

# ANALIZA SAR I QSAR POCHODNYCH (E)-5-[(2-ARYLOWINYLO)-1,3,4-OKSADIAZOL-2-YLO]BENZENOSULFONAMIDU



Krzysztof Szafranski<sup>A</sup>, Jarosław Sławiński<sup>A</sup>, Łukasz Tomorowicz<sup>A</sup>, Anna Kawiak<sup>B</sup>

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

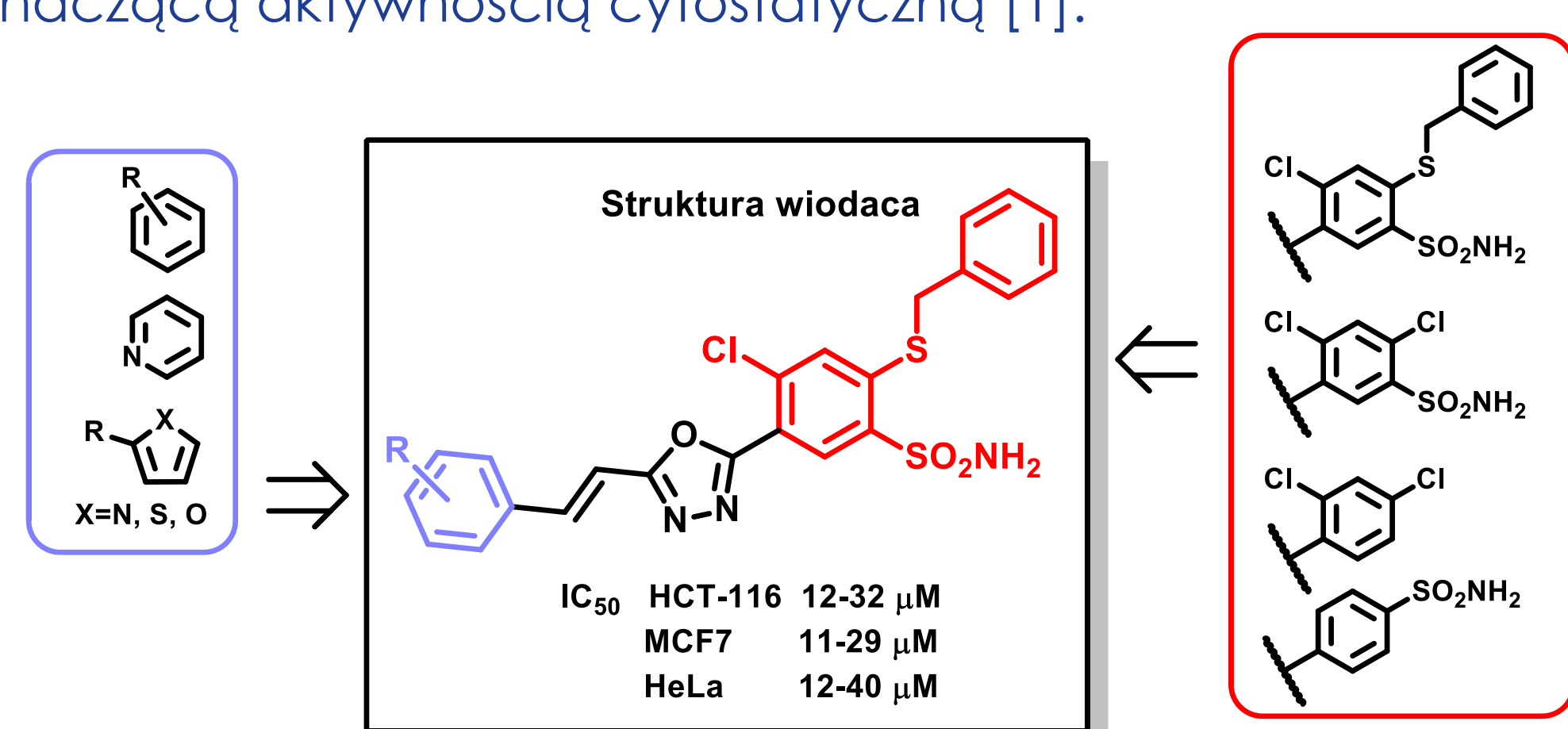
<sup>B</sup> Uniwersytet Gdański i Gdański Uniwersytet Medyczny, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii, Katedra Biotechnologii

