



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



**Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej**

**Katedra i Zakład Chemii Organicznej**

**Prof. dr hab. Stanisław Ryng**

**SZKOŁA CHEMII MEDYCZNEJ**

**Wrocław, 17-18 października 2013**



Symposium „Szkoła Chemii Medycznej” organizujemy po raz pierwszy i zamierzamy kontynuować w latach następnych. Konwencja Szkoły przewiduje wykłady koncepcyjne Profesorów, Kierowników Zespołów Badawczych prowadzących najważniejsze, kierunkowe prace w poszukiwaniu nowych substancji leczniczych. Zaprosiłem po jednej osobie z najważniejszych ośrodków naukowych kraju.

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

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

Prof. dr hab. Stanisław Ryng

## SPONSORZY SYMPOZJUM



## **ORGANIZATORZY**

**Uniwersytet Medyczny**

**im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**

**Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej**

**Katedra i Zakład Chemii Organicznej**

**Prof. dr hab. Stanisław Ryng**

**Patronat honorowy JM Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów**

**Śląskich we Wrocławiu Prof. dr hab. Marka Ziętka**

**Symposium jest zorganizowane pod auspicjami:**

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

Polskiego Towarzystwa Chemii Medycznej

**Sponsorzy Symposium:**

Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej Hasco-Lek S.A.

Fundacja Farmacji Dolnośląskiej

Fundacja Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Donserv

**Komitet Naukowy:**

Prof. dr hab. Zdzisław Machoń – Honorowy Przewodniczący

Prof. dr hab. Stanisław Ryng – Przewodniczący

Dr hab. Kazimierz Gąsiorowski, prof. nadzw. – z-ca Przewodniczącego

Prof. dr hab. Michał Zimecki

Prof. dr hab. Wiesław Malinka

Dr hab. Joanna Wietrzyk, prof. nadzw.

**Komitet Organizacyjny:**

Dr Marcin Mączyński – Przewodniczący

Mgr Urszula Bąchor (Taboń) – Sekretarz

Dr Piotr Świętek

Mgr Ewa Drozd-Szczygieł

Mgr inż. Paulina Płoszaj

**PROGRAM SYMPOZJUM**

**17 października 2013**

**10:00 – 12:00** Przyjazd gości, rejestracja w recepcji Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

**12:00 – 12:15** Otwarcie Sympozjum – prof. dr hab. Stanisław Ryng

**12:15 – 12:30** Wystąpienie JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu  
prof. dr hab. Marka Ziętka – Honorowego Patrona Sympozjum

**12:30 – 12:45** Wystąpienie Dziekana Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu  
dr hab. Haliny Grajety, prof. nadzw. – Gospodarza Sympozjum

**12:45 – 13:15** Wystąpienie prof. dr hab. Zdzisława Machonia, Seniora Chemii Medycznej

**13:15 – 13:30** Wystąpienie prof. dr hab. Katarzyny Kieć-Kononowicz, Przewodniczącej Polskiego Towarzystwa Chemii Medycznej

**13:30 – 13:45** Wprowadzenie Inauguracyjne – prof. dr hab. Stanisław Ryng

*Prowadzący sesję – prof. dr hab. Stanisław Ryng*

**13:45 – 14:15** WYKŁAD W-1

*Prof. dr hab. Leszek Paradowski – Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu:*  
**„Kiedy postęp, kiedy niewyjaśnione uzdrowienie”**

**14:25 – 14:55** WYKŁAD W-2

*Prof. dr hab. Maciej Pawłowski – Collegium Medicum UJ w Krakowie:*  
**„Aktualne kierunki poszukiwań nowych leków działających na OUN”**

**15:00 – 15:45** Przerwa na lunch

*Prowadzący sesję – prof. dr hab. Stanisław Ryng*

**15:55 – 16:25** WYKŁAD W-3

*Prof. dr hab. Dariusz Matosiuk – Uniwersytet Medyczny w Lublinie:*  
**„Inhibicja kanałów jonowych – poszukiwanie nowych ligandów”**

**16:35 – 17:05** WYKŁAD W-4

*Dr hab. Stanisław Boryczka, prof.nadzw. – Śląski Uniwersytet Medyczny:*  
**„Synteza, analiza zależności struktura-aktywność acetylenowych pochodnych betuliny”**

**17:10 – 18:00** Zwiedzanie Nowej Bazy Dydaktycznej Wydziału

**18:00 – 19:00** Sesja posterowa

**20:00 – 23:00** Kolacja

**18 października 2013**

*Prowadzący sesję – prof. dr hab. Stanisław Ryng*

**10:00 – 10:30 WYKŁAD W-5**

*Prof. dr hab. Andrzej Kutner – Instytut Farmaceutyczny w Warszawie:*  
**„Innovative technologies of Pharmaceutical Substances”**

**10:40 – 11:10 WYKŁAD W-6**

*Prof. dr hab. Michał Zimecki – Instytut Immunologii i Terapii  
Doświadczalnej PAN we Wrocławiu:*  
**„Immunoregulacyjne aktywności wybranych pochodnych izoksazolu  
o potencjalnej przydatności terapeutycznej”**

**11:20 – 11:50** Przerwa kawowa – prezentacja firmy DONSERV

*Prowadzący sesję – prof. dr hab. Stanisław Ryng*

**12:00 – 12:30 WYKŁAD W-7**

*Prof. dr hab. Jerzy Pałka – Uniwersytet Medyczny w Białymstoku:*  
**„Nowe koncepcje eksperymentalnej farmakoterapii  
przeciwnowotworowej z udziałem dezintegryn”**

**12:40 – 13:10 WYKŁAD W-8**

*Prof. dr hab. Stanisław Sobiak – Uniwersytet Medyczny w Poznaniu:*  
**„Czy polifenolowe pochodne stilbenu są nową nadzieją w walce  
z nowotworami?”**

**13:10 – 13:50** Przerwa na lunch

*Prowadzący sesję – prof. dr hab. Stanisław Ryng*

**14:00 – 14:30 WYKŁAD W-9**

*Dr hab. Kazimierz Gąsiorowski, prof. nadzw. – Uniwersytet Medyczny we  
Wrocławiu:*  
**„Strategie nanochemii medycznej w próbach przełamania wielolekowej  
oporności nowotworów na cytostatyki. Wybrane aspekty biologiczne”**

**14:30** Zakończenie Sympozjum

**LISTA PREZENTACJI POSTEROWYCH:**

- PP-01 *Becan Lilianna, dr*  
Nowe pochodne tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny i pirolo[3,4-*c*]pirydyny o aktywności cytostatycznej *in vitro*
- PP-02 *Bielawska Anna, prof. dr hab.*  
Wpływ pochodnych alkaloidów izochinolinowych na indukcję apoptozy w komórkach raka piersi
- PP-03 *Bielawski Krzysztof, prof. dr hab.*  
Mechanizm indukcji apoptozy przez berenilowe pochodne platyny w komórkach raka piersi i raka endometrium
- PP-04 *Borsuk Agnieszka*  
Optymalizacja transferu metody rozdzielania wybranych enancjomerów leków beta-adrenolitycznych z zastosowaniem elektroforezy kapilarnej
- PP-05 *Czopek Anna, dr*  
Synteza i badania farmakologiczne bicykloaminoalkilowych pochodnych spirohydantoin
- PP-06 *Drynda Angelika, mgr*  
Wpływ *in vitro* hydrazydu kwasu 5-amino-3-metylo-4-izoksazolokarboksylowego na proliferację mysich limfocytów
- PP-07 *Falkowski Michał, mgr*  
Właściwości foto- i elektrochemiczne nowych porfirazyn posiadających peryferyjne ugrupowania izoftaloksyalkilosulfanylowe
- PP-08 *Gadziński Paweł, mgr*  
Synteza hydrazydu kwasu 5-(karbazoilo)-amino-1,2,3-tiadiazolo-4-karboksylowego
- PP-09 *Kamiński Krzysztof, dr*  
Nowe amidowe pochodne o strukturze skondensowanych układów heterocyklicznych o potencjalnym działaniu ochronnym w napadach padaczkowych
- PP-10 *Maniewska Jadwiga, dr*  
Synteza oraz badanie wpływu nowych pochodnych piroksykamu na dwuwarstwy lipidowe
- PP-11 *Marona Henryk, prof. dr hab.*  
Właściwości mutagenne i antymutagenne wybranej grupy aroksyetoksyetyloaminoalkanoli o zdefiniowanej aktywności przeciwdrgawkowej
- PP-12 *Mastalarz Henryk, dr*  
Synteza i aktywność cytotoksyczna kompleksów platyny(II) z 3,5-dimetylo-4-nitroizoksazolem



- PP-13 *Mączyński Marcin, dr*  
Pochodne izoksazolu o właściwościach immunomodulujących
- PP-14 *Michalik Ewa, dr*  
Synteza nowych pochodnych 5-amino-4-cyjano-1,3-oksazoli i ich własności immunomodulacyjne
- PP-15 *Nowicka Anna, mgr inż.*  
Zasady Mannicha – pochodne 2-amino-1H-benzimidazolu oraz imidazo[4,5-*b*]pirydyny o aktywności przeciwbakteryjnej
- PP-16 *Obniska Jolanta, dr hab., prof. UJ*  
Synteza nowych N-zasad Mannicha pochodnych suksynimidu o potencjalnym działaniu przeciwdrgawkowym
- PP-17 *Partyka Anna, dr*  
Psychotropowe właściwości nowych pochodnych imidazo[2,1-*f*]puryno-2,4-dionu w wybranych testach behawioralnych u gryzoni
- PP-18 *Pluta Krystian, prof. dr hab.*  
Nowe pochodne fenotiazyn o budowie chinonaftotiazyn
- PP-19 *Płoszaj Paulina, mgr inż.*  
Wyniki badań ekspresji genowej rt pcr hydrazydu kwasu 5-amino-3-metylo-4-izoksazolokarboksylowego (hix)
- PP-20 *Regiec Andrzej, dr*  
Wpływ zasadowej katalizy na przebieg reakcji pomiędzy ortomrówczanami trialkilowymi a cyjanooctanami alkilowymi
- PP-21 *Stolarczyk Marcin, mgr*  
Synteza nowych pochodnych pirymidyny o aktywności przeciwbakteryjnej
- PP-22 *Sułkowska-Ziaja Katarzyna, dr*  
Kultury *in vitro sarcodon imbricatus* jako potencjalne, bogate źródło związków o wielokierunkowym działaniu leczniczym
- PP-23 *Szafrański Przemysław, mgr*  
Triazole cannabinoids: research and review
- PP-24 *Szczukowski Łukasz, mgr*  
Badanie efektywności wiązania jonów miedzi przez odpowiednio zaprojektowane rozgałęzione peptydy w przymacie chelatacji <sup>64</sup>Cu

PP-25 *Świątek Piotr, dr*

Synteza nowych, amidowych pochodnych izotiazolo[5,4-*b*]pirydyny o potencjalnej aktywności analgetycznej

PP-26 *Tylińska Beata, dr*

Synteza i aktywność przeciwnowotworowa nowych pochodnych pirydo[4,3-*b*]-karbazoli

PP-27 *Waszkielewicz Anna, dr*

Ocena potencjału muta- i antymutagennego wybranych aroksyalkiloaminoalkanoli o spodziewanej aktywności stabilizującej potencjał błony komórkowej

PP-28 *Zagórska Agnieszka, dr*

Kombinowane ligandy receptorowe i inhibitorów fosfodiesteraz o potencjalnym działaniu psychotropowym

PP-29 *Zajdel Paweł, dr hab.*

Arylosulfonamidowe pochodne aryloksy-/arylotio-etylo- amin alicyklicznych jako ligandy receptorów 5-HT<sub>7</sub>

**STRESZCZENIA WYKŁADÓW**

**KIEDY POSTĘP, KIEDY NIETYJAŚNIONE UZDROWIENIE****Leszek Paradowski**

Katedra Gastroenterologii i Hepatologii Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

*gastro@gastro.umed.wroc.pl*

**Z przyczyn niezależnych od Organizatorów wykład prof. dr hab. Franciszka Sączewskiego został odwołany. Poniżej prezentujemy streszczenie wykładu.**

**DZIAŁANIA UBOCZNE JAKO ŹRÓDŁO POSZUKIWANIA NOWYCH LEKÓW****W-0****Franciszek Sączewski**

Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Gdański Uniwersytet Medyczny

*saczew@gumed.edu.pl*

Na gruncie chemii medycznej wykorzystywane są cztery zasadnicze sposoby poszukiwania nowych leków:

- wysokowydajne badania przesiewowe nowych związków (HTS) zarówno pochodzenia naturalnego jak i produktów syntezy chemicznej. W nowoczesnym wydaniu nowe związki otrzymuje się na drodze syntezy kombinatorycznej (mimetyki insuliny, agoniści receptora ORL 1, selektywne inhibitory COX-2, itp.). wadą tej metody jest mała różnorodność i niska wydajność pozyskiwania struktur wiodących oraz fakt, iż wyselekcjonowane związki w praktyce nierzadko wykazują małą biodostępność i niekorzystny profil działania toksycznego;
- modyfikacje właściwości fizycznych i chemicznych istniejących związków bioaktywnych, których celem jest uzyskanie leków o korzystniejszych właściwościach terapeutycznych i niższej cenie (analogi *Lowastatyny*);
- racjonalne poszukiwanie leków, którego podstawą jest znajomość molekularnych mechanizmów procesów patologicznych oraz mechanizmów działania leków na poziomie molekularnym (*Glivec*);
- obserwacje, nierzadko przypadkowe, nieoczekiwanych działań leków dokonane w trakcie badań klinicznych (*Sildenafil*).

Interesującą alternatywę dla powyżej wymienionych metod poszukiwania nowych struktur wiodących stanowi *selektywna optymalizacja działań ubocznych*, przy jednoczesnym ograniczeniu lub eliminacji działania zasadniczego znanych substancji leczniczych. Zaletą tej metody jest fakt, że leki od dawna stosowane w praktyce medycznej odznaczają się pożądanymi właściwościami farmakokinetycznymi i niską toksycznością, co z kolei ogranicza zakres niezbędnych badań przedklinicznych oraz zwiększa szansę na osiągnięcie sukcesu.

W trakcie wykładu zaprezentowane będą przykłady selektywnej optymalizacji działań ubocznych, których efektem było uzyskanie nowych substancji leczniczych.

## AKTUALNE KIERUNKI POSZUKIWAŃ NOWYCH LEKÓW DZIAŁAJĄCYCH NA OUN

**Maciej Pawłowski**

Uniwersytet Jagielloński, Katedra Chemii Farmaceutycznej, Zakład Chemii Leków  
*mfm pawlo@cyf-kr.edu.pl*

*Choroby psychiczne*; psychozy, depresja, lęk, *choroby neurodegeneracyjne*, ale też *padaczka* czy *ból neuropatyczny* – to ciągle aktualne wyzwania farmakoterapii - zarówno dla szerokoprofilowych badań stosowanych w tych chorobach leków, poszukiwania nowych wskazań dla stosowanych w innych schorzeniach preparatów, wreszcie dla badań podstawowych, mających na celu znalezienie nowych substancji biologicznie aktywnych, kandydatów na leki o korzystniejszych właściwościach niż dotychczas stosowane preparaty. Badania prowadzone w Zakładzie, wpisują się w nurt badań podstawowych w tych *czterech* kategoriach terapeutycznych.

Jednym z wiodących kierunków są prace nad multimodalnymi ligandami receptorów monoaminergicznych, dla których reprezentatywnym mechanizmem jest blokada receptorów serotoninowych typu 5-HT<sub>6</sub>. Udowodniono, że nowe związki łączące blokadę tego receptora z oddziaływaniem na inne cele biologiczne, takie jak receptory D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, czy transporter serotoninowy (SERT), wykazują szerszy profil aktywności od znanych i szeroko już scharakteryzowanych, selektywnych antagonistów receptora 5-HT<sub>6</sub>, mogą więc znaleźć zastosowanie w hamowaniu tzw. Behawioralnych i Psychologicznych Symptomów Demencji (BPSD). Zaburzenia tego rodzaju obejmują m.in. psychozy, depresję, agresję, lęk i apatię. Wyniki badań wskazują także na skuteczność antagonistów receptorów 5-HT<sub>6</sub> we wspomaganie leczenia otyłości. Zaprojektowano oraz otrzymano szerokie, kilkutyśięczne biblioteki innowacyjnych związków, spośród których wyłoniono obiecujące molekuly wiodące. Wykazały one silną aktywność przeciwpsychotyczną i przeciwdepresyjną, równocześnie nie zaburzając pamięci i funkcji motorycznych. Taki profil aktywności znacząco odróżnia je od zbadanej w tych samych warunkach, dość licznej grupy aktualnie stosowanych leków.

Równoległe z projektowaniem i syntezą nowych związków, kandydatów na leki, prowadzone są prace nad narzędziami badawczymi, których zadaniem jest usprawnienie procesu poszukiwania nowych substancji biologicznie aktywnych. Przykładem takich działań może być opracowanie i udoskonalenie metod tworzenia modeli receptorów monoaminergicznych, kładących szczególny nacisk na rolę aktywnego liganda w kształtowaniu miejsca wiążącego. Otrzymano wiarygodne modele homologiczne szeregu receptorów, m.in. 5-HT<sub>6</sub> i 5-HT<sub>7</sub>, D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub>. Modele te są aktualnie stosowane w procesie komputerowo-wspomaganego projektowania multimodalnych ligandów receptorowych.

Badania chemiczno-farmakologiczne zróżnicowanych strukturalnie związków o strukturze pochodnych sulfonamidowych i ich bioizosterycznych analogów aryloksy/arylotioalkilowych, ma na celu eksplorację nowej przestrzeni chemicznej i określenie, czy biomimetyki tzw. długołańcuchowych arylo-alkilo-piperazyn (LCAP) mogą wykazać cechy antagonistów receptorów 5-HT<sub>7</sub> o wieloreceptorowym mechanizmie działania, profilem zbliżonych do leków stosowanych w terapii depresji, lęku, czy choroby afektywnej dwubiegunowej.

Wielką rolę, na poziomie przekąźnictwa nerwowego w zaburzeniach psychicznych, odgrywa pobudzenie docelowych komórek nerwowych, związane ze zwiększeniem poziomu cAMP. Poziom tego „drugiego przekąźnika” może być regulowany przez inhibicję enzymów odpowiedzialnych za jego rozkład – fosfodiesteraz PDE<sub>4</sub> i PDE<sub>10</sub>. Ze względu na występowanie tych izoenzymów w rejonach mózgu kojarzonych z miejscem działania leków psychotropowych, poszukuje się potencjalnych inhibitorów tych fosfodiesteraz. Badania obejmują pochodne mono-, di- i tri-heterocyklicznych układów azolowych, opartych na strukturze hydantoiny oraz anelowanych dimetyloksantyn.

Nie do końca poznana etiologia napadów padaczkowych oraz złożony (w wielu przypadkach nieznany) mechanizm działania leków przeciwpadaczkowych, utrudnia racjonalne poszukiwania nowych połączeń w oparciu o trójwymiarową strukturę celu biologicznego (*structure based design*). Dlatego też, najczęściej, projektowanie związków będących kandydatami na nowe leki przeciwpadaczkowe, opiera się o strukturę najnowszych i możliwie najskuteczniejszych, istniejących substancji leczniczych; z wykorzystaniem opracowanych na podstawie budowy chemicznej aktywnych związków, modeli farmakoforowych. W oparciu o doświadczenia w syntezie związków działających w obrębie OUN, projektuje się i syntetyzuje nowe pochodne, zachowując farmakoforowy układ pirolidyno-2,5-dionu. Badania farmakologiczne *in vivo*, realizuje się z wykorzystaniem modeli zwierzęcych, zgodnie z najnowszymi wytycznymi (testy MES, scPTZ, 6-Hz), w ramach projektu Narodowego Instytutu Zdrowia (Rockville, USA).

