

*Посвящается выдающемуся ученому – профессору Э. Лукевицу
в связи с его 70-летием*

Л. В. Мызников, А. Грабалек^а, Г. И. Колдобский

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В РЯДУ ТЕТРАЗОЛОВ
(ОБЗОР)**

Обобщены данные о лекарственных препаратах в ряду тетразолов, опубликованные за последнее десятилетие. Рассмотрено применение тетразолов как изостерических заместителей различных функциональных групп.

Ключевые слова: тетразол, биологическая активность, изостерический заместитель.

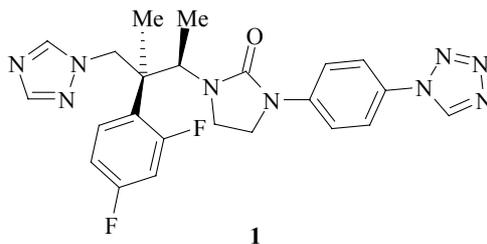
Выдающиеся достижения фармацевтической химии в последнее десятилетие в значительной степени связаны с созданием новых лекарственных препаратов, включающих в качестве структурного фрагмента тетразольный цикл.

Тетразолы в природе не обнаружены. За редкими исключениями эти соединения не проявляют заметной биологической активности, но в то же время они устойчивы к биологической деградации. Именно это свойство позволяет использовать тетразолы в качестве изостерических заместителей различных функциональных групп при разработке биологически активных веществ.

Несмотря на то, что растет количество статей, в которых тетразолы упоминаются в связи с созданием новых фармацевтических препаратов, обобщающие публикации о применении тетразолов в этой области отсутствуют. Цель настоящего обзора – систематизировать многочисленные литературные данные на эту тему, опубликованные в последнее десятилетие.

1-Замещенные тетразолы

1-Замещенные тетразолы пока не получили широкого распространения при создании фармацевтических препаратов. Наиболее известными являются некоторые производные β -лактамов антибиотиков, а также оптически активные тетразолсодержащие противогрибковые препараты класса азолов, например ТАК-456 **1** [1, 2].



В отличие от фунгицидных препаратов класса азолов первого и второго поколения тетразолсодержащие препараты проявляют высокую активность против *Candida*, *Cryptococcus* и *Aspergillus* при пероральном применении. На основе TAK-456 **1** была разработана водорастворимая форма TAK-457 для инъекций.

Всплеск количества публикаций по этой теме в 1997–2002 гг. сменился спадом в последние годы, после того как указанные препараты были допущены к третьей фазе клинических испытаний в США и Японии.

Сведения о применении 2-замещенных тетразолов в создании биологически активных веществ практически отсутствуют, вероятно, вследствие труднодоступности таких соединений.

5-Замещенные тетразолы.

Изостерическая замена карбоксильной группы

В последние годы в литературе все чаще упоминают о 5-замещенных тетразолах как о неклассических изостерах карбоксильной группы.

Термин "неклассический изостеризм" исходит из концепции, согласно которой функциональные группы, имеющие сходные физико-химические свойства, могут быть взаимозаменяемы, а биологическая активность исходного и нового соединений будет схожа. Неклассические изостерные заместители могут иметь, а могут и не иметь близкие стерические или электронные характеристики, замещающая и заменяемая группы могут даже различаться количеством атомов.

Тетразол и 5-замещенные тетразолы – NH кислоты, константы кислотности которых сильно зависят от заместителя в положении 5 [3]. Тем не менее, pK_a 5-алкил- и 5-арилтетразолов и соответствующих карбоновых кислот довольно близки. Так же как и карбоновые кислоты тетразолы ионизированы в диапазоне физиологических значений pH (~7.4) и имеют планарную структуру. В то же время показано, что ионизированные тетразолы в 10 раз более липофильны, чем соответствующие карбоновые кислоты [4], что в некоторых случаях позволяет этим соединениям с большей легкостью проникать через клеточную мембрану.