www.gumed.edu.pl

krzysztof.szafranski@gumed.edu.pl

## 1. Wstęp

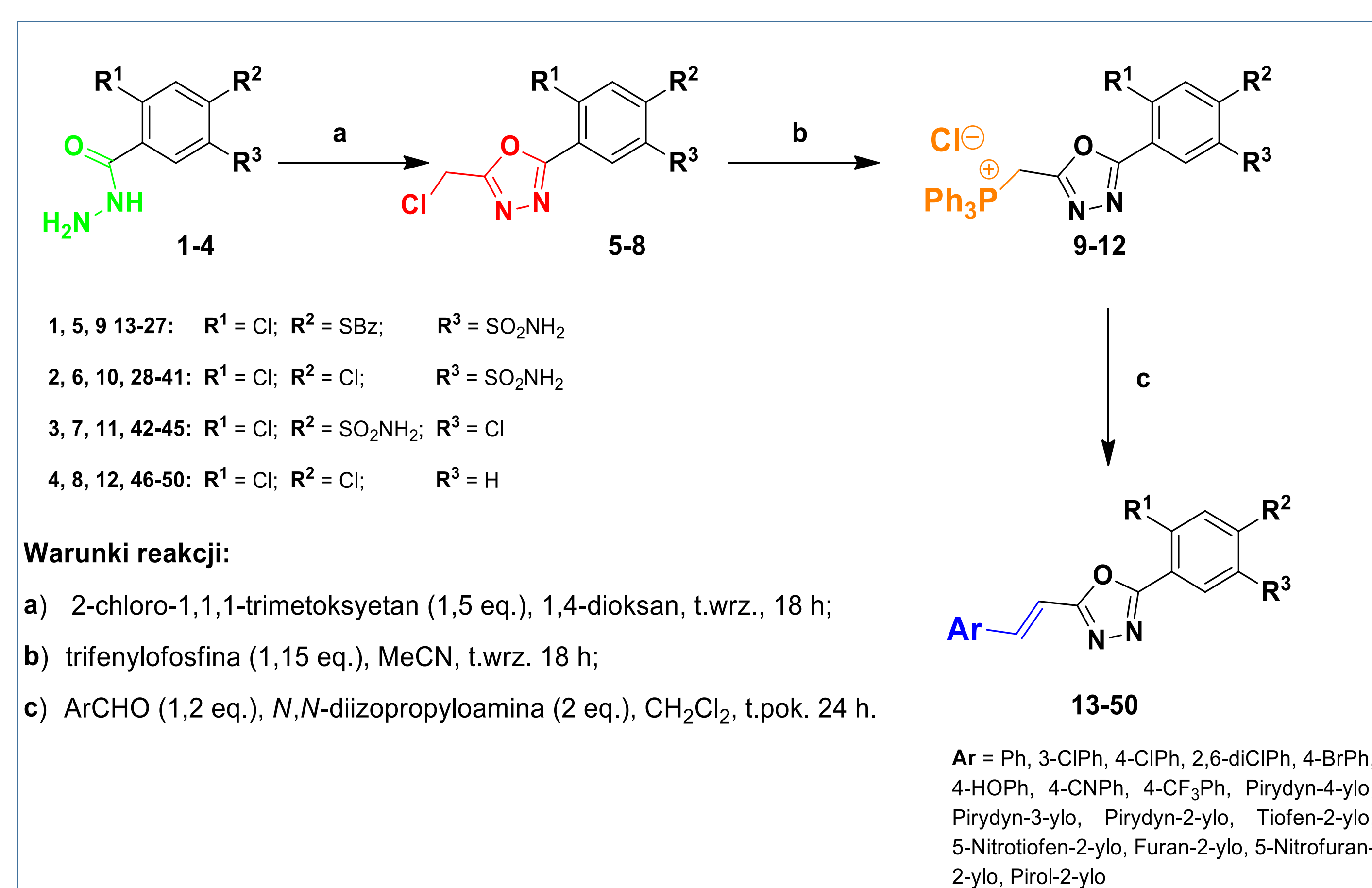
W naszych badaniach nad aktywnością przeciwnowotworową pochodnych 2-benzyltio-4-chloro-5-(1,3,4-oksadiazol-2-yl)benzenosulfonamidu ustalono, że pochodne zawierające podstawnik styrylowy w pozycji 5 pierścienia oksadiazolu, cechują się znaczącą aktywnością cytostatyczną [1].



Kierunki modyfikacji struktury wiodącej - (E)-4-chloro-5-(styrylo-1,3,4-oksadiazol-2-yl)benzenosulfonamidu

W celu optymalizacji struktury wiodącej zsyntetyzowano szereg nowych pochodnych zawierających różnorodne aromatyczne i heteroaromatyczne podstawniki przy ugrupowaniu winylowym (Ar). Ponadto dla każdego wariantu Ar zsyntetyzowano jego analog pozbawiony ugrupowania tiobenzylowego (R<sup>2</sup> = SBz lub Cl). Natomiast w celu ustalenia istotności ugrupowania sulfonamidowego zsyntetyzowano grupę związków pozbawionych grupy SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (R<sup>1</sup> = Cl; R<sup>2</sup> = Cl; R<sup>3</sup> = H) lub zawierającą tą grupę w położeniu *para* względem pierścienia triazolu (R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H) [2].

