

CHIMIE FARMACEUTICĂ ȘI CONTROLUL MEDICAMENTULUI

CZU: 615.282.015.11

**NITROTRIAZON – UN NOU DERIVAT
NESATURAT AL 1,2,4 - TRIAZOLULUI
CU ACȚIUNE ANTIFUNGICĂ.
RELAȚIE STRUCTURĂ – ACTIVITATE**

**NITROTRIAZON – A NEW UNSATURATED
DERIVATIVE OF 1,2,4-TRIAZOLE WITH
ANTIFUNGAL ACTION.
STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP**

Maria Drumea^{1,2}, Vladimir Valica^{1,2}, Livia Uncu^{1,2} Fliur Macaev^{1,3}

¹Centrul Științific al Medicamentului,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova;

²Catedra de Chimie farmaceutică și toxicologică,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova;

³Laboratorul Sinteză Organică,

Institutul de Chimie, Chișinău, Republica Moldova

Autor corespondent: livia.uncu@usmf.md

Summary. Fungal infections are an important chapter of infectious pathology, their incidence increasing considerably due to the widespread use of antibiotics, cytostatics and immunosuppressants.

The study of the structure-activity relationship showed that the presence of 2,4-Cl-C₆H₄ as R1 substituent and 4-NO₂-C₆H₄ as R2 substituent is beneficial for antifungal activity. Nitrotriazon also possesses antibacterial activity, so the 1,2,4-triazole portion can influence physicochemical parameters, such as hydrogen binding, fat solubility, polarity, can influence pharmacodynamics, pharmacokinetics and toxicity. 1,2,4-Triazoles act as pharmacophores by interacting with high affinity biological receptors due to their dipole character, hydrogen binding capacity, rigidity and solubility. Hybridization of 1,2,4-triazole derivatives with other pharmacophores has a high potential to develop new drugs.

Key words: Nitrotriazon, 1,2,4-triazole, antifungal, structure-activity

Rezumat. Infecțiile fungice reprezintă un capitol important al patologiei infecțioase, incidența acestora crescând considerabil ca urmare a utilizării pe scară largă a antibioticelor, citostaticelor și imunosupresoarelor. Studiul relației structură-activitate a demonstrat că prezența a 2,4-Cl-C₆H₄ ca substituent R1 și 4-NO₂-C₆H₄ ca substituent R2 este benefică pentru activitatea antifungică. Nitrotriazonul posedă și activitate antibacteriană, astfel porțiunea 1,2,4-triazol poate influența parametrii fizico-chimici, cum ar fi legarea hidrogenului, liposolubilitatea, polaritatea, pot influența farmacodinamica, farmacocinetica și toxicitatea. 1,2,4-triazolii acționează ca farmacofori prin interacțiunea cu receptorii biologici cu afinitate ridicată datorită caracterului lor dipol, capacității de legare a hidrogenului, rigidității și solubilității. Hibridizarea derivaților 1,2,4-triazolului cu alți farmacofori prezintă un potențial ridicat de a dezvolta noi medicamente.

Cuvinte cheie: Nitrotriazon, 1,2,4-triazol, antifungic, structură- activitate

INTRODUCERE

Infecțiile fungice reprezintă un capitol important al patologiei infecțioase, incidența acestora crescând considerabil ca urmare a utilizării pe scară largă a antibioticelor, corticosteroizilor, citostaticelor și a medicamentelor imunosupresoare. Aceste infecții sunt, în prezent, o problemă din ce în ce mai frecventă și mai dificil de gestionat, mai ales în secțiile de terapie intensivă, fiind grevate de o serie

de dificultăți de diagnostic, de tratament și de o rată de mortalitate foarte ridicată [1].

Din punct de vedere clinic, candidoza și aspergiloza reprezintă 80%-90% din infecțiile fungice sistemice la pacienții imunocompromiși. În timp ce cercetarea antifungică este în principal axată pe infecții fungice sistemice, dermatomicozele sunt printre cele mai răspândite și comune infecții fungice umane superficiale și cutanate [2].

