



## سنتر و بررسی اثر سایتوکسیک مشتقات جدیدی از ۲-آریل ایندول حاوی تیوسمی کاربازون و تری آزول در برابر سلول‌های سرطانی با استفاده از روش MTT

مهسا حجاززاده: گروه شیمی، واحد شهرضا، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرضا، ایران، (\* نویسنده مسئول) mahsahajjarzadeh171374@gmail.com

### چکیده

**زمینه و هدف:** شیمی درمانی سرطان با مشکلات عدیده‌ای از جمله عدم تحمل بیمار یا مقاوم شدن سلول‌های سرطانی به ترکیبات و داروهای مورد مصرف مواجه است. با توجه به اینکه ساختارهای حاوی حلقه ایندول و سمی کاربازون و تiazول‌ها قبلاً اثرات بیولوژیک متفاوتی از خود نشان داده‌اند. در این مقاله قرار است هیبریدهایی از این ساختارهای شیمیایی طراحی و اثرات آن‌ها بررسی شود شاید بتوان به ترکیبات جدیدی دست یافت تا به پاره‌ای از مشکلات در سر راه شیمی درمانی چیره گشت. هدف از این مقاله سنتر و بررسی خاصیت ضد سرطانی ترکیبات هیبریدی جدید از ایندول متصل به فارماکوفورهای تری آزول و تیوسمی کاربازون با استفاده از روش کلیک است.

**روش کار:** مشتقات ایندول و ۳،۲،۱-تری آزول‌ها و تیوسمی کاربازون به دلیل خواص بیولوژیکی متنوع از جمله ضد التهاب، ضد باکتری، ضد HIV، ضد قارچ و ضد سرطان از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند. در این مقاله، از واکنش کلیک جهت سنتر ترکیبات استفاده شد واکنش‌های کلیک در شرایط ملایم در حضور حلال ارزان قیمت و زمان کوتاه انجام شده و محصول با راندمان و خلوص بالا (کمترین میزان محصولات جانبی) به دست می‌آید لذا با بهره گرفتن از واکنش کلیک مشتقات جدیدی از ۳،۲،۱-تری آزول‌های متصل به سیستم ۲-آریل-H۱-ایندول-۳-استخلاف‌دار بین دو ترکیب ۲-آریل-۱-پروپ-۲-اینیل-H۱-ایندول-۳-استخلاف‌دار و آزیدهای آروماتیک در حضور کاتالیزگر مس(II) استات و سدیم آسکوربات در حلال اتانول سنتر گردید. هم چنین یکسری مشتقات جدیدی از ۲-آریل-H۱-ایندول-۳-استخلاف دار هیبرید شده با تیوسمی کاربازون و تری آزول نیز در حضور کاتالیزگر پارا تولوئن سولفونیک اسید در حلال اتانول سنتر گردید و ساختار تمام ترکیبات سنتر شده به وسیله آنالیزهای IR، <sup>1</sup>H-NMR و <sup>13</sup>C-NMR تایید گردید.

**یافته‌ها:** در راستای حل مشکل سرطان از ترکیبات با فارماکوفورهای مختلف از جمله: ایندول، تری آزول (به دلیل وجود در بسیاری از ترکیبات سیتوتوکسیک و ضد میکروبی و اثر بخشی این اسکلت) و تیوسمی کاربازون و اتصال این سه فارماکوفور به یکدیگر جهت یافتن ترکیبات جدید که دارای سمیت سلولی احتمالی باشند استفاده گردید. فعالیت سیتوتوکسیک این ترکیبات بر روی دو رده سلولی Hela و MCF-7 توسط روش MTT مورد بررسی قرار گرفت.

**نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد که ترکیبات مورد بررسی بر روی سلولی Hela، صرفاً در بالاترین غلظت (۱۰۰۰ μM) به میزان قابل توجهی اثر سیتوتوکسیک داشته‌اند و در سایر غلظت‌ها فاقد اثر بوده‌اند و در بعضی از موارد از جمله اثر بر روی رده MCF-7 به نظر می‌رسد که ترکیبات حتی رشد سلول را افزایش نیز داده‌اند که این افزایش رشد احتمال دارد به خاطر تشابه ساختاری بعضی ترکیبات با ساختارهای فنتی باشد.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Hajjarzadeh M. Cytotoxic Evaluation of Synthesized Novel Derivatives of 2-Aryl Indole Containing Thiosemicarbazone and Triazole Moeities, Against Cancer Cells Using MTT Assay. Razi J Med Sci. 2023;30(6): 215-222.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با 3.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.

