

ACTA CHEMICA IASI

Vol. 18 no. 2 2010

SPECIAL EDITION

Dedicated to

1er COLLOQUE FRANCO-ROUMAIN DE CHIMIE

MÉDICINALE

07-08 OCTOBRE 2010

UNIVERSITÉ ALEXANDRU IOAN CUZA IASI

ROUMANIE

Alexandru Ioan Cuza University

ACTA CHEMICA IASI

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Mihail-Lucian BIRSA

Executive Editor

Simona CUCU-MAN

Web Edition Editor

Dan MAFTEI

Advisory Board

Henning HOPF, Braunschweig

Narcis AVARVARI, Angers

Damien BREGIROUX, Paris

Samuel BRAVERMAN, Bar-Ilan

Cristian HRIB, Magdeburg

Michael PRZYBYLSKI, Konstanz

Sandro GHISLA, Konstanz

Gabor MEZO, Budapest

Aurelian GULEA, Chisinau

WEB: <http://aci.chem.uaic.ro>

Address of the Editorial Board

Faculty of Chemistry

11 Carol I Avenue

700506 Iași – 6, Romania

e-mail: admchim@uaic.ro

ISSN 2067 – 2438

ISSN (online) 2067 – 2446

CONTENTS

Jean-Pierre Hélichart - LE CONCEPT ARCHITECTURAL DE « TENSEGRITE » AU CŒUR DU NON-VIVANT ET DU VIVANT	100
Solo Goldstein - STRUCTURES PRIVILEGIEES DE TYPE SPIRO UNE MINI-REVUE	104
Bogdan Stănoiu and Caterina Vivani - PHARMACOLOGICAL CONTROL OF APOPTOSIS BY PROTEASOME INHIBITORS IN BLADDER TUMORS	105
Brigitte Lesur - LES OUTILS « IN SILICO » UN SUPPORT AU CHIMISTE DANS SES PROJETS, APPROCHE ET STRATEGIE	107
Rufine Akue-Gedu, Fabrice Anizon et Pascale Moreau - SYNTHÈSE ET EVALUATION BIOLOGIQUE DE NOUVEAUX INHIBITEURS DES KINASES PIM	108
Samuel Braverman, Tatiana Pechenick-Azizi and Milon Sprecher - SYNTHÈSES OF ALLYLIC ALLENETHIOSULFINATES AND SUBSTITUTED α,β -UNSATURATED γ -SULTONES RELATED TO MEDICINALLY ACTIVE NATURAL PRODUCT	110
Régis Millet, Jamal El Bakali, Mathilde Body-Malapel, Giulio G. Muccioli, Madjid Djouina, Nicolas Renault, Philippe Chavatte, Pierre Desreumeaux et Didier M. Lambert - AGONISTES CB2 ET MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN	112
Joëlle Dubois - 3-ARYLTHIOPHENES, A NEW CLASS OF INHIBITORS OF PROTEIN FARNESYLTRANSFERASE, A PROMISING TARGET FOR TROPICAL DISEASES	114
Luc Van Hijfte - TOWARDS A NEW THERAPEUTIC SOLUTION FOR TUBERCULOSIS	116
Benoît Rigo - LES SOUS-PRODUITS : FACTEURS DE DIVERSITÉ	117
Philippe Gautret - LA TUBULINE, UNE VIEILLE CIBLE TOUJOURS D'ACTUALITÉ	119
Alina Ghinet - REACTIONS EN CASCADE, DECOUVERTE D'UNE NOUVELLE CLASSE D'INHIBITEURS DE LA POLYMERISATION DE LA TUBULINE	120
Aurelian Gulea, Donald Poirier et Jenny Roy - NOUVEAUX COMPOSES FORTEMENT ANTICANCEREUX	123
Adam Daïch - CONTRIBUTIONS RECENTES DANS LA SYNTHÈSE DES AROMATHECINES INHIBITEURS POTENTIELS LA TOPOISOMERASE-I	125
Elena Băcu - SYNTHÈSE DE COMPOSES POTENTIELLEMENT ACTIFS, HYBRIDES DE PHENOTHIAZINE-PYRAZOLES	127

Cristina M. Abuhaie, Dalila Belei, Lucian Bîrsă et Elena Bîcu - NOUVEAUX COMPOSES DE TYPE PYRIDINO- ET INDOLIZINO-PHENOTHIAZINES A POTENTIALITÉ PHARMACOLOGIQUE	129
Iuliana F. Alexa, Maria Ignat, Cristina G. Păstrăvanu and Eveline Popovici - POTENTIAL VALORIZATION OF MESOPOROUS CARBON IN BIOMEDICINE BASED ON THEIR SPECIAL SORPTION PROPERTIES	130
Ioana Antonesi, Roxana Potur, Aurelia Dorneanu, Cristina Ghiciuc and Catalina Lupusoru - ESTIMATION OF STEADY STATE PHARMACOKINETIC PARAMETERS AFTER SINGLE DOSE ADMINISTRATION OF A GENENERIC SULFONYLUREA PRODUCT	132
Vasilichia Bejan, Dorina Mantu, Gheorghita Zbancioc, Costel Moldoveanu et Ionel I. Mangalagiu - ETUDES BIOLOGIQUES (PROPRIETES ANTI-CANCEREUSES) DE NOUVEAUX COMPOSES PYRROLO-AZAHETEROCYCLIQUES	133
Dana Gabriela Budala, Cristina Doina Vlad and Norina Consuela Fornasari - CROSSLINKED ACRYLIC COPOLYMERS WITH MEDICAL DENTISTRY APPLICATIONS	135
Ion Bunia, Elena Marlica et Ion Plesca - SYSTEMES POLYMERES-MEDICAMENT A BASE D'UN ECHANGEUR D'IONS ACRYLIQUE	136
Cristina Constantin, Mircea Preda and Paul Chirita - HYDROGEN PEROXIDE DECOMPOSITION IN PRESENCE OF IRON MONOSULFIDE (FeS)	138
Irina Andreea Cozaciuc, Robert Gradinaru, Daniel Gherca and Aurel Pui - INTERACTION OF DNA WITH URANIUM(VI) SCHIFF BASES COMPLEXES	139
Naguibou Djibril and Habib Ganfon - STUDY OF THE ACTIVITY OF SOME ENZYMES CONTAINING IN VEGETALE CELLS OF <i>PAPAVER SOMNIFERUM</i> L.	140
Carmen Dumea, Lavinia Atudosie, Nicoleta Vornicu, Elena Bâcu and Dalila Belei - SYNTHESIS AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF SOME NEW PHENOTHIAZIN-1,2,3-TRIAZOL DERIVATIVES	141
Liliana Foia, Stefania Racovita, Vasilica Toma, Florina Filip, Irina Dumitriu et Ancuta Goriuc - ANALYSE DE DETERMINANTS BIOCHIMIQUES DE L'ETAT ORAL CHEZ DES ENFANTS AYANT LE SYNDROME DE DOWN	143
Laurent Gavara, Emmanuelle Saugues, Georges Alves, Eric Debiton, Fabrice Anizon and Pascale Moreau - SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF A NEW SCAFFOLD FOR PIM KINASE INHIBITORS	145
Alina Ghinet, Jean-Pierre Henichart, Benoît Rigo and Philippe Gautret - ONE-POT SYNTHESIS AND DISCOVERY OF A NEW FAMILY OF POLYCYCLIC COMPOUNDS WITH ANTITUBULIN POTENTIAL	147
Claudiu-Augustin Ghiorghiță, Claudiu Supuran, Gheorghita Zbancioc, Costel Moldoveanu and Ionel Mangalagiu - HYBRID SULFONAMIDES WITH DIAZINIUM SKELETON	149
Steluța Gosav and Mihail Lucian Bîrsă - EXPLORATORY ANALYSIS ON SOME FLAVONOIDS WITH ANTI-INVASIVE ACTIVITY USING MOLECULAR DESCRIPTORS AND	

PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS	150
Steluța Gosav and Mirela Praisler - ANN AND PC-ANN EXPERT SYSTEMS FOR THE MODELING OF SMALL MOLECULAR STRUCTURES USING DESCRIPTORS DATABASE – COMPARATIVE STUDY	152
Aurelian Gulea, Angela Jalba, Donald Poirier, Raluca Ioana van Staden et Dumitru Sofroni - SYNTHÈSE ET LES PROPRIÉTÉS ANTIPROLIFÉRATIVES DE 4-PHENYLTHIOSEMICARBAZONES ET DE COMPLEXES DE CUIVRE (II)	153
Aurelian Gulea, Carolina Lozan-Tirsu, Victor Tapcov and Valeriu Rudic - ANTIMICROBIAL EFFECT OF COPPER COORDINATION COMPOUNDS CONTAINING SULPHANILAMIDES AND 4-PHENYLTHIOSEMICARBAZONE PYRIDINE-2-CARBOXYALDEHYDE	155
Aurelian Gulea, Donald Poirier, Jenny Roy and Victor Tapcov - SYNTHESIS, CHARACTERIZATION <i>in vitro</i> ANTILEUKEMIA, ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITY EVALUATION OF Cu(II), Ni(II) and Zn(II) NOVEL METAL COMPLEXES WITH SALICYLIDENITHIOSEMICARBAZONES	157
Aurelian Gulea, Veaceslav Vieru, Victor Tapcov, Maria Bîrcă, Iurie Chumakov et Larisa Sofroni - L'EFFET ANTICANCÉREUX DE <i>N</i> -(2-METHYLPHENYL)- ET <i>N</i> -(3-METHYLPHENYL)- THIOSEMICARBAZONE DE 2-FORMYLPYRIDINE	159
Vicentiu Horincar, Georgiana Parfene, Rodica Mihaela Dinica et Gabriela Bahrim - ANALYSE DE COMPOSÉS BIOACTIFS EXTRAITS D'ALGUES MARINES	161
Nicanor Barba, Ana Popusoi, Carolina Lozan-Tirsu, Jenny Roy, Donald Poirier and Aurelian Gulea - AROMATIC ISOTHIOCYANATOPROPENONES AND THIOUREA DERIVATIVES. SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES	163
Maurusa-Elena Ignat, Mihaela Mandru, Constantin Ciobanu, Marcel Popa, Leonard Ignat et Liliana Verestiuc - ETUDES <i>IN VITRO</i> POUR LA LIBÉRATION DE NYSTATINE À PARTIR DE MEMBRANES MICROPOREUSES D'UN POLYURETHANE BIODEGRADABLE	165
V. Kriščiūnienė, J. Rousseau, P. Rollin, A.Šačkus and A. Tatibouët - AROMATIC AND SACCHARIDIC PYRIMIDINE-4-ONE-2-THIONE DERIVATIVES: SYNTHESIS AND PALLADIUM-CATALYZED CROSS-COUPPLING REACTIONS	167
Nicolae C. Lungu, Maria Alexandroaei, Robert Grădinaru and Iuliean V. Asaftei - STUDY OF THE PENICILLIN DISSIPATION IN AQUEOUS SOLUTION OF PENICILLINASE WITH ATTENUATED ACTIVITY	169
Orléans Ngomo, Rodica Dinica, Richard Kanga, Jean B. Tchatchueng, Mirela Praisler et Aurel Tabacaru - ETUDE DU COMPORTEMENT RHEOLOGIQUE D'UNE ARGILE CAMEROUNAISE: APPLICATION À LA DERMOCOSMÉTOLOGIE	170
Mariana Onceanu (Lupoae), Ionel Tabacaru, Geta Carac, Casiana Tugui, Mariana Toader et Rodica Dinica - L'ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ ANTIRADICALAIRE DE <i>ALLIARIA PETIOLATA</i> ET <i>ARMORACIA RUSTICANA</i> PAR VOLTAMÉTRIE CYCLIQUE	172
Georgiana Parfene, Vicentiu Horincar, Rodica Mihaela Dinica et Gabriela Bahrim - ETUDE DE L'ACTIVITÉ ANTIMICROBIENNE DES HYDROLYSATS ENZYMATIQUES DE DEUX	

MATIERES GRASSES: HUILE DE PALME ET GRAISSE DE COCO	174
Cătălin Pintială, Rénato Froidevaux, Didier Guillochon et Elena Bîcu - ETUDE DE LA SOLUBILISATION DE PHENOTHIAZINES ANTIMICROBIENNES NON-HYDROSOLUBLES PAR DES HYDROLYSATS PEPTIDIQUES	176
Roxana-Georgiana Potur, Ioana Antonesi, Lăcrămioara Moisuc, Cristina Chițac, Mihaela Axinte and Eliza Gafițanu - ROBUSTNESS TESTING OF A MODIFIED-RELEASE TABLET FORMULATION COMPRISING METFORMIN AND GLIBENCLAMIDE USED FOR THE TREATMENT OF TYPE II DIABETE	179
Stefania Racovita, Silvia Vasiliu et Liliana Foia - ETUDES D'ADSORPTION DU CEPHOTAXIME SUR LES COMPLEXES A BASE DE CHITOSANE ET POLY(CARBOXYBETAINES)	180
Camelia Rîșcanu, Mirela Airimioaei, Viorica N. Dumitrașcu, Alexandra R. Jordan et Mircea N. Palamaru - SYNTHÈSE ET ETUDE DE FERRITE DE NICKEL RECOUVERTE D'UNE COUCHE DE POLYMERÉ OBTENUE PAR POLYMERISATION PLASMA, UTILISÉE POUR DES APPLICATIONS BIOMÉDICALES	182
Tudor Rosu, Elena Pahontu, Diana-Carolina Ilies, Raluca-Ioana Ștefan-van Staden, Mircea Leabu et Aurelian Gulea - SYNTHÈSE, CARACTÉRISATION ET ETUDE DE L'ACTIVITÉ BIOLOGIQUE DE NOUVEAUX COMPLEXES DE CU(II), NI(II) ET VO(II) AVEC DES BASES DE SCHIFF DÉRIVÉES DE L'INDOL-3-CARBOXYALDÉHYDE	184
Laura G. Sarbu, Aurora Birsa, Henning Hopf and Lucian M. Birsa - HETEROATOM BRIDGED [2.2]PARACYCLOPHANES AS ENEDIYNE ANALOGS	186
Vivien Stocker, Benoit Rigo, Régis Millet et Philippe Gautret - VERS L'OBTENTION DE VDA DÉPOURVUS DE CARDIOTOXICITÉ ET DE NEUROTOXICITÉ	188
Ionel Tabacaru, Mariana Onceanu (Lupoae), Geta Carac et Rodica Dinica - EVALUATION ELECTROCHIMIQUE DES PROPRIÉTÉS ANTIOXYDANTES DES EXTRAITS AQUEUX DE <i>ALLIARIA PETIOLATA</i> ET <i>ALLIUM URSINUM</i>	190
Dorina Mantu, Vasilichia Bejan, Costel Moldoveanu, Ghiorghită Zbancioc et Ionel I. Mangalagiu - NOUVELLES PYRIDAZINONES <i>N</i> -SUBSTITUÉES ET LEUR ACTIVITÉ ANTITUBERCULEUSE	192
Cristina Mihaela Ghiciuc and Catalina Elena Lupusoru - METHODS TO OPTIMIZE THERAPY IN TUBERCULOSIS PATIENTS WITH ASSOCIATED DISEASES	194
Ferdinand Tantangmo, Rodica Dinica, Silvere Ngouela, Bruno Ndjakou Lenta, Etienne Tsamo et Catherine Vonthron-Sénécheau - FLAVONOÏDES A ACTIVITÉ ANTIPLASMODIALE DE <i>CHYTRANTHUS GILLETII</i>	196
Ferdinand Tantangmo, Silvere Ngouela, Bruno Ndjakou Lenta, Diderot Nougoué, Etienne Tsamo et Rodica Dinica - EVALUATION DE L'ACTIVITÉ ANTIRADICALAIRE DES EXTRAITS BRUTS DE <i>MILICIA EXCELSA</i> ET <i>CHYTRANTHUS GILLETII</i>	199
Liliana Tarțău, Daniela Bîndar and Viorel Melnig - MORPHOLOGIC ANALYSIS AND <i>IN VIVO</i> SUBACUTE TOXICITY EVALUATION OF NANO-VESICLES ENCAPSULATING THE K-OPIOID AGONIST U50488	201

Liliana Tarțau, Cătălina Elena Lupușoru and Viorel Melnig - SILVER NANOPARTICLES DESIGN AND TOXICITY EVALUATION IN RATS	203
Nathalie Van Hijfte, Benoît Rigo, Adam Daïch and Philippe Gautret - MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN: INSIGHT AND SOME INHIBITORS	205
Cristina Doina Vlad and Silvia Vasiliu - MATERIAUX POLYMERES UTILISES COMME SYSTEMES A LIBERATION CONTROLEE DES MEDICAMENTS	207

Le Concept Architectural de «Ténsegrité» au Cœur du Non-Vivant et du Vivant

Jean-Pierre Hénichart

Univ Lille Nord de France, F-59000 Lille, France

The term "tensegrity," a literal translation of "tensegrity" has been proposed to contract the term "tensional integrity". This neologism refers to a structural principle separating the elements in compression elements in tension acting in self stress. It can easily and effectively provide an image of this assembly by a model of bars (in compression) and cable (voltage centripetal). With 2 bars and 4 cables, one can obtain a stable structure in the plane, but only in the plane. With 3 bars and 9 cables, one obtains a stable three-dimensional light model: the model "simplex". From this simple model, one can imagine more complex assembly leading to the notion of tubes of tensegrity or tensegrity grids and we immediately see what applications we can imagine in architecture. The cell itself, as noted by Donald Ingber, is structured by a network of cables and filaments for transferring information from the extracellular environment to the nucleus. Three types of protein organizations are involved, constituting the cytoskeleton: microtubules that support the compressive forces, microfilaments and intermediate filaments that regulate tension forces. There is a continuum between plasma membrane (where talin, vinculin and integrins provide cell adhesion), cytoplasm (where microtubules, filaments and microfilaments provide connectivity) and the nucleus (where nesprin, SUN proteins, lamins and MAR proteins provide the information transfer to the DNA). At the molecular level, the organization between the forces of compression and tension forces is also observed. Proteins have some stability, but also perform certain functions by the presence of motifs in helices α or sheets β that contained bars that provide compression and connections that are providing power cables or loosening. This is very characteristic of simple structures such as prions, viruses (with a geodesic capsid), enzymes, membrane receptors. Good knowledge of α helical conformation in enzyme-substrate or receptor-ligand recognition sites has allowed the rational design of drugs. Another molecular structure that meets the criteria of tensegrity is DNA of which double helix conformation is ensured by the formation of base plans (adenine, thymine, guanine-cytosine) forming bars, sugar-phosphate connection representing cables. Again, good knowledge of the interaction sites between DNA and proteins involved in replication (DNA polymerases) or transcription (transcription factors) can promote drug design especially in the field of cancer. Furthermore, matching A-T/G-C governing the phenomena of replication and transcription has been the subject of detailed studies on the formation of chromosomes but also on unexpected developments in nanostructures whose applications have not yet carried (encapsulation, nanoreactors ?...). Finally, at the atomic scale, can we still speak of organizational tension / compression? It is clear, for example, that the carbon atom is icosahedral arranged, allowing the evolution toward very different superstructures, graphite or diamond. Particles meeting the rules of self-assembly of atoms and these assembling according to the rules of tensegrity led to the evolution of inorganic edifices but also in certain "favorable" conditions (geodesic structures of clay layers that allow the catalysis of many reactions), to organic life. Everything is consistent if one thinks in terms of tensegrity, the infinitely small architectural structures. But why stop at our

human scale? The solar system there is not a subtle balance between compression forces (exerted by the planetary orbits and the gravitational forces of tension). The universe we know little, is regarded as a growing set containing real filaments of galaxies gravitationally bound and black holes that exert tremendous compressive forces. But want everything back to the triangle, the icosahedral organizing a harmonious distribution of the forces of tension and compression is not it too simplistic?

Le terme « tenségrité », traduction littérale de « tensegrity » a été proposé par les architectes américains Richard Buckminster Fuller et son élève Kenneth Snelson pour contracter l'expression « tensional integrity ». Ce néologisme qualifie un principe structural qui sépare les éléments en compression des éléments en tension agissant en autocontrainte. On peut facilement et concrètement donner une image de cet assemblage par un modèle de barres (en compression) et de câbles (en tension centripète). Avec 2 barres et 4 câbles, on peut obtenir une structure stable dans le plan, mais uniquement dans le plan. Avec 3 barres et 9 câbles, on obtient un modèle stable tridimensionnel léger : c'est le modèle « simplex ». A partir de ce modèle simple, on peut imaginer des assemblages plus complexes amenant à la notion de tubes de tenségrité ou de grilles de tenségrité et l'on voit immédiatement quelles applications on peut imaginer en architecture. Le modèle aérien de Snelson appelé « needletower », bâti sur ce principe compression/tension est autrement esthétique que la structure massive de gratte-ciels dont le dernier avatar est la Tour de Dubaï (Burj tower) dominant le reste du monde de ses 814m mais dont la solidité repose uniquement sur la compression due à la gravité.

Sur ce principe de tenségrité, on peut imaginer également des ensembles de barres et de câbles jouant les deux rôles tension et compression. On obtient alors des structures très stables et encore légères formant des figures géométriques simples triangulées ou polygonales. En architecture, l'assemblage de formes triangulées répondant au principe de tenségrité est l'édification de « dômes géodésiques ».

Il existe donc des structures élégantes en tension et compression de nature totalement artificielle, mais on peut observer ces règles de tenségrité respectées dans le vivant. Ainsi, le corps humain se présente-t-il comme une structure de tenségrité. Les 206 os travaillent en compression (les barres), les muscles, les tendons et les ligaments en tension (les câbles). On pourrait, par exemple, considérer le rachis comme un simple empilement de vertèbres, comme un gratte-ciel est le résultat de l'empilement de matériaux lourds répondant aux lois de la construction. Mais si ces lois étaient appliquées, le rachis s'inclinerait de

façon permanente sous le simple poids de la tête. En réalité, le rachis est une structure en treillis où les éléments en tension maintiennent en compression les éléments rigides pouvant se déplacer en fonction des variantes d'autocontrainte. Les membres et les articulations répondent également au concept de tenségrité conférant au corps humain une certaine harmonie dont la perte conduit à la pathologie. L'ostéopathe ou le kinésithérapeute peuvent alors agir sur muscles et tendons pour rétablir la situation. Chez l'homme, le corps est donc formé d'une succession d'unités anatomiques identiques qui se répètent selon un axe longitudinal de la tête au coccyx. On parle de segments ou de métamères constitués de vertèbres, de muscles intercostaux organisés suivant les principes de tenségrité. Il en est de même pour les autres vertébrés (poissons...), pour les arthropodes, pour les annélides.

La cellule elle-même, comme l'a fait remarquer Donald Ingber, est structurée par un réseau de câbles et de filaments permettant le transfert de l'information du milieu extracellulaire vers le noyau. Trois types d'organisations protéiques interviennent, constituant le cytosquelette : les microtubules qui supportent les forces de compression, les microfilaments et les filaments intermédiaires qui régissent les forces de tension. Il existe un continuum entre membrane plasmique (où taline, vinculine et intégrines assurent l'adhérence cellulaire), cytoplasme (où microtubules, filaments et microfilaments assurent la connectivité) et le noyau (où nesprines, protéines SUN, lamines et protéines MAR assurent le transfert de l'information jusqu'à l'ADN).

A l'échelle moléculaire, l'organisation entre forces de compression et forces de tension s'observe également. Les protéines possèdent une certaine stabilité, mais aussi exercent certaines fonctions par la présence de motifs en hélices α ou en feuillets β figurant les barres qui assurent la compression et les connexions qui constituent les câbles assurant tension ou relâchement. Ceci est très caractéristique sur des structures simples comme le prion, les virus (présentant une capsid géodésique), les enzymes, les récepteurs membranaires. La bonne connaissance des conformations en hélices α dans les sites de reconnaissance enzyme-substrats ou récepteurs-ligands a permis la conception rationnelle de médicaments.

Une autre structure moléculaire répondant aux critères de la tenségrité est l'ADN dont la conformation en double hélice est assurée par la formation de plans de bases (adénine-thymine, guanine-cytosine) constituant les barres, les connexions phosphates-sucres représentant les câbles. Là encore, la bonne connaissance des sites d'interaction entre l'ADN et les

protéines intervenant dans la replication (ADN-polymérase) ou la transcription (facteurs de transcription) peut favoriser la conception de médicaments notamment dans le domaine des anticancéreux. Par ailleurs, l'appariement A-T/G-C qui régit les phénomènes de replication et de transcription a fait l'objet d'études fines sur la formation des chromosomes mais aussi de développements inattendus en nanostructures dont les applications ne sont pas encore assurées (encapsulation, nanoréacteurs ?...).

Enfin, à l'échelle atomique, peut-on encore parler d'organisation tension/compression ? Il est clair, par exemple, que l'atome de carbone s'arrange en isocaèdre permettant l'évolution vers des suprastructures très différentes, graphite ou diamant. Les particules répondant aux règles d'autoassemblage en atomes et ceux-ci s'assemblant suivant les règles de tenségrité, ont permis l'évolution vers des édifices inorganiques mais aussi dans certaines conditions « favorables » (structures géodésiques des couches d'argile permettant la catalyse d'un grand nombre de réactions), vers la vie organique.

Tout est donc cohérent si l'on raisonne en terme de tenségrité, de l'infiniment petit aux structures architecturales. Mais pourquoi s'arrêter à notre échelle humaine ? Le système solaire n'est-il pas un équilibre subtil entre forces de compression (exercées par les orbites planétaires et les forces de tension gravitationnelles. L'univers que nous connaissons peu, est considéré comme un ensemble en expansion contenant de véritables filaments de galaxies liées gravitationnellement et des trous noirs qui exercent de formidables forces de compression.

Mais vouloir tout ramener au triangle, à l'isocaèdre organisant une répartition harmonieuse des forces de tension et de compression n'est-il pas trop simpliste ?

Structures Privilégiées de Type Spiro. Une Mini-Revue

Solo Goldstein

*Institut de Recherches Servier 125, Chemin de Ronde, 78290, Croissy/Seine, France
e-mail: solo.goldstein@fr.netgrs.com*

The concept of preferential structure, used in medicinal chemistry since 1988, has proven a very effective approach for discovering new chemical entities. This concept includes molecular sub-structures that could provide, by a judicious modification of their substituents, ligands for different biological targets. This type of compounds with high added value generally has a well-defined stereochemistry and the functional groups allow their elaboration in more complex molecules and/or small libraries. They are advantageous starting point for drug design. In the last decade, an increasing number of pharmaceutical companies have used this strategy as evidenced by the impressive number of publications on this subject. For this mini-review, from the wide range of preferential structures documented in the literature, the mono-spiro compounds, bicyclic products that share a single carbon atom, were selected. This type of molecules used in organic synthesis for the development of chiral ligands was also used extensively in medicinal chemistry. Several typical examples that include pharmacological and preparative aspects have been presented.

Le concept de structure privilégiée, utilisé en chimie médicinale depuis 1988, s'est avérée être une approche très efficace pour la découverte de nouvelles entités chimiques.

En effet, cette notion englobe des échafaudages moléculaires (sous-structures) pouvant fournir, par une modification judicieuse de leur substitution, des ligands pour différentes cibles biologiques. Ce type de composés à haute valeur ajoutée possède généralement une stéréochimie bien définie et des groupements fonctionnels permettant leur élaboration en molécules plus complexes et/ou en petites bibliothèques. Ils représentent un point de départ avantageux pour la conception du médicament.

Dans la dernière décennie, un nombre croissant de laboratoires pharmaceutiques ont employé cette stratégie comme démontré par le nombre impressionnant de publications à ce sujet.

Pour cette mini-revue, à partir de la grande diversité de structures privilégiées documentées dans la littérature, les composés mono-spiro, produits bicycliques ayant en commun un seul atome de carbone, ont été sélectionnés.

Ce type de molécules utilisées en synthèse organique pour l'élaboration de ligands chiraux ont été largement exploitées également en pharmacochimie. Plusieurs exemples typiques incluant des aspects pharmacologiques et des aspects préparatifs seront présentés.

Pharmacological Control of Apoptosis by Proteasome Inhibitors in Bladder Tumors

Bogdan Stănoiu^{a*} and Caterina Vivani^b

^aUniversity of Medicine and Pharmacy Craiova, Romania

^bIstituto di Medicina Clinica e Biotecnologie Applicate, Ancona, Italy

*e-mail: stanoiu.bogdan@yahoo.com

Inhibition of proteasome in cultured cells, most of them with tumoral origin, induce a marked stabilization of hundreds and thousands of proteins, culminating in triggering the programmed cell death mechanisms, at concentrations which are directly linked with the proteasome intrinsic inhibition. After using these inhibitors in experiments *in vivo* there were gathered a series of data which sustain that proteasome can really be a target in human cancer therapy.

Our researches are focalized on the proteasome inhibitors, substances that can be used in the pharmacologic control of apoptosis in pathology was represented exactly by the unknown potential of this therapeutic method. Our results are in accord with those from the literature, proving the high efficiency of the proteasome inhibitors, alone or in association with other therapeutic substances, in a manner dependent on the dose, the exposure time and – not last – the type of tumor.

The used techniques had as a target the characterization of cellular and molecular effects of a high specificity proteasome inhibitor – Lactacystin – upon some urothelial tumoral cells viability, *in vitro* and also *in vivo*. Experiments focused upon Lactacystin's effects on mitogen and survival signals, by measuring the kinetic of cell proliferation (test of BrdU incorporation, cellular viability using trypan blue staining, growth curves) and cellular death (Annexin V/PI staining).

