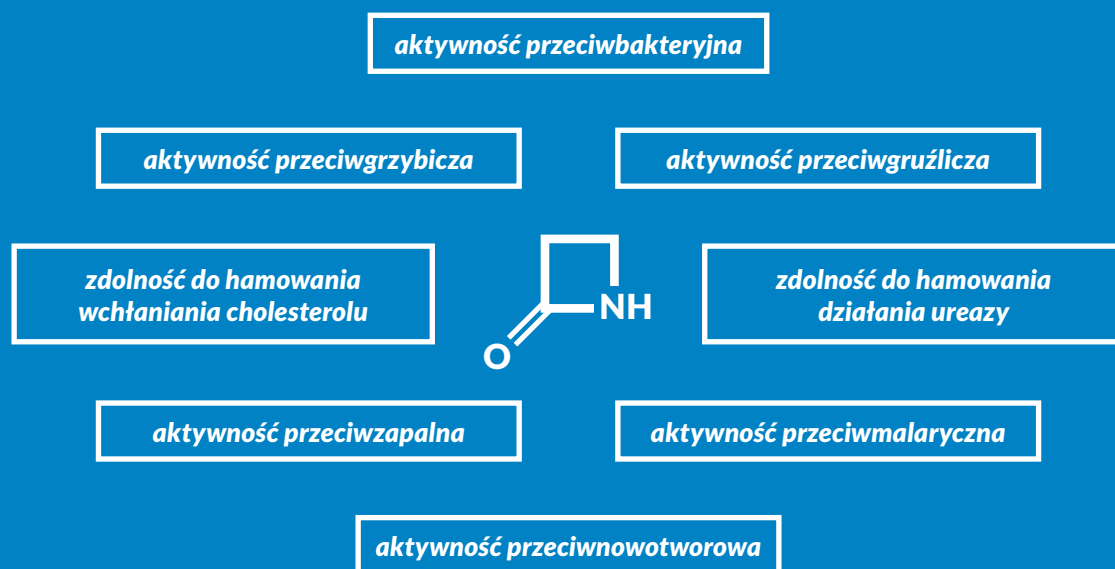





MAGDALENA GRABKOWSKA-DRUŻYC  
DOROTA G. PIOTROWSKA  
IWONA E. GŁOWACKA

# AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA AZETYDYN-2-ONÓW – NAJNOWSZE DONIESIENIA



MAGDALENA GRABKOWSKA-DRUŻYC\*   
DOROTA G. PIOTROWSKA   
IWONA E. GŁOWACKA 

---

# AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA AZETYDYN-2-ONÓW – NAJNOWSZE DONIESIENIA

BIOLOGICAL ACTIVITY OF AZETIDIN-2-ONES –  
RECENT ADVANCES

Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział Farmaceutyczny,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź

\* [magdalena.grabkowska-druzyc@umed.lodz.pl](mailto:magdalena.grabkowska-druzyc@umed.lodz.pl)

Seria monografii naukowych dotyczących zagadnień z zakresu dyscyplin nauk farmaceutycznych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Wydawnictwo recenzowane i punktowane na zasadach zgodnych z Rozporządzeniem MNiSW z dnia 22 lutego 2019 r. w sprawie ewaluacji jakości działalności naukowej (Dz.U. 2019 poz. 392 z późn. zm.; tekst jednolity: Dz.U. 2022 poz. 661).

#### RADA NAUKOWA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni – Redaktor naczelna  
prof. dr hab. Monika Łukomska-Szymańska – Zastępca redaktor naczelnej  
prof. dr hab. Iwona Cygankiewicz  
dr hab. Małgorzata Pikala, prof. uczelni

#### REDAKTOR PROWADZĄCA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni

#### REDAKCJA JĘZYKOWA

Magdalena Kokosińska

#### KOREKTA

Magdalena Zagrobelna

#### OPRACOWANIE GRAFICZNE

Tomasz Przybył

#### AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA AZETYDYN-2-ONÓW – NAJNOWSZE DONIESIENIA

Łódź 2023

#### WYDAWNICTWO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI

<http://wydawnictwo.umed.pl/>

e-mail: [editorial@reports.umed.pl](mailto:editorial@reports.umed.pl)

#### Unikatowy identyfikator Wydawnictwa: 60000

(Komunikat Ministra Edukacji i Nauki z dnia 22 lipca 2021 r. w sprawie wykazu wydawnictw publikujących recenzowane monografie naukowe)

ISBN 978-83-67198-38-7

#### WYDANIE PIERWSZE



© 2023. Pewne prawa zastrzeżone na rzecz autorów. Opublikowane na licencji Creative Commons Uznanie Autorstwa (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.pl>).

Licencjobiorca: Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zezwala się na wykorzystanie treści monografii zgodnie z licencją – pod warunkiem zachowania niniejszej informacji licencyjnej oraz wskazania autorów jako właścicieli praw do tekstu.

**Streszczenie:** Azetydyn-2-ony, zwyczajowo nazywane  $\beta$ -laktamami, są bardzo ważną grupą związków heterocyklicznych. W związku z odkryciem penicyliny i jej właściwości bakteriobójczych  $\beta$ -laktamy przez wiele lat utożsamiano wyłącznie z aktywnością przeciwbakteryjną. Antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, w tym penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy oraz monobaktamy, z uwagi na korzystne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa są najczęściej stosowaną grupą farmaceutyków. Jednakże aktywność  $\beta$ -laktamów nie ogranicza się jedynie do działania przeciwbakteryjnego. Wśród pochodnych  $\beta$ -laktamów znaleziono również związki wykazujące aktywność przeciwgrzybiczą, przeciwgruźliczą, przeciwnowotworową, przeciwwirusową, przeciwzapalną oraz przeciwmalaryczną. Wykazano również, że związki zawierające fragment  $\beta$ -laktamowy hamują absorpcję cholesterolu oraz są inhibitorami ludzkiej tryptazy, chymazy oraz ureazy, a także antagonistami receptora wazopresyny V1a. Z uwagi na bardzo duże zainteresowanie związkami należącymi do tej grupy pochodnych niniejsza monografia stanowi przegląd doniesień literaturowych z ostatniej dekady dotyczący wybranych monocyklicznych układów  $\beta$ -laktamowych wykazujących aktywność biologiczną wyższą od działania zastosowanych związków referencyjnych lub porównywalną z nim. Dodatkowo monografia uwzględnia najważniejsze metody syntezy związków zawierających w swojej strukturze ugrupowanie  $\beta$ -laktamowe oraz krótką charakterystykę antybiotyków  $\beta$ -laktamowych.

**Słowa kluczowe:** azetydyn-2-ony,  $\beta$ -laktamy, antybiotyki, aktywność przeciwdrobnoustrojowa, aktywność przeciwnowotworowa, aktywność przeciwzapalna, aktywność przeciwmalaryczna, inhibitory wchłaniania cholesterolu, inhibitory ureazy

**Abstract:** Azetidin-2-ones, commonly known as  $\beta$ -lactams, are a very important group of heterocyclic compounds. Since the discovery penicillin and its antibacterial properties, for many years  $\beta$ -lactams were identified as antibacterial agents.  $\beta$ -Lactam antibiotics, including penicillins, cephalosporins, carbapenems, and monobactams, are frequently used group of pharmaceuticals due to their favourable pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, clinical effectiveness, and safety profile. However, the activity of  $\beta$ -lactams is not limited to antibacterial activity. Among  $\beta$ -lactam derivatives, compounds exhibiting antifungal, antituberculosis, anticancer, antiviral, anti-inflammatory, and antimalarial activity have been also found. Furthermore, compounds having the  $\beta$ -lactam moiety inhibit cholesterol absorption. Inhibitory properties of  $\beta$ -lactam toward human tryptase, chymase and urease, as well as antagonistic activity for vasopressin V1a receptor were also noticed. Herein, the biological activity of monocyclic  $\beta$ -lactams are presented. This review reports selected monocyclic  $\beta$ -lactams having potency higher or comparable to the activity of the reference drugs. Moreover, synthetic methods for the preparation of the  $\beta$ -lactam derivatives are presented.

**Keywords:** azetidin-2-ones,  $\beta$ -lactam, antibiotics, antimicrobial activity, anticancer activity, anti-inflammatory activity, antimalarial activity, cholesterol absorption inhibitors, urease inhibitors

## Wykaz skrótów

**Ac** – grupa acetylowa

**AMP** – adenozyno-5'-monofosforan

**AMPK** – kinaza białkowa aktywowana przez AMP

**ALK** – kinaza chłonna anaplastycznego

**A2780** – linia komórkowa raka jajnika

**A-549** – linia komórkowa niedrobnokomórkowego raka płuc

**B16F10** – linia komórkowa mysiego czerniaka

**CA-4** – kombretastatyna A-4

**Caco-2** – linia komórkowa ludzkiego gruczołaka jelita grubego

**COX** – cyklooksygenaza

**DABCO** – 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan

**DBU** – 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en

**DMAP** – 4-(dimetyloamino)pirydyna

**DMF** – *N,N*-dimetyloformamid

**ED<sub>50</sub>** – dawka substancji, przy której 50% osobników wykazuje efekt terapeutyczny

**ER<sub>α</sub>** – receptor estrogenowy alfa

**ER<sub>β</sub>** – receptor estrogenowy beta

**HCT-116** – linia komórkowa ludzkiego raka jelita grubego

**HDL** – frakcja cholesterolu o wysokiej gęstości, a małej wielkości (ang. *high-density lipoprotein*)

**HEK239T** – ludzka embrionalna komórka nerki

**HeLa** – linia komórkowa raka szyjki macicy

**HepG2** – linia komórkowa ludzkiego raka wątroby

**HT-29** – linia komórkowa ludzkiego gruczołakoraka jelita grubego

**HUH-7** – linia komórkowa raka wątrobowokomórkowego

**IC<sub>50</sub>** – stężenie badanej substancji hamujące aktywność komórek nowotworowych w 50% (ang. *inhibitory concentration*)

**iNOS** – indukowalna syntaza tlenku azotu(II)

**LC<sub>50</sub>** – stężenie badanej substancji szacowane jako stężenie powodujące śmierć 50% organizmów użytych do badań

**L-02** – linia prawidłowych ludzkich komórek wątroby

**MIC** – minimalne stężenie hamujące

**MCF-7** – linia komórkowa ludzkiego raka piersi

**MDA-MB-231** – linia komórkowa raka piersi z mutacją genu BRAC-1/2

**MDCKII** – linia komórkowa nabłonka psiej nerki Madin Darby'ego, szczep II

**MRSA** – gronkowiec złocisty odporny na metycylinę

**NCS** – *N*-chlorosukcynoimid

**PC-3** – linia komórkowa raka prostaty

**RFT** – reaktywna forma tlenu

**SiHa** – linia komórkowa raka szyjki macicy

**SKBR-3** – linia komórkowa raka piersi z ekspresją receptorów HER2

**SKNBE** – linia komórkowa nerwiaka zarodkowego

**SKOV-3** – linia komórkowa raka jajnika  
**SW48** – linia komórkowa raka okrężnicy  
**SW480** – linia komórkowa raka okrężnicy  
**SW620** – linia komórkowa raka okrężnicy  
**T84** – linia komórkowa raka okrężnicy  
**TEA** – trietyloamina  
**THF** – tetrahydrofuran  
**TMG** – 1,1,3,3-tetrametyloguanidyna  
**ZOI** – strefa zahamowania wzrostu

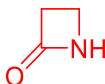
## Spis treści

|   |    |
|---|----|
| 1. Wprowadzenie .....                             | 9  |
| 2. Wybrane metody syntezy $\beta$ -laktamów ..... | 9  |
| 3. Antybiotyki $\beta$ -laktamowe .....           | 14 |
| 3.1. Penicyliny.....                              | 15 |
| 3.2. Cefalosporyny.....                           | 16 |
| 3.3. Karbapanemy .....                            | 16 |
| 3.4. Monobaktamy .....                            | 17 |
| 4. Aktywność biologiczna .....                    | 18 |
| 4.1. Aktywność przeciwdrobnoustrojowa.....        | 18 |
| 4.2. Aktywność przeciwnowotworowa .....           | 32 |
| 4.3. Inna aktywność.....                          | 37 |
| 5. Podsumowanie .....                             | 44 |
| Bibliografia.....                                 | 45 |



## 1. Wprowadzenie

Azetydyn-2-ony ( $\beta$ -laktamy) (Ryc. 1) stanowią bardzo ważną grupę związków heterocyklicznych o szerokim spektrum aktywności biologicznej.



Rycina 1. Struktura azetydyn-2-onu.

Penicylina jest pierwszym znanym antybiotykiem, który zawiera w swojej strukturze pierścień  $\beta$ -laktamowy. Odkrycie penicyliny zawdzięczamy Aleksandrowi Flemingowi, szkockiemu lekarzowi, mikrobiologowi, profesorowi bakteriologii. W 1929 roku zaobserwował on, że grzyb pleśniowy, później zidentyfikowany jako *Pseudomonas notatum*, hamuje wzrost *Staphylococcus aureus* (gronkowca złocistego) (Fleming, 1929). Odkrycie to nie wzbudziło wtedy większego zainteresowania. Dopiero w roku 1940 badania dwóch oksfordzkich naukowców Howarda Floreya i Ernesta Chaina doprowadziły do wyodrębnienia i oczyszczenia penicyliny oraz do przeprowadzenia pierwszych pomyslnych badań klinicznych (Chain i in., 1940). W 1945 roku Fleming, Florey i Chain wspólnie zostali uhonorowani Nagrodą Nobla w dziedzinie medycyny za odkrycie penicyliny i jej działania terapeutycznego w leczeniu różnych chorób zakaźnych. Odkrycie penicyliny było momentem przełomowym w medycynie i zapoczątkowało szereg badań nad właściwościami antybiotyków (Kościńska i Sitkiewicz, 2017).

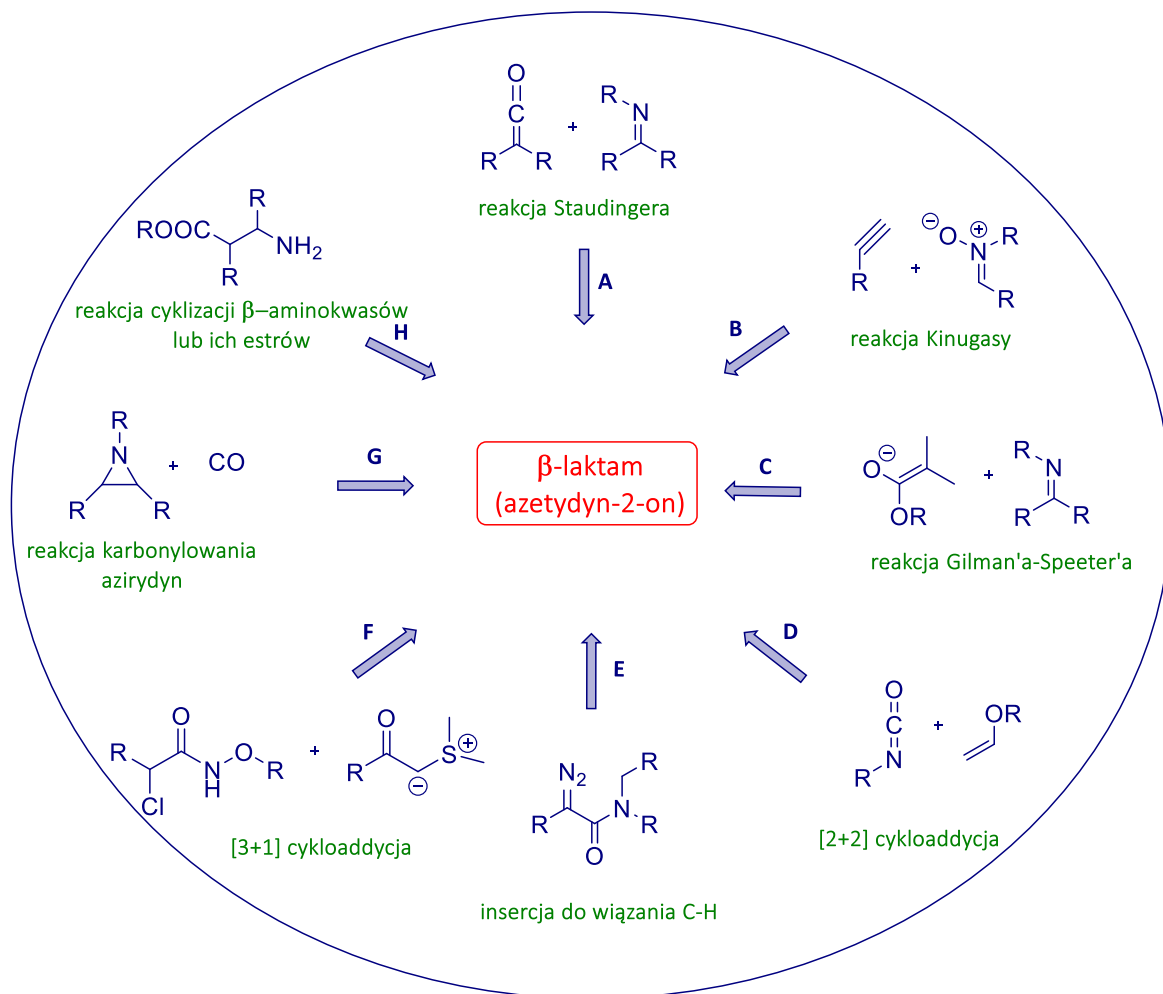
Antybiotyki  $\beta$ -laktamowe są największą grupą farmaceutyków stosowaną w leczeniu różnego rodzaju zakażeń o rozległej etiologii (Bush i Bradford, 2016). Do grupy antybiotyków  $\beta$ -laktamowych zalicza się penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy oraz monobaktamy. Antybiotyki te mają różny zakres działania przeciwbakteryjnego, stąd przynależność do odpowiedniej grupy (Edwards i Betts, 2000; Alcaide i Almendros, 2002; Fernandes i in., 2013).

Zastosowanie  $\beta$ -laktamów nie ogranicza się jedynie do działania przeciwbakteryjnego. Związki zawierające w swej strukturze pierścień  $\beta$ -laktamowy wykazują również szereg innych właściwości biologicznych. Na przykład monocykliczne  $\beta$ -laktamy wykazują między innymi aktywność przeciwnowotworową (Fu i in., 2020), przeciwwirusową (D'Hooghe i in., 2012; Gupta i Halve, 2015), przeciwzapalną (Saturnino i in., 2000), przeciwgrzybiczą (Zarei i Mohamadzadeh, 2011), przeciwgruźliczą (Hussain i in., 2011) i przeciwmalaryczną (Leite i in., 2020). Wykazano również, że związki  $\beta$ -laktamowe z grupy pochodnych monocyklicznych hamują absorpcję cholesterolu (Burnett, 2004; Drazic i in., 2015), jak również są inhibitorami ludzkiej tryptazy (Slusarchyk i in., 2002; Gupta i Halve, 2015), chymazy (Aoyama i in., 2001; Gupta i Halve, 2015) oraz ureazy (Mermer i in., 2019), a także są antagonistami receptora wazopresyny V1a (Guillon i in., 2007).

Do tej pory ukazało się wiele prac przeglądowych opisujących aktywność biologiczną oraz syntezę pochodnych azetydyn-2-onów (Arya i in., 2014; Leite i in., 2020). Niniejsza monografia stanowi przegląd doniesień literaturowych z ostatniej dekady dotyczący wybranych monocyklicznych  $\beta$ -laktamów wykazujących aktywność biologiczną wyższą lub porównywalną z działaniem użytych związków referencyjnych. Dodatkowo monografia uwzględnia najważniejsze metody syntezy związków zawierających w swojej strukturze fragment  $\beta$ -laktamowy oraz krótką charakterystykę antybiotyków  $\beta$ -laktamowych.

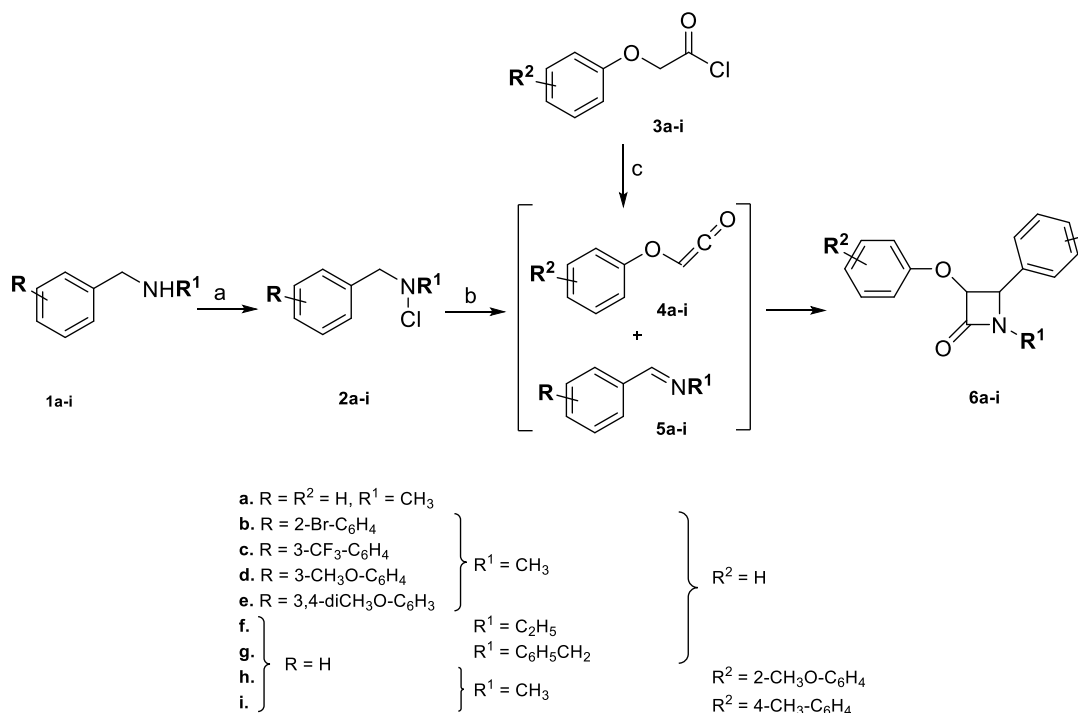
## 2. Wybrane metody syntezy $\beta$ -laktamów

Opisywane  $\beta$ -laktamy są szeroko stosowaną grupą antybiotyków, wykazują również szereg innych aktywności biologicznych, dlatego też na przestrzeni lat opracowano wiele metod ich syntezy (Ryc. 2).



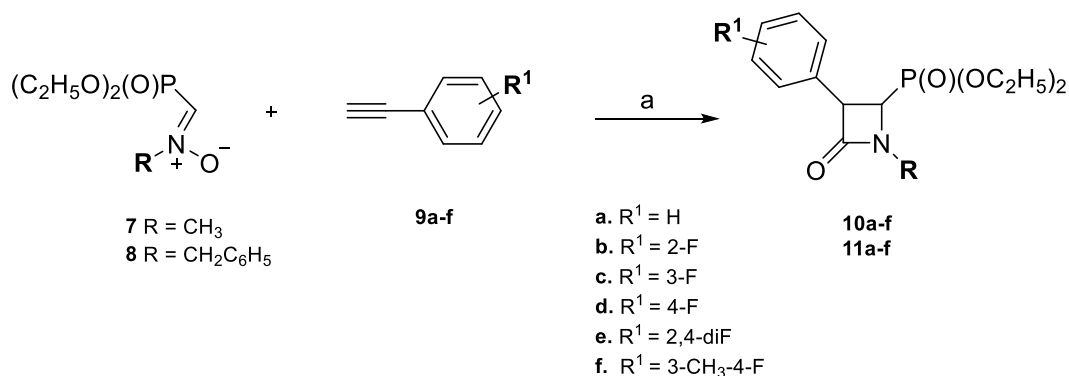
Rycina 2. Wybrane metody syntezy pierścienia  $\beta$ -laktamowego.

Jedną z pierwszych opisanych metod syntezy pierścienia  $\beta$ -laktamowego jest reakcja Staudingera (Staudinger, 1907), wykorzystująca cykloaddycję [2+2] ketenu do iminy. Przebiega w dwóch etapach: w pierwszym następuje atak nukleofilowy iminy na karbonylowy atom węgla w ketenie, natomiast w drugim – zamknięcie pierścienia  $\beta$ -laktamowego (Ryc. 2, metoda A) (Staudinger, 1907). Przykładowe zastosowanie reakcji Staudingera w syntezie  $\beta$ -laktamów **6a-i**, w której keten i imina są generowane *in situ*, zostało przedstawione na schemacie 1 (Rajamäki i in., 2016).



**Schemat 1.** Synteza azetydyn-2-onów **6a-i** w reakcji Staudingera. Reagenty i odczynniki: a. NCS, CH<sub>3</sub>CN, temp. pok., 1 godz.; b. TEA, temp. pok., 3 godz.; c. zasada (np. DBU, TEA, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DABCO, TMG), CH<sub>3</sub>CN lub CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. pok., 12 godz.

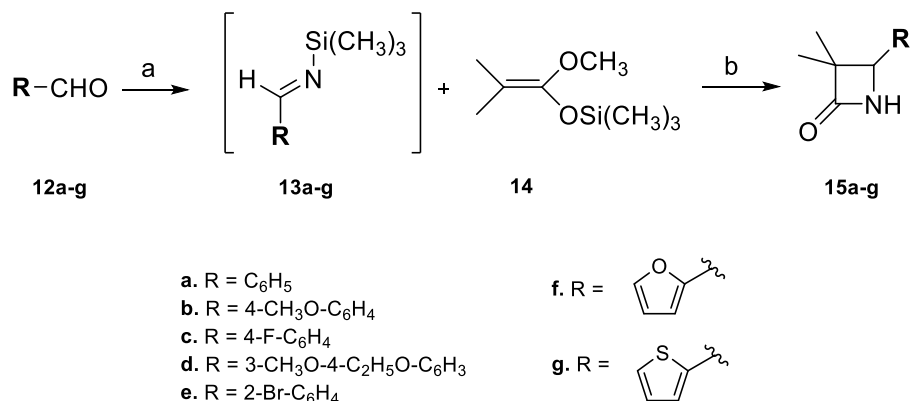
Powszechnie wykorzystywaną metodą bezpośredniego tworzenia pierścienia azetydyn-2-onu jest reakcja Kinugasy (Kinugasa i Hashimoto, 1972). Jest to katalizowana jonami miedzi(I) addycja terminalnych alkinów do nitronów w obecności zasady, w której tworzenie pierścienia β-laktamowego jest procesem kaskadowym. W pierwszym etapie, w wyniku 1,3-dipolarnej cykloaddycji, tworzy się izoksazolina, która następnie ulega przegrupowaniu do czterocząłkowego anionu enolanowego. W kolejnym etapie wewnątrzcząsteczkowa migracja protonu do powstałego anionu prowadzi do utworzenia pierścienia β-laktamu (Ryc. 2, metoda B) (Ding i Irwin, 1976; Ye i in., 2006). Przykładem reakcji Kinugasy jest synteza sfunkcjonalizowanych pochodnych azetydyn-2-onów **10a-f** oraz **11a-f** z wykorzystaniem promieniowania mikrofalowego (Schemat 2) (Głowacka i in., 2021).



