



SZÉKFOGLALÓ ELŐADÁSOK A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIÁN

Gyermek László

A TROPÁNVÁZ SZEREPE A GYÓGYSZERKUTATÁSBAN



Terintetes Nagy 97

személyi szabályainak 32. és a leg szót:
újra újran választott tag, a külső kivétel
szabályába tartozó dolgozat felolvasását,
személyes megnevezés esetén beüld
legfeljebb egy év alatt szét foglat; külsőben meg-

szabály megnevezésén.
Lehetetlen esetek, melyekben kivált vidéken la-
gátolhatatlan a határvit meg tartani: de hallga-
elűzni a szabály meg nem tartatását, amint
mint összes szabályzatunkat szétfelelt tekintet
következéseire figyelmeztetnem a J. Akadémia
szükségtelen.

Indoklásba hozatik tehát, hogy egyetlene az
1861. ¹⁸⁶¹ig választott s szét foglatás által meg nem erő-
sított ^{rendes} tagok nevei a kivételről kitöröltesse, az 1861-
és 1865-ig választottak a szabályokra emeltesse, je-
vőre pedig a titokzatos hivatal oda utasítsa, hogy
evidenciában tartás végett az újban választottakat,
míg szét nem foglatat, a sorozatba fel ne vegye.

853
1865

Jan. 26. 1865.
Zollner Mór
Lugany Béla
Hollán Ernő

Kemény László
Königsberg László
Jóshörményi
r. tag Jolly János utaz
Gyöngyösi

Gyermek László

A TROPÁNVÁZ SZEREPE
A GYÓGYSZERKUTATÁSBAN

SZÉKFOGLALÓK
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIAÁN

A 2004. május 3-án megválasztott
akadémikusok székfoglalói

Gyermek László

A TROPÁNVÁZ SZEREPE
A GYÓGYSZERKUTATÁSBAN



Magyar Tudományos Akadémia • 2014

Az előadás elhangzott 2008. február 12-én

Sorozatszerkesztő: Bertók Krisztina

Olvasószerkesztő: Laczkó Krisztina

Borító és tipográfia: Auri Grafika

ISSN 1419-8959

ISBN 978-963-508-769-3

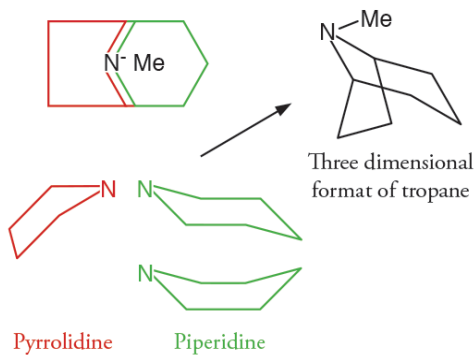
© Gyermek László

Kiadja a Magyar Tudományos Akadémia
Kiadásért felel: Lovász László, az MTA elnöke
Felelős szerkesztő: Kindert Judit
Nyomdai munkálatok: Kódex Könyvgyártó Kft.

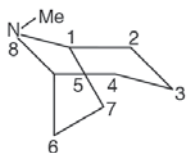
Az akadémiai tagság nemcsak elismerést és megtiszteltetést jelent, de kötelezettséget is. Ez a székfoglaló előadás mindezek reflexióit jelenti számomra, de ezen túlmenően azonban úgy érzem, hogy ez az alkalom azért is rendkívüli, mert lehetővé teszi, hogy tudományos megfigyeléseim egy részének vázlatos ismertetése mellett egy hosszú kutatói életpálya néhány személyes tapasztalatát is megosszam Önökkel. Hogy itt állhatok most beszámolómmal, az elsősorban három kiváló és nemzetközileg elismert tudós kollégám és barátom ajánlásának és hathatós támogatásának az eredménye. Ezért őszinte köszönettel tartozom Knoll József, Oláh György és Vizi E. Szilveszter akadémikusoknak, akikkel fél évszázados emigrációban töltött éveim alatt is fenntartottam kapcsolataimat, és akik azon kevesek közé tartoznak, akik nem felejtkeztek el rólam. Amikor több mint ötven évvel ezelőtt farmakológus lettem, a sors úgy hozta, hogy tudományos érdeklődésemet már az ötvenes évek Magyarországon, de méginkább az azt követő fél évszázadban az Egyesült Államokban meg kellett osztanom, fel kellett darabolnom. Úgy működtem, mint egy méh, akinek virágról virágra kell szállnia ahhoz, hogy a nektárt, amely táplálja és fenntartja, megszerezze és feldolgozza. Visszanézve, sok helyen dolgoztam, és rengeteg különböző témával foglalkoztam: hormonoktól kezdve alkaloidákon keresztül, autonóm és centrális idegrendszerre ható nagyszámú természetes és szintetikus gyógyszerrel, valamint anesztetikus szteroidokkal is. Így talán munkásságom nagy része a felületen mozgott, de nem hiszem, hogy felületes megfigyelések tömkelegévé vált. Két témában azonban nagy erőfeszítés árán úgy gondolom, valamelyest sikerült megtapadnom. Az egyik a szerotonin farmakológiája, a másik a tropánvázis vegyületek gyógyszerkutatása. Ezeknek a területeknek áttekintése manapság csaknem lehetetlen. Az ötvenes években például annyi szerotoninről

szóló közlemény jelent meg évente, mint ma naponta. A tropánvázis származékok esetében valamivel kisebb a dimenzió, így a tropánvázis gyógyszerkutatói jelentőségét választottam előadásom témájául.

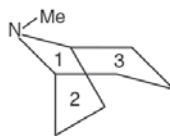
Amikor atropinszármazékokkal kezdtem foglalkozni Issekutz Béla professzor intézetében 1949-ben, a tropánvázisat már valamennyire ismertem, legalábbis kétdimenziós szerkezeti formában. A tropán szerkezete határozottan tetszett nekem. A két aliciklikus gyűrű, a piperidin és a pirrolidin kondenzációja a megosztott egyetlen N-atommal érdekes, eléggé egyszerű biciklikus gyűrűrendszernek látszott (1-2. ábra). Ez az ábra felhívja a figyelmet a tropánvázis atomjainak a számozására. A tropán pontos kémiai neve 8-azabiciklo(3.2.1)oktán,



1. ábra



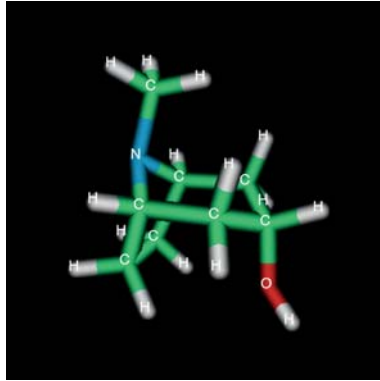
Numbering of the atoms of tropane



The chemical name of tropane: N-Me 8-Aza bicyclo (3.2.1) octane

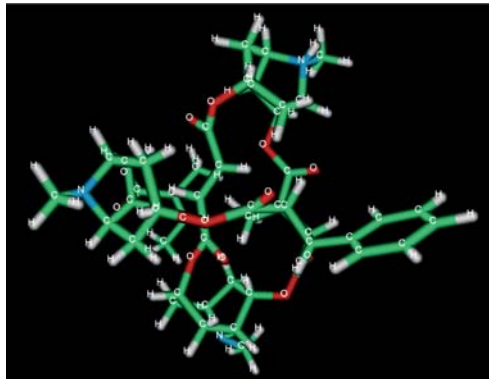
2. ábra

amely megjelöli azt is, hogy a biciklikus oktán gyűrűrendszere hogyan ágazódik el (2. *ábra*). A természetben előforduló tropánvázak száma összesen kb. 230. A szintetikusan előállított tropánvázak száma pedig sok ezerre tehető. Az alkaloidák zöme tropin, vagyis 3-hidroxitropánt tartalmaz (3. *ábra*).



3. *ábra*

A legegyszerűbb alkaloida maga a tropin, amelynek molsúlya 141, és térfogata 142 Å³, a legkomplexebb a három tropánvázat tartalmazó trimer: grahamine (molsúly 860, térfogat: 787 Å³) (4. *ábra*). A hármas szénatomon helyettesített



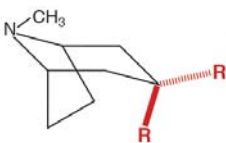
4. *ábra*

alkaloidák száma a legjelentősebb (5. *ábra*), de sok más tropánalkaloida tartal-

Substituents on the tropane ring of tropane alkaloids.

Substitutions on the C₃ atom:

when R=OH → Tropine / Ψ Tropine

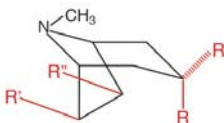


5. *ábra*

maz ezenkívül helyettesítőket a hatos és a hetes szénatomokon (6. *ábra*). Ezenkívül vannak olyanok is, amelyekben más helyzetű, főleg hidroxicsoportok

Substituents on the tropane ring of tropane alkaloids

5) Substitutions on the C₃, C₆ and C₇ atoms:



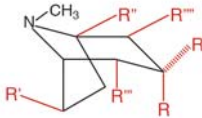
when R, R' and R'' are usually OH or Acyloxy

(The 6 and 7 OH groups can form epoxy bridge e.g. in Scopolamine)

6. *ábra*

szerepelnek (7. *ábra*). A legjobban ismert és farmakológiailag fontos alkaloidák aromás savakkal képzett tropinészterek (8. *ábra*), amelyek közül: 1) a (-) és (+) hiosziamin, különösen ezek racemátja, az atropin; 2) a 6-7-epoxidat tartalmazó hasonló tropinészter, hioszcin, más néven szkopolamin (9. *ábra*); 3) a pszeudotropin (vagyis tropan-3-exo-ol) benzoilésztere: a tropakokain és végül 4) ennek a 2-carboximetil-csoporttal ellátott származéka, vagyis a kokain, a legfontosabbak.

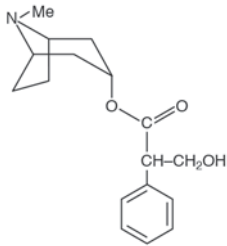
Substituents on the tropane ring of tropane alkaloids
 6) Multiple substitutions
 (e.g. on C_{1,2,3} or on C_{1,2,3,4} and on C_{1,2,3,6})



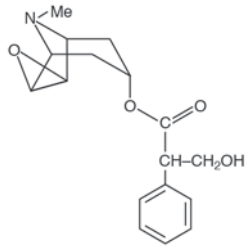
when R, R', R'' and/or R''' are usually
 OH (or Acyloxy)

7. ábra

Pharmacologically important tropane alkaloids I.



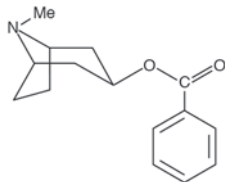
Atropine



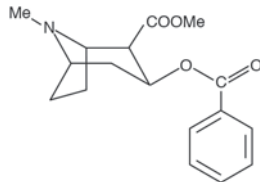
Hyoscyne (Scopolamine)

8. ábra

Pharmacologically important tropane alkaloids II.