For analysing *in vivo* the effects of proteasome inhibitors administration in murine model of bladder cancer was necessary to implant xenografts into immunodeficient mice. The purpose of our study was to find out if there is a different effect of proteasome inhibitors *in vivo*, based on the status of p53 protein in two bladder cancer cell lines. For evaluation it was periodically determined tumoral volume and there were made experiments about apoptosis. We tried to understand the molecular mechanisms which lead to these different effects.

Lactacystin diminishes obviously the viability of tumoral cells *in vitro*. It was proved the apoptotic effect of Lactacystin and also the fact that percentage of cells in early stages of apoptosis has correlation with the dose of Lactacystin and exposure time. Lactacystin inhibits the activity of

proteasome in a specific manner, reflected in caspase 3 and caspase 9 grown expression.

Lactacystin administration to experimental mice with xenografts reduces the development of tumors in comparison with control lot. Similarly with the behaviour pointed out *in vitro*, the response of tumoral cells *in vivo* to proteasome inhibitors is conditioned by p53 protein status. Lactacystin administrated intravenous was well tolerated, without any death in mice.

Pharmacological control of apoptosis represents an alternative way, with a high potential, in cancer therapy, having the opportunity to reach the most various cell and molecular targets. The non-functional proteasome is associated with apoptotic cell phenotype. The present work proves that proteasome inhibitors are efficient in apoptosis induction, according to dose and exposure time, independently to research method. Main target of proteasome are caspases, but the experiments revealed alternative ways which have to be investigated.

Proving the fact that pro-apoptotic effects of proteasome inhibitors can be modulate in an efficient and reproducible manner can have pharmacological applications in cancer therapy.

Les Outils «In Silico» un Support au Chimiste dans ses Projets, Approche et Strategie

Brigitte Lesur

*Institut de Recherches Servier, 125 chemin de ronde, F-78290 CROISSY sur SEINE,
France*

e-mail: brigitte.lesur@fr.netgrs.com

Medicinal chemists are using more and more the "Computational Chemistry" in the process of Drug Discovery and right from the start of the project to its completion. In this presentation we present the different stages of Drug Discovery and outline the potential contribution of In Silico tools throughout its process. We begin by compiling collections of molecules for screening: analysis design / purchase of general or focused databases. We will continue with analysis and research on the hits and the selection of series. Finally, we discuss the optimization of lead series to yield the preclinical candidate.

Les chimistes médicaux utilisent de plus en plus la « Computational Chemistry » dans le processus de Drug Discovery et ce dès le démarrage du projet jusqu'à son aboutissement.

Durant cette présentation, nous parcourons les différentes étapes du Drug Discovery et présenterons brièvement l'apport potentiel des outils In Silico tout au long de son processus

- Nous commencerons par la constitution des collections de molécules pour le criblage: analyse conception /achat de librairies généralistes ou focalisés.
- Nous poursuivrons par l'analyse et la recherche autour des hits ainsi que la sélection des séries.
- Et finalement, nous aborderons l'optimisation de la lead serie pour conduire au candidat préclinique.

Synthèse et Evaluation Biologique de Nouveaux Inhibiteurs des Kinases PIM

Rufine Akue-Gedu,^{a,b*} Fabrice Anizon^{a,b} et Pascale Moreau^{a,b}

^aClermont Université, Université Blaise Pascal, SEESIB, BP10448, F-63000 Clermont-Ferrand, France

^bCNRS, UMR 6504, SEESIB, F-63177 Aubière, France

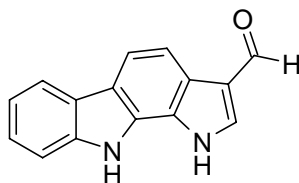
*e-mail: Rufine.Akue-Gedu@univ-bpclermont.fr

PIM (Provirus Integration site for Moloney murine leukemia virus) kinases are proto-oncogenes. PIM-1, 2 and 3 form a subfamily of protein kinases whereof the catalytic domain Serine/Threonine is close to that of CAMK (Calmodulin-dependent protein kinase-related). These enzymes play an important role in regulation of cellular cycle, in particular differentiation, proliferation and apoptosis. They are over expressed in different type of cancers, such as leukemia and lymphoma as well as certain hormone-dependant cancers (prostate cancer and breast cancer). They are also involved in the process of resistance to some chemotherapeutic agents such as rapamycine and inhibitors of growth factor receptor to tyrosine kinase activity. They are therefore prime targets for development of new anti-tumor agents. The inhibitory activities of the leader of the family of pyrrolo[2,3-a]carbazoles, variously substituted, developed in the laboratory, were tested on a panel of 66 protein kinases. The results showed that this compound is a selective inhibitor of PIMkinases. The determination of the X-ray structure of a co-crystal PIM-1/ leader compound has streamlined the interactions between 3-formylpyrrolo[2,3-a]carbazole and PIM 1 kinase and thus guide our synthesis. A study of structure-activity was then initiated. The result of the inhibitory activities of PIM kinases and antiproliferative *in-vivo* activities vis-à-vis of various cancer cell lines (PA1, PC3 et DU145) in this series are presented.

Les kinases PIM (Provirus Integration site for Moloney murine leukemia virus) sont des proto-oncogènes. Les PIM-1, 2 et 3 forment une sous-famille de protéine kinases dont le domaine catalytique Serine/Thréonine est proche de celui des CAMK (Calmodulin-dependent protein kinase-related). Ces enzymes jouent un rôle important dans la régulation du cycle cellulaire, en particulier lors de la différenciation, la prolifération et l'apoptose. Elles sont surexprimées dans différents types de cancer, tels que les leucémies et lymphomes ainsi que certains cancers hormono-dépendants (cancer de la prostate et du sein). Elles interviennent également dans les processus de résistance à certains agents de chimiothérapie comme la rapamycine et les inhibiteurs de récepteurs de facteurs de croissance à activité tyrosine kinase. Ce sont donc des cibles de choix pour le développement de nouveaux agents anti-tumoraux.

Les activités inhibitrices du chef de file de la famille de pyrrolo[2,3-a]carbazoles, diversement substitués, développée au laboratoire ont été testées sur un panel de 66 protéines kinases. Les résultats obtenus ont

montré que ce composé est un inhibiteur sélectif des kinases PIM.^{1,2}



Chef de file : 3-formylpyrrolo[2,3-*a*]carbazole

La détermination de la structure aux rayons X d'un co-cristal PIM-1/composé chef de file³ a permis de rationaliser les interactions entre le 3-formylpyrrolo[2,3-*a*]carbazole et la kinase PIM 1 et ainsi d'orienter nos synthèses.

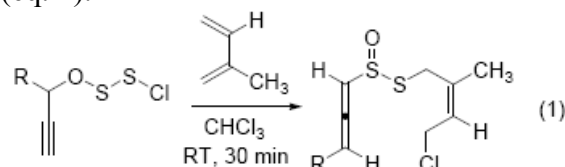
Une étude de relations structure-activité a alors été entreprise autour de ce motif. Le résultat des activités inhibitrices des kinases PIM, ainsi que les activités antiprolifératives *in vivo* vis-à-vis de diverses lignées de cellules cancéreuses (PA1, PC3 et DU145) de cette série, seront présentés.

1. Akue-Gedu, R. et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 6865 (2010).
2. Akue-Gedu, R. et al. *J. Med. Chem.*, **52**, 6369 (2009).
3. Filippakopoulos, P. et al. *PDB*, ID: 3JPV (2009).

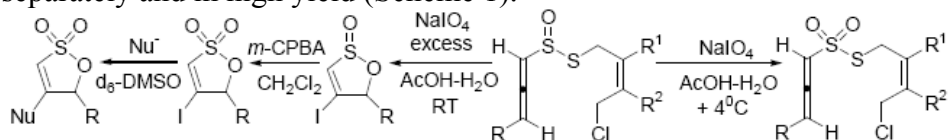
Syntheses of Allylic Allenethiosulfonates and Substituted α,β -Unsaturated γ -Sulfones Related to Medicinally Active Natural Products

Samuel Braverman,* Tatiana Pechenick-Azizi and Milon Sprecher
 Department of Chemistry, Bar-Ilan University, Ramat-Gan 52900, Israel
 *e-mail: braverman@mail.biu.ac.il

Recently, we reported on the successful preparation of a series of propargyloxy chlorodisulfides in high yields.^{1a} Facile 1,4-electrophilic addition of these to 2,3-dimethyl-1,3-butadiene, followed by [2,3]-sigmatropic rearrangements affords mixed allyl allenic thiosulfonates, related to allicin. Continued investigation established the regioselectivity of the 1,4-addition of these novel alkoxy chlorodisulfides to 2-methyl-1,3-butadiene (eq. 1).^{1b}



Periodate oxidation of allyl allenethiosulfonates was found to yield a mixture of the corresponding thiosulfonates and β -iodo- α,β -unsaturated γ -sulfones. Prompted by the potential biological activity of the corresponding thiosulfonates we have succeeded in establishing conditions to obtain each of these products (thiosulfonates and γ -sulfones) separately and in high yield (Scheme 1).



Scheme 1

In view of the considerable interest in γ -sulfones in general² and our past experience with α,β -unsaturated γ -sulfones in particular,³ we oxidized the γ -sulfones described above with *m*-CPBA to the corresponding γ -sulfones.^{1c} The β -halogen of these γ -sulfones can be readily displaced by appropriate nucleophiles. For example, reaction with sodium azide in d_6 -DMSO resulted in substitution of the β -halogen. Surprisingly, using other nucleophiles, such as sodium cyanide or potassium thioacetate resulted in ring opening and formation of the corresponding allene sulfonate salt. A discussion of the reaction mechanisms and potential medicinal activity

will be presented.

This work has been supported by a grant from the Israel Science Foundation (Grant No.919-05).

1. (a) Braverman, S., Pechenick, T., Gottlieb, H. E., and Sprecher, M., *Tetrahedron Lett.*, **45**, 8235 (2004); (b) Braverman, S., Pechenick, T., and Sprecher, M., *J. Org. Chem.*, **71**, 2147 (2006); (c) Braverman, S., Pechenick, T., Major, D. T., and Sprecher, M., *J. Org. Chem.*, **72**, 6824 (2007).
2. Enders, D., Harnying, W., and Raabe, G., *Synthesis*, 590 (2004).
3. Braverman, S. and Reisman, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 605 (1977).

Agonistes CB2 et Maladies Inflammatoires Chroniques de l'intestin

Régis Millet,^{a*} Jamal El Bakali,^a Mathilde Body-Malapel,^b Giulio G. Muccioli,^c Madjid Djouina,^b Nicolas Renault,^a Philippe Chavatte,^a Pierre Desreumeaux^b et Didier M. Lambert^c

^a*Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol, Université Lille Nord de France, EA 4481, IFR 114, 3 rue du Pr. Laguesse, B.P. 83, F-59006 Lille*

^b*Physiopathologie des maladies inflammatoires de l'intestin, Faculté de Médecine - Amphi J & K, U995, IFR 114, Université Lille Nord de France, Boulevard du Professeur J. Leclercq, 59045 Lille*

^c*Unité de Chimie Pharmaceutique et de Radiopharmacie, Ecole de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université Catholique de Louvain, 73 avenue E. Mounier UCL-CMFA (7340), B-1200 Bruxelles*

^{*}*e-mail: regis.millet@univ-lille2.fr*

The term of Chronic Inflammatory Bowel Diseases is a general term denoting a set of chronic inflammatory lesions, of unknown etiology, that affect the digestive tract. Current therapeutic strategies all have shortcomings, hence the need to explore alternative treatments. One of the most promising research lines consists to target proteins of the endocannabinoid system and particularly the receptor to the cannabinoid CB₂. Indeed, preparations of cannabis have been known for millennia to treat various diseases related to inflammation and more recently it was reported that some patients suffering from Chronic Inflammatory Bowel Diseases were using cannabis to treat certain symptoms of the disease. Several experimental models of colitis have been developed in recent years and two selective agonists of CB₂ receptors (JWH-133 and AM1241) showed an anti-inflammatory effect in the model of TNBS-induced colitis in mice. In this context, we designed and synthesized fifty compounds modulating the activity of CB₂ receptors. Some showed very good affinity for CB₂ receptors with an index of selectivity over CB₁ above 150. Two of our compounds were selected and evaluated on an experimental model of colitis induced by TNBS in mice. The CB₂ agonist called ALICB500 showed very good efficacy in animals in this model of colitis with significant results and higher than the reference CB₂ agonist, the JWH-133 and above existing products on the market such as 5-aminosalicylates (5-ASA).

Le terme de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) est une appellation générale désignant un ensemble de lésions inflammatoires chroniques, d'étiologie inconnue, atteignant le tractus digestif. Les stratégies thérapeutiques actuelles présentent toutes des insuffisances ; d'où la nécessité de découvrir des traitements alternatifs. L'une des voies de recherches les plus prometteuses consiste à cibler les protéines du système endocannabinoïde, et notamment le récepteur aux cannabinoïdes CB₂. En effet, les préparations à base de cannabis sont connues depuis des millénaires pour traiter différentes pathologies liées à l'inflammation et plus récemment, il a été reporté que certains patients

atteints de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) avaient recours au cannabis pour soulager certains symptômes de la maladie. Des études précliniques menées chez l'homme ont montré une expression accrue des récepteurs aux cannabinoïdes et des niveaux élevés d'endocannabinoïdes dans les biopsies intestinales de patients atteints de MICI. Plusieurs modèles expérimentaux de colites ont été développés ces dernières années et deux agonistes sélectifs des récepteurs CB₂ (JWH-133 et AM1241) ont montré un effet anti-inflammatoire dans le modèle de colite induite par le TNBS chez la souris (modèle le plus largement utilisé).

Dans ce contexte, nous avons conçu et synthétisé une cinquantaine de composés modulant l'activité des récepteurs CB₂. Certains, ont révélé de très bonnes affinités pour les récepteurs CB₂ avec un index de sélectivité par rapport à CB₁ supérieur à 150. Deux de nos composés ont été sélectionnés et évalués sur un modèle expérimental de colite induite par le TNBS chez la souris.

L'agoniste CB₂ dénommé ALICB500 a montré une très bonne efficacité chez l'animal sur ce modèle de colite avec des résultats significatifs et supérieurs à l'agoniste CB₂ de référence, le JWH-133 et surtout aux produits existants sur le marché comme les 5-aminosalicylés (5-ASA).

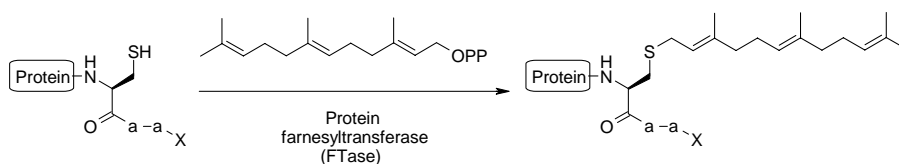
3-Arylthiophenes, a New Class of Inhibitors of Protein Farnesyltransferase, a Promising Target for Tropical Diseases

Joëlle Dubois*

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS UPR2301, Centre de Recherche de Gif, Avenue de la Terrasse 91198 Gif sur Yvette Cedex, FRANCE

**e-mail: joelle.dubois@icsn.cnrs-gif.fr*

Protein farnesyltransferase is a heterodimeric zinc metalloenzyme. It catalyzes the post-translational addition of farnesyl isoprenoid from farnesyl pyrophosphate to the sulfur atom of a cysteine included in the C-terminal CaaX sequence of many important signaling proteins, where C is a cysteine, an aliphatic amino acid and X a methionine, serine, alanine or glutamine (scheme 1).¹ Farnesylation is required for the membrane association and proper biological function of the proteins. Protein farnesyltransferase inhibitors (FTI), first designed for anti-cancer therapy, have revealed promising activities against some protozoan parasites responsible for tropical diseases like malaria or the african sleeping sickness.²



Scheme 1

Screening of the ICSN chemical library led to the discovery of 3-(4-chlorophenyl)-4-cyano-5-thioalkyl thiophene 2-carboxylic acids as potent protein farnesyltransferase inhibitors (figure 1).³ Enzymatic kinetic studies showed that this original FTI series belongs to the CaaX competitive inhibitor class.

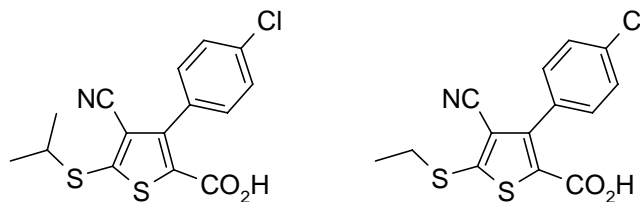


Figure 1

The structure-activity relationship studies realized around this new class

of protein farnesyltransferase inhibitors will be presented and discussed.

1. Sousa, S.P., Fernandes, P.A., and Ramos, M.J., *Biol. Inorg. Chem.*, **10**, 3 (2005).
2. Eastman, R.T., Buckner, F.S., Yokoyama, K., Gelb, M.H., and Van Voorhis W.C., *J. Lipid Res.*, **47**, 233 (2006).
3. Lethu, S., Ginisty, M., Bosc, D., and Dubois J., *J. Med. Chem.*, **52**, 6205 (2009).

Towards a New Therapeutic Solution for Tuberculosis

Luc Van Hijfte *

Janssen Research & Development, a division of Janssen-Cilag SAS, Janssen-Cilag Research Center, Campus de Maigremont, 27106 Val de Reuil, France

**e-mail: lvhijfte@its.jnj.com*

Tuberculosis (TB) is the second leading cause of death from infectious disease after HIV/AIDS. More than 2 billion people of the world's population currently have latent tuberculosis and 10% of this population will develop active tuberculosis. In 2008, the World Health Organization (WHO) estimated that there were 9.4 million new TB cases and 1.8 million deaths from TB around the world particularly in Asia and Africa. The current daily treatment for TB is a combination of 3 or 4 antibiotics comprising isoniazid (H), rifampin (R), pyrazinamide (Z) and /or ethambutol (E) for two months followed by 4 months of daily doses of (H) and (R). The lack of compliance led to the emergence of multi drug resistant (MDR) and extensively-drug resistant (XDR) tuberculosis strains. In addition to MDR and XDR impact, the co-infection with human immune deficiency virus (HIV) has increased the urgency to treat this chronic disease. Since the introduction of rifampicin in the 1960s, no breakthrough development has occurred in the four last decades.

We discovered and optimized at Janssen Research & Development a novel class of antimycobacterial agents, the diarylquinolines (DARQ), highly active against both drug-susceptible *M.tuberculosis* and MDR-TB. Structure-activity relationship of DARQs led to the selection of TMC207 which is currently in phase IIb clinical trials for MDR-TB.¹ TMC207 (R207910) has a unique mechanism of action; it acts by specifically inhibiting mycobacterial ATP synthase.²

The purpose of this presentation is to discuss the key steps of TMC207 discovery.

1. Diacon, A.H., Pym, A., Grobusch, M., Patientia, R. et al., *New England Journal of Medicine*, **360**, 2397 (2009).
2. Andries, K., Verhasselt, P., Guillemont, J., Goehlmann, H.W.H. et al, *Science*, **307**, 223 (2005).

Les Sous-Produits: Facteurs de Diversité

Benoît Rigo^{a,b*}

^aUniv Lille Nord de France, F-59000 Lille, France

^bUCLille, EA GRIIOT, Laboratoire de Pharmacochimie, HEI, 13 rue de Toul, F-59046 Lille, France

*e-mail: benoit.rigo@hei.fr

Our laboratory interests include the chemistry of pyroglutamic acid and applying this product of many "classic" reactions. In this type of activity, often is observed the formation of secondary products. The systematic study of reaction mechanisms leading to these by-products approaches to addressing the problems from new perspectives and opens doors initially hidden. We have worked on access routes to the compounds of the following types, for understanding the formation mechanism of by-products of a study for the following study.

Notre laboratoire s'intéresse entre autre à la chimie de l'acide pyroglutamique, et a appliqué à ce produit de nombreuses réactions « classiques ». Dans ce type d'activité, on observe fréquemment la formation de produits secondaires. L'étude systématique des mécanismes réactionnels conduisant à ces sous-produits permet d'aborder les problèmes selon des perspectives nouvelles, et ouvre des portes cachées initialement. Nous avons ainsi travaillé sur les voies d'accès à des composés des types suivants, la compréhension du mécanisme de formation des sous produits d'une étude permettant l'étude suivante.

- inhibiteurs de l'HMGC_oA réductase (normolipémiants)



- cholinomimétiques (Alzheimer)

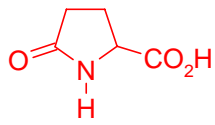


- inhibiteurs covalents réversibles (anticancéreux)

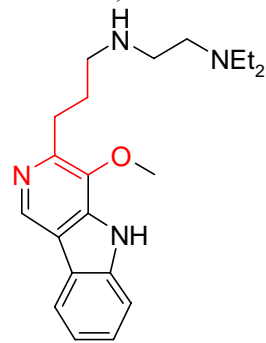


- inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline (anticancéreux)

- inhibiteurs de la topoisomérase II (anticancéreux)



Acide pyroglutamique



inhibiteur potentiel de topo II

La Tubuline, une Vieille Cible Toujours d'actualité

Philippe Gautret^{a,b*}

^aUniv Lille Nord de France, F-59000 Lille, France

^bUCLille, EA GRIIOT, Laboratoire de Pharmacochimie, HEI, 13 rue de Toul, F-59046 Lille, France

*e-mail: philippe.gautret@hei.fr

Many naturally occurring compounds and their synthetic analogs, some of which are important drugs, are known to bind to tubulin that is either in its soluble form or is in microtubule assembly. They are especially able to significantly modify the dynamics of assembly and disassembly of tubulin into microtubules (treadmilling and dynamic instability). This dynamic is involved in regulating many cellular functions: motility, mitosis, intracellular transport of vesicles, organization and positioning of membranous organelles, cell shape. Drugs belonging to the family of vinca alkaloids and taxanes family interfere with tubulin and are among the most commonly prescribed anticancer medicines, although their clinical use is limited by acquired resistance, the risk of hypersensitivity reactions and intolerable toxicity. Another well-known example of a molecule that targets tubulin is the colchicines; it is not used as cancer because of its high toxicity, but is an excellent anti-gout drug used for a very long time. With advances in understanding the structure of the cytoskeleton and its associated signaling pathways, a number of novel compounds that interfere with tubulin continue to emerge. For example, some overcome drug resistance resulting from the overexpression of P-gp or a mutation in tubulin. Others lead, at concentrations below the maximum tolerated doses, to destruction of vessels that nourish tumors. It should also be noted that certain compounds are capable of targeting tubulin indirectly, by altering the post-translational modification of tubulin without binding to it; this alters the activity of MAPs (microtubule-associated proteins) such as stathmin, the protein tau, MAP-4. It is within this context that we will seek to particularly present molecules targeting tubulin, the most representative among those that returned recently in clinical trials.

De nombreux composés d'origine naturelle et leurs analogues synthétiques, dont certains sont des médicaments importants, sont connus pour se lier à la tubuline, qu'elle soit sous sa forme soluble ou qu'elle soit assemblée en microtubule. Ils sont notamment capables de modifier fortement la dynamique d'assemblage et de désassemblage de la tubuline en microtubules (« treadmilling » et instabilité dynamique). Cette dynamique intervient dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires : motilité, mitose, transport intracellulaire de vésicules, organisation et positionnement des organites membranaires, forme de la cellule.

Les médicaments appartenant à la famille des vinca-alcaloïdes et la famille des taxanes interfèrent avec la tubuline et font partie des anticancéreux les plus couramment prescrits même si leur utilisation clinique est limitée par la résistance acquise, le risque de réactions

d'hypersensibilité et de toxicité intolérable.

Un autre exemple de molécule très connue qui cible la tubuline est la colchicine ; elle n'est pas utilisée comme anticancéreux à cause de sa trop grande toxicité, mais s'avère un excellent médicament anti-goutte employé depuis très longtemps.

Avec les progrès dans la compréhension de la structure du cytosquelette et ses voies de signalisation associées, un certain nombre de nouveaux composés interférant avec la tubuline continuent à émerger. Par exemple, certains surmontent la résistance aux médicaments résultant de la surexpression de la P-gp ou une mutation dans la tubuline. D'autres induisent, à des concentrations inférieures aux doses maximales tolérées, une destruction des vaisseaux alimentant les tumeurs. Il faut également souligner que certains composés sont capables de cibler la tubuline indirectement, en altérant la modification post-traductionnelle de la tubuline sans se lier à elle ; ce qui modifie l'activité des MAPs (microtubule-associated proteins) telles la stathmine, la protéine tau, MAP-4.

C'est dans ce contexte que nous nous attacherons à présenter particulièrement les molécules ciblant la tubuline les plus représentatives parmi celles qui sont rentrées récemment en essai clinique.

Réactions en Cascade, Découverte d'une Nouvelle Classe d'inhibiteurs de la Polymérisation de la Tubuline

Alina Ghinet^{a,b*}

^aUniv Lille Nord de France, F-59000 Lille, France

^bUCLille, EA GRIIOT, Laboratoire de Pharmacochimie, HEI, 13 rue de Toul, F-59046 Lille, France

*e-mail: alina.ghinet@hei.fr

Analogues of combretastatin A-4 (CA-4) of benzophenones type are attractive targets as anti-tubulin agents. The skeleton of type benzophenone is not only easily accessible by chemical way carefree of control the geometry (Z or E), but also leads to an increase in the pharmacological potential because of its metabolic stability and improved solubility in biocompatible environments. We found that this process is accelerated by Eaton's reagent. For the synthesis of phenstatine described in Scheme 1, the authors noted a reddish-brown dark color of reaction medium for the Friedel-Crafts reaction, with no further details. We observed a similar phenomenon when we did the same synthesis in the presence of reactive Eaton, and found the formation of a bright red polycyclic byproduct. Other unexpected red polycyclic compounds were obtained in several other Friedel-Crafts condensations using Eaton's reagent. Biochemical evaluation of these compounds showed interesting results on the inhibition of tubulin polymerization.

Les analogues de la combretastatine A-4 (CA-4) de type benzophénones sont des cibles attractives comme agents anti-tubuline.

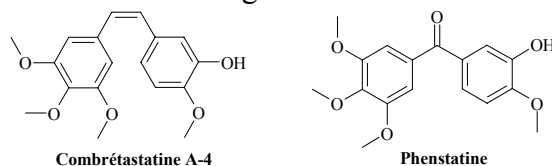


Figure 1. Structure de la CA-4 et de la phenstatine

Le squelette de type benzophénone non seulement est facilement accessible par voie chimique (**Schéma 1**) sans soucis de contrôle de la géométrie (Z ou E) mais conduit aussi à une augmentation du potentiel pharmacologique de part sa meilleure stabilité métabolique et sa meilleure solubilité dans les milieux biocompatibles.¹

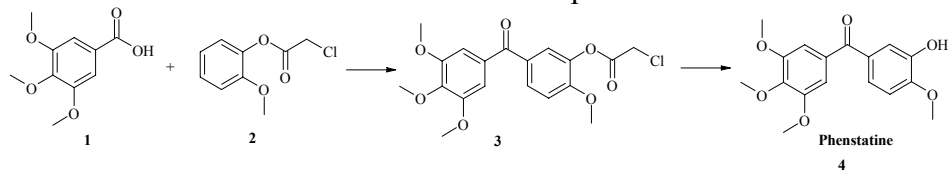


Schéma 1. Synthèse de la phenstatine 4²

Nous avons trouvé que ce processus est accéléré par le réactif de Eaton. Pour la synthèse de la phenstatine décrite dans le **Schéma 1**, les auteurs ont mentionné une coloration rouge-marron foncé du milieu réactionnel pendant la réaction de Friedel-Crafts, sans aucune autre précision. Nous avons observé un phénomène identique quand nous avons refait la même synthèse en présence de réactif de Eaton, et découvert la formation d'un sous-produit rouge brillant polycyclique (composé **5**, **Figure 2**).

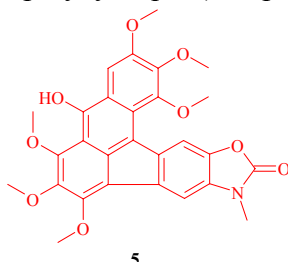


Figure 2. Structure d'un produit secondaire rouge **5**

D'autres composés polycycliques rouges inattendus ont été obtenus dans différentes autres condensations de Friedel-Crafts utilisant le réactif de Eaton. Nous nous sommes ensuite intéressés au mécanisme de formation de ces sous-produits afin de proposer une nouvelle voie d'accès à ces dérivés polycycliques condensés en une seule étape.

L'évaluation biochimique de ces composés a montré des résultats intéressants sur l'inhibition de polymérisation de la tubuline.

1. Oshumi, K., Hatanaka, T., Nakagawa, R. et al., *Anticancer Drug Des.*, **14**, 539 (1999).
2. Wu, M., Ji, Q., Yang, C., and Xie, Y., *OPPI Briefs.*, **37**, 272 (2005).

