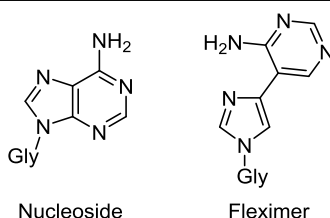


## Аналоги нуклеозидов с флексимерным гетероциклическим основанием

Михаил В. Чудинов<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> МИРЭА – Российский технологический университет,  
Институт тонких химических технологий им. М. В. Ломоносова,  
пр. Вернадского, 78, Москва 119454, Россия; e-mail: chudinov@mirea.ru

Поступило 28.02.2020  
Принято после доработки 15.04.2020



Обзор посвящен так называемым флексимерным аналогам нуклеозидов, содержащим в гетероциклическом основании два или более плоскостных фрагмента, соединенных вращающейся связью. Такие аналоги были предложены в качестве молекулярных зондов для исследования взаимодействий фермент–субстрат и изучения процессов считывания и кодирования нуклеиновых кислот, однако впоследствии вызвали интерес своей противовирусной и противоопухолевой активностью. В обзоре рассмотрены методы их синтеза, структурные особенности, а также биологическая активность.

**Ключевые слова:** пиримидин, рибозид, триазол, аналоги нуклеозидов, противовирусная активность, противоопухолевая активность, флексимер.

Термин "флексимеры" был введен в 2001 г. группой Сили<sup>1</sup> для синтетических аналогов нуклеозидов, в которых пуриновое основание "расщеплено" на два связанных гетероцикла – имидазол и пиримидин. Первоначально рассматривавшиеся как модельные соединения для изучения участков связывания ферментов и взаимодействий между белками и нуклеиновыми кислотами, соединения этого типа впоследствии показали интересную противовирусную и противоопухолевую активность. Особенно актуально сегодня возможное применение таких соединений против коронавирусных инфекций.<sup>2</sup> К флексимерам можно отнести и некоторые другие синтетические нуклеозиды, гетероциклическое основание которых содержит два (или более) связанных плоскостных циклических фрагмента. Все они являются изостерами природных нуклеозидов и обладают значительным фармакологическим потенциалом. Способам синтеза, свойствам и биологической активности флексимерных нуклеозидов посвящен настоящий обзор.

### Пути синтеза флексимерных нуклеозидов

Первые флексимерные нуклеозиды – изостеры аденозина **1** и гуанозина **2** – были получены из 4,5-дибром-1-(2,3,5-три-*O*-бензил-β-D-рибофуранозил)-1*H*-

имидазола (**3**) довольно сложным многоступенчатым синтезом. Ключевой стадией конструирования "расщепленной" структуры гетероциклического основания было создание аннелированной трициклической системы с центральным тиофеновым циклом. Десульфуризация на никеле Ренея приводила к желаемому флексимеру<sup>1</sup> (схема 1). Так же как в любом синтезе нуклеозидных аналогов, существовал вопрос: как и на каком этапе синтеза удобнее формировать гликозидную связь? Попытка авторов гликозировать предварительно построенное трициклическое основание **4** оказалась не вполне успешной – вместо ожидавшейся смеси гликозидов **5** и **6** с умеренным выходом был получен только нецелевой изомер **6**<sup>3</sup> (схема 2). В результате была использована достройка циклической системы на нуклеозидном исходном **3**.

В первых синтезированных флексимерах **1** и **2** (схема 1) связь между циклами основания была образована между атомами С-5 имидазола и С-6 пиримидина (дистальные флексимеры). Позднее теми же исследователями были получены проксимальные флексимеры, сохранившие пуриновый фрагмент, но с другим положением связи между циклами: между атомами С-4 имидазола и С-5 пиримидина. Здесь впервые была применена стратегия, основанная на катализируемом

Схема 1

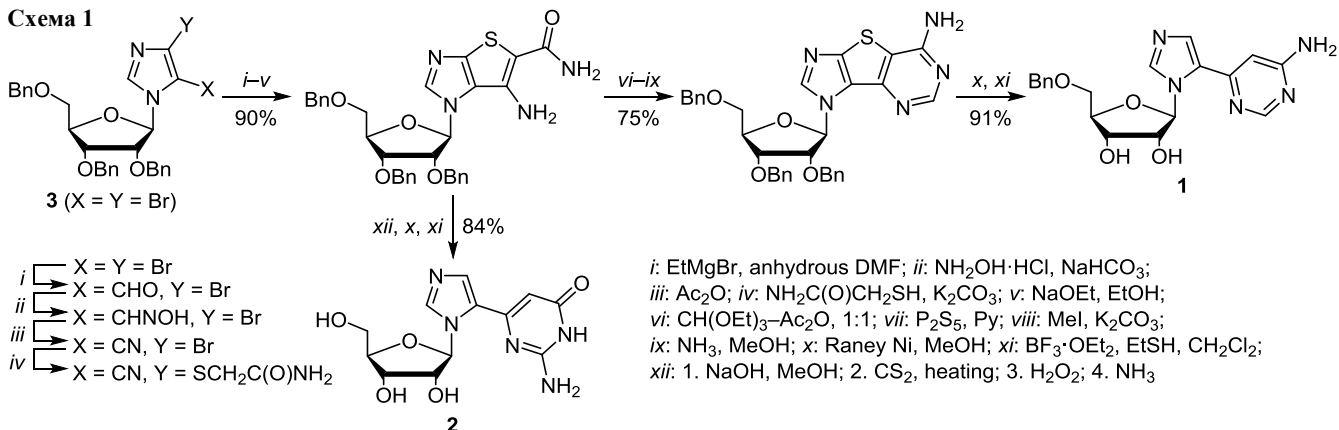
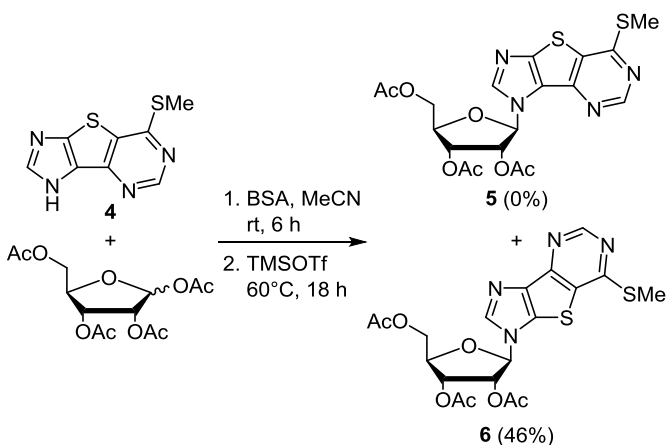


