

## POCHODNE 1,2,3-TRIAZOLU. POTENCJALNE LEKI?

### DERIVATIVES OF 1,2,3-TRIAZOLE. POTENTIAL DRUGS?

**Emilia Bankowska\*, Andrzej E. Wróblewski**

*Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział Farmaceutyczny,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź  
\*e-mail: emilia.bankowska@gmail.com*

---

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wstęp

1. Pochodne 1,2,3-triazolu o działaniu przeciwbakteryjnym
2. Pochodne 1,2,3-triazolu o działaniu przeciwgruźliczym
3. Pochodne 1,2,3-triazolu o działaniu przeciwgrzybiczym
4. Pochodne 1,2,3-triazolu o działaniu psychotropowym
5. Pochodne 1,2,3-triazolu o działaniu przeciwpadaczkowym
6. Pochodne 1,2,3-triazolu o działaniu przeciwzapalnym
7. Pochodne 1,2,3-triazolu o działaniu hipoglikemicznym
8. Pochodne 1,2,3-triazolu o działaniu przeciwnowotworowym
9. Pochodne 1,2,3-triazolu o działaniu przeciwwirusowym

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---

**Mgr farm. Emilia Bankowska** ukończyła studia na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w 2009 r. Od 2009 r. jest doktorantką na tymże wydziale w Zakładzie Chemii Bioorganicznej. W swojej pracy naukowej zajmuje się syntezą i badaniem aktywności biologicznej fosfonianowych analogów nukleozydów z ugrupowaniem 1,2,3-triazolu.

**Prof. dr hab. Andrzej E. Wróblewski** studiował chemię (1963–1968) na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Łódzkiego, doktoryzował się (1977) i habilitował (1987) na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej. Od roku 1995 jest kierownikiem Zakładu Chemii Organicznej na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Tytuł naukowy profesora uzyskał w 2001 r. Jego zainteresowania naukowe dotyczą, m.in. syntezy i stereochemii kwasów aminohydroksyfosfonowych, nowych syntez biologicznie ważnych związków fosforoorganicznych oraz zastosowań spektroskopii NMR w analizie konformacyjnej i konformacyjnej.

---

**ABSTRACT**

Recently, 1,2,3-triazoles have gained an increased attention in the field of drug discovery because several derivatives have already been marketed as medications (e.g. tazobactam, cefatrizine, rufinamide) [1, 2] and many of them appeared to be very active in diverse biological studies including plinambulin **69** currently in the last stage of the clinical trials [60].

In this review very recent investigations of antibacterial, antitubercular, antifungal, antipsychotic, antiepileptic, anti-inflammatory, hypoglycemic, anticancer and antiviral properties of 1,2,3-triazole derivatives are discussed. These studies allowed to select several compounds which were found to be more active in comparison to the already used drugs.

Keywords: 1,2,3-triazole derivatives, antibacterial activity, antifungal activity, antitubercular activity, antipsychotic activity, anticonvulsant activity, anti-inflammatory activity, hypoglycemic activity, anticancer activity, antiviral activity

Słowa kluczowe: pochodne 1,2,3-triazolu, aktywność przeciwbakteryjna, aktywność przeciwgrzybicza, aktywność przeciwgruźlicza, aktywność przeciwpsychotyczna, aktywność przeciwdrgawkowa, aktywność przeciwzapalna, aktywność hipoglikemiczna, aktywność przeciwnowotworowa, aktywność przeciwwirusowa

---

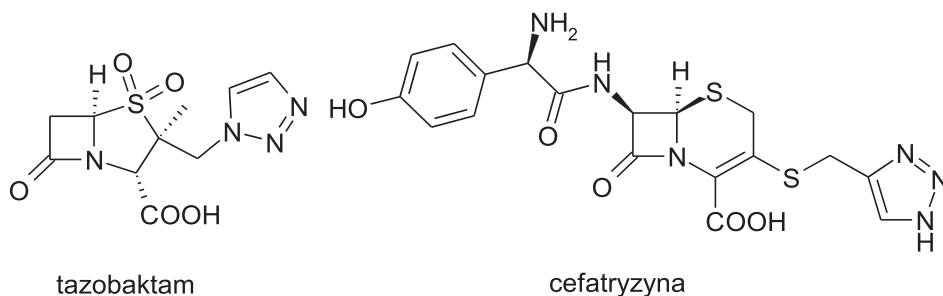
---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

MBLs	- metalo- $\beta$ -laktamazy
MDR	- oporność wielolekowa
MIC	- minimalne stężenie hamujące
TNF- $\alpha$	- czynnik martwicy nowotworu
RZS	- reumatoidalne zapalenie stawów
LPS	- lipopolisacharyd
Tpl2	- kinaza serynowa
PPAR	- receptory aktywowane przez proliferatory peroksy-somów
SAR	- zależność struktura aktywność
HSV-1	- wirus opryszczki pospolitej typu 1
HIV-1	- ludzki wirus niedoboru odporności typu 1
AZD	- azydowudyna
HIV-RT	- odwrotna transkryptaza wirusa HIV
iNOS	- indukowana syntaza tlenu azotu

## WSTĘP

Pięciocłonowe związki heterocykliczne zawierające trzy atomy azotu w pierścieniu występują jako izomeryczne 1,2,3-triazole i 1,2,4-triazole. Częsteczki zawierające pierścień 1,2,3-triazolu charakteryzują się bardzo różnorodnym działaniem biologicznym w zależności od tego, jakie inne ugrupowania zostaną włączone w strukturę związku. Układ ten można odnaleźć w kilku związkach, które znajdują zastosowanie jako leki (Rys. 1). Cefatrizyna należy do antybiotyków  $\beta$ -laktamowych i jest od lat stosowana w leczeniu, podobnie jak tazobaktam, który z kolei jest inhibitorem enzymów –  $\beta$ -laktamaz [1, 2].

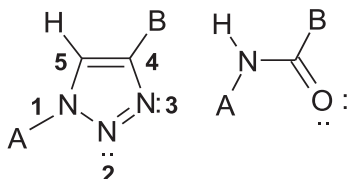


Rysunek 1. Struktura tazobaktamu i cefatrizyny  
 Figure 1. Structure of tazobactam and cefatrizine

Najczęściej stosowaną metodą syntezy 1,2,3-triazoli jest cykloaddycja [2+3] alkinów i azydków („click chemistry”) [3–5]. Użycie azydków i alkinów z odpowiednio dobranymi podstawnikami pozwala na otrzymanie pochodnych 1,2,3-triazoli z różnymi grupami funkcyjnymi, dzięki czemu można modyfikować aktywność biologiczną otrzymanych cząsteczek. Fakt użycia podstawionych 1,2,3-triazoli jako leków stymuluje poszukiwania nowych cząsteczek zawierających ten element strukturalny z zamiarem odkrycia nowych związków o potencjalnych zastosowaniach terapeutycznych. Łatwość otrzymywania strukturalnie zróżnicowanych pochodnych 1,2,3-triazoli wraz z powszechną dostępnością badań właściwości biologicznych spowodowały pojawienie się licznych publikacji na ten temat. Skłoniło nas to do przedstawienia najnowszych doniesień dotyczących aktywności biologicznej pochodnych 1,2,3-triazolu i próby odpowiedzi na pytanie, czy są wśród nich potencjalne leki.

W chemii medycznej przy poszukiwaniu struktur nowych leków często stosowaną procedurą jest zamiana fragmentów cząsteczki bądź też grup funkcyjnych w związkach o znanych właściwościach, na grupy biozosteryczne [6]. Celem takiej modyfikacji jest zwiększenie siły działania związku w określonym kierunku, zmniejszenie jego toksyczności, bądź też poprawa parametrów farmakokinetycznych cząsteczki. Niekiedy przekształcenie fragmentu na grupę biozosteryczną wykonywane jest tylko w celu zwiększenia trwałości związku lub uzyskania większej oporności na

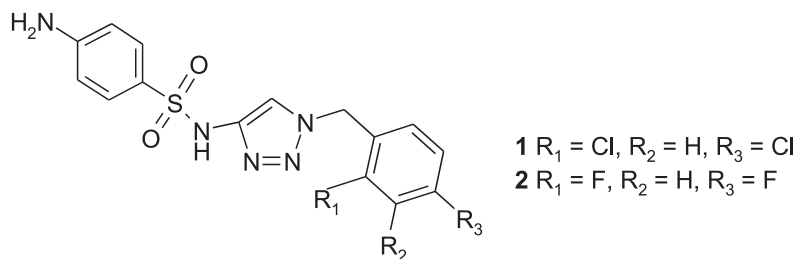
enzymy metaboliczne. Wykazano, że ze względu na podobne właściwości obu układów, 1,2,3-triazol jest bioizosterem grupy amidowej. Atom  $H-C(5)$  w triazolu jest donorem dla wiązania wodorowego podobnie jak  $H-N$  w amidzie. Z kolei wolna para elektronowa przy atomie N(3) triazolu może posłużyć jako akceptor w tworzeniu wiązania wodorowego, analogicznie jak wolne pary elektronowe atomu tlenu w amidzie (Rys. 2) [7, 8].



Rysunek 2. Bioizosteryczne 1,2,3-triazole i amidy  
Figure 2. Bioisosteric 1,2,3-triazoles and amides

### 1. 1,2,3-TRIAZOLE O DZIAŁANIU PRZECIWBAKTERYJNYM

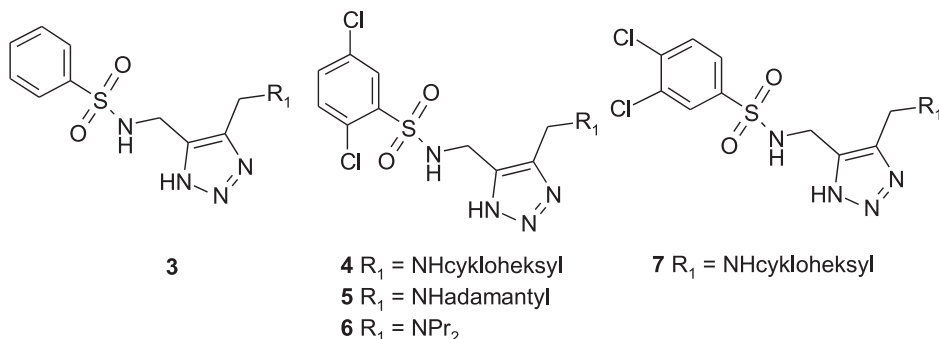
Pochodne sulfanilamidowe są od lat stosowane w lecznictwie, gdyż mają udokumentowaną skuteczność m.in. przeciwbakteryjną [9, 10]. W ostatnich latach zsyntetyzowano takie pochodne zawierające układ 1,2,3-triazolu. Dla związków **1** i **2** (Rys. 3) zaobserwowano aktywność przeciwbakteryjną wobec *S. aureus* oraz przeciw *P. aeruginosa* i *S. dysenteriae* na poziomie porównywalnym z aktywnością chloramfenikolu [11]. Natomiast żaden związek z tej serii pochodnych triazolu nie wykazywał działania przeciwgrzybiczego wobec *C. albicans* i *C. mycoderma*.



Rysunek 3. Przeciwbakteryjne 4-sulfanilamido-1,2,3-triazole  
Figure 3. Antibacterial 4-sulfanilamide-1,2,3-triazoles

Silne działanie przeciwbakteryjne wykazywały 1,2,3-triazole podstawione przy N(1) grupami (dichlorofenylo)- oraz (difluorofenylo)metylowymi. Było ono spowodowane obecnością elektrododatnich podstawników (F i Cl), które prawdopodobnie odpowiadały za skuteczniejsze wchłanianie i wnikanie związku do komórki bakteryjnej, ponieważ zamiana grup  $R_1$  i  $R_3$  na atomy wodoru prowadziła do zaniku aktywności przeciwbakteryjnej [11].

Zbadano również aktywność przeciwbakteryjną pochodnych arylosulfonamidowych 1*H*-1,2,3-triazolu **3** podstawionych przy C(4) i C(5) (Rys. 4) [12].

