

Inhibicja anhidrazy węglanowej przez pirydyno-3-sulfonamidy modyfikowane z wykorzystaniem chemii „click”



Krzysztof Szafranski¹, Jarosław Stawiński¹, Jarosław Chojnacki², Claudiu T. Supuran³, Andrea Ammara³

¹ Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Organicznej Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska

² Politechnika Gdańska, Wydział Chemiczny, Katedra Chemii Nieorganicznej, ul. G. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk, Polska

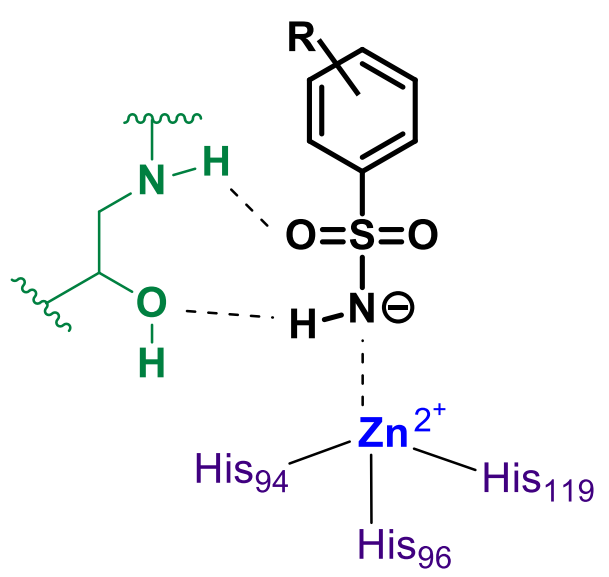
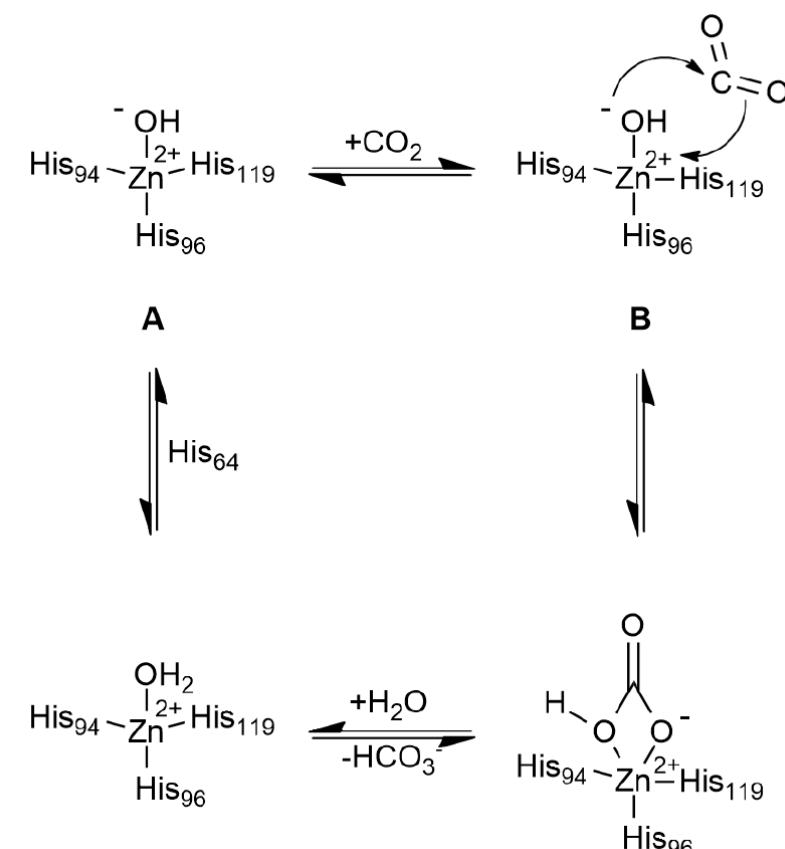
³ Uniwersytet we Florencji, Department of NEUROFARBA, Section of Pharmaceutical and Nutraceutical Sciences, Via U. Schiff 6, Florencja, Włochy

www.gumed.edu.pl

krzysztof.szafranski@gumed.edu.pl

Wstęp

Anhidrazy węglanowe (hCA) stanowią grupę szeroko rozpowszechnionych metaloenzymów katalizujących reakcję hydratacji dwutlenku węgla do anionu wodorowęglanowego i protonu. Pełnią one podstawową rolę w procesie oddychania i utrzymania równowagi kwasowo-zasadowej.



Arylsulfonamidy stanowią grupę efektywnych inhibitorów hCA skutecznie kompleksujących kation cynku w centrum aktywnym enzymu.

