

POLITECHNIKA KRAKOWSKA im. T. Kościuszki
Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej



AUTOREFERAT
przedstawiający opis dorobku oraz osiągnięć naukowych

dr inż. Jolanta Jaśkowska

Kraków 2023

1. Imię i nazwisko

Jolanta Jaśkowska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne

Data	02.2011r – 03.2012r
Nazwa jednostki kształcącej	Wyższa Szkoła Ekonomii i Innowacji w Lublinie
Kierunek	Studia podyplomowe: Menedżer Badań Naukowych i Prac Rozwojowych, Realizowane w ramach projektu „Kompetencje dla współpracy nauki i biznesu. Menedżerskie studia podyplomowe” Priorytet IV Szkolnictwo wyższe i nauka Działanie 4.2 Rozwój kwalifikacji kadr systemu B+R i wzrost świadomości roli nauki w rozwoju gospodarczym.
Data	11.2012r
Nazwa jednostki kształcącej	Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej
Tytuł naukowy	Obrona z wyróżnieniem pracy doktorskiej pt: „Synteza i właściwości cyklicznych i acyklicznych arylopiperazynyloalkilo pochodnych salicylamidu jako ligandów receptorów serotoninowych” dr inż.
Data	10.2005r – 09.2010r
Nazwa jednostki kształcącej	Międzynarodowe Studium Doktoranckie Instytutu Katalizy Fizykochemii Powierzchni Polskiej Akademii Nauk we współpracy z Wydziałem Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej
Data	2005r – 2006r
Nazwa jednostki kształcącej	Ukończone z wyróżnieniem „Studium Pedagogiczne dla Asystentów”; Centrum Pedagogiki i Psychologii Politechniki Krakowskiej
Data	10.2000r – 06.2005r
Nazwa jednostki kształcącej	Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej
Kierunek, specjalność	Technologia chemiczna, Lekka Technologia Organiczna
Tytuł naukowy	mgr inż.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych

Daty	od 01.2011r
Nazwa i adres pracodawcy	Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, ul. Warszawska 24, 31-155 Kraków
Stanowisko	Adiunkt badawczo-dydaktyczny
Daty	10.2010r – 12.2010r
Nazwa i adres pracodawcy	Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, ul. Warszawska 24, 31-155 Kraków
Stanowisko	Asystent naukowo-dydaktyczny

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce

4.1. Tytuł osiągnięcia

Jako osiągnięcie naukowe, wynikające z art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) wskazuję monotematyczny cykl 5 publikacji naukowych pt. „*Nowe ekologiczne metody syntezy związków o potencjalnym zastosowaniu do leczenia chorób ośrodkowego układu nerwowego i nowotworów*” o sumarycznym Impact Factor (IF) równym 18,867.

4.2. Wykaz prac stanowiących monotematyczny cykl publikacji naukowych

Cykl 5 artykułów naukowych pt. „*Nowe ekologiczne metody syntezy związków o potencjalnym zastosowaniu do leczenia chorób ośrodkowego układu nerwowego i nowotworów*”

* autor korespondencyjny

- H1** **Jolanta Jaśkowska***, Przemysław Zaręba, Paweł Śliwa, Edyta Pindelska, Grzegorz Satała, Zbigniew Majka Microwave-assisted synthesis of trazodone and its derivatives as new 5-HT_{1A} ligands: binding and docking studies. *Molecules* (2019), 24(8), 1-19. DOI:10.3390/molecules24081609
- praca oryginalna
Mój udział oceniam na poziomie 65%.
Udział w publikacji obejmował opracowanie koncepcji oraz metodologii badań, nadzór, projektowanie związków oraz syntezę, analizę wyników, a także napisanie artykułu zgodnie z wytycznymi redakcji czasopisma.
MNIe = 140
- IF = 3,267**

H2	<u>Jolanta Jaśkowska*</u>, Anna Karolina Drabczyk, Piotr Michorczyk, Damian Kułaga, Przemysław Zaręba, Przemysław Jodłowski, Zbigniew Majka, Jarosław Jakubski, Edyta Pindelska Mechanochemical synthesis method for drugs used in the treatment of CNS diseases under PTC conditions. <i>Catalysts</i> (2022) 12(5), 1-15. DOI: 10.3390/catal12050464. - praca oryginalna Mój udział oceniam na poziomie 55%. Udział w publikacji polegał na opracowaniu koncepcji syntezy w warunkach mechanochemicznych, nadzór, opracowanie metodologii, dobór warunków procesu, przeprowadzenie eksperymentów, napisanie oryginalnego artykułu zgodnie z wytycznymi redakcji czasopisma. MNiE = 100	IF = 3,90
H3	<u>Jolanta Jaśkowska*</u>, Anna Karolina Drabczyk, Paweł Śliwa, Przemysław Jodłowski, Edyta Pindelska, Damian Kułaga, Przemysław Zaręba, Zbigniew Majka, Agata Siwek, Małgorzata Wolak, Marcin Kołaczkowski Ultrasound assisted one-pot synthesis and preliminary in vitro studies of salicylamide arylpiperazines as dual 5-HT_{1A}/5-HT₇ ligands. <i>Journal of Molecular Structure</i> (2022) , 1275, 134585. DOI: 10.1016/j.molstruc.2022.134585 - praca oryginalna Mój udział oceniam na poziomie 45%. Udział w publikacji polegał na opracowaniu koncepcji pracy oraz obejmował nadzór, opracowanie metodologii, przeprowadzenie eksperymentów, dobór warunków reakcji, interpretację wyników, napisanie oryginalnego artykułu zgodnie z wytycznymi redakcji czasopisma. MNiE = 70	IF = 3,80
H4	<u>Jolanta Jaśkowska*</u>, Anna Karolina Drabczyk, Damian Kułaga, Przemysław Zaręba, Zbigniew Majka, Przemysław Jodłowski A new synthetic ultrasound-assisted method for dibenzoepines, <i>Heliyon</i>, (2023) 9(7), e18319. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e18319 - praca oryginalna Mój udział oceniam na poziomie 75%. Udział w publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu eksperymentów, przeprowadzeniu eksperymentów, przeanalizowaniu i zinterpretowaniu danych, oraz napisaniu oryginalnego artykułu zgodnie z wytycznymi redakcji. MNiE = 40	IF = 4,00
H5	Anna K. Drabczyk, Damian Kułaga, Przemysław Zaręba, Wiktoria Tylińska, Aneta Archęła, Artur Wnorowski, Andromachi Tzani Anastasia Detsi, <u>Jolanta Jaśkowska*</u> Eco-friendly synthesis of new olanzapine derivatives and evaluation of their anticancer potential. <i>RSC Advances</i> (2023), 13(30), 20467-20476. DOI: 10.1039/D3RA03926A - praca oryginalna Mój udział oceniam na poziomie 60%. Udział w publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i metodologii badań, przeprowadzeniu eksperymentów, obejmował także nadzór oraz napisanie oryginalnego napisanie oryginalnego artykułu zgodnie z wytycznymi redakcji. MNiE = 100	IF = 3,90
sumaryczna ilość punktów MNiE = 450, sumaryczny IF = 18,867		

4.3. Cel naukowy oraz opis osiągniętych wyników

4.3.1. Wprowadzenie

Analizując dane literaturowe oraz bazy patentowe dotyczące syntezy związków organicznych wyraźnie obserwuje się trend poszukiwania nowych technologii przyjaznych środowisku. Zjawisko to obecne jest także w branży farmaceutycznej gdzie na etapie poszukiwania nowych leków, a szczególnie w obszarze syntezy, promuje się metody z obszaru zielonej chemii (ang. *green chemistry*)¹. Termin „zielona chemia” obejmuje 12 zasad dotyczących zapobiegania negatywnego wpływu na środowisko, i chociaż zasady te zostały wprowadzony w już 1998 roku, w ostatnich latach temat ten staje się coraz bardziej aktualny¹⁻³. Warto podkreślić, że koncept zielonej chemii jest istotny już na etapie planowaniu procesu, a jego idea ma sprawić, że chemia przemysłowa będzie bezpieczniejsza, czystsza i bardziej energooszczędna w całym cyklu życia produktu, czyli od syntezy, przez oczyszczanie, aż po utylizację. Ważne jest, aby wszędzie, gdzie to tylko jest możliwe, wykorzystywać surowce odnawialne, przeprowadzać reakcje w temperaturze i pod ciśnieniem otoczenia, a przede wszystkim minimalizować lub eliminować toksyczne odpady od samego początku³. Należy również wspomnieć, że idea zielonej chemii nie jest łatwa do wprowadzenia w przemyśle, dlatego trzeba rozważyć w wielu przypadkach kompromis pomiędzy korzyściami, wykonalnością a kosztami.

Obecnie zielona chemia w przemyśle głównie dotyczy procesów, które zostały zmodyfikowane w celu zmniejszenia negatywnego wpływu na środowisko, jednak istotne zmiany nastąpią w momencie, gdy zasady te będą stosowane już na etapie projektowania. Jednym z ciekawych przykładów obrazujących możliwości wdrożenia do procesów założeń zielonej chemii jest zastosowanie jako rozpuszczalników nadkrytycznego ditlenku węgla, cieczy jonowych lub głęboko eutektycznych rozpuszczalników (ang. *deep eutectic solvents*, DES), zarówno do prowadzenia reakcji jak i do procesów ekstrakcji. Mając na uwadze, że szacuje się, że zakłady farmaceutyczne generują podczas procesów od 25 do 100 kilogramów odpadów na kilogram produktu (jest to tzw. czynnik środowiskowy E; ang. *environmental factor*, *E-Factor*), to zwłaszcza w obszarze sektora farmaceutycznego wprowadzenie zasad zielonej chemii może być szczególnie istotne dla środowiska.

Dobrym przykładem pokazania możliwości zastosowania tych zasad w produkcji leków są w ostatnich latach działania firmy Pfizer. Przed wprowadzeniem na rynek w 1998 roku sildenafilu (*Viagra*), leku do leczenia zaburzeń erekcji, firma Pfizer przeprowadziła gruntowne zmiany w technologii produkcji tego leku, które pozwoliły zmniejszyć czynnik środowiskowy

ze 105 na 8. W przypadku innego leku tj. pregaballiny (*Lyrica*) stosowanej do leczenia padaczki, bólu neuropatycznego i uogólnionych zaburzeń lękowych, czynnik środowiskowy E udało się zmniejszyć z 86 na 9. Podobne zmiany wprowadzono w przypadku produkcji leku przeciwdepresyjnego sertraliny i niesteroidowego leku przeciwzapalnego celekoksybu.

Niewątpliwie ważnym aspektem w przypadku procesów przyjaznych środowisku jest stosowanie katalizatorów, które są nietoksyczne i istotnie wpływają na selektywność i wydajność procesu. Wszystkie te aspekty są spełnione w przypadku prowadzenia procesu w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego (ang. *phase transfer catalysis*, PTC).

W warunkach PTC można przeprowadzić szeroką gamę reakcji takich jak alkilowanie, utlenianie, redukcja, eliminacja, hydroliza, estryfikacja, polimeryzacja, podstawienie alifatyczne czy aromatyczne i wiele innych. Jest to metoda umożliwiająca prowadzenie syntezy w łagodnych warunkach, a przy tym równocześnie z wysoką wydajnością i selektywnością.

Wiele procesów otrzymywania związków bioaktywnych opiera się na reakcjach podstawienia nukleofilowego, a w przypadku tego typu reakcji, często reagenty nie mieszają się ze sobą, co utrudnia zderzenie się cząsteczek, a więc tym samym uniemożliwia zajście reakcji. Co więcej, często jeden z substratów jest nierozpuszczalny w wodzie lub innych polarnych rozpuszczalnikach, podczas gdy drugi odczynnik – nukleofil rozpuszcza się głównie w wodzie, ale nie w rozpuszczalnikach organicznych. Często rozpuszczalniki, które w tym przypadku można by z powodzeniem zastosować należą do grupy toksycznych i wysokowrzących, co prowadzi z kolei do problemów na etapie wydzielenia produktów z mieszaniny po reakcji i zwiększa znacząco koszty procesu. W takich przypadkach korzystnym rozwiązaniem jest zastosowanie warunków katalizy przeniesienia fazowego. W większości przypadków mechanizm polega na przeniesieniu nukleofila z fazy wodnej do fazy organicznej, jednak metodę tę można również zastosować do transportu obojętnych cząstek, kationów, wolnych rodników i odczynników organicznych do fazy wodnej. Najczęściej jako katalizatory PT stosuje się czwartorzędowe sole amoniowe lub fosfoniowe, etery koronowe, glikole polietylenowe lub cyklodekstryny. Procesy prowadzone w warunkach PTC można podzielić na układy dwufazowe i trójfazowe. Najczęściej spotykanym układem dwufazowym jest układ ciecz-ciecz, gdzie katalizator jest rozpuszczalny w układzie reakcyjnym, a jedną z faz jest ciekła faza organiczna zawierająca odczynniki organiczne, natomiast drugą fazą jest faza nieorganiczna, najczęściej wodna, która zawiera sól będącą źródłem anionów. Możliwy jest również układ ciecz-ciało stałe, w tym przypadku najczęściej zasada jest ciałem stałym oraz układy typu gaz-ciecz, gdy jeden z reagentów występuje w postaci gazu. W przypadku układów trójfazowych najczęściej spotykane są ciecz-ciecz-ciało stałe w którym np. katalizator PT jest

unieruchomiony na nośniku w postaci stałej. Jeżeli sole lub zasady mają postać sproszkowanych ciał stałych, to jest to układ ciecz-ciało stałe PTC. Ważną zaletą reakcji prowadzonych w warunkach PTC jest możliwość przeprowadzenia procesu zarówno w przypadku klasycznych metod jak i w obecności promieniowania mikrofalowego, mechanochemii czy w reakcjach z użyciem ultradźwięków. Ponadto prowadzenie reakcji w warunkach PTC często prowadzi do uzyskania produktów charakteryzujących się wysoką czystością, co sprawia, że metoda ta jest coraz częściej stosowana w syntezie związków bioaktywnych.⁴⁻¹⁸

Oprócz doboru odpowiednich reagentów, rozpuszczalników i katalizatorów w istotny sposób można wpłynąć na podniesienie ekologii procesu poprzez zastosowanie w miejsce konwencjonalnego ogrzewania procesów z udziałem promieniowania mikrofalowego (MW), mechanochemii czy ultradźwięków. Prowadzenie reakcji w obecności promieniowania mikrofalowego pozwala w wielu przypadkach skrócić czas reakcji z kilku godzin do kilku minut, równocześnie przy zachowaniu wysokiej wydajności i selektywności. Ponadto, w wielu przypadkach możliwe jest nie tylko zminimalizowanie, ale także całkowite wyeliminowanie rozpuszczalników organicznych i zastąpienie ich solami takimi jak węglan potasu. Co ciekawe w wielu procesach, korzystne jest stosowanie niewielkich ilości dimetyloformamidu, który oprócz zdolności przenoszenia energii mikrofalowej pełni także rolę katalizatora. W przypadku reakcji mechanochemicznych, również możliwe jest całkowite wyeliminowanie rozpuszczalników i prowadzenie reakcji tylko w obecności soli. Inną ciekawą alternatywą do prowadzenia syntez jest także możliwość prowadzenia procesu w obecności ultradźwięków, co jest bardzo obiecującą techniką z punktu widzenia zielonej chemii. W przypadku reakcji sonochemicznych w wielu przypadkach możliwe jest zastosowanie jako rozpuszczalnika wody lub naturalnych cieczy głęboko eutektycznych, a warunki reakcji są bardzo łagodne i z powodzeniem proces można prowadzić w temperaturze otoczenia.

4.3.2. Cel naukowy

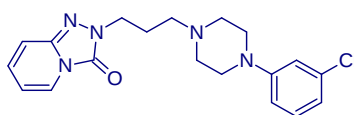
Celem naukowym prowadzonych przeze mnie badań było opracowanie nowych proekologicznych metod otrzymywania związków heterocyklicznych, ze szczególnym uwzględnieniem połączeń posiadających układ piperazyny z grupy długołańcuchowych arylopiperazyn lub benzodiazepin o potencjalnym zastosowaniu do leczenia chorób ośrodkowego układu nerwowego i nowotworów. Badania miały na celu ustalenie warunków syntezy, które byłyby uniwersalne i możliwe do zastosowania nie tylko w przypadku

konkretnych wybranych leków, ale także przy otrzymywaniu bibliotek związków. Reakcje prowadzono mając na uwadze dobór warunków wpisujących się w zieloną chemię, dlatego głównie skoncentrowano się na metodach w warunkach PTC, prowadząc procesy w obecności promieniowania mikrofalowego, mechanochemicznie lub z zastosowaniem ultradźwięków.

4.3.3. Omówienie wyników

[H1] Microwave-assisted synthesis of trazodone and its derivatives as new 5-HT_{1A} ligands: binding and docking studies

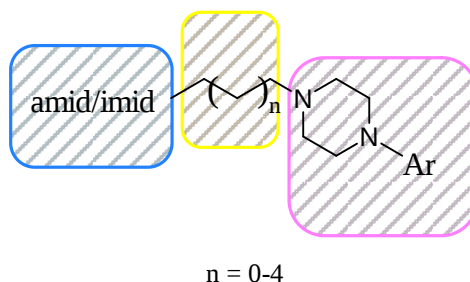
Badania w obszarze opracowania nowych ekologicznych metod otrzymywania związków heterocyklicznych rozpoczęłam od prób w obecności promieniowania mikrofalowego bazując na syntezie znanego leku przeciwdepresyjnego – trazodonu (2-{3-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]propylo}-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirydyn-3-on) (Rysunek 1).



Rysunek 1. Trazodon.

Trazodon jest znanym lekiem stosowanym od lat 60 do leczenia zaburzeń depresyjnych różnego pochodzenia, wykazuje także działanie przeciwłękowe i korzystnie wpływa na fizjologiczny rytm snu. Jego działanie wynika z hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*, SSRI) i antagonizmu w stosunku do receptora 5-HT₂, którego aktywacja zwykle prowadzi do bezsenności, lęku, pobudzenia psychoruchowego i zaburzeń seksualnych. Ponadto wspomniany antagonizm do 5-HT_{2A} i hamowanie transportera serotoniny skutkuje agonistycznym działaniem wobec 5-HT_{1A}.¹⁹⁻²⁸

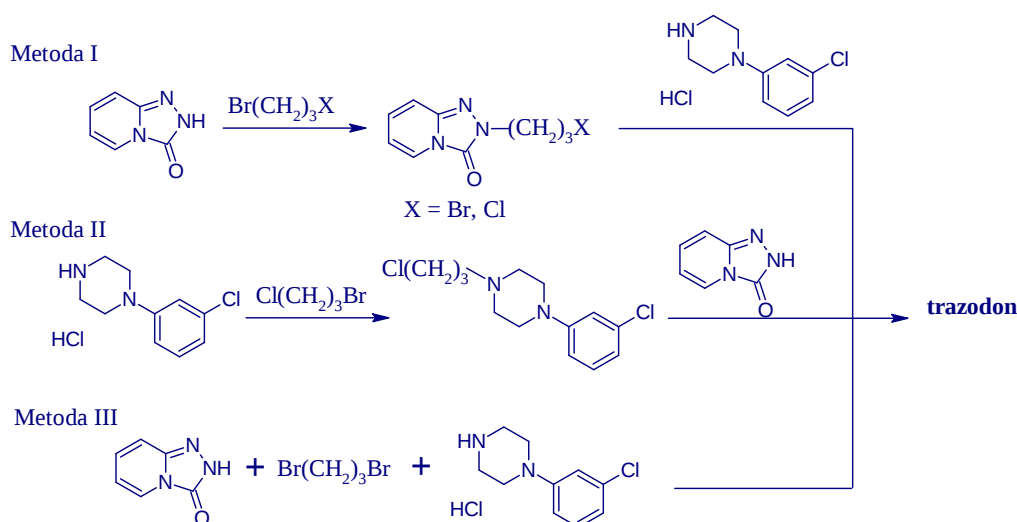
Trazodon pod względem strukturalnym należy do długłańcuchowych arylopiperazyn (*long-chain arylpiperazines*, LCAPs), to znana grupa związków bioaktywnych posiadająca charakterystyczną budowę, na którą składają się trzy elementy: terminalny fragment w postaci amidu, imidu lub innego ugrupowania heterocyklicznego, łącznik alkilowy posiadający zwykle od 2 do 6 atomów węgla oraz układ arylopiperazyny, najczęściej podstawiony halogenami lub grupami alkoksylowymi w pierścieniu aromatycznym (Ar)²⁹⁻³⁴ (Rysunek 2).



Rysunek 2. Ogólna struktura związków z grupy długołańcuchowych arylopiperazyn.

Działanie związków z tej grupy znane jest przede wszystkim z powinowactwa do receptorów serotoninowych (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₆, 5-HT₇) i dopaminowych (D₂, D₃), dzięki czemu stosowane są w kontekście wpływu na centralny układ nerwowy³⁵⁻⁴⁰ ale znane jest także ich działanie przeciwnowotworowe,⁴¹⁻⁴⁵ przeciwbakteryjne⁴⁶⁻⁴⁸ i przeciwwirusowe.⁴⁹⁻⁵¹

Podobnie jak w przypadku innych LCAPs, także synteza trazodonu opiera się głównie na reakcji *N*-alkilowania układu arylopiperazyn, w tym przypadku 3-(chlorofenylo)piperazyny 2-(3-halopropyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirydyn-3(2H)-onem (Schemat 1, metoda I) lub *N*-alkilowaniu w pierwszej kolejności układu piperazynowego 1,3-dihalogenopropanem, a następnie reakcji z 1-(3-chloropropyl)-4-(3-chlorofenylo)-piperazyny i [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirydyny-3(2H)-onem (Schemat 1, metoda II). Opisane w literaturze metody syntezy bazują głównie na rozpuszczalnikach takich jak acetonitryl, toluen, dioksan czy alkohol izopropylowy oraz zasad takich jak węglan potasu lub sodu czy trietyloamina, a czas syntezy produktu waha się od kilku do kilkudziesięciu godzin.⁵²⁻⁵⁵



Schemat 1. Metody otrzymywania trazodonu.

