

Pirolilowe pochodne aminoflawonów - synteza, charakterystyka fizykochemiczna i aktywność przeciwnowotworowa *in vitro*

Stepan Sysak^{1,2,*}, Barbara Wicher¹, Małgorzata Kucińska³, Paulina Kobylka³, Dariusz T. Młynarczyk¹, Roman Lesyk⁴, Ewa Tykarska¹, Marek Murias³, Tomasz Goslinski¹, Wojciech Szczętko¹



¹ Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

² Szkoła Doktorska, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Bukowska 70, 60-812 Poznań, Polska

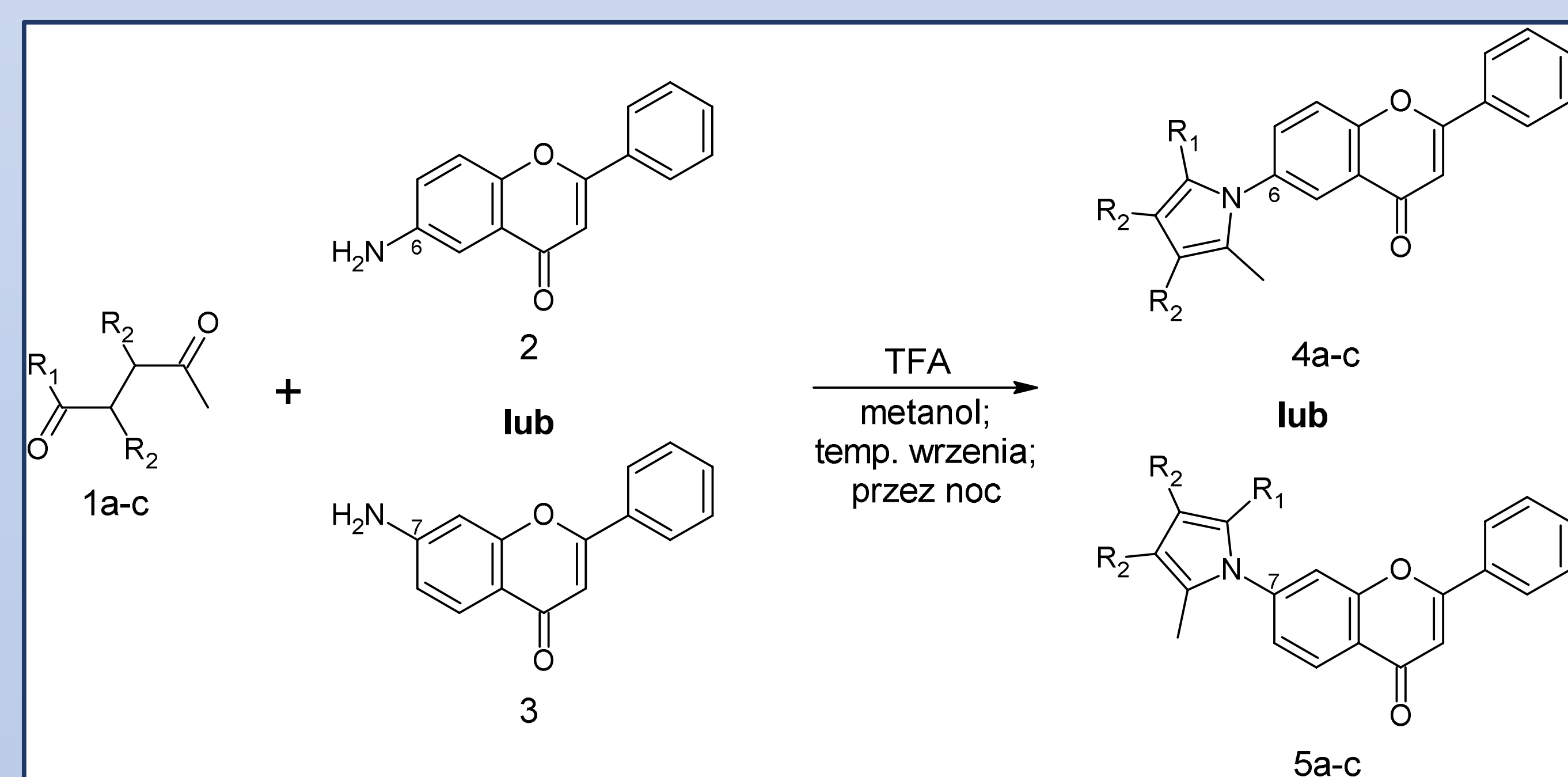
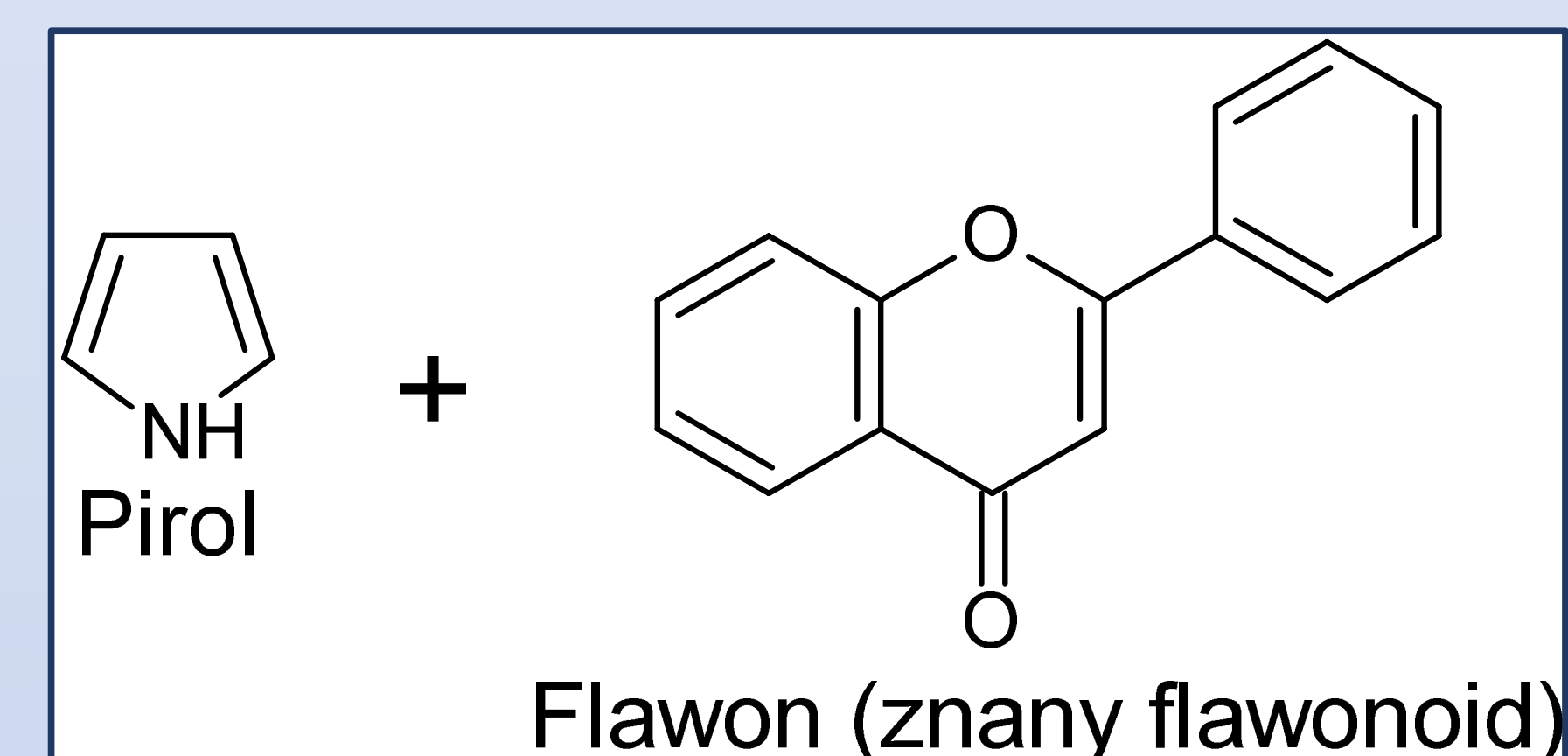
³ Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

