

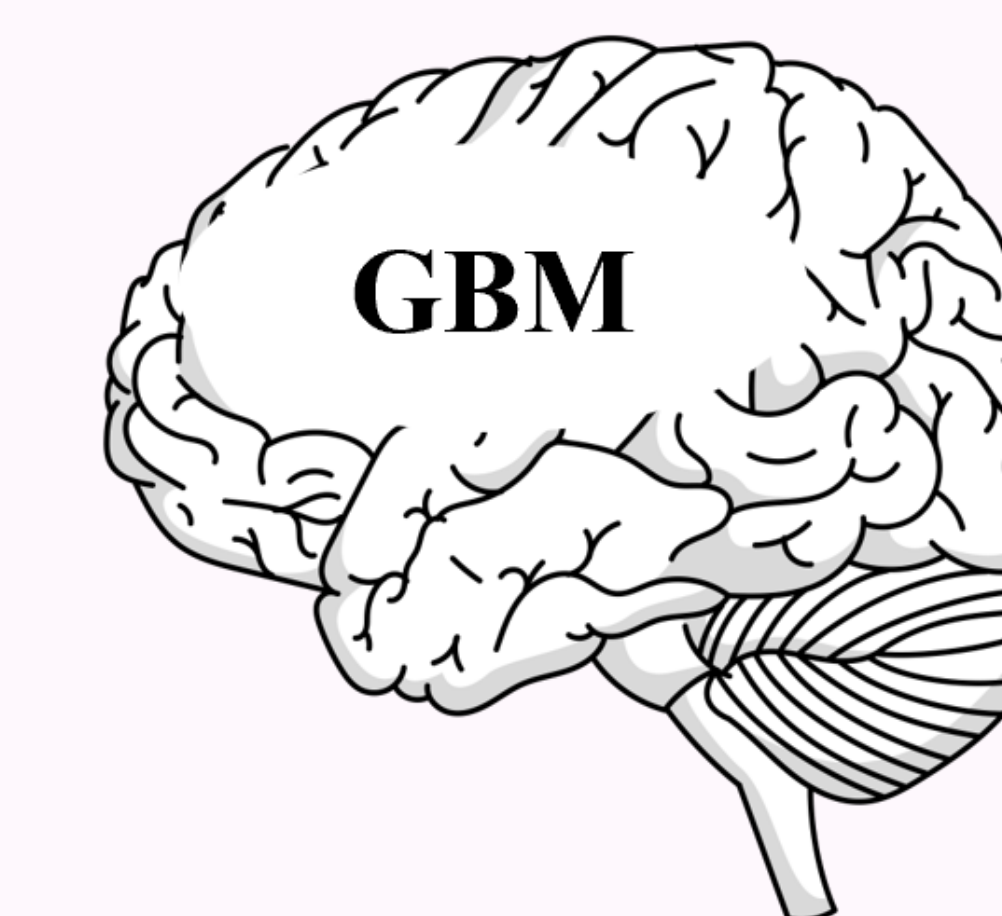
# W poszukiwaniu nowej terapii glejaka wielopostaciowego wśród pochodnych hydantoiny

Katarzyna Kucwaj-Brysz<sup>1\*</sup>, Danuta Jantas<sup>2</sup>, Kinga Czarnota-Łydka<sup>1</sup>, Klaudia Jakubowska<sup>2</sup>, Jakub Wiechetek<sup>1</sup>, Jadwiga Handzlik<sup>1</sup>

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

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

[katarzyna.kucwaj@uj.edu.pl](mailto:katarzyna.kucwaj@uj.edu.pl)

