

6 β -Acilaminomorfinánok illetve nitrogénen szubsztituált amino-alkil norvegyületek szintézise

Doktori értekezés

Urai Ákos

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Hosztafi Sándor, C.Sc., tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók:

Dr. Bölcskei Hedvig, C.Sc., címzetes egyetemi docens

Dr. Czompa Andrea, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Török Tamás, D.Sc., professor emeritus

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Krajsovszky Gábor, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Perjési Pál, C.Sc., egyetemi tanár

Budapest
2017

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	6
1.1. Ópiátok	7
1.2. Az opioidok és a fájdalomcsillapítás	9
1.3. G-fehérje kapcsolt receptorok	10
1.3.1. Mű opioid receptorok	13
1.3.2. Kappa opioid receptorok	14
1.3.3. Delta opioid receptorok	15
1.4. A morfin szerkezete.....	16
1.5. Az opioidok kémiai csoportosítása.....	17
1.5.1. A morfinánok.....	17
1.5.2. A buprenorfin	18
1.5.3. A morfinánok és származékai	19
1.5.4. Benzomorfinok	20
1.5.5. Fenil-piperidinek	20
1.5.6. Az anilidopiperidinek	21
1.5.7. A diaril-alkil-ke-tonok	22
1.6. Szerkezet hatás összefüggések	23
1.7. Agonista és antagonistá hatású vegyületek	24
1.7.1. Agonisták.....	24
1.7.2. Morfin félszintetikus származékai.....	26
1.7.3. Antagonisták és dualisták	28
1.8. Ópiátabuszus során jelentkező mellékhatások.....	30
1.9. Ópiátok metabolizmusa	31
1.10. Ópiátok analgetikus hatásának vizsgálata	32
1.11. Aminoszármazékok farmakológiai jelentősége.....	33
1.12. 6β-amino-4,5-epoximorfinánok szintézise	41
1.13. Sztereospecifikus szintézisek.....	43
1.13.1. Mitsunobu reakció	43
1.13.2. Előállítás 6β-azido-dihidromorfinból	45

1.14. Savamidok szintézise.....	45
1.15. Petidinek	47
1.16. Benzomorfanok	48
1.17. Aminoszármazékok NMR spektroszkópai vizsgálata	49
2. Célkitűzések	51
3. Módszerek	52
3.1. Reagensek és oldószerek	52
3.2. Biológiai vizsgálatok	52
4. Eredmények	54
4.1. 6 β -amino-4,5-epoximorfinánok szintézise	54
4.2. 6 β -amino-4,5-epoxidihidromorfin szintézise	55
4.3. 6 β -acilamino-4,5-epoximorfinánok szintézise	56
4.4. Savamidok NMR spektroszkópai vizsgálata	58
4.5. Nor-4,5-epoximorfinánok szintézise	59
4.6. N-etil-heterociklusos-4,5-epoximorfinánok szintézise.....	61
4.7. N-acetil-heterociklusos-4,5-epoximorfinánok szintézise	62
4.8. 3-O-acetil-morfin szintézise	66
4.9. Általános előirat 6 β -amino-4,5-epoximorfinánok szintézisére	67
4.10. 6 β -amino-4,5-epoxidihidromorfin szintézise	67
4.11. Általános előirat savkloridok szintézisére	68
4.12. Általános előirat 6 β -acilamino-4,5-epoximorfinánok szintézisére.....	68
4.13. Normorfin	77
4.14. Kodein és dihidrokodein N-demetilezése.....	77
4.15. Noroxikodon és noroximorfon szintézise.....	78
4.16. Általános előirat 2-(piperidin-1-il)-etán-2-on, 2-(morfolin-4-il)-etán-2-on és 2-(pirrolidin-1-il)-etán-2-on származékok szintézisére	78
4.17. Általános előirat noroxikodon-etilén-ketál és noroximorfon-etilén-ketál előállítására	79

4.18. Általános előirat β -N-etil illetve acetyl-heterociklusos-4,5-epoximorfinánok előállítására	79
4.19. Általános előirat ketál védőcsoport eltávolítására	79
4.20. Doktori munkám során előállított új vegyületek	91
5. Megbeszélés	94
5.1. Fahéjsavszármazékok in vitro és in vivo vizsgálata	94
5.2. Piridinkarbonsavamidok in vitro és in vivo vizsgálata	98
6. Következtetések	102
7. Összefoglalás	105
8. Summary	107
9. Irodalomjegyzék	108
10. Saját publikációk jegyzéke	124
11. Köszönetnyilvánítás	125

Rövidítések jegyzéke

7-TM: hét transzmembrán szegmentummal rendelkező fehérje	tömegspektroszkópia
Ac: acetil	HSQC: Heteronuclear single Quantum Coherence, Heteronukleáris egyszereskvantum koherencia spektrum
AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome; szerzett immunhiányos tünetegyüttes	ic.: <i>intracutan</i> , bőrbe adva
APT: csatolt proton vizsgálat	IC₅₀: az a moláris koncentráció, amely a szubsztrát 50%-án biológia, vagy biokémiai választ vált ki
BOP: benzotriazol-1-il-oxi-trisz-(dimetilamino)-foszfónium-hexafluorofoszfát	icv.: intracerebroventrikuláris
cAMP: ciklikus adenzin-monofoszfát	ip.: <i>intraperitonealis</i> , hasüregbe történő adagolás
CD: cirkuláris dikroizmus spektroszkópia	it.: intratekális, a gerincszakasz két csigolya között történő bejuttatás
CPM: ciklopropil-metil-csoport	iv: intravénás adagolás
DADLE: [D-Ala ² , D-Leu ⁵]-Enkefalin	J: csatolási állandó (NMR)
DAMGO: [D-Ala ² , N-MePhe ⁴ , Gly-ol]-enkefalin	KOR: kappa-opioid receptor
DCC: diciklohexil-karbodiiimid	LAH: lítium-alumínium-hidrid
DCU: diciklohexilkarbamid	Me: metil
DIAD: diizopropil-azodikarboxilát	MHz: megahertz
DMAP: 4-dimetilaminopiridin	MOR-1: mú-opioid receptor
DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamid	MVD: <i>mouse vas deferens</i> , egér ondóvezeték
DOR-1: delta-opioid receptor	nM: nanomol koncentráció
DPDPE: [D-Pen ^{2,5}]-Enkefalin	NMR: mágneses magrezonancia spektroszkópia
ekv.: ekvivalens	Nor-BNI: norbinaltorfimin
GABA: γ -amino-vajsav	PTSA: <i>p</i> -toluolszulfonsav
GDP: guanozin-5'-difoszfát	sc.: szubkután, bőr alá adagolás
GPI: <i>guinea pig ileum</i> , tengerimalac csípőbél	Szublingvális: nyelv alatti
GTP: guanozin-5'-trifoszfát	THF: tetrahidrofurán
HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation, Heteronukleáris több-kötéses korreláció	TMS: tetrametil-szilán
HPLC: nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia	VRK: vékonyréteg kromatográfia
HRMS: nagyfelbontású	

1. Bevezetés

A fájdalom és annak enyhítése mindig a gyógyítás középpontjában állt. Ma már számos olyan gyógyszer van kereskedelmi forgalomban, mely különböző fájdalmakat enyhít, de az ópiátok, és azok származékai még mindig a legerősebb fájdalomcsillapító hatású vegyületek közé tartoznak.

Az ópiátokat már idősámításunk előtt alkalmazták fájdalom csillapítására, további tanulmányozásuk a mai gyógyszerkutatásnak egy igen fontos területe. Az ókori görögök már idősámításunk előtt tudták, hogy a mákból (*Papaver somniferum*) készült kivonatok, képesek fájdalomcsillapítására, illetve köhögés enyhítésére. Ezen kívül vallási szertartásokon is nagy szerepet töltött be, hiszen azok, akik fogyasztották érezték euforizáló, kábító, nyugtató hatását, illetve érzékeik torzultak.

Az éretlen mákgubóból bemetszéssel kinyerték a tejszerű nedvet, majd abból „kalácsot” gyúrtak, ezt vagy pipában elszívva, vagy szájjában megrágva illetve oldat formában az injekciós tű megjelenésével intravénásan használták. Ezzel egy időben az ópiátok veszélyt is jelentettek használóikra. Az egyre nagyobb dózisban fogyasztott kábító-bódító szer függőséget okozott, és végül a légzésre gyakorolt hatás miatt a légzésszám oly mértékben lecsökkent, hogy használója nem jutott elég oxigénhez és megfulladt.

Az ópiátok kutatása Magyarországon mindig fontos szerepet kapott. 1927-ben Kabay János Tiszavasváriban alapította meg az ország első alkaloidkémia gyárát. Az általa kifejlesztett extrakciós eljárások alapozták meg az ópiátok hazai kutatását[1].

A mákból kinyert alkaloidok, szerkezet-hatás összefüggéséből kiindulva további félszintetikus és szintetikus származékokat vezettek be a gyógyászatba. Ezek szelektív terápiás céllal kerültek felhasználásra. Hatásuk eltérő a természetes agonista hatású vegyületektől, így az esetleges túladagolás kezelésére is alkalmazhatóak.

Az endogén opioid peptidek megismerésével könnyebben értelmezhetőek a molekuláris szintű folyamatok, így elkezdődött a receptorspecifikus vegyületek előállításának. A korszerű autoradiográfiai illetve immunohisztokémiai vizsgálatok pontosan leírják az aktív kötőhelyeket, illetve ezek szerkezetbeli eloszlását[2].

Kutatócsoportunk az irodalomban eddig ismert eredményekre alapozva újabb morfinszármazékok előállítását és vizsgálatát tűzte ki célul. Olyan anyagok laboratóriumi szintézisét terveztük, melyek jobb analgetikus hatással és kedvezőbb

mellékhatás profillal rendelkeznek, mint a morfin. A dokkolási, illetve számításos kémiai módszerek pontosan meghatározzák azokat a molekularészeket, ahol hidrogén híd kötés révén illeszkedni tud a vegyület a receptorhoz, így kedvező mellékhatásprofilal rendelkező anyagok kerülnek előállításra. Ez az irány egy jó kiindulópont lehet olyan anyagok előállítására, melyek nem okoznak légzésdepressziót, addikciót, illetve használatuk során az esetleges visszaélések száma csökken.

1.1. Ópiátok

A kerti mák *Papaver somniferum* őshazája közép-Ázsia, és elterjedése óta Európában is igen jó hozammal illetve a kedvező időviszonyoknak köszönhetően mai napig nagy mennyiségben termelt kultúrnövény. A mák növény a *papaver* nemzetségbe tartozik növénytani szempontból. Misztikus hatását már az ókori görögök is felismerték, erről a megmaradt régészeti leletek is tanúskodnak. A kultúrnövényt magjának magas tápértéke miatt termelték, mivel 45%-ban kisajtolható olajat tartalmaz, illetve a belőle előállított ópium nagy mennyiségben alkaloidokat (közel 40%). Az első ópiátokat tartalmazó kivonatot a híres svájci orvos *Paracelsus* állította elő és *Laudanum paracelsis*-nek nevezte el. Az ópium az éretlen mákgubó koagulált nedve (amit ópiumnak nevezünk), ezért a név is a görög *ópion* vagyis „lé, nedv”- szóból ered. Az ópium nagy mennyiségben tartalmaz morfinán-vázás alkaloidokat, mint a morfin, kodein és tebain, ezen kívül benzil-izokinolin-vázás alkaloidokat, mint papaverin és noszkapin (narkotin), narcein, és laudanin, illetve egyéb anyagokat, mint víz és mekonsav. Az ópium fogyasztásának több módja ismert, legkedveltebb volt először a pipában történő elszívás, majd a mákból frissen kifolyó tejnedvet kiszáritást követően orálisan juttatták be a szervezetbe.

A 18. században felismerték, hogy a bódító növényi izolátum hosszú távú alkalmazás esetén felhasználója számára teljes testi, lelki összeomlást okoz, így hatásának megismerése egyre nagyobb lázban tartotta a kor tudósait.

1803-ban egy német származású tudós Wilhelm Adam Sertürner[3] extrakciós módszerrel izolálta az első alkaloidot, a morfint, mely nevét a görög álom istenéről Morpheusról kapta. További kutatások azt igazolták, hogy a mák közel 50 alkaloidot tartalmaz (1. ábra).

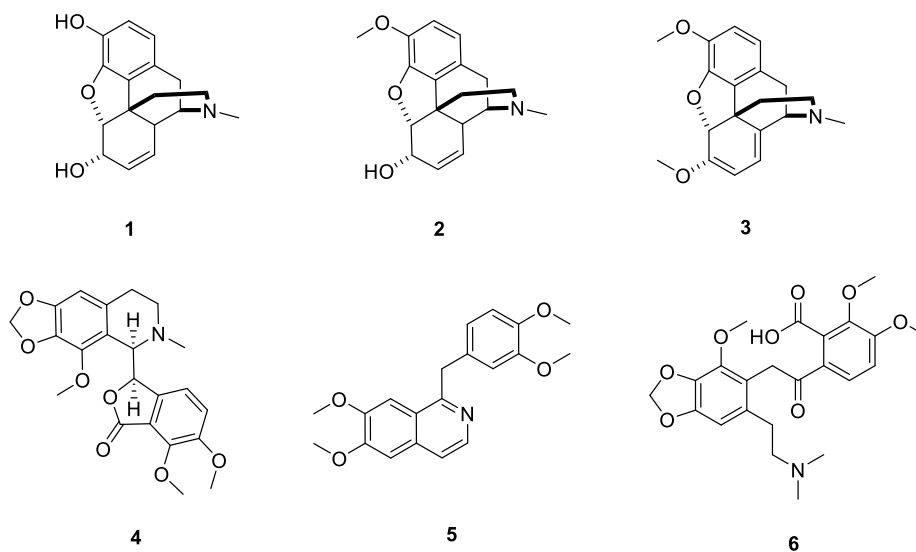
A fájdalomcsillapítás és a székrekedés kezelésére a morfin jó megoldásnak tűnt, ezért nagy mennyiségben állították elő. A későbbi morfinfüggőket viszont di-*O*-acetil-

morfinnal vagyis heroinnal próbálták leszoktatni, mely sokkal lipofilebb mint a morfin, így sokkal hamarabb átjut a vér-agy gáton és gyorsabban kifejti hatását. Ez azonban újabb világméretű probléma kialakulásához vezetett.

Magyarországon Kabay János gyógyszerész ért el kiemelkedő sikert ezen a területen, aki hatékony és gazdaságos extrakciós eljárást dolgozott ki az ópiátok gazdaságos kinyerésére mákszalmból[1]. Már gyógyszerész gyakornokként megfigyelte, hogy a népi gyógyászatban a mákteát gyakran alkalmazzák görcsös fájdalmak csillapítására[4].

1925-ben szabadalmaztatta a „zöld” extrakciós eljárást a Magyar Királyi Szabadalmi Bíróságon. Az eljárás lényege, hogy először a növényt apróra vágják, majd ebből préseléssel kivonatot készítenek, melyet nátrium-hidrogénszulfittal kezeltek, mely konzerválta és megakadályozta az oxidációs reakcióktól illetve erjedéstől a kivonatot. Ezt később a folyadék bepárlása után egy pasztaszerű extraktummá alakították. A nagymennyiségben klorofilt tartalmazó sűrítmenyéből az alkaloidokat benzol-butanol eleggyel oldották ki. Utolsó lépésben az így kapott morfint először amilalkoholból vagy optimalizálás után etanolból kristályosították [1].

1927-ben Kabay János megalapította vegyészeti gyárát a mai napig működő Alkaloida Vegyészeti gyárat (Tiszavasvári Alkaloida). A mák betakarítása időigényes folyamat volt, ezért a nagymennyiségű ipari termelést nem lehetett sokáig folyamatosan tartani.



1. ábra. Mákból kinyerhető alkaloidok: morfin (1), kodein (2), tebain (3), narkotin (4), papaverin (5), narcein (6)

Kabay János 1931. november 30-án új eljárást szabadalmaztatott. Az úgynevezett „száraz eljárás”, abban különbözik a „zöld eljárástól” hogy a száraz mákszalmából is nagy mennyiségben ki tudták vonni az alkaloidokat, úgy hogy kádakban 1,5-2%-os kénessavval előkezelik a szalmát, majd a kivonatot töményítik, és az előbb ismertetett módszerrel pH állítás után frakcionáltan extrahálják. Az eljárás előnyei közé tartozott, hogy a betöményített extraktum már nem volt romlandó, könnyen kezelhető volt, és a gyár így egész évben tudott munkát biztosítani a dolgozóknak. A gyár szoros együttműködésben volt a Debreceni Egyetemmel, így többek között Dr. Bognár Rezső és Dr. Makleit Sándor professzor folytatták tovább az ópiátkémiai kutatásokat.

1.2. Az opioidok és a fájdalomcsillapítás

Az opioidok a mai napig gyakran alkalmazott fájdalomcsillapító hatású vegyületek[5]. A fájdalom egy igen szubjektív fogalom, általában kellemetlen szenzoros és emocionális tapasztalat, amely tényleges vagy potenciális szöveti károsodáshoz vezet[6]. Neurofiziológiai szempontból a fájdalom a központi idegrendszernek a nociceptív ingerre adott, saját pályarendszerén keresztül alkotott válasza. A fájdalmat felvevő szabad idegvégződéseket –nociceptorokat– minden szövetben találunk. A fájdalomkontroll elsősorban a neurotranszmitterek felszabadulásának gátlásával valósul meg. A központi idegrendszerben a μ opioid receptorok nagyrészt a nociceptív pályák leszálló ágában az *amygdalában*, és a *periaqueductalis* szürke állományban illetve a *rostralis ventrolaterális medullában* találhatóak. A receptor lehet a célsejt felszínén, a sejtmagban vagy a sejtplazmában. A receptorok eloszlását a központi idegrendszerben autoradiográfias módszerekkel bizonyították. A meghatározott ligand vagy célmolekula megkötődése után kialakul a „kulcs-zár” illeszkedés, aminek következtében specifikus válaszreakciók indulnak be.

Mint ismeretes a morfin (1) egy tipikusan μ receptor szelektív vegyület[7]. Fájdalomcsillapító hatása megváltozik, ha közvetlenül a gerincvelőbe jut, ekkor a neurotranszmitterek felszabadulása gátolva van a nociceptív afferensekből vagy a sejtek hiperpolarizációja révén a *substantia gelatinosa*-ban, ahol az afferensek végződnek.

Az opioid receptorok a preszinaptikus végződéseken helyezkednek el, és a gátolják a feszültség-függő Ca^{2+} csatornákat, csökkentik a cAMP szintet és blokkolják a

fájdalom-neurotranszmitterek felszabadulását a nociceptív rostokon és így fájdalomcsillapító hatást eredményeznek[8, 9].

1.3. G-fehérje kapcsolt receptorok

Az többsejtű eukarióta szervezetek működésének egyik alapvető feltétele a sejtek közötti kommunikáció, ez történhet kémiai vagy elektromos úton. A receptorok ezt a kommunikációt teszik lehetővé, úgy hogy megkülönböztetik a különböző szerkezetű anyagokat.

A receptorok elsősorban befogadó, jelátalakító és jeltovábbító tulajdonsággal rendelkeznek. Felépítésüket tekintve minden receptor fehérjékből épül fel. Nagyfokú szelektivitással, és affinitással rendelkeznek.

A receptorokon megkötődő vegyületeket aszerint, hogy milyen biológiai választ váltanak ki, lehetnek agonisták, antagonisták, kevert agonista-antagonisták, parciális agonisták, illetve tiszta antagonisták. Az agonista hatású vegyület ugyanolyan hatást vált ki, mint a receptor endogén ligandja, az antagonistá hatást nem vált ki vagy megszüntet. A kevert agonista-antagonista az egyik receptoron agonista, a másikon antagonistaként hat. A parciális agonista csak részben okozza az agonista által kiváltott hatást, míg a kompetitív agonista esetében versengés alakul ki más vegyületekkel a kötőhelyért[10].

A receptorokat működésük szerint, hogy milyen ligandumot aktiválnak, illetve hogy milyen biokémiai folyamatokat váltanak ki, különböző csoportokba oszthatjuk. Ilyen receptorcsoportok a metabotróp, ionotróp, illetve enzim funkcióval rendelkező és intracelluláris receptorok. Az utolsó kivételével mind a sejtmembránban helyezkednek el, és itt töltenek be fontos jelátviteli szerepet.

A célmolekulák nagy része, közel 45%-a metabotróp, vagy más néven G-fehérje kapcsolt receptoron kötődik meg. Működésükkor a sejten belül a receptoron a G-fehérje aktiválódik, lelkődik a receptorról, így különböző biokémiai kaszkádfolyamatok indulnak be. Az opioid receptorok a G-fehérje kapcsolt receptorok családjába tartoznak[11, 12].

A receptorokat először 1973-ban Snyder és munkatársai, majd később 1975-ben Terenius és munkatársai mutatták ki agyi membránpreparátumokból[13, 14] 1975-ben Kosterlitz és munkatársai sertésagyból izoláltak opioid pentapeptideket, melyeket enkefalinoknak neveztek el[15]. Pár évvel később a további endogén opioid peptideket

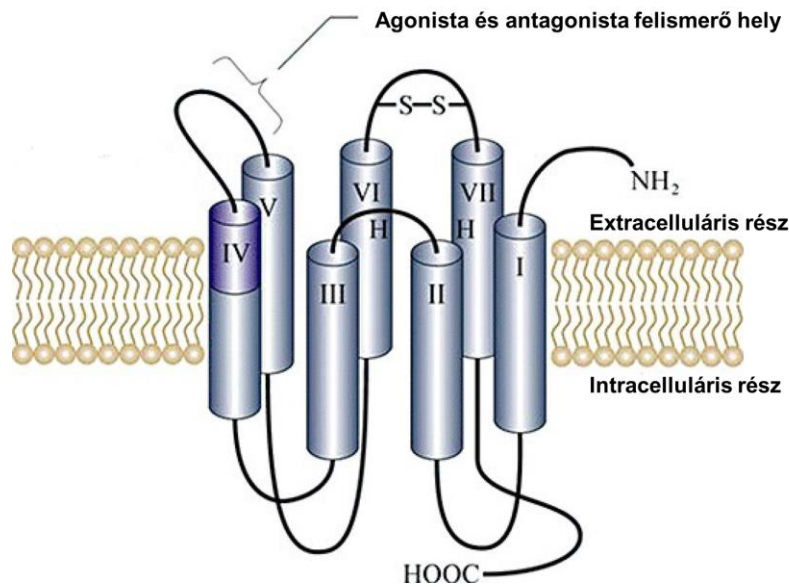
is azonosították, ezek pedig az endorfinok, dinorfinok, és endomorfinkok[16-18]. Ezek az oligopeptidok az opiát receptorok endogén ligandjai.

A G-fehérje kapcsolt receptorok a sejteket körülvevő membránban helyezkednek el. A mai korszerű gyógyszerkutatásnak egyik jelentős előrelépése a megtervezett molekula szintézis előtti számítógépes előszűrése, mely során az aktív kötőhelyek feltérképezésével specifikusan kötődő vegyületeket tudnak tervezni.

Az opioid receptorok szerkezetének pontos meghatározása egy igen hosszú folyamat volt. Az 1970-es években a szerkezet-hatás összefüggések mélyebb szintű tanulmányozásával először két, majd később három különböző funkciójú receptort ismertek fel endogén ligandok segítségével, ezek a μ , κ és a δ [7, 19]. A receptor izolálása és egységeinek a pontos felismerése azért volt nehéz, mert mind hidrofíll és hidrofób részekkel rendelkeznek, így vízben szerkezetük könnyen sérülhet. Először affinitás kromatográfiával sikerült elválasztani és pontosabban meghatározni az aminosav sorrendet[20]. A 90-es években tovább folytatódtak az ilyen irányú kutatások. Mivel kristályosításuk nehézkes volt az oldhatóságuk miatt, először Schertler és Henderson rodopszimból krio-elektronmikroszkópos felvételt készítettek, így egyértelművé vált a szerkezetük[21].

Az első nem aktivált rodopszin molekula háromdimenziós szerkezetét Palczewski és munkatársai határozták meg (2. ábra), és ez tekinthető az első G-protein kapcsolt receptor szerkezetnek[22, 23].

Az opioid receptorok klónozásával, az aminosav sorrendet is sikerült meghatározni így a valós kötődési folyamatok is könnyebben megismerhetőek voltak. A klónozott receptorok körül így a δ receptort DOR-1-nek a κ receptorból klónozottat KOR-1-nek és a μ receptor klónozásával a MOR-1 receptort azonosították[24-27].



2. ábra. G-fehérje kapcsolt receptor [23]

A receptor szerkezetét tekintve, heptahelikális apoláris oldalláncokból álló transzmembrán egységekből áll, ennek további alkotórészei az aminosavak, ez esetben egyenként 24[10]. A lánc egy N-terminális extracelluláris, és egy C-terminális intracelluláris hurokrészből áll. Ebből eredően 7-TM receptoroknak is szokták őket nevezni. Az intracelluláris részek további α , β és γ alegységekre bonthatóak. Az extracelluláris rész felelős a specifikus ligandum kötődésért, melyeket az extracelluláris hurkok is finomhangolnak. A receptoron specifikusan kötő anyagot ligandnak, illetve azt az anyagot, amely specifikusan kötődik a receptorhoz agonistának nevezzük. Az agonista anyag kötődésekor a receptor konformációs átrendeződést szenved, és továbbítja az információt a másodlagos hírvivőknek. Amikor a ligandum kötődik a receptorhoz ezt az extracelluláris hurkok és az extracelluláris doménon keresztül valósítja meg, így egy kaszkádfolyamat indul be, és ennek köszönhetően történik a fehérjéhez kötött GDP kicserélődése GTP-re. Az ionos kötés eredményeképpen számos jelátviteli folyamat aktiválódik[28].

A receptorok működése és azon a megfelelő dózisban ható anyagok tanulmányozása a mai gyógyszerkutatás egyik fontos feladata. A dózis-hatás összefüggések megismerésével a ligand telíthetőségét is meg lehet állapítani, a dózis folyamatos emelésével, így amikor az már egy meghatározott receptorkötőhelyet elfoglal, eléri maximumát, és a kiváltott válasz már nem emelhető. A kapott görbékből

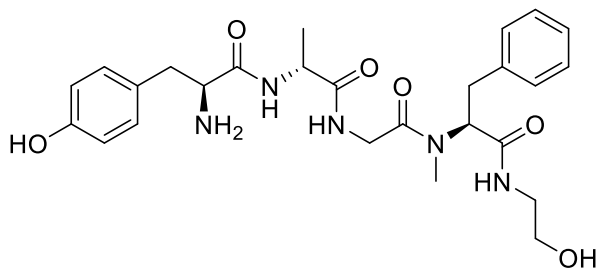
leolvasható a ligand hatásereossége ED_{50} , vagyis a fél-maximális hatáshoz szükséges ligand-dózis, illetve a hatékonyság (E_{max}), amely a maximálisan kiváltható válasznak felel meg.

Mindhárom opioid receptor aminosav sorrendje nagyfokú homológiát mutat. Ezek a receptorok a G_i/G_0 és G_q fehérjéket aktiválnak, adenilcikláz gátlással[29, 30], illetve Ca^{++} csatorna gátlással[29, 31], K^+ csatorna nyitással[32] és foszfoinozitol kaskádrendszereken keresztül[33] váltanak ki élettani válaszokat. A receptorok általános tulajdonságait az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat: Opioid receptorok		
Receptor neve:	Jelölés:	Farmakológiai hatás:
mú	μ_1	<ul style="list-style-type: none"> • spinális és szupraspinális érzéstelenítés • eufória • fizikai függőség • hypotermia • merevkór • tesztoszteron inhibíció • miózis (pupilla szűkület)
	μ_2	<ul style="list-style-type: none"> • légzésdepresszió • morfin által indukált bradycardia • a gasztrointesztinális traktus gátlása
delta	δ	<ul style="list-style-type: none"> • spinális érzéstelenítés • függőség • stressz indukált fájdalom • endotoxikus sokk • hipotenzió • hipertermia
kappa	κ	<ul style="list-style-type: none"> • spinális érzéstelenítés • szedáció • légzésbénulás • miózis (pupilla szűkület) • diurézis • diszfória

1.3.1. Mú opioid receptorok

A mú opioid receptorokat 1976-ban Martin és munkatársai tanulmányozták először, akik megállapították, hogy a morfin (**1**) tipikusan mú receptor agonista hatású vegyület[7]. Továbbá kifejlesztettek agonista opioid peptideket is, mint pl. a [D-Ala², N-MePhe⁴, Gly-ol]-enkefalin azaz DAMGO (**7**). Aminosav szerkezete a következő: H-Tyr-D-Ala-Gly-N-MePhe-Gly-OH.



3. ábra. A DAMGO (7) polipeptid szerkezete

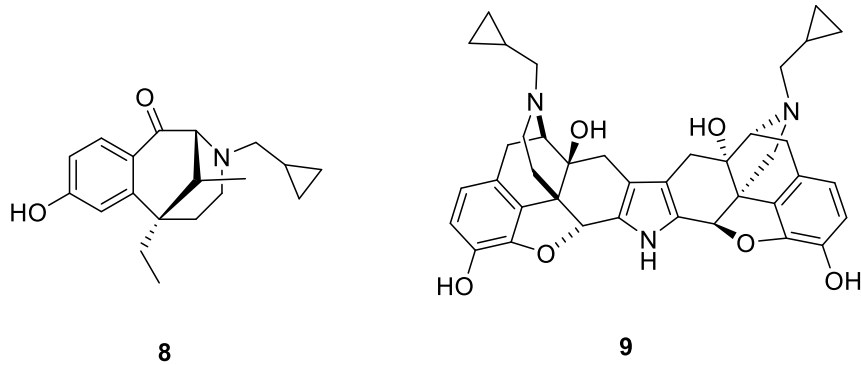
A μ receptorok legnagyobb számban az agytörzsben illetve a köztiagyban helyezkednek el. Szerepük a spinális érzéstelenítésben, a légzésdepresszióban, eufórikus és nyugalmi érzet kialakulásában, a bélmotilitás szabályozásában és a függőség kialakulásában van[34].

Egy másik μ receptor szelektív szerkezetű agonista a DAMGO-hoz (7) hasonlóan a DALDA is, melyet gyakran alkalmaznak referenciaanyagként biológiai vizsgálatokban[35].

A receptorok közül a μ az, amelyik leginkább felelős az analgetikus hatás kiváltásáért. Ezen belül a μ_1 alreceptoron agonistaként kötődő vegyületek a legerősebb fájdalomcsillapítók, míg a μ_2 alreceptoron agonistaként kötődő vegyületek a bélmotilitásban és a légzőszervi hatásokért felelősek. Az első tríciummal jelzett opiátok radioligand kötődését 1973-ban írták le, mely során az etorfint vizsgálták preparált egér agyszövet-homogenátumban inkubálva 37°C-on[14, 36]. Későbbiekben a technológia fejlődésével, a korszerű biológiai vizsgálatokkal 1993-1994-ben a receptorok teljes szerkezetét és az aktív kötőhelyeket is sikerült feltérképezni[37], így találva utat a receptorokon specifikusan kötődő anyagok kifejlesztéséhez.

1.3.2. Kappa opioid receptorok

A kappa receptorok a műhöz hasonlóan az agy középső részében (*hipotalamusz* és szürkeállomány) illetve a gerincvelőben találhatóak meg. A κ receptoron szelektív agonista hatást kifejtő vegyületek számos mellékhatást eredményeznek, ilyen a diszfória, a fokozott vizeletkiválasztás, illetve a székrekedés is[38]. A κ receptorok kutatásakor agonistaként az etilketazocint (8), az általunk is használt U50488H szintetikus agonistákat[39], illetve a szelektív antagonistáknorbinaltorfimint (norBNI)(9)[40]. A szerkezeteket a 4. ábra mutatja be.



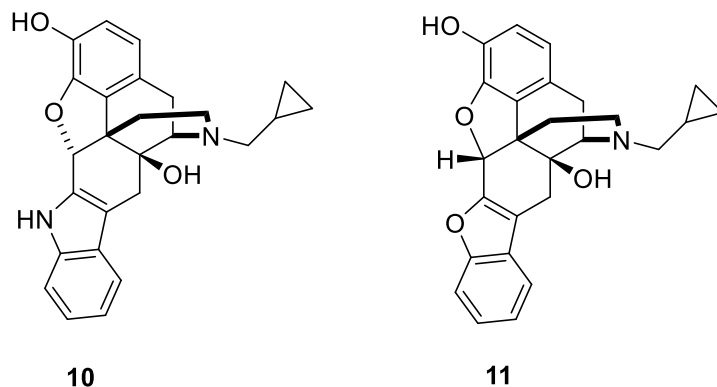
4. ábra. Az etilketazocin (8) és norbinaltorfimin (norBNI) (9) szerkezete

1.3.3. Delta opioid receptorok

A delta opioid receptor (DOR) jelentősége elsősorban az analgetikus hatás megértése és az ópiátok használata során jelentkező függőség megértése szempontjából jelentős. Emellett a pszichiátriai illetve viselkedési zavarokkal összefüggésben lévő betegségek tanulmányozása szempontjából is fontos. A DOR receptorok az idegrendszerben találhatóak, az agykéregben, a limbikus rendszerben, a *hipotalamuszban* és az *amigdalában*.

A delta receptornak fontos szerepe van a jelátviteli folyamatokban, illetve az euforikus állapot kialakulásában. Itt és a DOR receptor endogén opioid peptideken specifikusan kötődő vegyületek befolyásolják a légzést illetve a gasztrointesztinális folyamatokat[41].

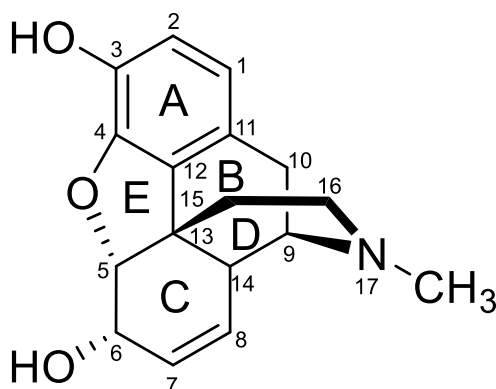
A δ receptorok nem peptid antagonistái közül meg kell említeni a naltrindolt (NTI) (10), a naltribent (NTB) (11) (5. ábra) illetve a nem peptid szerkezetű agonista vegyületek a TAN-67 és SNC-80, illetve a biológiai vizsgálatok során is gyakran alkalmazott DPDPE vagy teljes nevén [D-Pen2,D-Pen5]-enkefalin (Szerkezete: Tyr-Pen-Gly-Phe-Pen [Diszulfidhíd: 2-5])[42, 43].



5. ábra. A naltrindol (NTI) (10) és naltriben (NTB) (11) szerkezete

1.4. A morfin szerkezete

A morfin (1) vagyis (5 β ,6 α)-7,8-didehidro-4,5-epoximorfinán-3,6-diol egy összetett alapváz mely „A” (aromás), „B” (ciklohexán), „C” (ciklohexén), „D” (piperidin), „E” (dihydrofurán) gyűrűrendszerekből tevődik össze (6. ábra). Az „A”, „B”, „C” gyűrűk fenantrén vázat alkotnak. A „C” illetve „D” gyűrűsíkja merőleges a másik három gyűrű alkotta síkra (T alak). Mivel a váz öt sztereocentrumot tartalmaz így az ebből származtatható konfigurációs izomerek száma 2^5 , vagyis 32.



6. ábra. A morfin (1) szerkezete

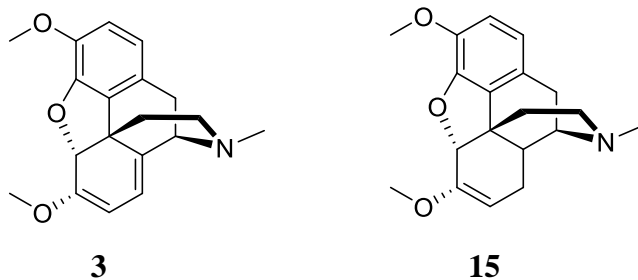
Az izomerek közül az 5(R),6(S),9(R),13(S)14(R)[44] konfigurációjú farmakológiailag a leghatékonyabb, de ezen kívül jelentős még az „izomorfin” (5R,6R,9R,13S,14R), de létezik a (+)-morfin (5S,6R,9S,13R,14S) származék is. Az izomorfin, mely a morfin C-6 epimerje farmakológiailag szintén hatékony, de a (+)-morfin enantiomer gyakorlatilag már inaktív. A morfin (1) egy amfoter vegyület, mely

egyaránt rendelkezik gyengén savas fenolos hidroxilcsoporttal illetve bázikus terciér aminocsoporttal. Az „A” aromás gyűrű egy fenolos hidroxilcsoportot tartalmaz (20 °C-on, $pK_a=9,76$), illetve 17-es helyzetben egy terciér aminocsoportot (20°C-on, $pK=8,02$)[45]. A kodein (2) esetén a C-3 fenolos hidroxilcsoport éteresítve van, és emiatt a kodein (2) gyenge fájdalomcsillapító és főleg köhögéscsillapító hatással rendelkezik, illetve nem okoz a morfinhoz (1) hasonló eufóriát. Ha a C-3 fenolos illetve a C-6 alkoholos hidroxilcsoportot acilezzük, a heroinhoz (12) jutunk, mely lipofilebb, mint a morfin (1).

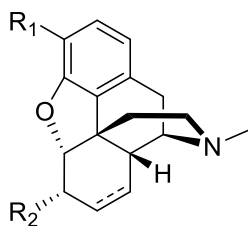
1.5. Az opioidok kémiai csoportosítása

1.5.1. A morfinánok

A fenantrénvázis opioidok legfontosabb képviselője a morfin (1). Ebből származtatható a legtöbb félszintetikus vegyület. A morfin (1) jelentős mennyiségben megtalálható az éretlen mákgubóban, ami emellett még tartalmaz kodeint (2) és tebaint (3) is (7. ábra). Ezek katalitikus hidrogénezésével előállítható mind a dihidromorfin (13), dihidrokodein (14), és dihidrotebain (15) is. A szerkezeteket a 8. ábra, illetve 2. táblázat mutatja be.



