

# Új kiroptikai módszerek bio- és gyógyszermolekulák vizsgálatában

## I. Bioaktív heterokondenzált kinazolin-dionok és bioizoszter analógjainak vizsgálata

Az előző évben vizsgált glutamát receptorok altípusain (NMDA és AMPA) ható szelektív antagonisták eredeti molekuláink neurodegeneratív betegségek potenciális neuroprotektív, neuromodulátor farmakonjai, és in vivo betegségteszteken (epilepszia, stroke) is kedvező hatást mutattak. A hatóanyagok szintetikus továbbfejlesztését a molekulatervezés során leggyakrabban alkalmazott bioizoszter helyettesítések megvalósításával és kötődési sajátságait meghatározó tulajdonságaik, köztük királis jellemzőik tanulmányozásával folytattuk. A kinazolon-benzotiazin és kinazolon-benzotiadiazin bioizoszter helyettesítések megvalósítását az indokolja, hogy e szintén biciklusos heterociklusok egyes származékainál már találtak AMPA receptoron aktív származékokat, így kinazonok szubsztitúcióit tartalmazó analógok fejlesztése és királis tulajdonságainak meghatározása célkitűzéseink reális kiterjesztése.

a./ Megvalósítottuk a benzotiazinok körében, az ismert gyógyszermolekulák (piroxicam, tenoxicam) szintézisének alkalmazott eljárásokat olyan intermedierek származékainak előállítására, amelyek felhasználásával 2-ecetsavészter és amid sorozatokat szintetizáltunk. E vegyületek szelektív AMPA antagonisták kinazon származékainak közvetlen bioizoszter analógjai. Az újonnan szintetizált bi- és triciklusos analógok farmakológiai tesztelését már elkezdtük. A molekulák kémiai kötődését jellemző lokális paraméterek vizsgálatát aktuális modell molekulákon makro és mikro szinten is elvégeztük. [9, 12, 13] E témakörben három közleményt is publikáltunk.

b./ Megvalósítottuk új benzotiadiazin származékok szintézisét. Ortanilsav és szemiciklusos iminoéterek kondenzáltatásával kapott öt és hattagú amidino-benzolszulfonsavak és ezek ciklizálásával kialakuló lineárisan kondenzált pirrolo- és piridobenzotiadiazinok részletes finomszerkezeti sajátságait, dinamikus tautomeria viszonyait spektrális módszerekkel (UV, NMR, MS) határoztuk meg. A vegyületek potenciometriásan és NMR-pH titrálással meghatározott pKa értékei egy nagyságrenddel alacsonyabbak az analóg kinazon származékok értékeinél. Ez azt jelenti, hogy kevésbé protonálódnak, így központi idegrendszeri penetrációjuk is

kedvezőbb. Az eredményekről a közlemények publikálása folyamatban van.  
c./ A multidrug rezisztencia gátló sajátságú triciklusos kinazolin-dionok gyűrűtagszám variációs analógjai körébe bevontuk korábban szintetizált héttagú (diazepino-kinazolin-dion) származékainkat. Ezek lényegesen csökkent aktivitást mutattak. A négytagú gyűrűt tartalmazó királis azetidino-kinazolin-dionok lipofil szubsztituenseket tartalmazó származékai esetén viszont kedvezően javult az aktivitás. A vegyületek fizikokémiai karakterizálása során kiderült, hogy a molekulák praktikusán nem protonálhatók, és csak modell vegyületek (7-APA és 7-ACA) felhasználásával sikerült a kölcsönhatási folyamatokban szerepet játszó szokatlanul alacsony bázicitást biztosító lokális paramétereket kvantitatíve jellemezni.

