

Synteza i struktura nowych pochodnych ftalazyno-1(2H)-iminy o potencjalnym działaniu biologicznym



Łukasz Balewski^{1,*}, Maria Gdaniec², Anna Hering³, Christophe Furman⁴, Alina Ghinet^{4,5}, Jakub Kokoszka¹, Anita Kornicka¹

¹Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Zakład Krystalografii, Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

³Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁴Instytut Chemii Farmaceutycznej, Université de Lille, Francja

⁵Junia, Health and Environment, Laboratory of Sustainable Chemistry and Health, Francja

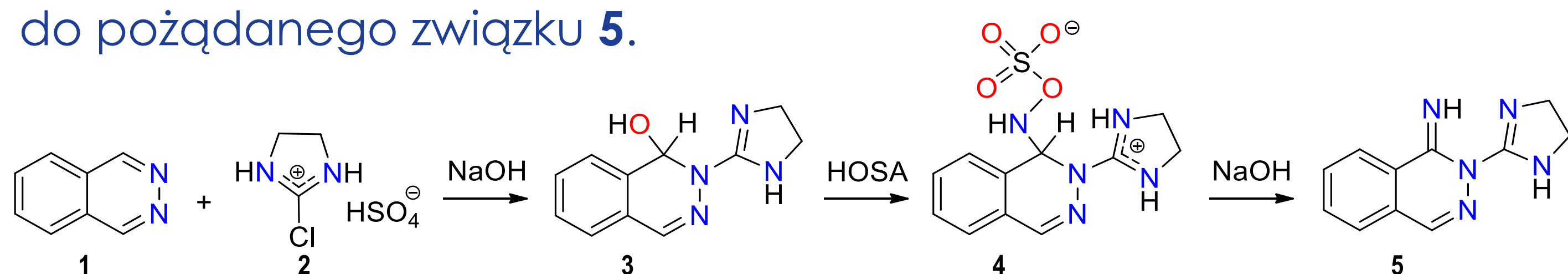
www.gumed.edu.pl

WPROWADZENIE

Zróznicowana aktywność biologiczna pochodnych ftalazyny oraz imidazoliny stanowi istotną przesłankę do poszukiwania nowych leków zawierających w swojej strukturze te pierścienie heterocykliczne. W literaturze udokumentowano ich znaczne działanie przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne, przeciwdrgawkowe, antyhistaminowe, czy przeciwzapalne. Ponadto z uwagi na zdolność obniżania ciśnienia tętniczego i poziomu cukru we krwi, pochodne ftalazyny mogą znaleźć zastosowanie jako skuteczne leki hipotensyjne lub hipoglikemizujące. Kontynuacją badań prowadzonych w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego jest synteza związków hybrydowych zawierających wspomniane układy heterocykliczne o spodziewanej aktywności biologicznej.

SYNTEZA

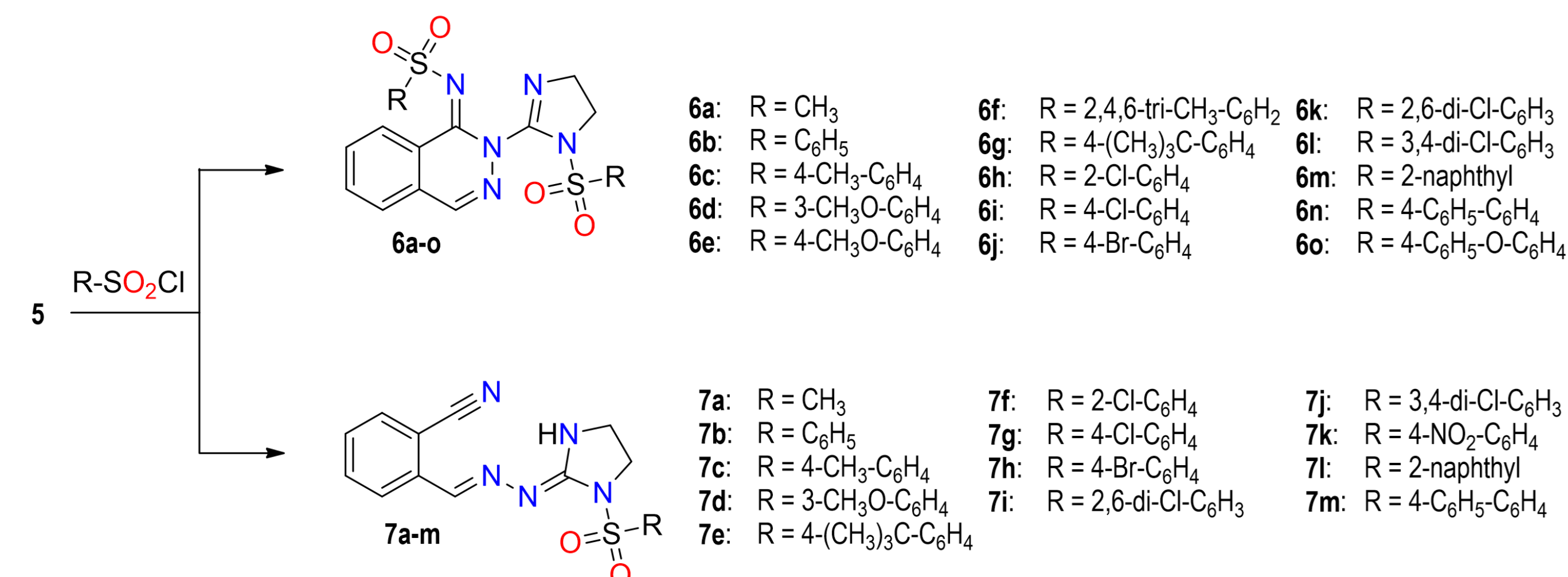
Pierwszym etapem badań było otrzymanie związku hybrydowego - 2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-ftalazyno-1(2H)-iminy (**5**), która została wykorzystana do syntezy zaplanowanych pochodnych sulfonamidowych **6**. W reakcji ftalazyny (**1**) z wodorosiarczanem 2-chloroimidazoliny (**2**) otrzymano 1,2-dihydro-2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)ftalazyn-1-ol (**3**). Następnie pseudozasadę **3** poddano działaniu kwasu (aminooksy)sulfonowego (HOSA), uzyskując przejściową betainę **4**, która w środowisku NaOH ulega transformacji do pożądanego związku **5**.



