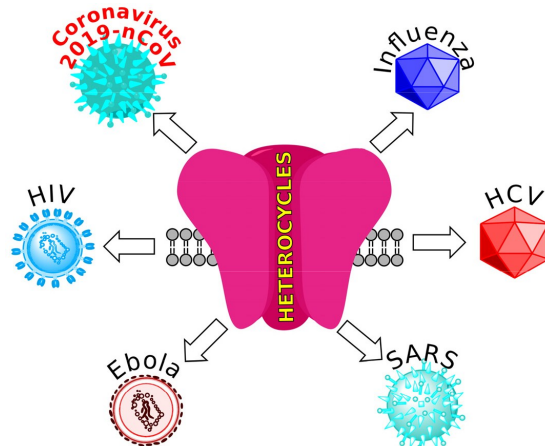


## Гетероциклические ингибиторы виropopинов в дизайне антивирусных соединений

Вадим А. Ширяев<sup>1\*</sup>, Юрий Н. Климочкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Самарский государственный технический университет,  
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия  
e-mail: shiryayev.va@samgtu.ru

Поступило 26.02.2020  
Принято после доработки 6.04.2020



Ионные каналы вирусов (виropopины) являются одними из наиболее универсальных белковых мишеней. Относительная простота архитектуры каналов позволяет достаточно легко моделировать их структуру и проводить виртуальный поиск новых ингибиторов. В обзоре рассмотрены данные, опубликованные за последние 10 лет об известных ионных каналах вирусов, вызывающих социально значимые заболевания, а также показана эффективность ингибирования виropopинов вирусов гриппа, гепатита С, иммунодефицита человека, папилломы, коронавирусов и респираторно-синцитиального вируса гетероциклическими соединениями различных классов. Представленный материал свидетельствует о перспективности поиска новых противовирусных препаратов гетероциклического строения, действие которых основано на ингибировании виropopинов.

**Ключевые слова:** виropopины, ингибиторы, ионные каналы, противовирусные препараты.

В состав большинства биомолекул входят различные гетероциклические фрагменты. Синтетические гетероциклические соединения могут имитировать природные аналоги и взаимодействовать с биомишенями, проявляя широкий спектр биологической активности, поэтому гетероциклы широко используются в качестве лекарственных средств. Около 98% химиопрепаратов содержат в своей структуре циклические фрагменты, а у 87% они – гетероциклической природы.<sup>1</sup>

В настоящее время особенно серьезной проблемой в медицине является терапия вирусных заболеваний. К 2020 г. всего зарегистрировано 93 противовирусных препарата, направленных на лечение заболеваний, вызываемых только лишь 9 вирусами: вирусом

иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусом гепатита В, вирусом гепатита С, вирусом герпеса, вирусом гриппа, цитомегаловирусом, вирусом варицелла-зостер, респираторно-синцитиальным вирусом и вирусом папилломы человека.<sup>2</sup> Среди противовирусных соединений 79 содержат гетероциклический фрагмент. Для лечения большинства заболеваний вирусной этиологии не существует одобренных химиотерапевтических средств, поэтому ведется активный поиск соединений-лидеров, способных в дальнейшем превратиться в новые лекарственные препараты.<sup>2b,3</sup> Так на 2018 г. в разной стадии клинических испытаний находилось 105 соединений, из которых в 2018–2019 гг. только 5 были внедрены в клиническую практику.<sup>2b-d</sup>

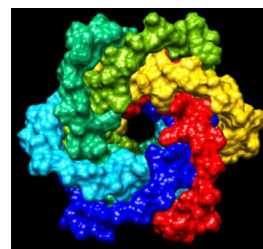
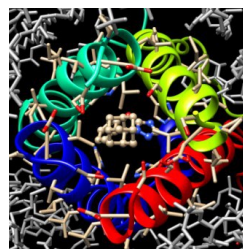
Разработка новых противовирусных препаратов осложняется большим генетическим разнообразием

\* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

вирусов и, следовательно, разнородностью возможных лекарственных мишеней. В репродуктивном цикле многих вирусов принимает участие группа белков, объединенная общей функцией увеличения проницаемости мембран, так называемые виropорины. Признаками этих белков являются обычно небольшой размер, чаще всего до 120 аминокислотных фрагментов, наличие одного или нескольких гидрофобных участков и способность к самоолигомеризации с образованием трансмембранных каналов, способных осуществлять транспорт небольших ионов.<sup>4</sup> Виropорины жизненно необходимы для репликации вирусов: повреждение или удаление гена, кодирующего соответствующий белок, приводит к понижению или исчезновению вирулентности.<sup>4c</sup> В последнее время виropорины все чаще становятся мишенями при поиске возможных путей ингибирования вирусной репродукции. Это связано с их небольшими размерами, что позволяет достаточно легко исследовать эти белки как при помощи экспериментальных методов установления структуры, так и с помощью компьютерных методов медицинской химии. При помощи молекулярной динамики можно относительно быстро моделировать структуры таких небольших белков, а также их комплексов с низкомолекулярными лигандами. Виртуальный дизайн особенно активно используется для разработки новых ингибиторов ионных каналов М2 вируса гриппа и р7 вируса гепатита С (HCV р7), поскольку известны их трехмерные модели и исследован принцип их работы и особенности блокирования посредством малых молекул (рис. 1).<sup>5</sup>

В настоящее время известно всего 29 опасных для человека вирусов, в цикле репродукции которых принимают участие ионные каналы. Наиболее опасными из этого списка, требующими усиленного поиска методов терапии, по данным ВОЗ, на настоящий момент являются: вирус Эбола, коронавирусы ТОРС и БВРС и совсем недавно обнаруженный коронавирус 2019-nCoV.<sup>5m</sup> Анализ генома последнего показал, что он также содержит гены, кодирующие виropорины, характерные для других коронавирусов. Однако, детальные исследования проводились только в отношении 8 вирусов, для которых найдены ингибиторы ионных каналов (табл. 1).

Одним из первых низкомолекулярных противовирусных препаратов направленного действия является амантадин, который был зарегистрирован в качестве лекарственного средства для профилактики гриппа в 1966 г.<sup>31</sup> Изучение механизма его действия привело к открытию ионного канала М2 вируса гриппа А.<sup>32</sup> Дальнейшие исследования привели к созданию подробной модели работы канала и выявлению принципов его ингибирования. В настоящее время считается, что белок М2 необходим вирусу гриппа для снятия капсидной оболочки после проникновения в клетку. Работа канала заключается в транспорте протонов внутрь вируса, что приводит к понижению рН внутри вирусной частицы и изменению конформации белков, составляющих капсид. Затем происходит разрушение



**Рисунок 1.** Виртуальные модели ионных каналов М2 (слева) и HCV р7 (справа), полученные при помощи симуляции молекулярной динамики.<sup>5f,h</sup>

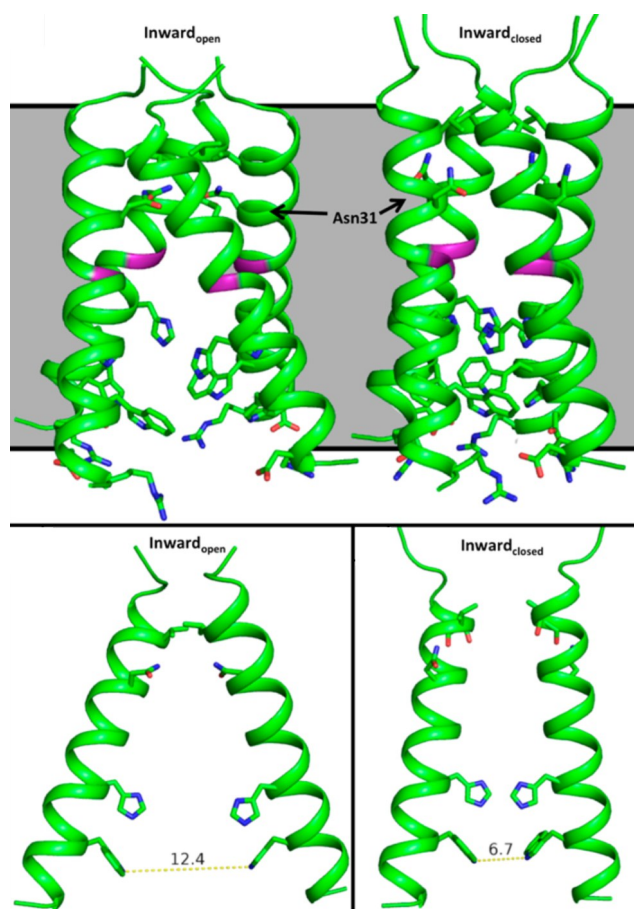
**Таблица 1.** Вирусы и соответствующие виropорины (жирным шрифтом выделены белки, для которых найдены ингибиторы гетероциклической природы)