Izofomy hCAIX, hCA XII w procesie nowotworzenia:

- ❑ Niezbyt powszechne w zdrowych tkankach, ale silnie ekspresjonowane w tkankach nowotworowych.
- ❑ Związane z niedotlenieniem guza prowadzącym do zwiększenia ekspansji, progresji złośliwości, oporności na chemoterapię.
- ❑ Hamowanie hCAIX zwiększa skuteczność chemioterapii, prowadzi do redukcji przerzutów nowotworowych.
- ❑ Konieczność wysokiej selektywności inhibitorów wobec hCAIX i hCAXII w porównaniu z powszechnie występującymi izoformami cytozoolowymi (głównie hCAII).

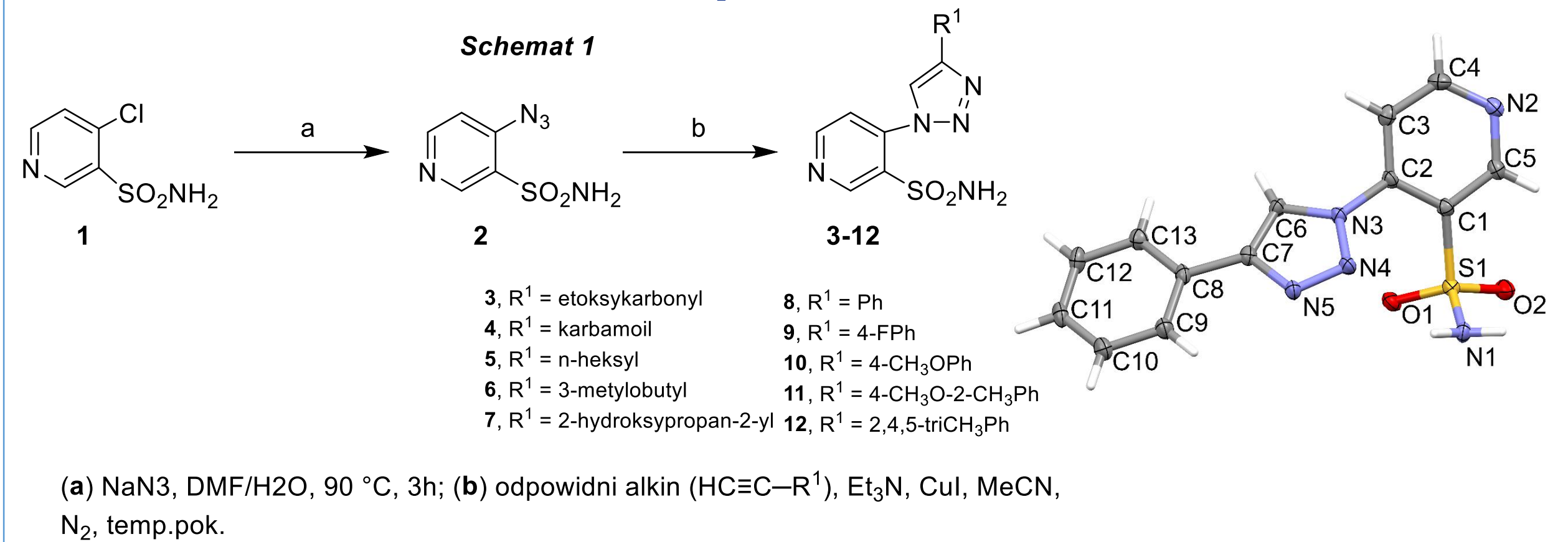
Aktywność

We współpracy z zespołem prof. C.T. Supurana z Uniwersytetu we Florencji otrzymane związki zostały poddane ocenie poziomu inhibicji wobec izoform I, II, IX i XII ludzkiej anhidrazy węglanowej w teście zatrzymanego przepływu.

Związek	X	R	K _i [nM]			
			hCA I	hCA II	hCA IX	hCAXII
3			>10000	557	283	185
4			>10000	812	137	599
5			>10000	271	1865	102
6			>10000	332	2128	91
7			>10000	602	179	475
8			>10000	4029	2461	265
9			>10000	3490	2153	373
10			>10000	5126	1838	506
11			>10000	7656	4224	838
12			>10000	>10000	8003	3047
15	NH		>10000	1953	629	2491
16	S		>10000	2105	536	4284
17	NH		>10000	419	285	172
18	S		>10000	505	199	91
19	NH		>10000	6487	2435	881
20	S		>10000	7302	4087	390
21	NH		>10000	>10000	7711	1599
22	S		>10000	>10000	8154	2860
23	S		>10000	709	233	91
acetazolamid			301	12	25.0	5.7

Celem badań było określenie zdolności do inhibicji anhidrazy węglanowej nowych pochodnych pirydyno-3-sulfonamidu zawierających w pozycji 4 różnorodne podstawniki wprowadzone metodami „chemii click”.

