ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.3, 615.281

К 70-летнему юбилею академика РАН В.Н. Чарушина

ОСНОВНЫЕ ХЕМОТИПЫ ИНГИБИТОРОВ РЕПРОДУКЦИИ SARS-COV-2

© 2021 г. В. А. Ширяев*, Ю. Н. Климочкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244 *e-mail: shiryaev.va@samgtu.ru

> Поступила в редакцию 05.03.2021 г. После доработки 15.03.2021 г. Принята к публикации 18.03.2021 г.

Пандемия COVID-19 заставила ученых всего мира направить свои усилия на поиск химиотерапевтических препаратов направленного действия, способных эффективно бороться с коронавирусами. В обзоре приведена попытка систематизации низкомолекулярных соединений, в том числе известных фармацевтических препаратов и природных веществ, обладающих высокой противовирусной активностью по отношению к коронавирусам, не с позиций действия на их мишени, а по принадлежности к тому или иному структурному типу.

Ключевые слова: коронавирус, противовирусные средства, COVID-19, SARS-CoV-2

DOI: 10.31857/S0514749221050025

Активное изучение коронавирусов было начато только в 2002 г. после вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (TOPC, SARS) в 2002 г. в Китае. Следующий толчок к дальнейшему развитию данное направление исследований получило в 2012 г. после вспышки ближневосточного респираторного синдрома (БВРС, MERS) в Саудовской Аравии. Появление высокопатогенного штамма вируса SARS-CoV2 в конце 2019 г. в Китае и его распространение, приведшее к текущей пандемии, явилось интеллектуальным вызовом для мирового научного сообщества, диктующим необходимость коллаборации исследователей из разных дисциплин для разрешения возникшего системного кризиса как в здравоохранении, так и в обществе в целом.

Несмотря на успехи в создании вакцин, их использование не является залогом полного блокирования пандемии. Существуют социальные группы населения, среди которых их применение невозможно, во многих странах сформировалось стойкое неприятие вакцинации, из-за ограниченного времени иммунной защиты подразумевается повторное введение вакцины приблизительно через год, что в результате может привести к резкому снижению доли привитого населения, а для новых мРНК-вакцин этот вопрос вообще остается открытым. На момент написания обзора в Израиле было привито 60%, а в ОАЭ почти 50% населения, однако уровень заболеваемости все еще остается достаточно высоким. Следует учитывать постоянное появление мутантных штаммов коронавирусов, в том числе с более высокой патогенностью, против которых применение вакцин может оказаться неэффективным [1]. Все эти аспекты свидетельствуют о безусловной необходимости создания эффективного химиотерапевтического ответа, обеспечивающего борьбу с вызываемыми коронавирусами инфекциями применением линейки препаратов, обладающих собственно вирусспецифическим действием. Проблема стимулирует возникновение инноваций и отчасти является движущей силой развития как медицинской химии, так и современного органического синтеза.

Для химического сообщества неотложность проблематики заставила методами in silico изучить афинность существующих библиотек соединений к известным мишеням SARS-CoV2 [2-7] и срочно рассмотреть возможность перепрофилирования существующих лекарственных средств [3, 4, 8–17]. Ввиду резко выросшего глобального спроса остро встает необходимость новых методов синтеза, масштабирования и рентабельных технологических решений производства фармацевтических субстанций антивирусных препаратов [18-20]. Но главные усилия химиков-органиков должны быть направлены на создание новых молекул, главным образом новых структурных типов молекул, обеспечивающих потенциал будущей антивирусной терапии.

Геном коронавируса достаточно большой, свидетельствующий о множестве возможных точек вмешательства в репродуктивный цикл [21]. Большинство существующих лабораторных моделей оценки противовирусной активности все еще подразумевают работу с нативным вирусом [22, 23], что не раскрывает детали конкретного механизма антивирусного действия, и создаваемое интеллектуальным потенциалом химиков-органиков структурное многообразие активных молекул является стимулом и инструментом выявления новых мишеней для подавления вирусной репродукции.

Актуальность проблематики вызвала появление значительного количества обзорных статей [12, 14, 24–29], посвященных описанию существующих вирусных мишеней SARS-CoV-2 и органических молекул, взаимодействующих с сайтами связывания вирусных протеинов.

В настоящем обзоре приведена попытка анализа лавины публикаций, которые трудно полностью охватить, и классификации низкомолекулярных соединений, проявляющих доказанную *in vitro* или *in vivo* активность в отношении коронавирусов, не с позиций взаимодействия с той или иной мишенью, а по типу молекулярной структуры (хемотипу) ингибитора вирусной репродукции. Последовательность изложения основана на частоте встречаемости структурных типов в литературе без разделения на синтетические, полусинтетические и природные соединения, причем в рассмотрение принимались только наиболее активные индивидуальные соединения каждого хемотипа. Учитывая, что на момент написания обзора была изучена антивирусная активность почти 2500 соединений в отношении коронавирусов, то представленная выборка наиболее активных соединений достаточно репрезентативна.

Первая группа соединений, имеющих значительное противовирусное действие – пептидомиметики 1-23 [30-48] (рис. 1 и 2). Единственной доказанной мишенью пептидомиметиков является вирусная химотрипсин-подобная протеаза 3CLpro/Мрго. Среди представителей данного типа ингибиторов репродукции коронавирусов встречаются как уже применяемые в клинической практике препараты, такие как боцепревир 21 [36, 42] и лопинавир 23 [48] и, так и новые соединения. Соединения данной группы можно условно разделить на производные арил (гетарил)аминоуксусной кислоты 1 [30], 3 [32], 6 [33], 10 [36] и бензотриазолилуксусной кислоты 2 [31], 4 [32], 5 [32], производные серина и изосерина 7-9 [34, 35] (рис. 1) и соединения, содержащие несколько аминокислотных звеньев 11-23 [36-48] (рис. 2), среди которых часто встречаются фрагменты лейцина 11 [36, 37, 38], 12 [39], 14 [41], 15 [36, 42], 19 [45], 20 [42], 22 [47]. Общим для соединений группы пептидомиметиков является наличие липофильных заместителей как в аминокислотных остатках, так и на периферии (чаще всего *трет*-алкильных, ароматических или гетероароматических), что свидетельствует в пользу важности связывания с гидрофобными участками мишени.

Уровень противовирусной активности (IC₅₀) пептидомиметиков находится в широком диапазоне (0.051–74 мкмоль), наиболее активные – производные бензотриазолилуксусной кислоты **2** [31], **4** [32], **5** [32] и полизамещенный треонилфенилаланин **17** [44].

Пептидомиметики показали высокий потенциал для борьбы с SARS-CoV-2, поскольку протеаза ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021



Рис. 1. Структуры пептидомиметиков 1-10



Рис. 2. Структуры пептидомиметиков 11-23



23 лопинавир [48] SARS-CoV-2 repl. EC₅₀ = 26.63 uM **Рис. 2.** (продолжение)

ЗСLрго/Мрго коронавирусов необходима для репликации коронавирусов, и ее активный сайт высоко консервативен. Так, например, значения IC_{50} дифенильного производного **6** [33] примерно одинаковы как в отношении протеазы SARS-CoV, так и SARS-CoV-2. Однако, для успешного использования пептидомиметиков следует решить ряд проблем, связанных с их биодоступностью и метаболической стабильностью, избирательностью в отношении целевой протеазы и способами доставки

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021

к мишени. Для соединений данного класса характерно заметное преобладание в структуре акцепторов водородных связей над донорами.

Следующей по распространенности среди известных соединений с антикоронавирусной активностью является группа полифенолов, в том числе флавоноидов и халконоидов, а также замещенных хромонов и полициклических хинонов. Большинство из соединений этих структурных типов ингибируют действие вирусных протеаз 3CLpro и Мрго, однако также встречаются ингибиторы протеазы Plpro, NTP-геликазы и вирусного ионного канала Е. Среди этих соединений представлены хромоны 24 [49], 25 [53], производные флавона и изофлавона 26–37 [50–52, 54–57] (рис. 3), катехина 38 [58], флаванона 39 [58], флавана 40 [52], кумарина 41 [59], нафтохиноны шиконин 42 [60] и плюмбагин 43 [61] и антрахинон 44 [62]. Также достаточно высокой активностью обладают траншиноны 45 [63], 46 [63] (рис. 4), халконоиды 47–49 [64–66], производные бензофенона 50 [61], 51 [62] и дибензодиоксина 52 [67] и 53 [67] (рис. 5).