7. ábra. A tebain (3) és dihidrotebain (15) szerkezeti képlete

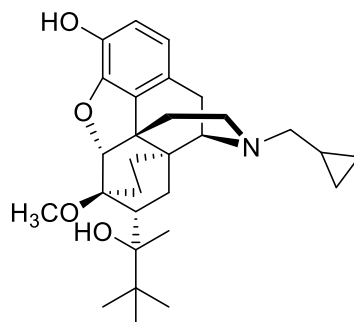


8. ábra. Természetes és félszintetikus származékok szerkezeti képlete

2. táblázat. Természetes és félszintetikus származékok			
Elnevezés	R ₁	R ₂	C7-C8
morfín (1)	OH-	OH-	kettős
dihidromorfín (13)	OH-	OH-	egyes
etilmorfín	CH ₃ -CH ₂ -O-	OH-	kettős
heroin (12)	CH ₃ -CO-O-	CH ₃ -CO-O-	kettős
kodein (2)	CH ₃ O-	OH-	kettős
dihidrokodein (14)	CH ₃ O-	CH ₃ O-	egyes
oripavin	OH-	CH ₃ O-	kettős

1.5.2. A buprenorfin

A félszintetikus származékok fontos képviselője a buprenorfin (15) (9. ábra), mely részleges MOR agonista hatású vegyület, és antagonistá hatású a KOR receptoron[46]. A részleges agonista hatású vegyületek közé tartozik, mert használata során kialakul a plafon effektus, ami azt jelenti, hogy a dózis növelése nem okozza az analgetikus hatás további növekedését[47]. Ez igaz a légzésdepresszióra gyakorolt hatására is[48]. Mivel lipofilitása igen magas, a logP értéke 4,82, ezért gyógyszerként inkább szublingvális tablettaként van forgalomba[49]. Analgetikus hatás szempontjából igen fontos, akut fájdalmak kezelésekor használják, elsősorban hasi és ortopéd műtétek után. Az analgetikus hatás sokkal rövidebb ideig hat (közel 3 óra)[50]. A buprenorfin (15) alkalmazása sok esetben előnyösebb, mint a morfín (1), mert használata során a gyakran mellékhatásként jelentkező székrekedés kisebb mértékű, ami a hasi műtéteknél fontos tényező[51].

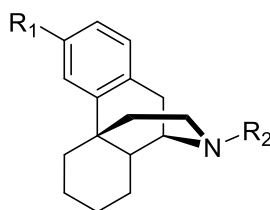


9. ábra. A buprenorfin (15) szerkezeti képlete

A morfinból (1), illetve természetes alkaloidokból kiindulva számos félszintetikus morfinanalóg került előállításra. A szerkezetben az analgetikus hatáshoz feltétlenül szükséges részeket megtartva jutottak el különböző származékokhoz, míg egyes részek változtatásával új entitású anyagok kerültek forgalomba. A morfinszármazékokat alapvázuk szerint öt nagy osztályba sorolhatjuk.

1.5.3. A morfinánok és származékai

A morfinánok szerkezetében a morfinból (1) származtatható gyűrűrendszer megmaradt (10. ábra, 3. táblázat). Az alapvázban az éteres kötésű oxigén már nem szerepel, és a C-6-os helyzetben is hiányzik az alkoholos hidroxilcsoport. Emellett C-7-8 kötés is telítve van.



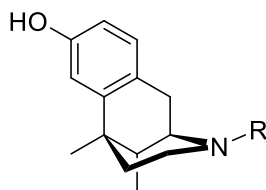
10. ábra. A morfinánok általános szerkezeti képlete

3. táblázat. Morfinán származékok

Elnevezés	R ₁	R ₂
morfinán	H-	H-
levorfanol	HO-	CH ₃ -
dextrometorfán	CH ₃ O-	CH ₃ -
levallorfán	HO-	CH ₂ =CH-CH ₂ -

1.5.4. Benzomorfánok

Egy másik fontos csoport a benzomorfán vázas vegyületek. Ide tartozik a metazocin, a fenazocin, illetve pentazocin. (11. ábra, 4. táblázat). A morfinvázból a morfinánokhoz képest a „C” gyűrű is hiányzik. Ha a morfin (1) analgetikus hatását vesszük referenciának, akkor ehhez viszonyítva a metazocin hatása közel azonos, míg a fenazocin jóval hatásosabb fájdalomcsillapító. Az agonista/antagonista hatású pentazocin a morfinnál (1) valamivel hatékonyabb fájdalomcsillapító, a klinikai gyakorlatban műtéti fájdalom csillapítására használják[52].



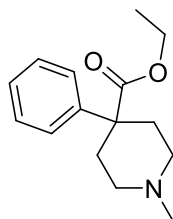
11. ábra. A benzomorfánok általános szerkezeti képlete

4. táblázat. Benzomorfán származékok

Elnevezés	R
metazocin	CH ₃ -
fenazocin	C ₆ H ₆ -CH ₂ -CH ₂ -
pentazocin	(CH ₃) ₂ -C=CH-CH ₂ -

1.5.5. Fenil-piperidinek

A fenil-piperidinek legfontosabb képviselője a meperidin vagy más néven petidin (17) (12. ábra). Szerkezetét tekintve egy aromás gyűrűt, és egy piperidin gyűrűt tartalmaz, melyben megtalálható a morfinból (1) származtatható terciér nitrogén, illetve kvaterner szén. A petidin (17) teljes μ agonista hatású vegyület[53], a klinikai gyakorlatban azért alkalmazzák, mert jobban enyhíti a fájdalmat, mint a morfin (1), kevésbé szedatív és hatástartama sokkal rövidebb (általában 2-4 óra). Adagolását tekintve, mind orálisan mind parenterálisan is alkalmazzák közepes és erős fájdalmak esetén.

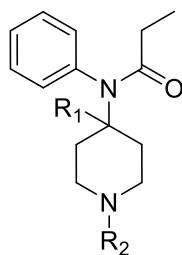


12. ábra. A petidin (17) szerkezeti képlete

1.5.6. Az anilidopiperidinek

Az anilidopiperidinek szerkezete már kevésbé hasonlít a morfin (1) vázra, a morfinánokhoz képest a „C” gyűrű is hiányzik. Szerkezetét tekintve a tercier nitrogén, a kvaterner szén illetve aromás gyűrű viszonylagos térbeli helyzete azonos a morfinban(1) található funkciós csoportokkal (13. ábra, 5. táblázat). Ezen csoportok illeszkedése a receptorhoz feltétlenül fontos az analgetikus hatás kialakulásához. A csoport legismertebb képviselője a fentanil, itt a piperidin gyűrűhöz fenil-etil-csoport kapcsolódik. Egyéb származékok a szulfentanil, alfentanil illetve remifentanil, bár ezek analgetikus hatása nem mérhető össze a fentanilével.

A fentanilt legismertebben krónikus fájdalmak enyhítésére, fájdalomcsillapító hatása közel százszorosa a morfinnak (1)[49]. A daganatos betegek számára a kis mennyiségű fentanilt parenterálisan juttatják be, és a megfelelő dózis beállításához transzdermális tapaszként alkalmazzák. A lipofilitásának köszönhetően igen gyorsan kifejti hatását, mely 1 órától 3 óráig tart.



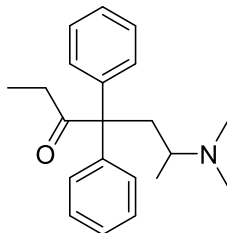
13. ábra. Az anilidopiperidinek általános szerkezeti képlete

5. táblázat. Anilidopiperidin származékok

Elnevezés	R ₁	R ₂
fentanil	H-	
szulfentanil	CH ₃ O-CH ₂ -	
alfentanil	CH ₃ O-CH ₂ -	
remifentanil	CH ₃ OOC-	CH ₃ -COO-CH ₂ -CH ₂ -

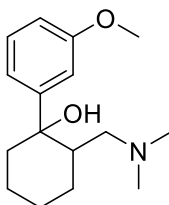
1.5.7. A diaril-alkil-ke-tonok

Egy másik fontos csoport a diaril-alkil-ke-tonok csoportja, melynek legismertebb képviselője a metadon (**18**) (14. ábra). A vegyület igen erős fájdalomcsillapító hatású, hozzávetőlegesen háromszor erősebb a morfinnál (**1**), bár a hatásért csak a (-) enantiomer a felelős még ma is a kereskedelemben a racém változat van forgalomban[54]. A klinikai gyakorlatban orálisan és intramuszkulárisan juttatják be a szervezetbe, előbbinél a biohasznosulás nem teljes, hozzávetőlegesen 85%. Hatása öt és nyolc óra közé tehető, gyakoriak a morfinhoz (**1**) hasonló mellékhatások, ilyen az eufória, légzésdepresszió, illetve fizikai függőség kialakulása. A metadont (**18**) elsősorban heroinisták kezelésére alkalmazzák, egyrészt mint detoxifikáló ágens, illetve fenntartó kezelések során.



14. ábra. A metadon (**18**) szerkezeti képlete

A szintetikus származékok közül fontos megemlítenem a tramadolt (**19**) (15. ábra), mely a fentanilhoz hasonlóan gyakran alkalmazott analgetikum. Középerős fájdalmak enyhítésére használják orálisan, illetve rektálisan, kevésbé erős, mint a morfin (**1**). Nem tartozik a kábítószer-csoportjába, hatását a MOR receptoron fejt ki, itt gyenge agonista tulajdonsággal rendelkezik. Sok esetben azért kedvelik, mert nem jelentkeznek erős mellékhatások, és a légzésdepresszió esélye is kisebb mértékű.



15. ábra. A tramadol (**19**) szerkezeti képlete

1.6. Szerkezet hatás összefüggések

Az opiátokból származtatható felszintetikus származékok tervezésekor fontos szempont volt, a receptorspecifikus vegyületek tervezése. A kiemelkedően analgetikus hatású vegyületekben elengedhetetlenül fontos az „A” aromás gyűrű, illetve kvaterner szén (C-13) jelenléte. A bázikus terciér nitrogén illetve a kvaterner szénatom egymáshoz viszonyított távolsága feltétlenül két szénatom távolságra kell legyen.

A morfin (1) váz szerkezetét NMR spektroszkópai és röntgendiffrakciós mérésekkel is igazolták, melyből kiderült, hogy a „C” gyűrű kád konformációjú, és a C-6-os α hidroxilcsoport ekvatoriális helyzetű. Abban az esetben, ha a váz C-7-8 kötést telítjük, így dihidroszármazékok képződnek, melyekben a „C” gyűrű szék konformációjú, és a C-6 α hidroxilcsoport axiális helyzetű lesz.

Az analgetikus hatás megtartásához a C-3 helyzetben a fenolos hidroxilcsoport jelenléte indokolt. Ennek éteresítésével (pl. kodein (2) esetében) az analgetikus hatás csökken, míg előtérbe kerül a köhögéscsillapító hatás. A váz „C” gyűrűje alkoholos hidroxilcsoportot tartalmaz, ezt is lehet metil-éterrel helyettesíteni, így a hatás hatszorosára nő a morfinhoz (1) képest, ilyen vegyület a heterokodein[55].

Abban az esetben, ha a C-6 helyzetben lévő alkoholos hidroxilcsoportot ketonná oxidálják, illetve a C7-8 kötést telítik, az analgetikus hatás jelentősen megnő. Példa erre az oxikodon (20) és oximorfon (21). Ugyanezt a hatást lehet fokozni, a C-14-es helyzetben további hidroxilcsoport bevitelével.

Ha a morfin (1) vagy kodein (2) „A” gyűrűjében szubsztituált (halogén, amino vagy nitro) származékokat képeznek, az nem jár analgetikus hatás jelentős növekedésével. Ha olyan „C” gyűrűben halogént tartalmazó vegyületet állítanak elő, mint az α -klórmorfid (6 β -klór-szubsztituens) akkor bár hatásos származékot kapnak, a toxicitás jelentősen megnő.

A morfinváz terciér nitrogénjén a szubsztituenseknek fontos szerepük van, ez határozza meg a receptoron az agonista illetve antagonist hatást[56, 57]. Ha a vegyületeken a 17-es helyzetben lévő terciér nitrogén metil csoportot tartalmaz, a vegyületek agonista hatásúak, mint a morfin (1), azonban ha ciklopropil-metil, vagy allil csoportokkal helyettesítik, úgy antagonist hatást fejtenek ki. Ilyen antagonist vegyületek többek között a naltrexon (22) vagy naloxon (23).

Egy igen erős analgetikus hatású vegyület a desomorfin, melyet elsősorban az orosz feketepiacon forgalmaztak és „Krokodil” néven ismert. Olcsó alapanyagból, kodeinből kiindulva állították elő, a C-6 alkoholos hidroxilcsoport eliminációjával és a C-7-8 kötés redukciójával. Ez a vegyület az otthoni előállításnak köszönhetően gyakran szennyezett formában kerül a fogyasztóhoz, így addiktív hatása mellett erősen szövetkárosító hatása is van.

1.7. Agonista és antagonisták hatású vegyületek

1.7.1. Agonisták

Az opiát agonista vegyületek olyan kémiai anyagok, melyek a specifikus opioid receptoron váltanak ki választ, úgy hogy azon megkötve biokémiai folyamatokat indítanak el, amely tulajdonképpen egy jelátvitel (signal transduction). Az opioid-agonista vegyületekben jellemzően megtalálható az *N*-metil csoport. A norszármazékok farmakológiai szempontból fontosak, például a normorfin (**24**) *in vitro* vizsgálatok során (GPI) közel azonos hatású, mint a morfin (**1**), de hatásai gyorsabban jelentkeznek.

A MOR receptoron egyértelműen agonista hatást kifejtő vegyület a morfin (**1**). Ezt a vegyületet tekintjük „standardnak” amikor analgetikus hatású vegyületek tervezését valósítjuk meg[58].

6. táblázat. Morfin (nM) inhibíciós állandói a három endogén opioid peptidekkel szemben[58].

	$K_i \mu$	$K_i \delta$	$K_i \kappa$	κ/μ	δ/μ
Morfin (1)	1,8 nM	160 nM	47,0 nM	26,1	88,9

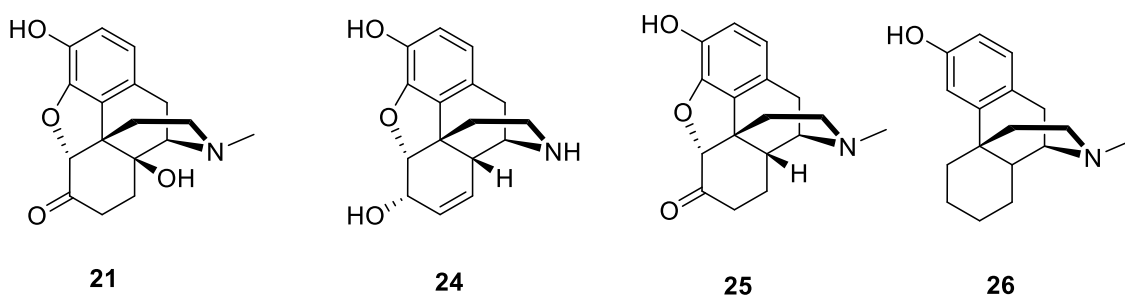
A vizsgálatok során a referencia [³H] DAMGO (**7**), [³H] DPDPE és [³H] U69593 polipeptid volt, melyet tengerimalac (*Cavia porcellus*) agyhomogenátumon mérték.

Egy másik μ agonista hatású vegyület a hidromorfon (**25**). Orálisan, parenterálisan és spinálisan is használják a klinikai gyakorlatban. Hatásai így a beadást követően különböző idő elteltével jelentkezhetnek. Orálisan por, gyorsan oldódó tabletta, vagy oldat formában van forgalomba, és így bejuttatva a *first pass* metabolizmus során a májban metabolizálódik, közel 62%-a kiürül. Hatása orális adagoláskor már 30 perc után jelentkezik, és hozzávetőlegesen négy órán át tart.

Parenterális adagolások közül intravénásan, intramuszkulárisan, vagy szubkután is alkalmazható, így biohasznosulása kedvezőbb (78%), korábban kifejti hatását, mely 20 percig tart. Spinális adagoláskor analgetikus hatása a legelnyújtottabb, mely akár 19 óra is lehet[59, 60].

Agonista hatás jelentkezik az *N*-metil β -fenil-etil csere során is. Ez a helyettesítés a morfin (**1**), levorfanol (**26**) illetve metazocin esetében 6-10-szeres analgetikus hatásvövedést eredményez, az *N*-metil származékokhoz képest. A már említett β -fenil-etil csoport kedvezően járul hozzá az analgetikus hatás növekedéséhez, ez még elmondható a benzilcsoportra is, de ha már propil-fenil láncot tartalmaz a molekula, az már a hatás csökkenéséhez vezet. A heterociklusokra (4-piridil, 2-piridil, 2-furil, 2-tienil) történő helyettesítése a fenil csoportnak szintén analgetikus hatás növekedéséhez vezet.

Az oximorfont (**21**) műtétek után alkalmazzák, fájdalomcsillapításra. A kereskedelemben elnyújtott hatású tablettaként van forgalomban. A vegyület polaritása megnő a C-14-es helyzetben lévő hidroxilcsoportnak köszönhetően. Az oxikodont (**20**) jóval korábban fejlesztették ki, mint az oximorfont (**21**), így az már generikus készítményként jóval korábban elterjedt, biohasznosulása azonban majdnem fele az oximorfonhoz (**21**) képest (16. ábra).



16. ábra. Opioid agonista hatású vegyületek. oximorfon (21), normorfin (24), hidromorfon (25), levorfanol (26)

A levorfanol (**26**) már 1953 óta alkalmazott analgetikus hatású vegyület[61]. A molekulaszervezete jelentősen különbözik a morfintól (**1**), ugyanis az éteres oxigén és a C-6-os helyzetben lévő funkciós csoportok hiányoznak. Biohasznosulása így orális adagoláskor kétszer jobb, mint a morfinnak (**1**). Hatása is sokkal elnyújtottabb (4-15 óra), mint a többi ópiátoknak[62]. A levorfanol (**26**) pszichomimetikus hatásokat is

okoz mint hallucináció és átmeneti tudatzavar, ami annak köszönhető, hogy aktiválja a KOR receptort is[63].

1.7.2. Morfin félszintetikus származékai

A heroin (**12**) a morfin (**1**) diacetil származéka [64]. Megnövekedett lipofilitása révén könnyen átjut a vér-agy gáton, metabolizmusa során először 6-*O*-acetyl-morfinná, majd morfinná (**1**) alakul, így a morfin (**1**) *prodrug*-jának is nevezhetjük. Bár a fehér kristályos port orrban felszívva, és különböző anyagokba keverve is fogyasztják, legnagyobb részt mégis az intravénás alkalmazás a leggyakoribb[65]. A heroin (**12**) az ópiátok közül az egyik legaddiktívabb kábítószer. Használata során különböző szociális és egészségre káros hatások jelennek meg. Az intravénás szerhasználók gyakran a steril körülményeket mellőzik, így olyan fertőző betegségek terjednek el, mint a Hepatitis B, C illetve a HIV/AIDS megjelenése is egy ezzel összefüggésbe hozható következmény[66-68]. A droghasználók szociálisan elkülönülnek, és gyakran család és munkahelyi gondokkal is küzdenek. Bár a teljes lakosságnak csak kis része aktív heroinfüggő, ezeknek aránya folyamatosan nő.

Egy átlagos heroin (**12**) függő napi négy alkalommal injekciózza magát. Az intravénás adagolással érhető el a leggyorsabban, mindössze 7-8 másodperc alatt az eufória. Intramuszkuláris adagolás esetében ez az idő 5-8 perc, inhalációnál pedig 10-15 perc. Orális bevitel esetében a *first-pass* effektussal is számolni kell[69].

Az utóbbi időben az injekciós használat helyett sokan áttérnek a szippantásos módszerre. Ez a vérrel terjedő fertőző betegségektől (pl. AIDS) való félelemmel magyarázható, hiszen az injekciós tűket gyakran közösen használják. Az injekciónak további következményei lehetnek még a bakteriális, virális fertőzések, tuberkulózis és vese vagy májkárosodás[70]. A heroinos (**12**) cigaretta szívása is egy megfelelő módszer a szer bevitelére, a heroin (**12**) 1-5 perc múlva megjelenik a vérben, majd 30 perc múlva már nem mutatható ki. Az intravénás adagolás utáni elvonási tünetek súlyosabbak, mint a cigaretta formában használt szer elhagyása utániak. Ez azzal magyarázható, hogy intravénásan a felszívódás gyorsabb, illetve nagyobb a biológiai hozzáférhetőség.

Egy másik újabb módszer egy inhalációs technika, mely Hongkongból származik, elnevezése „*sárkányüldözés*”. A heroin (**12**) granulátumot barbiturátokkal keverik, ezt egy sztaniolpapírba csomagolva melegítik, a képződő gőzöket pedig egy papírcső

segítségével inhalálják. A barbiturátok meghosszabbítják a heroin (12) hatását, illetve megkönnyítik annak szublimációját. Ezzel a módszerrel a keverék 15-20%-a bomlik el, ezt lélegzik be. Ilyen formában alkalmazva olcsóbb a heroin (12) és nincs szükség speciális felszerelésre sem. Tovább fontos, hogy a szabad bázist vagy a sósav sót használják-e, hiszen a bázis jóval illékonyabb. Amennyiben még koffeinnel is kombinálják az illékonyosság tovább nő[69].

A heroin (12) a vérbe jutása után, a felhasználót először kellemes elégedett érzés járja át, majd ezt az egész testet átjáró bizsergető érzés követi. Ezek után jelennek meg tünetként a szájszárazság, pupilla tágulat, hányinger és a viszketés érzése. Ezek a tünetek pár óráig is eltarthatnak, majd mentális zavarok lépnek fel, és a szív funkcionális készsége lecsökken. Fokozott nyálkiválasztás és szekréció jelentkezik[71]. A mentális zavar lehet rövid ideig tartó, de akár kóma is kialakulhat[72].

Ismételt kábítószer adagolás során teljes fizikai és mentális leépülés lép fel. A hormonháztartás és idegrendszer működése is felborul, melynek kezelése igen nehéz és hosszú távú folyamat.

Tolerancia jelentkezik akkor, amikor egyre nagyobb dózisok szükségesek a kívánt hatás eléréséhez[73]. A kábítószer hatásai pár óra elteltével elmúlnak, de minden esetben erős fájdalommal járnak. Az izom és ízületek fájdalma mellett hányinger és álmatlanság is jelentkezik, és hallucinációk is felléphetnek. Ezek negatív képsorozatok formájában jelennek meg. A gyakori használat során a beteg egyetlen célja a kábítószerhez való hozzájutás, melyet teljes testi és morális leépüléshez vezet.

Gyakori mellékhatás az álmatlanság és a székrekedés. A tüdőben ödéma alakulhat ki, kapacitása lecsökken, ezért a leggyakoribb halálozási ok a légzésdepresszió[74]. Az orron át történő felszívás következménye többek között az, hogy az orr nyálkahártyája visszafordíthatatlanul sérül[75].

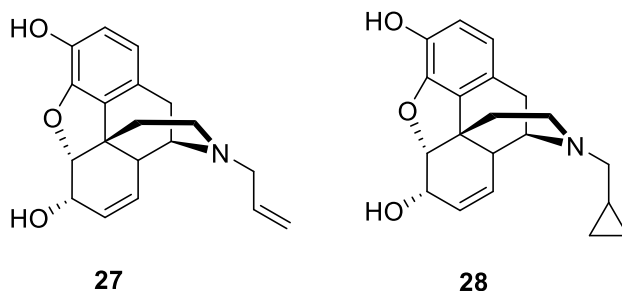
1990 és 2004 között az Amerikai Egyesült Államokban könnyen lehetett vény nélkül ópiátokat beszerezni, így az egészségügyi szervezetek adatai alapján az aktív szerhasználók száma megnégyszereződött és elérte a 2,4 milliót[76]. Ezeknek az embereknek a kezelése mai napig a társadalom egy fontos feladata, így ez is jelzi a téma aktualitását. Egy 2014-es WHO Egészségügyi Világszervezet által kiadott közlemény szerint évente becslések szerint 69 ezer ember hal meg opioid túladagolás miatt,

emellett több mint 15 millió függő embert tartanak számon, melyek közül csak 10% jut kezeléshez[77].

1.7.3. Antagonisták és dualisták

Az antagonista a receptorhoz kötődve blokkolja az agonista hatású vegyületek kötődését, így megakadályozva azt, hogy biológiai választ váltson ki. A morfinból (1) kiindulva az ötvenes évek elején további származékokat állítottak elő. Ezekben az *N*-metil csoportot *N*-allil és *N*-propil csoporttal helyettesítették. Ezek a vegyületek mind agonista-antagonista hatással rendelkeznek. Abban az esetben, ha további módosításokat hajtanak végre a molekulán az analgetikus hatás tovább növelhető. Az antagonista hatású vegyületek alkalmasak kiküszöbölni a morfin (1) által indukált mellékhatásokat. J. von Braun kodeinből (2) kiindulva az *N*-metil csoportot alkil-, alkenil csoportokkal helyettesítette. Pohl 1915-ben publikálta, hogy az *N*-allil-norkodein antagonizálja a morfin (1) alkalmazása során jelentkező légzésdepressziós mellékhatásokat[78].

1943-ban előállították az első rendkívül hatásos morfin antagonistát a nalorfint (27). A vegyület morfin (1) adagolása után alkalmazva annak hatását felfüggeszti, míg ha előtte adagolják a jellegzetes hatások nem jelentkeznek. A klinikai gyakorlatban az ötvenes évek elején megállapították, hogy igen jó fájdalomcsillapító hatással rendelkezik, míg dependencia kapacitása igen alacsony. Mellékhatásai azonban kedvezőtlenek voltak, gyakran fordultak elő pszichés tünetek (nyugtalanág, szorongás és hallucináció), így nem került alkalmazásra[79, 80].

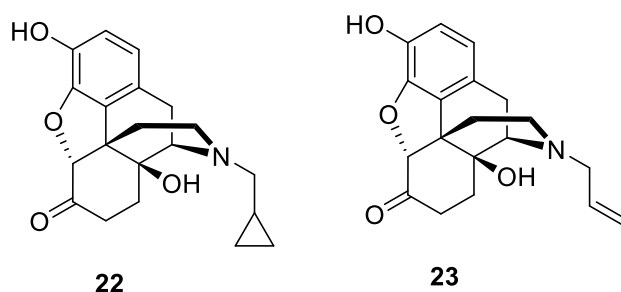


17. ábra. A nalorfin (27) és a *N*-ciklopropil-metil-normorfin (28) szerkezete

Az antagonista vegyületek tervezésekor az allilcsoport mellett a ciklopropil-metilcsoport (CPM) beépítése is antagonista hatást eredményez. Ennek az lehet a

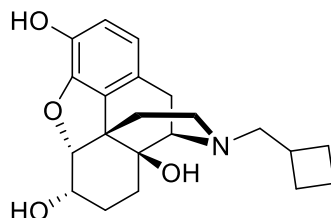
magyarázata, hogy a két funkciós csoport hasonló szerkezetileg. Ebből a megfontolásból tervezett molekula az *N*-CPM-normorfin (**28**), mely farmakológiailag nagyon hasonló hatású, mint a nalorfin (**27**) (17. ábra)[81].

Az oximorfonból kiindulva Minakami[82] és Lewenstein[83] kutatócsoportja később nor-származékokon keresztül *N*-allil-noroximorfont (naloxon) (**23**), és *N*-CPM-noroximorfont (naltrexon) (**22**) állított elő (18. ábra). Ezeknél az anyagoknál sikerült először elkülöníteni az agonista-antagonista hatást. Hatásukat tekintve a naltrexon (**22**) hozzávetőlegesen harmincszor erősebb, a naloxon (**23**) tizenötször erősebb analgetikus hatású vegyület, mint a nalorfin (**27**). A naltrexon (**22**) és naloxon (**23**) redukciójával nyert származékok az α -naloxol, és α -naltrexol agonista-antagonista hatásokat mutattak.



18. ábra. Az *N*-ciklopropilmetil-noroximorfon (naltrexon) (**22**) és *N*-allil-noroximorfon (naloxon)(**23**) szerkezete

További kutatások eredményeképpen nitrogénen propil-, dimetil-allil-, ciklobutil-metil- szubsztituált naloxon (**23**) és naltrexon (**22**) származékokat is előállítottak, de ezek hatásai jóval gyengébbek voltak a naltrexon (**22**) és naloxon (**23**) hatásához képest. Ha a nitrogénen, a szubsztitúció során hosszabb láncot tartalmazó ciklopentil-metil, vagy ciklohexil-metillel kapcsolt származékokat vizsgáltak ezek antagonistá hatása elenyésző volt a ciklopropilhoz képest.



19. ábra. A nalbufin (**29**) szerkezeti képlete

A nalbufin (**29**) szerkezetét tekintve a nitrogéneken ciklobutilmetil-csoportot, illetve C-14 helyzetben hidroxilcsoportot tartalmaz (19. ábra), egy 14-hidroxi-dihidromorfinszármazéknak (**30**) tekinthető. A vegyület farmakológiai hatásai nalorfinhoz (**27**) hasonlóak[84]. Kevert κ agonista és μ antagonistá hatású vegyület. Mellékhatásai különböznek más ópiátokétól, jellemző a szedáció, diszfória és orientációs zavarok. Hatásait naloxonnal nehezebb antagonizálni[85, 86].

1.8. Ópiátabuzus során jelentkező mellékhatások

Az ópiátok alkalmazása során számos nemkívánatos mellékhatás jelentkezhet. Ezeket több csoportba oszthatjuk aszerint, hogy lelki eredetű, viselkedésbeli, fizikai tünet, vagy ezek kombinációja.

A lelki eredetű tünetek közé tartozik a megnövekedett szorongás érzet, illetve a már rohamszerű szorongások. Ezzel egyidejűleg vagy külön is felléphetnek euforikus állapotok. Gyakori a pszichózis, és a megnövekedett önértékelési magatartás. Mivel a társadalom gyakran kirekeszti ezeket az embereket, így a depresszió is igen gyakori az ópiátfüggők körében. Gyakran ingerlékenyek és érzékenyek, nem motiváltak így kezelésük nem csak gyógyszeres terápiát igényel.

A fizikai tünetek kezelhetőek legjobban gyógyszerekkel. Az ópiátfüggők nagy része gyakori éberségi állapottal küzd, illetve nagyon erősen érzékelik a szenzoros stimulusokat. A vénák összehúzódnak a szer bejutása után, ezért a vérnyomás, illetve pulzusszám ezzel egyidőben megnő. Az étvágy jelentősen lecsökken, és a szerhasználó kezdetben igen energikusnak érzi magát. A szexuális vágy fokozódik, és a fizikai izgatottság érzése megnő, ezzel egyértelműen jelentkeznek az alvászavarok.

Az ópiátfüggőségnek a felsoroltakon kívül számtalan mellékhatása lehet. Gyakran jelentkezik fáradtság, émelygés és hányinger[87]. A tüdő kapacitása leromlik, ez okozza az elhalálozások legnagyobb részét. A hörgők görcsös állapotba kerülnek, ezzel egyidejűleg jelentkezik a nehézlégzés és erős mellkasi fájdalom[88, 89]. Súlyos mellékhatás a székrekedés, melyet kombinált gyógyszerterápiával enyhítenek[90-92]. Emellett hangulatváltozások, gyakori fellelkesülés, illetve zavarodottság is jelentkezik. Nagymértékű fizikai és pszichés függőség alakul ki, ezért a leszoktatás igen hosszú és több szakember bevonását igénylő folyamat.

A leszoktatás során nagyon erős sóvárgás jelentkezik a kábítószer iránt, jelentkezhetsz hasi illetve izomfájdalom, a már említett alvászavar, verejtékezés, hányinger és hasmenés.

1.9. Ópiátok metabolizmusa

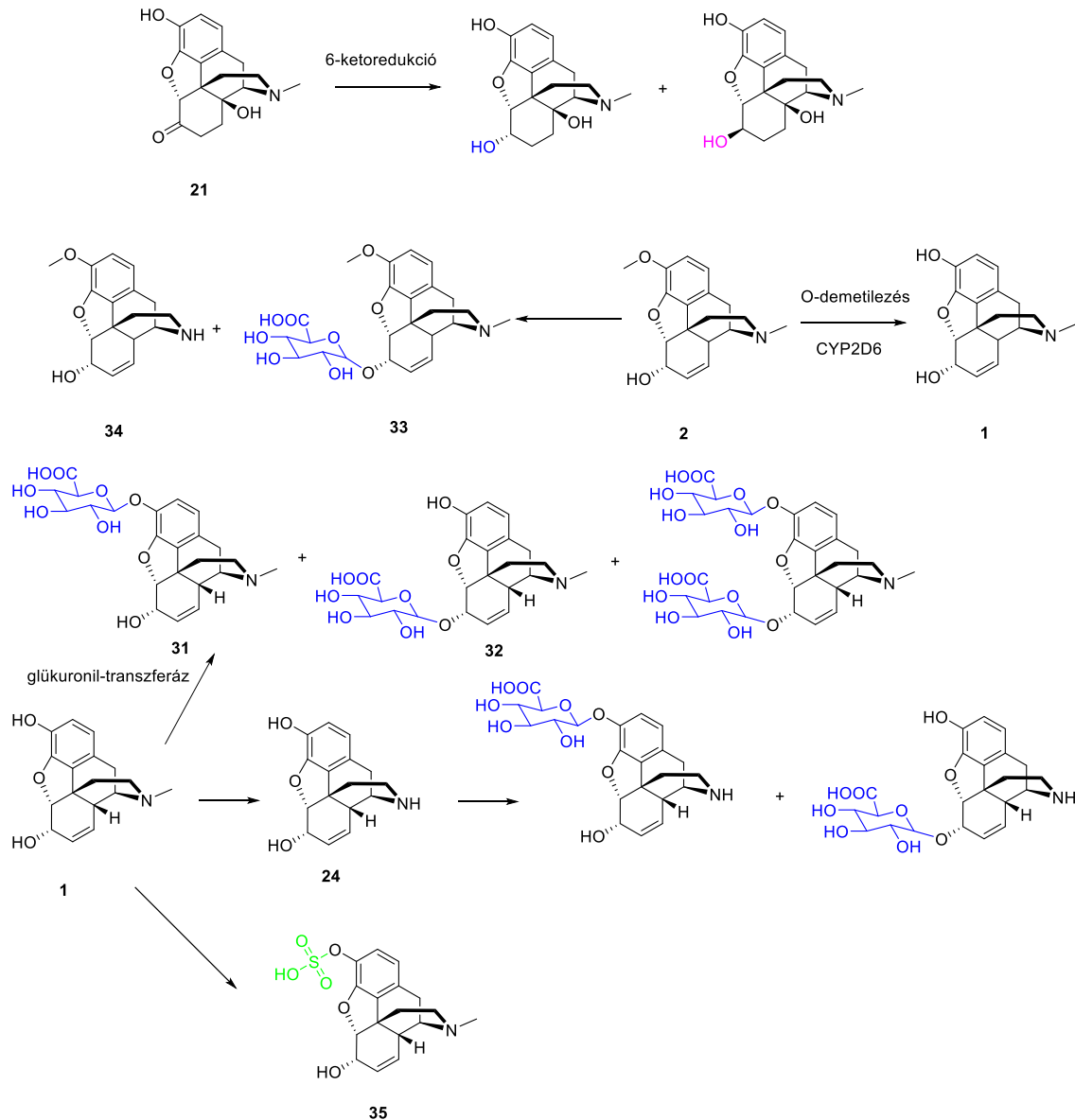
Az ópiátok szervezetben való metabolikus átalakulását két részre oszthatjuk. A folyamat első fázisában *O*-demetilezés, az *N*-demetilezés a keto-redukciós, oxidációs vagy dezacetilezési reakciók játszódnak le. A második fázisban a konjugációs, glükuronizációs, illetve szulfátképződési folyamatok következnek be (20. ábra)[93].

A metabolikus reakciók során a keletkező anyagok fizikai-kémiai paramétereit megváltoznak. Így például a kodein (2) esetében a C-3 helyzetű metoxycsoport demetilezési reakció során morfinná (1) alakul.

Az *O*-dealkilezési reakciókat, a kodein (2), az oxikodon (19), és az etilmorfin esetében a CYP2D6 enzim végzi. Oximorfon (21), oxikodon (20) illetve hidromorfon (25) esetében redukciós folyamatok játszódnak le, mely során a C-6 helyzetben alfa és béta térállású alkoholok képződnek[94, 95]. Ezt az átalakítást a reduktáz enzim hatására következik be[93].

A metabolikus folyamatok második részében a már szabad hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületek glükuronsavval konjugálódnak, így a morfinból (1) morfin-3-glükuronid (31) és morfin-6-glükuronid (32) képződik. Mindkét glükuronid (31, 32) hidrophilebbé válik, így a vesén keresztül hamar kiürül. Természetesen a keletkezett glükuronidok (31, 32) aránya változik az adagolás módjától, így intravénás (*iv*) adagolás során a morfin-3-glükuronid (31):morfin (1) moláris koncentráció aránya 6:1, illetve a morfin-6-glükuronid (32):morfin (1) arány 1:1[96]. A kodein (2) metabolizmusa során 10%-ban morfin (1) képződik, a többi kodein-6-glükuroniddá (33) illetve norkodeinné (34) alakul.

A morfin (1) metabolizmusa során glükuronidok (morfin-3-glükuronid (31) és morfin-6-glükuronid (32)), morfin-3-szulfátészter (35) és a normorfin (24)) illetve ennek glükuronsavas konjugátumai képződnek. A morfin-6-glükuronid (32) a morfin (1) aktív metabolitja. A metabolikus folyamatokat a 20. ábra mutatja be.