d./ Az NMDA antagonistá pirrolo-kinazolindionok C-gyűrű-felnyílt származékainak célzott királis derivatizálására kidolgoztunk egy eredeti, új eljárást N-metil-aszparaginsavak és N-metil-succinimidek előállítására. A királis vegyületeket acilezési reakciókban savkloridképzéssel és diciklohexilkarbodiimiddel (DCCI) kapcsoltuk kinazolonecetsavamidokká. Tanulmányoztuk a vegyületek stabilitását, gyűrűzárési és gyűrű felnyírási tendenciáit. Megállapítottuk, hogy fiziológiás körülmények között mind egyaránt kellő stabilitással rendelkeznek, kevésbé mutatják a proteinek aspartil oldalláncaira jellemző fokozott reaktivitást és átalakulási tendenciákat, ennek következtében megőrzik kiralitásukat is. [4, 5]

Az NMDA antagonistá hatóanyagok pontosabb tervezéséhez elvégeztük az NMDA származékoknak a biológiai aktivitás szempontjából fontos fizikokémiai paramétereinek vizsgálatát. Deduktív módszerek alkalmazásával potenciometriás és spektroszkópiás metodikák kombinálásával mikroszkópikus szinten jellemeztük az ionizált speciestek arányait, töltéseloszlását, funkciós csoportokhoz rendelt mikro-protonálódási állandóit.

[5]

A szintetikus munka és a fiziko-kémiai jellemzés mellett sikerült az Imidazo[5,1-b]kinazolin-5,1-dionok és pyrazino[2,1-b]kinazolin-3,6-dionok enantiomerjeinek nagyhatékonyságú folyadékromatográfiás (HPLC) elválasztása és kiroptikai tulajdonságainak vizsgálata cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópiás módszerrel. Az általunk választott makrociklusos glikopeptid antibiotikum-(teikoplanin) alapú Chirobiotic T királis oszlop alkalmas a vizsgált 20 származék hatékony elválasztására

fordított fázisú HPLC rendszert alkalmazva. A királis paraméterek ismeretében modelleztük az ismert konfigurációjú királis kötőhelyeket tartalmazó állófázisokon való kötődés dokkolási folyamatát Hyperchem programcsomag alkalmazásával.

Az enantiomerek CD spektroszkópiás vizsgálatát kapcsolt HPLC-CD/UV technikával végeztük el. Az így nyert on-line CD és UV spektrumok felhasználásával a sztereoizomerek enantiomer-viszonyát a vizsgált hullámhossztartományhoz tartozó ellipticitás-abszorbancia hányadosok, az ún. g értékek meghatározásával egyértelműen bizonyítottuk. [17, 21]

## **II. A dehidroepiandroszteron (DHEA) és rokon szerkezetű szteroid hormonok elválasztása és meghatározása HPLC-CD módszerrel**

*A DHEA jelentősége:* A DHEA a mellékvesekéreg zona fasciculata, illetve zona reticularis sejtjeiben szintetizálódó szteroid hormon, amely számos élettani hatással rendelkezik: jelentős hatást gyakorol az immunrendszerre, a központi idegrendszerre valamint a szív- és érrendszerre. A DHEA fiziológiai szerepe azonban még nem tisztázott, így további farmakológiai vizsgálatokra van szükség, valamint szelektív és királspecifikus analitikai módszerekre, amelyek lehetőséget nyújtanak a DHEA meghatározására.

*Kutatási cél:* Kutatómunkánk célja egy új nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás (HPLC) módszer kidolgozása volt, amely lehetővé teszi a DHEA, DHEA-S, pregnenolon, androsztendion és tesztoszteron elválasztását izokratikus elúció alkalmazásával. *Eredmények:* Az általunk kidolgozott fordított fázisú ionpár-kromatográfiás (RP-IP-HPLC) módszerrel a DHEA, a DHEA-S és három, a bioszintézis során keletkező szteroid megfelelően elválasztható viszonylag rövid idő alatt. Az elválasztást Hypersil MOS C8 oszlopon metanol-etanol-acetonitril-víz 40:7,5:10:42,5 v/v% eluens eleggyel végeztük el izokratikus elúció alkalmazásával. A DHEA és a DHEA-S nagy polaritás-különbsége miatt a mozgófázisban tetrabutylammónium kationt (TBA) alkalmaztunk ionpárképzőként (cTBA=0,005 M). A módszer validálásánál a szteroid koncentráció és a kromatogram csúcs alatti terület linearitását 0,5-2 mg/ml koncentráció tartományban vizsgáltuk, a regressziós koefficiens minden esetben 0,9994-

