsavval vagy kénsavval észteresített, valamint a C-6 alkoholos hidroxilcsoporton glükuronsavval kapcsolt vegyületek a morfin (**1**) természetes metabolitjai. Az 1970-es évek elején fedezték fel, hogy a morfin-6-*O*-glükuronid (**32**) fájdalomcsillapító hatással rendelkezik. Perifériás adagolást követően a morfin-3-*O*-szulfát (**33**) és a morfin-3-*O*-glükuronid(**31**) egyáltalán nem vagy csak minimális fájdalomcsillapító hatást fejt ki. Ezzel éles ellentétben a morfin-6-*O*-glükuronid (**32**) és a C-6 helyzetben észteresített, szintetikus előállított metabolitanalagon morfin-6-*O*-szulfát (**45**) a morfinnál erősebb fájdalomcsillapító hatékonyságú perifériás adagolás esetén is.

Morfin-6-*O*-glükuronid (**32**) esetében japán kutatók jelentős analgetikus aktivitást találtak. Korábban azt gondolták, hogy hasonló, meglehetősen poláris metabolitok egyrészt nem képesek átjutni a vér-agy gáton és így kötődni agyi receptorokhoz, másrészt pedig gyorsan a vizelettel vagy a széklettel gyorsan kiürülnek a szervezetből. Perifériásan adagolt, <sup>14</sup>C-jelzett morfin-6-*O*-glükuronid (**32**) 45 perccel az intraperitoneális injekció után kimutatható volt patkányok agyában, amiből levonták azt a következtetést, hogy a vegyület töltése és polaritása ellenére képes agyi penetrációra. Ugyanakkor <sup>14</sup>C-jelzett morfin (**1**) injekciója után az agyban radioaktív morfin-3-*O*-glükuronid(**31**) is megjelent, a metabolit a májban való kialakulás után szintén képes a vér-agy gáton átjutni. A morfin-6-*O*-glükuronid (**32**) penetrációja az agyba a várakozásoknak megfelelően sokkal lassabbnak bizonyult, mint a konjugálatlan morfiné (**1**).<sup>69</sup> Az egyik feltételezés szerint a morfin-6-*O*-glükuronid (**32**) agyi penetrációját elősegíti, hogy a molekula képes olyan hajtogatott térszerkezet felvételére, amely elfedi a hidrofil szerkezeti elemek többségét, így az anyag látszólagos polaritása a vártnál sokkal kisebb.<sup>70</sup>

Perifériás adagolás esetén azonban nem következtethetünk egyértelműen egyes vegyületek relatív fájdalomcsillapító hatékonyságára, hiszen a morfin (**1**) és konjugált származékainak vér-agy gáton való penetrációs képessége jelentősen eltér, valamint a

vegyület szervezetben való esetleges kémiai átalakulása is befolyásolhatja a hatást. A zavaró hatások legalább részben kiküszöbölhetőek, ha intracerebroventrikuláris (ICV) beadást követően vizsgáljuk az összehasonlítani kívánt vegyületek analgetikus hatékonyságát. ICV adagolás mellett a vizsgált vegyületek közül a leghatékonyabbnak egyes vizsgálatokban a morfin-6-*O*-szulfát (**45**) bizonyult. A morfin-6-*O*-szulfát (**45**) mintegy 30-szor erősebb fájdalomcsillapító, mint a morfin (**1**).<sup>71</sup> Nemrégiben publikált eredmények alapján a morfin-6-*O*-szulfát (**45**) kedvező mellékhatásprofilal rendelkezik és akár neuropátiás fájdalom ellen is hatékony lehet.<sup>72</sup> A morfin (**1**) szulfátészterének ICV adagolás esetén tapasztalt hatékonysága nem zárja ki azt a lehetőséget, hogy az agyban található szulfotranszferáz enzimek hatására morfinból morfin-3-*O*-szulfát (**33**) vagy akár morfin-6-*O*-szulfát (**45**) képződhet a vér-agy gáton belül, és ezek együttesen lehetnek felelősek az analgetikus hatásért.<sup>73</sup> Megjegyzendő, hogy bár a morfin-6-*O*-szulfát (**45**) biológiai mintákból történő izolálását is közölték, a konjugátumról feltételezik, hogy emlősök szervezetében megtalálható, endogén úton keletkező morfinból (**1**) alakul ki az agyban.<sup>74</sup> Emberi eredetű mintákból eddig nem sikerült morfin-6-*O*-szulfátot (**45**) izolálni. Más kutatócsoportok a morfin-6-*O*-glükuronid (**32**) relatív fájdalomcsillapító hatékonyságát a morfin-6-*O*-szulfáténál (**45**) is nagyobbak találták.<sup>75</sup> Mérés eljárástól, adagolástól és vizsgált fajtól függően a morfin-6-*O*-glükuronid (**32**) fájdalomcsillapító hatása akár 670 szerese is lehet a morfinénak.<sup>76-78</sup> Az *in vivo* képződő metabolitok közül a morfin-3-*O*-szulfát (**33**) hatékonysága valamivel nagyobb, míg a morfin-3-*O*-glükuronid(**31**) hatékonysága jelentősen kisebb a morfinénál (**1**), ez utóbbi megfigyelés jól korrelál a perifériás adagolás esetén mért értékekkel. A fájdalomcsillapító hatást a morfinhoz hasonlóan a morfin-6-*O*-szulfát (**45**) és morfin-6-*O*-glükuronid (**32**) is MOR-hoz kötődve fejtik ki, de hatástartamuk hosszabb. Olyan *knock-out* egereken, amelyekből teljesen hiányzott a MOR, sem morfinnal (**1**), sem az egyébként nála hatásosabb metabolitjaival nem lehetett analgéziát kiváltani.<sup>79</sup> Néhány *in vitro* receptorkötési teszten a morfin (**1**) nagyobb affinitást mutatott MOR-on, mint a morfin-6-*O*-glükuronid (**32**).<sup>80</sup> Más kutatócsoportok eredményei alapján a az anyavegyület (**1**) és a metabolit (**32**) receptoraffinitása nagyjából azonos.<sup>81</sup> Az a megfigyelés, hogy a morfin-6-*O*-glükuronid (**32**) a morfinnál kevesebb receptor kötőhelyet foglal el, miközben hatékonyabb fájdalomcsillapító, azt jelenti, hogy az eredendő (*intrinsic*) aktivitása jóval magasabb.<sup>82,83</sup> A



morfin-6-*O*-glükuronid (**32**) a morfinnál kevésbé okoz légzésdepressziót, mely jelenséget a két anyag MOR1 és MOR2 receptor altípusokhoz való eltérő affinitásával magyaráznak.<sup>84-86</sup>

Igény van olyan nagy polaritású, állandó töltéssel rendelkező morfinszármazékok kifejlesztésére, amelyek agyi penetráció nélkül, perifériás adagolás mellett képesek például gyulladásszerű állapotokat kísérő fájdalom csillapítására.<sup>87-91</sup> A morfin (**1**) és egyes származékainak természetes szulfátészter és glükuronid metabolitjai között tehát találunk erre a célra potenciálisan alkalmas molekulákat.<sup>50,64,92</sup> Felmerül a kérdés, hogy alkalmas lehet-e az anyag aktív metabolitja saját anyavegyületének kiváltására a klinikai gyakorlatban. Másképpen fogalmazva: előnyös-e a morfin-6-*O*-glükuronid (**32**) fájdalomcsillapító gyógyszerként való alkalmazása? Az anyag ugyan nem okoz súlyos légzésdepressziót, de mivel szinte kizárólag a vesén keresztül ürül, csökkent veseműködésű betegekben hajlamos a felhalmozódásra, ami kontrollálhatatlanná teszi az adagolást és mérgezésekhez vezet. Zavartalan veseműködésű egyéneknél viszont főként perifériás adagolás mellett lehet szerepe a klinikai fájdalomcsillapításban, a nagy hatékonyságnak köszönhetően kis dózisban is elég az anyagot adni, ami mellett nem valószínű jelentős agyi penetráció, így komolyabb mellékhatások jelentkezésétől sem kell tartani.<sup>93,94</sup> A morfin-6-*O*-szulfát (**45**) hatástani szempontból sokkal kevésbé részletesen tanulmányozott, mint a morfin-6-*O*-glükuronid (**32**), de nagy hatékonyságánál és polaritásánál fogva szintén felmerül alkalmazhatósága a fájdalomcsillapításban.<sup>95,96</sup> Az utóbbi években a morfin metabolitok, valamint kémiai módosításokkal előállított származékaik szintetikus és hatástani tanulmányozása újra előtérbe került, ezért részben a korábbi eredményekre alapozva kapcsolódtunk morfinvázis vegyületek ismert és potenciális metabolitjainak vizsgálatához, másrészt a mai modern szerkezetvizsgálati eszközökkel felülvizsgálva és kiegészítve a korábbi ismereteket újabb, hatékony származékok kialakítására is törekedtünk.

## 1.10. Konjugált opioid metabolitok és analogonjaik előállítása

Az alábbiakban áttekintem a legfőbb opioid konjugátumok (szulfátészterek és glükuronidok), valamint a legújabban izolált glükozidok előállítására alkalmas szintetikus módszereket.

### 1.10.1. Szulfátészterek előállítása

Szulfátészterek előállításának a legkézenfekvőbb gyakorlati módszere a megfelelő fenol, vagy alifás alkohol reakciója aktivált kénsavszármazékokkal. Hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületek szulfátészterré alakíthatók közvetlenül kénsavval, klórszulfonsavval, trimetilamin-kéntrioxid komplexszel és piridin-kéntrioxid komplexszel vízmentes *N,N*-dimetilformamidban (DMF), piridinben vagy dioxánban. A klórszulfonsavval végzett szintézis reakcióelegye nehezen kezelhető, és a folyamat kitermelése is alacsony. A kereskedelmi forgalomban hozzáférhető piridin-SO<sub>3</sub> és trimetilamin-SO<sub>3</sub> komplexek használata egyszerűbb, a reakció kitermelése magasabb. Piridin-SO<sub>3</sub> komplexet korábban sikerrel alkalmaztak szénhidrátok és szteroidok szulfátésztereinek előállítására.<sup>97-100</sup> Jó kitermeléssel állíthatók elő szulfátészterek az adott molekula és kénsav közvetlen reakciójában, diciklohexil-karbodiimid (DCC) vízelvonószert jelenlétében (12. ábra).<sup>101,102</sup>

### 12. ábra: alkoholok és fenolok szulfátésztereinek előállítására szolgáló egyszerű eljárások

Morfin-6-*O*-szulfátot elsőként 3-*O*-acetyl-morfinből állítottak elő klórszulfonsavval, vízmentes piridinben, melegítés közben. Morfin-3-*O*-szulfátot 6-*O*-acetyl-morfinből állítottak elő azonos reakciókörülményeket alkalmazva. A megfelelő helyre beépített

védőcsoportok alkalmazása szükséges, védőcsoportok alkalmazása nélkül ugyanismorfin (1) és szulfátészterező reagens reakciójában morfin-3-*O*-szulfát (33) és morfin-6-*O*-szulfát (45) is keletkezne. A védőcsoport hidrolízisét metanolos nátrium-hidroxid oldatban végezték. Sósavval való savanyítás után a kivált végterméket szűrték, vízből átkristályosították.<sup>73</sup> A C-3 fenolos *O*-acetyl csoport érzékenyebb a hidrolízisre, mint a C-6 alkoholos *O*-acetyl csoport, így a 3-*O*-acetyl-morfin-6-*O*-szulfát (46) hidrolízise megvalósítható már vizes forralással is.<sup>95</sup> Egy későbbi közleményben 2,26 mólekvivalens piridin-SO<sub>3</sub> komplex alkalmazásával vízmentes piridinben végezték a reakciót.<sup>103</sup> Naloxon-3-*O*-szulfátot (47) előállítottak a C-14 alifás hidroxilcsoport acetilezését követően 14-*O*-acetyl-naloxon (48) és kénsav reakciójában vízmentes DMF-ben, DCC-t alkalmazva vízelvonó szerként. A C-14 alifás hidroxilcsoport védeke nélkül, közvetlenül is előállítható ez a vegyület, hasonló reakciókörülményeket alkalmazva. Naloxon-14-*O*-szulfátot (49) szelektíven naloxon-3-*O*-acetátból (50) állítottak elő vízmentes DMF-ben kénsavval kevertetve. Ammóniás lúgosítás után állni hagyva a reakcióelegyet lejátszódik a C-3 *O*-acetyl csoport teljes hidrolízise. Ezekben a reakciókban a megfelelő szulfátészterek ammóniumsói képződnek.<sup>104</sup>

A szulfátésztercsoportot és bázikus nitrogénatomot is tartalmazó konjugátumok kristályos formában és közel semleges oldatban is legnagyobb részt ikerionosak, a szulfátészter deprotonált, a nitrogénatom protonált állapotban van jelen. Erre bizonyítékot a vegyületek infravörös spektrumának elemzése adott.<sup>73</sup>

### 1.10.2. Glükuronidok előállítása

Glikozidos kötés kialakítására a legrégebben kidolgozott módszer a Koenigs-Knorr reakció. Glükuronidok szintézisének a glükuronsavrést az  $\alpha$ -acetobrom-glükuronsavmetilészter szolgáltatta. Ez a reakció főleg  $\beta$ -anomer glükozidokat eredményez, azaz a cukorrész C-1 atomjához kapcsolódó hidrogénatom axiális térállású.<sup>102,105,106</sup> A kapcsolási reakciókban általában nehézfém sókat használnak aktiváló reagensként, mint például ezüst-karbonát, ezüst-oxid, ezüst-perklorát, ezüst-triflát, higany(II)-cianid és kadmium-karbonát. Oldószerként benzol, toluol és kinolin használható, ha a reakcióban víz képződik, azt célszerű eltávolítani. Bázis alkalmazása is javasolt a keletkező hidrogén-bromid megkötésére, ez általában ezüst-karbonát vagy ezüst-oxid. (13. ábra)

### 13. ábra: glükuronidok előállítására szolgáló Koenigs-Knorr reakció sémája

A kodein-6-*O*-glükuronidot is Koenigs-Knorr reakció segítségével állították elő: a kodeint (2) ezüst-karbonát jelenlétében reagáltatták  $\alpha$ -acetobrom-glükuronsav-metilészterrel benzolban. A védőcsoportokat tartalmazó kodein-6-*O*-glükuronidot (43) két lépésben hidrolizálták: először nátrium-metiláttal metanolban átészterezték (Zemplén-féle dezacetilezés), ezt követően a metilészter csoportokat távolították el bárium-hidroxiddal. A kodein-6-*O*-glükuronid (43) ikerionos szerkezettel rendelkezik oldatban és kristályos állapotban is. A glikozidos kötés  $\beta$ -konfigurációját NMR vizsgálatokkal, a csatolási állandók elemzésével igazolták. További bizonyíték a  $\beta$ -konfigurációra, hogy a glikozidos kötés  $\beta$ -glükuronidáz enzimmel való kezelés következtében felbomlott. Amennyiben a Koenigs-Knorr reakciót morfin-3-*O*-glükuronid(31) előállítására alkalmazták, a 6-*O*-acetyl-morfin (51) reakciója a szénhidrátkomponenssel nem vezetett a várt termékhez. A vegyület (31) előállítására morfint (1) reagáltattak acetonos oldatban  $\alpha$ -acetobrom-glükuronsav-metilészterrel nátrium-hidroxid jelenlétében. A morfin-3-*O*-glükuronid(31) hozama alacsony (27 %) volt.<sup>107,108</sup> Később a morfin-3-*O*-glükuronid(31) szintézisére egy jelentősen jobb kitermelést eredményező eljárást közöltek: a morfin (1) lítiumsóját metanolban  $\alpha$ -acetobrom-glükuronsav-metilészterrel reagáltatták majd további lítium-hidroxidos hidrolízis után a morfin-3-*O*-glükuronidot(31) egyszerű átkristályosítással tisztítva 53 %-os hozammal nyerték.<sup>109</sup> A morfin-3,6-*O*-diglükuronid (38) szintézisére is kidolgoztak eljárást: először a morfin (1) lítiumsójából előállították a védett morfin-3-*O*-glükuronidot(52), majd a vegyület Koenigs-Knorr reakciója eredményezte a védett morfin-3,6-*O*-diglükuronidot (53), melyet lítium-karbonáttal hidrolizálva nyerték a morfin-3,6-*O*-diglükuronidot (38). A morfin-6-*O*-glükuronid (32) előállítása lehetséges egy másik reagenssel, a  $\alpha$ -2,3,4-tri-*O*-izobutiril-1-*O*-trikloracetimidoid-glükuronsav-metilészter felhasználásával. A 3-*O*-acetylmorfin (54) reakcióját diklórmetánban végezték bórtrifluorid-

éterát katalizátort alkalmazva. A közttermék hidrolízise (vizes NaOH majd ecetsavas izolálás) a morfin-6-*O*-glükuronidot (**32**) 90 % feletti kitermeléssel eredményezte. A módszer előnye, hogy elkerüli a nehézfémvegyületek (ezüst-karbonát, barium-hidroxid) használatát (14. ábra).<sup>110,111</sup>

**14. ábra: glükuronidok előállítása  $\alpha$ -2,3,4-tri-*O*-izobutiril-1-*O*-triklóracetimidoil-glükuronsav-metilészter reagenssel**

**1.10.3. Glikozidok előállítása**

Morfinszármazékok 6-*O*- $\beta$ -glükozidjait elsőként a Koenigs-Knorr reakcióval állították elő, a cukorrész kapcsolásához  $\alpha$ -acetobrom-glükózt vagy 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-bromglükózt használtak valamilyen átmenetifém aktivátor jelenlétében. 1949-ben közölték a kodein (**2**) és  $\alpha$ -acetobrom-glükóz reakcióját ezüst-karbonát aktivátor ágenssel. A képződő kodein-6-*O*- $\beta$ -tetraacetyl-glükozidot (**55**) hidrolizálták nátrium-metoxiddal, így a termék kodein-6-*O*- $\beta$ -glükozidhoz (**56**) jutottak (15. ábra).<sup>112</sup>

**15. ábra: glükozidok előállítása Koenigs-Knorr reakcióval**

Később a morfin (**1**) reakcióját vizsgálták 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -brómglikózzal fázistranszfer katalizátort alkalmazva. A  $\beta$ -anomer morfin-3-*O*-glükozid tetrabenzilére képződött (**57**), majd ebből katalitikus hidrogénezéssel nyerték a morfin-3-*O*-glükozidot (**34**).<sup>113</sup> A kodein (**2**) és  $\alpha$ -acetobrómglikóz reakcióját toluolban is megvizsgálták ezüst-karbonát-celit aktivátort használva, így szintén a  $\beta$ -anomer keletkezett.<sup>114</sup> 3-*O*-acetyl-morfin (**54**) és  $\alpha$ -acetobrómglikóz reakciójában Hg(CN)<sub>2</sub>-t vagy ezüst-triflátot alkalmazva a fő termék ortoészter szerkezetű vegyület volt. A várt morfin-6-*O*- $\beta$ -glükozidot (**35**) alacsony hozammal izolálták. Amennyiben a 3-*O*-acetyl-morfint (**54**) ezüst-triflát jelenlétében savmegkötő reagens nélkül reagáltatták 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\alpha$ -brómglikózzal, az ortoészter kis mennyiségben képződött, a fő termék a 6- $\beta$ -glükozid (**35**) volt, de az  $\alpha$ -anomert is izolálták kisebb mennyiségben.<sup>115</sup> Az előbbihez hasonló módszerrel előállították a morfin-6-*O*- $\beta$ -glükozidot (**35**) és a morfin-6-*O*- $\beta$ -galaktozidot (**58**) is. 3-*O*-pivaloil-morfin (**59**) és 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -ramnopiranozid reakciójában trimetilszilil-triflát aktivátor mellett, lúgos hidrolízist követően morfin-6-*O*- $\beta$ -ramnozid (**60**) keletkezett.<sup>116</sup> A morfin-6-*O*- $\beta$ -D-mannopiranozidot (**61**) három különböző eljárást alkalmazva is szintetizálták: 1. 3-*O*-acetyl-morfint (**54**) diklórmétánban 1,2,3,4,6-pentaacetyl- $\alpha$ -mannopiranoziddal reagáltatták bórtrifluorid-éterát komplex jelenlétében, majd az oszlopkromatográfiával tisztított terméket nátrium-metoxiddal hidrolizálva kapták a végterméket. 2. A 3-*O*-acetyl-morfint (**54**) ezüst-triflát jelenlétében 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -brómmannózzal reagáltatták, a hidrolízis után a mannozidot (**61**) 34 %-os kitermeléssel nyerték. 3. A 3-*O*-acetyl-morfint (**54**) 1-triklóracetyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -mannopiranoziddal reagáltatták bórtrifluorid-éterát komplex jelenlétében, és az acetylcsoportok hidrolízise után közepes kitermelést értek el. A morfin-6-*O*- $\beta$ -D-mannopiranozid (**61**) affinitása a patkány MOR-hoz felülmúlta a morfinét (**1**). A vegyület az azt szintetizáló kutatócsoport mérései szerint erősebb fájdalomcsillapító, mint a morfin (**1**) és a hatása is hosszabb ideig tart.<sup>117</sup>

## 2. Célkitűzések

A morfinánvázis vegyületek metabolizmusáról rendelkezésre álló irodalmi közlemények áttekintése alapján célkitűzésünk volt morfin- és kodeinszármazékok metabolikus úton képződő szulfátésztereinek és glükozidjainak előállítására alkalmas szintetikus módszerek tanulmányozása és az irodalmi eljárások kiterjesztése számos természetes metabolit, illetve szintetikus szulfátészter és glükozid metabolitanalagon előállítására. Kevés kivételtől eltekintve a korábban már előállított irodalmi anyagokról nem állt rendelkezésre kielégítő mennyiségű és minőségű spektroszkópiai (NMR, MS, cirkuláris dikroizmus (CD), UV/VIS) adat, így ezek ismételt vagy módosított előállítása és szerkezetvizsgálata is indokoltnak látszott, mégis szintetikus munkánk jelentős része az irodalomban korábban nem közölt, új molekulák kialakítására irányult. Különböző biológiai vizsgálatok mintáinak elemzése, komponenseinek azonosítása során igény van ezen vegyületek izolálására, standardként történő felhasználására, monitorozásuk követésére műszeres analitikai módszerekkel. Elsődleges jelentőségű lehet farmakokinetikai, hatástani és toxikológiai tulajdonságaik megismerése.

Ugyanakkor szem előtt tartottuk új, hatékony származékok kifejlesztésének lehetőségeit. Irodalmi előzmények alapján a C-14 helyzetben alkoxicsoportot tartalmazó morfinszármazékok kiemelkedő fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek. Célul tűztük ki a 14-metoximorfin, 14-metoxikodein, valamint szulfátésztereik előállítását. Bár ikerionos szerkezetük folytán a szulfátészterek látszólag nem képesek átjutni a vér-agy gáton, kiemelkedő farmakológiai aktivitásuk miatt feltehetően perifériás fájdalomcsillapítóként szerepük lehet a jövő klinikai gyakorlatában.

A szintetizált vegyületeink tisztaságát kromatográfiai módszerekkel (VRK, HPLC) és spektroszkópiai mérésekkel kívántuk igazolni. Szerkezetük részletes jellemzését mágneses magrezonancia ( $^1\text{H-NMR}$  és  $^{13}\text{C-NMR}$ ) spektrumaik teljes asszignációjával, valamint nagyfelbontású tömegspektrumaik (HRMS) elemzésével terveztük elvégezni. Királis jellemzésükre optikai módszereket (ORD, CD) szándékoztunk bevonni. A spektrális adatok, illetve az általuk hordozott szerkezeti információ egyszerűsíti a morfin metabolitok és metabolit analagonok - akár biológiai mintákból történő - azonosítását, a vegyületekkel kapcsolatos további vizsgálatokhoz pedig hasznos viszonyítási alapot szolgáltatnak.