## Cytotoxic Evaluation of Synthesized Novel Derivatives of 2-Aryl Indole Containing Thiosemicarbazone and Triazole Moeitoes, Against Cancer Cells Using MTT Assay

✉ **Mahsa Hajjarzadeh:** Department of Chemistry, Shahreza Branch, Islamic Azad University, Shahreza, Iran (\*Corresponding author) mahsahajjarzadeh171374@gmail.com

### Abstract

**Background & Aims:** Cancer chemotherapy is facing many problems such as patients' intolerance or resistance of cancer cells to the used compounds and drugs. In this regard, researchers are continuously trying to design new anti-cancer compounds and use them. Test to find a combination that can overcome these problems. Considering that structures containing Indole rings and toxic Carbazone and Thiazoles have already shown different biological effects. In this article, hybrids of these chemical structures will be designed and their effects will be investigated, maybe new compounds can be obtained to overcome some of the problems in the way of chemotherapy. The purpose of this paper is to synthesize and investigate the anticancer properties of new hybrid compounds of Indole attached to Triazole and thiosemicarbazone pharmacophores using the click method. Derivatives of indole and 3,2,1-triazoles and thiosemicarbazone are of special importance due to various biological properties such as anti-inflammatory, antibacterial, anti-HIV, anti-fungal, and anti-cancer. In this research, new derivatives of 3, 2,1-triazoles attached to 2-aryl-1H-indole-3-substituted system by click reaction between 2-aryl-1-prop-2-ynyl-1H-indole-3-substituted and azide Aromatics were synthesized in the presence of copper(II) acetate and sodium ascorbate catalyst in ethanol solvent. Also, a series of new derivatives of 2-aryl-1H-indole-3-substituted hybridized with thiosemicarbazone and triazole were synthesized in the presence of Paratoluenesulfonic acid catalyst in ethanol solvent, and the cytotoxic activity of these compounds on Hela and MCF cell lines. Compounds with heterocyclic structures, because they exist in many natural products and exhibit different physicochemical properties, also have different biological effects, which has diversified their use in the treatment of various diseases. Cancer chemotherapy is faced with many problems such as patient intolerance or resistance of cancer cells to the used compounds and drugs. In this regard, researchers are constantly trying to design new anti-cancer compounds and test them to find a combination. achieve that can overcome these problems. They are considering that structures containing indole rings and toxic carbazone and thiazoles have already shown different biological effects. In this article, hybrids of these chemical structures will be designed and their effects will be investigated, maybe new compounds can be obtained to overcome some of the problems in chemotherapy. Derivatives of indole and 3,2,1-triazoles and thiosemicarbazone are of special importance due to their various biological properties, including anti-inflammatory, antibacterial, anti-HIV, anti-fungal, and anti-cancer. In this research, new derivatives of 3, 2,1-triazoles attached to 2-aryl-1H-indole-3-substituted system by click reaction between 2-aryl-1-prop-2-ynyl-1H-indole-3-substituted and azide Aromatics were synthesized in the presence of copper(II) acetate and sodium ascorbate catalyst in ethanol solvent. Also, a series of new derivatives of 2-aryl-1H-indole-3-substituted hybridized with thiosemicarbazone and triazole were synthesized in the presence of para toluene sulfonic acid catalyst in ethanol solvent, and the cytotoxic activity of these compounds on Hela and MCF cell lines. 7 was investigated. To solve the problem of cancer from compounds with different pharmacophores such as indole, triazole (due to the presence in many cytotoxic and antimicrobial compounds and the effectiveness of this skeleton), and thiosemicarbazone and connecting these three pharmacophores to find new compounds that have possible cytotoxicity were used.

