



**Uniwersytet Medyczny  
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**



**Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej**

**Katedra i Zakład Chemii Organicznej**

**Prof. dr hab. Stanisław Ryng**

**oraz**

**Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne**



**III SYMPOZJUM  
„SZKOŁA CHEMII MEDYCZNEJ”**

**Wrocław, 6 - 8 września 2017**



Symposium „Szkoła Chemii Medycznej” organizujemy po raz trzeci i zamierzamy kontynuować w latach następnych. Konwencja Szkoły przewiduje wykłady teoretyczne Profesorów, samodzielnych pracowników nauki oraz kierowników Zespołów badawczych prowadzących najważniejsze, kierunkowe prace w poszukiwaniu nowych substancji leczniczych oraz prezentacje posterowe.

Wykłady obejmują szeroki zakres zagadnień terapeutycznych, uwzględniają najnowsze osiągnięcia i zostaną opatrzone wnioskami.

Istotnym walorem będzie możliwość bezpośredniego kontaktu ze Specjalistami oraz możliwość prezentacji własnych osiągnięć.

Prof. dr hab. Stanisław Ryng

## PARTNERZY SYMPOZJUM



## **ORGANIZATORZY**

**Uniwersytet Medyczny**

**im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**

**Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej**

**Katedra i Zakład Chemii Organicznej**

Prof. dr hab. Stanisław Ryng

**oraz**

**Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne**

**Patronat Honorowy**

*Prezydenta Wrocławia Pana Rafała Dutkiewicza*

*Marszałka Województwa Dolnośląskiego Pana Cezarego Przybylskiego*

*JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu Pana prof. dr hab. Marka Ziętka*

**Komitet Naukowy**

Prof. dr hab. Zdzisław Machoń – Honorowy Przewodniczący

Prof. dr hab. Stanisław Ryng – Przewodniczący

Prof. dr hab. Michał Zimecki

Dr hab. Joanna Wietrzyk, prof. nadzw.

Dr hab. Izabela Fecka

**Komitet Organizacyjny**

Dr Marcin Mączyński – Przewodniczący

Mgr Ewa Drozd-Szczygieł – Sekretarz

Mgr inż. Katarzyna Gogol - Sekretarz

Dr Piotr Świątek

Magdalena Korab

## PROGRAM SYMPOZJUM

### 6 września 2017

**16:00 – 17:30** Przyjazd i rejestracja uczestników w holu Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

**17:30 – 18:00** Otwarcie Sympozjum – *Prof. dr hab. Stanisław Ryng*

*Prof. dr hab. Marek Ziętek*, JM Rektor Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

*Prof. dr hab. Halina Grajeta* – Dziekan Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

**18:00 – 19:00 WYKŁAD INAUGURACYJNY**

*Prof. dr hab. Zdzisław Chilmończyk* – *Narodowy Instytut Leków w Warszawie*  
„Farmakogenetyka, jako element modyfikujący odpowiedź na lek”

**19:00** Welcome Party

### 7 września 2017

**9:00 – 9:15** Powitanie Uczestników Sympozjum - *Prof. dr hab. Stanisław Ryng*

*Prowadząca sesję – prof. dr hab. Anna Bielawska*

**9:15 – 9:45 WYKŁAD W-1**

*Prof. dr hab. Elżbieta Mikiciuk-Olasik*, *Uniwersytet Medyczny w Łodzi*  
„Nanotechnologia w farmacji i medycynie”

**9:45 – 10:15 WYKŁAD W-2**

*Prof. dr hab. Franciszek Sączewski*, *Uniwersytet Medyczny w Gdańsku*  
„Nanotechnologia – mity i rzeczywistość”

**10:15 – 10:45 WYKŁAD W-3**

*Dr hab. Tomasz Gośliński, prof. nadzw.*, *Uniwersytet Medyczny w Poznaniu*  
„Siarkowe i azotowe pochodne porfirazyn o potencjalnym zastosowaniu w medycynie i technologii”

**10:45 – 11:15 WYKŁAD W-4**

*Dr inż. Agnieszka Potęga*, *Politechnika Gdańska*  
„Metabolizm leków – badania enzymatyczne vs. symulacja elektrochemiczna”

**11:15 – 11:45 WYKŁAD W-5**

*Dr hab. Paweł Szymański, prof. nadzw.*, *Uniwersytet Medyczny w Łodzi*  
„Radiopharmacy as a usefull tool in medicinal chemistry”

**11:45 – 12:15** Przerwa kawowa, Sesja posterowa I

*Prowadzący sesję – dr hab. Krzysztof Kamiński,*

**12:15 – 12:45 WYKŁAD W-6**

*Prof. dr hab. Dariusz Matosiuk, Uniwersytet Medyczny w Lublinie*  
„Inhibitory kinaz jako leki przeciwnowotworowe”

**12:45 – 13:15 WYKŁAD W-7**

*Prof. dr hab. Jarosław Sławiński, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku*  
„Anhydraza węglanowa CA IX – potencjalny cel molekularny w poszukiwaniu związków przeciwnowotworowych”

**13:15 – 13:45 WYKŁAD W-8**

*Dr hab. Paweł Zajdel, Collegium Medicum UJ w Krakowie*  
„Opportunities in drug discovery: a lesson learned from the combinatorial chemistry”

**13:45 – 14:15 WYKŁAD W-9**

*Dr hab. Marcin Kołaczkowski, prof. UJ, Collegium Medicum UJ w Krakowie*  
„Functional selectivity – a chance for more effective and safer drugs?”

**14:15 – 15:00 Przerwa na lunch, Sesja posterowa II**

**16:30 – 18:00 Zwiedzanie Hydropolis**

**20:00 Uroczysta kolacja**

### 8 września 2017

*Prowadząca sesję – prof. dr hab. Monika Wujec*

**9:00 -9:30 WYKŁAD W-10**

*Prof. dr hab. Jerzy Pałka, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku*  
„Indukcja apoptozy/autofagii przez oksydazę prolinową (POX), jako potencjalna strategia przeciwnowotworowa”

**9:30 - 10:00 WYKŁAD W-11**

*Dr hab. Joanna Wietrzyk, prof. nadzw., Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu*  
„Safety and effectiveness of combined therapy with antiplatelet and anticancer drugs: studies in animal models of cancer”

**10:00 – 10:30 WYKŁAD W-12**

*Prof. dr hab. Jadwiga Turło, Warszawski Uniwersytet Medyczny*  
„Grzyby, lakazy i zielona chemia”

**10:30 – 11:00 WYKŁAD W-13**

*Dr hab. Maciej Dawidowski, Warszawski Uniwersytet Medyczny*  
„Zastosowanie reakcji Ugi w syntezie nowych pochodnych 2,6-diketopiperazyny o wysokiej aktywności w zwierzęcych modelach epilepsji”

**11:00 – 11:30 Przerwa kawowa, Sesja posterowa III**

*Prowadząca sesję – dr hab. Dorota Piotrowska, prof. nadzw.*

**11:30 – 12:00 WYKŁAD W-14**

*Prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu*  
„Kliniczne znaczenie niepożądanych działań produktów leczniczych”

**12:00 – 12:30 WYKŁAD W-15**

*Dr hab. Izabela Fecka, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu*  
„Inspirowane naturą”

**12:30 – 13:00 WYKŁAD W-16**

*Prof. dr hab. Bożena Obmińska-Mrukowicz, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu*  
„Aktywność przeciwzapalna i immunomodulująca leków przeciwbakteryjnych”

**13:00 – 13:20 KOMUNIKAT K-1**

*Dr Angelika Sysak, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu*  
„Pierścień izoksazolowy – znaczenie w poszukiwaniu związków o potencjale terapeutycznym”

**13:20 – 14:00 KOMUNIKATY**

*Ustne prezentacje wyróżnionych posterów*

**14:00 – 14:30 WYKŁAD W-17**

*Prof. dr hab. Krystian Pluta, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach*  
„Azafenotiazyny jako obiecujące pochodne fenotiazyn. Wybrane aspekty nomenklatury, syntezy, analizy strukturalnej i właściwości biologicznych”

**14:30 – 15:00 WYKŁAD W-18**

*Prof. dr hab. Michał Zimecki, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu*  
„Aktywności immunosupresyjne wybranych azafenotiazyn i ocena ich potencjalnej użyteczności terapeutycznej”

**15:00 - 15:15 Podsumowanie i zakończenie Sympozjum, prof. dr hab. Stanisław Ryng**

**15:15 –16:00 Przerwa na lunch**



**LISTA PREZENTACJI POSTEROWYCH:**

- PP-01 *Abram Michał, mgr*  
Związki hybrydowe pochodne pirolidyno-2,5-dionu o szerokiej aktywności przeciwdrgawkowej w zwierzęcych modelach padaczki
- PP-02 *Andrulewicz-Botulińska Edyta, mgr*  
Hamujący wpływ luteoliny i PMA na ekspresję integryny  $\alpha\beta 1$  w komórkach glejaka wielopostaciowego mózgu
- PP-03 *Bielawska Anna, prof. dr hab.*  
Skojarzone działanie nowej pochodnej alkaloidów izochinolinowych z ekstraktem z czarnuszki siewnej na komórki raka żołądka AGS
- PP-04 *Bielawski Krzysztof, prof. dr hab.*  
Wpływ pirazolowych kompleksów platyny (II) na aktywację kaspaz w komórkach raka piersi
- PP-05 *Boguszevska-Czubar Anna, dr*  
Wpływ metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej na procesy kognitywne indukowane subchronicznym podaniem mefedronu
- PP-06 *Bojanowski Nikodem*  
Metaliczne kompleksy azadipirometenu – synteza, właściwości optyczne i elektrochemiczne
- PP-07 *Bucki Adam, dr*  
Novel 3-(1, 2, 3, 6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole-based multifunctional ligands with antipsychotic-like, mood-modulating and procognitive activity
- PP-08 *Canale Vittorio, dr*  
In the search of metabolically stable arylsulfonamides of (aryloxy)ethyl piperidines: an influence of *ortho* substituents on 5-HT<sub>7</sub> receptor affinity and selectivity
- PP-09 *Chłoń-Rzepa Grażyna, dr hab.*  
Analgesic and anti-inflammatory activity of purine-2,6-dione anilides as a new class of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) antagonists
- PP-10 *Czarnecka Kamila, mgr*  
Nowe związki wielofunkcyjne z aktywnością antyoksydacyjną w leczeniu choroby Alzheimera
- PP-11 *Czarnomys Robert, dr*  
Wpływ dendrymerów poliamidoaminowych 2 i 3 generacji na funkcje życiowe fibroblastów skóry ludzkiej
- PP-12 *Dąbrowska Monika, dr*  
Chemometryczna analiza parametrów retencji leków z grupy cefalosporyn w różnych zakresach pH

- PP-13 *Drop Marcin, mgr*  
Ring-closing metathesis: *flow-chemistry* as high-throughput method for synthesis of arylpyrrole derivatives
- PP-14 *Fedorowicz Joanna, mgr inż.*  
Synteza i zastosowanie pochodnych *Saffinium P* i *Q* jako wzmacniaczy jonizacyjnych peptydów
- PP-15 *Gębarowski Tomasz, lek. wet.*  
Wpływ nowych pochodnych oliwacyny na ekspresję białka p53
- PP-16 *Głowacka Iwona, dr hab.*  
1,2,3-triazolowe koniugaty chinazolino-2,4-dionów
- PP-17 *Grychowska Katarzyna, dr*  
Novel 5-HT<sub>6</sub>R ligands in a group of pyrroloquinolines - influence of type of condensation on receptor affinity
- PP-18 *Handzlik Jadwiga, dr hab., prof. UJ,*  
Wpływ topologii podstawnika aromatycznego na kierunek działania farmakologicznego 3-podstawionych pochodnych 5-metylohydantoiny
- PP-19 *Honkisz Ewelina, dr inż.*  
Poszukiwanie selektywnie aktywnych antagonistów receptora GPR18 o właściwościach lekopodobnych
- PP-20 *Ignasiak Witold, mgr*  
Synteza oraz badania stabilności metabolitów amoksycyliny - amoksycylinopiperazyno-2,5-dionu oraz kwasu amoksycylinowego
- PP-21 *Jarończyk Małgorzata, dr*  
Badanie oddziaływań w układzie ligand-białko w oparciu o nową strukturę krystalograficzną transportera serotoniny
- PP-22 *Jastrzębska-Więsek Magdalena, dr*  
Ocena działania przeciwłękowego arylowych pochodnych 1,3,5-triazyny o potwierdzonym powinowactwie do receptorów serotoninowych 5-HT<sub>6</sub>
- PP-23 *Jelińska Anna, Prof. dr hab.*  
Zastosowanie mezoporowatej krzemionki SBA-15 w procesie adsorpcji i uwalniania cynaryzyny
- PP-24 *Jęskowiak Izabela, mgr*  
Nowe kierunki w reakcji Petasis Borono-Mannicha
- PP-25 *Juszczak Anna, mgr*  
Perspektywa nowej formułacji w terapii kombinowanej nadciśnienia. Wpływ hydrochlorotiazydu na trwałość i mechanizm rozkładu peryndoprylu

- PP-26 *Kaczorowska Katarzyna, mgr inż.*  
Lead optimization of a novel negative allosteric modulators of mGlu7 receptor
- PP-28 *Kasza Patryk, mgr*  
Efektywny protokół syntezy azydków organicznych: Pierwszy krok do click chemistry
- PP-29 *Koczorowski Tomasz, dr*  
Porfirazyny jako katalizatory reakcji utleniania substancji czynnych - synteza i charakterystyka fizykochemiczna
- PP-30 *Koczurkiewicz Paulina, dr*  
Nowe inhibitory reduktazy karbonylowej w grupie pochodnych kwasu cynamonowego w działaniu skojarzonym z antybiotykami antracyklinowymi
- PP-31 *Kryjewski Michał, dr*  
Modyfikowane aza-bodipy - synteza, właściwości fluorescencyjne i generowanie tlenu singletowego
- PP-32 *Kucwaj-Brysz Katarzyna, mgr*  
Badanie zależności pomiędzy strukturą a aktywnością potencjalnych ligandów receptora serotoninowego 5-HT<sub>7</sub> w grupie pochodnych hydantoiny
- PP-33 *Kuder Kamil, dr*  
Modelowanie homologiczne receptora sierocego GPR18
- PP-34 *Kukowska Monika, dr inż.*  
Optymalizacja warunków reakcji tworzenia wiązania amidowego pomiędzy grupą  $\alpha$ -aminową analogów fragmentu łańcucha laktoferyny i grupą karboksylową pochodnej 1-nitroakrydyny na fazie stałej
- PP-35 *Langer Dominik, mgr*  
Struktura krystaliczna estru etylomorfolinowego kwasu glicyretynowego i jego czwartorzędowej soli amoniowej
- PP-36 *Lubowiecka Liwia, mgr*  
Fosfonianowe analogi kwasu glutaminowego
- PP-37 *Malarz Katarzyna, mgr*  
Synergia działania pochodnych tiosemikarbazonu z fotouczulaczami z grupy chloryn w terapii fotodynamicznej
- PP-38 *Matysiak Joanna, prof. dr hab.*  
Ocena działania inhibicyjnego nowych pochodnych 1,3,4-tiadiazolu wobec esteraz cholinowych

- PP-39 *Mojzych Mariusz, dr hab.*  
Synteza i ocena aktywności biologicznej nowych 5-aminowych pochodnych układu pirazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazyny
- PP-40 *Morak-Młodawska Beata, dr*  
Synteza, struktura i aktywności biologiczne 10-podstawionych 1,9-diazafenotiazyn
- PP-41 *Muszalska Izabela, dr hab.*  
Kinetyczna interpretacja trwałości wybranych estrów trójcyklicznej pochodnej acyklowiru w obecności esterazy z wątroby wieprzowej
- PP-42 *Nowicka-Zuchowska Anna, dr*  
Synteza, modyfikacja chemiczna i aktywność przeciwbakteryjna fluoropochodnych 2-amino-1H-benzimidazolu
- PP-43 *Obniska Jolanta, prof. dr hab.*  
Synteza i badanie właściwości fizyko-chemicznych nowych piperazynamidów pochodnych kwasu 3-benzhydrylopirolidyno-2,5-dionooctowego o potencjalnej aktywności przeciwdrgawkowej
- PP-44 *Paneth Agata, dr hab.*  
Synergizm działania pochodnych tiosemikarbazydu z antybiotykami w perspektywie ich potencjalnego zastosowania w terapii schorzeń bakteryjnych
- PP-45 *Pańczyk Katarzyna, mgr*  
Ewaluacja wpływu aktywnych przeciwdrgawkowo pochodnych aminoalkanoli na komórki astrocytarne
- PP-46 *Partyka Anna, dr*  
Ośrodkowa aktywność dualnych ligandów PDE10A i receptorów 5HT<sub>1A</sub>/5HT<sub>7</sub> w wybranych testach behawioralnych u myszy
- PP-47 *Pavić Kristina, MPharm*  
Novel amino acid-primaquine derivatives as inhibitors of biofilm formation
- PP-48 *Pawłowska Natalia, mgr*  
Wpływ skojarzonego działania oleju z nasion czarnuszki siewnej *Nigella sativa* z etopozydem lub cisplatyną na ekspresję MUC1 w komórkach raka żołądka CRL-1739
- PP-49 *Perković Ivana, PhD*  
Mechanism of antiproliferative effect of primaquine-cinnamic acid derivatives on MCF-7 adenocarcinoma cell line
- PP-50 *Pękala Elżbieta, dr hab., prof. UJ*  
Badania nad aktywnością promieniochronną i bezpieczeństwem stosowania potencjalnych filtrów UV w grupie pochodnych aryliidenohydantoiny
- PP-51 *Piotrowska Dorota, dr hab., prof. nadzw.*  
 $\beta$ -laktamowe i izoksazolidynowe analogi nukleozydów

- PP-52 *Pogorzelska Aneta, dr*  
Nowe pochodne *N*-(2-merkaptobenzenosulfonylo)guanidyny modyfikowane przez azotowe ugrupowania heterocykliczne – synteza i aktywność antyproliferacyjna względem ludzkich komórek nowotworowych
- PP-53 *Popiól Justyna, mgr*  
Poszukiwanie nowych związków o działaniu fotoprotekcyjnym w grupie estrowych pochodnych kwasu cynamonowego
- PP-54 *Regiec Andrzej, dr*  
Reactivity of methyl esters of 5-*N*-benzoylamino-3-substituted-4-isoxazolecarboxylic acids with hydrazine hydrates
- PP-55 *Sochacka-Ćwikła Aleksandra, mgr*  
Nowe pochodne 1,2- i 1,3-oksazoli w poszukiwaniu związków biologicznie aktywnych
- PP-56 *Stankiewicz Anna, dr*  
Behavioural studies of new and selective mGluR7 negative allosteric modulators
- PP-57 *Starek Małgorzata, dr hab.*  
Analiza parametrów retencji wybranych niesteroidowych leków przeciwzapalnych metodą TLC z zastosowaniem faz o różnych właściwościach
- PP-58 *Stolarczyk Marcin, dr*  
Synthesis and activity of novel pyrimidin-4-amine derivatives
- PP-59 *Surażyński Arkadiusz, dr hab*  
Wpływ syntetycznych agonistów receptora PPAR- $\delta$  na proces apoptozy w komórkach raka sutka MCF-7
- PP-60 *Szafrański Krzysztof, dr*  
Synteza nowych pochodnych *N*-{[4-(1,2,3-triazolo)pirydyn-3-yl]sulfonylo}mocznika o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej
- PP-61 *Szafrański Przemysław, dr*  
Wykorzystanie rozpuszczalnego w wodzie liganda AMTC do syntezy pochodnych 1,2,3-triazolu w badaniach chemii medycznej
- PP-62 *Szczepańska Katarzyna, mgr*  
Pochodne piperazyny jako nowe, aktywne ligandy receptora H<sub>3</sub> histaminowego
- PP-63 *Szczolko Wojciech, dr*  
Synteza i charakterystyka nowych magnezowych porfirazyn posiadających rozbudowane grupy peryferyjne
- PP-64 *Szczukowski Łukasz, mgr*  
Synteza nowych pochodnych pirolo-3,4-dikarboksyimidu o spodziewanej aktywności przeciwbólowej, cytoprotekcyjnej i wazodilatacyjnej

- PP-65 *Szymanowski Wojciech, mgr*  
Ocena skojarzonego działania przeciwciała anty-MUC1 z nową pochodną alkaloidów izochinolinowych na komórki raka piersi MCF-7
- PP-66 *Szymańska Ewa, dr*  
Synteza i modelowanie komputerowe selektywnych ligandów jonotropowych receptorów kwasu glutaminowego
- PP-67 *Szymański Paweł, dr hab., prof. nadzw*  
Nowe hybrydy tetrahydroakrydyny z wielofunkcyjnym mechanizmem działania
- PP-68 *Śniecikowska Joanna, mgr*  
Characterization of F13714 and F15599, preferentially pre- and postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptor biased agonists, in cell signaling pathways
- PP-69 *Trocha Aleksandra, mgr*  
Nowe chiralne azirydynofosfoniany
- PP-70 *Tylińska Beata, dr inż.*  
Aktywność przeciwnowotworowa nowych pochodnych oliwacyny w hodowlach komórek w warunkach hipoksji
- PP-71 *Walory Jarosław, dr*  
Badanie funkcjonalnej aktywności ligandów receptorów 5-HT<sub>1A</sub>
- PP-72 *Warszycki Dawid, mgr*  
Application of the novel pharmacophore modelling methodology in search for ebola virus inhibitors
- PP-73 *Waszkielewicz Anna, dr hab.*  
Modyfikacje strukturalne w wybranej grupie chlorowcopochodnych 2-metyloksantonów modyfikowanych cyklicznymi aminami: wpływ na ośrodkową aktywność oraz stabilność metaboliczną
- PP-74 *Wójcicka Anna, dr*  
Synteza i aktywność przeciwbakteryjna pochodnych 7-fenylo-5-metylopirydo[3,4-d]pirydazyny
- PP-75 *Wujec Monika, prof. dr hab.*  
Synteza i ocena aktywności przeciwdrobnoustrojowej nowych pochodnych kwasu nalidyksowego
- PP-76 *Zagórska Agnieszka, dr hab.*  
Zastosowanie micelarnej elektroforezy kapilarnej do wstępnej wieloparametrowej optymalizacji pochodnych puryno-2,6-dionu o aktywności psychotropowej
- PP-77 *Zaluski Michał, mgr*  
Anelowane pochodne ksantyn jako antagoniści receptorów A<sub>1</sub>/A<sub>2A</sub> adenozynowych i inhibitory MAO-B.

PP-78 *Zaręba Ilona, mgr*

Wyciszenie ekspresji POX indukuje pro-przyżyciowe szlaki sygnałowe w komórkach MCF-7

PP-79 *Zięba Andrzej, dr hab.*

Synteza oraz właściwości przeciwnowotworowe *in vitro* pirydynowych pochodnych diazafenotiazynowych

PP-80 *Żołnowska Beata, dr*

Nowe pochodne 4-(pirol-1-ylo)-*N*-(arylo/heteroarylo)benzenosulfonamidu – synteza i aktywność przeciwnowotworowa

**STRESZCZENIA WYKŁADÓW i KOMUNIKATÓW**



## FARMAKOGENETYKA JAKO ELEMENT MODYFIKUJĄCY ODPOWIEDŹ NA LEK

**Zdzisław Chilmończyk**

*Narodowy Instytut Leków, Chelmska 30/34, 00-725 Warszawa*

*z.chilmonczyk@nil.gov.pl*

Efekt działania leków jest wynikiem fizjologicznych i biochemicznych właściwości komórek docelowych. Jest on uzależniony od oddziaływania między czynnikami fizjologicznymi, patofizjologicznymi, środowiskowymi i genetycznymi. Czynniki fizjologiczne, patofizjologiczne oraz środowiskowe są na ogół uwzględniane podczas przepisywania leków. Czynniki genetyczne, które mogą być najbardziej istotnym czynnikiem wpływającym na efektywność i toksyczność leku są na ogół pomijane. Farmakogenetyka, wspólnie z farmakokinetyką i farmakodynamiką, może być rozpatrywana jako jeden z czynników określających odpowiedź na lek.



Odpowiedź na leki, która może być zmieniona przez czynniki genetyczne, wykazuje znaczny stopień dziedziczności, który możemy rozpatrywać w aspekcie rodzinnym, etnicznym. Istotnym elementem mogą też być różnice międzyosobnicze, związane z wiekiem lub z wpływem zróżnicowanych warunków środowiska. Większość farmakologicznie istotnych wariantów genetycznych wykazuje zasadnicze różnice funkcji lub ekspresji genów i ich produktów (całkowita utrata funkcji, znaczny wzrost ekspresji, itp.). W rezultacie, mogą one mieć istotny wpływ na farmakokinetykę lub farmakodynamikę leku.

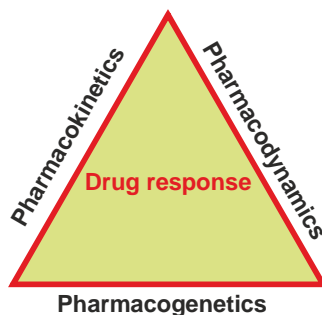
## PHARMACOGENETICS AND DRUG RESPONSE

**Zdzisław Chilmonczyk**

*National Medicines Institute, Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa*

*z.chilmonczyk@nil.gov.pl*

Result of drug action is a result of physiological and biochemical properties of target cells. In general it is dependent on interaction between physiological, patophysiological, environmental and genetic factors. Physiological, patophysiological and environmental factors are usually considered when prescribing drugs. Alas, genetic factors, which could be the most crucial factor influencing the drug effectiveness and toxicity, are mostly neglected. It should thus be noted that pharmacogenetics, together with pharmacokinetics and pharmacodynamics, should thus be considered as one of the crucial element influencing the drug response.



According to W.W. Weber. *Pharmacogenetics*. Oxford University Press, 2008.

The type of drug responses which could be modified by genetic factors exhibit much level of inheritance which could be considered in familial and ethnic aspect. Another important factor may involve interpersonal differences connected to age and/or influence of diverse environmental conditions. Most of pharmacologically essential genetic variants exhibit basic differences in genes (and their products) function and expression (complete loss of function, significant expression gain, *etc*). As a result they may exhibit diversified influence on drug pharmacokinetics or pharmacodynamics.

**NANOTECHNOLOGIA W FARMACJI I MEDYCYNIE****Elżbieta Mikiciuk-Olasik**

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Farmaceutyczny  
Katedra Chemii Farmaceutycznej, Zakład Chemii Farmaceutycznej Analizy Leków i  
Radiofarmacji

*elzbieta.mikiciuk-olasik@umed.lodz.pl*

Nanotechnologia jest od 1980 roku samodzielną nauką wykorzystującą nanomateriały w elektronice czy katalizie, ale także w naukach biomedycznych takich jak układy terapeutyczne, obrazowanie czy diagnostyka. Multidyscyplinarność tej nauki prowadzi do uzyskiwania innowacyjnych technologii i wnosi nową jakość życia.

Cząsteczki stosowane w nanotechnologii ze względu na swoją wielkość umożliwiają dotarcie substancji aktywnej bezpośrednio w miejsce działania.

Wielkość nanostruktur wynosi od 1 do 100 nanometrów.

Strukturami wykorzystywanymi w nanotechnologii są między innymi dendrymery, srebro koloidalne, złoto koloidalne, nanokryształy, fulereny, nanoemulsje czy liposomy.

Nanotechnologia odgrywa coraz większą rolę w naukach medycznych. Szerokie są badania dotyczące układów terapeutycznych wykorzystujących dendrymery, lipidy, naturalne i syntetyczne polimery białkowe, dekstran, chitozan czy polisacharydy. Ma to na celu zwiększenie biodostępności substancji leczniczych czy diagnostycznych co w oczywisty sposób wpływa na obniżenie dawki, a więc i toksyczności.

Istnieje jednak wiele znaków zapytania co bezpieczeństwa stosowania nanostruktur.

Nonotechnologia, jak się wydaje będzie odgrywać coraz większą rolę w diagnostyce medycznej. Np. nanokryształy (quantum dots) aktywowane światłem można zastosować do diagnostyki czy terapii.

Nanotechnologia to także miniaturowe narzędzia do szybkiej diagnostyki czy też miniaturowe biosensory.

Przyszłością wydaje się nanoskalpel do preparowania DNA z chromosomów, diagnostyka pojedynczej komórki, dostosowanie mikrosystemu elektromechanicznego do analizy pojedynczych komórek, monitorowanie losów leku w ustroju, syntetyczne organy, pełna diagnostyka na każdym etapie opieki zdrowotnej.

**NANOTECHNOLOGY IN PHARMACY AND MEDICINE****Elżbieta Mikiciuk-Olasik**

*Medical University of Lodz, Faculty of Pharmacy, Chair of Pharmaceutical Chemistry  
Department of Pharmaceutical Chemistry Drug Analyses and Radiopharmacy*

*elzbieta.mikiciuk-olasik@umed.lodz.pl*

Nanotechnology, a separate field of knowledge since 1980s, involves utilization of nanomaterials not only in electronics and catalysis, but also in biomedical research including drug delivery, bioimaging, biomedical-diagnostics and tissue engineering. Multidisciplinary of this science has led to the development of different areas of technology and might contribute to innovations that will, as a final consequence, help humanity.

Particles used in nanotechnology, by their size, make it possible to reach the active substance directly to the site of action. The size of nanostructures ranges from 1 to 100 nanometers.

Structures used in nanotechnology include dendrimers, colloidal silver, colloidal gold, nanocrystals, fullerenes, nanoemulsions and liposomes.

Nanotechnology plays an increasingly important role in medical science. Research on drug delivery systems with dendrimers, lipids, natural and synthetic proteins, chitosan or polysaccharides is extensive. This is to increase the bioavailability of medicinal or diagnostic substances, which obviously affects the dose reduction and thus the toxicity. However, there are many question marks as to the safety of nanostructures.

Nanotechnology seems to play an increasingly important role in medical diagnostics. For example, light-activated nanocrystals (quantum dots) can be used for diagnostics or therapy.

Nanotechnology is also a miniature tool for rapid diagnostics or miniature biosensors.

The future seems to be a nanoscalpel for DNA preparation from chromosomes, single cell diagnostics, adaptation of electromechanical microsystems for single cell analysis, drug monitoring in the body, synthetic organs, complete diagnostics everywhere in healthcare.

**NANOTECHNOLOGIA – MITY I RZECZYWISTOŚĆ****Franciszek Sączewski**

*Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny z  
OML, Gdański Uniwersytet Medyczny*

*saczew@gumed.edu.pl*

Mitem założycielskim dyscypliny wiedzy określanej mianem ‘nanotechnologia’ jest wykład prof. Richarda Feynmana pt. „*There’s plenty of room at the bottom*”, wygłoszony 29 grudnia 1959 roku w trakcie konferencji American Physical Society. Przyszły Noblista w dziedzinie fizyki snuł w nim wizje dotyczące możliwości bezpośredniego manipulowania pojedynczymi atomami, co usprawniłoby stosowane powszechnie metody syntezy chemicznej.

Do kategorii mitów należą również przepowiednie Kima Erica Drexlera dotyczące maszyn molekularnych wraz z hipotezą ‘*grey goo*’ - wytworem wyobraźni dotyczącym końca świata wskutek ekspansji asemblerów, replikujących się kosztem zasobów naturalnych Ziemi. Scenariusz rozwoju ludzkości, opisany w popularyzatorskiej książce pt. „*Engines of creation*”, przysporzył Autorowi miano ‘pioniera nanotechnologii’. Historia nanotechnologii dokonywała się zatem w otoczce tajemniczości, ogromnych oczekiwań, a także lęków i zwykłych mitów tworzonych na potrzeby świata popkultury.

Tymczasem w warstwie niedostępnej dla bezpośredniego oglądu masowego odbiorcy byliśmy świadkami rozwoju najeżonego faktami i odkryciami naukowymi na miarę Nagrody Nobla. Wykład poświęcony będzie badaczom, których geniusz i wytrwała praca złożyły się na dzisiejszy obraz tej dyscypliny wiedzy. W tym względzie na szczególną uwagę zasługują:

- Gerd Binnig i Heinrich Rohrer,
- Donald M. Eigler i Erhardt Schweizer,
- Robert Curl Jr., Sir Harold W. Kroto i Richard Smalley,
- W. Kretschmer i D. R. Huffman,
- Charles Pedersen, Jean-Marie Lehn i Donald Cram,
- Bernard L. Feringa, Jean-Pierre Sauvage i Sir James Fraser Stoddart
- Krzysztof Matyjaszewski.

## SIARKOWE I AZOTOWE POCHODNE PORFIRAZYN O POTENCJALNYM ZASTOSOWANIU W MEDYCYNIE I TECHNOLOGII

**Tomasz Gośliński**

*Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny  
im. Karola Marcinkowskiego, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

*tomasz.goslinski@ump.edu.pl*

Peryferyjnie funkcjonalizowane porfirazyny należą do związków makrocyklicznych o potencjalnym zastosowaniu w chemii, technologii i medycynie, zwłaszcza terapii fotodynamicznej nowotworów, terapii fotodynamicznej skierowanej przeciw drobnoustrojom i diagnostyce fotodynamicznej. W ostatnich latach otrzymano liczne porfirazyny modyfikowane w centrum koordynacyjnym różnymi kationami metali i podstawione w części peryferyjnej grupami alkilowymi, aryłowymi, halogenowymi, tlenowymi, siarkowymi oraz azotowymi [1].

W badaniach prowadzonych od 12 lat przez pracowników kilku Katedr Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego skupiono się na modyfikacjach peryferyjnych porfirazyn. Oceniono możliwości syntezy różnych grup tych makrocykli, ich właściwości fizykochemiczne, a niekiedy biologiczne. Otrzymano porfirazyny siarkowe oraz porfirazyny azotowe, w tym diazepinoporfirazyny, pirazynoporfirazyny oraz porfirazyny funkcjonalizowane w części peryferyjnej grupami pirolilowymi. Rozwinięciem tych badań było opracowanie syntezy serii porfirazyn i tribenzoporfirazyn z rozbudowanymi podstawnikami dendrymerycznymi. Otrzymane makrocykle poddano szczegółowym badaniom fotofizycznym, fotochemicznym i elektrochemicznym, znajdując wiele potencjalnych zastosowań w chemii, nanotechnologii i medycynie [2-4]. Problem otwarty, który zostanie podjęty podczas wystąpienia, dotyczy kierunku dalszych modyfikacji tej grupy związków, aby korzystając ze zdobyczy chemii farmaceutycznej, racjonalizować dalsze poszukiwania związków aktywnych biologicznie.

Autor dziękuje za wsparcie finansowe badań Narodowemu Centrum Nauki - grant 2012/05/E/NZ7/01204.

### Literatura

1. Michael S.L.J., Hoffman B.M., Baum S.M., Barrett A.G.M., Prog. Inorg. Chem. 2001, 50, 473–590.
2. Koczorowski T., Szczolko W., Burda K., Nowak M., Dawidowska M., Teubert A., Sobotta L., Gdaniec M., Korecki J., Mielcarek J., Tykarska E., Goslinski T., Dyes Pigm. 2015, 112, 138–144.
3. Piskorz J., Konopka K., Düzgüneş N., Gdaniec Z., Mielcarek J., Goslinski T., ChemMedChem 2014, 9, 1775–1782.
4. Falkowski M., Rebis T., Kryjewski M., Popena Ł., Lijewski S., Jurga S., Mielcarek J., Milczarek G., Gośliński T., Dyes Pigm. 2017, 138, 190–203.

## SULFANYL AND NITROGEN PORPHYRAZINE DERIVATIVES OF POTENTIAL APPLICATIONS IN MEDICINE AND TECHNOLOGY

**Tomasz Gośliński**

*Department of Chemical Technology of Drugs, Poznan University of Medical Sciences,  
Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

*tomasz.goslinski@ump.edu.pl*

Peripherally functionalized porphyrazines belong to macrocyclic compounds of potential applications in chemistry, technology and medicine, especially in photodynamic therapy of cancer, antimicrobial photodynamic therapy and photodynamic diagnosis. In recent years many porphyrazines have been modified in their coordination centre with various metal cations as well as peripherally substituted with alkyl, aryl, halogen, oxygen, sulfanyl and nitrogen groups [1].

The research conducted at the Pharmaceutical Faculty of the Poznan University of Medical Sciences for the last 12 years has been also focused on peripheral modifications of porphyrazine macrocycles. Different possibilities of peripheral modifications of porphyrazines were evaluated leading to novel sulfanyl and nitrogen porphyrazines, including diazepinoporphyrazines, pyrazinoporphyrazines and porphyrazines functionalized in their periphery with pyrrolyl groups. These macrocycles were assessed in terms of physicochemical properties and biological activities. Further development of synthetic study resulted in the synthesis of porphyrazines and tribenzoporphyrazines with extended dendrimeric substituents. The obtained macrocycles were subjected to detailed photophysical, photochemical and electrochemical studies, revealing many potential applications in chemistry, nanotechnology and medicine [2-4]. The issue, which will be raised during the presentation concerns the direction of further modifications of these macrocycles. The role of scientific advances in pharmaceutical chemistry and nanotechnology in the search for biologically active photosensitizers will be emphasized.

Autor thanks the National Research Centre, Poland for the financial support - grant 2012/05/E/NZ7/01204.

### References

1. Michael S.L.J., Hoffman B.M., Baum S.M., Barrett A.G.M., *Prog. Inorg. Chem.* 2001, 50, 473–590.
2. Koczorowski T., Szczolko W., Burda K., Nowak M., Dawidowska M., Teubert A., Sobotta L., Gdaniec M., Korecki J., Mielcarek J., Tykarska E., Goslinski T., *Dyes Pigm.* 2015, 112, 138–144.
3. Piskorz J., Konopka K., Düzgüneş N., Gdaniec Z., Mielcarek J., Goslinski T., *ChemMedChem* 2014, 9, 1775-1782.
4. Falkowski M., Rebis T., Kryjewski M., Popenda Ł., Lijewski S., Jurga S., Mielcarek J., Milczarek G., Gośliński T., *Dyes Pigm.* 2017, 138, 190-203.

## METABOLIZM LEKÓW – BADANIA ENZYMATYCZNE VS. SYMULACJA ELEKTROCHEMICZNA

**Agnieszka Potęga, Zofia Mazerska**

*Politechnika Gdańska, Wydział Chemiczny, Katedra Technologii Leków i Biochemii  
ul. Gabriela Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk*

*agnieszka.potega@pg.gda.pl*

Poznanie przemian metabolicznych leku jest istotnym etapem badań farmakologicznych. Biotransformacja w organizmie prowadzi zwykle do kilku pochodnych metabolizowanego związku. Powstające metabolity mogą wykazywać działanie podobne do macierzystego leku lub nawet korzystniejsze; mogą też one wykazywać działanie toksyczne. Szczegółowa charakterystyka metabolitów kandydatów na lek jest więc decydująca dla wyjaśnienia mechanizmu ich działania na organizm człowieka i określenia toksyczności. Postęp w tym obszarze badań w znacznym stopniu zależy od udoskonalania metod związanych z wytwarzaniem i analizą metabolitów leków różnego typu.

Metody klasyczne badania przemian enzymatycznych opierają się na inkubacji badanego związku z homogenatem komórek wątroby, w których aktywność izoenzymów cytochromu P450 jest największa w tzw. frakcji mikrosomalnej lub stosowaniu modeli komórkowych i zwierzęcych. Badania takie, mimo że prowadzone są w warunkach zbliżonych do fizjologicznych, mają jednak wiele ograniczeń. Proces izolacji i identyfikacji metabolitów powstałych w tych układach biologicznych jest zazwyczaj prac- i czasochłonny. Tego typu postępowania wymagają również pozyskania odpowiedniego materiału biologicznego, co budzi także wątpliwości etyczne. Doniesienia ostatnich lat wykazały, że reakcje utleniania-redukcji katalizowane przez monooksygenazy cytochromu P450 obecne w komórkach wątroby mogą być z powodzeniem symulowane w układzie elektrochemicznym (EC) połączonym bezpośrednio (on-line) ze spektrometrem mas (MS). Ta prosta, czysto instrumentalna technika analityczna pozwala na wytwarzanie, detekcję i identyfikację szeregu produktów metabolicznych, w tym również reaktywnych metabolitów pośrednich, odpowiedzialnych za aktywację leków, jak i większość nieoczekiwanych efektów toksycznych ich działania. Wyniki analizy EC/MS dostarczają bowiem cennych i wiarygodnych informacji na temat miejsc reaktywnych w cząsteczce. Ponadto, istnieje możliwość sterowania biegiem reakcji poprzez zastosowanie określonego potencjału, przy którym uzyskuje się oczekiwane produkty. Z tych względów, już na wczesnych etapach poznawania szlaków metabolicznych leków, coraz powszechniej stosuje się metody elektrochemiczne.

Prace nad metabolizmem potencjalnych leków są szeroko realizowane także w naszym zespole. Przedmiotem prezentacji będzie porównanie metod klasycznych badania szlaków metabolicznych leków z metodą elektrochemiczną. Odniesiemy się do wyników badań własnych, jakie zostały przeprowadzone dla wybranych pochodnych akrydyny o potwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej, zsyntetyzowanych i opracowanych w naszym laboratorium. Konwersja elektrochemiczna badanych związków ujawniła tworzenie produktów utleniania, przy czym niektóre z nich były identyczne z tymi obserwowanymi w typowym układzie enzymatycznym. Zatem, układ elektrochemiczny może stanowić dogodną alternatywę dla badań enzymatycznych metabolizmu różnych ksenobiotyków, w tym leków, zaś połączenie go ze spektrometrią mas obejmuje rozległy obszar możliwych zastosowań.

Badania własne były finansowane przez Narodowe Centrum Nauki (projekt nr 2012/07/D/NZ7/03395).



## DRUG METABOLISM – ENZYMATIC STUDIES VS. ELECTROCHEMICAL SIMULATION

Agnieszka Potega, Zofia Mazerska

Gdańsk University of Technology, Chemical Faculty, Department of Pharmaceutical Technology and Biochemistry, Gabriela Narutowicza St. 11/12, 80-233 Gdańsk, Poland

*agnieszka.potega@pg.gda.pl*

The knowledge of the metabolic transformations of a drug is an important step in pharmacological research. Biotransformation in the organism usually leads to several derivatives of the metabolized compound. The resulting metabolites may exhibit a similar effect to the parent drug or even more favorable; they may also exhibit toxic effects. The detailed characteristic of metabolites of drug candidates is crucial for explaining their mechanism of action on the human body and determining the toxicity. Progress in this research area depends critically on the improvement of methods involved in the generation and analysis of various types of drug metabolites.

Classical enzymatic studies of drug metabolism are based on the incubation of a test compound with homogenate of liver cells where cytochrome P450 isoenzyme activity is the greatest in so-called microsomal fraction or use of cellular and animal models. These studies, despite they are conducted under conditions similar to physiological environment, have many limitations. The process of isolation and identification of metabolites produced in these biological systems is usually laborious and time-consuming. Such procedures also require the acquisition of appropriate biological material, which also raises ethical objections. Recent reports have shown that oxidation-reduction reactions catalyzed by cytochrome P450 monooxygenases present in liver cells can be successfully simulated in an electrochemical cell (EC) coupled directly (on-line) to a mass spectrometer (MS). This simple, pure instrumental analytical technique allows the production, detection and identification of a number of metabolic products, including reactive intermediate metabolites, responsible for drug activation and their most unexpected toxic effects. The results of EC/MS analysis provide valuable and reliable information on reactive sites in the molecule. In addition, it is possible to control the reaction rate by applying a specific potential at which the expected products are obtained. For these reasons, electrochemical methods are becoming increasingly common at the early stages of studies on drug metabolic pathways.

The works on the metabolism of potential drugs has been also widely carrying out in our team. The subject of the presentation will be a comparison of classical methods of drug metabolism studies with an electrochemical method. We will refer to the results of own research that have been made for the selected acridine derivatives with confirmed antitumor activity, synthesized and developed in our laboratory. The electrochemical conversion of the test compounds revealed the formation of oxidation products, some of which were identical to those observed in a typical enzyme system. Thus, the electrochemical system may be a convenient alternative to enzymatic studies of the metabolism of various xenobiotics, including drugs, and combining it with mass spectrometry covers an extensive area of possible applications.

Own research was funded by the National Science Center, Poland (Project No. 2012/07/D/NZ7/03395).

**Keywords:** drug metabolism, antitumor compounds, cytochrome P450, analytical techniques, on-line electrochemistry-mass spectrometry, metabolite electrosynthesis, reactive intermediate metabolites

**RADIOPHARMACY AS A USEFULL TOOL IN MEDICINAL CHEMISTRY.****Paweł Szymański, Kamila Czarnecka**

*Department of Pharmaceutical Chemistry, Drug Analyses and Radiopharmacy, Medical University, 90-151 Łódź, Muszynskiego 1, Poland*

*pawel.szymanski@umed.lodz.pl*

More than one hundred years ago radioactivity was discovered. The immense importance of this discovery was almost instantaneously recognized by all scientists on the world. The person to whom we owe the debt for the discovery of radioactivity is Henri Becquerel whose name has been adopted for the definition of the international unit of radioactivity-the becquerel. His work stimulated Madame Curie to working in this field. Her discovery, of course, provided the basis for the ultimate establishment of the field of radiopharmacy.

Radioactive tracers are playing an increasingly important role in the study of drug formulation and drug delivery systems, ranging from the discovery of new drugs (medicinal chemistry) to the in vivo evaluation of drug delivery in humans. Radiopharmacy defines the role and scope of radioisotops in pharmaceutical research, providing a wealth of information from drug discovery to clinical trial data. It covering finally all aspects of scintigraphic imaging applied to pharmaceutical research, ranging from the regulatory requirements, ethical submission and approval for study in normal human subjects and patient groups, through to detailed descriptions of specific applications.

Financial support by grant (2015/19/B/NZ7/02847) from NCN

## References:

1. Piero A. Salvadori Radiopharmaceuticals, Drug Development and Pharmaceutical Regulations in Europe Current Radiopharmaceuticals, 2008, 1, 7-11
2. Shuang Liu Bifunctional coupling agents for radiolabeling of biomolecules and target-specific delivery of metallic radionuclides Advanced Drug Delivery Reviews, 2008, 1347-1370
3. Donald D Nolting<sup>1</sup>, Michael L Nickels<sup>1</sup>, Ning Guo<sup>1</sup>, Wellington Pham Molecular imaging probe development:a chemistry perspective Am J Nucl Med Mol Imaging 2012, 273-306

**INHIBITORY KINAZ JAKO LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE**

**Dariusz Matosiuk, Tomasz Wróbel, Agata Rosińska, Damian Bartuzi,  
Agnieszka A. Kaczor**

*Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Syntezy i Technologii  
Chemicznej Środków Leczniczych, Chodźki 4A, 20-093 Lublin*

*dariusz.matosiuk@umlub.edu.pl*

Kinazy tyrozynowe i ich inhibitory znane są od wielu lat. Inhibitory stosuje się przede wszystkim w chorobach nowotworowych z uwagi na duże zróżnicowanie strukturalne kinaz i w związku z tym dużą selektywność ich ligandów. Obecnie w leczeniu światowym stosuje się ponad 40 inhibitorów kinaz tyrozynowych, chociaż nie wyczerpuje to możliwości tych celów molekularnych.

Kinazy serynowe i treoninowe to mniejsza grupa kinaz o bardziej zróżnicowanej roli. Odpowiedzialne są za przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych a ich zaburzenia pojawiają się zarówno w chorobach nowotworowych i jak degeneracyjnych. W prezentacji przedstawiony zostanie stan wiedzy o inhibitorach kinaz ze szczególnym uwzględnieniem kinaz serynowo-treoninowych.

Bardzo interesującym celem molekularnym wydaje się być kinaza syntazy glikogenu GSK a szczególnie jej izoforma  $3\beta$ . Jest ona zaangażowana w aktywację wielu szlaków sygnałowych zarówno w nowotworzeniu jak i chorobach neurodegeneracyjnych, np. chorobie Alzheimer'a. W oparciu o potwierdzoną aktywność inhibitującą GSK- $3\beta$  pochodnych zawierających ugrupowanie mocznikowe zaplanowano syntezę szeregu sztywnych i fleksyjnych pochodnych zawierających ugrupowanie etylenodiaminy. Pochodne te wykazały aktywność przeciwnowotworową, chociaż ich powinowactwo do GSK- $3\beta$  było średnie. Wyższą aktywność wykazywały pochodne elastyczne, co może wynikać z wielokierunkowego działania przez możliwość przyjmowania różnych konformacji i dopasowywania się do różnych celów molekularnych.

## ANHYDRAZA WĘGLANOWA CA IX – POTENCJALNY CEL MOLEKULARNY W POSZUKIWANIU ZWIĄZKÓW PRZECIWNOWOTWOROWYCH

Jarosław Sławiński

Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny  
Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Chemii Organicznej

jaroslaw@gumed.edu.pl

Anhydraza węglanowa (CA) należy do grupy enzymów niezwykle efektywnych, szacuje się, że szybkość katalizowanej CA reakcji hydratacji dwutlenku węgla do jonu wodorowęglanowego i protonu wzrasta  $10^6$  -  $10^7$  krotnie. CA są rodziną metaloenzymów zawierających cynk. U ludzi i wyższych kręgowców zidentyfikowano 15 izoform CA (tzw. klasy  $\alpha$ -CA). Przynajmniej cztery izoformy CA związane są z błoną komórkową z centrum katalitycznym zorientowanym pozakomórkowo, są nimi izoformy CA IV, IX, XII i XIV. Niektóre z nich odgrywają podstawową rolę fizjologiczną jak np. CA IV w gałce ocznej, płucach czy nerce, natomiast CA IX w tkance nowotworowej i błonie śluzowej żołądka. Co istotne, podwyższony poziom izoform CA IX i XII stwierdzono w guzach nowotworowych, podczas gdy ich niski poziom odnotowano w tkankach normalnych – dotyczy to głównie izoformy IX. W guzach litych izoforma IX występuje bardziej powszechnie w porównaniu z izoformą XII. Zwiększony poziom CA IX jest bezpośrednio związany ze wzrostem ekspresji czynników transkrypcyjnych aktywowanych niedotlenieniem (HIF) i odgrywa zasadniczą rolę w przetrwaniu komórek nowotworowych, proliferacji, migracji, wzroście, adhezji, regulacji pH oraz regulacji komórkowych szlaków sygnałowych. Z kolei, minimalna ekspresja CA IX w tkankach normalnych i ich lokalizacja na zewnątrz nowotworu wydaje się uzasadniać wskazanie CA IX jako interesującego celu terapeutycznego głównie w agresywnych - słabo rokujących postaciach raka.