Эффект делокализации отрицательного заряда в тетразольном кольце – другой важный фактор, который необходимо учитывать при рассмотрении тетразолов как изостерических заместителей карбоксильной группы. Отмечается, что распределение заряда на большой поверхности молекулы может, с одной стороны, способствовать взаимодействию молекулы субстрата с рецептором, а с другой стороны, может затруднять контакт и уменьшать способность к связыванию с активным центром [5]. Таким

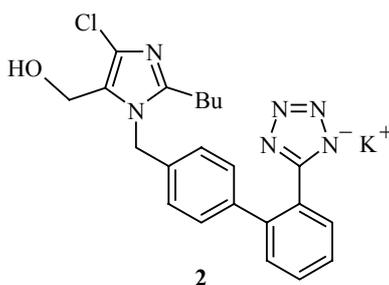
образом, фармакологический эффект от замены карбоксильной группы на тетразол в настоящее время невозможно предсказать заранее. Биологическая активность препарата после введения тетразольного цикла может, как возрасти, так и уменьшиться вплоть до полного ее исчезновения [6].

Тем не менее, в последние два десятилетия наблюдается рост интереса к тетразолам как заменителям карбоксильной группы.

Наиболее известным и успешным примером такого использования тетразола является ряд антигипертензивных препаратов – лозартан (Losartan) **2** и его аналоги.

Лозартан относится к классу непептидных антагонистов ангиотензин II рецептора и ему посвящено большое число статей, например [7–9].

Предполагается, что связывание препарата типа лозартан с рецептором происходит благодаря тому, что молекула блокатора своими липофильными заместителями в положениях 2 и 4 имидазола входит в липофильные "карманы" рецептора. Выяснено, что углеводородный радикал в положении 2 должен содержать от 3 до 5 атомов углерода и иметь нормальное строение. В одной из частей рецептора имеется основная группировка, для связывания с которой, необходимо наличие в молекуле кислотной функции, в случае лозартана — тетразольного цикла.

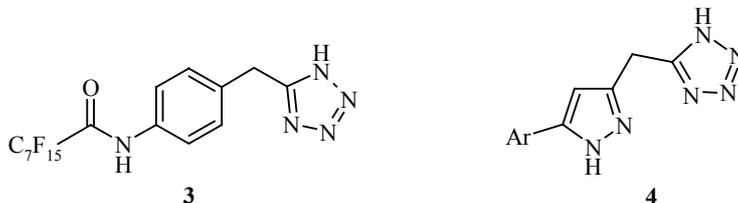


В ходе разработки лозартана было изучено большое количество соединений с разными функциональными группами у бифенильного фрагмента молекулы. Установлено, что препараты с карбоксильной, амидной, сульфамидной и другими группами не были достаточно эффективны при пероральном применении, однако в то же время все указанные препараты были весьма активны при внутривенном использовании. При замене карбоксильной группы на тетразол эффективность нового препарата при пероральном применении оказалась в несколько раз выше, чем у изученных ранее соединений.

С момента появления в литературе первых сообщений было опубликовано большое количество статей, посвященных аналогам лозартана, содержащим бифенилтетразольную структуру [9, 10], а несомненный коммерческий успех и эффективность таких препаратов послужили толчком к изучению тетразолов как изостерических заместителей карбоксильной группы. В последние годы наблюдается рост количества работ на эту тему, из которых наиболее интересные относятся к поиску противогепатитных [11], гормональных [12], а также противодиабетных препаратов [13].

Соединения, которые могут оказаться полезными при лечении диабета и содержат тетразольный цикл в качестве кислотного фрагмента, доволь-

но активно изучаются в последние годы. Серия перфтораамидов **3** была изучена авторами работы [14].

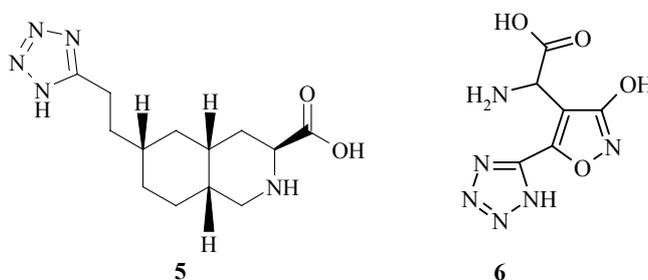


В отличие от соединений, описанных в работе [13], в которых тетразольный цикл используется в качестве заместителя карбоксильной группы, в соединении **3** тетразол выступает в качестве изоостера тиазолидиндионового цикла. Дальнейшее изучение механизма действия указанного соединения вылилось в создание серии новых более безопасных препаратов **4** [15].