Uwzględniając aktualny stan dokonań w zakresie syntezy i badań screeningowych *in vitro* i *in vivo*, biorąc pod uwagę wyniki badań strukturalnych i fizykochemicznych nowych związków, dane z prospektywnych i retrospektywnych obliczeń metodami symulacyjnymi (modelowanie cząsteczkowe, QSAR); prowadzi się poszukiwania nowych leków działających na OUN, dobranymi do tego celu metodami klasycznej syntezy organicznej oraz syntezy kombinatorycznej, z dość szerokim zastosowaniem najnowocześniejszych metod syntezy na fazach stałych.

**INHIBICJA KANAŁÓW JONOWYCH – POSZUKIWANIE NOWYCH LIGANDÓW****Dariusz Matosiuk**

Katedra I Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych z Pracownia  
Modelowania Komputerowego,  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej,  
Uniwersytet Medyczny, Chodźki 4A, 20-093 Lublin  
*darek.matosiuk@umlub.pl*

Kanały jonowe pełnią istotną rolę w szybkim przekazywaniu sygnałów w układzie nerwowym. Zarówno w układzie pobudzającym jak i hamującym takie kanały występują (glutaminianowe i GABA). Kanały zaangażowane są więc w wiele procesów chorobowych. Struktura kanałów jonowych, które nie są tak homogeniczne jak receptory G-proteinowe więc ich blokowanie nie jest proste.

W Katedrze prowadzone są badania nad inhibitorami dwóch klas kanałów jonowych – glutaminianowych GluR5 i 6 oraz nikotynowych acetylocholiny.

Wyniki badań obejmujących projektowanie nowych cząsteczek oparte na modelach komputerowych, wyprzedzających badania biologiczne oraz badaniach komórkowych zostaną zaprezentowane i przedyskutowane.

[1] Kaczor A., Kijkowska-Murak U., Matosiuk D.: Theoretical studies on the structure and symmetry of the transmembrane region of glutamatergic GluR5 receptor *J. Med. Chem.* **51** (13) (2008), 3756-3776.

[2] Kaczor A., Kijkowska-Murak U., Kronbach Ch., Unverferth K., Matosiuk D.: Modeling of glutamate GluR6 receptor and its interactions with novel non-competitive antagonists *J. Chem. Inf. Model.* **49** (4) (2009), 1094-1104.

[3] Kaczor A., Matosiuk D.: Molecular structure of ionotropic glutamate receptors. *Curr. Med. Chem.* **17** (24) (2010), 2508-2535.

[4] Kaczor A. A., Kronbach Ch., Unverferth K., Pihlaja K., Wiinamäki K., Sinkkonen J., Kijkowska-Murak U., Wróbel T., Stachal T., Matosiuk D.: Novel non-competitive antagonists of kainate GluK1/GluK2 receptors. *Lett. Drug Des. Discov.* **9** (10) (2012), 891-898.

## SYNTEZA, ANALIZA ZALEŻNOŚCI STRUKTURA-AKTYWNOŚĆ ACETYLENOWYCH POCHODNYCH BETULINY

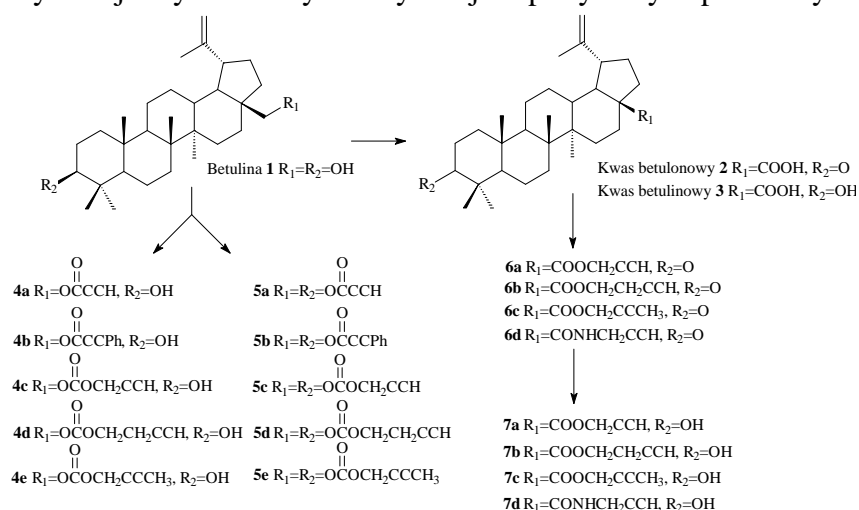
Stanisław Boryczka

Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,  
ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec,  
*boryczka@sum.edu.pl*

Betulina (**1**) jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych w świecie roślinnym triterpenem typu lupanu o interesujących właściwościach biologicznych [1]. Związek ten można łatwo utlenić do kwasu betulonowego (**2**), a następnie zredukować do kwasu betulinowego (**3**), który jest obecnie jednym z lepiej zapowiadających się leków przeciwnowotworowych [2].

Do tej pory betulina (**1**) uważana była za substancję wykazującą słabsze działanie przeciwnowotworowe niż kwas betulinowy (**2**). Jednak łatwa dostępność betuliny z kory brzozy (zawartość do 30% suchej masy) bez większych nakładów finansowych czyni ją dogodnym substratem, który może być poddawany różnym przemianom chemicznym celem otrzymania nowych związków o interesujących właściwościach biologicznych. Spośród wielu opisanych w literaturze modyfikacji strukturalnych stosunkowo mało uwagi poświęcono pochodnym betuliny, które zawierają podstawniki z wiązaniem potrójnym.

Opracowane przez nas nowe metody syntezy pozwoliły na wprowadzenie jednej lub dwóch grup acetylenowych w pozycje C3 lub C28 cząsteczki betuliny, kwasu betulonowego i betulinowego (**4-7**). Budowę nowych związków potwierdzono w oparciu o dane spektroskopowe  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR i analizę rentgenostrukturalną. Wszystkie nowe pochodne poddano ocenie aktywności przeciwnowotworowej *in vitro* z wykorzystaniem ludzkich komórek nowotworowych: raka piersi (T47D), białaczki limfocytarnej (CCRF/CEM), raka jelita grubego (SW707) i mysich: białaczki (P388) oraz prawidłowych fibroblastów (Balb3T3). Analiza zależności struktura-aktywność wykazała, że obecność grupy propynoilowej przy C28 i wolnej grupy hydroksylowej przy C3 jest warunkiem koniecznym dla uzyskania wysokiej aktywności cytotoksycznej rozpatrywanych pochodnych (**4-7**).



### Literatura:

1. Simonsen J., Ross W.C.J. *The Terpenes*, (1957) Cambridge University Press, New York, vol V, p. 317-318.
2. Alakurtti S., Mäkelä T., Koskimies S., Yli-Kauhaluoma J. Pharmacological properties of the ubiquitous natural product betulin. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006; 29: 1-13.



## INNOVATIVE TECHNOLOGIES OF PHARMACEUTICAL SUBSTANCES

**Andrzej Kutner**

Pharmaceutical Research Institute, 8 Rydygiera, 01-793 Warsaw, Poland  
*akutner@ifarm.eu*

Pharmaceutical substances represent nowadays the most advanced and complicated technological products. In this lecture the specific features of the pharmaceutical substances and technological methods of their preparation will be outlined using the selected classes of pharmaceuticals as the representative examples. The most common convergent approach to the synthesis of pharmaceutical substances will be discussed. The selected approach allows not only for the preparation of a series of structurally related analogs from the same advanced intermediates, but also provides a way to construct the target molecule at the very last stages of the synthesis. This leads to the more efficient separation of the final product from the substrates and opens the way to the synthetic product of the pharmaceutical quality. Selection of a synthetic route for pharmaceutical substance is based on several criteria, typical for all chemical compounds, like the efficiency of chemical synthesis (yields and number of steps, extreme conditions etc.) but also on several other specific factors. This is mainly the selection of synthetic methods that not only do not infringe the intellectual property rights of other researchers but also that can be claimed by new patent applications to create a patent protection for the technology developed. Such technology is usually of much greater interest for the potential manufacturers than the one, which is just using the existing knowledge. The other important criteria include the commercial availability of raw materials of reliable and well-documented quality and the feasibility to purify the synthetic product to the pharmaceutical grade. In order to turn the synthetic method into a technology it is crucial to acquire initially a sufficient understanding of the reaction to define the critical parameters of the process and the design space. Chemical and economical optimization of these parameters by statistical approaches, like Fractional Factorial Design, often results in much higher yields of the process, less extreme conditions and more efficient use of materials, reaction volume, timing and equipment. In a pharmaceutical synthesis it is of a significant importance not only to synthesize the final product of the top purity but also obtain the material that is suitable for the further pharmaceutical formulation. Therefore the physicochemical, solid state and surface properties of the product like the right polymorphic form and the convenient particle size and shape distribution are of the great importance. Development of a pharmaceutical technology requires, at each step, a close coupling of synthetic and analytical work. The pharmaceutical technology should be considered as the validated chemical process with identified and optimized critical parameters, fully controlled by the validated analytical methods, in order to prepare repeatedly the final product of pharmaceutical grade in terms of chemical, enantiomeric and polymorphic purity and stability and in a physicochemical form suitable for further pharmaceutical formulation.

1. Pietraszek A, Malińska M, Chodyński M, Krupa M, Krajewski K, Cmoch P, Woźniak K, Kutner A., Synthesis and crystallographic study of 1,25-dihydroxyergocalciferol analogs. *Steroids*. 2013 doi:p11: S0039-128X(13)00142-6. 10.1016/j.steroids.2013.06.001. 2. Dams, I; Chodyn, ski, M; Krupa, M; Pietraszek, A; Zezula, M; Cmoch, P; Kosinska, M; Kutner, A, A novel convergent synthesis of the potent antiglaucoma agent travoprost, *Tetrahedron* (2013), 69(5), 1634-1648. 3. A. Pietraszek, M. Malińska, M. Chodyński, J. Martynow, M. Krupa, W. Maruszak, K. Woźniak, A. Kutner, Synthesis and crystal structure of anhydrous analog of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, *J Pharm Sci* 2013, in press. A/conferences/Wrocław 18-10-2013.doc

**IMMUNOREGULACYJNE AKTYWNOŚCI WYBRANYCH POCHODNYCH  
IZOKSAZOLU O POTENCJALNEJ PRZYDATNOŚCI TERAPEUTYCZNEJ****Zimecki Michał<sup>1</sup>****Artym Jolanta<sup>1</sup>, Kocięba Maja<sup>1</sup>, Obmińska–Mrukowicz Bożena<sup>2</sup>, Mączyński Marcin<sup>3</sup>,  
Ryng Stanisław<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu, <sup>2</sup>Uniwersytet  
Przyrodniczy we Wrocławiu, <sup>3</sup>Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
*zimecki@iitd.pan.wroc.pl*

Przedstawiono aktywność immunologiczną wybranych pochodnych izoksazoli w testach *in vitro* i *in vivo*. Związki testowano wobec leków referencyjnych (lewanizol, cyklosporyna A). Badane związki nie wykazywały toksyczności wobec jednojądrzastych komórek krwi obwodowej do badanego stężenia 100µg/ml. Związek R11 stymulował humoralną i komórkową odpowiedź immunologiczną u myszy immunokompetentnych, jak i poddanych immunosupresji cyklofosfamidem (CP) oraz wzmacniał indukowany CP proces mielopoezy. Związek ten był ukierunkowany na różnicowanie komórek T co wynikało z powiększenia puli komórek o fenotypie CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> w narządach limfatycznych. Związek RM33 hamował humoralną i komórkową odpowiedź immunologiczną, zapalenie podiuwantowe u myszy, surowicze poziomy cytokin pozapalnych po podaniu lipopolisacharydu myszom oraz karageninowe zapalenie u szczurów. Powyższe aktywności wskazują na wyraźne przeciwzapalne działanie tego związku. Związki R11 i R13 zaliczyć można, z kolei, do związków stymulujących i restytuujących odpowiedź immunologiczną po podaniu CP. R11 wykazywał ukierunkowane działanie w stosunku do komórek B przez indukcję antygeny CD19 w narządach limfatycznych. Związek ten przyspieszał odnowę humoralnej i komórkowej odpowiedzi immunologicznej u myszy traktowanych CP, indukował wzrost poziomu leukocytów w krwi obwodowej i normalizował zniekształcony obraz krwi obwodowej w immunosupresji. Związek R13, z kolei, pobudzał wybiórczo różnicowanie komórek T (wzrost ekspresji antygenów CD3 i CD4 na komórkach narządów limfatycznych). RM13 odnawiał częściowo zdolność do proliferacji splenocytów myszy traktowanych CP na mitogeny. Reasumując, nietoksyczne, biodostępne pochodne izoksazoli, aktywne także po podaniu *per os*, o wyraźnie ukierunkowanych działaniach immunologicznych, są bardzo atrakcyjne do dalszych badań dotyczących zarówno mechanizmu działania jak i zastosowania w terapii.

**NOWE KONCEPCJE EKSPERYMENTALNEJ FARMAKOTERAPII  
PRZECIWNOWOTWOROWEJ Z UDZIAŁEM DEZINTEGRYN****Jerzy A. Pałka**Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
*pal@umb.edu.pl*

Postępy biologii molekularnej i biologii komórki przyczyniły się do poszerzenia wiedzy o roli receptorowych szlaków sygnałowych w procesie wzrostu i różnicowania komórek, ekspresji genów, metabolizmu białek, węglowodanów i lipidów. Jednym z osiągnięć biologii komórki było wyjaśnienie mechanizmu regulacji ekspresji genów i udziału w tym procesie receptorów czynników wzrostowych (np. EGF, VEGF, FGF, IGF-I) oraz receptorów adhezyjnych (np. integrynowych). Zjawisko „cross talk” pomiędzy tymi receptorami stanowi główny mechanizm regulacji metabolizmu komórkowego. W komórkach nowotworowych mechanizm ten jest zaburzony. W przypadku nasilonej ekspresji EGF, który działa poprzez specyficzny receptor EGFR lub podtypy tego receptora (np.: HER 1) dochodzi nie tylko do intensyfikacji podziałów komórkowych ale również pobudzenia ekspresji genu kodującego czynnik pobudzający wzrost naczyń (VEGF). Zjawisko wzrostu naczyń, zwane angiogenezą jest niezbędnym procesem wzrostu tkanki guza i tworzenia przerzutów nowotworowych do innych tkanek i narządów. Zahamowanie działania EGF lub VEGF uniemożliwia tworzenie nowych naczyń, upośledza wzrost tkanki guza i może prowadzić do remisji nowotworu. Strategia działań w tym zakresie obejmuje blokowanie receptora EGF i VEGF związkami syntetycznymi i przeciwciałami, bądź indukcję apoptozy (programowanej śmierci komórki) w komórkach nowotworowych. Szczególne zainteresowanie wzbudzają dezintegryny otrzymywane z jadu węży: echistatyna, rhodocetyna, obtustatyna, jararhagina, salmosyna, crovidisyna, triflavina oraz modulatory integryn pochodzenia roślinnego: gallusan epigallokatechiny czy kwas betulinowy. Eksperymentalna terapia standardowa (np. lekiem alkilującym) w połączeniu z dezintegrynami okazała się bardziej skuteczna w indukcji apoptozy w niektórych liniach komórek nowotworowych.

## CZY POLIFENOLOWE POCHODNE STILBENU SĄ NOWĄ NADZIEJĄ W WALCE Z NOWOTWORAMI?

Stanisław Sobiak<sup>#\*</sup>

Tomasz Stefański<sup>#</sup>, Renata Mikstacka<sup>#</sup>, Zuzanna Sobiak<sup>+</sup>

<sup>#</sup>UMP Poznań, Wydz. Farmaceutyczny, Kat.. Techn. Chemicznej Środków Leczniczych,

<sup>+</sup>Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Szamotułach, Oddział Dziecięcy.

\*Uniwersytet M. Kopernika, Toruń, Coll. Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej,  
*ssobiak@ump.edu.pl*

Choroby nowotworowe są drugą (po chorobach układu krążenia) przyczyną zgonów ludzi na naszej planecie. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia pochodzących z początku XXI, przyczyną 6,2 miliona zgonów w roku 2001 były choroby nowotworowe, co stanowi nieco ponad 12% wszystkich zgonów na świecie. Niestety, wielokierunkowe wysiłki środowisk naukowych w skali globu, zaangażowanych w poszukiwaniu nowych skutecznych preparatów przeciwnowotworowych nie dają oczekiwanych rezultatów.

Prace badawcze związane z wyjaśnieniem przez dra J Folkmana\* wpływu i znaczenia w rozwoju angiogenezy w litych nowotworach, zapoczątkowały poważne prace naukowe zmierzające do opracowania skutecznych preparatów przeciwnowotworowych. Obecnie uważa się, że rozwój sieci naczyń w obrębie nowotworów jest główną przyczyną żywiołowego ich rozwoju. Fakt ten spowodował, że w środowiskach naukowych wystąpiło znaczne zainteresowanie poszukiwaniem substancji zakłócających proces angiogenezy. Kontrola procesu angiogenezy jest czynnością krytyczną dla oceny rozwoju nowotworu. Zrozumienie mechanizmu powstawania i regulacji rozwoju nowych naczyń krwionośnych otworzyło nową nadzieję na stworzenie skutecznych możliwości zwalczania chorób nowotworowych. Intensywne prace badawcze doprowadziły do odkrycia szeregu czynników inicjujących, kontrolujących i finalizujących wieloetapowy proces angiogenezy, a także do odkrycia struktur docelowych, które zakłócają proces tworzenia sieci naczyń krwionośnych w tkance nowotworowej. Badania przesiewowe doprowadziły do konkluzji, że obiecujące preparaty przeciwnowotworowe mogą być: inhibitorami proteaz, inhibitorami proliferacji komórek śródbłonna, supresorami angiogennych czynników wzrostu, środkami chelatującymi atom miedzi i innymi związkami zakłócającymi proces angiogenezy. Związki takie znaleziono przede wszystkim w świecie roślinnym, ale ze względu na ich niezadawalającą rozpuszczalność w wodzie, a co za tym idzie, także niekorzystną biodostępność zostały one zmodyfikowane chemicznie. Najbardziej obiecujące preparaty uzyskano na bazie kombretastatyny [3'-hydroksy-3,4,5,4'-tetrametoksy-*cis*-stilben], związku który został wyizolowany z kory afrykańskiej rośliny *Combretum cafrum* (Wierzba afrykańska, *Combretaceae*). Liczne, zsyntezowane w ostatnim dwudziestolecu pochodne kombretastatyny przebadano pod kątem aktywności przeciwnowotworowej. Kilka z nich jest w trakcie zaawansowanych badań klinicznych na rzecz amerykańskiej firmy **Oxigene**. Preparat o nazwie **Zybrestat** jest obecnie w II i III fazie badań klinicznych w leczeniu kilku typów guzów litych. Wyniki ostatnich badań związanych z modyfikacjami *struktury wiodącej* - *kombretastatyny* oraz wpływu prowadzonych zmian strukturalnych na aktywność przeciwnowotworową otrzymanych produktów zostaną omówione w pełnej prezentacji.