Tropacocaine
 (Benzoyl pseudotropine)



Cocaine
 (Benzoyl methylecgonine)

9. ábra

Mivel a tropánszármazékoknak legjobban ismert hatásai a kolinergiás, vagyis az acetilkolin (ACh) által kiváltott idegi működésekkel kapcsolatosak, egy pár mondatban ki kell térnem az ACh farmakológiájának történelmileg talán legjelentősebb felfedezésére. Ennek a fontos ingeráttevő anyagnak két különböző hatása van a perifériás idegrendszerben, amelyeket muszkarinszerű és nikotinszerű hatásoknak nevezünk (10. ábra). Ez a ma már egyszerűsítettnek

ACTIONS OF ACETYLCHOLINE

- MUSCARINIC
- NICOTINIC
- (Sir Henry Dale 1912. Amazing insight, but obvious shortcomings in tool selection)

10. ábra

látszó felosztás Sir Henry Dale érdeme, aki rendkívüli tudományos akumennel és az akkoriban rendelkezésére álló eszközökkel ezekre első ízben majdnem száz éve mutatott rá (11–12. ábra). Az utolsó évtizedek alatt azoknak a receptorok-

DALE'S TOOLS

1. ATROPINE (blocked those actions of Ach which were mimicked by MUSCARINE)
2. NICOTINE (blocked those actions of Ach which were unaffected by Atropine)

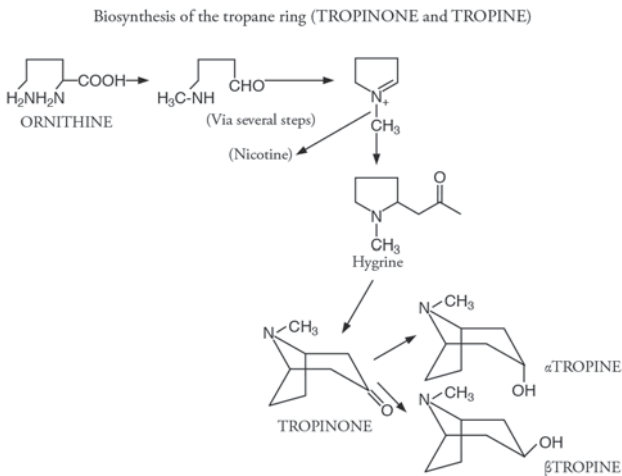
11. ábra

DALE'S CONCLUSION

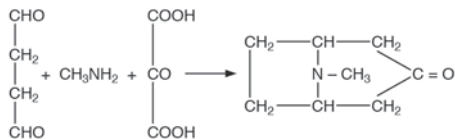
There are: a) "muscarinic" and b) "nicotinic" receptors for Ach in the peripheral nervous system

12. ábra

nak a száma, amelyekre az ACh hat vagy hathat, jelentősen megnőtt, de mind ezeknek két főcsoportját, jobb híján meg mindig muszkarin- és nikotintípusú receptoroknak nevezzük. A tropin (3-hidoxitropán) bioszintézisére a gyakran előforduló Solanaceae, vagyis a burgonya- és paradicsomféle növények képesek. A 8–10 lépésből álló bioszintetikus folyamatot a következő ábra vázlatosan mutatja be (13. ábra). A tropin laboratóriumi szintézise sokkal egyszerűbb.



Az első elegáns, egyszerű szintézist, amely egy lépésben vezet tropinonhoz (14. ábra), Robinson írta le a múlt század elején aceton-dikarbonsavnak szukcinil-dialdehiddel és metilaminnal való kondenzációjával. Magyar vegyészeknek jelentős szerepe volt a tropánalkaloidák szerkezeti vizsgálatában és új szintetikus tropánészakmázékok előállításában. Ezen a vonalon különösen Fodor Gábor és intézete Szegeden, valamint Nádor Károly és munkatársai Budapesten végeztek először úttörő munkát. Az ő munkásságuk eredménye a tropin térszerkezetének meghatározása, a szkopolamin első totálszintézise, valamint

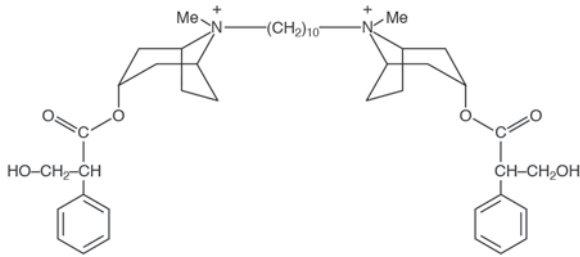


Synthesis of Tropinon after Robinson (1917)

14. ábra

a kvaterner-tropinszármazékok nitrogénatomján jelentkező epimerek korai vizsgálata. Az utolsó két évtizedben pedig Bodor Miklós kutatócsoportja Floridában sikerrel foglalkozott az úgynevezett „soft-drugok” kutatási területén számos új antimuszkarin hatású tropánszármazékkal. Issekutz Béla Gyógyszertani Intézetében 1949-től kezdve nagy igyekezettel kapcsolódtam bele az általa és Nádor által megkezdett atropinszármazékok kutatásába. Issekutz már fiatal korában foglalkozott az atropin és a homatropin N-atomján metilezett kvaternerszármazékokkal, és az utóbbinak a gyomor bélhuzamra gyakorolt jelentős bénító hatásai egy új gyógyszer bevezetéséhez vezettek Novatropin néven. Issekutz jól ismerte az atropin és homatropin metilkvaternerjeinek egy második ACh-t bénító, vagyis antikolinergikus hatását, amely a harántesíktolt izmok motoros véglemezeire irányuló kuráreszerű hatásban nyilvánult meg. Ezt először Hildebrandt 1907-ben ismerte fel. Majdnem egy fél évszázad telt el, mielőtt Kimura, Unna és Pfeiffer a dekametonium mintájára az USA-ban 1948-ban előállította és izomelernyesztő hatásra kivizsgálta az első kettős kvaterner-atropinszármazékokat. Ezek közül az N,N'-dekametilén-bisz-atropinium dihidridja (15. ábra) a d-Tubokurarinnál is erősebb izomelernyesztő hatással rendelkezett. Így Nádor és Issekutz rövidesen belekezdett különböző új, két kvaternercsoportot tartalmazó, ún. bisz-kvaterner-tropinszármazékok előállításába, illetve vizsgálatába. Érdekes módon 1950-ig senki sem érdeklődött komolyan a tropinszármazékoknak a harmadik perifériás kolinergikus támadásponton, az autonóm ganglionok szinapszisaira gyakorolt esetleges

The first N, N' polymethylene bis tropine derivative: N, N' 1, 10-decamethylene bis atropinium



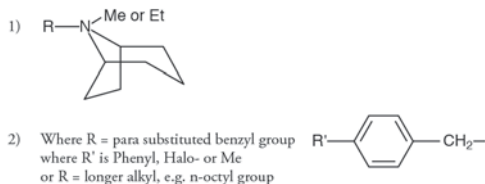
(J. Pharm. exp. Therap. 98: 286, 1950)

More potent than dTC as a NMB agent but also more potent than atropine as an antimuscarinic, vagolytic agent

15. ábra

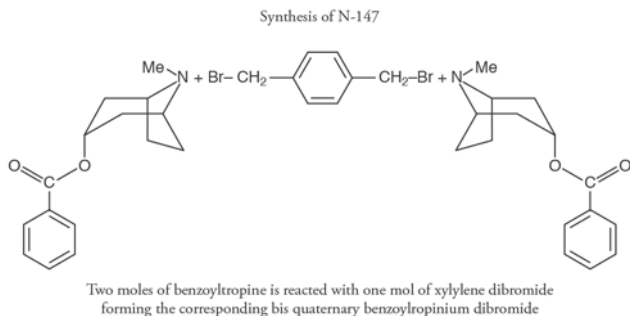
hatásainak a vizsgálata iránt. Ezért először a következő kérdésekre kerestem választ: Van-e az atropinnak ganglionbénítő hatása? És ha van, ez a molekula melyik részétől függ? Rövidesen sikerült megállapítanom, hogy ugyan a tercier aminatropin csak egészen csekély autonóm ganglionbénítő hatással rendelkezik, az atropin metilkvaterner-származéka viszont tízszer hatásosabb volt, és az akkori ganglionbénítő standardnál, a TEA Br-nál 4–5-ször hatásosabbnak bizonyult. Ezenkívül Sztanyikkal együtt kimutattuk, hogy a metilatropin ganglionbénítő hatásához sem a tropánsavas észter, sem pedig a tropin OH-csoportja nem szükséges. Ezután megfelelő kvaternercsoportok bevezetésével kimutattuk, hogy a ganglionbénítő hatásához elsősorban a tropánváz és másodsorban egy parahelyzetben szubsztituált aralkilkvaternerező csoport szükséges (16. ábra). Ez a felismerés részben a véletlen is múlt. Pontosabban az történt, hogy az N-147-es vegyületből, amely több *bisz*-tropin-származék között jelentős izomelernyesztő hatással rendelkezett, egy újabb mintát kaptam farmakológiai vizsgálatra 1951 elején Issekutz professzortól. Az N-147 két benzoiltropin-molekula párosításával lett előállítva. Erre a célra Nádor a *p*-xililén-dibromidot használta, amely a két tropángyűrű N-atomjaival való kvaternizáló reakció eredményeképpen N,N'-*p*-xililén-*bisz*-benzoil-

Structural components for optimal ganglionic blocking potency



16. ábra

tropinium-dibromidod eredményezett (17. ábra). A szóban forgó minta előállítására kapcsán Nádor egyik munkatársa véletlenül több kvaternerező szert

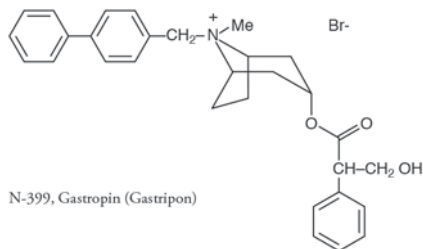


17. ábra

alkalmazott. Ez a tévedés azt eredményezte, hogy a preparátum jelentős része a p-Bromometil monokvaternerrel szennyeződött. A farmakológiai vizsgálatokban annak idején macskán Urethan-narkózisban megvolt az az előnyünk, hogy egyszerre több hatást tudtunk regisztrálni. A myoneuralis izomelernyesztő hatás mellett rutinszerűen mértük az artériás vérnyomásra, a pulzusszámra és a perifériás szív vagusbénító, valamint a ganglion cervicalis superiorra kifejtett hatásokat is. A N-147 szóban forgó mintájánál hatalmas vérnyomáscsökkenést, tachycardiát, valamint a preganglionárisan ingerelt pislogóhártya

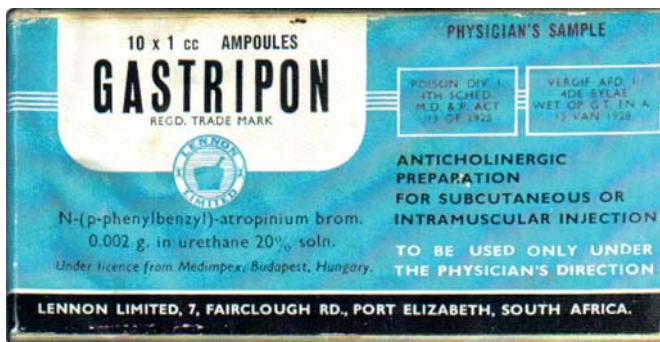
jelentős relaxióját tapasztaltuk. Ezek a tünetek mind arra mutattak, hogy a minta erős autonóm idegrendszeri hatással, feltehetően főleg a szimpatikus ganglionok blokkolását hozta létre. A fenti eredmények természetesen felhívtak figyelmünket a p-xilil és hasonló magban szubsztituált parahelyettesítővel rendelkező új, monokvaterner-tropánszármazékok előállításának a szükségességére. A ganglionbénító vegyületeket az 1950-es években erőteljesen kutatták világszerte. A szimpatikus ganglionok bénítása magas vérnyomásra ható gyógyszerek kutatásában, a paraszimpatikus ganglionok bénítása pedig úgy cardialis hatású, mint simaizom-elernyesztő és szekreciócsökkentő új vegyületek kutatásában látszott jelentősnek. Az egyre hatásosabb tropánszármazékokkal való foglalkozás azt az eredményt is hozta számomra, hogy pár alapvető gyógyszerkutatási törvényt gyakorlatból is megtanultam, amelyeket azóta is szemmel tartottam. Az első ilyen követelmény az, hogy egy új szintetikus gyógyszer felfedezése során a struktúra változtatásával a hatáserősség fokozására kell törekedni. Természetesen sokkal nehezebb egy hatásos alapvegyületből még hatásosabbat produkálni, mint megfordítva. Ha hatásos származékokhoz jutottunk el, a következő kritikus lépés a további optimális kérdések felvetése és olyan algoritmusok alkalmazása, amelyek az elkerülhetetlenül felmerülő komplexitások és nehézségek megoldását elő tudják segíteni. Általánosságban pedig sohasem szabad elfeledkeznünk arról, hogy potenciálisan minden gyógyszer mérgező, és hogy nincs olyan gyógyszer, amely abszolút szelektivitással bír, akár egy receptorra vagy egy szervre vonatkozóan.