Atervezett vegyületek potenciális fájdalomcsillapító anyagok, néhány kiválasztott anyag esetében a Semmelweis Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézetével együttműködésben terveztünk részletes hatástani vizsgálatot.



### 3. Módszerek

#### 3.1. Reagensek és oldószerek

A szintézisekhez felhasznált ópiátokat az Alkaloida Vegyészeti Gyár Zrt.-től (Tiszavasvári, Magyarország) szereztük be. A reagenseket a Sigma-Aldrich (Steinheim, Németország) és Alfa Aesar (Ward Hill, MA, Amerikai Egyesült Államok) cégektől származnak. Az oldószereket a Molar Chemicals (Budapest, Magyarország) és a Merck (Darmstadt, Németország) cégek szállították. Az NMR spektroszkópiához felhasznált deuterált oldószerek: >99,5 % izotóptisztaságú DMSO- $d_6$  és >99,5 % izotóptisztaságú kloroform- $d_1$ . A deuterált oldószereket a Sigma-Aldrich és a Merck cégektől rendeltük.

#### 3.2. Műszeres módszerek és vékonyréteg-kromatográfia

A vegyületek  $^1\text{H-NMR}$  és  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumait Varian 600 MHz VNMR5 (Palo Alto, CA, Amerikai Egyesült Államok) spektrométeren rögzítettük. A kémiai eltolódások ( $\delta$ ) értékei a tetrametil-szilánhoz (TMS) viszonyítva kerültek megállapításra. Az anyagok  $^1\text{H-NMR}$  és  $^{13}\text{C-NMR}$  jeleinek egyértelmű hozzárendelését egy- és kétdimenziós, homo- és heteronukleáris spektrumaik (HSQC, HMBC, COSY, TOCSY és NOESY) elemzésével végeztük. A spektrumok kiértékelését Varian VnmrJ és MestReNova (Santiago de Compostela, Spanyolország) szoftverek segítségével végeztük. A jelek multiplicitásának jelölésére szolgáló rövidítések: s – szingulett; d – dublett; dd – dublett dublett; ddd – dublett dublett dublett; t – triplett; dt – dublett triplett; q – kvartett; m – multipllett. A tömegspektrumokat (szulfátészterek) Agilent 6410 Triple Quad (Santa Clara, CA, Amerikai Egyesült Államok) tripla kvadrupól műszeren rögzítettük elektronspray ionizációval (ESI) és negatív polaritású üzemmódban. A nagyfelbontású tömegspektrumokat (glükozidok) Agilent 6230 time-of-flight (TOF) tömegspektrométerrel rögzítettük ESI-vel, pozitív polaritású üzemmódban. A mintákat Agilent 1260 Infinity folyadékkromatográffal juttattuk a mérőműszerre. Az analízishez a tömegspektrométert  $m/z$  121,050873 és 922,009798 referenciatömegekkel kalibráltuk. A tömegspektrumokat Agilent MassHunter B.02.00 szoftverrel értékeltük. A CD, UV/VIS és ORD spektrumokat Jasco J-720 (Tokyo, Japán) és Jasco J-810 spektropolarimétereken rögzítettük. A CD, UV/VIS, ORD spektrumfelvételekhez a vizsgálati anyagokat  $\text{pH} = 7$  vizes oldatban oldottuk  $2,5\text{--}2,8 \times 10^{-4}$  mol  $\times$  dm $^{-3}$  koncentrációban. Morfinszármazékok glükozidjainak folyadékkromatográfiás

elválasztásához használt HPLC összeállítása: Jasco PU-980 Intelligent HPLC pumpa, Rheodyne 7725i injektor és Jasco UV-975 Intelligent UV/VIS detektor. Állófázis: Hypercarb (100 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m) oszlop (Thermo Fischer Scientific, Waltham, MA, Amerikai Egyesült Államok). A HPLC elválasztás körülményei: a vizsgálati anyagok törzsoldatai 1 mg vizsgálati anyag 10 ml acetonitrilben való oldásával készültek. Injektált térfogat: 20  $\mu$ l. Mozgófézis: metanol 43 v/v%; acetonitril 17 v/v%; vizes ammónium-acetát / ammónia puffer (pH = 9,2) 40 v/v%. Ammónium-acetát koncentrációja: 0,1 mol x dm<sup>-3</sup>. Az elválasztáshoz izokratikus áramlást alkalmaztunk. Az eluens áramlási sebessége: 1,5 ml x perc<sup>-1</sup>. Az UV/VIS detektor hullámhosszát 220 nm-re állítottuk. Az elválasztás 25 °C-ra temperált rendszerben történt. A holtidő ( $t_R$ ) a vizsgálati anyag törzsoldatának oldószerjelének megjelenéséig az injektálás óta eltelt idő. A kromatogramokat Borwin kromatográfias szoftver (v. 1.21) segítségével rögzítettük. A retenciós időket a 7. Európai Gyógyszerkönyv definíciói szerint számoltuk. Vékonyréteg-kromatográfia: Állófázisként Merck Silica Gel 60 F254 lemezt használtunk. Mozgófézis A (szulfátészterek): butan-1-ol 45 v/v%; aceton 15 v/v%; tömény ecetsav 10 v/v%; víz 20 v/v%. Mozgófézis B (glükozidok): víz 10 v/v%; metanol 25 v/v%; tömény ecetsav 25 v/v%; diklóretán 40 v/v%. Glükozidok esetében az alábbi előhívó-reagenssel permeteztük a lemezt kifejlesztés és szárítás után: timolt (0,5 g) tömény kénsav (5 ml) és abszolút etanol (95 ml) elegyében oldottunk. Permetezés után 130 °C-n 15 percig hevítettük a lemezeket.

#### 4. Eredmények

Számos endogén vegyület és gyógyszermolekula fejt ki biológiai hatását aktív metabolitok képződése útján. Az irodalmi fejezetben részletesen bemutattam, hogy az évszázadok óta használt fájdalomcsillapító morfin metabolitjainak izolálása és szerkezeti azonosítása az 1970-es években kezdődött, de a fő metabolitok farmakológiai hatásainak részletes elemzése csak a 2000-es évek táján valósult meg. Kiderült, hogy egyes metabolitok a morfinnál többszörösen hatékonyabb származékok és a mellékhatás profiluk is lényegesen kedvezőbb lehet a morfinénál. Ezért napjainkban is tart az a fokozott szintetikus és farmakológiai érdeklődés a morfin metabolitok és analóg származékaik vizsgálata iránt, hogy megfejtsek a változó hatásprofil szerkezeti okait és ennek alapján fejlesszenek új előnyös tulajdonságokkal rendelkező fájdalomcsillapító gyógyszermolekulákat. A morfin két konjugátuma, a morfin-6-*O*-szulfát és a morfin-6-*O*-glükuronidúnt ki elsősorban erős fájdalomcsillapító hatásával, ezért a morfin származékok körében a szubsztituált és módosított morfin származékok körében a szulfát észterek és glükozidok vizsgálatával foglalkoztunk a korábbi vizsgálatokra alapozva, azokat kiegészítve és a morfinkémia eszközeivel célirányosan továbbfejlesztve. Az Eredmények fejezetet a morfinszármazékok szulfátészterei és glükozidjai témában megjelent kettő közleményem felépítése szerint tagoltam. Először a szulfátészterek szintézisét mutatom be, amit a morfinszármazékok glükozidjainak előállításának leírása követ. A szintetizált szulfátészterek és glükozidok spektroszkópiai vizsgálatának elemzését, a glükozidok folyadékkromatográfiával kivitelezett elválasztását, valamint az anyagok előállításának részletes leírását (kísérleti rész) a Megbeszélés fejezetben ismertetem.

##### 4.1. Szulfátészterek szintézise

Szulfátésztereket a megfelelő szabad hidroxilcsoportot tartalmazó morfinszármazékok és feleslegben adott (3 mólekvalens) piridin-SO<sub>3</sub> komplex reakciójával állítottunk elő vízmentes piridinben, 60 °C-n 3,5 órán keresztül kevertetve. A morfin (**1**) és a dihidromorfin (**62**) két hidroxilcsoporttal rendelkezik, az általunk alkalmazott körülmények között mind a kettő készségesen reagál a piridin-SO<sub>3</sub> komplexszel. AC-3 fenolos és a C-6 alkoholos hidroxilcsoport reaktivitása között nincs akkora különbség, ami lehetővé tenné a közvetlen regioselektív reakciót, ezért a monoszubsztituált szulfátészterek

szintézisekizárólag védőcsoportok alkalmazása mellett valósítható meg. Munkánk során a hozzáférhetőség, egyszerű kivitelezés és eltávolíthatóság miatt acetyl védőcsoportokat alkalmaztunk.

A C-3 fenolos hidroxilcsoport szelektív acetilezése megvalósítható a kiindulási anyag és ecetsavanhidrid reakciójában, telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldatban szobahőmérsékleten.<sup>118</sup> A 3-*O*-szulfátészterek (**33**, **70**, **71**, **74**) előállításánál a C-6 alkoholos hidroxilcsoportok védését a 3,6-di-*O*-acetyl (**18**, **73**)származékokon keresztül, a C-3 acetyl védőcsoportok szelektív hidrolízisével érték el. A reakció a diacetyl származék és hidroxilammónium-klorid etanolban való forralásával valósítható meg.<sup>119</sup> A megfelelő, acetyl csoportokkal védett morfinszármazékokat piridin-SO<sub>3</sub> komplexszel észterestítettük, majd vizes-metanosol nátrium-hidroxiddal hidrolizáltuk a védőcsoportokat (16. és 17. ábra).

**16. ábra: morfin 6-*O*-szulfátok (45, 66) előállítása. (a) Ecetsavanhidrid, NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 25 °C, 1 h. (b) Piridin-SO<sub>3</sub>, piridin, 60 °C, 3,5 h. (c) 10 % NaOH, metanol, 25 °C, 1 h. (d) MeI, acetone, 40 °C, 4 h. (e) 20% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 25 °C, 1 h.**

**17. ábra: morfin 3-*O*-szulfátok (33, 70) előállítása. (a) Hidroxilammónium-klorid, etanol, 60 °C, 45 perc. (b) Piridin-SO<sub>3</sub>, piridin, 60 °C, 3,5 h. (c) 10 % NaOH, metanol, 25 °C, 1 h. (d) MeI, aceton, 40 °C, 4 h. (e) 20% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 25 °C, 1 h.**

A dihidromorfin (62) szulfátészter származékainak (71, 72, 74, 75) előállításához is ugyanezeket a módszereket alkalmaztuk. A kvaterner származékok előállítása esetében az acetil védőcsoportok bevitelét követte a morfinánváz tercier aminocsoportjának metilezése, amelyet acetonos oldatban melegítve jódmetán feleslegével valósítottunk meg. A kvaterner származékok piridinben való oldhatósága meglehetősen alacsony, ezért a szulfátészteresítést az általános módszertől eltérve, vízmentes piridin és DMF 2:1 arányú elegyében 100 °C-n hajtottuk végre. A kvaterner származékok esetében az acetil védőcsoportok eltávolítását 20 %-os vizes kálium-karbonát vagy nátrium-karbonát oldattal 50 °C-n kevertetve valósítottuk meg, hogy elkerüljük a kvaterner ammóniumvegyületekkel erősen lúgos oldatban esetlegesen lejátszódó Hofmann-eliminációt.

3-*O*-alkil származékok esetében a fenolos hidroxilcsoport védett formában található, ezekben a vegyületekben a C-6 helyzetben található hidroxilcsoport közvetlenül észteresíthető. Számos 3-*O*-alkil morfinszármazék szulfátészterét állítottuk elő. Kutatócsoportunk elsőként állította elő a potenciális fájdalomcsillapító 3-*O*-izopropilmorfint (76) és annak 6-*O*-szulfátészterét (77). A 3-*O*-izopropilmorfin (76) előállításához morfint (1) nátrium-etoxid jelenlétében 2-jódpropánnal melegítettünk (18. ábra).

**18. ábra: 3-*O*-izopropilmorfin-6-*O*-szulfát (77) előállítása. (a) 2-Jódpropán, NaOEt, etanol, reflux, 4 h. (b) Piridin-SO<sub>3</sub>, piridin, 60 °C, 3,5 h.**

Izokodeint (**79**), a kodein 6β-epimerét Mitsunobu reakcióval állítottuk elő kodeinből (**2**). Kodein (**2**), benzoésav, trifenil-foszfán és azodikarbonsav-dietilészter (DEAD) reakciójában izokodein-6-*O*-benzoát (**78**) képződik, miközben a C-6 kiralitáscentrum konfigurációja megváltozik. A benzoésavészter (**78**) hidrolízise izokodeinné (**79**) etanolos nátrium-hidroxid oldattal melegítve valószínűleg meg (19. ábra).<sup>120</sup>

**19. ábra: izokodein-6-*O*-szulfát (80) előállítása. (a) Benzoésav, trifenil-foszfán, DEAD, benzol, 25 °C, 1 h. (b) 10 % NaOH, etanol, reflux, 15 perc. (c) Piridin-SO<sub>3</sub>, piridin, 60 °C, 3,5 h.**

Piridin-SO<sub>3</sub> komplex reagenssel végzett szulfátészterítési reakciókban közvetlenül, kielégítő hozamokkal jutottunk az *O*-alkil morfinszármazékok - kodein, dihidrokodein, kvaterner származékaik, 3-*O*-izopropilmorfin, izokodein és etilmorfin - szulfátésztereihez.

Morfin-3,6-*O*-diszulfát (**81**) előállítására tett kísérleteink során a morfin (**1**) reakciója piridinben 6 mólekvivalens piridin-SO<sub>3</sub> komplexszel nem eredményezett egységes terméket. A keletkező termékelegy NMR spektruma alapján morfin-3-*O*-szulfátot (**33**), morfin-6-*O*-szulfátot (**45**) és morfin-3,6-*O*-diszulfátot (**81**) is tartalmazott. Nem vezetett

eredményre sem morfin-3-*O*-szulfát (**33**), sem morfin-6-*O*-szulfát (**45**) reagáltatása további piridin-SO<sub>3</sub> komplexszel; a reakciók minden esetben a kiindulási szulfátészter és a diszulfát (**81**) keverékét eredményezték. A keverék komponensei erősen poláris, ikerionos jellegű molekulák, melyek elválasztása a rendelkezésünkre álló eszközökkel (átkristályosítás, kromatográfia) nem volt megvalósítható, ezért más módszert választottunk a morfin-3,6-*O*-diszulfát (**81**) előállítására. A morfint (**1**) hűtés közben, közvetlenül tömény kénsavval reagáltatva DCC jelenlétében DMF-ben megfelelő tisztaságú morfin-3,6-*O*-diszulfátot (**81**) kaptunk (20. ábra).<sup>104</sup> Azonos módszerrel állítottuk elő az oximorfon-3,14-*O*-diszulfát (**82**) származékát is.

**20. ábra: morfin-3,6-*O*-diszulfát (**81**) előállítása. (a) DCC, 98 % H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, DMF, 0 °C, 15 perc.**

Kvaterner nitrogénatomot tartalmazó, így állandó töltéssel rendelkező metilnaloxon (**83**), illetve metilnaltrexon (**84**) magas polaritásának köszönhetően nem képes átjutni biológiai membránokon, de receptoraffinitásuk mégis magas és antagonistá hatásuk sem változik. Ezeknek a tulajdonságaiknak köszönhetően alkalmasak orális adagolás mellett a bélcsatornában található MOR kötőhelyekhez kötődve antagonizálni a morfinkezelést kísérő székrekedést. A naloxon és a naltrexon 14-*O*-szulfátészterei ikerionos jellegüknel fogva szintén nem képesek jelentős mértékű membránpenetrációra, így szintén alkalmasak lehetnek morfinnal együtt adagolva a székrekedés megszüntetésére. Bár a naloxon-14-*O*-szulfátot (**49**) és naltrexon-14-*O*-szulfátot (**85**) korábban már előállították, kutatócsoportunk is szintetizálta a vegyületeket részletes hatástani vizsgálat kivitelezése céljából.<sup>104</sup> A szintézisek első lépése a kiindulási anyag C-3 fenolos hidroxilcsoportjának a 6-*O*-szulfátok szintézisénel leírt módszerrel történő szelektív acetilezése, amit a C-14 hidroxilcsoport szulfátészterítésére követett, melyet tömény kénsavval reagáltatva DCC jelenlétében DMF-

ben valósítottunk meg. A feldolgozás során a reakcióelegyet 10 %-os ammóniaoldattal 12 órán át állni hagytuk, ezalatt lejátszódott a C-3 acetilcsoportok hidrolízise (21. Ábra).

**21. ábra: naloxon-14-*O*-szulfát (49) és naltrexon-14-*O*-szulfát (85) szintézise. (a) Ecetsavanhidrid, NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 25 °C, 1 h. (b) 1: DCC, 98 % H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, DMF, 0 °C, 15 perc. 2: 10 % NH<sub>3</sub>, 25 °C, 12 h.**

A morfin nitrogénatomján található metilcsoport szubsztitúciója hosszabb szénláncú alkilcsoportokkal általában a fájdalomcsillapító hatás csökkenéséhez vagy teljes megszűnéséhez (antagonisták) vezet. Ezzel a megfigyeléssel szöges ellentétben, amennyiben a metilcsoportot (2-fenil)-etil csoporttal szubsztituálták, a morfinnál 14-szer erősebb fájdalomcsillapító hatású anyaghoz, az *N*-feniletil-normorfinhoz (**88**) jutottak.<sup>121</sup> A vegyület előállítható normorfinból (**36**) fenilacetil-kloriddal végzett acilezést követően lítium-alumínium-hidrides redukcióval.<sup>122</sup> *N*-feniletil-normorfinból (**88**) kiindulva előállítottuk a vegyület 6-*O*-szulfátészterét (**90**). A C-3 hidroxilcsoport acetilezése a korábban leírt körülmények között (ecetsavanhidrid, tömény nátrium-hidrogénkarbonát oldat) nem vezetett eredményre, ezért az anyagot vízmentes piridinben való feloldás után ecetsavanhidriddel acetileztük. Ezt követte a szulfátészteresítés piridin-SO<sub>3</sub> komplexszel, majd a védőcsoport eltávolítása lúgos hidrolízissel (22. ábra). Mivel az *N*-feniletil-normorfin (**88**) a morfinnál (**1**) erősebb fájdalomcsillapító hatással rendelkezik, valamint jelentős hatáserősség-növekedés tapasztalható a C-6 helyzetben szulfátésztercsoportot tartalmazó morfinszármazékok esetén, az *N*-feniletil-normorfin-6-*O*-szulfát (**90**) feltételezésünk szerint erős fájdalomcsillapító hatással rendelkező anyag.



**22. ábra: *N*-feniletíl-normorfin-6-*O*-szulfát (90) szintézise. (a) Fenilacetil-klorid, metanol, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 25 °C, 24 perc. (b) LiAlH<sub>4</sub>, dietil-éter, reflux, 15 h. (c) Ecetsavanhidrid, piridin, 25 °C, 24 h. (d) 1: Piridin-SO<sub>3</sub>, piridin, 60 °C, 3,5 h. 2: 10 % NaOH, metanol, 25 °C, 1 h.**

Irodalmi előzmények alapján a C-14 helyzetben alkoxicsoportot tartalmazó morfinánszármazékok rendkívül erős fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek. Korábban számos 14-*O*-alkil (főként metil, etil, benzil és fenilpropil) morfinonszármazékot előállítottak, de a morfin és kodein 14-*O*-alkil származékait nem szintetizálták. Célul tűztük ki a C-14 helyzetben metoxicsoportot tartalmazó 14-metoximorfin és 14-metoxikodein, valamint ezen vegyületek szulfátésztereinek előállítását. Ezek a származékok (különösképpen a szulfátészterek) várhatóan kiemelkedő fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek. A szintézist 14-hidroxi-kodeinonból (**91**) kiindulva valósítottuk meg. A C-14 hidroxilcsoportot nátrium-hidrid jelenlétében dimetil-szulfáttal metileztük vízmentes DMF-ben. A keletkező 14-metoxikodeinont (**92**) tömény vizes hidrogén-bromid oldattal forralva a C-3 helyzetben szelektíven demetilezve a 14-metoximorfinhoz (**93**) jutottunk.<sup>123,124</sup> A 14-metoximorfinon (**93**) redukciója nátrium-borohidriddel a 14-metoximorfint (**94**) eredményezte. A 14-metoxikodeinon (**92**) szintén nátrium-borohidriddel végrehajtott redukciójával állítottuk elő a 14-metoxikodeint (**98**). A 14-metoximorfint (**94**) a 6-*O*-szulfátészterek előállításánál leírtak szerint acetileztük, majd szulfátészterre alakítottuk. A védőcsoport lúgos hidrolízisét követően a 14-metoximorfin-6-*O*-szulfáthoz (**97**) jutottunk.

A 14-metoxikodein-6-*O*-szulfát (**99**) a C-3 alkoxiszármazékokkal azonos módon, az anyavegyület és piridin-SO<sub>3</sub>komplex közvetlen reakciójával előállítható (23. ábra).

**23. ábra: 14-metoximorfin-6-*O*-szulfát (97) és 14-metoxikodein-6-*O*-szulfát (99) szintézise. (a) Dimetil-szulfát, NaH, DMF, 25 °C, 4h. (b) 48 % HBr, reflux, 15 perc. (c) NaBH<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, metanol, 25 °C, 2 h. (d) Ecetsavanhidrid, NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 25 °C, 1 h. (e) Piridin-SO<sub>3</sub>, piridin, 60 °C, 3,5 h. (f) 10 % NaOH, metanol, 25 °C, 1 h.**

Tercier alkoholok szulfátésztereit korábban sikeresen előállítottak trietilamin-SO<sub>3</sub> komplexszel, de az irodalomban nem találunk utalást tercier alkoholok és piridin-SO<sub>3</sub> reakciójára.<sup>125</sup> Megvizsgáltuk a reagens szelektivitását tercier alkoholos hidroxilcsoport jelenlétében. Amennyiben naloxont (**22**) közvetlenül reagáltattunk a komplex kis feleslegével, szulfátészterek keverékéhez jutottunk, csakúgy, mint a 14-hidroxi-kodeinnel (**100**) történő reakcióban. A piridin-SO<sub>3</sub> komplex tehát készségesen reagál morfinszármazékok C-14 tercier hidroxilcsoportjával, szelektivitás nem tapasztalható a sztérikusan kevésbé gátolt C-3, illetve C-6 hidroxilcsoportok javára. 14-Hidroxi-kodeinból (**91**) és oxikodonból (**19**) a C-6 szulfátészterek előállításánál leírt módszerrel megfelelő hozammal elő tudtuk állítani a 14-hidroxi-kodeinon-14-*O*-szulfátot (**101**) és az

oxikodon-14-*O*-szulfátot (**102**). 14-Hidroxi-kodein-6-*O*-szulfátot (**105**) kizárólag 14-*O*-acetyl-kodein (**103**) észterezésével tudunk tisztán előállítani (24. ábra).

**24. ábra: 14-hidroxi-kodeinon-14-*O*-szulfát (101), oxikodon-14-*O*-szulfát (102) és 14-hidroxi-kodein-6-*O*-szulfát (105) előállítása. (a) Piridin-SO<sub>3</sub>, piridin, 60 °C, 3,5 h. (b) 10 % NaOH, metanol, 25 °C, 1 h.**

Az ebben a fejezetben bemutatott, általunk előállított szulfátészterek többsége az irodalomban korábban nem fellelhető, új struktúra (**66, 70, 71, 75, 77, 80-82, 90, 97, 99, 101, 102, 105, 108-112, 120**). Néhány származék korábban is ismert volt, ezekről a vegyületekről azonban a korábbi közleményekben nem állt rendelkezésre megfelelő részletességű és minőségű spektroszkópai adat, így ezek előállítását elsősorban a részletes spektroszkópai vizsgálat igénye motiválta.