Активность полифенолов лежит в пределах 1-50 мкМ, однако для большинства из них она установлена при помощи биохимических тестов в отношении протеаз 3CLpro/Mpro и PLpro, а также геликазы и *N*-метилтрансферазы. Собственно вирусингибирующее действие установлено только для соединений **36** [57] и **37** [57] и находится на микромолярном уровне. В целом соединения, не содержащие углеводного остатка, обладают большей активностью, изофлаваноиды более активны, чем производные флавона, а лучшие значения IC₅₀ отмечены у хинонов **42** [60] и **45** [63].

Достаточно активными в отношении коронавирусов, действующими в том числе in vitro, являются модифицированные аналоги нуклеозидов, причем среди них встречаются как производные пиримидина 54-58 [60, 68-71], так и производные пурина **60** [73], **61** [74], **63** [74], **64** [77] (рис. 6). Основной мишенью ингибиторов этого хемотипа является вирусная *N*-метилтрансфераза nsp14. Только кармофур 55 [60, 69] проявляет выраженную активность (IC₅₀ 0.2 мкМ) в отношении протеазы 3CLpro/Mpro SARS-CoV-2. В целом пиримидиновые производные обладают большей активностью по сравнению с пуриновыми. В этой группе особняком стоит производное пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина 62 [75, 76] (ремдисивир), по сути являющееся пролекарством. Ремдисивир 62 доказал эффективность в клинических испытаниях и активно используется в текущей медицинской практике. Сюда же следует отнести и широко применяемый при лечении COVID-19 фавипиравир 59 [72], который также является пролекарством и является

аналогом одновременно пиримидиновых и пуриновых нуклеозидов.

Неожиданным является наличие достаточно высокой противовирусной активности у сульфидов **65–67** [78–82] и дисульфидов **68–74** [83–84], содержащих ароматические и азотистые гетероароматические заместители (рис. 7). В этой группе выделяется дисульфирам **68** [83], не содержащий циклических фрагментов, однако обладающий заметной активностью в отношении вируса MERS-CoV.

Среди рассмотренного массива активных в отношении коронавирусов соединений заметное место занимают представители шестичленных азотсодержащих гетероциклов. К ним относятся достаточно широко известные ингибиторы протеинкиназ («тинибы») **75–80** [57, 85, 86], среди которых следует отметить нилотиниб **75** [85] с IC₅₀ < 0.01 мкМ (рис. 8).

Из гетероциклических соединений, обладающих антикоронавирусной активностью, часто встречаются производные хинолина **81–91** [57, 86–95], к которым относятся известные противомалярийные средства, в том числе гидроксихлолрохин **82** [87, 88, 89], который какое-то время использовался в клинической практике для лечения больных COVID-19 (рис. 9).

Антивирусной активностью различного уровня обладают производные пирана 92 [96], 93 [62], пиридина 94-101 [21, 57, 85, 90, 91, 97, 98], изохинолина 102 [99], тиазолопиридина 103 [100], оксазолопиридина 104 [101] (рис. 10), пиримидина 105-110 [90, 102-105], бензопиримидина 111-113 [93, 106, 107], имидазолопиримидина 114 [96], 115 [109], пиразолопиримидина 116 [96], пиразина 117 [110], бензпиразина 118 [90], 119 [85], бензотиазина 120 [111] (рис. 11) и насыщенных гетероциклических соединений 121-127 [21, 57, 61, 85, 90, 99] (рис. 12), среди которых заслуживают внимание популярные фармпрепараты гипотензивного действия амлодипин 99 [85] и папаверин 102 [99]. Для большинства соединений этой группы активность определялась на клеточных моделях, поэтому не ясно, на какую из мишеней коронавирусов действуют данные вещества. Однако соединения 93 [62], **95–98** [91, 97, 98], **103** [100], **104** [101], **106**



24 [49] SARS-CoV NTPase/helicase $EC_{50} = 2.7$ uM



SARS-CoV helicase $IC_{50} = 2.7 \text{ uM}$



28 [52] SARS-CoV PLpro $IC_{50} = 3.7 \text{ uM}$



30 [54] SARS-CoV 3CLpro IC₅₀ = 8.3 uM



SARS-CoV NTPase $IC_{50} = 4 \text{ uM}$ helicase $IC_{50} = 11uM$



27 мирицетин [51] SARS-CoV nsp13 $IC_{50} = 2.71 \text{ uM}$



29 скутеллареин [51] SARS-CoV nsp13 $IC_{50} = 0.86 \text{ uM}$



31 лутеолин [54] SARS-CoV 3CLpro IC₅₀ = 20.2 uM

Рис. 3. Структуры полифенольных соединений 24-37



Рис. 3. (продолжение)

[103], **107** [104], **109** [105], **111** [93], **112** [106], **114** [96] и **127** [61] ингибируют работу основной протеазы 3CLpro/Мрго.

Среди производных тетра- **128–131** [48, 57, 99] и декагидроизохинолина **132–134** [112–115] и октагидробензопирана **135** [113, 114] встречается достаточно много соединений, ингибирующих репликацию коронавирусов (рис. 13). Заслуживает внимания заметная активность в отношении SARS-CoV-2 изохинолиновых алкалоидов **128–131** [48,

57, 99] и ингибитора ВИЧ-протеаз – нелфинавира **132** [112]. В основном, активность соединений определялась исследователями на клеточных моделях, однако для соединений **133–135** [113–115] мишенью является химотрипсин-подобная протеаза 3CLpro/Mpro.

Поскольку пятичленные гетероциклические системы являются одними из наиболее часто встречающихся среди известных лекарственных препаратов [116], неудивительно, что из соедине-



Рис. 4. Структуры полифенольных соединений 38-46

ний, активных по отношению к коронавирусам, этот структурный тип является одним из наиболее представительных. В этой группе представлены гетероциклы, содержащие один **136–148** [57, 61,

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021

85, 90, 91, 100, 118–124] (рис. 14), два **149–160** [57, 85, 86, 89, 90, 100, 125, 127–129] (рис. 15) и три **161–165** [60, 86, 94, 130, 131] (рис. 16) гетероатома, в том числе бициклические конденсированные.

669



Рис. 5. Структуры полифенольных соединений 47-53

Вирусингибирующим действием обладают порфирины **139–140** [61, 119], производные индола, в том числе **141** [120] с IC₅₀ 0.03 мкМ, и рекомендованный для лечения больных COVID-19 умефеновир («Арбидол») **145** [90, 123, 124]. Отметим заметную антивирусную активность селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиб **149** [85] (IC_{50} 0.04 мкМ) и противоязвенного препарата омепразол **158** [90]. Наивысшей активностью в этой группе обладают ралоксифен **148** [85] (0.02 мкМ) (рис. 14) и димерное производное бензимидазола **157** [128] (0.003 мкМ!) (рис. 15).







65 [78] SARS-CoV MPro $IC_{50} = 3.30 \text{ uM}$



68 дисульфирам [83] MERS-CoV 3CLpro $IC_{50} = 14.6 \text{ uM}$ SARS-CoV 3CLpro IC₅₀ = 24.1 uM

71 [60] SARS-CoV-2 Mpro $IC_{50} = 0.9 \text{ uM}$







66 [79, 80, 81] SARS-CoV nsp13 $IC_{50} = 5.9 \text{ uM}$



NO₂

67 вортиоксетин [82] SARS-CoV-2 repl. $IC_{50} = 8.03 \text{ uM}$

69 [84] SARS-CoV Mpro $IC_{50} = 0.516 \text{ uM}$

70 [85] SARS-CoV Mpro $IC_{50} = 0.883$ uM



SARS-CoV Mpro $IC_{50} = 1.250 \text{ uM}$





73 [84] SARS-CoV Mpro $IC_{50} = 1.762$

74 [84] SARS-CoV Mpro $IC_{50} = 2.075 \text{ uM}$ Рис. 7. Структуры сульфидов и дисульфидов 65-74

Соединения каркасной структуры 166 [134], 167 [62], антивирусная активность которых в отношении ионных каналов М2 вируса гриппа [132, 133] хорошо известна, оказались активными и в отношении SARS-CoV-2 (рис. 17). Обнаружено, что амантадин 166 и 3-фторамантадин 167 способны связываться с ионным каналом Е. Однако, производные бананина 168-171 [135, 136], имеющие триоксаадамантановый каркас, ингибируют другую мишень коронавирусов - геликазу nsp13.

Нейролептики фенотиазинового ряда 172-177 [57, 86, 137] ингибируют репликацию коронавирусов в микромолярном диапазоне (рис. 18). Российскими учеными в условиях фотодинамической активации обнаружена высокая вирусингибирующая активность метиленового синего 178 [137] (IC₅₀ 0.22 мкМ).