Mai mult de 90% din decesele raportate asociate fungice rezultă din specii aparținând a trei genuri: *Cryptococcus*, *Candida* și *Aspergillus*, însă există rapoarte tot mai mari de infecții cu agenți patogeni rari / emergenți, inclusiv *Candida non-albicans species*, ciuperci oportuniste asemănătoare drojdiei (de exemplu, *Trichosporon* și *Rhodotorula spp.*), *non-fumigatus Aspergillus spp.*, zigomicete și mucegaiuri hialine (de exemplu, *Fusarium* și *Scedosporium spp.*). Ciuperci dimorfice precum *Blasatomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* și *Sporothrix schenckii* au fost, de asemenea, asociate cu infecții fungice grave la gazda imunocompromisă [3, 4].

Agenții antifungici de triazol, joacă un rol important în tratamentul infecțiilor fungice sistemice datorită spectrului larg și profilului de siguranță îmbunătățit [5]. Având în vedere că terapia pe termen lung cu azoli are ca rezultat - rezistența, este nevoie de noi agenți antifungici cu mai puține efecte adverse pentru a trata aceste infecții fungice care amenință viața [2, 6], ceea ce i-a impulsat pe cercetători de a dezvolta noi triazoli cu spectru larg, cu impact ridicat, ușurință de administrare și toxicitate scăzută pentru a învinge rezistența [7].

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Majoritatea medicamentelor conțin derivați de compuși heterociclici ca componente active. Printre acestea, un loc special este ocupat de compușii heterociclici cu cinci membri conținând azot, în special 1,2,4-triazolii. Antifungicele din clasa triazolilor au un spectru mult mai larg de aplicații în comparație cu imidazolii, ceea ce face ca această clasă de azoli să fie obiectivul principal al numeroase entități farmaceutice [8].

Azoli și derivații lor s-au dovedit a fi medicamentele alese pentru tratamentul infecțiilor fungice sistemice precum Candidoză, Cryptococoză și Aspergiloză, datorită spectrului lor larg și potențialului ridicat. Cu toate acestea, activitatea împotriva *Zygomycetes*, *Fusarium* și *Scedosporium spp.* este mai limitată. Azolii au activitate fungistatică împotriva *Candida* și activitate fungicidă împotriva *Aspergillus*, cu toate acestea, concentrația necesară pentru a inhiba creșterea depinde de natura speciilor infectante [3, 9].

Heterociclii au o importanță deosebită în descoperirea medicamentului, deoarece heteroatomii prezenți în ei fac legături de hidrogen cu receptorii prezenți în organism și, astfel, acțiunile lor farmacologice sunt semnificative. Triazolul, cunoscut și sub denumirea de pirodiazol, este unul dintre clasele de compuși heterociclici organici care conține un inel cu cinci membri di-nesaturați compus din trei atomi de azot și doi atomi de carbon în poziții care nu sunt adiacente având formula moleculară $C_2H_3N_3$. Cei doi izomeri de triazol sunt 1,2,4-triazolul și 1,2,3-triazolul, care au un număr de cinci membri, inel de doi atomi de carbon și trei atomi de azot [10].

1,2,4-triazolul acționează ca izoster al amidei, esterului și acidului carboxilic. Poate fi derivat format din pirazol prin substituția unui atom de carbon în poziția 4 cu atom de azot. 1,2,4-triazolul există în două forme tautomere: 1H-1,2,4-triazol este mai stabil decât 4H-1,2,4-triazol [7, 10].

Medicamentele antifungice triazole acționează puternic prin inhibarea activității enzimei care depinde de citocromul P450, lanosterolul 14- α -demetilază (CYP51), care este enzima cheie în biosinteza ergosterolului ciupercilor, componentă semnificativă a membranei celulare fungice, care menține fluiditatea membranei, având rolul unei bariere de permeabilitate [7, 11].

