



GDAŃSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

75 LAT

KATEDRY I ZAKŁADU BROMATOLOGII

ORAZ

**KATEDRY I ZAKŁADU TECHNOLOGII
CHEMICZNEJ ŚRODKÓW LECZNICZYCH**

TOM IIb

V SYMPOZJUM

„SZKOŁA CHEMII MEDYCZNEJ”

Program oraz streszczenia wystąpień
konferencyjnych

75
LAT

Katedry i Zakładu Bromatologii
oraz
Katedry i Zakładu Technologii
Chemicznej Środków Leczniczych

Gdańsk, 16-18 września 2024 r.

POD HONOROWYM PATRONATEM

Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego *prof. dr hab. Michała Markuszewskiego*
Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego
Prezydenta Miasta Gdańska
Marszałka Województwa Pomorskiego *Mieczysława Struka*
Polskiego Towarzystwa Technologów Żywności
Polish Society of Medicinal Chemistry

KOMITET NAUKOWY

HONOROWY PRZEWODNICZĄCY

Prof. dr hab. Stanisław Ryng

PRZEWODNICZĄCA

Dr hab. Anita Kornicka

CZŁONKOWIE

Prof. dr hab. Anna Bielawska
Prof. dr hab. Krzysztof Bielawski
Prof. dr hab. Tomasz Gośliński
Prof. dr hab. Jadwiga Handzlik
Prof. dr hab. Katarzyna Kieć-Kononowicz
Prof. dr hab. Barbara Malawska
Prof. dr hab. Dariusz Matosiuk
Prof. dr hab. Jarosław Sączewski
Prof. dr hab. Jarosław Sławiński
Prof. dr hab. Monika Wujec
Dr hab. Marcin Mączyński, prof. UMW
Dr hab. Anna Rzepecka-Stojko

PRZEWODNICZĄCA

dr Łukasz Balewski
dr Małgorzata Misztal-Szkudlińska
dr Justyna Ośko

ZASTĘPCY

Dr hab. Marcin Mączyński, prof. UMW
Dr Łukasz Balewski

SEKRETARZE

dr Kornelia Kadac-Czapska
mgr Izabela Terefenko

CZŁONKOWIE

Dr hab. Piotr Świątek, prof. UMW
Mgr Ioanna Pontikos
Mgr Patrycja Żelechowska

PRZEWODNICZĄCA

dr Łukasz Balewski
dr Małgorzata Misztal-Szkudlińska
dr Justyna Ośko

ZASTĘPCY

Dr hab. Marcin Mączyński, prof. UMW
Dr Łukasz Balewski

SEKRETARZE

dr Kornelia Kadac-Czapska
mgr Izabela Terefenko

CZŁONKOWIE

Dr hab. Piotr Świątek, prof. UMW
Mgr Ioanna Pontikos
Mgr Patrycja Żelechowska

REDAKTORZY

Dr hab. Anita Kornicka
Dr Łukasz Balewski
Mgr farm. Jakub Kokoszka
Mgr Ioanna Pontikos

ISBN 978-83-67147-48-4

Wydawnictwo Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

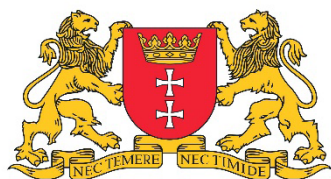
ul. Dębinki 1, 80-210 Gdańsk
e-mail: redakcja@gumed.edu.pl | wydawnictwa@gumed.edu.pl
tel. +48 58 349 15 37 | +48 58 349 14 83

Materiały oprac. Komitet Organizacyjny
V Sympozjum Szkoła Chemii Medycznej

PATRONATY

Katedra i Zakład Bromatologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Współorganizator V Sympozjum „Szkola Chemii Medycznej” – Katedra i Zakład Chemii Organicznej
i Technologii Leków Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

PATRONATY HONOROWE



PATRONAT HONOROWY

**Prezydent
Miasta Gdańska**

PATRONAT HONOROWY:



MIECZYŚLAW STRUK
MARSZAŁEK
WOJEWÓDZTWA POMORSKIEGO



PATRONAT HONOROWY

REKTOR
GDAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
prof. dr hab. Michał Markuszewski



Polish Society of Medicinal Chemistry



foodfakty



PATRONATY MEDIALNE



FOODFORUM
& naturoterapia

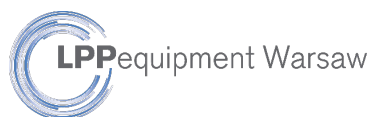
SPONSORZY SREBRNI



SPONSORZY BRĄZOWI



SANPROBI
Sp. z o.o. Sp. k.



INNI SPONSORZY



SPIS TREŚCI

Program V Sympozjum „Szkoła Chemii Medycznej”	10
Spis plakatów	15
Wykłady	21
W.1 Pentathiepins: polysulfides with anticancer activity	22
W.2 Novel Michael acceptors as glioblastoma therapy drug candidates	23
W.3 Pochodne 1,3,5-triazyny z O-, S- lub Se-eterem w linkerze w poszukiwaniu przełomowej terapii chorób neurodegeneracyjnych z zaburzeniami kognitywnymi ...	24
W.4 Wybrane strategie poszukiwania inhibitorów interakcji białko-białko na przykładzie kompleksu PEX14-PEX5	25
W.5 Ocena potencjału przeciwnowotworowego analogu opioidowego czynnika wzrostu w dwu- i trójwymiarowym modelu raka trzustki	26
W.6 Elektrochemiczne oznaczanie substancji biologicznie czynnych z wykorzystaniem związków z grupy porfirynoidów i pokrewnych	27
Komunikaty	29
K.1 Pochodne izoksazolu jako nowe potencjalne środki przeciwdrobnoustrojowe w leczeniu niegojących się ran	30
K.2 Dual-targeting histamine H ₃ and sigma-1 receptor ligands in the group of benzothiazole and benzoxazole derivatives show promise as drug candidates for the treatment of neuropathic pain	31
K.3 Endonadtlenki o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej – projektowanie, synteza i ocena aktywności biologicznej <i>in vitro</i>	32
K.4 Synteza oraz właściwości przeciwnowotworowe nowych heterocyklicznych pochodnych pirydyno-3-karboksyamidu	33
K.5 Formułacje dla badań przedklinicznych w firmie biotechnologicznej	34
K.6 Poszukiwanie nowych biologicznie aktywnych połączeń hybrydowych pochodnych izoksazolu i oksazolo[5,4-d]pirymidyny	35
K.7 Synteza, struktura i ocena aktywności biologicznej związków kompleksowych miedzi(II) z ligandami o strukturze 1-(izochinolin-3-ylo)heteroalkil-2-onu	36
K.8 Jak chromatografia biomimetyczna przyspiesza odkrywanie leków	37
K.9 Kontrola poziomu leków w ślinie szansą na indywidualizację terapii	38
K.10 Synteza 1,1-dialkilopiperazyniowych pochodnych kwasu 6-fluoro-1-alkilo-4-okso-1,4-dihydrochinolino-3-karboksylowego o potencjalnej aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwbiofilmowej	39
K.11 Nowe związki o aktywności przeciwpasożytniczej	40
K.12 Pochodne D2AAK1 o wielokierunkowej aktywności na ośrodkowy układ nerwowy ...	41

K.13	Konsorcja molekularne – wybrane strategie zarządzania strukturami farmaceutycznymi.	42
K.14	Ugrupowanie oksymowe jako skuteczny linker bioaktywnych ligandów.	43
K.15	Polieterowe pochodne porfirynoidów i polifenoli dla potrzeb terapii przeciwnowotworowych	44
	Plakaty	45
P.1	Otrzymywanie i charakterystyka liposomów z pochodnymi kurkuminy o aktywności przeciwnowotworowej ukierunkowanej na nowotwory pęcherza moczowego	46
P.2	Synteza i struktura nowych pochodnych ftalazyno-1(2H)-iminy o potencjalnym działaniu biologicznym	47
P.3	Opracowanie nowego, selektywnego inhibitora transportera kwasu γ -aminomasłowego GAT3 jako narzędzia farmakologicznego oraz szansa na nowe terapie chorób związanych z przekąźnictwem GABAergicznym	48
P.4	Nowe pochodne kwasów triterpenowych, badanie lipofilowości i prognoza profilu ADME.	49
P.5	Proapoptotic action of a new pyrrolidinedione-thiazolidinone hybrid towards human breast carcinoma cells	50
P.6	Biological evaluation of cytotoxic activity of novel thiopyrano[2,3-d]thiazoles in the MDA-MB-231 breast cancer cells	51
P.7	Synteza i badanie aktywności cytotoksycznej N'-[3-fenilo-5-(pyridin-3-ylo)-2-tio-2,3-dihydro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirymidyn-7-ylo]hydrazydów	52
P.8	Aktywność biologiczna <i>in vitro</i> pochodnych kwasu cynamonowego zawierających ugrupowanie 4-chloro-2-merkaptobenzenosulfonamidu.	53
P.9	Zastosowanie analizy FTIR <i>in situ</i> w obrazowaniu i optymalizacji reakcji wspomaganych mikrofalowo	54
P.10	Amidowe pochodne kwasu nipekotynowego jako nowe inhibitory PDE8 o potencjalnej aktywności antyfibrotycznej	55
P.11	Nowe siarkowe pochodne betuliny, synteza i wstępne badania aktywności antyproliferacyjnej <i>in vitro</i>	56
P.12	Koniugaty 5'-deoksy-5-fluorocytydyny z kwasami hydroksycynamonowymi – synteza, aktywność przeciwnowotworowa, dokowanie molekularne	57
P.13	Ocena aktywności proapoptotycznej nowego platynowego kompleksu bis(tiosemikarbazonu) w komórkach raka piersi.	58
P.14	Działanie przeciwnowotworowe nowych pochodnych 4-tiazolidynonu	59
P.15	Stabilność amorficznego paracetamolu otrzymanego poprzez stopienie z pochodnymi celulozy	60
P.16	Opracowanie i walidacja metody służącej do oznaczania kofeiny w ślinie	61

P.17	Dualne modulatory fosfodiesterazy PDE10 i receptora serotoninowego 5-HT2A jako alternatywne podejście w opracowaniu nowej terapii schorzeń psychiatrycznych i neurodegeneracyjnych	62
P.18	Aktywność cytotoksyczna hydrazonowych pochodnych pirazolopirydotiazyny	63
P.19	Synteza, struktura i aktywność przeciwdrobnoustrojowa nowych hydrazonowych pochodnych pirydyno- i pirazynoamidrazonu	64
P.20	Nowa metoda badania przenikania związków przez barierę krew-mózg: połączenie analiz elektroforetycznych i pH-metrycznych <i>in vitro</i> z uczeniem maszynowym	65
P.21	The effect of novel pyrrolidinedione-thiazolidinone hybrid on autophagy in breast cancer cells	66
P.22	Senolityczny potencjał MM-129 – nowej pochodnej 1,2,4-triazyny w walce z rakiem jelita grubego	67
P.23	Aktywność neuroprotekcjna ligandów GPR18.	68
P.24	Badania próbek substancji z grupy NLPZ po fotodegradacji i analizie metodą ATR-FTIR oraz ATR-NIR wraz z przewidywaniem obecności mutagennych zanieczyszczeń <i>in silico</i>	69
P.25	Analiza zależności struktura aktywność koniugatów tymidyny ze związkami zawierającymi układ 1,4-chinonu.	70
P.26	Chalkony karboksylowe – synteza i charakterystyka.	71
P.27	Wpływ aktywacji i inhibicji kanału TRPA1 na przejście fibroblastów płucnych w miofibroblasty.	72
P.28	Badanie mechanizmu kardioprotekcyjnego inhibitorów PDE w modelu kardiomiocytów ludzkich uszkodzonych antracyklinami	73
P.29	Synteza, struktura i aktywność biologiczna nowych sulfonamidowych pochodnych ftalazyonu oraz ich kompleksów z miedzią(II)	74
P.30	Badania interakcji analogów ftalimidu z makromolekułami.	75
P.31	Analiza oddziaływań pochodnych ftalimidu z kwasami nukleinowymi metodami <i>in silico</i>	76
P.32	Modyfikacje puryn grupami alkilodwusiarczkowymi – synteza i właściwości fizykochemiczne związków o potencjalnym zastosowaniu w medycynie	77
P.33	W poszukiwaniu nowej terapii glejaka wielopostaciowego pośród pochodnych hydantoiny	78
P.34	Micele polimerowe jako innowacyjny system dostarczania synergistycznej terapii skojarzonej: celowanie w raka pęcherza moczowego za pomocą polifenoli i pochodnych fluorokurkuminy	79
P.35	Potencjalnie nowy mechanizm działania syntetycznych pegylowanych kurkumin w warunkach hipoksji	80

P.36	Zastosowanie metod spektroskopowych w analizie oddziaływania pochodnych imidu kwasu ftalowego z DNA	81
P.37	Synteza chiralnych hybryd ferrocen-aminokwas-diosgenina jako potencjalnych związków aktywnych biologicznie	82
P.38	Przeciwbakteryjna aktywność nanocząstek złota i feoforbidu α w terapii fotodynamicznej przeciwko <i>Staphylococcus aureus</i>	83
P.39	Koniugaty naturalnych kwasów fenolowych z DiMIQ, alkaloidem pochodzenia roślinnego: synteza i badania <i>in vitro</i> na komórkach nowotworowych	84
P.40	Synteza i właściwości fizykochemiczne funkcjonalizowanych 1,2,4,5-tetraoksanów o spodziewanej aktywności przeciwnowotworowej	85
P.41	The use of sulfoximines in the Kabachnik-Fields reaction	86
P.42	Kannabidiol jako rdzeń do syntezy nowych biofunkcjonalnych związków hybrydowych	87
P.43	Synteza i właściwości spektralne nowych pochodnych azadipirometenu	88
P.44	Usuwanie ekotoksyczności zanieczyszczeń lekowych przez grzyby <i>Cunninghamella</i>	89
P.45	Identyfikacja nowych antybiotyków produkowanych przez <i>Streptomyces</i>	90
P.46	Nowe oksadiazolowe pochodne dimetylopirydyny jako inhibitory metaloproteinazy-13	91
P.47	Nowe benzenosulfonyloguanidyny – synteza i aktywność cytotoksyczna	92
P.48	Ocena fotocytotoksyczności wybranych pochodnych chalkonu w kontekście zastosowania w terapii przeciwnowotworowej	93
P.49	Synteza dibromo- i tetrabromokurkuminoidów o potencjalnej aktywności przeciwdrobnoustrojowej	94
P.50	Nowe pochodne darbufelonu jako związki o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej	95
P.51	Wpływ ekstraktu z propolisu i z pyłku pszczelego na stabilność emulsji płynnych ...	96
P.52	Influence of adenine rich diet on MMP-9/TIMP-1 and its relation to vascular calcification in experimental rat model of chronic kidney disease	97
P.53	Dual-targeting histamine H3 and sigma-1 receptor ligands in the group of benzothiazole and benzoxazole derivatives show promise as drug candidates for the treatment of neuropathic pain	98
P.54	Wpływ hipoksji na zależną od prolidazy aktywację apoptozy w komórkach raka piersi MC	99
P.55	Pirolilowe pochodne aminoflawonów – synteza, charakterystyka fizykochemiczna i aktywność przeciwnowotworowa <i>in vitro</i>	100

P.56	Inhibicja anhidrazy węglanowej przez pirydyno-3-sulfonamidy modyfikowane z wykorzystaniem chemii <i>click</i>	101
P.57	Porfirazyna magnezu(II) z obwodowo przeciążonymi podstawnikami pirolilowymi – synteza, charakterystyka optyczna i elektrochemiczna	102
P.58	Nowe, arylopiperydynowe pochodne pirolo[3,4-d]pirydazynonu o spodziewanej aktywności przeciwzapalnej – synteza oraz ocena właściwości farmakokinetycznych	103
P.59	Nowe inhibitory endocytozy w modelu infekcji wirusowej	104
P.60	Przedkliniczna ocena aktywności przeciwnowotworowej nowo zsyntetyzowanych pochodnych kwasu (2-imino-4-okso-1,3-tiazolidyno-5-yl)octowego	105
P.61	Ocena strukturalna i wstępne badania przeciwnowotworowe nowo otrzymanych pochodnych 5-(fluorofenylo)-1,3,4-oksadiazol-2-aminy.	106
P.62	Nowe podejście do syntezy C-3 podstawionych kumaryn: efektywne wykorzystanie L-proliny jako katalizatora w reakcjach kondensacji	107
P.63	Biologiczna rola wybranych syntetycznych kanabiboidów w kontekście zwalczania komórek ludzkiego raka jelita grubego	108
P.64	Poloksamery funkcjonalizowane związkami reporterowymi jako systemy dostarczania leków ukierunkowanych na pierwotne nowotwory wątroby	109
P.65	Synteza i charakterystyka pochodnej kwasu hydrazynonikotynowego jako nowego chelatora dwufunkcyjnego w radiofarmacji	110
P.66	Charakterystyka strukturalna pochodnych kwasów aminobenzoowych hamujących biologiczną aktywność interleukiny 15 (IL-15)	111
P.67	Nowe pochodne NLX-219 jako ligandy receptora 5-HT1A	112
P.68	W jaki sposób pochodne pirydazynonu oddziałują z białkami osocza i kwasem deoksyrybonukleinowym?	113
P.69	Niekowalencyjne oddziaływania N-podstawionych pochodnych 1H-izoindolo-1,3(2H)-dionu z ctDNA	114
P.70	Aktywność przeciwdrobnoustrojowa pochodnych 2,7-naftyrydyny	115
P.71	Zastosowanie reakcji Streckera do syntezy pochodnych sulfoksymin jako bloków budulcowych w chemii medycznej	116
P.72	Diakcjalnie podstawiona ftalocyjanina krzemowa jako uczulacz do przeciwbakteryjnej i przeciwnowotworowej terapii foto- i sonodynamicznej.	117
P.73	Nieoczywiste zastosowania czekolady.	118
P.74	Projektowanie, synteza i ocena biologiczna nowych chinolino-5-sulfonamidów ...	119
P.75	Synteza pochodnych N-(4H-1,2,4-triazol-3-ylo)benzenosulfonamidu, analiza cytotoksyczności i aktywności przeciwbakteryjnej	120
P.76	Porfirazyny z ugrupowaniem pirolilowym i morfolinowym – synteza, charakterystyka i właściwości fizykochemiczne	121

**Program V Sympozjum „Szkoła Chemii Medycznej”
16-18 września 2024 r., Gdańsk**

17.09.2024 R.	
8:00–9:00	Rejestracja Uczestników
9:00–9:15	<i>Uroczyste otwarcie V Sympozjum „Szkoła Chemii Medycznej” Powitanie zaproszonych Gości i podziękowanie Sponsorom</i>
9:15–10:30	SESJA I Wykłady: W.1-W.2 Przewodniczą: prof. dr hab. Barbara Malawska, prof. dr hab. Dariusz Matosiuk
9:15–9:45	W.1 Pentathiepins: polysulfides with anticancer activity <i>Prof. Dr. Patrick J. Bednarski</i> University of Greifswald
9:45–10:15	W.2 Novel Michael acceptors as glioblastoma therapy drug candidates <i>Prof. Arie Gruzman</i> Bar-Ilan University Israel
10:15–10:30	Dyskusja
10:30–11:00	<i>Przerwa kawowa</i>
11:00–13:00	SESJA II Komunikaty: K.1-K.5 Przewodniczą: prof. dr hab. Monika Wujec, prof. dr hab. Jarosław Sławiński
11:00–11:20	K.1 Pochodne izoksazolu jako nowe potencjalne środki przeciwdrobnoustrojowe w leczeniu niegojących się ran <i>Mgr Urszula Bąchor</i> Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
11:20–11:40	K.2 Dual-targeting histamine H3 and sigma-1 receptor ligands in the group of benzothiazole and benzoxazole derivatives show promise as drug candidates for the treatment of neuropathic pain <i>Dr Katarzyna Szczepańska</i> Polish Academy of Sciences, Kraków
11:40–12:00	K.3 Endonadtlenki o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej – projektowanie, synteza i ocena aktywności biologicznej <i>in vitro</i> <i>Dr Mohit K. Tiwari</i> Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
12:00–12:20	K.4 Synteza oraz właściwości przeciwnowotworowe nowych heterocyklicznych pochodnych pirydyno-3-karboksyamidu <i>Dr Małgorzata Strzelecka</i> Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
12:20–12:40	K.5 Formulacje dla badań przedklinicznych w firmie biotechnologicznej <i>Dr Andrzej Polski</i> Ryvva Therapeutics S.A., Kraków

12:40–13:00	Dyskusja
13:00–14:00	<i>Przerwa obiadowa</i>
14:00–15:30	SESJA III Wykład: W.3; Komunikaty: K.6-K.7 Przewodniczą: prof. dr hab. Anna Bielawska, prof. dr hab. Krzysztof Bielawski
14:00–14:30	W.3 Pochodne 1,3,5-triazyny z O-, S- lub Se-eterem w linkerze w poszukiwaniu przełomowej terapii chorób neurodegeneracyjnych z zaburzeniami kognitywnymi <i>Prof. dr hab. Jadwiga Handzlik</i> Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków
14:30–14:50	K.6 Poszukiwanie nowych biologicznie aktywnych połączeń hybrydowych pochodnych izoksazolu i oksazolo[5,4-d]pirymidyny <i>Dr Aleksandra Sochacka-Ćwikła</i> Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
14:50–15:10	K.7 Synteza, struktura i ocena aktywności biologicznej związków kompleksowych miedzi(II) z ligandami o strukturze 1-(izochinolin-3-yl)heteroalkil-2-onu <i>Dr Łukasz Balewski</i> Gdański Uniwersytet Medyczny
15:10–15:30	Dyskusja
15:30–16:00	<i>Przerwa kawowa</i>
16:00–17:30	SESJA IV Wykład: W.4; Komunikaty: K.8-K.9 Przewodniczą: prof. dr hab. Katarzyna Gobis, dr hab. Marcin Mączyński, prof. UMW
16:00–16:30	W.4 Wybrane strategie poszukiwania inhibitorów interakcji białko-białko na przykładzie kompleksu PEX14-PEX5 <i>Prof. dr hab. Maciej Dawidowski</i> Warszawski Uniwersytet Medyczny
16:30–16:50	K.8 Jak chromatografia biomimetyczna przyspiesza odkrywanie leków <i>Dr hab. Krzesimir Ciura</i> Gdański Uniwersytet Medyczny
16:50–17:10	K.9 Kontrola poziomu leków w ślinie szansą na indywidualizację terapii <i>Dr hab. Ewelina Dziurkowska</i> Gdański Uniwersytet Medyczny
17:10–17:30	Dyskusja
20:00–24:00	<i>Uroczysta kolacja</i>

18.09.2024 R.	
8:30–9:00	Rejestracja Uczestników
9:00–10:30	SESJA V Wykłady: W.5-W.6; Komunikat: K.10 Przewodniczą: prof. dr hab. Jadwiga Handzlik, dr hab. Piotr Świątek, prof. UMW
9:00–9:30	W.5 Ocena potencjału przeciwnowotworowego analogów opioidowego czynnika wzrostu w dwu- i trójwymiarowym modelu raka trzustki <i>Prof. dr hab. Iwona Inkielewicz-Stępnia</i> Gdański Uniwersytet Medyczny
9:30–10:00	W.6 Elektrochemiczne oznaczanie substancji biologicznie czynnych z wykorzystaniem związków z grupy porfirynoidów i pokrewnych <i>Dr hab. Tomasz Koczorowski</i> Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
10:00–10:20	K.10 Synteza 1,1-dialkilopiperazyniowych pochodnych kwasu 6-fluoro-1-alkilo-4-okso-1,4-dihydrochinolino-3-karboksylowego o potencjalnej aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwbiofilmowej <i>Dr inż. Joanna Fedorowicz</i> Gdański Uniwersytet Medyczny
10:20–10:30	Dyskusja
10:30–11:00	<i>Przerwa kawowa</i>
11:00–13:00	SESJA VI Komunikaty: K.11-K.15 Przewodniczą: dr hab. Anna Rzepecka-Stojko, prof. dr hab. Tomasz Gośliński
11:00–11:20	K.11 Nowe związki o aktywności przeciwpasożytniczej <i>Prof. dr hab. Monika Wujec</i> Uniwersytet Medyczny w Lublinie
11:20–11:40	K.12 Pochodne D2AAK1 o wielokierunkowej aktywności na ośrodkowy układ nerwowy <i>Dr hab. Agnieszka A. Kaczor, prof. uczelni</i> Uniwersytet Medyczny w Lublinie
11:40–12:00	K.13 Konsorcja molekularne — wybrane strategie zarządzania strukturami farmaceutycznymi <i>Dr hab. Anna Pawełczyk</i> Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
12:00–12:20	K.14 Ugrupowanie oksymowe jako skuteczny linker bioaktywnych ligandów <i>Prof. dr hab. Lucjusz Zaprutko</i> Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

12:20–12:40	K.15 Polieterowe pochodne porfirynoidów i polifenoli dla potrzeb terapii przeciwnowotworowych <i>Dr hab. Marcin Wierzchowski</i> Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
12:40–13:00	<i>Dyskusja</i>
13:00–13:30	Prezentacje ustne wyróżnionych plakatów (5 min)
13:30–14:00	Uroczyste zakończenie V Sympozjum „Szkoła Chemii Medycznej”
14:00–16:00	Przerwa obiadowa

75
LAT

Katedry i Zakładu Bromatologii
oraz
Katedry i Zakładu Technologii
Chemicznej Środków Leczniczych

SPIS PLAKATÓW

Plakaty: P.1-P.76

P.1	Otrzymywanie i charakterystyka liposomów z pochodnymi kurkuminy o aktywności przeciwnowotworowej ukierunkowanej na nowotwory pęcherza moczowego <i>Paweł Bakun, Paulina Kobyłka, Joanna Kuźmińska, Dariusz T. Młynarczyk, Małgorzata Kucińska, Anna Jelińska, Marek Murias, Tomasz Gośliński</i>
P.2	Synteza i struktura nowych pochodnych ftalazyno-1(2H)-iminy o potencjalnym działaniu biologicznym <i>Łukasz Balewski, Maria Gdaniec, Anna Hering, Christophe Furman, Alina Ghinet, Jakub Kokoszka, Anita Kornicka</i>
P.3	Opracowanie nowego, selektywnego inhibitora transportera kwasu γ-aminomasłowego GAT3 jako narzędzia farmakologicznego oraz szansa na nowe terapie chorób związanych z przekazywaniem GABAergicznym <i>Eliza Barańska, Milena Gawlińska, Dawid Panek, Anna Pasieka, Georg Höfner, Klaus Wanner, Kinga Sałat, Barbara Malawska, Anna Więckowska</i>
P.4	Nowe pochodne kwasów triterpenowych, badanie lipofilowości i prognoza profilu ADME <i>Ewa Bębenek, Beata Filip-Psurska, Joanna Wietrzyk, Elwira Chrobak</i>
P.5	Proapoptotic action of a new pyrrolidinedione-thiazolidinone hybrid towards human breast carcinoma cells <i>Anna Bielawska, Nataliya Finiuk, Yuliia Kozak, Agnieszka Gornowicz, Robert Czarnomysy, Roman Lesyk, Krzysztof Bielawski</i>
P.6	Biological evaluation of cytotoxic activity of novel thiopyrano[2,3-d]thiazoles in the MDA-MB-231 breast cancer cells <i>Krzysztof Bielawski, Robert Czarnomysy, Olga Szewczyk-Roszczenko, Yuliia Kozak, Nataliya Finiuk, Roman Lesyk, Iryna Ivasechko, Piotr Roszczenko, Anna Bielawska</i>
P.7	Synteza i badanie aktywności cytotoksycznej N'-[3-fenilo-5-(pyridin-3-yl)-2-tioks-2,3-dihydro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirymidyn-7-yl]hydrazydów <i>Lilianna Becan, Nina Rembiałkowska, Marcin Mączyński, Iwona Bryndał</i>
P.8	Aktywność biologiczna <i>in vitro</i> pochodnych kwasu cynamonowego zawierających ugrupowanie 4-chloro-2-merkaptobenzenosulfonamidu <i>Anita Bułakowska, Jarosław Sławiński, Rafał Hałasa, Anna Hering, Piotr Graczyk, Magdalena Gucwa, Justyna Stefanowicz-Hajduk</i>
P.9	Zastosowanie analizy FTIR <i>in situ</i> w obrazowaniu i optymalizacji reakcji wspomaganych mikrofalowo <i>Alina Cherniienko, Kacper Kossakowski, Roman Lesyk, Łucjusz Zaprutko, Anna Pawełczyk</i>
P.10	Amidowe pochodne kwasu nipekotynowego jako nowe inhibitory PDE8 o potencjalnej aktywności antyfibrotycznej <i>Grażyna Chłoń-Rzepa, Krzysztof Kassa, Alicja Gawalska, Artur Świerczek, Krzysztof Pociecha, Natalia Kocot, Katarzyna Wójcik-Pszczółka, Monika Kubacka, Szczepan Mogiński, Elżbieta Wyska</i>
P.11	Nowe siarkowe pochodne betuliny, synteza i wstępne badania aktywności antyproliferacyjnej <i>in vitro</i> <i>Elwira Chrobak, Marta Świtalska, Joanna Wietrzyk, Ewa Bębenek</i>
P.12	Koniugaty 5'-deoksy-5-fluorocytydyny z kwasami hydroksycynamonowymi – synteza, aktywność przeciwnowotworowa, dokowanie molekularne <i>Marcin Cybulski, Magdalena Zaremba-Czogalla, Bartosz Trzaskowski, Marek Kubiszewski, Joanna Tobiasz, Piotr Krzeczynski, Jerzy Gubernator, Anna Jaromin, Olga Michalak</i>
P.13	Ocena aktywności proapoptotycznej nowego platynowego kompleksu bis(tiosemikarbazonu) w komórkach raka piersi <i>Robert Czarnomysy, Dominika Radomska, Olga Klaudia Szewczyk-Roszczenko, Krzysztof Marciniak, Krzysztof Bielawski</i>

P.14	Działanie przeciwnowotworowe nowych pochodnych 4-tiazolidynonu <i>Rostyslav Dudchak, Magdalena Podolak, Olga Szewczyk-Roszczenko, Piotr Roszczenko, Roman Lesyk, Krzysztof Bielawski, Anna Bielawska</i>
P.15	Stabilność amorficznego paracetamolu otrzymanego poprzez stopienie z pochodnymi celulozy <i>Edyta Leyk, Alina Plenis, Julia Kasprowicz, Ewelina Dziurkowska</i>
P.16	Opracowanie i walidacja metody służącej do oznaczania kofeiny w ślinie <i>Suhail Alghanem, Małgorzata Sznitowska, Ewelina Dziurkowska</i>
P.17	Dualne modulatory fosfodiesterazy PDE10 i receptora serotoninowego 5-HT2A jako alternatywne podejście w opracowaniu nowej terapii schorzeń psychiatrycznych i neurodegeneracyjnych <i>Monika Fryc, Natalia Szalaj, Paula Zaręba, Jakub Jończyk, Monika Kubacka, Gniewomir Latacz, Agnieszka Zagórska</i>
P.18	Aktywność cytotoksyczna hydrazonowych pochodnych pirazolopirydotiazyny <i>Teresa Glomb, Piotr Świętek, Kamila Środa-Pomianek, Anna Palko-Łabuz, Olga Wesołowska, Agnieszka Wikiera</i>
P.19	Synteza, struktura i aktywność przeciwdrobnoustrojowa nowych hydrazonowych pochodnych pirydyno- i pirazynoamidrazonu <i>Katarzyna Gobis, Małgorzata Szczesio, Izabela Korona-Główniak, Dagmara Ziembicka, Ewa Augustynowicz-Kopeć, Agnieszka Głogowska, Krzysztof Bojanowski</i>
P.20	Nowa metoda badania przenikania związków przez barierę krew-mózg: połączenie analiz elektroforetycznych i pH-metrycznych <i>in vitro</i> z uczeniem maszynowym <i>Justyna Godyń, Jakub Jończyk, Marek Bajda, Marcin Kołaczkowski, Anna Więckowska</i>
P.21	The effect of novel pyrrolidinedione-thiazolidinone hybrid on autophagy in breast cancer cells <i>Agnieszka Gornowicz, Nataliya Finiuk, Yuliia Kozak, Marlena Tynecka, Marcin Moniuszko, Roman Lesyk, Krzysztof Bielawski, Anna Bielawska</i>
P.22	Senolityczny potencjał MM-129 – nowej pochodnej 1,2,4-triazyny w walce z rakiem jelita grubego <i>Justyna M. Hermanowicz, Hubert Klepacki, Arkadiusz Surażyński, Robert Czarnomysy, Dariusz Pawlak</i>
P.23	Aktywność neuroprotektoryjna ligandów GPR18 <i>Ewelina Honkisz-Orzechowska, Lidia Grzegorzczak, Katarzyna Kieć-Kononowicz</i>
P.24	Badania próbek substancji z grupy NLPZ po fotodegradacji i analizie metodą ATR-FTIR oraz ATR-NIR wraz z przewidywaniem obecności mutagennych zanieczyszczeń <i>in silico</i> <i>Marzena Jamrógiel, Mikołaj Roszman</i>
P.25	Analiza zależności struktura aktywność koniugatów tymidyny ze związkami zawierającymi układ 1,4-chinonu <i>Monika Kadela-Tomanek, Kamil Krzykawski, Robert Kubina</i>
P.26	Chalkony karboksylowe – synteza i charakterystyka <i>Dorota Olender, Milena Kasprzak, Wiktoria Wojciechowska, Katarzyna Sowa-Kasprzak, Anna Pawełczyk</i>
P.27	Wpływ aktywacji i inhibicji kanału TRPA1 na przejście fibroblastów płucnych w miofibroblasty <i>Natalia Kocot, Grażyna Chłoń-Rzepa, Paweł Żmudski, Paulina Koczurkiewicz-Adamczyk, Aleksandra Łapa, Elżbieta Pękała, Katarzyna Wójcik-Pszczółka</i>
P.28	Badanie mechanizmu kardioprotekcyjnego inhibitorów PDE w modelu kardiomiocytów ludzkich uszkodzonych antracyklinami <i>Paulina Koczurkiewicz-Adamczyk, Zuzanna Moskal, Aleksandra Łapa, Natalia Kocot, Kamil Piska, Katarzyna Wójcik-Pszczółka, Grażyna Chłoń-Rzepa, Elżbieta Pękała</i>
P.29	Synteza, struktura i aktywność biologiczna nowych sulfonamidowych pochodnych ftalazynonu oraz ich kompleksów z miedzią(II) <i>Jakub Kokoszka, Margot De Belie, Łukasz Balewski, Małgorzata Szczesio, Andrzej Olczak, Justyna Stefanowicz-Hajduk, Anita Kornicka</i>

P.30	Badania interakcji analogów ftalimidu z makromolekułami <i>Aleksandra Kotynia, Edward Krzyżak, Dominika Szkatuła, Aleksandra Marciniak</i>
P.31	Analiza oddziaływań pochodnych ftalimidu z kwasami nukleinowymi metodami <i>in silico</i>. <i>Edward Krzyżak, Aleksandra Marciniak, Dominika Szkatuła, Aleksandra Kotynia</i>
P.32	Modyfikacje puryn grupami alkilodwusiarczkowymi – synteza i właściwości fizykochemiczne związków o potencjalnym zastosowaniu w medycynie <i>Jakub Kubiak, Piotr Szyk, Maciej Kulawik, Dariusz Młynarczyk, Tomasz Gośliński</i>
P.33	W poszukiwaniu nowej terapii glejaka wielopostaciowego pośród pochodnych hydantoiny <i>Katarzyna Kucwaj-Brysz, Danuta Jantas, Kinga Czarnota-Łydka, Klaudia Jakubowska, Jakub Wiechetek, Jadwiga Handzlik</i>
P.34	Micele polimerowe jako innowacyjny system dostarczania synergistycznej terapii skojarzonej: celowanie w raka pęcherza moczowego za pomocą polifenoli i pochodnych fluorokurkuminy <i>Joanna Kuźmińska, Paulina Kobyłka, Małgorzata Kucińska, Ludwik Piwowarczyk, Jagoda Szkudlarek, Tomasz Gośliński, Anna Jelińska</i>
P.35	Potencjalnie nowy mechanizm działania syntetycznych pegylowanych kurkumin w warunkach hipoksji <i>Dawid Łażewski, Małgorzata Kucińska, Eduard Potapskyi, Joanna Kuźmińska, Julian Myszkiewicz, Mikołaj Ziółkowski, Gabriela Korzańska, Łukasz Popena, Artur Teżyk, Tomasz Gośliński, Marek Murias, Marcin Wierchowski</i>
P.36	Zastosowanie metod spektroskopowych w analizie oddziaływania pochodnych imidu kwasu ftalowego z DNA <i>Aleksandra Marciniak, Aleksandra Kotynia, Edward Krzyżak, Dominika Szkatuła</i>
P.37	Synteza chiralnych hybryd ferrocen-aminokwas-diosgenina jako potencjalnych związków aktywnych biologicznie <i>Maria Mazur, Sylwia Żelazowska, Marcin Cybulski, Sandra Mościcka</i>
P.38	Przeciwbakteryjna aktywność nanocząstek złota i feoforbidu a w terapii fotodynamicznej przeciwko <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Maciej Michalak, Daniel Ziental, Paulina Błaszczewicz, Jolanta Długaszewska, Emre Güzel, Alina Dudkowiak, Łukasz Sobotta</i>
P.39	Koniugaty naturalnych kwasów fenolowych z DiMIQ, alkaloidem pochodzenia roślinnego: synteza i badania <i>in vitro</i> na komórkach nowotworowych <i>Marcin Cybulski, Katarzyna Sidoryk, Magdalena Zaremba-Czogalla, Bartosz Trzaskowski, Marek Kubiszewski, Joanna Tobiasz, Anna Jaromin, Olga Michalak</i>
P.40	Synteza i właściwości fizykochemiczne funkcjonalizowanych 1,2,4,5-tetraoksanów o spodziewanej aktywności przeciwnowotworowej <i>Mohit Kumar Tiwari, Agnieszka Zgoła-Grześkowiak, Wojciech Szczęcho, Tomasz Gośliński</i>
P.41	The use of sulfoximines in the Kabachnik-Fields reaction <i>Michał Nowacki, Rafael Ramos, Kateryna Sharko, Michalina Skóra, Maciej Dawidowski</i>
P.42	Kannabidiol jako rdzeń do syntezy nowych biofunkcjonalnych związków hybrydowych <i>Anna Pawełczyk, Dorota Olender, Katarzyna Sowa-Kasprzak, Alina Cherniienko, Lucjusz Zaprutko</i>
P.43	Synteza i właściwości spektralne nowych pochodnych azadiapirometenu <i>Aleksandra Pawska, Barbara Wicher, Michał Kryjewski</i>
P.44	Usuwanie ekotoksyczności zanieczyszczeń polekowych przez grzyby <i>Cunninghamella</i> <i>Karolina Słoczyńska, Justyna Popiół, Agnieszka Gunia-Krzyżak, Dorota Żelaszczyk, Aleksandra Murzyn, Elżbieta Pękała</i>
P.45	Identyfikacja nowych antybiotyków produkowanych przez <i>Streptomyces</i> <i>Kamil Piska, Iwona Skiba-Kurek, Aldona Olechowska-Jarząb, Elżbieta Pękała</i>

P.46	Nowe oksadiazolowe pochodne dimetylopirydyny jako inhibitory metaloproteiny-13 <i>Remigiusz Płaczek, Piotr Świątek, Żaneta Czyżnikowska</i>
P.47	Nowe benzenosulfonyloguanidyny – synteza i aktywność cytotoksyczna <i>Aneta Pogorzelska, Jarosław Sławiński, Anna Kawiak</i>
P.48	Ocena fotocytotoksyczności wybranych pochodnych chalkonu w kontekście zastosowania w terapii przeciwnowotworowej <i>Justyna Popiół, Dorota Żelaszczyk, Agnieszka Gunia-Krzyżak, Karolina Słoczyńska, Klaudia Janusz, Weronika Jankowska, Elżbieta Pękała</i>
P.49	Synteza dibromo- i tetrabromokurkuminoidów o potencjalnej aktywności przeciwdrobnoustrojowej <i>Eduard Potapskyi, Dawid Łażewski, Julian Myszkiewicz, Mikołaj Ziółkowski, Łukasz Popena, Tomasz Gośliński, Roman Lesyk, Marcin Wierchowski</i>
P.50	Nowe pochodne darbufelonu jako związki o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej <i>Piotr Roszczenko, Olga Szewczyk-Roszczenko, Rostyslav Dudchak, Magdalena Podolak, Krzysztof Bielawski, Roman Lesyk, Anna Bielawska</i>
P.51	Wpływ ekstraktu z propolisu i z pyłku pszczelego na stabilność emulsji płynnych <i>Monika Pająk, Michał Otręba, Natalia Bujak, Marta Płomińska, Anna Rzepecka Stojko</i>
P.52	Influence of adenine rich diet on MMP-9/TIMP-1 and its relation to vascular calcification in experimental rat model of chronic kidney disease <i>Beata Sieklucka, Tomasz Domaniewski, Magdalena Zabłudowska, Magdalena Kopańko, Katarzyna Chilkiewicz, Gałazyn-Sidorczuk Małgorzata, Dariusz Pawlak, Krystyna Pawlak</i>
P.53	Dual-targeting histamine H3 and sigma-1 receptor ligands in the group of benzothiazole and benzoxazole derivatives show promise as drug candidates for the treatment of neuropathic pain <i>Wiktor Stachera, Tadeusz Karcz, Maria Dichiara, Wojciech Pietruś, Grzegorz Satała, Eline Versantvoort, Luisa Leitzbach, Holger Stark, Emanuele Amata, Katarzyna Kieć-Kononowicz, Andrzej J. Bojarski, Ilona Obara, Katarzyna Szczepańska</i>
P.54	Wpływ hipoksji na zależną od prolidazy aktywację apoptozy w komórkach raka piersi MCF7 <i>Arkadiusz Surażyński, Magda Chalecka</i>
P.55	Pirolilowe pochodne aminoflawonów – synteza, charakterystyka fizykochemiczna i aktywność przeciwnowotworowa <i>in vitro</i> <i>Stepan Sysak, Barbara Wicher, Małgorzata Kucińska, Paulina Kobyłka, Dariusz T. Młynarczyk, Roman Lesyk, Ewa Tykarska, Marek Murias, Tomasz Gośliński, Wojciech Szczęcho</i>
P.56	Inhibicja anhidrazy węglanowej przez pirydyno-3-sulfonamidy modyfikowane z wykorzystaniem chemii <i>click</i> <i>Krzysztof Szafranski, Jarosław Sławiński, Jarosław Chojnacki, Claudiu T. Supuran, Andrea Ammara</i>
P.57	Porfirazyna magnezu(II) z obwodowo przeciążonymi podstawnikami pirolilowymi – synteza charakterystyka optyczna i elektrochemiczna <i>Wojciech Szczęcho, Tomasz Koczorowski, Michał Kryjewski, Tomasz Gośliński</i>
P.58	Nowe, arylopiperydynowe pochodne pirolo[3,4-d]pyridazynonu o spodziewanej aktywności przeciwzapalnej – synteza oraz ocena właściwości farmakokinetycznych <i>Łukasz Szczukowski, Marta Kozioł, Piotr Świątek</i>
P.59	Nowe inhibitory endocytozy w modelu infekcji wirusowej <i>Olga Szewczyk-Roszczenko, Piotr Roszczenko, Rostyslav Dudchak, Alina Filatova, Anna Bielawska, Roman Lesyk, Yegor Vassetzky, Krzysztof Bielawski</i>
P.60	Przedkliniczna ocena aktywności przeciwnowotworowej nowo zsyntetyzowanych pochodnych kwasu(2-imino-4-okso-1,3-tiazolidyno-5-yl)octowego <i>Tomasz Szostek, Dagmara Otto-Ślusarczyk, Michał A. Dobrowolski, Piotr Roszkowski, Marta Struga, Daniel Szulczyk</i>

