

SYNTEZA I BADANIE AKTYWNOŚCI CYTOTOKSYCZNEJ N'-[3-FENYLO-5-(PYRIDIN-3-YLO)-2-TIOKSO-2,3-DIHYDRO[1,3]TIAZOLO[4,5-d]PIRYMIDYN-7-YLO]HYDRAZYDÓW

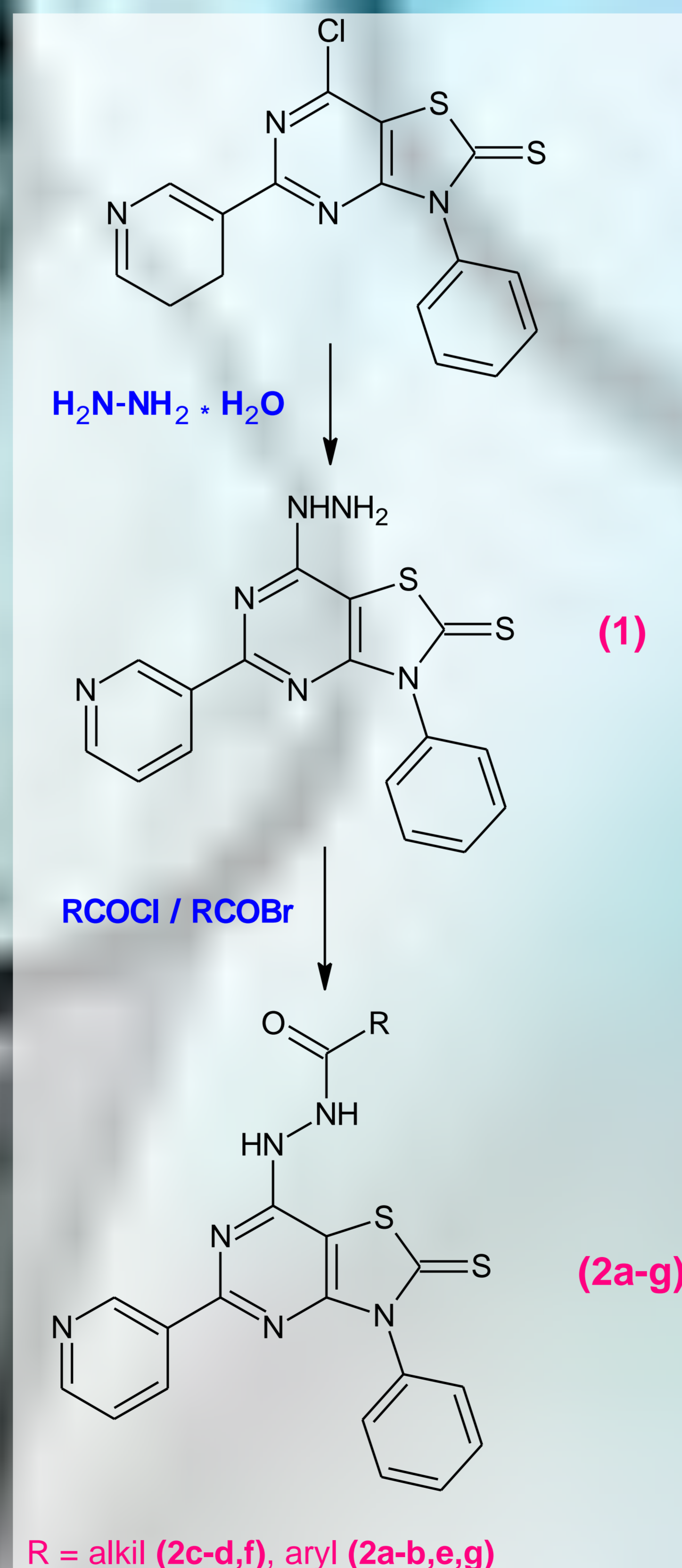
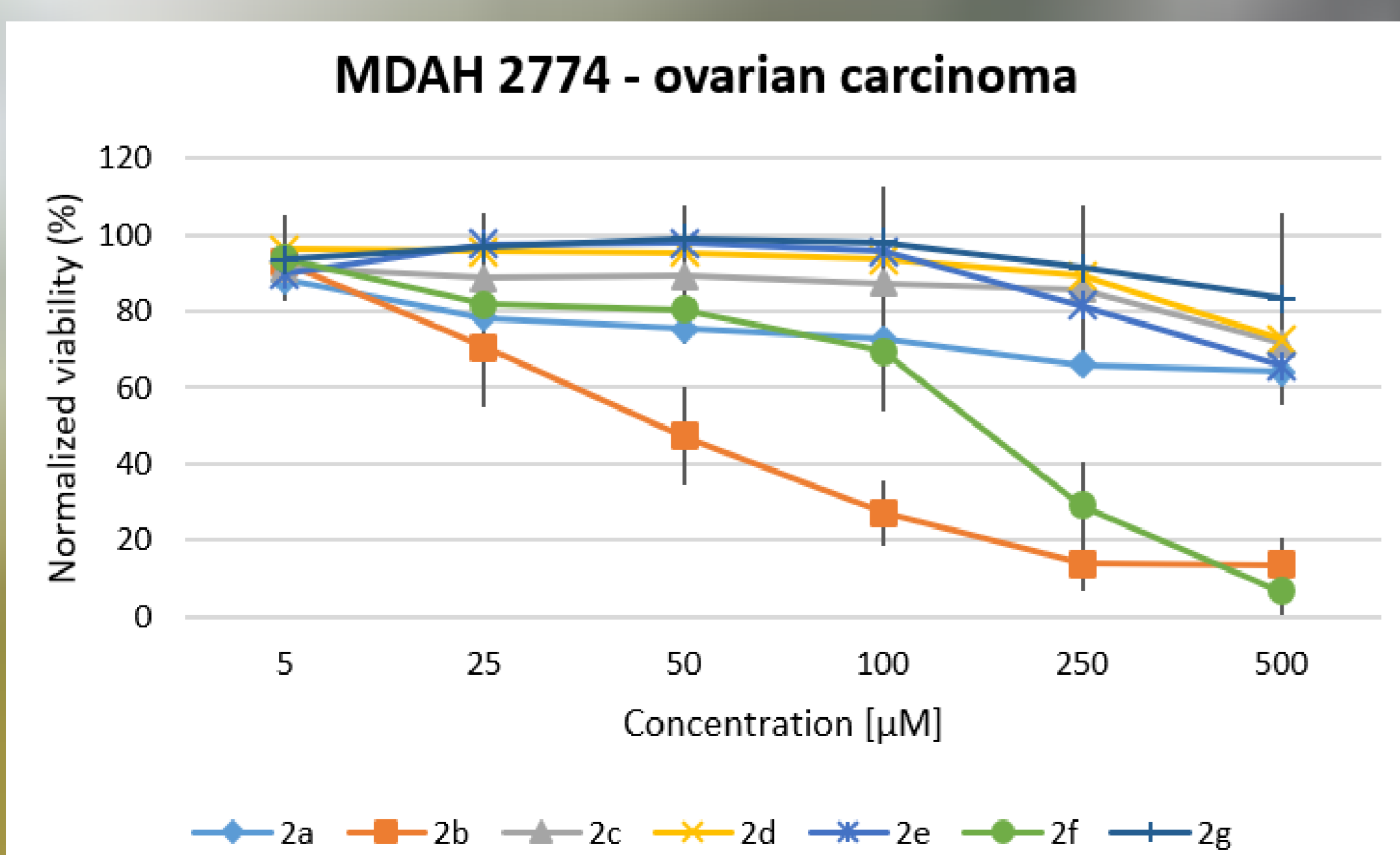
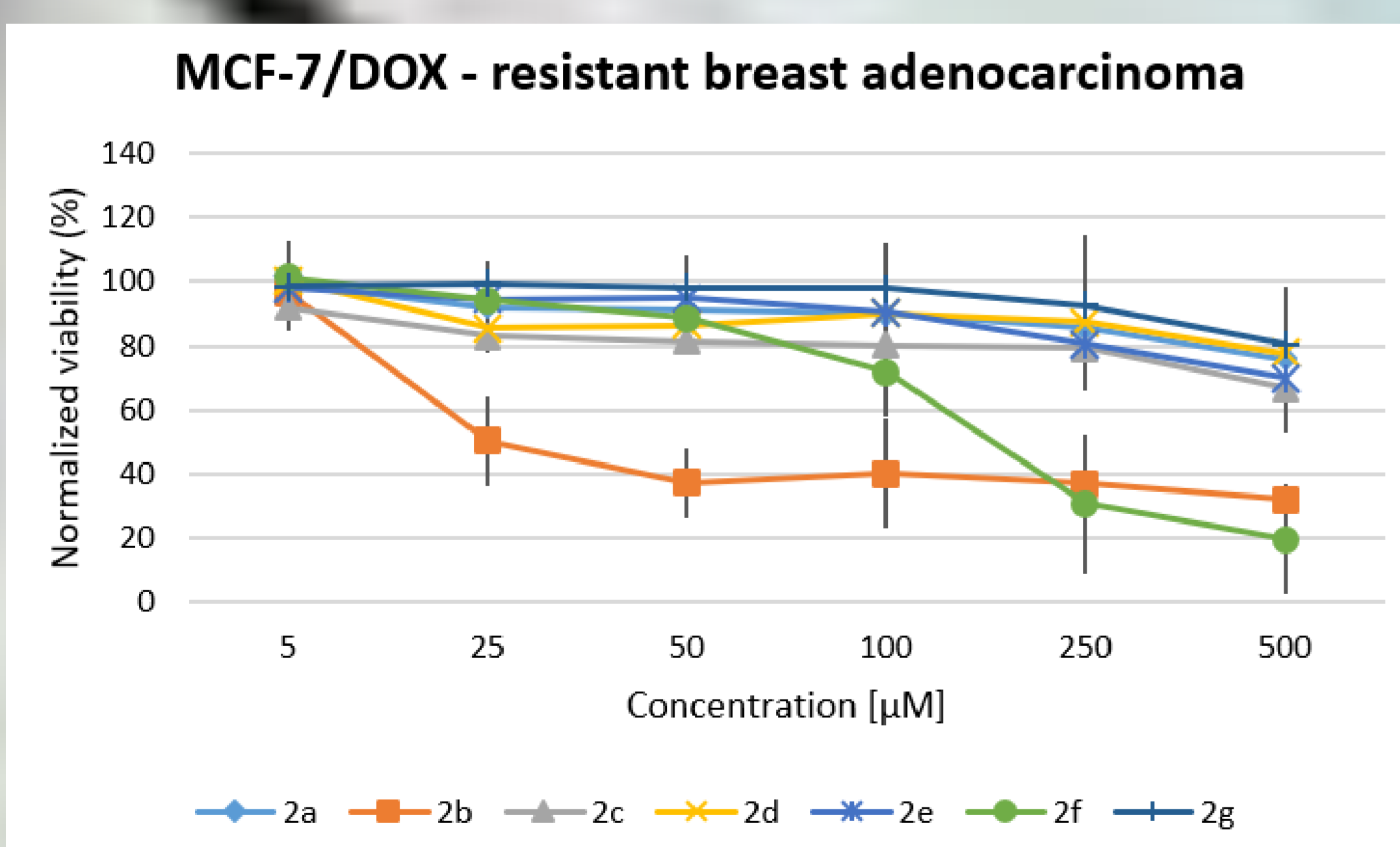
