

## Тетразолсодержащие биологически активные соединения и лекарственные препараты

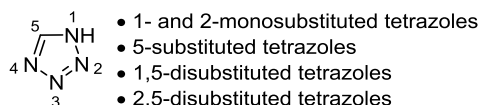
Леонид В. Мызников<sup>1,2\*</sup>, Светлана В. Ворона<sup>1</sup>, Юрий Э. Зевацкий<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр., 26, Санкт-Петербург 190013, Россия; e-mail: myznikov\_lv@mail.ru

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна, ул. Большая Морская, 18, Санкт-Петербург 191186, Россия

Поступило 9.07.2020

Принято 21.08.2020



В обзоре представлены достижения в медицинской химии тетразолсодержащих биологически активных соединений и лекарственных препаратов за последние 15 лет. Большинство рассмотренных соединений активно изучается в настоящее время, находится на различных стадиях клинических испытаний или недавно допущено к использованию в качестве лекарственных препаратов.

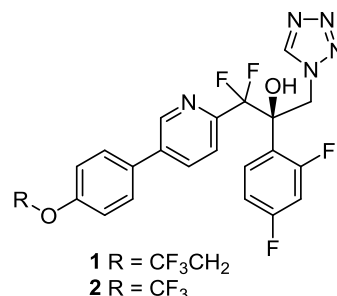
**Ключевые слова:** тетразолы, биоизостеризм, биологическая активность, лекарственные препараты, медицинская химия.

Синтез новых лекарственных препаратов – традиционное направление, способствующее развитию химии тетразолов. За последние несколько десятилетий наблюдается резкий рост количества публикаций, посвященных биологической активности соединений, содержащих тетразольный цикл, одновременно растет и количество обзорных статей по этой теме.<sup>1–4</sup> Несмотря на большое количество материала, представленного в обзорных статьях, выход некоторых соединений на клинические испытания и даже вывод их на рынок в качестве лекарственных препаратов проходят незамеченными. В данном обзоре, не претендуя на полное изложение всех видов биологической активности тетразолов, представленных в литературе, мы систематизировали данные о наиболее заметных, на наш взгляд, достижениях в медицинской химии тетразолсодержащих биологически активных соединений и лекарственных препаратов. В большинстве своем рассматривались соединения, активно изучаемые в настоящее время, находящиеся на различных стадиях клинических испытаний или недавно допущенные к использованию в качестве лекарственных препаратов. Также мы проследили историю разработки наиболее интересных соединений.

Данный обзор будет интересен специалистам, работающим в области химии гетероциклических соединений и в области медицинской химии.

### 1- и 2-Монозамещенные тетразолы

Одно из заметных достижений медицинской химии связано с разработкой противогрибковых препаратов класса азолов. К настоящему времени в ряду этих соединений широко представлены производные имидазолов и триазолов. Однако в последние несколько лет появилось значительное количество публикаций, посвященных разработке противогрибковых препаратов, включающих тетразольный цикл. Среди таких препаратов необходимо выделить два близких по структуре соединения, находящиеся на стадии клинических испытаний, – отесеконазол (oteseconazole) (**1**)<sup>5</sup> и квилсеконазол (quilseconazole) (**2**)<sup>6</sup> (рис. 1).



**Рисунок 1.** Противогрибковые препараты отесеконазол (**1**) и квилсеконазол (**2**).

Механизм действия обоих соединений – ингибирование грибкового фермента цитохрома P450.<sup>5,6</sup> Отесеконазол (1) и квилсеконазол (2) обладают высокой степенью селективности по отношению к этому ферменту, что, как считается, положительно влияет на их токсичность по сравнению с известными фунгицидными препаратами класса азолов. При значительном сходстве в структуре область применения этих препаратов несколько отличается. Отесеконазол (1) является противогрибковым препаратом широкого спектра действия, включая азолрезистентные грибковые инфекции. Квилсеконазол (2), помимо высокой противогрибковой активности, присущей всем представителям класса азолов, проявляет высокую эффективность против криптококкового менингита – опасной для жизни грибковой инфекцией головного мозга.<sup>7</sup>

В 2004 г. в результате систематической работы по изучению ингибиторов фермента тромбина на основе аналогов трипептида D-Phe-Pro-Arg-OH была идентифицирована нейтральная тетразолсодержащая фармакофорная группа, обладающая низкой липофильностью и высокой аффинностью к одному из активных центров фермента тромбина.<sup>8</sup> Выявление этой группы вкупе с последующими масштабными исследованиями привело к созданию ряда соединений, обладающих высокой антикоагулянтной активностью. Наиболее успешные из этих препаратов – BMS-962212 (3)<sup>9</sup> и AZD8165 (4)<sup>10</sup> (рис. 2) – были допущены до стадии клинических испытаний.

Представляет интерес история разработки ряда ингибиторов калиевых каналов внутреннего выпрямления  $K_{ir}1.1$ . Соединение-лидер было обнаружено в результате высокопроизводительного скрининга базы из 1.5 миллиона соединений. В ходе исследования было установлено, что активный компонент присутствует в одном из образцов в виде примеси. Эта примесь была выделена и идентифицирована.<sup>11</sup> Ключевым структурным фрагментом оказалась 4-нитрофенильная группа (структура 5, рис. 3). Последовательное изменение структуры в конечном счете привело к биоизостерному аналогу нитрогруппы – 1-замещенному 1*H*-тетразолу (6).<sup>12</sup> В результате был синтезирован ряд препаратов,

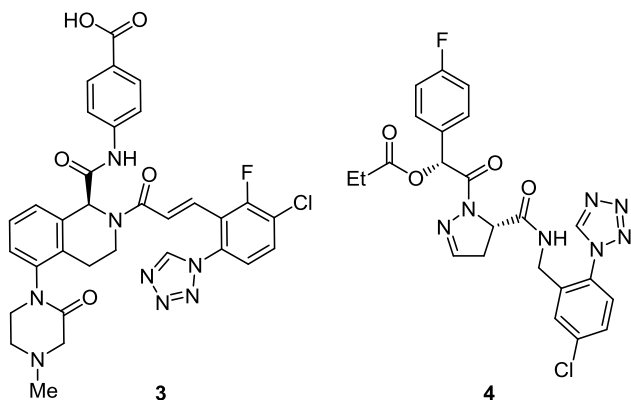


Рисунок 2. Ингибиторы фермента тромбина BMS-962212 (3) и AZD8165 (4).

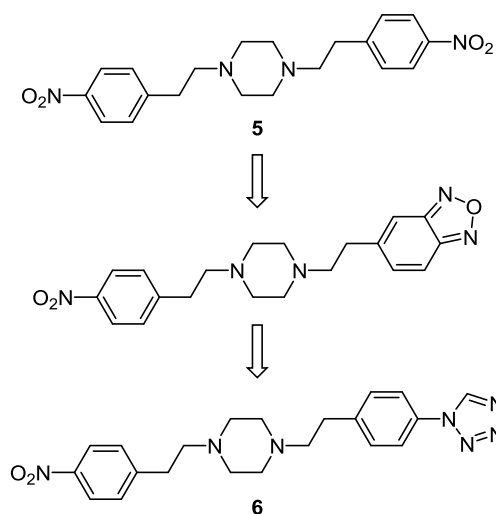


Рисунок 3. Последовательность изменения структуры ингибиторов калиевых каналов  $K_{ir}1.1$ .

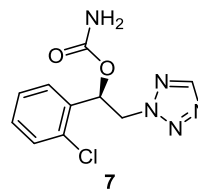


Рисунок 4. Противосудорожный препарат ценобамат (7).

содержащих тетразольный цикл и являющихся высокоэффективными ингибиторами калиевых каналов  $K_{ir}1.1$ .<sup>13</sup>

Наиболее заметное достижение в области медицинской химии 2-замещенных тетразолов в последние годы – открытие противэпилептического препарата ценобамат (cenobamate) (7).<sup>14</sup> Ценобамат (7) (рис. 4) отличается относительно простой структурой и проявляет высокую противосудорожную активность на различных моделях. Интересно, что детальный механизм действия этого препарата неизвестен. Считается, что ценобамат (7) ускоряет инактивацию натриевых каналов и подавляет постоянный компонент натриевого тока, а также является положительным аллостерическим модулятором рецепторов ГАМК. Показано, что ценобамат 7 отличается высокой эффективностью и безопасностью<sup>15</sup> и в настоящее время допущен FDA к применению в США в качестве противосудорожного препарата.

