



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

FERENCZI Etelka<sup>1</sup>, KEGLEVICH Péter<sup>2</sup>, Bizhar Ahmed TAYEB<sup>3</sup>, MINORICS Renáta<sup>3</sup>, PAPP Dávid<sup>1</sup>, SCHLOSSER Gitta<sup>1</sup>, ZUPKÓ István<sup>3</sup>, HAZAI László<sup>2</sup>, CSÁMPAI Antal<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 1111, Budapest, Műegyetem rkp. 3

<sup>3</sup>Szegedi Tudományegyetem, 6220, Szeged, Eötvös utca 6

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

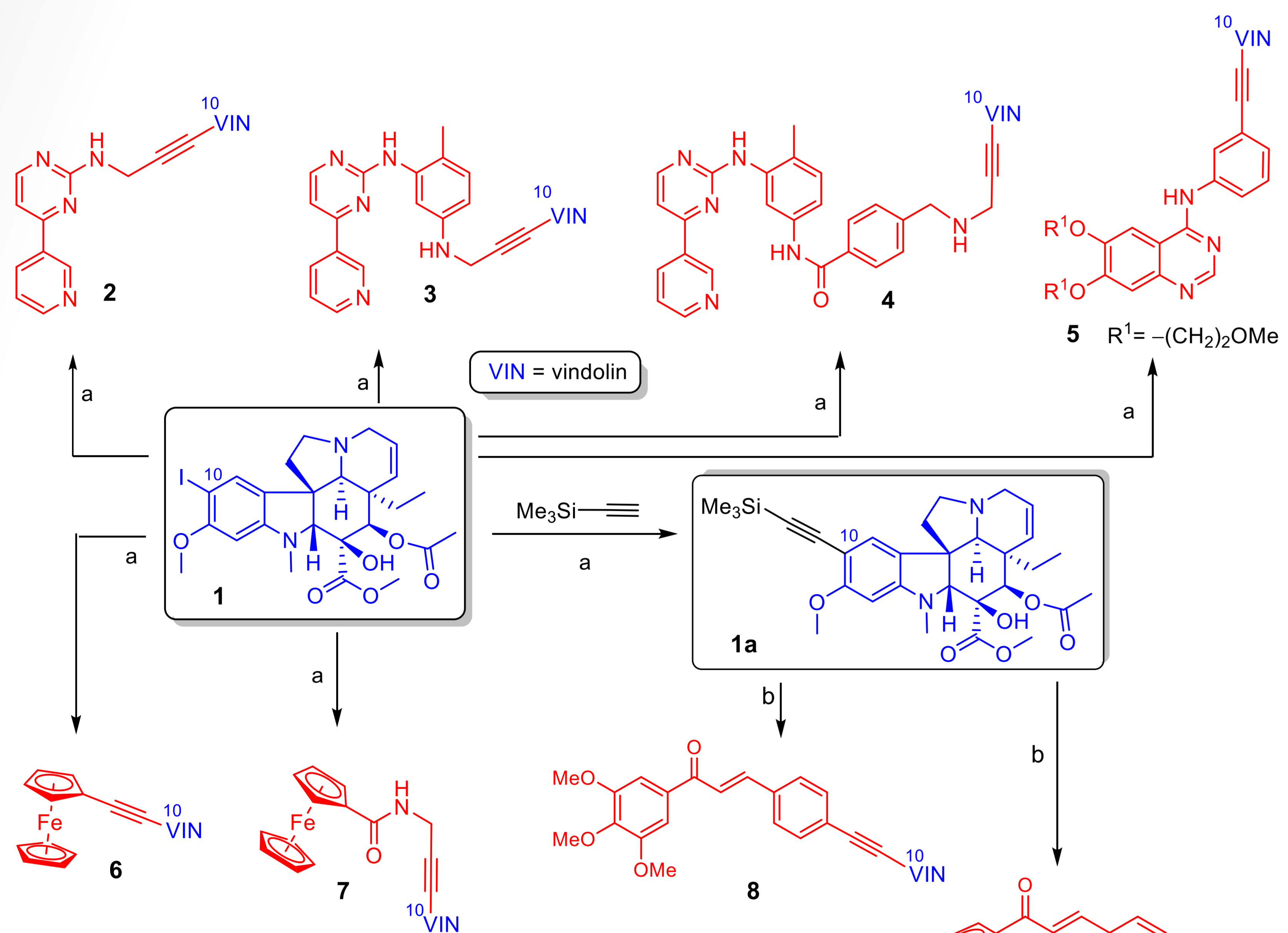


## Bevezetés

A multidrug rezisztencia (MDR) az egyik olyan tényező, amely a kemoterápia hatékonyságát csökkenti. A kemoterápia fejlesztésének egyik legvonzóbb stratégiája a hibrid vegyületek fragmens alapú tervezése és szintézise. Az ilyen hibrid gyógyszerek egynél több sejt molekuláris célponttal képesek kölcsönhatásba lépni, fokozott hatékonysággal, többféle mechanizmus révén váltják ki a sejthalált, így valódi potenciállal rendelkeznek egyes rákellenes szerek tipikus hátrányainak leküzdésére, beleértve a rezisztenciát.<sup>1,2,3</sup> Az egyik legismertebb tubulin inhibitor bisz-indol alkaloid a vinblasztin, katarantin és vindolin monomerekből álló hibridnek tekinthető, tubulin polimerizáció gátlásával fejt ki aktivitását.<sup>4</sup> Kutatásunk során kismolekulájú rákellenes hatóanyagok Sonogashira kapcsolási reakcióival új alkinkötésű vindolin hibridek előzetes szelekcióját szintetizáltam.