\*Folkman, J. (1995) Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat. Med.* 1, 27–31;  
Folkman, J. (1995) Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston: clinical applications of research on angiogenesis. *New Engl. J. Med.* 333, 1757–1763

## STRATEGIE NANOCHEMII MEDYCZNEJ W PRÓBACH PRZEŁAMANIA WIELOLEKOWEJ OPORNOŚCI NOWOTWORÓW NA CYTOSTATYKI. WYBRANE ASPEKTY BIOLOGICZNE

Kazimierz Gąsiorowski

Katedra i Zakład Podstaw Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu  
*kazimierz.gasiorowski@umed.wroc.pl*

Wielolekowa oporność nowotworów na cytostatyki (Multi drug resistance, MDR) to stan niewrażliwości komórek nowotworowych na wiele różnych, niespokrewnionych ze sobą strukturalnie i farmakologicznie leków, który rozwija się w odpowiedzi na stosowanie pojedynczego leku cytostatycznego. MDR rozwija się w 90% przypadków nowotworów leczonych cytostatykami i jest główną przyczyną niepowodzeń chemioterapii nowotworów. Ważnym mechanizmem odpowiedzialnym za rozwój MDR jest nasilone usuwanie (efluks) leków z komórek przez błonowe białka transportowe nadrodziny ABC (kasetowe białka wiążące ATP). Aktualnie badane inhibitory białek kasety ABC jako preparaty adjuwantowe w chemioterapii nowotworów, po przejściowym zwiększeniu wewnątrzkomórkowej kumulacji cytostatyków i poprawie skuteczności terapii, ostatecznie prowadzą do rozwoju alternatywnych mechanizmów niewrażliwości komórek nowotworu na cytostatyki. Należą do nich: a/nasilona ekspresja i funkcja komórkowych systemów detoksykacyjnych, w tym enzymów cyklu glutationu, b/wzmożona biotransformacja do mniej aktywnych/nieaktywnych metabolitów, c/sekwestracja cytostatyków w otoczonych błonami organellach komórkowych (lizosomy, cysterny aparatu Golgiego) i ich egzocytoza, d/podwyższona aktywność systemów reparujących uszkodzenia DNA wywołane przez cytostatyki, d/zmniejszona podatność komórek nowotworowych do apoptozy. Zastosowanie nanocząstek jako nośników leków przeciwnowotworowych stwarza nadzieje na przełamanie zjawiska MDR z następujących powodów: 1. pozwala ominąć, w znaczącej części, błonowe białka transportowe usuwające cytostatyki z komórek – nanopostacie leków są transportowane do komórek na drodze endocytozy i endocytozy receptorowej, 2. nanopostacie leków przeciwnowotworowych są najczęściej wielkości 50-200nm, co przy różnicach unaczynienia guza w porównaniu do tkanek prawidłowych umożliwia zwiększone gromadzenie nanocząstek w tkance guza, 3. nanoplatformy lekowe umożliwiają jednoczesne dostarczenie do komórek nowotworowych kilku związków chemicznych blokujących różne mechanizmy wielolekowej oporności (przykładowo: cytostatyki + inhibitor transferazy glutationu, induktor apoptozy, inhibitor komórkowych enzymów detoksykacyjnych), co zwiększa skuteczność terapii i dodatkowo często zawierają związki diagnostyczne/obrazujące (kropki kwantowe, SPIO, fluorochromy) ułatwiające obrazowanie guza. Skuteczne przełamanie stanu wielolekowej oporności komórek na chemioterapię wymaga zastosowania do konstrukcji nanocząstek takich materiałów, które umożliwiają jednoczesne dostarczenia do guzów nowotworowych dużych ilości leków cytostatycznych i możliwie kilku związków chemicznych blokujących różne mechanizmy współdziałające w rozwoju lekooporności. Przykładem takich materiałów są mezoporowate krzemionkowe i silikonowe nanoosiłki leków (MSNP), które w dotychczasowych badaniach okazywały korzystne cechy farmakokinetyki i nie ujawniały znaczącego efektu toksycznego u zwierząt doświadczalnych, natomiast zwiększały stężenie i czas retencji wewnątrzkomórkowej leków cytostatycznych, co prowadziło do istotnej poprawy efektywności chemioterapii. Wprowadzenie do komórek jednoczesowo z cytostatykiem także związków nasilających apoptozę lub inhibitorów enzymów detoksykacyjnych prowadziło do nasilonego efektu cytotoksycznego w opornych na leki nowotworach doświadczalnych. Rokuje to nadzieje na przełamanie stanu MDR - głównej przyczyny niepowodzeń chemioterapii nowotworów.

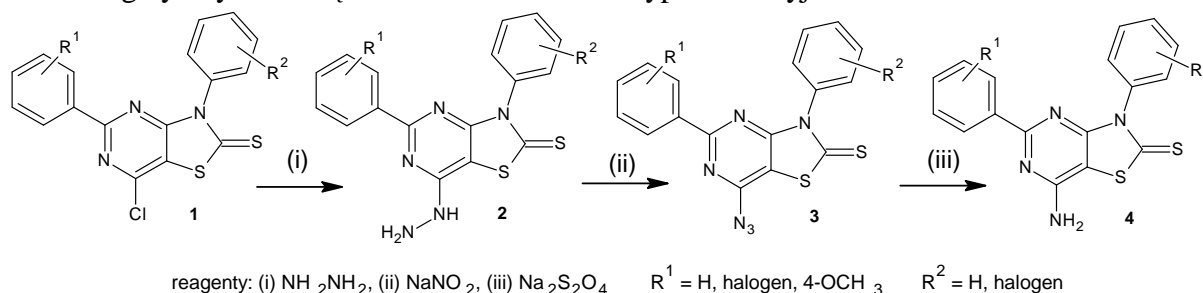
**PREZENTACJE POSTEROWE**

## NOWE POCHODNE TIAZOŁO[4,5-*d*]PIRYMIDYNY I PIROŁO[3,4-*c*]PIRYDYNY O AKTYWNOŚCI CYTOSTATYCZNEJ *IN VITRO*

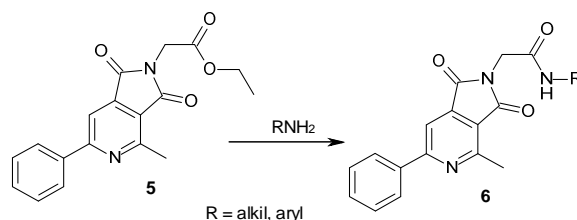
**Lilianna Becan, Anna Wójcicka**

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny  
z Oddziałem Analityki Medycznej, Katedra i Zakład Technologii Leków,  
ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław  
*lilianna.becan@umed.wroc.pl*

Szerokie spektrum aktywności biologicznej związków heterocyklicznych, pochodnych układów tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny i pirolo[3,4-*c*]pirydyny przyczynia się do podejmowania prób syntezy nowych związków chemicznych. Wysoką aktywność antyproliferacyjną *in vitro* wykazały otrzymane wcześniej 3,5-diarylo pochodne 7-chloro-2-tioksotiazolo[4,5-*d*]pirymidyny **1** a także produkty ich reakcji z aminami aromatycznymi i alkiłowymi [1]. Nowe pochodne, z niepodstawioną grupą aminową w poz. 7 układu tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny **4** zostały otrzymane poprzez reakcję 7-chloropochodnych **1** z hydrazyną, utlenienie powstałych 7-hydrazynopochodnych **2** do azydów **3** oraz ich redukcję do 7-amino związków **4**. Testy aktywności cytostatycznej *in vitro* przeprowadzone w NCI (Bethesda, USA) wykazały, że pochodna **4**, z rodnikiem p-fluorofenyłowym w poz. 5, najsilniej hamuje wzrost komórek nowotworowych ( $\log_{10}GI_{50} < -5$  wobec 29 linii ludzkich komórek nowotworowych) co potwierdza wcześniej zauważony korzystny wpływ obecności podstawników elektronegatywnych w cząsteczce na działanie antyproliferacyjne.



Przeprowadzono również syntezę nowych pochodnych układu pirolo[3,4-*c*]pirydyny. Substratem wyjściowym był otrzymany wcześniej ester etylowy kwasu (6-fenylo-4-metylo-1,3-dioksa-1,3-dihydropirolo[3,4-*c*]pirydyn-2-yl)octowego (**5**) [2], który poddano reakcjom amonolizy otrzymując szereg amidów **6**. Zsyntetyzowane związki także zostały przekazane na badania antyproliferacyjne *in vitro* do NCI (Bethesda, USA).



1. L. Becan, E. Wagner: *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)* 2008, 58(10), 521-528.
2. Wagner E., Wójcicka A., Bryndal I., Lis T.: *Polish J. Chem.*, 2009, 83, 207-215.

## WPLYW POCHODNYCH ALKALOIDÓW IZOCHINOLINOWYCH NA INDUKCJĘ APOPTOZY W KOMÓRKACH RAKA PIERSI

**Anna Bielawska<sup>1</sup>, Monika Lepiarczyk<sup>1</sup>, Agnieszka Gornowicz<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Samodzielna Pracownia Biotechnologii  
*aniabiel@umb.edu.pl*

Inhibitory topoizomerazy I i/lub II stanowią jedną z ważniejszych grup leków przeciwnowotworowych. Wysoka toksyczność oraz oporność komórek nowotworowych na znane inhibitory topoizomerazy I i/lub II skłania do poszukiwania nowych związków o korzystniejszym profilu terapeutycznym. Celem naszych badań było porównanie wpływu nowych pochodnych alkaloidów izochinolinowych na cytotoksyczność i indukcję apoptozy w komórkach raka piersi estrogenozależnych MCF-7 i estrogenoniezależnych MDA-MB-231 oraz fibroblastach skóry ludzkiej. Ponadto zbadano wpływ nowych pochodnych alkaloidów izochinolinowych na aktywność topoizomerazy I i II. Inkubacja komórek nowotworowych z badanymi związkami wykazała wyższą cytotoksyczność nowych pochodnych alkaloidów izochinolinowych w porównaniu ze związkiem referencyjnym, tj. etopozydem w badanych komórkach nowotworowych. Po 24-godzinnej inkubacji fibroblastów z badanymi związkami wykazano, że nowe pochodne alkaloidów izochinolinowych są mniej cytotoksyczne w porównaniu z etopozydem. Zbadano ponadto wpływ etopozydu i badanych pochodnych alkaloidów izochinolinowych na biosyntezę kolagenu, jednego z głównych składników macierzy zewnątrzkomórkowej pełniącego rolę bariery uniemożliwiającej rozprzestrzenianie się inwazyjnych komórek. W komórkach raka piersi MCF-7 i MDA-MB-231 nowe pochodne alkaloidów izochinolinowych oznaczone symbolami RC-6, RC-27, RC-71, RC-77, RC-105, RC-108 i RC-390 odznaczały się silniejszą zdolnością do hamowania biosyntezy kolagenu niż etopozyd. Natomiast w fibroblastach skóry ludzkiej związek referencyjny, tj. etopozyd silniej hamował biosyntezę kolagenu niż nowe pochodne alkaloidów izochinolinowych (z wyjątkiem związku oznaczonego symbolem RC-105). Dokonano oceny wpływu badanych związków na aktywność topoizomerazy I i II metodą elektroforezy agarozowej w obecności bromku etydyny. Wszystkie badane pochodne alkaloidów izochinolinowych wykazały zdolność do inhibicji topoizomerazy I i II przy stężeniu 50  $\mu$ M. Przeprowadzone badania wykazały, że molekularnym mechanizmem przeciwnowotworowego działania badanych związków jest stabilizacja kompleksu przecięty DNA – topoizomeraza, co oznacza, że nowe pochodne alkaloidów izochinolinowych są truciznami topoizomerazy I i II. Zbadano wpływ nowych pochodnych alkaloidów izochinolinowych na indukcję apoptozy w komórkach raka piersi MCF-7 i MDA-MB-231 przy użyciu cytometru przepływowego (z wykorzystaniem aneksyny V i jodku propidyny) oraz mikroskopu fluorescencyjnego (przy pomocy bromku etydyny i oranżu akrydyny). Przeprowadzone badanie pozwoliło na stwierdzenie, że w badanych komórkach nowotworowych nowe pochodne alkaloidów izochinolinowych silniej indukowały apoptozę niż etopozyd.



**MECHANIZM INDUKCJI APOPTOZY  
PRZEZ BERENILOWE POCHODNE PLATYNY  
W KOMÓRKACH RAKA PIERSI I RAKA ENDOMETRIUM**

**Robert Czarnomysy, Anna Muszyńska, Krzysztof Bielawski**

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej,  
Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych  
*kbiel@umwb.edu.pl*

Pomimo znacznego postępu w zrozumieniu mechanizmów karcynogenezy i jej uwarunkowań genetycznych choroby nowotworowe nadal pozostają jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. W trakcie naszych badań otrzymaliśmy serię nowych berenilowych kompleksów platyny o wzorze  $[Pt_2L_4(berenil)_2]Cl_4$ , gdzie L to 4-etylopirydyna (Pt10), 3-etylopirydyna (Pt11), 3-(n-butylo)pirydyna (Pt12) i 4-(t-butylo)pirydyna (Pt13). Celem badań było oznaczenie cytotoksyczności i poznanie mechanizmu indukcji apoptozy wywoływanego przez nowe berenilowe kompleksy platyny w komórkach raka piersi MCF-7 i MDA-MB-231 oraz komórkach raka endometrium Ishikawa. Jako komórki prawidłowe użyto komórek fibroblastów skóry ludzkiej. Przeprowadzone badania wykazały wyższą cytotoksyczność związków Pt10-Pt13 w porównaniu z cisplatyną. Związkiem o największej cytotoksyczności w stosunku do wszystkich komórek nowotworowych okazał się związek Pt12, zawierający w strefie koordynacyjnej platyny oprócz berenilu cząsteczki 3-(n-butylo)pirydyny. W fibroblastach skóry ludzkiej związki Pt10-Pt13 charakteryzowały się niższą cytotoksycznością niż w przypadku badanych komórek nowotworowych. Oceniono wpływ berenilowych kompleksów platyny Pt10-Pt13 na indukcję apoptozy w badanych liniach komórkowych z wykorzystaniem cytometru przepływowego i mikroskopu fluorescencyjnego. Związki Pt10-Pt13 wykazują większą zdolność do indukcji apoptozy w komórkach raka piersi MCF-7 i MDA-MB-231 oraz raka endometrium Ishikawa w porównaniu do cisplatyny. Badania dotyczące mechanizmu apoptozy sugerują, iż programowana śmierć komórkowa w obecności związków Pt10-Pt13 przebiega według mitochondrialnej drogi aktywacji kaspaz, obejmującej spadek mitochondrialnego potencjału błonowego i aktywację kaspazy 9, jak również według szlaku zewnętrznego z wyraźnym wzrostem ekspresji białka FADD oraz kaspazy 8. Oznaczenie aktywności kaspazy 3 techniką cytometrii przepływowej, z zastosowaniem przeciwciała rozpoznającego aktywną formę tego białka w procesie apoptozy wykazało, iż nastąpiło uruchomienie kaskady kaspaz, a zwłaszcza efektorowej kaspazy 3, zaangażowanej w egzekucyjną fazę procesu apoptozy. Uzyskane w niniejszej pracy wyniki dowiodły, że cytotoksyczne działanie nowych berenilowych kompleksów platyny można wiązać z ich zdolnością do hamowania replikacji DNA oraz indukcją procesu apoptozy.

## OPTIMALIZACJA TRANSFERU METODY ROZDZIELANIA WYBRANYCH ENANCJOMERÓW LEKÓW BETA-ADRENOLITYCZNYCH Z ZASTOSOWANIEM ELEKTROFOREZY KAPILARNEJ

**Agnieszka Borsuk<sup>1</sup>, Bart De Cock<sup>2</sup>, Bieke Dejaegher<sup>2</sup>, Debby Mangelings<sup>2</sup>, Roman Kaliszan<sup>1</sup>, Michał J. Markuszewski<sup>1</sup>, Yvan Vander Heyden<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z OML, Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki, <sup>2</sup>Vrije Universiteit Brussel, Pharmaceutical School of the Faculty of Medicine and Pharmacy, Department of Analytical Chemistry and Pharmaceutical Technology

*agnieszkabe@gumed.edu.pl*

Około połowa leków dostępnych na rynku farmaceutycznym to związki chiralne. Ponieważ enancjomery substancji leczniczych mogą posiadać drastycznie różne właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne, instytucje odpowiedzialne za kontrolę leków wymagają badań w zakresie rozdzielania enancjomerów substancji leczniczych, oznaczenia ich czystości optycznej i przypisania im właściwej konfiguracji. Powoduje to rozwój chiralnych technik rozdzielania, do których należy m.in. elektroforeza kapilarna z wykorzystaniem chiralnych selektorów. Coraz szersze zastosowanie elektroforezy kapilarnej (CE) w analizie farmaceutycznej pociąga za sobą częste transfery metod pomiędzy laboratoriami badawczo-rozwojowymi a laboratoriami prowadzącymi rutynową analizę próbek. Transfer metod CE jest trudny ze względu na niższą precyzję i zasadnicze różnice pomiędzy komercyjnie dostępnymi instrumentami w porównaniu z metodami HPLC.

Celem badań była optymalizacja procesu transferu badanej metody poprzez zidentyfikowanie różnic pomiędzy instrumentami i parametrów krytycznych, które powinny być ściśle kontrolowane podczas transferu. Metoda rozdzielania enancjomerów propranololu, sotalolu i betaksololu przy użyciu kapilarnej elektroforezy strefowej z karboksymetylo- $\beta$ -cyklodekstryną (CM- $\beta$ -CD) jako chiralnym selektorem, zoptymalizowana na instrumencie Beckman Coulter P/ACE, została przeniesiona w pierwszej kolejności na instrument tego samego typu, a następnie na instrument innego producenta (Agilent CE G1600A). Na obu instrumentach wykonano testy odporności (ang. *robustness*). Do wykonania testów odporności zastosowano metodę planowania doświadczeń (ang. *experimental design*) Placketta-Burmana, w której badano w 16 eksperymentach wpływ 11 czynników zmiennych (takich jak: stężenie i producent CM- $\beta$ -CD, stężenie i pH roztworu elektrolitu, temperatura kapilary, natężenie prądu, czas i ciśnienie wprowadzania próbki, sekwencja etapów oraz czas płukania kapilary) na czas migracji, względne powierzchnie pików i rozdzielczość trzech  $\beta$ -blokerów.

Przeprowadzone badania wykazały, że aby ułatwić transfer metody, oprócz czasu i ciśnienia wprowadzania próbki, należy określić także jej objętość. Natężenie prądu powinno być określone jako natężenie na centymetr kapilary. Ciśnienie w trakcie wprowadzania próbki i temperatura analizy oraz pH roztworu elektrolitu i stężenie CM- $\beta$ -CD, jako czynniki istotnie wpływające na metodę, powinny być ściśle kontrolowane podczas transferu metody.