### 5-Замещенные тетразолы

Идея о том, что 5-замещенные тетразолы могут служить заменой карбоксильной группы при разработке лекарственных препаратов, была выдвинута более 60 лет назад. Действительно, пространственное строение, кислотность,<sup>16</sup> а также метаболизм<sup>17</sup> 5-замещенных тетразолов во многом соответствуют карбоновым кислотам. Сопоставление структурных характеристик и физико-химических свойств карбоновых кислот и соответствующих 5-замещенных 1*H*-тетразолов, а также интерпретация биологической активности последних подробно приведены в многочисленных статьях и обзорных публикациях,<sup>16,18</sup> поэтому подробное сравне-

ние этих групп соединений здесь приводиться не будет. Необходимо лишь отметить, что молекулы или группы, участвующие в водородных связях с 1*H*-тетразолами и тетразолат-анионом, находятся на значительно большем расстоянии по сравнению с карбоксильной группой и карбоксилат-анионом.<sup>19</sup> С этим могут быть связаны некоторые случаи потери биологической активности при замене карбоксильной группы на тетразольный цикл,<sup>20</sup> наблюдаемые в том числе и в работах 50-х гг. прошлого века.<sup>21</sup>

На рубеже XXI в. концепция 5-замещенного тетразола как неклассического аналога карбоксильной группы получила широкое распространение благодаря успеху в разработке антигипертензивных препаратов – антагонистов рецепторов ангиотензина II (лозартана (losartan) и его аналогов). Коротко отметим историю лозартана. При изучении рецепторов ангиотензина II было установлено, что в одной из его частей имеется основная группа, в связи с чем для успешного связывания молекулы лекарственного препарата было необходимо наличие кислотной функции. При этом препараты, содержащие карбоксильную группу, были эффективны только при внутривенном введении. Замена карбоксильной группы позволила создать метаболически стабильный препарат, пригодный для перорального использования.<sup>22</sup>

Пример лозартана показывает, что появлению фрагмента 5-замещенного тетразола в структуре лекарственного препарата часто предшествует изучение аналога, содержащего карбоксильную группу. Действительно, для большинства соединений, дошедших до стадии клинических испытаний и содержащих фрагмент 5-замещенного тетразола, может быть найден прототип, содержащий карбоксильную группу.

Одним из примеров такой замены является МК-0354 (**8**) (рис. 5) – препарат, который разрабатывался как аналог никотиновой кислоты для лечения атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Фармакологические свойства соответствующей карбоновой кислоты подробно изучались на протяжении нескольких десятков лет.<sup>23,24</sup> Замена карбоксильной группы на тетразольный цикл позволила получить соединение, являющееся частичным агонистом рецепторов GPR109a и не проявляющее побочных эффектов, характерных для никотиновой кислоты.<sup>25</sup>

Еще один пример успешной замены карбоксильной группы на фрагмент 5-замещенного тетразола – препарат являющийся активатором калиевых каналов K<sub>v</sub>11.1 (hERG) и K<sub>v</sub>4.3 и проявляющий как *in vitro*, так и *in vivo* антиаритмическую активность.<sup>26,27</sup> Прототипом этого соединения является препарат NS1652 (**9**),<sup>28</sup> являющийся обратимым ингибитором анионного

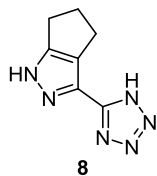


Рисунок 5. Агонист рецепторов GPR10a МК-0354 (**8**).

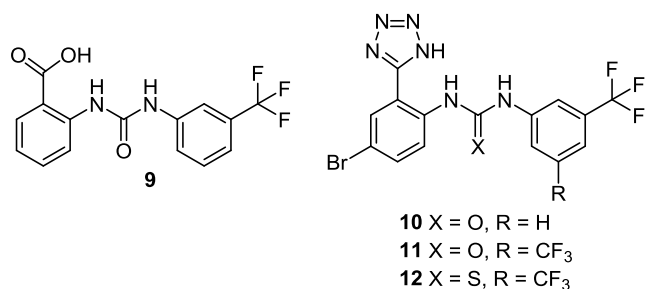


Рисунок 6. Препараты на основе дифенилмочевины NS1652 (**9**), NS3623 (**10**), NS3728 (**11**) и дифенилтиомочевины NS11021 (**12**).

транспорта, блокатором хлоридных каналов и отличающийся низким периодом полураспада в плазме крови, в связи с чем потребовалась модификация его структуры.<sup>29</sup> Введение тетразольного цикла позволило получить соединение NS3623 (**10**) со значительно большей продолжительностью действия (рис. 6).

Работа по изучению производных дифенилмочевин, содержащих тетразольный цикл, получила значительное развитие. Было обнаружено, что введение второй трифторметильной группы в молекулу NS3623 (**10**) изменяет спектр действия препарата. Полученное соединение, также являющееся блокатором ионных каналов, отвечающих за перенос ионов хлора, получило обозначение NS3728 и название эндовион (endovion) (**11**) (рис. 6) и изучается как потенциальное противоопухолевое средство.<sup>30,31</sup>

Другой близкий по структуре препарат – NS11021 (**12**) (рис. 6) – является активатором кальциевых каналов KCa1.1. Отмечается, что это соединение является ценным инструментом для определения физиологических и патофизиологических ролей каналов KCa1.1,<sup>32</sup> а также усиливает эректильную реакцию у крыс.<sup>33</sup> На примере NS11021 (**12**) показана необходимость кислотной функции – алкилирование тетразольного цикла приводит к потере биологической активности.<sup>34</sup>

Представляет интерес другой пример замены карбоксильной группы на тетразольный цикл. В 1968 г. П. Ф. Джуби с сотр. синтезировали и изучили противовоспалительное действие ряда тетразольных аналогов феноамовой кислоты.<sup>35</sup> Среди изученных соединений был *N*-[2-(1*H*-тетразол-5-ил)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-амин (**13**) (рис. 7), показавший средние результаты. Потребовалось свыше 40 лет, чтобы установить, что соединение **13**, получившее позднее обозначение BL-1249, является высокоселективным

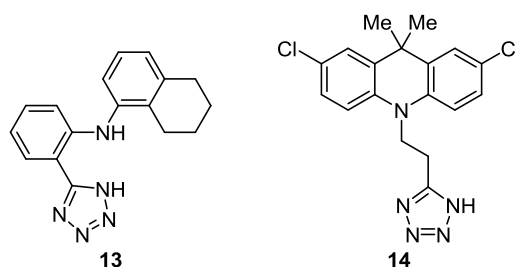
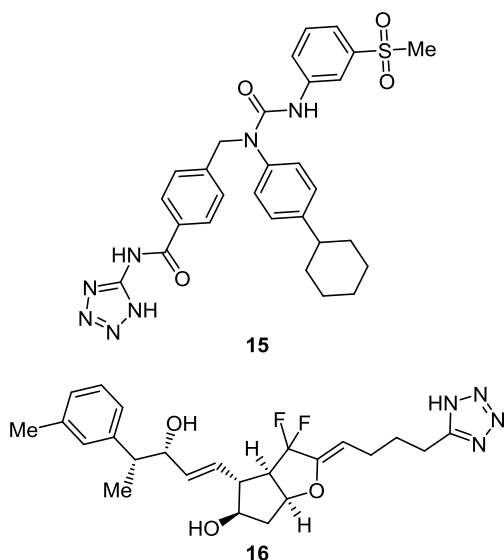


Рисунок 7. Активаторы калиевых каналов BL-1249 (**13**) и ML67-33 (**14**).