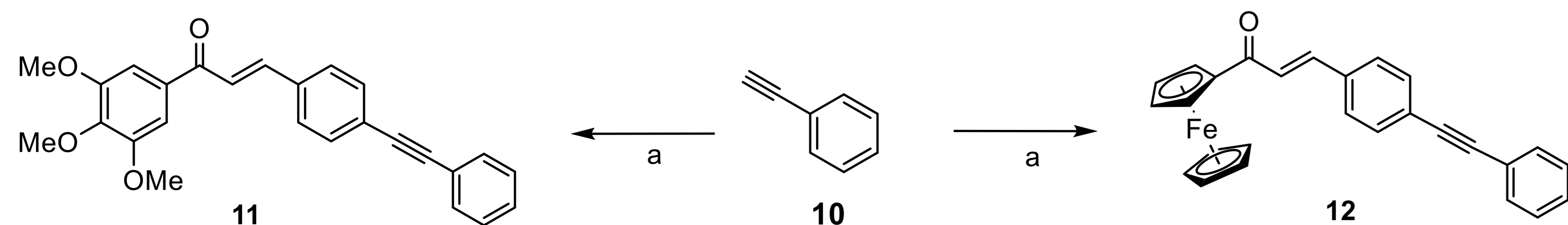
## Eredmények

Az előállított hibridek első csoportja FDA által jóváhagyott rákellenes hatóanyagokat (imatinib, erlotinib), ezek fragmenseit, illetve ferrocén származékokat tartalmazza. A hibridek előállítására Pd- és Cu-katalizált Sonogashira kapcsolást alkalmaztam. Az imatinib fragmenseket propargil csoport bevezetésével tettem alkalmassá a keresztkapcsoláshoz. A reakciókhoz 1 ekvivalens alkin komponenst, 10 mól% PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> katalizátort, 20 mól% CuI-ot és 3 ekvivalens DIPEA-t használtam DMF oldószerben 24 órás reakcióidővel, argon atmoszférában. Kalkontartalmú hibridek előállításához először trimetilszililacetilénnel reagáltattam a 10-jódvindolint (1) ugyanezen Sonogashira körülmények között. Egyedény eljárással TBAF közvetített deszililezést követően Sonogashira-kapcsolással jódtartalmú kalkonszármazékokat kapcsoltam 10-etinilvindolinnal.



### Reakciókörülmények

(a) CuI (20 mol%), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (10 mol%), DIPEA (3 eq.), DMF, rt., 24 h, Ar; (b) TBAF (2 eq.), CuI (20 mol%), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (10 mol%), DIPEA (3 eq.), DMF, rt., 24 h, Ar



(a) CuI (20 mol%), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (10 mol%), DIPEA (3 eq.), DMF, rt., 24 h, Ar.