### Keywords

3,2,1-Triazoles, Click Reaction, Thiosemicarbazide, Cytotoxicity, MTT Test, Indole

Received: 01/09/2020

Published: 26/07/2023

**Methods:** Derivatives of Indole and 3,2,1-triazoles and thiosemicarbazone are of special importance due to various biological properties such as anti-inflammatory, antibacterial, anti-HIV, anti-fungal, and anti-cancer. In this paper, the click reaction was used for the synthesis of compounds. The click reactions were performed under mild conditions in the presence of cheap solvent and in a short time, and the product with high efficiency and purity (lowest amount of side products) is obtained. Click reaction of new derivatives of 3,2,1-triazoles attached to the 2-aryl-1H-indole-3-substituted system between 2-aryl-1-prop-2-ynyl-1H-indole-3-substituted Decomposed Aromatic Azides were synthesized in the presence of copper(II) acetate and sodium ascorbate catalyst in ethanol solvent. Also, a series of new derivatives of 2-aryl-1H-indole-3-substituted hybridized with thiosemicarbazone and Triazole were also synthesized in the presence of Paratoluenesulfonic acid catalyst in ethanol solvent, and the structure of all the synthesized compounds was analyzed by IR, H-NMR1 and 13 C-NMR were confirmed.

**Results:** In order to solve the problem of cancer from compounds with different Pharmacophores such as Indole, Triazole (due to the presence in many cytotoxic and antimicrobial compounds and the effectiveness of this skeleton), and thiosemicarbazone and connecting these three pharmacophores to each other It was used to find new compounds that have possible cytotoxicity. The cytotoxic activity of these compounds on Hela and MCF-7 cell lines was evaluated by the MTT method.

**Conclusion:** The results showed that the investigated compounds had a significant cytotoxic effect on the Hela cell line only at the highest concentration (1000  $\mu$ M) and had no effect at other concentrations and in some cases, including the effect on the MCF line. It seems that the compounds even increased cell growth. This increase in growth is likely to be due to the structural similarity of some compounds with phenolic structures, which has been shown in previous studies that phenolic groups act similar to estrogenic compounds and therefore can mimic growth. According to the results, these compounds can be considered as non-toxic agents for other therapeutic applications.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Hajjarzadeh M. Cytotoxic Evaluation of Synthesized Novel Derivatives of 2-Aryl Indole Containing Thiosemicarbazone and Triazole Moeitoes, Against Cancer Cells Using MTT Assay. *Razi J Med Sci.* 2023;30(6): 215-222.

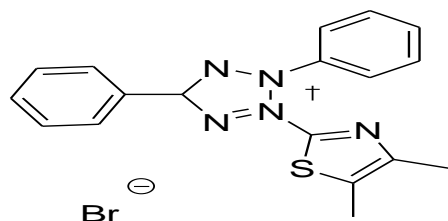
\*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

## مقدمه

کاربازون و تری آزول نیز در حضور کاتالیزگر پارا تولوئن سولفونیک اسید در حلال اتانول سنتز و فعالیت سیتوتوکسیک این ترکیبات بر روی دو رده سلولی Hela و MCF-7 مورد بررسی قرار گرفت (۷). در راستای حل مشکل سرطان از ترکیبات با فارماکوفورهای مختلف از جمله: ایندول، تری آزول (به دلیل وجود در بسیاری از ترکیبات سیتوتوکسیک و ضد میکروبی و اثر بخشی این اسکلت) و تیوسمی کاربازون و اتصال این سه فارماکوفور به یکدیگر جهت یافتن ترکیبات جدید که دارای سمیت سلولی احتمالی باشند استفاده گردید (۸، ۹). لذا در این مطالعه قرار است هیبریدهایی از این ساختارهای شیمیایی طراحی و اثرات آنها بررسی شود شاید بتوان به ترکیبات جدیدی دست یافت تا به پاره‌ای از مشکلات در سر راه شیمی درمانی چیره گشت.

## روش کار

تست MTT یک روش رنگ سنجی است که در آن MTT (تترازول زرد رنگ) شکل (۱) توسط آنزیم سوکسینات دهیدروژناز موجود در میتوکندری سلول‌های زنده احیا شده و به کریستال‌های نامحلول ارغوانی فورمازان تبدیل می‌شود. میزان رنگ تولید شده با تعداد سلول‌هایی که از نظر متابولیک فعال هستند رابطه مستقیم دارد.