Nouveaux Composés Fortement Anticancéreux

Aurelian Gulea,^{a*} Donald Poirier,^b Jenny Roy^c

^a*Université D'Etat de Moldavie, Laboratoire Chimie de Coordination, 60 Rue Mateevici, Chisinau 2009 MD, Republique de Moldavie*

^b*Laboratory of Medicinal Chemistry, CHUQ (CHUL) - Research Center and Université Laval, 2705 Boulevard Laurier, Québec City, G1V 4G2, Canada*

^c*Laboratory of Medicinal Chemistry, CHUQ (CHUL) - Research Center and Université Laval, 2705 Boulevard Laurier, Québec City, G1V 4G2, Canada*

*e-mail: dociu1946@yahoo.com

Leukemia remains the type of cancer most common in children. A major phenotype of acute leukemia is the inability of cells to differentiate into mature functional cells. So leukemic cells are blocked at an early stage of development and since they proliferate continuously, they add up quickly. Many anticancer agents are used, either in "cocktail" therapy or mono therapy. Anthracycline glycosides, particularly doxorubicin (adriamycin) and daunorubicin are potent anticancer agents with clinical potential against certain cancers. The group of prof. Poirier has expertise in chemical synthesis of steroids and their biological evaluation. It has been done work which has identified a new family of anti-leukemia, the aminosteroids. Alongside this work on the antileukemic steroids, different simple complexes (metal-ligand) prepared in the laboratory of Coordination Chemistry were tested. Among the structure-activity relationships, the presence of copper complexed with nitrogen atoms and one atom of sulfur was significant because these complexes were most active on human leukemia cells HL-60. Based on our biological laboratory results obtained with aminosteroids, and those obtained with the complexes prepared, we complexed copper, a metal reported to have valuable anticancer properties, with a steroid. Aminosteroids complexation with a metal such as copper led to products with greater anticancer potential compared to the basic entities and more selective for cancer cells.

La leucémie demeure le type de cancer le plus fréquent chez les enfants. Bien que son impact soit moins important pour l'ensemble de la population, la leucémie est quand même un des cancers les plus mortels. Un important phénotype de la leucémie aiguë est l'incapacité des cellules à se différencier en cellules matures fonctionnelles. Donc les cellules leucémiques sont bloquées à un stage précoce de leur développement et puisqu'elles prolifèrent continuellement, elles s'accumulent rapidement. La chimiothérapie est actuellement la méthode la plus efficace pour le traitement de la leucémie. De nombreux agents anticancéreux sont utilisés, soit en «cocktail» thérapeutique ou en mono thérapie. Les anthracyclines glycosides, particulièrement la doxorubicine (adriamycine) et la daunorubicine, sont de puissants agents anticancéreux avec un potentiel clinique contre certains cancers. Cependant, ces agents thérapeutiques provoquent des effets secondaires. Pour la leucémie lymphoïde aiguë, la prednisone, une hormone stéroïdienne, peut causer

une rémission chez plus d'un tiers des enfants et de la moitié des adultes atteints par cette maladie.

Le groupe du prof. Poirier possède une expertise dans la synthèse chimique des stéroïdes ainsi que pour leur évaluation biologique. Le cancer de la prostate, le cancer du sein et la leucémie sont les principaux domaines de recherche de la division de chimie médicinale.

On a effectué des travaux qui ont permis d'identifier une nouvelle famille d'antileucémiques, des aminostéroïdes. Parallèlement à ces travaux sur les antileucémiques stéroïdiens, différents complexes simples (métal-ligand) préparés au laboratoire de Chimie de Coordination ont été testés. Parmi les relations structure-activité, la présence du cuivre complexé par des atomes d'azote et un atome de soufre s'est avérée importante car ces complexes ont été les plus actifs sur les cellules leucémiques humaines HL-60.

En nous basant sur les résultats biologiques obtenus avec les aminostéroïdes ainsi que ceux obtenus avec les complexes préparés, nous avons complexé le cuivre, un métal rapporté pour avoir des propriétés antinéoplasiques intéressantes, avec un stéroïde. La complexation des aminostéroïdes avec un métal tel que le cuivre a conduit aux produits avec un plus grand potentiel anticancéreux par rapport aux entités de base et plus sélectifs pour les cellules cancéreuses.

1. Gulea, A., Poirier, D., Roy, J., Stavila, V., Bulimestru, I., Țapcov, V., Bârcă, M., and Popovschi, L., *J. Enzym. Inhib. Med. Ch.*, **23**, 806 (2008).
2. Gulya, A.P., Spynu, S.N., Tsapkov, V.I., and Poirier, D., *Russ. J. Gen. Chem.*, **78**, 984 (2008).

Contributions Récentes dans la Synthèse des Aromathécines Inhibiteurs Potentiels la Topoisomérase-I

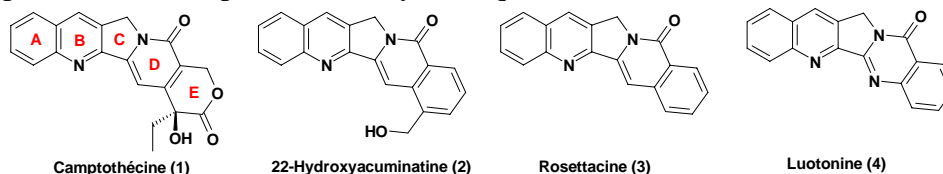
Adam Daïch *

URCOM, EA 3221, INC3M, FR-CNRS 3038, UFR des Sciences & Techniques de l'Université du Havre, BP: 540, 25 rue Philippe Lebon, F-76058 Le Havre Cedex, France

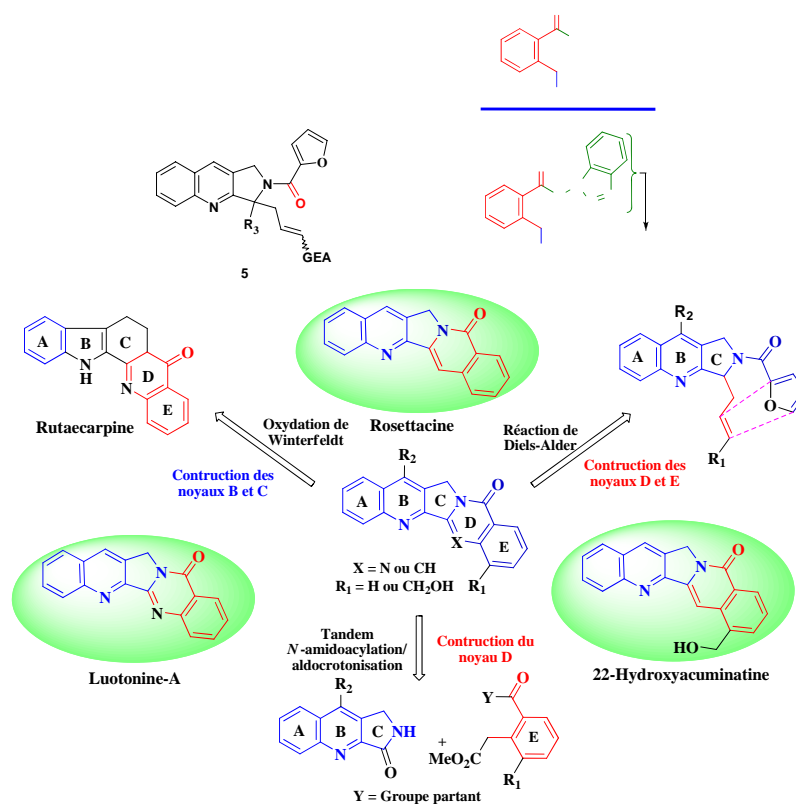
*e-mail: adam.daich@univ-lehavre.fr

As part of a new research theme in our group at the interface between chemistry and biology, we investigated the synthesis of pentacyclic alkaloid camptothecin analogues, 22-hydroxyaccuminatine (2), rosettacine (3) and luotonine-A (4) known for their high cytotoxic and anticancer potential. In the first part of this presentation, the synthesis of some structural analogues of luotonine-A (4) according to an innovative synthesis strategy is described. This involves the construction of the cores B / C from the alkaloid Rutaecarpine and is based on the use of N-acyliminiums ions in combination with the Winterfeldt oxidation reaction. Alongside these results, an innovative approach, leading to very advanced intermediates of alkaloids 2 and 3 has also been presented and discussed. The key step of this sequence is a Diels-Alder reaction between furan and an olefin activated or not. The last part has been dedicated to the total or partial synthesis of analogues of alkaloids 2 and 3 in the aim of the RSA studies. After an extensive screening, the use of the derivative of type 6 seems to be a substrate of choice. Under these conditions, we obtained in a 'one pot' protocol the products that we set after a final step of decarboxylation. The sequence in two steps seems to be general, faster and occurs by tandem 'N-amidoacylation/ intermolecular aldicrotonisation ' developed in our group.

Dans le cadre d'une nouvelle thématique de recherche dans notre groupe à l'interface chimie-biologie, nous nous sommes investis dans la synthèse des analogues pentacycliques d'alkaloïdes camptothécine (1), 22-hydroxyaccuminatine (2), rosettacine (3) et luotonine-A (4) reconnus pour leurs fortes potentialités cytotoxique et anticancéreuse.



Dans une première partie de cette présentation, la synthèse de quelques analogues structuraux de la luotonine-A (4) selon une stratégie de synthèse innovante sera décrite. Celle-ci consiste en la construction des noyaux B/C à partir de l'alkaloïde Rutaecarpine et est basée sur l'utilisation des ions N-acyliminiums en association avec la réaction d'oxydation de Winterfeldt.



Parallèlement à ces résultats, une approche innovante conduisant à des intermédiaires très avancés des alcaloïdes **2** et **3** sera également exposée et discutée. L'étape clé de cette séquence est une réaction de Diels-Alder entre le furane et une oléfine activée ou non (intermédiaire **5**).

La dernière partie sera dédiée à la synthèse totale ou partielle des analogues d'alcaloïdes **2** et **3** dans le but des études de RSA. Après un large screening, l'utilisation du dérivé de type **6** (Gp= OBt au lieu de Cl ou MeO) semble être un substrat de choix. Dans ces conditions, nous avons obtenu dans un protocole 'one pot' les produits que nous nous étions fixés après une ultime étape de décarboxylation. La séquence en deux étapes semble être générale, rapide et se produit selon le tandem 'N-amidoacylation/aldocrotonisation intermoléculaire' mis au point dans notre groupe.

a) Hamid, A., Elomri, A., and Daïch, A., *Tetrahedron Lett.*, **47**, 1777 (2006); b) Pin, F., Comesse, S., Garrigues, B., Marchalin, S., and Daïch, A., *J. Org. Chem.*, **72**, 1181 (2007); c) Pin, F., Comesse, S., Sanselme, M., and Daïch, A., *J. Org. Chem.*, **73**, 1975 (2008); d) Pin, F., Comesse, S., and Daïch, A. *Synlett*, 3214 (2010).

Synthèse de Composés Potentiellement Actifs, Hybrides de Phénothiazine-Pyrazoles

Elena Bâcu*

Faculté de Chimie, Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie

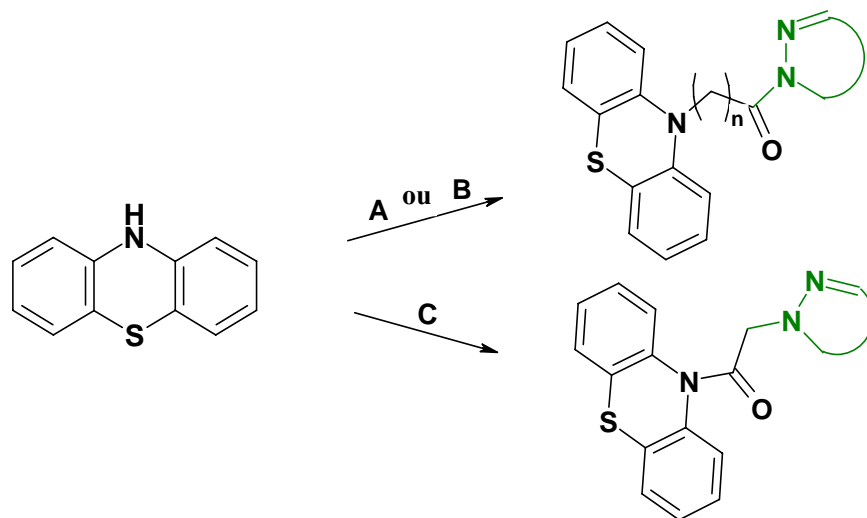
**e-mail: elena@uaic.ro*

In general, the phenothiazine derivatives containing a side chain incorporating second nitrogen play an important role in chemotherapy. As part of our work focused on the synthesis of new derivatives of phenothiazine and studying their properties, our attention turned to the creation of different structural models incorporating a phenothiazine unit linked, by a carbon chain of variable length and functionalized, at different nitrogen-containing heterocyclic compounds. At the same aim, we synthesized hybrid molecules integrating a cycle of phenothiazine linked, by a carbon chain of two or three atoms functionalized, to a pyrazole unit variously substituted or functionalized. Thus, we hope, first, creating favorable synergies to improve the pharmacodynamic activities known for the constituents of the hybrid prepared and, secondly, the discovery of new therapeutic applications.

De manière générale, les dérivés phénothiaziniques comportant une chaîne latérale intégrant un deuxième atome d'azote, jouent un rôle important dans la chimiothérapie.

Dans le cadre de nos travaux qui ont porté sur la synthèse de nouveaux dérivés de la phénothiazine et sur l'étude de leurs propriétés, notre intérêt s'est tourné vers la création de différents modèles structuraux intégrant une unité phénothiazine reliée, par une chaîne carbonée de longueur variable et fonctionnalisée, à différents composés hétérocycles azotés.

Dans le même objectif, nous avons synthétisé des molécules hybrides intégrant un cycle de la phénothiazine relié, par une chaîne carbonée de deux ou trois atomes fonctionnalisée, à une unité pyrazole diversement substituée ou fonctionnalisée:



Ainsi, nous espérons, d'une part, la création de synergies favorables à l'amélioration des activités pharmacodynamiques reconnues pour les constituants des hybrides préparés et, d'autre part, la découverte de nouvelles applications thérapeutiques.

Nouveaux Composés de Type Pyridino- et Indolizino-Phénothiazines a Potentialité Pharmacologique

Cristina M. Abuhaie,* Dalila Belei, Lucian Bîrsă et Elena Bîcu

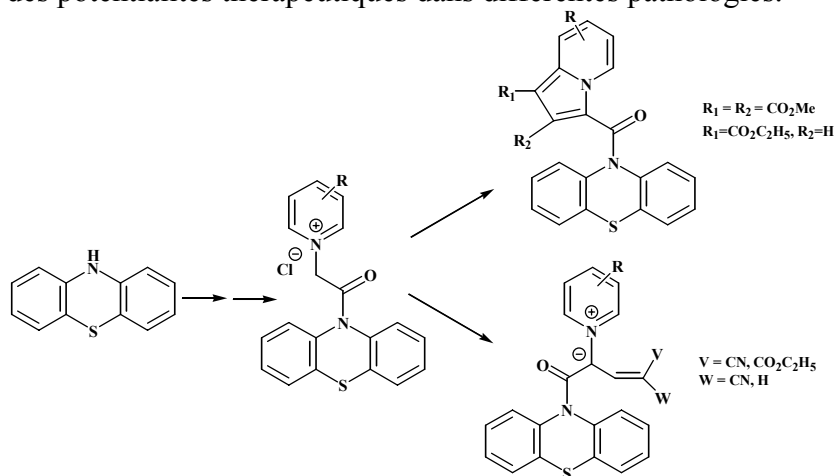
Faculté de Chimie, Université Al. I. Cuza, Iași, Roumanie

*e-mail: abuhaie_cristina@yahoo.com

During our research to obtain new phenothiazine derivatives with pharmacological activity, our group has proposed the construction of hybrid products linking the nitrogen atom of phenothiazines to differently substituted heterocycles, but containing at least one nitrogen atom. Within this framework, different products of pyridine- and indolizino-phenothiazines type diversely substituted or functionalized were synthesized and thus to access molecules likely to have therapeutic potential in various diseases.

Au cours de nos recherches visant à obtenir de nouveaux dérivés phénothiaziniques à activité pharmacologique, notre groupe a envisagé la construction de produits hybrides en reliant l'atome d'azote au noyau phénothiazinique à des hétérocycles différemment substitués, mais contenant au moins un atome d'azote.

Dans ce cadre, différents produits de type pyridino- et indolizino-phénothiazines diversément substituées ou fonctionnalisées ont été synthétisés et ce, afin d'accéder à des molécules susceptibles de présenter des potentialités thérapeutiques dans différentes pathologies.



Les produits synthétisés ont été caractérisés par des méthodes spectrales IR, RMN (^1H , ^{13}C , et corrélations 2D).

Les auteurs remercient le programme POSDRU 88/1.5/S/47646 pour l'aide financière apporté à ce project.

Potential Valorization of Mesoporous Carbon in Biomedicine Based on Their Special Sorption Properties

Iuliana F. Alexa,^{*} Maria Ignat, Cristina G. Păstrăvanu and Eveline Popovici

Department of Chemistry, Laboratory of Material Chemistry, Al. I. Cuza University, Iasi, Romania

**e-mail: alexaiulianaflorentina@yahoo.com*

The mesoporous carbons (MC) with uniform and tunable mesopore sizes are essential for the adsorption of large bio-molecules. It is well accepted that precise control over the structure and properties of mesoporous carbons is a key issue to realize their applications. Most of mesoporous carbons, prepared through conventional methods such as physical or chemical activation of carbon precursors, carbonization of polymer/polymer blends and sol-gel processes are disordered with widely distributed pore volume, specific surface area and pore diameter. Ordered mesoporous carbon replicas can be obtained via the nanocasting procedure by using surfactant-templated ordered mesoporous silicates as hard templates. For sensing or for any other intended application, a more detailed picture on bridging mesoporous carbon materials with biological systems should be essential in designing life sciences-related tools employing these nanomaterials. The production of mesoporous carbons is extremely important for their applications in the adsorption and separation of biomolecules that are too large to enter micropores.

Mesoporous carbons materials were prepared by using SBA-15 mesoporous silica material as a template and sucrose as the carbon source. The template material was synthesized using tri-block copolymer template and the detailed procedure was described elsewhere.

The research indicates that MC may be potential in the selective adsorption and separation of biomolecules, based on a molecule sieve effect. Amino acids are used on a large scale as supplement to stock feed and for the improvement of proteins in food technology. In this context, mesoporous carbons have been tested as adsorbents for the adsorption of amino acids (riboflavin, acriflavine, alanine, histidine) from aqueous solution. The adsorption capacity of mesoporous carbons for vitamin B2 (riboflavin), also studied in this work, was significantly higher than that achieved with mesoporous silica. Synthesized mesoporous carbon was also tested as adsorption and drug delivery systems for the controlled release of acriflavine, an antiseptic drug, being used as well as dye.

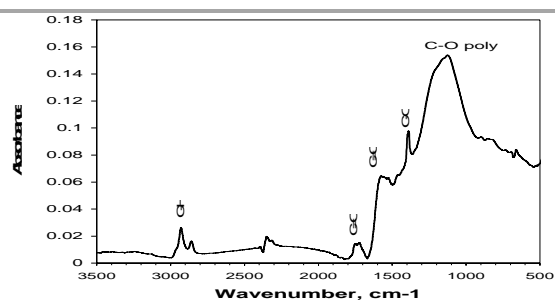


Figure 1. The FT-IR spectra of MC.

Table 1. Textural properties and adsorbed quantities of biomolecules calculated from TOC results.

Sample		S, m ² /g	V _p , cc/g	Pore diam, nm	mg of bio/g of CM
CM		1863	1.91	3.5	
CM-his	b	1118	1.00	3.1	339
	a	813	0.77	3.5	351
CM-ala	b	1416	1.34	3.5	330
	a	779	0.75	3.5	358
CM-VB ₂	b	935	0.88	3.1	377
	a	129	0.14	3.3	459
CM-acri	b	284	0.29	3.1;4.5	457
	a	154	0.23	3.5	465

1. Ignat, M., Van Oers, C. J., Vernimmen, J., Mertens, M., Potgieter-Vermaak, S., Meynen, V., Popovici, E., and Cool, P., *Carbon*, **48**, 1609 (2010).
2. Vinu, A., Streb, C., Murugesan, V., and Hartmann, M., *J. Phys. Chem. B*, **107**, 8297 (2003).
3. Hartmann, M. and Vinu, A., *Langmuir*, **18**, 8010 (2002).

Estimation of Steady State Pharmacokinetic Parameters After Single Dose Administration of a Generic Sulfonylurea Product

Ioana Antonesi,^{a*} Roxana Potur,^b Aurelia Dorneanu,^b Cristina Ghiciuc^c
and Catalina Lupusoru^c

^aCenter for Drug Evaluation, Antibiotice SA, Iasi, Romania;

^bCenter for Drug Evaluation, Antibiotice SA, Iasi, Romania;

^cPharmacology Department, University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa", Iasi,
Romania

*e-mail: ioanaantonesi@yahoo.com

We evaluated the correlation between pharmacokinetic parameters of gliclazide (modified – release formulation) after single dose and multiple dose administration in 12 healthy Caucasian subjects. The aim of the study was to predict steady state pharmacokinetic parameters after single dose administration of a generic medicinal product containing gliclazide.

In the single dose study, 16 blood samples were drawn after drug administration. A validated HPLC – UV method was used for assay of gliclazide in plasma. Pharmacokinetic parameters C_{max} , AUC, T_{max} were calculated using Kinetica 4.4 software. Using these values, an estimation of average plasma concentration at steady – state was done.

In the multiple dose study, 16 blood samples were collected after the 4th administration of the tested drug. Pharmacokinetic parameters $C_{max,ss}$, $C_{av,ss}$, $C_{min,ss}$, AUC_{ss}, T_{max} were calculated.

The result of correlation between the predicted and calculated plasma concentration at steady – state was defined by a linear regression equation: $y = 1.0105x - 173.74$, $r = 0.75$, $p < 0.001$.

The mean values of T_{max} after single dose administration were 20% higher compared to repeated administration of medicinal product, as a possible result of the accumulation process.

The mean values of AUC at steady state were 30% higher compared to single dose administration, as a possible result of the accumulation process.

The results suggest that the applied pharmacokinetic model may be a fast and useful method for drug monitorization in clinical practice.

Etudes Biologiques (Propriétés Anti-Cancéreuses) de Nouveaux Composés Pyrrolo-Azahétérocycliques

Vasilichia Bejan, Dorina Mantu, Gheorghita Zbancioc, Costel Moldoveanu et Ionel I. Mangalagiu*

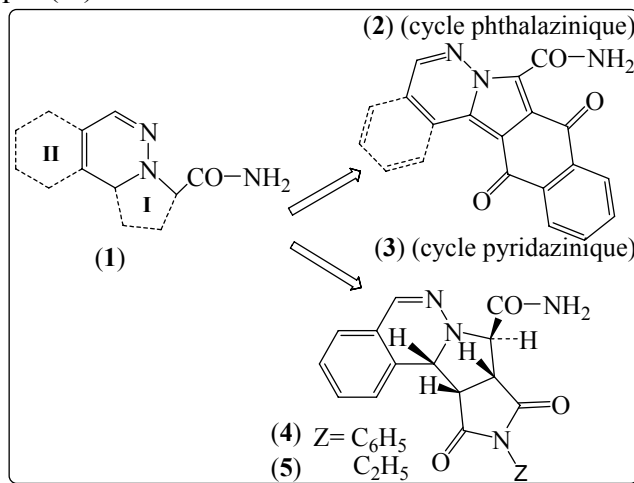
Université "Al. I. Cuza", Département de Chimie Organique, Bd. Carol I, No. 11, 700506 Iasi, Roumanie

*e-mail: ionelm@uaic.ro

Cancer is one of the most serious health problems and is a major cause of death: about seven million people die from cancer each year. In this context, we decided to synthesize new pyrrolo-azaheterocyclic compounds with potential biological activity. Considering the skeleton acetamido-pyridazine (1) as a pharmacophoric group for carrying out the activity we sought to obtain new diazine heterocycles, by two structural changes: introduction of a pyrrole (I) and / or benzene (II) cycle. All pyrrolo-azaheterocyclic compounds were tested at the National Cancer Institute (USA) on a panel of 59 different human tumor cell lines from nine types of cancer, including lung, colon, melanoma, kidney, ovarian, breast, prostate and leukemia.

Le cancer est l'un des problèmes de santé les plus graves et est une cause majeure de décès: environ sept millions de personnes meurent du cancer chaque année. Dans ce contexte, nous avons décidé de synthétiser de nouveaux composés pyrrolo-azahétérocyclique avec activité biologique potentielle.

Considérant le squelette acétamido-pyridazinique (1) comme un groupe pharmacophoriques pour l'exercice de l'activité^{1,2}, nous avons cherché à obtenir de nouveaux hétérocycles diaziniques (2-5), ayant à l'esprit deux modifications structurales: introduction d'un cycle pyrrolique (I) et / ou un benzénique (II).



Afin de synthétiser les pyridazines (**3**) et les dérivés phtalaziniques (**2**, **4**, **5**) désirés, nous avons d'abord préparé les sels de cycloimmonium correspondants, qui, en milieu alcalin génèrent l'ylure *in situ*. Le *N*-phényl-maléimide ou le *N*-éthyl-maléimide (NPMI, NEMI)³ comme *Z*-alcènes activés cycliques symétriques, et le 1,4-Naphtoquinone, réagissent avec les ylures donnant les composés pyrrolo-azahétérocycliques (**2-5**).

Tous les composés pyrrolo-azahétérocycliques ont été testés à l'Institut National du Cancer (USA) sur un panel de 59 différentes lignées cellulaires tumorales humaines qui proviennent de neuf types de cancer, notamment du poumon, du côlon, le mélanome, rein, ovaire, sein, prostate et de leucémie.

1. Butnariu, R., Caproșu, M., Bejan, V., Ungureanu, M., Poiata, A., Tuchilus, C., Florescu, M., and Mangalagiu, I., *J. Heterocyclic Chem.*, **44**, 1149 (2007).
2. Butnariu, R. and Mangalagiu, I.I., *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 2823 (2009).
3. Bejan, V., Moldoveanu, C., and Mangalagiu, I., *Ultrasonics Sonochemistry*, **16**, 312 (2008).

Remerciements: au programme POSDRU/89/1.5/S/49944, pour son soutien financier.

Crosslinked Acrylic Copolymers with Medical Dentistry Applications

Dana Gabriela Budala,^a Cristina Doina Vlad^b and Norina Consuela Forna^a

^a*Department of Removable Dentures and Technology of Removable Dentures, Faculty of Dentistry Iasi*

^b*Institute of Macromolecular Chemistry "P. Poni", Aleea Gr: Ghica Voda, no.41A, Iasi*

Acrylic resins, introduced in 1937, have a great popularity, due to its simple processing technique and relative low cost of fabrication process. Generally, there are three routes which have been investigated to improve the impact properties of poly(methyl methacrylate) (PMMA): the chemical modification of PMMA, the addition of a rubber graft copolymer, the reinforcement of PMMA with other materials.

By free-radical crosslinking copolymerization of mono- and polyunsaturated monomers, in presence of a diluent heterogeneous porous materials are obtained.

To improve the quality of materials based on acrylates we have developed an imprinting technique, called "template polymerization", where the host molecule is B12 vitamin, in order to treat oral apthas and also for prophylactic purpose.

Determination of template release mechanism and establishing the quantity to be retained on the polymer during synthesis, were followed by vitamin B12 extraction through spectroscopy of ultraviolet-visible absorption and scanning electron microscopy.

Performance of the synthesized crosslinked polymers depends on the network structure and is highly dependent on synthesis parameters changes. Structural characteristics of researched polymer indicate that a large number of factors that contribute to complex sites with affinity for the template does exist. It was noticed that the polymers obtained in presence of vitamin B12 have a selective memory, retaining preferentially produces with similar structures and especially the template. The observed pore memory of crosslinked synthesized copolymers increase area of their applications in medicine domain.

Alexander, C., Andersson, H. S., Andersson, L. I., Ansell, R.J., Kirsch, N., and Nicholls, I. A., *J. Mol. Recognit.*, **19**, 106 (2006).

Vlad, C.D., „Copolimeri reticulati”, Ed. PIM, Iasi, 2007.

Patil, S. B., Naveen, B. H., and Patil, N. P., *Gerodontology*, **23**, 131 (2006).

Saraydin, D., Öztop, N., Karadag, E., Öztop, A. Y., Işıkver, Y., and Güven, O., *Proc. Biochem.*, **37**, 1351 (2002).

Systèmes Polymère-Médicament à Base d'un Échangeur d'ions Acrylique

Ion Bunia, Elena Marlica* et Ion Plesca

Institut de Chimie Macromoléculaire « Petru Poni », Aleea Grigore Ghica Voda no. 41A, 700487, Iasi

** e-mail: emarlica@yahoo.com*

In recent years, the therapeutic microspheres have proven their efficacy with respect to the specific targeting of the drug, reduced toxicity and dosing frequency in order to protect active ingredients against biochemical degradation. Now, technology allows creating microspheres that can be adapted for the inclusion of many types of drugs. This work aims at preparing of new polymer materials in the form of microparticles, based on a complex formed between xanthan or gellan (anionic polysaccharides) and an acrylic ion exchanger. The acrylic microparticles were obtained by the aminolysis-hydrolysis reaction of acrylate copolymer of ethyl-acrylonitrile-divinylbenzene with ethylenediamine. The effect of synthesis conditions on the retention capacity and controlled release of drugs has been studied. Complex based microparticles were characterized by FT-IR spectroscopy, optical microscopy and thermogravimetric analysis. Drugs (chloramphenicol and cephotaxime in form of sodium salts) were included in the microparticles by a diffusion process. The studies on inclusion of drug have shown that complex formation between xanthan (gellan) and the acrylic ion exchanger leads to higher retention rates of drug compared to the support based on acrylic crosslinked copolymer. The driving force that produces the controlled release of drugs in the gastrointestinal tract is provided by the concentration gradient between the drug-loaded microparticles and the eluent.