P.61	Ocena strukturalna i wstępne badania przeciwnowotworowe nowo otrzymanych pochodnych 5-(fluorofenilo)-1,3,4-oksadiazol-2-aminy <i>Tomasz Szostek, Dagmara Otto-Ślusarczyk, Michał A. Dobrowolski, Piotr Roszkowski, Monika Wujec, Marta Struga, Daniel Szulczyk</i>
P.62	Nowe podejście do syntezy C-3 podstawionych kumaryn: efektywne wykorzystanie L-proliny jako katalizatora w reakcjach kondensacji <i>Katarzyna Szwaczko, Mateusz Kowalski</i>
P.63	Biologiczna rola wybranych syntetycznych kanabiboidów w kontekście zwalczania komórek ludzkiego raka jelita grubego <i>Katarzyna Szwaczko, Roman Paduch, Adrian Wiater, Magdalena Lem, Kamil Dziuba</i>
P.64	Poloksamery funkcjonalizowane związkami reporterowymi jako systemy dostarczania leków ukierunkowanych na pierwotne nowotwory wątroby <i>Piotr Szyk, Dariusz Młynarczyk, Tomasz Gośliński</i>
P.65	Synteza i charakterystyka pochodnej kwasu hydrazynonikotynowego jako nowego chelatora dwufunkcyjnego w radiofarmacji <i>Paweł Kręcisz, Jakub Studziński, Katarzyna Stefańska, Paweł Szymański</i>
P.66	Charakterystyka strukturalna pochodnych kwasów aminobenzoowych hamujących biologiczną aktywność interleukiny 15 (IL-15) <i>Piotr Krzeczynski, Kinga Trzcińska</i>
P.67	Nowe pochodne NLX-219 jako ligandy receptora 5-HT1A <i>Olga Ostrowska, Beata Gryzlo, Krzysztof Więckowski, Joanna Śniecikowska, Marcin Kołaczkowski</i>
P.68	W jaki sposób pochodne pirydazynonu oddziałują z białkami osocza i kwasem deoksyrybonukleinowym? <i>Maja Witczak, Julia Żądło, Aleksandra Kotynia, Edward Krzyżak, Łukasz Szczukowski, Piotr Świętek, Aleksandra Marciniak</i>
P.69	Niekowalencyjne oddziaływania N-podstawionych pochodny ch1H-izoindolo-1,3(2H)-dionu z ctDNA <i>Aleksandra Wolff, Kamila Kośmida, Aleksandra Marciniak, Aleksandra Kotynia, Dominika Szkatuła, Edward Krzyżak</i>
P.70	Aktywność przeciwdrobnoustrojowa pochodnych 2,7-naftyrydyny <i>Anna Wójcicka, Bartłomiej Dudek, Aleksandra Woytoń, Malwina Brożyna, Adam Junka, Marcin Mączyński</i>
P.71	Zastosowanie reakcji Streckera do syntezy pochodnych sulfoksymin jako bloków budulcowych w chemii medycznej <i>Martyna Wróbel, Izabela Juźwiuk, Zofia Korpusik, Mateusz Lewandowski, Gabriela Zyglińska, Anna Puszek, Maciej Dawidowski</i>
P.72	Diaktywnie podstawiona ftalocyjanina krzemowa jako uczulacz do przeciwbakteryjnej i przeciwnowotworowej terapii foto- i sonodynamicznej <i>Marcin Wysocki, Daniel Ziental, Małgorzata Józkowiak, Jolanta Długaszewska, Zekeriya Biyiklioglu, Hanna Piotrowska-Kempisty, Emre Güzel, Łukasz Sobotta</i>
P.73	Nieoczywiste zastosowania czekolady <i>Lucjusz Zaprutko, Alina Cherniienko, Anna Pawełczyk</i>
P.74	Projektowanie, synteza i ocena biologiczna nowych chinolino-5-sulfonamidów <i>Andrzej Zięba, Dominika Pindjakova, Małgorzata Latocha, Justyna Płonka-Czerw, Dariusz Kuśmierz, Alois Cizek, Josef Jampilek</i>
P.75	Synteza pochodnych N-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)benzenosulfonamidu, analiza cytotoksyczności i aktywności przeciwbakteryjnej <i>Beata Żołnowska, Jarosław Sławiński, Jacek Jasiecki, Monika Targońska, Anna Kawiak</i>
P.76	Porfirazyny z ugrupowaniem pirolilowym i morfolinowym – synteza, charakterystyka i właściwości fizykochemiczne <i>Eunice Żuchowska, Wojciech Szczółko</i>

WYKŁADY

W.1

PENTATHIEPINS: POLYSULFIDES WITH ANTICANCER ACTIVITY

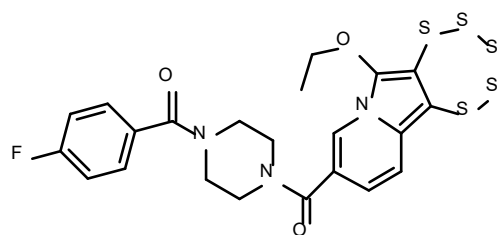
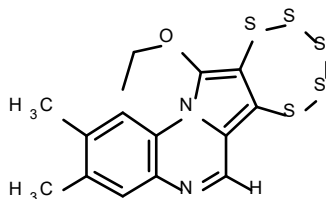
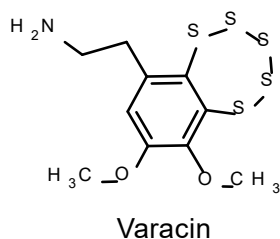
**Patrick J. Bednarski^{1,*}, Martin Napierkowski¹, Lisa Wolff¹,
Steven Behnisch-Cornwell¹, Mihaela Delcea², Siva Venkata Bandaru²,
Carola Schulzke²**

¹ Institute of Pharmacy, University of Greifswald, 17489 Greifswald, Germany

² Institute of Biochemistry, University of Greifswald, 17489 Greifswald, Germany

* Correspondent author, e-mail: bednarsk@uni-greifswald.de

Pentathiepins are polysulfides containing five continuous sulfur atoms and two unsaturated carbons joined together in a seven membered ring. The first pentathiepins were synthesized in 1970 but interest increased considerably after the naturally occurring pentathiepin varacin was discovered 1991 in a sea urchin and subsequently found to possess potent biological activity. In 2013 Schulzke and coworkers developed a versatile synthetic method for producing pentathiepins with varying heterocyclic scaffolds, such as shown below [1]. Working with the Schulzke group, we have been exploring the anticancer activity of selected pentathiepins [2-3]. In the course of these studies, we discovered that pentathiepins are also potent inhibitors of the antioxidative enzyme glutathione peroxidase (GPX-1), which may also play a role in their cytotoxic activity. Pentathiepins are potent inducers of apoptosis in human cancer cells, fragmenting nuclear DNA and depolarizing mitochondria, thus leading to oxidative stress and cell death. However, due to their instability towards glutathione (GSH) and other thiols, they are not suitable for direct use as anticancer drugs. In a recent proof-of-concept study, we packaged a pentathiepin into liposomes for drug stabilization and aqueous solubilization without loss of antiproliferative activity on cancer cells [4]. Thus, liposomes offer an attractive possibility for formulating pentathiepins for cancer therapy. This lecture will highlight our results with pentathiepins.

**References:**

- [1] Zubair, M. et al. *Chem. Comm.* **2013**, 49, 4343-4345.
- [2] Behnisch-Cornwell, S. et. al. *Chem. Med. Chem.* **2020**, 15, 1515-1528.
- [3] Wolff, L. et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 7631.
- [4] Napierkowski, M. et al. *Arch. Pharm.* **2023**, e2300087.

W.2

NOVEL MICHAEL ACCEPTORS AS GLIOBLASTOMA THERAPY DRUG CANDIDATES

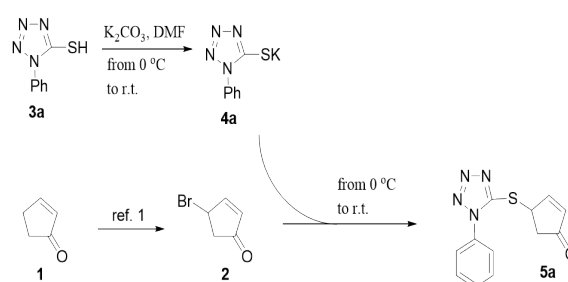
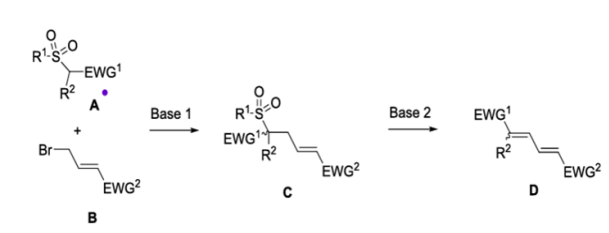
Ayelet Rothstein¹, Danuta Jantas², Edward Korshin¹, Arie Gruzman^{1,*}¹ Department of Chemistry, Bar-Ilan University, Ramat-Gan, Israel² Department of Experimental Neuroendocrinology, Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, Krakow, Poland

* Correspondent author e-mail: gruzmaa@biu.ac.il

Glioblastoma multiforme (GBM) represent 15% of brain tumors; it is the most common and aggressive cancer beginning within the brain. Currently the only FDA approved specific drug for use against GBM is Temozolomide (TMZ) which has been found to increase life span by a few months when paired with tumor resection and radiotherapy. TMZ is only useful in suprapharmacological doses, and GBM often becomes resistant to the drug over time.

We synthesized a novel series of cyclic and acyclic dienes (Michael acceptors) with extended π conjugated systems. Although conjugated dienes are less stable, we employed electron withdrawing groups to stabilize the double bonds, making them less prone to polymerization and oxidation. Conversely, dienes are less bulky, more flexible and have increased polarizability making them an attractive option for anticancer research. In addition, Michael acceptors based on the structure of TMZ were designed and synthesized. Some of the prepared Michael acceptors exhibited significant anticancer activity in vitro, exceeding TMZ potency by a factor of 10 with considerably lower toxicity toward normal cells and even other types of the cancer cells. The lead compound also showed promising in vivo effect in mice GBM model.

We hope that these compounds can be used as candidates for further development of anti-GBM drugs.



W.3

**POCHODNE 1,3,5-TRIAZYNY Z O-, S- LUB SE-ETEREM
W LINKERZE W POSZUKIWANIU PRZEŁOMOWEJ
TERAPII CHOROÓB NEURODEGENERACYJNYCH
Z ZABURZENIAMI KOGNITYWNYMI****Jadwiga Handzlik***

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

* Autor korespondujący, e-mail: j.handzlik@uj.edu.pl

W poszukiwaniu innowacyjnej terapii chorób neurodegeneracyjnych ważnym celem białkowym są receptory serotoniny 5-HT₆ (5-HT₆R). Ze względu na szczególną lokalizację niemal wyłącznie w OUN – w obszarach mózgu odpowiedzialnych za pamięć i funkcje poznawcze – ligandy 5-HT₆R są obiecujące w leczeniu dysfunkcji poznawczych związanych z chorobą Alzheimera (AD). Brak sukcesu na rynku farmaceutycznym ponad 20-letnich badań przedklinicznych i klinicznych w tym kierunku wskazuje jednak na konieczność poszukiwania aktywnych ligandów 5-HT₆R w nowych grupach chemicznych, zaś z drugiej strony – na rozszerzenie ich spektrum działania na inne cele białkowe, powiązane z etiologią chorób neurodegeneracyjnych. W związku z tym zidentyfikowaliśmy oryginalną grupę pochodnych 1,3,5-triazyny o wysokim powinowactwie i selektywności do 5-HT₆R. Kolejne modyfikacje w tej grupie przyniosły kilka „hitów”, które dodatkowo wykazywały działania neuroprotektoryjne, w tym pożądaną regulację ekspresji genów związanych z neurodegeneracją i stanem zapalnym oraz korzystny profil ADMET *in vitro*. Wyniki te przekładają się na istotne efekty prokognitywne w testach behawioralnych oraz zadowalające parametry farmakokinetyczne *in vivo* w modelu szczurzym. Dotychczas najbardziej obiecującą grupą okazały się pochodne 1,3,5-triazyny zawierające O [1], S [2] lub Se [3] w linkerze. W ramach wykładu zostanie omówione racjonalne projektowanie, synteza oraz charakterystyka farmakologiczna najbardziej obiecujących przedstawicieli ww. grupy w kontekście poszukiwania przełomowej terapii chorób neurodegeneracyjnych, z akcentem na zaburzenia poznawcze.

Prace zostały częściowo sfinansowane przez program badań statutowych UJ CM N42/DBS/000331.

Literatura:

- [1] Sudół, S. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 203, 112529.
- [2] Czarnota-Łydka, K. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, 259, 115695.
- [3] Pyka, P. et al. *J. Med. Chem.* **2024**, 67, 1580-1610.

W.4

**WYBRANE STRATEGIE POSZUKIWANIA
INHIBITORÓW INTERAKCJI BIAŁKO-BIAŁKO NA
PRZYKŁADZIE KOMPLEKSU PEX14-PEX5****Maciej Dawidowski***

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

* Autor korespondujący, e-mail: maciej.dawidowski@wum.edu.pl

Białka nie występują w komórkach żywych w postaci izolowanej – aby mogły pełnić swoje funkcje, łączą się w złożone kompleksy. Stąd hamowanie wytwarzania ich połączeń może być atrakcyjną strategią w poszukiwaniu nowych związków modulujących procesy zachodzące wewnątrz komórek. Dotychczas poznany interaktom ludzki liczy ponad 500 000 oddziaływań białko-białko (z ang. *Protein-Protein Interactions*, PPIs), jednak tylko kilka inhibitorów interakcji białek (z ang. *Protein-Protein Interaction Inhibitors*, PPIIs) zostało do tej pory zarejestrowanych jako leki [1]. Źródłem tego faktu jest przede wszystkim to, że ta niejednorodna klasa celów molekularnych jest niezwykle trudna do celowania przez „klasyczne”, małowymiarowe związki „lekopodobne”. Białka łączą się bowiem rozległymi powierzchniami, w których istnieją nieliczne, płytkie i często oddalone od siebie kieszenie wiążące. Dodatkowo charakter wiązania za pomocą tych kieszeni jest najczęściej hydrofobowy (zachodzi przy udziale hydrofobowych łańcuchów bocznych aminokwasów), co ma duże konsekwencje dla selektywności, biodostępności i profilu ADME/PK związków rozbijających te wiązania [2-3].

Podczas wykładu przedstawione zostaną strategie poszukiwania PPIIs, które w trakcie badań własnych zostały wykorzystane do otrzymania hamujących powstawanie kompleksu dwóch białek peroksysomalnych: PEX14 i PEX5, kluczowych elementów biogenezy glikosomów u pasożytów z rodzaju *Trypanosoma* [4]. Prezentacja jest podsumowaniem prac multidyscyplinarnego zespołu badawczego, podczas których otrzymano kilka linii inhibitorów o aktywności komórkowej.

Przedstawione badania były realizowane m.in. w ramach grantów NCN OPUS (UMO-2016/23/B/NZ7/03339 oraz UMO-2018/31/B/NZ7/02089).

Literatura:

- [1] Hargreaves, D. et al. *PNAS* **2023**, 120, e2221967120.
- [2] Shin, W. H. et al. *Adv. Appl. Bioinform. Chem.* **2020**, 13, 11-25.
- [3] Arkin, M. R. et al. *Chem. Biol.* **2014**, 21, 1102-1114.
- [4] Kalel, V. C. et al. *Curr. Opin. Microbiol.* **2018**, 46, 116-122.

W.5

**OCENA POTENCJAŁU PRZECIWNOWOTWOROWEGO
ANALOGU OPIOIDOWEGO CZYNNIKA WZROSTU
W DWU- I TRÓJWYMIAROWYM MODELU
RAKA TRZUSTKI**

**Iwona Inkielewicz-Stępnia^{1,*}, Justyna Budka¹, Dawid Dębowski²,
Shaoshan Mai¹, Stanisław Hać³, Andreas G. Tzakos⁴**

¹ Katedra i Zakład Patofizjologii Farmaceutycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego,
Dębinki 7, 80-210 Gdańsk, Polska

² Katedra Biochemii Molekularnej, Uniwersytet Gdański, 80-309 Gdańsk, Polska

³ Klinika Chirurgii Ogólnej Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Gdańskiego Uniwersytetu
Medycznego, 80-210 Gdańsk, Polska

⁴ Wydział Chemii, Uniwersytet w Ioanninie, 45110 Ioannina, Grecja

* Autor korespondujący, e-mail: iwona.inkielewicz-stepniak@gumed.edu.pl

Gruzołakorak przewodowy trzustki (PDAC) stanowi jeden z najbardziej śmiertelnych nowotworów, a tym samym nierozwiązany problem współczesnej medycyny. Charakteryzuje się ograniczonymi możliwościami leczenia, ponieważ u większości chorych diagnoza stawiana jest w zaawansowanym stadium choroby. Ze względu na wysoką toksyczność obecnie stosowanych chemioterapeutyków w onkologicznych badaniach klinicznych stosuje się takie związki jak opioidowy czynnik wzrostu (OGF; *opioid growth factor*), chemicznie [Met⁵]-enkefalina. Dlatego też niniejszy projekt miał na celu zbadanie i wykorzystanie potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej nowo zsyntetyzowanego biokoniugatu OGF w połączeniu z klasycznym środkiem chemioterapeutycznym – gemcytabiną (OGF-Gem). OGF-Gem wykazuje selektywną cytotoksyczność wobec komórek raka trzustki w modelu 2D i 3D w porównaniu z komórkami nienowotworowymi oraz hemokompatybilność. Zaobserwowaliśmy, że koniugat OGF-Gem hamuje potencjał przerzutowania komórek raka trzustki z udziałem płytek krwi oraz angiogenezę. Przewidujemy, że tego typu strategia projektowania i syntezy koniugatów peptydów z chemoterapeutykami otworzy możliwości opracowania efektywnych środków przeciwnowotworowych.

Badania zostały sfinansowane z grantu Narodowego Centrum Nauki, OPUS 18 2019/35/B/NZ7/04212.

W.6

ELEKTROCHEMICZNE OZNACZANIE SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNYCH Z WYKORZYSTANIEM ZWIĄZKÓW Z GRUPY PORFIRYNOIDÓW I POKREWNYCH**Tomasz Koczorowski***

Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: tkoczorowski@ump.edu.pl

Porfirynoidy to makrocykliczne związki organiczne, obejmujące m.in. występujące w naturze porfiryny, a także ich syntetyczne pochodne – ftalocyjaniny oraz porfirazyny. Porfirazyny zbudowane są z czterech pierścieni pirolowych, połączonych mostkami azotowymi. W centrum pierścienia makrocyklicznego mogą wiązać kation metalu, co przekłada się na ich unikatowe właściwości fizyko-chemiczne, optyczne i elektrochemiczne. Ma to szczególne znaczenie dla potencjalnego wykorzystania porfirynoidów w charakterze materiałów sensorycznych jako elektrokatalizatorów reakcji redoks związków organicznych. W przeprowadzonych dotychczas badaniach, różnorodnie podstawione porfiryny i ftalocyjaniny wykazały duży potencjał jako elektrokatalizatory w wielu reakcjach redukcji m.in. tlenu, hydrazyny, L-cysteiny, nadtlenu wodoru, glukozy, dwutlenku węgla, aflatoksyny, mleczanów i epinefryny. Ftalocyjaniny stosowano również do elektrochemicznego oznaczania L-metioniny, pochodnych tiolowych i N-acetylo-L-cysteiny. Obecnie postuluje się większe wykorzystanie porfirazyn do celów elektrokatalitycznych jako alternatywnych związków o znacznej aktywności elektrochemicznej, ze względu na ich bardziej efektywne przewodnictwo elektronowe w porównaniu do wymienionych wcześniej ftalocyjanin. Do tej pory potencjał porfirazyn oceniono jedynie wstępnie, w charakterze elektrochemicznych czujników azotynów, hydrazyny i nadtlenu wodoru [1]. Związkami pokrewnymi w stosunku do porfiryn i porfirazyn są odpowiednio pochodne BODIPY i aza-BODIPY. Podobnie jak w przypadku swoich makrocyklicznych braci, również posiadają one unikatowe właściwości optyczne i elektrochemiczne, będące przedmiotem badań i wykorzystania tych związków w szeroko rozumianej sensoryce [2].

W trakcie wystąpienia dokonane zostanie podsumowanie dotychczasowego stanu wiedzy, dotyczącego potencjalnego wykorzystania porfirynoidów i pochodnych BODIPY w elektrokatalitycznym oznaczaniu substancji biologicznie czynnych oraz przedstawienie możliwości rozwoju tego obszaru nauki.

Literatura:

- [1] Koczorowski, T. et al. *Nanomaterials*, **2021**, 11, 2861.
- [2] Koczorowski, T. et al. *Applied Sciences*, **2022**, 12 (15), 781.

75
LAT

Katedry i Zakładu Bromatologii
oraz
Katedry i Zakładu Technologii
Chemicznej Środków Leczniczych

KOMUNIKATY

K.1

POCHODNE IZOKSAZOLU JAKO NOWE POTENCJALNE ŚRODKI PRZECIWDROBNOUSTROJOWE W LECZENIU NIEGOJĄCYCH SIĘ RAN**Urszula Bąchor*, Marcin Mączyński**

Katedra i Zakład Chemii Organicznej i Technologii Leków, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: urszula.bachor@umw.edu.pl

W ostatnich latach poważnym problemem stały się zakażenia szpitalne, wynikające ze wzrostu odsetka lekoopornych bakterii, zwłaszcza wielolekoopornych bakterii Gram(+). Od czasu pojawienia się szczepu opornego na metycylinę MRSA (*S. aureus* oporny na metycylinę) obserwuje się wzrost zakażeń o tej etiologii. Za utrzymywanie się infekcji odpowiadają biofilmy, które stanowią istotny problem w terapii. Biofilmy bakteryjne, będące ważną strategią adaptacji i przetrwania stosowaną przez bakterie, to złożone społeczności drobnoustrojów otoczone zewnątrzkomórkowymi substancjami polimerowymi. Aktualne badania mają na celu otrzymanie nowych lub zmodyfikowanych chemioterapeutyków wykazujących działanie szczególnie przeciwko wielolekoopornym bakteriom Gram(+). Należą do nich związki z grupy syntetycznych antybiotyków β -laktamowych i pochodne sulfonamidów, których ograniczeniem jest jednak powstawanie wspomnianych lekoopornych szczepów bakterii.

Próbując zmierzyć się z tym problemem, podjęliśmy próbę zsyntezowania nowych pochodnych izoksazolu o potencjalnych właściwościach przeciwdrobnoustrojowych.

Włączając w szereg syntez kwas 5-amino-3-metylo-1,2-oksazolo-4-karboksylowy oraz stosując do tego celu wieloskładnikową reakcję Passeriniego [1], otrzymaliśmy serię związków o zróżnicowanych właściwościach przeciwdrobnoustrojowych [2-3].

Właściwości antybakteryjne i przeciwgrybicze otrzymanych związków zostały przebadane w stosunku do wiodących patogenów biofilmu *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Candida albicans*. Ocena aktywności przeciwdrobnoustrojowej najbardziej aktywnych związków obejmie ponadto badania *in vivo* na modelu larwalnym *Galleria mellonella*.

Dotychczas przeprowadzone badania doprowadziły do uzyskania nowych struktur chemicznych o oczekiwanych właściwościach przeciwdrobnoustrojowych, które wydają się być obiecującymi kandydatami do dalszych testów na bardziej zaawansowanych modelach zwierzęcych.

Podziękowania dla dr. hab. Adama Junki, prof. uczelni i zespołu Katedry i Zakładu Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii za wykonanie badań biologicznych.

Literatura:

- [1] Passerini, M. et al. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126-29.
- [2] Bąchor, U. et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 2997.
- [3] Dudek, B. et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 16033.

K.2

DUAL-TARGETING HISTAMINE H_3 AND SIGMA-1 RECEPTOR LIGANDS IN THE GROUP OF BENZOTHIAZOLE AND BENZOXAZOLE DERIVATIVES SHOW PROMISE AS DRUG CANDIDATES FOR THE TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN

Katarzyna Szczepańska^{1,*}, Tadeusz Karcz², Wiktor Stachera¹, Maria Dichiaro³, Wojciech Pietruś¹, Grzegorz Satała¹, Eline Versantvoort⁴, Luisa Leitzbach⁵, Holger Stark⁵, Emanuele Amata³, Katarzyna Kieć-Kononowicz², Ilona Obara⁴ Andrzej J. Bojarski¹

¹ Maj Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, Smętna 12, 31-343 Kraków, Poland

² Department of Technology and Biotechnology of Drugs, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University Medical College, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Poland

³ Department of Drug and Health Sciences, University of Catania, V.le A. Doria, 95125 Catania, Italy

⁴ School of Pharmacy, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, King George VI Building, Newcastle-Upon-Tyne NE1 7RU, UK

⁵ Institute of Pharmaceutical and Medicinal Chemistry, Heinrich Heine University Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf, Germany

* Correspondent author, e-mail: k.szczep@if-pan.krakow.pl

The treatment of complex, multifactorial diseases using single target-oriented therapies rarely results in good efficacy. For this reason, the approach of simultaneously modulating the activity of multiple targets has captured the interest of the pharmaceutical industry and academia. Considering the clear relationship between histamine H_3 (H_3R) and sigma-1 receptors (σ_1R), substantial effort should be made to develop such ligands for the treatment of various pain conditions [1-2].

In the present study, we synthesized 11 novel compounds, including piperidine, morpholine, azepine, benzoxazole, benzothiazole, and chalcone derivatives, and defined their affinity at H_3R , σ_1R , σ_2R , and μ -opioid receptors (MOR). Moreover, certain ligands have shown strong antagonistic properties toward H_3R . Additionally, the compound KSK107 has been chosen as a lead structure for further *in vivo* investigation, in which it demonstrated pain-relieving properties. Overall, our research contributes to the growing body of evidence that multi-target ligands can provide a more comprehensive approach to pain management by addressing multiple pathways. This potentially offers improved efficacy and safety profiles compared to current therapies.

We are pleased to acknowledge the generous support of the National Science Center, Poland (2020/36/C/NZ7/00284, 2022/45/B/NZ7/03101).

Literature:

- [1] Szczepańska, K. et. al. *ACS Chem Neurosci.* **2022**, 13(1), 1-15.
- [2] Szczepańska, K. et al. *J Med Chem.* **2023**, 66(14), 9658-9683.

K.3

ENDONADTLENKI O POTENCJALNEJ AKTYWNOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWEJ – PROJEKTOWANIE, SYNTEZA I OCENA AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ *IN VITRO***Mohit K. Tiwari***

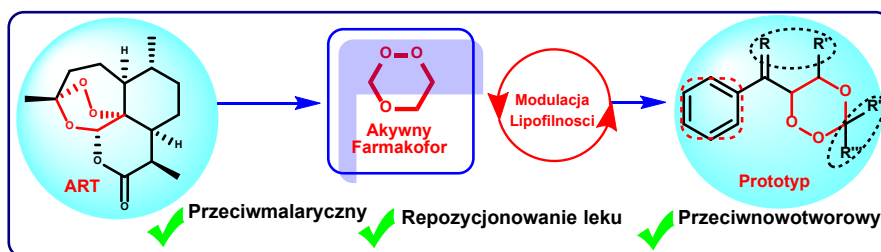
Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego, ul. Rokietnicka 3, 60-806, Poznań, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: mtiwari@ump.edu.pl

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w ostatnich doniesieniach epidemiologicznych wskazała, że nowotwory są jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie, powodując 9,7 mln zgonów rocznie (2022 r.) [1]. Brak całkowitej skuteczności obecnie stosowanych schematów leczenia nowotworów jest jednocześnie asumptem do poszukiwania nowych podejść terapeutycznych. Badacze prowadzą szeroko zakrojone prace i otrzymują pochodne związków naturalnych o aktywności przeciwnowotworowej, ale także uzyskują nowe związki metodami syntezy chemicznej [2]. Ponadto repozyjonowane klinicznie leków staje się kolejną coraz częściej stosowaną strategią w poszukiwaniu nowych, celowanych leków przeciwnowotworowych [3].

W latach 70. XX w. odkrycie niezwykle popularnego leku bazującego na endonadtlenku laktonu seskwiterpenowego – artemizyny, izolowanej z chińskiego zioła *Artemisia annua* – stało się przełomem w medycynie [4-5]. W kolejnych badaniach stwierdzono interesujące, silne działanie przeciwnowotworowe endonadtlenków pochodnych artemizyny [6]. Ponadto całkiem niedawno stwierdzono obiecujący potencjał przeciwo proliferacyjny w pełni syntetycznych analogów inspirowanych artemizyną, zwłaszcza 1,2,4-trioksanów [7-9]. Ostatnie odkrycia wskazują, że półsyntetyczne analogi mostkowe bazujące na endonadtlenkach mogą stać się obiecującymi związkami w walce z chorobami nowotworowymi.

Badania są prowadzone dzięki finansowaniu z Narodowego Centrum Nauki w ramach grantu SONATINA-7 nr 2023/48/C/NZ7/00036.

**Literatura:**

- [1] Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. <https://www.who.int>. [dostęp z dnia 5.02.2024].
- [2] Crespo-Ortiz, M. P., Wei, M. Q. *J Biomed Biotechnol* **2012**, 2012, 247597.
- [3] Fu, L., Jin, W. et al. *Acta Pharm Sin B* **2022**, 12 (2), 532-557.
- [4] Tiwari, M. K., Yadav, D. K., Chaudhary, S. *Curr Top Med Chem*. **2019**, 19, 831-846.
- [5] Tiwari, M. K., Chaudhary, S. *Med. Res. Rev.* **2020**, 1-56.
- [6] Zeng, Z., Chen, D. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, 247, 115000.
- [7] Tiwari, M. K., Coghi, P. et al. *Chem. Med. Chem.* **2020**, 15 (13), 1216-1228.
- [8] Tiwari, M. K., Coghi, P. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 224, 113685.
- [9] Sharma, R., Tiwari, M. K. et al. *J. Mol. Struct.*, **2023**, 1288, 135707.

K.4

**SYNTEZA ORAZ WŁAŚCIWOŚCI
PRZECIWNOWOTWOROWE NOWYCH
HETEROCYKLICZNYCH POCHODNYCH
PIRYDINO-3-KARBOKSYAMIDU****Małgorzata Strzelecka*, Piotr Świątek**

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

* Autor korespondujący, e-mail: malgorzata.strzelecka@umw.edu.pl

Najnowsze dane Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem pokazują wzrost zachorowań na nowotworowy na całym świecie [1]. Pomimo dużego postępu, jaki dokonał się w leczeniu onkologicznym, duża heterogenność choroby oraz lekooporność komórek rakowych wymuszają konieczność poszukiwania nowych, skutecznych oraz bezpiecznych leków przeciwnowotworowych.

Celem podjętych badań była synteza 1,3,4-oksadiazolowych oraz 1,2,4-triazolowych pochodnych pirydino-3-karboksyamidu o spodziewanej aktywności przeciwnowotworowej. W świetle najnowszych danych literaturowych pierścienie oksadiazolu bądź triazolu stanowią ważny element budowy związków wykazujących aktywność biologiczną, w tym właściwości cytostatyczne [2-3]. Dodatkowe zróżnicowanie strukturalne zaplanowanych pochodnych uzyskano przez wprowadzenie fragmentów farmakoforowych (grupy *N*-acetylohydrazonowej, aminometylowej czy azometinowej), korzystnych ze względu na aktywność przeciwnowotworową.

W wyniku przeprowadzonych badań opracowano warunki syntezy i w pełni scharakteryzowano trzy serie nowych pochodnych pirydino-3-karboksyamidu [4-6]. W badaniach *in vitro* udowodniono wysoki potencjał przeciwnowotworowy *N*-acetylohydrazonowych pochodnych serii I, szczególnie wobec niedrobnokomórkowego raka płuc (A549) oraz gruczolakoraka okrężnicy (LoVo). Dobrą bądź umiarkowaną aktywnością cytotoksyczną wobec komórek raka żołądka (EPG) oraz jelita grubego (HT-29) charakteryzowały się wybrane związki serii III o budowie zasad Schiffa. Ponadto dowiedziono, że w wyniku działania najaktywniejszych związków, śmierć komórek nowotworowych następowała na drodze apoptozy, co potwierdziły m.in. fragmentacja DNA oraz wzrost poziomu markerów proapoptotycznych. Warto podkreślić, że badane połączenia charakteryzowały się niższą cytotoksycznością w stosunku do komórek prawidłowych w porównaniu z tą, która została wyznaczona dla komórek zmienionych nowotworowo.

Literatura:

- [1] IARC, <https://gco.iarc.fr/today/en> [dostęp z dnia 5.02.2024].
- [2] Guan, Q. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2024**, 116578.
- [3] Kumar, G. et al. *Recent Pat. Anti-Canc.* **2024**, 19(3), 257-267.
- [4] Świątek, P. et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 549.
- [5] Strzelecka, M. et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 11173.
- [6] Strzelecka, M. et al. *Bioorg. Chem.* **2023**, 139, 106758.

K.5

**FORMULACJE DLA BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH
W FIRMIE BIOTECHNOLOGICZNEJ****Andrzej Polski*, Joanna Szeremeta-Spisak, Martin Swarbrick**

Ryvu Therapeutics S.A., ul. Leona Henryka Sternbacha 2, 30-394 Kraków, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: andrzej.polski@ryvu.com

Odkrywanie i rozwój nowych leków to złożony proces napotykaający wiele wyzwań. Mimo wzrostu inwestycji w badania i rozwój liczba zatwierdzanych nowych leków nie rośnie znacząco. Coraz więcej kandydatów na leki odpada na etapie przedklinicznym i klinicznym, co wynika m.in. z trudności w przenoszeniu skutecznych formułacji z fazy przedklinicznej do klinicznej oraz braku precyzyjnych prognoz dotyczących odpowiedzi terapeutycznych i toksycznych. Celem prezentacji jest ukazanie roli badań preformulacyjnych w rozwoju leków oraz odpowiedź na pytanie, jak ważnym elementem badań przedklinicznych powinna być preformulacja.

W pracy omówione zostaną studia przypadków ilustrujące znaczenie różnych strategii formułacyjnych, takich jak regulacja pH, modyfikacja formułacji referencyjnych czy formułacje olejowe. Niewystarczające zrozumienie interakcji między formułacją a układem fizjologicznym często prowadzi do niepowodzeń klinicznych. Kluczowym czynnikiem sukcesu w badaniach przedklinicznych jest efektywna współpraca między specjalistami od formułacji, a naukowcami zajmującymi się odkrywaniem nowych cząsteczek, co przekłada się na lepsze wyniki w badaniach klinicznych.

Omówiony zostanie również wpływ zachowania odpowiedniej jakości na formułacje w obliczu pośpiechu towarzyszącemu fazie odkrywania w firmie biotechnologicznej. Przestrzeganie standardów jest istotne, ale może wpływać na harmonogram i koszty. Przedstawione przykłady pokażą, jak optymalizacja formułacji na etapie przedklinicznym może znacząco wpłynąć na sukces rozwoju leków i przyspieszyć ich przejście do badań klinicznych.

Literatura:

- [1] E. Kwong, Oral Formulation Roadmap from Early Discovery to Development: John Wiley & Sons, Montreal, **2017**.

K.6

**POSZUKIWANIE NOWYCH BIOLOGICZNIE
AKTYWNYCH POŁĄCZEŃ HYBRYDOWYCH
POCHODNYCH IZOKSAZOLU I OKSAZOLO[5,4-D]
PIRYMIDYNY****Aleksandra Sochacka-Ćwikła*, Andrzej Regiec, Marcin Mączyński**

Katedra i Zakład Chemii Organicznej i Technologii Leków, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: aleksandra.sochacka-cwikla@umw.edu.pl

Z danych Światowej Organizacji Zdrowia wynika, że pomimo wprowadzania do leczenia coraz to nowszych metod terapii każdego roku wzrasta zachorowalność na nowotwory złośliwe oraz choroby autoimmunologiczne, co skłania do intensywnego poszukiwania skuteczniejszych środków farmaceutycznych. Istotną rolę w projektowaniu leków, jako farmakofory, pełnią układy heterocykliczne, takie jak oksazolo[5,4-*d*]pirymidyna oraz izoksazol, których pochodne charakteryzują się szerokim spektrum aktywności biologicznej, w tym przeciwnowotworowej, antyangiogennej czy immunosupresyjnej. Mając na uwadze powyższe, celem podjętych badań była synteza nowych związków o strukturze hybrydowej otrzymanych w wyniku połączenia układu oksazolo[5,4-*d*]pirymidyny z odpowiednio podstawionym pierścieniem izoksazolu [1-2]. W ramach realizacji prac badawczych przeprowadzono syntezę trzech serii pochodnych oksazolo[5,4-*d*]pirymidyny oraz ich szczegółową analizę strukturalną z zastosowaniem metod spektroskopowych HR-MS, IR oraz 1D i 2D NMR. Dodatkowo dla wybranych związków wykonano pomiary metodą krystalografii rentgenowskiej oraz spaleniowej analizy elementarnej. Na podstawie modelowania molekularnego wysnuto hipotezę, że aktywność przeciwnowotworowa otrzymanych pochodnych może być związana z hamowaniem receptora 2 naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR2). W szeregu modeli *in vitro* przebadano związki w kierunku działania immunomodulującego, przeciwzapalnego, przeciwwirusowego względem wirusa opryszczki pospolitej (HHV-1), antyangiogennego oraz cytotoksycznego względem komórek raka płuca (A549), czerniaka (A375), raka piersi (MCF7) oraz raka jelita grubego (HT29) i jego przerzutów (LoVo). Oceniono również wpływ badanych pochodnych na ekspresję i poziom cząsteczek sygnałowych regulujących apoptozę, migrację komórek linii HT29 oraz inhibicję VEGFR2. W oparciu o uzyskane wyniki testów biologicznych wyprowadzono kluczowe z punktu widzenia projektowania leków zależności między strukturą związków a ich aktywnością oraz określono prawdopodobny mechanizm ich działania. Ponadto wytypowano pochodne oksazolo[5,4-*d*]pirymidyny o najsilniejszej aktywności biologicznej, tj. cytotoksycznej względem komórek linii HT29 i MCF7, a jednocześnie wykazujących wysoką wartość indeksu selektywności, czyli będących bezpiecznymi w kontekście ich potencjalnego zastosowania w terapii przeciwnowotworowej.

Literatura:

- [1] Sochacka-Ćwikła, A. et. al. *Molecules*. **2020**, 25, 3558.
- [2] Sochacka-Ćwikła, A. et. al. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 11694.

K.7

SYNTEZA, STRUKTURA I OCENA AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ ZWIĄZKÓW KOMPLEKSOWYCH MIEDZI(II) Z LIGANDAMI O STRUKTURZE 1-(IZOCHINOLIN-3-YLO)HETEROALKIL-2-ONU

Łukasz Balewski^{1,*}, Tomasz Plech², Izabela Korona-Głowniak³, Anna Hering⁴, Małgorzata Szczesio⁵, Andrzej Olczak⁵, Maria Gdaniec⁶, Patrick J. Bednarski⁷, Jakub Kokoszka¹, Anita Kornicka¹

¹ Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, al. Gen. J. Hallera 107, 80-416, Gdańsk, Polska

² Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Radziwiłłowska 11, 20-080, Lublin, Polska

³ Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Collegium Universum Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Chodźki 1, 20-093, Lublin, Polska

⁴ Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, al. Gen. J. Hallera 107, 80-416, Gdańsk, Polska

⁵ Zespół Rentgenografii Strukturalnej i Krystalochemii, Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej, Politechnika Łódzka, ul. Żeromskiego 116, 90-924, Łódź, Polska

⁶ Zakład Krystalografii, Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614, Poznań, Polska

⁷ Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej i Medycznej, Instytut Farmaceutyczny, Uniwersytet Ernsta-Moritza-Arndta w Greifswaldzie, F.-L. Jahn Strasse 17, D-17489 Greifswald, Niemcy

* Autor korespondujący, e-mail: lukasz.balewski@gumed.edu.pl

W ramach badań nad projektowaniem nowych substancji o aktywności farmakologicznej w grupie azotowych pochodnych heterocyklicznych zsyntetyzowano kompleksy miedzi(II) z ligandami posiadającymi pierścień izochinoliny. Struktury związków potwierdzono w oparciu o metody spektroskopowe i badania rentgenograficzne. Oceny właściwości antyproliferacyjnych zarówno ligandów, jak i związków koordynacyjnych miedzi(II) dokonano wobec linii nowotworów ludzkich oraz linii komórek prawidłowych. Kompleksy miedzi(II) odznaczyły się wyższą niż etopozyd aktywnością cytotoksyczną względem trzech linii nowotworowych: HepG2, LS180 i T98G ($IC_{50} = 5,04-14,89 \mu g/ml$ vs. $IC_{50} = 43,21-100 \mu g/ml$). W testach DPPH i ABTS wykazano, iż otrzymane związki koordynacyjne przejawiają działanie antyoksydacyjne. Przeprowadzone dodatkowo badania wpływu zsyntetyzowanych związków na aktywność elastazy neutrofilowej potwierdziły zdolność ligandów i kompleksów do hamowania enzymu w sposób zależny od stężenia. Najwyższą zdolnością inhibicji elastazy cechuje się 1-(izochinolin-3-ylo)imidazolidyn-2-on, który w teście *in vitro* osiągnął wartość zbliżoną do referencyjnego kwasu oleanolowego ($IC_{50} = 25,67 \mu g/ml$ vs $IC_{50} = 15,12 \mu g/ml$). Wysokim potencjałem hamowania elastazy odznacza się ponadto kompleks miedzi(II) *N*-metylo-1-(izochinolin-3-ylo)imidazolidyn-2-onu ($IC_{50} = 40,15 \mu g/ml$).