Stosowane obecnie strategie skierowane wobec transbłonowej izoformy IX ukierunkowane są na inhibicję lub osłabienie ekspresji CA IX i dotyczą poszukiwań nowych inhibitorów wśród niskocząsteczkowych związków organicznych, specyficznych przeciwciał i ich konjugatów, czy też wyciszenia lub wyłączenia ekspresji genu kodującego CA9 technologią dwuniciowego RNA, tzw. interferencji RNA.

W tę tematykę wpisują się prowadzone przez nas badania skoncentrowane na poszukiwaniu aktywnych i selektywnych inhibitorów izoformy IX wśród pochodnych pirydyno-3-sulfonamidu [1-5] i 2-merkaptobenzenosulfonamidu [6-8].

- [1] Brzozowski, Z., Sławiński J., Sączewski F., Innocenti A., Supuran C.T. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 2396-2404.
- [2] Brzozowski, Z., Sławiński J., Innocenti A., Supuran C.T. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 3656-3661.
- [3] Brzozowski, Z., Sławiński J., Gdaniec, M., Innocenti A., Supuran C.T. *Eur. J. Med. Chem.* 2011, 46, 4403-4411.
- [4] Brzozowski, Z., Sławiński J., Vullo D., Supuran C.T. *Eur. J. Med. Chem.* 2012, 55, 282-291.
- [5] Sławiński J., Szafranski K., Vullo D., Supuran C.T., *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 69, 701-710.
- [6] Żołnowska B., Sławiński J., Pogorzelska A., Chojnacki J., Vullo D., Supuran C.T., *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 71, 135-147.
- [7] Sławiński J., Brzozowski Z., Żołnowska B., Szafranski K., Pogorzelska A., Vullo D., Supuran C.T., *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 84C, 59-67.
- [8] Sławiński J., Pogorzelska A., Żołnowska B., Brożewicz K., Vullo D., Supuran C.T. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 82, 47-55.

## CARBONIC ANHYDRASE CA IX – POTENTIAL MOLECULAR TARGET IN SEARCH FOR ANTICANCER COMPOUNDS

Jarosław Sławiński

*Medical University of Gdańsk, Faculty of Pharmacy with Subfaculty of Laboratory Medicine,  
Department of Organic Chemistry*

*jaroslaw@gumed.edu.pl*

Carbonic anhydrase CAs are a family of zinc metalloenzymes that catalyse the reversible hydration of carbon dioxide to bicarbonate and proton. CAs are a family of enzymes with high efficiency, the hydration of CO<sub>2</sub> is 10<sup>6</sup> - 10<sup>7</sup> faster when was catalysed by CA. In higher vertebrates including humans 15 different CA isozymes have been described, namely  $\alpha$ -class CA family. At least four CA isozymes CA IV, IX, XII and XIV are associated to cell membranes with the enzyme active site generally oriented extracellularly. Some of them were shown to play pivotal physiological roles such as for example CA IV in the eye, lungs and kidneys, whereas the function of other such isozyme CA IX in gastric mucosa and many tumor cells. In mammals isozyme CA IX is highly overexpressed in many cancer types being present in low concentrations in normal tissues. Expression of CA IX directly correlates to an upregulation of HIF - hypoxia inducing factors, and has been shown to play a role in tumor cell survival, proliferation, migration, growth, adhesion, pH regulation, and cell-signalling pathways. On the other hand inhibition of this enzymatic activity by specific inhibitors was shown to revert these acidification processes, establishing a clear-cut role of CA IX in tumorigenesis. Up to date, several approaches have been taken to target CA IX in tumors via small-molecules, specific antibodies, and RNAi delivery systems.

This theme are carried out by our research focused on the search for active and selective small-molecule inhibitors of isozyme IX among substituted pyridine-3-sulfonamide [1-5] and 2-mercaptobenzenosulfonamide derivatives [6-8].

- [1] Brzozowski, Z., Sławiński J., Sączewski F., Innocenti A., Supuran C.T. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 2396-2404.
- [2] Brzozowski, Z., Sławiński J., Innocenti A., Supuran C.T. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 3656-3661.
- [3] Brzozowski, Z., Sławiński J., Gdaniec, M., Innocenti A., Supuran C.T. *Eur. J. Med. Chem.* 2011, 46, 4403-4411.
- [4] Brzozowski, Z., Sławiński J., Vullo D., Supuran C.T. *Eur. J. Med. Chem.* 2012, 55, 282-291.
- [5] Sławiński J., Szafranski K., Vullo D., Supuran C.T., *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 69, 701-710.
- [6] Żołnowska B., Sławiński J., Pogorzelska A., Chojnacki J., Vullo D., Supuran C.T., *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 71, 135-147.
- [7] Sławiński J., Brzozowski Z., Żołnowska B., Szafranski K., Pogorzelska A., Vullo D., Supuran C.T., *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 84C, 59-67.
- [8] Sławiński J., Pogorzelska A., Żołnowska B., Brożewicz K., Vullo D., Supuran C.T. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 82, 47-55.

## OPPORTUNITIES IN DRUG DISCOVERY: A LESSON LEARNED FROM THE COMBINATORIAL CHEMISTRY

Paweł Zajdel

*Department of Medicinal Chemistry, Jagiellonian University Medical College,  
9 Medyczna Street, 30-688 Kraków*

*pawel.zajdel@uj.edu.pl*

Combating with numerous diseases has not been possible without constant support from medicinal and organic chemistry. Modern high throughput synthesis and screening technologies enable to explore and generate ample number of compounds and test their efficacy in relation to different disease conditions. While high-throughput screening (HTS) of large libraries of organic compounds is considered as routine procedure in hit identification, only big-pharma may afford it. A picture has also changed when a combinatorial chemistry approach has been displaced with generation of small and smart focused libraries. Actually, the latter strategy represents nowadays a method of choice at the academic centers in order to optimize a long, risky, and costly drug discovery process. Additionally, the synthesis is frequently supported by virtual screening methods to preselect a smaller number of compounds to be synthesized and tested *in vitro*.

The presentation would provide an overview on evolution of solid-phase synthesis methods from trivial amide bond coupling sequences to the original methods enabling the synthesis of structurally diverse compound libraries. The goal would be to present different linker strategies followed with some successful application of solid-supported methods in generating the compound libraries. The hits selected from the libraries were further submitted for medicinal chemistry programs aimed to increase not only efficacy but also the ADME profile to be considered for further drug development in the neurodegenerative field.

### References

- Zajdel, P.; Nomezine, G.; Masurier, N.; Amblard, M.; Pawłowski, M.; Martinez, J.; Subra, G. A new highly versatile handle for chemistry on a solid support: the pipecolic linker. *Chem. Eur. J.* 2010, *16*, 7547–7553
- Canale, V.; Kurczab, R.; Partyka, A.; Satała, G.; Lenda, T.; Jastrzębska-Więsek, M.; Wesółowska, A.; Bojarski, A.J.; Zajdel, P. Towards new 5-HT<sub>7</sub> antagonists among arylsulfonamide derivatives of (aryloxy)ethyl-alkyl amines: Multiobjective based design, synthesis, and antidepressant and anxiolytic properties. *Eur. J. Med. Chem.* 2016, *108*, 334–346.
- Zajdel, P.; Soural, M.; Lemrova, B.; Bojarski, A. Imidazopyridines as 5-HT<sub>6</sub> receptors antagonists, preparation and use thereof. PCT/PL2015/050049

## FUNCTIONAL SELECTIVITY – A CHANCE FOR MORE EFFECTIVE AND SAFER DRUGS?

**Marcin Kołaczkowski**

*Jagiellonian University Medical College, Faculty of Pharmacy, Department of Medicinal Chemistry*

*marcin.kolaczkowski@uj.edu.pl*

G Protein-Coupled Receptors (GPCRs) are the largest class of biological targets for drugs [1]. Historically, GPCRs have been treated as bimodal switches in which the agonist binding induces conformational changes in the receptor structure, shifting the state of the receptor balance from inactive to active [2]. Such a binary model assumed that the activity of a single ligand was determined by the relative ability to stabilize the active state of the receptor relative to its inactive state, and thus the efficacy of the agonist should be maintained irrespective of the type of measured intracellular signal. Numerous studies conducted over the past two decades have shown, that instead of "linear" (sequentially conjugated) signaling cascades, GPCRs activate G-protein dependent and independent signaling pathways [3]. The groundbreaking finding in this context was that  $\beta$ -arrestin may act not only as a mediator in the process of internalization of receptors, but may also recruit its own subset of signal proteins as an example of G protein-independent signaling [4]. The results of numerous pharmacological, biochemical and biophysical experiments indicate that different ligands acting on the same receptor can stabilize its different conformations, which is related to various functional effects. This phenomenon is referred to as functional selectivity or biased agonism [5]. There is an increasing number of studies that identify biased agonists within a range of therapeutically important targets in the GPCRs family, including 5-HT<sub>2</sub> and 5HT<sub>1A</sub> serotonin receptors,  $\mu$ -opioid (MORs),  $\beta$ <sub>2</sub> adrenergic, dopamine D<sub>2L</sub> and D<sub>1</sub>, CCR<sub>7</sub> chemokine receptor, MC<sub>4</sub> melanocortin receptor,  $\alpha$ <sub>1</sub> adrenergic receptors, angiotensin 1A (AT<sub>1A</sub>), gonadotropin releasing hormone, or parathyroid hormone type 1 (PTH<sub>1R</sub>) [6]. Oliceridine, a phase III clinical candidate for the treatment of pain, is an example of a functionally selective ligand of  $\mu$ -opioid receptors that preferentially activates signal transduction via G proteins rather than  $\beta$ -arrestin. However, the most important feature of biased agonism is to offer higher degree of selectivity that goes beyond single neurotransmitter or receptor, but reaches a preference for the chosen signaling pathway derived from the same receptor. This creates new possibilities in terms of drug discovery, also based on the "old", well-known and clinically validated biological targets, which have reached certain level of technological exploitation, due to the (apparently) unbreakable combination of therapeutic and adverse effects or efficacy-limiting mechanisms. Functional selectivity appears to be particularly attractive as it offers possibility of separating therapeutic effect from unwanted side effects mediated by one and the same receptor. Such a pharmacological effect, that was previously unreachable, may now become real by developing new ligands able to selectively or preferentially activate certain signaling pathways.

### References:

1. Ma, P, Zimmel R. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1(8):571–2.
2. Kenakin T. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1(2):103–10.
3. Shukla AK, Xiao K, Lefkowitz RJ. *Trends Biochem Sci* 2011;36(9):457–69
4. Violin JD, DeWire SM, Yamashita D, Rominger DH, Nguyen L, Schiller K, Whalen EJ, Gowen M, Lark MW. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;335(3):572–79
5. Stallaert W, Christopoulos A, Bouvier M. *Expert Opin Drug Discov* 2011;6(8):811–25
6. Shonberg J, Lopez L, Scammells PJ, Christopoulos A, Capuano B, Lane JR. *Med Res Rev* 2014;34:1286–330.

**INDUKCJA APOPTOZY/AUTOFAGII PRZEZ OKSYDAZĘ PROLINOWĄ (POX)  
JAKO POTENCJALNA STRATEGIA PRZECIWNOWOTWOROWA****Ilona Zaręba<sup>1</sup>, Arkadiusz Suraziński<sup>1</sup>, Wojciech Miltyk<sup>2</sup>, Jerzy Palka<sup>1</sup>**<sup>1</sup>*Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny  
Laboratoryjnej, Zakład Chemii Leków.*<sup>2</sup>*Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny  
Laboratoryjnej, Samodzielna Pracownia Analizy Leków.**pal@umb.edu.pl*

Główną przyczyną chorób nowotworowych są czynniki środowiskowe (biologiczne, chemiczne, fizyczne). Pierwszą biologiczną barierą dla tych czynników jest macierz pozakomórkowa (ECM), która odgrywa ważną rolę w modulacji receptorowych szlaków sygnałowych, które regulują wzrost komórek, różnicowanie, ekspresję genów, metabolizm białek, węglowodanów i lipidów. Interakcja składników ECM (na przykład kolagenu) z receptorami adhezyjnymi (np. integrynami) oraz czynników wzrostu z odpowiednimi receptorami poprzez mechanizm komunikowania się (zjawisko "cross talk") między tymi receptorami jest ważnym mechanizmem regulacji metabolizmu komórkowego. W komórkach nowotworowych, mechanizm ten jest zakłócony. W warunkach *in vivo*, czynniki środowiskowe przedostające się do ECM indukują odpowiedź immunologiczną, naciekanie makrofagów i degradację ECM. W warunkach *in vitro* ten sam proces indukowany jest przez mechanizmy wewnątrzkomórkowe. W obydwu przypadkach następuje przebudowa ECM przy udziale metaloproteinaz (MMP). Zwiększona aktywność MMP, która zwykle towarzyszy inwazyjności komórek raka, przyczynia się do degradacji kolagenu, endocytozy produktów degradacji kolagenu i ich hydrolizy do aminokwasów. Uwolniona w tym procesie prolina, obdarzona potencjałem redukującym stanowi komórkowy sensor stresu. W celu usunięcia potencjału redukcyjnego komórka utylizuje prolinę w procesie biosyntezy kolagenu lub regeneruje potencjału utleniający, przekształcając prolinę w kwas pirolidyno-5-karboksylowy (P5C) poprzez mitochondrialną oksydazę prolinową (POX). W komórkach raka, zahamowanie biosyntezy kolagenu przyczyniło się do wzrostu wewnątrzkomórkowej proliny i indukcji apoptozy, natomiast w takich samych warunkach w komórkach z wyciszoną ekspresją POX nastąpiła indukcja autofagii. Molekularny mechanizm prolino-zależnej apoptozy obejmuje pobudzenie degradacji kolagenu, zwiększenie aktywności prolidazy i stężenia proliny w cytoplazmie oraz jej utylizację w mitochondriach przy udziale POX, generując powstawanie ROS, inicjujących kaskadę procesów prowadzących do apoptozy. Badania te sugerują, że wysoka aktywność POX sprzyja indukcji apoptozy, podczas gdy niska aktywność POX promuje pro-przeżyciowe szlaki metaboliczne (autofagię) w komórkach MCF-7. Niniejsza praca sugeruje nową strategię eksperymentalnej indukcji apoptozy w komórkach nowotworowych poprzez indukcję aktywności POX oraz zwiększenie stężenia wolnej proliny w cytoplazmie poprzez zahamowanie utylizacji proliny do biosyntezy kolagenu.

Praca była współfinansowana ze źródeł Narodowego Centrum Nauki (numer projektu: 2014/13/B/NZ7/02196) oraz ze środków KNOW Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Projekt został przeprowadzony z wykorzystaniem sprzętu zakupionego przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku w ramach OP DEP 2007-2013, Priority Axis I.3, kontrakt No. POPW.01.03.00-20-008/09. Sekwencje użyte do wyciszenia ekspresji białka PRODH/POX stanowią przedmiot ochrony patentowej (numer aplikacji patentu: P.421954).



## PROLINE OXIDASE (POX) DEPENDENT APOPTOSIS/AUTOPHAGY AS A POTENTIAL ANTINEOPLASTIC STRATEGY

Ilona Zareba<sup>1</sup>, Arkadiusz Surazynski<sup>1</sup>, Wojciech Miltyk<sup>2</sup>, Jerzy Palka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Medical University of Białystok, Faculty of Pharmacy with the Division of Laboratory Medicine, Department of Medicinal Chemistry.*

<sup>2</sup>*Medical University of Białystok, Faculty of Pharmacy with the Division of Laboratory Medicine, Department of Pharmaceutical Analysis.*

*pal@umb.edu.pl*

Environmental factors (biological, chemical, physical) are the main causes of cancer. The first biological barrier to these factors is the extracellular matrix (ECM), which plays an important role in the modulation of receptor signaling pathways that regulate cell growth, differentiation, gene expression, protein, carbohydrate and lipid metabolism. The interaction of ECM components (e.g. collagen) with adhesion receptors (e.g. integrins) as well as growth factors with appropriate receptors and the "cross talk" between these receptors is an important mechanism for regulation of cellular metabolism. In cancer cells, this mechanism is disturbed. In vivo, environmental factors entering the ECM induce an immune response, macrophage infiltration, and ECM degradation. In vitro, the same process is induced by intracellular mechanisms. In both cases, ECM is reorganized by metalloproteinases (MMPs). Increased MMPs activity, which normally accompanies invasive cancer cells, contributes to the degradation of extracellular collagen, endocytosis of collagen degradation products and intracellular hydrolysis to amino acids. The proline released by this process, bearing reducing potential, is a cellular stress sensor. In order to remove the reducing potential, the cell utilizes proline in the process of collagen biosynthesis or regenerates the oxidative potential by converting proline into pyrrolidine-5-carboxylic acid (P5C) through mitochondrial proline oxidase (POX). In MCF-7 cancer cells expressing POX, inhibition of collagen biosynthesis contributed to increase in intracellular proline concentration and induction of apoptosis. However, in POX knock-down MCF-7 cells, under the same conditions, protective autophagy was induced. The molecular mechanism of proline-dependent apoptosis involves up-regulation of collagen degradation, prolidase activity and proline concentration in the cytoplasm and its utilization in the mitochondria by POX, generating ROS that initiate a cascade of processes leading to apoptosis. These studies suggest that high POX activity promotes apoptosis, whereas low POX activity promotes pro-survival pathways (autophagy) in MCF-7 cells. This work suggests a new strategy for experimental induction of apoptosis in cancer cells by inducing POX activity and increasing free proline concentration in the cytoplasm by inhibiting the utilization of proline for collagen biosynthesis.

This work was supported by the National Science Center (number of project: 2014/13/B/NZ7/02196). Ilona Zareba was supported by funds from Leading National Research Center at Medical University of Białystok. The sequences used to silence PRODH/POX expression in cells were subject for patent application (patent application number: P.421954).

**SAFETY AND EFFECTIVENESS OF COMBINED THERAPY WITH  
ANTIPLATELET AND ANTICANCER DRUGS: STUDIES IN ANIMAL MODELS  
OF CANCER**

**Joanna Wietrzyk, Agnieszka Denslow, Marta Świtalska, Joanna Jarosz, Diana  
Papiernik, Kseniia Porshneva**

*Institute of Immunology and Experimental Therapy, Department of Experimental  
Oncology*

*wietrzyk@iitd.pan.wroc.pl*

In cancer, a number of cross-linking interactions between the activated vascular endothelial cells, cancer cells, and platelets might cause an imbalance in hemostasis. Maintained platelets activity can promote tumor growth and metastasis in several ways. Clopidogrel, a thienopyridine derivative with antiplatelet activity, is widely prescribed for patients with cardiovascular diseases. In addition, antiplatelet agents possess anticancer and antimetastatic properties. But, results of some studies have suggested that the use of clopidogrel and other thienopyridines accelerates the progression of breast, colorectal, and prostate cancer.

Therefore, in this study, we aimed to evaluate the efficacy of clopidogrel and various anticancer agents in a combined treatment in mouse models of breast, colorectal, and prostate cancer. Metastatic dissemination, selected parameters of platelet morphology and biochemistry, as well as angiogenesis were assessed. In addition, body weight, blood morphology, and biochemistry were also evaluated.

Clopidogrel increased antitumor and antimetastatic activity of chemotherapeutics such as 5-fluorouracil, cyclophosphamide, and mitoxantrone, whereas it decreased the anticancer activity of doxorubicin, cisplatin, and tamoxifen. The mechanisms of such divergent activities may be based on the modulation of tumor vasculature *via* factors, such as transforming growth factor  $\beta$ 1 released from platelets. Moreover, clopidogrel increased the toxicity of docetaxel and protected against toxicity induced by mitoxantrone. These toxicity-modulating effects of clopidogrel may be due to the modulation of hepatic enzymes and protection to the vasculature, respectively.

These observations suggest that antiplatelet agents are an important player in the anticancer treatment, but their use in patients should be carefully reviewed to avoid undesirable drug interactions.

**GRZYBY, LAKAZY I ZIELONA CHEMIA****Jadwiga Turlo**

Warszawski Uniwersytet Medyczny,  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej,  
Katedra i Zakład Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej

*jadwiga.turlo@wum.edu.pl*

Rozkładające martwe drewno grzyby „białej zgnilizny”, należące do klas *Basidiomycota* i *Ascomycota*, charakteryzują się unikalną zdolnością degradacji m. in. lignin i związków fenolowych. Zdolność tę zawdzięczają biosyntezie enzymów z grupy oksydoreduktaz (lakaz, manganozależnych peroksydaz, tyrozynaz i innych). Potencjały oksydo-redukcyjne tych układów enzymatycznych są równe (przykładowo) 1,2-1,5 V, 0,7-0,9 v, 1,0-1,1 V, co wskazuje na ich silne zdolności utleniające.

Enzymy te są niespecyficzne substratowo, niesterospecyficzne i aktywne pozakomórkowo. Cechy te powodują, że oksydoreduktazy pochodzenia grzybowego mogą być stosowane zarówno w celu rozkładu (degradacji) wielu niezwykle toksycznych i trwałych zanieczyszczeń środowiska (mykoremediacja), takich jak policykliczne aromatyczne węglowodory (PAH), bisfenol A (BPA), polichlorowane bifenyle (PCB), związki fosforoorganiczne, a nawet VX gazy – w procesach prowadzonych *in situ* i *ex situ*.

Można je również wykorzystywać w procesach technologicznych, np. w przemyśle spożywczym (produkcja soków owocowych czy korków winiarskich) oraz jako biokatalizatory w syntezie chemicznej.

Szczególnie dobrze poznanymi enzymami z grupy oksydoreduktaz grzybowych są lakazy. Reakcje katalizowane przez te enzymy można podzielić na trzy grupy:

- reakcje utleniania prostych pochodnych fenolowych bez udziału mediatora, pozwalające na utlenienie wyłącznie małych cząsteczek,
- utlenianie bardziej złożonych substratów wymagające dodatkowej obecności mediatora, takiego jak hydroksybenzotriazol czy kwas syryngowy
- reakcje sprzęgania – o mechanizmie rodnikowym.

Przykładami zastosowania lakaz w syntezie organicznej jest otrzymywanie pochodnych penicylin, razweratrolu, estradiolu, otrzymywanie barwników czy synteza polimerów. Reakcje syntezy nowych związków w warunkach przyjaznych dla środowiska naturalnego są obiektem badań wielu ośrodków. Z punktu widzenia farmacji na szczególne zainteresowanie zasługuje możliwość wykorzystania lakaz w heteromolekularnych reakcjach sprzęgania np. pochodnych imidazoli, p-hydrochinonu z L-tryptofanem lub mitramycyną itp.

Jak wspomniano powyżej izolowane lakazy lub kultury grzybowe mogą być stosowane w degradacji wielu toksycznych i uciążliwych skażeń środowiska. Obiektem badań w naszej Katedrze jest możliwość degradacji zanieczyszczeń środowiska substancjami leczniczymi lub ich metabolitami. Stężenie tych związków w wodach powierzchniowych jest – wbrew pozorom – dość wysokie. Dla układów oczyszczalni ścieków szczególnie trudne do degradacji są antybiotyki (w tym wankomycyna), związki te stanowią więc główny obiekt naszych badań.

## ZASTOSOWANIE REAKCJI UGI W SYNTEZIE NOWYCH POCHODNYCH 2,6-DIKETOPIPERAZYNY O WYSOKIEJ AKTYWNOŚCI W ZWIERZĘCYCH MODELACH EPILEPSJI

**Maciej Dawidowski**

*Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny Katedra i Zakład Technologii  
Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej*

*maciej.dawidowski@wum.edu.pl*

Jednym z celów badań prowadzonych w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej WUM jest otrzymanie nowych związków o szerokiej aktywności przeciwdrgawkowej. W toku wcześniejszych poszukiwań odkryliśmy nowe związki aktywne w grupie 2,6-diketoperazyny (2,6-dioksopiperazyny, 2,6-DKP) [1]. Jedna z pochodnych bicyklicznych tego układu wykazała szerokie działanie w podstawowych i złożonych modelach drgawek stosowanych przez Epilepsy Therapy Screening Program, National Institutes of Health, USA [2]. Wśród testów należy wymienić modele 'klasyczne' (MES, scMET), jak i nowsze, modele drgawek lekoopornych (6Hz, CKM, mTLE).

Następnym krokiem były próby zwiększenia aktywności *in vivo* pochodnych 2,6-DKP i uzyskania szerszej informacji na temat SAR. W obliczu nieznajomości mechanizmu działania na poziomie molekularnym, konieczne było w pierwszym etapie opracowanie ścieżki syntezy, która umożliwiłaby szybkie i wydajne otrzymywanie pochodnych o dużej różnorodności strukturalnej. W tym celu posłużyliśmy się reakcją wielokomponentowymi Ugi U-5C-4CR.

W tym komunikacie zaprezentowana zostanie adaptacja reakcji Ugi U-5C-4CR [3] do syntezy pochodnych 2,6-DKP. Zaplanowane związki otrzymano w trzech etapach, wykorzystując szlak: U-5C-4CR → *N*-de-tertbutylowanie amidu → cyklokondensacja intramolekularna. Przeprowadzona zostanie również dyskusja na temat SAR w obrębie otrzymanej grupy pochodnych.

Badania były finansowane z grantu IUVENTUS PLUS (MNiSW), nr. rej. IP2011-009071

<sup>[1]</sup> M. Dawidowski, F. Herold, A. Chodkowski, J. Kleps, P. Szulczyk, M. Wilczek, Eur. J. Med.Chem. 2011, 46, 4859

<sup>[2]</sup> <https://www.ninds.nih.gov/Current-Research/Focus-Research/Focus-Epilepsy/ETSP> oraz <https://panache.ninds.nih.gov/> (dostęp 5 lipca 2017)

<sup>[3]</sup> A. Dömling, W. Wang, K. Wang Chem. Rev. 2012, 112, 3083–3135

**APPLICATION OF UGI MULTICOMPONENT REACTION IN SYNTHESIS OF NOVEL 2,6-DIKETOPIPERAZINE DERIVATIVES WITH HIGH, BROAD ACTIVITY IN ANIMAL MODELS OF EPILEPSY**

**Maciej Dawidowski**

*Medical University of Warsaw, Faculty of Pharmacy, Department of Drug Technology and Pharmaceutical Biotechnology*

*maciej.dawidowski@wum.edu.pl*

Our research group is interested in developing new broad-spectrum anticonvulsants. Initially, we have found some active agents among 2,6-diketopiperazine (2,6-DKP) derivatives in a ligand-based approach [1]. One compound proved efficient various primary and secondary animal models used by the Epilepsy Therapy Screening Program [2] of NIH (eg., MES, 6Hz, scMET, CKM, mTLE). To increase the *in vivo* potency of 2,6-DKPs and to achieve the adequate SAR information, we next sought a robust synthetic method that would give access to a variety of derivatives with multiple diversification points.

We turned our attention to multicomponent reactions (MCRs), in which three or more starting materials react to form a single product, usually in a technically simple, one-pot procedure and in an atom-efficient manner. Among the variety of MRCs, Ugi reaction has been known as a rich source of precursors for heterocyclic ‘drug-like’ scaffolds [3].

In this communication development of an Ugi → amide *N*-de-tertbutylation → intramolecular cyclocondensation synthetic strategy is presented, that leads to anticonvulsant 2,6-DKPs. The SAR information of this compounds obtained through *in vivo* studies in animal models of epilepsy is discussed.

This study was supported by IUVENTUS PLUS grant (MNiSW), reg. no. IP2011-009071

<sup>[1]</sup> M. Dawidowski, F. Herold, A. Chodkowski, J. Kleps, P. Szulczyk, M. Wilczek, Eur. J. Med.Chem. 2011, 46, 4859

<sup>[2]</sup> <https://www.ninds.nih.gov/Current-Research/Focus-Research/Focus-Epilepsy/ETSP> and <https://panache.ninds.nih.gov/> (accessed 5 Jul 2017)

<sup>[3]</sup> A. Dömling, W. Wang, K. Wang Chem. Rev. 2012, 112, 3083–3135

## KLINICZNE ZNACZENIE NIEPOŻĄDANYCH DZIAŁAŃ PRODUKTÓW LECZNICZYCH

**Anna Wiela-Hojeńska**

*Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej,  
Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej*

*anna.wiela-hojenska@umed.wroc.pl*

W ostatnich latach obserwuje się na świecie nasilenie niepokojącego zjawiska określanego mianem „patologii polekowej” będącego następstwem tzw. „eksplozji leków” czyli wprowadzania do terapii wielu nowych substancji leczniczych, często o nie poznanych do końca właściwościach. Przynosi ono szkody społeczne, a wiąże się z niewłaściwym stosowaniem leków, ze stale wzrastającym ich zużyciem, a także nadużywaniem leków przez pacjentów. Dużą liczbę przyjęć do szpitali stanowią pacjenci z powikłaniami polekowymi. Działania niepożądane mogą wiązać się z: 1) cechami danego leku - jego właściwościami fizykochemicznymi, farmakodynamicznymi, farmakokinetycznymi, zastosowaną dawką, częstością i drogą podania oraz interakcjami z innymi lekami; 2) cechami osobniczymi chorego: fizjologicznymi, do których należą wiek, płeć, sposób odżywiania, wysiłek fizyczny, ciąża; patologicznymi - dotyczącymi zwłaszcza chorób zmieniających losy i działanie leków w organizmie; genetycznie uwarunkowanymi indywidualnymi reakcjami chorych na lek, jak również uczuleniem na leki; 3) innymi czynnikami egzogennymi – związanymi ze stosowaniem alkoholu, paleniem tytoniu oraz szkodliwymi wpływami środowiska.

Liczbę i nasilenie obserwowanych niepożądanych działań produktów leczniczych, niebezpiecznych dla zdrowia i życia pacjentów, można zmniejszyć poprzez indywidualizację farmakoterapii, jak również prowadzenie bardzo dokładnego i systematycznego ich monitorowania.

## INSPIROWANE NATURĄ

Izabela Fecka

*Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu,  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej,  
Katedra i Zakład Farmakognozji, ul Borowska 211A, 50-556 Wrocław*

*izabela.fecka@umed.wroc.pl*

Od identyfikacji związku chemicznego wykazującego właściwości lecznicze do momentu jego wprowadzenia jako lek w ramach standardowej farmakoterapii, rekomendowanej przez środowiska eksperckie, mija przeciętnie kilkanaście lat i czas ten stale się wydłuża w związku z rosnącymi wymaganiami odnośnie bezpieczeństwa i skuteczności. Obecnie nad nowymi lekami pracują interdyscyplinarne zespoły, a badania projektowane są na szeroką skalę i prowadzone niejednokrotnie w wielu ośrodkach jednocześnie. Analitycy rynku farmaceutycznego (QuintilesIMS Institute "*Outlook for Global Medicines through 2021*") szacują, iż w ciągu kolejnych pięciu lat co roku do obrotu wprowadzanych będzie średnio 45 nowych leków [1].

Do połowy ubiegłego wieku najważniejszym źródłem leków były rośliny lecznicze, a główną ich postacią preparaty galenowe, poddawane w miarę możliwości standaryzacji. Wraz z rozwojem technik chromatograficznych i spektroskopowych wśród roślinnych metabolitów wtórnych wykryto szereg interesujących składników o dużym potencjale farmakologicznym. Ich obecność wyjaśniała skuteczność fitoterapii stosowanej nie tylko w medycynie głównego nurtu, ale również w systemach tradycyjnych. Wyizolowanie w XIX i XX w. licznych alkaloidów takich jak: atropina, chinina, morfina, papaweryna, pilokarpina, rezerpina, a później także cytyzyny, galantaminy, winblastyny, paklitakselu i innych – zapoczątkowało nową erę farmakoterapii wielu chorób i dolegliwości.

Do niedawna wydawało się jednak, iż synteza chemiczna dostarczy wszystkich substancji aktywnych niezbędnych do leczenia. Jak pokazują badania naukowe związki izolowane z materiału roślinnego lub pozyskane metodami biotechnologii mogą wciąż stać się skutecznymi lekami, ich prekursorami lub modelami w syntezie innowacyjnych leków wielocelowych do zastosowań w chorobach nowotworowych, neurodegeneracyjnych czy zakaźnych. Szczególnie obiecujące są badania nad nowymi połączeniami o strukturze hybrydowej z udziałem m.in. chininy, artemizyniny i ich analogów [2,4] w grupie leków przeciwwzimmicznych i o potencjale cytostatycznym czy galantaminy wśród odwracalnych inhibitorów cholinoesteraz posiadających dodatkowo właściwości neuroprotektoryjne, antyoksydacyjne i/lub zapobiegające agregacji  $\beta$ -amyloidu ( $A\beta$ ), do zastosowań w chorobie Alzheimera [3,4].

Piśmiennictwo:

[1] [http://qihi\\_outlook\\_for\\_global\\_medicines\\_through\\_2021](http://qihi_outlook_for_global_medicines_through_2021). Balancing Cost and Value. December 2016

[2] Fröhlich T *et al.* Synthesis of novel hybrids of quinazoline and artemisinin with high activities against plasmodium falciparum, human cytomegalovirus, and leukemia cells. *ACS Omega* 2017, 2, 2422-2431

[3] Manjinder Singh *et al.* Hybrids: a new paradigm to treat Alzheimer's disease, *Mol Divers* 2016, 20, 271-297

[4] Decker M. Design of Hybrid Molecules for Drug Development, Elsevier, 1 edition, 2017

## AKTYWNOŚĆ PRZECIWPALNA I IMMUNOMODULUJĄCA LEKÓW PRZECIWBAKTERYJNYCH

**Bożena Obmińska-Mrukowicz, Angelika Sysak**

*Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Katedra  
Farmakologii i Toksykologii, Zakład Farmakologii  
b.mrukowicz@gmail.com*

Leczenie chorób infekcyjnych polega na stosowaniu chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych których efektem działania jest zahamowanie wzrostu i namnażania lub zabicie czynnika patogennego. Leki przeciwbakteryjne są czynnikami redukującymi obciążenie infekcyjne co ogranicza możliwość i częstość wystąpienia groźnych dla życia organizmu powikłań oraz przynosi doraźną poprawę w terapii zaostrzeń choroby infekcyjnej. Jednak wyzdrowienie pacjenta zależy w dużej mierze od sprawności jego układu odpornościowego. Z prawidłową funkcją tego układu związana jest bowiem ostateczna likwidacja patogennych drobnoustrojów, wytworzonych przez nie toksyn, stymulacja procesów reparacyjnych w uszkodzonych tkankach a także gwarancja, że nie dojdzie w krótkim czasie do ponownego zakażenia. Dlatego też skutecznie działający chemioterapeutyk przeciwbakteryjny powinien być sprzymierzeńcem dla układu odpornościowego w likwidacji intensywnie namnażającej się populacji bakterii chorobotwórczych. Stan wiedzy wskazuje jednak, że niektóre grupy chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych mogą hamować mechanizmy odnowy populacji komórek immunologicznych, powodując, że powtarzające się ich stosowanie przyczynia się do wystąpienia wtórnych niedoborów immunologicznych następstwem czego jest wzmoczenie podatności organizmu na kolejne infekcje. Udokumentowano również, że stosowanie chemioterapeutyków z grupy makrolidów, linkosamidów, fluorochinolonów prowadzi do wystąpienia efektu synergizmu z systemem immunologicznym pacjenta co manifestuje się nasileniem aktywności bakteriobójczej komórek fagocytujących lub też uwrażliwieniem czynnika infekcyjnego na działanie chemioterapeutyku. Przeciwpalne i immunotropowe działanie niektórych grup chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych wynika z ich zdolności łączenia się z receptorami obecnymi na błonie komórki immunologicznej w wyniku czego dochodzi do zmiany jej aktywności. Ponadto chemioterapeutyki mają zdolność do przenikania do wnętrza komórek immunologicznych i hamowania syntezy i uwalniania cytokin prozapalnych czy indukcji syntezy cytokin przeciwpalnych, obniżania wytwarzania markerów zapalnych oraz procesów oksydacyjnych („wybuchów tlenowych”), co w konsekwencji prowadzi do wygaszania odczynu zapalnego w organizmie oraz modyfikacji funkcji komórek żernych i limfocytarnych. Chemioterapeutyki przeciwbakteryjne mogą też w sposób pośredni wpływać na funkcję komórek immunologicznych poprzez zmianę morfologii, metabolizmu i/lub zjadliwości patogenów czyniąc je wrażliwymi na aktywność eliminowaną przez układ leukocytarny gospodarza. Powyższą aktywność wykazują chemioterapeutyki przeciwbakteryjne w stężeniach *subMIC*. Leki przeciwbakteryjne mogą też negatywnie wpływać na układ immunologiczny gospodarza przez niszczenie mikroflory bakteryjnej przewodu pokarmowego. Endogenna mikroflora bakteryjna przewodu pokarmowego stanowi czynnik ograniczający kolonizację (*colonization resistance*) szczepami bakterii patogennych lub potencjalnie patogennych. Flora bakteryjna przewodu pokarmowego, zwłaszcza beztlenowe gatunki bakterii (*Clostridium sp.*, *Fusobacterium sp.*, *Bacterioides sp.*, *Propionibacterium sp.*) są źródłem endogennych substancji peptydowych wpływających na wzrost i rozwój tkanki limfatycznej związanej z jelitem (*GALT*) oraz całego układu odpornościowego gospodarza. Niskocząsteczkowe endogenne substancje peptydowe z łatwością przechodzą przez barierę śluzówkową jelita i po dostaniu się do krwi kontaktują się z komórkami immunologicznymi krążącymi i bytującymi w narządach limfatycznych wywierając działanie immunoregulacyjne na procesy ich różnicowania, dojrzewania i proliferacji limfocytów T.



**AZAFENOTIAZYNY JAKO OBIECUJĄCE POCHODNE FENOTIAZYN.  
WYBRANE ASPEKTY NOMENKLATURY, SYNTEZY, ANALIZY  
STRUKTURALNEJ I WŁAŚCIWOŚCI BIOLOGICZNYCH**

**K. Pluta<sup>1</sup>, M. Jeleń<sup>1</sup>, B. Morak-Młodawska<sup>1</sup>, M. Zimecki<sup>2</sup>, J. Artym<sup>2</sup>, M. Kocięba<sup>2</sup>,  
E. Zaczyńska<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Katedra Chemii Organicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Sosnowiec,*

<sup>2</sup>*Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, Wrocław.*

*pluta@sum.edu.pl*

N-Dialkiloaminoalkilodibenzotiazyny zwane fenotiazynami są uznanymi lekami przeciwpsychotycznymi, stosowanymi od ponad pięćdziesięciu lat. W ostatnim czasie obserwuje się wzmożone zainteresowanie tą grupą związków poszukując nowych cennych właściwości zarówno dla klasycznych fenotiazyn jak i nowych o zmodyfikowanych strukturach.

Modyfikacje struktury fenotiazyn polegają głównie na wprowadzeniu nowego podstawnika do tiazynowego atomu azotu, innego niż dotychczasowy dialkiloaminoetylowy lub dialkiloaminopropylowy oraz na zamianie pierścienia benzenowego przede wszystkim na pierścień azynowy, otrzymując w ten sposób azafenotiazyny.

Chemia azafenotiazyn jest znacznie bogatsza od chemii fenotiazyn, zarówno pod względem syntetycznym jak i strukturalnym. Azafenotiazyny mogą być tri-, tetra-, penta- i heksacykliczne, a ze względu na obecność azynowego atomu azotu mogą występować jako monoaza-, diaza-, triaza- i tetraazafenotiazyny. Taka różnorodność układów azafenotiazynowych stwarza trudności nazewnicze. Podczas gdy modyfikacja fenotiazyn poprzez wprowadzenie nowego podstawnika do tiazynowego atomu azotu wykorzystuje istniejącą 10*H*-fenotiazynę i jej 2-podstawione analogi (dostępne komercyjnie), układy NH-azafeno-tiazynowe należy zsyntezować z odpowiednich substratów.

Synteza azafenotiazyn obejmuje utworzenie pierścienia 1,4-tiazynowego w reakcjach cyklizacji i anulacji odpowiednich sulfidów, disulfidów, ditiinów, bis-sulfidów i amin, a także *orto*-dipodstawionych azyn (zawierających ugrupowanie aminowe, tiolowe i grupy odchodzące) oraz dobudowanie pierścienia azynowego do układu benzotiazynowego.

Istotną rolę w tworzeniu pierścienia tiazynowego odgrywa budowa substratów i warunki reakcji, gdyż te reakcje nie zawsze prowadzą do pożądaných układów azafenotiazynowych z uwagi na wszechobecne przegrupowanie Smilesa, zachodzące głównie w środowisku alkalicznym, a prowadzące do izomerycznych azafenotiazyn. Czasami reakcje zatrzymują się na etapie przegrupowania do aminy, tworzenia bis-sulfidów albo izomerycznych 4*aH*-azafenotiazyn i NH-azafenotiazyn (N = azynowy atom azotu). Wprowadzenie podstawnika do atomu azotu, charakterystyczne dla klasycznych fenotiazyn, w azafenotiazynach może obejmować również azynowy atom azotu. Dlatego zasadniczym elementem badań nad azafenotiazynami jest właściwe rozpoznanie struktury powstałych produktów, które jest postawą analizy struktura-aktywność. W ostatnich latach problemy strukturalne były rozwiązywane w oparciu o spektroskopię 2D NMR i analizę rentgenostrukturalną.

Azafenotiazyny wykazują różnorodne właściwości biologiczne takie jak neuroleptyczne, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, przeciwgruźlicze, przeciwbakteryjne, przeciw-wirusowe, antyhistaminowe, zmieniające oporność wielolekową, antyoksydacyjne i hamujące cholinoesterazę i lipoksygenazę.

**AZAPHENOTHIAZINES AS PROMISING PHENOTHIAZINE DERIVATIVES.  
SELECTED ASPECTS OF NOMENCLATURE, SYNTHESIS, STRUCTURAL  
ANALYSIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES**

**K. Pluta<sup>1</sup>, M. Jeleń<sup>1</sup>, B. Morak-Młodawska<sup>1</sup>, M. Zimecki<sup>2</sup>, J. Artym<sup>2</sup>, M. Kocięba<sup>2</sup>,  
E. Zaczyńska<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Department of Organic Chemistry, The Medical University of Silesia, Sosnowiec,*

<sup>2</sup>*Institute of Immunology and Experimental Therapy, Polish Academy of Sciences, Wrocław.*

*pluta@sum.edu.pl*

N-Dialkylaminoalkyldibenzothiazines, called as phenothiazines, are recognized antipsychotic drugs used for over fifty years. Recently, there is much interest in searching of this group of compounds to reveal new valuable properties for classical phenothiazines and new derivatives of modified structures.

The modifications of the phenothiazine structure consist mainly in introducing of new substituent at the thiazine nitrogen atom, other than hitherto existing dialkylaminoethyl or dialkylaminopropyl and in changing the benzene ring into azine rings to get azaphenothiazines.

The azaphenothiazine chemistry is much more plenteous than that of phenothiazine with a view to synthesis and structure. Azaphenothiazines can be tri-, tetra-, penta- and hexacyclic, and monoaza-, diaza-, triaza- and tetraazaphenothiazines considering the azine nitrogen atoms. This variety of azaphenothiazine systems makes the nomenclature difficulties. Whereas the modification of phenothiazines through the introduction of new substituent at the thiazine nitrogen atom uses existing 10*H*-phenothiazine and its 2-substituted analogs (commercially available), the NH-azaphenothiazine systems have to be synthesized from appropriate substrates.

The synthesis of azaphenothiazines includes the 1,4-thiazine ring formation in reactions of cyclization and annulation of appropriate sulfides, disulfides, dithiins, bis-sulfidów and amines as well as ortho-disubstituted azines (containing amino, thiol and leaving groups), and addition of an azine ring to the benzothiazine system.

In the thiazine ring formation, the structure of substrates and reaction conditions play crucial role, as those reactions not always lead to desired azaphenothiazine products because of the Smiles rearrangement, proceeding mainly in basic conditions leading to isomeric azaphenothiazines. Sometimes the reactions stop at the stage of the rearrangement to amine and formation of bis-sulfides or 4a*H*-azaphenothiazines and NH-azaphenothiazines (N = azine nitrogen atom). The introduction of the substituent at the nitrogen atom, characteristic for classical phenothiazines, can include also the azine nitrogen atom in azaphenothiazines. The basic feature of the azaphenothiazine studies is proper elucidation of the product structures which is essential for structure – activity relationship. Recently, the structural problems were solved on the basis of 2D NMR spectroscopy and X-ray analysis.

Azaphenothiazines show various biological properties, such as neuroleptic, anticancer, anti-inflammatory, antimycobacterial, antibacterial, antiviral, antihistaminic, reversing multidrug resistance, antioxidant, and cholinesterase and lipogenase inhibitory.

## AKTYWNOŚCI IMMUNOSUPRESYJNE WYBRANYCH AZAFENOTIAZYN I OCENA ICH POTENCJALNEJ UŻYTECZNOŚCI TERAPEUTYCZNEJ

Artym J<sup>1</sup>, Kocięba M<sup>1</sup>, Zaczyńska E<sup>1</sup>, Zimecki M<sup>1</sup>, Jeleń M<sup>2</sup>, Morak-Młodawska B<sup>2</sup>,  
Pluta K<sup>2</sup>, Strządala L<sup>3</sup>, Kalas W<sup>3</sup>, Pawlak A<sup>3</sup>, Fiedorowicz A<sup>3</sup>, Kurasiewicz-Kaleta K<sup>4</sup>,  
Kuroпка P<sup>4</sup>, Madej J<sup>4</sup>, Kuryszko J<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Laboratorium Immunobiologii, Instytut Immunologii I Terapii Doświadczalnej PAN, Wrocław, <sup>2</sup> Śląski Uniwersytet Medyczny, Szkoła Farmacji a Oddziałem Medycyny Pracy, Zakład Chemii Organicznej, Sosnowiec, <sup>3</sup>Laboratorium Molekularnej Immunobiologii Nowotworów, Instytut Immunologii I Terapii Doświadczalnej PAN, Wrocław, <sup>4</sup>Uniwersytet Przyrodniczy, Wrocław

*zimecki@iitd.pan.wroc.pl*

Fenotiazyny są klasą związków wykazujących różne aktywności biologiczne, takie jak: przeciwpsychotyczne, wykrztuśne, przeciwwymiotne, przeciwnowotworowe, antybakteryjne i związane z tą aktywnością przeciwdziałanie oporności przeciwlękowej. Modyfikacje fenotiazyn pierścieniami azynowymi prowadzi do powstania azafenotiazyn. Ostatnio zsyntetyzowaliśmy serie azafenotiazyn przez zastąpienie pierścieni benzenowych pierścieniami pirydyny i chinoliny. Przesiewowe badania obejmowały sprawdzenie około 150 związków na ich aktywność biologiczną, głównie w modelach *in vitro*. Kilka związków z tej grupy silnie hamowało proliferację ludzkich limfocytów krwi obwodowej, indukowaną mitogenem, wzrost linii nowotworowych i produkcję czynnika nekrozy nowotworów, indukowaną w hodowli krwi ludzkiej lipopolisacharydem. Spośród tych związków tylko 5, wykazujących najsilniejsze aktywności supresyjne, zostało wybranych do oceny ich aktywności w mysich modelach *in vivo*. W wyniku zastosowania tych związków w testach nadwrażliwości typu opóźnionego na owoalbuminę i zapalenia łapy indukowanego karageniną, wyselekcjonowano tylko dwa, szczególnie immunosupresyjne związki: 9-chloro-6-acetyloaminobutylochino[3,2-b][1,4]tiazyna (związek # 4) and 6-chloroetyloureidoetylodichino[3,2-b;2',3'-e][1,4]tiazyna (związek # 5). Związki te zostały następnie użyte do oceny ich potencjalnej użyteczności terapeutycznej w następujących modelach mysich: nadwrażliwość kontaktowa na oksazonon, eksperymentalnie indukowana łuszczyca, zapalenie okrzężnicy indukowane siarczanem dekstranu i alogeniczny przeszczep skóry. W teście nadwrażliwości kontaktowej związki, zastosowane jako 0.1% maść, wykazały efekty porównywalne z lekiem referencyjnym Protopic® zawierający związek aktywny takrolimus, biorąc pod uwagę parametry histologiczne. Podobnie, związki te wykazały lepszą efektywność w hamowaniu objawów łuszczyca, indukowanej kremem Aldara®, niż referencyjny krem Clobederm® (związek aktywny propionian klobetazolu). Związki 4 i 5, podawane dootrzewnowo, chroniły myszy przed śmiertelnością indukowaną doustnym zastosowaniem 4% siarczanu dekstranu w wodzie pitnej i zmniejszały zmiany histologiczne w jelicie po podawaniu 2,5% siarczanu dekstranu. Związki te wykazywały lepsze protekcyjne działanie niż lek referencyjny kwas 5-aminosalicylowy. Ponadto, związki te okazały się bardziej efektywne w przedłużeniu przeżycia alogenicznych przeszczepów skórnych w porównaniu do FK-5-6. Immunosupresorowe aktywności obu związków były porównywalne i nieco się różniły w zależności od zastosowanego modelu. Badania nad mechanizmem działania związków ujawniły, między innymi, ich zróżnicowany wpływ na indukcję apoptozy w zależności od zastosowanego typu (linii) komórek. W konkluzji, wykazaliśmy po raz pierwszy silne immunosupresyjne aktywności 2 pochodnych azafenotiazyn w kilku modelach mysich, reprezentujących określone stany kliniczne.