Разработка антагонистов глутаматных рецепторов в настоящее время является одним из перспективных направлений биохимии. Такие соединения считаются перспективными лекарствами против церебральной ишемии, шизофрении и других заболеваний центральной нервной системы, а также могут оказаться чрезвычайно важными для понимания их фармакологии и терапевтического потенциала всего класса антагонистов и агонистов глутаматных рецепторов [16].

В настоящее время ведется поиск селективных и неселективных антагонистов и потенциаторов всех типов глутаматных рецепторов, и соединения тетразола в этих исследованиях играют значительную роль.

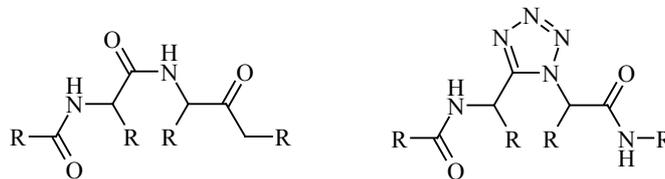
Один из таких препаратов, **5**, был открыт после изучения серии 6-замещенных декагидроизохинолин-3-карбоновых кислот [17].



Изучение биологической активности показало, что препарат **5** является эффективным смешанным антагонистом AMPA – 2-amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl)propionic acid (2-амино-3-(3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-ил)пропионовая кислота) и каинатных рецепторов и в то же время обладает меньшей нейротоксичностью, чем известные антагонисты рецепторов AMPA и NMDA – N-methyl-D-aspartic acid (N-метил-D-аспарагиновая кислота).

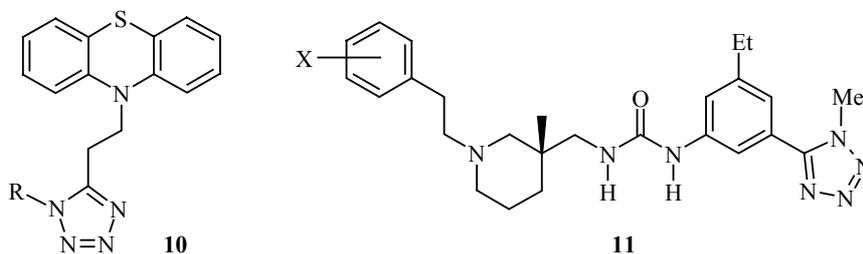
Однако оказалось, что препарат **5** не лишен недостатков. Указанное соединение обладает недостаточной растворимостью в воде, в результате,

Если 5-замещенные тетразолы нашли применение как изостерические заместители карбоксильной группы, то 1,5-дизамещенные тетразолы могут использоваться как изостеры *cis*-амидной связи пептидов [26].



В результате изучения строения амидов и соответствующих тетразолов было показано, что новые тетразолсодержащие соединения могут принять почти те же пространственные конформации, что и исходный пептид. Пока, однако, тетразолы не получили широкого распространения в синтезе пептидных препаратов. Из публикаций о применении 1,5-дизамещенных тетразолов как изостерических заместителей *cis*-амидной связи пептидов необходимо отметить синтез ингибиторов ВИЧ-протеазы [27].

Тем не менее, биологически активные вещества, содержащие фрагмент 1,5-дизамещенных тетразолов, изучаются довольно активно. Один из примеров таких соединений – противовоспалительные препараты на основе фенотиазина **10**.