K.8

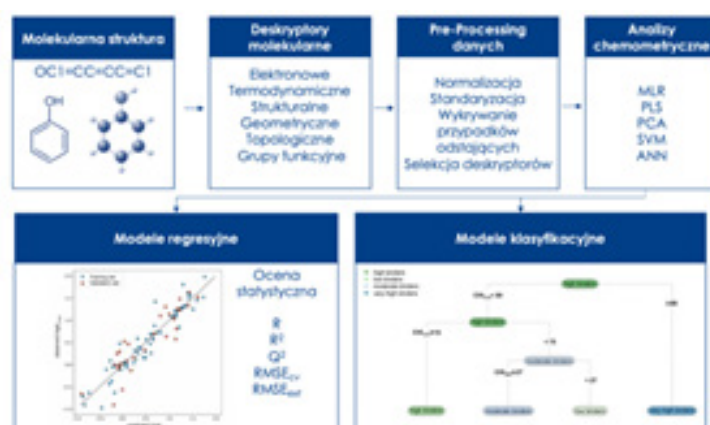
JAK CHROMATOGRAFIA BIOMIMETYCZNA
PRZYSPIESZA ODKRYWANIE LEKÓW**Krzysztof Ciura***

Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: krzesimir.ciura@gumed.edu.pl

Chemia medyczna w ciągu ostatnich lat uległa znaczącym zmianom w związku z wprowadzeniem na szeroką skalę technik chemii kombinatorycznej oraz projektowania leków w oparciu o ich strukturę. Dzięki tym narzędziom łatwiejsza jest identyfikacja struktur wiodących oraz synteza ich analogów tak, aby zmaksymalizować szansę na znalezienie związków o pożądanej aktywności biologicznej. Takie podejście powoduje, że biblioteki kandydatów na leki są bardzo szybko uzupełniane przez potencjalnie czynne substancje. Obecne badania wskazują, że nieodpowiednie właściwości farmakokinetyczne, w zakresie absorpcji, dystrybucji, metabolizmu oraz eliminacji (ADME), są jedną z głównych przyczyn niepowodzeń w pracach nad rozwojem nowych leków. Szacuje się, że w przypadku aż 40% badanych kandydatów to właśnie nieodpowiednie właściwości farmakokinetyczne były powodem wstrzymania dalszych badań klinicznych. Predykcja właściwości farmakokinetycznych na wczesnym etapie pozwala na zmniejszenie liczby związków przeznaczonych do dalszych badań.

Głównym celem prezentacji będzie przedstawienie doświadczeń i obserwacji, dotyczących zastosowania chromatografii biomimetycznej w ocenie właściwości fizykochemicznych potencjalnych substancji leczniczych.



Rys. 1. Ogólny schemat przedstawiający analizę ilościowych zależności właściwości-struktura

Przedstawione wyniki uzyskane zostały w ramach projektów finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki (2022/47/D/NZ7/01043) oraz Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (ST3 02–0003/07/518).

Literatura:

- [1] Ciura, K. *J Chrom A.* **2024**, 464549.

K.9

KONTROLA POZIOMU LEKÓW W ŚLINIE SZANSĄ NA INDYWIDUALIZACJĘ TERAPII**Ewelina Dziurkowska***

Gdański Uniwersytet Medyczny, Katedra i Zakład Chemii Analitycznej,
al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: ewelina.dziurkowska@gumed.edu.pl

Ślina jest produkowana przez trzy główne pary gruczołów ślinowych oraz inne mniejsze gruczoły zlokalizowane w obrębie całej jamy ustnej. Pełni ona liczne funkcje w organizmie, w tym utrzymuje zdrowie jamy ustnej i homeostazę, zwilża pokarm i uczestniczy w percepcji smaku. Wykorzystanie śliny jako materiału diagnostycznego ma wiele zalet, m.in. pobór próbki jest nieinwazyjny i nie wymaga zaangażowania personelu medycznego. Choć zwykle stężenie analitów jest niższe niż we krwi, to w pewnych warunkach ślina może stanowić dogodną matrycę biologiczną do oznaczania zarówno związków endogennych, jak i ksenobiotyków. Jednym z celów wdrożenia śliny jako materiału diagnostycznego alternatywnego dla krwi jest terapia monitorowana stężeniem leku, co implikuje możliwość zapewnienia skuteczniejszego działania związku u danego pacjenta przy większym bezpieczeństwie. Podejmując próbę wykorzystania śliny do terapeutycznego monitorowania leków (TDM, *Therapeutic Drug Monitoring*), niezbędne jest określenie korelacji pomiędzy stężeniami leków w ślinie i krwi. Korelację tę spełnia między innymi etanol, którego stosunek stężenia w ślinie do stężenia w osoczu wynosi zasadniczo 1. W przypadku związków, dla których obserwuje się słabą korelację pomiędzy stężeniem we krwi i ślinie, ta ostatnia może być wykorzystana do określenia obecności np. substancji psychoaktywnych w organizmie. Dlatego też ślina jest pobierana podczas policyjnych kontroli narkotykowych. Obecnie ślina jest wykorzystywana w diagnostyce przesiewowej w kierunku raka jamy ustnej, głowy i szyi, a także piersi i jajników. Ślina znalazła również zastosowanie w badaniu poziomu hormonów steroidowych oraz w diagnostyce niektórych chorób, takich jak zespół Sjögrena i zespół pieczenia jamy ustnej (BMS, burning mouth syndrome, stomatodynia).

Podsumowując, można stwierdzić, iż ślina może być atrakcyjnym i alternatywnym materiałem diagnostycznym dla krwi, ale wymaga to badań i opracowania procedur pobierania i analizy próbek. Niektóre z nich zostały już opracowane, inne wymagają dodatkowych badań.

K.10

**SYNTEZA 1,1-DIALKILOPIPERAZYNIOWYCH
POCHODNYCH KWASU 6-FLUORO-1-ALKILO-
4-OKSO-1,4-DIHYDROCHINOLINO-3-
KARBOKSYLOWEGO O POTENCJALNEJ AKTYWNOŚCI
PRZECIWBAKTERYJNEJ I PRZECIWBIOFILMOWEJ****Joanna Fedorowicz*, Daria Swat**

Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych,
Gdański Uniwersytet Medyczny, al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: jfedorowicz@gumed.edu.pl

Antybiotyki stanowią specyficzną grupę związków kluczową w zwalczaniu infekcji spowodowanych przez patogeny. Ich niewłaściwe i nadmierne użycie w ostatnich latach doprowadziło do pojawienia się antybiotykoopornych szczepów bakterii, w konsekwencji zwiększając koszty leczenia, ilość powikłań i śmiertelność wśród zakażonych pacjentów. Aby przeciwdziałać temu problemowi, naukowcy skupiają się na opracowaniu nowych związków o unikalnych mechanizmach działania przeciwbakteryjnego. W ramach niniejszej pracy badano działanie substancji powstałych na drodze fuzji dwóch aktywnych cząsteczek skierowanych wobec różnych celów molekularnych w celu skutecznej kontroli wzrostu drobnoustrojów. Otrzymano związki hybrydowe zawierające szkielet fluorochinolonowy z czwartorzędową grupą soli amoniowej [1-4], tj. pochodne 1,1-dialkilopiperazyniowe. Założono, że związki te będą wykazywać podwójny mechanizm działania przeciwbakteryjnego poprzez hamowanie bakteryjnej gyrazy DNA i topoizomerazy IV na skutek działania fragmentu fluorochinolonowego oraz destabilizację błon fosfolipidowych w komórkach bakteryjnych poprzez czwartorzędowy atom azotu grupy 1,1-dialkilopiperazyniowej. Zsyntezowano bibliotekę nowych związków, których strukturę potwierdzono za pomocą analiz widm IR, ¹H-NMR i MS. Dalsze prace będą obejmować ocenę oczekiwanych właściwości przeciwbakteryjnych i przeciwbiofilmowych uzyskanych pochodnych na drodze badań z użyciem szczepów bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych oraz dodatkowych testów biochemicznych.

Niniejszy projekt był współfinansowany przez Narodową Agencję Wymiany Akademickiej w ramach Programu Stypendialnego im. Mieczysława Bekkera (numer grantu PPN/BEK/2019/1/00217) oraz ze środków Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Literatura:

- [1] Fedorowicz, J. et al. *Eur J Med Chem.* **2019**, 179, 576-590.
- [2] Ciura, K. et al. *Int. J. Mol. Sci.*, **2019**, 20, 5288.
- [3] Ciura, K. et al. *Processes*, **2020**, 8, 1148.
- [4] Fedorowicz, J. et al. *Eur J Med Chem.*, **2023**, 254, 115373.

K.11

NOWE ZWIĄZKI O AKTYWNOŚCI
PRZECIWPASOŻYTNICZEJ**Monika Wujec^{1,*}, Przemysław Kołodziej², Anna Bogucka-Kocka²**

¹ Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,
ul. Chodźki 4a, 20-093 Lublin, Polska

² Katedra i Zakład Biologii z Genetyką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,
ul. Chodźki 4a, 20-093 Lublin, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: monika.wujec@umlub.pl

Pomimo ogromnego postępu w medycynie choroby pasożytnicze wciąż stanowią poważny ogólnoświatowy społeczny i ekonomiczny problem zdrowotny. Dane statystyczne podają, że aktualnie aż dwa miliardy osób zarażonych jest minimum jednym pasożytem. Szacuje się, iż w Europie na choroby pasożytnicze zapada co trzecia osoba. Rokrocznie na całym świecie stanowią one przyczynę 14 milionów zgonów, co wynosi aż 25% całkowitego wskaźnika śmiertelności. Aktualnie istnieje bardzo mała pula leków stosowanych w leczeniu zakażeń pasożytniczych, ponadto pasożyty uodparniają się na terapię. Stąd konieczność poszukiwania nowych cząsteczek mogących mieć zastosowanie w leczeniu parazytoz.

Od kilku lat zajmuję się poszukiwaniem związków małowcząsteczkowych o aktywności przeciwpasożytniczej. Badania prowadzone są na modelu nicieni z rodzaju *Rhabditis*. Podczas eksperymentu hodowlę nicieni ekspozuje się na działanie badanych substancji i obserwuje zmiany behawioru nicieni pod kątem rozwoju, deformacji, uszkodzeń oraz ruchliwości. Wśród pochodnych otrzymanych przeze mnie o najwyższej aktywności można wymienić cząsteczki wywodzące się z kwasu chinolino-6-karboksylowego. Trzy z nowo otrzymanych związków wykazują bardzo wysoką aktywność przeciwpasożytniczą przy jednoczesnym braku toksycznego wpływu na komórki gospodarza.

K.12

POCHODNE D2AAK1 O WIELOKIERUNKOWEJ
AKTYWNOŚCI NA OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY

**Agnieszka A. Kaczor^{1,2,*}, Michał K. Jastrzębski¹, Piotr Wójcik¹,
Ayesha Asim¹, Piotr Drączkowski¹, Tomasz M. Wróbel¹, Tadeusz Karcz³,
Agnieszka Olejarsz-Maciej³**

¹ Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych z Pracownią Modelowania Komputerowego, ul. Chodźki 4a, 20-093 Lublin, Polska

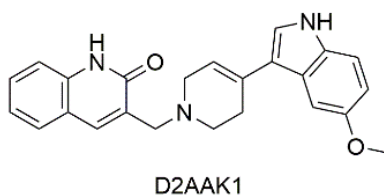
² Uniwersytet Wschodniej Finlandii, Szkoła Farmacji,
Yliopistonranta 1, P.O. Box 1627, 70211 Kuopio, Finlandia

³ Uniwersytet Jagielloński, Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych,
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: agnieszka.kaczor@umlub.pl

Choroby ośrodkowego układu nerwowego, w tym choroby psychiczne i neurodegeneracyjne, to narastający problem medyczny, ekonomiczny i społeczny, zwłaszcza w krajach rozwiniętych, w tym także w Polsce.

D2AAK1 to wirtualny hit zidentyfikowany w wirtualnym skriningu [1] jako wielocelowy ligand aminergicznych receptorów GPCR o działaniu przeciwpachotycznym i prokognitywnym [2] oraz złożonym wpływie na procesy lękowe [3]. Dodatkowo substancja ta zwiększa proliferację neuronów hipokampa *in vitro* i *in vivo* i korzystnie wpływa na procesy pamięciowe w modelach zwierzęcych [4]. Optymalizacja D2AAK1 doprowadziła do otrzymania szeregu pochodnych o korzystnym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy [5-7]. W szczególności otrzymano pochodne uwodornione, co do których spodziewano się lepszych parametrów fizykochemicznych i farmakokinetycznych. Kolejnym etapem badań było poszukiwanie celów molekularnych D2AAK1 i pochodnych. Wykonano badania *in vitro* w kierunku inhibicji AChE i MAO-B oraz szereg badań *in silico*, które zostaną zweryfikowane eksperymentalnie. Szczególnie interesujące wydają się być kinazy CAMK1 i MAPK.



Badania zostały sfinansowane w ramach grantu OPUS Narodowego Centrum Nauki, numer projektu 2021/43/B/NZ7/01732.

Literatura:

- [1] Kaczor, A.A. et al. *Chem. Med. Chem.* **2016**, *11*, 718-729.
- [2] Kaczor, A.A. et al. *Neurochem. Int.* **2016**, *96*, 84-99.
- [3] Bartuzi et al. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 21192.
- [4] Koszła, O et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 8849.
- [5] Kondej, M. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *180*, 673-68
- [6] Kondej, M. et al. *Chem. Med. Chem.* **2022**, *17*, e202200238.
- [7] Koszła, O. et al. *Molecules*. **2022**, *27*, 2239.

K.13

KONSORCJA MOLEKULARNE – WYBRANE STRATEGIE ZARZĄDZANIA STRUKTURAMI FARMACEUTYCZNYMI**Anna Pawełczyk*, Lucjusz Zaprutko**

Katedra i Zakład Chemii Organicznej,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: apaw@ump.edu.pl

Projektowanie oraz poszukiwanie nowych kandydatów na leki jest jednym z najbardziej kluczowych wyzwań współczesnej chemii medycznej. Projekty dotyczące opracowania lub udoskonalenia substancji leczniczej, a następnie terapii z jej wykorzystaniem często stanowią niełatwe zadanie do zrealizowania, w szczególności przez pojedynczy podmiot strukturalny. Z pomocą przychodzą tu nowe strategie zarządzania strukturami farmaceutycznymi, a wśród nich koncepcja konsorcjów molekularnych [1]. Konsorcjum molekularne to struktura łącząca kilka indywiduów chemicznych, która tworzona jest w celu zrealizowania zaplanowanego i określonego działania. Dobór partnerów strukturalnych do konsorcjum zazwyczaj odbywa się na zasadzie uzupełnienia specyficznych kompetencji farmakologicznych, których brakuje podstawowemu podmiotowi, a także pozwala na eliminację słabych stron łączonych podmiotów, a w rezultacie osiągnięcie efektów lepszych niż gdyby te podmioty strukturalne działały osobno.

Kombinacje cząsteczkowe, wpisujące się w koncepcję konsorcjów molekularnych, mogą być definiowane poprzez: tryb ich asocjacji, liczbę i rodzaj wprowadzanych linkerów, liczbę łączonych elementów oraz ich topologię (liniowa, cykliczna, rozgałęziona itp.). Połączenie cząsteczek przeprowadza się na trzy sposoby: przez łączenie z wykorzystaniem linkera (ang. *link*), bezpośrednie stopienie (ang. *fuse*) lub zlanie (ang. *merge*) cząsteczek ze sobą. Łączone elementy to przede wszystkim sprawdzone leki, struktury o stwierdzonej aktywności, jak również substancje pomocnicze o określonej funkcji. Ponadto, ze względu na kryterium masy cząsteczkowej, mogą być one klasyfikowane jako połączenia małych cząsteczek lub wielocząsteczkowe. W rezultacie tych działań otrzymywane są różnorodne multifunkcyjne układy, często działające wielocelowo, określane jako: hybrydy, chimery, koniugaty, koleki, dimery, heterodimery, proleki itp. W celu zobrazowania koncepcji konsorcjów molekularnych zaprezentowane zostaną wybrane przykłady lub strategie ich projektowania, racjonalnego otrzymywania oraz potencjalnego działania.

Literatura:

[1] Pawełczyk, A. et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, 19(4), 1104.

K.14

UGRUPOWANIE OKSYMOWE JAKO SKUTECZNY
LINKER BIOAKTYWNYCH LIGANDÓW**Lucjusz Zaprutko*, Anna Pawełczyk**

Katedra i Zakład Chemii Organicznej,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul Rokietnicka 3, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: zaprutko@ump.edu.pl

W ostatnim czasie coraz większą uwagę przy projektowaniu leków i innych cząsteczek biofunkcyjnych zwraca się na różnie nazywane połączenia o charakterze hybrydowym. W większości z nich obok dwóch łączonych ze sobą elementów występuje fragment łącznikowy nazywany z języka angielskiego linkerem. Funkcję tę mogą pełnić bardzo różnorodne ugrupowania [1]. Najczęściej są nimi pierścienie triazolowe i piperazynowe, grupy estrowe i amidowe oraz łańcuchy etenylowe, oksopropenylowe i 2-hydroksypropylowe. Nieco rzadziej w tej roli spotyka się podstawione ugrupowanie oksymowe.

Już wiele lat temu zauważono, że zmiana grupy karbonylowej w hydroksyiminową w sposób istotny, najczęściej korzystny, zmienia jej właściwości farmakoforowe. Podsumowanie tych działań przedstawiono m.in. w pracach Surowiak [2], Dhuguru [3] i Schepetkina [4]. Przeglądu roli eterów oksymów dokonał Kosmalski [5], a o znaczeniu acylowanych oksymów triterpenowych pisze nasz zespół [6]. Wykazano, że wśród licznych aktywności tego typu związków na szczególną uwagę zasługuje zintensyfikowane działanie przeciwnowotworowe [7] i przeciwzapalne [8]. Szczególnie ten ostatni rodzaj aktywności ulegał znaczącemu nasileniu po zacylowaniu oksymu za pomocą związków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Wykazano, że połączenia takie są znacznie aktywniejsze niż obydwa jego komponenty, czy to zastosowane w pojedynkę, czy w postaci fizycznej mieszaniny, jeśli użyte były w dawkach odpowiadających sumie owych składowych, a nawet gdy dawka takiego połączenia była niższa od dawki pojedynczego jego komponentu. Bazując na tych wynikach, przeprowadzono wiele dalszych reakcji tworzenia hybrydowych połączeń z użyciem NLPZ. Największe nadzieje na uzyskanie cząsteczek o wysokiej aktywności w tych dwóch powiązanych ze sobą kierunkach działania pokłada się obecnie w mniejszych molekułach, będących połączeniem oksymów ketonów monoterpenowych lub wybranych aldehydów aromatycznych z klasycznymi i nowymi lekami z grupy NLPZ. Na podstawie przeprowadzonych badań symulacyjnych oczekuje się, że związki tego typu mogą znaleźć również zastosowanie w terapii niektórych chorób neurodegeneracyjnych.

Literatura:

- [1] Ertl, O. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2023**, *81*, 117194.
- [2] Surowiak, A.K. et al. *Symmetry* **2020**, *12*, 575.
- [3] Dhuguru, J. et al. *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 66.
- [4] Schepetkin, I.A. et al. *Biomolecules* **2021**, *11*, 777.
- [5] Kosmalski, T. et al. *Molecules* **2023**, *28*, 5041.
- [6] Bednarczyk-Cwynar, B., Zaprutko L, *Phytochem. Rev.* **2015**, *14*, 203-231.
- [7] Lisiak, N. et al. *Chem. Biol. Interact.* **2014**, *208*, 47-57.
- [8] Bednarczyk-Cwynar, B. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2012**, *47*, 549-555.

K.15

**POLIETEROWE POCHODNE PORFIRYNOIDÓW
I POLIFENOLI DLA POTRZEB TERAPII
PRZECIWNOWOTWOROWYCH****Marcin Wierzchowski***

Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych,
ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: mwierzch@ump.edu.pl

Terapia fotodynamiczna jest formą leczenia, w której po aktywacji światłem nietoksyczne związki światłoczułe, zwane fotouczulaczami, katalizują powstanie reaktywnych form tlenu w naświetlanej tkance i zapoczątkowują działanie przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne, przeciwprzerostkowe i przeciwwirusowe. Aby polepszyć parametry fizykochemiczne wpływające niekorzystnie na skuteczność terapii (słaba rozpuszczalność i tendencja do tworzenia agregatów) obecnie stosowanych fotouczulaczy porfiryńowych, zmodyfikowano struktury nowo zaprojektowanych związków przez dodanie podstawników polietylenoglikolowych (PEG). W ramach przeprowadzonych modyfikacji strukturalnych wprowadzano od dwóch do ośmiu krótkich łańcuchów PEG. Połączenia PEG z cząsteczką barwnika były typu eterowego lub estrowego. W ten sposób zmodyfikowano budowę fotouczulaczy porfiryńowych oraz ich kompleksów metalicznych takich jak ftalocyjanina, porfiryne i protoporfiryna IX. Dodatkowo z powodzeniem zmodyfikowano budowę kurkuminoidów oraz ich kompleksów z BF_2 przez wprowadzenie dwóch łańcuchów PEG. Nowe fotouczulacze zostały scharakteryzowane takimi technikami jak 1D i 2D NMR (^1H , ^{13}C , ^1H - ^{13}C COSY, ^1H - ^{13}C HSQC i ^1H - ^{13}C HMBC), spektroskopia UV-vis, spektroskopia IR, spektroskopia Ramana, fluorymetria czasowo-rozdzielczej (TCSPC) oraz spektrometria mas (MALDI-TOF). W przypadku porfiryne i ftalocyjanin przeprowadzono doświadczenia *in silico* dotyczące symulacji przejść elektronowych oraz właściwości spektralnych z zastosowaniem metod funkcjonału gęstości elektronowej DFT i TDDFT. Uzyskane pochodne ftalocyjaninowe charakteryzowały się wysoką aktywnością fotodynamiczną wobec komórek ludzkiego płaskonabłonkowego raka języka (całkowite zahamowanie wzrostu w stężeniu 1,00 μM) [1]. Jeszcze aktywniejsze fotodynamicznie okazały się pochodne benzoporfiryny i protoporfiryny IX [2]. Wartość IC_{50} dla 5,10,15,20-tetra-[4-metoksy-3-(1,4,7,10-tetraoksoundecylo)-fenylo]porfiryne wobec komórek linii 5637 raka pęcherza moczowego zaobserwowano na poziomie $8,01 \pm 2,12$ nM przy naświetlaniu światłem 10 J/cm² [3]. Modyfikacja budowy kurkuminoidów wprowadzająca łańcuchy polieterowe pozwoliła na otrzymanie aktywniejszych wobec linii raka pęcherza moczowego 5637 i SCaBER związków od samej kurkuminy [4].

Literatura:

- [1] Wierzchowski M. et al. *J. Inorg. Biochem.* **2013**, 127, 62-72.
- [2] Wierzchowski M. et al. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, **2020**, 202, 111703.
- [3] Lazewski D. et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23(17), 10029.
- [4] Lazewski D. et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24(2), 1467.

PLAKATY

P.1

**OTRZYMYWANIE I CHARAKTERYSTYKA LIPOSOMÓW
Z POCHODNYMI KURKUMINY O AKTYWNOŚCI
PRZECIWNOWOTWOROWEJ UKIERUNKOWANEJ NA
NOWOTWORY PĘCHERZA MOCZOWEGO**

**Paweł Bakun^{1,4,*}, Paulina Kobyłka^{2,4}, Joanna Kuźmińska^{3,4},
Dariusz T. Młynarczyk¹, Małgorzata Kucińska², Anna Jelińska³,
Marek Murias², Tomasz Gośliński¹**

¹ Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

² Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

³ Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

⁴ Szkoła Doktorska, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: pawel.bakun@student.ump.edu.pl

Blisko 200 000 zgonów rocznie na świecie jest wywoływanych przez nowotwory pęcherza moczowego, co stanowi ponad 2% wszystkich zgonów powodowanych przez choroby nowotworowe [1]. W świetle tych danych celowym jest poszukiwanie nowych substancji aktywnych farmaceutycznie o potencjalnym zastosowaniu w nowotworach pęcherza moczowego. Kurkumina to związek pochodzenia naturalnego posiadający wiele interesujących aktywności biologicznych, takich jak działanie przeciwzapalne, przeciwutleniające, przeciwdrobnoustrojowe, przeciwnowotworowe, hepatoprotekcyjne, przeciwzakrzepowe, kardioprotekcyjne, przeciwartretyczne oraz przeciwcukrzycowe. Niestety niska biodostępność wynikająca ze słabej rozpuszczalności i stabilności chemicznej utrudnia zastosowanie kurkuminy jako leku [2]. Mając na celu poprawę właściwości fizykochemicznych i aktywności biologicznej kurkuminy wobec komórek nowotworowych pęcherza moczowego, przeprowadzono syntezę nowych kurkuminoidów. Uzyskane pochodne zostały scharakteryzowane metodami NMR, HRMS i UV-Vis. W celu określenia cytotoksyczności związków wykonano testy *in vitro* na prokariotycznych (*Aliivibrio fischeri*) i eukariotycznych (MRC-5, SCABER, 5637) liniach komórkowych. Najaktywniejsze związki zostały enkapsulowane w liposomach przygotowanych metodą cienkiego filmu lipidowego, które następnie poddano ekstruzji w celu ujednolicenia rozmiaru. Nanoformulacje liposomalne scharakteryzowano poprzez określenie rozmiaru, polidispersyjności, potencjału zeta i efektywności enkapsulacji.

Badania zostały wykonane dzięki finansowaniu z Narodowego Centrum Nauki w ramach grantu OPUS-18 nr 2019/35/B/NZ7/01165.

Literatura:

- [1] Bray F. et.al CA. Cancer. J. Clin. **2018**, 68(6), 394-424.
[2] Anand P. et al. Mol. Pharmaceutics. **2007**, 4(6), 807-18.

P.2

**SYNTEZA I STRUKTURA NOWYCH POCHODNYCH
FTALAZYNO-1(2H)-IMINY O POTENCJALNYM
DZIAŁANIU BIOLOGICZNYM**

**Łukasz Balewski^{1,*}, Maria Gdaniec², Anna Hering³, Christophe Furman⁴,
Alina Ghinet^{4,5}, Jakub Kokoszka¹, Anita Kornicka¹**

¹ Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, al. Gen. J. Hallera 107, 80-416, Gdańsk, Polska

² Zakład Krystalografii, Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614, Poznań, Polska

³ Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, al. Gen. J. Hallera 107, 80-416, Gdańsk, Polska

⁴ Instytut Chemii Farmaceutycznej, Université Lille Nord de France, College of Pharmacy, Université de Lille, F-59000 Lille, Francja

⁵ Junia, Health and Environment, Laboratory of Sustainable Chemistry and Health, 2 Rue Norbert Segard, F-59000, Lille, Francja

* Autor korespondujący, e-mail: lukasz.balewski@gumed.edu.pl

Celem badań podjętych w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego była synteza związków hybrydowych zawierających dwa istotne układy farmakoforowe – ftalazynowy i imidazolinowy – o spodziewanej aktywności biologicznej. W reakcji 2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1,2-dihydroftalazyn-1-olu z kwasem (aminooksy)-sulfonowym (HOSA) otrzymano 2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)ftalazyn-1(2H)-iminę, którą w reakcjach z chlorkami sulfonowymi przeprowadzono w dipodstawione pochodne sulfonamidowe. Obok pożądaných produktów substytucji odnotowano tworzenie się pochodnych hydrazonometylobenzonitrylu, będących wynikiem otwarcia układu ftalazynowego. Nowo otrzymane związki zostały scharakteryzowane w oparciu o szczegółową analizę spektroskopową, elementarną oraz badania rentgenostrukturalne. Ocena aktywności antyproliferacyjnej zsyntetyzowanych związków została przeprowadzona w National Cancer Institute (NCI, Bethesda, MD, USA) na panelu 60 linii komórkowych nowotworów ludzkich. Właściwości antyoksydacyjne sulfonamidów i hydrazono-metylobenzonitryli oceniono za pomocą metod kolorymetrycznych (DPPH, ABTS, FRAP, test z użyciem β -karotenu). Stwierdzono, iż wśród pochodnych sulfonamidowych związków z grupą di-bromofenyłową odznacza się umiarkowanym działaniem przeciwrodnikowym w teście ABTS ($IC_{50} = 52,77 \mu\text{g/ml}$). Z kolei wśród hydrazonometylobenzonitryli najwyższą aktywnością antyoksydacyjną cechuje się pochodna 2,6-dichlorofenyłowa ($IC_{50} = 86,21 \mu\text{g/ml}$). Dodatkowo określono wpływ wybranych pochodnych sulfonamidowych i hydrazonometylobenzonitrylu na interakcję końcowych produktów glikacji (AGE) z receptorem zaawansowanych produktów glikacji (RAGE). Wyniki badań z zastosowaniem testu ELISA wykazały, iż pochodne hydrazonometylobenzonitrylu z podstawnikami elektronodonorowymi w pozycji 3 ($R = OCH_3$) lub elektronoakceptorowymi w pozycjach 2 i 4 pierścienia fenylowego ($R = Cl, NO_2$) charakteryzowały się umiarkowaną siłą hamowania interakcji AGE/RAGE.

P.3

**OPRACOWANIE NOWEGO, SELEKTYWNEGO
INHIBITORA TRANSPORTERA KWASU
Γ-AMINOMASŁOWEGO GAT3 JAKO NARZĘDZIA
FARMAKOLOGICZNEGO ORAZ SZANSA NA NOWE
TERAPIE CHOROÓB ZWIĄZANYCH Z PRZEKAŻNICTWEM
GABAERGICZNYM**

**Eliza Barańska¹, Milena Gawlińska¹, Dawid Panek^{1,*}, Anna Pasięka¹,
Georg Höfner², Klaus Wanner², Kinga Sałat¹, Barbara Malawska¹,
Anna Więckowska¹**

¹ Wydział Farmaceutyczny UJCM, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska

² Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Ludwika-Maksymiliana w Monachium,
Butenandtstr., 5-13, 81377, Monachium, Niemcy

* Autor korespondujący, e-mail: dawid.panek@uj.edu.pl

Spośród czterech znanych izoform transportera kwasu γ-aminomasłowego (GAT) GAT1 i GAT3 są zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Podczas gdy znanych jest wiele selektywnych, silnych inhibitorów GAT1, włączając w to lek przeciwpadaczkowy tiagabinę, pozostałe izoformy wymagają dalszej eksploracji pozwalającej na ujawnienie ich roli oraz potencjału terapeutycznego. Z punktu widzenia OUN szczególnie istotne jest poszukiwanie silnych i selektywnych inhibitorów GAT3 jako narzędzi farmakologicznych niezbędnych do jego badania.

W badaniach przesiewowych naszej bazy związków zidentyfikowaliśmy cząsteczkę będącą najsilniejszym opisanym dotychczas inhibitorem GAT3. Stała się ona punktem wyjściowym do dalszych badań, których celem była optymalizacja parametrów fizykochemicznych oraz poprawa aktywności hamującej GAT3 przy jednoczesnym zachowaniu selektywności wobec innych podtypów. W wyniku projektowania, syntezy oraz oceny biologicznej hamowania GAT opracowaliśmy nowy, selektywny inhibitor GAT3 o wyższej aktywności. W badaniach ADME-tox *in vitro* związek ten wykazywał wysoką stabilność metaboliczną w badaniach prowadzonych na mysich mikrosomach oraz umiarkowaną cytotoksyczność. Dalsze badania obejmowały ocenę aktywności hamowania bólu neuropatycznego wywołanego wstrzyknięciem oksaliplatyny w teście von Freya. Nowy inhibitor GAT3 wykazywał działanie przeciwbólowe w dawce 10 mg/kg we wczesnej fazie oraz 30 mg/kg w obu fazach testu.

Badania zostały sfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki, grant Opus numer 2021/41/B/NZ7/02825.

Literatura:

- [1] Rudnick, G. et al. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, **2014**, 466, 25-42.
- [2] Zaręba, P. et al. *Curr. Med. Chem.* **2021**, 28, 750-776.
- [3] Pasięka, A. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 218, 113397.

P.4

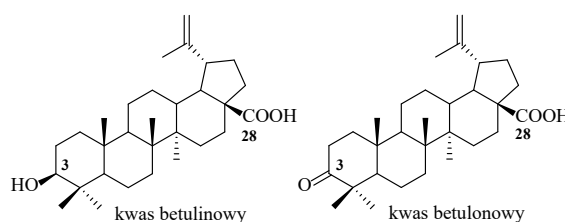
**NOWE POCHODNE KWAŚÓW TRITERPENOWYCH,
BADANIE LIPOFILOWOŚCI I PROGNOZA PROFILU ADME****Ewa Bębenek^{1,*}, Beata Filip-Psurska², Joanna Wietrzyk², Elwira Chrobak¹**

¹ Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec, Polska

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

* Autor korespondujący, e-mail: ebebenek@sum.edu.pl

Triterpenoidy stanowią jedną z liczniejszych grup substancji pochodzenia naturalnego. Do związków tych należą bioaktywne metabolity wtórne roślin takie jak kwas betulinowy i betulonowy (Rycina 1).



Rycina 1. Struktura kwasu betulinowego i kwasu betulonowego

Budowa chemiczna umożliwia przekształcenie obu tych kwasów najczęściej w pozycji C3 i/lub C28 w nowe pochodne o obiecującym działaniu przeciwnowotworowym, przeciwzapalnym, hepatoprotekcyjnym, przeciwbakteryjnym, przeciwwirusowym, przeciwcukrzycowym i przeciwmalarycznym [1-2]. Lipofilowość ($\log P$) jest parametrem fizykochemicznym stosowanym do określania możliwości przenikania cząsteczek przez błony biologiczne. Deskryptor ten związany jest z procesami wchłaniania, dystrybucji oraz wydalania związku w organizmie, a także wpływa na oddziaływanie z receptorem. Ocena parametru lipofilowości jest zatem niezbędna na wczesnym etapie procesu projektowania nowych farmaceutyków [3-4]. Celem przeprowadzonych badań było wyznaczenie wartości parametrów $\log P_{TLC}$ alkinydowych pochodnych kwasów triterpenowych metodą chromatografii cienkowarstwowej w odwróconym układzie faz (RP-TLC). Ponadto obliczone za pomocą programów komputerowych wartości teoretyczne $\log P$ badanych związków porównano między sobą i z wartościami $\log P_{TLC}$.

Z wykorzystaniem metody *in silico* wyznaczono parametry fizykochemiczne i ADME dla badanych triterpenoidów. Ostatni etap badań polegał na określeniu zależności pomiędzy aktywnością przeciwnowotworową badanych substancji a eksperymentalnymi wartościami lipofilowości.

Literatura:

- [4] Sousa, J.L.C. et al. *Molecules* **2019**, 24, 355.
- [5] Ledet, I. et al. *Molecules* **2015**, 20, 22691-22702.
- [6] Ciura K. et al. *J. Chromatogr. A.* **2017**, 1520, 9-22.
- [7] Ciura K. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2019**, 176, 1-9.

P.5

**PROAPOPTOTIC ACTION OF A NEW
PYRROLIDINEDIONE-THIAZOLIDINONE HYBRID
TOWARDS HUMAN BREAST CARCINOMA CELLS**

**Anna Bielawska^{1,*}, Nataliya Finiuk², Yuliia Kozak², Agnieszka Gornowicz¹,
Robert Czarnomysy³, Roman Lesyk⁴, Krzysztof Bielawski³**

¹ Department of Biotechnology, Medical University of Białystok, Kilinskiego 1, 15-089 Białystok, Poland

² Department of Regulation of Cell Proliferation and Apoptosis, Institute of Cell Biology of National Academy of Sciences of Ukraine, Drahomanov 14/16, 79005 Lviv, Ukraine

³ Department of Synthesis and Technology of Drugs, Medical University of Białystok, Kilinskiego 1, 15-089 Białystok, Poland

⁴ Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska 69, 79010 Lviv, Ukraine

* Correspondent author, e-mail: anna.bielawska@umb.edu.pl

Cancer is the second worldwide cause of death. Today there are many ways to treat cancer, including surgery, chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, hormone and cytokine therapy, and treatment with various types of RNA molecules. Chemotherapy is still an important treatment option for malignancies. At the same time, chemotherapy is accompanied by several side effects associated with the non-specific action of the chemotherapeutic agents leading to general toxicity in the body and drug resistance.

Applying the pharmacophore/molecular hybridization approaches has proven to be an effective strategy for designing and searching anticancer hit compounds with 4-thiazolidinone scaffolds. The Ciminalum and pyrrolidinedione containing molecules possess a privileged place in the design of different chemotypes of 4-thiazolidinone hybrids with anticancer activity. So, a series of pyrrolidinedione-thiazolidinone hybrid molecules with potential anticancer properties have been reported so far.

The aim of the study was to evaluate the proapoptotic action of new pyrrolidinedione-thiazolidinone hybrid (Les-6287) towards human breast carcinoma cells.

We have estimated the effect of the Les-6287 on the induction of the apoptotic in MCF-7 and MDA-MB-231 cells after 24 h of exposure. The double staining of cells with annexin V-FITC (AV) and propidium iodide (PI) was used for this purpose as well as activity of caspase-8, caspase-9 and caspase-3/7 was checked by flow cytometry.

We proved that the Les-6287 derivative induces apoptosis using extrinsic and intrinsic pathways *via* a decrease of the membrane potential, increasing the activity of caspase 3/7, 8, 9 in all immunohistochemically different human breast cancer cells.

This work was supported by the Polish National Agency for Academic Exchange under the Strategic Partnerships program (grant agreement no. BPI/PST/2021/1/00002/U/00001) and Medical University of Białystok (grant no. B.SUB.24.367).

P.6

BIOLOGICAL EVALUATION OF CYTOTOXIC ACTIVITY OF NOVEL THIOPYRANO[2,3-D]THIAZOLES IN THE MDA-MB-231 BREAST CANCER CELLS

**Krzysztof Bielawski^{1,*}, Robert Czarnomysy¹,
Olga Szewczyk-Roszczenko¹, Yuliia Kozak², Nataliya Finiuk²,
Roman Lesyk³, Iryna Ivasechko², Piotr Roszczenko⁴,
Anna Bielawska⁴**

¹ Department of Synthesis and Technology of Drugs, Medical University of Białystok, Jana Kilinskiego 1, 15-089, Białystok, Poland

² Institute of Cell Biology of National Academy of Sciences of Ukraine, Drahomanov 14/16, Lviv, 79005, Ukraine

³ Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska 69, Lviv, 79010, Ukraine

⁴ Department of Biotechnology, Faculty of Pharmacy, Medical University of Białystok, Jana Kilinskiego 1, 15-089, Białystok, Poland

* Correspondent author, e-mail: krzysztof.bielawski@umb.edu.pl

The goal of our study was the synthesis of novel thiopyrano[2,3-*d*]thiazoles and evaluation of their cytotoxic activity in vitro [1]. For quantitative determination of the apoptotic effects of the compounds in MDA-MB-231 breast cancer cells, flow cytometric assay was performed using double staining Annexin V-FITC and Propidium iodide (AV/PI). In case of applying the most active compound 3.10, 11.7% (5 μ M) and 28.2% (10 μ M) of apoptotic cells were detected. In control, the number of apoptotic cells was 8.9%. Considering the important role of caspase 8 in the initiation of apoptosis via the extrinsic pathway, we evaluated the effects of the compound 3.10 on the activation of this protein in MDA-MB-231 breast cancer cells after 24 h exposure (concentrations of 5 μ M and 10 μ M). It was found that the tested compound increased the amount of active form of this caspase. There was 19.5% of cells with active caspase 8 at treatment with 3.10 at 5 μ M and 62.7% – at 10 μ M of the tested compound. The results of evaluating caspase 8 activities are consistent with those obtained in the AV/PI assay, indicating that apoptosis induced by the tested compound may proceed via an extrinsic pathway mediated by cell death receptors. We also investigated the effect of the tested compound 3.10 on the mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$) in MDA-MB-231 cells treated for 24 h in concentrations (5 μ M and 10 μ M). The most active compound caused an increase in the percentage of cells with decreased $\Delta\Psi_m$ in the MDA-MB-231 breast cancer cell lines. The initiation of the intrinsic apoptosis pathway results in the activation of the caspase 9. Therefore, we have evaluated the effect of the tested compound 3.10 on the activation of this protein in MDA-MB-231 breast cancer cell lines. The 24 h treatment of cells with the 3.10 induced the elevation in active caspase 9, compared to control. There was 15.0% (5 μ M) and 32.6% (10 μ M) cells with active caspase 9. The most active compound 3.10 induced extrinsic and intrinsic pathway of apoptosis, increased the percentage of cells in G2/M phase of cell cycle, and reduced the synthesis of DNA and RNA in tumor cells.

Literatura:

[1] Ivasechko et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, 252, 115304.

P.7

**SYNTEZA I BADANIE AKTYWNOŚCI CYTOTOKSYCZNEJ
N'-[3-FENYLO-5-(PYRIDIN-3-YLO)-2-TIOKSO-2,3-
DIHYDRO[1,3]TIAZOLO[4,5-D]PIRYMIDYN-7-YLO]
HYDRAZYDÓW**

**Lilianna Becan¹, Nina Rembiałkowska², Marcin Mączyński¹,
Iwona Brynda^{1,*}**

¹ Katedra i Zakład Chemii Organicznej i Technologii Leków, Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław, Polska

² Katedra i Zakład Biologii Molekularnej i Komórkowej, Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: iwona.brynda@umw.edu.pl

Hydrazydy należą do grupy związków organicznych, acylowych pochodnych hydrazyny, które wykazują zróżnicowaną aktywność biologiczną. Związki o budowie hydrazydowej są lekami stosowanymi w leczeniu wielu dolegliwości (np. izoniazyd), jak również stanowią przedmiot badań klinicznych. Hydrazydem, działającym przeciwbakteryjnie, o innowacyjnym mechanizmie działania i będącym obecnie obiektem badań klinicznych, jest *N*-[(2*R*)-3-[2-[6-[(9*a**S*)-3,4,6,7,9,9*a*-heksahydro-1*H*-pirazylo[2,1-*c*][1,4]oksazyn-8-yl)-5-fluoro-2-metylopirymidyn-4-yl]hydrazynylo]-2 (cyklopentylometylo)-3-oksopropyl]-*N*-hydroksyformamid [1]. Przykładem hydrazydów będących obiektem badań eksperymentalnych są również hydrazydy będące inhibitorami eksportu jądrowego – selinexor i verdinexor. Selinexor ((*Z*)-3-[3-[3,5-bis(trifluorometylo)fenylo]-1,2,4-triazol-1-ilo]-*N'*-pirazylo-2-yl)prop-2-enohydrazyd) jest obiecującym, potencjalnym lekiem przeciwnowotworowym [2]. Verdinexor ((*Z*)-3-[3-[3,5-bis(trifluorometylo)fenylo]-1,2,4-triazol-1-ilo]-*N'*-pirydylo-2-yl)prop-2-enohydrazyd) jest rozwijany jako potencjalny lek przeciwwirusowy [3].

Mając na uwadze szerokie spektrum działania pochodnych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny [4] oraz hydrazydów, można było założyć, że nowe związki otrzymane poprzez włączenie ugrupowania hydrazydowego do badanego układu heterocyklicznego będą również aktywne biologicznie. Nowe *N'*-[3-fenylo-5-(pyridin-3-yl)-2-tio-2,3-dihydro[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-7-yl]hydrazydy (**2a-g**) zsyntetyzowano w wyniku acylowania 7-hydrazynylo-3-fenylo-5-(pirydylo-3-yl)[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirymidyno-2(3*H*)-tion (**1**) alkilowymi lub aryłowymi chlorkami kwasowymi. Przetestowano siedem nowych związków (**2a-g**) w zakresie stężeń 5-500 μM pod kątem ich potencjału antyproliferacyjnego wobec pięciu ludzkich linii komórek nowotworowych (MCF-7/WT, MCF-7/DOX, MDAH-2774, SKOV-3, A549) i prawidłowej linii komórkowej (HaCaT). Związki **2b** i **2g** wykazują cytotoksyczne działanie wobec wszystkich badanych linii komórek nowotworowych i mniejszą cytotoksyczność w stosunku do komórek prawidłowych.

