

# SINTEZA I ANTIPROLIFERATIVNA AKTIVNOST CIKLIČKIH AMIDINO-SUPSTITUIRANIH 2-ARILBENZOKSAZOLA

Lucija Ptiček<sup>1</sup>, Petra Grbčić<sup>2</sup>, Sandra Kraljević Pavelić<sup>2</sup>, Livio Racané<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za primijenjenu kemiju, Sveučilište u Zagrebu Tekstilno – tehnološki fakultet, Prilaz baruna Filipovića 28a, Zagreb

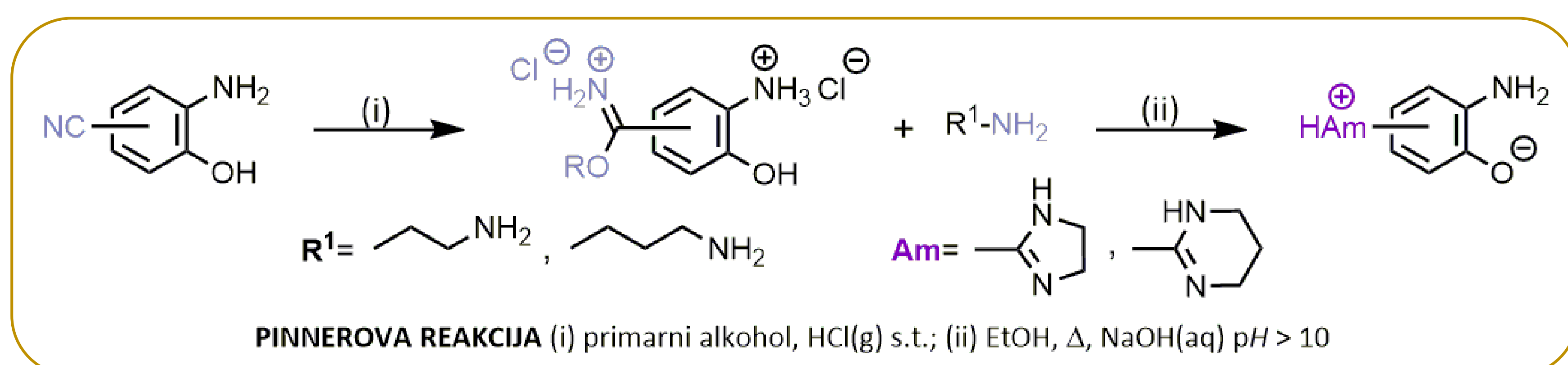
<sup>2</sup> Odjel za biotehnologiju, Sveučilište u Rijeci, Radmile Matejčić 2, Rijeka