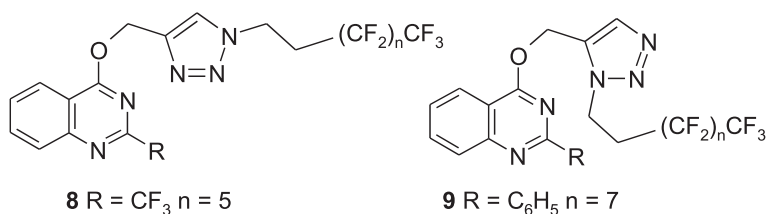


Rysunek 4. Pochodne arylosulfonamidowe 1*H*-1,2,3-triazolu  
 Figure 4. Arylsulfonamidederivatives of 1*H*-1,2,3-triazole

Związki o takiej strukturze, mimo że same nie wykazywały działania przeciwbakteryjnego, miały zdolność hamowania enzymów bakteryjnych – metalo- $\beta$ -laktamaz (MBLs). Enzymy te odpowiedzialne są za rozkład antybiotyków  $\beta$ -laktamowych oraz za narastanie oporności na  $\beta$ -laktamy [13, 14]. MBLs, niedawno odkryta klasa  $\beta$ -laktamaz, stanowi cel działania dla triazoli **3**. Liczne związki o strukturze **3** miały zdolność kompetycyjnej inhibicji metalo- $\beta$ -laktamaz VIM-2. Jednak najsilniejszą aktywność wykazywały związki **4–7** (Rys. 4) o  $\text{IC}_{50}$  w zakresie 0,07–0,10  $\mu\text{M}$ . Za silniejsze hamowanie  $\beta$ -laktamaz VIM-2 przez te cząsteczki odpowiadały hydrofobowe podstawniki  $R_1$  (cykloheksyl i adamantyl), które wypełniają szczelinę w centrum aktywnym enzymu.

Przy poszukiwaniu efektywnych inhibitorów  $\beta$ -laktamaz uwzględnia się nie tylko zdolność silnego hamowania enzymu, ale również bierze się pod uwagę możliwość zwiększenia mocy antybiotyku przez inhibitor. Synergiczne działanie antybiotyku i inhibitora pozwala na zmniejszenie dawki antybiotyku przy zachowanej skuteczności. Związek **7** powodował trzykrotne zwiększenie aktywności antybiotyku imipenemu i obniżenie wartości MIC z 1,85 do 0,617  $\mu\text{g/ml}$  przy zastosowaniu 10  $\mu\text{M}$  inhibitora [12].

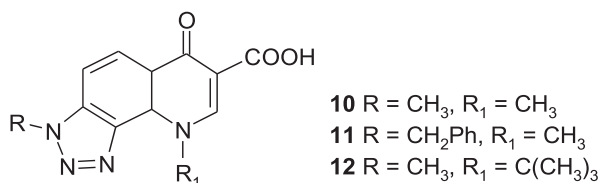
Dla pochodnych 1,2,3-triazolu **8** i **9** (Rys. 5) zawierających podstawiony układ chinazolinoliny zaobserwowano znaczną aktywność przeciwbakteryjną, szczególnie wobec bakterii Gram-dodatnich *B. subtilis*, *S. aureus*, *S. epidermidis*; natomiast nie były one aktywne wobec Gram-ujemnej *E. coli*. Duża ilość atomów fluoru na końcu łańcucha alkilowego powodowała dobrą rozpuszczalność w lipidach i przez to lepszy transport przez błony komórkowe [15].



Rysunek 5. Antybakteryjne 1,2,3-triazole  
Figure 5. Antibacterial 1,2,3-triazoles

## 2. 1,2,3-TRIAZOLE O DZIAŁANIU PRZECIWGRUŻLICZYM

Z licznych doniesień literaturowych wynika, że związki zawierające układ chinoliny wykazują doskonałe właściwości przeciwgruźlicze [16–19]. Ponadto dla niektórych azoli obserwowano zdolność hamowania rozwoju *M. tuberculosis* [20]. Analogi benzotriazoli – triazolochinolony stanowią nową grupę związków o aktywności przeciwgruźliczej, skuteczną także przeciw szczepom MDR *M. tuberculosis*. Istotną zaletą tych cząsteczek jest niska cytotoksyczność. Pochodna **10** mająca grupy metylowe przy N(3) i N(9) pierścienia (Rys. 6) wykazywała aktywność przeciwgruźliczą (MIC = 0,5 µg/ml) na poziomie porównywalnym z rifampicyną, ciprofloksacyną, etambutolem – związkami standardowo stosowanymi w leczeniu gruźlicy [21].



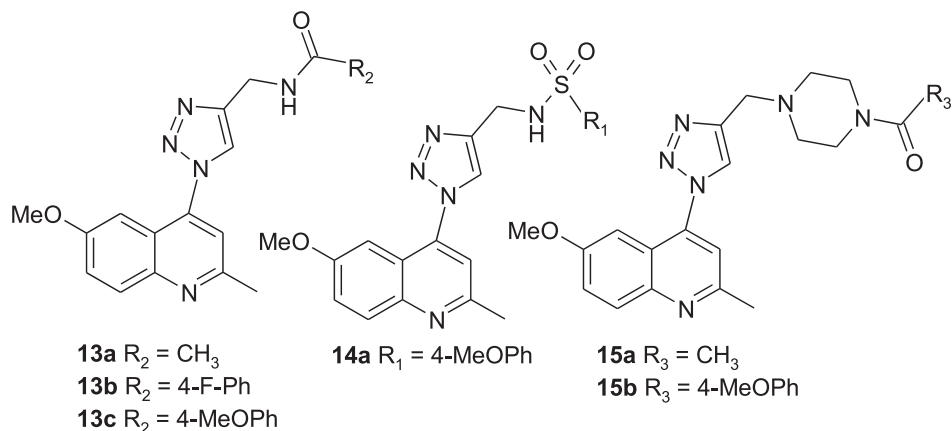
Rysunek 6. Przeciwgruźlicze 1,2,3-triazole z układem chinolonu  
Figure 6. Antitubercular 1,2,3-triazoles with the quinolone framework

Również związki **11** i **12** (Rys. 6) miały niską cytotoksyczność  $CC_{50} > 100$  µg/ml przy znacznej skuteczności przeciwbakteryjnej (MIC = 4–32 µg/ml). Ta klasa triazolochinolonów wykazywała wąskie spektrum działania przeciwbakteryjnego, ponieważ była skuteczna tylko wobec rodzaju *Mycobacterium*. Cecha ta stanowi dodatkowy atut ze względu na brak zakłócenia fizjologicznej flory bakteryjnej przewodu pokarmowego. Ponadto ograniczona ilość wrażliwych bakterii zmniejsza selekcję szczepów opornych i przenoszenie oporności między różnymi gatunkami drobnoustrojów [21].

Do związków mających działanie wobec szczepów *M. tuberculosis* H37Rv należą także pochodne triazolu z pierścieniem chinoliny i podstawnikiem amidowym **13**, sulfonamidowym **14** i amidopiperazynowym **15** (Rys. 7) przy C(4) 1,2,3-triazolu.



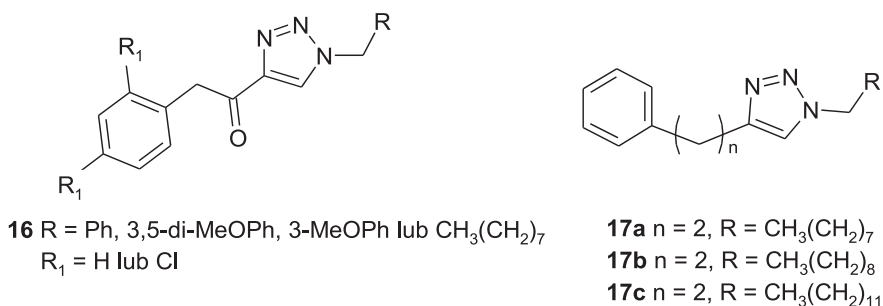
Największą aktywność zaobserwowano dla związków, które jako podstawniki R posiadały grupy: acetylową, 4-metoksyfenylową i 4-fluorofenylową [22].



Rysunek 7. Przeciwwgruźlicze 1,2,3-triazole z układem chinoliny

Figure 7. Antitubercular 1,2,3-triazoles with the quinoline framework

Menendez i in. zbadali aktywność przeciwwgruźliczą pochodnych  $\alpha$ -ketotriazoli **16** i 1,4-dwupodstawionych triazoli **17**, dla których mechanizm działania polega na hamowaniu reduktazy enoilowej InhA. Wykazano, że związki **17** z długim łańcuchem alifatycznym mają wysoką aktywność przeciwwgruźliczą; dla **17c** MIC < 2  $\mu\text{g/ml}$ . Natomiast wprowadzenie do cząsteczki grupy karbonylowej w pozycji  $\alpha$  w odniesieniu do atomu C(4) pierścienia 1,2,3-triazolu (związek **16** Rys. 8) spowodowało gwałtowny spadek aktywności [23].

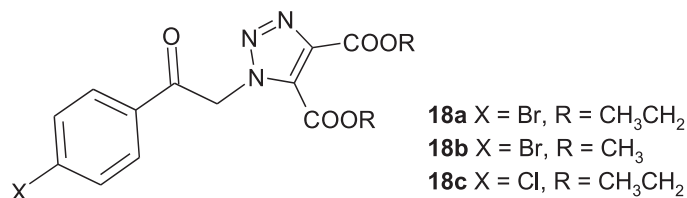


Rysunek 8. Przeciwwgruźlicze 1,4-dwupodstawione 1,2,3-triazole **16–17**

Figure 8. Antitubercular 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles **16–17**

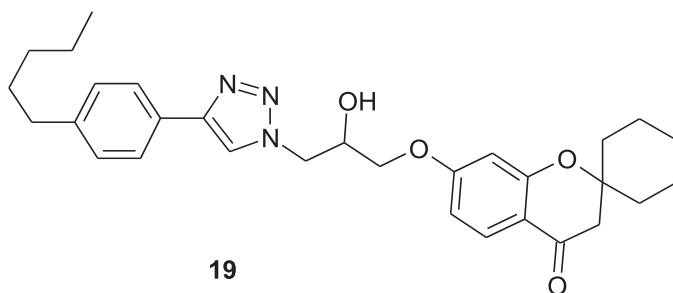
Obecność grupy karbonylowej w położeniu  $\beta$  łańcucha podstawionego przy N(1) 1,2,3-triazolu nie zmniejsza aktywności związku wobec *M. tuberculosis*. Dla pochodnych 1,2,3-triazolu zawierających grupę karbonylową w położeniu  $\beta$  łańcucha podstawionego przy N(1) oraz grupy estrowe przy C(4) i C(5) **18** (Rys. 9)

udowodniono działanie przeciwgruźlicze wobec szczepów *M. tuberculosis* H37Rv na poziomie etambutolu, związku stosowanego w terapii gruźlicy. Największą aktywność odnotowano dla związku **18a**, który przy N(1) triazolu ma podstawnik z grupą 4-bromofenylową [24].



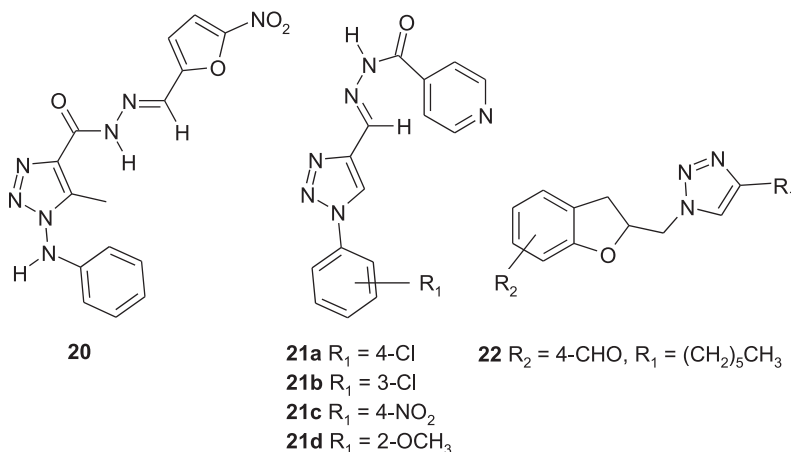
Rysunek 9. Przeciwgruźlicze 1,4,5-trójpodstawione 1,2,3-triazole  
 Figure 9. Antitubercular 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles

Pochodna 1,2,3-triazolu z podstawnikiem zawierającym układ chromonu **19** (Rys. 10) wykazywała silniejsze działanie wobec *M. tuberculosis* niż referencyjny etambutol, a wysoka aktywność wynikała z obecności łańcucha pentylowego [25].