Literatura:

- [1] Patel, S.R. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 255-267.
- [2] Velezheva, V. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*(3), 978-985.
- [3] Kumar, D. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2806-2816.
- [4] Becan, L. et al. *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 92.

P.8

**AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA *IN VITRO*
POCHODNYCH KWASU CYNAMONOWEGO
ZAWIERAJĄCYCH UGRUPOWANIE
4-CHLORO-2-MERKAPTOBENZENOSULFONAMIDU**

**Anita Bułakowska^{1,*}, Jarosław Sławiński¹, Rafał Hałasa², Anna Hering³,
Piotr Graczyk³, Magdalena Gucwa³, Justyna Stefanowicz-Hajduk³**

¹ Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny,
al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska

² Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny,
al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska

³ Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny,
al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: anita.bulakowska@gumed.edu.pl

Kwas cytronowy jest metabolitem roślinnym o szerokim spektrum aktywności biologicznej, m.in. antybakteryjnej, przeciwnowotworowej i przeciwutleniającej. Jego syntetyczne pochodne wykazują często silniejsze działanie biologiczne *in vitro* niż związki macierzyste [1]. Prezentowane badania włączają się w nurt poszukiwań nowych cząsteczek hybrydowych tworzonych w wyniku kombinacji różnych farmakoforów o interesujących profilach biologicznych. Stanowią one kontynuację prowadzonych projektów w naszym zespole [2-3]. W niniejszej pracy zsyntetyzowano 6 nowych pochodnych *N*-(4-chloro-2-merkaptio-5-metylofenylosulfonylo)cynamamidu, które posiadają w swojej strukturze dwie grupy farmakoforowe: ugrupowanie kwasu cytronowego i benzenosulfonamid. Aktywność przeciwdrobnoustrojową otrzymanych związków potwierdzono w testach *in vitro* wobec bakterii Gram-dodatnich, Gram-ujemnych oraz *Candida albicans*. Wartości MIC dla najbardziej aktywnych z testowanych związków wobec badanych szczepów wahały się w granicach od 1 µg/ml do 125 µg/ml. Oceniono również aktywność przeciwnowotworową pochodnych na ludzkich liniach komórkowych raka szyjki macicy (HeLa), raka jajnika (SKOV-3), raka żołądka (AGS) i raka okrężnicy (HCT-116) przy pomocy testu MTT po 24 h inkubacji. Uzyskane wartości IC₅₀ dla wszystkich badanych związków mieściły się w zakresie 7,70–35,60 µg/ml. W kolejnym etapie prowadzonych badań określono aktywność przeciwutleniającą pochodnych wykorzystując metodę DPPH, ABTS i FRAP. Za związek referencyjny posłużył kwas askorbinowy.

Literatura:

- [1] Ruwizhi, N., Aderibigbe, B.A. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 5712.
- [2] Żołnowska, B. et al. *Molecules* **2015**, *20*, 19101.
- [3] Bułakowska, A. et al. *Molecules* **2023**, *28*, 3087.

P.9

**ZASTOSOWANIE ANALIZY FTIR *IN SITU*
W OBRAZOWANIU I OPTYMALIZACJI REAKCJI
WSPOMAGANYCH MIKROFALOWO**

**Alina Cherniienko^{1,2,*}, Kacper Kossakowski², Roman Lesyk³,
Lucjusz Zaprutko², Anna Pawełczyk²**

¹ Szkoła Doktorska Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

² Katedra i Zakład Chemii Organicznej,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

³ Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny im. Daniela Halickiego, Lwów, Ukraina

* Autor korespondujący, e-mail: alina.cherniienko@student.ump.edu.pl

Odpowiadając na rosnące zapotrzebowanie na nowe, ekologiczne i efektywne metody analityczne, obserwuje się wzrost zainteresowania technikami monitorowania reakcji chemicznych w czasie rzeczywistym. Wśród nich spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR) *in situ* wyłania się jako ważne narzędzie do nieinwazyjnego obrazowania, optymalizowania i charakteryzowania zmian molekularnych w układach reakcyjnych. Natomiast w ekologiczność prowadzenia reakcji doskonale wpisuje się synteza wspomagana mikrofalowo (MW), umożliwiającą przyspieszenie przemian chemicznych i zapewnienie ich racjonalnych ekonomicznie i środowiskowo warunków. W oparciu o te cechy wdrożono zintegrowane narzędzie złożone z wielofunkcyjnego reaktora do wspomaganej mikrofalowo syntezy oraz spektrometru FTIR rejestrującego stan mieszaniny reakcyjnej w czasie rzeczywistym. Kluczowym elementem wyposażenia tak skonstruowanego zestawu jest sonda światłowodowa, łącząca te urządzenia w jeden aparat syntetyczno-analityczny. Ta innowacyjna kombinacja znanych aparatów tworzy kompleksową platformę do badania reakcji chemicznych. Metodę tę zastosowano m.in. do śledzenia reakcji otrzymywania wybranych pochodnych pirazyny, imidazolu i benzodiazepiny w różnych systemach rozpuszczalnik-katalizator oraz przy różnej mocy promieniowania mikrofalowego, a także oceniono wpływ tych czynników na szybkość reakcji i czystość produktów. Dodatkowo przeprowadzono badania porównawcze w warunkach konwencjonalnych w celu oceny skuteczności opracowanego innowacyjnego zestawu badawczego.

Obrazowanie *in situ* FTIR, dostarczając wglądu w ścieżki reakcji, umożliwiło bezpośrednie określenie stopnia konwersji substratów, punktu końcowego reakcji oraz jakości i czystości produktów. Zastosowanie MW przyspieszało przebieg reakcji, a często również zwiększało wydajność w porównaniu z metodami klasycznymi. Obrazowanie i analiza statystyczna wyników wskazały optymalne warunki reakcji, demonstrując przy tym skuteczność zintegrowanego podejścia do zwiększania efektywności reakcji, a przede wszystkim prostotę analizy jej efektów. Integracja analizy *in situ* FTIR z mikrofalową aktywacją syntezy wspiera rozwój zielonej chemii. Uzyskane wyniki potwierdzają użyteczność prezentowanej metody w optymalizacji syntezy wybranych aktywnych biologicznie związków N-heterocyklicznych.

Badania finansowano z dużego grantu badawczego No.: 85/2023 z dotacji statutowej dla młodych naukowców – doktorantów szkoły doktorskiej.

P.10

AMIDOWE POCHODNE KWASU NIPEKOTYNOWEGO JAKO NOWE INHIBITORY PDE8 O POTENCJALNEJ AKTYWNOŚCI ANTYFIBROTYCZNEJ

**Grażyna Chłoń-Rzepa^{1,*}, Krzysztof Kassa¹, Alicja Gawalska¹,
Artur Świerczek², Krzysztof Pocięcha², Natalia Kocot³,
Katarzyna Wójcik-Pszczółka³, Monika Kubacka⁴, Szczepan Mogiński⁴,
Elżbieta Wyska²**

¹ Katedra Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska

² Katedra Farmakokinetyki i Farmacji Fizycznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska

³ Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska

⁴ Katedra Farmakodynamiki, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska

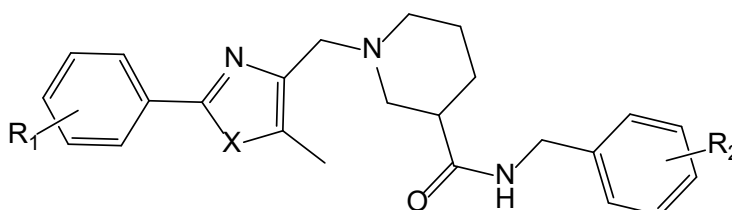
* Autor korespondujący, e-mail: grazyna.chlon-rzepa@uj.edu.pl

Włóknienie płuc prowadzące do upośledzenia ich funkcji jest konsekwencją przewlekłego procesu zapalnego, który przejawia się m.in. nasileniem syntezy białek macierzy pozakomórkowej, zwiększeniem ilości fibroblastów i miofibroblastów oraz remodelingiem i neoangiogenezą. Jak dotąd nie ma skutecznych i specyficznych terapii antyfibrotycznych, stąd poszukiwanie nowych leków o tym mechanizmie działania jest szczególnie istotne. Spośród trzech cAMP specyficznych izoform (PDE4, 7 i 8) PDE8 ma najsilniejsze powinowactwo do cAMP. Inhibitory PDE8, podnoszące poziom tego wewnątrzkomórkowego przekaźnika w płucach, mogą okazać się skuteczne w hamowaniu procesu włóknienia.

Mając powyższe na uwadze, zaprojektowano i otrzymano, w wyniku kilkietapowej syntezy, serię nowych inhibitorów PDE8 z ugrupowaniem arylooksazolu lub arylotiazolu.

W teście *in vitro* z zastosowaniem PDE Glo™ Phosphodiesterase i ludzkiej rekombinowanej PDE8A, ulegającej ekspresji w komórkach Sf9 związki hamowały PDE8 w stężeniach nanomolarnych. Badania modelowania cząsteczkowego, przeprowadzone dla nowych inhibitorów, pozwoliły poznać ich sposób wiązania z PDE8. Dla wybranego inhibitora zostały zbadane właściwości antyfibrotyczne z wykorzystaniem stymulowanych TGF- β ludzkich fibroblastów płucnych. Ponadto określone zostało jego działanie bronchodylatoryjne w badaniu na izolowanej tchawicy szczura.

Przedstawiona nowa klasa inhibitorów PDE8 może mieć potencjalne zastosowanie w terapii przewlekłych, zapalnych chorób układu oddechowego przebiegających z procesem włóknienia.



P.11

**NOWE SIARKOWE POCHODNE BETULINY,
SYNTEZA I WSTĘPNE BADANIA AKTYWNOŚCI
ANTYPROLIFERACYJNEJ *IN VITRO*****Elwira Chrobak^{1,*}, Marta Świtalska², Joanna Wietrzyk², Ewa Bębenek¹**

¹ Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec, Polska

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

* Autor korespondujący, e-mail: echrobak@sum.edu.pl

Betulina i kwas α -liponowy to naturalnie występujące substancje charakteryzujące się szerokim spektrum działania biologicznego [1-3]. Łączenie różnych jednostek fitochemicznych z innymi układami posiadającymi potencjał biologiczny jest często stosowaną metodą otrzymywania nowych związków, często o wyższej aktywności biologicznej lub nowym kierunku działania [4-5]. Przeprowadzone badania dotyczyły otrzymywania liponianowych pochodnych betuliny metodą Steglich'a. Eksperymentalne wartości lipofilowości określono dla docelowych związków za pomocą chromatografii cienkowarstwowej w odwróconym układzie faz (RP-TLC). Metody *in silico* wykorzystano do przeprowadzenia obliczeń parametrów fizykochemicznych i teoretycznej lipofilowości nowych pochodnych oraz do wyznaczenia prawdopodobnych kierunków aktywności biologicznej. Kwas α -liponowy, betulina i pochodne liponianowe testowano pod kątem działania antyproliferacyjnego przeciwko komórkom ludzkich linii nowotworowych, takich jak białaczka MV4-11, rak płuc A549, rak piersi MCF-7, gruczolakorak prostaty PC-3, rak jelita grubego HCT116, rak trzustki MiaPaca-2 i czerniak Hs294T. Badane związki wykazują umiarkowaną aktywność antyproliferacyjną wobec MV4-11, PC-3 i HCT116, natomiast są nieaktywne wobec komórek pozostałych badanych linii nowotworowych do stężenia 100 μ M. Wprowadzenie podstawnika ditiolanowego w pozycję C-3 w 28-acetylobetulinie dało związek o najwyższej aktywności (IC_{50} = 37,9 μ M) w stosunku do komórek bifenotypowej białaczki mielomonocytovej B (MV4-11). Wszystkie pochodne liponianowe były nieaktywne w stosunku do prawidłowych komórek nabłonkowych sutka MCF-10A.

Literatura:

- [1] Adepoju, F.O. et al. *Biomolecules* **2023**, *13*, 1105.
- [2] Salehi, B. et al. *Biomolecules* **2019**, *9*, 356.
- [3] Tibullo, D. et al. *Inflamm. Res.* **2017**, *66*, 947-959.
- [4] Xiong, J. et al. *Bioorg Med Chem.* **2010**, *18*, 6451-69.
- [5] Arifian, H. et al. *Molecules* **2022**, *27*, 7631.

P.12

**KONIUGATY 5'-DEOKSY-5-FLUOROCYTYDYN
Z KWASAMI HYDROKSYCYNAMONOWYMI –
SYNTEZA, AKTYWNOŚĆ PRZECIWNOWOTWOROWA,
DOKOWANIE MOLEKULARNE**

**Marcin Cybulski^{1,*}, Magdalena Zaremba-Czogalla², Bartosz Trzaskowski³,
Marek Kubiszewski¹, Joanna Tobiasz¹, Piotr Krzeczyński¹,
Jerzy Gubernator², Anna Jaromin², Olga Michalak¹**

¹ Łukasiewicz-Institut Chemii Przemysłowej, ul. Rydygiera 8, Warszawa, Polska

² Uniwersytet Wrocławski, Wydział Biotechnologii, ul. Joliot-Curie 14a, Wrocław, Polska

³ Uniwersytet Warszawski, Centrum Nowych Technologii, ul. Banacha 2c, Warszawa, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: marcin.cybulski@ichp.lukasiewicz.gov.pl

5-Fluorouracyl (5-FU), lek z grupy antymetabolitów, jest stosowany w leczeniu różnych rodzajów nowotworów złośliwych. Skuteczność doustnego leczenia 5-FU jest ograniczona, dlatego możliwą drogę jego podania stanowi infuzja dożylna. W ostatnich dekadach wykazano, że doustne proleki 5-FU, takie jak tegafur i kapecytabina, mogą być równie skuteczne w leczeniu. Są one m.in. zatwierdzone w terapii raka trzustki, należącego do nowotworów o ciągle najniższych wskaźnikach przeżycia. Badania koniugatów znanych chemoterapeutyków stanowią obiecującą strategię poszukiwania związków o ukierunkowanym profilu działania i zwiększonej skuteczności. Wprowadzenie do struktury 5'-deoksy-5-fluorocytydyny (5-dFCR) – związku ze szlaku metabolicznego kapecytabiny – podstawników modulujących poziomy komórkowego ROS, może być jedną z metod przezwyciężenia zjawiska oporności komórek chorych na 5-FU. Zaprojektowano, otrzymano i przetestowano *in vitro* nowe koniugaty amidowe kwasów hydroksycynamonowych (HCA) i 5-dFCR [1]. Związki wykazały wyższą aktywność przeciwko BxPC-3 (IC₅₀ 14-45 μM) niż AsPC-1 (IC₅₀ 37-133 μM). Związek z podstawnikiem *para*-(acetyloksy)kumaroilowym wykazał najsilniejsze działanie, ze wskaźnikiem selektywności SI około 7 do normalnych fibroblastów skóry. W badaniach dokowania molekularnego do karboksyloesterazy CES2 wykazano zdolność wiązania się koniugatów poprzez określoną grupę octanową w reszcie cukrowej z Ser228, należącą do triady katalitycznej w CES2 powodującej hydrolizę. Dokowanie do albuminy, głównego białka transportowego w układzie krążenia, ujawniło silne oddziaływanie związków w miejscu wiązania natywnym dla warfaryny, odpowiadającym za jej transport w organizmie. W oparciu o uzyskane dane można traktować otrzymane związki jako struktury wiodące do dalszych modyfikacji, mających na celu zwiększenie aktywności 5-FU przeciwko rakowi trzustki.

Projekt realizowany w ramach dotacji celowej Prezesa Centrum Łukasiewicz, umowa nr 4/Ł-ICHP/CŁ/2021.

Literatura:

[1] Cybulski, M. et al. *RSC Adv.* **2024**, *14*, 13129.

P.13

**OCENA AKTYWNOŚCI PROAPOPTOTYCZNEJ
NOWEGO PLATYNOWEGO KOMPLESU
BIS(TIOSEMIKARBAZONU) W KOMÓRKACH RAKA
PIERSI**

**Robert Czarnomysy^{1*}, Dominika Radomska¹,
Olga Klaudia Szewczyk-Roszczenko¹, Krzysztof Marciniec²,
Krzysztof Bielawski¹**

¹ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych,
ul. Jana Kilińskiego 1, 15-089 Białystok

² Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra i Zakład Chemii Organicznej,
ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

* Autor korespondujący, e-mail: robert.czarnomysy@umb.edu.pl

Niepokojące dane dotyczące zachorowalności na raka, a także rosnąca oporność i wysoka toksyczność konwencjonalnie stosowanych leków przeciwnowotworowych są głównymi przeszkodami w skutecznej chemioterapii. Przewycięzeniem tych problemów mogą być nowe pochodne oparte na analogach tiosemikarbazonu. Związki te, dzięki obecności atomów azotu i siarki w swojej strukturze, posiadają miejsca donorowe, które mogą łączyć się z jonami metali, tworząc kompleksy. To właśnie dzięki ich zdolności do kompleksowania stanowią one wspaniałą podstawę do opracowania nowych, selektywnych związków o obiecujących właściwościach biologicznych.

Dlatego też celem niniejszej pracy była synteza nowego platynowego kompleksu bis(tiosemikarbazonu) (thioPt) i ocena jego aktywności proapoptotycznej wobec komórek raka piersi MCF-7 i MDA-MB-231. Badania żywotności komórek wykazały, że nowy kompleks posiada wyższą aktywność cytotoksyczną w porównaniu do cisplatyny. Co więcej, w stosunku do ludzkich prawidłowych komórek nabłonka piersi MCF-10A nowa pochodna charakteryzowała się niższą cytotoksycznością w porównaniu do badanych komórek nowotworowych. Dodatkowo przeprowadzone eksperymenty z oceną wiązania aneksyny V i jodku propidyny przy użyciu cytometrii przepływowej wykazały, że thioPt hamował proliferację komórek raka piersi poprzez zwiększenie liczby komórek apoptotycznych. Ponadto zaobserwowaliśmy, że kompleks ten selektywnie koncentruje się w mitochondriach komórek nowotworowych, co może wyjaśniać jego zwiększoną aktywność proapoptotyczną. Kolejne eksperymenty wykazały, że badany kompleks aktywuje apoptozę zarówno poprzez szlak zewnątrzpochodny poprzez zwiększenie aktywności kaspazy 8, jak i szlak wewnątrzpochodny poprzez obniżenie potencjału mitochondrialnego, co ostatecznie prowadzi do wzrostu poziomu aktywnej kaspazy 3/7.

Wyniki te wskazują, że nowy platynowy kompleks bis(tiosemikarbazonu) może być odpowiednią strukturą do opracowania nowego związku do terapii raka piersi i stanowić nową klasę związków o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej.

Niniejsza praca została wykonana w ramach projektu finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego z programu „Inkubator Innowacyjności 4.0” Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego; numer projektu: II4.0/2021/UD/09.

P.14

**DZIAŁANIE PRZECIWNOWOTWOROWE NOWYCH
POCHODNYCH 4-TIAZOLIDYNONU**

**Rostyslav Dudchak^{1,*}, Magdalena Podolak², Olga Szewczyk-Roszczenko¹,
Piotr Roszczenko², Roman Lesyk³, Krzysztof Bielawski¹, Anna Bielawska²**

¹ Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. Jana Kilińskiego 1, 15-089 Białystok, Poland

² Zakład Biotechnologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. Jana Kilińskiego 1, 15-089 Białystok, Poland

³ Katedra Chemii Farmaceutycznej, Organicznej i Bioorganicznej,
Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny, ul. Pekarska 69, 79010 Lviv, Ukraine

* Autor korespondujący, e-mail: rostyslav.dudchak@sd.umb.edu.pl

Nowotwory są jedną z głównych przyczyn zgonów we współczesnym świecie, dlatego naukowcy stale poszukują nowych leków do walki z tą chorobą [1]. Obiecującym kierunkiem badawczym w tej dziedzinie są pochodne 4-tiazolidynonu. To związki wykazujące udowodnioną aktywność przeciwnowotworową przeciwko takim rodzajom raka jak białaczki, nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, nienabłonkowy rak płuc, rak nerkowokomórkowy, rak okrężnicy i piersi [2]. Wraz z zespołem zsyntetyzowano nowe pochodne z grupy 4-tiazolidynonów o działaniu przeciwnowotworów. Ich właściwości fizykochemiczne zostały ocenione *in silico* przy użyciu aplikacji internetowej AdmetLab [3]. Metodą MTT oznaczono cytotoksyczność nowych związków, stosując stężenia od 0,1 μM do 50 μM oraz inkubując przez 24, 48 lub 72 godziny na liniach komórkowych raka piersi (MCF-7 i HCC-1954). Ponadto wykorzystano cytometrię przepływową do analizy wiązania annexiny V i zmian w potencjale mitochondrialnym w linii komórkowej raka piersi MCF-7 przy użyciu nowych związków. Zaobserwowano, że najaktywniejsze związki – Les-6416, Les-6418 i Les-6381 – wywoływały apoptozę w stężeniu 5 μM po 24 godzinach – odpowiednio 60,2%, 52,2% i 50,3%. Stwierdzono również obniżenie potencjału mitochondrialnego: odpowiednio o 33,8%, 22,3% i 28% dla Les-6416, Les-6418 i Les-6381. Za pomocą analizy cytofluorymetrycznej zbadano także aktywację kaspaz (kaspaza 3/7, 8, 9, 10). Badane związki indukowały wszystkie sprawdzone kaspazy. Dodatkowo zbadano potencjalne działanie badanych związków jako inhibitorów PPARy za pomocą metody molekularnego dokowania.

Literatura:

- [1] Sung, H. et al. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **2021**, 71(3), 209-249.
- [2] Roszczenko, P. et al. *International Journal of Molecular Sciences*. **2022**, 23(21), 13135.
- [3] Guo-Li Xiong, et al. *Nucleic Acids Research*, **2021**, 49.

P.15

**STABILNOŚĆ AMORFICZNEGO PARACETAMOLU
OTRZYMANEGO POPRZECZ STOPIENIE
Z POCHODNYMI CELULOZY****Edyta Leyk*, Alina Plenis, Julia Kasprowicz, Ewelina Dziurkowska**

Gdański Uniwersytet Medyczny, Katedra i Zakład Chemii Analitycznej,
al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk

* Autor korespondujący, e-mail: edyta.leyk@gumed.edu.pl

Współstapianie paracetamolu z różnymi pochodnymi celulozy prowadzi do pełnej lub częściowej amorfizacji substancji czynnej. Celem pracy było określenie, czy amorfizacja paracetamolu po stopieniu z pochodnymi celulozy jest stabilna, a także czy zależy ona od rodzaju dodanej pochodnej celulozy oraz proporcji składników. Podczas realizacji projektu przygotowano mieszaniny paracetamolu z pochodnymi celulozy. Mieszaniny zawierały kolejno 25, 50 i 75% paracetamolu. Wśród badanych polimerów znalazły się trzy typy hydroksypropylometylocelulozy (HPMC86, HPMC90, HPMC120) oraz metyloceluloza (MCM). Badane mieszaniny stopiono, wykorzystując w tym celu DSC, a otrzymane wyniki potwierdziły amorfizację paracetamolu. Następnie, po upływie 2 i 4 miesięcy, próbki poddano ponownej analizie DSC w celu określenia stabilności amorfizacji podczas ich przechowywania. Określono również różnice we wpływie różnych polimerów na stabilność amorfizacji. Mieszaniny fizyczne zostały dodatkowo zbadane przy użyciu metod spektroskopii FTIR i Ramana. Miało to umożliwić zaobserwowanie potencjalnych interakcji występujących w fazie stałej. Na podstawie otrzymanych wyników wykluczono obecność takowych. W dalszej kolejności, w celu oceny wpływu współstopienia i przechowywania na stabilność chemiczną paracetamolu, próbki analizowano za pomocą UHPLC. Analiza otrzymanych chromatogramów pozwoliła potwierdzić stabilność paracetamolu i równocześnie wykluczyć produkty jego rozkładu. Wyniki przeprowadzonych badań pokazują, że paracetamol ulega amorfizacji po stopieniu ze wszystkimi analizowanymi pochodnymi celulozy. Krystalizacja paracetamolu po współstopieniu zależy od zastosowanego polimeru i proporcji składników. Ponadto potwierdzono brak interakcji między składnikami mieszanin, a także stabilność chemiczną paracetamolu w badanych próbkach.

P.16

**OPRACOWANIE I WALIDACJA METODY SŁUŻĄCEJ DO
OZNACZANIA KOFEINY W ŚLINIE****Suhail Alghanem¹, Małgorzata Sznitowska¹, Ewelina Dziurkowska^{2,*}**

¹ Gdański Uniwersytet Medyczny, Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej,
al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk

² Gdański Uniwersytet Medyczny, Katedra i Zakład Chemii Analitycznej,
al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk

* Autor korespondujący, e-mail: ewelina.dziurkowska@gumed.edu.pl

Kofeina (1,3,7-trimethylxanthine), pochodna metyloksantyny, jest naturalnym alkaloidem i najbardziej znanym bioaktywnym składnikiem kawy. Występuje również w herbatce, kakao, a często można ją znaleźć także w napojach energetycznych, żywności i farmaceutykach dostępnych zarówno na receptę, jak i bez niej. Są to głównie leki przeciwbólowe oraz preparaty stosowane w kuracjach odchudzających. W czystej postaci kofeina to gorzki biały proszek. Dane literaturowe wskazują, iż oznaczanie kofeiny często przeprowadzane było z zastosowaniem HPLC z detekcją UV. Analiza prowadzona była we krwi, moczu i ślinie. Kilka badań wykazało, że stężenie kofeiny w ślinie silnie koreluje ze stężeniem w osoczu. Dlatego też ślina może być praktyczną alternatywą dla pomiarów stężenia kofeiny we krwi. W ramach projektu opracowano metodę oznaczania kofeiny w niewielkiej objętości śliny ludzkiej. W celu izolacji związku z matrycy biologicznej zastosowano SPE. Szczególną zaletą ekstrakcji do fazy stałej jest duża różnorodność dostępnych sorbentów. Podczas optymalizacji procesu ekstrakcji modyfikowano zarówno roztwory użyte do rozcieńczania próbki, jak i poszczególne etapy procedury. Badano również wpływ złożeń na wydajność procesu. Ostatecznie ekstrakcję przeprowadzono, używając kolumniek EVOLUTE® EXPRESS ABN, a analizę ilościową prowadzono z użyciem UHPLC z detekcją DAD w gradiencie. Następnie opracowaną metodę zwalidowano, wyznaczając jej liniowość, a także precyzję w obrębie i pomiędzy dniami. Zbadano wydajność ekstrakcji oraz wpływ matrycy na proces. Określono również trwałość analitu w trakcie przechowywania ekstraktów w autosamplerze oraz przeprowadzając test zamrażania-rozmrażania obciążonych próbek śliny. Otrzymane wyniki świadczą, iż opracowana metoda jest precyzyjna i dokładna. Dodatkowo metodę zastosowano do oznaczenia kofeiny w ślinie osoby, która unikała spożywania kofeiny przez 72 h.

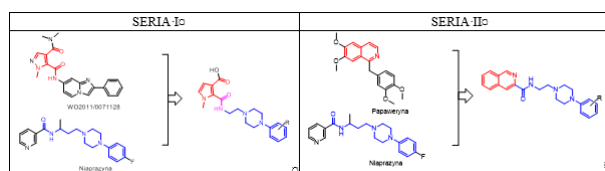
P.17

DUALNE MODULATORY FOSFODIESTERAZY PDE10 I RECEPTORA SEROTONINOWEGO 5-HT_{2A} JAKO ALTERNATYWNE PODEJŚCIE W OPRACOWANIU NOWEJ TERAPII SCHORZEŃ PSYCHIATRYCZNYCH I NEURODEGENERACYJNYCH**Monika Fryc^{1,*}, Natalia Szałaj¹, Paula Zaręba¹, Jakub Jończyk¹, Monika Kubacka², Gniewomir Latacz³, Agnieszka Zagórska¹**¹ Katedra Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, Kraków, Polska² Katedra Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, Kraków, Polska³ Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, Kraków, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: monika.fryc@doctoral.uj.edu.pl

Atypowe neuroleptyki, znane również jako leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (SGAs), są stosowane w terapii m.in. schizofrenii, depresji, zaburzeń lękowych oraz objawów neuropsychiatrycznych (NPS) towarzyszących demencji [1]. Poszczególne SGAs mogą powodować szereg działań niepożądanych oraz wykazują zróżnicowany wpływ na pamięć i koncentrację [2]. SGAs stanowią przykład ligandów wielofunkcyjnych, które poprzez m.in. antagonizm receptorów 5HT_{2A} i D₂ modulują poziomy neuroprzekaźników w mózgu. W poszukiwaniu ligandów o większej skuteczności i lepszym profilu bezpieczeństwa zaprojektowano związki, które mają jednocześnie hamować enzym fosfodiesterazę 10A (PDE10A) oraz wykazywać aktywność wobec receptorów serotoniny 5-HT_{2A}. Inhibicja PDE10A wywołuje w błonach dendrytycznych w średnich neuronach kolczastych podkorowego obszaru prądkowia podobne skutki do antagonizmu receptora D₂ oraz działanie prekognitywne w zwierzęcych modelach zaburzeń poznawczych w schizofrenii [3].

W badaniach dwie serie związków zostały zaprojektowane poprzez połączenie wiązaniem amidowym fragmentów strukturalnych inhibitorów lub modulatorów PDE10A (papaweryna, WO2011/0071128) oraz antagonistów receptora 5-HT_{2A}.



Dla nowych ligandów określono lekopodobieństwo, sprawdzono zgodność z RO5. Zaprojektowane związki zostały zadokowane do miejsc aktywnych PDE10A i 5-HT_{2A}. Syntezę prowadzono wieloetapowo metodami klasycznymi oraz przy zastosowaniu promieniowania mikrofalowego. Związki po izolacji, oczyszczeniu i potwierdzeniu ich struktury były badane w skryningowych testach inhibicji PDE10A oraz antagonizmu wobec 5-HT_{2A}. Dla najbardziej aktywnych związków doświadczalnie wyznaczono parametry rozpuszczalności oraz stabilności metabolicznej.

Badania finansowane z subwencji na utrzymanie i rozwój potencjału badawczego, projekt własny na lata 2024-2025 dr hab. Agnieszki Zagórskiej oraz programu Research Support Module (nr. U1C/W42/NO/28.25).

Literatura:

- [1] Pless, A. et al. *Front. Neurosci.* **2023**, 17.
- [2] Tampi, Rajesh R.R. et al. *Ther Adv Chronic Dis.* **2016**, 7(5), 229-45.
- [3] Zagórska, A. *Expert Opin Ther Pat.* **2020**, 2, 147-157.

P.18

**AKTYWNOŚĆ CYTOTOKSYCZNA HYDRAZONOWYCH
POCHODNYCH PIRAZOLOPIRYDOTIAZYN****Teresa Glomb^{1,*}, Piotr Świątek¹, Kamila Środa-Pomianek²,
Anna Palko-Łabuz², Olga Wesołowska², Agnieszka Wikiera³**

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

² Katedra i Zakład Biofizyki i Neurobiologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Chałubińskiego 3A, 50-368 Wrocław, Polska

³ Zakład Fizjologii Medycznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Michałowskiego 12, 31-126 Kraków, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: teresa.glomb@umw.edu.pl

Związki, które zawierają ugrupowanie *N*-acylohydrazonowe, są ważną grupą pochodnych, wśród których poszukuje się nowych kandydatów na leki. Szczególnie dużo doniesień naukowych dotyczy ich aktywności cytotoksycznej, której działanie oparte jest na selektywnym wpływie na różne etapy karcynogenezy [1-4]. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, zaprojektowano oraz otrzymano serię hydrazonowych pochodnych pirazolopirydotiazynoacetohydrazidu w celu sprawdzenia ich aktywności cytotoksycznej.

Wpływ nowo zsyntetyzowanych związków na wzrost linii komórkowej nowotworu jelita grubego HCT116 oceniono przy użyciu testu SRB. Do dalszych badań wyselekcjonowano najbardziej aktywne związki, tj. hydrazyd GH oraz hydrazony GH7, GH8 i GH11. Dodatkowo zbadano ich potencjał cytotoksyczny w połączeniu z enzymatycznie otrzymaną pektyną jabłkową PC, której właściwości przeciwnowotworowe zostały scharakteryzowane już wcześniej [5].

Udowodniono, że otrzymane związki wykazują działanie cytotoksyczne wobec komórek raka okrężnicy. Ponadto badane pochodne posiadały zdolność do indukcji reaktywnych form tlenu, zwiększenia aktywności kaspazy-3 oraz modulowania procesu zapalenia komórkowego. Wykazano również, że istnieje możliwość wzajemnego wzmacniania działania przeciwnowotworowego badanych pochodnych i pektyny jabłkowej. Będą prowadzone dalsze badania nad określeniem mechanizmu działania cytotoksycznego otrzymanych struktur.

Literatura:

- [1] Kassab, A.E. et al. *Bioorg Chem.* **2018**, 80, 531-44.
- [2] Gaber, A.A. et al. *Arch Pharm (Weinheim)*. **2021**.
- [3] El Rayes, S.M. et al. *ACS Omega*. **2022**, 7(30), 26800-11.
- [4] Putt, K.S. et al. *Nat Chem Biol.* **2006**, 2(10), 543-50.
- [5] Palko-Łabuz, A. et al. *Cancers (Basel)*. **2021**, 13(12), 2952

P.19

**SYNTEZA, STRUKTURA I AKTYWNOŚĆ
PRZECIWDROBNOUSTROJOWA NOWYCH
HYDRAZONOWYCH POCHODNYCH PIRYDINO-
I PIRAZYNOAMIDRAZONU**

**Katarzyna Gobis^{1,*}, Małgorzata Szczesio², Izabela Korona-Głowniak³,
Dagmara Ziembicka¹, Ewa Augustynowicz-Kopeć⁴,
Agnieszka Głogowska⁴, Krzysztof Bojanowski⁵**

¹ Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny,
al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska

² Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej, Politechnika Łódzka,
ul. S. Żeromskiego 116, 90-924 Łódź, Polska

³ Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,
ul. Chodźki 1, 20-093 Lublin, Polska

⁴ Zakład Mikrobiologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa, Polska

⁵ Sunny Biodiscovery Ltd., 972 E Main St. Zone 2, Santa Paula, CA 93060

* Autor korespondujący, e-mail: katarzyna.gobis@gumed.edu.pl

Według danych WHO w 2022 r. ponad 10,6 mln osób zachorowało na gruźlicę [1]. Przyczyna tego problemu epidemiologicznego jest upatrywana w szerzącej się lekooporności *M. tuberculosis*. Zjawisko to dotyczy także innych szczepów drobnoustrojów chorobotwórczych [2]. W ramach kontynuacji prowadzonych w naszym zespole badań nad nowymi substancjami o potencjalnym działaniu przeciwdrobnoustrojowym, w tym przeciwpłatkowym, podjęto syntezę nowych hydrazonów otrzymanych z pirydino- i pirazyne-amidrazonów. Związkami wyjściowymi do syntezy były dostępne w handlu 4- oraz 6-chloro-pikolinonitryl, a także 6-chloro-2-cyjanopirazyne. Atom chloru w tych związkach podstawiono odpowiednimi aminami cyklicznymi, a następnie przekształcono w odpowiednie iminoestry metylowe w reakcji z metanolanem sodu lub DBU. Kolejnym etapem prac było otrzymanie związków iminowych, posiadających grupę azometynową. W reakcji kondensacji iminoestrów z hydratami hydrazyny w metanolu otrzymano odpowiednio 4- i 6-aminopikolinoamidrazony oraz 6-aminopirazynoamidrazony. Do syntezy ośmiu produktów końcowych w reakcji kondensacji wykorzystano 5-nitro-2-furaldehyd. Strukturę otrzymanych związków potwierdzono analizą elementarną oraz metodami spektroskopowymi IR i NMR. Wykonano także krystalografię rentgenowską dla dwóch z ośmiu otrzymanych pochodnych. Końcowe hydrazony przetestowano *in vitro* przeciwko szczepom *M. tuberculosis* (H37Rv, Spec.210), a także innym szczepom bakterii Gram-dodatnich (sześć gatunków) i Gram-ujemnych (pięć gatunków) oraz trzech gatunków drożdży rodzaju *Candida*. Niektóre związki zostały także poddane ocenie ich aktywności antyproliferacyjnej wobec linii komórkowej ludzkich keratynocytów HaCaT. Uzyskane wyniki pozwoliły na dokonanie wnikliwej analizy zależności struktura-aktywność, a także ocenę selektywności działania, których efekty prezentujemy w ramach niniejszego komunikatu.

Literatura:

- [1] <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-report-2023>.
[2] <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>.

P.20

NOWA METODA BADANIA PRZENIKANIA ZWIĄZKÓW PRZEZ BARIERĘ KREW-MÓZG: POŁĄCZENIE ANALIZ ELEKTROFORETYCZNYCH I PH-METRYCZNYCH *IN VITRO* Z UCZENIEM MASZYNOWYM**Justyna Godyń^{1,*}, Jakub Jończyk², Marek Bajda¹, Marcin Kołaczkowski², Anna Więckowska¹**

¹ Zakład Fizykochemicznej Analizy Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska

² Katedra Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: justyna.godyn@uj.edu.pl

Badanie przepuszczalności cząsteczek bioaktywnych przez barierę krew-mózg (BBB) na wczesnym etapie rozwoju nowych leków jest kluczowe w procesie optymalizacji ich właściwości fizykochemicznych i profilu farmakokinetycznego. Miarą rzeczywistej zdolności przenikania cząsteczki przez BBB jest parametr log BB, lecz jego wyznaczenie wymaga kosztownych i czasochłonnych eksperymentów na zwierzętach. Celem przedstawionych badań było opracowanie innowacyjnej metody *in vitro* służącej do szybkiej, przesiewowej oceny przenikania związków do mózgu poprzez przewidywanie ich parametru log BB.

Nowa metoda wykorzystuje dane eksperymentalne wyznaczone techniką elektrochromatografii kapilarnej (CEC) z otwartą kapilarą oraz wyniki zautomatyzowanych miareczkowań potencjometrycznych wykonanych przy użyciu aparatu Sirius T3. Wykorzystane dane obejmują: współczynnik k i elektroferogramy uzyskane z CEC, a także wartości pK_a i $\log D_{7,4}$ otrzymane z analiz pH-metrycznych. Parametr k stanowi współczynnik przenikania związków przez BBB dzięki zastosowaniu w metodzie CEC kapilary z wewnętrzną powłoką liposomalną imitującą naturalną błonę biologiczną. Stosując technikę CEC, przeprowadziliśmy wstępne eksperymenty dla 25 leków, obojętnych oraz niezjonizowanych w pH 7,4, uzyskując zachęcające wyniki zależności pomiędzy parametrami przenikania $\log k'$ i $\log BB$ [1]. W kolejnym etapie badań rozszerzyliśmy proces walidacji o 50 leków zjonizowanych w pH 7,4, dla których zbadaliśmy, oprócz parametru k również parametry fizykochemiczne pK_a i $\log D_{7,4}$. Uzyskana korelacja zbadanych parametrów *in vitro* i pozyskanych z literatury wartości $\log BB$ *in vivo* opiera się na prostej regresji liniowej, z $R^2=0,64$, $F=31,3$ oraz $p=8,7e-12$. Analiza uzyskanych elektroferogramów posłużyła do stworzenia modelu umożliwiającego szybką klasyfikację badanych związków pod kątem zdolności penetracji BBB. Do tego celu wykorzystano połączenie dynamicznej transformaty czasowej (DTW) z algorytmem k-NN (*k-Nearest Neighbours*) i modelem BOSSVS (*Bag-of-SFA-Symbols in Vector Space*), uzyskując klasyfikator o zrównoważonej dokładności równej 0,67 i zadowalającej precyzji wynoszącej 0,72.

Badania sfinansowano z grantu NCN K/MNT/000147 oraz z subwencji na utrzymanie i rozwój potencjału badawczego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum N42/DBS/000304.

Literatura:

[1] Godyń, J. et al. *Talanta*, **2020**, 217 (121023), 1-14.

P.21

THE EFFECT OF NOVEL PYRROLIDINEDIONE-THIAZOLIDINONE HYBRID ON AUTOPHAGY IN BREAST CANCER CELLS

**Agnieszka Gornowicz^{1,*}, Nataliya Finiuk², Yuliia Kozak²,
Marlena Tynecka³, Marcin Moniuszko³, Roman Lesyk⁴,
Krzysztof Bielawski⁵, Anna Bielawska¹**

¹ Department of Biotechnology, Medical University of Białystok,
Kilinskiego 1, 15-089 Białystok, Poland

² Department of Regulation of Cell Proliferation and Apoptosis, Institute of Cell Biology of National Academy of Sciences of Ukraine, Drahomanov 14/16, 79005 Lviv, Ukraine

³ Department of Regenerative Medicine and Immune Regulation, Medical University of Białystok, Waszyngtona 13 Str., 15-269, Białystok, Poland

⁴ Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska 69, 79010 Lviv, Ukraine

⁵ Department of Synthesis and Technology of Drugs, Medical University of Białystok, Kilinskiego 1, 15-089 Białystok, Poland

* Correspondent author, e-mail: agnieszka.gornowicz@umb.edu.pl

Breast cancer (BC) is the major cause of morbidity and mortality among other malignant tumors in the world. This oncological disease is one of the serious public health challenges worldwide and kills more European women than any other type of cancer. The rapid development of drug resistance is the main problem of modern targeted drugs, which leads to the rapid progression of cancer. Moreover, triple negative breast cancer does not respond to traditional treatments, and most targeted drugs are useless. Therefore, chemotherapy remains one of the main systematic methods of breast cancer treatment, but its effectiveness in many cases is low. It was proved that a series of pyrrolidinedione-thiazolidinone hybrid molecules exert promising anticancer activity.

The aim of the study was to check the effect of novel pyrrolidinedione-thiazolidinone hybrid (Les-6287) on autophagy in breast cancer cells.

Due to the correlation between the degree of autophagy and the posttranslational alterations of LC3A/B and the regulation of Beclin-1, we used PCR and ELISA to examine these proteins. We found that MCF-7 and MDA-MB-231 cells treated for 24 hours with doxorubicin significantly increased the expression of both MAP1LC3B and BECN1 genes compared to control cells. In contrast, incubation of MCF-7 and MDA-MB-231 with Les-6287 did not change MAP1LC3B and BECN1 expression. The most significant increase in Beclin-1 and LC3B concentrations was observed after treatment with doxorubicin in breast cancer cells. Additionally, 24 h incubation with Les-6287 resulted in the reduction of autophagy markers concentration in both analyzed breast cancer cells. We demonstrated that novel compound (Les-6287) did not induce cell death through the autophagy mechanism.

This work was supported by the Polish National Agency for Academic Exchange under the Strategic Partnerships program (grant agreement no. BPI/PST/2021/1/00002/U/00001) and Medical University of Białystok (grant no. B.SUB.24.366).