## SYNTEZA I BADANIA FARMAKOLOGICZNE BICYKLOAMINOALKILOWYCH POCHODNYCH SPIROHYDANTOIN

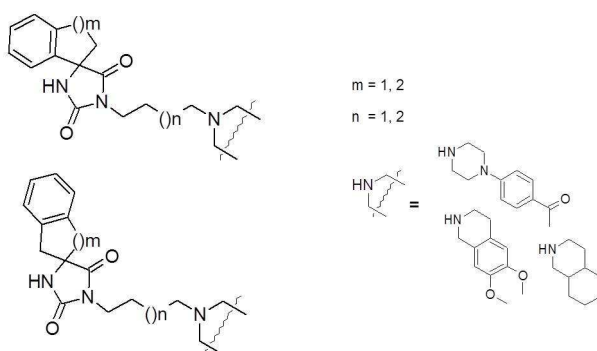
**Anna Czopek<sup>a</sup>, Agnieszka Zagórska<sup>a</sup>, Grzegorz Satała<sup>b</sup>, Andrzej J. Bojarski<sup>b</sup>,  
Maciej Pawłowski<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Chemii Farmaceutycznej, <sup>b</sup> Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk, Zakład Chemii Leków  
*aczopek@cm-uj.krakow.pl*

W ośrodkowym układzie nerwowym serotonina pełni rolę neuroprzekaźnika, który wpływając na kilkanaście podtypów receptorów uczestniczy w wielu ważnych procesach fizjologicznych. Funkcja biologiczna receptorów serotoninowych 5-HT<sub>7</sub>, odkrytych i opisanych w latach dziewięćdziesiątych XX wieku, nie jest do końca poznana. Na podstawie lokalizacji w OUN postuluje się ich udział w procesach termoregulacji, uczenia się, zapamiętywania oraz regulacji rytmów dobowych. Prawdopodobnie receptory 5-HT<sub>7</sub> zaangażowane są także w powstawanie patofizjologicznych zaburzeń towarzyszących między innymi schizofrenii, depresji, padaczce oraz migrenie. [1]

Ligandy receptorów 5-HT<sub>7</sub> mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu depresji, gdyż udowodniono, że ich antagoniści synergistycznie wzmagają działanie leków przeciwdepresyjnych.[2] Antagoniści receptorów 5-HT<sub>7</sub> należą do różnych grup chemicznych, spośród których najliczniejszą są długołańcuchowe pochodne arylopiiperazyny (LCAPs). W związku z wysoką homologią strukturalną pomiędzy poszczególnymi podtypami receptorów serotoninowych, intensywnie modyfikuje się struktury LCAPs, w celu otrzymania selektywnych ligandów receptorów 5-HT<sub>7</sub>.

Kontynuując badania mające na celu określenie i weryfikację cech strukturalnych determinujących powinowactwo bądź selektywność do receptorów 5-HT<sub>1A</sub>/5-HT<sub>7</sub>, wybrano różnie podstawiony układ spirohydantoiny połączony z LCAPs bądź poprzez łańcuch alkilenowy z izosterycznym układem 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny lub perhydroizochinoliny.



Badane związki zostały otrzymane na drodze trój etapowej syntezy i następnie przekazane do badań farmakologicznych *in vitro*.

Prezentowane badania realizowano w ramach grantu NCN No. K/PBO/000069

[1] Leopoldo M., *Curr. Med. Chem.* 2004, 11, 629-661.

[2] Hedlund, P. B., Sutcliffe, G., *Pharmacol. Scie.* 2004, 25 (9), 481-486.

## WPLYW *IN VITRO* HYDRAZYDU KWASU 5-AMINO-3-METYLO-4-IZOKSAZOLOKARBOKSYLOWEGO NA PROLIFERACJĘ MYSICH LIMFOCYTÓW

Angelika Drynda<sup>a</sup>, Marcin Mączynski<sup>b</sup>, Stanisław Ryng<sup>b</sup>, Bożena Obmińska-Mrukowicz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Katedra Biochemii, Farmakologii i Toksykologii, <sup>b</sup>Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Organicznej  
*marcin.maczynski@umed.wroc.pl*

Wstęp: Możliwość farmakologicznego sterowania endogennymi mechanizmami układu odpornościowego człowieka i zwierząt prowadzi do znacznego postępu w terapii wielu schorzeń o podłożu immunologicznym. Dlatego też poszukiwanie substancji, które mogłyby modyfikować funkcje komórek układu odpornościowego jest obiektem badań wielu zespołów badawczych na całym świecie. Hydrazyd kwasu 5-amino-3-metylo-4-izoksazolokarboksyłowego posłużył do syntezy serii semikarbazydów i tiosemikarbazydów o udokumentowanej aktywności immunomodulującej.

Celem pracy było określenie wpływu *in vitro* substancji wyjściowej na proliferację mysich limfocytów wyizolowanych ze śledziony i krezkowych węzłów chłonnych.

Materiał i metody: W badaniach wykorzystano myszy szczepu wsobnego Balb/c w wieku 8-10 tygodni. Uzyskane z narządów limfatycznych limfocyty inkubowane były przez 72 godziny z różnymi stężeniami badanego związku (0,5, 5, 25, 50, 100 i 150 µg/ml) zarówno bez stymulacji, jak i w obecności różnych mitogenów: lipopolisacharydu (LPS; 5 µg/ml), fitohemaglutyniny (PHA; 10 µg/ml) lub konkanawaliny A (ConA; 2,5 µg/ml). Proliferacja komórek oceniona została z wykorzystaniem kolorymetrycznego testu MTT określającego aktywność dehydrogenazy mitochondrialnej badanych komórek. Enzym ten przekształca bromek 3-(4,5-dimetylotiazol-2-yl)-2,5-difenylotetrazoliowy (MTT), w nierozpuszczalny formazan. Ilość formazanu jest proporcjonalna do liczby żywych komórek. Na podstawie wyznaczonej gęstości optycznej próbek określono wpływ badanego związku na proliferację limfocytów. Wykonano, co najmniej 3 niezależne powtórzenia doświadczenia.

Wyniki: Proliferacja niestymulowanych mitogenami splenocytów mysich była pobudzana przez hydrazyd w stężeniach wyższych od 5 µg/ml proporcjonalnie do wzrastającej koncentracji substancji i przy 150 µg/ml wynosiła 192±51.56%. Również z zachowaniem zależności od stężenia pobudzana była proliferacja komórek inkubowanych z PHA i LPS. Efekt ten był jednak mniejszy niż w przypadku komórek niestymulowanych. Proliferacja limfocytów wyizolowanych z mysich krezkowych węzłów chłonnych była również pobudzana przez hydrazyd proporcjonalnie do użytego stężenia i wynosiła 2.39±4.53% oraz 197.36±51.90% odpowiednio dla 0,5 i 150 µg/ml. Proliferacja komórek stymulowanych ConA, PHA i LPS pobudzana była w sposób zależny od stężenia. Podobnie jak w przypadku splenocytów efekt ten był mniejszy niż w przypadku komórek niepobudzonych.

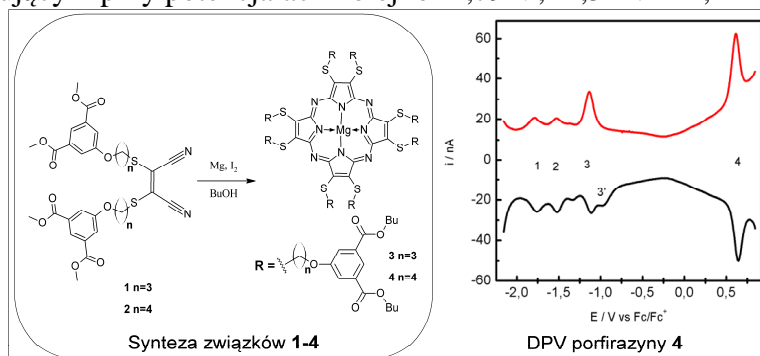
Wnioski: W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że hydrazyd kwasu 5-amino-3-metylo-4-izoksazolokarboksyłowego wykazuje działanie modulujące proliferację mysich limfocytów wyizolowanych z obwodowych narządów limfatycznych. Efekt ten najczęściej był proporcjonalny do użytego stężenia substancji. Możliwość modulacji proliferacji zarówno komórek stymulowanych ConA i PHA (mitogenów swoistych dla limfocytów T) jak i LPS (miogen pobudzający limfocyty B) pozwala stwierdzić, że hydrazyd kwasu 5-amino-3-metylo-4-izoksazolokarboksyłowego może modulować zarówno komórkową jak i humoralną odpowiedź immunologiczną. Aby w pełni scharakteryzować jego aktywność biologiczną należy jednak przeprowadzić dalsze badania w warunkach *in vivo*.

## WŁAŚCIWOŚCI FOTO- I ELEKTROCHEMICZNE NOWYCH PORFIRAZYN POSIADAJĄCYCH PERYFERYJNE UGRUPOWANIA IZOFTALOKSYALKILOSULFANYLOWE

Sebastian Lijewski<sup>a</sup>, Tomasz Rębiś<sup>a,b</sup>, Michał Falkowski<sup>a</sup>, Paulina Kordas<sup>a</sup>, Dariusz Młynarczyk<sup>a</sup>, Mateusz Gierszewski<sup>a,c</sup>, Łukasz Sobotta<sup>d</sup>, Jarosław Piskorz<sup>d</sup>, Marek Sikorski<sup>c</sup>, Grzegorz Milczarek<sup>b</sup>, Jadwiga Mielcarek<sup>d</sup>, Tomasz Gośliński<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, <sup>b</sup> Politechnika Poznańska, Wydział Technologii Chemicznej, Zakład Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, <sup>c</sup> Uniwersytet Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii, Pracownia Fotochemii Stosowanej, <sup>d</sup> Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej  
tomasz\_goslinski@tlen.pl

Porfirazyny to tetrapiolowe związki makrocykliczne posiadające unikalne właściwości spektroskopowe, foto- oraz elektrochemiczne, w tym zdolność do generowania tlenu singletowego po wzbudzeniu światłem widzialnym [1]. Ich potencjalne zastosowanie obejmuje terapię fotodynamiczną skierowaną przeciwko nowotworom oraz mikroorganizmom [2]. Porfirazyny posiadające peryferyjne ugrupowania siarkowe charakteryzują się dobrą rozpuszczalnością oraz zdolnością do generowania tlenu singletowego [3]. Przeprowadzono syntezę dwóch pochodnych maleonitrylu posiadających ugrupowania izoftaloksyalkilosulfanylowe (**1,2**), a następnie wykorzystano je w reakcji makrocyclizacji do nowych, symetrycznych porfirazyn magnezowych (**3,4**). Związki scharakteryzowano, a porfirazynę **4** poddano badaniom fotofizycznym obejmującym właściwości absorpcyjne i emisyjne oraz efekty solwatochromowe w różnych rozpuszczalnikach wraz z oceną zdolności do generowania tlenu singletowego. Ponadto, przeprowadzono badania właściwości elektrochemicznych porfirazyny **4**. Z analizy otrzymanych danych wynika, że związek ten ulega trzem jednoelektronowym procesom redukcji, występującym przy potencjałach kolejno -1,79 V; -1,54 V i -1,14 V.



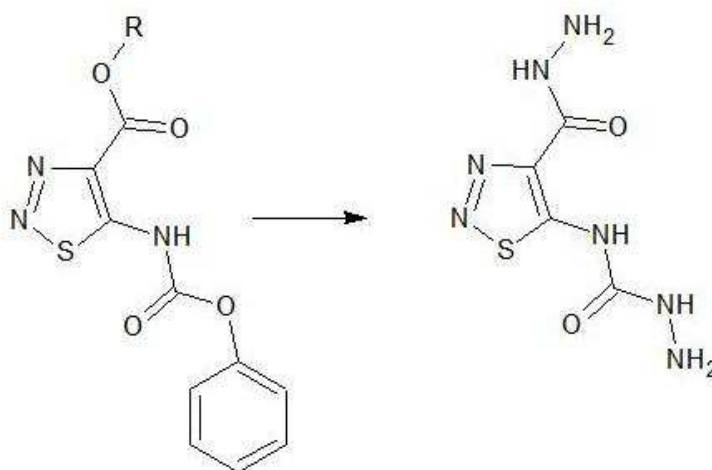
Badania zostały przeprowadzone w ramach grantu NCN nr 2012/05/E/NZ7/01204. Jarosław Piskorz oraz Łukasz Sobotta są stypendystami w ramach projektu pt.: „Wsparcie stypendialne dla doktorantów na kierunkach uznanych za strategiczne z punktu widzenia rozwoju Wielkopolski”, Poddziałanie 8.2.2 Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki, współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu.

Literatura:

[1] M.J. Fuchter, C. Zhong, H. Zong, B.M. Hoffman, A.G.M. Barrett, *Aust. J. Chem.* 2008; 61 235–255. [2] R.R. Allison, C.H. Sibata, *Photodiag. Photodyn. Ther.* 2010; 7, 61–75. [3] S.L.J. Michel, B.M. Hoffman, S.M. Baum, A.G.M. Barrett, *Prog. Inorg. Chem.* 2001; 50, 473–590.

**SYNTEZA HYDRAZYDU KWASU 5-(KARBAZOILO)AMINO-1,2,3-TIADIAZOLO-4-KARBOKSYLOWEGO****Paweł Gadziński, Andrzej Regiec**Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny  
we Wrocławiu, ul Borowska 211A, 50-556 Wrocław*Gadzinski1@wp.pl*

Opracowana metoda syntezy stanowi szybki i wydajny sposób otrzymywania nieopisanego dotychczas hydrazynu kwasu 5-(karbazoilo)amino-1,2,3-tiadiazolo-4-karboksyowego. Jej istota polega na hydrazynolizie estrów kwasu 5-(fenoksykarbonylo)amino-1,2,3-tiadiazolo-4-karboksyowego pod wpływem hydratów hydrazyny w obecności dimetyloformamidu jako rozpuszczalnika. Hydrazynoliza przeprowadzona na estrze etylowym kwasu 5-(karbazoilo)amino-1,2,3-tiadiazolo-4-karboksyowego [1,2] przebiega dużo wolniej niż w przypadku estru metylowego, lecz ich wydajności całkowite sięgają 80-90% w obydwu przypadkach.



Budowę nowego estru metylowego kwasu 5-(karbazoilo)amino-1,2,3-tiadiazolo-4-karboksyowego i hydrazynu kwasu 5-(karbazoilo)amino-1,2,3-tiadiazolo-4-karboksyowego, określono metodami spektralnymi (NMR, IR) i analizą elementarną. Istotne jest to, że w efekcie zastosowanej wysokowydajnej metody surowy produkt reakcji hydrazynolizy charakteryzuje się wysoką czystością, dzięki czemu bez oczyszczania może być bezpośrednio użyty jako materiał wyjściowy do dalszych syntez. Hydrazyn kwasu 5-(karbazoilo)amino-1,2,3-tiadiazolo-4-karboksyowego może stanowić doskonałą strukturę wiodącą w poszukiwaniu substancji potencjalnie biologicznie aktywnych.

Piśmiennictwo:

[1] Goerdeler J.,Gnad G.; *Chemische Berichte* (1966),99(5),1618-31.[2] Martin D., Mucke W.; *Justus Liebigs Annalen der Chemie*(1965),682,90-8.

## NOWE AMIDOWE POCHODNE O STRUKTURZE SKONDENSOWNYCH UKŁADÓW HETEROCYKLICZNYCH O POTENCJALNYM DZIAŁANIU OCHRONNYM W NAPADACH PADACZKOWYCH

**Krzysztof Kamiński<sup>1</sup>, Jarogniew J. Łuszczki<sup>2</sup>, Jolanta Obniska<sup>1</sup>**

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

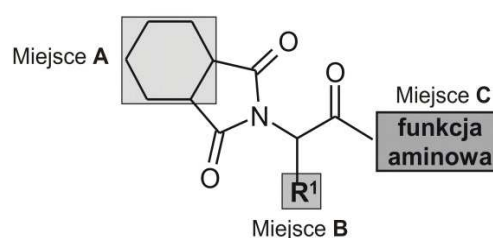
<sup>2</sup>Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Lekarski, Katedra i Zakład Patofizjologii, ul. Ceramiczna 1, 20-150 Lublin  
k.kaminski@uj.edu.pl

Mimo wprowadzenie do lecznictwa szeregu nowoczesnych preparatów zaliczanych do drugiej i trzeciej generacji leków przeciwpadaczkowych, aż u 30% pacjentów nie uzyskuje się zadowalającej poprawy, mimo stosowania różnych kombinacji leków. Taką postać choroby określa się terminem padaczki lekoopornej. Uwzględniając dane z ośmiu największych rynków świata, cierpi na nią od 1,2 miliona do 1,8 miliona ludzi. Pewną nadzieję dają szeroko zakrojone badania nad poszukiwaniem nowych leków przeciwpadaczkowych, skutecznych w leczeniu różnych typów napadów padaczkowych, ze szczególnym naciskiem na padaczkę lekooporną.

Badanie własne prowadzone w ostatnich latach pokazały obiecujące właściwości farmakologiczne w grupie amidowych pochodnych kwasu 1,3-diokso-1,3-dihydro-2H-izoindoło-2-ylo-octowego, w których funkcję amidową tworzyły różne podstawione ugrupowania fenylo-piperazynowe. Spośród otrzymanych połączeń wiele charakteryzowała aktywność w zwierzęcych modelach drgawek padaczkowych - teście maksymalnego wstrząsu elektrycznego (MES) oraz drgawkach wywołanych podskórnym podaniem pentetrazolu (*sc*PTZ) (badania przeprowadzone na myszach po podaniu dootrzewnowym - *i.p.* i szczurach po podaniu dożołądkowym - *p.o.*).

W celu kontynuacji systematycznych badań nad zależnością istniejącą pomiędzy strukturą chemiczną i aktywnością farmakologiczną w tej serii pochodnych, w prezentowanym projekcie otrzymano bibliotekę związków, proponując trzy miejsca modyfikacji strukturalnych (A, B i C) (**Ryc. 1.**). Planowane związki otrzymano w wyniku kilkietapowej syntezy organicznej. Jako substraty zsyntetyzowano w reakcji cyklokondensacji różne podstawione pochodne kwasów (2,5-dioksopiperolidyn-1-ylo)-octowych. Związki te w kolejnym etapie poddano reakcji amidowania z odpowiednimi aminami pierwszo- lub drugorzędowymi, w wyniku czego otrzymano żądane produkty końcowe. Związki finalne zostaną poddane testom *in vivo* na myszach jako zwierzętach eksperymentalnych w kierunku aktywności przeciwdrgawkowej (testy MES, *sc*PTZ, 6-Hz). Równolegle oceniona zostanie zdolność upośledzania koordynacji ruchowej zwierząt w teście pręta obrotowego (rotarod), będąca miarą ostrej toksyczności neurologicznej.

The studies were supported partially by the Polish National Scientific Center grant 2012/05/D/NZ7/02328 and the Jagiellonian University Grant K/DSC/000792



**Ryc. 1.** Miejsca modyfikacji A, B i C fragmentu rdzeniowego.

## SYNTEZA ORAZ BADANIE WPŁYWU NOWYCH POCHODNYCH PIROKSYKAMU NA DWUWARSTWY LIPIDOWE

**Jadwiga Maniewska<sup>1</sup>, Berenika Szczęśniak-Sięga<sup>1</sup>, Wiesław Malinka<sup>1</sup>,  
Krystyna Michalak<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki  
Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Biofizyki, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,  
*jadwiga.maniewska@umed.wroc.pl*

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) wzbudzają obecnie coraz większe zainteresowanie, ponieważ oprócz ich działania przeciwbólowego i przeciwzapalnego odkryto alternatywne własności, takie jak chemoprewencja i chemosupresja wobec nowotworów, na ludzkich i zwierzęcych liniach komórek nowotworowych [1].

