



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY Z OAM
KATEDRA I ZAKŁAD CHEMII ORGANICZNEJ

KOMITET TERAPII I NAUK O LEKU PAN

POLSKIE TOWARZYSTWO FARMACEUTYCZNE



IV SYMPOZJUM

„SZKOŁA CHEMII MEDYCZNEJ”

25-27 września 2019 roku

Wrocław

Symposium „Szkoła Chemii Medycznej” odbędzie się po raz czwarty. Konwencja Szkoły przewiduje wykłady teoretyczne oraz komunikaty ustne przedstawicieli zespołów badawczych prowadzących najważniejsze, kierunkowe prace w poszukiwaniu nowych substancji leczniczych oraz prezentacje posterowe.

Celem Symposium jest rozwój i kształcenie kadry naukowej zgodne z aktualnym stanem wiedzy, inspirowanie do poszukiwania nowych kierunków rozwoju w dziedzinie chemii medycznej, a także stworzenie przestrzeni do dyskusji i nawiązania kontaktów, stanowiących podstawę do współpracy naukowej i badawczej.

Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego

Dr hab. Marcin Mączyński

Przewodniczący Komitetu Naukowego

Prof. dr hab. Stanisław Ryng

ORGANIZATORZY

**UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU**

**WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY Z OAM
KATEDRA I ZAKŁAD CHEMII ORGANICZNEJ**

KOMITET TERAPII I NAUK O LEKU PAN

POLSKIE TOWARZYSTWO FARMACEUTYCZNE

Patronat Honorowy

*Prezydenta Wrocławia Pana Jacka Sutryka
Marszałka Województwa Dolnośląskiego Pana Cezarego Przybylskiego
JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu*

Komitet Naukowy:

Prof. dr hab. Zdzisław Machoń – *Honorowy Przewodniczący*

Prof. dr hab. Stanisław Ryng – *Przewodniczący*

Prof. dr hab. Jan Pachecka

Prof. dr hab. Michał Zimecki

Prof. dr hab. Joanna Wietrzyk

Dr hab. Izabela Fecka, prof. nadzw.

Komitet Organizacyjny:

Dr hab. Marcin Mączyński - *Przewodniczący*

Mgr Ewa Drozd-Szczygieł - *Sekretarz*

Dr hab. Piotr Świątek

Mgr farm. Izabela Jęskowiak

Magdalena Korab

Partnerzy Sympozjum:



**Program IV Sympozjum „Szkoła Chemii Medycznej”
Wrocław 25 - 27 września 2019 r.
Wydział Farmaceutyczny z OAM Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu**

25.09.2019

15:00 – 17:00 Rejestracja uczestników w holu Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

17:00 – 18:00 Powitanie uczestników Sympozjum

18:00 – 19:00 WYKŁAD INAUGURACYJNY

Prof. dr hab. Dariusz Matosiuk, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
„Nowe cele i nowe metody w terapii chorób”

19:00 Spotkanie powitalne

26.09.2019

9:00 – 9:15 Otwarcie Sympozjum

Prowadząca sesję – prof. dr hab. Monika Wujec

9:15 – 9:45 WYKŁAD W-1

Prof. dr hab. Jadwiga Turło, Warszawski Uniwersytet Medyczny
„Selenocukry – synteza, biosynteza, działanie biologiczne”

9:45 – 10:15 WYKŁAD W-2

Prof. dr hab. Paweł Zajdel, Collegium Medicum UJ w Krakowie
„Antagoniści receptora 5-HT₆ – nowe opcje terapeutyczne w leczeniu chorób OUN i bólu”

10:15 – 10:45 WYKŁAD W-3

Prof. dr hab. Krzysztof Bielawski, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
„Nowe kierunki w poszukiwaniu leków przeciwnowotworowych”

10:45 – 11:15 KOMUNIKAT K-1

dr hab. Beata Żolnowska, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku
„Nowe N-podstawione benzenosulfonamidy – synteza, struktura i aktywność przeciwnowotworowa”

11:15 – 11:45 KOMUNIKAT K-2

dr hab. Aneta Pogorzelska, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku
„Nowe pochodne benzenosulfonamidowe zawierające ugrupowania poliazotowe – synteza i aktywność biologiczna”

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

Prowadząca sesję – prof. dr hab. Anna Bielawska

12:15 – 12:45 WYKŁAD W-4

Prof. dr hab. Michał Zimecki, *Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu*
„Biologiczne aktywności pochodnej azafenotiazyny (DQT) i jej mechanizm działania”

12:45 – 13:15 WYKŁAD W-5

Dr hab. Anita Kornicka, *Uniwersytet Medyczny w Gdańsku*
„Małocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych – tyrfostyny w poszukiwaniu leków przeciwnowotworowych”

13:15 – 13:35 KOMUNIKAT K-3

dr hab. Jacek Kujawski, *Uniwersytet Medyczny w Poznaniu*
„Analiza *in silico* oddziaływań wybranych ligandów azolowych w kieszeni kinazy VEGFR-2”

13:35 – 13:55 KOMUNIKAT K-4

dr Vittorio Canale, *Collegium Medicum UJ w Krakowie*
„Synteza (aryloksy)alkilowych pochodnych amin alicyklicznych: zastosowanie mechanochemii oraz chemii przepływowej”

13:55 – 14:15 KOMUNIKAT K-5

mgr farm. Izabela Jęskowiak, *Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu*
„Nowe hydrazydowe pochodne 3-metyloizotiazolu o aktywności przeciwnowotworowej”

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

16:00 Jubileusz 90-tych urodzin Pana prof. dr hab. Zdzisława Machonia

20:00 Uroczysta kolacja

27.09.2019

Prowadząca sesję – prof. dr hab. Dorota Piotrowska

9:00 - 9:30 WYKŁAD W-6

Dr hab. Ewa Tykarska, prof. UM, *Uniwersytet Medyczny w Poznaniu*
„Wiązania wodorowe czy oddziaływania van der Waalsa – co determinuje asocjację terpenoidów w kryształach?”

9:30 - 10:00 WYKŁAD W-7

Dr hab. Dorota Łażewska, *Collegium Medicum UJ w Krakowie*
„Receptory H₃ histaminowe - atrakcyjny cel poszukiwań substancji biologicznie aktywnych”

10:00 – 10:20 KOMUNIKAT K-6

dr Magdalena Markowicz-Piasecka, *Uniwersytet Medyczny w Łodzi*
„Synteza i ocena aktywności biologicznej sulfonamidowych pochodnych metforminy”

10:20 – 10:40 KOMUNIKAT K-7

mgr Anna Szymanowska, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

„Wpływ sulfonamidowych pochodnych 1,2,4-triazyny na proces apoptozy w komórkach raka jelita grubego HT-29”

10:40 – 11:00 KOMUNIKAT K-8

mgr farm. Teresa Glomb, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

„Pochodne 1,3,4-oksadiazolu jako potencjalne leki przeciwnowotworowe”

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

Prowadzący sesję – prof. dr hab. Tomasz Gośliński

11:30 – 12:00 WYKŁAD W-8

Dr hab. Arkadiusz Surażynski, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

„Mechanizm pro-apoptotycznego działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych”

12:00 – 12:30 WYKŁAD W-9

Dr hab. Beata Morak-Młodawska, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

„Dipirydotiazyny – małe cząsteczki z potencjałem farmakologicznym”

12:30 – 12:50 KOMUNIKAT K-9

mgr Monika Marciniak, Uniwersytet Medyczny w Warszawie

„Ligandy białka PEX14 – nowa strategia hamowania biogenezy glikosomów i peroksysomów”

12:50 – 13:10 KOMUNIKAT K-10

mgr farm. Łukasz Szczukowski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

„Synteza i badania *in vitro* nowej klasy inhibitorów cyklooksygenazy o budowie pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu”

13:15 – 13:45 Ustne prezentacje wyróżnionych posterów

13:45 – 14:00 Podsumowanie i zakończenie Sympozjum

14:00 – 15:00 Przerwa na lunch

LISTA PREZENTACJI POSTEROWYCH:

- PP-01 *Becan Lilianna, dr*
Synteza i badania aktywności antybakteryjnej nowych pochodnych 3-metylotiazolo [4,5-*d*]pirymidyny
- PP-02 *Bielawska Anna, prof. dr hab.*
Ocena wpływu komórek macierzystych *Citrus Aurantium* na proliferację fibroblastów skóry ludzkiej
- PP-03 *Boryczka Stanisław, prof. dr hab.*
Fosforowe analogi bevirimatu o aktywności anty-HIV-1
- PP-04 *Bryndal Iwona, dr*
Synteza i badania strukturalne 5-pochodnych 4-aminoarylo-2-fenyl-6-metylopirymidyny z grupą karbonylową
- PP-05 *Bucki Adam, dr*
Arylosulfonamidowe pochodne 6-fluoro-3-[3-(pirolidin-1-yl)propyl]-1,2-benzoksazolu jako potencjalna terapia behawioralnych i psychologicznych symptomów otępienia
- PP-06 *Buzun Kamila, mgr inż.*
Molekularny mechanizm działania przeciwnowotworowego nowych pochodnych 2-tioksytiazolidyno-4-onu w komórkach raka piersi MCF-7
- PP-07 *Czaja Kornelia, mgr*
Analiza *in silico* oddziaływań wybranych ligandów azolowych w kieszeni kinazy CHK1
- PP-08 *Czarnomys Robert, dr*
Ocena aktywności prozapalnej dendrymerów kationowych jako nanonośników leków dermatologicznych
- PP-09 *Czopek Anna, dr*
Nowe pochodne spirohydantoin jako potencjalni antagoniści receptorów AT₁, o działaniu hipotensyjnym
- PP-10 *Fajkis Nikola, mgr*
Ligandy receptora $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ -GABA-A jako nowa strategia terapeutyczna udaru niedokrwinnego mózgu
- PP-11 *Gawalska Alicja, mgr farm.*
Przewidywanie miejsca wiązania pochodnych metyloksantyny w kanale TRPA1 z zastosowaniem modelowania molekularnego
- PP-12 *Głowacka Iwona, dr hab.*
Biologicznie aktywne *N*-podstawione *C*-(dialkoksyfosforylo)nitrony
- PP-13 *Gornowicz Agnieszka, dr*
Ocena wpływu oleju z nasion czarnuszki siewnej w skojarzeniu z nową pochodną diizochinoliny (OM-90) na ekspresję genu *MUC1* oraz domeny wewnątrzkomórkowej *MUC1* w komórkach raka żołądka
- PP-14 *Gośliński Tomasz, prof. dr hab.*
Aza-porfirynoidy podstawione nipaginami – synteza oraz właściwości optyczne

- PP-15 *Grychowska Katarzyna, dr*
Dualne ligandy receptora 5-HT₆ i monoaminooksygenazy typu B o potencjalnym zastosowaniu w terapii chorób neurodegeneracyjnych
- PP-16 *Gryzło Beata, dr*
Tetrahydro-β-carboline as a scaffold for modification towards novel potential CB2-receptor agonists
- PP-17 *Hermanowicz Justyna, dr*
Kinaza tyrozynowa brutona nowy cel terapeutyczny w leczeniu raku jelita grubego
- PP-18 *Jamrozik Marek, mgr*
Wykorzystanie metod *in silico* i *in vitro* do oceny działania związku ASP-9521 jako potencjalnego inhibitora reduktazy karbonylowej pierwszej (CBR1)
- PP-19 *Jastrzębska-Więsek Magdalena, dr hab.*
Piperazynowe pochodne, odpowiednio, 1,3,5-triazyny i 5-arylohydantoiny, jako antagoniści receptorów serotoninowych 5-HT₆ lub 5-HT₇ o działaniu nasilającym efektywność wybranych leków przeciwdepresyjnych w teście wymuszonego pływania u szczurów
- PP-20 *Jeleń Małgorzata, dr hab.*
Angularnie skondensowane chinobenzotiazyny - synteza, struktura i aktywność przeciwnowotworowa
- PP-21 *Kamiński Krzysztof, dr hab., prof. UJ.*
Nowe hybrydowe pochodne piroolidyno-2,5-dionu o silnych właściwościach przeciwdrgawkowych i przeciwbólowych w badaniach przedklinicznych
- PP-22 *Koczorowski Tomasz, dr*
Elektrokatalityczne właściwości wybranych porfirazyn o potencjalnym zastosowaniu w biomimetyce cytochromów
- PP-23 *Koczurkiewicz Paulina, dr*
Pochodne kwasu cynamonowego - substancje o aktywności kardioprotekcyjnej - badania w modelu komórkowym kardiomiocytów z uszkodzeniem indukowanym doksorubicyną
- PP-24 *Krakowiak Rafał, mgr*
Fotodegradacja ibuprofenu z wykorzystaniem kompozytów tlenku tytanu(IV) i porfiryndów
- PP-25 *Krause Malwina, mgr*
Aktywność tuberkulostatyczna 2,4-dipodstawionych pochodnych pirydyny z ugrupowaniem azometinowym
- PP-26 *Langer Dominik, mgr*
Struktury krystaliczne kwasu 3-o-acetyloglicyretynowego i jego estrów
- PP-27 *Maniewska Jadwiga, dr*
Badanie oddziaływania nowych pochodnych 1,2-benzotiazyny na wybrane właściwości modelowych błon fosfolipidowych
- PP-28 *Marona Henryk, prof. dr hab.*
Nowe inhibitory tyrozynazy w grupach pochodnych kwasu cynamonowego i ksantonu

- PP-29 *Mazur Gabriela, mgr*
Synteza oraz badanie aktywności antybakteryjnej pochodnych 5-chloro-2-metyloksantonu oraz 5-chloro-4-metyloksantonu
- PP-30 *Młynarczyk Dariusz, dr*
Tribenzoporfirazy jako potencjalne fotosensybilizatory w terapii fotodynamicznej skierowanej przeciwko drobnoustrojom
- PP-31 *Mojzych Mariusz, dr hab*
Synteza i ocena aktywności przeciwnowotworowej nowych sulfonamidowych pochodnych układu pirazolo[4,3-*e*]tetrazolo[4,5-*b*][1,2,4]triazyny
- PP-32 *Obniska Jolanta, prof. dr hab.*
Nowe hybrydowe pochodne 3-(3-metylotiofen-2-yl) i (benzo[*b*]tiofen-2-yl)-pirolidyno-2,5-dionu o potencjalnej aktywności przeciwdrgawkowej
- PP-33 *Panek Dawid, dr*
Ligandy wielofunkcyjne hamujące butyrylocholinoesterazę, β -sekretazę, agregację β -amyloidu i białka TAU jako potencjalna terapia w chorobie alzheimera
- PP-34 *Paneth Agata, Prof. dr hab.*
Aktywność przeciwbakteryjna pochodnych tiosemikarbazydu
- PP-35 *Pańczyk Katarzyna, mgr*
Badania bezpieczeństwa aktywnych ośrodkowo pochodnych amin
- PP-36 *Partyka Anna, dr hab.*
Przeciwdepresyjna aktywność pochodnych 1*H*-imidazo[2,1-*f*] puryno-2,4(3*H*,8*H*)-dionu będących antagonistami receptorów 5-HT_{1a}
- PP-37 *Paruch Kinga, mgr farm.*
Synteza i aktywność przeciwdrobnoustrojowa hydrazonów kwasu 3-metylo-4-nitrobenzoowego
- PP-38 *Pękala Elżbieta, prof. dr hab.*
Ocena bezpieczeństwa stosowania nowych potencjalnych filtrów UV z wykorzystaniem rekonstruowanego ludzkiego naskórka
- PP-39 *Piotrowska Dorota, prof. dr hab.*
Izoksazolidynowe analogi nukleozydów z ugrupowaniem chinazolino-2,4-dionu
- PP-40 *Piska Kamil, mgr farm.*
Wpływ reduktazy karbonylowej 1 (CBR1) na cytotoksyczność antracyklin
- PP-41 *Pluta Krystian, prof. dr hab.*
Synteza azafenotiazyn w świetle przegrupowania Smileasa
- PP-42 *Popiół Justyna, mgr*
Ocena właściwości fotoprotekcyjnych nowych pochodnych 5-arylidenohydantoiny
- PP-43 *Redzicka Aleksandra, dr inż.*
Synteza pochodnych pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu o przewidywanej aktywności przeciwnowotworowej

PP-44 *Regiec Andrzej, dr*

E-Z geometric isomerism of products of reactions between alkyl cyanoacetates and alkyl orthoesters. The unambiguous assignment of E or Z configuration to a compound by means of single-crystal X-ray diffraction (xrd) measurement

PP-45 *Sieklucka Beata, dr*

Wzrost stężenia endogennego PTH oraz aktywacja anabolicznej ścieżki sygnałowej PTH1R/ATF4 korzystnie wpływa na właściwości geometryczne kości udowej w modelu przewlekłej choroby nerek u młodych szczurów

PP-46 *Sławiński Jarosław, prof. dr hab.*

Synteza i aktywność przeciwdrobnoustrojowa *N*-(2-arylometylotio-4-chloro-5-metylobenzenosulfonylo)amidów

PP-47 *Sochacka-Ćwikła Aleksandra, mgr*

Synteza oraz aktywność biologiczna nowych pochodnych oksazolo[5,4-*d*]pirymidyny

PP-48 *Stolarczyk Marcin, dr*

Synteza oraz aktywność przeciwnowotworowa otrzymanych pochodnych 4-aminopyrimidyny

PP-49 *Sudoł Sylwia, mgr inż.*

Chlorofenoksyłowe pochodne 1,3,5-triazyny jako ligandy receptora serotoninowego 5-HT₆

PP-50 *Szafrański Krzysztof, dr*

Optymalizacja struktury pochodnych (E)-4-chloro-5-(5-(2-arylowinylo)-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)-benzenosulfonamidu w kierunku aktywności przeciwnowotworowej

PP-51 *Szymanowski Wojciech, mgr*

Ocena skojarzonego działania trastuzumabu oraz pertuzumabu ze związkiem 4367 na komórki raka piersi HCC1954

PP-52 *Śniecikowska Joanna, dr*

Preferencyjna stymulacja fosforylacji kinazy ERK1/2 w stosunku do rekrutacji β -arestyny przez 'biased' agonistów rec. 5-HT_{1A} pozwala oddzielić efekt przeciwdepresyjny od działań ubocznych

PP-53 *Świątek Piotr, dr hab.*

Synteza arylohydrazonowych pochodnych 1,1-ditlenku piridotiazyny

PP-54 *Trotsko Nazar, dr*

Aktywność przeciwpłatkowa nowych pochodnych tiazolidyno-2,4-dionu

PP-55 *Tylińska Beata, dr inż.*

Synteza nowych pochodnych pirymidyny

PP-56 *Wójcicka Anna, dr*

Synteza i aktywność przeciwbakteryjna pochodnych 6-fenylo-2,7-naftyrydyny

PP-57 *Wójcik-Pszczola Katarzyna, dr*

Przeciwwłóknieniowe właściwości związku posiadającego aktywność inhibitora fosfodiesterazy oraz antagonisty kanału TRPA1 – badania w modelu ludzkich fibroblastów płucnych

PP-58 *Wujec Monika, prof. dr hab.*

Aktywność przeciwbakteryjna pochodnych tiosemikarbazydu

PP-59 *Ziembicka Dagmara, mgr inż.*

Nowe 2,6-dipodstawione tiosemikarbazydowe pochodne pirydyny: synteza, struktura i aktywność tuberkulostatyczna

PP-60 *Żelaszczyk Dorota, dr*

Aktywność przeciwdrgawkowa oraz wybrane badania bezpieczeństwa w grupie nowych pochodnych ksantonu modyfikowanych aminoalkoholami alifatycznymi i alicyklicznymi

PP-61 *Trimen Chemicals*

Unnatural amino-acids and amino-alcohols derived from tyrosine and phenylalanine

STRESZCZENIA WYKŁADÓW i KOMUNIKATÓW

NOWE CELE I NOWE METODY W TERAPII CHORÓB**Dariusz Matosiuk**

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

dariusz.matosiuk@umlub.edu.pl

Obserwując ustawiczny postęp w chemii medycznej, który wyraźnie zarysował się w ostatnich 20 latach oraz zwiększającą się od kilku lat liczbą rejestracji FDA nie zawsze jesteśmy w stanie zauważyć, że małe cząsteczki przestały już być priorytetem. Poświęcamy wiele wysiłku i naszej uwagi tworzeniu skutecznych farmakoforów i modeli pozwalających przewidywać aktywność nowych pochodnych. Planujemy syntezy i coraz lepiej rozumiemy wpływ niewielkich zmian wynikających z subtelnych efektów podstawników na wielkie zmiany powinowactwa. Jeszcze długo będzie to przynosić efekty, ale ...

Koncepcje poszukiwania leków zmieniają się. W ostatnich latach FDA rejestruje coraz więcej leków biologicznych. Są skuteczniejsze i mają mniej efektów ubocznych, chociaż ich cena jest trudna do zaakceptowania a wytwarzanie skomplikowane. Zaczęły się pojawiać antysensy i kuracje genowe (CAR-T). Przynajmniej w syntezie antysensów wiedza chemika organika jest ciągle potrzebna.

Żeby nie być pesymistą do końca, bo przecież rozwój jest bardzo szybki i przede wszystkim skuteczny a choroby, które zaczynamy leczyć są do leczenia coraz trudniejsze mamy nowe cele w postaci allosterii i stronniczej aktywacji. W kolejności czekają homo i heteromery. Ciągle jest nad czym pracować.

SELENOCUKRY – SYNTEZA, BIOSYNTETA, DZIAŁANIE BIOLOGICZNE**Jadwiga Turlo**

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

jadwiga.turlo@wum.edu.pl

Selenocukry o różnej wielkości cząsteczek budzą spore zainteresowanie syntetyków i biotechnologów ze względu na wykazywane interesujące działanie biologiczne i potencjalne możliwości zastosowania terapeutycznego. Niektóre z nich są również produktami metabolizmu ssaków, roślin czy grzybów. Powstają szczególnie w przypadku narażenia organizmu na nadmierną podaż tego pierwiastka.

Opisane, oraz często opatentowane są liczne metody syntezy chemicznej selenowych pochodnych cukrów, głównie monosacharydów, zarówno podstawionych ugrupowaniami alkilo- lub arylo-selenowymi jak i zawierających atomy selenu w pierścieniu cukrowym (np. pochodne 5-selenopiranozy lub furanozy).

Związki te były badane, między innymi jeżeli chodzi o działanie antyoksydacyjne, przeciwzapalne, immunomodulacyjne, przeciwnowotworowe, przyspieszające gojenie ran, czy zastosowanie w suplementacji selenem.

Nieco większe problemy pojawiają się przy otrzymywaniu selenowych pochodnych oligo- i polisacharydów. Synteza tych związków, z zachowaniem koniecznej dla aktywności biologicznej struktury przestrzennej jest bardzo trudna lub, dla polisacharydów, często wręcz niemożliwa. W tym przypadku na ogół stosowane są modyfikacje chemiczne związków naturalnego pochodzenia, np. opisywana w niektórych publikacjach estryfikacja czy Se-glikozylacja izolatów roślinnych czy grzybowych.

Pochodne te są otrzymywane głównie jako potencjalne leki immunomodulacyjne, ze względu na zakładany synergizm działania selenu i struktur polisacharydowych. Selenoestry pochodne polisacharydów roślinnych i grzybowych otrzymywane są również jako związki o działaniu przeciwwirusowym.

Własne doświadczenia wynikające z badań prowadzonych w Katedrze Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej WUM dotyczą głównie otrzymywania związków wielkocząsteczkowych, selenoglikozydów i selenoestrów, na drodze biosyntezy, aczkolwiek otrzymywane były również Se-glikozydy pochodne monosacharydów. Otrzymane związki wykazały interesujące działanie biologiczne.

Piśmiennictwo:

US2017/0252296 Sep.7. 2017

Vargas et al., 2015, J. Braz. Chem. Soc., 26, 810

Kazuki et al., 2017, Int. J. Mol. Sci., 18, 506

Konya et al., 2018, Bioorg. Med. Chem., 26, 1875

Kaleta et al., Carbohydr. Polym., 2019, 223, 115078

ANTAGONIŚCI RECEPTORA 5-HT₆ – NOWE OPCJE TERAPEUTYCZNE W LECZENIU CHORÓB OUN I BÓLU

Paweł Zajdel

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Chemii
Farmaceutycznej, Zakład Chemii Leków, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

pawel.zajdel@uj.edu.pl

Spośród wielu koncepcji, rozpatrywanych jako potencjalne strategie leczenia zaburzeń psychiatrycznych i neurologicznych ośrodkowego układu nerwowego, na uwagę zasługuje blokada receptora serotoninowego typu 6 (5-HT₆). Receptor 5-HT₆ należy do białek klasy GPCR. Wyniki badań proteomicznych dostarczyły informacji, że niezależnie od kanonicznej ścieżki aktywacji cykazy adenylanowej, receptor 5-HT₆ angażuje m.in. kinazę ssaczego celu dla rapamycyny (mTOR) [1], kinazy Fyn, czy cyklinozależną kinazę typu 5 (Cdk5) [3]. Równocześnie receptor 5-HT₆ charakteryzuje się wysokim poziomem aktywności konstytutywnej. Powszechnie wiadomo, że aktywacja cykazy adenylanowej korzystnie wpływa na funkcje poznawcze. Jednak okazuje się, że również blokada receptora 5-HT₆ odwraca deficyty poznawcze u gryzoni oraz poprawia funkcje poznawcze w neurorozwojowych modelach schizofrenii. Efekty terapeutyczne antagonistów receptora 5-HT₆ mogą wynikać więc z alternatywnych szlaków przekazywania sygnału.

W tę tematykę wpisują się badania prowadzone nad selektywnymi odwrotnymi agonistami receptora 5-HT₆ oraz związkami łączącymi dwa komplementarne mechanizmy działania (antagonizm 5-HT₆/agonizm 5-HT_{1B} i antagonizm 5-HT₆/D₃) [2,3].

Wykład zaprezentuje, w jaki sposób wyniki badań proteomicznych związanych z analizą szlaków sygnalizacyjnych receptora 5-HT₆ i aktywnością konstytutywną mogą w lepszym stopniu odpowiadać na potrzeby medyczne w leczeniu bólu neuropatycznego, choroby Parkinsona czy deficytów poznawczych towarzyszących schizofrenii i chorobie Alzheimera.

Badania współfinansowano ze środków Narodowego Centrum Nauki (grant nr 2016/21/B/NZ7/01742), Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, we współpracy z Celon Pharma SA i Instytutem Farmakologii PAN (projekt NATCo, nr PBS3/B7/20/2015) oraz programu PHC Polonium.

Literatura

- [1] Meffre, J. i współ., *5-HT₆ receptor recruitment of mTOR as a mechanism for perturbed cognition in schizophrenia*. EMBO Mol. Med. 4 (2012) 1043–1056
- [2] Zajdel, P. i współ., *PZKKN-94 – a novel and potent dually acting 5-HT₆R antagonist/5-HT_{1BR} agonist with pro-cognitive, antidepressant and antiparkinsonian properties in animal models*. 19th International Society for Serotonin Research Meeting, Cork, Ireland, 2018.07.15-19
- [3] Grychowska, K. i współ., *Dual 5-HT₆ and D₃ receptor antagonists in a group of 1H-pyrrolo[3,2-c]quinolines with neuroprotective and procognitive activity*. ACS Chem. Neurosci. 10 (2019) 3183–3196

NOWE KIERUNKI W POSZUKIWANIU LEKÓW PRZECIWNOWOTWOROWYCH**Krzysztof Bielawski**Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny
Laboratoryjnej, Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych*kbiel@umb.edu.pl*

Przez wiele lat badania naukowe, mające na celu poszukiwanie skutecznych chemioterapeutyków, koncentrowały się na testowaniu związków naturalnych pochodzących ze środowiska lądowego – głównie roślin i mikroorganizmów. Jednak od kilkunastu lat obserwuje się wyraźny wzrost zainteresowania potencjałem terapeutycznym czynników zawartych w organizmach morskich. Świat podwodny jest cennym rezerwuarem unikalnych związków chemicznych – wciąż poznanych w niewielkim stopniu. W ramach realizacji naszych projektów badawczych uzyskaliśmy serię nowych pochodnych oktahydro-pirazynodii-zochinoliny spokrewnionych strukturalnie z trabektydyną. Trabektedyna należy do grupy ekteinascydyn, które po raz pierwszy zostały wyizolowane w roku 1969 z osłonicy morskiej *Ecteinascidia turbinata*, występującej w Morzu Karaibskim. Dopiero w 1996 wyizolowano i określono strukturę chemiczną związku, który odpowiada za aktywność cytostatyczną ekstraktu. Otrzymywanie leku z surowca naturalnego jest wysoce nieopłacalne – z jednej tony osłonic otrzymuje się tylko 1 gram trabektedyny. Trwają więc intensywne badania nad otrzymaniem ich syntetycznych tańszych analogów. Otrzymane przez nasz zespół nowe pochodne oktahydro-pirazynodii-zochinolinowe chociaż mniej aktywne niż trabektydyna wykazały wyższą aktywność przeciwnowotworową w porównaniu do kamptotecyny i etopozydu. Prowadzone obecnie badania naukowe ukierunkowane są głównie na ulepszanie form farmaceutycznych otrzymanych pochodnych oktahydro-pirazynodii-zochinoliny poprzez zastosowanie przeciwciał monoklonalnych. W prowadzonych badaniach zajmujemy się terapią celowaną skierowaną przeciwko dwóm celom molekularnym: MUC1 oraz HER2.

Największe nadzieje wiązane są z substancjami przeciwnowotworowymi o precyzyjnym działaniu w oparciu o selektywne mechanizmy molekularne. Obiecujące związki przeciwnowotworowe powinny być zdolne do indukowania apoptozy w komórkach nowotworowych posiadających różną charakterystykę komórkową w porównaniu do komórek prawidłowych. W ramach poszukiwań nowych analogów cisplatyny otrzymaliśmy szereg berenilowych pochodnych platyny. Związki te w sferze koordynacyjnej platyny zawierają oprócz berenilu aminy alifatyczne lub heterocykliczne aminy aromatyczne. Osiągają wysokie stężenie w komórkach nowotworowych dzięki wysokiej hydrofilowości. Dodatkowo hamują topoizomeryazy co wpływa na zahamowanie replikacji oraz umożliwia przejście komórek nowotworowych na drogę apoptozy. Badania *in vitro* wykazują, że stężenie cytotoksyczne berenilowych pochodnych platyny jest znacząco niższe niż stężenie cisplatyny wywołujące taki sam efekt. Apoptoza indukowana przez te związki może zachodzić szlakiem mitochondrialnym z obniżeniem potencjału mitochondrialnego oraz aktywacją kaspazy 9. Jednoczesna aktywacja kaspazy 8 sugeruje, że zewnętrzny szlak apoptozy może być także zaangażowany w indukowaną przez berenilowe pochodne platyny apoptozę komórek nowotworowych.

NOWE N-PODSTAWIONE BENZENOSULFONAMIDY – SYNTEZA, STRUKTURA I AKTYWNOŚĆ PRZECIWNOWOTWOROWA

Beata Żołnowska

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

beata.zolnowska@gumed.edu.pl

Wobec nasilającej się wciąż tendencji wzrostu zachorowań na choroby nowotworowe i oporności nowotworów na obecnie stosowane leki istnieje ciągła potrzeba poszukiwania nowych chemioterapeutyków skutecznych w leczeniu chorób nowotworowych. Celem podjętych badań naukowych była synteza nowych *N*-podstawionych pochodnych benzenosulfonamidu o spodziewanej aktywności przeciwnowotworowej [1-7]. Struktury zaplanowanych związków stanowiły hybrydy molekularne otrzymane w wyniku połączenia fragmentu benzenosulfonamidowego z ugrupowaniami farmakoforowymi występującymi w znanych i klinicznie stosowanych lekach przeciwnowotworowych, jak również ugrupowaniami uczestniczącymi w oddziaływaniach z ludzką anhidrazą węglanową - celem molekularnym w terapiach przeciwnowotworowych.

W wyniku przeprowadzonych badań opracowano warunki syntezy i w pełni scharakteryzowano siedem serii nowych benzenosulfonamidów zmodyfikowanych na atomie azotu. Wszystkie nowo otrzymane związki scharakteryzowano w oparciu o szczegółową analizę spektroskopową, analizę elementarną oraz badania rentgenokrytalograficzne.

Testy *in vitro* przeprowadzone na liniach komórkowych nowotworów ludzkich potwierdziły potencjał przeciwnowotworowy zaprojektowanych w badaniach hybryd molekularnych. Udało się dowieść, że w wyniku działania najbardziej aktywnych przeciwnowotworowo związków, reprezentujących szeregi pochodnych *N*-(1,2,4-triazyn-3-yl)benzenosulfonamidu, *N*-(5-okso-1,2,4-triazyn-3-yl)benzenosulfonamidu i *N*-(hetero-arylo)-4-(1*H*-pirol-1-yl)benzenosulfonamidu, śmierć komórek nowotworowych następuje na drodze apoptozy. Apoptozę potwierdziły zmiany morfologiczne komórek, fragmentacja DNA, utrata potencjału błony mitochondrialnej, translokacja fosfatydyloseryny do zewnętrznej warstwy błony komórkowej i aktywacja kaspaz (1–9).

W grupie *N*-podstawionych *N'*-(2-merkaptobenzenosulfonylo)guanidyn, zaprojektowanych jako inhibitory izoform hCA IX i XII, uzyskano kluczowe związki o wysokiej aktywności przeciwnowotworowej wobec linii białaczki (HL-60(TB) i SR) i raka szyjki macicy (HeLa). Wykazano korelację aktywności przeciwnowotworowej z aktywnością inhibicyjną izoenzymów hCA związanych z procesem nowotworowym.

Analiza stabilności metabolicznej *in vitro* z wykorzystaniem enzymów wątrobowych przeprowadzona dla otrzymanych *N*-podstawionych benzenosulfonamidów pozwoliła na wytypowanie szeregu związków charakteryzujących się korzystnymi parametrami stabilności metabolicznej ($t_{1/2}$: 24,2–32,8 min) oraz aktywności przeciwnowotworowej wobec linii HeLa, HCT-116 i MCF-7.

Wykorzystując analizę statystyczną wyznaczono modele QSAR korelujące deskryptory molekularne z wynikami testów aktywności przeciwnowotworowej, które mogą być użyte do dalszej optymalizacji struktur wiodących oraz do racjonalnego projektowania kolejnych nowych związków o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej.

Bibliografia:

- [1] J. Sławiński et al., *Monatsh. Chem.* 143 (2012) 1705–1718; [2] B. Żołnowska et al., *Eur. J. Med. Chem.* 71 (2014) 135-147; [3] B. Żołnowska et al., *Molecules* 20 (2015) 19101-19129; [4] B. Żołnowska et al., *Molecules* 21 (2016) 808; [5] B. Żołnowska et al., *Chem. Biol. Drug Des.* 90 (2017) 380-396; [6] B. Żołnowska et al., *Eur. J. Med. Chem.* 143 (2018) 1931-1941; [7] B. Żołnowska et al., *Int. J. Mol. Sci.* 19 (2018) 1482

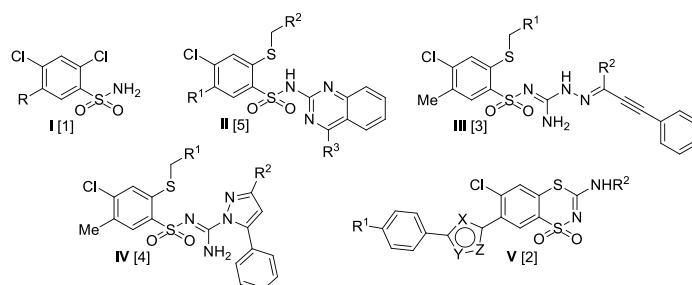
NOWE POCHODNE BENZENOSULFONAMIDOWE ZAWIERAJĄCE UGRUPOWANIA POLIAZOTOWE – SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA

Aneta Pogorzelska

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

anetapogorzelska@gumed.edu.pl

Związki zawierające w strukturze fragment benzenosulfonamidowy modyfikowany przez wprowadzenie poliazotowych fragmentów farmakoforowych charakteryzuje różnorodna aktywność biologiczna, wśród której wymienić można m.in. aktywność cytotoksyczną oraz ukierunkowaną na hamowanie aktywności izoform ludzkiej anhidrazy węglanowej hCA IX i hCA XII, enzymów powiązanych z procesem nowotworowym. W ramach przeprowadzonych badań zsyntetyzowano szereg oryginalnych pochodnych benzenosulfonamidu [1-5], które pod kątem struktury można podzielić na 5 różnych grup:



Pierwszorzędowe benzenosulfonamidy **I** przebadano pod kątem zdolności hamowania aktywności 4 izoform anhidazy węglanowej [1]. Większość pochodnych charakteryzowała się aktywnością wobec hCA IX wyższą od powszechnie stosowanych terapeutyków. Wykazano, iż badane 2,4-dichlorobenzeneosulfonamidy charakteryzują się wysoką selektywnością względem hCA IX i hCA XII, powiązanych z procesem nowotworowym, w porównaniu z hCA II, pełniącą istotne funkcje w komórkach zdrowych.

Związki zawierające podstawniki przy sulfonamidowym atomie azotu typu **II-V** wykazywały umiarkowaną bądź wysoką aktywność cytotoksyczną, przy czym najniższa aktywność charakteryzowała benzenosulfonamidy typu **II** [5] i **V** [2]. Znacznie lepsze właściwości biologiczne odnotowano dla pochodnych typu **III** [3] i **IV** [4], przebadanych pod kątem hamowania wzrostu ludzkich komórek nowotworowych należących do linii raka okrężnicy HCT-116, piersi MCF-7 oraz szyjki macicy HeLa. Wśród benzenosulfonylo-guanidyn **III**, 4 związki charakteryzowały się średnią wartością IC₅₀ < 15 μM względem 3 testowanych linii (R¹ = Ph, 1-naftyl, R² = H, R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = H, Me). Z kolei dla N'-(benzenosulfonylo)-1-(5-fenyl-1H-pirazol-1-yl)amidyn **IV** podobne hamowanie wzrostu badanych komórek stwierdzono dla dwóch związków (R¹ = Ph, R² = H, Me). Ponadto, w obu grupach wyłoniono pochodne, które nie wykazywały istotnego wpływu na komórki nienowotworowe linii HaCaT, charakteryzując się wysoką selektywnością względem komórek nowotworowych. Dla wybranych związków typu **III** indeksy selektywności mieściły się w zakresie odpowiednio 3,8-20,8 dla HCT-116, 2,1-29,0 dla HeLa oraz 2,1-6,0 dla MCF-7. Z kolei dla pochodnych **IV** indeksy selektywności prezentowały nieco niższe wartości, odpowiednio 2,6-3,3 dla komórek HCT-116 oraz 2,3-4,0 dla komórek HeLa.

[1] Sławiński J., Pogorzelska A., Żołnowska B. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *82*, 47–55.

[2] Pogorzelska A., Sławiński J., Brożewicz K. et al. *Molecules* **2015**, *20*, 21960–21970.

[3] Pogorzelska A., Sławiński J., Żołnowska B. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 357–370.

[4] Pogorzelska A., Sławiński J., Kawiak A. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *155*, 670–680.

[5] Pogorzelska A., Żołnowska B., Sławiński J. et al. *Monatsh. Chem. Chem. Mon.* **2018**, *149*, 1885–1898.

