

ESTEROIDES Y TRIAZOLES EN MEDICINA

Soraya Paz Montelongo

Estudiante de Doctorado del Programa de Ciencias de la Salud.

Área de Toxicología, Facultad de Ciencias de la Salud, Campus de Ofra. Universidad de La Laguna.

Resumen

Los esteroides son una importante clase de compuestos químicos que se encuentran en todos los seres vivos. Exhiben múltiples actividades biológicas siendo de gran interés en el campo de la medicina, razón por la cual, la síntesis de esteroides modificados está en auge. Por otro lado, los triazoles, en especial los 1,2,3 – triazoles son un conjunto de azoles que exhiben múltiples actividades, entre las que destaca su actividad antifúngica, antibacteriana, etc. La Química Click, un conjunto de reacciones rápidas y de gran eficiencia, tiene una gran relevancia en la síntesis de derivados esteroidales, dando lugar a compuestos bioactivos como los triazoles esteroidales. Así pues, basándose en los esteroides naturales y en los triazoles, la Química Click permite obtener derivados esteroidales de gran actividad. La cicloadición 1,3-dipolar de alquinos y azidas catalizada por sales de cobre (I) para obtener 1,2,3-triazoles es la reacción más importante de la Química Click y constituye una valiosa ruta para la síntesis de fármacos de gran valor para la medicina.

Introducción

Los esteroides son una importante clase de compuestos químicos presentes en todos los animales y plantas. Exhiben diversas actividades biológicas siendo, por lo tanto, de gran utilidad en el campo de la medicina, razón por la cual la síntesis de esteroides modificados está ganando cada vez mayor importancia (1, 2).

Entre los esteroides naturales más estudiados, se encuentran las hormonas sexuales (como el estradiol

y la testosterona), hormonas corticales o suprarrenales, ácidos biliares, esteroides, la vitamina D, las sapogeninas y algunos alcaloides esteroidales. Estos esteroides tienen una estructura similar a la del colesterol, el cual se considera el precursor de algunos de éstos.

Los triazoles, especialmente los 1,2,3 – triazoles, pertenecientes al grupo de los azoles, exhiben múltiples actividades biológicas como actividad antibacteriana, antifúngica, herbicida, anti VIH, anti-alérgica, etc. Además, los 1,2,3 – triazoles son un valioso grupo de compuestos debido a su elevada estabilidad, su capacidad para formar enlaces de hidrógeno, y su elevado momento dipolar.

Así pues, las características de los esteroides conjuntamente con las actividades que exhiben los 1,2,3 – triazoles, pueden dar lugar a moléculas funcionales con numerosas actividades biológicas, siendo de gran utilidad para la farmacología y la medicina.

Entre las diferentes reacciones de síntesis de derivados esteroidales, el grupo de reacciones pertenecientes a la Química Click son las que constituyen una de las más usadas en el descubrimiento de productos esteroidales con fines farmacológicos.

La Química Click está constituida por un conjunto de diferentes reacciones que se caracterizan por su rapidez, elevados rendimientos, regioselectividad y por considerarse reacciones “limpias” debido a que generan subproductos inofensivos (3).

Entre los múltiples compuestos que han sido sintetizados a través de Química Click, se encuentra fármacos como el Tazobactam, un 1,2,3-triazol derivado de la penicilina y que actúa como inhibidor de la β -lactamasa, siendo más potente que el ácido clavulánico (3) o el carboxiamidotriazol (CAI) un potente anticancerígeno (4).