Wykorzystując obecność ugrupowania iminowego w strukturze związku **5**, przeprowadzono reakcje z wybranymi chlorkami kwasów alkilo(arylo)sulfonylowych. Optymalizując warunki reakcji, prowadzono je w różnych zakresach temperatury oraz dostępnych rozpuszczalnikach aprotynowych (dichlorometan, dichloroetan, chloroform).

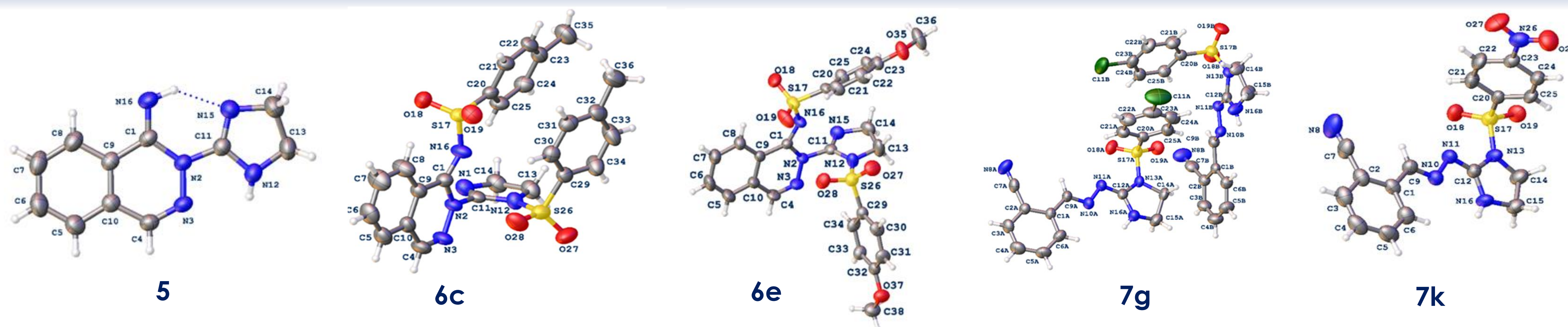
Pomimo zastosowania stechiometrycznych ilości substratu **5** i odpowiedniego chlorku, niezależnie od kolejności dodawania reagentów, w reakcjach uzyskiwano wyłącznie di-podstawione pochodne, tj. N-[2-[1-(arylosulfonylo)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]ftalazyn-1(2H)-ylideno]arylosulfonamidy **6a-o**.

Obok produktów podstawionych przy atomie N³ pierścienia ftalazyno-1(2H)-iminy oraz pierścienia 4,5-dihydro-1H-imidazolu stwierdzono tworzenie się związków o strukturze 2-[[2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]metylo]benzoniuryli **7a-m**.



STRUKTURA

Struktury nowo otrzymanych pochodnych ftalazynoiminy potwierdzono w oparciu o widma w podczerwieni (IR), spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego (¹H-NMR, ¹³C-NMR, 2D-NMR), spektrometrię mas (ESI-MS) oraz badania rentgenograficzne.



AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA

Ocena aktywności cytotoksycznej związków dokonana w *National Cancer Institute* na panelu 60 linii komórkowych nowotworów ludzkich wykazała, iż związki w stężeniu 20 μM są nieaktywne. Właściwości antyoksydacyjne pochodnych zbadano za pomocą metod kolorymetrycznych (DPPH, ABTS, FRAP, test z użyciem β-karotenu). Sulfonamid **6j** (R = 4-Br-C₆H₄) odznacza się umiarkowanym działaniem przeciwrodnikowym w teście ABTS (IC₅₀ = 52,77 μg/ml). Z kolei wśród hydrazonometylobenzoniuryli najwyższą aktywnością antyoksydacyjną cechuje się pochodna 2,6-dichlorofenylova (IC₅₀ = 86,21 μg/ml).

Wpływ wybranych związków na interakcję końcowych produktów glikacji (AGE) z ich receptorem (RAGE) określono z zastosowaniem testu ELISA. Wykazano, iż pochodne hydrazonometylobenzoniuryli z podstawnikami elektronodonorowymi w pozycji 3 (**7d**, R = OCH₃) lub elektronoakceptorowymi w pozycjach 2 i 4 pierścienia benzenu (**7f**, R = Cl, **7k**, R = NO₂) charakteryzowały się umiarkowaną potencją hamowania interakcji AGE/RAGE (31,9 - 36,7%).

Związek	ABTS*	DDPH**	FRAP***	Test β-karotenowy
6a	889.22 ± 2.64	NR****	219.92 ± 1.02	687.5 ± 1.41
6b	851.23 ± 2.09	NR	332.73 ± 1.33	191.61 ± 0.55
6c	338.63 ± 1.98	NR	419.93 ± 0.6	138.92 ± 0.12
6d	682.71 ± 1.87	NR	494.21 ± 0.69	483.1 ± 0.81
6e	420.7 ± 1.59	NR	221.6 ± 1.63	391.42 ± 0.32
6f	442.57 ± 1.25	NR	273.8 ± 0.83	141.21 ± 0.13
6g	558.75 ± 1.51	NR	331.59 ± 1.63	128.21 ± 0.28
6h	634.04 ± 0.45	NR	NR	NR
6i	483.24 ± 0.33	NR	NR	144.25 ± 1.02
6j	52.77 ± 0.25	NR	NR	95.24 ± 0.86
6k	475.53 ± 0.85	NR	NR	416.5 ± 1.55
6l	256.16 ± 1.05	NR	630.72 ± 0.21	413.57 ± 1.02
6m	898.49 ± 2.15	891.22 ± 3.67	243.75 ± 0.15	169.96 ± 0.86
6n	NR	NR	NR	97.41 ± 0.28
6o	NR	NR	NR	90.81 ± 1.08
7a	NR	NR	NR	NR
7b	280.44 ± 1.68	518.26 ± 0.36	246.23 ± 1.6	NR
7c	NR	NR	NR	296.27 ± 0.7
7d	NR	NR	NR	169.03 ± 0.39
7e	657.35 ± 1.59	834.55 ± 2.88	242.8 ± 0.49	312.68 ± 0.22
7f	473.01 ± 1.54	799.29 ± 2.57	736.02 ± 1.19	NR
7g	847.39 ± 2.58	NR	NR	685.3 ± 1.35
7h	588.04 ± 1.25	NR	487.5 ± 1.88	167 ± 0.25
7i	391.24 ± 1.25	368.5 ± 1.36	NR	86.21 ± 0.83
7j	536.35 ± 2.77	688.45 ± 2.67	NR	429.01 ± 1.15
7k	NR	NR	NR	293.83 ± 0.56
7l	NR	NR	NR	NR
7m	166.17 ± 1.11	290.63 ± 1.9	NR	NR
Kwas L-askorbinowy	15.68 ± 0.8	12.75 ± 0.55	10.17 ± 0.51	49.76 ± 0.67

Związek	Inhibicja AGE/RAGE
	R
6a	CH ₃ NA*
6b	C ₆ H ₅ 11.0 %
6g	4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ NA
6m	2-naphthyl NA
	R
7a	CH ₃ NA
7c	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ NA
7d	3-CH ₃ -O-C ₆ H ₄ 36.7 %
7e	4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ NA
7f	2-Cl-C ₆ H ₄ 31.9 %
7g	4-Cl-C ₆ H ₄ NA
7i	2,6-di-Cl-C ₆ H ₃ NA
7j	3,4-di-Cl-C ₆ H ₃ NA
7k	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ 35.6 %

*ABTS – test z kwasem 2,2'-azyno-bis(3-etylobenzotiazolino-6- sulfonowym)
 ** DPPH – test z 2,2-difenyl-1-pikrylhydrazylem
 *** FRAP test redukcji z jonami żelaza
 **** NR – w teście nie osiągnięto wartości IC₅₀