**THE IMMUNOSUPPRESSIVE ACTIVITIES OF SELECTED  
AZAPHENOTHIAZINE DERIVATIVES IN MOUSE MODELS AND EVALUATION  
OF THEIR POTENTIAL THERAPEUTIC UTILITY**

**Artym J<sup>1</sup>, Kocięba M<sup>1</sup>, Zaczyńska E<sup>1</sup>, Zimecki M<sup>1</sup>, Jeleń M<sup>2</sup>, Morak-Młodawska B<sup>2</sup>,  
Pluta K<sup>2</sup>, Strzdała L<sup>3</sup>, Kalas W<sup>3</sup>, Pawlak A<sup>3</sup>, Fiedorowicz A<sup>3</sup>, Kurasiewicz-Kaleta K<sup>4</sup>,  
Kuroпка P<sup>4</sup>, Madej J<sup>4</sup>, Kuryszko J<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Laboratory of Immunobiology, Institute of Immunology and Experimental Therapy, Wrocław, <sup>2</sup>The Medical University of Silesia, School of Pharmacy with the Division of Laboratory Medicine, Department of Organic Chemistry, Sosnowiec, <sup>3</sup>Laboratory of Tumor Molecular Immunobiology, Institute of Immunology and Experimental Therapy, Wrocław  
<sup>4</sup>The University of Life and Environmental Sciences, Wrocław

*zimecki@iitd.pan.wroc.pl*

Phenothiazines represent a class of compounds exhibiting various biological activities, such as: antipsychotic, antihistaminic, antitussive, antiemetic, antitumor, antibacterial and associated with them anti-multidrug resistance activity. Modifications of phenothiazines with azine rings leads to formation of azaphenothiazines. Recently, we synthesized series of azaphenothiazines by replacing benzene rings with pyridine and quinoline rings. The investigations involved screening of 150 compounds for their potential biological activities, mostly in *in vitro* models. Several compounds from that group strongly inhibited mitogen-induced proliferation of human blood lymphocytes, tumor necrosis factor alpha production and growth of tumor cell lines. Among these compounds only five, showing strongest suppressive actions, were chosen for evaluation of their suppressive potential in mouse *in vivo* models. Eventually, in the mouse models of delayed type hypersensitivity to ovalbumin and carrageenan-induced foot pad inflammation we selected only two particularly suppressive compounds: 9-chloro-6-acetylaminoethylquinobenzo[3,2-b][1,4]thiazine (compound 4) and 6-chloroethylureidoethylidiquino[3,2-b;2',3'-e][1,4]thiazine (compound 5).

The compounds were subsequently used for evaluation of their potential therapeutic potential in the following models in mice: contact sensitivity (CS) to oxazolone, experimentally induced psoriasis, dextran sulfate induced colitis and allograft skin transplantation. In the CS model, the compounds, applied in a form of 0.1% ointment, displayed comparable or better effects than Protopic<sup>®</sup>, taking into account histological parameters. Likewise, the compounds showed better efficacies in Aldara<sup>®</sup> crème-induced psoriasis than the reference drug Clobederm<sup>®</sup>. The compounds, applied intraperitoneally, protected mice against mortality induced by application of 4% dextran sulfate and ameliorated histological changes resulted from application of 2.5% dextran sulfate. The compounds demonstrated better effects than 5-aminosalicylic acid, the reference drug. Lastly, the compounds proved more effective in prolonging survival of skin allografts in comparison to FK-506. The immunosuppressive activities of both compounds are comparable and slightly differ depending on a model used. The investigations on their mechanism of action indicate, among others, differential effects on cell apoptosis depending on a cell type. In conclusion, we demonstrated for the first time potent immunosuppressive activities of selected azaphenothiazines in several mouse models equivalent to certain clinical states.

## PIERŚCIEŃ IZOKSAZOŁOWY- ZNACZENIE W POSZUKIWANIU ZWIĄZKÓW O POTENCJALE TERAPEUTYCZNYM

**Angelika Sysak<sup>1</sup>, Bożena Obmińska-Mrukowicz<sup>1</sup>, Ewa Zaczyńska<sup>2</sup>, Michał Zimecki<sup>2</sup>,  
Stanisław Ryng<sup>3</sup>, Marcin Mączyński<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Katedra Farmakologii i Toksykologii, <sup>2</sup>Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, Wrocław,

<sup>3</sup>Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Organicznej

*angelika.sysak@upwr.edu.pl*

Rozwój chemii organicznej przyczynia się nieustannie do postępu w wielu dziedzinach nauki. Wspólną cechą większości nowo syntetyzowanych związków organicznych jest obecność przynajmniej jednego pierścienia heterocyklicznego. Jednym z najbardziej ciekawych układów heterocyklicznych jest pięcioczłonowy pierścień izoksazolowy zawierający w swej strukturze atom azotu i tlenu. Wzrost zainteresowania pochodnymi izoksazolowymi wśród naukowców z całego świata wiąże się z jednej strony ze stosunkowo łatwą ich syntezą, a z drugiej strony z różnorodnością aktywności biologicznych wykazywanych przez otrzymywane związki. Do najlepiej opisanych właściwości pochodnych izoksazolu należy działanie przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwnowotworowe, immunomodulujące, przeciwzapalne, przeciwcukrzycowe oraz przeciwdrgawkowe.

Modyfikacje strukturalne tej grupy związków obejmują nie tylko substytucję zróżnicowanymi podstawnikami, ale również fuzję izoksazolu z innymi układami aromatycznymi, również z farmakoforami o znanej i dobrze opisanej aktywności biologicznej. Wpływ pochodnych izoksazolowych na układy biologiczne jest najczęściej ściśle związany ze strukturą związków i w większości przypadków obecność elektoronegatywnych podstawników aktywność tą nasila.

W badaniach działania immunomodulującego serii pochodnych hydrazidu kwasu 5-amino-3-metylo-4-izoksazolokarboksylowego, oprócz związku macierzystego najbardziej aktywne okazały się pochodne zawierające ugrupowanie fenyłowe i *p*-chlorofenyłowe. W modelu spontanicznej i indukowanej mitogenami proliferacji limfocytów wyizolowanych z narządów limfatycznych myszy, hydrazyd wykazał działanie stymulujące, podczas gdy jego pochodne hamujące proliferację badanych komórek. Efekty te związane były ze zróżnicowanym wpływem związków na ekspresję białek sygnałowych w komórkach linii Jurkat.

W badaniach *in vivo*, 4-(4-chlorofenylo)-1-(5-amino-3-metyloizoksazolo-4-karbonylo)-tiosemikarbazyd zwiększał liczbę komórek produkujących przeciwciała hemolityczne u myszy poddanych immunizacji erytrocytami owcy (SRBC). Efekt ten był silniejszy w niższych dawkach związku. W modelu nadwrażliwości typu opóźnionego na owoalbuminę, pochodna ta podana dootrzewnowo przed podaniem wywołującej dawki antygeny hamowała rozwój reakcji skórnej w stopniu porównywalnym do deksametazonu. Ponadto, związek ten zmniejszał u myszy reakcję zapalną wywołowaną podskórnym podaniem karageniny, a także wpływał na odsetek i liczbę poszczególnych subpopulacji limfocytów w narządach limfatycznych myszy.

Obserwowane efekty działania immunomodulującego i przeciwzapalnego 4-(4-chlorofenylo)-1-(5-amino-3-metyloizoksazolo-4-karbonylo)-tiosemikarbazydu predysponują go do dalszych badań na bardziej zaawansowanych modelach mających na celu określenie jego potencjalnego zastosowania terapeutycznego.

## **PREZENTACJE POSTEROWE**

## ZWIĄZKI HYBRYDOWE POCHODNE PIROLIDYNO-2,5-DIONU O SZEROKIEJ AKTYWNOŚCI PRZECIWDRGAWKOWEJ W ZWIERZECYCH MODELACH PADACZKI

**Michał Abram<sup>1</sup>, Anna Rapacz<sup>2</sup>, Jolanta Obniska<sup>1</sup>, Barbara Filipek<sup>2</sup>, Krzysztof Kamiński<sup>1</sup>**

*Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, <sup>1</sup> Katedra Chemii Farmaceutycznej, Zakład Chemii Leków, <sup>2</sup> Katedra Farmakodynamiki, Zakład Farmakodynamiki, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków*

*mabram.farmacja@gmail.com*

Mając na uwadze wieloczynnikowy charakter większości chorób w tym schorzeń o podłożu neurologicznym (padaczka), poszukiwania nowych wysoce skutecznych substancji leczniczych ukierunkowane jest na tzw. leki wielofunkcyjne (ang. *multifunctional drugs*). Zgodnie z definicją są to preparaty zawierające w swoim składzie związki działające na więcej niż jeden, żądany cel molekularny co warunkuje szeroką aktywność w badaniach przedklinicznych, tym samym dając nadzieję na kompleksową i efektywną terapię danej jednostki chorobowej. Łączenie różnych mechanizmów działania molekularnego jest również korzystane z punktu widzenia terapii chorób obarczonych wysokim ryzykiem rozwoju lekooporności, do których zaliczyć można bez wątpienia padaczkę. Należy podkreślić, iż w przypadku wspomnianego schorzenia u blisko 30% chorych zastosowana farmakoterapia nie przynosi spodziewanej poprawy. Mając na uwadze powyższe fakty badania ostatnich lat prowadzone przez nasz zespół potwierdziły słuszność koncepcji związków hybrydowych pochodnych 2-(2,5-dioksopirolidyno-1-ylo)propanamidu i butanamidu jako kandydatów na nowe skuteczne leki przeciwpadaczkowe. Spośród otrzymanych połączeń wiele charakteryzowało się szeroką aktywnością w badaniach przedklinicznych, działając efektywnie w różnych zwierzęcych modelach drgawek padaczkowych tj. teście maksymalnego elektroszoku (MES), drgawkach wywołanych podskórnym podaniem pentetrazolu (*scPTZ*) oraz drgawkach indukowanych prądem o niskiej częstotliwości (6 Hz). W efekcie otrzymane związki charakteryzowały się szerszym spektrum aktywności i korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do aktualnie stosowanych w leczeniu leków przeciwpadaczkowych.<sup>1,2</sup>

Prezentowane badania stanowią kontynuację systematycznej dyskusji nad zależnością struktura-aktywność przeciwdrgawkowa wśród związków hybrydowych pochodnych pirolidyno-2,5-dionu. W efekcie prowadzonych prac zaprojektowano i otrzymano serię 2-(2,5-dioksopirolidyno-1-ylo)-3-metoksypropanamidów, będących bliskimi analogami lakozamidu, jednego z najnowszych leków przeciwpadaczkowych, który pod względem chemicznym należy do tzw. funkcjonalizowanych aminokwasów. W badaniach podjęto również próbę oceny wpływu stereochemii na aktywność biologiczną. Projekt został sfinansowany ze środków UJ-CM K/ZDS/007208.

### Literatura:

<sup>1</sup> Kamiński, K. Novel hybrid anticonvulsants derived from pyrrolidine-2,5-dione scaffold with broad spectrum of activity in the preclinical studies. *Curr. Top. Med. Chem.* **2017**, *17*, 858–874.

<sup>2</sup> Kamiński, K.; Zagaja, M.; Łuszczki, J.J.; Rapacz, A.; Andres-Mach, M.; Latacz, G.; Kieć-Kononowicz, K. Design, synthesis and anticonvulsant activity of new hybrid compounds derived from 2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propanamides and 2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)butanamides. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 5274–5286.

## HAMUJĄCY WPŁYW LUTEOLINY I PMA NA EKSPRESJĘ INTEGRYNY $\alpha 9\beta 1$ W KOMÓRKACH GLEJAKA WIELOPOSTACIOWEGO MÓZGU

**Edyta Andrulowicz-Botulińska, Natalia Anna Matwiejczuk, Anna Galicka**

*<sup>1</sup>Zakład Chemii Medycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku*

*edyta.andrulowicz@wp.pl*

Glejak wielopostaciowy należy do najbardziej złośliwej i inwazyjnej klasy nowotworów mózgu. Średni czas przeżycia osób ze zdiagnozowanym glejakiem wynosi ok. 1,5 roku. Ze względu na wysoką inwazyjność komórek nowotworowych chirurgiczne metody leczenia wspierane radio- oraz chemioterapią nie przynoszą oczekiwanych skutków. Dlatego trwają intensywne badania nad poszukiwaniem nowych skuteczniejszych metod leczenia. Integryny należą do receptorów transbłonowych uczestniczących w wielu ważnych procesach takich jak: przeżywalność, migracja czy proliferacja komórek. W komórkach glejaka wykazano związek między nadekspresją integryny  $\alpha 9\beta 1$  a zwiększeniem migracji i inwazyjności komórek nowotworowych [1]. Znaczenie integryn w progresji nowotworów czyni je atrakcyjnym celem terapii przeciwnowotworowej. W wielu badaniach wykazano właściwości antyoksydacyjne, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe luteoliny. W porównaniu z konwencjonalnymi środkami chemioterapeutycznymi, luteolina charakteryzuje się niewielką toksycznością. Z kolei PMA jako ester forbolu znany jest zarówno z indukcji rozwoju nowotworów jak i hamowania tego procesu.

**Celem** naszej pracy była ocena wpływu luteoliny i PMA na ekspresję integryny  $\alpha 9\beta 1$  i migrację komórek glejaka linii LN229.

**Metody:** W celu zbadania migracji komórek zastosowano „scratch test”, a do oznaczenia ekspresji integryn - Western blot i Real-time PCR.

**Wyniki:** Luteolina dodana do komórek glejaka w stężeniach: 5, 10, 15, 30 i 60  $\mu\text{M}$  nie wpływała lub stymulowała ekspresję podjednostki  $\alpha 9$  integryny na poziomie RNA w zależności od stężenia. Inkubacja komórek w obecności niższych stężeń luteoliny i PMA (50 ng/ml) spowodowała zahamowanie ekspresji genu o ok. 80-90%, natomiast w obecności 60  $\mu\text{M}$  luteoliny o ok. 30%. Wyniki badania ekspresji białka podjednostek  $\alpha 9$  i  $\beta 1$  metodą Western blot potwierdziły hamujący wpływ luteoliny w połączeniu z PMA na podjednostkę  $\alpha 9$ , natomiast nie wykazały wpływu na  $\beta 1$ . W celu zbadania czy hamowanie podjednostki  $\alpha 9$  przez luteolinę i PMA ma związek z migracją komórek, wykonano „scratch test”, a obserwacje mikroskopowe prowadzono po 2, 24, 48 i 72 h. W porównaniu do komórek kontrolnych niepoddanych działaniu związków zaobserwowano nieznaczne hamowanie migracji komórek poddanych działaniu 15  $\mu\text{M}$  luteoliny i PMA.

**Wniosek:** Uzyskane wyniki sugerują, że hamowanie migracji komórek nowotworowych glejaka linii LN229 w obecności luteoliny i PMA może być związane z hamowaniem podjednostki  $\alpha 9$  integryny  $\alpha 9\beta 1$  i że związki te mogą mieć znaczenie w terapii przeciwnowotworowej glejaka.

1. Meghan C. Brown, Izabela Staniszewska, Philip Lazarovici, George P. Tuszynski, Luis Del Valle, Cezary Marcinkiewicz. Regulatory effect of nerve growth factor in  $\alpha 9\beta 1$  integrin-dependent progression of glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2008 Dec; 10(6): 968–980.



## SKOJARZONE DZIAŁANIE NOWEJ POCHODNEJ ALKALOIDÓW IZOCHINOLINOWYCH Z EKSTRAKTEM Z CZARNUSZKI SIEWNEJ NA KOMÓRKI RAKA ŻOŁĄDKA AGS

**Anna Bielawska<sup>1</sup>, Agnieszka Gornowicz<sup>1</sup>, Anna Czajkowska<sup>1</sup>, Natalia Pawłowska<sup>2</sup>,  
Robert Czarnomysy<sup>2</sup>, Wojciech Szymanowski<sup>1</sup>, Krzysztof Bielawski<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Samodzielna Pracownia Biotechnologii,  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej,*

<sup>2</sup> *Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych,  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej*

*aniabiel@umb.edu.pl*

Nową strategią w terapii przeciwnowotworowej jest zastosowanie chemioterapii w połączeniu z fitoterapią, co stanowi alternatywę dla monoterapii opartej wyłącznie na chemioterapeutykach. Badania ostatnich lat wykazały, iż nasiona czarnuszki siewnej (*Nigella sativa*) są doskonałym bogactwem składników o szerokim spektrum aktywności biologicznej, a w tym wykazują właściwości przeciwnowotworowe.

Celem badań była ocena wpływu nowej pochodnej alkaloidów izochinolinowych (OM-90) w skojarzeniu z ekstraktem z nasion czarnuszki siewnej na komórki raka żołądka AGS. Przeżywalność komórek oznaczono przy pomocy testu MTT. Proces biosyntezy DNA w badanych komórkach nowotworowych został określony poprzez pomiar wbudowywania znakowanej [<sup>3</sup>H] tymidyny. Zbadano również wpływ badanej kombinacji związków na proces indukcji apoptozy przy pomocy testu z aneksyną V- FITC oraz barwienia komórek oranżem akrydyny i bromkiem etydy. Wpływ badanych związków na zmiany potencjału mitochondrialnego został oceniony przy użyciu barwnika JC-1.

W badaniach wykazano, że nowa pochodna alkaloidów izochinolinowych (OM-90) zastosowana wspólnie z ekstraktem z czarnuszki siewnej silniej obniża przeżywalność komórek raka żołądka AGS oraz w większym stopniu hamuje proces biosyntezy DNA w odniesieniu do kombinacji ekstraktu z czarnuszki z etopozydem oraz badanych związków w monoterapii. Zaobserwowano również, że związek OM-90 w połączeniu z ekstraktem z czarnuszki w największym stopniu nasila indukcję apoptozy i powoduje obniżenie potencjału mitochondrialnego w porównaniu do skojarzonego działania ekstraktu z etopozydem oraz związków zastosowanych osobno.

Nowa pochodna alkaloidów izochinolinowych (OM-90) wraz ekstraktem z nasion *Nigella sativa* wykazuje największą efektywność w komórkach raka żołądka w porównaniu do monoterapii oraz skojarzonego działania etopozydu z ekstraktem z czarnuszki [1].

### Literatura:

[1] Gornowicz A, Pawłowska N, Czajkowska A, Czarnomysy R, Bielawska A, Bielawski K, Michalak O, Staszewska-Krajewska O, Kałuża Z. Biological evaluation of octahydropyrazin[2,1-a:5,4-a']diisoquinoline derivatives as potent anticancer agents. *Tumor Biology* 2017 : 36, 6, 13.

## WPLYW PIRAZOLOWYCH KOMPLEKSÓW PLATYNY(II) NA AKTYWACJĘ KASPAZ W KOMÓRKACH RAKA PIERSI

Robert Czarnomysy<sup>a</sup>, Anna Muszyńska<sup>a</sup>, Anna Bielawska<sup>b</sup>, Krzysztof Bielawski<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych

<sup>b</sup>Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Samodzielna Pracownia Biotechnologii

*kbiel@umb.edu.pl*

Prekursorem pochodnych platyny wykorzystywanych w chemioterapii nowotworów jest cisplatyna. Wysoka toksyczność cisplatyny i jej pochodnych stosowanych obecnie w chemioterapii skłania do dalszych prac badawczych w obrębie kompleksów platyny. Powinny one charakteryzować się szerokim spektrum działania, a przy tym wywoływać mniej działań niepożądanych niż cisplatyna. Celem pracy naszego Zespołu była synteza szeregu nowych pirazolowych pochodnych platyny(II) i ocena ich wpływu na apoptozę komórek nowotworowych poprzez pomiar aktywacji szeregu kaspaz – głównych markerów procesu zaprogramowanej śmierci komórkowej. Nowo otrzymane związki w swojej sferze koordynacyjnej platyny oprócz układu pirazolowego z różnymi podstawnikami alkilowymi zawierają berenil.

W zadaniu badawczym wykorzystano dwie linie komórek raka piersi: MCF-7 oraz MDA-MB-231. Przy zastosowaniu mikroskopu fluorescencyjnego, za pomocą barwienia oranżem akrydyny i bromkiem etydyny, oznaczono wpływ zsyntetyzowanych związków na indukcję apoptozy. Ponadto przy użyciu cytometrii przepływowej dokonano oznaczenia zmiany potencjału mitochondrialnego. Używając przeciwciała wykrywającego aktywne kaspazy 3, 8 oraz 9 oznaczono stopień ich aktywacji przez nowe pirazolowe pochodne platyny(II). Badanie z użyciem mikroskopu fluorescencyjnego wykazało, iż pirazolowe kompleksy platyny(II) indukują apoptozę w komórkach raka piersi MCF-7 oraz MDA-MB-231. Dodatkowo nastąpił spadek potencjału mitochondrialnego co świadczy, iż organelle te zostały zaangażowane w proces programowanej śmierci komórkowej. Nasze badania wykazały także, że nastąpiła wyraźna aktywacja oznaczanych kaspaz. Spadek potencjału mitochondrialnego wraz z aktywacją kaspazy 9 może wskazywać, że wywołana apoptoza została aktywowana poprzez szlak zależny od mitochondriów. Natomiast aktywacja kaspazy 8 jest dowodem, że szlak receptorowy jest również włączony w apoptozie badanych komórek nowotworowych.

Praca zrealizowana z wykorzystaniem aparatury Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, zakupionej ze środków PO RPW 2007-2013, Działania I.3, umowa nr POPW.01.03.00-20-022/09.

## WPLYW METALOPROTEINAZ MACIERZY ZEWNĄTRZKOMÓRKOWEJ NA PROCESY KOGNITYWNE INDUKOWANE SUBCHRONICZNYM PODANIEM MEFEDRONU

**Anna Boguszewska-Czubara<sup>1</sup>, Karolina Grot<sup>1</sup>, Jacek Kurzepa<sup>1</sup>, Grażyna Biała<sup>2</sup>,  
Barbara Budzyńska<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Uniwersytet Medyczny w Lublinie, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym,  
Katedra i Zakład Chemii Medycznej*

<sup>2</sup>*Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki  
Medycznej, Katedra Farmakologii z Farmakodynamiką*

*anna.boguszewska-czubara@umlub.pl*

Metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (MMPs) to duża i zróżnicowana grupa enzymów uczestniczących w procesie zarówno fizjologicznej, jak i patologicznej przebudowy tkanki łącznej. Struktura i funkcja macierzy pozakomórkowej (ECM, extracellular matrix) ulega fizjologicznym przemianom w warunkach fizjologicznych, a także w stanie patologicznym. W obrębie tkanki nerwowej macierz pozakomórkowa tworzona jest głównie przez aktywność sekrecyjną komórek gleju, dzięki czemu spełnia ona dodatkowe funkcje fizjologiczne, w porównaniu z macierzą pozakomórkową innych narządów i tkanek. Składniki neuronalnej ECM odgrywają dużą rolę w prawidłowym przekazywaniu informacji przez neurony, natomiast patologiczne przemiany ECM mogą prowadzić do stanów chorobowych jak niedokrwienie mózgu, choroby neurodegeneracyjne, w tym stwardnienie rozsiane i choroba Alzheimera. Badania mechanizmów działania metaloproteinaz potwierdziły ich rolę w zjawisku plastyczności neuronalnej, które leży u podstaw uczenia się i pamięci. Także uzależnienie rozpatrywać można jako postać plastyczności synaptycznej, a podobne mechanizmy neuroadaptacyjne i szlaki neuronalne są zaangażowane zarówno w rozwój uzależnień, jak i formowanie się szlaków pamięciowych.

Mefedron [1-(4-metylofenylo)-2-metyloaminopropan-1-on; 4-metylometkatynon, 4-MMC] jest półsyntetyczną pochodną katynonu, psychoaktywnego alkaloidu występującego w liściach czuwaliczki jadalnej (*Cathaedulis*, khat). Obecnie na nielegalnym rynku mefedron wykorzystywany jest jako narkotyk klubowy, coraz częściej zastępując MDMA. Wykorzystują go także osoby uzależnione od amfetaminy i jej pochodnych, ponieważ ze względu na podobieństwo działania stał się dla nich tańszą alternatywą. Niestety, jak dotąd wciąż nie ma danych naukowych dotyczących toksyczności i następstw zdrowotnych używania tych produktów.

Celem naszych badań było określenie wpływu subchronicznego podawania mefedronu na procesy konsolidacji pamięci w teście biernego unikania (PA, Passive Avoidance) u myszy, a następnie skorelowanie uzyskanych wyników z aktywnością wybranych metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP-2 i MMP-9) w mózgach tych zwierząt. Wyniki badań potwierdziły prokognitywne działanie mefedronu podawanego przez 7 dni w dawce 2,5 mg/kg, oraz wykazały zmiany aktywności badanych metaloproteinaz, szczególnie MMP-9, w mózgach myszy, co sugeruje zaangażowanie MMP-2 i MMP-9 w poprawę pamięci obserwowaną po powtarzalnym podawaniu mefedronu.

Badania wykonano w ramach grantu nr 2013/11/B/NZ7/04837 Narodowego Centrum Nauki.

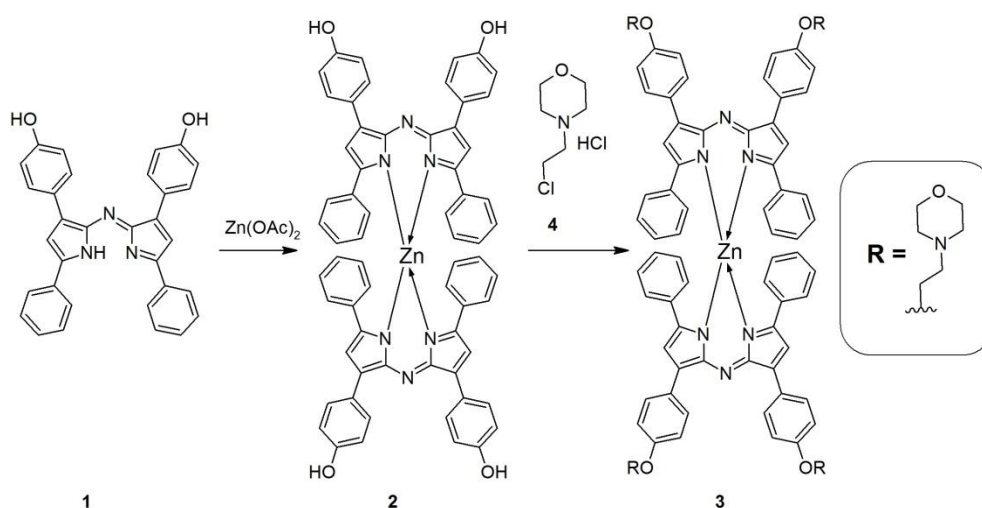
## METALICZNE KOMPLEKSY AZADIPIROMETENU – SYNTEZA, WŁAŚCIWOŚCI OPTYCZNE I ELEKTROCHEMICZNE

**Nikodem Bojanowski<sup>1</sup>, Tomasz Rębiś<sup>2</sup>, Barbara Wicher<sup>3</sup>, Anna Teubert<sup>4</sup>, Grzegorz Milczarek<sup>2</sup>, Ewa Tykarska<sup>3</sup>, Jadwiga Mielcarek<sup>1</sup>, Tomasz Gośliński<sup>3</sup>, Michał Kryjewski<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, <sup>2</sup>Instytut Chemii i Elektrochemii Technicznej, Politechnika Poznańska, Piotrowo 3, 60-965 Poznań  
<sup>3</sup>Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, <sup>4</sup>Instytut Chemii Bioorganicznej, Polska Akademia Nauk, Noskowskiego 12/14, 61-704 Poznań

nikib95@gmail.com

Kompleksy azadipirometenu zawierające ugrupowanie BF<sub>2</sub> (aza-BODIPY) stanowią obiekt badań m.in. jako fotouczulacze dla potrzeb terapii fotodynamicznej i fluorescencyjne markery. Z kolei kompleksy azadipirometenu z jonami metali, budzą mniejsze zainteresowanie naukowe, mimo że wykazują również interesujące właściwości, m.in. intensywną absorpcję światła widzialnego z zakresu 650-750 nm.



Rys. 1. Synteza kompleksów azadipirometenu z jonami cynku(II)

Otrzymano kompleks jonów cynku (2, Rys. 1) z azadipirometenem (1) posiadającym grupy hydroksylowe, a następnie uzyskany związek poddano reakcji alkirowania chlorowodorkiem 4-(2-chloroetylo)morfoliny (4). Związki 2 i 3 scharakteryzowano metodami NMR i MS, oraz przeprowadzono analizę rentgenostrukturalną uzyskanych monokryształów. Wyznaczono wydajności kwantowe generowania tlenu singletowego oraz fluorescencji otrzymanych kompleksów. Dokonano również pomiarów metodami cyklicznej voltamperometrii.

### Literatura:

[1]. Ge Y, O'Shea DF. Chem Soc Rev. 2016;45(14):3846–64. [2] Loudet A, Burgess K. . Chem Rev. 2007 Listopad;107(11):4891–932.

NOVEL 3-(1,2,3,6-TETRAHYDROPYRIDIN-4-YL)-1H-INDOLE-BASED  
MULTIFUNCTIONAL LIGANDS WITH ANTIPSYCHOTIC-LIKE,  
MOOD-MODULATING AND PROCOGNITIVE ACTIVITY

**Adam Bucki<sup>a</sup>, Monika Marcinkowska<sup>a</sup>, Joanna Śniecikowska<sup>a</sup>, Krzysztof Więckowski<sup>a</sup>,  
Maciej Pawłowski<sup>a</sup>, Monika Gluch-Lutwin<sup>a</sup>, Anna Gryboś<sup>a</sup>, Agata Siwek<sup>a</sup>,  
Karolina Pytka<sup>a</sup>, Magdalena Jastrzębska-Więsek<sup>a</sup>, Anna Partyka<sup>a</sup>, Anna Wesołowska<sup>a</sup>,  
Paweł Mierzejewski<sup>b</sup> and Marcin Kołaczkowski<sup>a,c</sup>**

<sup>a</sup> Jagiellonian University Medical College, Faculty of Pharmacy

<sup>b</sup> Institute of Psychiatry and Neurology, Department of Pharmacology

<sup>c</sup> Adamed Ltd., R&D Department

*adam.bucki@uj.edu.pl*

Dementia refers to cognitive issues such as memory loss and thinking inability of variable pathophysiology, the most common being Alzheimer's disease. Regardless of origin, in 90% of patients, cognitive decline is complicated by combinations of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), such as aggression, depression, anxiety and psychosis. The most bothersome aspects are addressed by antidepressant, anxiolytic and antipsychotic drugs, often administered off-label. Yet it's been proven that polypharmacy in elderly patients promotes serious interactions. Furthermore, antipsychotics have modest efficacy in the treatment of aggression and psychosis associated with dementia but increase risk of cerebrovascular adverse events and cognitive decline. Consequently, there is still a need for considerably more research on well-tolerated and effective therapy of BPSD [1,2].

In the present study, we designed molecules of therapeutic-like activity covering broad spectrum of pharmacological effects and benign safety profile [3]. Multifunctional compounds were assumed to exert partial agonist action at D<sub>2</sub> dopamine receptor combined with antagonism of 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptor and blockade of serotonin transporter (SERT). Such pharmacological profile is expected to exert antipsychotic and antidepressant activity, presumably improved comparing to aripiprazole and enhanced with procognitive activity. Compound **4** (N-{2-[4-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]ethyl}-3-methylbenzene-1-sulfonamide) proved to behave as partial agonist of D<sub>2</sub> receptor ( $K_i = 3.3 \pm 1.2$  nM;  $EC_{50} = 56 \pm 9.3$  nM) as well as effective antagonist of 5-HT<sub>6</sub> receptor ( $K_i = 6.4 \pm 0.7$  nM;  $K_B = 5.6 \pm 3.2$  nM) and blocker of SERT (5-HT uptake  $IC_{50} = 17 \pm 1.7$  nM). Moreover, the compound activates 5-HT<sub>1A</sub> receptors and blocks 5-HT<sub>7</sub> receptors, while having no relevant affinity for off-target M<sub>1</sub> muscarinic receptor and hERG channel ( $IC_{50} > 1$   $\mu$ M).

Compound **4** reversed hyperactivity induced by MK-801 showing antipsychotic-like effect and was active in classic model of antidepressant-like activity (FST), both at MED = 1.25 mg/kg. Additionally, it showed anxiolytic-like activity in four-plate test (MED = 0.625 mg/kg) and did not elicit catalepsy in the bar test nor inhibit spontaneous locomotor activity at that dose, both features related to motor impairments. It was shown that compound **4** administered at 0.3 mg/kg possesses memory-enhancing properties in the step-through passive avoidance test. Moreover, the same dose of the compound ameliorated memory deficits induced by scopolamine. Compound **4** outperformed aripiprazole in the given tests in mice, which suggests it's therapeutic-like potential in the treatment of BPSD.

1. Cerejeira, J., Lagarto, L., Mukaetova-Ladinska, E. B. *Front Neurol* **3**, 73 (2012).
2. Jeste, D. V. et al. *Neuropsychopharmacol.* **33**, 957–970 (2008).
3. Kołaczkowski, M. et al. *US Patent No.* US 9120767 B2 (2015).

IN THE SEARCH OF METABOLICALLY STABLE ARYLSULFONAMIDES OF  
(ARYLOXY)ETHYL PIPERIDINES: AN INFLUENCE OF *ORTHO* SUBSTITUENTS  
ON 5-HT<sub>7</sub> RECEPTOR AFFINITY AND SELECTIVITY

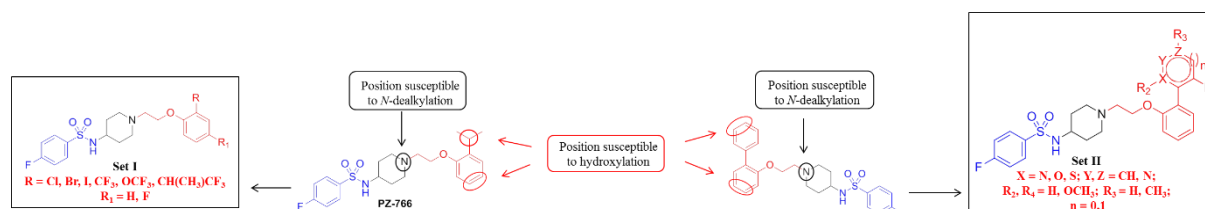
**Vittorio Canale,<sup>a</sup> Natali Forleo,<sup>a</sup> Rafał Kurczab,<sup>b</sup>  
Grzegorz Satała,<sup>b</sup> Paulina Koczurkiewicz,<sup>c</sup> Katarzyna Wójcik-Pszczola,<sup>c</sup>  
Elżbieta Pękala,<sup>c</sup> Andrzej J. Bojarski,<sup>b</sup> Paweł Zajdel<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Department of Medicinal Chemistry, <sup>c</sup>Department of Pharmaceutical Biochemistry,  
Jagiellonian University Medical College, 9 Medyczna Str., 30-688 Kraków, Poland  
<sup>b</sup>Department of Medicinal Chemistry, Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences,  
12 Smętna Str., 31-343 Kraków, Poland

vittorio.canale@uj.edu.pl

Recent advances in neuropharmacology have demonstrated that pharmacological blockade of 5-HT<sub>7</sub> receptor (5-HT<sub>7</sub>R) may represent a valid alternative strategy for the treatment of depression and might offer advantages over currently available drugs.<sup>1</sup> As part of our efforts in discovering of 5-HT<sub>7</sub>R ligands, we have recently a new class of potent 5-HT<sub>7</sub>R antagonists, namely arylsulfonamide derivatives of (aryloxy)ethyl alkyl amines, identifying several lead structures which displayed distinct antidepressant-like and pro-cognitive activity in rodent models.<sup>2,3</sup>

*In silico* simulations and preliminary *in vitro* biotransformation experiments revealed the structural features susceptible to metabolic oxidation. In an attempt to improve the metabolic stability of compounds PZ-766 and PZ-1129, an introduction of halogen and/or electron withdrawing substituents in an *ortho* position at the aryloxy fragment as well as a replacement of the phenyl substituent with different five- or six-membered heterocyclic moieties has been employed.



All of the synthesized compounds were tested *in vitro* binding assays to evaluate their affinity for 5-HT<sub>7</sub>R and selectivity over 5-HT<sub>1A</sub>R subtype. Having identified highly potent 5-HT<sub>7</sub>R antagonists, the metabolic stability of the most selective compounds were determined in *in vitro* biotransformation studies using rodent liver microsomes. Further studies would provide additional information regarding pharmacokinetic profile of these derivatives and their potential applications for the treatment of cognitive deficits.

Project was supported by the Polish National Science Center Grant DEC-2012/05/B/N27/03076, and by funds for statutory activity of Jagiellonian University Medical College.

[1] Nikiforuk, A. *CNS Drugs* 29 (2015) 265–275; [2]. Zajdel *et al. Med. Chem. Comm.* 6 (2015) 1272–1277; [3] Canale, V. *et al. Eur. J. Med Chem.* 108 (2016), 334–346.

**ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF PURINE-2,6-DIONE  
ANILIDES AS A NEW CLASS OF TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL  
ANKYRIN 1 (TRPA1) ANTAGONISTS**

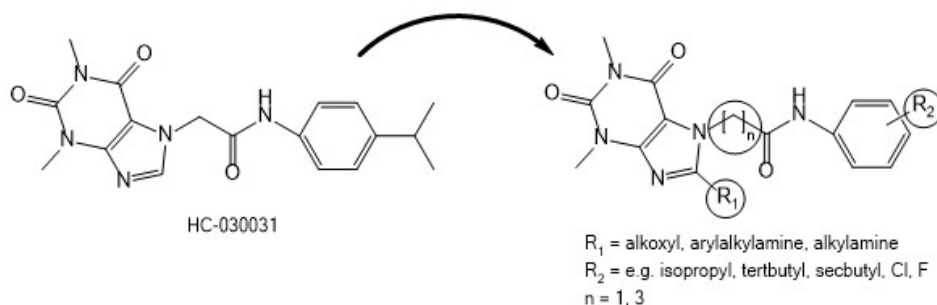
**Grażyna Chłoń-Rzepa<sup>1</sup>, Marietta Ślusarczyk<sup>1</sup>, Agnieszka Jankowska<sup>1</sup>,  
Alicja Gawalska<sup>1</sup>, Adam Bucki<sup>1</sup>, Agnieszka Zagórska<sup>1</sup>, Anna Czopek<sup>1</sup>,  
Małgorzata Zygmunt<sup>2</sup>, Grzegorz Kazek<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Medicinal Chemistry, <sup>2</sup> Department of Pharmacological Screening,  
Jagiellonian University, Medical College, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Poland

mfchl@cyf-kr.edu.pl

The present treatment possibilities of chronic pain, and particularly neuropathic pain, remain unsatisfactory. An opportunity in this therapeutic area is offered by TRPA1 channels antagonists which are involved in the regulation of nociceptive and inflammatory processes. The TRPA1 blockers such as HC-030031 were regarded as promising candidates for novel analgesic drugs [1].

To identify new TRPA1 antagonists, a new series of anilide derivatives of 1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl alkylcarboxylic acid (the 8-substituted analogues of HC-030031) were designed and synthesized.



The new compounds were tested for human TRPA1 inhibitory properties using kinetic fluorescent determination of calcium influx in transfected HEK-293 cells. Some of the evaluated compounds were similar or even more potent TRPA1 antagonists than HC-030031 used as reference substance. The active compounds showed analgesic activity in the formalin test in mice, in which pain is mediated via the TRPA1 channels, as well as in other anti-inflammatory and neuropathic pain models. Additionally, potential binding mode analysis as well as identification of structural requirements for TRPA1 channel antagonists have been performed by means of molecular modeling. The obtained results indicated that the described mechanism of action could be involved in analgesic activity of the evaluated compounds.

The study was supported by Jagiellonian University funds, grant No K/ZDS/007209

[1] K. Sałat, A. Moniczewski, T. Librowski: *Curr. Med. Chem.* 2013, 20, 1409-1436.

## NOWE ZWIĄZKI WIELOFUNKCYJNE Z AKTYWNOŚCIĄ ANTYOKSYDACYJNĄ W LECZENIU CHOROBY ALZHEIMERA

**Kamila Czarnecka, Inga Ścibiorek, Paweł Szymański**

*Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Farmaceutyczny,  
Zakład Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji*

*kamila.czarnecka@umed.lodz.pl*

Choroba Alzheimerera jest neurodegeneracyjnym schorzeniem układu nerwowego prowadzącym do nieodwracalnie postępującej utraty funkcji poznawczych oraz zaniku pamięci, głównie u osób starszych. Charakteryzuje się obecnością blaszek amyloidowych, progresywnym spadkiem liczby neuronów oraz połączeń synaptycznych w mózgu. Przyczyna choroby Alzheimerera nie jest całkowicie poznana, jednakże istnieje wiele czynników, które są powiązane z jej początkiem i dalszym rozwojem. Jednym z najważniejszych z nich jest rola stresu oksydacyjnego [1, 2].

Stres oksydacyjny jest wynikiem zaburzenia równowagi między oksydantami a aktywnością systemu antyoksydacyjnego. W rezultacie, komórki organizmu nie radzą sobie z neutralizacją nadmiernej ilości reaktywnych form tlenu, co prowadzi do dysfunkcji lipidów, białek i DNA w ośrodkowym układzie nerwowym. Zwiększone uszkodzenia wykonane stresem oksydacyjnym występują we wszystkich chorobach neurodegeneracyjnych i wydają się być szczególnie ważne w chorobie Alzheimerera. W wyniku tych zaburzeń, obserwowany jest wzrost wolnych rodników, które wiążą się z zaawansowaniem rozwoju choroby Alzheimerera, stąd kluczowa jest ochrona antyoksydacyjna organizmu [2, 3].

W związku z powyższym, celem badań był pomiar aktywności antyoksydacyjnych związków wielofunkcyjnych, których działanie może być kluczowe w zahamowaniu rozwoju choroby Alzheimerera. Związki, które zostały poddane badaniom to pochodne tetrahydroakrydyny oraz cyklopentachinoliny. Pomiar ich właściwości antyoksydacyjnych został przeprowadzony dwiema metodami. Pierwszą z nich jest badanie przy użyciu rodnika DPPH<sup>•</sup> (2,2-difenylo-1-pikrylohydrazyl) w wyniku czego obserwowany jest spadek intensywności zabarwienia, proporcjonalny do zawartości przeciwutleniaczy. Druga metoda jest również oparta na detekcji spektrofotometrycznej i polega na monitorowaniu stężenia barwnego kationorodnika ABTS<sup>•+</sup> (2,2-azynobis-(3-etylobenzotiazolino-6-sulfonianu)) [4]. W wyniku przeprowadzonych badań wyselekcjonowany został związek, który wykazuje najwyższą aktywność antyoksydacyjną [4].

Projekt realizowany w ramach grantu NCN nr 2015/19/B/NZ7/02847

[1] Czarnecka K., Szymański P., Girek M., Mikiciuk-Olasik E., Skibiński R., Kabziński J., Majsterek I., Malawska B., Jończyk J., Bajda M.; *Tetrahydroacridine derivatives with fluorobenzoic acid moiety as multifunctional agents for Alzheimer's disease treatment*; *Bioorg. Med. Chem.* **72** (2017) 315–322

[2] Sultana R., Butterfield D. A.; *Role of Oxidative Stress in the Progression of Alzheimer's Disease*; *Jour. of Alzheimer's Disease* **19** (2010) 341–353

[3] Luo X., Wang Ch., Liu Y., Huang Z.; *New multifunctional melatonin-derived benzylpyridinium bromides with potent cholinergic, antioxidant, and neuroprotective properties as innovative drugs for Alzheimer's disease*; *Eur. J. Med. Chem.* **103** (2015) 302–311

[4] Shalaby E.A., Shanab S.M.; *Comparison of DPPH and ABTS assays for determining antioxidant potential of water and methanol extracts of Spirulina platensis*; *Ind. Jour. of Geo-Marine Sciences*, **42**(5) 2013 556-564



## WPLYW DENDRYMERÓW POLIAMIDOAMINOWYCH 2 I 3 GENERACJI NA FUNKCJE ŻYCIOWE FIBROBLASTÓW SKÓRY LUDZKIEJ

**Robert Czarnomysy<sup>a</sup>, Natalia Pawłowska<sup>a</sup>, Anna Bielawska<sup>b</sup>, Krzysztof Bielawski<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>*Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny  
Laboratoryjnej, Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych*

<sup>b</sup>*Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny  
Laboratoryjnej, Samodzielna Pracownia Biotechnologii*

*robert.czarnomysy@umb.edu.pl*

Dendrymery, to grupa związków organicznych charakteryzujących się silnie rozbudowaną, wysoce zdefiniowaną symetryczną budową. Dzięki swoim wyjątkowym cechom strukturalnym, mogą znaleźć zastosowanie w wielu dziedzinach. Największe zainteresowanie naukowców wzbudza zastosowanie ich w medycynie, ze względu na zapotrzebowanie na coraz lepsze i skuteczniejsze formy terapii. Prowadzone są liczne badania, w których wykorzystuje się te związki jako nośniki dla innych substancji leczniczych. Jednakże nie został w pełni wyjaśniony wpływ tych nanocząstek na komórki prawidłowe ludzkiego organizmu. Dlatego też obiektem naszych zainteresowań był wpływ dendrymerów poliamidoaminowych 2 i 3 generacji z rdzeniem etylenodiaminowym na funkcje życiowe fibroblastów skóry ludzkiej.

Przy użyciu mikroskopu konfokalnego dokonano oceny wpływu badanych związków na przeżywalność i zmiany morfologiczne fibroblastów. Pomiar biosyntezy kolagenu wykonano według metody opisanej przez Peterkofsky wykorzystując proces wbudowywania  $5[{}^3\text{H}]$ -proliny. Metodą analizy cytometrycznej przy użyciu barwienia aneksyną V i jodkiem propidyny dokonano oznaczenia indukcji apoptozy. Ponadto wykorzystując cytometr przepływowy przeprowadzono analizę cyklu komórkowego. We wszystkich badaniach komórki inkubowano z różnymi stężeniami dendrymerów przez 24 godziny. Badanie przy użyciu mikroskopii konfokalnej wykazało, że komórki traktowane badanymi związkami miały różny kształt, a ponadto uległ zmniejszeniu ich stopień zagęszczenia. Stopień zahamowania proliferacji komórkowej był zależny od dawki, a najbardziej znaczący spadek przeżywalności zaobserwowano w przypadku dendrymeru 3 generacji. Jednocześnie zauważono, że wraz ze wzrastającym stężeniem badanych związków następuje znaczny spadek biosyntezy kolagenu. Ponadto zaobserwowano, że następuje zahamowanie cyklu komórkowego w fazie G1 z jednoczesnym wzrostem indukcji apoptozy. Jednakże w przypadku dendrymeru 3 generacji wraz ze wzrastającą dawką zaobserwowano zwiększenie ilości komórek nekrotycznych, co może świadczyć o dużej toksyczności tej nanocząstki.

Praca zrealizowana z wykorzystaniem aparatury Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, zakupionej ze środków PO RPW 2007-2013, Działania I.3, umowa nr POPW.01.03.00-20-022/09.

## CHEMOMETRYCZNA ANALIZA PARAMETRÓW RETENCJI LEKÓW Z GRUPY CEFALOSPORYN W RÓŻNYCH ZAKRESACH pH

**Monika Dąbrowska<sup>a</sup>, Małgorzata Starek<sup>b</sup>, Anita Ziomek<sup>a</sup>, Łukasz Komsta<sup>b</sup>,  
Włodzimierz Opoka<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>*Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej*

<sup>b</sup>*Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Katedra i Zakład Chemii Leków*

*mtylka@cm-uj.krakow.pl*

Cefalosporyny to półsyntetyczne antybiotyki zawierające 4-członowy układ  $\beta$ -laktamowy, wykazujące szerokie spektrum działania bakteriobójczego. Pod względem chemicznym należą do pochodnych kwasu 7-aminocefalosporynowego.

Lipofilowość jest jednym z najważniejszych parametrów molekularnych stosowanych w badaniach dotyczących ilościowej zależności struktura-aktywność (QSAR), ponieważ aktywność biologiczna cząsteczki jest powiązana z jej zdolnością do przenikania różnych hydrofobowych barier. Istnieje wiele możliwości jej wyznaczenia, a poszukiwanie nowych metod stanowi ciągle wyzwanie. Chromatograficzne oznaczanie lipofilowości jest obecnie jedną z głównych metod, która jest stosowana ze względu na jej proste wykonanie, niski koszt oznaczeń i niewielkie zanieczyszczenie środowiska, a także we względu na szeroki zakres lipofilowości, jaki może zostać oznaczony.

W prezentowanej pracy wyznaczono parametry retencji leków z grupy cefalosporyn metodą chromatografii cienkowarstwowej na fazach stacjonarnych o różnych właściwościach (RP-18, RP-8, RP-2, żel krzemionkowy modyfikowany grupami:  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CN}$  oraz  $-\text{DIOL}$ ) w fazach ruchomych o składzie: bufor (pH 1, 2, 7, 8) + organiczny modyfikator (metanol, aceton). Zawartość metanolu w fazie ruchomej wynosiła 20-70% we wszystkich fazach ruchomych, natomiast zawartość acetonu 20-70% dla mieszanin z buforami o pH 1, 2 i 8, oraz 20-55% dla pH 7. pH buforów zostało dobrane tak, aby w przybliżeniu odpowiadało pH występującemu na poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego (jama ustna, żołądek, dwunastnica). Planem badań objęto cefalosporyny będące przedstawicielami różnych generacji: cefaleksyna, cefazolina (I generacja), cefuroksym, cefaklor (II generacja), cefotaksym, ceftriakson, cefpodoksym (III generacja) oraz cefepim (IV generacja). Plamki substancji lokalizowano przy użyciu lampy UV,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ . Na podstawie otrzymanych współczynników opóźnienia  $R_F$  obliczono wartości  $R_M$  i metodą regresji liniowej wyznaczono  $R_{M0}$  dla wszystkich testowanych układów.

Parametry retencji analizowane były metodami chemometrycznymi (PCA, HCA, PARAFAC) w celu wyjaśnienia głównych trendów zmian. Analiza HCA wszystkich danych  $R_F$  złożonych w macierz o wierszach odpowiadających cefalosporynom wykazała odstawanie cefpodoksymu (związek najbardziej liofilowy), natomiast PCA danych  $R_F$  złożonych w macierz o wierszach odpowiadających układom chromatograficznym wykazuje podział na dwie wyraźne grupy; układy na  $-\text{DIOL}$  i  $-\text{NH}_2$  oraz pozostałe. Wektory obciążenia wykazują podobieństwo do dendrogramu. 85% wariacji jest wyjaśnionych przez dwie pierwsze główne składowe. Analiza danych złożonych w tensor czterowymiarowy (6 stężeń  $\times$  8 cefalosporyn  $\times$  12 kombinacji modyfikator-adsorbent) metodą PARAFAC pozwoliła na stwierdzenie, że wkład pH w retencję jest bardzo słaby, adsorbenty  $-\text{DIOL}$  i  $-\text{NH}_2$  odstają pod względem wartości drugiej składowej od pozostałych adsorbentów, a pierwsza składowa jest nieco skorelowana z polarnością (RP18 – wartość najmniejsza, RP2 i  $-\text{DIOL}$  – wartość największa).

