

**TERAPEUTYCZNY POTENCJAŁ POCHODNYCH  
IZOTIAZOLOWYCH – WPŁYW STRUKTURY  
ZWIĄZKU NA AKTYWNOŚĆ**

THE TERAPEUTIC POTENTIAL OF ISOTHIAZOLE  
DERIVATIVES – THE EFFECT OF COMPOUND  
STRUCTURE ON ACTIVITY

**Izabela Jęskowiak, Marcin Mączyński, Stanisław Ryng**

*Katedra i Zakład Chemii Organicznej  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich  
ul. Borowska 211 A, 50-556 Wrocław  
e-mail: izabela.jeskowiak@student.umed.wroc.pl*

---

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Związki o aktywności przeciwnowotworowej
2. Związki oddziałujące na układ immunologiczny
3. Związki o aktywności przeciwwirusowej
4. Związki o różnym profilu aktywności biologicznej

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---

**Mgr farm., mgr biotech. Izabela Jeńkowiak** jest doktorantką w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Absolwentką Wydziału Farmaceutycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Ukończyła również studia magisterskie na Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego, specjalność biotechnologia medyczna. W pracy badawczej zajmuje się syntezą nowych pochodnych izotiazolu o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej.



 <https://orcid.org/0000-0002-8829-4482>

**Dr n. farm. Marcin Maczyński** jest p.o. kierownika Katedry i Zakładu Chemii Organicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu od 1 października 2018r. Absolwentem Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. W pracy naukowej zajmuje się syntezą pochodnych izoksazolu o działaniu immunomodulującym, w tym immunosupresyjnym, immunostymulującym oraz przeciwzapalnym. Autor licznych publikacji. Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego ogólnopolskiego Sympozjum „Szkola Chemii Medycznej”.



 <https://orcid.org/0000-0001-6110-344X>

**Prof. dr hab. n. farm. Stanisław Ryng** był kierownikiem Katedry i Zakładu Chemii Organicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu w latach 2008–2018. Absolwentem Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Zajmuje się syntezą nowych związków o potencjalnej aktywności immunosupresyjnej, immunomodulującej, przeciwnowotworowej oraz przeciwzapalnej. Autor licznych publikacji i patentów. Przewodniczący Komitetu Naukowego ogólnopolskiego Sympozjum „Szkola Chemii Medycznej”.



 <https://orcid.org/0000-0002-4344-706X>

---

**ABSTRACT**

Isothiazole derivatives are compounds with potentially interesting biological activity. The work on the isothiazole ring was successfully conducted by Machoń from the Department of Organic Chemistry at Wrocław Medical University. Machoń received an isothiazole derivative – *Denotivirum*, which is an original Polish drug. This compound has antiviral, anti-inflammatory and bacteriostatic activity against *Staphylococcus aureus*. Within the group of isothiazolpyrimidine derivatives, Machoń selected a compound with a very strong antitumor effect (IP-10). This combination has gone through a preclinical study. The high antitumor activity was confirmed by the Bethesda USA Research Center, which qualified him for clinical trials [1–5].

The aim of the study was to review and evaluate the latest scientific works in the field of isothiazole derivatives and, above all, the dependence of their structure on activity. The Chemical Abstracts Database and Reaxys, together with other sources of information, was searched using *isothiazole* keyword.

As a result of the search, the majority of works describing isothiazole derivatives for the anticancer (Tab. 1), immunological among other anti-inflammatory, immunosuppressive (Tab. 2) and antiviral (Tabs 3 and 4) activity were selected. Some substances have been tested for antibacterial, antifungal, insecticidal, anti-parasitic, analgesic, antidiabetic and neuroprotective properties (Tab. 5). Analyzed were only compounds containing the isothiazole ring, which are not belong to condensed heterocyclic compounds such as benzoisothiazoles, isothiazolpyridines or furoisothiazoles.

In conclusion, the most interesting works presented herein illustrate a wide range of activities of isothiazole derivatives depending on their structure, which also extend the scope of biological research revealing previously barren activities of this group of compounds.

Keywords: isothiazole, chemical structure, biological activity

Słowa kluczowe: izotiazol, struktura, aktywność biologiczna

---

---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

A $\beta$	– $\beta$ -amyloid
A $\beta$ 1-42	– 42 aminokwasowy peptyd typu $\beta$ -amyloidu A $\beta$
BACE-1	– beta-sekretaza 1 (ang. <i>beta-secretase 1</i> )
Chk	– kinaza aktywowana po uszkodzeniu DNA (ang. <i>checkpoint kinase</i> )
COX	– cyklooksygenaza (ang. <i>cyclooxygenase</i> )
DHP-I	– dihydropeptydaza I
DNA	– kwas deoksyrybonukleinowy
DTH	– test opóźnionej nadwrażliwości komórkowej (ang. <i>delayed-type hypersensitivity</i> )
ECHO	– ludzkie jelitowe cytopatogenne wirusy sieroce (ang. <i>enteric cytopathogenic human orphan viruses</i> )
FGF	– czynnik wzrostu fibroblastów (ang. <i>fibroblast growth factor</i> )
MAPK	– kinazy aktywowane mitogenami (ang. <i>mitogen-activated protein kinases</i> )
MEK	– aktywator kinazy ERK (ang. <i>ERK activator kinase</i> )
ERK	– kinaza regulowana zewnątrzkomórkowo (ang. <i>extracellular signal regulated kinase</i> )
GABA	– kwas $\gamma$ -aminomasłowy
GPR120	– receptor białkowy sprzężony z białkiem G (ang. <i>G-protein coupled receptor 120</i> )
GLP-1	– glukagonopodobny peptyd-1 (ang. <i>glucagon-like peptide 1</i> )
HAT	– acetylotransferaza histonowa (ang. <i>histone acetyltransferase</i> )
Hi-AHAS	– syntaza acetylohydroksykwasu <i>Haemophilus influenzae</i>
HIV	– ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
LCFA	– wyższe kwasy tłuszczowe (ang. <i>long-chain fatty acids</i> )
PK	– profil farmakokinetyczny
Tip60	– białko komórkowe o wewnętrznej aktywności acetylotransferazy histonowej (ang. <i>Tat-interactive protein</i> )
TrkA	– kinaza receptora tropomiozynowego A (ang. <i>Tropomyosin receptor kinase A</i> )
VEGF	– czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> )
VEGFR-1	– receptor VEGF (Flt, ang. <i>fms-like tyrosine kinase</i> )
VEGFR-2	– receptor VEGF (KDR, ang. <i>kinase insert domain-containing receptor</i> )

## WPROWADZENIE

Izotiazol po raz pierwszy otrzymano w 1956 r. Badania tego układu heterocyklicznego zapoczątkowali Adams i Slack [6–8]. Wśród izotiazoli znaleziono związek o potencjalnym wykorzystaniu w terapii przeciwnowotworowej tj. CP-547,632 (**1**) [9]. Ponadto, związki izotiazolowe oraz ich analogi odgrywają istotną rolę w przemyśle farmaceutycznym m.in. znajdując zastosowanie jako bioizosteryczne zamienniki izoksazoli ze względu na ich wyższą lipofilowość [10–12].