nél nagyobb érték volt (n=6). Párhuzamos mérésekkel vizsgáltuk a módszer pontosságát egy napon belül (intra-assay precision), illetve 6 napon keresztül (inter-assay precision). Az RSD értékek alapján a fent leírt módszerrel megfelelő pontossággal határozható meg a DHEA és DHEA-S mennyisége a mintákban. A kimutatási határ 0,15 mg/ml, a meghatározási határ 0,50 mg/ml volt a vizsgált 5 szteroid esetében. A cirkuláris dikroizmus (CD) spektrométer alkalmazása királis molekulákra szelektívvé teszi a meghatározást, az általunk választott magas detektálási hullámhossz (295 nm) még tovább növeli a módszer szelektivitását. Véleményünk szerint a fent leírt módszer alkalmas biológiai minták vizsgálatára is. [1]

A módszer továbbfejlesztésével a DHEA három fontos metabolitját (7a-OH; 7b-OH és 7-keto-DHEA) is sikerült elválasztani. A kidolgozott háromlépcsős grádiens RPHPLC módszer lehetővé teszi a fent említett hat szteroid vegyület mellett három 7-szubsztituált származék egyidejű elválasztását is. A módszer felhasználásával képet kaphatunk arról, hogy a szervezetben képződött DHEA (DHEA-S) milyen mértékben alakul tovább szexuálhormonokká és milyen mértékű az oxidatív metabolizáció.

A módszer tömegspektrometria detektálású HPLC (LC-MS) technikára való adaptálása folyamatban van. Az LC-MS, még inkább az LC-tandem MS származék készítés után alkalmas a DHEA és metabolitjainak vérplazmából történő meghatározására.

A fentiekben összefoglalt és a támogatási időszakban elért kutatási eredmények analitikai háttérrel adnak, hozzájárulhatnak a DHEA fiziológiás és farmakoterápiás jelentőségének felderítését szolgáló további kutatások eredményességéhez. [16]

### **III. Rac-norgesztrel ciklodextrinek jelenlétében történő enantioszelektív oldhatóságának vizsgálata kiroptikai spektroszkópiai módszerekkel**

A racém formában alkalmazott gyógyszervegyületek esetében általában csak az egyik enantiomer felelős a hatásért, amíg a másik a mellékhatásért, illetve toxicitásért. A gyógyszerkészítmények gyakran tartalmaznak királis segédanyagokat, amelyek az enantiomerek eltérő kioldódását, eltérő felszívódását okozhatják, ezáltal befolyásolhatják a hatás-mellékhatás arányt. Vizsgálataink célja, hogy befolyást gyakoroljunk a gyógyszerformából felszabaduló hatóanyag enantiomerarányára, úgy, hogy a hatásos enantiomerből (eutomer) több jusson el a hatóhelyhez.