Вирус	Виropорины
<i>Caliciviridae</i>	
Калицивирусы	NS1-2 <sup>6</sup>
<i>Coronaviridae</i>	
Коронавирус ТОРС (SARS)	<b>E</b> , <sup>7</sup> <b>ORF3a</b> , <sup>8</sup> ORF8a <sup>9</sup>
Респираторный коронавирус (CoV)	<b>E</b> , <sup>10</sup> ORF4a <sup>11</sup>
Коронавирус 2019-nCoV	<b>E</b> , <sup>12</sup> ORF3a, <sup>12</sup> ORF8 <sup>12</sup>
<i>Filoviridae</i>	
Вирус Эбола (EBOV)	delta <sup>13</sup>
<i>Flaviviridae</i>	
Вирус гепатита С (HCV)	<b>p7</b> <sup>14</sup>
Вирус Денге (DENV)	<b>M</b> , <sup>15</sup> <b>NS2A</b> , <sup>16</sup> <b>NS2B</b> , <sup>17</sup> <b>2K</b> <sup>18</sup>
Вирус лихорадки Западного Нила (WNV)	<b>MgM</b> <sup>18</sup>
<i>Orthomyxoviridae</i>	
Вирус гриппа А (IAV)	<b>AM2</b> , <sup>19</sup> <b>PB1-F2</b> <sup>20</sup>
Вирус гриппа В (IBV)	<b>BM2</b> , <sup>19</sup> <b>NB</b> <sup>19</sup>
Вирус гриппа С (ICV)	<b>CM2</b> <sup>19</sup>
<i>Orthopoxvirus</i>	
Вирус натуральной оспы (VarV)	gp151, <sup>18</sup> Gp170 <sup>18</sup>
<i>Papillomaviridae</i>	
Вирус папилломы человека (HPV)	<b>E5</b> <sup>21</sup>
<i>Paramyxoviridae</i>	
Респираторно-синцитиальный вирус (HRSV)	<b>SH</b> <sup>22</sup>
<i>Phycodnaviridae</i>	
Вирус хлореллы (ATCV-1)	<b>Kcv</b> <sup>23</sup>
<i>Picornaviridae</i>	
Полиовирус (PV)	
Вирус Коксаки (CV)	<b>2B</b> <sup>24</sup>
Энтеровирус 71 типа (EV71)	
Риновирусы (HRV)	<b>VP4</b> <sup>25</sup>
<i>Polyomaviridae</i>	
Полиомавирус человека JC (JCPyV)	<b>JC</b> <sup>26</sup>
Вирус SV40	
<i>Reoviridae</i>	
Ротавирус (RotV)	<b>NSP4</b> <sup>27</sup>
<i>Retroviridae</i>	
ВИЧ-1 (HIV-1)	<b>Vpu</b> <sup>28</sup>
Т-лимфотропный вирус человека (HTLV-1)	<b>P13</b> <sup>29</sup>
<i>Togaviridae</i>	
Вирус леса Семлики (SFV)	
Вирус лихорадки Синдбис (SINV)	
Вирус лихорадки реки Росс (RRV)	
Восточный энцефаломиелит лошадей (EEE)	<b>6K</b> <sup>30</sup>
Вирус Чикунгунья (CHIKV)	