W badaniach eksperymentalnych wykazano również, że leki z grupy NLPZ łączą się z lipidami sztucznych błon (np. liposomów), a także z błonami biologicznymi. Lichtenberger i współpracownicy sugerują, że alternatywny mechanizm działania NLPZ może być właśnie związany z ich oddziaływaniem na fosfolipidy błony biologicznej oraz wpływem na biofizyczne właściwości błony, takie jak jej płynność [2].

Celem badań było określenie w jaki sposób chemiczna modyfikacja struktury piroksykamu wpływa na jego zdolność oddziaływania na modelowe błony biologiczne. Wykonano syntezę dwóch nowych pochodnych piroksykamu (PR12 i PR27), jako materiał wyjściowy zastosowano 1,1-dioekso-1,2-benzotiazol-3-on (sacharynę, *Sigma-Aldrich*). W reakcji kondensacji z odpowiednio podstawionym 2-bromoacetofenonem w środowisku DMF i obecności trójetyloaminy otrzymano półprodukt, który następnie poddano przegrupowaniu *Gabriela-Colmana* do odpowiedniej 1,2-benzotiazyny. W końcowym etapie otrzymaną benzotiazynę alkilowano odpowiednio 1-(2-chloroacetylo)-4-(2-fluorofenylo)piperazyną (PR12) lub 1-(2-chloroacetylo)-4-fenylo-piperazyną (PR27). Wyizolowany produkt oczyszczono przez krystalizację z etanolu. Struktury otrzymanych produktów potwierdzono za pomocą analizy elementarnej (C,H,N) i spektralnej (IR, <sup>1</sup>H NMR).

Do badań oddziaływania nowych pochodnych piroksykamu na dwuwarstwy lipidowe zastosowano różnicową mikrokalorymetrię skaningową (*DSC*). Umożliwiła ona sprawdzenie wpływu badanych związków na parametry charakteryzujące główną przemianę fazową, występującą w dwuwarstwie lipidowej utworzonej z DPPC. Stwierdzono, że badane związki likwidują tzw. „przed-przejście” oraz, w sposób zależny od stężenia, obniżają temperaturę głównej przemiany fazowej fosfolipidu, zmieniają entalpię przejścia fazy połańdowanego żelu w fazę ciekłokrystaliczną a także poszerzają piki przemiany. Charakter obserwowanych zmian parametrów głównej przemiany fazowej sugeruje, że badane nowe pochodne piroksykamu wnikają w dwuwarstwę lipidową (będącą modelem błony biologicznej), zaburzając oddziaływanie pomiędzy cząsteczkami fosfolipidów.

[1] H. Chakraborty, S. Mondal, M. Sarkar, *Membrane fusion: A new function of non steroidal anti-inflammatory drugs*, *Biophysical Chemistry* 137 (2008) 28–34.

[2] L. M. Lichtenberger, Y. Zhou, V. Jayaraman, J. R. Doyen, R. G. O'Neil, E. J. Dial, D. E. Volk, D. G. Gorenstein, M. Babu Boggara, R. Krishnamoorti, *Insight into NSAID-induced membrane alterations, pathogenesis and therapeutics: Characterization of interaction of NSAIDs with phosphatidylcholine*, *Biochimica et Biophysica Acta* 1821 (2012) 994–1002.



## WŁAŚCIWOŚCI MUTAGENNE I ANTYMUTAGENNE WYBRANEJ GRUPY AROKSYETOKSYETYLOAMINOALKANOLI O ZDEFINIOWANEJ AKTYWNOŚCI PRZECIWDRGAWKOWEJ

**Beata Powroźnik<sup>1</sup>, Karolina Słoczyńska<sup>2</sup>, Agnieszka Gunia<sup>2</sup>, Anna M. Waszkielewicz<sup>2</sup>,  
Henryk Marona<sup>2</sup>, Elżbieta Pękala<sup>1</sup>**

Uniwersytet Jagielloński-Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny,  
<sup>1</sup>Zakład Biochemii Farmaceutycznej, <sup>2</sup>Katedra Chemii Organicznej, Zakład Chemii  
Bioorganicznej  
*beata.powroznik@uj.edu.pl*

Każdy lek przed wprowadzeniem do obrotu musi zostać dokładnie przetestowany pod względem szeroko rozumianego działania biologicznego, ale także pod względem możliwości wywoływania działań ubocznych i efektów niepożądanych. Już na etapie badań podstawowych niezwykle istotna jest ocena bezpieczeństwa potencjalnej substancji leczniczej [1,2]. Celem takich badań jest zdobycie informacji o jego toksyczności, wpływie na funkcje rozrodcze, możliwości uszkodzenia płodu i wywołania efektów mutagennych oraz karcynogennych.

Celem pracy było przeprowadzenie badań szacujących właściwości anty/mutagenne 20 nowych związków z grupy odpowiednich aroksyetoksyetylo pochodnych chiralnych i achiralnych aminoalkanoli o zdefiniowanej aktywności przeciwdrgawkowej [3].

W pierwszym etapie dla wszystkich związków badanych wykonano test *Vibrio harveyi* szacujący właściwości mutagenne. Do drugiego etapu wyselekcjonowano już tylko te, które były pozbawione niekorzystnego działania mutagennego. Działanie antymutagenne (chemoprewencyjne) dla wybranych związków ustalono w zmodyfikowanym teście *V. harveyi* [2]. W eksperymencie użyto dzikiego szczepu *Vibrio harveyi* - BB7 oraz trzy szczepy będące jego modyfikacjami genetycznymi: BB7X, BB7M, BB7XM. Test przeprowadzono w obecności wzorcowego mutagenu: N-tleneku-*N*-nitrochinoliny (NQNO).

Tylko dwa spośród wszystkich testowanych związków powodowały mutacje komórek szczepów BB7X oraz BB7XM.

Wszystkie pochodne aminoalkanoli w stosunku do szczepu BB7 wykazywały silne działanie chemoprewencyjne (51-88% hamowania działania mutagennego). Związki KM585 i KM587 można uznać za substancje chemoprewencyjne, ponieważ wykazują silne właściwości antymutagenne w stosunku do wszystkich 4 testowanych szczepów.

Otrzymane wyniki w zakresie szacowania mutagenności zostaną wykorzystane przy selekcji struktur aktywnych do dalszych etapów badań farmakologicznych.

Badania zostały sfinansowane częściowo z dotacji celowej dla młodych naukowców Nr K/DSC/001410 oraz Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka nr POIG.01.01.02-12-012/9.

### Literatura:

- [1]. Podgórska B, Chęć E, Ulanowska K, Węgrzyn G. *J appl Genetics*. 2005; 46(2) 241-246.
- [2]. Słoczyńska K, Pękala E, Wajda A, Węgrzyn G and Marona H. *Lett Appl Microbiol*. 2010; 50(3): 252-257.
- [3]. Waszkielewicz A., Gunia A., Marona H. Nowe pochodne N-[(fenoksy)etoksy]-alkiloaminoalkanoli oraz ich zastosowanie do wytwarzania leków. Zgłoszenie P.405040.

**SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ CYTOTOKSYCZNA KOMPLEKSÓW PLATYNY(II)  
Z 3,5-DIMETYLO-4-NITROIZOKSAZOLEM**

**Henryk Mastalarz<sup>1</sup>, Andrzej Regiec<sup>1</sup>, Stanisław Ryng<sup>1</sup>, Magdalena Milczarek<sup>3</sup>, Joanna Wietrzyk<sup>3</sup>, Agnieszka Mastalarz<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, Medical University, Borowska 211 str., 50-556 Wrocław, Poland

<sup>2</sup>Faculty of Chemistry, Wrocław University, 14F Joliot-Curie str., 50-383 Wrocław, Poland

<sup>3</sup>Institute of Immunology and Experimental Therapy Polish Academy of Sciences, Rudolfa Weigla 12 str., 53-114 Wrocław  
*henryk.mastalarz@umed.wroc.pl*

Synteza i badanie kompleksów platyny(II) z ligandami zdolnymi do bioredukcji ma na celu otrzymanie potencjalnego cytostatyku w formie proleku obojętnego dla zdrowych tkanek, który ulegnie przekształceniu w aktywną biologicznie formę dopiero w w specyficznych warunkach hipoksji, charakterystycznych dla środowiska guza nowotworowego. Spośród szeregu otrzymanych przez nas kompleksów Pt(II) z ligandami nitroheterocyklicznymi najwyższą zdolnością do hamowania wzrostu komórek nowotworowych *in vitro* wykazały się dwa izomeryczne kompleksy z 3,5-dimetylo-4-nitroizoksaolem uzyskane w wyniku bezpośredniej reakcji tego liganda z  $K_2PtCl_4$ . Aktywność cytotoksyczną obu związków badano na trzech liniach komórkowych ludzkich nowotworów: A549 (nowotwór płuc), MCF-7 (rak piersi) i ES-2 (rak jajnika) zarówno w warunkach aeracji jak i hipoksji jako związku referencyjnego używając Cisplatyny. Oba związki wykazały aktywność biologiczną silniejszą niż referencyjna Cisplatyna. Żaden z badanych kompleksów nie wykazał wzrostu aktywności biologicznej w warunkach hipoksji co wskazuje że mechanizm ich działania nie jest uwarunkowany procesem bioredukcji.

## POCHODNE IZOKSAZOLU O WŁAŚCIWOŚCIACH IMMUNOMODULUJĄCYCH

Marcin Mączyński<sup>1</sup>, Michał Zimecki<sup>2</sup>, Stanisław Ryng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Organicznej, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław

<sup>2</sup>Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk, ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław  
*marcin.maczynski@umed.wroc.pl*

Wieloletnie badania nad układem izoksazolu pokazały, iż pochodnych tego układu heterocyklicznego wykazują aktywność immunomodulującą. Związkiem wyjściowym do modyfikacji strukturalnych był kwas 5-amino-3-metylo-4-izoksazolokarboksylowy.

W reakcji tego kwasu z monopodstawioną fenyloaminą otrzymano pochodne o działaniu immunostymulującym, a 4-chlorofenyloamid kwasu był aktywniejszy od Levamisolu. Z kolei dwu i trój- podstawione fenyloamidy kwasu z wolną grupą aminową w pozycji 5, a także podstawioną ugrupowaniem aminometyloiminowymi wykazały dużą aktywność immunosupresyjną [1-4]. Również 4-ureilenowe pochodne 5-amino-3-metyloizoksazolu w badaniach *in vitro* wykazały silną aktywność immunosupresyjną [5]. Z opisywanego kwasu otrzymano podstawione benzyloamidy o interesujących właściwościach immunomodulujących. Pochodne te będą poddane reakcji z orto-estrami w celu syntezy pochodnych bicyklicznych o spodziewanej aktywności immunorestytucyjnej (badania w toku). Następnie otrzymano hydrazyd kwasu 5-amino-3-metylo-4-izoksazolo karboksylowego, który w badaniach wykazał działanie immunosupresyjne a także modulujące proliferację mysich limfocytów. Modyfikując terminalną grupę aminową hydrazydu otrzymano N'-(4-chlorobenzylideno)hydrazyd wyjściowego kwasu o działaniu silniejszym niż Cyklosporyna A (CsA) oraz semikarbazydy i tiosemikarbazydy kwasu 5-amino-3-metylo-4-izoksazolokarboksylowego o zależnej od dawki aktywności immunomodulującej [6-8]. Z kolei w reakcji hydrazydu z bromocyjanem, acetyloacetonem i acetonyloacetonem [9-11] otrzymano układy o aktywności immunosupresyjnej, które w położeniu 4 pierścienia izoksazolowego mają podstawniki heteroaromatyczne znacząco poprawiające dostępność biologiczną. Kolejną modyfikacją była synteza układów biheterocyklicznych. Otrzymano 5-podstawione pochodne 3-metyloizoksazolo[5,4-d]-1,2,3-triazyn-4-onu, a także 5-podstawione pochodne 3-metyloizoksazolo[5,4-d]-pirymidyn-4-onu. 5-etylidenoamino-3-metyloizoksazolo[5,4-d]-1,2,3-triazyn-4-on oraz 5-(4-chlorobenzylideno)amino-3-metyloizoksazolo[5,4-d]-1,2,3-triazyn-4-on [12, 13], a także 5-(2-chlorobenzylideno) amino-3-metyloizoksazolo[5,4-d]pirymidyn-4-on [14] wykazały aktywność immunosupresyjną większą niż CsA.

## Literatura:

[1] S. Ryng et al., *Eur. J. Med. Chem.* 33, 1998, 831-836. [2] S. Ryng et al., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 332, 1999, 158-162. [3] S. Ryng et al., *Pol. J. Pharmacol.*, 51, 1999, 257-262. [4] S. Ryng et al., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 330, 11, 1997, 319-326. [5] S. Ryng et al., *Pharmazie*, 54, 1999, 359-361. [6] M. Mączyński et al., *Acta Pol. Pharm.*, 61, 2004, 82-83. [7] Marcin Mączyński et al., *Acta Pol. Pharm.*, 65, 2, 2008, 241-244. [8] Marcin Mączyński et al., *Acta Pol. Pharm.*, 65, 5, 2008, 543-549. [9] S. Ryng, M. Zimecki PL195740B1 (2007). [10] S. Ryng, M. Zimecki PL195741B1 (2007). [11] S. Ryng, M. Zimecki PL195739B1 (2007). [12] M. Mączyński et al., *Acta Pol. Pharm.*, 60, 2, 2003, 147-150. [13] A. Jezierska et al., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 337, 2, 2004, 81-89. [14] M. Mączyński et al., *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 10, 2005, 613-623.

## SYNTEZA NOWYCH POCHODNYCH 5-AMINO-4-CYJANO-1,3-Oksazoli I ICH WŁASNOŚCI IMMUNOMODULACYJNE

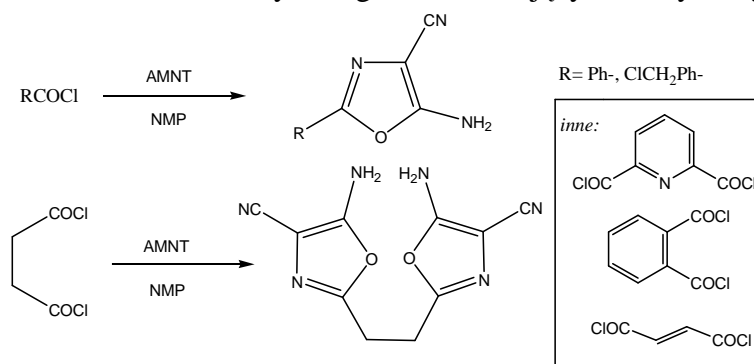
**E. Michalik<sup>1</sup>, K. Zwolińska<sup>2</sup>, S. Ryng<sup>1</sup>, T. Tomczyk<sup>2</sup>, A. Wiśniewska<sup>2</sup>, E. Piasecki<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup>Laboratorium Wirusologii, IITD PAN we Wrocławiu

*ewa.michalik@umed.wroc.pl*

Związki z grupy 1,3-oksazoli charakteryzują się szerokim spektrum aktywności biologicznej. Posiadają właściwości: przeciwzapalne, przeciwbólowe, cytostatyczne, immunomodulacyjne, przeciwnowotworowe, anty-HIV. Naszą szczególną uwagę zwróciliśmy na 2-podstawione 5-amino-4-cyjano-1,3-oksazole, grupę związków niezbyt licznie reprezentowaną w czasopismach syntetycznych i słabo przebadaną pod względem aktywności biologicznej. W grupie tej znajduje się np.: 4-(metoksykarbonylo)-2-(1-normon-2-yl)-5-piperidin-1-yloksazol, wykazujący aktywność przeciwbakteryjną przeciwko szczepom *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumonia*, 5-amino-2-metyl-6*H*-oksazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-on inhibitor toksyn Shiga-like, hamujących biosyntezę białka w komórkach.



W Katedrze Chemii Organicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu zsyntezowano grupę związków między innymi: 5-amino-4-cyjano-2-fenyl-1,3-oksazol, 5-amino-4-cyano-2-[4-(chlorometylo)fenyl]-1,3-oksazol, 5-amino-4-cyjano-1,3-oksazol, a także związki z grupy bis-1,3-oksazoli, np. 2,2'-etano-1,2-diylbis(5-amino-4-cyjano-1,3-oksazol). Podjęto również próbę hydrolizy otrzymanych pochodnych do amidów. Wstępne wyniki badań wybranych pochodnych 1,3-oksazoli przeprowadzonych w IITD PAN wskazują na stosunkowo niską cytotoksyczność badanych związków w stosunku do ludzkich leukocytów krwi obwodowej (PBL). Wartości CC<sub>50</sub> wynosiły od 20 μM dla 5-amino-2-[4-(chlorometylo)fenyl]-4-cyjano-1,3-oksazolu do powyżej 1000 μM (5-amino-4-cyjano-1,3-oksazol i 2,2'-etano-1,2-diylbis(5-amino-4-cyjano-1,3-oksazol)). Stwierdzono działanie pochodnych 1,3-oksazoli na produkcję cytokin przez ludzkie PBL. Związki 5-amino-2-[4-(chlorometylo)fenyl]-4-cyjano-1,3-oksazol, 5-amino-2-fenyl-4-cyjano-1,3-oksazol i 5-amino-4-cyjano-1,3-oksazol zwiększały wytwarzanie TNF-α. 5-Amino-2-fenyl-4-cyjano-1,3-oksazol i 5-amino-4-cyjano-1,3-oksazol, 5-amino-2-fenyl-4-karboksyamido-1,3-oksazol i 5-amino-2-[4-(hydroksymetylo)fenyl]-4-karboksyamido-1,3-oksazol powodowały podwyższenie produkcji TNF-α oraz IL-6 przez leukocyty stymulowane fitohemaglutyniną (PHA). Ponadto 5-amino-2-[4-(chlorometylo)fenyl]-4-cyjano-1,3-oksazol i 5-amino-2-fenyl-4-cyjano-1,3-oksazol obniżały poziom IFN-γ, natomiast 2,2'-etano-1,2-diylbis(5-amino-4-cyjano-1,3-oksazol) podwyższał produkcję tej cytokiny przez PBL. Planowany screening aktywności biologicznej zsyntetyzowanych preparatów otworzy możliwości syntezy związków o interesujących właściwościach, mogących stać się podstawą nowych leków, zwłaszcza o aktywności immunomodulacyjnej.