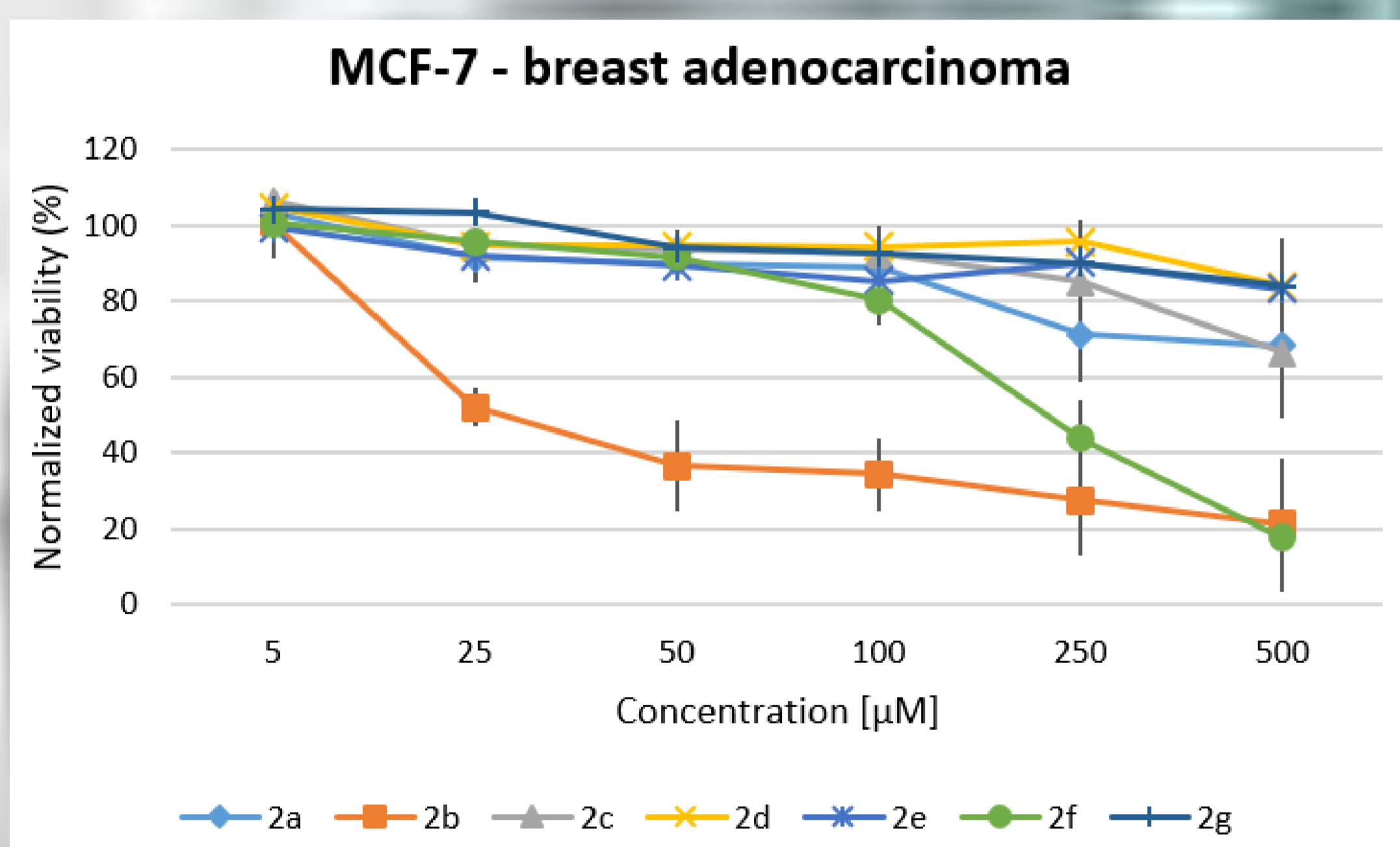
Lilianna Becan¹, Nina Rembiałkowska², Marcin Mączyński¹, Iwona Bryndał¹