**Schemat 2.** Synteza azetydyn-2-onów **10a-f** oraz **11a-f** w reakcji Kinugasy. Reagenty i odczynniki: a. Metoda A: (i) **9a-f**, CuI, TEA, CH<sub>3</sub>CN, 0°C, 0,5 godz.; (ii) **7** lub **8**, temp. pok., 72 godz.; Metoda B: (i) **9a-f**, CuI, TEA, DMAP, CH<sub>3</sub>CN, 0°C, 0,5 godz.; (ii) **7** lub **8**, MW 30-40°C, 4 godz.

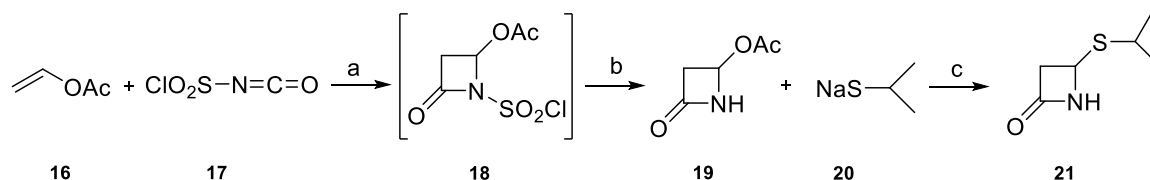
Ważną metodą syntezy ugrupowania β-laktamowego jest analogiczna do reakcji Reformatskiego kondensacja jonów enolanowych z iminami. Reakcja ta została opisana w roku 1943 przez dwóch amerykańskich chemików i nosi nazwę reakcji Gilmana–Speetera (Gilman i Speeter, 1943).

W pierwszym etapie następuje atak anionu enolanowego na elektrofilowy atom węgla iminy, co prowadzi do  $\beta$ -aminoestru, który w kolejnym etapie ulega nukleofilowej cyklizacji do odpowiedniego  $\beta$ -laktamu (Ryc. 2, metoda C) (Palomo i in., 1989; Del Rio i in., 1998; Benaglia i in., 2000). Wykorzystanie reakcji Gilmana–Speetera do syntezy azetydyn-2-onów **15a-g** zostało przedstawione na schemacie 3 (Panagiotou i in., 2020).



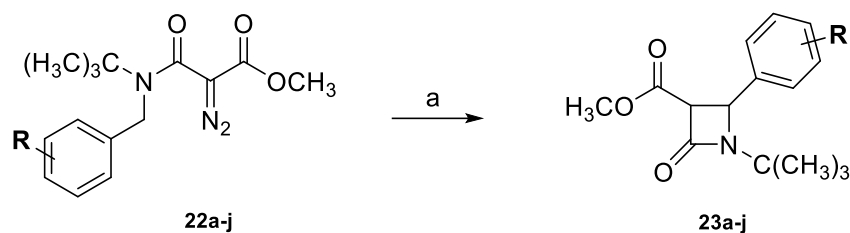
**Schemat 3.** Synteza azetydyn-2-onów **15a-g** w reakcji Gilmana–Speetera. Reagenty i odczynniki: a. LiN[Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, THF, 0°C, 0,5 godz.; b. (i) THF, temp. wrzenia, 1,5 godz.; (ii) nasycony NH<sub>4</sub>Cl.

Cykloaddycja [2+2] izocyjanianów, np. sulfonowych lub acylowych, do wiązania podwójnego węgiel–węgiel jest również często stosowaną metodą tworzenia pierścienia  $\beta$ -laktamowego. Najczęściej wykorzystywane są w tej reakcji związki nienasycone o silnie nukleofilowych właściwościach, takie jak enaminy, estry lub etery winylowe (Ryc. 2, metoda D) (Chmielewski i in., 1996; Furman i in., 2004; Lee, 2013). Zastosowanie cykloaddycji [2+2] do otrzymania azetydyn-2-onu **21** zostało przedstawione na schemacie 4 (Lee, 2013).



**Schemat 4.** Synteza azetydyn-2-onu **21** w reakcji cykloaddycji [2+2]. Reagenty i odczynniki: a. (i) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 2 godz.; (ii) NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, 0°C, 0,5 godz.; b. THF, H<sub>2</sub>O, 0°C, 0,5 godz.

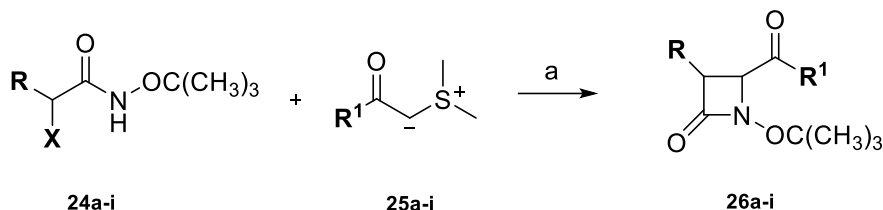
Kolejna metoda syntezy związków  $\beta$ -laktamowych, opisana już w roku 1965 przez Coreya i Felixa, wykorzystuje jako substraty aktywne chemicznie, ale często nietrwałe związki diazowe (Corey i Felix, 1965). Tego typu reakcje przebiegają z utworzeniem pośredniego karbenu lub karbenoidu, które ulegają reakcji insercji do wiązania węgiel–wodór, co prowadzi do otrzymania pierścienia azetydyn-2-onu. Reakcja ta jest często katalizowana przez jony metali przejściowych takich jak rod czy pallad (Ryc. 2, metoda E) (Candeias i in., 2005; Candeias i in., 2006; Sole i in., 2018). Przykładem tego typu reakcji jest synteza  $\beta$ -laktamów **23a-j** katalizowana kompleksami palladu(II) (Schemat 5) (Sole i in., 2018).



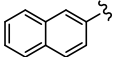
- |                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| a. R = 4-OCH <sub>3</sub> | f. R = 3-CN               |
| b. R = 4-SCH <sub>3</sub> | g. R = 2-OCH <sub>3</sub> |
| c. R = 4-Cl               | h. R = 2-Br               |
| d. R = 4-CN               | i. R = 2-F                |
| e. R = 3-Cl               | j. R = 2-I                |

**Schemat 5.** Synteza azetydyn-2-onów **23a-j** z wykorzystaniem związków diazowych jako substratów. Reagenty i odczynniki: [Pd(allil)Cl]<sub>2</sub> lub (SIPr)Pd(allil)Cl, dichloroetan, temp. wrzenia, 24 godz.

Do tworzenia ugrupowania β-laktamowego można również wykorzystać cykloaddycję [3+1] kationów generowanych *in situ* z α-halogenoestrów kwasu hydroksamowego w środowisku zasadowym z ylidami siarkowymi. Estry kwasu hydroksamowego muszą zawierać podstawnik alkilowy w pozycji α, ponieważ w przypadku obecności w tej pozycji podstawnika arylowego zachodzi reakcja cykloaddycji [3+2], co prowadzi do uzyskania γ-laktamu (Ryc. 2, metoda F) (Li i in., 2016). Zastosowanie cykloaddycji [3+1] do otrzymania azetydyn-2-onów **26a-i** zostało przedstawione na schemacie 6 (Li i in., 2016).



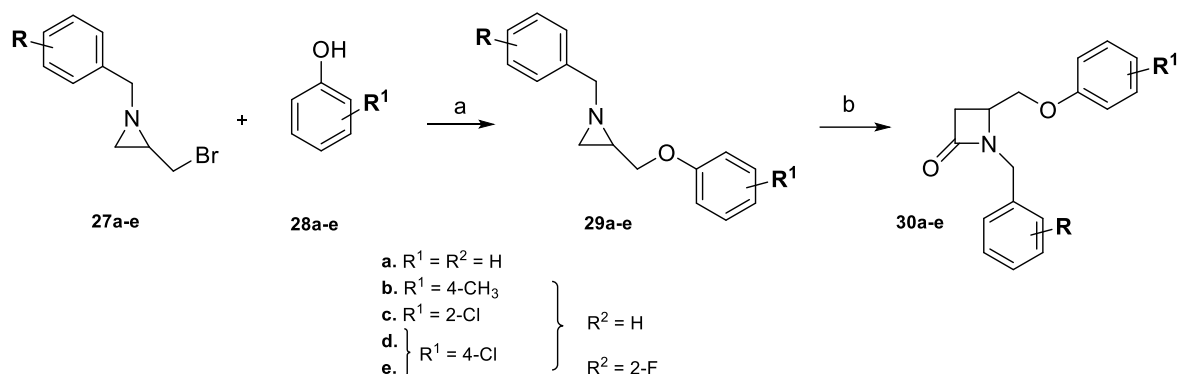
X = Br lub Cl

- |                          |  |   |
|--------------------------|--|---|
| a. } R = CH <sub>3</sub> | R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                     | f. R = CH <sub>3</sub> , R <sup>1</sup> =    |
| b. } R = CH <sub>3</sub> | R <sup>1</sup> = 4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | g. R = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ,<br>h. R = C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ,<br>i. R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> } R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |
| c. } R = CH <sub>3</sub> | R <sup>1</sup> = 4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> |   |
| d. } R = CH <sub>3</sub> | R <sup>1</sup> = 3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                |   |
| e. } R = CH <sub>3</sub> | R <sup>1</sup> = 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                |   |

**Schemat 6.** Synteza azetydyn-2-onów **26a-i** w reakcji cykloaddycji [3+1]. Reagenty i odczynniki: a. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 35°C, 24-40 godz.

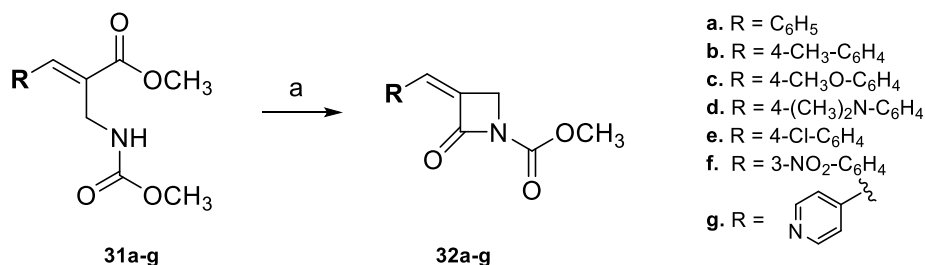
Synteza β-laktamów możliwa jest również z wykorzystaniem innych układów heterocyklicznych, a mianowicie azirydyn. Próby katalicznego karbonylowania związków heterocyklicznych podjęto już w latach pięćdziesiątych XX wieku (Murahashi i Horiie, 1956), ale dopiero w 1983 r. przedstawiono pierwsze katalizowane jonami metalu karbonylowanie azirydyn prowadzące do utworzenia pierścienia azetydyn-2-onu (Alper i in., 1981; Alper i in., 1983; Calet i in., 1989). Synteza pierścieni β-laktamowych z wykorzystaniem jako substratów azirydyn przebiega poprzez kataliczne otwarcie trójczłonowego pierścienia, a następnie wbudowanie cząsteczki tlenu węgla(II). Jako katalizatory najczęściej wykorzystywane są jony rodu, kobaltu, palladu, żelaza oraz niklu (Ryc. 2, metoda G) (Aggarwal i in., 2002; Ardura i in., 2006; Fontana i in., 2010; Piens i D'Hooghe, 2017). Zastosowanie

reakcji karbonylowania azirydyn w syntezie azetydyn-2-onów **30a-e** zostało przedstawione na schemacie 7 (Piens i in., 2017).



**Schemat 7.** Synteza azetydyn-2-onów **30a-e** w reakcji karbonylowania azirydyn. Reagenty i odczynniki: a.  $K_2CO_3$ , DMF/aceton (1:1), 50°C, 16 godz.; b. (i) 1,2-dimetoksyetan,  $Co_2(CO)_8$ , CO (33 bar), 50°C, 92 godz.; (ii) eter dietylowy, temp. pok., 4 godz.

W syntezie sfunkcjonalizowanych pochodnych  $\beta$ -laktamowych zastosowanie znalazła także reakcja wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji  $\beta$ -aminokwasów lub ich estrów, w wyniku której następuje utworzenie wiązania amidowego między atomami N-C2 (Ryc. 2, metoda H) (Kanwar i Sharma, 2005; Kanwar i Sharma 2006; Brandi i in., 2008; Maity i in., 2002; Shimizu i in., 2005; Palomo i in., 2007; Brandi i in., 2008). Przykładem tego typu reakcji jest synteza azetydyn-2-onów **32a-g** przedstawiona na schemacie 8 (Badrian i Mamaghani, 2017).



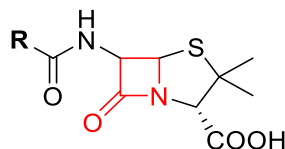
**Schemat 8.** Synteza azetydyn-2-onów **32a-g** w reakcji cyklizacji  $\beta$ -aminoestrów. Reagenty i odczynniki: a. *tert*-butanolan potasu, THF, 0°C, 1-1,5 godz.

### 3. Antybiotyki $\beta$ -laktamowe

Do chwili obecnej antybiotyki  $\beta$ -laktamowe są jedną z najczęściej stosowanych grup leków o działaniu przeciwbakteryjnym. Można powiedzieć, że stanowią one podstawę antybiotykoterapii. Najprawdopodobniej wynika to nie tylko z ich szerokiego spektrum działania przeciwbakteryjnego, ale i dużej skuteczności terapeutycznej przy równoczesnym bezpieczeństwie ich stosowania. Wszystkie antybiotyki  $\beta$ -laktamowe mają wspólny mechanizm działania – hamują syntezę ściany komórki bakteryjnej oraz aktywność transpeptydazy, enzymu niezbędnego w ostatnim etapie syntezy peptydoglikanu (mureiny), podstawowego składnika ściany komórkowej (Tipper i Strominger, 1965; Bycroft i Shute, 1985; Sauvage i in., 2008).

### 3.1. Penicyliny

Najstarszą grupą antybiotyków  $\beta$ -laktamowych są penicyliny, zawierające w swojej strukturze układ bicykliczny składający się z pierścienia laktamowego skondensowanego z pierścieniem tiazolidyny (Ryc. 3).



Rycina 3. Struktura penicylin.

Wśród penicylin można wyróżnić między innymi penicyliny naturalne (benzylpenicylina – penicylina G, fenoksymetylopenicylina – penicylina V), penicyliny półsyntetyczne, które dodatkowo można podzielić na penicyliny odporne na penicylinazy (metrylina, nafcylina, kloksacylina, dikloksacylina, oksacylina, temocylina) oraz penicyliny o szerokim spektrum działania (aminopenicyliny – amoksycylina, ampicylina, karboksypenicyliny – karbenicylina, tikarcylina oraz ureidopenicyliny – piperacylina, mezlocylina i azlocylina) (Balsalobre i in., 2020).

Penicyliny naturalne są wytwarzane przez pleśnie *Penicillium notatum* lub *Penicillium chrysogenum* i wykazują stosunkowo wąskie spektrum działania przeciwbakteryjnego. Działają przede wszystkim wobec bakterii Gram-dodatnich, takich jak paciorkowce (oprócz enterokoków), gronkowce, dwoinki zapalenia płuc, maczugowca błonicy, laseczki wąglika i tężca, oraz w stosunku do nielicznych bakterii Gram-ujemnych, w tym dwoinki rzeżączki czy dwoinki zapalenia opon mózgowych. Ponadto są również skuteczne względem niektórych organizmów beztlenowych, takich jak *Clostridium* spp. (za wyjątkiem *Clostridium difficile*) oraz *Actinomyces* spp. (Miller, 2002; Bush i Bradford, 2016; Balsalobre i in., 2020).

Pośród licznych penicylin stosowanych w praktyce medycznej zdecydowaną większość stanowią penicyliny półsyntetyczne otrzymywane przez acylowanie kwasu 6-aminopenicylanowego (Rolinson i Geddes, 2007). Penicyliny półsyntetyczne odporne na penicylinazy mają bardzo wąski zakres działania, są stosowane przede wszystkim w leczeniu zakażeń wywołanych przez gronkowce odporne na naturalne penicyliny (Miller, 2002).

Do penicylin półsyntetycznych o szerokim spektrum działania należą aminopenicyliny, karboksypenicyliny i ureidopenicyliny. Aminopenicyliny wykazują działanie przeciw różnym bakteriom, w tym szczepom paciorkowców niewytwarzającym penicylinazy, gronkowcom, enterokokom, jak również *Clostridia* spp., *Listeria monocytogenes* i *Bacillus anthracis*. Ponadto aktywne są również względem bakterii Gram-ujemnych, takich jak *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp. oraz *Shigella* spp. (Miller, 2002; Zaffiri i in., 2012).

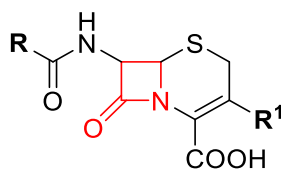
Z kolei karboksypenicyliny hamują rozwój Gram-ujemnej pałeczki *Pseudomonas aeruginosa*. Są aktywne również w stosunku do niektórych gatunków enterobakterii (*Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*) oraz wykazują aktywność względem Gram-dodatnich ziarniaków, beztlenowych prątków i pałeczek (Lima i in., 2020).

Ureidopenicyliny wykazują aktywność wobec bakterii *P. aeruginosa*, *Klebsiella* oraz niektórych gatunków enterobakterii (*P. mirabilis*) (Zaffiri i in., 2012; Balsalobre i in., 2020; Lima i in., 2020).

Zwiększenie aktywności bakteriobójczej wobec szczepów bakterii wytwarzających  $\beta$ -laktamazy oraz przeciw pałeczkom Gram-ujemnym, w szczególności *P. aeruginosa*, uzyskano dzięki połączeniu piperacyliny, należącej do ureidopenicylin, z tazobaktamem (Sanders i Sanders, 1996).

### 3.2. Cefalosporyny

Cefalosporyny po raz pierwszy zostały wyizolowane z hodowli grzyba *Cephalosporium acremonium* i są drugą dużą grupą antybiotyków  $\beta$ -laktamowych o szerokim spektrum działania bakteriobójczego. Cefalosporyny zawierają w swojej strukturze układ bicykliczny składający się z pierścienia  $\beta$ -laktamowego skondensowanego z pierścieniem dihydrothiazyny (Ryc. 4) (Fernandes i in., 2013).



Rycina 4. Struktura cefalosporyn.

Modyfikacje struktury cefalosporyn przyczyniły się do powstania bardzo złożonej i różnorodnej grupy środków bakteriobójczych. Ze względu na spektrum działania przeciwbakteryjnego, odporność na  $\beta$ -laktamazy, właściwości farmakokinetyczne, a także kolejność wprowadzania związków do terapii cefalosporyny podzielono na pięć generacji (Fernandes i in., 2013).

Cefalosporyny pierwszej generacji (cefalotyna, cefalorydyna, cefaleksyna, cefazolina, cefapi-ryna) wykazują najwyższą aktywność wobec Gram-dodatnich ziarniaków z wyjątkiem enterokoków i gronkowca złocistego opornego na metycylinę (MRSA). Przejawiają również umiarkowaną aktywność w stosunku do niektórych bakterii Gram-ujemnych, jak na przykład *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* oraz *P. mirabilis* (Fernandes i in., 2013; Balsalobre i in., 2020).

Cefalosporyny drugiej generacji (cefaklor, cefuroksym, cefamandol) rzadko bywają lekami pierwszego wyboru, zwykle stosuje się je w drugiej kolejności w zakażeniach skóry, tkanek miękkich oraz dróg oddechowych. Wykazują silne działanie w stosunku do bakterii Gram-ujemnych, takich jak *K. pneumoniae* oraz *P. mirabilis* (Fernandes i in., 2013; Balsalobre i in., 2020).

Cefalosporyny trzeciej generacji (cefotaksym, ceftazydym, ceftriakson, cefoperazon, cefiksim) działają przeciw Gram-dodatnim paciorkowcom i szerokiej gamie bakterii Gram-ujemnych, w tym *P. aeruginosa*, a także *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus*, *Providencia*, *Citrobacter* oraz *Serratia*. Ponadto cefalosporyny trzeciej generacji mają zdolność przenikania do ośrodkowego układu nerwowego, co powoduje, że związki te są skuteczne w leczeniu zapalenia opon mózgowych (Klein i Cunha, 1995; Fernandes i in., 2013; Balsalobre i in., 2020).

Cefalosporyny czwartej generacji (cefpirom, cefepim) wykazują szerokie spektrum aktywności w stosunku do *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii* i *Serratia marcescens*. Związki te – w połączeniu z aminoglikozydami lub fluorochinolonami – są wykorzystywane również w leczeniu ciężkich infekcji wywołanych przez *P. aeruginosa* (Zaffiri i in., 2012).

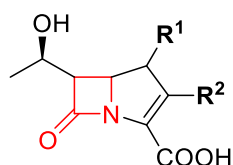
Ostatnia, piąta generacja cefalosporyn (ceftarolina, ceftobiprol, ceftolozan) wykazuje aktywność przeciwbakteryjną w stosunku do szczepów MRSA. Wśród nich znajduje się ceftolozan, wprowadzony do lecznictwa dopiero w 2015 roku, wykazujący najwyższą aktywność wobec szczepów *P. aeruginosa*, które produkują  $\beta$ -laktamazy klasy C (Fernandes i in., 2013; Balsalobre i in., 2020).

### 3.3. Karbapenemy

Pomimo że penicyliny i cefalosporyny są najlepiej poznanymi i przebadanymi antybiotykami  $\beta$ -laktamowymi, ważną rolę w skutecznej antybiotykoterapii odgrywają również karbapenemy, które mają najszersze spektrum działania ze wszystkich antybiotyków  $\beta$ -laktamowych.

Karbapenemy są pochodnymi penemu, w których atom siarki zastąpiono atomem węgla, a między atomami C2 i C3 w układzie 1-azabicyklo[3.2.0]heptanu występuje wiązanie podwójne (Ryc. 5) (Papp-Wallace i in., 2011).





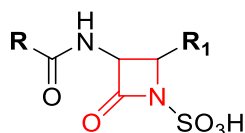
Rycina 5. Struktura karbapenemów.

Pierwszym karbapenemem wyizolowanym ze *Streptomyces cattleya* była tienamycyna, która wykazuje szerokie spektrum działania zarówno wobec bakterii Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych, w tym również *P. aeruginosa* (Kahan i in., 1979).

Analogami tienamycyny stosowanymi w leczeniu są imipenem, meropenem, ertapenem i doripenem. Dzięki skutecznej penetracji do komórki bakteryjnej i odporności na  $\beta$ -laktamazy ich spektrum działania obejmuje większość bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, zarówno tlenowych, jak i beztlenowych. Biapenem i tebipenem również należą do karbapenemów, ale zostały dopuszczone do użytku tylko w Japonii. Biapenem wykazuje lepsze działanie niż imipenem wobec pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* oraz *P. aeruginosa*, natomiast tebipenem jest pierwszym dostępnym antybiotykiem z tej grupy stosowanym w leczeniu zapalenia płuc i zapalenia ucha środkowego u dzieci. Karbapenemy nie działają natomiast na szczepy MRSA, *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia* i *Burkholderia cepacia* (Papp-Wallace i in., 2011; Balsalobre i in., 2020; Armstrong i in., 2021).

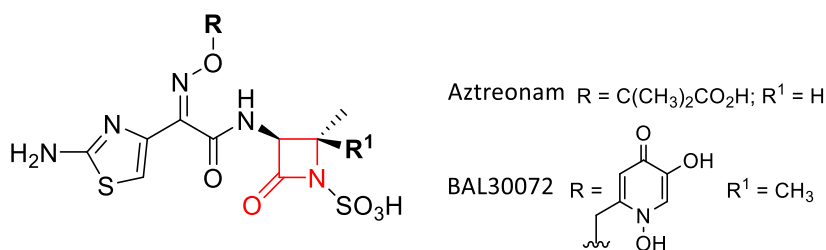
### 3.4. Monobaktamy

Monobaktamy, w odróżnieniu od pozostałych antybiotyków  $\beta$ -laktamowych, zawierają w swojej strukturze ugrupowanie  $\beta$ -laktamu niesprężone z innym pierścieniem (Ryc. 6).



Rycina 6. Struktura monobaktamów.

Klinicznie stosowanym antybiotykiem z tej grupy jest aztreonam (Ryc. 7) wykorzystywany w leczeniu infekcji wywołanych przez bakterie Gram-ujemne, w tym *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* oraz *Neisseria meningitidis*. Nie wykazuje on działania wobec bakterii Gram-dodatnich oraz bakterii beztlenowych. Analogiem aztreonamu jest BAL30072 (Ryc. 7), będący w fazie badań klinicznych. Związek ten zawiera pierścień dihydroksypirydonu działający jako siderofor wiążący jony żelaza. BAL30072 wykazuje aktywność przeciwbakteryjną wobec pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* oraz szczepów *Acinetobacter* spp., *Burkholderia* spp., *P. aeruginosa* i *S. maltophilia* (Singh, 2004; Bush i Bradford, 2016; Lima i in., 2020).



Rycina 7. Struktura Aztreonamu i BAL30072.