оболочки вируса и высвобождение вирусной РНК.<sup>33</sup> Структура белка М2 содержит 97 аминокислотных фрагментов и разделена на 3 части: внеклеточный домен (фрагменты 1–23), внутриклеточный домен (фрагменты 47–97) и трансмембранный домен (фрагменты 24–46). Четыре молекулы белка объединены в тетрамерный канал.<sup>34</sup> Для работы канала наиболее важными являются фрагменты гистидина 37 и триптофана 41, которые образуют "ворота", блокирующие канал. При протонировании фрагментов гистидина 37 происходит увеличение внутренней полости канала за счет электростатического отталкивания соседних субъединиц, в результате чего возникает поток протонов через канал (рис. 2).<sup>35</sup> Механизм блокирования белка М2 состоит в проникновении ингибитора внутрь полости канала и его физическом блокировании.<sup>36</sup>

По данным ВОЗ, на 2011 г. все выявленные штаммы вируса гриппа обладали резистентностью к амантадину,<sup>37</sup> поэтому в настоящее время ведется активный поиск новых ингибиторов ионного канала М2 чаще всего среди гетероциклических соединений. Потеря активности каркасными аминами обусловлена отсутствием ионного канала М2 дикого типа (M2-WT) в структуре циркулирующих в природе штаммов. Наиболее распространенными мутантными ионными каналами М2 являются S31N, V27A и L26F.<sup>38</sup> Тем не менее ионный канал M2-WT все еще используется как удобная лабораторная модель для предварительной оценки противовирусной активности. В табл. 2 представлен ряд соединений, проявляющих высокую ингибирующую активность по отношению к ионному каналу M2-WT. Среди неароматических структур высокой активностью обладают производные пяти- и шестичленных в основном азотистых насыщенных гетероциклов. Так, полуингибирующую концентрацию в микро- и субмикромольном диапазоне проявляют пирролидины **1–5** и пиперидины **6–8**, конденсированные с адамантановым фрагментом. Родственные пирролидин-2-оны **9–10** и пиперидин-2-он **11** также обладают высокой ингибирующей активностью. Среди азапропелланов **12–21**, содержащих пирролидиновый цикл, также найдены соединения с высокой ингибирующей активностью. Спиросочлененные производные пирролидина **22**, пиперидинов **23**, **24**, пиперазина **25**, 1,3-дитиана **26**, тиазолидина **27** имеют полуингибирующие концентрации в микромолярном, а производное тиазолина **28** – в наномольном диапазонах. Производные 3-оксабицикло-[3.3.1]нон-6-ена **29–31** обладают выраженной ингибирующей активностью по отношению к каналу М2.

В 2013 г. был начат поиск новых ингибиторов ионных каналов среди ароматических гетероциклических соединений, в результате чего был найден ряд структур, содержащих фрагменты изоксазола – соединения **33**, **34**, имидазола – соединение **35**, пиримидина – соединение **37**, которые обладают ингибирующей активностью в микромолярном диапазоне концентраций. При дальнейшей оптимизации зависимости структура–активность был получен ряд пятичленных гетероциклов **38–51**, проявляющих ингибирующую актив-



**Рисунок 2.** Механизм работы ионного канала М2 вируса гриппа. Сверху показан общий вид открытого (слева) и закрытого (справа) ионного канала. Снизу показаны открытый и закрытый каналы в виде двух противоположающихся субъединиц, расстояния обозначены в Å.<sup>35b</sup>

ность на субмикромольном уровне концентраций. Также достаточно активные соединения обнаружены в ряду пиразолов – соединение **52**, тиофенов – соединение **53**, селенофенов – соединение **54**, и тиазолов – соединение **55**. Производные тетразолов **56**, **57** обладают противовирусной активностью в микромолярном диапазоне концентраций. Среди шестичленных ароматических гетероциклов ингибирующую активность по отношению к ионному каналу М2 проявляют производные пиридина – соединения **58**, **64**, и пиримидина – соединения **59**, **60**. Также ингибирующую активность по отношению к ионному каналу М2 проявляют производные тиофена – соединения **61**, **63**, **65–67**, фурана – соединение **62**, индола – соединение **68**, и пирролидина – соединение **69**.