¹Department of Organic Chemistry and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Wrocław Medical University, 211A Borowska, 50-556 Wrocław,

²Katedra i Zakład Biologii Molekularnej i Komórkowej, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław

Hydrazydy należą do grupy związków organicznych, acylowych pochodnych hydrazyny, które wykazują zróżnicowaną aktywność biologiczną. Związki o budowie hydrazydowej są lekami stosowanymi w leczeniu wielu dolegliwości (np. izoniazyd), jak również stanowią przedmiot badań klinicznych. Hydrazidem, działającym przeciwbakteryjnie, o innowacyjnym mechanizmie działania i będącym obecnie obiektem badań klinicznych, jest N-[(2R)-3-[2-[6-[(9aS)-3,4,6,7,9,9a-heksahydro-1H-pirazyno[2,1-c][1,4]oksazyn-8-ylo]-5-fluoro-2-metylopirymidyn-4-ylo]hydrazynylo]-2-(cyklopentylometylo)-3-oksopropylo]-N-hydroksyformamid [1]. Przykładem hydrazydów będących obiektem badań eksperymentalnych są również hydrazydy będące inhibitorami eksportu jądrowego – selinexor i verdinexor. Selinexor ((Z)-3-[3-[3,5-bis(trifluorometylo)fenylo]-1,2,4-triazol-1-ilo]-N'-pirazyn-2-yloprop-2-enohydrazyd) jest obiecującym, potencjalnym lekiem przeciwnowotworowym [2]. Verdinexor ((Z)-3-[3-[3,5-bis(trifluorometylo)fenylo]-1,2,4-triazol-1-ilo]-N'-pirydyn-2-yloprop-2-enohydrazyd) jest rozwijany jako potencjalny lek przeciwwirusowy [3].

Mając na uwadze szerokie spektrum działania pochodnych tiazolo[4,5-d]pirymidyny [4] oraz hydrazydów, można było założyć, że nowe związki otrzymane poprzez włączenie ugrupowania hydrazydowego do badanego układu heterocyklicznego, będą również aktywne biologicznie. Nowe N'-[3-fenylo-5-(pyridin-3-ylo)-2-tioksa-2,3-dihydro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirymidyn-7-ylo]hydrazydy (2a-g) zsyntetyzowano w wyniku acylowania 7-hydrazynylo-3-fenylo-5-(pirydyn-3-ylo)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirymidyno-2(3H)-tion (1) alkilowymi lub aryłowymi chlorkami kwasowymi. Przetestowano siedem nowych związków (2a-g) w zakresie stężeń 5–500 μM pod kątem ich potencjału antyproliferacyjnego wobec pięciu ludzkich linii komórek nowotworowych (MCF-7/WT, MCF-7/DOX, MDAH-2774, SKOV-3, A549) i prawidłowej linii komórkowej (HaCaT).



LITERATURA

- [1] Patel, S.R. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 255-267.
- [2] Velezheva, V. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*(3), 978-985.
- [3] Kumar, D. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2806-2816.
- [4] Becan, L. et al. *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 92.