Prace nad związkami zawierającymi pierścień izotiazolu w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej zapoczątkował Machoń, który otrzymał Denotywir (ITCL, Vratizolin) o działaniu wirusobójczym, głównie na wirusy *Herpes simplex*, przeciwzapalnym oraz bakteriostatycznym wobec bakterii Gram-dodatnich, a także działaniu immunotropowym [2, 13–15].

Przegląd literatury z tematyki związków izotiazolowych wykazuje, że najczęściej związków testowano w kierunku aktywności przeciwnowotworowej i przeciwwirusowej oraz oddziaływania na układ immunologiczny. Przeszukano za lata 1956–2018 bazy danych Chemical Abstracts (SciFinder) i Reaxys (Beilstein) używając słowa kluczowego *isothiazole*. W wyniku wyszukiwania w bazie Chemical Abstracts znaleziono 2223, natomiast w bazie Reaxys 955 pozycji literaturowych. Studiowano wyłącznie oryginalne prace badawcze zawierające badania biologiczne otrzymanych w tym czasie związków izotiazolowych, które nie należą do skondensowanych układów heterocyklicznych takich jak np. pochodne benzoizotiazolowe.

### 1. ZWIĄZKI O AKTYWNOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWEJ

Struktury cząsteczek o aktywności przeciwnowotworowej umieszczono w Tabeli 1.

Wśród wielu czynników stymulujących proces angiogenezy kluczową rolę odgrywa czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), który pobudza komórki śródbłonna do migracji i proliferacji prowadząc do wytworzenia nowych naczyń krwionośnych. Komórki nowotworowe posiadają zdolność wytworzenia własnej sieci naczyń krwionośnych, dlatego zahamowanie VEGF może być wykorzystane w terapii nowotworów. Zespół Kiselyov'a opisał serię izotiazoli (**2**) będących silnymi inhibitorami obu receptorów VEGFR-1 i VEGFR-2 [16].

Związek CP-547,632 (**1**) hamuje angiogenezę, wzrost guza nowotworowego oraz zapobiega przerzutom. Jest również silnym inhibitorem kinazy tyrozynowej VEGFR-2 oraz kinaz czynników wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor*, FGF). W dodatku, charakteryzuje się dobrą tolerancją leczenia oraz biodostępnością doustną [9].

Estrowe i amidowe 4- i 5-podstawione pochodne 3-metyloizotiazolu (**3**) charakteryzują się silnymi właściwościami cytostatycznymi, a niektóre z nich wyka-

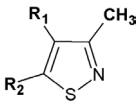
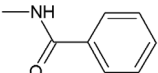
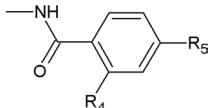
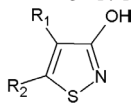
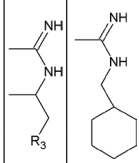
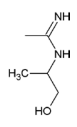
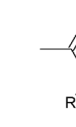
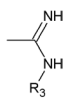
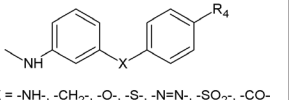
zują również mocny, lecz krótkotrwały efekt hipotensyjny [1], także inne pochodne izotiazolowe otrzymane przez Machonia opisano szerzej w tej pracy w podrozdziale o aktywności przeciwwirusowej (4–6) [17–20]. Niektóre pochodne (7) oprócz działania cytotoksycznego i przeciwwirusowego charakteryzują się silnym działaniem hamującym reaktywność centralnego układu nerwowego podobnym do neuroleptyków [21].

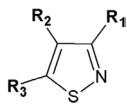
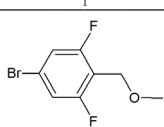
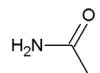
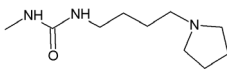
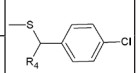
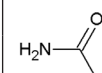
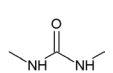
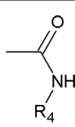
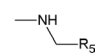
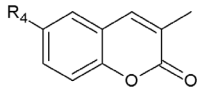
Kolejnym celem biologicznym nowoczesnych cytostatyków są aktywatory kinazy ERK1 (ang. *ERK activator kinase 1*) i ERK2 (ang. *ERK activator kinase 2*) tj. MEK1 ora MEK2. Stanowią ważne komponenty szlaku sygnałowego kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (ang. *miogen-activated protein kinases*, MAPK), których zaburzona regulacja może prowadzić do indukcji procesu nowotworzenia. W zachowaniu aktywności silnych inhibitorów MEK1 istotną rolę odgrywa grupa hydroksylowa w położeniu 3 (7) izotiazolu. Brak aktywności w tym zakresie wykazywał 5-cykloalkiloaminoizotiazol z podstawioną grupą aminową w położeniu 5 [22].