Rysunek 10. Przeciwgruźliczy 1,4-dwupodstawiony 1,2,3-triazol zawierający układ chromonu  
 Figure 10. Antitubercular 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole containing a chromon framework

Z powodu wysokiej toksyczności izoniazydu, jednego z podstawowych leków w leczeniu gruźlicy, zbadano hydrazydowe pochodne 1,2,3-triazoli **20** i **21** (Rys. 11) [26, 27]. Aktywność przeciwgruźlicza związków **21a-d** była tylko nieco mniejsza od izoniazydu, natomiast miały dodatkową zaletę – wysoki indeks terapeutyczny, a dzięki temu niską hepatotoksyczność i nefrotoksyczność. Dobrą aktywnością charakteryzowały się cząsteczki z elektronoakceptorowymi grupami w pierścieniu (MIC 2,5–0,62 µg/ml) [27]. Natomiast w przypadku związku **20** za aktywność odpowiadał również pierścień furanu oraz grupa nitrowa [26]. Podobną skuteczność przeciwgruźliczą wykazywała pochodna dihydrobenzofuranu połączona z pierścieniem 1,2,3-triazolu **22** [28].

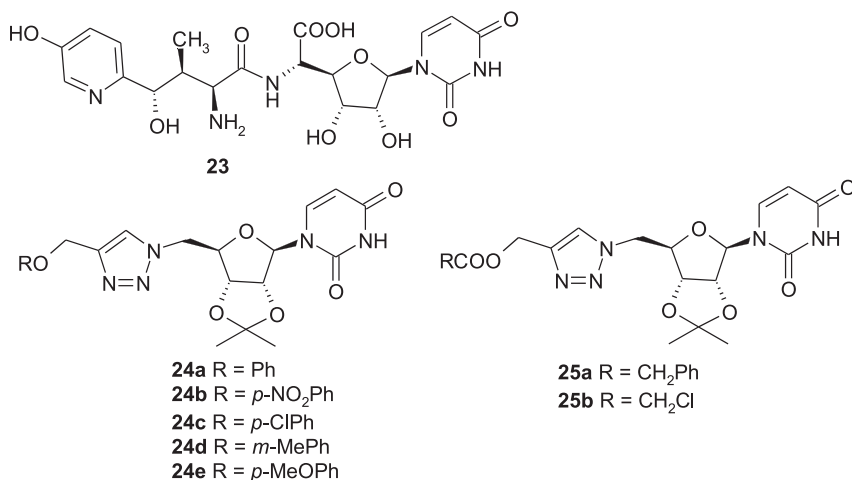


Rysunek 11. Przeciwwgrzyźlice 1,4-dwupodstawione 1,2,3-triazole 20–22

Figure 11. Antitubercular 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles 20–22

### 3. 1,2,3-TRIAZOLE O DZIAŁANIU PRZECIWGRZYBICZYM

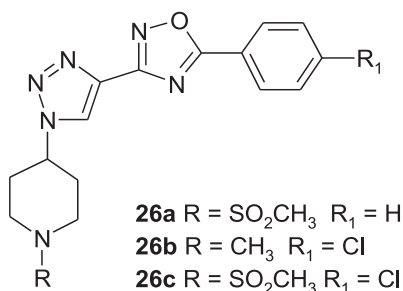
Nikkomycyna **23** jest nukleozydem o działaniu przeciwgrzybiczym występującym w naturze. Aktywność przeciwgrzybiczą zaobserwowano także dla analogów nikkomycyny **24a-e** oraz **25a-b** (Rys. 12), w których wiązanie amidowe w pozycji 5' urydyny zastąpiono układem 1,2,3-triazolu, co prowadzi do otrzymania związków będących inhibitorami syntazy chityny. Takie pochodne triazolowe nikkomycyny wykazywały wysoką aktywność przeciwgrzybiczą wobec *C. neoformans* i *C. albicans*.



Rysunek 12. Przeciwwgrzyźlice 1,2,3-triazolowe analogi nikkomycyny 24 i 25

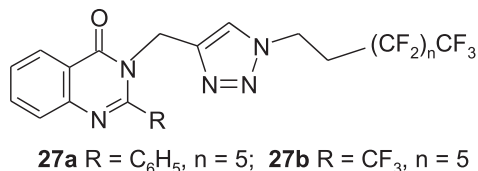
Figure 12. Antifungal 1,2,3-triazole analogues of nikkomycin 24 and 25

Największą zdolność hamowania syntazy chityny miały związki **24a**, **24b**, **24d** i **25b**. Ponadto ustalono, że związek **24a** był skuteczniejszy wobec *C. neoformans* niż flukonazol i amfoterycyna B [29]. Pochodne 1,2,3-triazolu podstawione przy N(1) i C(4) pierścieniami heterocyklicznymi, odpowiednio piperydyną i 1,2,4-oksadiazolem **26** (Rys. 13) miały zróżnicowaną aktywność przeciwgrzybiczą wobec *A. niger*, *A. flavus*, *C. neoformans*. Związek **26a** odznaczał się działaniem przeciwgrzybiczym o mocy porównywalnej z mikonazolem. Najskuteczniejsze były związki **26b–c**, w których grupy metylova lub metylosulfonylova były połączone z atomem azotu piperydyny i przy C(4) pierścienia benzenowego obecny był atom chloru [30].



Rysunek 13. Przeciwgrzybicze 1,4-dwupodstawione 1,2,3-triazole **26**  
 Figure 13. Antifungal 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles **26**

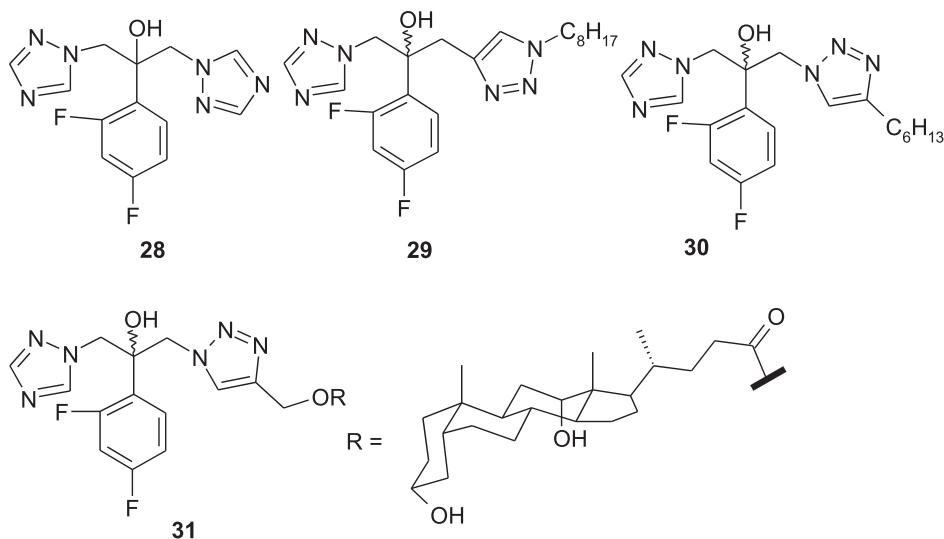
Potencjalnymi kandydatami na leki przeciwgrzybicze mogą być pochodne 1,2,3-triazolu podstawione układem chinazoliny. Mimo, że związki **27a** i **27b** (Rys. 14) wykazywały działanie słabsze od amfoterycyny B, miały jednak szersze spektrum aktywności przeciwgrzybiczej, gdyż poza skutecznością wobec *C. albicans* i *S. cerevisiae* zaobserwowano również działanie przeciwko *A. niger*, *A. flavus*, *C. rugosa* [15].



Rysunek 14. Przeciwgrzybicze 1,4-dwupodstawione 1,2,3-triazole **27**  
 Figure 14. Antifungal 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles **27**

Flukonazol **28** jest stosowany w leczeniu grzybic wywołanych przez rodzaj *Candida* i *Creptococcus* i mimo, że posiada dobry profil bezpieczeństwa i korzystną farmakokinetykę, nie zawsze jest skuteczny, ponieważ pojawiają się szczepy *C. albicans* odporne na flukonazol [31]. Analogi flukonazolu **29** i **30** (Rys. 15) zawierające pierścienie 1,2,3-triazolu posiadające długie łańcuchy alkilowe, odpowiednio przy

N(1) i C(4), wykazywały bardzo dobrą aktywność przeciwgrzybiczą wobec licznych gatunków grzybów [32].

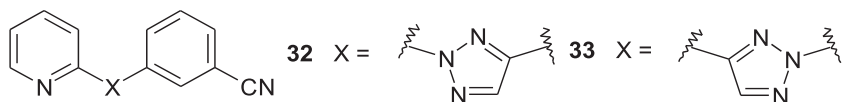


Rysunek 15. Przeciwgrzybicze 1,4-dwupodstawione 1,2,3-triazole, analogi flukonazolu 28  
Figure 15. Antifungal 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles, analogues of fluconazole 28

Skuteczność związków 29 i 30 przeciw *C. albicans* była lepsza w porównaniu z flukonazolem. Jeszcze bardziej efektywne działanie przeciwgrzybicze wykazywał związek 31 będący analogiem flukonazolu połączonym z kwasem deoksycholowym. Ze względu na amfifilowość kwasów żółciowych, uzyskane konjugaty pochodnych 1,2,3-triazolu z kwasem deoksycholowym były skuteczniej przenoszone przez transportery i łatwiej przenikały przez błony. Związek 31 wykazywał wyższą aktywność wobec *C. albicans* i *C. neoformans* niż flukonazol i amfoterycyna przy porównywalnej toksyczności. Zatem zamiana jednego pierścienia 1,2,4-triazolu na 1,2,3-triazol połączony z długim łańcuchem alkilowym bądź z kwasem żółciowym prowadziła do otrzymania cząsteczek o większej skuteczności przeciwgrzybiczej [32].

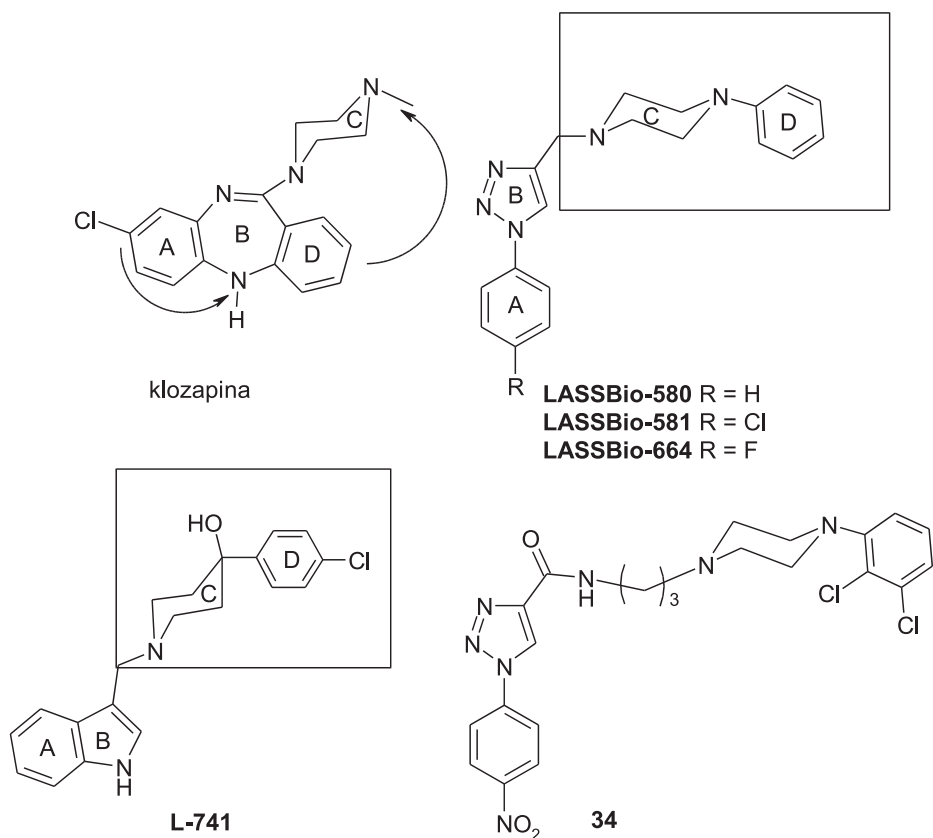
#### 4. 1,2,3-TRIAZOLE O DZIAŁANIU PSYCHOTROPOWYM

Układ 1,2,3-triazolu coraz częściej pojawia się w cząsteczkach działających na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) wpływając na receptory neuroprzekazników. Roppe i in. wykazali aktywność anksjolityczną (przeciwlękową) związków 32 i 33 (Rys. 16) będących antagonistami receptora glutaminergicznego mGlu5, po podaniu doustnym u szczurów [33]. Związek 32 charakteryzował się korzystniejszymi parametrami farmakokinetycznymi w porównaniu z 33, co świadczy o tym, że zamiana położenia podstawników pierścienia benzenowego i pirydyny przy pierścieniu 1,2,3-triazolu ma korzystny wpływ na wchłanianie cząsteczki.



