

# Nowe benzenosulfonyloguanidyny – synteza i aktywność cytotoksyczna



Aneta Pogorzelska<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>Instytut Biotechnologii UG, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed

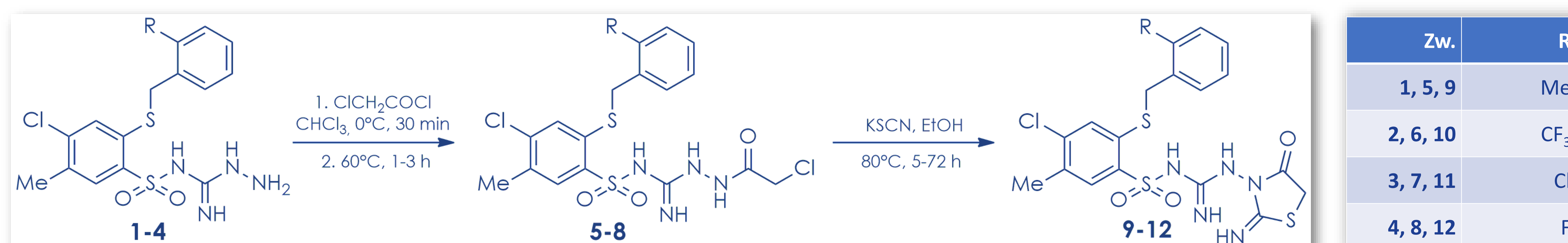
www.gumed.edu.pl

## WSTĘP

Pochodne benzenosulfonyloguanidyny to związki hamujące wzrost ludzkich komórek nowotworowych należących do różnego typu nowotworów [1-3]. Kontynuując poszukiwanie nowych związków o strukturze bazującej na szkielecie benzenosulfonyloguanidyny i aktywności cytotoksycznej, zaprojektowano i zsyntetyzowano serię pochodnych zmodyfikowanych przez wprowadzenie ugrupowania chloroacetyloaminowego oraz 2-imino-4-okso-tiazolidyny.

## SYNTEZA

Substratami początkowymi były odpowiednie 1-(2-alkilotio-4-chloro-5-metylobenzenosulfonylo)-3-aminoguanidyny **1-4**, które w pierwszym etapie przeprowadzono w pochodne 1-(2-alkilotio-4-chloro-5-metylobenzenosulfonylo)-3-[(2-chloroacetylo)amino]guanidyny **5-8** w wyniku reakcji z chlorkiem chloroacetylu. Pochodne 1-(2-alkilotio-4-chloro-5-metylobenzenosulfonylo)-3-(2-imino-4-okso-tiazolidyn-3-yl)guanidyny **9-12**, uzyskano wskutek podstawienia atomu chloru w związkach **5-8** przez ugrupowanie tiocyjanianu i dalszą spontaniczną cyklizację do pierścienia tiazolidyny. Czystość związków oraz postęp reakcji określono za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Struktury nowo powstałych związków potwierdzono używając metod spektroskopowych: spektroskopii w podczerwieni (IR) i magnetycznego rezonansu jądrowego (<sup>1</sup>H NMR).



## AKTYWNOŚĆ CYTOTOKSYCZNA

Związki **5-12** zbadano pod kątem aktywności antyproliferacyjnej względem komórek trzech linii komórkowych raka okrężnicy HCT-116, raka piersi MCF-7 i raka szyjki macicy HeLa. Badania wykonano w Katedrze Biotechnologii Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii UG-GUMed. Oceny aktywności dokonano za pomocą testu MTT, po czasie inkubacji wynoszącym 72 h. Miarą efektu cytotoksycznego było minimalne stężenie związku niezbędne do zahamowania wzrostu 50% populacji komórek (IC<sub>50</sub>). Wartości IC<sub>50</sub> wyznaczono jako średnią arytmetyczną ± SD z trzech niezależnych powtórzeń eksperymentu. Wyniki wskazują, że pochodne **5-8** silniej hamują wzrost komórek nowotworowych w porównaniu ze związkami **9-12**. Najwyższą aktywność zaobserwowano dla pochodnych **6** (R = CF<sub>3</sub>) i **7** (R = Cl), które hamowały wzrost komórek HCT-116 na poziomie IC<sub>50</sub> ~ 12 μM. Należy zaznaczyć, że aktywność tych związków wobec nienowotworogennej, unieśmiertelnionej linii komórkowej keratynocytów człowieka HaCaT była znacznie niższa z wartościami IC<sub>50</sub> ~ 48 μM. Co ciekawe, wśród pochodnych **9-12** zaobserwowano selektywną aktywność związku **9** (R = Me) względem komórek MCF-7 (IC<sub>50</sub> = 18 μM). Pozostałe wartości IC<sub>50</sub> wyniosły 35 μM wobec komórek HCT-116 i HeLa oraz 54 μM w odniesieniu do komórek linii HaCaT.

Zw.	HCT-116	HeLa	MCF-7	HaCaT
5	26 ± 1	32 ± 1	25 ± 1	49 ± 3
6	13 ± 0,4	30 ± 1	25 ± 1	48 ± 3
7	12 ± 0,4	34 ± 2	19 ± 0,7	47 ± 3
8	60 ± 3	73 ± 3	43 ± 2	92 ± 5
9	35 ± 1	37 ± 2	18 ± 0,7	54 ± 3
10	64 ± 4	54 ± 3	45 ± 2	101 ± 6
11	99 ± 6	82 ± 4	51 ± 3	145 ± 8
12	118 ± 6	97 ± 6	66 ± 4	nt

nt – nie testowano

### LITERATURA

- 1] Pogorzelska, A., Sławiński, J., Kawiak, A. et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 4436
- 2] Żołnowska B., Sławiński J., Pogorzelska A. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 135–147.
- 3] Brożewicz K., Sławiński J. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 384–394