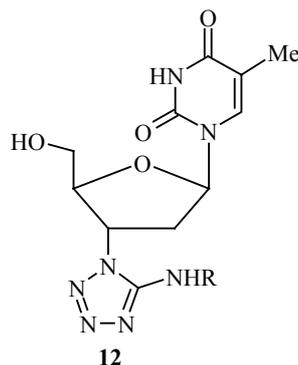


Помимо противовоспалительного действия такие соединения обладают слабой противоязвенной и анальгезирующей активностью [28].

Другой пример противовоспалительных препаратов – соединения типа **11**, описанные в работе [29].

Принцип действия таких соединений состоит в блокировке рецепторов хемокинов (chemokines – chemotactic cytokines), которые являются основными медиаторами воспалительных процессов в организме человека.

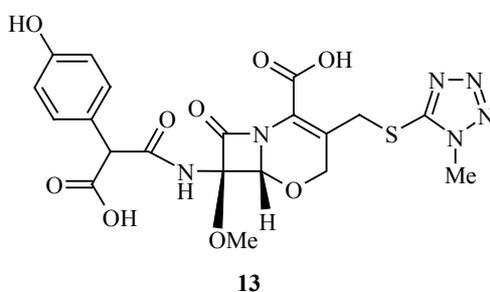
Синтез производных 3'-(5-амино-1,2,3,4-тетразол-4-ил)-3'-деокситимидинов **12**, проявляющих активность против вируса иммунодефицита человека, разработан фирмой Bayer AG [30].



Приведенные выше примеры препаратов, включающих фрагмент 1,5-дизамещенных тетразолов, являются перспективными разработками, которые пока не используются на практике. Значительно большее применение нашли производные 1-замещенных 5-тиотетразолов.

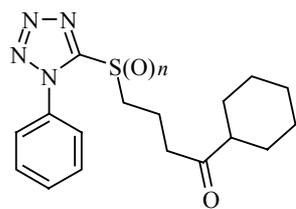
Наиболее известный пример лекарственных препаратов, содержащих фрагмент 1-замещенных 5-тиотетразолов – β -лактамы антибиотики класса цефалоспорина [31, 32]. Цефалоспорин и его аналоги – вещества, родственные пенициллину по структуре и принципу действия. Такие антибиотики обладают низкой токсичностью и широким спектром действия. В качестве основного структурного фрагмента они содержат β -лактамы цикл с различными заместителями в положениях 3 и 7, а противомикробная активность является результатом ингибирования мукопептидного синтеза в стенках клетки.

Типичный пример антибиотиков класса 1-оксадетиацефалоспорина, содержащих фрагмент 5-тиотетразола, – соединение **13** (Latamoxef).



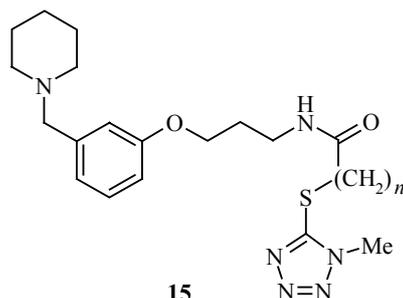
Антибиотики класса цефалоспорина обычно делятся на поколения в соответствии с их противомикробными свойствами. Производные 1-замещенных-5-тиотетразолов широко представлены в каждом из трех существующих ныне поколений таких антибиотиков. В настоящее время ведется работа над четвертым поколением антибиотиков.

Противоязвенная активность производных тетразол-5-тиолов тщательно изучалась в последние несколько лет. Опубликованы данные о большом количестве соединений с общей структурной формулой **14**, эффективных против язвы, вызванной производными уксусной кислоты (например индометацином) [33].



14

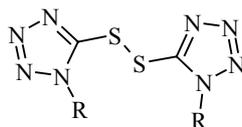
$n = 0, 2$



15

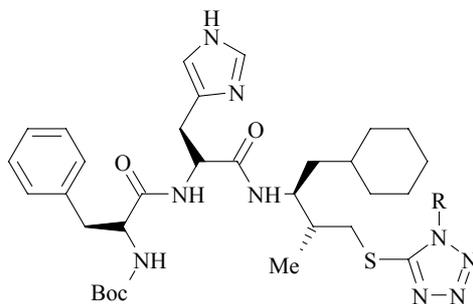
На предмет противоязвенной активности были изучены другие более сложные соединения [34]. Авторы работы установили, что соединения, обладающие наибольшей эффективностью, относятся к производным 1-замещенных 5-тиотетразолов 15.