Pendant ces dernières années, les microsphères thérapeutiques ont prouvé leur efficacité en ce qui concerne le ciblage spécifique du médicament, la diminution de la toxicité et la fréquence de dosage en vue de la protection des principes actifs contre leur dégradation biochimique. Maintenant, la technologie permet de créer des microsphères qui peuvent être adaptées pour l'inclusion de nombreux types de médicaments.

Ce travail concerne la préparation de nouveaux matériaux polymères sous forme de microparticules, à base d'un complexe formé entre xanthane ou gellane (polysaccharides anioniques) et un échangeur d'ions acrylique. Les microparticules acryliques ont été obtenues par la réaction d'aminolyse-hydrolyse du copolymère acrylate d'éthyle-acrylonitrile-divinylbenzène avec l'éthylènediamine. Pour augmenter la biocompatibilité de ces microparticules on a choisi de couvrir la surface des microparticules acryliques avec une couche mince de complexe ; dans ce but, les microparticules acryliques ont été suspendues dans une solution aqueuse du xanthane ou du gellan, quand entre la surface des billes et le polysaccharide se forme le complexe interpolymère par

interactions ioniques. On a étudié l'influence des conditions de la synthèse sur la capacité de rétention et de libération contrôlée des médicaments. Les microparticules à base de complexe ont été caractérisées par la spectroscopie FT-IR, la microscopie optique et l'analyse thermogravimétrique. Les médicaments (chloramphénicol et céphotaxime sous forme de sels de sodium) ont été inclus dans les microparticules par un processus de diffusion. Les quantités de médicament ont été déterminées spectrophotométriquement (276 nm pour le chloramphénicol et 236 nm pour le céphotaxime) par la différence entre la quantité de médicament dans la solution avant et après que le processus de rétention a eu lieu. Les études d'inclusion des médicaments ont montrés que la formation des complexes entre xanthane (gellane) et l'échangeur d'ions acrylique conduit à une rétention plus importante des médicaments par comparaison aux supports à base de copolymère acrylique réticulé. La force motrice qui produit la libération contrôlée des médicaments dans le tractus gastro-intestinal est assurée par le gradient de concentration existant entre les microparticules chargées de médicament et l'éluant. L'étude de la cinétique de libération du principe actif sera réalisée par élution avec des solutions ayant différentes valeurs de pH.

Hydrogen Peroxide Decomposition in Presence of Iron Monosulfide (FeS)

Cristina Constantin, Mircea Preda and Paul Chirita*

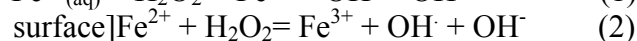
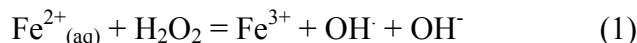
University of Craiova, Faculty of Chemistry, Calea Bucuresti, 1071, Craiova, Romania

*e-mail: paulxchirita@gmail.com

It is widely accepted that inhaling some earth materials (quartz, asbestos, coal, etc.) can lead to lung disease.^{1,2} The pathologic effects are provoked by the ability of material particles to generate reactive species, such as hydroxyl radicals (HO·). Hydroxyl radicals, perhaps most destructive, can be generated from Fenton reaction, where a source of ferrous iron (like FeS) is involved. The present study investigates, on the one hand, the capacity of FeS to produce ferrous iron (Fe²⁺) and, on the other hand, the hydrogen peroxide decomposition in presence of FeS.

As expected, the rate of FeS dissolution is strongly dependent of [H⁺]. At 25 °C, in absence of oxygen, the amount of dissolved Fe²⁺, after 2 hours of FeS dissolution, decreases from 9 mmol m⁻² to 0.2 mmol m⁻² when pH increase from 1 to 3.

The apparent activation energy of hydrogen peroxide decomposition is 57±9 kJ/mol (pH=1, temperature range 25-45 °C) suggesting a kinetic control of reaction. It is assumed that the rate-determining step of the H₂O₂ decomposition in the presence of FeS is one of the following reactions:



It becomes clear that the FeS showing a high reactivity with respect to hydrogen peroxide decomposition is an important candidate for future studies involving organic molecules (like nucleic acids) degradation.

1. Schoonen, M.A., Harrington, A.D., Laffers, R., and Strongin, D.R., *Geochim. Cosmochim. Acta*, **74**, 4971 (2010).
2. Cohn, C.A., Borda, M.J., Schoonen, M.A., *Earth Planet. Sci. Lett.*, **225**, 271 (2004).

Interaction of DNA with Uranium(VI) Schiff Bases Complexes

Irina Andreea Cozaciuc, Robert Gradinaru, Daniel Gherca and Aurel Pui*
*“Al. I. Cuza” University, Faculty of Chemistry, Bd. Carol I, No. 11, 700506 Iasi,
Romania*
**e-mail: aurel@uaic.ro*

Uranium exists in various concentrations in all parts of the environment, in certain types of rocks and various mineral deposits. The uranyl (VI) ion possesses both luminescence and photochemical properties. Many of these spectroscopy studies rely on these attributes.

In the present study, dioxouranium complexes, with tridentate amino acid Schiff base as a ligand, were synthesized and characterized by FT IR, UV-Vis and fluorescence spectroscopy, ESI-MS spectrometry and thermal analysis. Most of these amino acid Schiff-bases complexes are easily prepared and possess an asymmetric center. The influence of the substituent group on their behaviour was clearly validated. Some of these complexes are distinguished by their capability to interact with double stranded DNA. Their interaction is clearly confirmed by fluorescence quenching experiments.

Study of the Activity of Some Enzymes Containing in Vegetale Cells of *Papaver Somniferum* L.

Naguibou Djibril^{a*} and Habib Ganfon^b

^a*Unity of Pharmacology, Faculty of Health Sciences, University of Abomey Calavi, 01 BP 188, Cotonou*

^b*Laboratory of pharmacognozy and essential oils, University of Abomey Calavi, Cotonou*

**e-mail: nadjim9497@yahoo.fr*

Papaver somniferum L. (Opium poppy) cells were after permeabilization in Tween 80 immobilized by glutaraldehyde without any carrier. Cells immobilized by cross-linking performed significantly lower aminopeptidase activity than untreated cells. Pectate hydrogel was successfully used for immobilization of poppy cells retaining the activity of some aminopeptidases.

Immobilization of cells or enzymes represents an effective way of highly efficient enzyme catalysts important for biotransformation processes [1]. Plant cells were first immobilized by Brodelius et al. [2] with alginate. Many matrices of synthetic polymers or biological materials have been used for the immobilization of cells [1, 3, and 4]. The application of glutaraldehyde for cell immobilization has been tested [5-7]. Recently the use of glutaraldehyde and agarose [8] for cell immobilization has been investigated.

Poppy cells immobilized in calcium alginate retained their biological activity for 6 months. The cells performed the biotransformation of codeinone to codeine with higher biotransformation ratio than in the cell suspension. This phenomenon is advantageous for the employment of immobilized plant cells in the biotransformation [9, 10].

Plant proteolytic enzymes play many roles in biochemical reactions such as peptide and protein degradation, posttranslational protein modification and in other process as well [11-14].

In this paper the enzymatic hydrolysis of *N*-terminal peptidic linkage of synthetic substrates, amino acid-4-(phenylazo)phenylamides by free as well as glutaraldehyde or 133 pectate immobilized poppy cells is described. Currently the various methods of cell immobilizations were tested.

Synthesis and Antifungal Activity of Some New Phenothiazin-1,2,3-Triazol Derivatives

Carmen Dumea,^{a*} Lavinia Atudosie,^a Nicoleta Vornicu,^b Elena Băcu^a and Dalila Belei^a

^aDepartment of Chemistry, Faculty of Chemistry, "Al. I. Cuza" University, Iași Roumanie

^bMitropolitan Centre of Research TABOR, Iași Roumanie

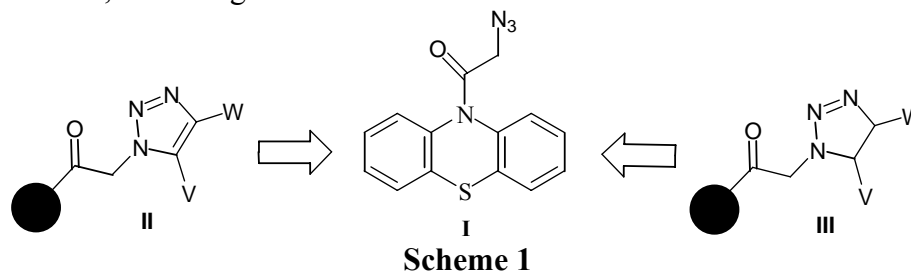
*e-mail: dumeakrmen86@yahoo.com

Triazoles, like many other five-membered heterocyclic compounds, are frequently used in pharmacological and medicinal applications.¹ The 1,2,3-triazoles are *N*-heterocyclic compounds, not present in natural products, which display high biological activity including anti-HIV², β -lactamase inhibition and antiepileptic activities^{3,4}.

Triazoles are also described in the literature as antiplatelet agents, dopamine D₂ receptor ligands (related to schizophrenia⁵), anti-inflammatory⁶ and antimicrobial agents⁷⁻⁹.

In the context of our research aimed to the synthesis of new phenothiazine compounds for subsequent biological evaluation, we were recently interested in the elaboration of different models comprising the phenothiazine unit linked to a variety of nitrogen containing heterocycles through alkyl chains of different lengths.

Thus, we proposed and obtained new derivatives of phenothiazin-1,2,3-triazoles, according to the **Scheme 1**:



The synthesis was accomplished by acylation of the phenothiazine in order to obtain the azide-type compound (**I**), a precursor in the synthesis of 1,2,3-triazoles (**II** and **III**).

The *in vitro* biological activity of the four obtained phenothiazin-1,2,3-triazoles compounds **II**, proved that all of them have antifungal activity against *Aspergillus ustus*, *Aspergillus niger*, *Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternate*, *Chrysosporium panorum*, *Trichoderma viride* and

Paecilomyces varioti.

Les auteurs remercient le programme POSDRU 88/1.5/S/47646 pour l'aide financière apporté à ce project.

1. Melo, J. O.F., Donnici, C. L., Augusti, R., Ferreira, V. F., de Souza, M.C.B.V., Ferreira, M.L.G., and Cunha, A.C., *Quim. Nova*, **29**, 569 (2006); Kacprzak, K., *Synlett*, 943 (2005); Tomé A. C. in "Hetarenes and Related Ring System with Three or More Heteroatoms. 1,2,3-Triazoles", Storr, R. C. and Gilchrist, T. L., eds., George Thieme Verlag: New York, 2004, p. 415.
2. Velazquez, S., Alvarez, R., Perez, C., Gago, F., De, C., Balzarini, J., and Camaraza, M., *J. Antivir. Chem. Chemother.*, **9**, 481 (1998).
3. Palhagen, S., Canger, R., Henriksen, O., van Parys J. A., Riviere, M. E., and Karolchyk. M. A., *Epilepsy Res.*, **43**, 115 (2001).
4. Kelley, J. L., Koble, C. S., Davis, R. G., McLean, E. W., Soroko, F. E., and Cooper, B. R., *J. Med. Chem.*, **38**, 4131 (1995).
5. Menegatti, R., Cunha, A. C., Ferreira, V. F., Perreira, E. F. R., El-Nabawi, A., Eldefrawi, A.T., Albuquerque, E. X., Neves, G., Rates, S. M. K., Fraga C. A. M., and Barreiro, E. J., *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 4807 (2003).
6. Biagi, G., Dell'Omodarme, G., Ferretti, M., Giorgi, I., Livi, O., and Scartoni, V., *Il Farmaco*, **45**, 1181 (1990).
7. Holla, B. S., Mahalinga, M., Karthikeyan, M. S., Poojary, B., Akberali, P. M., and Kumari, N. S., *Eur. J. Med. Chem.*, **40**, 1173 (2005).
8. Dabak, K., Sezer, O., Akar, A., and Anac, O., *Eur. J. Med. Chem.*, **38**, 215 (2003).
9. Banfi, E., Scialino, G., Zampieri, D., Mamolo, M. G., Vio, L., Ferrone, M., Fermeglia, M., Paneni, M. S., and Pricl, S., *J. Antimicrob. Chemother.*, **58**, 76 (2006).

Analyse de Déterminants Biochimiques de l'état Oral chez des Enfants Ayant le Syndrome de Down

Liliana Foia,^{a*} Stefania Racovita,^b Vasilica Toma,^c Florina Filip,^d Irina Dumitriu^e et Ancuta Goriuc^a

^a*Département de Biochimie, Université de Médecine et Pharmacie "Gr. T. Popa", Iași*

^b*Département de Chimie, Institut de Chimie Macromoléculaire "Petru Poni", Iași*

^c*Département de Pédiodontie, Université de Médecine et Pharmacie "Gr. T. Popa", Iași*

^d*Département de Médecine de Famille, Université de Médecine et Pharm. "Gr. T. Popa", Iași*

^e*Département de Physiologie, Université de Médecine et Pharmacie "Gr. T. Popa" Iași*

**e-mail: lilifoa@yahoo.co.uk*

A number of systemic diseases increase the susceptibility of patients to periodontal disease, evolving moreover faster and more aggressively. Down syndrome (DS), characterized by an autosomal trisomy of chromosome 21, is regarded worldwide as one of the most common chromosomal disorders. Several studies have emphasized the frequent association between this genetic disease and disorders of the periodontal tissues in the juvenile population. These changes, combined with the complex pathology of systemic illness mentioned, generate periodontal disease either as a primary event or as aggravation of a preexisting condition due to local factors. The aim of the study was to use immunity enzymatic methods as a means for determining expression profiles of certain biochemical parameters in oral fluid of children with Down syndrome suffering from gingivitis or chronic periodontitis, to identify potential markers involved in the homeostasis of the oral tissues. Biochemical and clinical assessments of periodontal status were performed on 24 children with Down syndrome and 25 controls without systemic alteration, both in varying degrees of periodontal alteration. The relationship between clinical indicators of periodontal lesion (plaque index-PI, papillary bleeding index-PSI, clinical attachment level-AC) and paraclinical indicators (glutamate oxaloacetic transaminase - GOT and interleukin 1 β (IL-1 β) in gingival fluid of children affected SD) represents the target of our study. An ELISA test (Enzyme-linked immunosorbent assay) was used to determine levels of interleukin while the intracellular degradation (the transaminase) was spectrophotometrically assessed. ELISA and spectrophotometric methods have identified biochemical mediators significantly higher in the gingival fluid of children with DS compared to controls ($p < 0.05$), also well correlated with the degree of periodontal lesion. The present results suggest that the biochemical methods are useful in the evaluation of local cytokines and the enzyme in children with Down syndrome, which proved to be high, whatever the degree of inflammation of periodontal tissues in this category.

Un certain nombre de maladies systémiques augmentent la susceptibilité des patients à la maladie parodontale, qui évolue d'ailleurs plus rapidement et plus agressivement. Les facteurs sous-jacents sont principalement liés à des altérations immunitaires, de l'homéostasie des tissus conjonctifs et du système endocrinien. Le syndrome de Down (SD), caractérisé par une transmission autosomique de la trisomie de

chromosome 21, est considéré dans le monde entier comme l'un des troubles chromosomiques les plus fréquents. Plusieurs études ont souligné l'association fréquente entre cette maladie génétique et des troubles des tissus parodontaux au sein de la population juvénile atteinte. Ces altérations, associées à la pathologie complexe de la maladie systémique mentionnée, génèrent la maladie parodontale, soit comme une manifestation primaire, soit comme aggravation d'une condition préexistante attribuable à des facteurs locaux. Par conséquent, l'objectif de l'étude était d'utiliser des méthodes enzymatiques immunitaires comme moyen pour déterminer des profils d'expression de certains paramètres biochimiques dans les fluides oraux des enfants trisomiques atteints de gingivite ou de parodontite chronique, afin d'identifier des marqueurs potentiels impliqués dans l'homéostasie des tissus oraux.

Des évaluations biochimiques et cliniques de l'état parodontal ont été réalisées sur 24 enfants avec le syndrome de Down, et sur 25 témoins sans altération systémique, à la fois à des degrés divers d'altération parodontale. La relation entre les indicateurs cliniques de la lésion parodontale (indice de plaque-IP, l'indice de saignement papillaire-ISP, niveau d'attache clinique-AC), et para clinique (glutamate oxaloacétique transaminase - GOT et de l'interleukine 1 β (IL-1 β) dans le fluide gingival des enfants touchés SD), représente la cible de notre étude. Un test ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) a été utilisé pour déterminer les niveaux d'interleukine, tout en spectrophotométrie a été la base pour évalué la dégradation intracellulaire (les valeurs des transaminases).

Les méthodes ELISA et spectrophotométriques ont fait ressortir des médiateurs biochimiques significativement plus élevés dans le fluide gingival des enfants atteints du SD par rapport aux témoins ($p < 0,05$), bien corrélés aussi avec le degré de lésion parodontale (exprimée en valeur moyenne de l'IP, l'IBP et AL).

Les résultats présents suggèrent que les méthodes biochimiques sont utiles dans l'évaluation de niveau local des cytokines et l'enzyme chez les enfants trisomiques, qui se sont avérés être élevés, quel que soit le degré d'inflammation des tissus parodontaux au sein de cette catégorie. Notre étude soutient l'idée d'un développement précoce, plus rapide, et plus étendue de l'inflammation gingivale chez l'enfant trisomique, confirmé par la réponse immun-inflammatoire enregistrée localement.

Synthesis and Biological Evaluation of a New Scaffold for Pim Kinase Inhibitors

Laurent Gavara,^{a,b*} Emmanuelle Saugues,^{a,b} Georges Alves,^{c,d} Eric Debiton,^e Fabrice Anizon^{a,b} and Pascale Moreau^{a,b}

^aClermont Université, Université Blaise Pascal, SEESIB, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand

^bCNRS, UMR 6504, SEESIB, F-63177 Aubière

^cClermont Université, Université Blaise Pascal, GReD, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand

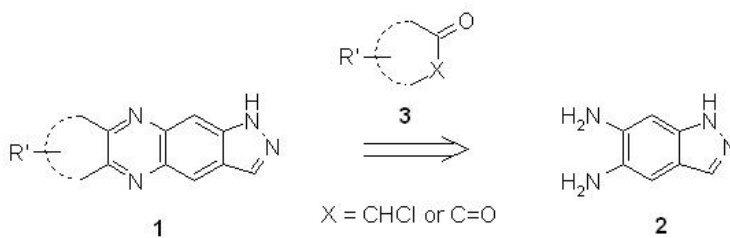
^dCNRS, UMR 6247, GReD, Aubière France

^eClermont Université, Université d'Auvergne, UMR INSERM U990, BP 184, F-63005 Clermont-Ferrand

* e-mail: Laurent.Gavara@univ-bpclermont.fr

Serine/Threonine kinases of the Pim family are widely considered as promising targets in cancer chemotherapy.¹ The three isoforms (Pim 1, 2, and 3) are involved in proliferative, differentiation and cell survival phenomena and are known to be overexpressed in numerous human cancers.² As part of our ongoing studies concerning the design of new anticancer agents,³⁻⁴ we focused on the synthesis of new indazole containing scaffolds as potential ATP competitive inhibitors of Pim kinases.

The indazole heterocycle has been reported to display a wide range of biological activities.⁵ The H-bond donor of the diazole moiety could establish the crucial hydrogen bond with the key amino acid residue in the hinge region of Pim kinases. In this context, we have developed a series of pyrazolo[3,4-g]quinoxaline derivatives **1**. The synthesis of these new compounds was based on the condensation between diamino indazole **2** and diketones or α -chloro-ketones **3**.



Pyrazoloquinoxaline derivatives **1** were evaluated for their Pim (1, 2 and 3) inhibition potencies and for their *in vitro* antiproliferative activities. *In vitro* kinase inhibition assays showed interesting Pim-3 kinase inhibitory potencies. Moreover, some of the tested compounds have demonstrated favourable antiproliferative activities.⁶

1. Giles, F., *Blood*, **105**, 4158 (2005).
2. Bachmann, M. and Moroy, T., *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, **37**, 726 (2005).
3. Akué-Gédu, R., Rossignol, E., Azzaro, S., Knapp, S., Filippakopoulos, P., Bullock, A., Bain, J., Cohen, P., Prudhomme, M., Anizon, F., and Moreau, P., *J. Med. Chem.*, **52**, 6369 (2009).
4. Akué-Gédu, R., Nauton, L., Théry, V., Bain, J., Cohen, P., Anizon, F., and Moreau, P., *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 6865 (2010).
5. Ceretto, H., Gerpe, A., Gonzales, M., Aran, V., and Ochoa de Ocariz, C., *Mini-Rev. Med. Chem.*, **5**, 869 (2005).
6. Gavara, L., Saugues, E., Alves, G., Debiton, E., Anizon, F., and Moreau, P. *Eur. J. Med. Chem.*, in press, doi: 10.1016/j.ejmech.2010.08.067 (2010).

One-Pot Synthesis and Discovery of a New Family of Polycyclic Compounds with Antitubulin Potential

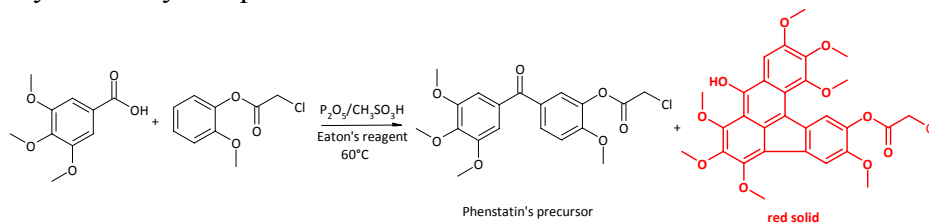
Alina Ghinet,^{a,b} Jean-Pierre Henichart,^{a,c} Benoît Rigo^{a,b} and Philippe Gautret^{a,b}

^aUniv Lille Nord de France, F-59000 Lille, France

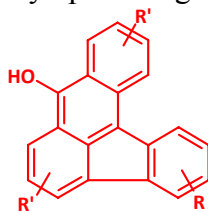
^bUCLille, EA GRIOT, Laboratoire de pharmacochimie, HEI, 13 rue de Toul, F-59046 Lille, France

^cUDSL, EA 2679, Laboratoire de Toxicologie, UFR Pharmacie, 3 rue du Professeur Laguesse, F-59006 Lille, France

Microtubules are dynamic structures that play a crucial role in cellular division and are recognized as an important target for anticancer therapy.¹ Phenstatin is a small molecule isolated by Pettit in 1998² when trying to realize a Jacobsen's oxidation on combretastatin A-4 (CA-4). It is well-known as an inhibitor of the microtubules assembly. An easy synthetic route to phenstatin has been described.³ For our part, we recently discovered the formation of a polycyclic red by-product during its synthesis by this procedure.



We investigated the mechanistic pathway in order to propose a novel and facile one-pot route to this polycyclic scaffold. In our original procedure, we showed that readily available benzoic acids and different aromatic derivatives, in presence of Eaton's reagent, were converted into the red polycyclic compounds in 5-9 % yields. Subsequent to these initial observations, we were able to realize this generation of new polycyclic compounds in 35-63 % yields by optimizing the quantity of reagents.



In this poster, we present the results of few investigations on the mechanism of this cascade reaction, and provide some reactions performed to allow their structural elucidation. The biochemical

evaluation of these compounds shows encouraging results in the inhibition of tubulin polymerization. Further developments of this novel one-pot strategy for the synthesis of other compounds are ongoing in our laboratory.

1. Jordan, M. A. and Wilson, L., *Nat. Rev. Cancer.*, **4**, 253 (2004).
2. Pettit, G. R., Toki, B., Herald, D. L. et al., *J. Med. Chem.*, **41**, 1688 (1998).
3. Wu, M., Ji, Q., Yang, C., and Xie, Y., *OPPI Briefs.*, **37**, 272 (2005).

Hybrid Sulfonamides with Diazinium Skeleton

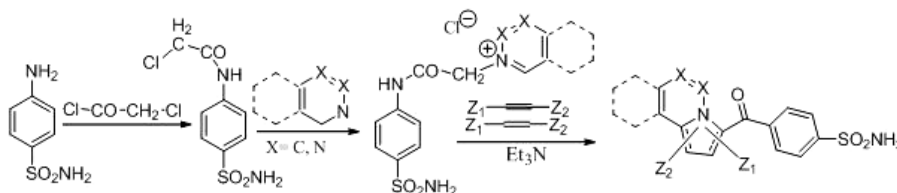
Claudiu-Augustin Ghiorghiță,^{a*} Claudiu Supuran,^b Gheorghita Zbancioc,^a Costel Moldoveanu^a and Ionel Mangalagiu^a

^aFaculty of Chemistry, "Al.I. Cuza" University, 11 Carol I Avenue, Ro-700506 Iași, Romania

^bUniversità degli Studi di Firenze, Polo Scientifico, Laboratorio di Chimica Bioinorganica, Rm. 188, Via della Lastruccia 3, 50019 Sesto Fiorentino (Florence), Italy

*e-mail: claudiu_ghiorghita@yahoo.co.uk

The antimicrobial, diuretic, anticancerous activity of sulfonamides, as well as the antimicrobial and anticancerous activity of quaternary cycloimmonium salts and fused diazine is well known. The emphasis of this work was to synthesise a new class of sulfonamide with diazinic skeleton of interest as antimicrobial and anticancerous derivatives. The reaction pathway is general, straightforward, efficient and general and consists in three steps: acylation of sulfonamide, quaternization of diazine and 1,3-dipolarcycloaddition of ylides to variously dipolarophiles. The structure of compounds was proved through elemental and spectral analysis.



Exploratory Analysis on Some Flavonoids with Anti-Invasive Activity Using Molecular Descriptors and Principal Component Analysis

Steluța Gosav^{a,b*} and Mihail Lucian Bîrșă^a

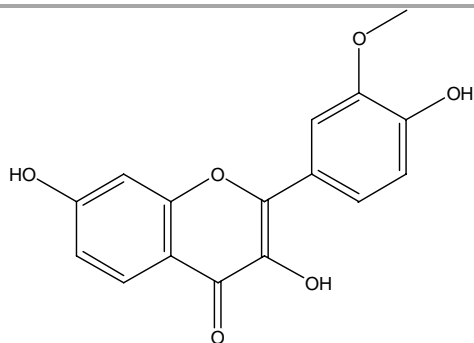
^a"Al.I.Cuza" University, Chemistry Department, 11 Carol I Blvd. RO-700506, Iasi, Romania

^b"Dunarea de Jos" University, Chemistry, Physics and Environment Department, 47 Domneasca St., RO-800008 Galati, Romania

*e-mail: stelagosav@yahoo.com

Molecular descriptors of chemical compounds can be correlated with biological activity and this correlation is called as structure-activity relationship (SAR). In the last years, the SAR methods have been successfully used in many pharmaceutical applications.¹⁻³ This work carries on the study of some flavonoids with anti-invasive activity. In order to compute their molecular descriptors, the molecular structures of molecules proposed to study were represented in 3D coordinates, using the HyperChem software (Version 6.03). The geometries of these molecules were fully optimized using the molecular mechanics method of Allinger (the MM+ option). The files containing these molecules have been used as input for the *Dragon* software (Version 1.11), which has been used to compute the molecular descriptors: constitutional, topological, etc.

Principal component analysis (PCA) is the most popular method of data pretreatment. It allows data reduction and orthogonalization, which is particularly useful when dealing with multidimensional data such as molecular descriptors. PCA is based on the concentration of the relevant data variance into a small number of new variables called principal components (PCs) by means a suitable mathematical transformation. We have applied this method to each type of computed descriptors. The results of the chemometrical analysis are presented.



1. Mantas, A., Deretey, E., Ferretti, F. H., Estrada, M. R., and Csizmadia I. G., *J. of Mol. Structure: THEOCHEM*, **504**, 171 (2000).
2. Amić, D., Davidović-Amić, D., Beslo, D., Rastija, V., Lucić, B., and Trinajstić, N., *Curr. Med. Chem.*, **14**, 827 (2007).
3. Jaiswal, K. and Naik, P. K., *Bioinformation*, **2**, 441 (2008).

ANN and PC-ANN Expert Systems for the Modeling of Small Molecular Structures Using Descriptors Database – Comparative Study

Steluța Gosav^{a,b*} and Mirela Praisler^a

^a*“Dunarea de Jos” University, Chemistry, Physics and Environment Department,
Domneasca St. 47, 800008 Galati, Romania*

^b*“Al.I.Cuza” University, Chemistry Department, 11 Carol I Blvd. RO-700506, Iasi,
Romania*

**e-mail: stelagosav@yahoo.com*

Molecular descriptors represent important elements of the molecular structure information, useful in describing and classifying structure, in related structure to properties and predicting chemical and biological properties. The goal of this study was to develop several artificial neural networks which would be able to classify the molecular structures of potential illicit amphetamines and to derive their biological activity according to the similarity of their molecular structure with amphetamines of known toxicity. The artificial neural networks are necessary for testing new molecular structures for epidemiological, clinical, and forensic purposes. The database is formed by 146 compounds representing drugs of abuse, precursors, or derivatized counterparts. Their molecular structures were characterized by computing three types of descriptors: constitutional, topological and 3D-MoRSE descriptors. We have built two types of expert systems: pure ANN systems which use as inputs molecular descriptors, and hybrid PC-ANN systems (artificial neural network coupled with principal component analysis system) which use as inputs the scores of principal component obtained by the original data i.e. constitutional, topological and 3D-MoRSE descriptors. The efficiency with which each network identifies the class identity of an unknown sample was evaluated by calculating several figures of merit. The results of the comparative analysis are presented.