Rysunek 16. Pochodne 1,2,3-triazolu o działaniu przeciwłękowym  
Figure 16. 1,2,3-Triazole derivatives with anxiolytic activity

Opierając się na teorii bioizosteryzmu zaprojektowano związki o działaniu przeciwpsychotycznym posiadające w swojej strukturze układ 1,2,3-triazolu. Pierwszym atypowym neuroleptykiem pozbawionym działań niepożądanych, charakterystycznych dla klasycznych leków przeciwpsychotycznych, była klozapina (ligand receptora dopaminergicznego  $D_4$ ).



Rysunek 17. Klozapina, L-741 oraz pochodne 1,2,3-triazolu LASSBio (580,581,664), 34 o aktywności przeciwpsychotycznej

Figure 17. Clozapine, L-741 and 1,2,3-triazole derivatives LASSBio (580,581,664), 34 with antipsychotic activity

Jednocześnie zaobserwowano, że związek L-241 (Rys. 17) wykazuje dużą selektywność i wysokie powinowactwo do receptora  $D_2$  ( $K_i = 2,4$  nM). Biorąc pod uwagę

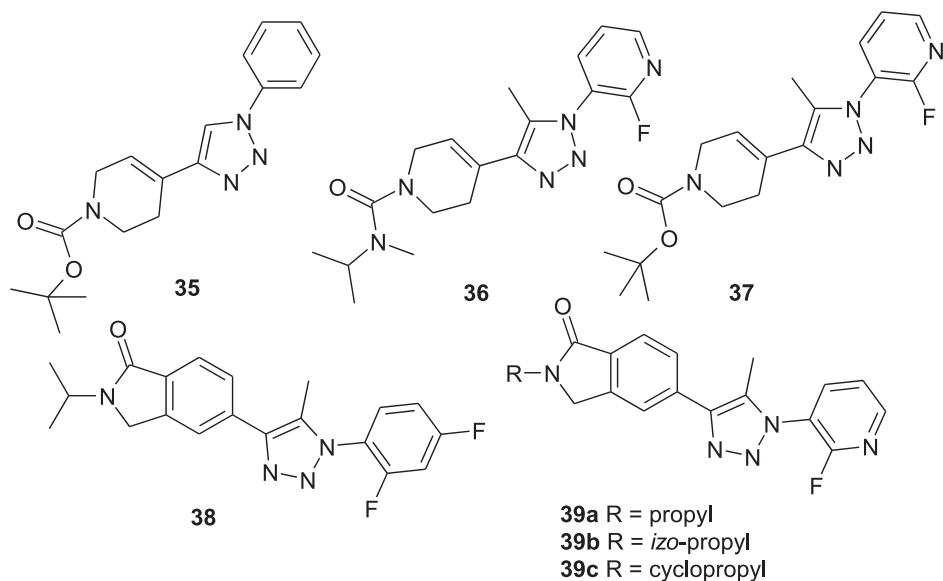
elementy strukturalne obu cząsteczek zaprojektowano nową grupę potencjalnych neuroleptyków **LASSBio** (Rys. 17), w których pierścień diazepiny (B) w klozapinie został zastąpiony przez układ 1,2,3-triazolu, podstawionego w pozycji N(1) grupą aryłową w celu uniknięcia tautomerii prototropowej. Atom chloru w pozycji para (**LASSBio-581**) został wprowadzony do pierścienia benzenowego A w celu zwiększenia strukturalnego podobieństwa z klozapiną [34–37]. Zastąpienie atomu Cl przez H i F pozwoliło na otrzymanie cząsteczek o wysokim powinowactwie do receptora D<sub>2</sub> i porównywalnej aktywności przeciwpsychotycznej, przy czym **LASSBio-580** wykazywał działanie antagonistyczne, natomiast **LASSBio-581** – agonistyczne wobec receptora dopaminergicznego D<sub>2</sub>. [34].

Kolejne badania dowiodły, iż wszystkie związki **LASSBio** (**580**, **581**, **664**) wykazują profil oddziaływania z wieloma receptorami w OUN, głównie z dopaminergicznym D<sub>2</sub> oraz serotonergicznymi 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>1A</sub>, co wskazuje, zgodnie z obecną wieloreceptorową teorią schizofrenii [36, 38], na ich skuteczność w leczeniu pozytywnych objawów schizofrenii bez wywoływania katalepsji. Ze względu na korzystne parametry farmakokinetyczne związek **LASSBio-664** warto rozważyć jako potencjalny lek przeciwpsychotyczny [36].

Z kolei badania SAR ujawniły, że istotną rolę w powinowactwie do receptora dopaminergicznego D<sub>3</sub> odgrywa układ aryloamidu połączony ze szkieletem *N*-alkilono<sup>N</sup>-arylopiperazyny [39, 40]. Możliwość łatwego otrzymania w reakcji „click chemistry” serii pochodnych postawionego 1,2,3-triazolu oraz występowanie triazolu w formie nieprotonowanej w warunkach fizjologicznego pH sprawiła, że Rodriguez Loaiza i in. zbadali powinowactwo pochodnych *N*-fenylo-1,2,3-triazoloamidu do receptora dopaminergicznego jako potencjalnych leków przeciwpsychotycznych (Rys. 17). Wysoką aktywność (K<sub>i</sub> = 1,0 nM) i selektywność wobec receptora D<sub>3</sub> uzyskano dla związku **34** [41]. Warto zauważyć, że związek **34** posiada strukturalne podobieństwo do związków **LASSBio**. Modyfikacja ich struktury między atomem C(4) triazolu, a N(1) piperazyny powoduje zmianę powinowactwa ligandu do receptora z D<sub>2</sub> na D<sub>3</sub>.

W ostatnich latach rozważa się podejście do leczenia zaburzeń psychicznych również poprzez blokowanie receptora aminokwasu pobudzającego – glutaminianu. Ito i in. z szeregu otrzymanych związków zidentyfikowali cząsteczkę **35** (Rys. 18) jako nieaminokwasowego antagonistę receptora glutaminergicznego metabotropowego mGluR1. Przyjęto, że w związku **35** pierścień triazolu jest bioizosterem wiązania amidowego obecnego w peptydach. Jednak duża lipofilowość **35** powodowała jego niedostateczną rozpuszczalność w wodzie. Modyfikacja cząsteczki **35** polegająca na zamianie pierścienia benzenu na fluoropirydynę doprowadziła do znacznego zwiększenia aktywności antagonistycznej wobec receptora mGluR1 (**36**, **37**) (Rys. 18) [42]. Podstawnik fluoropirydynowy zapewniał utrzymanie logD w zakresie 1–3 (optymalnego dla leków doustnych działających na OUN) [42, 43]. W odpowiedzi na nietrwałość metaboliczną związku **36**, polegającą na usunięciu grupy metylowej z atomu N, opracowano pochodne 1,2,3-triazolu podstawionego w pozycji

C(4) ugrupowaniem izoindolinonu **38**, **39a-39c** (Rys. 18) uzyskując bardzo dobrą aktywność antagonistyczną wobec receptora mGluR1 ( $IC_{50}$  w zakresie 3,5–5,5 nM). Ponadto związek **38** po wprowadzeniu do pierścienia benzenu drugiego atomu fluoru wykazywał korzystną farmakokinetykę (wchłanianie i przenikanie do OUN) i brak efektów ubocznych u szczurów w postaci katalapsji. Może on zatem posłużyć jako struktura wiodąca nowej klasy leków przeciwpsychotycznych [43].



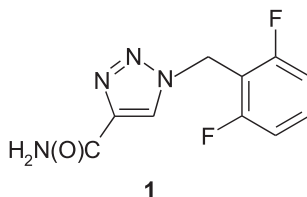
Rysunek 18. Antagoniści metabotropowego receptora glutaminergicznego (mGluR1) **35-38** i **39a-c** pochodne 1,2,3-triazolu

Figure 18. Metabotropic glutamate receptor (mGluR1) antagonists **35-38** and **39a-c** 1,2,3-triazole derivatives

## 5. 1,2,3-TRIAZOLE O DZIAŁANIU PRZECIWPADACZKOWYM

Rufinamid **40** (Rys. 19) jest stosowany jako lek przeciwpadaczkowy do leczenia skojarzonego osób z drgawkami częściowymi oraz zespołem Lennox-Gastaut. Jego działanie polega na stabilizacji błony komórkowej neuronu i zahamowaniu pobudzenia neuronu poprzez wpływ na kanały sodowe. Jednak elementów cząsteczki odpowiedzialnych za aktywność rufinamidu **40** dotychczas nie ustalono [1, 44, 45]. Jest jedynym związkiem, amidową pochodną 1,2,3-triazolu, o aktywności przeciwdrgawkowej, czym różni się od dotychczas stosowanych leków tej grupy. Jego budowa może posłużyć jako struktura wiodąca przy poszukiwaniu innych efektywnych związków przeciwpadaczkowych.

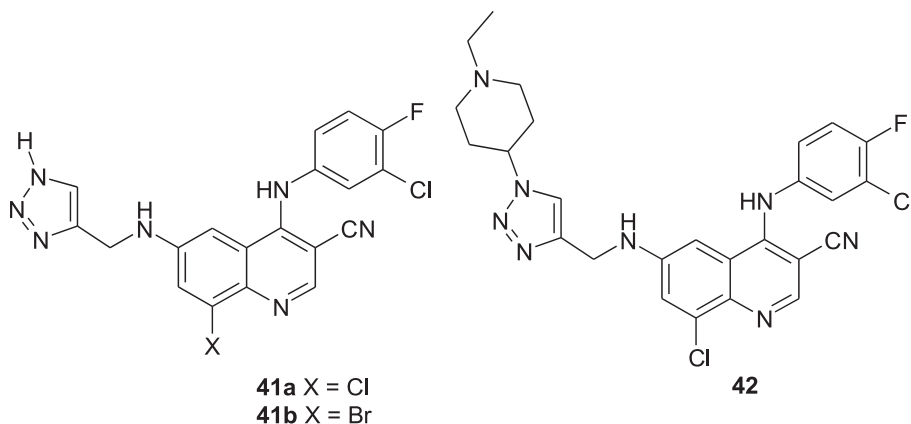




Rysunek 19. Rufinamid  
Figure 19. Rufinamide

## 6. 1,2,3-TRIAZOLE O DZIAŁANIU PRZECIWPALNYM

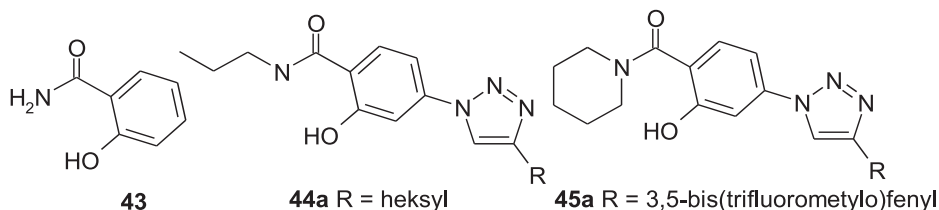
Związki hamujące syntezę TNF- $\alpha$  mogą być wykorzystywane w leczeniu chorób związanych z przewlekłym stanem zapalnym, m.in. w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS). Związki **41** (Rys. 20) zawierające pierścień 1,2,3-triazolu połączone z podstawioną chinoliną wykazywały zdolność hamowania tworzenia TNF- $\alpha$  poprzez inhibicję kinazy serynowej Tpl 2. Związki **41** silnie hamowały tworzenie się TNF- $\alpha$  indukowanego przez LPS. Wprowadzenie do cząsteczki **41** podstawników przy N(1) nie tylko zwiększyło siłę hamowania enzymu Tpl 2, ale również spowodowało wzrost aktywności związku **42** jako inhibitora, polepszyło rozpuszczalność w wodzie i ułatwiło jego transport przez błony komórkowe. Wśród licznych pochodnych najsilniejsze działanie wykazano dla związku **42** z podstawnikiem piperydynowym, którego aktywność była 20 razy większa od **41a** [46].



