

Synteza Pochodnych N-(4H-1,2,4-triazol-3-ylo)benzenosulfonamidu, Analiza Cytotoksyczności i Aktywności Przeciwbakteryjnej



Beata Żołnowska*¹, Jarosław Sławiński¹, Jacek Jasiński², Monika Targońska², Anna Kawiak³

¹ Katedra i Zakład Chemii Organicznej, GUMed, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska

² Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, GUMed, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska

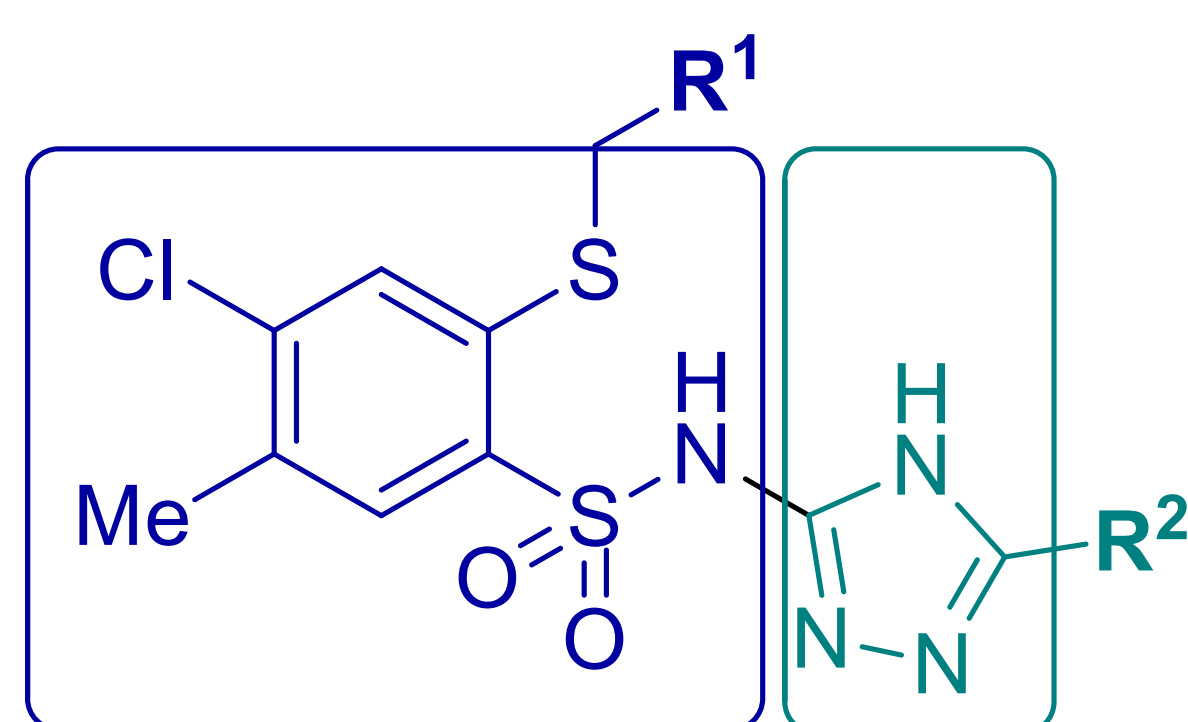
³ Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed, ul. Abrahama 58, 80-307 Gdańsk, Polska

www.gumed.edu.pl

Wstęp

- W obliczu narastającego problemu oporności bakterii na dostępne antybiotyki, poszukiwanie nowych substancji o działaniu przeciwbakteryjnym staje się priorytetem współczesnej medycyny. Szczep *Staphylococcus aureus* stanowi jedno z największych zagrożeń dla zdrowia publicznego i jest odpowiedzialny za szerokie spektrum infekcji, w tym infekcje skóry, tkanek miękkich, układu oddechowego i krwioobiegu. Może prowadzić do stanów od łagodnych infekcji i zatrucia pokarmowego po ciężkie choroby, takie jak zapalenie kości i szpiku, zapalenie wsierdzia i zespół wstrząsu toksycznego [1].
- Zapotrzebowanie na hamowanie wzrostu szczepu *Staphylococcus aureus* wynika z jego zdolności do szybkiego rozwijania oporności na istniejące leki, co prowadzi do zwiększonej liczby powikłań i zgonów wśród zakażonych pacjentów.
- Poszukiwania nowych niskocząsteczkowych środków przeciwbakteryjnych wśród pochodnych N-(4H-1,2,4-triazol-3-ylo)benzenosulfonamidu oparto o wyniki badań nad 4-chloro-2-merkaptobenzosulfonamidami o działaniu przeciwbakteryjnym [2–4].