## RING-CLOSING METATHESIS: *FLOW-CHEMISTRY* AS HIGH-THROUGHPUT METHOD FOR SYNTHESIS OF ARYLPYRROLE DERIVATIVES

**Marcin Drop,<sup>a</sup> Xavier Bantreil,<sup>b</sup> Katarzyna Grychowska,<sup>a</sup>  
Gilbert Umuhire Mahoro,<sup>b</sup> Evelina Colacino,<sup>b</sup> Maciej Pawłowski,<sup>a</sup> Jean Martinez,<sup>b</sup>  
Gilles Subra,<sup>b</sup> Pawel Zajdel,<sup>a</sup> Frédéric Lamaty<sup>b</sup>**

<sup>a</sup> Jagiellonian University Medical College, Faculty of Pharmacy, Department of Medicinal Chemistry, 9 Medyczna Street, 30-688 Krakow, Poland

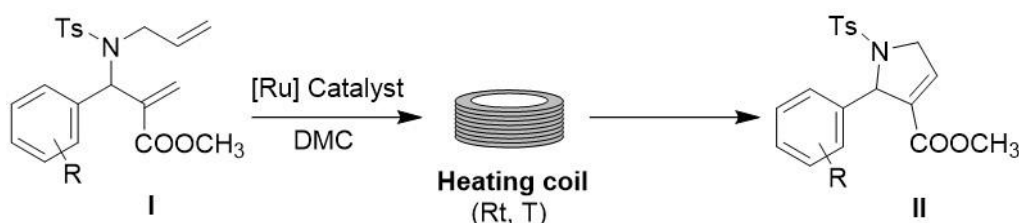
<sup>b</sup> Université de Montpellier, ENSCM, Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM) UMR 5247, CNRS, Université de Montpellier Campus Triolet Place Eugène Bataillon 34095 Montpellier cedex 5, France

marcin.drop@doctoral.uj.edu.pl

Ring-closing metathesis (RCM) has become an efficient tool widely used for the formation of carbon-carbon double bonds, allowing for the synthesis of medium-to-large size carbocycles and heterocycles from acyclic dienes. Our recent interest has focused on arylpyrrole derivatives, obtained using RCM, as important building blocks for the synthesis of various biologically active compounds.<sup>1</sup>

Continuous flow is more and more prevalent in organic chemistry, providing several advantages over the batch synthesis. As low quantities of reagents are in contact with each other in microfluidic systems, the technology allows to perfect control of reaction stoichiometry. In addition, versatile conditions, in terms of temperature (T), pressure and residence time (Rt), could be applied, to facilitate optimisation and scaling-up the chemical process.

In this study, we report a highly efficient continuous flow method allowing the RCM of diens **I** to obtain cyclized compound **II**. We demonstrated that dimethyl carbonate (DMC), an environmentally friendly solvent was an excellent solvent for the metathesis reaction in flow, which could be completed within 1 min at 120°C. In addition scaling-up the reaction using continuous flow, from 1 to 23 mmol, did not change the outcome of the ring-closing metathesis, and yielded the cyclized compound in 91% yield after 37 min.<sup>2</sup>



We acknowledge the financial support from the University of Montpellier, CNRS, National Science Center, Poland (grant no.2016/21/B/NZ7/01742), Institut Carnot Chimie Balard through ANR programme no. 11 CARN 0001-01, and the PHC Polonium programme (French Embassy in Poland/French Ministry of Foreign Affairs and International Development). M. D. thanks the Erasmus+ Programme for a fellowship.

### References:

1. K. Grychowska, G. Satała, T. Kos, A. Partyka, E. Colacino, S. Chaumont-Dubel, X. Bantreil, A. Wesolowska, M. Pawłowski, J. Martinez, P. Marin, G. Subra, A. J. Bojarski, F. Lamaty, P. Popik, and P. Zajdel, Novel 1H-Pyrrolo[3,2-c]quinoline Based 5-HT<sub>6</sub> Receptor antagonists with potential application for the treatment of cognitive disorders associated with Alzheimer's Disease. *ACS Chem Neurosci*. 2016 20; 7(7): 972-83
2. M. Drop, X. Bantreil, K. Grychowska, G. Umuhire Mahoro, E. Colacino, M. Pawłowski, J. Martinez, G. Subra, P. Zajdel and F. Lamaty, Continuous flow ring-closing metathesis, an environmentally-friendly access to 2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylates. *Green Chem*. 2017 19 (7), 1647-1652

## SYNTEZA I ZASTOSOWANIE POCHODNYCH SAFIRINIUM P I Q JAKO WZMACNIACZY JONIZACYJNYCH PEPTYDÓW

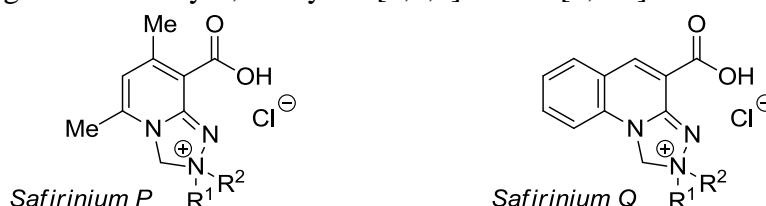
Marek Cebrat<sup>2</sup>, Zbigniew Szewczuk<sup>2</sup>, Magdalena Wierzbicka<sup>2</sup>, Jarosław Sączewski<sup>1</sup>,  
Joanna Fedorowicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z OML

<sup>2</sup>Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii

*jfedorowicz@gumed.edu.pl*

*Safirinium P* i *Q* to fluorescencyjne cząsteczki o budowie soli triazoliniowych, 2,2-dialkylowe pochodne odpowiednio chlorku 8-karboksy-5,7-dimetylo-2,3-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirydyn-2-owego i 4-karboksy-1,2-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]chinolin-2-owego.



Właściwości fluorescencyjne umożliwiają zastosowanie ich do barwienia przetrwalnikowych form bakteryjnych, fluorescencyjnego znakowania peptydów [1,2], aminokwasów, antybiotyków [3] oraz fluorescencyjnego obrazowania efektu aplikacji siloksanów na skórę [4]. Barwniki *Safirinium P* i *Q* w reakcji z *N*-hydroksyimidem kwasu bursztynowego wobec karbodiimidów mogą zostać przekształcone w aktywne estry NHS reaktywne wobec nukleofili, które reagując z aminami tworzą stabilne acylowe produkty. Przedmiotem niniejszej pracy była synteza aktywnych estrów *N*-hydroksysukcynimidowych *Safirinium P* i *Q* różniących się podstawnikami alkilowymi oraz wyznaczenie nimi testowych peptydów celem oceny użyteczności proponowanych znaczników jako wzmacniaczy jonizacyjnych. Uzyskane pochodne 2,2-dietylowe, 2,2-dioctylo- oraz 2,2-cyklopentylowe *Safirinium P* wykorzystane zostały do znakowania (w roztworze oraz na fazie stałej) syntetycznych peptydów zawierających wolne ugrupowanie lizyny, które następnie zostały poddane analizom ESI-MS oraz ESI-MS/MS. Podczas fragmentacji CID alkilowe czwartorzędowe sole amoniowe, takie jak 2,2-dietylo- oraz 2,2-dioctylo-*Safirinium P*, mogą ulegać eliminacji Hoffmana zmieniając masę jonów fragmentacyjnych, co powoduje trudności w interpretacji widm MS/MS. Cykliczne analogi *Safirinium P* nie ulegają eliminacji Hoffmana, ale podczas fragmentacji może dochodzić do homolitycznego rozpadu wiązań w układzie azoniaspiro powodując w efekcie zmniejszenie czytelności wyników analiz. Znaczniki o budowie *Safirinium* mogą jednak służyć jako donory elektronowe w dysocjacji elektrono-transferowej prowadząc do powstawania jonów fragmentacyjnych typu c i x przydatnych w sekwencjonowaniu peptydów oraz jako matryca w laserowej jonizacji typu MALDI.

Ester NHS 2,2-dietylo-*Safirinium P* wykorzystany do wyznaczenia hydrolizatu ubikwityny, którego produkty reakcji zostały następnie poddane analizom LC-MS, wykazuje nawet ośmiokrotny wzrost czułości detekcji w porównaniu do nieznakowanego lizatu peptydowego. Projekt współfinansowany ze środków Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego (KNOW) na lata 2014-2018 dla Wrocławskiego Centrum Biotechnologii

[1] J Sączewski, K Hinc, M Obuchowski, M Gdaniec. *Chem. Eur. J.* 2013, 19, 11531-11535.

[2] M Cebrat, M Wierzbicka, J Sączewski, Z Szewczuk, *J. Pept. Sci.* 2016, 22, S99-S100

[3] J Sączewski, J Fedorowicz, A Konopacka, K Waleron, D Lejnowski, materiały niepublikowane.

[4] K Pieńkowska, K Szymkowska, D Krenczkowska, materiały niepublikowane.

**WPLYW NOWYCH POCHODNYCH OLIWACYNY NA EKSPRESJĘ BIAŁKA P53****Tomasz Gębarowski<sup>1</sup>, Beata Tylińska<sup>2</sup>, Katarzyna Gębczak<sup>1</sup>, Kazimierz Gąsiorowski<sup>1</sup>**<sup>1</sup>*Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Katedra i Zakład Podstaw Nauk Medycznych*<sup>2</sup>*Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Katedra i Zakład Chemii Organicznej**tomasz.gebarowski@umed.wroc.pl*

Celem badań była ocena aktywności przeciwnowotworowej trzech nowych pochodnych oliwacyny w liniach komórek nowotworowych zawierających zmutowany p53 (mutp53) oraz w liniach zawierających niezmutowany, dziki p53 (wtp53).

W ponad 55% nowotworów ludzkich stwierdza się utratę zasadniczej funkcji białka p53 – czynnika transkrypcyjnego dla wielu białek, w tym dla białek hamujących proliferację komórek i uruchamiających proces apoptozy w komórkach uszkodzonych genotoksycznie i stransformowanych nowotworowo. Obiecującym kierunkiem badawczym ostatnich lat w onkologii doświadczalnej, są próby rekonstytucji struktury i funkcji białka p53, które roszą nadzieję na opracowanie nowych strategii terapeutycznych zwiększających skuteczność terapii nowotworów.

Rekonstytucja funkcji p53 jako czynnika transkrypcyjnego, powinna prowadzić do zahamowania cyklu generacyjnego komórek (indukcja transkrypcji p21<sup>WAF1/CIP1</sup>) i do nasilonej apoptozy komórek nowotworowych i do wzrostu wrażliwości komórek nowotworowych na terapię cytostatyczną. Liczne próby doświadczalne *in vitro* z niskocząsteczkowymi związkami chemicznymi, należącymi do różnych grup chemicznych, które mają wiązać się do mutp53 i powodować przywrócenie prawidłowej funkcji poprzez zmiany konformacji tego białka w kierunku konformacji zbliżonej do natywnej. Do związków chemicznych o udowodnionym działaniu przywracający funkcję p53 należy izomer oliwacyny - eliptycyna. W hodowlach komórek nowotworowych inkubowanych z 9-hydroksyeliptycyną wykazano znaczny wzrost transkrypcji p21<sup>WAF1/CIP1</sup> i Bax, silne zahamowanie proliferacji komórek i nasiloną apoptozę. Szczegółowe analizy molekularne pokazały, że oddziaływania z eliptycyną ograniczały się do białka p53 o nieprawidłowej konformacji, natomiast nie stwierdzono takich oddziaływań z natywnym białkiem, zarówno w komórkach prawidłowych, jak i w komórkach nowotworowych bez mutacji p53.

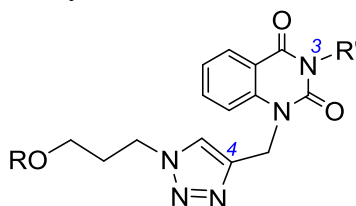
Spośród czternastu przebadanych pochodnych oliwacyny dwa okazały aktywność biologiczną związaną z modulowaniem struktury i funkcji białka p53. W komórkach linii CCRF/CEM (zawiera zmutowany gen TP53) i linii A549 (posiada niezmutowany, tzw. wild type TP53) pokazała znaczny wzrost ilości p53 w komórkach CCRF/CEM, największy (20×) po inkubacji ze zw. nr 7.

Porównanie aktywności badanych pochodnych oliwacyny w zakresie nasilania wybranych efektów przeciwnowotworowych indukowanych przez białko p53: ekspresji białka p21WAF1/CIP1, indukcji apoptozy i zahamowania funkcji transportowej białka Pgp w dwóch liniach nowotworowych: CCRF/CEM (zawiera mutp53) i A549 (zawiera wtp53) w metodzie analizy wielokryterialnej pokazały, że zw. nr 7 selektywnie reaktywuje funkcje białka mutp53, natomiast zw. nr 10 wzmacnia funkcje przeciwnowotworowe białka p53 zarówno w komórkach zawierających wtp53 jak i w komórkach posiadających mutp53. Wskazuje to, że zarówno zw. nr 7 jak i zw. nr 10 mają zdolności do rekonstytucji funkcji przeciwnowotworowych białka mutp53.

**1,2,3-TRIAZOŁOWE KONIUGATY CHINAZOLINO-2,4-DIONÓW****Iwona E. Głowacka, Katarzyna Gawron***Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Chemii Bioorganicznej**iwona.glowacka@umed.lodz.pl*

Acykliczne analogi nukleozydów należą na najważniejszej klasy związków o aktywności przeciwwirusowej i przeciwnowotworowej. W większości przypadków ich zastosowania kliniczne ograniczają występujące efekty oboczne. Dlatego też poszukiwania nowych, bardziej aktywnych analogów, nie ograniczają się do zmian w obrębie łańcucha alifatycznego, ale również wprowadza się dodatkowe fragmenty strukturalne o udokumentowanej aktywności biologicznej. Ponieważ fragment 1,2,3-triazolu został rozpoznany jako bioizoster funkcji amidowej często pojawia się on w związkach o udokumentowanej aktywności. Spośród różnych układów heterocyklicznych, które mogłyby pełnić role modyfikowanej nukleozasady zwróciliśmy uwagę na fragment chianzolino-2,4-dionu. Z danych literaturowych wynika bowiem, że podstawione chianzolino-2,4-diony z powodzeniem wprowadzono do związków biologicznie aktywnych otrzymując ich aktywniejsze hybrydy.<sup>3,4</sup>

Kontynuując poszukiwanie biologicznie aktywnych acyklicznych analogów nukleozydów zaprojektowaliśmy nową serię 1,2,3-triazolowych nukleozydów zawierających przy C4 fragment podstawionego chinazolino-2,4-dionu. Zbadane zostały właściwości przeciwwirusowe otrzymanych pochodnych.



Projekt finansowany w ramach grantu Narodowego Centrum nauki DEC-2015/17/B/ST5/00076.

1. Chrysina, E. D.; Bokor, E.; Alexacou, K. M.; Charavgi, M. D.; Oikonomakos, G. N.; Zographos' S. E.; Leonidas, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Somsá, L. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 773–740.
2. Angell, Y. L.; Burges, K.; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674–1689.
3. Khan, I.; Ibrar, A.; Ahmed, W.; Saeed, A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *90*, 124–169.
4. Matharu, D. S.; Flaherty, D. P.; Simpson, D. S.; Schroeder, C. E.; Chung, D.; Yan, D.; Noah, J. W.; Jonsson, C. B.; White, E. L.; Aubé, J.; Plemper, R. K.; Severson, W. E.; Golden, J. E. *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 10314–10328.

## NOVEL 5-HT<sub>6</sub>R LIGANDS IN A GROUP OF PYRROLOQUINOLINES - INFLUENCE OF TYPE OF CONDENSATION ON RECEPTOR AFFINITY

**Katarzyna Grychowska,<sup>1</sup> Rafał Kurczab,<sup>2</sup> Paweł Śliwa,<sup>3</sup> Grzegorz Satała,<sup>2</sup>  
Andrzej J. Bojarski,<sup>2</sup> Paweł Zajdel<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Department of Medicinal Chemistry, Jagiellonian University Medical College  
9, Medyczna Str. 30-688 Kraków, Poland

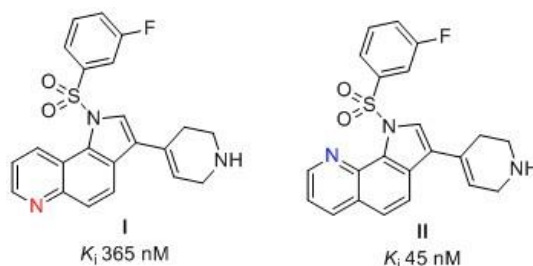
<sup>2</sup> Department of Medicinal Chemistry, Institute of Pharmacology, Polish Academy of  
Sciences 12, Smętna Str. 31-343 Kraków, Poland

<sup>3</sup> Faculty of Chemical Engineering and Technology, Cracow University of Technology,  
24, Warszawska Str., 31-155 Kraków, Poland

k.grychowska@gmail.com

Pyrroloquinolines have been widely explored as a structural core of biologically active compounds, including anticancer, antimalarial and CNS acting agents.<sup>1</sup> Their biological activity depends on the type of condensation and substitution pattern of the tricyclic aromatic ring system.

We have previously described the application of 1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline scaffold for the development of serotonin 5-HT<sub>6</sub>R antagonists with potential application in the treatment of cognitive decline associated with Alzheimer's disease.<sup>2,3</sup>



Herein we report the design, synthesis and biological evaluation of novel 5-HT<sub>6</sub>R ligands, based on 1*H*-pyrrolo[2,3-*f*]quinoline and 1*H*-pyrrolo[3,2-*h*]quinoline cores, modified with various arylsulfonyl fragments in position 1 and 4-(1,2,3,6)-tetrahydropyridine in position 3 of pyrroloquinoline.

Obtained derivatives displayed high-to-moderate affinity for the 5-HT<sub>6</sub>R in the radioligand binding studies ( $K_i = 45$ –711 nM). The receptor affinity of the evaluated compounds depended mainly on the position of quinoline nitrogen atom in the planar pyrroloquinoline skeleton. The study was supported by the grant from PBS3/B7/20/2015 from the Polish National Centre for Research and Development.

### References:

1. Yamashkin, S.A. et al. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, 37, 1439–1460.
2. Grychowska, K. et al. *ACS Chem. Neurosci.* **2016**, 7, 972–983.
3. Zajdel, P. et. al. WO/2015/012704.

## WPLYW TOPOLOGII PODSTAWNIKA AROMATYCZNEGO NA KIERUNEK DZIAŁANIA FARMAKOLOGICZNEGO 3-PODSTAWIONYCH POCHODNYCH 5-METYLOHYDANTOINY

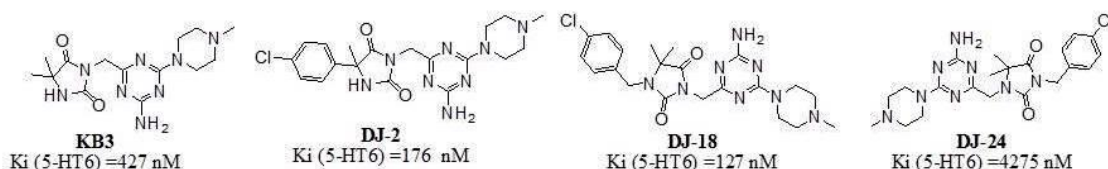
**Jadwiga Handzlik<sup>1</sup>, Karolina Witek<sup>1</sup>, Dorota Łażewska<sup>1</sup>, Rafał Kurczab<sup>2</sup>, Kinga Pólchlopek<sup>1</sup>, Angelika Nowakowska<sup>1</sup>, Grzegorz Satała<sup>2</sup>, Andrzej Sobilo<sup>1</sup>, Gniewomir Latacz<sup>1</sup>, Andrzej J. Bojarski<sup>2</sup> i Katarzyna Kieć-Kononowicz<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych

<sup>2</sup>Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, Zakład Chemii Leków

*j.handzlik@uj.edu.pl*

Hydantoina od lat jest popularnym fragmentem strukturalnym w poszukiwaniu nowych środków leczniczych, które przyniosły bogatą rodzinę połączeń wykazujących aktywność farmakologiczną skierowaną na różnorodne cele terapeutyczne, m.in. receptory GPCR, kanały jonowe czy białka transportujące związane z mechanizmami lekooporności bakteryjnej i nowotworowej. Przedmiotem naszych wcześniejszych badań była seria fenylopiperazynowych pochodnych hydantoiny zawierających w położeniu 5 jedną lub 2 grupy metylowe. Związki takie posiadały istotne i w przewodzie nieselektywne powinowactwo do receptorów  $\alpha_1$ -adrenrgicznych, serotoninowych 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>7</sub> oraz dopaminowych D<sub>2</sub>, zaś bardzo słabe do receptorów serotoninowych 5-HT<sub>6</sub> [1]. Ponadto niektóre spośród nich miały istotny wpływ na mechanizmy lekooporności bakteryjnej. Wzorując się na części hydantoinowej wcześniej opisaniej serii [1], zsyntetyzowano 4 hydantoinowe pochodne triazyny (Rys. 1), z których dwie (**DJ-2** i **DJ-18**) wykazały istotne powinowactwo do 5-HT<sub>6</sub>R ( $K_i < 200$  nM).



Rys. 1

Oba związki wybrano jako struktury wiodące do dalszych poszukiwań. Przedmiotem obecnych badań jest seria triazynowych pochodnych 5,5-dimetylohydantoiny (analogi **DJ-18**) oraz pochodnych 5-arylo-5-metylohydantoiny (analogi **DJ-2**) różniące się typem i topologią fragmentu aromatycznego. Związki otrzymano na drodze trój etapowych syntez, poddano badaniom radioreceptorowym na powinowactwo do receptorów 5-HT<sub>6</sub> oraz konkurencyjnych: 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>7</sub> i D<sub>2</sub>-dopaminowych a także przeprowadzono modelowanie cząsteczkowe w celu przeanalizowania ich oddziaływania z homologicznym modelem receptora 5-HT<sub>6</sub>. Wybrane struktury przebadano również pod kątem wpływu na mechanizmy lekooporności bakteryjnej. Uzyskane wyniki umożliwiły ocenę wpływu topologii fragmentu aromatycznego rozważanej grupy pochodnych hydantoiny na kierunek i siłę działania farmakologicznego.

Projekt finansowany przez NCN grant No UMO-2015/17/B/NZ7/02973.

[1] J. Handzlik, A.J. Bojarski, G. Satała, M. Kubacka, B. Sadek, A. Ashoor, A. Siwek, M. Więcek, K. Kucwaj, B. Filipek, K. Kieć-Kononowicz. Eur J Med Chem. 78 (2014) 324-339.



## POSZUKIWANIE SELEKTYWNE AKTYWNYCH ANTAGONISTÓW RECEPTORA GPR18 O WŁAŚCIWOŚCIACH LEKOPODOBNYCH

**Ewelina Honkisz<sup>a</sup>, Gniewomir Latacz<sup>a</sup>, Annamaria Lubelska<sup>a</sup>, Marek Grosicki<sup>a</sup>,  
Agnieszka Olejarz<sup>a</sup>, Christa Müller<sup>b</sup>, Katarzyna Kieć-Kononowicz<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Medycna 9, 30-688 Kraków, Polska, <sup>b</sup>PharmaCenter Bonn, Pharmaceutical Institute, Pharmaceutical Chemistry I, An der Immenburg 4, D-53121 Bonn, Niemcy

ewelina.honkisz@uj.edu.pl

Receptory metabotropowe sprzężone z białkiem G (GPCRs) to największa rodzina receptorów błonowych. Stanowią one obiecujący cel terapeutyczny w leczeniu nowotworów, gdyż odgrywają rolę w promocii transformacji nowotworowej. Dotychczasowe prace syntetyczne prowadzone w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych UJ CM doprowadziły do wyselekcjonowania następujących związków: CB5, (Z)-2-(3-(4-chlorobenzylloksy)benzylideno)-6,7-dihydro-2H-imidazo[2,1b][1,3]tiazyn-3(5H)-on [1] oraz CB27, (Z)-2-(3-((6-(4-chlorofenoksy)heksyl)oksy)benzylideno)-6,7-dihydro-2H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazyn-3(5H)-on, które w teście  $\beta$ -arrestynowym wykazały aktywność wobec GPR18 odpowiednio  $IC_{50} = 0,279 \mu M$  i  $IC_{50} = 0,65 \mu M$ . Z dotychczasowych badań wynika, że CB5 i CB27 w zakresie stężeń 1-10  $\mu M$  istotnie hamują aktywność metaboliczną komórek linii nowotworowych: melanomy (M10), neuroblastomy (IMR32, SH-SY5Y), chłoniaka skórno T-komórkowego (HuT102) oraz włóknakiomięsaka (HT-1080) [2]. Dodatkowo dla związku CB5 wykonano analizę *in vitro* ścieżek metabolicznych, która wykazała, po inkubacji z ludzkimi oraz szczurzymi mikrosomami wątrobowymi, obecność odpowiednio dwóch i trzech metabolitów, powstałych na skutek degradacji pierścienia tiazynowego, a następnie stopniowego utlenienia powstałego łańcucha alifatycznego. Dodatkowo, analiza potencjalnych interakcji lekowych wykazała, że CB5 jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 z wartością  $IC_{50} = 3,57 \mu M$  [3].

Celem niniejszej pracy było uzupełnienie wyników parametrów ADME-Tox dla CB5, ich kompletne określenie dla CB27 oraz zbadanie wpływu tych związków na proces apoptozy w linii komórkowej HT-1080. W badaniu przenikalności związków przez błony biologiczne metodą PAMPA wykazano, że CB5 charakteryzuje się wysoką przepuszczalnością ( $Pe (10^{-6} \text{ cm/s}) = 2,03 \pm 0,265$ ), w przeciwieństwie do CB27 ( $Pe (10^{-6} \text{ cm/s}) = 1,47 \pm 0,18$ ). W trakcie określenia ścieżek metabolicznych CB27 ludzkimi mikrosomami stwierdzono obecność dwóch metabolitów powstałych na skutek degradacji pierścienia tiazynowego i utlenienia łańcucha alifatycznego oraz na skutek rozerwania wiązania eterowego i również utlenienia łańcucha alifatycznego. Ponadto związek CB-27 nie wykazał wpływu na aktywność CYP3A4. Wstępną ocenę bezpieczeństwa badanych związków przeprowadzono przy użyciu zmodyfikowanego testu Ames'a opartego na wysokowydajnym formacie 384-dołkowym. Żaden z badanych związków nie wykazywał aktywności mutagennej (Binomial B-value < 0,99). W celu określenia wpływu badanych związków na proces apoptozy w komórkach linii HT-1080 wykonano analizę cytometryczną komórek barwionych jodkiem propidyny (PI) i aneksyną V znakowaną izotiocyjanianem fluoresceiny (aneksyna V-FITC). Wyniki tego doświadczenia wskazują na brak proapoptotycznej aktywności CB5 i CB27 w badanym zakresie stężeń od 10 nM do 10  $\mu M$ .

Badania finansowane z grantu NCN 2013/11/B/NZ7/04865 oraz K/ZDS/007121

1. Rempel, V., et al., *Bicyclic imidazole-4-one derivatives: a new class of antagonists for the orphan G protein-coupled receptors GPR18 and GPR55*. *Medchemcomm*, 2014. 5(5): p. 632-649.
2. Honkisz, E., et al., *In vitro evaluation of metabolic activity of GPR18 ligands*, VIII *Konwersatorium Chemii Medycznej*. 2016: Lublin.
3. Latacz, G., et al., *In vitro evaluation of metabolic stability of bicyclic imidazole-4-one derivative - the potent and selective antagonist for the orphan G protein-coupled receptor GPR18*, VII *Konwersatorium Chemii Medycznej & VIII Symposium PTBI*. 2015: Lublin.

## SYNTEZA ORAZ BADANIA STABILNOŚCI METABOLITÓW AMOKSYCYLINY-AMOKSYCYLINOPIPERAZYNO-2,5-DIONU ORAZ KWASU AMOKSYCYLINOWEGO

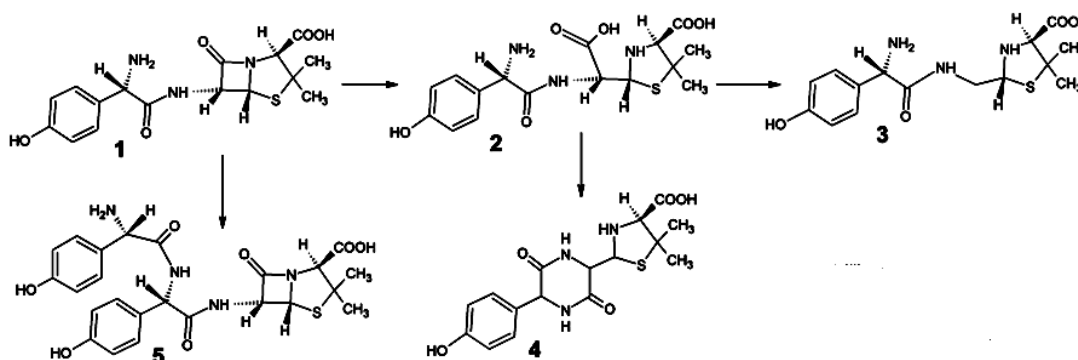
Magdalena Ozimek<sup>2</sup>, Dominik Marciniak<sup>1</sup>, Jakub Okoniewski<sup>2</sup>, Witold Ignasiak<sup>2</sup>, Janusz Pluta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, ul. Borowska 211A, Wrocław.

<sup>2</sup>P.F.O. Vetos-Farma sp. z o. o., ul. Dzierżoniowska 21, Bielawa.

witold.ignasiak@vetos-farma.com.pl

*Amoksycylina* **1** jest półsyntetycznym antybiotykiem  $\beta$ -laktamowym często stosowanym w leczeniu infekcji bakteryjnych ludzi i zwierząt. W organizmach zwierzęcych jest ona metabolizowana do kilku głównych produktów (Rys.1):



Rys.1. Główne szlaki metabolizmu amoksyliny

Spożywanie mięsa zwierząt, które zawiera metabolity *amoksyliny* (nieujęte podczas wyznaczania okresu karencji) może wywoływać odczyny alergiczne[2] lub prowadzić do indukcji oporności bakteryjnej. Celem pracy była synteza oraz ocena stabilności (badania przyspieszonego starzenia oraz badania długoterminowe) dwóch metabolitów *amoksyliny*: *kwasy amoksylinowego* **2** i *amoksylinopiperazyno-2,5-dionu* **4**. Badania stabilności substancji prowadzono przez okres 8 miesięcy z wykorzystaniem metody HPLC. Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej, wykorzystując parametryczną analizę wariancji ANOVA. Wyznaczono okresy przydatności oraz energie aktywacji rozkładu dla obu substancji. Otrzymane metabolity są stabilnymi substancjami w temperaturze 25<sup>0</sup>C, wzrost temperatury przechowywania do 40<sup>0</sup>C przyspiesza rozkład *kwasy amoksylinowego* **2**. Minimalny okres przydatności dla związku **4** wynosi 21,4 roku. Duża stabilność otrzymanych związku może indukować ich akumulację w środowisku.

Literatura:

[1] Nagele E., Moritz R. ; J. Am. Soc. Mass. Spectr., 2005, 16, 1670-1676.[2] Mirakian R., Leech S.C., Krishna M.T., Richter A.G., Huber P.A.J., Farooque S. et al.; Clin. Exp. Allergy., 2015, 45, 300-327.

## BADANIE ODDZIAŁYWAŃ W UKŁADZIE LIGAND-BIAŁKO W OPARCIU O NOWĄ STRUKTURĘ KRYSTALOGRAFICZNĄ TRANSPORTERA SEROTONINY

**Małgorzata Jarończyk, Zdzisław Chilmonczyk, Aleksander P. Mazurek**

*Narodowy Instytut Leków, ul. Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa*

*m.jaronczyk@nil.gov.pl*

Transporter serotoniny (SERT) jest celem wielu leków przeciwdepresyjnych [1] w tym także inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI). Dostępne leki z grupy SSRI mają wiele skutków ubocznych, takich jak lęki, impotencja, zwiększenie masy ciała, dysfunkcje seksualne i zaburzenia snu, a także opóźniony początek działania [2]. Dlatego poszukiwania związków terapeutycznych o bardziej skutecznym i bezpieczniejszym profilu działania są konieczne.

SERT posiada dwa miejsca wiążące: ortosteryczne miejsce - cel dla obecnych inhibitorów i miejsce allosteryczne - cel dla modulatorów allosterycznych, które mogą wpływać na wiązanie się liganda z aktywnym miejscem ortosterycznym.

W 2016 roku krystalograficzna struktura samego SERT została rozwiązana [3]. Eric Gouaux, Jonathan A. Coleman i Evan M. Green z Oregon Health and Science University opublikowali struktury ludzkiego SERT związanego z lekami przeciwdepresyjnymi: (S)-citalopramem (Lexapro) lub paroksetyną (Paxil).

Celem naszych badań było przeprowadzenie badań wiązania ligandów-pochodnych arylopipezynowych z SERT przy pomocy metod modelowania molekularnego (dokowania i dynamiki molekularnej) i analiza ich oddziaływań z białkiem. Do struktury krystalograficznej SERT dokowano ligandy przy pomocy oprogramowania ICM/Molsoft. W toku badań ustalono, że pochodne arylopipezynowe wiązały się w kieszeni wiążącej zawierającej aminokwasy miejsca ortosterycznego i allosterycznego białka transportującego. Dalsze badania będą związane z badaniem dynamiki układu ligand-białko i analizy zmian konformacyjnych białka.

W konsekwencji badania te mogą przyczynić się do zaprojektowania nowych leków przeciwdepresyjnych, które poprzez oddziaływanie z obydwoma miejscami wiążącymi w SERT mogą wpływać na modulację jego działania.

1. Schloss, P., Williams, D.C., 1998. The serotonin transporter: a primary target for antidepressant drugs. *J. Psychopharmacol. (Oxf.)* 12 (2), 115–121.
2. Ferguson, J.M., 2001. SSRI antidepressant medications: adverse effects and tolerability. *Primary care companion J. Clin. psychiatry* 3 (1), 22.
3. Coleman, J. A., Green, E. M., & Gouaux, E. 2016. X-ray structures and mechanism of the human serotonin transporter. *Nature*, 532(7599), 334–339.

## OCENA DZIAŁANIA PRZECIWLĘKOWEGO ARYLOWYCH POCHODNYCH 1,3,5-TRIAZyny O POTWIERDZONYM POWINOWACTWIE DO RECEPTORÓW SEROTONINOWYCH 5-HT<sub>6</sub>

**Magdalena Jastrzebska-Wiesek<sup>1</sup>, Anna Partyka<sup>1</sup>, Jadwiga Handzlik<sup>2</sup>, Małgorzata Więcek<sup>2</sup>, Katarzyna Kamińska<sup>2</sup>, Dorota Łażewska<sup>2</sup>, Katarzyna Kieć-Kononowicz<sup>2</sup>, Anna Wesolowska<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Farmacji Klinicznej

<sup>2</sup>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych

*m.jastrzebska-wiesek@uj.edu.pl*

Receptory 5-HT<sub>6</sub> należą do rodziny receptorów metabotropowych, sprzężonych z układem cyklazy adenylationowej poprzez białko G<sub>s</sub>. Receptory 5-HT<sub>6</sub> prawie wyłącznie rozmieszczone są w ośrodkowym układzie nerwowym człowieka i gryzoni. Wysokie ich zagęszczenie występuje w takich strukturach mózgu jak: prążkowie, jądro półleżące przegrody, opuszki węchowe, hipokamp, ciało migdałowe czy kora mózgowa. Wykazano również, że niektóre leki przeciwpsychotyczne (m. in. klozapina, olanzapina, arypiprazol) czy przeciwdepresyjne (mianseryna, nortryptylina) są antagonistami tych receptorów. Ponadto liczne doniesienia literaturowe pokazują skuteczność terapeutyczną ligandów receptora 5-HT<sub>6</sub> w leczeniu zaburzeń afektywnych, lękowych, a także procesów uczenia się i pamięci oraz w terapii otyłości. W świetle najnowszych badań receptory 5-HT<sub>6</sub> zaangażowane są również w procesy związane z rytmem snu i czuwania oraz rozwojem uzależnień.

W Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych UJ CM została zsyntezowana seria 4-arylowych pochodnych 6-(4-metylo-piperazylo)-1,3,5-triazyno-2-aminy, które w badaniach radioreceptorowych *in vitro* wykazały selektywne i wysokie powinowactwo do receptora 5-HT<sub>6</sub> [1]. W niniejszej pracy oceniono działanie przeciwłękowe nowych, selektywnych ligandów receptora 5-HT<sub>6</sub> z grupy pochodnych 1,3,5-triazyny w teście konfliktu wg Vogla u szczurów. Przebadano trzy związki (TR-37, KB-61 i MST-4), które wykazywały wysokie powinowactwo do receptorów 5-HT<sub>6</sub> (K<sub>i</sub>=11-30 nM) oraz różnice w typie podstawnika w położeniu 4 układu triazyny. Związki podawano szczurom dootrzewnowo 60 min przed testem. W teście konfliktu wg Vogla aktywność przeciwłękową wykazał jedynie związek MST-4, zawierający linker alkoksylowy łączący triazynę z ugrupowaniem aromatycznym. Związek ten w dawce 0,3 mg/kg, istotnie zwiększał (o ok. 70%) liczbę akceptowanych szoków w porównaniu z grupą kontrolną.

Otrzymane pozytywne wyniki aktywności farmakologicznej w tej grupie związków zachęcają do przeprowadzenia dalszych, szczegółowych badań mających na celu wyjaśnienie i ustalenie mechanizmu działania arylowych pochodnych 1,3,5-triazyny.

Finansowanie badań: grant NCN Nr UMO-2015/17/B/NZ7/02973

[1] Łażewska D, Kurczab R, Więcek M, Kamińska K, Satała G, Jastrzebska-Więsek M, Partyka A, Bojarski AJ, Wesolowska A, Kieć-Kononowicz K, Handzlik J. *Eur. J. Med. Chem.* 135 (2017) 117-124.

## ZASTOSOWANIE MEZOPOROWATEJ KRZEMIONKI SBA-15 W PROCESIE ADSORPCJI I UWALNIANIA CYNARYZyny

Małgorzata Geszke-Moritz<sup>1</sup>, Michał Moritz<sup>2</sup>, Izabela Szpara<sup>1</sup>, Anna Jelińska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

<sup>2</sup> Politechnika Poznańska, Wydział Technologii Chemicznej, Instytut Chemii i Elektrochemii Technicznej, Zakład Chemii Ogólnej i Analitycznej, ul. Berdychowo 4, 60-965 Poznań

ajelinsk@ump.edu.pl

Zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną przez IUPAC materiałami mezoporowatymi określa się substancje, których średnica porów mieści się w przedziale od 2 do 50 nm [1]. Spośród wszystkich mezoporowatych substancji najlepiej poznanymi i opisanymi materiałami są krzemionki, które charakteryzują się znaczną powierzchnią właściwą i znaczną objętością porów. Krzemionkowe sita molekularne są stosowane w wielu dziedzinach nauki m.in. jako elementy czujników elektrochemicznych, adsorbenty czy wypełnienia kolumn chromatograficznych. Niezwykle interesujące wydaje się ich zastosowanie jako nośniki w systemach uwalniania substancji leczniczych [2].

Celem pracy była ocena możliwości wykorzystania mezoporowatej krzemionki SBA-15 jako nośnika dla cynaryzyny. Cynaryzyna należy do drugiej klasy systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej. Substancja ta charakteryzuje się słabą rozpuszczalnością w płynach ustrojowych oraz dobrą przenikalnością przez błony biologiczne. Słaba rozpuszczalność cynaryzyny w roztworach wodnych jest czynnikiem ograniczającym jej absorpcję. Zastosowanie mezoporowatej krzemionki jako nośnika dla cynaryzyny zwiększyło jej dostępność farmaceutyczną poprzez polepszenie kinetyki jej rozpuszczania.

Mezoporowata krzemionka SBA-15 otrzymana została zgodnie z metodyką opracowaną przez Zhao i współpr. [3]. Adsorpcję cynaryzyny prowadzono w środowisku acetonitrylu, zaś proces uwalniania prowadzono w buforze octanowym o pH 4,5 oraz 1M roztworze kwasu cytrynowego. Ponadto, zbadano właściwości powierzchniowe, strukturę, morfologię oraz stopień uporządkowania mezoporowatego nośnika.

Wyniki analizy powierzchniowej krzemionki SBA-15 wykazały znaczną powierzchnię właściwą, objętość oraz średnicę porów. Badania mikroskopowe wykazały heksagonalne ułożenie mezoporowatych kanałów krzemionki oraz morfologię jej cząstek podobną do łańcuszka. Ilość zaadsorbowanej cynaryzyny w stanie równowagi wynosiła 51,14 mg/g, co stanowi ok. 5% zawartości substancji leczniczej w przygotowanej formulacji. Przeprowadzone badania uwalniania wskazują na dobrą kinetykę rozpuszczania substancji leczniczej w obu stosowanych płynach akceptorowych. W przypadku buforu octanowego po 5 min. uwolniło się około 86% zaadsorbowanej substancji leczniczej, zaś po 4 h ilość ta wzrosła do 96% i osiągnęła 100% po około 24 h. Natomiast, dostępność farmaceutyczna cynaryzyny w środowisku 1M roztworu kwasu cytrynowego wynosiła około 80% po 5 min. i osiągnęła wartość 90% po około 24 h.

### Literatura:

[1] K.S.W. Sing, D.H. Everett, R.A.W. Haul, L. Moscou, R.A. Pierotti, J. Rouquerol, T. Siemieniowska, Pure Appl. Chem., 1985, 57, 603.

[2] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, Mater. Sci. Eng. C, 2015, 114-151.

[3] D. Zhao, Q. Huo, J. Feng, B. F. Chmelka, G.D.J. Stucky, J. Am. Chem. Soc. 1998, 120 6024-6036.

## NOWE KIERUNKI W REACKJI PETASIS BORONO-MANNICHA

**Izabela Ješkowiak, Stanisław Ryng**

*Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki  
Medycznej, Katedra i Zakład Chemii Organicznej*

*izabela.jeskowiak@student.umed.wroc.pl*

Reakcja Petasis borono-Mannicha (ang. Petasis borono-Mannich – PBM) prowadzi do otrzymania aminokwasów, związków heterocyklicznych oraz alkiloaminofenoli<sup>1</sup> w jednoetapowej reakcji kwasu organoboronowego, aminy i pochodnej karbonylowej.<sup>2</sup>

Hosseinzadeh i współ. przeprowadzili efektywną zieloną syntezę PBM drugorzędowych i czwartorzędowych aminofenoli w urządzeniu ball-milling.<sup>3</sup> Diagne i współ. odkryli zastosowanie chitozanu jako katalizatora wielokrotnego użytku.<sup>4</sup> Huang wraz z zespołem opracowali dotychczas nieopisaną katalityczną metodę wprowadzenia grupy aldehydowej w reakcji z aryłowymi i alkilowymi kwasami boronowymi w łagodnych warunkach wolnych od metali.<sup>5</sup>

Zespół Morozov'ej wykonał nową syntezę cyklicznych pochodnych aminokwasowych w reakcji PBM kwasu glioksalowego, kwasu alkiloboronowego z (S)- $\alpha$ -metylobenzyloaminą.<sup>2</sup> W reakcji Petasis Rydzewska i współ. wykorzystali jako substrat  $\alpha$ -(N-benzyloamino)borononenzylfosfonian. Optymalizacja warunków wskazuje na zmienność przebiegu reakcji w zależności od użytej aminy.<sup>6</sup> Zespół Kumar'a donosi o pierwszej wydajnej reakcji PBM katalizowanej przez hetero cząsteczkowy koordynacyjny klaster Zn/Ln.<sup>1</sup> Natomiast Zhang i współ. zastosowali TFA jako katalizator reakcji PBM,<sup>7</sup> a zespół Rosholm użył glicerolu wcześniej nie stosowanego w reakcji PBM.<sup>8</sup>

Reakcja Petasis jest warta szczególnej uwagi, ze względu na możliwość syntezy nowych związków o potencjalnej aktywności biologicznej.

**Bibliografia:**

- [1] Kumar P., Griffiths K., Lympelopoulou S., Kostakis G.E., RSC Adv., 2016, 6, 79180-79184.
- [2] Morozova V.A., Beletskaya I.P., Tetrahedron: Asymmetry, 2017, 28, 349-354.
- [3] Hosseinzadeh R., Lasemi Z., Oloub M., Pooryousef M., J. Iran. Chem. Soc., 2017, 14, 347-355.
- [4] Diagne A.B., Li S., Perkowski G.A., Mrksich M., Thomson R.J., ASC Comb. Sci., 2015, 17, 658-662.
- [5] Huang H., Yu C., Li X., Zhang Y., Zhang Y., Chen X., Mariano P.S., Xie H., Wan W., Angew. Chem. Int. Ed., 2017, 56, 8201-8205.
- [6] Rydzewska A., Olender A., Mucha A., Kafarski P., Arkivoc, 2017, 107-117.
- [7] Zhang J., Yun F., Xie R., Cheng C., Chen G., Li J., Tang P., Yuan Q., Tetrahedron Letters, 2016, 57, 3916-3919.
- [8] Rosholm T., Gois P.M.P., Franzen R., Candeias N.R., ChemistryOpen, 2015, 4, 39-46.

**PERSPEKTYWA NOWEJ FORMULACJI W TERAPII KOMBINOWANEJ  
NADCIŚNIENIA. WPŁYW HYDROCHLOROTIAZYDU NA TRWAŁOŚĆ I  
MECHANIZM ROZKŁADU PERYNDOPRYLU**

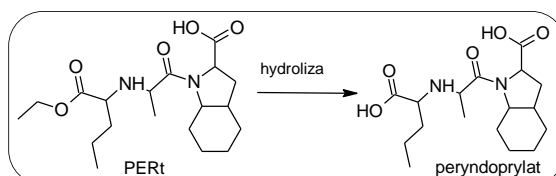
**Anna Juszcak<sup>1\*</sup>, Wojciech Szczolko<sup>2</sup>, Beata J. Stanisł<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska*

<sup>2</sup> *Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska*

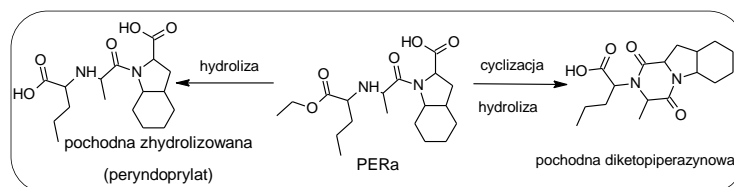
*annawzgarda@ump.edu.pl*

Peryndopryl, należy do grupy inhibitorów enzymów konwertujących angiotensynę (I-ACE), jest jednym z najczęściej stosowanych leków hipotensyjnych. W terapii nadciśnienia preferowane jest leczenie skojarzone, gdzie I-ACE często łączy się z tiazydami np. z hydrochlorotiazydem (HTH). W lecznictwie, nie ma preparatu farmaceutycznego zawierającego jednocześnie peryndopryl i hydrochlorotiazyd, a w literaturze brak jest badań dotyczących wpływu HTH na proces degradacji peryndoprylu. Celem badania była ocena stabilności i ustalenie mechanizmów rozkładu dwóch soli peryndoprylu - tert-butyloaminy (PERT) oraz argininy (PERa) w mieszaninie z HTH, w różnej wilgotności względnej powietrza (76,4%, 66,5%, 50,9%) i stałej temperaturze (333 K). Badania zostały przeprowadzone przy użyciu metody RP-HPLC, która została poddana rewalidacji. Zostały obliczone stałe szybkości rozkładu dla PERa, PERT oraz mieszanin modelowych tych substancji leczniczych z HTH. Produkty rozkładu badanych soli peryndoprylu zostały poddane analizie za pomocą metody ESI LC/MS. Zaproponowano następujący mechanizm rozkładu dla każdej z soli peryndoprylu.



**Schemat 1. PERT i jego główny produkt rozpadu w mieszaninie modelowej z HTH (RH= 76,4%, 333K)**

Degradacja PERT w obecności HTH odbywa się zgodnie z mechanizmem kinetycznym reakcji autokatalitycznej, a proces rozkładu prowadzi do reakcji hydrolizy (Schemat 1).



**Schemat 2. PERa i jego główne produkty rozpadu w mieszaninie modelowej z HTH (RH= 76,4%, 333K)**

HTH w modelowej mieszaninie z PERa generuje kinetyczny model reakcji rozkładu pierwszego rzędu, gdzie powstają dwa główne produkty rozkładu: produkt reakcji hydrolizy oraz cyklizacji (Schemat 2).

Wniosek końcowy badań: formułacja obu leków w jednym preparacie leczniczym jest możliwa, gdyż nie zaobserwowano negatywnego wpływu HTH na trwałość PERa i PERT.