Rysunek 20. Przeciwpalne 1,2,3-triazole **41** i **42**  
Figure 20. Anti-inflammatory 1,2,3-triazoles **41** and **42**

Indukowana syntaza tlenu azotu (iNOS) powoduje nadmierne wytwarzanie NO, który uszkadza tkanki powodując stan zapalny. Salicylamid **43** jest skutecznym po podaniu doustnym lekiem o działaniu przeciwpalnym, przeciwgorącz-

kowym i przeciwbólowym [47]. Połączenie salicylamidu z podstawionym układem triazolu prowadzi do otrzymania związków **44** i **45** (Rys. 21), które selektywnie hamują iNOS. Największą aktywność miała cząsteczka **45a** z podstawnikiem 3,5-bis(trifluorometylo)fenylowym. Pierścień 1,2,3-triazolu został użyty do opracowania inhibitorów iNOS ze względu, że jest on bioizosterem wiązania amidowego [48].

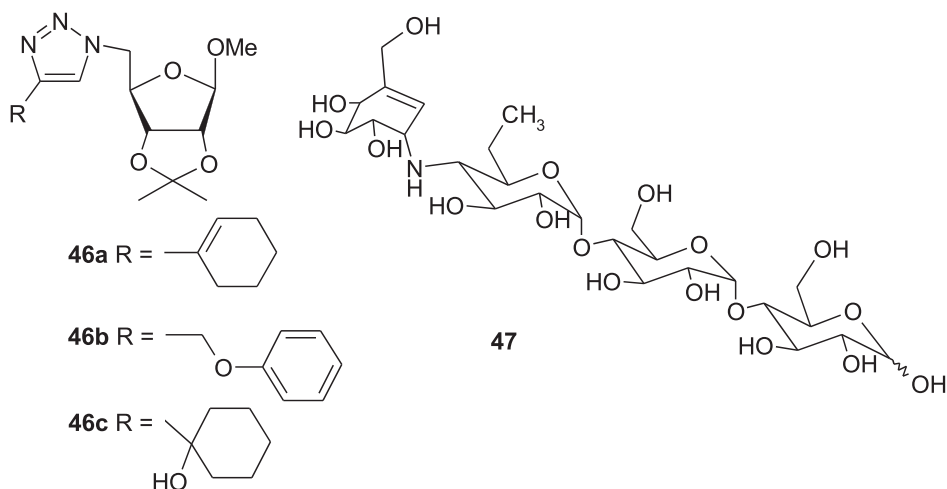


Rysunek 21. Wzorowane na salicylamidzie **43** przeciwzapalne 1,2,3-triazole **44** i **45**  
 Figure 21. Based on salicylamide **43** anti-inflammatory 1,2,3-triazoles **44** and **45**

## 7. 1,2,3-TRIAZOLE O DZIAŁANIU HIPOGLIKEMICZNYM

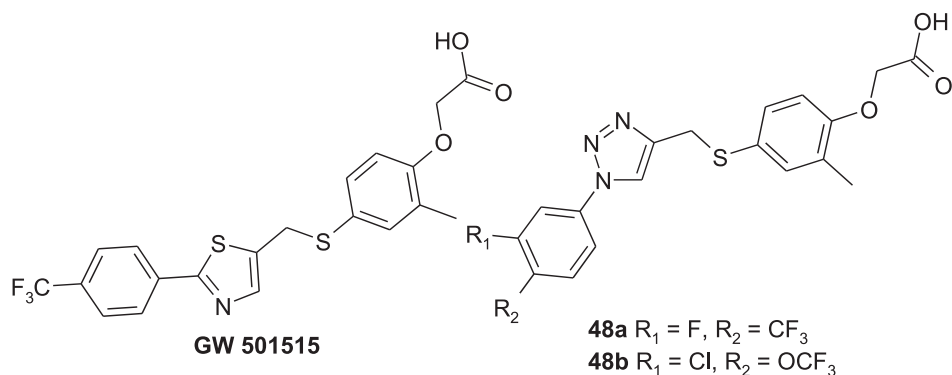
Akarboza **47** jest inhibitorem  $\alpha$ -glukozydazy zarejestrowanym do leczenia cukrzycy typu 2 [49]. Za silne hamowanie  $\alpha$ -glukozydazy odpowiada walienamina z powodu częściowo płaskiego ułożenia pierścienia aminocykloheksenowego oraz oddziaływań elektrostatycznych pomiędzy grupą karbonylową centrum aktywnego enzymu i protonowanym atomem azotu inhibitora. Zatem poszukiwania skutecznych inhibitorów glukozydazy wymagają zaprojektowania struktur, które zawierają azaheterocykliczny pierścień połączony z częścią cukrową. Cechy, które przemawiają za wyborem układu 1,2,3-triazolu to możliwość tworzenia wiązań wodorowych, trwałość cząsteczki w warunkach utleniania, redukcji i hydrolizy enzymatycznej oraz występowanie triazolu w formie nieprotonowanej w warunkach fizjologicznego pH. Pochodne 1,2,3-triazolu **46**, zawierające w pozycji N(1) 2,3-O-izopropylideno- $\beta$ -D-rybofuranozyd metylowy połączony przez C(5') cukru (Rys. 22), okazały się efektywnymi inhibitorami  $\alpha$ -glukozydazy [50].

Triazolowe pochodne  $\beta$ -D-rybozy,  $\alpha$ -D-galaktozy i  $\alpha$ -D-ksylozy wykazywały silniejszą inhibicję  $\alpha$ -glukozydazy niż referencyjna akarboza **47** przy tym samym stężeniu (500  $\mu$ M). Największą aktywność jako inhibitora zaobserwowano dla pochodnych 2,3-O-izopropylideno- $\beta$ -D-rybofuranozydu metylowego **46**, wśród których związki **46a-c** były nawet dwudziestokrotnie silniejsze w porównaniu z akarbozą. Wszystkie zbadane związki posiadały izopropylidenującą grupę ochronną zabezpieczającą grupy hydroksylowe, która prawdopodobnie również miała wpływ na skuteczność inhibitorów, z uwagi na brak donorów wiązań wodorowych [50].



Rysunek 22. Hipoglikemiczne 1,2,3-triazole **46** i akarboza **47**  
 Figure 22. Hypoglycemic 1,2,3-triazoles **46** and acarbose **47**

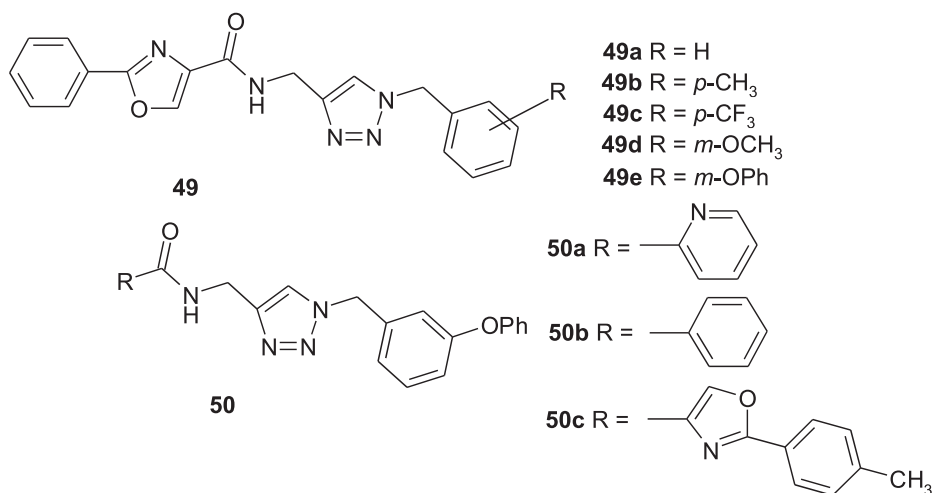
Agoniści receptorów PPAR $\alpha/\delta$  wykazują zdolność obniżania poziomu triglicerydów i poprawiania tolerancji glukozy w cukrzycy typu 2. Pochodne 1,2,3-triazolu **48a** i **48b** (Rys. 23) aktywowały utlenianie kwasów tłuszczowych i wykazywały silną aktywność agonistyczną zarówno wobec receptorów PPAR $\alpha$ , jak i PPAR $\delta$ . Związki **48a** i **48b** opracowano wzorując się na cząsteczce **GW 501515** (obniżającej poziom cholesterolu) i dokonując bioizosterycznej zamiany pierścienia triazolu na 1,2,3-triazol z dobrymi wynikami. Zatem ich struktura może być pomocna w poszukiwaniu jeszcze silniejszych podwójnych agonistów PPAR $\alpha/\delta$  o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu cukrzycy i zaburzeń lipidowych [51].



Rysunek 23. Hipoglikemiczne 1,4-dwupodstawione 1,2,3-triazole **48** oraz **GW 501515**  
 Figure 23. Hypoglycemic 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles **48** and **GW 501515**

## 8. 1,2,3-TRIAZOLE O DZIAŁANIU PRZECIWNOWOTWOROWYM

Jednym z punktów uchwytu dla środków przeciwnowotworowych są mikrotubule – białkowe polimery zbudowane z  $\alpha$ - i  $\beta$ -tubuliny. Układ *N*-[(1-benzylo-1,2,3-triazol-4-ilo)metylo]aryloamidowy **49** (Rys. 24) posłużył jako szkielet przy opracowaniu efektywnych związków hamujących polimeryzację tubuliny i wykazujących działanie antymitotyczne. Największą aktywność antyproliferacyjną *in vitro* wobec linii komórkowej raka piersi MCF-7 miał związek **49e** ( $IC_{50} = 560$  nM). Modyfikacja struktury **49** przez zmianę podstawników przy amidowym atomie węgla prowadziła do otrzymania związków **50a–c** (Rys. 24), wśród których pochodna **50a** wykazywała najwyższą aktywność ( $IC_{50} = 46$  nM). Związki **49e**, **50a** i **50c** całkowicie hamowały polimeryzację tubuliny *in vitro*, a także posiadały działanie antymitotyczne na liniach komórkowych HeLa; powodowały zatrzymanie komórki w fazie M uniemożliwiając jej podział [52].