Röviddel azután, hogy szülőházamat elhagytam, módomban volt az első összefoglaló referátumot a tropánszármazékok térszerkezete és hatásai közötti összefüggésekről Nádor Károlyval együtt publikálni. Ezek között kettőről szeretnék bővebben megemlékezni. Az első az N-399, amely Gastropin (18. ábra), illetve Gastripon néven forgalomba került paraszimpatikus és autonóm ganglionblokkoló készítmény, görcsoldó és szekreciócsökkentő hatásokkal, amelyet Nádorral dolgoztunk ki, és amely kémiaileg az atropin p-fenilbenzil-



18. ábra

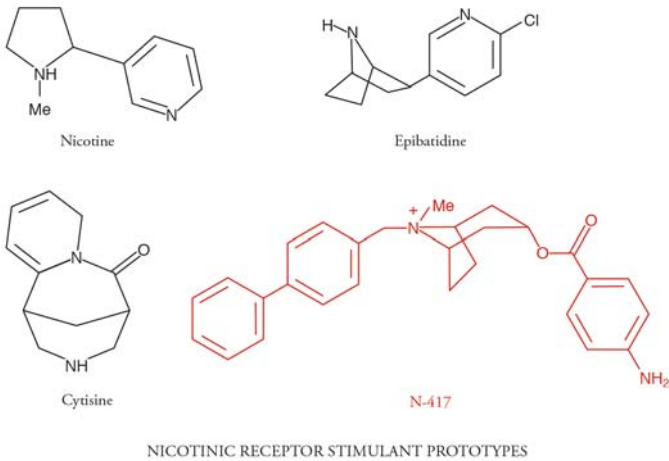
bromidja. Xenytropinium néven máig is szerepel a Merck Indexben. Világszer-
te forgalomban volt kb. 15–20 évig, ezt annak az illusztrált doboznak a fedele
mutatja (19. ábra), amelyet 1974-ben pár hónapos dél-afrikai tanulmányutam
során a fokföldi Stellenbosch Egyetem gyógyszer-tárában találtam. A második



19. ábra

ugyan gyakorlatilag nem alkalmazható, de kísérletileg talán a legérdekesebb
kvaterner-tropinszármazék, az N-417, amelyet Nádor 1954-ben állított elő.
Ez a vegyület a p-aminobenzoil alfa-tropinnak p-fenilbenzil-kvaternerje, és
feltűnően hatásos mint ganglionáris stimulálószer. Mivel a nikotinnál moláris-
an 25–70-szer volt erősebb, az 1980-as évekig (az epibatidin felfedezéséig) a leg-

hatásosabb ganglionizgató vegyület volt. Sajnos ennek az igen érdekes anyagnak molekuláris farmakológiáját senki sem vizsgálta ki részletesen. Szerkezetileg az N-417 jelentősen különbözik a jobban ismert nikotinreceptorokra ható vegyületektől (20. ábra). Hatásmechanizmusában feltehetően két N-atomjának töltéselosztásában észlelt különbségek játszhatnak szerepet, amelyet molekulá-

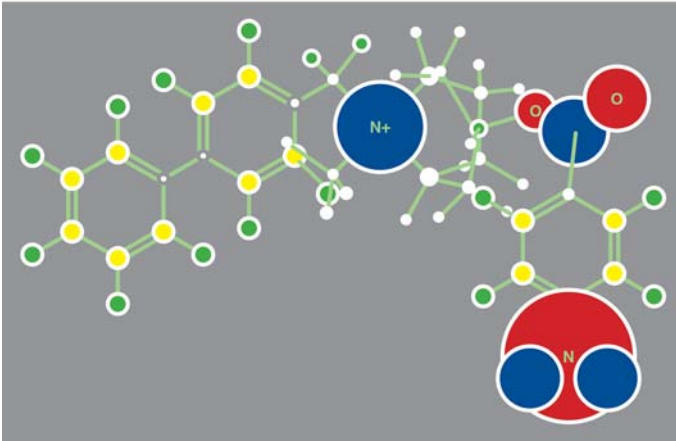


20. ábra

ris modellezéssel vázlatosan illusztrálni lehet (21. ábra). Az ábrában jól látható a tropinkvaterner N-atomjának erős pozitív töltése, míg a molekula másik végén az aromás észter parahelyzetű aminocsoportjának jelentős negatív töltése a két hidrogén kisebb, de mégis felismerhető, erős pozitivitásával együtt egy jelentős polaritást eredményez.

Az ACh nikotintípusú receptoraival történt kutatások az utolsó években jelentősen előrehaladtak, először egyrészt a neuromuscularis ACh-receptorok struktúrájának nagymértékű felderítésével, amelyet először a torpedó elnevezésű elektromos rájából izoláltak, másrészt a különböző nikotinreceptorok

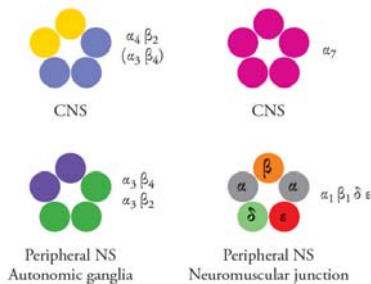
Charge distribution map of N-417



21. ábra

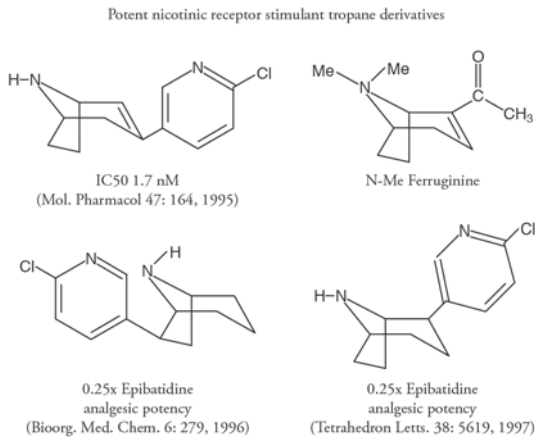
alcsoportjainak biokémiai felismerésével. Ezeket az alcsoportokat vázlatosan a következő ábra mutatja (22. ábra). Itt megfigyelhető, hogy ezek öt (5) transzmembráncsoportból álló rozettát képeznek az ionszatorna körül, amely a nátrium- és a káliumionok áramlását szabályozza elsősorban ebben az ún. „gyors ionszatornában”. Az ACh-val való kötődés a transzmembráncsoportok érintke-

Schematic representation of different pentameric nicotinic ACh receptor subtypes



22. ábra

zési határán, pár, főleg aromás aminosav polarizált atomjaival történik. Úgy a transzmembránegységek, mint azok extra- és intracelluláris nyúlványai más és más aminosav-összetétellel és -szekvenciával rendelkeznek. Eszerint jellemezzük például az alfa-, béta-, gamma- és epszilon- (vagy delta-) transzmembránegységekből álló neuromuscularis receptorokat. A központi idegrendszerben az alfa-4 és a béta-2, valamint a homomer-alfa-7 típusú nikotin-ACh-receptorok dominálnak. Míg az autonóm ganglionokban főleg, de nem kizárólag, az alfa-3, béta-4 típusú nikotinszerű ACh-receptorok szerepelnek. A jobban ismert hatásos, nikotinreceptorokat izgató vegyületeknek szerkezet- és receptoraffinitási spektrumait illetően értékes új adatok állnak ma már a kutatók rendelkezésére. Ezekben a vizsgálatokban a nikotin mellett az epibatidin és a citizin szerepeltek gyakran (20. ábra). Több, a nikotinreceptorokra ható agonista anyagban a tropánváz, illetve ahhoz hasonló gyűrűrendszerek az anatoxinban, a ferrugininben, valamint az epibatidinben is felismerhetők (23. ábra).



23. ábra

Sajnálatosan az N-417 esetében molekuláris farmakológiai adatok eddig nem álltak rendelkezésre. Magam csak legutóbb tudtam elkezdni radioaktív

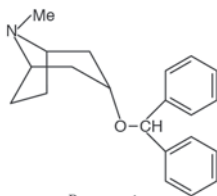
epibatidin- és citizinkötődési kísérleteket az N-417-tel és pár származékával, amelyek még folyamatban vannak. Főleg *in vitro* kötődési adatokra támaszkodva több szerző kísérelt meg különböző nikotin-farmakoformodelleket proponálni. Ezeknek a modelleknek a geometriájába az N-417 sehogy sem „fér bele”. Egyszerűsített interpretációm azt mondaná, hogy vagy az N-417-tel van baj (vagyis az, hogy ez nem egy ún. tipikus nikotinreceptor-stimuláns), vagy pedig a farmakofor modellekkel van a baj, amelyeknek a megszerkesztésében az N-417 szerkezetet vagy nem vették figyelembe, vagy nem akarták figyelembe venni. Az N-417 rövid történetet ezzel befejezem, remélve, hogy ez az igen érdekes ganglionáris stimuláns új vizsgálatok tárgyává válik talán Magyarországon, ahol felfedezték, és hozzá tud majd járulni a nikotinreceptorok funkcióinak további megismeréséhez, amelyeknek jelentősége például ma már az Alzheimer-kór és a parkinsonizmus patomechanizmusában is egyre többször felmerül.

Csak pár szót szánok a szkopolaminszármazékokra. Mivel korai megfigyeléseink kvaterner-szkopolaminszármazékokkal azt mutatták, hogy ezek általában jóval kevésbé hatásosak úgy az autonóm ganglionokon, mint a motoros végkészülékeken, tovább nem foglalkoztunk velük. A német ingelheimi Boehringer cég azonban az N-butil-szkopolaminnal bővebben kísérletezett, és Buscopan néven forgalmazta ezt a főleg atropinszerű antimuszkarin hatásokkal és kisebb mértékben Gastropin-szerű, ganglionáris hatásokkal rendelkező vegyületet. Mivel úgy a Gastropin, mint a Buscopan orálisan szedve is hatásosak mint gastrointestinalis antikolinergikumok, ezen hatásukat valószínűleg erősebb lipofilitásuknak köszönhetik, amellyel legalábbis a bélfallban lévő kolinergiás autonóm plexusokba való penetráció lehetővé válik. Valószínűvé teszi ezt a penetrációs hipotézist az a korai megfigyelésem, hogy a tropakoka-innak és benzoil-tropinnak egyes, magasabb alkil-, valamint aralkilkvaterner-származékai lassan kifejlődő és hosszú tartamú helyi és vezetési érzéstelenítő

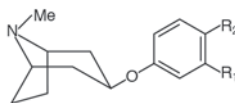
hatással is rendelkeznek, ellentétben az erősebben hidrofíln metilkvaternerekkel szemben (ref. Gyermek 1953).