شکل ۱- ساختار مولکولی MTT

برای بررسی اثر سیتوتوکسیک با روش MTT ابتدا یک سو سپانسیون سلولی با غلظت  $5 \times 10^5$  سلول در میلی لیتر تهیه و به ترتیب زیر عمل شد: اول در ردیف ۶ تایی (A1-F1) از یک پلیت ۹۶ خانه درب دار مقدار ۲۰۰ میکرو لیتر محیط کشت RPMI-1640 ریخته شد و به عنوان بلانک در نظر گرفته شد. (۱) در بقیه ردیف‌ها ۱۸۰ میکرو لیتر سو سپانسون سلولی با غلظت ۵۰۰۰۰ سلول در میلی لیتر ریخته شد.

سرطان یکی از مهم‌ترین مشکلات موجود در حوزه سلامت در جهان است که در آن یک گروه از سلول‌ها رشد غیر قابل کنترل و تهاجمی دارند. در درمان این بیماری از روش‌های مختلفی از جمله شیمی درمانی، استفاده شده است (۱). در این راستا کشف و گسترش ترکیبات جدید، موثر و انتخابی مهم‌ترین مساله است. در آینده درمان تومور وابسته به گسترش داروهای هدفمندی است که مکانیسم‌های کلیدی درگیر در رشد نوع خاصی از تومور را متوقف می‌کنند (۲). تحقیق در زمینه یافتن چنین ترکیباتی منجر به کشف مولکول‌های کوچک شده است که دارای فعالیت ضد سرطانی می‌باشند. در طراحی این مولکول‌های کوچک از گروه‌های مختلف خصوصاً هتروسیکل‌ها استفاده شده است (۳). ترکیبات دارای ساختارهای هتروسیکل به دلیل اینکه در تعداد زیادی از محصولات طبیعی وجود دارند و خصوصیات فیزیکی شیمیایی مختلفی از خود بروز می‌دهند دارای اثرات بیولوژیکی مختلفی نیز می‌باشند که کاربرد آنها را در درمان بیماری‌های مختلف، متنوع ساخته است (۴). شیمی درمانی سرطان با مشکلات عدیده‌ای از جمله عدم تحمل بیمار یا مقاوم شدن سلول‌های سرطانی به ترکیبات و داروهای مورد مصرف مواجه است در همین راستا محققین، پی در پی سعی دارند ترکیبات جدید ضد سرطان طراحی و آن را تست نمایند تا به ترکیبی دست یابند که بتواند بر این مشکلات فائق آید. با توجه به اینکه ساختارهای حاوی حلقه ایندول و سمی کاربازون و تیزول‌ها قبلاً اثرات بیولوژیک متفاوتی از خود نشان داده‌اند (۵). مشتقات ایندول و ۳،۲،۱-تری آزول‌ها و تیوسمی کاربازون به دلیل خواص بیولوژیکی متنوع از جمله ضد التهاب، ضد باکتری، ضد HIV، ضد قارچ و ضد سرطان از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند (۶). در این پژوهش، مشتقات جدیدی از ۳،۲،۱-تری آزول‌های متصل به سیستم ۲-آریل-۱-H-ایندول-۳-استخلاف دار به وسیله واکنش کلید بین دو ترکیب ۲-آریل-۱-پروپ-۲-اینیل-۱-H-ایندول-۳-استخلاف دار و آزیدهای آروماتیک در حضور کاتالیزگر مس (II) استات و سدیم آسکوربات در حلال اتانول سنتز گردید. هم چنین یکسری مشتقات جدیدی از ۲-آریل-۱-H-ایندول-۳-استخلاف دار هیبرید شده با تیوسمی

اهمیت ایندول‌ها و ۳،۲،۱-تری آزول‌ها، ارا نه روش سنتزی جدید و همچنین سنتز مشتقات جدید از این دو ساختار از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشد.