A progesztogén hatású norgesztrel a gamma-ciklodextrinnel enantioszelektív oldhatóságot mutatott, ami az enantiomerek eltérő komplexstabilitására vezethető vissza. Gamma-ciklodextrin hatására a vízben feloldódó anyag nagyobb arányban tartalmazta a (-)-norgesztrelt, azaz a hatásos enantiomert (eutomer). A kapott enantiomerarányt cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópiás módszerrel gyorsan és pontosan meghatározható, anélkül, hogy az enantiomereket valamilyen alkalmas módszerrel elválasztottuk volna egymástól. Egyéb ciklodextrin származékokat is kipróbáltunk, közülük a hidroxipropil-gamma-ciklodextrin (HP-gamma-ciklodextrin) tűnt a legalkalmasabbnak, amellyel az eutomer javára több mint 57%-os enantiomerarányt kaptunk. A fázisoldhatósági vizsgálatok során a minták teljes norgesztrel koncentrációja azonos volt, azonban a ciklodextrin koncentrációt egyre növeltük, és azt tapasztaltuk, hogy a kapott enantiomerarány nem függött a ciklodextrin koncentrációjától. A fent említett vizsgálat lehetőséget nyújtott az enantiomerek komplexstabilitásának meghatározásához, amelyhez a Higuchi-Connors módszert választottuk. A kapott értékek jó egyezést mutattak a szakirodalomban talált, egyéb módszerekkel (NMR, kapilláris elektroforézis stb.) számolt értékekkel. A felszívódás modellezését víz-oktanol rendszerben végeztük, és azt tapasztaltuk, hogy a vizes ciklodextrin komplexből az oktanolba jutó anyag enantiomeraránya nem változik. Optikai rotációs diszperzió (ORD) módszerrel bizonyítottuk, hogy a fenti transzportfolyamat során az oktanolba sem a ciklodextrin molekulák, sem a szupermolekulák nem kerülnek át. A vizes fázisban az enantiomerarányt és a norgesztrel koncentrációkat oktanolos extrakciót követően az oktanolos fázisból, közvetlenül határoztuk meg, mert az enantiomerek ciklodextrin komplexei egymás diasztereomerjei, ezáltal a CD és UV spektrumuk torzul, és a komplexek pontos moláris ellipticitás értékei nem állnak rendelkezésünkre.

Az enantiomerarányt korábban közvetlenül, az oktanolba történő extrakciót követően, a szerves fázisban határoztuk meg. Az oktanolos kirázás azonban rendkívül idő-, valamint költségigényes, ezért kidolgoztunk egy matematikai módszert, amivel az enantiomerek koncentrációja közvetlenül, a vizes oldatból meghatározható. A két enantiomer vizes komplexeinek moláris abszorbancia és moláris ellipticitás spektrumai az oktanolos mérésünk adatainkból kiszámolhatók. A módszer elve jól alkalmazható egyéb, rossz

vízoldhatóságú gyógyszervegyület vizes zárványkomplexeinek kvantitatív meghatározására is. [3, 11,14]

#### **IV. A *Serratula wolffii*-ből és a *Silene viridiflora*-ból izolált ekdiszteroidok szerkezetvizsgálata NMR és CD spektroszkópia alkalmazásával**

Az ekdiszteroidok a rovarok fejlődési és metamorfózis hormonjai. A rovar ekdiszteroidokkal szerkezetileg rokon vegyületek, széles körben és nagy szerkezeti változatosságban fordulnak elő a növényekben is. Néhány növény család, köztük az Asteraceae és a Caryophyllaceae, kiemelkedően magas fitoekdiszteroid szintetizáló képességgel rendelkezik. Farmakológiai kutatások igazolják, hogy az ekdiszteroidok számos fiziológiai folyamatot pozitívan befolyásolnak, toxicitásuk alacsony, gyorsan metabolizálódnak és kiürülnek a gerinces szervezetből. Hatásuk közül legkifejezettebb a fehérjeszintézis fokozása. A vegyületek újonnan felfedezett alkalmazási területe a géntechnológia, amely ígéretes lehet humán terápiás célú kontrollált rendszerekben is.

Báthori Mária és munkacsoportja által izolált vegyületeket vizsgáltuk NMR és CD spektroszkópia alkalmazásával. A munkával kapcsolatos első közös közleményünkben a publikált 22 ekdiszteroid közül kilenc vegyület cirkuláris dikroizmus (CD) spektrumát vizsgáltuk meg. A moláris abszorpciós koefficiens és a molekuláris ellipticitás alapján megállapítható néhány szerkezet- kiroptikai összefüggés. (A CD spektrumban 328-333 nm között jelentkezik a telítetlen ketonokra jellemző abszorpciós sáv, az  $n \rightarrow \pi^*$  elektronátmenet miatt. Negatív ellipticitás mutatkozik 247-257 nm között, a  $\pi \rightarrow \pi^*$  elektronátmenet miatt, ami a 7-én-6-on kromofór csoportra jellemző.) [7]