20. ábra. Az oximorfon (21), kodein (2) és morfin (1) metabolikus átalakulási reakciói

1.10. Ópiátok analgetikus hatásának vizsgálata

Az ópiátok hatásainak vizsgálata során egy fontos feladat volt a farmakológiai hatások tanulmányozása. Az ED_{50} érték, megadja azt a dóziskoncentrációt, mely a maximális hatás 50%-át kiváltja, illetve dózis-hatás görbék esetében az a medián effektusdózis érték, amely a kezelt egyedek 50%-ában kiváltja a vizsgált hatást[97]. A megfelelő ED_{50} érték megállapításakor orális, szubkután, és intravénás adagolásokat alkalmaznak. A hőhatáson alapuló analgetikus hatásokat általában MOR receptoron

mediált folyamatokat mérhetjük[7, 98]. Ilyen mérési módszer a *hot plate* és a *tail flick* teszt. A *hot plate* teszt lényege, hogy a vizsgált állatot fűthető lapra helyezik, és a vegyület beadása előtt illetve után mérik, hogy mikor érzékeli a hőhatást. Ezt általában talpának emelésével, és annak nyalásával jelzi. A *tail flick* teszt során a vizsgált állat farkát egy fűthető cellába helyezik, és az előbbihez hasonlóan, ha emelkedik a cellában a hőmérséklet az állat a farkát elrántja. A mért válaszreakciókat hasonlítják össze a vizsgált vegyület beadása előtt és után.

A kémiai anyagok ingerlésekor a kiváltott analgetikus válaszok a κ receptorokon is közvetítődnék[99, 100]. Erre példa egy igen vitatott módszer a „*writhing*” vagy „*vonagló*” teszt, mely során irritáló anyagokat juttatnak be az állat hasüregébe (ecetsav vagy kinon származékok), és a vizsgálandó vegyület által közvetített hatást mérik[100]. Ez a módszer bár igen hatékony dualisták agonista hatásának kimutatására, gyakorlati alkalmazása már az újszerű eljárásoknak köszönhetően nem túl elterjedt. Agonista hatás *in vivo* kvantitatív vizsgálatára a Schild-féle pA_2 koncepció a legalkalmasabb[101].

A δ receptorokon mért analgetikus hatások megértése még ma is egy igen vitatott terület. Egyértelmű különbség van a hatás között, attól függően, hogy az idegrendszer melyik régiójában mérik. Ezt bizonyítják azon *tail flick* kísérletek, amikor a DPDPE-t *icv.* adagolva a gerinccsigolyák különböző részein eltérő hatást mutatnak[102, 103].

A bélmotilitás által indukált hatásokat általában aktív szenes módszerrel vizsgálják, ami azt jelenti, hogy a gyomor-bél tranzit idejét mérik úgy, hogy a kívánt vegyületet beadják morfin (**1**) pellettel (10 mg/kg) kezelt állatoknak, majd a vizsgált vegyület beadása után 20 perccel a kísérleti állatok aktív szén-mézga szuszpenziót kapnak. További 30 perc után az állatot megölik, és a bélszakaszt kipreparálják, a szénsuszpenzió által megtett távolságot lemérik. Viszonyításként a gyomorkapuvégbél hosszát veszik[103].

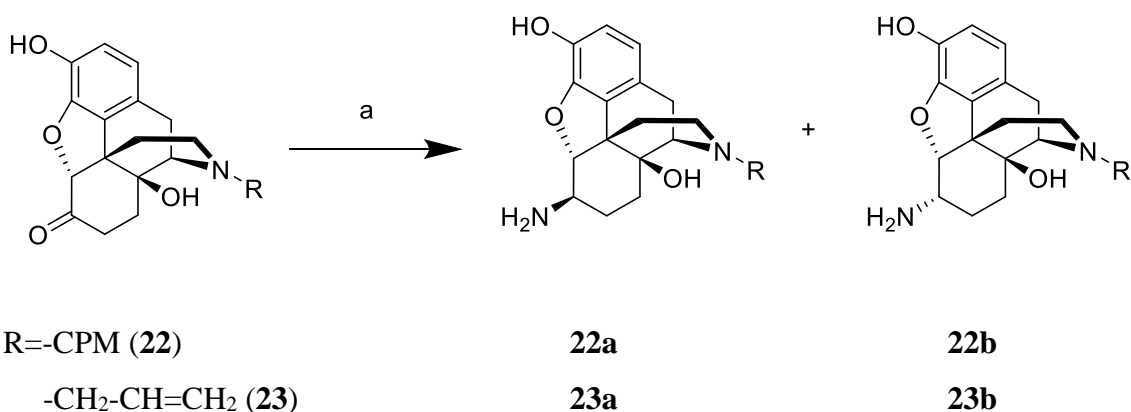
1.11. Aminoszármazékok farmakológiai jelentősége

Portoghese és munkatársai a naloxonból (**23**) és naltrexonból (**22**) redukzív aminálási reakcióban kapott C-6 aminok farmakológiai vizsgálatát közölték. A naloxamin (**23a**, **23b**) (21. ábra) epimerek opioid antagonistá hatását egereken (*tail flick* teszt) vizsgálták *sc.* adagolást alkalmazva morfinnal (**1**) szemben. Antagonista hatást az

adagolás után egy óráig nem tapasztalták, a maximális effektus 2-3 óra múlva jelentkezett. A naltrexaminok (**22a**, **22b**) (21. ábra) maximum effektusa és hatástartama gyakorlatilag ugyanolyan volt, mint az anyavegyület naltrexoné (**22**). A naloxon (**23**)–morfin (**1**) és a naltrexon (**22**) – morfin (**1**) pA₂ értékek meghatározása arra utal, hogy a naltrexon (**22**) ötször hatékonyabb mint a naloxon (**23**) a morfin (**1**) analgézia antagonizálása során. A naltrexamin (**22a**, **22b**) és a naloxamin (**23a**, **23b**) epimerek viszonylatában ugyanez a helyzet, a naltrexaminok (**22a**, **22b**) kb. ötször hatásosabbak.

Ekvivalens dózisokban a β-naloxamin (**23a**) a morfin (**1**) ED₅₀ értéket háromszorosára növelte, míg a 6α-naloxamin (**23b**) esetén 1,75-szörös volt az ED₅₀ növekedés. A naltrexaminok (**22a**, **22b**) esetében a 6β-epimer (**22a**) ötszörösre, a 6α-epimer (**22b**) 1,6-szor növelte a morfin (**1**) ED₅₀ értéket. Amennyiben a 6α (**23b**) és 6β (**23a**) naloxamin mennyiségével számoltak, a naloxon (**23**) moláris dózisénaál kb. 50-szer illetve 25-ször nagyobb mennyiség tudta a morfin (**1**) ED₅₀ értékét növelni. A 6α (**22b**) és 6β-naltrexamin (**22a**) epimerekre 60-230-szor illetve 15-60-szor nagyobb moláris dózisa volt szükség, hogy a morfin ED₅₀ értékét a naltrexonnal (**22**) azonos mértékben növelje.

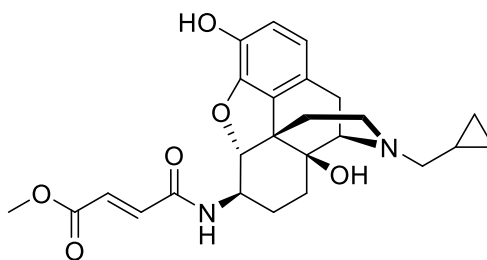
Megállapítható tehát, hogy a 6β-epimer (**22a**, **23a**) aminok sokkal hatásosabb antagonisták mint a 6α-epimerek (**22b**, **23b**). A *tail flick* teszten a két (**22a**, **22b**, **23a**, **23b**) epimer pár egyike sem mutatott fájdalomcsillapító hatást, míg a „*writhing*” teszten a 6β-naloxamin (**23a**) gyenge fájdalomcsillapító hatású volt, az ED₅₀ értéke kb. a morfin (**1**) ED₅₀ értékének a tízszerese[104].



21. ábra. Az alfa, illetve béta aminok (**22a**, **22b**, **23a**, **23b**) általános szintézise naltrexonból (**22**) és naloxonból (**23**). a) NaCNBH₃, NH₄OAc, metanol

Portoghese és munkatársai 1980-ban előállították a β -funaltrexamint (β -FNA) (**36**) (22. ábra), és publikálták annak biológiai vizsgálatát, mely során felismerték, hogy a vegyület (**36**) C-6-os helyzetben fumársav-metil-észter elektrofil funkciós csoportja révén irreverzibilis antagonistá hatást fejt ki a μ opioid receptoron[105]. A vegyület a GPI (*guinea pig ileum* – tengerimalac csípőbél) preparált szerveken először κ agonista hatást fejt ki, majd ezután irreverzibilisen kovalens kötéssel kötődik a μ opioid receptorhoz[106].

In vivo egereken történő vizsgálatok során egyértelműsíthető a β -FNA (**36**) által kiváltott rövid ideig tartó fájdalomcsillapító hatás, melyet a naloxon (**23**) antagonizál, de a pA_2 (Schild-féle pA_2 koncepció[107]) érték meghatározásakor igazolható volt, hogy a hatás feltehetően a κ receptoron közvetítődik. A vegyület (**36**) jól antagonizálja a morfin (**1**) által kiváltott légzésdepressziót, valamint a felfüggesztette a morfin (**1**) által indukált gyomor-bél traktus inhibícióját[108].

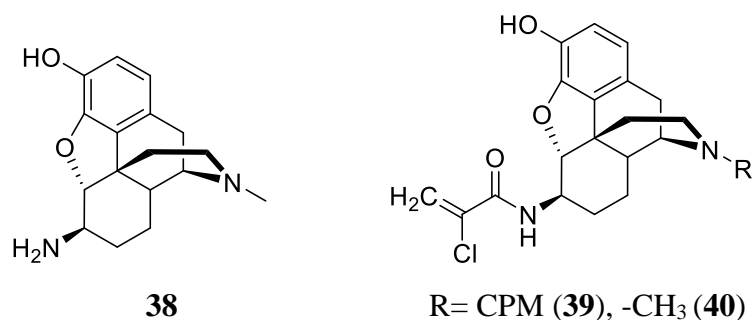


22. ábra. A β -funaltrexamin (β -FNA) (**36**) szerkezeti képlete

A β -FNA (**36**) jelentős kiindulási pont volt olyan vegyületek előállítására, melyek a morfin (**1**) által kiváltott mellékhatások mértékét csökkentik, ilyen volt a tolerancia, és fizikális dependencia. Patkányokon tesztelve a kialakult fizikális dependencia (folyamatos *ip.* morfin (**1**) injekciós kezelés során) megakadályozható β -FNA (**36**) adagolásával[108]. Ebből következik, hogy rágszálókon a μ receptornak a központi idegrendszerben fontos szerepe van a tolerancia kialakulásában. Ugyanezt a hatást támasztották alá *sc.* adagolásnál morfin (**1**)-dependens majmokon történő vizsgálatok. Az elvonási tünetek sokkal elnyújtottabbak voltak, ez közel harminc óra volt, ami sokkal jobb eredmény, mint a naloxon (**23**) alkalmazása esetén, amikor ez az idő csak 90 percig tartott.

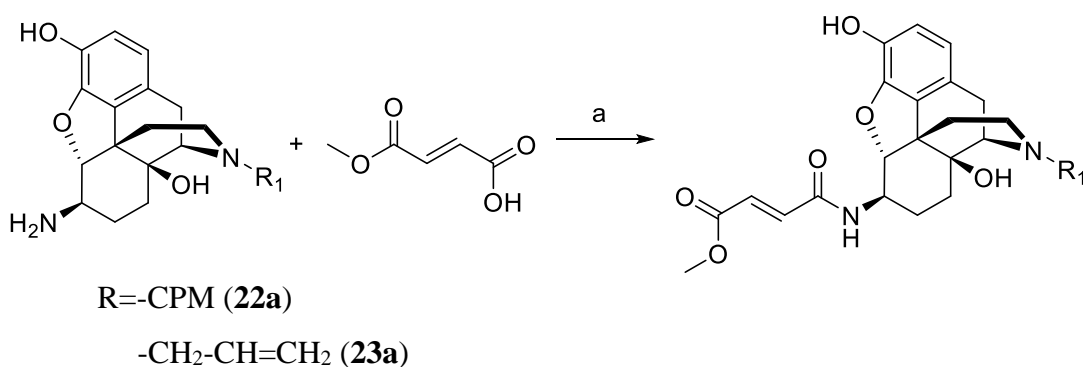
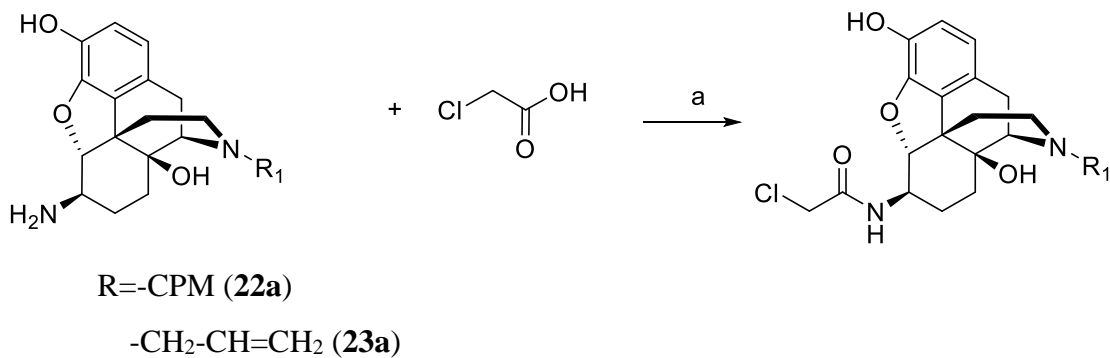
Portoghese és munkatársai a β -FNA (**36**) mintájára számos analógot állítottak elő, melyek szintén a kiemelt 6β -helyzetben voltak acilezve [108-110]. A β -FNA (**36**) μ receptorhoz való specifikus kötődéséért a savkomponens kettőskötésének a transz geometriai térállása a felelős, így az Michael akceptorként a receptorral irreverzibilis kölcsönhatásba lép.

Hutchinson és munkatársai 6β -amino-*N*-ciklopropilmetil-dihidromorfin (**37**) és 6β -amino-dihidromorfin (**38**) acilezését valósították meg α -klórákrilsav-kloriddal. Az így nyert savamidok (**39**, **40**) szignifikáns μ receptor szelektivitást mutattak, de csak az *N*-ciklopropilmetil-származék (**39**) mutatott irreverzibilis kötődést [111]. A származékok szerkezeti képletét a 23. ábra szemlélteti.



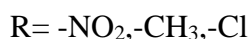
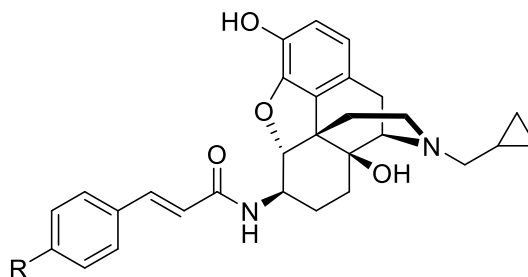
23. ábra. A 6β -amino-dihidromorfin (38**) és 6β -(2-klórákrilamido)-*N*-ciklopropilmetil-dihidromorfin (**39**), illetve 6β -(2-klórákrilamido)-dihidromorfin (**40**) szerkezeti képlete**

Simon és munkatársai 1997-ben további *N*-acilezett aminok előállítását közölték az aktívészteres (*N*-hidroxi-szukcinimid és diciklohexil-karbodiimid) módszerrel: 6β -naltrexamint (**22a**) és 6β -naloxamint (**23a**) acileztek klórecetsavval és fumársav-monometilészterrel (24. ábra) [112]. Ezenkívül közölték a C 7-8 kettőskötést tartalmazó 6β -aminok acilezését is ugyanezen savkomponensekkel. A 6β -amino-morfin (**41**), a 6β -amino-*N*-propil-normorfin, a 6β -amino-*N*-allil-normorfin és a 6β -amino-14-hidroxi-morfin (**42**) acilezett származékainak a biológiai vizsgálatáról is beszámoltak. A vizsgált vegyületek főleg a μ opioid receptorokon mutattak affinitást a δ receptoron gyakorlatilag inaktívak voltak a receptorkötődési teszten. Ki kell emelni, hogy a 6β -amino-*N*-allil-normorfinból előállított amidok a κ receptoron jelentős affinitást mutattak.



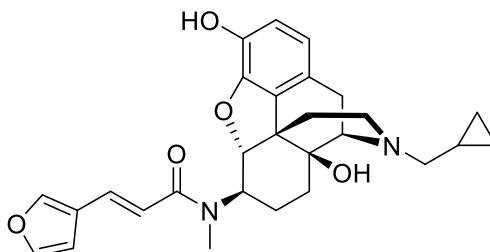
24. ábra. 6β-amino-naltrexamin (22a) és 6β-amino-naloxamin (23a) reakciója klórecetsavval illetve fumársav-monometil-észterrel. a) N-hidroxi-szukcinimid, DCC

Derrick és munkatársai a 6β-naltrexamint (**22a**) acilezték különböző fahéjsav származékokkal, például: *p*-nitro, *p*-metil, *p*-klór-fahéjsav. A kapott savamidok a C-6-os helyzetben lévő Michael akceptor rész kötődése miatt a μ receptoron a β-FNA (**36**)-hoz képest sokkal hatékonyabbnak bizonyultak (ezt receptorkötődési vizsgálatok támasztották alá). A GPI izolált szöveteken történő tanulmányozás során mind a fahéjsav származékok, mind a *p*-nitro-fahéjsav származékok teljes agonista hatást fejtettek ki. A *p*-metil-fahéjsav származék gyenge κ-agonista és irreverzibilis μ antagonistá hatást váltottak ki. A *p*-nitro-fahéjsav származékok *in vivo* vizsgálatok során (egér „*tail-withdrawal*” teszt alapján) tízszer jobb fájdalomcsillapító hatásúak, mint a morfin (**1**), ezt igazolták az ecetsavas „*writhing*” tesztek is[113, 114]. Az előállított származékok szerkezetét a 25. ábrán szemléltetem.



25. ábra. 6 β -amino-*N*-fahéjsavamido-naltrexamin származékok

Nagase és munkatársai 1998-ban előállították az 6 β -naltrexamin-*N*-metil-furil-akrilsavamidot (**43**)[115-118]. A vegyület (**43**) TRK 820 kutatási kód szerint ismert, illetve Remitch[®] néven került forgalomba (26. ábra). Az *in vivo* vizsgálatok eredménye alapján, jelentős fájdalomcsillapító hatással bír, ez akár a morfinétól (**1**) is jobb lehet, melyet úgy fejt ki, hogy a κ receptorhoz agonistaként kötődik[119, 120]. Abban az esetben, ha a 17-es pozícióban ciklopropil-metil szubsztituenst tartalmaz antagonistá tulajdonságúak a vegyületek. Nagyon érdekes eredmények születtek, amikor a furilsavamid származékot (**43**) egereken gyulladáscsökkentő fájdalommodellen tesztelték. A norBNI (**9**) antagonizálja a hatását, a naloxon (**23**) viszont nem.



26. ábra. A Nalfurafin (6 β -naltrexamin-*N*-metil-furil-akrilsavamid) (**43**) szerkezeti képlete

A furil-akrilsavból képzett savamid (**43**) morfinnal (**1**) kezelt egereken hatásosnak bizonyult fizikális dependencia kialakulásának kiküszöbölésére. Ennek eredményeképpen a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a κ receptoroknak modulációs szerepe lehet morfin (**1**) adagolásakor a fizikális dependencia kialakulásában[121]. A 6 β -naltrexamin-*N*-metil-furil-akrilsavamid (**43**) vagyis nalfurafin (**43**) egy hatékony vegyületnek bizonyult *pruritis* kezelésében, például a *hemodialízises* betegségeknel gyakran jelentkező bőrvizketés megszüntetésére[122]. A centrálisan adagolt morfin (**1**) által indukált vakarózási viselkedést *sc.* beadott nalfurafin

(42) dózisfüggően gátolta. Jelenleg a gyógyszerhatóságok engedélyére vár, mint hatékony gyógyszer pl. *hemodialízises* betegek tüneteinek kezelésére [123].

Cashman és munkatársai a 6 β -naltrexamin (**22a**) acilezését valósították meg fahéjsav, dihidrofahéjsav illetve *m*-nitro-, *p*-klór-, *m*-metoxi- és *p*-amino-benzoésav származékokkal. A reakció kivitelezésekor a savkloridot diklórmétánban oldva adták a trietil-amin bázist tartalmazó 6 β -naltrexamin (**22a**) diklórmétános oldatához. Egy másik előállítási módszer szerint karbonsav komponenssel reagáltatták az amint, ekkor BOP (benzotriazol-1-il-oxi-trisz-(dimetilamino)-foszfónium-hexafluorofoszfát)-al valósították meg a savamidképzést, a reakció során keletkezett melléktermékét kromatográfiás tisztítással távolították el[124].

Később az előbb említett kutatócsoport a naltrexamint (**22a**) halogénszubsztituált (*p*-klór, *p*-metil-, *p*-jód, *p*-bróm, *p*-CF₃, és *p*-tercier butil) benzoésavakkal reagáltatta[124, 125]. A reakciók kivitelezésekor, a már korábban említett BOP-ot, mint kapcsolószert alkalmazták. A kapott anyagok jelentősen hatékonyabbak voltak, mint a kiindulási naltrexon (**22**) (3-4-szeres hatáserősség).

A biológia eredmények értékelése során arra a következtetésre jutottak, hogy abban az esetben ha a molekula kapcsolása során para-helyzetben -Br, -I, -CF₃ szubsztituensek voltak, akkor jelentősen csökkent a vizsgált egerek alkohol önadagolási viselkedése[125].

A C-6-os helyzetben alfa térállású aminok farmakológiai jelentősége elhanyagolható a béta térállású aminokhoz képest. A 6 β -amino-morfinánok közül agonista származékokat MacDougall és munkatársai állítottak elő 2004-ben[126]. Olyan 6 β -amino-morfinszármazékokat terveztek, melyek a morfin-6-glükuronid (**32**) analógjainak tekinthetők[74]. A hidrofób rész bevitele során a MOR receptoron nanomolos mértékben specifikusan kötődő vegyületeket kaptak.

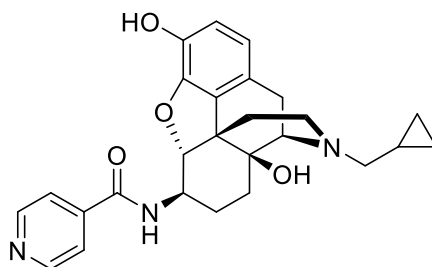
A C-6-os helyzetben a naltrexamin (**22a**) és naloxamin (**23a**) származékokat állítottak elő korábban, ezek a nitrogén szubsztituens miatt antagonistá hatást mutattak.

Az amiddá alakítás után, megfelelő savhalogenidekkel az analgetikus hatás, illetve a receptorkötődés is különböző volt. A vegyületek agonista-antagonista tulajdonságát, GPI illetve MVD *in vitro* vizsgálatokból állapították meg.

Korábbi kutatások alapján Yuan és munkatársai a β -naltrexamin (**22a**) izonikotinsavval képzett savamidját (**44**) is előállították (27. ábra). A részletes

farmakológiai vizsgálatok eredménye alapján a NAP (**44**) egy kompetitív μ receptoron antagonistá hatású vegyület. A dokkolási vizsgálatok alapján egyértelművé vált, hogy a vegyület (**44**) esetében az izonikotinsav nitrogén atomja hidrogén akceptor és kölcsönhatásba lép a 319 számú triptofán egységgel vagy a tirozinban lévő 210 aminosav maradékával a TM hélixben[127]. Feltételezhető hogy a NAP-hoz (**44**) hasonlóan, a μ receptoron létezik egy „address” domén, mely felismeri a ligandumot, és ehhez hidrogénhíd-kötést hozhat létre.

A hatékony származék (**44**) mintájára további vegyületeket állítottak elő, ezek mind a 6 β -naltrexamin (**22a**) nikotinsav-kloriddal illetve izonikotinsav-kloriddal képzett savamidjai voltak, és halogén atomot illetve metil csoportot tartalmaztak. A 3-metil-izonikotinsavamid esetén jelentősen megnőtt a κ/μ szelektivitás.



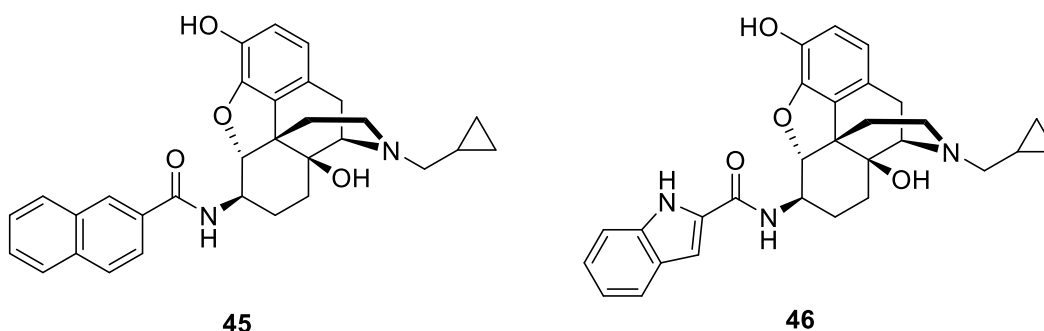
27. ábra. A NAP (izonikotinsav-6 β -naltrexamid) (44**) szerkezeti képlete**

A NAP (**44**) farmakológiai vizsgálatok alapján perifériás idegrendszerben szelektív μ antagonistá vegyület. Kitűnő eredményeket értek el a mellékhatásként jelentkező opioid-indukált gyomor-bél traktus inhibíciójának felfüggesztésében[128]. A molekula (**44**) előnyös tulajdonságai alapján későbbi vizsgálatokban vezérmolekulának tekintették, és *in vivo* vizsgálatok sorozata következett. A „hot plate” teszten és a „tail flick” során a vegyület (**44**) nem mutatott jelentős analgetikus hatást, de perifériás antagonistaként morfin (**1**) pellettel kezelt egereken aktív szenes módszerrel vizsgálva a bélmotilitást felfüggesztette[128, 129].

Egy másik igen hatékony C-6 helyzetben szubsztituált analóg a 2-naftalin-karbonsavval acilezett 6 β -naltrexamin (NNTA) (**45**) (28. ábra), mely már egy nagyobb térkitöltésű naftil csoportot tartalmaz[130]. Ennek analgetikus hatását *icv.* és *it.* is vizsgálták, és egyértelműsíthető, hogy spinálisan adagolva 110x hatékonyabb, mint szupraspinálisan. Tolerancia illetve fizikális dependencia tünetei nem jelentkeztek 2-

naftoil- β -naltrexaminnal (**45**) kezelt egereken. Hatékonysága GPI izolált szerveken 1225-szorosa a morfinhoz (**1**) viszonyítva.

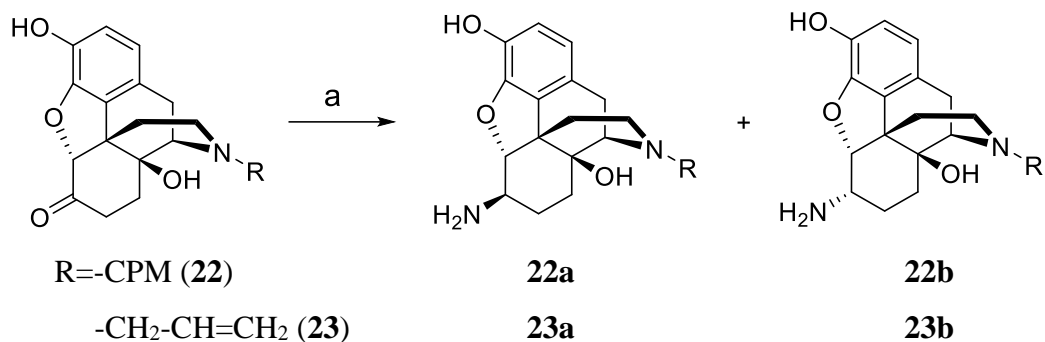
2014-ben Portugese és munkatársai NNTA (**45**) mintájára további analógokat szintetizáltak, ezek indol-karbonsavval képzett vegyületek voltak, melyekben a savkomponens Cl vagy F szubsztituenst tartalmazott. Az indol nitrogénen metilcsoportot tartalmazó vegyület az *N*-metil-indol-2-karbonsavval képzett savamid *sc.* kilencszer volt hatékonyabb, mint a morfin (**1**), míg *icv.* adagolásnál akut tolerancia kialakulását tapasztalták. A klórral C-5 helyzetben szubsztituált indolszármazékok *icv.* adagolásnál agonista-antagonista hatás tapasztalható, míg a C-5 fluorszármazékok gyenge agonista hatású vegyületek melyeknél tolerancia kialakulását tapasztalták. Az INTA (**46**) (28. ábra)[131] adagolása az NNTA-val (**45**) ellentétben úgynevezett kondicionált hely preferencia alakul ki, amely naloxonnal (**23**) felfüggeszthető[131].



28. ábra. Az NNTA (**45**) és INTA (**46**) általános képlete

1.12. 6 β -amino-4,5-epoximorfinánok szintézise

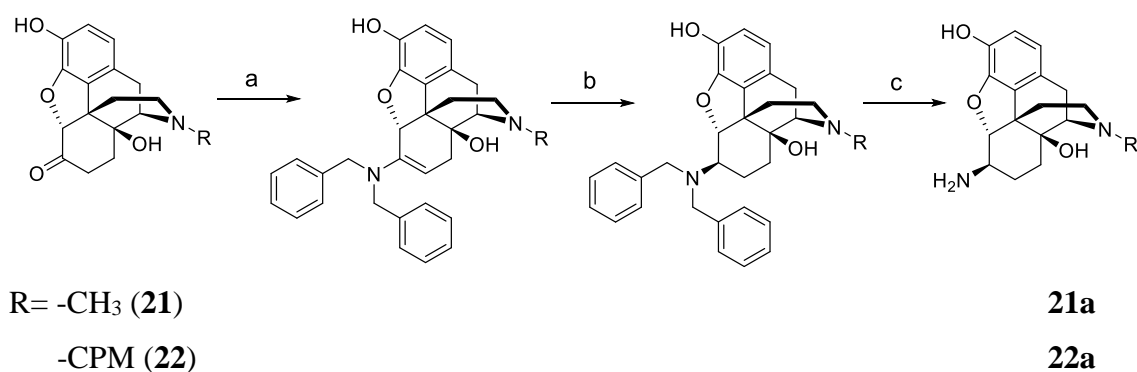
A 6 β -aminoszámazékokat, sokféle módszerrel lehet előállítani. Az egyik megoldás szerint, naltrexonból (**22**) és naloxonból (**23**) kiindulva redukív aminálással NaCNBH₃-al, és ammónium-acetáttal reagáltatva előállítható a 6- α (**22b**, **23b**) illetve a 6- β (**22a**, **23a**) epimer 1:2 arányban, melyet sósavas sóként frakcionált kristályosítással lehet elválasztani (29. ábra)[104, 132]. Ez az előállítási módszer nagyrészt alfa térállású aminokat (**22b**, **23b**) eredményezett, ezért további optimalizációs lépésekre volt szükség.



29. ábra. Naltrexon (22) és naloxon (23) redukív aminálása. a.) NaCNBH₃, NH₄OAc, metanol

Kobeci és Husbands a 6β-naltrexaminokat (**22a**) úgy állította elő, hogy dibenzil-amminnal reagáltatták a naltrexont (**22**)[133], majd a 9:1 β:α epimereket tartalmazó keveréket katalitikus hidrogénezéssel alakították tovább aminná (**22a, 22b**) (30. ábra). A kapott epimereket (**22a, 22b**) oszlopkromatográfiával választották el.

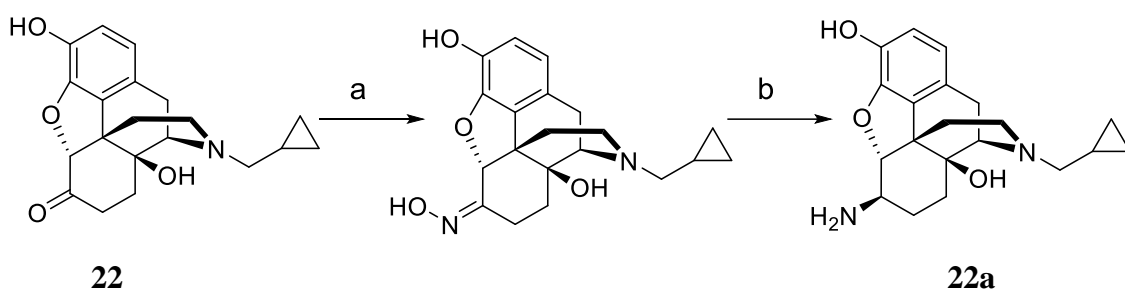
Portoghese és munkatársai az *N*-debenzilezési reakciókat oximorfon (**21**) és naltrexon (**22**) esetén katalitikus hidrogénezéssel alakították tovább aminná (**21a, 22a**), így előbbieken 75% míg oximorfamin (**21a**) esetén 60%-os termelést értek el[110].



30. ábra. 6β-oximorfamin (21a) és 6β-naltrexamin (22a) előállítás. a.) dibenzil-amin, b.) NaCNBH₃ c.) kat. H₂,Pd/C

Oxim intermediereken keresztül is elő lehet állítani aminokat. Naltrexonból (**22**) Portoghese kutatócsoportja szintetizálta a naltrexamin (**22a, 22b**) származékokat (31.

ábra). Az amint (**22a**) naltrexonból (**22**) alakították ki úgy, hogy első lépésben hidroxilamin hidrokloriddal reagáltatták, majd a diboránnal történő redukció után 6 β (**22a**) és 6 α (**22b**) 4:1 arányú keverékét oszlopkromatográfiával választották szét. A redukció mechanizmusát értelmezve valószínűsíthető a borán koordinációja az oxim nitrogén magános elektrópárjával és ekkor olyan intermedier jön létre ahol az α -oldali támadás kedvezményezett és a redukció során a β -epimer (**22a**) a domináns[134].



31. ábra. 6 β -naltrexamin (22a**) előállítás. a.) hidroxilamin hidroklorid, b.) B_2H_6**

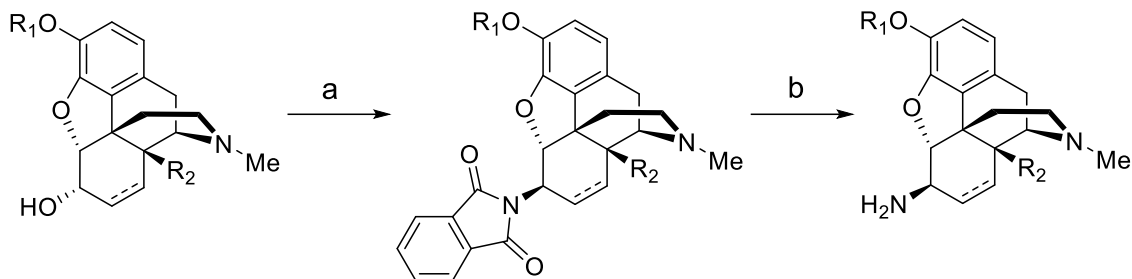
Cami és Kobeci sztereospecifikus eljárást dolgozott ki aminok előállítására. A naltrexamint (**22a**) *O*-benzil illetve *O*-metil oximját $ZrCl_4/NaBH_4$ -el redukálták, majd a 12:1 β : α (**22a**:**22b**) arányú epimereket oszlopkromatográfiával választották szét, így 45%-os termeléssel kapták a várt β -epimert (**22a**)[133].

1.13. Sztereospecifikus szintézisek

1.13.1. Mitsunobu reakció

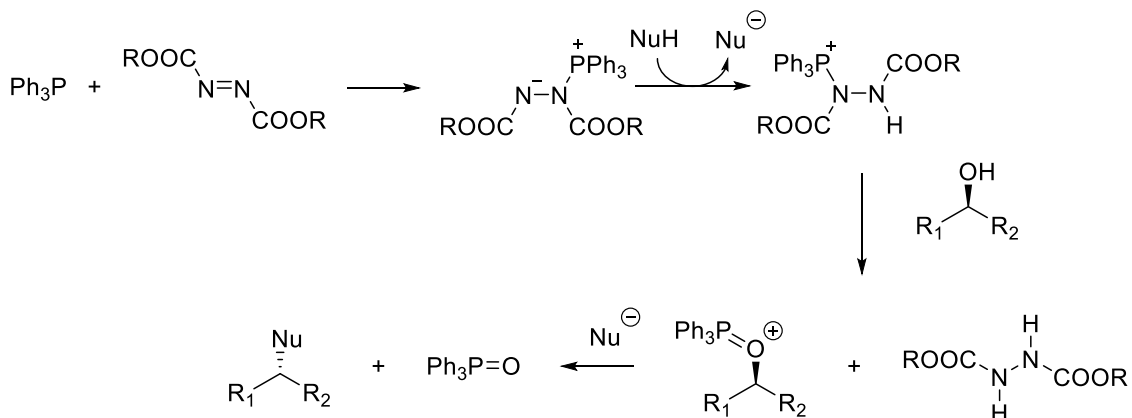
Alkoholos hidroxilcsoportokat inverzióval lehet cserélni például ftálimidre így a morfin (**1**) esetében az α térállású C-6 hidroxilcsoportból két lépésben β térállású amin állítható elő. A reakció mechanizmusára először Oyo Mitsunobu tett javaslatot[135]. A konfiguráció változás elsősorban azzal magyarázható, hogy az α oldali támadás gátolt, és a kedvező térállás a β helyzet, így a molekulán egy inverzió jön létre. Morfin (**1**), dihidromorfin (**13**) illetve 14-hidroxi-dihidromorfin (**29**) esetén első lépésben a C-3 helyzetű fenolos hidroxilcsoport jelenléte miatt védőcsoport alkalmazása volt indokolt. A következő lépésben a ftálimido csoport eltávolítása történik hidrazin segítségével, mely könnyen kiszűrhető ftalil-hidrazid származékot eredményez. A reakció a termelési

adatok, illetve a kedvező tisztítási folyamatok miatt igen előnyösnek bizonyult. Az így nyert aminokat, hidroklorid sóként izolálták. A reakciót sematikusan a 32. ábra szemlélteti.