## 4. Aktywność biologiczna

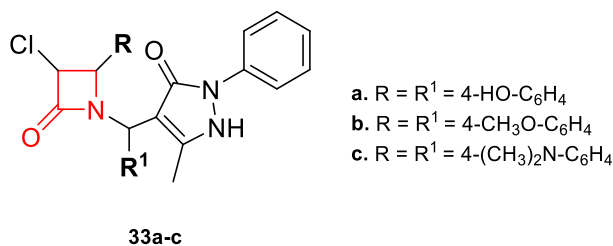
Opisywane  $\beta$ -laktamy i ich pochodne nadal są najczęściej stosowanymi antybiotykami wykorzystywanymi w leczeniu zakażeń bakteryjnych różnego pochodzenia. Jednakże badania przeprowadzone w ciągu ostatnich kilkunastu lat wskazały szereg nowych potencjalnych zastosowań terapeutycznych związków zawierających ugrupowanie  $\beta$ -laktamowe.

### 4.1. Aktywność przeciwdrobnoustrojowa

Ciągle rosnąca oporność drobnoustrojów na dotychczas stosowane leki, a w konsekwencji występowanie coraz większej liczby trudnych do leczenia zakażeń stwarzają potrzebę poszukiwania nowych, skutecznych związków, będących alternatywą do obecnie już stosowanych leków. Odnotowano wiele prac dotyczących syntezy oraz aktywności przeciwbakteryjnej, przeciwgrzybiczej czy przeciwgruźliczej sfunkcjonalizowanych pochodnych azetydyn-2-onów, dlatego w rozdziale tym zostaną opisane pochodne azetydyn-2-onów wykazujące aktywność wyższą lub porównywalną z działaniem użytych związków referencyjnych.

Warto zwrócić uwagę na przykłady monocyklicznych związków  $\beta$ -laktamowych o potencjalnej aktywności przeciwdrobnoustrojowej, które zawierają w pozycji N1 podstawnik fenyłowy, aryłowy lub odpowiedni pierścień heterocykliczny.

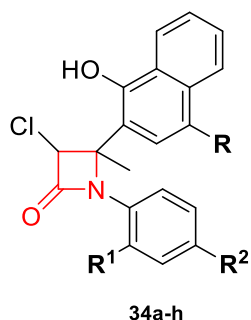
Opisane zostały pochodne azetydyn-2-onów **33a-c** (Ryc. 8), które poddano badaniom *in vitro* wobec czterech szczepów bakterii (*S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas* spp. oraz *E. coli*), a także dwóch gatunków grzybów (*Candida albicans* oraz *Aspergillus niger*) (Chopde i in., 2016).



Rycina 8. Struktura azetydyn-2-onów **33a-c**.

Związki **33a-c** były aktywne wobec testowanych szczepów bakterii oraz grzybów. Jednakże w serii pochodnych najlepsze działanie przeciwbakteryjne wobec szczepów *Pseudomonas* spp. oraz *E. coli* wykazywał związek **33c** (strefa zahamowania wzrostu ZOI = 13,3 oraz 23,2 mm, odpowiednio dla badanych szczepów). Aktywność przeciwbakteryjna pochodnych **33a,b**, dla których wartości parametru ZOI wynosiły odpowiednio 12,1 i 13,4 mm oraz 12,8 i 18,0 mm była porównywalna z aktywnością ampicyliny (ZOI = 12,0 i 17,0 mm). Dodatkowo związek **33c** wykazywał aktywność przeciwgrzybiczą wobec *C. albicans* (ZOI = 14,5 mm) oraz *A. niger* (ZOI = 16,8 mm). Otrzymane wyniki były porównywalne z wartościami uzyskanymi dla wzorca – flukonazolu (ZOI = 13,0 mm; ZOI = 15,0 mm, odpowiednio w stosunku do badanych gatunków grzybów) (Chopde i in., 2015).

Otrzymano serię pochodnych azetydyn-2-onów **34a-h** (Ryc. 9), które zostały poddane badaniom *in vitro* oceniającym ich aktywność przeciwdrobnoustrojową w stosunku do *E. coli*, *S. aureus*, a także *C. albicans* oraz *Candida krusei* (Zangade i in., 2019).

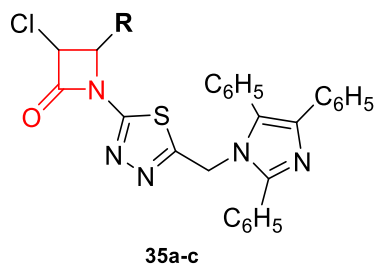


- a. R = R<sup>1</sup> = I, R<sup>2</sup> = Cl
- b. R = Br, R<sup>1</sup> = I, R<sup>2</sup> = Cl
- c. R = R<sup>2</sup> = Cl, R<sup>1</sup> = I
- d. R = R<sup>2</sup> = I, R<sup>1</sup> = Cl
- e. R = Br, R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = I
- f. R = R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = I
- g. R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Cl
- h. R = R<sup>2</sup> = Br, R<sup>1</sup> = Cl

**Rycina 9.** Struktura azetydyn-2-onów **34a-h**.

Wszystkie pochodne **34a-h** wykazywały aktywność w stosunku do badanych szczepów bakterii i grzybów. Strefa zahamowania wzrostu po zastosowaniu azetydyn-2-onów **34a-h** zawierała się w zakresie od 26 mm do 32 mm. Najwyższą aktywność przeciwbakteryjną w stosunku do *E. coli* zaobserwowano dla pochodnych **34f** i **34h** (ZOI = 32 mm), natomiast najsilniejsze działanie przeciwgrzybicze (względem *C. albicans*) wykazywał związek **34e** (ZOI = 32 mm). Związkami referencyjnymi były ofloksacyna (ZOI = 22 mm – *E. coli*; ZOI = 26 mm – *S. aureus*) oraz ketokonazol (ZOI = 24 mm – *C. albicans*; ZOI = 28 mm – *C. krusei*) (Zangade i in., 2019).

W toku badań nad aktywnością przeciwdrobnoustrojową otrzymano pochodne azetydyn-2-onów **35a-c** (Ryc. 10), których aktywność oceniono metodą dyfuzyjno-krążkową wobec *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *K. pneumonia* oraz *Streptococcus pyogenes* (Mosa i in., 2020).

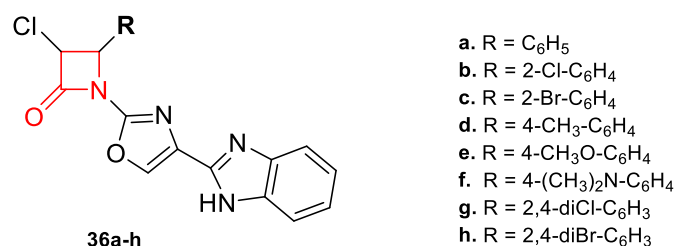


- a. R = 4-HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>
- b. R = 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>
- c. R = 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**Rycina 10.** Struktura azetydyn-2-onów **35a-c**.

Spośród otrzymanych pochodnych najwyższą wartość strefy zahamowania wzrostu w stosunku do *E. coli* wyznaczono dla związku **35b** (ZOI = 16 mm). Wykazywał on również wyższą aktywność w stosunku do *E. faecalis* (ZOI = 11 mm przy stężeniu 0,25 mg/ml – **35b**) niż cefiksym (ZOI = 9, 8, 15 mm przy stężeniu 0,25 mg/ml odpowiednio dla *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*). Wyższe wartości ZOI w porównaniu ze związkiem referencyjnym w stosunku do *S. aureus* oraz *E. faecalis* wyznaczono również dla pochodnej **35a** (odpowiednio ZOI = 11, 11 mm przy stężeniu 0,25 mg/ml). Natomiast aktywność porównywalną z metronidazolem (ZOI = 7 mm przy stężeniu 0,25 mg/ml, ZOI = 5 mm przy stężeniu 0,125 mg/ml) w stosunku do beztlenowego paciorkowca *S. pyogenes* wykazywał tylko azetydyn-2-on **35c** (ZOI = 8 mm przy stężeniu 0,25 mg/ml, ZOI = 5 mm przy stężeniu 0,125 mg/ml) (Mosa i in., 2020).

Inna grupa badawcza otrzymała pochodne azetydyn-2-onów **36a-h** (Ryc. 11), które poddano ocenie aktywności przeciwbakteryjnej w stosunku do bakterii Gram-dodatnich (*B. subtilis*, *Bacillus sphaericus*, *S. aureus*), Gram-ujemnych (*P. aeruginosa*, *Klobsinella aerogenes*, *Chromobacterium violaceum*) oraz przeciwgrzybiczej wobec szerokiej gamy grzybów (*Fusarium oxysporum*, *Verticillium dahliae*, *Alternaria solani*, *Rhizoctonia solani*, *Colletotrichum capsici* i *Pythium aphanidermatum*) (Tabela 1, Tabela 2) (Kishore i Brahmeshwari, 2018).



Rycina 11. Struktura azetydyn-2-onów **36a-h**.

Tabela 1. Aktywność przeciwbakteryjna związków **36a-h**.

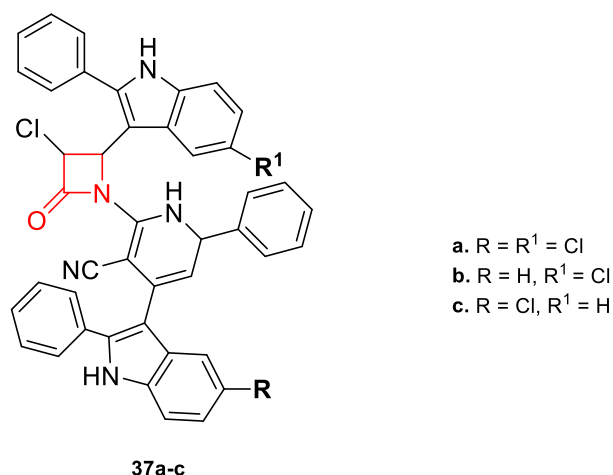
| Numer związku   | MIC [μg/ml]        |                      |                  |                      |                     |                     |
|-----------------|--------------------|----------------------|------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
|                 | <i>B. subtilis</i> | <i>B. sphaericus</i> | <i>S. aureus</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>K. aerogenes</i> | <i>C. violaceum</i> |
| <b>36a</b>      | 18                 | 20                   | 22               | 21                   | 18                  | 18                  |
| <b>36b</b>      | 16                 | 18                   | 17               | 20                   | 16                  | 18                  |
| <b>36c</b>      | 18                 | 17                   | 20               | 19                   | 16                  | 18                  |
| <b>36d</b>      | 10                 | 11                   | 11               | 13                   | 10                  | 11                  |
| <b>36e</b>      | 9                  | 10                   | 8                | 10                   | 11                  | 12                  |
| <b>36f</b>      | 11                 | 12                   | 13               | 11                   | 10                  | 10                  |
| <b>36g</b>      | 17                 | 19                   | 16               | 18                   | 15                  | 15                  |
| <b>36h</b>      | 15                 | 17                   | 19               | 18                   | 15                  | 15                  |
| cyprofloksacyna | 20                 | 22                   | 26               | 25                   | 20                  | 22                  |

Tabela 2. Aktywność przeciwgrzybicza związków **36a-h**.

| Numer związku | MIC [μg/ml]         |                   |                  |                  |                   |                          |
|---------------|---------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------------|
|               | <i>F. oxysporum</i> | <i>V. dahliae</i> | <i>A. solani</i> | <i>R. solani</i> | <i>C. capsici</i> | <i>P. aphanidermatum</i> |
| <b>36a</b>    | 14                  | 14                | 15               | 14               | 14                | 15                       |
| <b>36b</b>    | 13                  | 14                | 15               | 15               | 14                | 17                       |
| <b>36c</b>    | 14                  | 11                | 15               | 14               | 13                | 16                       |
| <b>36d</b>    | 10                  | 11                | 14               | 12               | 12                | 13                       |
| <b>36e</b>    | 11                  | 12                | 11               | 13               | 10                | 11                       |
| <b>36f</b>    | 10                  | 11                | 12               | 10               | 11                | 12                       |
| <b>36g</b>    | 14                  | 14                | 18               | 14               | 18                | 20                       |
| <b>36h</b>    | 15                  | 15                | 16               | 13               | 15                | 18                       |
| flukonazol    | 16                  | 16                | 20               | 16               | 18                | 22                       |

Wszystkie pochodne **36a-h** wykazywały aktywność przeciwbakteryjną (MIC = 8 – 22 μg/ml) oraz przeciwgrzybiczą (MIC = 10–20 μg/ml) wyższą niż cyprofloksacyna oraz flukonazol. Na szczególną uwagę zasługują pochodne **36d-f**, które spośród całej serii związków działają najlepiej wobec testowanych bakterii oraz grzybów (Kishore i Brahmeshwari, 2018).

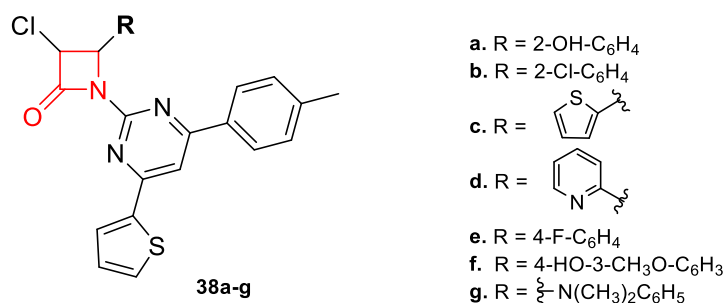
Otrzymano także pochodne azetydyn-2-nów **37a-c** (Ryc. 12), które poddano ocenie aktywności przeciwbakteryjnej wobec *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *B. subtilis* oraz przeciwgrzybiczej wobec *A. niger*, *Aspergillus oryzae*, *C. albicans*, *Penicillium chrysogenum* (Verma i Saundane, 2021; Verma i in., 2022a).



Rycina 12. Struktura azetydyn-2-onów **37a-c**.

W serii otrzymanych związków tylko pochodna **37a** wobec *E. coli* oraz *K. pneumonia* wykazywała aktywność przeciwbakteryjną na poziomie leku referencyjnego – cyprofloksacyny (MIC = 1,5 µg/ml, dla wzorca i związku **37a**). Wykazano również działanie przeciwgrzybicze otrzymanych pochodnych **37a-c** wobec badanych czterech gatunków grzybów. Aktywność przeciwgrzybicza związku **37a** (MIC = 1,5 µg/ml) była około 2-krotnie wyższa niż flukonazolu (MIC = 3,12 µg/ml) użytego jako związek referencyjny. Natomiast wartość minimalnego stężenia hamującego wzrost badanych grzybów dla związków **37b-c** wynosiła 3,12 µg/ml i była równa wartości MIC flukonazolu (Verma i Saundane, 2021; Verma i in., 2022b).

Zbadano aktywność przeciwdrobnoustrojową azetydyn-2-onów **38a-g** (Ryc. 13) wobec bakterii Gram-dodatnich (*S. aureus*, *S. pyogenes*), Gram-ujemnych (*E. coli*, *P. aeruginosa*) oraz trzech gatunków grzybów (*C. albicans*, *A. niger*, *A. clavatus*) (Tabela 3) (Patel i Patel, 2017).



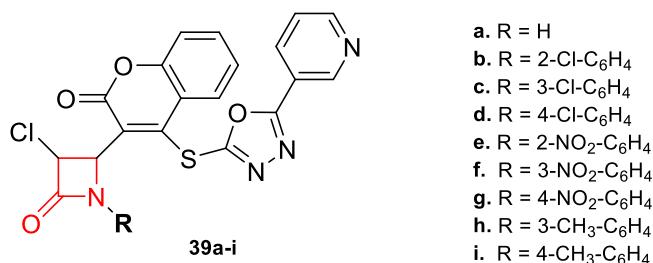
Rycina 13. Struktura azetydyn-2-onów **38a-g**.

**Tabela 3.** Aktywność przeciwbakteryjna i przeciwgrzybicza związków **38a-g**.

| Numer związku | MIC [ $\mu\text{g/ml}$ ] |                    |                |                      |                    |                 |                    |
|---------------|--------------------------|--------------------|----------------|----------------------|--------------------|-----------------|--------------------|
|               | <i>S. aureus</i>         | <i>S. pyogenes</i> | <i>E. coli</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>C. albicans</i> | <i>A. niger</i> | <i>A. clavatus</i> |
| <b>38a</b>    | 125                      | 125                | 250            | 100                  | 1000               | >1000           | >1000              |
| <b>38b</b>    | 250                      | 100                | 100            | 200                  | 100                | 500             | 500                |
| <b>38c</b>    | 250                      | 500                | 250            | 200                  | 500                | 1000            | 1000               |
| <b>38d</b>    | 200                      | 200                | 125            | 250                  | 250                | 500             | 500                |
| <b>38e</b>    | 200                      | 250                | 100            | 200                  | 500                | 100             | 500                |
| <b>38f</b>    | 100                      | 200                | 200            | 200                  | 1000               | 1000            | 1000               |
| <b>38g</b>    | 250                      | 250                | 250            | 250                  | 500                | 500             | 1000               |
| ampicylina    | 250                      | 100                | 100            | 100                  |                    |                 |                    |
| nystatyna     |                          |                    |                |                      | 100                | 100             | 100                |
| gryzeofulwina |                          |                    |                |                      | 500                | 100             | 100                |

Spośród wszystkich otrzymanych związków aktywność wyższą niż ampicylina względem *S. aureus* wykazywały pochodne **38a** oraz **38d-f**. Należy podkreślić, że tylko związek **38a** wykazywał działanie w stosunku do *P. aeruginosa* porównywalne ze wzorcem. Aktywność azetydyn-2-onu **38b** w stosunku do trzech szczepów bakterii *S. aureus*, *S. pyogenes* i *E. coli* była porównywalna z aktywnością ampicyliny. Związek **38b** wykazywał również aktywność przeciwgrzybiczą wobec *C. albicans* – 5-krotnie wyższą niż gryzeofulwina użyta jako wzorzec (Patel i Patel, 2017).

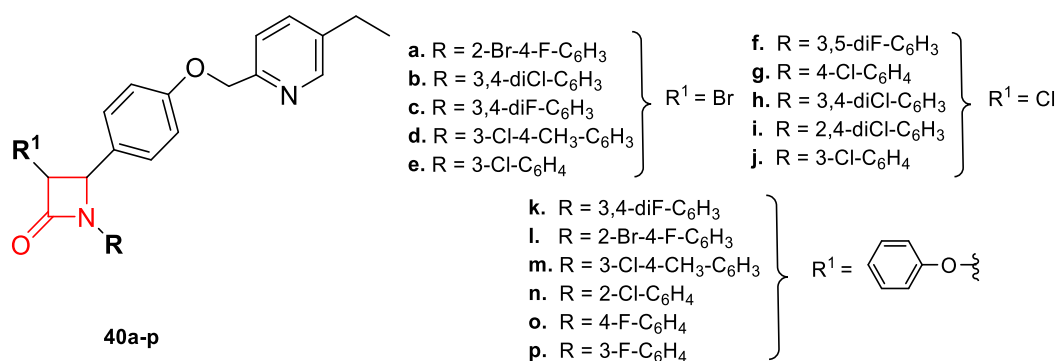
Kontynuując badania nad syntezą i aktywnością azetydyn-2-onów, zsyntetyzowano szeroką gamę pochodnych **39a-i** (Ryc. 14). Otrzymane związki **39a-i** zostały poddane ocenie aktywności przeciwbakteryjnej wobec *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. pyogenes* oraz przeciwgrzybiczej względem *A. niger*, *A. clavatus* oraz *C. albicans* (Dani i Patel, 2018).



**Rycina 14.** Struktura azetydyn-2-onów **39a-i**.

W przypadku szczepów *E. coli* oraz *P. aeruginosa* i *S. pyogenes* wyznaczone wartości MIC dla pochodnych **39b-d** zawierały się w granicach od 25  $\mu\text{g/ml}$  do 62,5  $\mu\text{g/ml}$  i były porównywalne z wartościami uzyskanymi dla związków referencyjnych, tj. cyprofloksacyny i chloramfenikolu (MIC = 25–50  $\mu\text{g/ml}$ ). Aktywność przeciwgrzybiczą wobec *C. albicans* wyższą od zastosowanego wzorca gryzeofulwiny lub jemu równą (MIC = 500  $\mu\text{g/ml}$ ) wykazywały pochodne **39a-i** (MIC = 100–500  $\mu\text{g/ml}$ ), natomiast aktywność pochodnej **39c** w stosunku do *C. albicans* oraz *A. clavatus* była na poziomie nystatyny (MIC = 100  $\mu\text{g/ml}$ ) (Dani i Patel, 2018).

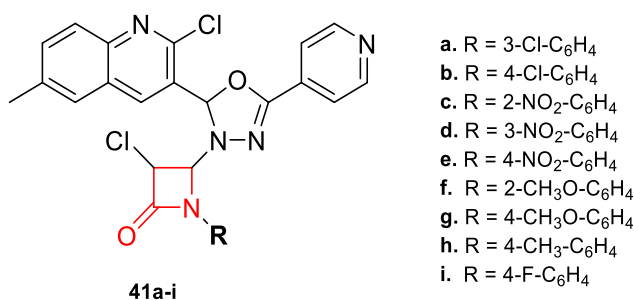
W zaprojektowanej serii związków **40a-p** (Ryc. 15) zbadano wpływ podstawnika przy C3, tj. atomu chloru, bromu oraz ugrupowania fenoksylogowego na aktywność przeciwbakteryjną (Patel i in., 2014).



**Rycina. 15.** Struktura azetydyn-2-onów **40a-p**.

Zbadano aktywność *in vitro* związków **40a-p** wobec szerokiej gamy bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich oraz grzybów. Aktywność wszystkich badanych pochodnych wobec *S. aureus* była wyższa (MIC = 100–200 µg/ml) niż ampicyliny (MIC = 250 µg/ml). Natomiast względem bakterii *E. coli* lepsze działanie niż ampicylina (MIC = 100 µg/ml), wykazywał związek **40n** (MIC = 62,5 µg/ml). Do oceny aktywności przeciugrzybiczej wykorzystano trzy gatunki grzybów (*C. albicans*, *A. niger*, *A. clavatus*), a związkami referencyjnymi były gryzeofulwina (MIC = 500 µg/ml) i nystatyna (MIC = 100 µg/ml). W serii otrzymanych pochodnych związki **40a-p** hamowały wzrost tylko jednego gatunku grzyba – drożdżaka *C. albicans* (MIC = 100–250 µg/ml). Nie zaobserwowano wpływu podstawnika przy C3 na aktywność przeciwdrobnoustrojową (Patel i in., 2014).

W nurcie badań nad syntezą i aktywnością biologiczną pochodnych azetydyn-2-onów otrzymano związki **41a-i** (Ryc. 16), które poddano badaniom aktywności przeciwbakteryjnej wobec czterech szczepów bakterii (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. pyogenes*), jak również przeciugrzybiczej względem trzech gatunków grzybów (*C. albicans*, *A. niger*, *A. clavatus*) (Tabela 4) (Dodiya i in., 2012; Desai i Dodiya, 2014).



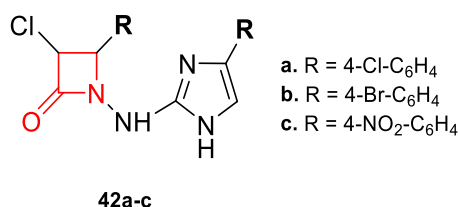
**Rycina 16.** Struktura azetydyn-2-onów **41a-i**.

**Tabela 4.** Aktywność przeciwbakteryjna i przeciwgrzybicza związków **41a-i**.

| Numer związku | MIC [ $\mu\text{g/ml}$ ] |                      |                  |                    |                    |                 |                    |
|---------------|--------------------------|----------------------|------------------|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------|
|               | <i>E. coli</i>           | <i>P. aeruginosa</i> | <i>S. aureus</i> | <i>S. pyogenes</i> | <i>C. albicans</i> | <i>A. niger</i> | <i>A. clavatus</i> |
| <b>41a</b>    | 100 $\pm$ 4,72           | 500 $\pm$ 3,05       | 50 $\pm$ 3,05    | 200 $\pm$ 3,51     | 500 $\pm$ 2,51     | 1000 $\pm$ 3    | 100 $\pm$ 4,08     |
| <b>41b</b>    | 100 $\pm$ 3,72           | 50 $\pm$ 2,64        | 100 $\pm$ 4,55   | 25 $\pm$ 2,21      | 100 $\pm$ 4,04     | 100 $\pm$ 1,24  | 500 $\pm$ 2,35     |
| <b>41c</b>    | 62,5 $\pm$ 4,04          | 100 $\pm$ 4,55       | 200 $\pm$ 3,78   | 200 $\pm$ 4        | 500 $\pm$ 2,35     | 500 $\pm$ 3,24  | 100 $\pm$ 1,32     |
| <b>41d</b>    | 100 $\pm$ 3,65           | 50 $\pm$ 4,04        | 100 $\pm$ 3,05   | 50 $\pm$ 1,24      | 200 $\pm$ 4        | 1000 $\pm$ 2,08 | 100 $\pm$ 3,60     |
| <b>41e</b>    | 200 $\pm$ 4,51           | 100 $\pm$ 2,51       | 50 $\pm$ 2,51    | 100 $\pm$ 3,51     | 1000 $\pm$ 4,50    | 1000 $\pm$ 4,58 | 200 $\pm$ 4        |
| <b>41f</b>    | 50 $\pm$ 4,93            | 500 $\pm$ 4          | 500 $\pm$ 3,51   | 500 $\pm$ 1        | 500 $\pm$ 2,30     | 500 $\pm$ 2,30  | 500 $\pm$ 2,30     |
| <b>41g</b>    | 250 $\pm$ 3,78           | 100 $\pm$ 4          | 100 $\pm$ 3,21   | 100 $\pm$ 4,04     | 200 $\pm$ 3,51     | 500 $\pm$ 3,55  | 500 $\pm$ 3,55     |
| <b>41h</b>    | 500 $\pm$ 3,21           | 50 $\pm$ 3,55        | 200 $\pm$ 3,54   | 1000 $\pm$ 4,16    | 100 $\pm$ 2,30     | 100 $\pm$ 3,78  | 500 $\pm$ 4,04     |
| <b>41i</b>    | 100 $\pm$ 4,55           | 100 $\pm$ 3,51       | 500 $\pm$ 3,01   | 500 $\pm$ 3,60     | 200 $\pm$ 3,78     | 500 $\pm$ 3,05  | 100 $\pm$ 3,46     |
| ampicylina    | 100                      | 100                  | 250              | 100                |                    |                 |                    |
| gryzeofulwina |                          |                      |                  |                    | 500                | 100             | 100                |

Wszystkie związki **41a-i** wykazywały aktywność zarówno przeciwbakteryjną, jak i przeciwgrzybiczą (Tabela 4). Jednakże spośród otrzymanych związków najbardziej aktywna w stosunku do *S. pyogenes* była pochodna **41b**, a wartość minimalnego stężenia hamującego wzrost szczepu bakterii dla tego związku była 4-krotnie niższa niż dla ampicyliny. Wszystkie otrzymane związki były również aktywne wobec *C. albicans* w zakresie wartości MIC od 100  $\mu\text{g/ml}$  do 500  $\mu\text{g/ml}$ , przy czym aktywność 5-krotnie wyższą niż gryzeofulwina wykazywały związki **41b** i **41h** (Dodiya i in., 2012; Desai i Dodiya, 2014).