#### 4.2. Glükozidok szintézise

Morfinszármazékok glükozidjainak szintéziséhez glükózforrásként  $\alpha$ -acetobrom-glükózt használtunk. C-6 helyzetben az *O*-glükozilálást a Koenigs-Knorr módszerrel valósítottuk meg. Az acetyl védőcsoportok eltávolítására leírt Zemplén módszer (katalitikus mennyiségű nátrium-metoxid) nem eredményezett homogén terméket, a glikozidos kötés is jelentős mértékben bomlást szenvedett. Az acetyl védőcsoportok eltávolítását az acetilezett köztitermékeket lítium-hidroxid kis feleslegével (1,2 mólekvalens lítium-hidroxid) metanolos oldatban szobahőmérsékleten kevertetve végeztük.<sup>109,126</sup> 6-*O*-glükopiranozilkodein (**56**) és 6-*O*-glükopiranozildihidrokodein (**112**) szintézisét az alapvegyületekből közvetlenül hajtottuk végre, védőcsoportok alkalmazására értelemszerűen nem volt szükség (25. ábra). A morfin (**1**) és dihidromorfin (**62**) esetében a C-3 fenolos hidroxilcsoport acetilezését a szulfátészterek szintézisével ismertetett módon viteleztük ki, így biztosítva a glükozilálás regioszelektivitását. A 3-*O*-glükopiranozilmorfin (**34**) szintézisét flavonoidok *O*-glikozilezési reakciójának módosított változatával valósítottuk meg.<sup>127</sup> A morfint (**1**)  $\alpha$ -acetobrom-glükózzal kevertettük acetonban híg vizes nátrium-hidroxid oldat hozzáadását követően. A dihidromorfin (**62**) reakciójában azonos körülmények között rendkívül alacsony kitermeléssel keletkezett a kívánt termék, ezért a 3-*O*-glükopiranozildihidromorfint (**113**) a tetraacetyl-3-*O*-glükopiranozilmorfin (**114**)  $\Delta$ 7-8 kettős kötésének katalitikus hidrogénezéssel történő telítésével, majd az ezt követő védőcsoport hidrolízissel szintetizáltuk (26. ábra). A hidrolizált cukorszármazékok vízben, metanolban és etanolban jól oldódnak, kloroformban az oldhatóság gyenge. A vegyületek amorf anyagok, kristályosításuk nem vezetett eredményre. Néhány hatástani szempontból fontos anyag glükozidjairól korábban kimutatták, hogy a cukorrésznek köszönhetően kedvező farmakokinetikai tulajdonságokkal és biohasznosíthatósággal rendelkeznek.<sup>128-130</sup> Bizonyos gyógyszeranyagok, így akár a morfin glükozidjait a jövő terápiás gyakorlatában prodrugként fel lehetne használni.

**25. ábra: 6-*O*-glükopiranozilkodein előállítása. (a)  $\alpha$ -Acetobrómglikóz, aceton, 2M NaOH, 25 °C, 24 h. (b) 1M LiOH, metanol, 25 °C, 3 h.**

**26. ábra: Morfin 3-O-, 6-O-glükozid (34, 35) és 3-O-glükopiranozildihidromorfin (113) előállítása. (a)  $\alpha$ -Acetobrómglikóz, aceton, 2M NaOH, 25 °C, 24 h. (b) 1M LiOH, metanol, 25 °C, 3 h. (c) Ecetsavanhidrid, NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 25 °C, 1 h. (d)  $\alpha$ -Acetobrómglikóz, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, benzol, reflux, 24 h. (e) H<sub>2</sub>, Pd/C, etanol, 25 °C.**

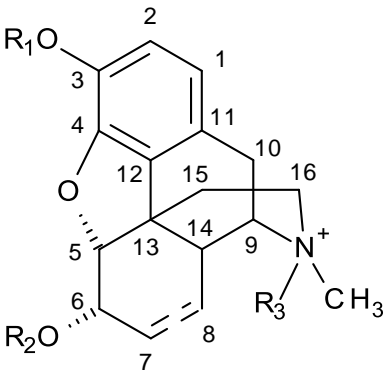
A Koenigs-Knorr reakció termékeit, az acetilezett glükozidszármazékokat oszlopkromatográfiával tisztítottuk. A tiszta frakciókat etanolból vagy dietil-éterből kristályosítottuk át. Előállítottunk összesen hat glükozidot, melyeket az acetilezett köztitermékekkel együtt különféle spektroszkópiás módszerekkel vizsgáltunk, az eredményeket a továbbiakban ismertetem.

## 5. Megbeszélés

### 5.1. Szulfátészterek spektroszkópai elemzése

A szintetizált szulfátészterek szerkezeti tulajdonságait különféle spektroszkópai módszerekkel (NMR, MS, UV/VIS, CD, ORD) részletesen tanulmányoztuk. Az alábbiakban összefoglalom a spektroszkópai elemzések eredményeit és magyarázatukat. A részletesen vizsgált vegyületek sorszámát a 3. egyértelműsítő táblázat tartalmazza.

**3. táblázat** A tanulmányozott szulfátészterek és kiindulási anyagok

Vegyület	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	C7-C8 kötés	
	<b>1</b>	H	H		telítetlen
	<b>2</b>	CH <sub>3</sub>	H		telítetlen
	<b>33</b>	SO <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	H	H	telítetlen
	<b>45</b>	H	SO <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	H	telítetlen
	<b>62</b>	H	H		telített
	<b>66</b>	H	SO <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub>	telítetlen
	<b>70</b>	SO <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	H	CH <sub>3</sub>	telítetlen
	<b>71</b>	SO <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	H	H	telített
	<b>72</b>	H	SO <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	H	telített
	<b>74</b>	SO <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	H	CH <sub>3</sub>	telített
	<b>75</b>	H	SO <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub>	telített
	<b>76</b>	<i>i</i> Pr	H	H	telített
	<b>77</b>	<i>i</i> Pr	SO <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	H	telítetlen
	<b>80</b>	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> O <sup>-</sup> (6β)	H	telítetlen
	<b>81</b>	SO <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	SO <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	H	telítetlen
	<b>106</b>	CH <sub>3</sub>	H		telített
	<b>107</b>	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	H	telítetlen
	<b>108</b>	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	H	telített
	<b>109</b>	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub>	telítetlen
	<b>110</b>	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub>	telített
	<b>111</b>	Et	SO <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	H	telítetlen

### 5.1.1. Szulfátészterek NMR spektrumainak értelmezése

A szintetizált vegyületek  $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumaiban található összes jel hozzárendelése megtörtént (4. és 5. táblázat). A szulfátésztercsoport jelenlétére a morfinánváz különböző protonjaihoz tartozó jelek kémiai eltolódásának megváltozásából következtethetünk. Tanulmányoztuk a szulfátésztercsoport bevitelének a töltéseloszlás vagy a konformáció megváltoztatása által kiváltott hatását az egyes atomok jeleinek kémiai eltolódására. Összehasonlításképpen a szulfátésztercsoportot nem tartalmazó anyavegyületek NMR spektrumait is rögzítettük DMSO- $d_6$  oldószerben. A háromkötéses spin-spin csatolásnak köszönhetően a morfinszármazékokban az aromás H-1 és H-2 jelei dublettként jelennek meg, azonban a 3-*O*-szulfátok spektrumaiban a két mag kémiai eltolódása a többi származékénál jelentősen magasabb (kb. +0,20 ppm H-1 és +0,50 - 0,70 ppm H-2 esetében). Ez a jelenség feltehetően a szulfátésztercsoport elektronszívó hatásának és nagy térkitöltése miatt az aromás gyűrű környezetében fellépő sztérikus zsúfoltságnak köszönhető.<sup>71</sup> C-6 helyzetben szulfátésztercsoportot tartalmazó származékok spektrumában a H-7, H-8, H-14, H-5 és különösen a H-6 jelek eltolódása volt magasabb. Izokodein-6-*O*-szulfát (**80**) szulfátésztercsoportja axiális térállású, ennek eredménye fokozottabb sztérikus zsúfoltság és a kodein-6-*O*-szulfát H-5, H-7 és H-8 jeleinél is nagyobb kémiai eltolódás. A vizsgált szulfátészterek többségében a H-6 jele széles, rossz felbontású multipllettként jelentkezik, ezt a töltéssel rendelkező szulfátésztercsoport elektromágneses hatásával lehet magyarázni. A H-9 és H-16 jelek kémiai eltolódása az összes szulfátészter esetében szintén jelentősen magasabb (+0,50 - 0,90 ppm). Az *N*-metil csoportok jelei hozzávetőleg 0,60 ppm-mel magasabb kémiai eltolódásnál jelentkeznek, mint a szulfátésztert nem tartalmazó vegyületek azonos jelei. Az ikerionos jellegre vall, hogy az *N*-metil jelek kémiai eltolódása (2,80 - 2,90 ppm) a protonált morfinszármazékok *N*-metil jeleinél (2,50 - 2,60 ppm) is magasabb kémiai eltolódás értéknél jelennek meg. Kvaterner nitrogénatomot tartalmazó szulfátészterek esetében mind az ekvatoriális, mind pedig az axiális *N*-metil csoport jele magasabb kémiai eltolódású, mint a szulfátésztert nem tartalmazó kvaterner származékokban, de a különbség kisebb, mint a terciér *N*-atomot tartalmazó vegyületek esetében.<sup>131</sup>



A vegyületek  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumában a szulfátésztercsoport jelenléte a C-3 helyzetben a C-2 és C-4 szénatomok kémiai eltolódásának jelentős növekedését idézi elő (+3,34 – 7,20 ppm). A C-3 jelek nagyjából 3,20 ppm-mel alacsonyabb kémiai eltolódás értéknél jelentkeztek. Ezzel ellentétben viszont a C-6 helyzetben való észterezés a kémiai eltolódások tekintetében a C-6 esetében növekedést, a C-7 és C-8 esetében pedig csökkenést okoz. A kémiai eltolódás enyhe csökkenése figyelhető meg a C-14 és az *N*-metil csoportok esetében is.

4. Táblázat A főbb szulfátészter származékok és anyavegyületeik  $^1\text{H}$ -NMR spektrumának hozzárendelése

Vegyület	$^1\text{H}$ NMR																		
	H1 <sup>a</sup>	H2 <sup>a</sup>	H5 <sup>b</sup>	H6 <sup>c</sup>	H7 <sup>d</sup>	H8 <sup>e</sup>	H9 <sup>f</sup>	H10 <sup>g</sup>	H14 <sup>h</sup>	H15 <sup>i</sup>	H16 <sup>j</sup>	NMe	OR						
<b>1</b>	6,34	6,44	4,66	4,09	5,53	5,24	3,24	2,20	2,88	2,53	1,62	1,97	2,23	2,44	2,29				
<b>2</b>	6,46	6,61	4,68	4,11	5,54	5,25	4,11	2,23	2,92	2,55	1,62	1,98	2,22	2,45	2,30	3,72 <sup>k</sup>			
<b>33</b>	6,56	6,97	4,87	4,11	5,62	5,22	4,11	2,76	3,25	2,82	1,95	2,19	2,84	3,30	2,91				
<b>45</b>	6,46	6,56	4,97	4,59	5,79	5,31	4,16	2,75	3,21	2,83	1,96	2,21	2,86	3,32	2,91				
<b>62</b>	6,41	6,52	4,44	3,80	1,16eq	1,30ax	0,89ax	1,39eq	2,92	2,24	2,82	2,10	1,44	1,78	2,08	2,35	2,25		
<b>66</b>	6,43	6,56	4,95	4,83	5,76	5,29	4,10	2,81	3,46	3,47	1,84	2,58	3,14	3,36	3,27eq	3,41ax			
<b>70</b>	6,55	6,97	4,84	4,15	5,60	5,22	4,10	2,82	3,51	3,41	1,86	2,55	3,13	3,40	3,28eq	3,38ax			
<b>71</b>	6,65	6,98	4,60	4,20	1,45eq	1,54ax	1,09ax	1,24eq	3,81	2,89	3,43	2,85	1,60	2,32	2,89	3,28	3,20eq	3,32ax	
<b>72</b>	6,52	6,66	4,77	4,45	0,96eq	1,59ax	0,89ax	1,59eq	3,78	2,92	3,40	2,28	1,68	2,44	3,01	3,24	3,22eq	3,32ax	
<b>74</b>	6,64	6,96	4,62	3,94	1,36eq	1,53ax	1,09ax	1,25eq	3,79	2,81	3,16	1,91	1,66	2,00	2,59	3,15	2,82		
<b>75</b>	6,55	6,66	4,78	4,23	1,00eq	1,55ax	0,82ax	1,64eq	3,84	2,82	3,17	2,42	1,81	2,02	2,74	3,20	2,87		
<b>76</b>	6,54	6,66	4,87	4,17	5,69	5,29	3,35	2,30	3,04	2,66	1,87	2,06	2,40	2,59	2,44	4,52 <sup>n</sup>	1,29 <sup>o</sup>	1,34 <sup>o</sup>	
<b>77</b>	6,56	6,70	4,98	4,59	5,79	5,32	4,17	2,79	3,25	2,85	1,97	2,22	2,86	3,31	2,91	4,57 <sup>n</sup>	1,21 <sup>o</sup>		
<b>80</b>	6,64	6,79	5,10	4,49	5,94	5,65	4,16	2,78	3,26	3,11	1,94	2,15	2,78	3,31	2,91	3,75 <sup>k</sup>			
<b>81</b>	6,53	7,14	4,97	4,61	5,75	5,30	4,15	2,84	3,26	2,95	1,91	2,25	2,89	3,29	2,88				
<b>106</b>	6,53	6,68	4,46	3,81	1,17eq	1,30ax	0,90ax	1,38eq	2,93	2,27	2,83	2,10	1,44	1,79	2,06	2,35	2,25	3,76 <sup>k</sup>	
<b>107</b>	6,59	6,75	5,00	4,62	5,76	5,29	4,17	2,78	3,26	2,87	1,96	2,24	2,86	3,31	2,93	3,73 <sup>k</sup>			
<b>108</b>	6,67	6,84	4,80	4,28	1,12eq	1,51ax	0,83ax	1,59eq	3,86	2,85	3,18	2,42	1,80	2,03	2,71	3,20	2,86	3,79 <sup>k</sup>	
<b>109</b>	6,56	6,74	5,00	4,84	5,74	5,29	4,11	2,84	3,49	3,49	1,86	2,60	3,13	3,37	3,28eq	3,40ax	3,73 <sup>k</sup>		
<b>110</b>	6,65	6,85	4,79	4,47	1,07eq	1,56ax	0,84ax	1,55eq	3,81	2,95	3,44	3,04	1,69	2,42	2,98	3,27	3,22eq	3,33ax	3,80 <sup>k</sup>
<b>111</b>	6,56	6,73	4,98	4,60	5,79	5,32	4,17	2,79	3,26	2,85	1,98	2,23	2,85	3,32	2,91	4,01 <sup>l</sup>	1,29 <sup>m</sup>		

<sup>a</sup> *d*,  $J_{1,2} \sim 8,0$  Hz, 1 H. <sup>b</sup> *d*,  $J_{5,6} \sim 6,0$  Hz, 1 H. <sup>c</sup> *br d*,  $J_{6,7} \sim 2,0$  Hz, 1 H. <sup>d</sup> 7-8 telítetlen: *d*,  $J_{7,8} \sim 9,5$  Hz, 1 H; 7-8 telített: *dd*,  $J_{7eq,7ax} \sim 14,5$  Hz,  $J_{7eq,8eq} \sim 3,0$  Hz, 2 H. <sup>e</sup> 7-8 telítetlen: *d*,  $J_{7,8} \sim 9,5$  Hz, 1 H; 7-8 telített: *dd*,  $J_{8eq,8ax} \sim 14,5$  Hz,  $J_{7eq,8eq} \sim 3,0$  Hz, 2 H. <sup>f</sup> *d*,  $J_{8,9} \sim 4,5$  Hz, 1 H. <sup>g</sup> *dd*,  $J_{10a,10b} \sim 20,0$  Hz,  $J_{9,10} \sim 5,5$  Hz, 2 H. <sup>h</sup> *s*, 1 H. <sup>i</sup> *dd*,  $J_{15a,15b} \sim 13,0$  Hz,  $J_{15,16} \sim 3,5$  Hz, 2 H. <sup>j</sup> *dd*,  $J_{16a,16b} \sim 13,0$  Hz,  $J_{15,16} \sim 3,5$  Hz, 2 H. <sup>k</sup> *s*, 3 H. <sup>l</sup> *O-CH*<sub>3</sub>. <sup>m</sup> *m*, 1 H. <sup>n</sup> *OCH*<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. <sup>o</sup> *t*,  $J = 7,0$  Hz, 3 H, *OCH*<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. <sup>p</sup> *d*,  $J = 5,0$  Hz, 6 H, *OCH*(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

A  $\Delta$ 7-8 kettős kötést és tercier nitrogénatomot tartalmazó 6-*O*-szulfátészterek (**45**, **77**, **80**, **107**, **111**)  $^1\text{H}$ -NMR spektrumában egy második jelsorozat is megjelenik; a H-6, H-7, H-8 és H-9, valamint az *N*-metil protonok jelei kettőződnek, a két jelsorozat integráljainak aránya 1:4. A két jelsorozat a minta melegítése hatására egybeolvad, a jelenség a C és D gyűrű lassú és gátolt konformációs egyensúlyának meglétére utal. A C és D gyűrű esetében korábban szilárd fázisú  $^{13}\text{C}$ -NMR vizsgálatok elemzése derített fényt csavart szék – csavart kád és szék – kád konformációs állapotok közötti átmenetre.<sup>132</sup> Morfin-6-*O*-szulfát (**45**)

NOESY spektrumában a fenolos hidroxilcsoport, a protonált nitrogénatom és a víz jelei között fellépő intenzív keresztcsúcsok a víz és az adott funkciós csoportok, valamint a szulfátésztercsoport között kialakuló erős hidrogénkötés meglétére utalnak.

5. táblázat. A főbb szulfátészter származékok <sup>13</sup>C-NMR spektrumának hozzárendelése

Vegyület	<sup>13</sup> C NMR								
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9
<b>1</b>	118,47	116,25	138,40	146,19	91,42	66,34	133,34	128,40	57,97
<b>2</b>	118,35	113,21	141,23	147,19	91,96	66,44	133,33	128,37	57,86
<b>33</b>	118,93	123,39	134,94	150,24	89,97	65,13	135,83	124,29	59,64
<b>45</b>	119,10	117,22	139,18	146,39	89,13	70,56	132,59	125,42	59,63
<b>62</b>	117,97	116,67	137,95	146,01	89,93	66,09	25,59	19,47	58,90
<b>66</b>	118,95	117,26	139,39	146,18	89,54	70,26	132,62	125,46	68,75
<b>70</b>	118,91	123,47	135,01	150,04	90,36	65,09	135,52	124,60	68,78
<b>71</b>	118,48	124,49	134,19	150,25	89,07	64,86	27,13	17,83	69,95
<b>72</b>	118,82	117,93	139,04	146,03	87,63	70,39	20,17	19,58	69,27
<b>74</b>	118,47	124,54	133,72	150,26	88,99	65,01	26,84	16,82	60,24
<b>75</b>	118,95	117,82	138,83	146,04	87,62	71,11	20,30	19,65	60,31
<b>76</b>	119,80	117,79	140,17	147,86	91,20	66,49	133,47	128,46	59,02
<b>77</b>	118,19	119,31	139,51	148,39	89,40	70,48	132,66	125,45	59,54
<b>80</b>	119,53	114,46	141,98	145,68	90,57	70,32	130,04	130,63	59,57
<b>81</b>	118,42	121,94	135,13	149,53	89,38	70,59	132,48	125,64	59,38
<b>106</b>	117,97	113,96	140,81	146,99	90,34	65,93	25,82	19,36	58,85
<b>107</b>	119,26	113,99	141,92	147,31	89,51	70,43	132,59	125,52	59,54
<b>108</b>	119,12	115,53	141,53	147,14	87,75	70,98	21,21	19,27	60,33
<b>109</b>	119,09	114,05	142,00	147,13	89,92	70,10	132,67	125,46	68,69
<b>110</b>	118,95	115,60	141,56	146,98	88,16	70,58	21,28	19,71	69,67
<b>111</b>	119,17	115,18	140,96	147,45	89,43	70,43	132,69	125,41	59,53

Vegyület	<sup>13</sup> C NMR								
	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16	NMe	OR
<b>1</b>	20,06	125,46	130,94	42,91	40,56	35,48	45,95	42,77	
<b>2</b>	20,07	127,37	131,14	42,91	40,52	35,47	45,86	42,74	56,01 <sup>a</sup>
<b>33</b>	20,90	127,36	129,47	40,80	37,73	32,25	46,20	40,33	
<b>45</b>	20,88	121,80	128,71	41,70	38,28	32,71	46,20	40,55	
<b>62</b>	19,59	125,18	130,06	42,00	38,18	37,23	46,02	42,75	
<b>66</b>	23,31	121,12	128,84	41,53	33,04	29,18	54,98	49,54 <sup>ax</sup> 53,60 <sup>eq</sup>	
<b>70</b>	23,55	126,72	129,47	40,73	32,75	28,95	55,11	49,65 <sup>ax</sup> 53,56 <sup>eq</sup>	
<b>71</b>	23,30	124,33	128,18	41,08	32,83	30,33	56,34	49,95 <sup>ax</sup> 53,60 <sup>eq</sup>	
<b>72</b>	22,21	124,60	127,99	41,22	27,60	30,51	54,12	49,26 <sup>ax</sup> 53,15 <sup>eq</sup>	
<b>74</b>	20,35	123,45	129,18	41,59	30,91	33,50	46,70	40,04	
<b>75</b>	20,30	122,16	127,63	41,36	33,62	34,64	46,02	40,49	
<b>76</b>	20,66	127,87	131,43	42,96	40,90	35,93	46,60	43,20	72,45 <sup>d</sup> 22,38 <sup>e</sup> 22,55 <sup>e</sup>
<b>77</b>	20,97	124,27	129,24	41,52	38,19	30,60	46,38	40,56	71,11 <sup>d</sup> 22,09 <sup>e</sup> 22,13 <sup>e</sup>
<b>80</b>	20,56	123,94	128,63	41,85	37,35	33,03	46,94	40,53	56,20 <sup>a</sup>
<b>81</b>	24,31	126,50	128,91	42,87	35,00	32,85	45,90	40,06	
<b>106</b>	19,65	127,13	130,34	41,85	38,37	37,18	46,00	42,73	56,23 <sup>a</sup>
<b>107</b>	20,88	123,85	128,94	41,58	38,18	32,62	46,39	40,61	55,97 <sup>a</sup>
<b>108</b>	20,30	124,18	127,91	41,10	34,20	34,15	46,20	40,50	56,57 <sup>a</sup>
<b>109</b>	23,31	129,06	132,67	41,39	32,96	29,06	54,92	49,58 <sup>ax</sup> 53,61 <sup>eq</sup>	55,99 <sup>a</sup>
<b>110</b>	22,64	123,67	128,00	40,89	28,61	30,81	54,55	49,52 <sup>ax</sup> 53,71 <sup>eq</sup>	56,56 <sup>a</sup>
<b>111</b>	20,86	123,83	128,93	41,57	38,18	32,59	46,35	40,56	64,15 <sup>b</sup> 14,84 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> OCH<sub>3</sub> <sup>b</sup> OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. <sup>c</sup> OCH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>. <sup>d</sup> OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. <sup>e</sup>