32. ábra. 6β-4,5-epoximorfinánok (41,47,48,49) előállítása: a) ftálimid, DIAD, benzol, 1 óra b) hidrazin-monohidrát, etanol, reflux 3 óra

A Mitsunobu reakciót 1967-ben Oyo Mitsunobu fejlesztette ki észterek előállítására (33. ábra)[136]. A reakcióval primer illetve szekunder alkoholok hidroxilcsoportja cserélhető nukleofilokra. A reakciónak négy fontos komponense van. Szükség van egy foszfin származékra, ez leggyakrabban trifenilfoszfin, egy aktiváló komponensre, ami lehet a dietil-azodikarboxilát (vagy más észterre), egy nukleofilra, ami lehet deprotonálható savamid (pl. ftálimid) karbonsav, fenol stb.



33. ábra. A Mitsunobu reakció mechanizmusa

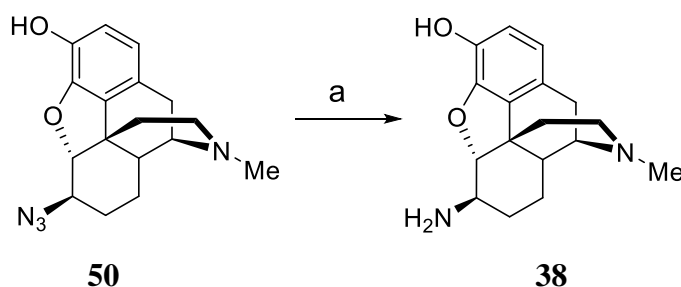
A reakció első lépésében a trifenilfoszfin nukleofilként addíciónálódik a dietil-azodikarboxilátra. Az így képződött ikerionos köztiterméket a nukleofil prekuzora protonálja, majd ezzel reagál az alkohol. Az így kapott oxofoszfónium ion S_N2 reakcióra hajlamos, a nukleofillal reagálva inverzióval képződik a szubsztituált származék. A reakció mellékterméke a trifenilfoszfin-oxid, ami oszlopkromatográfiával vagy kristályosítással választható el a végterméktől.

A C-6-os helyzetben β térállású aminocsoport kialakítására Mitsunobu reakciót alkalmaztam. Mivel a morfinváz C-6-os helyzetben szekunder alkoholos hidroxilcsoportot tartalmaz ezért inverzióval a β származék képződik.

1.13.2. Előállítás 6β -azido-dihidromorfinból

Dihidromorfinból (**13**) kiindulva Bognár és Makleit dolgozott ki hatékony eljárást a 6β -aminoszármazék (**38**) előállítására. A reakció során a C-6 helyzetben tozil- és mezil-dihidromorfin-észterekből alakítottak ki a megfelelő 6β -azido-dihidromorfint (**50**), majd utolsó lépésben lítium-alumínium-hidriddel (LAH) redukálták 6β -aminodihidromorfinná (**38**) [137-140]. A reakciót dietil-éter oldószerben végezték, teljes konverzió három óra forralás után következett be (34. ábra).

A reakció során csak a dihidro származékok esetében lehet előállítani 6β -aminokat, a kodein (**2**) vagy morfinszármazékok esetén tozil vagy mezil észterek nukleofil szubsztitúciós reakciója egy összetett mechanizmussal egy allil átrendeződéssel C-8 szubsztituált származékokat eredményez.

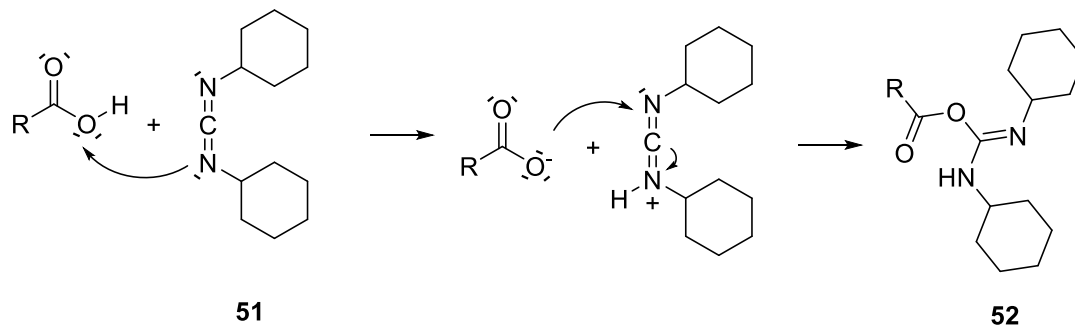


34. ábra. 6β -amino-dihidromorfin (**38**) előállítása. a) LAH, dietil-éter reflux 3 óra

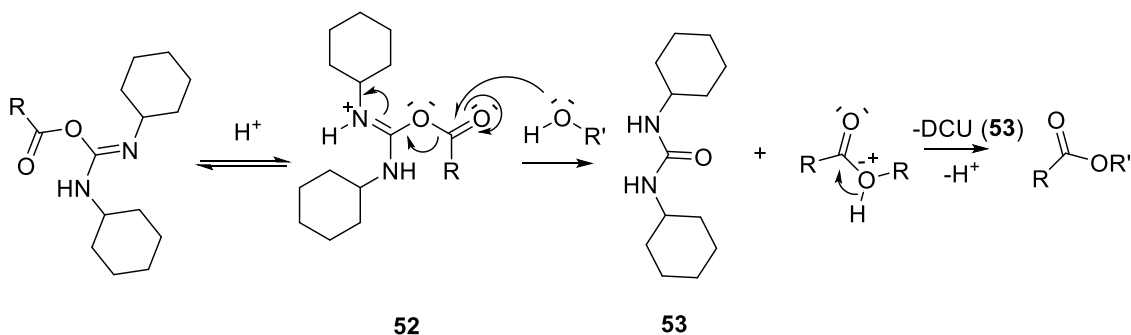
1.14. Savamidok szintézise

A 6β -amino származékok acilezése során a savkomponens reakcióképessége a mérvadó. Portughese és munkatársai az α illetve β -amino epimerek acilezésekor

hosszabb szénláncú zsírsavakat diklórmetán oldószert 4-dimetilaminopiridin (DMAP) katalizátort és diciklohexil-karbodiimidet (**51**) (DCC) használtak[141]. Ezeket a körülményeket használják a Steglich-féle észteresítési reakcióhoz is, melyet akkor alkalmaznak, ha a kapcsolni kívánt ágenszt nem tudják savkloriddá alakítani. Ennek a módszernek a lényege az, hogy a karbonsavat közvetlenül kapcsolják alkohollal DCC (**51**) és DMAP jelenlétében. Ugyanis a DCC (**51**) aktiválja a karbonsavat (35. ábra), egy úgynevezett *O*-acil-izokarbamidot (**52**) képezve, ami reaktivitás szempontjából megfelel egy savanhidridnek. Ezután az alkoholt az elegyhez adva képződik a kívánt észter és melléktermékként a diciklohexilkarbamid (DCU) (**53**), amitől sok esetben csak oszlopkromatográfiásan lehet majd elválasztani (35, 36. ábra). A DMAP, mint katalizátor, szerepe még nem teljesen tisztázott, nagy valószínűséggel mivel jobb nukleofil, mint az alkohol, reagál az *O*-acil-izokarbamiddal (**52**), és egy reaktív amidot képez. Ez az intermedier gyorsan reagál az alkohollal, így a kívánt termék képződik. Tehát a DMAP, mint egy acil transzfer reagens játszik szerepet a reakcióban. Ezt a módszert sztérikusan gátolt és savra érzékeny vegyületek esetén is lehet alkalmazni.



35. ábra. Karbonsav aktiválása DCC-vel (**51**)



36. ábra. Az aktivált karbonsav (**52**) reakciója alkohollal

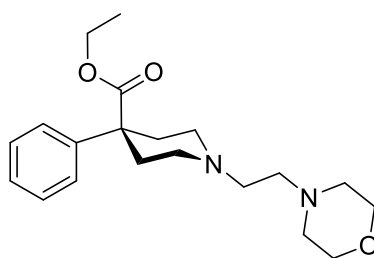
Egy általános *N*-acilezési eljárás, amikor az α - illetve β -epimereket vizes tetrahidrofuránban reagáltatják a savkloridokkal nátrium-hidroxid, vagy nátrium-karbonát jelenlétében.

Portoghese és munkatársai a biológiai vizsgálatokhoz általában együttesen mindkét amin epimert előállították, majd oszlopkromatográfiásan vagy frakcionált kristályosítással tisztították őket. Az enantiomertiszta aminokat ezután acilezték tovább és képeztek belőlük savamidokat. Mivel az α származékok biológiailag kevésbé voltak aktívak, így a termelési adatok szempontjából is sztereospecifikus reakciók kidolgozására volt szükség[142].

1.15. Petidinek

A petidin (**17**) analgetikus hatásához az aromás gyűrű, a piperidin és a kvaterner szénatom feltétlenül szükséges. A szerkezeti sajátosságokat a bevezető 1.5 részben mutattam be. A nitrogén lévő szubsztituensek ennél a vegyületnél is kiemelkedő hatást mutattak[143].

Amennyiben a meperidinben az *N*-metil-csoportot β -aminoetilcsoportokkal helyettesítették (37. ábra), a β -morfolinoetil-normeperidint (**54**) 3-7-szer hatásosabb fájdalomcsillapító hatásúnak találták („*tail-pressure*” teszt, mely során a mechanikai terheléssel szemben mért válaszreakciót mérik) az anyavegyülettel összehasonlítva. A morfolin heterociklusos részt piperidinnel vagy pirrolidinnel helyettesítve analgetikusan inaktív vegyületeket kaptak. A γ -morfolinopropil-normeperidin is sokkal gyengébb fájdalomcsillapító hatású (0,15x) mint a morfolinoetil-származék (**54**), vagyis az etilénlánc hossza optimális. Az *N*-szubsztituált-normeperidin származékok előállításakor a normeperidint etanolban reagáltatták a β -klóretil-tercier amin sósavas sójával nátrium-etilát jelenlétében a reakcióelegy forralásakor[144, 145].



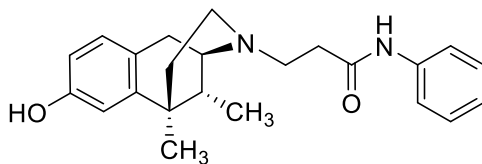
37. ábra. A β -morfolinoetil-normeperidint (**54**) általános képlete

Elpern és munkatársai a meperidin (17) *N*-metil csoportját β -anilinoetil csoportra cserélték és ez a vegyület is jóval hatásosabb fájdalomcsillapító volt, mint a kiindulási vegyület, a meperidin (17)[146].

1.16. Benzomorfánok

A benzomorfánok jó affinitással kötődnek a σ_1 és σ_2 receptorokhoz, illetve az opioid receptorokhoz[147]. A σ_1 és σ_2 receptoroknak a neurotranszmitterek modulációjában és bioszintézisében, a sejtsztódásban és a sejt növekedésében van jelentős szerepük[148]. Ezeket a receptorokat először az opioid receptorokhoz sorolták be, majd számos pszichoaktív vegyület mutatott kötődést ezeken a receptorokon, ilyen az antipszichotikumként ismert haloperidol illetve antidepresszáns hatású fluvoxamin és szertralin. Terápiás szempontból az analgetikus hatásért felelős és a kognitív zavarokat is szabályozza[149]. Ezen receptorok megismerésével és működésük megértésével olyan klinikai alkalmazásokra derült fény, mint a mozgásszervi betegségek, a tumor diagnózis és a kokainfüggőség lehetséges terápiás alkalmazása[150].

Ronsisvalle és munkatársai normetazocinból és β -klóretil aminokból *N*-etilénamino-normetazocin származékokat állítottak elő. Normetazocint metanolban reagáltattak nátrium-hidrogénkarbonát jelenlétében a klóretilamin sósavas sójával 50°C-on, az átalakulást négy órán után tapasztalták. Alkilező szerként β -klór-*N*-etil-morfolint, β -klór-*N*-etil-pirrolidint és β -klór-*N*-etil-piperidint használtak sósavas só formában. További *N*-alkil-normetazocinokat állítottak elő brómacetamidokkal történő reakcióban. A brómacetamidokat brómacetil-bromid és primer vagy szekunder aminok reakcióiban nyerték. Primer aminként anilint, ciklohexil-amint szekunder aminként *N*-metil-anilint alkalmaztak. A brómacetamidokat metanolban reagáltatták normetazocinnal a fent említett reakciókörülményeket alkalmazva. Az *N*-acetamidoszubsztituált normetazocinokat tetrahidrofuránban diboránnal redukálták és így újabb *N*-etilénamino-normetazocin származékokat kaptak[150, 151].



38. ábra. A γ -*N*-fenil-propanamido-normetazocin (LP1) (55) szerkezeti képlete

Az *N*-szubsztituált-*N*-etilénamino-normetazocin származékok a μ és κ opioid receptorokon közepes affinitást mutattak, a δ opioid receptoron nem mérhető opioid aktivitás. A receptor kötési teszten a szelektív ligandumokkal (μ receptor DAMGO (7), κ receptor U50,488, δ receptor DPDPE) szemben mért K_i értékek alapján a vegyületek gyenge aktivitást mutatnak a δ receptoron, az egyetlen kivétel az **55** számú vegyület (38. ábra), ahol a κ receptor affinitás sokkal gyengébb. A β -aminocsoport szubsztituenseit variálva μ és κ szelektív vegyületeket kaptak. A γ -*N*-fenilpropanamido-normetazocin (LP1) (**55**) különösen kiemelkedő μ receptor szelektivitást mutat, valamint a „tail flick” teszten a morfinnál (**1**) erősebb fájdalomcsillapító hatású. Az effektus opioid jellegű, mivel naloxonnal (**23**) antagonizálható. A μ és δ opioid receptorok egyidejű aktiválása arra utal, hogy a fájdalomcsillapító hatást kísérő tolerancia kialakulása is csökkent mértékű[152, 153].

A szubsztituensek nitrogénen történő helyettesítésével a morfinszármazékokhoz hasonlóan jelentősen megváltozik a receptorokhoz való kötődésük. Ronsisvalle és munkatársai *N*-alkil-cisz (+)-*N*-normetazocin származékokat állítottak elő. A nitrogénen lévő szubsztituens β -aminoetil volt, ahol a nitrogén egy heterociklus része (piperidin, pirrolidin, morfolin) és különböző aromás, alifás, heterociklusos vegyületek tulajdonságait vizsgálták. A pirrolidin heterociklust tartalmazó vegyület jól kötődik az opioid receptorokhoz, míg a piperidin és *N*-metil-piperidin részt tartalmazó vegyületek kevésbé kötődtek a σ receptoron[150-153].

1.17. Aminoszármazékok NMR spektroszkópiai vizsgálata

Szilágyi és munkatársai 1992-ben 6β -amino-kodein (**47**) illetve 6β -amino-dihidrokodein (**48**) származékok NMR spektroszkópiai vizsgálatáról számoltak be[135, 154-156]. A származékokat (**47,48**) sztereoszelektív Mitsunobu reakcióval állították elő, és új vegyületek révén szerkezetigazolásuk indokolt volt.

A telítetlen C-7-8 kettőskötést tartalmazó vegyületekben a H-5 β protonok kémiai eltolódása karakterisztikus, mivel az aminok illetve a ftálimid- és szukcinimid-származékok δ értékei között $\sim 0,4$ ppm eltérés van utóbbi két vegyületcsoport kémiai eltolódása nagyobb. A C-6 β -aminokra a $J_{5,6}$ csatolási állandó ~ 1 Hz, míg a kodeinből

(2) előállított C-6 β -ftálimido- és szukcinimido-származékokra ez ~ 2 Hz. A 14-hidroxi-kodeinből (56) kapott ftálimido- és szukcinimido-származékokra a $J_{5,6} \sim 3$ Hz.

A nagy térkitöltésű C-6 helyzetű szukcinimido- és ftálimido-csoportok miatt a H-6 és H-8 olefin protonok jelentős (~ 3 Hz) homoallil-csatolást mutatnak. A C-gyűrű konformációja ezekben a vegyületekben közel fél-szék konformációjú és a C-5, C-6, C-7, C-8 és a C-14 pozíciók kvázi-koplanáris elrendeződésűek, kivéve C-13 atomot. Ez a konformáció némileg eltér a kodein (2) és morfinszármazékoknál domináns konformációtól, mivel a C-6 szubsztituenst az α -oldalra kényszerítik a nagy térkitöltésű ftálimido (szukcinimido) csoportok. A konformáció változáshoz hozzájárul a C-6 és C-14 szubsztituensek közötti szterikus zsúfoltság a molekula β oldalán. Ez megnyilvánul a $J_{5,6}$ és a $J_{6,7}$ csatolási állandók nagyságában is. A szterikus taszítás a C-14-OH és a C-6 β -ftálimido-csoportok között azt eredményezi, hogy az utóbbi csoport kvázi-ekvatoriális helyzetbe kényszerül, míg a C-6 α proton kvázi-axiális helyzetű lesz és a molekula α oldala felé irányul.

A C gyűrűben telített vegyületekre a C-5 β protonok kémiai eltolódása az aminok esetén itt is kisebb ($\sim 4,2$ ppm) mint a ftálimido- és szukcinimido-származékokra, ezek kémiai eltolódása ~ 1 ppm értékkel magasabb. A $J_{5,6}$ csatolási állandók az aminokra $\sim 7,5$ Hz, míg a szukcinimido- és ftálimido-származékokra $\sim 8,2$ Hz. A 7,8-dihidroszármazékokban a C-gyűrű konformációja majdnem torzulatlan szék, függetlenül a C-6 szubsztituenstől. Az axiális C-14 és ekvatoriális C-6 szubsztituensek kellőképpen távol vannak, és ezért szterikus zsúfoltsággal nem kell számolni.

Portoghese és munkatársai redukív aminálással előállították mindkét 6 β -naltrexamin (22a) illetve a 6 α (22b) epimert[157]. A C-5 proton mindkét epimernél (22a,22b) 4,64 ppm-nél jelentkezik, de a csatolási állandók jelentős eltérést mutatnak. Az alfa epimernél (22b) ez az érték $J_{5,6} \sim 3,2$ Hz, míg a béta epimernél (22a) ez $J_{5,6} \sim 7,8$ Hz. Így egyértelműen megállapítható a keletkezett termékek térállása.

2. Célkitűzések

Kutatómunkám során olyan biológiailag aktív morfinanalógok előállítását tűztem ki célul, melyek az eddig ismert ópiátokhoz képest várhatóan jelentősebb fájdalomcsillapító hatást mutatnak, és kedvezőbb mellékhatás profillal rendelkeznek.

Az irodalmi részben ismertetett β -FNA (**36**) példájából kiindulva új agonista hatású fahéjsavamido morfinanalógok (**57a-l**) előállítását, illetve *in vivo* és *in vitro* biológiai vizsgálatát tűztem ki célul.

A szintén bemutatott NAP (**44**) biológiai eredményei alapján agonista hatású 6 β -piridinkarbonsavamido (**58a-j**) vegyületek előállítását terveztem. Amennyiben 6 β -naltrexaminből (**22a**) indultak ki, így a hatás várhatóan antagonistá lesz, esetemben viszont *N*-metil szubsztituens agonista származékok előállítása volt a cél.

A 17-es helyzetben lévő szubsztituensnek kiemelkedő jelentősége van a receptoron való kötődés szempontjából, a nitrogén szubsztituens befolyásolhatja a vegyület agonista vagy antagonistá jellegét. Korábbi kutatási eredmények alapján a petidin (**17**) illetve metazocin esetében az *N*-metil funkciós csoport cseréje β -anilino-etil vagy γ -*N*-propil-fenil csoportra az analgetikus hatás növekedésével járhat.

Doktori munkám során további 17-es helyzetben szubsztituált vegyületeket szintézisét tűztem ki célul úgy, hogy az irodalmi analógiák alapján brómacetamido-heterociklusos illetve brómetil-heterociklusos (morfolin, pirrolidin és piperidin) származékokat szándékoztam kapcsolni norszámazékokkal (normorfin (**24**), noroxikodon (**60**), noroximorfon (**61**), norkodein (**34**), dihidronorkodein (**62**) és a noroximorfon és noroxikodon ketáljaival (**63, 64**).

Az általam szintetizált vegyületek (**66a-i, 67d-f, 68d-f**) esetében további bázikus csoportok kialakítása volt a cél, melyek feltételezésem szerint hidrogénhid-kötést alakítanak ki a MOR opioid receptoron, így nő az analgetikus hatás.

Az így kapott új vegyületeket (**65a-i, 66a-i, 67a-f, 68a-f**) különböző analitikai módszerekkel (tömegspektrometriával, ¹H-NMR, illetve HSQC, HMBC, APT- ¹³C-NMR-el) terveztem vizsgálni, illetve a szerkezeteket igazolni.

A szintetikus úton előállított vegyületek (**65a-i, 66a-i, 67a-f, 68a-f**) várható biológiai hatását a New Yorki Memorial Sloan-Kettering Rákkutató Központtal együttműködve *in vitro* és *in vivo* farmakológiai mérésekkel kívántuk vizsgálni.

3. Módszerek

3.1. Reagensok és oldószerek

A munkám során felhasznált vegyszereket a Sigma-Aldrich Kft-től vásároltam, melyek analitikai tisztaságúak voltak, és további tisztítás nélkül használtam fel. A ^1H , illetve HSQC, HMBC, APT, ^{13}C NMR spektrumokat Varian VNMRS (600 MHz ^1H illetve 150,09 MHz APT, ^{13}C esetében) készüléken mértem. A mérések során a mintákat deuterált metanolban vagy kloroformban oldottam fel, a hőmérséklet minden esetben $25\pm 0,1^\circ\text{C}$ volt. A mérés során VNMRJ 2.2C-t és kiértékeléshez MestReNova programcsomagot használtam. Az anyagok olvadáspontjának meghatározása Stanford Research Systems OptiMelt Automated Melting Point műszerrel történt. A nagyfelbontású tömegspektrometriai (HRMS) méréseket Agilent 6230 készüléken mértem TOF analizátorral, pozitív módban, és a referencia tömeg m/z 212,050873 és 922,009798 volt melyet kalibrálásakor állítottam be. A minták (kb. 1mg/100 μl) Agilent Infinity 1260 LC folyadékkromatográfiás műszer segítségével kerültek az analizátorba. A spektrumok kiértékeléséhez Agilent MassHunter B.02.00 programcsomagot használtam.

Az anyagok kromatográfiás tisztításához, a nyerste termék tisztaságának megfelelően 20-tól 100 szoros mennyiségű szilikagélt használtam, kloroform: metanol: ammónia mozgófázist használtam gradiens elúcióval, a reakciók detektálásához Merck Silica Gel 60 F254 lemezt alkalmaztam. A folyamatok optimalizálása nem volt a munkám része, célom volt a biológiai vizsgálatokhoz szükséges mennyiségű anyagok izolálása.

3.2. Biológiai vizsgálatok

A biológiai méréseket a Memorial Sloan-Kettering Rákkutató Intézet munkatársai és Dr. Váradi András végezték. A mérések pontos leírását a hivatkozott publikációk tartalmazzák.

Az egérkísérletekhez 20-32 g tömegű hím CD1 (vad törzs) egereket használtak, melyet a Charles Rivers Laboratóriumból vásároltak. A radioligand kötődéseket génhiányos (MOR-1, KOR-1 illetve DOR-1) Chinese Hamster Ovary CHO sejtvonalon végezték el irodalmi hivatkozások alapján[158]. Az antinociceptív hatást sugárzó felfűtésű „tail flick” módszerrel[159] határozták meg, Uglo Basile 37360 készüléket

használva. A légzésszám megállapításához MouseOx pulzusszámláló készüléket használtak (Starr Life Sciences programcsomag).

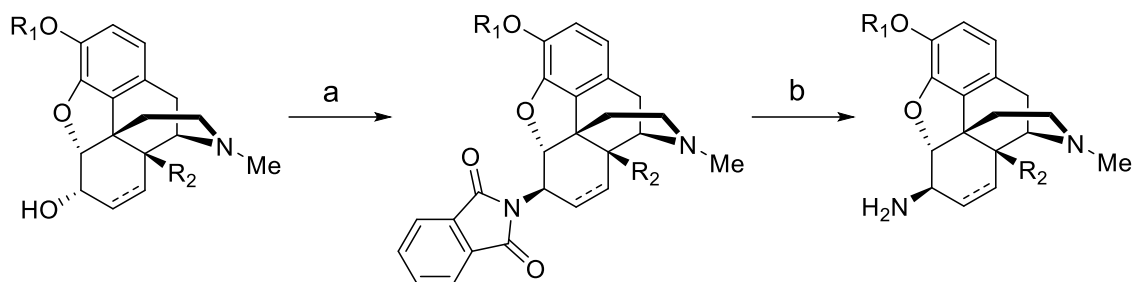
4. Eredmények

4.1. 6 β -amino-4,5-epoximorfinánok szintézise

Irodalmi előzmények alapján elmondhatjuk, hogy a C-6-os helyzetben savamid funkciós csoport kialakítása az analgetikus hatás növelése szempontjából kiemelt jelentőséggel bír. Első lépésben morfinból (**1**), 14-hidroxi-dihidromorfinból (**30**) kodeinből (**2**), dihidrokodeinből (**14**) kiindulva 6 β -aminoszármazékok (**41**, **47**, **48**, **49**) sztereospecifikus szintézisét valósítottam meg. Ezt a már irodalmi részben ismertetett Mitsunobu reakcióval értem el, illetve 6 β -azido-dihidromorfinból (**50**) kiindulva redukciós eljárással, jó hozammal kaptam az amint (**38**). Mindkét eljárás során béta térállású termékeket kaptam, melyeket hidroklorid sóként könnyen tudtam tisztítani, azonosítani.

A morfin (**1**) illetve 14-hidroxi-dihidromorfin (**30**) Mitsunobu reakciójában első lépésben a C-3-as helyzetű fenolos hidroxilcsoportot védeni kellett acetyl védőcsoporttal. A reakcióval szelektíven a fenolos hidroxilcsoportot acileztem a szekunder hidroxilcsoport jelenlétében. Ezt ecetsav-anhidrid több részletben történő hozzáadásával, vízben, NaHCO₃ bázist felhasználva kiviteleztem. A reakcióelegyet egy óra szobahőmérsékleten történő keverés után feldolgoztam, a 3-*O*-acetyl-morfint (illetve 3-*O*-acetyl-14-hidroxi-dihidromorfint kloroformmal extraháltam.

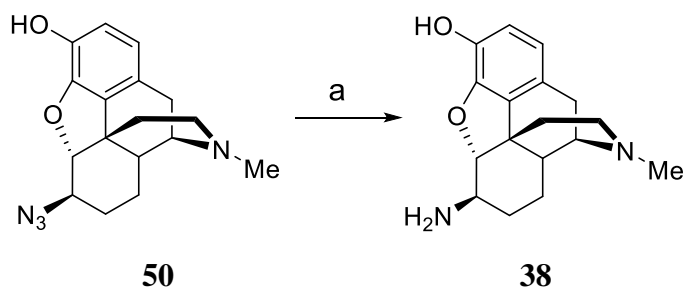
A kodeint (**2**), dihidrokodein (**14**), 3-*O*-acetyl-morfint és 3-*O*-acetyl-14-hidroxi-dihidromorfint először ftálimiddel, dietil-azodikarboxiláttal és trifenilfoszfinnal reagáltattam, benzol vagy toluol oldószerben. A reakcióelegyet egy óra szobahőmérsékleten történő keverés után feldolgoztam. Első lépésben a melléktermékként keletkező trifenilfoszfin-oxidot borkősav hozzáadásával, savas körülmények között éterrel extraháltam. A vizes fázis pH-ját ammónium-hidroxid oldattal pH=9-ig lúgosítottam, és a 6 β -ftalilszármazékokat kloroformmal extraháltam. A terméket 1% sósavas etanolban feloldva a hidroklorid só kristályosodott. A következő lépésben a ftálimido-védőcsoportot távolítottam el, etanolban forralva, hidrazin-monohidrát hozzáadásával két óra után VRK-n teljes konverziót tapasztaltam. A 6 β -amino származékokat (**41**, **47**, **48**, **49**) bázikus körülmények között (pH=9), kloroformmal történő extrakcióval kaptam. Az aminokat (**41**, **47**, **48**, **49**) 1% sósavas etanolban sósavas sóvá alakítottam és így használtam fel további acilezési reakciókban (39. ábra).



39. ábra. 6β-amino-4,5-epoximorfinánok (41, 47, 48, 49) előállítása: a) ftálimid, DIAD, Ph₃P, benzol, 1 óra b) hidrazin-monohidrát, etanol, reflux, 4 óra

4.2. 6β-amino-4,5-epoxidihidromorfin szintézise

A 6β-azido-dihidromorfinból (50) redukcióval könnyen aminovegyület (38) állítható elő. Korábban irodalmi adatok alapján ezt LAH-os redukcióval valósították meg. Mivel az azidovegyület (50) már előzetesen a rendelkezésemre állt, így annak redukcióját Raney-Nikkel katalizátorral, hidrazin hozzáadásával valósítottam meg. A 6β-azido-dihidromorfin (50) redukciójakor melléktermék képződést nem tapasztaltam. A hidrazin a redukció során, mint hidrogén donor vett részt. A redukciós lépést etanol oldószerben végeztem, teljes konverziót két óra szobahőmérsékleten történő kevertetés után kaptam (40. ábra). A katalizátort ezután kiszűrtem, majd a bepárlás után lúgos (pH=9) közegből való extrakcióval kaptam az amin (38) terméket.

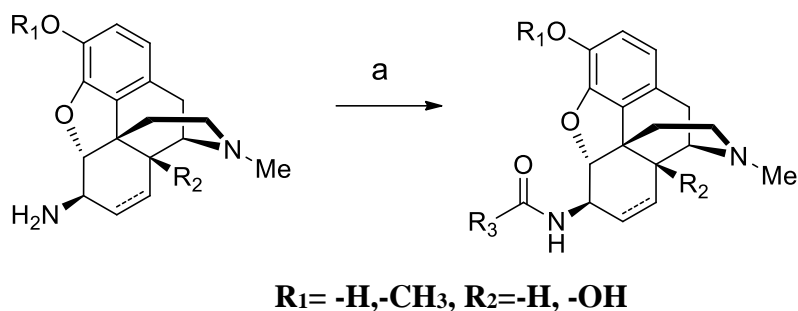


40. ábra. 6β-amino-dihidromorfin (38) előállítása: a) Raney-Nikkel, hidrazin-monohidrát, etanol 2 óra, szobahőmérséklet

4.3. 6 β -acilamino-4,5-epoximorfinánok szintézise

A 6 β -amino származékok (**38**, **41**, **47**, **48**, **49**) acilezése során a savkomponens reakcióképessége a meghatározó. Az acilezés során savkloridokat használtam, míg irodalmi hivatkozások alapján, ha savkomponenssel alakították ki az amid részt, úgy dimetil-amino-piridin kapcsolószert használtak, de ez a tisztítás során további nehézségekhez vezethetett volna. Az acilezések során 6 β -amino-dihidromorfinból (**38**), 6 β -amino-morfinból (**41**), 6 β -amino-kodeinből (**47**), 6 β -amino-dihidrokodeinből (**48**), 6 β -amino-14-hidroxi-dihidromorfinból (**49**), állítottam elő savamidokat (**57a-l**, **58a-j**). Acilező szerként pedig fahéjsavkloridot, és annak szubsztituált (klór, trifluorometil, metoxi, nitro) származékaival illetve nikotinsav- és izonikotinsav kloriddal alakítottam ki a megfelelő 6 β -amidovegyületeket (**57a-l**, **58a-j**) (41. ábra). Az acilezésekhez diklórmétán oldószert használtam, és a reakció során keletkező savat trietil-amin hozzáadásával kötöttem meg. Teljes konverziót négy óra után tapasztaltam. Feldolgozás során, az oldatot bepároltam, és lúgos körülmények között (pH=9) kloroformmal extraháltam az amidokat (**57a-l**, **58a-j**).

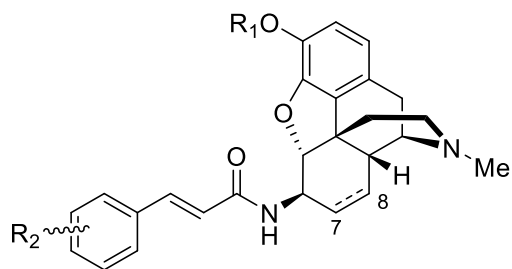
Abban az esetben, ha a reagáltatni kívánt amin C-3-as helyzetben fenolos hidroxilcsoportot tartalmazott, az acilezési lépés során észter melléktermék képződés is tapasztaltam. Ezt az észter mellékterméket a feldolgozás során nátrium-karbonáttal metanolban 16 óra szobahőmérsékleten történő kevertetés mellett hidrolizáltam.



41. ábra: 6 β -acilamido-4,5-epoximorfinánok előállítása: a) savklorid, trietil-amin, diklórmétán, RT, 4 óra

Munkám során kodein (**2**) illetve dihidrokodein (**14**) alapvázat tartalmazó származékokat is előállítottam, melyek analgetikus vizsgálatára nem került sor, ezek elsősorban modellvegyületként a reakciók optimalizálásában és a szerkezetigazolás

során voltak jelentősek. A kapott szerkezeteket a 42. ábra, illetve 8. táblázat foglalja össze.



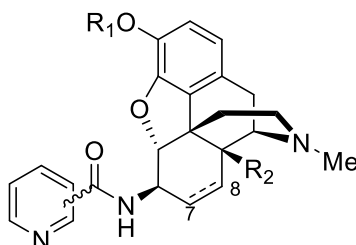
42. ábra. Az előállított fahéjsavamidok (57a-l) általános képlete

8. táblázat. Fahéjsavamidok (57a-l) általános képlete

vegyület	C7-C8 kötés	R ₁	R ₂
57a	kettős	H	H
57b	kettős	H	4-klór
57c	kettős	H	4-trifluormetil
57d	kettős	H	4-metoxi
57e	kettős	H	3-nitro
57f	kettős	Me	H
57g	kettős	Me	4-klór
57h	kettős	Me	4-trifluormetil
57i	kettős	Me	4-metoxi
57j	kettős	Me	3-nitro
57k	egyes	H	H
57l	egyes	Me	H

A NAP (44) az irodalomban egy perifériás MOR-1 antagonistá hatású vegyület. Az általam előállított vegyületek (57a-l, 58a-j) esetében a 17-es helyzetben metil csoport található, így feltételezésünk szerint ezek agonista hatást fejtenek ki a

receptoron. A kapott savamidokat (**58a-j**) a nikotin- illetve izonikotinsav klorid kapcsolásával kaptam meg. A termékek (**58a-j**) általános szerkezetét a 43. ábra illetve, 9. táblázat foglalja össze.



43. ábra. Az előállított piridinkarbonsavamidok (**58a-j**) általános képlete

9. táblázat. Piridinkarbonsavamidok (**58a-j**) általános képlete

vegyület	C7-C8 kötés	R ₁	R ₂	Acilező szer
58a	egyés	H	OH	izonikotinsav-klorid
58b	egyés	H	OH	nikotinsav-klorid
58c	kettős	H	H	izonikotinsav-klorid
58d	kettős	H	H	nikotinsav-klorid
58e	egyés	H	H	izonikotinsav-klorid
58f	egyés	H	H	nikotinsav-klorid
58g	kettős	Me	H	izonikotinsav-klorid
58h	kettős	Me	H	nikotinsav-klorid
58i	egyés	Me	H	izonikotinsav-klorid
58j	egyés	Me	H	nikotinsav-klorid

4.4. Savamidok NMR spektroszkópiai vizsgálata

A fahéjsavamidok (**57a-l**) esetében a 7-8-dihidro és C-7-8 telítetlen származékok vinil protonjainak a jelei közel ugyanabban az értéktartományban jelentkeznek 7,52 ppm illetve 6,28 ppm-nél a csatolási állandók ez esetben ($J_{\text{vinil}} \sim 16$ Hz). Az orto illetve meta protonok mindkét esetben 7,41 ppm illetve 6,85 ppm tartományban vannak, csatolási értékeik pedig ($J_{\text{o,m}} \sim 8$ Hz). A C-5 protonok között sincs jelentős eltérés, 4,6

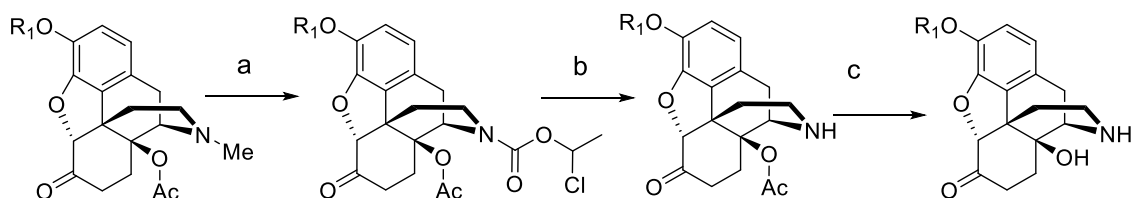
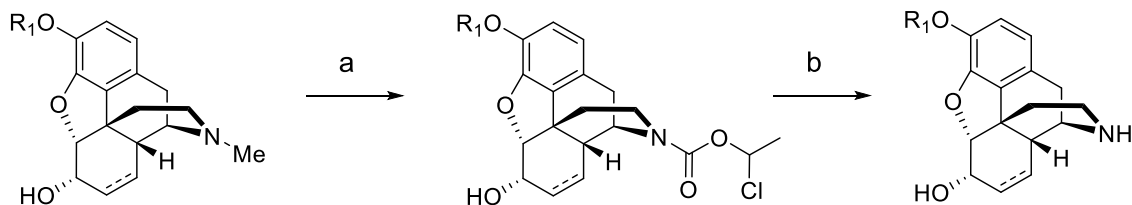
ppm tartományban adnak jelet, a csatolási állandó a 7-8-dihidroszármaréknál ($J \sim 8$ Hz)[158].