Ez alkalommal szeretném megemlíteni, hogy tropánvázis vegyületekkel kapcsolatos magyarországi munkámat a Tudományos Akadémia Gyógyszerkutató Intézetében a Nádor Károllyal együttműködő farmakológusok folytatták, és különösen György Lajos és Doda Margit több vonalon fontos megfigyeléseket tettek. Először új, a központi idegrendszerre ható tropinéter-származékokat írtak le (24. ábra). Továbbá kiderítették, hogy néhány aralkilkvaterner-N-

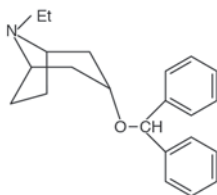
TROPINE ETHER DERIVATIVES WITH ANTIPARKINSON EFFECTS



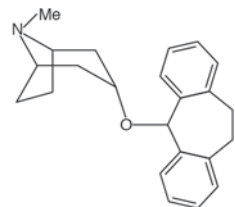
(Brit. J. Pharmacol 18: 247, 1962)



NK-1145 where R_1 and $R_2=H$
 NK-1149 where $R_1=CF_3$, $R_2=H$
 NK-1159 where $R_1=H$, $R_2=Cl$
 (Gyorgy et al. *Arz. Frosch* 18: 517, 1968)



(Arch. int. Pharmacodyn. 144: 55, 1963)



(Arch. int. Pharmacodyn. 148: 135, 1964)

24. ábra

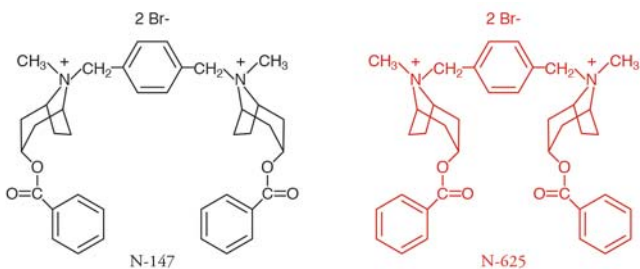
etil-nor-tropin-származék erősebb és szelektívebb ganglionbénítő hatásokkal rendelkezik, mint a megfelelő tropinszármazékok (25. ábra). Ugyancsak kimutatták, hogy pár tropinészter nemcsak ganglionbénítő, de postganglionaris szimpatikus bénítő hatással is rendelkezik az adrenergiás idegvégződéseken.

Influence on ganglionic blocking potency by replacing the Aralkyl-N-Me cationic head with Aralkyl-N-Et⁺

Agen (base)	Quaternary group	Amino group	Ganglionic blocking potency (TEA = 1.0)
Atropine	p Br Be	N-Me	8,5
		N-Et	13,8
	pPhenyl Be	N-Me	26
		N-Et	110
Mandelyl tropine	p Br Benzyl	N-Me	19
		N-Et	24
	P Phenyl benzyl	N-Me	40
		N-Et	104

25. ábra

Továbbá az antikolinérgiás hatás spektrumában jelentkező különbségeit az N-kvaterner-antimereket között tovább vizsgálták (26. ábra). Mindezek a kutatások kiszélesítették a tropánvázis vegyületek elméleti és gyakorlati fontosságát.



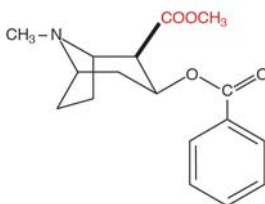
N, N p-xylylene bis benzoyltropinium dibromide p-xylylene bis benzoyl nor tropinium N, N' Me dibromide

26. ábra

Kapcsolataim a kokainnal

Előadásom második, középső fejezete a kokainnal foglalkozik. Ezzel a természetben előforduló és igen jelentős alkaloidával csak kisebb mértékben foglalkoztam. Ennek több oka volt. Mivel főleg az antikolinergiás hatások érdekeltek, a kokain ilyen vizsgálatokra nem volt alkalmas, mert egyrészt nem mutatott ilyen hatásokat, másrészt kémiai szerkezete (27. ábra) a tropángyűrű 2, szén-

The functional group of Cocaine, responsible for its psychopharmacologic actions: the carbomethoxy radical

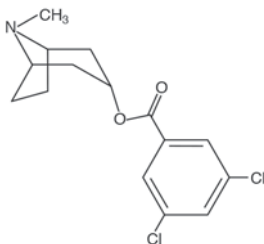


27. ábra

atomján lévő exohelyzetű karbometoxi-csoportja miatt meg a kis térkitöltésű metilkwaterner-csoport addícióját sem tette lehetővé. 1954-ben Gaddum felfedezte, hogy a szerotoninnak két különböző hatása van izolált bélen. Kimutatta azt, hogy a szerotonin perifériás neurális receptoraira való hatását nemcsak a morfin (lásd „M” receptor), de a kokain is meggátolja, míg a dibenamin (lásd „D” receptor) a muszkuláris receptorokra hat főleg. Az '50-es évektől kezdve szerotoninantagonistákkal intenzíven foglalkozva a Geigy cégnél kimutattuk, hogy a kokain szelektívebben bénítja a szimpatikus ganglionokban a szerotonin stimuláló hatását, mint a Gaddum által proponált morfin. A korai antiszerotonin-származékokról tartott összefoglaló referátumomban az 1962-es Nemzetközi Élettani Kongresszuson a kokainnak ilyen irányú relatív szelektivitását volt alkalmam kihangsúlyozni. Kézenfekvő lett tehát, hogy a kokainhoz hasonló tropánszármazékok antiszerotonin-hatását érdemes kivizsgálni. Én ezt

nem tudtam megindítani, mert 1962-ben már a kaliforniai Syntex gyógyszerkutató intézetében dolgoztam, és szteroidokkal kellett foglalkoznom. Így ezt a vonalat nem sokkal ezután Fozard dolgozta ki az európai Merell laboratóriumában. Tropakokainon és benzoil-tropinon keresztül rövidesen eljutottak az MDL 2222 jelzésű vegyülethez, amely kémiaileg 3,5-diklorbenzoil-tropin (28. ábra), és

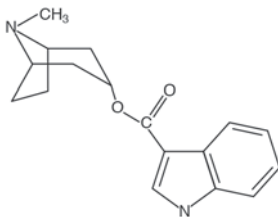
Serotonin 5-HT₃ antagonists
1) Bemesetron



28. ábra

amelyet mint az első neurális, vagyis 5-HT₃ receptorantagonistát mint hatásos hányinger elleni szert forgalomba is hoztak. Az MDL 2222-t a Sandoz cég által forgalomba hozott tropisetron (29. ábra), vagyis a tropin indolacetátja követte később. Tehát a tropánvázat sikerrel alkalmazták, korai kokainadataink nyomán mint a jelentős és klinikailag hatásos 5-HT antagonisták szerkezeti alkotórésze.

Serotonin 5-HT₃ antagonists
2) Tropisetron

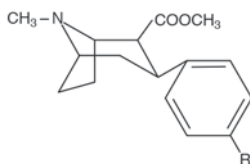


29. ábra

Az utolsó három évtizedben a kokainszármazékok kutatása lényegesen kibővült. A kokainhatás spektrumát figyelembe véve először a dopamin- és a noradrenalin-receptoroknak, később pedig a szerotoninreceptoroknak is jelentős szerepet tulajdonítottak. Az új tropánvázis származékok vizsgálata főleg a fent említett biogén aminok neuronális transzportjának befolyásolására irányult. Ilyen „transzporter”-mechanizmusú új vegyületekben részben megtartották a kokain jellegzetes 2C carboximetil-csoportját, és főleg a 3-as C atom benzoilészter-csoportját változtatták meg. Főleg az észtercsoport kiküszöbölésével számos új 3-feniltropán-származékot vizsgáltak. Ezek közül csak pár példát mutatok be a következő ábrákban (pl. 30-31. ábra). A dopamintranszport

New tropane derivatives, with SAR deriving from Cocaine

1) DA reuptake and transport inhibitors



WIN 35065 where R=H and

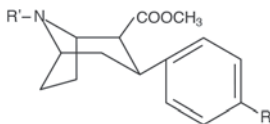
WIN 35428 here R=F

The first series of relatively selective DA reuptake inhibitors deriving from Cocaine.

30. ábra

New tropane derivatives, with SAR deriving from Cocaine

1) DA reuptake and transport inhibitors



where R=alkyl, alkenyl or alkynyl
and R'=H or Me

The most selective DA transport inhibitor is where
R=C(=CH₂) CH₃ and R'=H

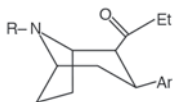
The highest affinity agent (not DA selective) for DA, 5-HT and NE
transport inhibition was the agent where R=CH=CH₂ and R'=H
(J. Med. Chem. 38: 4027, 1996)

31. ábra

gátlása esetében a feniltropánok közül először az alapvegyület, a WIN 35065, annak p-fluoro-fenil-származéka és a később publikált p-alkil-, alkenil- és alkinilcsoportokkal ellátott 3-fenil-ekgoninok voltak ilyen szempontból hatásosak. A szerotonintranszportra szelektíven ható tropánszármazékok esetében pedig (32. *ábra*) a tropángyűrűn a 2-etilketon és a 3-fenilcsoportokban a

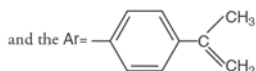
Tropane derivatives with selective 5-HT reuptake/transport inhibitory properties

1) 2 C substituted ethyl ketones



where R=H or Me and Ar=para substituted phenyl or naph

The most selective agent for 5-HT reuptake was the one where the R=Me



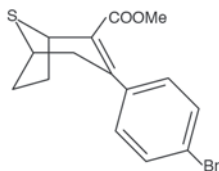
(J. Med. Chem. 39: 2554, 1996)

32. *ábra*

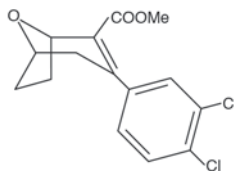
para-2-propen-helyettesítők voltak fontosak. Legutóbb kísérleteket végeztek a tropángyűrű N-atomjának kicserélésével is (33. *ábra*), megállapítva, hogy így

Replacing the N (8) atom with S and O atoms in trop (2-3) enes.

(Conversion from 5-HT uptake inhibitors to selective DA reuptake inhibitors)



2500x affinity ratio with this thia bicyclo oct (2-3) ene between DA/5HT uptake inhibition



160x affinity ratio with this oxo-bicyclo oct (2-3) ene between DA/5HT uptake inhibition

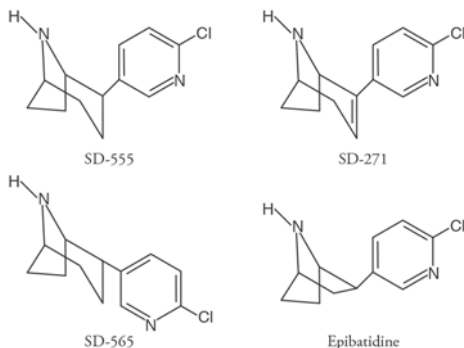
(Bioorg. Med. Chem. Lett. 14: 6007, 2004)

33. *ábra*

az új 8-oxa- és a 8-tia-azabicyclo(3,2,1)oktán-származékok, összehasonlítva a hasonló tropánszármazékokkal, erősen szelektív neuronális dopaminfelvételt okoztak.