- Stosując strategię hybryd molekularnych otrzymano szereg związków zawierających fragment 2-merkaptobenzosulfonamidu i pierścienia 1,2,4-triazolu.

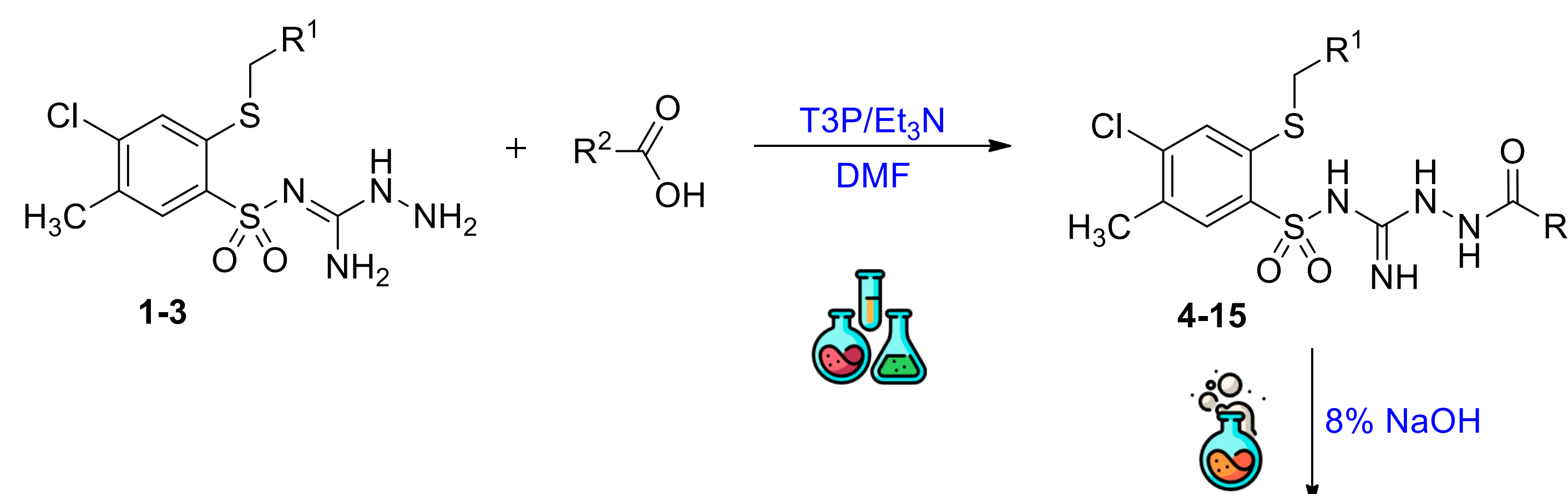


Wyniki

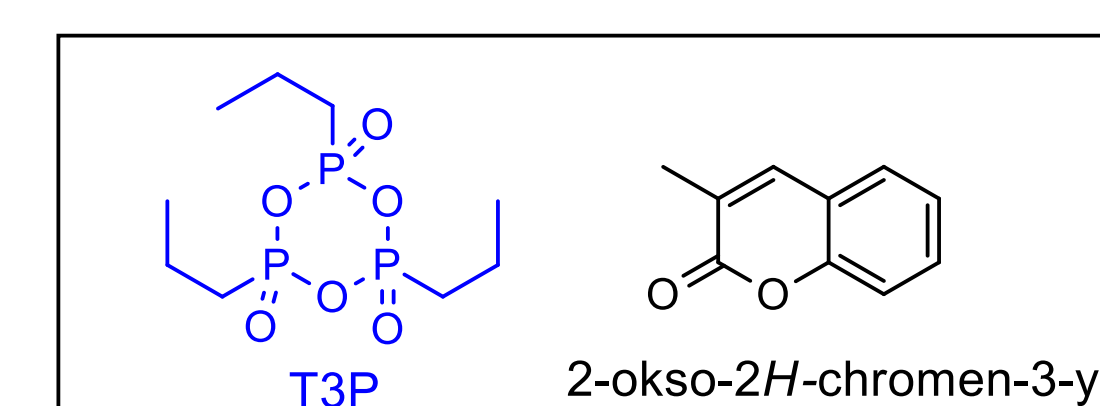
- Aktywność przeciwdrobnoustrojowa związków została oceniona na bakteriach Gram-dodatnich: *Staphylococcus aureus* ATCC-6538 i *Staphylococcus aureus* Newman oraz na jednym gatunku grzyba *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida glabrata* ATCC 2001. Jako antybiotyk referencyjny zastosowano ampicylinę (AMP) (0,135 mM).

Synteza

- Pochodne 1,2,4-triazolu uzyskano w procesie dwuetapowym. Wyjściowe 1-acyloamino-3-benzenosulfonyloguanidyny **4-15** zawierające fragmenty: acetylowe (**4, 8, 12**), benzoilowe (**5, 9, 13**), fenyloakroilowe (**6, 10, 14**) oraz 2-okso-2H-chromeno-3-karbonylowe (**7, 11, 15**) zsyntetyzowano w reakcji odpowiednich kwasów karboksylowych (kwasem octowym, benzoesowym, fenylakrylowym, 2-okso-2H-chromeno-3-karbonylowym) z aminoguanidynami (**1-3**) i odczynnikiem sprzęgającym T3P. Końcowa cyklizacja aminoguanidyn **4-15** w środowisku alkalicznym (8% NaOH) prowadziła do otrzymania pożądanych produktów, zawierających układ 1,2,4-triazolu **16-26**.