## ZASADY MANNICHA – POCHODNE 2-AMINO-1H-BENZIMIDAZOŁU ORAZ IMIDAZO[4,5-B]PIRYDYNY O AKTYWNOŚCI PRZECIWBAKTERYJNEJ

**Anna Nowicka<sup>1</sup>, Hanna Liszkiewicz<sup>1</sup>, Jakub Pawlik<sup>2</sup>, Wanda Paulina Nawrocka<sup>1</sup>**

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej

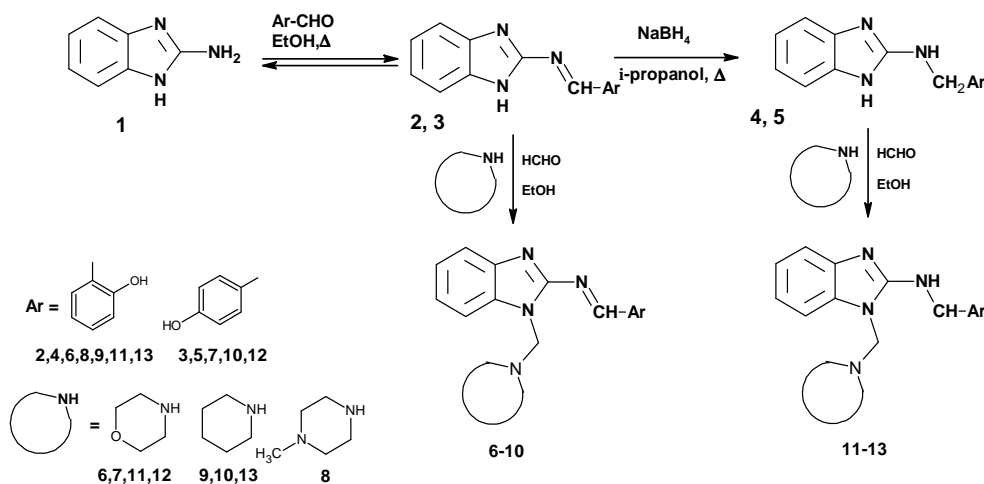
<sup>1</sup>Katedra i Zakład Technologii Leków

<sup>2</sup>Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN

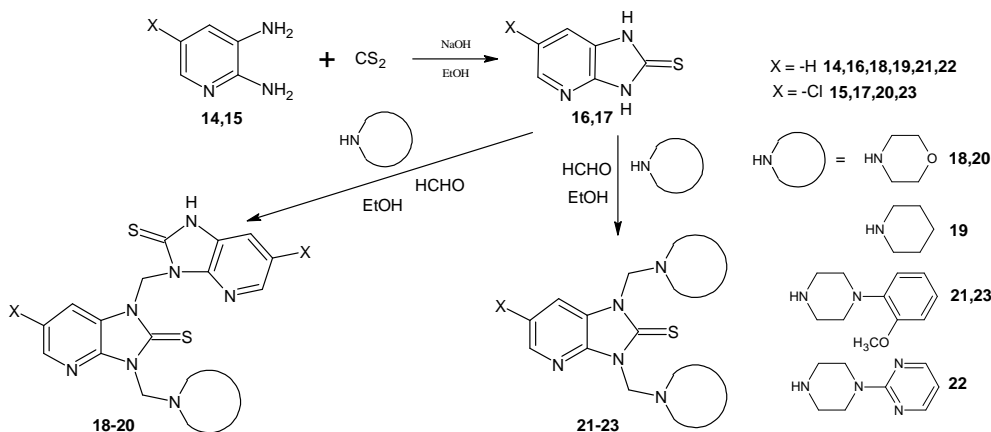
anna.nowicka@umed.wroc.pl

Zasady Mannicha, pochodne różnych układów heterocyklicznych, wykazują różnorodną aktywność biologiczną: przeciwdrgawkową, przeciwnowotworową, przeciwwirusową, przeciwbólową, przeciwgrzybiczą, przeciwbakteryjną i przeciwzapalną. Są stosowane także jako leki o różnorodnej aktywności farmakologicznej

Zsyntezowane przez nas dwie serie zasad Mannicha, pochodne 2-amino-1H-benzimidazolu (Schemat 1) i 2-tioimidazo[4,5-b]pirydyny (Schemat 2), po określeniu struktury chemicznej poddano badaniom na aktywność przeciwbakteryjną.



Schemat 1



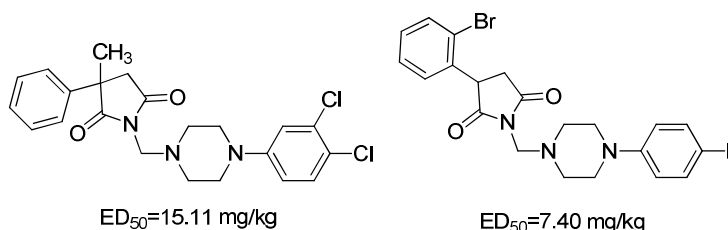
Schemat 2

Otrzymane związki mogą stanowić półprodukty do dalszych syntez chemicznych i gotowe produkty do badań biologicznych. Wstępne badania biologiczne otrzymanych związków potwierdziły ich aktywność przeciwbakteryjną wobec szczepów: *E.coli*, *S.aureus*, *P.aeruginosa* i *B.subtilis* w dawce 500µg. Dalsze badania trwają.

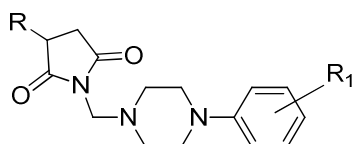
**SYNTEZA NOWYCH N-ZASAD MANNICHA POCHODNYCH SUKSYNIMIDU  
O POTENCJALNYM DZIAŁANIU PRZECIWDRGAWKOWYM**  
**Jolanta Obniska<sup>1</sup>, Sabina Rybka<sup>1</sup>, Krzysztof Kamiński<sup>1</sup>, Anna Rapacz<sup>2</sup>, Beata Wiklik<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Katedra Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, <sup>2</sup>Katedra Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie  
*mfobnisk@cyf-kr.edu.pl*

Prowadzone przez nas badania chemiczno-farmakologiczne w grupie N-zasad Mannicha pochodnych 1,3-podstawionego sukcydimidu zaowocowały otrzymaniem związków, charakteryzujących się aktywnością przeciwdrgawkową. Pośród tego typu pochodnych najwyższą aktywność wykazały związki zawierające w położeniu C3 pierścień aromatyczny z atomami fluorowców, jak również związki z podstawnikami aromatyczno-alkilowymi w tym położeniu. Wyznaczone dla wybranych związków wartości ED<sub>50</sub> są porównywalne do wartości ED<sub>50</sub> znanych leków przeciwpadczkowych (Fenytoiny ED<sub>50</sub>28.1 mg/kg) [1,2].



Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki postanowiono kontynuować badania w tej grupie pochodnych wprowadzając pewne modyfikacje strukturalne. W celu sprawdzenia czy dla aktywności przeciwdrgawkowej istotna jest obecność ugrupowania aromatycznego w położeniu-3 pierścienia pirolidyno-2,5-dionu przeprowadzono syntezę nowych N-zasad Mannicha pozbawionych pierścienia aromatycznego i grupy metylowej przy C3 a w kolejnym etapie badań wprowadzić w to położenie elektro-donorową grupę metylową.



R=H, CH<sub>3</sub>

R<sub>1</sub>= H, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2,3-Cl, 3,4-Cl, 3-CF<sub>3</sub>, 2-CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 2-OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>3</sub>

Synteza planowanych związków była prowadzona kilku etapowo. W pierwszym, w reakcji cyklokondensacji otrzymano odpowiednie imidy kwasów bursztynowych, natomiast finalne produkty zostały zsyntetyzowane w reakcji aminometylowania odpowiedniego imidu przy udziale formaldehydu stosując jako komponentę zasadową pochodne 4-arylopiiperazyny. Wstępne wyniki badań farmakologicznych wykazały, że otrzymane związki charakteryzują się aktywnością przeciwdrgawkową w teście MES. Badania te zostały wykonane w Katedrze Farmakodynamiki Wydziału Farmaceutycznego UJCM.

[1] Kamiński K., Obniska J., Chlebek I., Liana P., Pękala E, Bioorg. Med..Chem. 66 (2013), 12-21

[2] Obniska J., Rzepka S., Kamiński K, Bioorg. Med. Chem. 20 (2012) 4872-4880

## PSYCHOTROPOWE WŁAŚCIWOŚCI NOWYCH POCHODNYCH IMIDAZO[2,1-f] PURYNO-2,4-DIONU W WYBRANYCH TESTACH BEHAWIORALNYCH U GRYZONI

**Partyka Anna<sup>1</sup>, Jastrzębska-Więsek Magdalena<sup>1</sup>, Wasik Anna<sup>1</sup>, Wróbel Dagmara<sup>1</sup>,  
Zagórska Agnieszka<sup>2</sup>, Siwek Agata<sup>3</sup>, Bojarski Andrzej J<sup>4</sup>, Pawłowski Maciej<sup>2</sup>,  
Wesołowska Anna<sup>1</sup>**

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Wydział Farmaceutyczny,  
<sup>1</sup>Zakład Farmacji Klinicznej, <sup>2</sup>Katedra Chemii Farmaceutycznej Zakład Chemii Leków,  
<sup>3</sup>Katedra Farmakobiologii Pracownia Badań Receptorowych, <sup>4</sup>Instytut Farmakologii PAN  
w Krakowie, Zakład Chemii Leków  
*mfpartyk@cyf-kr.edu.pl*

Wielokierunkowa aktywność metyloksantyn jest powodem dużego zainteresowania badaczy tą grupą związków. Modyfikacje chemiczne w obrębie cząsteczki teofiliny doprowadziły do uzyskania różnych pochodnych o określonym działaniu farmakologicznym i lepszych, w porównaniu ze związkiem macierzystym, właściwościach fizykochemicznych. Związki z grupy długołańcuchowych pochodnych arylopiiperazyny (LCAPs) są szeroko badane w kierunku potencjalnej aktywności ośrodkowej ze względu na ich powinowactwo do receptorów dopaminergicznych i serotonergicznymi.

Zaburzenia funkcjonowania układu dopaminergicznego i serotonergicznego odgrywają kluczową rolę w patomechanizmie wielu chorób psychiatrycznych, m.in.: schizofrenii, zaburzeń depresyjnych i lękowych. Pomimo ogromnego postępu farmakoterapii jaki dokonał się w przeciągu ostatniego półwiecza, dostępne współcześnie leki nadal nie spełniają wszystkich oczekiwań lekarzy i pacjentów. Dlatego też wciąż aktualne i konieczne są poszukiwania nowych, skutecznych i bezpiecznych leków wykazujących aktywność przeciwpowrotkową z komponentą przeciwdepresyjną/przeciwłękową.

Nowe związki, oznaczone symbolami AZ-11 i AZ-15, zostały wybrane do badań behawioralnych z serii 10 pochodnych imidazopurynodionu ze względu na istotne powinowactwo do receptorów serotonergicznymi 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, receptorów dopaminergicznymi D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub> oraz białka transportującego serotoninę (SERT). We wcześniej przeprowadzonych badaniach funkcjonalnych, AZ-11 i AZ-15 wykazały aktywność antagonistyczną wobec receptorów D<sub>2</sub> i 5-HT<sub>2A</sub> oraz aktywność charakterystyczną dla częściowych agonistów wobec receptorów 5-HT<sub>1A</sub>. Taki profil receptorowy i funkcjonalny skłania do określenia aktywności przeciwpowrotkowej (test ruchliwości indukowanej d-amfetaminą), przeciwdepresyjnej (test wymuszonego pływania) oraz anksjolitycznej (test czterech płytek) badanych związków u myszy.

Wykonane testy behawioralne wykazały szeroki zakres właściwości psychotropowych struktury AZ-11, natomiast dla związku AZ-15 nie zaobserwowano żadnych istotnych działań ośrodkowych. Związek AZ-11 w teście ruchliwości indukowanej d-amfetaminą wykazał specyficzne działanie przeciwpowrotkowe. W teście wymuszonego pływania dowiedziono właściwości przeciwdepresyjnych tego związku, a otrzymane wyniki były zbliżone do aktywności obserwowanej po zastosowaniu imipraminy. Ponadto związek AZ-11 wykazał działanie anksjolityczne w teście czterech płytek, które było silniejsze od efektu uzyskanego dla modelowego leku przeciwłękowego, diazepamu.

Korzystna aktywność związku AZ-11, uzyskana w przeprowadzonych eksperymentach, zachęca do prowadzenia dalszych, bardziej zaawansowanych badań nad tą strukturą.

Finansowanie badań: grant NCN Nr UMO-2011/01/B/NZ4/00695 i UJ CM (K/ZDS/004121)

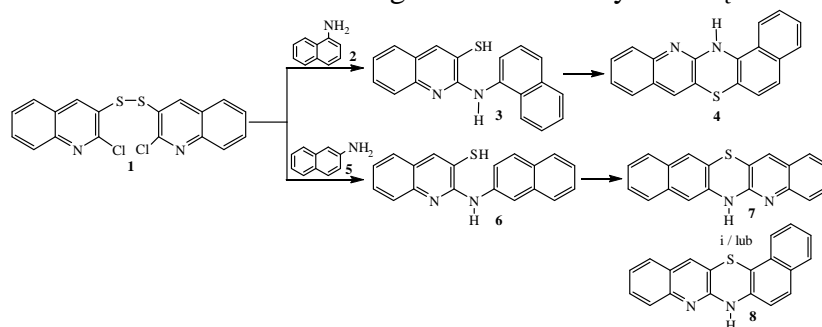
## NOWE POCHODNE FENOTIAZYN O BUDOWIE CHINONAFOTIAZYN

M. Jeleń<sup>1</sup>, B. Morak-Młodawska<sup>1</sup>, K. Suwińska<sup>2</sup>, A. P. Kourounakis<sup>3</sup>, A. Matralis<sup>3</sup>,  
E. Bavavea<sup>3</sup>, K. Pluta<sup>1</sup>

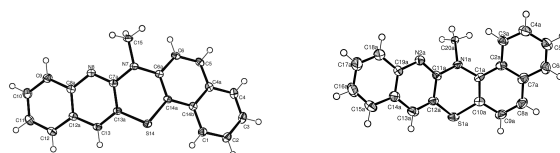
<sup>1</sup> Katedra Chemii Organicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <sup>2</sup> Instytut Chemii Fizycznej PAN, Wydział Biologii i Nauk o Środowisku, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego, Warszawa, <sup>3</sup> School of Pharmacy, University of Athens, Grecja.  
*pluta@sum.edu.pl*

Nowe pochodne fenotiazyn uzyskuje się poprzez wprowadzenie nowego podstawnika, najczęściej do tiazynowego atomu azotu, lub poprzez zamianę pierścienia benzenowego na homo- lub heteroaromatyczny. Wykazują cenne właściwości przeciwnowotworowe i modulujące oporność wielolekową [1]. W naszych badaniach zastąpiliśmy pierścień benzenu pierścieniem chinoliny uzyskując dichinotiazyny oraz chinobenzotiazyny o właściwościach przeciwnowotworowych w stosunku do linii komórek białaczki, czerniaka, nowotworów płuc, okrężnicy, piersi, prostaty, nerek, skóry i centralnego układu nerwowego [2,3].

Kolejnym krokiem było wprowadzenie pierścienia naftalenu do układu fenotiazynowego w reakcjach disulfidu dichlorodichinolilowego **1** z 1- i 2-natfityloaminą.



Z uwagi na możliwość występowania przegrupowania Smilesa, każda reakcja mogła prowadzić do chinonafotiazyn **4**, **7** lub **8**, jednakże produktami tych reakcji były pojedyncze izomery. Aby ustalić ich struktury, produkty te przekształcono w N-metylowe pochodne i analizowano przy pomocy widm <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR (COSY, NOESY, HSQC, HMBC). Analiza wskazywała na obecność struktur **4a** i **8a**. Potwierdziła to analiza rentgenostrukturalna monokryształów.



Związki wykazują właściwości antyoksydacyjne oraz potencjalne właściwości przeciwpierwotniakowe, przeciwrakowe, przeciwnowotworowe, inhibujące fosfolipazę glikofosfatydyloinozytolu i blokujące receptor anafilatoksyny.

[1] K. Pluta, B. Morak-Młodawska, M. Jeleń, *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 3179-3189 (2011). [2] K. Pluta, M. Jeleń, B. Morak-Młodawska, M. Zimecki, J. Artym, M. Kocięba, *Pharmacol. Reports*, 62, 319-332 (2010). [3] M. Jeleń, K. Pluta, M. Zimecki, B. Morak-Młodawska, J. Artym, M. Kocięba, *Eur. J. Med. Chem.*, 63, 444-456 (2013).



## WYNIKI BADAŃ EKSPRESJI GENOWEJ RT PCR HYDRAZYDU KWASU 5-AMINO-3-METYLO-4-IZOKSAZOLOKARBOKSYLOWEGO (HIX)

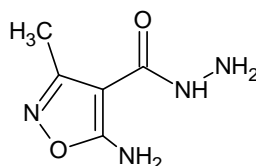
**Paulina Płoszaj<sup>1</sup>, Andrzej Regiec<sup>1</sup>, Marian L. Kruzel<sup>2</sup>, Stanisław Ryng<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Katedra i Zakład Chemii Organicznej, ul. Borowska 211 A, 50-566 Wrocław.

<sup>2</sup> Department of Integrative Biology, UT Medical School, Houston, TX.

*paulina.ploszaj@umed.wroc.pl*

Reakcja łańcuchowa polimerazy DNA z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym (RT PCR) to nowoczesna technika analizy ekspresji genów na poziomie transkryptu. Jest ona oparta na klasycznej metodzie PCR opracowanej w latach 90-tych przez Mulisa [1]. Nowatorska metoda pozwala na łatwą i szybką ilościową analizę amplifikowanego DNA. Technika real-time PCR łączy w sobie dwie ważne zalety: wysoką czułość reakcji oraz możliwość monitorowania ilości produktów PCR w każdym cyklu amplifikacji. Dzięki swojej uniwersalności ma ona wiele zastosowań. Jednym z nich jest badanie ekspresji genowej. Takiemu badaniu został poddany hydrazyd kwasu 5-amino-3-metylo-4-izoksazolokarboksyłowego (HIX). Pochodne hydrazynu kwasu 5-amino-3-metylo-4-izoksazolokarboksyłowego wykazują działanie immunomodulacyjne w modelu *in vitro* [2-3]. Sam hydrazyd jednak nigdy nie został wcześniej zbadany w testach na aktywność biologiczną. Jako etap wstępny, przeprowadzono badanie ekspresji genowej w panelu gwarantującym szeroki wachlarz mediatorów inflamacyjnych i autoimmunologicznych. Jest to zestaw genów o największym zastosowaniu do screeningu nowych leków. Biorąc pod uwagę strukturalne podobieństwo oraz możliwie podobny zakres aktywności, jako pozytywną kontrolę, wybrano znany lek immunosupresyjny, leflunomid (5-metylo-N-[4-(trifluorometylo)-fenylo]izoksazolo-4-karboksamid).



*hydrazyd kwasu 5-amino-3-*

*metylo-4-izoksazolokarboksyłowego (HIX)*

W otrzymanych wynikach potwierdzono, podobny poziom ekspresji większości genów inflamacyjnych dla hydrazynu kwasu 5-amino-3-metylo-4-izoksazolokarboksyłowego i leflunomidu. Różnice natomiast są powodem do dyskusji i motywacją do dalszej eksploracji tego tematu.

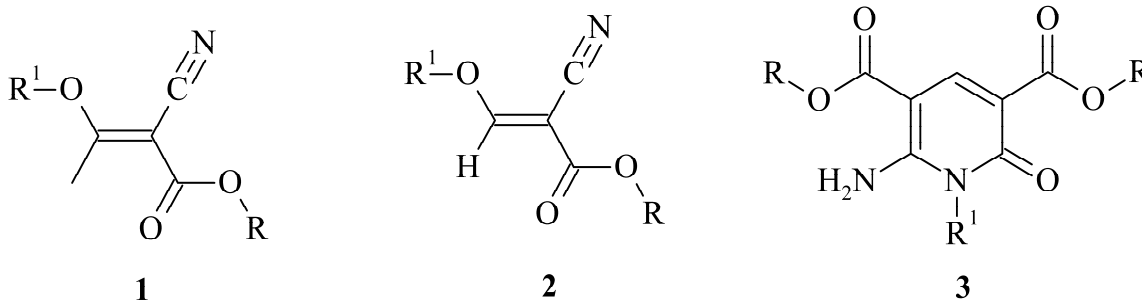
1. Mullis KB: The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Sci Am.* 1990 Apr;262(4):56-61,64-5.
2. Ryng S, Zimecki M, Fedorowicz A, Koll A: Immunological activity of new heterocyclic amides of 5-amino-3-methylisoxazole-4-carboxylic acid. *Pol J Pharmacol.* 1999 51(3):257-62.
3. Maczyński M, Zimecki M, Drozd-Szczygieł E, Ryng S: The synthesis, physicochemical properties and immunological activity of 5-amino-3-methylisoxazolo[5,4-d]4-pyrimidinone derivatives. *Cell Mol Biol Lett.* 2005 10(4):613-23.