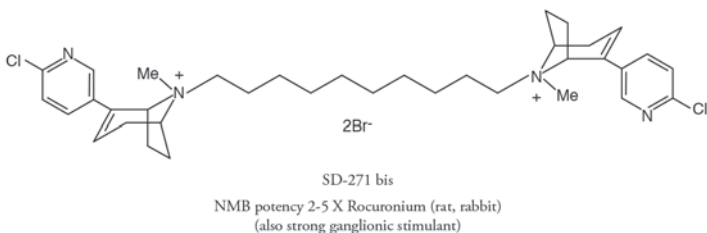
Más irányú munkáim ellenére a kokainról teljesen nem felejtkeztem el. A '80-as évek végén kiderült, hogy egyrészt a kokaincsempészes kapcsán az Egyesült Államokban egyre nagyobb mennyiségű elkobzott kokaint semmisít meg a rendőrség és a határőrség, másrészt a National Institute of Health a kokainnal kapcsolatos kutatásokat hathatósan támogatja. Ezért elhatároztam, hogy megkísérlem egy olyan kutatókonzorcium létrehozását, amely az elkobzott kokain kémiai módosításával új gyógyszerek kidolgozását tenné lehetővé. Három kiváló szenior kutatót vontam bele a kutatási tervbe, és 1992-ben Fodor Gáborral, Lajtha Ábellel és Larry Steinnel közösen beadtuk kutatási javaslatunkat a NIH-hez. Javaslatunkat nem fogadták el. Talán az egyik tényező az volt, hogy négyünk között a legfiatalabb, Larry Stein is már 66 éves volt. A kokain szigorú, kísérleti ellenőrzése is okozhatott nehézséget. Például egyszer alkalmam volt a Federal Bureau of Investigation egyik kaliforniai menedzserével beszélni, aki éppen azokban a napokban semmisítette meg az addigi legnagyobb kokainzármazékot a Los Angeles-i kikötőben. Nem kevesebb, mint 10 tonna kokainról volt szó. Kérdésemre, hogy ha kutatási célokra, mondjuk, egy kilogrammot kérnénk tőlük, hogy lehetne ezt megvalósítani, választ nem tudott adni. Javasolta, hogy keressem meg a Narcotic Agency San Diegó-i analitikai laboratóriumát. Ők se tudtak velem mit kezdeni. Ami nincs benn a „protokollban”, az nem létezik ezeknek a hivatalnokoknak. Érdekes módon pár év múlva figyelmes lettem a New Orleans-i Egyetem egyik vegyész kutatójának közleményére, amely kokainszármazékok szintézisét közölte, kiindulási anyagként kokaint alkalmazva (amelyet az NIH-től kapott). Felvettem vele a kapcsolatot, és megbeszéltem pár ötletet tropánváz vegyületek előállítására az ő számára rendelkezésre álló kokainból. Így Mark Trudell először az epibatidin néhány tropán- és trop-2,3-én-analógját állította elő (34. ábra), amelyeket elő-

Tropene-based derivatives of Epibatidine



34. ábra

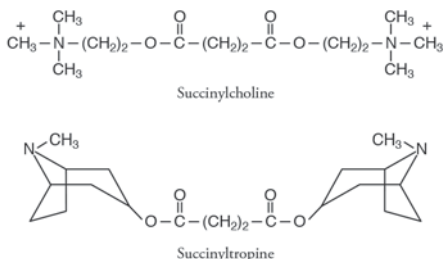
ször „radioligand” kötődési és *in vivo* kísérletekben megvizsgáltunk, majd később kimutattuk (Nishiyama, T. T., Gyermek, L., Trudell, M. and Hanaoka, K.: Eur. J. Pharmacol. 470: 27-31., 2003), hogy két származék az epibatidinhez hasonló típusú spinális analgetikus hatással rendelkezik. Mivel az epibatidin affinitása a „torpedó” neuromuscularis (NM) nikotin receptoraira is óriási mértékű, előállítottuk és kivizsgáltuk az SZ-271-2 jelzésű N,N'-dekametilén-bisz-epibatidin-metilkvaterner-származékot (35. ábra). Ez valóban számottevő NM-bénítő hatással rendelkezett, és ez azt mutatja, hogy ilyen szerkezetű bisz-kvaterner-vegyületek új NM-blokkoló származékok modelljeként lennének használhatók.



35. ábra

A sukcinilkolintól a sukciniltropinon keresztül, gyors és rövid hatású nem depolarizáló izomelernyesztőkig

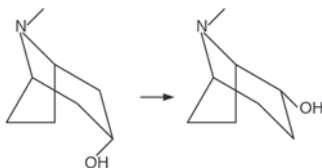
Előadásom harmadik része tropántípusú új izomrelaxánsokról számol be. Mint már korábban említettem, az Issekutz és Nádor által folytatott korai izomelernyesztők vizsgálata felhívta a figyelmünket arra, hogy a tropángyűrű közepén beékelt N-atomnak csak két helyettesíthető kötése van. Ezek közül az egyik a tropánban már metilleg van helyettesítve. Így olyan *bisz*-kvaterner-tropán-származékok előállítására, amelyekben a két tropángyűrűt összekötő híd, vagyis „linker” a kvaterner-N-csoport része, ugyan könnyű, de azzal a problémával jár, hogy a kvaternercsoportokat nem lehet tovább változtatni, hacsak nem küszöböljük ki az N-metil-gyököt, amely a tropánban már *a priori* jelen van. Ezen megfontolásokról kiindulva Nádorral elkezdtük két tropinmolekula összekötését a tropin 3-as OH-csoportján keresztül dikarbonsavas észterek formájában. Figyelembe vettük azt a szerkezeti szempontot, amely már a korai kuráreszterű vegyületeknél ismeretes volt, hogy a két terminális N-atomnak kb. 14–15 ångström távolságra kell lennie, amely 10 C-C atomkötés távolságot jelent. Ezt a távolságot pedig legjobban a borostyánkõsav, vagyis „succinic acid” észterkötése biztosította. Így állítottuk elő a sukcinilkolin analógiájára a sukciniltropint 1952-ben (36. ábra). Érdekes volt megfigyelni, hogy az első kvaterner-dikarbonsavas tropinszármazékok lényegesen rövidebb hatástarta-



36. ábra

múiak voltak, mint a dTC. Amerikába való emigrációm után több évig nem volt alkalmam a tropánvázis vegyületekkel foglalkozni. A hatvanas években a sors úgy hozta, hogy a Syntex vállalatnál Bacsó Imrével, aki Magyarországon Nádorral dolgozott, immár harmadszor találkoztam; és Imre hajlandó volt pár újabb dikarbonsavas tropinésztert szintetizálni. Itt érdekes volt az a megfigyelés, hogy a hosszú összekötő láncú szebacil-tropin-származékok hatásosabbak voltak, mint a kevésbé „elongált” rövidebb észterek, úgymint a sukcinil- és ftaloil-tropin-származékok. Ez a megfigyelés felhívta figyelmemet a „hajlékony” összekötő láncú *bisz*-kvaterner-izomrelaxánsok konformációs plaszticitására, és arra a lehetőségre, hogy ezek a hosszú, hajlékony származékok a „kétpólusú” neuromuscularis nikotinszerű ACh-receptorokkal való kötődés kapcsán a szabad állapotban felvett, termodinamikailag meghatározott optimális konformációjukat megváltoztathatják, és megrövidüléssel megközelíthetik az ioncsatorna peremén elhelyezkedő nikotinszerű Ach-receptorok anionos kötődési helyeit. (Bacsó, miután Magyarországot elhagyta, először csatlakozott hozzánk Chicagóban, annak a Klaus Unna professzornak az intézetében, aki az első *bisz*-kvaterner-atropinszármazékokat leírta, és akinél én voltam az első magyar emigráns munkatárs. Sajnos ott tropánszármazékokkal nem tudtunk foglalkozni, mert az intézet anyagi támogatása más témákon függött. Bacsó később Brazíliába ment, ahol gyógyszerkereskedelmi vonalon dolgozott, és ugyan kapcsolatunk már vagy 25 éve megszakadt, úgy hallottam, ott nagy sikert ért, legalábbis üzleti vonalon.) A dikarbonsavas tropinészter-típusú izomelernyesztőkkel csak 1986-tól kezdve tudtam ismét foglalkozni, főleg azért, mert időközben húsz évig mint aneszteziológus dolgoztam. A Harbor UCLA a kaliforniai állami egyetem egyik nagyobb oktató- és kutatókórháza, ahol 1986-tól kezdve módomban volt félidőben kutatómunkát végezni. Először egymagam állítottam elő a dikarbonsavas tropinésztereket és ezeknek több száz kvaterner-ammoniumszármazékot, amelyeket állatkísérletekben kivizsgáltunk. Chingmuh Lee, egy taiwani születésű kínai professzor volt az aneszteziológiai osztály vezetője, akinek kutatási gyakorlata és érdeklődése izomelernyesztők

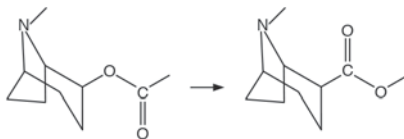
körül mozgott. Így a témának további fejlesztését közösen dolgoztuk ki, és támogatást kaptunk az akkoriban már jól ismert aneszteziológiai gyógyszerprobléma tanulmányozására, vagyis olyan új izomelernyesztők kutatására, amelyek a klinikai igényeknek megfelelően igen gyors és rövid hatásúak. Így tehát kicsiny kutatócsoportunk előtt nagy feladatok, de nehézségek is álltak. Új vegyületeinknek legnagyobb része *bisz*-kvaterner-tropinészter-származék volt, amelyeknek számos szerkezeti változtatása képezte kutatómunkánk lényegét, mintegy ezer új vegyület kivizsgálásával. Elsősorban a két tropángyűrűt összekötő híd, valamint a kvaternerező csoportok szerepét volt szükséges vizsgálat alá venni. A két tropánmolekulát összekötő híd farmakológiai szerepét illetően elsősorban az összkötő híd kémiai típusát vizsgáltuk (alkil- vagy aralkillánc, önállóan vagy beiktatott észtercsoporttal), másodsor az összekötő hídnek a tropánvázhoz való csatolását (a tropán 3 C vagy 2 C atomjához kötött észterek [37. *ábra*]) vizsgálatával folytattuk. Először a tropin, azután a tropán-2-ol



Changing the position of 3 OH to 2 OH group

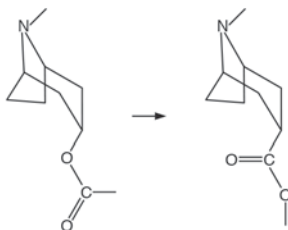
37. *ábra*

„normalis” dikarbonsavas észtereit vizsgáltuk. Ezután kiterjesztettük vizsgálatainkat „fordított” észterekre (38–39. *ábra*), vagyis a tropán-2- és a tropán-3-karbonsavaknak alifás diollokkal képezett néhány észterére. Az összkötő híd és a tropánváz sztereokémiai viszonya is jelentős kérdés (40–41. *ábra*). Az N–N összekötő hidak esetében például figyelembe kell venni a kvaterner-N-atom epimerjeinek szerepét, amelyre Nádor korábbi vizsgálatai utaltak az N-147-es és N-625-ös származékokkal kapcsolatban (26. *ábra*), aki kimutatta, hogy



Reversing the ester function. Tropane 2-ol ester vs. Tropane 2-carboxylate

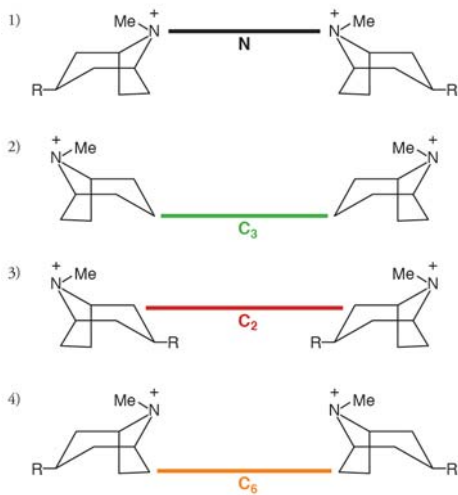
38. ábra



Reversing the ester function. Tropane 3-ol ester vs. Tropane 3-carboxylate

39. ábra

Bis tropine derivatives: neuromuscular relaxants



40. ábra

N linker = alkyl, aralkyl (e.g. p xylyl) chains, alkyl - or aralkyl esters

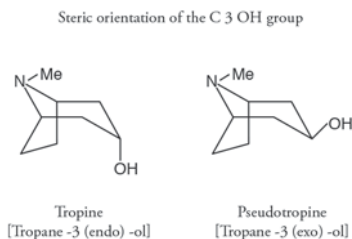
C₃ linker = alkyl, - alkenyl, - alkynyl diesters or aralkyl diesters, also reversed diesters
(e.g. tropane 3-carboxylic acid alkyl diesters)