A munka folytatásaként 2007-ben újabb három, eddig ismeretlen, kivételes szerkezettel rendelkező ekdiszteroidról jelent meg publikációnk. Ezek közül kiemelnénk a 14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -epoxi-14,15-dihidrosztahiszteron B-t, amely a másodikként izolált olyan ekdiszteroid, mely 14,15-ös helyzetben epoxi csoporttal rendelkezik. Az első 14,15-epoxi-ekdiszteroid, a gymnaszteron B citotoxikus hatását limfóma sejtvonalon igazolták. [10]

A témával kapcsolatos legújabb benyújtott közleményünkben szintén három még eddig nem ismert ekdiszteroid kerül bemutatásra ((**1**) 22-dehidro-20-dezoxi-

ajugaszteron C, (2) 1-hidroxi-22-dezoxi-20,21-didehidro-ekdizon és a (3) 22-dezoxi-20,21-didehidro-ekdizon).

Az **1** vegyületben a 20-as szénatom konfigurációját CD spektroszkópiával, az oktáns szabály alkalmazásával sikerült meghatároznunk. Hatástani szempontból az **1** vegyület  $11\alpha$ -OH csoporttal rendelkezik, amely funkció fontos az anabolikus hatás manifesztációja szempontjából. Az általunk végzett vizsgálatok is igazolják, hogy a *Serratula wolffi* igen értékes forrása a  $11\alpha$ -hidroxiekdiszteroidoknak. A **2-3** ekdiszteroidokban a 22-es oxocsoport hiánya, a rovarhormon hatás jelentős aktivitásbeli csökkenéséhez vezet. Ezek a vegyületek az első ekdiszteroidok, melyek az oldallánc 20,21 helyzetében kettős kötéssel rendelkeznek. [20]

#### **V. 4-nitrofenil-karbamid HPLC állófázis tesztelése különböző kromatográfiai körülmények között.**

A 4-nitrofenil-karbammiddal származékolt, szilika alapú HPLC állófázist eredetileg ciklodextrin származékok analízisére fejlesztette ki a ChiroQuest Kft. (CD-Screen oszlop)

A kémiai szerkezet alapján várható volt, hogy a borítottság növelése után (Pi-Select oszlop) az állófázis alkalmas lesz más vegyülettípusok elválasztására is.

Munkánk részét képezte a molekuláris kölcsönhatások számítógépes modellezése is, ciklodextrinek esetében. A Hyperchem program segítségével elvégzett számítások egyértelműen megmutatták az elválasztásban lényeges szerepet játszó hidrogénhidas kölcsönhatások jelenlétét az inklúziós komplexekben.

Feltételezhető, hogy ugyanezek a poláris kölcsönhatások az okai annak, hogy a töltet használható polár-organikus módban is ciklodextrinek és más poláris vegyületek (pl. aszkorbinsav) vizsgálatára. Ezeknek az analitoknak a retenciós idejét megmérve különböző oldószertartalmú eluensekben azt tapasztaltuk, hogy mind alacsony (< 30 v/v%), mind magas (>90 v/v%) oldószertartalom esetén van jól mérhető retenció, ábrázolva a retenciós időt az oldószertartalom függvényében jellegzetes U alakú görbét kapunk.

Kísérleteket végeztünk olyan vegyületek elválasztására, amelyeknél a hagyományos fordított fázisú C-18, C-8 és fenil fázisok nem adtak értékelhető

felbontást. A Pi-Select állófázis elektronszegény 4-nitrofenil gyűrűje lehetővé teszi Pi-Pi kölcsönhatások létrejöttét telítetlen kötést, illetve aromás gyűrűt tartalmazó vegyületek esetén, ez kiegészítve a diszperziós kölcsönhatásokkal, sajátos szelektivitást kölcsönöz az oszlopnak.

Az első teszt vegyületnek a Cetirizint választottuk. Az irodalomban nem találtunk olyan módszert, ami alkalmas lett volna az összes potenciális szennyező elválasztására. A problémát az okozza, hogy a szennyezők és bomlástermékek szerkezete nagyon hasonló a cetirizinéhez mind hidrofóbicitás, mind ionizálhatóság tekintetében, így a különböző pH-jú pufferek használata sem hozta meg a várt szelektivitást hagyományos oszlopokon.