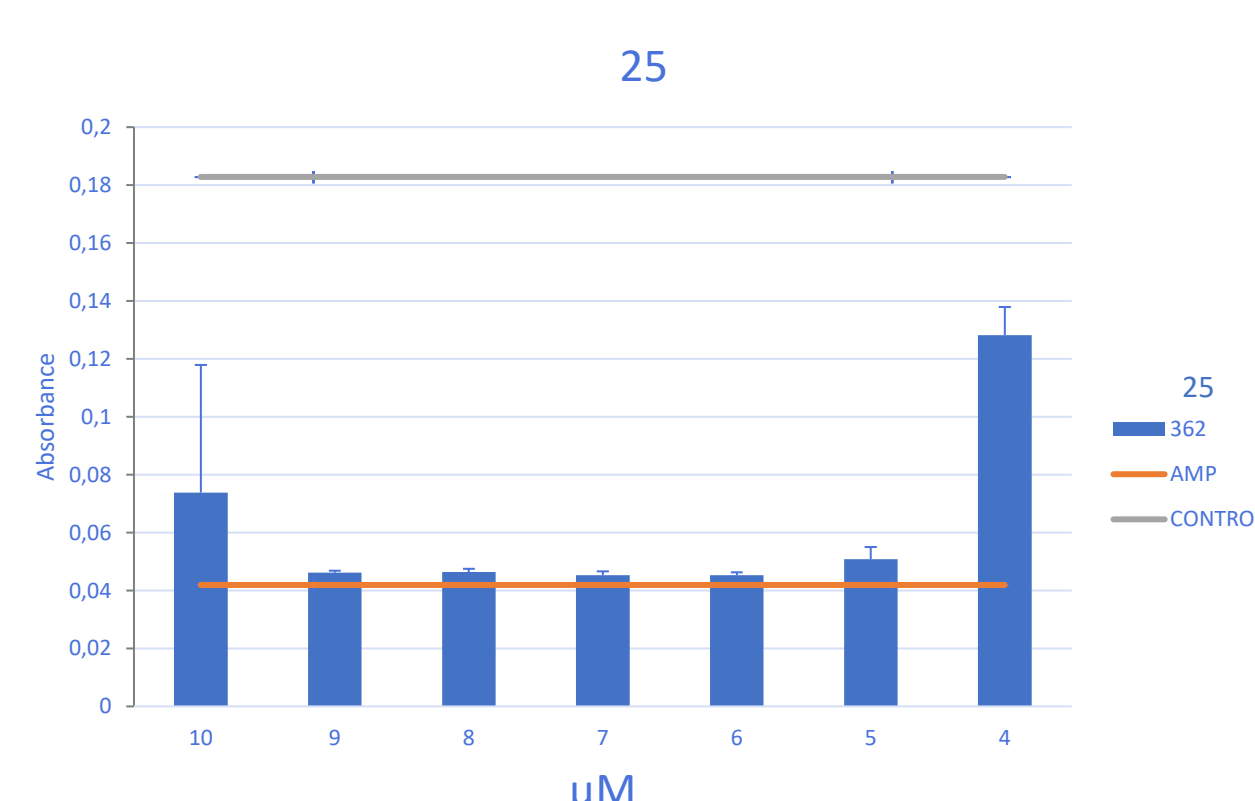
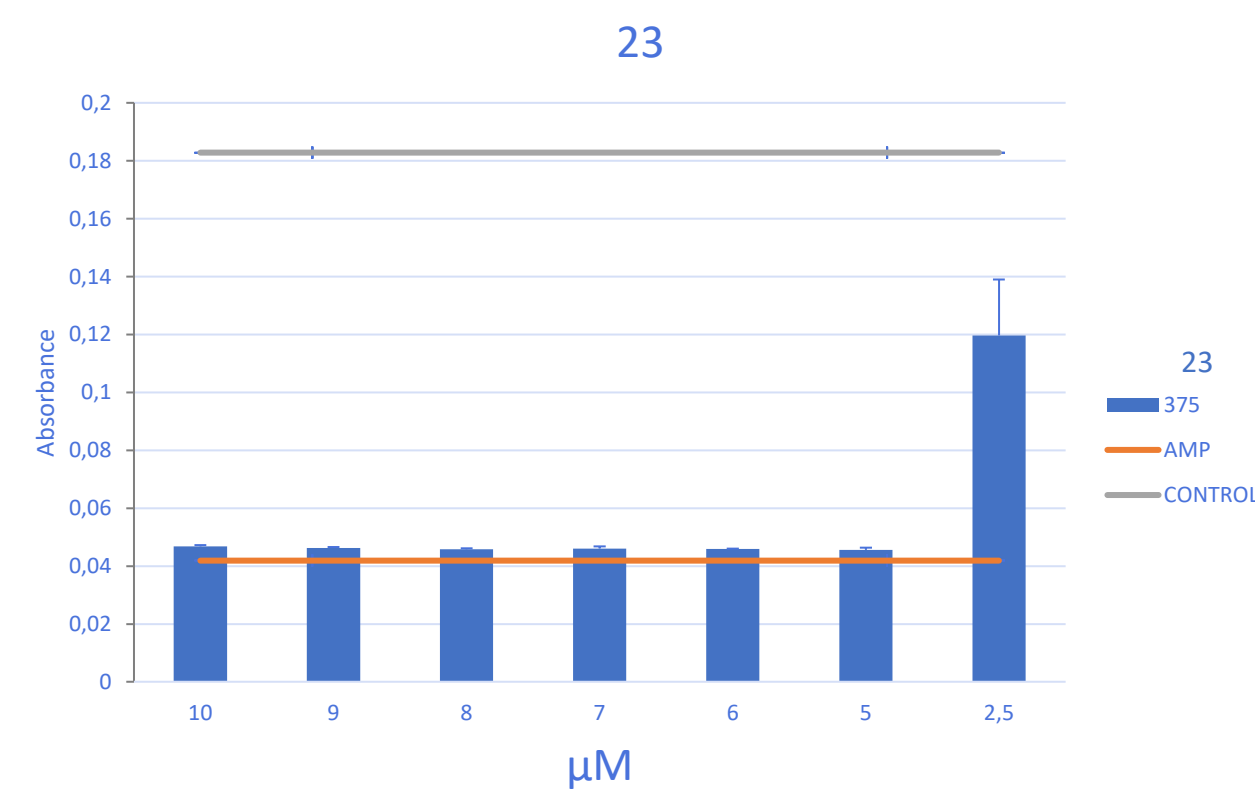
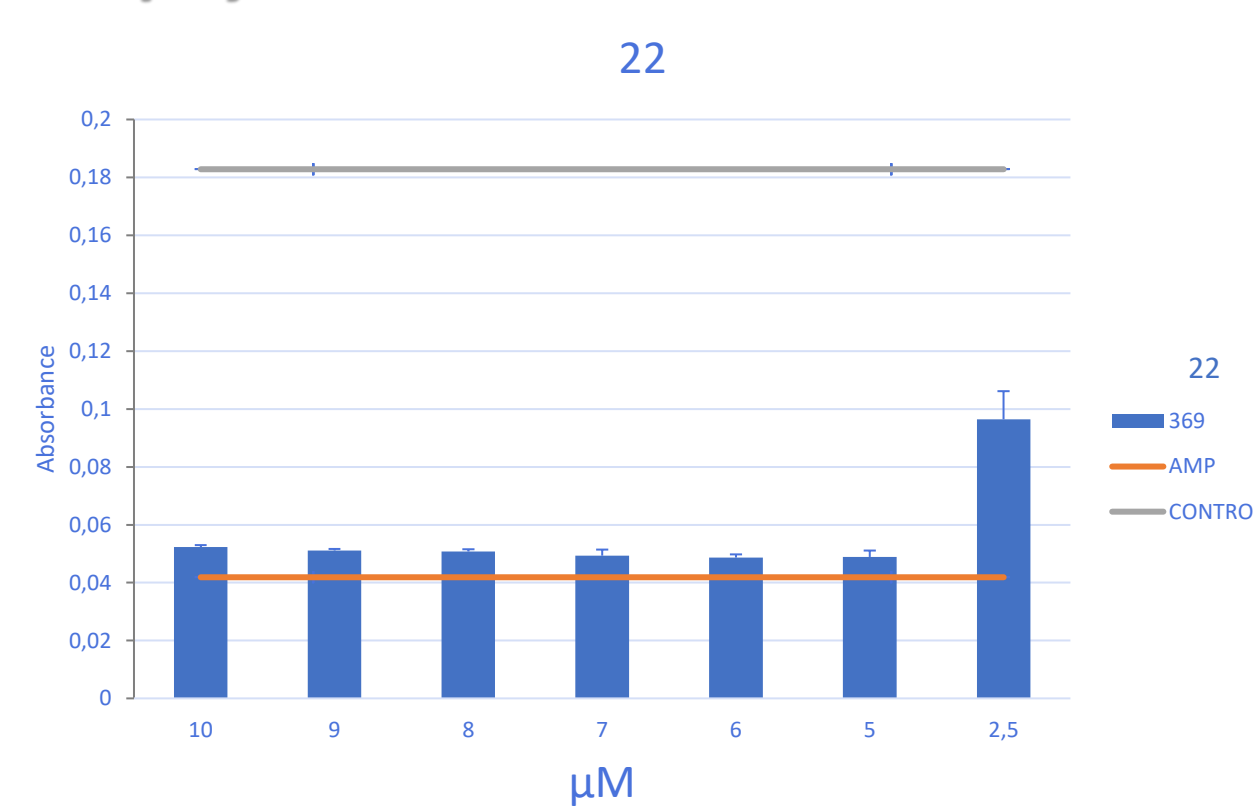
Zw.	R ¹	R ²
1, 4, 16	Ph	Me
1, 5, 17	Ph	Ph
1, 6, 18	Ph	CH=CH-Ph
1, 7, 19	Ph	2-okso-2H-chromen-3-yl
2, 8, 20	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Me
2, 9, 21	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Ph
2, 10, 22	4-CF ₃ C ₆ H ₄	CH=CH-Ph
2, 11, 23	4-CF ₃ C ₆ H ₄	2-okso-2H-chromen-3-yl
3, 12, 24	1-naftył	Me
3, 13, 25	1-naftył	Ph
3, 14, 26	1-naftył	CH=CH-Ph
3, 15	1-naftył	2-okso-2H-chromen-3-yl