Препараты, активные фармацевтические ингредиенты которых содержат в своей структуре ди- и трианнелированные семичленные гетероциклы: азепин 179 [90], ди- и тетрагидроазепины 180-182 [48, 85, 86] и дигидрооксепин 183 [82] подавляют репликацию SARS-CoV-2 в микромолярном диапазоне (рис. 19).

Ряд лекарственных препаратов, на основе соединений дифенилметильный фармакофор 184-189 [46, 57, 85, 86], проявляют выраженную активность в отношении коронавирусов (рис. 20).

Достаточно подробно изучен ряд соединений, 1-(нафт-1-ил)этильный содержащих фрагмент ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021



190-196 [138-142] (рис. 21). Они показывают высокую активность in vitro как в отношении папаин-подобной протеазы PLpro SARS-CoV и SARS-CoV-2, так и вызывают угнетение репликации вирусных частиц на клеточных моделях в микро и субмикромолярном диапазонах.

Значительное количество соединений ароматической природы 197-216 [57, 61, 85, 86, 90, 99, 143-147], в том числе некоторые антагонисты эстрогена 197-201 [57, 86], к которым принадлежит тамоксифен 200 [86], и противогельминтные препараты 202-204 [57-85] способны подавлять

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021

репродукцию SARS-CoV-2 in vitro (рис. 22). Такие соединения, как нафамостат 206 [99, 144], голубой Эванса 207 [61], камостат 208 [99] и гексахлорофен 209 [57], обладают высокой активностью, находящейся в субмикромолярном диапазоне (рис. 23).

Некоторые ртутьорганические соединения 217 [61, 148] и 218 [61], органические сульфиды и комплексы цинка 219-222 [148], висмута 223 [149, 150], а также бронопол 224 [148] эффективно ингибируют химотрипсин-подобную протеазу 3CLpro/Mpro SARS-CoV и SARS-CoV-2 (рис. 24).

Cl



81 хлорохин [87, 88, 89] SARS-CoV-2 repl. EC₅₀ = 5.47 um



84 мефлохин [86] SARS-CoV-2 repl. IC₅₀ = 7.11 иМ



87 ивакафтор [57] SARS-CoV-2 repl. IC₅₀ = 6.57 uM





90 [94] SARS-CoV-2 repl. EC₅₀ = 1.01 uM



Cl

82 гидроксихлорохин [87, 88, 89] SARS-CoV-2 repl. EC₅₀ = 0.72 uM



85 хинидин [90] SARS-CoV-2 repl. EC₅₀ = 5.11 uM



83 амодиахин [86] SARS-CoV-2 repl. IC₅₀ = 2.59 uM



86 [91] SARS-CoV-2 3CLpro IC₅₀ = 13.8 uM





SARS-CoV 3CLpro $IC_{50} = 17.2 \text{ uM}$



91 монтелукаст [95] MERS-CoV S IC₅₀ = 3 иМ

Рис. 9. Структуры производных хинолина 81-91

ОСНОВНЫЕ ХЕМОТИПЫ ИНГИБИТОРОВ РЕПРОДУКЦИИ SARS-COV-2



Рис. 10. Структуры шестичленных гетероциклических соединений 92–104



Рис. 11. Структуры шестичленных гетероциклических соединений 105-120







Рис. 13. Структуры гидрированных аналогов изохинолина 128-135

Среди природных и полусинтетических тетраи пентациклических тритерпеноидов были найдены вещества **225–234** [57, 90, 151–155] способные подавлять репликацию коронавирусов SARS- CoV-2 (рис. 25). Сотрудниками ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ и Уфимского НЦ РАН изучалась активность производных глицирретовой и глицирризиновой кислот в отношении SARS-CoV. Наилучшую ак-



Рис. 14. Структуры производных пятичленных гетероциклических соединений 136–148



Рис. 15. Структуры производных пятичленных гетероциклических соединений 149-157

ОСНОВНЫЕ ХЕМОТИПЫ ИНГИБИТОРОВ РЕПРОДУКЦИИ SARS-COV-2



тивность показало соединение **231** (IC₅₀ 5 мкМ). Вирусные мишени данного класса соединений удалось выяснить только для производного бетулоновой кислоты **227** (эндорибонуклеаза nsp15) и для глицирризиновой кислоты **233** («шиповой» белок S).

Ряд природных и полусинтетических антибиотиков **235–240** [57, 85, 90, 156, 157] показали достаточно высокую эффективность против коронавирусов *in vitro*. Также активными в лабораторных моделях оказались противогрибковый препарат анидулафунгин **241** [57], иммунодепрессант циклоспорин **242** [158] и ряд противопаразитарных

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021

ивермектинов, среди которых наибольшей активностью обладает ивермектин B_{1a} **243** [158] (IC₅₀ 2 мкМ) (рис. 26).

выводы

Накопленный объем данных по противовирусной активности низкомолекулярных соединений в отношении коронавирусов в основном представлен с точки зрения мишени (главным образом 3CLpro/Mpro и PLpro протеаз), на которые действуют вещества. Такой подход несомненно очень удобен, в особенности учитывая недавнее получение экспериментальных трехмерных структур белков-мишеней коронавирусов и их комплексов

681



Рис. 17. Структуры каркасных соединений 166-171

ОСНОВНЫЕ ХЕМОТИПЫ ИНГИБИТОРОВ РЕПРОДУКЦИИ SARS-COV-2



Рис. 18. Структуры нейролептиков фенотиазинового ряда 172-177 и метиленового синего 178







ЮH 179 опипрамол [90] SARS-CoV-2 repl. $EC_{50} = 5.05 \text{ uM}$

180 кломипрамин [86] SARS-CoV-2 repl. $IC_{50} = 5.63 \text{ uM}$

181 кониваптан [85] SARS-CoV-2 repl. $IC_{50} = 10.34$



Рис. 19. Структуры ди- и трианнелированных семичленных гетероциклов 179-183



Рис. 21. Структуры соединений 190-196, содержащих 1-(нафт-1-ил)этильный фрагмент



193 [141] SARS-CoV-2 PLpro IC₅₀ = 2.2 uM



 $\begin{array}{c} 194 \ [142] \\ \text{SARS-CoV PLpro IC}_{50} = 2.9 \ \text{um} \\ \text{SARS-CoV-2 PLpro IC}_{50} = 7.6 \ \text{uM} \\ \text{SARS-CoV-2 repl. EC}_{50} = 7.85 \ \text{uM} \end{array}$



195 [142] SARS-CoV PLpro $IC_{50} = 6.5$ um SARS-CoV-2 PLpro $IC_{50} = 15$ uM SARS-CoV-2 repl. $EC_{50} = 1.77$ uM



196 [142] SARS-CoV PLpro $IC_{50} = 14$ um SARS-CoV-2 PLpro $IC_{50} = 42$ uM SARS-CoV-2 repl. $EC_{50} = 4.74$ uM

Рис. 21. (продолжение)



SARS-CoV-2 repl. $IC_{50} = 34.12 \text{ uM}$

SARS-CoV-2 repl. $IC_{50} = 4.68 \text{ uM}$





Рис. 23. Структуры соединений ароматической природы 204–215







Рис. 25. Структуры тритерпеноидов 225-234



Рис. 26. Структуры антибиотиков **235–240**, анидулафунгина **241**, циклоспорина **242** и ивермектина В_{1а} **243** ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021





Рис. 26. (продолжение)

с лигандами [38, 69, 134, 141, 159, 160, 161], что позволяет достаточно легко проводить компьютерное моделирование взаимодействий виртуальных структур с мишенями. Однако при этом часто химик-синтетик попадает «ловушку» белка-мишени – ведет поиск соединений с активностью в отношении определенных белков, не рассматривая возможности вмешательства в другие стадии репродуктивного цикла вируса. При этом для исследования активности используются тесты, которые дают информацию только о непосредственном взаимодействии лиганд – мишень, но оказываются бесполезными для оценки влияния соединения на биохимические процессы инфицированной клетки. Напротив, обладание данными об особенностях химического строении активных соединений безотносительно к их «точкам приложения» дает общее направление поиска новых потенциальных лекарственных кандидатов.

Приведенный анализ литературных данных не претендует на полный охват всех соединений, протестированных на наличие активности в отношении вирусов SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2 (около 2500), но дает достаточное представление о хемотипах наиболее активных соединений, которые удалось найти. Несмотря на то, что уже обнаружено достаточно большое количество типов активных молекул, многие молекулы-«лидеры» все еще ждут своего открытия.