P.22

**SENOLITYCZNY POTENCJAŁ MM-129 – NOWEJ
POCHODNEJ 1,2,4 -TRIAZYNY W WALCE Z RAKIEM
JELITA GRUBEGO**

**Justyna M. Hermanowicz^{1,*}, Hubert Klepacki¹, Arkadiusz Surazyński²,
Robert Czarnomysy³, Dariusz Pawlak¹**

¹ Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2C, Białystok, Polska

² Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2D, Białystok, Polska

³ Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. Kilińskiego 1, Białystok, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: justyna.hermanowicz@umb.edu.pl

Starzenie się komórkowe to złożony i wysoce niejednorodny stan charakteryzujący się trwałym zatrzymaniem cyklu komórkowego, uszkodzeniem makrocząsteczek i zmianami metabolicznymi. Chociaż wcześniej opisywano go wyłącznie jako mechanizm hamujący nowotworzenie, obecnie wiadomo, że starzenie się ma podwójne oblicze. Większość komórek z trwale utrzymującym się starzeniem może nabywać pronowotworowe właściwości oraz wydzielać SASP (fenotyp wydzielniczy związany ze starzeniem), co zasadniczo wspiera rozwój nowotworu. Celem niniejszego badania było zbadanie właściwości senoterapeutycznych MM-129 wobec komórek raka jelita grubego.

Potencjał seroterapeutyczny pochodnej 1,2,4-triazyny oceniano w badaniach *in vitro* (komórki DLD-1, HT-29) i *in vivo* na myszach Cby.Cg-Foxn1nu/cmdb. W badaniach mechanistycznych zbadano powinowactwo komórkowe nowej pochodnej 1,2,4-triazyny, mierząc poziomy kluczowych biomarkerów starzenia komórkowego.

Wyniki wykazały, że pochodna 1,2,4-triazyny znacząco zmniejszała żywotność komórek linii komórkowych raka okrężnicy i wzrost guza u myszy prowokowanych komórkami DLD-1 i HT-29. Znacząco obniżył się także poziom głównego markera starzenia, β -galaktozydazy, związanego ze starzeniem się, a także czynnika transkrypcyjnego FOXO4 (białko O4 forkhead box), który odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu żywotności starzejących się komórek. Co więcej, MM-129 osłabiał patologiczny SASP, który może zasadniczo wspierać powstawanie nowotworów.

Wyniki badań sugerują, że MM-129 może modulować starzenie się komórek i można go uznać za nową strategię terapeutyczną w walce z rakiem jelita grubego. Posiada potencjał jako bezpieczny i dobrze tolerowany preparat do przyszłego leczenia pacjentów z tym typem nowotworu.

P.23

AKTYWNOŚĆ NEUROPROTEKCYJNA LIGANDÓW GPR18

**Ewelina Honkisz-Orzechowska*, Lidia Grzegorzczuk,
Katarzyna Kieć-Kononowicz**

Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: ewelina.honkisz@uj.edu.pl

Choroby neurodegeneracyjne stanowią liczną grupę chorób cywilizacyjnych, których istotą są postępujące i nieodwracalne uszkodzenia tkanki nerwowej, co prowadzi do upośledzenia funkcji poznawczych i motorycznych. Dotychczasowe dane literaturowe wskazują, że receptor GPR18 jest obecny w układzie nerwowym, m.in. w mózgu, podwzgórzu, mózdzku, pniu mózgu, co może wskazywać na jego rolę w patofizjologii schorzeń, w których dochodzi do uszkodzenia neuronów [1]. W celu zbadania działania neurotoksycznego i neuroprotektoryjnego ligandów receptora GPR18 wykorzystano model *in vitro* neurotoksyczności indukowanej rotenonem i MPP+, aby odwzorować zmiany neurodegeneracyjne charakterystyczne dla choroby Parkinsona. Ludzka linia komórkowa neuroblastomy SH-SY5Y posłużyła jako model neuronów dopaminergicznych do zbadania działań neurotoksycznych i neuroprotektoryjnych następujących ligandów receptora GPR18: PSB-KK1415 [2], PSB-KK1440 [3] oraz PSB-KD107 [3].

Działania neurotoksyczne oceniono na podstawie przeżywalności komórek wobec wzrastających stężeń związków przy użyciu testu MTS. Neuroprotekcję natomiast oceniono, wykorzystując test MTS, sondę fluorescencyjną 2',7'-DCFH2-DA, test potencjału błony mitochondrialnej oraz testy luminescencyjne mierzące poziom H_2O_2 i ATP.

Przeprowadzone badania wykazały umiarkowaną neurotoksyczność ligandów GPR18, przy czym PSB-KD107 ($IC_{50} = 68,60 \mu M$) charakteryzował się najwyższym profilem bezpieczeństwa. W teście oceniającym potencjał błony mitochondrialnej aktywność neuroprotektoryjną względem rotenonu zaobserwowano dla PSB-KD107 (1 nM i 1 μM), a względem MPP+ dla wszystkich badanych związków. W testach luminescencyjnych związki PSB-KD107 (0,016-0,4 μM vs rotenon) i PSB-KK1415 (0,016-10 μM vs MPP+) najaktywniej chroniły komórkę przed spadkiem ATP. Związki te również hamowały wzrost H_2O_2 w komórce (PSB-KD107 (0,016-10 μM vs rotenon) i PSB-KK1415 (0,016 i 0,4 μM vs MPP+)). Metodę z użyciem sondy fluorescencyjnej 2',7'-DCFH2-DA uznano za nieodpowiednią do badania poziomu reaktywnych form tlenu w modelu *in vitro* neurotoksyczności indukowanej rotenonem lub MPP+.

Badania finansowane z grantu NCN: UMO-2021/43/D/NZ3/01440 i UMO-2021/43/B/NZ7/01938.

Literatura:

- [1] Honkisz-Orzechowska, E. et al. *Molecules* **2024**, 12; 29(6).
- [2] Mahardhika, A.B. et al. *J Med Chem.* **2024**, 67(12), 9896-9926.
- [3] Schoeder, C.T. et al. *ACS Med Chem Lett.* **2020**, 11(10), 2024-2031.

P.24

BADANIA PRÓBEK SUBSTANCJI Z GRUPY NLPZ PO FOTODEGRADACJI I ANALIZIE METODĄ ATR-FTIR ORAZ ATR-NIR WRAZ Z PRZEWIDYWANIEM OBECNOŚCI MUTEGENNYCH ZANIECZYSZCZEŃ *IN SILICO***Marzena Jamrógiewicz^{1,*}, Mikołaj Roszman**

¹ Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, 80-416 Gdańsk, al. Gen. Hallera 107, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: marzena.jamrogiewicz@gumed.edu.pl

Syntetyczne drogi otrzymywania substancji leczniczych, ale też ich narażenie API na czynniki, tj. podwyższona temperatura, światło lub nadmierna wilgotność, mogą skutkować wprowadzeniem potencjalnie mutagennych zanieczyszczeń do produktu końcowego. Wytyczne ICH M7 [1] oferują szereg opcji kontroli, które zapewniają, że poziom tego zanieczyszczenia w substancji leczniczej i produkcie leczniczym będzie poniżej dopuszczalnego limitu. Jedną z opcji kontroli wskazuje na ich usuwanie w oparciu o wiedzę chemiczną i dowody literaturowe o procesie do przewidywania usuwania takich związków podczas syntezy substancji leczniczej. Jeżeli przewidywane poziomy zanieczyszczeń w API będą wystarczająco niższe niż dopuszczalny limit, rutynowe badania analityczne nie będą wymagane. Różne narzędzia *in silico* oferują ustandaryzowane i konserwatywne podejście do obliczania i szacowania ilości powstających zagrożeń.

W projekcie zastosujemy podejście oparte na degradacji próbek z grupy NLPZ po naświetlaniu w komorze Suntest CPS+, ich badaniu metodą ATR-FTIR i ATR-NIR i przewidywaniu *in silico* na podstawie zmian w widmach powstania grup chemicznych odpowiadających za mutagenność. Prognozy będą przeprowadzone dla przynajmniej 30 różnych zanieczyszczeń substancji z grupy NLPZ, tj. naproksenu, indometacyny, diklofenaku, ibuprofenu i ketoprofenu [2], z wykorzystaniem oprogramowania Zeneth 9.0, Lhasa Limited [3]. Studia przypadków pokażą, w jaki sposób uzyskane zależności i rezultaty są przydatne w przewidywaniu zagrożenia zdrowotnego dla pacjentów, ale też zagrożenia wycofania produktów z rynku. Jednakże interesująca jest też uzyskana negatywna przewidywalność nawet w przypadku występowania określonych cech świadczących o ryzyku, co wskazuje, że nie świadczą one o mutagenności.

Badania dofinansowano ze środków Ministerstwa Edukacji i Nauki (Program Grantowy „Doświadczony Naukowiec” nr 71-01415/0004595/61/518/518/2023).

Literatura:

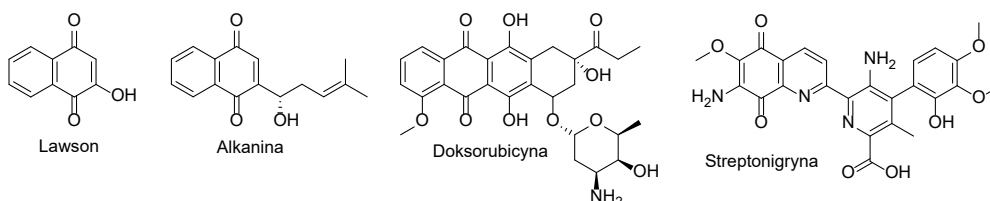
- [1] M7(R1) assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf
- [2] Jamrógiewicz, M., Bray, A., Gołubski, G., Bełdzińska, P., Zakrzewski, M. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2024**, 116201.
- [3] Lhasa Limited. Zeneth. Leeds UK: Lhasa Limited; **2024**; Version 9:(Available from: www.lhasalimited.org/zeneth/).

P.25

**ANALIZA ZALEŻNOŚCI STRUKTURA-AKTYWNOŚĆ
KONIUGATÓW TYMIDYNY ZE ZWIĄZKAMI
ZAWIERAJĄCYMI UKŁAD 1,4-CHINONU****Monika Kadela-Tomanek^{1,*}, Kamil Krzykawski², Robert Kubina^{3,4}**¹ Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec, Polska² Centrum Badawczo-Wdrożeniowe Silesia-LabMed, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 18, 40-720 Katowice, Polska³ Katedra i Zakład Patologii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Ostrogórska 30, 41-200 Sosnowiec, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: mkadela@sum.edu.pl

Związki zawierające fragment 1,4-chinonu, taki jak 1,4-naftochinon oraz 5,8-chinolinodion, powszechnie występują w przyrodzie i są stosowane zarówno jako barwniki, jak i substancje lecznicze. Czerwono-pomarańczowy lawson stosuje się jako naturalny barwnik do włosów i skóry, alkanina wykorzystywana jest w kosmetykach jako czerwony pigment. Leki z grupy antracyklin są powszechnie stosowane w terapii przeciwnowotworowej. Natomiast antybiotyki 5,8-chinolinodionowe pomimo wysokiej aktywności biologicznej nie znalazły zastosowania w terapii przeciwnowotworowej ze względu na wysoką toksyczność [1-2].



W badaniach wykazano, że naturalne i syntetyczne związki zawierające ugrupowanie 1,4-chinonu charakteryzują się szerokim spektrum aktywności biologicznej obejmujące działanie przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe oraz antyoksydacyjne. Jednak ze względu na niską biodostępność nadal poszukuje się nowych pochodnych charakteryzujących się wysoką aktywnością i niską toksycznością [3-4].

Celem pracy była synteza koniugatów 1,4-naftochinonu i 5,8-chinolinodionu z pochodnymi tymidyny oraz ocena parametrów biodostępności otrzymanych pochodnych. Dla otrzymanej serii związków wyznaczono aktywność enzymatyczną wobec dehydrogenazy chinonowej 1 (NQO1) oraz działanie przeciwnowotworowe *in vitro* wobec linii komórkowych, które charakteryzują się nadekspresją genu kodującego enzym NQO1. Dokowanie molekularne umożliwiło przewidzenie oddziaływania związków z centrum aktywnym enzymu.

Literatura:

- [1] Atanasov, A.G. et.al. *Biotechnol. Adv.* **2015**, 33, 1582-1614.
- [2] Kadela, M. et. al. *Molecules* **2019**, 24, 4115.
- [3] Venditto, V.J. et. al. *Mol. Pharm.* **2010**, 7, 307-349.
- [4] Widhalm, J.R. et. al. *Hortic. Res.* **2016**, 3, 16046.

P.26

CHALKONY KARBOKSYLOWE – SYNTEZA
I CHARAKTERYSTYKA

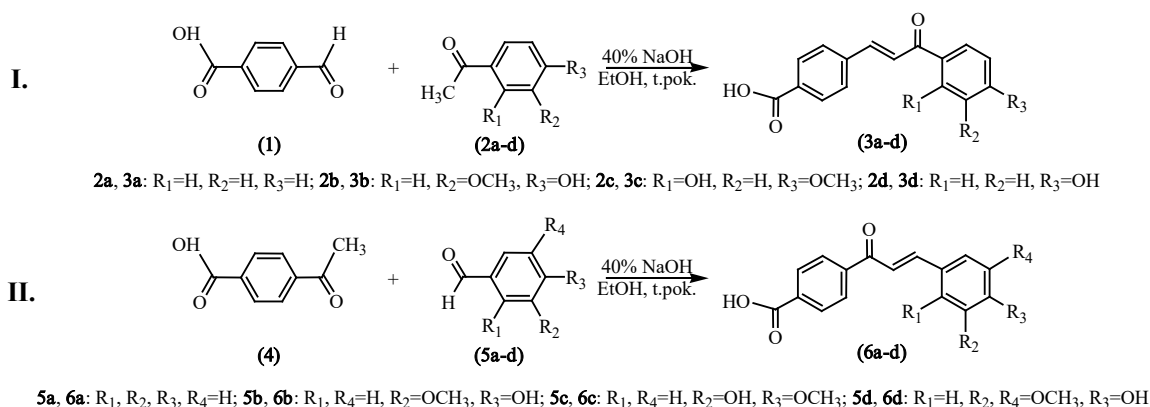
Dorota Olender*, Milena Kasprzak, Wiktoria Wojciechowska,
Katarzyna Sowa-Kasprzak, Anna Pawełczyk

Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu,
ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: dolender@ump.edu.pl

Aktualnym wyzwaniem chemii medycznej jest poszukiwanie nowych struktur aktywnych, które mają interesujące i pożądane efekty biologiczne. Szczególną uwagę i zainteresowanie skupiają związki o strukturze chalkonu (*E*-1,3-difenylo-2-propen-1-onu). Charakteryzują się one stosunkowo prostą budową i jednocześnie szerokim spektrum aktywności biologicznej [1]. Zarówno podstawowe, jak i odpowiednio rozbudowane chalkony rozpatrywane są w kontekście kandydatów na nowe leki, przeznaczone do walki z poważnymi schorzeniami, m.in. chorobą Alzheimera i Parkinsona, cukrzycą, malarią, a przede wszystkim chorobami nowotworowymi [2]. Niniejsze badania zmierzają w kierunku funkcjonalizacji podstawowej struktury chalkonu poprzez wprowadzenie reaktywnej grupy karboksylowej do wykorzystania w dalszych modyfikacjach strukturalnych. Proponowane karboksylowe pochodne chalkonów otrzymano w wyniku klasycznej alkalicznej kondensacji Claisena-Schmidta w środowisku wodno-alkoholowym z odpowiednich aromatycznych aldehydów i acetofenonów [3]. W badaniach syntetycznych wykorzystano dwie alternatywne ścieżki syntezy. W pierwszej (I) jako aldehyd zastosowano kwas 4-formylobenzoowy oraz odpowiednie aromatyczne metyloketony (acetofenon, apocyninę, paeonol i piceol). W drugiej (II) wyjściowym acetofenonem był kwas 4-acetylobenzoowy oraz wybrane aromatyczne aldehydy (benzaldehyd, wanilina, izowanilina i syringaldehyd).

Zaplanowane chalkony karboksylowe zostały otrzymane z wysoką wydajnością (75-80%). Ich struktura chemiczna i czystość zostały potwierdzone metodami spektralnymi.



Literatura:

- [1] Zhuang, C. et al. *Chem. Rev.* **2017**, 117(12), 7762-7810.
[2] Rammoohan, A. et al. *Environ. Chem. Lett.* **2020**, 18(1), 18433-458.
[3] Olender, D. et al. *Curr. Med. Chem.* **2024**, 31(34), 5397-5416.

P.27

**WPŁYW AKTYWACJI I INHIBICJI KANAŁU TRPA1
NA PRZEJŚCIE FIBROBLASTÓW PŁUCNYCH
W MIOFIBROBLASTY**

**Natalia Kocot^{1,2,*}, Grażyna Chłoń-Rzepa³, Paweł Żmudzki³,
Paulina Koczurkiewicz-Adamczyk², Aleksandra Łapa²,
Elżbieta Pękała², Katarzyna Wójcik-Pszczółka²**

¹ Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński,
ul. św. Łazarza 16, 31-530 Kraków, Polska

² Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny,
Zakład Biochemii Farmaceutycznej, ul. Medyczna 9, 30-688, Kraków, Polska

³ Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny,
Katedra Chemii Farmaceutycznej, Zakład Chemii Leków, ul. Medyczna 9, 30-688, Kraków, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: natalia.kocot@doctoral.uj.edu.pl

Obturacyjne choroby układu oddechowego charakteryzuje przewlekły stan zapalny oraz wynikająca z niego przebudowa dróg oddechowych (ang. *remodelling*), prowadząca do ich pogrubienia i zwężenia. Jednym ze zjawisk komórkowych zaangażowanych w *remodelling* jest przejście fibroblastów w miofibroblasty (ang. FMT) zachodzące m.in. pod wpływem transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β). Powstałe miofibroblasty charakteryzują się zwiększoną proliferacją, migracją, kurczliwością oraz ekspresją markerów profibrotycznych, m.in. α -aktyny mięśni gładkich (ang. α -SMA). Interesującym celem terapeutycznym wydaje się kanał TRPA1, charakteryzujący się wysoką ekspresją w układzie oddechowym.

Celem naszych badań było określenie wpływu nowo zsyntezowanych pochodnych triazyny (związki 1 i 2), będących agonistami kanału TRPA1 oraz teobrominy (związki 3 i 4), będących antagonistami kanału TRPA1 na poziom ekspresji α -SMA w fibroblastach płucnych (MRC-5), stymulowanych TGF- β . Związki 1 i 2 spowodowały istotne statystycznie zmniejszenie poziomu α -SMA na poziomie mRNA oraz białka, podobnie do agonisty referencyjnego ASP-7663. W ten sposób związki 1 i 2 przyczyniły się do zmniejszenia liczby miofibroblastów, hamując proces FMT. W przeciwieństwie do agonistów kanału TRPA1, nowo zsyntezowani antagoniści oraz antagonist referencyjny (HC-030031) nie zahamowały procesu FMT. Ze względu na preferencyjne działanie pochodnych triazyny, analizowano również ich wpływ na stymulowane TGF- β funkcje kurczliwe komórek MRC-5. Związki 1 i 2 istotnie obniżyły zdolności kurczliwe fibroblastów płucnych, a ich działanie było silniejsze niż agonisty referencyjnego.

Uzyskane wyniki wskazują, że aktywacja kanału TRPA1 może prowadzić do obniżenia procesu fenotypowego przejścia fibroblastów płucnych w miofibroblasty. Pochodne triazyny, reprezentujące agonistów kanału TRPA1 stanowią grupę związków wartą dalszych badań w innych modelach komórek budujących drogi oddechowe i uczestniczących w ich przebudowie.

Badanie zostało zrealizowane przy wsparciu Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w ramach grantu nr N42/DBS/000323 oraz Narodowego Centrum Nauki w ramach grantu nr 2018/29/B/NZ7/00285.

P.28

**BADANIE MECHANIZMU KARDIOPROTEKCYJNEGO
INHIBITORÓW PDE W MODELU KARDIOMIOCYTÓW
LUDZKICH USZKODZONYCH ANTRACYKLINAMI**

**Paulina Koczurkiewicz-Adamczyk^{1,*}, Zuzanna Moskal¹, Aleksandra Łapa¹,
Natalia Kocot¹, Kamil Piska¹, Katarzyna Wójcik-Pszczola¹,
Grażyna Chłoń-Rzepa², Elżbieta Pękała¹**

¹ Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

² Zakład Chemii Leków, Katedra Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

* Autor korespondujący, e-mail: paulina.koczurkiewicz@uj.edu.pl

Antybiotyki antracyklinowe od wielu lat są wykorzystywane w leczeniu wielu typów nowotworów. Charakteryzują się wysoką skutecznością, jednak terapia z ich udziałem wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, w tym kardiotoksycznością. Uszkodzenie serca spowodowane antracyklinami jest często nieodwracalne. Mechanizm kardiotoksyczności jest wieloczynnikowy, związany z indukcją stresu oksydacyjnego, zaburzeniami homeostazy jonów wapnia i żelaza oraz upośledzeniem funkcji mitochondriów. Jedynym lekiem zarejestrowanym jako kardioprotektant w terapii antracyklinami jest deksrazoksan.

Ze względu na udział cGMP i cAMP w regulacji licznych procesów patologicznych w mięśniu sercowym, takich jak apoptoza kardiomioblastów i zwłóknienie tkanki mięśnia sercowego, w niniejszej pracy postawiono hipotezę, że inhibitory PDE mogą wykazywać działanie ochronne na kardiomioblasty uszkodzone antracyklinami.

Zbadano efekt ochronny nowych nieselektywnych inhibitorów PDE (związków 38 i 145) oraz selektywnego inhibitora PDE4 – roflumilastu (RFL) na kardiomiocyty linii AC16 i H9c2 uszkodzone doksorubicyną (DOX) i daunorubicyną (DNR). W tym celu przeprowadzono ocenę żywotności (test MTT i test LDH), morfologii komórek, proliferacji oraz na podstawie lumimetrycznej detekcji kaspaz zbadano wpływ związków na indukcję apoptozy. Dodatkowo przeprowadzono ocenę stresu oksydacyjnego (oznaczenie poziomu glutationu) oraz analizę ekspresji genów kodujących enzymy antyoksydacyjne (dysmutazę ponadtlenkową, katalazę, oksygenazę hemową) w komórkach linii H9c2.

Udowodniono, że inhibitor PDE – związek 145 wykazywał działanie ochronne na kardiomiocyty uszkodzone DNR w przypadku obu linii komórkowych. Ograniczał spadek żywotności i proliferacji, hamował indukcję apoptozy, zapobiegał zmianom morfologicznym oraz spadkowi poziomu glutationu i ekspresji genu kodującego oksygenazę hemową. Natomiast związek 38 wykazał działanie antyapoptotyczne i ograniczające spadek poziomu glutationu w kardiomioblastach uszkodzonych DNR. Otrzymane wyniki stanowią podstawę do dalszych badań w kierunku wykorzystania związków 145 i 38 jako potencjalnych kardioprotektantów w uszkodzeniu serca indukowanym antracyklinami.

P.29

SYNTEZA, STRUKTURA I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA NOWYCH SULFONAMIDOWYCH POCHODNYCH FTALAZYNONU ORAZ ICH KOMPLEKSÓW Z MIEDZIĄ(II)

**Jakub Kokoszka^{1,*}, Margot De Belie¹, Łukasz Balewski¹,
Małgorzata Szczesio², Andrzej Olczak², Justyna Stefanowicz-Hajduk³,
Anita Kornicka¹**

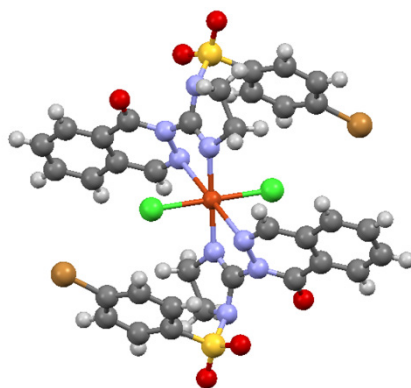
¹ Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych,
Gdański Uniwersytet Medyczny, al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska

² Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej, Wydział Chemiczny,
Politechnika Łódzka, ul. Żeromskiego 116, 90-924 Łódź, Polska

³ Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej,
Gdański Uniwersytet Medyczny, al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: kokjaks@gumed.edu.pl

Zainteresowanie związkami kompleksowymi miedzi(II) z ligandami heterocyklicznymi wynika z ich udokumentowanej aktywności farmakologicznej, która obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne, przeciwzapalne oraz naśladujące dysmutazę nadadtlenkową. Fakt, iż połączenia miedzi(II) cechuje stosunkowo niska toksyczność i często podwyższona aktywność biologiczna w porównaniu z wolnymi ligandami, stwarza możliwość zastosowania kompleksów tego typu w praktyce klinicznej [1-3]. Kontynuując prowadzone w Katedrze badania nad syntezą, strukturą i właściwościami biologicznymi połączeń koordynacyjnych miedzi(II) z azotowymi związkami heterocyklicznymi, przeprowadzono reakcje ligandów o strukturze sulfonamidowych pochodnych 2-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-ilo)ftalazyn-1(2*H*)-onu **5a-f** z chlorkiem miedzi(II), uzyskując szereg połączeń koordynacyjnych **6a-f**. Struktury nowo otrzymanych związków potwierdzono w oparciu o analizę elementarną, metody spektroskopowe i spektrometrię mas, a także badania rentgenostrukturalne (kompleks **6f**). Badania aktywności cytotoksycznej zarówno ligandów, jak i kompleksów miedzi(II) przeprowadzono w ramach współpracy z Katedrą i Zakładem Biologii i Botaniki Farmaceutycznej GUMed. Wśród testowanych związków zdolnością inhibicji linii komórkowej ludzkiego raka szyjki macicy HeLa odznaczył się kompleks miedzi(II) **6c** (IC₅₀ 85,58 µg/ml).

**Literatura:**

- [1] Hormann, J. et al. *Inorganic Chemistry* **2018**, 57, 5004-5012.
- [2] De Souza, Í.P. et al. *J. Mol. Struct.* **2019**, 1178, 18-28.
- [3] Weintraub, S. et al. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2015**, 20, 1287-1298.

P.30

**BADANIA INTERAKCJI ANALOGÓW FTALIMIDU
Z MAKROMOLEKUŁAMI**

**Aleksandra Kotynia^{1,*}, Edward Krzyżak¹, Dominika Szkatuła²,
Aleksandra Marciniak¹**

¹ Katedra i Zakład Podstaw Nauk Chemicznych, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław, Polska

² Katedra i Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: aleksandra.kotynia@umw.edu.pl

Dystrybucja substancji aktywnych farmakologicznie w dużej mierze uzależniona jest od ich interakcji z makromolekułami obecnymi w krwiobiegu. Dlatego też jednym z etapów poszukiwania potencjalnie nowych leków jest poznanie dynamiki oddziaływania z białkami osocza. Przedmiotem badań są pochodne ftalimidów. Jest to grupa związków, które wykazują działanie przeciwbakteryjne, przeciwzapalne lub/i przeciwgrzybicze, a także przeciwdrgawkowe [1-2]. Celem pracy było scharakteryzowanie interakcji czterech *N*-podstawionych 1*H*-izoindolo-1,3(2*H*)-dionów-analogów ftalimidu z makromolekułami. Związki te nie są toksyczne oraz wykazały powinowactwo do cyklooksygenaz COX-1 i COX-2, a otrzymane wyniki były porównywalne z referencyjnym meloksykamem. Ponadto związki te wykazywały aktywność wychwytywania zarówno ROS, jak i NO. Można zatem oczekiwać, że nowe pochodne ftalimidu będą się charakteryzować działaniem przeciwbólowym i przeciwzapalnym [3].

Oddziaływania analogów z makromolekułami badano metodami spektroskopowymi i *in silico*. Wykorzystano spektroskopię fluorescencyjną do wyznaczenia stałej wiązania, stechiometrii powstających kompleksów oraz parametrów termodynamicznych tego procesu. Analiza wskazuje na samorzutne tworzenie się stabilnych kompleksów. Dodatkowo potwierdzono, że trzy badane pochodne podlegają zjawisku fluorescencji własnej. Testy z markerami fluorescencyjnymi pozwoliły na sprecyzowanie miejsca wiązania. Spektroskopię dichroizmu kołowego (CD) zastosowano w celu monitoringu zmian struktury drugorzędowej białek. Natomiast dokowanie molekularne potwierdziło wyniki eksperymentalne oraz pozwoliło na doprecyzowanie rodzaju oddziaływań (wiązań) pomiędzy badanymi molekułami oraz na zobrazowanie powstających adduktów.

Badania zostały sfinansowane przez Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, grant nr SUBK. D290.24.035 (A.M.).

Literatura:

- [1] Sharma, U. et al. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, 10, 678-704
- [2] Bach, D.H. et. al. *Bioorgan. Med. Chem.* **2017**, 25, 3396-3405.
- [3] Szkatuła D. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22 (14), 7678.

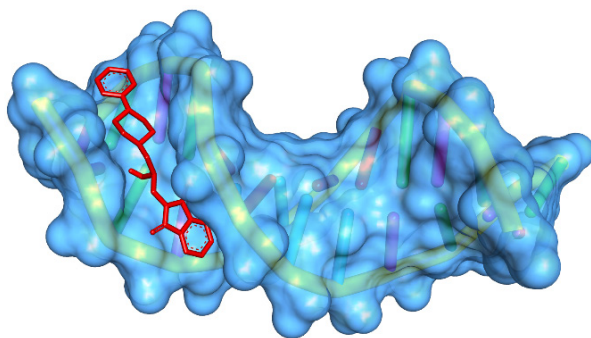
P.31

**ANALIZA ODDZIAŁYWAŃ POCHODNYCH FTALIMIDU
Z KWASAMI NUKLEINOWYMI METODAMI *IN SILICO*****Edward Krzyżak^{1,*}, Aleksandra Marciniak¹, Dominika Szkatuła²,
Aleksandra Kotynia¹**¹ Katedra i Zakład Podstaw Nauk Chemicznych, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław² Katedra i Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

* Autor korespondujący, e-mail: edward.krzyzak@umw.edu.pl

Podwójna helisa DNA jest celem molekularnym dla wielu leków i kandydatów na leki. Często, aby wyleczyć chorobę lub ograniczyć jej skutki, konieczne jest zahamowanie lub zmiana funkcji DNA. Oddziaływanie małych cząsteczek z DNA prowadzi do pożądanego efektu. Wiele leków przeciwnowotworowych działa w ten sposób. Z tego powodu badanie interakcji z DNA w przypadku nowych substancji jest niezwykle istotne z punktu widzenia projektowania nowych farmaceutyków. Z drugiej strony analiza interakcji potencjalnych leków z DNA może pomóc w określeniu ich toksyczności. Substancje toksyczne dla organizmu ludzkiego mogą mieć znaczący wpływ na strukturę cząsteczki DNA oraz trwale i silnie ją odkształcać lub uszkadzać. RNA koduje informację genetyczną, rozpoznaje i transportuje małe cząsteczki, zapewnia rusztowanie strukturalne i przeprowadza wiele procesów biologicznych w komórce. Kwas poliadenylowy (poly(A)) jest jednoniciowym RNA o znaczącej roli w ekspresji genów, dojrzewaniu i stabilizacji RNA.

Przeprowadzono badania *in silico* oddziaływań ośmiu pochodnych ftalimidów z DNA i RNA z ogonem poly(A). Zastosowano metody dokowania molekularnego i dynamiki molekularnej. Dla układów z DNA wszystkie badane pochodne wiążą się w małym rowku DNA. Energie wiązania są ujemne, co sugeruje tworzenie się stabilnych kompleksów. Głównymi typami oddziaływań są wiązania wodorowe i hydrofobowe. Testowane związki oddziałują także z różnymi typami poly(A) – jednoniciowym, dwuniciowym. Kompleksy są stabilizowane przez wiązania wodorowe i oddziaływania hydrofobowe.



Badania zostały sfinansowane przez Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, grant nr SUBK.D290.24.035 (A.M.).

P.32

**MODYFIKACJE PURYN GRUPAMI
ALKILODWUSIARCZKOWYMI – SYNTEZA
I WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE ZWIĄZKÓW
O POTENCJALNYM ZASTOSOWANIU W MEDYCYNIE****Jakub Kubiak¹, Piotr Szyk^{1,2,*}, Maciej Kulawik¹, Dariusz Młynarczyk¹,
Tomasz Gośliński¹**

¹ Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leków,
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

² Szkoła Doktorska, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: piotr.szyk@student.ump.edu.pl

Puryny stanowią grupę związków heterocyklicznych o dużym znaczeniu w farmacji i medycynie. Przeprowadzone na przestrzeni lat modyfikacje układu purynowego z użyciem podstawników alkilowych doprowadziły do powstania nowych pochodnych o interesującej aktywności biologicznej. Produkty reakcji alkilowania charakteryzują się często unikalnym działaniem przeciwwirusowym, przeciwnowotworowym oraz immunosupresyjnym. Stwierdzono także, że wprowadzenie do struktury puryny grupy alkilodwusiarczkowej skutkuje wzrostem aktywności biologicznej [1-2]. Dotychczas zsyntezowane związki wykazały się działaniem przeciwnowotworowym, przeciwdrobnoustrojowym [3] oraz przeciwwirusowym [4]. W prezentowanym badaniu otrzymano nowe pochodne 6-merkaptopuryny i adeniny na drodze sprzęgania odwodarniającego puryn w reakcji z dioctanem disulfanodiylo-2,2'-etylenowym i w obecności czynnika utleniającego (nadtlenek *tert*-butylu albo (diacetoksyjodo)benzen). Podjęto się również optymalizacji reakcji, wykorzystując różne proporcje reagentów, zakresu temperatur (70-100 °C) i czasu reakcji. Procedura oczyszczania obejmowała ekstrakcję w układzie DCM/H₂O oraz chromatografię kolumnową typu *flash*. Tożsamość nowych związków potwierdzono z użyciem spektroskopii NMR. Kryteria lekopodobności oceniono przy użyciu programu SwissADME, a toksyczność ostrą testem na aparacie Microtox. Przeprowadzone badania pozwoliły na optymalizację syntezy nowych puryn z grupami alkilodwusiarczkowymi oraz wstępną ocenę ich właściwości fizykochemicznych oraz biologicznych.

Badanie zostało dofinansowane przez Szkołę Dokorską Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, grant nr 161/2024/MGB.

Literatura:

- [1] Gupta, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1507.
- [2] Yang et al. *Chem. Pap.* **2020**, 74, 1621.
- [3] Fleysher. *J. Med. Chem.* **1978**, 15, 187.
- [4] Emery et al. *ACS Chem. Neurosci.* **2017**, 8, 1500.

P.33

W POSZUKIWANIU NOWEJ TERAPII GLEJAKA
WIELOPOSTACIOWEGO POŚRÓD POCHODNYCH
HYDANTOINY

**Katarzyna Kucwaj-Brysz^{1,*}, Danuta Jantas², Kinga Czarnota-Łydkka¹,
Klaudia Jakubowska², Jakub Wiechetek¹, Jadwiga Handzlik¹**

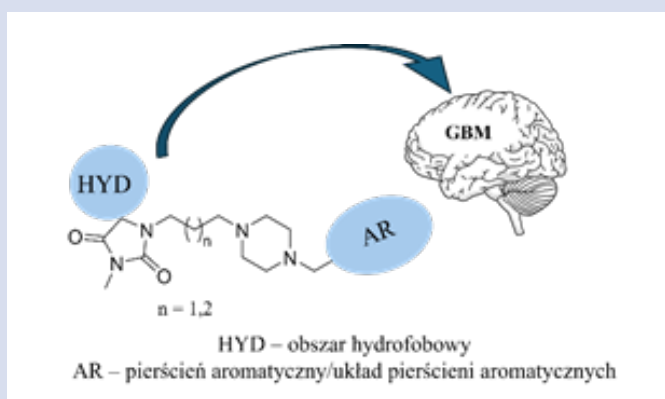
¹ Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska

² Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk,
ul. Smętna 12, 31-343 Kraków, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: katarzyna.kucwaj@uj.edu.pl

Glejak wielopostaciowy (GBM) stanowi najczęstszy typ złośliwego nowotworu mózgu, a jednocześnie jeden z najbardziej agresywnych. Mediana przeżywalności pacjentów od postawienia diagnozy niezmiennie wynosi poniżej 2 lat. Od ponad dwóch dekad sytuacja się nie zmienia pomimo dużej różnorodności w kwestii opracowywania nowych sposobów leczenia [1]. Ze względu na fakt, że rozwój GBM jest uzależniony od jego mikrośrodowiska, a w nim obecne jest bogactwo neuroprzekazników i ich receptorów, w literaturze pojawiły się badania sugerujące, że antagoniści receptorów dopaminowych D₂ i D₄ mogliby stanowić skuteczne narzędzie do walki z GBM [2-3]. Jednakże kwestia ta jest również tematem kontrowersyjnym i wymaga dalszych poszerzonych badań.

Niniejszy projekt dotyczy rozwoju grupy pochodnych 5-spirohydantoiny, wykazujących zróżnicowane powinowactwo do receptorów dopaminowych oraz właściwości cytotoksyczne wobec linii komórkowych GBM (U87-MG oraz A172). Przeprowadzono modyfikacje chemiczne struktury wiodącej AR5 mające na celu: 1) poprawę właściwości fizykochemicznych; 2) znalezienie bioizosteru, trudno dostępnego syntetycznie układu aromatycznego. W efekcie otrzymano m.in. związek KCS-2, który pomimo drastycznej zmiany strukturalnej (usunięcie jednego z pierścieni aromatycznych) wykazuje właściwości cytotoksyczne na porównywalnym poziomie jak związek AR5 (U87MG IC₅₀ = 7 μM; A172 IC₅₀ = 5 μM). Jak do tej pory wykazano również brak korelacji między powinowactwem do receptorów dopaminowych a obserwowanym efektem przeciwnowotworowym.



Projekt finansowany przez Narodowe Centrum Nauki, grant nr UMO-2021/43/D/NZ7/00891.

Literatura:

- [1] Aaron, C.T. et al. *Cancer J. Clin.* **2020**, 70, 299-312.
- [2] Wang et al. *J. Exp. Clin. Canc. Res.* **2023**, 42-161.
- [3] Caragher et al. *J. Neurosci.* **2019**, 11, 1982-1993.

P.34

MICELE POLIMEROWE JAKO INNOWACYJNY SYSTEM DOSTARCZANIA SYNERGISTYCZNEJ TERAPII SKOJARZONEJ: CELOWANIE W RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO ZA POMOCĄ POLIFENOLI I POCHODNYCH FLUOROKURKUMINY

**Joanna Kuźmińska^{1,4,*}, Paulina Kobyłka^{2,4}, Małgorzata Kucińska²,
Ludwik Piwowarczyk¹, Jagoda Szkudlarek^{1,4}, Tomasz Gośliński³,
Anna Jelińska¹**

¹ Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu,
ul. Rokietnicka 3, Poznań, Polska

² Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu,
ul. Rokietnicka 3, Poznań, Polska

³ Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu,
ul. Rokietnicka 3, Poznań, Polska

⁴ Szkoła Doktorska, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Bukowska 70, Poznań, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: jkuzminska@ump.edu.pl

Rak pęcherza moczowego stanowi poważne globalne wyzwanie zdrowotne, powodując około 200 tys. zgonów rocznie i stanowiąc 2,1% wszystkich zgonów związanych z rakiem na świecie [1]. Kurkumina, naturalny związek fitochemiczny, wykazuje obiecujące właściwości przeciwnowotworowe, jednak jej kliniczne zastosowanie jest ograniczone ze względu na niekorzystne właściwości fizykochemiczne i farmakokinetyczne. Wysiłki mające na celu zwiększenie bioaktywności kurkuminy doprowadziły do syntezy nowych pochodnych fluorokurkuminy [2]. W celu przezwyciężenia jej ograniczeń opracowano strategię wykorzystującą nośniki, takie jak liposomy i micelle. Naringenina, bioaktywny związek występujący głównie w owocach cytrusowych, wykazuje różnorodne funkcje biologiczne, w tym właściwości przeciwutleniające, obniżające poziom lipidów i przeciwnowotworowe. Badania wykazały, że naringenina działa przeciwnowotworowo w przypadku raka pęcherza moczowego. Leczenie naringeniną w stężeniach od 0 do 300 μM przez 24 godziny powodowało zależne od dawki zmniejszenie żywotności komórek nowotworowych [3]. Badania rozpoczęto od sformułowania micelizacji za pomocą solubilizatora Soluplus®, który jest odczynnikiem polimerowym tworzącym matrycę. Charakterystyka wielkości powstałych miceli została przeprowadzona za pomocą dynamicznego rozpraszania światła, a wydajność enkapsulacji określono za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej. Następnie zastosowano model *in vitro* z wykorzystaniem ludzkiej linii komórek raka pęcherza 5637. Żywotność komórek po ekspozycji na badane związki oceniano za pomocą testu MTT.

Niniejsza praca była wspierana przez Narodowe Centrum Nauki, grant nr 2019/35/B/NZ7/01165.

Literatura:

- [1] L. Piwowarczyk, M. Stawny, D. T. Młynarczyk, et.al., *Cancers* **2020**, 12(7), 1801.
- [2] J. Kuźmińska, P. Kobyłka, M. Wierchowski, et. al., *Journal of Molecular Structure* **2023**, 1283, 135269.
- [3] Liao AC, Kuo CC, Huang YC, et.al., *Molecular Medicine Report* **2014**, 10(3):1531-6.

P.35

**POTENCJALNIE NOWY MECHANIZM DZIAŁANIA
SYNTETYCZNYCH PEGYLOWANYCH KURKUMIN
W WARUNKACH HIPOKSJI**

**Dawid Łażewski^{1*}, Małgorzata Kucińska², Eduard Potapskyi¹,
Joanna Kuźmińska³, Julian Myszkiewicz¹, Mikołaj Ziółkowski¹,
Gabriela Korzańska¹, Łukasz Popenda⁴, Artur Teżyk⁵, Tomasz Gośliński¹,
Marek Murias^{2,6}, Marcin Wierzchowski¹**

¹ Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Lecznicych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

² Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska.

³ Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

⁴ Centrum NanoBioMedyczne, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, ul. Wszechnicy Piastowskiej 3, 61-614 Poznań, Polska

⁵ Zakład Medycyny Sądowej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 10, 60-806 Poznań, Polska

⁶ Centrum Zaawansowanych Technologii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, ul. Uniwersytetu Poznańskiego 10, 61-614 Poznań, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: dlazewski@ump.edu.pl

Kurkumina od dawna jest przedmiotem zainteresowania chemików medycznych, dlatego istnieją różne modyfikacje mające na celu poszerzenie jej potencjalnych zastosowań w medycynie oraz zmniejszenie jej ograniczeń. W tym badaniu przedstawiamy serię syntetycznych pochodnych kurkuminy zmodyfikowanych krótkimi łańcuchami glikolu polietylenowego (PEG) i dodaniem ugrupowania BF_2 do grupy dikarbonylowej. Testowane związki zostały przebadane pod kątem ich aktywności cytotoksycznej wobec dwóch linii komórkowych raka pęcherza moczowego – 5637 i SCaBER, a także nienowotworowej linii komórkowej wywodzącej się z fibroblastów płuc (MRC-5). Komórki testowano w warunkach normoksji i hipoksji (1% tlenu). Spośród testowanych związków jeden w szczególności nie wpływał na żywotność komórek MRC-5 i wywierał silniejszy efekt cytotoksyczny w warunkach niedotlenienia niż w warunkach normalnych. Co ciekawe, badania cytometrii przepływowej wykazały, że pegylacja nie poprawiała wychwytu komórkowego. Zwiększała jednak aktywność cytotoksyczną. Wstępne badania mechanizmu działania wskazują, że najbardziej obiecujący związek indukował zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G2/M w sposób zależny od dawki i zwiększał ekspresję białek związanych ze stresem w warunkach niedotlenienia. Podsumowując, wyniki badania wskazują, że pegylowana kurkumina jest silniejszym związkiem przeciwko liniom komórkowym raka pęcherza moczowego niż związek macierzysty i jest warta dalszych badań w celu wyjaśnienia jej mechanizmu działania przeciwnowotworowego w warunkach niedotlenienia.