C₂ linker = alkyl, alkenyl diesters of tropane-2ol also reversed diesters
(e.g. tropane 2-carboxylic acid alkyl diesters)

C₆ linker = hypothetical diesters of 6-OH tropane;
(also of naturally occurring 2,6 ; 3,6-dihydroxy and 3,6,7 trihydroxytropans)

41. ábra

az N-625-ös jelzésű N-epimer, axiális összekötő láncsal, sokkal kevésbé hatásos, mint az N-147, amely ekvatoriális összekötő láncot tartalmaz. A tropin-diészterekkel kapcsolatban pedig a tropán-3-endo- és -exo-ol észtereknek összehasonlítása is szükséges volt (42. ábra), amelyet néhány diészter esetében



42. ábra

kivizsgáltunk, és megállapítottuk, hogy általában a tropán-3-exo-ol (vagyis pszeudotropin) diészterei kevésbé hatásosak, mint a 3-endo-ol-észterek. Ezen túlmenően az összekötő híd hosszúsága, alakja és esetleges funkciós csoportjai is figyelembe veendőek. A kvaternerező csoportok szerepét illetően a csoport kémiai típusát (alkil, aralkil [AR]) és ezek helyettesítőinek szerepét, különös tekintettel a benzilkvaternerek helyettesítőire vonatkozóan, vizsgáltuk ki. Ennek a kutatásnak csak pár kiragadott példáját tudom bemutatni.

A 43. ábra különböző alifás dikarbonsavak tropinésztereinek metilkvaternerszármazékait illusztrálja. Itt megállapítható, hogy az összekötő híd hosszúságának növelésével a neuromuscularis bénító hatás fokozódik. Általában azonban

NMB profile of Methylquaternary derivatives of tropinyl diesters in the rat (Gyermek & al 1992)				
Dicarboxylic Acid linker	NMB ED ₅₀ μ mole/kg	Onset min	RI min	CVB % *
C ₂	>2.5	1.3	5.0	0
FU	5.0 (0.38)	1.0 (0.07)	2.5 (0.01)	0
C ₃	4-7	1.2	4	0
C ₄	> 4.7	1.5	4	100
C ₅	2.3 (0.1)	1.4	6.5	0
C ₆	1.3 (0.08)	1.4	3.5	100
C ₇	0.6 (0.05)	1.4	2.5	-
C ₈	0.8 (0.04)	1.3	2.0	100
C ₉	~ 0.6	1.0	2.0	-
C ₁₀	1.2 (0.06)	0.9	2.0	100
C ₁₁	1.0 (0.06)	1.0	3.0	--

43. ábra

a N-metil-kvaternerek nem túlságosan hatásosak A hatás bekövetkezése elég lassú, és a hatástartam sem túl rövid. Az optimális kvaternerező csoport kutatására számottevő munkát szenteltünk. Ennek evolúcióját a 44. ábra mutatja. Itt látható, hogy a két helyettesítőt tartalmazó benzil-kvaternerek jóval hatásosabbak, mint például a nem szubsztituált benzilkvaternerek. Leghatásosabbnak bizonyultak a 2,5-alkoxi-csoporttal helyettesített benzilkvaternerek. Aciloxicsoportok bevezetése pedig a hatás gyorsaságát jelentősen fokozta, és

Optimization of the quaternary groups for improved neuromuscular blocking properties in the glutaryl bis (endo) tropinium series *

Quaternary group	Neuromuscular block	Onset of action	Recovery index	CVB +	N
	ED ₅₀ micro mole /kg	min.	min.	%	
Benzyl	4.8	1.8	3.7	53	5
4-MeO Benzyl	2.0	1.1	1.6	85	3
2,6 di Cl Benzyl	1.3	1.2	3.5	80	6
2,5 di MeO Benzyl	0.3	1.2	2.2	65	5
4-Acetoxy-3,5-diMeO Be	1.1	0.5	0.7	50	6
3,4-Diacetoxy Benzyl	0.29	0.8	0.6	10	7
3,4-Dipropionyloxy Benz.	0.36	0.7	0.5	0	3

*On anesthetized rats.

+ CVB = cardiac vagal block in per cent at 80% neuromuscular block

44. ábra

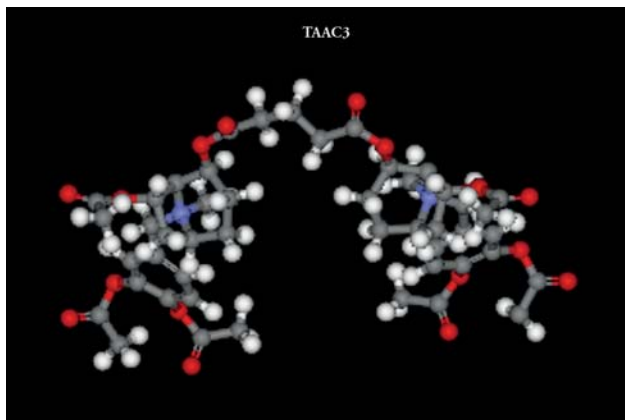
együtt a cardialis vagust bénító mellékhatást csökkentette. Így az optimálisnak bizonyuló aciloxihelyettesítésű benzilkvaternereket vizsgáltuk részletesebben. Ezek közül néhány 3,4-diacetoxibenzil-származék neuromuscularis bénító profilját mutatom be (45. ábra). Itt látható, hogy a 3-4-diacetoxi-csoportot tartalmazó benzilkvaternerek igen hatásosak, valamint gyors és rendkívül rövid ideig tartó izomelernyesztő hatással rendelkeztek. Emellett néhány, például a glutársavas, fumársavas és ciklobután-1,2-karbonsavas észterek a szívvagust alig bénították. Ezen szerkezet- és hatásbeli vizsgálatoknak az eredményei végül is a részletesen kivizsgált TAAC₃ jelzésű N,N'-bis-(3,4,-diacetoxibenzil)-

NMB profile of 3,4-diacetoxybenzyl quaternaries in the rat
(Gyermek et al, 1999b. Lee et al, 2001 a)

Acid ester Linker	NMB ED ₅₀ μ mole/kg	Onset min	R.I min	CVB	
				%	N
C ₂	0.17 (0.01)	0.7 (0.1)	0.5 (0.05)	26 (15)	5
C ₃	0.29 (0.04)	0.75 (0.1)	0.55 (0.04)	7 (2)	9
C ₄	0.55 (0.02)	0.75 (0.1)	0.6 (0.1)	35 (12)	4
C ₅	0.23 (0.03)	0.75 (0.1)	0.55 (0.1)	77 (4)	5
C ₈	0.17 (0.02)	0.5 (0.1)	0.5 (0.05)	90 (6)	5
C ₉	0.3 (0.02)	0.8 (0.1)	0.5 (0.05)	98 (2)	5
C ₁₂	0.48 (0.03)	1.1 (0.05)	1.2 (0.05)	100	3
FU	0.40 (0.07)	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)	1 (0.1)	8
CB	0.27 (0.02)	0.7 (0.1)	0.45 (0.05)	5 (3)	10
PHT	0.64 (0.15)	0.8 (0.1)	0.6 (0.02)	24 (11)	4
IPHT	0.3 (0.05)	0.7 (0.05)	0.5 (0.02)	12 (6)	5
TPHT	0.28 (0.02)	0.65 (0.1)	0.45 (0.05)	23 (11)	4

45. ábra

glutaril-tropiniumhoz (1998) vezettek, amelynek molekuláris modelljét a 46. ábra mutatja be. Hogy 1999-ben az első, valamint a következő három évben további két USA-szabadalmat nyertünk, amelyet az Organon cég tőlünk átvett, az határozott sikernek mondható. Így sikerült az általunk kidolgozott TAAC₃ jelzésű glutársavas tropinésztert, amely későbbi ORG 25415 jelzéssel szerepelt, részletes „preklinikai” vizsgálatoknak alávetni. A molekuláris modellt a 42. ábrában a TAAC₃ háromdimenziós alakját mutatja. Itt megfigyelhetőek a „kiemelt” oxigénatomok az észtercsoportokban, amelyek nemcsak a glutársavas összekötő láncban, hanem az acetoxibenzil-csoportokban is jelen vannak. A két kvaterner-N-atom szintén ki van emelve. A hajlékony mo-



46. ábra

lekulának ebben a globálisan energiáminimalizált konformációjában a nitrogének közötti interoniumtávolság kb. 13 ångström. A TAAC₃ neuromuscularis profilját különbözõ állatfajokon a 47. ábra mutatja. Itt megfigyelhetõ, hogy ez a származék jelentõs, például a Rocuroniumot felülmúló hatáserõségû.

Comparison of the NMB profile of TAAC₃ in different animal species
(Gyermek & al 2001a, 2002b)

Species	NMB ED ₅₀	Onset	RI	CVB	N
	μ mol/kg	min.	min.	%	
Rabbit	0.08 (0.02)	0.9 (0.1)	0.7 (0.05)	-	6
Guinea pig	0.05 (0.01)	1.0 (0.06)	0.8 (0.15)	5 (3)	5
Cat	0.25 (0.05)	1.0 (0.02)	0.6 (0.05)	8 (2)	3
Dog	0.14 (0.04)	0.9 (0.05)	0.6 (0.05)	-	5
Pig	0.20 (0.04)	0.95 (0.1)	1.1 (0.1)	41 (3)	6
Monkey	0.1 (0.01)	0.9 (0.1)	0.7 (0.1)	-	6

47. ábra

Az izomrelaxáció gyorsan, kevesebb mint egy perc alatt következik be, és a használt kisebb adagokban csak kb 30–60 másodpercig tart. Ilyen rövid hatás-tartamú izomrelaxáns eddig meg nem létezett. Szelektivitását patkánymodellen a klinikailag használt Rocuroniummal hasonlítottuk össze különböző muszkarin- és nikotinszerű ACh-receptorok által közvetített hatásokra vonatkozóan (48. ábra). Itt látható, hogy ugyan a muszkarin típusú M₁-receptorok esetében a TAAC₃ valamivel kevésbé szelektív, mint a Rocuronium, de a klinikailag fontos tachikardiában megnyilvánuló mellékhatást az M₂-receptorok