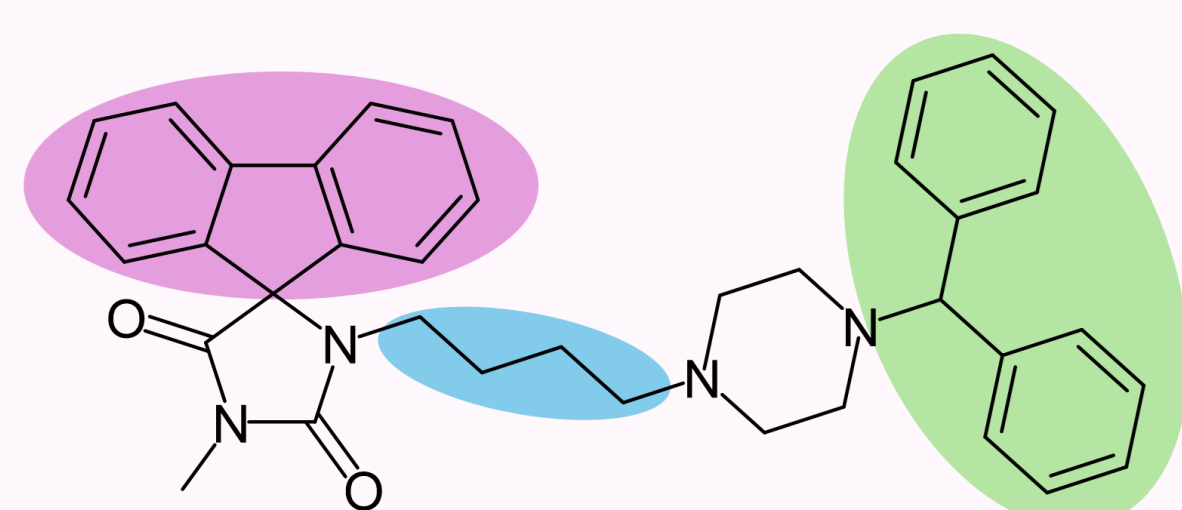


## WPROWADZENIE

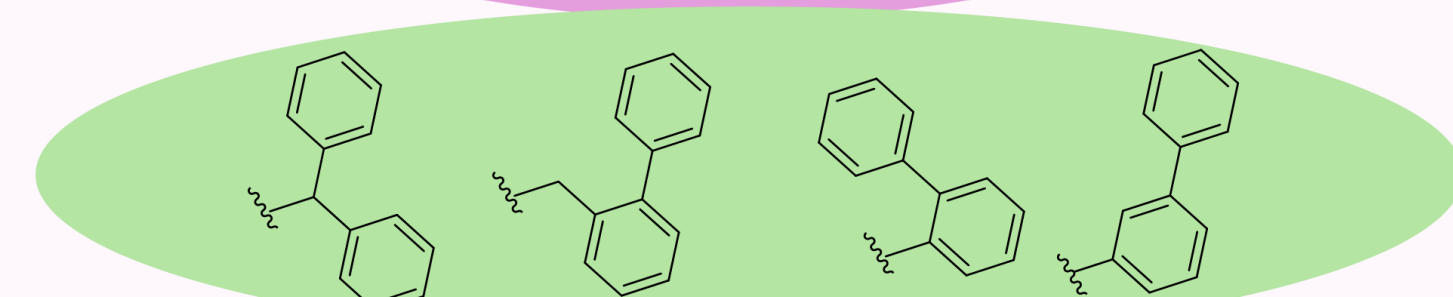
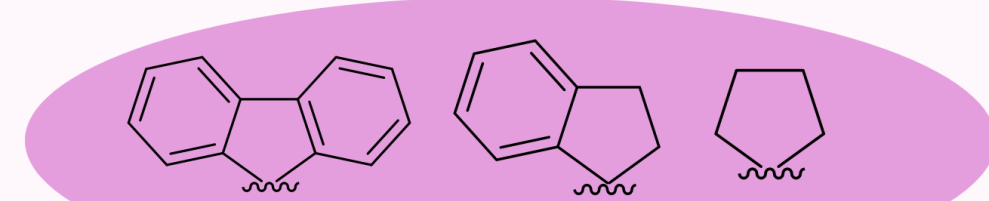
Glejak wielopostaciowy (GBM) stanowi najczęstszy i najbardziej agresywny typ złośliwego nowotworu mózgu. Mediana przeżywalności pacjentów od postawienia diagnozy niezmiennie od ponad 20 lat wynosi poniżej 2 lat [1]. Ze względu na fakt, że rozwój GBM jest uzależniony od jego mikrośrodowiska, a w nim obecne jest bogactwo neuroprzekazników (w tym dopaminy) i ich receptorów, w literaturze pojawiły się badania sugerujące, że antagoniści receptorów dopaminowych D<sub>2</sub>/D<sub>4</sub> mogłyby stanowić skuteczne narzędzie do walki z GBM [2,3]. Niniejszy projekt dotyczy badań wśród pochodnych hydantoiny o zróżnicowanym powinowactwie do rec. dopaminowych. Dotychczasowe nasze wyniki nie pokazały korelacji pomiędzy właściwościami cytotoksycznymi w liniach komórkowych GBM a wspomnianym powinowactwem. Niniejsze badania dotyczą dalszych modyfikacji struktury wiodącej, cechującej się 4-5 krotnie wyższą aktywnością cytotoksyczną niż stosowany jako złoty środek temozolomid (U87MG IC<sub>50</sub> = 15.2 μM; A172 IC<sub>50</sub> = 4.8 μM). Zaprezentowane modyfikacje strukturalne miały na celu poprawę profilu farmakokinetycznego, w szczególności rozpuszczalności.