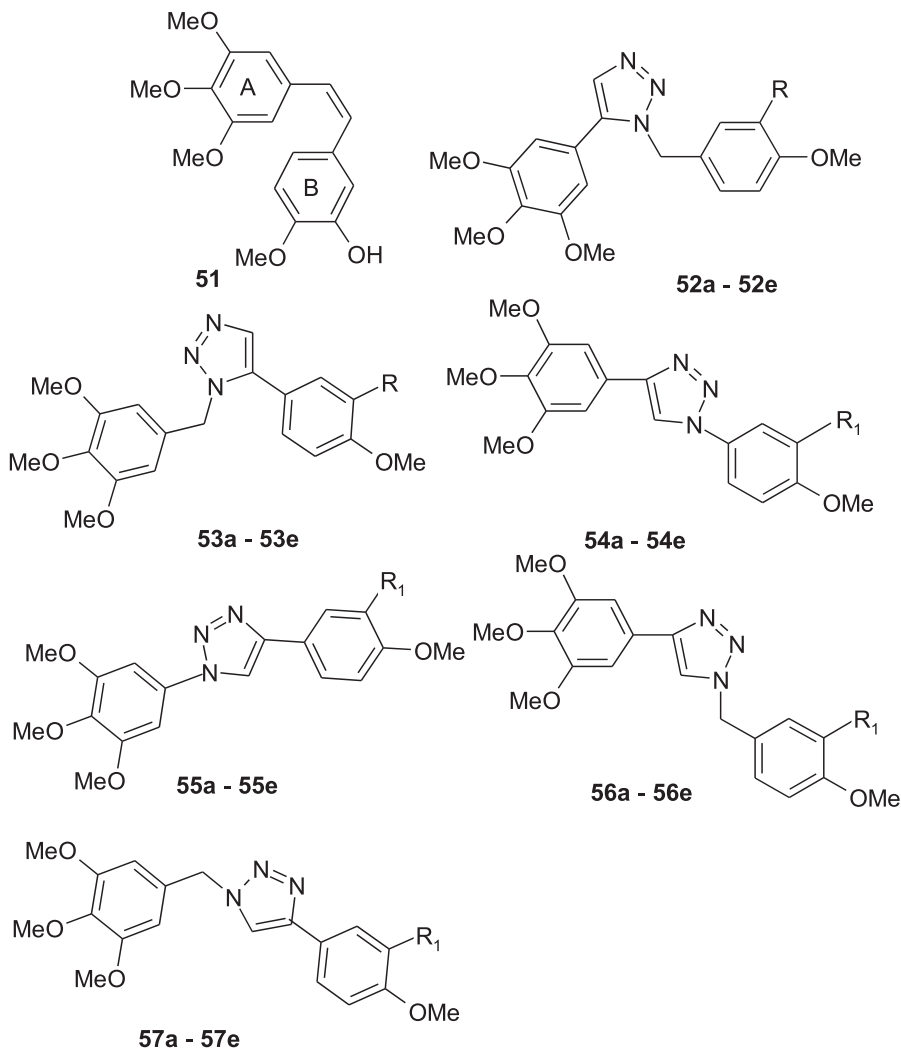


Rysunek 24. Cytotoksyczne 1,4-dwupodstawione 1,2,3-triazole **49** i **50**

Figure 24. Cytotoxic 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles **49** and **50**

Do inhibitorów polimeryzacji tubuliny należy również kombrestatyna A-4 **51**, związek o konfiguracji *cis* niezbędnej do działania jako inhibitor oraz grupami metoksyłowymi odpowiadającymi za aktywność [53]. Jednak ulega on łatwo izomeryzacji do formy *trans*. Analogi kombrestatyny **52–57** (Rys. 25) z ugrupowaniem triazolu jako sztywnym łącznikiem między pierścieniami A i B zostały zbadane pod kątem cytotoksyczności na liniach komórek nowotworowych białaczki K562 oraz jako czynniki wiążące mikrotubule. Dla 1,5-dwupostawionych 1,2,3-triazoli **52** i **53** obserwowano większą aktywność cytotoksyczną niż dla związków 1,4-dwupostawionych **54–57**. Istotny wpływ na aktywność cytotoksyczną wykazywał podstawnik R w pierścieniu B, a najsilniej działające związki miały grupy aminowe (**52e**, **53e**) i hydroksylowe (**52c**, **53c**) w pozycji 3'. Ponadto zaobserwowano rolę samego

pierścienia 1,2,3-triazolu w hamowaniu polimeryzacji tubuliny. Badania modelowania molekularnego cząsteczki **53e** potwierdziły, że atomy N(2) i N(3) triazolu z wolnymi parami elektronowymi oddziałują z pętlą T7  $\beta$ -tubuliny poprzez wiązania wodorowe stabilizując kompleks, co zaburza polimeryzację tubuliny [54].



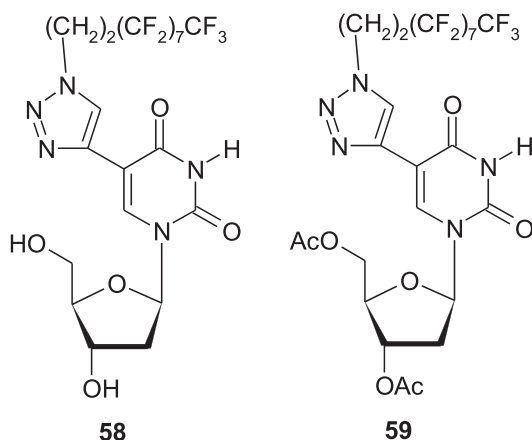
a: R = H; b: R = Br; c: R = OH; d: R = NO<sub>2</sub>; e: R = NH<sub>2</sub>

Rysunek 25. Wzorowane na kombrestatynie **51** cytotoksyczne 1,4-dwu- (**54-57**) i 1,5-dwupodstawione (**52-53**) 1,2,3-triazole

Figure 25. Based on combrestatine **51** cytotoxic 1,4-di- (**54-57**) and 1,5-substituted (**52-53**) 1,2,3-triazoles

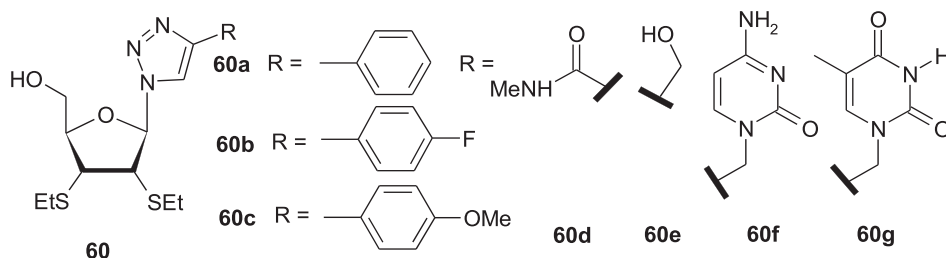
Wykazano, że pochodna 2'-deoksyurydyny **58** (Rys. 26) miała aktywność antyproliferacyjną wobec linii komórkowych raka prostaty PC-3, raka piersi MDA-

MB-231 i raka nerki ACHN porównywalną z aktywnością związków referencyjnych: floksurydyną i doksorubicyną. Jedynie związek **58** z łańcuchem 1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-perfluorodecyłu w pozycji N(1) triazolu wykazywał zdolność hamowania linii komórek nowotworowych, natomiast nie zaobserwowano aktywności dla pochodnych z dłuższym (1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-perfluorododecył) i krótszym łańcuchem (perfluorooktył). Ponadto istotną cechą związku **58** była bardzo niska toksyczność wobec zdrowych komórek. Co więcej, dla żadnego z perfluoroalkilotriazolowych nukleozydów nie zaobserwowano toksyczności dla zdrowych fibroblastów płuc w przeciwieństwie do leków referencyjnych floksurydyny i doksorubicyny. Z kolei modyfikacja związku **58** do dwuacetylowej pochodnej **59** (Rys. 26) prowadziła do kilkukrotnego spadku aktywności przeciwnowotworowej. Grupy acetylowe zwiększały lipofilowość i ułatwiały transport do komórki, jednak w tym przypadku duża ilość atomów fluoru zapewniała odpowiednią lipofilowość, a grupy acetylowe prawdopodobnie były odpowiedzialne za zawadę steryczną [55].



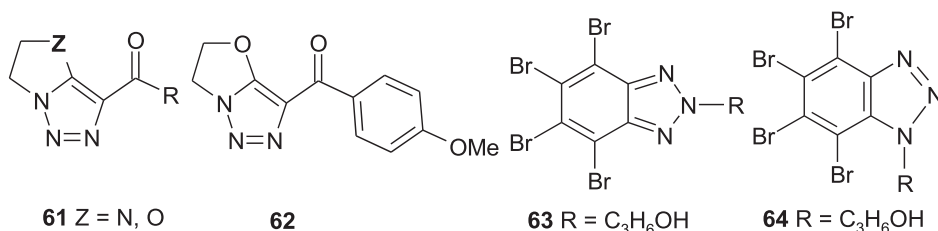
Rysunek 26. Przeciwnowotworowe analogi 2'-deoksyurydyny z ugrupowaniem 1,2,3-triazolu  
Figure 26. Anticancer analogues of 2'-deoxyuridine with the 1,2,3-triazole framework

Analogi nukleozydów, w których w miejsce grup hydroksylowych w pozycjach 2' i 3' wprowadzono grupy etylotiolowe, a nukleozasadę zastąpiono przez pierścień podstawionego 1,2,3-triazolu **60a–c** (Rys. 27) wykazywały aktywność cytotoksyczną wobec wybranych nowotworowych linii komórkowych: HepG<sub>2</sub>, A549, LAC, HeLa na poziomie porównywalnym z lekiem kontrolnym – floksurydyną. Natomiast tionukleozydy posiadające jako zasadę uracył, tyminę i cytozynę zamiast triazolu nie miały aktywności cytotoksycznej. Na działanie hamujące rozrost komórek nowotworowych miał wpływ nie tylko układ 1,2,3-triazolu, ale również podstawnik w pozycji 4 pierścienia triazolu. Lipofilowy podstawnik aromatyczny, jak w przypadku związków **60a–c**, znacznie zwiększał aktywność cytotoksyczną, natomiast zupełny brak takiej aktywności wykazano dla związków **60d–g** zawierających bardziej polarne podstawniki [56].



Rysunek 27. Cytotoksyczne analogi nukleozydów z ugrupowaniem 1,2,3-triazolu  
 Figure 27. Cytotoxic analogues of nucleosides with the 1,2,3-triazole framework

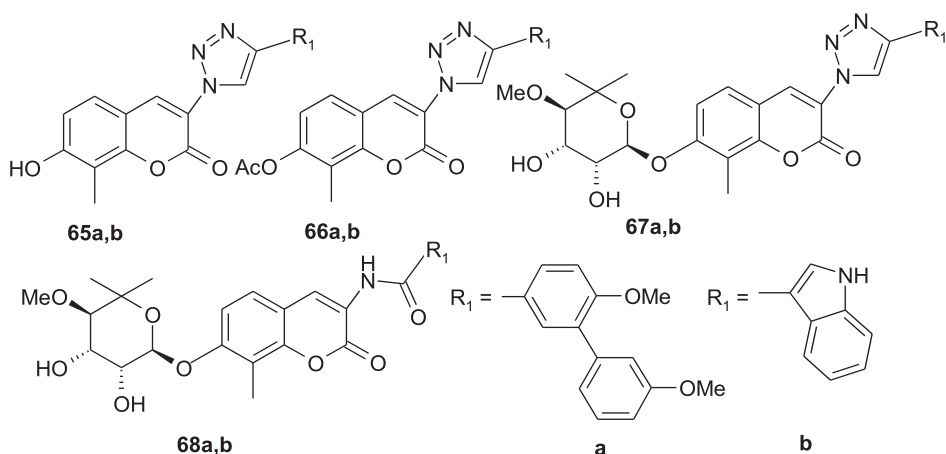
Związki **61** (Rys. 28) zbudowane ze skondensowanych pierścieni 1,2,3-triazolu i oksazo- albo diazoheterocyklicznego wykazywały działanie przeciwnowotworowe. Wykazano, że związki zawierające skondensowane pierścienie 1,3-oksazolidyny i 1,2,3-triazolu mają aktywność cytostatyczną wobec ludzkich nowotworowych linii komórkowych Skov-3, HL-60, A549, HepG znacznie większą niż analogi, w których znajdują się skondensowane pierścienie 1,3-diazoliny i 1,2,3-triazolu, z wyjątkiem linii komórkowych K562, wobec których silniejsze działanie wykazywały związki z układem 1,3-diazoheterocyklicznym. Najwyższą aktywność cytotoksyczną wobec wszystkich powyższych linii komórek nowotworowych zaobserwowano dla związku **62** (Rys. 28). Izosteryczna zamiana atomu N na atom O stanowi ważny czynnik przy opracowywaniu struktur związków przeciw określonym komórkom nowotworowym. Również podstawnik R odgrywał ważną rolę przy modyfikowaniu aktywności cytotoksycznej. Grupy bogate w elektrony, jak podstawnik *p*-metoksyfenylowy w związku **62**, zwiększały aktywność przeciwnowotworową [57].



Rysunek 28. Cytotoksyczne heterocykliczne układy skondensowane z pierścieniem 1,2,3-triazolu  
 Figure 28. Cytotoxic heterocycles condensed with the 1,2,3-triazole ring

Jako środki przeciwnowotworowe mogą być stosowane związki, które indukują apoptozę komórek nowotworowych, m.in. inhibitory kinazy białkowej CK2. Wśród *N*-podstawionych 4,5,6,7-tetrabromo-1,2,3-benzotriazoli największą aktywność hamowania ludzkiej kinazy białkowej CK2 wykazywały związki **63** i **64** (Rys. 28) z grupą 3-hydroksypropylową. Dowiedziono również, że do hamowania kinazy CK2 konieczna jest obecność czterech atomów bromu [58].