активатором калиевых каналов  $K_{2P2.1}$ .<sup>36</sup> В недавней работе подробно изучено это соединение, а также его аналоги, в том числе содержащие карбоксильную и амидную группы вместо тетразольного цикла.<sup>37</sup> Было установлено, что кислотность тетразольного цикла и гидрофобность тетралинового фрагмента, а также некомпланарность всей молекулы играют решающую роль в активности и селективности соединения BL-1249 (13). Интересно отметить, что введение вместо тетразольного цикла фрагмента карбоновой кислоты не только снижает активность соединения по отношению к каналам  $K_{2P2.1}$ , но и приводит к инверсии активности по отношению к каналам  $K_{2P18.1}$ , превращая кислоту из активатора в ингибитор.<sup>38</sup>

Структура BL-1249 (13) имеет сходство с другим активатором калиевых каналов ML67-33 (14) (рис. 7). Это соединение также имеет гидрофобную ароматическую часть, соединенную с тетразольным циклом, однако отличается низкой селективностью по отношению к каналам  $K_{2P}$ .<sup>39</sup>

Еще одним соединением, в структуре которого тетразольный цикл выступает в роли биоизостерического заместителя фрагмента карбоновой кислоты, является NNC0640 (15) (рис. 8) – отрицательный аллостерический модулятор рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R).<sup>40</sup> При этом в структуре прототипа карбоновая кислота присоединена к амидной группе мостиком, содержащим не менее двух углеродных атомов. В структуре NNC0640 (15) этот линкер отсутствует, а карбоновая кислота заменена на фрагмент 5-замещенного тетразола. Соединение NNC0640 (15) не нашло применения в качестве лекарственного препарата, однако было использовано для установления структуры указанного рецептора, который считается важной мишенью при разработке новых препаратов для лечения диабета.<sup>41,42</sup>



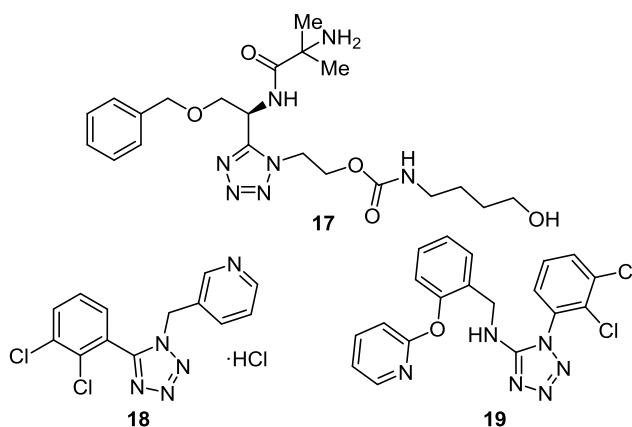
**Рисунок 8.** Отрицательный аллостерический модулятор рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R) соединение NNC0640 (15) и агонист рецептора EP4 соединение KAG-308 (16).

Еще один пример использования 5-замещенных тетразолов – это соединение KAG-308 (16) (рис. 8), описанное исследователями из Японии. Как селективный и пригодный для перорального введения агонист рецептора EP4 (подтип простагландина PGE2) соединение KAG-308 (16) подавляет развитие язвенного колита и способствует заживлению слизистой оболочки.<sup>43</sup> Пример этого соединения показал, что агонисты рецепторов EP4 могут служить новым терапевтическим средством для трудноизлечимых воспалительных заболеваний, например для дегенеративных заболеваний суставов.<sup>44</sup>

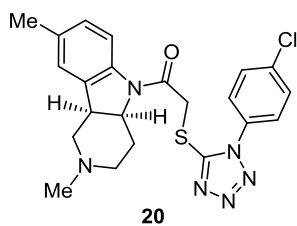
### 1,5-Дизамещенные тетразолы

Известно, что профиль биологической активности соединений обычно сохраняется при замене амидной группы на тетразольный цикл при существенном увеличении метаболической стабильности. По этой причине 1,5-дизамещенные тетразолы считаются структурными аналогами *цис*-амидной, а также *N*-алкил-амидной групп.<sup>19</sup> Примером такой замены является препарат BMS-317180 (17) (рис. 9). Замена алкил-амидной группы на фрагмент 1,5-дизамещенного тетразола позволила получить сильнодействующий, хорошо растворимый в воде, орально активный агонист гормона роста. Это соединение было рекомендовано в качестве кандидата для клинических испытаний при лечении опухолевых заболеваний.<sup>45,46</sup>

Еще один пример формальной замены амидной связи на фрагмент 1,5-дизамещенного тетразола – группа антагонистов рецепторов P2X7, среди которых два наиболее эффективных получили обозначение A438079 (18) и A839977 (19) (рис. 9). Эти соединения были открыты в результате высокопроизводительного скрининга и являются аналогами прототипа, содержащего амидную связь и дихлорфенильный фрагмент.<sup>47</sup> Соединения A438079 (18) и A839977 (19) обладают выраженными противовоспалительными и анальгезирующими свойствами по отношению к нейропатической боли.<sup>48,49</sup> Кроме того, было найдено, что соединение A438079 (18) обладает также противосудорожным<sup>50</sup> и гепатопротекторным действием.<sup>51</sup>



**Рисунок 9.** Потенциальное противоопухолевое средство BMS-317180 (17) и антагонисты рецепторов P2X7 соединения A438079 (18) и A839977 (19).



20

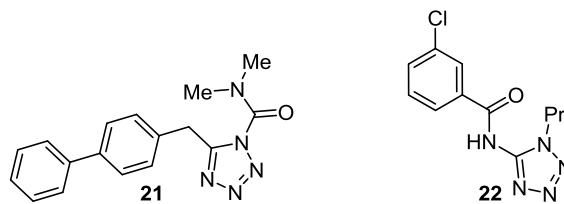
**Рисунок 10.** Антагонист прогестеронного рецепторного мембранного компонента AG-205 (20).

Среди 1,5-дизамещенных тетразолов также необходимо отметить соединение AG-205 (20) – антагонист PGRMC1 (прогестеронного рецепторного мембранного компонента-1), потенциальный ингибитор жизнеспособности и роста раковых клеток (рис. 10). Соединение AG-205 (20) было открыто в результате *in silico* поиска лигандов белка At2g24940 среди 150 тыс. коммерчески доступных соединений. Связывание 69 наиболее перспективных соединений также было изучено с использованием плазмонного резонанса.<sup>52</sup> В результате было идентифицировано 4 соединения, лишь одно из которых содержало тетразольный цикл. Сходство этих соединений состоит в том, что гидрофобные арильные циклы и атомы азота в алифатическом цикле, предположительно взаимодействующие с целевым белком, одинаково расположены в пространстве. При этом в случае соединения AG-205 (20) тетразольный цикл выполняет роль мостика. За последние годы опубликовано несколько работ, посвященных изучению биологической активности этого соединения.<sup>53,54</sup>

Известен целый ряд 1-карбамоилтетразолов, являющихся мощными ингибиторами amidгидролазы жирных кислот (fatty acid amide hydrolase, FAAH) – фермента, который гидролизует эндоканнабиноидный анандамид.<sup>55</sup> Наиболее известное соединение *N,N*-диметил-5-[(4-бифенил)метил]тетразол-1-карбоксамид (21) с коммерческим кодом LY-2183240 является также ингибитором обратного захвата анандамида и проявляет мощный анальгетический и анксиолитический эффекты (рис. 11).

Предполагаемый механизм необратимой инактивации FAAH включает карбамоилирование фрагмента серина.<sup>56</sup> В этой связи неудивительно, что соединение 21 отличается низкой селективностью и ингибирует некоторые другие ферменты, в связи с чем обладает рядом побочных эффектов. По этой причине оно не было доведено до клинических испытаний, но широко используется в исследовательских целях.<sup>57,58</sup> Недавно соединение LY-2183240 (21) было обнаружено на черном рынке в составе запрещенных препаратов.<sup>59</sup> Стоит отметить, что соответствующий 2-изомер обладает схожим спектром действия, однако в 40 раз менее активен.<sup>55</sup>

Новый ингибитор *транс*-трансляции бактерий, содержащий тетразольный цикл, – KKL-55 (22) (рис. 11) – был открыт в результате скрининга 663000 соединений.<sup>60</sup> Это соединение имеет широкий спектр антимикробного действия<sup>60,61</sup> и активно в том числе в отношении возбудителей сибирской язвы. Соединение



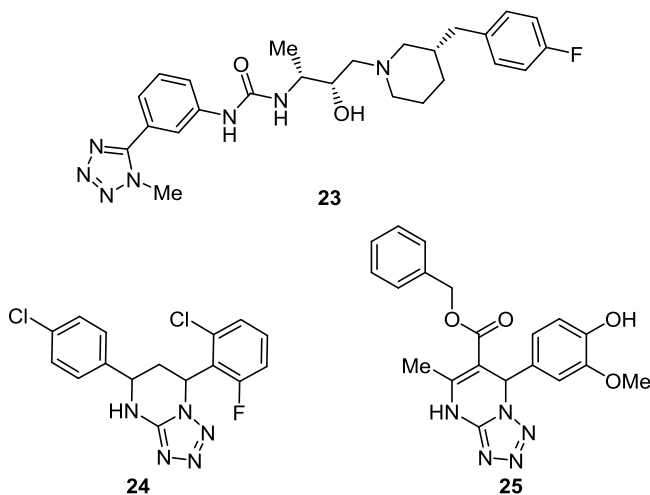
**Рисунок 11.** Ингибитор amidгидролазы жирных кислот LY-2183240 (21) и ингибитор *транс*-трансляции бактерий KKL-55 (22).