oraz znalezienie bioizosteru grupy benzhydrylowej, który byłby bardziej dostępny syntetycznie, w ten sposób umożliwiając wprowadzenie różnorodnych podstawników.

## CEL MODYFIKACJI CHEMICZNYCH



- Optymalizacja profilu farmakokinetycznego
- Znalezienie bioizosteru grupy benzhydrylowej



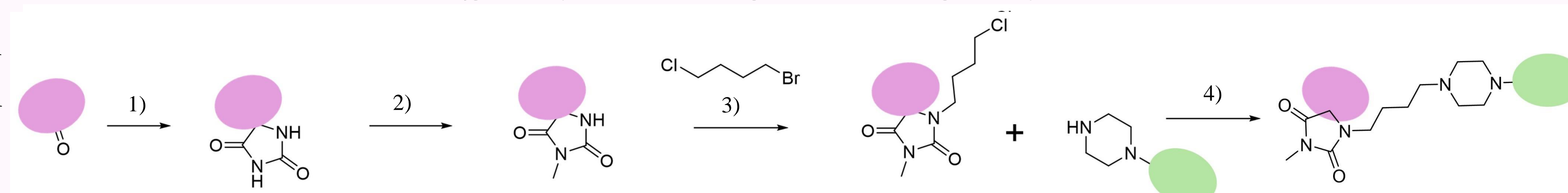
## Podziękowania

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

Część prac syntetycznych została wykonana w ramach Studenckiego Koła Chemii

Medycznej przy Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych CM UJ.

## SYNTEZA CHEMICZNA



1) KCN, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH/H<sub>2</sub>O 60°C; 2) CH<sub>3</sub>I, EtONa, t.wrz.;  
3) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KI, aceton; 4) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetonitril, t.wrz.; 5) TEA, DCM, 40°C; 6) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, DCE/H<sub>2</sub>O/EtOH 1:1:1, MW, 100°C;  
7) HCl/eter dietylowy, t.pok.

## ANALIZA SAR

Przeprowadzenie tak diametralnej zmiany strukturalnej jak usunięcie jednego z pierścieni aromatycznych z pozycji 5 hydantoiny spowodowało utrzymanie właściwości cytotoksycznych na liniach A172 oraz 2-krotny wzrost aktywności wobec linii U87-MG (związek 5). Jednakże pomimo zaobserwowanych korzyści m.in. w postaci znacznej poprawy rozpuszczalności zaobserwowano również znaczny wzrost cytotoksyczności wobec niezmienionych nowotworowo linii komórkowych (NHDF). Z kolei usunięcie obydwu pierścieni aromatycznych spowodowało spadek właściwości cytotoksycznych (związek 7). Niosącym nadzieje bioizosterem grupy benzhydrylowej okazała się grupa 2-fenylobenzylowa (związek 2) – zapewniając podobną aktywność oraz wyższą selektywność wobec linii komórkowej niezmienionej nowotworowo (NHDF).

## Bibliografia

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

Numer związku	Struktura wiodąca	IC <sub>50</sub> [nM]				
		U87-MG	A172	NHDF		
1	9-fluorenyl	butyl		15,2	4,8	107,4
2	9-fluorenyl	butyl		21,8	11,2	212,1
3	9-fluorenyl	butyl		11,3	9,8	16,6
4	9-fluorenyl	propyl		277,6	371,5	nt
5	1-indyl	butyl		27,9	18,3	311,1
6	1-indyl	propyl		7,2	5,2	26,5
7	cyklopentyl	butyl		7,6	12,4	35,3
8	1-indyl	butyl		24,9	19,6	nt
				37,5	23,7	nt

NHDF – normal human dermal fibroblasts; nt – nie testowano