⁴ Katedra Chemii Farmaceutycznej, Organicznej i Bioorganicznej, Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny im. Daniela Halickiego, Pekarska 69, 79010 Lwów, Ukraina

*Autor korespondujący e-mail: stepan.sysak@student.ump.edu.pl

Wstęp:

Choroby nowotworowe stanowią poważne zagrożenie dla życia, pomimo wprowadzania do leczenia nowych metod terapeutycznych i leków [1,2]. Prowadzone są intensywne badania zmierzające do opracowania nowych substancji aktywnych farmaceutycznie. Związki na bazie pirolu wykazują obiecujące aktywności względem wielu celom molekularnym istotnym w patogenezie nowotworzenia, takim jak kinazy tyrozynowe, cytochrom P450, białka Bcl-2, a także wpływają na procesy polimeryzacji mikrotubul i deacetylacji histonów [3]. Z kolei flawonoidy mają znaczenie w aktywacji białek apoptotycznych, wytwarzaniu reaktywnych form tlenu oraz inicjacji uszkodzeń DNA [4]. Włączając się w poszukiwania nowych leków przeciwnowotworowych, sięgnęliśmy do podejścia opartego na farmakoforze hybrydowym, starając się zintegrować fragmenty pirolu i flawonu w jednej strukturze.