Biorąc pod uwagę fakt, że reakcje w obecności promieniowania mikrofalowego (MW) niosą za sobą szereg korzyści takich jak bardzo krótki czas reakcji, możliwość zminimalizowania lub

całkowitego wyeliminowania rozpuszczalników organicznych oraz innych toksycznych reagentów oraz wysoką selektywność i czystość produktów, postanowiłam ocenić możliwość syntezy z użyciem MW w przypadku trazodonu. Wspomaganie reakcji chemicznych promieniowaniem mikrofalowym, które polega na tzw. mikrofalowym ogrzewaniu dielektrycznym jest ostatnio coraz częściej wybieranym rozwiązaniem w syntezie związków heterocyklicznych. Metoda ta opiera się na zdolności substratów do pochłaniania energii pochodzącej z promieniowania mikrofalowego oraz jej zamianie na energię cieplną. Efekt termiczny powstaje na skutek działania składowej elektrycznej fali elektromagnetycznej promieniowania mikrofalowego, która może występować na dwa sposoby tj. poprzez rotację cząsteczek dipolowych oraz na skutek przewodnictwa jonowego. Dużą zaletą stosowania promieniowania mikrofalowego w syntezie organicznej jest fakt, iż mieszanina reakcyjna ogrzewana jest bezpośrednio i równomiernie, tj. bez konieczności uprzedniego nagrzania naczynia reakcyjnego jak to ma miejsce w ogrzewaniu konwencjonalnym.

Przeprowadzone eksperymenty dowiodły, że w każdej z testowanych metod I-III można otrzymać trazodon w obecności promieniowania mikrofalowego z wysokimi wydajnościami i o wysokiej czystości w ciągu 2-5 minut (Schemat 1). Badania rozpoczęto od syntezy 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirydyn-3(2H)-onu, który otrzymano w obecności promieniowania mikrofalowego w ciągu zaledwie kilku minut, co jest nową nieopisaną dotychczas metodą. W kolejnym etapie prac badawczych przeprowadzono reakcję *N*-alkilowania 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirydyn-3(2H)-onu przy pomocy 1,3-dihalogenopropanu (metoda I, Schemat 1). Reakcje prowadzono w obecności węgla potasu, natomiast jako katalizator PT wybrano do pierwszych prób TBAB (bromek tetrabutylamonowy), ponieważ jest przyjazny dla środowiska, bardzo stabilny, nielotny, niepalny i nie powoduje korozji, a także jest stosunkowo niedrogi i łatwo dostępny w handlu. Dane literaturowe dotyczące stosowania TBAB potwierdzają, że ma on bardzo korzystny wpływ na reakcje *N*-alkilowania i często jest to najlepsza opcja spośród różnych katalizatorów PTC.⁵⁶⁻⁶² Przeprowadzone badania dowiodły, że 2-(3-bromopropyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirydyn-3(2H)-on w obecności MW, uzyskuje się z wydajnością 81% w warunkach bezrozpuszczalnikowych w ciągu 80 sekund, natomiast stosując dodatkowo niewielkie ilości acetonitrylu produkt można uzyskać w ciągu 50 sekund z wydajnością 92%. W kolejnym etapie procesu otrzymany 2-(3-bromopropyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirydyn-3(2H)-on poddano reakcji z chlorowodorkiem 3-(chlorofenyl)piperazyny. W przypadku stosowania TBAB, trazodon otrzymano z wydajnością 82% w ciągu 5 minut, jednak przy zastosowaniu dodatkowo

katalitycznych ilości dimetyloformamidu, wydajność wrosła do 98% w ciągu zaledwie jednej minuty. Stosując inne katalizatory jak TEAC (chlorek tetraetyloamoniowy) i DABCO (1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan), podobnie jak w przypadku zamiany rozpuszczalnika na acetonitryl lub wodę uzyskuje się znacznie niższe wydajności (>50%). Prowadząc reakcję pod ciśnieniem (1-10 bar) oraz stosując acetonitryl jako rozpuszczalnik uzyskuje się wydajności na poziomie 65-86% w ciągu 2 minut.

W przypadku metody II (Schemat 1) w pierwszym etapie poddano reakcji *N*-alkilowania w obecności MW 3-(chlorofenylo)piperazynę 1-bromo-3-chloropropanem w acetonitrylu, co pozwoliło uzyskać oczekiwaną 1-(3-chloropropylo)-4-(3-chlorofenylo)-piperazynę z wydajnością 88% w ciągu 40 sekund. Jest to bardzo obiecująca metoda z uwagi na fakt, że analogiczne procesy opisane w literaturze na drodze klasycznej metody pozwalają otrzymać produkt z wydajnością 60% w ciągu aż 7 godzin. Ostatni etap procesu obejmował reakcję 1-(3-chloropropylo)-4-(3-chlorofenylo)-piperazyny i [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirydyny-3(2H)-onu, w której trazodon z najwyższą wydajnością 92% uzyskano w reakcji w acetonitrylu w ciągu 80 sekund.

W przypadku metody III (Schemat 1), badania dowiodły, że stosując wariant *one-pot*, ale dwuetapowo czyli w pierwszej kolejności poddając reakcji *N*-alkilowania 1,3-dihalogenoalkanem [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirydyny-3(2H)-on w obecności MW przez 30 sekund i następnie dodając 3-(chlorofenylo)piperazynę i poddając promieniowaniu mikrofalowemu przez 60 sekund, otrzymuje się trazodon z wydajnością 71%.

Mając na uwadze, że liczne pochodne trazodonu posiadają powinowactwo do receptorów serotoninowych, postanowiłam zaadaptować opracowaną metodę I syntezy trazodonu (Schemat 1) także do otrzymania jego pochodnych posiadających różne podstawniki w układzie arylopiperazyny oraz propylowy lub heksylowy łańcuch alkilowy. Na drodze przeprowadzonych reakcji otrzymano 17 nowych pochodnych trazodonu, zróżnicowanych pod względem podstawnika w układzie arylopiperazyny. Związki uzyskano z wydajnościami na poziomie 25-70% o wysokiej czystości 90-100%. Dzięki powołaniu interdyscyplinarnego zespołu w ramach projektu LIDER V (LIDER/015/L-6/14/NCBR/2015) ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, możliwe było przeprowadzenie badań *in vitro* w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie, aby ocenić ich potencjał jako ligandów receptorów serotoninowych. Związki poddano ocenie pod kątem powinowactwa do receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₆, 5-HT₇ i D₂. Wyniki badań dowiodły, że w otrzymanej grupie

związków znajdują się selektywne ligandy dla receptora 5-HT_{1A} (Tabela 1) oraz jeden ligand posiadający właściwości dualne 5-HT_{1A}/5-HT₇ (Tabela 2).

Tabela 1.

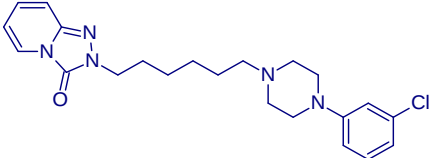
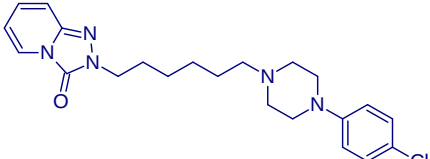
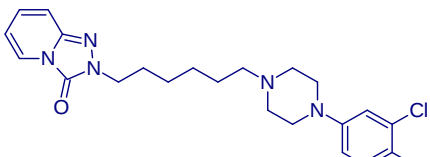
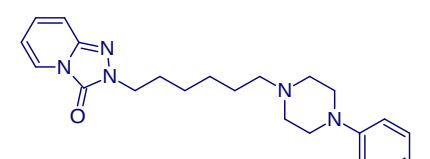
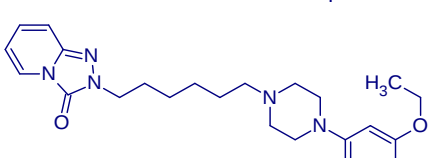
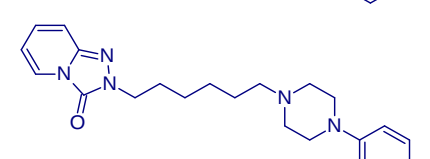
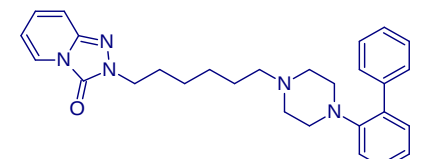
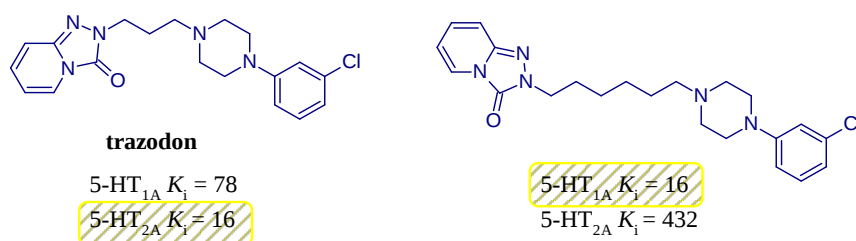
Związek	D ₂	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT ₆	5-HT ₇
	137±11	16±2	342±48	1945±281	278±19
	362±17	27±3	234±46	2062±173	435±61
	310±42	19±3	77±14	576±82	196±29
	195±11	7±2	417±52	4736±687	993±214
	1643±219	9±2	1540±225	4816±581	251±52
	1526±116	28±4	391±27	3328±197	404±67

Tabela 2.

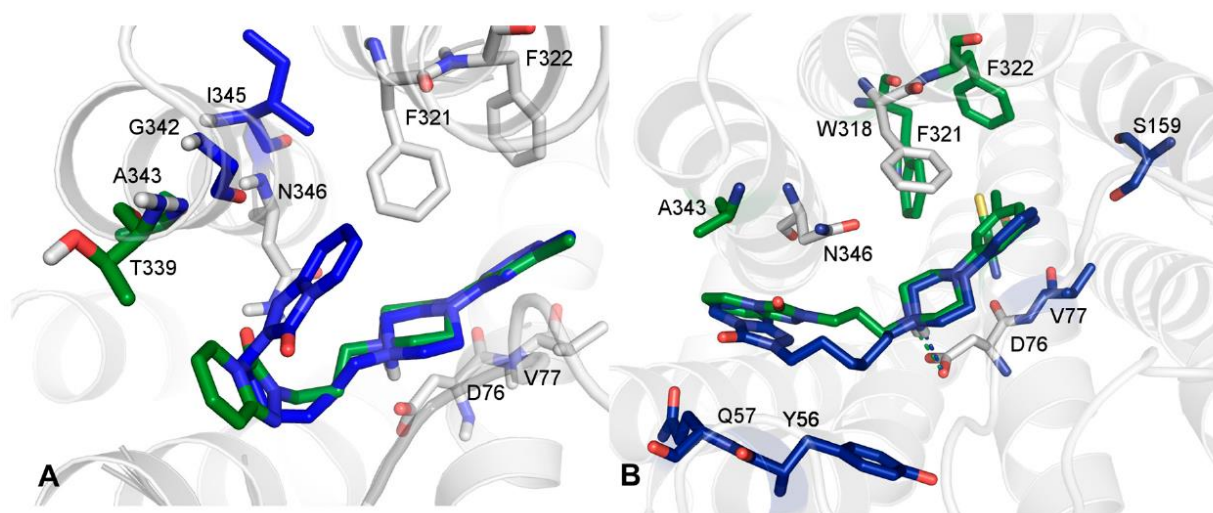
Związek	D ₂	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT ₆	5-HT ₇
	191±14	20±3	328±49	1188±165	19±3

Ponadto analiza struktura-aktywność wykazała, że związki posiadające heksylowy łańcuch są bardziej aktywne w stosunku do receptora 5-HT_{1A}. Wydłużenie łańcucha w strukturze trazodonu o trzy atomy węgla skutkuje zmianą profilu aktywności tj. zwiększeniem powinowactwa do receptora 5-HT_{1A} i osłabieniem powinowactwa do receptora 5-HT_{2A} (Rysunek 3).



Rysunek 3.

Tę zmianę aktywności oceniono w procedurze modelowania molekularnego i dodatkowo poparto badaniami krystalograficznymi. Wyniki modelowania molekularnego dowiodły, że związek o heksylowym łańcuchu (Rysunek 3) nie wiązał się z żadnym stosowanym modelem homologicznym receptora 5-HT_{2A}.



Rysunek 4. Rysunki przedstawiają kompleksy ligand-receptor dla zadokowanego trazodonu (zielony) oraz sześciowęglowego analogu (niebieski) do dwóch różnych modeli homologicznych receptora 5-HT_{1A} (A: zbudowany na strukturze kryształu receptora D₃, B: zbudowany na strukturze kryształu receptora D₃ i następnie zoptymalizowany w oparciu o procedurę IFD). Na niebiesko zaznaczono aminokwasy, które oddziałują tylko z trazodonem-C6, na zielono aminokwasy, które tylko z trazodonem, na szaro zaś aminokwasy kluczowe dla receptora 5-HT_{1A}, a obecne dla obu.

W przypadku 5-HT_{1A}R rozważono dwie alternatywne możliwości wiązania (Rysunek 4). W obu przypadkach zaobserwowano kluczowy mostek solny z asparaginą i protonowaną grupą piperazyny. W przypadku konformacji wygiętych (A, Rysunek 4), pierścień chlorofenylowy obu związków utworzył oddziaływanie CH – π z F321/F322 dodatkowo fragment 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirydyn-3(2H)-onu oddziaływuje z N346. W przypadku związku z heksylowym łańcuchem obserwuje się oddziaływanie z G342 i I345, natomiast trazodon oddziaływał z T339 i A343.

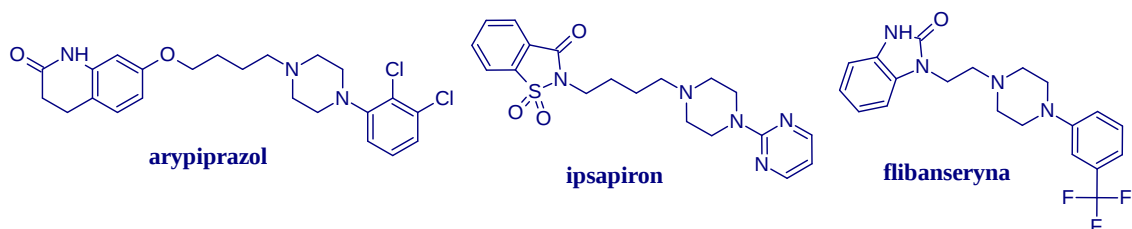
Drugi rozważany przypadek, dla struktur rozciągniętych (B, Rysunek 4), został dodatkowo poparty wynikami badań krystalograficznych – struktury krystalicznej chlorowodoru trazodonu, CSD-CPTAZP.⁶³ W tym wariantcie układ triazolopirydynowy rozszerzył się do wnęki pomiędzy domenami transbłonowymi (TMs) 2 i 7, ale tylko w przypadku liganda z łańcuchem heksylowym obserwuje się dodatkowo kontakt z resztami z ECL2 (Q57 i Y56) oraz z TM5 (S159).

Podsumowując, przeprowadzone badania dowiodły, że zarówno trazodon jak i substraty niezbędne do jego syntezy można z powodzeniem otrzymać na drodze reakcji bezrozpuszczalnikowej w obecności promieniowania mikrofalowego prowadząc proces w obecności węgla potasu oraz stosując jako katalizator TBAB. Ponadto metodę opracowaną do otrzymania trazodonu można zastosować także do otrzymywania jego pochodnych zawierających układ halogenoalkilo [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirydyny-3(2H)-onu. Przeprowadzone badania *in vitro* w kierunku receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₆, 5-HT₇ i D₂ dowiodły, że w otrzymanej grupie związków znajdują się sześć selektywnych ligandów do receptora 5-HT_{1A} oraz jeden ligand posiadający właściwości dualne 5-HT_{1A}/5-HT₇. Generalnie zaobserwowano, że związki posiadające łącznik heksylowy wykazują większe powinowactwo do receptora 5-HT_{1A}, co wyjaśniono w modelowaniu molekularnym na przykładzie związku będącego bliskim analogiem trazodonu.

[H2] Mechanochemical synthesis method for drugs used in the treatment of CNS diseases under PTC conditions

W kolejnym etapie prac badawczych nad opracowaniem nowych metod syntezy heterocyklicznych związków bioaktywnych, postanowiłam ocenić możliwość przeprowadzenia syntezy związków z grupy długołańcuchowych arylopiperazyn metodą mechanochemiczną na drodze reakcji *N*-alkilowania arylopiperazyny. Mechanochemia to dział chemii, w którym energia mechaniczna przekazywana substancjom przez tłuczek w moździerzu lub przez kule w młynku czy może być wykorzystywana nie tylko do rozdrabniania substancji, ale także do tworzenia nowych połączeń chemicznych. Synteza na drodze mechanochemicznej znana jest w chemii organicznej od lat i cieszy się niesłabnącym zainteresowaniem, zapewne z uwagi na fakt, że reakcje można prowadzić w warunkach bezropuszczalnikowych, co pozwala na eliminację toksycznych rozpuszczalników organicznych i traktowanie reakcji jako spełniających zasady zielonej chemii. W literaturze opisano szereg procesów mechanochemicznych bazujących na reakcji *N*-alkilowania przykładowo w reakcji z mocznikiem, hydrazonem, iminami, imidami, pirydynami, pirymidynami, imidazolami i aminami drugorzędowymi.⁶⁴⁻⁷¹

Już pierwsze przeprowadzone eksperymenty z użyciem tak prostych sprzętów laboratoryjnych jak moździerz i tłuczek dowiodły, że przy zastosowaniu analogicznych warunków jak w przypadku reakcji w obecności promieniowania mikrofalowego tj. węglanu potasu oraz katalitycznych ilości TBAB można otrzymać związki z grupy LCAPs. W pierwszych próbach przeprowadziłam syntezę wspomnianego już trazodonu oraz arylopiprazolu, flibanseryny i ipsapironu, gdzie w ciągu 30 minut otrzymałam oczekiwane związki z wydajnością 22-46% (Rysunek 5, Schemat 9).



Rysunek 5. Struktury LCAPS – arypiprazolu, ipsapironu i flibanseryny.



nazwa	R ¹	n	X	R ²	wydajność
arypiprazol		4	Br		37
trazodon		3	Br, Cl		46
flibanseryna		2	Br		22
ipsapiron		4	Br		25

Schemat 9.

Arypiprazol (7-[4-[4-(2,3-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]butoksy]-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on) komercyjnie dostępny pod nazwą *Abilify*, to pierwszy atypowy lek przeciwpsychotyczny nowej generacji zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration, FDA) w 2002 roku do leczenia schizofrenii. Flibanseryna (1-[2-[4-[3-(trifluorometylo)fenylo]piperazyn-1-ylo]etylo]-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on) działa jako agonista postsynaptycznych receptorów 5-HT_{1A} i antagonist receptorów serotonergiczných 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} oraz 5-HT_{2C}, jednak jej wskazania medyczne różnią się od typowych LCAP, ponieważ flibanseryna jest stosowana w leczeniu zaburzeń obniżonego popędu seksualnego u kobiet w okresie przedmenopauzalnym.⁷² Ipsapiron (1,1-dioekso-2-[4-[4-(2-pirymidinylo)-1-piperazyńylo]butylo]-1,2-benzotiazol-3-on) wykazuje działanie przeciwdepresyjne i przeciwlękowe co wynika z faktu, iż jest selektywnym częściowym agonistą receptorów 5-HT_{1A}.⁷³⁻⁷⁴

Mając na uwadze obiecujące wyniki wstępne, kolejne eksperymenty przeprowadziłam przy użyciu planetarnego młyna kulowego (PM 100-RETSCH). Badania realizowałam podczas stażu naukowego na Wydziale Farmaceutycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod opieką Pani dr hab. Edyty Pindelskiej. Zasada działania planetarnych młynów kulowych wynika z działania siły Coriolisa. Wewnątrz naczynia dochodzi do ruchów pomiędzy kulami oraz pomiędzy ścianami naczynia, które prowadzą do wzajemnego oddziaływania sił tarcia i uderzania, co z kolei generuje wysoką energię dynamiczną. Już pierwsze próby syntezy z użyciem młyna planetarnego dowiodły, że arypiprazol i trazodon można uzyskać w ciągu

30 minut z wydajnościami odpowiednio 86% oraz 64%. Pomimo to, że synteza w młynie kulowym jest znacznie bardziej wydajna niż synteza z użyciem moździerza i tłuczka, w trakcie prowadzenia procesu pojawił się problem związany z wyodrębnieniem produktu ze względu na przywieranie mieszaniny reakcyjnej do ścianek naczynia i stalowych kulek. Aby rozwiązać tę kwestię, w kolejnym etapie prac eksperymentalnych, wypróbowałam w reakcji otrzymywania aripiprazolu szereg dodatków takich jak skrobia, zeolity czy bemit (hydraty tlenku glinu). Wyniki przeprowadzonych badań dowiodły, że dodatek w postaci 8% masowych zeolitów, istotnie ułatwia proces izolacji uzyskanego produktu, przy zachowaniu wydajności na takim samym poziomie (Rysunek 6).



Rysunek 6.

W kolejnym etapie prac badawczych poddałam ocenie wpływ takich czynników jak katalizator, ilość obrotów na minutę oraz dodatki mające na celu ułatwienie izolacji produktu w postaci zeolitów Zeosil 1165 i ZSM-5, wody, tlenku glinu i piasku, prowadząc proces przy użyciu młyna planetarnego Pulverisette 7 premium line, Fritsch GmbH. Przeprowadzone eksperymenty dowiodły, że stosując 700 rpm uzyskuje się o kilka procent wyższe wydajności niż w przypadku stosowania obrotów 500 rpm, niekiedy pojawiają się jednak problemy z izolacją produktu. Analizując wpływ katalizatora, ocenie poddano katalizatory PT: TEBA, TEAC, TMAB (boromek tetrametyloamoniowy), BTBAC (chlorek benzylotributyloamoniowy), CTAB (bromek cetrimoniowy) oraz DABCO. W przypadku TEBA, TMAB, DABCO wydajność aripiprazolu przekraczała 80%, natomiast w przypadku TEAC i BTBAC była o 10% niższa. Najniższą wydajność uzyskano w przypadku CTAB

(46%). W reakcji bez użycia katalizatora, w obecności zeolitów przy 700rpm uzyskuje się wydajność na poziomie 65-67%, jednak w tym przypadku otrzymany produkt zanieczyszczony jest nieprzereagowanym substratem - BBQ. Najwyższe wydajności tj. 90% w ciągu 5 minut uzyskano stosując zeolit ZSM-5, 700 rpm i TBAB jako katalizator lub stosując piasek (SIBELCO, 1K (maks. 0.2%, $\text{SiO}_2 > 98\%$, $\text{Fe}_2\text{O}_3 < 0.5\%$, węglany $< 0.3\%$), $D_{50} = 0.25 \text{ mm}$), 500 rpm i TBAB. Uzyskane wyniki są bardzo obiecujące, ponieważ stosowane w syntezach odczynniki są nietoksyczne i łatwo dostępne, a oczekiwane produkty uzyskuje się w krótkim czasie i z wysoką wydajnością.