Противотуберкулезная активность 5-тиотетразолов изучена в работах [35–37]. Среди большого количества изученных соединений не были найдены вещества, противотуберкулезная активность которых превышала бы активность уже известных препаратов. Однако в результате проведенных исследований была сформулирована гипотеза о необходимости дисульфидного фрагмента между двумя электронодефицитными атомами углерода для проявления противотуберкулезной активности.



Проведенные исследования открыли путь для поиска новых препаратов. В настоящее время ведется разработка противотуберкулезных препаратов похожей структуры на основе производных сахаров [38].

Соединения 16 с различными заместителями в положении 1 тетразольного цикла были изучены авторами работы [39]. Такие препараты могут использоваться как антигипертензивные средства, механизм действия которых основан на ингибировании ренина.

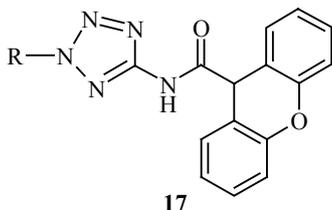


16

2,5-Дизамещенные тетразолы

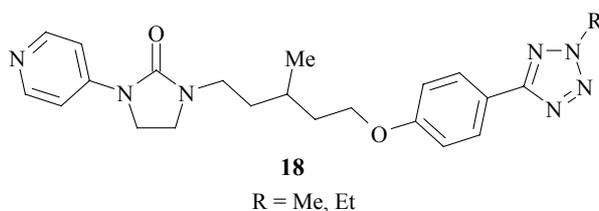
Сведения о применении 2,5-дизамещенных тетразолов в синтезе биологически активных препаратов весьма скудны, и практического применения такие вещества пока не нашли.

Из публикаций о 2,5-дизамещенных тетразолах необходимо выделить сообщения о производных 9Н-ксантен-9-карбоновой кислоты **17**, в которых тетразол выступает как заменитель оксадиазольного цикла [40].



Такие соединения могут найти применение как модуляторы глутаматных рецепторов.

Авторы работы [41] изучили ряд соединений **18**, проявляющих противовирусную активность.



В этом случае наряду с производными тетразола были изучены и соединения, содержащие оксадиазольный фрагмент.

Заключение

На современном этапе развития медицины создание новых лекарственных средств осуществляется на основании изучения патогенетических звеньев заболеваний. Внимание исследователей привлекают, главным образом, процессы передачи информации между клетками, нарушения которых во многих случаях обуславливают развитие патологического процесса. Подобную ситуацию можно наблюдать в различных областях медицинской науки: кардиологии, иммунологии, эндокринологии и т. д. То обстоятельство, что межклеточная коммуникация с необходимостью включает в себя перенос сигнала с помощью химических соединений, для которых на клетках-реципиентах существуют специальные воспринимающие элементы – рецепторы, предопределяет методологию поиска новых способов терапевтической интервенции. На сегодняшний день около 2/3 всех выписываемых врачами фармацевтических препаратов имеют специфический "рецепторный" механизм

действия [42]. В поиске таких препаратов исследователи все чаще обращаются к тетразолам, поскольку эти соединения практически не

затрагиваются в результате метаболических процессов в организме. Это позволяет создавать более эффективные и безопасные препараты, способные достигать нужный рецептор, не претерпевая нежелательных побочных превращений.

Отдельно хотелось бы обратить внимание на частое использование 5-сульфанилтетразолов в создании фармацевтических препаратов и почти полное отсутствие публикаций о применении в этой области 5-сульфинилтетразолов. Можно думать, что 5-сульфинилтетразолы также могут найти применение в создании биологически активных веществ, тем более что методы получения таких соединений уже достаточно хорошо разработаны [43].