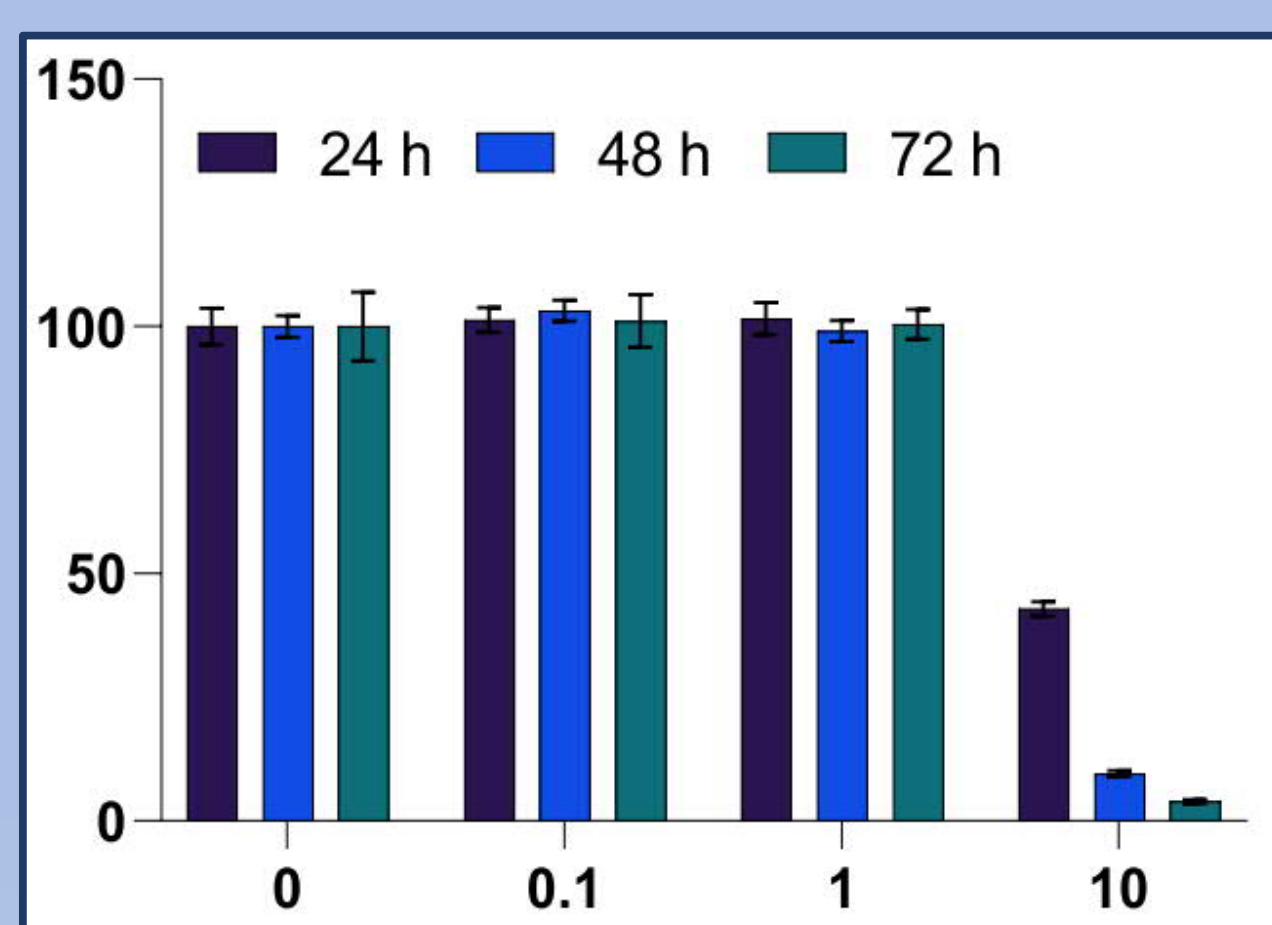