Również nową klasę allosterycznych inhibitorów MEK1/2 stanowią 3-hydroksy-4-karboksyalkilamidyno-5-aryloaminoizotiazolokarboksyamidyny. Monopodstawienie w położeniu para pierścienia fenylowego R<sub>4</sub> (9) (Tab. 1) chlorem, bromem, grupą metylową, trifluorometylem lub większą grupą od metylowej nie ujawnia zwiększonej siły działania, ale wskazuje na większą biodostępność doustną. Podstawienie w dowolnym położeniu dwoma atomami fluorowca omawianego pierścienia fenylowego prowadzi do zachowania poziomu aktywności i poprawienia parametrów doustnego profilu farmakokinetycznego u szczurów [23]. Zespół Melagrak'i badał zależność aktywności od struktury związków otrzymanych przez zespół El Abdellaou'i. Grupy alkiloaminowe albo karboksamidowe w strukturze związków prowadziły do zwiększenia aktywności hamującej MEK [24]. Zespół Reddy'ego stwierdził, iż długołańcuchowe lub strukturalnie przestrzenne podstawniki w położeniu R<sub>1</sub> w podstawowej strukturze pochodnych izotiazolowych (10) zmniejszają aktywność hamującą MEK1, a do jej zwiększenia prowadzi podstawienie wodorem. Podstawniki elektroujemne i przestrzenne w położeniu R<sub>2</sub> w części rdzeniowej wzmacniają aktywność inhibitorów MEK1 [25].

Izotiazolokarboksyamidyny są również silnymi inhibitorami kinaz aktywowanych po uszkodzeniu DNA (ang. *checkpoint kinases*, Chk2), które są zaangażowane w naprawę DNA, a ich mutacje i polimorfizmy mogą być związane ze zwiększoną zapadalnością na niektóre rodzaje nowotworów. Ugrupowanie -NH z protonowanej grupy amidynowej tych pochodnych oddziałuje z bocznymi łańcuchami Chk2 przez wiązania wodorowe [26]. Zespół Larson'a zsyntetyzował serię izotiazolowych związków karboksamidynowych (11) będącą selektywnymi inhibitorami Chk2, a nieaktywną wobec pokrewnej kinazy Chk1. Każda zmiana linkera aminowego -NH łączącego pierścienie fenylowe prowadziła do zmniejszenia lub utraty aktywności [27].

Tabela 1. Związki o aktywności przeciwnowotworowej  
 Table 1. Compounds with anti-cancer activity

Rok	Zespół	Struktura szkieletu grupy pochodnych	
			
	Numer grupy pochodnych	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1969	Machoń [1]	COR <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>
	(3)		
1969	Machoń [17]	-CONR <sub>3</sub> R <sub>4</sub>	
	(4)		
1970	Machoń [18]	-CONHR <sub>3</sub>	
	(5)		
1973	Machoń, Inglot [19, 20]	-R <sub>1</sub>	-R <sub>2</sub>
	(6)		
1976	Machoń [21]	-COOH	-NHCO (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> R <sub>3</sub>
	(7)		
Struktura szkieletu grupy pochodnych			
			
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
2006	Varaprasad [22]	-NC	
	(8)		
2006	El Abdellaoui [23]		 X = -NH-, -CH <sub>2</sub> -, -O-, -S-, -SO <sub>2</sub> -, -C-, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	(9)		
2007	Larson [27]		 X = -NH-, -CH <sub>2</sub> -, -O-, -S-, -N=N-, -SO <sub>2</sub> -, -CO-
	(11)		

2012	Reddy [25]	$-R_1$	$-NH-R_3$				
	(10)						
Struktura szkieletu grupy pochodnych							
							
		$R_1$	$R_2$	$R_3$			
2003	Beebe [9]						
	(1) CP-547,632						
2006	Lippa [28]		$-S-R_4$	-			$-NH-R_5$
	(12)						
2009	Kiselyov [16]				-		
	(2)						
2017	RaoAmbati [30]	-	$-R_2$				
	(13)						

W terapii przeciwnowotworowej może być wykorzystane działanie terapeutyczne inhibitora kinazy receptora tropomiozynowego A (ang. *tropomyosin receptor kinase A*, TrkA), który należy do rodziny receptorowych kinaz tyrozynowych. Struktury z tej rodziny ligandów i receptorów odgrywają kluczową rolę w zachowaniu na nowotwory, szczególnie raka prostaty i trzustki. Do grupy inhibitorów TrkA należą m.in. mocznikowe pochodne izotiazolowe (12) [28]. W agresywnych postaciach nowotworu gruczołu krokowego występuje nadmierna ekspresja genów kodujących acetylotransferazę histonową Tip60, która m.in. uczestniczy w aktywacji supresora nowotworowego p53. Pochodne izotiazolowe należą do inhibitorów Tip60, a najwyższą aktywnością charakteryzuje się 1,2-bis(izotiazolo-5-ylo)disulfan (NU9056) [29].

Kumaryna i jej pochodne wykazują zakres aktywności biologicznej podobnej do związków izotiazolu czyli działanie przeciwnowotworowe, przeciwzapalne oraz przeciwwirusowe. Z tego powodu uznano, że warto syntetyzować nowe związki chemiczne zawierające w jednej strukturze chemicznej dwa farmakofory. Pochodne 3-(4-fenyloizotiazolo-5-ylo)-2H-chromen-2-onu (13) charakteryzują się umiarkowaną aktywnością antyproliferacyjną wobec linii komórek nowotworowych płuc A549, raka prostaty PC3, gruczolaka jajnikowego SKOV3 oraz czerniaka mysiego B16F10 [30].



## 2. ZWIĄZKI ODDZIAŁUJĄCE NA UKŁAD IMMUNOLOGICZNY

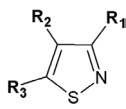
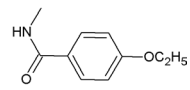
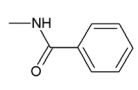
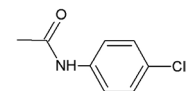
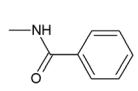
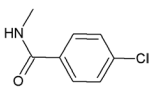


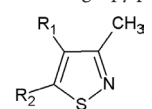
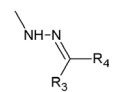
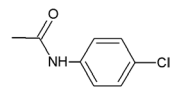
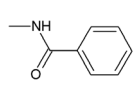
Wzory związków o aktywności immunologicznej umieszczono w Tabeli 2. Machoń podjął modyfikacje kwasu 3-metylo-5-benzoiloaminoizotiazolo-4-karboksyowego ze względu na jego niską dostępność biologiczną i związany z tym niski efekt terapeutyczny *in vivo*. Otrzymano pochodne fenyloamidowe o zwiększonej aktywności przeciwzapalnej i przeciwwirusowej m.in. ITCL (**14**), a także o działaniu przeciwzapalnym ITF (**15**) [2, 14, 31]. Kolejną serię związków przebadano w kierunku aktywności przeciwzapalnej. Tylko jedna pochodna izotiazoloaminoetanolowa (**16**) wykazuje aktywność przeciwzapalną, jednak słabszą od Aspiryny [32]. Kuczyński otrzymał grupę 4,5-dipodstawionych pochodnych izotiazolowych (**17**) o właściwościach przeciwzapalnych oraz antyagregacyjnych, a także niektóre związki wykazują działanie przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe [33]. Natomiast szczególnie istotnym działaniem przeciwzapalnym, porównywalnym bądź silniejszym od Ibuprofenu charakteryzują się niektóre *N*-aromatyczne i *N*-heteroaromatyczne pochodne amidowe kwasu 5-(4-chlorobenzoiło)amino-3-metylo-4-karboksyowego z podstawnikami elektrofilowymi (**18**) [34].