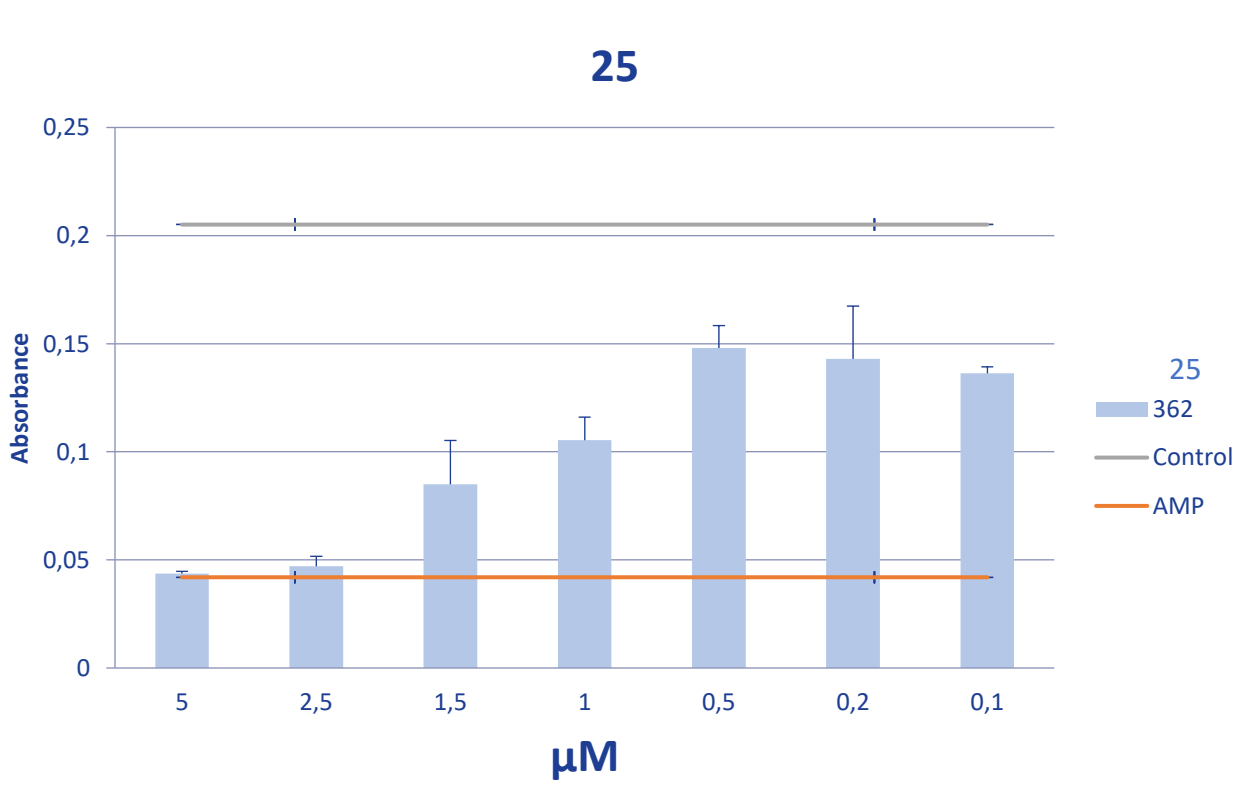
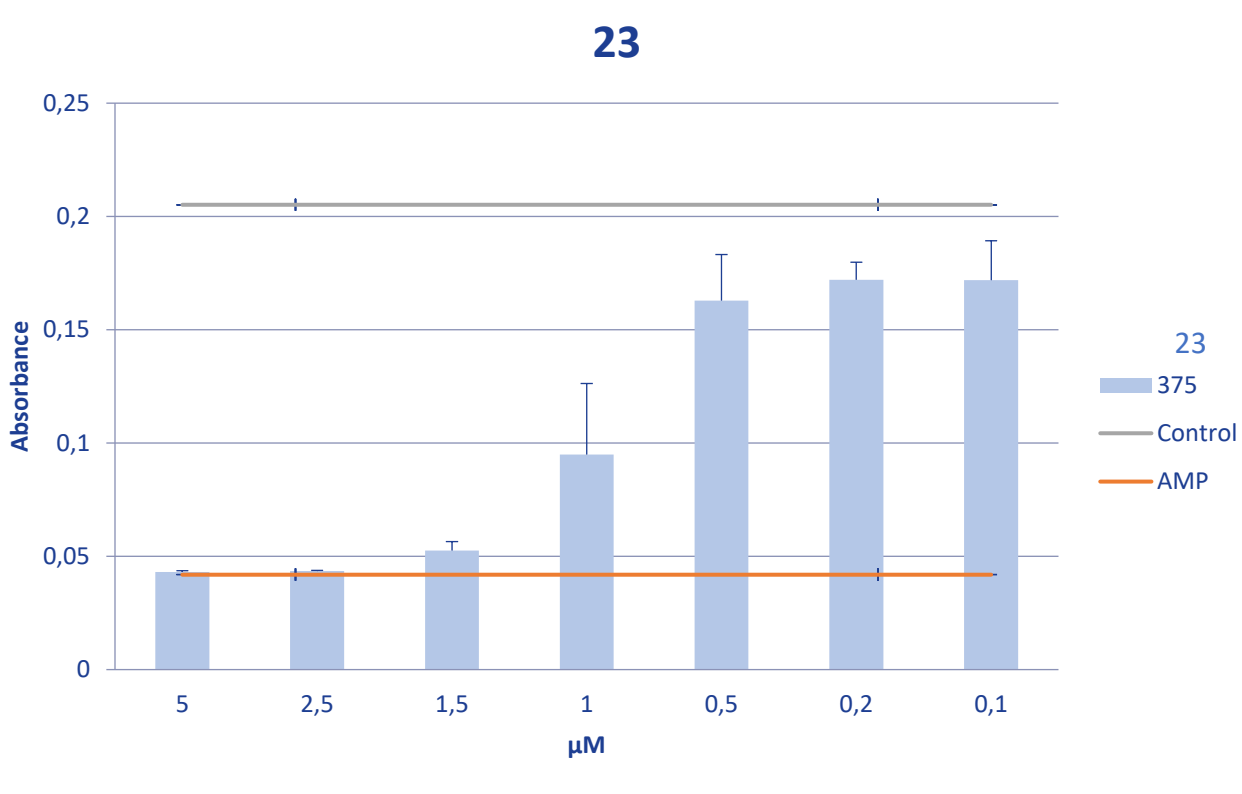