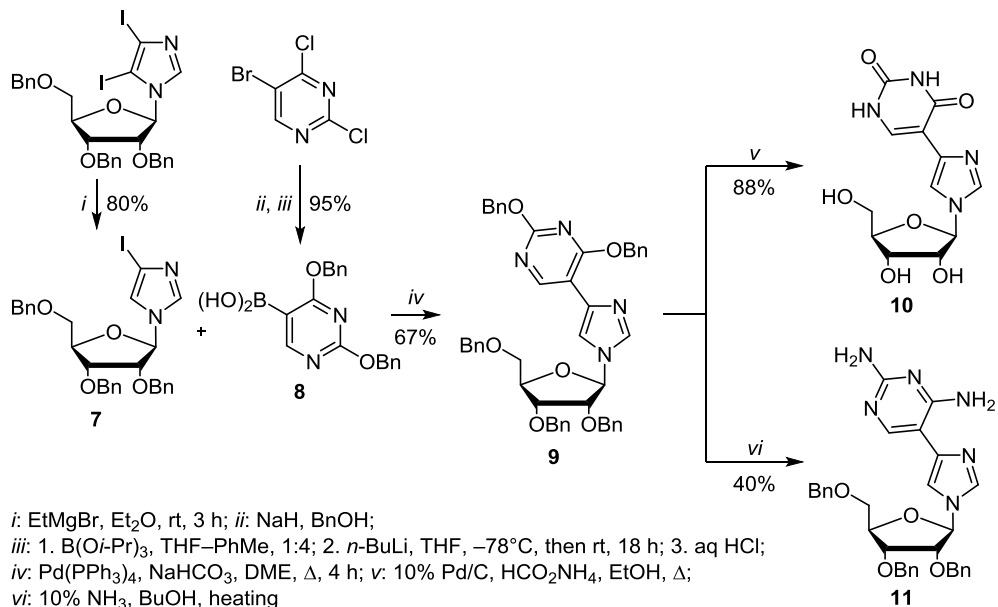
Схема 2



палладием кросс-сочетания, которая впоследствии была использована в синтезе почти всех описанных флексимерных аналогов нуклеозидов<sup>4</sup> (схема 3).

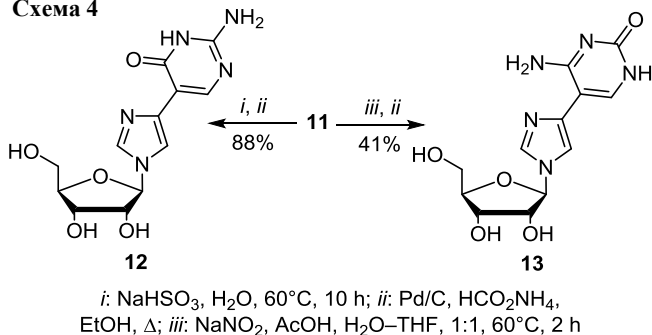
4-Иод-1-(2,3,5-три-*O*-бензил-β-*D*-рибофуранозил)-1*H*-имидазол (**7**) ввели в реакцию Сузуки с бороновой кислотой **8** в присутствии палладиевого катализатора и

Схема 3



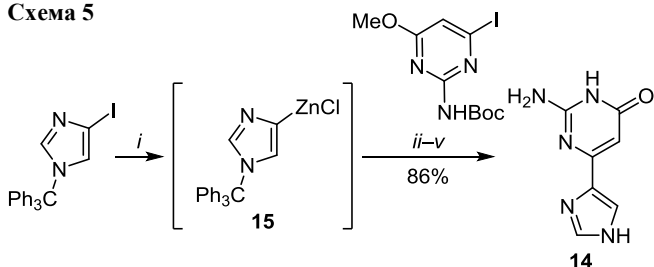
полученный флексимерный предшественник **9** напрямую превратили в изостер ксантозина **10** и в защищенное диаминопроизводное **11** (схема 3). Из соединения **11**, в свою очередь, синтезировали флексимерные аналоги гуанозина **12** и изогуанозина **13**<sup>4</sup> (схема 4). Похожими способами были получены проксимальные и дистальные флексимерные 2'-деоксинуклеозиды,<sup>5</sup> ациклические флексимерные аналоги нуклеозидов,<sup>2,6</sup> а также флексимерные аналоги неплаоцина А – карбоциклического нуклеозидного антибиотика.<sup>7</sup>

Схема 4



Дистальный изомер "гибкого гуанина" **14** был получен из цинкорганического производного имидазола **15** (схема 5), а с проксимального изомера авторам не удалось удалить защитные группы.<sup>8</sup> Подробнее методы синтеза нуклеозидов с "классическими" флексимерными основаниями освещены в монографии, опубликованной в 2018 г.<sup>9</sup>