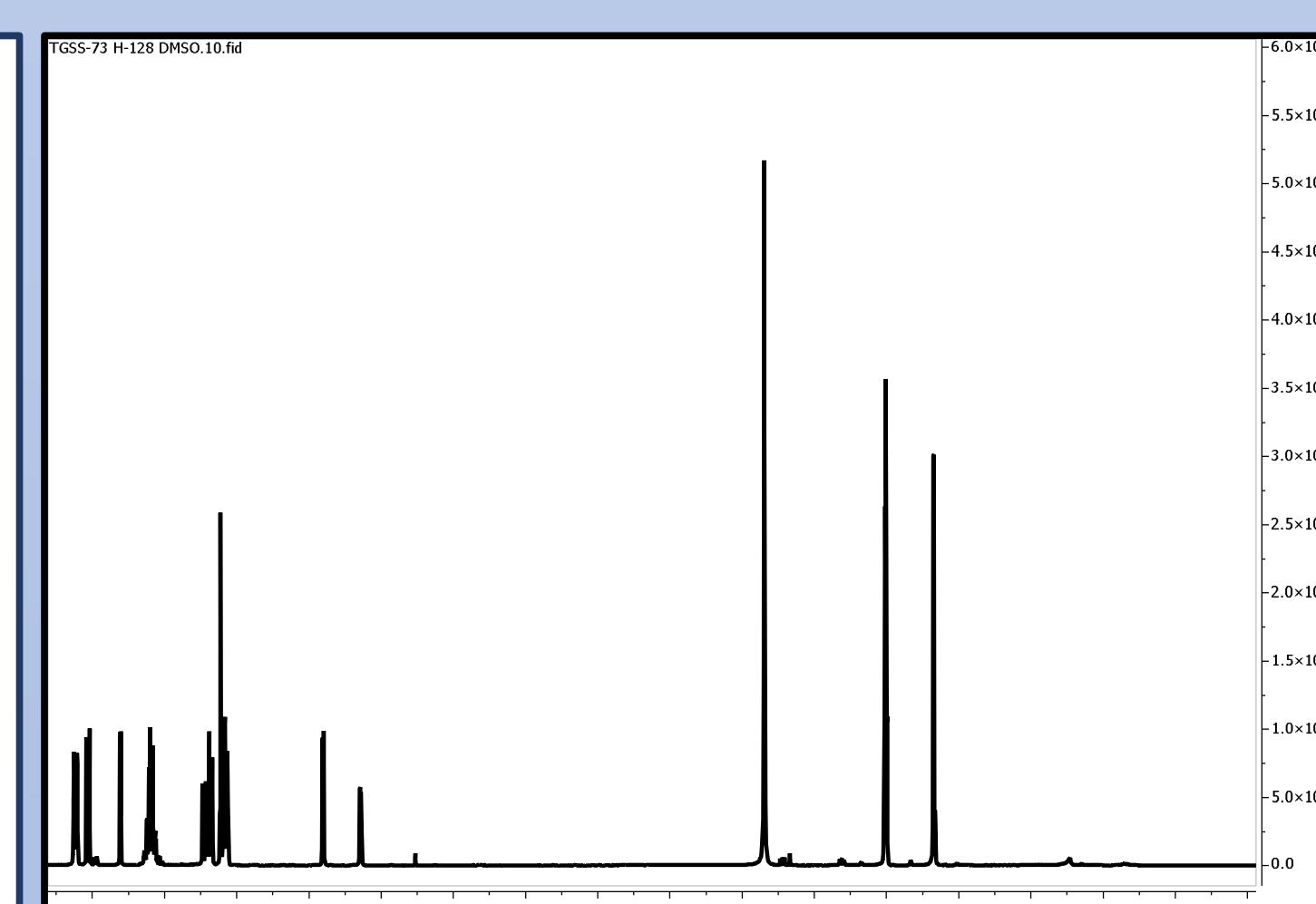
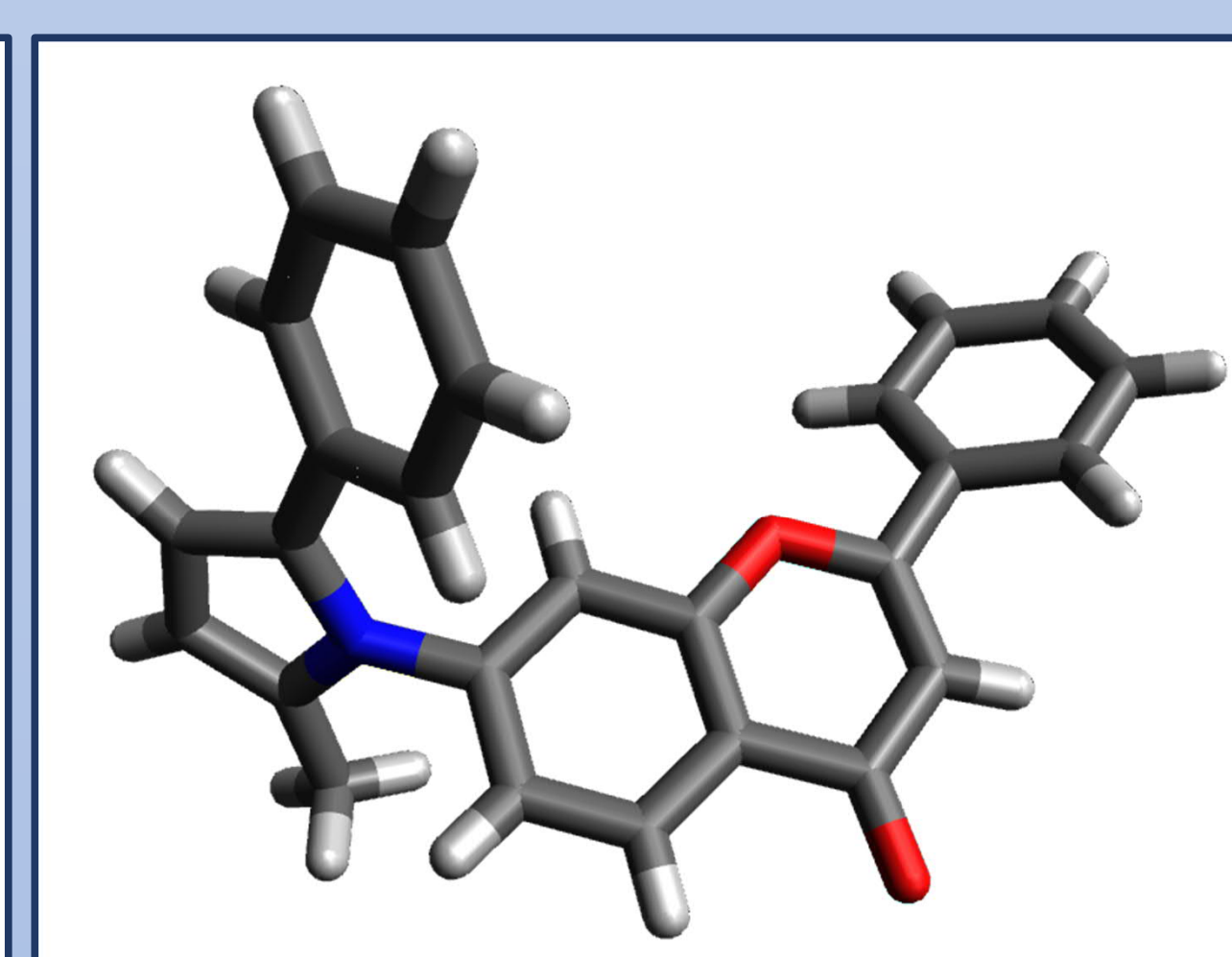