В прошлом сообщество химиков-органиков в общем успешно участвовало в отражении угроз, создаваемых здоровью человеческой популяции инфекционными заболеваниями. Создание сульфаниламидных препаратов, полусинтетических и синтетических антибиотиков, противомалярийных и противотуберкулезных средств, модифицированных нуклеозидов антивирусного действия,

спектра антиретровирусных препаратов, ингибиторов вирусных протеаз отражает только часть вклада специалистов в области органического синтеза в решение критических проблем мирового здравоохранения. На этом пути понадобились как разработка новых синтетических методов (например, использование дициклогексилкарбодиимида или защитных групп [162]), так и создание моделей взаимодействия исследователей фундаментальной науки со специалистами медицинской промышленности. Новые вызовы должны привести к переосмыслению взаимоотношений между химиками-синтетиками, специалистами в области медицинской химии, исследователями биомедицинской сферы и органиками, работающими в фарминдустрии.

Авторы надеются, что в свете нерешенных проблем совокупный гений этих людей позволит человечеству обрести уверенность в успешном преодолении текущего кризиса глобального здравоохранения путем создания в ближайшем времени целой линейки новых эффективных препаратов для борьбы с инфекциями, вызываемыми коронавирусами.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Обзор выполнен при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-73-00254) и Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания № 0778-2020-0005.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Planas D., Bruel T., Grzelak L., Guivel-Benhassine F., Staropoli I, Porrot F., Planchais C., Buchrieser J., Rajah M.M., Bishop E., Albert M, Donati F., Behillil S., Enouf V., Maquart M., Gonzalez M., De Sèze J., Péré H., Veyer D., Sève A., Simon-Lorière E., Fafi-Kremer S., Stefic K., Mouquet H., Hocqueloux L., van der Werf S., Prazuck T., Schwartz O. *bioRxiv*. 2021. doi 10.1101/2021.02.12.430472
- Silva L.R., da Silva Santos-Júnior P.F., de Andrade Brandão J., Anderson L., Bassi E.J., de Araújo-Júnior J.X., Cardoso S.H., da Silva-Júnior E.F. *Bioorg. Med. Chem.* 2020, 28, 115745. doi 10.1016/ j.bmc.2020.115745

- Naveja J.J., Madariaga-Mazón A., Flores-Murrieta F., Granados-Montiel J., Maradiaga-Ceceña M., Alaniz V.D., Maldonado-Rodriguez M., García-Morales J., Senosiain-Peláez J.P., Martinez-Mayorga K. *Drug Disc. Today.* 2021, 26, 229–239. doi 10.1016/ j.drudis.2020.10.018
- Ojha P.K., Kar S., Krishna J.G., Roy K., Leszczynsk J. Mol. Divers. 2021, 25, 625–659. doi 10.1007/s11030-020-10134-x
- Chowdhury K.H., Chowdhury M.R., Mahmud S., Tareq A.M., Hanif N.B., Banu N., Reza A.S.M.A., Emran T.B., Simal-Gandara J. *Biol.* 2021, 10, 2. doi 10.3390/biology10010002
- Caruso F.P., Scala G., Cerulo L., Ceccarelli M. Brief. Bioinform. 2020, 22, 701–713. doi 10.1093/bib/ bbaa328
- Santibanez-Moran M.G., Lopez-Lopez E., Prieto-Martinez F.D., Sanchez-Cruz N., Medina-Franco J.L. *RSC Adv.* 2020, 10, 25089. doi 10.1039/d0ra04922k
- Ahamad S., Branch S., Harrelson S., Hussain M.K., Saquib M., Khan S. *Eur. J. Med. Chem.* 2021, 209, 112862. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112862
- de Almeida S.M.V., Soares J.C.S., dos Santos K.L., Alves J.E.F., Ribeiro A.G., Jacob I.T.T., da Silva Ferreira C.J., dos Santos J.C., de Oliveira J.F., de Carvalho Junior L.B., de Lima M.C.A. *Bioorg. Med. Chem.* 2020, 28, 115757. doi 10.1016/ j.bmc.2020.115757
- Butterworth R.F. J. Pharmaceut. Pharmacol. 2020, 8, 4. doi 10.13188/2327-204x.1000035
- Choudhry N., Zhao X., Xu D., Zanin M., Chen W., Yang Z., Chen J. J. Med. Chem. 2020, 63, 13205–13227. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00626
- Hosseini-Zare M.S., Thilagavathi R., Selvam C. RSC Adv. 2020, 10, 28287. doi 10.1039/d0ra04395h
- Li D., Hu J., Li D., Yang W., Yin S.-F., Qiu R. Top. Curr. Chem. 2021, 379, 4. doi 10.1007/s41061-020-00318-2
- Chakraborty C., Bhattacharya M., Mallick B., Sharma A.R., Lee S.-S., Agoramoorthy G. *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.*2021.doi10.1080/17512433.2021.1874348
- Савосина, П.И., Дружиловский Д.С., Поройков В.В. *Хим. Фарм. ж.* 2020, 54, 7–14. [Savosina P.I., Druzhilovskii D.S., Poroikov V.V. *Pharm. Chem. J.* 2021, 54, 989–996.] doi 10.1007/s11094-021-02308-0
- Андреев С.М., Шершакова Н.Н., Кожихова К.В., Шатилов А.А., Тимофеева А.В., Турецкий Е.А., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. *Росс. Аллерг. ж.* 2020, 17, 18–32. doi 10.36691/RJA1362
- Sharma D., Sharma N., Sharma P., Subramaniam G. J. Edu. Health Promot. 2021, 10, 31. doi 10.4103/ jehp.jehp_457_20

- Hardy M.A., Wright B.A., Bachman J.L., Boit T.B., Haley H.M.S., Knapp R.R., Lusi R.F., Okada T., Tona V., Garg N.K., Sarpong R. *ACS Cent. Sci.* 2020, *6*, 1017–1030. doi 10.1021/acscentsci.0c00637
- Liang C., Tian L., Liu Y., Hui N., Qiao G., Li H., Shi Z., Tang Y., Zhang D., Xie X., Zhao X. *Eur. J. Med. Chem.* 2020, 201, 112527. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112527
- 20. Bujuq N.A. Synthesis. 2020, 52, 3735–3750. doi 10.1055/s-0040-1707386
- 21. Gordon D.E., Jang G.M., Bouhaddou M. *Nature*. **2020**, *583*, 459–468. doi 10.1038/s41586-020-2286-9
- 22. Luo H., Zhao M., Tan D. *Chin. Med.* **2020**, *15*, 115. doi 10.1186/s13020-020-00393-z
- Liu J., Li K., Cheng L., Shao J., Yang S., Zhang W., Zhou G., de Vries A.A.F., Yu Z. *Int. J. Infect. Dis.* 2021, 103, 300–304. doi 10.1016/j.ijid.2020.12.033
- Faheem B.K.K., Sekhar K.V.G.C., Kunjiappan S., Jamalis J., Balaña-Fouce R., Tekwani B.L., Sankaranarayanan M. *Bioorg. Chem.* 2020, *104*, 104269. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104269
- 25. Amin S.A., Jha T. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *201*, 112559. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112559
- Das G., Ghosh S., Garg S., Ghosh S., Jana A., Samat R., Mukherjee N., Roy R., Ghosh S. *RSC Adv.* 2020, *10*, 28243. doi 10.1039/d0ra05434h
- 27. Keum Y.-S., Jeong Y.-J. *Biochem. Pharmacol.* **2012**, *84*, 1351–1358. doi 10.1016/j.bcp.2012.08.012.
- Spratt A.N., Gallazzi F., Quinn T.P., Lorson C.L., Sönnerborg A., Singh K. *Exp. Opin. Ther. Pat.* 2021. doi 10.1080/13543776.2021.1884224
- Пандемия COVID-19. Химия и экономика. Информационно-аналитический сборник: специальный выпуск. Ред. М.Ф. Мизинцева. М.: Издательство ВИНИТИ РАН, 2020.
- Turlington M., Chun A., Tomar S., Eggler A., Grum-Tokars V., Jacobs J., Daniels J.S., Dawson E., Saldan-ha A., Chase P., Baez-Santos Y.M., Lindsley C.W., Hodder P., Mesecar A.D., Stauffer S.R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6172–6177. doi 10.1016/j.bmcl.2013.08.112
- Kitamura N., Sacco M.D., Ma C., Hu Y., Townsend J.A., Meng X., Zhang F., Zhang X., Kukuljac A., Marty M.T., Schultz D., Cherry S., Xiang Y., Chen Y., Wang J. *biorXiv*. 2020. doi 10.1101/2020.12.19.423537
- St. John S.E., Tomar S., Stauffer S.R., Mesecar A.D. Bioorg. Med. Chem. 2015, 23, 6036–6048. doi 10.1016/ j.bmc.2015.06.039
- Jacobs J., Grum-Tokars V., Zhou Y., Turlington M., Saldanha S.A., Chase P., Eggler A., Dawson E.S., ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021