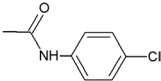
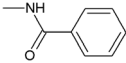
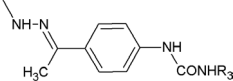
Pochodne 4,5-diaryloizotiazolowe (**19**) działają przeciwzapalnie przez hamowanie cyklooksygenazy 1 (ang. *cyclooxygenase*, COX-1). Najwyższa aktywność występuje w przypadku związków zawierających dwie grupy metoksylowe w położeniu 4 pierścieni arylowych. Wprowadzenie grup metylosulfonowych w  $R_1$  i  $R_2$  (Tab. 2) powoduje brak aktywności COX-1 [35].

Pochodne hydryazydowe i hydryazynowe estru kwasu 5-amino-3-metyloizotiazolo-4-karboksyowego (**20**) wykazują aktywność immunosupresyjną, która jest silniejsza od Cyklosporyny w teście opóźnionej reakcji nadwrażliwości komórkowej (ang. *delayed-type hypersensitivity*, DTH) [36]. Natomiast działanie immunosupresyjne Vratizolinu (**14**) jest podobne do Cyklosporyny, chociaż pośredniczą w nim inne mechanizmy [37]. Estry etylowe kwasu 5-(aminoacylo)- i 5-halogenoacyloamino 3-metyloizotiazolo-4-karboksyowego (**21**) charakteryzują się zróżnicowaną aktywnością immunosupresyjną. W tej serii związków oddziaływanie na układ immunologiczny warunkuje obecność segmentu aminoacyloaminowego w położeniu 5 i lipofilowej grupy estrowej w położeniu 4 pierścienia izotiazolu [38].

Amidy kwasu 3-metyloizotiazolo-4-karboksyowego, które zawierają grupy acetyloaminowe lub benzoiloaminowe w położeniu 5 pierścienia izotiazolowego (**22**) wykazują właściwości immunotropowe. Wprowadzenie liofilowych struktur aminokwasowych, a szczególnie segmentu alaninowego, w położeniu 4 izotiazolo-karboksyamidu warunkuje aktywność immunosupresyjną uzyskanych pochodnych [39]. Estry etylowe kwasu 5-hydryazyno-3-metyloizotiazolo-4-karboksyowego (**23**) charakteryzują się właściwościami immunomodulującymi [40].

Tabela 2. Związki oddziałujące na układ immunologiczny  
 Table 2. Compounds affecting the immune system

Rok	Zespół badawczy	Struktura szkieletu grupy pochodnych		
			$R_1$	$R_2$
Związki o aktywności przeciwzapalnej				
1973	Pradota [31]	$-\text{CH}_3$		
	(15) ITF			
1980	Giędanowski [14]	$-\text{CH}_3$		
	(14) ITCL			
1984	Kuczyński [33] (17)	$-\text{CH}_3$	$-\text{R}_2$	$-\text{R}_3$
1988	Machoń [32]	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{R}_4$	$-\text{Cl}$
	(16)			
2006	Regiec [34]	$-\text{CH}_3$	$-\text{COR}_4$	
	(18)			
2009	Scholz [35]	-		
	(19)			
Struktura szkieletu grupy pochodnych				
				
		$R_1$	$R_2$	
Związki o aktywności immunosupresyjnej				
1997	Lipnicka [36]	$-\text{COOC}_2\text{H}_5$		
	(20)			
2001	Machoń [37]			
	(14) ITCL			
2007	Lipnicka [38]	$-\text{COOC}_2\text{H}_5$	$-\text{NHCO}(\text{CH}_2)\text{NR}_3$	
	(21)			

Związki o aktywności immunotropowej			
2001	Machoń [37]		
	(14) ITLC		
2005	Lipnicka [39]	-CONHR <sub>3</sub>	-NHCOR <sub>4</sub>
	(22)		
Związki o aktywności immunomodulującej			
2009	Lipnicka [40]	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
	(23)		

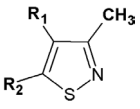
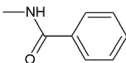
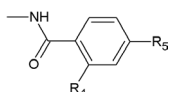
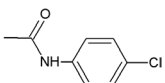
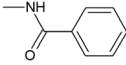
### 3. ZWIĄZKI O AKTYWNOŚCI PRZECIWWIRUSOWEJ

Wzory związków o aktywności przeciwwirusowej otrzymane przez polski zespół badawczy umieszczono w Tabeli 3.

Związkiem o praktycznym zastosowaniu w terapii jest ITCL (14), Vratizolin [2]. Działaniem przeciwwirusowym charakteryzują się również amidowe pochodne kwasu 3-metylo-5-benzoiloaminoizotiazolo-4-karboksyowego (4) [17]. Niektóre z amidów kwasów 3-metylo-5-(2- i 4-chlorobenzoilamino)-izotiazolo-4-karboksyowych (5) wykazywały aktywności przeciwwirusowe i przeciwnowotworowe. Obecność atomu chloru w położeniu 2 pierścienia fenylowego powoduje znaczne obniżenie działania przeciwwirusowego [18].