A Pi-Select oszlop segítségével sikerült elválasztanunk az összes szennyezőt és bomlásterméket izokratikus módban. A retenciós idők összehasonlítása alapján megállapítható, hogy az oszlop azokat a vegyületeket tartja vissza erősebben, ahol nagyobb lehetőség van a Pi-Pi kölcsönhatás létrejöttére. Ennek a kölcsönhatásnak a részvételére utal az a megfigyelés is, hogy ha acetonitrilt használunk metanol helyett, a szelektivitás elveszik, mivel az acetonitril maszkolja a kölcsönhatásban résztvevő helyeket.

A második teszt vegyület egy prosztaglandin intermedier volt, a molekula tartalmazott egy kettős kötést és egy királis centrumot is, a feladat mind a négy izomer elválasztása volt. Fordított fázisban egyáltalán nem tapasztaltunk felbontást, az erős retenció ellenére sem. Ennek oka az lehet, hogy az egyébként is apoláris karakterű molekula tartalmaz még egy nagyméretű szilil védőcsoportot is, ami tovább növeli a vegyület hidrofóbicitását. Ezért logikusnak tűnt normál fázisú rendszer használata, ahol a diszperziós kölcsönhatások kevésbé érvényesülnek és nagyobb szerepet kapnak a poláris és egyéb kölcsönhatások a retenciós mechanizmusban. Az elválasztás szilika oszlopon is lehetséges volt, azonban az alacsony tányérszám és rossz szimmetria nem tette lehetővé 1% alatti szennyező izomerek meghatározását. A Pi-Select oszlopon lényegesen jobb elválasztást kaptunk, amely azzal magyarázható, hogy a kettős kötés képes kölcsönhatásba lépni az elektronszegény 4-nitrofenil gyűrűvel, továbbá a szelektor karbamid része lehetőséget ad a szilanoltól eltérő hidrogénkötések létrejöttére is. Ezt látszik bizonyítani az a megfigyelés is, hogy az izomerek elúciós sorrendje eltérő a két oszlopon.



A harmadik tesztben szteroid hormonok elválasztását valósítottuk meg ionpár kromatográfiás körülmények között. Mivel a Pi-Select oszlop esetében a diszperziós kölcsönhatások részvétele a retenciós mechanizmusban lényegesen kisebb, mint a hagyományos fordított fázisú oszlopok esetében, lehetővé vált a nem-ionos hormonok és az ionpárt képző DHEA-S elválasztása izokratikus körülmények között, viszonylag rövid idejű analízissel. [15]

### Irodalomjegyzék

1. Gergely A, Szász Gy, Szentesi A, Gyimesi-Forrás K, Kökösi J, Szegvári D, Veress G: *Evaluation of CD detection in an HPLC system for analysis of DHEA and related steroids*, Analytical and Bioanalytical Chemistry 384 1506-1510, 2006
2. Kalász H, Hasan MY, Sheen R, Kuca K, Petroianu G, Ludányi K, Gergely A, Tekes K: *HPLC analysis of K-48 concentration in plasma*, Analytical and Bioanalytical Chemistry 385: 1062-1067, 2006
3. Szegvári D, Zelkó R, Horváth P, Gergely A: *Tracking of enantioselective solubility of rac-norgestrel in the presence of cyclodextrin by a CD spectroscopic method*, Chirality 18: 121-126, 2006
4. Boros M, Kökösi J, Vámos J, Noszál B: *Complete resolution of the microscopic protonation equilibria of N-methyl-D-aspartic acid and related compounds*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 43: 1306-1314, 2007
5. Boros M, Noszál B, Vámos J, Kövesdi I, Kökösi J: *Methods for synthesis of N-methyl-DL-aspartic acid derivatives*, Amino Acids 33: 709-717, 2007
6. Gagyi L, Gyéresi Á, Gergely A: *Enantioseparation of beta-blockers on teicoplanin chiral stationary phase using chiral chromatography*, Orvostudományi Értesítő 81: 54-57, 2007
7. Hunyadi A, Gergely A, Simon A, Tóth G, Veress G, Báthori M: *Preparative-scale chromatography of ecdysteroids of Serratula wolffii Andrae*, Journal of Chromatographic Science 45: 76-86, 2007
8. Kóczyán K, Szakács Z, Kökösi J, Noszál B: *Site-specific protonation microequilibria of penicillin and cephalosporin beta-lactam core molecules*, European Journal of Pharmaceutical Sciences 32: 1-7, 2007
9. Kóczyán K, Völgyi G, Kökösi J, Noszál B: *Site-specific acid-base properties of tenoxicam*, Helvetica Chimica Acta 90: 1681-1690, 2007

