

Nowe pochodne *N*-(2-arylometylotio-4-chloro-5-metylobenzenosulfonylo)-1-(5-arylo-3-fenylo-2,5-dihydro-1*H*-pirazol-1-ylo)amidyny i ich aktywność cytotoksyczna

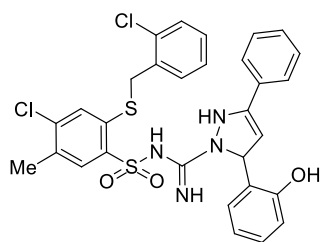
Aneta Pogorzelska¹, Jarosław Sławiński¹, Anna Kawiak², Grzegorz Stasiłojć³

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

²Katedra Biotechnologii, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed

³Katedra Biotechnologii Medycznej, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed

Kontynuując poszukiwania benzenosulfonamidów wykazujących aktywność cytotoksyczną wobec ludzkich komórek nowotworowych [1-2] zaprojektowano serię pochodnych *N*-(2-arylometylotio-4-chloro-5-metylobenzenosulfonylo)-1-(2,5-dihydro-1*H*-pirazol-1-ylo)amidyny. Związki zsyntetyzowano na drodze reakcji odpowiednich 1-amino-2-(benzenosulfonylo)guanidyn z różnie podstawionymi chalkonami w obecności PTSA. Struktury związków potwierdzono za pomocą spektroskopii IR i ¹H NMR oraz analizy elementarnej.



MCF-7	IC ₅₀ = 12 μM
HeLa	IC ₅₀ = 17 μM
HCT-116	IC ₅₀ = 9 μM
HaCaT	IC ₅₀ = 33 μM

Do oceny aktywności cytotoksycznej wobec komórek nowotworowych MCF-7, HeLa i HCT-116 wykorzystano test MTT wykonany po 72 h inkubacji. Najwyższą wrażliwość zaobserwowano dla komórek raka okrężnicy HCT-116 oraz raka piersi MCF-7. Nieco niższą wrażliwością charakteryzowały się komórki raka szyjki macicy HeLa. Najwyższą aktywność cytotoksyczną stwierdzono dla *N*-[2-(2-chlorofenylo)metylotio-4-chloro-5-metylobenzenosulfonylo]-1-[3-fenylo-5-(2-hydroksyfenylo)-2,5-dihydro-1*H*-pirazol-1-ylo]amidyny. Pogłębione badania biologiczne dla tego związku wykazały, że indukuje on apoptozę komórek nowotworowych należących do trzech testowanych linii komórkowych. Ponadto, powoduje on obniżenie potencjału błony mitochondrialnej badanych komórek nowotworowych, przy czym najsilniejszy efekt odnotowano wobec komórek linii MCF-7 oraz HCT-116. Z kolei ocena wpływu związku na cykl komórkowy wskazuje wzrost ilości komórek w fazie sub-G1 linii komórkowej HCT-116 oraz HeLa. Analogiczne badania wykonane dla nieaktywnej pochodnej, *N*-[2-(4-chlorofenylo)metylotio-4-chloro-5-metylobenzenosulfonylo]-1-[3-fenylo-5-(4-metoksyfenylo)-2,5-dihydro-1*H*-pirazol-1-ylo]amidyny, nie wykazały istotnych zmian w stosunku do kontrolnej populacji komórek.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Pogorzelska A, Sławiński J., Kawiak A., Zołnowska B., Chojnacki J., Stasiłojć G., Ulenberg S., Szafranski K., Bączek T., Synthesis, molecular structure, and metabolic stability of new series of *N'*-(2-alkylthio-4-chloro-5-methylbenzenesulfonyl)-1-(5-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)amidine as potential anti-cancer agents, *Eur. J. Med. Chem.* 155 (2018) 670–680

[2] Sławiński J., Brożewicz K., Fruziński A., Główna M.L., Synthesis and antitumor activity of novel *N'*-(2-benzylthiobenzenesulfonyl)-1*H*-pyrazole-1-amidine derivatives *Heterocycles* 83 (2011) 1093–1109