### 5.1.2. Szulfátészterek kiroptikai spektrumainak értelmezése

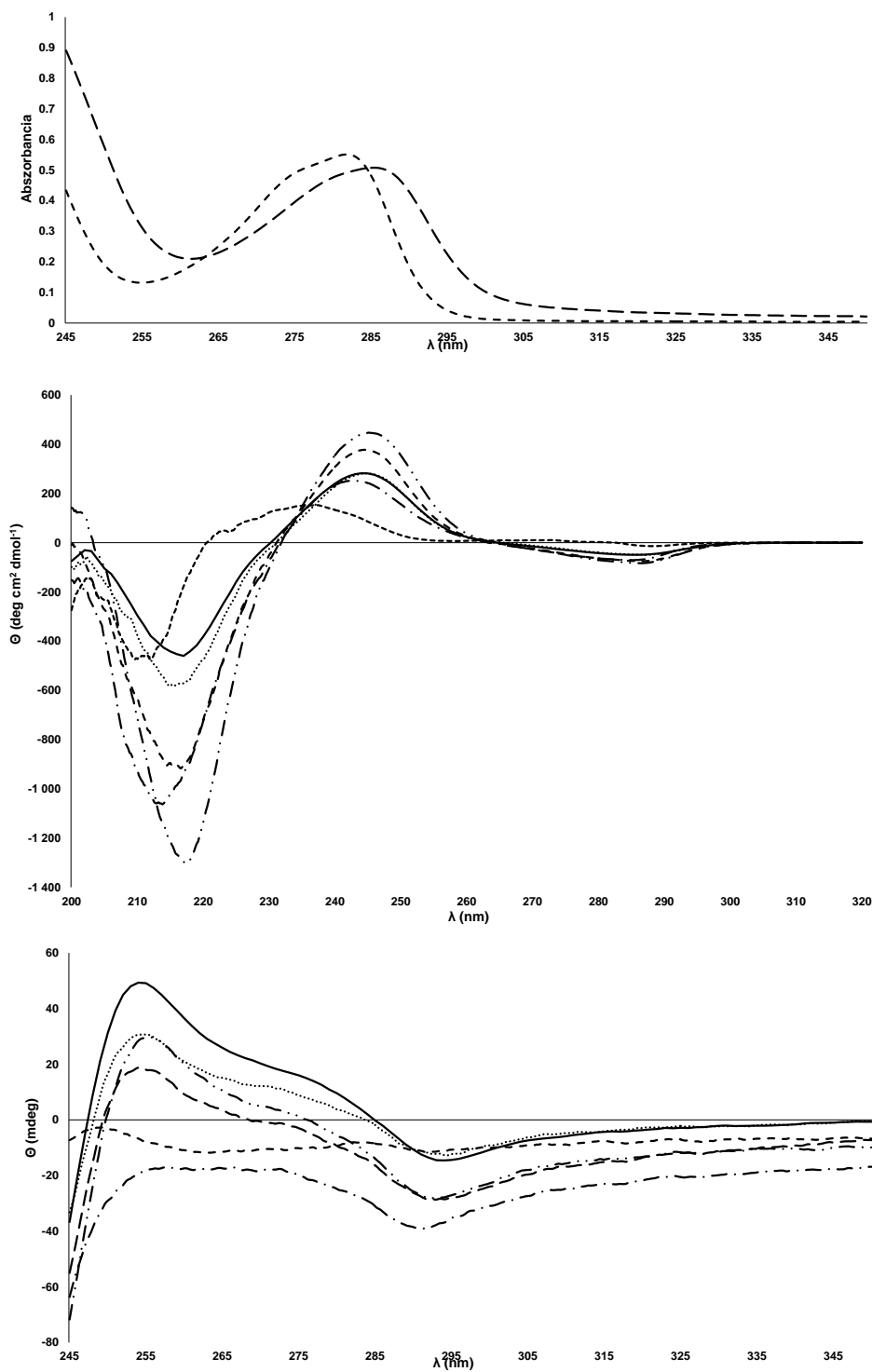
Morfinszármazékok királis tulajdonságainak, illetve az ezeket befolyásoló szerkezeti tényezők vizsgálatára elterjedt érzékeny módszer a CD és ORD spektroszkópia.<sup>133-137</sup> A morfin szulfátészterei tartalmaznak egy kiváló UV kromofór szubsztituált aromás gyűrűt, két hidroxilcsoportot, amelyek képesek hidrogénkötések kialakítására, és egy étercsoportot (4,5-epoxicsoport). A morfinszármazékok szulfátésztereinek nagyfokú polaritással jellemezhető, állandó töltéssel rendelkező, ikerionos szerkezete befolyásolhatja az anyagok királis tulajdonságait a szolvatációs készség befolyásolása és hidrogénkötések kialakítása által.

A 27. ábra néhány kiválasztott 3-*O*-szulfátészter és 6-*O*-szulfátészter UV, CD és ORD spektrumát ábrázolja. A CD és ORD spektrumokban szembevetülő különbségek figyelhetők meg, melyek magyarázata a C és D gyűrűk különböző szubsztituensei és konformációs állapotai által okozott intenzívebb  $\pi$ - $\pi^*$  és  $n$ - $\pi^*$  Cotton-effektusok. A 6-*O*-szulfátok UV spektruma a morfinéval (**1**) megegyező ( $\lambda_{\max} = 285,2$  nm), de a morfin-3-*O*-szulfát (**33**) spektrumában hipszokróm eltolódás fedezhető fel ( $\lambda_{\max} = 281,8$  nm). A szulfátészterek és a morfin CD spektrumainak összehasonlítása során megállapítottuk, hogy az anyavegyülethez képest jellegzetes különbségek a 3-*O*-szulfátok esetében figyelhetők meg. A vegyületek alacsony negatív Cotton-hatást mutatnak a 286 nm körüli  $^1L_b$  elnyelési sávban ( $-75 - -13 \text{ degcm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ ), intenzívebb pozitív moláris ellipticitással rendelkeznek az  $^1L_a$  elnyelési sávban 242 és 246 nm között 6-*O*-szulfátok ( $+250 - +450 \text{ degcm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ ), valamint 235 és 236 nm között 3-*O*-szulfátok esetében ( $+120 - +160 \text{ degcm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ ). Az  $^1B$  elnyelési sávok 210 és 218 nm között meglehetősen intenzívek ( $-540 - -1300 \text{ degcm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ ). A vegyületek közti legnagyobb különbségek is az  $^1B$  elnyelési sávban találhatók. Az itt jelentkező negatív ellipticitások intenzitásának abszolút értéke a következő sorrendben növekszik: **1**<**33**<**70**<**81**<**45**<**80**<**107**. A C-3 helyzetben történő észterezés hipszokróm eltolódást okoz a morfinhoz képest ebben az elnyelési sávban. Az  $^1B$  sávok elnyelési maximuma az alábbi sorrendben változik: **33**  $\approx$  **70**(211,0 nm) <**80** (213,4 nm) <**80** (215,5 nm) <**1**  $\approx$  **45** (217,0 nm) <**107**(217,4 nm). Míg a nulla ellipticitásértékekhez tartozó hullámhossz ( $\lambda^0$ ) azonos értéknél jelentkezett a **1**, **45**, **66**, **80**, **81**, **107** vegyületek CD spektrumában (231 és 263 nm), a 3-*O*-szulfátok (**33**, **70**) esetében a  $\lambda^0$  alacsonyabb

hullámhossz-érték felé tolódott az  $^1B$  és  $^1L_a$  sávok (220 nm), és magasabb hullámhossz-értékek felé az  $^1L_a$  és  $^1L_b$  sávok között (276 nm). A 3-*O*-szulfátok jellegzetes CD spektrális viselkedésüknek köszönhetően élesen elkülönülnek a többi vizsgált morfinszármazéktól.

Összehasonlítottuk a morfin és szulfátésztereinek ORD spektrumait is. A morfin szulfátészter származékai széles maximummal (245 - 260 nm) és intenzív minimummal (280 - 300 nm) jelennek meg a spektrumokban. Jelentős különbséget csak az izokodein-6-*O*-szulfát (**80**), a kodein-6-*O*-szulfát (**107**) 6 $\beta$ -epimerének spektrumában találunk, itt a többi anyagra jellemző alacsony hullámhossznál jelentkező maximum nem jelenik meg. Az ORD spektrumok hasonlósága alapján megállapítható, hogy a morfin szulfátésztereiben található kiralitáscentrumok abszolút konfigurációja megegyezik az anyavegyületekével, a konfiguráció a szulfátészteresítési reakciók körülményei között nem változik meg.

A CD és ORD spektrumokban megfigyelhető jelentős intenzitás- és lefutásbeli különbségekből arra lehet következtetni, hogy a szulfátésztercsoport megjelenése a molekulában megváltoztatja a C gyűrű konformációját, valamint kiterjeszti a molekula szolvátburkát. A C-3 és C-6 helyzetben található poláris csoportok között egy vízmolekula vagy akár ammóniumion részvételével kölcsönhatások jöhetnek létre. A CD spektrumokban észlelt hipszokróim eltolódások és a NOE spektrumokban megfigyelt intenzív keresztcsúcsok alátámasztják ilyen kölcsönhatások meglétét. A kvaterner származékok esetében számottevő különbségeket nem figyeltünk meg a CD és ORD spektrumokban; a nitrogénatom metilezése nem befolyásolja a gyűrűkonformációt és az esetleges intramolekuláris kölcsönhatásokat.<sup>138</sup>



**27. ábra: kiválasztott szulfátészterek UV (felső), CD (középső) és ORD (alsó) spektruma. Vonalmagyarázat: folyamatos vonal: 1, hosszú szaggatott: 45, rövid szaggatott: 33, vonal-pont-pont-vonal: 107, vonal-pont-vonal: 80, pontok: 81.**

## 5.2. Szulfátészterek hatástani vizsgálata

Néhány kiválasztott vegyület farmakológiai hatásait a Semmelweis Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézetben vizsgálták. Mivel doktori munkám egyik célkitűzése hatékony fájdalomcsillapító hatású morfin metabolitanalogonok kifejlesztése volt, ezért a jelentősebb eredményeket a továbbiakban röviden összefoglalom, de nem térek ki a vizsgálati módszerek ismertetésére és a kísérleti eredmények részletes bemutatására sem. A munkát jelentős részben *Lackó Erzsébet* PhD-hallgató végezte, így a részletes diszkusszió az általa írt doktori disszertáció részét fogja képezni.

A leghatásosabb anyag egy szulfátészter-származék, a 14-metoximorfin-6-*O*-szulfát (**97**). A vegyület ICV adagolás mellett a morfinnál mintegy 2500-szor erősebb fájdalomcsillapító és hatástartama is hosszabb. A fájdalomcsillapító hatékonyság centrálisan körülbelül 20-szorosan meghaladta a morfin-6-*O*-szulfátét (**45**) is. Perifériás, *subcutan* adagolás esetén a 14-metoximorfin-6-*O*-szulfát (**97**) hatáserőssége 48-szorosan haladta meg a morfin-6-*O*-szulfátét (**45**), és 32-szeresen a morfinét (**1**). A vizsgált 6-*O*-szulfátészterek megőrizték receptorszelektivitásukat, főként a MOR-on hatnak.<sup>139</sup>

## 5.3. Glükózidszármazékok spektroszkópiai viselkedésének értelmezése

A glükozidok kialakítása során a klasszikus Koenigs-Knorr reakcióban, ahol glikozilezési reagensként  $\alpha$ -acetobrom-glükózt használtunk,  $\alpha$ - és  $\beta$ -anomerek képződésére van lehetőség. A képződött és oszlopkromatográfiával tisztított termékek glikozidos kötésének anomer konfigurációját NMR spektroszkópiával tanulmányoztuk. A glükozidok proton- és szénspektrumaiban egyetlen jelsorozatot találtunk, amely csak az egyik anomer jelenlétére utalt és a reakció sztereoselektivitását igazolta.

Glikozidok protonspektrumának „anomer tartománya” (4,4 – 5,5 ppm) lehetőséget nyújt az anomer konfiguráció megállapítására és az alkotó komponensek relatív térhelyzetének megállapítására. Az anomer konfiguráció meghatározására a  $J_{1,2'}$  csatolási állandó szolgál. Glükozidok  $\alpha$ -anomerei esetén az axiális-ekvatoriális  $J_{1,2'}$  2 és 5 Hz közötti, míg a diaxiális térállású H-1' és H-2' protonokat tartalmazó  $\beta$ -anomerek esetén  $J_{1,2'} = 7-10$  Hz.<sup>140</sup> Az összes vizsgált glükózidszármazék <sup>1</sup>H-NMR spektrumában a H-1' és H-2' protonok csatolási állandója 7,0 és 8,0 Hz közötti. Ez bizonyítja azt, hogy a Koenigs-Knorr reakcióval

előállított glükozidok H-1' és H-2' hidrogénatomjai diaxiális térállásúak, tehát a képződött glükozidok  $\beta$ -anomerek.

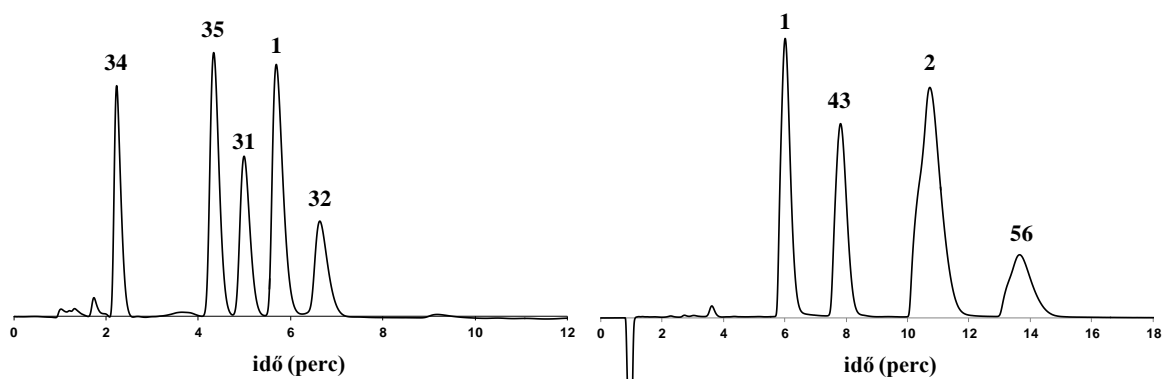
A glükozid metabolitok és szintetikus analogonjaik esetén az anomer, H-1' protonok a cukoregységek  $^1\text{H}$ -jelhozzárendelésének kiindulópontját képezik. 2D COSY és TOCSY pulzusszekvenciák alkalmazása lehetővé teszi az egyes monoszacharid alegységek összes proton rezonancia-jelének azonosítását. A morfin C-6 hidroxilcsoportjának térállása és konfigurációja nem változott a glikozilezés során, amelyet a H-5 és H-6 protonok hasonló csatolási állandói igazolnak. A glikozilcsoport hatásai azonban érzékelhetőek a morfinváz érintett régióiban elhelyezkedő atomjai esetén a kémiai eltolódások kismértékű változásaiban. A 6-*O*-glükopiranozilmorfin és 6-*O*-glükopiranozildihidromorfin H-1 és H-2 protonjai mintegy 0,4 ppm-mel alacsonyabb kémiai eltolódásnál jelentkeznek, mint az anyavegyületeké. Emellett a morfinhoz képest UV és CD spektrumukban jelentős batokróm eltolódás figyelhető meg, a 6-*O*-glükopiranozilmorfin CD spektrumában ráadásul az  $^1\text{L}_b$  sáv esetében pozitív Cotton-effektus is jelentkezik (6. táblázat). A H-1 és H-2 protonok szokatlanul alacsony kémiai eltolódását eddig más morfinszármazék esetében nem figyeltük meg. A 6-*O*-glükozidok spektrális viselkedése arra enged következtetni, hogy a korábban tárgyalt szulfátészterekhez hasonlóan valamilyen kölcsönhatás jön létre a C-3 fenolos hidroxilcsoport és a C-6 helyzetben található szubsztituens, a glükozidok esetében feltehetően a glükóz rész valamelyik hidroxilcsoportja között.

#### **5.4. Glükozidszármazékok folyadékkromatográfias elválasztása**

Gyógyszeranyagok és metabolitjaik vizsgálatának elengedhetetlen része azok biológiai mintákból történő izolálása és elválasztása. Opioidok esetében is az izolálás és elválasztás célravezető módszere a HPLC.<sup>141</sup> A morfin glükozidmetabolitjait izoláló kutatócsoport a morfin glükuronidjainak és glükozidjainak folyadékkromatográfias elválasztását egy  $\text{C}_{18}$  és egy amino oszlop tandem kombinációjával valósították meg.<sup>57</sup> A morfin és poláris metabolitjainak gyors, egyszerű és hatékony elválasztásához azonban előnyös egyféle kromatográfias oszlop használata. Erre a célra a porózus grafit (PGC) töltetű oszlop kiválóan megfelel: ezen az állófázison az egyes anyagok retenciós viselkedése független a polaritásuktól, az elúciós sorrend inkább az anyagok és a grafitfelület elektronrendszere között kialakuló kölcsönhatások függvénye. PGC oszlop segítségével korábban már



sikeresen elválasztották a morfin metabolitjait, de nem vették figyelembe az esetleges glükozid metabolitokat.<sup>142</sup> Kidolgoztunk egy hatékony eljárást morfin és kodein glükozidjainak és glükuronidjainak elválasztására PGC állófázisú HPLC rendszert alkalmazva. Az elválasztáshoz felhasznált morfin és kodein glükuronidokat irodalmi módszerek segítségével szintetizáltuk. Optimális retenciós időket és alapvonali elválást értünk el egyetlen izokratikus elválasztással (28. ábra és 6. táblázat). Az általunk kidolgozott rendszer alkalmas lehet morfinszármazékok metabolitjait tartalmazó biológiai mintákból glükozidok és glükuronidok hatékony elválasztására.<sup>143</sup>



**28. ábra: morfinszármazékok glükozidjainak és glükuronidjainak HPLC elválasztása.**

**6. táblázat.** Morfinszármazékok glükozidjainak retenciós, valamint CD és UV/VIS spektrális adatai

Vegyület	Retenciós idő (perc)	Kapacitásfaktó- tor (k')	Felbontás (R <sub>s</sub> )	CD elhelyési sávok (nm)			UV/VIS elhelyési sávok (nm)		
				<sup>1</sup> L <sub>b</sub>	<sup>1</sup> L <sub>a</sub>	<sup>1</sup> B			
<b>1</b>	5,69	4,60	1,71	-287,6	245,4	-218,2	286,8	250,1	210,8
<b>31</b>	4,99	3,91	1,73	-286,2	243,4	-215,8	282,2	261,4	211,2
<b>32</b>	6,63	5,52	2,05	-286,8	245,4	-218,0	284,6	247,6	209,8
<b>34</b>	2,23	1,20		-285,0	242,8	-214,0	282,0	246,0	210,2
<b>35</b>	4,33	3,26	6,61	304,8	252,4	-226,0	297,4	261,8	214,0
<b>1</b>	6,02	5,02		-287,6	245,4	-218,2	286,8	250,1	210,8
<b>2</b>	10,73	9,73	2,8	-287,8	247,4	-218,0	286,2	251,9	211,2
<b>43</b>	7,82	6,82	2,77	-287,2	246,8	-218,8	286,6	251,6	212,2
<b>56</b>	13,65	12,65	2,11	-287,4	246,8	-219,0	287,0	250,0	212,2

Az előállított glükozidok kromatográfiás elválasztása megkönnyíti morfinszármazékok glükozidjainak biológiai mintákból történő izolálását, a bemutatott spektroszkópiai adatok pedig lehetővé teszik az anyagok egyszerű azonosítását. Morfinszármazékok glükozidjai kedvező vízben való oldhatóságuknak köszönhetően a jövőben prodrugként felhasználást nyerhetnek a gyógyászatban.

## 5.5. Kísérleti rész

### **(5a,6a)-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-3-hidroxi-17-metilmorfinán-6-il-hidrogénszulfát [Morfin-6-O-szulfát] (45, C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>S) (3-O acetilezés, piridin-SO<sub>3</sub> komplexszel végzett szulfátészterré alakítás és a 3-O acetyl védőcsoport hidrolízisének általános leírása)**

Morfin hidrokloridot (**1**) (1,70 g, 5.28 mmol) feloldottunk vízben kevertetés közben majd nátrium-hidrogénkarbonátot (17,00 g) adtunk az oldathoz. A keletkező szuszpenzióhoz 10 percenként 4-szer 1,5 ml ecetsavanhidridet adtunk, majd további 15 percig kevertettük. A vizes fázist kloroformmal extraháltuk, majd a szerves fázist szárítottuk. A kloroform bepárlása után visszamaradó halványsárga olaj a 3-O-acetil-morfin (**54**). A 3-O-acetil-morfin (**54**) teljes mennyiségét feloldottuk 10 ml vízmentes piridinben, majd az oldathoz piridin-SO<sub>3</sub> komplexet (1,43 g, 9,00 mmol) adtunk és 3,5 órán keresztül 60 °C-n kevertettük. A nyers 3-O-acetil-morfin-6-O-szulfát (**63**) víz és kloroform hozzáadása után kiválik az oldatból, ezt szűrtük és forró vízből átkristályosítottuk. Az átkristályosított **63**-at 30 ml metanol és 5 ml 10 %-os vizes nátrium-hidroxid elegyében oldottuk és kevertettük 1 órán át szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet tömény ecetsavval semlegesítettük, majd a metanolt csökkentett nyomáson bepároltuk. A nyersterméket szűrtük és forró vízből átkristályosítottuk, szintelen kristályokhoz jutottunk. Kitermelés: 32 %. Op.: 256 °C fölött bomlás. ESI-MS: 365. R<sub>f</sub> (A): 0,34.

### **(5a,6a)-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-6-hidroxi-17-metilmorfinán-3-il-hidrogénszulfát [Morfin-3-O-szulfát] (33, C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>S)**

Diacetil-morfint (**18**) (2,00 g, 5,41 mmol) feloldottunk etanolban, majd az oldathoz hidroxilammónium-kloridot (0,38 g, 5,46 mmol) adtunk és 60 °C-n kevertettük 45 percig. Víz hozzáadása után az etanolt csökkentett nyomáson bepároltuk. A maradék oldatot lúgosítottuk (pH = 9) tömény ammóniaoldattal, majd extraháltuk kloroformmal. A szerves fázis szárítása után a kloroformot bepároltuk. A köztitermék 6-O-acetil-morfin (**51**) tömege 1,55 g. **51** teljes mennyiségét szulfátészterré alakítottuk a **45**-nél leírtak szerint. A terméket átkristályosítottuk forró vízből, majd a 6-O-acetyl védőcsoportot a **45**-nél leírtak szerint hidrolizáltuk. A nyersterméket szűrtük, metanollal mostuk, majd forró vízből

átkristályosítottuk, így szintelen kristályokhoz jutottunk. Kitermelés: 58 %. Op.: 280 °C fölött bomlás. ESI-MS: 365.  $R_f$  (A): 0,31.

**(5a,6a)-4,5-Epoxi-3-hidroxi-17-metilmorfinán-6-il-hidrogénszulfát [Dihidromorfin-6-O-szulfát] (72, C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>S)**

Dihidromorfinból (62) (1,30 g, 4,52 mmol) a 45-nél leírtakkal azonos módon állítottuk elő. Szintelen kristályok. Kitermelés: 52 %. Op.: 300 °C fölött bomlás. ESI-MS: 367.  $R_f$  (A): 0,32.