Badanie było finansowane z grantu dla Młodych Naukowców UMP nr 502-14-03305411-41169

## LEAD OPTIMIZATION OF A NOVEL NEGATIVE ALLOSTERIC MODULATORS OF mGlu7 RECEPTOR

**Katarzyna Kaczorowska<sup>†</sup>, Anna Stankiewicz<sup>†</sup>, Maria Paluchowska<sup>†</sup>, Aneta Koziol<sup>†</sup>,  
Piotr Brański<sup>‡</sup>, Grzegorz Burnat<sup>‡</sup>, Andrzej J. Bojarski<sup>†</sup>, Andrzej Pilc<sup>‡</sup>**

*Department of Medicinal Chemistry<sup>†</sup>, Department of Neurobiology<sup>‡</sup>  
Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences, 12 Smętna Street, 31-343 Kraków*

*k.kaczor@if-pan.krakow.pl*

The metabotropic glutamate receptors (mGluRs) represent the largest family of membrane receptors and have been important targets for drug development. Group III is the largest group of mGluRs and plays significant neuromodulatory roles throughout the brain [1]. The metabotropic glutamate receptor 7 (mGluR7) is localized presynaptically at the active zone and is a member of group III family that binds to protein G and inhibits the adenylate cyclase [2]. High mGluR7 expression is observed in several brain regions involved in reward, cognition and emotion, such as cortex, hippocampus and other forebrain regions [1-5]. The wide distribution in the central nervous system (CNS) suggest that mGluR7 is an important target for therapeutic intervention in a number of neurological and psychiatric disorders including anxiety, post-traumatic stress disorder, depression, autism, drug abuse, and schizophrenia [1-5]. The first nanomolar selective brain penetrant ligand ADX71743 (NAM mGluR7) discovered by Kalinichev et al., in 2013 seems to be crucial for understanding mGluR7 function [1,6].

Our drug development effort, resulted in production of number of active molecules, which showed variable selectivities for mGluR7 as well as mGluR4 and mGluR8. The present in-vitro and in-vivo results have shown that our novel derivatives are becoming promising mGluR7 negative allosteric modulators and may have potential as analgesic agents or antipsychotics.

### References:

1. E. Palazzo et al., *Current Neuropharmacology*, 14 (2016), 504-513.
2. G. Suzuki et al., *J.Pharmacol. Exp. Ther.*, 323 (2007), 147-156.
3. Xia Li et al., *Neuropharmacology*, 54 (2008), 542-551.
4. A.V. Golubeva et al., *Current Drug Targets*, 16 (2015), 1-80.
5. Maskymetz et al., *Molecular Brain*, 10 (2017), 1-19.
6. M. Kalinichev et al., *J.Pharmacol. Exp. Ther.*, 344 (2013), 624-636.



## EFEKTYWNY PROTOKÓŁ SYNTEZY AZYDKÓW ORGANICZNYCH: PIERWSZY KROK DO CLICK CHEMISTRY

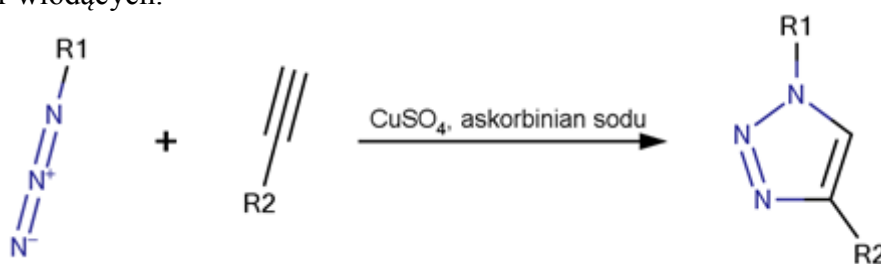
Patryk Kasza, Przemysław Szafranski, Marek Cegła

*Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład  
Chemii Organicznej*

*patryk.kasza@doctoral.uj.edu.pl*

Związki chemiczne zawierające w swej strukturze fragment azydkowy zdolne są do ulegania reakcji Staudingera, przegrupowaniom Curtiusa, Schmidta, reakcjom cykloaddycji. Azydki poprzez swoją syntetyczną wszechstronność, stanowią bardzo ważne narzędzie w tworzeniu nowych związków chemicznych.<sup>1</sup>

Jednakże spośród możliwości syntetycznych organicznych azydków największą rolę odgrywa cykloaddycja azydków i alkinów katalizowana Cu(I) (CuAAC), najbardziej rozpowszechniona reakcja w koncepcji *Click Chemistry*.<sup>2</sup> Reakcja ta poprzez stereospecyficzność, proste warunki reakcji, wysokie wydajności, znalazła zastosowanie w syntezie związków biologicznie aktywnych, znakowaniu cząsteczek lub w poszukiwaniu nowych struktur wiodących.<sup>3,4</sup>



**Schemat 1.** Ogólny schemat badanej reakcji katalizowanej miedzią cykloaddycji azydków do alkinów. R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub>- stanowi podstawnik alkilowy lub aromatyczny.

W trakcie prezentacji zostaną zaprezentowane wyniki poszukiwania efektywnej procedury otrzymywania azydków, jako gotowych do użycia substratów w reakcji z kanonu *Click Chemistry*- CuAAC.

### Literatura:

1. Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240.
2. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
3. Szafranski, P. W.; Kasza, P.; Kępczyński, M.; Cegła, M. T. *Heterocycl. Commun.* **2015**, *21*, 263–267.
4. Szafranski, P. W.; Dyduch, K.; Kosciółek, T.; Wrobel, T. P.; Gomez-Canas, M.; Gomez-Ruiz, M.; Fernandez-Ruiz, J.; Młynarski, J. *Lett. Drug Des. Discov.* **2013**, *10*, 169–172.

## PORFIRAZYNY JAKO KATALIZATORY REAKCJI UTLENIANIA SUBSTANCJI CZYNNYCH - SYNTEZA I CHARAKTERYSTYKA FIZYKO-CHEMICZNA

**Tomasz Koczorowski, Tomasz Sokolnicki, Tomasz Gośliński**

*Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

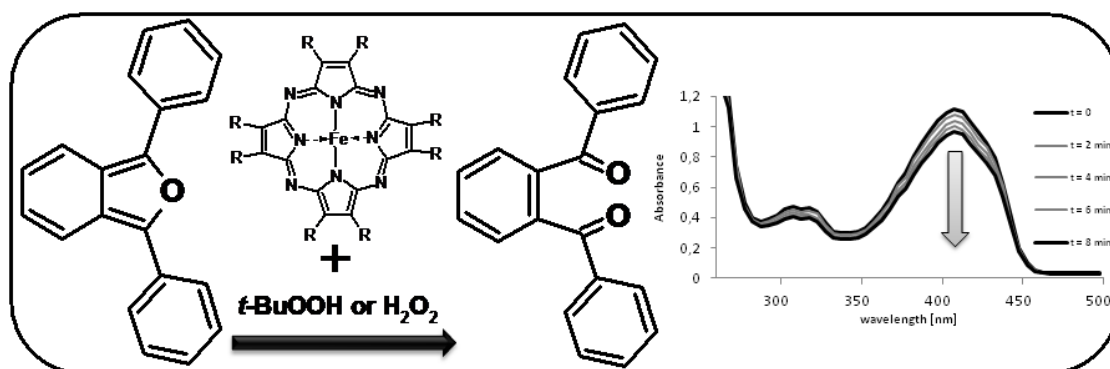
*tkoczorowski@ump.edu.pl*

### WPROWADZENIE

Porfirazyny należą do grupy aromatycznych związków makrocyklicznych, zbudowanych z czterech pierścieni pirolowych połączonych atomami azotu. W zależności od użytych w trakcie syntezy reagentów, mogą posiadać w cząsteczce rozbudowane ugrupowania peryferyjne, wpływające na ich właściwości fizyko-chemiczne [1]. Porfirazyny mogą również koordynować w centrum pierścienia makrocyklicznego kationy metali przejściowych np. żelaza(II/III). Z tego względu możliwe jest ich wykorzystanie, jako potencjalnych katalizatorów np. w reakcjach utleniania związków organicznych [2], zdolnych do naśladowania funkcji cytochromów P450.

### METODOLOGIA

Otrzymano i scharakteryzowano 7 nowych porfirazyn żelaza(II), z rozbudowanymi ugrupowaniami peryferyjnymi, których zdolności katalityczne zostały ocenione w reakcji utleniania 1,3-difenyloizobenzofuranu (DPBF), z wykorzystaniem dwóch źródeł atomu tlenu (Rys. 1). Reakcje były prowadzone w środowisku DMF, bez dostępu światła, w celu ograniczenia wpływu efektu fotodynamicznego na utlenianie substratu. Do oceny tworzenia się 1,2-dibenzoilobenzenu, jako produktu utleniania DPBF wykorzystano spektrofotometrię UV-Vis, przy użyciu której obserwowano spadek absorpcji substratu przy ok. 400 nm.



Rys 1. Reakcja utleniania DPBF, z wykorzystaniem porfirazyny żelaza(II), jako katalizatora.

### WYNIKI

Wszystkie badane porfirazyny żelaza(II) wykazały aktywność katalityczną w reakcji utleniania DPBF, ze zróżnicowaną wydajnością, uzależnioną od budowy ugrupowań peryferyjnych związku makrocyklicznego.

Projekt badawczy został sfinansowany z grantu dla Młodych Naukowców Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu nr 502-14-03313427-50623.

[1] Koczorowski T., Szczolko W., Burda K., Nowak M., Dawidowska M., Teubert A., Sobotta L., Gdaniec M., Korecki J., Mielcarek J., Tykarska E., Goslinski T., *Dyes Pigm.*, **2015**, 112, 138

[2] Parravicini M., Vaghi L., Cravotto G., Masciocchi N., Maspero A., Palmisano G., Penoni A., *Arkivoc*, **2014**, 6, 72

**NOWE INHIBITORY REDUKTAZY KARBONYLOWEJ W GRUPIE  
POCHODNYCH KWASU CYNAMONOWEGO W DZIAŁANIU SKOJARZONYM Z  
ANTYBIOTYKAMI ANTRACYKLINOWYMI**

**P. Koczurkiewicz<sup>1</sup>, K. Piska<sup>1</sup>, A. Gunia- Krzyżak<sup>2</sup>, K. Szewczyk<sup>1</sup>, K. Kłaś<sup>1</sup>, A. Bucki<sup>3</sup>, M. Wyszowska-Kolatko<sup>1</sup>, K. Wójcik-Pszczola<sup>1</sup>, E. Pękała<sup>1</sup>**

*Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Wydział Farmaceutyczny, <sup>1</sup>Zakład Biochemii Farmaceutycznej, <sup>2</sup>Zakład Chemii Bioorganicznej, <sup>3</sup> Katedra Chemii Farmaceutycznej, Zakład Chemii Leków*

*paulina.koczurkiewicz@uj.edu.pl*

Antybiotyki antracyklinowe (doksorubicyna, daunorubicyna) od lat stosowane są w leczeniu wielu typów nowotworów. Niestety chemioterapia z zastosowaniem antracyklin jest obciążona licznymi efektami ubocznymi. Do najpoważniejszych należą: kardiotoksyczność oraz oporność komórek nowotworowych na terapię. Dowiedziono, że za te efekty odpowiedzialne są metabolity antracyklin pojawiające się jako produkt biotransformacji leku w czasie terapii. Najważniejszymi enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm antracyklin są reduktaza karbonylowa (CBR1) oraz aldo-ketoreduktaza (AKR1C3). W związku z niekorzystną aktywnością metabolitów antracyklinowych, (ich wpływem zarówno na oporność komórek nowotworowych, jak i na powstawanie uszkodzeń serca), istnieje wyraźna potrzeba poszukiwania inhibitorów tych enzymów, które będą skutecznie ograniczały tworzenie niekorzystnych metabolitów, a tym samym ograniczały działania niepożądane terapii.

W trakcie poszukiwań nowych, skutecznych inhibitorów enzymów CBR 1 oraz AKR1C3 nasza grupa zwróciła uwagę na kwas cynamonowy. Wybór kwasu cynamonowego, jako struktury wiodącej podyktowany był obecnością w jego cząsteczce układu 3-fenyloprop-2-enylowego z ugrupowaniem karbonylowym przy węglu C1, kluczowego dla interakcji z CBR1. Układ ten obecny jest również w strukturze innych inhibitorów pochodzenia naturalnego (luteolina, kurkumina, gallusan epigallokatechiny, chalkony).

W niniejszej pracy zbadano synergię działania pomiędzy 10 nowo zaprojektowanymi i zsyntetyzowanymi pochodnymi kwasu cynamonowego (CYN **1-10**) a doksorubicyną (DOX). W tym celu przeprowadzono analizę cytotoksyczności (test MTT) podania skojarzonego CYN oraz DOX względem komórek linii drobnokomórkowego raka płuc A549 (o podwyższonej ekspresji enzymu CBR1), a dla najbardziej obiecujących pochodnych wykonano badania stabilności metabolicznej z wykorzystaniem frakcji cytozolowej. Wstępne badania dowiodły, że syntetyczne analogi kwasu cynamonowego **1-10** wykazują zróżnicowane działanie synergistyczne z doksorubicyną. Biorąc pod uwagę uzyskane rezultaty można wnioskować, że związki **1-10**, działające synergistycznie z doksorubicyną, wywołują nowe korzystne efekty, niecharakterystyczne dla każdego ze związków działających oddzielnie. Otrzymane rezultaty zachęcają do dalszych badań, nad nowym, skutecznym inhibitorem CBR 1w grupie pochodnych kwasu cynamonowego.

Badania zostały sfinansowane z grantu Narodowego Centrum Nauki 2016/21/D/NZ7/01546

## MODYFIKOWANE AZA-BODIPY - SYNTEZA, WŁAŚCIWOŚCI FLUORESCENCYJNE I GENEROWANIE TLENU SINGLETOWEGO

**Michał Kryjewski<sup>1</sup>, Barbara Wicher<sup>2</sup>, Anna Teubert<sup>3</sup>, Ewa Tykarska<sup>2</sup>, Tomasz Gośliński<sup>2</sup>, Jadwiga Mielcarek<sup>1</sup>**

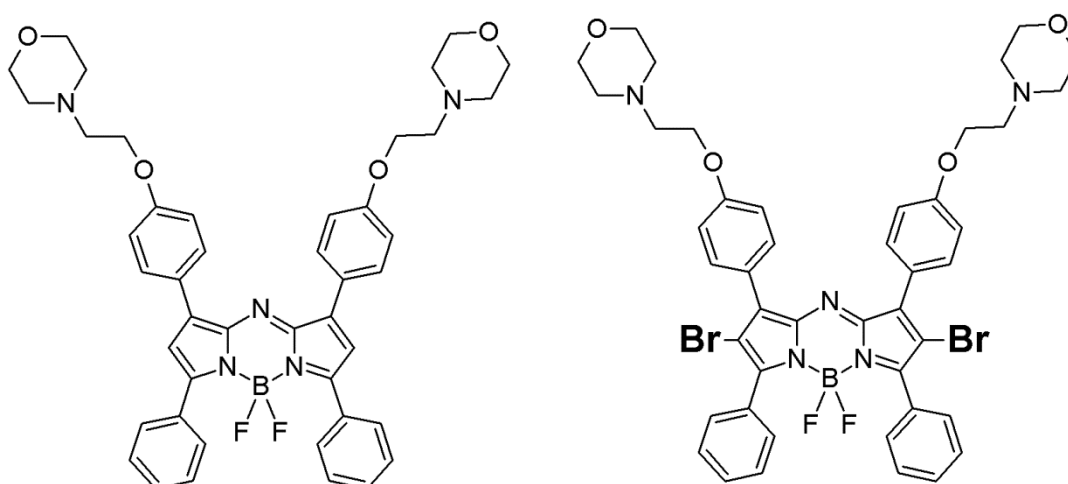
<sup>1</sup>Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

<sup>3</sup>Instytut Chemii Bioorganicznej, Polska Akademia Nauk, Noskowskiego 12/14, 61-704 Poznań

*mkryjewski@ump.edu.pl*

BODIPY i ich aza-analogi – aza-BODIPY należą do grupy małych cząsteczek o intrygujących właściwościach optycznych. Oprócz badań dotyczących możliwości wykorzystania w obszarze biomedycznym, oceniane są jako materiały do produkcji paneli słonecznych czy urządzeń optoelektronicznych. Związki te wykazują właściwości fluorescencyjne, stąd też wykorzystuje się je jako znaczniki fluorescencyjne. Ponadto generują one tlen singletowy pod wpływem światła, dlatego są badane jako fotouczulacze w terapii fotodynamicznej (PDT) [1,2].



Rys. 1. Modyfikowane związki z grupy aza-BODIPY

Otrzymano związki z grupy aza-BODIPY zawierające ugrupowania morfolinoetoksyłowe. Otrzymane związki scharakteryzowano metodami NMR i MS, oraz przeprowadzono analizę rentgenostrukturalną uzyskanych monokryształów. Wprowadzenie atomów bromu wywołało obniżenie wydajności kwantowej fluorescencji i wzrost wydajności generowania tlenu singletowego.

Badania zostały wykonane w ramach grantu NCN nr 2012/05/E/NZ7/01204.

Literatura:

[1]. Ge Y, O'Shea DF. Chem Soc Rev. 2016;45(14):3846–64. [2] Loudet A, Burgess K. . Chem Rev. 2007 Listopad;107(11):4891–932.

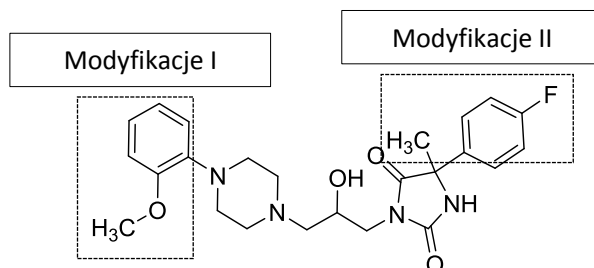
## BADANIE ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY STRUKTURĄ A AKTYWNOŚCIĄ POTENCJALNYCH LIGANDÓW RECEPTORA SEROTONINOWEGO 5-HT<sub>7</sub> W GRUPIE POCHODNYCH HYDANTOINY

**Katarzyna Kucwaj-Brysz<sup>a</sup>, Magdalena Jastrzębska-Więsek<sup>b</sup>, Anna Partyka<sup>b</sup>, Anna  
Wesołowska<sup>b</sup>, Grzegorz Satała<sup>c</sup>, Andrzej J. Bojarski<sup>c</sup>, Katarzyna Kieć-Kononowicz<sup>a</sup>,  
Jadwiga Handzlik<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego,  
Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych; <sup>b</sup>Wydział Farmaceutyczny  
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego,  
Katedra Farmacji Klinicznej; <sup>c</sup>Instytut Farmakologii PAN, Zakład Chemii Leków

k.kucwaj@wp.pl

Poszukiwanie ligandów receptora serotoninowego 5-HT<sub>7</sub>, niesie za sobą duże perspektywy terapeutyczne, ze względu na istotną rolę tego białka w regulacji cyklu dobowego, termoregulacji czy też procesach uczenia się i zapamiętywania. W dodatku badania na zwierzętach wykazały, że zahamowanie jego działania wywołuje efekt przeciwdepresyjny. Przyjmując związek MF-8 – pierwszy wysoce aktywny i selektywny ligand receptora 5-HT<sub>7</sub> spośród pochodnych hydantoiny, jako strukturę wiodącą, przeprowadzono syntezę dwóch serii nowych pochodnych, zgodnie z zaplanowanymi modyfikacjami w obrębie wybranych fragmentów strukturalnych (Rys 1.)



Rys 1. Związek MF-8 z zaznaczonymi obszarami modyfikacji.

W wyniku syntezy, otrzymano 34 nowe pochodne, które poddano badaniom radioreceptorowym. Ponadto cztery z najaktywniejszych związków zostały poddane testom behawioralnym w kierunku oceny potencjalnego działania przeciwdepresyjnego oraz przeciwłękowego. Niniejsza praca stanowi podsumowanie wyników uzyskanych dla dwóch zsyntezowanych serii nowych pochodnych hydantoiny, polegające na szczegółowej analizie wpływu przeprowadzonych modyfikacji na powinowactwo do receptora 5-HT<sub>7</sub>, a także dalszych kierunków modyfikacji prowadzących do otrzymania liganda o pożądanym właściwościach.

Badania zrealizowane dzięki wsparciu finansowemu z projektu NCN nr 2014/15/N/NZ7/03072, projektu statutowego K/DSC/0002868 oraz K/ZDS/006134.

#### Literatura:

- [1] M. Leopoldo, *Pharmacol. Ther.* 129 (2011) 120-148
- [2] Handzlik et al. *Eur. J. Med. Chem.* 78 (2014) 324-339
- [3] Kucwaj-Brysz et al. *Eur. J. Med. Chem.* 112 (2016) 258-269

## MODELOWANIE HOMOLOGICZNE RECEPTORA SIEROCEGO GPR18

**Kamil J. Kuder<sup>1</sup>, Clara T. Schoeder<sup>2</sup>, Tadeusz Karcz<sup>1</sup>, Victor Rempel<sup>2</sup>, Maria Kaleta<sup>1</sup>,  
Christa E. Müller<sup>2</sup>, Katarzyna Kieć-Kononowicz<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Technologii I Biotechnologii  
Środków Leczniczych, Medyczna 9, 30-688 Kraków*

<sup>2</sup>*Pharma-Zentrum Bonn, Pharmazeutisches Institut, Pharmazeutisches Chemie I,  
An der Immenburg 4, D-53121 Bonn, Germany*

*kamil.kuder@uj.edu.pl*

Racjonalne projektowanie leków dla receptorów sierocych nadal pozostaje wyzwaniem dla chemii medycznej. Poznanie zależności struktura – aktywność, jak i oddziaływań białko-ligand może przyczynić się do otrzymania wysoce aktywnych, selektywnych związków dla obranego celu biologicznego. Z drugiej strony, dosyć niski stopień homologii z funkcjonalnie bliskim, niedawno wykrystalizowanym receptorem CB1 sprawia, że modelowanie homologiczne sierocego receptora GPR18 jest trudnym zadaniem.

W niniejszym badaniu skonstruowano model homologiczny receptora GRP18, zdolny do różnicowania aktywnych/nieaktywnych ligandów z akceptowalnym poziomem zaufania, nawet jeśli grupa dokowanych ligandów była stosunkowo niewielka. Drugim rezultatem tego badania była wstępna ocena oddziaływań białko-ligand dla serii otrzymanych i opisanych uprzednio ligandów dla receptora GPR18 [1]. Analiza zadokowanych do otrzymanego modelu ligandów [2,3] pozwoliła na wstępne określenie wpływu położenia podstawników w centralnym rdzeniu ligandów na ich położenie w domniemanym miejscu wiążącym receptora GPR18.

Badania współfinansowane z grantu Narodowego Centrum Nauki, Grant Nr: Dec-2013/11/B/NZ7/04865 oraz UJCM nr K/ZDS/007121

[1] Rempel, W. *et al*, *Med.Chem.Comm.* 5, (2014), 632-649

[2] OEDOCKING 3.2.0.2: OpenEye Scientific Software, Santa Fe, NM.

[3] M. Mcgann, *J. Chem. Inf. Model.* 51 (2011), 578-596; M. Mcgann, *J. Comput. Aided Mol. Des.*, 26 (2012), 897-906.

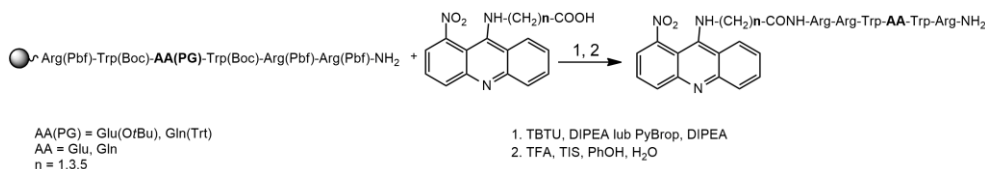
## OPTIMALIZACJA WARUNKÓW REAKCJI TWORZENIA WIĄZANIA AMIDOWEGO POMIĘDZY GRUPĄ $\alpha$ -AMINOWĄ ANALOGÓW FRAGMENTU ŁAŃCUCHA LAKTOFERYNY I GRUPĄ KARBOKSYLOWĄ POCHODNEJ 1-NITROAKRYDINY NA FAZIE STAŁEJ

**Monika Kukowska**

*Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny  
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Al. Gen. J. Hallera  
107, 80-416 Gdańsk, Polska*

*m.kukowska@gumed.edu.pl*

Obecnie niezwykle ważną grupę związków stanowią połączenia *N*-heterocyklicznych chemioterapeutyków ze związkami pochodzenia naturalnego tj. aminokwasy, peptydy czy białka. Znaczenie tej grupy związków wynika z ich wysokiego potencjału jako leków przeciwbakteryjnych i przeciwnowotworowych, charakteryzujących się niską toksycznością, wysoką selektywnością i specyficznością działania [1,2]. Strategia otrzymywania tego rodzaju połączeń skupia się głównie na utworzeniu wiązania amidowego, wiązania węgiel-węgiel lub wiązania węgiel-heteroatom pomiędzy grupą funkcyjną cząsteczki pochodzenia naturalnego a grupą funkcyjną należącą do cząsteczki *N*-heterocyklicznej. Optymalizacja warunków syntezy tych połączeń wciąż stanowi ogromne wyzwanie, pomimo zaawansowanych technologii i dostępności nowoczesnych odczynników chemicznych. W tej dziedzinie coraz większego znaczenia nabiera synteza na fazie stałej oraz chemia kombinatoryczna, umożliwiająca otrzymanie bibliotek związków przeznaczonych do badań biologicznych [3]. Włączając się w poszukiwanie peptydowych połączeń akrydyny o interesujących właściwościach biologicznych opracowano wydajną metodę tworzenia wiązania amidowego pomiędzy grupą  $\alpha$ -aminową analogu fragmentu 20-25 *N*-końca łańcucha laktoferyny (LfcinB6) i grupą karboksylową pochodnej 1-nitro-akrydyny na fazie stałej. Syntezę peptydowych połączeń przeprowadzono z użyciem żywicy Rink Amide AM zgodnie ze standardową procedurą Fmoc. Pochodne 1-nitroakrydyny stanowiące substraty do syntezy otrzymano według znanych procedur. Reakcja pomiędzy grupą  $\alpha$ -aminową chronionej peptydydożywicy a pochodną 1-nitro-akrydyny wymagała optymalizacji warunków w aspekcie zastosowanego łącznika pod względem doboru reagentów, rozpuszczalników, osadzenia na żywicy, czasu trwania reakcji i temperatury. Kluczowym etapem okazał się proces usuwania związków z żywicy (Schemat 1). Postęp reakcji i powstające produkty zostały określone z użyciem technik spektroskopowych (MALDI-TOF MS, ESI-MS, IR) i analitycznych (TLC, RP-HPLC). Peptydowe połączenia według zaproponowanej metody tworzenia wiązania amidowego otrzymano z dobrymi wydajnościami (29-53%).



Schemat 1. Reakcja tworzenia wiązania amidowego pomiędzy cząsteczką analogu fragmentu 20-25 *N*-końca łańcucha laktoferyny i pochodnej 1-nitroakrydyny

### Literatura:

1. Wainwright, M. **2001**. Acridine-a neglected antibacterial chromophore, *J. Antimicrob. Chemother.* 47, 1-13.
2. Dopierala, A., Wrosz, P. and Mazerski, J. **2011**. Acridines as antitumor drugs. *Postępy Hig Med Dośw.* 65, 263-269.
3. Carlson, C.B.; Beal, P.A. **2000**. Solid-phase synthesis of acridine peptide conjugates and their analysis by tandem mass spectrometry. *Org Lett*, 2(10), 1465-1458.

## STRUKTURA KRystaliczna ESTRU ETYLOMORFOLINOWEGO KWASU GLICYRETYNOWEGO I JEGO CZWARTORZĘDOWEJ SOLI AMONIOWEJ

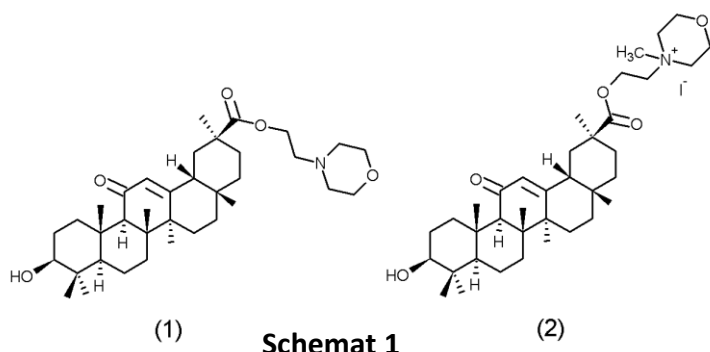
**Dominik Langer, Barbara Wicher, Ewa Tykarska**

*Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

*dominik\_langer@wp.pl*

Kwas glicyretynowy (GE) należy do triterpenoidów pentacyklicznych i obok kwasu glicyryzynowego stanowi jedną z głównych substancji czynnych korzenia Lukrecji gładkiej (*Glycyrrhiza glabra*, *Leguminosae*). Ze względu na korzystne właściwości farmakologiczne takie, jak działanie przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, czy zdolność do promowania procesu apoptozy w komórkach rakowych, GE i jego pochodne znajdują się w polu zainteresowania współczesnej medycyny [1-2]. Niestety GE wykazuje niską biodostępność z uwagi na słabą rozpuszczalność w wodzie, co ogranicza jego potencjał leczniczy [3].

Istnieje kilka metod pozwalających poprawić biodostępność słabo rozpuszczalnych w wodzie związków. Jedną z nich opiera się na syntezie pochodnych posiadających hydrofilne podstawniki lub przekształcaniu ich w sole [4]. Druga dotyczy otrzymywania nowych form krystalicznych API (Active Pharmaceutical Ingredient), które mogą poprawić profil farmakologiczny leku na przykład na skutek zmian jego rozpuszczalności. Ponadto dobór odpowiedniej formy krystalicznej substancji aktywnej może usprawnić procesy technologiczne związane z projektowaniem postaci leku, czy ułatwić jej przechowywanie [5-6].



W celu porównania struktur krystalicznych pochodnych GE wykonano syntezę estru etylmorfolinowego GE (1) oraz jego rozpuszczalnej w wodzie czwartorzędowej soli amoniowej – jodku estru N-etylo-N-metylmorfolinowego GE (2) (Schemat 1) oraz otrzymano kryształy odpowiednie do badań rentgenograficznych.

Rentgenowska analiza strukturalna wykazała, że asocjacja cząsteczek w obu kryształach prowadzi do powstania struktur warstwowych, w których można wyróżnić dwa rodzaje jednowymiarowych motywów: łańcuch utworzony przez cząsteczki łączące się za pomocą wiązań wodorowych oraz wstęgę powstającą w wyniku słabych oddziaływań van der Waalsa. Pomimo tych podobieństw budowa jednowymiarowych motywów oraz struktura warstw w kryształach znacząco się różnią, a zmiany supramolekularnej architektury wynikają z odmiennego ułożenia podstawnika morfolinowego względem szkieletu triterpenowego.

### Literatura

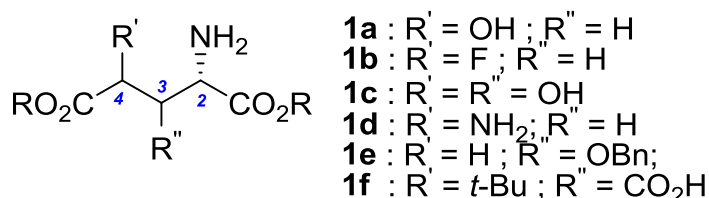
- [1] Pirzadeh S., Fakhari S., Jalili A., Mirzai S., Ghaderi B., Haghshenas V. *Int. J. Mol. Cell. Med.* 2014, 4, 272.
- [2] Shetty A.V., Thirugnanam S., Dakshinamoorthy G., Samykutty A., Zheng G., Chen A., Bosland M.C., Kajdacsy-Balla A., Gnanasekar M. *Int. J. Oncol.* 2011, 39, 635.
- [3] Zhao X., Fan Y., Wang D., Hu Y., Guo L., Ruan S., Zhang J., Yuan J. *Vaccine.* 2011, 29, 9611.
- [4] Zu Y-g., Li Q-y., Fu Y-j., Wang W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 4023.
- [5] Chadha R., Saini A., Arora P., Jain D.S., Dasgupta A., Guru Row T.N., *CrystEngComm.* 2011, 13, 6271.
- [6] Trask A.V., Motherwell W.D.S., Jones W. *Cryst. Growth Des.* 2005, 5, 1013.



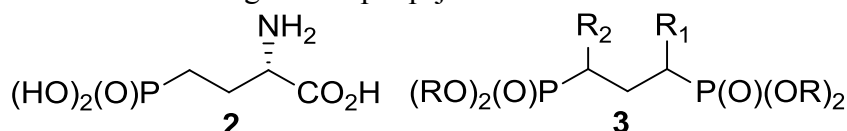
## FOSFONIANOWE ANALOGI KWASU GLUTAMINOWEGO

**Liwia Lubowiecka, Iwona E. Głowacka, Dorota G. Piotrowska***Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Chemii Bioorganicznej**liwia.lubowiecka@umed.lodz.pl*

Stereoselektywna synteza  $\alpha$ -aminokwasów jest jednym z kluczowych nurtów w chemii bioorganicznej ze względu na ważną rolę, jaką pełnią one w organizmach żywych. Główne medyczne zainteresowanie pochodnymi kwasu glutaminowego jest związane z faktem, że jest on głównym pobudzającym neuroprzekaznikiem w centralnym układzie nerwowym oddziaływującym z różnymi podtypami receptorów glutaminowych. Ponadto, bierze udział w różnorodnych procesach metabolicznych. Biologiczne znaczenie kwasu L-glutaminowego zachęciło do badań dotyczących modyfikacji chemicznych jego struktury w celu modulowania jego aktywności. Dotychczas w literaturze opisano stereoselektywne syntezy analogów tego kwasu z podstawnikami przy atomach C3 i C4, a także C2 i C4 (**1a–1f**).<sup>1</sup>



Kwas 2-amino-4-fosfonobutanowy (L-AP4) **2** jest analogiem kwasu glutaminowego, który jest selektywnym agonistą dla III grupy metabotropowych receptorów glutaminowych (mGluR). Był to pierwszy odkryty ligand, który działa wybiórczo na tą grupę receptorów, ale nie wykazuje selektywności pomiędzy podtypami III grupy mGluR.<sup>2</sup> Synteza wybiórczo działających związków w tej klasie pozwoli na badanie rodziny receptorów i różnych ich funkcji. Jest to szczególnie istotne zważywszy na fakt, że mGluR są powiązane z występowaniem takich zespołów neurodegeneracyjnych jak choroby Alzheimera i Parkinsona, niedokrwienie mózgu oraz epilepsja.<sup>3</sup>



W związku z dużym zainteresowaniem syntezą enancjomerycznie czystych pochodnych L-AP4, w naszym zespole opracowaliśmy syntezę sfunkcjonalizowanych pochodnych kwasu glutaminowego o ogólnym wzorze **3**, w których grupy karboksylowe zastąpiono fosforanowymi.

1. (a) Hanessian, S.; Vanasse, B. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 1401-1406; (b) Qu, W. C.; Zha, Z. H.; Ploessl, K.; Lieberman, B. P.; Zhu, L.; Wise, D. R.; Thompson, C. B.; Kung, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1122-1133; (c) Dauban, P.; Chiaroni, A.; Riche, C.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2488-2496; (d) Tamborini, L.; Conti, P.; Pinto, A.; Colleoni, S.; Gobbi, M.; De Micheli, C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6083-6089; (e) Kanemasa, S.; Tatsukawa, A.; Wada, E.; Tsuge, O. *Chem. Lett.* **1989**, 1301-1304; (f) Saghayan, A. S.; Geolchanyan, A. V., *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3667-3677.
2. Thomsen, C., *Gen. Pharmac.* **1997**, *29*, 151-158.
3. (a) Madge, D. J.; Batchelor, A. M., *Ann. Rep. Med. Chem.* **1996**, *31*, 31-40; (b) Conn, P. J.; Pin, J. P., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1997**, *37*, 205-237.

**SYNERGIA DZIAŁANIA POCHODNYCH TIOSEMIKARBAZONU Z FOTOU CZULACZAMI Z GRUPY CHLORYN W TERAPII FOTODYNAMICZNEJ****Katarzyna Malarz<sup>1,2</sup>, Anna Mrozek-Wilczkiewicz<sup>2,3</sup>, Marzena Rams-Baron<sup>2,3</sup>, Maciej Serda<sup>1</sup>, Franz-Peter Montforts<sup>4</sup>, Alicja Ratuszna<sup>2,3</sup>, Jarosław Polański<sup>1</sup>, Robert Musiol<sup>1</sup>**<sup>1</sup>*Uniwersytet Śląski, Instytut Chemii, ul. Szkolna 9, Katowice 40-006, Polska*<sup>2</sup>*Uniwersytet Śląski, Śląskie Międzyuczelniane Centrum Edukacji i Badań, ul. 75 Pułku Piechoty 1A, Chorzów 41-500, Polska*<sup>3</sup>*Uniwersytet Śląski, Instytut Fizyki im. Augusta Chelkowskiego, ul. Uniwersytecka 4, Katowice 40-007, Polska*<sup>4</sup>*Uniwersytet w Bremen, Instytut Chemii Organicznej, Leobener Strasse NW2C, D-28359 Bremen, Niemcy**kmalarz@us.edu.pl*

Terapia fotodynamiczna (PDT) jest obiecującym podejściem stosowanym w leczeniu chorób nowotworowych. Podstawą tej terapii jest połączone działanie: fotouczulacza, światła i tlenu cząsteczkowego w obrębie tkanki nowotworowej. W tych warunkach, aplikacja fotosensybilizatora (PS) oraz ekspozycja na światło o określonej długości fali, może prowadzić do szeregu reakcji fotochemicznych, w szczególności do wytwarzania tlenu singletowego i reaktywnych form tlenu (ROS) [1]. Akumulacja ROS w komórce może powodować uszkodzenia białek, DNA, peroksydację lipidów, co w konsekwencji prowadzi do apoptozy. Obecnie terapia skojarzona znajduje coraz szersze zastosowanie w celu zwiększenia skuteczności terapeutycznej PDT. Podstawą terapii kombinowanej jest zastosowanie połączenia dwóch leków, które mogą wywierać korzystne efekty [2]. W naszej grupie badawczej, uzyskano obiecujące wyniki stosując połączenie nowych pochodnych tiosemikarbazonu (TSC) z kwasem 5-aminolewulinowym (ALA) w terapii ALA-PDT [3].

W ostatnich badaniach skupiliśmy się na głębszym spojrzeniu w mechanizm działania terapii skojarzonej TSC-PS-PDT. Dla aktywnych pochodnych TSC oraz PS z grupy chloryn określono aktywność antyproliferacyjną względem komórek ludzkiego raka okrężnicy (HCT116 ++). Ponadto, określono lokalizację związków w komórce przy pomocy skaningowej mikroskopii konfokalnej. Następnie wykonano pomiary generowania tlenu singletowego, peroksydacji lipidów, zmiany ekspresji genów SOD i CAT po traktowaniu TSC, PS i ich kombinacji. Uzyskane wyniki badań potwierdziły indukcję stresu oksydacyjnego oraz wyzwolenie apoptozy.

Badania są objęte finansowaniem z Narodowego Centrum Nauki (NCN, grant 2014/13/D/NZ7/00322).

[1] Musiol R. et al. *Curr Pharm Design*. 2011, 17, 3548-3559.

[2] Postiglione I. et al. *Cancers* 2011, 3, 2597-2629

[3] Mrozek-Wilczkiewicz A. et al., *ACS Med Chem Lett* 2014, 5, 336-339

## OCENA DZIAŁANIA INHIBICYJNEGO NOWYCH POCHODNYCH 1,3,4-TIADIAZOLU WOBEC ESTERAZ CHOLINOWYCH

Alicja Skrzypek,<sup>1</sup> Joanna Matysiak,<sup>1</sup> Monika M. Karpińska,<sup>2</sup> Andrzej Niewiadomy<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, Katedra Chemii, ul. Akademicka 15

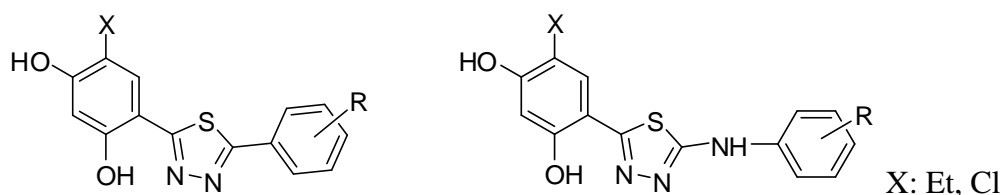
<sup>2</sup>Instytut Przemysłu Organicznego w Warszawie, Annapol 6

joanna.matysiak@up.lublin.pl

Jednym z przekźników OUN jest acetylocholina (ACh), która działa głównie poprzez receptory muskarynowe i nikotynowe. Po wydzieleniu z zakończeń presynaptycznych oddziałuje ona na receptory znajdujące się w zakończeniach postsynaptycznych i jest szybko rozkładana przez enzymy tzw. Cholinoesterazy – acetylocholinoesterazę (AChE) i butyrylocholinoesterazę (BuChE). Zahamowanie aktywności enzymu powoduje gromadzenie dużych ilości acetylocholino i nadpobudzenie układu cholinergicznego, a w konsekwencji paraliż prowadzący do śmierci. Właściwość ta jest wykorzystywana przy projektowaniu nowych insektycydów działających na układ nerwowy owadów. Inhibitory AChE są również wykorzystywane w medycynie, jako substancje czynne leków stosowanych w chorobach o podłożu neurodegeneracyjnym, m.in. nużliwości mięśni - *Miastenia gravis*, Alzheimera i Parkinsona. Związki, które posiadają zdolność inhibicji AChE i/lub BuChE to głównie: karbaminiany, organiczne związki fosforu, alkaloidy oraz pochodne tiadiazolu.

Dotychczas prowadzone przez nas badanie w tym obszarze wykazały, że rezorcynolo-1,3,4-tiadiazole wykazują aktywność w stosunku do cholinoesteraz na poziomie nM, przy czym niektóre z nich charakteryzują się wysoką selektywnością działania wobec AChE względem BuChE. Kontynuując badania w tym zakresie oraz uwzględniając otrzymane dotychczas wyniki badań biologicznych i dokowania molekularnego, zaprojektowano nowe analogi 1,3,4-tiadiazolu oraz opracowano ich syntezę.

Otrzymano 21 związków z grupy 2,5-dipodstawionych 1,3,4-tiadiazoli w reakcji syntezy sulfinylobis[(2,4-dihydroksyfenylo)metanotio]nu lub jego chlorowego i etylowego analogu z odpowiednimi hydrazydami lub tiosemikarbazydami. Budowę połączeń potwierdzono metodami spektroskopowymi oraz spektrometrii masowej.



Związki zostały poddane badaniom *in vitro* w celu określenia ich zdolności hamowania aktywności AChE i BuChE. Stosując zmodyfikowaną metodę Ellman'a określono wartości IC<sub>50</sub> – czyli takie stężenie związku, przy którym aktywność enzymu zostaje zahamowana w 50% w odniesieniu do układu kontrolnego. Aktywność związków porównywano z aktywnością dwóch wzorców: neostygminy oraz donepezylu, kierunkowych inhibitorów tych układów enzymatycznych. Dla najbardziej aktywnych pochodnych wartości IC<sub>50</sub> kształtowały się na poziomie kilku nM i były niższe niż dla substancji referencyjnych. Wyznaczono także selektywność badanych substancji względem obu esteraz cholinowych.

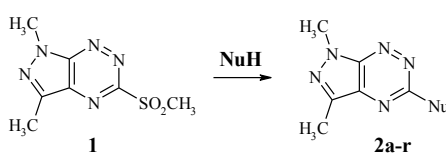
**SYNTEZA I OCENA AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ NOWYCH  
5-AMINOWYCH POCHODNYCH UKŁADU  
PIRAZOLO[4,3-*e*][1,2,4]TRIAZYNY**

**Mariusz Mojzych<sup>a</sup>, Małgorzata Juszcak<sup>b</sup>, Joanna Matysiak<sup>c</sup>,  
Wojciech Rzeski<sup>b,d</sup>, Anser Ali<sup>e</sup>**

<sup>a</sup> *Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny w Siedlcach, Wydział Nauk Ścisłych, Instytut Chemii, ul. 3 Maja 54, 08-110 Siedlce;* <sup>b</sup> *Instytut Medycyny Wsi w Lublinie, Zakład Biologii Medycznej, ul. Jaczewskiego 2, 20-090 Lublin;* <sup>c</sup> *Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, Katedra Chemii, ul. Akademicka 15, 20-950 Lublin;* <sup>d</sup> *Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Wydział Biologii i Biotechnologii, Zakład Wirusologii i Immunologii, ul. Akademicka 19, 20-033 Lublin* <sup>e</sup> *Mirpur University of Science and Technology, Department of Zoology, 10250, Mirpur, AJK, Pakistan*

*mjojzych@yahoo.com*

Poszukiwanie nowych biologicznie aktywnych struktur chemicznych stanowi ważne i aktualne wyzwanie dla współczesnej chemii medycznej. W ten nurt wpisują się prace dotyczące projektowania i syntezy nowych pochodnych układu 1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazyny [1-3]. Opracowanie prostych metod syntezy i funkcjonalizacji wspomnianego układu na drodze aromatycznej substytucji nukleofilowej grupy metylosulfonowej [2] pozwoliło na otrzymanie nowej grupy 5-aminowych pochodnych o potencjalnej aktywności biologicznej. Do syntezy wykorzystano znaną sulfonową pochodną **1** [3] oraz proste aminy i czyste enancjomery chiralnych aminoalkoholi (Schemat 1). Struktury wszystkich otrzymanych pochodnych zostały potwierdzone badaniami spektroskopowymi oraz spektrometrią mas. Następnie związki poddano badaniom aktywności biologicznej w kierunku działania przeciwnowotworowego, przeciwbakteryjnego i przeciwgrzybicznego. Wyniki tych analiz zostaną szczegółowo przedstawione w komunikacie. Dokonano też oceny chromatograficznej RP HPLC związków z użyciem fazy stacjonarnej C-18 oraz IAM.



**NuH** = *N*-metylopiperazyna, piperazyna, aminoetanol, etylenodiamina, morfolina  
 (*S*)-NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, (*R*)-NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, (*S*)-NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>OH)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>,  
 (*R*)-NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>OH)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, (*S*)-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, (*R*)-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>,  
 (*S*)-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, (*R*)-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, (*S*)-NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>,  
 (*R*)-NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, (*S*)-NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (*R*)-NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

**Schemat 1**

Badania te zostały częściowo sfinansowane z funduszy statutowych Nr 366/S/14.

**Literatura:**

1. M. Mojzych, V. Subertová, A. Bielawska, K. Bielawski, V. Bazgier, K. Berka, T. Gucký, E. Fornal, V. Krystof; *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 78, 217-224.
2. M. Mojzych, A. Rykowski, *Heterocycles*. **2004**, 63, 1829-1837.
3. M. Mojzych, Z. Karczmarzyk, W. Wysocki, Z. Urbańczyk-Lipkowska, N. Żaczek; *J. Mol. Struct.*, **2014**, 1067, 147-153.

## SYNTEZA, STRUKTURA I AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNE 10-PODSTAWIONYCH 1,9-DIAZAFENOTIAZYN

**Beata Morak-Młodawska<sup>1</sup>, Krystian Pluta<sup>1</sup>, Małgorzata Jeleń<sup>1</sup>, Małgorzata Latocha<sup>2</sup>,  
Dariusz Kuśmierz<sup>2</sup>, Kinga Suwińska<sup>3</sup>**

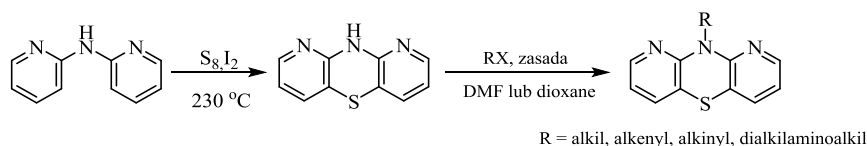
<sup>1</sup> Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Chemii Organicznej.

<sup>2</sup> Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Biologii Komórki.

<sup>3</sup> Uniwersytet Kardynała Wyszyńskiego, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska.

*bmlodawska@sum.edu.pl*

Na przełomie ostatnich dziesięciu lat obserwuje się wzmożony rozwój badań nad pochodnymi fenotiazyn posiadającymi cenne właściwości przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, immunosupresyjne czy odwracające oporność wielolekową [1,2]. W ramach realizowanych badań nad modyfikacją układu fenotiazynowego otrzymaliśmy grupę nowych 10-podstawionych diazafenotiazyn o budowie dipirydotiazyn, które wykazywały obiecujące aktywności przeciwnowotworowe *in vitro* w stosunku do linii komórkowych: ludzkiego glejaka, czerniaka i nowotworu piersi [2,3]. Mając na uwadze konieczność poszukiwania związków o wysokich aktywnościach przeciwnowotworowych zsyntetyzowaliśmy serię nowych 1,9-diazafenotiazyn ze zróżnicowanymi podstawnikami w pozycji 10.



Budowa powyższych pochodnych została udowodniona zaawansowanymi technikami spektroskopii NMR, spektrometrii mas i finalnie analizą rentgenostrukturalną. Otrzymane pochodne zostały poddane badaniom aktywności przeciwnowotworowej *in vitro* w stosunku do linii komórek nowotworowych: SNB-19, C-32, MDA-MB231 z zastosowaniem cisplatyny jako związku referencyjnego. Prawidłowe ludzkie fibroblasty zostały zastosowane jako kontrola. Badana grupa pochodnych wykazywała zróżnicowaną aktywność przeciwnowotworową zależną zarówno od rodzaju linii komórek nowotworowych jak i od podstawnika w pozycji 10 układu 1,9-diazafenotiazynowego. Dla grupy badanych związków została przeprowadzona analiza SAR.

### Referencje:

- [1] K. Pluta, B. Morak-Młodawska, M. Jeleń, *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 3179-3189 (2011).
- [2] A. Jaszczyszyn, K. Gąsiorowski, P. Świątek et al., *Pharmacol. Rep.*, 64 16-23(2012).
- [3] B. Morak-Młodawska, K. Pluta, M. Latocha, M. Jeleń, *Med. Chem. Res.*, 25, 2425-2433 (2016).
- [4] B. Morak-Młodawska, K. Pluta, M. Latocha, K. Suwińska, M. Jeleń, D. Kuśmierz, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 31, 1512-1519 (2016).