A 7-8-dihidroszármarék-izonikotinsavamidjai (**58a**, **58e**, **58i**) esetében a szimmetrikus izonikotinsav aromás orto proton 8,71 ppm a meta helyzetű 7,82 ppm tartományban $J_{o,m}$ ($\sim 4,5$ Hz) csatolási állandóval dublettként jelentkeznek, míg ezek a jellegzetes jelek abban az esetben, ha a savamidok C-7-8 kötése telítetlen (**58c**, **58g**) az orto proton 8,62 ppm-nél a meta 7,57 ppm értéknél és $J_{o,m}$ ($\sim 4,9$ Hz) csatolási állandóval rendelkezik. A C-5 protonok 7-8-dihidroszármarék izonikotinsavamidjainál (**58a**, **58e**, **58i**) 4,60 ppm-nél jelentkeznek $J_{5,6}$ ($\sim 7,8$ Hz), míg a C-7-8 kötés telítetlenségéből adódóan ez az érték 4,77-4,88 ppm tartományba esnek. A 7-8-dihidroszármarék-nikotinsavamidjainál (**58b**, **58f**, **58j**) a para helyzetű dublett protonok 9,01 ppm ($J_{p,m} \sim 1,7$ Hz) tartományban jelentkeznek, míg a kötés telítetlenségéből kifolyólag ez a proton kicsit magasabb tartományban 9,14 ppm-nél jelentkezik. A meta helyzetű dublett protonok a 7-8-dihidroszármarék-nikotinsavamidjainál (**58b**, **58f**, **58j**) 8,7 ppm-nél ($J_{o,p} \sim 4,9$ Hz)-nél míg egyéb esetben ez 8,71 ppm és ($J_{o,p} \sim 4,5$ Hz). Az orto protonok a 7-8-dihidroszármarék-nikotinsavamidjainál (**58b**, **58f**, **58j**) 8,27-7,57 ppm-nél jelentkeznek ($J_{o,m} \sim 7,9$ Hz), míg 7-8-dihidroszármarék-izonikotinsavamidjainál (**58d**, **58h**) 8,14-7,38 ppm-nél ($J_{o,p} \sim 7,8$ Hz)-nél jelentkeznek. A 7-8-dihidroszármarék-nikotinsavamid (**58b**, **58f**, **58j**) C-5 protonjai 4,61 ppm ($J_{5,6} \sim 7,9$ Hz)-nél míg a C-7-8 telítetlen nikotinsavamidoknál (**58d**, **58h**) ez 4,87 ppm-nél jelentkeznek [160].

4.5. Nor-4,5-epoximorfínok szintézise

Norszármarékokat (**24**, **34**, **60**, **61**, **62**) kodeinből (**2**), dihidrokodeinből (**14**) illetve C-3-as helyzetben *O*-acetyl védőcsoportot tartalmazó morfínból, 3,14-di-*O*-acetyl-oximorfónból és 14-*O*-acetyl-oxikodonból kiindulva állítottam elő úgy, hogy először klórhangyasav- α -klóretil-észterrel reagáltattam 1,2-diklóretán oldószerben NaHCO_3 savmegkötőt alkalmazva. 8 óra refluxhőmérséklen történő keverés után VRK-n követve teljes konverziót tapasztaltam. A reakcióelegyből a szervesen sót kiszűrtem, majd a szűrletet bepároltam. Az így kapott karbamát intermediert sósav jelenlétében metanolban négy órát forralva hidrolizáltam. Ekkor a norszármarék (**24**, **34**, **60**, **61**, **62**) sóit kaptam, amiből lúgos közegben a bázist extraháltam (Esetenként a norvegyület

(**24**, **34**, **60**, **61**, **62**) tisztítása megoldható sósavas sóképzéssel etanolban, amiből jól kristályosodnak). A szintézissémát a 44. ábra foglalja össze.



44. ábra. Norvegyületek (**24**, **34**, **60**, **61**, **62**) előállítása: a) klórhangyasav- α -klóretilészter, $NaHCO_3$, 1,2-diklóretán, $84^\circ C$, 8 óra, b) kat. HCl , metanol, $64^\circ C$, 4 óra

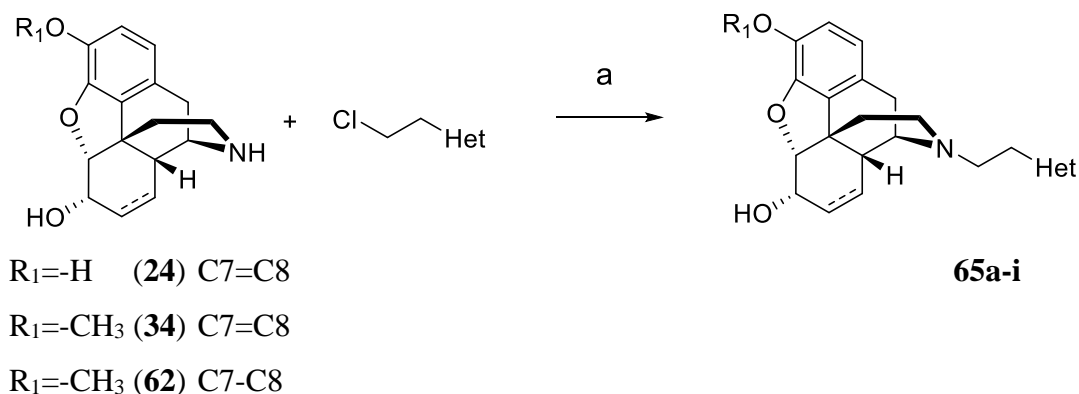
A 14-*O*-acetil-oxikodon illetve a 3,14-di-*O*-acetil-oximorfon *N*-demetilizését a fentiek alapján végeztem el, viszont a reakcióban a 14-*O*-acetil-noroximorfon sósavas sója illetve a 14-*O*-acetil-noroxikodon sósavas sója képződik. Ezekből a bázist nem célszerű előállítani az *O-N* acil vándorlás miatt, ezért az acetil csoportokat 10%-os sósavval történő hidrolízissel távolítottam el. A reakcióban a norvegyületek (**60**, **61**) sósavas sói kristályosan kiválnak az oldatból.

4.6. *N*-etil-heterociklusos-4,5-epoximorfinánok szintézise

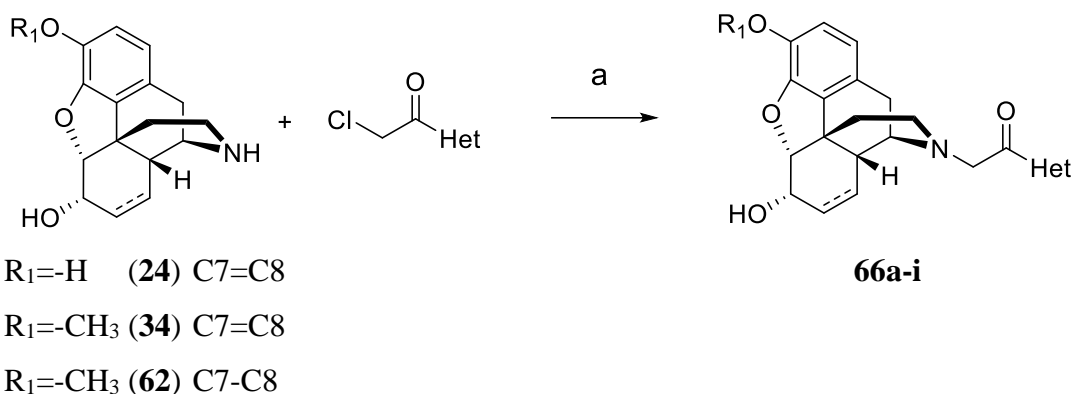
Az analgetikus hatás, illetve az agonista-antagonista jelleget nagymértékben befolyásolja a 17-es helyzetű tercier nitrogén szubsztituensei. Irodalmi eredmények alapján[150-153] a benzomorfinok és petidinek (**17**) esetében a nitrogéneken lévő szubsztituensek megváltoztatásával jelentősen megváltozhat a receptoron való kötődés és az ezt kiváltó biológiai válaszok.

Az általam előállított vegyületek (**65a-i**, **66a-i**, **67a-f**, **68a-f**) tervezésekor változtattam a nitrogéneken szubsztituált vegyületekben az összekötő lánc hosszát, a savkloriddal való kapcsolással az elektronikus/sztérikus kölcsönhatásokat.

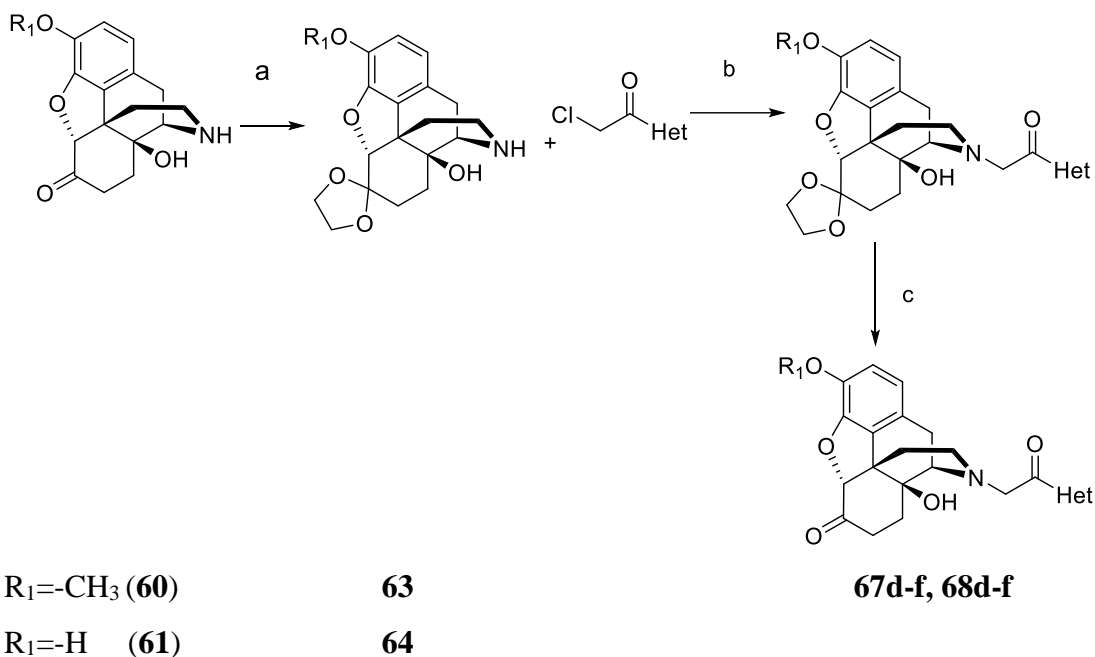
A nitrogéneken szubsztituált származékok (**65a-i**, **66a-i**, **67a-f**, **68a-f**) képzésekor dimetil-formamid oldószert használtam, mivel a norszámazékok (**24**, **34**, **60**, **61**, **62**) egy része rosszul oldódik egyéb szerves oldószerekben. A megfelelő norszámazékhoz (**24**, **34**, **60**, **61**, **62**) hozzáadtam az β -klór-etil-heterociklust tartalmazó vegyületet, illetve a Na_2CO_3 bázist és 70°C -on kevertetem 10 órán át. A reakció kivitelezéskor β -klóretil-4-morfolino-hidrokloriddal, β -klóretil-piperidino-hidrokloriddal és β -klóretil-pirrolidino-hidrokloriddal végeztem kapcsolási reakciókat. A reakciót a 45. és 46. ábrán foglaltam össze. Ezekben a reakciókban egy újabb bázikus tercier nitrogén bevezetése vált lehetővé. Itt jónéhány vegyület (**65a-i**, **67a-c**, **68a-c**) az irodalomban korábban leírt morfolino-petidin (**54**) analógja, így várhatóan hatásos lesz.



45. ábra. *N*-alkilezési reakció: a) Na_2CO_3 , DMF, 70°C , 10 óra

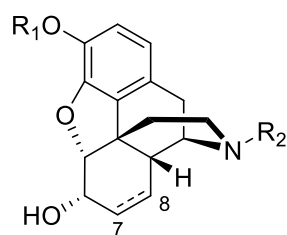


47. ábra. N-alkilezési reakciók: a) Na₂CO₃, DMF, 70° C, 10 óra



48. ábra. N-alkilezési reakciók: a) *p*-toluolszulfonsav, etilén-glikol, benzol, reflux 3 óra, b) Na₂CO₃, DMF, 70° C, 10 óra, c) 10% HCl 16 óra, metanol

A kapott 17-*N*-alkil származékok (**66a-i**, **67d-f**, **68d-f**) általános képletét az 49. ábrán, illetve a 11,12. táblázatokban mutatom be. Előállításukkor mind normorfinből (**24**), norkodeinből (**34**), noroxikodonból (**60**), noroximorfonból (**61**) illetve dihidronorkodeinből (**62**) képeztem származékokat. A későbbi biológiai vizsgálatok során a morfin alapvázatot tartalmazó származékokat szeretnénk volna megvizsgálni.



49. ábra. A 17-es helyzetben szubsztituált származékok (65a-i, 66a-i) általános képlete

10.táblázat. Nitrogénen alkilezett β -etil-heterociklusos származékok (65a-i) általános képlete

vegyület	C7-C8 kötés	R ₁	R ₂
65a	kettős	Me	β -etil-morfolin
65b	kettős	Me	β -etil-piperidin
65c	kettős	Me	β -etil-pirrolidin
65d	egyes	Me	β -etil-morfolin
65e	egyes	Me	β -etil-piperidin
65f	egyes	Me	β -etil-pirrolidin
65g	kettős	H	β -etil-morfolin
65h	kettős	H	β -etil-piperidin
65i	kettős	H	β -etil-pirrolidin

11. táblázat. Nitrogénen alkilezett heterociklusos-acetamid származékok (66a-i) általános képlete

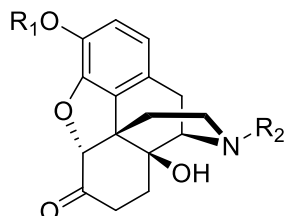
vegyület	C7-C8 kötés	R ₁	R ₂
66a	kettős	Me	2-(morfolin-4-il)-etán-2-on
66b	kettős	Me	2-(piperidin-1-il)-etán-2-on
66c	kettős	Me	2-(pirrolidin-1-il)-etán-2-on
66d	egyes	Me	2-(morfolin-4-il)-etán-2-on
66e	egyes	Me	2-(piperidin-1-il)-etán-2-on
66f	egyes	Me	2-(pirrolidin-1-il)-etán-2-on
66g	kettős	H	2-(morfolin-4-il)-etán-2-on
66h	kettős	H	2-(piperidin-1-il)-etán-2-on
66i	kettős	H	2-(pirrolidin-1-il)-etán-2-on

A noroxikodon (**67a-f**) és a noroximorfon (**68a-f**) származékok előállításakor, védőcsoport használatára volt szükség. Az etilén-ketál védőcsoport ketonok védelmére gyakran alkalmazott védőcsoport. A keletkező 1,3-dioxolán vegyület elsősorban bázikus közegben stabil, míg savas közegben könnyen hidrolizál és a ketocsoport regenerálódik. Doktori munkám során az etilén-ketál védőcsoport alkalmazása azért volt indokolt, mert a norvegyületekből (**60**, **61**) képzett ketálok (**63**, **64**) oldhatósága jobb, ezért a kapcsolási reakciók termelési értékei javultak, illetve könnyebben kristályosíthatóak, így tisztításuk is hatékonyabb.

A norvegyületeket (**60**, **61**) etilén-glikollal reagáltattam, *p*-toluolszulfonsav katalizátort használva, benzol vagy toluol oldószerben. A reakció során vízleválasztó feltétet használtam, így a keletkező víz eltávolításával toltam el az egyensúlyi reakciót a termékképződés irányába. Az *N*-alkilezési reakció után a ketál védőcsoport eltávolítását 10% sósav jelenlétében, metanolban 16 óra alatt végeztem. A szintézis sematikus ábrázolását a 48.ábrán szemléltetem.

A noroxikodon (**67a-f**) és noroximorfon (**68a-f**) származékok képzésekor a vegyületek analgetikus hatása tovább növekedhet. Ezt tovább növelhető a C-7-8 kötés telítésével, az oxo-csoport és a C-14-es helyzetű hidroxilcsoport jelenlétével. A nitrogénen történő szubsztitúcióval etil- illetve acetyl-heterociklusos vegyületeket

kapcsoltam, melyek agonista/antagonista, receptorkötődési, és analgetikus hatását a későbbiekben szeretnénk megvizsgálni.



50. ábra. A 17-es helyzetben szubsztituált noroxikodon (67a-f) és noroximorfon (68a-f), származékok általános szerkezete

12. táblázat. Nitrogénen alkilezett származékok általános képlete

vegyület	R ₁	R ₂
67a	Me	β-etil-morfolin
67b	Me	β-etil-piperidin
67c	Me	β-etil-pirrolidin
67d	Me	2-(morfolin-4-il)-etán-2-on
67e	Me	2-(piperidin-1-il)-etán-2-on
67f	Me	2-(pirrolidin-1-il)-etán-2-on
68a	H	β-etil-morfolin
68b	H	β-etil-piperidin
68c	H	β-etil-pirrolidin
68d	H	2-(morfolin-4-il)-etán-2-on
68e	H	2-(piperidin-1-il)-etán-2-on
68f	H	2-(pirrolidin-1-il)-etán-2-on

4.8. 3-O-acetil-morfin szintézise

Morfin hidrokloridot (**1**) (0,9 g, 2,8 mmol) feloldottam vízben (100 ml) illetve NaHCO₃ (15 g) bázis mellett óvatosan hozzácepegtettem az ecetsavanhidridet (4x1,5 ml) 10 perces időintervallumokban. A reakcióelegyet 30 perces kevertetés után feldolgoztam, úgy, hogy kloroformmal (3x 15 ml) extraháltam a terméket, majd az egyesített szerves

fázisokat telített sóoldattal mostam (15 ml), majd Mg_2SO_4 -en szárítottam, szűrtem és bepároltam. Termelés: 98%, 0,89 g, 2,74 mmol (sárga olaj).

4.9. Általános előírat 6 β -amino-4,5-epoximorfinánok szintézisére

A következő általános recept alapján készítettem a 6 β -amino-kodeint (**47**), a 6 β -aminodihidrokodeint (**48**), illetve a 6 β -amino-14-hidroxi-dihidromorfint (**49**) és 6 β -aminomorfint (**41**) is. Utóbbi két esetben 3-*O*-acetil-morfinból és 3-*O*-acetil-14-hidroxi-dihidromorfinból indultam ki.

A kodeint (**2**) (1,05 g, 3,51 mmol) feloldottam benzolban vagy toluolban (25 ml) és hozzáadtam Ph_3P -t (1,84 g, 7,03 mmol, 2,0 ekv.) és ftálimidet (1,3 g, 7,03, 2,0 ekv.). Az így kapott elegyhez óvatosan adagoltam a diizopropil-azodikarboxilátot (1,2 ml, 6,09 mmol, 1,74 ekv.). Egy óra után a sárga oldatot bepároltam, vizet (35 ml) és borkősavat (7 g) adtam hozzá, majd pH=3-ra állítottam, és dietil éterrel (3x 20 ml) extraháltam a mellékterméket. A ftálimidoszármazékot az oldat lúgosítása (pH=9) után kloroformmal (3x 20 ml) történő extrahálás, telített sóoldattal (15 ml) való mosás, szárítás, és szűrést követően sósavas sóként izoláltam. Termelés: 80-90% (fehér kristály).

A kapott ftálimido sót (1,39 g, 3,05 mmol) feloldottam etanolban (25 ml), és hidrazin-monohidrátot (0,6 ml) adtam hozzá, ezt követően 2 órán át kevertetem reflux hőmérsékleten. A reakcióelegyet lehűtöttem, majd 20%-os ecetsavat (35 ml) adtam hozzá, majd a keletkező csapadékot kiszűrtem. A kapott termék pH-ját 10%-os ammónia oldattal pH=9-re állítottam, majd a végterméket (**41, 47, 48, 49**) kloroformmal (3x20 ml) extraháltam, az egyesített szerves fázisokat tömény sóoldattal mostam (15 ml), majd Mg_2SO_4 -on szárítottam. Szűrés és bepárlás után megkaptam a végterméket (**41, 47, 48, 49**), melyet hidroklorid sóként izoláltam. Termelés: 74-96% (fehér kristály).

4.10. 6 β -amino-4,5-epoxidihidromorfin szintézise

A 6 β -amino-4,5-epoxidihidromorfin (**38**) szintézisekor a 6 β -azido-dihidromorfinból (**50**) indultam ki, mivel ez a kiinduló anyag korábbi munkákból kutatócsoportunkban rendelkezésre állt.

A 6 β -azido-dihidromorfint (**50**) (255 mg, 0,72 mmol) feloldottam etanolban (5 ml), és hozzáadtam Raney-Nikkel (95 mg) katalizátort, illetve óvatosan cseppenként a 98%-os hidrazin-monohidrátot (0,6 ml). A reakcióelegyet 2 órán át kevertetem szobahőmérsékleten, majd a katalizátort celliten kiszűrtem, mostam etanollal (5ml), és vákuumban az oldószert bepároltam. A kapott olajszerű termék pH-ját 10%-os ammónia oldattal pH=9-re állítottam, majd az amint (**38**) kloroformmal (3x10ml) extraháltam, az egyesített szerves fázisokat telített sóoldattal (15 ml) mostam, Mg₂SO₄-on szárítottam, szűrtem és bepároltam. Termelés: 98%, 0,20 g, 0,71 mmol (fehér kristály), **op.** 263-265 °C. Irodalmi olvadáspont 265-267 °C [138]

4.11. Általános előírat savkloridok szintézisére

A megfelelő karbonsav származékot (10 mmol, 1 ekv.) feloldottam diklórmetánban (20 ml), és hozzáadtam tionil-kloridot (30 mmol, 4,13 ml, 3 ekv.). A reakcióelegyet refluxhőmérsékleten kevertettem 2 órán át. A reakcióidő letelte után, az oldatot bepároltam, és tisztítás nélkül felhasználtam az acilezési reakcióhoz. Termelés 80-98% (sárgás-fehér kristály).

4.12. Általános előírat 6 β -acilamino-4,5-epoximorfinánok szintézisére

A 6.2 illetve 6.3 pontban kapott β -amint (**38**, **41**, **47**, **48**, **49**) (1,0 ekv.) és a trietil-amin (0,4 ml) bázist, feloldottam diklórmetánban (10 ml), és óvatosan adagoltam hozzá az előbbieken előállított savkloridot (1,2 ekv.). Az így kapott oldatot 2 órán keresztül kevertetem szobahőmérsékleten, teljes konverzió után (VRK-n követve), az oldószert bepároltam, majd az olajos anyaghoz vizet (10 ml) adtam, és pH=9-re állítva 10 %-os ammónia oldattal. A terméket (**57a-l**, **58a-j**) kloroformmal (3x10 ml) extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat telített sóoldattal (10 ml) mostam, Mg₂SO₄-on szárítottam, szűrtem és bepároltam. A kapott nyersterméket (**57a-l**, **58a-j**) kromatográfiás oszlopon tisztítottam kloroform: metanol gradiens elúciót alkalmazva. Termelés: 20-60% (fehér kristály)

N-(6-Dezoximorfin-6 β -il) fahéjsav-amid (**57a**, C₂₆H₂₆N₂O₃)

Az (**57a**) számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 21%. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ =7,61 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,50 (m, 3H), 5,78 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,59

(d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 2,51 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta=166,05, 144,56, 141,63, 138,96, 134,49, 131,89, 129,78, 129,55, 128,75, 127,90, 124,85, 120,02, 119,45, 117,36, 92,70, 59,27, 50,16, 47,17, 43,70, 42,66, 39,28, 34,92, 20,34$. amorf anyag. MS: számított: 415,5041, mért: HR-MS [$\text{M} + \text{H}^+$] 415,2031.

***N*-(6-Dezoximorfin-6 β -il) 4-klór-fahéjsav-amid (57b, $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$)**

Az (57b) számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 38%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta=7,56$ (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,89 – 5,82 (m, 1H), 5,64 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 4H), 4,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,71 (d, $J = 9,5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta=166,32, 144,39, 139,62, 139,26, 135,29, 133,22, 129,75, 128,96, 128,81, 128,79, 128,68, 128,61, 122,77, 120,70, 119,40, 117,47, 92,20, 59,64, 49,51, 47,11, 42,91, 41,32, 37,63, 33,54, 22,45, 20,71$. amorf anyag MS: számított: 449,9492, mért: HR-MS [$\text{M} + \text{H}^+$] 449,1630.

***N*-(6-Dezoximorfin-6 β -il) 4-trifluorometil-fahéjsav-amid (57c, $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$)**

Az (57c) számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 39%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta=7,59$ (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,79 (dd, $J = 6,4, 3,0$ Hz, 1H), 5,60 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,58 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H) 2,54 (s, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta=165,70, 144,87, 139,97, 139,29, 138,24, 131,82, 131,58, 131,37, 129,66, 129,05, 128,18, 125,93, 124,81, 123,07, 119,79, 117,84, 92,86, 59,73, 50,42, 47,51, 43,90, 42,76, 39,31, 34,97, 20,73$. amorf anyag MS: számított: 483,5021, mért: HR-MS [$\text{M} + \text{H}^+$] 483,1873.

***N*-(6-Dezoximorfin-6 β -il) 4-metoxi-fahéjsav-amid (57d, $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$)**

Az (57d) számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 41%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta= 7,51$ (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,53 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,55

(t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,48 (s, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta=166,67$, 161,00, 144,99, 141,20, 139,49, 131,65, 129,91, 129,67, 129,16, 127,59, 124,88, 119,58, 118,21, 117,80, 114,30, 92,89, 59,45, 55,46, 50,34, 47,40, 43,90, 42,71, 39,27, 35,01, 20,72., amorf anyag, MS: számított: 445,5301, mért: HR-MS [$\text{M}^+ \text{H}^+$] 445,2138.

***N*-(6-Dezoximorfin-6 β -il) 3-nitro-fahéjsav-amid (57e, $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$)**

Az (57e) számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 21%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta=8,38$ (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J = 8,2$, 1,4 Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,81 – 5,74 (m, 1H), 5,64 (dd, $J = 9,8$, 1,6 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,40 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta=163,90$, 148,02, 144,22, 138,65, 136,65, 136,23, 133,64, 129,90, 129,70, 128,05, 124,63, 123,18, 120,89, 118,50, 116,41, 91,86, 58,43, 48,93, 46,42, 43,32, 42,37, 35,16, 28,91, 19,76. amorf anyag MS: számított: 460,5017, mért: HR-MS [$\text{M}^+ \text{H}^+$] 460,1857.

***N*-(6-Dezoxi-3-*O*-metil-morfin-6 β -il) fahéjsav-amid (57f, $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$)**

Az (57f) számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 32%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta=7,62$ (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 3H), 6,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,88 (ddd, $J = 9,1$, 5,9, 3,0 Hz, 1H), 5,59 (dd, $J = 9,8$, 1,5 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,61 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta=165,64$, 146,06, 142,43, 141,26, 134,80, 131,62, 130,07, 129,61, 129,48, 129,25, 128,75, 128,67, 127,80, 127,72, 126,00, 120,45, 119,01, 114,04, 92,51, 77,29, 77,07, 76,86, 59,18, 58,15, 56,71, 49,54, 46,93, 43,72, 42,47, 39,20, 35,06, 20,58, 18,42. amorf anyag MS: számított: 429,5307, mért: HR-MS [$\text{M}^+ \text{H}^+$] 429,2176.

***N*-(6-Dezoxi-3-*O*-metil-morfin-6 β -il) 4-klór-fahéjsav-amid (57g, $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3$)**

Az (57g) számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 32%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,56$ (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 8,2$ Hz,

1H), 6,39 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,85 (ddd, $J = 9,1, 5,8, 3,0$ Hz, 1H), 5,62 (dd, $J = 9,7, 1,1$ Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,56 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). **^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3):** $\delta=165,48, 146,14, 142,45, 140,18, 135,66, 133,42, 132,72, 130,49, 129,21, 129,14, 127,00, 121,05, 119,11, 113,94, 92,63, 59,25, 56,84, 50,07, 47,11, 44,14, 43,12, 40,27, 35,96, 20,42, 18,61$. amorf anyag **MS:** számított: 463,9758,mért: **HR-MS $[\text{M} + \text{H}^+]$** 463,1782.

***N*-(6-Dezoxi-3-*O*-metil-morfin-6 β -il) 4-triflourmetil-fahéjsav-amid**

(57h, $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$)

Az (57h) számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 50%. **^1H NMR (600 MHz, CDCl_3)** $\delta=7,67$ (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,61 (s, 4H), 6,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,97 (m, 1H), 5,58 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,81 (s, 3H). **^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3):** $\delta=165,27, 146,27, 143,18, 139,80, 138,48, 130,49, 130,02, 129,36, 128,21, 125,97, 125,95, 124,25, 123,23, 119,51, 114,77, 92,38, 60,33, 56,96, 49,65, 47,74, 43,41, 42,28, 38,48, 34,20, 21,33$. amorf anyag. **MS:** számított: 497,5287,mért: **HR-MS $[\text{M} + \text{H}^+]$** 497,2058.

***N*-(6-Dezoxi-3-*O*-metil-morfin-6 β -il) 4-metoxi-fahéjsav-amid (57i, $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$)**

Az (57i) számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 50%. **^1H NMR (600 MHz, CDCl_3)** $\delta= 7,58$ (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,62 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,44 (s, 3H). **^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3):** $\delta=165,90, 160,88, 146,05, 142,26, 141,01, 132,37, 130,36, 129,36, 129,27, 127,44, 126,78, 118,85, 117,83, 114,22, 113,86, 92,49, 59,09, 58,23, 56,73, 55,31, 49,75, 46,94, 43,94, 42,93, 40,07, 35,77, 20,28, 18,42$., amorf anyag **MS:** számított: 459,5567,mért: **HR-MS $[\text{M} + \text{H}^+]$** 459,2280.

***N*-(6-Dezoxi-3-*O*-metil-morfin-6 β -il) 3-nitro-fahéjsav amid (57j, $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$)**

Az (57j) számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 44%. **^1H NMR (600 MHz, CDCl_3)** $\delta=8,36$ (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz,

1H), 7,77 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,67 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,59 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). **¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃):** $\delta=164,72, 148,87, 146,23, 142,64, 139,08, 136,76, 134,14, 132,81, 130,34, 130,15, 129,27, 126,71, 124,27, 123,48, 121,97, 119,24, 114,14, 92,45, 59,48, 56,95, 50,23, 47,25, 44,14, 43,14, 40,28, 35,92, 20,59$. amorf anyag. **MS:** számított: 474,5283, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 474,2026.

***N*-(6-Dezoxi-7,8-dihidromorfin-6 β -il) fahéjsav-amid (57k, C₂₆H₂₈N₂O₃)**

Az (57k) számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 32%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)** $\delta=7,53$ (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,56 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,96 (ddd, $J = 12,7, 7,7, 4,9$ Hz, 1H), 3,24 – 3,20 (m, 1H), 2,83 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,66 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J = 11,6, 4,7$ Hz, 1H), 2,43 (s, 2H), 2,33 (td, $J = 12,4, 5,0$ Hz, 1H), 2,27 – 2,17 (m, 1H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,76 – 1,70 (m, 1H), 1,65 (dt, $J = 13,5, 3,3$ Hz, 1H), 1,58 (td, $J = 13,2, 3,3$ Hz, 1H), 1,46 (dd, $J = 12,3, 3,0$ Hz, 1H). **¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):** $\delta=165,71, 142,94, 140,91, 137,19, 134,20, 129,29, 129,00, 127,78, 119,27, 117,48, 98,26, 91,42, 59,47, 52,30, 47,06, 43,08, 34,62, 31,65, 28,90, 23,94, 20,39$., amorf anyag **MS:** számított: 417,2178, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 417,3814.

***N*-(6-Dezoxi-3-*O*-metil-7,8-dihidromorfin-6 β -il) fahéjsav-amid (57l, C₂₇H₃₀N₂O₃)**

Az (57l) számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 37%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)** $\delta=7,57$ (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,46 (m, 3H), 5,74 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 2,47 (s, 3H). **¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):** $\delta=166,99, 146,97, 142,24, 141,20, 135,34, 132,09, 129,77, 128,99, 128,41, 127,55, 119,20, 118,46, 113,26, 93,32, 57,41, 56,64, 47,31, 46,34, 45,98, 44,42, 42,77, 34,34, 26,36, 25,01, 24,77$., amorf anyag. **MS:** számított: 431,2334, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 431,2418.

N*-(6-Dezoxi-14 β -hidroxi-7,8-dihidromorfin-6 β -il) izonikotinsav-amid*(58a, C₂₃H₂₅N₃O₄)**

Az **(58a)** számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 80% ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD): δ = 8,71 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,63 – 6,61 (m, 1H), 4,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 12,7, 7,7, 4,9 Hz, 1H), 3,23 – 3,18 (m, 1H), 2,84 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,49 (dd, J = 11,6, 4,7 Hz, 1H), 2,41 (s, 2H), 2,30 (td, J = 12,4, 5,0 Hz, 1H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,73 – 1,67 (m, 1H), 1,62 (dt, J = 13,5, 3,3 Hz, 1H), 1,55 (td, J = 13,2, 3,3 Hz, 1H), 1,44 (dd, J = 12,3, 3,0 Hz, 1H), 1,30 (s, 1H). ¹³C (151 MHz, CD₃OD): δ = 166,20, 149,20, 142,79, 141,91, 140,49, 131,31, 123,80, 121,81, 119,28, 116,83, 91,43, 70,46, 64,84, 62,40, 52,34, 45,85, 41,44, 29,95, 23,86, 21,09, 9,06. **op**: 233-235 °C **MS**: számított: 408,4702 mért: **HR-MS** [M+ H⁺]408,1934.

N*-(6-Dezoxi-14 β -hidroxi-7,8-dihidromorfin-6 β -il) nikotinsav-amid (58b,*C₂₃H₂₅N₃O₄)**

Az **58b** számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 86% ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD): δ = 9,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,30 – 8,25 (m, 1H), 7,56 (ddd, J = 8,0, 4,9, 0,7 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,92 (ddd, J = 12,7, 7,8, 4,9 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,69 (dd, J = 18,5, 5,5 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,45 (s, 4H), 2,32 (td, J = 12,3, 4,8 Hz, 1H), 2,26 – 2,20 (m, 1H), 2,02 – 1,94 (m, 2H), 1,74 – 1,69 (m, 1H), 1,63 (dt, J = 13,2, 3,2 Hz, 1H), 1,56 (td, J = 13,3, 3,2 Hz, 2H), 1,48 – 1,43 (m, 1H), 1,30 (s, 1H), 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 2H). ¹³C (151 MHz, CD₃OD): δ = 167,31, 151,17, 147,53, 142,47, 140,22, 135,19, 131,07, 123,79, 120,39, 118,73, 117,38, 110,34, 91,12, 71,01, 67,14, 53,45, 52,03, 47,84, 45,85, 29,71, 28,05, 23,86, 21,33. **op**: 199-202 °C **MS**: számított: 408,4702 mért: **HR-MS** [M+ H⁺]408,1520.

***N*-(6-Dezoximorfin-6 β -il) izonikotinsav-amid (58c, C₂₃H₂₃N₃O₃)**

Az **(58c)** számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 87%, ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD): δ = 8,62 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,57 (d,

$J = 4,9$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,65 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,37 (s, 1H, **H-9**), 3,09 (s, 1H), 3,01 (d, $J = 18,4$ Hz, 1H), 2,60 (dd, $J = 14,7, 7,8$ Hz, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,33 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,72 (d, $J = 12,1$ Hz, 0H), 1,37 – 1,19 (m, 1H), 1,04 (dd, $J = 18,9, 11,8$ Hz, 1H). ^{13}C (**151 MHz, CD₃OD**): $\delta = 165,97, 149,43, 143,90, 142,22, 140,49, 128,78, 128,54, 125,46, 121,82, 121,01, 119,67, 117,61, 91,43, 75,21, 51,22, 46,17, 42,27, 32,48, 30,26, 24,96, 17,13$., **op**: 160-162 °C **MS**: számított: 390,4549, mért: **HR-MS [M+ H⁺]**390,1800.

***N*-(6-Dezoximorfin-6 β -il) nikotinsav-amid (58d, C₂₃H₂₃N₃O₃)**

Az (**58d**) számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 80% $^1\text{H-NMR}$ (**600 MHz, CDCl₃**): $\delta = 9,14$ (s, 1H), 8,71 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,8, 4,9$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,82 – 5,75 (m, 1H), 5,69 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,53 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,23 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 3,03 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 14,2, 7,1$ Hz, 1H), 2,64 (dd, $J = 12,0, 4,1$ Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,39 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 2,36 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,12 (td, $J = 12,5, 4,8$ Hz, 1H), 1,79 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H). ^{13}C (**151 MHz, CDCl₃**): $\delta = 165,34, 151,96, 147,77, 143,89, 138,83, 135,50, 132,70, 129,65, 129,57, 127,98, 125,45, 124,03, 119,60, 117,39, 92,78, 58,99, 51,79, 47,04, 45,85, 44,51, 43,09, 35,26, 20,45$., **op**: 127-129 °C **MS**: számított: 390,4549, mért: **HR-MS [M+ H⁺]**390,1825.

***N*-(6-Dezoxi-7,8-dihidromorfin-6 β -il) izonikotinsav-amid (58e, C₂₃H₂₅N₃O₃)**

Az (**58e**) számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 88%. $^1\text{H-NMR}$ (**600 MHz, CD₃OD**): $\delta = 8,71$ (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,79 (ddd, $J = 12,6, 7,9, 4,5$ Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,07 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 2,88 (dd, $J = 14,3, 7,2$ Hz, 1H), 2,57 (dd, $J = 12,2, 4,1$ Hz, 1H), 2,48 (dd, $J = 18,5, 5,5$ Hz, 1H), 2,43 (s, 2H), 2,24 (ddt, $J = 11,8, 7,6, 3,9$ Hz, 1H), 1,94 – 1,89 (m, 1H), 1,89 – 1,84 (m, 1H), 1,72 – 1,68 (m, 1H), 1,64 (dd, $J = 13,2, 2,8$ Hz, 1H), 1,49 – 1,44 (m, 1H), 1,16 – 1,12 (m, 1H). ^{13}C (**151 MHz, CD₃OD**): $\delta = 165,97, 149,43, 142,79, 141,67, 140,80, 129,33, 124,59, 121,26, 119,05, 117,38, 91,98, 71,02, 59,86, 52,02, 46,17,$

43,08, 41,98, 34,46, 28,29, 23,86, 19,66., **op:** 196-198 °C **MS:** számított: 392,4708, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 392,1983.