Kwas 3-metylo-5-benzoiloaminoizotiazolo-4-karboksyowy wykazuje właściwości przeciwwirusowe i cytostatyczne podobne do niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Obecność w pierścieniu fenylowym elektroujemnych podstawników prowadzi do zwiększenia aktywności biologicznej otrzymanych związków (6) [19]. Pochodne 3-metylo-5-benzoiloaminoizotiazolo-4-karboksyfeniloamidowe (6) hamują replikację wirusów: grypy, opryszczki i krowianki [20]. Najbardziej aktywne związki amidowe (7) zwiększały 5-krotnie zużycie glukozy i produkcję kwasu mlekowego w komórkach embrionalnych kurczaka. Podobny efekt zaobserwowano dla leków przeciwzapalnych takich jak Kwas acetylosalicylowy czy Indometacyna [21]. Pochodne amidowe stabilizują błony ludzkich erytrocytów w środowisku hipotonicznym [41, 42].

Tabela 3. Związki o aktywności przeciwwirusowej część I  
Table 3. Compounds with antiviral activity part I

Rok	Zespół badawczy	Struktura szkieletu grupy pochodnych	
			
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1969	Machoń [17]	-CONR <sub>3</sub> R <sub>4</sub>	
	(4)		
1970	Machoń [18]	-CONHR <sub>3</sub>	
	(5)		
1973	Machoń, Inglot [19, 20]	-R <sub>1</sub>	-R <sub>2</sub>
	(6)		
1983	Machoń [2]		
	(14) ITCL		

Wzory pozostałych związków o aktywności przeciwwirusowej zamieszczono w Tabeli 4.

Obecność krótkiego łańcucha tioalkilowego w położeniu 3, grupy cyjanowej lub metyloestrowej w położeniu 4 i niepodstawionego pierścienia fenyłowego w położeniu 5 pierścienia izotiazolu (**24**) są strukturalnymi elementami, które zapewniają aktywności przeciwko wirusom polio i cytopatogennym wirusom sierocym (*ang. enteric cytopathogenic human orphan viruses, ECHO*) [43].

Nową serię 3-metylotio-5-arylo-4-izotiazolokarbonitryli (**25**) przebadano w kierunku aktywności przeciwwirusowej na 17 reprezentatywnych serotypach ludzkich rinowirusów (HRV). Pochodne izotiazolu z dłuższym łańcuchem alkilowym wykazywały dobrą aktywność przeciwko wirusom polio 1 i ECHO 9 [44]. Szerokim spektrum aktywności przeciwwirusowej charakteryzują się kolejne pochodne izotiazolowe (**26**) m.in. przeciwko wirusom HIV, polio 1 i ECHO 9 [45].

Tylko 3-merkapto-5-fenilo-4-izotiazolokarbonitryl hamuje replikację HIV-1 i HIV-2. Obecność łańcucha tioalkilowego lub grupy dialkiloaminowej w pozycji 3 (**27**) powoduje utratę aktywności przeciw wirusowi HIV [46].

Zahamowanie aktywności polimerazy NS5B wirusa wywołującego zapalenie wątroby typu C (*ang. Hepatitis C Virus, HCV*) powodują 3-hydroksy-5-(fenylamino)izotiazolo-4-karbonitryle (**28**). Zwiększone działanie przeciwwirusowe mają pochodne zawierające podstawniki nukleofilowe w pierścieniu fenyłowym [47].

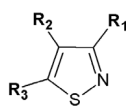

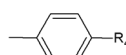
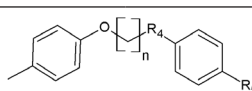

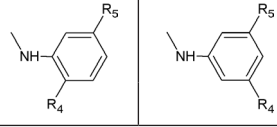


Zespół Garozzo otrzymał 3-metylotio-5-arylo-4-izotiazolokarbonitryle (**29**) aktywne przeciwko wirusom polio 1, ECHO 9 oraz wykazujące słabą aktywność w stosunku do Coxsackie B1 oraz wirusa zapalenia mózgu i mięśnia sercowego

(*encephalomyocarditis*, EMC) [48]. 3-metylotio-5-fenyl-4-izotiazolokarbonitryl (**30**) (IS-2) charakteryzuje się selektywną aktywnością przeciwko wirusowi polio [49].

Wysoka polarność 3-merkapto-5-fenyl-4-izotiazolokarbonitrylu przyczyniła się do jego zwiększonej aktywności przeciwwirusowej ze względu na łatwość przemieszczania się przez błony biologiczne w porównaniu do pozostałych związków [50]. Natomiast kwasy izotiazolo-5/4-karboksylowe były prawie nieaktywne względem integrazy HIV-1, niezależnie od podstawienia i rozmieszczenia przestrzennego pierścienia fenylowego [51].

Tabela 4. Związki o aktywności przeciwwirusowej część II

Table 4. Compounds with antiviral activity part II

Rok	Zespół badawczy	Struktura szkieletu grupy pochodnych		
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
				
1999	Cutri [43] (24)	-R <sub>1</sub>	-R <sub>2</sub>	
2000	Garozzo [44] (25)	-SCH <sub>3</sub>	-CN	
2002	Cutri [45] (26)	-SCH <sub>3</sub>	-CN	
2004	Cutri [46] (27)	-R <sub>1</sub>	-CN	
2007	Yan [47] (28)	-OH	-CN	
2007	Garozzo [48] (29)	-SR <sub>4</sub>	-CN	
2010	Garozzo [49] (30) IS-2	-SCH <sub>3</sub>	-CN	

#### 4. ZWIĄZKI O RÓŻNYM PROFILU AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ

Wzory niektórych związków zamieszczono w Tabeli 5.

Główną przyczyną oporności na leczenie gruźlicy za pomocą aminoglikozydów jest inaktywacja Kanamycyny przez acetylotransferazę Eis *Mycobacterium tuberculosis*. Podstawniki R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> w tej strukturze pochodnych 1,1-ditlenku izotiazolu (**31**) mogą wpływać na siłę hamowania Eis. Przede wszystkim aktywność hamującą zapewnia podstawnik R<sub>1</sub>, który zawiera atom azotu zlokalizowany w pierścieniu cykloheksylowym [52]. *Haemophilus influenzae* jest bakterią Gram-ujemną odpowiedzialną m.in. za infekcje dróg oddechowych. Fenylo-2,3-dihydroizotiazol (**32**) (KHG25386) hamuje syntezę acetylohydroksykwasu *Haemophilus influenzae*, Hi-AHAS na poziomie powyżej 90% [53].