Synthèse et les Propriétés Antiprolifératives de 4-Phénylthiosemicarbazones et de Complexes de Cuivre (II)

Aurelian Gulea,^a Angela Jalba,^{a*} Donald Poirier,^b Raluca Ioana van Staden^c et Dumitru Sofroni^d

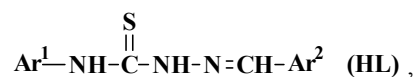
^a*Département de chimie et de technologie chimique, Université d'Etat de Moldova, MD 2009, 60 rue Mateevci, Chisinau, Moldova*

^b*Laboratory of medicinal Chemistry, CHUQ (CHUQ) – Research Center and Université Laval, 2705 Boulevard Laurier, Québec City, G1V 4G2, Canada*^c*Laboratoire d'Electrochimie et PATLAB Bucaresti, Str. Splaiul Independentei Nr. 202, Bucaresti, Romania*

^d*Institut d'oncologie de Moldova, MD 2008, 30 rue Testemitanu, Chisinau, Moldova*
**e-mail: anghel 85@yahoo.com*

The aim of this work was the synthesis, study of the composition, structure, physico-chemical and anti-cancer (leukemia, breast cancer, prostate cancer) properties of some 4-phenylenylthiosemicarbazones and coordination compounds of copper (II). Based on experimental data from the study of anticancer activity of synthesized substances one can conclude the following: 1. Thiosemicarbazones have antiproliferative properties when they contain pyridine aldehyde (Ar²). The salicylaldehyde does not influence the antiproliferative activity. 2. In the phenyl (Ar¹) of thiosemicarbazone when the radical is in the ortho position the product is more active than when it is in the meta- or para-position. 3. When the radicals in the phenyl (Ar¹) are electron accepting groups (-COOH) they inhibit the antiproliferative activity and electron donating groups (-CH₃, -Br, -OCH₃) improve the antiproliferative activity. 4. If the ligands do not exhibit antiproliferative activity then this is also reflected in the complex with copper. But when the ligands have a little activity, Cu can enhance the action on the cellular inhibition. 5. All our products induce an inhibitory effect of line HL-60 and have little activity on MCF-7 and LNCaP. 6. For MCF-7, LNCaP cell lines ligands are not active, only complexes. Nevertheless, they show inhibition of cell growth at concentrations above 1 μM.

Le but de ce travail a été la synthèse, l'étude de la composition, la structure, les propriétés physico-chimiques et anticancéreuses (leucémie, cancer du sein, cancer de la prostate) de certains 4-phénylenylthiosemicarbazones de formule générale:



ainsi que les composés de coordination du cuivre (II) reçus à leurs bases. Les complexes sont synthétisés selon le schéma suivant:



En se basant sur les données expérimentales issues de l'étude de l'activité anticancéreuse des substances synthétisées on peut faire les conclusions suivantes:

1. Les thiosemicarbazones ont des propriétés antiprolifératives quand elles contiennent la pyridine aldéhyde (Ar^2). L'aldéhyde salicylique n'influence pas l'activité antiproliférative.
2. Dans le phényle (Ar^1) de thiosemicarbazone quand le radical est dans la position ortho- le produit est plus actif que quand il se trouve dans la position méta- ou para-.
3. Quand les radicaux dans le phényle (Ar^1) sont des groupes accepteurs d'électrons (-COOH), ils inhibent l'activité antiproliférative et les groupes donneurs d'électrons (-CH₃, -Br, -OCH₃) améliorent l'activité antiproliférative.
4. Si les ligands ne présentent pas d'activité antiproliférative alors, cela se reflète aussi dans le complexe avec le cuivre. Mais quand les ligands ont un peu d'activité, le Cu peut renforcer l'action sur l'inhibition cellulaire.
5. Tous nos produits induisent un effet inhibiteur de la lignée HL-60 et présentent peu d'activité sur les cellules MCF-7 et LNCaP.
6. Pour les lignées cellulaires MCF-7, LNCaP les ligands ne sont pas actifs, seulement les complexes. Néanmoins, ils présentent une inhibition de la croissance cellulaire à des concentrations supérieures à 1 μ M.

Ce projet a été réalisé grâce au soutien financier moldo-roumain 10.820.09.10/RoA

Antimicrobial Effect of Copper Coordination Compounds Containing Sulphanilamides and 4-Phenylthiosemicarbazone Pyridine-2-Carboxyaldehyde

Aurelian Gulea,^a Carolina Lozan-Tirsu,^{b*} Victor Tapcov^a and Valeriu Rudic^c

^aCoordination Chemistry Department, Moldova State University, Chisinau, 2009, 60 Mateevici Str. Moldova

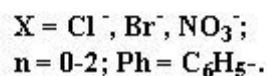
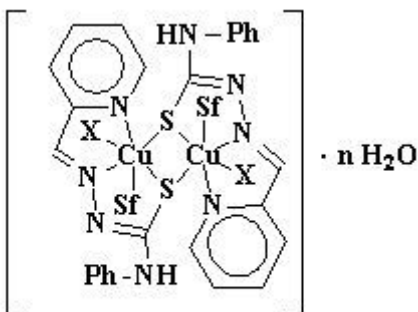
^bState University of Medicine and Pharmacy „N. Testemitanu”, Chisinau, 2004, 165, Bd. Stefan cel Mare si Sfant, Moldova

^cInstitute of Microbiology and Biotechnology, Academy of Sciences of Moldova, Chisinau, 1 Academiei Str., MD-2028, Moldova

*e-mail: karo_lina_ro@yahoo.com

Thiosemicarbazide derivatives are widely used in medicine to treat various types of diseases. They all possess a wide range of donor atoms and form with metal ions bio-active coordination compounds of various composition, structure and properties. In this connection, the synthesis and study of new biometal complexes with similar ligands is of both scientific and practical interest.¹

The aim of this work is to study the antimicrobial activity of copper (II) coordination compounds containing sulphanilamides (Sf) and 4-phenylthiosemicarbazone pyridine-2-carboxyaldehyde. The composition of the studied compounds is presented in the figure given below. The antimicrobial activity has been studied “*in vitro*” under liquid nutritive environment (peptonate bullion, pH = 7.0) by means of successive dilutions method. The substances were dissolved in DMSO at a concentration of 10 mM, the subsequent dilutions were prepared under peptonate bullion. The standard stems *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Shigela sonnei* and *Salmonella abony* were used as reference culture.



It has been established that initial 4-phenylthiosemicarbazone pyridine-2-carboxyaldehydes are not active towards the reference culture, whereas the synthesized copper coordination compounds with these ligands display selective bacteriostatic and bactericide activity. The antimicrobial activity towards Gram-positive bacteria is displayed in the concentration range 0.07-75 $\mu\text{g/mL}$.

The minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericide concentration (MBC) of the studied compounds towards Gram-negative test cultures are displayed in the concentration range 0.29-75 $\mu\text{g/mL}$. The experiment has shown that MIC and MBC of the synthesized compounds are influenced by the nature of inner sphere acid residues and sulphanilamides (Sf): nitrate-, ion-based compounds are more active than chlorine-based complexes. It has been established that depending on the nature of the sulphanilamide the MIC and MBC decrease as follows: Sulphadimezine \cong Sulphazine > Norsulphazol > Ethazol \geq Streptocide > Sulphacil.

1. Gulea, A., Poirier, D., Pahonțu, E. M., Țapcov, V., Bejenari, N., and Roy, J., *Inhibitori ai leucemiei mieloide umane în baza compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu saliciliden-tiosemicarbazide*, Brevet de invenție MD Nr. 3890, 2009. Publ. BOPI Nr. 4/2009, p. 35.

Synthesis, Characterization *in Vitro* Antileukemia, Antibacterial and Antifungal Activity Evaluation of Cu(II), Ni(II) and Zn(II) Novel Metal Complexes with Salicylidenthiosemicarbazones

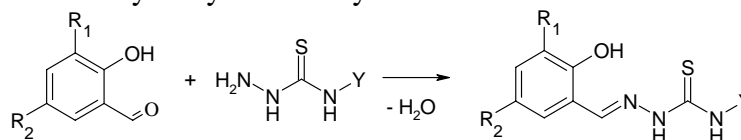
Aurelian Gulea,^{a*} Donald Poirier,^b Jenny Roy^b and Victor Tapcov^a

^aCoordination Chemistry Department, Moldova State University, Chisinau, 2009, 60 Mateevici Str., Moldova

^bLaboratory of Medicinal Chemistry, CHUQ (CHUL) - Research Center and Université Laval, 2705 Boulevard Laurier, Québec City, G1V 4G2, Canada

*e-mail: dociu1946@yahoo.com

The design and study of well-arranged metal-containing Schiff bases with ONS – donor atoms is an interesting field of inorganic and bioinorganic chemistry. *In-situ* one pot template condensation reactions lie at the heart of the coordination chemistry. Transition metal complexes have also received a great attention because of their biological interests, including antiviral, anticarcinogenic, antibacterial and antifungal activities. In a recent study, we have concluded that the *in vitro* HL-60 leukemia cell growth inhibitory activity is unexpectedly influenced by the nature and geometric structure of copper complexes. Indeed, copper complexes containing tridentate ONS Schiff bases as well as salicylidenthiosemicarbazone have been found effective inhibitors of cell proliferation. We have started a program directed toward the synthesis of different classes of anticancer, antibacterial and antifungal agents designed with complexes of a transition metal and an organic ligand. In continuation of this approach, the present paper describes the synthesis, characterisation and *in vitro* evaluation of inhibitors of HL-60 cell proliferation, antibacterial and antifungal activity using about thirty novel copper nickel and zinc complexes with the salicylidenthiosemicarbazones (H₂L¹ – H₂L¹⁰) of general formula (X)N-NH-C(S)-NH(Y) obtained from the condensation reaction of thiosemicarbazide (Y = H) or 4-phenylthiosemicarbazide (Y = C₆H₅) with X = 2-hydroxybenzaldehyde derivatives:



The composition and structure of synthesized complexes were analysed by elemental analysis, X-Ray Diffraction, IR and NMR spectroscopies, magnetochemical, thermoanalytical and molar conductance measurements.

magnetochemical, thermoanalytical and molar conductance measurements. All ligands and metal complexes were tested as inhibitors of human leukemia (HL-60) cell growth. The most potent Cu (II) complexes, have been also tested for their *in vitro* antibacterial activity against: a) Gram-positive - *Staphylococcus aureus* (Wood-46, Smith, 209-P), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus* (group A), *Enterococcus faecalis*, Gram-negative - *Escherihia coli* (O-111), *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* and *Proteus mirabilis* and b) antifungal activity against laboratory stems *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* and *Penicillium*.

L'effet Anticancéreux de *N*-(2-Méthylphényl)- et *N*-(3-Méthylphényl)- Thiosemicarbazone de 2-Formylpyridine

Aurelian Gulea,^a Veaceslav Vieru,^{a*} Victor Tapcov,^a Maria Bîrcă,^a
Iurie Chumakov^b et Larisa Sofroni^c

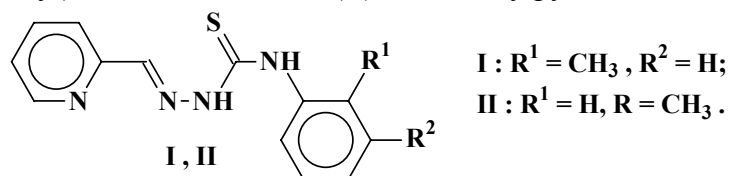
^aDépartement de chimie et de technologie chimique, Université d'Etat de Moldova, MD 2009, 60 rue Mateevci, Chisinau, Moldova

^bInstitut de la physique appliquée de l'Académie des sciences de Moldova, MD 2009, 5, rue d'Academie, Chisinau, Moldova

^cInstitut d'oncologie de Moldova, MD 2008, 30 rue Testemitanu, Chisinau, Moldova
*e-mail: ep-silon@mail.ru

In this work the results of the study of anticancer activity of *N*-(2-methylphenyl) thiosemicarbazone (I) and *N*-(3-methylphenyl)-thiosemicarbazone (II) of 2-formylpyridine are presented. The anticancer effect of thiosemicarbazones I and II was studied, *in vitro* on breast cancer cells (MCF-7) and prostate (LNCaP). It was established that for the concentration of 10^{-5} mol/l both substances inhibit the proliferation and multiplication of 100% of species of cancer cells listed above. At the concentration of 10^{-6} mol/l thiosemicarbazone I inhibits $36.9 \pm 3.8\%$ of breast cancer cells (MCF-7) and $13.5 \pm 5.2\%$ cells of prostate cancer (LNCaP) and II - $48.3 \pm 3.0\%$ and $45.4 \pm 1.9\%$ of the corresponding cells. At the concentration of 10^{-7} mol/l, thiosemicarbazone I inhibits $25.1 \pm 3.8\%$ and thiosemicarbazone II - $18.4 \pm 7.7\%$ of breast cancer cells (MCF-7) and have no activity on prostate cell lines. At the concentration 10^{-8} mol/l none of the substances show anticancer activity on the studied cancer species. It was established that at the level of the substances studied, the position of methyl groups of thiosemicarbazones influences the level of anticancer activity: substituting its position 2 to 3 leads to the reduction of the anticancer activity regarding the breast cancer cells (MCF-7) and increased activity with respect to prostate cancer cells (LNCaP).

Dans ce travail on présente les résultats de l'étude de l'activité anticancéreuse de *N*-(2-méthylphényl)thiosemicarbazone (I) et *N*-(3-méthylphényl)-thiosemicarbazone (II) de 2-formylpyridine:



L'effet anticancéreux des thiosemicarbazones I et II a été étudié, *in vitro* sur les cellules du cancer du sein (MCF-7) et de la prostate (LNCaP). On a établi qu'à la concentration 10^{-5} mol/l toutes les deux substances inhibent la prolifération et la multiplication de 100 % des espèces de cellules du cancer indiqués ci-dessus. A la concentration 10^{-6} mol/l la thiosemicarbazone I inhibe $36.9 \pm 3.8\%$ des cellules du cancer du sein (MCF-7) et $13.5 \pm 5.2\%$ des cellules du cancer de la prostate (LNCaP) et la

II - 48.3 ± 3.0 % et 45.4 ± 1.9 % des cellules correspondantes. À la concentration 10^{-7} mol/l, la thiosemicarbazone **I** inhibe 25.1 ± 3.8 % et la thiosemicarbazone **II** -18.4 ± 7.7 % des cellules du cancer du sein (MCF-7) et ne présentent pas d'activité sur les lignées prostatiques. À la concentration 10^{-8} mol/l aucune des substances ne manifeste l'activité anticancéreuse à des espèces étudiées du cancer. On a établi, qu'au niveau des substances étudiées, la position des groupes méthyle de thiosemicarbazones exerce une influence au niveau de l'activité anticancéreuse: son remplacement de la position 2 en 3 conduit à la réduction de l'activité anticancéreuse en ce qui concerne les cellules du cancer du sein (MCF-7) et à l'augmentation de l'activité en ce qui concerne les cellules du cancer de la prostate (LNCaP).

Ce travail a été effectué avec l'appui financier du projet moldo-roumain 10.820.09.10/RoA.

Analyse de Composés Bioactifs Extraits d'Algues Marines

Vicentiu Horincar,^a Georgiana Parfene,^a Rodica Mihaela Dinica^{b*} et Gabriela Bahrim^a

^aDépartement de Microbiologie, Université Dunarea de Jos Galati, 800081, rue Domneasca, 47, Romania

^bLaboratoire de Chimie Organique et Biochimie, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Dunarea de Jos Galati, 800081, rue Domneasca, 47, Romania

*e-mail: rodinica@ugal.ro

Currently, one of the main interests in food science and extraction technology is the characterization of new functional ingredients of natural origin. These active ingredients of biological origin can be used not only as natural preservatives against food degradation but can also be added to food as ingredients beneficial to health. Algae are a very interesting source of new natural compounds such as antioxidants, functional oils and antimicrobial agents. Actually, some algae are organisms that live in complex habitats subjected to extreme conditions; therefore, they must adapt quickly to new environmental conditions to survive: production of a wide variety of primary and secondary metabolites (biologically active), which can not be found in other organisms. In addition, taking account of their great taxonomic diversity, investigations related to the search for new biologically active compounds from algae can be considered a quasi-unlimited field. In this research on phenolics and flavonoids extracted from algae, we studied ethanolic extracts of four species of marine algae located along the Black Sea and that were selected based on ethnopharmacological data: *Rubrum ceramium*, *Ulva rigida*, *Enteromorpha intestinalis* and *Cladophora glomerata*. The aim of this study was to evaluate the antioxidant activity and to quantify the total phenolic compounds and flavonoids in these species. The method used for the quantitative determination of these secondary metabolites was the colorimetric determination with Folin-Ciocalteu reagent and aluminum chloride. The antioxidant activity was determined by method of DPPH radical (2,2-diphenyl, 2-picryl hydrazyl scan). These studies showed that extracts of all four species of algae have antioxidant activity and can be used successfully in the future to reduce oxidative stress in certain foods. It should also be noted that the algal species studied contain phenolics and flavonoids, making them a reliable source of natural antioxidants with many applications.

Actuellement, l'un des intérêts principaux en sciences alimentaires et technologie de l'extraction est la caractérisation de nouveaux ingrédients fonctionnels d'origine naturelle. Ces ingrédients actifs d'origine biologique peuvent être utilisés non seulement comme agents de conservation naturels contre la dégradation des aliments, mais peuvent également être ajoutés à l'alimentation comme ingrédient bénéfique pour la santé. Les algues sont une source très intéressante de nouveaux composés naturels comme les antioxydants, huiles fonctionnelles et les agents antimicrobiens. En fait, certaines algues sont des organismes qui vivent dans des habitats complexes soumis à des conditions extrêmes (par exemple, les

changements de salinité, température, nutriments, UV / lumière visible) ; par conséquent, ils doivent s'adapter rapidement aux nouvelles conditions de l'environnement pour survivre: production d'une grande variété de métabolites primaires et secondaires (biologiquement actifs), qui ne peuvent être trouvés dans d'autres organismes. En outre, tenant compte de leur grande diversité taxonomique, les enquêtes liées à la recherche de nouveaux composés biologiquement actifs à partir d'algues peut être considérées comme un champ quasi illimité.

Dans cette recherche de composés phénoliques et de flavonoïdes extraits d'algues, nous avons étudié des extraits éthanoïques de quatre espèces d'algues marines qui se trouvent au bord de la Mer Noire et qui ont été sélectionnées sur la base des données ethnopharmacologiques: *Rubrum ceramium*, *Ulva rigida*, *Enteromorpha intestinalis* et *Cladophora glomerata*. Généralement, nous pouvons trouver ces espèces d'algues à des profondeurs relativement faibles proches du rivage. Le plus souvent, on les trouve en abondance sur les pierres dans l'eau, formant des couches épaisses. Le but de cette étude est d'évaluer l'activité antioxydante et de quantifier la totalité des composés phénoliques et des flavonoïdes de ces espèces.

La méthode utilisée pour la détermination quantitative de ces métabolites secondaires a été la détermination colorimétrique avec le réactif de Folin-Ciocalteu et le chlorure d'aluminium. Pour les composés phénoliques, le contenu des extraits a été exprimé en équivalents d'acide gallique tandis que pour les flavonoïdes, en utilisant une méthode basée sur la formation du complexe aluminium-flavonoïdes, a été exprimés en équivalent quercétine (QE). L'activité antioxydante a été déterminée par des méthodes de DPPH (2,2-diphényl, balayage 2-picryle hydrazyl) radicale et le pouvoir réducteur afin d'évaluer les activités antioxydantes in vitro d'extraits.

Ces études ont montré que tous les quatre extraits des espèces d'algues ont une activité antioxydante et peuvent être utilisées avec succès dans l'avenir pour réduire le stress oxydatif dans certains aliments. Il faut également signaler que les espèces d'algues étudiées contiennent des composés phénoliques et flavonoïdes qui en font une source fiable d'antioxydants naturels avec de nombreuses applications.

1. Guarner, F. and Azpiroz, F., in "*Alimentos Funcionales*", Juárez, M., Olano, A., and Morais, F., Publicaciones FECYT, Madrid, 2005, p. 12.
2. Plaza, M., Cifuentes, A., and Ibáñez, E., *Trends Food Sci. Technol.*, **19**, 31 (2008).
3. Carlucci, M. J., Scolaro, L. A., and Damonte, E. B., *Chemotherapy*, **45**, 429 (1999).
4. Weckerle, C. S., Stutz, M. A., and Baumann, T. W., *Phytochemistry*, **64**, 735 (2003).

Aromatic Isothiocyanatopropenones and Thiourea Derivatives. Synthesis and Biological Properties

Nicanor Barba,^a Ana Popusoi,^a Carolina Lozan-Tirsu,^b Jenny Roy,^c
Donald Poirier^c and Aurelian Gulea^{a*}

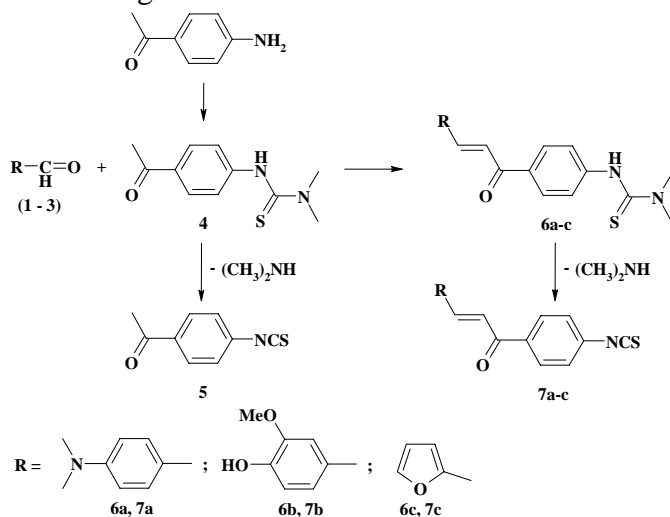
^aMoldova State University, Chisinau, 2009, 60 Mateevici Str., Moldova

^bMicrobiological Laboratory, Moldova State Medicinal and Pharmacy University, 2009,
Stefan cel Mare Str., Moldova

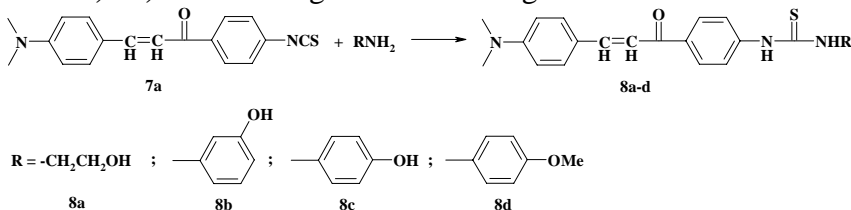
^cLaboratory of Medicinal Chemistry, CHUQ (CHUL) - Research Center and Université
Laval, 2705 Boulevard Laurier, Québec City, G1V 4G2, Canada

*e-mail: dociu1946@yahoo.com

This paper is devoted to methods of obtaining the mentioned compounds with NHCS and NCS groups from 4-(dimethylamino)benzaldehyde (**1**), 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (**2**) and furan-2-carbaldehyde (**3**) by condensing them with 3-(4-acetylphenyl)-1,1-dimethylthiourea (**4**) according to the following scheme:



Propenones with thiourea groups have been obtained by addition of an amine to **7a**, **7b**, **7c** according to the following scheme:



The structure of new compounds containing sulphur has been confirmed by means of elemental analysis and IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and mass

spectra. All compounds were tested as inhibitors of HL-60 leukemia cells proliferation and the most potent of them have been also tested for their *in vitro* antibacterial activity against some gram-positive and gram-negative microorganisms: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella Sonnei*, *Salmonella abony* and *Bacillus cereus*.

Études *In Vitro* pour la Libération de Nystatine a Partir de Membranes Microporeuses d'un Polyuréthane Biodégradable

Maurusu-Elena Ignat,^{a*} Mihaela Mandru,^b Constantin Ciobanu,^a Marcel Popa,^b Leonard Ignat^a et Liliana Verestiuc^c

^aInstitut de Chimie Macromoléculaire Petru Poni, Département de Polyaddition, 41A, Rue Grigore Ghica Voda, 700487 Iasi, Roumanie

^bUniversité Technique de Iasi, Faculté de Chimie et Protection de l'Environnement, Département d'Ingénierie des Matériaux, 71, Rue Prof. dr. Docent Dimitrie Mangeron, 700050 Iasi, Roumanie

^c"Gr.T.Popa" Université de Médecine et de Pharmacie, Faculté de Médical Bioengineering, 16 Université Rue, 700115 Iasi, Roumanie

*e-mail: mignat@icmpp.ro

Polyurethanes are the class of polymers most suitable for biomaterials. Their structure contains hydrophilic and hydrophobic groups whose report may be modified by synthesis. An approach for the development of new formulations with controlled release is the use of materials such as polyurethanes [1, 2]. Nystatin is an antibiotic used to treat fungal infections, especially for intestinal, oral and superficial infections, caused by *Candida* species. This drug is used in a variety of pharmaceuticals. This work presents some synthesis of polyurethane based on polyester diols, the preparation of polyurethane films with nystatin, and a study of *in vitro* release of nystatin for obtaining antifungal products. The membranes obtained were purified with distilled water, and then dried under vacuum. The interactions between urethane groups and nystatin were observed by ATR-FTIR; their characterization was performed by studying the swelling and the contact angle. The release of nystatin from a polymer matrix is influenced by the composition of the polymer, the molecular weight, the interaction between the polymer and nystatin and also by the environment characteristics.

Les polyuréthanes sont la classe de polymères les plus adéquats pour les biomatériaux. Leur structure contient des groupes hydrophiles et hydrophobes dont le rapport peut être modifié par la synthèse. Une approche pour le développement de nouvelles préparations à libération contrôlée est l'utilisation de matériaux comme les polyuréthanes.^{1,2} Ils sont utilisés dans diverses applications biomédicales.³

La nystatine est un antibiotique utilisé pour traiter les infections fongiques, surtout pour les infections intestinales, orales et superficielles, causées par les espèces de *Candida*. Ce médicament est utilisé dans une variété de produits pharmaceutiques.

Ce travail présente quelques synthèses de polyuréthanes à base de polyesters diols, la préparation des films de polyuréthane avec nystatine et une étude de la libération de nystatine *in vitro* pour obtenir des produits antifongiques. Les membranes obtenues ont été purifiées à l'eau distillée

puis séchées sous vide.

Les interactions entre les groupes uréthanes et la nystatine ont été observées par ATR-FTIR; leur caractérisation a été réalisée en étudiant le gonflement et l'angle de contact.

La libération de nystatine à partir d'une matrice polymérique est influencée par la composition du polymère, la masse moléculaire, l'interaction entre le polymère et nystatine et aussi les environnements caractéristiquement.

1. Thatiparti, T.R., Hadano, M., and Takahara, A., *Macromol. Symp.*, **242**, 241 (2006).
2. Gupta, K.M., Pearce, S.M., Poursaid, A.E., Aliyar, H.A., Tresco, P.A., Mitchnik, M.A., and Kiser, P.F., *J. Pharm. Sci.*, **97**,4228 (2008).
3. Takahashi, H., Letourneur, D., and Grainger, D.W., *Biomacromolecules*, **8**, 3281 (2007).

Remerciements

Ce document a été réalisé avec le soutien du projet EURODOC « Bourses de doctorat pour les résultats de la recherche au niveau européen », financé par le fonds social européen et le gouvernement roumain.

Aromatic and Saccharidic Pyrimidine-4-One-2-Thione Derivatives: Synthesis and Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions

V. Kriščiūnienė,^{a*} J. Rousseau,^a P. Rollin,^b A. Šačkus,^a and A. Tatibouët^b

^a*KTU, Faculty of Chemical Technology, Radvilėnų st. 19, LT-50270 Kaunas, Lithuania*

^b*ICOA-UMR 6005, Rue de Chartres, Université d'Orléans, F-45062 Orléans Cedex 02, France*

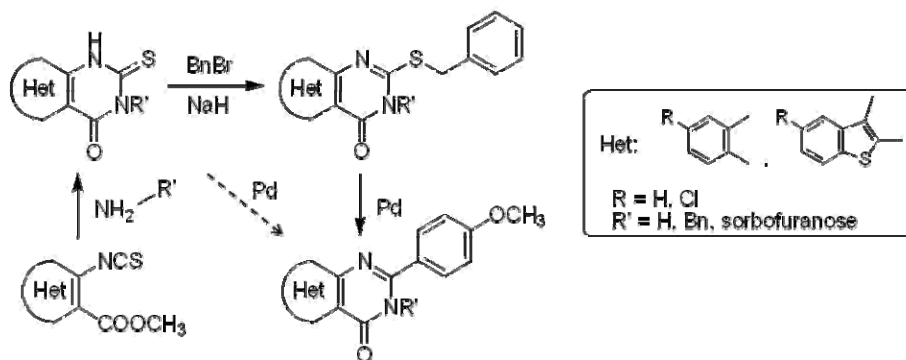
**e-mail: vilija.krisciuniene@ktu.lt*

Pyrimidine-4-one-2-thione derivatives possess a wide range of biological activities and were employed as potent drug precursors.

The formation of these pyrimidine-4-one-2-thiones was investigated by the way of a condensation between various benzene (as model molecule) and benzothiophene isothiocyanate and corresponding amine (derived from aliphatic, aromatic and carbohydrate). The choice of antranilic acid and benzothiophene derivatives as core components can be explained by its utility in medicinal chemistry.^{2,3}

The pyrimidine-4-one-2-thione ring presents numerous possibilities of chemical transformation.