***N*-(6-Dezoxi-7,8-dihidromorfin-6β-il) nikotinsav-amid (58f, C₂₃H₂₅N₃O₃)**

Az (58f) számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 74%. **¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD):** δ= 9,01 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,9, 5,0 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,83 – 3,77 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,07 (d, *J* = 18,4 Hz, 1H), 2,60 – 2,55 (m, 1H), 2,49 (dd, *J* = 18,3, 5,3 Hz, 1H), 2,44 (s, 2H), 2,25 (dd, *J* = 12,0, 7,8 Hz, 2H), 1,70 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,65 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 1,50 – 1,43 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H). **¹³C (151 MHz, CD₃OD):** δ= 166,22, 151,41, 147,54, 142,79, 140,81, 135,50, 131,08, 129,09, 124,58, 123,48, 118,73, 116,83, 91,67, 67,38, 59,55, 52,34, 45,86, 42,85, 41,74, 34,70, 27,74, 24,10, 19,90. **op:** 181-184 °C **MS:** számított: 392,4708, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 392,1977.

***N*-(6-Dezoxi-3-O-metil-morfin-6β-il) izonikotinsav-amid (58g, C₂₄H₂₅N₃O₃)**

Az (58g) számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő.. Termelés: 89%. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ= 8,72 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,92 – 5,87 (m, 1H), 5,70 (dd, *J* = 9,7, 1,7 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,61 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,37 (dd, *J* = 5,6, 3,2 Hz, 1H), 3,06 (d, *J* = 18,2 Hz, 1H), 2,58 (dt, *J* = 14,8, 7,4 Hz, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,39 – 2,36 (m, 1H), 2,35 – 2,32 (m, 1H), 2,05 (td, *J* = 12,5, 5,0 Hz, 1H), 1,83 (dt, *J* = 13,2, 6,6 Hz, 1H). **¹³C (151 MHz, CDCl₃):** δ=165,11, 150,30, 146,11, 141,92, 141,16, 133,29, 130,44, 127,99, 126,56, 120,71, 118,49, 114,30, 92,23, 59,31, 56,77, 50,36, 46,73, 46,02, 43,94, 43,03, 40,55, 39,77, 35,56, 19,65., **op:** 98-101 °C **MS:** számított: 404,4815, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 404,1585.

***N*-(6-Dezoxi-3-O-metil-morfin-6β-il) nikotinsav-amid (58h, C₂₄H₂₅N₃O₃)**

Az (58h) számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 92%. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ= 8,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,71 (dd,

$J = 10,7, 4,5$ Hz, 1H), 8,13 – 8,08 (m, 1H), 7,37 (dt, $J = 13,9, 7,0$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,91 (ddd, $J = 9,2, 5,7, 3,1$ Hz, 1H), 5,70 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,62 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,35 (dd, $J = 5,4, 3,3$ Hz, 1H), 3,06 (d, $J = 18,3$ Hz, 2H), 2,55 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (dd, $J = 8,5, 4,3$ Hz, 1H), 2,32 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,04 (td, $J = 12,4, 5,0$ Hz, 1H), 1,86 – 1,82 (m, 1H). ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): $\delta=165,18, 152,33, 147,77, 145,88, 142,21, 134,88, 133,35, 130,23, 129,74, 128,57, 127,08, 123,50, 118,93, 113,53, 92,12, 58,91, 56,72, 50,27, 46,80, 43,88, 42,94, 40,55, 36,11, 19,91$., **op**: 107-110 °C **MS**: számított: 404,4815, mért: **HR-MS** [$\text{M} + \text{H}^+$] 404,1994.

***N*-(6-Dezoxi-3-*O*-metil-7,8-dihidromorfin-6 β -il)izonikotinsav-amid**

(58i, $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$)

Az **(58i)** számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 84%, $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta= 8,71$ (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 0H), 6,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,76 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,13 (s, 1H), 3,03 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,26 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,18 (t, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,03 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 1,89 (dt, $J = 12,2, 6,2$ Hz, 1H), 1,71 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 1,60 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 1,13 (q, $J = 12,6$ Hz, 1H). ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): $\delta=165,91, 150,12, 149,24, 143,87, 141,75, 129,91, 129,08, 120,60, 119,31, 114,14, 92,51, 67,59, 59,70, 56,99, 53,45, 47,45, 42,67, 35,61, 28,53, 24,17, 20,40, 16,70$., **op**: 96-98 °C **MS**: számított: 406,4974, mért: **HR-MS** [$\text{M} + \text{H}^+$]406,2130.

***N*-(6-Dezoxi-3-*O*-metil-7,8-dihidromorfin-6 β -il) nikotinsav-amid (58j, $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$)**

Az **(58j)** számú vegyületet a 4.12 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 86%, $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta= 9,00$ (s, 1H), 8,72 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 7,8, 4,9$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (dt, $J = 8,0, 4,5$ Hz, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,03 (d, $J = 18,4$ Hz, 1H), 2,61 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,36 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,97 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 1,76 – 1,72 (m, 2H), 1,62 (dd, $J = 13,2, 2,7$ Hz, 1H), 1,51 – 1,43 (m, 1H),

1,25 (t, $J = 3,5$ Hz, 2H), 1,15 (s, 1H). ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): δ =165,70, 152,14, 150,84, 148,09, 143,73, 135,10, 130,32, 126,83, 126,48, 123,35, 119,51, 114,01, 92,75, 61,58, 59,55, 53,35, 47,09, 45,99, 42,73, 35,56, 28,59, 24,39, 20,18, 14,47., **op**: 70-73 °C
MS: számított: 406,4974, mért: **HR-MS** [$\text{M} + \text{H}^+$]406,1712.

4.13. Normorfin

A 3-*O*-acetil-morfint (3,27 g, 10 mmol, 1,0 ekv.) feloldottam 1,2 diklóretánban (50 ml), majd hozzáadtam az elporított NaHCO_3 -ot (1,68 g, 20 mmol, 2,0 ekv.) és jeges hűtés mellett klórhangyasav- α -klóretil-észtert (3,0 ml, 30 mmol, 3,0 ekv.). Az így kapott oldatot kevertetem 84 °C-on 16 órán át, majd a szerves anyagokat kiszűrtem, az oldószert bepároltam, és 10 %-os sósav oldatot (20 ml) és metanolt (100 ml) adtam hozzá és kevertetem 64 °C-on 8 órán át. Bepárlás után az így kapott 6-*O*-acetil-normorfin sósavas sójához metanolt (50ml) és Na_2CO_3 (5,3 g, 50 mmol, 5 ekv.)-ot adtam, majd 5 órán át forraltam reflux hőmérsékleten. Teljes konverzió után, VRK-n követve, a reakcióelegyet bepároltam, majd a normorfin bázist (**23**) hideg vizes oldatból kristályos formában kiszűrtem. (szürke kristály). Termelés: 2,27 g, 8,4 mmol, 84 %, **op**. 274-278 °C. Irodalmi olvadáspont 276-277 °C[161].

4.14. Kodein és dihidrokodein *N*-demetilézése

Ezekben a reakciókban nem használtam védőcsoportot, a szárított kodein (**2**) vagy dihidrokodein (**14**) bázist (10 mmol, 1,0 ekv.) reagáltattam 1,2-diklóretánban (50ml) jeges hűtés mellett klórhangyasav- α -klóretil-észterrel (3,0 ml, 30 mmol, 3,0 ekv.), nátrium-hidrogénkarbonát (1,68 g, 20 mmol, 2,0 ekv.) jelenlétében. A karbamát hidrolízise után a norvegyületek sósavas sóit (**34,62**) bázissá alakítottam, a norkodein (**34**) és a dihidronorkodein (**62**) bázisok rosszul oldódnak vizes oldatban, így jól szűrhető csapadékok. (fehér kristály). Termelés: 80-98%, norkodein (**34**) **op**.183-186 °C. Irodalmi olvadáspont 185°C[161], dihidronorkodein (**62**).**op**.192-194 °C. Irodalmi olvadáspont 194°C[162].

4.15. Noroxikodon és noroximorfon szintézise

A noroxikodont (**60**) 14-*O*-acetil-oxikodonból, a noroximorfont (**61**) 3,14-di-*O*-acetil-oximorfonból kiindulva állítottam elő. A 14-*O*-acetil-oxikodonhoz vagy 3,14-*O*-diacetil-oximorfonhoz (10 mmol) jeges hűtés mellett 1,2-diklór-etánban (50 ml) hozzácepegettem a klórhangyasav- α -klóretil-észtert (3,0 ml, 30 mmol, 3,0 ekv.), bázisként nátrium-hidrogénkarbonátot (1,68 g, 20 mmol, 2,0 ekv.) használtam. A reakcióelegyből 16 óra után, a szervesen sókat kiszűrtem. A szűrletet bepároltam, és a párlatot kevertettem metanollal (50 ml) és katalitikus mennyiségű sósavat (0,2 ml) adtam hozzá. Ekkor a 14-*O*-acetil-noroxikodon vagy 14-*O*-acetil-noroximorfon sósavas sóját kaptam. Ezeket 10%-os sósavban feloldottam, majd 8 órán át forraltam, ekkor a noroxikodon illetve noroximorfon sósavas sóit kaptam, melyet bázissá alakítottam. Ammóniát adtam hozzá, kloroformmal (3x20 ml) extraháltam, és bepároltam. A noroxikodon bázist (**60**) kloroform-hexán oldószerből átkristályosítással kaptam meg. Termelés: 84%, **op.** 163-166°C. Irodalmi olvadáspont 163-164°C[163]. A noroximorfon (**61**) karbamát metanolos bontása után 14-*O*-acetil-noroximorfon sósavas só képződik, és a bázis leválasztása ugyan, mint noroxikodon (**60**) esetében. A kapott noroximorfon (**61**) bázis világosbarna por, nem sikerült átkristályosítani. Termelés: 95%, **op.**> 290 °C. Irodalmi olvadáspont:> 290 °C[163, 164].

4.16. Általános előírat 2-(piperidin-1-il)-etán-2-on, 2-(morfolin-4-il)-etán-2-on és 2-(pirrolidin-1-il)-etán-2-on származékok szintézisére

Gömblobbikba bemértem a piperidin hidrokloridot (4 g, 36,74 mmol, 1,1 ekv.)(vagy morfolint, vagy pirrolidin hidrokloridot), illetve a trietil-amint (11,6 ml, 73,41 mmol, 2,2 ekv.) és a diklórmetánt (20 ml). A reakcióelegyet lehűtöttem jeges hűtéssel, majd hozzáadtam a klóracetil-kloridot (3,00 ml, 33,4 mmol, 1,0 ekv.), melyet diklórmetánban (10 ml) oldottam. A hűtött reakcióelegyet 10 percig kevertettem, majd szobahőmérsékleten további egy órát. A reakcióidő lejártá után az elegyhez 10%-os sósav oldatot (10 ml) adtam, és a terméket kloroformmal (3x10 ml) extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat tömény sóoldattal (10 ml) mostam, majd Mg₂SO₄-on szárítottam, szűrtem, és bepároltam. A nyersteget oszlopkromatográfiával tisztítottam kloroform: etil-acetát 9:1 eluenselegyet alkalmazva. Termelés: 85-90% (sárga olaj).

4.17. Általános előirat noroxikodon-etilén-ketál és noroximorfon-etilén-ketál előállítására

Egy gömblombikba bemértem a noroximorfont (**60**) (5,45 g, 19 mmol) vagy noroxikodont (**61**), illetve az etilén-glikolt (12 g, 193 mmol, 10 ekv.) és a *p*-toluolszulfonsavat (4,36 g, 25,32 mmol, 7,6 ekv.), oldószerként benzolt vagy toluolt (200 ml) használtam. A reakcióelegyet 24 órán át kevertetem refluxhőmérsékleten, majd az oldószert eltávolítottam, és a párlathoz 10% ammóniát és vizet adtam (pH=9). A kapott szürkés-fehér kristályokat üvegszűrőn kiszűrtem. Termelés: 85-90%, noroxikodon-etilén-ketál (**62**) **op.** 197-199 °C, noroximorfon-etilén-ketál (**61**) **op.** 310-313 °C. Irodalmi olvadáspont: 310-312 °C [165].

4.18. Általános előirat β -*N*-etil illetve acetyl-heterociklusos-4,5-epoximorfinánok előállítására

Gömblombikba bemértem az előállított norvegyületet (2,0 mmol, 1,0 ekv.) (**24**, **34**, **62**), (vagy a noroxikodon-etilén ketált (**63**), vagy noroximorfon-etilén ketált (**64**)) illetve a klóretil-heterociklusos vegyületet (2,4 mmol, 1,2 ekv.) és az elporított Na₂CO₃-ot (12,0 mmol, 6,0 ekv.) és a DMF oldószert (15 ml). A reakcióelegyet olajfürdőn melegítve 70 °C-on kevertetem 16 órán át. Ezt követően az elegyet bepároltam, majd vizet (20 ml) adtam hozzá és 10%-os ammóniával pH=9-es közegben a terméket kloroformmal (3x 10 ml) extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat telített sóoldattal (10 ml) mostam, majd MgSO₄-en szárítottam, szűrtem és bepároltam. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam kloroform: etil-acetát 9:1 eluenselegyet alkalmazva Termelés: 60-75% (fehér kristály).

4.19 Általános előirat ketál védőcsoport eltávolítására

Noroxikodon- (**67a-f**) vagy noroximorfon-etilén ketál (**68a-f**) nyers származékot tisztítás előtt (1,0 mmol) 10%-os sósav oldatban (20 ml) kevertetem, vízfürdőn 2 órán át. Az így kapott terméket, bázikus közegből (10%-os ammóniával pH=9-re állítva) extraháltam kloroformmal (3x10 ml) az egyesített szerves fázist telített sóoldattal (10

ml) mostam, majd Mg_2SO_4 -en szárítottam, szűrtem, és bepároltam. Termelés: 80-85% (sárga olaj).

Norkodein- β -N-etilmorfolin (65a, $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$)

A **65a** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 48%. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6,80$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), $6,68$ (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), $5,80$ (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), $5,36$ (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), $4,96$ (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), $4,45$ (s, 1H), $4,29$ (s, 1H), $4,02$ (s, 4H), $3,91 - 3,77$ (m, 5H), $3,74$ (s, 1H), $3,62$ (s, 2H), $3,31$ (s, 11H), $3,14$ (s, 1H), $3,00$ (s, 1H), $2,70$ (s, 1H), $2,55$ (t, $J = 12,5$ Hz, 1H), $2,12$ (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), $1,29$ (s, 1H). **APT NMR** (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 147,53$, $142,47$, $135,62$, $129,20$, $124,63$, $122,91$, $119,67$, $114,57$, $99,54$, $65,93$, $63,62$, $56,38$, $55,55$, $55,14$, $52,18$, $46,07$, $44,04$, $41,78$, $37,59$, $21,44$. amorf anyag **MS**: számított: $399,5032$, mért: **HR-MS** [$\text{M} + \text{H}^+$] $399,2185$.

Norkodein- β -N-etilpiperidin (65b, $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$)

A **65b** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 57%. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6,65$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), $6,54$ (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), $5,69$ (dd, $J = 9,9$, $1,0$ Hz, 1H), $5,27$ (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), $4,87$ (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), $4,15$ (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), $3,83$ (s, 3H), $3,43$ (dd, $J = 5,9$, $3,1$ Hz, 1H), $2,98$ (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), $2,78 - 2,72$ (m, 1H), $2,66$ (ddd, $J = 17,6$, $13,3$, $6,7$ Hz, 3H), $2,55 - 2,49$ (m, 3H), $2,48$ (d, $J = 8,3$ Hz, 3H), $2,43$ (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), $2,41$ (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), $2,35$ (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), $2,31$ (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), $2,02$ (td, $J = 12,5$, $5,0$ Hz, 1H), $1,86 - 1,82$ (m, 1H), $1,64 - 1,57$ (m, 5H), $1,44$ (s, 3H). **APT NMR** (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 146,43$, $142,24$, $133,52$, $131,33$, $127,98$, $126,99$, $119,60$, $113,43$, $91,12$, $66,58$, $58,99$, $57,33$, $56,22$, $46,39$, $45,90$, $45,19$, $43,22$, $40,62$, $35,73$, $26,18$, $24,11$, $21,70$. **op**: $205 - 208^\circ\text{C}$, **MS**: számított: $397,5304$, mért: **HR-MS** [$\text{M} + \text{H}^+$] $397,2393$

Norkodein- β -N-etilpirrolidin (65c, $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$)

A **65c** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 46%. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6,65$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $6,55$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), $5,69$ (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), $5,27$ (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), $4,87$ (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), $4,19 - 4,13$ (m, 1H), $3,83$ (s, 3H), $3,44$ (dd, $J = 6,0$, $3,1$ Hz, 1H), $3,00 - 2,95$ (m, 1H),

2,83 – 2,77 (m, 2H), 2,71 – 2,62 (m, 8H), 2,45 – 2,41 (m, 1H), 2,35 (dd, $J = 18,6, 6,3$ Hz, 1H), 2,04 (tt, $J = 13,6, 6,9$ Hz, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,25 (s, 1H), 0,86 (dd, $J = 18,9, 11,8$ Hz, 1H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃):** $\delta=145,96, 138,81, 133,24, 130,81, 127,89, 125,89, 119,72, 117,51, 90,82, 67,45, 66,56, 58,15, 54,14, 53,36, 45,49, 43,42, 40,69, 35,56, 23,29, 21,89.$ **op:**90-92 °C **MS:** számított: 383,5038, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 383,2189.

Dihidronorkodein- β -*N*-etilmorfolin (65d, C₂₃H₃₂N₂O₄)

A **65d** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 71%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):** $\delta = 6,65$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,96 – 3,91 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (dd, $J = 13,4, 8,7$ Hz, 4H), 3,08 (dd, $J = 5,4, 2,4$ Hz, 1H), 2,87 (d, $J = 18,4$ Hz, 1H), 2,64 (ddd, $J = 12,3, 8,8, 6,3$ Hz, 2H), 2,57 – 2,50 (m, 2H), 2,49 – 2,40 (m, 6H), 2,36 (dd, $J = 18,3, 5,8$ Hz, 1H), 2,19 (td, $J = 12,2, 3,5$ Hz, 1H), 2,13 (ddd, $J = 11,5, 5,7, 2,6$ Hz, 1H), 1,79 (td, $J = 12,4, 4,9$ Hz, 1H), 1,61 (dd, $J = 12,4, 1,6$ Hz, 1H), 1,48 – 1,42 (m, 1H), 1,42 – 1,30 (m, 2H), 1,08 – 0,98 (m, 1H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃):** $\delta=146,40, 141,39, 130,06, 126,67, 118,80, 113,11, 90,45, 67,41, 66,70, 58,67, 57,26, 56,15, 53,89, 52,27, 45,67, 42,49, 39,97, 37,28, 26,80, 21,10, 19,19.$ amorf anyag, **MS:** számított: 401,5191, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 401,2375

Dihidronorkodein- β -*N*-etilpiperidin (65e, C₂₄H₃₄N₂O₃)

A **65e** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 68%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):** $\delta = 6,72$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,89 (d, $J = 18,5$ Hz, 5H), 2,71 – 2,65 (m, 2H), 2,53 (dd, $J = 18,6, 5,4$ Hz, 1H), 2,33 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,98 – 1,83 (m, 5H), 1,69 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,55 (dd, $J = 16,7, 9,7$ Hz, 3H), 1,51 – 1,41 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 1,13 – 1,05 (m, 1H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃):** $\delta=151,17, 141,92, 132,42, 127,44, 119,30, 113,43, 90,01, 69,04, 67,38, 58,98, 56,54, 55,14, 54,24, 52,19, 45,06, 40,32, 33,03, 26,94, 21,86, 18,56.$ **op:**227-230 °C, **MS:** számított: 399,5463, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 399,2623

Dihidronorkodein- β -N-etilpirrolidin (65f, C₂₃H₃₂N₂O₃)

A **65f** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 68%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,84 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 3,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 2,92 – 2,88 (m, 1H), 2,80 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 16,8, 8,7 Hz, 1H), 2,71 – 2,61 (m, 7H), 2,58 (dd, J = 12,0, 4,1 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 18,3, 5,8 Hz, 1H), 2,27 – 2,20 (m, 1H), 2,20 – 2,15 (m, 1H), 1,80 (s, 4H), 1,64 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,49 (dt, J = 14,2, 6,9 Hz, 1H), 1,40 (ddd, J = 18,2, 10,1, 5,5 Hz, 2H), 1,12 (dd, J = 14,6, 7,4 Hz, 1H), 1,08 – 1,00 (m, 1H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ =146,13, 141,55, 130,18, 126,58, 119,15, 113,20, 90,32, 67,12, 58,94, 56,31, 54,43, 53,62, 52,67, 45,89, 40,03, 37,07, 26,95, 23,29, 19,09. amorf anyag, **MS:** számított: 385,5197, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 385,3490

Normorfin- β -N-etilmorfolin (65g, C₂₂H₂₈N₂O₄)

A **65g** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 57%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ =6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,48 (s, 2H), 2,92 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,79 – 2,66 (m, 5H), 2,53 (s, 7H), 2,42 (s, 2H), 2,35 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,83 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,23 (s, 3H), 0,86 (t, J = 6,7 Hz, 2H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ =145,39, 139,83, 134,97, 130,91, 127,42, 124,45, 119,81, 113,37, 93,59, 67,10, 66,68, 66,46, 54,61, 53,94, 52,68, 47,03, 45,77, 45,03, 38,82, 21,82., **op:**96-97°C, **MS:** számított: 385,4766, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 385,2106

Normorfin- β -N-etilpiperidin (65h, C₂₃H₃₀N₂O₃)

A **65h** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 62%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,24 – 5,19 (m, 1H), 4,81 (dd, J = 6,4, 0,8 Hz, 1H), 4,13 (dt, J = 5,2, 2,8 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 6,1, 3,1 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 2,75 – 2,70 (m, 1H), 2,65 – 2,60 (m, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,56 – 2,43 (m, 7H), 2,27 (dd, J = 18,6, 6,4 Hz, 1H), 2,17 (td, J = 12,2, 3,1 Hz, 1H), 2,01 – 1,94 (m, 1H), 1,74 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,61 (ddt, J = 28,9, 10,8, 5,5 Hz, 6H), 1,46 (s, 3H), 1,25 (s, 1H). **APT**

NMR (151 MHz, CDCl₃):145,94, 138,28, 133,02, 130,88, 128,52, 126,31, 119,70, 117,58, 91,49, 67,28, 66,65, 58,33, 54,87, 52,75, 44,56, 43,55, 40,71, 35,61, 25,44, 24,11, 21,85.,**op:**80-82°C **MS:** számított: 383,5038,mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 383,7118

Normorfin-β-N-etilpirrolidin (65i, C₂₂H₂₈N₂O₃)

A **65i** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 68%.¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ=6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,79 (dd, J = 18,9, 8,4 Hz, 6H), 2,74 (dd, J = 14,4, 7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,31 – 2,18 (m, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,98 – 1,92 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,75 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,25 (s, 1H), 1,13 (dd, J = 13,0, 5,8 Hz, 2H).APT NMR (151 MHz, CDCl₃): δ=145,96, 138,81, 133,24, 130,81, 127,89, 125,89, 119,72, 117,51, 90,82, 67,45, 66,56, 58,15, 54,14, 53,36, 45,49, 43,42, 40,69, 35,56, 23,29, 21,89.,**op:**68-71°C, **MS:** számított: 369,4772,mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 369,2150.

Norkodein-N-morfolino-acetamid (66a, C₂₃H₂₈N₂O₅)

A **66a** számú vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 61%.¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):δ = 6,61 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,67 – 3,54 (m, 8H), 3,33 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 5,8, 2,7 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 2,49 (dd, J = 12,3, 4,8 Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 18,4, 5,7 Hz, 1H), 2,31 (td, J = 12,2, 3,6 Hz, 1H), 2,23 – 2,19 (m, 1H), 1,46 – 1,39 (m, 1H), 1,36 (dt, J = 11,6, 5,9 Hz, 1H), 1,08 (tdd, J = 13,4, 8,1, 5,0 Hz, 1H).,APT NMR (151 MHz, CDCl₃): δ= 170,33, 146,08, 143,40, 142,60, 131,52, 128,11, 119,48, 114,00, 102,82, 92,28, 66,14, 59,00, 58,67, 56,64, 50,03, 47,24, 44,73, 43,88, 34,41, 27,49, 26,50., amorf anyag, **MS:** számított: 413,4867, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 413,6128

Norkodein-N-piperidino-acetamid (66b, C₂₄H₃₀N₂O₄)

A **66b** vegyület a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 87%.¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):δ =6,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 6,5 Hz, 1H),

4,16 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,58 – 3,49 (m, 4H), 3,39 (dd, $J = 6,2, 3,5$ Hz, 1H), 3,35 (d, $J = 19,9$ Hz, 1H), 3,03 (d, $J = 18,7$ Hz, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,61 (dd, $J = 12,3, 4,7$ Hz, 1H), 2,49 (td, $J = 12,2, 3,3$ Hz, 1H), 2,36 (dd, $J = 18,7, 6,2$ Hz, 1H), 2,03 (td, $J = 12,4, 5,1$ Hz, 1H), 1,86 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,68 – 1,50 (m, 8H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃):** $\delta=168,72, 146,97, 142,71, 134,00, 131,25, 128,56, 127,59, 119,95, 113,43, 91,95, 77,40, 66,57, 64,27, 59,52, 57,31, 47,55, 45,28, 43,40, 41,08, 36,11, 27,48, 26,32, 25,20, 22,17$. amorf anyag, **MS:** számított: 411,5139, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 411.4823.

Norkodein-*N*-pirrolidino-acetamid (66c, C₂₃H₂₈N₂O₄)

A **66c** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 83%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):** $\delta=6,66$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,70 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,88 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,60 – 3,55 (m, 2H), 3,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,49 – 3,45 (m, 2H), 3,35 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,28 – 3,25 (m, 1H), 3,01 (d, $J = 18,6$ Hz, 1H), 2,74 – 2,67 (m, 2H), 2,52 (td, $J = 12,1, 3,3$ Hz, 1H), 2,39 (dd, $J = 18,7, 6,3$ Hz, 1H), 2,09 (td, $J = 12,4, 5,0$ Hz, 1H), 1,99 – 1,93 (m, 3H), 1,90 – 1,83 (m, 4H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃):** $\delta=170,39, 146,42, 142,23, 133,29, 130,76, 128,22, 126,57, 119,84, 113,43, 91,12, 66,27, 64,80, 57,50, 56,32, 46,39, 45,98, 42,87, 40,33, 35,44, 26,19, 24,04, 21,88$. amorf anyag, **MS:** számított: 397,4873, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 397,5341

Dihidronorkodein-*N*-morfolino-acetamid (66d, C₂₃H₃₀N₂O₅)

A **66d** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 72%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):** $\delta = 6,68$ (dd, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 3,68 – 3,55 (m, 8H), 3,34 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,27 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,07 (dd, $J = 5,8, 2,7$ Hz, 1H), 2,94 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 2,50 (dd, $J = 12,3, 4,8$ Hz, 1H), 2,44 (dd, $J = 18,4, 5,7$ Hz, 1H), 2,32 (td, $J = 12,2, 3,6$ Hz, 1H), 2,24 – 2,20 (m, 1H), 2,13 (ddd, $J = 11,8, 5,8, 2,8$ Hz, 1H), 1,80 (td, $J = 12,3, 5,0$ Hz, 1H), 1,66 (ddd, $J = 12,4, 3,5, 1,7$ Hz, 1H), 1,52 (dt, $J = 11,9, 6,2$ Hz, 1H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 1,37 (dt, $J = 11,6, 5,9$ Hz, 1H), 1,09 (tdd, $J = 13,4, 8,1, 5,0$ Hz, 1H). **APT NMR (600 MHz, CDCl₃):** $\delta=170,33, 146,97, 141,50, 132,09, 127,55, 119,49, 113,26, 97,10, 69,69, 66,14, 58,67,$

58,03, 56,64, 45,22, 44,73, 44,65, 43,88, 34,95, 30,19, 26,50, 25,30, amorf anyag. **MS**: számított: 415,5026, mért: **HR-MS** [**M+ H⁺**] 415,6718.

Dihidronorkodein-*N*-piperidino-acetamid (66e, C₂₄H₃₄N₂O₃)

A **66e** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 71%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)**: δ= 6,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,89 (d, J = 18,5 Hz, 5H), 2,71 – 2,65 (m, 2H), 2,53 (dd, J = 18,6, 5,4 Hz, 1H), 2,33 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,98 – 1,83 (m, 5H), 1,69 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,55 (dd, J = 16,7, 9,7 Hz, 3H), 1,51 – 1,41 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 1,13 – 1,05 (m, 1H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃)**: δ=151,17, 141,92, 132,42, 127,44, 119,30, 113,43, 90,01, 67,05, 59,02, 56,33, 54,33, 48,08, 45,09, 39,99, 36,75, 29,49, 27,08, 21,86, 18,93. **op**:227-230°C **MS**: számított: 399,5463, mért: **HR-MS** [**M+ H⁺**] 399,2623.

Dihidronorkodein-*N*-pirrolidino-acetamid (66f, C₂₃H₃₀N₂O₄)

A **66f** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 81%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)**: δ= 6,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 14,6, 6,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,54 – 3,48 (m, 2H), 3,43 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,28 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 11,9, 4,5 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 18,4, 5,8 Hz, 1H), 2,29 (td, J = 12,1, 3,3 Hz, 2H), 2,23 (ddd, J = 11,3, 5,3, 2,4 Hz, 1H), 1,96 – 1,89 (m, 2H), 1,89 – 1,84 (m, 1H), 1,85 – 1,78 (m, 2H), 1,62 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,48 (td, J = 13,3, 6,5 Hz, 1H), 1,45 – 1,36 (m, 2H), 1,09 – 1,00 (m, 1H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃)**: δ=168,42, 146,15, 141,37, 130,21, 126,89, 118,49, 113,21, 90,01, 67,16, 58,12, 56,34, 42,39, 40,07, 37,21, 26,91, 24,05 21,35, 19,15. **op**:129-130°C **MS**: számított: 399,5032, mért: **HR-MS** [**M+ H⁺**] 399,2144.

Normorfin-*N*-acetilmorfolin (66g, C₂₂H₂₆N₂O₅)

A **66g** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 58%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)**: δ= 6,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 6,7 Hz,

1H), 4,16 (d, J = 10,2 Hz, 3H), 3,71 (d, J = 15,6 Hz, 3H), 3,41 – 3,30 (m, 2H), 3,27 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,95 (d, J = 18,2 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 42,7 Hz, 2H), 2,33 (dd, J = 18,7, 6,8 Hz, 1H), 1,98 (td, J = 12,6, 5,2 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,23 (s, 2H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ=168,69, 145,26, 138,10, 133,14, 130,57, 128,17, 126,07, 119,98, 116,96, 91,39, 66,49, 66,21, 57,01, 46,37, 44,81, 43,28, 40,88, 35,57, 21,69. **op:**144-146°C **MS:** számított: 399,4601, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 399,1731.

Normorfin-N-piperidino-acetamid (66h, C₂₃H₂₈N₂O₄)

A **66h** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 63%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ= 6,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,66 (ddt, J = 10,0, 3,1, 1,5 Hz, 1H), 5,24 (dt, J = 9,9, 2,7 Hz, 1H), 4,86 (dd, J = 6,5, 1,2 Hz, 1H), 4,17 (dq, J = 5,4, 2,5 Hz, 1H), 3,67 – 3,46 (m, 4H), 3,38 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,32 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,65 – 2,57 (m, 2H), 2,51 – 2,45 (m, 1H), 2,33 (dd, J = 18,7, 6,3 Hz, 1H), 2,01 (td, J = 12,4, 5,1 Hz, 1H), 1,84 (ddd, J = 12,6, 3,5, 1,7 Hz, 1H), 1,69 – 1,53 (m, 6H), 1,32 – 1,20 (m, 1H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ=168,38, 145,29, 138,05, 133,06, 128,36, 119,92, 116,89, 91,50, 66,15, 58,59, 56,98, 47,01, 44,78, 35,66, 26,77, 25,78, 24,47, 21,66., **op:**106-109°C **MS:** számított: 397,4873, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 397,2007.

Normorfin-N-pirrolidino-acetamid (66i, C₂₂H₂₆N₂O₄)

A **66i** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. Termelés: 57%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ= 6,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,66 – 5,61 (m, 1H), 5,21 (dt, J = 10,0, 2,6 Hz, 1H), 4,83 (dd, J = 6,5, 1,2 Hz, 1H), 4,15 (dq, J = 5,8, 2,6 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,49 (td, J = 6,9, 2,2 Hz, 2H), 3,43 (dd, J = 6,3, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,69 – 2,62 (m, 2H), 2,48 (td, J = 12,2, 3,5 Hz, 1H), 2,31 (dd, J = 18,6, 6,3 Hz, 1H), 2,04 (td, J = 12,4, 5,1 Hz, 1H), 1,98 – 1,92 (m, 2H), 1,85 (p, J = 6,9 Hz, 2H), 1,82 – 1,78 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 1H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ=168,88, 145,39, 138,14, 133,45, 130,86, 128,43, 126,19, 119,82, 116,93, 91,57, 66,57, 58,85, 57,26, 46,51, 43,30, 26,19, 24,09, 21,74., **op:**108-110°C **MS:** számított: 383,4607, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 383,1874.

Noroxikodon- β -N-etilmorfolin (67a, C₂₃H₃₀N₂O₅)

A **67a** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. A kétál védőcsoportot a 4.19 eljárás szerint távolítottam el. Termelés: 75 %. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 6,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,39 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,61 (t, J = 5,0 Hz, 5H), 2,99 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,59 – 2,50 (m, 3H), 2,39 (dt, J = 17,6, 5,9 Hz, 6H), 2,30 (td, J = 12,6, 5,0 Hz, 1H), 2,15 (tq, J = 11,9, 3,1 Hz, 2H), 1,75 (dt, J = 13,5, 3,9 Hz, 1H), 1,51 (td, J = 13,9, 3,2 Hz, 1H), 1,44 (dd, J = 12,7, 3,3 Hz, 1H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ =208,53, 144,83, 142,78, 129,40, 124,82, 119,36, 114,83, 90,18, 70,20, 66,81, 62,93, 56,66, 53,73, 50,91, 50,58, 43,73, 36,07, 31,40, 30,63, 23,45., **op:**98-102°C **MS:** számított: 415,5026,mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 415,2223.

Noroxikodon- β -N-etilpiperidin (67b, C₂₄H₃₂N₂O₄)

A **67b** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. A kétál védőcsoportot a 4.19 eljárás szerint távolítottam el. Termelés: 68%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,08 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 3,01 (td, J = 14,5, 5,1 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,61 (ddtd, J = 29,3, 17,1, 12,5, 12,0, 6,1 Hz, 4H), 2,45 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,40 (dt, J = 12,6, 6,6 Hz, 2H), 2,27 (dt, J = 14,3, 3,2 Hz, 1H), 2,22 (td, J = 12,1, 3,7 Hz, 1H), 1,84 (ddd, J = 13,4, 5,1, 3,0 Hz, 1H), 1,59 (dt, J = 7,1, 3,1 Hz, 4H), 1,56 – 1,51 (m, 1H), 1,43 (t, J = 6,2 Hz, 2H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃):** 208,59, 144,96, 142,92, 129,51, 124,90, 119,36, 114,85, 90,32, 70,26, 63,13, 57,14, 54,83, 51,62, 50,70, 43,83, 36,17, 31,52, 30,71, 25,90, 24,28, 23,53., amorf anyag, **MS:** számított: 413,5298, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 413,2430

Noroxikodon- β -N-etilpirrolidin (67c, C₂₃H₃₀N₂O₄)

A **67c** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. A kétál védőcsoportot a 4.19 eljárás szerint távolítottam el. Termelés: 78%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 6,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,04 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 2,96 (td, J = 14,5, 5,1 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,60 (tq, J = 10,9, 5,8 Hz, 4H), 2,56 – 2,49 (m, 5H), 2,36 (td, J = 12,5, 5,1 Hz, 1H),

2,24 – 2,19 (m, 1H), 2,17 (dd, J = 12,2, 3,7 Hz, 1H), 1,80 (ddd, J = 13,6, 5,0, 2,9 Hz, 1H), 1,77 – 1,71 (m, 4H), 1,55 (td, J = 14,0, 3,4 Hz, 1H), 1,52 – 1,46 (m, 1H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃):** 208,46, 144,91, 142,86, 129,48, 124,85, 119,35, 114,87, 90,28, 76,89, 70,23, 63,31, 57,05, 54,30, 53,38, 50,61, 43,80, 36,12, 31,44, 30,65, 23,43., amorf anyag. **MS:** számított: 399.5032, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 399.4032.

Noroxikodon-N-morfolino-acetamid (67d, C₂₃H₂₈N₂O₆)

A **67d** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. A kétál védőcsoportot a 4.19 eljárás szerint távolítottam el. Termelés: 59%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ= 6,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,62 – 3,52 (m, 6H), 3,47 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,37 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 20,3 Hz, 2H), 2,62 (dd, J = 18,7, 5,7 Hz, 1H), 2,51 (dd, J = 11,8, 4,3 Hz, 1H), 2,46 – 2,40 (m, 4H), 2,36 – 2,30 (m, 1H), 2,22 (dd, J = 14,2, 3,2 Hz, 1H), 1,82 (dd, J = 13,3, 3,8 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 3,1 Hz, 1H), **APT NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ=209,47, 170,33, 145,58, 143,60, 130,59, 124,88, 118,85, 115,08, 87,58, 70,10, 66,14, 62,31, 60,00, 56,64, 48,35, 43,88, 36,72, 31,84, 31,38, 23,27., **op:**173-175°C **MS:** számított: 429,4861,mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 429,5856.

Noroxikodon-N-piperidino-acetamid (67e, C₂₄H₃₀N₂O₅)

A **67e** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. A kétál védőcsoportot a 4.19 eljárás szerint távolítottam el. Termelés: 62%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):**δ= 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,62 – 3,55 (m, 2H), 3,53 – 3,48 (m, 2H), 3,39 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,19 – 3,16 (m, 1H), 3,14 – 3,08 (m, 2H), 3,02 (td, J = 14,5, 5,0 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 18,7, 5,8 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 11,9, 4,8 Hz, 1H), 2,50 (td, J = 12,5, 5,0 Hz, 1H), 2,39 (td, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 2,26 (dt, J = 14,4, 3,3 Hz, 1H), 1,94 – 1,88 (m, 1H), 1,69 – 1,52 (m, 8H), 1,35 (t, J = 7,3 Hz, 1H).**APT NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ=208,39, 167,50, 144,92, 142,95, 129,32, 124,59, 119,44, 114,96, 90,25, 77,29, 70,42, 56,54, 50,38, 46,29, 44,22, 36,04, 31,40, 30,48, 25,51, 24,37, 23,67.,amorf anyag. **MS:** számított: 427,5133,mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 427,4856.