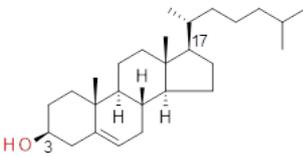
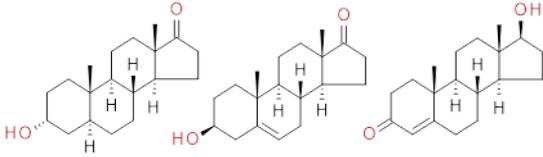
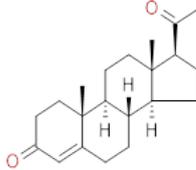
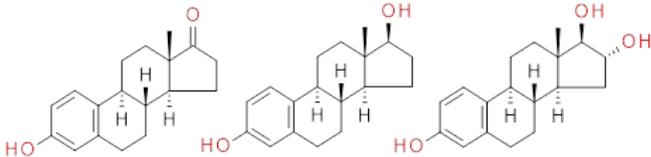
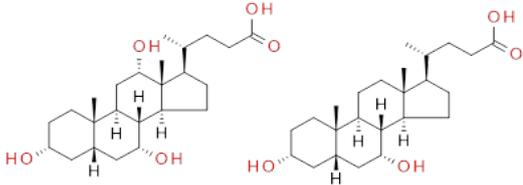
Es evidente que la unión entre los 1,2,3-triazoles y los esteroides a través de la Química Click puede dar lugar a una serie de compuestos con numerosas actividades biológicas.

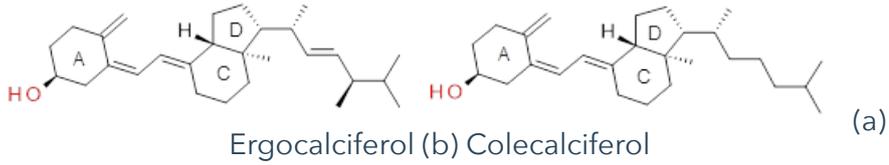
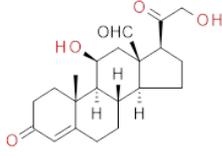
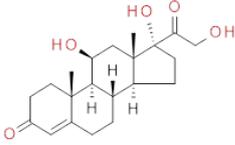
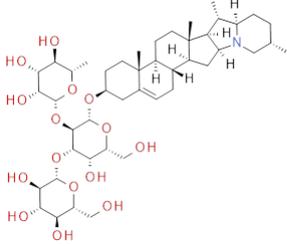
¿Qué son los esteroides?

Químicamente, los esteroides se caracterizan por ser unos compuestos formados por un esqueleto básico de 17 átomos de carbono, dispuestos en tres anillos de 6 carbonos y un anillo de 5 carbonos (1, 2).

Los esteroides se encuentran en el organismo donde desarrollan importantes funciones. Entre los esteroides más importantes se encuentra el colesterol, los andrógenos, los ácidos biliares, la vitamina D, la aldosterona, el cortisol, etc (Tabla 1).

Tabla 1. Principales esteroides

Familia	Compuesto
Esteroles	 <p>Cholesterol</p>
Andrógenos	 <p>Androsterona (b) Dehidroepiandrosterona (c) Testosterona</p>
	 <p>Progesterona</p>
	 <p>(a) Estrona (b) Estradiol (c) Estril</p>
Ácidos biliares	 <p>Ácido cólico (b) Ácido quenodesoxicólico</p>

Vitamina D	 <p style="text-align: center;">Ergocalciferol (b) Colecalciferol (a)</p>
Aldosterona	
Cortisol	
Alcaloides esteroideos	 <p style="text-align: center;">(a) Solanina</p>

Colesterol

Los esteroides son un tipo de esteroides de gran importancia debido a que presentan características estructurales encontrándose en la membrana de la mayoría de las células eucariotas. El esteroide más importante es el colesterol, el cual es el principal constituyente de los tejidos de los animales. El colesterol es un componente estructural de las membranas. Su gran importancia se debe que es un precursor de la vitamina D y de otros esteroides como la testosterona, los estrógenos, la progesterona, la aldosterona, el cortisol y los ácidos biliares. Se encuentra en mayor concentración en el hígado, cerebro, médula espinal y páncreas (2, 5, 6).