Działanie antyproliferacyjne wobec linii komórkowych raka piersi MCF-7 i SKBr-3 miały również analogi antybiotyku nowobiocyny, w których szkielet kumaryny został połączony z układem 1,2,3-triazolu **65a–b** i **66a–b** (Rys. 29) [59]. Przy projektowaniu struktur tych związków wykorzystano biozosteryczną zamianę grupy amidowej obecnej w nowobiocynie na pierścień 1,2,3-triazolu [7]. Wykazano, że znaczną aktywność antyproliferacyjną miały cząsteczki z podstawnikiem biarylowym oraz indolowym **65a–b** i **66a–b**. Ponadto, zaobserwowano dalszy wzrost aktywności antyproliferacyjnej dla związków **67a–b** (Rys. 29), podstawionych nowiosą w pozycji C(7) pierścienia kumaryny. Porównanie aktywności, poprzez wartości  $IC_{50}$  związków **67a** i **67b** oraz **68a** i **68b** z ugrupowaniem amidowym pozwoliło na zbadanie udziału układu 1,2,3-triazolu w działaniu antyproliferacyjnym. Triazolowa część nie miała większego wpływu na aktywność przeciwnowotworową wobec linii komórkowych raka piersi, zarówno triazolowa jak i amidowa pochodna wykazywały porównywalną skuteczność; istotną rolę pełniły podstawniki  $R_1$  [59].

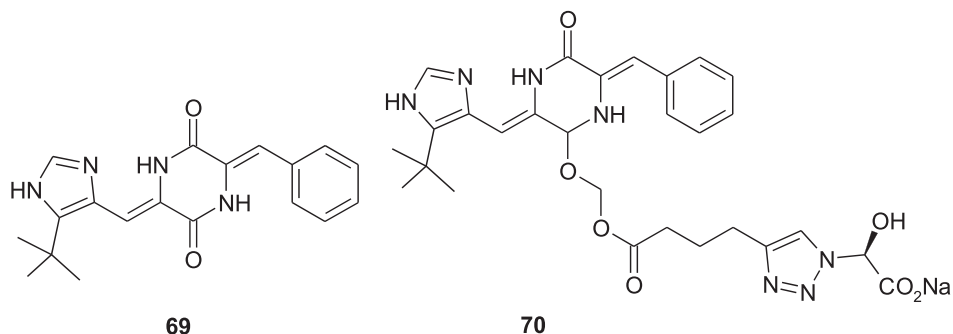


Rysunek 29. Przeciwnowotworowe 1,2,3-triazole z układem kumaryny

Figure 29. Anticancer 1,2,3-triazoles containing the coumarin framework

Plinabulina **69** (Rys. 30), związek który hamuje tworzenie mikrotubul, znajduje się w drugiej fazie badań klinicznych jako potencjalny lek przeciwnowotworowy. Ponieważ bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, została przekształcona w pochodną **70** zawierającą ugrupowania, które umożliwiają dobrą rozpuszczalność w wodzie. Wprawdzie sam związek **70** nie wykazuje aktywności biologicznej, ale w warunkach *in vivo* ulega hydrolizie enzymatycznej do cząsteczki **69** [60].

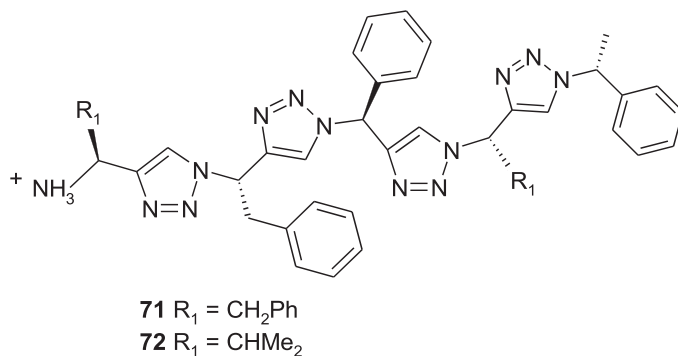




Rysunek 30. Plinabulina **69** i prolek **70**  
 Figure 30. Plinabulin **69** and prodrug **70**

### 9. 1,2,3-TRIAZOLE O DZIAŁANIU PRZECIWWIRUSOWYM

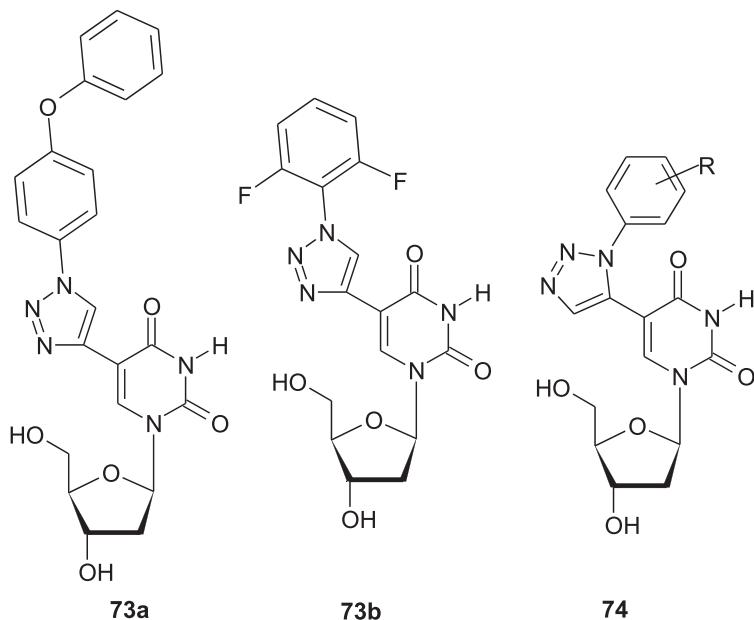
Mimetykami oligopeptydów, w których wiązanie amidowe zastąpiono pierścieniem 1,2,3-triazolu, są oligomery zwane triazolamerami **71** i **72** (Rys. 31) [61]. Taka modyfikacja zapewnia większą trwałość cząsteczek (odporność na temperaturę i reakcje hydrolizy) niż w przypadku peptydów. Ponadto, 1,4-dwupodstawione 1,2,3-triazolowe oligomery naśladują drugorzędową strukturę białka – łańcuch  $\beta$ . Ze względu na większy moment dipolowy układu 1,2,3-triazolu w porównaniu do wiązania amidowego, a przez to większe właściwości donorowo-akceptorowe w tworzeniu wiązań wodorowych, oligomery triazolowe mogą silniej oddziaływać z innymi cząsteczkami niż peptydy [62]. Wykazano, że związki **71** i **72** mają aktywność przeciwwirusową polegającą na hamowaniu proteazy HIV-1 [61].



Rysunek 31. Przeciwwirusowe triazolamery **71** i **72**  
 Figure 31. Antiviral triazolamers **71** and **72**

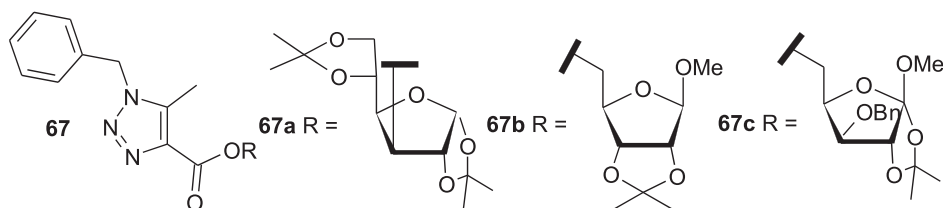
Jedną z grup związków stosowanych w leczeniu infekcji wirusowych są analogi nukleozydów [63]. Wysoką aktywność wobec wirusa HSV-1, porównywalną z acyklowirem, wykazywały pochodne 2'-deoksyurydyny podstawione przy C(5)

układem 1,2,3-triazolu **73a** i **73b** (Rys. 32) [64]. Wykazano, że jednym z elementów odpowiedzialnych za aktywność tych związków jest układ 1,2,3-triazolu podstawiony pierścieniem benzenowym, który wsuwa się w dużą bruzdę podwójnej nici DNA stabilizując dupleks poprzez „stacking” elektronów  $\pi$  z nukleozasadami [65]. Jednak praktyczne zastosowanie związków **73a** i **73b** wyklucza ich duża cytotoksyczność. To z kolei sprawia, że warto rozważyć te związki jako potencjalne środki przeciwnowotworowe, gdyż cytotoksyczność **73a** wobec linii komórek nowotworowych HeLa była większa niż referencyjnego 5-fluorouracylu. Warto zauważyć, że dla regioizomerycznego 1,5-dwupodstawionego triazolu **74** w ogóle nie zaobserwowano działania przeciwwirusowego [64].



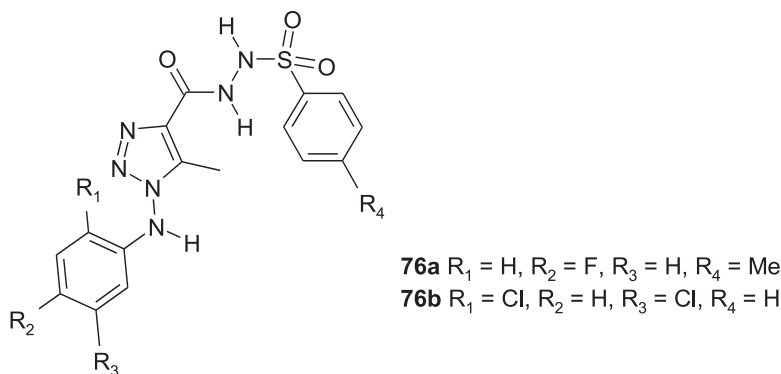
Rysunek 32. Przeciwwirusowe pochodne 2'-deoksyurydyny  
Figure 32. Antiviral derivatives of 2'-deoxyuridine

Połączenie pierścienia 1,2,3-triazolu i strukturalnie zróżnicowanych monosacharydów daje związki **75** (Rys. 33). Największą aktywność jako inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV wykazywały związki **75a–c** i była ona porównywalna z aktywnością stosowanych leków lamiwudyny i zalcytabiny, ale nieco słabsza od AZD. Dodatkowo takie pochodne triazolu posiadały wyższy indeks terapeutyczny – były mniej cytotoksyczne od AZD. Ponadto ochronione grupy hydroksylowe w części cukrowej stanowiły ważny element w oddziaływaniu cząsteczki z HIV-RT, ponieważ dla związków z wolnymi grupami hydroksylowymi następował gwałtowny spadek aktywności [66].



Rysunek 33. Inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV  
Figure 33. HIV reverse transcriptase inhibitors

Dla 1,4,5-trójpodstawionych 1,2,3-triazoli **76a** i **76b** (Rys. 34) zaobserwowano działanie hamujące namnażanie się wirusa opryszczki pospolitej HSV-1 o skuteczności zbliżonej do aktywności acyklowiru, jednak o większym profilu bezpieczeństwa, ze względu na mniejszą cytotoksycznosc [67].



Rysunek 34. Przeciwvirusowe (HSV-1) 1,4,5-trójpodstawione 1,2,3-triazole **76a-b**  
Figure 34. Antiviral (HSV-1) 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles **76a-b**

## PODSUMOWANIE

Uniwersalność katalizowanej jonami miedzi(I) reakcji cykloaddycji Huisgena sprawia, że można zsyntetyzować ogromną ilość zróżnicowanych strukturalnie pochodnych 1,2,3-triazolu zawierających różne biocząsteczki jak aminokwasy, węglowodany czy nukleozydy. Pierścień 1,2,3-triazolu często pełni rolę łącznika między ugrupowaniami odpowiadającymi za aktywność związku. Z tego względu jest on związkiem heterocyklicznym mającym istotne znaczenie w chemii medycznej.

Określone działanie biologiczne nie zawsze jest uwarunkowane obecnością w cząsteczce pierścienia 1,2,3-triazolu, jednak często ze względu na możliwość tworzenia wiązań wodorowych i oddziaływania z centrum aktywnym enzymu powoduje on wzrost aktywności. Przedstawione pochodne 1,2,3-triazolu nie tylko charakteryzują się wysoką aktywnością biologiczną, ale często również niską cytotoksycznoscą wobec komórek zdrowych. Pozwala to na dalsze ich badanie w celu

potencjalnego zastosowania jako leki. Zaprezentowane struktury wskazują kierunki modyfikacji cząsteczek w celu uzyskania określonej aktywności i otrzymania związków, które mogłyby zostać wprowadzone do lecznictwa.