## 2. Synteza



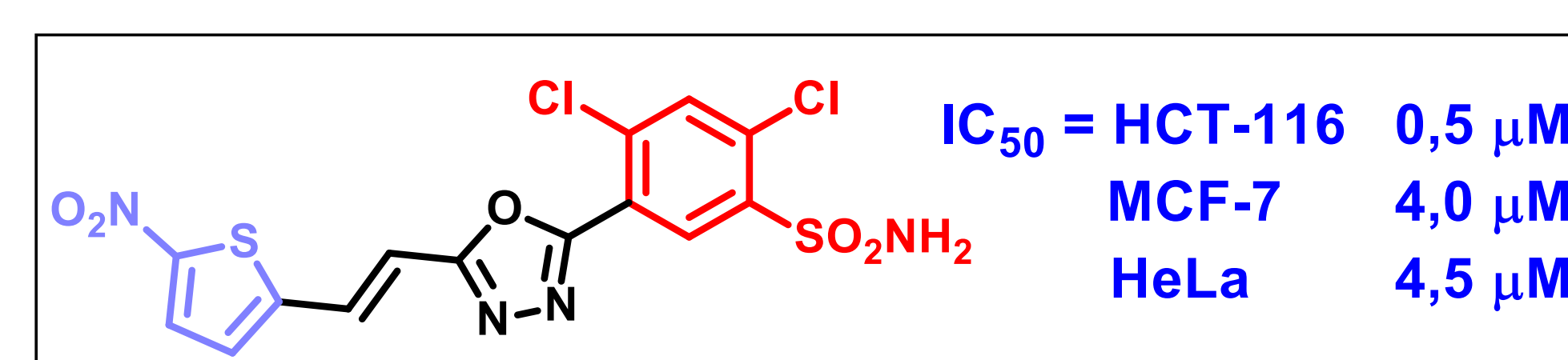
Schemat syntezy związków docelowych

## 3. Aktywność cytostatyczna

Badanie aktywności przeciwnowotworowej *in vitro* zostało przeprowadzone z wykorzystaniem testu MTT wobec 3 linii komórkowych: nowotworu piersi (MCF-7), okrężnicy (HCT-116) i raka szyjki macicy (HeLa) oraz nienowotworowej linii keratynocytów ludzkich HaCaT.

## 4. Wnioski

- Spośród otrzymanej serii związków, pochodna 4-nitrotiofenu (Ar=4-nitrotiofen, R<sup>1</sup> = Cl; R<sup>2</sup> = Cl; R<sup>3</sup> = SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) wykazuje najwyższą aktywność przeciwnowotworową wobec linii HCT-116, MCF-7 i HeLa, oraz selektywność wobec linii keratynocytów HaCaT z indeksem selektywności w przedziale 2-16.