## WPLYW ZASADOWEJ KATALIZY NA PRZEBIEG REAKCJI POMIĘDZY ORTOMRÓWCZANAMI TRIALKILOWYMI A CYJANOOCETANAMI ALKILOWYMI

Andrzej Regiec i Paweł Gadziński

Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny  
we Wrocławiu, ul Borowska 211A, 50-556 Wrocław  
*andrzej.regiec@umed.wroc.pl*

Poszukując wydajnych metod syntezy estrów kwasów 3-alkoksy-2-cyano-2-butenianowych **1** i 3-alkoksy-2-cyano-2-propenianowych **2**, które są cennymi substratami do syntez, głównie pochodnych pirazolu<sup>1-4</sup> i izoksazolu,<sup>4,5</sup> wykazaliśmy dużą przydatność zasadowej katalizy za pomocą amin trzeciorzędowych do bardzo wydajnego (80-100%) otrzymywania 3-alkoksy-2-cyano-2-butenianów **1** w reakcji ortooctanów trialkilowych z cyjanooctanami alkilowymi.<sup>6</sup> Niestety zasadowa kataliza zawodzi w przypadku reakcji pomiędzy ortomrówczanami trialkilowymi a cyjanooctanami alkilowymi doprowadzając w tym wypadku do małych wydajności (maksymalnie około 40%) pożądaných 3-alkoksy-2-cyano-2-propenianów alkilowych **2** lub wręcz do tworzenia samych produktów ubocznych, czyli 1-alkilo-6-amino-2-oxo-1,2-dihydro-3,5-pirydynodikarboksylanów dialkilowych **3** w zależności od użytych ortomrówczanów i cyjanooctanów. Na posterze zostaną przedstawione wyniki badań doprowadzających do ustalania struktury produktów ubocznych **3** powyższych reakcji i przypuszczalny mechanizm ich tworzenia się w warunkach przeprowadzanych reakcji.



### Piśmiennictwo:

- 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, 2012; Chem. Abstr. 2012, 156, 284755.
- Huppertz, J. L. *Aust. J. Chem.* 1983, 36(1), 135-147.
- Liu, J. J.; Luk, K. C.; Pizzolato, G.; Ren, Y.; Thakkar, K. C.; Wovkulich, P. M.; Zhang, Z. U.S. Patent 20060079511, 2006; Chem. Abstr. 2006, 144, 390948.
- Baba, H.; Hori, I.; Hayashi, T.; Midorikawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, 42, 1653-1659.
- Regiec, A.; Gadziński, P.; Płoszaj, P.: Nowe sposoby wytwarzania estrów kwasu 5-amino-3-metylo-4-izoksazolokarboksylowego (New methods of production of 5-amino-3-methyl-4-isoxazolecarboxylic acid esters), Priority Application No. PL397559, Biuletyn Urzędu Patentowego (Bulletin of the Polish Patent Office (in Polish)), Rok XLI, **2013**, 14 (1031), 22.
- Regiec, A.; Gadziński, P.: Nowe sposoby wytwarzania estrów kwasów 2-cyano-3-alkoksy-2-butenianowych (New methods of production of 2-cyano-3-alkoxy-2-butenoic acids esters), Priority Application No. PL397558. Biuletyn Urzędu Patentowego (Bulletin of the Polish Patent Office (in Polish)), Rok XLI, **2013**, 14 (1031), 22.

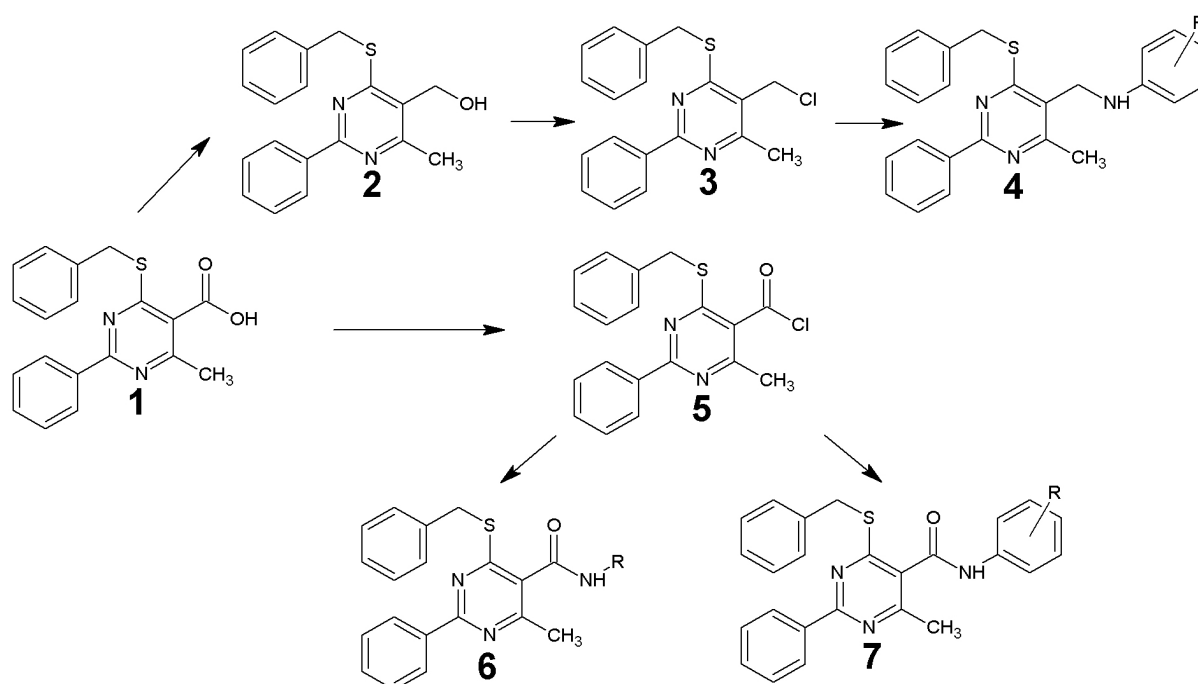
## SYNTEZA NOWYCH POCHODNYCH PIRYMIDYNY O AKTYWNOŚCI PRZECIWBAKTERYJNEJ

Marcin Stolarczyk<sup>1</sup>, Janusz Pluta<sup>2</sup>, Olaf Gubrynowicz<sup>2</sup>, Jerzy Cieplik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
marcin\_stolarczyk@interia.pl

Substratem w naszych badaniach jest kwas 4-(benzylosulfanylo)-2-fenyl-6-metylopirymidyno-5-karboksylowy (**1**). Związek **1** redukowany LiAlH<sub>4</sub> przechodzi w alkohol **2**, który pod wpływem SOCl<sub>2</sub> daje 5-chloropochodną **3**. W reakcji związku **3** z aminami aromatycznymi otrzymano szereg pochodnych **4**. Następnie związek **1** traktowano SOCl<sub>2</sub> uzyskując chlorek kwasowy **5**, który w reakcjach z aminami alifatycznymi i aromatycznymi daje z doskonałą wydajnością odpowiednie amidy **6** oraz anilidy **7**. Nowo otrzymane związki poddano badaniom mikrobiologicznym na wybranych szczepach bakterii *Bacillus subtilis*, *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* oraz na grzybie *Candida albicans* uzyskując interesujące wyniki aktywności przeciwbakteryjnej oraz przeciwgrzybiczej.



Badania były finansowane z środków Fundacji „Farmacja Dolnośląska”.

**KULTURY *IN VITRO* *SARCODON IMBRICATUS* JAKO POTENCJALNE, BOGATE ŹRÓDŁO ZWIĄZKÓW O WIELOKIERUNKOWYM DZIAŁANIU LECZNICZYM**

**Katarzyna Sułkowska-Ziaja, Bożena Muszyńska, Halina Ekiert**

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny,  
Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej  
*katarzyna.sulkowska-ziaja@uj.edu.pl*

Grzyby z gromady *Basidiomycota* od dawna budzą zainteresowanie ze względu na występowanie w ich owocnikach szeregu związków o uznanych właściwościach leczniczych. Obiektem przeprowadzonych badań był *Sarcodon imbricatus* gatunek grzyba z gromady *Basidiomycota* rosnący na terenie lasów świerkowych, podlegający ścisłej ochronie na terenie Polski. Z warstwy hymenialnej owocnika wyprowadzono kultury *in vitro*, a otrzymana biomasa posłużyła do analizy składu chemicznego.

Badaniami chemicznymi objęto następujące grupy związków: kwasy tłuszczowe, sterole, aminokwasy, związki indolowe, kwasy fenolowe oraz polisacharydy.

Do rozdzielenia i/lub oczyszczenia związków zastosowano metody chromatograficzne (chromatografię kolumnową, chromatografię preparatywną, chromatografię cienkowarstwową). Do oznaczeń ilościowych wykorzystano metodę wysokosprawnej chromatografii cieczowej. Identyfikację związków przeprowadzono w oparciu o metody spektralne ( $^1\text{H}$  NMR, EI-MS).

W ramach badań chemicznych oznaczono ilościowo: 11 kwasów tłuszczowych (w tym 8 nienasyconych m.in.  $\alpha$ -linolenowy), ergosterol, aminokwasy proteinogenne (w tym 4 aminokwasy egzogenne), pochodne indolu - tryptofan, tryptaminę, serotoninę, oraz 3 kwasy fenolowe (kwas *p*-hydroksybenzoesowy, protokatechowy i syryngowy)

Tożsamość ergosterolu, związków indolowych oraz kwasów fenolowych po izolacji potwierdzono metodami spektralnymi ( $^1\text{H}$ -NMR, EI-MS, UV-VIS).

Z otrzymanej biomasy wyizolowano 2 frakcje polisacharydowe  $F_{K1}$  i  $F_{K2}$ . Analiza jakościowa wykazała, że składają się one z galaktozy i fukozy ( $F_{K1}$ ) oraz glukozy i fukozy ( $F_{K2}$ ). Oznaczono procentową całkowitą zawartość cukrów, procentową zawartość kwasów uronowych oraz masy cząsteczkowe wyizolowanych frakcji.

Wyniki pracy mają charakter nie tylko poznawczy, ale również aplikacyjny. W ramach badań udowodniono, że założone kultury *in vitro* mogą być potencjalnym, bogatym źródłem różnych grup biologicznie aktywnych metabolitów o wielokierunkowym działaniu terapeutycznym.

**TRIAZOLE CANNABINOIDS: RESEARCH AND REVIEW**

**Przemysław Szafrński, Marek Cegła**

Jagiellonian University Medical College, Faculty of Pharmacy, Department of Organic Chemistry, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków  
*szafranski.p@wp.pl*

The cannabinoid (CB) receptors are both, a promising target of pharmacotherapy and an interesting field of research. This statement can be supported by comparison of the small number of cannabinoid medicines on the market to the wide variety of cannabinoid-related physiological actions and pharmacological applications. [1] The first ones include retrograde neuronal signaling, mood control, hunger-satiety balance, metabolic regulation, blood- and intraocular pressure downregulation. The others start from the well-known and tested antiemetic, anorectic and antinociceptive activities and extend to the potential applications in acute brain trauma, neurodegenerative disorders and further, to cardiovascular and metabolic issues. [2]

Triazole cannabinoids are an emerging class of CB receptor ligands, which brings interesting chemistry, synthetic availability, compliance to the “*Click chemistry*” criteria [1] and extended control of water-solubility to the field. In my presentation, known triazole cannabinoids will be reviewed together with the presentation of novel results concerning the synthesis, biological activity and physicochemical properties of novel triazole CB ligands. [4]

**References**

1. Pacher P., et al *Pharmacological Reviews*. 2006, Vol. 58, pp. 389-462.
2. Pagotto, Umberto et al Cannabinoid receptors as therapeutic targets for obesity. *Current Opinion in Pharmacology*. 2006, Vol. 6, pp. 586-591.
3. Sharpless K. B., et al Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie International Edition*. 11, 2001, Vol. 40, pp. 2004-2021.
4. Szafrński P., et al Design and Synthesis of Novel Cannabinoid Ligands Based on a 1,2,3- triazole Scaffold . *Letters in Drug Design and Discovery*. 2013, Vol. 10, 2, pp. 169-172.

## BADANIE EFEKTYWNOŚCI WIĄZANIA JONÓW MIEDZI PRZEZ ODPOWIEDNIO ZAPROJEKTOWANE ROZGAŁĘZIONE PEPTYDY W PRYZMACIE CHELATAACJI $^{64}\text{Cu}$ .

**L. Szczukowski<sup>1</sup>, Ł. Szyrwiel<sup>1</sup>, B. Setner<sup>2</sup>, Z. Szewczuk<sup>2</sup>, W. Malinka<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

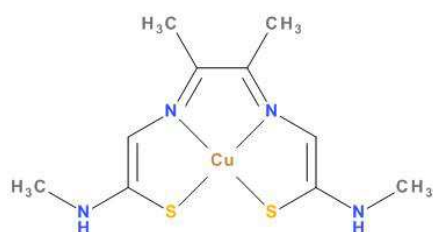
<sup>2</sup>Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Wrocławski, ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław  
lukasz.szczukowski@gmail.com

Aktualnie w onkologii stosowane są radiofarmaceutyki będące m.in. analogami somatostatyny, a także kompleksy radionuklidów zsyntetyzowane w oparciu o inne szkielety peptydowe [1]. Istotną rolę w diagnostyce chorób nowotworowych, z wykorzystaniem technologii PET, odgrywa diacetylo-bis-( $\text{N}^4$ -metylotiosemikarbazon) (ATSM) (rys.1). Związek ten, znakowany radioizotopem takim jak np.  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$  pozwala na zlokalizowanie komórek w stanie hipoksji, charakterystycznym dla zmian nowotworowych i bezpośrednio związanym z ich opornością na radio- i chemioterapię [2].

Nowym spojrzeniem na leki peptydowe są próby uzyskania rozgałęzionych związków peptydowych, jako nośników dla jonów metali, w tym dla radionuklidów. Nośniki takie, w odróżnieniu od peptydów łańcuchowych lub cyklicznych, mogą być mniej podatne na enzymy proteolityczne. Ponadto preparaty takie mogą być łatwo rozbudowane o fragmenty zdolne do swobodnego łączenia się z określonymi receptorami, co pozwoliłoby na ich wykorzystanie w terapii celowanej.

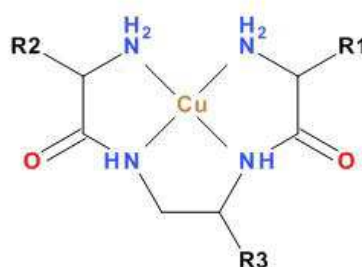
Przesłanki te stały się inspiracją do zaprojektowania oraz syntezy serii rozgałęzionych peptydów. Pierwszy etap przeprowadzonych dotychczas badań obejmował ocenę stabilności uzyskanych związków, ich właściwości chelatujących oraz wpływu koordynacji na topologię peptydu. W tym celu wykorzystano takie metody jak: spektroskopia mas, UV-VIS, EPR, potencjometria czy spektroskopia dichroizmu kołowego. Uzyskane wyniki pozwoliły ocenić, że peptyd H-Gly-L-Dap(H-Gly)-Gly-NH<sub>2</sub> efektywnie wiąże jony miedzi(II) w fizjologicznym zakresie pH. Proponowana sfera koordynacyjna przedstawiona jest na rysunku 2. Stało się to podstawą do dalszych prac, które będą obejmowały, między innymi, modyfikacje strukturalne w miejscu oznaczonym jako R3 oraz ich wpływ na zdolności chelatujące a także właściwości biologiczne i chemiczne uzyskanych pochodnych.

Przedstawione badania prowadzone są w ramach projektu „Bioinorganic and inorganic medical chemistry of branched peptides” Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej (POMOST/2012/05/9)



Rys. 1

Struktura Cu-ATSM



Rys. 2

Struktura kompleksu rozgałęzionego peptydu z miedzią(II)

[1] Liu Sh., Bifunctional coupling agents for radiolabeling of biomolecules and target-specific delivery of metallic radionuclides, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60 (2008) 1347-1370.

[2] Obata A. *et al*, Basic characterization of  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM as a radiotherapy agent, *Nuclear Medicine and Biology* 32 (2005) 21–28

## SYNTEZA NOWYCH, AMIDOWYCH POCHODNYCH IZOTIAZOLO-[5,4-*b*]PIRYDINY O POTENCJALNEJ AKTYWNOŚCI ANALGETYCZNEJ

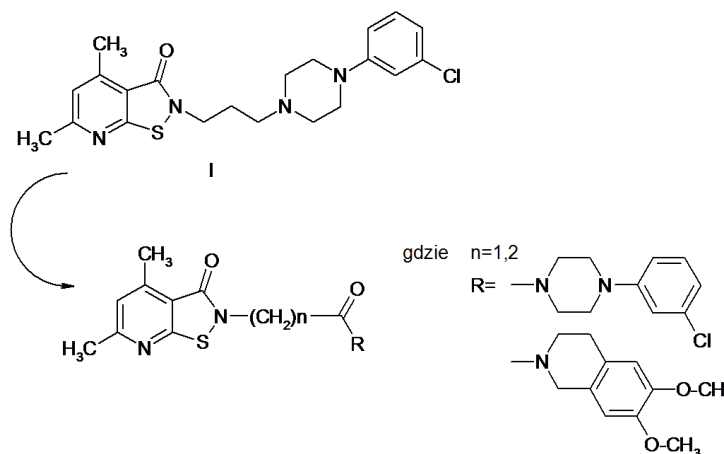
Małgorzata Śliwińska, Aleksandra Redzicka, Piotr Świątek, Wiesław Malinka

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Leków  
*piotr.swiatek@umed.wroc.pl*

Wysoka aktywność przeciwbólowa niektórych izotiazolo[5,4-*b*]pirydyn [1,2] stała się inspiracją do poszukiwań nowych pochodnych tego układu obdarzonych jeszcze silniejszym efektem przeciwbólowym przy stosunkowo niskiej toksyczności.

Na szczególną uwagę zasługuje związek **I** (rys.), który w badaniach farmakologicznych wykazywał w teście „przeciągania się” aktywność analgetyczną w dawce 1/640 LD<sub>50</sub> przy toksyczności ostrej LD<sub>50</sub> = 1135,5 [1]. Biorąc pod uwagę przesłanki literaturowe zaprojektowano syntezę nowych związków, modyfikując modelową pochodną **I** w dwóch kierunkach (rys):

- zastąpienie grupy metylenowej przy atomie azotu ugrupowania 4-arylopiperazynowego grupą karbonylową
- zastąpienie ugrupowania 4-arylopiperazynowego 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliną.



Rys.1

Struktury, nowo otrzymanych na drodze wieloetapowej syntezy, pochodnych izotiazolo[5,4-*b*]pirydyn ustalono w oparciu o wyniki analizy elementarnej oraz widm IR i <sup>1</sup>H NMR. Badania farmakologiczne (weryfikujące słuszność prowadzonych modyfikacji) zostaną wykonane w Pracowni Wstępnych Badań Farmakologicznych Katedry Farmakodynamiki Collegium Medicum w Krakowie.