Konc. (µM)	Mean growth inhibition (%) ± SEM				
	MRC-5	MDA-MB-231	HeLa	A2780	SH-SY5Y
2	10	Not tested	< 20	< 20	< 20
	30	Not tested	< 20	21.41 ± 1.22	29.46 ± 1.03
3	10	Not tested	< 20	< 20	< 20
	30	Not tested	89.92 ± 0.65	43.95 ± 1.74	24.69 ± 2.03
4	10	Not tested	< 20	< 20	< 20
	30	Not tested	< 20	< 20	< 20
5	10	< 20	47.84 ± 2.98	< 20	75.74 ± 2.55
	30	< 20	80.37 ± 1.83	< 20	88.05 ± 1.08
6	10	Not tested	< 20	< 20	< 20
	30	Not tested	< 20	< 20	49.19 ± 1.98
7	10	Not tested	< 20	< 20	< 20
	30	Not tested	23.99 ± 0.81	< 20	68.02 ± 1.37
8	10	87.09 ± 2.73	86.22 ± 0.79	89.62 ± 0.75	95.09 ± 0.50
	30	88.90 ± 2.80	85.01 ± 0.87	89.98 ± 0.46	94.50 ± 0.35
11	10	46.14 ± 2.17	86.37 ± 0.71	90.55 ± 0.72	95.53 ± 0.34
	30	89.88 ± 3.24	86.28 ± 0.47	90.29 ± 0.28	95.07 ± 0.27
9	10	Not tested	< 20	< 20	< 20
	30	Not tested	< 20	< 20	31.96 ± 2.40
12	10	27.48 ± 2.20	70.70 ± 1.61	51.26 ± 0.79	57.17 ± 1.48
	30	52.25 ± 2.01	80.99 ± 1.49	71.19 ± 2.86	81.63 ± 2.56
VIN	10	< 20	< 20	< 20	< 20
	30	< 20	< 20	< 20	< 20

1. Táblázat A hibridek sejtnövekedésgátló hatása %-ban kifejezve 10 és 30 µM koncentrációban

A jódkalkonokat Claisen-Schmidt kondenzációval állítottam elő 4-jódbenzaldehyd és a megfelelő acetofenon származékokból. Referenciaként a vindolint helyettesítve fenilcsoporttal előállítottam két molekulát (11, 12) a biológiai vizsgálatokhoz.

A hibrideket 4 rosszindulatú sejtvonalon (MDA-MB-231, A2780, HeLa, SH-SY5Y) és egy nem rosszindulatú sejtvonalon (MRC-5) – mely referenciaként szolgált – tesztelték.

A vizsgálatok a trimetoxifenil tartalmú vindolin-kalkon hibridet (8) azonosították a legerősebb antiproliferatív hatással rendelkező molekulaként (IC<sub>50</sub> = 0,6 µM), különösen az A2780 petefészek rák sejtvonalon.

	IC <sub>50</sub> (µM)				
	MDA-MB-231	HeLa	A2780	SH-SY5Y	MRC-5
7	11.78	n.d.	5.62	10.33	n.d.
8	1.15 (2.22 <sup>a</sup> )	1.57 (1.62 <sup>a</sup> )	<b>0.60 (4.25<sup>a</sup>)</b>	1.26 (2.02 <sup>a</sup> )	2.55
11	4.22 (2.59 <sup>a</sup> )	4.54 (2.40 <sup>a</sup> )	3.26 (3.35 <sup>a</sup> )	5.60 (1.95 <sup>a</sup> )	10.92
12	7.79 (3.52 <sup>a</sup> )	11.47 (2.39 <sup>a</sup> )	8.84 (3.10 <sup>a</sup> )	29.16 (0.94 <sup>a</sup> )	27.42

2. Táblázat A 1. táblázatban feltüntetett adatok alapján a legaktívabb begyületek IC<sub>50</sub> értékei

<sup>a</sup>Szelektivitási index (IC<sub>50</sub> MRC-5/ IC<sub>50</sub> rákos sejt)

## Felhasznált irodalom

- [1] Kucuksayan, E.; Ozben, T. Hybrid Compounds as Multitarget Directed Anticancer Agents. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2017**, *17*, 907–918. doi: 10.2174/1568026616666160927155515
- [2] Fortin, S.; Bérubé, G. Advances in the development of hybrid anticancer drugs. *Expert Op. Drug Disc.*, **2013**, *8*, 1029–1047. doi: 10.1517/17460441.2013.798296.
- [3] Zheng, W.; Zhao, Y.; Luo, Q.; Zhang, Y.; Wu, K.; Wang, F. Multi-Targeted Anticancer Agents. *Curr. Top. Med. Chem.* **2017**, *17*, 3084–3098. doi:10.2174/1568026617666170707124126
- [4] Owellen, R.J.; Owens, A.H.; Donigian, D.W. The binding of vincristine, vinblastine and colchicine to tubulin, *Biochem. and Biophys. Res. Comm.*, **1972**, *47*, 685–691. https://doi.org/10.1016/0006-291X(72)90546-3.