در این مطالعه مشتقات جدیدی از ۳،۲،۱-تری آزول‌های متصل به سیستم ۲-آریل-۱-H-ایندول-۳-کربالدهید (۱) به وسیله‌ی واکنش کلیک بین دو ترکیب ۲-آریل-۱-پروپین-۲-اینیل-۱-H-ایندول-۳-کربالدهید (۳) و آزیدهای آروماتیک (۴) در حضور کاتالیزگر مس (II) استات و کاهنده سدیم اسکوربات در حلال اتانول سنتز گردید. برای بهینه‌سازی شرایط واکنش از واکنش ۲-(۴-کلرو فنیل)-۱-پروپین-۲-اینیل-۱-H-ایندول-۳-کربالدهید (۳) و ۳-نیتروآزید (۴) در حضور کاتالیزگر مس (I) استات و سدیم اسکوربات به عنوان واکنش‌مبنا در سنتز مشتقات ۳،۲،۱-تری آزول‌های متصل به سیستم ۲-آریل-۱-H-ایندول-۳-کربالدهید (۵) استفاده شد (شکل ۲). در این واکنش اثرات حلال، دما، زمان، نوع و میزان کاتالیزگر استفاده شده مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده در جدول (۱) گزارش شده است.

از واکنش ۲-آریل-۱-پروپین-۲-اینیل-۱-H-ایندول-۳-کربالدهیدها (۳) با آریل آزیدها (۴) در شرایط بهینه به دست آمده، مشتقات جدیدی از ۳،۲،۱-تری آزول‌های متصل به سیستم ۲-آریل-۱-H-ایندول-۳-کربالدهید (۵) با بهره‌ی بالا سنتز گردید. نتایج در جدول (۲) نشان داده شده است.

به منظور تجزیه و تحلیل داده‌های به دست آمده از تاثیر ترکیبات سنتز شده با غلظت‌های ۵۰۰، ۱۰۰۰ و ۲۵۰ میکرومولار بر روی سلول‌های MCF-7 و Hela، میزان حیات سلول‌ها در چاهک‌های کنترل منفی برابر

(۲) پلیت به مدت ۲۴ ساعت در شرایط دمایی ۳۷ درجه و ۵٪ CO<sub>2</sub> انکوبه شد تا سلول‌ها وارد فاز لگاریتمی رشد شوند.

(۳) در روز بعد ۲۰ میکرولیتر از غلظت‌های ساخته شده از ترکیبات مورد تست به چاهک‌ها اضافه گردید. برای هر غلظت ۳ چاهک متوالی در نظر گرفته شد.

(۴) به ردیف A11-C11 فقط ۲۰ میکرو لیتر از PBS حاوی ۱۰٪ DMSO اضافه و به عنوان کنترل منفی در نظر گرفته شد.

(۵) پلیت ۹۶ خانه به مدت ۴۸ ساعت در شرایط مناسب انکوباتور انکوبه گردید.

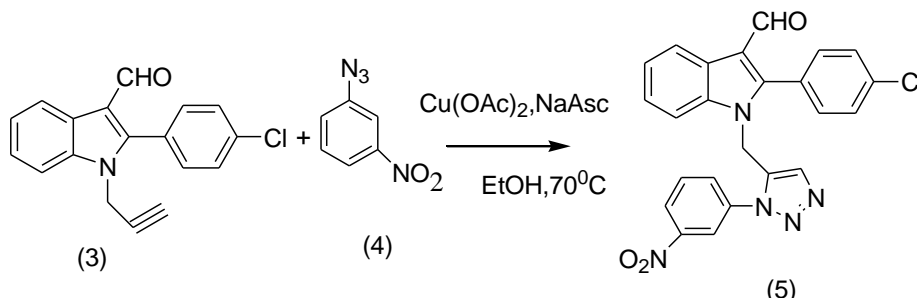
(۶) سپس پلیت را از انکوباتور خارج کرده و مقدار ۲۰ میکرو لیتر MTT به هر چاهک اضافه شد و به مدت ۳ ساعت دیگر انکوبه گردید.

(۷) آنگاه پلیت از انکوباتور خارج و محیط کشت آن به آرامی برداشته و مقدار ۱۵۰ میکرولیتر DMSO به چاهک‌ها اضافه شد تا کریستال فورمازان حل شود.

(۸) در مرحله آخر جذب محلول با استفاده از دستگاه ELISA PLATE READER در طول موج ۵۷۰ نانومتر خوانده شد. این کار سه بار تکرار گردید و در نهایت درصد سلول‌های زنده محاسبه گردید.