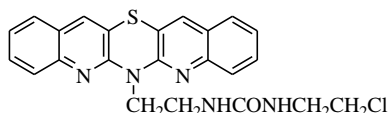
BIOLOGICZNE AKTYWNOŚCI POCHODNEJ AZAFENOTIAZYNY (DQT) I JEJ MECHANIZM DZIAŁANIA

***Michał Zimecki, Jolanta Artym,* Maja Kocięba,* Ewa Zaczyńska,* Iwona Kochanowska,
* Wojciech Kałas,* Leon Strządała,* Alicja Pawlak,* Małgorzata Jeleń,
Beata Morak-Młodawska,# Krystian Pluta,# Katarzyna Kaleta-Kuratewicz,§ Jan P. Madej,
§ Piotr Kuropka§ i Jan Kuryszko§**

*Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej, Wrocław, #Śląski Uniwersytet Medyczny, Szkoła Farmakologii z Oddziałem Medycyny Pracy, Zakład Chemii Organicznej, Sosnowiec, §Uniwersytet Przyrodniczy, Wrocław

zimecki@iitd.pan.wroc.pl

Azafenotiazyny są modyfikacją fenotiazyn o znanych właściwościach psychotropowych. Niektóre z azafenotiazyn charakteryzują się silnymi właściwościami antyproliferacyjnymi. Większość z nich hamuje silnie indukowaną lipopolisacharydem produkcję TNF α , co może wskazywać na ich aktywność przeciwzapalną. Spośród zsyntetyzowanych przez nas około 150 związków najbardziej interesującą okazała się pochodna DQT o poniżej przedstawionej strukturze.



We wstępnych badaniach wykazano, że związek ten hamował w niskich stężeniach wzrost kilkunastu linii nowotworowych. W modelach mysich DQT hamował obrzmienie łap w teście karageninowym, fazę efektorową nadwrażliwości typu późnego na owalbuminę oraz nadwrażliwości kontaktowej (CS) na oksazonon. W modelu CS badania histologiczne ujawniły znaczną redukcję infiltracji neutrofilów do miejsca reakcji zapalnej. DQT okazał się również efektywny w leczeniu objawów eksperymentalnie indukowanej łuszczycy, potwierdzonych analizą histologiczną. Działanie DQT w tym modelu było skorelowane z hamowaniem produkcji chemokin CXCL10 i IL-8 przez linię komórek naskórkowych KERT.

DQT także znacząco przedłużał przeżycie alogenicznych przeszczepów skórnych u myszy jak również hamował mieszaną reakcję limfocytów w modelu ludzkim. Badania zmierzające do wyjaśnienia jego mechanizmu działania w opisanych modelach doświadczalnych wykazały wybiórczą zdolność do hamowania produkcji cytokin prozapalnych (TNF α , IL-8, CXCL10) ale nie przeciwzapalnych (IL-10). W modelu komórek T Jurkat DQT inicjował sygnałowe szlaki proapoptotyczne angażując kaspazy (szczególnie kaspazę 8), Fas, NF κ B1 i wyjątkowo silnie p53 (120 x wzrost). Wyjątkowo ciekawym było działanie DQT na subpopulację limfocytów krwi obwodowej człowieka. Związek nie powodował deplecji komórek T (CD3+) ale wybiórczo usuwał subpopulację o fenotypie CD3-CD8+Cd11b+ (głównie komórki „natural killers” i dendrytyczne). Z kolei, subpopulacja CD3+CD8+ bright (komórki cytotoksyczne) zostawała zastąpiona przez komórki CD3+CD8+low. Powyższe zmiany fenotypowe mogą w części tłumaczyć efekt przedłużania przeszczepów przez badany związek. Eliminacja zaś komórek dendrytycznych upośledza rozpoznanie antygeny a wpływ na produkcję cytokin prozapalnych i apoptozę tłumaczy przeciwzapalne działania DQT. Reasumując, związek DQT reprezentuje terapeutyk o potencjalnej użyteczności w stanach zapalnych o różnej etiologii, a także jako związek efektywny w zapobieganiu odrzucania przeszczepów. Jednakże, jego przydatność jako potencjalnego leku przeciwnowotworowego powinna być zweryfikowana w modelach *in vivo*.

MAŁOCZĄSTECZKOWE INHIBITORY KINAZ TYROZYNOWYCH – TYRFOSTYNY W POSZUKIWANIU LEKÓW PRZECIWNOWOTWOROWYCH

Anita Kornicka¹, Franciszek Sączewski^{1†}, Martyna Korcz¹, Patrick J. Bednarski²,
Anita Bułakowska³, Karol Gzella¹, Zdzisław Brzozowski^{1†}

¹Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z OML,
Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych

²Uniwersytet Ernsta-Moritzza-Arndta w Greifswaldzie, Instytut Farmaceutyczny,
Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej i Medycznej

³Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z OML,
Katedra i Zakład Chemii Organicznej

anita.kornicka@gumed.edu.pl

Standardowe leki chemioterapeutyczne, jakkolwiek działają przede wszystkim na szybko dzielące się komórki nowotworowe, wykazują aktywność cytotoksyczną także względem komórek zdrowych. Natomiast „*terapię celowaną*”, dla których celami molekularnymi są specyficzne białka zaangażowane we wzrost i progresję guza, wykazują działanie selektywne względem komórek posiadających uszkodzony system sygnalowania, a w rezultacie są mniej inwazyjne i szkodliwe dla pacjenta.

Jednym z narzędzi ukierunkowanej molekularnie terapii przeciwnowotworowej jest hamowanie kinaz tyrozynowych, enzymów pełniących kluczową rolę w szlakach sygnałowych związanych z podstawowymi procesami komórkowymi, takimi jak: wzrost, podział, różnicowanie, migracja i apoptoza. Zaburzenia ich aktywności pojawiają się w wielu typach komórek nowotworowych i z tego względu poszukiwane są związki, które mogłyby stanowić swoiste inhibitory tych enzymów i byłyby efektywne oraz bezpieczne dla pacjenta.

Przykładem leków tej grupy są *tyrfostyny* (ang. *tyrphostins*, **THY**Rosine **PHOS**phorylation **I**Nhibitors), które działają w centrum aktywnym proteinowych kinaz tyrozynowych. Te małowcząsteczkowe związki organiczne po raz pierwszy zostały zaprojektowane przez A. Levitzkiego i wsp. jako mimetyki tyrozyny w oparciu o strukturę *erbstatyny* – naturalnego, nieselektywnego inhibitora kinaz tyrozynowych. W kolejnych latach modyfikując strukturę pochodnych benzylidenomalonitrylu, zaliczanych do tyrfostyn I generacji, odkryto analogi selektywnie blokujące kinazy tyrozynowe. Obecnie w leczeniu jako środki przeciwnowotworowe stosuje się ponad 30 małowcząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych. Są to głównie leki hamujące aktywność receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR), receptorowej kinazy tyrozynowej ALK oraz fuzyjnego białka BCR-ABL. Biorąc pod uwagę budowę chemiczną można wśród nich wyróżnić: fenyloaminochinoliny (*Bosutinib*, *Pelitinib*), fenyloaminochinazoliny (*Gefitinib*, *Erlotinib*), fenyloaminopirymidyny (*Imatinib*, *Nilotinib*) i karboksyamidy (*Sorafenib*, *Sunitinib*).

W ten nurt wpisują się również badania prowadzone w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych dotyczące poszukiwania analogów tyrfostyn wśród heteroaryloakrylonitryli i pochodnych chinoliny o spodziewanej aktywności przeciwnowotworowej. Wyniki dotychczasowych prac eksperymentalnych wskazują na znaczny potencjał aktywności biologicznej tych klas związków, potwierdzając zasadność obranego kierunku badań.

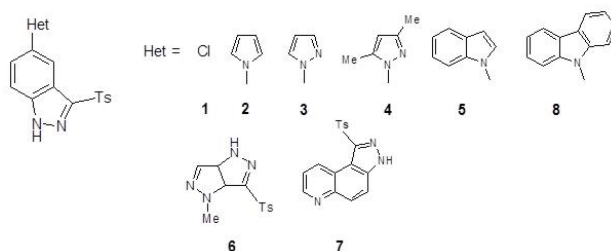
ANALIZA *IN SILICO* ODDZIAŁYWAŃ WYBRANYCH LIGANDÓW AZOLOWYCH W KIESZENI KINAZY VEGFR-2

Jacek Kujawski, Kornelia Czaja, Anna Stodolna, Marek K. Bernard

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Katedra i Zakład Chemii Organicznej,
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska

jacekkuj@ump.edu.pl

Liczne prace badawcze dotyczące chorób nowotworowych opierają się na znajomości ich podłoża molekularnego, wykorzystując m.in. wiedzę na temat kinaz. Wstępne prace pre-screeningowe (*in vitro*) potwierdziły profil cytotoksyczny badanych ligandów (Rys. 1) oraz ich wpływ na rozplątanie nici DNA komórek bądź ich wpływ na wybrane kinazy [1-3]. Mając powyższe na względzie, ligandy 1-8 oraz pobrane z bazy ChEMBL wstępnie zoptymalizowano (*Gabedit 2.4.7, Gaussian G16 A.03*), a następnie poddano dokowaniu do wybranej kinazy VEGFR-2 (*AutoDock Vina*, plik: 3ewh.pdb). Wygenerowano ranking konformacji wszystkich badanych ligandów w reżimie mechaniki molekularnej (MM) w oparciu o *binding affinity* (energię powinowactwa, kcal/mol). W zbiorze związków z bazy ChEMBL spostrzeżono, iż największą wartością *binding affinity* wykazał układ CHEMBL2071201, a najmniejszą wartością odznaczała się pochodna CHEMBL3633684. W populacji wszystkich analizowanych pochodnych najbardziej ujemną energię na gruncie reżimu MM wykazała pochodna karbazolowa 8. Ponadto wartości energii powinowactwa związków badanych nie różniły się znacząco od wartości energii związków wytypowanych z bazy ChEMBL. Spośród kilku wygenerowanych konformacji (*póz*) ligandów 1-8 pierwsza z nich umożliwiła zbudowanie modelu (otoczenie ligand-receptor w zasięgu 4Å), który najlepiej spełniał następujące kryteria: liczba kontaktów wodorowych i niepolarnych, położenie liganda w kieszeni i energia wiązania wygenerowana przez program. Azole 1-4 oraz 6-7 wykazały podobne wiązania wodorowe: słaby kontakt wodorowy z grupą tiolową Cys1045 oraz dwa silniejsze wiązania z grupą hydroksylową Thr916 oraz atomem tlenu Glu917. Udowodniono także możliwość oddziaływania typu stosowania $\pi-\pi$ z pierścieniem fenylovym Phe918. W przypadku związku 5 oraz 8 odnotowano po jednym wiązaniu wodorowym. Pochodna 5 tworzyła niezbyt silne oddziaływanie z Ala866, natomiast system karbazolowy 8 wykazał najsilniejsze wiązanie wodorowe z atomem tlenu Cys919 oraz oddziaływanie $\pi-\pi$ z Phe918. Optymalizacja (PM7) ligandów 1-8 i otoczenia aminokwasowego w promieniu 4Å pozwoliła na oszacowanie energii (entalpii) interakcji ΔH_{int} , faworyzującej ligand 8. Uzyskane wyniki weryfikowane zostaną na drodze symulacji dynamiki molekularnej MD (*Gromacs 2016.4*).



Rys. 1. Wykaz ligandów azolowych.

Obliczenia prowadzone były w oparciu o grant 327/2014 WCSS (klaster *Bem*).

- [1] Lehmann T.P. et al. *J. Physiol. Pharmacol.* 68 (2017) 201–207.
 [2] Totoń E. et al. *J. Physiol. Pharmacol.* 64 (2013) 115–123.
 [3] Czaja K. et al. *J. Chem.* 2017 (2017) ID: 8124323 [1–9].

SYNTEZA (ARYLOKSY)ALKILOWYCH POCHODNYCH AMIN ALICYKLICZNYCH: ZASTOSOWANIE MECHANOCHEMII ORAZ CHEMII PRZEPLYWOWEJ

**Vittorio Canale,^a Valeria Frisi,^a Katarzyna Grychowska,^a Raphael El Bekri,^b
Xavier Bantreil,^b Frédéric Lamaty,^b Paweł Zajdel^a**

^aUniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Chemii Farmaceutycznej,
Zakład Chemii Leków, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

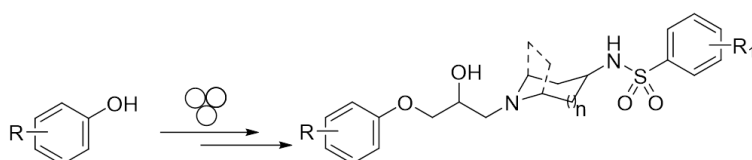
^bUniwersytet Montpellier, ENSCM, Zakład Zielonej Chemii i Nowoczesnych Technologii IBMM,
Plac Eugène Bataillon, 34095 Montpellier, Francja

vittorio.canale@uj.edu.pl

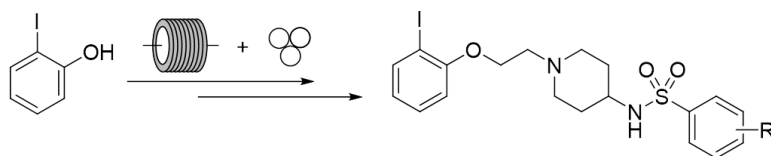
W 2019 roku Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej (IUPAC) zaliczyła metody chemii przepływowej oraz mechanochemię do najbardziej innowacyjnych technik, które zrewolucjonizują współczesne podejście do syntezy chemicznej. Metody te zapewniają wiele korzyści w porównaniu z klasycznymi technikami: pozwalają na dokładne mieszanie reagentów, kontrolę stechiometrii oraz zwiększenie szybkości reakcji.

Oba podejścia wpisują się w koncepcję tzw. zielonej chemii, która dotyczy w głównej mierze stosowania wysokowydajnych procedur syntezy, pozwalających na efektywne wykorzystanie energii oraz zmniejszenia ilości zużytych rozpuszczalników [1].

Celem pracy było zastosowanie młynów kulowych oraz syntezy w przepływie do otrzymania arylosulfonamidowych (aryloksy)alkilowych pochodnych amin alicyklicznych. Tego typu układy mogą stanowić struktury uprzywilejowane w procesie opracowania związków działających selektywnie na receptory serotoninowe 5-HT₇ lub związków wykazujących wieloreceptorowy mechanizm działania (np. dualne ligandy receptorów 5-HT₇/D₂, 5-HT₇/α₂) o potencjalnym zastosowaniu w terapii chorób psychiatrycznych i neurodegeneracyjnych [2,3].



Mechanochemia:
alkylacja fenolu,
alkylacja aminy i sulfonylacja



Mechanochemia:
alkylacja fenolu
Chemia przepływowa:
alkylacja aminy i sulfonylacja

Opracowana procedura pozwala na znaczne skrócenie czasu procesu, w porównaniu do tradycyjnej syntezy. Zaplanowane połączenia uzyskano z wysokimi wydajnościami (70-95%) i bez konieczności chromatograficznego oczyszczania związków pośrednich i produktów finalnych. Istotną zaletą przedstawionej strategii jest przeprowadzenie syntezy bez stosowania toksycznych rozpuszczalników organicznych (chlorek metylenu, dimetyloformamid).

[1] Anastas, P.T. *Chem. Rev.* 107 (2007) 2167–2168; [2]. Canale, V. *et al. Eur. J. Med. Chem.* 108 (2016), 334–346; [3] Canale, V. *et al. Bioorg. Med. Chem.* 25 (2017), 2789–2799.

Project był finansowany przez Ambasadę Francji w Polsce i Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach programu PHC Polonium, oraz ze środków statutowych Nr N42/DBS/000018.

NOWE HYDRAZYDOWE POCHODNE 3-METYLOIZOTIAZOLU O AKTYWNOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWEJ

**Izabela Ješkowiak¹, Stanisław Ryng¹, Marta Świtalska²,
Joanna Wietrzyk², Iwona Bryndał³, Marcin Mączyński¹**

¹Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny
z OAM, Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Borowska 211A, 50-556 Wrocław

²Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk,
Laboratorium Doświadczalnej Terapii Przeciwnowotworowej,
R. Weigla 12, 53-114 Wrocław,

³Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny
z OAM, Katedra i Zakład Technologii Leków, Borowska 211A, 50-556 Wrocław

izabela.jeskowiak@student.umed.wroc.pl

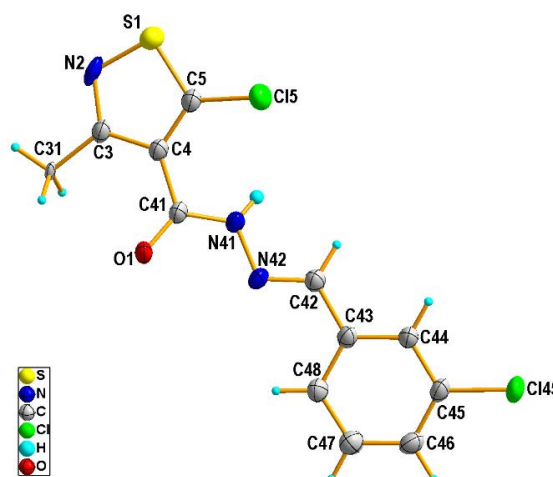
W ostatnich dziesięcioleciach nastąpił ogromny postęp w projektowaniu i uzyskiwaniu nowoczesnych leków onkologicznych. Częstym problemem, przed którym staje chemioterapia, jest pojawienie się oporności na leki przeciwnowotworowe prowadzącej do niepowodzeń leczenia. Celem pracy było zsyntetyzowanie związków o aktywności przeciwnowotworowej.

Nowe pochodne otrzymano w wyniku reakcji hydrazynu kwasu 5-chloro-3-metyloizotiazolo-4-karboksyowego z odpowiednimi związkami karbonyłowymi. Strukturę uzyskanych związków potwierdzono za pomocą spektrometrii mas (ESI-MS), spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego protonu (¹H NMR), spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego węgla (¹³C NMR), korelacji 2D C-H NMR oraz spektroskopii w podczerwieni (IR). W celu określenia struktury szkieletu badanych pochodnych, dla wybranych związków przeprowadzono także badania rentgenograficzne, które pozwoliły ustalić, że w ciele stałym związki te występują w formie izomerycznej *trans* (Rys. 1).

Wykonano testy antyproliferacyjne bromku metyloizotiazolidofenylotetrazoliowego (MTT) oraz sulforodaminy B (SRB) wobec ludzkich linii komórkowych takich jak monomielocytowa białaczka bifenotypowa MV4-11, gruczolakorak okrężnicy LoVo, oporny na doksorubicynę LoVo/DX gruczolakorak okrężnicy, gruczolakorak gruczołu piersiowego MCF-7 i normalnej nienowotworowej linii komórkowej nabłonka pochodzącego z gruczołu piersiowego MCF-10A.

Najbardziej aktywnym związkiem wobec wszystkich nowotworowych linii komórkowych oraz komórek prawidłowych MCF-10A był 5-chloro-N'-[(1E, 2E)-(3-fenylprop-2-en-1-ylideno)]-3-metyloizotiazolo-4-karbohydrazyd. Pozostałe badane związki charakteryzowały się słabszą aktywnością przeciwproliferacyjną wobec badanych linii komórkowych.

Badania zrealizowano w ramach projektu promotorskiego dla Młodych Naukowców zarejestrowanego pod numerem STM.D090.17.003.



Rys. 1 Struktura krystaliczna 5-chloro-N'-[(1E, 2E)-(3-fenylprop-2-en-1-ylideno)]-3-metyloizotiazolo-4-karbohydrazidu.

WIĄZANIA WODOROWE CZY ODDZIAŁYWANIA VAN DER WAALSA – CO DETERMINUJE ASOCJACJĘ TERPENOIDÓW W KRYSZTAŁACH?

Ewa Tykarska

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Farmaceutyczny,
Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych

etykarsk@ump.edu.pl

Pentacykliczne triterpeny i ich glikozydy są związkami szeroko rozpowszechnionymi w świecie roślin. Charakteryzują się właściwościami antyoksydacyjnymi i immunomodulacyjnymi, aktywnością przeciwwirusową, przeciwbakteryjną, przeciwnowotworową i przeciwzapalną.^{1,2} Doniesienia literaturowe wskazują, że saponiny i ich aglikony działają synergistycznie z innymi biologicznie czynnymi substancjami oraz różnymi lekami. Chociaż zaproponowano kilka hipotez, mechanizm działania tej grupy związków nie jest w pełni poznany.³⁻⁵

Celem podjętych badań była analiza odwracalnych oddziaływań międzycząsteczkowych odpowiedzialnych za agregację cząsteczek triterpenoidów w kryształach. Z uwagi na fakt iż asocjacje molekularne odgrywają ogromną rolę w procesach biologicznych, poznanie istoty niekowalencyjnych oddziaływań może przyczynić się do pełniejszego zrozumienia mechanizmów działania substancji biologicznie czynnych oraz procesów zachodzących w komórkach organizmów żywych.

Rentgenowską analizę strukturalną przeprowadzono, dla pochodnych pentacyklicznych terpenoidów o budowie β -amyryny: kwasu glicyryzynowego (GA) i jego soli, jego lipofilnych analogów - karbenoksolonu i estrów kwasu glicyretynowego oraz estrów kwasu oleanolowego. Wybrane struktury umożliwiają monitorowanie zmian zachodzących w organizacji cząsteczek w sieci krystalicznej. W wystąpieniu zostaną przedstawione i porównane sposoby asocjacji tych pokrewnych związków, a także omówiony zostanie wpływ wiązań wodorowych i oddziaływań van der Waalsa na powstawanie i stabilność motywów strukturalnych.

Przeprowadzone badania wskazują, że zarówno amfifilowe jak i lipofilne cząsteczki badanych związków asocjują tworząc trójwymiarowe architektury o budowie warstwowej, których różnorodność strukturalna wzrasta wraz ze spadkiem liczby wiązań wodorowych. Rentgenowska analiza strukturalna wykazała, że chociaż istnieją znaczące różnice w supramolekularnej architekturze badanych kryształów, podstawowym, najmniej zróżnicowanym elementem budowy jest jednowymiarowy motyw zbudowany z ułożonych obok siebie cząsteczek terpenoidów.

1. Nighat Sultana, "Triterpenes and Triterpenoids Clinically Useful with Multiple Targets in Cancer, Malaria and More Treatment: Focus on Potential Therapeutic Value" *Int J Biochem Res Rev.* 2017;16(2), 1-35, doi: 10.9734/IJBCRR/2017/31165.
2. Jainendra Kumar Battineni et. al. "Triterpenoids: A review" *Int. J. Res. Pharm. Pharm. Sci.* 2018, 3(2), 91-96, doi.org/10.22271/pharmacy.
3. Bora Shin, Woojun Park, "Synergistic Effect of Oleanolic Acid on Aminoglycoside Antibiotics against *Acinetobacter baumannii*" *PLoS One.* 2015, 10(9): e0137751, doi:10.1371/journal.pone.0137751.
4. Cai Y et. al., "The selective effect of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid on topoisomerase IIa and apoptosis in combination with etoposide on triple negative breast cancer MDA-MB-231 cells" *Eur J Pharmacol.* 2017, 809, pp. 87-97, doi: 10.1016/j.ejphar.2017.05.026.
5. Wenfeng Liu, et. al. "Synergistic effect of tolfenamic acid and glycyrrhizic acid on TPA-induced skin inflammation in mice" *Med. Chem. Commun.*, 2019, doi: 10.1039/C9MD00345B.

RECEPTORY H₃ HISTAMINOWE - ATRAKCYJNY CEL POSZUKIWAŃ SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE AKTYWNYCH

**Dorota Łazewska¹, Maria Kaleta¹, Stephan Schwed², Szczepan Mogilski³,
Agnieszka Olejarz-Maciej¹, Alaa Alachkar⁴, Agata Siwek⁵, Tadeusz Karcz¹, Kamil Kuder¹,
Agata Doroz-Płonka¹, Bassem Sadek⁴, Holger Stark², Katarzyna Kieć-Kononowicz¹**

¹Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

²Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Institute of Pharmaceutical and Medicinal Chemistry, Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf, Germany

³Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Farmakodynamiki, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

⁴United Arab Emirates University, College of Medicine & Health Sciences, Department of Pharmacology and Therapeutics, Al Ain P.O. Box 17666, UAE

⁵Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Farmakobiologii, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

dorota.lazewska@uj.edu.pl

Receptory H₃ histaminowe (H₃R) są jednymi z czterech do tej pory poznanych receptorów histaminowych. Występują głównie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) jako autoreceptory regulujące syntezę i uwalnianie histaminy oraz heteroreceptory wpływające na poziom innych neuroprzekazników takich jak np. acetylocholina, dopamina, noradrenalina czy serotonina. Liczne badania farmakologiczne pokazują, że blokada tych receptorów zwiększa poziom histaminy oraz innych neuroprzekazników stąd też ligandy hamujące ich aktywność (antagoniści, odwrotni agoniści) mogą znaleźć potencjalne zastosowanie w leczeniu różnych schorzeń w tym również OUN, np. narkolepsji, chorób neurodegeneracyjnych (np. choroba Alzheimera, choroba Parkinsona), zespołu nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD), epilepsji, otyłości czy bólu neuropatycznego [1]. Intensywne prace syntetyczne doprowadziły do otrzymania dużej liczby zróżnicowanych strukturalnie związków. Część z nich dotarła do badań klinicznych, ale jak na razie tylko jeden został wprowadzony na rynek jako Wakix – lek sierocy stosowany w terapii narkolepsji.

Od lat w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych UJ CM prowadzone są poszukiwania aktywnych ligandów tych receptorów. Prace te doprowadziły do otrzymania wielu związków o wysokiej aktywności *in vitro* hamującej rekombinowane ludzkie H₃R. Szczególnie obiecujące okazały się eterowe pochodne cyklicznych amin (np. piperydyny, azepanu). Wybrane związki charakteryzowała obiecująca aktywność w badaniach *in vivo*.

Prace częściowo finansowane z grantów Narodowego Centrum Nauki: UMO-2011/02/A/NZ4/00031 oraz UMO-2016/23/B/NZ7/02327.

SYNTEZA I OCENA AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ SULFONAMIDOWYCH
POCHODNYCH METFORMINY

Magdalena Markowicz-Piasecka¹, Maria Podsiedlik¹, Joanna Sikora¹, Kristiina M. Huttunen²

¹ Zakład Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ² School of Pharmacy, Faculty of Health Sciences, University of Eastern Finland

magdalena.markowicz@umed.lodz.pl

Metformina to lek pierwszego rzutu w farmakoterapii cukrzycy typu 2, który wykazuje nie tylko właściwości hipoglikemizujące, ale zmniejsza także śmiertelność wśród pacjentów z cukrzycą i wywiera korzystne działanie na układ sercowo-naczyniowy. Ze względu na budowę chemiczną metformina charakteryzuje się niekorzystnym profilem farmakokinetycznym, m.in. wolnym i niekompletnym wchłanianiem, co skutkuje stosunkowo niską biodostępnością oraz znacznymi różnicami w odpowiedzi klinicznej na lek. W ramach niniejszej pracy zaprojektowano i przeprowadzono syntezę dziewięciu nowych, nieopisanych w literaturze sulfonamidowych pochodnych metforminy oraz oceniono ich wpływ na wybrane parametry hemostazy osoczowej i naczyniowej. Zbadano wpływ zsyntetyzowanych związków na zewnątrz- i wewnątrzpochodny układ krzepnięcia oraz proces polimeryzacji fibryny. Oceniono także żywotność i morfologię ludzkich komórek śródbłonna naczyniowego i komórek mięśniówki gładkiej oraz wpływ na integralność błony erytrocytarnej. Zsyntetyzowano 9 sulfonamidowych pochodnych biguanidu różniących się rodzajem (-Cl (**1-3**), -Br (**4-6**), -F (**7-9**)) i położeniem (*o*-, *m*-, *p*-) podstawnika halogenowego w pierścieniu aromatycznym. Związki otrzymano w wyniku reakcji metforminy (w postaci wolnej zasady) z odpowiednim chlorkiem sulfonylu. Wszystkie związki były stabilne w buforze o pH 7,4, 0,1 M NaOH, ludzkim osoczu i frakcjach wątrobowych (S9) szczura. Związki zbadano w zakresie stężeń od 0,006 $\mu\text{mol/mL}$ do 3,0 $\mu\text{mol/mL}$. W badaniach biologicznych (parametry hemostazy osoczowej) została wykorzystana krew cytrynianowa (zgoda nr RNN/27/18/KE). Badania żywotności i integralności prowadzono na modelu komórkowym *in vitro* wykorzystując ludzkie komórki śródbłonna żyły pępowinowej (HUVEC) oraz ludzkie aortalne komórki mięśniówki gładkiej (hAoSMC). Za pomocą rutynowych metod laboratoryjnych przeprowadzono pomiar czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), czasu protrombinowego (PT) i trombinowego (TT). Badania żywotności komórek HUVEC i AoSMC wykonano za pomocą spektrofotometrycznego testu WST-1, natomiast badania adhezji i integralności komórek śródbłonna prowadzono przy użyciu systemu RTCA DP. Ilość hemoglobiny uwolnionej z erytrocytów pod wpływem badanych związków określono spektrofotometrycznie. Analizę mikroskopową erytrocytów oraz komórek HUVEC i AoSMC wykonano z wykorzystaniem mikroskopu z kontrastem fazowym. Wszystkie pochodne zawierające atom fluoru w pierścieniu aromatycznym (**7-9**) statystycznie wydłużały czas PT. Podobnie, związki **1**, **2** oraz **5** wydłużały PT. Z kolei wydłużenie czasu APTT zaobserwowano po inkubacji osocza ze związkami **1**, **4**, **7** i **9**. Pochodne z atomem chlorowca w pierścieniu aromatycznym (**1**, **2**, **3**) zależnie od stężenia skracały TT, z kolei związki **4** i **7** przyczyniały się do istotnego wydłużenia tego parametru. Wyniki przeprowadzonego testu WST-1 wskazują, że badane związki zależnie od stężenia wpływają na żywotność komórek HUVEC i AoSMC. W najwyższym stężeniu (3,0 $\mu\text{mol/mL}$) zmniejszają żywotność komórek o około 30% w porównaniu z próbami kontrolnymi. W badaniach dotyczących wpływu biguanidów na integralność błony erytrocytarnej odnotowano zwiększenie procentu hemolizy erytrocytów, świadczące o ich rozpadzie, jednak ilość zhemolizowanych krwinek nie przekraczała 5%, co świadczy o bezpieczeństwie tych związków. W ocenie morfologicznej nie stwierdzono patologicznych form erytrocytów, co może wskazywać na niewielką interakcję badanych pochodnych z błoną erytrocytarną. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że zsyntetyzowane sulfonamidowe pochodne metforminy mogą zostać uznane za biogodne i mogą stanowić obiecujący punkt wyjścia do syntezy kolejnych pochodnych o korzystnych właściwościach biologicznych. Praca finansowana ze środków Narodowego Centrum Nauki: 2016/21/D/NZ7/01548 oraz Uniwersytetu Medycznego w Łodzi: 503/3-015-01/503-31-006.

WPLYW SULFONAMIDOWYCH POCHODNYCH 1,2,4-TRIAZINY NA PROCES APOPTOZY W KOMÓRKACH RAKA JELITA GRUBEGO HT-29

Anna Szymanowska¹, Wojciech Szymanowski¹, Kamila Buzun¹, Robert Czarnomysy², Agnieszka Gornowicz¹, Mariusz Mojzych³, Anna Bielawska¹, Krzysztof Bielawski²

¹ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Biotechnologii;

² Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych;

³ Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny w Siedlcach, Wydział Nauk Ścisłych, Zakład Chemii Organicznej;

anna.szymanowska@umb.edu.pl

W wyniku szeregu zmian genetycznych komórka prawidłowa może przekształcić się w komórkę nowotworową. Jednym z kluczowych mechanizmów związanych z ich rozwojem jest unikanie przez nie apoptozy, czyli programowanej śmierci komórki. W mechanizmie apoptozy kluczową rolę odgrywają kaspazy pełniące funkcje inicjatorowe i wykonawcze podczas tego procesu. Istnieją dwa szlaki, które mogą prowadzić do aktywacji kaspaz: szlak zewnętrzny - receptorowy oraz szlak wewnętrzny inaczej mitochondrialny.

Ugrupowania heterocykliczne stanowią ważny element strukturalny wielu naturalnych i syntetycznych preparatów wykazujących zróżnicowaną aktywność biologiczną. Doniesienia naukowe sugerują, że obecność ugrupowania sulfonamidowego może hamować aktywność anhidrazy węglanowej zwłaszcza izoformy IX i XII związanych z progresją i proliferacją komórek nowotworowych [1]. Stąd też na drodze syntezy organicznej uzyskano grupę sulfonamidowych pochodnych 1,2,4-triazyn o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym.

Celem badań była ocena wpływu nowych sulfonamidowych pochodnych 1,2,4-triazyny na proces apoptozy w komórkach raka jelita grubego HT-29 po 24 godzinnej inkubacji. Aktywność kaspazy -9, -3/7 oraz mitochondrialny potencjał błonowy oceniono przy użyciu cytometrii przepływowej.

Uzyskane wyniki badań wskazują, że testowane związki prowadzą do indukcji apoptozy, która obejmuje aktywację kaspazy -9, -3/7 oraz spadek mitochondrialnego potencjału błonowego. Dalsze badania, pozwolą na pogłębienie wiedzy na temat ich molekularnego mechanizmu działania.

Badania były współfinansowane w ramach projektu "Inkubator innowacyjności+" N/POIR/17/00001/5586,5UE40.

[1] Mojzych M., Bielawska A., Bielawski K., Ceruso M., Supuran C.T.: Pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazine sulfonamides as carbonic anhydrase inhibitors with antitumor activity. *Bioorg Med Chem.* 2014; 22(9):2643-7.

**POCHODNE 1,3,4-OXSADIAZOLU
JAKO POTENCJALNE LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE**

Teresa Glomb, Piotr Świątek

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

teresa.glomb@umed.wroc.pl

Na całym świecie trwają badania mające na celu znalezienie nowych leków przeciwnowotworowych. Ciągły wzrost zachorowań, liczne działania niepożądane stosowanych obecnie leków, a także rozwijająca się oporność nowotworów na leki, zmusza do ciągłych poszukiwań nowych cząsteczek o bezpieczniejszym profilu działania. Nowe, syntetyczne związki o działaniu przeciwnowotworowym to najczęściej pochodne heterocykliczne.

Istnieją liczne doniesienia literaturowe potwierdzające wielokierunkowe działanie związków zawierających w swojej strukturze pierścień 1,3,4-oksadiazolu. Pochodne tego typu wykazują m.in. działanie przeciwbakteryjne, przeciwmalaryczne, przeciwzapalne, przeciwdepresyjne, przeciwnowotworowe, analgetyczne oraz przeciwwirusowe.

Szczególnie interesujące wydają się badania poświęcone właściwościom antyproliferacyjnym pochodnych 1,3,4-oksadiazolu. Ich działanie cytostatyczne związane jest z różnorodnymi mechanizmami, m.in. hamowaniem czynników wzrostowych, enzymów, kinaz i innych. Z dokonanego przeglądu piśmiennictwa wynika, że większość przebadanych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu przewyższa działaniem leki referencyjne, dlatego mogą one stać się w przyszłości nowymi lekami przeciwnowotworowymi. Ze względu na wstępny charakter wykonanych testów, większość autorów sugeruje potrzebę kontynuacji badań *in vivo*, żeby potwierdzić skuteczność działania antyproliferacyjnego oraz ich bezpieczeństwo.

MECHANIZM PRO-APOPTOTYCZNEGO DZIAŁANIA NIESTEROIDOWYCH LEKÓW PRZECIWPALNYCH

Arkadiusz Suraziński, Adam Kazberuk, Jerzy Pałka

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z OML, Zakład Chemii Leków

arkadiusz.surazynski@umb.edu.pl

Strategie prewencji oraz leczenia chorób nowotworowych obejmują liczne grupy leków. Badania ostatnich lat wskazują na ważną rolę niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w tym procesie. Liczne analizy potwierdzają, iż u pacjentów regularnie stosujących różne leki z grupy NLPZ obserwowane jest obniżone ryzyko zachorowania na choroby nowotworowe nawet do około 70% w zależności od rodzaju nowotworu i użytego NLPZ. Potencjalny mechanizm przeciwnowotworowego działania NLPZ tłumaczony jest hamowaniem aktywności cyklooksygenazy (COX), której nadekspresja często występuje w wielu typach nowotworów. Wiązane jest to z regulacją procesów: proliferacji i migracji, neoangiogenezy, oporności na apoptozę, zdolności przerzutowania i inwazyjności, w których COX odgrywa ważną rolę. Jednakże wykazano również, iż NLPZ wywołują podobny efekt proapoptyczny w komórkach nowotworowych niewykazujących ekspresji enzymu COX oraz w modelu komórkowym z obniżoną ekspresją tego enzymu.

Dane literaturowe wskazują, iż niektóre NLPZ są agonistami receptorów PPAR. Receptory te należą do rodziny hormonalnych receptorów jądrowych i posiadają aktywność czynników transkrypcyjnych. Pełnią ważną rolę w regulacji ekspresji genów związanych z metabolizmem energetycznym, apoptozą oraz zapaleniem. Zachodzi przypuszczenie, że omawiana grupa leków może wykazywać działanie przeciwnowotworowe poprzez receptory PPAR γ . Wiadomo bowiem, że NLPZ są ligandami PPAR γ , natomiast receptor ten pobudza ekspresję PRODH/POX co prowadzi do aktywacji szlaków apoptozy, związanych z udziałem PPAR γ .

PRODH/POX jest mitochondrialnym enzymem katalizującym konwersję proliny do kwasu piroolidyno-5-karboksylowego (P5C). Podczas konwersji proliny do P5C, elektrony są transportowane do łańcucha oddechowego produkując ATP lub generują reaktywne formy tlenu (ROS). W pierwszym przypadku, aktywacja PRODH/POX prowadzi do produkcji ATP dostarczając energii i służąc przeżyciu, w drugim przypadku ROS indukują apoptozę. Wyniki naszych badań wskazują, że molekularny mechanizm przeciwnowotworowego działania NLPZ może polegać na indukcji PRODH/POX poprzez receptory PPAR γ oraz aktywacji procesu apoptozy.

Badania finansowane przez Narodowe Centrum Nauki (2017/27/N/NZ7/02370).

DIPIRYDOTIAZINY – MAŁE CZĄSTECZKI Z POTENCJAŁEM FARMAKOLOGICZNYM

Beata Morak-Młodawska, Krystian Pluta, Małgorzata Jeleń

Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny z OML w Sosnowcu,
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

bmlodawska@sum.edu.pl

Fenotiazyny stanowią najstarszą i najliczniejszą grupę leków antypsychotycznych, które czas swojej świetności datują na lata 50 XX stulecia. Od strony chemicznej związku te to pochodne dibenzo-1,4-tiazyny, w których podstawnik N,N-dialkiloaminoalkilowy determinuje aktywność neuroleptyczną. Modyfikacje tej struktury koncentrują się głównie na zmianie podstawnika przy tiazynowym atomie azotu jak i zmianie pierścienia benzenowego na pierścień azynowy. W ten sposób wprowadzono do układu fenotiazyny między innymi pierścień pirydynowy otrzymując odpowiednio pirydobenzotiazyny i dipirydotiazyny należące do grupy aza- i diazafenotiazyn.