[H3] Ultrasound assisted one-pot synthesis and preliminary in vitro studies of salicylamide arylpiperazines as dual 5-HT_{1A}/5-HT₇ ligands

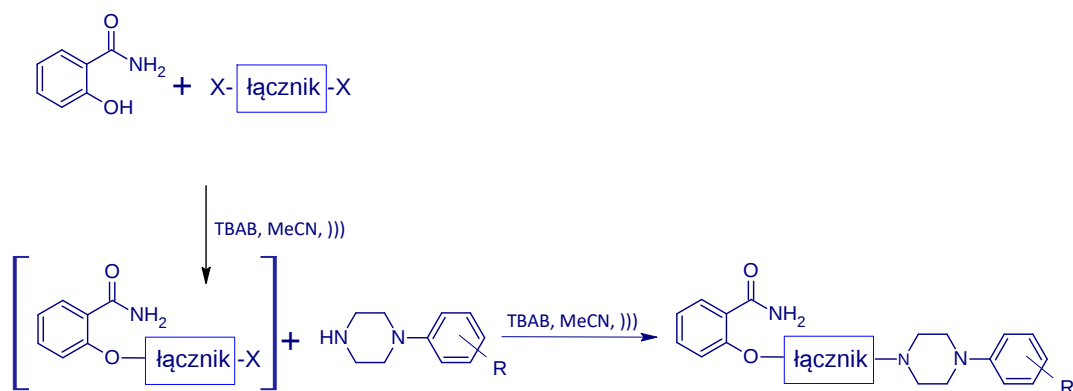
Interesujące wyniki uzyskane w przypadku otrzymywania LCAPs w obecności promieniowania mikrofalowego oraz w warunkach syntezy mechanochemicznej skłoniły mnie do oceny możliwości przeprowadzenia tej samej syntezy w obecności ultradźwięków, ponieważ jest to metoda, która również wpisuje się w nurt zielonej chemii. Sonochemia to metoda bazująca na prowadzeniu procesów w obecności ultradźwięków jako źródła energii do wywoływania reakcji chemicznych. Podczas procesu dochodzi do zjawiska kawitacji, czyli pojawienia się wzrostu i zapadania pęcherzyków w cieczy, co powoduje lokalny wzrost temperatury do 5000K i ciśnienia rzędu 1000 atm.⁷⁵ Zastosowanie ultradźwięków w porównaniu z ogrzewaniem konwencjonalnym, posiada szereg zalet takich jak wyraźny wzrost szybkości i selektywności reakcji, wysoka wydajność produktu, możliwość wyeliminowania toksycznych reagentów i rozpuszczalników. Opisane dotychczas sonochemiczne metody syntezy układów heterocyklicznych dotyczą głównie takich układów jak izoksazoliny, kumaryny, pirymidynole, triazyny.⁷⁶⁻⁸² Mając powyższe na uwadze postanowiłam przeprowadzić eksperymenty mające na celu syntezę arypiprazolu na drodze reakcji testowanej również w innych metodach tj. 7-(4-bromobutoksy)-3,4-dihydrokarbostyrylu (BBQ) i chlorowodoru 1-(2,3-dichlorofenylo)piperazyny. Reakcje prowadzono w obecności ultradźwięków stosując jako rozpuszczalnik acetonitryl, dimetyloformamid i wodę. Badania dowiodły, że arypiprazol można uzyskać z wydajnością 79% już w ciągu 10 minut, stosując jako rozpuszczalnik acetonitryl prowadząc proces przy zastosowaniu urządzenia QSonica 700. Co ciekawe, zamiana rozpuszczalnika na wodę powoduje utrzymanie się wydajności praktycznie na tym samym poziomie ($W = 77\%$). Kolejne

eksperymenty wykazały, że w analogicznych warunkach można uzyskać również trazodon (W = 76%) oraz flibanserynę (W = 66%).

Mając na uwadze bardzo obiecujące wyniki uzyskane w syntezie aryprirazolu, trazodonu i flibanseryny postanowiłam zaadaptować wyniki tych eksperymentów do otrzymania nowych pochodnych z grupy LCAP posiadających w swojej strukturze układ salicylamidu. Na podstawie danych literaturowych zaplanowałam grupę 10 pochodnych salicylamidu o elastycznym i usztywnionym łańcuchu alkilowym, posiadających w terminalnej części układ 1-(2-metyloksyfenylo)piperazyny (oMPP) lub 1-(3-chlorofenylo)piperazyny (mCPP) jako potencjalnych dualnych ligandów receptorów 5-HT_{1A}/5-HT₇. Najnowsze badania eksperymentalne i kliniczne dowodzą, że związki dualne w kierunku 5-HT_{1A} i 5-HT₇ są skuteczniejsze od ligandów selektywnych, w kontekście leczenia schizofrenii.⁸³⁻⁸⁹ Co więcej, mogą również znaleźć zastosowanie w leczeniu zaburzeń poznawczych i lękowych⁹⁰ oraz w przypadku problemów z pamięcią.⁹¹⁻⁹²

Pomimo, że w literaturze synteza związków z grupy LCAP jest zwykle opisywana jako proces dwuetapowy zdecydowałam się na uproszczenie procedury i prowadzenie reakcji z pominięciem wydzielenia produktu po pierwszym etapie tj. halogenoalkilosalicylamidu i realizowanie syntez w procedurze *one-pot* (Schemat 10). Przeprowadzone eksperymenty dowiodły, że zaplanowane ligandy z powodzeniem mogą być otrzymane na drodze dwuetapowego procesu bez wydzielenia produktu pośredniego z wydajnościami rzędu 15-76% w ciągu 50-80 minut.

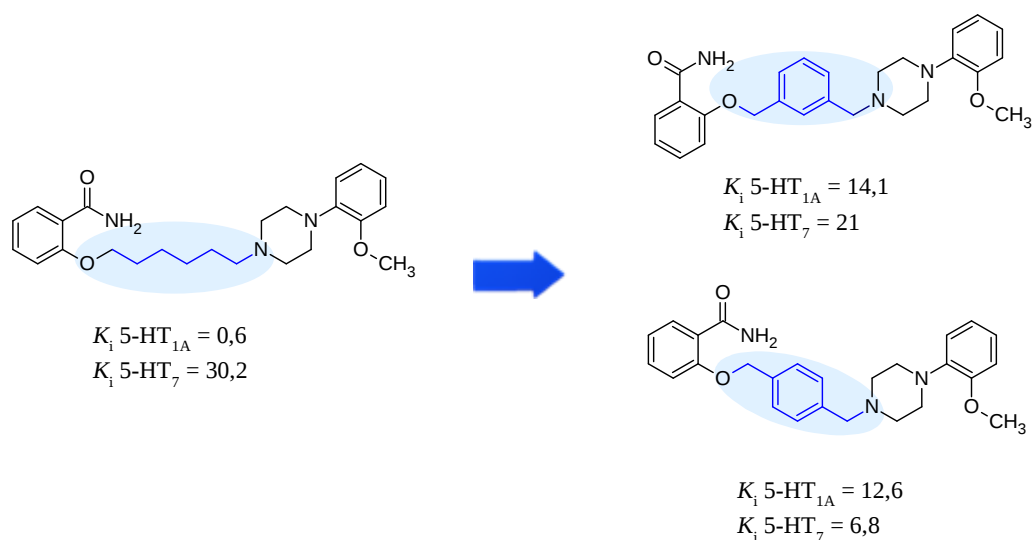
Dzięki współpracy nawiązanej z Zakładem Chemii Leków, Katedry Chemii Farmaceutycznej na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego przeprowadzono badania *in vitro*, które pozwoliły ocenić potencjał otrzymanych związków jako potencjalnych ligandów 5-HT_{1A} i 5-HT₇. Aby ocenić selektywność tych związków przebadano je także pod kątem powinowactwa do receptorów 5-HT_{2A} i D₂ (Schemat 10).



Nr	X	łącznik	R	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT ₇	D ₂
1.	Br		2-OCH ₃	13.6 ± 1.2	235 ± 10.7	85.8 ± 6.0	138.5 ± 3.2
2.	Br		2-OCH ₃	12.8 ± 0.6	198.7 ± 20.0	47.8 ± 2.3	24.7 ± 1.2
3.	Br		2-OCH ₃	0.6 ± 0.1	114 ± 5.5	30.2 ± 1.2	28.3 ± 1.6
4.	Cl		2-OCH ₃	14.1 ± 1.3	232 ± 18.0	21 ± 0.8	37.6 ± 2.0
5.	Cl		2-OCH ₃	12.6 ± 1.0	229 ± 14.6	6.8 ± 0.8	19 ± 2.0
6.	Br		3-Cl	20 ± 2.5	3.7 ± 0.4	38.3 ± 4.0	150 ± 3.0
7.	Br		3-Cl	1.2 ± 0.2	17.4 ± 1.8	12.2 ± 0.8	29 ± 1.8
8.	Br		3-Cl	1 ± 0.1	21.5 ± 2.0	29.6 ± 1.5	37 ± 1.5
9.	Cl		3-Cl	16 ± 2.0	44.4 ± 5.8	35.2 ± 2.5	60 ± 2.2
10.	Cl		3-Cl	11.6 ± 1.0	162 ± 6.3	5.5 ± 1.4	25.6 ± 1.5

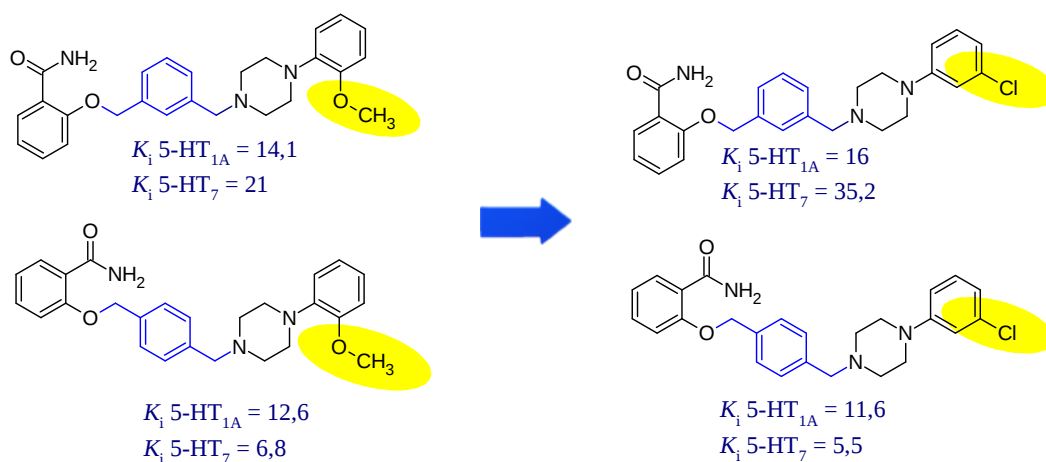
Schemat 10.

Na podstawie uzyskanych wyników zaobserwowano zależności struktura-aktywność, przykładowo zamiana łącznika pentylowego na *para*- lub *meta*-ksylenowy, w grupie pochodnych zawierających układ 1-(2-metyloksyfenylo)piperazyny, powoduje zwiększenie powinowactwa do receptorów 5-HT₇ i niewielkie zmniejszenie do 5-HT_{1A} (Rysunek 7).



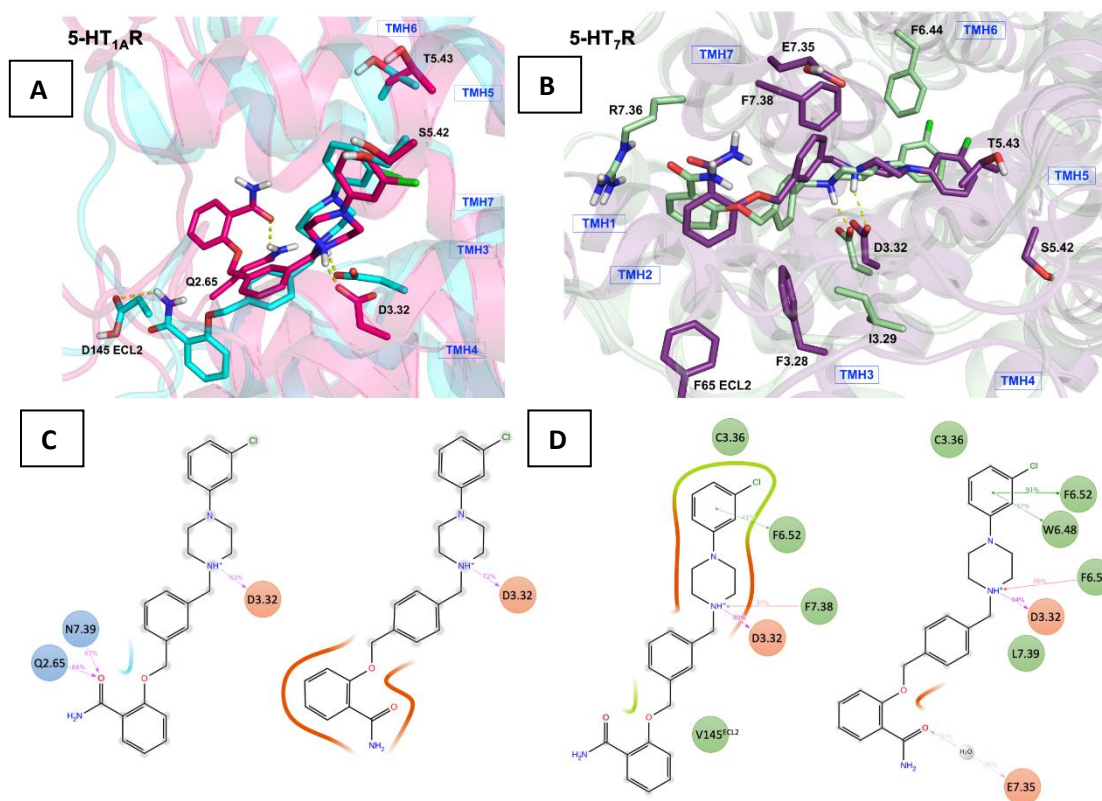
Rysunek 7.

Mając na uwadze, że w kontekście wielu chorób OUN, w tym zaburzeń poznawczych i lękowych, dualne ligandy 5-HT_{1A}/5-HT₇ odgrywają ważną rolę, w tym miejscu należy przede wszystkim podkreślić znaczenie dwóch związków posiadających w strukturze łącznik *para*-ksylenowy i układ 1-(2-metyloksyfenylo)piperazyny lub 1-(3-chlorofenylo)piperazyny (Rysunek 8).



Rysunek 8.

Zważywszy na to, że dane literaturowe wskazują, że wśród dualnych ligandów 5-HT_{1A}/5-HT₇ często występuje ugrupowanie 1-(3-chlorofenylo)piperazyny (mCPP), postanowiłam ocenić w procedurze modelowania molekularnego, jak zmiana z oMPP na mCPP wpływa na aktywność. Badania wykonano na przykładzie związków posiadających usztywniony łącznik czyli układ *para*- i *meta*-ksylenowy (Rysunek 8) oraz ugrupowanie 1-(3-chlorofenylo)piperazyny.



Rysunek 9. Dopasowanie kompleksów pomiędzy *meta*- i *para*-ksylenowym ligandem oraz receptorami 5-HT_{1A} (A) i 5-HT₇ (B). Przedstawione konformacje są reprezentatywnymi strukturami po 100 ns symulacji MD, uzyskanymi po grupowaniu trajektorii. Rysunki C i D to dwuwymiarowe diagramy interakcji ligandów, na których wskazano interakcje występujące przez ponad 35% czasu symulacji.

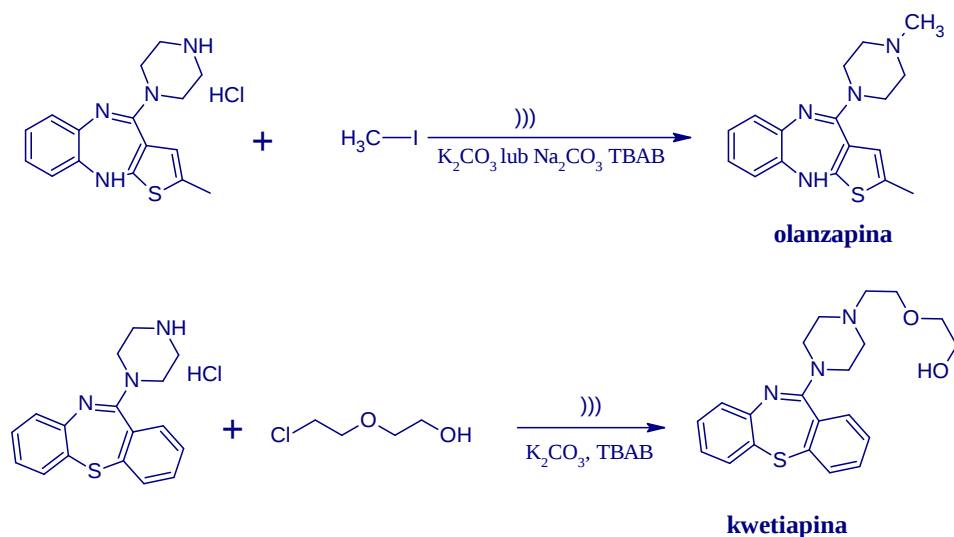
Uzyskane wyniki pokazują, że oba ligandy są stabilne w miejscu wiązania receptora 5-HT_{1A} i pozostają w kieszeni wiążącej przez cały czas symulacji. Fragment obu cząsteczek zawierający pierścień piperazynowy i podstawnik 3-chlorofenyłowy zostaje ułożony wzdłuż helisy 3, gdzie tworzy kluczowy mostek solny pomiędzy protonowanym azotem piperazyny a D3.32 i dociera do reszt piątej helisy, tj. S5.42 i T5.43 (A, Rysunek 9). Obydwa związki w tej części kieszeni wiążącej przyjmują praktycznie identyczną konformację, która jest stabilizowana przez oddziaływania charakterystyczne dla aktywnych ligandów receptorów aminoergicznych. Różnice w sposobie wiązania pozostałej części związku spowodowane są zmianami w geometrii sztywnego łącznika aromatycznego tj. ugrupowanie salicylamidu znajduje się pomiędzy 2 a 7 helisą w przypadku pochodnej *meta*-ksylenowej lub leży pomiędzy 2 a 3 helisą w przypadku pochodnej *para*-ksylenowej (A, Rysunek 9). Analiza całych trajektorii wskazuje, że oba ligandy tworzą bardzo stabilny mostek solny z D3.32 (C, Rysunek 9), co może sugerować, że oddziaływania cząsteczki ligandu z resztami aminokwasowymi receptora

zlokalizowanymi w pobliżu części zewnątrzkomórkowej nie są istotne i nie determinują powinowactwa badanych ligandów do receptora 5-HT_{1A}. W przypadku kompleksów z receptorem 5-HT₇ ligandy również pozostawały w kieszeni wiążącej podczas całych symulacji. Obie cząsteczki są aktywnymi ligandami tego receptora, co jest zgodne z obrazem miejsca wiązania i obecnością wszystkich kluczowych interakcji. Co ciekawe, w przypadku receptora 5-HT₇ obie cząsteczki układają się podobnie w kieszeni wiążącej, a wyniki MD wskazują na bardzo wysoką stabilność mostka solnego w trakcie symulacji, wynoszącą odpowiednio 89 i 94% dla *meta*- i *para*-ksylenowych pochodnych. Sugeruje to, że za tą niewielką różnicę w powinowactwie mogą odpowiadać interakcje z ugrupowaniem benzamidowym, jak również z układem aromatycznym z łącznika. W przypadku pochodnej zawierającej łącznik *para*-ksylenowy zaobserwowano możliwość utworzenia wiązania z resztami polarnymi E7.35 (przez cząsteczkę wody) i R7.36, a także hydrofobową L7.39 (B i D, Rysunek 9). Dodatkowo konformacja bardziej aktywnego ligandu była silniej stabilizowana przez kluczowe reszty aromatyczne z helisy 6, tj. F6.51, F6.52, W6.48 (D, Rysunek 9). Wyniki uzyskane z modelowania molekularnego dla receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT₇ w pełni potwierdzają wyniki uzyskane z badań biologicznych.

Podsumowując, w ramach przeprowadzonych prac eksperymentalnych opracowano wydajną i ekologiczną metodę syntezy związków z grupy LCAPs na drodze reakcji *N*-alkilowania piperazyny w obecności ultradźwięków. Opracowana metoda nie tylko może być stosowana w syntezie znanych leków ale także przy otrzymywaniu nowych pochodnych arylopiperazyn. Na drodze reakcji sonochemicznej otrzymano nowe dualne ligandy 5-HT_{1A}/5-HT₇, których aktywność uzasadniono na podstawie wyników uzyskanych z modelowania molekularnego.

[H4] A new synthetic ultrasound-assisted method for dibenzoepines

Mając na uwadze, że metoda sonochemiczna jest bardzo obiecującą alternatywą w syntezie LCAPs, postanowiłam ocenić możliwość zastosowania ultradźwięków w syntezie związków z grupy benzodiazepin takich jak olanzapiny i kwetiapina, na drodze reakcji *N*-alkilowania układu piperazynowego (Schemat 11). Te substancje farmaceutycznie aktywne wykazują duże podobieństwo strukturalne, należą do grupy tricyklicznych neuroleptyków, których podstawowym fragmentem jest siedmioczłonowy układ heterocykliczny (epina), skondensowany z dwoma pierścieniami aromatycznymi. Podobnie jak w przypadku LCAPs kluczowym elementem, w kontekście wiązania z receptorami jest ugrupowanie piperazyny, które w bezodiazepinach sąsiaduje z układem tricyklicznym.



Schemat 11. Synteza olanzapiny i kwetiapiny na drodze reakcji *N*-alkilowania.

