

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



Beata Żołnowska<sup>1</sup>, Jarosław Sławiński<sup>1</sup>, Anna Kawiak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Katedra Biotechnologii, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed,

Uniwersytet Gdański i Gdański Uniwersytet Medyczny

www.gumed.edu.pl

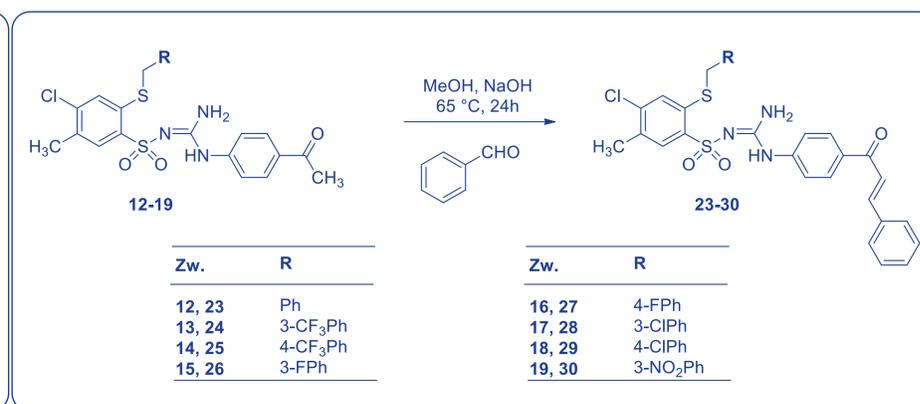
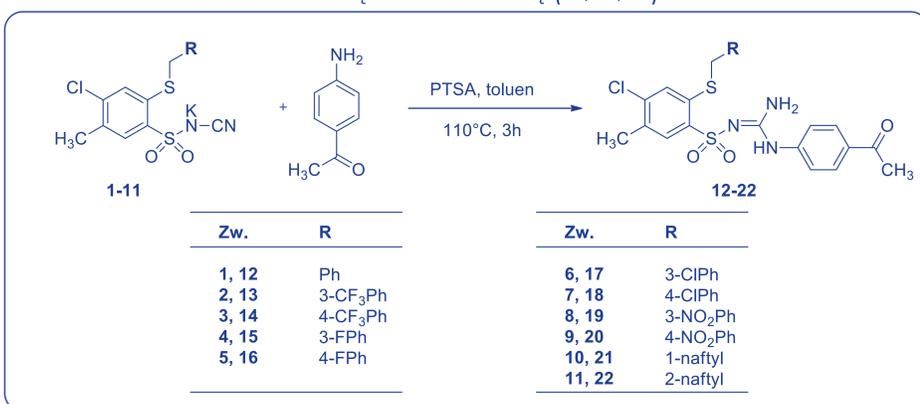
26 KONFERENCJA NAUKOWA WYDZIAŁU FARMACEUTYCZNEGO

## Wprowadzenie

Sulfonamidy od kilkudziesięciu 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 przeciwnowotworowych [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.

## Synteza

Niezbędne substraty **1–11** otrzymano na podstawie wcześniej opracowanych metod [3-8]. Pochodne **12–22** zsyntetyzowano w wyniku reakcji odpowiednich soli monopotasowych *N*-(benzenosulfonyl)cyjanamidu z 4-aminoacetofenonem w obecności kwasu *p*-toluenosulfonowego (PTSA) i bezwodnego toluenu (Schemat 1). Mieszaninę ogrzewano przez 3 h w temperaturze 110 °C. W celu otrzymania drugiej serii związków **23–30** przeprowadzono reakcje kondensacji aldolowej odpowiednich analogów **12–19** z benzaldehydem w obecności NaOH w metanolu przez 24 h w temperaturze 65 °C (Schemat 2). Struktura nowych pochodnych została potwierdzona za pomocą metod spektroskopowych IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR i HRMS oraz analizę elementarną (C, H, N).



Schemat 1

Schemat 2

## Aktywność cytotoksyczna wobec linii komórkowych MCF-7, HCT-116, HeLa

Zsyntetyzowane pochodne **12–30** zostały przebadane w Katedrze Biotechnologii Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii UG-GUMed pod kątem aktywności przeciwnowotworowej. Aktywność oceniono na trzech liniach komórkowych nowotworów ludzkich: HCT-116 (rak okrężnicy), HeLa (rak szyjki macicy) oraz MCF-7 (rak piersi). Ocenę selektywności działania nowych pochodnych wykonano za pomocą testów przeprowadzonych na linii nienowotworowych komórek HaCaT. Analizy wykonano przy pomocy testu MTT, a wyniki wyrażono w wartościach IC<sub>50</sub> (stężenie wymagane do zahamowania wzrostu komórek o 50%) (Tabela 1 i 2).