## PODZIĘKOWANIE

Praca realizowana w ramach badań statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (502-34-009).

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M.J. Brodie, W.E. Rosenfeld, B. Vazquez, R. Sachdeo, C. Perdomo, A. Mann, S. Arroyo, *Epilepsia*, 2009, **50**, 1899.
- [2] P. Bourget, A. Lesne-Hulin, R. Le Reveille, H. Le Bever, H. Carsin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1996, **40**, 139.
- [3] R.P. Tripathi, A.K. Yadar, A. Ajay, S.S. Bisht, V. Chaturvedi, S.K. Sinha, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 142.
- [4] H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, *Drug Discovery Today*, 2003, **8**, 1128.
- [5] E. Radzikowska, *Wiad. Chem.*, 2011, **65**, 135.
- [6] L.M.A. Lima, E. Barreiro, *J. Curr. Med. Chem.*, 2005, **12**, 23.
- [7] E.D. Chrysina, E. Bokor, K.M. Alexacou, M.D. Charavgi, G.N. Oikonomakos, S.E. Zographos, D.D. Leonidas, N.G. Oikonomakos, L. Somsak, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, **20**, 773.
- [8] Y.L. Angell, K. Burges, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 1674.
- [9] M. Brunpascaud, F. Chau, L. Garry, R. Farinotti, F. Derovin, P.M. Girrard, *J. Acquir. Sydr. Hum. Retrovirol.*, 1996, **13**, 201.
- [10] D.A. Wininger, R.J. Fas, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, **46**, 594.
- [11] X.L. Wang, K. Wan, C.H. Zhou, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 4631.
- [12] T. Weide, S.A. Saldanha, D. Minond, T.P. Spicer, J.R. Fotsing, M. Spaargaren, J.M. Frere, C. Bebrone, K.B. Sharpless, P.S. Hodder, V.V. Fokin, *Med. Chem. Lett.*, 2010, **1**, 150.
- [13] C. Bebrone, *Biochem. Pharmacol.*, 2007, **74**, 1686.
- [14] T.R. Walsh, M.A. Toleman, L. Porel, P. Nordman, *Clin. Microbiol. Rev.*, 2005, **18**, 306.
- [15] P. Mani Chandrika, T. Yakaiah, G. Gayatri, K. Pranay Kumar, B. Narsaiah, U.S.N. Murthy, A. Raghu Ram Rao, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 78.
- [16] D. Murugesan, S. Palaniappan, Y. Perumal, C. Arnab, N. Valakunja, S. Dharmarajan, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 3408.
- [17] L. Annamaria, M. Jialin, W. Baojie, W. Yuehong, G.F. Scott, P.K. Alan, *J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 2109.
- [18] N. Amitt, M. Vikramdeep, M. Alpeshkumar, C. Evans, J. Rahul, *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, **15**, 626.
- [19] M. Dinakaran, P. Senthilkumar, P. Yogeewari, A. China, V. Nagarajan, S. Dharmarajan, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2008, **31**, 337.
- [20] D.R. Ashtekar, R. Costa-Pereira, K. Hagrajan, M. Vishvamatham, A.D. Bhatt, W. Rittel, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993, **37**, 183.
- [21] A. Carta, M. Palomba, I. Briguglio, P. Corona, S. Piras, D. Jabes, P. Gugliera, P. Milicotti, S. Zanetti, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 320.

- [22] K.D. Thomas, A.V. Adhikari, I.H. Chowdhury, E. Sumesh, N.K. Pal, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 2503.
- [23] C. Menendez, S. Gau, C. Lherbet, F. Rodriguez, C. Inard, M.R. Pasca, M. Baltas, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 5524.
- [24] P. Shanmugavelan, S. Nagarajan, M.Sathishkumar, A. Ponnuswamy, P. Yogeewari, D. Sriram, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, **21**, 7273.
- [25] M. Muthurkrishnan, M. Mujahid, P. Yogeewari, D. Sriram, *Tetrahedron Letters*, 2011, **52**, 2387.
- [26] A.K. Jordao, P.C. Sathler, V.F. Ferreira, V.R. Campos, M.C. de Souza, H.C. Castro, A. Lannes, A. Lourenco, C.R. Rodriguez, M.L. Bello, M.C. Lourenco, G.S. Carvalho, M.C. Almeida, A.C. Cunha, *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, **19**, 5605.
- [27] N. Boechat, V.F. Ferreira, S.B. Ferreira, M.G. Ferreira, F. da Silva, M.M. Bastos, M.S. Costa, M.C. Laurencio, A.C. Pinto, A.U. Krettli, A.C. Aguilar, B.M. Teixeira, N.V. da Silva, P.R. Martins, F.A. Bezerra, A.L. Camilo, G.P. da Silva, C.C. Costa, *J. Med. Chem.*, 2011, **18**, 5988.
- [28] R.P. Tripathi, A.K. Yadav, A. Ajay, S.S. Bisht, V. Chaturvedi, S.K. Sinha, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 142.
- [29] P.M. Chaudhary, S.R. Chavan, F. Shirazi, M. Razdan, P. Nimkar, S.P. Maybhat, A.P. Likhite, R. Gonnade, B.G. Hazara, M.V. Deshpande, S.R. Deshpande, *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, **17**, 2433.
- [30] J.N. Sangshetti, B.D. Shinde, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 1040.
- [31] J.H. Rex, M.G. Rinaldi, M.A. Pfaller, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995, **39**, 1.
- [32] N.G. Aher, V.S. Pore, N.N. Mishra, A. Kumar, P.K. Shukla, A. Sharma, M.K. Bhat, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 759.
- [33] J. Roppe, N.D. Smith, D. Huang, L. Tehrani, B. Wang, J. Anderson, J. Brodtkin, J. Chung, X. Jiang, C. King, B. Munoz, M.A. Varney, P. Prasit, N.D.P. Cosford, *J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 4645.
- [34] R. Menegatti, A.C. Cunha, V.F. Ferreira, E.F.R. Perreira, A. El-Nabawi, A.T. Eldefrawi, E.X. Albuquerque, G. Neves, S.M.K. Rates, C.A.M. Fraga, E.J. Barreiro, *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, **11**, 4807.
- [35] C.A.M. Fraga, R. Menegatti, E.J. Barreiro, G. Neves, A.H. Betti, M. Kliemann, S.M.K. Rates, L. Tasso, D.J. Conrado, T.D. Costa, V. de Oliveira, F. Noël, *Rev. Virtual. Quim.*, 2010, **2**, 28.
- [36] G. Neves, R. Menegatti, C.B. Antonio, L.R. Graziottin, R.O. Vieira, S.M.K. Rates, F. Noël, E.J. Barreiro, C.A.M. Fraga, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 1925.
- [37] L. Tasso, G. Neves, R. Menegatti, C.A.M. Fraga, E. Barreiro, V. Eifler-Lima, S.M.K. Rates, T. Dalla Costa, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2005, **26**, 194.
- [38] D.H. Kim, M.J. Maneen, S.M. Stahl, *Neurotherapeutics*, 2009, **6**, 78.
- [39] F. Boeckler, P. Gmeiner, *Pharmacol. Therap.*, 2006, **112**, 281.
- [40] K. Schlotter, F. Böckler, H. Hübner, P. Gmeiner, *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 3696.
- [41] P. Rodriguez Loaiza, S. Löber, H. Hübner, P. Gmeiner, *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, **17**, 5482.
- [42] S. Ito, A. Satoh, Y. Nagatomi, Y. Hirata, G. Suzuki, T. Kimura, A. Satow, S. Maehara, H. Hikichi, M. Hata, H. Kawamoto, H. Ohta, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 9817.
- [43] S. Ito, Y. Hirata, Y. Nagatomi, A. Satoh, G. Suzuki, T. Kimura, A. Satow, S. Maehara, H. Hikichi, M. Hata, H. Ohta, H. Kawamoto, *Bioorg. Med. Chem., Lett.*, 2009, **19**, 5310.
- [44] D.S. Patel, H.R. Mehta, H.J. Gowami, A.A. Sheth, M.M. Mehta, N. Shanker, K.J. Patel, A.A. Mehta, S. Deshpande, *RJPBCS*, 2011, **2**, 855.
- [45] W.H. Mudd, E.P. Stevens, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 3229.
- [46] J. Wu, N. Green, R. Hotchandani, Y. Hu, J. Condon, A. Huang, N. Kaila, H.Q. Li, S. Guler, W. Li, S.Y. Tam, Q. Wang, J. Pelker, S. Marusic, S. Hsu, J.P. Hall, J.P. Telliez, J. Cui, L.L. Lin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 3485.

- [47] P.P. Kung, B. Huang, G. Zang, J. Zhou, J. Wang, J.A. Digits, J. Skaptason, S. Yamazaki, D. Neul, M. Zientek, J. Elleraas, P. Mentha, M.J. Yin, M.J. Hickey, K.S. Gajiwala, C. Rodgers, J.F. Davies, M.R. Gehring, *J. Med. Chem.*, 2010, **53**, 449.
- [48] J. Yoon, L. Cho, S.K. Lee, J.S. Ryu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, **21**, 1953.
- [49] R. Tattersall, *Diabetic Med.*, 1993, **10**, 688.
- [50] S.B. Ferreira, A.C.R. Sodero, M.F.C. Cardoso, E.S. Lima, C.R. Kaiser, F.P.Jr. Silva, V.F. Ferreira, *J. Med. Chem.*, 2010, **53**, 2364.
- [51] C.C. Ciocoiu, N. Nikolic, H.H. Nguyen, G.H. Thoresen, A.J. Aasen, T.V. Hansen, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 3047.
- [52] J.A. Stefely, R. Palchaudhuri, P.A. Miller, R.J. Peterson, G.C. Moraski, P.J. Hergenrother, M.J. Miller, *J. Med. Chem.*, 2010, **53**, 3389.
- [53] G.C. Tron, T. Pirali, G. Sorba, F. Pagliai, S. Bussaca, A.A. Genazzani, *J. Med. Chem.*, 2006, **11**, 1655.
- [54] K. Odlo, J. Fournier-Dit-Chabert, S. Ducki, O.A.B.S.M. Gani, I. Sylte, T.V. Hansen, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 6874.
- [55] S.M. Park, H. Yang, S.K. Park, H.M. Kim, B.H. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 5831.
- [56] J.L. Yu, Q.P. Wu, Q.S. Zhang, Y.H. Liu, Y.Z. Li, Z.M. Zhou, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 240.
- [57] S.J. Yan, Y.J. Liu, Y.L. Chen, L. Liu, J. Lin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 5225.
- [58] A. Najda-Bernatowicz, M. Łebska, A. Orzeszko, K. Kopańska, E. Krzywińska, G. Muszyńska, M. Bretner, *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, **17**, 1573.
- [59] L.B. Peterson, B.S.J. Blagg, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 3957.
- [60] F. Yakushiji, H. Tanaka, K. Muguruma, T. Iwahashi, Y. Yamazaki, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.*, 2011, **17**, 12587.
- [61] A.L. Jochim, S.E. Miller, N.G. Angelo, P.S. Arora, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 6023.
- [62] G.C. Tron, T. Pirali, R.A. Billington, P.L. Canonico, G. Sorba, A.A. Genazzani, *Med. Res. Rev.*, 2008, **28**, 278.
- [63] Y.S. Lee, S.M. Park, B.H. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 1126.
- [64] A. Montagu, V. Roy, J. Balzarini, R. Snoeck, G. Andrei, L. Agrofoglio, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 778.
- [65] P. Kocalka, N.K. Andersen, F. Jensen, P. Nielsen, *ChemBioChem*, 2007, **8**, 2106.
- [66] F.C. de Silva, M.C.B.V. de Souza, I.I.P. Frugulhetti, H.C. Castro, S.L. de Souza, T.M.L. de Souza, D.Q. Rodrigues, A.M.T. Souza, P.A. Abreu, F. Passamani, C.R. Rodrigues, V.F. Ferreira, *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, **44**, 373.
- [67] A.K. Jordao, V.F. Ferreira, T.M. Souza, G.G. de Souza Faria, V. Machado, J.L. Abrantes, M.C. de Souza, A.C. Cunha, *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, **19**, 1860.

Praca wpłynęła do Redakcji 13 czerwca 2012