Dipirydotiazyny są układami mniej znanymi niż pirydobenzotiazyny. Spośród 10 możliwych typów izomerycznych dipirydotiazyn zsyntetyzowano tylko 6 typów tj.: 1,6-diaza-, 1,8-diaza-, 1,9-diaza-, 2,7-diaza-, 3,6-diaza- i 3,7-diazafenotiazyny. Tak mała ilość znanych typów dipirydotiazyn prawdopodobnie wynika z trudności, na jakie napotyka ich synteza z udziałem o-dipodstawionych (2,3- i 3,4-) pirydyn oraz uciążliwe warunki siarkowania odpowiednich amin dipirydydowych.

Istotnym nurtem badań nad dipirydotiazynami było właściwe rozpoznanie struktury tych molekuł, które jest postawą analizy struktura-aktywność. W ostatnich latach problemy strukturalne były rozwiązywane w oparciu o dwuwymiarową spektroskopię NMR i rentgenowską analizę strukturalną.

Początkowo tylko 1,6-diaza- i 3,7-diazapenotiazyny zostały zbadane pod kątem ich aktywności biologicznej: neuroleptycznej i antyhistaminowej. Ostatnio stwierdzono, że niektóre pochodne pozostałych pięciu typów dipirydotiazyn (1,6-diaza-, 1,8-diaza-, 1,9-diaza-, 2,7-diaza- i 3,6-diazafenotiazyny) wykazują silne działanie przeciwnowotworowe, silniejsze niż cisplatyna, przeciw różnym typom linii komórek nowotworowych. Dla najbardziej aktywnych pochodnych tej grupy zbadano mechanizm aktywności przeciwnowotworowej z wykorzystaniem analizy ekspresji genów: markera proliferacji (*H3*), regulatorów cyklu komórkowego (*TP53*, *CDKN1*) jak i markerów szlaku apoptozy (*BCL-2* i *BAX*). Związki te wykazywały aktywację mitochondrialnej ścieżki apoptozy.

1,8-Diaza- i 2,7-diazafenotiazyny wykazały także silną inhibicję czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α) indukowanego przez lipopolisacharyd (LPS). 10H-2,7-Diazafenotiazyna indukowała bardzo silnie wtórną odpowiedź humoralną *in vitro* i znacząco hamowała odpowiedź nadwrażliwości typu opóźnionego (DTH) na owalbuminę *in vivo* u myszy. Ukazano również, że 10H-3,6-diazafenotiazyna, ma potencjał jako środek chemioterapeutyczny z działaniami hamującymi cytostatycznie cykl komórkowy. Dodatkowo 1,6-diaza-, 1,8-diaza-, 1,9-diaza-, 2,7-diaza- i 3,6-diazafenotiazyny z podstawnikiem dialkiloaminoalkilowym w pozycji 10 wykazywały w badaniach receptorowych *in vitro* zahamowanie powinowactwo do receptorów dopaminergicznych i serotoninowych, co redukuje ich działanie ośrodkowe.

LIGANDY BIAŁKA PEX14 – NOWA STRATEGIA HAMOWANIA BIOGENEZY GLIKOSOMÓW I PEROKSYSOMÓW

Monika Marciniak, Piotr Mróz, Martyna Wróbel, Anna Maksymiuk, Maciej Dawidowski*

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Zakład Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej WUM, Banacha 1, 02-097 Warszawa

**maciej.dawidowski@wum.edu.pl*

Glikosomy to organella komórkowe związane z peroksymami- organellami charakterystycznymi dla kinetoplastydów, m.in. gatunku *Trypanosoma*. Zawierają one enzymy niezbędne do prowadzenia glikolizy, która jest jedynym źródłem ATP w komórce pasożyta, oraz innych ważnych szlaków metabolicznych. Glikosomy są zatem niezbędne do przetrwania pasożyta i od dawna uznawane są za atrakcyjne cele molekularne dla rozwoju nowych leków przeciwko świdrowcom.

Glikosomy nie zawierają informacji genetycznej, więc wszystkie białka macierzy glikosomalnej muszą zostać dostarczane posttranslacyjnie z cytozolu. Są one importowane z wykorzystaniem kaskady reakcji przeprowadzanych przez małe białka peroksysomalne, zwane peroksynami (PEX #). Ważną rolę w tym procesie odgrywa interakcja białek PEX14-PEX5. Receptor importujący białko (PEX5) wiąże krótkie sekwencje celujące w peroksysomy (PTS) enzymów. Powstający kompleks PEX5-enzym wiąże się z białkiem PEX14 zlokalizowanym się na błonie glikosomalnej, co umożliwia jego translokację z macierzy komórkowej do wnętrza tego organellum.

Celem naszych badań jest synteza małowcząsteczkowych inhibitorów interakcji białek PEX14-PEX5 (PPI). Zakłócenie tworzenia tego kompleksu prowadzi do nieprawidłowej lokalizacji enzymów glikosomalnych, czego efektem jest wyczerpanie ATP i śmierć pasożyta. Związki zostały zaprojektowane przy użyciu struktur krystalograficznych powierzchni kompleksu białek PEX14-PEX5. Naszym celem jest opracowanie nowych, klasycznych, lekopodobnych cząsteczek (np. zawierających pierścienie heterocykliczne), a także peptydów i peptydomimetyków, których synteza i optymalizacja odbywa się zarówno przez zastosowanie konwencjonalnych metod, jak i reakcji wielokomponentowych. Ostatecznym celem jest znalezienie nowych, przedklinicznych związków o działaniu skierowanym przeciwko gatunkom *Trypanosoma*, a także dostarczenie nowych sond molekularnych do badania biogenezy glikosomów i peroksysomów.

Badania są finansowane z grantu NCN OPUS12 (UMO-2016/23/B/NZ7/03339).

Bibliografia:

- M. GualdroN-Lopez; A. N. A. Brennan; L. Avilan; P. A. Michels, *Parasitology* 140 (2013) 1.
J. Moyersoer; J. Choe; A. Kumar; F. G. Voncken; W. G. Hol; P. A. Michels, *P. A. Eur. J. Biochem.* 270 (2003) 2059.
M. Dawidowski; L. Emmanouilidis; V. C. Kalel; K. Tripsianes; K. Schorpp; K. Hadian; M. Kaiser; P. Mäser; M. Kolonko; S. Tanghe; A. Rodriguez; W. Schliebs; R. Erdmann; M. Sattler; G. M. Popowicz, *Science* 355 (2017) 1416.

**SYNTEZA I BADANIA *IN VITRO* NOWEJ KLASY INHIBITORÓW
CYKLOOKSYGENAZY O BUDOWIE PIROLO[3,4-*d*]PIRYDAZYNONU**

**Lukasz Szczukowski¹, Aleksandra Redzicka¹, Benita Wiatrak², Katarzyna Gębczak²,
Tomasz Gębarowski² Aleksandra Marciniak³ Edward Krzyżak³**

¹Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Katedra i Zakład Chemii Leków, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

²Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Katedra i Zakład Podstaw Nauk Medycznych, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

³Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław

lukasz.szczukowski@umed.wroc.pl

Pochodne pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu odznaczają się szerokim spektrum aktywności biologicznej. Mogą one wykazywać działanie przeciwnowotworowe, antybakteryjne czy przeciwbólowe. Biorąc pod uwagę struktury o działaniu antynocyceptywnym, niektóre związki w testach *in vivo* działały silniej niż morfina [1, 2]. Stało się to zachętą do chemicznej modyfikacji szkieletu pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu celem poszukiwania nowych, silnych i nietoksycznych leków przeciwwzapalnych i przeciwbólowych.

Przedmiotem naszych badań było zaprojektowanie i synteza nowych pochodnych pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu, ocena ich toksyczności, zdolności do hamowania obu izoenzymów cyklooksygenazy a także oszacowanie wpływu badanych struktur na poziom rodników tlenowych i azotowych. Dodatkowo, oceniliśmy sposób i siłę wiązania się nowych związków z albuminą. Założone przez nas przekształcenie struktury pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu składało się z kilku etapów, które prowadziły do uzyskania, w wyniku wewnętrznej cyklizacji, pierścienia 1,3,4-oksadiazolo-2-tionu. Taka modyfikacja, przeprowadzana również na powszechnie stosowanych NLPZ-ach, takich jak Ibuprofen czy Diklofenak, pozwala na otrzymanie związków o zadowalającej aktywności przeciwbólowej i przeciwzapalnej ale pozbawionych gastrotoksyczności [3-5]. Ostatni etap syntezy polegał na kondensacji pochodnych pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu z formaldehydem i różnymi drugorzędowymi aminami, celem uzyskania zasad Mannicha.

Struktury wszystkich nowo otrzymanych związków zostały potwierdzone technikami spektralnymi takimi jak: MS, FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR oraz analizą elementarną.

Na podstawie wyników testów *in vitro* możemy jednoznacznie stwierdzić, że wszystkie badane pochodne nie wykazują cytotoksyczności i jednocześnie odznaczają się satysfakcjonującą zdolnością hamowania cyklooksygenazy, na poziomie zbliżonym do leku referencyjnego – Meloksikamu. Warty podkreślenia jest fakt, że otrzymane przez nas analogi pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu silniej hamowały izoenzym COX-2. Niektóre z badanych związków zmniejszały indukowany stres oksydacyjny i nitrozacyjny. Kolejny etap zakładania przebadanie najbardziej obiecujących struktur w modelu zwierzęcym.

[1] Malinka W. et al. Zgłoszenie patentowe P 3869668 2008

[2] Malinka W. et al. *Eur. J. Med. Chem.* 46 p. 4992-4999 2011

[3] Koksalski M. et al. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 350 1700153 2017

[4] Palkar M.B. et al. *Bioorganic & Med. Chem* 22 p. 2855–2866 2014

[5] Manjunatha K. et al. *Eur. J. Med. Chem.* 45 p. 5225-5233 2010

PREZENTACJE POSTEROWE

SYNTEZA I BADANIA AKTYWNOŚCI ANTYBAKTERYJNEJ NOWYCH POCHODNYCH 3-METYLOTIAZOLO[4,5-*D*]PIRYMIDYNY

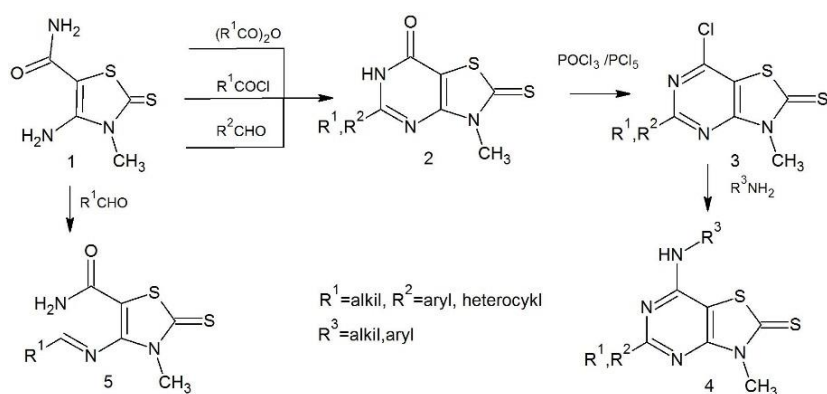
Lilianna Becan^a, Anna Wójcicka^a, Aleksander Zuchowski^b

^a Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Technologii Leków

^b Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii

lilianna.becan@umed.wroc.pl

Proces nabywania lekooporności przez bakterie stanowi narastający problem skutecznej terapii zakażeń. Kluczowe znaczenie mają poszukiwania nowych grup związków o działaniu przeciwbakteryjnym. Tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny są inhibitorami, występującej wyłącznie u bakterii, błonowej ATP-azy SecA [1]. Białko to stanowi podstawowy budulec bakteryjnego systemu sekrecji Sec, odpowiadającego za transport z cytoplazmy do błony cytoplazmatycznej. Otrzymane przez nas wcześniej 3-alkilo/arylo-5-trifluorometylo-tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny, w testach mikrobiologicznych wykazały bardzo silne działanie hamujące wzrost patogenów, w szczególności *Staphylococcus aureus* [2]. Syntezę nowych pochodnych rozpoczęto od multikomponentowej reakcji, w której otrzymano 4-amino-5-karbamoilo-3-metylo-2-tiokso-2,3-dihydrotiazol **1**. Następnie, w wyniku kondensacji 3-metylotiazolu **1** z chlorkami lub bezwodnikami kwasowymi, aldehydami heterocyklicznymi i aromatycznymi powstały związki bicykliczne **2** (Rys.1). W reakcji z aldehydami alifatycznymi nie doszło natomiast do cyklizacji pierścienia pirymidynowego i powstały zasady Schiffa **5**. Wiadomo, że tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny, podstawione w poz. 7 chlorem charakteryzują się znaczącą aktywnością biologiczną. W reakcji chlorowcowania związków **2** mieszaniną pentachlorku fosforu i chlorku fosforylu otrzymano 5-alkilo/arylo-7-chloro-3-metylo-2-tioksotiazolo[4,5-*d*]pirymidyny **3**. Pochodne aminowe **4** powstały w reakcji substytucji nukleofilowej związków **3** aminami pierwszorzędowymi. Dziesięć wybranych nowych tiazolopirymidyn **2-4** zostało poddanych badaniom mikrobiologicznym. Badano aktywność przeciwbakteryjną wobec trzech patogenów: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*. Wartości MIC analizowanych związków oznaczono metodą mikrorozcieńczeń. Niestety, uzyskane wyniki nie potwierdziły potencjalnej aktywności nowych pochodnych, jedynie tiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-7(6*H*)-on z rodnikami metylowymi w poz. 3 i 5 silniej od pozostałych testowanych związków hamował wzrost *Staphylococcus aureus*.



Rys.1

[1] M. Jang, S. De Jonge *et al* *Bioorg.Med.Chem.*, vol. 19, no. 1, 702-14. (2011).

[2] L.Becan, A. Wójcicka, A. Zuchowski, M. Bartoszewicz.: IX Konwersatorium Chemii Medycznej. Lublin, 13-15.09.2018; poz.P6

OCENA WPŁYWU KOMÓREK MACIERZYSTYCH *CITRUS AURANTIUM* NA PROLIFERACJĘ FIBROBLASTÓW SKÓRY LUDZKIEJ

Anna Bielawska¹, Agnieszka Gornowicz¹, Karolina Lendzion¹, Bożena Popławska¹, Krzysztof Bielawski²

¹Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Biotechnologii

²Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych

aniabiel@umb.edu.pl

Ekstrakty z roślinnych komórek macierzystych mogą mieć korzystny wpływ na procesy naprawcze zachodzące w skórze. Jednocześnie można postulować, że preparaty bogate w ekstrakty z roślinnych komórek macierzystych mogą stanowić formę terapii wspomagającej gojenie ran i uszkodzeń ludzkiego naskórka. Ekstrakty komórek macierzystych pozyskiwane są z roślin, które są w stanie przetrwać w niekorzystnych warunkach środowiskowych, charakteryzują się wysokim stężeniem związków zwiększających wytrzymałość i przyspieszających procesy regeneracyjne rośliny.

Celem pracy jest ocena wpływu ekstraktu z komórek macierzystych pozyskanych z pomarańczy gorzkiej (*Citrus aurantium*) na przeżywalność i biosyntezę DNA w fibroblastach skóry ludzkiej. Badanie przeżywalności komórek przeprowadzono metodą Carmichaela z wykorzystaniem soli tetrazolowej (MTT), natomiast oceny wpływu badanego ekstraktu na proliferację komórek prawidłowych skóry ludzkiej dokonano poprzez pomiar ilości wbudowanej [³H]-tymidyny do DNA komórek. Dokonano również pomiaru stężenia czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α), interleukiny-10 (IL-10) oraz metaloproteinazy-2 (MMP-2) za pomocą techniki immunoenzymatycznej ELISA.

W przeprowadzonych badaniach udowodniono, że ekstrakt z komórek macierzystych pomarańczy gorzkiej (*Citrus aurantium*) wykazuje korzystne działanie na komórki fibroblastów skóry ludzkiej. Powodował on zwiększenie przeżywalności ludzkich fibroblastów, co jest istotnym parametrem przy kwalifikacji substancji jako potencjalnego składnika w produktach kosmetycznych. Zaobserwowano, że ekstrakt z komórek macierzystych *Citrus aurantium* stymuluje produkcję cytokiny przeciwzapalnej IL-10, obniżając jednocześnie stężenie cytokiny prozapalnej TNF- α . Interleukina 10 ma zdolność hamowania rozwijającego się stanu zapalnego, co może przekładać się na efektywność zastosowania ekstraktu w terapii wspomagającej w przypadku schorzeń skóry wynikających z nadmiernej reaktywności układu immunologicznego, na przykład łuszczycy. Nie stwierdzono wpływu ekstraktu z komórek macierzystych pomarańczy gorzkiej na stężenie metaloproteinazy-2, co wskazuje na brak istotnego działania hamującego na proteolizę kolagenu.

FOSFOROWE ANALOGI BEVIRIMATU O AKTYWNOŚCI ANTY-HIV-1

Elwira Chrobak¹, Krzysztof Marciniak¹, Aleksandra Dąbrowska², Paweł Pęcak¹,
Ewa Bębenek¹, Monika Kadela-Tomanek¹, Maria Jastrzębska³, Stanisław Boryczka¹

¹Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra i Zakład Chemii Organicznej, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

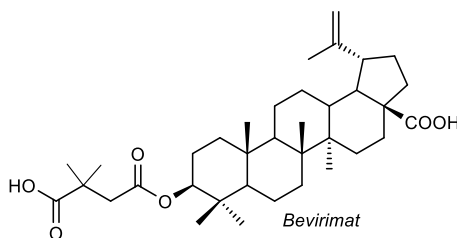
²Zakład Biologii Komórki - Pracownia Mikroskopii Konfokalnej, Narodowy Instytut Leków, ul. Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa

³Zakład Fizyki Ciała Stałego, Uniwersytet Śląski w Katowicach, ul. 75 Pułku Piechoty 1A, 41-500 Chorzów

boryczka@sum.edu.pl

W czasie ostatnich kilku dekad nastąpił znaczny rozwój badań nad nowymi preparatami anty-HIV. Wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa (HAART) z kombinacją inhibitorów proteazy HIV i inhibitorów odwrotnej transkryptazy znacznie zmniejszyła śmiertelność pacjentów z AIDS i poprawiła jakość życia osób zakażonych HIV. Ponieważ HIV łatwo mutuje i szybko rozwija oporność na leki, pozostaje jednym z głównych zagrożeń zdrowia na całym świecie [1].

Wiele produktów naturalnych lub ich pochodnych wykazuje działanie przeciw HIV lub hamuje podstawowe enzymy wirusowe. Jednym z najbardziej interesujących przykładów jest pochodna kwasu betulinowego - bevirimat [kwas 3-O-(3',3'-dimetylosukcynylo)betulinowy].



Poznanie mechanizmu działania tego związku zapoczątkowało poszukiwania nowych substancji antyretrowirusowych nazwanych inhibitorami dojrzewania [2].

Związki zawierające atom fosforu odgrywają coraz ważniejszą rolę w chemii medycznej. Grupy funkcyjne z atomem fosforu mogą być częścią farmakoforu lub elementem proleku (usuwanym przed osiągnięciem celu cząsteczkowego) [3].

Powyższe przesłanki stały się inspiracją do przeprowadzenia syntezy serii fosforowych analogów bevirimatu zawierających w swej strukturze grupę fosfonową [P(O)(OR)₂] lub fosforanową [OP(O)(OR)₂]. Zsyntezowane pochodne poddano ocenie aktywności anty-HIV-1 określając ich cytotoksyczność (CC₅₀) oraz zdolność hamowania replikacji wirusa w hodowlach komórkowych (IC₅₀). Związki o symbolach ECH218 i ECH245 charakteryzują się działaniem anty HIV-1 porównywalnym z kwasem 3-O-(3',3'-dimetylosukcynylo) betulinowym, przy jednocześnie wyższej wartości współczynnika selektywności (SI).

Praca wykonana w ramach badań statutowych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (KNW-1-055/K/9/O).

Literatura:

- [1] Nováková L, Pavlík J, Chrenková L, Martinec O, Červený L, Current antiviral drugs and their analysis in biological materials –Part II: Antivirals against hepatitis and HIV viruses, *J Pharm Biomed Anal*, 147 (2018) 378–399.
- [2] Wang D, Lu W, Li, Pharmacological intervention of HIV-1 maturation, *Acta Pharm Sin B*, 5 (2015) 493-499.
- [3] Rodriguez JB, Gallo-Rodriguez C, The role of the phosphorus atom in drug design, *ChemMedChem*, 14 (2019) 190-216).

SYNTEZA I BADANIA STRUKTURALNE 5-POCHODNYCH 4-AMINOARYLO-2-FENYLO-6-METYLOPIRYMIDYNY Z GRUPĄ KARBONYLOWĄ

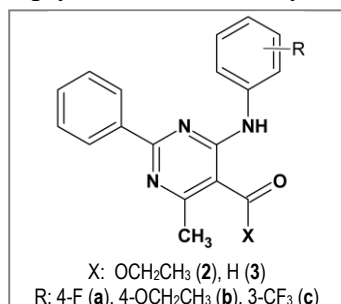
Iwona Bryndał, Jerzy Cieplik

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem
Analityki Medycznej, Katedra i Zakład Technologii Leków

iwona.bryndał@umed.wroc.pl

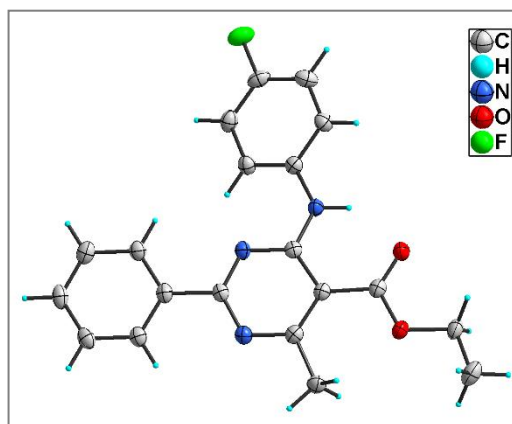
Pierścień pirymidynowy jest szeroko rozpowszechniony w przyrodzie i występuje w wielu związkach pochodzenia naturalnego, np. zasadach azotowych kwasów nukleinowych i witaminach. Stał się ważnym farmakoforem z powodu szerokiego wachlarza działań prezentowanych przez jego pochodne. Jego rdzeń znaleźć można w lekach powszechnie stosowanych w medycynie, w szczególności tych, które zawierają środki przeciwdrobnoustrojowe (np. etrawiryna, lamiwudyna, pirymetamina, sulfadoksyna, sulfamerazyna) lub przeciwnowotworowe (np. kapecytabina, cytarabina, floksurydina).

Badania mikrobiologiczne wobec 10 wybranych szczepów mikroorganizmów, przeprowadzone na szeregach pochodnych 4-aminoarylo-2-fenyl-6-metylopirymidyny pozwoliły stwierdzić, że aktywność przeciwbakteryjna oraz przeciwgrzybicza podwyższa szczególnie obecność podstawników elektroujemnych w pierścieniu benzenowym w grupie 4-aminoarylowej.¹ Z kolei, ostatnie badania na sugerują, że obecność grupy hydroksylowej w położeniu 5 pierścienia pirymidyny wpływa na wzrost aktywności przeciwnowotworowej.^{2,3}



Mając powyższe wyniki na uwadze, podjęto działania mające na celu znalezienie zależności pomiędzy rodzajem grupy polarnej (tj. -COOR, -CHO, -COOH i -CH₂OH) znajdującej się w położeniu 5 pierścienia pirymidynowego a aktywnością biologiczną takich układów. W szczególności, postanowiono określić wpływ typu wiązań wodorowych oraz oddziaływań niespecyficznych występujących w sieci krystalicznej badanego związku, na indukcję aktywności przeciwnowotworowej.

W niniejszym komunikacie prezentujemy jeden z etapów naszych badań. W pierwszej kolejności, startując z estru etylowego kwasu 2-fenyl-6-metylo-4-tio-5-pirymidynokarboksyłowego (1), zsyntezowano 5-pochodne, tj. estry etylowe (2) i aldehydy (3), które zawierały -F, COOCH₂CH₃ lub -CF₃ podstawione do pierścienia benzenowego w pozycji 4 pirymidyny. Strukturę chemiczną nowych związków potwierdzono za pomocą ESI-MS, FTIR i NMR (¹H i ¹³C). Dla czterech z otrzymanych pochodnych (2a, 2b, 2c i 3a) przeprowadzono analizę rentgenostrukturalną.



Rys. 1. Struktura krystaliczna 2a.

Literatura

- [1] J. Cieplik, M. Raginia, J. Pluta, O. Gubrynowicz, I. Bryndał, T. Lis, *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research* 65(4) (2008) 427-434.
- [2] M. Tahiliani, K.P. Koh, Y. Shen, W.A. Pastor, H. Bandukwala, Y. Brudno, S. Agarwal, L.M. Iyer, D.R. Liu, L. Aravind, A. Rao, *Science* 324 (2009) 930-935.
- [3] M. Stolarczyk, I. Bryndał, A. Matera-Witkiewicz, T. Lis, K. Królewska-Golińska, M. Cieślak, J. Kaźmierczak-Barańska, J. Cieplik, *Acta Cryst. C* 74 (2018) 1138-1145.

ARYLOSULFONAMIDOWE POCHODNE 6-FLUORO-3-[3-(PIROLIDIN-1-YLO)PROPYLO]-1,2-BENZOKSAZOLU JAKO POTENCJALNA TERAPIA BEHAVIORALNYCH I PSYCHOLOGICZNYCH SYMPTOMÓW OTEPIENIA

Adam Bucki^a, Monika Marcinkowska^a, Joanna Śniecikowska^a, Agnieszka Zagórska^a, Marek Jamrozik^a, Maciej Pawłowski^a, Monika Gluch-Lutwin^a, Agata Siwek^a, Magdalena Jakubczyk^a, Karolina Pytka^a, Magdalena Jastrzębska-Więsek^a, Anna Partyka^a, Anna Wesołowska^a, Paweł Mierzejewski^b, Marcin Kołaczkowski^{a,c}

^a Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Chemii Leków, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

^b Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

^c Adamed Pharma S.A., ul. Mariana Adamkiewicza 6A, 05-152 Czosnów

adam.bucki@uj.edu.pl

Pacjenci cierpiący na otępienie doświadczają poważnych deficytów poznawczych, a u 90% z nich rozwijają się behawioralne i psychologiczne symptomy otępienia (ang. *Behavioral and psychological symptoms of dementia*, BPSD). Objawy te obejmują m.in.: agresję, psychozy, pobudzenie, drażliwość, wędrowanie, depresję oraz lęk. Leki przeciwpsychotyczne, np. rysperydon i kwetiapina, bywają stosowane poza głównym wskazaniem w celu kontrolowania uciążliwych objawów, chociaż jako leki nieselektywne, powodują poważne działania niepożądane i dalsze upośledzenie funkcji poznawczych. W związku z brakiem ukierunkowanej terapii BPSD, istotne jest opracowanie innowacyjnych leków przeciwpsychotycznych, odpowiednich dla pacjentów w podeszłym wieku.¹

Obiecującą strategią leczenia BPSD jest wielofunkcyjny ligand, działający na receptory serotoninowe 5-HT_{2A} i dopaminowe D₂, a tym samym wywierający aktywność przeciwpsychotyczną (hamowanie agresji i psychoz u pacjentów z otępieniem), a także na receptory 5-HT₆ i 5-HT₇ (potencjalna aktywność prokognitywna, przeciwdepresyjna i anksjolityczna). Zakłada się, iż brak blokowania receptorów muskarynowych M₃ i kanału hERG, zmniejszy ryzyko działań niepożądanych. W niniejszej pracy uzyskano serię związków stereoizomerycznych, będących połączeniem fragmentu 6-fluoro-1,2-benzoksazolu z grupą arylosulfonamidową poprzez łącznik pirolidyn-1-ylo-propylowy.²

Związek N-[(3R)-1-[3-(6-fluoro-1,2-benzoksazol-3-ylo)propylo]pirolidyn-3-ylo]-1-benzotiofeno-2-sulfonamid wykazywał wysokie powinowactwo do wskazanych celów biologicznych ($K_i = 0,5 - 4,8$ nM), a badania funkcjonalne wykazały jego aktywność antagonistyczną ($K_B = 0,6 - 38$ nM). Związek wykazywał aktywność przeciwpsychotyczną w testach hiperlokomocji indukowanej amfetaminą i MK-801 (MED = 2,5 mg/kg); przeciwdepresyjną, jak również przeciwłękową (MED = 0,312 i 1,25 mg/kg odpowiednio w testach wymuszonego pływania i czterech płytek) u myszy. Nowy związek nie wpływał na spontaniczną aktywność lokomotoryczną ani nie indukował katalepsji, a co więcej, nie wywoływał deficytów pamięci w teście biernego unikania u myszy w dawkach istotnych terapeutycznie, co świadczy o łagodnym profilu bezpieczeństwa. Działanie przeciwpsychotyczne potwierdzono u szczurów w testach hiperlokomocji indukowanej amfetaminą i MK-801 (odpowiednio MED = 10 mg/kg i 30 mg/kg). Związek tym samym przewyższa skutecznością w przeprowadzonych testach lek referencyjny kwetiapinę.

Badania finansowane przez Adamed Pharma S.A., projekt UJCM nr N42/DBS/000017 oraz grant NCN nr UMO-2014/15/D/NZ7/01789.

¹D.V. Jeste et al. *Neuropsychopharmacol* 2008, 33, 957-970.

²M. Kołaczkowski et al. International patent application (PCT) WO 2013001505 A2.

MOLEKULARNY MECHANIZM DZIAŁANIA PRZECIWNOWOTWOROWEGO NOWYCH POCHODNYCH 2- TIOKSYTIAZOLIDYNO- 4-ONU W KOMÓRKACH RAKA PIERSI MCF-7

**Kamila Buzun¹, Bożena Popławska¹, Anna Szymanowska¹, Wojciech Szymanowski¹,
Agnieszka Gornowicz¹, Roman Lesyk², Anna Bielawska¹, Krzysztof Bielawski³**

¹ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny
Laboratoryjnej, Zakład Biotechnologii

² Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny im. Danyła Halickiego, Wydział Farmaceutyczny,
Katedra Chemii Farmaceutycznej, Organicznej i Bioorganicznej

³ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny
Laboratoryjnej, Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych

kamila.buzun@umb.edu.pl

Chemioterapia stanowi jedną z podstawowych metod leczenia nowotworów. Niestety, konwencjonalne leki przeciwnowotworowe wpływają zarówno na komórki nowotworowe jak i komórki prawidłowe, powodując szereg niekorzystnych efektów ubocznych. Toksyczność leków oraz szybki rozwój zjawiska oporności wielolekowej nowotworów sprawiają, że ciągle trwają intensywne poszukiwania nowych, wysoce selektywnych chemioterapeutyków. Istotnym celem molekularnym w chemioterapii jest topoizomeraza II, której zwiększoną aktywność obserwuje się w wielu nowotworach.

Na drodze syntezy organicznej uzyskano szereg nowych pochodnych 2- tioksytiazolidyno-4-onu. Celem prowadzonych badań było zbadanie molekularnego mechanizmu działania przeciwnowotworowego uzyskanych pochodnych 2- tioksytiazolidyno- 4-onu. Oceniono ich wpływ na proliferację komórek estrogenozależnych raka piersi MCF-7. Komórki były inkubowane z różnymi stężeniami badanych związków przez 24 godziny. Przeżywalność komórek określano za pomocą testu MTT przeprowadzonego metodą Carmichael'a przy użyciu soli tetrazolowej. Zbadano wpływ nowych analogów na proces biosyntezy DNA w badanych komórkach nowotworowych poprzez pomiar wbudowywania znakowanej [³H]-tymidyny. Dokonano również oceny wpływu pochodnych 2- tioksytiazolidyno-4-onu na inhibicję topoizomerazy II za pomocą elektroforezy w żelu agarozowym w obecności bromku etydyny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że nowe pochodne 2- tioksytiazolidyno-4-onu wykazują działanie antyproliferacyjne w estrogenozależnych komórkach raka piersi MCF-7. Ponadto udowodniono, że badane związki są silnymi inhibitorami topoizomerazy II.

ANALIZA IN SILICO ODDZIAŁYWAŃ WYBRANYCH LIGANDÓW AZOLOWYCH W KIESZENI KINAZY CHK1

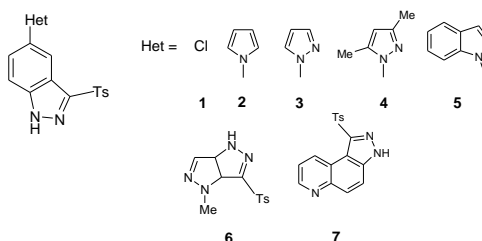
Kornelia Czaja^a, Jacek Kujawski^a, Karol Kamel^b, Marek K. Bernard^a

^a Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Katedra i Zakład Chemii Organicznej,
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska

^b Polska Akademia Nauk, Instytut Chemii Bioorganicznej, ul. Noskowskiego 12/14, 61-704 Poznań,
Polska

czaja.kornelia@gmail.com

Liczne prace badawcze dotyczące chorób nowotworowych opierają się na znajomości ich podłoża molekularnego, wykorzystując m.in. wiedzę na temat kinaz tyrozynowych. Wstępne prace pre-screeningowe (*in vitro*) potwierdziły profil cytotoksyczny badanych ligandów 1-7 (Rys. 1) oraz ich wpływ na rozplątanie nici DNA komórek bądź ich wpływ na wybrane kinazy [1-3]. Mając powyższe na względzie, ligandy 1-7 wstępnie zoptymalizowano (*Gabedit 2.4.7, Gaussian G16 A.03*), a następnie poddano dokowaniu do kinazy tyrozynowej Chk1 (*AutoDock Vina*, plik: 2e9n.pdb). Spośród kilku wygenerowanych struktur pierwsza z nich umożliwia zbudowanie modelu (otoczenie ligand-receptor w zasięgu 4Å), który najlepiej spełnia następujące kryteria: liczba kontaktów wodorowych i niepolarnych, położenie liganda w kieszeni i energia wiązania. Odnotowano m.in. oddziaływania protonu związanego z pirolowym atomem azotu (N-H) liganda z atomem tlenu grupy karbonylowej kwasu glutaminowego Glu85, jak i ugrupowania sulfonowego azolu z hydroksylem Ser147 w kieszeni wiążącej ATP kinazy Chk1. Dotyczyły one niemalże wszystkich badanych azoli z wyjątkiem pochodnej indolu 5 oraz skondensowanej pirazolopochodnej 6. W wyniku optymalizacji liganda i atomów aminokwasów biorących bezpośredni udział w tworzeniu wiązań wodorowych (*Mopac 2016, PM7*) zauważono, iż w porównaniu z wynikami dokowań kontakty pomiędzy pirolowym atomem azotu N-H ligandów 2-4 a karbonyłem Glu85 nie uległy istotnym zmianom, przy czym w odniesieniu do pochodnej chlorowej 1 oraz chinoliny 7 uległy osłabieniu. Sugerować by to mogło, iż wpływ karbonylu Glu85 wydaje się być szczególnie istotny energetycznie w strukturze kompleksu tworzonego z ligandami 2-4. Z kolei w uzyskanym modelu interakcja hydroksylu Ser147 z ugrupowaniem sulfonowym badanych azoli okazała się zaniedbywalna, bowiem wytypowany w procedurze dokowania kontakt wodorowy typu $\text{SO}_2 \cdots \text{H-O}_{\text{Ser147}}$ uległ zanikowi. Ponadto optymalizacja (PM7) ligandów 1-7 i otoczenia aminokwasowego w promieniu 4Å pozwoliła na oszacowanie energii (entalpii) interakcji ΔH_{int} wynoszącej odpowiednio: -85,06 (1), -102,67 (2), -98,39 (3), -124,04 (4), -111,88 (5), -100,14 (6) i -92,18 (7) kcal/mol. Uzyskane wyniki weryfikowane były na drodze symulacji dynamiki molekularnej MD (*Gromacs 2016.4*).



Rys. 1. Wykaz ligandów azolowych.

[1] Lehmann T.P. et al. *J. Physiol. Pharmacol.* 68 (2017) 201–207.

[2] Totoń E. et al. *J. Physiol. Pharmacol.* 64 (2013) 115–123.

[3] Czaja K. et al. *J. Chem.* 2017 (2017) ID: 8124323 [1–9].

OCENA AKTYWNOŚCI PROZAPALNEJ DENDRYMERÓW KATIONOWYCH JAKO NANONOŚNIKÓW LEKÓW DERMATOLOGICZNYCH

Robert Czarnomysy¹, Anna Bielawska², Krzysztof Bielawski¹

¹Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych

²Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Biotechnologii

robert.czarnomysy@umb.edu.pl

W ostatnim czasie trwają badania nad zastosowaniem dendrymerów kationowych jako nośników leków dermatologicznych. Dzięki tego typu kompleksom poprawie ulega łatwość przenikania tych związków przez błony komórkowe. Zastosowanie połączenia lek – dendrymer pozwala na uzyskanie efektu terapii celowanej oraz dostarczenie bezpośrednio do komórek wysokiej dawki związku, przy jednoczesnej rezygnacji z dotychczas stosowanych toksycznych rozpuszczalników. Aplikacja na skórę leków dermatologicznych przy użyciu nanośników dendrymerowych może znacząco poprawić efektywność farmakologii leków skórnych. Jednakże wciąż dużą niewiadomą jest bezpieczeństwo toksykologiczne i środowiskowe samych dendrymerów. Dlatego też celem niniejszego badania było określenie wpływu kationowych dendrymerów poliamidoaminowych drugiej i trzeciej generacji na procesy prozapalne w komórkowym modelu skóry.

W badaniu wykorzystano dwie linie komórek skóry: keratynocyty i fibroblasty. Sygnały zapalne inicjują proliferację i dojrzewanie tych dwóch typów komórek, co jest niezbędne do prawidłowego przebiegu gojenia poprzez rozrost nowej tkanki. Wskaźnikiem procesu regeneracji tkanki skórnej jest biosynteza kolagenu. Według metody opisanej przez Peterkofsky, wykorzystując proces wbudowywania $5[{}^3\text{H}]$ -proliny oceniono wpływ kationowych dendrymerów poliamidoaminowych na ten proces. Ponadto metodą cytometrii przepływowej z wykorzystaniem przeciwciał skoniugowanych z fluorochromem dokonano oceny wpływu badanych dendrymerów na wybrane cytokiny prozapalne (IL-6, IL-8 IL-1 β). W oparciu o wcześniejsze prace naukowe sugerujące, iż szlak zapalny indukowany przez dendrymery może być związany z ich lokalizacją w mitochondriach prowadząc do zakłócenia mitochondrialnego łańcucha transdukcji elektronów i dodatkowej produkcji O_2 , przy użyciu cytometru przepływowego określono także ich wpływ na zmiany potencjału mitochondrialnego.