## KINETYCZNA INTERPRETACJA TRWAŁOŚCI WYBRANYCH ESTRÓW TRÓJCYKLICZNEJ POCHODNEJ ACYKLOWIRU W OBECNOŚCI ESTERAZY Z WĄTROBY WIEPRZOWEJ

Monika A. Leśniewska-Kowiel<sup>1</sup>, Anna Piątkowska<sup>1</sup>, Tomasz Ostrowski<sup>2</sup>,  
Izabela Muszalska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Farmaceutyczny,  
Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, ul. Grunwaldzka 6,  
60-780 Poznań, Polska

<sup>2</sup>Polska Akademia Nauk, Instytut Chemii Bioorganicznej, ul. Noskowskiego 12/14,  
61-704 Poznań, Polska

*imuszals@ump.edu.pl*

Acyklowir (ACV) jest lekiem od wielu lat powszechnie stosowanym w terapii chorób wirusowych. Jednak z jego stosowaniem wiążą się pewne ograniczenia i niedogodności, takie jak niska biodostępność po podaniu doustnym, słaba rozpuszczalność w wodzie czy krótki okres biologicznego półtrwania. W odpowiedzi na potrzebę udoskonalenia omówionych powyżej aspektów, poszukuje się nowych pochodnych ACV.

Pochodną o najbardziej obiecującej aktywności okazał się związek 6-(4-MeOPh)-TACV (3,9-dihydro-3-[(2-hydroksyetyloksy)metylo]-6-(4-metoksyfenylo)-9-okso-5*H*-imidazo [1,2*a*]puryna) stanowiący trójcykliczną modyfikację ACV. Celem zwiększenia lipofilowości 6-(4-MeOPh)-TACV dokonano syntezy estrowych pochodnych związku — acetylowej (Ac), izobutylowej (*i*But), piwalowej (Piv), etoksykarbonylowej (Etc) oraz nikotynowej (Nic). Związki te mogą stanowić proleki. Otrzymane estry odznaczają się wysoką trwałością w środowisku kwasowym, co chroni substancję aktywną przed zbyt szybkim uwolnieniem. Wykazują również dość dużą trwałość w środowisku osocza ludzkiego.

Cel pracy stanowiła ocena podatności 6-(4-MeOPh)-TACV oraz jego 5 estrów: acetylowego, izobutyrylowego, piwaloilowego, etoksykarbonylowego i nikotynowego, na hydrolizę enzymatyczną, zachodzącą w obecności esterazy z wątroby świnińskiej w środowisku osocza ludzkiego oraz ocena parametrów kinetycznych tej reakcji.

Dla zapewnienia warunków zbliżonych do panujących w ustroju, badania trwałości analizowanych związków wykonano w środowisku 80% osocza ludzkiego wzbogaconego esterazą z wątroby świnińskiej (dla czterech stężeń enzymu) w temperaturze 37°C. Do obserwacji zmian stężenia substancji badanych w trakcie analizy wykorzystano zwalidowaną metodę RP-HPLC. Zastosowano następujące parametry separacji chromatograficznej: kolumna LiChrospher 100 RP-18, 250×4 mm, 5 μm; przedkolumna Phenomenex C18 4×3,0 mm; faza ruchoma: roztwór mieszaniny CH<sub>3</sub>COOH (0,02 mol/l) i KCl (0,001 mol/l) – acetonitryl, 65:35; przepływ fazy ruchomej: 1,0 ml/min; detekcja UV λ = 262 nm.

W celu dokonania analizy porównawczej wpływu budowy chemicznej na trwałość enzymatyczną badanych związków, wyznaczono parametry kinetyczne reakcji: obserwowane stałe szybkości reakcji ( $k_{obs}$ ) oraz czasy połowicznego rozkładu ( $t_{0,5}$ ). Ustalono, że dla wszystkich analizowanych substancji obserwowana reakcja hydrolizy jest reakcją pierwszego rzędu względem stężenia substratu. Wyznaczone wartości  $k_{obs}$  związków poddanych działaniu esterazy są większe w porównaniu z wartościami  $k_{obs}$  związków poddanych hydrolizie tylko w osoczu. Jednocześnie wraz ze wzrostem stężenia enzymu obserwowano wzrost szybkości reakcji rozkładu badanych związków. Ponadto ustalono, że poszczególne związki różnią się podatnością na hydrolizę pod wpływem esterazy, co można przedstawić następująco: 6-(4-MeOPh)-TACV < Nic < Ac < Etc < Piv < *i*But.

## SYNTEZA, MODYFIKACJA CHEMICZNA I AKTYWNOŚĆ PRZECIWBAKTERYJNA FLUOROPODCHODNYCH 2-AMINO-1H- BENZIMIDAZOLU.

**Anna Nowicka-Zuchowska<sup>1</sup>, Wanda Nawrocka<sup>1</sup>, Aleksander Zuchowski<sup>2</sup>,  
Marzenna Bartoszewicz<sup>2</sup>**

*Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej  
<sup>1</sup>Katedra i Zakład Technologii Leków  
<sup>2</sup>Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii*

*anna.nowicka@umed.wroc.pl*

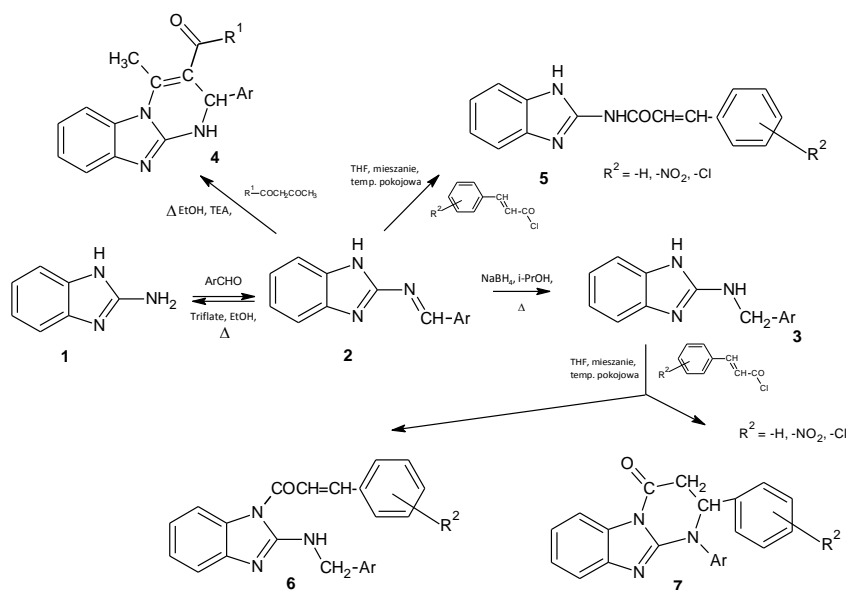
Struktura 2-amino-1H-benzimidazolu stała się inspiracją do syntezy nowych pochodnych, z których około 50 zostało zarejestrowanych jako leki o różnorodnym działaniu. Stosowane są one w farmakoterapii chorób na całym świecie, działają m.in. przeciwrobaczo, przeciwgrzybiczo, przeciwhistaminowo, przeciwwirusowo oraz przeciwnowotworowo.

Substratami syntezy były 2-amino-1H-benzimidazol oraz fluoropodstawione benzaldehydy, które w wyniku kondensacji utworzyły odpowiednie zasady Schiffa. Zostały one użyte do dalszych modyfikacji struktury chemicznej.

W następnych etapach otrzymane iminy poddano następującym modyfikacjom chemicznym:

- reakcjom z wybranymi związkami z aktywną grupą metylenową: acetyloacetone, benzoiloacetone;
- acylowaniu chlorkiem cynamoilu;
- selektywnej redukcji, a utworzone benzylo pochodne stanowiły półprodukty do acylowania wybranymi chlorkami kwasów  $\alpha,\beta$ -nienasyconych: cynamoilu, p-nitro- lub o-chlorocynamoilu. Strukturę chemiczną otrzymanych związków ustalono na podstawie wyników analiz: elementarnych oraz widm IR i <sup>1</sup>H NMR.

Otrzymane związki przekazano do badań mikrobiologicznych wobec szczepów *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *Ps. aeruginosa* ATCC 27853, *E. faecalis* ATCC 29212, *Kl. pneumoniae* ATCC 4352.



**SYNTEZA I BADANIE WŁAŚCIWOŚCI FIZYKO-CHEMICZNYCH NOWYCH  
PIPERAZYNAMIDÓW POCHODNYCH KWASU 3-BENZHYDRYLO-  
PIROLIDYNO-2,5-DIONO-OCTOWEGO O POTENCJALNEJ AKTYWNOŚCI  
PRZECIWDRGAWKOWEJ**

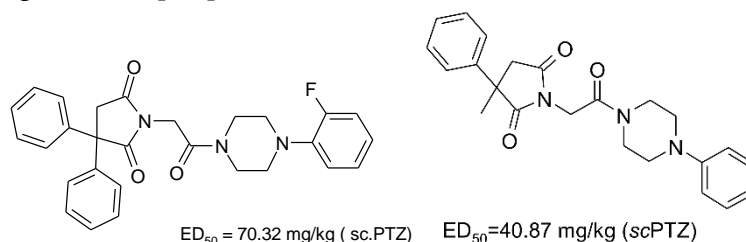
**Jolanta Obniska<sup>1</sup>, Małgorzata Góra<sup>1</sup>, Sabina Rybka<sup>1</sup>, Krzysztof Kamiński<sup>1</sup>,  
Anna Rapacz<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Katedra Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet  
Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie*

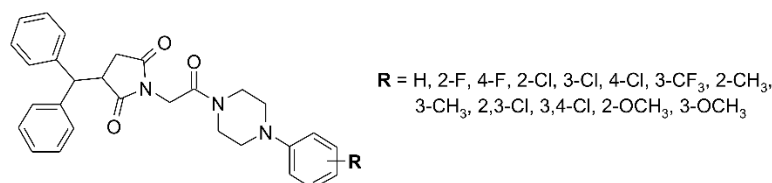
<sup>2</sup>*Katedra Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum w Krakowie*

*mfobnisk@cyf-kr.edu.pl*

Prowadzone przez nas badania chemiczno-farmakologiczne w seriach amidowych pochodnych 3,3-dipodstawionych kwasów piperolidyno-2,5-diono-alkilowych zaowocowały otrzymaniem związków, charakteryzujących się aktywnością przeciwdrgawkową. Pośród tego typu pochodnych najwyższą aktywność wykazały pochodne 3,3-dipodstawione zawierające w położeniu C3 pierścienie aromatyczne jak również związki z podstawnikami aromatyczno-alkilowymi w tym położeniu [1,2].



Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki postanowiono kontynuować badania w tej grupie pochodnych wprowadzając pewne modyfikacje strukturalne. W celu sprawdzenia czy dla aktywności przeciwdrgawkowej istotne jest bezpośrednie połączenie podstawników przy węglu C3 pierścienia imidowego otrzymano nowe piperazynamidy kwasu piperolidyno-2,5-dionooctowego zawierającego w położeniu-3 ugrupowanie benzhydrylowe, stosując jako komponentę zasadową pochodne 4-arylopiperazyny



Wstępne wyniki badań farmakologicznych wykazały, że otrzymane związki charakteryzują się aktywnością przeciwdrgawkową w teście MES i/lub scPTZ.

Badania farmakologiczne zostały wykonane w Katedrze Farmakodynamiki Wydziału Farmaceutycznego UJCM.

Praca finansowana z badań statutowych K/ZDS/005337

1. J. Obniska et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 102, 14-25

2. J. Obniska et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2016 1598-1607



**SYNERGIZM DZIAŁANIA POCHODNYCH TIOSEMIKARBAZYDU  
Z ANTYBIOTYKAMI W PERSPEKTYWIE ICH POTENCJALNEGO  
ZASTOSOWANIA W TERAPII SCHORZEŃ BAKTERYJNYCH**

**Agata Paneth,<sup>1</sup> Joanna Stefańska,<sup>2</sup> Karolina Stępień,<sup>2</sup> Tomasz Plech,<sup>1</sup>  
Dominika Janowska,<sup>1</sup> Nazar Trotsko,<sup>1</sup> Monika Wujec<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki  
Medycznej, Katedra i Zakład Chemii Organicznej*

<sup>2</sup>*Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny,  
Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej,*

*agata.paneth@umlub.pl*

Wyniki dotychczasowych prac badawczych naszej grupy jednoznacznie dowodzą, iż pochodne 1,4-dibenzoiltiosemikarbazylu wykazują wysoki potencjał przeciwbakteryjny wobec szczepów bakterii gram-dodatnich, w tym szczepów wielolekoopornych.<sup>1-3</sup> Wyznaczone dla nich wartości minimalnych stężeń hamujących wzrost szczepów są porównywalne z wartościami uzyskanymi dla powszechnie stosowanych antybiotyków, a nawet w niektórych przypadkach i korzystniejsze. Co więcej, aktywność przeciwbakteryjna pochodnych tiosemikarbazylu zawiera się w zakresie stężeń nietoksycznych. Stąd też, kolejnym naszym celem jest określenie potencjalnego synergizmu działania najbardziej obiecujących związków w połączeniu z antybiotykami, w perspektywie ich potencjalnego stosowania w terapii schorzeń bakteryjnych. Z uwagi na fakt, że podjęte prace badawcze są w trakcie realizacji, ich wyniki zostaną zaprezentowane w ramach prezentacji posteru.

1. Paneth A, Stączek P, Plech T, Strzelczyk A, Janowska D, Stefańska J, Dzitko K, Wujec M, Kosiek Sz, Paneth P, *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2017, 88, 1235-1242.

2. Paneth A, Plech T, Kaproń B, Hagel D, Kosikowska U, Kuśmierz E, Dzitko K, Paneth P, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2016, 31, 434-440.

3. Paneth A, Stączek P, Plech T, Strzelczyk A, Dzitko K, Wujec M, Kuśmierz E, Kosikowska U, Grzegorzczak A, Paneth P, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2016, 31, 14-22.

## EWALUACJA WPLYWU AKTYWNYCH PRZECIWDRGAWKOWO POCHODNYCH AMINOALKANOLI NA KOMÓRKI ASTROCYTARNE

**Paulina Koczurkiewicz<sup>a</sup>, Katarzyna Pańczyk<sup>b</sup>, Anna Waszkielewicz<sup>b</sup>,  
Dorota Żelaszczyk<sup>b</sup>, Damian Ryszawy<sup>c</sup>, Elżbieta Pękala<sup>a</sup>, Henryk Marona<sup>b</sup>**

<sup>a</sup> Uniwersytet Jagielloński, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Biochemii Farmaceutycznej, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

<sup>b</sup> Uniwersytet Jagielloński, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Chemii Bioorganicznej Katedry Chemii Organicznej, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

<sup>c</sup> Uniwersytet Jagielloński, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Zakład Biologii Komórki, ul. Gronostajowa 7, 30-387 Kraków

*katarzyna.panczyk@uj.edu.pl*

Badania cytotoksyczności *in vitro* stanowią część panelu badań bezpieczeństwa nowych związków aktywnych. W przypadku substancji o aktywności ośrodkowej (penetrujących przez barierę krew-mózg), szczególnie zasadne wydaje się sprawdzenie ich cytotoksyczności względem komórek nerwowych oraz glejowych.

Przeprowadzone badania *in vitro* z wykorzystaniem dostępnych na rynku leków przeciwpadaczkowych potwierdziły, iż wiele z nich wywołuje zmiany biochemiczne w kulturach astrocytów, a także wpływa na ich żywotność [1,2]. Okazuje się, że niektóre spośród badanych leków (karbamazepina, lewetyracetam) wpływają na liczne szlaki biochemiczne w komórkach astrocytów zaangażowane w proces epileptogenezy i prowadzą do ich zahamowania, co może przyczynić się do złagodzenia objawów chorobowych. Ze względu na często obserwowaną w przypadku padaczki wzmoczoną proliferację gleju [3], badania wpływu związków o zdefiniowanej aktywności przeciwdrgawkowej na potencjał proliferacyjny komórek wydają się zasadne.

W świetle przedstawionych powyżej faktów, przeprowadzono wstępne badania wpływu związków aktywnych przeciwdrgawkowo (badania przeprowadzone na myszach w modelu MES – ang. *maximal electroshock seizure*) na komórki astrocytarne. Wszystkie badane związki zostały otrzymane w Zakładzie Chemii Bioorganicznej UJ CM oraz stanowiły fenoksyalkilowe, fenoksyetoksyetylowe lub fenoksyacetylowe pochodne aminoalkanoli.

Metodyka badań cytotoksyczności objęła test oparty o analizę aktywności metabolicznej komórek (ang. *methyl tetrazolium assay*, MTT). Właściwości antyproliferacyjne zostały ocenione przy pomocy testu z fioletem krystalicznym, którego zasada opiera się na tym, że barwnik ten wiąże się stechiometrycznie z DNA komórki. Jego ilość w medium hodowlanym jest w ściśle określonych warunkach wprost proporcjonalna do liczby komórek w hodowli. Podstawowym modelem wykorzystanym podczas badań były astrocyty mysie, natomiast dla wybranych pochodnych wykonano analizę cytotoksyczności w teście MTT w stosunku do astrocytów ludzkich.

Badanie finansowane ze środków Narodowego Centrum Nauki (numer grantu DEC-2015/17/N/NZ7/00966).

[1] Dambach H. *et al.*: Glia and epilepsy: Experimental investigation of antiepileptic drugs in an astroglia/microglia co-culture model of inflammation. *Epilepsia*, 2014; 55: 184-92.

[2] Pavone A. *et al.*: An *in vitro* study of new antiepileptic drugs and astrocytes. *Epilepsia*, 2003; 44 (Suppl. 10): 34-9.

[3] Seifert G. *et al.*: Astrocyte dysfunction in neurological disorders: a molecular perspective. *Nat Rev Neurosci*, 2006; 27: 245-51.

## OŚRODKOWA AKTYWNOŚĆ DUALNYCH LIGANDÓW PDE10A I RECEPTORÓW 5HT<sub>1A</sub>/5HT<sub>7</sub> W WYBRANYCH TESTACH BEHAVIORALNYCH U MYSZY

**Anna Partyka<sup>1</sup>, Magdalena Jastrzębska-Więsek<sup>1</sup>, Agnieszka Zagórska<sup>2</sup>,  
Anna Wesolowska<sup>1</sup>**

*Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, <sup>1</sup>Zakład Farmacji  
Klinicznej, <sup>2</sup>Katedra Chemii Farmaceutycznej*

*mfpartyk@cyf-kr.edu.pl*

Enzymy zaliczane do nadrodziny fosfodiesteraz (PDE) są zaangażowane w regulację poziomu wtórnych przekaźników, cAMP i cGMP, w całym organizmie. Odkąd wykazano, że dzięki temu mechanizmowi PDE uczestniczą m.in. w procesach emocjonalnych oraz pamięciowych, wzrosło zainteresowanie badaczy inhibitorami PDE jako potencjalnymi związkami o działaniu przeciwpsychotycznym, regulującym nastrój oraz poprawiającym pamięć. Izoforma PDE10A wydaje się być tu szczególnie obiecującym celem terapeutycznym, ze względu na jej lokalizację w obszarach mózgu odpowiedzialnych za te procesy.

Celem pracy było zbadanie aktywności przeciwpsychotycznej, przeciwdepresyjnej i przeciwłękowej dwóch związków, PQAZ-4 i PQAZ-6, będących arylopiiperazynowymi pochodnymi selektywnego inhibitora PDE10A (PQ-10), z dodatkowym powinowactwem do receptorów 5HT<sub>1A</sub>/5HT<sub>7</sub>/D<sub>2</sub>. Do określenia aktywności przeciwpsychotycznej użyto testu ruchliwości indukowanej podaniem D-amfetaminy u myszy CD-1, zaś działanie przeciwdepresyjne badano w teście wymuszonego pływania (FST), a przeciwłękowe – w teście czterech płytek (FPT) u myszy Swiss albino.

Związek PQAZ-6 podany w dawce 5 mg/kg hamował indukowaną D-amfetaminą ruchliwość myszy, co świadczy o potencjalnej aktywności przeciwpsychotycznej. Podobne działanie wykazał PQAZ-4 w dawce 10 mg/kg, ale efekt nie był znamieny statystycznie. W FST badane związki, PQAZ-4 (1.25–2.5 mg/kg) i PQAZ-6 (0.625–1.25 mg/kg), działały przeciwdepresyjnie, skracając czas bezruchu zwierząt. Natomiast obydwa związki nie były aktywne przeciwłękowo w FPT.

Otrzymane wyniki porównano z efektami działania związku referencyjnego, PQ-10. Badania finansowane ze środków UJ CM na działalność statutową nr K/ZDS/007135 oraz grantu NCN numer UMO-2016/21/D/NZ7/01573

## NOVEL AMINO ACID-PRIMAQUINE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF BIOFILM FORMATION

Josipa Vlainić<sup>1</sup>, Ivan Kosalec<sup>2</sup>, Kristina Pavić<sup>3</sup>, Branka Zorc<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ruđer Bošković Institute, Division of Molecular Medicine, Zagreb, Croatia

<sup>2</sup> University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry, Department of Microbiology, Zagreb, Croatia

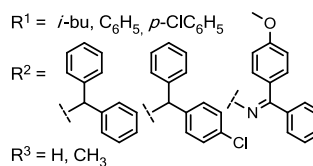
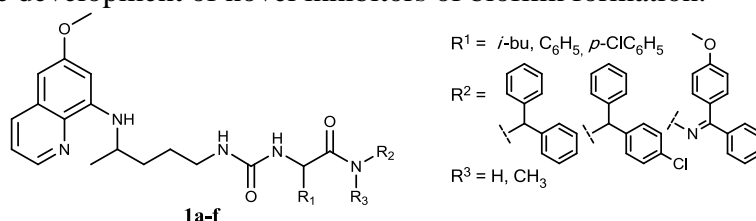
<sup>3</sup> University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry, Department of Medicinal Chemistry, Zagreb, Croatia


kpavic@pharma.hr

Recently we have described preparation [1] and evaluation of antiproliferative [2], antioxidative [2] and antimalarial activity [3] of novel amino acid-primaquine ureidoamides **1a-f**. In order to further investigate their biological activity, we found it worth to test their antimicrobial effects against a panel of Gram-positive, Gram-negative bacteria and fungal species. The title compounds showed very weak antimicrobial activity, with the exception of compounds **1a** and **1d** which exhibited moderate activity against some bacterial species. However, we have also tested the efficacy of compounds **1a-e** on the biofilm formation by different bacterial and yeast strains. The results, expressed as minimum biofilm eradication concentration (*MBEC*), showed that the potency against biofilm formed by *Escherichia coli* ATCC 8739 and ATCC 10536 of all tested compounds was rather prominent, with even lower *MBEC* than that of the referent antibiotic gentamycin (*MBEC* = 25 µg/mL), especially for compounds **1a** and **1c** (*MBEC* = 6.25 µg/mL). The same compounds were also very potent as inhibitors of biofilm formed by *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, and somewhat less potent against *P. aeruginosa* ATCC 9027. Compound **1a** had *MBEC* for *S. aureus* ATCC 6538 comparable with *MBEC* of gentamycin. On the other hand, none of the tested ureidoamides was effective against biofilm formation by *Enterococcus faecalis*.

*MBECs* of almost all tested compounds against biofilm formed by *Candida albicans* ATCC 10231 and ATCC 90028 was at the level of referent antimicotic amphotericin, especially for the latter strain. The highest activity against biofilm formation by *C. kefyr* showed compounds **1d**, **1e** and **1f** (*MBEC* = 25, 6.25 and 6.25 µg/mL, respectively). However, it has been found that the compounds are not effective against biofilm formation by *C. parapsylosis* ATCC 22019, *C. tropicalis* ATCC 750 and *C. krusei* ATCC 14243.

Having in mind all the above mentioned facts, the tested ureidoamides **1a-f** could serve as lead compounds in the development of novel inhibitors of biofilm formation.



This work has been partially supported by the Croatian Science Foundation under the project number IP-09-2014-1501. 

### References:

- [1] Pavić K *et al*, 25<sup>th</sup> Croatian Meeting of Chemists and Chemical Engineers, Poreč, Croatia, 2017.  
 [2] Zorc B *et al*, 10<sup>th</sup> Joint Meeting on Medicinal Chemistry, Dubrovnik, 2017.  
 [3] ZORC B *ET AL*, 10<sup>TH</sup> JOINT MEETING ON MEDICINAL CHEMISTRY, DUBROVNIK, CROATIA, 2017.

**WPLYW SKOJARZONEGO DZIAŁANIA OLEJU Z NASION CZARNUSZKI  
SIEWNEJ *NIGELLA SATIVA* Z ETOPOZYDEM LUB CISPLATYNĄ NA  
EKSPRESJĘ MUC1 W KOMÓRKACH RAKA ŻOŁĄDKA CRL-1739**

**Natalia Pawłowska<sup>1</sup>, Iwona Radziejewska<sup>2</sup>, Anna Czajkowska<sup>3</sup>,  
Agnieszka Gornowicz<sup>3</sup>, Anna Bielawska<sup>3</sup>, Krzysztof Bielawski<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem  
Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych*

<sup>2</sup>*Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem  
Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Medycznej*

<sup>3</sup>*Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem  
Medycyny Laboratoryjnej, Samodzielna Pracownia Biotechnologii*

*npawlowska1@student.umb.edu.pl*

Nową strategią współczesnej terapii przeciwnowotworowej jest wykorzystanie kombinacji chemioterapeutyków ze związkami pochodzenia naturalnego. Podejście to ma na celu zwiększenie wrażliwości komórek nowotworowych na czynniki chemioterapeutyczne oraz zmniejszenie dawek każdego ze składników. Obecnie jednym z najważniejszych i najbardziej obiecujących celów molekularnych w badaniach nad rozwojem skutecznych metod leczenia raka jest mucyna 1. Wzmożoną ekspresję, a także zmienioną glikozylację tego białka obserwuje się w większości nowotworów pochodzenia nabłonkowego, w tym w raku żołądka.

Celem badań była ocena wpływu oleju z nasion czarnuszki siewnej *Nigella sativa* w skojarzeniu z etopozydem lub cisplatiną na ekspresję genu *MUC1* oraz poziom ekspresji domeny zewnątrzkomórkowej i cytoplazmatycznej mucyny transbłonowej MUC1 w komórkach raka żołądka CRL-1739.

Analizę ekspresji genu *MUC1* wykonano metodą łańcuchowej reakcji polimerazy z analizą przyrostu ilości produktów w czasie rzeczywistym (RT-PCR). W celu oceny ekspresji domeny zewnątrzkomórkowej i cytoplazmatycznej MUC1 przeprowadzono rozdzielanie elektroforetyczne na żelu poliakrylamidowym w obecności SDS, a następnie analizę metodą Western blotting. Detekcję badanych struktur glikoproteiny MUC1 wykonano w oparciu o metodę chemiluminescencji z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anty-MUC1: BC2 skierowanych na domenę pozakomórkową i CT2 swoistych dla domeny wewnątrzkomórkowej. Zarówno w przypadku zastosowania oleju z nasion czarnuszki siewnej, jak i oleju w połączeniu z chemioterapeutykami, zaobserwowano wyraźny spadek ekspresji genu *MUC1* w stosunku do prób kontrolnych. W komórkach traktowanych samym etopozydem odnotowano zmniejszenie poziomu ekspresji genu *MUC1*. Z kolei, ekspozycja cisplatiną na komórki CRL-1739 prowadziła do nieznacznego wzrostu ekspresji badanego genu. 24-godzinna inkubacja komórek raka żołądka z testowanymi związkami wykazała zmiany w ekspresji domeny zewnątrzkomórkowej i cytoplazmatycznej mucyny 1. W komórkach traktowanych samym olejem z nasion czarnuszki siewnej zaobserwowano wyraźny spadek ekspresji domeny wewnątrzkomórkowej MUC1. Testowany olej w skojarzeniu zarówno z etopozydem, jak i cisplatiną obniżył poziom tej glikoproteiny. Natomiast zastosowanie oleju z nasion *N. sativa*, a także kombinacji oleju z etopozydem spowodowało wzrost masy cząsteczkowej domeny pozakomórkowej mucyny 1. Z kolei w komórkach poddanych działaniu badanego oleju w połączeniu z cisplatiną zaobserwowano jedynie nieznaczny wpływ na poziom domeny pozakomórkowej. Zastosowanie samych chemioterapeutyków (etopozydu i cisplatiną) prowadziło do nieznacznego wzrostu ekspresji domeny zewnątrzkomórkowej badanego białka.

## MECHANISM OF ANTIPROLIFERATIVE EFFECT OF PRIMAQUINE-CINNAMIC ACID DERIVATIVES ON MCF-7 ADENOCARCINOMA CELL LINE

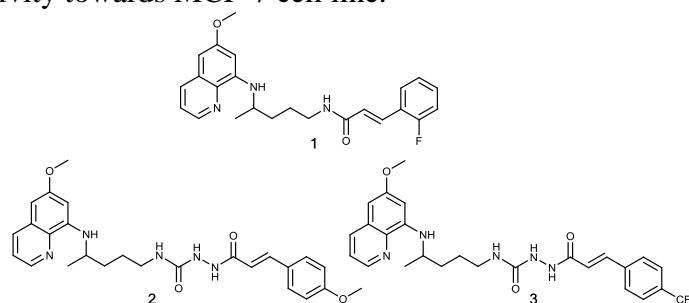
Mabeta Peace<sup>1</sup>, Kristina Pavić<sup>2</sup>, Ivana Perković<sup>2</sup>, Branka Zorc<sup>2</sup>

<sup>1</sup> University of Pretoria, Faculty of Health Sciences, Department of Physiology, Pretoria, South Africa

<sup>2</sup> University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry, Department of Medicinal Chemistry, Zagreb, Croatia

*iperkovic@pharma.hr*

In our previous paper we have described synthesis and biological evaluation of novel primaquine-cinnamic acid derivatives (PQ-CAD) of the amide and acylsemicarbazide type. The results showed that the title compounds possess strong antiproliferative activity against a number of tested cancer cell lines or selectivity towards human breast adenocarcinoma cell line (MCF-7) [1]. Among all tested compounds, three derivatives especially attracted our attention: (*E*)-3-(2-fluorophenyl)-*N*-(4-(6-methoxyquinolin-8-ylamino)pentyl)acrylamide (**1**), (*E*)-1-(3-(4-methoxyphenyl)acryloyl)-4-(4-(6-methoxyquinolin-8-ylamino)pentyl)semicarbazide (**2**) and (*E*)-4-(4-(6-methoxyquinolin-8-ylamino)pentyl)-1-(3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)semicarbazide (**3**) as they exhibited strong and/or selective antiproliferative activity towards MCF-7 cell line.



In order to elucidate mechanisms of action of the selected PQ-CAD derivatives on the MCF-7 cell line, morphology, caspase activity, levels of the apoptosis proteins, cell invasion and migration were studied following exposure of MCF-7 cells to the test compounds. Morphological studies of the effects of the tested compounds on MCF-7 cells, conducted using hematoxylin and eosin stain, revealed that compounds **1** and **3** induced morphological changes in MCF-7 cells characteristic of apoptosis. Compounds **1** and **3** also showed significant effects on the proteins that modulate apoptosis as they induced PARP cleavage, elevation of Bad protein level, p53 phosphorylation and caspase-9 activation. Additionally, compounds **1** and **3** inhibited MCF-7 migration and invasion. On the other hand, morphological studies of **2**-treated cells suggested that MCF-7 cells were mainly in interphase and compound **2** only marginally decreased cell migration and invasion.

Taking into account all the above mentioned facts, it can be concluded that compounds **1** and **3** inhibited MCF-7 cell growth by inducing apoptotic cell death, while compound **2** controlled the cell cycle by different mechanisms.

This work has been partially supported by the Croatian Science Foundation under the project number IP-09-2014-1501.



### References:

- [1] Pavić K, Perković I, Gilja P, Kozlina F, Ester K, Kralj M, Schols D, Hadjipavlou-Litina D, Pontiki E, Zorc B, *Molecules*. **21** (2016) 1629–1653.

**BADANIA NAD AKTYWNOŚCIĄ PROMIENIOCHRONNĄ I  
BEZPIECZEŃSTWEM STOSOWANIA POTENCJALNYCH FILTRÓW UV  
W GRUPIE POCHODNYCH ARYLIDENOHYDANTOINY**

**Paulina Koczurkiewicz<sup>1</sup>, Kamil Piska<sup>1</sup>, Katarzyna Wójcik-Pszczola<sup>1</sup>,  
Agnieszka Gunia-Krzyżak<sup>2</sup>, Karolina Słoczyńska<sup>1</sup>, Justyna Popiół<sup>2</sup>, Dorota Żelaszczyk<sup>2</sup>,  
Magdalena Wyszowska-Kolatko<sup>1</sup>, Elżbieta Pekała<sup>1</sup>**

*Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Wydział Farmaceutyczny, <sup>1</sup>Zakład  
Biochemii Farmaceutycznej, <sup>2</sup>Zakład Chemii Bioorganicznej*

*elzbieta.pekala@uj.edu.pl*

Substancje o działaniu promieniochronnym są stosowane w kosmetykach, mających na celu ochronę skóry przed szkodliwym wpływem promieniowania UV. Przeciwdziałają powstawaniu oparzeń słonecznych, przebarwień, fotostarzeniu i nowotworom skóry. Najczęściej stosowane filtry chemiczne zawierają sprzężony układ wiązań zdolny do pochłaniania promieniowania w zakresie UV od 280 do do 340 nm. Do powszechnie stosowanych filtów UV należą pochodne benzyliidenokamfory, które mimo, że wykazują korzystne parametry fotochronne, nie są pozbawione szeregu niekorzystnych efektów toksycznych, obejmujących szczególnie działanie estrogenne. Część z tych związków, z powodu dużej lipofilowości, ulega akumulacji w organizmie, co sprzyja występowaniu efektów toksycznych. Fakt ten stwarza potrzebę poszukiwania nowych, skutecznych filtrów chemicznych o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa.

W ramach badań zaprojektowano i zsyntetyzowano pięć związków o potencjalnej aktywności promieniochronnej w grupie pochodnych benzyliidenohydantoiny, w których w miejsce układu podstawowego kamfory wprowadzono układ hydantoiny. Pochodne 1-5 poddano badaniom fizykochemicznym i biologicznym w celu określenia ich możliwej skuteczności i profilu bezpieczeństwa.

Związki 1-5 wykazały absorpcję w pożądanym zakresie promieniowania UVA ( $\lambda_{\max}$  = 316-341 nm), a na skutek obecności grup hydroksylowych i karboksylowych w cząsteczkach charakteryzują się niskimi wartościami  $\log P$ , tym samym są obarczone mniejszym ryzykiem przenikania przez skórę do krwiobiegu i kumulacji w różnych narządach.

W przeprowadzonym teście proliferacji estrogenozależnej linii komórek nowotworu piersi MCF-7 wykazano, że pochodne 1-5 nie wywierają niekorzystnego działania estrogennego. Natomiast testy cytotoxycznosci (MTT) przeprowadzone na liniach komórkowych nowotworu wątroby (HepG2) i neuroblastomy (SHSY-5Y) wykazały odpowiednio brak aktywności hepatotoksycznej i neurotoksycznej. Ustalono także, że związki 1-5 charakteryzują się korzystnym profilem stabilności metabolicznej, który został określony w modelu mikrosomalnym *in vitro*.

Przeprowadzone badania wskazują, że benzyliidenohydantoina stanowi atrakcyjną strukturę wiodącą dla filtrów UVA. Testowane pochodne 1-5 wydają się chronić skutecznie przed promieniowaniem UVA i są bezpieczne. Uzyskane wyniki dają asumpt do dalszych poszukiwań nad nowymi filtrami w tej grupie połączeń.

Badania zostały sfinansowane z grantu Narodowego Centrum Nauki 2016/21/B/NZ7/01756.

**β-LAKTAMOWE I IZOKSAZOLIDYNOWE ANALOGI NUKLEOZYDÓW**

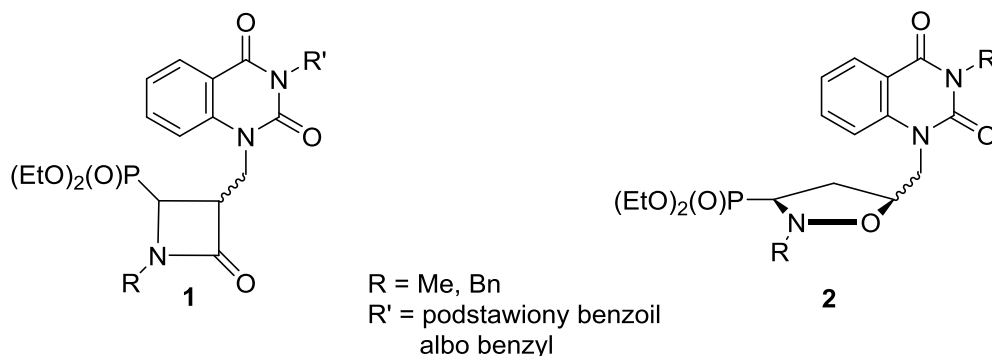
**Dorota G. Piotrowska, Magdalena Grabkowska-Družyc, Magdalena Łysakowska,  
Iwona E. Głowacka**

*Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Chemii Bioorganicznej*

*dorota.piotrowska@umed.lodz.pl*

Wirusy należące do rodziny Herpes są szeroko rozpowszechnione i powodują wiele chorób. Po pierwotnej infekcji często następuje uśpienie wirusa, który w wyniku osłabienia i obniżenia odporności w każdej chwili może się ponownie uaktywnić. Zakażenie wirusem VZV wywołujące ospę wietrzną zwykle przebiega w łagodny sposób u dzieci natomiast u dorosłych mogą pojawić się znacznie ostrzejsze objawy. Wirus przechodzi w stan uśpienia w zwojach nerwów czuciowych w może się uaktywnić wywołując półpaśca, któremu często towarzyszą silne objawy, m.in. bóle neuralgiczne.<sup>1,2</sup> Mimo że znane są leki stosowane w terapii zakażeń wirusem VZV, to u chorych z obniżoną odpornością często nie obserwuje się właściwej odpowiedzi organizmu na zastosowane leczenie. Dlatego też w dalszym ciągu poszukuje się nowych, skuteczniejszych terapeutyków.

Zaprojektowaliśmy nową serię β-laktamowych (1) i izoksazolidynowych (2) analogów nukleozydów zawierających podstawione chinazolino-2,4-diony jako modyfikowane nukleozasady. Zbadana została aktywność przeciwwirusowa nowosyntetyzowanych analogów nukleozydów.



Projekt finansowany w ramach grantu Narodowego Centrum nauki DEC-2015/17/B/ST5/00076.

1. Weller T. H. et. al. *N. Engl. J. Med.* 309 (1983) 1362–1368 and 1434–1440.
2. Straus S. E. et. al. *Ann. Intern. Med.* 108 (1988) 221–237.



**NOWE POCHODNE *N*-(2-MERKAPTOBENZENOSULFONYLO)GUANIDYNY  
MODYFIKOWANE PRZEZ AZOTOWE UGRUPOWANIA HETEROCYKLICZNE –  
SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ ANTYPROLIFERACYJNA WZGLĘDEM LUDZKICH  
KOMÓREK NOWOTWOROWYCH**

**Aneta Pogorzelska<sup>1</sup>, Jarosław Sławiński<sup>1</sup>, Anna Kawiak<sup>2,3</sup>, Joanna Jasińska<sup>1</sup>**

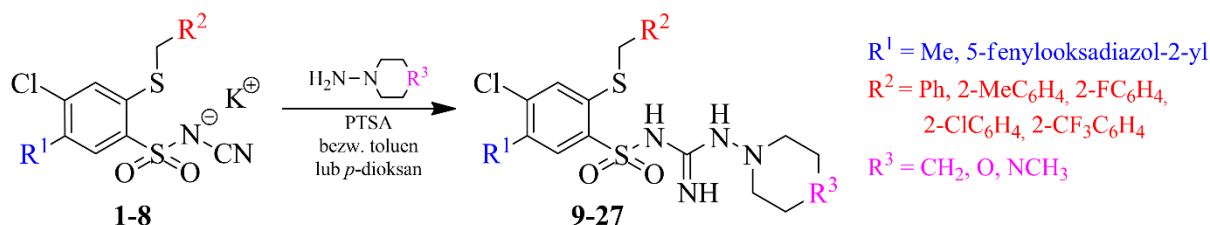
<sup>1</sup>Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z OML,  
Katedra i Zakład Chemii Organicznej

<sup>2</sup>Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed, Katedra Biotechnologii

<sup>3</sup>Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa  
i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Zakład Fizjologii Człowieka

*anetapogorzelska@gumed.edu.pl*

Pochodne benzenosulfonyloguanidyny to grupa związków wykazująca zdolność hamowania wzrostu ludzkich komórek nowotworowych należących do różnego typu nowotworów [1-3]. Kontynuując badania ukierunkowane na poszukiwanie nowych związków o strukturze bazującej na szkielecie benzenosulfonyloguanidyny i aktywności antyproliferacyjnej, zaprojektowano i zsyntetyzowano serię pochodnych zmodyfikowanych przez wprowadzenie istotnych fragmentów farmakoforowych tj. pierścienia morfoliny, 4-metylopiperazyny oraz piperydyny. Zaplanowane *N*-(2-merkaptobenzenosulfonylo)guanidyny (**9-27**) otrzymano w wyniku reakcji soli potasowych *N*-(2-merkaptobenzenosulfonylo)cyjanamidu (**1-8**) z 1-aminopiperydyną, 4-aminomorfoliną lub 1-amino-4-metylopiperazyną, w obecności kwasu 4-toluenosulfonowego jako odczynnika protonującego:



Otrzymane związki **9-27** przebadano w teście MTT pod kątem aktywności antyproliferacyjnej względem trzech linii komórkowych: raka okrężnicy HCT-116, raka szyjki macicy HeLa oraz raka piersi MCF-7. Wyniki wskazują, że najwyższą zdolność hamowania wzrostu komórek nowotworowych wykazują związki zawierające w strukturze resztę 4-metylopiperazyny; uzyskane wartości  $IC_{50}$  dla tych pochodnych były niższe od 35  $\mu\text{M}$ , przy czym najlepszy związek ( $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{2-FC}_6\text{H}_4$ ) hamował wzrost wszystkich badanych linii na poziomie  $IC_{50} \leq 15 \mu\text{M}$ . Umiarkowaną aktywność antyproliferacyjną ( $IC_{50} \sim 40 \mu\text{M}$ ) zaobserwowano także dla pochodnych zmodyfikowanych przez wprowadzenie pierścienia piperydyny. Z kolei związki zawierające w strukturze resztę morfoliny nie wykazały zdolności hamowania wzrostu badanych linii komórkowych.

[1] Żołnowska B., Sławiński J., Pogorzelska A. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 71, 135–147.

[2] Brożewicz K., Sławiński J. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 55, 384–394.

[3] Sławiński J., Bednarski P., Reszka P. *Polish J. Chem.* **2004**, 78, 369–379.

**POSZUKIWANIE NOWYCH ZWIĄZKÓW O DZIAŁANIU  
FOTOPROTEKCYJNYM W GRUPIE ESTROWYCH POCHODNYCH KWASU  
CYNAMONOWEGO**

**Justyna Popiół<sup>1</sup>, Paulina Koczurkiewicz<sup>2</sup>, Katarzyna Wójcik-Pszczola<sup>2</sup>,  
Agnieszka Gunia-Krzyżak<sup>1</sup>, Dorota Żelaszczyk<sup>1</sup>, Karolina Słoczyńska<sup>2</sup>,  
Henryk Marona<sup>1</sup>, Elżbieta Pękala<sup>2</sup>**

*Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, <sup>1</sup>Katedra  
Chemii Organicznej, Zakład Chemii Bioorganicznej, <sup>2</sup>Zakład Biochemii Farmaceutycznej*

*justyna.popiol@doctoral.uj.edu.pl*

Substancje fotoprotekcyjne stosowane są w kosmetykach w celu ograniczenia niepożądanego wpływu promieniowania ultrafioletowego na skórę. Do grupy tych związków należą m.in. pochodne benzofenonu, kwasu cynamonowego, p-aminobenzoowego, salicylowego, kamfory, dibenzoilometanu, beznimidazolu, a także triazyny. Pomimo, że regularnie stosowane kosmetyki ochrony przeciwsłonecznej zabezpieczają skórę przed powstawaniem oparzeń słonecznych, fotostarzeniem, zmianami barwnikowymi, a także nowotworowymi skóry, istnieje wiele doniesień literaturowych o miejscowych, jak i ogólnoustrojowych działaniach niepożądanych filtrów UV (alergie, zaburzenia hormonalne, neurotoksyczność) [1,2]. W świetle powyższych faktów wydaje się konieczne poszukiwanie nowych, bezpieczniejszych i skuteczniejszych środków fotoprotekcyjnych.

W ramach pracy zaprojektowano i zsyntetyzowano nowe potencjalne substancje promieniochronne w grupie estrowych pochodnych kwasu cynamonowego oraz przeprowadzono wstępne badania ich właściwości promieniochronnych oraz bezpieczeństwa stosowania.

Badania właściwości promieniochronnych wykonano w roztworach metanolowych o stężeniu 50  $\mu\text{M}$  poprzez wyznaczenie krzywej absorpcji promieniowania ultrafioletowego w zakresie 290-400 nm. Jako związek referencyjny posłużył oktokrylen (INCI: *Octocrylene*). Badania bezpieczeństwa stosowania przeprowadzono dla czterech związków charakteryzujących się najlepszą absorpcją promieniowania ultrafioletowego. Związki zbadano w modelu komórek Hep G2 (hepatotoksyczność), SH-SY5Y (neurotoksyczność) oraz BJ (fibroblastów skóry ludzkiej) z wykorzystaniem testu redukcji soli tetrazolowej badającego metabolizm komórkowy (MTT).

Uzyskane wyniki badań wskazują, że nowe estrowe pochodne kwasu cynamonowego są odpowiednimi kandydatami na substancje promieniochronne ze względu na pożądane parametry fizykochemiczne oraz właściwości biologiczne.

Wstępne wyniki zachęcają do dalszych poszukiwań związków w tej grupie połączeń, jak i poszerzonych badań bezpieczeństwa.

Badania zostały sfinansowane z grantu Narodowego Centrum Nauki numer DEC-2016/21/B/NZ7/01756 oraz badań statutowych numer K/ZDS/005487.

Literatura:

1. Jansen R., Wang S. Q., Burnett M., Osterwalder U., Lim H. W. *Photoprotection: Part I. Photoprotection by naturally occurring, physical, and systemic agents*. J Am Acad Dermatol, 2013, 69(6): 853.e1-853.e12.
2. Krause M et al.: *Sunscreens: are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters*. Int J Androl, 2012, 35(3): 424-36.

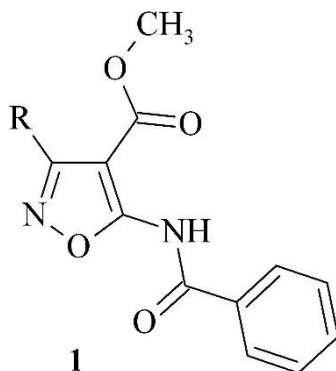
## REACTIVITY OF METHYL ESTERS OF 5-N-BENZOYLAMINO-3-SUBSTITUTED-4-ISOXAZOLECARBOXYLIC ACIDS WITH HYDRAZINE HYDRATES

Andrzej Regiec

Organic Chemistry Department, Faculty of Pharmacy, Wrocław Medical University,  
Borowska street 211A, 50-556 Wrocław, Poland

*andrzej.regiec@umed.wroc.pl*

During the research on reactivity of derivatives of five-membered aromatic heterocyclic amino acids with hydrazine hydrates, it was found and proven that methyl 5-*N*-benzoylamino-3-methyl-4-isoxazolecarboxylate **1** (R=Me)<sup>1</sup> and methyl 5-*N*-benzoylamino-3-ethyl-4-isoxazolecarboxylate **1** (R=Et)<sup>2</sup> undergo, in the first place, fast deacylation process during reaction with hydrazine hydrates. In the poster presentation, the detailed results of the study on the behaving of mentioned esters **1** under the influence of hydrazine hydrates will be shown.



### References:

1. Regiec, A.: Methyl 5-*N*-benzoylamino-3-methyl-4-isoxazolecarboxylate **1** (R=Me) (characterized by m.p. 127-130 °C; ATR IR:  $\nu_{C=O}$  1704 (ester), 1669 (amide)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300.15 MHz):  $\delta$ [ppm]= 2.37 (s; 3H, -Me), 3.75 (s; 3H, -OMe), 7.56-7.99 (m, 5H, -Ph), 11.27 (s; 1H, sharp signal, -NH-CO-);  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 75.47 MHz):  $\delta$ [ppm]=11.50 (-Me), 51.68 (-OMe), 98.45 (isoxazole quaternary carbon C4), 128.02, 128.85, 132.19, 133.05 (-Ph), 159.86, 161.76, 164.02, 164.31 (carbonyl and isoxazole C3, C5 quaternary carbons)) was synthesized through the reaction of known methyl 5-amino-3-methyl-4-isoxazolecarboxylate<sup>3,4</sup> with benzoyl chloride, *unpublished data*.
2. Regiec, A.: Methyl 5-*N*-benzoylamino-3-ethyl-4-isoxazolecarboxylate **1** (R=Et) (characterized by m.p. 96-97.5 °C; ATR IR:  $\nu_{C=O}$  1711 (ester), 1671 (amide)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300.15 MHz):  $\delta$ [ppm]= 1.22 (t; J=7.48 Hz, 3H, -Me), 2.80 (q, J=7.48 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.74 (s; 3H, -OMe), 7.56-7.97 (m, 5H, Ph), 11.28 (s; 1H, sharp signal, -NH-CO-);  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 75.47 MHz):  $\delta$ [ppm]=11.66 (-Me), 19.43 (-CH<sub>2</sub>-), 51.69 (-OMe), 97.79 (isoxazole quaternary carbon C4), 128.02, 128.85, 132.21, 133.04 (-Ph), 161.72, 164.03, 164.35, 164.37 (carbonyl and isoxazole C3, C5 quaternary carbons)) was synthesized through the reaction of known methyl 5-amino-3-ethyl-4-isoxazolecarboxylate<sup>3,4</sup> with benzoyl chloride, *unpublished data*.
3. Baba, H.; Hori, I.; Hayashi, T.; Midorikawa, H.: Reactions of  $\alpha$ -Cyano- $\beta$ -methoxy- $\beta$ -alkylacrylic Esters with Hydrazine and Hydroxylamine. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1969, 42, 1653-1659.
4. Regiec, A.; Gadziński, P.; Płoszaj, P.: New methods for preparing of esters of 5-amino-3-methyl-4-isoxazolecarboxylic acid (Nowe sposoby wytwarzania estrów kwasu 5-amino-3-metylo-4-izoksazolokarboksylogowego), Patent Priority number PL20110397559, PL216764 (B1), *Wiadomości Urzędu patentowego (WUP)*, 2014, 5, 1102.