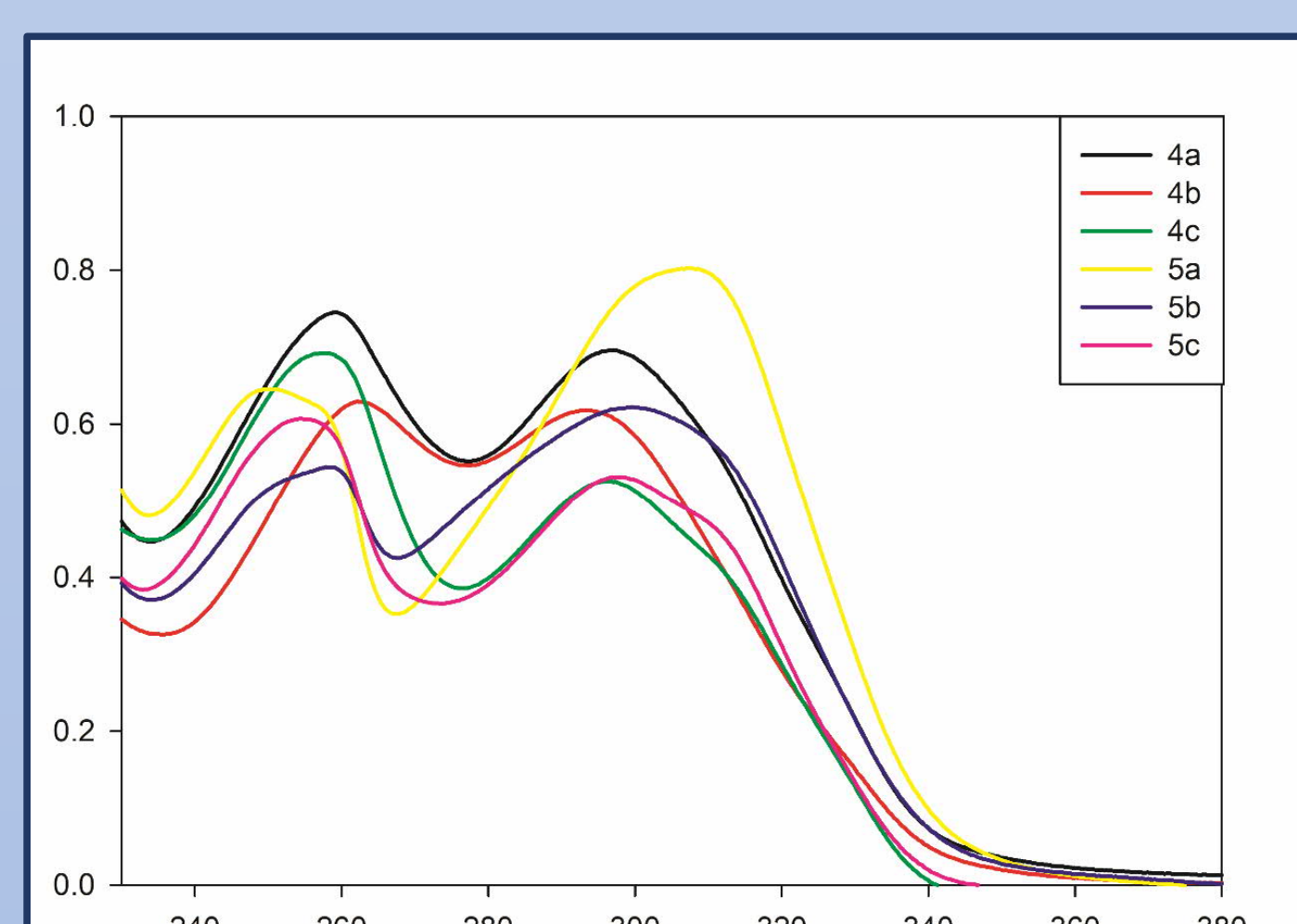
Synteza:

Celem etapu syntezy w tym badaniu było uzyskanie nowych koniugatów flawon-pirol o właściwościach biologicznych. W związku z tym zastosowaliśmy kondensację typu Paala-Knorra, ważną metodę w chemii heterocyklicznej. Substrat, czyli 6- lub 7-amino-flawon, poddano reakcji z wybranymi 1,4-diketonami w metanolu z katalityczną ilością trifluorooctanu, a mieszanina była ogrzewana pod chłodnicą zwrotną przez noc w atmosferze gazu obojętnego. Po zakończeniu reakcji odparowano rozpuszczalnik i przeprowadzono chromatografię kolumnową, co pozwoliło na uzyskanie czystych krystalicznych produktów o barwie od jasno beżowej do żółtawej.

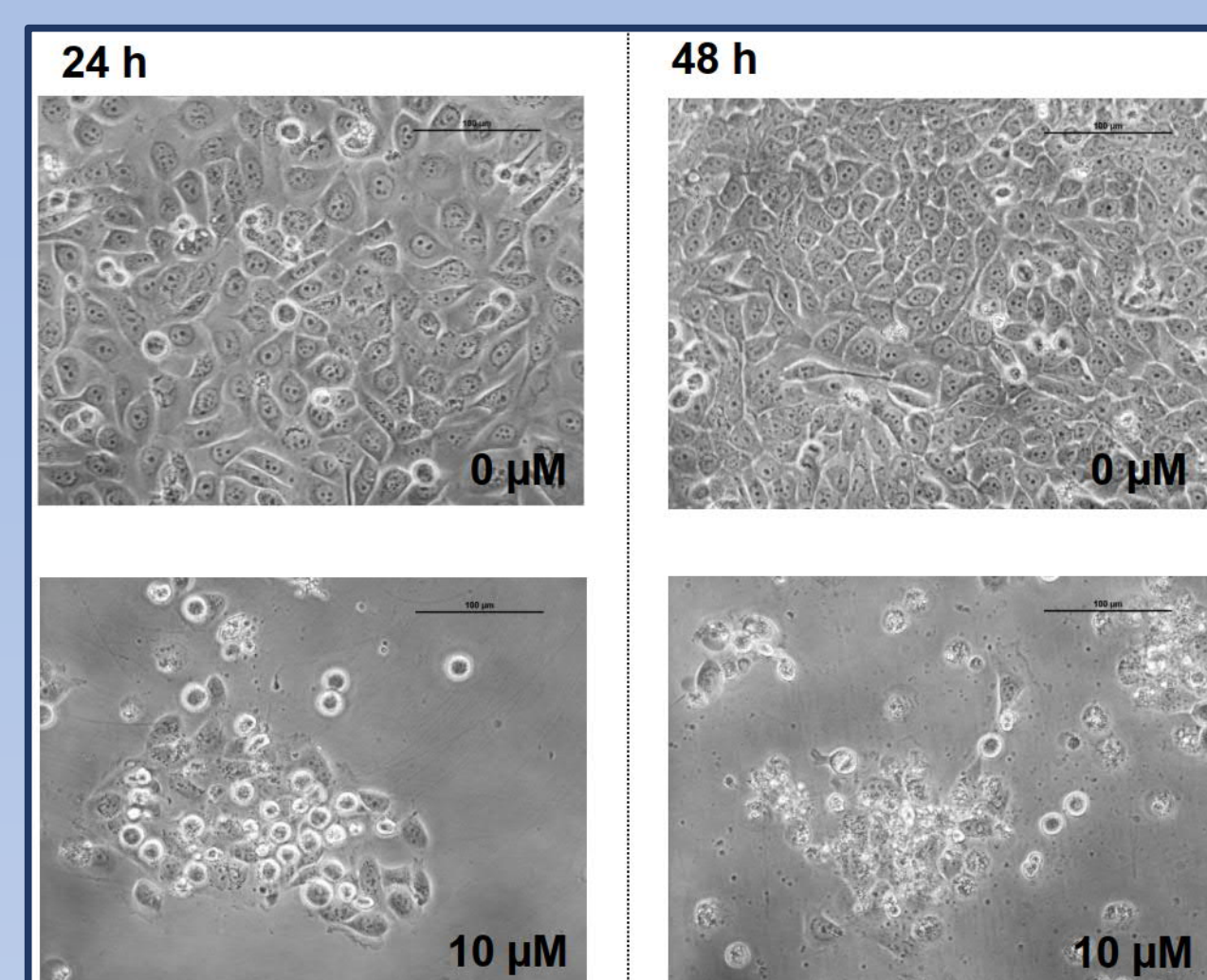
Związek	Podstawnik
1a, 4a, 5a	R ₁ =Me; R ₂ =H
1b, 4b, 5b	R ₁ =Ph; R ₂ =H
1c, 4c, 5c	R ₁ =Me; R ₂ =COOEt