Then its thiocarbonyl group was engaged in a palladium catalyzed cross-coupling reaction with different boronic acid and stannic derivatives. These variations of Suzuki and Stille reactions with thiol or thioether as activating & leaving group were described first by Kappe and Liebeskind.¹



In this paper, we will discuss our investigations based on modified Suzuki and Stille cross-coupling reactions. Benzene and benzothiophene condensed pyrimidine-4-one-2-thione systems offer the access to new

polyheteroaromatics as potential bioactive molecules.

1. Lengar, A. and Kappe, C. O., *Org. Lett.*, **6**, 771 (2004); Liebeskind, L. S. and Srogl, J. J., *Am. Chem. Soc.*, **122**, 11260 (2000).
2. Rudolph, J. et al., *J. Med. Chem.*, **50**, 5202 (2007).
3. Queiroz, M. J. R. P. et al., *Eur. J. Org. Chem.*, 3679 (2004); Ferreira, I. C. F. R. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 1384 (2006); Norman, M. H. et al., *J. Med. Chem.*, **39**, 4692 (1996).

Study of the Penicillin Dissipation in Aqueous Solution of Penicillinase with Attenuated Activity

Nicolae C. Lungu,* Maria Alexandroaei, Robert Grădinaru and Iuliean V. Asaftei

“Al. I. Cuza” University, Faculty of Chemistry, 11, Carol I Bd., 700506, Iași, Romania
*e-mail: lungu@uaic.ro

The main mechanism of antibacterial resistance observed with β -lactam antibiotics is the production of β -lactamases, enzymes that inactivate the antibiotic, hydrolysing β -lactam nucleus and leading to biologically inactive products. The study of these enzymes has become an important focus of research, clinical interest because most bacteria produce β -lactamases. To counter the phenomenon of bacterial resistance, two main strategies were adopted: the use of β -lactamase-stable antibiotics and the administration of classical antibiotics in association with β -lactamase inhibitors.

The inhibition of β -lactamases is obtained at relatively low concentrations. The IC_{50} concentration needed to reduce by 50% the hydrolysis of a substrate (penicillin) is about 1 mg/mL for intact microbial organisms and close to 0.1 mg /mL when an enzyme is released after cell ultrasonic destruction. The clavulanic acid ability to act, even on β -lactamases located in the periplasmic space of Gram-negative-cells, allows antibiotics, which is co-administered to achieve target proteins: PFP.

We considered that is interesting to study the form of a model and the comparison between the decay modes (destruction) of a primary β -lactam antibiotic, penicillin G respectively, in a dilute aqueous solution, in contrast with the effects on same antibiotic in a diminished penicillinase activity, such as contact with an enzyme inhibitor, clavulanic acid type. Such a comparison and especially how to carry out *in vitro* may give an impression of speed scale degradation of β -lactam antibiotics in those environmental conditions.

We obtained, from research, a combined kinetics: chemical and enzymatic, of degradation of penicillin in enzymatic aqueous environment. This, we were headed to the kinetic parameters of the effect of β -lactamase with attenuated activity on penicillin G, by separating the two effects.

Etude du Comportement Rhéologique d'une Argile Camerounaise: Application à la Dermo Cosmétologie

Orléans Ngomo,^{a,b*} Rodica Dinica,^a Richard Kamga,^b Jean B. Tchatchueng,^b Mirela Praisler^c et Aurel Tabacaru^d

^a*Département de Chimie Organique, Université Dunarea de Jos de Galati, 800008 Roumanie*

^b*Ecole Nationale des Sciences Agro-Industrielles, Université de Ngaoundéré, Cameroun*

^c*Département de Physique, Université Dunarea de Jos, Galati, 800008, Roumanie*

^d*Département de Science Chimique Université degli Studi Camerino, Italy*

**e-mail: orleansn@yahoo.fr*

Clays and beta carotenes are materials and substance widely used in dermatology and cosmetology. In recent decades, the properties of clay on the benefits of human health are of great interest although the therapeutic effects of clays are used since prehistoric times. Their acceptance and application in dermatology and cosmetology also depend on the flow properties of the final product. However, rheological measurements are an important way to reveal the flow and deformation of material not only to increase the efficiency of the process, but also to help the formulator and the end user to find the dermatological and cosmetic product that is optimal for individual needs. In the first part of this study, the microscope Quanta 200 TEI was used to obtain the image of the clay surface, rheological measurements were then made by mixing 20 g clay with 15 ml of distilled water to obtain a homogeneous paste, which is applied on the plate of the rheometer AR2000ex coupled to a computer that records the results. These results show that the shear rate (Shear rate 1/s) is inversely proportional to viscosity (Pa.s); also the phase shift between imposed constraint and displacement (delta degrees) is not influenced by the frequency (Hz). Thus, based on changes in elastic modulus or storage and viscosity or loss as a function of frequency, can be said of our clay-based cosmetic mask that it is more elastic than viscous.

Les argiles et les betas carotènes sont respectivement des matériaux et des substances très utilisées en dermatologie et en cosmétique. Les argiles sont recherchées fondamentalement pour leur forte capacité d'adsorption des betas carotènes, qui quant à elles, sont recherchées pour leurs propriétés antioxydantes. Au cours des dernières décennies, les propriétés de l'argile sur les bienfaits de la santé humaine reçoivent un grand intérêt bien que les effets thérapeutiques des argiles sont utilisés depuis le temps de la préhistoire. Leur application et acceptation dans le domaine dermatologique et cosmétique dépendent aussi des propriétés d'écoulement du produit final. Cependant, les mesures rhéologiques sont une voie importante pour révéler l'écoulement et la déformation du matériau non seulement pour augmenter l'efficacité du processus, mais aussi pour aider le formulateur et l'utilisateur final à trouver le produit dermatologique et cosmétique qui est optimal pour les besoins individuels.

En général, les mesures rhéologiques sur les matériaux dermatologiques et cosmétiques sont effectuées pour les raisons suivantes : comprendre la nature fondamentale du système, contrôle qualité de la matière première, produit final et processus de manufacture tel que le mélange, le chargement, l'emballage et la présentation ; et enfin étudier l'effet des différents paramètres telles que la formulation, le temps de stockage et la température pour la qualité et l'acceptation du produit final. Il s'agit dans notre étude d'associer les bétas carotènes et les argiles dans la même formulation dermatologique et cosmétique afin d'améliorer leur efficacité dans la protection de la peau. Dans la première partie des études, le microscope Quanta 200 TEI type a été utilisé pour obtenir l'image de la surface d'argile, les mesures rhéologiques ont été effectuées ensuite en mélangeant 20 g d'argile à 15 ml d'eau distillée de manière à obtenir une pâte homogène, qui est appliquée sur le plateau du rhéomètre de marque AR2000ex couplé à un ordinateur qui enregistre les résultats. De ces résultats, on constate que la vitesse de cisaillement (Shear rate 1/s) est inversement proportionnelle à la viscosité (Pa.s), aussi le déphasage entre la contrainte imposée et le déplacement (delta en degrés) n'est pas influencé par la fréquence (Hz). C'est ainsi qu'en suivant l'évolution des modules d'élasticité ou de conservation (G' en Pa) et visqueux ou de perte (G'' en Pa), en fonction de la fréquence (Hz), on peut dire de notre masque dermato-cosmétique à base d'argile qu'il est plus élastique que visqueux.

L'Étude de l'Activité Antiradicalaire de *Alliaria Petiolata* et *Armoracia Rusticana* par Voltamétrie Cyclique

Mariana Onceanu (Lupoae),^a Ionel Tabacaru,^{b*} Geta Carac,^b
Casiana Tugui,^b Mariana Toader^b et Rodica Dinica^b

^aUniversité "Ovidius", Galati, rue Mamaia 124, Roumanie

^bUniversité "Dunarea de Jos", Galati, rue Domneasca 47, Roumanie

*e-mail: ionel.tabacaru@ovi.com

The species of the family Brassicaceae are known in traditional medicine for their antimicrobial, anti-oxidant, antiviral, tonic properties and are used in human nutrition to purify the body, especially in spring, autumn and winter. We collected the species *Alliaria petiolata* and *Armonicia rusticana* from the spontaneous flora of Macin Mountains in May 2010. Plant products used, *herba* and *radix*, were lyophilized and then aqueous solutions containing 5% vegetable product were prepared. Cyclic voltammetry (CV) is useful for qualitative assessment of chemical or natural products with redox properties. The analysis of aqueous extracts was performed with an apparatus Biologic SAS - Model SP 150, at different speeds and different potentials. Studies have demonstrated the antioxidant capacity of aqueous extracts, by measuring the differences compared to the applied potential and scan rate. The change of potential with a difference of 118 mV (*Armoracia rusticana*) and 114 mV (*Alliaria petiolata*) indicates a two electron reversible transfer. The analyses by cyclic voltammetry indicate the antioxidant capacity of the extracts studied; plants can be a source of active ingredients in the pharmaceutical industry.

Les espèces de la famille Brassicaceae sont connues en médecine traditionnelle pour leurs propriétés antimicrobiennes, anti-oxydantes, antivirales, toniques et sont utilisées dans l'alimentation humaine pour purifier l'organisme, notamment au printemps, en automne et en hiver.

Nous avons récolté les espèces *Alliaria petiolata* et *Armonicia rusticana* de la flore spontanée des montagnes Macin en mai 2010. Les produits végétaux utilisés, *herba* et *radix*, ont été lyophilisés, et nous avons ensuite préparé des solutions aqueuses contenant 5% de produit végétal.

La voltamétrie cyclique (CV) est utile pour l'évaluation qualitative des produits chimiques ou naturels qui présentent une possibilité d'oxydoréduction. L'évaluation des extraits aqueux a été réalisée avec un appareil Biologic SAS - model SP 150, à différentes vitesses et différents potentiels.

Les études ont mis en évidence la capacité antioxydante des extraits aqueux, en mesurant les différences par rapport au potentiel appliqué et la vitesse de balayage. La modification de potentiel avec une différence de 118 mV (*Armoracia rusticana*) et 114 mV (*Alliaria petiolata*) indique un transfert de deux électrons, réversible (Table 1).

Table 1. *Les paramètres de potentiel par CV*

Échantillon	E_1 mV(SCE)	E_1^* mV(SCE)	$\langle E_1 - E_1^* \rangle$ mV	e- transférable
<i>Armoracia rusticana</i>	246	-364	118	2
<i>Alliaria petiolata</i>	715	-601	114	2

Les analyses effectuées par voltamétrie cyclique indiquent la capacité antioxydante des extraits étudiés; les plantes peuvent être une source de principes actifs dans l'industrie pharmaceutique.

1. Kumarasamy, Y., Byres, M., Cox, P., Delazar, A., Jaspars, M., Nahar, L., Shoeb, M., and Sarker, D., *Chem. Nat. Compd.*, **40**, 2 (2004).
2. McCarthy, B. C. and Hanson, S.L., *Castanea*, 63, 68 (1998).
3. Jongmoon, H., Jongho, L., Jongwon, C., Giwuk, H., Shinkyoo, C., Moonsung, K. and Jongcheol, P., *Korean J. Pharmacogn.*, **29**, 231 (1998).

Etude de l'Activité Antimicrobienne des Hydrolysats Enzymatiques de Deux Matières Grasses: Huile de Palme et Graisse de Coco

Georgiana Parfene,^{a*} Vicentiu Horincar,^a Rodica Mihaela Dinica^b et Gabriela Bahrim^a

^a*Département de Microbiologie, Université Dunarea de Jos Galati, rue Domneasca 800081, 47, Romania*

^b*Laboratoire de Chimie Organique et Biochimie, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Dunarea de Jos Galati, rue Domneasca 800081, 47, Romania*

*e-mail: georgiana_parfene@yahoo.com

The production of fatty acids and glycerol from fats and oils is important especially in the oleochemical industry. Glycerol and fatty acids are widely used as raw materials in food, cosmetics and pharmaceutical industries. Researchers use the enzymatic hydrolysis carried out at room temperature to reduce energy consumption and minimize thermal degradation of products. The aim of this study is the enzymatic hydrolysis of palm and coconut fat from Cameroon by commercial fungal and bacterial lipases, produced by the yeast strain *Yarrowia lipolitica*, used to obtain free fatty acids, such as saturated fatty acids (caproic acid, caprylic acid, caprinic acid, lauric acid, palmitic acid) with antimicrobial activities. The conversion of fatty acids was performed in order to separate saturated fatty acids of the hydrolyzate and test their antimicrobial activity. The enzymatic hydrolysis of palm and coconut fat was conducted at the interface between the organic phase (fat) and the aqueous phase containing the enzyme. The degree of hydrolysis was determined by titration of samples of oil phase with NaOH 0.1 M. Our preliminary studies have demonstrated the antimicrobial effect of hydrolysates obtained by lipolysis. The antimicrobial activity of enzymatic hydrolysates was evaluated on micro-organisms such as: *Bacillus subtilis*, *Sarcina flava*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Rhodothorula glutinis*, *Candida mycoderma*, *Aspergillus niger*, *Penicillium glaucum* and *Geotrichum candidum*. In this study, we observed that the enzymatic hydrolysates have a higher potential on the growth of microorganisms because these vegetable fats have a large amount of fatty acids with medium chain that have a great antimicrobial potential.

La production d'acides gras et de glycérol à partir de graisses et huiles sont importantes en particulier dans les industries oléochimiques. Le glycérol et les acides gras sont largement utilisés comme matières premières dans les aliments, les cosmétiques et l'industrie pharmaceutique.¹ Les méthodes existantes pour la production des acides gras sont fondées sur des méthodes chimiques et physiques, en conditions de température et de pression.² Les chercheurs utilisent l'hydrolyse enzymatique effectuée à la température ambiante afin de réduire la consommation d'énergie et de minimiser la dégradation thermique des produits.³

L'objectif de cette étude est l'hydrolyse enzymatique de la graisse de

palme et de noix de coco provenant du Cameroun par des lipases fongiques et bactériennes commerciales, produites par la souche de levure *Yarrowia lipolitica* afin d'obtenir des acides gras libres, comme les acides gras saturés (l'acide capronique, l'acide caprilique, l'acide caprinique, l'acide laurique, l'acide palmitique) ayant des activités antimicrobiennes. La conversion des acides gras a été réalisée dans le but de séparer les acides gras saturés de l'hydrolysate et de tester leur activité antimicrobienne. L'hydrolyse enzymatique de la graisse de palme et de noix de coco a été réalisée à l'interface entre la phase organique (la graisse) et la phase aqueuse contenant l'enzyme. Le degré d'hydrolyse a été déterminé par titrage des échantillons de phase huileuse avec hydroxyde de sodium 0,1 M. De nombreux chercheurs ont démontré l'effet antimicrobien des acides gras contre les bactéries Gram positif et Gram négatif, les champignons et les protozoaires, avec une action similaire à celle des antibiotiques modernes. Ce potentiel antimicrobien des acides gras est généralement attribué aux acides gras saturés à chaînes moyennes, comme l'acide caprinique, l'acide capronique, l'acide caprilique, et l'acide laurique ; tous les acides gras saturés à longues chaînes, tels l'acide palmitique et l'acide stéarique, sont moins actifs. Les études sur l'effet bioconservateur des acides gras (saturés et insaturés) issus de l'hydrolyse des lipides d'origine végétale ont démontré qu'ils ont une activité antimicrobienne puissante. Nos études préliminaires ont démontré l'effet antimicrobien des hydrolysats obtenus par lipolyse. L'activité antimicrobienne des hydrolysats enzymatiques a été évaluée sur des micro-organismes tels que: *Bacillus subtilis*, *Sarcina flava*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Rhodotorula glutinis*, *Candida mycoderma*, *Aspergillus niger*, *Penicillium glaucum* et *Geotrichum candidum*. Par cette étude, on a observé que les hydrolysats enzymatiques ont un potentiel plus élevé vers la croissance de microorganismes, parce que ces matières grasses végétales ont une grande quantité d'acides gras à chaîne moyenne qui possèdent un fort potentiel antimicrobien.

1. Mun, W. K., Rahman, A. et al., *Res. J. Microbiol.*, **3**, 474 (2008).
2. Bahruddin S., Cheng, W. L., Md S. J. et al., *Food Chem.*, **102**, 1407 (2007).
3. Hermansyah, H., Kubo, M., Shibasaki-Kitakawa, N., and Yonemoto, T., *Biochem. Eng. J.*, **31**, 125 (2006).

Etude de la Solubilisation de Phénothiazines Antimicrobiennes Non-Hydrosolubles par des Hydrolysats Peptidiques

Cătălin Pintială,^a Rénato Froidevaux,^{b*} Didier Guillochon,^b Elena Bîcu^{a*}

^a*Faculté de Chimie, Université « Alexandru Ioan Cuza » de Iași, 11 Bd. Carol I,
700506 – Iași, Roumanie*

^b*Laboratoire ProBioGEM, UPRES – EA 1026, Polytech' Lille, Université Lille 1 –
Sciences et Technologies, Bd. Paul Langevin – Cité Scientifique, 59655 – Villeneuve
d'Ascq, France*

^{*}*e-mail: renato.froidevaux@univ-lille1.fr; elena@uaic.ro*

The laboratory of Organic Chemistry, Department of Chemistry, "Alexandru Ioan Cuza" University of Iasi and the laboratory ProBioGEM, University of Lille 1 intend to work on the formulation of amphiphilic antimicrobial peptide complexes with water insoluble antimicrobial phenothiazines. These complexes of type "peptides-phenothiazines" will be experimented in the treatment of paintings being part of Moldavian cultural heritage. In this project the aims were to demonstrate the solubilization of the phenothiazine (PTZ) by amphiphilic peptide sequences in aqueous media, to follow the solubilization by UV-Visible spectroscopy and to test the antimicrobial properties of "PTZ-peptides" complex. The used methodology consisted of contacting the PTZ and peptides in a hydroalcoholic (water/ethanol) complex, followed by evaporation of ethanol and removal by filtration of any insoluble forms. The UV-Vis analysis of "PTZ-peptides" complexes allow to evidence the solubilizing capacity of phenothiazine by the peptide hydrolyzate of lysozyme and at the same time, an increasing linear correlation was observed between the amount of phenothiazine dissolved and the concentration of peptides, until reaching a plateau corresponding to the almost complete dissolution of the PTZ. Finally, the complexes thus formed have shown better antimicrobial properties on bacterial and fungal strains compared to phenothiazine and peptides tested isolated.

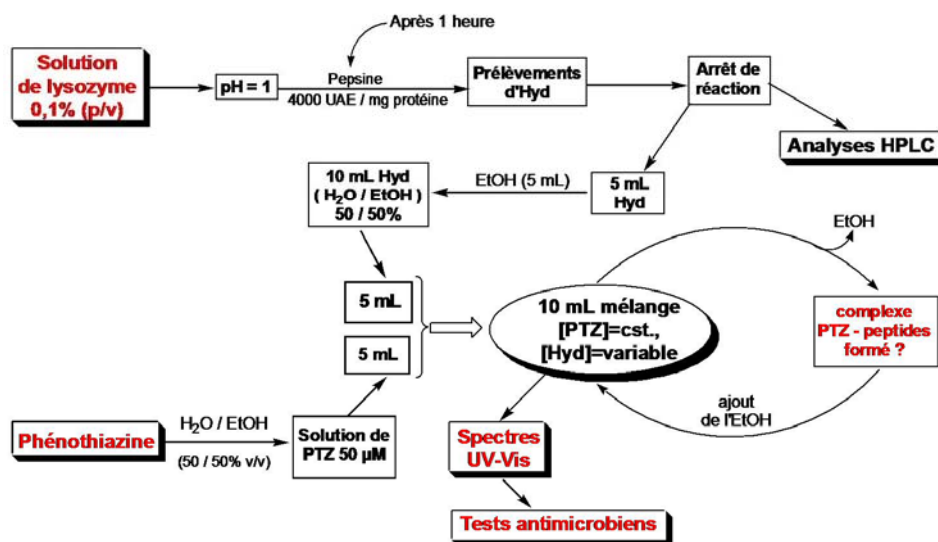
Le laboratoire de Chimie Organique du Département de Chimie de l'Université « Alexandru Ioan Cuza » de Iași et le laboratoire ProBioGEM de l'Université Lille 1 se proposent de travailler sur la formulation de complexes de peptides amphiphiles antimicrobiens avec des phénothiazines antimicrobiennes non-hydrosolubles. Ces complexes de type « *peptides-phénothiazines* » feront l'objet d'expérimentations dans le traitement de peintures faisant parties du patrimoine culturel Moldave.

La phénothiazine (PTZ) est une amine aromatique tricyclique et fait partie de la classe des composés hétérocycliques très hydrophobes. Dans ce projet les objectifs ont été de mettre en évidence la solubilisation de la PTZ par des séquences peptidiques amphiphiles dans des milieux aqueux, de suivre la solubilisation par spectroscopie UV-Visible et de tester les propriétés antimicrobiennes des complexes « PTZ-peptides ».

La méthodologie utilisée a consisté à mettre en contact la PTZ et les

peptides dans un complexe hydro-alcoolique (eau/éthanol) suivi de l'évaporation de l'éthanol et le retrait par filtration des éventuels insolubles formés (**Figure 1**).

Figure 1. Méthodologie de solubilisation de la phénothiazine par des hydrolysats peptidiques



L'analyse par spectroscopie UV-Visible des complexes « PTZ-peptides » (**Figure 2**) a permis de mettre en évidence la capacité de solubilisation de la phénothiazine par des hydrolysats peptidiques de lysozyme et dans le même temps, une corrélation linéaire croissante a été montrée entre la quantité de phénothiazine solubilisée et la concentration en peptides jusqu'à atteindre un plateau correspondant à la solubilisation presque totale de la PTZ (Voir le graphe de la **Figure 2**).

Enfin, les complexes ainsi formés ont montré des propriétés antimicrobiennes sur des souches bactériennes et fongiques supérieures à la phénothiazine et aux peptides testés isolément (**Figure 3**).

Figure 2. Analyse UV-Vis des complexes «peptides-phénothiazines» et l'effet de la concentration en peptides sur la solubilisation de la PTZ

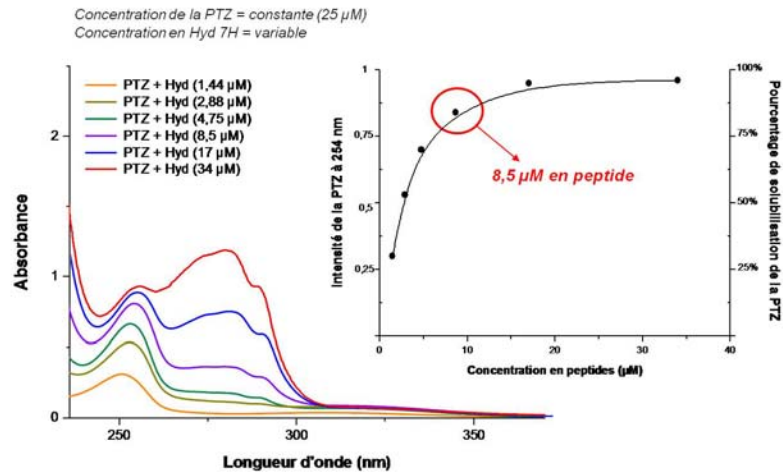


Figure 3. Résultats des tests antimicrobiens.
L'influence de la concentration en peptides et du degré d'hydrolyse du lysozyme sur l'activité antimicrobienne des complexes «PTZ – peptides»

Complexe	Souches	Concentration en peptides dans les complexes « PTZ – Hyd »						PTZ (25 μM)	Hyd 7H (34 μM)	Hyd 24H (34 μM)	Témoin (eau/ETOH) (50/50%)
		34 μM	17 μM	8,5 μM	4,75 μM	2,88 μM	1,44 μM				
PTZ-Hyd 7H	<i>E. coli</i>	++	++	++	+	+	+	+	+	+	-
	<i>M. luteus</i>	++	++	++	+	+	+	+	+	+	-
	<i>F. oxysporum</i>	+	+	+	-	-	-	+	-	+	-
PTZ-Hyd 24H	<i>E. coli</i>	++	++	++	+	-	-	+	-	+	-
	<i>M. luteus</i>	++	++	+	+	+	-	+	-	+	-
	<i>F. oxysporum</i>	++	++	+	+	+	-	+	-	+	-

(Légende : - inactif ; + actif ; ++ très actif.)
Chaque expérience a été effectuée en double.
Diamètres d'inhibition mesurés:

- (-) (diamètre égal à zéro)
- (+) (diamètres situés entre 6 et 8 mm)
- (++) (diamètres situés entre 8 et 12 mm)

Robustness Testing of a Modified-Release Tablet Formulation Comprising Metformin and Glibenclamide Used for the Treatment of Type II Diabete

Roxana-Georgiana Potur,^{a,b*} Ioana Antonesi,^a Lăcrămioara Moisuc,^a
Cristina Chițac,^a Mihaela Axinte^a and Eliza Gafițanu^b

^aPharmaceutical Development Department, Antibiotice S.A., Iasi, Romania

^bFaculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa, Iasi, Romania

*e-mail: Roxana.potur@antibiotice.ro

It was recently ascertained that sulphonylureas and biguanides synergistically act for the control of blood glucose levels in patients with type II diabetes, by different pharmacological mechanisms. The aim of this study is to design a modified release formulation comprising metformin hydrochloride and glibenclamide, where one drug does not affect the release of the other drug. Due to a relatively high unit dose of metformin, the tablets should be size fitted for oral administration and should ensure the controlled release of the two active ingredients. Taking into consideration the poor flowability of metformin hydrochloride, in order to attain dose uniformity, a wet granulation manufacturing process was used. Glibenclamide was geometrically dispersed into the granules of metformin. The mixture was blended with soluble filler, a hydrophilic polymer, a desintegrant and a lubricant. The hydrophilic polymer used was: hydroxypropylcellulose (Klucel® HF, HXF) and hydroxymethylpropylcellulose (Methocel® K100 LV CR, K4M and E4M). The matrix tablets were evaluated for their robustness: hardness, friability, thickness and weight variation. It was concluded that satisfactory robustness profiles can be achieved using all types of hydrophilic polymers, by wet granulation of the major active ingredient, followed by a direct compression into a modified release matrix.

Etudes d'Adsorption du Cephotalaxime sur les Complexes à Base de Chitosane et Poly(Carboxybétaines)

Stefania Racovita,^{a*} Silvia Vasiliu^a et Liliana Foia^b

^a*Institut de Chimie Macromoléculaire « Petru Poni », Aleea Grigore Ghica Voda no. 41A, 700487, Iasi, Roumanie*

^b*Université de Médecine et de Pharmacie « Gr.T.Popa », Département de Biochimie, Faculté de Médecine dentaire, Iasi, Roumanie*

**e-mail: stefania.racovita@icmpp.ro*

In recent years, many natural and synthetic polymers are used to prepare controlled release systems for biologically active principles. Poly(carboxybétaines) based on poly(N-vinylimidazole) are ionic polymers which can form complexes by ionic bonds with chitosan. For *in vivo* use of a polymer-drug system it is imperative that the media used for the inclusion of drugs to be not toxic to the body. Tests on mice have shown that poly(carboxybétaines) based on poly(N-vinylimidazole) can be successfully used for obtaining macromolecular supports with applications in biomedicine. This is why we tried to obtain new polymeric materials based on the complex chitosan-poly(carboxybétaines) in the form of microparticles, which were characterized by FT-IR spectroscopy, optical microscopy and thermogravimetric analysis. The drug was included in the microparticles by a diffusion process. For adsorption isotherms experiments were performed by varying the initial concentration of the drug solution in contact with a fixed amount of microparticles for a time corresponding to the equilibrium time. The experimental curve of the adsorption isotherm was tested by the Langmuir, Freundlich, Temkin and Dubinin-Radushkevich models. The experimental results fit with Freundlich and Dubinin-Radushkevich models. To study the kinetics of adsorption of the drug on the complex based microparticles the first order Lagergren, pseudo-second order, Elovich and intra-particle diffusion models were tested. The studies on inclusion of cephotaxime have shown that complex formation between the two polymers leads to higher retention of drug compared to supports based on chitosan. The inclusion process and the controlled release of cephotaxime also depend on the obtaining method of complex-based microparticles.

Depuis quelques années, de nombreux polymères naturels et synthétiques sont utilisés pour préparer des systèmes de libération des principes biologiquement actifs.¹⁻³ Les poly(carboxybétaines) à base de poly(N-vinylimidazole) sont des polymères ioniques qui peuvent former des complexes par des liaisons ioniques avec le chitosane. Pour l'utilisation *in vivo* d'un système polymère-médicament il faut absolument que le support utilisé pour l'inclusion des médicaments ne soit pas toxique pour l'organisme. Les tests sur les souris ont mis en évidence que les poly(carboxybétaines) à base de poly(N-vinylimidazole) obtenus par la réaction polymère-analogue à partir de poly(acide acrylique) peuvent être utilisées avec succès pour l'obtention des supports macromoléculaires à des applications dans la biomédecine. Pour cela, on a essayé d'obtenir de

nouveaux matériaux polymères à base du complexe chitosane-poly(carboxybétaines), sous forme des microparticules qui ont été caractérisées par la spectroscopie FT-IR, la microscopie optique et l'analyse thermogravimétrique. Le médicament a été inclus dans les microparticules par un processus de diffusion. La quantité de médicament retenu a été déterminée par spectrophotométrie à 236 nm. Pour les isothermes d'adsorption les expériences ont été réalisées en faisant varier la concentration initiale de la solution du médicament en contact avec une masse fixe des microparticules pendant un temps correspondant au temps d'équilibre, le pH étant maintenu constant et égal à 5,5 et la température réglée à 40⁰C. La courbe expérimentale de l'isotherme d'adsorption a été appliquée aux modèles de Langmuir, Freundlich, Temkin et Dubinin-Radushkevich. La modélisation des résultats expérimentaux montre une bonne concordance avec les modèles de Freundlich et Dubinin-Radushkevich. Afin d'étudier la cinétique d'adsorption du médicament sur les microparticules à base de complexes on a utilisé le modèles du premier ordre de Lagergren, pseudo-second ordre, Elovich et diffusion d'intraparticule. Les études d'inclusion du cephotaxime ont montré que la formation des complexes entre les deux polymères conduits à une rétention plus importante des médicaments par comparaison aux supports à base de chitosane. Les processus d'inclusion et celui de libération contrôlée du cephotaxime dépendent, également, de la modalité d'obtention des microparticules à base de complexe.