Uzyskane wyniki wykazały, że wraz ze wzrostem stężenia i generacji dendrymerów biosynteza kolagenu maleje. Zaobserwowaliśmy również nieprawidłowości w różnicowaniu komórek spowodowane zaburzeniem procesu wydzielania cytokin prozapalnych. Stwierdziliśmy, że dendrymery powodują przewlekłe zapalenie, które może powodować niekorzystne zmiany w skórze. Dodatkowo, droga zapalna indukowana przez badane dendrymery wynikała z uszkodzeń w mitochondriach, które obserwowaliśmy jako znaczące zmniejszenie potencjału błony mitochondrialnej badanych komórek skóry. Wyniki naszego badania wykazały, że dendrymery PAMAM mogą powodować zaburzenia proliferacji i różnicowania komórek skóry oraz mogą być przyczyną przewlekłego stanu zapalnego.

NOWE POCHODNE SPIROHYDANTOIN JAKO POTENCJALNI ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW AT₁, O DZIAŁANIU HIPOTENSYJNYM

Anna Czopek¹, Monika Kubacka², Agnieszka Zagórska¹,
Barbara Filipek², Maciej Pawłowski¹

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny,

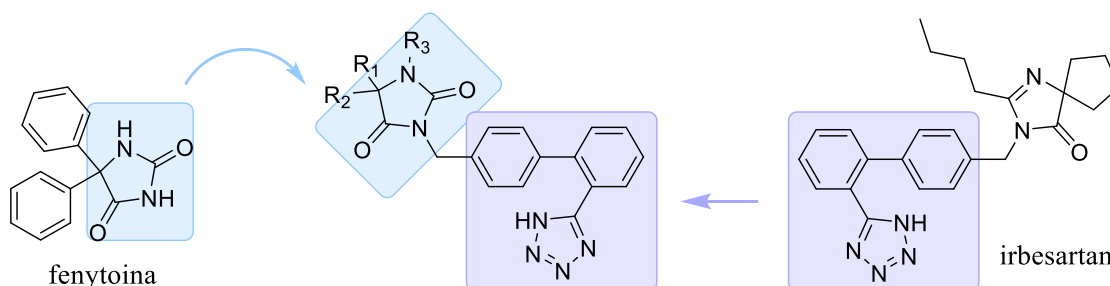
¹Katedra Chemii Farmaceutycznej, ²Katedra Farmakodynamiki

anna.czopek@uj.edu.pl

Pojawienie się blokerów receptora angiotensyny (ARB) typu 1 (AT₁) wśród opcji terapeutycznych w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych było nowym kamieniem milowym w historii leczenia nadciśnienia tętniczego. ARB wykazują nie tylko wysoką skuteczność w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a także mogą działać kardio- i nefroprotektoryjne. [1] Irbesartan jest unikalnym blokerem receptora AT₁ wykazującym agonistyczną aktywność wobec receptora PPAR- γ , który działa przeciwzapalnie, [2] nefroprotektoryjnie i stosowany jest w leczeniu nadciśnienia oraz m.in. nefropatii cukrzycowej. [1]

Fenytoina, to znany lek przeciwdrgawkowy, który jest także skutecznym środkiem przeciwarrytmicznym klasy IB (bloker kanałów sodowych), stosowanym od ponad pół wieku w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu. W ostatnich latach fenytoina została zastąpiona przez nowsze, bardziej skuteczne i mniej toksyczne środki. Pozostaje jednak lekiem z wyboru u pacjentów z oporną arytmia komorową, gdy inne leki są nieskuteczne. [3]

Połączenie elementów strukturalnych fenytoiny (różnie podstawiona hydantoina) i irbesartanu (fragment bifenyli-2-ylo-tetrazolu) w jednej cząsteczce ma na celu otrzymanie związków blokujących zarówno receptory AT₁ jak i kanały sodowe, o potencjalnym działaniu hipotensyjnym, przeciwarrytmicznym oraz poprawiającym homeostazę krążeniową.



Zaprojektowane związki zostały otrzymane na drodze kilkietapowej syntezy, obejmującej kondensację wyjściowych hydantoin oraz alkilację w pozycji N3 i/lub N1. Struktury uzyskanych połączeń potwierdzono wynikami analizy spektralnej a czystość określono metodami chromatograficznymi (HPLC, TLC). Zsyntetyzowane związki zostały następnie przekazane do badań farmakologicznych *in vitro*, w celu określenia profilu aktywności farmakologicznej.

Projekt został sfinansowany ze środków statutowych Wydziału Farmaceutycznego UJ CM: K/ZDS/006208, K/ZDS/006235, N42/DBS/000020.

1. CA Dézsi Am J Cardiovasc Drugs. 2016, 16, 255–266.
2. IT Abdel-Raheem et al. Fundam Clin Pharmacol. 2015, 29(3), 286–98.
3. N Yager et al. BMJ Case Rep. 2015, 2015: bcr2015209521.

**LIGANDY RECEPTORA $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ -GABA-A JAKO NOWA STRATEGIA
TERAPEUTYCZNA UDARU NIEDOKRWIENNEGO MÓZGU****Nikola Fajkis, Barbara Mordyl, Monika Gluch-Litwin, Marcin Kołaczkowski,
Monika Marcinkowska**Uniwersytet Jagielloński Collegium Medium, Wydział Farmaceutyczny,
Katedra Chemii Farmaceutycznej, Zakład Chemii Leków*nikola.fajkis@doctoral.uj.edu.pl*

Udar niedokrwienny mózgu stanowi najczęstszą przyczynę długotrwałej niepełnosprawności i kalectwa wśród osób dorosłych. Pomimo ogromnych inwestycji i wysiłków badawczych, wciąż nie udało się opracować skutecznej farmakoterapii promującej rekonwalescencję po udarze mózgu. Istnieje zatem ogromna potrzeba poszukiwania nowych, skutecznych rozwiązań terapeutycznych.

Po ostrej fazie udaru, dochodzi do zwiększonej ekspresji receptorów $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ -GABA-A. Ich selektywna stymulacja może wykazać działanie neuroprotekcjne, przeciwzapalne oraz zwiększyć fazową sygnalizację GABA-ergiczną, przyspieszając regenerację neuronów oraz poprawiając dysfunkcję neurologiczną po udarze niedokrwiennym. Dlatego też selektywne ligandy receptora $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ -GABA-A stanowią obiecującą strategię rekonwalescencji po udarze niedokrwiennym.

Badania in vitro wykonane w komórkowym modelu udaru niedokrwiennego potwierdziły, iż ligandy receptora $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ -GABA-A wykazują działanie neuroprotekcjne obniżając poziom komórkowych reaktywnych form tlenu (ROS), zmniejszając stężenie wewnątrzkomórkowego wapnia oraz obniżając poziom enzymów apoptycznych (kaspazy 3 i 7). Badania przeprowadzone na linii komórkowej mysiego mikrogleju BV2 potwierdziły, że ligandy receptora $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ -GABA-A wykazują właściwości przeciwzapalne, zmniejszając poziomu ROS, NO oraz interleukiny IL-1 β . Posługując się techniką wieloparametrowej analizy obrazu wykazano, iż ligandy receptora $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ -GABA-A zachowują odpowiednią morfologię neuronów oraz zwiększają ich funkcję przyżyciowe. Uzyskane wyniki sugerują obiecujący potencjał terapeutyczny ligandów receptora $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ -GABA-A.

Badania finansowane z środków Narodowego Centrum Nauki, numer projektu 2018/30/E/NZ7/00247.

**PRZEWIDYWANIE MIEJSCA WIĄZANIA POCHODNYCH METYLOKSANTYNY
W KANALE TRPA1 Z ZASTOSOWANIEM MODELOWANIA MOLEKULARNEGO**

**Alicja Gawalska, Adam Bucki, Marietta Ślusarczyk, Agnieszka Jankowska,
Grażyna Chłoń-Rzepa, Marcin Kołaczkowski**

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medium, Wydział Farmaceutyczny,
Katedra Chemii Farmaceutycznej, Zakład Chemii Leków

alicja.gawalska@doctoral.uj.edu.pl

Ból neuropatyczny jest chorobą przewlekłą, powodowaną dysfunkcją centralnego lub obwodowego układu nerwowego, na którą cierpi około 3-8 procent światowej populacji. Jego dotychczasowa terapia farmakologiczna jest niewystarczająca, mało efektywna, związana z wieloma efektami ubocznymi i obciążona słabą współpracą ze strony pacjenta - co skutkuje potrzebą dalszych starań w poszukiwaniu nowych kandydatów na leki jak również nowych celów terapeutycznych.

Obecnie jednym z najbardziej obiecujących celów biologicznych, które bierze się pod uwagę w poszukiwaniu nowych terapii bólu neuropatycznego, jest kanał TRPA1 należący do rodziny kationowych kanałów przejściowego potencjału TRP. Kanał budują cztery homonomery, z których każdy składa się z 6 transmembranowych domen i fragmentu tworzonego przez 14 powtórzeń ankyrinowych. Do agonistów kanału należą między innymi powstające podczas uszkodzenia tkanek i w trakcie procesu zapalnego czynniki endogenne, które odpowiedzialne są za przewodzenie bodźców bólowych. W związku z tą zależnością, antagoniści kanału TRPA1 uważani są za potencjalne, nowe leki przeciwbólne.

Jednym ze znanych antagonistów kanału TRPA1, wykazującym działanie przeciwbólne w testach *in vivo* na zwierzętach, jest związek HC-030031 – pochodna metyloksantyny. Ten związek stał się podstawą nowozaprojektowanej grupy pochodnych kwasu 1,3-dimetylo-1,2,6-dioksopuryn-7-yl-alkilokarboksyłowego, które wykazują silniejsze działanie przeciwbólne od HC-030031. Optymalizacja powyższych pochodnych była prowadzona z użyciem podejścia opartego o modelowanie molekularne.

Celem badań było określenie dotychczas nieznanego miejsca wiązania związków pochodnych metyloksantyny i zaproponowanie ich potencjalnego sposobu wiązania w miejscu aktywnym kanału TRPA1.

W tym celu zostały wykorzystane narzędzia opierające się na podejściu skupionym na strukturze celu biologicznego – program SiteMap (Schrödinger) jak również programy fpocket, metaPocket 2.0, Consurf, Ligsite, za pomocą których możliwe jest określenie potencjalnego miejsca wiązania w celach biologicznych. Badania prowadzono na modelu kanału TRPA1, który został przygotowany poprzez optymalizację struktury modelu uzyskanego za pomocą mikroskopii krioelektronowej (PDB:3J9P). Otrzymane wyniki zostały ocenione i przeanalizowane pod kątem wartości funkcji oceniającej, wielkości kieszeni i powtarzalności. Do najczęściej powtarzającej się i najlepiej ocenionej kieszeni wiążącej zostało następnie zadokowanych, za pomocą skryptu Induced Fit Docking, 20 struktur pochodnych metyloksantyny. Analiza wyników i ułożenia związków była kluczowa do wyznaczenia potencjalnego miejsca wiązania i określenia sposobu wiązania badanych pochodnych. Ta wiedza pozwoli na ustalenie wymagań strukturalnych dla nowych skutecznych inhibitorów kanału i będzie przydatna w dalszym ich projektowaniu jak również w selekcji hitów z dużych baz związków na drodze wirtualnego skriningu.

Prowadzone badania zostały sfinansowane ze środków projektu celowego nr N42/DBS/000056, przyznanego przez Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum.

**BIOLOGICZNIE AKTYWNE N-PODSTAWIONE
C-(DIALKOKSYFOSFORO)NITRONY**

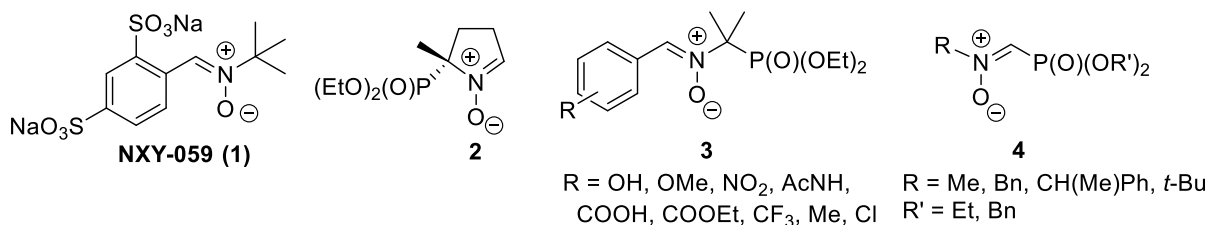
Dorota G. Piotrowska, Iwona E. Głowacka

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Chemii Bioorganicznej

iwona.glowacka@umed.lodz.pl

Zainteresowanie nitronami w głównej mierze wynika z ich właściwości biologicznych m.in. przeciwutleniających, cytoprotekcyjnych, neuroprotekcyjnych, przeciwzapalnych i przeciwnowotworowych.¹ Wiadomo również, że wysoki poziom wolnych rodników i stres oksydacyjny są czynnikami odpowiedzialnymi za rozwój wielu chorób między innymi neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona i Alzheimer. W świetle powyższych obserwacji nitrony, jako związki wykazujące właściwości zmiatania wolnych rodników (*ang.* free radical scavengers), mogą znaleźć zastosowanie jako preparaty neuroprotekcyjne. Zbadano potencjalne zastosowanie NXY-059 (1) w leczeniu choroby niedokrwiennej.^{1,2}

Zdolność fosforylowanych nitronów 2³ i 3⁴ do wychwytywania wolnych rodników zainspirowała nas do zbadania właściwości przeciwutleniających N-podstawionych C-(dialkoksyfosforylo)nitronów 4.



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

1. Floyd R.A. et. al. *Free Radic. Biol. Med.* 2008, 45, 1361–1374.
2. Edenius C et. Al. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2002, 11, 34–42.
3. Haryd M. et. al. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2135–2142.
4. Cassien M. et. al. *Eur. J. Med. Chem.* 2016, 119, 197–217.

OCENA WPŁYWU OLEJU Z NASION CZARNUSZKI SIEWNEJ W SKOJARZENIU Z NOWĄ POCHODNĄ DIIZOCHINOLINY (OM-90) NA EKSPRESJĘ GENU *MUC1* ORAZ DOMENY WEWNĄTRZKOMÓRKOWEJ *MUC1* W KOMÓRKACH RAKA ŻOŁĄDKA

Agnieszka Gornowicz¹, Anna Czajkowska¹, Iwona Radziejewska², Bożena Popławska¹, Anna Szymanowska¹, Wojciech Szymanowski¹, Anna Bielawska¹, Krzysztof Bielawski³

¹Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Biotechnologii

²Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Medycznej

³Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych

agnieszka.gornowicz@umb.edu.pl

Transbłonowa glikoproteina mucyna 1 (MUC1) została uznana przez National Cancer Institute jako jeden z najważniejszych i najbardziej obiecujących celów molekularnych dla leków przeciwnowotworowych. Zmiany w glikozylacji oraz nadmierna ekspresja MUC1 w komórkach nowotworowych korelują z ich wzmożoną inwazyjnością oraz wzrostem potencjału migracyjnego. MUC1 odgrywa kluczową rolę w wewnątrzkomórkowych szlakach przekazywania sygnałowego, jak również reguluje ekspresję docelowych genów. MUC1-C promuje zwiększenie przeżywalności komórek rakowych, tworzenie nowych naczyń, a także niewrażliwość na proces programowanej śmierci. Celem badań była ocena wpływu oleju z nasion czarnuszki siewnej (*Nigella sativa*) w skojarzeniu z nową pochodną diizochinoliny (OM-90) na ekspresję genu *MUC1* oraz poziom ekspresji domeny wewnątrzkomórkowej mucyny MUC1.

Komórki raka żołądka AGS poddano 24 godzinnej inkubacji z olejem z nasion czarnuszki siewnej (2,4 mg/ml), etopozydem (20 μ M), nową pochodną diizochinoliny OM-90 (20 μ M), olejem z nasion czarnuszki siewnej w skojarzeniu z etopozydem (2,4 mg/ml + 20 μ M) oraz olejem z nasion czarnuszki siewnej w kombinacji z OM-90 (2,4 mg/ml + 20 μ M). Następnie dokonano analizy ekspresji genu *MUC1* za pomocą metody łańcuchowej reakcji polimerazy z analizą przyrostu ilości produktów w czasie rzeczywistym (RT-PCR). W celu oceny ekspresji domeny wewnątrzkomórkowej MUC1 przeprowadzono rozdział elektroforetyczny na żelu poliakrylamidowym w obecności SDS, a następnie analizę metodą *Western immunoblot*.

Zastosowanie oleju z nasion czarnuszki siewnej w połączeniu z nową syntetyczną pochodną oktahydropirazyno[2,1-a:5,4-a']diizochinoliny (OM-90) prowadziło do spadku poziomu ekspresji genu *MUC1* na poziomie mRNA. Efekt ten był znacznie silniejszy w porównaniu do kombinacji badanego oleju z etopozydem oraz związków stosowanych w monoterapii. Testowana kombinacja oleju z nasion *Nigella sativa* z nowym analogiem alkaloidów izochinolinowych (OM-90) przyczyniła się również do wyraźnego spadku ekspresji domeny wewnątrzkomórkowej na poziomie białka.

Zmniejszenie ekspresji domeny wewnątrzkomórkowej transbłonowej mucyny 1, jak również genu *MUC1* pod wpływem terapii skojarzonej oleju z nasion *Nigella sativa* ze związkiem OM-90 jest korzystnym zjawiskiem z punktu widzenia terapeutycznego.

**AZA-PORFIRYNOIDY PODSTAWIONE NIPAGINAMI – SYNTEZA ORAZ
WŁAŚCIWOŚCI OPTYCZNE**

**Dariusz T. Młynarczyk^a, Daniel Ziental^b, Emil Kolasiński^a, Rafał Krakowiak^a,
Joanna Musiał^c, Łukasz Sobotta^b, Beata Staniszc^c, Jadwiga Mielcarek^b, Tomasz Gośliński^{a,*}**

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

^b Katedra i Zakład Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

^c Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

* *tomasz.goslinski@ump.edu.pl*

Aza-porfirynoidy (porfirazyny i ftalocyjaniny) od wielu lat wzbudzają szerokie zainteresowanie ze względu na właściwości elektrochemiczne i optyczne, w szczególności absorpcję światła w zakresie 600-800 nm, a także zdolność do wytwarzania reaktywnych form tlenu, w tym tlenu singletowego.

Porfirazyny (Pz) należą do grupy aza-porfirynoidów i pod względem budowy chemicznej są syntetycznymi analogami naturalnie występujących porfiryn [1]. Drobną zmianą strukturalną, związaną z zamianą czterech atomów węgla na atomy azotu, wywiera niebagatelny wpływ na ich właściwości optyczne, a przede wszystkim przesunięcie maksimum absorpcji w kierunku fal dłuższych. Unikalne właściwości porfirazyn sprawiają, że związki te są rozpatrywane jako idealni kandydaci do badań biologicznych w ramach terapii fotodynamicznej, fotokatalizy, fotoremediacji oraz potencjalnych zastosowań jako sensory. Podstawową wadą tych makrocykli jest skłonność do agregacji, co wiąże się z koniecznością odpowiedniej modyfikacji ich struktury. Porfirazyny mogą być modyfikowane w dwójnasób, poprzez: (i) wymianę jonu metalu w centrum aktywnym pierścienia makrocyklicznego i/lub (ii) wprowadzenie podstawników peryferyjnych w pozycji β .

W prezentowanych badaniach otrzymano pochodne porfirazyny i ftalocyjaniny podstawione w peryferium ugrupowaniami nipaginowymi, a następnie oceniono ich właściwości fizykochemiczne oraz fotochemiczne.

Wszystkie aza-porfirynoidy uzyskano wykorzystując metodę makrocyklizacji Linstead'a z zastosowaniem odpowiedniej pochodnej maleonitrylowej. Pożądane produkty makrocykliczne wyizolowano przy użyciu metod chromatograficznych, m.in. chromatografii w odwróconym układzie faz, czy preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej. Czystość związków potwierdzono z wykorzystaniem HPLC. Następnie uzyskane porfirynoidy poddano charakterystyce fizykochemicznej z wykorzystaniem metod spektroskopowych (NMR, MS, UV-Vis) oraz określono ich zdolność do generowania tlenu singletowego. Uzyskane wartości generowania tlenu singletowego oraz fotostabilność powodują, że związki te są rozpatrywane jako fotokatalizatory o potencjalnym zastosowaniu w fotoremediacji zanieczyszczeń.

Badania są finansowane w ramach wsparcia z NCN, grant nr 2016/21/B/NZ9/00783. RK jest słuchaczem Interdyscyplinarnych Studiów Doktoranckich NanoBioTech w ramach programu operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020 współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego POWR.03.02.00-00-I011/16.

[1] M. S. Rodríguez-Morgade, P. A. Stuzhin (2004) *J. Porphyrins Phthalocyanines* 08(09), 1129-1165.

DUALNE LIGANDY RECEPTORA 5-HT₆ I MONOAMINOOKSYGENAZY TYPU B O POTENCJALNYM ZASTOSOWANIU W TERAPII CHOROÓB NEURODEGENERACYJNYCH

Vittorio Canale,¹ Katarzyna Grychowska,¹ Abdul Raheem Keeri,¹ Grzegorz Satała,²
Agnieszka Olejarz,³ Marcin Drop,¹ Paulina Koczurkiewicz,⁴ Kamil Piska,⁴
Rafał Kurczab,² Martyna Krawczyk,⁵ Elżbieta Pękala,⁴ Andrzej J. Bojarski,²
Piotr Popik,⁵ Tadeusz Karcz,³ Paweł Zajdel¹

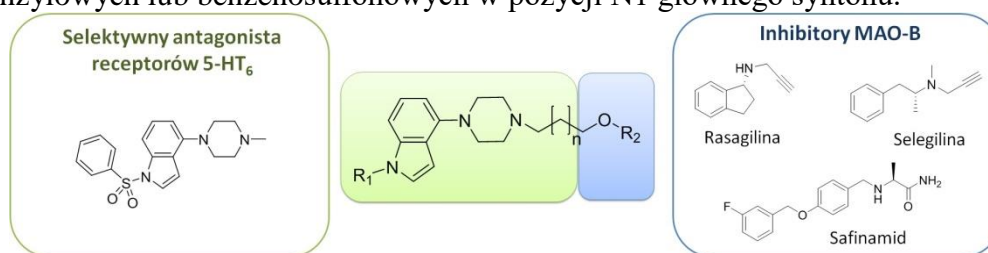
¹ Katedra Chemii Farmaceutycznej, ³ Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, ⁴ Katedra Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, Kraków

² Zakład Chemii Leków, ⁵ Zakład Badań Nowych Leków, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polskiej Akademii Nauk, ul. Smętna 12, Kraków

katarzyna.grychowska@uj.edu.pl

Choroba Alzheimera (AD) charakteryzująca się zaburzeniem funkcji poznawczych, zwłaszcza pamięci, zmianami zachowania i osobowości, jest najczęstszą formą otępienia wieku średniego i późnego. Wobec niejasnej przyczyny zaburzeń demencyjnych, projektowanie ligandów wielofunkcyjnych stanowi obiecującą strategię badań nad nowymi terapiami chorób neurodegeneracyjnych [1].

Biorąc pod uwagę fakt, że blokada receptora 5-HT₆ (5-HT₆R) prowadzi do poprawy procesów kognitywnych [2], a hamowanie aktywności monoaminooksydazy typu B (MAO-B) może modyfikować przebieg choroby [3], zaproponowano połączenie fragmentów farmakoforowych charakterystycznych dla antagonistów 5-HT₆R [4] oraz znanych leków o cechach inhibitorów MAO-B. Zróżnicowanie strukturalne obejmowało wprowadzenie fragmentów odwracalnych i nieodwracalnych inhibitorów MAO-B połączonych fragmentem 4-piperazynoindolowym przez łączniki alkilenowe o różnej długości. Ocena wpływu obecności akceptora wiązania wodorowego na powinowactwo do 5-HT₆R została przeprowadzona poprzez wprowadzenie reszt 3-chlorobenzylowych lub benzenosulfonowych w pozycji N1 głównego syntonu.



Ogólna struktura ligandów wielofunkcyjnych 5-HT₆R / MAO-B

Synteza serii związków pozwoliła na identyfikację pochodnych charakteryzujących się wysokim, nanomolowym, powinowactwem do obu celów biologicznych. Wśród nich wyselekcjonowany związek PZ-1818 (K_i 5-HT₆ = 38 nM, IC_{50} MAO-B = 154 nM), wykazywał również właściwości neuroprotektoryjne w modelu *in vitro*. Dalsze badania potwierdziły właściwości prokognitywne PZ-1818 w teście rozpoznawania nowego obiektu u szczurów.

Projekt był finansowany z grantu Narodowego Centrum Nauki, nr 2016/21/B/NZ7/01742.

[1] Cacabelos R. *Exp. Opin. Drug Dis.* 2018, 13, 523–538. [2] Grychowska K. et al. *ACS Chem. Neurosci* 2016, 20, 972–983. [3] Tripathi R.K.P., Ayyannan S.R. *Med Res Rev.*, DOI: 10.1002/med.21561. [4] Kalinowska-Tłuścik, J. et al. *RSC Adv.* 2018, 8, 18672-18681.

TETRAHYDRO- β -CARBOLINE AS A SCAFFOLD FOR MODIFICATION TOWARDS NOVEL POTENTIAL CB2-RECEPTOR AGONISTS

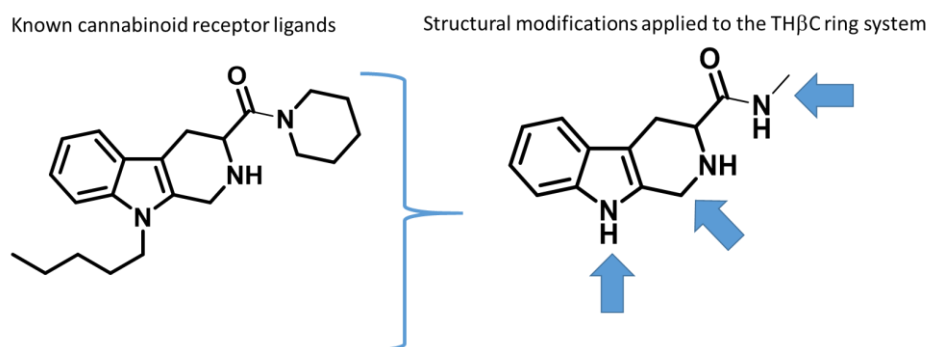
Beata Gryzł^a, Joanna Pęgiel^a, Przemysław Szafranski^a, Agata Siwek^b, Marek Cegła^a

^a Chair of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University Medical College, 9 Medyczna St., 30-688 Krakow, Poland; ^b Department of Pharmacobiology, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University Medical College, 9 Medyczna St., 30-688 Kraków, Poland

beata.gryzlo@uj.edu.pl

The Pictet and Spengler condensation is one of the most important methods for the synthesis of alkaloids.[1] Moreover the carboline core is present in drugs and drug candidates. Recently, series of TH β C and TH γ C were published as potential analgesic, antitumor, anti-inflammatory agents acting through the CB2-receptor and T-type calcium channels. [2,3]

The endogenous cannabinoid system (ECB) is a neuromodulatory system consisting of two G-protein-coupled receptor subtypes (CB1R and CB2R). Cannabinoid type 1 receptor (CB1R) is the most abundant and is mainly expressed in the central nervous system (CNS), while cannabinoid type 2 receptor (CB2R) is mainly localized in the immune system (macrophages).[4] Selective activation of CB2R is considered as a new strategy for decreasing acute and neuropathic pain response, curtailing the negative central side effects. Obtaining new ligands is advisable especially for various types of pain and neurologic disorders that are difficult to treat with available medications.[5]



After screening the first series of twenty seven compounds for binding to CB1R and CB2R, another forty derivatives were synthesized. The further results show that this scaffold is viable starting point to beneficial structure modification.

- [1] J. Stöckigt, A.P. Antonchick, F. Wu, H. Waldmann, The pictet-spengler reaction in nature and in organic chemistry, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 50 (2011) 8538–8564. doi:10.1002/anie.201008071.
- [2] Y.-X. Cheng, M. Pourashraf, X. Luo, S. Srivastava, C. Walpole, D. Salois, et al., γ -Carbolines: A novel class of cannabinoid agonists with high aqueous solubility and restricted CNS penetration, 2012. doi:10.1016/j.bmcl.2011.12.124.
- [3] H. You, V.M. Gadotti, R.R. Petrov, G.W. Zamponi, P. Diaz, Functional characterization and analgesic effects of mixed cannabinoid receptor/T-type channel ligands., *Mol. Pain.* 7 (2011) 89. doi:10.1186/1744-8069-7-89.
- [4] G. Appendino, G. Chianese, O. Tagliatalata-Scafati, Cannabinoids: occurrence and medicinal chemistry., *Curr. Med. Chem.* 18 (2011) 1085–99.
- [5] R.R. Petrov, L. Knight, S.-R. Chen, J. Wager-Miller, S.W. McDaniel, F. Diaz, et al., Mastering tricyclic ring systems for desirable functional cannabinoid activity, *Eur. J. Med. Chem.* 69 (2013) 881–907. doi:10.1016/j.ejmech.2013.09.038.

KINAZA TYROZYNOWA BRUTONA NOWY CEL TERAPEUTYCZNY W LECZENIU RAKU JELITA GRUBEGO

**Justyna Magdalena Hermanowicz^{a,c} Anna Tankiewicz-Kwedło^b, Krystyna Pawlak^b,
Dariusz Pawlak^a**

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny
Laboratoryjnej ^a Zakład Farmakodynamiki, ^b Zakład Farmakoterapii Monitorowanej,
^c Zakład Farmacji Klinicznej

justyna.hermanowicz@umb.edu.pl

Niedokrwistość często towarzysząca pacjentom onkologicznym leczona jest głównie rekombinowaną ludzką erytropoetyną (Epo). Dane literaturowe wskazują, iż zależny od Epo wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy wymaga obecności w komórce kinazy tyrozynowej Brutona (Btk). Btk jest cytoplazmatyczną, niereceptorową kinazą należącą do rodziny Tec. Bierze ona udział w aktywacji licznych szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za procesy związane z dojrzewaniem i żywotnością komórek. Wykazano, iż EPO nasila aktywność przeciwnowotworową inhibitora kinazy tyrozynowej LFM-A13. Celem badań była szczegółowa analiza mechanizmów odpowiedzialnych za tę interakcję. Oceniono udział kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) oraz kinazy jansunowej JAK-2 w modulacji wewnątrzkomórkowych szlaków prowadzących do skuteczniejszego hamowania procesu nowotworowego przy jednoczesnym podaniu EPO i LFM-A13. Komórki raka jelita grubego linii DLD-1 oraz HT-29 poddano działaniu EPO z dwoma inhibitorami BTK (nieselektywnym - LFM-A13 oraz wysoce selektywnym - acalabrutynibem). Następnie oceniono żywotność oraz proces apoptozy komórek raka jelita grubego przy użyciu standardowych metod doświadczalnych. Przeprowadzono także analiza profilu zmian transkrypcji genów (BTK, JAK-2, kaspaza 3) metodą RT-PCR oraz ocena ekspresji białek (BTK, JAK-2, kaspaza 3) techniką Western Blotting. Wykazano, iż zastosowanie LFM-A13, jak i acalabrutynibu łącznie z Epo skutecznie hamuje żywotność komórek DLD-1, jak i HT-29. Obserwowano również istotne osłabienie aktywności nie tylko kinazy BTK, hamowanej przez oba inhibitory, ale także JAK-2 blokowanej jedynie przez LFM-A13. W obu badanych liniach komórki inkubowane z Epo+LFM-A13 wykazywały wyższą ekspresję kaspazy 3 oraz znaczne obniżenie MMP w porównaniu do kontroli. Przeprowadzenie wykazały, iż osłabienie aktywności wewnątrzkomórkowych, niereceptorowych kinaz białkowych BTK i JAK-2 oraz nasilenia procesu apoptozy to główne przyczyny nasilenia przez Epo antyproliferacyjnego efektu LFM-A13.

WYKORZYSTANIE METOD *IN SILICO* I *IN VITRO* DO OCENY DZIAŁANIA ZWIĄZKU ASP-9521 JAKO POTENCJALNEGO INHIBITORA REDUKTAZY KARBONYLOWEJ PIERWSZEJ (CBR1)

**Marek Jamrozik¹, Adam Bucki¹, Kamil Piska², Paulina Koczurkiewicz²,
Elżbieta Pękala², Marcin Kołaczkowski¹**

¹Zakład Chemii Leków Katedry Chemii Farmaceutycznej; ²Zakład Biochemii Farmaceutycznej,
Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

marek.jamrozik@doctoral.uj.edu.pl

Nowotwory stanowią jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w krajach rozwiniętych. Antybiotyki antracyklinowe, których głównymi przedstawicielami są doksorubicyna (DOX) i daunorubicyna (DAUN), uznawane są za jedne z najskuteczniejszych leków przeciwnowotworowych, jednak ich zastosowanie jest ograniczone z uwagi na kardiotoxycność. Badania wskazują, że za efekt kardiotoxycny są odpowiedzialne nie same antracykliny, ale ich nieaktywne metabolity, będące wynikiem redukcji grupy karbonylowej przy węglu C13. Za przeprowadzenie tej reakcji odpowiadają enzymy z grupy aldo-keto reduktaz oraz reduktaz karbonylowych. Największe znaczenie przypisuje się reduktazie karbonylowej pierwszej (CBR1). Postuluje się, że wykorzystanie inhibitorów CBR1 może poprawić skuteczność i zwiększyć bezpieczeństwo terapii antracyklinami.

Celem przeprowadzonych badań było wykorzystanie metod *in silico* i *in vitro* do oceny wpływu na aktywność CBR1 związku ASP-9521 – inhibitora aldo-keto reduktazy 1C3 (AKR1C3), posiadającego w swej strukturze fragmenty odpowiadające cechom farmakoforowym ligandów CBR1. W pierwszym etapie zastosowano metody *in silico* do optymalizacji struktury krystalicznej CBR1 i zadokowania ASP-9521. Następnie zbadano efekt łącznego podania ASP-9521 z DOX lub DAUN na cytotoxycność komórek nowotworowych oraz wpływ związku na metabolizm antracyklin.

Badania *in silico* wykonano używając oprogramowania dostępnego w pakiecie Small-Molecule Drug Discovery Suite (Schrödinger, Inc.). Wykorzystano strukturę krystaliczną CBR1 (kod 1WMA). Do optymalizacji miejsca wiążącego enzymu wykorzystano szereg związków flawonoidowych, o udowodnionym powinowactwie do CBR1. Wyboru najlepszego z uzyskanych modeli dokonano poprzez ocenę wyników retrospektywnego wirtualnego screeningu oraz zdolności poprawnego umiejscowienia DOX i DAUN w centrum aktywnym enzymu. W badaniach cytotoxycności użyto komórki linii A549, natomiast testy metabolizmu antracyklin wykonano na cytozolu ludzkim.

W wyniku przeprowadzonych badań uzyskano zoptymalizowany model CBR1, który w prawidłowy sposób przedstawiał niezbędne interakcje między DOX i DAUN, a aminokwasami centrum aktywnego enzymu. Po zadokowania związku ASP-9521 uzyskano sposób wiązania, w którym zaobserwowano oddziaływania opisywane wcześniej jako kluczowe dla ligandów CBR1. Łączne podanie ASP-9521 z DOX lub DAUN skutkowało zwiększeniem efektu cytotoxycznego oraz wydłużeniem czasu metabolizmu antracyklin.

Uzyskane wyniki wskazują, że związek ASP-9521 może być inhibitorem CBR1, a jego podanie z antybiotykami antracyklinowymi może przyczynić się do zwiększenia efektu terapeutycznego leków. Planowane są dalsze badania mające na celu poszerzenie wiedzy na temat wykorzystania ASP-9521 jako potencjalnego inhibitora CBR1.

Badania zostały sfinansowane ze środków Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum (N42/DBS/000058) oraz Narodowego Centrum Nauki (2017/25/N/NZ7/01382).

**PIPERAZYNOWE POCHODNE, ODPOWIEDNIO, 1,3,5-TRIAZINY
I 5-ARYLOHYDANTOINY, JAKO ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW
SEROTONINOWYCH 5-HT₆ LUB 5-HT₇ O DZIAŁANIU NASILAJĄCYM
EFEKTYWNOŚĆ WYBRANYCH LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH W TEŚCIE
WYMUSZONEGO PŁYWANIA U SZCZURÓW**

¹Magdalena Jastrzębska-Wiesek, ¹Anna Partyka, ¹Natalia Wilczyńska, ²Katarzyna Kucwaj-Brysz, ²Małgorzata Więcek, ²Michał Pikula, ¹Anna Wesołowska, ²Jadwiga Handzlik

¹Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Farmacji Klinicznej ²Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych

m.jastrzebska-wiesek@uj.edu.pl

Badania nad aktywnością farmakologiczną ligandów receptorów serotoninowych 5-HT₆ i 5-HT₇ są intensywnie prowadzone z uwagi na ich szerokie, potencjalne możliwości zastosowania między innymi w terapii schorzeń psychiatrycznych czy neurodegeneracyjnych. Wiele leków już stosowanych w klinice (np. aripiprazol czy klozapina,) jest ligandami tych receptorów i uważa się, że część ich aktywności farmakologicznej wynika właśnie z oddziaływania z powyższymi receptorami. Równocześnie prowadzone są także liczne badania nad nowymi, selektywnymi ligandami 5-HT₆R i 5-HT₇R, które mogłyby w przyszłości stać się lekami lub stanowić terapię dodaną do już zarejestrowanych środków leczniczych.

Celem pracy była ocena aktywności przeciwdepresyjnej nowych, selektywnych antagonistów 5-HT₆R lub 5-HT₇R będących piperazynowymi pochodnymi odpowiednio 1,3,5-triazyny i 5-arylohydantoiny. Do badań farmakologicznych wybrano związki o wysokim i selektywnym powinowactwie wobec 5-HT₆R: związki o symbolach MST-4 ($K_i=11\text{nM}$), PM5 ($K_i=5\text{nM}$) oraz 5-HT₇R: MF-8 ($K_i=3\text{nM}$) i KKB-16 ($K_i=79\text{nM}$). Ocenę działania przeciwdepresyjnego przeprowadzono w oparciu o test wymuszonego pływania (FST) u szczurów. Związki podawano dootrzewnowo, 60 min przed testem. Wszystkie badane substancje wykazały silne i specyficzne (brak wpływu na aktywność lokomotoryczną w teście otwartego pola) działanie przeciwdepresyjne, które manifestowało się skróceniem okresu bezruchu w FST. Następnie oceniono zdolność badanych antagonistów 5-HT₆R lub 5-HT₇R do nasilania efektów przeciwdepresyjnych uznanych antydepresantów (LPD): bupropionu (selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny, SNDRI), reboksetyny (selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego noradrenaliny, SNRI) oraz s-citalopramu (selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny, SSRI) w FST. W tym celu podano najwyższe nieaktywne w teście FST dawki: badanych ligandów 5-HT₆R lub 5-HT₇R z LPD. Antagoniści 5-HT₆R (MST-4 i PM-5) nasilali efekty przeciwdepresyjne bupropionu i reboksetyny, a związek PM-5 dodatkowo jeszcze s-citalopramu. Natomiast antagoniści 5-HT₇R (MF-8 i KKB-16) nasilali aktywność przeciwdepresyjną jedynie bupropionu.