**(5a,6a)-4,5-Epoxi-6-hidroxi-17-metilmorfinán-3-il-hidrogénszulfát [Dihidromorfin-3-O-szulfát] (71, C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>S)**

Diacetil-dihidromorfinból (73) (1,00 g, 2,69 mmol) a 33-nál leírtakkal azonos módon állítottuk elő. Szintelen kristályok. Kitermelés: 57 %. Op.: 288-292 °C, bomlás. ESI-MS: 367.  $R_f$  (A): 0,33.

**(5a,6a)-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-3-hidroxi-17-dimetilmorfinán-6-il-hidrogénszulfát [Metilmorfin-6-O-szulfát] (66, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>6</sub>S)**

Morfin hidrokloridot (1) (1,70 g, 5,28 mmol) feloldottunk vízben kevertetés közben majd C-3 hidroxilcsoportját acetileztük a 45-nél leírtak szerint. Ezután a tercier aminocsoportját kvaternereztük a 109-nél leírtak szerint, majd a kvaterner köztiterméket szulfátészterré alakítottuk és a C-3 acetyl védőcsoportot hidrolizáltuk a 45-nél leírtak szerint. Fehér por. Kitermelés: 70 %. Op.: 284 °C fölött bomlás.  $R_f$  (A): 0,23.

**(5a,6a)-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-6-hidroxi-17-metilmorfinán-3-il-hidrogénszulfát [Metilmorfin-3-O-szulfát] (70, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>6</sub>S)**

Diacetil-morfinból (4) (2,00 g, 5,41 mmol) 6-O-acetyl-morfint állítottunk elő a morfin-3-O-szulfátnál leírt módon, majd kvaternereztük a 109-nél leírtak szerint, ezután a kvaterner köztiterméket szulfátészterreztettük és a C-3 acetyl védőcsoportot hidrolizáltuk a 45-nél leírtak szerint. Fehér por. Kitermelés: 50 %. Op.: 285 °C fölött bomlás.  $R_f$  (A): 0,15.

**(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-4,5-Epoxi-3-hidroxi-17-dimetilmorfinán-6-il-hidrogénszulfát****[Metildihidromorfin-6-O-szulfát] (75, C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>6</sub>S)**

Dihidromorfinból (62) (1,30 g, 4,52 mmol) a 66-nál leírtakkal azonos módon állítottuk elő. Fehér por. Kitermelés: 66 %. Op.: 300 °C fölött bomlás. R<sub>f</sub> (A): 0,18.

**(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-4,5-Epoxi-6-hidroxi-17-metilmorfinán-3-il-hidrogénszulfát****[Metildihidromorfin-3-O-szulfát] (74, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>6</sub>S)**

Diacetil-dihidromorfinból (73) (1,30 g, 4,52 mmol) a 70-nél leírtakkal azonos módon állítottuk elő. Fehér por. Kitermelés: 63 %. Op.: 300 °C fölött bomlás. R<sub>f</sub> (A): 0,18.

**(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-17-metilmorfinán-3,6-diil-bisz(hidrogénszulfát)****[Morfin-3,6-O-diszulfát] (81, C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>9</sub>S<sub>2</sub>)**

Morfint (1) (0,175 g, 0,612 mmol) feloldottunk 3 ml vízmentes DMF-ben és az oldatot 0 °C-re hűtöttük le. Az oldathoz DCC-t (1,15 g) és tömény kénsavat (0,20 ml) adtunk, majd 0 °C-n kevertettük az elegyet 15 percig. A reakcióidő letelte után az elegyet lúgosítottuk (pH = 9) 10 %-os ammóniaoldattal, majd szűrtük. A szűrletet vákuumban szárazra pároltuk, a maradékot oldottuk 3 ml DMF-ben, majd szűréssel eltávolítottuk a szervesetlen sókat. A szűrlethez 50 ml dietil-étert adtunk és a keletkező szuszpenziót szűrtük. Halványsárga szilárd termékhez jutottunk. Kitermelés: 40 %. Op.: 175-178 °C. ESI-MS: 445. R<sub>f</sub> (A): 0,27.

**(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinán-6-il-hidrogénszulfát****[Kodein-6-O-szulfát] (107, C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>S)**

Kodeint (2) (0,90 g, 3,00 mmol) szulfátészterré alakítottuk a 45-nél leírtak szerint. A termék a reakcióidő alatt lassan kiválik az oldatból. Hideg vizet (10 ml) és kloroformot (10 ml) adtunk a reakcióelegyhez, majd éjszakára mélyhűtőbe helyeztük. A kivált szilárd anyagot szűrtük, kétszer mostuk hideg vízzel, majd átkristályosítottuk forró vízből. A termék színtelen kristályos anyag. Kitermelés: 37 %. Op.: 239-241 °C, bomlás. ESI-MS: 379. R<sub>f</sub> (A): 0,24.

**(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinán-6-il-hidrogénszulfát [Dihidrokodein-6-O-szulfát] (108, C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>S)**

Dihidrokodeinből (**106**) (0,90 g, 3,00 mmol) a **109**-nél leírtakkal azonos módon állítottuk elő. Fehér por. Kitermelés: 67 %. Op.: 270-272 °C, bomlás.  $R_f$  (A): 0,23.

**(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-dimetilmorfinán-6-il-hidrogénszulfát**  
**[Metilkodein-6-O-szulfát] (109, C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>6</sub>S) (a terciér aminocsoport kvaternerezésének általános leírása)**

Kodeint (**2**) (2,00 g, 6,68 mmol) oldottunk 20 ml metanolban, majd 2,00 ml frissen desztillált jódmétánt adtunk hozzá. 50 °C-on kevertettük az elegyet 6 órán keresztül. Eközben a kvaterner só kivált a reakcióelegyből, melyet szűrtünk. A termék 2,72 g (6,14 mmol) kodein-metilammónium-jodid (**117**). Op.: 260-264 °C. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 6,80 (d, H-2, 1H), 6,65 (d, H-1, 1H), 5,65 (d, H-7, 1H), 5,30 (d, H-8, 1H), 5,00 (d, H-5, 1H), 4,80 (d, H-6, 1H), 3,75 (s, OMe, 3H), 3,30 (s, NMe axiális, 3H), 3,25 (s, NMe ekvatoriális, 3H). 0,88 g (2,00 mmol) **117**-et feloldottunk 20 ml vízmentes piridin és 10 ml DMF elegyében 100 °C-on, hozzáadtunk piridin-SO<sub>3</sub> komplexet (0,96 g, 6,00 mmol), majd 3 órán keresztül kevertettük a reakcióelegyet 60 °C-on. Anyagkiválást tapasztaltunk, a reakcióidő letelte után szűrtük, hideg kloroformmal kétszer mostuk. A termék kodein-metilammónium-6-szulfát belső só (**109**) fehér porszerű anyag. Kitermelés: 74 %. Op.: 285 °C fölött bomlás.  $R_f$  (A): 0,19.

**(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-4,5-epoxi-3-metoxi-17-dimetilmorfinán-6-il-hidrogénszulfát**  
**[Metildihidrokodein-6-O-szulfát] (112, C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>6</sub>S)**

Dihidrokodeinből (**106**) (0,90 g, 3,00 mmol) a **109**-nél leírtakkal azonos módon állítottuk elő. Fehér por. Kitermelés: 91 %. Op.: 273 °C fölött bomlás.  $R_f$  (A): 0,14.

**(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-3-etoxi-17-metilmorfinán-6-il-hidrogénszulfát**  
**[Etilmorfin-6-O-szulfát] (111, C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>S)**

Etilmorfint (**118**) (0,60 g, 1,91 mmol) 8 ml vízmentes piridinben oldottunk, hozzáadtunk (0,96 g, 6,00 mmol) piridin-SO<sub>3</sub> komplexet, majd szulfátészterré alakítottuk a **45**-nél leírtak szerint. A reakcióidő letelte után kloroformot és vizet adtunk az elegyhez, majd másnapig mélyhűtőbe helyeztük. Anyagkiválást nem tapasztaltunk, a szerves és vizes fázist választótölcsérral elválasztottuk, a vizes fázishoz kloroformot adtunk. Anyagkiválást

tapasztaltunk, a kivált anyagot szűrtük, kloroformmal mostuk. Forró vízből átkristályosítottuk. Kitermelés: 44 %. Op.: 218 °C fölött bomlás. ESI-MS: 393.  $R_f$  (A): 0,38.

**(5a,6a)-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-14-hidroxi-17-metilmorfinán-6-il-hidrogénszulfát [14-Hidroxi-kodein-6-O-szulfát] (105, C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>S)**

14-*O*-acetyl-kodeint (**103**) (0,5 g, 1,40 mmol) szulfátészterre alakítottuk a **45**-nél leírtak szerint. A reakcióidő letelte után kloroformot és vizet adtunk az elegyhez, majd másnapig mélyhűtőbe helyeztük. Anyagkiválást nem tapasztaltunk, a szerves és vizes fázist választótölcsérral elválasztottuk, a vizes fázishoz kloroformot adtunk. Anyagkiválást tapasztaltunk, a kivált anyagot szűrtük, kloroformmal mostuk. A közttermék 14-*O*-acetyl-kodein-6-*O*-szulfátot (**104**) 30 ml metanol és 5 ml 10 %-os vizes NaOH elegyében oldottuk és kevertettük 30 percen át szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet tömény ecetsavval semlegesítettük, majd a metanolt csökkentett nyomáson bepároltuk. A nyersterméket szűrtük és forró vízből átkristályosítottuk, színtelen kristályokhoz jutottunk. Kitermelés: 39 %. Op.: 245 °C fölött bomlás. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 6,78 (d,  $J$  = 8,3 Hz, H-2, 1H), 6,65 (d,  $J$  = 8,3 Hz, H-1, 1H), 5,92 (d,  $J$  = 10,0 Hz, H-7, 1H), 5,67 (dd,  $J$  = 9,9, 3,2 Hz, H-8, 1H), 5,10 (m, H-5, 1H), 4,95 (m, H-6, 1H), 3,76 (s, OMe, 3H), 2,87 (s, NMe, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 146,75, 142,55, 135,75, 130,59, 129,00, 123,66, 119,44, 114,50, 88,08, 69,63, 68,23, 65,36, 56,34, 46,64, 45,78, 41,39, 28,81, 23,48 ppm. HRMS számított (M+H)<sup>+</sup>: 396,1039; mért: 396,1111.

**(5a)-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinán-6-on-14-il-hidrogénszulfát [14-Hidroxi-kodeinon-14-O-szulfát] (101, C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub>S)**

14-Hidroxi-kodeinont (**91**) (0,60 g, 1,9 mmol) szulfátészterre alakítottuk a **45**-nél leírtak szerint. A reakcióidő letelte után kloroformot és vizet adtunk az elegyhez, majd másnapig mélyhűtőbe helyeztük. Anyagkiválást tapasztaltunk, a kivált anyagot szűrtük, kloroformmal mostuk. Forró vízből átkristályosítottuk, színtelen kristályokhoz jutottunk. Kitermelés: 78 %. Op.: 237 °C fölött bomlás. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7,11 (d,  $J$  = 10,1 Hz, H-7, 1H), 6,86 (d,  $J$  = 8,2 Hz, H-2, 1H), 6,75 (d,  $J$  = 8,3 Hz, H-1, 1H), 6,20 (d,  $J$  = 10,1 Hz, H-8, 1H), 4,98 (s, H-5, 1H), 3,74 (s, OMe, 3H), 2,93 (s, NMe, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150

MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 192,43, 146,78, 143,71, 142,36, 133,39, 129,19, 122,72, 120,27, 115,20, 85,77, 73,73, 61,63, 56,17, 46,96, 45,77, 40,98, 26,60, 23,32$  ppm. HRMS számított (M+H)<sup>+</sup>: 394,0882; mért: 394,0955.

**(5 $\alpha$ )-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinán-6-on-14-il-hidrogénszulfát [Oxikodon-14-O-szulfát] (102, C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>S)**

Oxikodont (**19**) (0,60 g, 1,9 mmol) szulfátészterré alakítottuk a **45**-nél leírtak szerint. A reakcióidő letelte után kloroformot és vizet adtunk az elegyhez, majd másnapig mélyhűtőbe helyeztük. Anyagkiválást tapasztaltunk, a kivált anyagot szűrtük, kloroformmal mostuk. Forró vízből átkristályosítottuk, színtelen kristályokhoz jutottunk. Kitermelés: 82 %. Op.: 270 °C fölött bomlás. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 6,88$  (d,  $J = 8,3$  Hz, H-2, 1H), 6,79 (d,  $J = 8,3$  Hz, H-1, 1H), 5,05 (s, H-5, 1H), 3,81 (s, OMe, 3H), 2,90 (s, NMe, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 206,68, 144,32, 142,60, 127,77, 122,58, 120,22, 115,61, 88,71, 79,69, 61,68, 56,39, 49,02, 46,88, 40,71, 34,80, 27,14, 26,36, 23,63$  ppm. HRMS számított (M+H)<sup>+</sup>: 396,1039; mért: 396,1111.

**(5 $\alpha$ )-4,5-epoxi-3-hidroxi-17-allilmorfinán-6-on-14-il-hidrogénszulfát [Naloxon-14-O-szulfát] (49, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>S)**

Naloxon hidrokloridot (**22**) (0,70 g, 2,10 mmol) feloldottunk vízben és a C-3 fenolos hidroxilcsoportját acetileztük a **45**-nél leírtak szerint. A halványsárga olajos 3-O-acetilnaloxont (**50**) feloldottuk DMF-ben (5 ml) és DCC-t adtunk az oldathoz (2,5 g). Az oldatot 0 °C-re hűtöttük le. Az oldathoz tömény kénsavat (0,60 ml) adtunk, majd 0 °C-n kevertettük az elegyet 15 percig. A reakcióidő letelte után az elegyet lúgosítottuk (pH = 9) 25 %-os ammóniaoldattal, majd szűrés után állni hagytuk másnapig szobahőmérsékleten. Az elegyet szűrtük, vákuumban szárazra pároltuk, a maradékot oldottuk 3 ml DMF-ben, majd szűréssel eltávolítottuk a szervesetlen sókat. A szűrlethez 50 ml dietil-étert adtunk és a keletkező szuszpenziót szűrtük. A nyersterméket forró vízből átkristályosítottuk. A termék naloxon-14-O-szulfát (**49**) halványsárga kristályos anyag. Kitermelés: 56 %. Op.: 295 °C fölött bomlás. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 6,69$  (d,  $J = 7,8$  Hz, H-2, 1H), 6,66 (d,  $J = 7,8$  Hz, H-1, 1H), 5,93 (d,  $J = 7,5$  Hz, allil-CH, 1H), 5,60 (d,  $J = 16,9$  Hz, allil-CH<sub>2</sub>, 1H), 5,50 (d,  $J = 9,8$  Hz, allil-CH<sub>2</sub>, 1H), 4,99 (s, H-5, 1H), 4,50 (s, H-9, 1H) ppm.



**(5 $\alpha$ )-4,5-epoxi-3-hidroxi-17-ciklopropilmetilmorfinán-6-on-14-il-hidrogénszulfát  
[Naltrexon-14-*O*-szulfát] (85, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>S)**

Naltrexon hidrokloridot (**23**) (0,75 g, 2,00 mmol) feloldottunk vízben, majd a **49**-nél leírtak szerint előállítottuk a naltrexon-14-*O*-szulfátot (**85**). Halványbarna kristályok. Kitermelés: 61 %. Op.: 300 °C fölött bomlás. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 6,65 (d,  $J$  = 8,1 Hz, H-2, 1H), 6,61 (d,  $J$  = 8,1 Hz, H-1, 1H), 4,97 (s, H-5, 1H), 4,74 (d,  $J$  = 5,7 Hz, H-9, 1H) ppm.

**(5 $\alpha$ )-4,5-epoxi-3-hidroxi-17-metilmorfinán-6-on-14-il-hidrogénszulfát [Oximorfon-14-*O*-szulfát] (120, C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub>S)**

Oximorfon (**21**) (0,60 g, 2.0 mmol) C-3 fenolos hidroxilcsoportját acetileztük a **45**-nél leírtak szerint. A 3-*O*-acetyl-oximorfont (**119**) szulfátészterre alakítottuk a **49**-nél leírtak szerint, majd a nyersterméket forró vízből kristályosítottuk át. Az oximorfon-14-*O*-szulfát (**120**) szintelen kristályos anyag. Kitermelés: 23 %. Op.: 272 °C fölött bomlás. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 6,68 (d,  $J$  = 8,1 Hz, H-2, 1H), 6,65 (d,  $J$  = 8,1 Hz, H-1, 1H), 4,98 (s, H-5, 1H), 4,50 (d,  $J$  = 5,6 Hz, H-9, 1H), 2,90 (d, NMe, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 206,48, 162,30, 146,30, 136,39, 127,40, 124,55, 122,26, 119,32, 88,35, 79,71, 61,68, 48,83, 46,78, 30,77, 27,33, 26,11, 23,82.

**(5 $\alpha$ )-4,5-epoxi-17-metilmorfinán-6-on-3,14-diil-bisz(hidrogénszulfát) [Oximorfon-3,14-*O*-diszulfát] (82, C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>10</sub>S<sub>2</sub>)**

Oximorfont (**21**) (0,45 g, 1.5 mmol) reagáltattunk tömény kénsavval DMF-ben a morfin-3,6-diszulfátnál (**81**) leírtak szerint. A termék oximorfon-3,14-*O*-diszulfát (**82**) halványsárga por. Kitermelés: 80 %. Op.: 190 °C fölött bomlás. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7,31 (d,  $J$  = 8,4 Hz, H-2, 1H), 6,74 (d,  $J$  = 8,4 Hz, H-1, 1H), 4,99 (s, H-5, 1H), 4,51 (d,  $J$  = 5,8 Hz, H-9, 1H), 2,91 (s, NMe, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 206,37, 162,19, 146,19, 136,28, 127,29, 124,44, 122,15, 119,21, 88,24, 79,60, 61,57, 48,71, 46,66, 30,66, 27,21, 26,00, 23,70 ppm.

**(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-3-izopropiloxi-17-metilmorfinán-6-il-hidrogénszulfát  
[3-*O*-Izopropilmorfin-6-*O*-szulfát] (77, C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>S)**

Nátriumot (0,25 g, 10,9 mmol) feloldottunk vízmentes etanolban (50 ml). A keletkező oldathoz morfint (**1**) (2,70 g, 9,00 mmol) és 2-jódpropánt (1,3 ml) adtunk majd az elegyet kevertettük 6 órán keresztül 60 °C-n. A reakcióidő letelte után az etanolt csökkentett nyomáson bepároltuk, majd vizet (50 ml) és 10 %-os nátrium-hidroxid oldatot adtunk a maradékhoz, ezután extraháltuk kloroformmal. A szerves fázis szárítása után a kloroformot csökkentett nyomáson bepároltuk, így a 3-*O*-izopropilmorfinhoz (**76**) jutottunk (halványsárga olaj). **76** teljes mennyiségét szulfátészterré alakítottuk a **45**-nél leírtak szerint. A nyersterméket forró vízből átkristályosítottuk. A termék 3-*O*-izopropilmorfin-6-*O*-szulfát (**77**) halványsárga kristályos anyag. Kitermelés: 48 %. Op.: 225 °C fölött bomlás.ESI-MS: 407.  $R_f$  (A): 0,39.

**(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-3,6-dihidroxi-14-metoxi-17-metilmorfinán [14-Metoximorfin] (94, C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>)**

14-Hidroxi-kodeinont (**91**) (3,00 g, 9,10 mmol) feloldottunk vízmentes DMF-ben (15 ml), majd az oldathoz nátrium-hidridet adtunk (0,75 g) és 1 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. Ezután jeges-vizes hűtés mellett dimetil-szulfátot (1,20 ml) csepegettünk az oldathoz, majd kevertettük további 4 órán keresztül szobahőmérsékleten. A reakcióidő letelte után az elegyhez vizet (10 ml) és 25 %-os ammóniaoldatot (5 ml) adtunk, majd az elegyet vákuumban szárazra pároltuk. A szilárd maradékot feloldottuk kloroformban, majd vízzel és tömény nátrium-klorid oldattal mostuk. A kloroformot szárítás után csökkentett nyomáson bepároltuk, így a 14-metoxikodeinonhoz (**92**) jutottunk (vörösbarna olaj) (1,40 g). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6,67 (d,  $J$  = 8,2 Hz, H-2, 1H), 6,60 (d,  $J$  = 10,2 Hz, H-7, 1H), 6,59 (d,  $J$  = 8,2 Hz, H-1, 1H), 6,27 (d,  $J$  = 10,2 Hz, H-8, 1H), 4,74 (s, H-5, 1H), 3,83 (s, 3-OMe, 3H), 3,25 (s, 14-OMe, 3H), 2,47 (s, NMe, 3H) ppm. **92** teljes mennyiségéhez 48 %-os hidrogén-bromid oldatot (15 ml) adtunk, majd refluxáltuk 15 percig. Ezt követően az elegyet vákuumban szárazra pároltuk, a maradékot metanollal eldörzsöltük, majd éjszakára mélyhűtőbe helyeztük. Másnap a szilárd terméket szűrtük, a 14-metoximorfinon hidrobromid sója (**93**) barna szilárd tömeg (1,40 g). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 6,85 (d,  $J$  = 10,2 Hz, H-7, 1H), 6,69 (d,  $J$  = 8,2 Hz, H-2, 1H), 6,64 (d,  $J$  = 8,2 Hz, H-1, 1H), 6,43 (d,  $J$  = 10,2 Hz, H-8, 1H), 5,16 (s, H-5, 1H), 4,25 (d,  $J$  = 5,3 Hz, H-9, 1H), 3,22 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 14-OMe, 3H), 2,92 (s, NMe, 3H) ppm. **93** teljes mennyiségét elegyítettük metanollal (30 ml), majd nátrium-hidrogénkarbonátot (0,30 g) és jeges-vizes hűtés közben kis részletekben nátrium-borohidridet (1,0 g) adtunk hozzá és 2 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. Ezután kálium-karbonáttal lúgosítottunk (pH = 9), az oldószert csökkentett nyomáson bepároltuk. A maradékot vízzel elkevertük és extraháltuk kloroformmal. A szerves fázist szárítás után csökkentett nyomáson bepároltuk. A termék 14-metoximorfin (**94**) szürke por. Kitermelés: 28 %. Op.: 221-223 °C. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6,62 (d,  $J$  = 8,1 Hz, H-2, 1H), 6,48 (d,  $J$  = 8,1 Hz, H-1, 1H), 5,88 (d,  $J$  = 9,9 Hz, H-7, 1H), 5,47 (dd,  $J$  = 9,9, 3,2 Hz, H-8, 1H), 4,87 (d,  $J$  = 6,4 Hz, H-5, 1H), 4,60 (m, H-6, 1H), 3,20 (s, 14-OMe, 3H), 2,44 (s, NMe, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150 MHz,

CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 144,60, 138,59, 137,83, 132,81, 128,95, 126,28, 119,49, 117,12, 90,23, 74,96, 66,04, 57,36, 50,61, 47,60, 45,95, 43,25, 30,57, 29,85, 22,57 ppm.