Ранее новые ингибиторы ионного канала М2 разрабатывались на основе структурного сходства с производными адамантана. Считалось, что для эффективного связывания с каналом требуется липофильный каркас и связанная с ним основная функциональная группа. Поиск многих из показанных в табл. 1 соединений проводился по данному пути (соединения **1–26**), однако скрининг природных соединений и синтетических библиотек (соединения **29–37**), а также

**Таблица 2.** Гетероциклические ингибиторы ионного канала M2 (концентрации приведены для ионного канала дикого типа (WT))


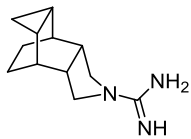
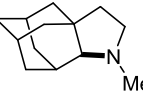
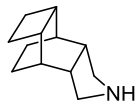
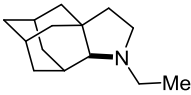
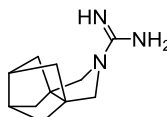
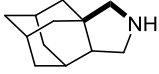
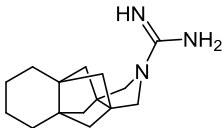
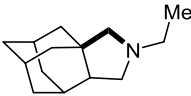
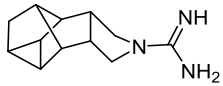
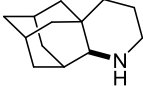
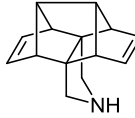
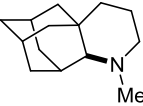
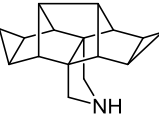
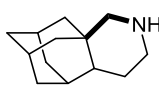
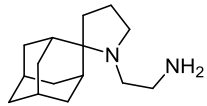
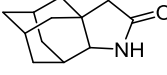
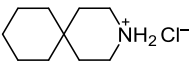
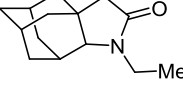
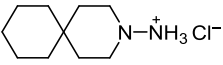
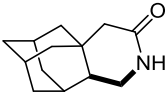
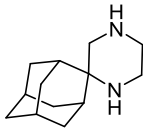
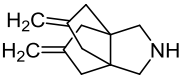
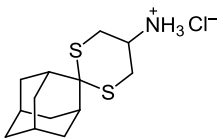
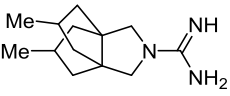
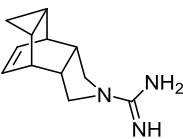
	Соединение			Соединение			
	1	Концентрация, IC <sub>50</sub> /EC <sub>50</sub> , μM	Ссылка	1	Концентрация, IC <sub>50</sub> /EC <sub>50</sub> , μM	Ссылка	
1		EC <sub>50</sub> 2.2	39	15		IC <sub>50</sub> 1.64	41
2		EC <sub>50</sub> 3.4	39	16		IC <sub>50</sub> 1.24	41
3		EC <sub>50</sub> 7.7	39	17		IC <sub>50</sub> 1.05	42
4		EC <sub>50</sub> 0.46	39	18		IC <sub>50</sub> 3.4	42
5		EC <sub>50</sub> 2.4	39	19		IC <sub>50</sub> 0.8	43
6		EC <sub>50</sub> 4.1	39	20		IC <sub>50</sub> 34	44
7		EC <sub>50</sub> 4.4	39	21		IC <sub>50</sub> 24	44
8		EC <sub>50</sub> 0.6	39	22		EC <sub>50</sub> 2.66	45
9		EC <sub>50</sub> 4.1	39	23		IC <sub>50</sub> 1.0	46
10		EC <sub>50</sub> 5.3	39	24		IC <sub>50</sub> 7.0	46
11		EC <sub>50</sub> 1.4	39	25		EC <sub>50</sub> 8.58	47
12		EC <sub>50</sub> <0.8	40	26		EC <sub>50</sub> 0.07	48
13		EC <sub>50</sub> 2.0	40				
14		IC <sub>50</sub> 1.50	41				