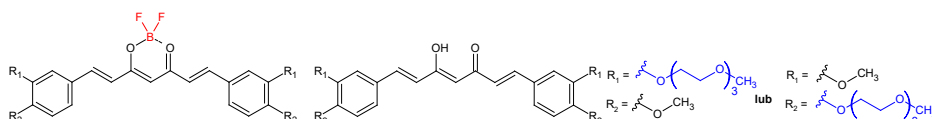


Fig. 1 Struktury pegylowanych pochodnych kurkuminy

Badania zostały sfinansowane w ramach grantu NCN nr 2019/35/B/NZ7/01165.

P.36

**ZASTOSOWANIE METOD SPEKTROSKOPOWYCH
W ANALIZIE ODDZIAŁYWANIA POCHODNYCH IMIDU
KWASU FTAŁOWEGO Z DNA**

**Aleksandra Marciniak^{1,*}, Aleksandra Kotynia¹, Edward Krzyżak¹,
Dominika Szkatuła²**

¹ Katedra i Zakład Podstaw Nauk Chemicznych, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław, Polska

² Katedra i Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: aleksandra.marciniak@umw.edu.pl

Pochodne imidu kwasu ftałowego są, z punktu widzenia poszukiwania nowych leków, bardzo interesującą grupą związków heterocyklicznych. Cząsteczki te wykazują wiele właściwości biologicznych. Udowodniono ich działanie przeciwzapalne, przeciwbakteryjne czy przeciwgrzybicze [1]. Opisywana grupa związków może mieć również potencjalne zastosowanie w leczeniu chorób nowotworowych.

Biorąc pod uwagę fakt, że celem molekularnym większości leków przeciwnowotworowych jest cząsteczka DNA, postanowiono przeanalizować mechanizm oddziaływania ośmiu nowych pochodnych ftałimidu z tą makromolekułą. W badaniach wykorzystano szereg metod spektroskopowych, takich jak: spektroskopię dichroizmu kołowego, fluorescencyjną oraz UV-Vis. Otrzymane wyniki pozwoliły na zaproponowanie mechanizmu oddziaływania analizowanych związków z kwasem deokserybonukleinowym.

Udowodniono, że pomimo podobnej budowy, pochodne imidu kwasu ftałowego mogą w odmienny sposób wiązać się z badaną makromolekułą. We wszystkich analizowanych układach dochodzi do oddziaływań niekowalencyjnych. Zaobserwowano zarówno interkalację, jak i wiązanie w małym rowku DNA. Na podstawie danych, otrzymanych ze spektroskopii UV-Vis, wyznaczono stałe oddziaływania, dzięki czemu możliwe było określenie, które z analizowanych cząsteczek najsilniej wiążą się z makromolekułą. Udowodniono również, że wszystkie badane pochodne nie odkształcają znacząco struktury DNA, co potwierdza ich udowodniony wcześniej brak toksyczności [2].

Prezentowane wyniki badań zostały sfinansowane ze środków subwencji Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o nr wewnętrzny SUBK.D290.24.035.

Literatura:

- [1] Marciniak, A. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 7003.
[2] Szkatuła, D. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22 (14), 7678.

P.37

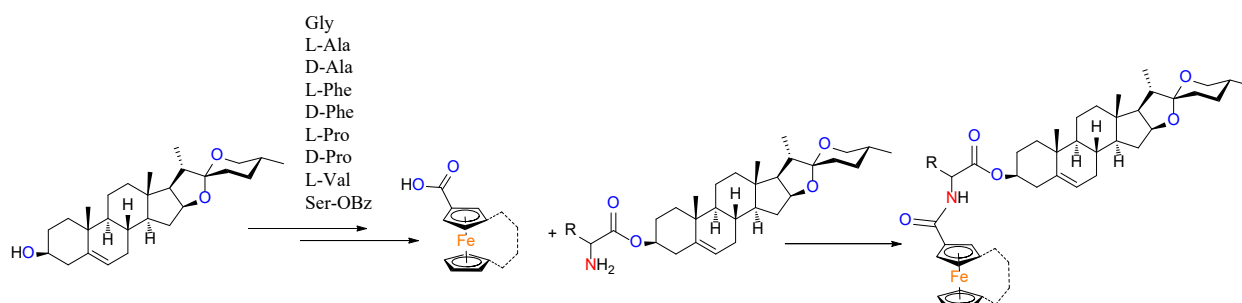
**SYNTEZA CHIRALNYCH HYBRYD FERROCEN-
-AMINOKWAS-DIOSGENINA JAKO POTENCJALNYCH
ZWIĄZKÓW AKTYWNYCH BIOLOGICZNIE****Maria Mazur^{1,*}, Sylwia Żelazowska¹, Marcin Cybulski¹,
Sandra Mościcka²**¹ Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej im. profesora Ignacego Mościckiego,
ul. Rydygiera 8, Warszawa, Polska² Politechnika Warszawska - Wydział Chemiczny, ul. Noakowskiego 1, Warszawa, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: maria.mazur@ichp.lukasiewicz.gov.pl

Ze względu na swoje unikalne właściwości fizyczne i chemiczne, różnorodność strukturalną, zdolność wymiany ligandów oraz właściwości katalityczne i redoks pochodne ferrocenu stanowią obiecującą grupę potencjalnych leków. Wśród nich ansa-ferroceny z dodatkowym podstawnikiem w pierścieniu cyklopentadienu, wykazujące zjawisko planarnej chiralności, stanowią najmniej przebadaną dotychczas grupę związków [1].

Ostatnie doniesienia wskazują, że koniugaty ferrocenu i ansa-ferrocenu ze związkami modulującymi różne układy biologiczne charakteryzują się zwiększoną aktywnością działania. Wykazano też, że przyłączenie chiralnego L-aminokwasu do diosgeniny, związku należącego do naturalnych metabolitów roślinnych, znacznie zwiększa jej aktywność biologiczną [2]. W pierwszej kolejności otrzymano szereg aminokwasowych pochodnych diosgeniny w wyniku jej reakcji z odpowiednio chronionymi aminokwasami grupą Ntertbutoksykarbonylową (BOC) w obecności DCC i 4-DMAP w DCM. W kolejnym etapie usunięto grupę BOC z funkcji aminowej za pomocą HCl/AcOEt. Otrzymane analogi diosgeniny poddało następnie reakcji z pochodną ferrocenu w obecności TBTU, HOBt i DIPEA. Struktury nowych koniugatów ferrocenu zostały potwierdzone za pomocą NMR i HRMS. Wśród docelowych związków znajdują się pochodne naturalnych aminokwasów oraz ich D-enancjomery.

W projekcie zaplanowano również badania *in vitro* na liniach nowotworowych, które pozwolą określić zależność rodzaj/konfiguracja podstawnika a aktywność biologiczna otrzymanych koniugatów ferrocenu.



Praca finansowana z projektu NCN nr 2023/48/C/ST5/00259.

Literatura:

- [1] Mazur, M. et al. *Dalton Trans.*, **2020**, 49(33), 11504-11511.
 [2] Michalak, O. et al. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **2020**, 198, 105573.

P.38

**PRZECIWBAKTERYJNA AKTYWNOŚĆ
NANOCZĄSTEK ZŁOTA I FEOFORBIDU A
W TERAPII FOTODYNAMICZNEJ PRZECIWKO
*STAPHYLOCCOCUS AUREUS*****Maciej Michalak¹, Daniel Ziental¹, Paulina Błaszkwicz²,
Jolanta Długaszewska³, Emre Güzel⁴, Alina Dudkowiak², Łukasz Sobotta¹**

¹ Chair and Department of Inorganic and Analytical Chemistry,
Poznan University of Medical Sciences, Rokietnicka 3, 60-806, Poznań, Polska

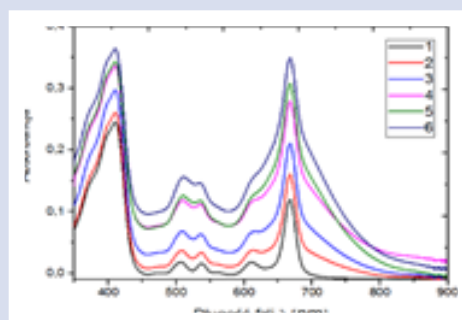
² Faculty of Materials Engineering and Technical Physics,
Poznan University of Technology, Piotrowo 3, 60-965 Poznań, Polska

³ Chair and Department of Genetics and Pharmaceutical Microbiology,
Poznan University of Medical Sciences, ul. Rokietnicka 3, Poznań, Polska

⁴ Department of Engineering Fundamental Sciences,
Sakarya University of Applied Sciences, Sakarya, Turkiye

* Autor korespondujący, 85260@student.ump.edu.pl

Celem badania było uzyskanie nowych nanocząstek złota, powlekanych PEG lub SiO₂, które posłużyły jako nośniki dla molekuł feoforbidu α – fotouczulacza (PS). Częsteczki scharakteryzowano spektrofotometrycznie, następnie poddano je testom aktywności biologicznej, korzystając z referencyjnego szczepu bakterii Gram-dodatniej *Staphylococcus aureus*. Zbadano także potencjalny efekt addytywny między AuNP a PS. Nanopręty złota (Au-NRs) przygotowano wg Nikoobakht et al. [1] z modyfikacjami Błaszkwicz et al. [2]. Morfologię i rozmiary Au-NRs oceniono, korzystając z transmisyjnej mikroskopii elektronowej (HR-TEM). Zbadano zdolność kompleksów AuNRs, fotouczulacza oraz PEG lub SiO₂ (AuNRs-PS) do produkcji tlenu singletowego (¹O₂). Wszystkie cząsteczki i kompleksy przetestowano z osobna jako potencjalne fotouczulacze przeciwko *S. aureus*. Widma absorpcyjne AuNRs-PS wykazały dwa maksima; przy długościach fal 410 nm i 667 nm dla PS oraz mniejszy pik przy 525 nm dla AuNRs (Wykres). Rodzaj polimeru powłokowego miał wpływ na wydajność generowania ¹O₂ przez kompleksy. Maksimum wynosiło 65% dla polimeru PEG 10k, a minimum 62% dla PEG 2k. W testach aktywności biologicznej systemy naświetlano trzema długościami fal: 405, 525 i 660 nm. Mieszanina hybrydowa Au-NPs@PEG-SH-PS wykazała najwyższy efekt bakteriobójczy przekraczający 5,8 log redukcji wzrostu, natomiast Au-NRs@SiO₂-PS i sam PS uzyskały niższy efekt około 5 log. Redukcja przy naświetlaniu długością fali 525 nm wynosiła tylko 2 log, sugerując przewagę procesów fotochemicznych nad fototermicznymi w wywołanym efekcie bakteriobójczym. Obiecujące wyniki opracowanych systemów dają nadzieję na rozwój nowej terapii przeciwko zakażeniom szpitalnym lub powierzchniowym.

**Literatura:**

- [1] Nikoobakht, B. et al. *Chem. Mater.* **2003**, 15, 1957-1962.
[2] Błaszkwicz, P. et al. *J. Phys. Chem. C* **2020**, 124, 2088-2095.

P.39

KONIUGATY NATURALNYCH KWASÓW FENOLOWYCH Z DIMIQ, ALKALOIDEM POCHODZENIA ROŚLINNEGO: SYNTEZA I BADANIA *IN VITRO* NA KOMÓRKACH NOWOTWOROWYCH

**Marcin Cybulski¹, Katarzyna Sidoryk¹, Magdalena Zaremba-Czogalla²,
Bartosz Trzaskowski³, Marek Kubiszewski¹, Joanna Tobiasz¹,
Anna Jaromin², Olga Michalak^{1,*}**

¹ Łukasiewicz-Institut Chemii Przemysłowej, ul. Rydygiera 8, Warszawa, Polska

² Uniwersytet Wrocławski, Wydział Biotechnologii, ul. Joliot-Curie 14a, Wrocław, Polska

³ Uniwersytet Warszawski, Centrum Nowych Technologii, ul. Banacha 2c, Warszawa, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: olga.michalak@ichp.lukasiewicz.gov.pl

Stosowanie terapii wielolekowych, kombinacji chemioterapeutyków o różnym mechanizmie działania, jest powszechne w leczeniu onkologicznym. W niektórych typach nowotworów ciągle istnieje silna potrzeba przezwyciężenia ograniczeń, również w przypadku stosowania celowanej terapii skojarzonej. W przypadku raka trzustki nawet wprowadzenie w 2011 r. terapii wielolekowej Folfirinox (kwas folinowy, 5-fluorouracyl, irynotekan, oksaliplatyna) nie przyniosło zadowalających wyników w zakresie wskaźnika przeżycia. Badanie związków hybrydowych jest jednym z obiecujących podejść w obszarze poszukiwania nowych potencjalnych leków. Skuteczne hybrydy można zaklasyfikować do jednego z trzech podstawowych typów: połączonych linkerem (*linked*), bezpośrednio połączonych (*fused*) lub w nakładających się strukturach (*merged*). Biorąc pod uwagę powyższe przesłanki, zaprojektowano i otrzymano nowe amidowe koniugaty 5,11-dimetylo-5*H*-indolo[2,3-*b*]chinoliny (DiMIQ) (interkalator DNA, analog neokryptolepiny) z wybranymi naturalnymi kwasami hydroksycynamonowymi, modulatorami ROS [1]. Cytotoksyczność związków zbadano *in vitro* na liniach raka trzustki AsPC-1 i BxPC-3. Dla najlepiej działającej pochodnej kwasu *orto*-kumarowego wartości IC₅₀ wyniosły odpowiednio 336,5 nM i 347,5 nM. Indeks selektywności SI dla obu linii nowotworowych wynosił ok. 5 w porównaniu do ludzkich normalnych fibroblastów skóry. Ponadto pochodna DiMIQ i kwasu *orto*-kumarowego nie wykazywała aktywności hemolitycznej wobec ludzkich erytrocytów w stężeniu 1000 nM. W badaniach *in silico* wykazano, że wszystkie koniugaty mają o ok. jeden rząd wielkości silniejsze wiązanie z DNA oraz ok. dwa rzędy wielkości silniejsze wiązanie z kompleksem topoizomeraza II-DNA niż referencyjny DiMIQ. Obliczone profile ADMET koniugatów wykazały, że spełniają one regułę pięciu Lipińskiego. W przypadku reguły trzech Jorgensena naruszony jest warunek związany z wartościami rozpuszczalności logS.

Projekt realizowany w ramach dotacji celowej prezesa Centrum Łukasiewicz, umowa nr 4/Ł-ICHP/CŁ/2021.

Literatura:

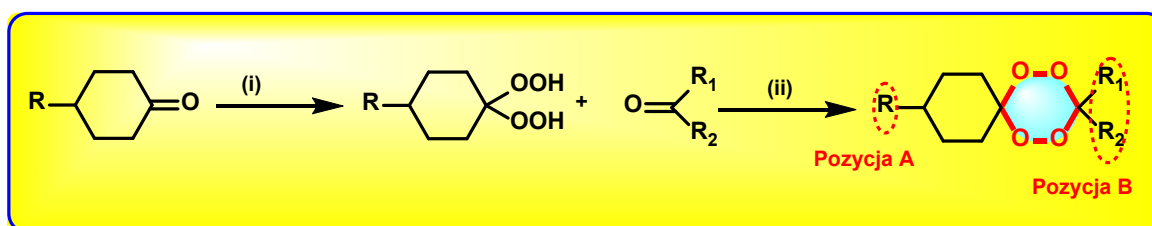
[1] Cybulski, M. et al. *Int J Mol Sci.* **2024**, *25*, 2573.

P.40

**SYNTEZA I WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE
FUNKCJONALIZOWANYCH 1,2,4,5-TETRAOKSANÓW
O SPODZIEWANEJ AKTYWNOŚCI
PRZECIWNOWOTWOROWEJ****Mohit Kumar Tiwari^{1,*}, Agnieszka Zgoła-Grześkowiak²,
Wojciech Szczęcho¹, Tomasz Gośliński¹**¹ Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska² Instytut Chemii i Elektrochemii Technicznej, Wydział Technologii Chemicznej,
Politechnika Poznańska, ul. Berdychowo 4, 60-965 Poznań, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: mohit.tiwari@ump.edu.pl

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznała malarię za chorobę zagrażającą życiu, odpowiedzialną w 85 krajach za 608 tys. zgonów (dane na rok 2022) [1]. WHO zaleca terapię skojarzoną na bazie artemizyny (ACT) jako terapię pierwszego rzutu w leczeniu malarii [2]. Monomeryczne endonadtlenki pochodzące z artemizyny, takie jak dihydroartemizynina (DHA), artemeter (AM) i artezunat (AS), wykazały dodatkowo swoją przydatność jako skuteczne środki przeciwnowotworowe w różnych badaniach klinicznych [3]. Tetraoksany to funkcjonalne rusztowania z klasy endonadtlenków o silnej aktywności terapeutycznej [4]. Pierścień nadtlenkowy stanowi rdzeń, który jest kluczowym farmakoforem odpowiedzialnym za różnorodne działania biologiczne związków tej klasy [5-6]. W związku z tym zsyntezowaliśmy i poddaliśmy ocenie fizykochemicznej serię nowych funkcjonalizowanych 1,2,4,5-tetraoksanów w celu przeprowadzenia w kolejnych etapach badań oceny cytotoksyczności *in vitro* wobec różnych linii komórek nowotworowych.



Badania zostały przeprowadzone dzięki finansowaniu z Narodowego Centrum Nauki w ramach grantu SONATINA-7 nr 2023/48/C/NZ7/00036.

Literatura:

- [1] <https://www.who.int/>
- [2] <https://www.mmv.org/our-work/antimalarial-drug-resistance>
- [3] Zeng, Z., Chen, D., et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, 247, 115000.
- [4] Rahaman, T.A.A., et al. *Med Res Rev.* **2024**, Advance online publication.10.1002/med.22040.
- [5] Shukla, M., Rath, K., Hassam, M. et al. *Med Res Rev.* **2024**, 44, 66-137.
- [6] Fröhlich, T., Karagöz, A.Ç., Reiter, C., Tsogoeva, S.B. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 7360-7388.

P.41

THE USE OF SULFOXIMINES IN THE
KABACHNIK-FIELDS REACTION

**Michał Nowacki^{1,*}, Rafael Ramos², Kateryna Sharko², Michalina Skóra²,
Maciej Dawidowski¹**

¹ Department of Drug Technology and Pharmaceutical Biotechnology,
Medical University of Warsaw, Poland

² Students Scientific Association "Synthesis", Department of Drug Technology and Pharmaceutical
Biotechnology, Medical University of Warsaw, Poland

* Correspondent author, e-mail: michal.nowacki@wum.edu.pl

Our research focuses on the technologies that give access to new, more ‘sophisticated’ chemical space and to the intensive research on novel functional groups that can improve the characteristics of the investigative agents. Within the project we are expanding yet largely unexplored chemical space of drug-like sulfoximine class and by widening scope of multicomponent reactions which are important tools in modern drug discovery, as they proceed with high atom economy and use simple, one-pot procedures, which makes them suitable for time- and cost-efficient tools for generating investigative new compounds for drug discovery. We present current results of optimization as well as scope and limitation of one of important types of multicomponent reactions – Kabachnik-Fields MCR [1-6].

We used a large set of commercially available substrates: sulfoximines, carbonyl compounds, organophosphites and acetic acid as efficient catalyst. The products were isolated using standard chromatography (normal and reverse-phase) methods, identified and characterized using LC-MS and NMR techniques.

We completed the optimization of model Kabachnik-Fields reaction. We implemented the developed protocols to the synthesis of diversity-oriented set of novel sulfoximine-based class of compounds. Broadening of the scope of reactions is still in progress.

Kabachnik-Fields is a robust and versatile tool for obtaining new sulfoximine scaffold of potential use in medicinal chemistry and chemical biology.

References:

- [1] Yuan, S. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, 245, 114898.
- [2] Han, Y. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 209, 112885.
- [3] Mäder, P. et al. *J. Med. Chem.* **2020**, 63(23), 14243.
- [4] Lücking, U. *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e202201993.
- [5] Cores, A. et al. *Pharmaceuticals* **2022**, 15(8), 1009.
- [6] Ruijter, E. et al. *Drug Discov. Today Technol.* **2013**, 10(1), e15-e20.

P.42

**KANNABIDIOL JAKO RDZEŃ DO SYNTEZY NOWYCH
BIOFUNKCJONALNYCH ZWIĄZKÓW HYBRYDOWYCH**

**Anna Pawełczyk^{1,*}, Dorota Olender¹, Katarzyna Sowa-Kasprzak¹,
Alina Cherniienko^{1,2}, Lucjusz Zaprutko¹**

¹ Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, Polska

² Szkoła Doktorska Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: apaw@ump.edu.pl

Kannabidiol (CBD) jest naturalnym, niepsychoaktywnym kannabinoidem pochodzącym z konopi indyjskich *Cannabis sativa*. Analiza aktualnych doniesień literaturowych [1-2] wykazała, że CBD oraz jednostki chemiczne zawierające w strukturze jego szkielet charakteryzują się ciekawym i szerokim profilem działań farmakologicznych, takich jak przeciwwirusowe, przeciwutleniające, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne czy neuroprotektoryjne. Ponadto konopie indyjskie to roślina historycznie wykorzystywana do produkcji włókien tekstylnych, olejów i pasz dla zwierząt oraz stopniowo wdrażana jako potencjalne źródło wartości odżywczych i biofunkcjonalnych [3].

Sprawdzonym syntetycznym trendem w chemii medycznej jest projektowanie zupełnie nowych jednostek hybrydowych [4], wykorzystujących zarówno związki pochodzenia naturalnego, jak również znane leki małocząsteczkowe lub związki aktywne o udowodnionym potencjale terapeutycznym. Struktura CBD oraz obecność reaktywnych grup fenolowych stwarza możliwość modyfikacji tej cząsteczki między innymi na drodze reakcji estryfikacji z wykorzystaniem związków zawierających grupy karboksylowe. Dlatego głównym celem badań było zaprojektowanie i otrzymanie szeregu złożonych związków, będących efektem modyfikacji strukturalnych kannabidiolu. W ramach realizacji celu syntetycznego uzyskano różne grupy pochodnych hybrydowych kannabidiolu w wyniku reakcji z: niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), antyoksydacyjnymi związkami o strukturze kwasu cytrynowego oraz chalconami karboksylowymi o potencjale przeciwnowotworowym. W ramach każdej grupy otrzymano odpowiednie mono- i dipodstawione pochodne estrowe CBD. Pochodne te zostały zsyntetyzowane racjonalnymi metodami w łagodnych warunkach estryfikacji Steglich'a, wyizolowane i scharakteryzowane fizykochemicznie i strukturalnie. Wybrane z otrzymanych związków poddano wstępnej ocenie biologicznej, między innymi pod kątem cytotoksyczności i wybranych właściwości przeciwwirusowych. Uzyskane wyniki wskazują, że należy kontynuować badania nad modyfikacją strukturalną oraz oceną właściwości nowych pochodnych CBD.

Literatura:

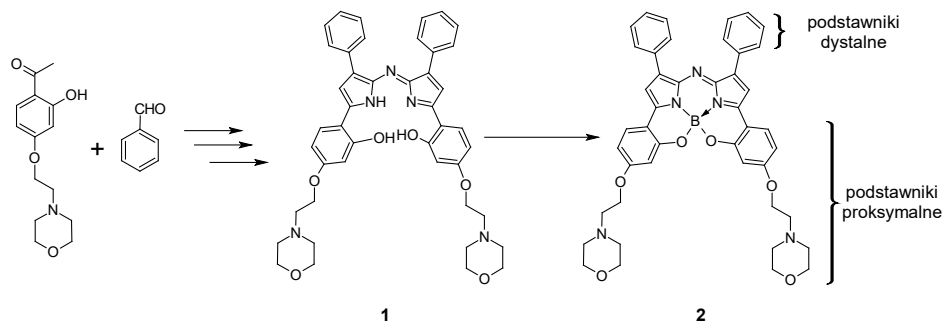
- [1] Seltzer, E.S. et al. *Cancers* **2020**, 12(11), 3203.
- [2] Janecki, M. et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23(8), 4170.
- [3] Bartončíková, M. et al. *Molecules* **2023**, 28(24), 8047.
- [4] Pawełczyk, A. et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, 19(4), 1104.

P.43

SYNTEZA I WŁAŚCIWOŚCI SPEKTRALNE NOWYCH
POCHODNYCH AZADIPIOMETENU**Aleksandra Pawska^{1,*}, Barbara Wicher², Michał Kryjewski¹**¹ Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska² Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Lecznicych, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: aleksandrapawska@gmail.com

Azadipirometeny (ADPMs) są związkami intensywnie badanymi ze względu na ich właściwości spektralne. Charakteryzują się silną absorpcją w zakresie światła widzialnego i bliskiej podczerwieni. ADPM służą jako ligandy w reakcjach kompleksowania z BF_3 , tworząc aza-BODIPY. Tworzą również kompleksy z różnymi kationami metali, takimi jak Zn, Co, Ni, Rh, Pt i Pd. Przyciągają uwagę ze względu na możliwość zastosowania w terapii fotodynamicznej (PDT), która jest obiecującą strategią terapeutyczną, szczególnie w leczeniu raka. W PDT fotouczulacz (PS) jest podawany pacjentowi, a po naświetleniu generuje reaktywne formy tlenu (ROS), niszczące komórki rakowe.



Rys. 1. Synteza aza-BODIPY o rozbudowanych podstawnikach proksymalnych

W wyniku kilkietapowej syntezy uzyskano azadipirometen (1, Rys. 1) zawierający grupy OH w pozycjach orto podstawników proksymalnych. Następnie w wyniku kompleksowania z użyciem BF_3 uzyskano związek 2 z grupy aza-BODIPY. Tożsamość uzyskanych związków potwierdzono przy użyciu technik spektroskopii MS oraz NMR, a ponadto rentgenostrukturalnie. Związek 2 charakteryzuje się absorpcją promieniowania w zakresie bliskiej podczerwieni ($\lambda_{\text{max}} > 750 \text{ nm}$), co jest pożądane z punktu widzenia PDT.

Literatura:

- [1] Awuah, S.G. et al. *RSC Advances*. **2012**, 2, 11169.
 [2] Yuan, G. et al. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 3846.

P.44

**USUWANIE EKOTOKSYCZNOŚCI ZANIECZYSZCZEŃ
POLEKOWYCH PRZEZ GRZYBY *CUNNINGHAMELLA***

**Karolina Słoczyńska¹, Justyna Popiół¹, Agnieszka Gunia-Krzyżak²,
Dorota Żelaszczyk², Aleksandra Murzyn¹, Elżbieta Pękała^{1,*}**

¹ Zakład Biochemii Farmaceutycznej,

² Zakład Chemii Bioorganicznej Katedra Chemii Organicznej Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: elzbieta.pekala@uj.edu.pl

Rosnąca produkcja i konsumpcja leków prowadzi do obecności coraz wyższych stężeń farmaceutyków w środowisku naturalnym, co stanowi zagrożenie dla organizmów żywych, w tym dla zdrowia człowieka. Stąd też poszukiwanie nowych metod pozwalających na usuwanie zanieczyszczeń lekowych ze środowiska zyskuje na znaczeniu. Naturalnie występujące w przyrodzie grzyby mogą stanowić cenne narzędzie w procesach oczyszczania środowiska, ponieważ zawarte w nich enzymy umożliwiają rozkład wielu ksenobiotyków.

Celem prac badawczych była ocena skuteczności grzybów z rodzaju *Cunninghamella* w bioremediacji wybranych leków stosowanych w terapii chorób cywilizacyjnych oraz leków OTC. Kryterium efektywności stanowiła analiza *ekotoksyczności* produktów mykoremediacji. Badaniami objęto trzynaście farmaceutyków definiowanych jako zanieczyszczenia szczególnie niebezpieczne (Contaminants of Emerging Concern). Jako narzędzia bioremediacji wykorzystano gatunki *C. echinulata*, *C. blakesleeana* oraz *C. elegans*. Hodowle biotransformacyjne prowadzono przez 7 dni, a wyekstrahowane produkty biotransformacji mykologicznej oraz związki wyjściowe poddano ocenie działania ekotoksycznego z użyciem systemu Microtox®.

W przypadku dziewięciu badanych leków wartości EC_{50} dla prób pobiotransformacyjnych były wyższe niż wartości EC_{50} prób kontrolnych zawierających farmaceutyki w pożywce. Największe różnice w wartościach EC_{50} wykazano w przypadku indometacyny, dla której toksyczność leku spadła na skutek biotransformacji *Cunninghamella* aż o 76%. Najniższe wartości EC_{50} świadczące o najwyższej toksyczności badanego związku odnotowano dla gemfibrozilu oraz ibuprofenu.

Uzyskane wyniki dowodzą, że proces biotransformacji wybranych leków w modelu *Cunninghamella* przyczynił się do powstania produktów biodegradacji charakteryzujących się znacznie niższą ekotoksycznością, co pozytywnie rokuje w kontekście usuwania toksycznych pozostałości polekowych ze środowiska naturalnego.

Badania zrealizowano w ramach projektu finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki pt. „Bioremediacja zanieczyszczeń wody wywołanych lekami i kosmetykami przez grzyby Cunninghamella — biotechnologiczna strategia oczyszczania środowiska” (OPUS 19, UMO-2020/37/B/NZ7/02546).

P.45

IDENTYFIKACJA NOWYCH ANTYBIOTYKÓW
PRODUKOWANYCH PRZEZ *STREPTOMYCES*

**Kamil Piska^{1,*}, Iwona Skiba-Kurek², Aldona Olechowska-Jarząb²,
Elżbieta Pękala¹**

¹ Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska

² Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: kamil.piska@uj.edu.pl

Lekooporność bakterii stanowi istotne wyzwanie dla współczesnej farmakoterapii. Skuteczność dotychczas stosowanych antybiotyków spada, a bakterie nabywają nowych mechanizmów oporności. Dlatego bardzo ważne jest poszukiwanie antybiotyków o nowych chemotypach i mechanizmach działania, wykazujących skuteczność wobec bakterii lekoopornych. Jednym ze źródeł antybiotyków są bakterie *Streptomyces* (promieniowce), z których wyizolowano szereg powszechnie stosowanych w terapii antybiotyków, takich jak tetracykliny czy aminoglikozydy. *Streptomyces* nadal stanowią źródło nowych substancji o aktywności przeciwdrobnoustrojowej.

Celem badania była izolacja bakterii *Streptomyces* z gleby, wstępna identyfikacja oraz określenie ich aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Próbkę gleby zawieszono w wodzie i rozcieńczono, nanosząc na podłoże IPS-2 (International *Streptomyces* Medium 2). Po 2 tygodniach dokonano izolacji szczepów. Wyizolowane szczepy identyfikowano za pomocą MALDI-TOF MS oraz poddano badaniu przesiewowemu na hamowanie wzrostu bakterii, takich jak *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę (MRSA), *Enterococcus faecium* oporny na wankomycynę (VRE), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, a także drożdżaka *Candida albicans*. Drobnoustroje aktywne wobec szczepów patogennych hodowano na pożywkę płynnej, którą ekstrahowano, a ekstrakty poddano dalszym badaniom aktywności mikrobiologicznej i analizie LC-MS.

Spośród 33 wyizolowanych szczepów 19 wykazało aktywność przeciwdrobnoustrojową, z czego 7 wykazało aktywność wobec MRSA i/lub VRE. Identyfikacja za pomocą MALDI-TOF pozwoliła stwierdzić obecność między innymi *Streptomyces avidinii*, *Streptomyces flavotricini* i *Streptomyces violaceruber*. W aktywnych ekstraktach stwierdzono obecność związków o potencjalnej aktywności przeciwdrobnoustrojowej.

Badania sfinansowano z dotacji dla UJ CM K/PBM/000553.

P.46

**NOWE OKSADIAZOŁOWE POCHODNE
DIMETYLOPIRYDINY JAKO INHIBITORY
METALOPROTEINAZY-13****Remigiusz Płaczek¹, Piotr Świątek², Żaneta Czyżnikowska^{1,*}**

¹ Katedra i Zakład Podstaw Nauk Chemicznych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny ul. Borowska 211a, Wrocław, Polska

² Katedra i Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny ul. Borowska 211, Wrocław, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: zaneta.czyznikowska@umw.edu.pl

Metaloproteinaza-13 (MMP-13) jest enzymem proteolitycznym, odpowiedzialnym w szczególności za degradację kolagenu typu II. Jej zwiększonego stężenia dowiedziono w tkance chrzęstnej objętej stanem zapalnym, komórkach nowotworowych pochodzenia nabłonkowego oraz fibroblastach okołoguzowych. Nadmierna aktywność metaloproteinazy-13 może być odpowiedzialna za zaostrzenie stanu zapalnego w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz inwazyjność i zdolność przerzutowania nowotworów [1-2]. Od blisko trzydziestu lat trwają prace nad skutecznymi inhibitorami MMP-13, jednak wciąż brak jest odpowiednich substancji hamujących jej aktywność.

Celem prezentowanych badań jest zaprojektowanie, synteza oraz ocena potencjału anty-MMP-13 nowych, oksadiazolowych pochodnych dimetylopirydyny. Projektowane struktury oprócz rdzenia dimetylopirydynowego i pierścienia 1,3,4-oksadiazolu zawierają różne podstawione reszty benzyloaminowe.

W toku dotychczasowych prac, w oparciu o techniki *in silico*, zostały wstępnie scharakteryzowane właściwości fizykochemiczne, zdolność do wiązania się do obranych celów molekularnych oraz parametry wskazujące na lekopodobieństwo zaprojektowanych związków.

Uzyskane rezultaty wykazały, iż tytułowe związki mogą preferencyjnie tworzyć stabilne kompleksy z MMP-13. Wprowadzone modyfikacje strukturalne nieznacznie wpływają na sposób ułożenia inhibitorów w centrum aktywnym enzymu, co w konsekwencji prowadzi do niewielkich różnic energetycznych. Źródłem stabilizacji są głównie oddziaływania van der Waalsa i liczne wiązania wodorowe.

Synteza oraz badania *in vitro* będą kolejnym etapem badań nad zaproponowanymi związkami.

Opracowano przy użyciu zasobów udostępnionych przez Wrocławskie Centrum Sieciowo-Superkomputerowe (<http://wcss.pl>).

Literatura:

- [1] Boldeanu, M.V. et al. *Diagnostics*. **2023**, 13(9), 1653.
[2] Ameli, F. et al. *Asian Pac J Cancer Prev*. **2021**, 22(8), 2603-2609.

P.47

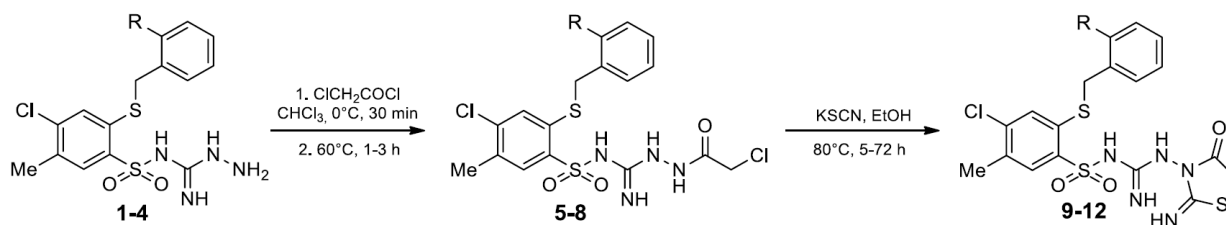
NOWE BENZENOSULFONYLOGUANIDYNY – SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ CYTOTOKSYCZNA

Aneta Pogorzelska^{1,*}, Jarosław Sławiński¹, Anna Kawiak²¹ Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska² Instytut Biotechnologii UG, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed, ul. Abrahama 58, 80-307 Gdańsk, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: aneta.pogorzelska@gumed.edu.pl

Benzenosulfonyloguanidyny charakteryzują się licznymi właściwościami biologicznymi, wśród których jedną z najbardziej istotnych jest cytotoksyczność względem ludzkich komórek nowotworowych [1-3]. W związku z powyższym, zaprojektowano serię oryginalnych pochodnych 1-benzenosulfonylo-3-[(2-chloroacetylo)amino]guanidyny 5-8, które następnie przekształcono do odpowiednich 1-benzenosulfonylo-3-tiazolidynyloguanidyn 9-12.

1-Benzenosulfonylo-3-[(2-chloroacetylo)amino]guanidyny 5-8 uzyskano w reakcji pochodnych 3-amino-1-(2-alkilotio-4-chloro-5-metylobenzenosulfonylo)guanidyny 1-4 z chlorkiem chloroacetyl. Z kolei reakcja pochodnych 5-8 z tiocyjanianem potasu pozwoliła otrzymać 1-benzenosulfonylo-3-tiazolidynyloguanidyny 9-12. Struktury związków 5-12 potwierdzono za pomocą metod spektroskopowych IR oraz ¹H NMR.



Związki 5-12 przebadano w teście MTT z wykorzystaniem trzech linii komórkowych: raka okrężnicy HCT-116, raka szyjki macicy HeLa oraz raka piersi MCF-7. Wykazano, że pochodne 5-8 silniej hamują wzrost komórek nowotworowych w porównaniu ze związkami 9-12. Najwyższą aktywność zaobserwowano dla pochodnych 6 (R = CF₃) i 7 (R = Cl), które hamowały wzrost komórek HCT-116 na poziomie IC₅₀ = 12 μM. Należy zaznaczyć, że aktywność tych związków wobec nienowotworogennej, uniesmiertelniojonej linii komórkowej keratynocytów człowieka HaCaT była znacznie niższa z wartościami IC₅₀ = 48 μM. Co ciekawe, wśród pochodnych 9-12 zaobserwowano selektywną aktywność związku 9 (R = Me) względem komórek MCF-7 (IC₅₀ = 18 μM). Pozostałe wartości IC₅₀ wyniosły 35 μM wobec komórek HCT-116 i HeLa oraz 54 μM w odniesieniu do komórek linii HaCaT.

Literatura:

- [1] Pogorzelska, A., Sławiński, J., Kawiak, A. et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 4436
 [2] Żołnowska B., Sławiński J., Pogorzelska A. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 135-147.
 [3] Brożewicz K., Sławiński J. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 384-394.

P.48

**OCENA FOTOCYTOTOKSYCZNOŚCI
WYBRANYCH POCHODNYCH CHALKONU
W KONTEKŚCIE ZASTOSOWANIA W TERAPII
PRZECIWNOWOTWOROWEJ****Justyna Popiół^{1,*}, Dorota Żelaszczyk², Agnieszka Gunia-Krzyżak²,
Karolina Słoczyńska¹, Klaudia Janusz¹, Weronika Jankowska¹,
Elżbieta Pękała¹**

¹ Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska

² Zakład Chemii Bioorganicznej, Katedra Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: justyna.popiol@uj.edu.pl

Pomimo rosnącej liczby dostępnych metod leczenia choroby nowotworowe nadal stanowią jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny. Poszukiwanie skutecznych metod zapobiegania i leczenia nowotworów pozostaje priorytetem w badaniach medycznych. W tym kontekście badania nad terapią fotodynamiczną (PDT) wydają się być interesującym i obiecującym kierunkiem. PDT należy do metod fotochemioterapeutycznych stosowanych w różnych dziedzinach medycyny, w tym leczeniu raka. Polega na użyciu związków aktywowanych światłem (fotosensybilizatorów), które, gdy są naświetlane określoną długością fali świetlnej, wytwarzają reaktywne formy tlenu, które następnie niszczą komórki docelowe. PDT to procedura minimalnie inwazyjna, charakteryzująca się niską toksycznością względem zdrowych tkanek. Niektóre fotosensybilizatory stosowane w terapii fotodynamicznej posiadają pewne wady, w związku z czym podejmowane są badania mające na celu opracowanie i optymalizowanie nowych fotosensybilizatorów.

Biorąc pod uwagę powyższe przesłanki, celem pracy były wstępne badania fotocytotoksyczności trzech związków z grupy pochodnych chalkonu: 4-metylochalkonu, 4-metoksychalkonu i 2,4-dimetoksychalkonu względem modelowej linii komórkowej czerniaka ludzkiego A-375 po ekspozycji na światło emitowane przez lampę ksenonową. Badania przeprowadzono w różnych warunkach eksperymentalnych (naświetlanie komórek po 1 h inkubacji z badanymi związkami lub po ich usunięciu z mieszaniny poinkubacyjnej). Dodatkowo zbadano zależność między czasem inkubacji związków, a ich aktywnością. W kolejnym etapie badań przy zastosowaniu takiej samej dawki promieniowania oraz układu rozpuszczalników dokonano oceny fotostabilności związków na podstawie zmian w widmach UV-Vis oraz chromatogramach LC.

Uzyskane wyniki dowiodły, że wszystkie badane związki posiadają działanie fotocytotoksyczne. Głównym typem reakcji zachodzącej pod wpływem naświetlania badanych związków była fotoizomeryzacja. Najbardziej obiecujące wyniki uzyskano dla 2,4-dimetoksychalkonu. Wyniki te zachęcają do planowania dalszych, poszerzonych badań.

Badania zostały zrealizowane przy wsparciu Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie w ramach grantu nr N42/DBS/000383.

P.49

**SYNTEZA DIBROMO- I
TETRABROMOKURKUMINOIDÓW O POTENCJALNEJ
AKTYWNOŚCI PRZECIWDROBNOUSTROJOWEJ**

**Eduard Potapskiy^{1,*}, Dawid Łażewski¹, Julian Myszkiewicz¹,
Mikołaj Ziółkowski¹, Łukasz Popena², Tomasz Gośliński¹,
Roman Lesyk³, Marcin Wierzchowski¹**

¹ Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

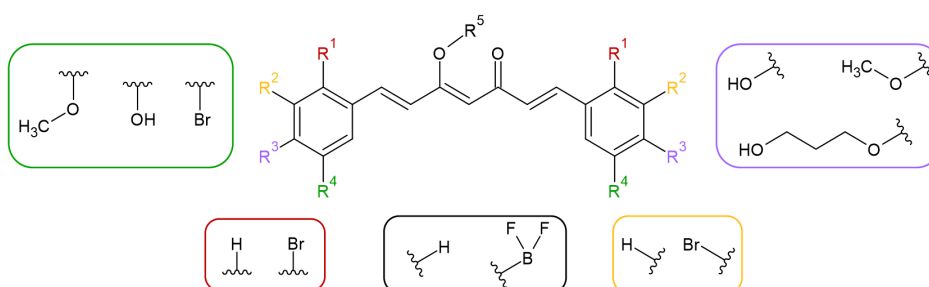
² Centrum NanoBioMedyczne, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, ul. Wszechnicy Piastowskiej 3, 61-614 Poznań, Polska

³ Katedra Chemii Farmaceutycznej, Organicznej i Bioorganicznej, Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny im. Daniela Halickiego, ul. Piekarska 52, 79010 Lwów, Ukraina

* Autor korespondujący, e-mail: potapskiyed@gmail.com

Kurkumina to związek polifenolowy naturalnego pochodzenia. Jest ona głównym składnikiem ostrzyżu długiego (łac. *Curcuma longa*) o działaniu terapeutycznym. Kurkumina jest związkiem o szerokim spektrum działania terapeutycznego (przeciwnowotworowym, przeciwzapalnym, przeciwutleniającym, hepatoprotekcyjnym), wykazując przy tym niski poziom toksyczności. Liczne badania donoszą o działaniu bakteriobójczym i bakteriostatycznym poprzez różne mechanizmy działania [1].