Olanzapina (2-metylo-4-(4-metylopiperazyn-1-ylo)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina) znana jest jako składnik farmaceutycznie aktywny preparatu *Zyprexa*, należy do grupy atypowych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii oraz ciężkich epizodów maniакаlnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Jej działanie wynika z silnego powinowactwa do receptora 5-HT_{2A} i słabszego w stosunku do receptora D₂, ale wykazuje powinowactwo także do innych receptorów serotoninowych (5-HT₃, 5-HT₆), dopaminowych (D₁, D₃, D₄, D₅) oraz cholinergicznym receptorów muskarynowych (M₁–M₅), 1-adrenergicznych i histaminowych (H₁). Pomimo, że olanzapina została odkryta w 1982 roku, nadal jest jednym z najważniejszych substancji stosowanych w leczeniu schizofrenii i średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii.⁹³⁻¹⁰⁴ Kwetiapina podobnie jak olanzapina jest stosowana w leczeniu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej.¹⁰⁵⁻¹¹⁰ Jej działanie przeciwpsychotyczne wynika głównie z blokady receptorów dopaminergicznym i serotonergicznym 5-HT_{2A}, ponadto blokuje także receptor H₁ i ma niskie powinowactwo do receptorów muskarynowych. Co ciekawe, działanie kwetiapiny wynika z jej aktywnego metabolitu, czyli norkwetiapiny (NKWE).¹¹¹⁻¹¹⁶

W ramach przeprowadzonych badań poddałam ocenie możliwość przeprowadzenia reakcji na drodze *N*-alkilowania zarówno przy użyciu tak prostego urządzenia jak łaźnia ultradźwiękowa jak i profesjonalnego reaktora ultradźwiękowego (QSonica 700). Przeprowadzone eksperymenty dowiodły, że zastosowanie ultradźwięków w syntezie związków heterocyklicznych, takich jak benzodiazepiny, tj. olanzapina czy kwetiapina, jest bardzo efektywną opcją syntezy. Zastosowanie łaźni ultradźwiękowej umożliwia otrzymanie

olanzapiny w ciągu 1 godziny z wydajnością do 67% oraz kwetiapiny w ciągu 3 godzin z wydajnością 72%. W przypadku zastosowania reaktora ultradźwiękowego (QSonica) możliwe jest skrócenie czasu syntezy olanzapiny do 10 min i otrzymanie jej z wysoką 90% wydajnością o czystości 100%. Dużą zaletą opracowanej metody jest krótki czas syntezy i łagodne warunki procesu. Reakcje prowadzi się w temperaturze pokojowej, a maksymalna temperatura obserwowana podczas syntezy wynosi maksymalnie 50°C. Dodatkową korzyścią jest fakt, że otrzymane związki charakteryzują się bardzo dużą czystością, co pozwala wyeliminować kosztowne etapy oczyszczania produktu, które często wymagają toksycznych organicznych rozpuszczalników. Mając na uwadze fakt, że wiele opisanych w literaturze metod syntezy olanzapiny i kwetiapiny dotyczy reakcji wielogodzinnych i często bardzo wymagających warunków, opracowana metoda syntezy jest niewątpliwie bardzo korzystną i przy tym ekologiczną alternatywą.

[H5] Eco-friendly synthesis of new olanzapine derivatives and evaluation of their anticancer potential

W ostatnich latach, wiele leków przeciwpsychotycznych poddaje się również ocenie pod kątem ich potencjału przeciwnowotworowego, ponieważ liczne dane naukowe dowodzą, że cząsteczki wykazujące antagonizm do receptora 5-HT_{2A} i D₂, mogą posiadać istotne działanie cytotoksyczne. Antagoniści receptora D₂ wykazują właściwości przeciwnowotworowe zarówno *in vitro*, jak i na modelach zwierzęcych ograniczając wzrost nowotworu, powodując apoptozę i indukując autofagię komórek nowotworowych. Przypuszcza się, że szlak receptora D₂ odgrywa istotną rolę w promowaniu śmierci komórek z powodu zmniejszonej ekspresji surwiwiny. Ponadto w licznych badaniach potwierdzono także, że istnieje związek pomiędzy serotoniną a rakiem piersi. Chociaż mechanizm tej zależności nie został do dzisiaj poznany, badania wykazały, że antagoniści receptorów serotoninowych zapobiegają rozwojowi raka piersi. Wymienione powyżej fakty uzasadniają podjęcie badań w kontekście zastosowania samej olanzapiny, jak i jej analogów strukturalnych, w badaniach przeciwnowotworowych, szczególnie w odniesieniu do raka piersi, płuc i jajnika.¹¹⁷⁻¹³⁹

Badania rozpoczęto od przetestowania możliwości syntezy olanzapiny na drodze reakcji metylowania w obecności promieniowania mikrofalowego i ultradźwięków. Początkowo badania miały na celu ocenę możliwości zastosowania w tych warunkach różnych katalizatorów PT, prowadząc proces w dimetyloformamidzie. Kolejny etap prac eksperymentalnych prowadzono z zastosowaniem katalitycznych ilości TBAB w obecności naturalnego głęboko eutektycznego rozpuszczalnika (*natural deep eutectic solvent*, NaDES)

otrzymanego w wyniku mieszania chlorku choliny i mocznika. Pomysł na zastosowanie tego rozpuszczalnika pojawił się podczas wizyty studyjnej w Laboratory of Organic Chemistry, School of Chemical Engineering, National Technical University of Athens gdzie podczas prac w zespole Pani Profesor Anastasi Detsi zapoznałam się techniką otrzymywania głęboko eutektycznych rozpuszczalników (*deep eutectic solvents*, DES) i naturalnych głęboko eutektycznych rozpuszczalników (*natural deep eutectic solvents*, NADES). Rozpuszczalniki DES, to mieszaniny eutektyczne składające się z jednego lub większej liczby donorów wiązań wodorowych i akceptorów wiązań wodorowych, które wykazują ogromny potencjał jako rozpuszczalniki i katalizatory w syntezie organicznej.¹⁴⁰⁻¹⁴³ Zalety DES i NADES w porównaniu z konwencjonalnymi rozpuszczalnikami organicznymi obejmują nietoksyczność, niskie koszty produkcji, zwykle wysoką biodegradowalność i możliwość recyklingu, ponadto w wielu przypadkach, przy odpowiednio dobranych proporcjach, można je otrzymać ze 100% ekonomią atomową.

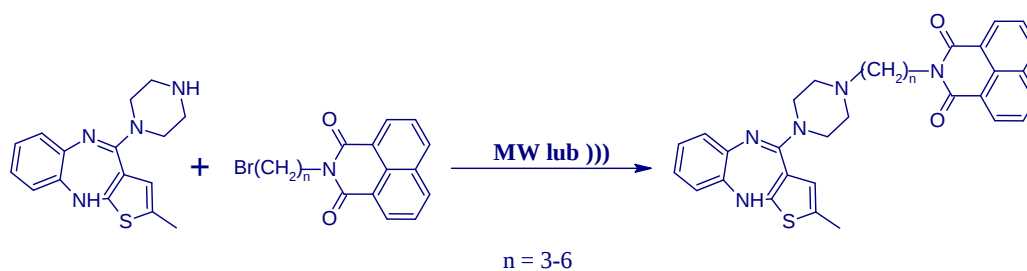
Przeprowadzone doświadczenia w obszarze badań nad syntezą olanzapiny w obecności promieniowania mikrofalowego, z zastosowaniem reaktora CEM DISCOVERY, wykazały, że oczekiwany produkt może być otrzymany w przypadku wszystkich testowanych katalizatorów. W reakcji prowadzonych w obecności promieniowania mikrofalowego i przy użyciu DMF, najwyższe wydajności uzyskano dla CTAB i TEBA odpowiednio 95% i 87%. W pozostałych przypadkach wydajność była niewiele niższa i wynosiła 69–73%, natomiast gdy prowadzono reakcje bez katalizatora uzyskano jedynie 38% wydajność. W przypadku stosowania NaDES w ciągu 2 minut uzyskano wydajność 46% gdy stosowano TBAB i 25% w reakcji bez katalizatora. Gdy oprócz NaDES jako rozpuszczalnika dodatkowo zastosowano także glicerynę wydajność olanzapiny wyniosła 53%.

Do kontynuacji badań nad syntezą olanzapiny w warunkach ultradźwiękowych zdecydowałam się wybrać katalizatory TBAB lub DABCO i zastosować łącznie ultradźwiękową. Przeprowadzone eksperymenty dowiodły, że w tych warunkach, stosując jako rozpuszczalnik dimetyloformamid, można otrzymać olanzapinę w ciągu dwóch godzin z wydajnością 45% stosując TBAB i 40% stosując DABCO. W przypadku braku katalizatora wydajność wynosiła zaledwie 15%. W reakcji w NaDES, w obecności węglanu potasu, wydajność wynosiła tylko 25%, ale wymiana czynnika zasadowego ze stałego na ciekły tj. na *N,N*-diizopropyletyloaminę (DIPEA) pozwoliła zwiększyć wydajność do 61%.

Jednym z największych wyzwań współczesnej onkologii jest fakt, że zmiany nowotworowe nie są jednolite i budujące je komórki często różnie reagują na leczenie, co powoduje konieczność

poszukiwania terapii kombinatorycznych, które mogłyby działać znacznie skuteczniej. Heterogeniczność nowotworów może oznaczać, że w przypadku monoterapii, nawet w obrębie jednego guza, niektóre komórki zareagują na leczenie, podczas gdy inna część może wykazywać pewien stopień tolerancji. Mając powyższe na uwadze, zdecydowałam się zaplanować syntezę alkilonaftalimidowych pochodnych olanzapiny i przetestować otrzymane związki w terapii skojarzonej na dwóch różnych metabolicznie liniach komórek raka piersi, tj. potrójnie ujemnej linii MDA-MB-231 i zależnej od hormonów (zarówno estrogenowo, jak i progesteronowo dodatniej) linii MCF7. Badania *in vitro* możliwe były dzięki nawiązaniu współpracy naukowej z zespołem dr hab. n. farm. Artura Wnorowskiego z Zakładu Biofarmacji Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

Mając na uwadze wyniki uzyskane przy otrzymywaniu olanzapiny, postanowiłam przeprowadzić syntezę pochodnych olanzapiny w obecności promieniowania mikrofalowego i ultradźwięków, stosując podobne warunki reakcji (Schemat 12).



Schemat 12.

Dla każdego ze związków przeprowadziłam syntezę w obecności promieniowania mikrofalowego z wykorzystaniem DMF i NaDES. W przypadku zastosowania DMF uzyskano wyższe wydajności (57–86%) niż stosując NaDES (30–47%) lub NaDES/glicerynę (5–53%), jednak należy podkreślić, że stosowanie głęboko eutektycznych rozpuszczalników jest bardzo interesującą opcją syntezy ze względu na ich nietoksyczny charakter. W przypadku stosowania NaDES w reakcjach wspomaganych MW zaobserwowano, że wydajność wyraźnie maleje wraz z wydłużaniem łącznika alkilowego, zatem najwyższe wydajności obserwuje się dla pochodnej zawierającej łańcuch propylowy, a najniższe dla związku z łącznikiem heksylowym. W reakcjach w obecności ultradźwięków najwyższe wydajności dla pochodnych olanzapiny uzyskano w reakcji z wodą jako rozpuszczalnikiem, w obecności węgla potasu i TBAB jako katalizatora.

Otrzymane pochodne poddano badaniom *in vitro*, które miały na celu ocenę ich potencjału przeciwnowotworowego w stosunku do linii komórkowej MDA-MB-231 oraz MCF7. Wyniki

badan dowiodły, że otrzymane pochodne wykazują zależne od dawki działanie hamujące żywotność hodowanych komórek raka piersi. Co ciekawe, zarówno demetyloolanzapina, będąca substratem w syntezie, podobnie jak i sama olanzapina wywierały niewielkie działanie na komórki, natomiast związki posiadające pentyłowy i heksyłowy łącznik alkilowy wykazywały najwyższą cytotoksyczność, która charakteryzuje się ogólnie niższym IC_{50} (połową maksymalnego stężenia hamującego) i wyższym maksymalnym hamowaniem (Tabela 3).

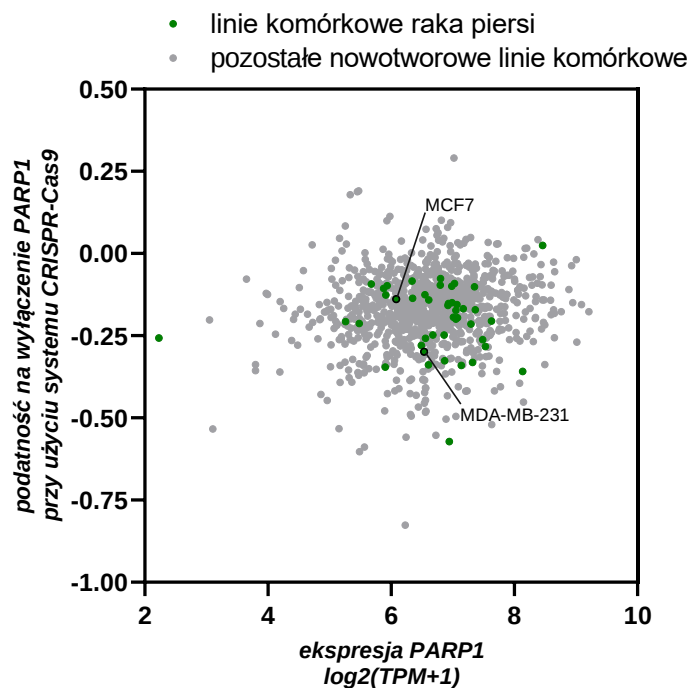
Tabela 3. Toksyczność pochodnych olanzapiny wobec linii komórkowych raka piersi MCF7 i MDA-MB-231. Połowę maksymalnego stężenia hamującego (IC_{50}) i maksymalne poziomy hamowania obliczono dopasowując znormalizowane wartości eksperymentalne do trójparametrowego równania krzywej sigmoidalnej („-” oznacza, że wartości nie określono ze względu na brak istotnego hamowania żywotności komórek)

nr	Związek	MCF7		MDA-MB-231	
		IC_{50}	Maksymalna inhibicja	IC_{50}	Maksymalna inhibicja
1	olanzapina	-	-	-	-
2	demetyloolanzapina	10.0 μ M	13.8%	38.1 μ M	10.8%
3	n = 3	28.6 μ M	27.1%	4.0 μ M	40.3%
4	n = 4	-	-	26.4 μ M	53.1%
5	n = 5	18.8 μ M	50.1%	3.5 μ M	51.0%
6	n = 6	13.7 μ M	40.4%	29.7 μ M	99.9%

Ogólnie zauważyć można, że otrzymane związki silniej oddziaływały na komórki linii MDA-MB-231 niż MCF7. Ponieważ ugrupowanie naftalimidoalkilowe może wpływać na aktywność enzymów PARP, postanowiłam przeprowadzić eksplorację danych dostępnych na portalu DepMap (<https://depmap.org/portal/>) w zakresie ekspresji genu *PARP1* i poziomu podatności na wyłączenie tego genu przy użyciu systemu CRISPR/Cas9 w liniach komórek nowotworowych. Na rysunku 10 oś pozioma określa poziom ekspresji *PARP1* uzyskany w doświadczeniach sekwencjonowania mRNA wyrażony jako $\log_2(TPM+1)$, gdzie TPM oznacza liczbę transkryptów na milion (ang. *transcripts per milion*). Wartości na osi pionowej pochodzą z eksperymentów wyłączania genów przy pomocy systemu CRISPR/Cas9. Niskie wartości odpowiadają większemu prawdopodobieństwu na to, że dany gen jest istotny dla żywotności badanej linii komórkowej. Wartość równa 0 oznacza, że dany gen nie jest istotny

dla przeżywalności. Wartość równa -1 oznacza, że wpływ danego genu odpowiada za medianę efektów wywoływanych przez geny istotne dla przeżywalności ogółu linii komórkowych.

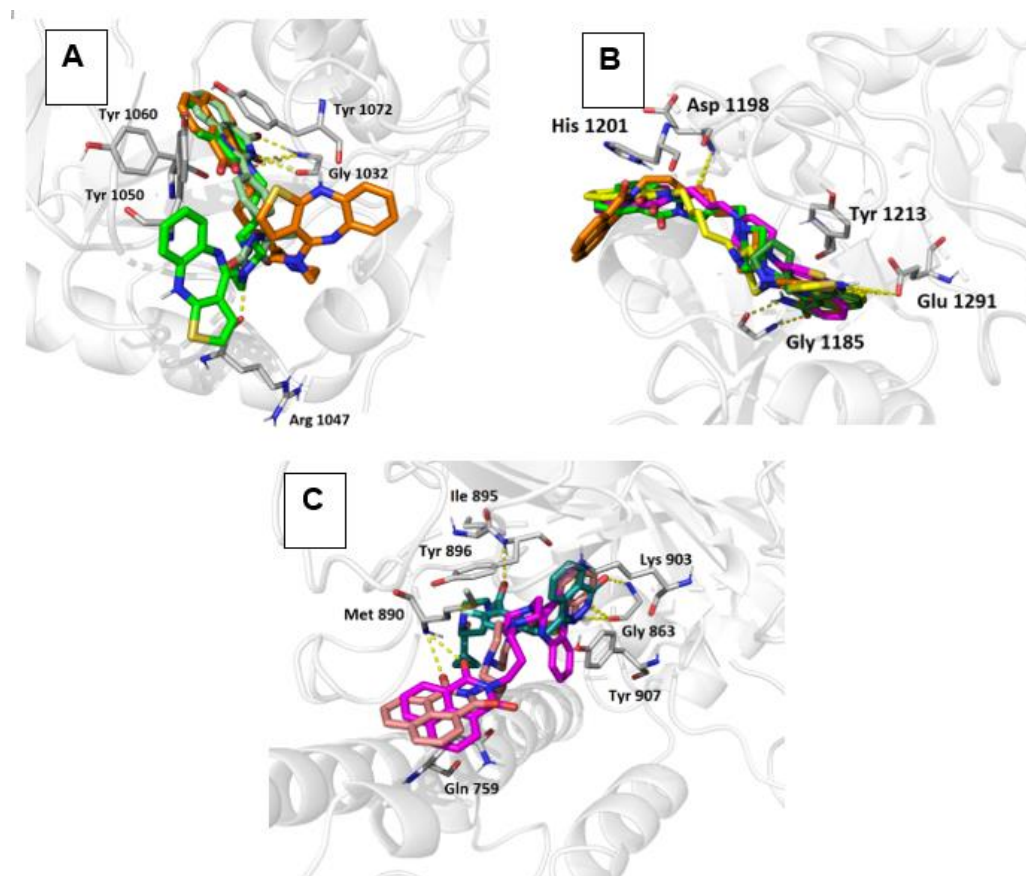
Zebrane dane wskazują, że komórki linii MDA-MB-231 produkują więcej PARP1, a linia komórkowa MDA-MB-231 jest bardziej podatna na *knock-down* PARP1 w porównaniu z linią komórkową MCF7 (Rysunek 10). Te dane są spójne z danymi dotyczącymi cytotoksyczności.



Rysunek 10. Zależność linii komórek nowotworowych od genu PARP1 i ekspresja PARP1 w liniach komórkowych. Dane pobrano z <https://depmap.org/portal>.

Aby dodatkowo potwierdzić aktywność otrzymanych naftalimidoalkilowych pochodnych olanzapiny, związki oceniano w procedurze modelowania molekularnego stosując znane struktury krystaliczne trzech kluczowych polimeraz PARP, a mianowicie TNKS2, TNKS1 i PARP1.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ W przypadku syntezowanych pochodnych olanzapiny w kompleksie z TNKS2 zaobserwowano obecność wiązania wodorowego pomiędzy grupami karbonyłowymi naftalimidu z Gly1032 oraz oddziaływanie π - π z Tyr1071. Najważniejszym fragmentem struktury była grupa 1,8-naftalimidu skierowana do wewnętrznej części kieszeni wiążącej. Oddziaływania tego typu występują także w referencyjnym kompleksie (5S)-5-metylo-5-[4-(4-okso-3,4-dihydrochinazolin-2-yl)fenylo]imidazolidyno-2,4-dionu z TNKS2 odgrywając kluczową rolę w działaniu. Co ciekawe, nie odnotowano dodatkowej stabilizacji poprzez interakcje w tricyklicznym regionie końcowym (A). W konformacjach reprezentujących sposób wiązania w kompleksach z TNKS1 zaobserwowano stabilizujące

oddziaływania π - π z resztami Tyr1213 i Tyr1224. W zaprojektowanych cząsteczkach nie stwierdzono kluczowej interakcji z Gly1185, co może sugerować brak powinowactwa do badanego białka docelowego (B). W kompleksach z PARP1 uzyskano spójny sposób wiązania z białkiem w porównaniu z konformacją związku odniesienia. Dla zaprojektowanych ligandów po zadokowaniu zaobserwowano stabilizujące wiązania wodorowe z Gly863 oraz π - π z Tyr907, które są kluczowymi interakcjami dla stabilności kompleksu. Co ważne, pochodne długołańcuchowe wykazywały nieco odmienną orientację w porównaniu z olaparybem w centralnym obszarze kieszeni wiążącej. Jednak po zadokowaniu zarówno olaparybu jak i analogu propylowego i heksylowego zaobserwowano dodatkowe stabilizujące oddziaływania π - π i wiązania wodorowe w końcowym fragmencie imidowym (C) (Rysunek 10).



Rysunek 10. (A) Oddziaływania (5S)-5-metylo-5-[4-(4-okso-3,4-dihydrochinazolin-2-ylo)fenylo]imidazolidyno-2,4-dionu (jasnozielony), heksylowego liganda (zielony), pentyłowego liganda (pomarańczowy) z TNKS2. Żółte linie przerywane wskazują wiązania wodorowe. (B) Oddziaływania weliparybu (ciemnozielony), propylowego liganda (różowy), butylowego liganda (zielony), pentyłowego liganda (żółty), heksylowego liganda (pomarańczowy) z TNKS1. Żółte linie przerywane wskazują wiązania wodorowe. (C) Oddziaływania olaparybu (niebieski), propylowego liganda (różowy), heksylowego liganda (pomarańczowy) z PARP1. Żółte linie przerywane wskazują wiązania wodorowe.

Podsumowując, uzyskane wyniki dowiodą, że metoda sonochemiczna może być stosowana zarówno w syntezie olanzapiny jak i jej alkilonaftalimido pochodnych. Wśród otrzymanych nowych związków znajdują się aktywne cząsteczki działające na linię komórkową MDA-MB-231 oraz MCF7.