1,2,4-triazolii acționează ca farmacofori importanți prin interacțiunea cu receptorii biologici cu afinitate ridicată datorită caracterului lor dipol, capacității de legare a hidrogenului, rigidității și solubilității. Acest motiv face parte integrantă dintr-o varietate de medicamente disponibile în terapia clinică, inclusiv antifungice, anxiolitice, anticonvulsivante și hipnotice, antiplachetare, antidepresive, anticancer, antivirale, anticonvulsivante și altele [7]. Derivații de 1,2,4-triazol au o gamă largă de activități farmacologice diferite, care depind în principal de natura substituenților [12]. S-a dovedit că compușii de triazol care conțin unul sau mai multe inele 1,2,4-triazol conțin unele dintre cele mai puternice proprietăți antifungice [13].

În acest studiu este cercetat un nou derivat de 1,2,4-triazol: 1-(2,4-diclorofenil)-3-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-one (Nitrotriazon, $C_{17}H_{10}Cl_2N_4O_3$), sintetizat în Laboratorul de sinteză organică a Institutului de chimie. Nitrotriazonul are masa molară $M=389$ g/mol, și formula de structură prezentată în (Figura 1).

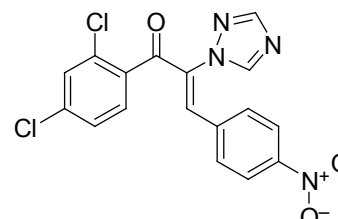


Figura 1. Formula de structură a Nitrotriazonului

Opt derivați de triazol, printre care și Nitrotriazonul, au fost evaluați pentru activitatea antimicrobiană (Figura 2). Toți compușii testați au prezentat o bună capacitate de inhibare a bacteriilor și ciupercilor. Studiul relațiilor structură - activitate a Nitrotriazonului, a demonstrat că prezența 2,4-Cl-C₆H₄ ca substituent R₁ și 4-NO₂-C₆H₄ ca substituent R₂ este benefică pentru activitatea antifungică. Înlocuirea Me₂CHCH₂ (2h) cu 2,4-Cl-C₆H₃ și 4-NO₂-C₆H₄ în R₂ cu 3,5 (Bu) 2-4-OH-C₆H₂ a condus la compusul 2g cu activitate scăzută. Activitatea a scăzut mai mult cu prezența grupării 2-naftil ca substituent R₁ și grupării 4-dimetilaminofenil ca substituent R₂ (2d), în timp ce prezența

grupării fenil ca R₁ și 3-hidroxi fenil ca substituent R₂ este dăunătoare pentru activitatea antifungică.

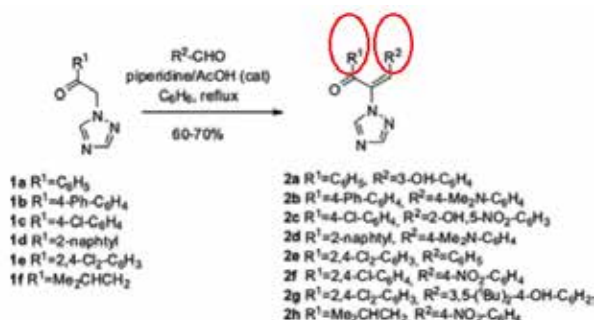


Figura 2. Sinteza generală a compușilor derivați de 1,2,4-triazol

Nitrotriazonul, derivat de 1,2,4-triazol, posedă și activitate antibacteriană, astfel porțiunea 1,2,4-triazol poate influența parametri fizico-chimici importanți, cum ar fi legarea hidrogenului, liposolubilitatea, polaritatea, pot influența farmacodinamica, farmacocinetica și toxicitatea. De menționat, că porțiunea 1,2,4-triazol, îmbunătățește activitatea principalului farmacofor antibacterian într-o moleculă hibridă.