Baez-Santos Y.M., Tomar S., Mielech A.M., Baker S.C., Lindsley C.W., Hodder P., Mesecar A., Stauffer S.R. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 534–546. doi 10.1021/jm301580n

- Konno H., Wakabayashi M., Takanuma D., Saito Y., Akaji K. *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24, 1241–1254. doi 10.1016/j.bmc.2016.01.052
- Konno H., Onuma T., Nitanai I., Wakabayashi M., Yano S., Teruya K., Akaji K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017, 27, 2746–2751. doi 10.1016/j.bmcl.2017.04.056
- Liu C., Boland S., Scholle M.D., Bardiot D., Marchand A., Chaltin P., Blatt L.M., Beigelman L., Symons J.A., Raboisson P., Gurard-Levin Z.A., Vandyck K., Deval J. *Antivir: Res.* 2021, 187, 105020. doi 10.1016/j.antiviral.2021.105020
- 37. Hung H.-C., Ke Y.-Y., Huang S.Y., Huang P.-N., Kung Y.-A., Chang T.-Y., Yen K.-J., Peng T.-T., Chang S.-E., Huang C.-T., Tsai Y.-R., Wu S.-H., Lee S.-J., Lin J.-H., Liu B.-S., Sung W.-C., Shih S.-R., Chen C.-T., Hsu J.T.-A. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2020, 64, e00872–e00820. doi 10.1128/AAC.00872-20
- Fu L., Ye F., Feng Y., Yu F., Wang O., Wu Y., Zhao C., Sun H., Huang B., Niu P., Song H., Shi Y., Li X., Tan W., Qi J., Gao G.F. *Nat. Commun.* 2020, *11*, 4417. doi 10.1038/s41467-020-18233-x
- 39. St. John S.E., Mesecar A.D. Амер. заявка US 9 975 885 B2.
- Kankanamalage A.C.G., Kim Y., Damalanka V.C., Rathnayake A.D., Fehr A.R., Mehzabeen N., Battaile K.P., Lovell S., Lushington G.H., Perlman S., Chang K.-Y., Groutas W.C. *Eur. J. Med. Chem.* 2018, *150*, 334–346. doi 10.1016/j.ejmech.2018.03.004
- Yang S., Chen S.-J., Hsu M.-F., Wu J.-D., Tseng C.-T.K., Liu Y.-F., Chen H.-C., Kuo C.-W., Wu C.-S., Chang L.-W., Chen W.-C., Liao S.-Y., Chang T.-Y., Hung H.-H., Shr H.-J., Liu C.-Y., Huang Y.-A., Chang L.-Y., Hsu J.-C., Peters C.J., Wang A.H.-J., Hsu M.-C. *Med. Chem.* 2006, 49, 4971–4980. doi 10.1021/jm0603926
- 42. Sacco M.D., Ma C., Lagarias P., Gao A., Townsend J.A., Meng X., Dube P., Zhang X., Hu Y., Kitamura N., Hurst B., Tarbet B., Marty M.T., Kolocouris A., Xiang Y., Chen Y., Wang J. *Sci. Adv.* **2020**, *6*, eabe0751. doi 10.1126/sciadv.abe0751
- Zhang L., Lin D., Sun X., Curth U., Drosten C., Sauerhering L., Becker S., Rox K., Hilgenfeld R. *Science.* 2020, *368*, 409–412. doi 10.1126/science. abb3405
- 44. Zhang L., Lin D., Kusov Y., Nian Y., Ma Q., Wang J., von Brunn A., Leyssen P., Lanko K., Neyts J.,

de Wilde A., Snijder E.J., Liu H., Hilgenfeld R. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 4562–4578. doi 10.1021/ acs.jmedchem.9b01828

- 45. Wang J., Liang B., Chen Y., Chan J.F.-W., Yuan S., Ye H., Nie L., Zhou J., Wu Y., Wu M., Huang L.S., An J., Warshel A., Yuen K.-Y., Ciechanover A., Huang Z., Xu Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 113267. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113267
- Ghahremanpour M.M., Tirado-Rives J., Deshmukh M., Ippolito J.A., Zhang C.-H., de Vaca I.C., Liosi M.-E., Anderson K.S., Jorgensen W.L. ACS Med. Chem. Lett. 2020, 11, 2526–2533. doi 10.1021/ acsmedchemlett.0c00521
- Botyanszki J., Catalano J.G., Chong P.Y., Dickson H., Jin Q., Leivers A., Maynard A., Liao X., Miller J., Shotwell J.B., Tai V.W.-F., Thalji R. Междунар. заявка WO 2018/042343 A2.
- Choy K.-T., Wong A.Y.-L., Kaewpreedee P., Sia S.F., Chen D., Hui K.P.Y., Chu D.K.W, Chan M.C.W., Cheung P.P.-H., Huang X., Peiris M., Yen H.-L. *Antivir. Res.* **2020**, *178*, 104786. doi 10.1016/ j.antiviral.2020.104786
- Lee C., Lee J.M., Lee N.-R., Kim D.-R., Jeong Y.-L., Chong Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 4538– 4541. doi 10.1016/j.bmcl.2009.07.009
- 50. Chung Y.H., Jeong Y.J., Lee C.W. Южн. Корейск. заявка KR20110006083A.
- 51. Yu M.-S., Lee J., Lee J.M., Kim Y., Chin Y.-W., Jee J.-G., Keum Y.-S., Jeong Y.-J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4049–4054. doi 10.1016/ j.bmcl.2012.04.081
- Park J.-Y., Yuk H.J., Ryu H.W., Lim S.H., Kim K.S., Park K.H., Ryu Y.B., Lee W.S. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2017, *32*, 504–512. doi 10.1080/ 14756366.2016.1265519
- 53. Kim M.K., Yu M.-S., Park H.R., Kim K.B., Lee C., Cho S.Y., Kang J., Yoon H., Kim D.-E., Choo H., Jeong Y.-J., Chong Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5698–5704. doi 10.1016/j.ejmech.2011.09.005
- Ryu Y.B., Jeong H.J., Kim J.H., Kim Y.M., Park J.-Y., Kim D., Naguyen T.T.H., Park S.-J., Chang J.S., Park K.H., Rho M.-C., Lee W.S. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, *18*, 7940–7947. doi 10.1016/j.bmc.2010.09.035
- Jo S., Kim S., Shin D.H., Kim M.-S. J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2020, 35, 145–151. doi 10.1080/ 14756366.2019.1690480
- 56. Jo S., Kim S., Kim D.Y., Kim M.-S., Shin D.H. J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2020, 35, 1539–1544. doi 10.1080/14756366.2020.1801672