W świetle przeprowadzonych badań behawioralnych można sugerować, że badani antagoniści 5-HT₇R swoje działanie przeciwdepresyjne wykazują poprzez wpływ na wychwyt zwrotny głównie dopaminy. Natomiast antagoniści 5-HT₆R modulują efekty działania zarówno dopaminy, noradrenaliny jak i częściowo serotoniny. Otrzymane pozytywne wyniki aktywności farmakologicznej w tej grupie związków zachęcają do przeprowadzenia dalszych, poszerzonych badań mających na celu wyjaśnienie i ustalenie ich mechanizmu działania.

Finasowanie badań: N42/DBS/000103; Grant NCN Nr UMO2015/17/B/NZ7/02973

ANGULARNIE SKONDENSOWANE CHINOBENZOTIAZINY - SYNTEZA, STRUKTURA I AKTYWNOŚĆ PRZECIWNOWOTWOROWA

¹Małgorzata Jeleń, ¹Krystian Pluta, ¹Beata Morak-Młodawska, ²Małgorzata Latocha, ³Kinga Suwińska, ²Dariusz Kuśmierz, ⁴Duygu Çavuş, ⁴Serkan Göksün

¹Śląski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z OML, Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec,

²Śląski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z OML, Katedra Biologii Komórki, Jedności 8, 41-200 Sosnowiec

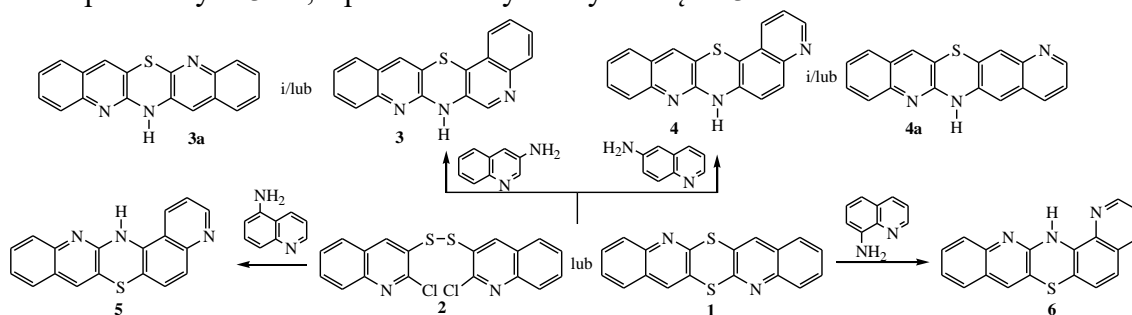
³Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego, Wydział Matematyczno-Przyrodniczy, Instytut Chemii, Wóycickiego 1/3, 01-938 Warszawa,

⁴Studenci Erasmus+, Anadolu Üniversitesi Yunus Emre Kampüsü 26470 Eskişehir, Turcja

manowak@sum.edu.pl

Alkaloidy chinolinowe, chinina i chinidyna, znane są od ponad 400 lat jako związki przeciwmalaryczne, fluorochinolony (ciprofloksacyna i ofloksacyna) należą do grupy obiecujących i szeroko stosowanych antybiotyków. Wśród pochodnych chinoliny znajdują się również związki o działaniu przeciwnowotworowym, przeciwgrzybiczym, przeciw-drgawkowym, przeciwzapalnym i przeciwbólowym. Ostatnie badania wykazały, że związki powstałe w wyniku kondensacji pierścienia chinolinowego z innymi pierścieniami heterocyklicznymi wykazują aktywność przeciwnowotworową.

Kontynuując badania nad aktywnymi biologicznie chinolinowymi analogami fenotiazyn otrzymaliśmy nowy typ pentacyklicznych, angularnie skondensowanych azafenotiazyn w reakcjach otwarcia pierścienia 1,4-ditiinowego w dichinoditiinie 1 z chlorowodorkami 3-, 5-, 6- i 8-aminochinolin w kierunku dichinotiazyn 3-6. Opracowaliśmy również bardziej efektywne reakcje z udziałem disulfidu 2,2'-dichloro-3,3'-dichinililowego 2 i 3-, 5-, 6- i 8-aminochinolin. Reakcje z 5- i 8-aminochinolinami prowadzą w kierunku związków 5 i 6, natomiast w reakcjach z 3- i 6-aminochinolinami możliwe są dwa produkty reakcji, odpowiednio dichinotiazyny 3 i 3a oraz 4 i 4a. Analiza widm ¹H NMR produktów reakcji (oparta na stałych sprzężenia) potwierdziła otrzymanie pochodnych 3 i 4, a pozwoliła wykluczyć związki 3a i 4a.



Ostatecznego potwierdzenia struktury otrzymanych związków dokonano na podstawie analizy NMR (¹H, ¹³C, dwuwymiarowych eksperymentów COSY, ROESY, HSQC i HMBC) pochodnych metylowych otrzymanych *NH*-dichinotiazyn. Dla dwóch pochodnych wykonano także rentgenowską analizę strukturalną.

Wybrane dichinotiazyny zostały przebadane pod kątem ich aktywności antyproliferacyjnej *in vitro* wobec linii komórkowych glejaka mózgu (SNB-19), raka jelita grubego (Caco-2), nowotworu piersi (MDA-MB-231) i raka płuc (A549). Jako lek referencyjny zastosowano cisplatynę. Większość związków wykazała dużą aktywność przeciwko co najmniej jednej linii komórek rakowych (IC₅₀ < 3).

**NOWE HYBRYDOWE POCHODNE PIROLIDYNO-2,5-DIONU O SILNYCH
WŁAŚCIWOŚCIACH PRZECIWDRGAWKOWYCH I PRZECIWBÓLOWYCH
W BADANIACH PRZEDKLINICZNYCH**

**Krzysztof Kamiński¹, Michał Abram¹, Marcin Jakubiec¹, Anna Rapacz², Szczepan Mogilski²,
Gniewomir Latacz³, Bartłomiej Szulczyk⁴**

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, ¹ Katedra Chemii Farmaceutycznej, ² Katedra Farmakodynamiki, ³ Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków; ⁴ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Zakład Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

k.kaminski@uj.edu.pl

Farmakoterapia padaczki i bólu neuropatycznego jest wysoce niesatysfakcjonująca. Wg szacunków, jedynie u 50% chorych cierpiących z powodu bólu neuropatycznego udaje się uzyskać zmniejszenie jego odczuwania o 30–50%, natomiast u pozostałych pacjentów nie udaje się uzyskać poprawy za pomocą żadnego ze stosowanych aktualnie leków. W przypadku padaczki lekooporność dotyczy ok. 30–40% diagnozowanych przypadków. Istnieje zatem duże zapotrzebowanie na nowe leki działające skutecznie w różnych typach napadów padaczkowych, w tym przede wszystkim w padaczce lekoopornej oraz w bólu o podłożu neurologicznym.

Mając na uwadze powyższe fakty w prezentowanych badaniach zaprojektowano i otrzymano serię hybrydowych pochodnych pirolidyno-2,5-dionu. W badaniach chemicznych opracowano również metodę syntezy asymetrycznej, która umożliwiła uzyskanie enancjomarów. Dane farmakologiczne *in vivo* na myszach dowiodły, iż szereg połączeń charakteryzuje się wysoką aktywnością w najważniejszych zwierzęcych modelach drgawek padaczkowych tj. teście maksymalnego elektroszoku (MES), drgawkach wywołanych podskórnym podaniem pentetrazolu (*sc*PTZ) oraz drgawkach indukowanych prądem o niskiej częstotliwości (6 Hz, 32 mA i 44 mA). W efekcie otrzymane związki posiadają szersze spektrum aktywności i/lub korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do aktualnie stosowanych w leczeniu leków przeciwpadaczkowych, m.in. kwasu walproinowego, etosuksymidu, lakozamidu i lewetyracetamu. Ponadto, najaktywniejsza pochodna (*R*)-KA-104 charakteryzuje się silnym działaniem przeciwbólowym w teście formalinowym, bólu indukowanym kapsaicyną oraz modelach bólu neuropatycznego, który towarzyszy chemioterapii i cukrzycy. Dla związku tego w badaniach *in vitro* oceniono również wybrane parametry ADMETox oraz podjęto próbę wyjaśnienia jego mechanizmu działania.

Badania zostały sfinansowane z grantu NCN nr 2015/18/E/NZ7/00509.

ELEKTROKATALITYCZNE WŁAŚCIWOŚCI WYBRANYCH PORFIRAZYN O POTENCJALNYM ZASTOSOWANIU W BIOMIMETYCE CYTOCHROMÓW

Tomasz Koczorowski^a, Wojciech Szczolko^a, Yurii Yeres^b, Tomasz Gośliński^a

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

^b Farmak, Krilovskaja 63, 04080 Kijów, Ukraina

tkoczorowski@ump.edu.pl

Porfirazyny należą do grupy aromatycznych związków makrocyklicznych, zbudowanych z czterech pierścieni pirolowych, połączonych atomami azotu. W zależności od wykorzystanych do reakcji makrocyklizacji prekursorów, 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.

W ramach badań przeprowadzono syntezę nowych pochodnych wyjściowych maleonitryli i następczych, symetrycznych aminowych i siarkowych porfirazyn, posiadających kationy żelaza(II), manganu(II), palladu(II) i platyny(II) w centrum koordynacyjnym pierścienia makrocyklicznego. Nowo otrzymane związki poddano charakterystyce fizyko-chemicznej, z wykorzystaniem różnych technik analitycznych, w tym UV-Vis, NMR, FTIR oraz spektrometrii mas. Otrzymane porfirazyny zostały także scharakteryzowane elektrochemicznie (CV i DPV), z uwzględnieniem badań spektroelektrochemicznych, polegających na monitorowaniu przebiegu zmian widma UV-Vis, wobec zastosowania odpowiedniego potencjału elektrochemicznego. Następnie przeprowadzono ocenę ich zdolności do katalitycznego i elektrokatalitycznego utleniania związku referencyjnego (1,3-difenyloizobenzofuranu), w celu określenia ich dalszego potencjalnego zastosowania w biomimetyce cytochromów P450.

Projekt badawczy został częściowo sfinansowany z grantu dla Młodych Naukowców Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu nr 502-14-03313427-41110 oraz w ramach projektu ORBIS nr 778051 (The part of the research was funded by the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 778051 and the Ministry of Science and Higher Education of Poland fund for supporting internationally co-financed projects in 2018–2022 (agreement No 3899/H2020/2018/2)).

[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 Pigments*, **2015**, 112, 138-144

[2] Koczorowski T., Rębiś T., Szczolko W., Antecką P., Teubert A., Milczarek G., Goslinski T., *J Electroanal Chem*, **2019**, in Press

**POCHODNE KWASU CYNAMONOWEGO - SUBSTANCJE O AKTYWNOŚCI
KARDIOPROTEKCYJNEJ - BADANIA W MODELU KOMÓRKOWYM
KARDIOMIOCYTÓW Z USZKODZENIEM INDUKOWANYM DOKSORUBICYNĄ**

**Paulina Koczurkiewicz¹, Kamil Piska¹, Agnieszka Gunia-Krzyżak², Kamila Andrysiak³,
Adam Bucki⁴, Jacek Sępniewski³, Marek Jamrozik⁴, Katarzyna Kłaś¹, Sławomir Lasota⁵,
Katarzyna Wójcik-Pszczola¹, Zbigniew Madeja⁵, Marcin Kołaczkowski⁴, Józef Dulak³,
Elżbieta Pękała¹**

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, ¹Zakład Biochemii Farmaceutycznej, ²Zakład Chemii Bioorganicznej, ⁴Zakład Chemii Leków, ul. Medyczna 9, Kraków, Uniwersytet Jagielloński, Wydział Biochemii Biofizyki i Biotechnologii, ³Zakład Biotechnologii Medycznej, ⁵Zakład Biologii Komórki, ul. Gronostajowa 7, Kraków

paulina.koczurkiewicz@uj.edu.pl

Pomimo dużej skuteczności doksorubicyny (DOX), jej zastosowanie ograniczają działania niepożądane - kardiotoksyczność oraz oporność komórek nowotworowych. Obecnie wiele strategii terapeutycznych kładzie nacisk na terapię skojarzoną DOX z innymi związkami, które poprawiłyby kliniczną skuteczność chemioterapii poprzez ochronę pacjentów przed kardiotoksycznością. Jedną z hipotez wyjaśniających pojawienie się efektów ubocznych DOX wskazuje na ważną rolę enzymu cytozolowego - reduktazy karbonylowej (CBR1). CBR1 redukuje DOX do doksorubicynolu (DOXol) - metabolitu o aktywności kardiotoksycznej. Ze względu na niepożądaną aktywność DOXol istnieje wyraźna potrzeba poszukiwania nowych inhibitorów reduktazy karbonylowej, które poprawią skuteczność terapii DOX. Celem pracy było poszukiwanie nowych potencjalnych inhibitorów enzymu CBR1 w grupie pochodnych kwasu cynamonowego (CA), a także zbadanie ich komórkowego mechanizmu działania. Zbadano proces biotransformacji DOX w obecności CA oraz przeprowadzono analizę modelowania molekularnego potencjalnego oddziaływania CA z miejscem aktywnym enzymu CBR1. Następnie zbadano działanie cytotoksyczne DOX + CA w modelu ludzkich komórek niedrobnokomórkowego raka płuca (A549). Wpływ CA na ograniczenie kardiotoksyczności indukowanej DOX określono z wykorzystaniem komórek linii kardiomiocytów szczurzych (H9c2) oraz dodatkowo w modelu kardiomiocytów różnicowanych z indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPSC-CM), który stanowi innowacyjną platformę w badaniach nad lekiem. Analizy wykazały, że syntetyczne analogi kwasu cynamonowego (1-8) wykazują zróżnicowane efekty synergistyczne z doksorubicyną zwiększającą cytotoksyczność wobec komórek rakowych. Wszystkie analizowane związki wywierają wielokierunkowy, cytoprotekcyjny wpływ na komórki z indukowanym uszkodzeniem DOX. Związki zapobiegają cytotoksyczności DOX oraz ograniczają poziom stresu oksydacyjnego w komórkach, stymulują aktywność migracyjną komórek kardiomiocytów. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, można stwierdzić, że nowe potencjalne inhibitory CBR1 w grupie pochodnych kwasu cynamonowego stanowią obiecującą perspektywę w poprawie odpowiedzi terapeutycznej DOX i zmniejszeniu działania kardiotoksycznego u pacjentów poddawanych chemioterapii.

Praca była wspierana ze środków przyznanych przez Narodowe Centrum Nauki, grant SONATA nr 2016/21 / D / NZ7 / 01546 oraz środków Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w ramach projektu statutowego numer N42/DBS/000101.

FOTODEGRADACJA IBUPROFENU Z WYKORZYSTANIEM KOMPOZYTÓW TLENKU TYTANU(IV) I PORFIRYNOIDÓW

**Rafał Krakowiak¹, Dariusz Młynarczyk¹, Anna Bordzio², Wioletta
Bendzińska-Berus³, Ewa Tykarska¹, Beata Stanisław², Tomasz Gośliński¹**

¹ Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

² Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

³ Uczelniane Centrum Aparaturowe, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

rlkrakowiak@gmail.com

Ułatwiony dostęp do leków bez recepty (OTC) sprawia, że są one wykorzystywane w coraz większych ilościach. To z kolei przekłada się na wzrost zanieczyszczeń lekowych obecnych w środowisku. Ze względu na ich względną trwałość i mały rozmiar cząsteczek nie są one całkowicie usuwane z użyciem obecnie wykorzystywanych metod oczyszczania ścieków. Z tego względu prowadzi się intensywne poszukiwania nowoczesnych katalizatorów, które całkowicie degradowałyby niepożądane substancje chemiczne, w tym substancje aktywne farmaceutycznie występujące w wodzie, równocześnie umożliwiając przeprowadzenie procesu remediacji.

W przypadku remediacji wody z zanieczyszczeń duże nadzieje stwarza fotokataliza. Odpowiednie fotokatalizatory efektywnie przekształcają substancje chemiczne pod wpływem światła do wtórnych fotoproduktów. Pod tym względem interesujące są katalizatory wykazujące aktywność po naświetleniu światłem słonecznym. Tlenek tytanu(IV) (TiO_2) jest substancją powszechnie wykorzystywaną w przemyśle jako barwnik, jednak na znaczeniu zyskują jego właściwości fotokatalityczne przy degradacji substancji chemicznych. Jednakże, TiO_2 wykazuje maksimum absorpcji w zakresie światła UV, co znacznie ogranicza jego wykorzystanie w fotoremediacji z użyciem światła z zakresu widzialnego. W celu uzyskania pożądaných właściwości spektralnych, niezbędna jest odpowiednia funkcjonalizacja powierzchni TiO_2 związkami wykazującymi właściwości fotokatalityczne przy długościach fali zbliżonych do światła naturalnego [1].

Na potrzeby prezentowanych badań na powierzchni nanocząstek TiO_2 osadzono ftalocyjaniny – cynkową (ZnPc) i miedziową (CuPc). Są to związki makrocykliczne z grupy syntetycznych porfirynoidów, powszechnie wykorzystywane w badaniach fotokatalitycznych, fototerapii oraz jako barwniki. Ich maksima absorpcji światła występują przy długościach fal odpowiadających światłu barwy czerwonej. Otrzymane kompozyty $\text{TiO}_2\text{-ZnPc}$ i $\text{TiO}_2\text{-CuPc}$ zostały wykorzystane w badaniach fotodegradacyjnych ibuprofenu. Mieszaniny reakcyjne zawierające ibuprofen oraz $\text{TiO}_2\text{-ZnPc}$ lub $\text{TiO}_2\text{-CuPc}$ naświetlono światłem czerwonym o długości fali 655 nm. Materiały zostały scharakteryzowane za pomocą technik SEM oraz XRD. Stopień degradacji ibuprofenu oceniono za pomocą spektrometrii UV-Vis, HPLC oraz pomiaru TOC.

Wykonanie tych badań było możliwe dzięki finansowemu wsparciu uzyskanemu z grantu NCN nr 2016/21/B/NZ9/00783. RK jest słuchaczem Interdyscyplinarnych Studiów Doktoranckich NanoBioTech w ramach programu operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020 współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego POWR.03.02.00-00-I011/16.

1. Grabowska E, Zaleska A, Sorgues S, et al. J Phys Chem C. 2013 Jan 31;117(4):1955–62.

AKTYWNOŚĆ TUBERKULOSTATYCZNA 2,4-DIPODSTAWIONYCH POCHODNYCH PIRYDINY Z UGRUPOWANIEM AZOMETINOWYM

**Malwina Krause^a, Katarzyna Gobis^a, Henryk Foks^a, Ewa Augustynowicz-Kopec^b,
Agnieszka Głogowska^b**

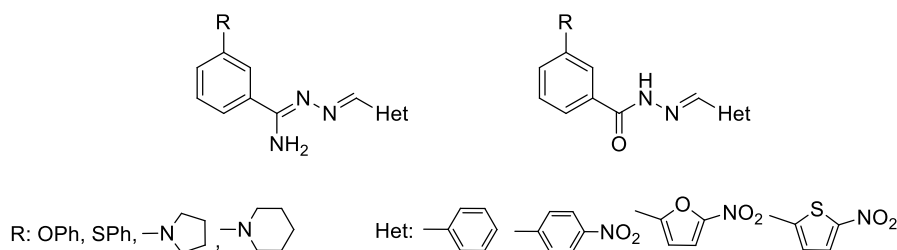
^a Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Organicznej

^b Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Zakład Mikrobiologii

malwinakrause@gumed.edu.pl

Gruźlica jest chorobą infekcyjną wywołaną zakażeniem *Mycobacterium tuberculosis complex*. Choroba ta jest przenoszona drogą kropelkową, co wpływa na łatwość jej transmisji. Według danych publikowanych przez Światową Organizację Zdrowia na gruźlicę zapada co roku około 10 mln osób. Gruźlica stanowi jednocześnie główną przyczyną zgonów pochodzącą od pojedynczego czynnika zakaźnego. Skomplikowany, długotrwały i obciążony licznymi skutkami ubocznymi schemat leczenia gruźlicy przyczynia się do niepowodzenia terapii oraz wzrostu oporności bakterii na dotychczas stosowane leki. W związku z powyższymi faktami uzasadnione jest poszukiwanie nowych leków o aktywności przeciwpłatkowej [1].

Ugrupowanie azometinowe warunkuje aktywność biologiczną wielu związków organicznych. Skłoniło to naukowców do eksplorowania tej grupy pochodnych. Badania ujawniły znaczny potencjał przeciwdrobnoustrojowy w tym przeciwgruźliczy pochodnych iminowych [2,3]. Związki te są produktem kondensacji związku karbonylowego takiego jak aldehydy czy ketony z aminą pierwszorzędową. W związku z powyższym przeprowadzono reakcję pomiędzy amidrazonami bądź hydrazydami a heterocyklicznymi aldehydami. W wyniku przeprowadzonych reakcji otrzymano 32 nowe pochodne iminowe.



Struktury wszystkich związków zostały potwierdzone przy pomocy spektroskopii w podczerwieni, magnetycznego rezonansu jądrowego oraz analizy elementarnej. Otrzymane związki zostały przebadane pod kątem aktywności tuberkulostatycznej wobec 2 szczepów *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv oraz Spec. 210.

Badania zostały sfinansowane z grantu Narodowego Centrum Nauki DEC-2017/25/B/NZ7/00124.

[1] Global tuberculosis report 2018 file:///C:/Users/Malwina/Downloads/9789241565646-eng%20(1).pdf

[2] M. Mesbah, T. Douadi, F. Sahli, S. Boukazoula, Synthesis, characterization, spectroscopic studies and antimicrobial activity of three new Schiff bases derived from Heterocyclic moiety, 1151 (2018)

[3] M. Cleiton, L. Daniel, L. V Modolo, R.B. Alves, M.A. De Resende, C.V.B. Martins, Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities, (2011)

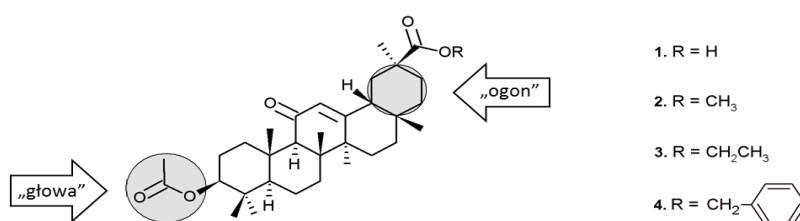
STRUKTURY KRystaliczne Kwasu 3-O-ACETYLOGlicyretynowego I JEGO ESTRÓW

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

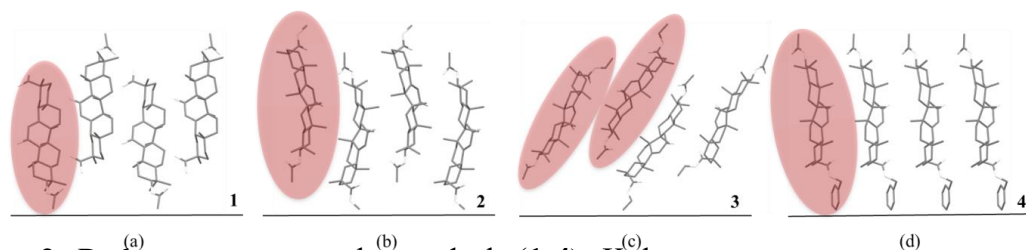
dominik_langer@wp.pl

Jedną ze współczesnych metod poszukiwania nowych substancji czynnych jest modyfikacja chemiczna związków naturalnych [1]. Szczególnie interesująca, z uwagi na szerokie spektrum właściwości biologicznych, jest grupa triterpenoidów pentacyklicznych [2], do której należy kwas glicyretynowy (GE). Stwierdzono, że zarówno GE jak również jego syntetyczne analogi posiadają obiecujące działanie przeciwnowotworowe, przeciwwirusowe czy przeciwzapalne [3].



Schemat 1. Badane związki.

W ramach realizowanych badań wykonano syntezę kwasu 3-O-acetyloglicyretynowego (1) i trzech jego estrów (2-4), oraz przeprowadzono dla nich rentgenowską analizę strukturalną (Schemat 1). Związki (1-4) zostały otrzymane zgodnie z procedurą literaturową [4].



Schemat 2. Budowa warstwy w kryształach (1-4). Kolorem czerwonym zaznaczono pojedynczą wstęgę. Rzuty wzdłuż kierunku wstęgi.

We wszystkich otrzymanych kryształach cząsteczki asocjują w warstwy, których podstawowym elementem strukturalnym jest jednowymiarowy motyw wstęgi (Schemat 2). We wstęgach cząsteczki triterpenoidów ułożone są głowa-do-głowy i motyw ten stabilizowany jest tylko za pomocą oddziaływań van der Waalsa. Wraz ze zmianą objętości wprowadzanych podstawników estrowych zmienia się sposób ułożenia wstęg w warstwie. W kryształach **1** i **2** motywy jednowymiarowe w pojedynczej warstwie układają się naprzemianlegle głową-do-ogona (Schemat 2a-b) i są niemal prostopadłe do podstawy warstwy. W kryształach estru **4** wstęgi także są niemal prostopadłe do podstawy warstwy, ale w warstwie ułożone są głową-do-głowy (Schemat 2d). Zupełnie inny sposób tworzenia warstwy obserwuje się w kryształach związku **3** (Schemat 2c). Przede wszystkim tworzone są dwa symetrycznie niezależne motywy wstęgi, które asocjując w warstwie tworzą powtarzającą się sekwencję głowa - głowa – ogon – ogon. Dodatkowo wstęgi są nachylone do podstawy warstwy o około 60°.

Literatura: [1] Liu J. *J. Ethnopharmacol.* 2005, 100, 92 – 94. [2] Wang R., et al. *Biol. Pharm. Bull.* 2017, 40, 703. [3] Lin J-C, et al. *Antiviral Res.* 2008, 79, 6. [4] Beseda I., et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 443-444.

BADANIE ODDZIAŁYWANIA NOWYCH POCHODNYCH 1,2-BENZOTIAZINY NA WYBRANE WŁAŚCIWOŚCI MODELOWYCH BŁON FOSFOLIPIDOWYCH

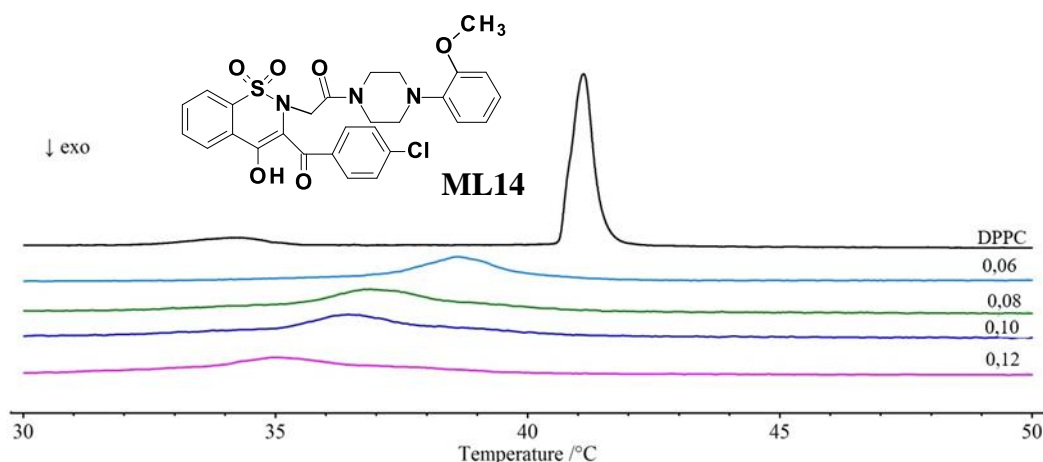
Jadwiga Maniewska, Berenika Szczęśniak-Sięga, Joanna Mokrzycka

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny,
Katedra i Zakład Chemii Leków

jadwiga.maniewska@umed.wroc.pl

Celem przedstawionych badań było określenie, w jaki sposób chemiczna modyfikacja struktury pochodnych 1,2-benzotiazyny wpływa na ich zdolność oddziaływania na modelowe błony fosfolipidowe. Potencjalne modulatory oporności wielolekowej, które można by wykorzystywać wspomagająco w terapii przeciwnowotworowej często, oprócz wpływu na specyficzne białka błonowe, wpływają także na ich otoczenie – płynność lipidów błonowych, jak i temperaturę oraz entalpię przejścia fazowego z żelu do stanu ciekłego kryształu badanej dwuwarstwy. Wpływ modulujący na białka oporności wielolekowej wykazują leki z różnych grup farmakologicznych, m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) wśród których wyróżniamy kilka podgrup charakteryzujących się specyficzną budową chemiczną. Jedną z nich jest grupa oksykamów (np. melokykam), zawierających w swej strukturze układ 1,2-benzotiazyny, związki przebadane w ramach niniejszej pracy są pochodnymi tego właśnie układu.

Przeprowadziwszy badania ustalono, iż badane związki, pochodne 1,2-benzotiazyny, oddziałują z modelową błoną biologiczną i wpływają na przemiany fazowe budujących ją fosfolipidów. Badania związków ML7, ML8, ML9, ML10, ML11, ML12, ML13, ML14 wykonano za pomocą różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC). Szczegółowa analiza uzyskanych termogramów i wykresów obrazujących zależność zmian badanych parametrów termotropowych od stężenia związku badanego umożliwiła stwierdzenie, że wszystkie badane związki wbudowały się w modelową błonę. Związki ML14 (Rys. 1.) oraz ML11 zdecydowanie można uznać za te, które wywarły największy wpływ na badaną dwuwarstwę. Spośród wszystkich w największym stopniu obniżyły temperaturę głównej przemiany fazowej a także entalpię badanej przemiany. Z kolei ML8 spowodował największe poszerzenie piku przemiany DPPC. Te trzy związki, których zdolność oddziaływania z badaną dwuwarstwą okazała się największa, charakteryzują się tym, że w swojej cząsteczce posiadają ten sam łącznik – z ugrupowaniem karbonylowym. ML14 dodatkowo posiada elektroujemny atom chloru w ugrupowaniu benzoilowym.



Rys. 1. Przykładowe termogramy fosfolipidu DPPC z dodatkiem związku ML14 w różnych stosunkach molowych związków badany: fosfolipid oraz budowa chemiczna związku.

NOWE INHIBITORY TYROZYNAZY W GRUPACH POCHODNYCH KWASU CYNAMONOWEGO I KSANTONU

**Agnieszka Gunia-Krzyżak, Dorota Żelaszczyk, Justyna Popiół, Aleksandra Charchut,
Henryk Marona**

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Chemii
Organicznej, Zakład Chemii Bioorganicznej

henryk.marona@uj.edu.pl

Melaniny są syntezowane w komórkach barwnikowych naskórka (melanocytach) w wieloetapowym procesie uwzględniającym zarówno reakcje enzymatyczne i chemiczne. Dwa początkowe etapy tego szlaku tj. utlenianie L-tyrozyny do 3,4-dihydroksy-L-fenylalaniny (L-DOPA), a następnie L-DOPA do dopachinonu katalizowane są przez enzym tyrozynazę. Dalsze przemiany dopachinonu są uzależnione m.in. od obecności w melanocytach związków tiolowych - cysteiny i/lub glutationu i przebiegają jako reakcje chemiczne lub enzymatyczne.

Zaburzenia hiperpigmentacyjne wynikają z nadmiernej ilości i/lub niewłaściwego rozmieszczenia melanin w skórze. Stanowią one istotny problem estetyczny i medyczny, a także znacząco wpływają na zdrowie psychiczne dotkniętych nimi osób. Obecne metody terapeutyczne zaburzeń hiperpigmentacyjnych obejmujące preparaty zewnętrzne jak i metody instrumentalne wymagają długotrwałego stosowania, a ponadto charakteryzują się niewystarczającą skutecznością. Z uwagi na fakt, że obecnie nie istnieje substancja, która hamowałaby w sposób całkowity i bezpieczny tworzenie się patologicznych przebarwień w skórze, a ponadto stosowane surowce wywołują działania niepożądane, wciąż prowadzone są badania mające na celu zidentyfikowanie nowych skuteczniejszych i bezpieczniejszych związków działających w tym zakresie.

Wykonane badania pozwoliły na identyfikację nowych związków w grupach pochodnych kwasu cynamonowego i ksantonu wykazujących znaczącą inhibicję aktywności mono- i difenolazy tyrozynazy. W grupie pochodnych ksantonu zidentyfikowano 4 inhibitory niekompetycyjne hamujące tyrozynazę (aktywność difenolazy) z IC_{50} w zakresie 1,7-4,9 μM oraz 2 inhibitory o mieszanym mechanizmie inhibicji i wykazujących IC_{50} w zakresie 50-100 μM . W grupie pochodnych kwasu cynamonowego 3 związki okazały się inhibitorami mieszanego typu i hamowały aktywność difenolazy tyrozynazy z IC_{50} w zakresie 420-920 μM . Dalsze etapy prac obejmą badania inhibicji melanogenezy w komórkach czerniaka jak również w sztucznej skórze.

Badania finansowane przez Narodowe Centrum Nauki (numer projektu 2017/01/X/NZ7/00401) oraz Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum (numer projektu K/ZDS/007882).

- [1] Ata P., Majewski S. *Przegląd Dermatologiczny*, 100, 184-188, 2013.
- [2] Gillbro J. M., Olsson M. J. *Int. J. Cosmet. Sci.*, 33, 210-221, 2011.
- [3] Urbańska A. *Nowa medycyna - Dermatologia V*, 1/2003.

SYNTEZA ORAZ BADANIE AKTYWNOŚCI ANTYBAKTERYJNEJ POCHODNYCH 5-CHLORO-2-METYLOKSANTONU ORAZ 5-CHLORO-4-METYLOKSANTONU

**Gabriela Mazur^a, Iwona Skiba-Kurek^b, Aleksandra Szewc^b, Elżbieta Karczewska^b,
Anna M. Waszkielewicz^a**

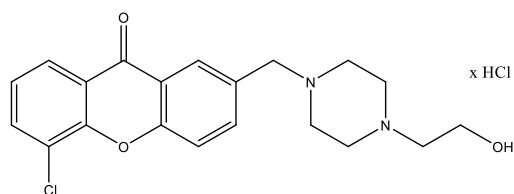
^aUniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Chemii Organicznej, Zakład Chemii Bioorganicznej, Medyczna 9, Kraków, Polska

^bUniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Medyczna 9, Kraków, Polska

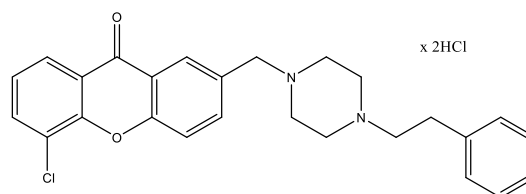
gabriela.mazur@uj.edu.pl

Otrzymano serię pochodnych 5-chloro-2-metyloksantonu oraz 5-chloro-4-metyloksantonu. Pierwszy etap syntezy stanowiła reakcja kondensacji kwasu 2,3-dichlorobenzoesowego odpowiednio z *o*-krezolem, *p*-krezolem. W kolejnym etapie prowadzono reakcję cyklizacji, mającą na celu zamknięcie układu pierścienia ksantonu [1,2]. Następnie otrzymane związki modyfikowano w celu uzyskania związków o przewidywanej aktywności mikrobiologicznej [3,4].

Otrzymaną serię pochodnych 5-chloro-2-metyloksantonu oraz 5-chloro-4-metyloksantonu przebadano pod kątem właściwości antybakteryjnych. Wykonano testy *in vitro* z użyciem szczepu bakterii *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 (Wilsow and Wilsow). Przebadane związki wykazały aktywność w zakresie od powyżej 50 µg/ml do 0,39 µg/ml. Spośród wszystkich otrzymanych połączeń najbardziej korzystną aktywność antybakteryjną wykazały dwa: AW18018 z wartością MIC wynoszącą 0,39 µg/ml (MIC= Minimum Inhibitory Concentration, Minimalne Stężenie Hamujące) oraz AW19002 z wartością MIC = 6,25 µg/ml. Oznacza to skuteczność porównywalną z jednym z leków referencyjnych (linezolid, MIC = 1,95 µg/ml) i wyższą niż dwa inne leki odniesienia (ciprofloksacyna, MIC = 500 µg/ml oraz sulfametoksazol w kombinacji z trimetoprimem MIC =125 µg/ml).



AW18018



AW19002

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Chemii Organicznej, Zakład Chemii Bioorganicznej, badania finansowane z subwencji o numerze: N42/DBS/000032

[1] Waszkielewicz A. M., Słoczyńska K., Pękała E., Żmudzki P., Siwek A., Gryboś A., Marona H. *Chem Biol Drug Des.* 89 (2017) 339-352

[2] Szkaradek N., Gunia A., Waszkielewicz A. M., Antkiewicz-Michaluk L., Cegła M., Szneler E., Marona H. *Bioorg. Med. Chem.* 21 (2013) 1190-1198

[3] Moreau S., Varache-Lembege M., Larrouture S., Fall D., Neveu A., Deeffieux G., Vercauteren J., Nuhlich A. *Eur. J. Med. Chem.* 37 (2002) 237

[4] Marona H., Szkaradek N., Karczewska E., Trojanowska D., Budak A., Bober P., Przepiórka W., Cegła M., Szneler E. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 342 (2009) 9

TRIBENZOPORFIRAZYNY JAKO POTENCJALNE FOTOSENSYBILIZATORY W TERAPII FOTODYNAMICZNEJ SKIEROWANEJ PRZECIWKO DROBNOUSTROJOM

**Dariusz T. Młynarczyk^{a,*}, Michał Falkowski^b, Jolanta Długaszewska^c, Łukasz Popena^d,
Michał Kryjewski^e, Wojciech Szczolko^a, Stefan Jurga^d, Michał P. Marszał^b,
Jadwiga Mielcarek^e, Tomasz Gośliński^a**

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

^b Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. dr A. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz

^c Katedra i Zakład Genetyki i Mikrobiologii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Świącickiego 4, 60-780 Poznań

^d Centrum NanoBioMedyczne, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, ul. Wszechnicy Piastowskiej 3, 61-614 Poznań

^e Katedra i Zakład Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

**mlynarczykd@ump.edu.pl*

Zakażenia drobnoustrojami stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia ludzkiego. Niestety leczenie chorób zakaźnych staje się coraz trudniejszym wyzwaniem, z uwagi na niewielką liczbę nowych antybiotyków i chemioterapeutyków wprowadzanych w ostatnim okresie czasu do praktyki klinicznej, a także coraz częstszemu pojawianiu się szczepów opornych na te leki. Są to także powody, dla których w wielu ośrodkach prowadzi się badania mające na celu znalezienie nowych metody leczenia chorób zakaźnych. Jedną z nich jest terapia fotodynamiczna skierowana przeciwko drobnoustrojom (PACT) [1]. PACT opiera się na kombinacji trzech czynników: (i) fotosensybilizatora, (ii) światła i (iii) tlenu. Energia pochłonięta przez fotosensybilizator w postaci kwantu światła jest przenoszona na trypletową cząsteczkę tlenu ($^3\text{O}_2$), przekształcając ją w tlen singletowy ($^1\text{O}_2$) – jej wysoce reaktywną formę, zdolną do utleniania cząsteczek, składników komórkowych i tkanek. Taki efekt wywołuje śmierć komórek drobnoustrojów. Fotosensybilizatorami, które mogą znaleźć zastosowanie w PACT są między innymi porfirazyny.