Dwa nowo otrzymane 1 $\beta$ -metylokarbapenemy (**33**) zawierające ugrupowania izotiazoloetylenowe wykazują silną i dobrze ukierunkowaną aktywność przeciwbakteryjną oraz wysoką stabilność wobec nerkowej dihydropeptydazy I, DHP-I która jest odpowiedzialna za rozkład niektórych antybiotyków karbapenemowych [54].

Pochodne 4-aryloizotiazolowe (**34**) zespołu Soledade'a hamują metabolizm brassileksyny, która jest jedną z najsilniejszych fitoaleksyn przeciwgrzybiczych *Leptosphaeria maculans*. 4-(2-chlorofenylo)izotiazol w największym stopniu wpływał na szybkość detoksykacji brassixeliny [55]. Zespół Pedrasa wskazał, że uzyskane w tym eksperymencie fenyloizotiazole nie inaktywują oksydazy brassixeliny, BOL mL *maculans* [56].

Zespół Liu otrzymał serię pochodnych 5-(4-piperydylo)-3-izotiazololu (**35**) (Tio-4-PIOL) o potencjalnym działaniu owadobójczym na *Drosophila S2* czy *Xenopus*. Aktywność związków Tio-4-PIOL wzmocniono przez wprowadzenie bicyklicznych, aromatycznych podstawników w położenie 4 pierścienia izotiazolowego [57].

Do inhibitorów farnezylotransferazy białkowej pasożyta *Trypanosoma brucei* wywołującego śpiączkę afrykańską należą pochodne 1,1-ditlenków 3-dietyloamino-4-(4-metoksyfenylo)-izotiazolu (**36**, **37**) [58, 59] oraz 5-sulfanylo-3-alkilaminoizotiazolu (**38**) [60].

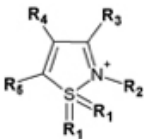
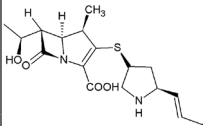

Pierścień izotiazolowy występuje w strukturze allosterycznych antagonistów metabotropowych receptorów glutaminowych mGluR1 (**39**) [61] i mGluR5 (**40**) [62]. Izotiazolokarboksamidy (**39**, **40**) wykazują silną aktywność przeciwbólową potwierdzoną w teście bólu indukowanego formaliną [61, 62]. Do najaktywniejszych pochodnych należą: (1*R*,2*R*)-*N*-(3-(4-metoksyfenylo)-4-metyloizotiazolo-5-yl)-2-metylocyklopropanokarboksamid (**39**) [61] oraz (1*R*,2*R*)-*N*-(4-(6-izopropylpirydyn-2-yl)-3-(2-metylo-2*H*-indazol-5-yl)izotiazolo-5-yl)-2-metylocyklopropanokarboksamid (**40**) [62].

Receptor białkowy sprzężony z białkiem G (ang. *G-protein coupled receptor 120*, GRP120) ulega ekspresji w prozapalnych makrofagach, jelitach, tkance tłuszczowej i płucach. GRP120 przez stymulacje wyższych kwasów tłuszczowych (ang. *long-chain fatty acids*, LCFA) może pośredniczyć w wydzielaniu glukagonopodobnego

peptydu-1 (ang. *glucagon-like peptide 1*, GLP-1) zwiększając wrażliwość tkanek na działanie insuliny. W ten sposób okazał się atrakcyjnym celem do leczenia chorób metabolicznych i zapalnych, takich jak otyłość i cukrzyca typu 2. Agonistami GRP120 o aktywności przeciwcukrzycowej okazały się otrzymane pochodne izotiazolowe kwasów fenylopropanowych (**41**) [63].

Pochodne 4-arylo-5-(metylotiofen-2-yl)izotiazolowe (**42**) są potencjalnymi inhibitorami kinazy aktywowanej mitogenami MAPK p38a (ang. *miogen-activated protein kinase*, MAPK) i COX-1, które odgrywają ważną rolę w patogenezie niektórych zaburzeń neurozapalnych jak np. chorobie Alzheimerera [64]. Również dane pochodzące z badań mutacji genetycznych we wczesnej fazie choroby Alzheimerera sugerują, że nadprodukcja 42 aminokwasowego peptydu typu  $\beta$ -amyloidu, A $\beta$ 1-42 wnosi znaczący wkład w postęp choroby. Proces tworzenia złogów białkowych w mózgu można odwrócić, stopniowo zmniejszając aktywność enzymu beta-sekretazy 1 (ang. *beta-secretase 1*, BACE-1). Zespół Gerritza przedstawia drogę odkrycia i optymalizacji nowej serii inhibitorów BACE-1, która zawiera m.in. pochodne izotiazolowe (**43**) [65].

Tabela 5. Związki o różnym profilu aktywności biologicznej  
Table 5. Compounds with different biological activity profile

Rok	Zespół badawczy	Struktura szkieletu grupy pochodnych				
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
						
Związki o aktywności przeciwbakteryjnej						
2003	Kang [54]	-	-		-	-
	(33)					
2011	Gedi [53]	-		=O	-	-CH <sub>3</sub>
	(32) KHG25386					
2013	Williby [52]	=O	-	-R <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>
	(31)					
Związki o aktywności przeciwgrzybiczej						
2006	Soledade [55]	-	-	-	-Ar-R <sub>6</sub>	-
	(34)					

Związki o aktywności owadobójczej						
2014	Liu [57] (35)	-	-	-OH	-R <sub>4</sub>	
Związki o aktywności pierwotniakobójczej						
2002	Clerici [58] (36)	=O	-	-NEt <sub>2</sub>	Ar	-R <sub>5</sub>
2005	Ferri [59] (37)	=O	-	-NEt <sub>2</sub>		-R <sub>5</sub>
2006	Clerici [60] (38)	=O	-	-BnHN	-	-OR <sub>6</sub> -NR <sub>7</sub> R <sub>8</sub>
Związki o aktywności przeciwbólowej						
2012	Fisher [61] (39)	-	-		-CH <sub>3</sub>	
2013	Hao [62] (40)	-	-			
Związki o aktywności przeciwcukrzycowej						
2017	Zhang [63] (41)	-	-		-R <sub>4</sub>	
Związki o aktywności neuroprotektynnej						
2012	Gerritz [65] (43)	-	-			-CH <sub>3</sub>
2013	Amirhamzeh [64] (42)	-	-	-		