- Jeon S., Ko M., Lee J., Choi I., Byun S.Y., Park S., Shum D., Kim S. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2020, 64, e00819–e00820. doi 10.1128/AAC.00819-20
- Cho J.K., Curtis-Long M.J., Lee K.H., Kim D.W., Ryu H.W., Yuk H.J., Park K.H. *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21, 3051–3057. doi 10.1016/j.bmc.2013.03.027
- Kim D.W., Seo K.H., Curtis-Long M.J., Oh K.Y., Oh J.W., Cho J.K., Lee K.H., Park K.H. J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2016, 29, 59–63. doi 10.3109/ 14756366.2012.753591
- Ma C., Hu Y., Townsend J.A., Lagarias P.I., Marty M.T., Kolocouris A., Wang J. *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* 2020, *3*, 1265–1277. doi 10.1021/acsptsci.0c00130
- Coelho C., Gallo G., Campos C.B., Hardy L., Würtele M. *Plos ONE*. **2020**, *15*, e0240079. doi 10.1371/ journal.pone.0240079
- Jeppesen M.G., Toft-Bertelsen T.L., Kledal T.N., Rosenkilde M.M. *Res. Square*. 2020. doi 10.21203/ rs.3.rs-121743/v1
- Park J.-Y., Kim J.H., Kim Y.M., Jeong H.J., Kim D.W., Park K.H., Kwon H.-J., Park S.-J., Lee W.S., Ryu Y.B. *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 20, 5928–5935. doi 10.1016/j.bmc.2012.07.038
- Park J.-Y., Ko J.-A., Kim D.W., Kim Y.M., Kwon H.-J., Jeong H.J., Kim C.Y., Park K.H., Lee W.S., Ryu Y.B. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* 2016, *31*, 23–30. doi 10.3109/14756366.2014.1003215
- Jo S., Kim H., Kim S., Shin D.H., Kim M.-S. Chem. Biol. Drug Des. 2019, 94, 2023–2030. doi 10.1111/ cbdd.13604
- Park J.-Y., Jeong H.J., Kim J.H., Kim Y.M., Park S.-J., Kim D., Park K.H., Lee W.S., Ryu Y.B. *Biol. Pharm. Bull.* 2012, *35*, 2036–2042. doi 10.1248/bpb.b12-00623
- Park J.-Y., Kim J.H., Kwon J.M., Kwon H.-J., Jeong H.J., Kim Y.M., Kim D., Lee W.S., Ryu Y.B. *Bioorg. Med. Chem.* 2013, *21*, 3730–3737. doi 10.1016/j.bmc.2013.04.026
- Zheng Z., Groaz E., Snoeck R., De Jonghe S., Herdewijn P., Andrei G. ACS Med. Chem. Lett. 2021, 12, 88–92. doi 10.1021/acsmedchemlett.0c00485
- 69. Jin Z., Zhao Y., Sun Y., Zhang B., Wang H., Wu Y., Zhu Y., Zhu C., Hu T., Du X., Duan Y., Yu J., Yang X., Yang X., Yang K., Liu X., Guddat L.W., Xiao G., Zhang L., Yang H., Rao Z. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2020, *27*, 529–532. doi 10.1038/s41594-020-0440-6
- Zandi K., Amblard F., Musall K., Downs-Bowen J., Kleinbard R., Oo A., Cao D., Liang B., Russell O.O., McBrayer T., Bassit L., Kim B., Schinazi R.F. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021, 65, e01652– e01620. doi 10.1128/AAC.01652-20

- 71. Radtke K.L. Междунар. заявка WO 2019/027501 A1, 2019.
- 72. Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J., Shu D., Xia J., Liao X., Gu Y., Cai Q., Yang Y., Shen C., Li X., Peng L., Huang D., Zhang J., Zhang S., Wang F., Liu J., Chen L., Chen S., Wang Z., Zhang Z., Cao R., Zhong W., Liu Y., Liu L. *Engineering (Beijing)*. 2020, *6*, 1192–1198. doi 10.1016/j.eng.2020.03.007
- 73. Yoon J., Kim G., Jarhad D.B., Kim H.-R., Shin Y.-S., Qu S., Sahu P.K., Kim H.O., Lee H.W., Wang S.B., Kong Y.J., Chang T.-S., Ogando N.S., Kovacikova K., Snijder E.J., Posthuma C.C., van Hemert M.J., Jeong L.S. J. Med. Chem. 2019, 62, 6346–6362. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b00781
- 74. Ahmed-Belkacem R., Sutto-Ortiz P., Guiraud M. Canard B., Vasseur J.-J., Decroly E. Debart F. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *201*, 112557. doi 10.1016/ j.ejmech.2020.112557
- Wang Z., Yang L. New J. Chem. 2020, 44, 12417– 12429. doi 10.1039/d0nj02656e
- Agostini M.L., Andres E.L., Sims A.C., Graham R.L., Sheahan T.P., Lu X., Smith E.C., Case J.B., Feng J.Y., Jordan R., Ray A.S., Cihlar T., Siegel D., Mackman R.L., Clarke M.O., Baric R.S., Denison M.R. *mBio*. 2018, 9, e00221–e00218. doi 10.1128/mBio.00221-18
- Ikejiri M., Saijo M., Morikawa S., Fukushi S., Mizutani T., Kurane I., Maruyama M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, *17*, 2470–2473. doi 10.1016/j.bmcl.2007.02.026
- Wu R.-J., Zhou K.-X., Yang H., Song G.-Q., Li Y.-H., Fu J.-X., Zhang X., Yu S.-J., Wang L.-Z., Xiong L.-X., Niu C.-W., Song F.-H., Yang H., Wang J.-G. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *167*, 472–484. doi 10.1016/ j.ejmech.2019.02.002
- Adedeji A.O., Singh K., Kassim A., Coleman C.M., Elliott R., Weiss S.R., Frieman M.B., Sarafianos S.G. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014, 58, 4894–4898. doi 10.1128/AAC.02994-14
- 80. Sarafianos S.G., Adedeji A.O., Singh K. Амер. заявка US 20140005241 A1.
- Adedeji A.O., Singh K., Calcaterra N.E., DeDiego M.L., Enjuanes L., Weiss S., Sarafianos S.G. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2012, 56, 4718–4728. doi 10.1128/ aac.00957-12
- Xiong H.-L., Cao J.-L., Shen C.-G., Ma J., Qiao X.-Y., Shi T.-S., Yang Y., Ge S.-X., Zhang J., Zhang T.-Y., Yuan Q., Xia N.-S. *bioRxiv*. **2020**. doi 10.1101/ 2020.06.05.135996
- Lin M.H., Moses D.C., Hsieh C.H., Cheng S.-C., Chen Y.-H., Sun C.-Y., Chou C.-Y. *Antivir. Res.* 2018, *150*, 155–163. doi 10.1016/j.antiviral.2017.12.015

- Wang L., Bao B.-B., Song G.-Q., Chen C., Zhang X.-M., Lu W., Wang Z., Cai Y., Li S., Fu S., Song F.-H., Yang H., Wang J.-G. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, *137*, 450–461. doi 10.1016/j.ejmech.2017.05.045
- Xiao X., Wang C., Chang D., Wang Y., Dong X., Jiao T., Zhao Z., Ren L., Dela Cruz C.S., Sharma L., Lei X., Wang J. *Front. Immunol.* 2020, *11*, 586572. doi 10.3389/fimmu.2020.586572
- Weston S., Coleman C.M., Haupt R., Logue J., Matthews K., Li Y., Reyes H.M., Weiss S.R., Frieman M.B. J. Virol. 2020, 94, e01218–e01220. doi 10.1128/JVI.01218-20
- Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S. Erickson B.R., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Seidah N.G., Nichol S.T. *Virol. J.* **2005**, *2*, 69. doi 10.1186/1743-422X-2-69
- Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P., Liu X., Zhao L., Dong E., Song C. *Clin. Infect. Dis.* 2020, *71*, 732–739. doi 10.1093/cid/ciaa237
- Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W., Xiao G. *Cell. Res.* 2020, *30*, 269–271. doi 10.1038/s41422-020-0282-0
- Touret F., Gilles M., Barral K. Nougairède A., van Helden J., Decroly E., de Lamballerie X., Coutard B. *Sci. Rep.* 2020, *10*, 13093. doi 10.1038/s41598-020-70143-6
- Theerawatanasirikul S., Kuo C.J., Phecharat N., Chootip J., Lekcharoensuk C., Lekcharoensuk P. *Antivir. Res.* 2020, 182, 104927. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104927
- 92. Lo H.S., Hui K.P.Y., Lai H.-M., Khan K.S., Kaur S., Huang J., Li Z., Chan A.K.N., Cheung H.H.-Y., Ng K.-C., Ho J.C.W., Chen Y.W., Ma B., Cheung P.M.-H., Shin D., Wang K., Lee M.-H., Selisko B., Eydoux C., Guillemot J.-C., Canard B., Wu K.-P., Liang P.-H., Dikic I., Zuo Z., Chan F.K.L., Hui D.S.C., Mok V.C.T., Wong K.-B., Ko H., Aik W.S., Chan M.C.W., Ng W.-L. *BioRxiv*. 2020. doi 10.1101/2020.05.26.116020
- Mukherjee P., Desai P., Ross L., White E.L., Avery M.A. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 4138–4149. doi 10.1016/j.bmc.2008.01.011
- Rabie A.M. New J. Chem. 2021, 45, 761. doi 10.1039/ d0nj03708g
- 95. Gan H.J., Harikishore A., Lee J., Jeon S., Rajan S., Chen M.W., Neo J.L., Kim S., Yoon H.S. *Antivir: Res.* 2021, 185, 104996. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104996
- 96. Xie X., Muruato A.E., Zhang X., Lokugamage K.G., Fontes-Garfias C.R., Zou J., Liu J., Ren P., Balakrishnan M., Cihlar T., Tseng C.-T.K., Makino S., Menachery V.D., Bilello J.P., Shi P.-Y. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 5214. doi 10.1038/s41467-020-19055-7