Porfirazyny sulfanylowe posiadające podstawniki bis(benzyloksy)benzylowe wykazują obiecujące właściwości elektrochemiczne, jak również fotochemiczne [2]. W ostatnio przeprowadzonych badaniach pokazaliśmy, że niesymetryczne pochodne porfirazyn określane jako tribenzoporfirazyny wykazały wyższą aktywność biologiczną w porównaniu ze swoimi symetrycznymi analogami [3]. Opierając się na tych przesłankach, zsyntezowaliśmy nową tribenzoporfirazynę sulfanylową podstawioną w części peryferyjnej rozbudowanymi ugrupowaniami typu dendronów G1. Nowy związek scharakteryzowaliśmy za pomocą spektrometrii mas, NMR i spektroskopii UV-Vis, a następnie określiliśmy także wydajność kwantową generowania tlenu singletowego. Ostatni etap badań polegał na ocenie zdolności związku do inaktywacji drobnoustrojów. Uzyskane dane zestawiono z wcześniej uzyskanymi dla tribenzoporfirazyn. Wykonanie tych badań było możliwe dzięki finansowemu wsparciu uzyskanemu z grantu NCN nr 2016/21/B/NZ9/00783.

[1] Donnelly RF i in. *Microbiol Res* 2008; 163: 1–12.

[2] Figueira F i in. *Curr Org Synth* 2014; 11: 110–26.

[3] Wieczorek E i in. *Eur J Med Chem* 2018; 150: 64–73.

**SYNTEZA I OCENA AKTYWNOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWEJ NOWYCH
SULFONAMIDOWYCH POCHODNYCH UKŁADU
PIRAZOLO[4,3-*e*]TETRAZOLO[4,5-*b*][1,2,4]TRIAZYNY**

**Mariusz Mojzych^a, Zofia Bernat^a, Anna Szymanowska^b, Katarzyna Kotwica-Mojzych^c,
Anna Bielawska^b, Krzysztof Bielawski^d**

^a Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny w Siedlcach, Wydział Nauk Ścisłych,
Instytut Chemii, ul. 3 Maja 54, 08-110 Siedlce;

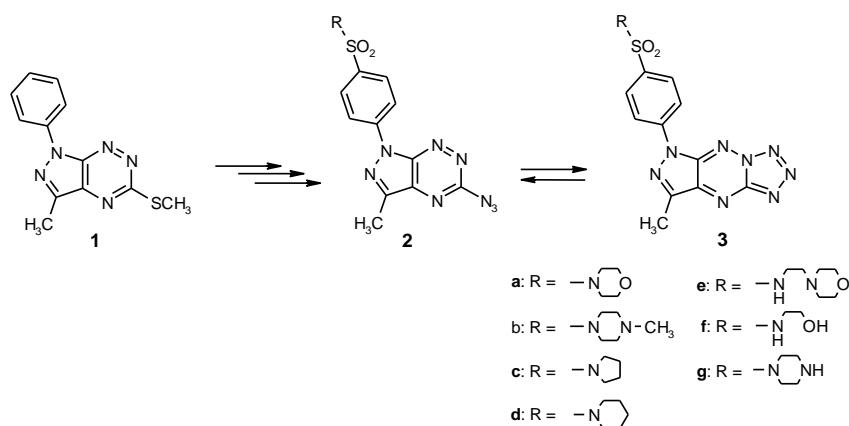
^b Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny
Laboratoryjnej, Zakład Biotechnologii, ul. Jana Kilińskiego 1, 15-089 Białystok;

^c Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Katedra i Zakład Histologii i Embriologii z Pracownią
Cytologii Doświadczalnej, ul. Radziwiłłowska 11, 20-080 Lublin;

^d Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny
Laboratoryjnej, Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych, ul. Jana Kilińskiego 1, 15-089
Białystok;

mmojzych@yahoo.com

Poszukiwanie nowych biologicznie aktywnych struktur chemicznych stanowi ważne i aktualne wyzwanie dla współczesnej chemii medycznej. Interesujący przedmiot badań stanowią nadal prace dotyczące projektowania i syntezy nowych sulfonamidów z uwagi na fakt, iż tego typu połączenia wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznej i znalazły praktyczne zastosowanie w medycynie jako leki.¹ W nurt tych badań wpisuje się projektowanie i synteza nowych sulfonamidowych pochodnych układu pirazolo[4,3-*e*]tetrazolo[4,5-*b*][1,2,4]triazyny 3a-g, do syntezy których wykorzystano znaną pochodną układu pirazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazyny 1.² Otrzymane sulfonamidowe pochodne poddano badaniom aktywności biologicznej w kierunku działania przeciwnowotworowego. Badania wykazały istotny wpływ testowanych sulfonamidów na indukcję apoptozy w komórkach raka jelita grubego DLD-1 i HT-29. Wyniki tych badań zostaną szczegółowo przedstawione w komunikacie.



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

Literatura:

1. A. Kleemann, J. Engel, B. Kutscher, D. Reichert, Eds; *Pharmaceutical Substances, Syntheses, Patents, Applications*, (Thieme, Stuttgart, 1999).
2. M. Mojzych, A. Rykowski, *Heterocycles*. 2004, 63, 1829-1837.

**NOWE HYBRYDOWE POCHODNE 3-(3-METYLOTIOFEN-2-YLO)
I (BENZO[B]TIOFEN-2-YLO)-PIROLIDYNO-2,5-DIONU O POTENCJALNEJ
AKTYWNOŚCI PRZECIWDRGAWKOWEJ**

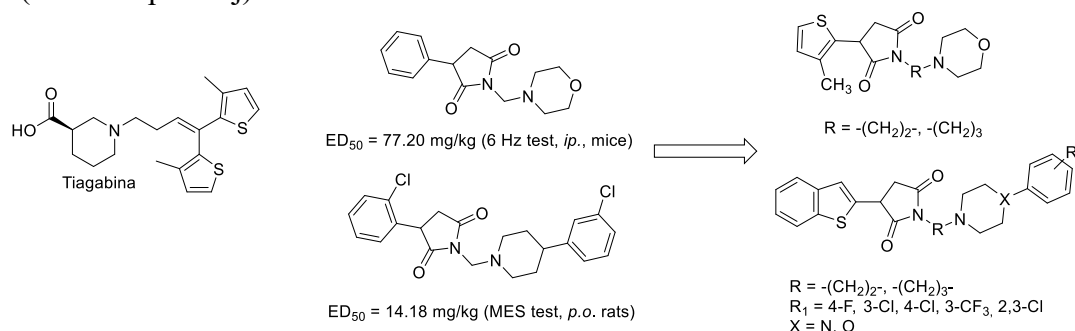
Jolanta Obniska^a, Małgorzata Góra^a, Anna Czopek^a, Anna Rapacz^b

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, ^[a]Katedra Chemii Farmaceutycznej, ^[b]Katedra Farmakodynamiki, Medyczna 9, 30-688 Kraków

mfobnisk@cyf-kr.edu.pl

Padaczka jest przewlekłą chorobą neurologiczną i dotyka około 70 milionów ludzi na świecie. Podstawową metodą leczenia padaczki jest farmakoterapia, która okazuje się nieskuteczna u około 30% pacjentów, dlatego istnieje duże zapotrzebowanie na nowe leki przeciwpadaczkowe [1].

W Katedrze Chemii Farmaceutycznej UJCM prowadzone są badania w grupie pochodnych 1,3-podstawionego pirolidyno-2,5-dionu jako połączeń o potencjalnej aktywności przeciwdrgawkowej. W ciągu ostatnich lat otrzymano szereg aktywnych związków, wśród których dużą aktywność wykazywały pochodne zawierające w położeniu-3 tego układu podstawnik fenyłowy, a w położeniu-1 poprzez grupę metylenową różnie podstawioną fenylopiiperazynę lub morfolinę [2,3]. Kontynuując badania postanowiono otrzymać nowe pochodne, wprowadzając w położeniu-3 układu pirolidyno-2,5-dionu inne układy aromatyczne: 3-metylotiofen oraz benzo[b]tiofen, w celu sprawdzenia jak fragment strukturalny, występujący w tiagabinie, wpłynie na aktywność przeciwdrgawkową. Postanowiono również wydłużyć łącznik do dwóch i trzech atomów węgla pomiędzy pirolidyno-2,5-dionem a morfoliną oraz różnie podstawioną fenylopiiperazyną, w celu zwiększenia trwałości związku (Schemat poniżej).



Syntezę zaplanowanych związków prowadzono kilkietapowo. W pierwszym etapie otrzymano wyjściowe kwasy 3-metylotiofen-2-ylo- a także benzo[b]tiofen-2-ylo-butanodiowe [4] oraz odpowiednie 1-(2-aminoetylo)- i 1-(3-aminopropilo)-4-fenylopiiperazyny. W kolejnym etapie otrzymane półprodukty poddano reakcji cyklokondensacji otrzymując finalne związki. Struktury oraz czystość i jednorodność otrzymanych związków potwierdzono analizą widm NMR i LC/MS.

Wstępne badania farmakologiczne w kierunku aktywności przeciwdrgawkowej (MES, 6 Hz, scPTZ) zostały wykonane w Katedrze Farmakodynamiki Wydziału Farmaceutycznego UJCM.

Badania finansowane z grantu No 2017/25/B/NZ7/01048 oraz dotacji statutowych (K/ZDS/007864)

[1] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.

[2] J. Obniska, A. Zagórska, *Farmaco*. 2003, 58, 1227–34.

[3] K. Kamiński, J. Obniska, I. Chlebek *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, 21, 6821–6830.

[4] P. Abeijón, J. M. Blanco, F. Fernández *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 3, 759–764.

LIGANDY WIELOFUNKCYJNE HAMUJĄCE BUTYRYLOCHOLINOESTERAZĘ, β -SEKRETAZĘ, AGREGACJĘ β -AMYLOIDU I BIAŁKA TAU JAKO POTENCJALNA TERAPIA W CHOROBIE ALZHEIMERA

Dawid Panek¹, Anna Pasięka¹, Natalia Szalaj¹, Justyna Godyń¹, Jakub Jończyk¹, Anna Więckowska¹, Marek Bajda¹, Damijan Knez², Stanislav Gobec², Rongbiao Pi³, Barbara Malawska¹

¹Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Fizykochemicznej Analizy Leku

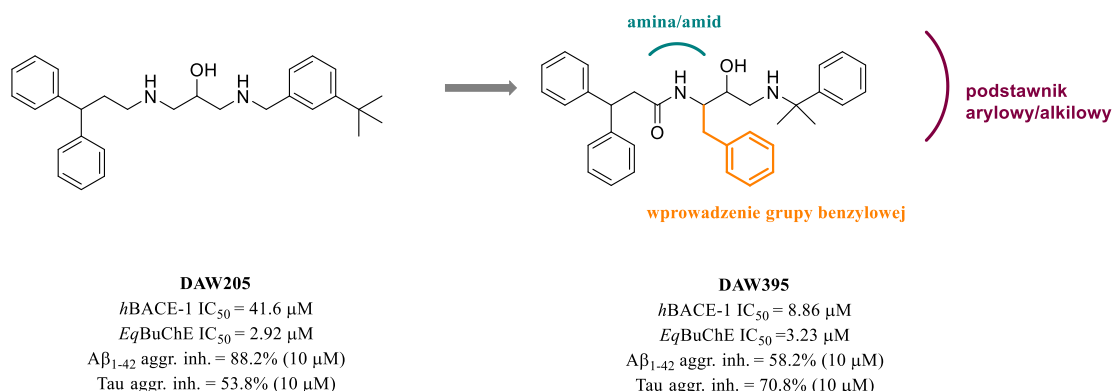
²University of Ljubljana, Faculty of Pharmacy, Askerceva 7, Ljubljana, Slovenia

³Sun Yat-sen University, School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou 510006, China

dawid.panek@uj.edu.pl

Choroba Alzheimerza jest nieuleczalnym, postępującym schorzeniem neurodegeneracyjnym i otępiennym, prowadzącym do śmierci pacjenta. Niezwykle skomplikowana i nie do końca poznana etiopatogeneza tej choroby, jest kombinacją wielu różnorodnych i powiązanych ze sobą mechanizmów¹. Skłania to do poszukiwania ligandów wielofunkcyjnych, jako potencjalnej możliwości skutecznego jej leczenia.

Celem naszych badań było poszukiwanie nowych związków wielofunkcyjnych hamujących ważne dla etiopatogenezy choroby Alzheimerza enzymy: butyrylocholinoesterazę i β -sekretazę oraz procesy agregacji β -amyloidu i białka tau. Opierając się na strukturze otrzymanego i przebadanego uprzednio przez nas liganda wielofunkcyjnego DAW-205², działającego hamująco na wszystkie wymienione cele biologiczne zaprojektowano nowe serie związków. W celu poprawy zdolności hamujących β -sekretazę zaproponowano wprowadzenie dodatkowego podstawnika benzyłowego do łańcucha hydroksyetyloaminowego, a także zamianę jednego z wiązań aminowych na amidowe. Zaprojektowane pochodne 1-amino-fenyl-butan-2-olu zostały następnie zsyntetyzowane i przebadane *in vitro* pod kątem hamowania wybranych enzymów i procesów. Spośród nowo otrzymanych związków wyselekcjonowano ligandy wielofunkcyjne hamujące silniej niż DAW-205 β -sekretazę, a także w porównywalnym stopniu butyrylocholinoesterazę i procesy agregacji β -amyloidu i białka tau.



Przedstawione badania zostały sfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki grant UMO-2016/21/B/NZ7/01744 oraz Slovenian Research Agency Project L1-8157

¹R. R. Ramsay et al. *Clin Trans Med.* 2018, 7, 3.

²D. Panek et al. *ACS Chem. Neurosci.* 2018, 9, 1074–1094.

AKTYWNOŚĆ PRZECIWBAKTERYJNA POCHODNYCH TIOSEMIKARBAZYDU

**Agata Paneth¹, Lidia Węglińska¹, Edyta Stefaniszyn¹, Katarzyna Dzitko²,
Adrian Bekier², Monika Wujec¹**

¹Medical University of Lublin, Faculty of Pharmacy with Medical Analytics Division,
Department of Organic Chemistry

²University of Lodz, Faculty of Biology and Environmental Protection,
Department of Immunoparasitology

agata.paneth@umlub.pl

Toxoplasma gondii is an obligate intracellular protozoan parasite that belongs to the phylum Apicomplexa, a group of more than 10 000 known species, most of which are parasitic¹. The definitive cell structure of most of phylum Apicomplexa is an apicoplast. Since this an apical complex structure is most likely involved in the invasion of the parasite into the host's cell, it is currently among the prioritized targets for drug discovery.² Biological similarities and common evolutionary history of *P. falciparum* and *T. gondii* are the basis for their shared susceptibility to drugs. Indeed, the current first-line therapy for toxoplasmosis, i.e. the combination of sulfonamides with diaminopyrimidines is based on drugs that have been originally developed for malaria.³ Since that, there have been several research attempts to identify new anti-toxoplasma agents based on preclinical leads available in the Malaria Box managed and distributed by The Medicines for Malaria Venture.⁴ Traditional antimalarial drugs including aminoquinolines showed very little activity as well. Also, newly identified compounds that target novel pathways in *Plasmodium* showed limited activity against *T. gondii*, including spiroindolones, which inhibit PfATP4, the compounds that target PI4K, lysyl tRNA synthase, and others. There are at least two critical elements for such results. Firstly, current malaria drugs target pathways that are not conserved in these two parasites. Secondly, differences in the molecular target will require different analogues to effectively target each of these parasites. Indeed, despite the fact that *Plasmodium* and *Toxoplasma* contain intact pathways for pyrimidine biosynthesis, diversity in the underlying biology of both anticomplexans has been proven based on close examination of the parasites genomes, routes of infection, life cycle stages, hosts, and diseases manifestations.⁵ Thus, drugs that are specifically designed to optimize the efficacy against *T. gondii* are indeed needed.

The results of our investigations have found that compounds with the thiadiazole scaffold have excellent potential to be developed into effective, non-toxic chemotherapeutics for antitoxoplasmic treatment. The most potent of them blocked the *in vitro* proliferation of *T. gondii* more potently and more selectively than standard drugs sulfadiazine and trimethoprim. Observations from our experiments will be presented on the poster.

¹PLoS Biol. 2012, 10, e1001419

²PLoS Pathog. 2014, 17, e1004074

³ACS Infect Dis 2018, 4, 1264-1274

⁴<https://www.mmv.org/mmv-open>

⁵Drug Des Devel Ther 2017, 11, 273-293

BADANIA BEZPIECZEŃSTWA AKTYWNYCH OŚRODKOWO POCHODNYCH AMIN

**Katarzyna Pańczyk^a, Paulina Koczurkiewicz^b, Elżbieta Pękała^b, Bogusława Budziszewska^c,
Beata Starek-Świechowicz^c, Elżbieta Karczewska^d, Aleksandra Charchut^a,
Dorota Żelaszczyk^a, Henryk Marona^a, Anna Waszkielewicz^a**

^a Uniwersytet Jagielloński-Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Chemii Bioorganicznej, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

^b Uniwersytet Jagielloński-Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Biochemii Farmaceutycznej, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

^c Uniwersytet Jagielloński-Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Biochemii Toksykologicznej, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

^d Uniwersytet Jagielloński-Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

katarzyna.panczyk@uj.edu.pl

Badania bezpieczeństwa *in vitro*, a także metody szacowania bezpieczeństwa *in silico*, stanowią istotny element w procesie poszukiwania nowych leków. Umożliwiają wykrycie związków o wysokim ryzyku działań niepożądanych już na wczesnym etapie badań przedklinicznych i ograniczenie prowadzenia badań poszerzonych jedynie do związków najbardziej obiecujących. Jednocześnie, sukcesywnie prowadzone badania bezpieczeństwa dla zróżnicowanych strukturalnie związków dostarczają cennej wiedzy w zakresie zależności struktura-aktywność toksyczna, co ułatwia projektowanie i optymalizację struktur wiodących.

W ramach uprzednio prowadzonych w Zakładzie Chemii Bioorganicznej badań uzyskano szereg pochodnych aminoalkanoli i/lub piperazyny aktywnych ośrodkowo, w tym przeciwdrgawkowo, przeciwlękowo, przeciwdepresyjnie i/lub analgetycznie w bólu neuropatycznym [1,2]. Pochodne o najbardziej obiecującej aktywności farmakologicznej poddawane są sukcesywnie ewaluacji bezpieczeństwa metodami *in vitro* oraz *in silico*.

Prezentowane badania dotyczą ewaluacji bezpieczeństwa szeregu fenoksyalkilo-, fenoksyacetylo- i fenoksyetoksyetylowych pochodnych amin, w tym aminoalkanoli lub arylopiiperazyny, projektowanych pod kątem aktywności w zwierzęcych modelach drgawek, lęku i depresji. Badania *in vitro* objęły potencjalną aktywność mutagenną, cytotoksyczność oraz bezpieczeństwo w stosunku do flory jelitowej. Dodatkowo, podjęto próbę oszacowania użyteczności wybranych narzędzi komputerowych w predykcji mutagenności oraz cytotoksyczności związków z tej grupy chemicznej.

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Chemii Organicznej, Zakład Chemii Bioorganicznej, badania finansowane z subwencji o numerze: N42/DBS/000032

[1] A. Rapacz, A. M. Waszkielewicz i wsp., *MedChemComm*, 2017, 8, 220-238.

[2] K. Pańczyk, K. Pytka i wsp., *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28, 2039-2049.

PRZECIWDEPRESYJNA AKTYWNOŚĆ POCHODNYCH 1H-IMIDAZO[2,1-f] PURYNO-2,4(3H,8H)-DIONU BĘDĄCYCH ANTAGONISTAMI RECEPTORÓW 5-HT_{1A}

**Anna Partyka¹, Magdalena Jastrzębska-Więsek¹, Agnieszka Zagórska²,
Anna Wesolowska¹**

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, ¹Zakład Farmacji
Klinicznej, ²Zakład Chemii Leków, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

annairena.partyka@uj.edu.pl

Od lat 50. XX wieku, kiedy wprowadzenie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i inhibitorów oksydazy monoaminowej zrewolucjonizowało terapię zaburzeń depresyjnych, do leczenia wprowadzono kilkadziesiąt leków przeciwdepresyjnych (LPD) o różnych mechanizmach działania. Dostępne LPD wykazują skuteczność u większości pacjentów, jednak równocześnie nie są pozbawione uciążliwych dla chorego wad, do których należą: długi czas (2-4 tygodni) do uzyskania klinicznej poprawy, poważne kardiologiczne i metaboliczne działania niepożądane, a także brak lub niewystarczająca odpowiedź u około 30% chorych ^[1-3]. To wszystko sprawia, że zapotrzebowanie na nowe, skuteczniejsze i bezpieczniejsze, LPD nadal jest duże.

Celem pracy było zbadanie przeciwdepresyjnych właściwości dwóch nowych fluoropochodnych imidazopurynodionu, związków AZ-853 (8-(4-(4-(2-fluorofenilo) piperazyn-1-ylo) butylo)-1,3-dimetylo-1H-imidazo[2,1-f] puryno-2,4 (3H,8H)-dion) i AZ-861 (1,3-dimetylo-8-(4-(4-(3-(trifluorometylo))fenilo)piperazyn-1-ylo) butylo)-1H-imidazo [2,1-f] puryno-2,4(3H,8H)-dion), w teście wymuszonego pływania (FST) u myszy po podaniu jedno- i wielokrotnym (przez 13 dni). W badaniach radioreceptorowych związki AZ-853 i AZ-861 wykazały wysokie powinowactwo (odpowiednio: $K_i = 0.6$ nM i $K_i = 0.2$ nM), a także silny antagonizm (odpowiednio: $K_b = 2.7$ nM i $K_b = 1.4$ nM) wobec receptorów 5-HT_{1A} ^[4].

Związek AZ-853 podany jednokrotnie w dawkach 0.625, 1.25 i 2.5 mg/kg istotnie statystycznie skracał czas immobilizacji zwierząt w FST odpowiednio o 50%, 58% i 45%. AZ-861 wykazał działanie przeciwdepresyjne tylko w dawce 1.25 mg/kg, skracał czas bezruchu o 33%. Przeciwdepresyjne działanie AZ-853 (0.625 mg/kg) i AZ-861 (1.25 mg) utrzymywało się również po ich wielokrotnym podaniu. Obserwowane w FST efekty były specyficzne, ponieważ badane związki nie nasilały ruchliwości spontanicznej myszy mierzonej w czasie identycznym z czasem trwania FST.

Badania finansowane ze środków UJ CM na działalność statutową nr N42/DBS/000104

Literatura:

1. Hillhouse TM, Porter JH. *Exp Clin Psychopharmacol* 2015; 23(1): 1–21.
2. Wang S-M *et al. Expert Opin Investig Drugs* 2015; 24(4): 445–453.
3. Millan MJ. *Pharmacol Ther* 2006; 110(2): 135–370.
4. Zagórska A *et al. S J Enzyme Inhib Med Chem* 2016; 31(June): 10–24.

SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ PRZECIWDROBNOUSTROJOWA HYDRAZONÓW KWASU 3-METYLO-4-NITROBENZOESOWEGO

Kinga Paruch¹, Łukasz Popiołek¹, Anna Biernasiuk², Anna Malm², Monika Wujec¹

¹Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej,
Katedra i Zakład Chemii Organicznej

²Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej,
Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej z Pracownią Diagnostyki Mikrobiologicznej

kinga.paruch@umlub.pl

Zjawisko antybiotykooporności jest jednym z najistotniejszych problemów współczesnej medycyny. Nadmierne stosowanie antybiotyków spowodowało, że bakterie wykształciły swoje mechanizmy dzięki którym stały się odporne na antybiotyki. Wynika stąd potrzeba poszukiwania bardziej skutecznych cząsteczek o aktywności przeciwdrobnoustrojowej [1, 2].

Ważną klasą związków posiadających szerokie spectrum aktywności biologicznej są hydrazony kwasów karboksylowych. Wykazują one właściwości przeciwzapalne, przeciwgrzybicze, przeciwbakteryjne, przeciwnowotworowe oraz przeciwdrgawkowe. Działanie tej grupy związków wynika z obecności w ich strukturze ugrupowania ($-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$) połączonego z grupą karbonylową. Hydrazony kwasów karboksylowych są także substratami pozwalającymi na syntezę związków heterocyklicznych, takich jak pochodne 1,3,4-oksadiazolu, o silnych właściwościach antybakteryjnych [3].

Związkiem wyjściowym do syntezy był hydrazyd kwasu 3-metylo-4-nitrobenzoowego, który został poddany reakcjom kondensacji z odpowiednimi aldehydami, co pozwoliło na otrzymanie serii nowych hydrazonów kwasu 3-metylo-4-nitrobenzoowego. Struktura chemiczna otrzymanych pochodnych została potwierdzona przy pomocy analizy widm IR, ^1H NMR oraz ^{13}C NMR.

Wszystkie otrzymane nowe związki zostały zbadane pod kątem ich potencjalnej aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej wobec szczepów bakterii Gram dodatnich, Gram ujemnych oraz grzybów z rodzaju *Candida* spp. Na podstawie wyznaczonych wartości parametru MIC oraz MBC wykazano, że posiadają one aktywność przeciwdrobnoustrojową.

Bibliografia:

1. Buczek K. et. al. *Annales UMCS Sectio DD* 64(3) (2009) 1-8
2. Coates A. et. al. *Nat. Rev. Drug. Dis* 1 (2002) 895-910
3. Popiołek Ł. *Med Chem Res* (2017) 26:287-301

OCENA BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA NOWYCH POTENCJALNYCH FILTRÓW UV Z WYKORZYSTANIEM REKONSTRUOWANEGO LUDZKIEGO NASKÓRKA

Karolina Słoczyńska¹, Elżbieta Pękała¹, Justyna Popiół^{1,2}, Paweł Żmudzki³,
Paulina Koczurkiewicz¹

Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny

¹ Zakład Biochemii Farmaceutycznej

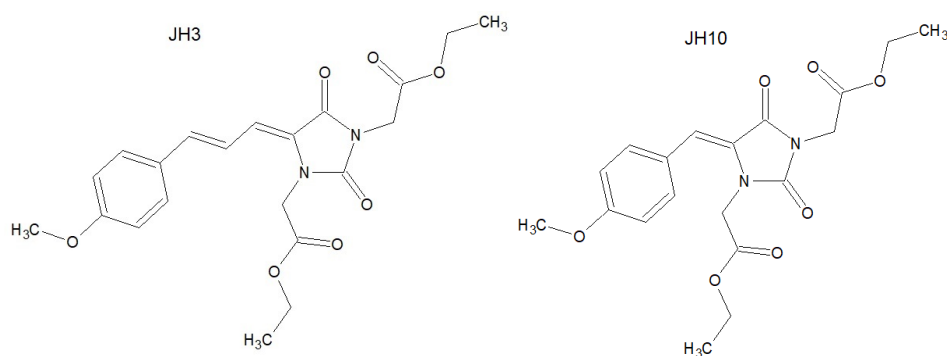
² Zakład Chemii Bioorganicznej, Katedra Chemii Organicznej

³ Zakład Chemii Leków, Katedra Chemii Farmaceutycznej

elzbieta.pekala@uj.edu.pl

Ocena bezpieczeństwa substancji chemicznych będących składnikami kosmetyków to istotny etap opracowywania składu nowych produktów kosmetycznych. Wobec postępu jaki dokonał się w ostatnim czasie w dziedzinie metod alternatywnych oraz z uwagi na kwestie prawne, badania bezpieczeństwa składników kosmetyków coraz częściej opierają się na wykorzystaniu systemów testowych *in vitro* zamiast modeli zwierzęcych.

Celem pracy były badania nad bezpieczeństwem stosowania dwóch nowych pochodnych hydantoiny - JH3 i JH10 (Ryc.), o charakterze potencjalnych filtrów UV z wykorzystaniem modelu zrekonstruowanego ludzkiego naskórka EpiSkinTM. Przeprowadzono ocenę przenikania oraz działania drażniącego badanych substancji względem tkanki skórnej.



Rycina. Struktury chemiczne związków JH3 i JH10.

Badania wykazały, że związek JH3 charakteryzuje się mniejszą zdolnością do przenikania w modelu naskórka EpiskinTM w porównaniu do JH10. Profil przenikania JH10 odznaczał się podobieństwem do komercyjnego filtra UV Benzofenonu-3. Ponadto, badane związki nie wykazywały działania drażniącego względem tkanki skórnej.

Prace badawcze zostały sfinansowane w ramach projektu NCN pt.: „Nowoczesna fotoprotekcja - opracowanie skutecznych i bezpiecznych filtrów UV w grupach pochodnych arylidenohydantoiny i kwasu cynamonowego” (Nr 2016/21/B/NZ7/01756).

Piśmiennictwo:

[1] Olejnik A, Gościńska J, Nowak I. Application of artificial skin models to investigate innovative cosmetics. *Chemik* 2011,65:76-81.

[2] Brohem CA, Cardeal LB, Tiago M, Soengas MS, Barros SB, Maria-Engler SS. Artificial skin in perspective: concepts and applications. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011, 24:35-50.

IZOKSAZOLIDYNOWE ANALOGI NUKLEOZYDÓW Z UGRUPOWANIEM CHINAZOLINO-2,4-DIONU

Dorota G. Piotrowska, Magdalena Łysakowska, Iwona E. Głowacka

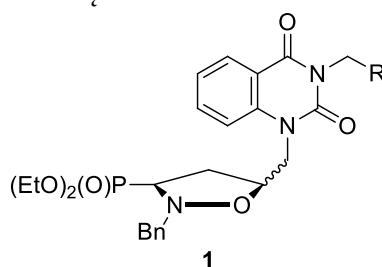
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Chemii Bioorganicznej

dorota.piotrowska@umed.lodz.pl

Obecnie na rynku farmaceutycznym dostępna jest szeroka gama preparatów przeciwwirusowych. W głównej mierze są to antymetabolity nukleozydowe i nukleotydy.

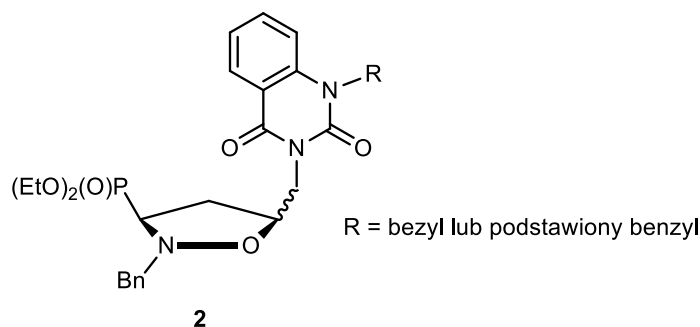
Jednakże wszystkie dotychczas stosowane preparaty przeciwwirusowe mają ograniczone zastosowanie związane między innymi z występowaniem lekooporności (wynikającej ze zdolności wirusów do szybkiej mutacji), jak również efektów ubocznych.

Dlatego też wciąż trwają prace nad strukturalnymi analogami nukleozydów i nukleotydy – ważnej grupy terapeutyków w leczeniu zakażeń wirusowych. Oprócz acyklicznych analogów nukleotydy, najważniejszej grupy leków przeciwwirusowych, otrzymano również inne aktywne pochodne, które w swojej strukturze zawierają pierścień izoksazolidynowy jako substytut fragmentu cukrowego. Natomiast spośród różnych układów heterocyklicznych, które mogłyby pełnić rolę modyfikowanej nukleozasady zwróciliśmy uwagę na fragment chianzolino-2,4-dionu (1).¹ Została zbadana aktywność przeciwwirusowa tej serii związków wobec VZV.



$$EC_{50} (\mu M) = 3.0 \pm 13.2$$

W oparciu o uzyskane wyniki badań zaprojektowaliśmy nową serię izoksazolidynowych (2) analogów nukleozydów zawierających sfunkcjonalizowany N¹-benzylochianzolino-2,4-dion jako modyfikowaną nukleozasadę. Zbadana została aktywność przeciwwirusowa nowo zsyntetyzowanych analogów nukleozydów.



1. Piotrowska, D. G et. al. *Eur. J. Med.* 2017, 126, 84–100.

WPLYW REDUKTAZY KARBONYLOWEJ 1 (CBR1) NA CYTOTOKSYCZNOŚĆ ANTRACYKLIN

Kamil Piska¹, Paulina Koczurkiewicz¹, Sylwia Bobis-Wozowicz², Damian Ryszawy², Marek Jamrozik³, Adam Bucki³, Marcin Kołaczkowski³, Elżbieta Pękala¹

¹Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny

²Zakład Biologii Komórki, Uniwersytet Jagielloński, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii

³Katedra Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny

kamil.piska@uj.edu.pl

Antybiotyki antracyklinowe to grupa leków przeciwnowotworowych, jednych z najczęściej stosowanych w onkologii klinicznej. Wykazują wysoką skuteczność terapeutyczną, jednak ich zastosowanie jest znacząco ograniczane z powodu powstawania oporności w komórkach nowotworowych. W komórkach opornych na antracykliny, enzym: reduktaza karbonylowa 1 (CBR1) uważany jest za istotny czynnik oporności. CBR1 katalizuje wewnątrzkomórkową reakcję redukcji ugrupowania karbonylowego łańcucha bocznego antracyklin, powodując powstawanie drugorzędowych alkoholi antracyklin, które charakteryzują się zmniejszonymi właściwościami przeciwnowotworowymi. Dlatego aktywność CBR1 przyczynia się do obniżania wrażliwości komórek wobec antracyklin [1].

Celem badania było sprawdzenie znaczenia CBR1 w cytotoksyczności strukturalnie zróżnicowanych antracyklin: dokсорubicyny (DOX), epirubicyny (EPI), daunorubicyny (DAUN), idarubicyny (IDA) i aklarubicyny (ACLA). W tym celu linia komórkowa raka płuc A549 została stransdukowana genem CBR1 za pomocą lentiwirusa, a następnie porównano cytotoksyczność antracyklin między komórkami z nadekspresją CBR1 i komórkami kontrolnymi. Określono również, zmiany w akumulacji antracyklin w badanych komórkach. Badanie zostało poparte badaniem *in vitro* metabolizmu antracyklin oraz analizami *in silico* ich interakcji z CBR1.

Zaobserwowano zróżnicowany wpływ CBR1 na aktywność antracyklin. W komórkach z nadekspresją CBR1 w porównaniu do komórek kontrolnych, cytotoksyczność EPI i DAUN nie uległa zmianie, podczas gdy IC₅₀ DOX, IDA i ACLA wzrosło odpowiednio o 2,02, 5,67 i 3,35 razy. W komórkach z nadekspresją CBR1 zaobserwowano akumulację antracyklin w lizosomach. Badania nad biotransformacją wykazały wysoką stabilność metaboliczną DOX i EPI, podczas gdy szybki metabolizm zaobserwowano dla IDA, DAUN i ACLA. Przewidywany sposób wiązania w miejscu katalitycznym CBR1 był podobny dla badanych związków; jednak dodatkowa grupa hydroksylowa w łańcuchu bocznym DOX i EPI oddziaływała z kluczowym aminokwasem katalitycznym: Tyr193, potencjalnie konkurując z ugrupowaniem karbonylowym. Ponadto obecność grupy hydroksylowej istotnie zmniejszała ujemną wartość cząstkowego ładunku atomowego na atomie karbonylowego tlenu.

Dalsze badania zostaną przeprowadzone w celu określenia wpływu właściwości przeciwutleniających CBR1 na cytotoksyczność antracyklin.

Prace badawcze zostały sfinansowane w ramach projektu NCN Preludium (2017/25/N/NZ7/01382) i badań statutowych UJ CM (N42/DBS/000101).

1. Piska K et al. Invest New Drugs. 2017;35(3):375-385.

SYNTEZA AZAFENOTIAZYN W ŚWIETLE PRZEGRUPOWANIA SMILESA

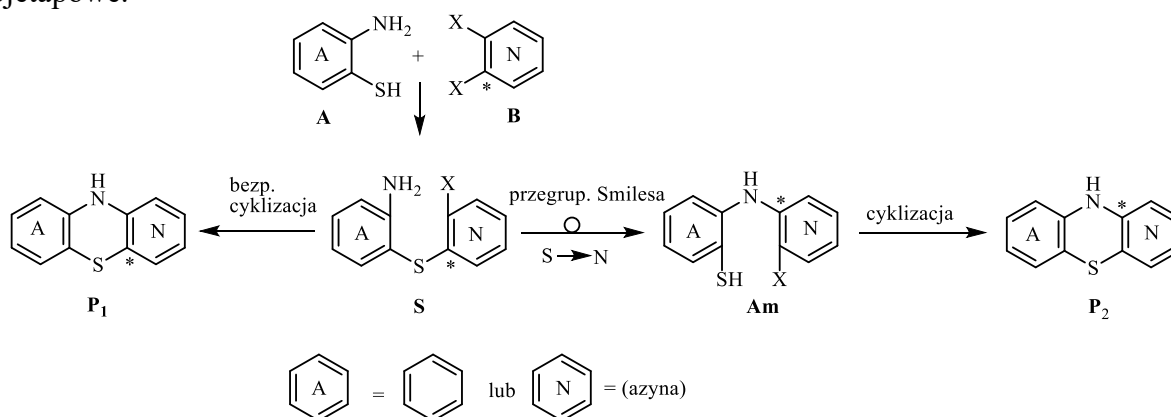
Krystian Pluta, Beata Morak-Młodawska, Małgorzata Jeleń

Katedra Chemii Organicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Sosnowiec

pluta@sum.edu.pl

Azafenotiazyny są zmodyfikowanymi strukturami fenotiazyn poprzez wprowadzenie jednego lub dwóch pierścieni azynowych do układu fentiazynowego w miejsce pierścieni benzenowych. Istnieje ponad 50 różnych układów azafenotiazynowych, tworzących systemy tri-, tetra-, penta- i heksacykliczne. Wykazują one cenne właściwości przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne, zmieniające oporność wielolekową, przeciwwirusowe, przeciwzapalne, przeciwastmatyczne, przeciwpowietrzne, przeciwhistaminowe, przeciwkaszlowe, przeciw-wymiotne, antyarytmiczne, antyoksydacyjne i hamujące cholinesterazy [1].

Synteza azafenotiazyn opiera się najczęściej na reakcjach 1,2-dipodstawionych azyn A i B, zawierających ugrupowanie aminowe i tiolowe oraz grupy odchodzące a także na reakcjach sulfidów fenylo-azynowych lub diazynyłowych S, zawierających ugrupowanie aminowe i grupę odchodzącą. Ostatnim etapem jest cyklizacja z utworzeniem pierścienia 1,4-tiazynowego. Syntezy te często nie przebiegają poprzez bezpośrednią cyklizację do spodziewanych produktów azafenotiazynowych P₁, lecz przebiegają z przegrupowaniem Smileisa do izomerycznych amin Am i cyklizacją do produktów P₂. Co więcej, te syntezy często przebiegają jako procesy kaskadowe dwu- i trój etapowe.