1. Luca, C., Vasiliu, S., and Popa, M., *Cellulose Chem. Technol.*, **39**, 55 (2005).
2. Dumitriu, C.L., Popa, M., Vasiliu, S., and Sunel, V., *J. Macromol. Sci. Part A: Pure Appl. Chem.*, **A41**, 1 (2004).
3. Vasiliu, S., Popa, M., and Rinaudo, M., *Eur. Polym. J.*, **41**, 923 (2005).

Synthèse et Étude de Ferrite de Nickel Recouverte d'une Couche de Polymère Obtenue par Polymérisation Plasma, Utilisée pour des Applications Biomédicales

Camelia Rîșcanu,* Mirela Airimioaei, Viorica N. Dumitrașcu,
Alexandra R. Iordan et Mircea N. Palamaru

Universitatea „Al.I. Cuza”, Iași, Romania

**e-mail: cam72ris@yahoo.com*

In this paper, the synthesis of magnetic nanocomposites that can act as drug carrier is discussed. The study of these systems which include functionalized magnetic nanoparticles containing active molecules began 40 years ago. Since then, progress has been made in the design of new particles and their synthesis techniques. Nanoscale biocompatible systems are primarily used to treat cancer but also for diseases of the vascular system. Ferrite nanoparticles are capable of carrying active substances closer to the targeted tumor cells, avoiding the possible toxic effects of the nanostructures with controlled release. The magnetic nanoparticles release their active substances in the blood when an external magnetic field is applied. Another effect that can occur using an alternating electromagnetic field is that of overheating of ferrite particles accumulated in areas of diseased tissue, which may result in the destruction of these tissues. This process is called hyperthermia. The advantage of this concept is that it avoids undesirable side effects on healthy tissues. In clinical trials conducted on rabbits, a decrease in the number of cancerous tumors was observed. The disadvantage is that, sometimes, these particles tend to agglomerate and thus can block blood vessels. In this context, nanocomposite systems were synthesized, for example with nanoparticles (~50 nm) of nickel ferrite (NiFe_2O_4) (particles obtained in different solvents such as ethanol or isopropanol). Functionalization of ferrite was obtained by various techniques (classical Stöber process, but also by unconventional methods such as plasma). In conventional processes, silicon compounds such as TEOS or PTMA were used as functionalizing agents. With tetrahydrocannabinol, and caffeine as active ingredients, nanosystems were obtained and characterized by various methods.

Dans cet article, est proposée la synthèse de nanocomposites magnétiques qui peuvent agir en tant que transporteurs de médicaments. L'étude de ces systèmes qui comprennent des nanoparticules magnétiques fonctionnalisées contenant des molécules actives a débuté il y a 40 ans. Depuis, des progrès ont été réalisés dans la conception de nouvelles particules, et dans leurs techniques de synthèse. Toutefois, des essais cliniques sont attendus.

Des systèmes biocompatibles de tailles nanométriques sont principalement utilisés pour traiter le cancer, mais également pour des maladies du système vasculaire. Des nanoparticules de ferrite sont capables de transporter des substances actives au plus près des cellules tumorales ciblées, en évitant les effets toxiques que peuvent présenter les

nanostructures à libération contrôlée. Les nanoparticules magnétiques vont libérer leurs substances actives dans le sang lorsqu'un champ magnétique externe sera appliqué. Un autre effet qui peut se produire en utilisant un champ électromagnétique alternatif est celui d'une surchauffe des particules de ferrite accumulées dans les zones de tissus malades qui peut se traduire par la destruction de ces tissus ; ce processus est appelé hyperthermie.

L'avantage de ce concept est qu'il évite les effets secondaires indésirables sur les tissus sains. Lors des essais cliniques menés sur des lapins, il a été constaté une diminution du nombre de tumeurs cancéreuses. L'inconvénient est que, parfois, ces particules ont tendance à s'agglomérer et donc peuvent obstruer les vaisseaux sanguins. Dans cet optique, des systèmes nanocomposites ont été synthétisés, par exemple avec des nanoparticules (~ 50 nm) de ferrite de nickel (NiFe_2O_4) (particules effectivement obtenues dans différents solvants comme l'éthanol ou l'isopropanol). La fonctionnalisation de ferrite a été obtenue par des techniques diverses (processus classique de Stöber, mais également par des méthodes non conventionnelles comme le plasma). Dans les procédés classiques, des composés de silicium tels que TEOS ou APTMS ont été utilisés comme agents de fonctionnalisation, en travaillant en milieu basique. Avec le tetrahydrocannabinol et la caféine comme substances actives, des nanosystèmes ont été obtenus et caractérisées par diverses méthodes : par spectroscopie d'absorption infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR), par diffraction des rayons X, par mesures magnétiques, mais aussi par microscopie électronique.

Synthèse, Caractérisation et Etude de l'Activité Biologique de Nouveaux Complexes de Cu(II), Ni(II) et VO(II) avec des Bases de Schiff Dérivées de l'Indol-3-carboxaldéhyde

Tudor Rosu,^a Elena Pahontu,^b Diana-Carolina Ilies,^{a*} Raluca-Ioana Stefan-van Staden,^c Mircea Leabu^d et Aurelian Gulea^e

^aDépartement de Chimie Inorganique, Faculté de Chimie, Université de Bucharest, 23, rue Rosie Dumbrava, 050107 Bucharest, Roumanie

^bDépartement de Chimie Organique, Faculté de Pharmacie, Université de Médecine et Pharmacie "Carol Davila", 6, rue Traian Vuia, 020956 Bucharest, Roumanie

^cLaboratoire d'Electrochimie et PATLAB Bucharest, Institut national de Recherche pour l'électrochimie et de la Matière Condensée, Splaiul Independentei 202, Bucharest, Roumanie

^d"Victor Babes" Institut National de Pathologie, 99-101, Spl. Independentei, 050096 Bucharest, Roumanie et Université de Médecine et Pharmacie "Carol Davila", 8, Sanitari Eroilor, boul. 050474 Bucharest, Roumanie.

^eDépartement de Chimie de Coordination, L'Université d'Etat de Moldavie, Chisinau, République de Moldavie

* e-mail: ilies_diana@hotmail.com

This paper presents the synthesis of six new complexes of Cu(II), Ni(II) and VO(II) with Schiff bases (HL) obtained by condensation of 1-phenyl-2,3-dimethyl-4-amino-3-pyrazolin-5-one (antipyrine) with 1H-indole-3-carboxaldehyde. The new complexes were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, UV-VIS, IR, EPR, elemental analysis, molar conductivity and thermogravimetric analysis. The biological activity of complexes 1-6 was studied in terms of antibacterial effect on prokaryotic cells and the antitumor effect or anti-proliferative effect on eukaryotic cells. The antibacterial activity against the Gram-positive and Gram-negative bacteria was studied. The antifungal activity was evaluated against the fungi *Candida albicans* and *Aspergillus flavus*. The experiments were conducted using the technique of paper disc diffusion. The minimum inhibitory concentration (MIC) of compounds was determined by dilution method.

Ce document présente la synthèse de six nouveaux complexes Cu(II), Ni(II) et VO(II) avec des bases de Schiff (HL) obtenus par la condensation de 1-phényl-2,3-diméthyl-4-amino-3-pyrazolin-5-one (antipyrine) avec 1H-indol-3-carboxaldéhyde. Les nouveaux complexes formés ont été caractérisés par spectroscopie 1H RMN, 13C RMN, UV-VIS, IR, RPE, analyse élémentaire, molaire, conductivité électrique et analyse thermogravimétrique.

L'activité biologique des complexes 1-6 a été étudiée en termes d'effet antibactérien sur les cellules procaryotes et l'effet antitumoral ou anti-prolifératif sur les cellules eucaryotes. L'activité antibactérienne a été étudiée contre les bactéries à Gram-positif (*Staphylococcus aureus* var.

Oxford 6538, monocytogenes *Klebsiella pneumoniae* ATCC 100131 *Legionella* et ATCC 35182), à Gram-négatif (*Escherichia coli* ATCC 10536, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 et *Salmonella typhimurium* ATCC 14028). L'activité antifongique a été évaluée contre les champignons *Candida albicans* et *Aspergillus flavus*. Les expériences ont été faites en utilisant la technique de diffusion en papier disque. La concentration minimale inhibitrice (CMI-es) de composés ont été déterminées par la méthode de dilution.

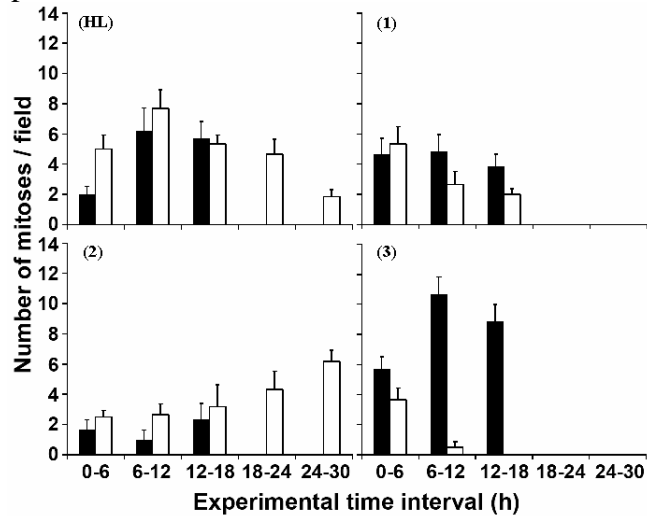


Figure 3. Effets de ligand HL et complexes 1, 2 et 3 sur la prolifération des cellules HeLa avant (contrôle) et après le traitement (10 μ M), une enquête par temps réel vidéomicroscopie

Heteroatom Bridged [2.2]Paracyclophanes as Eneidyne Analogs

Laura G. Sarbu,^{a*} Aurora Birsa,^a Henning Hopf^b and Lucian M. Birsa^{a,b}

^aDepartment of Organic Chemistry, Al.I. Cuza University, Iasi, Romania

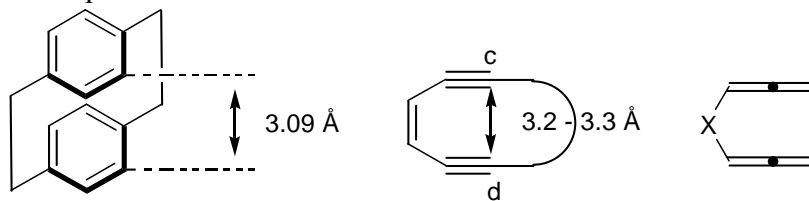
^bInstitute of Organic Chemistry, Technical University Braunschweig, Germany

*e-mail: laura_gabriela84@yahoo.com

The so-called enediyne antibiotics, such as calicheamicin or esperamicin, are amongst the most potent antitumor agents known to date.¹⁻⁴ Formation of a diradical intermediate with accompanying cycloaromatization has been postulated as the key step in the DNA-cleavage activity of these natural products. However, because of the complexity, scarcity, and difficult synthesis of the natural enediynes, a variety of model enediynes have been prepared and tested for their biological activity during the last decade.

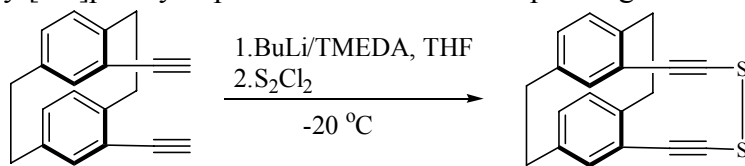
Because of the rigid molecular framework provided by the paracyclophane unit and its short interannular distance, functional groups in *pseudo-geminally* substituted [2.2]paracyclophanes are often held in such position as to allow highly specific reactions to take place between them. Using *pseudo-geminally* substituted [2.2]paracyclophanes as spacers for bisallenic moieties, interesting starting materials for intra- or intermolecular reactions can be realized.

A rather interesting chemistry could arise from the combination of [2.2]paracyclophanes structures with acetylenic systems. It is known that in the crystal [2.2]paracyclophane the distance between *pseudo-geminal* carbons is 3.09 Å. On the other hand, Nicolaou postulated the critical upper limit for the *cd* distance required for cyclization of conjugated enediynes related to calicheamicins and esperamicins at a measurable rate at room temperature to be 3.2 - 3.3 Å.⁵



Following the idea to use [2.2]paracyclophane as a spacer for model enediynes, we decided to investigate the synthesis of heteroatom containing enediyne related structures. Thus, novel heteroatom containing bridges have been introduced in [2.2]paracyclophanes by the interaction of chalcogenide halides with *pseudo-geminal* triples bonds. The *anti*-addition

with Markovnikov orientation of selenium halides to 4,15-bisethynyl[2.2]paracyclophane leads to the corresponding *E*-adducts.



1. Nicolaou, K. C. and Smith, A. L., in *“Modern Acetylene Chemistry”*, Eds. Stang, P. J., and Diedrich, F., VCH, Weinheim, 1995, chapter 7.
2. Grissom, J. W., Gunawardena, G. U., Klinberg, D., and Huang, D., *Tetrahedron*, **52**, 6453 (1996).
3. Wang, K. K., *Chem. Rev.*, **96**, 207 (1996).
4. Maier, M. E., *Synlett*, **13** (1995).
5. Nicolaou, K. C., Zuccarello, G., Ogawa, Y., Schweiger, E. J., and Kumazawa, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4866 (1998).

Vers l'Obtention de VDA Dépourvus de Cardiotoxicité et de Neurotoxicité

Vivien Stocker,^{a,b*} Benoit Rigo,^{a,b} Régis Millet^c et Philippe Gautret^{a,b}

^aUniv Lille Nord de France, F-59000 Lille, France

^bUCLille, EA GRIOT, Laboratoire de pharmacochimie, HEI, 13 rue de Toul, F-59046 Lille, France

^cInstitut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol, Université de Lille 2, 3 rue du Professeur Laguesse, 59006 Lille, France

*e-mail: vivien.stocker@hei.fr

To promote its growth beyond 1mm³, cancerous tumor implements a vascular network. VTA agents (vascular targeting agents) as well as VDA agents (vascular disrupting agents) target this vascular network. The VTAs attach mainly to inhibit angiogenesis, that is to say the formation of new blood vessels to irrigate the tumor. As for the VDA, they offer a complementary approach in attacking the pre-existing vessels of tumors, to asphyxiating them by stopping blood flow. This induces death of tumor by hemorrhagic necrosis. The main leader of the VDA, combretastatin A-4, binds to the colchicine site of β -tubulin. This molecule, in the form of prodrug phosphate (CA-4P), as well as several analogues, is currently in clinical development. Clinical trials on some of these molecules show that it is possible to access anti-vascular tumor type anti-tubulin devoid of cardiotoxicity and neurotoxicity.

Pour développer sa croissance au-delà de 1mm³, la tumeur cancéreuse met en place une vascularisation. Les agents de type VTA (*vascular targeting agents*) ainsi que de type VDA (*vascular disrupting agents*) ciblent ce réseau vasculaire.¹

Les VTA s'attachent principalement à inhiber l'angiogenèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins destinés à irriguer la tumeur.

Quant aux VDA, ils offrent une approche complémentaire en s'attaquant aux vaisseaux préexistants des tumeurs, en les asphyxiant par arrêt du flux sanguin.² Cela induit la mort de la tumeur par nécrose hémorragique.

Le principal chef de file des VDA, la combrétastatine A-4, se lie au site de la colchicine de la β -tubuline. Cette molécule sous forme de prodrogue phosphatée (CA-4P), ainsi que plusieurs analogues, est actuellement en développement clinique (**Figure 1**).

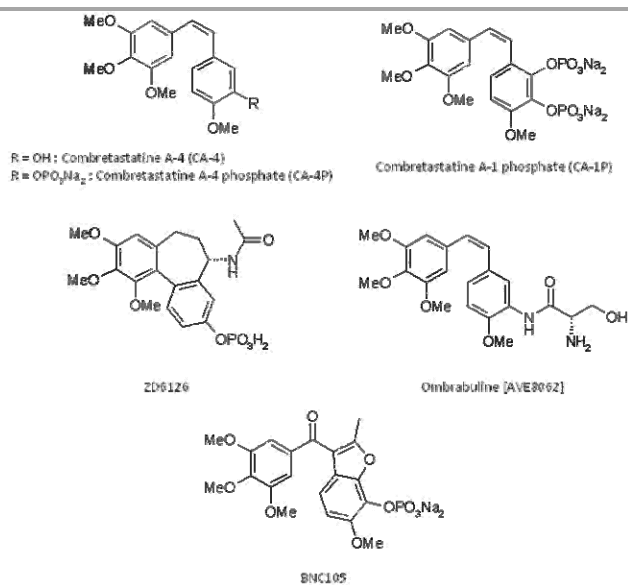


Figure 1. Quelques VDA ciblant la tubuline

Les essais cliniques réalisés sur certaines de ces molécules montrent qu'il est envisageable d'accéder à des anti-vasculaires tumoraux de type anti-tubuline dépourvus de cardiotoxicité et de neurotoxicité.

C'est dans ce contexte que s'inscrivent nos travaux de recherche.

1. Sebahar, P. R. et al., *Curr. Bioact. Comp.*, **5**, 79 (2009).
2. Tozer, G. M. et al., *Nat. Rev. Cancer*, **5**, 423 (2005).

Evaluation Electrochimique des Propriétés Antioxydantes des Extraits Aqueux de *Alliaria Petiolata* et *Allium Ursinum*

Ionel Tabacaru,^{a*} Mariana Onceanu (Lupoae),^b Geta Carac^a et Rodica Dinica^a

^aUniversité "Dunarea de Jos", Galati, rue Domneasca 47, Roumanie

^bUniversité "Ovidius", Galati, rue Mamaia 124, Roumanie

*e-mail: ionel.tabacaru@ovi.com

Allium ursinum is a plant with important therapeutic properties, attracting interest because of the depurative role, having the ability to purify the liver, blood, stomach and intestines, better than garlic. *Alliaria petiolata* contains sulfur compounds which have bacteriostatic properties. The aim of this work was to study the antioxidant properties of plants by electrochemical methods, compared to their two forms of conservation, air dried and lyophilized. The results showed higher antioxidant capacity for plants preserved by air drying compared with those preserved by lyophilization. *Allium ursinum* has a higher antioxidant capacity compared with *Alliaria petiolata*, the latter showing good antioxidant properties just after harvest (fresh), after the harvest. *Allium ursinum* shows redox capacity stronger than rutin. In conclusion, we have demonstrated the antioxidant properties supporting the depurative role of these plants that should not be absent from human nutrition. They can be important sources of drugs based on natural extracts, particularly suitable as protective factors for various diseases.

Allium ursinum est une plante avec d'importantes propriétés thérapeutiques, attirant l'intérêt en raison du rôle dépuratif, ayant la capacité de purifier le foie, le sang, l'estomac et les intestins, mieux que l'ail. *Alliaria petiolata* contient des composés soufrés qui ont une action bactériostatique. Elle est utilisée en raison de ses propriétés purificatrices et protectrices des reins et d'aider à éliminer les produits toxiques. Notre objectif était d'étudier les propriétés antioxydantes des plantes par méthodes électrochimiques par rapport à leur deux formes de conservation: séchées à l'air et lyophilisées.

Les solutions aqueuses de *Allium ursinum* et *Alliaria petiolata* ont été préparées forme lyophilisée et à la fois sec (concentration de 5% du produit végétal). Ils ont été ensuite soumis à des analyses de voltampérométrie cyclique (en utilisant le potentiostat biologique SP-150). Nous avons utilisé comme référence, un flavonoïde, la rutine, connue comme antioxydant naturel.

Les résultats ont montré une action antioxydante meilleure pour les plantes conservées par séchage à l'air par rapport à celles conservées par lyophilisation. *Allium ursinum* a une capacité antioxydante plus importante en comparaison avec *Alliaria petiolata*, ce dernier montrant des bonnes

propriétés antioxydantes juste après la récolte (frais), après la récolte. *Allium ursinum* présente un comportement redox plus intense que la rutine. En conclusion, nous avons mis en évidence les propriétés antioxydantes, soutenant le rôle dépuratif de ces plantes qui ne doivent pas être absentes de la nutrition humaine. Elles peuvent être des sources importantes de médicaments à base d'extraits naturels, particulièrement indiqués comme facteurs préventifs pour diverses maladies.

Nouvelles Pyridazinones N-Substituées et Leur Activité Antituberculeuse

Dorina Mantu, Vasilichia Bejan, Costel Moldoveanu, Ghiorghiță Zbancioc
et Ionel I. Mangalagiu*

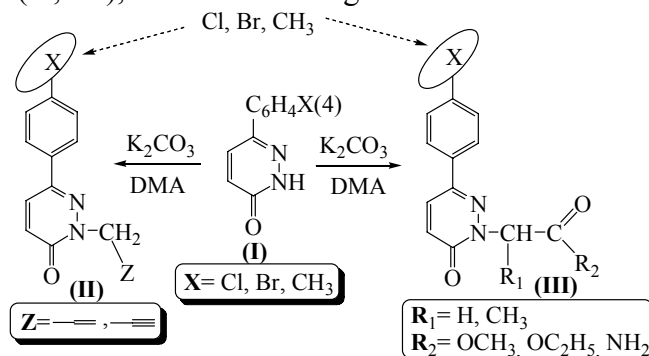
Universităte "Al. I. Cuza," Département de Chimie Organique, Bd. Carol I., No. 11,
700506 Iasi, Roumanie

*e-mail: ionelm@uaic.ro

According to many publications, five- and six-membered heterocyclic nitrogen compounds have received particular attention in research, particularly because of their potential biological activities as antibiotics, analgesics, anti-carcinogens, antiplatelet, and anti-tuberculosis drugs. In this paper, we present the synthesis, characterization, and biological application of novel azaheterocyclic compounds with diazine skeleton. In this respect, we first prepared the raw materials (pyridazinones I), according to procedures in literature, which were then alkylated at nitrogen in position 2 to give the N-substituted derivatives (II, III). The structure of N-alkylated compounds was proved by spectral analysis (IR, ^1H NMR, ^{13}C -NMR, COSY, HMQC, HMBC). Anti-tuberculosis activity tests (anti-TB) were performed on *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) in BACTEC 12B medium using the *Microplate Alamar Blue Assay* (MABA). Three compounds are moderately active vis-à-vis of *M. tuberculosis*.

Selon un grand nombre de publications, les composés azotés hétérocycliques à cinq et six sommets ont reçu une attention particulière dans le domaine de la recherche, notamment en raison de leurs activités biologiques potentielles en tant qu'antibiotiques, analgésiques, anticancéreux, anti-agrégants plaquettaires, antituberculeux.¹⁻³

Dans ce travail, nous présentons la synthèse, la caractérisation, et l'application biologique de nouveaux composés azahétérocycliques avec un squelette diazinique. À cet égard, nous avons préparés d'abord les matières premières (pyridazinones I) selon les procédures de la littérature, qui ont été ensuite alkylées sur l'azote de la position 2 pour conduire aux dérivés N-substitués (II, III), selon le schéma général suivant:⁴



La structure des composés *N*-alkylés a été prouvée par analyse spectrale (IR, ¹H-RMN, ¹³C- RMN, COSY, HMQC, HMBC). Les tests d'activité antituberculeuse (anti-TB) ont été effectués sur *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) en milieu BACTEC 12B, avec une microplaque *Alamar Blue Assay* (MABA). Trois composés s'avèrent être modérément actifs vis-à-vis de *M. tuberculosis*.

1. Sweeney, Z. K., Dunn, J. P., Li, Y. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 4352 (2008).
2. Gökçe, M., Utku, S. and Küpeli, S., *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 3760 (2009).
3. Mantu, D., Luca, M. C., Moldoveanu, C., Zbancioc, G., and Mangalagiu, I. I., *Eur. J. Med. Chem.*, doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.029.
4. Mantu, D., Moldoveanu, C., Nicolescu, A., Deleanu, C., and Mangalagiu, I. I., *Ultrason. Sonochem.*, **16**, 452 (2009).

Remerciements: à CNCSIS Bucarest, pour le soutien financier, programme IDEI no. 9/2007 (PN-II-ID-2007-1).

Methods to Optimize Therapy in Tuberculosis Patients with Associated Diseases

Cristina Mihaela Ghiciuc* and Catalina Elena Lupusoru
Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa" Iasi, Romania, 16 Universitatii Str.
*e-mail: c_ghiciuc@yahoo.com

The aim of the paper is to review the advantages and disadvantages of methods used to optimize therapy in patients with tuberculosis and associated diseases. Pharmacokinetic measurements or determination of phenotype or genotype may be helpful for optimizing antituberculosis therapy and for preventing adverse effects in patients with associated diseases.

Pharmacokinetics deals with drug concentrations in biological samples, while pharmacogenomics deals with the influence of genetic variation on drug response in patients by correlating gene expression with a drug's efficacy or toxicity. Phenotype test methods of metabolizing enzymes partition patients according to a bimodal distribution in "slow" or "poor" metabolizers (PM) and "fast" or "extensive" metabolizers (EM); or according to a trimodal distribution: poor metabolizers (PM), intermediate metabolizers (IM) and extensive metabolizers (EM). Genotyping methods partition individuals into three genotypes: homozygous slow (SS), heterozygous fast (FS), and homozygous fast (FF). Phenotyping is a direct measure of function of metabolic enzymes (measure rate of activity) and incorporates other factors (disease state, exposure to suppressors or inducers). There is necessary only one measurement which summates all polymorphisms, but patient should be exposed to test drug. Genotyping is an indirect measure of function (it is a non-quantitative measure to evaluate separately each polymorphisms). Genotyping does not incorporate other factors (disease state, exposure to suppressors or inducers) and patients are not exposed to test drug. There may be discordance between genotype and phenotype in disease state due to transient changes (acute illnesses) or long lasting changes (chronic illnesses). There are more than 60 clinical studies in the last 10 years on pharmacogenetics and antituberculosis drugs. Most of them studied the polymorphism of Isoniazid and of Rifampicin, mainly in tuberculosis patients. There is a need for more studies on the correlations between metabolic enzymes polymorphism (pharmacogenomics) and blood concentrations (pharmacokinetics) of antituberculosis drugs in order to optimize antituberculosis therapy.

In conclusion, tuberculosis patients with concurrent disease states should be target population for supplementary investigations, especially when they are slow to respond to treatment, they have drug-resistant tuberculosis or are at risk of drug-drug interactions.

Flavonoïdes à Activité Antiplasmodiale de *Chytranthus Gilletii*

Ferdinand Tantangmo,^{a,b*} Rodica Dinica,^a Silvere Ngouela,^b Bruno Ndjakou Lenta,^c Etienne Tsamo^b et Catherine Vonthron-Sénécheau^d

^aLaboratoire de Chimie Organique et Biochimie, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Dunarea de Jos Galati, Roumanie

^bDépartement de Chimie Organique, Faculté des Sciences, Université de Yaoundé I, B.P 812 Yaoundé, Cameroun

^cDépartement de Chimie, Ecole Normale Supérieure, Université de Yaoundé I, B.P 47 Yaoundé, Cameroun

^dLaboratoire d'Innovation Thérapeutique, Pharmacognosie et Molécules Naturelles Bioactives, UMR UDS/CNRS 7200, Faculté de Pharmacie, Université de Strasbourg, BP 60024-67401 Illkirch cedex, France

*e-mail: tferdinand1@yahoo.fr

Malaria, a disease caused by a protozoan transmitted to humans following a bite by a mosquito, remains the infectious parasitic disease the most lethal worldwide, despite repeated efforts to eradicate or control it. The lack of vaccine against this disease and the drug resistance that this parasite develops vis-à-vis conventional drugs make it difficult the treatment of this disease. It must therefore find the emergency of search for new anti-malarial drugs. The study of plants may be an alternative given the fact that quinine and artemisinin, that are the anti-malarial drugs most used, were extracted from plants. *Chytranthus gilletii* was selected on the basis of ethnopharmacological data which have subsequently been confirmed during the preliminary screening. The usual chromatographic methods (CC, TLC, and HPLC) were used for isolation and purification of compounds. The structures were confirmed based on spectroscopic data. Antiplasmodial and toxicity tests were performed using the method recently published by Tantangmo et al. A preliminary antiprotozoal screening showed antiplasmodial activity of ethyl acetate and methanol extracts of trunk of *C. gilletii* with IC₅₀ of 1.65 and 1.43 µg/mL respectively. Bioguided fractionation of these extracts were performed to isolate and purify three flavonoids, of which two aurones. The spectroscopic analysis of their data allowed identifying eriodictyol, aureusidine and cernuoside. These compounds showed good antiplasmodial activity with IC₅₀: 2; 2.58 and 3.85 µg/mL respectively. The cernuoside which is the glucosyl derivative of aureusidine at C-5 is less active but has a selectivity index higher than the latter. These results are consistent not only with ethnopharmacological data, but also with those on some aurones that have already been published. They also show the antimalarial potential of *Chytranthus gilletii* which, after in vitro assays, can be locally recommended in the treatment of malaria. These results also suggest that research may extend to other species of *Chytranthus*, since such genus has been very little explored.