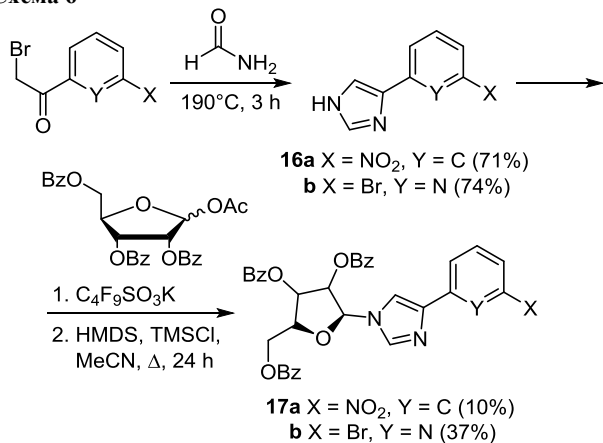
Схема 5



*i*: 1. EtMgBr, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; 2. ZnCl<sub>2</sub>, rt, 2 h; *ii*: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, THF, rt, 18 h; *iii*: AcOH, rt, 18 h; *iv*: TFA, rt, 18 h; *v*: BBr<sub>3</sub>, EtOAc, rt, 72 h

Несколько значительно более простых по структуре флексимерных нуклеозидов были синтезированы для моделирования процесса распознавания генетического кода. В этом случае была применена классическая последовательность получения нуклеозидных аналогов: синтез соединений **16a,b** и последующее их гликозилирование (схема 6). Затем флексимеры **17a,b** известными методами превращали в аминопроизводные (X = NH<sub>2</sub>) и функционализировали по аминогруппе. Выходы соединений **17a,b** составили 10 и 37%, вероятно, из-за образования изомерных продуктов на стадии гликозилирования.<sup>10</sup>

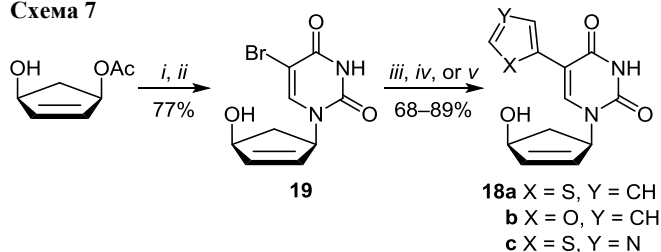
Схема 6



Другой класс флексимерных нуклеозидов изначально создавался с целью поиска новых противовирусных и противоопухолевых препаратов, поэтому его структурными предшественниками были не природные пуриновые нуклеозиды, а их фармакологически активные изостеры. Синтез серии "обращенных" карбоциклических флексимеров **18a–c**, у которых с псевдоуглеводным фрагментом связан пиримидиновый цикл, провели с выходами 68–89% на ключевой стадии. Для образования связи между пиримидиновым фраг-

ментом и вторым гетероциклом применяли конденсацию 5-бромурацильного производного **19** с органо-станными по реакции Стилле<sup>11</sup> (схема 7), так же получали и производные с 2,3-дигидроксициклопент-4-ен-1-ильным и 2,3-дигидроксициклопентан-1-ильным карбоциклами.<sup>12</sup>

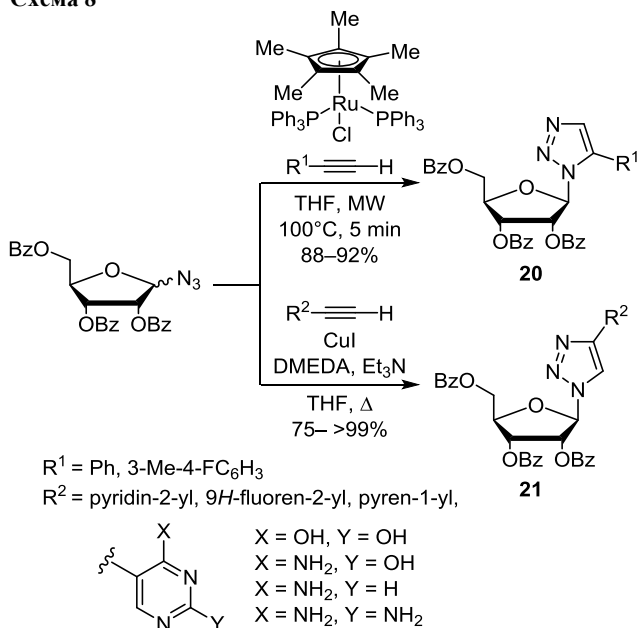
Схема 7



*i*: 1-benzoyl-5-bromouracil, NaH, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, dppp, DMF, 55 $^{\circ}\text{C}$ , 72 h;  
*ii*: NH<sub>3</sub>, MeOH, rt, 3 h; *iii*: 2-(tributylstannyl)thiophene, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1,4-dioxane, 120 $^{\circ}\text{C}$ , 18 h (for **18a**); *iv*: 2-(tributylstannyl)furan, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1,4-dioxane, 120 $^{\circ}\text{C}$ , 18 h (for **18b**);  
*v*: 5-(tributylstannyl)thiazole, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, THF,  $\Delta$ , 72 h (for **18c**)

Неоднократно для синтеза флексимеров использовались клик-реакции, в частности реакция Хьюсгена – циклоприсоединение азидов к алкинам. Дистальные флексимеры **20** получали с применением рутениевого катализатора и микроволнового облучения,<sup>13</sup> а проксимальные нуклеозиды **21** – катализируемой медью реакцией Хьюсгена<sup>14</sup> (схема 8). Выходы защищенных нуклеозидов колебались от 75 до >99%.