Przegrupowanie Smileisa wraz z różnymi wariantami odgrywa coraz istotniejszą rolę w syntezie organicznej. W syntezie azafenotiazyn jest to wewnątrzcząsteczkowe nukleofilowe przegrupowanie typu S-N. Znane są nawet przypadki rzadkiego podwójnego przegrupowania Smileisa. Nie wszyscy autorzy syntez byli świadomi możliwości zajścia tego przegrupowania. Co więcej, to przegrupowanie częściej zachodzi niż autorom syntez się wydaje. Ważną rolę w tej syntezie odgrywa budowa substratów i warunki prowadzenia reakcji (środowisko zasadowe, słabo i mocno kwasowe, obojętne). Dopiero określona struktura otrzymanej azafenotiazyny jest dowodem zachodzącego przegrupowania Smileisa i dlatego istotnym elementem syntez jest właściwe rozpoznanie struktury powstałych produktów.

[1] K. Pluta, M. Jeleń, B. Morak-Młodawska, M. Zimecki, J. Artym, M. Kocięba, E. Zaczyńska, Azaphenothiazines - promising phenothiazine derivatives. An insight into nomenclature, synthesis, structure elucidation and biological properties, *Eur. J. Med. Chem.* 138, 774-806 (2017).

OCENA WŁAŚCIWOŚCI FOTOPROTEKCYJNYCH NOWYCH POCHODNYCH 5-ARYLIDENOHYDANTOINY

**Justyna Popiół¹, Agnieszka Gunia-Krzyżak², Anna Krupa³, Henryk Marona²,
Elżbieta Pękala¹**

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, ¹Zakład Biochemii Farmaceutycznej, ²Zakład Chemii Bioorganicznej Katedry Chemii Organicznej, ³Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji

justyna.popiol@uj.edu.pl

Stosowanie preparatów fotoprotekcyjnych jest jedną z najważniejszych metod ochrony skóry przed niekorzystnym działaniem promieniowania ultrafioletowego. Substancje aktywne kosmetyków ochrony przeciwsłonecznej stanowią tzw. filtry UV. Najczęściej są to rozpuszczalne w olejach związki organiczne zawierające odpowiedni chromofor. Oczekiwania wobec nowoczesnych filtrów UV są wysokie – powinny nie tylko pochłaniać promieniowanie ultrafioletowe w szerokim zakresie i wykazywać wysoki molowy współczynnik absorpcji, ale powinny także być fotostabilne, bezpieczne i dobrze rozpuszczalne w rozpuszczalnikach kosmetycznych. Obecnie na rynek filtrów UV celem uzyskania szerokiego pasma absorpcji wprowadzane są wysokocząsteczkowe związki organiczne, zbudowane z wielu pierścieni fenylowych charakteryzujące się bardzo wysoką lipofilowością [1]. Związki tego typu mają ograniczoną rozpuszczalność, co stanowi problem technologiczny przy sporządzaniu formułacji kosmetycznej. Celem zapewnienia odpowiedniego stopnia ochrony przeciwsłonecznej konieczne jest uzyskanie wysokiego stężenia filtra UV w gotowym produkcie. Słaba rozpuszczalność szeregu aktywnych związków skłania do modyfikacji struktury substancji aktywnej lub do poszukiwania innych sposobów rozwiązania tego problemu, takich jak tworzenie kompleksów inkluzyjnych z cyklodekstrynami, czy też mikronizowanie cząstek filtra UV.

W ramach dotychczas prowadzonych badań zsyntetyzowano szereg pochodnych 5-arylidenohydantoiny o właściwościach fotoprotekcyjnych zbliżonych do komercyjnie stosowanych filtrów UV, charakteryzujących się wysokim profilem bezpieczeństwa [2]. W kolejnym etapie badań celem poprawy rozpuszczalności w olejach kosmetycznych dokonano modyfikacji strukturalnej pochodnej 4-metoksybenzylidenohydantoiny poprzez wprowadzenie ugrupowań 2-etyloheksylowych. Przeprowadzone badania fotostabilności, absorpcji w nadfiolecie, oraz ocena właściwości fotoprotekcyjnych formułacji zawierającej badany związek zachęcają do dalszych badań w tej grupie związków.

Prace badawcze zostały sfinansowane w ramach projektu NCN pt.: „Nowoczesna fotoprotekcja - opracowanie skutecznych i bezpiecznych filtrów UV w grupach pochodnych arylidenohydantoiny i kwasu cynamonowego” (Nr 2016/21/B/NZ7/01756).

Literatura:

1. Scientific Committee Opinion on the safety of cosmetic ingredients Phenylene Bis Diphenyltriazine (CAS No 55514-22-2) - S86 - ; European Commission: Brussels, Belgium, 2019.
2. Popiół J., Gunia-Krzyżak A., Piska K., Żelaszczyk D., Koczurkiewicz P., Słoczyńska K., Wójcik-Pszczółka K., Krupa A., Kryczyk-Poprawa A., Żesławska E., Nitek W., Żmudzki P., Marona H., Pękala E. Discovery of Novel UV-Filters with Favorable Safety Profiles in the 5-Arylideneimidazolidine-2,4-dione Derivatives Group. *Molecules*. 24(12), pii:E2321, 2019, doi: 10.3390/molecules24122321

SYNTEZA POCHODNYCH PIROLO[3,4-*d*]PIRYDAZYNONU O PRZEWIDYWANEJ AKTYWNOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWEJ

K. Sobczak, A. Redzicka

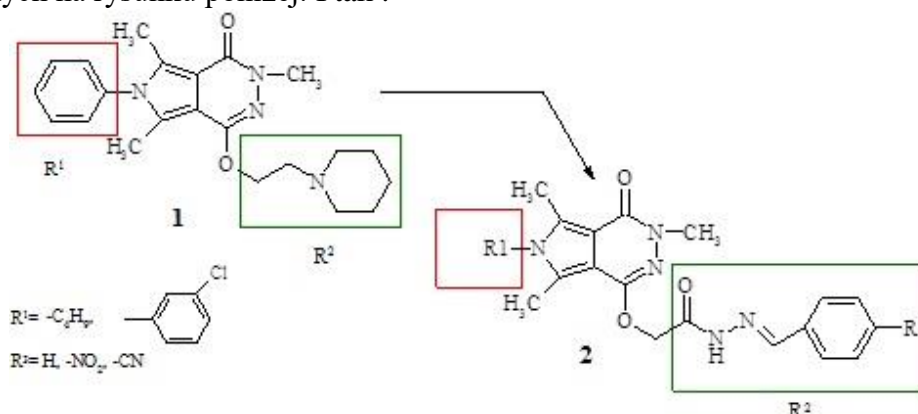
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Katedra i Zakład Chemii Leków

aleksandra.redzicka@umed.wroc.pl

Pochodne pirolopirydazyny (o różnym typie sprzężenia) stanowią grupę związków o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym. Ich aktywność antyproliferacyjna związana jest głównie z inhibicją kinaz białkowych. W literaturze naukowej potwierdzono m. in. ich zdolność do hamowania aktywności kinazy ALK2, kinazy BTK lub kinazy JAK3 [1] [2] 3].

We wcześniejszych pracach prowadzonych w Katedrze i Zakładzie Chemii leków Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu opisano syntezę oraz aktywność przeciwnowotworową pochodnych pirolopirydazynonu o sprzężeniu [3,4-*d*]. Największym działaniem przeciwnowotworowym, z przebadanych pochodnych wykazał się związek 1, który hamował wzrost wszystkich użytych do badania linii komórkowych w stężeniu $\geq 10^{-5}$ M [4].

W celu otrzymania nowych pochodnych pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu 2 o jeszcze skuteczniejszej aktywności przeciwnowotworowej zmodyfikowano strukturę 1 dokonując zmian przedstawionych na rysunku poniżej. I tak :



- jako podstawnik R^2 wprowadzono odpowiednio podstawione farmakoforowe ugrupowanie arylohydrazonowe o udokumentowanym w piśmiennictwie naukowym działaniu antyproliferacyjnym [5]
- grupę fenylową w strukturze 1 zastąpiono grupą butylową lub 3-chlorofenylową.

Zaplanowane związki finalne 2 otrzymano w wyniku reakcji kondensacji odpowiednich hydrazydów z odpowiednio podstawionymi aldehydami m. in.: aldehydem benzoesowym, 4-cyjanobenzaldehydem lub 4-nitrobenzaldehydem.

Strukturę nowo otrzymanych związków 2 potwierdzono za pomocą analizy spektralnej (NMR i IR) oraz elementarnej. Nowe pochodne zostaną przebadane na liniach komórkowych w Katedrze i Zakładzie Biologii Molekularnej i Komórkowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

1. Broomijmans N., Brubaker J. D.: Inhibitors of activin receptor-like kinase. Zgłoszenie Patentowe: WO 2017/181117 A1, 2017.
2. Xingdong Z. i in.: Substituted pyrrolo[2,3-*d*]pyridazin-4-ones and pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-ones as protein kinase inhibitors. Zgłoszenie Patentowe: WO 2017/219955 A1, 2017.
3. Yarlagadda S. B., Pravin L. K., Minwan W.: Heterocyclic compounds as janus kinase inhibitors. Zgłoszenie Patentowe: US 2013/0071415 A1, 2013.
4. Malinka W., Redzicka A., Lozach O.: New derivatives of pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinone and their anticancer effects. *Farm.*, 2004, 59, 457-62.
5. Anderson K. C., Hideshima T., Mazitschek R., Gorgun G.: Antiproliferative compound and uses thereof. Zgłoszenie Patentowe: WO 2014/011713 A2, 2014.

**E-Z GEOMETRIC ISOMERISM OF PRODUCTS OF REACTIONS BETWEEN ALKYL
CYANOACETATES AND ALKYL ORTHOESTERS.
THE UNAMBIGUOUS ASSIGNMENT OF E OR Z CONFIGURATION TO A
COMPOUND BY MEANS OF SINGLE-CRYSTAL X-RAY DIFFRACTION (XRD)
MEASUREMENT**

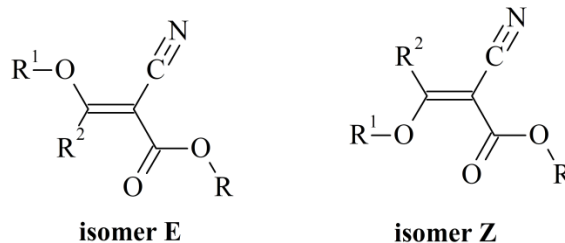
Andrzej Regiec¹ and Adam Pietraszko²

¹Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Wrocław Medical University,
211A Borowska Street, 50-556 Wrocław, Poland

²Institute of Low Temperature and Structure Research, Polish Academy of Sciences, 2 Okólna
Street, 50-422 Wrocław, Poland

andrzej.regiec@umed.wroc.pl

As a result of reaction of alkyl cyanoacetates with trialkyl orthoesters catalyzed by acids or bases, 3-alkoxy-2-cyanopropenoates (in other words 3-alkoxy-2-cyanoacrylates, $R^2 = H$) or their higher homologues ($R^2 = \text{Alkyl}$) are formed in dependence on used orthoester (see Fig. below).¹⁻³ Tertiary amine catalysis is particularly very effective in the case of the synthesis of higher homologues ($R^2 = \text{Alkyl}$), especially - 3-alkoxy-2-cyano-2-butenates ($R^2 = \text{Me}$).⁴ These compounds are very valuable starting materials that are used to especially synthesize the, among the others, often biologically active derivatives of the aminopyrazoles⁵⁻¹⁰, aminoisoxazoles.^{8, 11} Because 3-alkoxy-2-cyanopropenoates ($R^2 = H$) have only one proton and their higher homologues have no proton that is connected with carbon-carbon double bond $C=C$, unquestionable assignment of determined E or Z stereochemical geometric configuration to the tested compound is very difficult and even impossible through NMR (especially in the case of higher analogues, where $R^2 \neq H$) or other spectroscopic methods.^{2, 12} Merely, X-ray crystallography technics is the means that makes the assignment of an exact configuration to the researched structure unambiguously certain. In the poster presentation, the detailed results of the study on final assignment of E or Z configuration to some 3-alkoxy-2-cyanopropenoates and their higher homologues will be revealed.



References:

1. Ackermann, O.; Bretzinger, D.; Schneidewind, H.; Stephan, R.; *U.S. Patent* 4468353, Aug 28 1984, *Chem. Abstr.* 1978, 88, 169621.
2. Hametner, C.; Černuchová, P.; Milata, V.; Vo-Thanh, G.; Loupy, A. *Magn. Reson. Chem.* 2005, 43, 171–173.
3. Urushibara, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1928, 3, 102-105, 261-265.
4. Regiec, A.; Gadziński, P., New methods of production of 2-cyano-3-alkoxy-2-butenic acids esters, *PL Patent* 216770, May 30 2014. *Chem. Abstr.* 2014, 165, 274203
5. Casillas, L. N.; Charley, A. K.; Haile, P. A.; Hughes, T. V.; Marquis, R. W.; Mehlmann, J. F.; Reilly, M.; Romano, J.; Singhaus R. R., *WO Patent* 2012021580, Feb 16 2012; *Chem. Abstr.* 2012, 156, 284755.
6. Huppertz, J. L., *Aust. J. Chem.* 1983, 36(1), 135-147.
7. Liu, J. J.; Luk K.C.; Pizzolato, G.; Ren Y.; Thakkar, K. C.; Wovkulich, P. M.; Zhang, Z., *U.S. Patent* 20060079511, Apr 13 2006; *Chem. Abstr.* 2006, 144, 390948.
8. Baba, H.; Hori, I.; Hayashi, T.; Midorikawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1969, 42, 1653-1659.
9. Mizuhara, T.; Kato, T.; Hirai, A.; Kurihara, H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, 23, 4557–4561.
10. Anwara, H.F; Elnagdi, M.H, *ARKIVOC* 2009 (i), 198-250.
11. Regiec, A.; Wojciechowski, P.; Pietraszko, A.; Mączyński, M., *J. Mol. Struct.* 2018, 1161, 320-338.
12. Hayashi, T.; Hori, I.; Baba, H.; Midorikawa, H. *J. Org. Chem.* 1965, 30, 695-699.

WZROST STĘŻENIA ENDOGENNEGO PTH ORAZ AKTYWACJA ANABOLICZNEJ ŚCIEŻKI SYGNAŁOWEJ PTH1R/ATF4 KORZYSTNIE WPŁYWA NA WŁAŚCIWOŚCI GEOMETRYCZNE KOŚCI UDOWEJ W MODELU PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK U MŁODYCH SZCZURÓW

**Beata Sieklucka^{1,2}, Tomasz Domaniewski¹, Ewa Oksztulska-Kolanek¹,
Alicja Roszczenko³, Paweł Lipowicz⁴, Magdalena Jakuc², Dariusz Pawlak¹,
Krystyna Pawlak²**

¹ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Zakład Farmakodynamiki

² Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Zakład Farmakoterapii Monitorowanej

³ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Zakład Toksykologii

⁴ Politechnika Białostocka, Katedra Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej

beataznorko@wp.pl

Wstęp: Przewlekła choroba nerek (PChN) jest globalnym problemem zdrowotnym, występuje w ogólnej populacji z częstotliwością 12-15%. Wśród licznych zaburzeń będących następstwem PChN, na szczególną uwagę zasługują zaburzenia mineralno-kostne, określane mianem CKD-MBD (*chronic kidney disease-mineral and bone disorders*). Parathormon (PTH) jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz metabolizmu kostnego. Pomimo wielu badań wpływ endogennego PTH na homeostazę kostną jest złożony i nie do końca poznany.

Cel pracy: Ocena zależności występujących pomiędzy endogennym stężeniem PTH oraz ścieżką sygnałową PTH1R/ATF4 a właściwościami geometrycznymi lewej kości udowej w przebiegu eksperymentalnej przewlekłej choroby nerek u młodych szczurów.

Materiały i metody: Czterdzieści cztery, 4-tygodniowe samce stada Wistar zostały podzielone w sposób losowy według schematu: grupa kontrolna (n=22) i grupa badana z indukowaną eksperymentalnie PChN (n=22). Materiał biologiczny (krew, lewa kość udowa) pobrano po 1 i 3 miesiącach od wywołania PChN, w surowicy oznaczono kreatyninę, azot mocznikowy, fosfor nieorganiczny, wapń oraz PTH. Za pomocą suwmiarki oceniono parametry geometryczne lewej kości udowej: grubość warstwy korowej (WT), wskaźnik korowy (WT), pole przekroju poprzecznego (CSA), wtórny moment bezwładności (CSMI), średnia względna grubość warstwy korowej (MRWT). Dokonano pełnej ilościowej analizy morfologicznej lewej kości udowej przy użyciu mikrotomografii komputerowej (μ CT), zmierzono gęstość kości udowej przy użyciu metody Archimedesesa oraz oceniono poziom ekspresji genów: czynnika transkrypcyjnego ATF4 oraz receptora typu 1 dla PTH (PTH1R).

Wyniki: Subtotalna nefrektomia spowodowała istotny statystycznie wzrost stężenia kreatyniny, azotu mocznikowego, PTH oraz łagodne obniżenie stężenia wapnia. Zaobserwowano istotny statystycznie wzrost WT, MRWT, CI oraz CSA oraz ekspresji genów PTH1R oraz ATF4 u zwierząt trzy miesiące po zabiegu subtotalnej nefrektomii. Ponadto zaobserwowano dodatnie zależności pomiędzy stężeniem PTH w surowicy, ekspresją genów ATF4 oraz PTH1R a właściwościami geometrycznymi i gęstością kości u szczurów z PChN.

Wnioski: Wzrost stężenia endogennego PTH oraz aktywacja anabolicznej ścieżki sygnałowej PTH1R/ATF4 korzystnie wpływają na właściwości geometryczne kości zbitej.

Badania finansowane przez Narodowe Centrum Nauki – numer projektu 2015/19/N/NZ5/00265.

SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ PRZECIWDROBNOUSTROJOWA N-(2-ARYLOMETYLOTIO-4-CHLORO-5-METYLOBENZENOSULFONYLO)AMIDÓW

**Beata Żolnowska¹, Jarosław Sławiński¹, Anna Kawiak², Małgorzata Jarosiewicz³,
Katarzyna Garbacz³**

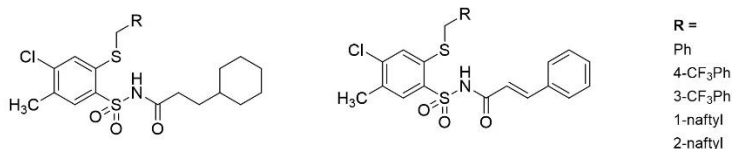
¹ Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Chemii Organicznej

² Uniwersytet Gdański i Gdański Uniwersytet Medyczny, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed, Katedra Biotechnologii

³ Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Lekarski, Katedra Mikrobiologii, Zakład Mikrobiologii Jamy Ustnej

jaroslaw@gumed.edu.pl

Narastająca oporność bakterii chorobotwórczych wobec stosowanych antybiotyków stanowi problem terapeutyczny o charakterze globalnym, dotyczącym zarówno zakażeń szpitalnych, jak i pozaszpitalnych. Powyższy problem zmusza naukowców do poszukiwania coraz to nowszych chemioterapeutyków, wobec których drobnoustroje nie zdołały wytworzyć mechanizmów oporności [1]. Podejście takie pozwala zapobiegać ciężkim powikłaniom, powstałym w wyniku źle leczonych infekcji oraz prowadzi do skrócenia czasu choroby i poprawy samopoczucia pacjenta. Poszukując nowych bakteriostatycznych sulfonamidów zaprojektowano i zsyntetyzowano szereg N-(2-arylometylotio-4-chloro-5-metylobenzenesulfonylo)amidów stosując reakcję odpowiednich soli monopotasowych N-(benzenosulfonylo)cyjanamidu z kwasami karboksylowymi (kwas cykloheksylopropanowy oraz *trans*-cynamonowy). Strukturę chemiczną otrzymanych związków potwierdzono metodami spektroskopowymi (IR, ¹H NMR, ¹³C NMR), analizą elementarną (C, H, N) oraz spektrometrią mas (HRMS).



Aktywność przeciwdrobnoustrojową serii N-(2-arylometylotio-4-chloro-5-metylobenzenesulfonylo)amidów zbadano *in vitro* na 4 gatunkach bakterii Gram „+”, 3 gatunkach bakterii Gram „-” oraz jednym gatunku grzyba (*Candida albicans*) w Zakładzie Mikrobiologii Jamy Ustnej Katedry Mikrobiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Wyniki badań wykazały, że podstawienie związków przy atomie węgla grupy tiometylenowej (-SCH₂) podstawnikiem 3- lub 4-CF₃Ph wpływa korzystnie na ich aktywność przeciwbakteryjną wobec szczepów Gram „+” *Staphylococcus aureus* wrażliwy na metycylinę, metycylinooporny *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* (MIC = 4-8 µg/ml) i czyni je bakteriobójczymi w stosunku do bakterii *S. epidermidis* (MBC = 8-16 µg/ml). Wysoki potencjał bakteriostatyczny, jak i bakteriobójczy wobec *S. epidermidis* zaobserwowano również w przypadku pochodnej zawierającej podstawnik 1-naftylowy i resztę kwasu cynamonowego (MIC = 4 µg/ml, MBC = 4 µg/ml).

[1] L. Cantas, Syed Q. A. Shah, L. M. Cavaco, C. M. Manaiá, F. Walsh, M. Popowska, H. Garelick, H. Bürgmann, H. Sørnum, A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. *Front Microbiol.* 2013, 4, 96.

**SYNTEZA ORAZ AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA NOWYCH POCHODNYCH
OKSAZOLO[5,4-*d*]PIRYMIDYNY**

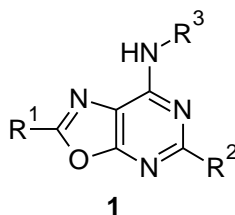
**Aleksandra Sochacka-Ćwikła¹, Marcin Mączyński¹, Andrzej Regiec¹, Ewa Zaczyńska²,
Maja Kocięba², Iwona Kochanowska², Michał Zimecki²**

¹ Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny z OAM,
Katedra i Zakład Chemii Organicznej

² Polska Akademia Nauk, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej, Zakład Terapii
Doświadczalnej, Laboratorium Immunobiologii

aleksandra.sochacka-cwikla@umed.wroc.pl

Immunomodulacja jest metodą terapeutyczną stosowaną w leczeniu zaburzeń układu odpornościowego. Polega na ingerencji w procesy autoregulacji układu immunologicznego. Metoda ta znajduje obecnie zastosowanie w transplantologii, onkologii, leczeniu chorób autoimmunologicznych oraz infekcji różnego pochodzenia [1]. Znane leki immunomodulujące często są związkami o skomplikowanej budowie chemicznej, odpowiadającej za tworzenie się toksycznych metabolitów i występowanie skutków ubocznych leczenia. Celem badań jest poszukiwanie nowych związków o małej masie cząsteczkowej wykazujących aktywność immunomodulującą. Skondensowany układ oksazolo[5,4-*d*]pirymidyny jest analogiem zasad nukleinowych o szerokim zastosowaniu w chemii medycznej. Omawiany farmakofor jest obecny w szeregu modulatorów receptorów oraz inhibitorów enzymów i toksyn. Pochodne oksazolo[5,4-*d*]pirymidyny wykazują także działanie przeciwnowotworowe, immunosupresyjne i antyangiogenne [2].



Celem jest synteza nowych pochodnych oksazolo[5,4-*d*]pirymidyny **1** o potencjalnej aktywności immunomodulującej oraz przeciwnowotworowej. Wstępne wyniki badań biologicznych *in vitro* wykazały, że badane związki wykazały niską toksyczność przeciwko linii komórkowej A549 oraz hamujący wpływ na proliferację ludzkich jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (PBMC) indukowanych fitohemaglutyniną (PHA). W oparciu o otrzymane wyniki wybrano dwie najaktywniejsze pochodne do przeprowadzenia szczegółowych badań. W wykonanych testach związki te hamowały wytwarzanie czynnika nekrozy nowotworów (TNF- α) indukowanego lipopolisacharydem (LPS) w hodowli ludzkiej krwi jak również hamowały wzrost wybranych linii komórek nowotworowych i replikację wirusa HSV-1 w linii komórkowej A549. Ponadto dla dwóch omawianych pochodnych zbadano szlaki sygnałowania komórkowego w komórkach Jurkat, co pozwoliło zaproponować molekularny mechanizm ich działania. Reasumując, można stwierdzić, że nowo otrzymane pochodne oksazolo[5,4-*d*]pirymidyny **1** są dobrymi kandydatami do dalszych badań biologicznych w modelach *in vivo* w celu oceny ich potencjalnej użyteczności terapeutycznej.

Badania zostały sfinansowane z funduszy statutowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu SUB.D090.19.002.

SYNTEZA ORAZ AKTYWNOŚĆ PRZECIWNOWOTWOROWA NOWYCH POCHODNYCH 4-AMINOPIRYMIDYNY

Marcin Stolarczyk^[1], Aleksandra Mikołajczyk^[2], Agnieszka Matera-Witkiewicz^[2]

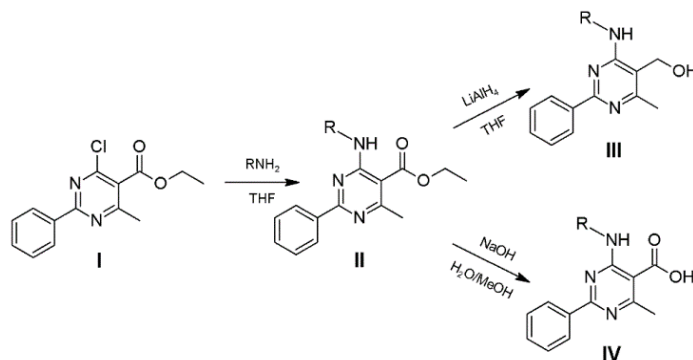
^[1] Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Katedra i Zakład Chemii Organicznej

^[2] Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Pracownia Przesiewowych Testów Aktywności Biologicznej i Gromadzenia Materiału Biologicznego

marcin.stolarczyk@umed.wroc.pl

Naturalnie występująca 4-aminopirymidyna - cytozyna - wchodzi w skład kwasów nukleinowych jako zasada azotowa. Odkryto, że związek ten ulega metylacji a jej produkt, 5-metylocytozyna (mC), ma kluczowe znaczenie w regulacji genomu i rozwoju ssaków [1]. Enzymy z rodziny TET o właściwościach utleniających wobec mC wykazują działanie supresorowe w rozwoju wielu typów nowotworów [2]. Ich nadekspresja może prowadzić do rozwoju białaczek [3], w związku z czym są one interesującym celem dla poszukiwania nowych związków o potencjale antynowotworowym.

W ramach projektu otrzymano serię pochodnych pirymidyny posiadających w swojej strukturze ugrupowanie aminowe w pozycji 4 oraz grupę hydroksymetylową lub karboksylową w pozycji 5. W tym celu substrat **I** poddano reakcji z amoniakiem lub aminą alifatyczną otrzymując odpowiednią 4-aminopirymidynę **II**. Następnie ugrupowanie estrowe w pozycji 5 zostało zredukowane do 5-hydroksymetylopochothanej **III** lub hydrolizowane, co dawało 5-karboksypirymidynę **IV** (Schemat 1). Budowę uzyskanych pochodnych za każdym razem potwierdzono wykorzystując metody spektroskopowe oraz krystalografię rentgenowską.



Schemat 1. Synteza związków **II-IV**.

Badania *in vitro* na liniach komórkowych przeprowadzono stosując przesiewowe testy z wykorzystaniem czerwieni neutralnej [4]. Dodatkowo wybrane związki przeanalizowano z użyciem cytometrii przepływowej. Spośród panelu badanych pochodnych pirymidyny wyłoniono trzy związki o najsilniejszym potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym. Wykazano, iż działanie cytotoksyczne tych związków na linie komórek nowotworowych jest zróżnicowane w zależności od pochodzenia linii. Dalsze badania mogłyby pomóc w określeniu mechanizmu działania badanych związków.

Badania zrealizowano ze środków Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (grant numer SUB.D250.19.012).

[1] Goll, M. G.; Bestor, T. H. Eukaryotic cytosine methyltransferases. *Annu. Rev. Biochem.* 2005, 74, 481–514.

[2] Yang, H.; Liu, Y.; Bai, F.; Zhang, J.-Y.; Ma, S.-H.; Liu, J.; Xu, Z.-D.; Zhu, H.-G.; Ling, Z.-Q.; Ye, D.; Guan, K.-L.; Xiong, Y. Tumor development is associated with decrease of TET gene expression and 5-methylcytosine hydroxylation. *Oncogene* 2013, 32, 663–669.

[3] Lorsbach, R. B.; Moore, J.; Mathew, S.; Raimondi, S. C.; Mukatira, S. T.; Downing, J. R. TET1, a member of a novel protein family, is fused to MLL in acute myeloid leukemia containing the t(10;11)(q22;q23). *Leukemia* 2003, 17, 637–641.

[4] G. Repetto et al.; *Nat. Protoc.*, (2008), 3, (7), 1125-31.

CHLOROFENOKSYLOWE POCHODNE 1,3,5-TRIAZINY JAKO LIGANDY RECEPTORA SEROTONINOWEGO 5-HT₆

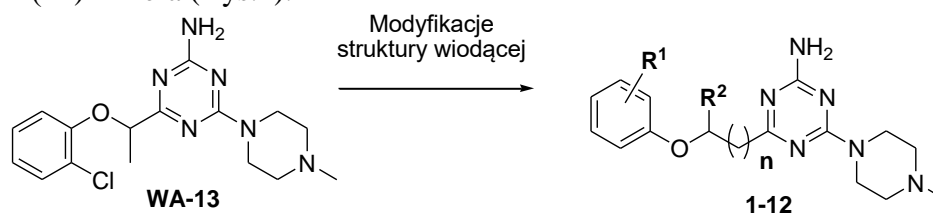
**Sylwia Sudol¹, Luiza Wardzała¹, Grzegorz Satała², Agata Doroz-Płonka¹,
Katarzyna Kieć-Kononowicz¹, Jadwiga Handzlik¹**

¹Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych

²Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, Zakład Chemii Leków

sylviasudol@gmail.com

Receptory serotoniny 5-HT₆ od ponad 20 lat stanowią popularny cel białkowy w poszukiwaniu nowych środków leczniczych dla terapii schorzeń i dysfunkcji ośrodkowego układu nerwowego, m.in. depresji, choroby Alzheimera, schizofrenii czy otyłości [1]. Badania ostatnich lat pozwoliły zidentyfikować nową rodzinę chemiczną fenyloksyalkilowych pochodnych 1,3,5-triazyny wykazujących wysokie powinowactwo i selektywność do receptora 5-HT₆, m.in. związek WA-13 ($K_i=23\text{nM}$, Rys.1) [2,3]. Związek ten został wytypowany jako struktura wiodąca do dalszych modyfikacji chemicznych. Przedmiotem prezentowanych badań jest seria 12 pochodnych WA-13 (1-12), zawierających dwa atomy chloru w pierścieniu aromatycznym (R¹) oraz różną długość (n) i rozgałęzienie (R²) linkera (Rys.1).



Rys.1

Związki otrzymano w ramach 2-etapowej syntezy z wykorzystaniem procesu O-alkilacji komercyjnych dichlorofenoli (I etap), a następnie kondensacji cyklizującej biguanidu z uzyskanymi estrami (etap II) z wytworzeniem pierścienia 1,3,5-triazyny. Wszystkie związki poddano skринingowi: (i) receptorowemu *in vitro* z użyciem radioligandów oraz (ii) „lekoopodobieństwa” *in silico*. Większość związków wykazała wysokie powinowactwo do receptorów serotoniny 5-HT₆ ($K_i < 100\text{nM}$) oraz wysoką selektywność w stosunku do konkurencyjnych receptorów 5-HT_{2A}R, 5-HT₇R i D₂R, a także korzystne cechy „lekoopodobieństwa” w symulacji z użyciem programu ADMETSAR. Analiza zależności struktura-aktywność udowodniła najlepszy profil aktywności farmakologicznej dla 2,5- oraz 2,3-dichlorofenoksyłowych pochodnych 1,3,5-triazyny z krótkim, ale rozgałęzionym linkerem alkoksylowym. Najbardziej aktywna okazała się struktura 4-(1-(2,5-dichlorofenoksy)propylo)-6-(4-metylopiperazyn-1-yl)-1,3,5-triazyno-2-aminy ($K_i = 6\text{ nM}$), która cechowała się wyższym powinowactwem do 5-HT₆R niż referencyjna olanzapina.

Projekt finansowany przez NCN grant Nr UMO-2015/17/B/NZ7/02973 oraz projekt N42/DBS/000027.

[1] Yun and Rhim, *Exp Neurobiol.* 2011, 4, 159; [2] Łażewska et al. *Bioorg Chem.* 2019, 84, 319; [3] Ali et al. *Eur. J Med. Chem.* 2019, 178, 740.

OPTIMALIZACJA STRUKTURY POCHODNYCH (E)-4-CHLORO-5-(5-(2-ARYLO-WINYLO)-1,3,4-OXSADIAZOL-2-YLO)-BENZENOSULFONAMIDU W KIERUNKU AKTYWNOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWEJ

Krzysztof Szafranski^a, Jarosław Sławiński^a, Anna Kawiak^b

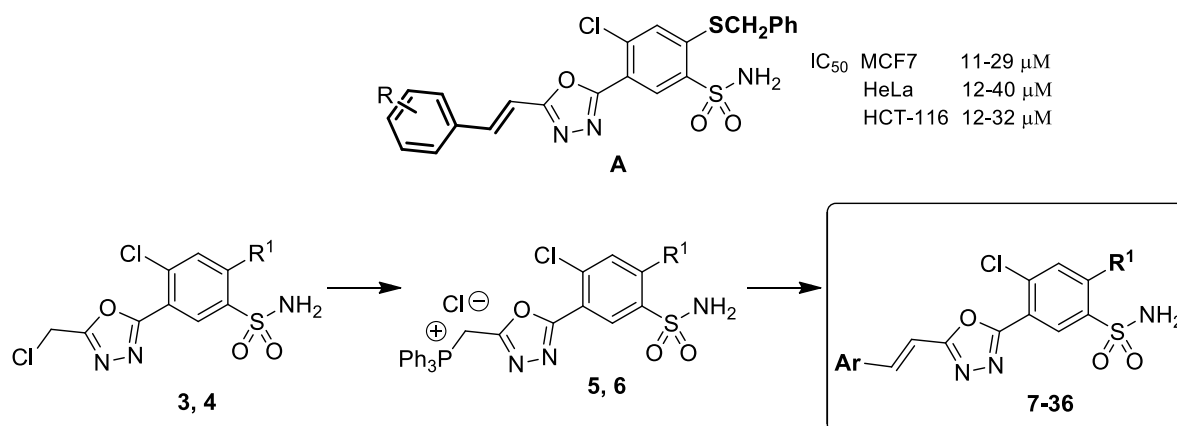
^a Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Organicznej

^b Uniwersytet Gdański i Gdański Uniwersytet Medyczny, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii, Katedra Biotechnologii

k.szafranski@gumed.edu.pl

W naszych poprzednich badaniach nad aktywnością przeciwnowotworową szeregu pochodnych 2-benzyltio-4-chloro-5-(1,3,4-oksadiazol-2-ylo)benzenosulfonamidu ustalono, że pochodne typu A zawierające podstawnik styrylowy w pozycji 5 pierścienia oksadiazolu, cechują się znaczącą aktywnością cytostatyczną¹.

W prezentowanych badaniach, w celu optymalizacji struktury wiodącej A, otrzymano szereg nowych pochodnych 4-chloro-5-(5-winylo-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)benzenosulfonamidu 7-36. Celem było poznanie wpływu na aktywność przeciwnowotworową obecności podstawnika tiobenzylowego z pozycji 2 pierścienia benzenowego (R¹) oraz zbadanie wpływu zmienności podstawnika aromatycznego Ar w pozycji winylowej.



Struktura nowych związków została określona przy użyciu metod spektroskopowych: IR, ¹H NMR, ¹³C 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.

Bibliografia:

1. Sławiński, J. *et al.* Novel 2-benzylthio-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzenesulfonamides with anticancer activity: Synthesis, QSAR study, and metabolic stability. *Eur. J. Med. Chem.* 132, 236–248 (2017).

**OCENA SKOJARZONEGO DZIAŁANIA TRASTUZUMABU ORAZ PERTUZUMABU
ZE ZWIĄZKIEM 4367 NA KOMÓRKI RAKA PIERSI HCC1954**

**Wojciech Szymanowski¹, Anna Szymanowska¹, Kamila Buzun¹,
Agnieszka Gornowicz¹, Roman Lesyk², Krzysztof Bielawski³, Anna Bielawska¹**

¹ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny
Laboratoryjnej, Zakład Biotechnologii

² Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny im. Danyły Halickiego, Wydział Farmaceutyczny,
Katedra Chemii Farmaceutycznej, Organicznej i Bioorganicznej

³ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny
Laboratoryjnej, Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych

wojciech.szymanowski@umb.edu.pl

Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2/neu, ErbB2) jest transbłonowym receptorem kinazy tyrozynowej, którego nadekspresję zaobserwowano w wielu nowotworach, w tym także w nowotworach piersi. Jego obecność wiąże się z osłabieniem odpowiedzi na terapię oraz zmniejszoną przeżywalnością pacjentów. HER2 stał się celem molekularnym dla nowoprojektowanych leków przeciwnowotworowych, w tym przeciwciał monoklonalnych, do których zaliczyć można trastuzumab oraz pertuzumab. Część komórek wykazuje jednak oporność na takie leczenie, co sprawia, że poszukuje się nowych sposobów na zwiększenie jego skuteczności. Dotąd udało się zaobserwować, że wzrost powodzenia terapii następuje po zastosowaniu przeciwciała monoklonalnego w skojarzeniu z chemioterapeutykami.

Celem badań była ocena skojarzonego działania przeciwciał monoklonalnych: trastuzumabu i pertuzumabu ze związkiem oznaczonym symbolem 4367 na przeżywalność komórek raka piersi HCC1954. Przeżywalność komórek została oznaczona przy użyciu soli tetrazolowej zgodnie z metodą Carmichael'a.

Przeprowadzone badania wykazały, że zastosowanie trastuzumabu wspólnie ze związkiem 4367 powoduje znaczący spadek przeżywalności komórek raka piersi HCC1954 w odniesieniu do monoterapii tym związkiem, jak również skojarzonego działania związku 4367 wraz z pertuzumabem.

PREFERENCYJNA STYMULACJA FOSFORYLACJI KINAZY ERK1/2 W STOSUNKU DO REKRUTACJI β -ARESTYNY PRZEZ 'BIASED' AGONISTÓW REC. 5-HT_{1A} POZWALA ODDZIELIĆ EFEKT PRZECIWDEPRESYJNY OD DZIAŁAŃ UBOCZNYCH.

Joanna Śniecikowska^{1*}, Monika Gluch-Lutwin¹, Adam Bucki¹, Anna Więckowska¹, Agata Siwek¹, Magdalena Jastrzębska-Więsek¹, Anna Partyka¹, Daria Wilczyńska¹, Anna Wesołowska¹, Maciej Pawłowski¹, Mark Varney², Adrian Newman-Tancredi², Marcin Kołaczkowski¹

¹ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Chemii Leków
Katedry Chemii Farmaceutycznej

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

* joanna.gladysz@uj.edu.pl

Otrzymano bibliotekę 30 różnie podstawionych pochodnych fenoksyetylowych 1-(1-benzoilopiperidyn-4-yl)metanaminy i zbadano jako potencjalnych agonistów receptora 5-HT_{1A}. Związki te mogą mieć istotne znaczenie w poszukiwaniu terapii zaburzeń psychiatrycznych i neurodegeneracyjnych, w szczególności depresji, choroby Parkinsona czy zespołu Retta [1].