Głównym celem pracy jest opracowanie metody syntezy nowych pochodnych kurkuminy. Modyfikacje ich struktury, takie jak wprowadzenie bromu do pierścienia aromatycznego oraz podstawienie krótkich łańcuchów alkoholowych, mają na celu poprawę parametrów farmakodynamicznych i farmakokinetycznych otrzymanych kurkuminoidów. Ponadto zaplanowano otrzymanie kompleksów z BF_2 , które również wykazują aktywność biologiczną. Nowe związki otrzymano w wyniku kondensacji odpowiednich aldehydów z kompleksem acetyloacetonu i BF_2 , używając n-butyloaminy jako katalizatora. Następnie przeprowadzono reakcję dekompleksacji w warunkach mikrofalowych i otrzymano kurkuminoidy z wolną grupą keto-enolową. Reakcję przeprowadzono w mieszaninie metanol: woda (4:1) ze szczawianem sodu. Strukturę i czystość otrzymanych związków potwierdzono za pomocą technik 1D i 2D NMR (^1H , ^{13}C , ^1H - ^{13}C COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC), maksima absorpcji w zakresie UV-Vis wyznaczono za pomocą spektroskopii UV-Vis.



Badania zostały sfinansowane w ramach grantu NCN nr 2019/35/B/NZ7/01165.

Literatura:

[1] Zheng, D. et al. *Chem. Biodivers.* **2020**, 17(8).

P.50

**NOWE POCHODNE DARBUFELONU JAKO
ZWIĄZKI O POTENCJALNEJ AKTYWNOŚCI
PRZECIWNOWOTWOROWEJ**

**Piotr Roszczenko^{1,*}, Olga Szewczyk-Roszczenko, Rostyslav Dudchak²,
Magdalena Podolak¹, Krzysztof Bielawski², Roman Lesyk³,
Anna Bielawska¹**

¹ Zakład Biotechnologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. Kilińskiego 1, 15-089 Białystok, Polska

² Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. Kilińskiego 1, 15-089 Białystok, Polska

³ Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National
Medical University, Pekarska 69, 79010 Lviv, Ukraine

* Autor korespondujący, e-mail: piotr.roszczenko@sd.umb.edu.pl

W 2020 r. nowotwory stanowiły główną przyczynę zgonów na świecie, co podkreśla pilną potrzebę rozwoju skutecznych i bezpiecznych leków [1].

Oceniono aktywność przeciwnowotworową nowo zsyntetyzowanych pochodnych darbufelonu oraz ich mechanizm działania, z wyszczególnieniem interakcji z PPAR γ oraz innych potencjalnych ścieżek prowadzących do śmierci komórek nowotworowych. Badania obejmowały ocenę cytotoksyczności nowych pochodnych darbufelonu na liniach komórkowych nowotworów jelita grubego (DLD-1 i HT-29), raka żołądka (AGS), glejaka (A172 i U87) oraz mysich astrocytach (C8-D1A) przy użyciu testu MTT [2]. Przeprowadzono także dokowanie molekularne trzech najaktywniejszych związków (LES-5276, LES-6496 oraz LES-6497) na strukturze krystalicznej PPAR γ przy pomocy narzędzia AMDock [3] oraz dokonano predykcji właściwości farmakokinetycznych związków za pomocą SwissADME [4].

Badane związki charakteryzują się wysoką aktywnością przeciwnowotworową na badanych liniach komórek nowotworowych. Największą aktywność większości badanych związków zaobserwowano na linii komórkowej HT-29, która wykazuje wysoką ekspresję PPAR γ . Analiza dokowania molekularnego potwierdziła interakcję najaktywniejszego związku z PPAR γ , co potwierdza możliwy mechanizm działania przez tę ścieżkę. Predykcja farmakokinetyczna wykazała, że większość parametrów mieści się w optymalnym zakresie. Nowe pochodne darbufelonu wykazują potencjał jako związki o działaniu przeciwnowotworowym, prawdopodobnie poprzez interakcję z PPAR γ .

Literatura:

- [1] Sung, H. et al. *CA Cancer J Clin.* **2021**, 71(3), 209-249.
- [2] Ivasechko, I. et al. *Eur J Med Chem.* **2023**, 252, 115304.
- [3] Valdés-Tresanco, M.S. et al. *Biol Direct.* **2020**, 15(1), 12.
- [4] Daina, A. et al. *Sci Rep.* **2017**, 7, 42717.

P.51

WPŁYW EKSTRAKTU Z PROPOLISU I Z PYŁKU PSZCZELEGO NA STABILNOŚĆ EMULSJI PŁYNNYCH

**Monika Pająk, Michał Otręba, Natalia Bujak, Marta Płomińska,
Anna Rzepecka-Stojko***

Zakład Technologii Środków Leczniczych i Kosmetycznych, Wydział Nauk Farmaceutycznych
w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 8, 41-200 Sosnowiec, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: annastojko@sum.edu.pl

Produkty pszczele w ostatnich latach cieszą się ogromnym zainteresowaniem jako surowce zarówno w branży kosmetycznej, jak i farmaceutycznej. Bezspornie największą aktywnością biologiczną charakteryzuje się propolis i pyłek pszczeli. Rosnące zapotrzebowanie konsumentów na bezpieczniejsze i biodegradowalne produkty powoduje wzrost popularności emulsji kosmetycznych zawierających naturalne składniki.

Celem badań była ocena wpływu etanolowego ekstraktu z propolisu oraz etanolowego ekstraktu z pyłku pszczelego na stabilność emulsji typu olej/woda (o/w). Jako emulgatora użyto frakcji lecytyny rozpuszczalnej w etanolu (LESF), którą otrzymano w wyniku ekstrakcji lecytyny rzepakowej etanolem 96%. Emulsję typu o/w (30:70) zawierającą 1, 2,5 oraz 5% ekstraktu z pyłku pszczelego lub z propolisu otrzymano metodą homogenizacji. Stabilność emulsji w temperaturze 3, 23, 40 °C oceniano za pomocą testu wirowego oraz metodą wzrokową po określonym czasie inkubacji. Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzono, że najbardziej stabilne były emulsje zawierające najniższe stężenie ekstraktu z pyłku pszczelego inkubowane w temperaturze 3 i 23 °C oraz wszystkie emulsje zawierające ekstrakt z propolisu, niezależnie od zastosowanego stężenia, inkubowane w temperaturze 3 °C. Proces złamania emulsji zachodził najintensywniej w przypadku zastosowania najwyższego stężenia ekstraktu z pyłku pszczelego w temperaturze 23 i 40 °C. Jednocześnie nie zaobserwowano procesu śmietanowania. Z kolei proces śmietanowania zachodził najintensywniej w emulsji zawierającej najwyższe stężenie ekstraktu z propolisu już po 1 godzinie inkubacji w temperaturze 23 i 40 °C. Metodą testu wirowego wykazano, że emulsje zawierające ekstrakt z propolisu są bardziej stabilne od emulsji zawierających ekstrakt z pyłku pszczelego. Złamanie nastąpiło odpowiednio przy 1500 obr./min i przy 1000 obr./min. W przypadku emulsji zawierających ekstrakt z pyłku pszczelego zaobserwowano zjawisko koalescencji przy 500 obr./min.

Można zatem stwierdzić, że stężenie ekstraktu z pyłku pszczelego i ekstraktu z propolisu oraz czas i temperatura przechowywania emulsji mają istotny wpływ na jej trwałość. Dodatek ekstraktu z pyłku pszczelego lub z propolisu do emulsji o/w wpływa na przyspieszenie procesu destabilizacji. Otrzymane wyniki sugerują również, że LESF jest słabym emulgatorem dla badanych emulsji, dlatego w przyszłości należałoby przeprowadzić badania z zastosowaniem innych emulgatorów.

P.52

**INFLUENCE OF ADENINE RICH DIET ON
MMP-9/TIMP-1 AND ITS RELATION TO VASCULAR
CALCIFICATION IN EXPERIMENTAL RAT MODEL
OF CHRONIC KIDNEY DISEASE**

**Beata Sieklucka^{1,*}, Tomasz Domaniewski¹, Magdalena Zabłudowska¹,
Magdalena Kopańko¹, Katarzyna Chilkiewicz¹, Gałążyn-Sidorczuk
Małgorzata², Dariusz Pawlak³, Krystyna Pawlak¹**

¹ Department of Monitored Pharmacotherapy, Medical University of Białystok,
Mickiewicza 2C 15-089, Białystok, Poland

² Department of Toxicology, Medical University of Białystok, Mickiewicza 2C 15-089 Białystok, Poland

³ Department of Pharmacodynamics, Medical University of Białystok,
Mickiewicza 2C 15-089, Białystok, Poland

* Autor korespondujący, e-mail: beata.sieklucka@umb.edu.pl

Vascular calcification (VC) is one of the major causes of cardiovascular mortality and morbidity in chronic kidney disease (CKD) patients [1]. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and metalloproteinase inhibitor 1 (TIMP-1) play important roles in the degradation of extracellular matrix (ECM) and are crucial in the development and progression of CKD. Additionally, its expression is closely related to vascular damage and VC [2]. This work aims to evaluate the role of the MMP-9/TIMP-1 axis in the process of calcification in CKD. 72 male Wistar rats were divided into six groups: control rats (K4, K6, K8) and CKD rats (B4, B6, B8). Control group rats received a standard diet, whereas CKD rats were fed a diet containing 0.3% adenine, 1.0% Ca, 1.2% Pi through 4 (K4, B4), 6 (K6, B6) and 8 (K8, B8) weeks. At specific time-points, the samples of blood, as well as aortas were collected. Next, the concentration of MMP-9, TIMP-1, classical markers of kidney function, parameters of mineral homeostasis, and the arterial calcium (Ca) and phosphate (Pi) content were determined.

There was a progressive increase in serum urea nitrogen, creatinine, uric acid, and PTH, and a decrease in vitamin D levels in CKD rats in comparison to control values. Total Ca, Pi and CaxPi content in the aorta was increased in B4 and B8 group in comparison with the control group. The concentration of MMP-9 and TIMP-1 was significantly increased at all time-points of the experiment. We observed positive correlations between serum MMP-9, TIMP-1 and classical markers of kidney function. Additionally, in the advanced stage of CKD MMP-9 was positively associated with Ca and CaxPi content in the aorta.

Our results suggest that the MMP-9/TIMP-1 axis may be involved in vascular calcification in the course of chronic kidney disease.

Literatura:

- [1] Dube, P. et al. *Biomedicines*. **2021**, 9, 404.
- [2] Provenzano, B. et al. *Biomolecules*. **2020**, 10(1), 154.

P.53

DUAL-TARGETING HISTAMINE H₃ AND SIGMA-1 RECEPTOR LIGANDS IN THE GROUP OF BENZOTHIAZOLE AND BENZOXAZOLE DERIVATIVES SHOW PROMISE AS DRUG CANDIDATES FOR THE TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN

Wiktor Stachera¹, Tadeusz Karcz², Maria Dichiaro³, Wojciech Pietruś¹, Grzegorz Satała¹, Eline Versantvoort⁴, Luisa Leitzbach⁵, Holger Stark⁵, Emanuele Amata³, Katarzyna Kieć-Kononowicz², Andrzej J. Bojarski¹, Ilona Obara⁴, Katarzyna Szczepańska^{1,*}

¹ Maj Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, Smętna 12, 31-343 Kraków, Poland

² Department of Technology and Biotechnology of Drugs, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University Medical College, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Poland

³ Department of Drug and Health Sciences, University of Catania, V.le A. Doria, 95125 Catania, Italy

⁴ School of Pharmacy, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, King George VI Building, Newcastle-Upon-Tyne NE1 7RU, UK

⁵ Institute of Pharmaceutical and Medicinal Chemistry, Heinrich Heine University Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf, Germany

* Autor korespondujący, e-mail: k.szczep@if-pan.krakow.pl

Current pain management therapies still face several notable challenges. There is a high demand for safer and more effective treatment options. Therefore, pain management has become an area of extensive polypharmacology research, focusing on the discovery and development of ligands that can interact with multiple pharmacological targets. In our recent research we synthesized multiple targeting direct ligands able to alter the activity of several pharmacological targets [1-2]. Histamine H₃ and sigma-1 receptors are primarily involved in regulating neurotransmitter release in the central nervous system. Ligands with antagonistic properties toward these receptors have shown promising results in the management of pain and are currently being tested in preclinical trials.

In the present study, we synthesized 11 novel compounds, including piperidine, morpholine, azepine, benzoxazole, benzothiazole, and chalcone derivatives, and defined their affinity at histamine H₃, sigma-1, sigma-2, and μ -opioid receptors. Potentially, all these receptors can be used as targets in drug design for the treatment of pain. We tested certain ligands towards their effect on H₃ receptors and observed antagonistic properties. Compound KSK107 has been chosen as a leading compound and showed analgesic effect during *in vivo* tests.

We are pleased to acknowledge the generous support of the National Science Center, Poland (2020/36/C/NZ7/00284, 2022/45/B/NZ7/03101).

Literature:

- [1] Szczepańska, K. et. al. *ACS Chem Neurosci.* **2022**, 13(1), 1-15.
[2] Szczepańska, K. et al. *J Med Chem.* **2023**, 66(14), 9658-9683.

P.54

WPŁYW HIPOKSJI NA ZALEŻNĄ OD PROLIDAZY AKTYWACJĘ APOPTOZY W KOMÓRKACH RAKA PIERSI MC**Arkadiusz Surazyński*, Magda Chalecka**

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

* Autor korespondujący, e-mail: arkadiusz.surazynski@umb.edu.pl

Hipoksja jest stanem charakteryzującym mikrośrodowisko tworzone przez komórki nowotworowe, będące w fazie rozwoju i szybko rosnące. Konsekwencją niedotlenienia jest stabilizacja transkrypcyjnego czynnika indukowanego niedotlenieniem HIF1 α , który inicjuje szereg zmian w procesach metabolicznych komórek. Stan niedotlenienia jest również czynnikiem indukującym powstawanie reaktywnych form tlenu (ROS), predysponujących do aktywacji apoptozy. Proces wewnątrzpochoďnej apoptozy zależy od statusu białka p53. Jednym z regulatorów ekspresji tego białka jest prolidaza (PEPD). Enzym ten ma zdolność wiązania i inaktywacji funkcji p53, blokując w ten sposób indukcję apoptozy przez, na przykład, chemioterapeutyki. Jedną z molekularnych przyczyn oporności komórek na chemioterapię może być poziom wewnątrzkomórkowej prolidazy. Celem tego badania było zbadanie wpływu stresu oksydacyjnego wywołanego hipoksją na aktywację apoptozy zależnej od p53 w komórkach raka piersi o różnym poziomie ekspresji PEPD. Wykorzystano MCF7, MCF7 z nadekspresją prolidazy (MCF7^{PL}) oraz model zebrafish. W celu wywołania apoptozy zastosowano doksorubicynę (bezpośredni aktywator p53). Stres oksydacyjny wywołano niedotlenieniem. Apoptozę komórek mierzono za pomocą Nucleo-Counter NC-3000, biosyntezę DNA metodą radiometryczną. Aktywność prolidazy metodą kolorymetryczną. Ekspresję i translokację wybranych białek analizowano za pomocą mikroskopii fluorescencyjnej i WB. Wykazano, że Doksorubicyna zarówno w warunkach normoksji, jak i hipoksji nasila apoptozę, ale jej działanie było znacznie silniejsze w komórkach o niskim poziomie ekspresji prolidazy (MCF7). Stan niedotlenienia i generowane ROS nasilały apoptozę prawdopodobnie w wyniku dysocjacji kompleksu PEPD-p53 i zwiększenia puli wolnej frakcji p53, na co wskazują zmiany obserwowane w komórkach z nadekspresją PEPD (MCF7^{PL}). Prolidaza pełni zatem rolę proprzeżyciową, chroniąc komórki przed zależną od p53 aktywacją apoptozy.

Nadekspresja prolidazy w komórkach MCF7 (MCF7^{PL}) przeciwdziała apoptozie zależnej od p53 indukowanej przez doksorubicynę. Z drugiej strony stan niedotlenienia, poprzez indukcję stresu oksydacyjnego, nasila apoptozę, szczególnie w komórkach MCF7^{PL}. Terapia skojarzona, czyli lek inicjujący apoptozę zależną od p53 z induktorem stresu oksydacyjnego może być zatem potencjalną terapią nowotworów z nadekspresją prolidazy.

P.55

**PIROLILOWE POCHODNE AMINOFLAWONÓW –
SYNTEZA, CHARAKTERYSTYKA FIZYKOCHEMICZNA
I AKTYWNOŚĆ PRZECIWNOWOTWOROWA *IN VITRO***

**Stepan Sysak^{1,2,*}, Barbara Wicher¹, Małgorzata Kucińska³,
Paulina Kobyłka³, Dariusz T. Młynarczyk¹, Roman Lesyk⁴, Ewa Tykarska¹,
Marek Murias³, Tomasz Gośliński¹, Wojciech Szczęcho¹**

¹ Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych,
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

² Szkoła Doktorska, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego,
ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań, Polska

³ Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego,
ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

⁴ Katedra Chemii Farmaceutycznej, Organicznej i Bioorganicznej, Lwowski Narodowy Uniwersytet
Medyczny im. Daniela Halickiego, ul. Pekarska 69, 79010 Lwów, Ukraina

* Autor korespondujący, e-mail: stepan.sysak@student.ump.edu.pl

Choroby nowotworowe stanowią poważne zagrożenie dla życia pomimo wprowadzania do leczenia nowych metod terapeutycznych i leków [1-2]. Prowadzone są intensywne badania zmierzające do opracowania nowych substancji aktywnych farmaceutycznie. Związki na bazie pirolu wykazują obiecujące aktywności względem wielu celów molekularnych istotnych w patogenezie nowotworzenia, takich jak kinazy tyrozynowe, cytochrom P450, białka Bcl-2, a także wpływają na procesy polimeryzacji mikrotubul i deacetylacji histonów [3]. Z kolei flawonoidy mają znaczenie w aktywacji białek apoptotycznych, wytwarzaniu reaktywnych form tlenu oraz inicjacji uszkodzeń DNA [4]. Włączając się w poszukiwania nowych leków przeciwnowotworowych, sięgnęliśmy do podejścia opartego na farmakoforze hybrydowym. Strategia syntezy została oparta na utworzeniu pierścienia pirolilowego metodą Paala-Knorra w reakcji kondensacji aminoflawonów z 1,4-diketonami. W rezultacie zsyntezowano 6- i 7-(1-pirolilo)flawony, które poddano charakterystyce fizykochemicznej z użyciem spektroskopii NMR i UV-vis, spektrometrii mas, analizy rentgenostrukturalnej oraz biologicznej ocenie toksyczności ostrej aparatem Microtox®. Wstępne badania biologiczne *in vitro* otrzymanych związków metodą MTT na linii komórek nowotworowych pęcherza moczowego wykazały wyraźny spadek ich żywotności, szczególnie dla pochodnych flawonoidowych z pierścieniem 2-fenylo-5-metylopirolilowym. Uzyskane dane zachęcają do kontynuacji badań w obrębie połączeń flawonoidowo-pirolilowych.

Badania finansowane ze środków Narodowego Centrum Nauki nr 2019/35/B/NZ7/01165. S. Sysak jest uczestnikiem programu STERNarodowej Agencji Wymiany Akademickiej nr PPI/STE/2020/1/00014/DEC/02.

Literatura:

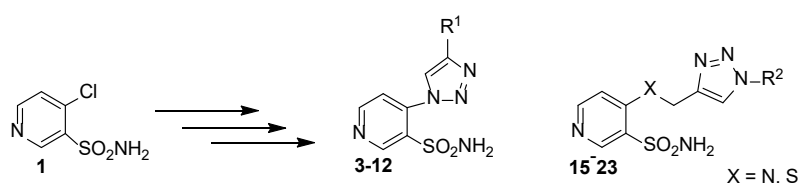
- [1] The 'war on cancer' isn't yet won. *Nature*. **2022** Jan 20;601(7893):297-297.
- [2] Aktipis CA, Nesse RM. *Evol Appl*. **2013** Jan;6(1):144-59.
- [3] Mateev E, Georgieva M et al. *J Pharm Pharm Sci*. **2022** Jan 4;25:24-40.
- [4] Abotaleb M, Samuel S et al. *Cancers*. **2018** Dec 28;11(1):28.

P.56

**INHIBICJA ANHYDRAZY WĘGLANOWEJ PRZECZ
PIRYDINO-3-SULFONAMIDY MODYFIKOWANE
Z WYKORZYSTANIEM CHEMII *CLICK*****Krzysztof Szafranski^{1,*}, Jarosław Sławiński¹, Jarosław Chojnacki²,
Claudiu T. Supuran³, Andrea Ammara³**¹ Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Organicznej,
al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska² Politechnika Gdańska, Wydział Chemiczny, Katedra Chemii Nieorganicznej,
ul. G. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk, Polska³ Uniwersytet we Florencji, Department of NEUROFARBA, Section of Pharmaceutical and Nutraceutical
Sciences, Via U. Schiff 6, Florencja, Włochy

* Autor korespondujący, e-mail: krzysztof.szafranski@gumed.edu.pl

Anhydrazy węglanowe (hCA) stanowią grupę szeroko rozpowszechnionych metaloenzymów katalizujących reakcję hydratacji dwutlenku węgla do anionu wodorowęglanowego i protonu. Fundamentalna rola tej reakcji sprawia, że inhibitory hCA są od blisko 70 lat stosowane jako diuretyki, leki przeciw ząćmie, epilepsji, a także intensywnie badany jest ich potencjał w procesie leczenia niektórych nowotworów. Z tego powodu w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej GUMed prowadzone są badania nad nowymi inhibitorami anhydrazy węglanowej m.in. o strukturze pirydno-3-sulfonamidu. Ostatnie badania skupiły się na wprowadzeniu w pozycji 4 szkieletu pirydynosulfonamidu różnorodnych podstawników, zawierających pierścień 1,2,3-triazolu, przy użyciu katalizowanej jonami miedzi(I) reakcji cykloaddykcji azydków i alkinów (CuAAC), tzw. reakcji typu *click*.



Wychodząc z 4-chloropirydino-3-sulfonamidu otrzymano kilkanaście pochodnych (Rys.) których strukturę potwierdzono metodami spektroskopowymi. Wykonując rentgenografię strukturalną kryształów związków 8 i 18, potwierdzono, iż zgodnie z założeniem katalizy uzyskano selektywne podstawienie w pozycjach 1 i 4 pierścienia triazolu.

Otrzymane związki zostały poddane ocenie poziomu inhibicji wobec izoform 1, 2, 9 i 12 ludzkiej anhydrazy węglanowej w teście zatrzymanego przepływu. Wartości stałej inhibicji KI zawierały się w przedziale 272-1000 nM dla izoformy hCA2, 137-8154 nM dla hCA9 i 91-4284 nM dla hCA12. Stwierdzono przy tym, że niektóre związki wykazują wysoką selektywność wobec izoformy hCA9, dając odpowiednio do 18 i 23 razy niższe stężenia hamujące niż dla hCA2 i hCA9. Przeprowadzono także dokowanie molekularne otrzymanych związków do struktur izozymów anhydrazy 2, 9 i 12, stosując oprogramowanie Molecular Operating Environment (MOE 2022.02) w celu ustalenia przyczyn różnicowania aktywności.

P.57

PORFIRAZYNA MAGNEZU(II) Z OBWODOWO PRZECIĄŻONYMI PODSTAWNIKAMI PIROLILOWYMI – SYNTEZA, CHARAKTERYSTYKA OPTYCZNA I ELEKTROCHEMICZNA

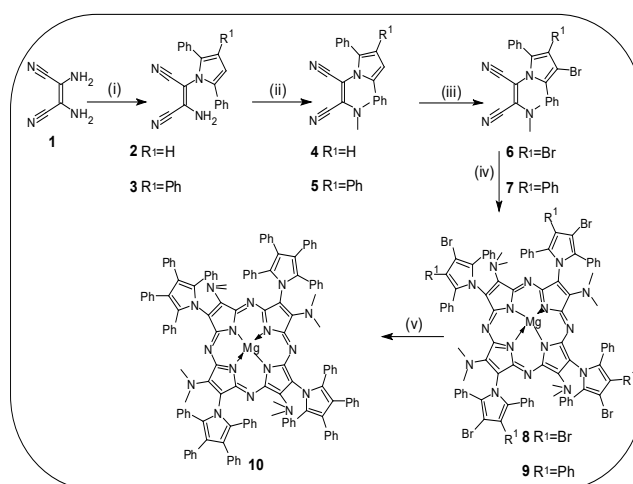
**Wojciech Szczółko^{1,*}, Tomasz Koczorowski¹, Michał Kryjewski²,
Tomasz Gośliński¹**

¹ Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

² Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: wszczolko@ump.edu.pl

Reakcja sprzęgania krzyżowego, typu Suzuki-Miyaura, kwasu fenyloboronowego i porfirazyny magnezu(II) z obwodową grupą dimetyloamino i 3,4-dibromo-2,5-difenylopirolo-1-ilem lub 3-bromo-2,4,5-trifenylopirolo-1-ilem została przeprowadzona z zastosowaniem metody syntezy organicznej wspomaganej mikrofalami (MAOS) [1]. Doprowadziła do powstania porfirazyny magnezu(II) z grupami dimetyloaminowymi i 2,3,4,5-tetrafenylopirolo-1-ilowymi. Wszystkie związki pośrednie i makrocykle scharakteryzowano za pomocą spektroskopii UV-Vis, ¹H i ¹³C NMR, a także spektrometrii ES lub MALDI MS. Oceniono właściwości optyczne i elektrochemiczne otrzymanych makrocykli porfirazyny. Stwierdzono, że podatność nowych makrocykli na procesy utleniania/redukcji analizowaną metodą woltamperometrii cyklicznej i różnicowej zależała od obecności bromku i liczby podstawników fenylowych na obwodzie makrocyklicznym.



Odczynniki i warunki: (i) 1,4-difenylo-1,4-butanodion do 2 1,2,4-trifenylo-1,4-butanodion do 3, kwas szczawiowy, MAOS, (ii) 60% NaH, siarczan dimetylu, THF, -20 °C do tp, 24 h, (iii) N-bromosukcynimid, DMF, 0 °C do tp, 24 h, (iv) butanolan magnezu(II), n-butanol, refluks, 24 h, (v), kwas fenyloboronowy, tris(dibenzylidenoacetono)dipallad(0), węgiel czeru, tricykloheksylofosfina, 1,4-dioksan, 15 min; MAOS

Autorzy dziękują Pani Kanclerz Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu za przyznanie stypendium konferencyjno-badawczego JAK0000264.

Literatura:

[1] Szczółko, W. et al. *Dyes and Pigments*, **2022**, 206, 110607.

P.58

**NOWE, ARYLOPIPERYDYNOWE POCHODNE
PIROLO[3,4-D]PIRYDAZYNONU O SPODZIEWANEJ
AKTYWNOŚCI PRZECIWZAPALNEJ – SYNTEZA ORAZ
OCENA WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNYCH****Łukasz Szczukowski^{1,*}, Marta Kozioł², Piotr Świątek¹**

¹ Katedra i Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław, Polska

² SKN Chemii Farmaceutycznej przy Katedrze i Zakładzie Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: lukasz.szczukowski@umw.edu.pl

Skuteczne i bezpieczne leczenie bólu oraz różnych schorzeń zapalnych wciąż stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny i farmacji. Chociaż niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i inne substancje przeciwbólowe są powszechnie stosowane, często są nieskuteczne i mogą powodować niebezpieczne działania niepożądane. Na pierwszy plan wysuwa się działanie gastrotoksyczne, które jest wynikiem osłabienia bariery śluzówkowej w związku ze zmniejszeniem syntezy prostaglandyn o działaniu cytoprotekcyjnym. Dlatego też ciągle istnieje realna potrzeba poszukiwania nowych, skutecznych, ale przede wszystkim bezpiecznych leków przeciwzapalnych [1-2].

Pochodne pirolo[3,4-d]pirydazynonu są silnymi inhibitorami cyklooksygenazy, a ich stosunek selektywności COX-2/COX-1 jest korzystniejszy od meloksykamu. Ponadto badania *in vivo* wykazały, że związki te nie powodują uszkodzeń przewodu pokarmowego oraz zmniejszają poziom takich mediatorów prozapalnych jak MPO, PGE₂ i TNF-α [3-4].

Z tego względu podjęto próbę modyfikacji dotychczas przebadanych związków w celu otrzymania jeszcze bardziej aktywnych pochodnych. Tytułowe związki mają budowę zasad Mannicha, a w ich strukturze można wyróżnić charakterystyczny farmakofor arylopiperydynowy. Jest to ugrupowanie obecne w wielu związkach biologicznie czynnych, także tych o aktywności przeciwbólowej i przeciwzapalnej [5].

Struktura otrzymanych związków została potwierdzona metodami spektroskopowymi – NMR, MS oraz FT-IR. Następnie, korzystając z programu SwissADME, wyznaczono podstawowe właściwości farmakokinetyczne nowych pochodnych. Wszystkie związki spełniają zarówno regułę Lipińskiego, jak i Vebera oraz prawdopodobnie dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego. Te obiecujące wyniki są wstępem do dalszych, bardziej zaawansowanych badań nad opisanymi pochodnymi.

Literatura:

- [1] Laine, L. *J. Pain Symptom Manag.* **2003**, 25, 32-40.
- [2] Wallace, J.L. et al. *Br. J. Pharmacol.* **2012**, 165, 67-74.
- [3] Szczukowski, Ł. et al. *Bioorg. Chem.* **2020**, 102, 104035.
- [4] Szandruk-Bender, M. et al. *J. Inflamm. Res.* **2021**, 14, 5739-5756.
- [5] Buran, K. et al. *Arch. Pharm.* **2021**, 354(7), e2000354.

P.59

**NOWE INHIBITORY ENDOCYTOZY W MODELU
INFEKCJI WIRUSOWEJ**

**Olga Szewczyk-Roszczenko^{1,*}, Piotr Roszczenko², Rostyslav Dudchak¹,
Alina Filatova², Anna Bielawska², Roman Lesyk³, Yegor Vassetzky⁴,
Krzysztof Bielawski¹**

¹ Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku, ul. Kilińskiego 1, 15-089 Białystok, Polska

² Zakład Biotechnologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. Kilińskiego 1, 15-089 Białystok, Polska

³ Wydział Chemii Farmaceutycznej, Organicznej i Bioorganicznej, Lwowski Narodowy Uniwersytet
Medyczny im. Danyła Halickiego, ul. Pekarska 69, 79010 Lwów, Ukraina

⁴ CNRS, UMR 9018, Institut Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, 94800 Villejuif, Francja

* Autor korespondujący, e-mail: olga.szewczyk@sd.umb.edu.pl

Endocytoza jest kluczowym procesem komórkowym, przez który komórki internalizują cząsteczki z otoczenia, takie jak składniki odżywcze, hormony i białka sygnałowe, tworząc wokół nich pęcherzyki błonowe. Ten mechanizm jest niezbędny do utrzymania homeostazy komórkowej oraz regulacji licznych funkcji fizjologicznych. Jednak patogeny, w tym wirusy, mogą wykorzystywać endocytozę do inwazji komórek i rozprzestrzeniania się chorób.

Wirusy, jak HIV, wykorzystują endocytozę do infekcji poprzez białko otoczki gp120, które wiąże się z receptorami na powierzchni komórkowej, co umożliwia wnikanie wirusa do wnętrza komórki. Dodatkowo wirusy mogą produkować peptydy penetrujące komórki (CPP), takie jak białko tat, które przyczyniają się do rozprzestrzeniania infekcji.

Mimo skuteczności terapii antyretrowirusowej (cART) w kontroli replikacji HIV nie eliminuje ona ekspresji nefunkcjonalnych białek HIV, takich jak tat. Z tego powodu pacjenci mogą cierpieć na neurologiczne problemy, znane jako neuro-AIDS, objawiające się m.in. upośledzeniem funkcji poznawczych, dysfunkcjami motorycznymi i neurozapaleniami. Przewlekła ekspresja tat w mózgu wiąże się z obniżeniem funkcji poznawczych, uszkodzeniem synaps i aksonów, przyczyniających się do neurodegeneracji. Z szerokiej biblioteki pochodnych 4-tiazolidynonów dostępnych w naszej jednostce badawczej wybrano dwa związki (E1 i E3) jako nowe inhibitory endocytozy. Przebadano cytotoksyczność zsyntetyzowanych związków na wybranych liniach komórkowych. Związki wykazały satysfakcjonująco niską cytotoksyczność.

Dalsze badania przeprowadzono na ludzkiej linii komórkowej SH-SY5Y, szeroko stosowanej w badaniach neurologicznych. Po różnicowaniu do stanu neuronopodobnego komórki SH-SY5Y rozwijają się w bardziej morfologicznie porównywalne neurony i tworzą funkcjonalne połączenia. Użyto protokołu z suplementem B-27 i kwasem retinowym.

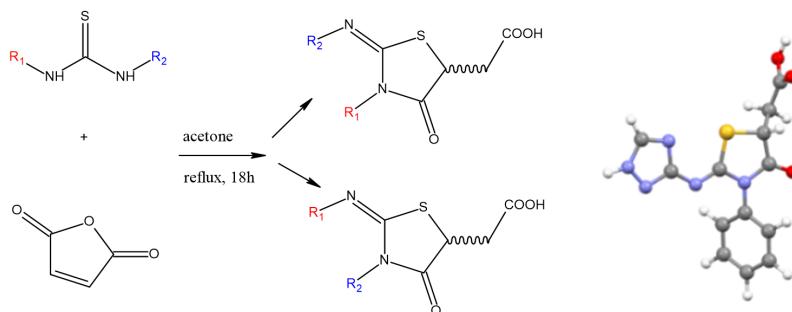
Ocena skuteczności inhibicji endocytozy została przeprowadzona za pomocą mikroskopii konfokalnej. Test penetracji białka tat przeprowadzono z użyciem fluorescencyjnie znakowanego tat CPP-Cy5. Badania potwierdzają skuteczność związków w inhibicji endocytozy.

P.60

**PRZEDKLINICZNA OCENA AKTYWNOŚCI
PRZECIWNOWOTWOROWEJ NOWO
ZSYNTEZOWANYCH POCHODNYCH KWASU
(2-IMINO-4-OKSO-1,3-TIAZOLIDYNO-5-YL)OCTOWEGO****Tomasz Szostek^{1,*}, Dagmara Otto-Ślusarczyk¹, Michał A. Dobrowolski²,
Piotr Roszkowski², Marta Struga¹, Daniel Szulczyk¹**¹ Katedra i Zakład Biochemii, Warszawski Uniwersytet Medyczny,
ul. Stefana Banacha 1, 02-097 Warszawa, Polska² Wydział Chemii, Uniwersytet Warszawski, ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: tomasz.szostek@wum.edu.pl

Zgodnie z najnowszymi badaniami pochodne 1,3-tiazolidyno-5-ylu wykazują szeroką aktywność biologiczną, w tym działanie cytotoksyczne [1-5]. Korzystając z przedstawionej na poniższym schemacie ścieżki syntezy, otrzymano grupę nowych związków o szkieletie strukturalnym 1,3-tiazolidyno-5-yl. Syntezowane struktury zawierają jeden z trzech wcześniej wybranych charakterystycznych pierścieni heterocyklicznych. Na tej podstawie zostały podzielone na trzy różne serie.



Synteza nowych związków oraz przykładowy widok perspektywiczny {(2Z5S)-4-okso-3-fenyl-2-[(1H-124-triazol-3-yl)imino]-1,3-tiazolidyno-5-yl}kwasu octowego

Struktury chemiczne tych związków zostały potwierdzone za pomocą spektroskopii NMR. Następnie, aby ustalić aktywność cytotoksyczną, przeprowadzono wstępne testy przeciwnowotworowe za pomocą testu MTT. Wyniki opisano w wartościach IC_{50} (stężenie związku, które odpowiada 50% zahamowaniu wzrostu linii komórkowej w porównaniu z kontrolną). Wszystkie 23 zsyntezowane pochodne zostały przesiane pod kątem ich właściwości cytotoksycznych *in vitro* wobec panelu linii komórek nowotworowych i normalnych. Dwa z badanych związków wykazały wysoką aktywność wobec ludzkiego pierwotnego raka okrężnicy (SW620) oraz ludzkiego raka piersi (MDA-MB-231), co następnie potwierdzono testami zahamowania cyklu komórkowego i apoptozy z wykorzystaniem cytometrii przepływowej. Dalsze wyniki badań, w tym poszukiwanie mechanizmu działania cytotoksycznego oraz dodatkowe szczegóły związane z badaniami, zostaną przedstawione w planowanej publikacji.

Literatura:

- [1] Türe, A. et al. *Hybrids. Mol. Divers.* **2021**, 25, 1025-1050.
- [2] Roszczenko, P. et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 13135.
- [3] Channar, P.A. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2021**, 41, 942-953.
- [4] Kryshchysyn-Dylevych, A. et al. *Bioorg. & Med. Chem.* **2021**, 50, 116453.
- [5] Szychowski, K.A. et al. *Chem. Biol. Interact.* **2017**, 262, 46-56.

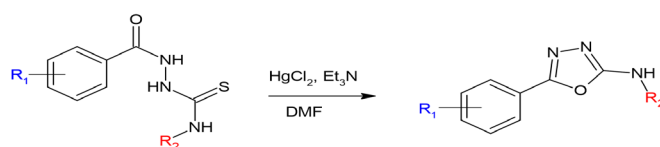
P.61

OCENA STRUKTURALNA I WSTĘPNE BADANIA PRZECIWNOWOTWOROWE NOWO OTRZYMANYCH POCHODNYCH 5-(FLUOROFENYLO)-1,3,4-OXSADIAZOL-2-AMINY**Tomasz Szostek^{1,*}, Dagmara Otto-Ślusarczyk¹, Michał A. Dobrowolski², Piotr Roszkowski², Monika Wujec³, Marta Struga¹, Daniel Szulczyk¹**¹ Katedra i Zakład Biochemii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Stefana Banacha 1, 02-097 Warszawa, Polska² Wydział Chemii, Uniwersytet Warszawski, ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa, Polska³ Katedra Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny, ul. Chodźki 4a, 20-093 Lublin, Polska

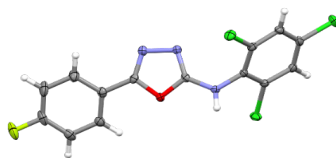
* Autor korespondujący, e-mail: tomasz.szostek@wum.edu.pl

Grupa nowych pochodnych 5-(fluorofenylo)-1,3,4-oksadiazol-2-aminy została zsyntezowana na podstawie struktur szkieletowych wybranych z wcześniejszych prac syntetycznych z podobnymi heterocyklicznymi oraz doniesień naukowych podkreślających ich potencjał cytotoksyczny [1-2]. Końcowe struktury zostały otrzymane poprzez desulfurację-cyklizację odpowiednich tiosemikarbazydów (Schemat 1) [1-3]. Otrzymane struktury zostały dokładnie potwierdzone za pomocą technik NMR i analizy rentgenowskiej. Eksperyment dyfrakcji rentgenowskiej został przeprowadzony dla 5-(4-fluorofenyl)-N-(246-trichlorofenyl)-1,3,4-oksadiazol-2-aminy.

Analizowana pochodna (Rys.1) krystalizuje w układzie jednoskośnym, grupie przestrzennej P21/n, z czterema cząsteczkami w komórce elementarnej.



Schemat 1. Synteza pochodnych 5-(fluorofenylo)-1,3,4-oksadiazol-2-aminy



Rysunek 1. Widok perspektywny struktury molekularnej 5-(4-fluorofenyl)-N-(246-trichlorofenyl)-1,3,4-oksadiazol-2-aminy

Wstępna ocena cytotoksyczności przeprowadzona za pomocą testu MTT wykazała wysoką aktywność ($IC_{50} \leq 10 \mu M$) kilku syntetyzowanych związków wobec różnych linii komórek nowotworowych. Następnie pochodne o najwyższej aktywności poddano dalszym badaniom, w tym zahamowaniu cyklu komórkowego i apoptozy. Końcowe wyniki badań zostaną zaprezentowane podczas konferencji.

Literatura:

- [1] Szulczyk, D. et al. *Molecules*, **2017**, 22, 409.
- [2] Kosikowska, U. et al. *Molecules*, **2021**, 26, 170.
- [3] Abd El-Azim, MHM. et al. *J Heterocyclic Chem.* **2020**, 57, 3153-3160.

P.62

NOWE PODEJŚCIE DO SYNTEZY C-3 PODSTAWIONYCH KUMARYN: EFEKTYWNE WYKORZYSTANIE L-PROLINY JAKO KATALIZATORA W REAKCJACH KONDENSACJI**Katarzyna Szwaczko*, Mateusz Kowalski**

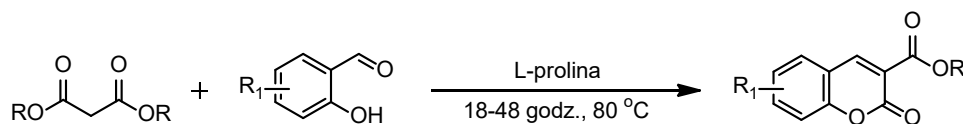
Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Wydział Chemii, Katedra Chemii Organicznej i Krystalochemii,
ul. Gliniana 33, 20-614 Lublin, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: katarzyna.szwaczko@umcs.pl

W związku z rozwijającym się problemem związanym z coraz częstszym występowaniem lekoopornych bakterii, grzybów i wirusów naukowcy skupili się na poszukiwaniu nowych związków organicznych skutecznych przeciwko tym drobnoustrojom. Mając na uwadze dotychczasowe, udowodnione biologicznie czynne właściwości szkieletu kumaryny, postanowiono znaleźć szybką, tanią i efektywną syntezę tych związków.

Kumaryna oraz jej pochodne od lat cieszą się ogromnym zainteresowaniem w branży farmaceutycznej oraz medycznej ze względu na ich szeroką gamę właściwości biologicznie czynnych takich jak: przeciwbakteryjna, przeciwnowotworowa, przeciwzapalna, przeciwutleniająca oraz wiele innych [1]. Ze względu na swoje właściwości fluorescencyjne, uzyskane po odpowiednim zmodyfikowaniu cząsteczki, mogą mieć również zastosowanie jako sondy do detekcji związków biologicznie czynnych [2].

W niniejszej pracy przedstawiono syntezę C-3 podstawionych kumaryn na drodze reakcji kondensacji Knoevenagela z użyciem L-proliny jako katalizatora (Schemat 1). Dodatkowo zestawiono wybrane dane spektroskopowe wszystkich otrzymanych produktów reakcji.



Synteza C-3 podstawionych pochodnych kumaryny

Literatura:

- [1] Sharma, A. Chapter 6-Anti-inflammatory agents, *Advances in structure and activity relationship of coumarin derivatives*, Academic Press Boston, **2016**.
- [2] Valeur, B. et al. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*, 2nd Ed. Wiley-VCH, **2012**.