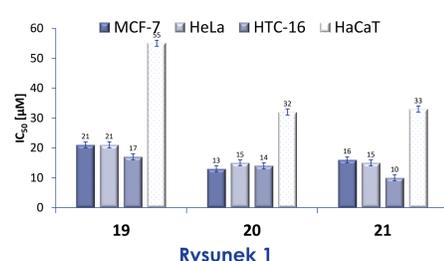
Tabela 1

Związek	R	IC <sub>50</sub> (μM)			
		MCF-7	HeLa	HCT-16	HaCaT
12	Ph	22±0,2	40±2	25±1	56±2
13	3-CF <sub>3</sub> Ph	12±0,1	37±1	23±0,5	445±22
14	4-CF <sub>3</sub> Ph	38±1	53±1	30±0,6	78±4
15	3-FPh	23±0,5	110±1	72±2	230±12
16	4-FPh	18±1	58±2	26±1	205±11
17	3-ClPh	90±3	28±1	27±1	120±4
18	4-ClPh	182±5	78±5	43±2	250±13
19	3-NO <sub>2</sub> Ph	21±1	21±1	17±1	55±3
20	4-NO <sub>2</sub> Ph	13±0,6	15±1	14±0,7	32±2
21	1-naftyl	16±0,8	15±1	10±0,2	33±2
22	2-naftyl	79±5	38±2	19±1	145±8

Tabela 2

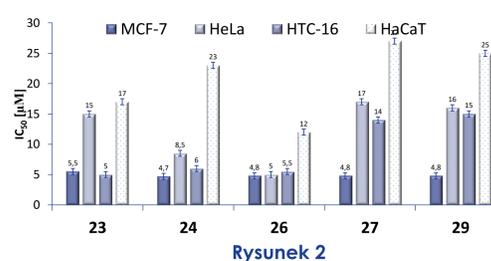
Związek	R	IC <sub>50</sub> (μM)			
		MCF-7	HeLa	HCT-16	HaCaT
23	Ph	5,5±0,2	15±0,6	5±0,2	17±1
24	3-CF <sub>3</sub> Ph	4,7±0,2	8,5±0,5	6±0,2	23±1
25	4-CF <sub>3</sub> Ph	33±1	78±4	58±3	115±6
26	3-FPh	4,8±0,2	5±0,1	5,5±0,3	12±0,6
27	4-FPh	4,8±0,1	17±1	14±0,5	27±1
28	3-ClPh	33±2	38±2	24±1	67±2
29	4-ClPh	4,8±0,1	16±0,5	15±1	25±1
30	3-NO <sub>2</sub> Ph	31±1	28±1	100±3	120±3

Spośród testowanych związków **12–22**, na szczególną uwagę zasługują pochodne **19**, **20** i **21**, które charakteryzowały się największą siłą działania wobec wszystkich linii komórek nowotworowych (IC<sub>50</sub>: 10–21 μM). Wysoka aktywność pochodnych **19** i **20** powiązana była z obecnością grupy nitrowej w podstawniku R, z obserwowaną korzystną dla aktywności lokalizacją tego podstawnika w pozycji *para* (**20**, IC<sub>50</sub>: 13–15 μM).



Związki, poddane testom MTT wobec prawidłowych komórek HaCaT, wykazały wobec nich niższą cytotoksyczność w porównaniu do komórek nowotworowych (Rysunek 1), co jest właściwością wysoce pożądaną dla potencjalnych leków przeciwnowotworowych.

Uzyskane wyniki pokazały, że pochodne **23–30** wykazały najsilniejsze działanie przeciwnowotworowe wobec linii komórek MCF-7, przy czym związki **23**, **24**, **26**, **27**, **29** osiągnęły wartości IC<sub>50</sub> < 10 μM. Z kolei najbardziej aktywnymi pochodnymi hamującymi wzrost komórek HeLa były **23**, **24** i **26** (IC<sub>50</sub>: 15; 8,5 i 5 μM), te same związki wykazały również wysoką skuteczność działania w przypadku linii komórek HCT-116 (IC<sub>50</sub>: 5; 6 i 5,5 μM).



Biorąc pod uwagę pochodne o najbardziej obiecującej aktywności przeciwnowotworowej, wykazano, że związki **23**, **24**, **26**, **27**, **29** charakteryzuje selektywność wobec komórek nowotworowych aniżeli komórek prawidłowych (Rysunek 2).

PIŚMIENNICTWO:

[1] Z.M. Wang, et al., J. Org. Chem. 1994, 59, 5104. [2] N. Meydan, et al., Nature 1996, 379, 645. [3] J. Sławiński, Polish J. Chem. 2001, 75, 1309–1316. [4] J. Sławiński, et al., Monatsh. Chem. 2012, 143, 1705–1718. [5] A. Pogorzelska, et al., Eur. J. Med. Chem., 2017, 138, 357–370. [6] J. Sławiński, et al., Molecules, 2014, 19, 13704–13723. [7] J. Sławiński, et al., Monatsh. Chem. 2012, 143, 1705–1718. [8] B. Żołnowska, et al., Molecules 2015, 20, 19101–19129.