## یافته‌ها

ترکیبات هتروسیکلی ایندول و ۳،۲،۱-تری آزول‌ها خواص بیولوژیکی متنوعی دارند، از جمله خواص دارویی مشتقات ایندول می‌توان به داروهای ضد التهاب، ضد باکتری و آنتی بیوتیک اشاره کرد (۷). مشتقات ۳،۲،۱-تری آزول‌ها به عنوان ضد قارچ و ضد سرطان، در صنایع داروسازی کاربرد زیادی دارند (۵). بنابراین با توجه به



شکل ۲- واکنش مبنا در سنتز مشتقات ۳،۲،۱-تری آزول‌های متصل به سیستم ۲-آریل-۱-H-ایندول-۳-کربالدهید

۱۰۰ درصد در نظر گرفته شده و درصد زنده ماندن سلول‌های مورد مطالعه محاسبه گردید. مرحله با رسپتورهای استروژنی که در بعضی از رده‌های سلولی از جمله MCF-7 به وفور یافت می‌شوند درگیر

**جدول ۱- بهینه‌سازی شرایط واکنش در سنتز ۲-(۴-کلروفنیل)-۱-(۱-نیتروفنیل)-۳-آزول-۴-یل(متیل)-H۱-ایندول-۳-کربالدهید**

ردیف	زمان (h)	دما (°C)	حلال	کاتالیزگر درصد مولی	بهره واکنش (%)
۱	۳	۵۰	EtOH	Cu(OAc) <sub>2</sub> (20)	۸۰
۲	۳	۵۰	CH <sub>3</sub> CN	Cu(OAc) <sub>2</sub> (20)	۷۲
۳	۳	۵۰	H <sub>2</sub> O	Cu(OAc) <sub>2</sub> (20)	۶۷
۴	۳	۵۰	DMF	Cu(OAc) <sub>2</sub> (20)	۴۱
۵	۳	۵۰	THF	Cu(OAc) <sub>2</sub> (20)	۱۵
۶	۳	۵۰	EtOH	CuI(20)	۶۵
۷	۳	۵۰	EtOH	CuSO <sub>4</sub> (20)	۵۶
۸	۳	۷۰	EtOH	Cu(OAc) <sub>2</sub> (20)	۹۶
۹	۳	۲۵	EtOH	Cu(OAc) <sub>2</sub> (20)	۳۷
۱۰	۳	۵۰	EtOH	Cu(OAc) <sub>2</sub> (30)	۹۸
۱۱	۳	۵۰	EtOH	Cu(OAc) <sub>2</sub> (10)	۶۶

**جدول ۲- سنتز مشتقات ۳،۲،۱-تری آزول های متصل به سیستم ۲-آریل-H۱-ایندول-۳-کربالدهید با بهره گیری از شرایط بهینه واکنش**

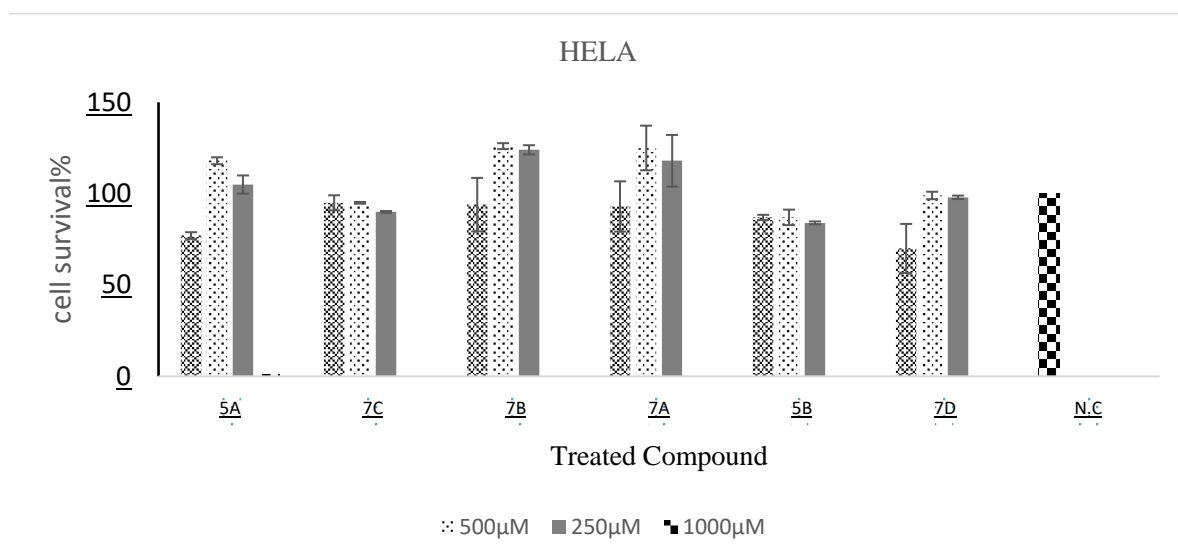
ردیف	بهره ی واکنش (%)	زمان(h)	ساختار	شماره ترکیب	نقطه ذوب (°C)
۱	۶۳	۵		(5A)	۱۵۱
۲	۶۶	۵		(5B)	۱۳۷-۱۴۰