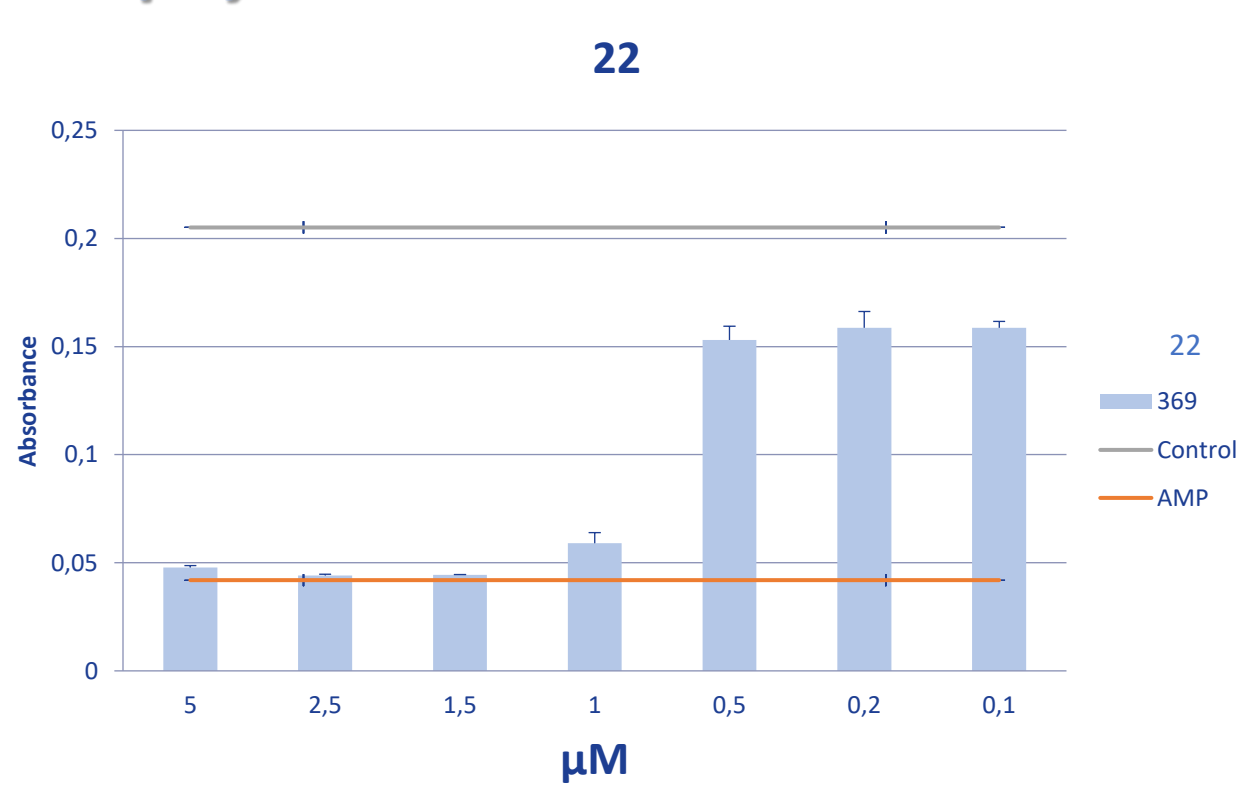
Wnioski i perspektywa na przyszłość