**(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-3-hidroxi-14-metoxi-17-metilmorfinán-6-il-hidrogénszulfát [14-Metoximorfin-6-*O*-szulfát] (97, C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>S)**

14-metoximorfint (94) (0,21 g, 0,67 mmol) feloldottunk vízben és a C-3 fenolos hidroxilcsoportját acetileztük a 45-nél leírtak szerint. A 3-*O*-acetil-14-metoximorfint (95) szulfátészterré alakítottuk a 45-nél leírtak szerint, majd azonos módon eltávolítottuk a C-3 acetil védőcsoportot és a nyersterméket forró vízből kristályosítottuk át. A 14-metoximorfin-6-*O*-szulfát (97) szintelen kristályos anyag. Kitermelés: 59 %. Op.: 285 °C fölött bomlás. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 6,56 (d, *J* = 8,1 Hz, H-2, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,1 Hz, H-1, 1H), 6,07 (d, *J* = 9,9 Hz, H-7, 1H), 5,56 (dd, *J* = 9,9, 2,3 Hz, H-8, 1H), 4,87 (s, H-5 és H-6 átfed, 2H), 4,30 (d, *J* = 5,8 Hz, H-9, 1H), 3,20 (s, 14-OMe, 3H), 2,91 (s, NMe, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 145,47, 139,62, 137,74, 130,16, 125,04, 121,31, 118,78, 117,51, 94,56, 87,22, 74,02, 69,49, 58,60, 51,24, 45,89, 41,11, 28,34, 23,04 ppm.

**(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-3,14-dimetoxi-17-metilmorfinán-6-il-hidrogénszulfát [14-Metoxikodein-6-*O*-szulfát] (99, C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>S)**

14-*O*-metilkodeinont (92) (2,15 g, 6,50 mmol) feloldottunk metanolban (50 ml), majd jeges-vizes hűtés közben kis részletekben nátrium-borohidridet (1,5 g) adtunk hozzá és 2 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. Ezután a 97 esetében leírtak szerint feldolgoztuk a reakcióelegyet. A 14-metoxikodein (98) halványsárga olajos anyag (1,86 g). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6,64 (d, *J* = 8,2 Hz, H-2, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,2 Hz, H-1, 1H), 5,92 (d, *J* = 9,9 Hz, H-7, 1H), 5,48 (dd, *J* = 9,9, 3,0 Hz, H-8, 1H), 4,86 (d, *J* = 6,6 Hz, H-5, 1H), 4,55 (s, H-6, 1H), 3,83 (s, 3-OMe, 3H), 3,22 (s, 14-OMe, 3H), 2,45 (s, NMe, 3H) ppm. A 14-metoxikodeint (98) szulfátészterré alakítottuk a 45-nél leírtak szerint, és a nyersterméket forró vízből kristályosítottuk át. A 14-metoxikodein-6-*O*-szulfát (99) szintelen kristályos anyag. Kitermelés: 59 %. Op.: 285 °C fölött bomlás. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 6,76 (d, *J* = 8,3 Hz, H-2, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,2 Hz, H-1, 1H), 6,07 (d, *J* = 10,0 Hz, H-7, 1H), 5,57 (dd, *J* = 10,0, 3,2 Hz, H-8, 1H), 4,92 (d, *J* = 6,0 Hz, H-5, 1H),

4,86 (m, H-6, 1H), 4,34 (d,  $J = 6,4$  Hz, H-9, 1H), 3,74 (s, 3-OMe, 3H), 3,20 (s, 14-OMe, 3H), 2,93 (s, NMe, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 143,37, 137,36, 136,60, 131,58, 127,72, 125,05, 118,26, 115,89, 89,00, 73,73, 64,81, 56,13, 55,85, 49,38, 46,37, 44,72, 42,02, 29,34, 28,62, 21,34$  ppm.

**(5a,6a)-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-3-hidroxi-17-(2-feniletíl)-morfinán-6-il-hidrogénszulfát [N-Feniletílnormorfin-6-O-szulfát] (90, C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>S)**

*N*-Feniletílnormorfin (88) (0,40 g, 1,1 mmol) feloldottunk vízmentes piridinben, majd ecetsavanhidridet (0,15 ml) csepegtettünk az oldathoz és az elegyet kevertettük szobahőmérsékleten 24 órán keresztül. Az oldószert csökkentett nyomáson bepároltuk, a termék a 3-*O*-acetyl-*N*-feniletílnormorfin (87). A teljes mennyiséget szulfátészterre alakítottuk a 45-nél leírtak szerint, majd azonos módon eltávolítottuk a C-3 acetyl védőcsoportot és a nyersterméket forró vízből kristályosítottuk át. Az *N*-Feniletílnormorfin-6-*O*-szulfát (90) színtelen kristályos por. Kitermelés: 61 %. Op.: 250 °C fölött bomlás.

**(5a,6a)-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinán-6-il-β-D-2,3,4,6-tetraacetyl-glükopiranozid [Tetraacetyl-6-O-glükopiranozilkodein] (55, C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>12</sub>) (Koenigs-Knorr glükozilálás általános leírása)**

Kodeint (2) (1,00 g, 3,34 mmol) feloldottunk vízmentes benzolban (150 ml) és az oldathoz ezüst-karbonátot adtunk (2.50 g). A keverékhez intenzív kevertetés közben  $\alpha$ -acetobrom-glükózt (2.80 g, 6.81 mmol) adtunk 3 óra alatt, kis részletekben. A keletkező keveréket refluxáltuk 20 órán keresztül. A kivált csapadékot szűrtük, majd az oldószert csökkentett nyomáson bepároltuk. A nyersterméket szilikagél töltetű oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Az elúciót kloroform / metanol eleggyel végeztük és grádienselúciót alkalmaztunk. Kezdeti összetétel (térfogatarány): 95:5, végső összetétel: 90:10. Az elválasztás során kodeinont (17) is izolálni tudtunk, ez a Koenigs-Knorr reakcióval párhuzamos, ezüst-karbonát által kiváltott oxidációs mellékreakció terméke. A tiszta frakciókat összegyűjtés után szárazra pároltuk, majd etanolból átkristályosítottuk, a termék tetraacetyl-6-*O*-glükopiranozilkodein (55) színtelen kristályos anyag. Kitermelés: 61 %. Op.: 196-197 °C.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6,52$  (d,  $J = 8,1$  Hz, H-2, 1H), 6,63 (d,  $J = 8,1$  Hz, H-1, 1H), 5,69 (d,  $J = 9,5$  Hz, H-7, 1H), 5,32 (d,  $J = 9,5$  Hz, H-8, 1H), 5,27 (t,

$J = 9,4$  Hz, H-3', 1H), 5,12 (t,  $J = 9,4$  Hz, H-4', 1H), 5,07 (dd,  $J = 9,4, 7,5$  Hz, H-2', 1H), 4,90 (d,  $J = 6,0$  Hz, H-5, 1H), 4,90 (d,  $J = 7,5$  Hz, H-1', 1H), 4,32 (d,  $J = 6,0$  Hz, H-6, 1H), 4,28 és 4,16 (ddd,  $J = 15,0$  Hz, H-6', 1H), 3,77 (ddd,  $J = 4,5, 2,5$  Hz, H-5', 1H), 2,16 (s, 2'-acetyl, 3H), 2,08 (s, 6'-acetyl, 3H), 2,03 (s, 4'-acetyl, 3H), 2,02 (s, 3'-acetyl, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 130,5, 128,8, 118,9, 113,4, 98,2, 88,3, 72,8, 72,1, 71,9, 71,2, 68,6, 62,1, 20,8, 20,6, 20,6, 20,5$  ppm. HRMS számított (M+H)<sup>+</sup>: 630,2541; mért: 630,2535.

**(5a,6a)-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-3-acetiloxi-17-metilmorfinán-6-il- $\beta$ -D-2,3,4,6-tetraacetyl-glükopiranozid [Tetraacetyl-6-O-glükopiranozil-3-O-acetylmorfin] (116,  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{NO}_{13}$ )**

Morfin hidrokloridot (**1**) (1,00 g, 3,20 mmol) C-3 helyzetben szelektíven acetileztünk a **45**-nél leírtak szerint, majd glükoziláltuk és feldolgoztuk az **55**-nél leírtak szerint. Színtelen kristályok. Kitermelés: 34 %. Op.: 99-100 °C.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6,73$  (d,  $J = 8,0$  Hz, H-2, 1H), 6,55 (d,  $J = 8,0$  Hz, H-1, 1H), 5,70 (d,  $J = 9,4$  Hz, H-7, 1H), 5,29 (d,  $J = 9,4$  Hz, H-8, 1H), 5,24 (t,  $J = 9,5$  Hz, H-3', 1H), 5,12 (t,  $J = 9,5$  Hz, H-4', 1H), 5,08 (dd,  $J = 9,5, 7,7$  Hz, H-2', 1H), 4,88 (d,  $J = 6,0$  Hz, H-5, 1H), 4,82 (d,  $J = 7,7$  Hz, H-1', 1H), 4,26 és 4,15 (ddd,  $J = 15,3$  Hz, H-6', 1H), 4,23 (d,  $J = 6,0$  Hz, H-6, 1H), 3,76 (ddd,  $J = 4,5, 2,4$  Hz, H-5', 1H), 2,31 (s, 3-acetyl, 3H), 2,10 (s, 2'-acetyl, 3H), 2,08 (s, 4'-acetyl, 3H), 2,05 (s, 6'-acetyl, 3H), 2,03 (s, 3'-acetyl, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 130,7, 128,7, 121,9, 119,2, 99,9, 89,8, 74,1, 72,8, 71,9, 71,2, 68,4, 62,0, 20,7 \times 4, 20,7$  ppm. HRMS számított (M+H)<sup>+</sup>: 658,2494; mért: 658,2487.

**(5a,6a)-4,5-Epxi-3-metoxi-17-metilmorfinán-6-il- $\beta$ -D-2,3,4,6-tetraacetyl-glükopiranozid [Tetraacetyl-6-O-glükopiranozildihidrokodein] (121,  $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{NO}_{12}$ )**

Dihidrokodein hidrogéntartarát sójából (**106**) (1,50 g, 3,30 mmol) előállítjuk a dihidrokodein bázist, majd glükoziláltuk és feldolgoztuk a **55**-nél leírtak szerint. Színtelen kristályok. Kitermelés: 47 %. Op.: 190-192 °C.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6,69$  (d,  $J = 8,0$  Hz, H-2, 1H), 6,58 (d,  $J = 8,0$  Hz, H-1, 1H), 5,18 (t,  $J = 9,5$  Hz, H-3', 1H), 5,08 (t,  $J = 9,5$  Hz, H-4', 1H), 4,82 (dd,  $J = 9,5, 7,5$  Hz, H-2', 1H), 4,91 (d,  $J = 7,5$  Hz, H-1', 1H), 4,65 (d,  $J = 6,0$  Hz, H-5, 1H), 4,25 és 4,14 (ddd,  $J = 15,1$  Hz, H-6', 1H), 4,09 (d,  $J = 6,0$  Hz, H-

6, 1H), 3,77 (ddd,  $J = 4,4, 2,5$  Hz, H-5', 1H), 2,08 (s, 6'-acetil, 3H), 2,07 (s, 2'-acetil, 3H), 2,02 (s, 4'-acetil, 3H), 1,98 (s, 3'-acetil, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 118,6, 113,6, 98,4, 88,1, 72,9, 72,5, 71,7, 71,6, 68,7, 62,2, 20,8, 20,7, 20,7, 20,6$  ppm. HRMS számított (M+H)<sup>+</sup>: 632,2702; mért: 632,2698.

**(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-4,5-Epoxi-3-acetiloxi-17-metilmorfinán-6-il- $\beta$ -D-2,3,4,6-tetraacetyl-glükopiranozid [Tetraacetyl-6-*O*-glükopiranozil-3-*O*-acetildihidromorfin] (122,  $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_{13}$ )**

Dihidromorfint (**62**) (1,00 g, 3,20 mmol) C-3 helyzetben szelektíven acetileztünk a **45**-nél leírtak szerint, majd glükoziláltuk és feldolgoztuk az **55**-nél leírtak szerint. Fehér amorf anyag. Kitermelés: 32 %.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6,81$  (d,  $J = 7,8$  Hz, H-2, 1H), 6,63 (d,  $J = 7,8$  Hz, H-1, 1H), 5,19 (t,  $J = 9,5$  Hz, H-3', 1H), 5,07 (dd,  $J = 9,5, 7,7$  Hz, H-2', 1H), 4,90 (t,  $J = 9,5$  Hz, H-4', 1H), 4,76 (d,  $J = 7,7$  Hz, H-1', 1H), 4,67 (d,  $J = 6,0$  Hz, H-5, 1H), 4,23 és 4,13 (ddd,  $J = 15,0$  Hz, H-6', 1H), 3,96 (d,  $J = 6,0$  Hz, H-6, 1H), 3,75 (ddd,  $J = 4,5, 2,5$  Hz, H-5', 1H), 2,32 (s, 3-acetil, 3H), 2,13 (s, 2'-acetil, 3H), 2,07 (s, 6'-acetil, 3H), 2,02 (s, 4'-acetil, 3H), 1,99 (s, 3'-acetil, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 122,8, 119,1, 99,1, 88,6, 74,7, 72,5, 71,6, 71,2, 68,4, 62,9, 20,7 \times 4, 20,6$  ppm. HRMS számított (M+H)<sup>+</sup>: 660,2651; mért: 660,2648.

**(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-6-hidroxi-17-metilmorfinán-3-il- $\beta$ -D-2,3,4,6-tetraacetyl-glükopiranozid [Tetraacetyl-3-*O*-glükopiranozilmorfin] (114,  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{NO}_{12}$ )**

Morfin hidrokloridot (**1**) (2,80 g, 9,82 mmol) szuszpendáltunk acetonban (40 ml).  $\alpha$ -Acetobrom-glükózt (5,00 g, 12,16 mmol) és 2 M vizes nátrium-hidroxid oldatot (5 ml) adtunk a keverékhez, majd szobahőmérsékleten kevertettük 24 órán keresztül. A kivált csapadékot szűrtük, majd az oldószert csökkentett nyomáson bepárooltuk. A maradékot vízzel szuszpendáltuk, majd lúgosítottuk (pH = 9) 10 %-os nátrium-hidroxid oldattal. Kloroformmal történő extrakció után a szerves fázist szárítottuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson bepárooltuk. A nyersterméket szilikagél töltetű oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Az izokratikus elúciót 80:20 térfogatarányú kloroform / metanol eleggyel végeztük. A tiszta frakciókat összegyűjtés után szárazra párooltuk, majd dietil-éterből átkristályosítottuk, a termék tetraacetyl-3-*O*-glükopiranozilmorfin (**114**)

színtelen kristályos anyag. Kitermelés: 12 %. Op.: 160-161 °C.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6,77 (d,  $J$  = 8,0 Hz, H-2, 1H), 6,53 (d,  $J$  = 8,0 Hz, H-1, 1H), 5,67 (d,  $J$  = 9,4 Hz, H-7, 1H), 5,28 (t,  $J$  = 9,4 Hz, H-3', 1H), 5,27 (d,  $J$  = 9,4 Hz, H-8, 1H), 5,25 (d,  $J$  = 7,5 Hz, H-1', 1H), 5,20 (t,  $J$  = 9,4 Hz, H-4', 1H), 5,16 (dd,  $J$  = 9,4, 7,5 Hz, H-2', 1H), 4,87 (d,  $J$  = 6,0 Hz, H-5, 1H), 4,17 (d,  $J$  = 6,0 Hz, H-6, 1H), 4,27 és 4,19 (ddd,  $J$  = 15,0 Hz, H-6', 1H), 3,84 (ddd,  $J$  = 4,5, 2,5 Hz, H-5', 1H), 2,08 (s, 4'-acetil, 3H), 2,05 (s, 6'-acetil, 3H), 2,03 (s, 2'-acetil, 3H), 2,03 (s, 3'-acetil, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 133,8, 128,4, 120,2, 119,7, 100,1, 91,8, 72,8, 72,4, 71,9, 68,5, 66,4, 62,0, 20,8, 20,7x3 ppm. HRMS számított (M+H)+: 616,2389; mért: 616,2382.

**(5a,6a)-4,5-Epoxi-6-hidroxi-17-metilmorfinán-3-il- $\beta$ -D-2,3,4,6-tetraacetil-glükopiranozid [Tetraacetil-3-O-glükopiranozildihidromorfin] (115,  $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{NO}_{12}$ )**

Tetraacetil-3-O-glükopiranozilmorfint (**114**) (0.90 g, 2.00 mmol) feloldottunk abszolút etanolban (40 ml) és az oldathoz Pd/C katalizátort (0.20 g) adtunk. A keveréket hidrogénatmoszférában rázattuk rázóberendezés segítségével. A reakció végeztével a katalizátort szűrtük, mostuk etanollal, majd a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradék szilárd anyagot dietil-éterből átkristályosítottuk, így színtelen, kristályos tetraacetil-3-O-glükopiranozildihidromorfinhoz (**115**) jutottunk. Kitermelés: 78 %. Op.: 115-117 °C.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6,89 (d,  $J$  = 8,1 Hz, H-2, 1H), 6,69 (d,  $J$  = 8,1 Hz, H-1, 1H), 5,59 (d,  $J$  = 7,6 Hz, H-1', 1H), 5,31 (t,  $J$  = 9,5 Hz, H-3', 1H), 5,18 (t,  $J$  = 9,5 Hz, H-4', 1H), 5,15 (dd,  $J$  = 9,4, 7,6 Hz, H-2', 1H), 4,62 (d,  $J$  = 6,0 Hz, H-5, 1H), 4,14 (d,  $J$  = 6,0 Hz, H-6, 1H), 4,25 és 4,05 (ddd,  $J$  = 15,0 Hz, H-6', 1H), 3,90 (ddd,  $J$  = 4,5, 2,5 Hz, H-5', 1H), 2,08 (s, 2'-acetil, 3H), 2,04 (s, 6'-acetil, 3H), 2,04 (s, 2'-acetil, 3H), 2,04 (s, 3'-acetil, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 120,8, 119,6, 99,1, 89,2, 72,2, 72,0, 71,3, 68,0, 66,0, 61,8, 20,8, 20,6x3 ppm. HRMS számított (M+H)+: 618,2545; mért: 618,2542.



**(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinán-6-il- $\beta$ -D-glükopiranozid [6-*O*-glükopiranozilkodein] (56, C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub>) (acetil védőcsoportok hidrolízisének általános leírása)**

Tetraacetil-6-*O*-glükopiranozilkodeint (**55**) (60 mg, ~0.1 mmol) feloldottunk metanolban (10 ml) és 1 M koncentrációjú vizes lítium-hidroxid oldatot (0.6 ml) adtunk az oldathoz, majd szobahőmérsékleten kevertettük 3 órán keresztül. Az oldószert csökkentett nyomáson bepároltuk, amorf szilárd termékhez jutottunk. Kitermelés: 100 %. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 6,62 (d,  $J$  = 7,9 Hz, H-2, 1H), 6,48 (d,  $J$  = 7,9 Hz, H-1, 1H), 5,69 (d,  $J$  = 9,5 Hz, H-7, 1H), 5,30 (d,  $J$  = 9,5 Hz, H-8, 1H), 4,98 (d,  $J$  = 6,0 Hz, H-5, 1H), 4,44 (d,  $J$  = 7,5 Hz, H-1', 1H), 4,35 (d,  $J$  = 6,0 Hz, H-6, 1H), 3,65 és 3,43 (ddd,  $J$  = 15,0 Hz, H-6', 1H), 3,19 (dd,  $J$  = 9,4, 7,5 Hz, H-2', 1H), 3,13 (ddd,  $J$  = 4,5, 2,5 Hz, H-5', 1H), 3,07 (t,  $J$  = 9,4 Hz, H-4', 1H), 3,03 (t,  $J$  = 9,4 Hz, H-3', 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 131,3, 129,4, 119,1, 113,7, 102,1, 89,5, 77,5, 77,1, 74,3, 73,2, 70,4, 61,4 ppm. HRMS számított (M+H)<sup>+</sup>: 462,2122; mért: 462,2118. R<sub>f</sub> (B): 0,40.

**(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-6-hidroxi-17-metilmorfinán-3-il- $\beta$ -D-glükopiranozid [3-*O*-glükopiranozilmorfin] (34, C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>8</sub>)**

Az anyagot tetraacetil-3-*O*-glükopiranozilmorfin-ból (**114**) kiindulva az **56**-nál leírtak szerint állítottuk elő. Kitermelés: 94 %. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 6,67 (d,  $J$  = 8,0 Hz, H-2, 1H), 6,67 (d,  $J$  = 8,0 Hz, H-1, 1H), 5,54 (d,  $J$  = 9,5 Hz, H-7, 1H), 5,26 (d,  $J$  = 9,5 Hz, H-8, 1H), 4,99 (d,  $J$  = 7,5 Hz, H-1', 1H), 4,70 (d,  $J$  = 6,0 Hz, H-5, 1H), 4,11 (d,  $J$  = 6,0 Hz, H-6, 1H), 3,64 és 3,42 (ddd,  $J$  = 15,1 Hz, H-6', 1H), 3,24 (ddd,  $J$  = 4,5, 2,5 Hz, H-5', 1H), 3,23 (t,  $J$  = 9,4 Hz, H-3', 1H), 3,16 (dd,  $J$  = 9,4, 7,5 Hz, H-2', 1H), 3,12 (t,  $J$  = 9,4 Hz, H-4', 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 133,4, 128,4, 118,4, 116,2, 100,1, 91,7, 76,6x2, 73,2, 69,6, 60,5x2 ppm. HRMS számított (M+H)<sup>+</sup>: 448,1966; mért: 448,1960. R<sub>f</sub> (B): 0,23.

**(5a,6a)-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-3-hidroxi-17-metilmorfinán-6-il-β-D-glükopiranozid  
[6-O-glükopiranozilmorfin] (35, C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>8</sub>)**

Az anyagot tetraacetil-6-O-glükopiranozil-3-O-acetilmorfin-ból (**116**) kiindulva az**56**-nál leírtak szerint állítottuk elő. Kitermelés: 97 %. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,16 (d, *J* = 7,9 Hz, H-2, 1H), 6,09 (d, *J* = 7,9 Hz, H-1, 1H), 5,56 (d, *J* = 9,3 Hz, H-7, 1H), 5,27 (d, *J* = 9,3 Hz, H-8, 1H), 4,80 (d, *J* = 6,0 Hz, H-5, 1H), 4,50 (d, *J* = 7,5 Hz, H-1', 1H), 4,27 (d, *J* = 6,0 Hz, H-6, 1H), 3,65 and 3,44 (ddd, *J* = 15,0 Hz, H-6', 1H), 3,32 (t, *J* = 9,4 Hz, H-3', 1H), 3,13 (ddd, *J* = 4,5, 2,5 Hz, H-5', 1H), 3,09 (t, *J* = 9,4 Hz, H-4', 1H), 3,07 (dd, *J* = 9,4, 7,5 Hz, H-2', 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 130,8, 128,3, 118,8, 118,6, 101,2, 86,3, 76,9, 76,8, 74,0, 70,1, 61,1 ppm. HRMS számított (M+H)<sup>+</sup>: 448,1966; mért: 448,1961. R<sub>f</sub> (B): 0,30.

**(5a,6a)-4,5-Epxi-6-hidroxi-17-metilmorfinán-3-il-β-D-glükopiranozid [3-O-glükopiranozildihidromorfin] (113, C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub>)**

Az anyagot tetraacetil-3-O-glükopiranozildihidromorfin-ból (**115**) kiindulva az**56**-nál leírtak szerint állítottuk elő. Kitermelés: 94 %. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,71 (d, *J* = 8,0 Hz, H-2, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,0 Hz, H-1, 1H), 5,09 (d, *J* = 7,5 Hz, H-1', 1H), 4,47 (d, *J* = 6,0 Hz, H-5, 1H), 3,85 (d, *J* = 6,0 Hz, H-6, 1H), 3,66 és 3,42 (ddd, *J* = 15,0 Hz, H-6', 1H), 3,27 (ddd, *J* = 4,5, 2,5 Hz, H-5', 1H), 3,25 (t, *J* = 9,4 Hz, H-3', 1H), 3,17 (dd, *J* = 9,5, 7,5 Hz, H-2', 1H), 3,11 (t, *J* = 9,5 Hz, H-4', 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 118,2, 117,1, 100,3, 90,3, 76,8, 76,7, 73,4, 69,8, 65,7, 60,6 ppm. HRMS számított (M+H)<sup>+</sup>: 450,2126; mért: 450,2122. R<sub>f</sub> (B): 0,23.