شده و باعث رشد بیشتر این سلول‌ها می‌گردند که این ایده در سایر مطالعا (۱۰) نیز بیان شده است در این مطالعه نیز نمودار (۲) نشان دهنده همین موضوع می‌باشد از طرف دیگر ترکیبات دارای گروه پارا متوکسی مثل ترکیب 5B برای تبدیل شدن به ترکیبات هیدروفیل با دمتیله شدن به هیدروکسیل تبدیل شده و همان اتفاقی که قبلا اشاره شد تکرار می‌شود.

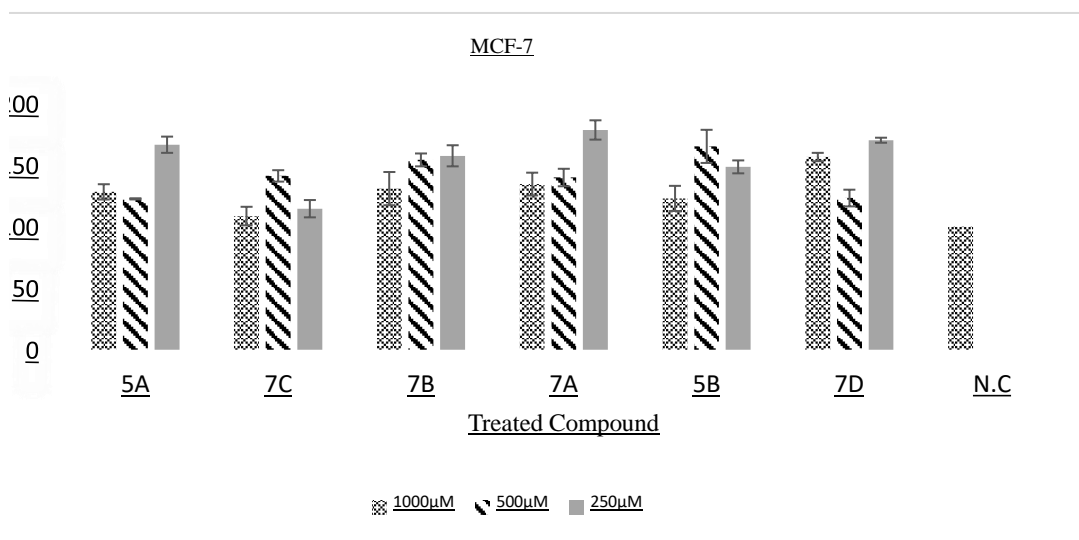
### بحث

هتروسیکل‌های نیتروژن دار به دلیل خواص بیولوژیکی متعدد و کاربرد های صنعتی فراوان از اهمیت ویژه‌ای

