

Farmakofór fragmenseket tartalmazó új alkinkötésű vindolin-hibrid vegyületek szintézise és antiproliferatív hatása

Synthesis and Antiproliferative Effect of New Alkyne-Tethered Vindoline Hybrids Containing Pharmacophoric Fragments

FERENCZI Etelka¹, KEGLEVICH Péter², Bizhar Ahmed TAYEB³, MINORICS Renáta³, PAPP Dávid¹, SCHLOSSER Gitta¹, ZUPKÓ István³, HAZAI László², CSÁMPAI Antal¹

¹Kémiai Intézet, Eötvös Loránd Tudományegyetem, 1117, Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A

²Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 1111, Budapest, Műegyetem rkp. 3

³Szegedi Tudományegyetem, 6220, Szeged, Eötvös utca 6

etelkaferenczi@gmail.com, antal.csampai@ttk.elte.hu

ABSTRACT

Multidrug resistance (MDR) is one of the factors that reduces effectiveness of chemotherapy. Consequently, developing more potent novel drugs possessing improved activity, selectivity, and enhanced potency to overcome MDR is continuously the focus of research. In the frame of our research on multitarget small molecule anticancer agents by Sonogashira coupling reactions, a preliminary selection of representative alkyne-tethered vindoline hybrids was synthesized. The novel hybrids with additional pharmacophoric fragments of well-documented anticancer agents, including FDA-approved tyrosine kinase inhibitors (imatinib and erlotinib) or ferrocene or chalcone units, were evaluated for their antiproliferative activity on malignant cell lines MDA-MB-231 (triple negative breast cancer), A2780 (ovarian cancer), HeLa (human cervical cancer), and SH-SY5Y (neuroblastoma) as well as on human embryonal lung fibroblast cell line MRC-5, which served as a reference nonmalignant cell line for the assessment of the therapeutic window of the tested hybrids. The biological assays identified a trimethoxyphenyl-containing chalcone-vindoline hybrid as the most potent antiproliferative agent ($IC_{50} = 0.6 \mu M$) especially against A2780 cell line.

Keywords: hybrid molecules, Sonogashira reaction, multidrug resistance, vindoline, chalcone

ÖSSZEFOGLALÓ

A multidrug rezisztencia (MDR) az egyik olyan tényező, amely a kemoterápia hatékonyságát csökkenti. Az MDR leküzdésére szolgáló hatásosabb, új gyógyszerek kifejlesztése folyamatosan a kutatás középpontjában áll. Kutatásunk során kismolekulájú rákellenes hatóanyagok Sonogashira kapcsolási reakcióival új alkinkötésű vindolin hibridek előzetes szelekcióját szintetizáltuk. A rákellenes hatóanyagok farmakofór egységeit tartalmazó új hibrideket, beleértve az FDA által jóváhagyott tirozin kináz inhibitorokat (imatinib és erlotinib), ferrocén és kalkon egységeket az MDA-MB-231 (három negatív mellrák), A2780 (petefészekrák), HeLa (humán méhnyakrák) és SH-SY5Y (neuroblasztóma) rosszindulatú sejtvonalakon vizsgálták, valamint humán embrionális tüdő fibroblaszt MRC-5 nem rosszindulatú sejtvonalon amely referencia sejtvonalként szolgált. A biológiai vizsgálatok egy trimetoxifenil-tartalmú kalkon-vindolin hibridet azonosítottak a legerősebb antiproliferatív hatással rendelkező ágensként ($IC_{50} = 0.6 \mu M$) az A2780 sejtvonalon.

Kulcsszavak: hibrid molekulák, Sonogashira reakció, multidrug rezisztencia, vindolin, kalkon