## UVOD

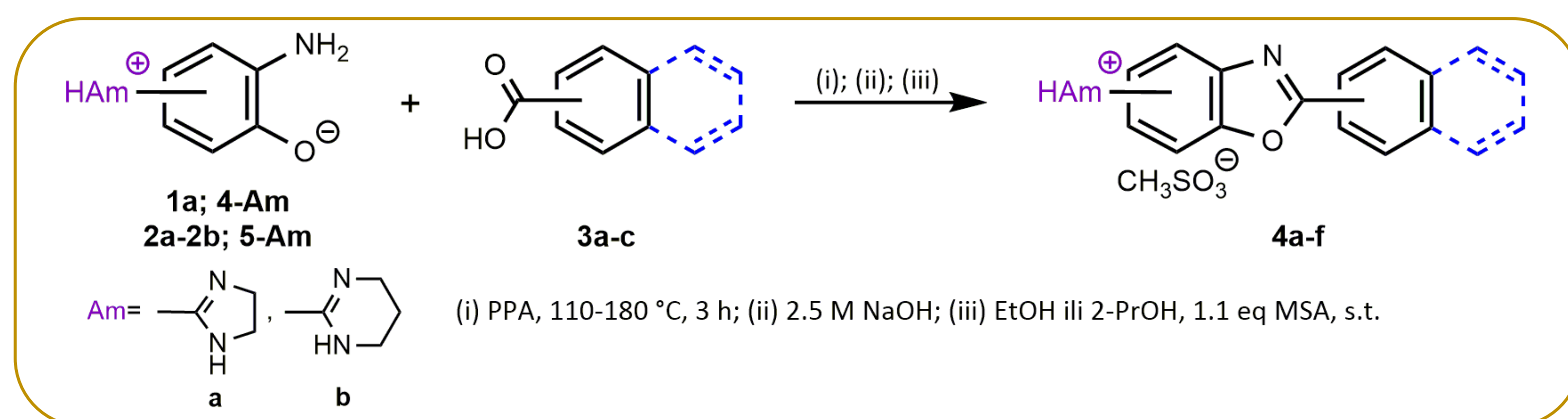
Amidino-supstituirani benzazolski spojevi pokazuju širok spektar biološke aktivnosti i kontinuirano se istražuju od strane više istraživačkih skupina [1, 2]. Sintaza i biološka aktivnost amidino-supstituiranih benzoksazolskih derivata opisuje se u samo nekoliko radova [3, 4, 5]. Razlog tome je nedostatak jednostavne i efikasne metode za njihovu sintezu koja bi se mogla temeljiti na kondenzacijskim reakcijama ključnih prekursora amidino-supstituiranih 2-aminofenola s karboksilnim kiselinama i derivatima karboksilnih kiselina. Nedavno su objavljeni rezultati istraživanja sinteze peterocikličkih imidazolinilskih amidino-supstituiranih 2-aril- i 2-heteroarilbenzotiazola te njihove antiproliferativne aktivnosti na četiri tumorske stanične linije gdje su predstavljeni rezultati za inhibiciju rasta stanica u mikromolarnim koncentracijama u rasponu vrijednosti  $IC_{50} = 0,3 - 29,1$  [6]. To nas je navelo na istraživanje sinteze i biološke aktivnosti drugih amidinskih derivata 2-aril- i 2-heteroaril-supstituiranih benzotiazola i benzoksazola. Cilj ovog istraživanja bio je pronalazak efikasne metode pripreme novih cikličkih amidino-supstituiranih 2-arilbenzoksazola, utvrđivanje njihove antiproliferativne aktivnosti te usporedba antiproliferativne aktivnosti različitih cikličkih amidino-supstituiranih 2-arilbenzoksazola.

## REZULTATI I RASPRAVA

Prema ranije razrađenom sintetskom putu za pripremu amidino-supstituiranih benzotiazola priređeni su dosad neopisani izomerni, različito amidino-supstituirani 2-aminofenoli (shema 1). Priprava uključuje kiselo-kataliziranu adiciju alkohola na nitril u prvom stupnju Pinnerove reakcije pri čemu nastaje imidatni ester, koji se naziva Pinnerova sol. U drugom stupnju reakcije dolazi do nukleofilne adicije primarnog amina na imidat, a tako priređeni amidino-supstituirani 2-aminofenoli izolirani su u obliku zwitteriona kod  $pH > 10$ . Spojevi su spektroskopski karakterizirani pomoću  $^1H$  i  $^{13}C$  NMR spektroskopije te spektrometrijom masa. U reakcijama kondenzacije izomernih cikličkih amidino-supstituiranih 2-aminofenola sa tri različite aromatske karboksilne kiseline: benzojevom, naftalen-1-karboksilnom i naftalen-2-karboksilnom kiselinom (shema 2) priređeni su amidino-supstituirani 2-arilbenzoksazoli i izolirani u obliku mesilatnih soli **4a – 4f**. Njihova antiproliferativna aktivnost ispitana je u vodi *in vitro* na tumorskim staničnim linijama dukalnog adenokarcinoma gušterače (CFPAC-1), metastatskog kolorektalnog adenokarcinoma (SW620), hepatocelularnog karcinoma jetre (HepG2) i karcinoma grlića maternice (HeLa) kao i na zdravim stanicama fibroblasta ljudske kože (HFF-1) (tablica 1).