همانگونه که در نمودار (۱)، مشاهده می‌شود ترکیبات سنتز شده صرفاً در بالاترین غلظت (۱۰۰۰ میکرومولار) به میزان قابل توجهی اثر سیتوتوکسیک روی رده سلولی Hela داشته و در سایر غلظت‌ها فاقد اثر بوده‌اند و در بعضی از موارد به نظر می‌رسد ترکیبات حتی رشد سلول‌ها را افزایش نیز داده‌اند که احتمال دارد به دلیل تشابه ساختاری ترکیبات با گروه‌های فنلی باشد که این گروه‌ها می‌توانند مقلد رشد باشند. به نظر می‌رسد ترکیبات دارای حلقه آروماتیک ضمن متابولیزه شدن بصورت پارا هیدروکسی اکسیده شده و به ترکیبات فنلی تبدیل می‌شوند تا بتوانند راحت تر دفع شوند اما در این



**نمودار ۱-** منحنی دوز-پاسخ برای ترکیبات مورد مطالعه: (7D,7C,7B,7A,5B,5A) در غلظت‌های (۲۵۰،۵۰۰،۱۰۰۰ μm) بر روی رده سلولی Hela، میزان زنده بودن سلول‌ها توسط روش MTT، مورد بررسی قرار گرفته است. گراف‌ها با توجه به میانگین ۳ بار تکرار رسم شده و میزان خطا از روی داده انحراف استاندارد تعیین شده است. P value < 0.05 معنی‌دار است



**نمودار ۲-** منحنی دوز-پاسخ برای ترکیبات مورد مطالعه: (7D,7C,7B,7A,5B,5A) در غلظت‌های (۲۵۰،۵۰۰،۱۰۰۰ μm) بر روی رده سلولی MCF-7، میزان زنده بودن سلول‌ها توسط روش MTT، مورد بررسی قرار گرفته است. گراف‌ها با توجه به میانگین ۳ بار تکرار رسم شده و میزان خطا از روی داده انحراف استاندارد تعیین شده است. P VALUE < 0.05 معنی‌دار است

شده اثرات سیتوتوکسیک آن‌ها روی دو رده سلولی HeLa و MCF-7 با روش MTT در غلظت‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفت که در هیچ کدام از غلظت‌ها اثر قابل ملاحظه‌ای دیده نشد لذا می‌توان بیان کرد که این ترکیبات فاقد اثرات سمی بوده و چنانچه برای کاربردهای درمانی دیگر (غیر از سرطان) مد نظر باشند می‌توان آن‌ها را ترکیباتی تقریباً غیر سمی برای

بر خوردارند. در بخش اول این مقاله ابتدا مشتقات مختلفی از ۲،۳-تری آزول‌ها از واکنش ۲-آریل-۱-H ایندول-۳-کربالدهید، پروپارژیل برومید و آریل آزیدها با استفاده از کاتالیزگر مس (II) استات و در حضور سدیم آسکوربات در حلال اتانول و سپس مشتقاتی از ایندول دارای فارماکوفورهای تری آزول و تیوسمی کاربازون سنتز گردیده و بعد از تایید ساختارهای سنتز

سلول‌های طبیعی بدن در نظر گرفت.

### References

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
2. Orgaz JL, Herraiz C, Sanz-Moreno V. Rho GTPases modulate malignant transformation of tumor cells. *Small GTPases*. 2014;5:e29019.
3. Meehan K, Vella LJ. The contribution of tumour-derived exosomes to the hallmarks of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;53(2):121-31.
4. Abolhassani H, Wang Y, Hammarström L, Pan-Hammarström Q. Hallmarks of Cancers: Primary Antibody Deficiency Versus Other Inborn Errors of Immunity. *Front Immunol*. 2021;12:720025.
5. Talib WH. Melatonin and Cancer Hallmarks. *Molecules*. 2018;23(3):518.
6. Galloway NR, Ball KF, Stiff T, Wall NR. Yin Yang 1 (YY1): Regulation of Survivin and Its Role In Invasion and Metastasis. *Crit Rev Oncog*. 2017;22(1-2):23-36.
7. Aluri J, Cooper MA. Genetic Mosaicism as a Cause of Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2021;41(4):718-728.
8. Criscitiello C, Esposito A, Curigliano G. Tumor-stroma crosstalk: targeting stroma in breast cancer. *Curr Opin Oncol*. 2014;26(6):551-5.
9. Lin YH. Crosstalk of lncRNA and Cellular Metabolism and Their Regulatory Mechanism in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2947.
10. Bach DH, Lee SK. Long noncoding RNAs in cancer cells. *Cancer Lett*. 2018;419:152-166.