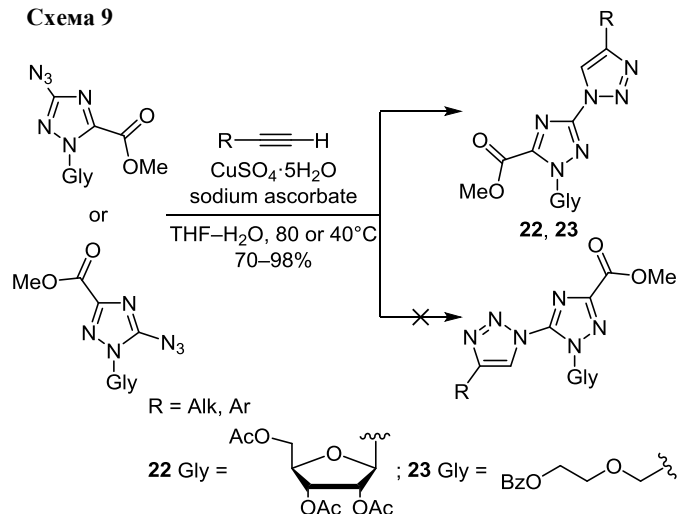
Схема 8



Похожим способом были получены бистриазольные флексимеры, прообразом которых был рибавирин (1-( $\beta$ -D-рибофуранозил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид) – известный противовирусный препарат.<sup>15</sup> Из защищенных структурных аналогов рибавирина, содержащих азидную группу в положении 3 гетероциклического основания, было синтезировано 11 флексим-

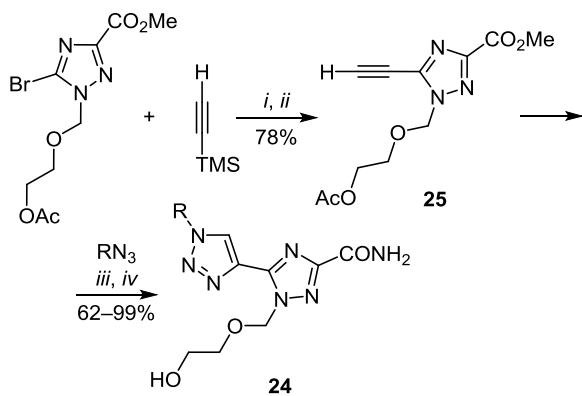
мерных рибонуклеозидов **22** с различными алкильными и арильными заместителями в 1,2,3-триазольном цикле. Примечательно то, что изомер с азидной группой в положении 5 в тех же условиях не вступал в циклоприсоединение<sup>15a</sup> (схема 9).

Схема 9



Так же было синтезировано 10 бистриазольных ациклических нуклеозидов **23**<sup>15b</sup> (схема 9), а серия из 9 ациклических флексимерных аналогов рибавирина **24** со связью C–C между триазольными циклами была получена реакцией защищенного ациклического нуклеозида **25** с алкил- и ариламидами<sup>15c</sup> (схема 10).

Схема 10



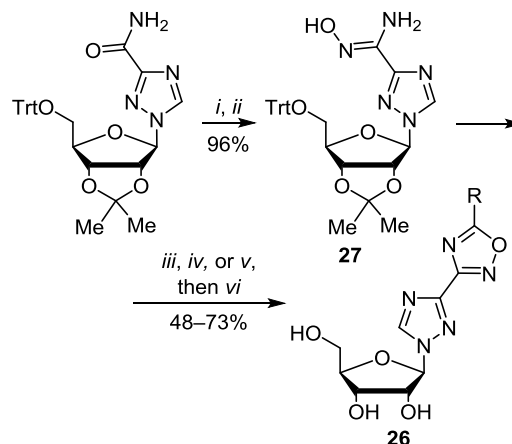
R = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>Me, Bn, naphthalen-1-yl, (pyren-1-yl)methyl

*i*: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, 1,4-dioxane, MW, 100°C, 25 min;  
*ii*: KF, MeOH, rt, 2 h; *iii*: CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, sodium ascorbate, THF–H<sub>2</sub>O, 45°C; *iv*: NH<sub>3</sub>, MeOH, rt, 24 h

Аналоги рибавирина с арильными заместителями в положении 5 1,2,4-триазольного цикла могут рассматриваться как упрощенный вариант флексимерных нуклеозидов. Серия из 10 таких рибозидов была получена с выходами 72–91% из защищенного 5-бромрибавирина и арилбороновых кислот по реакции Сузуки в PhMe с использованием микроволнового излучения,<sup>16</sup> так же как и 13 ациклических аналогов.<sup>17</sup>

Ближе к изначальной идее флексимеров как изомеров пуриновых оснований находятся структуры триазолилоксадиазольных рибонуклеозидов **26**, полученных циклизацией амидоксима **27** с использованием фторида тетрабутиламмония (TBAF)<sup>18</sup> или тетрафторбората *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N,N*-тетраметилурония (TBTU)<sup>19</sup> (схема 11).

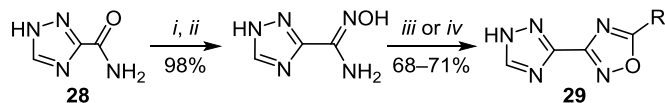
Схема 11



*i*: TFAA, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0–5°C, 12 h; *ii*: aq. NH<sub>2</sub>OH, MeOH, rt, 12 h;  
*iii*: CH(OEt)<sub>3</sub>, TsOH, Δ, 3 h (R = H); *iv*: 1. RCOCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 1.5 h; 2. TBAF, PhMe, Δ, 4 h (R = Me, *i*-Pr, Ph); *v*: TBTU, DIPEA, rt, 10 h (R = NMe<sub>2</sub>); *vi*: TFA–H<sub>2</sub>O, rt, 40 min

Соединения **26** и 2'-дезоксирибонуклеозиды, содержащие те же основания, были получены и другим путем. Из 1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамиды (**28**) в три стадии с выходами 68–71% были синтезированы замещенные триазолилоксадиазолы **29** (схема 12). Попытка непосредственно гликозировать эти основания традиционным способом не удалась: оксадиазольный цикл разрушался, зато они оказались превосходными субстратами генно-инженерных пуриновых фосфорилаз (purine nucleoside phosphorylase – PNP, EC 2.4.2.1) – ферментов, применяемых для синтеза различных неприродных нуклеозидов реакцией трансгликозилирования – переноса нуклеинового основания.<sup>18</sup> Хотя специфичность к субстратам этих ферментов не очень высока,<sup>20</sup> участие оснований **29** в реакции косвенно подтверждает постулируемый изомеризм флексимерных оснований и пуринов.