## PODSUMOWANIE

Pierścień izotiazolu występuje w związkach o różnej aktywności biologicznej. Głównie w zakresie aktywności przeciwnowotworowej, przeciwwirusowej oraz modyfikacji odpowiedzi immunologicznej. Dane literaturowe potwierdzają zasadność prowadzenia syntez w celu otrzymania nowych pochodnych izotiazolowych o potencjalnej aktywności biologicznej. Elementy strukturalne izotiazolu występują w aktywnych cząsteczkach i są szeroko stosowane w projektowaniu oraz syntezie związków o potencjalnych właściwościach terapeutycznych.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] Z. Machoń, *Dissert. Pharm. Pharmacol.*, 1969, **XXI**, 135.
- [2] Z. Machoń, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1983, **31**, 579.
- [3] Z. Machoń, J. Giędanowski, Z. Wieczorek, G. Raberger, S.H. Kowalczyk-Bronisz, B. Błaszczyk, M. Zimecki, M. Mordarski, Ł. Fiszer-Maliszewska, J. Wieczorek, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1983, **31**, 769.
- [4] Z. Machoń, J. Wieczorek, M. Mordarski, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1987, **35**, 599.
- [5] Z. Machoń, I. Mielczarek, J. Wieczorek, M. Mordarski, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1987, **35**, 609.
- [6] A. Adams, R. Slack., *Chemistry a. Industry*, 1956, 1232.
- [7] A. Adams, R. Slack, *J. Chem. Soc.*, 1956, 3061.
- [8] Z. Machoń, *Roczniki Chemii, ANN. Soc. Chim. Polonorum*, 1968, **42**, 2091.
- [9] J.S. Beebe, J.P. Jani, E. Knauth, P. Goodwin, C. Higdon, A.M. Rossi, E. Emerson, M. Finkelstein, E. Floyd, S. Harriman, J. Atherton, S. Hillerman, C. Soderstrom, K. Kou, T. Gant, M.C. Noe, B. Foster, F. Rastinejad, M.A. Marx, T. Schaeffer, P.M. Whalen, W.G. Roberts, *Cancer Res.*, 2003, **63**, 7301.
- [10] F. Clerici, M.L. Gelmi, S. Pellegrino, D. Pocar, *Top. Heterocycl. Chem.*, 2007, **9**, 179.
- [11] Y. Yanagida, R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 7910.
- [12] A.S.S. Hamad Elgazwy, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 7445.
- [13] B. Rostkowska, L. Pospiech, M. Jankowska, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1993, **41**, 137.
- [14] J. Giędanowski, S.H. Kowalczyk-Bronisz, Z. Machoń, A. Szary, B. Błaszczyk, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1980, **28**, 393.
- [15] Z. Machoń, *DrugsFuture*, 1988, **13**, 426.
- [16] A.S. Kiselyov, M. Semenova, V.V. Semenov, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 1195.
- [17] Z. Machoń, *Dissert. Pharm. Pharmacol.*, 1969, **XXI**, 325.
- [18] Z. Machoń, L. Kuczyński, *Dissert. Pharm. Pharmacol.*, 1970, **XXII**, 395.
- [19] Z. Machoń, A.D. Inglot, E. Wolna, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1973, **21**, 883.
- [20] A.D. Inglot, Z. Machoń, E. Wolna, M. Wilimowski, J. Prandota, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1973, **21**, 891.
- [21] Machoń Z., *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1976, **24**, 863.
- [22] C.V.N.S. Varaprasad, D. Barawkar, H. El Abdellaoui, S. Chakravarty, M. Allan, H. Chen, W. Zhang, J.Z. Wu, R. Tam, R. Hamatake, S. Lang, Z. Hong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, **16**, 3975.
- [23] H. El Abdellaoui, C.V.N.S. Varaprasad, D. Barawkar, S. Chakravarty, A. Maderna, R. Tam, H. Chen, M. Allan, J.Z. Wu, T. Appleby, S. Yan, W. Zhang, S. Lang, N. Yao, R. Hamatake, Z. Hong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, **16**, 5561.