Noroxikodon-N-pirrolidino-acetamid (67f, C₂₃H₂₈N₂O₅)

A **65f** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. A kétál védőcsoportot a 4.19 eljárás szerint távolítottam el. Termelés: 67%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ= 6,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (dt, J = 15,0, 7,1 Hz, 4H), 3,23 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,18 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,06 – 2,99 (m, 2H), 2,96 (td, J = 14,4, 5,1 Hz, 1H), 2,65 – 2,54 (m, 2H), 2,46 (td, J = 12,5, 5,1 Hz, 1H), 2,31 (td, J = 12,0, 3,5 Hz, 1H), 2,15 (dt, J = 14,4, 3,3 Hz, 1H), 1,77 (h, J = 7,3 Hz, 4H), 1,54 – 1,40 (m, 2H), 1,05 – 0,90 (m, 1H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ=208,58,162,45, 144,84,142,83,129,37,124,51,119,44,114,87,90,20,70,37,63,07,56,52,50,25,45,97,44,45,35,99,31,37,30,26,26,04,23,91., amorf anyag, **MS:** számított: 413,4867, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 413,1856.

Noroximorfon-β-N-etilmorfolin (68a, C₂₂H₂₈N₂O₅)

A **68a** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. A kétál védőcsoportot a 4.19 eljárás szerint távolítottam el. Termelés: 52%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ= 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,72 (t, J = 4,8 Hz, 5H), 3,48 (s, 3H), 3,08 – 2,99 (m, 2H), 2,95 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,62 – 2,47 (m, 8H), 2,36 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 1H), 2,31 – 2,24 (m, 2H), 1,85 (ddd, J = 13,3, 5,0, 2,9 Hz, 1H), 1,60 (td, J = 14,0, 3,4 Hz, 1H), 1,53 – 1,49 (m, 1H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ=210,05, 143,51, 139,06, 128,86, 123,86, 119,94, 118,29, 90,36, 76,77, 70,35, 66,81, 63,19, 56,69, 53,78, 51,00, 43,74, 36,13, 31,38, 30,58, 23,55. **op:** 65-67°C **MS:** számított: 401,4760, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 401,0825.

Noroximorfon-β-N-etilpiperidin (68b, C₂₃H₃₀N₂O₄)

A **68b** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. A kétál védőcsoportot a 4.19 eljárás szerint távolítottam el. Termelés: 61%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ= 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,09 – 2,97 (m, 2H), 2,95 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,67 – 2,61 (m, 1H), 2,60 – 2,54 (m, 2H), 2,45 (d, J = 35,6 Hz, 4H), 2,28 (dt, J = 14,5, 3,2 Hz, 1H), 2,21 (td, J = 12,1, 3,6 Hz, 1H), 1,84 (ddd, J = 13,4, 5,2, 2,9 Hz, 1H), 1,60 – 1,56 (m, 4H), 1,51 – 1,47 (m, 1H), 1,43 (s, 2H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ=209,43, 143,48, 138,82, 129,00, 124,14, 119,79,

117,85, 90,40, 76,60, 70,30, 63,23, 54,78, 51,61, 50,84, 43,70, 36,18, 31,32, 30,70, 25,81, 24,28, 23,53., **op:** 68-70°C **MS:** számított: 399,5032, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 399,1032

Noroximorfon-β-N-etilpirrolidin (68c, C₂₂H₂₈N₂O₄)

A **68c** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. A kétál védőcsoportot a 4.19 eljárás szerint távolítottam el. Termelés: 57%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ= 6,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,04 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 14,5, 4,7 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 16,0, 8,6 Hz, 1H), 2,73 – 2,65 (m, 2H), 2,65 – 2,57 (m, 6H), 2,55 (dd, J = 18,4, 5,8 Hz, 1H), 2,33 (td, J = 12,5, 4,6 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,16 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 1,81 (d, J = 21,5 Hz, 5H), 1,59 (t, J = 13,3 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 12,2 Hz, 1H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ=209,71, 144,12, 140,27, 129,11, 123,47, 119,82, 118,71, 89,88, 70,48, 63,80, 54,24, 53,26, 50,63, 43,47, 36,16, 31,21, 30,56, 23,43, 23,25.,**op:**87-90°C **MS:** számított: 385,4766,mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 385,1963

Noroximorfon-N-morfolino-acetamid (68d, C₂₂H₂₆N₂O₆)

A **68d** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. A kétál védőcsoportot a 4.19 eljárás szerint távolítottam el. Termelés: 73%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ= 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,70 (s, 4H), 3,64 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,41 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,66 (dd, J = 18,5, 5,8 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,52 – 2,39 (m, 2H), 2,29 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,64 – 1,55 (m, 2H), 1,24 (s, 1H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ= 209,73, 169,37, 143,80, 139,57, 129,12, 123,48, 119,71, 118,46, 90,06, 76,57, 70,42, 63,36, 54,61, 53,36, 50,69, 43,56, 36,18, 31,23, 30,61, 23,46., amorf anyag. **MS:** számított: 415,4595, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 415,2875.

Noroximorfon-N-acetilpiperidin (68e, C₂₃H₂₈N₂O₅)

A **68e** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. A kétál védőcsoportot a 4.19 eljárás szerint távolítottam el. Termelés: 68%. **¹H NMR (600**

MHz, CDCl₃): δ = 6,71 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,65 – 3,58 (m, 1H), 3,55 – 3,44 (m, 1H), 3,44 – 3,37 (m, 2H), 3,32 (dd, J = 14,3, 2,4 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,04 (tt, J = 14,5, 3,7 Hz, 1H), 3,00 – 2,95 (m, 1H), 2,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 18,4, 5,9 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 11,7, 4,4 Hz, 1H), 2,51 – 2,43 (m, 1H), 2,44 – 2,37 (m, 1H), 2,32 – 2,26 (m, 1H), 1,87 (ddd, J = 11,0, 5,4, 2,7 Hz, 1H), 1,67 – 1,55 (m, 9H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃)**: δ =221,31, 167,70, 144,71, 138,18, 130,26, 123,67, 118,29, 117,00, 93,60, 77,22, 70,32, 57,39, 50,74, 47,80, 44,29, 36,50, 31,45, 29,04, 25,56, 24,39, 23,36. amorf anyag, **MS**: számított: 413,4867, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 413,3057.

Noroximorfon-N-pirrolidino-acetamid (68f, C₂₂H₂₆N₂O₅)

A **68f** vegyületet a 4.18 pontban feltüntetett általános leírás szerint állítottam elő. A kétál védőcsoportot a 4.19 eljárás szerint távolítottam el. Termelés: 81%. **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)**: δ = 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,50 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,35 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,13 – 2,97 (m, 3H), 2,67 – 2,59 (m, 2H), 2,52 (td, J = 12,2, 5,0 Hz, 1H), 2,43 (td, J = 11,7, 3,5 Hz, 1H), 2,27 (dt, J = 14,5, 3,2 Hz, 1H), 2,01 – 1,80 (m, 6H), 1,62 – 1,51 (m, 2H), 1,24 (s, 1H). **APT NMR (151 MHz, CDCl₃)**: δ =209,77, 164,96, 143,46, 138,85, 129,02, 123,92, 119,86, 117,81, 90,54, 70,42, 62,81, 56,65, 50,68, 45,88, 44,41, 36,15, 31,37, 30,54, 26,19, 24,09. **op**: 92-95°C **MS**: számított: 399,4601, mért: **HR-MS [M+ H⁺]** 399,1674.

4.20. Doktori munkám során előállított új vegyületek

Fahéjsavamidok

- *N*-(6-Dezoximorfin-6 β -il)fahéjsav-amid (**57a**)
- *N*-(6-Dezoximorfin-6 β -il)4-klór-fahéjsav-amid (**57b**)
- *N*-(6-Dezoximorfin-6 β -il)4-triflourometil-fahéjsav-amid (**57c**)
- *N*-(6-Dezoximorfin-6 β -il)4-metoxi-fahéjsav-amid (**57d**)
- *N*-(6-Dezoximorfin-6 β -il)3-nitro-fahéjsav-amid (**57e**)
- *N*-(6-Dezoxi-3-*O*-metil-morfin-6 β -il)fahéjsav-amid (**57f**)
- *N*-(6-Dezoxi-3-*O*-metil-morfin-6 β -il)4-klór-fahéjsav-amid (**57g**)

- *N*-(6-Dezoxi-3-*O*-metil-morfin-6 β -il)4-triflourmetil-fahéjsav-amid (**57h**)
- *N*-(6-Dezoxi-3-*O*-metil-morfin-6 β -il)4-metoxi-fahéjsav-amid (**57i**)
- *N*-(6-Dezoxi-3-*O*-metil-morfin-6 β -il)3-nitro-fahéjsav amid (**57j**)
- *N*-(6-Dezoxi-7,8-dihidromorfin-6 β -il)fahéjsav-amid (**57k**)
- *N*-(6-Dezoxi-3-*O*-metil-7,8-dihidromorfin-6 β -il)fahéjsav-amid (**57l**)

Nikotinsavamidok

- *N*-(6-Dezoxi-14 β -hidroxi-7,8-dihidromorfin-6 β -il)izonikotinsav-amid (**58a**)
- *N*-(6-Dezoxi-14 β -hidroxi-7,8-dihidromorfin-6 β -il)nikotinsav-amid (**58b**)
- *N*-(6-Dezoximorfin-6 β -il)izonikotinsav-amid (**58c**)
- *N*-(6-Dezoximorfin-6 β -il)nikotinsav-amid (**58d**)
- *N*-(6-Dezoxi-7,8-dihidromorfin-6 β -il)izonikotinsav-amid (**58e**)
- *N*-(6-Dezoxi-7,8-dihidromorfin-6 β -il)nikotinsav-amid (**58f**)
- *N*-(6-Dezoxi-3-*O*-metil-morfin-6 β -il)izonikotinsav-amid (**58g**)
- *N*-(6-Dezoxi-3-*O*-metil-morfin-6 β -il)nikotinsav-amid (**58h**)
- *N*-(6-Dezoxi-3-*O*-metil-7,8-dihidromorfin-6 β -il)izonikotinsav-amid (**58i**)
- *N*-(6-Dezoxi-3-*O*-metil-7,8-dihidromorfin-6 β -il)nikotinsav-amid (**58j**)

***N*-alkilezett származékok**

- Norkodein- β -*N*-etilmorfolin (**65a**)
- Norkodein- β -*N*-etilpiperidin (**65b**)
- Norkodein- β -*N*-etilpirrolidin (**65c**)
- Dihidronorkodein- β -*N*-etilmorfolin (**65d**)
- Dihidronorkodein- β -*N*-etilpiperidin (**65e**)
- Dihidronorkodein- β -*N*-etilpirrolidin (**65f**)
- Normorfin- β -*N*-etilmorfolin (**65g**)
- Normorfin- β -*N*-etilpiperidin (**65h**)
- Normorfin- β -*N*-etilpirrolidin (**65i**)
- Norkodein-*N*-morfolino-acetamid (**66a**)
- Norkodein-*N*-piperidino-acetamid (**66b**)
- Norkodein-*N*-pirrolidino-acetamid (**66c**)

- Dihidronorkodein-*N*-morfolino-acetamid (**66d**)
- Dihidronorkodein-*N*-piperidino-acetamid (**66e**)
- Dihidronorkodein-*N*-pirrolidino-acetamid (**66f**)
- Normorfin-*N*-acetilmorfolin (**66g**)
- Normorfin-*N*-piperidino-acetamid (**66h**)
- Normorfin-*N*-pirrolidino-acetamid (**66i**)
- Noroxikodon- β -*N*-etilmorfolin (**67a**)
- Noroxikodon- β -*N*-etilpiperidin (**67b**)
- Noroxikodon- β -*N*-etilpirrolidin (**67c**)
- Noroxikodon-*N*-morfolino-acetamid (**67d**)
- Noroxikodon-*N*-piperidino-acetamid (**67e**)
- Noroxikodon-*N*-pirrolidino-acetamid (**67f**)
- Noroximorfon- β -*N*-etilmorfolin (**68a**)
- Noroximorfon- β -*N*-etilpiperidin (**68b**)
- Noroximorfon-*N*-etilpirrolidin (**68c**)
- Noroximorfon-*N*-morfolino-acetamid (**68d**)
- Noroximorfon-*N*-acetilpiperidin (**68e**)
- Noroximorfon-*N*-pirrolidino-acetamid (**68f**)

5. Megbeszélés

5.1. Fahéjsavszármazékok *in vitro* és *in vivo* vizsgálata

A vizsgált kodeinszármazékok (**57f-j**, **57l**) esetében a receptorkötődés nem volt jelentős, de ez a szerkezethatás összefüggések alapján várható volt. A (**57a-e**) számú vegyületek jól kötődtek a KOR-1 illetve DOR-1 receptorokon, és már nanomoláris mennyiségben is kötődést mutattak a MOR-1 receptoron. A KOR-1/DOR-1, illetve DOR-1/MOR-1 arány a szelektivitásra utal, ha az ez érték alacsony, akkor a vegyület jól kötődik a DOR-1 illetve utóbbi esetében a MOR-1 receptoron. A K_i inhibíciós állandó minnél alacsonyabb az adott vegyület annál nagyobb affinitással rendelkezik a receptoron. A KOR-1/MOR-1 K_i arány az (**57c**) vegyület esetében a legnagyobb 55 értéket ér el, míg a (**57e**) vegyület esetében a legkisebb. A három receptor közül egyértelműen a DOR-1 receptoron nem voltak aktívak. A KOR receptoron való affinitás sem szignifikáns. A (**57a**) vegyület esetében volt kiemelkedő a DOR-1/MOR-1 arány 102,6, míg a legalacsonyabb értéket az (**57i**) vegyület esetén mérték. A MOR receptoron való kötődés jó eredményeket mutat. A (**57a-e**) vegyületek esetében a morfintól (**1**) jobb receptorkötődési értéket sikerült elérni. A tervezett vegyületek közül a DOR-1/MOR-1 arány kiemelkedő a (**57a**) vegyület esetén. Ezért ezt a vegyületet (**57a**) a jelentős MOR-1 illetve DOR-1/MOR-1 kötődési adatok alapján, további biológiai módszerekkel vizsgálják. A vizsgálatok eredményeit a 13. táblázat foglalja össze.

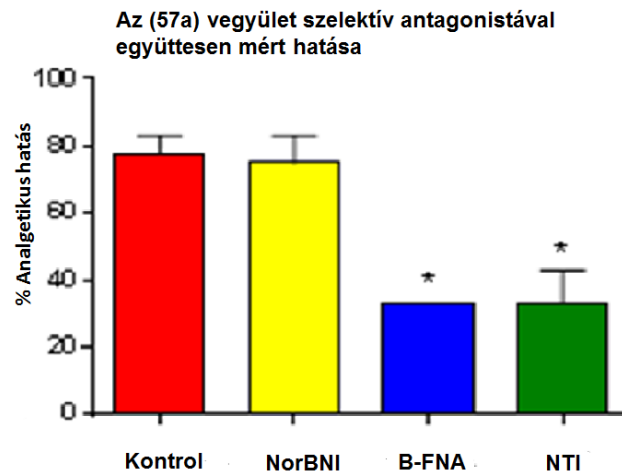
13. táblázat. A fahéjsavamidok (57a-j) receptor kötődés és analgetikus hatás mérésének összefoglalása

vegyület	K _i (nM) ^a			ED ₅₀ ^b (mg/kg)		
	MOR-1	KOR-1	DOR-1	KOR-1 /MOR-1	DOR-1 /MOR-1	
57a	0,10±0,02	2,90±0,66	10,26±6,76	29	103	3,13±1,09
57b	0,15±0,03	1,97±0,01	9,38±1,53	13	63	>10
57c	0,19±0,09	10,52±0,90	14,52±6,82	55	76	>10
57d	0,74±0,12	5,43±1,38	15,26±1,74	7	21	>10
57e	0,12±0,006	0,81±0,09	5,15±0,75	7	43	>10
57f	4,73±1,64	>100	>100	21	21	>10
57g	3,81±0,15	>100	>100	26	26	>10
57h	5,44±0,93	>100	>100	18	18	>10
57i	25,16±13,02	>100	>100	4	4	>10
57j	3,74±0,83	>100	>100	26	26	>10
Morfin (1)	4,60±1,81 ^c					4,96±0,96 ^d

a:inhibíciós állandó, b: analgetikus hatás, c: hivatkozás [166], d: hivatkozás [167]

A receptorkötődési vizsgálatok után a kiválasztott (**57a**) vegyület analgetikus hatását szubkután *in vivo* vizsgálták. (**57a**) esetében az ED₅₀ érték 3,13±1,09 mg/kg, *s.c.*, ami a morfinhoz (**1**) (ED₅₀=4,60±1,81 mg/kg, *s.c.*) képest kiemelkedő értéket mutat. Ez alapján egyértelműen elmondható, hogy abban az esetben, ha az előállított molekula (**57a-j**) szubsztituenseket tartalmaz, mint nitro-, klór-, trifluormetil- vagy metoxicsoport tartalmaz a receptorkötődés így az azzal járó analgetikus hatás csökken. Az ED₅₀ érték a többi (**57b-j**) származékok esetében 10 mg/kg értékben se volt hatásos, így a további vizsgálatokhoz a (**57a**) vegyületet választottuk ki. Az eredményt a 13. táblázat foglalja össze.

Az 51. ábrán összefoglaltam az általam előállított (**57a**) vegyület analgetikus hatásvizsgálatát úgy, hogy specifikusan receptor antagonistá vegyületekkel (**10**, **36**) szemben mérték az aktivitást. Antagonisták közül a MOR-1 szelektív β-FNA-t (**36**), illetve a DOR-1 szelektív NTI-t (**10**) használták referenciának, ezekkel szemben mérve a vizsgált vegyületet (**57a**) nagyfokú szelektivitást értünk el, míg a KOR-1 szelektív norBNI-vel (**10**) szemben inaktívak voltak.



51. ábra. A kiválasztott 57a vegyület szelektív antagonistákkal szemben mért analgetikus vizsgálata

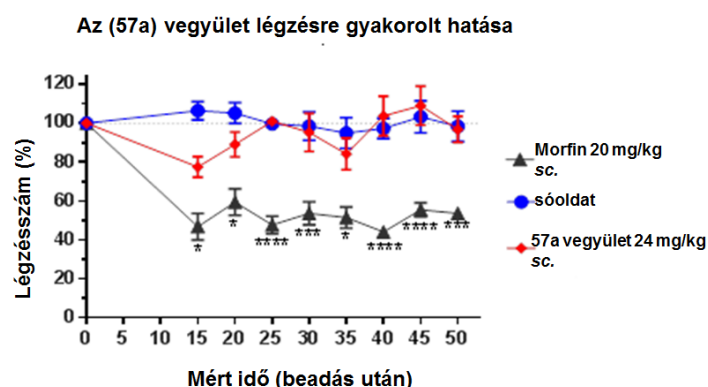
Az agonista/antagonista jelleg meghatározására [³⁵S] GTP kötődési vizsgálatokat alkalmazták. A maximális stimuláció értékeit az 14. táblázatban foglaltam össze. A mérések során a referencia agonista vegyületekkel szemben mért hatást vizsgálták, így a MOR-1 agonista DAMGO-val (7), a DOR-1 agonista DPDPE-vel és a KOR-1 agonista U50,488H-al végezték el a méréseket. Ennek eredményeként elmondható, hogy a (57a) vegyület MOR-1 és DOR-1 receptorokra szelektív agonistaként hat, míg a KOR-1 receptoron nem fejt ki agonista hatást. Az (57a) vegyület agonista hatásai a MOR-1 és DOR-1 receptoron antagonistákkal felfüggeszthetők, míg ez a hatás a KOR-1 receptorra nézve nem mondható el.

14. táblázat. A mért EC₅₀ effektivitás értékek 57a esetében

Vegyület	EC ₅₀ (nM)			% stimulus		
	MOR-1	KOR-1	DOR-1	MOR-1	KOR-1	DOR-1
57a	1,38±0,8	36,5±19,2	9,1±3,0	95,3±0,8	106,3±8,5	101,7±2,8
DPDPE	<i>n.a.^a</i>	<i>n.a.^a</i>	2,05±0,6	<i>n.a.^a</i>	<i>n.a.^a</i>	<i>n.a.^a</i>
DAMGO	5,6±3	<i>n.a.^a</i>	<i>n.a.^a</i>	<i>n.a.^a</i>	<i>n.a.^a</i>	<i>n.a.^a</i>
U50488H	<i>n.a.^a</i>	21,7±4,6	<i>n.a.^a</i>	<i>n.a.^a</i>	<i>n.a.^a</i>	<i>n.a.^a</i>

A [35S]GTP γ S effektív kötődési adatokat agonista vegyületek által kiváltott stimuláció által kaptuk. Az EC₅₀ értékeket nM mennyiségben ábrázoltam, MOR-1 standardként DAMGO-t (7), DOR-1 esetén DPDPE-t míg KOR-1 esetében U50,488H használtak fel 10 nM koncentrációt alkalmazva. A mérések eredményeit három párhuzamos mérés korrekciójával kapták. *a*: nincs adat

Az opiátok alkalmazása során egyik leggyakoribb mellékhatás a légzésdepresszió. Ilyenkor csökken a légzőközpont érzékenysége, és csökken a légzésszám, és a légzésvolumen is. A biológiai vizsgálatok során ezért vizsgálták a légzésre gyakorolt hatást. Ennek eredményeit az 52. ábra foglalja össze. A morfin (1) esetében 20 mg/kg dózist a (57a) vegyületnél 24 mg/kg dózist alkalmazva azt az eredményt kaptuk, hogy a vizsgált vegyület (57a) nem csak analgetikus szempontból kiemelkedő, de a légzésre gyakorolt hatása is szignifikáns, kevésbé okoz légzésdepressziót. Így kutatómunkám során a vegyület (57a) kiemelkedő hatásának köszönhetően a légzésre gyakorolt káros mellékhatás is kiküszöbölhető.



52. ábra. A 57a vegyület légzésre gyakorolt hatásának vizsgálata

5.2. Piridinkarbonsavamidok *in vitro* és *in vivo* vizsgálata

A receptorkötődési vizsgálatok eredményeit a 15. táblázatban foglaltam össze. A piridinkarbonsavamidok (**58a-j**) egyértelműen nanomolos nagyságrendben kötődnek a MOR-1 receptorokon, illetve alacsony affinitást mutatnak a DOR-1 illetve KOR-1 receptorokon. Az eredmények alapján elmondható, hogy a (**58a**) és (**58b**) számú vegyületeknél, ahol a C 7-8 kötés telítve volt, és a 14-es helyzetben hidroxilcsoport tartalmazott a vegyület (**58a,58b**), a kötődés nem volt kiemelkedő, és a MOR-1/KOR-1 illetve MOR-1/DOR-1 szelektivitás is mindkét esetben alacsony volt. Nem mondható el, ugyanez a megállapítás a (**58c-f**) vegyületekre, ahol jelentős szelektivitás arányt kaptunk. Legjobb MOR-1/KOR-1 szelektivitást a (**58c**) vegyületre kapták, ahol ez az érték 39,0. A legjobb MOR-1/DOR-1 szelektivitást viszont a (**58e**) vegyület esetében kaptuk, ahol 53,2 értéket mértek.

15. táblázat. A piridinkarbonsavamidok (58a-g) receptor kötődés és analgetikus hatás mérésének összefoglalása

vegyület	Kötődés (K_i , nM)				
	MOR-1	KOR-1	DOR-1	KOR-1/MOR-1	DOR-1/MOR-1
58a	7,02 ± 0,77	>100	173,4 ± 43,6	>14,2	24,7
58b	6,91 ± 0,88	>100	103,7 ± 17,0	>14,5	15,0
58c	2,00 ± 0,17	77,9 ± 31	65 ± 19,0	39,0	32,5
58d	1,25 ± 0,23	18,97 ± 5,3	34,4 ± 5,00	15,2	27,5
58e	3,73 ± 0,14	>100	198,4 ± 69	>26,8	53,2
58f	3,29 ± 0,36	119 ± 50,4	130,3 ± 37	36,2	39,6
58g	40,59 ± 3,65	>100	423,9 ± 88	>2,5	10,4
44	0,37 ± 0,07	277,51 ± 7,97	60,72 ± 5,58	747	163
57a	0,10 ± 0,02	2,90 ± 0,66	10,26 ± 6,76	29,0	102,6
Morfin	4,60 ± 1,81				

A kötődési mérések során CHO sejtvonalat használtak, az irodalomban feltüntetett módszer szerint.[168] A mérések eredményeit három párhuzamos mérés korrekciójával kapták

A kiemelkedő receptoraffinitású és szelektivitású vegyületek agonista/antagonista jellegét további [³⁵S]GTPγS-kötődési vizsgálatokkal bizonyítjuk. A mérési eredmények alapján egyértelműen kijelenthetjük, hogy az összes származék (**58a-f**) MOR-1 receptoron agonista hatást fejt ki a DAMGO (**7**) referenciával szemben mérve. A legjelentősebb aktivitást a (**58c**) és (**58d**) vegyületeknél értünk el. A KOR-1 receptoron vizsgálták a (**58d**) számú vegyület aktivitását, de ez nem volt kiemelkedő a referenciához viszonyítva. Irodalomban ismeretett szerkezethatás összefüggések alapján elmondható, hogy a C-7-8 kötés telítése illetve 14-es helyzetben hidroxilcsoport bevitele tovább növeli az analgetikus hatást. A vizsgálat során viszont már ezek elhagyásával is jelentős analgetikus hatást értünk el.

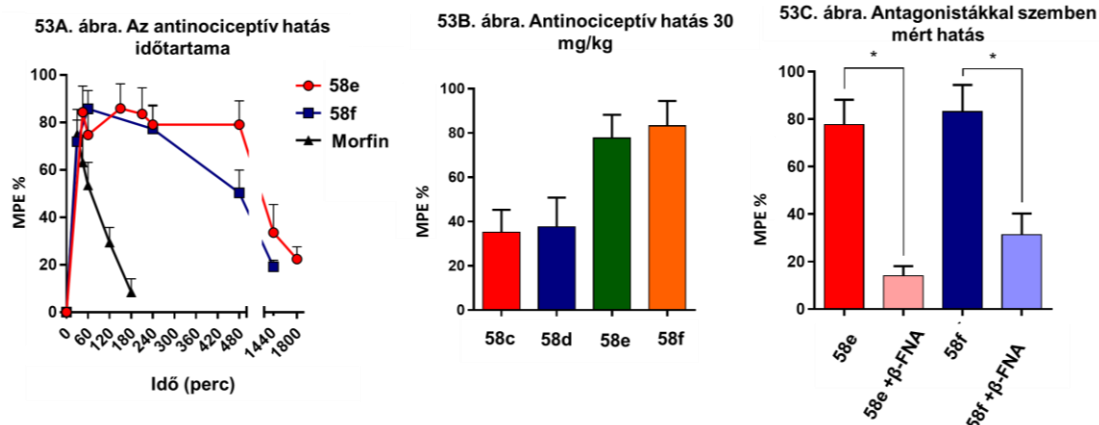
Az analgetikus hatás meghatározására kiválasztottunk négy (**58c-f**) vegyület, a mérések eredményeit a 16. táblázat foglalja össze. A mérések során a vegyületek (**58a-f**) szubkután történő beadása nem váltott ki biológiai választ.

16. táblázat. *In vitro* [³⁵S]GTPγS eredmények összefoglalása.

vegyület	MOR		KOR	
	EC ₅₀	%E _{max}	EC ₅₀	% E _{max}
58a	26,42 ± 3,17	115,07 ± 7,3	<i>n.a.</i> ^a	<i>n.a.</i> ^a
58b	25,7 ± 1,68	120,89 ± 2,55	<i>n.a.</i> ^a	<i>n.a.</i> ^a
58c	4,62 ± 0,28	114,36 ± 7,06	<i>n.a.</i> ^a	<i>n.a.</i> ^a
58d	2,83 ± 0,41	113,63 ± 4,54	58,83 ± 7,49	87,88 ± 4,9
58e	8,16 ± 2,64	114,85 ± 1,26	<i>n.a.</i> ^a	<i>n.a.</i> ^a
58f	7,98 ± 2,35	117,16 ± 1,98	<i>n.a.</i> ^a	<i>n.a.</i> ^a
57a	1,38 ± 0,8	95,3 ± 0,8	36,5 ± 19,2	106,3 ± 8,5
DAMGO	19±7,0	<i>n.a.</i> ^a	<i>n.a.</i> ^a	<i>n.a.</i> ^a
U50,488H	<i>n.a.</i> ^a	<i>n.a.</i> ^a	17±6,1	<i>n.a.</i> ^a

A [³⁵S]GTPγS effektív kötődési adatokat agonista vegyületek által kiváltott stimuláció által kapták. Az EC₅₀ értékeket nM mennyiségben ábrázoltam, MOR-1 standardként DAMGO-t (**7**), (DOR-1) esetén DPDPE-t míg (KOR-1) esetében U50,488H 100 nM mennyiségben használták. A mérések eredményeit három párhuzamos mérés korrekciójával kapták. *a*: nincs adat

Az analgetikus hatás mérésekor a négy legjobb MOR-1 affinitást mutató származékot (**58c-f**) választottuk ki. Szubkután adagolás során a vegyületeket (**58c-f**) maximálisan 30 mg/kg-os mennyiségben juttattuk be az antinociceptív hatás vizsgálatokor. Ez az értéket a rossz oldhatósági tényezők miatt állapítottuk meg. A szubkután adagolás során nem tapasztaltak analgetikus hatást, így a vegyületeket intracerebroventrikuláris módon juttatták be a vizsgált egerekbe. Az így kapott ED₅₀ értékek a morfin (**1**) erősségével összemérhetőek voltak. A NAP (**44**) ismert farmakokinetikai tulajdonságai alapján, perifériás MOR antagonistá hatású vegyület. Ebből nem meglepő, hogy az analgetikus tulajdonság megállapításakor a vizsgált vegyületek (**58c-f**) szubkután adagolásakor nem jutnak át a vég-agy gáton.



53 A, B, C ábra. Az 58c-f vegyületek antinociceptív, illetve antagonistá vegyületekkel szemben mért vizsgálata

A „tail flick” eredmények alapján az analgetikus hatás időtartamát vizsgálták. Az eredmények tekintetében a (**58e**) illetve (**58f**) vegyületek sokkal tovább akár 24 órán túl is képes a hatást kiváltani, míg a morfinnál (**1**) ez az érték általában 3 óra. A mérés eredményeit az 53 A. ábra mutatja be.

Az 53B. ábrán a tail flick eredményeket ábrázoltam. Az (**58e**) illetve (**58f**) vegyületek minden esetben jó analgetikus hatást mutattak.

Az 53 C. ábrán a (**58e**) illetve (**58f**) antinociceptív hatását hasonlítottuk össze β -FNA (**36**) MOR receptor antagonistával együttesen mérve. Az eredmények tekintetében megállapítható, hogy a (**58e**) illetve (**58f**) vegyületek a MOR receptoron egyértelműen antinociceptív hatást fejtenek ki.

A **(58c)** illetve a **(58d)** vegyületek esetében 30%-os maximális pozitív hatást (MPE) mértek, míg a **(58e)** és **(58f)** vegyületeknél ez az érték megközelítette a 80%-ot. Az **(58c)** és **(58f)** 2,0 illetve 1,8 µg, míg a **(58d)** és **(58e)**-re 0,51 és 0,7 µg ED₅₀ értékeket mértek (53C. ábra).

6. Következtetések

- Az ópium alkaloidjai illetve ezek félszintetikus származékai ma is a leggyakrabban használt fájdalomcsillapító hatású vegyületek. Szerkezet-hatás összefüggések alapján specifikusan kötődő vegyületeket állítottam elő, melyek közül többnek az analgetikus hatása kedvező, és jobb mellékhatás profillal rendelkeznek az eddig ismert vegyületektől. Ezek további tanulmányozásával potenciális gyógyszerjelöltek lehetnek a fájdalom enyhítésére.
- A munka során már ismert sztereospecifikus Mitsunobu reakcióval állítottam elő 6 β -amino-4,5-epoximorfinánokat.
- A 6 β -amino-dihidromorfin esetében 6 β -azido-dihidromorfinból indultam ki, melyet az irodalomban leírt lítium-alumínium-hidrides redukció helyett Raney-Nikkellel és hidrazinnal redukáltam, mely sokkal előnyösebb az eddigi eljárásokhoz képest.
- A kapott 6 β -amino-morfinánokból egyrészt szubsztituált (nitro-, klór-, metoxi-, trifluormetilcsoportot) és szubsztituátlan fahéjsav-amidokat illetve nikotin- és izonikotinsavamidokat szintetizáltam.
- A savamidokat analitikai módszerekkel vizsgáltam (VRK, HRMS), szerkezetüket igazoltam (^1H , ^{13}C , HSQCAD, HMBCAD NMR).
- A New Yorki Memorial Sloan-Kettering kutatóintézettel együttműködve a vegyületek biológiai tulajdonságait *in vitro* és *in vivo* tesztekkel igazoltuk. Ezek elsősorban receptorkötődési vizsgálatok voltak, majd a legjobban kötődő vegyületek analgetikus, légzésre gyakorolt hatását illetve agonista/antagonista jellegét is tanulmányoztuk.
- Megállapítottam, hogy az előállított fahéjsavamidok (nitro-, klór-, metoxi-, trifluormetilcsoportot és szubsztituátlan) közül jelentős szelektivitása a 6 β -amino-morfin-fahéjsavamidnak van. Ez a molekula (**57a**), a MOR-1 receptoron 0,1 nM-os mértékben hat a DOR-1/MOR-1 arány, és az ebből következtethető szelektivitás igen magas 102,6. A biológiai vizsgálatok során az (**57a**) vegyület analgetikus hatását mértük antagonistá vegyület mellett így specifikus receptorkötődési tulajdonságokat tudtunk meghatározni. A vizsgálatok során egyértelműen

igazoltuk, hogy az analgetikus hatás az **(57a)** vegyület esetében jóval hatásosabb, a morfin hatásához képest, értéke $ED_{50} = 3,13 \pm 1,09$ mg/kg. A savamidoknál **(57a-l, 58a-j)** irreverzibilis receptorkötődést nem tapasztaltunk.

- Az opiátok használatakor jelentkező mellékhatások kiküszöbölése is fontos feladat volt. A **(57a)** molekulának így a légzésre gyakorolt hatását is vizsgáltuk, mely során arra a következtetésre jutottunk, hogy a fájdalom csökkentésére kiváló vegyületet állítottam elő, és a légzésre gyakorolt mellékhatásprofil is szignifikánsan jobb a morfinhoz képest.
- Doktori munkám másik részében nikotinsav- illetve izonikotinsavamidokat állítottam elő. Ezeket a már előzőekben említett 6β -aminok acilezésével valósítottam meg. Az így kapott vegyületeket a fahéjsavamidokhoz hasonló *in vitro* és *in vivo* vizsgálatoknak vetettük alá.
- A kötődési eredmények tekintetében mind a morfin illetve dihidromorfin alapvázat tartalmazó vegyületek szelektív MOR-1 receptor kötődést mutattak. Az *in vitro* analgetikus vizsgálatok során kiválasztottuk az 6β -amino-dihidromorfin nikotinsav és izokototinsavval kapott amidjait. A farok elrántási teszt alapján mindkét származék **(58e)** és **(58f)** sokkal jobb analgetikus hatást mutat, mint a morfin. Értéke **(58e)** esetében $0,7 \mu\text{g}/\text{kg}$ illetve **(58f)** esetében $1,8 \mu\text{g}/\text{kg}$.
- Az eredmények alapján elmondhatom, hogy a kiválasztott **(58e)** illetve **(58f)** vegyületek a morfinhoz képest, mely 3 órán keresztül fejt ki analgetikus hatását, az **(58e)** illetve **(58f)** vegyületek akár 24 órán keresztül is hatásosak lehetnek. Megvizsgáltuk a szelektív MOR antagonistá β -funaltrexaminnal együttes hatásukat, melyből megállapítható, hogy a **(58e)** illetve **(58f)** vegyület a MOR receptoron teljes agonista hatást fejtenek ki.
- Doktori munkám során a 17-es helyzetben lévő metil csoport helyettesítésével képeztem származékokat. Először norvegyületeket állítottam elő a 17-es helyzetben lévő nitrogén demetilezésével. Így

nordihidrokodeint, norkodeint, normorfint, és noroxikodont és noroximorfont illetve ezek ketáljait állítottam elő.

- A kapott norszármazékokat különböző β -klór-etil-heterociklusos (β -klór-etil-morfolin, -pirrolidin, és -piperidin) illetve klór-acetil-heterociklus (-klór-acetil-morfolin,-pirrolidin, -piperidin) oldalláncokkal kapcsoltam. A kapott vegyületek esetében így további bázikus funkciós csoportok kerültek kialakításra. Ez feltételezésem során az analgetikus hatás további növekedésével járhat. Az így nyert 30 vegyületet későbbiekben *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokkal kívánjuk tanulmányozni.

7. Összefoglalás

Az opiátok tanulmányozása nagy hagyományokkal rendelkezik Magyarországon. A krónikus fájdalom enyhítésére a klinikai gyakorlatban még mindig az opioidok és annak származékait alkalmazzák a leggyakrabban. Kutatómunkám során, olyan anyagok tervezése volt a feladat, melyek analgetikus hatása jobb, mint az eddig ismert vegyületek, és kedvezőbb mellékhatás profillal rendelkeznek. Ilyen káros mellékhatás többek között a függőség és a gyakran halált okozó légzésdepresszió.

Értekezésem első részében bemutattam a 6 β -amino-morfinánvázis vegyületek szintézisét sztereospecifikus Mitsunobu reakcióval.