4.3.4. Podsumowanie oraz wpływ uzyskanych wyników badań na rozwój dyscypliny: nauki farmaceutyczne

Podczas przeprowadzonych prac opracowałam nowe metody syntezy związków z grupy LCAPs, benzodiazepin oraz ich pochodnych. Na szczególną uwagę zasługują metody syntezy, które wpisują się w zasady zielonej chemii, czyli procesy prowadzone w obecności promieniowania mikrofalowego, mechanochemicznie oraz w obecności ultradźwięków. Podsumowując w ramach opisanego cyklu publikacji opracowane zostały trzy nowe ekologiczne metody syntezy związków heterocyklicznych oraz otrzymano nowe związki o potencjalnym zastosowaniu do leczenia chorób ośrodkowego układu nerwowego i nowotworów:

- opracowano bezrozpuszczalnikową metodę syntezy LCAPs i olanzapiny w obecności promieniowania mikrofalowego na drodze *N*-alkilowania piperazyny, która z powodzeniem może być stosowana również w otrzymywaniu ich pochodnych;
- opracowano mechanochemiczną metodę syntezy LCAPs;
- opracowano metodę syntezy w obecności ultradźwięków, która może być stosowana w syntezie związków z grupy LCAPs, benzodiazepin oraz ich pochodnych;
- dzięki zastosowaniu opracowanej metody w obecności promieniowania mikrofalowego otrzymano 17 nowych pochodnych trazodonu wśród, których znajdują się selektywne ligandy receptora 5-HT_{1A} oraz dualny ligand 5-HT_{1A}/5-HT₇;
- dzięki zastosowaniu metody sonochemicznej otrzymano nowe pochodne salicylamidu z grupy LCAPs wśród których znajdują się dualne ligandy 5-HT_{1A}/5-HT₇ oraz 5 nowych pochodnych olanzapiny, które wykazują cytotoksyczność w stosunku do linii komórkowej MDA-MB-231 oraz MCF7.

Opracowane przeze mnie metody syntezy w obecności promieniowania mikrofalowego oraz ultradźwięków były rozwijane w ostatnich latach przez mój zespół w kontekście oceny uniwersalności w syntezie nowych związków bioaktywnych. Wyniki tych badań są przedmiotem dwóch obronionych prac doktorskich, w których pełniłam rolę promotora

pomocniczego - dr inż. Damiana Kułagi oraz dr inż. Przemysława Zaręby. Efekty prac badawczych, w których stosowano w syntezie wspomaganie MW lub ultradźwiękami opublikowaliśmy w 13 artykułach o łącznym IF = 58,657 i punktach MNiSW = 1330:

1. Przemysław Zaręba, Anna K. Drabczyk, Sylwia Wnorowska, Artur Wnorowski, **Jolanta Jaśkowska**. New cyclic arylguanidine scaffolds as a platform for development of antimicrobial and antiviral agents. *Bioorganic Chemistry* (2023), 139, 1-15. DOI: 10.1016/j.bioorg.2023.106730 Punktacja MNiSW: 140, IF = 5,1
2. Przemysław Zaręba, Anna Partyka, Gniewomir Latacz, Grzegorz Satała, Paweł Zajdel, **Jolanta Jaśkowska**. New, eco-friendly method for synthesis of 3-chlorophenyl and 1,1'-biphenyl piperazinylhexyl trazodone analogues with dual 5-HT_{1A}/5-HT₇ affinity and its antidepressant-like activity. *Molecules* (2022), 27(21), 1-15. DOI: 10.3390/molecules27217270. Punktacja MNiSW: 140, IF = 4,6
3. Damian Kułaga, Anna Karolina Drabczyk, Grzegorz Satała, Gniewomir Latacz, Anna Boguszevska-Czubara, Damian Plażuk, **Jolanta Jaśkowska**. Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,3,5-triazines: effect of aromatic ring decoration on affinity to 5-HT₇ receptor. *International Journal of Molecular Sciences* (2022), 23(21), 1-24. DOI: 10.3390/ijms232113308 Punktacja MNiSW: 140, IF = 5,6
4. Przemysław Zaręba, Anna K. Drabczyk, Artur Wnorowski, Edyta Pindelska, Gniewomir Latacz, **Jolanta Jaśkowska**. Eco-friendly methods of synthesis and preliminary biological evaluation of sulfonamide derivatives of cyclic arylguanidines. *Ultrasonics Sonochemistry* (2022), 90, 1-14. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2022.106165. Punktacja MNiSW: 140, IF = 8,4
5. Przemysław Zaręba, Paweł Śliwa, Grzegorz Satała, Paweł Zajdel, Gniewomir Latacz, **Jolanta Jaśkowska**. New N-aryl-N'-aryl-/(thio)ureido-/sulfamoylamino-derivatives of alkyl/alkylcarbamoyl piperazines: Effect of structural modifications on selectivity over 5-HT_{1A} receptor. *European Journal of Medicinal Chemistry* (2022), 235, 1-17. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114319. Punktacja MNiSW: 140, IF = 6,7
6. Damian Kułaga, Anna K. Drabczyk, Grzegorz Satała, Gniewomir Latacz, Karolina Różga, Damian Plażuk, **Jolanta Jaśkowska**. Design and synthesis of new potent 5-HT₇ receptor ligands as a candidate for the treatment of central nervous system diseases. *European Journal of Medicinal Chemistry* (2022), 227, 1-14. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113931. Punktacja MNiSW: 140, IF = 6,7
7. Damian Kułaga, **Jolanta Jaśkowska**, Grzegorz Satała. Radioligand and computational insight in structure – activity relationship of saccharin derivatives being ipsapirone and

- revospirone analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2021), 42:128028. DOI: 10.1016/j.bmcl.2021.128028 Punktacja MNiSW: 70, IF = 2,94
8. Przemysław Zaręba, Anna K. Drabczyk, **Jolanta Jaśkowska**, Grzegorz Satała. Chemical puzzles in the search for new, flexible derivatives of lurasidone as antipsychotic drugs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2020), 28(10), 1-13. DOI: 10.1016/j.bmc.2020.115459. Punktacja MNiSW: 70, IF=3,641
 9. Damian Kułaga, **Jolanta Jaśkowska**, Grzegorz Satała, Gniewomir Latacz, Paweł Śliwa Aminotriazines with indole motif as novel, 5-HT₇ receptor ligands with atypical binding mode. *Bioorganic Chemistry* (2020), 104, 1-12. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104254 Punktacja MNiSW: 100, IF = 5,275
 10. Damian Kułaga, **Jolanta Jaśkowska**, Grzegorz Satała. Design, synthesis and biological evaluation of novel serotonin and dopamine receptor ligands being 6-bromohexyl saccharine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2019), 29(21) 1-6]. DOI: 10.1016/j.bmcl.2019.126667. Punktacja MNiSW: 70, IF=2,572
 11. Przemysław Zaręba, **Jolanta Jaśkowska**, Izabela Czekaj, Grzegorz Satała. Design, synthesis and molecular modelling of new bulky Fananserin derivatives with altered pharmacological profile as potential antidepressants. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2019), 27(15) 3396-3407. DOI: 10.1016/j.bmc.2019.06.028. Punktacja MNiSW: 70, IF= 3,073
 12. Przemysław Zaręba, **Jolanta Jaśkowska**, Paweł Śliwa, Grzegorz Satała. New dual ligands for the D2 and 5-HT_{1A} receptors from the group of 1,8-naphthyl derivatives of LCAP. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2019), 29(16) 2236-2242. DOI: 10.1016/j.bmcl.2019.06.029. Punktacja MNiSW: 70, IF= 2,572
 13. Damian Kułaga, **Jolanta Jaśkowska**, Radomir Jasiński. Microwave-assisted solvent-free synthesis of ipsapirone. *Journal of Heterocyclic Chemistry* (2019), 56(5) 1498-1504. DOI: 10.1002/jhet.3520. Punktacja MNiSW: 40, IF=1,484

Prace badawcze finansowane były w ramach:

[H1] "Synteza i ocena aktywności nowych ligandów działających na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)" - dofinansowanie projektu w ramach konkursu LIDER VI z NCBR, nr projektu LIDER/015/L-6/14/NCBR/2015

[H3] "Sonochemiczna metoda syntezy API oraz związków bioaktywnych" „Konkurs TRL 2.0” realizowany przez Centrum Transferu Technologii PK w ramach programu MNISW „Innovation Incubator 2.0” 01.06.2019-01.03.2020

4.4. Inne publikacje związane z osiągnięciem naukowym

4.4.1. Patenty związane z cyklem publikacji

	Twórcy	Tytuł	NUMER, ROK
P1	Jaśkowska Jolanta	Sposób otrzymywania arylopiprazolu	PL236418 (B1), 2021
P2	Jaśkowska Jolanta	Sposób otrzymywania trazodonu	PL234822 (B1), 2020
P3	Jaśkowska Jolanta	Sposób otrzymywania O-arylopiperazynyloalkilo salicylamidów	PL236418 (B1), 2021
P4	Jaśkowska Jolanta, Drabczyk Anna, Kułaga Damian, Zaręba Przemysław, Jodłowski Przemysław	Sposób otrzymywania długołańcuchowych arylopiperazyn	PL239445 (B1), 2021
P5	Jaśkowska Jolanta, Drabczyk Anna, Kułaga Damian, Zaręba Przemysław, Jodłowski Przemysław	Sposób otrzymywania olanzapiny i kwetiapiny	PL239444 (B1), 2021
P6	Jaśkowska Jolanta, Jodłowski Przemysław, Drabczyk Anna K. Kułaga Damian, Zaręba Przemysław, Pindelska Edyta	Sposób wytwarzania N-podstawionych arylopiperazyn	PL434376 (B1), 2022

4.4.2. Wykłady na zaproszenie oraz inne wystąpienia ustne związane z cyklem publikacji

1. "Synthesis of bioactive compounds: Influence of phase transfer catalysis" Bioref winter school, Politechnika Krakowska 27.02.2023-3.03.2023 – wykład
2. "Synthesis of bioactive compounds under PTC conditions" School of Chemical Engineering, Department of Chemical Sciences, Laboratory of Organic Chemistry, National Technical University of Athens – prezentacja podczas wizyty studyjnej
3. "Synthesis of bioactive compounds: Influence of phase transfer catalysis" Bioref winter school, Politechnika Krakowska 21.02.2022-25.02.2022 – wykład.

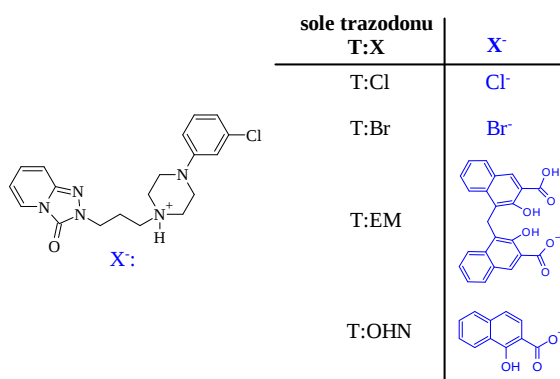
4. „Synteza i ocena aktywności nowych ligandów działających na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)” - wykład na zaproszenie Instytutu Farmaceutycznego w Warszawie, 21 maja 2019 r.
5. „Synteza i ocena działania nowych heksyloarylopipezazyn jako ligandów receptorów serotoninowych” wykład na zaproszenie podczas spotkania Oddziału Krakowskiego *Polskiego Towarzystwa Chemicznego* 15.05.2019
6. „Wyzwania w projektowaniu nowych leków” – NAUKA JEST Z WENUS, A BIZNES? - IX konferencja z cyklu Kobiety w nauce i biznesie, Politechnika Krakowska, 08.06.2017 - wystąpienie ustne
7. Nowa bezrozpuszczalnikowa metoda syntezy O-arylopipezazynyloalkilo pochodnych salicylamidu w obecności promieniowania mikrofalowego, XXIII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, Farmacja w Polsce, perspektywy nauki i zawodu, 19-22.09.2017r - wystąpienie ustne
8. „Wyzwania w projektowaniu i syntezie nowych ligandów działających na ośrodkowy układ nerwowy” - Wykład inauguracyjny cykl wykładów z biologii medycznej organizowanych przez Studenckie Koło Naukowe Biologii Komórki Uniwersytetu Jagiellońskiego 1.12.2016 r.
9. Jaśkowska J., Majka Z., Szybka P., Malinowska M., Śliwa P., Kułaga D., The impact of modifying the structure of selected hexyl arylpiperazines on the activity for 5-HT₁/5-HT₇ receptors. 6th RSC / SCI symposium on GPCRs in Medicinal Chemistry, Verona, Italy, 13-15.06.2016r - wystąpienie ustne

4.5. Dodatkowe osiągnięcie naukowe w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

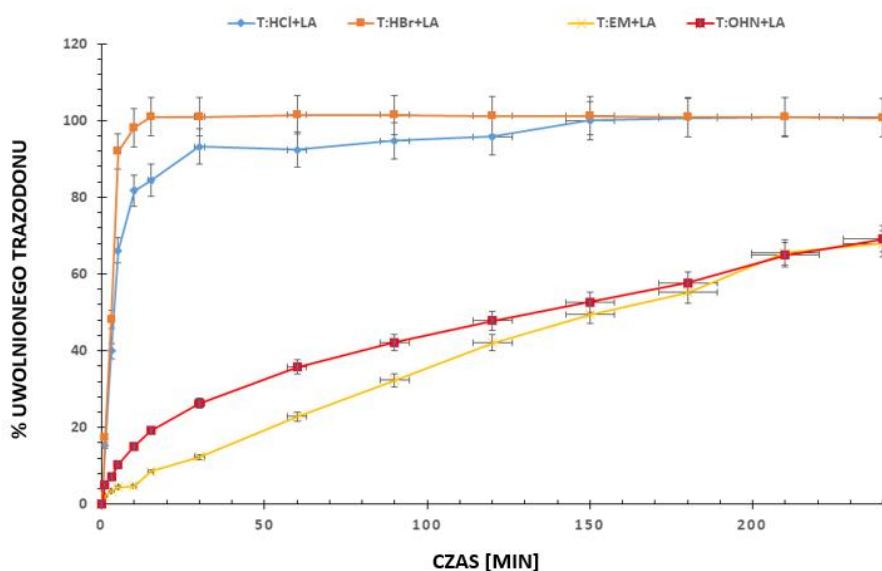
Oprócz osiągnięć wskazanych w punkcie 4.2 będących podstawą postępowania habilitacyjnego, posiadam dodatkowe osiągnięcie naukowe w dyscyplinie nauki farmaceutyczne, które dotyczy opracowania i zsyntezowania nowych farmaceutycznie dopuszczalnych soli trazodonu (sól kwasu bromowodorowego oraz kwasu 1-hydroksy-2-naftonowego) do potencjalnego zastosowania w leczeniu chorób ośrodkowego układu nerwowego.

W ramach przeprowadzonych prac eksperymentalnych ocenie poddano profile rozpuszczania trazodonu z tabletek sporządzonych z różnych soli wraz z monohydratem laktozy. Badania dowiodły, że sole z prostymi anionami wykazują szybkie uwalnianie leku, natomiast obecność bardziej złożonego anionu, silniej oddziałującego z kationem, wpływa na profil powolnego uwalniania substancji czynnej. Tego typu sole mogą być

stosowane do sporządzania tabletek z opóźnionym lub kontrolowanym sposobem uwalniania substancji aktywnej.



Rysunek 11. Badane sole trazodonu: chlorowodorek (T:HCl), bromowodorek (T:HBr), sól kwasu 1-hydroksy-2-naftonowego (T:OHN) i embonian (T:EM).



Rysunek 12. Profile rozpuszczania w 0,01 M HCl tabletek badanych soli trazodonu z monohydratem laktozy.

Prace prowadzono w ramach projektu "Sonochemiczna metoda syntezy API oraz związków bioaktywnych" „Konkurs TRL 2.0”, który realizowany był przez Centrum Transferu Technologii Politechniki Krakowskiej w ramach programu MNISW „Innovation Incubator 2.0” (06.2019-03.2020), którego byłam kierownikiem. Badania prowadzono we współpracy z Zakładem Chemii Analitycznej i Biomateriałów Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Katedrą Chemii Nieorganicznej na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej.

Uzyskane wyniki zostały opisane w publikacji:

Jolanta Jaśkowska*, Przemysław Zaręba, Anna Drabczyk, Agnieszka Kozak, Izabela D. Madura, Zbigniew Majka, Zbigniew Majka. New pharmaceutical salts of trazodone. *Molecules* (2021), 26(3), 1-14. DOI:10.3390/molecules26030769. Punktacja MNiSW: 140

oraz patencie:

Jolanta Jaśkowska, Przemysław Zaręba, Anna Karolina Drabczyk „Nowe sole trazodonu, sposoby wytwarzania nowych soli trazodonu i zastosowanie nowych soli trazodonu”. PL 243248 B1

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Współpraca naukowa z innymi jednostkami potwierdzona publikacjami i patentami

	Instytucja naukowa	Publikacje, udział w konferencjach, patenty
1.	School of Chemical Engineering Department of Chemical Sciences Laboratory of Organic Chemistry National Technical University of Athens - wizyta studyjna w ramach NAWA oraz współpraca naukowa	<u>1 publikacja</u> - załącznik 4, wykaz cyklu publikacji H5
2	Wydział Farmaceutyczny Warszawski Uniwersytet Medyczny Zakład Chemii Analitycznej i Biomateriałów - staż naukowy oraz współpraca naukowa	<u>7 publikacji</u> – załącznik 4: H1, H2, H3, P7, P21, P25, P33 <u>4 postery na konferencjach</u> – załącznik 4 punkt 7.4 wykaz konferencji po uzyskaniu stopnia doktora: pozycje 7.4.12, 7.4.17, 7.4.24, 7.4.54) <u>1 patent</u> - załącznik 4, wykaz uzyskanych praw własności przemysłowej, w tym uzyskanych patentów krajowych lub międzynarodowych, patenty, punkt 3.4)

3	Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk (IF PAN) Zakład Chemii Leków – staż naukowy, oraz współpraca naukowa w ramach projektu LIDER V oraz późniejsza współpraca	<u>14 publikacji</u> - załącznik 4: H1, P1, P4, P13, D4, P14, P15, P16, P17, P20, P22, P23, P26, P27, <u>17 posterów na konferencjach</u> - załącznik 4, wykaz konferencji przed uzyskaniu stopnia doktora: 7.3. punkt 7.35 oraz punkt 7.4 wykaz konferencji po uzyskaniu stopnia doktora: pozycje 7.4.16, 7.4.17, 7.4.27, 7.4.29, 7.4.30, 7.4.31, 7.4.32, 7.4.33, 7.4.40, 7.4.41, 7.4.42, 7.4.44, 7.4.46, 7.4.47, 7.4.48, 7.4.50, 2 patenty - załącznik 4, wykaz uzyskanych praw własności przemysłowej, w tym uzyskanych patentów krajowych lub międzynarodowych, patenty: 3.3 oraz 3.6
4	Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum Wydział Farmaceutyczny Katedra Chemii Farmaceutycznej Zakład Chemii Leków - współpraca naukowa	<u>13 publikacji</u> - załącznik 4 pozycje H3, P1, P5, P16, P22, P23, P25, P26, P27, P28, P29, P30, P31 <u>2 postery</u> na konferencjach – załącznik 4 punkt 7.4 wykaz konferencji po uzyskaniu stopnia doktora: pozycje 7.4.1 oraz 7.4.4,
5	Uniwersytet Medyczny w Lublinie Wydział Farmaceutyczny Zakład Biofarmacji - współpraca naukowa	<u>4 publikacje</u> załącznik 4 pozycje H5, P24, P25, P32 1 poster na konferencji załącznik 4 punkt 7.4 wykaz konferencji po uzyskaniu stopnia doktora: pozycje 7.4.53
6	Politechnika Warszawska Wydział Chemiczny Katedra Chemii Nieorganicznej – współpraca naukowa	<u>4 publikacje</u> załącznik 4 pozycje H1, H2, H3, P7, P19, P21 2 konferencje załącznik 4 punkt 7.4 wykaz konferencji po uzyskaniu stopnia doktora: pozycje 7.4.12, 7.4.54)
7	Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie Wydział Odlewnictwa Katedra Tworzyw Formierskich, Technologii Formy i Odlewnictwa Metali Nieżelaznych - współpraca naukowa	<u>1 publikacja</u> załącznik 4 pozycja H2
8	Uniwersytet Rolniczy im Hugona Kollątaja w Krakowie Wydział Biotechnologii i Ogrodnictwa Katedra Biologii Roślin i Biotechnologii - współpraca naukowa	<u>4 patenty,</u> załącznik 4 wykaz uzyskanych praw własności przemysłowej, w tym uzyskanych patentów krajowych lub międzynarodowych, patenty: 3.7, 3.8, 3.9 oraz 3.10

DOŚWIADCZENIE NAUKOWE ZDOBYTE W KRAJU I ZAGRANICĄ

Staże naukowe/wizyty studyjne

1. **Laboratory of Organic Chemistry, School of Chemical Engineering, National Technical University of Athens** – w ramach Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej (11-18.09.2022)
2. **Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Katedra Chemii Analitycznej i Biomateriałów**, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa – staż naukowy (04.2019 – 09.2019)
3. **USA, Rutgers University, International Center for Public Health, Department of Microbiology, Biochemistry and Molecular Genetics**, 225 Warren Street, 07103 Newark, NJ - wizyta studyjna (22.09.2019 - 6.10.2019r)
4. **USA, Kalifornia - Stanford University, Stanford Center for Professional Development**, - *staż*, (09.2015-11.2015r); jednostka kierująca: jednostka kierująca: Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, w ramach programu Top 500 Innovators Science - Management – Commercialization
5. **USA, Kalifornia - Stanford Medicine Translational Research and Applied Medicine (TRAM)** (staż realizowany w 11.2015r) - staż naukowy w jednostkach:
 - ✓ High-Throughput Bioscience Center (HTBC),
 - ✓ Protein And Nucleic Acid (PAN) Facility,
 - ✓ The Human Immune Monitoring Center (HIMC),
 - ✓ Stanford University Mass Spectrometry.
6. **Staż naukowy w firmie ADAMED Sp. z o.o.**, w ramach Projektu "Badania i Rozwój w gospodarce opartej na wiedzy" realizowanego przez Wyższą Szkołę Ekonomiczną w Białymstoku w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki, Priorytet IV. Szkolnictwo Wyższe, Działanie 4.2. Rozwój kwalifikacji kadr systemu B+R i wzrost świadomości nauki w rozwoju gospodarczym, nr umowy POKL.04.02.00-00-020/09-00 - staż naukowy (01-03.2014r)
7. **Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, Zakład Chemii Leków** - staż naukowy, jednostka delegująca Politechnika Krakowska – staż naukowy (04-06.2008r)

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

OSIĄGNIĘCIA DYDAKTYCZNE

Opracowanie autorskiego programu zajęć, stworzenie sylabusów i prowadzenie kursów