**(5a,6a)-4,5-Epxi-3-hidroxi-17-metilmorfinán-6-il-β-D-glükopiranozid [6-O-glükopiranozildihidromorfin] (123, C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub>)**

Az anyagot tetraacetil-6-O-glükopiranozil-3-O-acetildihidromorfin-ból (**122**) kiindulva az**56**-nál leírtak szerint állítottuk elő. Kitermelés: 95 %. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,19 (d, *J* = 8,0 Hz, H-2, 1H), 6,15 (d, *J* = 8,0 Hz, H-1, 1H), 4,40 (d, *J* = 6,0 Hz, H-5, 1H), 4,24 (d, *J* = 7,5 Hz, H-1', 1H), 3,89 (d, *J* = 6,0 Hz, H-6, 1H), 3,62 és 3,38 (ddd, *J* = 15,0 Hz, H-6', 1H), 3,19 (t, *J* = 9,4 Hz, H-3', 1H), 3,06 (ddd, *J* = 4,5, 2,5 Hz, H-5', 1H), 3,02 (t, *J* =

9,5 Hz, H-4', 1H), 2,84 (dd,  $J = 9,5, 7,5$  Hz, H-2', 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta = 119,1, 118,4, 104,3, 85,3, 76,9, 76,7, 76,4, 74,0, 69,8, 61,2$  ppm. HRMS számított (M+H)<sup>+</sup>: 450,2122; mért: 450,2122.  $R_f$  (B): 0,29.

**(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinán-6-il- $\beta$ -D-glükopiranozid  
[6-*O*-glükopiranozildihidrokodein] (124, C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>8</sub>)**

Az anyagot tetraacetyl-6-*O*-glükopiranozildihidrokodeinből-ből (**121**) kiindulva az**56**-nál leírtak szerint állítottuk elő. Kitermelés: 98 %.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta = 6,73$  (d,  $J = 8,0$  Hz, H-2, 1H), 6,58 (d,  $J = 8,0$  Hz, H-1, 1H), 4,72 (d,  $J = 6,0$  Hz, H-5, 1H), 4,31 (d,  $J = 7,5$  Hz, H-1', 1H), 3,94 (d,  $J = 6,0$  Hz, H-6, 1H), 3,63 and 3,40 (ddd,  $J = 15,0$  Hz, H-6', 1H), 3,14 (t,  $J = 9,4$  Hz, H-3', 1H), 3,08 (ddd,  $J = 4,5, 2,5$  Hz, H-5', 1H), 3,01 (t,  $J = 9,5$  Hz, H-4', 1H), 2,87 (dd,  $J = 9,5, 7,5$  Hz, H-2', 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta = 118,3, 113,5, 102,4, 87,9, 76,8, 76,4, 74,7, 73,9, 69,9, 60,9$  ppm. HRMS számított (M+H)<sup>+</sup>: 462,2279; mért: 462,2275.  $R_f$  (B): 0,40.

## 6. Következtetések

- A széleskörűen tanulmányozott opioid rendszer felépítésének, működésének és szabályozásának folyamatosan bővülő ismeretanyaga mindig újabb irányokat jelöl ki a gyógyszerkémia számára a fájdalomcsillapítás kezelésének megoldására. Máiig megoldatlan feladat a morfinhoz mérhető erősségű, de sokkal kevesebb káros mellékhatással rendelkező félszintetikus vagy szintetikus opioid kifejlesztése.
- Az opioid rendszerre ható metabolit típusú vegyületek vizsgálata az utóbbi évek során az izolálási, szerkezet-meghatározási és farmakológiai kutatások eredményeinek köszönhetően előtérbe került. Kutatócsoportunk a világszerte folyó opioidkémiai kutatásokba morfinszármazékok metabolitjainak és szintetikus metabolitanalagonjainak előállításával kapcsolódott be. Doktori munkám során szulfátészterek és glükozidok előállítására szolgáló szintetikus módszereket tekintettem át. Ezeket némely esetben továbbfejlesztve alkalmaztam számos morfinszármazék szulfát- és glükozidkonjugátumainak előállítására.
- Doktori értekezésemben a potenciális opioid metabolitok és új hatóanyag-származékok kifejlesztése során a morfinszármazékok körében 20 új szulfátésztert, valamint 4 új C-3 és C-6 glükozidot állítottam elő. A szelektív észteresítéseket alkalmas védőcsoportok használatával oldottuk meg. Részletes szerkezeti és királis elemzéssel jellemeztük az előállított anyagokat.
- Előállítottuk morfin- és kodeinszármazékok szulfát monoésztereinek sorozatát. Szintetizáltuk a morfin-3,6-*O*-diszulfát (**81**) és oximorfon-3,14-*O*-diszulfát (**82**) diésztereiket. Az egyszeres szulfátészterek túlnyomó többségét piridin-SO<sub>3</sub> komplex reagenssel állítottuk elő, egy részüket, elsősorban a diszulfátokat tömény kénsavval, DCC jelenlétében szintetizáltuk.
- A kvaterner nitrogénatomot tartalmazó opioid antagonisták állandó töltésük miatt nem jutnak át a vér-agy gáton, ezért a gyógyászatban felhasználják őket az opioidkezelés perifériás mellékhatásainak csökkentésére. E vegyületek mintájára előállítottuk a naloxon és naltrexon szintén állandó töltéssel rendelkező szulfátésztereit. A két antagonistá C-14 helyzetben szulfátésztercsoportot tartalmazó származéka a bélcsatornából feltehetően nem képes felszívódni, azonban MOR antagonistá hatásuknak

köszönhetően alkalmasak lehetnek orálisan adagolva a morfinterápia egyik legfontosabb mellékhatásának, a székrekedésnek kiküszöbölésére.

- Vizsgáltuk a szulfátészterezés szelektivitását C-14 helyzetben hidroxilcsoportot tartalmazó morfinszármazékokban. Megállapítottuk, hogy a piridin-SO<sub>3</sub> komplex készségesen reagál tercier alkoholokkal, így alkalmas morfinszármazékok C-14 tercier hidroxilcsoportjának észterezésére is. 14-Hidroxi-származékok C-6 szulfátészterei csak a C-14 hidroxilcsoport védését követően valósítható meg.
- Az előállított szulfátésztereket különféle spektroszkópai módszerekkel részletesen jellemeztük. Tizenhat szulfátészter esetében a teljes NMR spektrum asszignációjáthomo- és heteronukleáris, egy- és kétdimenziós mérések elemzése alapján elvégeztük, az összes proton- és szénjel egyértelmű hozzárendelése megtörtént. Az anyagok spektrális viselkedése alapján következtetéseket vontunk le szerkezetüket illetően.
- A szulfátészterek részletesen bemutatott<sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR, valamint CD, ORD és UV/VIS elnyelési adataitovábbi fiziko-kémiai vizsgálatok számára teremtenek stabil alapot, de jelentősen megkönnyítik az anyagok biológiai mintákból történő azonosítását is.
- Az előállított ikerionos szulfátészterek többsége potenciális perifériás fájdalomcsillapító hatású anyag, az ikerionos szerkezetre jellemző állandó töltésnek köszönhetően feltehetően minimális központi idegrendszeri mellékhatással. Néhány kiválasztott szulfátészter hatástani tulajdonságait a Semmelweis Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézetben vizsgálták.
- Előállítottuk a C-14 helyzetben metoxicsoportot tartalmazó 14-metoxikodeint (**98**) és 14-metoximorfint (**94**), valamint ezek szulfátésztereit (**97**, **99**). A 14-metoximorfin-6-*O*-szulfát (**97**) három nagyságrenddel erősebb fájdalomcsillapítónak bizonyult, mint a morfin, de a morfin-6-*O*-szulfátnál (**45**) is hatásosabbnak találták. Fontosabb megfigyelés, hogy a 14-metoximorfin-6-*O*-szulfát (**97**) a bőr alá adva is sokkal hatékonyabbnak bizonyult, mint a morfin (**1**). További vizsgálatok szükségesek a mellékhatások feltérképezésére, de reményeink szerint a 14-metoximorfin-6-*O*-szulfát (**97**) a jövő klinikai gyakorlatában szerepet kaphat, mint perifériás fájdalomcsillapító.
- Morfin- és kodeinszármazékok összesen hat glükozidját szintetizáltuk, a glükozidok és a szintézisük acetilezett köztitermékeinek szerkezeti tulajdonságait NMR, CD és UV/VIS

spektroszkópiával vizsgáltuk. Az előállított glükozidok feltehetően előnyös farmakokinetikai tulajdonságú, aktív molekulák, melyek akár ópiát prodrugként is felhasználást nyerhetnek.

- Kifejlesztettünk egy hatékony HPLC módszert a glükozidok és glükuronidmetabolitok elválasztására, az eljárás alkalmas lehet biológiai mintákból glükozidok izolálására.
- A szintetizált morfin és kodein glükozidok kedvező vízdékonysággal rendelkező vegyületek, melyek a szulfátészterekkel és glükuronidokkal ellentétben nem ikerionos szerkezetűek, így a fájdalomcsillapító terápiában esetlegesen prodrugként nyerhetnek felhasználást.

## 7. Összefoglalás

A morfint és egyéb opiátszármazékokat, mint a leghatékonyabb fájdalomcsillapító farmakonokat széleskörűen alkalmazzák a gyógyászatban, és gyakorlatilag minden létező analgetikum hatását hozzájuk hasonlítják. Ennek ellenére a nemkívánatos mellékhatások, a hozzászokás, valamint a függőség kialakulása miatt célszerűnek tűnik hasonlóan hatékony, ám kevesebb veszélyt rejtő anyagok kifejlesztése. Az újabb származékok között az utóbbi évtizedben előtérbe kerültek a metabolitok is. A két leghatékonyabb származék a morfin-6-*O*-szulfát és a morfin-6-*O*-glükuronid: a morfinnál erősebb analgetikus hatásuk, kedvezőbb hatásprofiljuk és szélesebb terápiás indexük alapján potenciális új fájdalomcsillapító gyógyszeranyagok, további tanulmányozásra érdemes molekulák.

Értekezésemben leírom a morfin- és kodeinszármazékok szulfátésztereinek és glükozidjainak előállítására alkalmas szintetikus módszerek racionalizálását, számos természetes és szintetikus konjugátum előállítását. Előállítottuk a morfin, dihidromorfin, kodein és dihidrokodein, valamint ugyanezen vegyületek kvaterner nitrogénatomot tartalmazó származékainak és egyes antagonisták szulfátésztereit. Szintetizáltuk a 14-metoxikodeint, 14-metoximorfint és ezek szulfátésztereit. A szulfát monoészterek előállítását piridin-SO<sub>3</sub>komplex, a szulfát diésztereket kénsav/DCC reagensek alkalmazásával oldottuk meg. Glükozidkonjugátumokat Koenigs-Knorr reakcióval állítottunk elő. A megfelelő védőcsoporttal ellátott morfinszármazékot benzolban oldottuk, majd ezüst-karbonát aktivátor jelenlétében  $\alpha$ -acetobrom-glükózzal végeztük a glükozilálást. A nyers termékeket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, majd végső lépésként lítium-hidroxiddal távolítottuk el a védőcsoportokat. A vegyületek részletes spektroszkópai elemzését elvégeztük (NMR, MS, CD, UV/VIS). Kidolgoztunk egy egyszerű és gyors HPLC eljárást morfin és kodein glükozidjainak az anyavegyületeiktől és glükuronidkonjugátumaiktól való elválasztására. Kiválasztott anyagok hatástani vizsgálatát a SE Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézetben végezték, a 14-metoximorfin-6-*O*-szulfát a morfinnál mintegy 2000-szer erősebb fájdalomcsillapító, hatástartama is hosszabb és perifériás adagolás esetén is hatékony. A vegyület a jövőben akár a klinikai gyakorlatban is felhasználást nyerhet perifériás fájdalomcsillapítóként.

## 8. Summary

Morphine and other opiates are the most effective analgesics and are widely used in clinical practice; the analgesic effect of all known painkillers is compared to morphine. Despite its widespread use, the high incidence of unwanted side-effects, most notably tolerance and dependence liability have encouraged the development of novel analgesic opioids that possess analgesic activity similar to that of morphine but exhibit less or no dangerous adverse effects. Among the newly identified compounds, metabolites have been in the center of attention for some time. The two most effective metabolite conjugates are morphine-6-*O*-sulfate and morphine-6-*O*-glucuronide: their analgesic effect is superior to that of morphine. Furthermore, favorable pharmacokinetic properties make these conjugates potential new analgesic drug candidates.

In my thesis I review the relevant synthetic methods and the report preparation of various naturally occurring and semi-synthetic sulfate ester and glucoside derivatives of morphine congeners. We synthesized the sulfate esters of morphine, dihydromorphine, codeine, dihydrocodeine and their methylated quaternary derivatives. We prepared 14-methoxycodeine, 14-methoxymorphine and their sulfate esters. The synthesis of sulfate monoesters was accomplished by pyridine-SO<sub>3</sub> complex, whereas diesters were prepared by direct sulfation using sulphuric acid/DCC. Glucoside conjugates were synthesized by means of Koenigs-Knorr reaction. The appropriately protected morphine derivatives were dissolved in benzene, the glucosylation was then carried out by  $\alpha$ -acetobromo-glucose in the presence of silver carbonate activator. The crude products were purified by column chromatography. The protecting groups were hydrolyzed by lithium hydroxide. Detailed spectroscopic analyses (NMR, MS, CD, UV/VIS) were carried out for the synthesized compounds. We also developed a quick and facile HPLC method for the separation of morphine and codeine glucosides from their parent compounds and glucuronide conjugates. Pharmacological testing was carried out for selected compounds by the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy at SE. The most effective of the studied compounds is 14-methoxy-morphine-6-*O*-sulfate: it possesses longer duration of action and more than 2000-fold increased analgesic potency than that of morphine and is effective when administered peripherally. The substance is a promising potential future analgesic drug.



## 9. Irodalomjegyzék

1. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hans H. (2008) Opioid pharmacology. *Pain Physician* 11 (SPEC. ISS. 2): S133-S153.
2. Schiff Jr PL. (2002) Opium and its alkaloids. *Am J Pharm Educ* 66 (2): 186-194.
3. Sertürner FWA. (1805). *Trommsdorff's J Pharm* 13: 229-235.
4. Fenderson E (2005) Photograph: Raw Opium.
5. Sneader W. (1998) The discovery of heroin. *Lancet* 352 (9141): 1697-1699.
6. Gulland JM, Robinson M. (1925). *Mem Proc Manchester Lit Philos Soc* (69): 79.
7. Gates M, Tschudi G. (1956) The Synthesis of Morphine. *J Am Chem Soc* 78 (7): 1380-1393.
8. Hosztafi S. (1997) Kabay János, a magyar morfingyártás megalapítója. *Gyógyszerészet* 41: 25-37.
9. Corbett AD, Henderson G, McKnight AT, Paterson SJ. (2006) 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail. *Br J Pharmacol* 147 Suppl 1: S153-162.
10. Eguchi M. (2004) Recent advances in selective opioid receptor agonists and antagonists. *Med Res Rev* 24 (2): 182-212.
11. Bernáth J. (1998) Poppy: The Genus *Papaver*. *Medicinal and Aromatic Plants: Industrial Profiles*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam: 105-158.
12. Brochmann-Hanssen E. (1984) A second pathway for the terminal steps in the biosynthesis of morphine. *Planta Med* 50 (4): 343-345.
13. Rueffer M, Zenk HH. (1987) Distant precursors of benzilisoquinoline alkaloids and their enzymatic formation. *Z Naturforsch* 42c: 319-332.
14. Pert CB, Snyder SH. (1973) Opiate Receptor: Demonstration in Nervous Tissue. *Science* 179 (4077): 1011-1014.
15. Simon EJ, Hiller JM, Edelman I. (1973) Stereospecific Binding of the Potent Narcotic Analgesic [3H]Etorphine to Rat-Brain Homogenate. *Proc Natl Acad Sci* 70 (7): 1947-1949.

16. Terenius L. (1973) Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 32: 317-320.
17. Pasternak GW, Snowman AM, Snyder SH. (1975) Selective Enhancement of [3H]Opiate Agonist Binding by Divalent Cations. *Mol Pharmacol* 11 (6): 735-744.
18. Pasternak GW, Snyder SH. (1975) Opiate Receptor Binding: Enzymatic Treatments That Discriminate between Agonist and Antagonist Interactions. *Mol Pharmacol* 11 (4): 478-484.
19. Pasternak GW, Wilson HA, Snyder SH. (1975) Differential Effects of Protein-Modifying Reagents on Receptor Binding of Opiate Agonists and Antagonists. *Mol Pharmacol* 11 (3): 340-351.
20. Portoghese PS. (1965) A New Concept on the Mode of Interaction of Narcotic Analgesics with Receptors. *J Med Chem* 8 (5): 609-616.
21. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. (1975) Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258 (5536): 577-579.
22. Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE. (1976) The effects of morphine- and nalorphine- like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther* 197 (3): 517-532.
23. Lord JAH, Waterfield AA, Hughes J, Kosterlitz HW. (1977) Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature* 267 (5611): 495-499.
24. Minami M, Satoh M. (1995) Molecular biology of the opioid receptors: structures, functions and distributions. *Neurosci Res* 23 (2): 121-145.
25. Quock RM, Burkey TH, Varga E, Hosohata Y, Hosohata K, Cowell SM, Slate CA, Ehlert FJ, Roeske WR, Yamamura HI. (1999) The  $\delta$ -Opioid Receptor: Molecular Pharmacology, Signal Transduction, and the Determination of Drug Efficacy. *Pharmacol Rev* 51 (3): 503-532.
26. Varga EV, Navratilova E, Stropova D, Jambrosic J, Roeske WR, Yamamura HI. (2004) Agonist-specific regulation of the  $\delta$ -opioid receptor. *Life Sci* 76 (6): 599-612.
27. Pasternak GW. (1980) Multiple opiate receptors: [3H]ethylketocyclazocine receptor binding and ketocyclazocine analgesia. *Proc Natl Acad Sci* 77 (6): 3691-3694.

28. James IF, Chavkin C, Goldstein A. (1982) Selectivity of dynorphin for  $\kappa$  opioid receptors. *Life Sci* 31 (12–13): 1331-1334.
29. Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. (2004) Opioid receptors. *Annu Rev Biochem* 73: 953-990.
30. Nagase H. (2011) Chemistry of opioids. *Topics in Current Chemistry*, vol 299. Springer, Heidelberg: 1-92.
31. Pasternak GW. (2001) Insights into mu opioid pharmacology - The role of mu opioid receptor subtypes. *Life Sci* 68 (19-20): 2213-2219.
32. Schuller AGP, King MA, Zhang JW, Bolan E, Pan YX, Morgan DJ, Chang A, Czick ME, Unterwald EM, Pasternak GW, Pintar JE. (1999) Retention of heroin and morphine-6 beta-glucuronide analgesia in a new line of mice lacking exon 1 of MOR-1. *Nat Neurosci* 2 (2): 151-156.
33. Xu H, Partilla JS, de Costa BR, Rice KC, Rothman RB. (1993) Differential binding of opioid peptides and other drugs to two subtypes of opioid  $\delta$ ncx binding sites in mouse brain: Further evidence for  $\delta$  receptor heterogeneity. *Peptides* 14 (5): 893-907.
34. Clark JA, Liu L, Price M, Hersh B, Edelson M, Pasternak GW. (1989) Kappa opiate receptor multiplicity: evidence for two U50,488-sensitive kappa 1 subtypes and a novel kappa 3 subtype. *J Pharmacol Exp Ther* 251 (2): 461-468.
35. de Costa BR, Rothman RB, Bykov V, Jacobson AE, Rice KC. (1989) Selective and enantiospecific acylation of kappa opioid receptors by (1S,2S)-trans-2-isothiocyanato-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)-cyclohexyl] benzeneacetamide. Demonstration of kappa receptor heterogeneity. *J Med Chem* 32 (2): 281-283.
36. Rothman RB, France CP, Bykov V, De Costa BR, Jacobson AE, Woods JH, Rice KC. (1989) Pharmacological activities of optically pure enantiomers of the kappa opioid agonist, U50,488, and its cis diastereomer: evidence for three kappa receptor subtypes. *Eur J Pharmacol* 167 (3): 345-353.
37. Jordan BA, Devi LA. (1999) G-protein-coupled receptor heterodimerization modulates receptor function. *Nature* 399 (6737): 697-700.
38. Goldberg JS. (2010) Stereochemical basis for a unified structure activity theory of aromatic and heterocyclic rings in selected opioids and opioid peptides. *Persp Med Chem* 4: 1-10.

39. Portoghese PS, Alreja BD, Larson DL. (1981) Allylprodine analogs as receptor probes. Evidence that phenolic and nonphenolic ligands interact with different subsites on identical opioid receptors. *J Med Chem* 24 (7): 782-787.
40. Sawynok J. (2003) Topical and Peripherally Acting Analgesics. *Pharmacol Rev* 55 (1): 1-20.
41. Fürst Z. (2006) *Farmakológia. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest*: 224-262.
42. Rang HP, Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J. (2007) *Pharmacology (6th Ed.)*. Elsevier, Edinburgh: 588-609.
43. Russell J, Bass P, Goldberg LI, Schuster CR, Merz H. (1982) Antagonism of gut, but not central effects of morphine with quaternary narcotic antagonists. *Eur J Pharmacol* 78 (3): 255-261.
44. Yuan CS, Foss JF, Moss J. (1995) Effects of methylnaltrexone on morphine-induced inhibition of contraction in isolated guinea-pig ileum and human intestine. *Eur J Pharmacol* 276 (1-2): 107-111.
45. Fülöp F, Noszál, B., Szász, Gy., Takácsné Novák, K. (2010) *Gyógyszerészi Kémia. Semmelweis Kiadó, Budapest*: 177-195.
46. Schmidhammer H, Spetea M (2011) Synthesis of 14-alkoxymorphinan derivatives and their pharmacological actions. *Top Curr Chem* 299: 63-91.
47. Schmidhammer H, Spetea M. (2012) Development of 5-Substituted N-Methylmorphinan-6-ones as Potent Opioid Analgesics with Improved Side-Effect Profile. *Int J Med Chem* 2012: 1-10.
48. Spetea M, Schmidhammer H. (2012) Recent advances in the development of 14-alkoxy substituted morphinans as potent and safer opioid analgesics. *Curr Med Chem* 19 (15): 2442-2457.
49. Tjornelund J, Hansen SH, Cornett C. (1989) New metabolites of the drug 5-aminosalicylic acid. I: N- $\beta$ -D-glucopyranosyl-5-aminosalicylic acid. *Xenobiotica* 19 (8): 891-899.
50. Coller JK, Christrup LL, Somogyi AA. (2009) Role of active metabolites in the use of opioids. *Eur J Clin Pharmacol* 65 (2): 121-139.
51. Paibir SG, Soine WH, Thomas DF, Fisher RA. (2004) Phenobarbital N-Glucosylation by human liver microsomes. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 29 (1): 51-59.