Схема 12

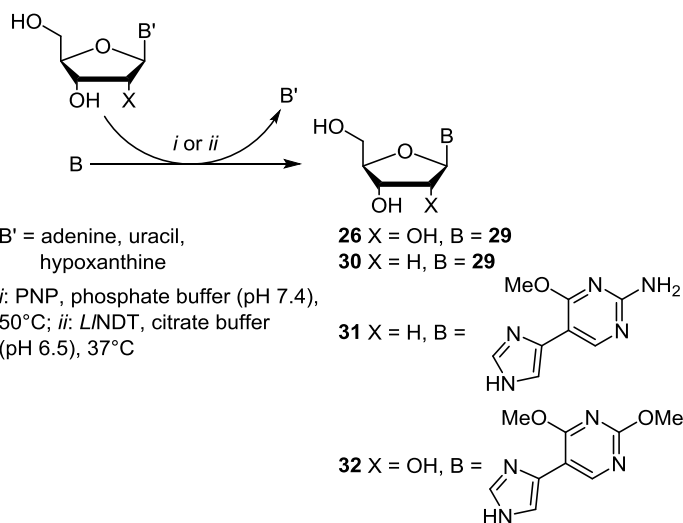


*i*: TFAA, Py, 1,4-dioxane, –5°C, 10 min; *ii*: aq. NH<sub>2</sub>OH, EtOH, rt, 12 h;  
*iii*: CH(OEt)<sub>3</sub>, Δ, 3 h (R = H); *iv*: 1. RCOCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1.5 h; 2. TBAF, PhMe, Δ, 4 h (R = Me, *i*-Pr, Ph)

Недавно было также показано, что ферментативное трансгликозилирование позволяет получать и "классические" флексимеры. Катализатором может быть не только PNP из *E. coli*, но и нуклеозид-2'-дезоксирибозилтрансфераза из *L. leichmannii* (nucleoside deoxyribosyl-

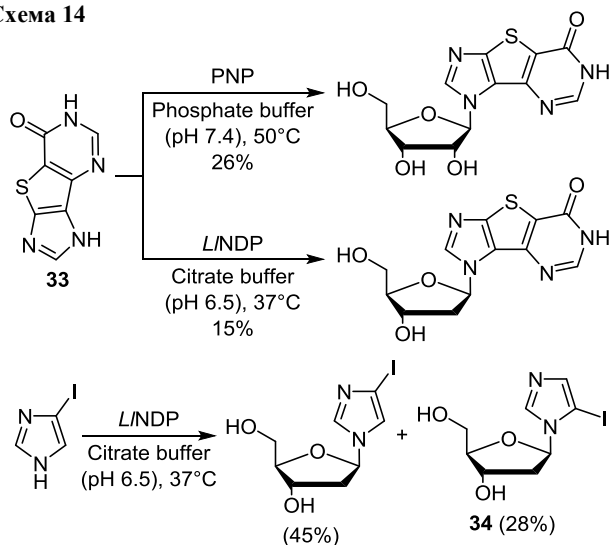
transferase – L/NDT, EC 2.4.2.6), позволяющая синтезировать 2'-дезоксирибонуклеозиды **30** и **31**. Из-за субстратной специфичности ферментов-катализаторов реакция протекает в основном по положению N-1 имидазольного цикла. Несмотря на то, что в реакцию вступают и проксимальные, и дистальные изомеры нуклеиновых оснований, синтетически доступными оказались только проксимальные соединения **31** и **32**<sup>21</sup> (схема 13).

### Схема 13



Дистальные изомеры могут быть получены десульфурризацией на никеле Ренея продуктов ферментативных реакций трициклического основания **33**<sup>21a</sup> или реакцией Сузуки нуклеозида **34** с арилбороновыми кислотами<sup>21b</sup> (схема 14).

### Схема 14



### Структурные особенности флексимеров

Флексимерные аналоги нуклеозидов изначально конструировали, исходя из предположения, что взаимная подвижность циклических фрагментов в основании делает структуру более доступной для взаимо-

действий в активном центре фермента.<sup>3</sup> Эти молекулы позиционировались как "молекулярные хамелеоны", подстраивающиеся к окружению и потому, предположительно, более активные в роли ингибиторов или агонистов.<sup>4</sup> Однако сразу возник вопрос: насколько же в действительности гибки флексимеры? Теоретически свободное вращение циклов относительно друг друга на практике определено будет ограничиваться внутримолекулярными и межмолекулярными взаимодействиями. Сравнительный анализ конформаций флексимеров **1** и **2** и природных пуриновых нуклеозидов, основанный на данных одномерной разностной спектроскопии ЯЭО и компьютерных расчетах *ab initio*, показал, что пул N конформаций (north conformation) у флексимеров значительно больше, чем у природных пуринов.<sup>22</sup> Это отчасти объяснило неожиданный факт, обнаруженный ранее: флексимерный аналог гуанозина **2** ингибирует S-аденозил-L-гомоцистеингидролазу (EC 3.3.1.1) – фермент, специфичный к аденозину, в то время как флексимер **1** (аналог аденозина) с этим ферментом не взаимодействует.<sup>23</sup> Как рибозиды, так и ациклические флексимеры<sup>24</sup> в растворе преимущественно находятся в *анти*-конформации (соединения **35–38**, рис. 1). Компьютерное моделирование структуры "классических" имидазолпиримидиновых флексимеров показало, что энергетический барьер при вращении вокруг связи C–C между циклами составляет около 40 кДж/моль. Кроме того, рассчитанные энергии связи пар флексимер–пиримидин показали, что свойства водородных связей этих модифицированных нуклеиновых оснований имитируют свойства соответствующих природных пуринов. Взаимодействие с сахарным фрагментом часто приводит к предпочтительной неплоской ориентации двух циклов: они повернуты на 25–40° относительно друг друга, а энергетический барьер понижается.<sup>25</sup>

Рентгеноструктурные исследования бистриазольных флексимеров **22** (схема 9) показали, что триазольные