Opisano syntezę pochodnych azetydyn-2-onów **42a-c** sfunkcjonalizowanych przy N1 ugrupowaniem (1*H*-imidazol-2-yl)aminowym (Ryc. 17), które poddano ocenie aktywności przeciwbakteryjnej wobec bakterii Gram-dodatnich (*B. subtilis*, *S. aureus*) oraz Gram-ujemnych (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*) (Rekha i in., 2019).



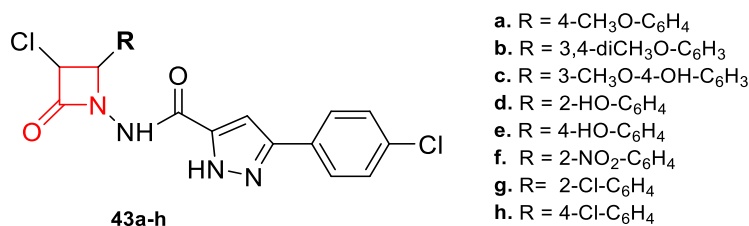
- a. R = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>
- b. R = 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>
- c. R = 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**Rycina 17.** Struktura azetydyn-2-onów **42a-c**.

Pochodne **42a-c** wykazywały wyższą aktywność przeciwbakteryjną w stosunku do bakterii Gram-dodatnich niż wobec Gram-ujemnych, a w szczególności względem *B. subtilis*. Wartości ZOI azetydyn-2-onów **42a-c** [ZOI = 36 (41), 35 (40), 39 (44) mm, odpowiednio dla **42a**, **42b**, **42c** przy stężeniu 25  $\mu\text{g/ml}$  (100  $\mu\text{g/ml}$ )], były wyższe niż w przypadku chloramfenikolu (ZOI = 32 (38) mm). Dodatkowo związek **42a** był aktywny w stosunku do *P. aeruginosa*, a strefa zahamowania wzrostu wynosiła 25 mm przy stężeniu 12,5  $\mu\text{g/ml}$  (chloramfenikol – ZOI = 23 mm) (Rekha i in., 2019).

W toku badań otrzymano związki **43a-h** (Ryc. 18), które zostały poddane ocenie aktywności przeciwbakteryjnej oraz przeciwgrzybiczej (Tabela 5) (Pathak i in., 2012).





43a-h

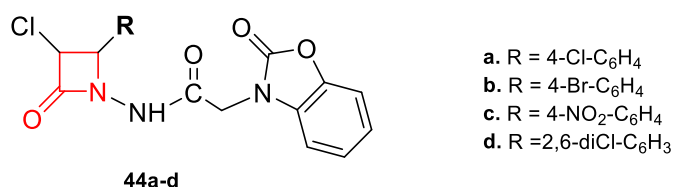
Rycina 18. Struktura azetydyn-2-onów 43a-h.

Tabela 5. Aktywność przeciwbakteryjna i przeciwgrzybicza związków 43a-h.

| Numer związku   | MIC [µg/ml]      |                |                  |                      |                 |                  |
|-----------------|------------------|----------------|------------------|----------------------|-----------------|------------------|
|                 | <i>S. aureus</i> | <i>E. coli</i> | <i>C. krusei</i> | <i>C. neoformans</i> | <i>A. niger</i> | <i>A. flavus</i> |
| 43a             | 0,0025           | 0,06           | 12,5             | 1,6                  | 3,2             | 12,5             |
| 43b             | 0,05             | 0,5            | 12,5             | 3,2                  | 12,5            | 6,3              |
| 43c             | 0,125            | 0,025          | 1,6              | 12,5                 | 3,2             | 25               |
| 43d             | 0,125            | 0,019          | 6,3              | 1,6                  | 12,5            | 12,5             |
| 43e             | 0,04             | 0,010          | 25               | 3,2                  | 1,6             | 12,5             |
| 43f             | 6                | 0,5            | 12,5             | 50                   | 100             | 50               |
| 43g             | 0,034            | 0,031          | 1,6              | 6,3                  | 12,5            | 12,5             |
| 43h             | 0,28             | 0,010          | 6,3              | 1,6                  | 6,3             | 12,5             |
| cyprofloksacyna | 0,25             | 0,02           |                  |                      |                 |                  |
| moksyfloksacyna | 0,06             | 0,015          |                  |                      |                 |                  |
| flukonazol      |                  |                | 25               | 6,3                  | 6,3             | 25               |

Najbardziej aktywne względem *S. aureus* były pochodne 43a-e oraz 43g. Związek 43a wykazywał aktywność 100-krotnie wyższą niż cyprofloksacyna i 24-krotnie wyższą niż moksyfloksacyna. Pochodne 43e i 43h były aktywne względem bakterii *E. coli*. Wszystkie otrzymane związki wykazywały aktywność przeciwgrzybiczą względem badanych gatunków grzybów. Na szczególną uwagę zasługują dwie pochodne: 43c i 43g, które wobec grzyba z gatunku *C. krusei* działały 15-krotnie lepiej niż flukonazol. Ponadto związki 43a, 43d oraz 43h wykazywały bardzo dobre działanie przeciwgrzybicze w stosunku do *C. neoformans* (Tabela 5) (Pathak i in., 2012).

Kolejna seria pochodnych azetydyn-2-onów 44a-d (Ryc. 19) została otrzymana i zbadana pod kątem aktywności przeciwbakteryjnej oraz przeciwgrzybiczej (Tabela 6) (Singh i Kumar, 2015).



44a-d

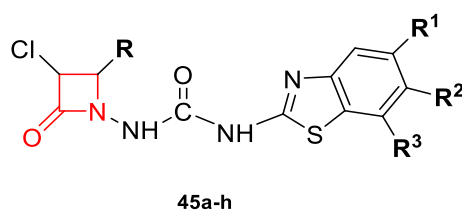
Rycina 19. Struktura azetydyn-2-onów 44a-d.

**Tabela 6.** Aktywność przeciwbakteryjna i przeciwgrzybicza związków **44a-d**.

| Numer związku   | ZOI [mm]         |                |                      |                    |                 |
|-----------------|------------------|----------------|----------------------|--------------------|-----------------|
|                 | <i>S. aureus</i> | <i>E. coli</i> | <i>K. pneumoniae</i> | <i>C. albicans</i> | <i>A. niger</i> |
| <b>44a</b>      | 20               | 21             | 20                   | 29                 | 19              |
| <b>44b</b>      | 19               | 20             | 21                   | 30                 | 20              |
| <b>44c</b>      | 22               | 21             | 20                   | 28                 | 25              |
| <b>44d</b>      | 25               | 24             | 23                   | 30                 | 27              |
| cyprofloksacyna | 20               | 22             | 21                   |                    |                 |
| flukonazol      |                  |                |                      | 29                 | 22              |

Z analizy przeprowadzonych badań wynika, że najlepsze działanie przeciwbakteryjne wobec *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* oraz przeciwgrzybicze względem *A. niger* i *C. albicans* wykazywał związek **44d**. Dla pochodnych **44a-c** zaobserwowano również działanie przeciwbakteryjne w stosunku do *S. aureus*, *K. pneumoniae* porównywalne z aktywnością wzorca. Ponadto związek **44c** był również aktywny wobec grzyba *A. niger* (Tabela 6) (Singh i Kumar, 2015).

W nurcie prowadzonych badań zsyntetyzowano serię pochodnych azetydyn-2-onów **45a-h** (Ryc. 20), jak również oceniono ich aktywność przeciwbakteryjną *in vitro* wobec szczepów bakterii Gram-dodatnich (*Bacillus cereus*, *S. aureus*), Gram-ujemnych (*E. coli* i *P. aeruginosa*) (Tabela 7) oraz wobec wybranych gatunków grzybów (*A. niger*, *Alternaria solani*, *Fusarium culmorum* oraz *Rhizopus stolonifer*) (Tabela 8) (Agarwal i in., 2016).



- a. R = 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = Br
- b. R = 2-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = Br
- c. R = 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = Br
- d. R = 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = F
- e. R = 2-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = F
- f. R = 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = F
- g. R = 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H
- h. R = 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H

**Rycina 20.** Struktura azetydyn-2-onów **45a-h**.

**Tabela 7.** Aktywność przeciwbakteryjna związków **45a-h**.

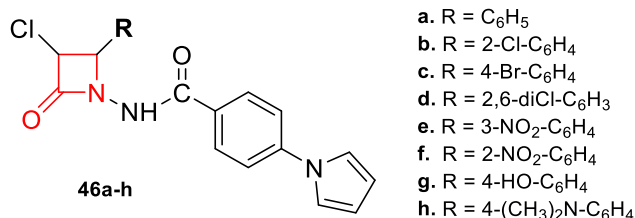
| Numer związku | MIC [µg/ml]      |                  |                |                      |
|---------------|------------------|------------------|----------------|----------------------|
|               | <i>B. cereus</i> | <i>S. aureus</i> | <i>E. coli</i> | <i>P. aeruginosa</i> |
| <b>45a</b>    | 34,7             | 46,2             | 35,4           | 43,6                 |
| <b>45b</b>    | 38,4             | 60,9             | 69,1           | 55,8                 |
| <b>45c</b>    | 40,8             | 66,1             | 65,4           | 61,9                 |
| <b>45d</b>    | 22,8             | 43,2             | 42,8           | 37,1                 |
| <b>45e</b>    | 32,9             | 40,3             | 39,6           | 41,5                 |
| <b>45f</b>    | 37,9             | 62,7             | 62,6           | 59,2                 |
| <b>45g</b>    | 25,7             | 40,7             | 41,2           | 38,8                 |
| <b>45h</b>    | 28,9             | 45,6             | 43,3           | 40,1                 |
| ampicylina    | 38               | 64               | 64             | 60                   |

**Tabela 8.** Aktywność przeciwgrzybicza związków **45a-h**.

| Numer związku | MIC [ $\mu\text{g/ml}$ ] |                  |                    |                      |
|---------------|--------------------------|------------------|--------------------|----------------------|
|               | <i>A. niger</i>          | <i>A. solani</i> | <i>F. culmorum</i> | <i>R. stolonifer</i> |
| <b>45a</b>    | 31,6                     | 36,2             | 33,4               | 41,2                 |
| <b>45b</b>    | 25,7                     | 29,3             | 27,2               | 38,7                 |
| <b>45c</b>    | 38,9                     | 42,1             | 39,7               | 51,8                 |
| <b>45d</b>    | 20,4                     | 26,2             | 21,1               | 30,3                 |
| <b>45e</b>    | 30,1                     | 32,5             | 30,2               | 37,6                 |
| <b>45f</b>    | 38,2                     | 43,4             | 38,6               | 48,7                 |
| <b>45g</b>    | 30,5                     | 31,8             | 28,7               | 37,7                 |
| <b>45h</b>    | 34,3                     | 37,6             | 35,6               | 46,5                 |
| flukonazol    | 36,3                     | 40,3             | 36,3               | 48,2                 |

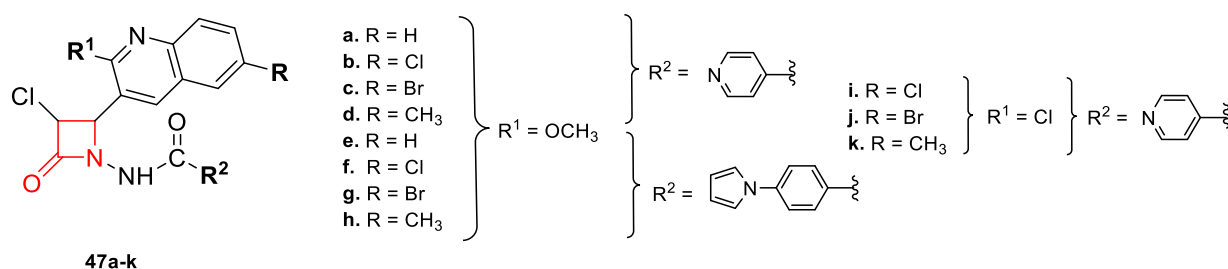
Sześć związków (**45a**, **45d-h**) spośród ośmiu otrzymanych wykazywało aktywność przeciwbakteryjną w stosunku do wszystkich badanych szczepów bakterii. Związek **45d** w najwyższym stopniu hamował wzrost drobnoustrojów wobec dwóch szczepów bakterii: *B. cereus* oraz *P. aeruginosa*, był również najbardziej aktywny względem *A. niger* oraz *R. stolonifer*. Najwyższą wartość MIC względem wszystkich badanych gatunków grzybów uzyskano dla związków **45a**, **b**, **45d**, **e** oraz **45g**, **h** (Agarwal i in., 2016).

Kolejną serię związków o potencjalnej aktywności przeciwbakteryjnej stanowią pochodne azetydyn-2-onów **46a-h** zawierające przy N1 sfunkcjonalizowane ugrupowanie benzamidowe (Ryc. 21). Wszystkie otrzymane związki **46a-h** były aktywne względem badanych szczepów bakterii (*S. aureus*, *E. faecalis*, *B. subtilis*, *K. pneumoniae*, *E. coli* oraz *P. aeruginosa*). Wyznaczone wartości parametru MIC zawierały się w zakresie 1–4  $\mu\text{g/ml}$  (Joshi i in., 2013).



**Rycina 21.** Struktura azetydyn-2-onów **46a-h**.

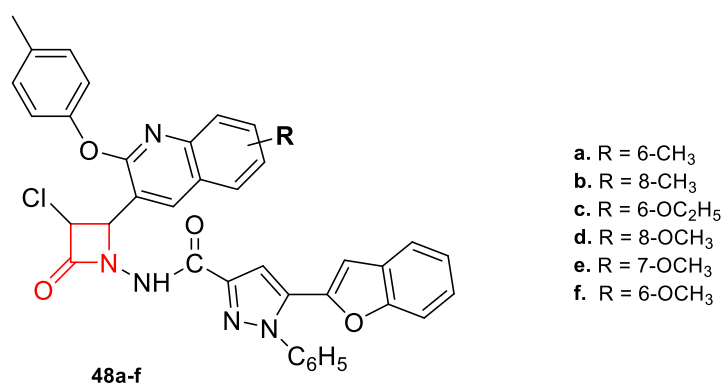
Joshi i współpracownicy, zachęceni wynikami badań otrzymanych dla związków **46**, kontynuowali prace nad aktywnością azetydyn-2-onów i otrzymali pochodne **47a-k**, sfunkcjonalizowane dodatkowo przy C3 ugrupowaniem chinoliny (Ryc. 22) (Joshi i in., 2015).



**Rycina 22.** Struktura azetydyn-2-onów **47a-k**.

Wszystkie otrzymane w tej serii związki **47a-k** zostały poddane ocenie aktywności przeciwbakteryjnej względem *E. coli*, *Vibrio cholerae*, *S. aureus* oraz *B. subtilis*. Wartości MIC wyznaczone dla związków **47a-k** zawierały się w granicach 0,4–0,8 µg/ml i były niższe niż dla cyprofloksacyny (MIC = 1–2 µg/ml) i norfloksacyny (MIC = 1–12 µg/ml) użytych jako związki referencyjne. Dodatkowo związki **47c**, **47e**, **47f**, **47h** i **47j** wykazywały najwyższą aktywność mikrobiologiczną względem *E. coli* oraz *V. cholerae* (MIC = 0,4 µg/ml). Wartości parametru MIC wyznaczone dla pochodnych **47c**, **47e**, **47f**, **47h** oraz **47j** (MIC = 0,4 µg/ml) wobec szczepu *E. coli* były 30-krotnie niższe niż dla norfloksacyny (MIC = 12 µg/ml). Żaden z otrzymanych związków nie był cytotoksyczny w stosunku do linii komórkowej Vero-C1008 (Joshi i in., 2015).

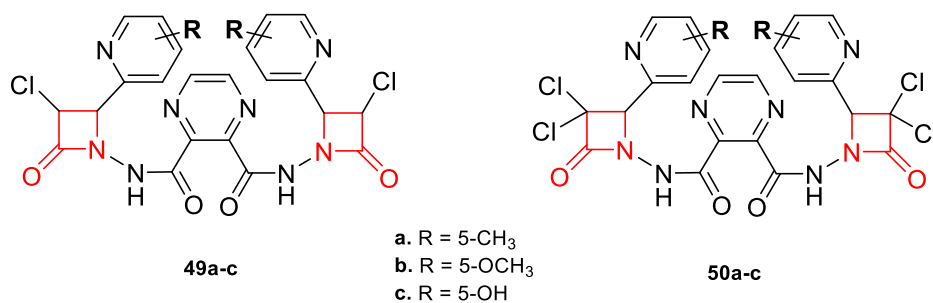
Kontynuując badania nad aktywnością przeciwbakteryjną chinolinowych koniugatów azetydynonów, otrzymano pochodne azetydyn-2-onów **48a-f** (Ryc. 23), które zostały poddane badaniom aktywności przeciwdrobnoustrojowej metodą dyfuzyjno-krażkową przy różnych stężeniach (Idrees i in., 2020).



Rycina 23. Struktura azetydyn-2-onów **48a-f**.

Wszystkie związki **48a-f** (ZOI = 10–12 mm) wykazywały aktywność przeciwbakteryjną wobec *S. aureus* nieznacznie wyższą lub porównywalną z działaniem leku referencyjnego – chloramfenikolu (ZOI = 10 mm). Warto zwrócić uwagę, że w całej serii otrzymanych pochodnych tylko związek **48a** (ZOI = 13 mm) wykazywał działanie przeciwbakteryjne w stosunku do szczepu *E. coli* na poziomie chloramfenikolu (ZOI = 13 mm) (Idrees i in., 2020).

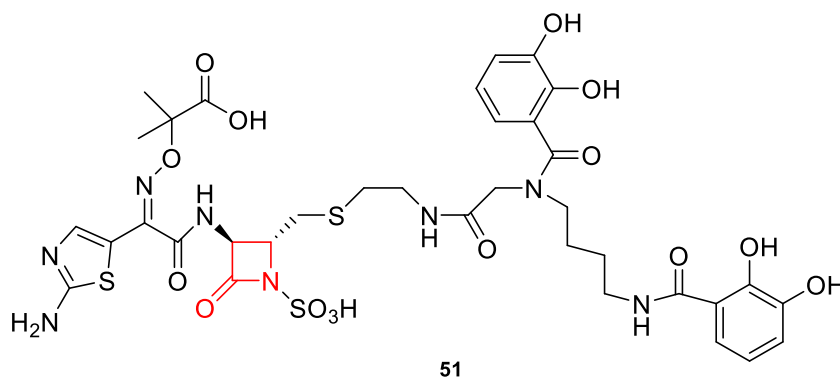
Znane są również przykłady związków będących pochodnymi bis-azetydyn-2-onu o potencjalnej aktywności biologicznej. Badacze poddali bis-azetydyn-2-ony **49a-c** i **50a-c** (Ryc. 24) ocenie aktywności przeciwbakteryjnej względem *Staphylococcus sciuri*, *E. coli* i przeciwgrzybiczej wobec *C. albicans*, *Aspergillus flavus* (Ayyash i Habeeb, 2019).



Rycina 24. Struktury azetydyn-2-onów **49a-c** i **50a-c**.

Aktywność przeciwbakteryjną wyższą niż cefuroksym (ZOI = 18 mm) względem *S. sciuri* wykazywały pochodne **49c** (ZOI = 22 mm), **50a** (ZOI = 19 mm) i **50b** (ZOI = 22 mm). Żaden z otrzymanych związków nie hamował natomiast wzrostu bakterii *E. coli*. W przypadku *A. flavus* najlepsze działanie przeciwgrzybicze porównywalne z flukonazolem (ZOI = 20 mm) zaobserwowano dla pochodnych **49a** (ZOI = 21 mm) i **49b** (ZOI = 20 mm) (Ayyash i Habeeb, 2019).

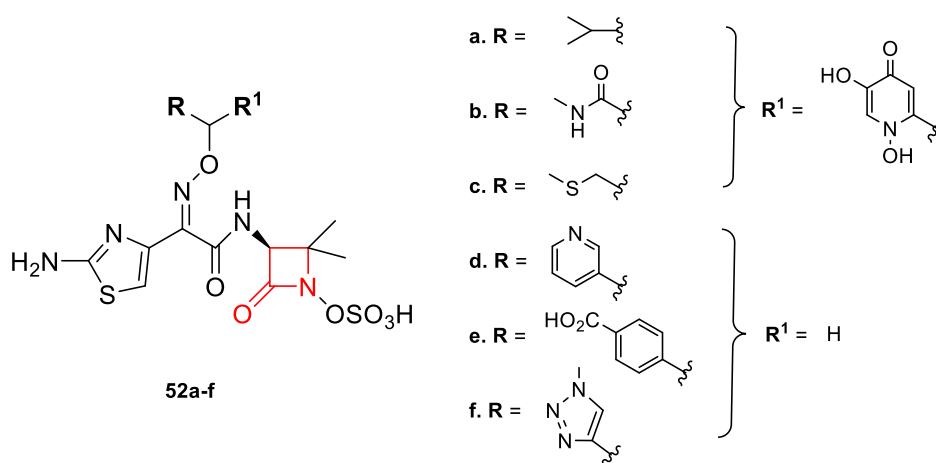
W 2017 roku zsyntetyzowano koniugat sideroforu,  $\beta$ -laktam **51** (Ryc. 25), który został poddany badaniom aktywności przeciwbakteryjnej wobec bakterii *P. aeruginosa*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella typhimurium*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter baumannii* (Carosso i in., 2017).



Rycina 25. Struktura azetydyn-2-onu **51**.

Udowodniono działanie synergistyczne pochodnej **51** z tazobaktamem, będącym inhibitorem  $\beta$ -laktamaz. Najsilniejszy efekt zaobserwowano wobec szczepów bakterii *A. baumannii* (ATCC 17978-PNT-165 oraz ATCC 17978-PNT-320) – patogenów wywołujących poważne zakażenia szpitalne. W wyniku takiego połączenia sideroforu z pochodną  $\beta$ -laktamu **51** uzyskano kilkadziesiąt razy wyższą aktywność przeciwbakteryjną (MIC = 0,4  $\mu\text{g/ml}$  dla obu szczepów) aniżeli w przypadku stosowanego klinicznie połączenia aztreonamu z tazobaktamem (MIC = 12,5  $\mu\text{g/ml}$  – *A. baumannii* ATCC 17978-PNT-165 oraz 50  $\mu\text{g/ml}$  – *A. baumannii* ATCC 17978-PNT-320) (Carosso i in., 2017).

Wzorując się na strukturze BAL30072 (Ryc. 7), zsyntetyzowano nowe pochodne **52a-f** (Ryc. 26) o potencjalnej aktywności przeciwbakteryjnej (Fu i in., 2016; Tan i in., 2017).



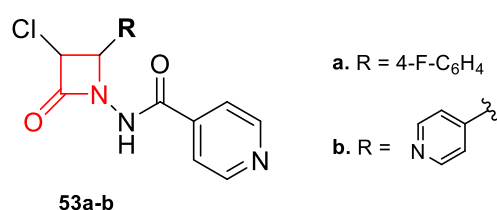
Rycina 26. Struktura azetydyn-2-onów **52a-f**.

Otrzymane pochodne **52a-c** wykazują silne działanie wobec różnych patogenów wielolekoopornych, w tym *E. coli* (MIC = 0,03–4  $\mu\text{g/ml}$ ), *K. pneumoniae* (MIC = 0,03–2  $\mu\text{g/ml}$ ), *A. baumannii* (MIC = 0,125–1  $\mu\text{g/ml}$ ) czy *P. aeruginosa* (MIC = 0,25–4  $\mu\text{g/ml}$ ). W serii pochodnych najwyższą aktywność wobec bakterii *E. coli* i *K. pneumoniae* wytwarzających  $\beta$ -laktamazy o rozszerzonym spektrum dzia-

łania wykazywały związki **52d-f** (MIC = 2–8 µg/ml). Jednakże w leczeniu infekcji bakteryjnych najbardziej obiecującym okazał się związek **52a** (MIC = 0,03–1 µg/ml). Ze względu na wysoką aktywność pochodnej **52a** przeprowadzono również badania *in vivo* infekcji ogólnoustrojowej przy użyciu mysiego modelu. Badania potwierdziły, że pochodna **52a** może być obiecującym związkiem w leczeniu infekcji wywołanych przez szczepy bakterii wielolekoopornych (ED<sub>50</sub> = 10,20 mg/kg) (Fu i in., 2016; Tan i in., 2017).

Bardzo groźną kwasooporną bakterią Gram-dodatnią jest *Mycobacterium tuberculosis*, będącą czynnikiem etiologicznym gruźlicy. Mimo szerokiej gamy dostępnych leków przeciwprątkowych choroba ta ciągle pozostaje istotnym problemem zdrowotnym w skali globalnej, ponieważ coraz częściej można zaobserwować występowanie szczepów lekoopornych. Fakt ten skłania badaczy na całym świecie do poszukiwania nowych związków o potencjalnych właściwościach przeciwegruźliczych, w tym również wśród pochodnych azetydyn-2-onów.

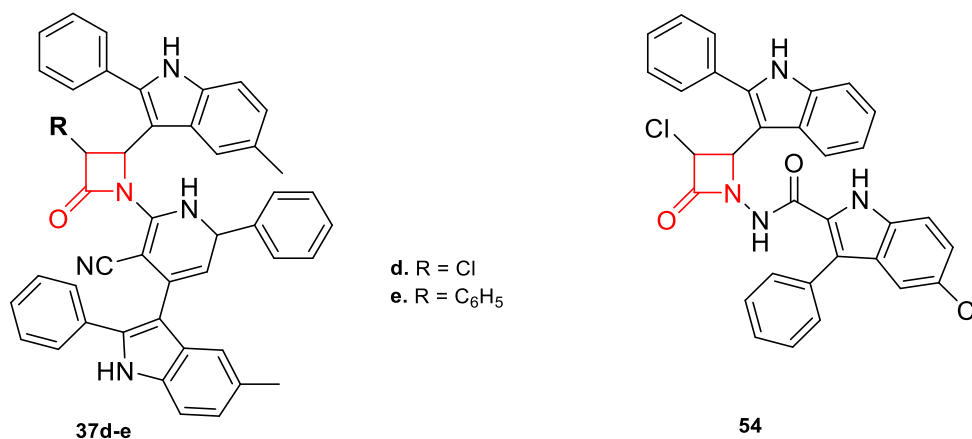
W oparciu o strukturę powszechnie stosowanego leku przeciwegruźliczego – izoniazydu – zsyntetyzowano związki **53a-b** (Ryc. 27) (Elumalai i in., 2013).



**Rycina 27.** Struktura azetydyn-2-onów **53a-b**.

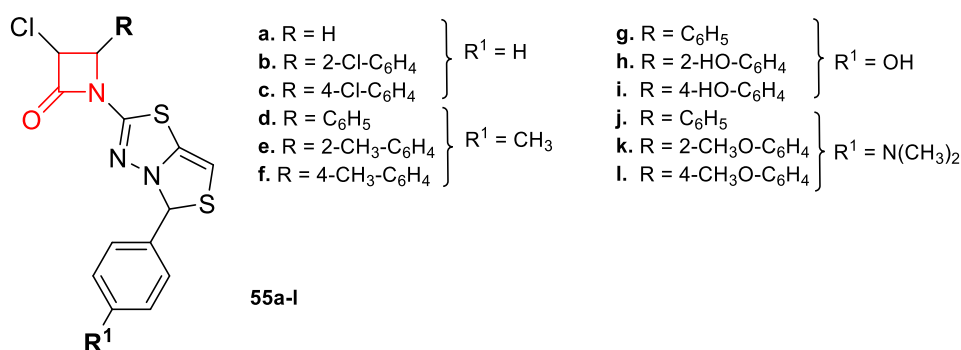
Związki **53a-b** poddano ocenie aktywności biologicznej względem dwóch szczepów *M. tuberculosis* (CIP oraz H37Rv). Związek **53a** wykazywał lepszą zdolność hamującą wzrost obu szczepów *M. tuberculosis* niż pirazynamid użyty jako lek referencyjny. Wartości minimalnego stężenia hamującego wyznaczone dla pochodnej **53a** wynosiły odpowiednio 1,08 µg/ml dla szczepu *M. tuberculosis* CIP oraz 1,04 µg/ml dla *M. tuberculosis* H37Rv, podczas gdy dla pirazynamidu MIC = 1,10 µg/ml oraz 1,13 µg/ml. Natomiast związek **53b** (MIC = 1,02 µg/ml) wykazywał lepsze działanie niż pirazynamid tylko wobec szczepu *M. tuberculosis* H37Rv (Elumalai i in., 2013).

Poszukując związków o potencjalnej aktywności przeciwegruźliczej, zsyntetyzowano pochodne **37d-e** oraz związek **54** (Ryc. 28), które zostały poddane testom *in vitro* wobec szczepu *M. tuberculosis* H37Rv. Zdolność do hamowania wzrostu prątków wobec badanego szczepu dla testowanych pochodnych **37d-e** zawierała się w granicach MIC = 100–0,8 µg/ml (Verma i in., 2022a). Natomiast związek **54** wykazywał aktywność przeciwegruźliczą wobec szczepu *M. tuberculosis* H37Rv na poziomie streptomycyny (MIC = 6,25 µg/ml) (Prabhaker i Saundane, 2014).



**Rycina 28.** Struktury azetydyn-2-onów **37d-e** oraz **54**.

W toku badań nad syntezą i aktywnością przeciwegruźliczą otrzymano szeroką gamę związków **55a-l** (Ryc. 29), które wykazywały aktywność wobec szczepu *M. tuberculosis* H37Rv (Tabela 9) (Himaja i in., 2012).



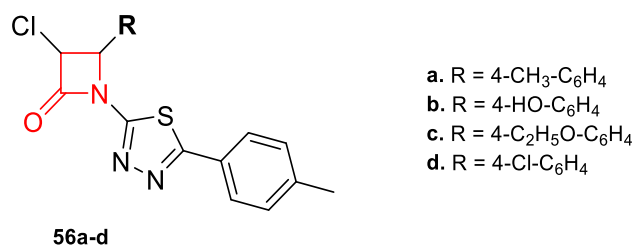
**Rycina 29.** Struktura azetydyn-2-onów **55a-l**.

**Tabela 9.** Aktywność przeciwegruźlicza związków **55a-l**.

| Numer związku | MIC [µg/ml]                               | Numer związku | MIC [µg/ml]                               |
|---------------|---|---------------|---|
|               | <i>M. tuberculosis</i> H <sub>37</sub> Rv |               | <i>M. tuberculosis</i> H <sub>37</sub> Rv |
| <b>55a</b>    | 6,25                                      | <b>55g</b>    | 6,25                                      |
| <b>55b</b>    | 3,125                                     | <b>55h</b>    | 3,125                                     |
| <b>55c</b>    | 3,125                                     | <b>55i</b>    | 1,6                                       |
| <b>55d</b>    | 3,125                                     | <b>55j</b>    | 6,25                                      |
| <b>55e</b>    | 1,6                                       | <b>55k</b>    | 3,125                                     |
| <b>55f</b>    | 0,8                                       | <b>55l</b>    | 3,125                                     |
| streptomycyna | 6,25                                      |               |   |
| pirazynamid   | 3,12                                      |               |   |

Wartości MIC dla całej serii pochodnych **55a-l** zawierały się w granicach od 0,8 µg/ml do 6,25 µg/ml. Najbardziej aktywna w całej serii była pochodna **55f**, która wykazywała aktywność 8-krotnie wyższą niż streptomycyna i 4-krotnie wyższą aniżeli pirazynamid. Równie dobrą zdolność hamującą wzrost badanego szczepu wykazywały pochodne **55e** oraz **55i** (Tabela 9) (Himaja i in., 2012).

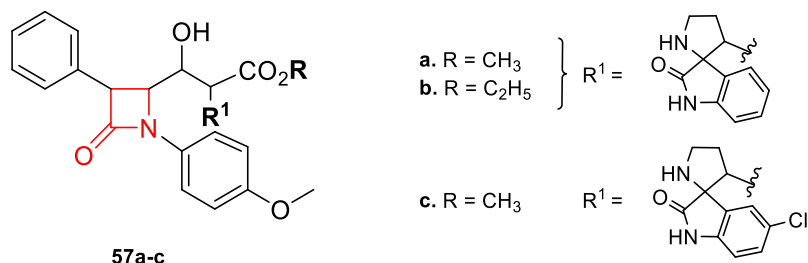
Azetydyn-2-ony **56a-d** (Ryc. 30) zaprojektowano jako związki o potencjalnej aktywności przeciwegruźliczej w stosunku do szczepów *M. tuberculosis* CIP oraz H37Rv (Singh i in., 2019).



**Rycina 30.** Struktura azetydyn-2-onów **56a-d**.

Dla wszystkich badanych związków wartości parametru MIC mieściły się w granicach 6,11–6,32 µg/ml i były porównywalne z wartością uzyskaną dla streptomycyny (MIC = 6,25 µg/ml) użytej jako lek referencyjny (Singh i in., 2019).

Kontynuując badania, otrzymano związki **57a-c** (Ryc. 31) o aktywności przeciwgruźliczej względem *M. tuberculosis* H37Rv (Arumugam i in., 2021).



Rycina 31. Struktura azetydyn-2-onów **57a-c**.

Pośród zsyntetyzowanych związków najlepszą zdolność hamowania wzrostu *M. tuberculosis*, 2-krotnie wyższą niż etambutol (MIC = 1,56 µg/ml), miała pochodna **57a** (MIC = 0,78 µg/ml), natomiast związki **57b-c** hamowały wzrost *M. tuberculosis* na poziomie związku referencyjnego (MIC = 1,56 µg/ml). Pochodne **57a-c** wykazywały również minimalną toksyczność wobec linii komórkowej makrofagopodobnej RAW 264,7 przy stężeniu 50 µg/ml (Arumugam i in., 2021).

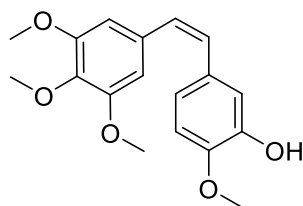
Zaobserwowano, że większość azetydyn-2-onów wykazujących aktywność przeciwdrobnoustrojową posiada w pozycji C3 atom chloru (**33a-c**, **34a-h**, **35a-c**, **36a-h**, **37a-c**, **38a-g**, **39a-i**, **40f-j**, **41a-i**, **42a-c**, **43a-h**, **44a-d**, **45a-h**, **46a-h**, **47a-k**, **48a-f**, **49a-c**, **53a-b**, **37d**, **54**, **55a-l**, **56a-d**). Wprowadzenie w pozycję C3 ugrupowania fenylowego (**37e**, **47a-c**), fenoksyowego (**40k-p**) czy atomu bromu (**40a-e**) nie wpływa na zmianę aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Zaobserwowano również, że spośród opisanych w pracy pochodnych związku **51** i **52a-f**, posiadające w pozycji N1 i C3 ugrupowania obecne w strukturze aztreonamu i BAL30072, wykazują wysoką aktywność przeciwbakteryjną.

#### 4.2. Aktywność przeciwnowotworowa

Leczenie chorób nowotworowych jest jednym z najtrudniejszych wyzwań współczesnej medycyny, związanym w głównej mierze z brakiem pełnego rozpoznania przyczyny powstawania nowotworów oraz małej skuteczności stosowanych preparatów leczniczych. Standardem leczenia chorób nowotworowych jest chemioterapia, stosowana jako samodzielna metoda leczenia lub w sposób skojarzony, szczególnie z metodami chirurgicznymi, radioterapią czy hormonoterapią. Działanie leków stosowanych w terapii przeciwnowotworowej opiera się głównie na ograniczeniu podziałów komórek patologicznych oraz wywołaniu apoptozy. Obecnie stosowane leki przeciwnowotworowe, mimo że coraz bardziej skuteczne, wciąż są mało selektywne, ponieważ działają nie tylko na komórki nowotworowe, ale uszkadzają również komórki zdrowe. Niepokojący wzrost zachorowalności na nowotwory, a także rosnąca chemooporność oraz występowanie niebezpiecznych dla zdrowia i życia pacjentów efektów ubocznych są bodźcem do poszukiwań nowych preparatów mających zastosowanie w walce z chorobami nowotworowymi (Zejc i Gorczyca, 2002; Graham, 2019). Wśród związków o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej ważną rolę odgrywają pochodne azetydyn-2-onów. Na przestrzeni ostatniej dekady opublikowano szereg prac dotyczących aktywności cytostatycznej układów β-laktamowych, dlatego też w tym rozdziale zostaną opisane tylko wybrane związki wykazujące aktywność wyższą bądź porównywalną z użytymi wzorcami.

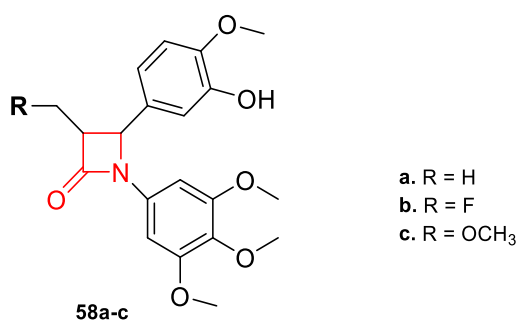
Warto zwrócić uwagę na azetydyn-2-ony **58a-c** (Ryc. 33) oraz **59a-i** (Ryc. 34) jako analogi kombretastatyny A-4 (CA-4) (Ryc. 32), która należy do klasy naturalnych stilbenoidów. CA-4 jest związkiem o wysokiej aktywności antymitotycznej i antyangiogennej, której mechanizm działania opiera się na hamowaniu polimeryzacji tubuliny (Pettit i in., 1989; Pettit i in., 1995).





Rycina 32. Struktura kombretastatyny A-4.

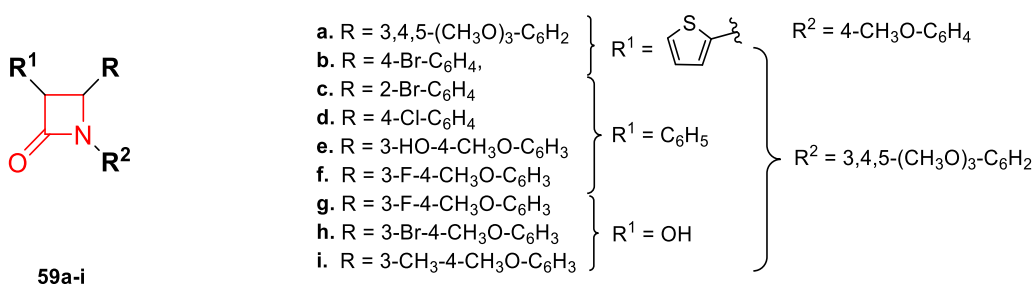
W serii zaprojektowanych związków **58a-c** (Ryc. 33) w miejsce wiązania podwójnego o konfiguracji *cis*, łączącego dwie grupy fenylowe w strukturze CA-4, wprowadzono odpowiednio sfunkcjonalizowane ugrupowanie azetydyn-2-onu (Zhou i in., 2018; Tang i in., 2020).



Rycina 33. Struktura azetydyn-2-onów **58a-c**.

Otrzymane pochodne zostały poddane badaniom wobec linii komórkowych raka wątroby HUH-7, raka piersi MDA-MB-231, raka jajnika A2780 oraz SKOV-3, a także raka szyjki macicy HeLa. Względem wszystkich testowanych linii komórkowych związki **58a** i **58b** ( $IC_{50} = 0,001-0,003 \mu M$ ) wykazywały aktywność cytostatyczną lepszą niż CA-4 ( $IC_{50} = 0,004-0,012 \mu M$ ) oraz paklitaxel ( $IC_{50} = 0,002-0,003 \mu M$ ). Natomiast aktywność pochodnej **58c** ( $IC_{50} = 0,008 \mu M$  – MDA-MB-231;  $IC_{50} = 0,007 \mu M$  – A2780;  $IC_{50} = 0,009 \mu M$  – HeLa) była porównywalna z CA-4 ( $IC_{50} = 0,008, 0,012, 0,010 \mu M$ , odpowiednio dla MDA-MB-231, A2780, HeLa). Dalsze badania pozwoliły stwierdzić, że otrzymane związki **58a-c** mogą skutecznie hamować polimeryzację tubuliny, blokując cykl komórkowy w fazie G2/M, indukując apoptozę i hamując angiogenezę. Co więcej, stosując model heteroprzeszczepu *in vivo*, dowiedziono, że pochodne **58a-c** znacząco hamowały wzrost guza u myszy i nie powodowały zauważalnej toksyczności, co czyni je obiecującym materiałem do dalszych badań klinicznych (Zhou i in., 2018; Tang i in., 2020).

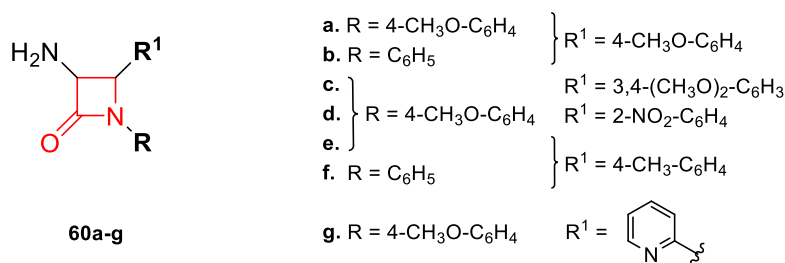
Została również zbadana aktywność przeciwnowotworowa azetydyn-2-onów **59a-i** (Ryc. 34) względem linii komórkowej raka piersi MCF-7 oraz jelita grubego HT-29 (Elmeligie i in., 2017; Malebari i in., 2020).



Rycina 34. Struktura azetydyn-2-onów **59a-i**.

Aktywność wyższą niż kolchicyna ( $IC_{50} = 12,35 \mu M$ ) wobec linii komórkowej raka piersi MCF-7 zaobserwowano dla pochodnych **59a-d** ( $IC_{50} = 8,22 \mu M$  – **59a**;  $6,75 \mu M$  – **59b**;  $7,25 \mu M$  – **59c**;  $7,07 \mu M$  – **59d**). Co ważne, azetydyn-2-ony **59b** oraz **59c** były mniej toksyczne względem linii komórkowej Hs371.T niż wzorzec. Pozostałe pochodne **59e-i** działały również cytostatycznie wobec badanych linii komórkowych, jednakże względem linii komórkowej raka piersi MCF-7 tylko pochodna **59e** ( $IC_{50} = 0,004 \mu M$ ) wykazywała aktywność na poziomie wzorca CA-4 ( $IC_{50} = 0,004 \mu M$ ). Pozostałe związki **59f-i** działały wobec linii komórkowej raka okrężnicy HT-29 znacznie lepiej niż związek referencyjny – CA-4 ( $IC_{50} = 4,165 \mu M$  – CA-4;  $IC_{50} = 0,009 \mu M$  – **59f**;  $IC_{50} = 0,003 \mu M$  – **59g**;  $IC_{50} = 0,009 \mu M$  – **59h**;  $IC_{50} = 0,007 \mu M$  – **59i**). W oparciu o modelowanie molekularne ustalono, że otrzymane związki oddziałują z tubuliną podobnie jak kolchicyna, co prowadzi do zahamowania cyklu komórkowego w czasie mitozy, a w rezultacie – do śmierci komórki w wyniku apoptozy (Elmelgie i in., 2017; Malebari i in., 2020).

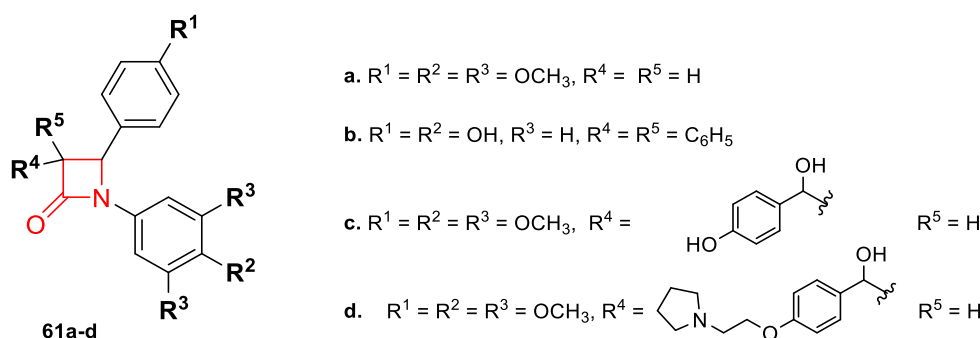
W toku badań nad aktywnością azetydyn-2-onów otrzymano związki **60a-g** (Ryc. 35), które poddano ocenie aktywności antyproliferacyjnej wobec linii komórkowych ludzkiego raka szyjki macicy SiHa oraz mysiego czerniaka B16F10 (Olazarán-Santibáñez i in., 2017).



**Rycina 35.** Struktura azetydyn-2-onów **60a-g**.

Wszystkie związki **60a-g** były cytotoksyczne względem testowanych linii komórkowych ( $IC_{50} = 2,34$ – $8,43 \mu M$  – SiHa;  $IC_{50} = 0,70$ – $7,63 \mu M$  – B16F10) i posiadały wyższy współczynnik selektywności w porównaniu ze standardowymi lekami przeciwnowotworowymi. Jednakże w serii pochodnych najbardziej aktywny był związek **60f** ( $IC_{50} = 2,34 \mu M$  – SiHa,  $IC_{50} = 0,70 \mu M$  – B16F10). Jego działanie cytotoksyczne względem linii SiHa było porównywalne z kolchicyną ( $IC_{50} = 2,5$  – SiHa,  $IC_{50} = 4,1 \mu M$  – B16F10), natomiast wobec linii komórkowej B16F10 było 6-krotnie wyższe. Przeprowadzone badania dokowania molekularnego potwierdziły zdolność związku **60f** do oddziaływania z kolchicynowym miejscem wiążącym w tubulinie (Olazarán-Santibáñez i in., 2017).

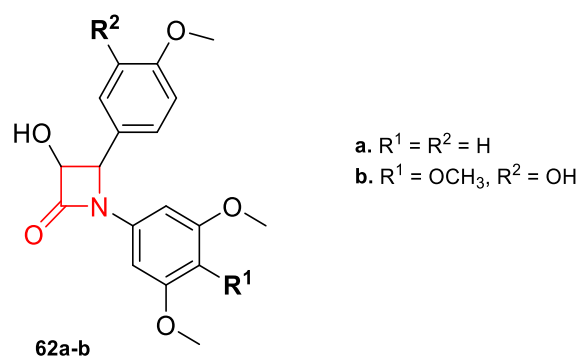
Otrzymano również serię  $\beta$ -laktamów **61a-d** (Ryc. 36), które zbadano pod kątem ich powinowactwa względem receptorów estrogenowych (ER $\alpha$  oraz ER $\beta$ ) (Carr i in., 2010; O'Boyle i in., 2014).



**Rycina 36.** Struktura azetydyn-2-onów **61a-d**.

W otrzymanej serii tylko pochodne **61b** i **61c** wykazywały powinowactwo względem ER $\alpha$  (odpowiednio IC<sub>50</sub> = 0,04  $\mu$ M i 0,008  $\mu$ M) oraz ER $\beta$  (odpowiednio IC<sub>50</sub> = 0,019  $\mu$ M i 0,015  $\mu$ M). Względem linii komórkowej raka piersi MCF-7 związki **61a**, **61c** i **61d** (IC<sub>50</sub> = 0,04–3,8  $\mu$ M) działały lepiej niż tamoksifen (IC<sub>50</sub> = 4,1  $\mu$ M). Przeprowadzone szczegółowe badania biochemiczne wykazały, że związek **61c** hamuje polimeryzację tubulin w komórkach MCF-7 i zatrzymuje cykl w punkcie G2/M. Udowodniono również, że indukuje apoptozę i obniża poziom białek antyapoptotycznych Bcl-2 i Mcl-1 w komórkach raka piersi MCF-7 (Carr i in., 2010; O'Boyle i in., 2014).

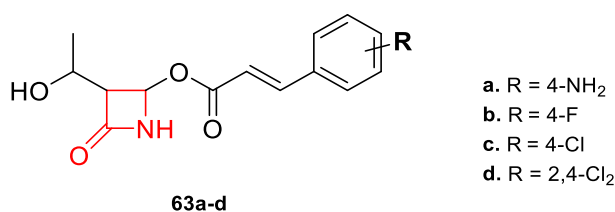
Kolejne związki o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej to azetydyn-2-ony **62a-b** (Ryc. 37) (Tripodi i in., 2012).



Rycina 37. Struktura azetydyn-2-onów **62a-b**.

Pochodne **62a-b** wykazywały aktywność przeciwnowotworową względem linii komórkowych raka okrężnicy (SW48, SW480, SW620, T84), raka piersi MCF-7 oraz nerwiaka zarodkowego SKNB. Wobec linii komórkowej raka okrężnicy T84 aktywność 4-krotnie wyższą niż użyty wzorzec – CA-4 (IC<sub>50</sub> = 23,43 nM) – zaobserwowano dla związku **62a** (IC<sub>50</sub> = 5,73 nM). Mechanizm działania otrzymanych pochodnych **62a-b** opiera się na zahamowaniu polimeryzacji tubulin i zatrzymaniu cyklu w punkcie G2/M. Działaniu temu towarzyszy również aktywacja kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK), aktywacja kaspazy-3 oraz indukcja apoptozy (Tripodi i in., 2012).

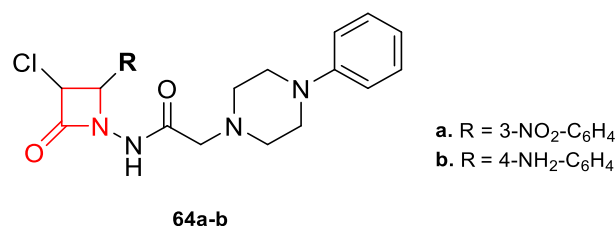
Opisano również syntezę i aktywność przeciwnowotworową pochodnych  $\beta$ -laktamów **63a-d** (Ryc. 38) (Kommidi i in., 2015).



Rycina 38. Struktura pochodnych azetydyn-2-onów **63a-d**.

Wszystkie otrzymane związki **63a-d** były cytostatyczne względem linii komórkowych raka piersi MCF-7 (IC<sub>50</sub> = 2,52–3,49  $\mu$ mol/ml). W serii otrzymanych pochodnych wobec linii komórkowej raka płuc A-549 tylko związek **63c** (IC<sub>50</sub> = 1,59  $\mu$ mol/ml) wykazywał aktywność porównywalną z referencyjną cisplatiną (IC<sub>50</sub> = 1,56  $\mu$ mol/ml). W ramach badań modelowania molekularnego otrzymane związki **63a-d** dokowano do miejsca aktywnego kinazy chłonna anaplastycznego (ALK) oraz receptora estrogenowego (ER $\beta$ ). Uzyskane wyniki sugerują bardzo silne powinowactwo otrzymanych pochodnych **63a-d** do miejsca wiążącego białek (Kommidi i in., 2015).

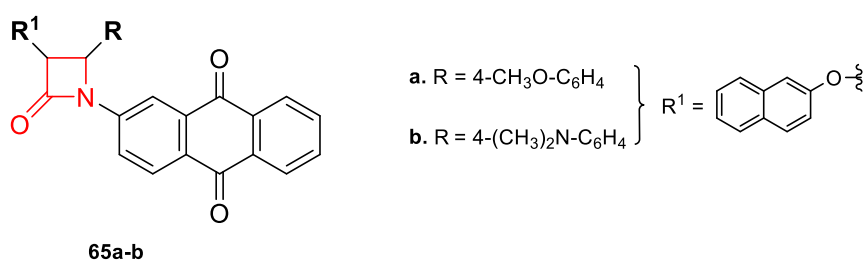
W toku badań nad aktywnością przeciwnowotworową otrzymano pochodne azetydyn-2-onów **64a-b** (Ryc. 39) (Khanam i in., 2018).



Rycina 39. Struktura azetydyn-2-onów 64a-b.

Oba związki hamowały wzrost komórek nowotworowych raka szyjki macicy HeLa. Najbardziej aktywna okazała się pochodna **64a** (IC<sub>50</sub> = 29,44 µg/ml) – jej aktywność była 4-krotnie wyższa niż użytego jako wzorzec 5-fluorouracylu (IC<sub>50</sub> = 112,16 µg/ml). Aktywność wyższą niż 5-fluorouracyl wobec komórek HeLa zaobserwowano również dla związku **64b** (IC<sub>50</sub> = 61,69 µg/ml). Autorzy postulują, że mechanizm działania otrzymanych pochodnych polega na wywołaniu apoptozy w komórkach raka szyjki macicy HeLa w warunkach długotrwałego stresu oksydacyjnego, któremu towarzyszy wzrost reaktywnych form tlenu (RFT). Zdolność RFT do indukcji licznych uszkodzeń komórkowych prowadzących w efekcie do śmierci komórki stwarza możliwości wykorzystania zjawiska wytwarzania RFT w leczeniu chorób nowotworowych (Khanam i in., 2018).

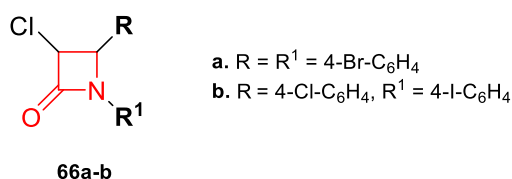
Otrzymano również około 30 pochodnych azetydyn-2-onu **65** – jako potencjalnych związków cytostatycznych (Ryc. 40) (Mohamadzadeh i Zarei, 2021).



Rycina 40. Struktura azetydyn-2-onów 65a-b.

Z szerokiej gamy otrzymanych pochodnych tylko dwa związki były aktywne przeciwnowotworowo. Pochodna **65a** hamowała jedynie wzrost komórek nowotworowych raka okrężnicy HCT116 (IC<sub>50</sub> = 6,11 µM). Natomiast związek **65b** (IC<sub>50</sub> = 3,81 µM) wykazywał działanie 2-krotnie lepsze niż doksorubicyna (IC<sub>50</sub> = 7,50 µM) względem tej linii komórkowej. Natomiast wobec komórek raka piersi MCF-7 oraz raka prostaty PC-3 (odpowiednio IC<sub>50</sub> = 1,15 µM oraz IC<sub>50</sub> = 3,67 µM) działanie było porównywalne z lekiem referencyjnym (IC<sub>50</sub> = 1,20; 3,91 µM odpowiednio dla MCF7 oraz PC3). Co więcej, związek **65b** był mniej cytotoksyczny względem ludzkich fibroblastów Hu02 niż doksorubicyna. Badania dokowania molekularnego wykazały, że pochodna ta posiada zdolność wiązania z miejscem aktywnym topoizomerazy II (PDB 4G0V) (Mohamadzadeh i Zarei, 2021).

Zsyntetyzowano pochodne azetydyn-2-onów **66a-b**, które wykazywały aktywność antyproliferacyjną wobec linii komórkowych raka piersi MCF-7 oraz SKBR-3 (Ryc. 41) (Chimento i in., 2013).



Rycina 41. Struktura azetydyn-2-onów 66a-b.

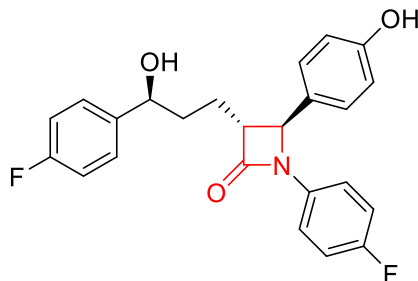
Oba związki były aktywne wobec badanych linii komórkowych. Jednakże lepszą zdolność hamowania proliferacji komórek nowotworowych raka piersi wykazywała pochodna **66b** ( $IC_{50} = 9,51 \mu M$  – SKBR3;  $IC_{50} = 11,77 \mu M$  – MCF-7). Wobec linii komórkowej SKBR-3 wartość  $IC_{50}$  była 4-krotnie niższa w porównaniu z lekiem referencyjnym – resweratolem ( $IC_{50} = 41,22, 28,38 \mu M$  odpowiednio dla SKBR-3 oraz MCF-7), natomiast względem linii komórkowej MCF-7 – 2-krotnie wyższa. Wszystkie zsyntetyzowane związki wykazały również wyższą biodostępność *in vitro* w porównaniu z resweratolem (Chimento i in., 2013).

Zaobserwowano, że większość opisanych w pracy azetydyn-2-onów wykazujących aktywność przeciwnowotworową posiada w pozycji N1 oraz C4 podstawnik fenyloyowy podstawiony grupą: hydroksylową, metylową, metoksyłową lub atomem halogenu (**58a-c**, **59a-i**, **60a-f**, **61a-d**, **62a-b**, **66a-b**).

#### 4.3. Inna aktywność

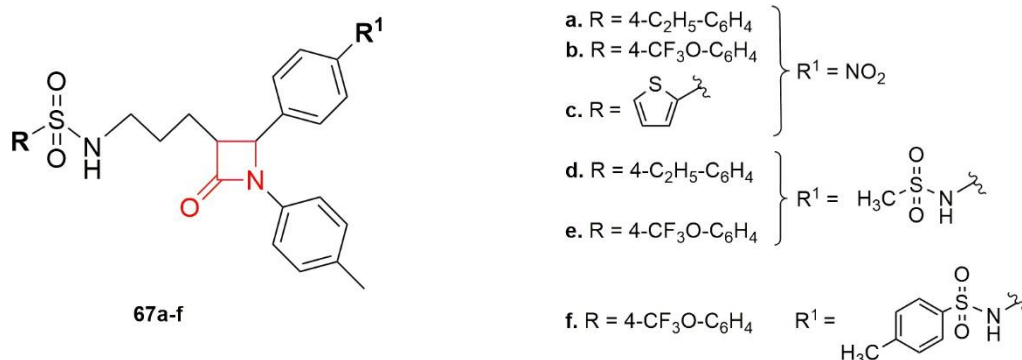
Zdolność do zahamowania namnażania się i wzrostu komórek drobnoustrojów oraz nowotworów to dwie cechy charakterystyczne dla związków posiadających w swojej strukturze ugrupowanie azetydyn-2-onu. Jednakże opisano również pochodne azetydyn-2-onów które wykazują szereg innych aktywności biologicznych.

Na szczególną uwagę zasługują pochodne  $\beta$ -laktamów, które posiadają właściwości hipolipemizujące, ponieważ wysokie stężenie cholesterolu we krwi zwiększa ryzyko śmierci z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Należy wspomnieć o ezetymibe (Ryc. 42), który jest lekiem hipolipemizującym, hamującym wchłanianie w jelitach cholesterolu pochodzącego z pokarmu i żółci bez wpływu na wchłanianie składników odżywczych rozpuszczalnych w tłuszczach. Bardzo często stosuje się skojarzone leczenie ezetymibem i stosunkowo słabo działającą statyną, jaką jest simwastatyna, co prowadzi do silnego efektu hipolipemizującego (Kosoglou i in., 2005; Rizzo i Rini, 2011).



Rycina 42. Struktura ezetymibu.

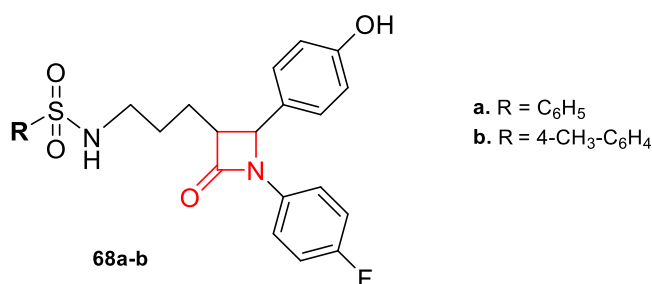
W 2016 roku otrzymano pochodne azetydyn-2-onów **67a-f** jako potencjalne inhibitory wchłaniania cholesterolu (Ryc. 43) (Yuan i in., 2016).



Rycina 43. Struktura azetydyn-2-onów **67a-f**.

Związki **67a-f** hamowały absorpcję cholesterolu *in vitro* w linii komórkowej Caco-2 (32–45%) lepiej niż ezetymib (hamowanie absorpcji cholesterolu w ok. 32%). Najlepszą aktywność hamującą wchłanianie cholesterolu wykazywały związki **67b** oraz **67e**. Absorpcja cholesterolu zmniejszyła się odpowiednio o ok. 45% dla związku **67b** oraz ok. 42% dla pochodnej **67e**. Przeprowadzone badania *in vivo* wykazały również, że pochodna **67e** obniża poziom cholesterolu całkowitego (25,7%), cholesterolu lipoproteinowego (17,8%), wolnych kwasów tłuszczowych (21,4%) oraz trójglicerydów (25,3%) w surowicy, a także zwiększa stosunek cholesterolu związanego z lipoproteinami o wysokiej gęstości (tzw. dobrego cholesterolu) do cholesterolu całkowitego (42,9%). Uzyskane wyniki sugerują, że związek **67e** może regulować metabolizm lipidów i działać jako silny inhibitor absorpcji cholesterolu (Yuan i in., 2016).

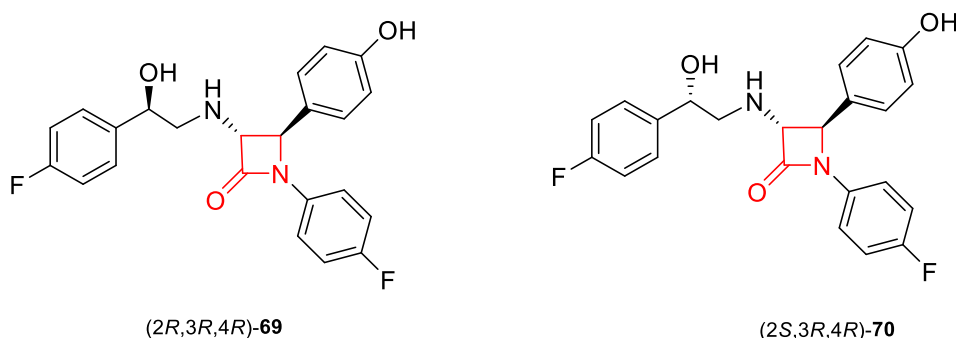
Kontynuując badania nad związkami będącymi inhibitorami wchłaniania cholesterolu, zaprojektowano i otrzymano pochodne **68a-b** (Ryc. 44), zachowując w pozycji N1 i C4 fragment obecny w ezetymibie (Xia i in., 2019).



**Rycina 44.** Struktura azetydyn-2-onów **68a-b**.

Otrzymane pochodne **68a** oraz **68b** hamowały absorpcję cholesterolu w linii komórkowej Caco-2 odpowiednio w ok. 79% oraz ok. 68%. Określono również cytotoksyczność badanych związków przy użyciu testu MTT z wykorzystaniem dwóch linii komórkowych: ludzkiej linii komórek wątroby L-02 oraz ludzkiej embrionalnej linii komórek nerki HEK293T. Badane związki były cytotoksyczne wobec testowanych linii komórkowych (LC<sub>50</sub> = 29,41–69,30 μmol/l) (Xia i in., 2019).

Kontynuując badania, otrzymano również analogi ezetymibu **69** i **70** (Ryc. 45), a następnie oceniono ich zdolność do zahamowania absorpcji cholesterolu w komórce hNPC1L1/MDCKII oraz toksyczność w liniach komórkowych MDCKII, hNPC1L1/MDCKII i HepG2 (Drazic i in., 2014).

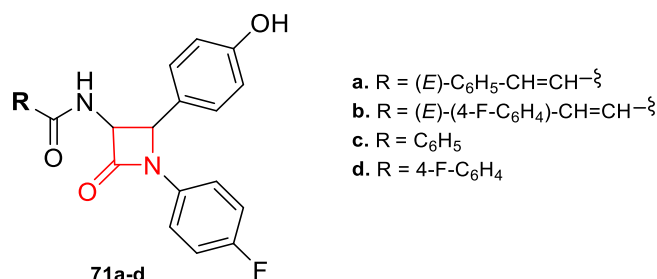


**Rycina 45.** Struktura azetydyn-2-onów **69** i **70**.

Pojedyncze diastereoizomery **69** i **70** oraz mieszanina diastereoizomerów **69/70**, odpowiednio w proporcji 70:30 oraz 15:85, wykazywały dobrą zdolność hamującą wchłanianie cholesterolu zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Zaobserwowano zahamowanie absorpcji cholesterolu w granicach 50–55% zarówno dla pojedynczych diastereoizomerów, jak i dla mieszaniny izomerów. Przeprowadzone badania *in vivo* wykazały, że mieszanina dwóch diastereoizomerów **69/70** (70:30) najsilniej obniża

stężenie cholesterolu zarówno w osoczu, jak i wątrobie: odpowiednio w 64% oraz 70%. Wartości  $LC_{50}$  zarówno dla pojedynczych diastereoizomerów, jak i mieszaniny były wyższe niż 100  $\mu M$  wobec wszystkich linii komórkowych (ezetymib  $LC_{50} = >100 \mu M$  – MDCKII,  $LC_{50} = 62 \mu M$  – hNPC1L1/MDCKII,  $LC_{50} = 70 \mu M$  – HepG2) (Drazic i in., 2014).

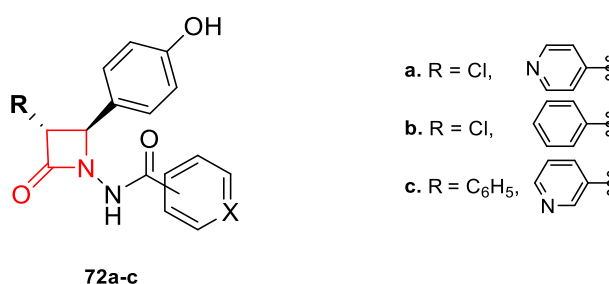
Kontynuując badania, ta sama grupa naukowców otrzymała analogi **71a-d** (Ryc. 46) (Drazic i in., 2015).



Rycina 46. Struktura azetydyn-2-onów **71a-d**.

W przedstawionej serii związki **71a** i **71b** wykazywały najniższą wartość  $IC_{50}$  – odpowiednio 20  $\mu M$  i 18  $\mu M$  – i maksimum inhibicji: ok. 45% przy stężeniu 60  $\mu M$ . Wartości te były porównywalne z wynikami uzyskanymi dla ezetymibu ( $IC_{50} = 24 \mu mol/l$ , maksimum inhibicji ok. 40% przy stężeniu 60  $\mu M$ ). Natomiast pochodne **71c** i **71d** hamowały absorpcję cholesterolu odpowiednio w ok. 60% i ok. 65% (wartości  $IC_{50}$  wynosiły odpowiednio 70  $\mu M$  i 54  $\mu M$ ). Przeprowadzone badania *in vivo* pokazały, że związki te znacznie obniżają stężenie cholesterolu w wątrobie i jelicie cienkim myszy i mogą być silnymi inhibitorami wchłaniania cholesterolu. Wszystkie pochodne wykazywały również niską toksyczność ( $LC_{50} = 57-91 \mu M$ ) (Drazic i in., 2015).

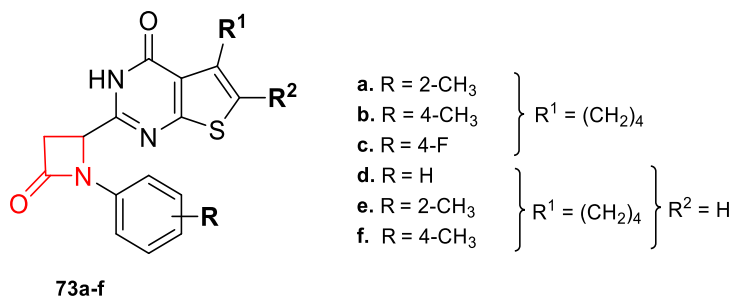
Natomiast otrzymane pochodne **72a-c** (Ryc. 47) zostały poddane ocenie aktywności przeciwhiperlipidemicznej, przeprowadzonej na szczurach z hiperlipidemią wywołaną przez Triton WR 1339 (Arya i in., 2013a).



Rycina 47. Struktura azetydyn-2-onów **72a-c**.

Związki **72a-c** powodowały zmniejszenie stężenia trójglicerydów w surowicy u testowanych zwierząt odpowiednio o: 34,40% – **72a**, 36,11% – **72b** oraz 35,66% – **72c** (ezetymib 34,26%), a dodatkowo związek **72a** powodował podniesienie poziomu HDL o 33,92%, co było porównywalne z wartością uzyskaną dla ezetymibu (31,50%) (Arya i in., 2013a).

W nurcie badań zostały otrzymane pochodne azetydyn-2-onów **73a-f** (Ryc. 48) jako potencjalne inhibitory wchłaniania cholesterolu.



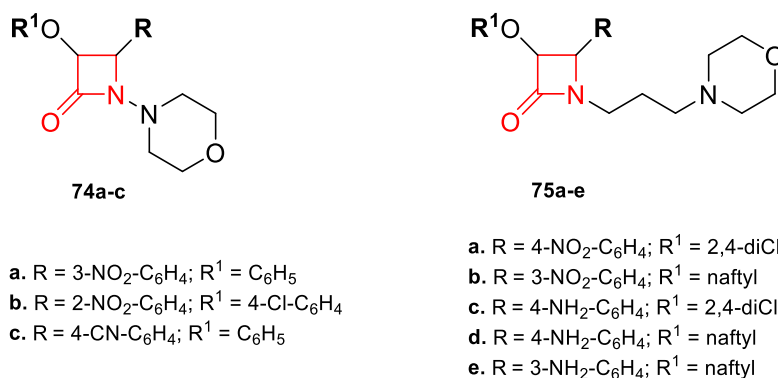
**Rycina 48.** Struktura azetydyn-2-onów **73a-f**.

W serii pochodnych najbardziej aktywny był związek **73a**, który obniżał poziom cholesterolu o 46,83%, natomiast trójglicerydów – o 67,42%. Aktywność przeciwhiperlipidemiczna tej pochodnej była wyższa niż leku referencyjnego – gemfibrozylu (42,42% – redukcja cholesterolu całkowitego; 37,57% – redukcja trójglicerydów). Pozostałe pochodne **73b-f** obniżały poziom trójglicerydów w surowicy badanych zwierząt (41,47–72,62%) (Arya i in., 2013b).

Zaobserwowano, że większość opisanych w pracy azetydyn-2-onów (**68a-b**, **69**, **70**, **71a-d**) wykazujących właściwości hipolipemizujące ma w pozycji N1 oraz C4 ugrupowanie występujące w cząsteczce ezetymibu. Zauważono, że zastąpienie tego fragmentu innym sfunkcjonalizowanym układem homo- lub heterocyklicznym (**67a-f**, **72a-c**, **73a-f**) nie wpływa na zmianę aktywności hamującej wchłanianie cholesterolu.

Kolejną równie ważną grupą pochodnych azetydyn-2-onu są związki o aktywności przeciwzapalnej. Leki przeciwzapalne zaraz po antybiotykach są najbardziej popularnymi i najczęściej stosowanymi lekami na świecie. Mechanizm ich działania związany jest przede wszystkim z hamowaniem aktywności cyklooksygenazy (COX). Enzym ten bierze udział w syntezie prostaglandyn będących neuroprzekaznikami pobudzającymi receptory bólowe oraz przyczyniającymi się do powstawania typowych objawów zapalenia, czyli gorączki i obrzęków (Vane i Botting, 1998).

Opisano syntezę i wyniki badań aktywności przeciwzapalnej pochodnych azetydyn-2-onów **74a-c** oraz **75a-e** (Ryc. 49) (Heiran i in., 2020).



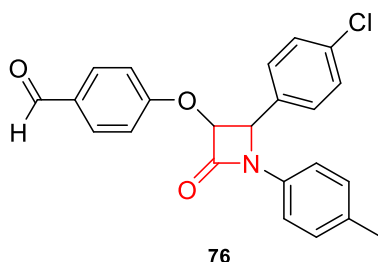
**Rycina 49.** Struktury azetydyn-2-onów **74a-c** oraz **75a-e**.

Współczynnik przeciwzapalny, obliczony jako stosunek stężenia badanej substancji hamującej o 50% żywotność komórki (IC<sub>50</sub>-żywotność komórki) do stężenia substancji hamującej o 50% uwalnianie tlenu azotu (IC<sub>50</sub>-uwalnianie NO), był wyższy dla wszystkich otrzymanych związków **74a-c**, **75a-e** (współczynnik przeciwzapalny zawierał się w granicach od 35 do 99) w porównaniu z referencyjnym glikokortykosteroidem deksametazonem (współczynnik przeciwzapalny wynosił 32). Uzyskane wyniki pozwalają uznać, że otrzymane pochodne **74a-c** oraz **75a-e** są silnymi inhibitorami indukowanej



syntazy tlenu azotu (iNOS), czyli enzymu katalizującego powstanie NO, który pełni kluczową rolę w występowaniu stanu zapalnego (Heiran i in., 2020).

Działanie przeciwzapalne wykazywała również pochodna **76** (Ryc. 50) (Borazjani i in., 2019).

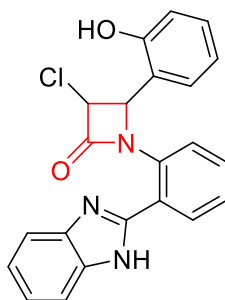


76

Rycina 50. Struktura azetydyn-2-onu **76**.

Badania dokowania molekularnego potwierdziły zdolność związku **76** do hamowania indukowanej przez człowieka syntazy tlenu azotu i COX-II poprzez wiązanie wodorowe i oddziaływania hydrofobowe, a tym samym udowodniły silne działanie przeciwzapalne. Współczynnik przeciwzapalny dla związku **76** wynosił 53,4 i był prawie 2-krotnie wyższy niż dla deksametazonu (współczynnik przeciwzapalny 31,9) (Borazjani i in., 2019).

Opisana została również synteza i aktywność przeciwzapalna pochodnej azetydyn-2-onu **77** (Ryc. 51) (Chhajed i Upasani, 2016).



77

Rycina 51. Struktura azetydyn-2-onu **77**.

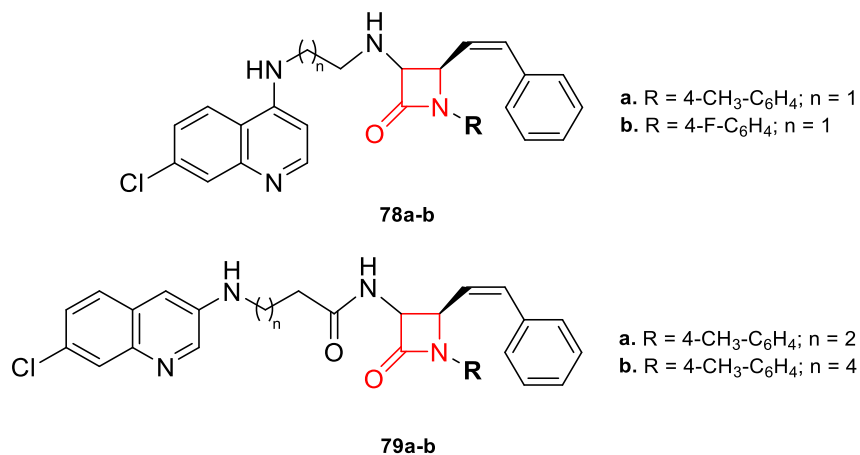
Do oceny aktywności przeciwzapalnej zastosowano test obrzęku tylnej łapy szczura wywołanego karageniną. Związek **77** wykazywał aktywność przeciwzapalną (66% przy 20 mg/kg m.c.), znacznie lepszą niż stosowany niesteroidowy lek przeciwzapalny – nimesulid (51% przy 20 mg/kg m.c.). Badania dokowania molekularnego potwierdziły, że otrzymana pochodna wykazuje bardzo dobre powinowactwo do miejsca aktywnego enzymu COX-II (Chhajed i Upasani, 2016).

Zaobserwowano, że opisane w pracy azetydyn-2-ony (**74a-c**, **75a-e**, **76**) wykazujące aktywność przeciwzapalną mają w pozycji C4 odpowiednio podstawioną grupę fenyłową oraz w pozycji C3 – ugrupowanie aryloksylowe. Zaobserwowano również, że azetydyn-2-on (**77**), zawierający przy węglu C3 atomu chloru, wykazuje porównywalną aktywność przeciwzapalną.

Wśród pochodnych  $\beta$ -laktamowych poszukuje się związków, które mogłyby znaleźć zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym jako potencjalne środki przeciwmalaryczne. Malaria, inaczej nazywana zimnicą, jest szeroko rozpowszechnioną chorobą zakaźną, wywołaną przez pierwotniaki należące do rodzaju *Plasmodium*. Chorobę może spowodować pięć gatunków zarodźców chorobotwórczych: *P. vivax* (zarodziec ruchliwy), *P. ovale* (zarodziec owalny), *P. malariae* (zarodziec pasmowy), *P. knowlesi* (zarodziec małpi) oraz *P. falciparum* (zarodziec sierpowy), przy czym najgroź-

niejszy dla człowieka jest *P. falciparum* (Graham, 2019). Ze względu na stale zwiększającą się oporność zarodźca malarii na stosowane farmaceutyki ciągle poszukuje się nowych pochodnych, które mogłyby znaleźć zastosowanie jako potencjalne leki przeciwmalaryczne.

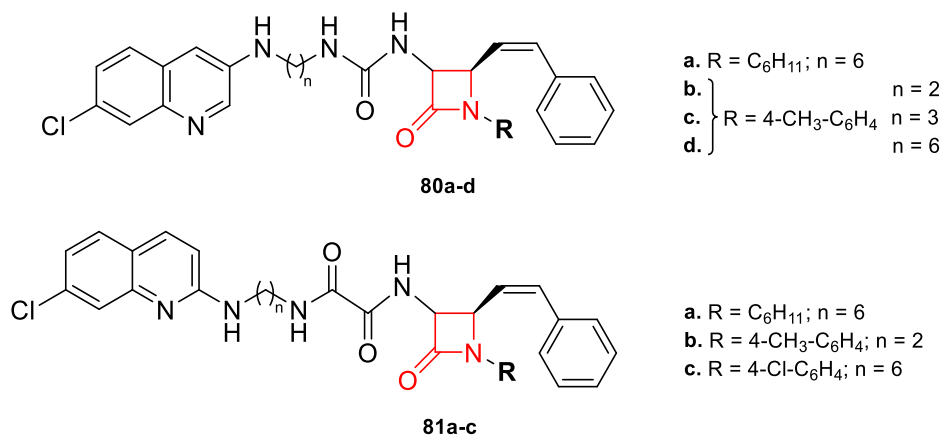
W toku badań nad aktywnością przeciwmalaryczną otrzymano pochodne  $\beta$ -laktamowe **78a-b** oraz **79a-b** (Ryc. 52) (Raj i in., 2014).



**Rycina 52.** Struktury azetydyn-2-onów **78a-b** oraz **79a-b**.

Udowodniono, że otrzymane związki **78a-b**, **79a-b** wykazują aktywność wyższą niż użyty wzorzec chlorochina (IC<sub>50</sub> = 99 nM). Wartości IC<sub>50</sub> dla otrzymanych pochodnych zawierały się w granicach 59,6–94,3 nM, przy czym w całej serii związków najlepsze działanie wykazywała pochodna **78b** (IC<sub>50</sub> = 59,6 nM) (Raj i in., 2014).

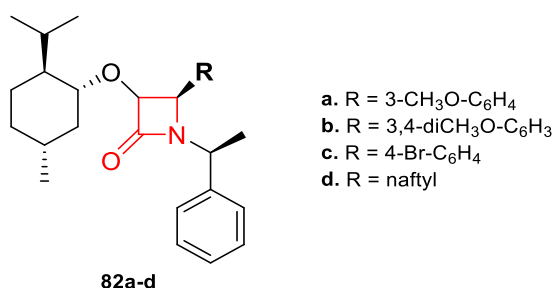
W nurcie prowadzonych badań zaprojektowano i zsyntetyzowano również pochodne  $\beta$ -laktamowe **80a-d** oraz **81a-c** (Ryc. 53) (Singh i in., 2014).



**Rycina 53.** Struktury azetydyn-2-onów **80a-d** oraz **81a-c**.

Otrzymane pochodne zostały poddane badaniom *in vitro* wobec szczepu *P. falciparum* W2 opornego na chlorochinę. Dla pochodnych **80a-d** wartości IC<sub>50</sub> zawierały się w granicach od 42,38 nM do 53,11 nM, przy czym najbardziej aktywny okazał się związek **80d** (IC<sub>50</sub> = 42,38 nM). W przypadku pochodnych **81a-c** najlepsze rezultaty uzyskano dla związku **81a** (IC<sub>50</sub> = 34,97 nM), a dla pozostałych związków **81b-c** wartości IC<sub>50</sub> wynosiły odpowiednio 44,78 nM oraz 50,82 nM. Dwie pochodne o najwyższej aktywności (**80d**, **81a**) wykazywały również niską toksycznością wobec komórek HeLa (Singh i in., 2014).

Otrzymano również pochodne  $\beta$ -laktamowe **82a-d** (Ryc. 54), które poddano ocenie aktywności przeciwmalarycznej wobec szczepu *P. falciparum* K14 opornego na chlorochinę. Związki **82a-d**, wykazywały aktywność ( $IC_{50}$  = 8–11  $\mu$ M) porównywalną z zastosowaną referencyjną chlorochiną ( $IC_{50}$  = 11  $\mu$ M) (Jarrahpour i in., 2014).

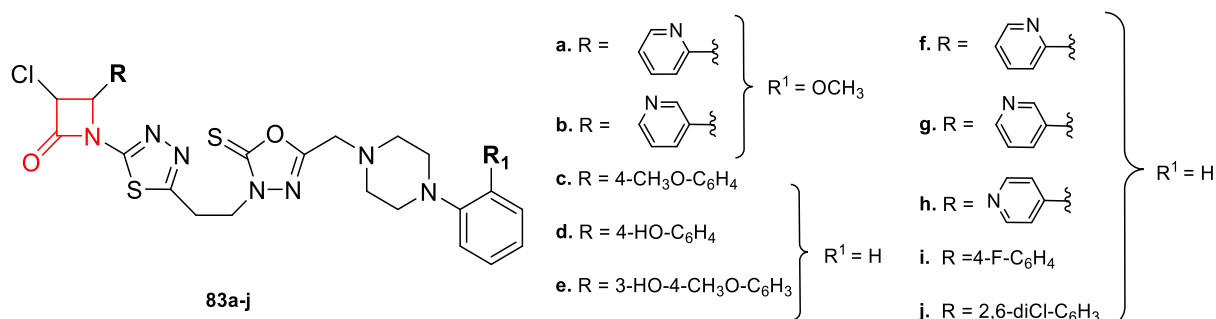


Rycina 54. Struktura azetydyn-2-onów **82a-d**.

Analizując budowę opisanych w pracy azetydyn-2-onów, wykazujących aktywność przeciwmalaryczną, zaobserwowano, że związki które posiadają w swojej strukturze ugrupowanie 7-chlorochinoliny (**78a-b**, **79a-b**, **80a-d**, **81a-c**), wykazują aktywność wyższą niż pochodne  $\beta$ -laktamowe (**82a-d**), które takiego ugrupowania nie mają.

Prowadzone są również badania nad substancjami, które można zastosować w praktyce klinicznej jako inhibitory ureazy. Ureaza jest enzymem, który odpowiada za rozkład naturalnie występującego w organizmie mocznika. W reakcji tej powstaje szkodliwy dla zdrowia amoniak, którego zwiększona ilość wykazuje działanie niekorzystne dla organizmu.

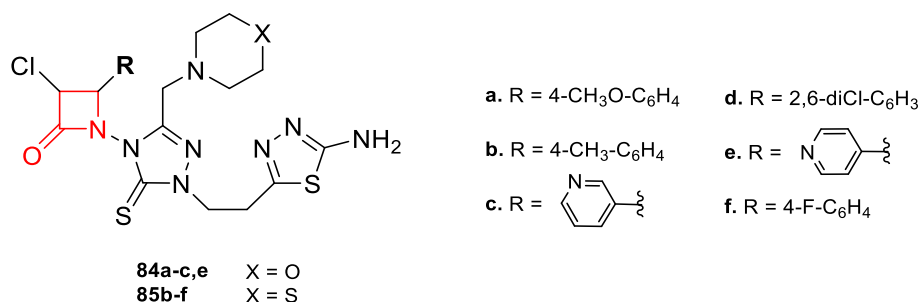
Inhibitorów ureazy poszukuje się również wśród pochodnych  $\beta$ -laktamów, dlatego zaprojektowano i otrzymano pochodne  $\beta$ -laktamowe **83a-j** (Ryc. 55) (Mermer i in., 2019; Mermer i in., 2020).



Rycina 55. Struktura azetydyn-2-onów **83a-j**.

Działanie hamujące wytwarzanie ureazy oceniono przy użyciu nasion kanawalii mieczokształtnej (ang. *jack bean*), rośliny użytkowej z rodziny bobowatych, w których enzym ten stanowi 0,15% suchej masy. Wyniki przeprowadzonych badań pokazały, że wszystkie otrzymane pochodne **83a-j** hamowały wytwarzanie ureazy efektywniej niż użyty jako związek referencyjny tiomocznik ( $IC_{50}$  = 12,02 mg/ml). Wartości  $IC_{50}$  dla badanych związków zawierały się w granicach od 1,15 mg/ml do 6,54 mg/ml, przy czym najbardziej aktywne były pochodne **83d** ( $IC_{50}$  = 1,15 mg/ml) i **83h** ( $IC_{50}$  = 1,54 mg/ml). Uzyskane wartości  $IC_{50}$  dla tych związków były prawie 10-krotnie niższe w porównaniu z tiomocznikiem (Mermer i in., 2019; Mermer i in., 2020).

W toku badań nad działaniem hamującym wytwarzanie ureazy zostały otrzymane pochodne **84a-c,e** oraz **85b-f** (Ryc. 56) (Cebeci i in., 2019).



**Rycina 56.** Struktura azetydyn-2-onów **84a-c,e** oraz **85b-f**.

Dla wszystkich otrzymanych pochodnych **84a-c,e** oraz **85b-f** uzyskane wartości  $IC_{50}$ , były dużo niższe niż w przypadku użytego wzorca – tiomocznika ( $IC_{50} = 12,02$  mg/ml) i zawierały się w granicach od 0,48 mg/ml do 2,14 mg/ml. Najbardziej aktywny w całej serii był związek **84c** ( $IC_{50} = 0,48$  mg/ml), a jego aktywność była 25-krotnie wyższa niż zastosowanego wzorca (Cebeci i in., 2019).

Zaobserwowano, że opisane w pracy związki (**83a-j**, **84a-c,e**, **85b-f**) wykazujące działanie hamujące wytwarzanie ureazy w pozycji N1 posiadają rozbudowany układ heterocykliczny, natomiast przy węglu C4 – sfunkcjonalizowaną grupę fenylową lub pirydylową.

## 5. Podsumowanie

Po odkryciu penicyliny i jej właściwości antybiotycznych związki  $\beta$ -laktamowe przez dłuższy czas utożsamiano wyłącznie z aktywnością przeciwbakteryjną. Jednakże badania ostatnich lat wykazały szereg nowych potencjalnych zastosowań terapeutycznych pochodnych  $\beta$ -laktamów. Pośród obserwowanych licznych aktywności biologicznych  $\beta$ -laktamów opisanych w przeciągu ostatniej dekady na szczególną uwagę zasługują między innymi: aktywność przeciwgrzybicza, przeciwgruźlicza, przeciwnowotworowa, przeciwzapalna, przeciwmalaryczna, zdolność do hamowania wchłaniania cholesterolu oraz hamowania działania ureazy. Duże znaczenie pochodnych zawierających fragment  $\beta$ -laktamowy we współczesnej terapii oraz ich potencjalne zastosowanie w syntezie organicznej sprawiają, że są one intensywnie badaną grupą związków.

## Bibliografia

- Agarwal S., Agarwal D.K., Garg A. 2016. Synthesis, characterization and evaluation of antimicrobial activity of novel hybrid moieties-benzothiazoles and azetidinones. *Chemistry and Biology Interface* 6(2), str. 99–108.
- Aggarwal V.K., Alonso E., Ferrara M., Spey S.E. 2002. Highly diastereoselective aziridination of imines with trimethylsilyldiazomethane. Subsequent silyl substitution with electrophiles, ring opening, and metalation of C-silylaziridines – A cornucopia of highly selective transformations. *Journal of Organic Chemistry* 67(7), str. 2335–2344. DOI: [10.1021/jo016312h](https://doi.org/10.1021/jo016312h).
- Alcaide B., Almendros P. 2002. Recent advances in the stereocontrolled synthesis of bi- and tricyclic- $\beta$ -lactams with non-classical structure. *Current Organic Chemistry* 6(3), str. 245–264. DOI: [10.2174/1385272024605050](https://doi.org/10.2174/1385272024605050).
- Alper H., Perera C.P., Ahmed F.R. 1981. A novel synthesis of  $\beta$ -lactams. *Journal of the American Chemical Society* 103(5), str. 1289–1291. DOI: [10.1021/ja00395a082](https://doi.org/10.1021/ja00395a082).
- Alper H., Urso F., Smith D.J.H. 1983. Regiospecific metal-catalyzed ring expansion of aziridines to  $\beta$ -lactams. *Journal of the American Chemical Society* 105(22), str. 6737–6738. DOI: [10.1021/ja00360a045](https://doi.org/10.1021/ja00360a045).
- Aoyama Y., Uenaka M., Kii M., Tanaka M., Konoike T., Hayasaki-Kajiwara Y., Naya N., Nakajima M. 2001. Design, synthesis and pharmacological evaluation of 3-benzylazetidone-2-one-based human chymase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 9(11), str. 3065–3075. DOI: [10.1016/s0968-0896\(01\)00209-7](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(01)00209-7).
- Ardura D., Lopez R., Sordo T.L. 2006. A theoretical study of rhodium(I) catalyzed carbonylative ring expansion of aziridines to  $\beta$ -lactams: Crucial activation of the breaking C-N bond by hyperconjugation. *Journal of Organic Chemistry* 71(19), str. 7315–7321. DOI: [10.1021/jo0610356](https://doi.org/10.1021/jo0610356).
- Armstrong T., Fenn S.J., Hardie K.R. 2021. JMM Profile: Carbapenems: A broad-spectrum antibiotic. *Journal of Medical Microbiology* 70(12). DOI: [10.1099/jmm.0.001462](https://doi.org/10.1099/jmm.0.001462).
- Arumugam N., Almansour A.I., Kumar R.S., Krishna V.S., Sriram D., Padmanaban R. 2021. A stereo, regioselective synthesis and discovery of antimycobacterium tuberculosis activity of novel  $\beta$ -lactam grafted spirooxindolopyrrolidine hybrid heterocycles. *Arabian Journal of Chemistry* 14, nr art. 102938. DOI: [10.1016/j.arabjc.2020.102938](https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.102938).
- Arya N., Dwivedi J., Khedkar V.M., Coutinho E.C., Jain K.S. 2013a. Design, synthesis and biological evaluation of some 2-azetidinone derivatives as potential antihyperlipidemic agents. *Archiv Der Pharmazie* 346(12), str. 872–881. DOI: [10.1002/ardp.201300262](https://doi.org/10.1002/ardp.201300262).
- Arya N., Jagdale A.Y., Patil T.A., Yeramwar S.S., Holikatti S.S., Dwivedi J., Shishoo C.J., Jain K.S. 2014. The chemistry and biological potential of azetidins-2-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry* 74, str. 619–656. DOI: [10.1016/j.ejmech.2014.01.002](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.002).
- Arya N., Munde M.K., Dwivedi J., Jagdale A.Y., Jain K.S. 2013b. Design, synthesis, and antihyperlipidemic evaluation of novel 2- [1-(substitutedphenyl)-4-oxo-azetidins-2-yl]-5,6-disubstitutedthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones. *Archiv Der Pharmazie* 346(8), str. 588–595. DOI: [10.1002/ardp.201300001](https://doi.org/10.1002/ardp.201300001).
- Ayyash A.N., Habeeb H.Q.A. 2019. A novel bioactive compounds of 2-azetidinone derived from pyrazin dicarboxylic acid: Synthesis and antimicrobial screening. *Acta Pharmaceutica Scientia* 57(4), str. 103–114. DOI: [10.23893/1307-2080.APS.05727](https://doi.org/10.23893/1307-2080.APS.05727).
- Badrian A., Mamaghani M. 2017. An easy conversion of carbamates of  $\beta$ -amino esters into the  $\beta$ -lactams. *Indian Journal of Chemistry* 56B, str. 724–731.
- Balsalobre L., Blanco A., Alarcón T. 2020.  $\beta$ -Lactams. W: Capelo-Martínez J.L., Igrejas G. (red.) *Antibiotic Drug Resistance*, John Wiley & Sons, Inc., str. 57–71.
- Benaglia M., Cinquini M., Cozzi F. 2000. The S-thioester enolate/imine condensation: A shortcut to  $\beta$ -lactams. *European Journal of Organic Chemistry* 2000(4), str. 563–572. DOI: [10.1002/\(SICI\)1099-0690\(200002\)2000:4<563::AID-EJOC563>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0690(200002)2000:4<563::AID-EJOC563>3.0.CO;2-M).
- Borazjani N., Sepehri S., Behzadi M., Jarrahpour A., Rad J.A., Sasanipour M., Mohkam M., Ghasemi Y., Akbarizadeh A.R., Digiorgio C., Brunel J.M., Ghanbari M.M., Batta G., Turos E. 2019. Three-component synthesis of chromeno  $\beta$ -lactam hybrids for inflammation and cancer screening. *European Journal of Medicinal Chemistry* 179, str. 389–403. DOI: [10.1016/j.ejmech.2019.06.036](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.036).
- Brandi A., Cicchi S., Cordero F.M. 2008. Novel syntheses of azetidines and azetidinones. *Chemical Reviews* 108(9), str. 3988–4035. DOI: [10.1021/cr800325e](https://doi.org/10.1021/cr800325e).

- Burnett D.A. 2004.  $\beta$ -Lactam cholesterol absorption inhibitors. *Current Medicinal Chemistry* 11(14), str. 1873–1887. DOI: [10.2174/0929867043364865](https://doi.org/10.2174/0929867043364865).
- Bush K., Bradford P.A. 2016.  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -lactamase inhibitors: An overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 6(8), str. a025247. DOI: [10.1101/cshperspect.a025247](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025247).
- Bycroft B.W., Shute R.E. 1985. The molecular-basis for the mode of action of  $\beta$ -lactam antibiotics and mechanisms of resistance. *Pharmaceutical Research* (1), str. 3–14. DOI: [10.1023/a:1016305704057](https://doi.org/10.1023/a:1016305704057).
- Calet S., Urso F., Alper H. 1989. Enantiospecific and stereospecific rhodium(I)-catalyzed carbonylation and ring expansion of aziridines-asymmetric-synthesis of  $\beta$ -lactams and the kinetic resolution of aziridines. *Journal of the American Chemical Society* 111(3), str. 931–934. DOI: [10.1021/ja00185a023](https://doi.org/10.1021/ja00185a023).
- Candeias N.R., Gois P.M.P., Afonso C.A.M. 2005. Rh(II) catalysed intramolecular C-H insertion of diazo substrates in water: A simple and efficient approach to catalyst reuse. *Chemical Communications* 3, str. 391–393. DOI: [10.1039/b414233k](https://doi.org/10.1039/b414233k).
- Candeias N.R., Gois P.M.P., Afonso C.A.M. 2006. Rh(II)-catalyzed intramolecular C-H insertion of diazo substrates in water: Scope and limitations. *Journal of Organic Chemistry* 71(15), str. 5489–5497. DOI: [10.1021/jo060397a](https://doi.org/10.1021/jo060397a).
- Carosso S., Liu R., Miller P.A., Hecker S.J., Glinka T., Miller M.J. 2017. Methodology for monobactam diversification: Syntheses and studies of 4-thiomethyl substituted  $\beta$ -lactams with activity against Gram-negative bacteria, including carbapenemase producing acinetobacter baumannii. *Journal of Medicinal Chemistry* 60(21), str. 8933–8944. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.7b01164](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01164).
- Carr M., Greene L.M., Knox A.J.S., Lloyd D.G., Zisterer D.M., Meegan M.J. 2010. Lead identification of conformationally restricted  $\beta$ -lactam type combretastatin analogues: Synthesis, antiproliferative activity and tubulin targeting effects. *European Journal of Medicinal Chemistry* 45(12), str. 5752–5766. DOI: [10.1016/j.ejmech.2010.09.033](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.09.033).
- Cebeci Y.U., Bayrak H., Sirin Y. 2019. Synthesis of novel Schiff bases and azol- $\beta$ -lactam derivatives starting from morpholine and thiomorpholine and investigation of their antitubercular, antiurease activity, acetylcholinesterase inhibition effect and antioxidant capacity. *Bioorganic Chemistry* 88, nr art. 102928. DOI: [10.1016/j.bioorg.2019.102928](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102928).
- Chain E., Florey H.W., Gardner A.D., Heatley N.G., Jennings M.A., Ewing J.O., Sanders A.G. 1940. Penicillin as a chemotherapeutic agent. *Lancet* 2, str. 226–228.
- Chhajer S.S., Upasani C.D. 2016. Synthesis and in-silico molecular docking simulation of 3-chloro-4-substituted-1-(2-(1H-benzimidazol-2-yl) phenyl)-azetid-2-ones as novel analgesic anti-inflammatory agent. *Arabian Journal of Chemistry* 9, str. 1779–1785. DOI: [10.1016/j.arabjc.2012.04.038](https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2012.04.038).
- Chimento A., Sala M., Gomez-Monterrey I.M., Musella S., Bertamino A., Caruso A., Sinicropi M.S., Sirianni R., Puoci F., Parisi O.I., Campana C., Martire E., Novellino E., Saturnino C., Campiglia P., Pezzi V. 2013. Biological activity of 3-chloro-azetid-2-one derivatives having interesting antiproliferative activity on human breast cancer cell lines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 23(23), str. 6401–6405. DOI: [10.1016/j.bmcl.2013.09.054](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.09.054).
- Chopde H. N., Meshram J. S., Pandhurnekar C.P. Pagadala R., Jonnalagadda S.B. 2015. Efficient synthesis, characterization, in vitro antibacterial and antifungal activity study and computational tool for prediction of molecular properties of some novel Schiff's base via Betti's protocol and azetidiones. *Journal Heterocyclic Chemistry* 53, str.824–831. DOI: [10.1002/jhet.2349](https://doi.org/10.1002/jhet.2349).
- Corey E.J., Felix A.M. 1965. A new synthetic approach to the penicillins. *Journal of the American Chemical Society* 87, str. 2518–2519. DOI: [10.1021/ja01089a055](https://doi.org/10.1021/ja01089a055).
- D'Hooghe M., Mollet K., De Vreese R., Jonckers T.H.M., Dams G., De Kimpe N. 2012. Design, synthesis, and antiviral evaluation of purine- $\beta$ -lactam and purine-aminopropanol hybrids. *Journal of Medicinal Chemistry* 55(11), str. 5637–5641. DOI: [10.1021/jm300383k](https://doi.org/10.1021/jm300383k).
- Dani R., Patel Y. 2018. Novel coumarinyl-oxadiazolyl-azetidione & thiazolidinone derivatives: Design, synthesis and antimicrobial activity. *Research Journal of Life Sciences, Bioinformatics, Pharmaceutical and Chemical Sciences*. str. 345–363. DOI: [10.26479/2018.0405.28](https://doi.org/10.26479/2018.0405.28).
- Del Rio E., Lopez R., Menendez M.I., Sordo T.L., Ruiz-Lopez M.F. 1998. Theoretical study of ester enolate-imine condensation route to  $\beta$ -lactams. *Journal of Computational Chemistry* 19(16), str. 1826–1833. DOI: [10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199812\)19:16<1826::AID-JCC4>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199812)19:16<1826::AID-JCC4>3.0.CO;2-N).
- Desai N.C., Dodiya A.M. 2014. Synthesis, characterization and *in vitro* antimicrobial screening of quinoline nucleus containing 1,3,4-oxadiazole and 2-azetidione derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society* 18(5), str. 425–431. DOI: [10.1016/j.jscs.2011.09.005](https://doi.org/10.1016/j.jscs.2011.09.005).

- Ding L.K., Irwin W.J. 1976. cis and trans-Azetidin-2-ones from nitrones and copper acetylide. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* (22), str. 2382–2386. DOI: [10.1039/p19760002382](https://doi.org/10.1039/p19760002382).
- Dodiya A.M., Shihory N.R., Desai N.C. 2012. Synthesis, characterization, and antimicrobial evaluation of quinoline-oxadiazole-based azetidinone derivatives. *Synthetic Communications* 42(21), str. 3230–3241. DOI: [10.1080/00397911.2011.580199](https://doi.org/10.1080/00397911.2011.580199).
- Drazic T., Molcanov K., Sachdev V., Malnar M., Hecimovic S., Patankar J.V., Obrowsky S., Levak-Frank S., Habus I., Kratky D. 2014. Novel amino- $\beta$ -lactam derivatives as potent cholesterol absorption inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* 87, str. 722–734. DOI: [10.1016/j.ejmech.2014.10.014](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.014).
- Drazic T., Sachdev V., Leopold C., Patankar J.V., Malnar M., Hecimovic S., Levak-Frank S., Habus I., Kratky D. 2015. Synthesis and evaluation of novel amide amino- $\beta$ -lactam derivatives as cholesterol absorption inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 23(10), 2353–2359. DOI: [10.1016/j.bmc.2015.03.067](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.03.067).
- Edwards J.R., Betts M.J. 2000. Carbapenems: the pinnacle of the  $\beta$ -lactam antibiotics or room for improvement? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 45(1), str. 1–4. DOI: [10.1093/jac/45.1.1](https://doi.org/10.1093/jac/45.1.1).
- Elmeligie S., Taher A.T., Khalil N.A., El-Said A.H. 2017. Synthesis and cytotoxic activity of certain trisubstituted azetidin-2-one derivatives as a cis-restricted combretastatin A-4 analogues. *Archives of Pharmacal Research* 40(1), str. 13–24. DOI: [10.1007/s12272-016-0849-y](https://doi.org/10.1007/s12272-016-0849-y).
- Elumalai K., Ali M.A., Elumalai M., Eluri K., Srinivasan S., Mohanti S.K., Thota A. 2013. Design, synthesis and biological evaluation of some novel isoniazid cyclocondensed azetidinones. *Drug Invention Today* 5, str. 100–104. DOI: [10.1016/j.dit.2013.05.007](https://doi.org/10.1016/j.dit.2013.05.007).
- Fernandes R., Amador P., Prudencio C. 2013.  $\beta$ -Lactams: Chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance. *Reviews in Medical Microbiology* 24(1), str. 7–17. DOI: [10.1097/MRM.0b013e3283587727](https://doi.org/10.1097/MRM.0b013e3283587727).
- Fleming A. 1929. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. *British Journal of Experimental Pathology* 10(3), str. 226–236.
- Fontana F., Tron G.C., Barbero N., Ferrini S., Thomas S.P., Aggarwal V.K. 2010. Stereoselective synthesis of trans- $\beta$ -lactams by palladium-catalysed carbonylation of vinyl aziridines. *Chemical Communications* 46(2), str. 267–269. DOI: [10.1039/b920564k](https://doi.org/10.1039/b920564k).
- Fu D.J., Zhang Y.F., Chang A.Q., Li J. 2020.  $\beta$ -Lactams as promising anticancer agents: Molecular hybrids, structure activity relationships and potential targets. *European Journal of Medicinal Chemistry* 201, nr art. 112510. DOI: [10.1016/j.ejmech.2020.112510](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112510).
- Fu H.G., Hu X.X., Li C.R., Li Y.H., Wang Y.X., Jiang J.D., Bi C.W., Tang S., You X.F., Song D.Q. 2016. Design, synthesis and biological evaluation of monobactams as antibacterial agents against Gram-negative bacteria. *European Journal of Medicinal Chemistry* 110, str. 151–163. DOI: [10.1016/j.ejmech.2016.01.024](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.01.024).
- Furman B., Borsuk K., Kałuża Z., Łysek R., Chmielewski, M. 2004. Stereochemistry of 2+2 cycloaddition of chlorosulfonyl isocyanate to olefins. *Current Organic Chemistry* 8(6), str. 463–473. DOI: [10.2174/1385272043485792](https://doi.org/10.2174/1385272043485792).
- Gilman H., Speeter M. 1943. The Reformatsky reaction with benzalaniline. *Journal of the American Chemical Society* 65, str. 2255–2256. DOI: [10.1021/ja01251a503](https://doi.org/10.1021/ja01251a503).
- Głowacka I. E., Grabkowska-Drużyc M., Andrei G., Schols D., Snoeck R., Witek K., Podlewska S., Handzlik J., Piotrowska D. G. 2021. Novel N-substituted 3-aryl-4-(diethoxyphosphoryl)azetidin-2-ones as antibiotic enhancers and antiviral agents in search for a successful treatment of complex infections. *International Journal of Molecular Sciences* 22, str. 8032. DOI: [10.3390/ijms22158032](https://doi.org/10.3390/ijms22158032).
- Graham P. 2019. *Chemia Medyczna*, Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Guillon C.D., Koppel G.A., Brownstein M.J., Chaney M.O., Ferris C.F., Lu S.F., Fabio K.M., Miller M.J., Heindel N.D., Hunden D.C., Cooper R.D.G., Kaldor S.W., Skelton J.J., Dressman B.A., Clay M.P., Steinberg M.I., Bruns R.F., Simon N.G. 2007. Azetidinones as vasopressin V1a antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 15(5), str. 2054–2080. DOI: [10.1016/j.bmc.2006.12.031](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.12.031).
- Gupta A., Halve A.K. 2015.  $\beta$ -Lactams: A mini review of their biological activity. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 6(3), str. 978–987. DOI: [10.13040/ijpsr.0975-8232.6\(3\).978-87](https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.6(3).978-87).
- Heiran R., Sepehri S., Jarrahpour A., Digiorgio C., Douafer H., Brunel J.M., Gholami A., Riazimontazer E., Turos E. 2020. Synthesis, docking and evaluation of *in vitro* anti-inflammatory activity of novel morpholine capped  $\beta$ -lactam derivatives. *Bioorganic Chemistry* 102, 104091. DOI: [10.1016/j.bioorg.2020.104091](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104091).
- Himaja M., Karigar A., Ramana M.V., Munirajasekhar D., Sikarwar M.S. 2012. Synthesis of novel azetidinone derivatives as antitubercular agents. *Letters in Drug Design & Discovery* 9(6), str. 611–617. DOI: [10.2174/157018012800673038](https://doi.org/10.2174/157018012800673038).

- Hussain S., Jadhav S., Rai M., Farooqui M. 2011. Synthesis, characterization and biological evaluation of N-[3-Chloro-2-(aryl)-4-oxoazetidino-1-yl]pyridine-4-carboxamide. *International Journal of Drug Design and Discovery* 2(3), str. 527–532.
- Idrees M., Bodkhe Y.G., Siddiqui N.J., Kola S.S. 2020. Synthesis, characterization and *in vitro* antimicrobial screening of some novel series of 2-azetidinone derivatives integrated with quinoline, pyrazole and benzofuran moieties. *Asian Journal of Chemistry* 32(4), str. 896–900. DOI: [10.14233/ajchem.2020.22490](https://doi.org/10.14233/ajchem.2020.22490).
- Jarrahpour A., Ebrahimi E., Sinou V., Latour C., Brunel J.M. 2014. Diastereoselective synthesis of potent antimalarial cis- $\beta$ -lactam agents through a [2+2] cycloaddition of chiral imines with a chiral ketene. *European Journal of Medicinal Chemistry* 87, str. 364–371. DOI: [10.1016/j.ejmech.2014.09.077](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.09.077).
- Joshi S.D., More U.A., Kulkarni V.H. 2013. Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activity of new heterocyclic hybrids based on 2,5-dimethylpyrrole and pyrrole scaffolds. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 75(3), str. 310–323. DOI: [10.4103/0250-474x.117439](https://doi.org/10.4103/0250-474x.117439).
- Joshi S.D., More U.A., Parkale D., Aminabhavi T.M., Gadad A.K., Nadagouda M.N., Jawarkar R. 2015. Design, synthesis of quinolinyl Schiff bases and azetidinones as enoyl ACP-reductase inhibitors. *Medicinal Chemistry Research* 24(11), str. 3892–3911. DOI: [10.1007/s00044-015-1432-7](https://doi.org/10.1007/s00044-015-1432-7).
- Kahan J.S., Kahan F.M., Goegelman R., Currie S.A., Jackson M., Stapley E.O., Miller T.W., Miller A.K., Hendlin D., Mochales S., Hernandez S., Woodruff H.B., Birnbaum J. 1979. Thienamycin, a new  $\beta$ -lactam antibiotic. I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *Journal of Antibiotics* 32(1), str. 1–12.
- Kanwar S., Sharma S.D. 2005. (Chloromethylene)dimethylammonium chloride: A highly efficient reagent for the synthesis of  $\beta$ -lactams from  $\beta$ -amino acids. *Journal of Chemical Research* str. 705–707. DOI: [10.3184/030823405774909414](https://doi.org/10.3184/030823405774909414).
- Kanwar S., Sharma S.D. 2006. Use of 2,2'-dibenzothiazolyl disulfide-triphenylphosphine and Lawesson's reagent in the cyclization of  $\beta$ -amino acids. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* 79, str. 1748–1752. DOI: [10.1246/bcsj.79.1748](https://doi.org/10.1246/bcsj.79.1748).
- Khanam R., Kumar R., Hejazi I.I., Shahabuddin S., Meena R., Jayant V., Kumar P., Bhat A.R., Athar F. 2018. Piperazine clubbed with 2-azetidinone derivatives suppresses proliferation, migration and induces apoptosis in human cervical cancer HeLa cells through oxidative stress mediated intrinsic mitochondrial pathway. *Apoptosis* 23(2), str. 113–131. DOI: [10.1007/s10495-018-1439-x](https://doi.org/10.1007/s10495-018-1439-x).
- Kinugasa M., Hashimoto S. 1972. Reactions of copper(I) phenylacetylides with nitrones. *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* (8), str. 466–467. DOI: [10.1039/c39720000466](https://doi.org/10.1039/c39720000466).
- Kishore B., Brahmeshwari G. 2018. Synthesis and antimicrobial activity of benzimidazolyl oxazolyl thiazolidin-4-ones and azetidin-2-ones. *Indian Journal of Chemistry Section B-Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* 57(8), str. 1042–1050.
- Klein N.C., Cunha B.A. 1995. Third-generation cephalosporins. *Medical Clinics of North America* 79(4), str. 705–719. DOI: [10.1016/s0025-7125\(16\)30034-7](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(16)30034-7).
- Kommidu D.R., Pagadala R., Rana S., Singh P., Shintre S.A., Koorbanally N.A., Jonnalagadda S.B., Moodley B. 2015. Novel carbapenem chalcone derivatives: Synthesis, cytotoxicity and molecular docking studies. *Organic & Biomolecular Chemistry* 13(14), str. 4344–4350. DOI: [10.1039/c5ob00197h](https://doi.org/10.1039/c5ob00197h).
- Kosoglou T., Statkevich P., Johnson-Levonas A.O., Paolini J.F., Bergma, A.J., Alton K.B. 2005. Ezetimibe – A review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clinical Pharmacokinetics* 44(5), str. 467–494. DOI: [10.2165/00003088-200544050-00002](https://doi.org/10.2165/00003088-200544050-00002).
- Kozińska A., Sitkiewicz I. 2017. „Nowe” i „stare” antybiotyki – mechanizmy działania i strategie poszukiwania leków przeciwbakteryjnych. *Kosmos. Problemy nauk biologicznych* 66, 1 (314), str. 109–124.
- Lee S.H. 2013. Design and synthesis of new 4-alkylthio monocyclic  $\beta$ -lactams. *Bulletin of the Korean Chemical Society* 34(1), str. 121–127. DOI: [10.5012/bkcs.2013.34.1.121](https://doi.org/10.5012/bkcs.2013.34.1.121).
- Leite T.H.O., Saraiva M.F., Pinheiro A.C., de Souza M.V.N. 2020. Monocyclic  $\beta$ -lactam: A review on synthesis and potential biological activities of a multitarget core. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 20(16), str. 1653–1682. DOI: [10.2174/1389557520666200619114820](https://doi.org/10.2174/1389557520666200619114820).
- Li C., Jiang K., Ouyang Q., Liu T.Y., Chen Y.C. 2016. [3+1]- and [3+2]-Cycloadditions of azaoxyallyl cations and sulfur ylides. *Organic Letters* 18(11), str. 2738–2741. DOI: [10.1021/acs.orglett.6b01194](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01194).
- Lima L.M., da Silva B.N.M., Barbosa G., Barreiro E.J. 2020.  $\beta$ -Lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry* 208, 112829. DOI: [10.1016/j.ejmech.2020.112829](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112829).
- Maity B.C., Puranik V.G., Sarkar A. 2002. Sc(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed diastereoselective addition of enol silanes and silyl ketene acetals to Cr(CO)<sub>3</sub>-complexed aryl aldimines. *Synlett* 3, str. 504–506. DOI: [10.1055/s-2002-20479](https://doi.org/10.1055/s-2002-20479).



- Malebari A.M., Fayne D., Nathwani S.M., O'Connell F., Noorani S., Twamley B., O'Boyle N.M., O'Sullivan J., Zisterer D.M., Meegan M.J. 2020.  $\beta$ -Lactams with antiproliferative and antiapoptotic activity in breast and chemoresistant colon cancer cells. *European Journal of Medicinal Chemistry* 189, nr art. 112050. DOI: [10.1016/j.ejmech.2020.112050](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112050).
- Mermer A., Bayrak H., Alyar S., Alagumuthu M. 2020. Synthesis, DFT calculations, biological investigation, molecular docking studies of  $\beta$ -lactam derivatives. *Journal of Molecular Structure* 1208, 127891. DOI: [10.1016/j.molstruc.2020.127891](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127891).
- Mermer A., Bayrak H., Sirin Y., Emirik M., Demirbas N. 2019. Synthesis of novel azol- $\beta$ -lactam derivatives starting from phenyl piperazine and investigation of their antiurease activity and antioxidant capacity comparing with their molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure* 1189, str. 279–287. DOI: [10.1016/j.molstruc.2019.04.039](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.04.039).
- Miller E.L. 2002. The penicillins: A review and update. *Journal of Midwifery & Womens Health* 47(6), str. 426–434. DOI: [10.1016/s1526-9523\(02\)00330-6](https://doi.org/10.1016/s1526-9523(02)00330-6).
- Mohamadzadeh M., Zarei M. 2021. Anticancer activity and evaluation of apoptotic genes expression of 2-azetidionones containing anthraquinone moiety. *Molecular Diversity* 25(4), str. 2429–2439. DOI: [10.1007/s11030-020-10142-x](https://doi.org/10.1007/s11030-020-10142-x).
- Mosa M.N., Baiwn R.S., Mohammed A.K. 2020. Synthesis and characterization of the novel compounds containing imidazole, thiadiazole, Schiff Base, and azetidione chromospheres as a new antibacterial agents. *International Journal of Drug Delivery Technology* 10(4), str. 602–607. DOI: [10.25258/ijddt.10.4.16](https://doi.org/10.25258/ijddt.10.4.16).
- Murahashi S., Horie S. 1956. The reaction off azobenzene and carbon monoxide. *Journal of the American Chemical Society* 78(18), str. 4816–4817. DOI: [10.1021/ja01599a079](https://doi.org/10.1021/ja01599a079).
- O'Boyle N.M., Pollock J.K., Carr M., Knox A.J.S., Nathwani S.M., Wang S., Caboni L., Zisterer D.M., Meegan M.J. 2014.  $\beta$ -Lactam estrogen receptor antagonists and a dual-targeting estrogen receptor/tubulin ligand. *Journal of Medicinal Chemistry* 57(22), str. 9370–9382. DOI: [10.1021/jm500670d](https://doi.org/10.1021/jm500670d).
- Olazarán-Santibáñez F., Bandyopadhyay D., Carranza-Rosales P., Rivera G., Balderas-Rentería I. 2017. Stereochemical preference toward oncotarget: Design, synthesis and *in vitro* anticancer evaluation of diastereomeric  $\beta$ -lactams. *Oncotarget* 8(23), str. 37773–37782.
- Palomo C., Aizpurua J.M., Balentova E., Jimenez A., Oyarbide J., Fratila R.M., Miranda J.I. 2007. Synthesis of  $\beta$ -lactam scaffolds for ditopic peptidomimetics. *Organic Letters* 9(1), str. 101–104. DOI: [10.1021/ol0626241](https://doi.org/10.1021/ol0626241).
- Palomo C., Cossio F.P., Arrieta A., Odriozola J.M., Oiarbide M., Ontoria J.M. 1989. The Reformatsky type reaction of Gilman and Speeter in the preparation of valuable  $\beta$ -Lactams in carbapenem synthesis: Scope and synthetic utility. *Journal of Organic Chemistry* 54(24), str. 5736–5745. DOI: [10.1021/jo00285a021](https://doi.org/10.1021/jo00285a021).
- Panagiotou M., Demos V., Magriotis P. A. 2020. Direct and practical Gilman-Speeter synthesis of 3,4-trisubstituted  $\beta$ -lactams via the Thorpe-Ingold effect. *Tetrahedron Letters* 61, str. 152375. DOI: [10.1016/j.tetlet.2020.152375](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152375).
- Papp-Wallace K.M., Endimiani A., Taracila M.A., Bonomo R.A. 2011. Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 55(11), str. 4943–4960. DOI: [10.1128/aac.00296-11](https://doi.org/10.1128/aac.00296-11).
- Patel N.B., Patel H.R., Shaikh F.M., Rajani D. 2014. Synthesis and *in vitro* antimicrobial screening of new azetidion-2-ones of 5-ethyl pyridine-2-ethanol. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 51(3), str. 775–787. DOI: [10.1002/jhet.1734](https://doi.org/10.1002/jhet.1734).
- Patel N.B., Patel M.D. 2017. Synthesis and evaluation of antibacterial and antifungal activities of 4-thiazolidinones and 2-azetidionones derivatives from chalcone. *Medicinal Chemistry Research* 26(8), str. 1772–1783. DOI: [10.1007/s00044-017-1837-6](https://doi.org/10.1007/s00044-017-1837-6).
- Pathak R.B., Chovatia P.T., Parekh H.H. 2012. Synthesis, antitubercular and antimicrobial evaluation of 3-(4-chlorophenyl)-4-substituted pyrazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 22(15), str. 5129–5133. DOI: [10.1016/j.bmcl.2012.05.063](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.05.063).
- Pettit G.R., Singh S.B., Boyd M.R., Hamel E., Pettit R.K., Schmidt J.M., Hogan F. 1995. Antineoplastic agents. 291. Isolation and synthesis of combretastatins A-4, A-5, and A-6. *Journal of Medicinal Chemistry* 38(10), str. 1666–1672. DOI: [10.1021/jm00010a011](https://doi.org/10.1021/jm00010a011).
- Pettit G.R., Singh S.B., Hamel E., Lin C.M., Alberts D.S., Garcia-Kendall D. 1989. Isolation and structure of the strong cell-growth and tubulin inhibitor combretastatin-A-4. *Experientia* 45(2), str. 209–211. DOI: [10.1007/bf01954881](https://doi.org/10.1007/bf01954881).

- Piens N., Van Hecke K., Vogt D., D'hooghe M. 2017. Cobalt carbonyl-catalyzed carbonylation of functionalized aziridines to versatile  $\beta$ -lactam building blocks. *Organic Biomolecular Chemistry* 15, str. 4816–4821. DOI: [10.1039/c7ob00832e](https://doi.org/10.1039/c7ob00832e).
- Piens N., D'hooghe M. 2017. Carbonylation of aziridines as a powerful tool for the synthesis of functionalized  $\beta$ -lactams. *European Journal of Organic Chemistry* 2017(40), str. 5943–5960. DOI: [10.1002/ejoc.201700698](https://doi.org/10.1002/ejoc.201700698).
- Prabhaker W., Saundane A.R. 2014. Synthesis of novel indolyl-azetidinone and thiazolidinone derivatives as a potent antioxidant, antimicrobial and antitubercular agents. *Der Pharma Chemica* 6, str. 70–79.
- Raj R., Biot C., Carrere-Kremer S., Kremer L., Guerardel Y., Gut J., Rosenthal P.J., Kumar V. 2014. 4-Aminoquinoline- $\beta$ -lactam conjugates: Synthesis, antimalarial, and antitubercular evaluation. *Chemical Biology & Drug Design* 83(2), str. 191–197. DOI: [10.1111/cbdd.12225](https://doi.org/10.1111/cbdd.12225).
- Rajamäki S.H. M., De Luca L., Capitta F., Porcheddu A. 2016. A telescopic one-pot synthesis of  $\beta$ -lactam rings using amines as a convenient source of imines. *RSC Advances* 6, str. 38553–38557. DOI: [10.1039/c6ra02744j](https://doi.org/10.1039/c6ra02744j).
- Rekha T., Nagarjuna U., Padmaja A., Padmavathi V. 2019. Synthesis, molecular properties prediction and antimicrobial activity of imidazolyl Schiff Bases, triazoles and azetidinones. *Chemistry & Biodiversity* 16(6). DOI: [10.1002/cbdv.201900073](https://doi.org/10.1002/cbdv.201900073).
- Rizzo M., Rini G.B. 2011. Ezetimibe, cardiovascular risk and atherogenic dyslipidaemia. *Archives of Medical Science* 7(1), str. 5–7. DOI: [10.5114/aoms.2011.20597](https://doi.org/10.5114/aoms.2011.20597).
- Rolinson G.N., Geddes A.M. 2007. The 50th anniversary of the discovery of 6-aminopenicillanic acid (6-APA). *International Journal of Antimicrobial Agents* 29(5), str. 613–613. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2007.02.008](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.02.008).
- Sanders W.E., Sanders C.C. 1996. Piperacillin tazobactam: A critical review of the evolving clinical literature. *Clinical Infectious Diseases* 22(1), str. 107–123. DOI: [10.1093/clinids/22.1.107](https://doi.org/10.1093/clinids/22.1.107).
- Saturnino C., Fusco B., Saturnino P., De Martino G., Rocco F., Lancelot J.C. 2000. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activity of novel  $\beta$ -lactam monocyclic compounds. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 23(5), str. 654–656.
- Sauvage E., Kerff F., Terrak M., Ayala J.A., Charlier P. 2008. The penicillin-binding proteins: Structure and role in peptidoglycan biosynthesis. *FEMS Microbiology Reviews* 32(3), str. 556–556. DOI: [10.1111/j.1574-6976.2008.00115.x](https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00115.x).
- Shimizu M., Tachi M., Fukushima S., Hachiya I. 2005. A cation-exchange resin promoted imino aldol reaction of chiral alkoxyketene silyl acetals with  $\alpha,\beta$ -unsaturated imines, leading to a facile synthesis of  $\beta$ -lactams. *Heterocycles* 66, str. 75–80. DOI: [10.3987/com-05-s\(k\)24](https://doi.org/10.3987/com-05-s(k)24).
- Singh A.K., Diwan M.F., Farooqui M., Pardeshi R.K. 2019. Design and synthesis of biologically active azetidinones nucleus containing 1,3,4-thiadiazole derivatives and evaluate their tuberculosis activity. *Chemistry and Biology Interface* 9(3), str. 157–162.
- Singh G.S. 2004.  $\beta$ -Lactams in the new millennium. Part-I: Monobactams and carbapenems. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 4(1), str. 69–92. DOI: [10.2174/1389557043487501](https://doi.org/10.2174/1389557043487501).
- Singh I., Kumar A. 2015. Synthesis of thiazolidinone and azetidinone derivatives of benzoxazolinone as antimicrobial agents. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 6(2), str. 850–856. DOI: [10.13040/ijpsr.0975-8232.6\(2\).850-56](https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.6(2).850-56).
- Singh P., Raj R., Gut J., Rosenthal P.J., Kumar V. 2014. Urea/oxalamide tethered  $\beta$ -lactam-7-chloroquinoline conjugates: Synthesis and *in vitro* antimalarial evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry* 71, str. 128–134. DOI: [10.1016/j.ejmech.2013.10.079](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.10.079).
- Slusarchyk W.A., Bolton S.A., Hartl K.S., Huang M.H., Jacobs G., Meng W., Ogletree M.L., Pi Z.L., Schumacher W.A., Seiler S.M., Sutton J.C., Treuner U., Zahler R., Zhao G.H., Bisacchi G.S. 2002. Synthesis of potent and highly selective inhibitors of human tryptase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12(21), str. 3235–3238. DOI: [10.1016/s0960-894x\(02\)00689-3](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(02)00689-3).
- Solé D., Pérez-Janer F., Bennasar M.L., Fernández I. 2018. Palladium catalysis in the intramolecular carbene C-H insertion of  $\alpha$ -diazo- $\alpha$ -(methoxycarbonyl)acetamides to form  $\beta$ -lactams. *European Journal of Organic Chemistry* 2018(32), str. 4446–4455. DOI: [10.1002/ejoc.201800666](https://doi.org/10.1002/ejoc.201800666).
- Staudinger H. 1907. Announcements from the chemical institute at Strasbourg University in Alsace, France – Ketene. *Justus Liebigs Annalen Der Chemie* 356(1/3), str. 51–123.
- Tan L., Tao Y.L., Wang T., Zou F., Zhang S.H., Kou Q.H., Niu A., Chen Q., Chu W.J., Chen X.Y., Wang, H.D. Yang Y.S. 2017. Discovery of novel pyridone-conjugated monosulfactams as potent and broad-spectrum

- antibiotics for multidrug-resistant Gram-negative infections. *Journal of Medicinal Chemistry* 60(7), str. 2669–2684. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.6b01261](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01261).
- Tang H.R., Cheng J.Y., Liang Y.R., Wang Y. 2020. Discovery of a chiral fluorinated azetidin-2-one as a tubulin polymerisation inhibitor with potent antitumour efficacy. *European Journal of Medicinal Chemistry* 197, 112323. DOI: [10.1016/j.ejmech.2020.112323](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112323).
- Tipper D.J., Strominger J.L. 1965. Mechanism of action of penicilins – a proposal based on their structural similarity to acyl-D-alanyl-D-alanine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 54(4), str. 1133–1141. DOI: [10.1073/pnas.54.4.1133](https://doi.org/10.1073/pnas.54.4.1133).
- Tripodi F., Pagliarin R., Fumagalli G., Bigi A., Fusi P., Orsini F., Frattini M., Coccetti P. 2012. Synthesis and biological evaluation of 1,4-diaryl-2-azetidinones as specific anticancer agents: Activation of adenosine monophosphate activated protein kinase and induction of apoptosis. *Journal of Medicinal Chemistry* 55(5), str. 2112–2124. DOI: [10.1021/jm201344a](https://doi.org/10.1021/jm201344a).
- Vane J.R., Botting R.M. 1998. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflammation Research* 47, str. S78–S87.
- Verma V.A., Saundane A.R. 2021. Synthesis of some novel 5-(8-substituted-11H-indolo[3,2-c]isoquinolin-5-ylthio)-1',3',4'-oxadiazol-2-amines bearing thiazolidinones and azetidinones as potential antimicrobial, antioxidant, antituberculosis, and anticancer agents. *Polycyclic Aromatic Compounds* 41(4), str. 871–896. DOI: [10.1080/10406638.2019.1628782](https://doi.org/10.1080/10406638.2019.1628782).
- Verma V.A., Saundane A.R., Meti R.S., Shamrao R., Katkar V. 2022b. Synthesis, biological evaluation and docking studies of some new indolyl-pyridine containing thiazolidinone and azetidinone analogs. *Polycyclic Aromatic Compounds* 42(4), str. 1545–1559. DOI: [10.1080/10406638.2020.1786706](https://doi.org/10.1080/10406638.2020.1786706).
- Xia Y.N., Zhu L.J., Yuan X.R., Wang Y.B. 2019. Synthesis and evaluation of 2-azetidinone and 1H-pyrrole-2,5-dione derivatives as cholesterol absorption inhibitors for reducing inflammation response and oxidative stress. *Chemistry & Biodiversity* 16, 180018. DOI: [10.1002/cbdv.201800189](https://doi.org/10.1002/cbdv.201800189).
- Ye M.C., Zhou J., Tang Y. 2006. Trisoxazoline/Cu(II)-promoted Kinugasa reaction. Enantioselective synthesis of  $\beta$ -lactams. *Journal of Organic Chemistry* 71(9), str. 3576–3582. DOI: [10.1021/jo0602874](https://doi.org/10.1021/jo0602874).
- Yuan X.R., Lu P., Xue X.J., Qin H., Fan C., Wang Y.B., Zhang Q. 2016. Discovery of 2-azetidinone and 1H-pyrrole-2,5-dione derivatives containing sulfonamide group at the side chain as potential cholesterol absorption inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 26(3), str. 849–853. DOI: [10.1016/j.bmcl.2015.12.077](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.12.077).
- Zaffiri L., Gardner J., Toledo-Pereyra L.H. 2012. History of Antibiotics. From Salvarsan to Cephalosporins. *Journal of Investigative Surgery* 25(2), str. 67–77. DOI: [10.3109/08941939.2012.664099](https://doi.org/10.3109/08941939.2012.664099).
- Zangade S., Shinde A., Nalwar Y., Patil P. 2019. Microwave assisted synthesis and antimicrobial study of some novel 2-azetidinones derived from 2-(1-phenylimino-ethyl)-naphthalen-1-ol. *Orbital-the Electronic Journal of Chemistry* 11(3), str. 178–185. DOI: [10.17807/orbital.v11i3.1393](https://doi.org/10.17807/orbital.v11i3.1393).
- Zarei M., Mohamadzadeh M. 2011. 3-Thiolated 2-azetidinones: Synthesis and *in vitro* antibacterial and antifungal activities. *Tetrahedron* 67(32), str. 5832–5840. DOI: [10.1016/j.tet.2011.05.043](https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.05.043).
- Zejc A., Gorczyca M. 2002. *Chemia Leków*, Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Zhou P.F., Liang Y.R., Zhang H., Jiang H., Feng K.C., Xu P., Wang J., Wang X.M., Ding K.L., Luo C., Liu M.M., Wang Y. 2018. Design, synthesis, biological evaluation and cocrystal structures with tubulin of chiral  $\beta$ -lactam bridged combretastatin A-4 analogues as potent antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 144, str. 817–842. DOI: [10.1016/j.ejmech.2017.12.004](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.004).

