

## Противовирусная активность производных 1,2,4-триазола (микрообзор)

Наталья В. Симурова<sup>1\*</sup>, Елена И. Майборода<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный университет пищевых технологий,  
ул. Владимирская, 68, Киев 01601, Украина; e-mail: n.v.simurova@gmail.com

Поступило 29.11.2020  
Принято после доработки 5.02.2021



В микрообзоре обобщены данные публикаций начиная с 2015 г., посвященных изучению противовирусных свойств и синтезу соединений, содержащих 1,2,4-триазольный цикл.

### Введение

На сегодняшний день производные 1,2,4-триазола являются привилегированными структурными элементами при разработке новых лекарственных средств, обладающих широким спектром фармакологической активности, о чем свидетельствует несколько обзоров.<sup>1</sup> Это связано с тем, что триазольный цикл можно рассматривать в качестве биоизостера амидной, сложноэфирной или карбоксильной групп.<sup>2</sup> Еще одним преимуществом является достаточно низкая токсичность и хорошие фармакокинетические и фармакодинамические свойства триазола, его устойчивость к метабо-

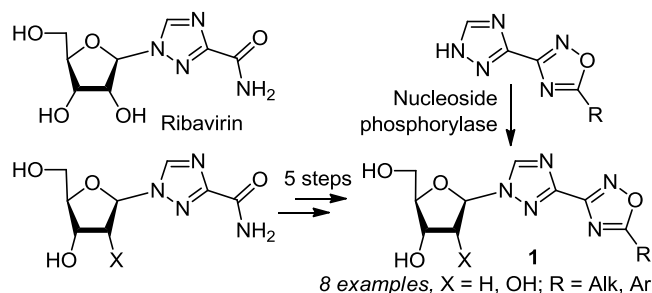
лической деградации. В последние годы на фоне появления новых вирусных инфекций и отсутствия эффективных химиотерапевтических средств для их лечения значительно увеличилось количество работ, посвященных изучению противовирусных свойств производных 1,2,4-триазола. В представленном обзоре мы остановились на актуальных публикациях, посвященных изучению противовирусных свойств соединений, содержащих 1,2,4-триазольный цикл. Рассмотрены изостерные аналоги известных лекарственных средств, а также новые молекулы.

### Аналоги рибавирина и доравирина

Рибавирин обладает противовирусной активностью в отношении РНК- и ДНК-вирусов (вирусов гепатита С, гриппа А и В, герпеса 1-го и 2-го типов и др.). В настоящее время изучается возможность использования этого соединения для лечения хантавируса, различных геморрагических лихорадок, а также коронавируса.<sup>3</sup> Были предложены различные механизмы действия рибавирина. Предполагается, что эта молекула по-разному воздействует на различные вирусы. По одной из гипотез, рибавирин является имитатором пуринового цикла гуанозина.<sup>4</sup>

Журило и сотр.<sup>5</sup> предложили два способа синтеза (химический и химико-ферментативный из природных нуклеозидных субстратов) аналогов рибавирина **1** путем замены карбоксамидного фрагмента изостерным 1,2,4-оксадиазольным циклом. Полученные соединения

проявили высокую активность против вируса гепатита С, простого герпеса 1-го типа, вируса гриппа А, сопоставимую с действием рибавирина. Эти данные подтверждают предложенную теорию о возможном механизме противовирусной активности рибавирина, связанном с биоизостеризмом.



**Наталья В. Симурова** – доцент кафедры пищевой химии Национального университета пищевых технологий (Киев, Украина). Диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук выполнила под руководством проф. А. Д. Синицы и защитила в 1995 г. в Институте органической химии НАН Украины. Круг научных интересов включает химию гетероциклических соединений, химию производных трехвалентного фосфора, а также медицинскую химию.

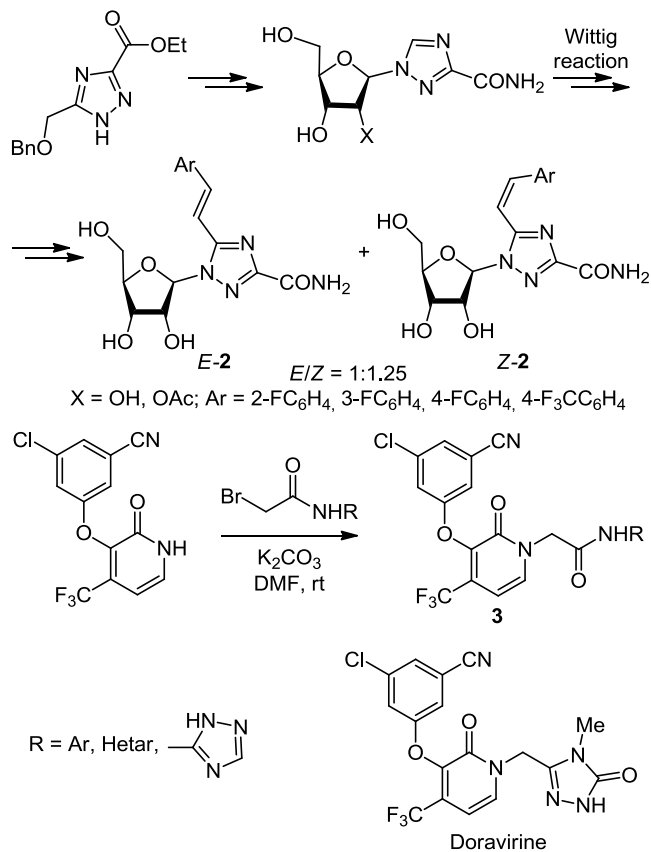


**Елена И. Майборода** – доцент кафедры пищевой химии Национального университета пищевых технологий (Киев, Украина). Диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук выполнила под руководством проф. А. И. Толмачева и защитила в 2002 г. в Институте органической химии НАН Украины. Круг научных интересов включает синтез биологически активных кислород- и азотсодержащих гетероциклических соединений, химию полиметиновых красителей.

## Аналоги рибавирина и доравирина (окончание)

Цикл работ Чудинова и сотр.,<sup>6</sup> Танга и сотр.<sup>7</sup> посвящен синтезу аналогов рибавирина **2**, содержащих винил-арильный заместитель в положении 5 триазольного цикла. Была изучена взаимосвязь между структурой и активностью полученных соединений *E/Z*-**2** по отношению к вирусам гепатита С, гриппа и простого герпеса. Полученные результаты<sup>6</sup> свидетельствуют, что все активные соединения имеют общие черты: жесткую связь между триазольным и арильным циклами, липофильные заместители в *para*-положении арильного цикла. Показано, что высокой активностью против вируса простого герпеса, сравнимой с активностью рибавирина, обладают лишь соединения в *E*-конфигурации, в то время как *Z*-изомеры не активны.

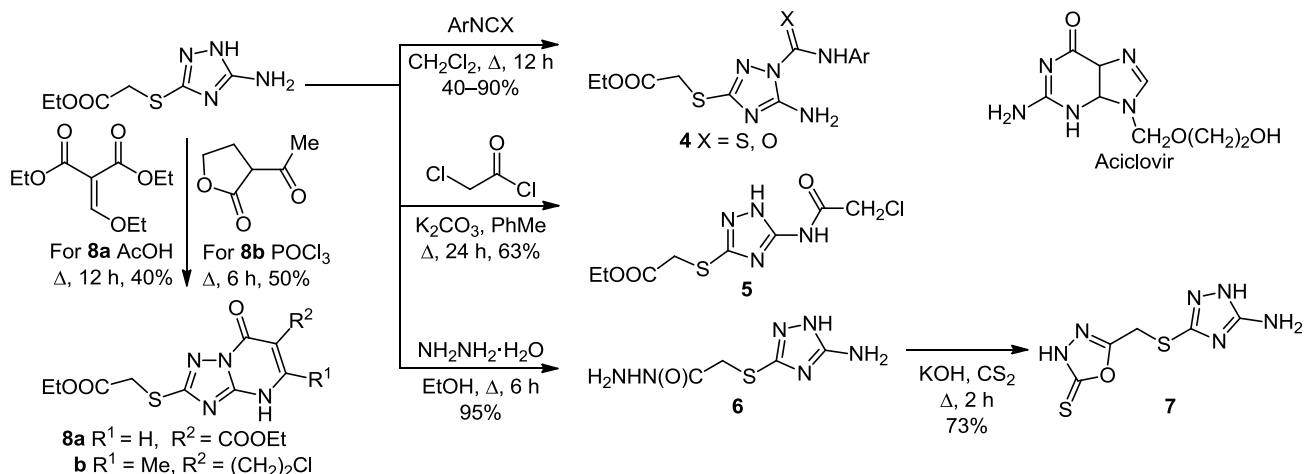
Ванг и сотр.<sup>8</sup> синтезировали серию ацетамидзамещенных аналогов доравирина – мощного нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ). Большинство полученных соединений **3** обладали ингибирующими свойствами против ВИЧ-1. Отличную эффективность, сравнимую с эффективностью доравирина и значительно превосходящую эффективность ламивудина, при высокой селективности показало соединение **3** с 1,2,4-триазольным заместителем в амидном фрагменте.



## Изостеры ацикловира

Ацикловир является родоначальником противогерпетических препаратов – блокаторов синтеза вирусной ДНК. Была получена серия изостерных аналогов ацикловира **4–8**, содержащих 1,2,4-триазольный цикл.<sup>9</sup> Показано, что активностью против вируса простого герпеса 1-го типа обладают как производные, замещенные по эндоциклическому (соединения **4**), так и экзоциклическому (соединения **5**) атому азота. Наибольшую активность при высокой селективности и низкой токсичности показали конденсированные триазолопиримидины **8**, имеющие структурное сходство с пуриновыми основаниями. Авторы работы<sup>9</sup> считают,

что важным фактором, оказывающим влияние на противовирусную активность, является также липофильность заместителей R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>. В результате физико-химических исследований по принципу ADME<sup>10</sup> установлено, что наиболее близкий аналог ацикловира – соединение **8a** – является многообещающим кандидатом для дальнейшей разработки в качестве противогерпетического средства. Также было показано,<sup>9</sup> что замена триазольного цикла тиadiaзольным приводит к полному исчезновению противовирусной активности. Не принесло желаемого результата и введение оксидиазольного цикла в соединение **7**.

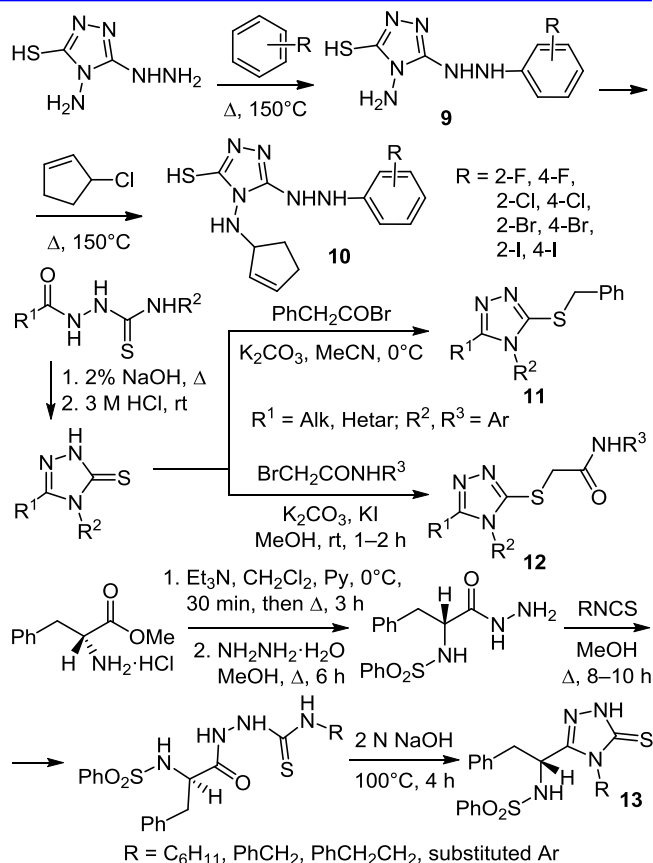


### Замещенные триазолтионы и тиолы

Недавно Захер и сотр.<sup>11</sup> в ходе поиска эффективных ингибиторов геликазы Nsp13 вируса MERS-CoV синтезировали ряд производных 4-амино-5-гидразинил-4H-1,2,4-триазол-3-тиола **9**, **10**. Показано, что наибольшей активностью обладают соединения, содержащие атомы галогена в *n*-положении арильного заместителя и цикlopентеновый фрагмент.

Франчек и сотр.<sup>12</sup> синтезировали ряд соединений **11**, **12** на основе 3,4-дизамещенного триазол-5-тиона. Соединение **12** ( $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = 4\text{-карбоксит-2-хлорфенил}$ ,  $R^3 = \text{бензил}$ ) показало высокую активность против ВИЧ-1 и хорошие фармакокинетические свойства. Авторы считают, что оно может служить основой для разработки новых мощных триазольных ННИОТ для лечения ВИЧ-1.

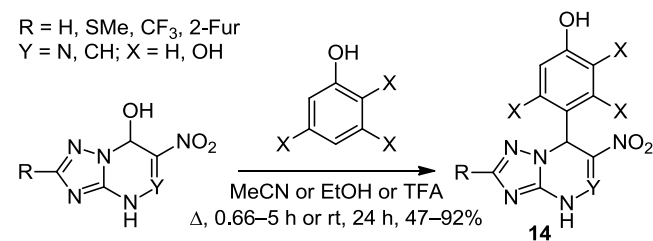
Серию оптически чистых производных 1,2,4-триазол-3-тионов **13** с бензолсульфонамидной группой синтезировали Басаран и сотр.<sup>13</sup> Все соединения были испытаны на активность против широкого спектра ДНК- и РНК-вирусов, включая различные штаммы вируса простого герпеса и ВИЧ, а также вирусы гриппа А (H1N1, H3N2), В, вирус ветряной оспы, цитомегаловирус человека и др. Показано, что энантимеры 1,2,4-триазол-3-тионов в *R*-конфигурации с электроноакцепторными заместителями являются потенциальными кандидатами для разработки препаратов против вирусов гриппа А (H1N1), в то время как *S*-энантимеры не проявляют противовирусной активности.



### Конденсированные производные триазола

Конденсированные производные 1,2,4-триазола имеют разнообразную биологическую активность, включая противовирусную, поэтому вызывают значительный исследовательский интерес. Были получены стабильные  $\sigma$ -аддукты 1,2,4-триазоло[5,1-*c*]триазинов и 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов **14** с различными полифенолами и исследована их противовирусная активность.<sup>14</sup> Триазолоазины, модифицированные флороглюцином, обладают наибольшей активностью против вируса гриппа А (H1N1). Методом молекулярного моделирования показано, что их действие направлено против

вирусного гемагглютинаина, белка, обеспечивающего способность вируса присоединяться к клетке-хозяину.



### Список литературы

- (a) Aggarwal, R.; Sumran, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *205*, 112652. (b) Vagish, C. B.; Sudeep, P.; Jayadevappa, H. P.; Ajay Kumar, K. *Int. J. Curr. Res.* **2020**, *12*, 12950. (c) Sathyanarayana, R.; Poojary, B. *J. Chin. Chem. Soc.* **2020**, *67*, 459.
- Malik, M. S.; Ahmed, S. A.; Althagafi, I. I.; Ansari, M. A.; Kamal, A. *RSC Med. Chem.* **2020**, *11*, 327.
- (a) Brocato, R. L.; Hooper, J. W. *Viruses* **2019**, *11*, 610. (b) De Clercq, E. *Chem.-Asian J.* **2019**, *14*, 3962. (c) Khalili, J. S.; Zhu, H.; Sze, N.; Mak, N. S. A.; Yan, Y.; Zhu, Y. *J. Med. Virol.* **2020**, *92*, 740.
- Zeidler, J.; Baraniak, D.; Ostrowski, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 409.
- Zhurilo, N. I.; Chudinov, M. V.; Matveev, A. V.; Smirnova, O. S.; Konstantinova, I. D.; Miroshnikov, A. I.; Prutkov, A. N.; Grebenkina, L. E.; Pulkova, N. V.; Shvets, V. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 11.
- (a) Chudinov, M. V.; Prutkov, A. N.; Matveev, A. V.; Grebenkina, L. E.; Konstantinova, I. D.; Berezovskaya, Y. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3223. (b) Chudinov, M. V.; Matveev, A. V.; Prutkov A. N.; Konstantinova, I. D.; Fateev, I. V.; Prasolov, V. S.; Smirnova, O. A.; Ivanov, A. V.; Galegov, G. A.; Deryabin, P. G. *Mendeleev Commun.* **2016**, *26*, 214.
- Tang, J.; Cong, M.; Xia, Y.; Quéléver, G.; Fan, Y.; Qu, F.; Peng, L. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 110.
- Wang, Z.; Yu, Z.; Kang, D.; Zhang, J.; Tian, Y.; Daelemans, D.; De Clercq, E.; Pannecouque, C.; Zhan, P.; Liu, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 447.
- Goma'a, H.-A. M.; Ghaly, M. A.; Abou-zeid, L. A.; Badria, F. A.; Shehata, I. A.; El-Kerdawy, M. M. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 6421.
- Kauthale, S.; Tekale, S.; Damale, M.; Sangshetti, J.; Pawar, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 3891.
- Zaher, N. H.; Mostafa, M. I.; Altaher, A. Y. *Acta Pharm.* **2020**, *70*, 145.
- Frączek, T.; Paneth, A.; Kamiński, R.; Krakowiak, A.; Paneth, P. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*, 481.
- Başaran, E.; Karaküçük-Iyidogan, A.; Schols, D.; Oruç-Emre, E. E. *Chirality* **2016**, *28*, 495.
- Ulomskiy, E. N.; Ivanova, A. V.; Gorbunov, E. B.; Esaulkova, I. L.; Slita, A. V.; Sinegubova, E. O.; Voinkov, E. K.; Drokin, R. A.; Butorin, I. I.; Gazizullina, E. R.; Gerasimova, E. L.; Zarubaev, V. V.; Rusinov, V. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127216.