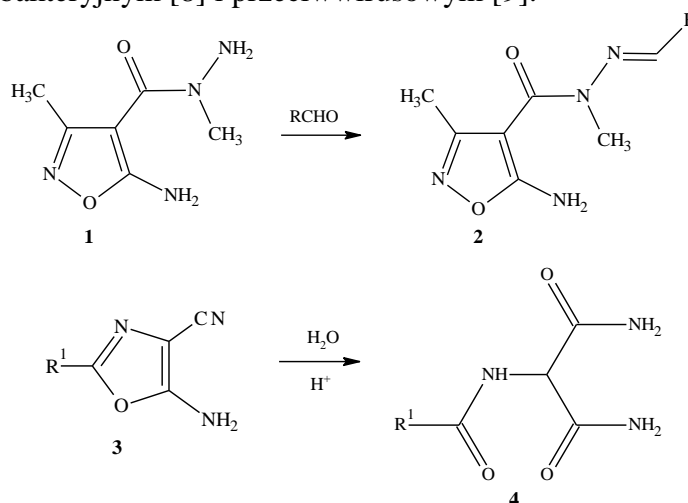
## NOWE POCHODNE 1,2- I 1,3-OKSAZOLI W POSZUKIWANIU ZWIĄZKÓW BIOLOGICZNIE AKTYWNYCH

Marcin Mączyński, Aleksandra Sochacka-Ćwikła, Stanisław Ryng

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny z OAM, Katedra i Zakład Chemii Organicznej, ul. Borowska

marcin.maczynski@umed.wroc.pl

Pierścienie 1,2-oksazolu (izoksazolu) i 1,3-oksazolu to ważne elementy struktury wielu związków wykazujących interesujące właściwości chemiczne i farmakologiczne [1,2]. Pochodne izoksazolu charakteryzuje szereg aktywności biologicznych, w tym działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne, przeciwgrzybicze [2] oraz immunosupresyjne [3]. Otrzymane przez nas nowe pochodne izoksazolu wykazały zarówno działanie immunosupresyjne jak i immunostymulujące [4-6]. Wśród pochodnych 1,3-oksazoli znajdują się natomiast związki o działaniu przeciwbakteryjnym [8] i przeciwwirusowym [9].



W reakcji syntezowanego przez nas N-metylohydrazidu kwasu 5-amino-3-metyloizoksazolo-4-karboksylowego 1 ze związkami karbonyłowymi otrzymano serię nowych N'-podstawionych pochodnych 2. Następnie w reakcji hydrolizy otrzymanych 2-podstawionych 5-amino-4-cyano-1,3-oksazoli 3 uzyskano nowe 2-podstawione pochodne propanodiamidu 4. Każda z nowo zsyntezowanych struktur daje nam możliwość optymalizacji i modyfikacji w celu poszukiwania kolejnych związków biologicznie aktywnych.

Badania finansowane z działalności statutowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu STD090.17.012.

- [1] Turchi I.J. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* 20 (1981) 32-76.
- [2] Manna K. et al. *Nirma Univ. J. Pharm. Sci.* 1 (2014) 37-49.
- [3] Schattenkirchner M. *Immunopharmacology.* 47 (2000) 291-298.
- [4] Ryng S. et al. *Pol. J. Chem.* 83 (2009) 1967-1976.
- [5] Mączyński M. et al. *Acta Pol. Pharm.* 71 (2014) 71-83.
- [6] Mączyński M. et al. *Acta Pol. Pharm.* 73 (2016) 1201-1211.
- [7] Kaspady M. et al. *Lett. Drug Des. Discov.* 6 (2009) 21-28.
- [8] Wei Y. et al. *Virol. J.* 11 (2014) 195.

**BEHAVIOURAL STUDIES OF NEW AND SELECTIVE MGLUR7 NEGATIVE ALLOSTERIC MODULATORS**

**Anna Stankiewicz**,<sup>†</sup> **Katarzyna Kaczorowska**,<sup>†</sup> **Piotr Brański**,<sup>‡</sup> **Joanna M. Wierońska**,<sup>‡</sup>  
**Andrzej J. Bojarski**,<sup>†</sup> **Andrzej Pilc** <sup>‡</sup>

<sup>†</sup> *Department of Medicinal Chemistry*, <sup>‡</sup> *Department of Neurobiology*,  
*Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, Smętna 12, 31-343 Kraków*

*stankiew@if-pan.krakow.pl*

By mediating modulatory response to glutamate signaling, metabotropic glutamate receptors (mGluRs) play a crucial role in many physiological operations of central nervous system such as learning and memory, sensory perception, development of synaptic plasticity, motor control, respiration and regulation of cardiovascular function. As a result, targeting mGluRs in development of new ligands that induce a receptor response may lead to discovery of new drugs and therefore therapies for a number of neuropsychiatric and neurodegenerative disorders such as anxiety, depression, schizophrenia, cognitive disorders, epilepsy and movement disorders, addiction, pain perception, Parkinson's, Alzheimer's diseases, fragile X syndrome and more (for reviews see 1-2). From historical point of view the interest in mGluRs ligand discovery concentrated mostly on group I and II leading several potential drug candidates into clinical trials [3]. Group III of mGluRs remained the least recognized until a great progress has been made within last decade. Belonging to the group III mGlu7 receptors located on presynaptic terminals are highly expressed in brain regions involved in reward, cognition and emotion, such as the dorsal striatum, nucleus accumbency, hippocampus, amygdala, ventral pallidum, olfactory bulb, locus coeruleus, and ventral tegmental area [4]. Both PAMs and NAMs of mGlu7 receptor were reported recently in the literature [3]. Among them only ADX71743 was characterized as a nanomolar potent mGluR7 NAM inactive against other subtypes of mGlu receptor family [5]. In vivo efficacy of ADX71743 was evaluated in rodent models of anxiety, depression and psychosis. ADX71743 showed anxiolytic-like effect in the marble burying and elevated plus maze test in mice, antipsychotic-like effect in the amphetamine-induced hyperactivity, DOI-induced head twitches and conditioned avoidance response test in rodents and failed to show antidepressant-like profile in the mice forced swim test. Herein we report results of behavioural studies of most potent and selective representatives of a new discovered group of mGluR7 NAMs. Ligands were tested in mice models of anxiety, depression and psychosis showing anxiolytic and antipsychotic-like profile.

This study was partially supported by the project PBS1/B7/8/2012 „Innowacyjne terapie chorób neurodegeneracyjnych i neurorozwojowych w oparciu o modulatory allosteryczne receptorów mGlu” co-financed by European Union from the Polish National Research and Development Centre Program.

[1] Gregory, K. J.; Dong, E. N.; Meiler, J.; Conn, P. J. Allosteric modulation of metabotropic glutamate receptors: Structural insights and therapeutic potential *Neuropharmacology* 2011, 60, 66-81.

[2] Golubeva, A. V.; Moloney R. D.; O'Connor, R. M.; Dinan T. G.; Cryan, J. F. Metabotropic Glutamate Receptors in Central Nervous System Diseases *Curr. Drug Targets* 2015, 116, 1-80.

[3] Lindsley, C. W.; Emmitte, K. A.; Hopkins, C. R.; Bridges, T. M.; Gregory, K.J.; Niswender, C. M.; Conn, J.P. Practical Strategies and Concepts in GPCR Allosteric Modulator Discovery: Recent Advances with Metabotropic Glutamate Receptors *Chemical Reviews* 2016, 116, 6707-6741.

[4] Li, X.; Markou, A. Metabotropic Glutamate Receptor 7 (mGluR7) as a Target for the Treatment of Psychostimulant Dependence, *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2015; 14(6), 738-744.

[5] Kalinichev, M.; Roullier, M.; Girard, F.; Royer-Urios, I.; Bournique, B.; Finn, T.; Charvin, D.; Campo, B.; Le Poul, E.; Mutel, V. et al. ADX71743, A Potent and Selective Negative Allosteric Modulator of Metabotropic Glutamate Receptor 7: In vitro and In vivo Characterisation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2013, 344, 624-636.

## ANALIZA PARAMETRÓW RETENCJI WYBRANYCH NIESTEROIDOWYCH LEKÓW PRZECIWPALNYCH METODĄ TLC Z ZASTOSOWANIEM FAZ O RÓŻNYCH WŁAŚCIWOŚCIACH

**Małgorzata Starek, Monika Dąbrowska, Magdalena Janczy, Bartosz Bubula**

*Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej*

*m.starek@uj.edu.pl*

Lipofilowość można określić jako powinowactwo danego związku lub ugrupowania chemicznego do środowiska lipofilowego. Jest to właściwość fizykochemiczna niezwykle ważna w odniesieniu do substancji leczniczych, gdyż determinuje zarówno farmakokinetykę, farmakodynamikę, jak i działanie leku. Lipofilowość jest wypadkową sił hydrofobowych i dyspersyjnych wpływających na zachowanie się niepolarnych fragmentów cząsteczki oraz wiązań wodorowych i oddziaływań elektrostatycznych tworzących się między polarnymi i zjonizowanymi ugrupowaniami. Chromatografia cienkowarstwowa stanowi dobre narzędzie do określania lipofilowości związków chemicznych – istnieje szereg badań potwierdzających dobrą korelację między wyznaczanym  $R_{M0}$  a  $\log P$ . Fazy stacjonarne oraz ruchome stosowane w TLC są zróżnicowane, a ich właściwy dobór jest kluczowy dla uzyskania wiarygodnych wyników podczas badania właściwości substancji.

W pracy badaniom poddano wybrane NLPZ z grupy koksylów i oksykamów tj. cimikoksyl, firopoksyl, celekoksyl, izoksyl, tenoksyl, piropoksyl, meloksyl. Podobnie jak większość NLPZ oksykamy posiadają charakter kwasowy, a ich  $pK_a$  mieści się w granicach 2-5. W przeciwieństwie do nich koksyl mają charakter lekko zasadowy.

W ramach badań dokonano eksperymentalnego wyznaczenia wartości współczynników opóźnienia  $R_f$  z zastosowaniem płytek chromatograficznych pokrytych adsorbentami o różnych właściwościach (RP-18, RP-8, RP-2, -DIOL, -CN, -NH<sub>2</sub>) jako fazy stacjonarnych. Jako fazy ruchome zastosowano bufory o pH 1, 2, 7 oraz 8, z dodatkiem metanolu lub acetonu jako organicznego modyfikatora. Na podstawie otrzymanych wyników obliczono wartości współczynników  $R_M$ . Otrzymane dane posłużyły do wykreślenia krzywych zależności  $R_M$  od C% metanolu i acetonu oraz wyznaczenia współczynników  $R_{M0}$ .

Otrzymane dla poszczególnych związków  $R_{M0}$  różniły się między sobą i mieściły się w granicach od -0,4174 do 2,8000. Porównując badane grupy leków można stwierdzić, że oksykamy osiągały niższe wartości  $R_{M0}$ , niż koksyl. W zależności od rodzaju użytych adsorbentów można zauważyć, że najniższe  $R_{M0}$  uzyskano na płytkach o średniej polarności -DIOL oraz -NH<sub>2</sub>, a najwyższe na niepolarnych RP-18. Porównywalnie wysokie wartości odnotowano na płytkach RP-2 oraz RP-8. Pośrednie wartości  $R_{M0}$  uzyskano przy zastosowaniu fazy stacjonarnej zmodyfikowanej grupą nitrylową. Największe zróżnicowanie parametrów lipofilowości dla poszczególnych substancji można zaobserwować na płytkach RP-2 oraz RP-18. Ponadto zauważono, że związki z grupy oksykamów na płytkach RP-18 oraz RP-2 najwyższe wartości osiągały w pH kwasowym, a niższe w obojętnym. Badania nie wykazały znaczących różnic wynikających z zastosowania różnych modyfikatorów organicznych.

## SYNTHESIS AND ACTIVITY OF NOVEL PYRIMIDIN-4-AMINE DERIVATIVES

**Marcin Stolarczyk<sup>1</sup>, Marcin Listowski<sup>2</sup>, Agnieszka Matera-Witkiewicz<sup>2</sup>, Iwona Bryndal<sup>3</sup>  
and Jerzy Cieplik<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Wrocław Medical University, Faculty of Pharmacy, Department of Organic Chemistry,  
211A Borowska, 50-556 Wrocław

<sup>2</sup> Wrocław Medical University, Faculty of Pharmacy, Screening Laboratory of Biological  
Activity Test and Collection of Biological Material, 211A Borowska, 50-556 Wrocław

<sup>3</sup> Wrocław University of Economics, Faculty of Engineering and Economics, Department of  
Bioorganic Chemistry, 118/120 Komandorska, 53-345 Wrocław

<sup>4</sup> Wrocław Medical University, Faculty of Pharmacy, Department of Drugs Technology, 211A  
Borowska, 50-556 Wrocław

marcin.stolarczyk@umed.wroc.pl

Keywords: pyrimidine, anticancer, synthesis, HeLa, drug discovery

Pyrimidin-4-amine derivatives are widely distributed in nature and show potent biological activity. They are found in nucleotide bases as cytosine or 5-methylcytosine, in natural occurring antibiotic- bacimethrin or in other drugs as minoxidil, pyrimethamine and trimethoprim. Bacimethrin mechanism of action includes metabolism of bacimethrin to 2'-methoxy-thiamin pyrophosphate, then inhibits thiamin dependent enzymes in *Escherichia coli* [1]. Minoxidil is known as a stimulator of hair growth and antihypertensive agent after p.o. administration. Its mechanism of action is concerned with opening abilities of sarcolemmal potassium channels [2]. Pyrimethamine is used in malaria treatment [3] and trimethoprim is widely used in bacterial infections caused by *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus sp.*, *Haemophilus influenza* or *Enterococcus sp.* [4].

The main aim of our work was synthesis of novel pyrimidin-4-amine derivatives with potent biological activity. The starting material in syntheses was ethyl 4-chloro-6-methyl-2-phenylpyrimidine-5-carboxylate which in chemical reactions with ammonia or aliphatic amines gave aminoesters. The aminoesters were hydrolyzed to acids or reduced with LiAlH<sub>4</sub> to 5-hydroxymethylpyrimidines. The structures of new compounds were confirmed by HNMR, IR, MS and X-ray crystallography.

New compounds were analyzed for cytotoxic activity using Neutral Red (NR) assay. Two ECACC cell lines were used: noncancerous L929 fibroblasts and HeLa human cervix epitheloid carcinoma. Results showed very little or none cytotoxicity against noncancerous L929 cell line. The investigations occurring HeLa cell line showed susceptibility to tested compounds. Cytotoxicity against cancerous cell line gradually increased through the incubation time, reaching a maximum values after 72 hours. Results of screening studies on HeLa cell line were confirmed by flow cytometry. Our results indicate that new synthesized compounds present anticancer activity against HeLa cell line. Further studies for precise molecular mechanism of action and potential therapeutic usage of novel pyrimidin-4-amine derivatives need to be undertaken.

## Bibliography:

- [1] Reddicka JJ, Sahab S, Leeb J, Melnicka JS, Perkins J, Begleya TP, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2001, 11, 2245–2248  
[2] Messenger AG, Rundegren J, *British Journal of Dermatology*, 2004, 150, 186-194  
[3] Rastelli G, Pachioni S, Parenti MD, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, 13, 3257-3260  
[4] Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, Speight TM, Avery GS, *Drugs*, 1982, 23, 405-430

**WPLYWU SYNTETYCZNYCH AGONISTÓW RECEPTORA PPAR- $\delta$  NA PROCES APOPTOZY W KOMÓRKACH RAKA SUTKA MCF-7**

**Arkadiusz Surażynski, Adam Kazberuk, Karolina Parzych, Wojciech Milyk,  
Jerzy Pałka**

*Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2D, 15-222  
Białystok*

*arek@umb.edu.pl*

Receptory PPAR to steroidowe receptory jądrowe regulujące wiele procesów metabolicznych zachodzących w komórkach. Biorą udział w transkrypcji genów oraz uczestniczą w utrzymaniu homeostazy lipidowo-glukozowej organizmu. Wśród czterech odkrytych dotychczas izoform receptorów PPAR, na szczególną uwagę zasługuje receptor

PPAR- $\delta$ . Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują na udział tego receptora w karcynogenezie. Mechanizm tego zjawiska, dotychczas niewyjaśniony, stanowi podstawę dalszych badań w celu opracowania nowych strategii farmakoterapii przeciwnowotworowych.

Celem niniejszej pracy było zbadanie wpływu agonistów receptora PPAR- $\delta$ : Telmisartanu oraz GW501516 na przeżywalność komórek raka sutka MCF-7 oraz molekularny mechanizm tego procesu. Przeprowadzone badania wykazały zależny od stężenia inhibicyjny wpływ badanych związków na przeżywalność komórek MCF-7. Efekt ten spowodowany był upośledzeniem procesu biosyntezy DNA oraz nasileniem ekspresji i translokacji proapoptycznych białek tj. kaspazy 9, białka p53 oraz enzymu POX.

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że stymulacja receptora PPAR- $\delta$ , zmniejsza przeżywalność komórek MCF-7, poprzez aktywację wewnątrzpochodnego szlaku apoptozy zależnego od białka p53 i kaspazy 9, co może stanowić potencjalny punkt uchwytu w terapii przeciwnowotworowej i daje nadzieję na nowe strategie leczenia raka sutka.



**SYNTEZA NOWYCH POCHODNYCH N-{{4-(1,2,3-TRIAZOLO)PIRYDYN-3-YLO}SULFONYLO}MOCZNIKA O POTENCJALNEJ AKTYWNOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWEJ**

**Krzysztof Szafranski<sup>a</sup>, Jarosław Sławiński<sup>a</sup>, Anna Kawiak<sup>b,c</sup>**

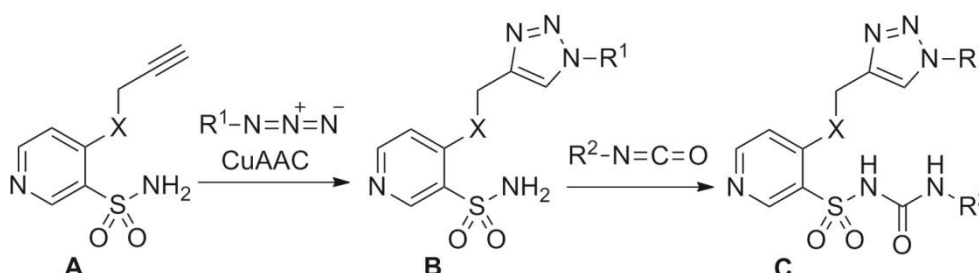
<sup>a</sup> *Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Organicznej*

<sup>b</sup> *Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauk o Zdrowiu, Zakład Fizjologii Człowieka*

<sup>c</sup> *Uniwersytet Gdański i Gdański Uniwersytet Medyczny, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii, Katedra Biotechnologii*

*k.szafranski@gumed.edu.pl*

Wśród pochodnych arylosulfonamidu, diarylosulfonylomoczniki stanowią grupę związków szeroko badaną pod kątem aktywności przeciwnowotworowej [1]. Mając ten fakt na uwadze oraz naszą dotychczasową wiedzę na temat aktywności przeciwnowotworowej 4-podstawionych pochodnych pirydyno-3-sulfonamidu [2,3] podjęliśmy się syntezy pochodnych N-{{4-(1,2,3-triazolo)pirydyn-3-ylo}sulfonylo}mocznika. Obecność w pozycji 4 pierścienia pirydyny, mającej istotny wpływ na aktywność przeciwnowotworową [2,3], łącznika o budowie 1,2,3-triazolu stwarzała możliwość łatwego funkcjonalizowania szkieletu podstawowego w tej pozycji na drodze katalizowanej miedzią reakcji cykloaddycji alkinów (A) i azydków (CuAAC). Otrzymane w ten sposób sulfonamidy pierwszorzędowe (B) poddano reakcji z różnorodnymi izocyjanianami uzyskując szereg pochodnych sulfonylomocznika (C).



Rycina 1. Schemat syntezy

Struktura nowych związków została określona przy użyciu metod spektroskopowych IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, oraz analizą elementarną. Badanie aktywności przeciwnowotworowej *in vitro* zostało przeprowadzone z wykorzystaniem testu MTT wobec 3 linii komórkowych: nowotworu piersi (MCF-7), okrężnicy (HCT-116) i raka szyjki macicy (HeLa) oraz nienowotworowej linii keratynocytów ludzkich HaCaT.

Badanie finansowane ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego

**Bibliografia:**

- Pasello G, et al. *Oncologist* 2013; 18: 1118–1125.  
 Szafranski K, Sławiński J. *Molecules*. 2015; 20; 12029–12044.  
 Sławiński J, et al. *Eur J Med Chem*. 2013;69:701–10.

## WYKORZYSTANIE ROZPUSZCZALNEGO W WODZIE LIGANDA AMTC DO SYNTEZY POCHODNYCH 1,2,3-TRIAZOLU W BADANIACH CHEMII MEDYCZNEJ

**Przemysław Szafrąński<sup>1</sup>, Patryk Kasza<sup>1</sup>, Marek Cegła<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Organicznej, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

*p.szafranski@uj.edu.pl*

Katalizowana miedzią(I) reakcja cykloaddycji azydków i alkinów jest jedną z najbardziej znanych reakcji spełniających kryteria *Click chemistry*, zaproponowane przez Sharplessa w 2001 [1]. W ostatnich latach znalazła ona szereg zastosowań we współczesnych naukach farmaceutycznych [2] zarówno jako skuteczna metoda tworzenia nowych związków chemicznych oraz jako skuteczne narzędzie funkcjonalizacji leków, biocząsteczek, a nawet całych komórek. Katalizowana miedzią reakcja cykloaddycji może przebiegać bez przeszkód w środowisku wodnym, a także jest bioortogonalna (nie interferuje z procesami przebiegającymi w organizmach żywych), co czyni ją idealnym narzędziem badań biochemicznych *in vitro*, a nawet *in vivo*. Dla zwiększenia efektywności reakcji cykloaddycji, szczególnie w układach biologicznych, często wykorzystywane są ligandy chelatujące jony miedzi(I), takie jak opracowany przez Sharplessa TBTA [3]. W 2015 roku w Katedrze Chemii Organicznej opracowano nowy, rozpuszczalny w wodzie ligand AMTC, zwiększający efektywność cykloaddycji [4].

W ramach niniejszego wystąpienia zaprezentowane zostaną różne aspekty wykorzystania AMTC, od optymalizacji modelowych reakcji (dla mono- i dialkinów), poprzez wykorzystanie w syntezie potencjalnych ligandów receptora CB1, do funkcjonalizacji leków za pomocą barwników fluorescencyjnych [5].

### Bibliografia

- [1] H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 40 (2001) 2004–2021.
- [2] P. Thirumurugan, D. Matosiuk, K. Jozwiak, *Chem. Rev.* 113 (2013) 4905–79.
- [3] T.R. Chan, R. Hilgraf, K.B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* 6 (2004) 2853–5.
- [4] P.W. Szafrąński, P. Kasza, M.T. Cegła, *Tetrahedron Lett.* 56 (2015) 6244–6247.
- [5] P.W. Szafrąński, P. Kasza, M. Kępczyński, M.T. Cegła, *Heterocycl. Commun.* 21 (2015) 263–267.

## POCHODNE PIPERAZYNY JAKO NOWE, AKTYWNE LIGANDY RECEPTORA H<sub>3</sub> HISTAMINOWEGO

**Katarzyna Szczepańska<sup>a</sup>, Tadeusz Karcz<sup>a</sup>, Kamil Kuder<sup>a</sup>, Agnieszka Olejrz<sup>a</sup>,  
Agata Siwek<sup>b</sup>, Holger Stark<sup>c</sup>, Katarzyna Kieć-Kononowicz<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, ul. Medyczna 9, 30 – 688 Kraków, Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, <sup>b</sup> Katedra Farmakobiologii, <sup>c</sup> Heinrich-Heine-University, Universitaetsstr. 1, 40225 Düsseldorf, Germany, Institute of Pharmaceutical and Medicinal Chemistry

szczepanskatarzyna@gmail.com

Receptory H<sub>3</sub> histaminowe (H<sub>3</sub>R) należą do grupy receptorów sprzężonych z białkiem G. Pierwotnie opisane jako presynaptyczne autoreceptory hamujące, modulujące syntezę i uwalnianie histaminy, występują również jako postsynaptyczne heteroreceptory modulujące uwalnianie szeregu neuroprzekaźników i peptydów: NA, ACh, GABA, 5-HT, substancja P [1]. Receptory H<sub>3</sub> odkryto w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku, a pierwszy i jak dotąd jedyny, selektywny antagonist H<sub>3</sub>R – pitolisant, został zarejestrowany jako lek w marcu 2016 roku. Istnieją liczne doniesienia, że ligandy receptorów H<sub>3</sub> mogą być użyteczne w schorzeniach OUN, takich jak narkolepsja, demencja, padaczka i otyłość. Mogą mieć także zastosowanie w terapii bezsenności, migreny i niepokoju [2].

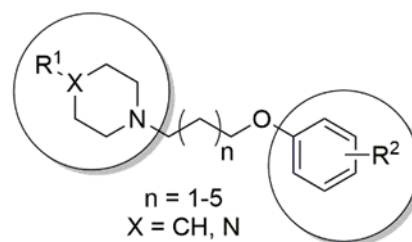
W toku wieloletnich badań nad poszukiwaniem aktywnych ligandów H<sub>3</sub>R, prowadzonych w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych UJCM, opracowano model farmakofora (**Rys. 1**) zbudowanego z części zasadowej – najczęściej (homo)(metylo)piperidydy połączonej łańcuchem alkilowym o zmiennej długości z częścią lipofilową (ugrupowanie aromatyczne).

Zaplanowana ścieżka syntetyczna składa się z dwóch etapów. W pierwszym z nich etery wyjściowe otrzymywane są w bezpośredniej reakcji dostępnych komercyjnie pochodnych fenoli z wybranym

dibromoalkanem wykorzystując zmodyfikowaną syntezę Williamsona. Związki finalne syntetyzowane są na drodze *N*-alkilacji odpowiedniej, dostępnej komercyjnie piperazydy.

Na podstawie otrzymanych dotąd wyników badań przypuszcza się, że 4-pirydylopiperazydy zawarta w części zasadowej związków warunkuje ich wysokie powinowactwo i selektywność względem ludzkich receptorów H<sub>3</sub> histaminowych (*K<sub>i</sub>* poniżej 10 nM). Dalsze badania zmierzają do zbadania wpływu długości linkera węglowego oraz rodzaju i położenia podstawników w części lipofilowej cząsteczki na powinowactwo ligandów do H<sub>3</sub>R.

Projekt współfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki na podstawie decyzji nr DEC-22011202011/02/A/NZ4/00031 oraz programu K/DSC/004310.



**Rys. 1** Budowa ogólna ligandów receptora H<sub>3</sub> histaminowego

[1] Tiligada E. et al. *Exp Opin Investig Drugs* 2009, 18, 1519-1531.

[2] Łażewska D. Kieć-Kononowicz K. *Expert Opin Ther Patents* 2014, 24, 89-111.

## SYNTEZA I CHARAKTERYSTYKA NOWYCH MAGNEZOWYCH PORFIRAZYN POSIADAJĄCYCH ROZBUDOWANE GRUPY PERYFERYJNE

**W. Szczolko<sup>a</sup>, Z. Brzozowska<sup>a</sup>, M. Grajewski<sup>a</sup>, T. Koczorowski<sup>a</sup>, A. Juszcak<sup>c</sup>,  
A. Taubert<sup>b</sup>, E. Tykarska<sup>a</sup>, T. Gośliński<sup>a</sup>**

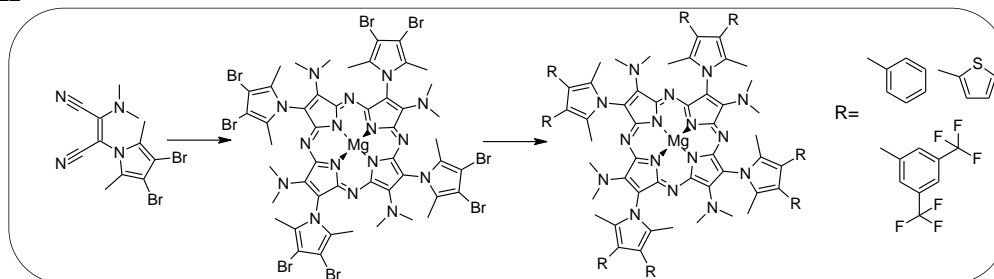
<sup>a)</sup> Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Lecznicych, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska, <sup>b)</sup> Polska Akademia Nauk, Instytut Chemii Bioorganicznej, Noskowskiego 12/14, 61-704 Poznań, Polska, <sup>c)</sup> Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska

wszczolko@ump.edu.pl

### WSTĘP

Porfirazyny (Pz) należą do związków z grupy porfiryroidów, które są także reprezentowane przez takie związki jak porfiryryny, chloryny czy ftalocyjaniny. Pz posiadają bardzo interesujące właściwości spektroskopowe i elektrochemiczne, co wynika z ich budowy strukturalnej.<sup>1</sup> W literaturze można znaleźć wiele przykładów reakcji sprzęgania krzyżowego na porfiryrynach i ftalocyjaninach.<sup>2-4</sup> Jednakże pierwsza reakcja typu Suzuki-Miyaura na porfirazynach została wykonana przez Belviso i wsp.<sup>5</sup> i prowadziła do otrzymania niesymetrycznego makrocykla podstawionego ugrupowaniem tioalkilowym. Drugim przykładem tej reakcji jest synteza symetrycznej Pz podstawionej ugrupowaniem 2,5-dibifenylilopirrolilowym wykonana przez Szczolko i wsp.<sup>6</sup> Obecne badania dotyczą syntezy oraz charakterystyki nowych porfirazyn posiadających ugrupowanie 3,4-dibromopirrolilowe, potencjalnych substratów do reakcji sprzęgania krzyżowego.

### WYNIKI



Nowa pochodna maleonitrylowa posiadająca ugrupowanie 3,4-dibromopirrolilowe została użyta w reakcji makrocyklizacji typu Linstead'a w butanolu w obecności butanolanu magnezu. W wyniku tej reakcji otrzymano symetryczny układ porfirazynowy, którego strukturę potwierdzono za pomocą spektroskopii NMR, MS MALDI oraz analizy X-ray. Porfirazyna ta następnie została użyta w reakcji Suzuki-Miyaura, z różnymi aryłowymi kwasami boronowymi, w wyniku której otrzymano nowe związki z rozbudowanymi grupami peryferyjnymi. Badania zostały sfinansowane z grantu „Dla młodych naukowców” Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu nr 502-14-03313427-09542

### Bibliografia:

- 1 Michel, S.L.J.; Baum S.M., Barrett, A.G.M.; Hoffman, B.M. In *Progress in Inorganic Chemistry*; Karlin, K.D., Ed.; J. Wiley & Sons, New York, 2001; Vol. 50, pp 473–590.
2. Tse, M. K.; Zhou, Z.; Mak, T. C. W.; Chan, K.S. *Tetrahedron* 2000, 56, 7779-7783.
3. Shi, D. F.; Wheelhouse, R. T. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 9341-9342.
4. Shanmugathan, S.; Edwards, C.; Boyle, R. W. *Tetrahedron* 2000, 56, 1025-1046.
5. Belviso, S.; Amati, M.; Rossano, R.; Crispini, A.; Lelj, F. *Dalton Trans.* 2015, 44, 2191-2207.
6. Szczolko W., Wzgarda A., Koczorowski T., Wicher B, Sobotta L, Gdaniec Z, Gdaniec M, Mielcarek J, Tykarska E, Goslinski T. *Polyhedron*, 2015, 102, 462-468.

## SYNTEZA NOWYCH POCHODNYCH PIROLO-3,4-DIKARBOKSYIMIDU O SPODZIEWANEJ AKTYWNOŚCI PRZECIWBÓLOWEJ, CYTOPROTEKCYJNEJ I WAZODILATACYJNEJ

**Łukasz Szczukowski<sup>a</sup>, Aleksandra Redzicka<sup>a</sup>, Agnieszka Szewczyk<sup>b</sup>, Piotr Świątek<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>*Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki  
Medycznej, Katedra i Zakład Chemii Leków*

<sup>b</sup>*Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Chemii Leków*

*lukasz.szczukowski@umed.wroc.pl*

Tlenek azotu (NO) pełni w ludzkim organizmie rolę komórkowego mediatora o wielokierunkowej aktywności. Rozszerza naczynia krwionośne oraz wywiera szeroko pojęte działanie cytoprotekcyjne w stosunku do komórek nabłonkowych żołądka [1-3]. Działanie ochronne tlenu azotu na przewód pokarmowy polega m.in. na: zwiększaniu przepływu krwi w błonie śluzowej, zapobieganiu adhezji leukocytów, a także modulacji wydzielania śluzu i wodorowęglanów. Ponadto, NO zwiększa zdolność regeneracji komórek oraz zmniejsza uwalnianie mediatorów stanu zapalnego [3].

W związku z udowodnionym działaniem ochronnym tlenu azotu na śluzówkę żołądka, wysoce zasadne wydaje się zaprojektowanie i otrzymanie wielocelowego leku o działaniu przeciwzapalnym z komponentą donującą NO. Jest to aktualnie jeden z kierunków poszukiwania leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych pozbawionych, charakterystycznego dla klasycznych inhibitorów cyklooksygenazy, działania ulcerogennego [4]. Dotychczas uzyskano szereg NO-pochodnych znanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, a pochodna Naproksenu z ugrupowaniem uwalniającym tlenek azotu została poddana badaniom przedklinicznym i klinicznym [5].

Powyższe przesłanki stały się zachętą do modyfikacji struktury pochodnych pirolo-3,4-dikarboksyimidu, które od wielu lat są przedmiotem intensywnych badań w Katedrze i Zakładzie Chemii Leków UM we Wrocławiu. Dotychczas zaprojektowane i zsyntetyzowane związki zawierające w swej strukturze pierścień pirolu wykazały w badaniach znaczną aktywność analgetyczną [6]. Wprowadzenie do tych struktur ugrupowania uwalniającego tlenek azotu pozwoliłoby na otrzymanie leków wielocelowych, nie tylko silniej działających przeciwbólowo, ale również mniej toksycznych na przewód pokarmowy.

W wyniku zaplanowanej, kilkietapowej syntezy otrzymano nowe pochodne pirolo-3,4-dikarboksyimidu z ugrupowaniem nitrooksyetylowym. Ich struktura została potwierdzona spektralnie. Otrzymane związki poddano teoretycznej analizie profilu aktywności biologicznej z wykorzystaniem programu PASS (Prediction of activity Spectra for Substances), który przewidyuje spektrum aktywności na podstawie wzoru strukturalnego. Symulacje komputerowe wykazały, że aktywność przeciwbólowa otrzymanych pochodnych jest teoretycznie wyższa, niż kwasu acetylosalicylowego. Ponadto, otrzymane struktury mogą potencjalnie działać wazodilatacyjnie.

Celem potwierdzenia wyników teoretycznych nowe związki zostaną przekazane na badania farmakologiczne w modelu zwierzęcym.

1. Konturek S. J. et al., *European Journal of Pharmacology*, 1992, 211, 277-279
2. Wallace J. L. et al., *Gastroenterology*, 2000, 119, 512-520
3. Magierowski M. et al., *Molecules*, 2015, 20, 9099-9123
4. Wallace J. et al., *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2003, 17, 11-20
5. Geusens P., *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2009, 5, 649-657
6. Malinka W. et al., *Il Farmaco*, 2004, 60, 15-22

**OCENA SKOJARZONEGO DZIAŁANIA PRZECIWCIAŁA ANTY-MUC1 Z NOWĄ  
POCHODNĄ ALKALOIDÓW IZOCHINOLINOWYCH  
NA KOMÓRKI RAKA PIERSI MCF-7**

**Wojciech Szymanowski<sup>a</sup>, Agnieszka Gornowicz<sup>a</sup>, Bożena Popławska<sup>a</sup>,  
Robert Czarnomysy<sup>b</sup>, Krzysztof Bielawski<sup>b</sup>, Anna Bielawska<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> *Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny  
Laboratoryjnej, Samodzielna Pracownia Biotechnologii*

<sup>b</sup> *Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny  
Laboratoryjnej, Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych*

*wszymanowski1@student.umb.edu.pl*

Jednym z ważnych celów molekularnych w terapii przeciwnowotworowej jest transbłonowa glikoproteina typu I - mucyna 1 (MUC1). Glikoproteina ta występuje fizjologicznie w wielu tkankach pełniąc w nich szereg ważnych funkcji. Główną rolą MUC1 jest ochrona komórek przed uszkodzeniami mechanicznymi i fizycznymi. Jej nadmierną ekspresję obserwuje się w przypadku różnych nowotworów, zwłaszcza w raku piersi. Charakterystyczną zmianą pojawiającą się w komórkach nowotworowych pochodzenia nabłonkowego jest utrata uporządkowanej struktury MUC1. Nadmierna ekspresja tej mucyny może prowadzić do zablokowania szlaków apoptozy, a ponadto stanowić barierę uniemożliwiającą przenikanie chemioterapeutyków do komórek nowotworowych.

Nową strategię mającą na celu zwiększenie skuteczności terapii przeciwnowotworowej stanowi połączenie przeciwciał monoklonalnych z lekami przeciwnowotworowymi. W celu zablokowania funkcji mucyny 1 stosuje się przeciwciała monoklonalne, co przyczynia się do zwiększonej wrażliwości komórek nowotworowych na działanie chemioterapeutyków. W skojarzonym działaniu przeciwciała anty-MUC1 z nowymi lekami przeciwnowotworowymi upatruje się lepszego efektu terapeutycznego niż w przypadku monoterapii.

Celem badań była ocena skojarzonego działania przeciwciała anty-MUC1 i nowej pochodnej alkaloidów izochinolinowych (OM-86II) na przeżywalność oraz indukcję procesu apoptozy w hodowli komórek raka piersi MCF-7.

Przeżywalność komórek została oznaczona przy użyciu soli tetrazolowej zgodnie z metodą Carmichael'a. Indukcja procesu apoptozy została zbadana przy użyciu cytometru przepływowego z wykorzystaniem aneksyny V i jodku propidyny oraz mikroskopu fluorescencyjnego barwiąc komórki oranżem akrydyny i bromkiem etydyny.

Przeprowadzone badania wykazały, że zastosowanie przeciwciała anty-MUC1 wspólnie z OM-86II silniej obniża przeżywalność komórek raka piersi MCF-7 w odniesieniu do monoterapii oraz skojarzonego działania przeciwciała anty-MUC1 z etopozydem. W badaniach potwierdzono również, że przeciwciała anty-MUC1 wraz ze związkiem OM-86II w większym stopniu indukuje proces apoptozy w komórkach MCF-7 w porównaniu do monoterapii i przeciwciała anty-MUC1 zastosowanego z etopozydem.

## SYNTEZA I MODELOWANIE KOMPUTEROWE SELEKTYWNYCH LIGANDÓW JONOTROPOWYCH RECEPTORÓW KWASU GLUTAMINOWEGO

**Paulina Chałupnik, Ewa Szymańska**

*Uniwersytet Jagielloński, Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum, Katedra Technologii  
i Biotechnologii Środków Leczniczych*

*ewa.szymanska@uj.edu.pl*

Kwas glutaminowy jest jednym z głównych neuroprzekaźników pobudzających ośrodkowego układu nerwowego ssaków i oddziałuje na dwa typy receptorów: metabotropowe (*mGluR*) oraz jonotropowe (*iGluR*). W skład rodziny *iGluR* wchodzi receptory NMDA (receptory kwasu N- metylo- D- asparaginowego), receptory AMPA (receptory kwasu  $\alpha$ -amino-3-hydrokso-5-metylo-4-izoksazolo-propionowego) oraz receptory KA (receptory kwasu kainowego).

Receptory kainowe odpowiadają za pobudzenie postsynaptyczne w wielu regionach ośrodkowego układu nerwowego, między innymi w hipokampie, korze mózgowej i rdzeniu kręgowym. Zaangażowane są w procesy uczenia się, pamięci i odgrywają ważną rolę w neuroplastyczności mózgu. Z drugiej strony, ich nadmierne pobudzenie może prowadzić do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera, Parkinsona czy stwardnienie zanikowe boczne (ALS). Receptory KA zbudowane są z czterech podjednostek należących do grupy GluK1-GluK5. Badania wskazują, że podjednostki GluK1-GluK3 mogą tworzyć receptory homo- i heterotetrameryczne (dimery dimerów), podczas gdy jednostki GluK4 i GluK5 tworzą receptory heterotetrameryczne tylko w połączeniu z podjednostkami GluK1-GluK3. Obecnie dostępnych jest kilka struktur krystalicznych selektywnych kompetycyjnych antagonistów podjednostki GluK1 (baza PDB), podczas gdy pozostałe podjednostki są nadal słabo poznane i opisane.

Obecny projekt jest kontynuacją wcześniejszych badań nad selektywnymi kompetytywnymi antagonistami receptorów kainowych w grupie pochodnych fenyloalaniny. W ramach projektowania przeprowadzono analizę oddziaływań w dostępnych strukturach krystalicznych kieszeni wiążącej podjednostki GluK1 oraz zadokowano do tych struktur bazę danych zaprojektowanych ligandów opartych na strukturze fenyloalaniny. Uzyskane wyniki pozwoliły na wyłonienie kilku obiecujących ligandów, opracowano więc metodę otrzymywania tych związków na drodze syntezy chemicznej.

Projekt finansowany z funduszy Narodowego Centrum Nauki (DEC-2014/15/B/NZ7/00908).

## NOWE HYBRYDY TETRAHYDROAKRYDINY Z WIELOFUNKCYJNYM MECHANIZMEM DZIAŁANIA

**Kamila Czarnecka, Aleksandra Kotyla, Paweł Szymański**

*Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Farmaceutyczny,  
Zakład Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji*

*kamila.czarnecka@umed.lodz.pl*

Choroba Alzheimera (AD – Alzheimer's disease) jest najczęstszą chroniczną chorobą neurodegeneracyjną we współczesnym społeczeństwie. W 2009 r. cierpiało na nią ponad 17 milionów osób i szacuje się, że do 2050 roku liczba ta wzrośnie do 70 milionów. Choroba ta jest przyczyną demencji, jej pierwsze objawy ujawniają się stopniowo jako łagodna utrata pamięci i dezorientacja. Można je wyjaśnić jako wynik stresu lub wyczerpania, jednak wraz z wiekiem znacznie się pogarszają. Umiarkowane i zaawansowane stadia choroby charakteryzuje stopniowy spadek funkcji poznawczych, co prowadzi do uzależnienia się od pomocy opiekuna. Etiologia AD nie jest całkowicie znana, chociaż można wyróżnić kilka czynników, które się do niej przyczyniają. Są to m.in. procesy zapalne, osadzanie się złogów  $\beta$ -amyloidów, gromadzenie się splotów neurofibrylacyjnych, stres oksydacyjny oraz zmniejszony poziom acetylocholinyl [1, 3].

Leki umożliwiające zwiększenie poziomu acetylocholinyl w synapsach poprawiają funkcje poznawcze i niektóre parametry behawioralne związane z chorobą. Osiągnięte jest to poprzez zastosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy (AChE) i butyrylocholinesterazy (BuChE). Oba typy cholinesteraz występują w ośrodkowym układzie nerwowym i rozszczepiają wiązanie estrowe w acetylocholinyl. Inhibitory cholinoesterazy stanowią obiecującą grupę leków, działającą przeciwko agregacji i toksyczności  $\beta$ -amyloidów. Powszechnie używanymi inhibitorami cholinoesterazy są: donepezyl, rywastygmina i galantamina. Pierwszym zatwierdzonym inhibitorem AChE i BuChE była takryna, jednakże działania niepożądane takie jak hepatoksyczność spowodowały wycofanie jej ze sprzedaży. Aby wyeliminować toksyczność dokonano zmian w strukturze takryny.

Zsyntetyzowano nowe pochodne 9-chloro-1,2,3,4-tetrahydroakrydyny, które zawierały ugrupowanie 2-fluorobenzoesowe lub 3-fluorobenzoesowe. Przeprowadzono analizę aktywności biologicznej, która obejmowała badania *in vitro* inhibicji AChE i BuChE, oznaczanie kinetyki inhibicji AChE, test zahamowania agregacji  $\beta$ -amyloidu oraz badanie cytotoxyczności. Jako związek odniesienia użyto takryny. Uzyskane wyniki sugerują, że pochodne tetrahydroakrydyny z ugrupowaniem kwasu fluorobenzoesowego mają potencjalne znaczenie w terapii AD. [1, 2].

Projekt realizowany w ramach grantu NCN nr 2015/19/B/NZ7/02847

[1] Czarnecka K., Szymański P., Girek M., Mikiciuk-Olasik E., Skibiński R., Kabziński J., Majsterek I., Malawska B., Jończyk J., Bajda M.; *Tetrahydroacridine derivatives with fluorobenzoic acid moiety as multifunctional agents for Alzheimer's disease treatment*; *Bioorg. Med. Chem.* **72** (2017) 315–322

[2] Szymanski P., Żurek E., Mikiciuk-Olasik E.; *New tacrine hydrazinonicotinamide hybrids as acetylcholinesterase inhibitors of potential interest for the early diagnostics of Alzheimer's disease*; *Pharmazie* **61** (4) (2006) 269–273.

[3] Mikiciuk-Olasik E., Szymanski P., Żurek E.; *Diagnostics and therapy of Alzheimer's disease*; *Indian J. Exp. Biol.* **45** (4) (2007) 315–325.



**CHARACTERIZATION OF F13714 AND F15599, PREFERENTIALLY PRE- AND POSTSYNAPTIC 5-HT<sub>1A</sub> RECEPTOR BIASED AGONISTS, IN CELL SIGNALING PATHWAYS**

**Joanna Sniecikowska<sup>1</sup>, Monika Gluch-Lutwin<sup>1</sup>, Adam Bucki<sup>1</sup>, Mark Varney<sup>2</sup>,  
Adrian Newman-Tancredi<sup>2</sup> & Marcin Kolaczowski<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Jagiellonian University Medical College, Faculty of Pharmacy, Medyczna 9, 30-688  
Krakow

<sup>2</sup> Neurolix Inc. 34145 Pacific Coast Highway #504, Dana Point, CA 92629 USA

*joanna.gladysz@uj.edu.pl*

Functional selectivity of drugs at G protein-coupled receptors i.e. the ability to preferentially activate specific signaling pathways, has been one of the fastest growing topics in pharmacology. Research on this phenomenon, also called biased agonism, may identify drugs that selectively target certain signal transduction pathways over others, resulting in an improved therapeutic efficacy and/or a reduced side-effect profile as well as brain region-specific receptor activation.

5-HT<sub>1A</sub> receptors are attractive targets for pharmacotherapy because of their impact on a wide range of pathologies associated with dysfunctional serotonergic neurotransmission, including anxiety, depression, movement disorders, pain and schizophrenia. These receptors have attracted particular interest because they are expressed postsynaptically in multiple brain regions and presynaptically where they function as autoreceptors on serotonergic cell bodies in the raphe nuclei [1]. The recently discovered compounds, F13714 and F15599, are the first brain-region selective biased agonists at 5-HT<sub>1A</sub> receptors. Notably, F15599 preferentially targets postsynaptic cortical 5-HT<sub>1A</sub> receptors, leading to potent activity in rodent models of mood deficit and improved cognitive function, while F13714 preferentially targets presynaptic 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors in raphe nuclei, displaying a robust antidyskinetic effect [2,3]. Elucidation of the brain-region selectivity of these compounds requires thorough characterization of the underlying biochemical mechanisms which may determine their unique pharmacological profiles.

To this end, we characterized these presynaptic and postsynaptic-receptor biased agonists in a range of cell signaling pathways, including the beta-arrestin recruitment assay, inhibition of adenylyl cyclase, stimulation of ERK phosphorylation and calcium mobilization, in order to determine their 'signaling fingerprints', that might underlie the brain regional bias of these novel ligands.

Supported by the Polish National Science Center grant No DEC-2015/19/B/NZ7/03543

References:

- [1] Polter AM. et. al. *Cell Signa.* 22 (2010) 1406–1412.
- [2] Newman-Tancredi A. *Neuropsychiatry* 1 (2011) 149–164.
- [3] Newman-Tancredi A. et. al. *Br. J. Pharmacol.* 156 (2009) 338–353

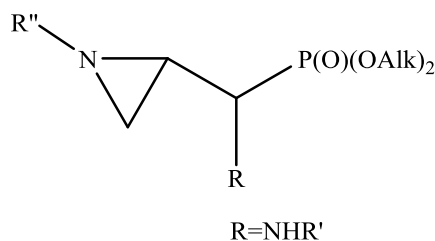
## NOWE CHIRALNE AZIRYDYNOFOSFONIANY

**Aleksandra Trocha, Dorota G. Piotrowska, Iwona E. Głowacka***Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Chemii Bioorganicznej**aleksandra.trocha@umed.lodz.pl*

Azirydyny stanowią jeden z ważnych układów heterocyklicznych wykorzystywanych w syntezie organicznej. Duże naprężenie w trójcłonowym pierścieniu powoduje, że w obecności kwasów Lewisa łatwo ulegają one różnorodnym stereo- i regioselektywnym reakcjom z nukleofilami, w wyniku których powstają, np. diaminy czy aminoalkohole. Pierścień azirydynowy znaleźć można w strukturze wielu związków pochodzenia naturalnego, jak np. mitomycyny, azinomycyny i porfiromycyny wykazujące działanie przeciwnowotworowe czy alkaloidy azirydynowe będące skutecznymi lekami antybakteryjnymi. Badania nad tą klasą związków w dużej mierze skupiają się zatem na odpowiednim funkcjonalizowaniu pierścieni azirydynowych w celu otrzymania związków wykazujących aktywność biologiczną.