Studiul relațiilor structură – activitate a arătat că prezența Me₂CHCH₂ ca substituenți R₁ și 4-NO₂-C₆H₄ (2h) este benefică pentru activitatea antibacteriană. Înlocuirea Me₂CHCH₂ (2h) cu 4-Cl-C₆H₄, a condus la o activitate scăzută. Introducerea al celui de-al doilea atom de clor în R₁, precum și înlocuirea 4-NO₂-C₆H₄ în R₂ prin substituent voluminos 3,5 (Bu) 2-4-OH-C₆H₂ a scăzut activitatea mai mult întrucât prezența grupării 2-naftil ca substituent R₁ și gruparea 4 -dimetilamino-fenil ca substituent R₂ (2d) a fost defavorabilă pentru activitatea antibacteriană. Se pare că electronul grupului de retragere ca substituent R₂ (4-NO₂) are o influență pozitivă asupra activității antibacteriene (2h, 2f, 2c) în timp ce prezența donării de electroni a grupului (NMe₂) ca substituent R₂ joacă un rol negativ [14].

Derivații de triazol sunt considerați ca o nouă clasă de candidați eficienți anti-TB. Astfel, moleculele care conțin fragment de triazol pot prezenta activități anti-TB promițătoare in vitro și in vivo și pot preveni medicamentul rezistent într-o anumită măsură [15]. Derivații de 1,2,4-triazol posedă și o activitate anticanceroasă promițătoare in vitro și in vivo, astfel Nitrotriazonul derivat de 1,2,4-triazol, dezvăluie un potențial în dezvoltarea de noi agenți anticanceroși [16].

O serie de compuși 1-substituiți ai 1,2,4-triazolului au fost proiectați și sintetizați de Sun et al și au fost testați împotriva a 6 ciuperci patogene umane. Compusul din (Figura 3), a arătat o activitate ridicată față de Candida albicans, Candida parapsilosis și Candida krusei în comparație cu fluconazolul. [17].

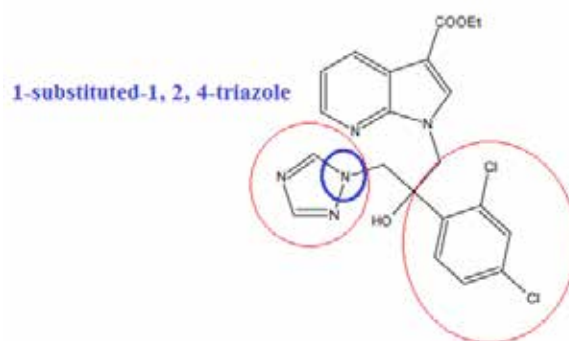


Figura 3. Compus 1H-substituit al 1,2,4-triazolului

Heterociclii care conțin sulfuri reprezintă un grup important de compuși cu sulf, care sunt promițători pentru utilizare în aplicații practice. Printre aceste heterocicliuri, sistemele de inele 1,2,4-triazol substituie de mercapto și de tio A-C (Figura 4) au fost bine studiate și până în prezent au fost raportate o varietate de activități biologice pentru un număr mare de derivați ai acestora, cum ar fi proprietăți antibacteriene, antifungice, antituberculare, antimicobacteriene, anticancer, diuretice și hipoglicemice [18].

CONCLUZII

Studiul relațiilor structură – activitate a Nitrotriazonului, a demonstrat că prezența 2,4-Cl-C₆H₄ ca substituent R₁ și 4-NO₂-C₆H₄ ca substituent R₂ este benefică pentru activitatea antifungică.

Nitrotriazonul, posedă și activitate antibacteriană, astfel porțiunea 1,2,4-triazol poate influența parametrii fizico-chimici importanți, cum ar fi legarea hidrogenului, liposolubilitatea, polaritatea, pot influența farmacodinamica, farmacocinetica și toxicitatea.

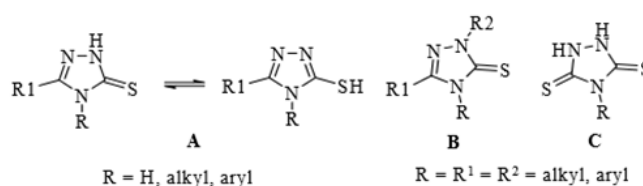


Figura 4. Sisteme de inele 1,2,4-triazol substituie de mercapto și tio

Derivații de 1,2,4-triazol posedă și o activitate anticanceroasă promițătoare in vitro și in vivo, astfel derivații de 1,2,4-triazol, dezvăluie un potențial în dezvoltarea de noi agenți anticanceroși. Moleculele care conțin fragment de triazol pot prezenta și activități anti-TB promițătoare și pot preveni medicamentul rezistent într-o anumită măsură.