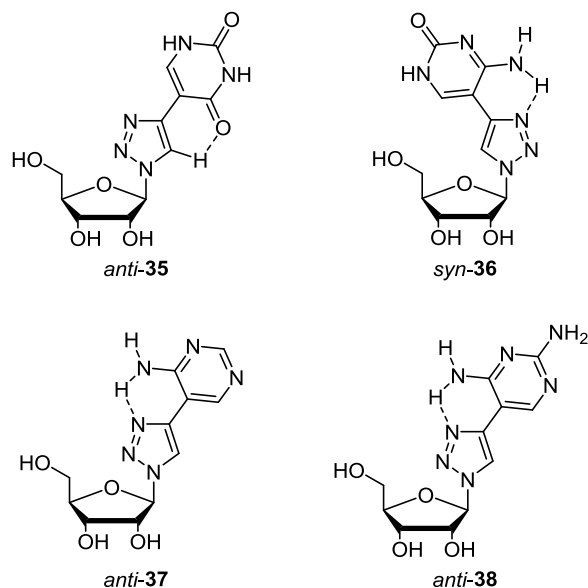


Рисунок 1. Конформации флексимерных рибозидов **35–38**.

циклы в бистриазольном основании копланарны.<sup>15a</sup> Также копланарны и фрагменты оснований нуклеозидов **35–38**, полученных из защищенных соединений **21** (схема 8), их конфигурация стабилизируется дополнительными водородными связями между циклами (рис. 1).

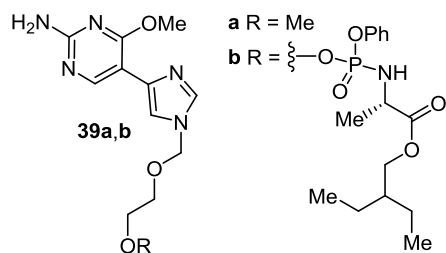
### Биологическая активность флексимеров

Созданные для изучения взаимодействий фермент–субстрат флексимеры ожидаемо показали разнообразную биологическую активность. Подобно другим нуклеозидным аналогам, они проявляют противовирусные и противоопухолевые свойства, связанные с их изостерическим подобием природным нуклеиновым основаниям. Обоснования такой активности подробно изложены в ряде обзоров.<sup>26</sup>

Наиболее интересными являются разнообразные противовирусные свойства флексимеров. Ациклические аналоги **39a,b** "классических" флексимеров (рис. 2) активны против коронавируса HCoV-NL63 и MERS,<sup>26</sup> филовирусов, в частности различных штаммов вируса Эбола,<sup>27</sup> а рибавириноподобные флексимеры – против вирусов гепатита С (соединение **26** (R = Ph, схема 11), полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC<sub>50</sub>) 8.8 мкг/мл, полумаксимальная цитотоксическая концентрация (CC<sub>50</sub>) 380 мкг/мл), герпеса и гриппа А,<sup>18</sup> а также против вируса табачной мозаики.<sup>15b</sup>

В работе Сили-Радке с сотр. подробно изучены соотношения структуры функционализированного пиримидинового цикла с активностью имидазол-пиримидиновых флексимеров в отношении вируса Эбола и упоминается о еще неопубликованных антифлавивирусных свойствах "классических" флексимеров.<sup>24</sup> Связь биологических свойств со структурными особенностями "гибкого" нуклеозидного основания обсуждается в монографии 2014 г.<sup>28</sup>

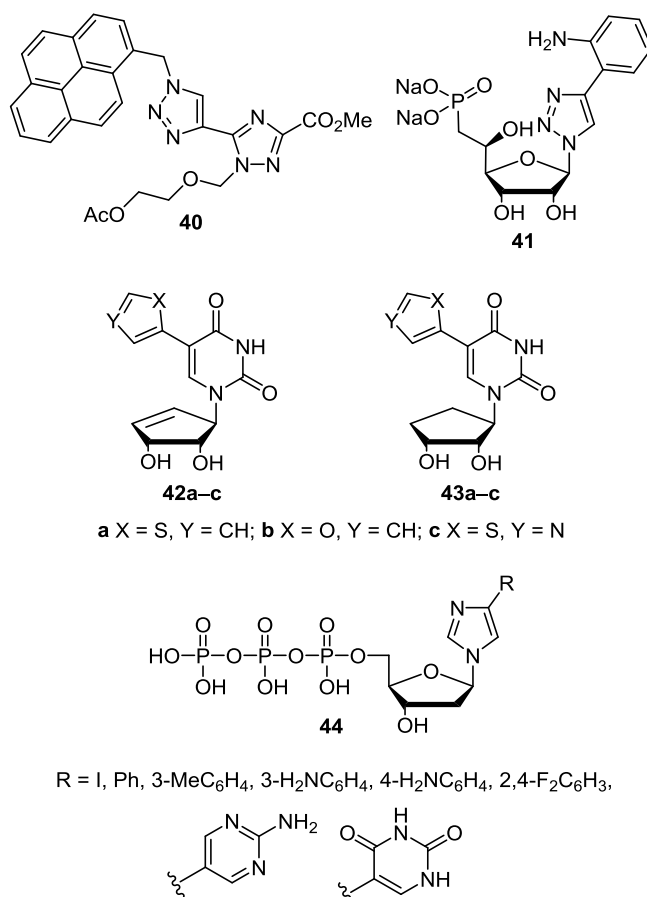
Сообщалось об антипролиферативной активности ациклических бистриазольных нуклеозидов **24** (схема 10) в отношении лекарственно-устойчивой клеточной линии рака поджелудочной железы MIA PaCa-2,



**39a** EC<sub>50</sub> 8.8 ± 1.5 μM (HCoV-NL63)  
CC<sub>50</sub> 120 ± 37 μM (Vero-118)  
EC<sub>50</sub> 27 μM (MERS-CoV)  
CC<sub>50</sub> 149 ± 6.8 μM (Vero-118)

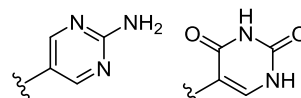
**39b** EC<sub>50</sub> 44 ± 13 μM (EBOV)  
EC<sub>50</sub> 20 ± 10 μM (SUDV)  
CC<sub>50</sub> >100 μM (HeLa)

**Рисунок 2.** Ациклические аналоги "классических" флексимеров – соединения **39a,b**, обладающие противовирусной активностью.



a X = S, Y = CH; b X = O, Y = CH; c X = S, Y = N

R = H, Ph, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-H<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-H<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,



**Рисунок 3.** Ациклический флексимерный аналог нуклеозидов **40**, карбоциклические флексимерные нуклеозиды **42a–c**, **43a–c** и флексимерные нуклеозиды **41**, **44**.

