

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-0516-12**
MALÉ MOLEKULY V BIOMEDICÍNSKOM VÝSKUME

Zodpovedný riešiteľ **prof. Ing. Ferdinand Devínsky, DrSc.**
Príjemca **Univerzita Komenského v Bratislave, Šafárikovo nám. 6, 818 06
Bratislava (Farmaceutická fakulta UK)**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Katedra chemickej teórie liečiv, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave,
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Veterinárni a farmaceutická univerzia v Brne, Farmaceutická fakulta, Palackého 1946/1, Česká republika; (doc. J. Jampílek, Doc. M. Žemlička)
2. University of Hertfordshire, Hatfield, Hertfordshire, AL 10 9AB UK (prof. A. J. Hutt)
3. Institut Oncologic prof. Dr. I. Chiricuta Str. republicii nr. 34-36, Cluj-Napoca, Rumunsko (Dr. E. Fischer-Fodor)

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

1. Svetový patent: WO 2014/175841 A1. Palladium complexes of curcumin and its analogues and methods of preparation of the same. Autori: Natalia Miklášová, Roman Mikláš, Ferdinand Devínsky. Vlastnícke právo: Univerzita Komenského v Bratislave, Centrum vedecko-technických informácií SR. Dátum zverejnenia: 30.10.2014.
2. Slovenský patent: PCT/SK2014/050004 Paládnaté komplexy kurkumínu a jeho analógov a spôsob ich prípravy. Autori: Natalia Miklášová, Roman Mikláš, Ferdinand Devínsky. Vlastnícke právo: Univerzita Komenského v Bratislave, Centrum vedecko-technických informácií SR. Vestník úradu priemyselného vlastníctva Slovenskej republiky 11- 2014- SK, Banská Bystrica 4.11.2014.
- 3.

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. Vaculíkova E., Plachá D., Pisárčik M., Peikertová P., Dedková K., Devínsky F., Jampílek J.:

Preparation of Risedronate Nanoparticles by Solvent Evaporation Technique, *Molecules* 19(11), (2014), pp 17848-17861 DOI: 10.3390/molecules191117848 (5 citácií) IF 3,756 (2016)

2. Mikláš R., Miklášová N., Bukovský M., Horváth B., Kubincová J., Devínsky F.: Synthesis, surface and antimicrobial properties of some quaternary ammonium homochiral camphor sulfonamides, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 65, (2014), pp 29-37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2014.08.013> (5 citácií) IF 3,756 (2016)

3. Pisárčik M., Pupák M., Devínsky F., Almásy L., Tian Q., Bukovský M.: Urea-based gemini surfactants: Synthesis, aggregation behaviour and biological activity. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 497, (2016), pp. 385-396; ISSN 0927-7757; DOI: 10.1016/j.colsurfa.2016.03.028 (5 citácií) IF 2,714 (2016)

4. Lukáč M., Hocková D., Keugh D., Guddat L.H., Janeba Z.: Novel nucleotide analogues bearing (1H-1,2,3-triazol-4-yl)phosphonic acid moiety as inhibitors of Plasmodium and human 6-oxopurine phosphoribosyltransferases. *Tetrahedron* 73 (6), 2017, pp. 692-702; <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2016.12.046> (1 citácia) IF 2,651 (2016)

5. Devínsky F., Pisárčik M., Lukáč M.: *Cationic Amphiphiles Self-Assembling Systems for Biomedicine and Biopharmacy*. New York : Nova Science Publishers , 2017, 1. vyd., 295 s., ISBN 978-1-53611-979-4