52. Tang BK. (1990) Drug glucosidation. *Pharmacol Ther* 46 (1): 53-56.
53. Tang BK, Kalow W, Grey AA. (1978) Amobarbital metabolism in man: N-glucoside formation. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 21 (1): 45-53.
54. Tang BK, Kalow W, Grey AA. (1979) Metabolic fate of phenobarbital in man. N-glucoside formation. *Drug Metab Dispos* 7 (5): 315-318.
55. Matern H, Matern S. (1987) Formation of bile acid glucosides and dolichyl phosphoglucose by microsomal glucosyltransferases in liver, kidney and intestine of man. *Biochim Biophys Acta - Lipids Lipid Metab* 921 (1): 1-6.
56. Shipkova M, Armstrong VW, Wieland E, Niedmann PD, Schütz E, Brenner-Weiß G, Voihsel M, Braun F, Oellerich M. (1999) Identification of glucoside and carboxyl-linked glucuronide conjugates of mycophenolic acid in plasma of transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. *Br J Pharmacol* 126 (5): 1075-1082.
57. Chen XY, Zhao LM, Zhong DF. (2003) A novel metabolic pathway of morphine: Formation of morphine glucosides in cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 55 (6): 570-578.
58. Yeh SY, Gorodetzky CW, Krebs HA. (1977) Isolation and identification of morphine 3- and 6-glucuronides, morphine 3,6-diglucuronide, morphine 3-ethereal sulfate, normorphine, and normorphine 6-glucuronide as morphine metabolites in humans. *J Pharm Sci* 66 (9): 1288-1293.
59. Yoshimura H, Oguri K, Tsukamoto H. (1969) Metabolism of drugs. LXII. Isolation and identification of morphine glucuronides in urine and bile of rabbits. *Biochem Pharmacol* 18 (2): 279-286.
60. Fujimoto JM, Haarstad VB. (1969) The isolation of morphine ethereal sulfate from urine of the chicken and cat. *J Pharmacol Exp Ther* 165 (1): 45-51.
61. Yeh SY, Chernov HI, Woods LA. (1971) Metabolism of morphine by cats. *J Pharm Sci* 60 (3): 469-471.
62. Seibert RA, Williams CE, Huggins RA. (1954) The isolation and identification of "bound" morphine. *Science* 120 (3110): 222-223.
63. Fujimoto JM, Way EL. (1957) Isolation and crystallization of bound morphine from urine of human addicts. *J Pharmacol Exp Ther* 121 (3): 340-346.

64. Milne RW, Nation RL, Somogyi AA. (1996) The disposition of morphine and its 3- and 6-glucuronide metabolites in humans and animals, and the importance of the metabolites to the pharmacological effects of morphine. *Drug Metab Rev* 28 (3): 345-472.
65. Yeh SY, Krebs HA, Gorodetzky CW. (1979) Isolation and identification of morphine n-oxide alpha- and beta-dihydromorphines, beta- or gamma-isomorphine, and hydroxylated morphine as morphine metabolites in several mammalian species. *J Pharm Sci* 68 (2): 133-140.
66. Yeh SY. (1975) Urinary excretion of morphine and its metabolites in morphine-dependent subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 192 (1): 201-210.
67. Yue QY, Svensson JO, Alm C, Sjoqvist F, Sawe J. (1989) Codeine O-demethylation co-segregates with polymorphic debrisoquine hydroxylation. *Br J Clin Pharmacol* 28 (6): 639-645.
68. Yeh SY, Woods LA. (1970) Isolation and characterization of codeine-6-glucuronide from dog urine. *J Pharmacol Exp Ther* 173 (1): 21-25.
69. Yoshimura H, Ida S, Oguri K, Tsukamoto H. (1973) Biochemical basis for analgesic activity of morphine 6 glucuronide: I. Penetration of morphine 6 glucuronide in the brain of rats. *Biochem Pharmacol* 22 (12): 1423-1430.
70. Carrupt PA, Testa B, Bechalany A, el Tayar N, Descas P, Perrissoud D. (1991) Morphine 6-glucuronide and morphine 3-glucuronide as molecular chameleons with unexpected lipophilicity. *J Med Chem* 34 (4): 1272-1275.
71. Brown CE, Roerig SC, Burger VT. (1985) Analgesic potencies of morphine 3- and 6-sulfates. After intracerebroventricular administration in mice: Relationship to structural characteristics defined by mass spectrometry and nuclear magnetic resonance. *J Pharm Sci* 74 (8): 821-824.
72. Holtman JR, Jr., Crooks PA, Johnson-Hardy J, Wala EP. (2010) Antinociceptive effects and toxicity of morphine-6-O-sulfate sodium salt in rat models of pain. *Eur J Pharmacol* 648 (1-3): 87-94.
73. Mori M, Oguri K, Yoshimura H, Shimomura K, Kamata O, Ueki S. (1972) Chemical synthesis and analgesic effect of morphine ethereal sulfates. *Life Sci* 11 (11 PART 1): 525-533.

74. Donnerer J, Cardinale G, Coffey J, Lisek CA, Jardine I, Spector S. (1987) Chemical characterization and regulation of endogenous morphine and codeine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 242 (2): 583-587.
75. Zuckerman A, Bolan E, De Paulis T, Schmidt D, Spector S, Pasternak GW. (1999) Pharmacological characterization of morphine-6-sulfate and codeine-6- sulfate. *Brain Res* 842 (1): 1-5.
76. Frances B, Gout R, Monsarrat B, Cros J, Zajac JM. (1992) Further evidence that morphine-6 beta-glucuronide is a more potent opioid agonist than morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 262 (1): 25-31.
77. Paul D, Standifer KM, Inturrisi CE, Pasternak GW. (1989) Pharmacological characterization of morphine-6 $\beta$ -glucuronide, a very potent morphine metabolite. *J Pharmacol Exp Ther* 251 (2): 477-483.
78. Lötsch J. (2005) Opioid Metabolites. *J Pain Symptom Manage* 29 (5): 10-24.
79. Loh HH, Liu HC, Cavalli A, Yang W, Chen YF, Wei LN. (1998) mu Opioid receptor knockout in mice: effects on ligand-induced analgesia and morphine lethality. *Brain Res Mol Brain Res* 54 (2): 321-326.
80. Hucks D, Thompson PI, McLoughlin L, Joel SP, Patel N, Grossman A, Rees LH, Slevin ML. (1992) Explanation at the opioid receptor level for differing toxicity of morphine and morphine 6-glucuronide. *Br J Cancer* 65 (1): 122-126.
81. Chen ZR, Irvine RJ, Somogyi AA, Bochner F. (1991) Mu receptor binding of some commonly used opioids and their metabolites. *Life Sci* 48 (22): 2165-2171.
82. Massi P, Giagnoni G, Basilico L, Gori E, Rubino T, Parolaro D. (1994) Intestinal effect of morphine 6-glucuronide: in vivo and in vitro characterization. *Eur J Pharmacol* 253 (3): 269-274.
83. Schmidt N, Brune K, Geisslinger G. (1994) Opioid receptor agonist potencies of morphine and morphine-6-glucuronide in the guinea-pig ileum. *Eur J Pharmacol* 255 (1-3): 245-247.
84. Pasternak GW. (1986) Multiple morphine and enkephalin receptors: biochemical and pharmacological aspects. *Ann N Y Acad Sci* 467: 130-139.
85. Pasternak GW. (1993) Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin Neuropharmacol* 16 (1): 1-18.

86. Thompson PI, Joel SP, John L, Wedzicha JA, Maclean M, Slevin ML. (1995) Respiratory depression following morphine and morphine-6-glucuronide in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol* 40 (2): 145-152.
87. Guan Y, Johanek LM, Hartke TV, Shim B, Tao Y-X, Ringkamp M, Meyer RA, Raja SN. (2008) Peripherally acting mu-opioid receptor agonist attenuates neuropathic pain in rats after L5 spinal nerve injury. *Pain* 138 (2): 318-329.
88. Hernández L, Romero A, Almela P, García-Nogales P, Laorden ML, Puig MM. (2009) Tolerance to the antinociceptive effects of peripherally administered opioids: Expression of [beta]-arrestins. *Brain Res* 1248: 31-39.
89. Obara I, Parkitna JR, Korostynski M, Makuch W, Kaminska D, Przewlocka B, Przewlocki R. (2009) Local peripheral opioid effects and expression of opioid genes in the spinal cord and dorsal root ganglia in neuropathic and inflammatory pain. *Pain* 141 (3): 283-291.
90. Smith HS. (2008) Peripherally-acting opioids. *Pain Physician* 11 (SPEC. ISS. 2): S121-S132
91. Zheng W. (2010) Activation of mu opioid receptor inhibits the excitatory glutamatergic transmission in the anterior cingulate cortex of the rats with peripheral inflammation. *Eur J Pharmacol* 628 (1-3): 91-95.
92. Wittwer E, Kern SE. (2006) Role of morphine's metabolites in analgesia: Concepts and controversies. *AAPS J* 8 (2): E348-E352.
93. Lotsch J. (2004) Morphine metabolites as novel analgesic drugs? *Curr Opin Anaesthesiol* 17 (5): 449-453.
94. Lotsch J, Geisslinger G. (2001) Morphine-6-glucuronide: an analgesic of the future? *Clin Pharmacokinet* 40 (7): 485-499.
95. Preechagoon D, Brereton I, Staatz C, Prankerd R. (1998) Ester prodrugs of a potent analgesic, morphine-6-sulfate: syntheses, spectroscopic and physicochemical properties. *Int J Pharm* 163 (1-2): 177-190.
96. Preechagoon D, Smith MT, Prankerd RJ. (1998) Investigation of the antinociceptive efficacy and relative potency of extended duration injectable. *Int J Pharm* 163 (1): 191-201.



97. McKenna J, Norymberski JK. (1957) Steroid sulphates. Part I. Some solvolytic reactions of the salts of steroid sulphates. *J Chem Soc* 79: 3889-3893.
98. Popek T, Lis T. (2002) Synthesis and X-ray structures of sulfate esters of fructose and its isopropylidene derivatives. Part 1: 2,3:4,5-di-O-isopropylidene-beta-d-fructopyranose 1-sulfate and 4,5-O-isopropylidene-beta-d-fructopyranose 1-sulfate. *Carbohydr Res* 337: 787-801.
99. Dusza JP, Joseph JP, Bernstein S. (1985) The preparation of estradiol-17 beta sulfates with triethylamine-sulfur trioxide. *Steroids* 45 (3-4): 303-315.
100. Simpson LS, Widlanski TS. (2006) A comprehensive approach to the synthesis of sulfate esters. *J Am Chem Soc* 128 (5): 1605-1610.
101. Al-Horani RA, Desai UR. (2010) Chemical sulfation of small molecules-advances and challenges. *Tetrahedron* 66 (16): 2907-2918.
102. Kaspersen FM, Van Boeckel CAA. (1987) A review of the methods of chemical synthesis of sulphate and glucuronide conjugates. *Xenobiotica* 17 (12): 1451-1471.
103. Crooks PA, Kottayil SG, Al-Ghananeem AM, Byrn SR, Allan Butterfield D. (2006) Opiate receptor binding properties of morphine-, dihydromorphine-, and codeine 6-O-sulfate ester congeners. *Bioorg Med Chem Lett* 16 (16): 4291-4295.
104. Linder C, Fishman J. (1973) Narcotic antagonists. 1. Isomeric sulfate and acetate esters of naloxone (N-allylnoroxymorphone). *J Med Chem* 16 (5): 553-556.
105. Stachulski AV, Jenkins GV. (1998) The synthesis of O-glucuronides. *Nat Prod Rep* 15 (2).
106. Toshima K, Tatsuta K. (1993) Recent progress in O-glycosylation methods and its application to natural products synthesis. *Chem Rev* 93 (4): 1503-1531.
107. Yoshimura H, Oguri K, Tsukamoto H. (1968) Metabolism of drugs. LX. The synthesis of codeine and morphine glucuronides. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 16 (11): 2114-2119.
108. Yoshimura H, Oguri K, Tsukamoto H. (1968) The synthesis of codeine and morphine glucuronides. *Tetrahedron Lett* 4: 483-486.
109. Berrang B, Twine CE, Hennessee GL, Carroll FI. (1975) Synthesis of morphine-3-glucuronide. *Synth Commun* 5 (3): 231-236.

110. Brown RT, Carter NE, Lumbard KW, Scheinmann F. (1995) Synthesis of a morphine-6-glucuronide hapten, N-(4-aminobutyl)normorphine-6-glucuronide, and related haptens. *Tetrahedron Lett* 36 (47): 8661-8664.
111. Brown RT, Carter NE, Mayalarp SP, Scheinmann F. (2000) A Simple Synthesis of Morphine-3,6-di- $\beta$ -d-glucuronide. *Tetrahedron* 56 (38): 7591-7594.
112. Casparis P, Kuhni E, Leinzinger E. (1949) Alkaloid glycosides. Part IV. Codeine. *Pharm Acta Helv* 24 (4): 145-155.
113. Brewster K, Harrison JM, Inch TD. (1979) Synthesis of aryl  $\beta$ -D-glucopyranosides and aryl  $\beta$ -D-glucopyranosiduronic acids. *Tetrahedron Lett* 20 (52): 5051-5054.
114. Lacy C, Sainsbury M. (1995) A synthesis of morphine-6-glucuronide. *Tetrahedron Lett* 36 (22): 3949-3950.
115. Kováč P, Rice KC. (1995) Synthesis and characterization of 6-O- $\alpha$ - and 6-O- $\beta$ -d-glucopyranosylmorphine and 6-O- $\beta$ -d-glucopyranosylcodeine. *Heterocycles* 41 (4): 697-707.
116. Stachulski AV, Scheinmann F, Ferguson JR, Law JL, Lumbard KW, Hopkins P, Patel N, Clarke S, Gloyne A, Joel SP. (2003) Structure-activity relationships of some opiate glycosides. *Bioorg Med Chem Lett* 13 (6): 1207-1214.
117. Arsequell G, Salvatella M, Valencia G, Fernández-Mayoralas A, Fontanella M, Venturi C, Jiménez-Barbero J, Marrón E, Rodríguez RE. (2009) Synthesis, conformation, and biological characterization of a sugar derivative of morphine that is a potent, long-lasting, and nontolerant antinociceptive. *J Med Chem* 52 (9): 2656-2666.
118. Welsh LH. (1954) O3-monoacetylmorphine. *J Org Chem* 19 (9): 1409-1415.
119. Wright CI. (1941) The enzymatic deacetylation of heroin and related morphine derivatives by blood serum. *J Pharmacol Exp Ther* 71: 164-177.
120. Simon C, Hosztafi S, Makleit S. (1991) Morphine alkaloids, III application of the Mitsunobu reaction for the preparation of isomorphine and isocodeine derivatives. *Synth Commun* 21 (3): 407-412.
121. Subramanian G, Paterlini MG, Portoghese PS, Ferguson DM. (2000) Molecular docking reveals a novel binding site model for fentanyl at the mu-opioid receptor. *J Med Chem* 43 (3): 381-391.

122. Small L, Eddy N, Ager J, May E. (1958) Notes: An Improved Synthesis of N-Phenethylnormorphine and Analogs. *J Org Chem* 23 (9): 1387-1388.
123. Kobylecki RJ, Carling RW, Lord JAH, Smith CFC, Lane AC. (1982) Common anionic receptor site hypothesis: Its relevance to the antagonist action of naloxone. *J Med Chem* 25 (2): 116-120.
124. Schmidhammer H, Smith CFC, Erlach D, Koch M, Krassnig R, Schwetz W, Wechner C. (1990) Synthesis and biological evaluation of 14-alkoxymorphinans. 3. Extensive study on cyprodime-related compounds. *J Med Chem* 33 (4): 1200-1206.
125. Dusza JP, Joseph JP, Bernstein S. (1968) Steroid conjugates IV. The preparation of steroid sulfates with triethylamine-sulfur trioxide. *Steroids* 12 (1): 49-61.
126. Mertz. AAH. (1993) Method for synthesizing glucuronides of 4,5-epoxy morphinanes. WO/1993/005057, 18. March 1993
127. Bognár R, Lévai A. (1973) Synthesis of 4- $\beta$ -D-glucosyloxydeoxybenzoins and their conversion into 7- $\beta$ -glucosyloxyisoflavones. *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae* 77 (4): 435-442.
128. Biasutto L, Marotta E, Bradaschia A, Fallica M, Mattarei A, Garbisa S, Zoratti M, Paradisi C. (2009) Soluble polyphenols: Synthesis and bioavailability of 3,4',5-tri( $\alpha$ -d-glucose-3-O-succinyl) resveratrol. *Bioorg Med Chem Lett* 19 (23): 6721-6724.
129. Hirpara KV, Aggarwal P, Mukherjee AJ, Joshi NJ, Burman AC. (2009) Quercetin and its derivatives: Synthesis, pharmacological uses with special emphasis on anti-tumor properties and prodrug with enhanced bio-availability. *Anticancer Agents Med Chem* 9 (2): 138-161.
130. Zhao X, Tao X, Wei D, Song Q. (2006) Pharmacological activity and hydrolysis behavior of novel ibuprofen glucopyranoside conjugates. *Eur J Med Chem* 41 (11): 1352-1358.
126. Iorio MA, Disciullo A, Mazzeo Farina A, Frigeni V. (1984) Diastereoisomeric quaternary morphinium salts: Synthesis, stereochemistry and analgesic properties. *Eur J Med Chem* 19 (1): 11-16.
127. Kottayil S. (1993) PhD Thesis. University of Kentucky,
128. Bowen JM. (1980) Circular dichroism spectra of opium alkaloids in the solid state. *Anal Chem* 52 (3): 573-575.

129. Crone TA, Purdie N. (1981) Circular dichroism spectra of opium alkaloids in aqueous media. *Anal Chem* 53 (1): 17-21.
130. Gergely A, Gyimesi-Forrás K, Horváth P, Hosztafi S, Kokosi J, Nagy PI, Szasz G, Szentesi A. (2004) 6-oxo-morphinan oximes: Pharmacology, chemistry and analytical application. *Curr Med Chem* 11 (19): 2555-2564.
131. Han SM, Purdie N. (1986) Simultaneous determination of opiates by circular dichroism. *Anal Chem* 58 (1): 113-116.
132. Purdie N, Swallows KA, Murphy LH, Purdie RB. (1989) Analytical application of circular dichroism. *J Pharm Biomed Anal* 7 (12): 1519-1526.
133. Váradi A, Gergely A, Béni S, Jankovics P, Noszál B, Hosztafi S. (2011) Sulfate esters of morphine derivatives: Synthesis and characterization. *Eur J Pharm Sci* 42 (1-2): 65-72.
134. Lackó E, Váradi A, Rapavi R, Zádor F, Riba P, Benyhe S, Borsodi A, Hosztafi S, Tímar J, Noszál B, Fürst S, Al-Khrasani M. (2012) A novel mu-opioid receptor ligand with high in vitro and in vivo agonist efficacy. *Curr Med Chem* 19 (27): 4699-4707.
140. Lemieux RU, Kullnig RK, Bernstein HJ, Schneider WG. (1958) Configurational Effects on the Proton Magnetic Resonance Spectra of Six-membered Ring Compounds I. *J Am Chem Soc* 80 (22): 6098-6105.
141. Bosch ME, Sánchez AR, Rojas FS, Ojeda CB. (2007) Morphine and its metabolites: Analytical methodologies for its determination. *J Pharm Biomed Anal* 43 (3): 799-815.
142. Barrett DA, Pawula M, Knaggs RD, Shaw PN. (1998) Retention behavior of morphine and its metabolites on a porous graphitic carbon column. *Chromatographia* 47 (11-12): 667-672.
143. Váradi A, Lévai D, Tóth G, Horváth P, Noszál B, Hosztafi S. Glucosides of morphine derivatives: synthesis and characterization. *Monatsh Chem* DOI: 10.1007/s00706-012-0868-4.

## 10. Saját publikációk jegyzéke

### Folyóiratcikkek az értekezés témájában:

1. Váradí A, Gergely A, Béni Sz, Jankovics P, Noszáł B, Hosztafi S, (2011) Sulfate esters of morphine derivatives: Synthesis and characterization. Eur J Pharm Sci, 42 (1-2): 65-72.
2. Lackó E, Váradí A, Rapavi R, Zádor F, Riba P, Benyhe S, Borsodi A, Hosztafi S, Tímar J, Noszáł B, Fürst S, Al-Khrasani M, (2012) A novel  $\mu$ -opioid receptor ligand with high in vitro and in vivo agonist efficacy. Curr Med Chem, 19 (27): 4699-4707.
3. Váradí A, Lévai D, Tóth G, Horváth P, Noszáł B, Hosztafi S, (2012) Glucosides of morphine derivatives: synthesis and characterization. Monatsh Chem, DOI: 10.1007/s00706-012-0868-4.

### Az értekezés témájához nem kapcsolódó folyóiratcikkek:

1. Takács M, Bubenyák M, Váradí A, Blazics B, Horváth P, Kökösi J, (2011) Synthesis of novel ceramide-like penetration enhancers. Tetrahedron Lett, 52 (16): 1863-1865.
2. Jankovics P, Váradí A, Tölgyesi L, Lohner Sz, Németh-Palotás J, Kőszegi-Szalai H, (2011) Identification and characterization of the new designer drug 4'-methylethcathinone (4-MEC) and elaboration of a novel liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) screening method for seven different methcathinone analogs. Forensic Sci Int, 210 (1-3): 213-220.
3. Kökösi J, Váradí A, Bubenyák M, Rácz Á, Takács M, Horváth P, Noszáł B, Szász Gy, Hermez I, (2011) Bioizoszter alkaloid hibridek szintézise. Magyar Kémikusok Lapja, 56: 263-264.
4. Jankovics P, Váradí A, Tölgyesi L, Lohner Sz, Németh-Palotás J, Balla J, (2012) Detection and identification of the new potential synthetic cannabinoids 1-pentyl-3-(2-iodobenzoyl)indole and 1-pentyl-3-(1-adamantoyl)indole in seized bulk powders in Hungary. Forensic Sci Int, 214 (1-3): 27-32.

5. Váradi A, Horváth P, Kurtán T, Mándi A, Tóth G, Gergely A, Kökösi J, (2012) Synthesis and configurational assignment of 1,2-dihydroimidazo[5,1-b]quinazoline-3,9-diones: novel NMDA receptor antagonists. *Tetrahedron*, 68 (50): 10365-10371.

## 11. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom *Dr. Noszál Béla* igazgató úrnak, hogy a Gyógyszerészi Kémiai Intézetben végezhettem munkámat.

*Dr. Hosztafi Sándornak*, aki doktori témámat kialakította, napi szinten felügyelte munkámat és iránymutatásával segítette a kutatási téma előrehaladását.

Témavezetőmnek, *Dr. Gergely Andrásnak*, aki témaválasztásommal egyetértett, és a disszertációs munka során felmerülő problémák megoldásában mindig segítségemre volt.

*Dr. Kökösi Józsefnek* az önzetlen segítségéért, ötleteiért, a szakmai és tudományos együttműködésért.

*Dr. Horváth Péternek* szakmai együttműködésért, inspiráló beszélgetésekért.

*Dr. Takácsné Novák Krisztinának* az oktatással és szakmai kérdésekkel kapcsolatos segítségéért, tanácsaiért.

Minden szerzőtársamnak munkájukért és tanácsaikért.

*Dr. Béni Szabolcsnak* és *Mazákné Dr. Kraszni Mártának* az NMR vizsgálatokban nyújtott segítségért, *Tóth Gergőnek* a HRMS, *Dr. Jankovics Péternek* az ESI-MS mérésekért. *Schmidtné Farkas Gabriellának* és *Matalin Istvánnének* a technikai kivitelezésben nyújtott segítségükért.

*Dr. Füst Zsuzsannának* és *Dr. Mahmoud Al-Khrasaninak*, a SE Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet munkatársainak az együttműködési lehetőségért, a hatástani vizsgálatokért és ötleteikért.

*A Richter Gedeon Centenárium Alapítványnak* az anyagi támogatásért.