### Literatura:

- [1] W. Malinka, M. Sieklucka-Dziuba, G. Rajtar, W. Zgodziński, Z. Kleinrok *Pharmazie* 55 (2000) 416-425
- [2] W. Malinka, Z. Karczmarzyk, M. Sieklucka-Dziuba, M. Sadowski, Z. Kleinrok *Il Farmaco* 56 (2001) 905-918

## SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ PRZECIWNOWOTWOROWA NOWYCH POCHODNYCH PIRYDO[4,3-*b*]KARBAZOLI

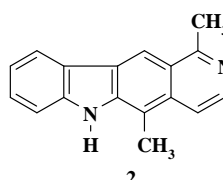
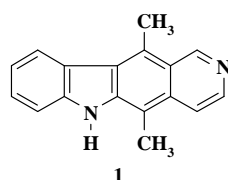
**Beata Tylińska<sup>1</sup>, Ryszard Jasztołd-Howorko<sup>1</sup>, Beata Filip<sup>2</sup>, Dagmara Kłopotowska<sup>2</sup>,  
Joanna Wietrzyk<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup>Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej we Wrocławiu PAN

*beata.tylinska@umed.wroc.pl*

Choroby nowotworowe gnębiły ludzkość od zarania dziejów. Jednak gdy w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku wykryto właściwości przeciwnowotworowe oliwacyny 1 [1] oraz eliptyczny 2 [2] zainteresowano się otrzymaniem ich pochodnych.



Wcześniej wspomniane alkaloidy wykazywały interesującą aktywność biologiczną jednak nie taką aby wykorzystać je w leczeniu klinicznym. Postanowiliśmy zwiększyć aktywność biologiczną poprzez wprowadzenie w pozycję 1 pirydo[4,3-*b*]karbazoli pochodne pirydyny. Otrzymaliśmy interesujące wyniki *in vitro* na komórkach ludzkiego raka płuc (A549) w porównaniu do eliptyczny. We wcześniejszych naszych pracach opisaliśmy syntezę oraz aktywność przeciwnowotworową pochodnych 1-fenylo pirydo[4,3-*b*]karbazoli [3, 4].

### Bibliografia

1. Mosher C. W., Crews O. P., Acton E. M., Goodman L.: "Preparation and antitumour activity of olivacine and some new analogs", *J. Med. Chem.*, **9**, 237-241, (1966).
2. Dalton L. K., Demerac S., Elmes B. C., Loder J. W., Swan J. M., Teitei T.: "Synthesis of the tumor – inhibitory alkaloids, ellipticine, 9-methoxyellipticine, and related pyrido-[4,3-*b*]carbazoles", *Aust. J. Chem.* **20**, 2715-2727, (1967).
3. Tylińska B. Jasztołd-Howorko R., Mastalarz H., Kłopotowska D., Filip B., Wietrzyk J.: „Synthesis and structure-activity relationship analysis of new olivacine derivatives” *Acta Pol. Pharm.* 2010 Vol. 67 no. 5; s.495-502.
4. Tylińska B. Jasztołd-Howorko R., Mastalarz H., Szczaurska-Nowak K., Materek P., Wietrzyk J.: „Synthesis of new 1-phenyl-6H-pyrido[4,3-*b*]carbazole derivatives with potential cytostatic activity” *Acta Pol. Pharm.* 2011. Vol. 68.no1. s.31-37.



**OCENA POTENCJAŁU MUTA- I ANTYMUTAGENNEGO WYBRANYCH  
AROKSYALKILOAMINOALKANOLI O SPODZIEWANEJ AKTYWNOŚCI  
STABILIZUJĄCEJ POTENCJAŁ BŁONY KOMÓRKOWEJ**

**Karolina Słoczyńska<sup>1</sup>, Beata Powroźnik<sup>2</sup>, Anna M. Waszkielewicz<sup>1</sup>, Agnieszka Gunia<sup>1</sup>,  
Elżbieta Pękała<sup>2</sup>**

Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, <sup>1</sup> Katedra Chemii  
Organicznej, Zakład Chemii Bioorganicznej, <sup>2</sup> Zakład Biochemii Farmaceutycznej  
*karolina.sloczynska@uj.edu.pl*

Badania dotyczące działania mutagennego i genotoksycznego stanowią ważny element oceny bezpieczeństwa substancji biologicznie aktywnych na które narażony jest człowiek, zwłaszcza tych które są składnikami leków, preparatów kosmetycznych czy też żywności.

Celem pracy była ocena profilu aktywności muta- oraz antymutagennej sześciu związków chemicznych (I-VI) z grupy pochodnych aroksyalkiloaminoalkanoli, o zdefiniowanej aktywności przeciwdrgawkowej w niektórych modelach drgawek. Badania aktywności przeciwdrgawkowej prowadzone są w Narodowym Instytucie Zdrowia (NIH, USA).

Ocena potencjału muta- i antymutagennego badanych związków została przeprowadzona przy użyciu mikrobiologicznego testu *Vibrio harveyi*, w oparciu o cztery szczepy testowe. Jako mutagen wzorcowy wykorzystano N-tlenek-4-nitrochinoliny (NQ). W ocenie działania antymutagennego badanych związków wykorzystano zmodyfikowaną wersję testu *Vibrio harveyi*.

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono brak aktywności mutagennej badanych związków względem wszystkich szczepów testowych. W odniesieniu do oceny aktywności antymutagennej, związek VI odznaczał się wysoką zdolnością do znoszenia mutagennego działania NQ wobec dwóch szczepów *V. harveyi*. Dodatkowo, dwa kolejne związki (I i II) charakteryzowały się silną aktywnością antymutagenną względem jednego z zastosowanych szczepów.

Podsumowując uzyskane wyniki badań, związek VI przedstawia najbardziej korzystny profil aktywności muta- i antymutagennej. Tego typu właściwości stwarzają możliwość wykorzystania tego związku w celu niwelowania niekorzystnego działania potencjalnych mutagenów. W odniesieniu do wszystkich testowanych substancji, w dalszej perspektywie planuje się wykonanie referencyjnego testu Ames.

Niniejsza praca wchodzi w zakres tematyki objętej projektem badawczym finansowanym głównie ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka pt. „Opracowanie innowacyjnej grupy związków o aktywności stabilizującej potencjał błony komórkowej” (POIG.01.01.02-12-012/09-00).

Piśmiennictwo:

[1] Czyż A, Jasiński J, Bogdan A, Szpilewska H, Węgrzyn G. Genetically modified *Vibrio harveyi* strains as potential bioindicators of mutagenic pollution of marine environments. *Appl Environ Microbiol* 66: 599-605, 2000; [2] Czyż A, Szpilewska H, Dutkiewicz R, Kowalska W, Biniewska-Godlewska A, Węgrzyn G. Comparison of the Ames test and a newly developed assay for detection of mutagenic pollution of marine environments. *Mutat Res* 519: 67-74, 2002. [3] Słoczyńska K, Pękała E, Wajda A, Węgrzyn G, Marona H. Evaluation of mutagenic and antimutagenic properties of some bioactive xanthone derivatives using *Vibrio harveyi* test. *Lett Appl Microbiol* 50: 252-257, 2010.

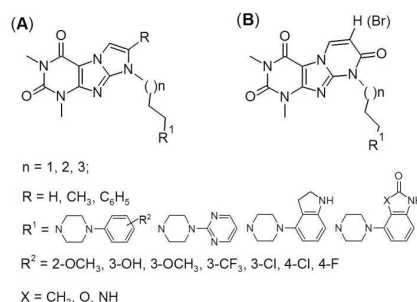
## KOMBINOWANE LIGANDY RECEPTOROWE I INHIBITORÓW FOSFODIESTERAZ O POTENCJALNYM DZIAŁANIU PSYCHOTROPOWYM

**Agnieszka Zagórska, Anna Czopek, Karolina Pełka, Maciej Pawłowski**

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny  
Katedra Chemii Farmaceutycznej, Zakład Chemii Leków  
agnieszka.zagorska@uj.edu.pl

W komunikację międzyneuronalną są zaangażowane neuroprzekazniki działające na powierzchni komórki poprzez interakcje z odpowiednimi receptorami. W przypadku depresji i schizofrenii za kluczowe uznaje się serotoninę (5-HT), dopaminę (D) i noradrenalinę (NA), działające poprzez wpływ na odpowiednie receptory zlokalizowane głównie w obrębie struktur limbicznych mózgu. Receptory te wykazują duże spektrum zróżnicowania, co skutkuje uruchomienie różnych wewnątrzkomórkowych kaskad przekazywania sygnału w zależności od klasy receptora. Największą rolę na poziomie przekazywania 5-HT/D/NA w zaburzeniach psychicznych wydają się odgrywać szlaki związane z pobudzeniem komórki docelowej, odpowiedzialne głównie za zwiększenie poziomu cAMP. Zwiększenie poziomu cAMP może dokonywać się także poprzez inhibicję izoenzymów odpowiedzialnych za jego rozkład - fosfodiesteraz (PDE). Celem projektu jest prowadzenie badań dotyczących syntezy związków będących pochodnymi triheterocyklicznych układów azolowych oraz określenia doświadczalnie ich właściwości farmakologicznych w testach *in vitro*, *in vivo* oraz *in silico*.

Układy imidazo[2,1-f]puryno-2,6-dionu lub pirymido[2,1-f]puryno-2,4,8-trionu, są to pochodne teofiliny, z dobudowanym w położeniu 7,8 dodatkowym układem heterocyklicznym. Wcześniejsze badania wykazały, że taka modyfikacja zmienia zasadniczo profil działania ośrodkowego związków w porównaniu do teofiliny. Aktywność receptorowa tego typu połączeń zależy od rodzaju podstawnika w dobudowanym pierścieniu, natomiast stan nasycenia anelowanego heterocyklicznego układu może decydować o aktywności wobec PDE. Do układów imidazo[2,1-f]puryno-2,6-dion lub pirymido[2,1-f]puryno-2,4,8-trionu zaplanowano wprowadzenie w położeniu N8 długołańcuchowych arylopiiperazyn lub bicyklicznymi amin, które warunkują powinowactwo do receptorów 5-HT<sub>1A</sub> i/lub 5-HT<sub>7</sub>.



Stawiana hipoteza badawcza dotyczy możliwości otrzymania związków, których cząsteczka stanowi hybrydę dwóch układów farmakoforowych (ligandy kombinowane) o wpływie na dwa cele biologiczne (receptory i/lub enzymy). Wybrane klasy receptorów (5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>7</sub>) są zaangażowane w działanie leków antydepresyjnych i atypowych neuroleptyków. Z badań przeprowadzonych nad fosfodiesterazami PDE4 i PDE10 wynika, że ze względu na ich występowanie w rejonach mózgu kojarzonych z miejscem działania leków psychotropowych, ich inhibitory mają potencjalne znaczenie terapeutyczne.

Projekt finansowany przez NCN grant K/PBO/000204

## ARYLOSULFONAMIDOWE POCHODNE ARYLOKSY-/ARYLOTIO-ETYLO-AMIN ALICYKLICZNYCH JAKO LIGANDY RECEPTORÓW 5-HT<sub>7</sub>

V. Canale<sup>1</sup>, R. Kurczab<sup>2</sup>, K. Grychowska<sup>1</sup>, K. Marciniak<sup>3</sup>, G. Satała<sup>2</sup>,  
M. Pawłowski<sup>1</sup>, A.J. Bojarski<sup>2</sup>, P. Zajdel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Chemii Farmaceutycznej,  
Zakład Chemii Leków, Kraków

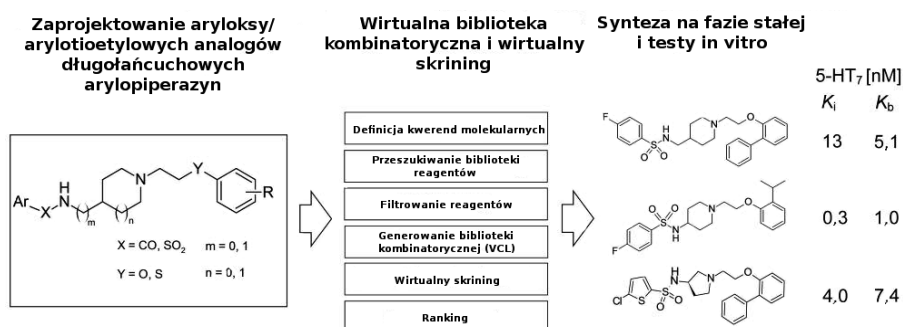
<sup>2</sup> Polska Akademia Nauk, Instytut Farmakologii, Zakład Chemii Leków, Kraków

<sup>3</sup> Śląski Uniwersytet Medyczny, Katedra Chemii Organicznej, Sosnowiec

*pawel.zajdel@uj.edu.pl*

Rezultaty badań przedklinicznych wskazują na grupę antagonistów receptorów 5-HT<sub>7</sub> jako nowej, potencjalnej klasy leków przeciwdepresyjnych i przeciwlękowych. Ponadto, wyniki najnowszych eksperymentów dowodzą, że blokowanie receptorów 5-HT<sub>7</sub> przyczynia się do poprawy zaburzeń pamięci. Sugeruje to możliwość zastosowania antagonistów tych miejsc wiążących w terapii deficytów poznawczych występujących w chorobach psychiatrycznych oraz neurodegeneracyjnych (m.in. chorobie Alzheimer).  
W ostatnich latach opracowana przez nas metodologia syntezy na fazie stałej oraz protokół wieloetapowych badań *in silico* zaowocowały koncepcją biomimetyków długołańcuchowych arylopiperazyn – uznanej klasy ligandów receptorów 5-HT<sub>7</sub>. W zaplanowanych połączeniach, reszta arylopiperazynowa została zastąpiona giętkim fragmentem aryloksy/arylotioetylowym, natomiast łącznik alkilenowy częściowo usztywnionymi aminami alicyklicznymi. We fragmencie terminalnym wprowadzono odpowiednio podstawione aromatyczne ugrupowania sulfonamidowe.

W ostatnich latach opracowana przez nas metodologia syntezy na fazie stałej oraz protokół wieloetapowych badań *in silico* zaowocowały koncepcją biomimetyków długołańcuchowych arylopiperazyn – uznanej klasy ligandów receptorów 5-HT<sub>7</sub>. W zaplanowanych połączeniach, reszta arylopiperazynowa została zastąpiona giętkim fragmentem aryloksy/arylotioetylowym, natomiast łącznik alkilenowy częściowo usztywnionymi aminami alicyklicznymi. We fragmencie terminalnym wprowadzono odpowiednio podstawione aromatyczne ugrupowania sulfonamidowe.



Kontynuując poszukiwania nowych ligandów receptorów 5-HT<sub>7</sub>, zsyntetyzowano serię bliskich analogów antagonisty receptorów 5-HT<sub>7</sub>, związku PZ-766, o strukturze 4-fluoro-*N*-(1-{2-[(propan-2-yl)fenoxy] etylo}piperidyn-4-yl)benzenosulfonamidu (*K<sub>i</sub>* = 0.3 nM, *K<sub>b</sub>* = 1 nM). Dla otrzymanych związków wyznaczono powinowactwo do receptorów 5-HT<sub>7</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, i D<sub>2</sub>, a dla najbardziej obiecujących połączeń określono ich profil funkcjonalny.

Opracowana metodologia, łącząca techniki wirtualnego skryningu oraz metod syntezy na nośnikach polimerowych, wskazuje na możliwość zastosowania arylosulfonamidowych pochodnych aryloksy-/arylotio-etylo-amin alicyklicznych jako biomimetyków długołańcuchowych arylopiperazyn oraz otwiera nową przestrzeń chemiczną dla poszukiwania selektywnych ligandów receptorów 5-HT<sub>7</sub>.

Badania były częściowo finansowane z grantu Narodowego Centrum Nauki, Nr grantu: DEC-2012/05/B/NZ/03076.

**Lista uczestników:**

1. Becan Lilianna, dr	<u>PP-01</u>
2. Bielawska Anna, prof. dr hab.	<u>PP-02</u>
3. Bielawski Krzysztof, prof. dr hab.	<u>PP-03</u>
4. Borsuk Agnieszka	<u>PP-04</u>
5. Boryczka Stanisław, dr hab., prof. nadzw.	<u>W-4</u>
6. Cegła Marek, prof. dr hab.	PP-23
7. Czopek Anna, dr	<u>PP-05</u> , PP-28
8. Drynda Angelika, mgr	PP-06
9. Falkowski Michał, mgr	<u>PP-07</u>
10. Gadziński Paweł, mgr	<u>PP-08</u> , PP-20
11. Gąsiorowski Kazimierz, dr hab., prof. nadzw.	<u>W-9</u>
12. Gutkowska Bożenna, prof. dr hab.	
13. Kamiński Krzysztof, dr	<u>PP-09</u> , PP-16
14. Kieć-Kononowicz Katarzyna, prof. dr hab.	
15. Kulig Katarzyna, dr hab., prof. UJ	
16. Kutner Andrzej, prof. dr hab.	<u>W-5</u>
17. Machoń Zdzisław, prof. dr hab.	
18. Malawska Barbara, prof. dr hab.	
19. Maniewska Jadwiga, dr	<u>PP-10</u>
20. Marona Henryk, prof. dr hab.	PP-11
21. Mastalarz Henryk, dr	<u>PP-12</u>
22. Matosiuk Dariusz, prof. dr hab.	<u>W-3</u>
23. Mączyński Marcin, dr	<u>PP-06</u> , <u>PP-13</u>
24. Michalik Ewa, dr	<u>PP-14</u>
25. Nowicka Anna, mgr inż.	<u>PP-15</u>
26. Obniska Jolanta, dr hab., prof. UJ	PP-09, <u>PP-16</u>
27. Partyka Anna, dr	<u>PP-17</u>
28. Pałka Jerzy, prof. dr hab.	<u>W-7</u>
29. Paradowski Leszek, prof. dr hab.	<u>W-1</u>

30. Pawłowski Maciej, prof. dr hab.	<u>W-2</u>
31. Pluta Krystian, prof. dr hab.	<u>PP-18</u>
32. Płoszaj Paulina, mgr inż.	<u>PP-19</u>
33. Regiec Andrzej, dr	PP-08, PP-12, PP-19, <u>PP-20</u>
34. Ryng Stanisław, prof. dr hab.	PP-06, PP-12, PP-13, PP-14, PP-19
35. Sączewski Franciszek, prof. dr hab.	<u>W-0</u>
36. Sobiak Stanisław, prof. dr hab.	<u>W-8</u>
37. Stolarczyk Marcin, mgr	<u>PP-21</u>
38. Sułkowska-Ziaja Katarzyna, dr	<u>PP-22</u>
39. Szafranski Przemysław, mgr	<u>PP-23</u>
40. Szczęśniak-Sięga Berenika, mgr	PP-10
41. Szczukowski Łukasz, mgr	<u>PP-24</u>
42. Świątek Piotr, dr	<u>PP-25</u>
43. Turło Jadwiga, dr hab.	
44. Tylińska Beata, dr	<u>PP-26</u>
45. Waszkielewicz Anna, dr	PP-11, PP-27
46. Wesołowska Anna, dr hab., prof. UJ	PP-17
47. Wujec Monika, dr hab.	
48. Zagórska Agnieszka, dr	PP-05, PP-17, <u>PP-28</u>
49. Zajdel Paweł, dr hab.	<u>PP-29</u>
50. Zimecki Michał, prof. dr hab.	PP-13, W-6

**Zdjęcia – Ewa Michalik**  
**Skład i opracowanie Marcin Mączyński i Urszula Bąchor (Taboń)**