Infecțiile fungice sunt mereu în creștere, deoarece numărul pacienților cu sisteme imunitare compromise continuă să crească. Nevoia de antifungice mai sigure și mai eficiente a dus la căutarea de noi clase de medicamente și la modificări la cele existente, cu scopul de a-și îmbunătăți spectrele antifungice și potența

BIBLIOGRAFIE

1. Corneli O, Călin M. Antibiotice antifungice: clasificare, mecanisme de acțiune și mecanisme de rezistență. *MEDICHUB MEDIA*. 2016
2. Geronikaki A, Fesatidou M, Kartsev V, Macaev F. Synthesis and biological evaluation of potent antifungal agents. *Curr Top Med Chem*. 2013;13(21):2684-2733.
3. Chandrasekar P. Management of invasive fungal infections: a role for polyenes. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(3):457-465.
4. Espinel-Ingroff A. In vitro activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol*. 1998;36(1):198-202.
5. Altıntop MD, Kaplancıklı ZA, Çiftçi GA, Demirel R. Synthesis and biological evaluation of thiazoline derivatives as new antimicrobial and anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2014; 74: 264-277.
6. Ablordeppey SY, Fan P, Ablordeppey JH, Mardenborough L. Systemic antifungal agents against AIDS-related opportunistic infections: current status and emerging drugs in development. *Curr Med Chem*. 1999;6(12):1151-1196
7. Aggarwal R, Sumran G. An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles [published online ahead of print, 2020 Jul 27]. *Eur J Med Chem*. 2020; 205:112652.
8. Pasqualotto AC, Denning DW. New and emerging treatments for fungal infections. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61 Suppl 1:i19-i30.
9. Marichal P, Vanden Bossche H. Mechanisms of resistance to azole antifungals. *Acta Biochim Pol*. 1995;42(4):509-516.
10. Kaur P, Chawla A. 1,2,4-triazole: A review of pharmacological activities. *Int. Res. J. Pharm*. 2017;8(7):10-29.
11. Cowen LE, Sanglard D, Howard SJ, Rogers PD, Perlin DS. Mechanisms of Antifungal Drug Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;5(7):a019752. Published 2014 Nov 10.
12. Popiołek Ł, Kosikowska U, Dobosz M, Malm A. Synthesis and Antimicrobial Properties of New Thiosemicarbazide, 1,2,4-Triazole, and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives of Sulfanylacetic Acid. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. 2012; 187:468-481
13. Peyton LR, Gallagher S, Hashemzadeh M. Triazole antifungals: a review. *Drugs Today (Barc)*. 2015;51(12):705-718.
14. Stingaci E, Zveaghinteva M, Pogrebnoi S, Lupascu L, Valica V, Uncu L, et al. New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2020;30(17):127368
15. Zhang S, Xu Z, Gao C, Ren QC, et al. Triazole derivatives and their anti-tubercular activity. Vol. 138, *European Journal of Medicinal Chemistry*. Elsevier Masson SAS; 2017. p. 501-13.
16. Xiaoyue W, Yongqin Z, Junhao Z and Xinyue L. "Recent Development of 1,2,4-triazole-containing Compounds as Anticancer Agents". *Current Topics in Medicinal Chemistry* (2020) 20: 1441.
17. Banerjee S, Ganguly S, Sen KK. A Review on 1, 2, 4 - Triazoles. *J. Adv. Pharm. Edu. & Res*. 2013, 3(3). 102-115.
18. Shaker RM, The chemistry of mercapto- and thione-substituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis. *General Papers ARKIVOC* 2006 (9) 59-112.