Наконец, анализ динамики развития исследований по применению тетразолов в медицине дает основание предположить, что в ближайшее десятилетие их изучению будет уделено значительно больше внимания, чем в предыдущие годы.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 06-03-32286a).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. Ichikawa, T. Kitazaki, Y. Matsushita, H. Hosono, M. Yamada, M. Mizuno, K. Itoh, *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1947 (2000).
2. T. Ichikawa, M. Yamada, M. Yamaguchi, T. Kitazaki, Y. Matsushita, K. Higashikawa, K. Itoh, *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 1110 (2001).
3. Г. И. Колдобский, В. А. Островский, *Успехи химии*, **63**, 847 (1994).
4. C. Hansch, L. Leo, in: *Exploring QSAR. Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*, American Chemical Society: Washington, DC, 1995, Ch. 13.
5. J. L. Kraus, *Pharmacol. Res. Commun.*, **15**, 183 (1983).
6. R. Jason Herr, *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 3379 (2002).
7. Д. В. Федюк, И. И. Малетина, Л. М. Ягупольский, *Укр. хим. журн.*, **63**, 47 (1997).
8. R. R. Wexler, W. J. Greenlee, J. D. Irvin, M. R. Goldberg, K. Prendergast, R. D. Smith, P. B. M. W. M. Timmermans, *J. Med. Chem.*, **39**, 625 (1996).
9. B. Le Bourdonnec, E. Meulon, S. Yous, J.-F. Goossens, R. Houssin, J.-P. Henichart, *J. Med. Chem.*, **43**, 2685 (2000).
10. C. Zhang, G. Zheng, L. Fang, Y. Li, *Synlett*, 475 (2006).
11. W. Han, X. Jiang, Z. Hu, Z. R. Wasserman, C. P. Decicco, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 3487 (2005).
12. A. Hashimoto, Y. Shi, K. Drake, J. T. Koh, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 3627 (2005).
13. C. Liljebriis, S. D. Larsen, D. Ogg, B. J. Palasuk, J. E. Bleasdale, *J. Med. Chem.*, **45**, 1785 (2002).
14. Y. Momose, T. Maekawa, H. Odaka, H. Ikeda, T. Sohda, *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 100 (2002).
15. A. Sharon, R. Pratar, P. Tiwari, A. Srivastava, P. R. Maulik, V. J. Ram, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 2115 (2005).
16. H. Brauner-Osborn, J. Egebjerg, E. O. Nielsen, U. Madsen, P. Krosgaard-Larsen, *J. Med. Chem.*, **43**, 2609 (2000).
17. P. L. Ornstein, M. B. Arnold, N. K. Allen, T. Bleisch, P. S. Borromeo, C. W. Lugar, J. D. Leander, D. Lodge, D. Schoepp, *J. Med. Chem.*, **39**, 2219 (1996).
18. M. J. O'Neill, A. Bond, P. L. Ornstein, M. A. Ward, C. A. Hichs, K. Hoo, D. Bleakman, D. Lodge, *Neuropharmacology*, **37**, 1211 (1998).
19. E. Dominguez, S. Iyengar, H. E. Shannon, D. Bleakman, A. Alt, B. M. Arnold, M. G. Bell, T. J. Bleisch, J. L. Buckmaster, A. M. Castano, M. DelPrado, A. Escribano, S. A. Filla, K. H. Ho, K. J. Hudziak, C. K. Jones, J. A. Martinez-Perez, A. Mateo, B. M. Mathes,