Nazwa przedmiotu	Rodzaj zajęć	Wydział, Kierunek/specjalność
1 Podstawy technologii leków – I stopień	Wykłady	Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej/Technologia chemiczna/ specjalności: Lekka Technologia Organiczna, Chemia i Technologia Kosmetyków,
2 Technologia leków – II stopień	Wykłady, Laboratorium	Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej/Technologia chemiczna/ specjalność Lekka Technologia Organiczna
3 Suplementy diety	Seminarium	Wydział Inżynierii i Technologii/ Technologia chemiczna/ specjalności: Lekka Technologia Organiczna, Chemia i Technologia Kosmetyków, Biotechnologia/
4 Zioła w medycynie	Seminarium	Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej/
Technologia postaci leku	Seminarium	Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej/
5 Innovative research directions in organic chemistry	Wykład	Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej/Technologia chemiczna w języku angielskim/ Specjalności Lekka technologia organiczna, Innowacyjne technologie chemiczne
6 Chemia	Wykład Laboratorium	Wydział Mechaniczny/Inżynieria Biomedyczna
Pozostałe zajęcia, które prowadzę/prowadziłam		
7 Chemia organiczna	Laboratorium Ćwiczenia	Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej/ Technologia chemiczna/ specjalność Lekka Technologia Organiczna

PRACE DYPLOMOWE

Dotychczas byłam promotorem 26 dyplomowych prac inżynierskich, 33 prac magisterskich oraz promotorem pomocniczym 2 prac doktorskich:

Prace dyplomowe inżynierskie

1. „Synteza nowych pochodnych z grupy aminoalkiloarylopiiperazyn jako związków bioaktywnych” Patrycja Podobińska
2. „Synteza nowych pochodnych naftalimidu z grupy długołańcuchowych arylopiiperazyn” Wojciech Bachowski
3. „Opracowanie kluczowych etapów syntezy pentoksyfiliny - leku ułatwiającego przepływ krwi w naczyniach włosowatych” Natalia Piwowarska
4. „Opracowanie nowej metody syntezy acetylocysteiny” Karolina Stachowicz
5. „Opracowanie nowej metody syntezy amantadyny” Paulina Korzeniak
6. „Nowa metoda syntezy roluperidonu” Kacper Dziedzic
7. „Synteza i właściwości długołańcuchowych pochodnych 2-feniloetyloaminy” Sławomir Jaśkowiec
8. „Nowa metoda syntezy safinamidu” Tomasz Ferdek
9. „Synteza wybranych związków bioaktywnych posiadających ugrupowanie piperazyfonu” Dominika Wiesiołek
10. „Synteza i właściwości wybranych pochodnych 1-(1-benzotiofen-4-ylo)piperazyny” Michał Rębiś
11. „Synteza arylosulfonamidów jako środków leczniczych” Marta Stępień
12. „Synteza i właściwości n-pochodnych ftalimidu jako związków bioaktywnych” Anna Drabczyk
13. „Synteza i właściwości o-pochodnych salicylamidu jako związków bioaktywnych” Paulina Szybka
14. „Ocena stabilności ramiprilu” Monika Krupińska
15. „Ocena stabilności escitalopramu” Ewelina Sroga
16. „Ocena stabilności malonianu rozyglitazonu” Magdalena Błąd
17. „Synteza i właściwości arylopiiperazynyloheksyloamin” Przemysław Zaręba
18. „Synteza wybranych O-(6-bromoheksylo)pochodnych salicylamidu” Damian Cichoń
19. „Otrzymywanie i właściwości kwasu 6-aminokapronowego” Aleksandra Gierka

20. „Opracowanie technologii pozyskiwania protein z nasion łubinu” Dominika Kołodziej
21. „Otrzymywanie *N*-propyloftalimidu” Anita Słyś
22. „Ocena stabilności w warunkach stresowych na przykładzie cilostazolu, leku przeciwplatekowego” Anna Węgrzynowicz
23. „Ocena stabilności w warunkach stresowych na przykładzie furaginy, chemioterapeutyku o działaniu przeciwdrobnoustrojowym” Katarzyna Moskał
24. „Synteza i właściwości 2([4-(chlorometylo)benzyl]oksy)benzamidu” Dominika Łankiewicz
25. „Parametry krytyczne reakcji chlorowcowania 4-aminopirydyny” Wioleta Książek
26. „Otrzymywanie i właściwości *N*-aminowych pochodnych wybranych laktamów” Joanna Noga

Prace dyplomowe magisterskie

1. „Terapeutyczne lakiery do paznokci” Agnieszka Mamica
2. „Synteza nowych pochodnych olanzapiny” Wiktoria Tylińska
3. „Synteza pochodnych kwetiapiny - jako potencjalnych środków przeciwpsychotycznych” Tomasz Ferdek
4. „Synteza *N*-metylo-*L*-tryptamidu jako kluczowego substratu do otrzymywania ilomastatu” Kacper Dziedzic
5. „Synteza nowych pochodnych olaparybu jako potencjalnych leków przeciwnowotworowych” Ewelina Bieszczad
6. „Nowa metoda syntezy pochodnych aripiprazolu - leków przeciwpsychotycznych” Kornelia Hyjek
7. „Nowa metoda syntezy hydroksychlorochiny - jako potencjalnego leku w terapii Covid-19” Dagmara Pietrzyk
8. „Nowa metoda syntezy chlorochiny - jako potencjalnego leku w terapii Covid-19” Żaneta Nowak
9. „Otrzymywanie modafinilu - leku o działaniu stymulującym” Natalia Jędrulak
10. „Opracowanie nowej metody syntezy olaparybu - leku przeciwnowotworowego” Michał Rębiś
11. „Opracowanie nowej metody syntezy erlotynibu - leku przeciwnowotworowego” Damian Cichoń
12. „Opracowanie nowej metody syntezy breksipirazolu - leku przeciwpsychotycznego” Kinga Lis
13. „Synteza wybranych pochodnych chinolin-2-onu z grupy długołańcuchowych arylopiperazyn jako potencjalnych ligandów receptorów 5-HT” Agata Wypych

14. „Synteza nowych długołańcuchowych arylopiperazynyloodekanopochodnych benzamidu” Marta Michalec
15. „Synteza nowych długołańcuchowych arylopiperazynyloalkilopochodnych benzamidu” Dominika Łankiewicz
16. „Synteza wybranych chloroarylopiperazyn oraz ich zastosowanie w syntezie” Delfina Muhaxheri
17. „Opracowanie nowej metody syntezy wortiooksetyny - leku przeciwdepresyjnego” Wioleta Książek
18. „Synteza związków z grupy benzodiazepin (leków o działaniu przeciwlękowym)” Damian Kułaga
19. „Synteza i właściwości chloramfenikolu - leku o właściwościach bakteriostatycznych” Grzegorz Topolnicki
20. „Otrzymywanie amin pierwszorzędowych w reakcji Gabriela” Aleksandra Mysza
21. „Synteza i właściwości N-pochodnych salicylamidu” Aleksandra Marć
22. „Synteza i właściwości kłopidogrelu. leku stosowanego w chorobach układu sercowo-naczyniowego” Ewelina Sroga
23. „Opracowanie metody O-benzylowania salicylamidu” Paulina Niedziejko
24. „Opracowanie syntezy substancji zapachowej florifolu (2-izobutylo-4-metylo-tetrahydropiranolu)” Karolina Chorabik
25. „Opracowanie syntezy substancji zapachowej 2,4-dihydroksy-3,6-dimetylobenzoesan metylu (Evernyl)” Aleksandra Sosin
26. „Synteza i właściwości arylopiperazyn” Marta Stępień
27. „Synteza i właściwości pochodnych O-heksylosalicylamidu” Paulina Szybka
28. „Synteza i właściwości pochodnych N-heksyloftalimidu” Anna Drabczyk
29. „Otrzymywanie półproduktów do syntezy meloksykamu, leku z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych” Sylwia Mróz
30. „Otrzymywanie Baklofenu - leku spazmolitycznego” Iwona Węgrzyn
31. „Ocena stabilności olejów roślinnych na przykładzie oleju lnianego” Aleksandra Stasiurka
32. „Otrzymywanie trazodonu - leku przeciwdepresyjnego” Przemysław Zaręba

Prace doktorskie

1. „Synteza, właściwości oraz analiza konformacyjna nowych N-heksyloarylopiperazyn jako ligandów receptorów aminergiczych” Przemysław Zaręba, 2022

2. „Poszukiwanie nowych ligandów receptorów 5-HT_{1A}/5-HT₇ działających na ośrodkowy układ nerwowy z grupy długołańcuchowych arylopiperazyn i aminotriazyn” Damian Kułaga, 2023

OSIĄGNIĘCIE DYDAKTYCZNE - NAGRODZONE PRACE STUDENTÓW

1. Opiekun nagrodzonej w anglojęzycznej sesji Studenckiej Sesji Kół Naukowych (SSKN) pracy realizowanej w ramach koła naukowego z Technologii Leków pt. „A new method for obtaining intermediate products in Brexpiprazole synthesis” którą realizowała mgr inż. Kinga Lis, 2019r.

2. Opiekun nagrodzonej w anglojęzycznej sesji Studenckiej Sesji Kół Naukowych (SSKN) pracy realizowanej w ramach koła naukowego z Technologii Leków pt. „New methods for synthesis of trazodone, an antidepressant” którą realizował mgr inż. Przemysław Zaręba, 2017r.

3. Promotor nagrodzonej pracy magisterskiej "Synteza i właściwości *N*-heksylopo pochodnych ftalimidu" - mgr inż. Anna Drabczyk, w konkursie na najlepszą pracę dyplomową z obszaru chemii dla absolwentów wyższych uczelni organizowanym przez Zarząd Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego Oddział Kraków Politechniki Krakowskiej - III miejsce, 2016.

4. Opiekun nagrodzonej w anglojęzycznej sesji Studenckiej Sesji Kół Naukowych (SSKN) pracy realizowanej w ramach koła naukowego z Technologii Leków pt. "Porównanie metod syntezy aripiprazolu" którą realizowała mgr inż. Anna Drabczyk, 2016r.

5. Opiekun nagrodzonej w anglojęzycznej sesji Studenckiej Sesji Kół Naukowych (SSKN) pracy realizowanej w ramach koła naukowego z Technologii Leków pt. "Nowa wydajna metoda otrzymywania etenzamidu" którą realizowała mgr inż. Paulina Szybka, 2016r.

7. Opiekun wyróżnionej pracy w ramach Studenckiej Sesji Kół Naukowych (SSKN) "Synteza i właściwości *O*-pochodnych salicylamidu", którą realizowała inż. Paulina Szybka, 2015r.

8. Opiekun wyróżnionej w ramach Studenckiej Sesji Kół Naukowych (SSKN) pracy "Synthesis of benzodiazepines compounds", którą realizował mgr inż. Damian Kułaga - II miejsce w sesji anglojęzycznej, 2015r.

9. Opiekun wyróżnionej w ramach Studenckiej Sesji Kół Naukowych (SSKN) "Total synthesis of chloramphenicol and its analogues - review" którą realizował mgr inż. Grzegorz Topolnicki - wyróżnienie w sesji anglojęzycznej, 2015r.

POPULARYZACJA NAUKI

1) wywiady w radiu:

- Program pierwszy Polskiego Radia, Eureka, Czy można produkować leki szybciej, taniej i przyjaźniej dla środowiska? 22.07.2021r
- wywiad w Radio ESKA „Ultradźwięki pozwalają produkować leki dużo szybciej” 5.07.2021r
- wywiad w RMF FM „Rewolucja w farmacji dzięki krakowskim naukowcom” 5.07.2021r
- Program MANIA NAUKI Radiofonia 100,5 FM - 13.11.2017r
- Radio RMF, Rmf24.pl: Nowe leki na depresję? Pracują nad nimi naukowcy z Politechniki Krakowskiej - 22.02.2017r
- Radio Kraków: Naukowcy z Politechniki Krakowskiej pracują nad nowymi lekami na depresję - 22.02.2017r
- Polskie Radio Kraków, audycja Pracują na Nobla: Na Politechnice Krakowskiej trwają prace nad lekami na depresję – 25.02.2017r
- Radio Eska: Na Politechnice pracują nad lekiem na depresję! 25.02.2017r

2) Informacje w prasie i na stronach internetowych:

- Kopalniawiedzy.pl „Kraków: naukowcy z Politechniki opracowali metodę, która znacznie skróci czas produkcji leków” artykuł z 13.07.2021r
- Lifescience.pl „Technologie chemiczne dają nam life science” artykuł z 25.08.2021r
- Rynekzdrowia.pl „Innowacyjna metoda autorstwa polskich naukowców skraca czas produkcji leków nawet o 90 procent” artykuł 2.07.2021r
- mgr.farm.pl „Krakowscy badacze opracowali nową metodę, której celem jest przyspieszenie procesu produkcji leków” artykuł z 14.07.2021r
- Lifeinkrokov.pl „Genialny pomysł naukowców z Krakowa. Znacząco spadnie koszt leków” 2.07.2021r

- Biotechnologia.pl „Rewolucja w farmacji: innowacyjna metoda polskich naukowców przyspieszy proces produkcji leków” artykuł z 04.07.2021r
- Scienceinpoland.pl „Naukowcy z Krakowa opracowali metodę, która przyspieszy proces produkcji leków” artykuł z 12.07.2021r
- Interia.pl „Leki przeciwdepresyjne i przeciwnowotworowe będą tańsze, lepsze i szybciej dostępne” artykuł z 2.07.2021r
- Polska Agencja Prasowa: Naukowcy z Politechniki Krakowskiej pracują nad nowymi lekami na depresję - 22.02.2017r
- LoveKrakow.pl: Naukowcy PK pracują nad nowymi lekami na depresję - 22.02.2017r
- KRAKÓW ONET.pl: Naukowcy z Politechniki Krakowskiej pracują nad nowymi lekami na depresję - 22.02.2017r
- Wyborcza.pl: Naukowcy z Politechniki Krakowskiej pracują nad nowymi lekami na depresję- 22.02.2017r
- Kraków TVP.pl: Krakowscy naukowcy pracują nad nowymi lekami na depresję - 22.02.2017r
- PulsBiznesu.pl, PB.pl: Naukowcy pracują nad nowymi lekami na depresję - 22.02.2017r
- KRKNews.pl: Naukowcy z Politechniki Krakowskiej pracują nad lekiem na depresję. „Obiecujące wyniki” - 22.02.2017r
- Fitmagazyn.pl: Nowy sposób na walkę z depresją - 22.02.2017r
- Rynekaptek.pl: Kraków: naukowcy pracują nad nowymi antydepresantami - 22.02.2017r
- Zdrowie.dziennik.pl: Polacy naukowcy opracowują lek na depresję. Może pomóc także na schizofrenię i alzheimera - 22.02.2017r
- RynekZdrowia.pl: Kraków: naukowcy z politechniki pracują nad nowymi lekami na depresję - 22.02.2017r
- Infonews.pl: Nowe leki na depresję? Pracują nad nimi naukowcy z Politechniki Krakowskiej - 22.02.2017r
- Dziennik Polski Pracują nad nowymi lekami na depresję - 22.02.2017r

- Medycyna Praktyczna Psychiatria „Na Politechnice Krakowskiej prace nad nowymi antydepresantami” - 23.02.2017r

3) artykuł Sonochemia jako skuteczne narzędzie w syntezie leków, Farmacja Przemysłowa, 3/2021 str. 40, *Przemysł Farmaceutyczny*, Jolanta Jaśkowska, Anna K. Drabczyk, Damian Kułaga, Przemysław Zaręba, Przemysław Jodłowski, ISSN 1897-5127

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

7.1.Osiągnięcia naukowo-badawcze przed uzyskaniem stopnia doktora

W okresie studiów na Wydziale Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej w latach 2000-2005, na kierunku Technologia chemiczna, moje zainteresowania koncentrowały głównie wokół syntezy organicznej. Jednolite studia magisterskie ukończyłam w 2005 roku obroną pracy pt. „Otrzymywanie i właściwości *N*-benzylo-2H-1,3-benzoksazyno-2,4(3H)-dionu”, którą realizowałam pod kierunkiem Pana prof. dr hab. inż. Piotra Kowalskiego, uzyskując dyplom magistra inżyniera w specjalności Lekka Technologia Organiczna. W tym samym roku rozpoczęłam studia doktoranckie w ramach Międzynarodowego Studium Doktoranckiego Instytutu Katalizy Fizykochemii Powierzchni Polskiej Akademii Nauk we współpracy z Wydziałem Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej. Podczas prac związanych z rozprawą doktorską pt. „Synteza i właściwości cyklicznych i acyklicznych arylopiperazynyloalkilo pochodnych salicylamidu jako ligandów receptorów serotoninowych”, którą realizowałam pod kierunkiem Pana Profesora Piotra Kowalskiego, kontynuowałam prace badawcze w zakresie syntezy organicznej rozpoczęte podczas realizacji pracy magisterskiej. W ramach przeprowadzonych eksperymentów otrzymałam 38 nowych związków z grupy LCAPs, które podczas stażu naukowego w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie (04-06.2008r) poddałam radioreceptorowym testom *in vitro* w celu określenia powinowactwa do wybranych receptorów 5-HT.

Podczas studiów doktoranckich brałam udział w projektach badawczo-naukowych jako kierownik:

1. "Synteza i właściwości cyklicznych i acyklicznych arylopipezynyloalkilo pochodnych salicylamidu jako ligandów receptorów serotoninowych" - badania naukowe dofinansowane w ramach konkursu dla doktorantów „InnoGrant – program wspierania innowacyjnej działalności doktorantów” współfinansowanego z Europejskiego Funduszu Społecznego Unii Europejskiej i Budżetu Państwa w ramach Zintegrowanego Programu Operacyjnego Rozwoju Regionalnego (2008r).
2. "Synteza i właściwości cyklicznych i acyklicznych arylopipezynyloalkilo pochodnych salicylamidu jako ligandów receptorów serotoninowych" - badania naukowe dofinansowane w ramach konkursu, ze środków JM Rektora PK (06.2008r – 12.2008r).
3. "Synteza i właściwości arylopipezynyloalkilowych ligandów receptorów serotoninowych 5-HT_{1A} i 5-HT₇ o elastycznym i usztywnionym łańcuchu węglowodorowym" - badania naukowe dofinansowane w ramach konkursu dla słuchaczy Studium Doktoranckiego WITCH (11.2008r – 10.2009r).
4. "Synteza i właściwości arylopipezynyloalkilo O-pochodnych salicylamidu jako ligandów receptorów serotoninowych 5-HT o elastycznym lub usztywnionym łańcuchu węglowodorowym" - badania naukowe dofinansowane w ramach konkursu dla asystentów i adiunktów WITCH (11.2010r – 10.2010r).

oraz jako wykonawca:

1. "Synteza związków bioaktywnych oraz badania nad wybranymi reakcjami substytucji związków aromatycznych", rok 2010, Zleceniodawca: Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, C-2/427/DS/2010 (2010r).
2. "Synteza związków bioaktywnych oraz badania nad wybranymi reakcjami substytucji związków aromatycznych", Zleceniodawca: Komitet Badań Naukowych, DS nr C-2/273 /DS/2006 (2006).
3. "Synteza związków biologicznie aktywnych oraz badania nad wybranymi reakcjami substytucji związków hetero- i karboaromatycznych", Zleceniodawca: Komitet Badań Naukowych, DS nr C-2/228/DS/05 (2005r).
4. „Opracowanie innowacyjnego leku stosowanego w terapii schorzeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN) – schizofrenii, depresji, lęku” 2008-2013, projekt współfinansowany przez Adamed Sp. z o. o. i Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, w ramach programu Inicjatywa Technologiczna I, projekt nr KB/88/12655/IT1-C/U/08.

Wyniki prac eksperymentalnych opublikowane zostały jako monografia (załącznik 4, punkt 2, **M1**) oraz w postaci 4 artykułów naukowych (załącznik 4, publikacje wymienione w punkcie 4, **D1-D4**): zostały także zaprezentowane na konferencjach naukowych w postaci dwóch wystąpień ustnych oraz 5 prezentacji posterowych (Załącznik 4, punkt 7.1 oraz 7.3). Sumaryczny IF prac opublikowanych przed doktoratem wynosi 1,798, a suma punktów ministerialnych wynosi 38.

7.2.Osiągnięcia naukowo-badawcze po uzyskaniu stopnia doktora

Po obronie stopnia naukowego doktora, w roku 2010 zostałam zatrudniona na Wydziale Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej na stanowisku adiunkt naukowo-dydaktyczny. Na początku swojej pracy naukowej kontynuowałam prace badawcze w zespole Pana Profesora Piotra Kowalskiego realizując zadania w ramach projektów "Synteza związków bioaktywnych oraz badania nad wybranymi reakcjami substytucji związków aromatycznych" - Zleceniodawca: Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, DS nr C-2/419/DS/2011 oraz C-2/172/DS/2012. Kontynuowałam również prace rozpoczęte podczas realizacji badań w ramach doktoratu dotyczące długołańcuchowych pochodnych salicylamidu i ftalimidu (publikacje **P1**, **P4**, załącznik 4). Ponadto prowadziłam intensywne badania nad nowymi metodami syntezy arypiprazolu i jego pochodnych, czego wynikiem były 2 publikacje (publikacje **P2**, **P3**, załącznik 4) oraz projekt dofinansowany ze środków konkursu dla asystentów i adiunktów WliTCH pt. „Wpływ modyfikacji struktury arypiprazolu na jego aktywność serotonergiczną” (2013-2014r). Dzięki nawiązaniu współpracy z Panią dr hab. Edytą Pindelską możliwe było poszerzenie badań o szczegółową analizę fizykochemiczną dla najbardziej aktywnych ligandów 5-HT_{1A}. (publikacja **P7**, załącznik 4). Realizowałam również staż naukowy w ramach Projektu "Badania i Rozwój w gospodarce opartej na wiedzy" realizowany przez Wyższą Szkołę Ekonomiczną w Białymstoku w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki, Priorytet IV. Szkolnictwo Wyższe, Działanie 4.2. Rozwój kwalifikacji kadr systemu B+R i wzrost świadomości nauki w rozwoju gospodarczym, nr umowy POKL.04.02.00-00-020/09-00 (01-03.2013r). Tematem stażu było „Synteza i właściwości pikamilonu (kwasu 4-(pirydyno-3-karbonyloamino)butanowego) jako związku o potencjalnym działaniu na OUN”, badania realizowane były dla firmy ADAMED Sp. z o.o.. Następnie zrealizowałam projekt "Opracowanie nowej metody syntezy olanzapiny i jej pochodnych" – były to badania naukowe dofinansowane w ramach konkursu dla asystentów i adiunktów WliTCH (2015r), którego wyniki zostały opublikowane rok później

(publikacja **P8**, załącznik 4). W 2015 roku wyjechałam na 9 tygodniowy staż do Stanów Zjednoczonych do Stanford University, Stanford Center for Professional Development, w ramach programu Top 500 Innovators Science–Management–Commercialization, podczas którego głównie szkoliłam swoje umiejętności w zakresie komercjalizacji badań naukowych. Równocześnie miałam możliwość odbycia stażu praktycznego w Stanford Medicine Translational Research and Applied Medicine (TRAM) w jednostkach: High-Throughput Bioscience Center (HTBC), Protein And Nucleic Acid (PAN) Facility, The Human Immune Monitoring Center (HIMC), Stanford University Mass Spectrometry.