KKL-55 (22) способно ингибировать размножение бацилл сибирской язвы в макрофагах человека, а также блокирует развитие спор.<sup>62</sup>

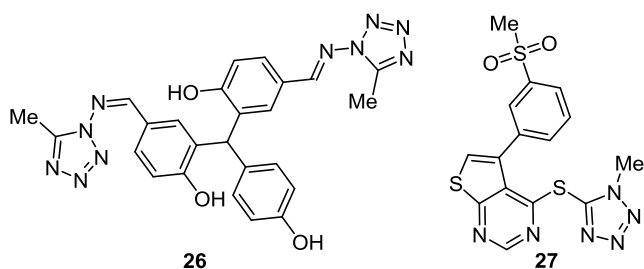
Ряд соединений с противоастматической активностью был обнаружен в результате высокопроизводительного скрининга антагонистов рецептора хемокина C–C 3 типа (CCR3)<sup>63</sup> с последующим конформационным анализом.<sup>64,65</sup> Интересно, что фрагмент 3-(1-метилтетразол-5-ил)фенилмочевины, входящий в состав соединения-лидера, не претерпел изменений в ходе оптимизации структуры. Одно из наиболее эффективных соединений этого ряда получило обозначение BMS-639623 (23) (рис. 12) и имеет пикомолярную действующую концентрацию.<sup>66</sup>

Среди других производных 1,5-дизамещенных тетразолов необходимо отметить конденсированное полициклическое соединение HBF-0259 (24) (рис. 12).<sup>67–69</sup> Это соединение было также найдено в результате высокопроизводительного скрининга и является новым ингибитором секреции поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg).

В отличие от большинства описанных ранее случаев, конденсированный тетразол BHDPC (25) (рис. 12) как потенциальный ингибитор Rho-киназы, наряду с несколькими десятками других соединений, был открыт в результате виртуального скрининга и математического моделирования.<sup>70</sup> Данное соединение обладает нейротропными и противовоспалительными свойствами.<sup>71,72</sup>



**Рисунок 12.** Антагонист рецептора хемокина CCR3 соединение BMS-639623 (23), ингибитор секреции поверхностного антигена вируса гепатита В соединение HBF-0259 (24) и ингибитор Rho-киназы тетразол BHDPC (25).



**Рисунок 13.** Ингибитор слияния респираторно-синцитиального вируса человека VP-14637 (**26**) и ингибитор фосфатидилинозитол-5-фосфат-4-киназы NCT-504 (**27**).

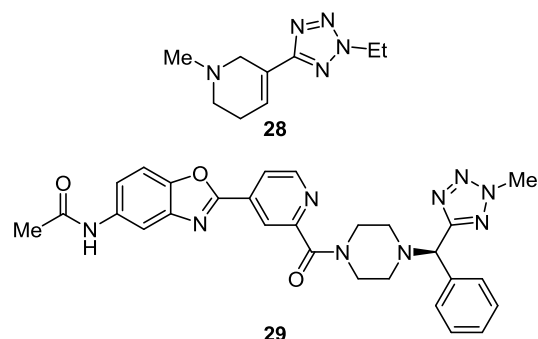
В ряду 1,5-дизамещенных тетразолов представляет интерес соединение VP-14637 (**26**) (рис. 13), являющееся ингибитором слияния респираторно-синцитиального вируса человека. Опубликовано большое число работ по изучению этого соединения.<sup>73–75</sup> Отмечается, что замена тетразольного цикла на фрагмент диазола или триазола приводит к 30–50-кратному падению активности.

Наряду с другими производными тетразолов, биологически активные соединения обнаружены и среди 1-замещенных 5-сульфанилтетразолов. Так, например, соединение NCT-504 (**27**) (рис. 13) является эффективным ингибитором фосфатидилинозитол-5-фосфат-4-киназы – липидкиназы, экспрессируемой геном *PIP4K2C*. Это соединение было найдено в результате оптимизации структуры производных 5-фенилтиено-[2,3-*d*]пиримидина, идентифицированных в результате высокопроизводительного скрининга. Изучение соединения NCT-504 (**27**) показало, что селективные ингибиторы киназы PIP4K $\alpha$  могут использоваться для лечения таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Хантингтона, Альцгеймера и Паркинсона.<sup>76</sup>

### 2,5-Дизамещенные тетразолы

В последние годы растет количество публикаций, в которых описана успешная замена сложноэфирной группы на фрагмент 2-алкилтетразола. Следует отметить, что при близких расчетных значениях  $\log P$  и схожем плоском строении соединения, содержащие сложноэфирную группу<sup>77</sup> и фрагмент 2-алкилтетразола,<sup>78</sup> отличаются расстоянием от алкильной группы до центра молекулы. Стоит отметить также, что, по сравнению со сложноэфирной группой, 2-алкилтетразолы обладают значительно более высокой метаболической стабильностью, хотя среди метаболитов могут быть обнаружены в небольших количествах соответствующие 5-замещенные тетразолы.<sup>79</sup>

Одним из ранних примеров использования 5-замещенного 2-алкилтетразола в качестве биоизостера эфира карбоновой кислоты является разработка алвамелина (alvameline) (**28**) (рис. 14) – аналога природного алкалоида ареколина (arecoline). Оба эти соединения изучались как потенциальные препараты для улучшения когнитивных способностей при болезни Альцгеймера, однако алвамелин не показал достаточной эффективности и был снят с испытаний.<sup>80</sup>

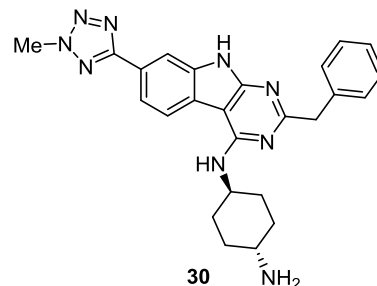


**Рисунок 14.** Алвамелин (**28**) и ингибитор слияния вируса гриппа А соединение JNJ4796 (**29**).

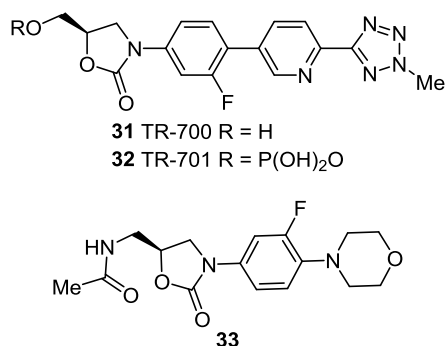
Недавний пример замены фрагмента эфира карбоновой кислоты на 2-алкилтетразол – соединение JNJ4796 (**29**) (рис. 14).<sup>81</sup> Прототип, содержащий сложноэфирную группу, был обнаружен в результате высокопроизводительного скрининга. Последующая оптимизация привела к соединению, которое, как было установлено, является первым в своем роде ингибитором слияния вируса гриппа А. Из-за открытого механизма действия соединение JNJ4796 (**29**) считается одним из наиболее перспективных при разработке препаратов для лечения указанного заболевания.

Начиная с 1988 г. трансплантация клеток пуповинной крови как безопасная и эффективная альтернатива пересадки костного мозга прочно вошла в арсенал средств практической медицины для лечения заболеваний крови. При этом главной проблемой такого метода остается малое количество кроветворных стволовых клеток в пуповинной крови. Один из способов увеличения количества этих клеток – подавление дифференцировки клеток-предшественников и стимулирование процессов их самовозобновления (симметричного деления).