Shema 1. Sintaza amidino-supstituiranih 2-aminofenola



Shema 2. Sintaza cikličkih amidino-supstituiranih 2-arilbenzoksazola

Tablica 1. Strukture, iskorištenja te *in vitro* antiproliferativna aktivnost mesilatnih soli cikličkih amidino-supstituiranih 2-arilbenzoksazola **4a – 4f**

Amidino-supstituirani 2-arilbenzoksazoli	Iskorištenje %	$IC_{50}$ / $\mu M$				
		Stanične linije				
		SW620	HepG2	CFPAC-1	HeLa	HFF-1
<b>4a</b>	77	4.62±1.54	18.75±1.85	22.36±0.59	9.07±0.21	19.55±1.09
<b>4b</b>	46	8.32±1.63	17.97±0.24	24.26±12.41	9.13±0.37	0.08±0.04
<b>4c</b>	29	0.82±0.58	1.56±0.15	2.82±1.13	0.88±0.37	0.06±0.01
<b>4d</b>	37	0.22±0.12	1.35±0.26	1.50±0.72	0.50±0.06	0.08±0.02
<b>4e</b>	30	0.16±0.19	3.48±0.04	4.49±3.31	3.69±0.41	0.06±0.01
<b>4f</b>	43	0.18±0.11	1.83±0.73	3.40±1.03	2.06±0.53	0.10±0.00

## ZAKLJUČAK

Razrađenim efikasnim sintetskim putem priređeni su dosad neopisani izomerni amidino-supstituirani 2-aminofenoli. Tako dobiveni prekursori predstavljaju građevne jedinice za kondenzacijske reakcije sa komercijalno dostupnim arilnim i heteroarilnim aldehidima, karboksilnim kiselinama i njihovim derivatima te omogućuju daljnju sintezu velikog broja raznolikih, potencijalno biološki aktivnih spojeva. Novo priređeni benzoksazolski derivati pokazali su antiproliferativnu aktivnost u rasponu koncentracija  $IC_{50} = 0,16 - 24,26 \mu M$  na testiranim staničnim linijama što ukazuje na podjednako dobru antitumorsku aktivnost kao i kod peterocikličkih imidazolinilskih amidino-supstituiranih 2-aril- i 2-heteroarilbenzotiazola.

## LITERATURA

1. I. Stolić, H. Čipčić Paljetak, M. Perić, M. Matijašić, V. Stepanić, D. Verbanac, M. Bajić, *Eur. J. Med. Chem.* **90** (2015) 68-81.; 2. P. Srivastava, P. N. Tripathi, P. Sharma, S. N. Rai, S. P. Singh, R. K. Srivastava, S. Shankar, S. K. Shrivastava, *Eur. J. Med. Chem.* **163** (2019) 116-135.; 3. L. Racané, R. Stojković, V. Tralić-Kulenović, H. Cerić, M. Đaković, K. Ester, A. Mišir Krpan, M. Radić Stojković, *Eur. J. Med. Chem.* **86** (2014) 406-419.; 4. S. M. Sondhi, R. Rani, P. Roy, S. K. Agrawal, A. K. Saxena, *J. Heterocycl. Chem.* **48** (2011) 921-926.; 5. M. A. Weidner-Wells, K. A. Ohemeng, Van N. Nguyen, S. Fraga-Spano, M. J. Macielag, H. M. Werblood, B. D. Folen, G. C. Webb, J. F. Barrett, D. J. Hlasta, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11** (2001) 1545-1548.; 6. A. Batista-Parra, S. Venkitachalam, W. D. Wilson, D. W. Boykin, *Heterocycles* **60** (2003) 1367-1376.; 7. L. Racané, L. Ptiček, M. Sedić, P. Grbčić, S. Kraljević Pavelić, B. Bertoša, I. Sović, G. Karminski Zamola, *Mol. Diversity* **22** (2018) 723-741.



Ovo istraživanje financira Hrvatska zaklada za znanost (projekt HRZZ-4379, AntioxPot)