связанной с каспаза-зависимым апоптозом, а также об их иммуномодулирующих свойствах. Интересно, что в ряду ациклических бистриазольных нуклеозидов **24** наиболее активным является защищенный полупродукт **40** с (пирен-1-ил)метильным заместителем в 1,2,3-триазольном цикле (рис. 3), а не полученный из него нуклеозид.<sup>15c</sup> Антипролиферативной активностью в отношении клеточной линии MIA PaCa-2 обладают и близкие структурные аналоги бистриазольных флексимеров – рибонуклеозиды, содержащие ариламиногруппу в 1,2,4-триазольном цикле.<sup>29</sup>

Сведений о подтвержденных биологических мишенях и изученных механизмах действия флексимерных нуклеозидов в литературе немного. Как уже упоминалось, дистальный флексимерный аналог гуанозина **2** (схема 1) ингибирует S-аденозил-L-гомоцистеингидролазу,<sup>23</sup> а его трифосфат – превосходный субстрат человеческой фукоза-1-фосфатгуанилилтрансферазы (EC 2.7.7.30).<sup>30</sup> Соединение **40** активирует каспазу-3 и каспазу-7 (EC 3.4.22.56 и EC 3.4.22.60 соответственно), вызывая апоптоз раковых клеток, и одновременно является агонистом рецептора TLR7 (toll-like receptor 7), запускающего механизмы иммунного ответа.<sup>15c</sup> Соединение **41** ингибирует цитозольную 5'-нуклеотидазу II (EC 3.1.3.5),<sup>14b</sup> а карбоциклические нуклеозиды **42a–c** и **43a–c** (рис. 3) – аденозиндеамиразу (EC 3.5.4.4).<sup>12</sup>

Проксимальные нуклеотиды **44** (рис. 3) были исследованы в качестве субстратов ДНК-полимераз. Использовались коммерчески доступные ДНК-полимеразы: свободный от экзонуклеазы фрагмент Кленова KF (exo-), Деер Vent (exo-) и терминальная деоксинуклеотидилтрансфераза. Трифосфаты **44** оказались субстратами всех этих ферментов, предпочтительной парой при элонгации цепи ДНК для них был аденин. Производное с 3-аминофенильным заместителем вводится в цепочку против аденина полимеразой KF (exo-) лишь в 37 раз менее эффективно, чем нативный тимидинтрифосфат. Дальнейшее удлинение цепочки после включения одного арилимидазольного нуклеотида останавливалось.<sup>31</sup> Это позволяет предположить, что возможный механизм противовирусного действия соединений **39a,b** (рис. 2) заключается в терминировании репликации вирусных нуклеиновых кислот.

Довольно значительное количество интересных соединений, в которых циклические плоскостные фрагменты нуклеинового основания разделены более чем одной связью, описано в обзоре<sup>32</sup> и ряде последующих работ.<sup>33</sup> По структуре похож на флексимеры певонедистат (MLN4924),<sup>34</sup> проходящий I фазу клинических испытаний против острой миелоидной лейкемии, и регаденозон (CVT-3146, Лексискан) – агонист аденозинового рецептора A<sub>2A</sub>, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Можно ли такие соединения считать флексимерами? Ответ на этот вопрос неочевиден, большинство из них не являются изостерами пуриновых или пиримидиновых нуклеозидов, однако "гибкость" гетероциклического основания может оказывать влияние на их биологическую активность.

В заключение нужно отметить, что большинство важных синтетических работ, посвященных флексимерным нуклеозидам, выполнены уже довольно давно, но наиболее перспективные с точки зрения медицинского применения исследования их биологических свойств появились совсем недавно. Это дает основания полагать, что флексимерные нуклеозиды ждет большое будущее.