Andrógenos

En cuanto a los andrógenos o corticoides, se encuentran la androsterona, la dehidroepiandrosterona y la testosterona, que resulta ser el andrógeno más activo de los tres. Sus efectos principales se manifiestan sobre los caracteres sexuales secundarios. Son

sintetizados en la corteza suprarrenal interna o reticular (2).

La androsterona es un compuesto que se produce durante la descomposición de los andrógenos. Por otro lado, la dehidroepiandrosterona (DHEA) presenta una débil acción androgénica y anabólica proteica. Puede ser convertida en testosterona y en estrógenos. Por último, la testosterona es la hormona sexual masculina, que se encarga del desarrollo de los órganos sexuales y caracteres secundarios masculinos y que además participa de forma indirecta sobre la espermatogénesis. La testosterona es sintetizada en los testículos a partir de la progesterona.

Otro de los esteroides más importantes desde el punto de vista biológico, es la progesterona, un progestágeno, sintetizado directamente de la pregnenolona. Se genera en todas las células esteroideogénicas del ovario, en especial en el cuerpo

lúteo (glándula endocrina que se desarrolla dentro del ovario de forma temporal y cíclica). También se produce en la placenta, sobre todo en la etapa final del embarazo, y en la corteza adrenal, como metabolito intermedio de la síntesis de corticoesteroides. La progesterona es la responsable de los cambios asociados con la fase lútea del ciclo menstrual.

Otras hormonas sexuales femeninas son los estrógenos que junto con la progesterona son las encargadas de la regulación del ciclo sexual de los mamíferos hembras. Los estrógenos fueron los primeros esteroides aislados. Los más importantes son la estrona, el estradiol y el estriol.

El estradiol es el estrógeno más importante, es una hormona sexual femenina que se sintetiza en el ovario y es la responsable de los caracteres sexuales secundarios femeninos.

Ácidos biliares

Por otra parte, tenemos los ácidos biliares que son de gran importancia biológica. Se dividen en ácidos biliares primarios y secundarios. Los primeros se sintetizan en el hígado, a partir del colesterol. En los seres humanos, si se produjera un fallo en alguna de estas reacciones enzimáticas en su ruta biosintética, el resultado sería una acumulación de intermedios a la vez que una deficiencia en los ácidos biliares primarios normales, ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico (8).

Los ácidos biliares secundarios, se producen en el intestino a partir de los primarios por acción de bacterias de la flora entérica. Destacan el ácido desoxicólico y el ácido litocólico.

Vitamina D

La vitamina D está formada por un grupo de sustancias liposolubles que se dividen en dos subgrupos, la vitamina D₂ (ergocalciferol) y la vitamina D₃ (colecalfiferol). La vitamina D, cuya función es regular la absorción, transporte y fijación del Ca²⁺ en los huesos, se obtiene a partir de la irradiación con luz solar del ergosterol.

Aldosterona

Otro esteroide de gran importancia es la aldosterona el cual pertenece a los mineralocorticoides,

compuestos involucrados primordialmente al transporte de electrolitos y sobre la distribución de agua en los tejidos. Son secretados por las células de la zona glomerular de la corteza adrenal.

Cortisol

En cuanto al cortisol o hidrocortisona, es un esteroide que pertenece a los glucocorticoides, que son aquellos que presentan un efecto primario sobre el metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas (9). Los glucocorticoides son producidos fundamentalmente en la zona fasciculada de la corteza suprarrenal.

Los glucocorticoides son ampliamente usados por su potente actividad como antiinflamatorios, la cual fue descubierta en 1940 por Philip Hench quién buscaba un tratamiento eficaz contra la artritis reumatoide. Desde entonces, los medicamentos a base de glucocorticoides tanto naturales como sintetizados, son de los medicamentos más prescritos en el mundo (9).