Charakterystyka:

Dla potwierdzenia struktury otrzymanych związków zastosowano różne techniki analityczne, takie jak spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego ¹H i ¹³C (NMR), spektrometria mas z jonizacją elektrosprejem (ESI-MS) oraz spektrofotometrię UV-VIS. Dla wszystkich pochodnych uzyskano monokryształy i poddano je analizie rentgenostrukturalnej.



▼ Morfologia komórek 5637 po inkubacji ze związkiem 5b w stężeniu 10 μM po 24 i 48 godzinach inkubacji (przykładowe obrazy mikroskopowe, skala 100 μm). Komórki kontrolne potraktowano DMSO w stężeniu 0,1% w pożywce hodowlanej. Obrazy wykonano za pomocą cyfrowej kamery DS-SMc podłączonej do mikroskopu Nikon Eclipse TS100.



▲ Żywotność komórek (w %) po inkubacji ze związkiem 5b w stężeniu 0,1 μM, 1 μM, 10 μM odpowiednio po czasie 24 h, 48 h i 72 h. Żywotność komórek została określona za pomocą testu MTT.

Aktywność biologiczna:

Cytotoksyczność związków oceniono na dwóch ludzkich liniach komórkowych nowotworu pęcherza moczowego (5637 i HT-1376) oraz na nienowotworowej linii komórkowej MRC-5. Test MTT wykazał, że pochodne zawierające fragment 2-metylo-5-fenyl-pirolilowy wykazywały działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe, z wartościami IC₅₀ wynoszącymi odpowiednio 2,97 μM i 5,9 μM względem komórek 5637 i HT-1376 po 24 godzinach inkubacji. Co istotne, związek 5b, z wartościami IC₅₀ wynoszącymi odpowiednio 7,39 μM i 13,54 μM względem komórek 5637 i HT-1376, nie wpływał na żywotność komórek MRC-5.

Podziękowania:

Badania finansowane ze środków Narodowego Centrum Nauki – nr 2019/35/B/NZ7/01165.

Stepan Sysak jest uczestnikiem programu STER Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej nr PPI/STE/2020/1/00014/DEC/02.

Literatura:

- [1] The 'war on cancer' isn't yet won. *Nature*. 2022 Jan 20;601(7893):297–297.
- [2] Aktipis CA, Nesse RM. *Evol Appl*. 2013 Jan;6(1):144–59.
- [3] Mateev E, Georgieva M et al. *J Pharm Pharm Sci*. 2022 Jan 4;25:24–40.
- [4] Abotaleb M, Samuel S et al. *Cancers*. 2018 Dec 28;11(1):28.