Uplatnenie výsledkov projektu

Práce na projekte priniesli nové prístupy a myšlienky a priniesli významné výsledky aplikovateľné aj v praxi. Konkrétne u paládnatých komplexov vychádzajúcich z analógov kurkumínu v oblasti boja proti ľudským nádorovým bunkám hrubého čreva a pečene. Pre svoj terapeutický potenciál v praxi boli niektoré z Pd komplexov prihlásené na patentovanie (WO 2014/175841 A1 a SK 2014/0500004). Osobitne významné výsledky sa zaznamenali pri skúmaní zwitteriónových alkylfosfocholínov ako možných antiprotozoálnych zlúčenín na liečbu ochorení spôsobených akantamébami a leishmanióz. Spojenie lipofilných triterpénov (ľahko získateľných napr. z brezovej kôry) s hydrofilnými fosfóniovými skupinami za vzniku bola-amfifilov poskytujú zlúčeniny s účinkom na mitochondrie a s možným účinkom na rakovinové bunky. Alkylfosfocholíny majú možnú praktickú aplikáciu v medicíne - v ortopédii a liečbe osteoporózy. Stabilizácia strieborných nanočastíc bis-amíniovými gemini tenzidmi otvára nový smer výskumu, ktorý je aj na svetovej úrovni originálny. Práca na projekte priniesla významné prínosy a uplatnenie v pedagogickej a výskumnej práci 111 študentov (diplomové a rigorózne práce), úspešne obhájených štyroch dizertačných prác, vznik jednej docentúry.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Projekt bol zameraný na výskum nových malých molekúl (< 900 Da). V oblasti farmaceutickej (medicinálnej) chémie riešil design takýchto molekúl, ich syntézu, štúdium niektorých ich fyz.-chem. vlastností a niektorých biol. účinkov a zovšeobecnenie vzťahu štruktúra-vlastnosti-účinkov (SAR). Bolo pripravených viac ako 200 nových zlúčenín. Sledovali sa tri skupiny zlúčenín: metalokomplexy (centrálny atóm Pd, Ru a Cu); látky pôsobiace ako blokátory beta1 adrenergických receptorov a membránovoaktívne amfifily. Významné výsledky: najúčinnějšíe komplexy Pd s kurkuminoidmi prekonávali v aktivite cis-Pt. Pre ich terapeutický potenciál boli prihlásené na patentovanie (WO 2014/175841 A1 a SK 2014/0500004). Interakcie nových aktívnych aryloxyaminopropanolov s receptormi sa sledovali aj dokovacími metódami (CMM). Vyriešenie metód stereoselektívnej syntézy bioakt. molekúl umožnilo pripraviť čisté enantioméry. V oblasti membránovo aktívnych amfifilov – zwitteriónové alkylfosfocholíny (ZAF), kombinácia triterpénov s fosfóniovými skupinami, interakcia bis-amíniových (gemini) tenzidov s nanočasticami Ag sa dosiahli prelomové výsledky, napr. pri účinku ZAF na protozoá (prekonávajú v aktivite liečivo miltefosín), pri vysvetlení závislosti účinku na štruktúre molekúl a s tým spojenou optimalizáciou najúčinnějších štruktúr. Spojením lupánových

triterpénov a fosfóniových skupín sa pripravili látky s účinkom na mitochondrie. Stabilizácia Ag nanočastíc s gemini tenzidmi je otvorenie novej oblasti výskumu, ktorá je vo svete len v stave zrodu. Niektoré z nových ZAF a gemini zlúčenín majú vysoký potenciál pri využití v medicíne, osobitne pri liečbe pohybového aparátu (osteoporéza).

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku
(max. 20 riadkov)

The project was focused on the research of small molecules (SMs) (comps with the molecular weight < 900 Da). In the field of medicinal chemistry, the project comprehensively covers the area of SMs (more than 200 new SMs were prepared), their design, synthesis, investigations of some of their phys-chem properties and biol. activities. A particular emphasis was laid on the generalisation of the structure-activity-relationships. Three groups of compounds were investigated: metalcomplexes (Pd, Ru and Cu as the central atom); comps blocking beta1-adrenergic receptors and membraneactive amphiphiles. The attained exper. results related to the Pd complexes with curcuminoids showed an activity superior to that of cis-Pt which have been submitted for patenting. Novel aryloxyaminopropanols were investigated by molecular docking methods (CAMM). The introduction of methods of stereoselective synthesis of biologically active molecules resulted in the synthesis of pure enantiomers. Investigations in the field of membraneactive comp (zwitterionic alkylphosphocholines (ZAF), combination of triterpenes with phosphonium groups, interaction of bis-aminium (gemini) surfactants with Ag nanoparticles provided some ground-breaking results, e.g. effect of ZAFs on protists (which surpasses the activity of miltefosine), elucidation of molecular structure-activity relationship followed in optimisation of the most effective comps. Through the connection of a triterpene (betulinic acid) and phosphonium groups, comps with the activity towards mitochondria were synthesised. Stabilisation of Ag nanoparticles with gemini surfactants represents a novel research, even on a worldwide scale. Some of the novel ZAFs and gemini comps show high therapeutic potential when applied in the treatment of osteoporosis.

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

Zodpovedný riešiteľ

prof. Ing. Ferdinand Devínsky, DrSc.

V Bratislave 27. 10. 2017

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

Štatutárny zástupca príjemcu

prof. PharmDr. Pavel Mučaji, PhD., dekan
FaF UK

V Bratislave 27.10. 2017

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu