Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

J Chem Good Trad Med, Volume 2, Issue 2, 2023 Traditional Medicine

SARATONGA QARSHI 1,2,3-TRIAZOL-SAQLAGAN BIRIKMALAR

1,2,3-ТРИАЗОЛСОДЕРЖАЩИЕ ПРОТИВОРАКОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

1,2,3-TRIAZOLE CONTAINING ANTICANCER DERIVATIVES

Anvarjon Yusuf o'g'li Buronov, *Samarqand davlat universiteti*
Organik sintez va bioorganik kimyo kafedrasi tayanch doktaranti
Zarifa Isakulovna Murtazayeva, *Samarqand davlat universiteti*
Organik sintez va bioorganik kimyo kafedrasi tayanch doktaranti
Davlat Bobomurodovich Tuxtayev, *Samarqand davlat universiteti*
Organik sintez va bioorganik kimyo kafedrasi dotsenti
Xurshed Abdulloyevich Bozorov, *Samarqand davlat universiteti*
Organik sintez va bioorganik kimyo kafedrasi professori
Haji Akber Aisa*, Xitoy Fanlar Akademiyasi Sinszyan Texnika Fizika-Kimyo instituti professor*
Ibrohimjon Rahmonovich Asqarov*, Andijon davlat universiteti*
Kimyo kafedrasi professori, O'zbekistonda xizmat ko'rsatgan ixtirochi, O'zbekiston TABOBAT Akademiyasi raisi

DOI: https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol2.iss2.2023.167

Annotatsiya. *Kimyoviy terapiyada o'sma hujayralarga qarshi tanlab ta'sir qiladigan moddalar ichida azot saqlagan geterosiklik birikmalar – triazollar muhim sinf birikmalari hisoblanadi. Mazkur sharhli maqolada 2022 yilda saraton hujayralariga qarshi yuqori faollik namoyon qilgan triazol-gibrid birikmalarning biologik faolliklari va bunday faollikga sabab bo'lgan ba'zi farmakofor guruhlar muhokama qilingan.*

Аннотация*. Азотсодержащие гетероциклические соединения - триазолы являются важным селективным классом производных в химиотерапии против линий опухолевых клеток. В данном обзоре описана биологическая активность триазол-гибридных соединений, опубликованных в 2022 году, которые показали высокую активность против раковых клеток, а также некоторые фармакофорных групп, обусловившие эту активность.*

Abstract. *Nitrogen-containing heterocyclic compounds – triazoles are an important selective class of derivatives in chemotherapy against tumor cell lines. This review describes the biological activity of triazole-hybrid compounds that showed high activity against cancer cells in 2022 and some groups of pharmacophores that caused this activity.*

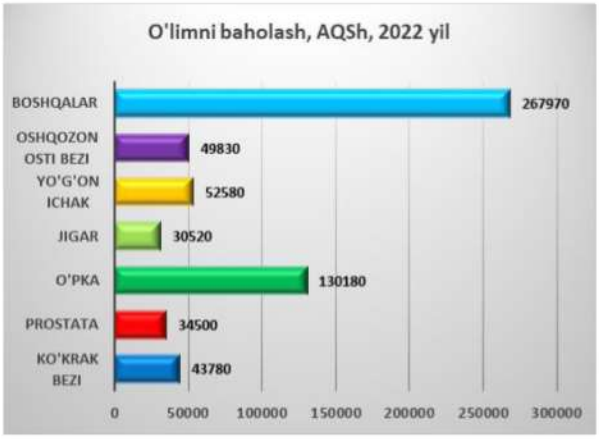
Kalit so'zlar*: Kimyoviy terapiya, saraton hujayralar, triazol*
Ключевые слова*: Химиотерапия, раковые клетки, триазол*
Keywords*: Chemotherapy, cancer cells, triazole*

Kirish. Insoniyat noto'g'ri tushmush tarzi va ba'zi bir tashqi omillar sabab salomatligiga sezilarli ta'sir etadigan va hatto o'limga ham olib keladigan kasallikka – saratonga chalinayotgani achinarli holat albatta. Amerika saraton jamiyati AQShda saraton kasalligining yangi holatlari, qaysi turlari ko'p uchrayotganligi va o'lim holatlari haqida statistik ma'lumotlar to'playdi. 2022-yilgi statistik ma'lumotlarga ko'ra AQShda 2 millionga yaqin odam saraton kasalligi bilan kasallanganlar bo'lsa, ularning o'lim bilan tugagan holati esa 600 mingdan (31.77%) ortiqni tashkil etgan [1]. 2022 da insonlarda saraton kasalligi turlar bo'yicha eng ko'p ayollarda ko'krak bezi saratoni bo'lsa erkaklarda esa prostata saratoni uchragan. O'lim holati esa COVID-19 pamdemiyasi sababli ikkala jins vakillarida ham o'pka saratoni turlari ko'p qayd etilgan (1-Rasm A va B).

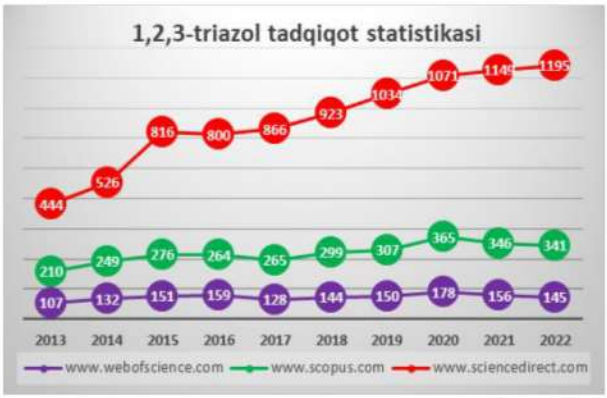
A



B



C



1-Rasm. Saraton kasalligi statistik ma'lumotlar 2022 yil.

Saraton kasalliklarini davolashda turli xil geteroatom saqlagan geterosiklik birikmalarning o'rni beqiyosdir. Azot saqlagan besh a'zoli geterosiklik birikmalar ichida uch geteroatomlik – triazollar saraton hujayralariga yuqori aktivlikda (yoki toksik) ta'sir etayotgani nomzod modda sifati o'rganilishiga sabab bo'lmoqda [2]. 1,2,3-triazol halqasini modifikatsiyasi, boshqa geterosiklik birikmalar bilan kondensirlanishi, gibrid molekulalarda bog'lovchi bo'lishi yoki tabiiy birikmalar bilan hosilalari saraton hujayralariga qarshi aktivlikni va selektivlikni dramatik oshishiga olib kelmoqda. Bunday yuqori natijalar 1,2,3-triazol birikmalarini sintez yoki modifikatsiya qilishning yangi yo'llarini topishga, turli kasalliklarda in vitro hamda in vivo sinab ko'rishga, kimyo terapiyasida qo'llashga qiziqish ortganligini yillik adabiyotlar sonidan ham ko'rish mumkin (1-Rasm, C).

Ushbu maqolada **1-13**-triazol saqlagan birikmalarning ta'sir mexanizmi muhokama qilingan (2-Rasm).

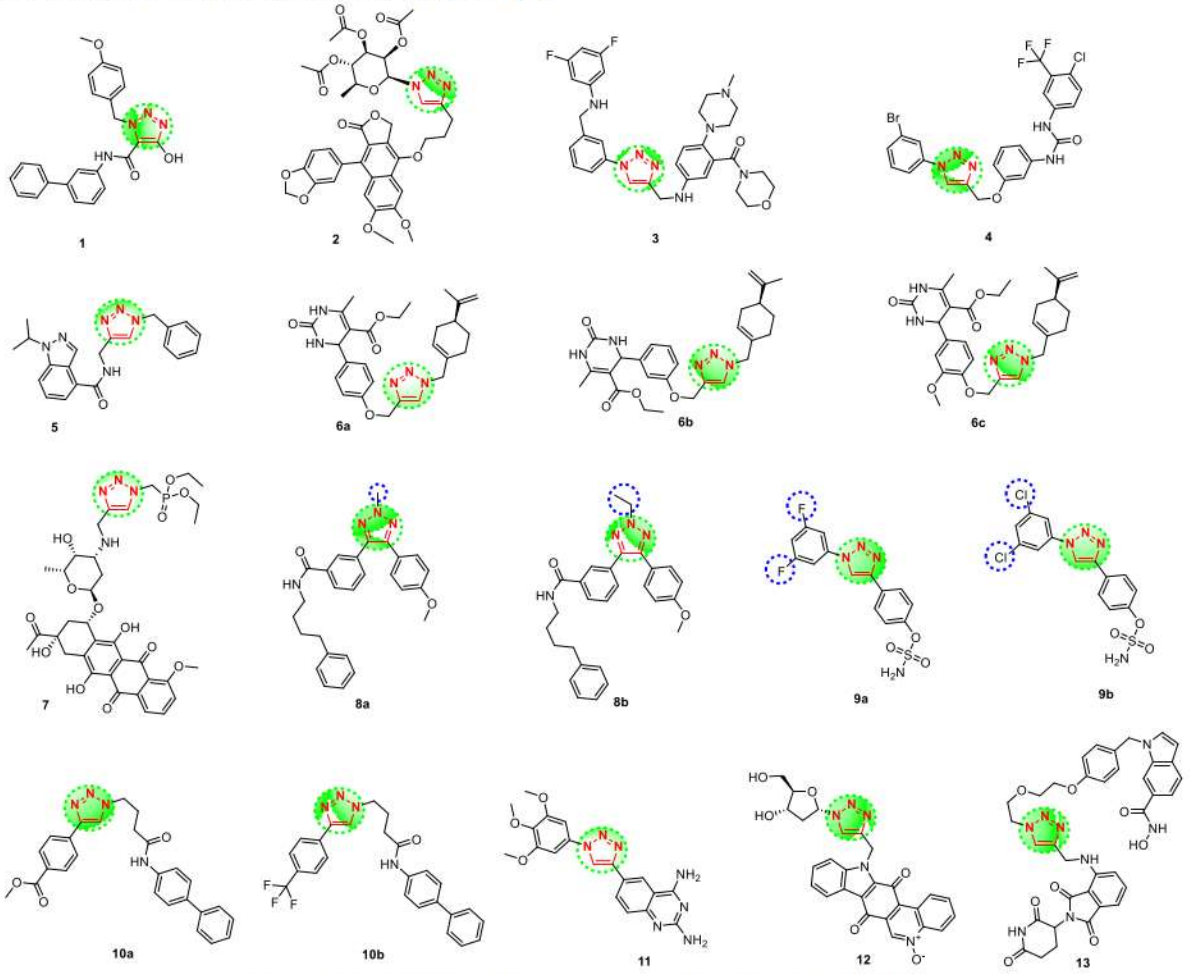
1,2,3-Triazol birikmalarining saratonga qarshi faolligi

Ko'pchilik erkaklarda jinsiy kasalliklarni vaqtida davolamaslik og'ir asoratli kasalliklardan biri – prostata saratoniga olib kelishi mumkin. Bunday og'ir ahvolda esa prostata saratonini ingibirlaydigan moddalarga ehtiyoj paydo bo'lishi tabiiy hol albatta. Bunda 22RV1 CRPC hujayra modeliga qarshi antiproliferativ ta'sirga ega bo'lgan **1** modda AKR1C3 uchun IC_{50}±SE = 0.069 ± 0.0035 μM, AKR1C2 uchun esa 100 μM dagi ingibirlashi 30.46% ± 6.81% ni namoyon qildi. O'rganilgan sharoitlarda **1**-modda shuni ko'rsatdiki eng muhimi, C3 va C2 ga nisbatan yuqori selektivlik bilan AKR1C3 IC_{50} = 0,044 μM ± 0,0025, AKR1C2 ning 20 μM dagi ingibitorligi 34,81% ± 2,95% ni ko'rsatdi. **1**-moddaning va androstenedion (AD) bilan davolashda testosteron hosil bo'lishi

qon bosimi mavjud bo'lganda testosteron ishlab chiqarish taxminan 150 baravar oshdi. Eng kuchli **1**-modda AKR1C3ga qarshi nanomolar miqdordagi faolligi bilan C2ga nisbatan C3da esa 1500 martta selektivlik ko'rsatdi. Prostata saratoniga qarshi kurashish samaradorligini oshirish uchun **1**-compound kabi istiqbolli birikmalardan foydalanish maqsadga muvofiq bo'ladi [3].

Hozirda o'sma kasalliklarini davolashda tabiiy birikmalarning modifikatsiyalangan hosilalarini olish orqali ham yuqori selektivlikka ega bo'lgan ingibitorlar topilishiga sabab bo'lmoqda. Bu sohada oshqozon osti bezi saratoniga qarshi yuqori antiproliferativ faollik (75-94%) ko'rsatgan **2**-hosilani misol qilishimiz mumkin. O'zida glikozid bog'ini saqlagan **2**-hosila CFPAC-1(IC_{50} =7 nM) va PANC02(IC_{50} = 12nM) ga eng yuqori faollikni namoyon qilgan holda normal L02 hujayralariga nisbattan mos ravishda 162 va 26 marta kuchli qarshilik namoyon qildi. Oshqozon osti bezi saratonini davolashda **2**-hosila eng istiqbolli modda bo'lib xizmat qiladi [4].

Saraton hujayralariga qarshi faollik namoyon qiladigan moddalar ichida geterosiklik-triazol birikmalarning o'rni beqiyos hisoblanadi. O'zida tiazol halqasi saqlagan bunday birikmalar nano miqdorlarda yuqori aktivlikni namoyon qilmoqda. Xususan, **3** birikmasi KM-12 hujayralar koloniyasini ingibirlashda TrkA uchun eng zo'r aktivlikni IC_{50} qiymati bilan 1,6 nM miqdorni ko'rsatib, TrkB (IC_{50} = 12,3 nM) va TrkC (IC_{50} = 18,4 nM) bilan taqqoslaganda TrkA juda ham yuqori selektivlikni ko'rsatdi. KM-12 hujayralar koloniyasini ingibir qilish yuqori samaradorlik bilan 15 nM miqdorda Entrectinib dan ham yuqori natija ko'rsatdi. Agar **3**-birikmaning dozasi 300 nM bilan davolanganda esa deyarli koloniyalar paydo bo'lmaganini ko'zatildi. TRKA keltirib chiqaradigan saraton kasalligini davolash uchun **3** liderlik qilgan holda KM-12 hujayralarini mustaqil hayotini ingibirlash qobilyatiga ham egadir [5].



2-Rasm. **1-13**-Triazol saqlagan birikmalarning tuzilishi.

Saraton hujayralariga qarshi kurashishda optimal ingibitorlar topishga qaratilgan ishlar jadal sur'atlarda rivoj topib yangilanib bormoqda. Anti-Saraton aktivlikka ega yaratilayotgan moddalar oldingi tadqiqot hit moddalariga nisbatan juda ham yuqori aktivlik va selektivlikka ega ekanligi isbotlanmoqda. Xususan, **4** modda HepG2 gepatotsellyulyar karsinomasining hujayra chizig'iga sezilarli darajada yuqori inhibitiv faollik (IC_{50} = 1,04 mkm) ko'rsatgan. Bu esa Sorafenib (IC_{50} = 5,06 mkm) ga nisbatan deyarli 5 marta faolroqdir. Bundan tashqari MRC-5 inson embrion o'pka fibroblastlarining hujayra chizig'iga qarshi **4** (SI=11.5) ning selektivlik indeksi (SI) Sorafenib (SI = 2.20) bilan taqqoslanganda 5.2 barobar kuchli selektivlik indeksiga ega ekanligi aniqlandi. Shuningdek, molekulyar docking tadqiqotlari **4** ning b-Raf va VEGFR-2 ga bog'lanish energiyalari Sorafenibdan past ekanligi samarali sitotoksik effektga ega ekanligini ko'rsatdi. Topological polar surface area=TPSA(Topologik qutbli sirt maydoni) **4** (TPSA = 81.07 Å2) ning qiymatlari sorafenib (TPSA = 92.35 Å2) dan ancha kichik bu esa hujayra membranasida ajoyib ingibirlash imkonini beradi. **4** ni istiqbolli dori sifatida ishlab chiqilishi mumkin bo'lgan eng kuchli dori sifatida saraton preparatlari va kombinatsiyalangan terapiyada qullash mumkin [6].

Nomzod birikma-**5** MCF-7, HepG-2 va MGC-803 hujayralariga nisbatan sezilarli darajada PC-3 ga esa yuqori faollikni namoyon qildi. Hattoki, positive control 5-Fu (IC_{50} = 8.41 ± 0.92 mkmol/l) ga taqqoslanganda **5** (IC_{50} = 4.42 ± 0.06 mkmol/l) birikmasi deyarli 2 marta kuchliroq faollikni ko'rsatdi. PC-3 hujayralarini davolash **5** ning yuqori konsentraksiyasi bilan G2/M fazasida 24 soat davomida qayta ishlashda 72.25% gacha ko'tarildi. Bundan tshqari **5** in vivo da tadqiq qilish uchun normal prostata hujayralari(WPYM-1)ga anti-proliferative aktivligi baholanganda IC_{50} qiymati 20,34 ± 0,97 mkmol·L^{-1} ekanligi bilan PC-3 dan 4 barobar pastligini ko'rsatdi. Shunga asoslanib sichqonlar 2 g/kg/time intraventrikulyar in'eksiya yo'li bilan 2 hafta oziqlantirilganda sichqonlar nafaqat omon qolishdi, balki nazorat guruhi kabi normal o'sishdi va boshqa ichki organlariga nisbatan **5** sitotoksiklik faolligini namoyon qilmadi. In vivo tadqiqida bu natija **5** ni yuqori sellektivligi va eng zo'r birikma ekanligini isbotladi. Prostata saratonini davolashda **5** xavfsiz va eng istiqbolli nomzod modda sifatida qo'llash mumkin [7].

Ba'zi bir birikmalar borki, turli xil saraton kasallilarini davolashda selektivligi va antiproliferative effekti juda past. Bunday moddalarni modifikatsiyalash orqali aktivligini keskin oshirish mumkin. Xususan, (S)-(-)-perillil spirti POH ning modifikatsiyalanish hosilasi bo'lgan **6a**, **6b** va **6c** birikmalarnig faolligi oldingilariga nisbatan fantastic ravishda oshdi. Misol uchun, MCF-7 hujayralariga qarshi **6a** hosilasining 43,14 mkm miqdorda antiproliferative ta'siri 100% gacha ko'tarildi. MCF-7 hujayralariga qarshi aktivlikning ellik baravar ko'payishi va o'sishning to'liq inhibitorlashga erishilishi uchun qo'llaniladigan dozaning esa yigirma barobar kamayishi ko'rish mumkin [8].

Ancha yillar oldin ma'lum bo'lgan moddalarni modifatsiyalash va biologik faolligini aniqlashda ko'plab ishlar olib borilmoqda. Ular orasida daunorubisinning triazol bog'lovchi bo'lgan fosforlash hosilalari boshqa daunorubisin hosilalariga nisbatan yuqori faollikni ko'rsatdi. Fosfonat **7** immortalizatsiyalangan buyrak epiteliya hujayralari NEK293 bilan solishtirganda (rabdomiyosarkoma hujayralari uchun hisoblangan selektivlik indeksi) saraton hujayralariga nisbatan ancha yuqori selektivlik indeksini (SI (IC_{50}HEK293/IC_{50}RD) = 10.8 mkmol/L) ko'rsatadi. **7** hosilasi A549 o'pka karsinomasi epiteliy hujayralari va HCT116 hujayralari uchun IC_{50} qiymatlari mos ravishda 12.13 ± 0.69 mkmol/L va 2.05 ± 0.12 mkmol/L boshqa daunorubisin hosilalariga nisbatan ancha yuqori antiproliferativ faollikni ko'rsatdi [9].

Modifikatsiyalashda har bir funksional guruhning almashinishi tufayli biologik faollikni ham keskin yoki unchalik farq qilmaydigan darajada o'zgarishga mumkin. Shuningdek 2H-1,2,3-triazolning H atomini metil (**8a**) yoki etil (**8b**) guruhlariga almashini boshqa hosilalaridan ancha yuqori faollik namoyon qildi. Metildan etilga almashingan hosilalarida esa o'zaro unchalik katta farq bo'lmadi va metilen guruhlarini ortishi modda faolligini juda ham pasaytirib yubordi. **8a** modda anti-migratsiya bo'yicha IC_{50} qiymati MDA-MB-231 (0.47±0.03mkM) va PANC1 (0.28±0.03 mkM)

uchun yuqori faollikni, anti-proliferativlik faollik esa PANC1 (0.86 ± 0.12) uchun eng yuqori bo'ldi. **8b** modda anti-migration bo'yicha IC_{50} qiymati ko'krak bezi saratoni hujayralari chizig'i MDA-MB-231 (0.32 ± 0.03 mkM) va oshqozon osti bezi saratoni hujayralari chizig'i PANC1 (0.24 ± 0.03 mkM) uchun eng yuqori faollikni anti-proliferativlik faollik esa PANC1 (1.41 ± 0.32 mkM) uchun yuqori bo'ldi. **8a** va **8b** moddalar struktura jihatidan MYOFning ingibitorlariga o'xshash bo'lgani uchun bu moddalarni yaxshiroq o'rganish istiqbolli MYOFning ingibitorlarini kashf etilishiga olib kelishi mumkin [10].

Saratonni davolashda moddaning ferment faolligini aniqlash orqali ham yuqori samaraga erishish mumkin. Inson platsentasidan ajratilgan steroid sulfatase (STS) ni ko'krak bezi saratoni hujayralarida (MCF-7) ingibirlash uchun 4-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenol birikmalari radioizotop fermentativ tahlili orqali tadqiq etilgan. Natijalar shuni ko'rsatdiki IC_{50} qiymati **9a** (0.21 ± 0.01 nM) hosilasi Irosustatga (1.06 ± 0.03 nM) nisbatan 5 barobar kuchli faollikni namoyon qildi. *In vivo* tadqiqoti uchun 67NR sichqon ko'krak bezi saratoni modelida eng kuchli beshta birikmalar ichida **9b** hosila hech qanday nojuya(qon tanachalari miqdorini birozgina o'zgarishi hisobga olinmaganda) ta'sirlarsiz 50 mg/kg dozada o'simta o'sishini 51% ingibirladi. [11].

Adabiyotlarda o'pka karsinomasi epiteliy hujayralari A549 ga qarshi nomzod birikma **10a** eng yuqori natijani (IC_{50} = 0,33 μM) ni ko'rsatdi. Ko'krak saratoni hujayralari MDA-MB-231 ni davolashdagi eng kuchli birikma **10b** ham kuchli antiproliferativ faollikni (IC_{50} = 2.0 μM) namoyon qilgan. Bundan tashqari, **10b** birikmasi huh6 jigar saratoni hujayralarining gankirinni haddan tashqari oshirib yuborishiga qarshi. kuchli antiproliferativ faollikni (IC_{50} = 1,1 μM), ilgarigi cjoc42 dan ham davolashga sezgir ekanligi ko'rsatdi [12].

Xinazolin va uning hosilalarining sintezi hamda ularning biologik faolligi olimlarni ko'pdan beri qiziqtirib keladi. Bunday qiziqish xinazolinning C6 holatining 1,2,3-triazollar bilan hosil qilgan birikmalari modifikatsiyasi va ularning sititoksik aktivligini inson saraton hujayralar chizig'iga ta'sirini o'rganishga sabab bo'ldi. Yaratilgan moddalar inson melanomasi a375, bachadon bo'yni saratoni HeLa, hepatocellular saraton HepG2, ko'krak saratoni MCF-7 va MDA-MB-231, oshqozon saratoni MGC-803, osteosarkoma u2os hujayralar esa ga qarshi faolliklari tekshirildi. 5a birikmasi HCT-116 inson yo'g'on ichak saratoni hujayra chizig'i (IC_{50} = 0,36 mkm) ga va o'pka karsinomasi epiteliya hujayrasi A549 (IC_{50} = 1.18 μM) ga sitotoksikligi eng yuqori ekanligini aniqlangan. **11** hosilaning to'g'ridan to'g'ri SQSTM1/P62 va E3 RNF168 bilan bo'g'lanib ularni birikishini ta'minladi. **11** brikmasi o'smaga qarshi faollikni HR vositachiligidagi DSB tuzatishlarini buzish orqali ko'rsatishi mumkin. **11** birikmasi in vitro o'rganishda sichqonga 20 mg/kg dozada nisbatan yuqori maksimal konsentratsiyani (C_{max} = 52,23 ng/ml) va ta'sir qilishni (AUC0-t = 1003,58 h-ng/ml) ko'rsatdi [13].

Oldingi ingibitorlarni modifikatsiyalashda molekuladagi azot atomlarini ortishi ko'p hollarda moddaning faolligini va uning eruvchanligini keskin ortishiga sabab bo'lishi mumkin. Shu boisdan Calothrixin A (CAA) ni modifikatsiyalashda 1,2,3-triazol halqasini kiritilishi modda aktivligini va uning eruvchanligi kuchayishiga olib keldi. Eruvchanligi CAA (<5 μg/mL) dan yuqori natija (>5 mg/mL) ko'rsatgan **12** birikmasi IC_{50} qiymati 20 nM bilan Topo I va II ni ingibirlashda hattoki CPT (IC_{50} = 660 nM) va VP-16 (IC_{50} = 280 nM) dan ham kuchliroq aktivlikni namoyon qildi. Western Blot usulida o'rganishlarga ko'ra **12** hosilasi topo I va II fermentlarining yuqori darajada ingibirlash orqali a375 human melanoma va HCT116 inson yo'g'on ichak saratoni hujayralariga qarshi eng kuchli antiproliferativ faollikni IC_{50} qiymatlari mos ravishda 20 va 50 nM ekanligini ko'rsatdi [14].

Turli geterosiklik birikmalarni bog'lashda har xil bog'lovchilardan foydalanish mumkin. Bunda bog'lovchilarning uzunligi yoki uglerodini turli xil geteroatomlarga almashinishi moddaning biologik faolligiga va eruvchanligiga ta'sir qiladi. Xususan, **13** moddada bog'lovchining polietilen glikol birligidagi (PEG) kislorod atomining geteroatomik xususiyati bu preparatning gidrofilligi va eruvchanligining oshishiga olib keladi. A549 hujayralarining HDAC8 oqsilida degradatsiya kontsentratsiyasi DC_{50} = 0,58 ± 0,06 mkM qiymatli **13** bilan 10 mkM miqdorida (18 soat) maksimal

degradatsiya foizi Dmax = 95 % ni ko'rsatdi. A549 va HCT116 hujayralarida **13** (0-8 mkm oralig'ida) bilan ishlov (20 soat) berilgandan so'ng HDAC8 markazlarining shakllanishi dozaga bog'liq ravishda kamaydi. Yana bir qiziqarli tarafi, davolashda **13** va IR birgalikda qo'llanilishi saraton hujayralarida DNK shikastlanishini tuzatishga xalaqit berishi mumkinligi uchun **13** yoki PCl34051 bilan davolashga nisbatan solishtirganda yanada kuchli antiproliferativ ta'sir ko'rsatdi (IC_{50} qiymati taxminan 6,04 mkm) [15].

Xulosa. XX asr oxirgi yillaridan 2019-yilgacha saraton kasalligi sababli o'lim holatlari sezilarli darajada kamaydi. Bunday yaxshi natijalarga erishish chekishning kamayishi tufayli o'pka saratoni kamayishi, ko'krak, yo'g'on ichak va boshqa saraton kasalliklarini davolash uchun kimyoterapiya va kombinatsiyali komples muolajalar yordamida erishilib kelinmoqda. Bundan tashqari ba'zi bir saraton kasalligi turlari jarrohlik amaliyoti bilan bartaraf etish ham o'lim holatini pasayishiga olib kelmoqda. Qo'shimcha sifatida aytish mumkinki, ko'pgina saraton kasalligini ertaroq aniqlash va tegishli davolash yo'llari orqali saraton hujayralar chizig'ini kamaytirishga erishish ham muvaffaqiyatning asosidir. Kimyoterapiyada ma'lum saraton turini davolashda yuqori aktivlikka ega bo'lgan moddalarni qo'llash va maxsus saraton kasalligi turlarini davolash bo'yicha faoliyat olib boradigan klinikalar va laboratoriyalarni ko'paytirishga sarmoyalar qilish orqali ko'pgina insonlarni hayotini saqlab qolishga erishish mumkin. Bizning ilmiy guruhimiz azot atomi saqlagan geterosiklik birimalar asosida saraton hujayralariga qarshi faol birikmalar kimyosi bilan tadqiqotlar olib bormoqda [16-47]. Ular orasida triazol birikmalar ham mavjud. Saraton hujayralari ingibitorlarni aktivligi oshiradigan formakafor guruhlarni aniqlash va 1,2,3-triazol kabi nomzod moddalarni modifikatsiyash kelajakda istiqbolli birikmalarni olishga imkon beradi.

Введение. К сожалению, человечество страдает от неправильного образа жизни и некоторых внешних факторов, вызывающих заболевания - рак, которые могут значительно ухудшить здоровье и даже привести к смерти.

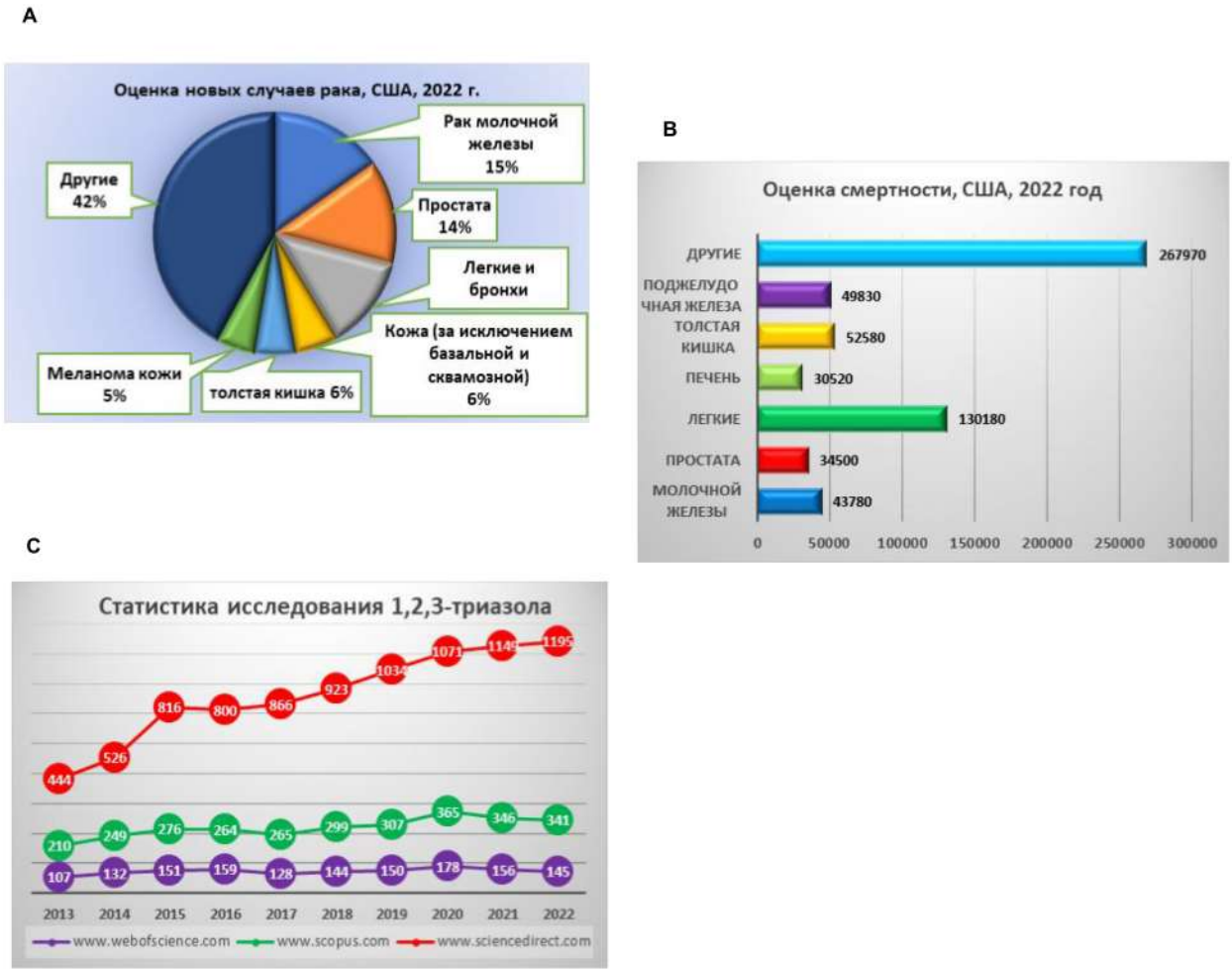


Рисунок 1. Статистика рака 2022.

Американское онкологическое общество собирает статистику о новых случаях заболевания раком в США, о том, какие виды встречаются чаще всего, и о смертности. Согласно статистике 2022 года, около 2 миллионов человек в США заболели раком, а смертность от него составила более 600 000 человек (31,77%) [1]. В 2022 году больше всего случаев рака по типам было у женщин - рак груди, а у мужчин - рак простаты. С другой стороны, в числе умерших от пандемии COVID-19 среди людей обоих полов было много случаев рака легких (Рис. 1, A, B).

Роль гетероциклических соединений, содержащих различные гетероатомы, в лечении рака неоценима. Среди азотсодержащих пятичленных гетероциклических соединений трехатомные триазолы, действующие на линию раковых клеток с высокой активностью (или токсичностью), вызывают исследования качества вещества-кандидата [2].

Модификация 1,2,3-триазольного кольца путем конденсации с другими гетероциклическими соединениями, связывания в гибридные молекулы или производные с природными соединениями приводит к резкому повышению активности и селективности против раковых клеток. Такие высокие результаты можно увидеть и в ежегодном обзоре литературы, который демонстрирует повышенный интерес к поиску новых путей синтеза или модификации 1,2,3-триазольных соединений, тестированию *in vitro* и *in vivo* при различных заболеваниях и применению в химиотерапии (Рис. 1, C).

В данной статье обсуждается механизм действия триазол-содержащих соединений **1-13** (рис. 2).

Противораковая активность 1,2,3-триазольных соединений

Несвоевременное лечение заболеваний у большинства мужчин может привести к одному из тяжелых осложнений - раку предстательной железы. Однако при таком тяжелом заболевании вполне естественно возникает потребность в веществах, подавляющих рак простаты. В данном случае вещества **1** с антипролиферативным действием против клеточной модели CRPC 22rv1 показали IC_{50}±SE = 0,069 ± 0,0035 мкм для AKR1C3 и ингибирование при 100 мкм для AKR1C2 30,46% ± 6,81%. В исследованных условиях вещество **1** проявило наибольшую селективность в отношении C3 и C2, IC_{50} AKR1C3 = 0,044 мкм ± 0,0025, ингибирование AKR1C2 при 20 мкм показало 34,81% ± 2,95%. Образование вещества **1** и тестостерона при обработке андростенедионом (AD) увеличивало выработку тестостерона примерно в 150 раз в присутствии артериального давления, а самое сильное вещество 1 селективно в 1500 раз в C3 по сравнению с C2 своей наномолекулярной активностью против AKR1C3. Перспективные соединения, такие как **1**-соединение, будут полезны для повышения эффективности против рака простаты [3].

В настоящее время получение модифицированных производных природных продуктов для повышения эффективности лечения опухолевых заболеваний также является причиной открытия ингибиторов с высокой селективностью. Примером может служить производное **2**, которое в данной области показало высокую антипролиферативную активность (75-94%) против рака поджелудочной железы. Производное **2**, сохранившее гликозидную связь, показало в 162 и 26 раз более сильную устойчивость к CFPAC-1 (IC_{50} = 7 нМ) и PANC02 (IC_{50} = 12 нМ), чем нормальные клетки L02, продемонстрировав наибольшую активность. Производное **2** служит наиболее перспективным веществом в лечении рака поджелудочной железы [4].

Роль гетероциклических триазольных соединений в веществах, проявляющих противораковую активность, неоценима. Такие соединения, хранящие в себе тиазольное кольцо, проявляют высокую активность в наноразмерных количествах. В частности, соединение **3** показало гораздо более высокую селективность TrkA по сравнению с TrkB (IC_{50} = 12,3 нМ) и TrkC (IC_{50} = 18,4 нМ), демонстрируя превосходную активность TrkA в ингибировании колоний клеток KM-12 со значением IC_{50} 1,6 нМ. Ингибирование колоний клеток KM-12 показало даже более высокую эффективность, чем энтрэктиниб при 15 нМ. Однако было замечено, что при обработке **3** дозой 300 нМ колоний почти не образовывалось. Для лечения рака, вызванного TrkA, **3** также обладает способностью ингибировать самостоятельную жизнь клеток KM-12 в качестве лидера [5].

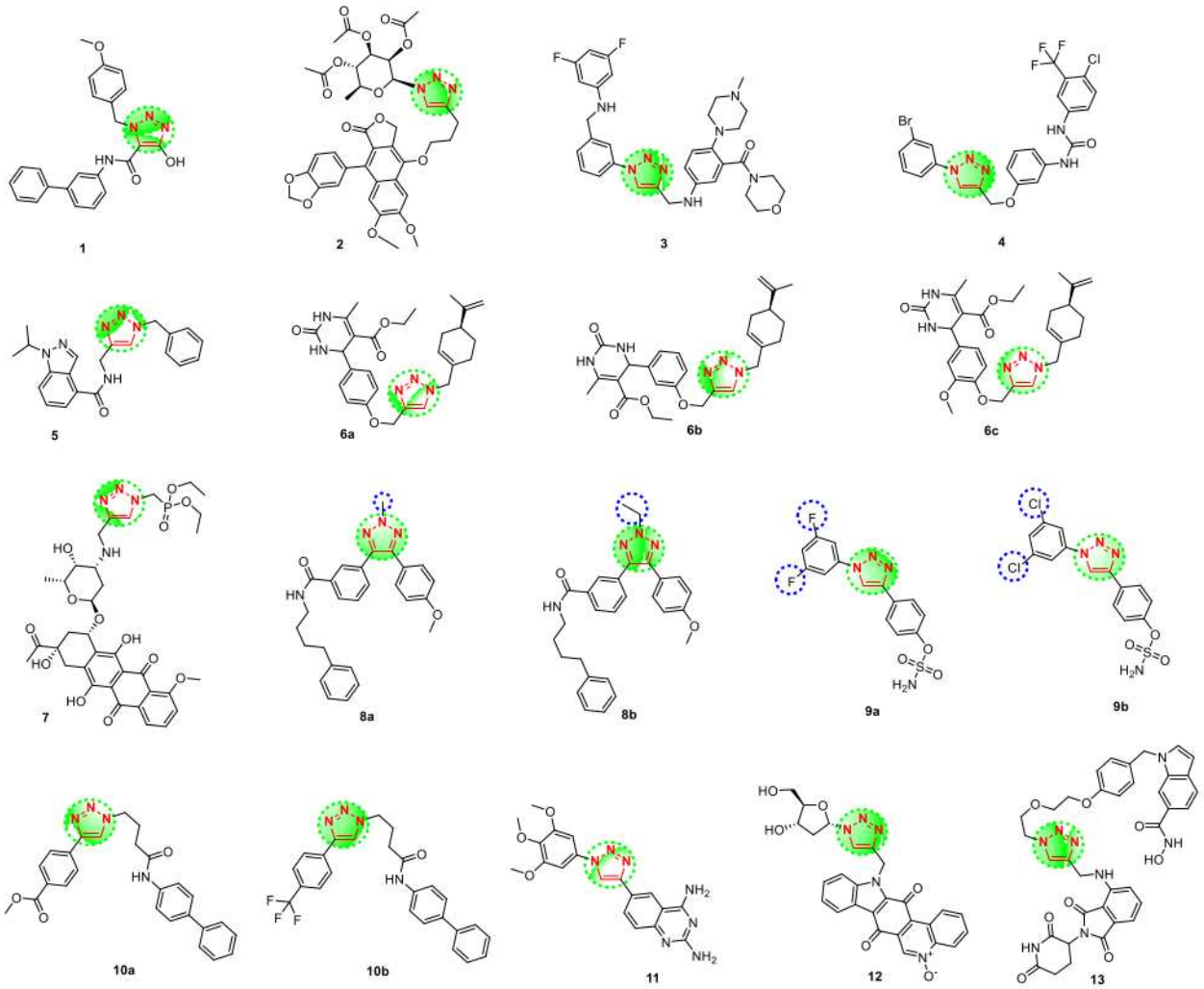


Рисунок 2. Строение триазол-содержащих соединений **1-13**.

Работа по поиску лучших ингибиторов против линии раковых клеток быстро развивается и обновляется. Полученные противораковые соединения демонстрируют гораздо более высокую активность и селективность по сравнению с хитами предыдущих исследований. В частности, соединение **4** показало значительно более высокую ингибирующую активность (IC_{50} = 1,04 мкм) в клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы HepG2. Это почти в 5 раз активнее, чем сорафениб (IC_{50} = 5,06 мкм). Кроме того, было установлено, что MRC-5 имеет **4** индекс селективности (SI) (SI =11,5) против клеточной линии эмбриональных фибробластов легких человека, что в 5,2 раза выше, чем у сорафениба (SI = 2,20). Кроме того, исследования молекулярного докинга показали, что энергии связывания **4** с B-RAF и VEGFR-2, которые ниже, чем у сорафениба, оказывают эффективное цитотоксическое действие. Значения топологической полярной площади поверхности (TPSA) **4** (TPSA = 81,07 Å2) значительно ниже, чем у сорафениба (TPSA = 92,35 Å2), что обеспечивает превосходное ингибирование клеточных мембран. **4** может быть использован в качестве наиболее мощного препарата для разработки в качестве перспективного противоракового препарата и в комбинированной терапии [6].

Соединение **5** показало значительно более высокую активность в отношении PC-3 по сравнению с клетками MCF-7, HEPG-2 и MGC-803. Даже по сравнению с 5-Fu (IC_{50} = 8,41 ± 0,92 мкмоль/л), соединение **5** (IC_{50} = 4,42 ± 0,06 мкмоль/л) показало почти в 2 раза более высокую активность. Поражение клеток PC-3 увеличилось до 72,25% при обработке более высокой концентрацией **5** в течение 24 часов в фазе G2/M. Кроме того, исследование **5** in vivo

показало, что значение IC_{50} было в 4 раза ниже, чем для PC-3, и составило 20,34 ± 0,97 мкмоль·L-1 при оценке антипролиферативной активности нормальных клеток простаты (WPYM-1). Исходя из этого, когда мышей кормили внутрижелудочковой инъекцией 2 г/кг/раз в течение 2 недель, мыши не только выживали, но и нормально росли, как контрольная группа, и не проявляли цитотоксической активности **5** по отношению к другим внутренним органам. В исследовании in vivo этот результат показал, что **5** является высокоселективным и превосходным соединением. **5** может быть использован в качестве безопасного и перспективного кандидата для лечения PC-3 [7].

Существуют некоторые соединения, которые обладают очень низкой селективностью и антипролиферативным эффектом при лечении различных видов рака. Модифицируя такие соединения, можно резко повысить их активность. В частности, активность соединений **6a**, **6b** и **6c**, которые являются модифицирующими производными РОН, фантастически возрастает по сравнению с их предшественниками. Например, антипролиферативный эффект производного **6a** против 43,14 мкм клеток MCF-7 увеличился до 100%. Мы видим пятикратное увеличение активности против клеток MCF-7 и двадцатикратное снижение дозы, применяемой для достижения полного ингибирования роста [8].

Проводится большая работа по модификации и определению биологической активности веществ, которые известны уже много лет. Среди них фосфорилирующие производные даунорубицина с триазольной связью показали более высокую активность по сравнению с другими производными даунорубицина. Фосфонат 7 для бессмертных почечных эпителиальных клеток показал гораздо более высокий индекс селективности ((SI (IC_{50}HEK293/IC_{50}RD) = 10,8 мкмоль/л) по сравнению с NEK293 (расчетный индекс селективности для клеток рабдомиосаркомы) по сравнению с раковыми клетками. Значения IC50 производного 7 для эпителиальных клеток карциномы легких A549 и клеточной линии рака толстой кишки человека HCT116 показали значительно более высокую антипролиферативную активность по сравнению с другими производными даунорубицина, 12,13 ± 0,69 мкмоль/л и 2,05 ± 0,12 мкмоль/л, соответственно [9].

При модификации биологическая активность также может изменяться в той степени, в которой она становится более или менее выраженной из-за чередования каждой функциональной группы. Также замена атома H в 2H-1,2,3-триазоле на метильную (**8a**) или этильную (**8b**) группы показала значительно более высокую активность по сравнению с другими производными. Однако между производными, замененными с метила на этил, не было большой разницы, а увеличение метиленовых групп значительно снижало активность соединения. Значение IC_{50} у антимиграционного вещества **8a** имело высокую активность для MDA-MB-231 (0,47±0,03 мкМ) и PANC1 (0,28±0,03 мкМ), а антипролиферативная активность была самой высокой для PANC1 (0,86±0,12 мкМ). Значение IC_{50} соединения **8b** против миграции было выше для PANC1 (1,41 ± 0,32 мкМ), а антипролиферативная активность была самой высокой для клеточной линии рака молочной железы MDA-MB-231 (0,32 ± 0,03 мкМ) и клеточной линии рака поджелудочной железы PANC1 (0,24 ± 0,03 мкМ). Поскольку соединения **8a** и **8b** структурно схожи с ингибиторами MYOF, дальнейшее изучение этих соединений может привести к открытию перспективных ингибиторов MYOF [10].

При лечении рака высокая эффективность также может быть достигнута путем определения антиэнзиматической активности вещества. Фенольные соединения 4-(1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-YL) были исследованы методом радиоизотопного ферментативного анализа на ингибирование стероидной сульфатазы (STS), выделенной из плаценты человека, в клеточной линии рака молочной железы (MCF-7). Результаты показали, что значение IC_{50} производного **9a** (0,21 ± 0,01 нМ) проявило в 5 раз более мощную активность, чем иросустат (1,06 ± 0,03 нМ). В модели рака молочной железы мыши 67nr для исследования in vivo среди пяти наиболее мощных соединений производное **9b** подавляло рост опухоли на 51% при дозе

50 мг/кг без каких-либо побочных эффектов (не считая незначительного изменения количества клеток крови) [11].

Соединение **10a** показало самый высокий результат (IC_{50} = 0,33 мкМ) против эпителиальных клеток карциномы легких A549. Наиболее мощное соединение **10b** при лечении клеточной линии рака молочной железы MDA-MB-231 также показало сильную антипролиферативную активность (IC_{50} = 2,0 мкМ). Кроме того, соединение **10b** HuH6 противодействовало сверхэкспрессии ганкирина клетками рака печени. показало сильную антипролиферативную активность (IC_{50} = 1,1 мкМ), более чувствительную к лечению, чем предыдущее CJOC42 [12].

Синтез хиназолина и его производных, а также их биологическая активность давно интересуют ученых. Такой интерес привел к изучению модификаций хиназолиновых соединений, образованных в состоянии C6 с 1,2,3-триазолами, и влияния их цитотоксической активности на линии раковых клеток человека. Приготовленные соединения оценивали на активность против меланомы человека A375, рака шейки матки HeLa, гепатоцеллюлярной карциномы HepG2, рака молочной железы MCF-7 и MDA-MB-231, рака желудка MGC-803, а также клеток остеосаркомы U2OS. Было обнаружено, что соединение **11** обладает самой высокой цитотоксичностью против клеточной линии рака толстой кишки человека HCT-116 (IC_{50} = 0,36 мкМ) и против эпителиальных клеток карциномы легких A549 (IC_{50} = 1,18 мкМ). Производное **11** связывалось непосредственно с аутофагически-ассоциированным белком SQSTM1/P62 и E3-лигазой RNF168, стимулируя их связывание. Соединение **11** может подавлять противоопухолевую активность, нарушая HR-опосредованную коррекцию DSB. Соединение **11** показало относительно высокую максимальную концентрацию (Cmax = 52,23 нг/мл) и экспозицию (AUC0-T = 1003,58 нг/мл) при дозе 20 мг/кг у мышей в исследовании in vitro [13].

Увеличение числа атомов азота в молекуле при модификации предыдущих ингибиторов во многих случаях может быть причиной резкого повышения активности вещества и его растворимости. Поэтому введение 1,2,3-триазольного кольца при модификации калотриксина a (KAA) привело к увеличению активности вещества и его растворимости. Соединение **12**, которое показало более высокую растворимость (>5 мкг/мл), чем KAA (<5 мкг/мл), продемонстрировало более высокую активность, чем даже CPT (IC_{50} = 660 нМ) и VP-16 (IC_{50} = 280 нМ) в ингибировании топо I и II со значением IC_{50} 20 нм. По данным Вестерн-блоттинговых исследований, производное **12** проявило самую сильную антипролиферативную активность против клеточных линий A375 меланомы человека и HCT116 колоректального рака человека благодаря высокому ингибированию ферментов Topo I и II со значениями IC_{50} 20 и 50 нМ, соответственно [14].

Для связывания различных гетероциклических соединений могут использоваться различные типы связующих. В этом случае изменение длины или углерода связующего вещества на различные гетероатомы влияет на биологическую активность и растворимость вещества. В частности, в веществе **13** гетероатомное свойство атома кислорода в полиэтиленгликолевой (ПЭГ) единице связующего приводит к увеличению гидрофильности и растворимости этого препарата. Концентрация деградации белка HDAC8 в клетках A549 показала максимальный процент деградации Dmax = 95% при 10 мкм (18 часов) со значением **13** DC_{50} 0,58 ± 0,06 мкм. Образование центров HDAC8 в клетках A549 и HCT116 уменьшалось дозозависимым образом после обработки (20 часов) **13** (диапазон 0-8 мкм). Другим интересным аспектом является то, что совместное использование **13** и IR в лечении показало более сильный антипролиферативный эффект по сравнению с лечением **13** или PCL34051, так как он может вмешиваться в репарацию повреждений ДНК в раковых клетках (значение IC_{50} составляет около 6,04 мкм) [15].

Заключение С последних лет двадцатого века по 2019 год смертность от рака значительно снизилась. Эти хорошие результаты были достигнуты за счет снижения заболеваемости раком легких путем сокращения курения, с помощью химиотерапии и комбинированного комплексного лечения рака молочной железы, колоректального рака и других видов рака. Кроме того, некоторые виды рака, удаленные хирургическим путем, также приводят к снижению смертности. Кроме того, раннее выявление большинства видов рака и сокращение числа линий раковых клеток с помощью соответствующих методов лечения также являются краеугольными камнями успеха. Использование в химиотерапии веществ, обладающих высокой активностью против определенного типа рака, а также инвестиции в расширение клиник и лабораторий, занимающихся лечением конкретных типов рака, могут спасти множество жизней. Наша исследовательская группа проводит исследования по химии соединений, активных против раковых клеток, на основе гетероциклических соединений, содержащих атом азота [16-47]. Среди них триазольные соединения. Выявление фармакофорных групп, усиливающих активность ингибиторов раковых клеток, и модификация таких кандидатов, как 1,2,3-триазол, предлагают перспективные соединения для будущего.

Introduction. It is a sad situation that humanity suffers from improper lifestyles and some external factors that cause diseases - cancer - that can significantly affect health and even lead to death. The American Cancer Society collects statistics on new cases of cancer in the United States, what types occur most frequently, and deaths. According to the 2022 statistics, about 2 million people in the U.S. had cancer, while their death rate was more than 600,000 (31.77%) [1]. In 2022, people had the most cancer cases by type, while women had breast cancer and men had prostate cancer. On the other hand, the number of deaths due to the pandemic COVID-19 in both sexes had many cases of lung cancer (Fig. 1, A, B).

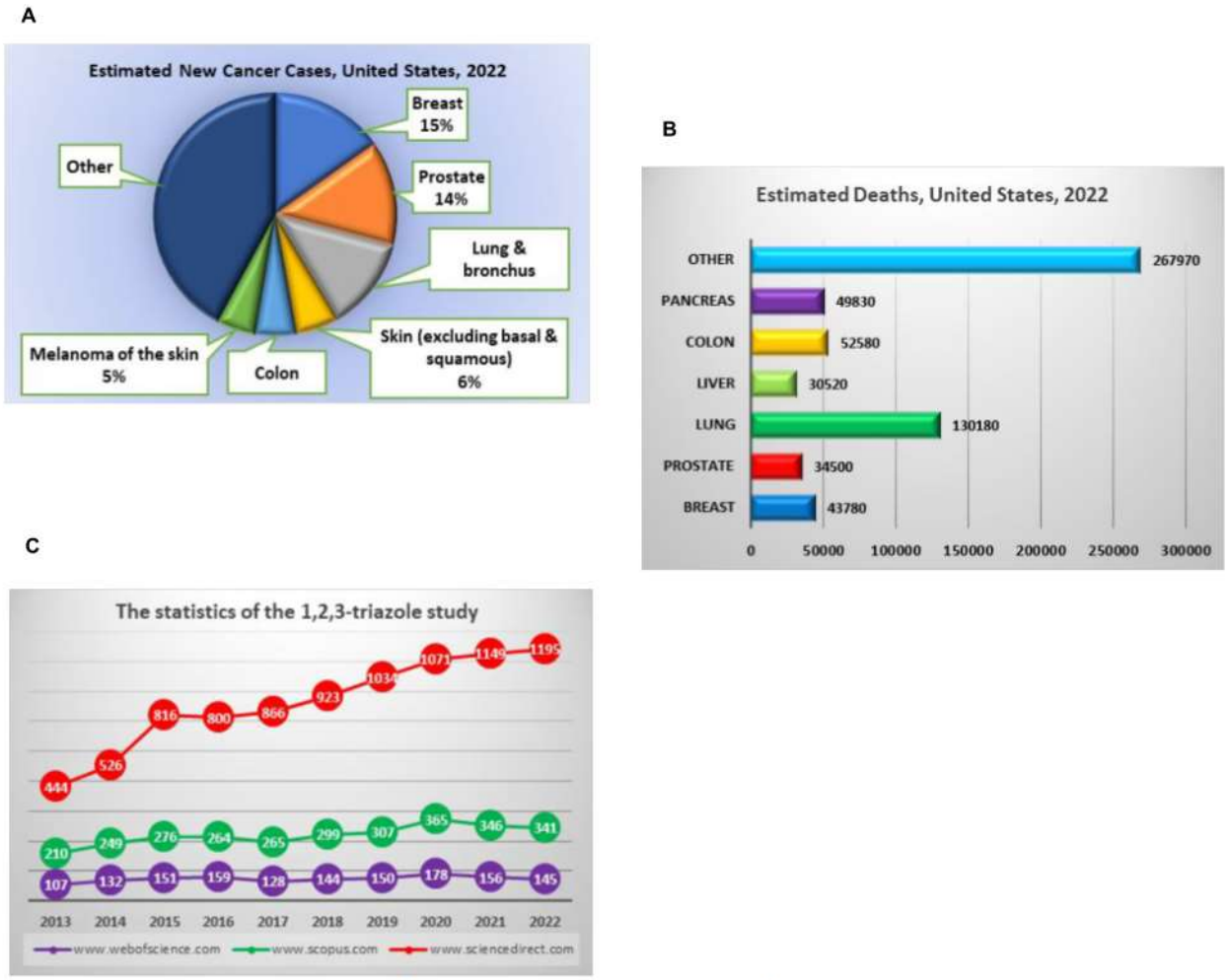


Figure 1: Cancer Statistics 2022.

The role of heterocyclic compounds stored in different heteroatoms in cancer treatment is invaluable. Among nitrogen-containing five-membered heterocyclic compounds, triatomic triazoles acting on the cancer cell line with high activity (or toxicity) case studies of the quality of the candidate substance [2]

Modification of the 1,2,3-triazole ring by condensation with other heterocyclic compounds, binding in hybrid molecules or derivatives with natural compounds leads to dramatically increased activity and selectivity against cancer cells. Such high results can also be seen in the annual literature review, which demonstrates the increased interest in finding new ways to synthesize or modify 1,2,3-triazole compounds, in vitro and in vivo testing in various diseases and applications in chemotherapy (Fig 1. C).

This article discusses the mechanism of action of triazole-containing compounds **1-13** (Fig. 2).

Anticancer activity of 1,2,3-triazole compounds

Untimely treatment of sexually transmitted diseases in most men can lead to one of the severe complications: prostate cancer. However, in such a severe condition, it is only natural to have a need for substances that inhibit prostate cancer. In this case, **1** substance with antiproliferative action against the CRPC 22rv1 cell model showed IC_{50}±SE = 0.069 ± 0.0035 μm for AKR1C3 and inhibition at 100 μm for AKR1C2 30.46% ± 6.81%. Under the conditions examined, article **1** showed most importantly, with higher selectivity toward C3 and C2, AKR1C3 IC_{50} = 0.044 μm ± 0.0025, AKR1C2 inhibition at 20 μm showed 34.81% ± 2.95%. The formation of substance **1** and testosterone by androstenedione (AD) treatment increased testosterone production by a factor of about 150 in the presence of arterial pressure while the strongest substance **1** was selective by a factor of 1500 in C3

compared to C2 with its nanomolecular activity against AKR1C3. Promising compounds such as **1**-compound will be useful to improve the effectiveness against prostate cancer [3].

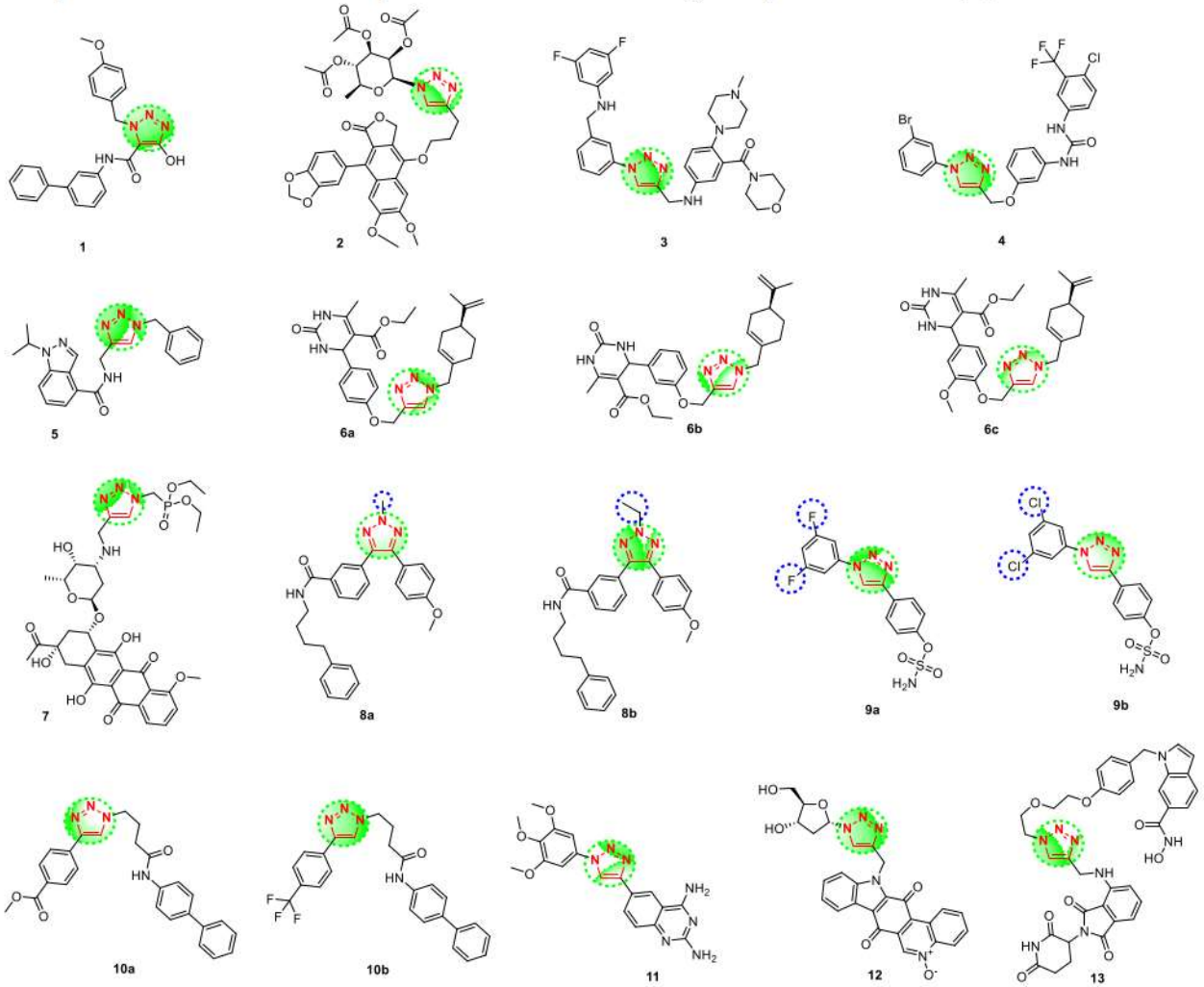


Figure 2: Structures of triazole-containing compounds 1-13.

At present, obtaining modified derivatives of natural products to enhance the efficacy of tumor disease treatment is also the reason for the discovery of inhibitors with high selectivity. An example is derivative **2**, which has shown high antiproliferative activity (75-94%) against pancreatic cancer in this area. Derivative **2**, which retained its glycoside bond, showed 162- and 26-times stronger resistance to CFPAC-1 (IC_{50} = 7 nM) and PANC02 (IC_{50} = 12 nM) than normal L02 cells, demonstrating the greatest activity. Derivative **2** serves as the most promising substance in the treatment of pancreatic cancer [4].

The role of heterocyclic-triazole compounds in substances exhibiting anticancer activity is invaluable. Such compounds, stored in themselves with a thiazole ring, show high activity in nanoscale quantities. In particular, compound **3** showed much higher TrkA selectivity compared to TrkB (IC_{50} = 12.3 nM) and TrkC (IC_{50} = 18.4 nM), demonstrating superior TrkA activity in inhibiting KM-12 cell colonies with an IC_{50} value of 1.6 nM. The inhibition of KM-12 cell colonies showed even higher efficacy than Entrectinib at 15 nM. However, it was observed that hardly any colonies were formed when treated with the **3** doses of 300 Nm. For the treatment of TrkA-induced cancers, **3** also has the ability to inhibit the independent cell life of KM-12 cells as a leader [5].

The work to find the best inhibitors against the cancer cell line is rapidly evolving and being updated. The anti-cancer compounds that have been generated show much higher activity and selectivity compared to the hits from previous studies. In particular, compound **4** showed significantly

higher inhibitory activity (IC_{50} = 1.04 μm) in the hepatocellular carcinoma cell line HepG2. This is almost 5 times more active than sorafenib (IC_{50} = 5.06 μm). In addition, MRC-5 was found to have a **4**-selectivity index (SI) (SI =11.5) against the human embryonic lung fibroblast cell line that was 5.2 times higher than that of sorafenib (SI = 2.20). In addition, molecular docking studies showed that the binding energies of **4** to B-RAF and VEGFR-2, which are lower than those of sorafenib, have an effective cytotoxic effect. The topological polar surface area (TPSA) values of **4** (TPSA = 81.07 Å2) are much lower than those of sorafenib (TPSA = 92.35 Å2), providing excellent cell membrane inhibition. **4** can be used as the most potent drug to be developed as a promising anti-cancer drug and in combination therapy [6].

Compound **5** showed significantly higher PC-3 activity compared to MCF-7, HEPG-2 and MGC-803 cells. Even compared to 5-Fu (IC_{50} = 8.41 ± 0.92 μmol/L), compound **5** (IC_{50} = 4.42 ± 0.06 μmol/L) showed almost 2-fold higher activity. Treatment of PC-3 cells increased to 72.25% when treated with a higher concentration of **5** for 24 hours in the G2/M phase. In addition, an in vivo study of **5** showed that the IC_{50} value was 4-fold lower than that of PC-3, with a value of 20.34 ± 0.97 $\mu mol \cdot L^{-1}$ when evaluating the antiproliferative activity of normal prostate cells (WPYM-1). On this basis, when mice were fed an intraventricular injection of 2 g/kg/time for 2 weeks, the mice not only survived, but also grew normally as a control group and showed no cytotoxic activity **5** compared to their other internal organs. In an in vivo study, this result showed that **5** is a highly selective and superior compound [7].

There are some compounds that have very low selectivity and antiproliferative effect in the treatment of various types of cancer. By modifying such compounds, it is possible to dramatically increase their activity. In particular, the activity of compounds **6a**, **6b** and **6c**, which are modifying (S)-(-)-perillyl alcohol POH derivatives, is fantastically increased compared to their predecessors. For example, the antiproliferative effect of derivative **6a** against 43.14 μm MCF-7 cells increased to 100%. We can see a fivefold increase in activity against MCF-7 cells and a twentyfold decrease in the dose applied to achieve complete growth inhibition [8].

Much work is being done to modify and determine the biological activity of substances that have been known for many years. Among them, phosphorylating derivatives of daunorubicin with triazole binding have shown higher activity compared to other derivatives of daunorubicin. The immortal renal epithelial cell phosphonate **7** showed a much higher selectivity index (si (IC_{50}HEK293/IC_{50}rd) = 10.8 μmol/L) compared to NEK293 (calculated selectivity index for rhabdomyosarcoma cells) compared to cancer cells. The IC_{50} values of the **7** derivative for A549 lung carcinoma epithelial cells and the human colon cancer cell line HCT116 showed significantly higher antiproliferative activity compared to other daunorubicin derivatives, 12.13 ± 0.69 μmol/L and 2.05 ± 0.12 μmol/L, respectively [9].

During modification, the biological activity may also change to the extent that it becomes more or less pronounced due to the alternation of each functional group. Also, the replacement of the H atom of 2H-1,2,3-triazole with methyl (**8a**) or ethyl (**8b**) groups showed significantly higher activity than other derivatives. However, there was not much difference between the derivatives exchanged from methyl to ethyl, and increasing the methylene groups significantly decreased the activity of the compound. The IC_{50} value at **8a** anti-migration substance had high activity for MDA-MB-231 (0.47±0.03 μM) and PANC1 (0.28±0.03 μM), while the anti-proliferative activity was highest for panc1 (0.86±0.12 μM). The IC_{50} value of compound **8b** anti-migration was higher for PANC1 (1.41 ± 0.32 μM), while the anti-proliferative activity was highest for the breast cancer cell line MDA-MB-231 (0.32 ± 0.03 μM) and the pancreatic cancer cell line PANC1 (0.24 ± 0.03 μM). Since compounds **8a** and **8b** are structurally similar to MYOF inhibitors, further study of these compounds may lead to the discovery of promising MYOF inhibitors [10].

In cancer treatment, high efficacy can also be achieved by determining the anti-enzymatic activity of the substance. The phenolic compounds 4-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazole-4-YL) were

investigated by radioisotope enzymatic assay to inhibit steroid sulfatase (STS) isolated from human placenta in a breast cancer cell line (MCF-7). The results showed that the IC50 value of derivative **9a** (0.21 ± 0.01 nM) exhibited 5 times more potent activity than irosustat (1.06 ± 0.03 nM). In a 67nr mouse breast cancer model for an in vivo study among the five most potent compounds, derivative **9b** suppressed tumor growth by 51% at a dose of 50 mg/kg without any side effects (not including a slight change in blood cell count). The structure-activity relationship (SAR) showed that the stability of the inhibitor-enzyme complex was increased by increasing the hydrophobicity of the halogen derivatives in the substituted meta-position in benzene. The STS inhibition of such derivatives in the breast cancer cell line can be called an outstanding achievement in cancer therapy [11].

Lead compound **10a** showed the highest result (IC_{50} = 0.33 μM) against lung carcinoma epithelial cells A549. Then, the most potent compound **10b** in the treatment of the MDA-MB-231 breast cancer cell line also showed strong antiproliferative activity (IC_{50} = 2.0 μM). In addition, compound **10b** HuH6 counteracted the overexpression of gankirin by liver cancer cells. showed strong antiproliferative activity (IC_{50} = 1.1 μM), more sensitive to treatment than the previous CJOC42 [12].

The synthesis of quinazoline and its derivatives, as well as their biological activity, has long been of interest to scientists. Such interest has led to the study of modifications of quinazoline compounds formed in the C6 state with 1,2,3-triazoles and the effect of their cytotoxic activity on the human cancer cell line. The prepared compounds were evaluated for their activity against human melanoma A375, cervical cancer HeLa, hepatocellular carcinoma HepG2, breast cancer MCF-7 and MDA-MB-231, gastric cancer MGC-803, while osteosarcoma U2OS cells. Compound **11** was found to have the highest cytotoxicity against HCT-116 human colon cancer cell line (IC_{50} = 0.36 μM) and against A549 lung carcinoma epithelial cells (IC_{50} = 1.18 μM). The **11** derivative bound directly to the autophagy-associated protein SQSTM1/P62 and the E3 ligase RNF168, stimulating their binding. **11** compound may inhibite antitumor activity by disrupting HR-mediated DSB corrections. Compound **11** showed relatively high maximum concentration (C_{max} = 52.23 ng/ml) and exposure (AUC0-T = 1003.58 ng/ml) at a dose of 20 mg/kg in mice in an in vitro study [13].

The increase in the number of nitrogen atoms in the molecule during the modification of previous inhibitors can in many cases be the cause of a sharp increase in the activity of the substance and its solubility. Therefore, the introduction of 1,2,3-triazole ring in the modification of calotrixin a (CAA) resulted in increased activity of the substance and its solubility. Compound **12**, which showed higher solubility (>5 μg/ml) than CAA (<5 μg/ml), showed higher activity than even CPT (IC_{50} = 660 nM) and VP-16 (IC_{50} = 280 nM) in inhibiting topo I and II with an IC_{50} value of 20 nm. According to Western blotting studies **12** derivative showed the strongest antiproliferative activity against A375 human melanoma and HCT116 human colorectal cancer cell lines due to high inhibition of Topo I and II enzymes with IC_{50} values of 20 and 50 nM, respectively. **12** treatments significantly inhibited A375 cell migration in contrast to CAA and VP-16 (at 40 nM), the **12** derivative (T1/2 = 10 min) was even more stable in mouse liver microsomes than VP-16 (T1/2 = 30 min) [14].

Different types of binders can be used to bind different heterocyclic compounds. In this case, changing the length or carbon of the binder to different heteroatoms affects the biological activity and solubility of the substance. In particular, in substance **13**, the heteroatomic property of the oxygen atom in the polyethylene glycol (PEG) unit of the binder leads to an increase in the hydrophilicity and solubility of this preparation. The degradation concentration in the HDAC8 protein of A549 cells showed a maximum degradation percentage D_{max} = 95% at 10 μm (18 hours) with a **13** DC_{50} value of 0.58 ± 0.06 μm. The formation of HDAC8 centers in A549 and HCT116 cells decreased in a dose-dependent manner after treatment (20 hours) with **13** (range 0-8 μm). Another interesting aspect is that the combined use of **13** and IR in the treatment showed a stronger antiproliferative effect compared to **13** or PCL34051 treatment, as it can interfere with DNA damage repair in cancer cells (IC_{50} value is about 6.04 μm) [15].

Conclusion. From the last years of the twentieth century to 2019, cancer deaths have declined significantly. These good results have been achieved by reducing the incidence of lung cancer by reducing smoking, with chemotherapy, and with combined comprehensive treatments for breast, colorectal, and other cancers. In addition, some cancers removed by surgery also result in reduced mortality. In addition, the early detection of most cancers and the reduction of cancer cell lineages with appropriate treatments are also cornerstones of success. The use of substances in chemotherapy that are highly active against a specific type of cancer, and investment in the expansion of clinics and laboratories dedicated to the treatment of specific types of cancer, can save many lives. Our research group conducts research on the chemistry of compounds active against cancer cells based on heterocyclic compounds containing a nitrogen atom [16-47]. Among them are triazole compounds. The identification of pharmacophore groups that enhance the activity of cancer cell inhibitors and the modification of candidates such as 1,2,3-triazole offer promising compounds for the future.

References

1. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., Jemal, A..(2022) Cancer statistics, 2022, CA Cancer J Clin, 72(1): 7-33. https://doi.org/10.3322/caac.21708
2. Bozorov, K., Zhao, J., Aisa, H. A. (2019). 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview." Bioorg Med Chem **27**(16): 3511-3531. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.07.005
3. Pippione, A. C., Kilic-Kurt, Z., Kovachka, S., Sainas, S., Rolando, B., Denasio, E., Pors, K., Adinolfi, S., Zonari, D., Bagnati, R., Lolli, M. L., Spyrakis, F., Oliaro-Bosso, S., Boschi, D.. (2022). "New aldo-keto reductase 1C3 (AKR1C3) inhibitors based on the hydroxytriazole scaffold." Eur J Med Chem **237**: 114366. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114366
4. Li, Y., Lu, Q., Xiao, R., Ma, J., Tang, Y., Chen, W., Zhang, R., Jiang, L., Chen, H., Shen, B., Zhang, A., Ding, C.. (2022). "Synthesis and anti-tumor activity of nitrogen-containing derivatives of the natural product diphyllin." Eur J Med Chem **243**: 114708. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114708
5. Wang, X., Tan, Z., Wang, F., Zhang, J., Yang, J., Liu, S., Jiang, N., Zhai, X.. "Design, synthesis and anti-tumor efficacy of novel phenyl thiazole/triazole derivatives as selective TrkA inhibitors." Bioorg Med Chem **72**: 116995. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2022.116995
6. Limpachayaporn, P., Nuchpun, S., Sirirak, J., Charoensuksai, P., Wongprayoon, P., Chuaypen, N., Tangkijvanich, P., Suksamrarn A.. (2022). "meta-Ureidophenoxy-1,2,3-triazole hybrid as a novel scaffold for promising HepG2 hepatocellular carcinoma inhibitors: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies." Bioorg Med Chem **74**: 117048. https://doi.org/10.1007/s00044-022-02870-6
7. Cao, Y., Yang, Y., Ampomah-Wireko, M., Obaid Arhema Frejat, F., Zhai, H., Zhang, S., Wang, H., Yang, P., Yuan, Q., Wu, G., Wu, C.. (2022). "Novel indazole skeleton derivatives containing 1,2,3-triazole as potential anti-prostate cancer drugs." Bioorg Med Chem Lett **64**: 128654. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.128654
8. Lessa, Renato C. S., Gomes, Aline C. C. A.. (2022). "Perillyl alcohol and its synthetic derivatives: the rising of a novel class of selective and potent antitumoral compounds." Medicinal Chemistry Research **31**(5): 677-694. https://doi.org/10.1007/s00044-022-02870-6
9. Moiseeva, Aleksandra A., Artyushin, Oleg I., Anikina, Lada V., Klemenkova, Zinaida S., Brel, Valery K.. (2022). "N-Phosphorylation of daunorubicin—synthetic approaches and antiproliferative properties of the products." Medicinal Chemistry Research **31**(6): 1011-1025. https://doi.org/10.1007/s00044-022-02889-9
10. Hu, Shijia, Li, Yunqi, Kan, Weiqiong, Ding, Tingting, Gu, Haijun, Zhang, Ting, Yi, Zhengfang, Chen, Yihua. (2022). "Novel orthodiphenyl five-member N-heteroaromatic compounds as potent anticancer cell agents." Medicinal Chemistry Research **31**(6): 936-948. https://doi.org/10.1007/s00044-022-02894-y

11. Biernacki, K., Ciupak, O., Dasko, M., Rachon, J., Kozak, W., Rak, J., Kubinski, K., Maslyk, M., Martyna, A., Sliwka-Kaszynska, M., Wietrzyk, J., Switalska, M., Nocentini, A., Supuran, C. T., Demkowicz, S.. (2022). "Development of Sulfamoylated 4-(1-Phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenol Derivatives as Potent Steroid Sulfatase Inhibitors for Efficient Treatment of Breast Cancer." J Med Chem **65**(6): 5044-5056. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c02220
12. Kanabar, D., Goyal, M., Kane, E. I., Chavan, T., Kabir, A., Wang, X., Shukla, S., Almasri, J., Goswami, S., Osman, G., Kokolis, M., Spratt, D. E., Gupta, V., Muth, A.. (2022). "Small-Molecule Gankyrin Inhibition as a Therapeutic Strategy for Breast and Lung Cancer." J Med Chem **65**(13): 8975-8997. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00190
13. Wang, F. C., Peng, B., Ren, T. T., Liu, S. P., Du, J. R., Chen, Z. H., Zhang, T. T., Gu, X., Li, M., Cao, S. L., Xu, X., (2022). "A 1,2,3-Triazole Derivative of Quinazoline Exhibits Antitumor Activity by Tethering RNF168 to SQSTM1/P62." J Med Chem **65**(22): 15028-15047. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00432
14. Yang, X., Wang, Z. P., Xiang, S., Wang, D., Zhao, Y., Luo, D., Qiu, Y., Huang, C., Guo, J., Dai, Y., Zhang, S. L., He, Y.. (2022). "Optimization of the Natural Product Calothrixin A to Discover Novel Dual Topoisomerase I and II Inhibitors with Improved Anticancer Activity." J Med Chem **65**(11): 8040-8061. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00615.
15. Huang, J., Zhang, J., Xu, W., Wu, Q., Zeng, R., Liu, Z., Tao, W., Chen, Q., Wang, Y., Zhu, W. G., (2023). "Structure-Based Discovery of Selective Histone Deacetylase 8 Degraders with Potent Anticancer Activity." J Med Chem **66**(2): 1186-1209. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00739
16. Ruzi Z, Nie L, Bozorov K, Zhao J, Aisa HA (2021) Synthesis and anticancer activity of ethyl 5-amino-1-N-substituted-imidazole-4-carboxylate building blocks. Arch Pharm 354 (9):2000470. https://doi.org/10.1002/ardp.202000470
17. Song B, Nie L, Bozorov K, Kuryazov R, Zhao J, Aisa HA (2022) Design, combinatorial synthesis and cytotoxic activity of 2-substituted furo[2,3-d]pyrimidinone and pyrrolo[2,3-d]pyrimidinone library. Mol Divers. https://doi.org/10.1007/s11030-022-10529-y
18. Bozorov K, Zhao Jy, Nie LF, Ma H-R, Bobakulov K, Hu R, Rustamova N, Huang G, Efferth T, Aisa HA (2017) Synthesis and in vitro biological evaluation of novel diaminothiophene scaffolds as antitumor and anti-influenza virus agents. Part 2. RSC Advances 7 (50):31417-31427. https://doi.org/10.1039/C7RA04808D
19. Zeng Y, Nie L, Niu C, Mamatjan A, Bozorov K, Zhao J, Aisa HA (2022) Synthesis and Biological Activities of Dihydrooxazolo[5,4-d]-pyrrolo[1,2-a]pyrimidinones. Chin J Org Chem 42 (2):543-556. https://doi.org/10.6023/cjoc202107002
20. Nie LF, Bozorov K, Huang G, Zhao J, Niu C, Aisa HA (2018) Design, synthesis, and toward a side-ring optimization of tricyclic thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones and their effect on melanin synthesis in murine B16 cells. Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem 193 (10):656-667. https://doi.org/10.1080/10426507.2018.1487968
21. Bozorov K, Ma H-R, Zhao J-Y, Zhao H-Q, Chen H, Bobakulov K, Xin X-L, Elmuradov B, Shakhidoyatov K, Aisa HA (2014) Discovery of diethyl 2,5-diaminothiophene-3,4-dicarboxylate derivatives as potent anticancer and antimicrobial agents and screening of anti-diabetic activity: Synthesis and in vitro biological evaluation. Part 1. Eur J Med Chem 84:739-745. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.065
22. Liu F, Hou X, Nie LF, Bozorov K, Decker M, Huang G (2018) A Convenient One-pot Synthesis of 2,3-Disubstituted Thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones from 2H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazine-2,4(1H)-diones, Aromatic Aldehydes and Amines. SynOpen 02 (02):0207-0212.
23. Bozorov K, Zhao J-Y, Elmuradov B, Pataer A, Aisa HA (2015) Recent developments regarding the use of thieno[2,3-d]pyrimidin-4-one derivatives in medicinal chemistry, with a focus on

their synthesis and anticancer properties. Eur J Med Chem 102:552-573. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.08.018

24. Nasrullaev A, Bozorov K, Bobakulov K, Zhao J, Nie LF, Turgunov KK, Elmuradov B, Aisa HA (2019) Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of novel hydrazone-bearing tricyclic quinazolines. Res Chem Intermed 45 (4):2287-2300. https://doi.org/10.1007/s11164-018-03731-x
25. Zeng Y, Nie L, Liu L, Niu C, Li Y, Bozorov K, Zhao J, Shen J, Aisa HA (2022) Design, synthesis, in vitro evaluation of a new pyrrolo[1,2-a]thiazolo[5,4-d]pyrimidinone derivatives as cholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease. J Heterocycl Chem 59 (6):1086-1101. https://doi.org/10.1002/jhet.4452
26. Guo H, Nie L, Bozorov K, Aisa HA, Zhao J (2022) Synthesis and Antitumor Activity of Novel Linear Tricyclic Compounds Derived from Purine. Heterocycles 104 (6):1085-1097. https://doi.org/10.3987/COM-22-14652
27. Numonov S, Edirs S, Bobakulov K, Qureshi MN, Bozorov K, Sharopov F, Setzer WN, Zhao H, Habasi M, Sharofova M, Aisa HA (2017) Evaluation of the Antidiabetic Activity and Chemical Composition of Geranium collinum Root Extracts—Computational and Experimental Investigations. Molecules 22 (6):983.
28. Chen L, Obul M, Bozorov K, Zhao J (2021) Synthesis and Antiviral Activity of New Derivatives of Rupestonic Acid. Chem Nat Compd 57 (5):854-860. https://doi.org/10.1007/s10600-021-03497-6
29. Rustamova N, Bozorov K, Efferth T, Yili A (2020) Novel secondary metabolites from endophytic fungi: synthesis and biological properties. Phytochemistry Reviews 19 (2):425-448. https://doi.org/10.1007/s11101-020-09672-x
30. Ruzi Z, Bozorov K, Nie L, Zhao J, Aisa HA (2022) Novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidines as potential anticancer agents: Synthesis, VEGFR-2 inhibition, and mechanisms of action. Biomed Pharmacother 156:113948. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113948
31. Bozorov K, Nie LF, Zhao J, Aisa HA (2017) 2-Aminothiophene scaffolds: Diverse biological and pharmacological attributes in medicinal chemistry. Eur J Med Chem 140:465-493. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.039
32. Bozorov KA, Elmuradov BZ, Okmanov RY, Tashkhodjaev B, Shakhidoyatov KM (2010) 9-Furfurylidene-2,3-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-thieno[2',3':4,5]pyrimidino[1,2-a]pyridin-4-one. Acta Crystallographica Section E 66 (3):o552-o553. https://doi.org/10.1107/S1600536810004101
33. Nie LF, Bozorov K, Niu C, Huang G, Aisa HA (2017) Synthesis and biological evaluation of novel sulfonamide derivatives of tricyclic thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones on melanin synthesis in murine B16 cells. Res Chem Intermed 43 (12):6835-6843. https://doi.org/10.1007/s11164-017-3023-3
34. Lin K, Zhang X, Dai X, Ma L, Bozorov K, Guo H, Huang G, Cao J (2021) Synthesis and Anticancer Activity of Podophyllotoxin Derivatives. Chem Nat Compd 57 (6):1010-1018. https://doi.org/10.1007/s10600-021-03539-z
35. Bozorov KA, Mamadalieva NZ, Elmuradov BZ, Triggiani D, Egamberdieva D, Tiezzi A, Aisa HA, Shakhidoyatov KM (2013) Synthesis of Substituted Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones and Their Testing for Evaluation of Cytotoxic Activity on Mammalian Cell Models. J Chem 2013:1-6. https://doi.org/10.1155/2013/976715
36. Zeng Y, Nie L, Bozorov K, Ruzi Z, Song B, Zhao J, Aisa HA (2022) 2-substituted tricyclic oxazolo[5,4-d]pyrimidine library: Design, synthesis, and cytotoxicity activity. J Heterocycl Chem 59 (3):555-568. https://doi.org/10.1002/jhet.4401
37. Bozorov K, Zhao JY, Aisa HA (2016) Recent advances in ipso-nitration reactions. Arkivoc 2017 (1):41-66. https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.852

38. Nie LF, Huang G, Bozorov K, Zhao J, Niu C, Sagdullaev SS, Aisa HA (2018) Diversity-oriented synthesis of amide derivatives of tricyclic thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones and evaluation of their influence on melanin synthesis in murine B16 cells. Heterocycl Commun 24 (1):43-50. https://doi.org/10.1515/hc-2017-0256
39. Bozorov K, Elmuradov B, Shakhidoyatov K, Aisa HA, Tashkhodjaev B (2013) 2,3-Trimethylene-7,8-dihydropyrrolo[1,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(6H)-one. Acta Crystallographica Section E 69 (8):o1224. https://doi.org/10.1107/S1600536813017935
40. Elmuradov BZ, Bozorov KA, Shakhidoyatov KM (2011) Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones 1. Condensation of 2,3-dimethyl- and 2,3-tri-, 2,3-tetra-, and 2,3-pentamethylene-7,8-dihydro-pyrrolo[1,2-a]thieno[2,3-d]pyriminidin-4(6H)-ones with aromatic aldehydes and furfural. Chem Heterocycl Compd 46 (11):1393-1399. https://doi.org/10.1007/s10593-011-0677-4
41. Elmuradov BZ, Bozorov KA, Okmanov RY, Tashkhodjaev B, Shakhidoyatov KM (2011) 2-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydrothieno[2',3':4,5]pyrimidino[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid. Acta Crystallographica Section E 67 (4):o824. https://doi.org/10.1107/S1600536811007902
42. Ruzi Z, Bozorov K, Nie L, Zhao J, Akber Aisa H (2023) Discovery of novel (E)-1-methyl-9-(3-methylbenzylidene)-6,7,8,9-tetrahydropyrazolo[3,4-d]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4(1H)-one as DDR2 kinase inhibitor: Synthesis, molecular docking, and anticancer properties. Bioorg Chem 135. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106506
43. Song B, Nie L, Bozorov K, Kuryazov R, Aisa HA, Zhao J (2023) Parallel synthesis of condensed pyrimidine-thiones and their antitumor activities. Res Chem Intermed 49 (4):1327-1348. https://doi.org/10.1007/s11164-022-04912-5
44. Fei Nie L, Huang G, Bozorov K, Zhao J, Niu C, Sagdullaev SS, Aisa HA (2018) Corrigendum to: Diversity-oriented synthesis of amide derivatives of tricyclic thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones and evaluation of their influence on melanin synthesis in murine B16 cells (Heterocyclic Communications. (2018) 24:1 (43-50) DOI: 10.1515/hc-2017-0256). Heterocycl Commun 24 (4):241. https://doi.org/10.1515/hc-2018-2002
45. Song B, Nie L, Bozorov K, Niu C, Kuryazov R, Akber Aisa H, Zhao J (2023) Furo[2,3-d]pyrimidines as Mackinazolinone/Isaindigotone Analogs: Synthesis, Modification, Antitumor Activity, and Molecular Docking Study. Chemistry and Biodiversity 20 (3). https://doi.org/10.1002/cbdv.202201059
46. Аскаров ИР, Аиша ХА, Бозоров ХА, Зао Д, Насруллаев АО, Муртазаевна ЗИ (2022) ТИОФЕНОВЫЕ АНАЛОГИ ХИНАЗОЛИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ: СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИЯ 2-N-(АЛКИЛ,АРИЛ)-ТИЕНО[2,3-D]ПИРИМИДИНОНОВ. Журнал химии товаров и народной медицины 1 (5):55-76. https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol1.iss5.2022.105
47. Song B, Nie L, Bozorov K, Niu C, Kuryazov R, Akber Aisa H, Zhao J (2023) Front Cover: Furo[2,3-d]pyrimidines as Mackinazolinone/Isaindigotone Analogs: Synthesis, Modification, Antitumor Activity, and Molecular Docking Study (Chem. Biodiversity 3/2023). Chem Biodivers 20 (3):e202300282. https://doi.org/10.1002/cbdv.202300282

Author Biographies

Anvarjon Yu. Buronov, *Samarkand State University*
Basic doctoral student of the Department of Organic Synthesis and Bioorganic Chemistry
Zarifa I. Murtazaeva, *Samarkand State University*
Basic doctoral student of the Department of Organic Synthesis and Bioorganic Chemistry
Davlat B. Tukhtaev, *Samarkand State University*
Associate Professor of the Department of Organic Synthesis and Bioorganic Chemistry
Khurshed Abdulloevich Bozorov, *Samarkand State University*

Professor of the Department of Organic Synthesis and Bioorganic Chemistry
Haji Akber Aisa, *Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences*
Professor
Ibragim R. Askarov, *Andijan State University*
Professor of the Department of Chemistry, Honored Inventor of Uzbekistan, Chairman of the TABOBAT Academy of Uzbekistan