A 6 β -amino-dihidromorfin előállítását eddig még nem ismeretet Raney/Nikkel/hidrazinnal reagáltatva állítottam elő. Az általam alkalmazott módszer igen előnyös, mivel a kapott termék könnyen szűrés és bepárlást követően kristályos formában kinyerhető.

A kapott farmakológiai szempontból jelentős béta térállású aminokat alakítottam át savamidokká úgy, hogy fahéjsavval és annak származékaival, illetve piridinkarbonsav származékaival kapcsoltam. A kapott vegyületek szerkezetét NMR (^1H , ^{13}C , HSQCAD, HMBCAD), illetve tömegspektroszkópiával igazoltam.

A munka során *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokkal bizonyítottuk a specifikus receptorkötődést, illetve az analgetikus, és a légzésre gyakorolt hatást. A fahéjsavamidnál (**57a**) jelentős $\text{ED}_{50}=3,13\pm 1,09$ mg/kg értéket kaptunk, mely a morfintól sokkal jobb fájdalomcsillapító hatást igazol, és specifikus μ és delta receptorkötődést mutat.

A nikotinsav- és izonikotinsavamidoknál az analgetikus hatás sokkal tovább tart, mely akár 24 óra is lehet, míg a morfin hatása a mért körülmények között csupán három óra.

A morfinból, kodeinből, dihidrokodeinből, noroximorfonból és noroxikodonból nitrogén demetilizálásával norvegyületeket állítottam elő. Az így nyert anyagokat nitrogénezen történő alkilezésével további 30 új származékká alakítottam. Ezek biológiai vizsgálatai jelenleg folyamatban vannak.

Összességében elmondható, hogy 12 fahéjsavamidot és 10 izonikotinsav- illetve nikotinsavamidot állítottam elő, melyek analgetikus hatásai nagymértékben elősegítik további származékok tervezését, illetve a légzésdepresszóra gyakorolt hatást

további biológiai vizsgálatokkal szeretnék igazolni. A 17-es helyzetben szubsztituált származékok hatásait későbbiekben szeretnék megvizsgálni.

8. Summary

In Hungary the study of opiate analgesics has long traditions. The alleviation of pain has always been in the center of attention of science. For the treatment of severe chronic pain natural and semi-synthetic opiates are still used most often in clinical practice. The main objectives of my research were the design and synthesis of novel opiate analgetics, which would have favourable side-effect profiles than previously synthesised compounds. These undesired side effects are addiction and respiratory depression, which often leads asphyxiation.

In the first part of my thesis I discussed the synthesis of 6 β -amino-morphinanes by stereo selective Mitsunobu reaction, which were later reacted with substituted cinnamoyl chlorides and nicotinic acid chloride and isonicotinic acid chloride. These amides have great pharmacological potential. The structure and purity of the final products were studied by NMR (^1H , ^{13}C , HSQCAD, HMBCAD), HRMS.

We proved with *in vivo* and *in vitro* experiment the selective binding of our molecules and the reduced respiratory depression. The cinnamoyl amid of 6 β -amino morphine have an impressive ED₅₀ value of 3.13 \pm 1.09 mg/kg, which is means it is better analgesic than morphine, an showed selective MOR and DOR binding. In case of the nicotinic and isonicotinic acid derivatives the duration of action is 8 times longer than in case of morphine.

N-Demethylated compound were synthesized from morphin, codeine, dihydrocodeine, oxymorphone, and oxycodone then these were alkylated or acylated. The pharmacological evaluation of these coumpounds is under way.

We can conclude, that cinnamyl, nicotinic and isonitonic amids of 6 β -amino morphinans were synthesised, the result of *in vitro* and *in vivo* experiments can help us to develop new analgesic drug with fever side effects.

9. Irodalomjegyzék

1. Hosztafi S. (1997) Kabay János a magyar morfingyártás megalapítója Gyógyszerészet, 41.
2. Gyires K, Fürst Z. (2011) A farmakológia alapjai. 524-527.
3. Rosenblum A, Marsch L, Joseph H, Portenoy R. (2008) Opioids and the Treatment of Chronic Pain: Controversies, Current Status, and Future Directions. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 16: 405-416.
4. Menner Ö. (1984) Kabay János morfingyártási szabadalmi. *Comm. Hist. Artis Med.*, 107-108.
5. Eguchi M. (2004) Recent advances in selective opioid receptor agonists and antagonists. *Medicinal Research Reviews*, 24: 182-212.
6. Fonyó A. (2011) Az orvosi élettan tankönyve. Medicina Könyvkiadó Zrt.: 989.
7. 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. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 197: 517-532.
8. Childers SR. (1991) Opioid receptor-coupled second messenger systems. *Life Sciences*, 48: 1991-2003.
9. Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. (2001) Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiological Reviews*, 81: 299-343.
10. Fülöp F, Noszál B, Szász G, Takacs Novák K. (2010) Gyógyszerészi Kémia. 177-195.
11. Kamikubo K, Murase H, Niwa M, Miura K, Nozaki M, Tsurumi K. (1986) Adrenal medullary opioid receptors are linked to GTP-binding proteins, pertussis toxin substrates. *NIDA - Research Monographs*, 75: 129-132.
12. McKenzie FR, Milligan G. (1990) Delta-opioid-receptor-mediated inhibition of adenylate cyclase is transduced specifically by the guanine-nucleotide-binding protein Gi2. *The Biochemical Journal*, 267: 391-398.
13. Pert CB, Snyder SH. (1973) Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*, 179: 1011-1014.

14. Terenius L. (1973) Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 32: 317-320.
15. 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: 577-580.
16. Birdsall NJ, Bradbury AF, Burgen AS, Hulme EC, Smyth DG, Snell CR. (1976) Interactions of peptides derived from the C-fragment of beta-lipotropin with brain opiate receptors *British Journal of Pharmacology* 58: 460-461.
17. Cox BM, Gentleman S, Su TP, Goldstein A. (1976) Further characterization of morphine-like peptides (endorphins) from pituitary. *Brain Research*, 115: 285-296.
18. Goldstein A, Tachibana S, Lowney LI, Hunkapiller M, Hood L. (1979) Dynorphin-(1-13), an extraordinarily potent opioid peptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 76: 6666-6670.
19. Lord JA, Waterfield AA, Hughes J, Kosterlitz HW. (1977) Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature*, 267: 495-499.
20. Cox BM. (2013) Recent developments in the study of opioid receptors. *Molecular Pharmacology*, 83: 723-728.
21. Schertler GF, Villa C, Henderson R. (1993) Projection structure of rhodopsin. *Nature*, 362: 770-772.
22. Palczewski K, Kumasaka T, Hori T, Behnke CA, Motoshima H, Fox BA, Le Trong I, Teller DC, Okada T, Stenkamp RE, Yamamoto M, Miyano M. (2000) Crystal structure of rhodopsin: A G-protein-coupled receptor. *Science*, 289: 739-745.
23. https://www.researchgate.net/figure/26327587_fig3_Figure-3-Structure-of-P2Y-membrane-receptors-P2Y-are-G-protein-coupled-receptors.
24. Chen Y, Mestek A, Liu J, Hurley JA, Yu L. (1993) Molecular cloning and functional expression of a mu-opioid receptor from rat brain. *Molecular Pharmacology*, 44: 8-12.
25. Evans CJ, Keith DE, Morrison H, Magendzo K, Edwards RH. (1992) Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science*, 258: 1952-1955.

26. Kieffer BL, Befort K, Gaveriaux-Ruff C, Hirth CG. (1992) The delta-opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89: 12048-12052.
27. Yasuda K, Raynor K, Kong H, Breder CD, Takeda J, Reisine T, Bell GI. (1993) Cloning and functional comparison of kappa and delta opioid receptors from mouse brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90: 6736-6740.
28. Kroeze WK, Sheffler DJ, Roth BL. (2003) G-protein-coupled receptors at a glance. *Journal of Cell Science*, 116: 4867-4869.
29. Moises HC, Rusin KI, MacDonald RL. (1994) Mu-opioid receptor-mediated reduction of neuronal calcium current occurs via a G(o)-type GTP-binding protein. *Journal of Neuroscience*, 14: 3842-3851.
30. Sharma SK, Nirenberg M, Klee WA. (1975) Morphine receptors as regulators of adenylate cyclase activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72: 590-594.
31. Rhim H, Miller RJ. (1994) Opioid receptors modulate diverse types of calcium channels in the nucleus tractus solitarius of the rat. *The Journal of Neuroscience*, 14: 7608-7615.
32. Baraban SC, Lothman EW, Lee A, Guyenet PG. (1995) Kappa opioid receptor-mediated suppression of voltage-activated potassium current in a catecholaminergic neuronal cell line. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 273: 927-933.
33. Jin W, Lee NM, Loh HH, Thayer SA. (1994) Opioids mobilize calcium from inositol 1,4,5-trisphosphate-sensitive stores in NG108-15 cells. *Journal of Neuroscience*, 14: 1920-1929.
34. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. (2008) Opioid pharmacology. *Pain Physician*, 11: S133-S153.
35. Shimoyama M, Szeto HH, Schiller PW, Tagaito Y, Tokairin H, Eun C, Shimoyama N. (2009) Differential analgesic effects of a mu-opioid peptide, [Dmt(1)]DALDA, and morphine. *Pharmacology*, 83: 33-37.

36. Simon EJ, Hiller JM, Edelman I. (1973) Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (3H) Etorphine to rat-brain homogenate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 70: 1947-1949.
37. Mansour A, Taylor LP, Fine JL, Thompson RC, Hoversten MT, Mosberg HI, Watson SJ, Akil H. (1997) Key residues defining the mu-opioid receptor binding pocket: a site-directed mutagenesis study. *Journal of Neurochemistry*, 68: 344-353.
38. Chavkin C. (2011) The Therapeutic Potential of κ -Opioids for Treatment of Pain and Addiction. *Neuropsychopharmacology*, 36: 369-370.
39. Von Voigtlander PF, Lewis RA. (1982) U-50,488, a selective kappa opioid agonist: Comparison to other reputed kappa agonists. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 6: 467-470.
40. Portoghese PS, Lipkowski AW, Takemori AE. (1987) Binaltorphimine and nor-binaltorphimine, potent and selective kappa-opioid receptor antagonists. *Life Sciences*, 40: 1287-1292.
41. Chung PCS, Kieffer BL. (2013) Delta opioid receptors in brain function and diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, 140: 112-120.
42. Chandrakumar NS, Stapelfeld A, Beardsley PM, Lopez OT, Drury B, Anthony E, Savage MA, Williamson LN, Reichman M. (1992) Analogs of the delta opioid receptor selective cyclic peptide [2-D-penicillamine,5-D-penicillamine]-enkephalin: 2',6'-dimethyltyrosine and Gly3-Phe4 amide bond isostere substitutions. *Journal of Medicinal Chemistry*, 35: 2928-2938.
43. Portoghese PS, Sultana M, Takemori AE. (1988) Naltrindole, a highly selective and potent non-peptide delta opioid receptor antagonist. *European Journal of Pharmacology*, 146: 185-186.
44. Casy AF, Parfitt RT. (1986) *Opioid Analgesics: Chemistry and receptors*. Plenum Press, New York: 27.
45. Kaufman JJ, Semo NM, Koski WS. (1975) Microelectrometric titration measurement of the pKa's and partition and drug distribution coefficients of narcotics and narcotic antagonists and their pH and temperature dependence. *Journal of Medicinal Chemistry*, 18: 647-655.

46. Robinson SA, Erickson RL, Browne CA, Lucki I. (2016) A role for the mu opioid receptor in the antidepressant effects of buprenorphine. *Behavioural Brain Research*, 319: 96-103.
47. Selden T, Ahlner J, Druid H, Kronstrand R. (2012) Toxicological and pathological findings in a series of buprenorphine related deaths. Possible risk factors for fatal outcome. *Forensic Science International*, 220: 284-290.
48. Shook JE, Watkins WD, Camporesi EM. (1990) Differential roles of opioid receptors in respiration, respiratory disease, and opiate-induced respiratory depression. *American Review of Respiratory Disease*, 142: 895-909.
49. Cachia E, Ahmedzai SH. (2011) Transdermal opioids for cancer pain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 5: 15-19.
50. Koocheki S, Madaeni SS, Niroomandi P. (2011) Development of an enhanced formulation for delivering sustained release of buprenorphine hydrochloride. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 19: 255-262.
51. Webster LR, Camilleri M, Finn A. (2016) Opioid-induced constipation: rationale for the role of norbuprenorphine in buprenorphine-treated individuals. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 7: 81-86.
52. Kimura S, Ohi Y, Haji A. (2016) Mechanisms of pentazocine-induced ventilatory depression and antinociception in anesthetized rats. *Journal of Pharmacological Sciences*, 130: 181-184.
53. Bronwen B, Knights K. (2010) *Pharmacology for Health Professionals*. Chatswood: Mosby Australia: 321-325.
54. Morgan RW, Nicholson KL. (2011) Characterization of the antinociceptive effects of the individual isomers of methadone after acute and chronic administrations. *Behavioural Pharmacology*, 22: 548-557.
55. Wilson OC, Gisvold O. (2011) *Organic medicinal and pharmaceutical chemistry*. 12: 629-653.
56. Hosztafi S, Friedmann T, Fürst Z. (1993) Hatás-szerkezet összefüggések a szintetikus és félszintetikus opioid agonisták és antagonisták körében. *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 63: 355-349

57. Fürst Z, Hosztafi S, Friedmann T. (1995) Structure-activity relationships of synthetic and semisynthetic opioid agonists and antagonists. *Current Medicinal Chemistry*, 1: 423-440.
58. Mignat C, Wille U, Ziegler A. (1995) Affinity profiles of morphine, codeine, dihydrocodeine and their glucuronides at opioid receptor subtypes. *Life Sciences*, 56: 793-799.
59. Murray A, Hagen NA. (2005) Hydromorphone. *Journal of Pain and Symptom Management*, 29: S57-S66.
60. Davis GA, Rudy AC, Archer SM, Wermeling DP, McNamara PJ. (2004) Bioavailability and pharmacokinetics of intranasal hydromorphone in patients experiencing vasomotor rhinitis. *Clinical Drug Investigation*, 24: 633-639.
61. Osborne NN. (22 October 2013) Selected Topics from Neurochemistry. Elsevier Science: 244.
62. Prommer E. (2007) Levorphanol: the forgotten opioid. *Supportive Care in Cancer* 15: 259-264.
63. Bruera ED, Portenoy RK. (2009) *Cancer Pain: Assessment and Management*. Cambridge University Press: 215.
64. Hosztafi S. (2001) A heroin története *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 71: 233-242.
65. Hoskin PJ, Hanks GW, Aherne GW, Chapman D, Littleton P, Filshie J. (1989) The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 27: 499-505.
66. Raboud JM, Boily MC, Rajeswaran J, O'Shaughnessy MV, Schechter MT. (2003) The impact of needle-exchange programs on the spread of HIV among injection drug users: A simulation study. *Journal of Urban Health : Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 80: 302-320.
67. Hagan H, Des Jarlais DC. (2000) HIV and HCV infection among injecting drug users. *The Mount Sinai Journal of Medicine*, 67: 423-428.
68. Garfein RS, Vlahov D, Galai N, Doherty MC, Nelson KE. (1996) Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C,

- hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. *American Journal of Public Health*, 86: 655-661.
69. Hosztafi S. (2001) A heroin. *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 71: 373-383
70. Hosztafi S. (2011) A heroin addikció. *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 81: 173-184
71. Jivegard L, Thornell E, Bjorck S, Svanvik J. (1985) The effects of morphine and enkephaline on gallbladder function in experimental cholecystitis. Inhibition of inflammatory gallbladder secretion. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 20: 1049-1056.
72. Hosztafi S, Fürst Z. (2014) A heroin addikció gyógyítása. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 16: 127-140.
73. Dumas EO, Pollack GM. (2008) Opioid Tolerance Development: A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Perspective. *The AAPS Journal*, 10: 537-551.
74. Thompson PI, Joel SP, John L, Wedzicha JA, Maclean M, Slevin ML. (1995) Respiratory depression following morphine and morphine-6-glucuronide in normal subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 40: 145-152.
75. Leppert W. (2012) The impact of opioid analgesics on the gastrointestinal tract function and the current management possibilities. *Contemporary Oncology*, 16: 125-131.
76. SAMHSA. (2004) ED Trends from DAWN-Final estimates 1995–2002. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies.
77. http://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/en/.
78. Pohl J. (1915) *International Journal of Experimental Pathology*, 17.
79. Lasagna L, Beecher HK. (1954) The analgesic effectiveness of nalorphine and nalorphine-morphine combinations in man. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 112: 356-363.
80. Martin WR. (1967) Opioid antagonists. *Pharmacological Reviews*, 19: 463-521.
81. Hirano T, Oguri K, Yoshimura H. (1991) Synthesis and pharmacological activity of sulfate conjugates at 6-position of N-substituted normorphine derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 39: 2000-2004.

82. Minakami H, Takagi H, Kobayashi S, Deguchi T, Kumakura S, Iwai I, Seki I. (1962) Morphine antagonistic actions of N-propargyl-14-hydroxydihydronormorphinone hydrochloride and related compounds. *Life Sciences*, 1: 503-507.
83. Lewenstein MJ. (1964) Morphine derivative US Patent: 3.2.54.088.
84. Schmidt WK, Tam SW, Sholtzberger GS, Smith DH, Jr., Clark R, Vernier VG. (1985) Nalbuphine. *Drug Alcohol Dependence*, 14: 339-362.
85. Culebras X, Gaggero G, Zatloukal J, Kern C, Marti RA. (2000) Advantages of intrathecal nalbuphine, compared with intrathecal morphine, after cesarean delivery: an evaluation of postoperative analgesia and adverse effects. *Anesthesia and Analgesia*, 91: 601-605.
86. Stav A, Rabinowitz R, Korczyn AD. (1992) Action of opioid agonist-antagonist drugs on the pupil and nociceptive responses in mice. *Journal of Anesthesia*, 6: 439-445.
87. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. (2006) Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *Canadian Medical Association Journal*, 174: 1589-1594.
88. Gorski P, Ulinski S. (1996) Effect of occupational exposure to opiates on the respiratory system. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 9: 245-253.
89. McCrimmon DR, Alheid GF. (2003) On the opiate trail of respiratory depression. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 285: R1274-R1275.
90. Nelson AD, Camilleri M. (2016) Opioid-induced constipation: advances and clinical guidance. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 7: 121-134.
91. Bueno L, Fioramonti J. (1988) Action of opiates on gastrointestinal function. *Bailliere's Clinical Gastroenterology*, 2: 123-139.
92. Walsh TD. (1984) Oral morphine in chronic cancer pain. *Pain*, 18: 1-11.
93. Smith HS. (2009) Opioid Metabolism. *Mayo Clinic Proceedings*, 84: 613-624.
94. Mercadante S. (2015) Opioid metabolism and clinical aspects. *European Journal of Pharmacology*, 769: 71-78.

95. Holmquist GL. (2009) Opioid metabolism and effects of cytochrome P450. *Pain Medicine* 10: S20-29.
96. Lötsch J. (2005) Proceedings of the Symposium "Updates of the Clinical Pharmacology of Opioids with Special Attention to Long-Acting Drugs". *Journal of Pain and Symptom Management*, 29.
97. Gyires K, Fürst Z. (2011) A farmakológia alapjai. 1001-1002.
98. Yaksh TL. (1983) In vivo studies on spinal opiate receptor systems mediating antinociception. I. Mu and delta receptor profiles in the primate. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 226: 303-316.
99. Schmauss C, Yaksh TL. (1984) In vivo studies on spinal opiate receptor systems mediating antinociception. II. Pharmacological profiles suggesting a differential association of mu, delta and kappa receptors with visceral chemical and cutaneous thermal stimuli in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 228: 1-12.
100. Porreca F, Mosberg HI, Omnaas JR, Burks TF, Cowan A. (1987) Supraspinal and spinal potency of selective opioid agonists in the mouse writhing test. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 240: 890-894.
101. Cox BM, Weinstock M. (1964) Quantitative studies of the antagonism by nalorphine of some of the actions of morphine-like analgesic drugs. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 22: 289-300.
102. He L, Lee NM. (1998) Delta opioid receptor enhancement of mu opioid receptor-induced antinociception in spinal cord. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 285: 1181-1186.
103. Porreca F, Mosberg HI, Hurst R, Hruby VJ, Burks TF. (1984) Roles of mu, delta and kappa opioid receptors in spinal and supraspinal mediation of gastrointestinal transit effects and hot-plate analgesia in the mouse. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 230: 341-348.
104. Jiang JB, Hanson RN, Portoghese PS, Takemori AE. (1977) Stereochemical studies on medicinal agents. 23. Synthesis and biological evaluation of 6-amino derivatives of naloxone and naltrexone. *Journal of Medicinal Chemistry*, 20: 1100-1102.

105. Portoghese PS, Larson DL, Sayre LM, Fries DS, Takemori AE. (1980) A novel opioid receptor site directed alkylating agent with irreversible narcotic antagonistic and reversible agonistic activities. *Journal of Medicinal Chemistry*, 23: 233-234.
106. Ward SJ, Portoghese PS, Takemori AE. (1982) Pharmacological characterization in vivo of the novel opiate, beta-funaltrexamine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 220: 494-498.
107. Arunlakshana O, Schild HO. (1959) Some quantitative uses of drug antagonists. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 14: 48-58.
108. Takemori AE, Portoghese PS. (1985) Affinity labels for opioid receptors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 25: 193-223.
109. Sayre LM, Larson DL, Fries DS, Takemori AE, Portoghese PS. (1983) Importance of C-6 chirality in conferring irreversible opioid antagonism to naltrexone-derived affinity labels. *Journal of Medicinal Chemistry*, 26: 1229-1235.
110. Sayre LM, Larson DL, Takemori AE, Portoghese PS. (1984) Design and synthesis of naltrexone-derived affinity labels with nonequilibrium opioid agonist and antagonist activities. Evidence for the existence of different μ receptor subtypes in different tissues. *Journal of Medicinal Chemistry*, 27: 1325-1335.
111. Hutchinson I, Archer S, Hill KP, Bidlack JM. (1996) Synthesis and opioid binding properties of 2-chloroacrylamido derivatives of 7,8-dihydromorphinans. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 6: 1563-1566.
112. Simon C, Hosztafi S, Makleit S, Márki Á, Benyhe S, Borsodi A. (1997) Synthesis and opioid binding properties of new β -Funaltrexamine (β -FNA) analogues. *Medicinal Chemistry Research*, 7: 251-258.
113. Derrick I, Lewis JW, Moynihan HA, Broadbear J, Woods JH. (1996) Potential irreversible ligands for opioid receptors. Cinnamoyl derivatives of β -naltrexamine. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 48: 192-196
114. Derrick I, Moynihan HA, Broadbear J, Woods JH, Lewis JW. (1996) 6N-Cinnamoyl- β -naltrexamine and its p-nitro derivative. High efficacy κ -opioid

- agonists with weak antagonist actions. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 6: 167-172.
115. Nagase H, Hayakawa J, Kawamura K, Kawai K, Takezawa Y, Matsuura H, Tajima C, Endo T. (1998) Discovery of a structurally novel opioid κ -agonist derived from 4,5-epoxymorphinan. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 46: 366-369.
116. Kawai K, Hayakawa J, Miyamoto T, Imamura Y, Yamane S, Wakita H, Fujii H, Kawamura K, Matsuura H, Izumimoto N, Kobayashi R, Endo T, Nagase H. (2008) Design, synthesis and structure-activity relationship of novel opioid κ -agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16: 9188-9201
117. Nagase H, Fujii H. (2011) Opioids in preclinical and clinical trials. *Topics Current Chemistry*, 229: 29-62.
118. Nagase H, Fujii, H. (2013) Essential structure of the κ opioid receptor agonist Nalfurafine for binding to the κ receptor. *Current Pharmaceutical Design* 19: 7400-7414
119. Seki T, Awamura S, Kimura C, Ide S, Sakano K, Minami M, Nagase H, Satoh M. (1999) Pharmacological properties of TRK-820 on cloned μ , δ and κ -opioid receptors and nociceptin receptor. *European Journal of Pharmacology*, 376: 159-167.
120. Endoh T, Matsuura H, Tajima A, Izumimoto N, Tajima C, Suzuki T, Saitoh A, Narita M, Tseng L, Nagase H. (1999) Potent antinociceptive effects of TRK-820 a novel κ -opioid receptor agonist. *Life Sciences* 65: 1685-1694.
121. Tsuji M, Takeda H, Matsumiya T, Nagase H, Yamazaki M, Narita M, Suzuki T. (2000) A novel κ -opioid receptor agonist, TRK – 820 blocks the development of physical dependence on morphine in mice. *Life Sciences* 66: 353-358.
122. Endoh T, Tajima A, Suzuki T, Kamei J, Suzuki T, Narita M, Tseng L, Nagase H. (2000) Characterization of the antinociceptive effects of TRK-820 in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 387: 133-140.
123. Umeuchi H, Togashi Y, Honda T, Nakao K, Okano K, Tanaka T, Nagase H. (2003) Involvement of central μ -opioid system in the scratching behavior in mice, and the suppression of it by the activation of κ -opioid system. *European Journal of Pharmacology*, 477: 29-35

124. Ghirmai S, Azar MR, Polgar WE, Berzetei-Gurske I, Cashman JR. (2008) Synthesis and biological evaluation of α - and β -6-amido derivatives of 17-cyclopropylmethyl-3, 14 β -dihydroxy-4, 5 α -epoxymorphinan: potential alcohol-cessation agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51: 1913-1924.
125. Ghirmai S, Azar MR, Cashman JR. (2009) Synthesis and pharmacological evaluation of 6-naltrexamine analogs for alcohol cessation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 17: 6671-6681.
126. MacDougall JM, Zhang XD, Polgar WE, Khroyan TV, Toll L, Cashman JR. (2004) Synthesis and biological evaluation of some 6-arylamidomorphines as analogues of morphine-6-glucuronide. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 12: 5983-5990.
127. Yuan Y, Elbegdorj O, Chen J, Akubathini SK, Beletskaya IO, Selley DE, Zhang Y. (2011) Structure selectivity relationship studies of 17-cyclopropylmethyl-3,14 β -dihydroxy-4,5 α -epoxy-6 β -[(4'-pyridyl)carboxamido]morphinan derivatives toward the development of the μ opioid receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21: 5625-5629.
128. Yuan Y, Stevens DL, Braithwaite A, Scoggins KL, Bilsky EJ, Akbarali HI, Dewey WL, Zhang Y. (2012) 6b-N-Heterocyclic substituted naltrexamine derivative NAP as a potential lead to develop peripheral μ opioid receptor selective antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22: 4731-4734
129. Yuan Y, Elbegdorj O, Chen J, Akubathini SK, Zhang F, Stevens DL, Beletskaya IO, Scoggins KL, Zhang Z, Gerk PM, Selley DE, Akbarali HI, Dewey WL, Zhang Y. (2012) Design, synthesis, and biological evaluation of 17-cyclopropylmethyl-3,14b-dihydroxy-4,5a-epoxy-6b-[(4'-pyridyl)carboxamido]morphinan derivatives as peripheral selective μ opioid receptor agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55: 10118-10129
130. Yekkirala AS, Lunzer MM, McCurdy CR, Powers MD, Kalyuzhny AE, Roerig SC, Portoghese PS. (2011) N-naphthoyl-beta-naltrexamine (NNTA), a highly selective and potent activator of μ /kappa-opioid heteromers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108: 5098-5103.

131. Le Naour M, Lunzer MM, Powers MD, Kalyuzhny AE, Benneyworth MA, Thomas MJ, Portoghese PS. (2014) Putative kappa opioid heteromers as targets for developing analgesics free of adverse effects. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57: 6383-6392.
132. Mohamed MS, Larson DL, Takemori AE, Portoghese PS. (1986) Activity of N-methyl-a and b-funaltrexamine at the opioid receptors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 29: 1551-1553
133. Cami-Kobeci G, Neal AP, Bradbury FA, Purington LC, Aceto MD, Harris LS, Lewis JW, Traynor JR, Husbands SM. (2009) Mixed Kappa/Mu opioid receptor agonists: The 6 β -naltrexamines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52: 1546-1552.
134. Mohamed MS, Portoghese PS. (1986) Stereoselectivity of the reduction of naltrexone oxime with borane. *The Journal of Organic Chemistry*, 51: 150-106.
135. Simon C, Hosztafi S, Makleit S. (1992) Application of the Mitsunobu reaction for morphine compounds. Preparation of 6 β -aminomorphine and codeine derivatives. *Synthetic Communications*, 22: 913-921.
136. Mitsunobu O, Yamada M. (1967) *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 40: 2380-2383.
137. Bognár R, Makleit S, Mile T. (1968) Tozil- ill. mezilszármazékok reakcióinak vizsgálata a morfin sorban. IV. Azido- és aminomorfidok előállítása. *Magyar Kémiai Folyóirat* 74: 526-530.
138. Bognár R, Makleit S, Mile T. (1969) Conversions of tosyl and mesyl derivatives of the morphine group, IV. *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 59: 379-385.
139. Bognár R, Makleit S. (1968) Tozil- ill. mezilszármazékok reakcióinak vizsgálata a morfin sorban. III. Azido- és amino-kodidok előállítása. *Magyar Kémiai Folyóirat*, 74: 523-526
140. Bognár R, Makleit S, Mile T, Oláh É. (1972) Tozil- ill. mezilszármazékok reakcióinak vizsgálata a morfin sorban. X. 14-Hidroxi-morfinszármazékok. I. Azido- és aminovegyületek. *Magyar Kémiai Folyóirat* 78: 223-228.
141. Portoghese PS, Garzon-Aburbeh A, Larson DL. (1991) Persistent binding of fatty acyl derivatives of naltrexamine to opioid receptors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 34: 1966-1969.

142. Jiang JB, Hanson RN, Portoghese PS, Takemori AE. (1977) Stereochemical studies on medicinal agents. 23. Synthesis and biological evaluation of 6-amino derivatives of naloxone and naltrexone. *Journal of Medicinal Chemistry*, 20: 1100-1102.
143. Anderson RJ, Frearson PM, Stern ES. (1956) Some new analogues of pethidine. Part I. *Journal of the Chemical Society* 4088-4091.
144. Millar RA, Stephenson RP. (1956) Analgesic action in a series of N-substituted ethyl 4-phenylpiperidine-4-carboxylates. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 11: 27-31.
145. Green AF, Ward NB. (1956) Analgesic and other properties of morpholinoethylnorpethidine. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 11: 32-34.
146. Elpern B, Philip C, Soria A, Gardner LN, Grumbach L. (1959) Strong analgetics. The preparation of some ethyl 1-anilinoalkyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylates. *Journal of the American Chemical Society*, 81: 3784-3786.
147. Bowen WD, DeCosta B, Hellewell SB, Thurkauf A, Walker JM, Rice KC. (1990) Characterization of [3H] (+)-pentazocine, a highly selective sigma ligand. *Progress in Clinical and Biological Research*, 328: 117-120.
148. Campbell BG, Scherz MW, Keana JF, Weber E. (1989) Sigma receptors regulate contractions of the guinea pig ileum longitudinal muscle/myenteric plexus preparation elicited by both electrical stimulation and exogenous serotonin. *Journal of Neuroscience*, 9: 3380-3391.
149. Cobos EJ, Entrena JM, Nieto FR, Cendán CM, Del Pozo E. (2008) Pharmacology and therapeutic potential of sigma(1) receptor ligands. *Current Neuropharmacology*, 6: 344-366.
150. Ronsisvalle G, Prezzavento O, Marrazzo A, Vittorio F, Bousquet E, Di Toro R, Spampinato S. (2001) Synthesis and binding affinity of cis-(-)- and cis-(+)-N-ethyleneamino-N-nordeoxymetazocine and cis-(-)-N-normetazocine analogues at sigma1, sigma2 and kappa opioid receptors. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12: 277-284.
151. Ronsisvalle G, Marrazzo A, Prezzavento O, Pasquinucci L, Vittorio F, Pittalà V, Pappalardo MS, Cacciaguerra S, Spampinato S. (1998) (+)-cis-N-

- Ethyleneamino-N-normetazocine derivatives. Novel and selective σ ligands with antagonist properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41: 1574-1580.
152. Pasquinucci L, Turnaturi R, Aricò G, Parenti C, Pallaki P, Georgoussi Z, Ronsisvalle S. (2016) Evaluation of N-substituent structural variations in opioid receptor profile of LP1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24: 2832-2842.
 153. Pasquinucci L, Prezzavento O, Marrazzo A, Amata E, Ronsisvalle S, Georgoussi Z, Fourla DD, Scoto GM, Parenti C, Arico G, Ronsisvalle G. (2010) Evaluation of N-substitution in 6,7-benzomorphan compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 18: 4975-4982.
 154. Simon C, Hosztafi S, Makleit S. (1994) Stereoselective synthesis of b-Naltrexol, b-Naloxol, b-Naloxamine, b-Naltrexamine and related compounds by the application of the Mitsunobu reaction. *Tetrahedron*, 50: 9757-9768.
 155. Simon C, Hosztafi S, Makleit S. (1994) Application of the Mitsunobu reaction in the morphine series. Preparation of 6b-amino-14-b-hydroxymorphine and 14-hydroxycodine derivatives *Heterocycles*, 38: 1347-1354.
 156. Szilágyi L, Makleit S, Hosztafi S, Simon C. (1992) Substituent dependent conformational changes in 6b-substituted codeine derivatives. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 30: 552-557.
 157. Sayre LM, Portoghese PS. (1980) Stereospecific synthesis of the 6a- and 6b-amino derivatives of naltrexone and oxymorphone. *The Journal of Organic Chemistry*, 45: 3366-3368
 158. Varadi A, Hosztafi S, Le Rouzic V, Toth G, Urai A, Noszal B, Pasternak GW, Grinnell SG, Majumdar S. (2013) Novel 6 β -acylaminomorphinans with analgesic activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 69: 786-789.
 159. D'Amour FE, Smith DL. (1941) A method for determining loss of pain sensation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 72: 74-79.
 160. Urai A, Varadi A, Szocs L, Komjati B, Le Rouzic V, Hunkele A, Pasternak GW, Majumdar S, Hosztafi S. (2017) Synthesis and pharmacological evaluation of novel selective MOR agonist 6 β -pyridinyl amidomorphines exhibiting long-lasting antinociception. *MedChemComm*, 8: 152-157.
 161. Braun Jv, Kruber O, Aust E. (1914) Untersuchungen über morphium-alkaloide. *Chemische Berichte*, 47: 2312-2330.

162. Braun Jv. (1916) Untersuchungen über morphium-alkaloide. *Chemische Berichte II.*, 49: 750-763.
163. Olofson RA, Pepe JP. (1979) N-dealkylation of N-alkyl-14-hydroxymorphinans and derivatives US Patent 4.141.897
164. Iijima I, Minamikawa J, Jacobson AE, Brossi A, Rice KC, Klee WA. (1978) Studies in the (+)-morphinan series. Synthesis and biological properties of (+)-naloxone. *Journal of Medicinal Chemistry*, 21: 398-400.
165. Blumberg H, Pachter IJ, Matossian Z. (1967) 14-Hydroxydihydronormorphinone derivatives. . US Patent 3,332,950
166. Majumdar S, Burgman M, Haselton N, Grinnell S, Ocampo J, Pasternak AR, Pasternak GW. (2011) Generation of novel radiolabeled opiates through site-selective iodination. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21: 4001-4004.
167. Kolesnikov YA, Pick CG, Ciszewska G, Pasternak GW. (1993) Blockade of tolerance to morphine but not to kappa opioids by a nitric oxide synthase inhibitor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90: 5162-5166.
168. Váradi A, Palmer TC, Haselton N, Afonin D, Subrath JJ, Le Rouzic V, Hunkele A, Pasternak GW, Marrone GF, Borics A, Majumdar S. (2015) Synthesis of carfentanil amide opioids using the Ugi multicomponent reaction. *ACS Chemical Neuroscience*, 6: 1570-1577.

10. Saját publikációk jegyzéke

Folyóiratcikkek az értekezés témájában

1. Urai A, Varadi A, Szocs L, Komjati B, Le Rouzic V, Hunkele A, Pasternak GW, Majumdar S, Hosztafi S. (2017) Synthesis and pharmacological evaluation of novel selective MOR agonist 6 β -pyridinyl amidomorphines exhibiting long-lasting antinociception. *MedChemComm.* 8: 152-157. **IF** 2,319
2. Varadi A, Hosztafi S, Le Rouzic V, Toth G, Urai A, Noszal B, Pasternak GW, Grinnell SG, Majumdar S. (2013) Novel 6 β -acylaminomorphinans with analgesic activity. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 69: 786-789. **IF** 3,982

Az értekezés témájához nem tartozó folyóiratcikk

1. Komjati B, Urai A, Hosztafi S, Kokosi J, Kovats B, Nagy J, Horvath P. (2016) Systematic study on the TD-DFT calculated electronic circular dichroism spectra of chiral aromatic nitro compounds: A comparison of B3LYP and CAM-B3LYP. *Spectrochimica Acta A Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* 155: 95-102. **IF** 2,653

11. Köszönetnyilvánítás

Hálával tartozom Dr. Hosztafi Sándornak, aki témavezetőként munkámat napi szinten segítette, irányította.

Köszönettel tartozom Dr. Noszál Béla egyetemi tanárnak, hogy doktori munkámat a Gyógyszerészi Kémia Intézetben végezhettem.

Köszönöm Dr. Horváth Péternek az analitikai munkában nyújtott önzetlen segítségét.

Köszönöm Dr. Váradi Andrásnak illetve a Memorial Sloan-Kettering rákközpontban dolgozó munkatársaknak a biológiai mérésekben nyújtott szakmai támogatást.

Köszönöm Dr. Szócs Levente Szilárdnak mind szakmai mind baráti tanácsait.

Köszönöm továbbá Dr. Komjáti Balázsnak, szerzőtársamnak a számítástechnikai munkájában nyújtott segítségét.

Köszönöm az előkészítőben dolgozó technikus munkatársaknak a munkám során nyújtott támogatást.

Köszönöm társszerzőimnek a segítséget, és a Gyógyszerészi Kémiai Intézet összes munkatársának, hogy a PhD munkám során jó tanácsokkal láttak el.

Köszönöm családomnak, nővéremnek, édesanyámnak hogy támogattak, bíztattak.