В 2014 г. были опубликованы материалы исследования ученых из университета Монреаля об открытии нового низкомолекулярного соединения на основе тетразола UM171 (**30**) (рис. 15), обладающего необходимыми свойствами. Соединение UM171 (**30**) является аналогом прототипа – соединения UM729, содержащего вместо тетразольного цикла фрагмент сложноэфирной группы.<sup>82</sup> Соединение **30** оказалось настолько эффективным, что было допущено к клиническим испытаниям.<sup>83</sup> При использовании соединения UM171 (**30**) при трансплантации стволовых клеток крови у



**Рисунок 15.** Агонист самовозобновления гемопоэтических стволовых клеток человека UM171 (**30**).

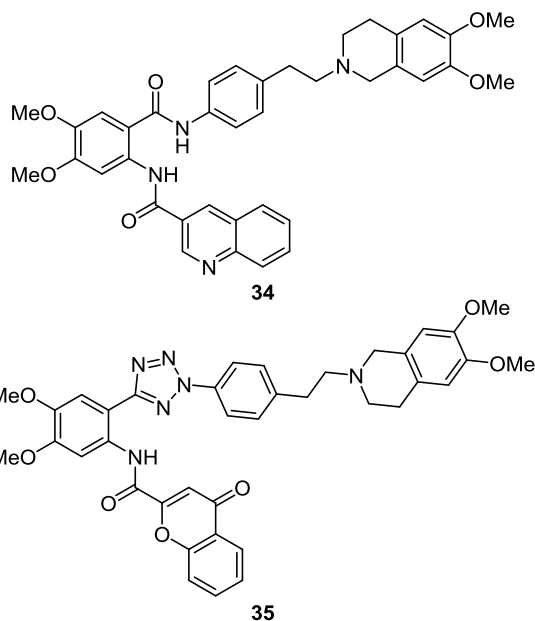


**Рисунок 16.** Противомикробные препараты тедизолид (31), DA-7218 (32) и линезолид (33).

22 пациентов с острыми формами рака крови, такими как лейкомия, лимфома или другие виды рака костного мозга, показатели отторжения трансплантатов и смертности, связанной с этими трансплантатами, были значительно снижены. Работа по изучению механизма действия и терапевтического потенциала этого соединения в настоящее время продолжается.<sup>84,85</sup>

Тедизолид (tedizolid) (TR-700, DA-7157) (31),<sup>86</sup> а также его фосфатированное производное 32 (TR-701, DA-7218) являются аналогами линезолида (linezolid) (33) (рис. 16) и при этом в несколько раз превосходят его по эффективности и характеризуются низким уровнем развития резистентности.<sup>87</sup> Все указанные соединения относятся к группе синтетических антибиотиков оксазолидинонов. Метилацетамидная цепь в положении С-5 оксазолидинонового цикла линезолида в тедизолиде замещена гидроксиметильной группой. Первоначально предполагалось, что данная структурная модификация приведет к снижению потенциальной противомикробной активности антибиотика. Однако оказалось, что присоединение метилтетразольного цикла не только компенсирует этот вероятный недостаток, но и потенциально повышает антимикробную активность тедизолида (31) в сравнении с линезолидом (33).<sup>88</sup>

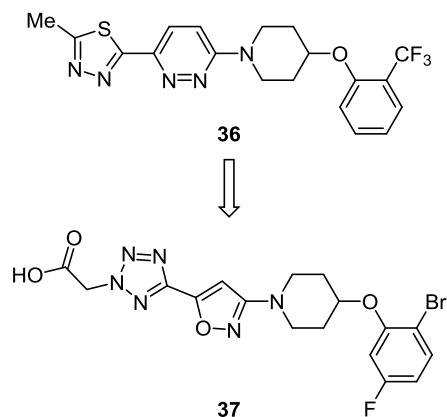
Ингибирование Р-гликопротеина – одного из транспортных белков, отвечающего за множественную лекарственную устойчивость новообразований к химиотерапии, является одним из способов увеличения биодоступности противоопухолевых препаратов и, соответственно, увеличения их эффективности в терапии раковых заболеваний. К настоящему времени в разработке находится уже третье поколение ингибиторов Р-гликопротеина. Один из таких препаратов – тариквидар (tariquidar) (34) (рис. 17) – в экспериментальных системах в низких концентрациях потенцировал цитотоксический эффект нескольких противоопухолевых средств. Однако это соединение не показало достаточной эффективности при проведении клинических испытаний. Учитывая высокую эффективность тариквидара (34) в модельных системах, был предпринят ряд попыток модификации его структуры. Одна из таких модификаций – замена амидной связи на 2,5-дизамещенный тетразольный цикл – в конечном счете привела к созданию препарата энцехидар (encequidar) (HM30181) (35) (рис. 17).<sup>89</sup>



**Рисунок 17.** Ингибиторы Р-гликопротеина тариквидар (34) и HM30181 (35).

Изучение соединения HM30181 (35) показало, что замена амидной связи на тетразольный цикл приводит к 20–50-кратному увеличению эффективности, росту биодоступности при пероральном введении и значительному увеличению продолжительности действия, по сравнению с тариквидаром,<sup>90,91</sup> что, по-видимому, связано с его большей метаболической стабильностью.

Еще один тетразолсодержащий препарат был получен в результате оптимизации структуры прототипа 36, в котором, как было установлено, должна была быть кислотная функция. Введение в качестве кислотной функции фрагмента 5-замещенного тетразола привело к значительной потере активности препарата. В результате исследований взаимосвязи структура–активность структура препарата претерпела значительные изменения. Одно из этих изменений – присоединение фрагмента уксусной кислоты к тетразольному циклу.<sup>92</sup> Полученный в результате препарат 37 (рис. 18) с коммерческим кодом МК-8245 является мощным ингибитором стеароил-КоА-десатуразы (SCD) – липо-



**Рисунок 18.** Изменение структуры ингибитора стеароил-КоА-десатуразы.

генного фермента, отвечающего за биосинтез олеиновой кислоты путем десатурации стеариновой кислоты, и обладает антидиабетической и антидислипидемической активностью.

Фрагмент 2-тетразолилуксусной кислоты в составе соединения **37** оказался ключевым структурным фактором, способствующим распознаванию лекарственного препарата транспортными белками, благодаря чему значительно возросла эффективность препарата. Данное открытие послужило основой для серии исследований аналогов соединения МК-8245 (**37**), содержащих указанный структурный фрагмент.<sup>93,94</sup>

Тетразолы в природе не обнаружены, в связи с чем появление в молекулах биологически активных соединений тетразольного цикла редко приводит к увеличению токсичности или к значительному изменению профиля биологической активности, однако значительно увеличивает метаболическую стабильность соединений. По этой причине при разработке биологически активных соединений и лекарственных препаратов тетразольный цикл часто вводится в молекулу соединения-лидера как биоизостерический заместитель карбоксильной, сложноэфирной или нитрогруппы, а также амидной связи.

Вместе с тем достижения в медицинской химии в последние десятилетия во многом связаны с применением высокопроизводительного скрининга и математического моделирования *in silico*. Применение этих методов позволяет выявлять соединения-лидеры, не имеющие аналогов и отличающиеся оригинальной структурой. В этой связи значительно возросло разнообразие биологически активных соединений: сегодня среди них можно встретить тетразолы с самыми различными заместителями.

Наконец, в будущем можно ожидать увеличения роли методов математического моделирования при разработке биологически активных соединений, в связи с чем могут потребоваться уникальные соединения, отсутствующие в библиотеках для скрининга. По этой причине сегодня поиск новых оригинальных методов синтеза и функционализации тетразолов не теряет своей актуальности.