10. Simon A, Tóth G, Liktör-Busa E, Kele Z, Takács M, Gergely A, Báthori M: ***Three new steroids from the roots of Serratula wolffii***, Steroids 72: 751-755, 2007
11. Szegvári D, Zelkó R, Horváth P, Gergely A: ***Calculation of cyclodextrin-mediated enantiomer ratio shifting of racem norgestrel in aqueous solutions***, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry 57: 169-172, 2007
12. Bubenyák M, Noszál B, Koczian K, Takács M, Béni Sz, Hermecz I, Kökösi J: ***Bioisosteric hybrids of two anti-inflammatory agents, rutaecarpine and piroxicam***, Tetrahedron Letters 49: 5711-5713, 2008
13. Bubenyák M, Pálfi M, Takács M, Béni Sz, Szökő É, Noszál B, Kökösi J: ***Synthesis of hybrids between the alkaloids rutaecarpine and luotonins A, B***, Tetrahedron Letters 49: 4937-4940, 2008
14. Daruházi ÁE, Sente L, Balogh B, Mátyus P, Béni Sz, Takács M, Gergely A, Horváth P, Szőke É, Lemberkovics É: ***Utility of cyclodextrins in the formulation of genistein Part 1. Preparation and physicochemical properties of genistein complexes with native cyclodextrins***, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 48: 636-640, 2008
15. G. Varga, J. Szemán, K. Csabai, L. Sente, Gy. Szász, A. Gergely, G. Veress: ***Preparation properties and applicability of a novel Pi-select HPLC-adsorbent***, közlésre elküldve, 2009
16. Gergely A, Horváth P, Szász Gy, Veress G: ***Gradient HPLC-method for the separation of dehydroepiandrosterone (DHEA) from its metabolites and biological congeners and the role tetrahydrofuran in the chromatographic mechanism***, (közlésre elküldve), 2009
17. Gyimesi-Forrás K, Maier NM, Kökösi J, Gergely A, Lindner W: ***Enantiomer separation of imidazo-quinazoline-dione derivatives on quinine carbamate-based chiral stationary phase in normal phase mode***, Chirality 21: 199-207, 2009
18. K. Mazák, V. Dóczy, J. Kökösi and B. Noszál: ***Proton Speciation and Microspeciation of Serotonin and 5-Hydroxytryptophan*** Chemistry & Biodiversity /közlésre elfogadva/
19. Rácz, Á., Kökösi J., Józán M., Noszál B. ***A B3LYP continuum solvent study of the Michael-type addition reaction of ammonia to (Z)-3-carbamoyl acrylic acid methyl ester in methanol*** J. Comp. Chem. közlésre beküldve

20. Takács, M.; Simon, A.; Tóth, G.; Liktör-Busa, E.; Báthori, M.; Zsila, F.; Bikádi, Zs.; Horváth, P.; Gergely, A.; Veress, G. ***Structure and stereochemistry of novel ecdysteroids from the roots of Serratula wolffi.***  
Közlésre elküldve 2009 Steroids
21. Peter Horvath, József Kőkösi , György Szász, Krisztina Gyimesi-Forrás, and András Gergely: ***Chiro-chromatographic and CD-spectroscopic analysis of a series of bioactive, heterocondensed quinazolone derivatives***  
/közlésre elküldve/ 2009