Le paludisme, maladie causée par un protozoaire transmis à l'homme à la suite d'une piqûre par un moustique, reste la maladie parasitaire infectieuse la plus mortelle dans le monde en dépit de multiples efforts menés pour l'éradiquer ou la contrôler. Elle constitue un problème de santé publique

dans plus de 90 pays dans le monde. L'Organisation Mondiale de la Santé estime qu'il y a entre 300 et 500 millions de cas chaque année, entraînant 2 à 3 millions de décès, les enfants de moins de cinq ans étant les plus touchés. L'Afrique à elle seule compte 90% de ces cas. Le manque de vaccin contre cette maladie et la chimiorésistance que développe le parasite vis-à-vis des médicaments conventionnels rendent difficile le traitement de cette maladie. Force est donc de constater l'urgence de la recherche de nouveaux antipaludéens. L'étude des plantes peut être une solution alternative vu le fait que la quinine et l'artémisinine qui sont les antipaludiques les plus utilisés ont été extraites de plantes.

Chytranthus gillettii a été sélectionnée sur la base des données ethnopharmacologiques¹, qui ont par la suite été confirmées lors du screening préliminaire. Les méthodes chromatographiques usuelles (CC, CCM, HPLC) ont été utilisées pour l'isolement et la purification des composés. Les structures ont été élucidées sur la base des données spectroscopiques. Les tests antiplasmodial et de toxicité ont été réalisés suivant la méthode récemment publiée par Tantangmo et coll².

Un screening antiprotozoaire préliminaire a révélé l'activité antiplasmodiale des extraits acétate d'éthyle et méthanolique du tronc de *C. gillettii* avec des CI₅₀ respectives de 1,65 et 1,43 µg/mL. Un fractionnement bioguidé de ces extraits a permis d'isoler et de purifier trois flavonoïdes dont deux auronés. L'analyse de leurs données spectroscopiques a permis de les identifier à l'ériodictyol, à l'aureusidine et au cernuoside. Ces composés ont montré de bonnes activités antiplasmodiales avec pour CI₅₀ : 2 ; 2,58 et 3,85 µg/mL. Le cernuoside qui est le dérivé glucosylé de l'aureusidine en C-5 est moins actif que ce dernier mais présente un indice de sélectivité supérieur à celui de ce dernier. Ce sucre (glucose) serait donc à l'origine de ces différences de propriétés biologiques.

L'activité antiplasmodiale des extraits bruts de *Chytranthus gillettii* serait due à la présence des trois flavonoïdes isolés. Ces résultats sont en accord non seulement avec les données ethnopharmacologiques, mais aussi avec ceux de certaines auronés déjà publiés³. Ils montrent également le potentiel antipaludique de *Chytranthus gillettii* qui après analyses *in vitro* pourra être localement recommandé dans le traitement du paludisme. Ces résultats suggèrent également que les recherches peuvent s'étendre sur d'autres espèces du genre *Chytranthus* car ce genre jusqu'ici a été très peu exploré.

1. Focho, D. A., Ndam, W. T., and Fonge, B.A., *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* **3**, 001 (2009).

2. Tantangmo, F., Lenta, B. N., Boyom, F. F., Ngouela, S., Kayser, M., Tsamo, E.,

Weniger, B., Rosenthal, P. J., and Vonthron-Sénécheau, C., *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, **104**, 391 (2010).

3. Kayser, O., Kiderlin, A. F., and Brun, R., *Planta Med.*, **67**, 718 (2001).

Evaluation de l'Activité Antiradicalaire des Extraits Bruts De *Milicia Excelsa* et *Chytranthus Gilletii*

Ferdinand Tantangmo,^{a,b} Silvère Ngouela,^b Bruno Ndjakou Lenta,^c Diderot Nougoué,^b Etienne Tsamo^b et Rodica Dinica^{a*}

^aLaboratoire de Chimie Organique et Biochimie, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Dunarea de Jos Galati, Roumanie

^bDépartement de Chimie Organique, Faculté des Sciences, Université de Yaoundé I, B.P 812 Yaoundé, Cameroun

^cDépartement de Chimie, Ecole Normale Supérieure, Université de Yaoundé I, B.P 47 Yaoundé, Cameroun

*e-mail: rodinica@ugal.ro

Polyphenols and flavonoids are a large group of metabolites commonly synthesized by plants. Recent research have shown that these molecules have antioxidant properties that prevent free radical damage to certain biological molecules such as lipids proteins and DNA, damage that can cause many cardiovascular and neurodegenerative diseases such as cancer and diabetes. The anticancer activity of flavonoids has been proven very recently. In continuation of our work on the composition of plant extracts in phenolics and flavonoids and also on their antiradical properties, we studied the methanol extracts of leaves of *Chytranthus gilletii* and *Milicia excelsa*, two plants used in traditional medicine in Cameroon. The aim of our study was to evaluate the radical scavenging activity and quantitative determination of phenolics and flavonoids in both species. The quantitative analysis of these secondary metabolites in their methanol extracts was colorimetrically determined with the Folin-Ciocalteu reagent. The antioxidant activity of these extracts was also evaluated. This study suggests that the methanol extracts of *Milicia excelsa* and *Chytranthus gilletii* have antioxidant properties that could be useful in the prevention or control of various diseases related to oxidative stress. The results show not only that the two plants contain phenolics and flavonoids but they are also sources of natural antioxidant substances.

Les polyphénols et les flavonoïdes constituent un large groupe de métabolites couramment synthétisés par les plantes. Les récents travaux de recherches ont montré que ces molécules possèdent des propriétés antioxydantes qui empêchent les dégâts des radicaux libres sur certaines molécules biologiques telles que les lipides, les protéines et l'ADN, dégâts qui peuvent causer plusieurs maladies cardiovasculaires et neurodégénératives comme le cancer et le diabète. Les mécanismes envisageables impliquent la chélation métallique, l'aptitude à piéger les radicaux libres et l'inhibition des enzymes productrices de radicaux libres. Très récemment, il a été prouvé l'activité anticancéreuse des flavonoïdes. Ces derniers agissant soit en induisant la mort des cellules par arrêt du cycle de développement soit en inhibant les enzymes clés intervenant dans le développement des cellules cancéreuses. Dans la continuité de nos travaux sur la composition des extraits de plantes en composés phénoliques

et flavonoïdes ainsi que sur leurs propriétés antiradicalaires, nous avons entrepris l'étude des extraits méthanoliques des feuilles de *Chytranthus gilletii* et *Milicia excelsa*, deux plantes utilisées en médecine traditionnelle camerounaise.

L'intérêt de ce travail vient du fait qu'aucune étude phytochimique ou pharmacologique n'a jusqu'ici été effectuée sur *Chytranthus gilletii* tandis que très peu de travaux ont été effectués sur *Milicia excelsa*, mais pas sur ses propriétés antioxydantes ou sur sa composition en flavonoïdes ou en composés phénoliques. Le but de notre étude est l'évaluation de l'activité antiradicalaire et la détermination quantitative des composés phénoliques et des flavonoïdes des deux espèces. L'analyse quantitative des ces métabolites secondaires de leurs extraits méthanoliques s'est faite par colorimétrie avec le réactif de *Folin-Ciocalteu*¹. Pour ce qui est des composés phénoliques, la composition a été exprimée en équivalent d'acide gallique tandis que celle des flavonoïdes basés sur la formation du complexe flavonoïde-aluminium exprimée en équivalent de quercétine². L'activité antioxydante des ces extraits a également été évaluée. Ces extraits ont été testés sur leurs aptitudes à piéger les radicaux libres par le DPPH (2, 2-diphényl, 2-picryl hydrazyl) et le pouvoir réducteur afin d'évaluer l'activité antioxydante *in vitro* des ces extraits³. Cette étude suggère que les extraits méthanoliques de *Chytranthus gilletii* and *Milicia excelsa* possèdent les propriétés antioxydantes, qui pourraient être utiles dans la prévention ou le contrôle de diverses maladies liées au stress oxydatif. Les résultats obtenus montrent non seulement que les deux plantes contiennent des composés phénoliques et des flavonoïdes mais aussi qu'elles seraient de sources de substances naturelles antioxydantes.

1. ISO 14502-1: 2005. Determination of substances characteristic of green and black tea. Part 1: Content of total polyphenols in tea. Colorimetric method using Folin-Ciocalteu reagent.
2. Chang, C. C., Yang, M. H., Wen, H. M., and Chern J. C., *J. Food Drug Analysis*, **10**, 178 (2002).
3. Bozin, B., Mimica-Dukic, N., Samojlik, I., Goran, A., Ijic, R., *Food Chemistry*, **111**, 925 (2008).

Morphologic Analysis and *In Vivo* Subacute Toxicity Evaluation of Nano-Vesicles Encapsulating the K-Opioid Agonist U50488

Liliana Tarțău,^{a*} Daniela Bîndar^b and Viorel Melnig^b

^a*Department of Pharmacology-Algesiology, Faculty of Medicine, "Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania*

^b*Department of Physics – COMB Laboratory, Faculty of Physics, "Al. I. Cuza" University, Iași, Romania*

*e-mail: lylytartau@yahoo.com

The substance trans(+/-)-3,4-dichloro-*N*-methyl-*N*-[2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]-benzene-acetamide derivative (coded U-50488) is a high selective non peptidic kappa opioid agonist, with analgesic, diuretic and antitussive properties.

The purposes of this study were to prepare and characterize nano-lipid vesicles coated in polysaccharide chitosan which entrapped U50488 inside and *in vivo* physicochemical characterization.

The soft matter vesicles designed after U50488 immobilization inside lipid vesicles, were obtained by dissolving the lipid in chloroform and removing the solvent by evaporation, which led to a dry lipid film. The film was then hydrated, by adding distilled water with U50488. In the end, the vesicles were stabilized with a 0.5% biodegradable polymer chitosan solution. The polymer chitosan acts like an additional transport barrier which enables a slower and more extended rate of release for substances encapsulated in the vesicles. We investigated vesicle sizes, size distribution and zeta potential using a Malvern Zetasizer Nano ZS ZEN-3500 model and a Shimadzu UV-1700 PharmaSpec spectrophotometer. Using a Nikon Ti Eclipse optical microscope the vesicles were directly viewed.

In vivo experiment was carried out on Swiss mice (20-25 g), divided into 4 groups of 7 animals each and treated orally as follows: group I (control, distilled water, 0.1 ml/10gbw), group II (chitosan lipid vesicles, 0.1 ml/10gbw), group III (U50488, 50 mg/kbw), group IV (U50488 vesicles, 50 mg/kbw). Each group was divided into two subgroups and blood and tissue samples were collected after 24 hours and 14 days. We studied the biocompatibility properties of U50488 vesicles by assessing the effects on the blood parameters, the serum biochemical tests and neutrophil phagocytic function (Nitroblue tetrazolium test). The organs were collected for histopathological examination. The data were analyzed with SPSS for Windows version 17.0, ANOVA one-way method. Experimental protocols

were implemented according to recommendations of the “Gr.T. Popa” University Committee for Research and Ethical Issues.

The dimension measurements determined by laser diffraction method revealed that the mean size of the U50488 vesicles is 572nm. The vesicles in suspension have a mean zeta potential of +26.6mV. Laboratory analysis did not show significant differences of blood parameters, serum biochemical tests nor phagocytic capacity of peripheral neutrophils, between chitosan lipid vesicles, U50488 non-entrapped and entrapped in vesicles and control group, elements relevant for a good biocompatibility. We did not find significant pathological changes in the organs collected. Based on the results of vesicles stability, we conclude that U50488 vesicles with a moderate stability can be designed. These studies suggest that U50488 lipid vesicles may be suitable for *in vivo* use as a drug delivery system.

We acknowledge the financial support from the “Gr.T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania (Internal Research Grant Nr. 16407/2009).

Silver Nanoparticles Design and Toxicity Evaluation in Rats

Liliana Tarțău,^{a*} Cătălina Elena Lupușoru^a and Viorel Melnig^b

^a*Department of Pharmacology-Algesiology, Faculty of Medicine, "Gr.T. Popa"
University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania*

^b*Department of Physics – COMB Laboratory, Faculty of Physics, "Al. I. Cuza"
University, Iași, Romania*

**e-mail: lylytartau@yahoo.com*

Recently was shown that silver nanoparticles (Ag NPs) coated with biocompatible polymer can be used as carriers for small drug molecules (e.g. ensemble of poly(ethylene glycol covalently attached to Ag NPs surface can be used as carriers for micromolar concentrations of anticancer drug mitoxantrone). The size and surface area are recognized as important determinants for Ag NPs toxicity. Mine while small than 25 nm Ag NPs are non toxic being clearance eliminated, bigger than 25 nm Ag NPs may produce neurotoxicity by generating free radical-induced oxidative stress and by altering expression of genes related to oxidative stress.

Design and experimental investigation of the *in vivo* toxicity of Ag NPs coated with poly(amidehydroxyurethane) (PamHU) obtained by electrosynthesis method.

We studied the acute toxicity of Ag NPs – PamHU coated (silver-29 nm (Ag I) and silver-23 nm (Ag II), 5μg/kg b.w./day and 10 μg/kg b.w./day), by assessing the effects on the blood parameters, the serum biochemical tests and some immune parameters after intraperitoneal administration. 24 hours and 7 days after substances administration, blood samples were taken from retro-orbitary plexus to assess blood count, glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic pyruvic transaminase (GPT) and lactic dehydrogenase (LDH) enzymes activity. In the 7th day, serum opsonic capacity (OC) (using *Staphylococcus aureus* 94 cultures) was also determined. At the end of the experiment animals were killed, after ethylic ether anaesthesia and the peritoneal macrophages were removed from the intact peritoneal cavity with 10 ml HANKS solution (37°C thermostated). Samples were centrifugated (1000 rpm for 10 minutes), brought into contact with *Staphylococcus aureus* 94 cultures, incubated for 48 hours at 37°C and reinseeded on culture media. The following immune parameters: phagocytic capacity (PC) and bactericidal capacity (BC) of peritoneal macrophages, were evaluated. Data were expressed as mean ± S.E.M. and statistically analysed using t-student of Windows EXCEL programme test. Experimental protocols were implemented according the GR.T. Popa University of Medicine and Pharmacy Committee for Research and Ethical Issues guidelines for

handling and use of experimental animals.

Laboratory analysis did not show significant differences of blood parameters, serum biochemical tests, phagocytes' capacity of peripheral neutrophils, nor phagocytes capacity and bactericidal capacity of peritoneal macrophages, between Ag I and Ag II, 5µg/kg b.w./day or 10 µg/kg b.w./day, and control group, elements relevant for a good biocompatibility. Based on the results of Ag NPs – PamHU coated us conclude that drug carrier can be designed.

We acknowledge the financial support from PN II Capacities (195CPI/2008).

Mammalian Target Of Rapamycin: Insight And Some Inhibitors

Nathalie Van Hijfte,^{a,b,c*} Benoît Rigo,^{a,b} Adam Daïch^c and Philippe Gautret^{a,b}

^aUniv Lille Nord de France, F-59000 Lille, France

^bUCLille, EA GRIIOT, Laboratoire de pharmacochimie, HEI, 13 rue de Toul, F-59046 Lille, France.

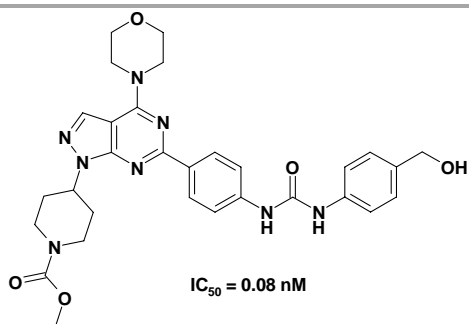
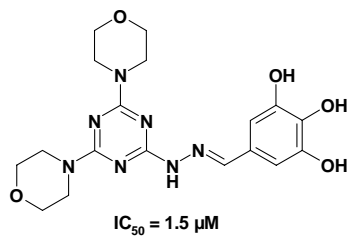
^cURCOM, EA 3221, INC3M, FR-CNRS 3038, UFR des Sciences et Techniques de l'université du Havre, 25 rue Philippe Lebon, F-76058 Le Havre, France.

*e-mail: nathalie.van-hijfte@hei.fr

Cancer cell proliferation, angiogenesis, invasion, apoptosis and metastasis are regulated by an interconnecting network of cellular signaling pathways involving extracellular ligands, transmembrane receptors, intracellular signaling protein kinases and transcription factors.¹ The mammalian target of rapamycin (mTOR) is a serine-threonine kinase, which is member of the phosphoinositide-3-kinase related kinase (PIKK) family. The PI3K-Akt-mTOR cascade is an important cellular signaling pathway that regulates cell growth, proliferation and cell survival.²

The first known mTOR inhibitor is rapamycin, a macrocyclic antibiotic isolated from the bacterium *Streptomyces hygroscopicus*. It binds to the intracellular receptor FKBP12 to form a ternary complex with mTOR, which inhibits its activity. mTOR protein is present in 2 complexes: mTORC1 and mTORC2. Rapamycin and its analogs are under clinical development as anticancer agents, but these drugs have a disadvantage: they block only mTORC1, which is responsible of the phosphorylation of ribosomal protein S6 kinase-1 and eukaryotic initiation factor 4E-binding protein-1. mTORC2, which is responsible of the feedback-activation of the protein kinase Akt, is insensitive to these drugs. In contrast, small molecules designed to compete with ATP in the catalytic site of mTOR are able to inhibit both complexes of mTOR.³ By this way, mTOR signaling in cancer cells is globally suppressed.

Our thesis project consists in the synthesis of new ATP competitive inhibitors of mTOR protein.



mTOR inhibitors described in the literature

Wen, W. M., Alex, A. and Adjei, C. A., *Cancer J. Clin.*, **59**, 111 (2009).

Abraham, R. T. and Gibbons, J. J., *Clin. Cancer Res.*, **13**, 3109 (2007).

Verheijen, J., Yu, K., and Zask, A., *Annual Reports in Med. Chem.*, **43**, 189 (2008).

Matériaux Polymères Utilisés Comme Systèmes à Libération Contrôlée des Médicaments

Cristina Doina Vlad* and Silvia Vasiliu

Institut de Chimie Macromoléculaire « Petru Poni », Aleea Grigore Ghica Voda no. 41A, 700487, Iasi

**e-mail: cdvlad@icmpp.ro*

A strategy to increase the duration of action of drugs with a short life in the body is to use a form that slowly releases the drug into the gastrointestinal tract. In recent years many materials based on natural and synthetic polymers are used to prepare delivery systems for active ingredients. Polymerization techniques provide access to a wide range of polymer materials with predictable molecular weights and well-defined architectures. The aim of this work was the synthesis of new polymer materials in the form of microparticles. The synthesis of these materials was done in two steps: 1. the synthesis of microparticles based on glycidylmethacrylate (GMA) and ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA), diethylene glycol dimethacrylate (DEGDMA), triethyleneglycol dimethacrylate (TEGDMA) copolymers by suspension polymerization; 2. the chemical modification of copolymers synthesized in the first step by reaction with gellan. The obtained products were characterized in terms of morphology and size of microparticles by environmental scanning electron microscopy coupled with energy dispersive X-ray (ESEM / EDX) and infrared spectrometry with Fourier transform (FT-IR) to highlight their structural modifications. We also examined the morphological properties of copolymers (the support granulometry, the specific surface area, average pore size and degree of interconnection) and the maximum swelling degree in aqueous solutions at different pH values using the thermogravimetric method. The results will be used to streamline the performance of these materials and to establish correlations between these properties and conditions of development. The microparticles synthesized were used for the encapsulation and the release of some water-soluble drugs (cephotaxime as sodium salt). The kinetics study of drug release will be made depending on the composition of the microparticles.

Une stratégie pour augmenter la durée d'action des médicaments ayant une vie courte dans l'organisme consiste à utiliser une forme qui libère lentement le médicament dans le tractus gastro-intestinal.

Depuis quelques années de nombreux matériaux à base des polymères naturels et synthétiques sont utilisés pour préparer des systèmes de délivrance des produits actifs. Les avantages typiques des ces systèmes sont: augmentation de la durée d'action en contrôlant la cinétique de libération, franchissement plus aisé des barrières physiologiques en protégeant le principe actif de la dégradation chimique et enzymatique, diminution de la toxicité du principe actif et donc des effets secondaires et d'accroissement du confort du patient en évitant des piqûres répétées ou des perfusions.

Les techniques de polymérisation donnent accès à une large gamme de matériaux polymères possédant des masses molaires prédictibles et des architectures bien définies. Le but de ce travail a été la synthèse des nouveaux matériaux polymères sous forme de microparticules. Le processus de la synthèse de ces matériaux se fait en deux étapes:

1. la synthèse de microparticules à base des copolymères glycidylméthacrylate (GMA) et éthylèneglycole diméthacrylate (EGDMA), diéthylèneglycole diméthacrylate (DEGDMA), triéthylèneglycole diméthacrylate (TEGDMA) par la polymérisation en suspension. Le monomère glycidylméthacrylate est souvent utilisé parce que le groupement époxydique est réactif et permet la fonctionnalisation de polymère après la synthèse.

2. la modification chimique des copolymères synthétisés à la première étape par la réaction avec du gellane.

Les produits obtenus ont été caractérisés du point de vue de la morphologie et de la taille des microparticules par microscopie électronique à balayage environnemental couplée avec l'énergie dispersive des rayons X (ESEM/EDX) et par spectrométrie en infrarouge avec la transformée de Fourier (FT-IR) pour mettre en évidence leurs modifications structurales.

On a examiné aussi les propriétés morphologiques des copolymères (la granulométrie du support, la surface spécifique, la taille moyenne des pores et leur degré d'interconnexion) et le degré maximum de gonflement dans les solutions aqueuses à différentes valeurs de pH en utilisant la méthode thermogravimétrique.

Les résultats seront utilisés pour rationaliser les performances de ces matériaux et pour établir des corrélations entre ces propriétés et les conditions d'élaboration.

Les microparticules synthétisées ont été utilisées pour l'encapsulation et pour le relargage de certains médicaments hydrosolubles (céphotaxime sous forme de sel de sodium).

L'étude de la cinétique de libération du principe actif sera réalisée en fonction de la composition des microparticules.

**Liste des participants au 1^{er} Colloque Franco-Roumain de
Chimie Médicinale CoFr-RoCM-2010
07-08 octobre 2010, Iasi, Roumanie**

**Lista de participanti la Primul Colocviu Fr-RoCM-2010
07-08 octombrie 2010, Iasi, Romania**

1. **Cristina ABUHAIE**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
2. **Rufine AKUÉ-GÉDU**, *Université Blaise Pascal, Clermont Ferrand, France*
3. **Maria ALEXANDROAIE**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
4. **Iuliana Florentina ALEXA**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
5. **Ioana ANTONESI**, *Centre d'évaluation des médicaments, Antibiotice Iasi*
6. **Iuliean ASAFTEI**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
7. **Ioan ATUDOSIE**, *Institut de Chimie Macromoléculaire « P. Poni », Iași, Roumanie*
8. **Lavinia ATUDOSIE**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
9. **Mihaela AXINTE**, *Centre d'évaluation des médicaments, Antibiotice Iasi*
10. **Lucian BAHIRIM**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
11. **Sabina BANCILA**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
12. **Dalila BELEI**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
13. **Elena BÎCU**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
14. **Lucian BÎRSĂ**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
15. **Adrian BÎRZU**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
16. **Samuel BRAVERMAN**, *Université Bar-Ilan, Ramat Gan, Israel*
17. **Dana Gabriela BUDALA**, *Université de Médecine et Pharmacie « Gr. T. Popa », Iași, Roumanie*
18. **Alexandru CECAL**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
19. **Irina CERNESCU**, *Université de Médecine et Pharmacie « Gr. T. Popa », Iași, Roumanie*
20. **Paul CHIRITA**, *Université Craiova, Roumanie*
21. **Cristina CHITAC**, *Centre d'évaluation des médicaments, Antibiotice Iasi*
22. **Diana CIUBOTARIU**, *Université de Médecine et Pharmacie « Gr. T. Popa », Iași, Roumanie*

23. **Ancuta Catalina COJOCĂRAȘU**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
24. **Adam DAÏCH**, *Université du Havre, Le Havre, France*
25. **Rodica –Mihaela DINICA**, *Université Dunarea de jos, Galați, Roumanie*
26. **Sorina Florentina DEDIU**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
27. **Naguibou DJIBRIL**, *Université Abomey Calavi, Cotonou*
28. **Aurelia DORNEANU**, *Centre d'évaluation des médicaments, Antibiotice Iasi*
29. **Joëlle DUBOIS**, *Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette, France*
30. **Carmen DUMEA**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
31. **Ofelia DUMITRESCU**, *Centre d'évaluation des médicaments, Antibiotice Iasi*
32. **Liliana FOIA**, *Université de Médecine et Pharmacie « Gr. T. Popa », Iași, Roumanie*
33. **Eliza GAFITANU**, *Université de Médecine et Pharmacie « Gr. T. Popa », Iași, Roumanie*
34. **Philippe GAUTRET**, *Ecole des Hautes Etudes d'Ingénieur, Lille, France*
35. **Laurent GAVARA**, *Université Blaise Pascal, Clermont Ferrand, France*
36. **Dumitru GÂNJU**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
37. **Claudiu-Augustin GHEORGHITA**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
38. **Cristina GHICIUC**, *Université de Médecine et Pharmacie « Gr. T. Popa », Iași, Roumanie*
39. **Alina GHINET**, *Ecole des Hautes Etudes d'Ingénieur, Lille, France*
40. **Solo GOLDSTEIN**, *Servier, Croissy-sur-Seine, France*
41. **Catalina GOLOGAN**, *Institut de Chimie Macromoléculaire « P. Poni », Iași, Roumanie*
42. **Catalina GOLOGAN**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
43. **Steluța GOSAV**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
44. **Aurelian GULEA**, *Université de Moldavie, Chișinău, Moldavie*
45. **Jean-Pierre HÉNICART**, *Université de Lille 2, Lille, France*
46. **Vicențiu HORINCAR**, *Université Dunarea de jos, Galați, Roumanie*
47. **Maurusa –Elena IGNAT**, *Institut de Chimie Macromoléculaire « P. Poni », Iași, Roumanie*
48. **Diana Carolina ILIES**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*

49. **Mircea LEABU**, *Université de Médecine et Pharmacie « Carol Davila », Bucarest, Roumanie*
50. **Brigitte LESUR**, *Servier, Croissy-sur-Seine, France*
51. **Liliana LUCESCU**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
52. **Neculai-Cătălin LUNGU**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
53. **Andrea LUPUȘORU**, *Université de Médecine et Pharmacie « Gr. T. Popa », Iași, Roumanie*
54. **Cătălina-Elena LUPUȘORU**, *Université de Médecine et Pharmacie « Gr. T. Popa », Iași, Roumanie*
55. **Raul LUPUȘORU**, *Université de Médecine et Pharmacie « Gr. T. Popa », Iași, Roumanie*
56. **Elena MARLICA**, *Institut de Chimie Macromoléculaire « P. Poni », Iași, Roumanie*
57. **Régis MILLET**, *Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol, Université Lille Nord de France, Lille, France*
58. **Orleans NGOMO**, *Université de Ngaoundere, Cameroun*
59. **Mariana ONCEANU-LUPOAE**, *Université Ovidius»,Galati, Roumanie*
60. **Georgiana PARFENE**, *Université Dunarea de jos, Galați, Roumanie*
61. **Evelina POPOVICI**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
62. **Roxana POTUR**, *Centre d'évaluation des médicaments, Antibiotice Iasi*
63. **Aurel PUI**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
64. **Stefania RACOVÎȚA**, *Institut de Chimie Macromoléculaire « P. Poni », Iași, Roumanie*
65. **Benoît RIGO**, *Ecole des Hautes Etudes d'Ingénieur, Lille, France*
66. **Nicoleta Camelia RÎȘCANU**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
67. **Valeriu RUDIC**, *Université de Moldavie, Chișinău, Moldavie*
68. **Laura SÎRBU**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
69. **Dumitru SOFRONI**, *Université de Moldavie, Chișinău, Moldavie*
70. **Larisa SOFRONI**, *Université de Moldavie, Chișinău, Moldavie*
71. **Simona STEFANOVICI**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
72. **Bogdan STĂNOIU**, *Université de Médecine et Pharmacie, Craiova, Roumanie*
73. **Vivien STOCKER**, *Ecole des Hautes Etudes d'Ingénieur, Lille, France*
74. **Lucia SUCEU**, *Université « Al. I. Cuza », Iași, Roumanie*
75. **Ionel TABACARU**, *Université Dunarea de jos, Galați, Roumanie*
76. **Ferdinand TANTANGMO**, *Université de Yaounde I, Cameroun*

- 77. Liliana TARTAU**, *Université de Médecine et Pharmacie « Gr. T. Popa », Iași, Roumanie*
- 78. Anca TOMA**, *Centre d'évaluation des médicaments, Antibiotice Iasi*
- 79. Luc VAN HIJFTE**, *Janssen-Pharmaceutica N. V., Beerse, Belgique*
- 80. Nathalie VAN HIJFTE**, *Ecole des Hautes Etudes d'Ingénieur, Lille, France*
- 81. Cristina Doina VLAD**, *Institut de Chimie Macromoléculaire « P. Poni », Iași, Roumanie*

Ainsi que l'ensemble des étudiants niveau Master et Doctorat de la Faculté de Chimie de l'Université « Al. I. Cuza ».