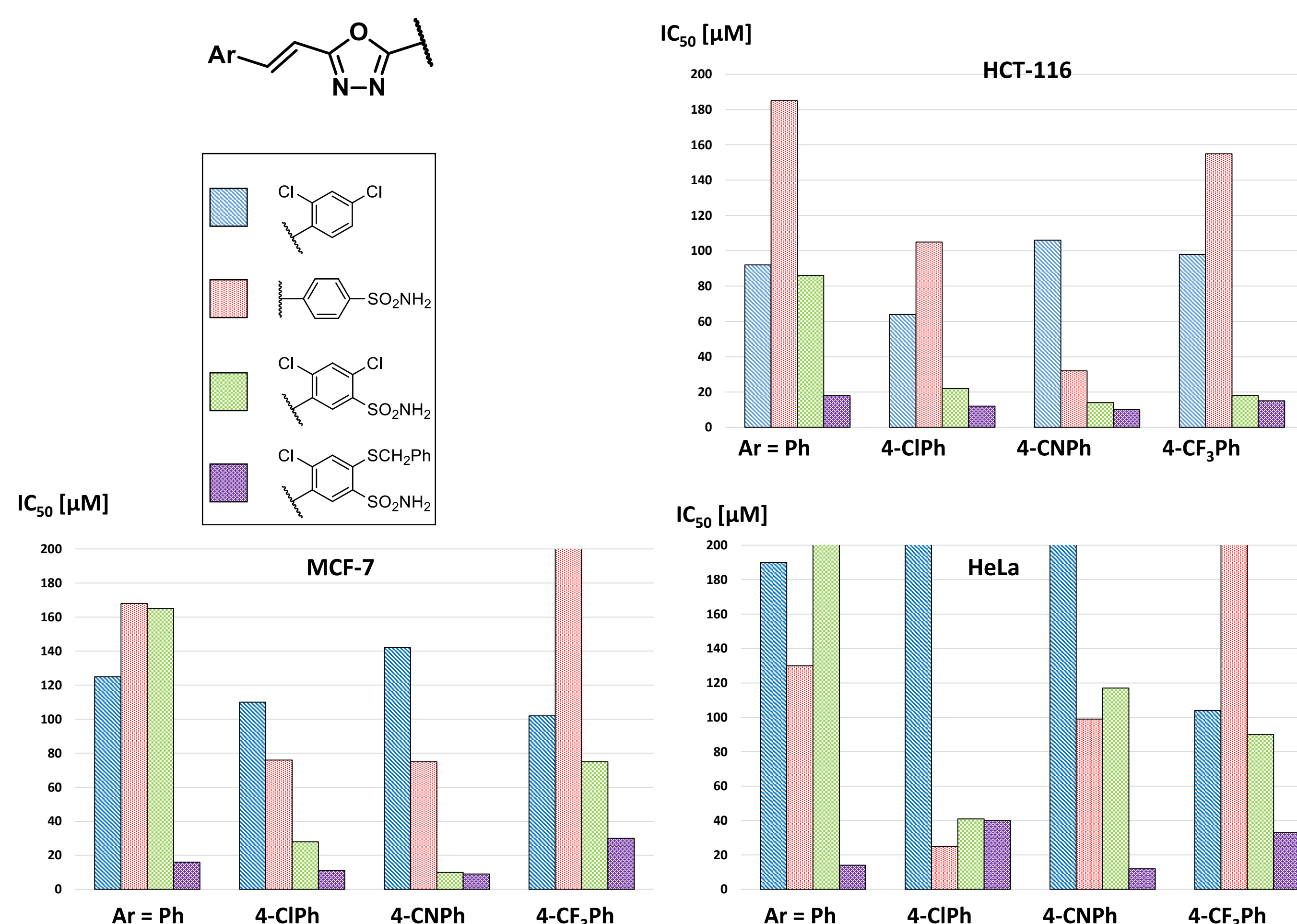
Najbardziej aktywny spośród otrzymanych związków. Dla związku referencyjnego cisplatyny wartości IC<sub>50</sub> wynoszą: HCT-116 = 3,8 μM; MCF-7 = 3 μM; HeLa = 2,2 μM

- aktywność związków zawierających atom chloru w pozycji 2 szkieletu benzenosulfonamidu (R<sup>2</sup>=Cl, R<sup>3</sup>=SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) jest znacznie bardziej zróżnicowana i bardziej zależna od budowy podstawnika Ar niż związków z podstawnikiem tiobenzylowym w pozycji 2 (R<sup>2</sup>=SBz), które natomiast wykazują większą średnią aktywność:

IC <sub>50</sub> [μM]	R <sup>2</sup> =Cl				R <sup>2</sup> =SBz			
	Min	Max	średnia	SD	Min	Max	średnia	SD
HCT-116	0,5	255	69	76,8	4	85	24	19,0
MCF-7	4	760	169	224,3	9	350	80	96,3
HeLa	4,5	740	193	222,9	12	135	58	46,3

Tabela. Porównanie średniej aktywności związków opartych na szkielecie (2,4-dichloro-5-yl)benzenosulfonamidu oraz (4-chloro-2-benzyltio-5-yl)benzenosulfonamidu

- stwierdzono istotny wpływ na aktywność grupy sulfonamidowej w pozycji *meta* do pierścienia oksadiazolowego w porównaniu do pozycji *para* lub całkowitego braku ugrupowania sulfonamidowego:



Porównanie aktywności związków opartych na szkielecie (2,4-dichloro-1-yl)benzeno-; (4-yl)benzenosulfonamidu; (2,4-dichloro-5-yl)benzenosulfonamidu oraz (4-chloro-2-benzyltio-5-yl)benzenosulfonamidu. Przy takich samych podstawnikach arylowych Ar.

### Literatura:

- [1] Sławiński, J. Et Al. "Novel 2-benzylthio-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzenesulfonamides With Anticancer Activity: Synthesis, Qsar Study, And Metabolic Stability". Eur. J. Med. Chem. 2017, 132, 236-248;  
 [2] Szafranski K. Et Al. "Synthesis, Anticancer Evaluation And Structure-activity Analysis Of Novel (E)- 5-(2-arylvinylo)-1,3,4-oksadiazol-2-yl)benzenosulfonamides." Int. J. Mol. Sci. 2020 Vol. 21, 2235.