- [24] G. Melagraki, A. Afantitis, H. Sarimveis, O. Igglessi-Markopoulou, P.A. Koutentis, G. Kollias, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2010, **76**, 397.
- [25] B.M. Reddy†, K.Tanneer†, P. AngambaMeetei, L. Guruprasad, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2012, **79**, 84.
- [26] F. AhmadPasha,†, M. Muddassar, S. JooCho, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2009, **73**, 292.
- [27] G. Larson, S. Yan, H. Chen, F. Rong, Z. Hong, J.Z. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 172.
- [28] B. Lippa, J. Morris, M. Corbett, T.A. Kwan, M.C. Noe, S.L. Snow, T.G. Gant, M. Mangiaracina, H.A. Coffey, B. Foster, E.A. Knauth, M.D. Wessel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, **16**, 3444.
- [29] K. Coffey, T.J. Blackburn, S. Cook, B.T. Golding, R.J. Griffin, I.R. Hardcastle, L. Hewitt, K. Huberman, H.V. McNeill, D.R. Newell, C. Roche, C.A. Ryan-Munden, A. Watson, C.N. Robson, *PLOS ONE*, 2012, **7**, 45539.
- [30] S. Rao Ambati, S. Gudala, A. Sharma, S. Penta, V. Loka Reddy, Y. Bomma, V. RaoJanapala, S. Pola, *J. Heterocyclic Chem.*, 2017, **54**, 2333.
- [31] J. Prandota, M. Wilimowski, A.D. Inglot, Z. Machoń, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1973, **21**, 915.
- [32] Z. Machoń, U. Lipnicka, *Acta Polon. Pharm.*, 1988, **XLV**, 16.
- [33] L. Kuczyński, M. Kuriata, B. Ciupka, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 1984, **36**, 485.
- [34] A. Regiec, Z. Machoń, R. Międzybrodzki, S. Szymaniec, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 2006, **339**, 401.
- [35] M. Scholz, H.K. Ulbrich, O. Soehnlein, L. Lindbom, A. Mattern, G. Dannhardt, *Bioorgan. Med. Chem.*, 2009, **17**, 558.
- [36] U. Lipnicka, Z. Machoń, *Acta Pol. Pharm.*, 1997, **54**, 207.
- [37] Z. Machoń, Z. Wiczorek, M. Zimecki, *Pol. J. Pharmacol.*, 2001, **53**, 377.
- [38] U. Lipnicka, M. Zimecki, *Acta Pol. Pharm.*, 2007, **64**, 233.
- [39] U. Lipnicka, A. Regiec, E. Sułkowski, M. Zimecki, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 2005, **338**, 322.
- [40] U. Lipnicka, M. Mączyński, J. Artym, M. Zimecki, *Acta Pol. Pharm.*, 2009, **66**, 501.
- [41] E. Wolna, A.D. Inglot, Z. Machoń, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1973, **21**, 903.
- [42] E. Wolna, A.D. Inglot, Z. Machoń, K. Piątek, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1973, **21**, 909.
- [43] C.C.C. Cutrí, A. Garozzo, M.A. Siracusa, M.C. Sarvá, A. Castro, E. Geremia, M.R. Pinizzotto, F. Guerrero, *Bioorgan. Med. Chem.*, 1999, **7**, 225.
- [44] A. Garozzo, C.C.C. Cutrí, A. Castro, G. Tempera, F. Guerrero, M.C. Sarvá, E. Geremia, *Antivir. Res.*, 2000, **45**, 199.
- [45] C.C.C. Cutrí, A. Garozzo, M.A. Siracusa, A. Castro, G. Tempera, M.C. Sarvá, F. Guerrero, *Antivir. Res.*, 2002, **55**, 357.
- [46] C.C.C. Cutrí, A. Garozzo, C. Pannecouque, A. Castro, F. Guerrero, E. De Clercq, *Antivir. Chem. Chemother.*, 2004, **15**, 201.
- [47] S. Yan, T. Appleby, E. Gunic, J.H. Shim, T. Tasu, H. Kim, F. Rong, H. Chen, R. Hamatake, J.Z. Wu, Z. Hong, N. Yao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 28
- [48] A. Garozzo, C.C.C. Cutrí, C. Pannecouque, A. Castro, F. Guerrero, E. De Clercq, *Antivir. Chem. Chemother.*, 2007, **18**, 277.
- [49] A. Garozzo, A. Stivala, G. Tempera, A. Castro, *Antivir. Res.*, 2010, **88**, 325.
- [50] D. Romani, M.J. Márquez, M.B. Márquez, S.A. Brandán, *J. Mol. Struct.*, 2015, **1100**, 279.
- [51] L.F. Zeng, H.S. Zhang, Y.H. Wang, T. Sanchez, Y.T. Zheng, N. Neamati, Y.Q. Long, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, **18**, 4521.
- [52] M.J. Willby, K.D. Green, C.S. Gajadeera, C. Hou, O.V. Tsodikov, J.E. Posey, S. Garneau-Tsodikova, *ACS Chem. Biol.*, 2016, **11**, 1639.
- [53] V. Gedi, J.-Y. Moon, W.-M. Lim, M.-Y. Lee, S.-C. Lee, B.-S. Koo, S. Govindwar, M.-Y. Yoon, *EnzymeMicrob. Tech.*, 2011, **49**, 1.

- [54] Y.K. Kang, K.S. Lee, K.H. Yoo, K.J. Shin, D.C. Kim, C.S. Lee, J.Y. Kong, D.J. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, **13**, 463.
- [55] M. Soledade., C. Pedras, M. Suchy, *Bioorgan. Med. Chem.*, 2006, **14**, 714.
- [56] M.S. C. Pedras, Z. Minic, V.K. Sarma-Mamillapalle, M. Suchy, *Bioorgan. Med. Chem.*, 2010, **18**, 2456.
- [57] G. Liu, K. Furuta, H. Nakajima, F. Ozoe, Y. Ozoe, *Bioorgan. Med. Chem.*, 2014, **22**, 4637.
- [58] F. Clerici, M.L. Gelmi, K. Yokoyama, D. Pocar, W.C. Van Voorhis, F.S. Buckner, M.H. Gelb, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, **12**, 2217.
- [59] N. Ferri, F. Clerici, K. Yokoyama, D. Pocar, A. Corsini, *Biochem. Pharmacol.*, 2005, **70**, 1735.
- [60] F. Clerici, A. Contini, A. Corsini, N. Ferri, S. Grzesiak, S. Pellegrino, A. Sala, K. Yokoyama, *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, **41**, 675.
- [61] M.J. Fisher, R.T. Backer, V.N. Barth, K.E. Garbison, J.M. Gruber, B.A. Heinz, S. Iyengar, S.P. Hollinshead, A. Kingston, S.L. Kuklish, L. Li, E.S. Nisenbaum, S.C. Peters, L. Phebus, R.M.A. Simmons, E. van der Aar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 2514.
- [62] J. Hao, V. Dehlinger, A.M. Fivush, Helene C. E. Rudyk, Thomas C. Britton, S.P. Hollinshead, B.P. Vokits, B.P. Clark, S.S. Henry, S.M. Massey, L. Peng, B.A. Dressman, B.A. Heinz, E.F. Roberts, M.R. Bracey-Walker, S. Swanson, J.T. Catlow, P.L. Love, A.D. Teepool, S.C. Peters, R.M.A. Simmons, S.Iyengar, D.L. McKinzie, J.A. Monn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, **23**, 1249.
- [63] X. Zhang, C. Cai, Zhihua Sui, M. Macielag, Y. Wang, W. Yan, A. Suckow, H. Hua, A. Bell, P. Haug, W. Clapper, C. Jenkinson, J. Gunnet, J. Leonard, W. V. Murray, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2017, **8**, 947.
- [64] A. Amirhamzeh, M. Vosoughi, A. Shafiee, M. Amini, *Med. Chem. Res.*, 2013, **22**, 1212.
- [65] S.W. Gerritz, W. Zhai, S. Shi, S. Zhu, J.H. Toyn, J.E. Meredith, L.G. Iben, C.R. Burton, C.F. Albright, A.C. Good, A.J. Tebben, J.K. Muckelbauer, D.M. Camac, W. Metzler, L.S. Cook, R. Padmanabha, K.A. Lentz, M.J. Sofia, M.A. Poss, J.E. Macor, L.A. Thompson, *J. Med. Chem.*, 2012, **55**, 9208.

Praca wpłynęła do Redakcji 9 sierpnia 2018