

SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA NOWYCH POCHODNYCH 2-(2-ARYLOMETYLOTIO-4-CHLORO-5- METYLOBENZENOSULFONYLO)-1-FENYLOGUANIDYNY

Beata Żołnowska¹, Jarosław Sławiński¹, Anna Kawiak²

¹Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Katedra Biotechnologii, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed, Uniwersytet Gdański i
Gdański Uniwersytet Medyczny

Sulfonamidy od kilkadziesiąt lat są stosowane jako środki lecznicze, a wprowadzone do medycyny na wielką skalę, stały się obiektem zainteresowania wielu badaczy i obecnie stanowią klasę związków o wielokierunkowym działaniu. Kwas cynamonowy i jego naturalne analogi wykorzystywane są w leczeniu nowotworów od ponad stuleci. Ugrupowanie cynamonowe znaleziono w różnych biologicznie aktywnych substancjach o potwierdzonych właściwościach cytotoksycznych, jak i przeciwutleniających [1,2]. Zatem projektując hybrydy molekularne zawierające w swej strukturze fragmenty farmakoforowe kwasu cynamonowego i sulfonamidu można uzyskać związki o zwiększonej aktywności biologicznej, wynikającej z działania synergistycznego obydwu fragmentów.

Poszukując innowacyjnych niskocząsteczkowych chemioterapeutyków, zaprojektowano serię nowych pochodnych 2-(2-arylometylotio-4-chloro-5-metylobenzenosulfonylo)-1-fenyloguanidyny o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej. Nowe oryginalne związki stanowiły hybrydy molekularne zawierające farmakoforowy rdzeń 4-chloro-2-merkaptio-5-metylobenzenosulfonamidu oraz ugrupowanie 4-acetylofenylowe lub fragment o strukturze chalkonu. Zaprojektowane związki otrzymano na drodze syntezy organicznej. Strukturę związków potwierdzono analizą elementarną, spektroskopową (IR, ¹H NMR, ¹³C NMR), rentgenostrukturalną i spektrometrią mas.

Otrzymane związki poddano ocenie aktywności cytotoksycznej w teście MTT wobec trzech linii komórkowych nowotworów ludzkich: raka piersi (MCF-7), okrężnicy (HCT-116) i raka szyjki macicy (HeLa). Wykazano, że szereg pochodnych serii 1-(4-acetylofenylo)-2-(benzenosulfonylo)guanidyn oraz 2-(benzenosulfonylo)-1-(4-cynamoilofenylo)guanidyn prezentuje wysoką siłę działania wobec wszystkich linii komórek nowotworowych (IC₅₀: 10–21 μM, seria pierwsza oraz 4,7–15 μM, seria druga). Dodatkowo w testach przeprowadzonych na nienowotworowych komórkach linii HaCaT dowiedziono, że testowane związki charakteryzuje selektywność wobec komórek nowotworowych.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Z.M. Wang, H.C. Kolb, K.B. Sharpless, Large-scale and highly enantioselective synthesis of the taxol C-13 side chain through asymmetric dihydroxylation, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 5104.

[2] N. Meydan, T. Grunberger, H. Dadi, M. Shahar, E. Arpaia, Z. Lapidot, J.S. Leeder, M. Freedman, A. Cohen, A. Gazit, A. Levitzki, C.M. Roifman, Inhibition of acute lymphoblastic leukaemia by a Jak-2 inhibitor, *Nature* 1996, 379, 645.