- E. L. Mattiuz, A. M. L. Ogden, R. M. A. Simmons, D. R. Stack, R. E. Stratford, M. A. Winter, Zhipei Wu, P. L. Ornstein, *J. Med. Chem.*, **48**, 4200 (2005).
20. B. Bang-Andersen, S. M. Lenz, N. Skjaerbaek, K. K. Soby, H. O. Hansen, B. Ebert, K. P. Bogeso, P. Krosggaard-Larsen, *J. Med. Chem.*, **40**, 2831 (1997).
 21. S. B. Vogensen, R. P. Clausen, J. R. Greenwood, T. N. Johansen, D. S. Pickering, B. Nielsen, B. Ebert, P. Krosggaard-Larsen, *J. Med. Chem.*, **48**, 3438 (2005).
 22. A. B. Pinkerton, R. V. Cube, J. H. Hutchinson, J. K. James, M. F. Gardner, H. Schaffhauser, B. A. Rowe, L. P. Daggett, J.-M. Vernier, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 5867 (2004).
 23. A. B. Pinkerton, J.-M. Vernier, H. Schaffhauser, B. A. Rowe, U. C. Campbell, D. E. Rodriguez, D. S. Lorrain, C. S. Baccei, L. P. Daggett, L. J. Bristow, *J. Med. Chem.*, **47**, 4595 (2004).
 24. J. Y. Zhang, Y. Wang, M. N. Milton, L. Kraus, A. P. Breau, S. K. Paulson, *J. Pharm. Sci.*, **93**, 1229 (2004).
 25. E. A. Hallinan, S. Tsymbalov, C. R. Dorn, B. S. Pitzele, D. W. Hansen, W. M. Moore, G. M. Jerome, J. R. Connor, L. F. Branson, D. L. Widomski, Y. Zhang, *J. Med. Chem.*, **45**, 1686 (2002).
 26. B. C. H. May, A. D. Abell, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5641 (2001).
 27. B. C. H. May, D. Abell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 172 (2002).
 28. A. Rajasekaran, P. P. Thampi, *Eur. J. Med. Chem.*, **39**, 273 (2004).
 29. D. G. Batt, G. C. Houghton, J. Roderick, J. B. Santella, III, D. A. Wacker, P. K. Welch, Y. I. Orlovsky, E. A. Wadman, J. M. Trzaskov, P. Davies, C. P. Decicco, P. H. Carter, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 787 (2005).
 30. D. Habich, *Synthesis*, 358 (1992).
 31. R. A. Powers, B. K. Shoichet, *J. Med. Chem.*, **45**, 3222 (2002).
 32. P.-Y. Lee, W.-N. Chang, C.-H. Lu, M.-W. Lin, B.-C. Cheng, C.-C. Chien, C.-J. Chang, H.-W. Chang, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **51**, 957 (2003).
 33. M. Uchida, M. Komatsu, S. Morita, T. Kanbe, K. Yamasaky, K. Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 958 (1989).
 34. I. Ueda, K. Ishii, K. Sinozaki, M. Seiki, M. Hatanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 1430 (1991).
 35. K. Waisser, J. Kunes, A. Hrabalek, Z. Odlerova, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **59**, 234 (1994).
 36. K. Waisser, J. Kunes, A. Hrabalek, M. Machacek, Z. Odlerova, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **61**, 791 (1996).
 37. K. Waisser, J. Adamec, J. Kunes, J. Kaustova, *Chem. Pap.*, **58**, 214 (2004).
 38. T. Aslam, M. G. G. Fuchs, A. Le Formal, R. H. Wightman, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3249 (2005).
 39. W. T. Ashton, C. L. Cantone, L. C. Meurer, R. L. Tolman, W. J. Greenlee, A. A. Patchett, R. J. Lynch, T. W. Schorn, J. F. Strouse, P. K. S. Sieg, *J. Med. Chem.*, **36**, 2103 (1992).
 40. E. Vieira, J. Huwyler, S. Jolidon, F. Knoflach, V. Mutel, J. Wichmann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 4628 (2005).
 41. C.-S. Chang, Y.-T. Lin, C.-C. Lee, Y.-C. Lee, C.-L. Tai, S.-N. Tseng, J.-H. Chern, *J. Med. Chem.*, **48**, 3522 (2005).
 42. A. Christopoulos, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **1**, 198 (2002).
 43. A. Hrabalek, L. Myznikov, J. Kunes, K. Vavrova, G. Koldobskii, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 7955 (2004).

Санкт-Петербургский государственный
технологический институт,
Санкт-Петербург 190013, Россия
e-mail: koldobsk@tu.spb.ru

Поступило 04.06.2006

^aCharles University in Prague,
Faculty of Pharmacy,
50005, Hradec Kralove, Czech Republic
e-mail: hrabalek@faf.cuni.cz