Badane związki wykazywały bardzo wysokie, subnanomolowe powinowactwo do rec. 5-HT_{1A}, a jeden z nich charakteryzował się niezwykle wysokim, subpikomolowym powinowactwem (pK_i 12,80, $K_i = 0,00016$ nM), najwyższym spośród wszystkich opisanych dotychczas ligandów rec. 5-HT_{1A} (według bazy ChEMBL). Związki wykazały również wysoką selektywność wobec kluczowych „anty-celów” biologicznych – receptorów adrenergicznych α_1 i dopaminergicznych D₂ (ponad 1000-krotną dla większości związków) oraz charakteryzowały się optymalnymi wartościami parametrów przewidujących rozwijalność farmaceutyczną (CNS MPO, Fsp³ i LELP).

Wybrane 22 związki zbadano w 4 testach funkcjonalnych, związanych z aktywacją receptora 5-HT_{1A}, tj.: fosforylacji kinazy ERK1/2 (pERK1/2), hamowania cykazy adenylylowej (cAMP), wewnątrzkomórkowej mobilizacji wapnia (Ca²⁺) oraz rekrutacji β -arestyny. Badania te umożliwiły identyfikację 10 nowych, stronniczych (*biased*) agonistów receptora 5-HT_{1A}, o zróżnicowanym profilu aktywności funkcjonalnej, które można zaklasyfikować do 4 grup indywidualnych profili selektywności funkcjonalnej, nazwanych „sygnalizacyjnymi odciskami palców” (*signaling fingerprints*). Wśród nich, zidentyfikowano związki silnie preferujące fosforylację kinazy ERK1/2 lub rekrutację β -arestyny, mające bardzo wysokie współczynniki stronniczości (*bias factors*), odpowiednio 1,56 (> 30×) i 3,63 (> 4000×). Warto zauważyć, że jest to pierwsze badanie, w którym tak duża liczba ligandów receptora 5-HT_{1A} (22) została przetestowana względem takiej liczby sygnałów wewnątrzkomórkowych (4). Jest to również drugie badanie, w którym badano ligandy receptora 5-HT_{1A} pod kątem rekrutacji β -arestyny i pierwsze, w którym znaleziono ligandy receptora 5-HT_{1A}, które preferowały ten szlak sygnalizacji.

Co więcej, dwaj stronniczy agoniści receptora 5-HT_{1A}, różniący się istotnie preferencją wobec β -arestyny vs. pERK1/2, charakteryzowali się znacząco różną skłonnością do wywoływania zespołu serotoninowego u szczurów, w stosunku do aktywności przeciwdepresyjnej, co świadczy o zdolności translacyjnej selektywności funkcjonalnej do efektów *in vivo*.

Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego o nr 2015/19/B/NZ7/03543 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki

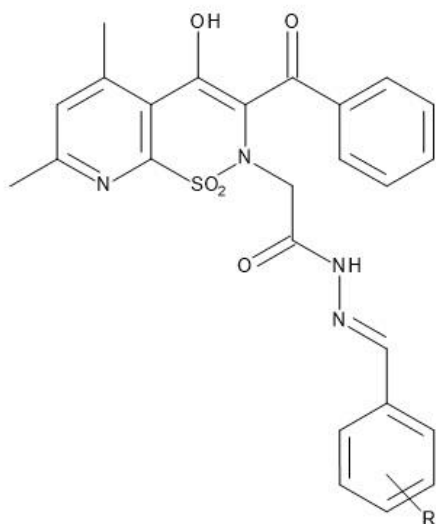
[1] J Śniecikowska et al. *J. Med. Chem.* 2019, 62, 2750–2771.

**SYNTEZA ARYLOHYDRAZONOWYCH POCHODNYCH
1,1-DITLENKU PIRYDOTIAZYNY****Teresa Glomb, Piotr Świątek**Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki
Medycznej, Katedra i Zakład Chemii Leków*piotr.swiatek@umed.wroc.pl*

Związki posiadające ugrupowanie hydrazonowe wykazują różnorodną aktywność biologiczną, m.in. przeciwbakteryjną, przeciwgruźliczą, przeciwgrzybiczą, hamują również MAO [1, 2]. Szczególnie interesujące jest ich działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne [3, 4]. Pochodne 1,1-ditlenku pirydotiazyny, otrzymane wcześniej, również posiadają udokumentowaną aktywność przeciwbólową [5]. Wydaje się zatem, że wprowadzenie reszty arylohydrazonowej do cząsteczki macierzystej pirydotiazyny wzmocni efekt przeciwbólowy otrzymanej struktury.

Nowe pochodne uzyskano na drodze wieloetapowej syntezy. Kluczowym substratem był nieotrzymany dotąd hydrazyd, który poddano reakcji z odpowiednio podstawionymi benzaldehydami. Wzór ogólny arylohydrazonowych pochodnych przedstawiono na rysunku. Budowę otrzymanych związków potwierdzono metodami analizy spektralnej.

Celem określenia ich aktywności związki zostaną poddane badaniom *in vitro* w kierunku działania przeciwbólowego i przeciwzapalnego.

**Bibliografia:**

- [1] Ł. Popiołek, *Med. Chem. Res.*, vol. 26, no. 2, pp. 287–301, 2017.
- [2] F. A. Saddique *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 143, pp. 1373–1386, Jan. 2018.
- [3] A. Kajal, *Int. J. Med. Chem.*, vol. 2014, Mar. 2014.
- [4] A. de Miranda *et al.*, *Molecules*, vol. 17, no. 12, pp. 14126–14145, Nov. 2012.
- [5] W. Malinka *et al.*, *Farm.*, vol. 57, no. 9, pp. 737–746, Sep. 2002.

AKTYWNOŚĆ PRZECIWPRAŃKOWA NOWYCH POCHODNYCH TIAZOLIDYNO-2,4-DIONU

Nazar Trotsko¹, Joanna Golus², Grażyna Ginalska², Agata Przekora², Monika Wujec¹

¹Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Chodźki 4A, 20-093 Lublin

²Katedra i Zakład Biochemii i Biotechnologii, Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Chodźki 1, 20-093 Lublin

nazar.trotsko@umlub.pl

Gruźlica to przewlekła choroba zagrażająca życiu wywołwana przez prątki *Mycobacterium tuberculosis*. Zgodnie z ostatnim raportem WHO (Global Tuberculosis Report 2018) na całym świecie gruźlica jest jedną z 10 najważniejszych przyczyn zgonów i główną przyczyną zgonów u osób z HIV/AIDS. W 2017 r. gruźlica spowodowała około 1,3 miliona zgonów wśród osób niezakażonych wirusem HIV, a wśród osób zakażonych HIV odnotowano dodatkowo 300000 zgonów z powodu gruźlicy. Szacuje się, że rocznie liczba nowych przypadków gruźlicy wynosi 10 mln, co odpowiada 133 przypadkom na 100000 ludności.

Współistnienie zakażenia HIV i gruźlicy zwykle nasila proces chorobowy, zarówno w odniesieniu do gruźlicy, jak i zakażenia wirusowego.

Innym zjawiskiem, które znacząco negatywnie wpływa na sytuację epidemiologiczną gruźlicy jest lekooporność wywołujących ją prątków. Istnieje zatem rzeczywiste zapotrzebowanie na opracowanie nowych leków, zdolnych do skutecznego rozwiązania tego problemu.

W oparciu o doniesienia literaturowe na temat przeciwpłątkowej aktywności pochodnych tiazolidyno-2,4-dionu oraz brak 100% skuteczności obecnych leków ze względu na istniejącą lekooporność przeprowadziliśmy badania w celu otrzymania skutecznych małotoksycznych związków o aktywności przeciwpłątkowej, należących do tej grupy chemicznej.

W tym celu zaprojektowano i zsyntetyzowano grupę nowych pochodnych tiazolidyno-2,4-dionu połączonych z pirydynokarbohydrydowym fragmentem. W pierwszym etapie otrzymano pochodne (2,4-dioksotiazolidyn-5-yl/ylideno)octanu formylofenylu, a następnie za pomocą reakcji kondensacji z odpowiednimi pirydynokarbohydrydami otrzymano związki docelowe. Strukturę wszystkich nowych pochodnych potwierdzono na podstawie analizy widm ¹H oraz ¹³C NMR.

Aktywność przeciwpłątkową otrzymanych związków oceniono metodą seryjnych rozcieńczeń w płytkach mikrotitracyjnych, z resazuryną jako indykatorem aktywności metabolicznej prątków.

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że nowe pochodne tiazolidyno-2,4-dionu z pirydyno-4-karbohydrydowym fragmentem mają potencjał jako środki przeciwgruźlicze. Wykazują one aktywność przeciwpłątkową dwukrotnie lepszą niżeli lek referencyjny etambutol.

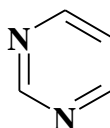
SYNTEZA NOWYCH POCHODNYCH PIRYMIDYNY

Beata Tylińska

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

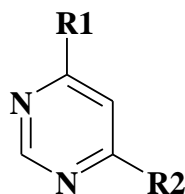
beata.tylinska@umed.wroc.pl

Pirymidyna jest głównym składnikiem tyminy, cytozyny i uracylu, wchodzi w skład kwasu nukleinowego. Jej pochodne wykazują szerokie spektrum biologicznej aktywności, takie jak przeciwzapalne [1], przeciwdrobnoustrojowe [2], anti-HIV [2] i przeciwcukrzycowe [3].



Jednocześnie jest kilka leków zawierających w swojej strukturze pirymidynę: przeciwbakteryjne (sulfadiazyna, trimetoprim), przeciwwirusowe (triflurydyna, idoksurydyna), przeciwmalaryczne (sulfadoksyna), anti-HIV (Retrovir–zydowudyna, stawudyna), przeciwgruźlicze (viomycyn), przeciwnowotworowe (5-fluorouracyl).

W niniejszej pracy przedstawiam nowe pochodne 4,6-podstawione pirymidyny o potencjalnej aktywności farmakologicznej.



Bibliografia

1. H. Kaur, M. Machado, C. de Kock, P. Smith, K. Chibale, M. Prudencio, K. Singh, ^ Primaquineepyrimidine hybrids: synthesis and dual-stage antiplasmodial activity, *Eur. J. Med. Chem.* 101 (2015) 266-273.
2. N.C. Desai, G.M. Kotadiya, A.R. Trivedi, Studies on molecular properties prediction, antitubercular and antimicrobial activities of novel quinoline based pyrimidine motifs, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24 (2014) 3126-3130.
3. A. Barakat, S.M. Soliman, A.M. Al-Majid, G. Lotfy, H.A. Ghabbour, H.-K. Fun, S. Yousuf, M.I. Choudhary, A. Wadood, Synthesis and structure investigation of novel pyrimidine-2,4,6-trione derivatives of highly potential biological activity as anti-diabetic agent, *J. Mol. Struct.* 1098 (2015) 365-376.

SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ PRZECIWBAKTERYJNA POCHODNYCH 6-FENYLO-2,7-NAFTYRYDINY

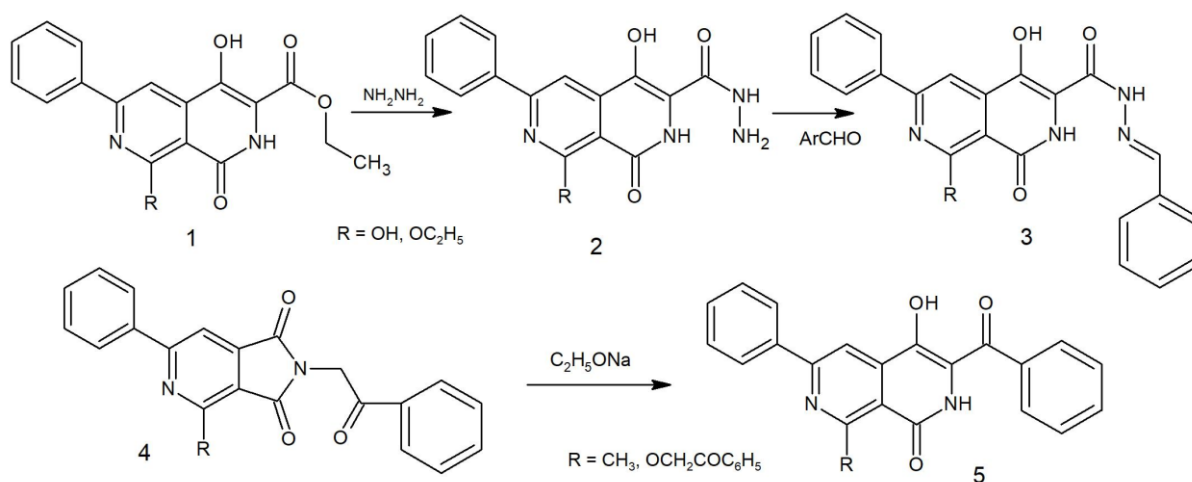
Anna Wójcicka¹, Lilianna Becan¹, Aleksander Zuchowski²

¹Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Technologii Leków

²Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii

anna.wojcicka@umed.wroc.pl

Szerokie spektrum aktywności biologicznej pochodnych 2,7-naftyrydyny przyczynia się do podejmowania prób syntezy nowych pochodnych tego układu. Dotychczasowe badania wykazały, że otrzymane przez nas pochodne hydrazydu kwasu 6-fenyl-2,7-naftyrydino-3-karboksyowego wykazują właściwości antyproliferacyjne *in vitro* [1]. Kontynuując badania nad syntezą aktywnych biologicznie pochodnych 2,7-naftyrydyny, uzyskane związki poddano również badaniom mikrobiologicznym. Zsyntezowane wcześniej estry etylowe kwasu 8-etoksy/hydroksy-6-fenyl-4-hydroksy-1-okso-2,7-naftyrydino-3-karboksyowego 1 w reakcji z monowodzianem hydrazyny dały odpowiednie hydrazydy 2 [2]. W wyniku kondensacji hydrazydu kwasu 8-etoksy-6-fenyl-4-hydroksy-1-okso-2,7-naftyrydino-3-karboksyowego z aldehydami aromatycznymi otrzymano szereg zasad Schiffa 3. W reakcji przegrupowania Gabriela-Colmana pochodnych 2-fenyl-6-fenyl-pirol[3,4-c]pirydino-1,3-dionu 4 powstały odpowiednie pochodne 3-benzoilo-6-fenyl-4-hydroksy-2,7-naftyrydyn-1-onu 5. Otrzymane pochodne poddano badaniom na aktywność przeciwbakteryjną wobec szczepów *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 i *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27852. Metodą mikrorozcieńczeń oznaczono wartości MIC dla analizowanych związków. Badane pochodne posiadają najmniejszą aktywność wobec *E. coli*. Najniższe wartości MIC wykazały zasady Schiffa 3 wobec *S. aureus*.



1. A. Wójcicka, L. Becan. *Acta Pol. Pharm.*, 2015, 72, 297-305.

2. A. Wójcicka, E. Wagner, A. Dryś, W. P. Nawrocka, *J. Heterocycl. Chem.*, 2013, 50, 746-753.

**PRZECIWSZŁÓKNIENIOWE WŁAŚCIWOŚCI ZWIĄZKU POSIADAJĄCEGO
AKTYWNOŚĆ INHIBITORA FOSFODIESTERAZ ORAZ ANTAGONISTY KANAŁU
TRPA1 – BADANIA W MODELU LUDZKICH FIBROBLASTÓW PŁUCNYCH**

**Katarzyna Wójcik-Pszczola¹, Grażyna Chłoń-Rzepa², Agnieszka Jankowska²,
Marietta Ślusarczyk², Artur Świerczek³, Krzysztof Pocięcha³, Elżbieta Wyska³,
Paulina Koczurkiewicz¹, Grzegorz Kazek⁴, Elżbieta Pękala¹**

¹ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Biochemii Farmaceutycznej

² Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Chemii Farmaceutycznej, Zakład Chemii Leków

³ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Farmakokinetyki i Farmacji Fizycznej

⁴ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Farmakodynamiki, Zakład Wstępnych Badań Farmakologicznych

katarzynaanna.wojcik@uj.edu.pl

Astma oskrzelowa jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób płuc i oskrzeli. W obrazie klinicznym tej choroby obserwuje się występowanie przewlekłego stanu zapalnego oraz przebudowę ściany dróg oddechowych, określaną mianem remodelingu. Leki stosowane w terapii astmy oskrzelowej w znaczący sposób mogą ograniczać stan zapalny jednak tylko w niewielkim stopniu oddziałują na zmiany związane z remodelingiem. Potrzeba poszukiwania nowych, przeciwastmatycznych strategii terapeutycznych jest bardzo duża. W ostatnich latach szczególne zainteresowanie budzą związki będące inhibitorami wybranych fosfodiesteraz, enzymów odpowiedzialnych w komórkach na rozpad cząsteczek sygnałowych - cAMP i cGMP. Dowiedziono, że podwyższony poziom cAMP może pozytywnie oddziaływać zarówno na komórki zapalne jak i komórki strukturalne oskrzeli. Z drugiej strony wiadomo, że istotną rolę w nadreaktywności dróg oddechowych w astmie mogą być zaangażowane kanały TRPA1. W odpowiedzi na powyższe przesłanki zsyntetyzowano grupę nowych, 7,8-dipodstawionych pochodnych puryno-2,6-dionu. Wykazano że związki te są silnymi inhibitorami wybranych fosfodiesteraz i/lub posiadają aktywność względem kanałów TRPA1. W celu zweryfikowania ich zdolności do ograniczania odpowiedzi związanych z przebudową dróg oddechowych przeprowadzono badania w modelu indukowanych transformującym czynnikiem wzrostu typu β (TGF- β) fibroblastów płucnych linii MRC-5. Związek posiadający podwójną aktywność – inhibitora fosfodiesteraz oraz antagonisty kanału TRPA1 – wykazał najwyższy potencjał ograniczania proliferacji, migracji oraz różnicowania w miofibroblasty komórek linii MRC-5 (w porównaniu do związków będących tylko inhibitorami fosfodiesteraz lub tylko antagonistami kanału TRPA1). Uzyskane wyniki wskazują, że wzmocnienie działania przeciwszłóknieniowego może być osiągnięte poprzez połączenie aktywności inhibitora fosfodiesteraz oraz antagonisty kanału TRPA1. Otwiera to nową perspektywę w poszukiwaniach nowych skutecznych leków mogących znaleźć zastosowanie w terapii astmy oskrzelowej.

Badania finansowane ze środków Narodowego Centrum Nauki, nr grantów: No. UMO-2017/27/B/NZ7/01633 oraz No. UMO-2018/29/B/NZ7/00285, a także z badań statutowych nr N42/DBS/000101.

AKTYWNOŚĆ PRZECIWBAKTERYJNA POCHODNYCH TIOSEMIKARBAZYDU

Agata Paneth¹, Monika Wujec¹, Beata Chudzik-Rząd², Łukasz Popiołek¹,
Nazar Trotsko¹, Anna Malm²

Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej,
¹Katedra i Zakład Chemii Organicznej, ²Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej z
Pracownią Diagnostyki Mikrobiologicznej

monika.wujec@umlub.pl

Jedną z grup związków o szczególnie obiecującej aktywności przeciwbakteryjnej wobec szczepów bakterii gram-dodatnich stanowią pochodne 1,4-dibezoilotiosemikarbazydu. W szczególności, wyniki uzyskane w naszej grupie badawczej wskazują na ich silną aktywność inhibicyjną zarówno wobec patogennych, jak i oportunistycznych bakterii reprezentowanych przez *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp. i *Micrococcus luteus*.

Aktywność przeciwbakteryjna pochodnych 1,4-dibezoilotiosemikarbazydu w stosunku do szczepów *Bacillus* spp. była wielokrotnie wyższa od aktywności obecnie stosowanego antybiotyku cefuroksymu. Otrzymane wyniki pozwalają oczekiwać, że związki te mogą stanowić prekursorzy do poszukiwań leków o szerokim spektrum działania i korzystnej aktywności profilaktycznej lub terapeutycznej.

W szczególności, zasadnym wydaje się przypuszczenie, iż otrzymane przez nas związki mogłyby znaleźć zastosowanie do wytwarzania preparatów przeznaczonych do eradykacji zakażeń wywołanych przez mikroorganizmy oportunistyczne. W istocie, jakkolwiek liczba zakażeń wywołanych bakteriami oportunistycznymi jest mniejsza i rzadziej diagnozowana, w stanach obniżonej odporności organizmu endogenne infekcje mogą być bardzo niebezpieczne dla zdrowia. W przypadku drobnoustrojów oportunistycznych problemy dotyczą również stale narastającej oporności tych bakterii na różne czynniki przeciwdrobnoustrojowe, w tym szeroko stosowane antybiotyki i chemioterapeutyki lub środki odkażające.

Poszerzając panel badań w tym zakresie, przetestowaliśmy aktywność przeciwbakteryjną pochodnych 1,4-dibezoilotiosemikarbazydu w skojarzeniu z antybiotykami. Szczegółowe wyniki naszych badań zostaną zaprezentowane na plakacie.

NOWE 2,6-DIPODSTAWIONE TIOSEMIKARBAZYDOWE POCHODNE PIRYDINY: SYNTEZA, STRUKTURA I AKTYWNOŚĆ TUBERKULOSTATYCZNA

**Dagmara Ziembicka^a, Henryk Foks^a, Małgorzata Szczesio^b,
Ewa Augustynowicz-Kopeć^c, Agnieszka Głogowska^c, Katarzyna Gobis^a**

^a Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Chemii Organicznej
^b Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej
^c Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Zakład Mikrobiologii

dagmara.ziembicka@gumed.edu.pl

Wzrastająca zapadalność na gruźlicę wielolekooporną, definiowaną jako oporność na co najmniej izoniazyd i rifampicynę, a także na gruźlicę wielolekooporną o rozszerzonej oporności prątków dodatkowo na chinoliny oraz aminoglikozydy lub kapreomycynę, jest poważnym globalnym zagrożeniem. Leczenie gruźlicy z lekoopornością wielolekową lekami drugiego wyboru jest związane z efektami ubocznymi i długim okresem terapii, co więcej jest bardzo drogie i niejednokrotnie kończy się niepowodzeniem. Intensyfikacja poszukiwań nowych, skuteczniejszych i jednocześnie bezpieczniejszych leków jest jednym z filarów programu utworzonego przez Światową Organizację Zdrowia „The End TB Strategy”, mającego na celu położenie kresu światowej epidemii gruźlicy do 2035 roku [1].

Przedmiotem zainteresowań naukowych jest modyfikacja, zawierającego w swej strukturze pierścienia pirydynowy, izoniazylu – jednego z najskuteczniejszych, obecnie stosowanych leków przeciwgruźliczych. Elementy strukturalne cząsteczki izoniazylu ulegają wymianie w następujących kierunkach: zmiany w obrębie grupy funkcyjnej poprzez wprowadzenie ugrupowania tiosemikarbazydowego, zmiany miejsca połączenia grupy funkcyjnej z pierścieniem aromatycznym, wprowadzenie dodatkowego podstawnika różniącego się własnościami elektronowymi.

Dotychczas prowadzone badania skoncentrowane na syntezie dipodstawionych pochodnych pirydyny, z różnymi podstawnikami w pierścieniu aromatycznym oraz aminą cykliczną przy fragmencie tiosemikarbazydowym, wytypowały tę grupę związków jako odznaczającą się znaczną aktywnością tuberkulostatyczną [2-3]. Substratem wyjściowym do syntezy serii 9 nowych związków (Rys.) był pikolinonitryl podstawiony w położeniu C-6 atomem chloru, ugrupowaniem metylowym bądź metoksyowym. Metyloiminoester, po przekształceniu z nitrylu, poddany reakcji kondensacji z odpowiednim cykloalkilamino-1-karbotiohydrazidem utworzył pochodne cykloalkilaminotiosemikarbazydowe.



Struktury wszystkich związków zostały potwierdzone przy pomocy spektroskopii w podczerwieni oraz protonowego rezonansu magnetycznego. Ponadto określone zostały struktury krystaliczne związków. Zsyntetyzowane pochodne zostały zbadane *in vitro* pod kątem aktywności tuberkulostatycznej wobec *Mtb* H₃₇Rv oraz dwóch szczepów klinicznych wyizolowanych od pacjentów z gruźlicą: Spec 210 oraz Spec 192, odpowiednio opornego oraz wrażliwego na stosowane tuberkulostatyki.

[1] http://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1

[2] K. Gobis, H. Foks, M. Krause, E. Augustynowicz-Kopeć et al., 8th Polish-German Symposium on Pharmaceutical Sciences, Kiel, 29-30 May 2015, abs. PC-02

[3] M. Krause, K. Gobis, H. Foks et al., *Frontiers in Medicinal Chemistry*, Bonn, 13-16 March 2016, abs. str. 99

**AKTYWNOŚĆ PRZECIWDRGAWKOWA ORAZ WYBRANE BADANIA
BEZPIECZEŃSTWA W GRUPIE NOWYCH POCHODNYCH KSANTONU
MODYFIKOWANYCH AMINOALKOHOLAMI ALIFATYCZNYMI
I ALICYKLICZNYMI**

**Dorota Żelaszczyk¹, Katarzyna Socala², Paulina Koczurkiewicz³,
Katarzyna Pańczyk¹, Karolina Słoczyńska³, Henryk Marona¹, Piotr Właz²**

¹Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny,
Katedra Chemii Organicznej, Zakład Chemii Bioorganicznej

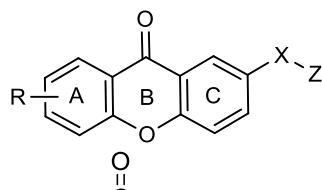
²Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, Wydział Biologii i Biotechnologii, Instytut
Biologii i Biochemii, Zakład Fizjologii Zwierząt

³Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny,
Zakład Biochemii Farmaceutycznej

dorota.zelaszczyk@uj.edu.pl

Liczne badania prowadzone w grupie naturalnych oraz syntetycznych pochodnych ksantonu wskazują, że związki te wykazują wielokierunkową aktywność biologiczną [1]. Jest to związane z możliwością wprowadzenia różnych podstawników aż w osiem pozycji dwóch pierścieni układu ksantonu. Opierając się na wcześniejszych wynikach badań, których celem było poszukiwanie związków aktywnych w OUN - ze szczególnym uwzględnieniem aktywności przeciwdrgawkowej [2] - zaprojektowano oraz zsyntetyzowano grupę pochodnych ksantonu zawierającą podstawnik aminoalkoholowy połączony za pomocą łącznika metylenowego bądź karbonylowego do pierścienia C.

Celem pracy było określenie wpływu modyfikacji położenia bądź struktury podstawników na aktywność przeciwdrgawkową w zwierzęcych modelach drgawek w grupie aminoalkoholowych pochodnych 2-metylo- lub 2-karboksy-9*H*-ksanten-9-onu. Zaprojektowane struktury zawierały fragment piperydynolu lub aminocykloheksanolu.



gdzie: R=H-; Cl- lub CH₃O-; X=-CH₂- lub $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{---}$; Z=aminocykloheksanol lub piperydynol.

Bezpieczeństwo związków oceniono w testach *in silico*, a dla wybranych struktur wykonano badania *in vitro*.

Wstępny skrining w modelach drgawek: MES, scPTZ, a także drgawek lekoopornych 6 Hz oraz równoległe badanie neurotoksyczności (test kominowy) pozwoliło wytypować struktury wykazujące obiecującą aktywność przeciwdrgawkową do dalszych badań ilościowych. Wykazano, że związki te w niższych dawkach działają ochronnie w modelu drgawek lekoopornych, niż w teście MES. ciekawe, w badanej grupie związków wykazano, że obecność atomu chlorowca w pierścieniu A obniża toksyczność aminocykloheksanolowych pochodnych ksantonu.

Badania zostały sfinansowane ze środków Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum nr K/ZDS/007882 oraz subwencji nr N42/DBS/000014 oraz Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie subwencja nr BS-P-11-010-18-1-12.

[1] Shagufta A. *Eur J Med Chem.* 2016;116:267-280

[2] Marona H et al. *Bioorganic Med Chem.* 2008;16:7234-7244.

UNNATURAL AMINO-ACIDS AND AMINO-ALCOHOLS DERIVED FROM TYROSINE AND PHENYLALANINE



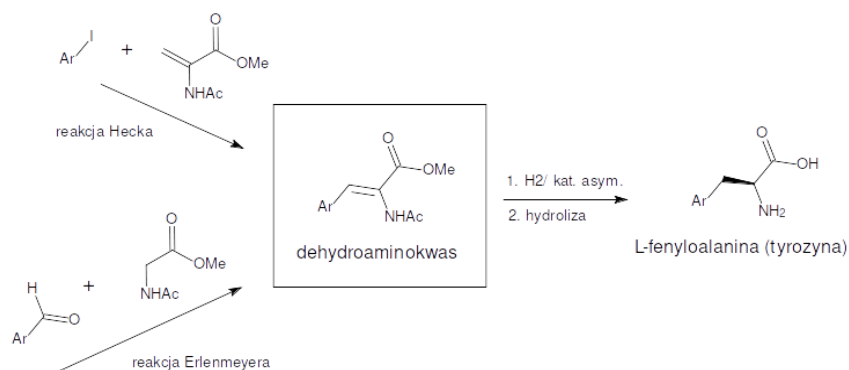
TRIMEN CHEMICALS

Witold Mozga, Julia Krzywik, Jarosław Sukiennik

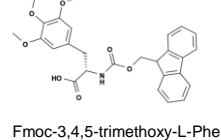
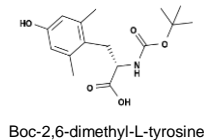
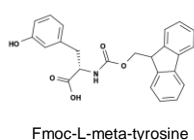
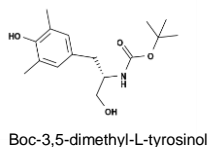
TriMen Chemicals S.A. Al. Piłsudskiego 141, 92-318 Łódź

mozga@trimen.pl

The importance of unnatural amino-acids as tools in the research area of medicinal chemistry is well known. The number of natural amino-acids creates an abundance of possibilities for modifications of the existing structures and creation of new ones. Among them **Phenylalanine** and **Tyrosine** constitute a special group due to the presence of the aromatic ring. Many analogues of these have been known and used for years. We, have already made fluorinated- and methylated-phenylalanines^{1,2} or 2,6-dimethyltyrosines³ for our partners. However there is still room for novelty. By Heck⁴ and Erlenmeyer⁵ reactions we prepared several acetamidoacrylates that were later subjected to asymmetric hydrogenation we have prepared several objects, both known and innovatory among them. The obtained groups of derivatives including protected and unprotected amino-acids, corresponding amino-alcohols



Przykładowe nienaturalne pochodne aminokwasowe



- [1] R. Perlikowska et al. *Peptides* 2014; 55: 145-150
 [2] J. Pieknińska et al. *ACS Med Chem Lett.* 2015; 6: 579-83.
 [3] K. Gach-Janczak et al. *Peptides.* 2017; 95: 116-123.
 [4] C. F. B. Praquin *Org. Process Res. Dev.*, 2011, 15 (5), 1124–1129
 [5] C. E. Humphrey *Org. Process Res. Dev.* 2007, 11, 1069–1075

LISTA UCZESTNIKÓW SYMPOZJUM:

1. Becan Lilianna, dr PP-01, PP-56
2. Beberok Artur, dr hab.
3. Bielawska Anna, prof. dr hab. PP-02, PP-06, PP-08, PP-13, PP-31, K-7, PP-51
4. Bielawski Krzysztof, prof. dr hab. W-3, PP-02, PP-06, PP-08, PP-13, PP-31, K-7, PP-51
5. Boryczka Stanisław, prof. dr hab. PP-03
6. Bryndal Iwona, dr PP-04, K-5
7. Bucki Adam, dr PP-05, PP-11, PP-18, PP-23, PP-40, PP-52
8. Buzun Kamila, mgr inż. PP-06, PP-51, K-7
9. Canale Vittorio, dr K-4, PP-15
10. Czaja Kornelia, mgr PP-07, K-3
11. Czarnomysy Robert, dr PP-08, K-7
12. Czopek Anna, dr PP-09, PP-32
13. Dawidowski Maciej, dr hab. K-9
14. Drop Marcin, mgr PP-15
15. Drozd Szczygieł Ewa, mgr
16. Fajkis Nikola, mgr PP-10
17. Fecka Izabela, dr hab., prof. nadzw.
18. Gawalska Alicja, mgr farm. PP-11
19. Glomb Teresa, mgr farm. K-8, PP-53
20. Głowacka Iwona, dr hab. PP-12, PP-39
21. Gornowicz Agnieszka, dr PP-13, PP-02, PP-06, PP-51, K-7
22. Gośliński Tomasz, prof. dr hab. PP-14, PP-22, PP-24, PP-30
23. Grychowska Katarzyna, dr PP-15, K-4
24. Gryzło Beata, dr PP-16
25. Hermanowicz Justyna, dr PP-17

26. Jamrozik Marek, mgr	<u>PP-18</u> , PP-05, PP-23, PP-40
27. Jastrzębska-Więsek Magdalena, dr hab.	<u>PP-19</u> , PP-05, PP-36, PP-52
28. Jeleń Małgorzata, dr hab.	<u>PP-20</u> , PP-41, W-4, W-9
29. Jęskowiak Izabela, mgr	<u>K-5</u>
30. Kamiński Krzysztof, dr hab., prof. UJ.	<u>PP-21</u>
31. Koczorowski Tomasz, dr	<u>PP-22</u>
32. Koczurkiewicz Paulina, dr	<u>PP-23</u> , PP-15, PP-18, PP-35, PP-38, PP-40, PP-57, PP-60
33. Kołaczkowski Marcin, dr hab., prof. UJ	PP-05, PP-10, PP-11, PP-18, PP-23, PP-40, PP-52
34. Korab Magdalena	
35. Kornicka Anita, dr hab.	<u>W-5</u>
36. Krakowiak Rafał, mgr	<u>PP-24</u> , PP-14
37. Krause Malwina, mgr	<u>PP-25</u>
38. Kujawski Jacek, dr hab.	<u>K-3</u> , PP-07
39. Langer Dominik, mgr	<u>PP-26</u>
40. Łażewska Dorota, dr hab.	<u>W-7</u>
41. Machoń Zdzisław, prof. dr hab.	
42. Maniewska Jadwiga, dr	<u>PP-27</u>
43. Marciniak Monika, mgr	<u>K-9</u>
44. Markowicz-Piasecka Magdalena, dr	<u>K-6</u>
45. Marona Henryk, prof. dr hab.	<u>PP-28</u> , PP-35, PP-42, PP-60
46. Matosiuk Dariusz, prof. dr hab.	<u>W-I</u>
47. Mazur Gabriela, mgr	<u>PP-29</u>
48. Mączyński Marcin, dr hab.	PP-47, K-5
49. Młynarczyk Dariusz, dr	<u>PP-30</u> , PP-14, PP-24
50. Mojzych Mariusz, dr hab.	<u>PP-31</u> , K-7
51. Morak-Młodawska Beata, dr hab.	<u>W-9</u> , PP-20, PP-41, W-4

52. Obniska Jolanta, prof. dr hab.	<u>PP-32</u>
53. Pachecka Jan, prof. dr hab.	
54. Panek Dawid, dr	<u>PP-33</u>
55. Paneth Agata, Prof. dr hab.	<u>PP-34</u> , PP-58
56. Pańczyk Katarzyna, mgr	<u>PP-35</u> , PP-60
57. Partyka Anna, dr hab.	<u>PP-36</u> , PP-05, PP-19, PP-52
58. Paruch Kinga, mgr farm.	<u>PP-37</u>
59. Pawłowski Maciej, prof. dr hab.	PP-05, PP-09, PP-52
60. Pękala Elżbieta, prof. dr hab.	<u>PP-38</u> , PP-15, PP-18, PP-23, PP-35, PP-40, PP-42, PP-57
61. Piotrowska Dorota, prof. dr hab.	<u>PP-39</u> , PP-12
62. Piska Kamil, mgr farm.	<u>PP-40</u> , PP-15, PP-18, PP-23
63. Pluta Krystian, prof. dr hab.	<u>PP-41</u> , PP-20, W-4, W-9
64. Pogorzelska Aneta, dr hab.	<u>K-2</u>
65. Popiół Justyna, mgr	<u>PP-42</u> , PP-28, PP-38
66. Redzicka Aleksandra, dr inż.	<u>PP-43</u> , K-10
67. Regiec Andrzej, dr	<u>PP-44</u> , PP-47
68. Ryng Stanisław, prof. dr hab.	K-5
69. Sieklucka Beata, dr	<u>PP-45</u>
70. Sikora Joanna, dr hab.	K-6
71. Sławiński Jarosław, prof. dr hab.	<u>PP-44</u> , PP-50
72. Sochacka-Ćwikła Aleksandra, mgr	<u>PP-47</u>
73. Stolarczyk Marcin, dr	<u>PP-48</u>
74. Sudół Sylwia, mgr inż.	<u>PP-49</u>
75. Surazyński Arkadiusz, dr hab	<u>W-8</u>
76. Szafranski Krzysztof, dr	<u>PP-50</u>
77. Szczukowski Łukasz, mgr	<u>K-10</u>

78. Szymanowska Anna, mgr	<u>K-7</u> , PP-06, PP-13, PP-31, PP-51
79. Szymanowski Wojciech, mgr	<u>PP-51</u> , PP-06, PP-13, K-7
80. Śniecikowska Joanna, dr	<u>PP-52</u> , PP-05
81. Świątek Piotr, dr hab.	<u>PP-53</u> , K-8
82. Trotsko Nazar, dr	<u>PP-54</u> , PP-58
83. Turło Jadwiga, prof. dr hab.	<u>W-1</u>
84. Tykarska Ewa, dr hab., prof. UM	<u>W-6</u> , PP-24, PP-26
85. Tylińska Beata, dr inż.	<u>PP-55</u>
86. Waszkielewicz Anna, dr hab.	PP-29, PP-35
87. Wesołowska Anna, prof. dr hab.	PP-05, PP-19, PP-36, PP-52
88. Wietrzyk Joanna, prof. dr hab.	K-5
89. Wójcicka Anna, dr	<u>PP-56</u> , PP-01
90. Wójcik-Pszczoła Katarzyna, dr	<u>PP-57</u> , PP-23
91. Wrześniok Dorota, dr hab.	
92. Wujec Monika, prof. dr hab.	<u>PP-58</u> , PP-34, PP-37, PP-54
93. Zagórska Agnieszka, dr hab.	PP-05, PP-09, PP-36
94. Zajdel Paweł, prof. dr hab.	<u>W-2</u> , K-4, PP-15
95. Ziembicka Dagmara, mgr inż.	<u>PP-59</u>
96. Zimecki Michał, prof. dr hab.	<u>W-4</u> , PP-47
97. Żelaszczyk Dorota, dr	<u>PP-60</u> , PP-28, PP-35
98. Żołnowska Beata, dr hab.	<u>K-1</u> , PP-46

Skład i opracowanie

dr hab. Marcin Mączyński