Dużym przełomem w mojej karierze naukowej było uzyskanie finansowania w ramach projektu LIDER IV ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Realizowałam projekt pt. „Synteza i ocena aktywności nowych ligandów działających na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)” (LIDER/015/L-6/14/NCBR/2015). Grant ten umożliwił mi powołanie interdyscyplinarnego zespołu, w którego składzie znaleźli się naukowcy z Wydziału Inżynierii i Technologii Chemicznej PK, Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie, Wydziału Farmacji CM UJ, Wydziału Farmaceutycznego WUM. W wyniku realizacji projektu LIDER powstało 6 publikacji (**H1**, **P10**, **P11**, **P12**, **P13**, **P14**). Ponadto zdobycie środków finansowych umożliwiło mi zakup profesjonalnego reaktora mikrofalowego (CEM DISCOVER) oraz wysokosprawnego chromatografu cieczowego, co bardzo usprawniło pracę w laboratorium. W kolejnych latach udało mi się pozyskać środki finansowe w ramach KONKURSU TRL+ na prace przedwdrożeniowe, który realizowany był przez Centrum Transferu Technologii PK w ramach programu MNISW „Inkubator Innowacyjności+” na projekt pt. „Nowa metoda otrzymywania przeciwdepresyjnego leku Trazodonu” (2017-2018). W ramach wspomnianego projektu udało mi się znacznie rozwinąć metodę syntezy w obecności promieniowania mikrofalowego oraz ocenić jej uniwersalność w przypadku różnych pochodnych głównie z grupy LCAPS. Od 2018 roku przejęłam funkcję kierownika zespołu naukowego zajmującego się syntezą heterocyklicznych związków bioaktywnych. W 2019 roku uzyskałam finansowanie w ramach konkursu „TRL 2.0” na projekt „Sonochemiczna metoda syntezy API oraz związków bioaktywnych” realizowany przez Centrum Transferu Technologii PK w ramach programu MNISW „Innovation Incubator (2019-2020). Wynikiem prac prowadzonych w kontekście możliwości oceny uniwersalności syntezy w obecności ultradźwięków była publikacja dotycząca nowych pochodnych salicylamidu jako potencjalnych ligandów 5-HT_{1A}/5-HT_{2A} [**H3**]. W 2019 roku odbyłam 6 miesięczny staż naukowy na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Katedrze Chemii Analitycznej i Biomateriałów pod opieką Pani dr hab. Edyty Pindelskiej. W ramach stażu realizowałam prace związane z rozwojem syntezy na drodze mechanochemii czego wynikiem jest publikacja oraz patent (H2, patent 3.2). W tym samym roku obyłam również 2 tygodniową wizytę studyjną w Stanach Zjednoczonych w New Jersey w Rutgers University, International Center for Public Health, Departament of Microbiology, Biochemistry and Molecular Genetics. W 2022 roku w ramach Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej odbyłam 2 tygodniową wizytę naukową w Grecji w Atenach w School of Chemical Engineering, Department of Chemical Sciences, Laboratory of Organic Chemistry, National Technical University of Athens w zespole Pani Profesor Anastasi Detsi. Podczas tej wizyty naukowej, miałam okazję w praktyczny sposób zapoznać się z syntezą naturalnych, biodegradowalnych głęboko eutektycznych rozpuszczalników. Wynikiem wspomnianej wizyty naukowej jest publikacja z podwójną afiliacją [H5]. Obecnie w ramach nawiązanej współpracy naukowej prowadzę badania nad możliwością zastosowania NaDES w syntezach nowych związków bioaktywnych z grupy LCAPs. Otrzymane przeze mnie związki są oceniane w badaniach biologicznych prowadzonych na uniwersytecie w Atenach jako potencjalne inhibitory acetylocholinoesterazy (AChE). Przez ostatnie dwa lata realizowałam projekt „Otrzymywanie związków przeciwwirusowych w kierunku SARS-CoV-2 w obecności promieniowania mikrofalowego”, na który uzyskałam środki w ramach konkursu „TRL 4.0” - „Inkubator Innowacyjności 4.0” - „Wsparcie zarządzania badaniami naukowymi i komercjalizacja wyników prac B+R w jednostkach naukowych i przedsiębiorstwach”, realizowany w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój 2014-2020 (Działanie 4.4 „Zwiększenie potencjału kadrowego sektora B+R Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój”) (2022 – 2023). W ramach wspomnianego projektu udało mi się zaprojektować i zsyntezować grupę związków, która została poddana testom, w których oceniono ich wpływ na fizyczne oddziaływanie pomiędzy wirusowym RBD (ang. *receptor binding domain*) i ludzkim ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*), które jest niezbędne do wnikięcia wirusa do organizmu. Kluczowy charakter interakcji pomiędzy RBD a ACE2 dla rozwoju infekcji SARS-CoV-2 sprawia, że związki które wykazywałyby w tym obszarze inhibicję mogą stać się potencjalnymi, nowymi lekami przydatnymi w zwalczaniu pandemii. Wyniki tego projektu są przedmiotem przygotowywanego zgłoszenia patentowego. Oprócz badań, którymi sama kierowałam, byłam także wykonawcą w projektach "Otrzymywanie i właściwości samoregenerujących ferrohydrożeli", projekt badawczy nr 0489/IP3/2015/73 (Iuventus Plus MNiSW) (2015/2017r) oraz "Zastosowanie Beetosanu do otrzymywania

nowoczesnych biomedycznych matryc hydrożelowych" (NCBiR), LIDER/033/697/L-5/13/NCBR/2014, których kierownikiem była dr hab. inż. Bożena Tylińczak.

Sumaryczny IF prac opublikowanych po doktoracie wynosi 149,34, a suma punktów ministerialnych wynosi 3387.

NAGRODY I STYPENDIA

1. Nagroda indywidualna JM Rektora Politechniki Krakowskiej za osiągnięcia naukowe 12.2020r
2. ZŁOTY MEDAL na XI Międzynarodowej Warszawskiej Wystawie Wynalazków IWIS 2017, która odbywała się 9-12.10.2018r na Politechnice Warszawskiej.
3. Wyróżnienie Polskiej Izby Przemysłu Chemicznego za wynalazek "A New Universal Solvent-Free Method For The Synthesis Of Active Substances On The Example Of Aripiprazole" - IWIS 2017, 9-12.10.2018r
4. NAGRODA SPECJALNA, SPECJAL AWARD INNOVATORENPREIS Forschungsinstitut für Erfinderförderung, Innovationen und Netzwerkmanagement za wynalazek "Sposób otrzymywania trazodonu", podczas International trade fair for "Ideas – Inventions – New Products" IENA, Norymberga, Niemcy, 2-5.11.2017r
5. ZŁOTY MEDAL - za wynalazek "Sposób otrzymywania trazodonu", podczas 15th International Innovation Exhibition ARCA 2017, Zagreb, Croatia, 19-21.10.2017r
6. SREBRNY MEDAL - za wynalazek "Sposób otrzymywania trazodonu", podczas XI Międzynarodowej Warszawskiej Wystawy Wynalazków, IWIS 2017, Warszawa, 9-11.10.2017r
7. WYRÓŻNIENIE HONOROWE - za wynalazek "Sposób otrzymywania trazodonu" Taipei International Invention Show & Technomart Invention Contest, Tajpej, Tajwan, 28-30.09.2017r
8. BRĄZOWY MEDAL podczas wystawy wynalazków Korea International Women's Invention Exposition 2017 (KIWIE 2017) za wynalazek "Method of obtaining aripiprazole" 8-11.06.2017r
9. Nagroda specjalna Polskiej Izby Przemysłu Chemicznego w V Międzynarodowym Konkursie Chemicznym organizowanym wspólnie przez Międzynarodową Federację Stowarzyszeń Wynalazców IFIA oraz Stowarzyszenie Polskich Wynalazców i Racjonalizatorów za "Opracowanie nowej metody otrzymywania długołańcuchowych arylopiperazyn (LCAPs) pod wpływem promieniowania mikrofalowego". Nagroda

została wręczona podczas 10 Międzynarodowej Warszawskiej Wystawy Wynalazków 10-12.10.2016r.

10. Srebrny medal na 10 Międzynarodowej Warszawskiej Wystawie Wynalazków IWIS 2016, która odbywała się 10-12.10.2016r na Politechnice Warszawskiej.
11. Stypendium programu Top 500 Innovators Science - Management – Commercialization 2015, Stanford University, Kalifornia, Stany Zjednoczone
12. Stypendium naukowe dla młodych doktorów Politechniki Krakowskiej w ramach projektu " Politechnika XXI wieku - Program Rozwojowy Politechniki Krakowskiej" - najwyższej jakości dydaktyka dla przyszłych polskich inżynierów, finansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego i budżetu państwa w ramach poddziałania 4.1.1 Program Operacyjny Kapitał Ludzki (01.01.2013r-30.06.2013r) nr umowy POKL-Z2/602/SDM/2012.
13. Laureatka z najwyższą lokatą na liście rankingowej programu stypendialnego dla najlepszych doktorantów finansowanego w ramach projektu "InnoGrant - program wspierania innowacyjnej działalności doktorantów (2008r).
14. Stypendium naukowe dla młodych doktorów Politechniki Krakowskiej w ramach projektu " Politechnika XXI wieku - Program Rozwojowy Politechniki Krakowskiej" - najwyższej jakości dydaktyka dla przyszłych polskich inżynierów, finansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego i budżetu państwa w ramach poddziałania 4.1.1 Program Operacyjny Kapitał Ludzki (2012r).

DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA

- Członek komisji - I stopnia Technologia chemiczna
- Członek komisji - II stopnia Technologia chemiczna
- Powołanie i koordynacja pracy koła naukowego działającego w zakresie chemii i technologii leków
- Członek stowarzyszenia TOP500 Innovators
- Członek PTChem
- Członek Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego
- Mentorka w programie TopMinds, który jest wspólną inicjatywą Stowarzyszenia Top 500 Innovators i Polsko-Amerykańskiej Komisji Fulbrighta skierowaną do studentów i doktorantów polskich uczelni, którzy wiążą swoją przyszłość zawodową z nauką, biznesem czy też administracją publiczną.
- Recenzent NCBR

- Recenzent PARP
- Aktywny udział w wydarzeniach z cyklu „Noc Naukowców” na Wydziale Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej
-

Analiza bibliometryczna

Wskaźnik	Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora	Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora	Cały dorobek
Artykuły w czasopismach w bazie JCR według bazy Scopus	2	35	37
Artykuły w czasopismach w bazie JCR według bazy WoS	2	35	37
Rozdziały w monografiach	0	1	1
Patenty	0	14	14
Suma punktów MEiN	38	3387	3425
Sumaryczny IF	1,798	149,34	151,138
Liczba publikacji w modelu otwartym (OA)	2	23	25
Indeks Hirscha (h-index) według bazy Scopus	2	9	11
Indeks Hirscha (h-index) według bazy WoS	2	10	10
Liczba cytowań według bazy Scopus	4	339	349 Po wykluczeniu autocytowań 235
Liczba cytowań według bazy WoS	4	304	308 Po wykluczeniu autocytowań 205

Literatura

1. Allais F., Brogi S., Castro G.R., Vidali V.P. (2023), Editorial: Advances in green synthesis for drug discovery. *Front. Chem.* 11:1166887.
2. Anastas P. T., Warner J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, (1998), 30. By permission of Oxford University Press
3. Sanderson, K. Chemistry: It's not easy being green. *Nature*. (2011), 469(7328), 18–20.

4. Mąkosza M. Phase-transfer catalysis. A general green methodology in organic synthesis. *Pure Appl. Chem.* (2000), 72, 1399–1403.
5. Mąkosza M., Fedoryński M. Phase Transfer Catalysis. *Catal. Rev.* (2003), 45, 321–367.
6. Smith M.B., March J. March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, 7th ed.; WILEY: Hoboken, NJ, USA, (2018), 442–445.
7. Starks C.M., Liotta C. Phase Transfer Catalysis; Academic Press: New York, NY, USA, (1978), 326, 2.
8. Starks C.M., Liotta C.L., Halpern M. Phase-Transfer Catalysis. Fundamentals, Applications and Industrial Perspectives; Chapman & Hall: New York, NY, USA, (1994).
9. Herriott A.W., Picker D. "Phase-transfer catalysis. Evaluation of catalysis". *J. Am. Chem. Soc.* (1975), 97(9), 2345.
10. Albanese D. Liquid–Liquid Phase Transfer Catalysis: Basic Principles and Synthetic Applications. *Catal. Rev.* (2003), 45, 369.
11. Starks C.M. Phase-transfer catalysis. I. Heterogeneous reactions involving anion transfer by quaternary ammonium and phosphonium salts. *J. Am. Chem. Soc.* (1971), 93, 195.
12. Mąkosza M., Serafinowa, B. Reactions of organic anions. I. Catalytic ethylation of phenylacetonitrile in aqueous medium. *Rocz. Chem.* (1965), 39, 1223.
13. Mąkosza M. Reactions of organic anions. XI. Catalytic alkylation of indene. *Tetrahedron Lett.* (1966), 7, 4621.
14. Mąkosza M. Reactions of organic anions XVI. Catalytic nitroarylation of phenylacetonitrile derivatives in aqueous medium. *Tetrahedron Lett.* (1969), 10, 673.
15. Mąkosza M. Reactions of organic anions. XVII. Catalytic alkylation of reissert compound in aqueous medium. *Tetrahedron Lett.* (1969), 10, 677.
16. Mąkosza M. Wawrzyniewicz, M. Reactions of organic anions. XXIV. Catalytic method for preparation of dichlorocyclopropane derivatives in aqueous medium. *Tetrahedron Lett.* (1969), 10, 4659.
17. Mąkosza M., Fedoryński M. Interfacial Processes—The Key Steps of Phase Transfer Catalyzed Reactions. *Catalysts* (2020), 10, 1436.
18. Siewniak A., Chrobok, A. Phase-transfer catalysis as a modern technique in organic synthesis. *Wiadomości Chem.* (2021), 75, 9.
19. Savitz J., Lucki I., Drevets W.C. 5-HT_{1A} Receptor Function in Major Depressive Disorder. *Prog. Neurobiol.* (2009), 88, 17.
20. Garcia-Garcia A., Newman-Tancredi, A.; Leonardo, E.D. 5-HT_{1A} receptors in mood and anxiety: Recent insights into autoreceptor versus heteroreceptor function. *Psychopharmacology (Berl)* (2014), 231, 623.
21. Grae F.G., Guimarães F.S., De Andrade T.G.C.S., Deakin J.F.W. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacol. Biochem. Behav.* (1996), 54, 129.
22. Schreiber R., De Vry J. 5-HT_{1A} Receptor ligands in animal models of anxiety, impulsivity and depression: Multiple mechanisms of action? *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* (1993), 17, 87.
23. Yohn C.N., Gergues M.M., Samuels B.A. The role of 5-HT receptors in depression. *Mol. Brain* (2017), 10, 1.
24. Nikiforuk, A. Targeting the Serotonin 5-HT₇ Receptor in the Search for Treatments for CNS Disorders: Rationale and Progress to Date. *CNS Drugs* (2015), 29, 265.
25. Naumenko V.S., Popova N.K., Lacivita, E., Leopoldo, M., Ponimaskin, E.G. Interplay between serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors in depressive disorders. *CNS Neurosci Ther.* (2014), 20, 582.
26. Costa L., Sardone L.M., Lacivita E., Leopoldo M., Ciranna L. Novel agonists for serotonin 5-HT₇ receptors reverse metabotropic glutamate receptor-mediated long-term depression in the hippocampus of wild-type and Fmr1 KO mice, a model of Fragile X Syndrome. *Front Behav. Neurosci.* (2015), 9, 65.
27. Khouzam HR. A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions. *Postgrad Med.* (2017) 129(1):140.
28. Mendelson W.B. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry.* (2005), 66(4), 469.
29. Lopez-Rodriguez M. L., Porras E., Morcillo M. J., Benhamu B., Soto L.J., Lavandera J. L., Ramos, J. A., Olivella M., Campillo M., Pardo L. *J. Med. Chem.* (2003), 46, 5638.
30. Perrone R., Berardi F., Colabufo N. A., Lacivita E., Leopoldo M., Tortorella V. *J. Med. Chem.* (2003), 46, 646.
31. Caliendo G., Santagada V., Perissutti E., Fiorino F. *Curr Med Chem.* (2005), 12, 1721.
32. Kowalski P., Jaskowska J., Bojarski A.J., Duszyńska B., *J Heterocycl Chem.* (2008), 45, 209.
33. Oh S. J., Ha H. J., Chi D. Y., Lee H. K., *Curr. Med. Chem.* (2001), 8, 999.
34. Olivier B., Soudijn W., van Wijngaarden, I. *Prog. Drug. Res.* (1999), 52, 103.
35. Obniska J., Kołaczowska M., Charakchieva-Minol S., Nedza K., Dybała M., Bojarski A.J. Synthesis, anticonvulsant properties and 5-HT_{1A}/5-HT_{2A} receptor affinity of new N-[(4-arylpiperazin-1-yl)-propyl]-2-aza-spiro[4.4]nonane and [4.5]decane-1,3-dione derivatives. *Pharmacol Rep.* (2005) 57(3), 336.
36. Leopoldo M., Lacivita E., Passafiume E., Contino M., Colabufo N.A., Berardi F., Perrone R. 4-[omega-[4-arylpiperazin-1-yl]alkoxy]phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine derivatives: fluorescent high-affinity dopamine D₃ receptor ligands as potential probes for receptor visualization. *J Med Chem.* (2007), 50(20), 5043-7.
37. Kowalski P., Mitka K., Jaskowska J., Duszyńska B., Bojarski A.J. New arylpiperazines with flexible versus partly constrained linker as serotonin 5-HT_{1A}/5-HT₇ receptor ligands. *Arch Pharm (Weinheim).* (2013), 346(5), 339.
38. Bojarski A.J., Paluchowska M.H., Duszyńska B., Bugno R., Kłodzińska A., Tatarczyńska E., Chojnacka-Wójcik E. Structure-intrinsic activity relationship studies in the group of 1-imido/amido substituted 4-(4-arylpiperazin-1-yl)cyclohexane derivatives; new, potent 5-HT_{1A} receptor agents with anxiolytic- like activity. *Bioorg Med Chem.* (2006), 14(5), 1391.
39. Zaręba P., Kołaczowska J., Czekaj I., Satała G. Design, synthesis and molecular modelling of new bulky Fananserin derivatives with altered pharmacological profile as potential antidepressants. *Bioorg Med Chem.* (2019), 27(15), 3396.
40. Partyka A., Kurczab R., Canale V., Satała G., Marciniak K., Pasierb A., Jastrzębska-Więsek M., Pawłowski M., Wesołowska A., Bojarski A.J., Zajdel P. The impact of the halogen bonding on D₂ and 5-HT_{1A}/5-HT₇ receptor activity of azinesulfonamides of 4-[(2-ethyl)piperidinyl-1-yl]phenylpiperazines with antipsychotic and antidepressant properties. *Bioorg Med Chem.* (2017), 25(14), 3638.
41. Chen H., Qian Y., Jia H. Synthesis and pharmacological evaluation of naftopidil-based arylpiperazine derivatives containing the bromophenol moiety. *Pharmacol.* (2020) 72, 1058.
42. Al-Ghorbani M., Gouda M.A., Baashen M. Piperazine Heterocycles as Potential Anticancer Agents: A Review. *Pharm Chem J* (2022), 56, 29.