### Список литературы

- Wei, C.-X.; Bian, M.; Gong, G.-H. *Molecules* **2015**, *20*, 5528.
- Arulmozhi, R.; Abirami, N.; Helen Kavitha, P. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2017**, *46*, 110.
- Popova, E. A.; Trifonov, R. E.; Ostrovskii, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 644. [*Успехи химии* **2019**, *88*, 644.]
- Dhiman, N.; Kaur, K.; Jaitak, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115599.
- Warrillow, A. G. S.; Hull, C. M.; Parker, J. E.; Garvey, E. P.; Hoekstra, W. J.; Moore, W. R.; Schotzinger, R. J.; Kelly, D. E.; Kelly, S. L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 7121.
- Hoekstra, W. J.; Garvey, E. P.; Moore, W. R.; Rafferty, S. W.; Yates, C. M.; Schotzinger, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3455.
- Wiederhold, N. P.; Najvar, L. K.; Garvey, E. P.; Brand, S. R.; Xu, X.; Ottinger, E. A.; Alimardanov, A.; Craddock, J.; Behnke, M.; Hoekstra, W. J.; Schotzinger, R. J.; Jaramillo, R.; Olivo, M.; Kirkpatrick, W. R.; Patterson, T. F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2018**, *62*, e01071-18.
- Young, M. B.; Barrow, J. C.; Glass, K. L.; Lundell, G. F.; Newton, C. L.; Pellicore, J. M.; Rittle, K. E.; Selnick, H. G.; Stauffer, K. J.; Vacca, J. P.; Williams, P. D.; Bohn, D.; Clayton, F. C.; Cook, J. J.; Krueger, J. A.; Kuo, L. C.; Lewis, S. D.; Lucas, B. J.; McMasters, D. R.; Miller-Stein, C.; Pietrak, B. L.; Wallace, A. A.; White, R. B.; Wong, B.; Yan, Y.; Nantermet, P. G. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2995.
- Pinto, D. J. P.; Orwat, M. J.; Smith, L. M.; Quan, M. L.; Lam, P. Y. S.; Rossi, K. A.; Apedo, A.; Bozarth, J. M.; Wu, Y.; Zheng, J. J.; Xin, B.; Toussaint, N.; Stetsko, P.; Gudmundsson, O.; Maxwell, B.; Crain, E. J.; Wong, P. C.; Lou, Z.; Harper, T. W.; Chacko, S. A.; Myers, J. E., Jr.; Sheriff, S.; Zhang, H.; Hou, X.; Mathur, A.; Seiffert, D. A.; Wexler, R. R.; Luettgen, J. M.; Ewing, W. R. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 9703.
- Abrahamsson, K.; Andersson, P.; Bergman, J.; Bredberg, U.; Brånalt, J.; Egnell, A.-C.; Eriksson, U.; Gustafsson, D.; Hoffman, K.-J.; Nielsen, S.; Nilsson, I.; Pehrsson, S.; Polla, M. O.; Skjaeret, T.; Strimfors, M.; Wern, C.; Ölwegård-Halvarsson, M.; Örtengren, Y. *Med. Chem. Commun.* **2016**, *7*, 272.
- Tang, H.; Walsh, S. P.; Yan, Y.; de Jesus, R. K.; Shahripour, A.; Teumelsan, N.; Zhu, Y.; Ha, S.; Owens, K. A.; Thomas-Fowlkes, B. S.; Felix, J. P.; Liu, J.; Kohler, M.; Priest, B. T.; Bailey, T.; Brochu, R.; Alonso-Galicia, M.; Kaczorowski, G. J.; Roy, S.; Yang, L.; Mills, S. G.; Garcia, M. L.; Pasternak, A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 367.
- Tang, H.; de Jesus, R. K.; Walsh, S. P.; Zhu, Y.; Yan, Y.; Priest, B. T.; Swensen, A. M.; Alonso-Galicia, M.; Felix, J. P.; Brochu, R. M.; Bailey, T.; Thomas-Fowlkes, B.; Zhou, X.; Pai, L.-Y.; Hampton, C.; Hernandez, M.; Owens, K.; Roy, S.; Kaczorowski, G. J.; Yang, L.; Garcia, M. L.; Pasternak, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5829.
- Zhu, Y.; de Jesus, R. K.; Tang, H.; Walsh, S. P.; Jiang, J.; Gu, X.; Teumelsan, N.; Shahripour, A.; Pio, B.; Ding, F.-X.; Ha, S.; Priest, B. T.; Swensen, A. M.; Alonso-Galicia, M.; Felix, J. P.; Brochu, R. M.; Bailey, T.; Thomas-Fowlkes, B.; Zhou, X.; Pai, L.-Y.; Hampton, C.; Hernandez, M.; Owens, K.; Ehrhart, J.; Roy, S.; Kaczorowski, G. J.; Yang, L.; Parmee, E. R.; Sullivan, K.; Garcia, M. L.; Pasternak, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5695.
- Bialer, M.; Johannessen, S. I.; Levy, R. H.; Perucca, E.; Tomson, T.; White, H. S. *Epilepsy Res.* **2009**, *83*, 1.
- Krauss, G. L.; Klein, P.; Brandt, C.; Lee, S. K.; Milanov, I.; Milovanovic, M.; Steinhoff, B. J.; Kamin, M. *Lancet Neurol.* **2020**, *19*, 38.
- Malik, M. A.; Wani, M. Y.; Al-Thabaiti, S. A.; Shiekh, R. A. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2014**, *78*, 15.
- Huskey, S. W.; Miller, R. R.; Chiu, S. L. *Drug Metab. Dispos.* **1993**, *21*, 792.
- Ostrovskii, V. A.; Trifonov, R. E.; Popova, E. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, *61*, 768. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2012**, 765.]
- Allen, F. H.; Groom, C. R.; Liebeschuetz, J. W.; Bardwell, D. A.; Olsson, T. S. G.; Wood, P. A. *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *52*, 857.
- Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 887.
- (a) Brouwer-Van Straaten, B.; Solinger, D.; van de Westeringh, C.; Veldstra, H. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1958**, *77*, 1129. (b) McManus, J. H.; Herbst, R. M. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1464.
- Myznikov, L. V.; Hrabalek, A.; Koldobskii, G. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 1. [*Химия гетероцикл. соединений* **2007**, 3.]
- Seki, K.; Isegawa, J.; Fukuda, M.; Ohki, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 1568.