Synteza

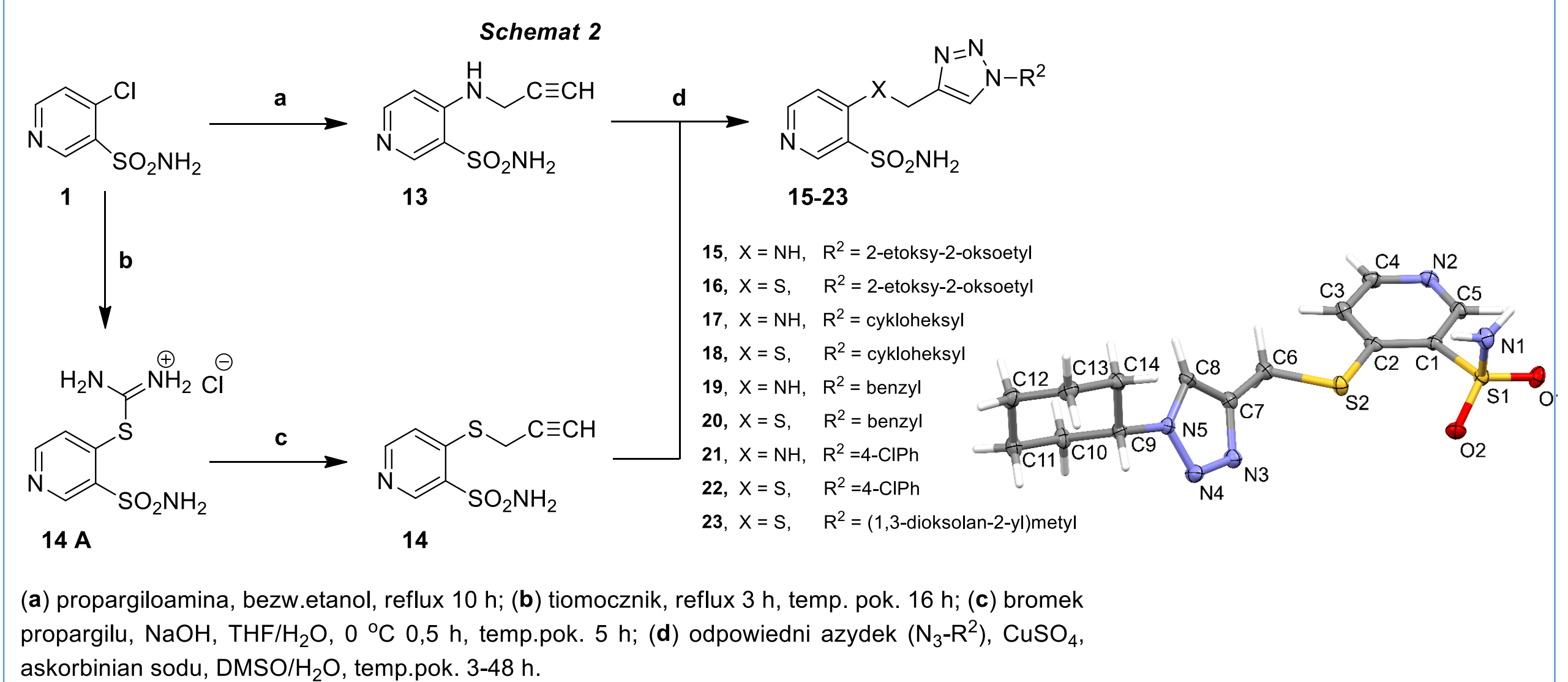


Dwa typy pochodnych:

- 4-(1,2,3-triazol-1-yl)pirydyno-3-sulfonamidy **3-12** (Schemat 1) oraz
- 4-(1,2,3-triazol-4-yl)metyloamino(tio)pirydyno-3-sulfonamidy **15-23** (Schemat 2)

otrzymano wychodząc z komercyjnie dostępnego 4-chloropyridyno-3-sulfonamidu na drodze katalizowanej jonami miedzi(I) reakcji cykloadycji azydków i alkinów (CuAAC) tzw. reakcji typu „click”

Strukturę obu typów pochodnych potwierdzono wykonując m.in. badania rentgenograficzne kryształów związków **8** i **18**



Wnioski

- ❖ Otrzymane pochodne nie wykazały tak wysokiej aktywności jak związek referencyjny – acetazolamid, który jednak nie cechuje się pożądaną selektywnością wobec hCAIX i XII
- ❖ Oprócz związków **5** i **6** wszystkie nowe pochodne wykazują selektywność (niższe wartości K_i) wobec nowotworozależnej izoformy hCAIX w stosunku do powszechnej izoformy hCAII
- ❖ Dla związków **8-11** i **20** widoczna jest wysoka, 9-18 krotna selektywność wobec izoformy hCAXII względem hCAII
- ❖ Wyniki dowodzą, że zmieniając wielkość i naturę podstawnika w pozycji 2 względem grupy sulfonamidowej, można znacząco wpływać na selektywność inhibitorów
- ❖ Zastosowanie reakcji typu „click” może być efektywną i łatwą metodą modyfikacji inhibitorów anhidrazy węglanowej