43. Chen H., Liang X., Xu F., Xu B., He X., Huang B., Yuan M. Synthesis and Cytotoxic Activity Evaluation of Novel Arylpiperazine Derivatives on Human Prostate Cancer Cell Lines. *Molecules* (2014), 19, 12048.
44. Hong Chen, Yu-Zhong Yu, Xiu-Mei Tian, Cai-Lu Wang, Yu-Na Qian, Zai-An Deng, Jing-Xiao Zhang, Dao-Jun Lv, Hai-Bo Zhang, Jian-Liang Shen, Mu Yuan, Shan-Chao Zhao, Synthesis and biological evaluation of arylpiperazine derivatives as potential anti-prostate cancer agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, (2019), 27(1), 133.
45. Chen H., Xu B.-B., Sun T., Zhou Z., Ya H.-Y., Yuan M. Synthesis and Antitumor Activity of Novel Arylpiperazine Derivatives Containing the Saccharin Moiety. *Molecules*. (2017), 22(11),1857.
46. Chaudhary P., Kumar R., Verma A.K., Singh D., Yadav V., Chhillar A.K., Sharma G.L., Chandra R. Synthesis and antimicrobial activity of *N*-alkyl and *N*-aryl piperazine derivatives. *Bioorg Med Chem*. (2006), 14(6), 1819.
47. Patil B.S., Krishnamurthy G., Bhojya Naik H.S., Latthe P.R., Ghate M. Synthesis, characterization and antimicrobial studies of 2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-4-(2-arylsulfanyl-ethyl)-2,4-dihydro-[1,2,4] triazolo-3-ones and their corresponding sulfones. *Eur J Med Chem*. (2010), 45(8), 3329.
48. Papakonstantinou-Garoufalias S.S., Todoulou O.G., Filippatos E.C., Papadaki-Valiraki A.E., Chytiroglou-Lada A. Synthesis, antifungal activity and antibacterial evaluation of some 3-piperazinylmethyl-5-aryl-1H-1,2,4-triazoles. *Arzneimittelforschung*. (1998), 48(10), 9825120.
49. Chu Y., Raja Sekhara Reddy B., Pratap Reddy Gajulapalli V., Sudhakar Babu K., Kim E., Lee S. Design, synthesis, and biological evaluation of *N*-arylpiperazine derivatives as interferon inducers. *Bioorg Med Chem Lett*. (2020), 30(24), 127613.
50. Xinbei J., Jiali T., Yixuan W., Jinhua Ch., Jianrui L., Zhi J., Yanni Q., Jie J., Yuhuan L., Shan C., Yanping L., Zonggen P., and Zhuorong L. 2-((4-Arylpiperazin-1-yl)methyl)benzonitrile Derivatives as Orally Available Inhibitors of Hepatitis C Virus with a Novel Mechanism of Action *J. Med. Chem*. (2020), 63(11), 5972.
51. Magri A., Reilly R., Scalacci N., Radi M., Hunter M., Ripoll M., Patel A.H., Castagnolo D., Rethinking the old antiviral drug moroxydine: Discovery of novel analogues as anti-hepatitis C virus (HCV) agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (2015), 25(22), 5372.
52. Palazzo G., Silvestrini B. Triazole-(4,3-a)-pyridines. U.S. Patent 3,381,009, (1968).
53. Pai N.R., Pusalkar D.A. An ecient synthesis of neuroleptic drugs under microwave irradiation. *J. Chem. Pharm. Res.* (2010), 2, 506.
54. Gant T.G., Sarshar S. Substituted Triazolopyridines. U.S. Patent 2009/209,550 A1, (2009).
55. Yong F.-F., Teo Y.-C., Tan K.-N. Ecient copper-catalyzed cross-coupling of 1-Boc-piperazine with aryl iodides and its application in the synthesis of trazodone. *Tetrahedron Letters* (2013), 54, 5332.
56. Banik B.K., Banerjee B., Kaur G., Saroch S., Kumar R. Tetrabutylammonium Bromide (TBAB) Catalyzed Synthesis of Bioactive Heterocycles. *Molecules*. (2020), 25(24), 5918
57. Wang C., Hang T., Zhang H, Microwave-promoted *N*-alkylation of acridones without solvent, *Synth. Commun.* (2003), 33, 451–456.
58. Jaśkowska J., Kowalski P., *N*-Alkylation of imides using phase transfer catalysts under solvent-free conditions, *J. Het. Chem*. (2008), 45, 1371.
59. Keenan T., Jean A., Arseniyadis S., Phase-transfer-catalyzed alkylation of hydantoins, *ACS Org. Inorg.* (2022), 2, 312.
60. Torosyan G.H., The selective *N*-alkylation of monoethanolamine in PTC condition, *MOJ Biorg. Inorg. Chem.* (2018) 2(1), 19.
61. Ren B., Yana N., Gana L., Regioselective alkylation of carbohydrates and diols: a cheaper iron catalyst, new applications and mechanism, *RSC Adv.* (2017), 7, 46257.
62. Bogdał D., Pielichowski J., Boroń A., Remarkable fast microwave-assisted *N*-alkylation of phthalimide in dry media, *Synlett* (1996), 9, 873.
63. Groom C.R., Bruno I.J., Lightfoot M.P., Ward S.C. The Cambridge Structural Database. *Acta Cryst.* (2016), 72, 171.
64. Nun P., Martin C., Martinez J., Lamaty F. Solvent-free synthesis of hydrazones and their subsequent *N*-alkylation in a Ball-mill. *Tetrahedron* (2011), 67, 8187.
65. Kaupp G., Schmeyers J., Boy J. Iminium Salts in Solid-State Syntheses Giving 100% Yield. *J. Für Prakt. Chem.* (2000), 342, 269.
66. Nun P., Pérez V., Calmés M., Martinez J., Lamaty F. Preparation of Chiral Amino Esters by Asymmetric Phase-Transfer Catalyzed Alkylations of Schiff Bases in a Ball Mill. *Chem. A Eur. J.* (2012), 18, 3773.
67. Briš A., Dud M., Margetic D. Mechanochemical *N*-alkylation of imides. *Beilstein J. Org. Chem.* (2017), 13, 1745.
68. Swinburne A.N., Steed J.W. The mechanochemical synthesis of podand anion receptors. *CrystEngComm* (2009), 11, 433.
69. Im J., Kim J., Kim S., Hahn B., Toda F. *N*-Glycosylation reactions in the solid to solid state. *Tetrahedron Lett.* (1997), 38, 451–452.
70. Beillard A., Golliard E., Gillet V., Bantreil X., Métro T.-X., Martinez J., Lamaty F. Expedient Mechanosynthesis of *N,N*-Dialkyl Imidazoliums and Silver(I)–Carbene Complexes in a Ball-Mill. *Chem. A Eur. J.* (2015), 21, 17614.
71. Métro T.-X., Salom-Roig X.J., Reverte M. Martinez J., Lamaty, F. Faster and cleaner dynamic kinetic resolution via mechanochemistry. *Green Chem.* (2015), 17, 204.
72. Dean L. Flibanserin Therapy and CYP2C19 Genotype. Medical Genetics Summaries [Internet] (2019), National Center for Biotechnology Information: Bethesda, MD, USA, 2012.
73. Fanelli R.J., Schuurman, T., Glaser T., Traber J. Ipsapirone: A novel anxiolytic and selective 5-HT_{1A} receptor ligand. *Prog. Clin. Biol. Res.* (1990), 361, 461.
74. Rittenhouse P.A., Bakum E.A. O'Connor P.A. Carnes M. Bethea C.L. van de Kar L.D. Comparison of neuroendocrine and behavioral effects of ipsapirone, a 5-HT_{1A} agonist, in three stress paradigms: Immobilization, forced swim and conditioned fear. *Brain Research*, (1992) 580(1-2), 205.
75. Suslick K. S., Crum L. A. "Sonochemistry and Sonoluminescence," in Handbook of Acoustics; Crocker, M. J., ed.; Wiley-Interscience: New York, (1998), 243.
76. Talha A., Favreau C., Bourgoin M., Robert G., Auberger P., Ammari L.E.L, Saadi M., Benhida R., Martin A.R., Bougrin K., Ultrasound-assisted one-pot three-component synthesis of new isoxazolines bearing sulfonamides and their evaluation against hematological malignancies, *Ultrason. Sonochem.* (2021), 78, 105748.
77. Silveira Pinto L.S., Souza M.V.N., Sonochemistry as a General Procedure for the Synthesis of Coumarins, Including Multigram Synthesis, *Synthesis*. (2017), 49, 2555.

78. Vidal M., García-Arriagada M., Rezende M.C., Domínguez M., Ultrasound-Promoted Synthesis of 4-Pyrimidinols and Their Tosyl Derivatives, *Synthesis*. (2016), 48, 4246.
79. Jaita S., Phakhode W., Pattarawarapan M., Ultrasound-Assisted Methyl Esterification of Carboxylic Acids Catalyzed by Polymer-Supported Triphenylphosphine, *Synlett* (2015) 26(14).
80. Cella R., Stefani H.A., Ultrasound in heterocycles chemistry. *Tetrahedron*, (2009), 65, 2619.
81. Banerjee B., Recent developments on ultrasound-assisted one-pot multicomponent synthesis of biologically relevant heterocycles, *Ultrason. Sonochem.* (2017), 35, 15.
82. Draye M., Chatel G., Duwald R., Ultrasound for drug synthesis: a green approach, *Pharmaceuticals* (2020), 13(2), 23.
83. Maxwell J., Gleason S.D., Falcone J., Svensson K., Balcer O.M., Li X., Witkin J.M., Effects of 5-HT₇ receptor antagonists on behaviors of mice that detect drugs used in the treatment of anxiety, depression, or schizophrenia, *Behav. Brain Res.* (2018) 359, 467.
84. Perry C.K., Casey A.B., Felsing D.E., Vemula R., Zaka M., Herrington N.B., Cui M., Kellogg G.E., Canal C.E., Booth R.G., Synthesis of novel 5-substituted-2-aminotetralin analogs: 5-HT_{1A} and 5-HT₇ G protein-coupled receptor affinity, 3D-QSAR and molecular modeling, *Bioorg. Med. Chem.* (2020) 28, 115262.
85. Cao X., Zhang Y., Chen Y., Qiu Y., Yu M., Xu X., Liu X., Liu B.F., Zhang L., Zhang G., Synthesis and biological evaluation of fused tricyclic heterocycle piperazine (piperidine) derivatives as potential multi-receptor atypical antipsychotics, *J. Med. Chem.* (2018), 61, 10017.
86. Bieńkowski P., Dudek D., Samochowiec J., Towards better non-selectivity: the role of 5-HT₇ receptors in therapeutic efficacy of a second-generation antipsychotic – lurasidone, *Psychiatr. Pol.* (2015), 49, 243.
87. Hedlund P.B., The 5-HT₇ receptor and disorders of the nervous system: an overview, *Psychopharmacology (Berl.)* (2009), 206, 345.
88. Abbas A.I., Hedlund P.B., Huang X.P., Tran T.B., Meltzer H.Y., Roth B.L., Amisulpride is a potent 5-HT₇ antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo, *Psychopharmacology (Berl.)* (2009), 205, 119.
89. Alvarez E., Perez V., Artigas F., Pharmacology and clinical potential of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* (2014), 10, 1297.
90. Ofori E., Onyameh E.K., Gonela U.M., Voshavar C., Bricker B., Swanson T.L., Eshleman A.J., Schmachtenberg J.L., Bloom S.H., Janowsky A.J., Ablordepey S.Y., New dual 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptor ligands derived from SYA16263, *Eur. J. Med. Chem.* (2021), 214, 113243.
91. Solís-Guillén R., Leopoldo M., Meneses A., Centurión D. Activation of 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors enhanced a positively reinforced long-term memory. *Behav Brain Res.* (2021), 397, 112932.
92. Ho-risawa T., Ishibashi T., Nishikawa H., Enomoto T., Toma S., Ishiyama T., Taiji M., The effects of selective antagonists of serotonin 5-HT₇ and 5-HT_{1A} receptors on MK-801-induced impairment of learning and memory in the passive avoidance and Morris water maze tests in rats: mechanistic implications for the beneficial effects of the novel atypical antipsychotic lurasidone, *Behav. Brain Res.* (2011) 220, 83.
93. Bánki C.M., Olanzapine: a second generation antipsychotic drug and an "atypical" mood stabilizer? *Psychiatr Hung.* (2007), 22(4), 311.
94. McCormack P.L., Wiseman L.R., Spotlight on olanzapine in bipolar I disorder, *CNS Drugs*. (2005) 19(6), 553.
95. Tohen M., Wang W.V., Leboyer M., Jen K.Y., Variables as mediators or moderators in predicting relapse to any type of mood episode in a bipolar maintenance study, *J. Clin. Psychiatry*. (2012), 73(7), e913-7.
96. Geoffroy P.A., Bellivier F., Henry C., Treatment of manic phases of bipolar disorder: critical synthesis of international guidelines, *Encephale* (2014), 40(4), 330.
97. Cipriani A., Rendell J.M., Geddes J. Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder, *Cochrane Database Syst Rev.* (2009), 21(1), CD004367.
98. Cipriani A., Rendell J., Geddes J.R., Olanzapine in the long-term treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis, *J Psychopharmacol.* (2010), 24(12), 1729.
99. Harvey R.C., James A.C., Shields G.E., A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Assess the Relative Efficacy of Antipsychotics for the Treatment of Positive and Negative Symptoms in Early-Onset Schizophrenia, *CNS Drugs*. (2016), 30(1), 27.
100. Pagsberg A.K., Tarp S., Glinborg D., Stenstrøm A.D., Fink-Jensen A., Correll C.U., Christensen R., Acute Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia-Spectrum Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. (2017), 56(3), 191.
101. Osser D.N., Roudsari M.J., Manschreck T., The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South Shore Program: an update on schizophrenia, *Harvard Review of Psychiatry*. (2013), 21(1), 18.
102. Duggan L., Fenton M., Rathbone J., Dardennes R., El-Dosoky A., Indran S., Olanzapine for schizophrenia, *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. (2005), 2, CD001359.
103. Patel H.V., Ray A.K., Patel P.B., Patel M.R., Process of preparation of olanzapine form I, Patent USA US20040048854 A1 (2004).
104. Mesar T., Copar A., Sturm H., Ludescher J., Synthesis of 2-Methyl-4-(4-Methyl-1-Piperazinyl)-10H-Thieno(2,3-B) (1,5) Benzodiazepine and Salts Thereof, Patent USA US20080161557 A1 (2008).
105. Maan J.S., Ershadi M., Khan I., Saadabadi A. Quetiapine, StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2022.
106. El-Khalili N., Update on extended release quetiapine fumarate in schizophrenia and bipolar disorders, *Neuropsychiatric Dis. Treat.* (2012), 8, 523.
107. Al Jurdi R.K., Dixit L.A., Sajatovic M., Role of extended release quetiapine in the management of bipolar disorders, *Neuropsychiatric Dis. Treat.* (2010), 24, 29.
108. Sabe M., Dixit L.A., Sajatovic M., *NPJ Schizophr* (2021) 7, 1.
109. Kishi T., Ikuta T., Sakuma K., Okuya M., Iwata N., Efficacy and safety of antipsychotic treatments for schizophrenia: a systematic review and network metaanalysis of randomized trials in Japan, *J. Psychiatr. Res.* (2021), 138, 444.
110. Zhao Y., Wen S.W., Li M., Sun Z., Yuan X., Retnakaran R., Zhang R., Zhai D. Dose-response association of acute-phase quetiapine treatment with risk of new-onset hypothyroidism in schizophrenia patients. *Br J Clin Pharmacol.* (2021), 87(12), 4823.

111. Maneeton N., Maneeton B., Woottitluk P., Likhitsathian S., Suttajit S., Boonyanaruthee V., Srisurapanont M., Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Drug Des. Dev. Ther.* (2016), 12, 259.
112. Suttajit S., Srisurapanont M., Maneeton N., Maneeton B., Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis, *Drug Des. Devel Ther.* (2014), 25, 827.
113. Hutton P., Taylor P., Mulligan L., Tully S., Moncrieff J., Quetiapine immediate release v. placebo for schizophrenia: systematic review, meta-analysis and reappraisal, *Br. J. Psychiatry* (2015), 206, 360.
114. Sparshatt A., Jones S., Taylor D., Quetiapine: dose-response relationship in schizophrenia, *CNS Drugs* (2008), 22, 69.
115. Miodownik C., Lerner V., Quetiapine: efficacy, tolerability and safety in schizophrenia, *Expert Rev. Neurother.* (2006), 6, 983.
116. Ågren R., Worldwide antipsychotic drug search intensities: pharmacoepidemiological estimations based on Google Trends data, *Sci. Rep.* (2021), 11, 13136.
117. Weissenrieder J. S., Neighbors J. D., Mailman R. B., Hohl R. J., Cancer and the dopamine D₂ receptor: a pharmacological perspective, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, (2019), 370, 111.
118. Kline C. L. B., Ralff M. D., Lulla A. R., Wagner J. M., Abbosh P. H., Dicker D. T., Allen J. E., El-Deiry W. S., Role of dopamine receptors in the anticancer activity of ONC201, *Neoplasia*, (2018), 20, 80.
119. Sonier B., Arseneault M., Lavigne C., Ouellette R. J., Vaillancourt C., The 5-HT_{2A} serotoninergic receptor is expressed in the MCF-7 human breast cancer cell line and reveals a mitogenic effect of serotonin, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, (2006), 343, 1053.
120. Ballou Y., Rivas A., Belmont A., Patel L., Amaya C. N., Lipson S., Khayou T., Dickerson E. B., Nahleh Z., Bryan B. A., 5-HT serotonin receptors modulate mitogenic signaling and impact tumor cell viability, *Mol. Clin. Oncol.*, (2018), 9, 243.
121. Suzuki S., Okada M., Kuramoto K., Takeda H., Sakaki H., Watarai H., Sanomachi T., Seino S., Yoshioka T., Kitanaka C., Aripiprazole, an antipsychotic and partial dopamine agonist, inhibits cancer stem cells and reverses chemoresistance, *Anticancer Res.*, (2016), 36, 5153.
122. Yin Y. C., Lin C. C., Chen T. T., Chen J. Y., Tsai H. J., Wang C. Y., Chen S. Y., Clozapine induces autophagic cell death in non-small cell lung cancer cells, *Cell. Physiol. Biochem.*, (2015), 35, 945.
123. Wiklund E. D., Catts V. S., Catts S. V., Ng T. F., Whitaker N. J., Brown A. J., Lutze-Mann L. H., Cytotoxic effects of antipsychotic drugs implicate cholesterol homeostasis as a novel chemotherapeutic target, *Int. J. Cancer*, (2010), 126, 28.
124. Yeh C. T., Wu A. T. H., Chang P. M., Chen K. Y., Yang C. N., Yang S. C., Ho C. C., Chen C. C., Kuo Y. L., Lee P. Y., Liu Y. W., Yen C. C., Hsiao M., Lu P. J., Lai J. M., Wang L. S., Wu C. H., Chiou J. F., Yang P. C., Huang C. Y., Trifluoperazine, an antipsychotic agent, inhibits cancer stem cell growth and overcomes drug resistance of lung cancer, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, (2012), 186, 1180.
125. Ranjan A., Gupta P., Srivastava S. K., Penfluridol: an antipsychotic agent suppresses metastatic tumor growth in triple-negative breast cancer by inhibiting integrin signaling axis, *Cancer Res.*, (2016), 76, 877.
126. Cheng H. W., Liang Y. H., Kuo Y. L., Chuu C. P., Lin C. Y., Lee M. H., Wu A. T., Yeh C. T., Chen E. I., Whang-Peng J., Su C. L., Huang C. Y., Identification of thioridazine, an antipsychotic drug, as an anti-glioblastoma and anticancer stem cell agent using public gene expression data, *Cell Death Dis.*, (2015), 6, e1753.
127. Lee J.-K., Nam D.-H., Lee J., Repurposing antipsychotics as glioblastoma therapeutics: potentials and challenges, *Oncol. Lett.*, (2016), 11, 1281.
128. Sanomachi T., Suzuki S., Kuramoto K., Takeda H., Sakaki H., Togashi K., Seino S., Yoshioka T., Okada M., Kitanaka C., Olanzapine, an Atypical Antipsychotic, Inhibits Survivin Expression and Sensitizes Cancer Cells to Chemotherapeutic Agents, *Anticancer Res.*, (2017), 37, 6177.
129. Sarrouilhe D., Mesnil M., Serotonin and human cancer: A critical view, *Biochimie*, (2019), 161, 46.
130. Peters M. A. M., Meijer C., Fehrmann R. S. N., Walenkamp A. M. E., Kema I. P., de Vries E. G. E., Hollema H., Oosting S. F., Serotonin and Dopamine Receptor Expression in Solid Tumours Including Rare Cancers, *Pathol. Oncol. Res.*, (2020), 26, 1539.
131. Pereyra D., Starlinger P., Reply to: Intra-platelet serotonin in prognosis of tumorigenesis: Friend or foe?, *J. Hepatol.*, (2018), 68, 1334.
132. Barmanbay B. N., Altuntas E. O., The Role of Serotonin in Breast Cancer, *J. Exp. Basic Med. Sci.*, (2022), 3, 221.
133. Warchal S. J., Dawson J. C., Shepherd E., Munro A. F., Hughes R. E., Makda A., High content phenotypic screening identifies serotonin receptor modulators with selective activity upon breast cancer cell cycle and cytokine signaling pathways, *Bioorg. Med. Chem.*, (2020), 28, 115209.
134. Sola-Penna M., Paixão L. P., Branco J. R., Ochioni A. C., Albanese J. M., Mundim D. M., Baptista-de-Souza D., Figueiredo C. P., Coelho W. S., Marcondes M. C., Zancan P., Serotonin activates glycolysis and mitochondria biogenesis in human breast cancer cells through activation of the Jak1/STAT3/ERK1/2 and adenylate cyclase/PKA, respectively, *Br. J. Cancer*, (2020), 122, 194.
135. Kiliç N., Erbas O. Antidepressant Drugs, Biological Clocks, and Cancer: Is There a Relation, *J. Exp. Basic Med. Sci.*, (2021), 2, 298.
136. Boursi B., Lurie I., Haynes K., Mamtani R., Yang Y. X., Chronic therapy with selective serotonin reuptake inhibitors and survival in newly diagnosed cancer patients, *Eur. J. Cancer Care*, (2018), 27, e12666.
137. Schneider M. A., Heeb L., Beffinger M. M., Pantelyushin S., Linecker M., Roth L., Lehmann K., Ungethüm U., Kobold S., Graf R., van den Broek M., Vom Berg J., Gupta A., Clavien P. A., Attenuation of peripheral serotonin inhibits tumor growth and enhances immune checkpoint blockade therapy in murine tumor models, *Sci. Transl. Med.*, (2021), 13, eabc8188.
138. Sanomachi T., Suzuki S., Kuramoto K., Takeda H., Sakaki H., Togashi K., Seino S., Yoshioka T., Okada M., Kitanaka C., Olanzapine, an atypical antipsychotic, inhibits survivin expression and sensitizes cancer cells to chemotherapeutic agents, *Anticancer Res.*, (2017), 37, 6177.
139. Varahi V. A., Poojith N., Mohan Krishna G., Darling Chellatha D., Vijayalakshmi M., Krishna Murthy P., Sheena Y., Antiproliferative Effects of Olanzapine against MCF-7 Cells and Its Molecular Interactions with Survivin, *Int. J. Nutr., Pharmacol., Neurol. Dis.*, (2022), 12, 72.
140. Tzani A., Vaitsis C., Smiljkovic M., Sokovic M., Zoumpoulakis P., Detsi A., Green synthesis of bis-(α -dicarbonyl)-methane derivatives and biological evaluation as putative anticandidal agents, *J. Mol. Struct.*, (2020), 1216, 128276.

141. Karadendrou M. A., Kostopoulou I., Kakokefalou V., Tzani A., Detsi A., L-Proline-Based Natural Deep Eutectic Solvents as Efficient Solvents and Catalysts for the Ultrasound-Assisted Synthesis of Aurones via Knoevenagel Condensation, *Catalysts*, (2022), 12, 249.
142. Molnar M., Loncaric M., Jakovljevic M., Komar M., Loncar M., Some applications of deep eutectic solvents in alkylation of heterocyclic compounds: A review of the past 10 years, *Heterocycl. Commun.*, (2021), 27, 45.
143. Alonso D. A., Baeza A., Chinchilla R., Guillena G., Pastor I. M., Ramon D. J., Deep eutectic solvents: the organic reaction medium of the century, *Eur. J. Org. Chem.*, (2016), 4, 612.
144. Nkizinkiko Y., Haikarainen T., Lehtio L., Crystal structure of TNKS2 in complex with (5S)-5-methyl-5-[4-(4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione (PDB ID: 5OWT), 2018.
145. Gajiwala K. S., Ryan K., Structure of the catalytic domain of tankyrase 1 in complex with veliparib (PDB ID: 7KKQ), (2021).
146. Gajiwala K. S., Ryan K., Structure of the catalytic domain of PARP1 in complex with olaparib (PDB ID: 7KK4), (2021).

.....
(podpis wnioskodawcy)