24. Van Herk, T.; Brussee, J.; van den Nieuwendijk, A. M. C. H.; van der Klein, P. A. M.; IJzerman, A. P.; Stannek, C.; Burmeister, A.; Lorenzen, A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3945.
25. Semple, G.; Skinner, P. J.; Gharbaoui, T.; Shin, Y.-J.; Jung, J.-K.; Cherrier, M. C.; Webb, P. J.; Tamura, S. Y.; Boatman, P. D.; Sage, C. R.; Schrader, T. O.; Chen, R.; Colletti, S. L.; Tata, J. R.; Waters, M. G.; Cheng, K.; Taggart, A. K.; Cai, T.-Q.; Carballo-Jane, E.; Behan, D. P.; Connolly, D. T.; Richman, J. G. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5101.
26. Hansen, R. S.; Diness, T. G.; Christ, T.; Wettwer, E.; Ravens, U.; Olesen, S.-P.; Grunnet, M. *Mol. Pharmacol.* **2006**, *70*, 1319.
27. Calloe, K.; Di Diego, J. M.; Hansen, R. S.; Nagle, S. A.; Treat, J. A.; Cordeiro, J. M. *Biochem. Pharmacol.* **2016**, *108*, 36.
28. Bennekou, P.; Pedersen, O.; Møller, A.; Christophersen, P. *Blood* **2000**, *95*, 1842.
29. Bennekou, P.; de Franceschi, L.; Pedersen, O.; Lian, L.; Asakura, T.; Evans, G.; Brugnara, C.; Christophersen, P. *Blood* **2001**, *97*, 1451.
30. Poulsen, K. A.; Andersen, E. C.; Hansen, C. F.; Klausen, T. K.; Hougaard, C.; Lambert, I. H.; Hoffmann, E. K. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **2010**, *298*, 14.
31. Sauter, D. R. P.; Novak, I.; Pedersen, S. F.; Larsen, E. H.; Hoffmann, E. K. *Pflugers Arch.* **2015**, *467*, 1495.
32. Bentzen, B. H.; Nardi, A.; Calloe, K.; Madsen, L. S.; Olesen, S.-P.; Grunnet, M. *Mol. Pharmacol.* **2007**, *72*, 1033.
33. Kun, A.; Matchkov, V. V.; Stankevicius, E.; Nardi, A.; Hughes, A. D.; Kirkeby, H. J.; Demnitz, J.; Simonsen, U. *Br. J. Pharmacol.* **2009**, *158*, 1465.
34. Bentzen, B. H.; Andersen, R. W.; Olesen, S.-P.; Grunnet, M.; Nardi, A. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2010**, *381*, 271.
35. Juby, P. F.; Hudyma, T. W.; Brown, M. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 111.
36. Tertyshnikova, S.; Knox, R. J.; Plym, M. J.; Thalody, G.; Griffin, C.; Neelands, T.; Harden, D. G.; Signor, L.; Weaver, D.; Myers, R. A.; Lodge, N. J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *313*, 250.
37. Pope, L.; Arrigoni, C.; Lou, H.; Bryant, C.; Gallardo-Godoy, A.; Renslo, A. R.; Minor, D. L., Jr. *ACS Chem. Neurosci.* **2018**, *9*, 3153.
38. Monteillier, A.; Loucif, A.; Omoto, K.; Stevens, E. B.; Lainez, S.; Saintot, P.-P.; Cao, L.; Pryde, D. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4919.
39. Bagriantsev, S. N.; Ang, K.-H.; Gallardo-Godoy, A.; Clark, K. A.; Arkin, M. R.; Renslo, A. R.; Minor, D. L., Jr. *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 1841.
40. Lau, J.; Behrens, C.; Sidelmann, U. G.; Knudsen, L. B.; Lundt, B.; Sams, C.; Ynddal, L.; Brand, C. L.; Pridal, L.; Ling, A.; Kiel, D.; Plewe, M.; Shi, S.; Madsen, P. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 113.
41. Jazayeri, A.; Doré, A. S.; Lamb, D.; Krishnamurthy, H.; Southall, S. M.; Baig, A. H.; Bortolato, A.; Koglin, M.; Robertson, N. J.; Errey, J. C.; Andrews, S. P.; Teobald, I.; Brown, A. J.; Cooke, R. M.; Weir, M.; Marshall, F. H. *Nature* **2016**, *533*, 274.
42. Song, G.; Yang, D.; Wang, Y.; de Graaf, C.; Zhou, Q.; Jiang, S.; Liu, K.; Cai, X.; Dai, A.; Lin, G.; Liu, D.; Wu, F.; Wu, Y.; Zhao, S.; Ye, L.; Han, G. W.; Lau, J.; Wu, B.; Hanson, M. A.; Liu, Z. J.; Wang, M. W.; Stevens, R. C. *Nature* **2017**, *546*, 312.
43. Watanabe, Y.; Murata, T.; Amakawa, M.; Miyake, Y.; Handa, T.; Konishi, K.; Matsumura, Y.; Tanaka, T.; Takeuchi, K. *Eur. J. Pharmacol.* **2015**, *754*, 179.
44. Murahashi, Y.; Yano, F.; Chijimatsu, R.; Nakamoto, H.; Maenohara, Y.; Amakawa, M.; Miyake, Y.; Yamanaka, H.; Iba, K.; Yamashita, T.; Tanaka, S.; Saito, T. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 20329.
45. Li, J.; Chen, S. Y.; Tao, S.; Wang, H.; Li, J. J.; Swartz, S.; Musial, C.; Hernandez, A. A.; Flynn, N.; Murphy, B. J.; Beehler, B.; Dickinson, K. E.; Giupponi, L.; Grover, G.; Seethala, R.; Slep, P.; Slusarchyk, D.; Yan, M.; Humphreys, W. G.; Zhang, H.; Ewing, W. R.; Robl, J. A.; Gordon, D.; Tino, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1825.
46. Li, J.; Chen, S. Y.; Li, J. J.; Wang, H.; Hernandez, A. S.; Tao, S.; Musial, C. M.; Qu, F.; Swartz, S.; Chao, S. T.; Flynn, N.; Murphy, B. J.; Slusarchyk, D. A.; Seethala, R.; Yan, M.; Slep, P.; Grover, G.; Smith, M. A.; Beehler, B.; Giupponi, L.; Dickinson, K. E.; Zhang, H.; Humphreys, W. G.; Patel, B. P.; Schwinden, M.; Stouch, T.; Cheng, P. T. W.; Biller, S. A.; Ewing, W. R.; Gordon, D.; Robl, J. A.; Tino, J. A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5890.
47. Nelson, D. W.; Gregg, R. J.; Kort, M. E.; Perez-Medrano, A.; Voight, E. A.; Wang, Y.; Grayson, G.; Namovic, M. T.; Donnelly-Roberts, D. L.; Niforatos, W.; Honore, P.; Jarvis, M. F.; Faltynek, C. R.; Carroll, W. A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3659.
48. Falk, S.; Schwab, S. D.; Frøsig-Jørgensen, M.; Clausen, R. P.; Dickenson, A. H.; Heegaard, A.-M. *Neuroscience* **2015**, *291*, 93.
49. Albalawi, F.; Lu, W.; Beckel, J. M.; Lim, J. C.; McCaughey, S. A.; Mitchell, C. H. *Front. Cell. Neurosci.* **2017**, *8*, 227.
50. Mesuret, G.; Engel, T.; Hessel, E. V.; Sanz-Rodriguez, A.; Jimenez-Pacheco, A.; Miras-Portugal, M. T.; Diaz-Hernandez, M.; Henshall, D. C. *CNS Neurosci. Ther.* **2014**, *20*, 556.
51. Xie, Y.; Williams, C. D.; McGill, M. R.; Lebofsky, M.; Ramachandran, A.; Jaeschke, H. *Toxicol. Sci.* **2013**, *131*, 325.
52. Yoshitani, N.; Satou, K.; Saito, K.; Suzuki, S.; Hatanaka, H.; Seki, M.; Shinozaki, K.; Hirota, H.; Yokoyama, S. *Proteomics* **2005**, *5*, 1472.
53. Piel, R. B.; Shiferaw, M. T.; Vashisht, A. A.; Marcero, J. R.; Praissman, J. L.; Phillips, J. D.; Wohlschlegel, J. A.; Medlock, A. E. *Biochem.* **2016**, *55*, 5204.
54. Will, E. A.; Liu, X.; Peluso, J. J. *Biol. Reprod.* **2017**, *96*, 843.
55. Ortar, G.; Cascio, M. G.; Moriello, A. S.; Camalli, M.; Morera, E.; Nalli, M.; Di Marzo, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 62.
56. Alexander, J. P.; Cravatt, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9699.
57. Maione, S.; Morera, E.; Marabese, I.; Ligresti, A.; Luongo, L.; Ortar, G.; Di Marzo, V. *Br. J. Pharmacol.* **2008**, *155*, 775.
58. Nicolussi, S.; Chicca, A.; Rau, M.; Rihs, S.; Soeberdt, M.; Abels, C.; Gertsch, J. *Biochem. Pharmacol.* **2014**, *92*, 669.
59. Uchiyama, N.; Matsuda, S.; Kawamura, M.; Shimokawa, Y.; Kikura-Hanajiri, R.; Aritake, K.; Urade, Y.; Goda, Y. *Forensic Sci. Int.* **2014**, *243*, 1.
60. Ramadoss, N. S.; Alumasa, J. N.; Cheng, L.; Wang, Y.; Li, S.; Chambers, B. S.; Chang, H.; Chatterjee, A. K.; Brinker, A.; Engels, I. H.; Keiler, K. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2013**, *110*, 10282.
61. Goralski, T. D. P.; Dewan, K. K.; Alumasa, J. N.; Avanzato, V.; Place, D. E.; Markley, R. L.; Katkere, B.; Rabadi, S. M.; Bakshi, C. S.; Keiler, K. C.; Kirimanjeswara, G. S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, *60*, 3276.
62. Alumasa, J. N.; Goralski, T. D. P.; Keiler, K. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61*, e01199-17.
63. Wacker, D. A.; Santella, J. B., III; Gardner, D. S.; Varnes, J. G.; Estrella, M.; DeLucca, G. V.; Ko, S. S.; Tanabe, K.; Watson, P. S.; Welch, P. K.; Covington, M.; Stowell, N. C.; Wadman, E. A.; Davies, P.; Solomon, K. A.; Newton, R. C.; Trainor, G. L.; Friedman, S. M.; Decicco, C. P.; Duncia, J. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1785.