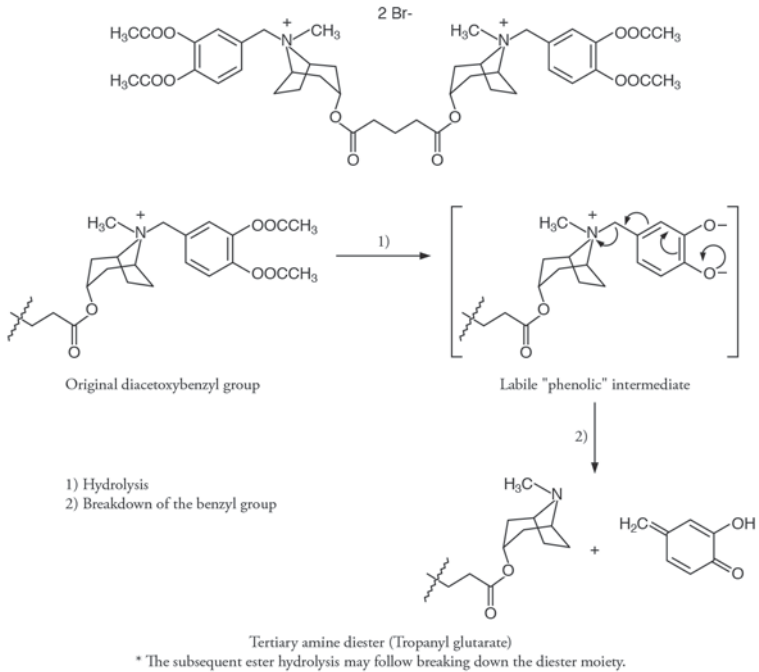
Inhibitory effects of TAAC₃ and Rocuronium against different muscarinic and nicotinic receptors- mediated responses in the rat ED₅₀ (SEM) mg/kg iv

Receptors	M ₁	M ₂	M ₃	N (ggl)	N (nm)
TAAC ₃	1.50	> 1.3	> 6	> 3	0.19
ROCURONIUM	>3	0.38	-	~1.0	0.46

48. ábra

bénításával a TAAC₃ kevésbé váltja ki, mint a Rocuronium. Az M₃ típusú simaizom-receptorok bénítását pedig csak a neuromuscularis receptorokat bénító adag harmincszorosa váltja ki. A ganglionaris nikotinreceptorok által közvetített hatást pedig csak az izomrelaxáló adag tizenötszöröse váltja ki. E tekintetben is a TAAC₃ lényegesen megfelelőbb, mint a Rocuronium. Röviddel az Európában tervezett első klinikai vizsgálat előtt azonban nagy csalódás ért bennünket. Ugyanis az Organon cég toxikológusai kimutatták, hogy a TAAC₃, ismételt, nagy adagban való intravénás alkalmazás után kutyán és macskán akut tubularis necrosist okoz a vesében. Ennek mechanizmusa a diacetoxibenzil-kvaternező csoport lebomlásából keletkező toxikus kinonmetén (49. ábra) eredménye, amelyet a TAAC₃ metabolizmusát illusztráló ábra mutat. Az első lépés a benzilcsoport acetoxicsoportjainak gyors hidrolízise,

Figure 1. TAAC3 and its putative inactivation mechanism

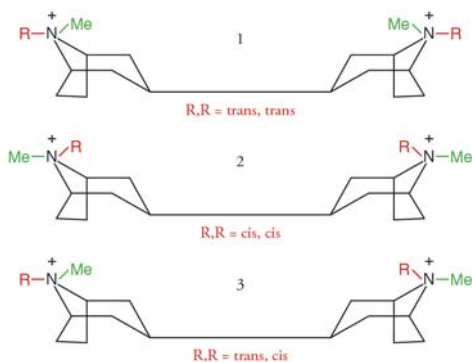


49. ábra

amelyet azonnal követ a 4- és az OH-csoport által megindított ún. „1-4-es elimináció”, amely a benzilcsoport leszakadását okozza. A keletkezett tercier aminodiészter egy valószínűleg inaktív metabolit. Viszont a leszakadt benzilcsoport a toxikus para-kinon-meténné alakul. Az ultrarövid izomelernyesztő hatás a magban szubsztituált 4- és aciloxicsoporttól függ, ezért nemcsak ez a származék, de az összes közeli és optimálisan hatásos 4-aciloxi-benzil-csoportot tartalmazó rokonai, hogy úgy mondjam, „megbuktak”. Vizsgálataink az ultrarövid hatású *bisz*-kvaterner-tropánszármazékokkal természetesen további szerkezeti elemeket is figyelembe vettek, például

a kvaternerepimerok szerepét a terminális N-atomokon. Egy ammóniumkationcsoport esetében két különböző, vagyis Me-N-AR és AR-N-Me szekvenciával kell számolni. Két onium-kationcsoport esetében három epimer feltételezhető (50. ábra): I. az AR-N-Me ----- Me-N-AR, II. az AR-N-Me ----- AR-N-Me és végül a III. Me-N-AR ----- AR-N-Me típusú. Ezek közül az aralkil- (AR) kvaternerező csoport főleg a transz-transz konfigurációban szerepel. Ám kismértékben az esetleges cisz-cisz és a cisz-

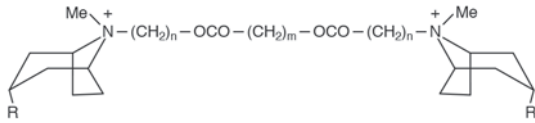
Examples of N epimerism when two quaternary N atoms with different substituents are presents



50. ábra

transz variánsok is lehetségesek. A fenti epimer relációkat a TAAC₃-nak csak két epimerjével tudtuk megvizsgálni, és megállapítottuk, hogy a két variáns jóformán azonos hatásokkal rendelkezik. (Fontos lett volna a harmadik (III) vagyis cisz-cisz (AR) epimer vizsgálata, de ez a nehezen előállítható, valamint a TAAC₃-ban csak nyomokban [kevesebb mint 0,5%-ban] előforduló epimer, nem állt rendelkezésünkre.) Ez az eredmény hasonló volt ahhoz, amit Haining és Johnston már 1960-ban tapasztaltak (51. ábra). Ebben az ábrában a két tropinésztert az N-atomokon összekötő alifás észterhíd axiális helyzetben van. Úgy ennek, mint egy másik hasonló diészternek, az ellenkező, vagyis ekvato-

Bis tropinium derivatives linked on the N atoms by alkanol diester groups

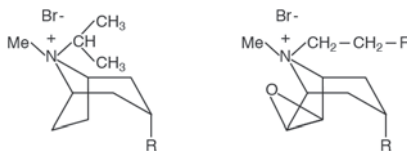


where $n=2-3$, $m=2-5$ and $R=$ Acetoxy, Benzoyloxy or Phenylpropionyloxy
 Few phenylpropionyloxy derivatives (e.g. DF-596) were potent and short acting
 NMB agents with marked cardiac vagal blocking effect on animals and man
 (Brit. J. Pharm. 15: 71, 1960)

51. ábra

riális orientációjú epimerjeit is előállították, megvizsgálták, és kimutatták, hogy az ilyen *bisz*-kvaterner-tropinészter-párok esetében az izomelernyesztő hatásban nem volt számottevő különbség. Ezek a jelenségek csak úgy magyarázhatók meg, hogy a receptorhoz való kötődéshez a hajlékony összekötő híd mindkét esetben lehetővé teszi a tropinon lévő onium-kationcsoport optimális pozícióját. Merevebb összekötő lánc esetében úgy, mint az N-147 és N-625 esetében (26. ábra), úgy a lánc hajlékonysága, mint a terminális tropincsoportok torziója is limitált, így nem teszi lehetővé az „optimális” kötődési feltételeket. Ilyen enantiomer vegyületek további kutatása jelentős strukturális információt nyújthat a „bipoláris” neuromuscularis nikotinszerű ACh-receptorok reagáló csoportjainak geometriáját illetően, mivel a „binding pocket”-ek (vagyis magyarul talán „kötődési zsebek”-nek nevezhető szerkezeti elemek), amelyek közül az egyik az alfa/delta szubunit határán, a másik pedig az alfa/epszilon szubunit határán található, a két kvaternercsoporttal rendelkező ligand kötődése szempontjából feltehetően különböző affinitásúak. Erre mutat az a tény is, hogy az aminoszteroid típusú izomrelaxánsok között vannak hatásos aszimmetrikus származékok, amelyekben a molekula két N-atomja közül csak az egyik protonált ammoniumcsoport. Visszatérve a monokvaterner-tropán-származékokra, a különböző kvaternerező csoportok bevezetésével kapcsolatban felmerülő N-epimerek szerepére vonatkozóan Nádor és kutatócsoportja, vala-

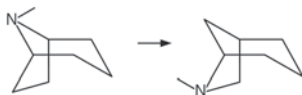
mint a németországi Boehringer Ingelheim cég kutatói jelentős megfigyeléseket tettek úgy az atropin, mint a szkopolamin N-epimer kvaternerszármazékaival kapcsolatban. Az idő rövidsége miatt csak a praktikus végeredményeket szeretném megemlíteni. Érdekes módon a gastroenterológiai hatásairól ismert Gastropin (18. ábra) esetében az ekvatoriális bifenil-metil az axiális metilcsoport az optimális, míg a bronchustágító antikolinergikumok kategóriájában az Ipratropium (Alupent) (Boehringer) esetében az axiális izopropil és az ekvatoriális metil, valamint a Flutropium (BA 598 BR) esetében (52. ábra) az axiális fluoroetil és az ekvatoriális metil bizonyultak terápiásan megfelelőbbnek. Megállapítható tehát, hogy a tropán-kvaterner-N-epimerek további vizsgálata a különböző muszkarin és nikotinreceptor alcsoportokhoz való affinitásra vonatkozóan igen fontos lenne.



The axial orientation of the functional *i*-propyl group in Ipratropium and the F-ethyl group in Flutropium
R=tropic acid ester group

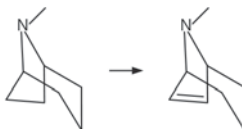
52. ábra

Végül a tropánváz szerepét szeretném röviden megtárgyalni. Korai vizsgálatainkban úgy találtuk, hogy a perifériás, antimuszkarin hatások szempontjából a tropánváz nem fontos. Neuromuscularis bénító hatásokra vonatkozóan az utóbbi években módunkban volt a tropánváz szerepét bővebben vizsgálni, úgy az azabicyclo(3,2,1)oktán gyűrűrendszerén belül a 8-as N-atom átültetésével a C-6 atomra (53. ábra), valamint kettős kötés bevezetésével a C-6 és -7 atom között (54. ábra) néhány *bisz*-kvaterner-6-azabicyclo(3,2,1)tropán-3-ol-diészter, valamint egy sorozat 8-azabicyclo-trop(6-7)en-3-ol-diészter vizsgálatával. Ezen



Change of tropane to 6-azabicyclo (3.2.1) octane

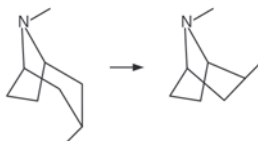
53. ábra



Introducing C 6-7 double bond

54. ábra

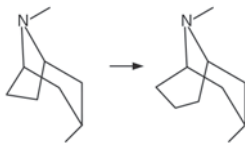
kívül tanulmányoztuk a tropángyűrű megkisebbitésének szerepét néhány *bisz*-kvaterner-7-azabicyklo(2.2.1)heptán-2-ol-diészter vizsgálatával (55. ábra). A gyűrűrendszer megnyújtására kézenfekvőnek bizonyult a *bisz*-kvaternergránatanol,



Reducing the azabicyclo octane ring system to azabicyclo heptane ring system

55. ábra

vagyis 9-azabicyklo(3.3.1)nonán-3-(endo)-ol diésztereinek (56. ábra) előállítás és vizsgálata. Néhány ezzel kapcsolatos eredményt az 57. ábra mutat be. Az itt felsorolt aciloxibenzil-csoporttal kvaternerezett és különböző összekötő láncú gránatanol-diészterek igen hatásosak, és az eddig leírt leggyorsabb és legrövidebb hatású nem depolarizáló izomrelaxánsok. A tropángyűrűrendszernek további



Expanding the azabicyclo octane ring system
to azabicyclo nonane (granatane) ring system

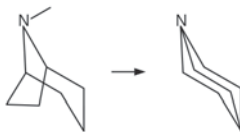
56. ábra

NMB profile of a series of 3,4-diacetoxybenzyl quaternary derivatives of 9-azabicyclo (3,3,1) octane 3 α -ol (granatanol) diesters. (Gyermek et al 1999a, 2001d)