Sin embargo, los glucocorticoides exhiben otras actividades biológicas. Actualmente, estos esteroides están siendo investigados por su posible aplicación en terapias contra el cáncer. Algunos glucocorticoides sintéticos como la dexametasona están siendo usados en quimioterapia contra linfomas malignos (9) así como para tratar problemas neurológicos derivados del glioblastoma (10).

Alcaloides esteroideos

Los alcaloides esteroidales son una familia de compuestos que presentan características típicas de esteroides, dando ensayos positivos con el reactivo de Liebermann – Burchard, que es un ensayo colorimétrico con anhídrido acético y ácido sulfúrico, que en presencia de un esteroide toma un color verde azulado, siendo esto el positivo. También presenta características típicas de alcaloides, dando ensayos positivos con el reactivo de Dragendorff, un ensayo colorimétrico que emplea una solución de yoduro potásico de bismuto preparada a partir de nitrato de bismuto básico, ácido tartárico y yoduro de potasio. En este ensayo el positivo se considera cuando se forma un precipitado anaranjado o rojizo (11,12).

Dentro de los alcaloides esteroidales más conocidos se encuentra la solanina, la cual es aislada de las plantas del género *solanum*, tales como los tubérculos

de las papas (*Solanum tuberosum*), pimientos de tomate (*Solanum lycopersicum*), entre otras.

Aunque son compuestos tóxicos, se ha encontrado que los alcaloides esteroidales presentan numerosas actividades biológicas entre las que se incluyen su acción antimicrobiana y antimalárica (13 – 15).

Triazoles

Los triazoles son un conjunto de compuestos químicos cuya fórmula molecular es $C_2H_3N_3$. Su estructura química (Fig. 1) se caracteriza por un anillo de 5 miembros de los cuales 2 son átomos de carbono y 3 son átomos de nitrógeno.

Figura 1. Estructura química de los triazoles



Los triazoles se dividen en dos isómeros, por un lado el 1,2,4-triazol y por otro, el 1,2,3-triazol. Este último es el isómero más importante debido a que exhibe numerosas actividades, siendo actualmente usado como anti fúngico (16, 17).

Se conocen un gran número de derivados de triazoles como el fluconazol, un triazol antimicótico que actualmente es usado para la prevención de infecciones fúngicas superficiales, o el posaconazol, un fármaco antifúngico administrado por vía oral (18).

Química Click. La unión entre esteroides y triazoles

La Química Click (QC) se refiere a un grupo de reacciones caracterizadas por ser rápidas, simples, fáciles de purificar, versátiles, regioespecíficas y a través de las cuales se obtienen productos con elevados rendimientos.

Este concepto fue introducido en 2001 por el Profesor Sharpless y sus colaboradores, con el fin de definir una nueva metodología de síntesis que emplea únicamente transformaciones químicas prácticas y fiables (19).

El concepto de QC puede entenderse como la construcción de un castillo de LEGO®, en el cual cada

pieza se une de forma rápida y simple a otra, ocurriendo sucesivamente hasta formar moléculas (20).

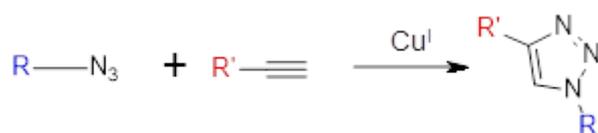
El nacimiento de la QC procede del empeño en copiar o imitar a la Naturaleza. La eficacia y simplicidad de la química que ocurre en la Naturaleza es asombrosa. Esta posee la gran capacidad de formar sistemas biológicos complejos partiendo de un grupo de monómeros que se unen entre sí mediante reacciones orgánicas muy eficientes. Por ejemplo, las proteínas, las cuales están formadas por 20 aminoácidos que se unen de forma reversible a través de grupos amidas (19).

Las características que una reacción debe cumplir para ser considerada de tipo Click son las siguientes:

- Ser fácil de llevar a cabo desde el punto de vista experimental y haciendo uso de reactivos rápidamente disponibles.
- Tolerar una gran variedad de grupos funcionales y condiciones de reacción en diferentes interfaces como sólido-líquido, líquido-líquido e incluso sólido-sólido.
- Ser regioespecífica y altamente selectiva.
- Que permita la obtención cuantitativa del producto de reacción.
- No verse afectada por el oxígeno o el agua.
- Presentar una etapa de aislamiento del producto final sencilla sin necesidad de purificación cromatográfica.

De entre las diversas reacciones que cumplen los criterios mencionados, es la cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos (Fig. 2), en particular su versión catalizada por $Cu(I)$, la que se ha establecido como la más versátil y efectiva. Esta reacción fue descrita por primera vez en 1960 por Rolf Huisgen. Constituye la ruta más eficiente para sintetizar 1,2,3-triazoles (19).

Figura 2. Cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen entre azidas y alquinos catalizada por $Cu(I)$



En los últimos años, el uso de esta reacción se ha extendido debido a sus diversas aplicaciones en numerosos campos científicos tales como ciencias materiales, química de polímeros, síntesis orgánica, biología molecular y ciencias farmacéuticas (20).

La cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen transcurre a

través de un dipolo eléctrico, como ocurre en las azidas, nitrilos, o nitronas, entre otros, que por cicloadición 1,3-dipolar se unen a alquenos o alquinos, debido a que estos son dipolarófilos.

En cuanto a la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen, se ha observado que la presencia de Cu (I) hace aumentar la velocidad de reacción hasta 10^7 veces, y además da lugar a una regioselectividad absoluta permitiendo la formación exclusiva del isómero 1,4 (Fig. 3).

Las condiciones de esta cicloadición sin catalizador son: una temperatura de 60-120 °C y una duración de horas-días, mientras que en presencia del

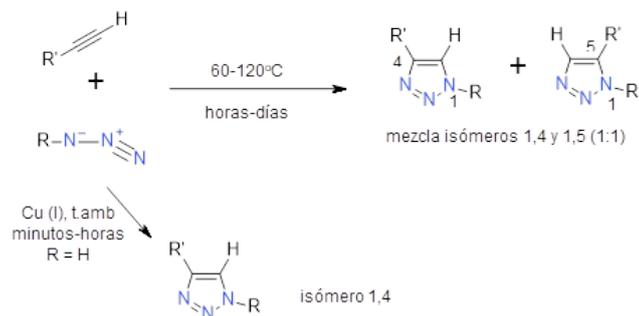


Figura 3. Esquema de cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos

Tabla II. Algunos de los compuestos sintetizados con importantes actividades biológicas

Compuesto	Actividad
<p>CAI</p> <p>Tazobactam</p>	<ul style="list-style-type: none"> Actividad anticancerígena.
<p>CAI</p> <p>Tazobactam</p>	<ul style="list-style-type: none"> Derivado de la penicilina. Antibiótico inhibidor de la acción de bacterias β-lactamasas. Comercializado como Zosyn® o Tazosyn®.
<p>D-SET (Derivado de la D-secoestrone-triazol)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe el crecimiento de las líneas celulares del cáncer cervical.

catalizador Cu (I) las condiciones son de temperatura ambiente y la duración de minutos-horas.

Además de estas ventajas, esta reacción ofrece una gran fiabilidad y especificidad. Muestra también una elevada biocompatibilidad de los reactivos, poco afectada por efectos estéricos y es de fácil purificación. Todo esto hace que esta versión catalizada por Cu (I) constituya uno de los más poderosos métodos para realizar la unión irreversible entre dos bloques moleculares de distinta naturaleza, de forma eficiente y rápida.

Resultados de la Química Click

Como se ha mencionado anteriormente, la QC presenta una gran importancia en las áreas de bioconjugación, descubrimiento de nuevos fármacos y ciencia de los materiales, entre otras áreas. En la Tabla 2 se encuentran algunos de los compuestos derivados de triazoles que muestran interesantes actividades biológicas.

Uno de los ejemplos de los resultados de la QC en estas áreas, es el descubrimiento de la azidocumarina (21). La azidocumarina, un compuesto orgánico que se usa en el área de bioconjugación (unión de moléculas de origen biológico dando como resultado un sistema que presenta las propiedades de las moléculas combinadas). Se trata de un compuesto derivado de la cumarina, producto natural que se encuentra en las plantas como la Haba de Tonka (*Dipteryx odorata*), el trébol (*Melilotus spp*) o la canela de Cassia (*Cinnamomum aromaticum*). En general se encuentra en los frutos y las flores, y sirve como mecanismo de defensa para la planta, debido a que produce hemorragias internas.

La azidocumarina se emplea como marcador en diferentes sistemas biológicos, por ejemplo, en el marcaje de diferentes componentes celulares, usados en genómica y en proteómica. La forma en que funciona este compuesto es a través de la conjugación de la azida con un alquino terminal en presencia de Cu (I) como catalizador, el resultado es un 1,2,3-triazol que es fluorescente (22).

Otros compuestos, sintetizados a través de QC, que contienen 1,2,3-triazoles y presentan actividad biológica de interés son el Carboxiamidotriazol (CAI), un compuesto que presenta actividad anticancerígena y el Tazobactam, que posee actividad como antibiótico. O, por ejemplo, la D-SET, derivados de la D-secoestrone-triazol, que han mostrado actividad de inhibir el cáncer cervical (23).

Otro de los ejemplos que muestran la gran importancia y alcance de la QC es la síntesis de triazoles peptídicos en fase sólida, que constituye un importante paso en el descubrimiento de nuevos fármacos a través de la química combinatoria. Se han obtenido resultados positivos realizando estas reacciones sobre resinas sustituidas por grupos azida de concentraciones de alquino de 1.25 M (24). Las propiedades fisicoquímicas y biológicas que ofrecen los 1,2,3-triazoles hacen posible la síntesis de un excelente mimético del enlace peptídico con la gran ventaja de ser inactivo a la hidrólisis enzimática (25,26).

Por último, dentro de los estudios de química Click que han dado lugar a derivados esteroidales se han encontrado los siguientes ejemplos en los que la base esteroideal está formada por la estrona, a partir de la cual se han sintetizado una serie de derivados con 16 α -triazol sustituidos en el anillo D, a través de

química Click. Esta serie de monotriazoles esteroidales (Fig. 4) presentan actividad biológica (27). Algunos de ellos exhiben actividad *in vitro* similar al agente, usado de referencia, Cisplatino o cis-diaminodichloroplatino (II) (H₆Cl₂N₂Pt), el cual se emplea en el tratamiento de varios tipos de cáncer. Los datos que se obtuvieron demostraron que la estrona puede emplearse como esqueleto base en el diseño de fármacos que inhiban el crecimiento de células cancerosas.

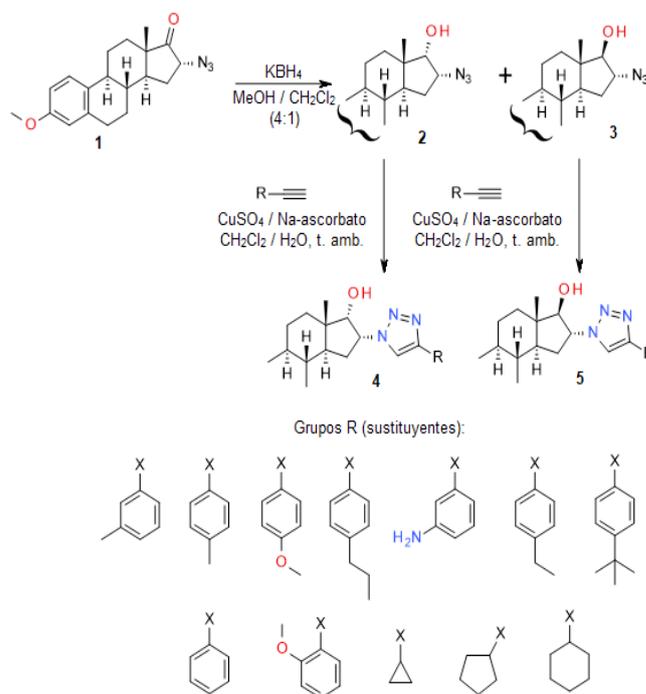


Figura 4. Síntesis de derivados esteroidales de la estrona

Es, por lo tanto, evidente que la Química Click es una herramienta poderosa en el descubrimiento de nuevos fármacos como los 1,2,3-triazoles esteroidales, debida a su gran regioselectividad, rapidez de reacción, altos rendimientos y escasos subproductos. Además, la unión de los 1,2,3-triazoles a los esteroides, permite la obtención de un gran número de derivados pues, los esteroides presentan numerosas actividades biológicas y, por otro lado, los triazoles, también bioactivos, permiten la unión de otros radicales, dada su gran reactividad.

Bibliografía

1. Kanchithalaivan S, Kumar RR, Perumal S. Synthesis of novel 16-spiro steroids: Spiro-7'-(aryl)tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]thiazolo-trans-androsterone hybrid heterocycles. *Steroids*. 2013; 78(4):409-417.

2. Blanco A. Química Biológica, 8° edición, Editorial El Ateneo; 2007. 61(2):202-206.
3. Tron GC, Pirali T, Billington RA, Canonico PL, Sorba G, Genazzani AA. Click Chemistry Reactions in Medicinal Chemistry: Applications of the 1,3-dipolar Cycloaddition Between Azides and Alkynes. Med Res Rev. 2008; 28(2): 278-308.
4. Pore VS, Jagtap MA, Agalave SG, Pandey AK, Siddiqi MI, Kumar V, Shukla PK. Synthesis and antifungal activity of 1,5-disubstituted-1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. Med Chem Comm. 2012; 3:484-488.
5. Morzycki JW. Recent advances in cholesterol chemistry. Steroids. 2014; 83:62-79.
6. Awwad AR, Fares KA. Targeting cancer using cholesterol conjugates. Saudi Pharma J. 2014; 22:3-16.
7. Clayden J, Greeves N, Warren S. Organic Chemistry, 2ª edición, Oxford University Press; 2012.
- Ogawa S, Zhou B, Kimoto Y, Omura K, Kobayashi A, Higashi T, Mitamura K, Ikegawa S, Hagey LR, Hofmann AF, Iida T. An efficient synthesis of 7 α ,12 α -dihydroxy-4-cholesten-3-one and its biological precursor 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one: Key intermediates in bile acid biosynthesis. Steroids. 2013; 78:927-937..
8. Lin KT, Wang LH. New dimension of glucocorticoids in cancer treatment. Steroids. 2016; 111:84-88.
9. Wong ET, Lok E, Gautam S, Swanson KD. Dexamethasone exerts profound immunologic interference on treatment efficacy for recurrent glioblastoma. British J Cancer. 2015; 113:232-241.
10. Campbell MK, Shawn OF. Biochemistry, 4° edición, Singapore; 2005.
11. Nayeem AA, Khatun A, Rahman MS, Rahman M. Evaluation of phytochemical and pharmacological properties of *Mikania cordata* (Asteraceae) leaves. J Pharmacogn Phytother. 2011; 3(8):118-123.
12. Rahman A, Anjum S, Farooq A, Khan MR, Parveen Z, Choudhary MI. Antibacterial Steroidal Alkaloids from *Sarcococca saligna*. J Nat Prod. 1998; 61(2):202-206.
13. Oketch-Rabah HA, Dossaji SF, Christensen SB, Frydenvang K, Lemmich E, Cornett C, Olsen CE, Chen M, Kharazmi A, Theander T. Antiprotozoal Compounds from *Asparagus africanus*. J Nat Prod. 1997; 6(10):1017-1022.
14. Cárdenas PD, Sonawane PD, Heinig U, Bocobza SE, Burdman S, Aharoni A. The bitter side of the nightshades : Genomics drives discovery in *Solanaceae* steroidal alkaloid metabolism. Phytochem. 2015; 113 :24-32.
15. Díaz Díaz D, Finn MG, Sharpless KB, Fokin VV, Hawker CJ. Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos. I : Principales aspectos sintéticos. An Quim. 2008; 104(3):173-180.
16. Shalini K, Kumar N, Drabu S, Sharma PM. Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles. Beilstein J Org Chem. 2011; 7:668-677.
17. Chen HJ, Jiang YJ, Zhang YQ, Jing QW, Liu N, wang Y, Zhang WN, Sheng CQ. New triazole derivatives containing substituted 1,2,3-triazole side chains: Design, synthesis and antifungal activity. Chinese Chem Lett. 2017; 28(4): 913-918.
18. Munayyer HK, Mann PA, Chau AS, Yarosh-Tomaine T, Greene JR, Hare RS, Heimark L, Palermo RE, Loebenberg D, McNicholas PM. Posaconazole is a potent inhibitor of sterol 14 alpha-demethylation in yeast and molds. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48(10):3690-3696.
19. Hein CD, Liu XM, Wang D. Click Chemistry, a powerful tool for pharmaceutical sciences. Pharm Res. 2008; 25(10):2216-2230.
20. Fekner T, Li X, Lee MM, Chan MK. A Pyrrolysine Analogue for Protein Click Chemistry. Angew Chem Int Ed Engl. 2009; 48(9):1633-1635.
21. Xue JL, He XP, Yang JW, Shi DT, Cheng CY, Xie J, Chen GR, Chen K. Construction of triazolyl bidentate glycoligands (TBGs) by grafting of 3-azidocoumarin to epimeric pyranoglycosides via a fluorogenic dual Click reaction. Carbohydr Res. 2012; 363:38-42.
22. Bózsity N, Minorics R, Szabó J, Mernyák E, Schneider G, Wölfling J, Wang HC, Wu CC, Ocsosvzki I, Zupkó I. Mechanism of antiproliferative

action of a new D-secoestrone-triazole derivative in cervical cancer cells and its effect on cancer cell motility. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017; 165(PB):247-257.

23. Bodine KD, Gin DY, Gin MS. Synthesis of Readily Modifiable Cyclodextrin Analogues via Cyclodimerization of an Alkynyl-Azido Trisaccharide. *J. Am. Chem. Soc.* 2004; 126(6):1638-1639.

24. Kolb HC, Sharpless KB. The growing impact of Click chemistry on drug discovery. *Drug Discov Today* 2003; 8:1128–1137.

25. Horne WS, Yadav MK, Stout CD, Ghadiri MR. Heterocyclic peptide backbone modifications in an alpha-helical coiled coil. *J Amer Chem Soci* 2004; 126: 15366-15367.

26. Khanestskyy B, Dallinger D, Kappe CO. Combining Biginelli Multicomponent and Click Chemistry: Generation of 6-(1,2,3-Triazol-1-yl)-Dihydropyrimidone Libraries. *J. Comb. Chem.* 2004; 6: 884-892.

27. Collman JP, Devaraj NK, Eberspacher TPA, Chidsey CED. Mixed azide-terminated monolayers: A platform for modifying electrode surfaces. *Langmuir.* 2006; 22:2457–2464.

Molnár J., Frank É., Minorics R., Kádár Z., Ocsovszki I., Schönecker B., Wölfling J., Zupkó I. A Click Approach to Novel D-Ring-Substituted 16 α -Triazolylestrone Derivatives and Characterization of Their Antiproliferative Properties. *PLoS ONE.* 2015; 10(2): e0118104.