64. Gardner, D. S.; Santella, J. B., III; Tebben, A. J.; Batt, D. G.; Ko, S. S.; Traeger, S. C.; Welch, P. K.; Wadman, E. A.; Davies, P.; Carter, P. H.; Duncia, J. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 586.
65. Murali Dhar, T. G.; Yang, G.; Davies, P.; Malley, M. F.; Gougoutas, J. Z.; Wu, D.-R.; Barrish, J. C.; Carter, P. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 96.
66. De Lucca, G. V.; Kim, U. T.; Vargo, B. J.; Duncia, J. V.; Santella, J. B.; Gardner, D. S.; Zheng, C.; Liauw, A.; Wang, Z.; Emmett, G.; Wacker, D. A.; Welch, P. K.; Covington, M.; Stowell, N. C.; Wadman, E. A.; Das, A. M.; Davies, P.; Yeleswaram, S.; Graden, D. M.; Solomon, K. A.; Newton, R. C.; Trainor, G. L.; Decicco, C. P.; Ko, S. S. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2194.
67. Dougherty, A. M.; Guo, H.; Westby, G.; Liu, Y.; Simsek, E.; Guo, J.-T.; Mehta, A.; Norton, P.; Gu, B.; Block, T.; Cuconati, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, 51, 4427.
68. Yu, W.; Goddard, C.; Clearfield, E.; Mills, C.; Xiao, T.; Guo, H.; Morrey, J. D.; Motter, N. E.; Zhao, K.; Block, T. M.; Cuconati, A.; Xu, X. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 5660.
69. Mohebbi, A.; Mohammadi, S.; Memarian, A. *VirusDisease* **2016**, 27, 234.
70. Shen, M.; Yu, H.; Li, Y.; Li, P.; Pan, P.; Zhou, S.; Zhang, L.; Li, S.; Lee, S. M.-Y.; Hou, T. *Mol. BioSyst.* **2013**, 9, 1511.
71. Chong, C.-M.; Ma, D.; Zhao, C.; Franklin, R. J. M.; Zhou, Z.-Y.; Ai, N.; Li, C.; Yu, H.; Hou, T.; Sa, S.; Lee, M.-Y. *Free Radic. Biol. Med.* **2015**, 89, 1057.
72. Li, C.; Chen, T.; Zhou, H.; Feng, Y.; Hoi, M. P. M.; Ma, D.; Zhao, C.; Zheng, Y.; Lee, S. M. Y. *Front. Pharmacol.* **2018**, 9, 614.
73. De Clercq, E. *Mini Rev. Med. Chem.* **2002**, 2, 163.
74. Douglas, J. L.; Panis, M. L.; Ho, E.; Lin, K. Y.; Krawczyk, S. H.; Grant, D. M.; Cai, R.; Swaminathan, S.; Chen, X.; Cihlar, T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, 49, 2460.
75. Perron, M.; Stray, K.; Kinkade, A.; Theodore, D.; Lee, G.; Eisenberg, E.; Sangi, M.; Gilber, B. E.; Jordan, R.; Piedra, P. A.; Toms, G. L.; Mackman, R.; Cihlar, T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, 60, 1264.
76. Al-Ramahi, I.; Giridharan, S. S. P.; Chen, Y.-C.; Patnaik, S.; Safren, N.; Hasegawa, J.; de Haro, M.; Gee, A. K. W.; Titus, S. A.; Jeong, H.; Clarke, J.; Krainc, D.; Zheng, W.; Irvine, R. F.; Barmada, S.; Ferrer, M.; Southall, N.; Weisman, L. S.; Botas, J.; Marugan, J. J. *eLife* **2017**, 6, e29123.
77. Bolte, M.; Wissler, J. *Acta Crystallogr., Sect. E: Crystallogr. Commun.* **2006**, E62, o1192.
78. Rajamanickam, S.; Sah, C.; Mir, B. A.; Ghosh, S.; Sethi, G.; Yadav, V.; Venkataramani, S.; Patel, B. K. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 2118.
79. Christensen, E. B.; Andersen, J. B.; Pedersen, H.; Jensen, K. G.; Dalgaard, L. *Drug Metab. Dispos.* **1999**, 27, 1341.
80. Moltzen, E. K.; Pedersen, H.; Boegesoe, K. P.; Meier, E.; Frederiksen, K.; Sanchez, C.; Lemboel, H. L. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4085.
81. Van Dongen, M. J. P.; Kadam, R. U.; Juraszek, J.; Lawson, E.; Brandenburg, B.; Schmitz, F.; Schepens, W. B. G.; Stoops, B.; van Diepen, H. A.; Jongeneelen, M.; Tang, C.; Vermond, J.; van Eijgen-Obregoso Real, A.; Blokland, S.; Garg, D.; Yu, W.; Goutier, W.; Lanckacker, E.; Klap, J. M.; Peeters, D. C. G.; Wu, J.; Buyck, C.; Jonckers, T. H. M.; Roymans, D.; Roevens, P.; Vogels, R.; Koudstaal, W.; Friesen, R. H. E.; Raboisson, P.; Dhanak, D.; Goudsmit, J.; Wilson, I. A. *Science* **2019**, 363, eaar6221.
82. Fares, I.; Chagraoui, J.; Gareau, Y.; Gingras, S.; Ruel, R.; Mayotte, N.; Csaszar, E.; Knapp, D. J. H. F.; Miller, P.; Ngom, M.; Imren, S.; Roy, D.-C.; Watts, K. L.; Kiem, H.-P.; Herrington, R.; Iscove, N. N.; Humphries, R. K.; Eaves, C. J.; Cohen, S.; Marinier, A.; Zandstra, P. W.; Sauvageau, G. *Science* **2014**, 345, 1509.
83. Cohen, S.; Roy, J.; Lachance, S.; Delisle, J.-S.; Marinier, A.; Busque, L.; Roy, D.-C.; Barabé, F.; Ahmad, I.; Bambace, N.; Bernard, L.; Kiss, T.; Bouchard, P.; Caudrelier, P.; Landais, S.; Laroche, F.; Chagraoui, J.; Lehnertz, B.; Corneau, S.; Tomellini, E.; van Kampen, J. J. A.; Cornelissen, J. J.; Dumont-Lagacé, M.; Tanguay, M.; Li, Q.; Lemieux, S.; Zandstra, P. W.; Sauvageau, G. *Lancet Haematol.* **2020**, 7, E134.
84. Lia, X.; Xia, C.; Wang, T.; Liu, L.; Zhao, Q.; Yang, D.; Hu, F.; Zhang, M.; Huang, K.; Geng, Y.; Zheng, Y.; Guan, Y.; Wu, H.; Chen, X.; Pan, G.; Chen, J.; Du, J.; Wang, J. *Stem. Cell Res.* **2017**, 21, 32.
85. Chagraoui, J.; Lehnertz, B.; Girard, S.; Spinella, J. F.; Fares, I.; Tomellini, E.; Mayotte, N.; Corneau, S.; MacRae, T.; Simon, L.; Sauvageau, G. *PLoS One* **2019**, 14, e0224900.
86. Im, W. B.; Choi, S. H.; Park, J.-Y.; Choi, S. H.; Finn, J.; Yoon, S.-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1027.
87. Sahm, D. F.; Deane, J.; Bien, P. A.; Locke, J. B.; Zuil, D. E.; Shaw, K. J.; Bartzal, K. F. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2015**, 81, 112.
88. Rybak, J. M.; Roberts, K. *Infect. Dis. Ther.* **2015**, 4, 1.
89. Köhler, S. C.; Wiese, M. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3910.
90. Matzneller, P.; Kussmann, M.; Eberl, S.; Maier-Salamon, A.; Jäger, W.; Bauer, M.; Langer, O.; Zeitlinger, M.; Poeppel, W. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **2018**, 43, 599.
91. Kim, T.-E.; Gu, N.; Yoon, S. H.; Cho, J.-Y.; Park, K.-M.; Shin, S.-G.; Jang, I.-J.; Yu, K.-S. *Clin. Ther.* **2012**, 34, 482.
92. Oballa, R. M.; Belair, L.; Black, W. C.; Bleasby, K.; Chan, C. C.; Desroches, C.; Du, X.; Gordon, R.; Guay, J.; Guiral, S.; Hafey, M. J.; Hamelin, E.; Huang, Z.; Kennedy, B.; Lachance, N.; Landry, F.; Li, C. S.; Mancini, J.; Normandin, D.; Poci, A.; Powell, D. A.; Ramtohul, Y. K.; Skorey, K.; Sørensen, D.; Sturkenboom, W.; Styhler, A.; Waddleton, D. M.; Wang, H.; Wong, S.; Xu, L.; Zhang, L. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 5082.
93. Lachance, N.; Guiral, S.; Huang, Z.; Leclerc, J.-P.; Li, C. S.; Oballa, R. M.; Ramtohul, Y. K.; Wang, H.; Wu, J.; Zhang, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 623.
94. Lachance, N.; Gareau, Y.; Guiral, S.; Huang, Z.; Isabel, E.; Leclerc, J.-P.; Léger, S.; Martins, E.; Nadeau, C.; Oballa, R. M.; Ouellet, S. G.; Powell, D. A.; Ramtohul, Y. K.; Tranmer, G. K.; Trinh, T.; Wang, H.; Zhang, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 980.