P.63

**BIOLOGICZNA ROLA WYBRANYCH SYNTETYCZNYCH
KANABIBOIDÓW W KONTEKŚCIE ZWALCZANIA
KOMÓREK LUDZKIEGO RAKA JELITA GRUBEGO**

**Katarzyna Szwaczko^{1,*}, Roman Paduch², Adrian Wiater³,
Magdalena Lem², Kamil Dziuba¹**

¹ Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Wydział Chemii, Instytut Nauk Chemicznych,
Katedra Chemii Organicznej i Krystalochemii, ul. Gliniana 33, 20-61 Lublin, Polska

² Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Wydział Biologii i Biotechnologii, Instytut Nauk Biologicznych,
Katedra Wirusologii i Immunologii, ul. Akademicka 19, 20-033, Lublin, Polska

³ Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Wydział Biologii i Biotechnologii, Instytut Nauk Biologicznych,
Katedra Mikrobiologii Przemysłowej i Środowiskowej, ul. Akademicka 19, 20-033, Lublin, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: katarzyna.szwaczko@umcs.pl

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów na świecie, stanowiąc poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego [1]. Pomimo postępów w metodach leczenia, takich jak chirurgia, radioterapia i chemioterapia, nowotwory te często wykazują oporność na leczenie. W związku z tym istnieje pilna potrzeba odkrycia nowych, skutecznych terapii przeciwnowotworowych.

Kannabinoidy to naturalne związki chemiczne występujące w konopiach indyjskich (*Cannabis sativa* L.), wykazujące szerokie spektrum właściwości biologicznych, w tym potencjał przeciwnowotworowy [2-3]. W badaniach nad ludzkim rakiem jelita grubego szczególną uwagę zwrócono na cztery kannabinoidy: kannabichromen (CBC), kannabidiol (CBD), kannabigerol (CBG) oraz kannabicitran (CBT). Związki te otrzymano na drodze syntezy chemicznej.

W ramach badań przeprowadzono serię eksperymentów, w których testowano wpływ wybranych syntetycznych kannabinoidów na linie komórkowe ludzkiego raka jelita grubego. Stosowane metody obejmowały: (a) testy cytotoksyczności: metoda MTT i NR do oceny wpływu kannabinoidów na żywotność komórek rakowych; (b) badanie redukcji wolnych rodników: metoda DPPH do oceny aktywności przeciwutleniającej; (c) badanie aktywności redukcyjnej jonów żelaza: metoda FRAP oraz (d) badanie stężenia azotynów: metoda Griessa.

Wyniki badań wskazują, że wybrane kannabinoidy wykazują zróżnicowaną aktywność przeciwnowotworową wobec ludzkich komórek raka jelita grubego i zostaną przedstawione na niniejszym posterze.

Literatura:

- [1] Deptała, A. (Red.), Onkologia w praktyce, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, **2006**.
- [2] Appendino, G. et al. *Journal of Natural Products*, **2008**, 71(8), 1427-1430.
- [3] Borrelli, F. et al. *Carcinogenesis*, **2014**, 35, 2787-2797.

P.64

POLOKSAMERY FUNKCJONALIZOWANE ZWIĄZKAMI REPORTEROWYMI JAKO SYSTEMY DOSTARCZANIA LEKÓW UKIERUNKOWANYCH NA PIERWOTNE NOWOTWORY WĄTROBY**Piotr Szyk^{1,2,*}, Dariusz Młynarczyk¹, Tomasz Gośliński²**

¹ Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

² Szkoła Doktorska Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: piotr.szyk@student.ump.edu.pl

Pierwotne nowotwory wątroby zajmują czwarte miejsce pod względem liczby zgonów na świecie przy rosnącej liczbie zachorowań [1]. Głównym wyzwaniem związanym z leczeniem tej choroby jest odporność wielolekowa komórek nowotworowych, przekładająca się na nawroty choroby i niską szansę całkowitego wyleczenia [2]. Jednym z kierunków poszukiwania bardziej efektywnych metod leczenia jest otrzymanie polimerowych koniugatów z substancjami aktywnymi farmaceutycznie (API) o udowodnionej skuteczności. Tego typu połączenie stwarza perspektywy: (I) zapewnienia ochrony API przed degradacją, (II) uwolnienia API w odpowiedzi na specyficzny czynnik biologiczny/środowiskowy, (III) nakierowania na określone miejsce działania za sprawą ugrupowań lub związków reporterowych [3]. Komórki nowotworowe wywodzące się z tkanek wątroby posiadają zauważalną nadekspresję receptorów ASGR1, dla których jednym z ligandów jest galaktoza i jej pochodne [4] CLEC4H1.

Celem badania jest modyfikacja i charakterystyka fizykochemiczna serii kopolimerów blokowych opartych na poli(tlenku etylenu) i poli(tlenku propylenu) – poloksamerów o różnej długości łańcucha – cząsteczkami zawierającymi motyw galaktozy.

Przeprowadzono szereg reakcji Steglicha, glikozylacji Fischera, otwarcia pierścienia oksazolinowego poloksamerów (1-13 kDa) odpowiednio z kwasem laktobionowym, galaktozą i tetraacetylo-N-acetylo-galaktozaminą. Otrzymane produkty zostały oczyszczone na drodze sączenia, wymrażania, wytrącania i ultrawierowania połączonego z separacją membranową. Tożsamość uzyskanych produktów potwierdzono z użyciem magnetycznego rezonansu jądrowego.

Uzyskano serię modyfikowanych galaktozą, bądź jej pochodną, polimerów blokowych. Widma NMR potwierdziły uzyskanie założonego materiału. Stopień modyfikacji został oszacowany na poziomie 20-40% i był zależny od masy cząsteczkowej polimeru.

Uzyskano połączenia poloksameru z galaktozą i jej pochodnymi. Materiały zostaną użyte w dalszych badaniach prowadzących do micel polimerowych z API.

Autorzy dziękują Narodowemu Centrum Nauki za wsparcie finansowe (grant nr 2022/47/O/NZ7/00925).

Literatura:

- [1] Petrick et al. J. L. *Curr Epidemiol Rep*, **2019**, 6, 104–111.
- [2] Liu C.-Y. et al. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, **2015**, 5, a021535.
- [3] Szyk P. et al. *Nanomaterials*, **2023**, 13, 2647.
- [4] Hooper J. K. *IJMS*, **2020**, 21, 4818.

P.65

**SYNTEZA I CHARAKTERYSTYKA POCHODNEJ KWASU
HYDRAZYNONIKOTYNOWEGO JAKO NOWEGO
CHELATORA DWUFUNKCYJNEGO W RADIOFARMACJI**

**Paweł Kręcisz¹, Jakub Studziński¹, Katarzyna Stefańska¹,
Paweł Szymański^{1,2,*}**

¹ Zakład Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 90-151 Łódź, Polska

² Zakład Radiobiologii i Ochrony Radiologicznej,
Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii, 01-163 Warszawa, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: pawel.szymanski@umed.lodz.pl

Kwas hydrazynonikotynowy (HYNIC, ang. *hydrazinonicotinic acid*) jest pochodną kwasu nikotynowego, podstawioną w pozycji 6. grupą hydrazynową. HYNIC jest jednym z najczęściej wykorzystywanych chelatorów dwufunkcyjnych w celowanych radiofarmaceutykach, zawierających ^{99m}Tc, używanych do badań scyntygraficznych [1]. W niniejszej pracy opracowano i zoptymalizowano metodę syntezy mikrofalowej pozwalającej na znaczne zwiększenie szybkości i wydajności przemian chemicznych [2], nowej pochodnej HYNIC – kwasu 6-[(2-[(2-hydroksyfenylo)metylideno]hydrazynylo}pirydy-no-3-karboksylowego (SalHYNIC).

W pracy przeprowadzono 25 syntez, w których przebadano wpływ różnych stosunków molowych reagentów, mediów reakcji, środowiska oraz czasu i temperatury reakcji, na jej wydajność [3-5]. Produkty otrzymane w poszczególnych próbach scharakteryzowano i analizowano przy użyciu spektroskopii w podczerwieni. Najbardziej korzystne warunki syntezy pod względem wydajności reakcji, czystości produktu oraz kwestii ekonomicznych prowadzenia procesu potwierdzono poprzez przeprowadzenie dodatkowych syntez, których precyzyjną wydajność obliczono przy użyciu metody grawimetrycznej.

Literatura:

- [1] Rezazadeh, F.; Sadeghzadeh, N. *Chem Biol Drug Des* **2019**, 93, 205-221.
- [2] Kappe, C. O. *Chem Soc Rev* **2008**, 37, 1127.
- [3] Tok, F.; Sağlık, B.N.; Özkay, Y.; İlgin, S.; Kaplancikli, Z.A.; Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B. *Bioorganic Chemistry* **2021**, 114, 105038.
- [4] Jasril, J.; Ikhtiarudin, I.; Nurulita, Y.; Nurisma *In Proceedings of the AIP Conference Proceedings; American Institute of Physics Inc.*, June 1 **2020**; Vol. 2242, 040041.
- [5] Ajani, O.O.; Obafemi, C.A.; Nwinyi, O.C.; Akinpelu, D.A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, 18, 214-221.

P.66

**CHARAKTERYSTYKA STRUKTURALNA POCHODNYCH
KWASÓW AMINOBEZOEKOWYCH HAMUJĄCYCH
BIOLOGICZNĄ AKTYWNOŚĆ INTERLEUKINY
15 (IL-15)****Piotr Krzeczyński¹, Kinga Trzcinska^{2,*}**

¹ Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego, Sekcja Chemii, ul. Rydygiera 8, 01-793 Warszawa, Polska

² Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego, Sekcja Analityki Badawczej, ul. Rydygiera 8, 01-793 Warszawa, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: kinga.trzcinska@ichp.lukasiewicz.gov.pl

Interleukina 15 (IL-15) jest plejotropową cytokiną prozapalną o masie cząsteczkowej 14-15 kDa, a cząsteczka tej glikoproteiny składa się ze 144 aminokwasów. Jej główna rola w organizmie polega na regulacji mechanizmów odporności wrodzonej oraz nabytej. Zaburzenie mechanizmów regulujących uwalnianie tej cytokiny lub prowadzące do jej nadprodukcji stanowi bezpośrednią przyczynę rozwoju procesów zapalnych oraz szeregu chorób autoimmunizacyjnych np. reumatoidalnego zapalenia stawów, białaczki, choroby Leśniowskiego–Crohna [1]. Ponadto jej nadaktywność może prowadzić do powstawania niektórych postaci nowotworów, np. płuc, nerek, czerniaka oraz chłoniaków [1-2]. Kluczowa rola, jaką w etiologii wielu chorób o podłożu immunizacyjnym pełni IL-15, sprawia, że stała się ona przedmiotem prac dążących do wynalezienia leku skutecznie hamującego jej biologiczną aktywność.

Pochodne z grupy kwasów 1,2-, 1,3- oraz 1,4- aminobenzoesowych zostały wyłonięte *in vitro* jako inhibitory hamujące biologiczną aktywność IL-15 [3]. Wyznaczono struktury krystalograficzne niektórych spośród opisanych związków. Pierścień aromatyczny został w nich podstawiony w pozycjach 1,2- oraz 1,4-. Krystalizują one w układach trójskośnym i jednoskośnym.

Literatura:

[6] Fehniger, T.A. et al. *Blood*, **2001**, 97, 14.

[7] Budagian, V. et al. E. *Cytokine Growth Factor Reviews*, **2006**, 17, 259.

[8] Krzeczyński, P. et al. *Molecules*, **2023**, 28, 2287.

P.67

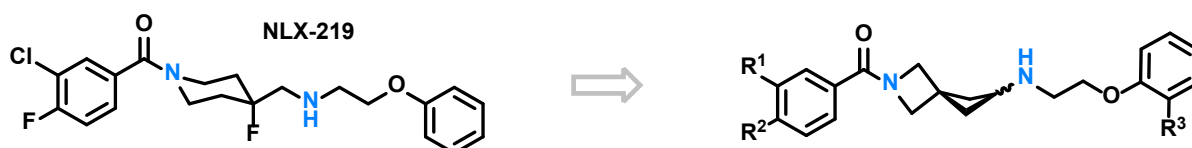
NOWE POCHODNE NLX-219 JAKO LIGANDY
RECEPTORA 5-HT_{1A}

**Olga Ostrowska, Beata Gryźło, Krzysztof Więckowski,
Joanna Śniecikowska, Marcin Kołaczkowski***

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

* Autor korespondujący, e-mail: marcin.kolaczkowski@uj.edu.pl

Receptory 5-HT_{1A} mają znaczący wpływ na funkcje ośrodkowego układu nerwowego takie jak nastrój czy percepcja bólu. Wśród leków działających na ten cel nie ma jednak takich, które byłyby w pełni selektywne, a zatem wolne od efektów niepożądanych. Ponadto żaden z nich nie jest selektywny funkcjonalnie, co dodatkowo ogranicza ich skuteczność. W odróżnieniu od nich pochodne benzoilopiperidynometanoaminy, takie jak NLX-101, NLX-204 lub NLX-219 są wysoce selektywnymi agonistami receptora 5-HT_{1A}. Ponadto struktury te wykazują preferencję do takich konformacji receptora, które selektywnie aktywują ścieżkę sygnałową opartą na fosforylacji ERK1/2. Ta funkcjonalnie selektywna stymulacja receptora 5-HT_{1A} może okazać się korzystna w leczeniu depresji, lęku, schizofrenii czy choroby Parkinsona. Poszukując nowych selektywnych funkcjonalnie agonistów receptora 5-HT_{1A}, podjęliśmy się syntezy kilku analogów związku NLX-219, w których pierścień piperidyny został zastąpiony układem azaspiro[3.3]heptan-6-aminy. Zmiana ta daje szansę na uzyskanie nowych konfiguracji przestrzennych elementów farmakoforowych a zatem odmiennych efektów farmakologicznych.



Zaprojektowane związki zostały otrzymane na drodze trzyetapowej syntezy opartej na dostępnej komercyjnie pochodnej 2-azaspiro[3.3]heptan-6-aminy. Optymalizacja warunków reakcji pozwoliła na opracowanie niezawodnej i wydajnej metody otrzymywania spirocyklicznych analogów NLX-219.

Nowe związki zostały następnie przekazane do badań właściwości fizykochemicznych i farmakologicznych w celu oceny wpływu wprowadzonej zmiany bioizosterycznej na ich właściwości lekopodobne oraz selektywność receptorową i funkcjonalną.

Projekt realizowany jest w ramach grantu NCN nr 2021/41/B/NZ7/04275.

Literatura:

- [1] Kirichok AA, Tkachuk H, Kozyriev Y, Shablykin O, Datsenko O, Granat D, et al. *Angewandte Chemie – International Edition*. **2023** Dec 18; 62(51).
- [2] Śniecikowska J, Gluch-Lutwin M, Bucki A, Więckowska A, Siwek A, Jastrzebska-Wiesek M, et al. *J Med Chem*. **2020** Oct 8;63(19):10946–71.

P.68

**W JAKI SPOSÓB POCHODNE PIRYDAZYNONU
ODDZIAŁUJĄ Z BIAŁKAMI OSOCZA I KWASEM
DEOKSYRYBONUKLEINOWYM?****Maja Witczak^{1,*}, Julia Żądło¹, Aleksandra Kotynia², Edward Krzyżak²,
Łukasz Szczukowski³, Piotr Świątek³, Aleksandra Marciniak²**

¹ Studenckie Koło Naukowe Biomolekuła, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław, Polska

² Katedra i Zakład Podstaw Nauk Chemicznych, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław, Polska

³ Katedra i Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: maja.witczak@student.umw.edu.pl

Pochodne pirydazynonu wykazują właściwości farmakologiczne, w tym cytotoksyczne, przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe. Ich działanie, transport i dystrybucja w organizmie często uzależnione są od możliwości tworzenia kompleksów z kluczowymi makromolekułami, jak białka osocza czy DNA. Badanie tego typu interakcji jest nadrzędnym etapem przed wprowadzeniem nowych małych cząsteczkowych substancji aktywnych do kolejnej fazy badań [1-5].

Celem niniejszego projektu jest określenie typu interakcji między nową klasą pochodnych pyrolo[3,4-d] pirydazonów, białkami osocza i ctDNA oraz porównanie stałych wiązania równowagi tych związków. Wiadomo, że pirydazon wiąże się z DNA w sposób niekowalencyjny. Rozróżnia się różne typy tego oddziaływania, takie jak: elektrostatyczne, interkalacja, wiązanie w małym lub dużym rowku.

Przeprowadzono badania interakcji pięciu nietoksycznych pochodnych pirydazynonu z α -1-kwaśną glikoproteina (AAG), γ -globulina (GG) i ctDNA. Wykorzystano w tym celu spektroskopowe metody analityczne, takie jak fluorescencja, UV-Vis i dichroizm kołowy. Dodatkowo przeprowadzono dokowanie molekularne, które pozwoliło na wskazanie poszczególnych grup oddziałujących cząsteczek.

Wszystkie związki mono- i biheterocyklicznych pochodnych pirydazynonu mogą tworzyć stabilne kompleksy z ctDNA i dwoma białkami osocza: AAG i GG. Spektroskopia i modelowanie molekularne potwierdziły niekowalencyjny typ wiązania pochodnych pirydazonu z ctDNA, wskazując, iż są to procesy spontaniczne. Związki te preferują wiązanie się w małym rowku. Stałe wiązania są podobne i zgodne z literaturą. Interakcje nie niszczą dwuniciowej helisy DNA, choć zauważalne są małe perturbacje [6-7].

Literatura:

- [1] Szczukowski, Ł. et al. *Bioorg. Chem.* **2020**, 102, 104035.
- [2] Arif, R. et al. *Cent. Eur. J. Exp. Biol.* **2017**, 5, 1-19.
- [3] Alam, M. T. et al. *South Asian Res. J. Pharm. Sci.* **2019**, 01, 16-37.
- [4] Irman, M. et al. *Russ. J. Bioorganic Chem.* **2020**, 46, 726-744.
- [5] Akhtar, W. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 123, 256-281.
- [6] Sirajuddin, M. et al. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **2013**, 124, 1-19.
- [7] Kotynia, A. et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, 1784.

P.69

**NIEKOWALENCYJNE ODDZIAŁYWANIA
N-PODSTAWIONYCH POCHODNYCH
1H-IZOINDOLO-1,3(2H)-DIONU Z CTDNA**

**Aleksandra Wolff^{1,*}, Kamila Kośmida¹, Aleksandra Marciniak²,
Aleksandra Kotynia², Dominika Szkatuła³, Edward Krzyżak²**

¹ Studenckie Koło Naukowe Biomolekuła, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Borowska 211a, 50-556, Wrocław, Polska

² Katedra i Zakład Podstaw Nauk Chemicznych, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław, Polska

³ Katedra i Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: aleksandra.wolff@student.umw.edu.pl

Związki heterocykliczne odgrywają ważną rolę w wielu procesach biologicznych organizmu człowieka. Ze względu na swoją reaktywność indole można łatwo modyfikować, uzyskując w ten sposób nowe związki o potencjalnych zastosowaniach w medycynie i farmacji. DNA jest jedną z głównych makrocząsteczek biologicznych w organizmach i miejscem docelowym wielu leków. Po wejściu do organizmu człowieka lek może wchodzić z nim w interakcję. Wiele chorób, takich jak nowotwory, białaczka i niektóre choroby nerwów, jest ściśle związanych z dziedziczeniem genetycznym i uszkodzeniem DNA [1].

Pochodne izoindolo-1,3-dionu wykazują różnego rodzaju działanie biologiczne, takie jak działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwnowotworowe, oraz działają jako inhibitory cholinesterazy [2]. Celem pracy jest zbadanie, czy sześć nowych pochodnych izoindolo-1,3-dionu oddziałuje z ctDNA oraz określenie mechanizmu tej interakcji.

W pracy zastosowano metody spektroskopowe, takie jak spektrofotometria UV-VIS, spektroskopia fluorescencyjna i spektroskopia dichroizmu kołowego. Do określenia mechanizmu interakcji wykorzystano również markery o udowodnionym sposobie wiązania do cząsteczki DNA.

Otrzymane wyniki wykazały, że badane związki tworzą z DNA stabilne kompleksy. Prawdopodobny jest tu mieszany mechanizm oddziaływania: główna część cząsteczki może oddziaływać w rowku, a płaska część, w odpowiednim położeniu, może interkalować pomiędzy parami zasad. Na tej podstawie można stwierdzić iż N-podstawione pochodne 1H-izoindolo-1,3(2H)-dionu mogą być perspektywicznymi związkami o działaniu przeciwnowotworowym, jednak wymagane są dalsze badania *in vitro* oraz *in vivo*.

Literatura:

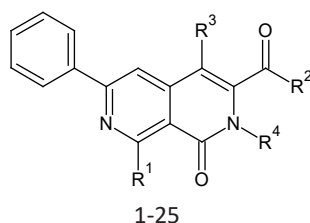
- [1] Ciccio, A. et al. *Mol. Cell.* **2010**, 179-204.
[2] Szkatuła, D. et al. *Mol. Sci.* **2021**, 22, 1-21.

P.70

AKTYWNOŚĆ PRZECIWDROBNOUSTROJOWA
POCHODNYCH 2,7-NAFTYRYDYN**Anna Wójcicka^{1,*}, Bartłomiej Dudek², Aleksandra Woytoń²,
Malwina Brożyna², Adam Junka², Marcin Mączyński¹**¹ Katedra i Zakład Chemii Organicznej i Technologii Leków, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław, Polska² Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii,
ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: anna.wojcicka@umw.edu.pl

Narastająca oporność szczepów bakteryjnych i grzybiczych wobec dostępnych środków leczniczych powoduje ograniczenie skuteczności leczenia zakażeń, co staje się jednym z największych zagrożeń dla ludzkiego zdrowia i życia. Poważnym problemem w walce z zakażeniami jest również formowanie się biofilmu. Aby walczyć z narastającą lekoopornością, a także zwiększać bezpieczeństwo i efektywność terapii konieczne jest poszukiwanie nowych substancji leczniczych, wykazujących skuteczne mechanizmy działania przy jednocześnie ograniczonej liczbie działań niepożądanych. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że pochodne 2,7-naftyrydyny wykazują szerokie spektrum aktywności farmakologicznej, w tym również aktywność przeciwdrobnoustrojową [1]. Dotychczasowe badania wykazały, że otrzymane przez nas pochodne 2,7-naftyrydyny wykazują właściwości przeciwbakteryjne wobec *Staphylococcus aureus* [2].



Kontynuując prace badawcze nad syntezą aktywnych biologicznie pochodnych 2,7-naftyrydyny, zsyntezowane związki **1-25** poddano badaniom w celu oceny zdolności eradykacji biofilmu tworzonego przez wybrane szczepy wzorcowe: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 oraz *Candida albicans* ATCC 10231. Metodą mikrorozcieńczeń oznaczono wartości MIC dla analizowanych związków. Badane pochodne posiadają największą aktywność wobec *S. aureus*. Najniższe wartości MIC (odpowiednio 0,0078125 mg/ml i 0,03125 mg/ml) wykazały związki o strukturze zasad Schiffa **21** i **25**. Dla najbardziej aktywnych związków **21** i **25** wykonano analizę z wykorzystaniem mikroskopii fluorescencyjnej i barwienia biofilmów. Aktywność przeciwbiofilmowa okazała się być porównywalna z aktywnością poliheksanidyny. Zbadano również przeżywalność fibroblastów po ekspozycji na związki **21** i **25** przy różnych stężeniach MIC. Pochodne **21** i **25** poddane zostały badaniom w kierunku cytotoksyczności na organizmie modelowym *Galleria mellonella*. Zastosowane stężenia związków wykazywały przeżywalność larw zbliżoną do 100%.

Badania zostały sfinansowane z Projektu Subwencyjnego SUBK.D090.24.037.

Literatura:

- [1] Wójcicka, A. *Current Organic Chemistry*, **2021**, 25, 2740-2765.
[2] Wójcicka, A. et al. *Szkoła Chemii Medycznej*, Wrocław, 25-27 września **2019**, abs. PP-56.

P.71

ZASTOSOWANIE REAKCJI STRECKERA DO SYNTEZY
POCHODNYCH SULFOKSYMIN JAKO BŁOKÓW
BUDULCOWYCH W CHEMII MEDYCZNEJ

**Martyna Wróbel^{3,*}, Izabela Juźwiuk¹, Zofia Korpusik¹,
Mateusz Lewandowski¹, Gabriela Zyglińska¹, Anna Puszek²,
Maciej Dawidowski³**

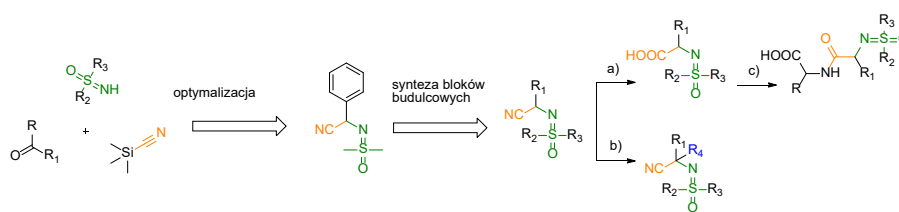
¹ Studenckie Koło Naukowe „Synthesis”, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, Polska

² Wydział Chemii, Uniwersytet Warszawski, ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa, Polska

³ Katedra i Zakład Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: martyna.wrobel@wum.edu.pl

Niedocenianą klasą chemiczną przy projektowaniu leków były sulfoksyminy, postrzegane jako izostery sulfonów [1]. Aktualnie są dowody na to, że grupa sulfoksyminowa jest również bioizosterem amin drugorzędowych, ketonów i grupy hydroksylowej, co więcej sulfoksyminy mogą być substratem w reakcji Streckera, czyli otrzymywania nienaturalnych α -aminonitryli, co znacznie poszerza zakres jej wykorzystania przy syntezie analogów peptydów i peptydomimetyków. Jednym z ograniczeń stosowania wielu leków jest to, że wykazują słabą rozpuszczalność w wodzie, a wprowadzenie do ich struktury grupy sulfoksyminowej może to poprawić. Reakcje multikomponentowej (MCR) stanowią potężne narzędzie do tworzenia bibliotek związków lekopodobnych. Wśród nich reakcja Streckera jest znana ze swojej wszechstronności w syntezie α -aminonitryli. Dlatego celem naszych badań jest zbadanie jej zastosowania jako metody syntezy związków biologicznie czynnych w grupie pochodnych sulfoksymin [2].



Synteza pochodnych sulfoksymin za pomocą reakcji Streckera. a) hydroliza; b) substytucja; c) kondensacja.

Pierwszym etapem prac było znalezienie optymalnych warunków reakcji Streckera dla syntezy analogów α -aminonitryli pochodnych sulfoksymin. Następnie zsyntetyzowano nowe bloki budulcowe pochodne sulfoksymin, wykorzystując różne sulfoksyminy oraz różne aldehydy lub ketony jako substraty. Doprowadziło to do stworzenia biblioteki nowych pochodnych α -aminonitryli oraz analogów α -aminokwasów, które, mamy nadzieję, zwiększą wykorzystanie pochodnych sulfoksymin w odkrywaniu nowych leków.

Projekt finansowany przez Narodowe Centrum Nauki (NCN), Contract No. UMO-2022/47/B/NZ7/01411.

Literatura:

- [1] Han, Y. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 209, 112885.
[2] Cai, X.H. et al. *Arkivoc* **2014**, 1, 205-248.

P.72

**DIAKSJALNIE PODSTAWIONA FTALOCYJANINA
KRZEMOWA JAKO UCZULACZ DO
PRZECIWBAKTERYJNEJ I PRZECIWNOWOTWOROWEJ
TERAPII FOTO- I SONODYNAMICZNEJ**

**Marcin Wysocki^{1,*}, Daniel Ziental¹, Małgorzata Józkwia²,
Jolanta Długaszewska³, Zekeriya Biyiklioglu⁴,
Hanna Piotrowska-Kempisty², Emre Güzel⁵, Łukasz Sobotta¹**

¹ Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

² Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

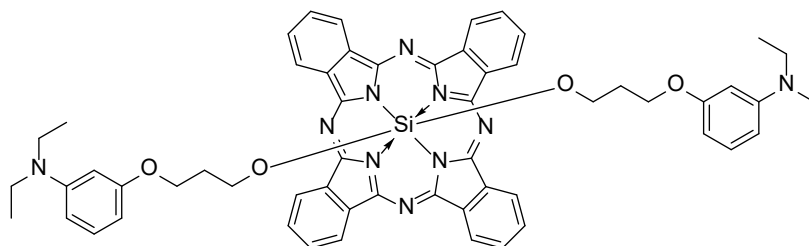
³ Katedra i Zakład Genetyki i Mikrobiologii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

⁴ Department of Chemistry, Karadeniz Technical University, Trabzon, Türkiye

⁵ Department of Engineering Fundamental Sciences,
Sakarya University of Applied Sciences, Sakarya, Türkiye

* Autor korespondujący, e-mail: marcin.wysocki@student.ump.edu.pl

Stabilność i generowanie tlenu singletowego podczas naświetlania oraz sonikacji (1 MHz, 3 W) ftalocyjaniny krzemowej (Rys.) zostały zmierzone spektrofotometrycznie z 1,3-difenyloizobenzofuranem (DPBF) jako chemicznym wygaszaczem tlenu singletowego. Toksyczność ciemną i aktywność wobec MRSA oraz *Staphylococcus epidermidis* zmierzono za pomocą metody zliczania kolonii. Cytotoksyczność wobec linii komórkowych SCC-25 i FaDu oraz ludzkich fibroblastów MRC-5 zmierzono za pomocą testu MTT.



Ftalocyjanina wykazała średnią stabilność podczas naświetlania oraz wysoką stabilność podczas sonikacji. Generowanie tlenu singletowego w DMF i DMSO wyniosły odpowiednio 0,01 oraz 0,09, natomiast sonikacja w DMF wykazała spadek absorbancji DPBF o 65,8%. Ftalocyjanina przy naświetlaniu osiągnęła 5 log redukcji wobec MRSA oraz *S. epidermidis*, natomiast nie wykazała aktywności podczas sonikacji. Redukcja przeżywalności komórek nowotworowych po naświetlaniu wynosiła do 96% wobec SCC-25, 95% wobec FaDu i 99% wobec fibroblastów. Sonikacja redukowała przeżywalność SCC-25 o 63%, FaDu o 42%, a fibroblastów o 82%.

P.73

NIEOCZYWISTE ZASTOSOWANIA CZEKOLADY

Lucjusz Zaprutko^{1,*}, Alina Cherniienko², Anna Pawełczyk¹

¹ Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

² Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Szkoła Doktorska Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: zaprutko@ump.edu.pl

Czekolada jest produktem spożywczym znanym od kilkuset lat, a w swej pierwotnej postaci nawet od paru tysięcy. W czasie tym wykorzystywana była w różnych formach, jako produkt spożywczy o zróżnicowanym przez wieki przeznaczeniu. Natomiast dopiero nieco ponad wiek temu zastosowano ją jako substancję pomocniczą w wytwarzaniu leków i nadawaniu im pożądanej postaci użytkowej. Korzystne, jak i negatywne oddziaływanie na organizm człowieka zaobserwowano tuż po jej wejściu na salony europejskie, ale udowodniono je i zaczęto w sposób planowy wykorzystywać dopiero przed niespełna stu laty. Od tego momentu liczba przeprowadzonych badań i sprecyzowanych obszarów medycznych zastosowań czekolady lawinowo wzrosła. Aktualnie powszechnie mówi się o pozytywnym wpływie czekolady na: układ sercowo-naczyniowy, stabilizację RR i równowagi LDL/HDL, układ nerwowy i pracę mózgu, łagodzenie stresu i poprawę nastroju, opóźnianie procesów starzenia się organizmu, a także o aktywności w wybranych chorobach nowotworowych, w chorobie Alzheimera, w zaburzeniach odporności, w zapobieganiu zakrzepom i zatorom, a także w przeciwdziałaniu próchnicy(!) i wielu innych [1-2]. Działania te w zdecydowany sposób przeważają nad odnotowywanymi niekiedy negatywnymi skutkami jej spożywania. Właściwości prozdrowotne wykazuje przede wszystkim czekolada gorzka, o niskiej zawartości niepożądanego cukru i wysokiej zawartości polifenoli wykazujących najbardziej pożądane działanie antyoksydacyjne i przeciwutleniające [1-2]. Cechy te pozwoliły na wykorzystanie czekolady jako jednego z istotnych składników tzw. żywności funkcjonalnej. Najnowszym obszarem szerokich zastosowań czekolady, sięgającym niewiele ponad kilkanaście lat jest jej aplikacyjność jako aktywnego składnika kosmetyków. Stosowana jest jako substancja rewitalizująca skórę zmęczoną i z wyraźnymi oznakami starzenia się, a także jako substancja nadająca niezwykle charakterystyczny zapach kosmetykom, któremu niektórzy przypisują nie w pełni udowodnione działanie na CUN, przejawiające się w poprawie nastroju i „postrzegania świata”. W ostatnim czasie czekoladę zaczęto wykorzystywać także jako substancję doskonale nadającą się do wykonywania z niej produktów różnego zastosowania przy wykorzystaniu techniki druku 3D. W ten sposób otrzymano już co najmniej kilka nowych produktów leczniczych przeznaczonych głównie do zastosowań pediatrycznych. Technikę tę z powodzeniem stosuje się również w celach marketingowych.

Literatura:

- [1] Watson, R.R. et al. (Editors) *Chocolate in Health and Nutrition*, Humana Press, Springer, **2013**.
[2] Paoletti R. et al. *Chocolate and Health*, Italia, Springer, **2013**.

P.74

PROJEKTOWANIE, SYNTEZA I OCENA BIOLOGICZNA
NOWYCH CHINOLINO-5-SULFONAMIDÓW

**Andrzej Zięba^{1,*}, Dominika Pindjakova², Małgorzata Latocha³,
Justyna Płonka-Czerw³, Dariusz Kuśmierz³, Alois Cizek², Josef Jampilek⁴**

¹ Katedra Chemii Organicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

² Department of Infectious Diseases and Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine,
University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno, Czech Republic

³ Zakład Biologii Komórki, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁴ Department of Analytical Chemistry, Faculty of Natural Sciences,
Comenius University, Bratislava, Slovakia

* Autor korespondujący, e-mail: zieba@sum.edu.pl

Szereg nowych pochodnych acetylenowych 8-(hydroksy) i 8-(metoksy)chinolino-5-sulfonamidów otrzymano w reakcjach 8-(hydroksy) i 8-(metoksy)chinolino-5-sulfochlorku z acetylenowymi pochodnymi amin. W reakcji acetylenowych pochodnych chinolino-5-sulfonamidów z azydkiem organicznym otrzymano szereg nowych układów hybrydowych zawierających chinolinę i układy 1,2,3-triazolowe. Strukturę otrzymanych związków potwierdzono metodą spektroskopii ¹H i ¹³C NMR oraz spektrometrii HR-MS. Otrzymane pochodne chinoliny zbadano pod kątem ich działania przeciwnowotworowego i przeciwbakteryjnego. Do testów wytypowano trzy nowotworowe linie komórkowe: ludzkiego czerniaka (C-32), ludzkiego raka piersi (MDA-MB-231) i ludzkiego raka płuc (A549), natomiast cytotoksyczność badano na normalnych ludzkich fibroblastach skóry (HFF-1). Wszystkie związki przetestowano także wobec szczepów referencyjnych *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 i *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 oraz wielolekoopornych izolatów klinicznych *S. aureus* opornych na metycylinę (MRSA) i wancomycynę *E. faecalis*. Biologicznie aktywne okazały się jedynie acetylenowe pochodne 8-(hydroksy)chinolino-5-sulfonamidów, natomiast 8-hydroksy-*N*-metylo-*N*-(prop-2-yn-1-yl)chinolino-5-sulfonamid wykazał najwyższą aktywność wobec wszystkich trzech linii nowotworowych i izolatów MRSA. Skuteczność była porównywalna z cisplatyną/doksorubicyną i oksacyliną/cyprofloksacyną. W przypadku nienowotworowej linii HFF-1 związek nie wykazywał toksyczności do IC₅₀ wynoszącego 100 μM. W dodatkowych testach najbardziej aktywny związek zmniejszał ekspresję H3, zwiększał aktywność transkrypcyjną regulatorów cyklu komórkowego (białka P53 i P21) oraz zmieniał ekspresję genów BCL-2 i BAX we wszystkich liniach nowotworowych.

P.75

**SYNTEZA POCHODNYCH
N-(4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YLO)BENZENOSULFONAMIDU,
ANALIZA CYTOTOKSYCZNOŚCI I AKTYWNOŚCI
PRZECIWBAKTERYJNEJ**

**Beata Żołnowska^{1,*}, Jarosław Sławiński¹, Jacek Jasiecki²,
Monika Targońska², Anna Kawiak³**

¹ Katedra i Zakład Chemii Organicznej, GUMed, al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska

² Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, GUMed, al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska

³ Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed, ul. Abrahama 58, 80-307 Gdańsk, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: beata.zolnowska@gumed.edu.pl

Staphylococcus aureus jest znaczącym patogenem ludzkim, odpowiedzialnym za szerokie spektrum infekcji, w tym infekcje skóry, tkanek miękkich, układu oddechowego i krwioobiegu. Może prowadzić do stanów od łagodnych infekcji i zatrucia pokarmowego po ciężkie choroby, takie jak zapalenie kości i szpiku, zapalenie wsierdzia i zespół wstrząsu toksycznego [1]. Obiecujące wyniki naszych poprzednich badaniach nad 4-chloro-2-merkaptio-5-metylobenzenosulfonamidami o działania przeciwbakteryjnym [2-4] skłoniły nas do dalszego poszukiwania nowych niskocząsteczkowych środków przeciwbakteryjnych wśród pochodnych N-(4H-1,2,4-triazol-3-ylo)benzenosulfonamidu. Stosując strategię hybryd molekularnych, otrzymano szereg związków zawierających fragment 2-merkaptobenzenosulfonamidu i pierścień 1,2,4-triazolu. Szereg docelowych pochodnych 1,2,4-triazolu uzyskano w procesie dwuetapowym. Wyjściowe 1-acyloamino-3-benzenosulfonyloguanidyny zsyntetyzowano w reakcji odpowiednich kwasów karboksylowych i pochodnych aminoguanidyny w obecności środka sprzęgającego T3P. Końcowa cyklizacja 1-acyloamino-3-benzenosulfonyloguanidyn w środowisku alkalicznym (8% NaOH) prowadziła do otrzymania pożądaných produktów, zawierających układ 1,2,4-triazolu. Aktywność przeciwdrobnoustrojowa związków została oceniona na bakteriach Gram-dodatnich: *Staphylococcus aureus* ATCC-6538 i *Staphylococcus aureus* Newman oraz na jednym gatunku grzyba *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida glabrata* ATCC 2001. Wartości MIC dla najbardziej aktywnych związków **22, 23, 25** wobec *S. aureus* ATCC-6538 wyniosły MIC = 5 μ M. Wrażliwość szczepu *S. aureus* Newman okazała się bardzo wysoka, przy czym MIC = 1 μ M dla **22, 23, 25**. Badane związki nie wykazały działania wobec badanych szczepów grzybów. Wszystkie związki poddano ocenie cytotoksyczności wobec komórek eukariotycznych, testując je *in vitro* na ludzkich liniach komórkowych raka: MCF-7 (rak piersi), HCT-116 (rak okrężnicy) oraz HeLa (rak szyjki macicy). Wyniki testów wskazują na niską cytotoksyczność związków, co pokazują wartości IC₅₀ mieszczące się w zakresie od 80 μ M do 650 μ M.

Literatura:

- [1] Otto, M. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **2008**, 322, 207-228.
- [2] Sławiński, J. et al. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2013**, 28, 41-51.
- [3] Żołnowska, B. et al. *Pol. J. Microbiol.* **2015**, 64, 299-305.
- [4] Żołnowska, B. et al. *Int J Mol Sci.* **2019**, 21, 210.

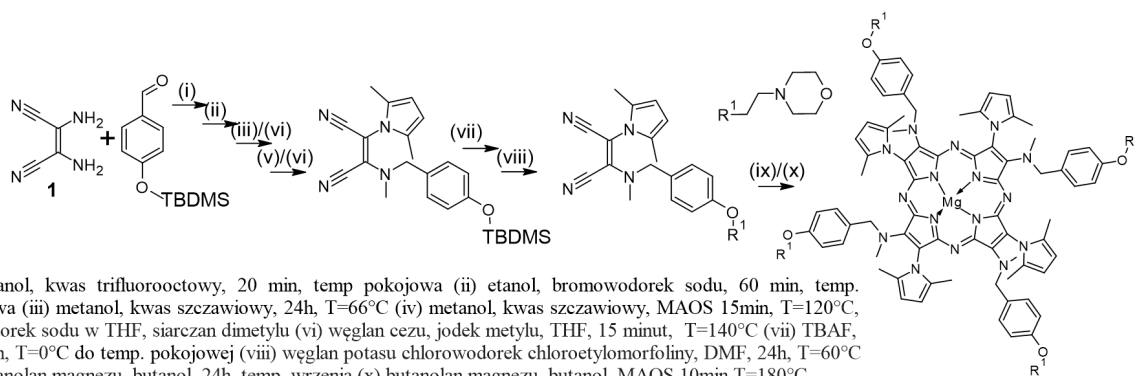
P.76

PORFIRAZYNY Z UGRUPOWANIEM PIROLILOWYM I MORFOLINOWYM – SYNTEZA, CHARAKTERYSTYKA I WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE**Eunice Żuchowska*, Wojciech Szczółko**

Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

* Autor korespondujący, e-mail: 83970@student.ump.edu.pl

Porfirazyny pirolilowe cieszą się dużą popularnością już od przeszło 15 lat [1-2]. To zainteresowanie jest spowodowane ich szerokim zastosowaniem w różnych dziedzinach przemysłu medycznego, jak i chemicznego. Posiadają wiele ciekawych właściwości chemicznych oraz fizycznych, które można modyfikować poprzez różne ugrupowania dołączane do pierścienia makrocyklu.



Przeprowadzono wieloetapową syntezę nowej pochodnej maleonitrylowej posiadającej ugrupowanie pirolilowe i morfolinowe. W szlaku syntetycznym w niektórych etapach przeprowadzono optymalizację syntezy z wykorzystaniem Syntezy Organicznej Wspomaganej Mikrofalami (MAOS) (Schemat). Tak otrzymany maleonitryl użyto w reakcji makrocyklizacji typu Linstead'a w warunkach klasycznych, z butanolanem magnezu w butanolu, ogrzewając mieszaninę reakcyjną przez 24 h w temp. wrzenia rozpuszczalnika, oraz z wykorzystaniem MAOS, gdzie czas reakcji udało się skrócić do 10 min. Otrzymaną porfirazynę poddano badaniom fizykochemicznym mającym na celu zbadanie jej właściwości do generowania tlenu singletowego oraz właściwości solwatochromowych.

Autorzy dziękują Studenckiemu Towarzystwu Naukowemu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu za udzielenie niezbędnych funduszy, które okazały się niezwykle pomocne w opłaceniu kosztów działalności badawczej.

Literatura:

- [1] T. Goslinski et al. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2009**, 13, 02, 223-234.
[2] W. Szczółko et al. *Dyes and Pigments*, **2022**, 206, 110607.

75
LAT

Katedry i Zakładu Bromatologii
oraz
Katedry i Zakładu Technologii
Chemicznej Środków Leczniczych

ISBN 978-83-67147-48-4



9 788367 147484