Acid ester	NMB ED ₅₀ uM/kg	Onset	RI	CVB	N
C ₂	0.19 (0.07)	0.6 (0.05)	0.55 (0.05)	70 (10)	6
C ₃	0.2 (0.04)	0.6 (0.04)	0.45 (0.05)	0	8
C ₄	0.17 (0.06)	0.5 (0.04)	0.4 (0.05)	14 (3)	10
C ₅	0.2 (0.02)	0.45 (0.05)	0.4 (0.05)	0	8
C ₆	0.52 (0.12)	0.4 (0.1)	0.35 (0.05)	75 (15)	4
FU	0.38 (0.06)	0.55 (0.03)	0.45 (0.04)	0	8
CB	0.15 (0.03)	0.5 (0.05)	0.45 (0.04)	2 (2)	4

57. ábra

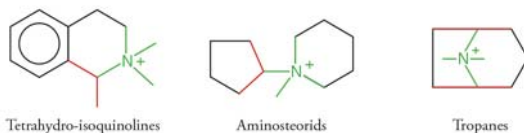
változtatása néhány 1-azabicyclo(2.2.2-oktán) (58. ábra), vagyis a kinuklidin-3-ol diészterkvaterner származékaival aránylag hatástalan származékokat eredményezett, és hangsúlyozta az N-atommal szomszédos alfa-C-atom elágazásának szükségességét (59. ábra). Ez a szerkezeti sajáttság a hatásos izomrelaxánsok minden jelentős csoportjában megtalálható. A tetrahidroizokinolin-típusú és az aminoszteroid-típusú izomelernyesztőknél egy ilyen alfa-elágazó csoport van, míg a tropánszármazékok esetében, a biciklikus gyűrűrendszer miatt, ket-



Replacing the 8 azabicyclo octane ring system
with 1 azabicyclo octane (quinuclidine) ring system

58. ábra

Examples of α branching adjacent to the N^+



Tetrahydro-isoquinolines

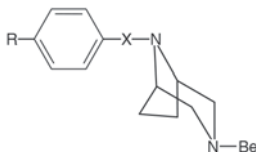
Aminosteorids

Tropanes

59. ábra

tő található. Számos olyan (szintetikus) tropánszármazék ismeretes, amelyek nem tartalmaznak észtercsoportokat. Ilyenek például magának a tropánnak a kvaternerszármazékai, igen jelentős ganglionbénítő hatással. Ezenkívül néhány jelentős tropinéter-származékot szeretnék megemlíteni. A tropin-benzhidril-éterek közül az antiparkinson-hatású Benzotropin, ennek N-etil-nor-tropin-származéka, valamint a Nádor és csoportja által leírt szubsztituált béta-tropin-feniléterek az említésre méltók (24. ábra). Ez utóbbiak állatkísérletekben hipermotilitást, noradrenalin-potenciózó és antikataleptikus hatást mutattak. Végül a két N-atomot tartalmazó 3,8-di-azabicyclo(3.2.1)oktán-származékok (60-62. ábra) ugyancsak fontosaknak látszanak. Ezekkel bővebben magyar és olasz kutatócsoportok foglalkoztak. Ezek között főleg III-as típusú antiaritmias hatásokat fedeztek fel olyan származékokban, amelyek benzil- és p-NO-, valamint p-aminometilsulfonil-benzil-helyettesítő csoportokat tartalmaztak (60. ábra). Ezenkívül pár sorozat 3-8-azabicyclo-oktán mu-

GENERAL FORMULA OF CLASS III. ANTIARRHYTHMIC 3,8-DIAZABICYCLO OCTANE
(Eur. J. Med. Chem. 36: 495, 2001)

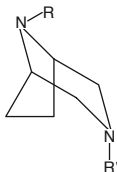


where R=NO₂ or NH-SO₂CH₂X=CO or O CH₂CH₂ and Be=benzyl

60. ábra

tatott analgetikus hatásokat (61-62. ábra). Ezeknek az első csoportjában főleg az N-etilketon- és arilpropenil-helyettesítők bírtak funkcionális jelentőséggel.

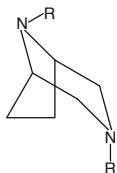
GENERAL STRUCTURE OF ANALGESIC 3,8-DIAZABICYCLO OCTANES I.
(J. Med. Chem. 6: 764, 1963, 8: 326, 1965)



where R=H, CO C₂H₅ or CH₂CH=CH Aryl and R'=H CO C₂H₅ or CH₂CH=CH Aryl
(where the aryl group can be substituted with halo, methyl or nitro groups)

61. ábra

GENERAL STRUCTURE OF ANALGESIC 3,8-DIAZABICYCLO OCTANES II.
(J. Med. Chem. 41: 674, 1998)



where R and R'=H, or a chlorinated heteroaryl ring.
Most potent was the R=H and R'=6 chloro 3-pyridazin derivative,
which produced "epibatidine-like" nicotinic type analgesia in mice.

62. ábra

Egy előadás keretén belül nem tudtam minden farmakológiailag jelentős tropánészarmazékot ismertetni, sőt még felsorolni sem. Mégis megállapíthatjuk, hogy a tropánváz, ez a 8 atomot tartalmazó és egy N-atommal beékelte, biciklikus gyűrűrendszer háromdimenziós szerkezete alapján úgy tudományosan, mint gyakorlatilag is igen fontos gyógyszerkémiailag és hatástani szerepet tölt be. A centrális N-atom melletti két szénatom elágazó kötése (ún. „alpha branching”) egy olyan szerkezetet eredményeznek, amely funkcionális tekintetben egy ernyőnek (Unna és Pfeiffer szerint) vagy pajzsnak és esetleg még ketrecnek is tekinthető. Ennek következtében a tropánváz vegyületek nemcsak az ACh-kompakt kationfejet tudják elfedni vagy körülvenni (ami a ganglionaris antinikotin-hatás esetében feltétlenül szükséges), hanem több, fontos biogén amin, úgymint a dopamin, a noradrenalin, a hisztamin és a szerotonin esetében, az ionizált terminális aminocsoportoknak a megfelelő receptorokhoz való kötődését is befolyásolhatják. Különösen akkor jut ez érvényre, ha ezeknek a biogén aminreceptoroknak további, specifikus kötődési pontjaira ható egy- vagy többfunkciós csoportot tudunk a tropánváz molekulába beépíteni. (A tropánváz szerepét ezekkel a biogén aminokkal kapcsolatban kevésbé tanulmányozták. Ennek oka valószínűleg az, hogy a tropánváz ilyen irányú farmakológiai jelentőségét csak az utolsó két évtizedben ismertek fel.) A motoros véglemezekre való hatékonyság szempontjából a tropántípusú dimer struktúra mellett rendszerint két megfelelően kiépített, terjedelmes és szeparált kvaternercsoport szükséges. Emellett a *bisz*-tropinészarmazékok esetében a karbonil-, de esetleg meg az éter-oxigéncsoportok is szükségesek, mégpedig egy sztereokémiailag meghatározott tercier strukturális konfigurációban. Kétségtelen, hogy további receptorrezolúcióra törekedő molekuláris biológiai munkák, az eddigi optimálisnak felismert tropánjellegű ligandok kiterjedt és modern szerkezeti analízisével ismereteinket jelentősen ki fogják bővíteni. Ezáltal új, hatásosabb, szelektívebb és terápiásan értékesebb gyógyszereket fogunk felismerni, kidolgozni és alkalmazni.

A Magyar Tudományos Akadémiának szeretném úgy akadémiai tagsággal, mint előadásommal kapcsolatban nyújtott hathatós segítséget köszönettel nyugtázni.

Válogatott közlemények

- Gyermek, L.–Sztanyik, L.: The ganglionic blocking activity of tropeines. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 2: 41–47, 1951.
- Gyermek, L.–Nador, K.: Studies on cholinergic blocking substances III. Neuromuscular blocking tropeines. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 4: 159–174, 1953.
- Gyermek, L.: Quaternary derivatives of benzoyl tropine and benzoyl pseudotropine with anticholinergic and local anesthetic properties. *Nature* 171: 788, 1953.
- Gyermek, L.–Nador, K.: Pharmakologie von neuen, die vegetative ganglien reizenden Verbindungen. *Die Pharmazie* 10: 238–244, 1955.
- Gyermek, L.–Nador, K.: Pharmacology of (p-biphenylmethyl-dl-tropyl-tropinium bromide). *Arch Int Pharmacodyn* 113: 1–14, 1957.
- Gyermek, L.–Nador, K.: The pharmacology of tropane compounds in relation to their steric structure. *J Pharm Pharmacol* 9: 209–229, 1957.
- Gyermek L.: Ganglionic stimulant and depressant agents. In: *Chemical Constitution and Pharmacodynamic Action*. Vol. I., Chapter 4, 149–326, A Burger (ed.), 1966, M Dekker publ NY.
- Gyermek L.: *Pharmacology of Antimuscarinic agents*. CRC Press Publ. Boca Raton FL, 1998.
- Gyermek L.: History of the development of neuromuscular blocking tropines. *Proceedings of the VIIth International Neuromuscular Meeting*. June 21–24, 2001. Belfast, UK.
- Gyermek L.: Structure-activity relationships among derivatives of dicarboxylic acid esters of tropine. *Pharmacology and Therapeutics* 96: 1–21, 2002.
- Gyermek L.: Development of Ultrashort acting muscle relaxant agents. History, research technologies and challenges. *Medicinal Research Reviews*; 25: 610–654, 2005.

Erdy János
Bochtovich Ruffózsé

Wenzel Gusztáv

Jábiar Gabon
Nagy János

Terintetes Nagygyűlés! Arany János

Minia felemelő szabályainak 32. §-a egy szót:
Mindem sijnomán választott tag, a külső kövétel
lével, osztályába tartozó dolgotat felolvasásával,
vagy személyes meg nem jelenhetés esetén beüldé
sével, legfeljebb egy év alatt sörét foglat; külsőben meg
választása meg nem működően:

Tehetnek esetek, melyekben kivált vidéken la
kolé gátolhatatlan a határidőt megtartani: de hallga
tag elvérsni e szabály meg nem tartatását, amlyet
tesz, mint örves szabályzatunkat erőlköndé terintetes
át söröségteleu. Indítványba hozatik tehát, hogy egyelőre a
határidőt s sörfoglalás által meg nem
hát kitöröltessék, az 186
terintetes, je

Terintetes...
mállo szabalyainak 32. §-a egy szot:
sajonnan választott tag, a hűlőle kivétel
tályába tartozó dolgotat felolvasásábat,
elyes meguen jelenketés esetén beütdé.
felelt egy ératatt szöket foglat; kitörben meg

ha meguen misütoen."
Lehetudt esetek, melyekben hívott vidéken la
átoltatnak a határidőt megtartani: de hallas
uerui a szabály meguen tartatását, amig
mint örszet szabályzatokat erőföldet körütdé
ekekörütyelre figyeltuere tenia J. Aladon
ürségteleu.

Judikociuyba hozakir tchüt, hogy egyelőre a
igt választott s szörfoglatás által meg nem
tt ^{rendis} ~~tagok~~ nevacia kövönyvből kitöröltessenek, az 1861
ssig választottak a szabályokra emeltestessenek, jó
re pedig a titoknoki hivatal oda utasittassék, hogy
videntiában tartás végeth az újdon választottakat,
mig szöket nem foglatnak, a sorozatba fel ne vegye.

jan. 26. 1865.
Zalaj Mór
Loyay János
Hollán Emőke

853
1865
Kemény László
Wörthner László
Jolly Frank stgy
György Antal