- Niu C., Yin J., Zhang J., Vederas J.C., James M.N.G. Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 293–302. doi 10.1016/ j.bmc.2007.09.034
- Zhang J., Huitema C., Niu C., Yin J., James M.N.G., Eltis L.D., Vederas J.C. *Bioorg. Chem.* 2008, *36*, 229– 240. doi 10.1016/j.bioorg.2008.01.001
- Ellinger D., Bojkova D., Zaliani A., Cinatl J., Claussen C., Westhaus S., Reinshagen J., Kuzikov M., Wolf M., Geisslinger G., Gribbon P., Ciesek S. *Res. Square*. 2020. doi 10.21203/rs.3.rs-23951/v1
- 100. Kuo C.-J., Liu H.-G., Lo Y.-K., Seong C.M., Lee K.-I., Jung Y.-S., Liang P.-H. *FEBS Lett.* 2009, 583, 549–555. doi 10.1016/j.febslet.2008.12.059
- 101. Kao R.Y., Tsui W.H.W., Lee T.S.W., Tanner J.A., Watt R.M., Huang J.-D., Hu L., Chen G., Chen Z., Zhang L., He T., Chan K.-H., Tse H., To A.P.C., Ng L.W.Y., Wong B.C.W., Tsoi H.-W., Yang D., Ho D.D., Yuen K.-Y. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1293– 1299. doi 10.1016/j.chembiol.2004.07.013
- 102. Lee J.-M., Cho J.-B., Ahn H.-C., Jeong Y.-J. Bull. Korean Chem. Soc. 2016, 37, 2066–2068. doi 10.1002/bkcs.11002
- 103. Tsai K.-C., Chen S.-Y., Liang P.-H., Lu I.-L., Mahindroo N., Hsieh H.-P., Chao Y.-S., Liu L., Liu D., Lien W., Lin T.-H., Wu S.-Y. J. Med. Chem. 2006, 49, 3485–3495. doi 10.1021/jm050852f
- 104. Ramajayam R., Tan K.-P., Liu H.-G., Liang P.-H. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 3569–3572. doi 10.1016/j.bmcl.2010.04.118
- 105. Lee H., Ren J., Pesavento R.P., Ojeda I., Rice A.J., Lv H., Kwon Y., Johnson M.E. *Bioorg. Med. Chem.* 2019, 27, 1981–1989. doi 10.1016/j.bmc.2019.03.050
- 106. Mukherjee P., Shah F., Desai P., Avery M. J. Chem. Inf. Model. 2011, 51, 1376–1392. doi 10.1021/ci1004916
- 107. Holwerda M., Vkovski P., Wider M., Thiel V., Dijkman R. *Microorganisms*. 2020, *8*, 1872. doi 10.3390/microorganisms8121872
- 108. Lee H., Mittal A., Patel K., Gatuz J.L., Truong L., Torres J., Mulhearn D.C., Johnson M.E. *Bioorg. Med. Chem.* 2014, 22, 167–177. doi 10.1016/ j.bmc.2013.11.041
- 109. Cho J.B., Lee J.M., Ahn H.C., Jeong Y.J. J. Microbiol. Biotechnol. 2015, 25, 2007–2010. doi 10.4014/ jmb.1507.07078
- Wilson L., Gage P., Ewart G. Virology. 2006, 353, 294. doi 10.1016/j.virol.2006.05.028
- 111. Shin Y.S., Lee J.Y., Noh S., Kwak Y., Jeon S., Kwon S., Jin Y., Jang M.S., Kim S., Song J.H., Kim H.R., Park C.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *31*, 127667. doi 10.1016/j.bmcl.2020.127667

- 112. Yamamoto N., Matsuyama S., Hoshino T., Yamamoto N. *bioRxiv*. **2020**. doi 10.1101/2020.04.06.026476
- 113. Ohnishi K, Hattori Y., Kobayashi K., Akaji K. Bioorg. Med. Chem. 2019, 27, 425–435. doi 10.1016/ j.bmc.2018.12.019
- 114. Yoshizawa S., Hattori Y., Kobayashi K., Akaji K. Bioorg. Med. Chem. 2020, 28, 115273. doi 10.1016/ j.bmc.2019.115273
- 115. Shimamoto Y., Hattori Y., Kobayashi K., Teruya K., Sanjoh A., Nakagawa A., Yamashita E., Akaji E. *Bioorg. Med. Chem.* 2015, 23, 876–890. doi 10.1016/ j.bmc.2014.12.028
- 116. Taylor R.D., MacCoss M., Lawson A.D.G. J. Med. Chem. 2014, 57, 5845–5859. doi 10.1021/jm4017625
- Lee J.-M., Cho J.-B., Ahn H.-C., Jung W., Jeong Y.-J. J. Microbiol. Biotechnol. 2017, 27, 2070–2073. doi 10.4014/jmb.1707.07073
- 118. Nguyen T.T.H., Ryu H.-J., Lee S.-H., Hwang S., Breton V., Rhee J.H., Kim D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, 21, 3088–3091. doi 10.1016/j.bmcl.2011.03.034
- 119. Yang N., Tanner .A., Wang Z., Huang J.-D., Zheng B.-J., Zhua N., Sun H. *Chem. Commun.* 2007, 4413–4415. doi 10.1039/B709515E
- 120. Ghosh A.K., Gong G., Grum-Tokars V., Mulhearn D.C., Baker S.C., Coughlin M., Prabhakar B.S., Sleeman K., Johnson M.E., Mesecar A.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 5684–5688. doi 10.1016/ j.bmcl.2008.082
- 121. Zhou L., Liu Y., Zhang W., Wei P., Huang C., Pei J., Yuan Y., Lai L. J. Med. Chem. 2006, 49, 3440–3443. doi 10.1021/jm0602357
- 122. Liu W., Zhu H.-M., Niu G.-J., Shi E.-Z., Chen J., Sun B., Chen W.-Q., Zhou H.-G., Yang C. *Bioorg. Med. Chem.* 2014, *22*, 292–302. doi 10.1016/ j.bmc.2013.11.028
- 123. Wang X., Cao R., Zhang H. Liu J., Xu M., Hu H., Li Y., Zhao L., Li W., Sun X., Yang X., Shi Z., Deng F., Hu Z., Zhong W., Wang M. *Cell. Discov.* 2020, *6*, 28. doi 10.1038/s41421-020-0169-8
- 124. Хамитов Р.А, Логинова С.Я., Щукина В.Н., Борисевич С.В., Максимов В.А., Шустер А.М. *Вопр. вирусол.* 2008, *53*, 9–13.
- 125. Kumar V., Tan K.P., Wang Y.M., Lin S.W., Liang P.H. *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24, 3035–3042. doi 10.1016/j.bmc.2016.05.013
- 126. Ramajayam R., Tan K.-P., Liu H.-G., Liang P.-H. Bioorg. Med. Chem. 2010, 18, 7849–7854. doi 10.1016/j.bmc.2010.09.050
- 127. Feng S., Luan X., Wang Y., Wang H., Zhang Z., Wang Y., Tian Z., Liu M., Xiao Y., Zhao Y., Zhou R.,
- ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021