Dużym zainteresowaniem w ostatnich latach cieszą się fosfonianowe pochodne azirydyn,<sup>1</sup> ponieważ są one prekursorami aminofosfonianów będących izosterami naturalnie występujących aminokwasów. Aminofosfoniany mają wiele potencjalnych zastosowań w medycynie, m. in. jako środki przeciwnowotworowe, przeciwwirusowe, przeciwgrzybiczne, antybiotyki czy inhibitory enzymów.<sup>2</sup>

Zaprojektowaliśmy struktury nowych fosfonianowych pochodnych azirydyn sfunkcjonalizowanych przy C1, jako prekursorów diaminoalkilofosfonianów. Opracowane zostały warunki syntezy podstawionych azirydynofosfonianów oraz ich dalsze przekształcenia w odpowiednie fosfoniany.



1. (a) Moonen, K.; Laureyn, I.; Stevens, C. V. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6177–6215; (b) Vanderhoydonck, B.; Stevens, C. V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7679–7689; (c) Young, D.; Kim, D. Y.; Suh, K. H.; Choi, J. S.; Mang, J. Y.; Chang, S. K. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 87–95; (d) Palacios, F.; de Retana, A. M. O.; Alonso, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8895–8901; (e) Wroblewski, A. E.; Drozd, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 200–206; (f) Dogan, O.; Babiz, H.; Gozen, A.; Budak, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2485–2489; (g) Dogan, O.; Cakir, S. P.; Beksultanova, N.; Altanlar, N.; Simsek, D.; Karabiyik, H., *Tetrahedron-Asymmetry* **2017**, *28*, 324–329.

2. (a) Huang, X. C.; Wang, M.; Pan, Y. M.; Tian, X. Y.; Wang, H. S.; Zhang, Y., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5283–5289; (b) Xu Y.; Yan K.; Song B.; Xu G.; Yang S.; Xue W.; Hu D.; Lu P.; Ouyang G.; Jin L.; Chen Z. *Molecules* **2006**, *11*, 666–676; (c) Atherton, F. R.; Hassall, C. H.; Lambert, R. W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 29–40; (d) Allen, M. C.; Fuhrer, W.; Tuck, B.; Wade, R.; Wood, J. M. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1652–1661.

## AKTYWNOŚĆ PRZECIWNOWOTWOROWA NOWYCH POCHODNYCH OLIWACYNY W HODOWLACH KOMÓREK W WARUNKACH HIPOKSJI

**Beata Tylińska<sup>1</sup>, Tomasz Gębarowski<sup>2</sup>, Katarzyna Gębczak<sup>2</sup>, Kazimierz Gąsiorowski<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Katedra i Zakład Chemii Organicznej

<sup>2</sup>Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Katedra i Zakład Podstaw Nauk Medycznych

*beata.tylinska@umed.wroc.pl*

W postępowaniu chemioterapii nowotworów kluczowym wyzwaniem jest opracowanie nowych leków, które będą wykazywać większą selektywność do działania cytotoksycznego i cytostatycznego na komórki nowotworowe w porównaniu do komórek prawidłowych. Jednym z wyróżników komórek rosnących w guzach nowotworowych jest fakt, że komórki w większości guzów nowotworowych rosną w warunkach hipoksji, co jest związane z niedostatkami naczyń włosowatych w szybko rosnącej tkance nowotworowej.

Celem prezentowanych badań było uzyskanie nowych związków o właściwościach przeciwnowotworowych, okazujących aktywności cytostatyczne i cytotoksyczne na komórki nowotworowe w warunkach hipoksji (a więc w warunkach wzrostu większości guzów nowotworowych), z jednoczesnym brakiem, lub niewielkim efektem cytotoksycznym i cytostatycznym wobec komórek znajdujących się w warunkach normalnej prężności tlenu.

Punktem wyjścia do poszukiwań połączeń aktywniejszych i działających bardziej wybiórczo na guzy były dwa izomeryczne alkaloidy *oliwacyna* (1,5-dimetylo-6*H*-pirydo[4,3-*b*]karbazol) 1 i *eliptycyna* (5,11-dimetylo-6*H*-pirydo[4,3-*b*]karbazol) interkalujące do DNA i wykazujące aktywność przeciwnowotworową. W niniejszym projekcie przeprowadzono szereg syntez mających na celu uzyskanie nowych pochodnych wspomnianych alkaloidów wykazujących lepszą aktywność biologiczną.

Nowo syntetyzowana pochodna pirydokarbazolu o nazwie chemicznej 5,6-dimetylo-9-metoksy-1-(1-metylo-4-nitropirazolo-5-yl)-6*H*-pirydo[4,3-*b*]karbazol wykazywała słabe działanie cytotoksyczne w stosunku do trzech linii ludzkich komórek nowotworowych w hodowli z normalną zawartością tlenu (normoksja; 20% O<sub>2</sub>); natomiast znaczny efekt cytotoksyczny obserwowany był w hodowlach w warunkach hipoksji (O<sub>2</sub>: 5%, 2% i 1%) i był on porównywalny z efektem standardowych cytostatyków (doksorubicyna i eliptycyna).

Należy podkreślić, że większość stosowanych leków cytostatycznych działają z podobną siłą zarówno na komórki w warunkach hipoksji jak i w normoksji.

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że badany związek wykazuje selektywny, silny efekt cytotoksyczny i cytostatyczny w stosunku do komórek rosnących w warunkach hipoksji (większość guzów nowotworowych) natomiast wywiera tylko niewielki efekt na komórki rosnące w warunkach normoksji (jakie są typowe dla większości komórek prawidłowych). Uzyskany związek został zakwalifikowany do dalszych badań, jako kandydat na przyszły lek o zwiększonej selektywności działania cytotoksycznego i cytostatycznego na komórki nowotworowe, przy niewielkim wpływie na komórki prawidłowe.

## BADANIE FUNKCJONALNEJ AKTYWNOŚCI LIGANDÓW RECEPTORÓW 5-HT<sub>1A</sub>

**Jarosław Walory, Zdzisław Chilmonczyk**

Narodowy Instytut Leków, ul. Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa

*j.walory@nil.gov.pl*

Receptory sprzężone z białkami G (GPCR) po związaniu różnych ligandów, przyjmują wiele aktywnych konformacji nierównomiernie aktywując związane z nimi szlaki sygnałowe komórki. Receptory 5-HT<sub>1A</sub> biorą udział w przeciwdepresyjnym i anksjolitycznym działaniu niektórych leków, lecz nie stwierdzono jak dotąd, które szlaki biochemiczne odpowiadają za to działanie oraz w jakim stopniu różne ligandy receptora uczestniczą w ich aktywacji [1]. Serotonergiczne receptory 5-HT<sub>1A</sub> mogą aktywować wiele różnych szlaków biochemicznych przekazując sygnały związane i niezwiązane z białkami G. Receptory te sprzęgają się z najszerszym, spośród wszystkich receptorów serotonergicznych, panelem wtórnych przekaźników, modyfikując funkcjonowanie różnych kanałów jonowych, enzymów między innymi również kinaz. Głównym szlakiem sygnałowym receptorów 5-HT<sub>1A</sub> jest szlak cAMP. Przypuszcza się jednak, że szlak MAPK/ERK może być związany z etiopatogenezą depresji i skutecznością działania leków przeciwdepresyjnych.

Określenie profilu funkcjonalnej aktywności ligandów receptora 5-HT<sub>1A</sub> wobec głównych i pobocznych biochemicznych szlaków sygnałowych związanych z białkami G wydaje się być uzasadnione i mieć duże znaczenie praktyczne. Bardzo możliwe, że poznanie profilu działania ligandów receptora 5-HT<sub>1A</sub> pozwoli na określenie związku pomiędzy aktywacją specyficznych komórkowych szlaków transdukcji sygnału a ich aktywnością terapeutyczną.

Celem badania było sprawdzenie, w jakim stopniu różne ligandy receptora 5-HT<sub>1A</sub> aktywują dwa szlaki biochemiczne kontrolowane przez ten receptor: szlak cAMP oraz MAPK/ERK. Badanie wykonano metodą HTRF przy wykorzystaniu linii komórkowej ludzkich fibroblastów- HEK293, wykazującej nadekspresję receptorów serotonergicznych 5-HT<sub>1A</sub>. Dla badanych związków oprócz wysokiej aktywności szlaku cAMP stwierdzono również zróżnicowaną aktywność szlaku MAPK/ERK. Dalsze badania będą związane z określaniem funkcjonalnej aktywności kolejnych szlaków sygnałowych kontrolowanych przez receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

Receptory 5-HT<sub>1A</sub> mogą odgrywać ważną rolę w regulacji nastroju, więc określenie profili sygnałowych ligandów dla tych receptorów może stanowić podstawę do otrzymywania nowej klasy środków terapeutycznych o selektywnych aktywnościach, precyzyjnie i swoiście sterujących sygnalizacją komórkową. W konsekwencji może prowadzić to do opracowania efektywniejszych terapii [2].

1. Z. Chilmonczyk, A.J. Bojarski, A. Pilc, I. Sylte: Functional Selectivity and Antidepressant activity of Serotonin 1A Receptor Ligands. *Int. J. Mol. Sci.* 16,18474-18506 (2015).

2. Polter A.N., Li X. 5-HT<sub>1A</sub> receptor- regulated signal transduction pathways in brain. *Cell. Signal.* 22,1406-1412(2010);

**APPLICATION OF THE NOVEL PHARMACOPHORE MODELLING  
METHODOLOGY IN SEARCH FOR EBOLA VIRUS INHIBITORS****Dawid Warszzycki<sup>1</sup>, Vincent Roy<sup>2</sup>, Luigi Agrofoglio<sup>2</sup>, Andrzej J. Bojarski<sup>1</sup>**<sup>1</sup>*Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences, Department of Medicinal  
Chemistry, Kraków, Poland*<sup>2</sup>*Université d'Orléans, Institut de Chimie Organique et Analytique, Orléans, France**warszyc@if-pan.krakow.pl*

The most important aspect of the Ebola virus lifecycle is entry into the host cell. In the crucial step virus' glycoprotein binds to Niemann-Pick C1 protein (NPC1) and releases the viral core into the cytoplasm. Therefore, inhibition of NPC1 can effectively block spreading of the virus at an early stage of infection [1].

Due to the increasing numbers of published NPC1 inhibitors (94 structures in May 2017) some standard *in silico* approaches, such as pharmacophore modelling, may be utilized for the discovery of new active compounds. In this study, all known NPC1 inhibitors were hierarchically clustered using Canvas [2] with manual refinements to ensure proper chemotypes classification. Multiple hypotheses were developed for each cluster, employing the previously utilized approach [3]. After application of DUD-like [4] test set, one model per cluster was selected (according to MCC statistics value) to form the linear combination of pharmacophore models, i.e. the first, general pharmacophore hypothesis of NPC1 inhibitors.

This combination will be applied as one of the steps in the virtual screening protocol reducing combinatorial library for selecting the most promising compounds for synthesis.

The work was supported by the National Science Centre (Poland) grant no. 2016/21/N/NZ2/01725.

## References:

- [1] Cote, M. et al Nature, 2011, 477, 344-348.
- [2] Canvas, version 2.0, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2014.
- [3] Warszzycki, D. et al., PLoS ONE, 2013, 8(12), e84510.
- [4] Huang, M. et al., J. Med. Chem., 2006, 49(23), 6789-6801

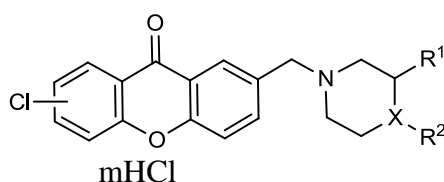
**MODYFIKACJE STRUKTURALNE W WYBRANEJ GRUPIE  
CHLOROWCOPOCHODNYCH 2-METYLOKSANTONÓW MODYFIKOWANYCH  
CYKLICZNYMI AMINAMI: WPŁYW NA OŚRODKOWĄ AKTYWNOŚĆ ORAZ  
STABILNOŚĆ METABOLICZNĄ**

**Anna M. Waszkielewicz<sup>1</sup>, Dorota Żelaszczyk<sup>1</sup>, Karolina Pytka<sup>2</sup>, Anna Rapacz<sup>2</sup>,  
Kinga Sałat<sup>2</sup>, Aleksandra Charchut<sup>1</sup>, Elżbieta Pękala<sup>3</sup>, Henryk Marona<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Chemii Organicznej, Zakład Chemii Bioorganicznej, <sup>2</sup>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Farmakodynamiki, Zakład Farmakodynamiki, <sup>3</sup>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Biochemii Farmaceutycznej

anna.waszkielewicz@uj.edu.pl

Celem pracy było określenie wpływu modyfikacji położenia bądź struktury podstawników na aktywność w ośrodkowym układzie nerwowym w grupie aminowych pochodnych 7- bądź 6-chloro-2-metyloksantonu (9*H*-ksanten-9-onu) oraz wyznaczenie ich stabilności metabolicznej w modelu *in vitro*.



| Zw.        | Cl | X               | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>  | m |
|------------|----|-----------------|----------------|---|---|
| <b>I</b>   | 7  | CH <sub>2</sub> | OH             | H   | 1 |
| <b>II</b>  | 6  | CH <sub>2</sub> | OH             | H   | 1 |
| <b>III</b> | 7  | N               | H              | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH                                     | 2 |
| <b>IV</b>  | 7  | N               | H              | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH | 2 |

Badania prowadzone w grupie pochodnych ksantonu wskazują, że w zależności od struktury oraz położenia podstawników – związki te wykazują niezwykle zróżnicowaną aktywność biologiczną, jak również różnią się stabilnością metaboliczną. Opierając się na wcześniejszych wynikach badań, których celem było poszukiwanie związków aktywnych w OUN - ze szczególnym uwzględnieniem aktywności przeciwdrgawkowej, przeciwbólowej i/lub przeciwdepresyjnej, jako jednostek chorobowych współwystępujących - zaprojektowano oraz zsyntetyzowano bibliotekę pochodnych ksantonu ze zróżnicowanymi podstawnikami aminowymi. Wyselekcjonowano 4 związki strukturalnie zbliżone, będące pochodnymi piperazyny lub piperydynolu i dokonano oceny ich aktywności farmakologicznej *in vivo* w następujących modelach zwierzęcych (myszy, *i.p.*): w modelu drgawek wywołanych prądem - maksymalnego wstrząsu elektrycznego (MES); w modelach bólu neuropatycznego - w cukrzycy wywołanej streptozocyną oraz modelu bólu wywołanego oksaliplatyną; oszacowano aktywność przeciwdepresyjną w teście wymuszonego pływania, a także poddano ocenie aktywności przeciwłkowej w teście 4 płytek. Przebadano również ich stabilność metaboliczną wobec mikrosomów mysich, *in vitro*.

Najbardziej obiecujący związek **II** - wykazał aktywność przeciwdrgawkową w teście MES - z wartością ED<sub>50</sub>=21,37 (mysz, *i.p.*), TD<sub>50</sub>=105,25 (test obracającego pręta, mysz, *i.p.*) oraz PI równym 4,92. Na dalszych etapach badań wyznaczono aktywność przeciwbólową zw. **II** w następujących modelach: bólu neuropatycznego w cukrzycy wywołanej streptozocyną - w dawce 10 mg/kg - 2.13±0,069 g (mysz, *i.p.*, von Frey) oraz w modelu bólu wywołanego oksaliplatyną – w dawce 30 mg/kg - 2,63±0,14 g (mysz, *i.p.*, von Frey).

Badania zostały częściowo sfinansowane ze środków Narodowego Centrum Nauki przyznanych na podstawie decyzji numer DEC-2013/11/B/NZ7/04834 oraz w ramach badań statutowych numer K/ZDS/006161, K/ZDS/005487.

## SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ PRZECIWBAKTERYJNA POCHODNYCH 7-FENYLO-5-METYLOPIRYDO[3,4-*d*]PIRYDAZINY

**Anna Wójcicka<sup>1</sup>, Lilianna Becan<sup>1</sup>, Aleksander Zuchowski<sup>2</sup>, Marzenna Bartoszewicz<sup>2</sup>**

*Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu*

*Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej*

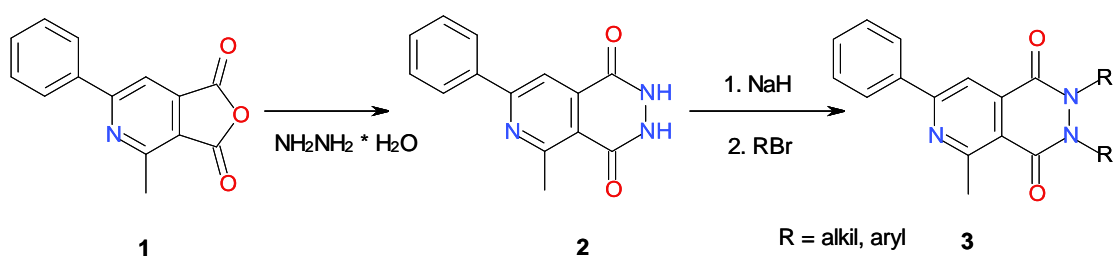
<sup>1</sup>*Katedra i Zakład Technologii Leków, ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław*

<sup>2</sup>*Zakład Mikrobiologii i Parazytologii, ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław*

*anna.wojcicka@umed.wroc.pl*

Szerokie spektrum aktywności biologicznej pirazolopirydiny przyczynia się do podejmowania prób syntezy nowych pochodnych tego układu. Pirydo[3,4-*d*]pirydazyny wykazują m.in. aktywność przeciwdrobnoustrojową [1]. Nowe N-alkilopochodne 7-fenylo-5-metylopirydo[3,4-*d*]pirydazyny **3** otrzymane zostały w trój etapowej syntezie, w której substratem jest otrzymany wcześniej [2] 6-fenylo-4-metylofuro[3,4-*c*]pirydyno-1,3-dion (**1**). W reakcji z monowodzianem hydrazyny dochodzi do przegrupowania pięciocłonowego pierścienia furanowego do sześciocłonowego pirydazyny z utworzeniem 7-fenylo-5-metylopirydo[3,4-*d*]pirydazyny (**2**). Związek **2** przeprowadzono w sól sodową wobec wodoru sodu w bezwodnym dimetyloformamidzie. W wyniku N-alkilowania soli sodowej bromkami otrzymuje się odpowiednie alkilo i/lub arylo pochodne 7-fenylo-5-metylopirydo[3,4-*d*]pirydazyny **3**. Strukturę nowych związków potwierdzono wynikami analizy spektralnej (IR, MS, <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR).

Otrzymane pochodne 7-fenylo-5-metylopirydo[3,4-*d*]pirydazyny **2** i **3** przekazano na badania w kierunku aktywności przeciwbakteryjnej na szczepach *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352.



[1] Nawrocka W.P., Nowicka A.: Syntezy i aktywność biologiczna pochodnych pirydopirydazyny. *Wiad.Chem.*, 2014, 68, 67-94.

[2] Mumm O., Neumann R.: Über zwei Homologe der Cinchomeronsäure und ihren Abbau. *Chem. Ber.*, 1926, 59, 1618.

## SYNTEZA I OCENA AKTYWNOŚCI PRZECIWDROBNOUSTROJOWEJ NOWYCH POCHODNYCH KWASU NALIDYKSOWEGO

Łukasz Popiołek<sup>1</sup>, Anna Biernasiuk<sup>2</sup>, Mateusz Celiński<sup>3</sup>, Anna Malm<sup>2</sup>, Monika Wujec<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Chemii Organicznej,

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej

<sup>3</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej,  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

monika.wujec@umlub.pl

Kwas nalidyksowy został wprowadzony do leczenia i po raz pierwszy wykorzystany w leczeniu zakażeń dróg moczowych w latach 60-tych ubiegłego wieku, dając tym samym początek nowej grupie chemioterapeutyków – chinolonom [1-4]. Pochodne kwasu nalidyksowego z uwagi na fakt, iż w tkankach i osoczu nie osiągają stężenia terapeutycznego [2, 4], są wykorzystywane głównie do leczenia infekcji bakteryjnych układu moczowego. Aktywność przeciwbakteryjna kwasu nalidyksowego obejmuje głównie bakterie Gram-ujemne, takie jak: indolo-dodatnie szczepy *Proteus*, *Escherichia coli*, *Enterobacteraerogenosa*, *Brucella* spp., *Kiebsiella*, *Salmonella* czy *Shigella* [2, 4], a mechanizm jego działania opiera się na hamowaniu aktywności enzymu z grupy topoiizomeraz podtypu II – gyrazy oraz topoiizomerazy IV [2, 4].

Ze względu na rosnącą lekooporność szczepów bakterii celowym wydaje się poszukiwanie nowych skutecznych chemioterapeutyków. Z uwagi na ten fakt celem niniejszej pracy była synteza nowych pochodnych kwasu nalidyksowego oraz ocena ich aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Nowe pochodne kwasu nalidyksowego zostały otrzymane na drodze czteroetapowej syntezy. W pierwszej kolejności kwas nalidyksowy został przeprowadzony w chlorek w wyniku reakcji z chlorkiem tionylu. Kolejno, otrzymany chlorek poddano reakcji z metanolem otrzymując odpowiedni ester metylowy kwasu nalidyksowego, który w reakcji z wodzianem hydrazyny przekształcono w hydrazyd kwasu nalidyksowego. W ostatnim etapie reakcji wykorzystano reakcje kondensacji hydrazynu kwasu nalidyksowego z alifatycznymi i aromatycznymi aldehydami i ketonami. Reakcje te umożliwiły otrzymanie kilkunastu pochodnych kwasu nalidyksowego o charakterze hydrazonów. Struktura wszystkich otrzymanych związków została potwierdzona metodami spektralnymi (<sup>1</sup>H NMR oraz <sup>13</sup>C NMR).

Otrzymane hydrazony kwasu nalidyksowego zostały zbadane pod kątem ich aktywności przeciwdrobnoustrojowej w warunkach *in vitro*. Spośród zsyntezowanych związków kilka pochodnych wykazało umiarkowaną aktywność przeciwbakteryjną wobec bakterii Gram-dodatnich.

1. McChesney E.W., Froelich E.J., Leshner G.Y., Crain A.V., Rosi D. *Toxicol. & App. Pharm.* 1964, 6, 292-309.

2. Grover G., Kini S.G. *Eur. J. Med. Chem.* 2006, 41, 256-262.

3. Popiołek Ł., Biernasiuk A., Malm A. *J. Het. Chem.* 2016, 53, 1589-1594.

4. Popiołek Ł., Gawrońska-Grzywacz M. *Int. Res. J. PureAppl. Chem.* 2015, 7(4), 191-202.



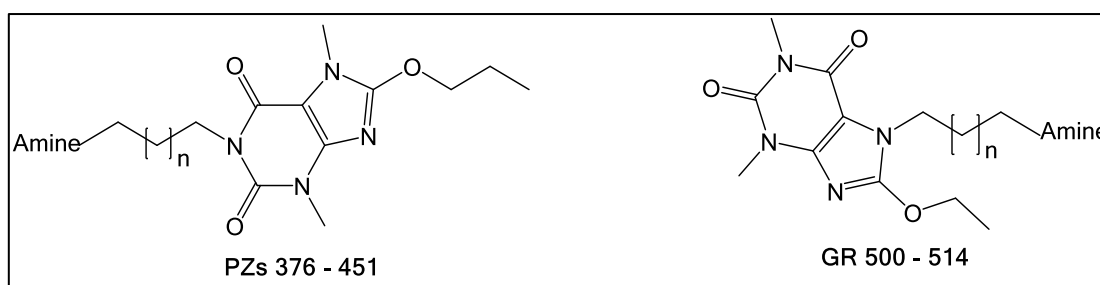
## ZASTOSOWANIE MICELARNEJ ELEKTROFOREZY KAPILARNEJ DO WSTĘPNEJ WIELOPARAMETROWEJ OPTIMALIZACJI POCHODNYCH PURYNO-2,6-DIONU O AKTYWNOŚCI PSYCHOTROPOWEJ

Agnieszka Zagórska<sup>1</sup>, Anna Czopek<sup>1</sup>, Marek Bajda<sup>2</sup>, Grażyna Chłoń-Rzepa<sup>1</sup>, Paweł Żmudzki<sup>1</sup>, Maciej Pawłowski<sup>1</sup>

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum  
Katedra Chemii Farmaceutycznej, Zakład Chemii Leków<sup>1</sup>,  
Katedra Chemii Farmaceutycznej, Zakład Fizykochemicznej Analizy Leku<sup>2</sup>

agnieszka.zagorska@uj.edu.pl

Micelną chromatografię elektrokinetyczną (MEKC) zastosowano do wyznaczenia parametru  $\log P$  dla serii arylopiiperazynowych, perhydroizochinolinowych i tetrahydroizochinolinowych pochodnych 1,3-dimetylo-8-alkoksypuryno-2,6-dionu (teofilina, seria **GR**) i 3,7-dimetylo-8-alkoksypuryno-2,6-dionu (teobromina, seria **PZs**). Związki wykazały silne powinowactwo i antagonizm do receptorów 5-HT<sub>1A</sub>/5-HT<sub>7</sub>. Efekt przeciwdepresyjny, wytwarzany przez podanie tych związków, mierzony w teście wymuszonego pływania u myszy, był porównywalny z podaniem związku referencyjnego - citalopramu.



Wyznaczone wartości  $\log P$  następnie porównano do parametrów lipofilowości obliczonych przez programy komputerowe (AlogPs, milogP, MlogP,  $\log P_{\text{ChemS}}$ ,  $\log P_{\text{ChemDraw}}$  i  $\log P_{\text{Pallas}}$ ) przeprowadzając analizę głównych składowych (PCA). Eksperymentalne wartości  $\log P$  były wyższe w porównaniu z obliczonymi parametrami *in silico* dla wszystkich badanych związków, z których większość była poniżej  $\log P = 3$ . Analiza PCA wykazała, że w przypadku badanych związków oprogramowanie Pallas wyjaśniało jedynie 20% zmienności zbioru danych. Następnie w grupie badanych związków przeprowadzono wstępną wieloparametrową optymalizację, poprzez obliczenie lipofilowej wydajności liganda (LLE). Obliczone wartości LLE dla związków **GR-502**, **GR-511**, **PZs-450** i **PZs-451** mieściły się w zakresie od 3,5 do 5,6 dla receptora 5-HT<sub>1A</sub> i od 3,18 do 5,15 dla receptora 5-HT<sub>7</sub>. W przypadku gdy wartości LLE dla związku są większe od 5 oznacza to, że jego aktywność receptorowa zależy głównie od lipofilowości. Co więcej dalsza interpretacja uzyskanych wyników wskazywała, że w przypadku ligandów o dualnej aktywności receptorowej związek **GR-511** można uznać za potencjalną strukturę wiodącą.

Projekt został częściowo sfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki, UMO-2014/15/B/NZ7/00885, badanie lipofilowości techniką MEKC projekt statutowy K/ZDS/005533.

## ANELOWANE POCHODNE KSANTYN JAKO ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW A<sub>1</sub>/A<sub>2A</sub> ADENOZYNOWYCH I INHIBITORY MAO-B

**Michał Żaluski<sup>a</sup>, Jakub Schabikowski, Tadeusz Karcz<sup>a</sup>, Agnieszka Olejarz<sup>a</sup>,  
Christa Müller<sup>b</sup>, Katarzyna Kieć-Kononowicz<sup>a</sup>**

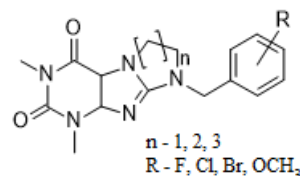
<sup>a</sup> Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, <sup>b</sup> University of Bonn, Pharmaceutical Institute, Department of Pharmaceutical Chemistry I

zaluski.michal@gmail.com

Choroba Parkinsona, której głównymi objawami są bradykinezja, drżenie spoczynkowe i wzmożone napięcie mięśni, obok choroby Alzheimera jest jednym z najczęściej występujących zespołów neurodegeneracyjnych. Współczesna strategia poszukiwania nowych związków w terapii chorób neurodegeneracyjnych ma na celu uzyskanie struktur, które wykazywałyby wyższą skuteczność terapeutyczną przy słabiej wyrażonych działaniach niepożądanych. Jednym z nowych, szeroko eksplorowanych obszarów w tej dziedzinie jest projektowanie związków o wielofunkcyjnym profilu działania, które jednocześnie wykazywałyby antagonizm do receptorów A<sub>2A</sub> adenozynowych oraz inhibicję enzymu zaangażowanego w metabolizm katecholamin - monoaminooksydazy B (MAO-B). Takie innowacyjne połączenie kilku aktywności w jednej strukturze może wykazywać korzystniejszy efekt terapeutyczny w chorobach Parkinsona oraz Alzheimera.<sup>1,2</sup>

Dotychczas przeprowadzone badania w grupie pochodnych anelowanych ksantyn sugerują, że istotny wpływ na aktywność wobec receptorów adenozynowych i MAO-B ma podstawnik benzylový oraz wielkości dobudowanego pierścienia heterocyklicznego. Z tego powodu zaprojektowano nową serię pochodnych anelowanych ksantyn o budowie imidazo-, pirymido-, diazepino-[2,1-f]purynodionów z różnymi podstawnikami benzylovými (**Rys.1**).

Zaprojektowane pochodne anelowanych ksantyn otrzymano przez: dobudowanie pierścienia heterocyklicznego do komercyjnie dostępnej teofiliny poprzez N-alkilację, a następnie cyklizację z



**Rys. 2** Struktura anelowanych ksantyn.

odpowiednią pochodną benzyloaminową. Następnie wszystkie związki finalne zostały poddane testom *in vitro*, powinowactwa do receptorów adenozynowych oraz aktywność wobec ludzkiej MAO-B. Ponadto przeprowadzono ewaluacje *in silico* podstawowych parametrów fizykochemicznych dla związków finalnych.

Analiza zależności struktura aktywność wykazała, że najkorzystniejsze wyniki aktywności wobec wybranych celów biologicznych uzyskano w grupie pochodnych pirymido[2,1-f]purynodionu zawierających pierścień aromatyczny podstawiony chlorowcem/ami.

Projekt współfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki na podstawie decyzji nr NCN-DEC-2012/04/M/N24/00219 oraz programów UJCM K/ZDS/007121 i K/DSC/003511

[1] Brunschweiger, A., Koch, P., Schlenk, M., Pineda, F., Küppers, P., Hinz, S., Kose, M., Ullrich, S., Hockemeyer, J., Wiese, M., Heer, J., Müller, C.E., *ChemMedChem*. (2014) 9, 1704–1724.

[2] Mihara, T., Mihara, K., Yarimizu, J., Mitani, Y., Matsuda, R., Yamamoto, H., Aoki, S., Akahane, A., Iwashita, A., Matsuoka, N., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2007) 323, 708–719.

## WYCISZENIE EKSPRESJI POX INDUKUJE PRO-PRZYŻYCIOWE SZLAKI SYGNAŁOWE W KOMÓRKACH MCF-7

**Iłona Zareba<sup>1</sup>, Arkadiusz Suraziński<sup>1</sup>, Wojciech Miltyk<sup>2</sup>, Jerzy Pałka<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Leków.*

<sup>2</sup>*Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Samodzielna Pracownia Analizy Leków.*

*ilona.zareba@gmail.com*

Dehydrogenaza prolinowa/oksydaza prolinowa (POX) jest wewnątrzmitochondrialnym enzymem, który katalizuje konwersję proliny do piroolidyno-5-karboksylationu (P5C). Proces ten generuje reaktywne formy tlenu (ROS) lub ATP. Jakkolwiek POX jest uważany za supresor nowotworowy indukujący apoptozę, to jednak w pewnych warunkach może on działać jako czynnik pro-przeżyciowy. Celem pracy była identyfikacja szlaku regulującego POX-zależną apoptozę i autofagię w komórkach raka piersi MCF-7 z wyciszoną ekspresją tego enzymu. Stabilne wyciszenie ekspresji POX uzyskano poprzez użycie metody shRNA skierowanego na POX. W komórkach z wyciszoną ekspresją POX biosynteza DNA i biosynteza kolagenu były obniżone. Natomiast aktywność prolidazy oraz ekspresja mTOR, HIF-1 $\alpha$ , COX-2, Atg7 i Beclin-1 była zwiększona w stosunku do komórek MCF-7. Biorąc pod uwagę istotną rolę dostępności proliny do mitochondriów, komórki MCF-7 poddano działaniu GlyPro (glicyloproliny). W komórkach MCF-7 z wyciszoną ekspresją POX, dodatek GlyPro spowodował obniżenie biosyntezy kolagenu i DNA oraz wzrost aktywności prolidazy, wewnątrzkomórkowego stężenia proliny i ekspresji NF- $\kappa$ B, HIF-1 $\alpha$ , AMPK, Atg7, i Beclin-1 w porównaniu do komórek MCF-7 z dodatkiem GlyPro. Natomiast w komórkach MCF-7 wykazujących ekspresję POX, GlyPro powodował pobudzenie biosyntezy kolagenu, wzrost stężenia proliny oraz ekspresji p53, NF- $\kappa$ B, oraz aktywnej formy kaspazy-3 i kaspazy-9. Wyniki tych badań sugerują, że wyciszenie ekspresji POX w komórkach MCF-7 moduluje drogi pro-przeżyciowe w komórkach MCF-7. Ekspresja POX i dostępność proliny może stanowić molekularny przełącznik pomiędzy apoptozą i procesami przeżyciowymi w komórkach raka piersi, MCF-7.

Praca była współfinansowana ze źródeł Narodowego Centrum Nauki (numer projektu: 2014/13/B/NZ7/02196) oraz ze środków KNOW Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Projekt został przeprowadzony z wykorzystaniem sprzętu zakupionego przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku w ramach OP DEP 2007-2013, Priority Axis I.3, kontrakt No. POPW.01.03.00-20-008/09. Sekwencje użyte do wyciszenia ekspresji białka PRODH/POX stanowią przedmiot ochrony patentowej (numer aplikacji patentu: P.421954).

## SYNTEZA ORAZ WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWE *IN VITRO* PIRYDYNOWYCH POCHODNYCH DIAZAFENOTIAZYNOWYCH

Anna Nycz<sup>1</sup>, Małgorzata Latocha<sup>2</sup>, Aleksander Sochanik<sup>3</sup>, Dariusz Kuśmierz<sup>2</sup>,  
Andrzej Zięba<sup>1</sup>

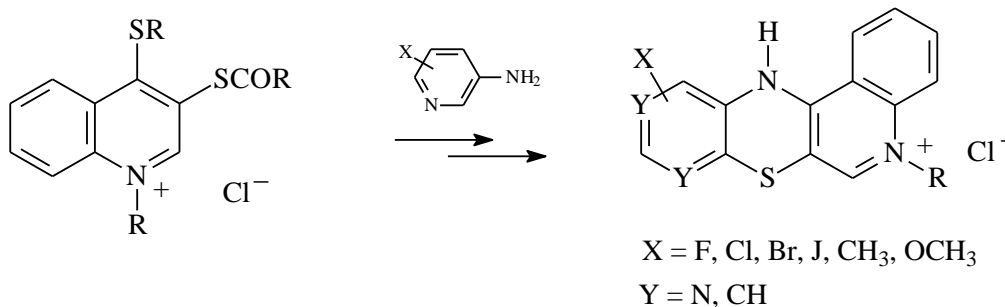
<sup>1</sup>Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

<sup>2</sup>Zakład Biologii Komórki, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 9, 41-200 Sosnowiec

<sup>3</sup>Centrum Badań Translacyjnych, Instytut Onkologii w Gliwicach im Marii Skłodowskiej-Curie Wybrzeże AK 15, 44-101 Gliwice.

zięba@sum.edu.pl

Otrzymano serię nowych pochodnych azafenotiazynowych. Analizowano wpływ podstawników elektrono-akceptorowych oraz elektrono-donorowych na mechanizm cyklizacji oraz kierunek podstawienia w pierścieniu pirydynowym.



Testowano aktywność antyproliferacyjną otrzymanych związków wobec linii komórek nowotworowych: inwazyjnego raka piersi MDA-MB-231 (ATCC), glejaka wielopostaciowego SNB-19 (DSMZ), czerniaka amelanotycznego C-32 (ATCC) i prawidłowych fibroblastów HFF-1 (ATCC). Przebadano mechanizm działania antyproliferacyjnego pochodnych azafenotiazynowych. Obserwowano ich silne wiązanie z DNA (wyzolowanym z komórek nowotworowych), na poziomie większym niż cisplatyna - lek stosowany obecnie w chemioterapii. Przeprowadzono ocenę aktywności transkrypcyjnej genów kodujących: histonu H3 (*H3*) – markera proliferacji, białka mitochondrialnej ścieżki apoptozy: BCL-2 (*BCL-2*), BAX (*BAX*) i regulatora cyklu komórkowego.

### References

- [1] A. Zięba, M. Latocha, A. Sochanik. *Med. Chem. Res.* 2013, 22, 4158-4163.  
[2] A. Zięba, A. Sochanik, A. Szurko, M. Rams, A. Mrozek, P. Cmoch. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 4733-4739.  
[3] A. Zięba, M. Latocha, A. Sochanik, A. Nycz, D. Kuśmierz, *Molecules* 2016, 21, 1455-1469.

**NOWE POCHODNE 4-(PIROL-1-YLO)-N-  
(ARYLO/HETEROARYLO)BENZENOSULFONAMIDU – SYNTEZA  
I AKTYWNOŚĆ PRZECIWNOWOTWOROWA**

**Beata Żołnowska<sup>1</sup>, Jarosław Sławiński<sup>1</sup>, Zdzisław Brzozowski<sup>1</sup>, Anna Kawiak<sup>2,3</sup>,  
Mariusz Belka<sup>4</sup>, Tomasz Bączek<sup>4</sup>, Jarosław Chojnacki<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> *Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny  
Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Chemii Organicznej*

<sup>2</sup> *Uniwersytet Gdański i Gdański Uniwersytet Medyczny, Międzyuczelniany Wydział  
Biotechnologii UG-GUMed, Katedra Biotechnologii*

<sup>3</sup> *Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauk o Zdrowiu, Zakład Fizjologii Człowieka*

<sup>4</sup> *Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny  
Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej*

<sup>5</sup> *Politechnika Gdańska, Wydział Chemiczny, Katedra Chemii Nieorganicznej*

*zolnowska@gumed.edu.pl*

Sukcesywny rozwój sulfonamidów od prawie osiemdziesięciu lat sprawił, że klasa tych związków znana jest w literaturze z uwagi na wielokierunkowe działanie farmakologiczne. Na szczególną uwagę zasługują pochodne arylo/heteroarylo/alkilosulfonamidu tj. E7070, ATB-751, ATB-737, ATB-263, Prinomastat, Tasisulam, czy Wemurafenib, których aktywność przeciwnowotworowa opisywana jest w publikacjach i raportach z badań klinicznych I, II i III fazy [1].

Poszukując innowacyjnych niskocząsteczkowych chemioterapeutyków, zaprojektowano serię nowych pochodnych 4-(pirol-1-ylo)-N-(heteroarylo)benzenosulfonamidu o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej. Nowe oryginalne związki otrzymano z wykorzystaniem 4-amino-N-(arylo/heteroarylo)benzenesulfonamidu oraz 2,5-dimetoksytetrahydrofuranu. Strukturę związków potwierdzono analizą elementarną, spektroskopową (IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR), rentgenostrukturalną i spektrometrią mas.

Otrzymane związki poddano ocenie aktywności cytotoksycznej w teście MTT wobec trzech linii komórkowych nowotworów ludzkich tj. raka piersi (MCF-7), okrężnicy (HCT-116) i raka szyjki macicy (HeLa). Pochodne zawierające ugrupowanie 8-chinolinylowe wykazały najwyższą aktywność cytotoksyczną wobec linii HCT-116 w zakresie IC<sub>50</sub> od 4 do 19 μM oraz linii HeLa w zakresie IC<sub>50</sub> od 7 do 25 μM. Ustalenie zależności między strukturą i aktywnością biologiczną oparto o metodę QSAR. Analiza ilościowych zależności struktura aktywność pozwoliła na wygenerowanie modeli OPLS (Orthogonal Projections to Latent Structure) o zweryfikowanej zdolności predykcyjnej opisujących kluczowe deskryptory trójwymiarowych cząsteczek.

[1] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00165880, NCT00073138, NCT01440504, NCT00918450, NCT00004199, NCT00992225, NCT01781026

## LISTA PREZENTACJI POSTEROWYCH:

1. Abram Michał, mgr PP-01
2. Andrulewicz-Botulińska Edyta, mgr PP-02
3. Bielawska Anna, prof. dr hab. PP-03, PP-04, PP-11, PP-48, PP-65
4. Bielawski Krzysztof, prof. dr hab. PP-04, PP-03, PP-11, PP-48, PP-65
5. Boguszewska-Czubarą Anna, dr PP-05
6. Bojanowski Nikodem PP-06
7. Bucki Adam, dr PP-07, PP-09, PP-30, PP-68
8. Canale Vittorio, dr PP-08
9. Cegła Marek, prof. dr hab. PP-28, PP-61
10. Chałupnik Paulina PP-66
11. Chilmończyk Zdzisław, prof. dr hab. WI, PP-21, PP-71
12. Chłoń-Rzepa Grażyna, dr hab. PP-09, PP-76
13. Czarnecka Kamila, mgr PP-10, PP-67, W-5
14. Czarnomysy Robert, dr PP-11, PP-03, PP-04, PP-65
15. Czopek Anna, dr PP-09, PP-76
16. Dawidowski Maciej, dr hab. W-13
17. Dąbrowska Monika, dr PP-12, PP-57
18. Drop Marcin, mgr PP-13
19. Drozd Szczygieł Ewa, mgr
20. Fecka Izabela, dr hab. W-15
21. Fedorowicz Joanna, mgr inż. PP-14
22. Gębarowski Tomasz, lek. wet. PP-15, PP-70
23. Głowacka Iwona, dr hab. PP-16, PP-36, PP-51, PP-69
24. Gogol Katarzyna, mgr inż.

|   |   |
|---|---|
| 25. Gośliński Tomasz, dr hab., prof. nadzw. | <u>W-3</u> , PP-06, PP-29, PP-31, PP-63   |
| 26. Grychowska Katarzyna, dr                | <u>PP-17</u> , PP-13                      |
| 27. Handzlik Jadwiga, dr hab., prof. UJ,    | <u>PP-18</u> , PP-22, PP-32               |
| 28. Honkisz Ewelina, dr inż.                | <u>PP-19</u>                              |
| 29. Ignasiak Witold, mgr                    | <u>PP-20</u>                              |
| 30. Jarończyk Małgorzata, dr                | <u>PP-21</u>                              |
| 31. Jastrzębska-Więsek Magdalena, dr        | <u>PP-22</u> , PP-07, PP-32, PP-46        |
| 32. Jelińska Anna, Prof. dr hab.            | <u>PP-23</u>                              |
| 33. Jęskowiak Izabela, mgr                  | <u>PP-24</u>                              |
| 34. Juszcak Anna, mgr                       | <u>PP-25</u>                              |
| 35. Kaczorowska Katarzyna, mgr inż.         | <u>PP-26</u> , PP-56                      |
| 36. Kamiński Krzysztof, dr hab.             | PP-01, PP-43                              |
| 37. Kasza Patryk, mgr                       | <u>PP-28</u> , PP-61                      |
| 38. Koczorowski Tomasz, dr                  | <u>PP-29</u> , PP-63                      |
| 39. Koczurkiewicz Paulina, dr               | <u>PP-30</u> , PP-08, PP-45, PP-50, PP-53 |
| 40. Kołaczkowski Marcin, dr hab., prof. UJ  | <u>W-9</u> , PP-07, PP-68                 |
| 41. Korab Magdalena                         |   |
| 42. Kryjewski Michał, dr                    | <u>PP-31</u> , PP-06                      |
| 43. Kucwaj-Brysz Katarzyna, mgr             | <u>PP-32</u>                              |
| 44. Kuder Kamil, dr                         | <u>PP-33</u> , PP-62                      |
| 45. Kukowska Monika, dr inż.                | <u>PP-34</u>                              |
| 46. Langer Dominik, mgr                     | <u>PP-35</u>                              |
| 47. Lubowiecka Liwia, mgr                   | <u>PP-36</u>                              |
| 48. Machoń Zdzisław, prof. dr hab.          |   |
| 49. Malarz Katarzyna, mgr                   | <u>PP-37</u>                              |

|  |   |
|--|---|
| 50. Marona Henryk, prof. dr hab.             | PP-45, PP-53, PP-73                                     |
| 51. Matosiuk Dariusz, prof. dr hab.          | <u>W-6</u>  |
| 52. Matysiak Joanna, prof. dr hab.           | <u>PP-38</u>  |
| 53. Mączyński Marcin, dr                     | K-01, PP-55   |
| 54. Mikiciuk-Olasik Elżbieta, prof. dr hab.  | <u>W-1</u>  |
| 55. Mojzych Mariusz, dr hab.                 | <u>PP-39</u>  |
| 56. Morak-Młodawska Beata, dr                | <u>PP-40</u> , W-17, W-18                               |
| 57. Muszalska Izabela, dr hab.               | <u>PP-41</u>  |
| 58. Nowicka-Zuchowska Anna, dr               | <u>PP-42</u>  |
| 59. Obmińska-Mrukowicz Bożena, prof. dr hab. | <u>W-16</u> , K-01                                      |
| 60. Obniska Jolanta, prof. dr hab.           | <u>PP-43</u> , PP-01,                                   |
| 61. Pałka Jerzy, prof. dr hab.               | <u>W-10</u> , PP-59, PP-78                              |
| 62. Paneth Agata, dr hab.                    | <u>PP-44</u>  |
| 63. Pańczyk Katarzyna, mgr                   | <u>PP-45</u>  |
| 64. Partyka Anna, dr                         | <u>PP-46</u> , PP-07, PP-22, PP-32                      |
| 65. Pavić Kristina, MPharm                   | <u>PP-47</u> , PP-49                                    |
| 66. Pawłowska Natalia, mgr                   | <u>PP-48</u>  |
| 67. Perković Ivana, PhD                      | <u>PP-49</u>  |
| 68. Pękala Elżbieta, dr hab., prof. UJ       | <u>PP-50</u> , PP-08, PP-30, PP-45, PP-50, PP-53, PP-73 |
| 69. Piotrowska Dorota, dr hab., prof. nadzw. | <u>PP-51</u> , PP-36, PP-69                             |
| 70. Pluta Krystian, prof. dr hab.            | <u>W-17</u> , W-18, PP-40                               |
| 71. Pogorzelska Aneta, dr                    | <u>PP-52</u>  |
| 72. Popiół Justyna, mgr                      | <u>PP-53</u> , PP-50                                    |
| 73. Potęga Agnieszka, dr inż.                | <u>W-4</u>  |
| 74. Regiec Andrzej, dr                       | <u>PP-54</u>  |



|  |                                   |
|--|-----------------------------------|
| 75. Ryng Stanisław, prof. dr hab.          | K-01, PP-24, PP-55                |
| 76. Sączewski Franciszek, prof. dr hab.    | <u>W-2</u>                        |
| 77. Sławiński Jarosław, prof. dr hab.      | <u>W-7</u> , PP-52, PP-60, PP-80  |
| 78. Sochacka-Ćwikła Aleksandra, mgr        | <u>PP-55</u>                      |
| 79. Stankiewicz Anna, dr                   | <u>PP-56</u> , PP-26              |
| 80. Starek Małgorzata, dr hab.             | <u>PP-57</u> , PP-12              |
| 81. Stolarczyk Marcin, dr                  | <u>PP-58</u>                      |
| 82. Surażyński Arkadiusz, dr hab           | <u>PP-59</u> , PP-78, W-10        |
| 83. Sysak Angelika, dr                     | <u>K-01</u> , W-16                |
| 84. Szafrąński Krzysztof, dr               | <u>PP-60</u>                      |
| 85. Szafrąński Przemysław, dr              | <u>PP-61</u> , PP-28              |
| 86. Szczepańska Katarzyna, mgr             | <u>PP-62</u>                      |
| 87. Szczęółko Wojciech, dr                 | <u>PP-63</u> , PP-25              |
| 88. Szczukowski Łukasz, mgr                | <u>PP-64</u>                      |
| 89. Szymanowski Wojciech, mgr              | <u>PP-65</u> , PP-03              |
| 90. Szymańska Ewa, dr                      | <u>PP-66</u>                      |
| 91. Szymański Paweł, dr hab., prof. nadzw. | <u>W-5</u> , <u>PP-67</u> , PP-10 |
| 92. Śniecikowska Joanna, mgr               | <u>PP-68</u> , PP-07              |
| 93. Świętek Piotr, dr                      | PP-64                             |
| 94. Trocha Aleksandra, mgr                 | <u>PP-69</u>                      |
| 95. Turło Jadwiga, prof. dr hab.           | <u>W-12</u>                       |
| 96. Tykarska Ewa, dr hab.                  | PP-06, PP-31, PP-35, PP-63        |
| 97. Tylińska Beata, dr inż.                | <u>PP-70</u> , PP-15              |
| 98. Walory Jarosław, dr                    | <u>PP-71</u>                      |
| 99. Warszycki Dawid, mgr                   | <u>PP-72</u>                      |

|   |                                  |
|---|----------------------------------|
| 100. Waszkielewicz Anna, dr hab.            | <u>PP-73</u> , PP-45             |
| 101. Wiela-Hojeńska Anna, prof. dr hab.     | <u>W-14</u>                      |
| 102. Wietrzyk Joanna, dr hab., prof. nadzw. | <u>W-11</u>                      |
| 103. Wójcicka Anna, dr                      | <u>PP-74</u>                     |
| 104. Wujec Monika, prof. dr hab.            | <u>PP-75</u> , PP-44             |
| 105. Zagórska Agnieszka, dr hab.            | <u>PP-76</u> , PP-09, PP-46      |
| 106. Zajdel Paweł, dr hab.                  | <u>W-8</u> , PP-08, PP-13, PP-17 |
| 107. Załuski Michał, mgr                    | <u>PP-77</u>                     |
| 108. Zaręba Ilona, mgr                      | <u>PP-78</u> , W-10              |
| 109. Zięba Andrzej, dr hab.                 | <u>PP-79</u>                     |
| 110. Zimecki Michał, prof. dr hab.          | <u>W-18</u> , W-17, K-01         |
| 111. Żelaszczyk Dorota, dr                  | PP-45, PP-50, PP-53, PP-73       |
| 112. Żołnowska Beata, dr                    | <u>PP-80</u>                     |

**Skład i opracowanie**

Marcin Mączyński

Wrocław 2017