### Список литературы

- Seley, K. L.; Zhang, L.; Hagos, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3209.
- Peters, H. L.; Jochmans, D.; de Wilde, A. H.; Posthuma, C. C.; Snijder, E. J.; Neyts, J.; Seley-Radtke, K. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2923.
- Seley, K. L.; Zhang, L.; Hagos, A.; Quirk, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3365.
- (a) Seley, K. L.; Salim, S.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 63. (b) Seley, K. L.; Salim, S.; Zhang, L.; O'Daniel, P. I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1612.
- Wauchope, O. R.; Velasquez, M.; Seley-Radtke, K. *Synthesis* **2012**, 3496.
- Radtke, K. L.; Peters, H. L.; Neyts, J.; Jochmans, D.; Snijder, E. J. US Patent 10058516.
- Zimmermann, S. C.; O'Neill, E.; Ebiloma, G. U.; Wallace, L. J. M.; De Koning, H. P.; Seley-Radtke, K. L. *Molecules* **2014**, *19*, 21200.
- Ku, T.; Lopresti, N.; Shirley, M.; Mori, M.; Marchant, J.; Heng, X.; Botta, M.; Summers, M. F.; Seley-Radtke, K. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 2883.
- Ku, T. C.; Seley-Radtke, K. In *Enzymatic and Chemical Synthesis of Nucleic Acid Derivatives*; Fernández-Lucas, J.; Camarasa Rius, M.-J., Eds.; Wiley-WCH: Weinheim, 2018, p. 195.
- (a) Wang, W.; Purwanto, M. G. M.; Weisz, K. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1194. (b) Lengeler, D.; Weisz, K. *Nucleosides Nucleotides* **2006**, *18*, 1657.
- Zimmermann, S. C.; Sadler, J. M.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; Seley-Radtke, K. L. *MedChemComm* **2011**, *2*, 650.
- Zimmermann, S. C.; Sadler, J. M.; O'Daniel, P. I.; Kim, N. T.; Seley-Radtke, K. L. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2013**, *32*, 137.
- Pradere, U.; Roy, V.; McBrayer, T. R.; Schinazi, R. F.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9044.
- (a) St. Amant, A. H.; Bean, L. A.; Guthrie, J. P.; Hudson, R. H. E. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6521. (b) Van, T. N.; Hospital, A.; Lionne, C.; Jordheim, L. P.; Dumontet, C.; Perigaud, C.; Chaloin, L.; Peyrottes, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1476.
- (a) Xia, Y.; Li, W.; Qu, F.; Fan, Z.; Liu, X.; Berro, C.; Rauzy, E.; Peng, L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1695. (b) Li, W.; Xia, Y.; Fan, Z.; Qu, F.; Wu, Q.; Peng, L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2804. (c) Xia, Y.; Wang, M.; Demaria, O.; Tang, J.; Rocchi, P.; Qu, F.; Iovanna, J. L.; Alexopoulou, L.; Peng, L. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5642.
- Wan, J.; Zhu, R.; Xia, Y.; Qu, F.; Wu, Q.; Yang, G.; Neyts, J.; Peng, L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6727.
- Zhu, R.; Qu, F.; Quéléver, G.; Peng, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2389.
- Zhurilo, N. I.; Chudinov, M. V.; Matveev, A. V.; Smirnova, O. S.; Konstantinova, I. D.; Miroshnikov, A. I.; Prutkov, A. N.; Grebenkina, L. E.; Pulkova, N. V.; Shvets, V. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 11.
- Lukin, A.; Kalinchenkova, N.; Vedekhina, T.; Zhurilo, N.; Krasavin, M. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2732.
- Konstantinova, I. D.; Chudinov, M. V.; Fateev, I. V.; Matveev, A. V.; Zhurilo, N. I.; Shvets, V. I.; Miroshnikov, A. I. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2013**, *39*, 53. [*Биоорганическая химия* **2013**, *39*, 61.]
- (a) Vichier-Guerre, S.; Ku, T. C.; Pochet, S.; Seley-Radtke, K. L. *ChemBioChem* **2020**, *21*, 1412. (b) Vichier-Guerre, S.; Dugue, L.; Bonhomme, F.; Pochet, S. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 8193.
- Polak, M.; Seley, K. L.; Plavec, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8159.
- Seley, K. L.; Quirk, S.; Salim, S.; Zhang, L.; Hagos, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1985.
- Yates, M. K.; Chatterjee, P.; Flint, M.; Arefeayne, Y.; Makuc, D.; Plavec, J.; Spiropoulou, C. F.; Seley-Radtke, K. L. *Molecules* **2019**, *24*, 3184.
- Bardon, A. B.; Wetmore, S. D. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 262.
- (a) de Clercq, E. *Acta Pharm. Sin. B* **2012**, *2*, 535. (b) Jordheim, L. P.; Durantel, D.; Zoulim, F.; Dumontet, C. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2013**, *12*, 447. (c) Feng, J. Y. *Antivir. Chem. Chemother.* **2018**, *26*, 1. (d) Chudinov, M. V. *Fine Chem. Technol.* **2019**, *14*, 7. [*Тонкие химические технологии* **2019**, *14*(4), 7.]
- Yates, M. K.; Raje, M. R.; Chatterjee, P.; Spiropoulou, C. F.; Bavari, S.; Flint, M.; Soloveva, V.; Seley-Radtke, K. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 2800.

28. Zimmermann, S. C.; Seley-Radtke, K. L. In *Chemical Biology of Nucleic Acids*; Erdmann, V.; Markiewicz, W. T.; Barciszewski, J., Eds.; Springer: Heidelberg, 2014, p. 149.
29. Liu, Y.; Xia, Y.; Fan, Y.; Maggiani, A.; Rocchi, P.; Qu, F.; Iovanna, J. L.; Peng, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2503.
30. (a) Quirk, S.; Seley, K. L. *Biochemistry* **2005**, 44, 10854. (b) Quirk, S.; Seley, K. L. *Biochemistry* **2005**, 44, 13172.
31. Vichier-Guerre, S.; Dugue, L.; Pochet, S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 290.
32. Xia, Y.; Qu, F.; Peng, L. *Mini Rev. Med. Chem.* **2010**, 10, 806.
33. (a) Fan, Y.; Xia, Y.; Tang, J.; Ziarelli, F.; Qu, F.; Rocchi, P.; Iovanna, J. L.; Peng, L. *Chem.–Eur. J.* **2012**, 18, 2221. (b) Cong, M.; Xia, Y.; Tang, J.; Borge, L.; Quéléver, G.; Iovanna, J. L.; Rocchi, P.; Peng, L. *New J. Chem.* **2015**, 39, 3889. (c) Tang, J.; Cong, M.; Xia, Y.; Quéléver, G.; Fan, Y.; Qu, F.; Peng, L. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 110. (d) Xia, Y.; Wang, M.; Beraldi, E.; Cong, M.; Zoubeidi, A.; Gleave, M.; Peng, L. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2015**, 15, 1333. (e) Chen, M.; Zhou, Z.; Suo, Y.; Li, M.; Yao, J.; Peng, L.; Xia, Y. *New J. Chem.* **2017**, 41, 8509. (f) Chudinov, M. V.; Prutkov, A. N.; Matveev, A. V.; Grebenkina, L. E.; Konstantinova, I. D.; Berezovskaya, Y. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 3223.
34. Bhatia, S.; Pavlick, A. C.; Boasberg, P.; Thompson, J. A.; Mulligan, G.; Pickard, M. D.; Faessel, H.; Dezube, B. J.; Hamid, O. *Invest. New Drugs* **2016**, 34, 439.