696

Zhang S. Infect. Gen. Evol. 2020, 85, 104419. doi 10.1016/j.meegid.2020.104419

- 128. Zhu O., Zhang Y., Wang L., Yao X., Wu D., Cheng J., Pan X., Liu H., Yan Z., Gao L. *Antivir. Res.* **2021**, *187*, 105015. doi 10.1016/j.antiviral.2021.105015
- 129. Węglarz-Tomczak E., Tomczak J.M., Talma M., Brul S. *bioRxiv*. **2020**. doi 10.1101/2020.05.17.100768
- Zaher N.H., Mostafa M.I., Altaher A.Y. *Acta Pharm*. 2020, 70, 145–159. doi 10.2478/acph-2020-0024
- 131. Sarafanios S.G., Adedeji A.O. Междунар. заявка WO 2013 188887 A1.
- Konstantinidi A., Chountoulesi M., Naziris N., Sartori B., Amenitsch H., Mali G., Čendak T., Plakantonaki M., Triantafyllakou I., Tselios T., Demetzos C., Busath D.D., Mavromoustakos T., Kolocouris A. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2019, 1862, 183156. doi 10.1016/j.bbamem.2019.183156
- 133. Eleftheratos S., Spearpoint P., Ortore G., Kolocouris A., Martinelli A., Martin S., Hay A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4182–4187. doi 10.1016/ j.bmcl.2010.05.049
- 134. Mandala V.S., McKay M.J., Shcherbakov A.A. Dregni A.J., Kolocouris A., Hong M. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2020, 27, 1202–1208. doi 10.1038/s41594-020-00536-8
- 135. Kesel A.J. Anti-Infect. Agents Med. Chem. 2006, 5, 161. doi 10.2174/187152106776359039
- 136. Tanner J.A., Zheng B.J., Zhou J., Watt R.M., Jiang J.Q., Wong K.L., Lin Y.P., Lu L.Y., He M.L., Kung H.F., Kesel A.J., Huang J.D. *Chem. Biol.* 2005, *12*, 303–311. doi 10.1016/j.chembiol.2005.01.006
- 137. Svyatchenko V.A., Nikonov S.D., Mayorov A.P., Gelfond M.L., Loktev V.B. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2021, 33, 102112. doi 10.1016/ j.pdpdt.2020.102112
- 138. Báez-Santos Y.M., Barraza S.J., Wilson M.W., Agius M.P., Mielech A.M., Davis N.M., Baker S.C., Larsen S.D., Mesecar A.D. *J. Med. Chem.* 2014, *57*, 2393–2412. doi 10.1021/jm401712t
- 139. Ghosh A.K., Takayama J., Rao K.V., Ratia K., Chaudhuri R., Mulhearn D.C., Lee H., Nichols D.B., Baliji S., Baker S.C., Johnson M.E., Mesecar A.D. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4968–4979. doi 10.1021/ jm1004489
- 140. Ghosh A.K., Takayama J., Aubin Y., Ratia K., Chaudhuri R., Baez Y., Sleeman K., Coughlin M., Nichols D.B., Mulhearn D.C., Prabhakar B.S., Baker S.C., Johnson M.E., Mesecar A.D. J. Med. Chem. 2009, 52, 5228–5240. doi 10.1021/jm900611t

- 141. Gao X., Qin B., Chen P., Zhu K., Hou P., Wojdyla J.A., Wang M., Cui S. *Acta Pharm. Sin. B.* 2021, *11*, 237–245. doi 10.1016/j.apsb.2020.08.014
- 142. Welker A., Kersten C., Müller C., Madhugiri R., Zimmer C., Müller P., Zimmermann R., Hammerschmidt S., Maus H., Ziebuhr J., Sotriffer C., Schirmeister T. *ChemMedChem.* **2021**, *16*, 340–354. doi 10.1002/cmdc.202000548
- 143. Bacha U., Barrila J., Velazquez-Campoy A., Leavitt S.A., Freire E. *Biochemistry*. 2004, 43, 4906– 4912. doi 10.1021/bi0361766
- 144. Hoffmann M., Schroeder S., Kleine-Weber H., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. Antimicrob. Agents Chemother. 2020, 64, e00754–e00720. doi 10.1128/ AAC.00754-20
- 145. Yang O., Chen L., He X., Gao Z., Shen X., Bai D. Chem. Pharm. Bull. 2008, 56, 1400–1405. doi 10.1248/cpb.56.1400
- 146. Gage P.W., Ewart G.D., Wilson L.E., Best W., Premkumar A. Амер. заявка US 20150313909.
- 147. Lee C., Lee J.M., Lee N.-R., Jin B.-S., Jang K.J., Kim D.-E., Jeong Y.-J., Chong Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1636–1638. doi 10.1016/ j.bmcl.2009.02.010
- 148. Lee C.-C., Kuo C.-J., Hsu M.-F., Liang P.-H., Fang J.-M., Shie J.-J., Wang A.H.-J. *FEBS Lett.* 2007, 581, 5454–5458. doi 10.1016/j.febslet.2007.10.048
- 149. Yang N., Tanner J., Zheng B.-J., Watt R., He M.-L., Lu L.-Y., Jiang J.-Q., Shum K.-T., Lin Y.-P., Wong K.-L., Lin M., Kung H.-F., Sun H., Huang J.-D. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 6464– 6468. doi 10.1002/anie.200701021
- 150. Shu T., Huang M., Wu D. Ren Y., Zhang X., Han Y., Mu J., Wang R., Qiu Y., Zhang D.-Y., Zhou X. *Virol. Sin.* **2020**, *35*, 321–329. doi 10.1007/s12250-020-00242-1
- Krasniqi B., Stevaert A., Loy B.V., Nguyen T., Thomas J., Vandeput J., Jochmans D., Thiel V., Dijkman R., Dehaen W., Voet A., Naesens L. *bioRxiv*. 2020. doi 10.1101/2020.12.10.418996
- 152. Ryu Y.B., Park S.-J., Kim Y.M., Lee J.-Y., Seo W.D., Chang J.S., Park K.H., Rho M.-C., Lee W.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1873–1876. doi 10.1016/ j.bmcl.2010.01.152
- 153. Hoever G., Baltina L., Michaelis M., Kondratenko R., Baltina L., Tolstikov G.A., Doerr H.W., Cinatl J. J. Med. Chem. 2005, 48, 1256–1259. doi 10.1021/jm0493008
- 154. Yu S., Zhu Y., Xu J., Yao G., Zhang P., Wang M., Zhao Y., Lin G., Chen H., Chen L., Zhang J.

Phytomedicine. **2020**, 153364. doi 10.1016/ j.phymed.2020.153364

- 155. Зарубаев В.В., Аникин В.Б., Смирнов В.С. Инф. Иммун. 2016, 6, 199–206. doi 10.15789/2220-7619-2016-3-199-206
- 156. Tripathi P.K., Upadhyay S., Singh M., Raghavendhar S., Bhardwaj M., Sharma P., Patel A.K. *Int. J. Biol. Macromol.* **2020**, *164*, 2622–2631. doi 10.1016/ j.ijbiomac.2020.08.166
- 157. Svenningsen E.B., Thyrsted J., Blay-Cadanet J., Liu H., Lin S., Moyano-Villameriel J., Olagnier D., Idorn M., Paludan S.R., Holm C.K., Poulsen T.B. *Antivir. Res.* 2021, 185, 104988. doi 10.1016/ j.antiviral.2020.104988
- 158. Caly L., Druce J.D., Catton M.G., Jans D.A., Wagstaff K.M. Antivir Res. 2020, 178, 104787. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104787
- 159. Jin Z., Du X., Xu Y., Deng Y., Liu M., Zhao Y., Zhang B., Li X., Zhang L., Peng C., Duan Y., Yu J.,

Wang L., Yang K., Liu F., Jiang R., Yang X., You T., Liu X., Yang X., Bai F., Liu H., Liu X., Guddat L.W., Xu W., Xiao G., Qin C., Shi Z., Jiang H., Rao Z., Yang H. *Nature*. **2020**, *582*, 289–293. doi 10.1038/ s41586-020-2223-y

- Lockbaum G.J., Reyes A.C., Lee J.M., Tilvawala R., Nalivaika E.A., Ali A., Kurt Yilmaz N., Thompson P.R., Schiffer C.A. *Viruses*. 2021, *13*, 174. doi 0.3390/v13020174
- 161. Yin W., Mao C., Luan X., Shen D.D., Shen Q., Su H., Wang X., Zhou F., Zhao W., Gao M., Chang S., Xie Y.C., Tian G., Jiang H.W., Tao S.C., Shen J., Jiang Y., Jiang H., Xu Y., Zhang S., Zhang Y., Xu H.E. Science. 2020, 368, 1499–1504. doi 10.1126/ science.abc1560
- Sheehan J.C., Henery-Logan K.R. J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 1262–1263. doi 10.1021/ja01562a063

The Main Chemotypes of SARS-CoV-2 Reproduction Inhibitors

V. A. Shiryaev* and Y. N. Klimochkin

Samara State Technical University, ul. Molodogvardeyskaya, 244, Samara, 443100 Russia *e-mail: shiryaev.va@samgtu.ru

Received March 5, 2021; revised March 15, 2021; accepted March 18, 2021

The COVID-19 pandemic has forced scientists around the world to focus their efforts on finding targeted chemotherapy drugs that can effectively fight coronaviruses. The review presents an attempt to systematize low-molecular-weight compounds, including well-known pharmaceuticals and natural substances, that have high antiviral activity against coronaviruses, not from the standpoint of action on their targets, but according to their belonging to a particular structural type.

Keywords: coronavirus, antiviral drugs, COVID-19, SARS-CoV-2