- Wyniki pokazują, że niektóre z syntetyzowanych związków, takie jak związki **22, 23 i 25**, wykazują znaczącą aktywność przeciwbakteryjną wobec szczepów *S. aureus*, osiągając **bardzo niskie wartości MIC, co świadczy o ich potencjale jako skutecznych środków przeciwbakteryjnych.**
- Wartości MIC dla najbardziej aktywnych związków **22, 23, 25** wobec *S. aureus* ATCC-6538 wyniosły MIC = 5 μM. Wrażliwość szczepu *S. aureus* Newman okazała się bardzo wysoka, przy czym MIC = 1 μM dla **22, 23, 25.**
- Badane związki nie wykazały działania wobec badanych szczepów grzybów.
- Wszystkie związki poddano ocenie cytotoksyczności wobec komórek eukariotycznych testując je *in vitro* na ludzkich liniach komórkowych raka: MCF-7 (rak piersi), HCT-116 (rak okrężnicy) oraz HeLa (rak szyjki macicy).
- Wyniki testów wskazują na niską cytotoksyczność związków, co pokazują wartości IC₅₀ mieszczące się w zakresie od 80 μM do 650 μM.
- Niska cytotoksyczność sugeruje, że badane związki mogą być bezpieczne dla ludzkich komórek, co jest kluczowe w kontekście ich potencjalnego wykorzystania jako nowych leków.**
- Przyszłe badania będą skupiać się na kluczowych obszarach:
 - Kontynuowanie modyfikacji strukturalnych w celu zwiększenia aktywności przeciwbakteryjnej i selektywności wobec patogennych szczepów bakteryjnych.
 - Identyfikacja mechanizmów działania nowych związków, co może pomóc w dalszym projektowaniu bardziej efektywnych molekuł.
 - Opracowanie strategii kombinacyjnych, łączących nowe związki z istniejącymi antybiotykami w celu zwiększenia ich skuteczności i zmniejszenia ryzyka rozwinięcia oporności.

Staphylococcus aureus ATCC-6538



Staphylococcus aureus Newman



Piśmiennictwo:

- [1] Otto, M. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2008, 322, 207–228.
- [2] Sławiński, J. et al. J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2013, 28, 41–51.
- [3] Żołnowska, B. et al. Pol. J. Microbiol. 2015, 64, 299–305.
- [4] Żołnowska, B. et al. Int. J. Mol. Sci. 2019, 21, 210.