Таблица 2 (продолжение)

	1	2	3		1	2	3
27		EC <sub>50</sub> 1.5	49	39		EC <sub>50</sub> 0.9	53
28		EC <sub>50</sub> 0.03	50	40		EC <sub>50</sub> 1.2	53
29		IC <sub>50</sub> 1.0	51	41		EC <sub>50</sub> 0.5	53
30		IC <sub>50</sub> <1.0	51	42		EC <sub>50</sub> 0.1	53
31		IC <sub>50</sub> <1.0	51	43		EC <sub>50</sub> 0.3	53
32		EC <sub>50</sub> 2.5	52	44		EC <sub>50</sub> 0.4	54
33		EC <sub>50</sub> 0.8	52	45		EC <sub>50</sub> 0.1	55
34		EC <sub>50</sub> 1.5	52	46		EC <sub>50</sub> 0.2	55
35		EC <sub>50</sub> 0.3	52	47		EC <sub>50</sub> 3.1	55
36		EC <sub>50</sub> 0.4	52	48		EC <sub>50</sub> 0.7	55
37		EC <sub>50</sub> 1.1	52	49		EC <sub>50</sub> 0.5	55
38		EC <sub>50</sub> 0.3	53	50		EC <sub>50</sub> 0.8	55
				51		EC <sub>50</sub> 1.0	55
				52		IC <sub>50</sub> 2.27	56
				53		EC <sub>50</sub> 1.0	57
				54		EC <sub>50</sub> 2.2	57

\* HOAdNH – 3-(гидрокси)адамантан-1-ил.



Таблица 2 (окончание)

	1	2	3		1	2	3
55		IC <sub>50</sub> 0.11	58	63		EC <sub>50</sub> 1.38	62
56		EC <sub>50</sub> 0.3	59	64		IC <sub>50</sub> >10	51
57		EC <sub>50</sub> 5.4	59	65		IC <sub>50</sub> 2.38	63
58		EC <sub>50</sub> 0.4	60	66		IC <sub>50</sub> 0.90	63
59		EC <sub>50</sub> 1.5	61	67		IC <sub>50</sub> 2.26	63
60		EC <sub>50</sub> 0.7	61	68		IC <sub>50</sub> 1.02	63
61		EC <sub>50</sub> 0.47	62	69		IC <sub>50</sub> 0.74	63
62		EC <sub>50</sub> 1.06	62				

\* HOAdNH – 3-(гидроксид)адамантан-1-ил.

молекулярный докинг (соединения **38–58**) привели к открытию новых типов гетероциклических молекул, воздействующих на вирус гриппа. Многие из найденных соединений взаимодействуют не только с ионным каналом M2 вируса гриппа дикого типа, но и с каналами мутантных штаммов. Наибольшую активность проявляют соединения **18** и **44–51**, полуингибирующая концентрация которых находится в субмикромольном диапазоне. Отличие мутантных ионных каналов M2 от канала дикого типа заключается в значительном ослаблении гидрофобной упаковки между N-терминальными концами трансмембранных спиралей, что объясняет более свободную, динамичную тетрамерную структуру. Более свободная упаковка препятствует связыванию ингибитора по причине ослабления гидрофобных контактов внутри поры. Поэтому повышение аффинности новых лигандов достигается за счет появления дополнительных типов контактов (электростатических и водородных связей, а также  $\pi$ - $\pi$  и гидрофобных взаимодействий) между аминокислотными фрагментами внутренней части поры и гетероциклическими фрагментами ингибиторов (рис. 3).

Для других вирусных каналов известно мало ингибиторов по сравнению с ионным каналом M2 вируса гриппа. Из них наиболее изучен ионный канал p7 вируса гепатита C, для которого построены виртуальные модели. При помощи молекулярного докинга был найден ряд соединений (гексаметиленамилорид **37**,

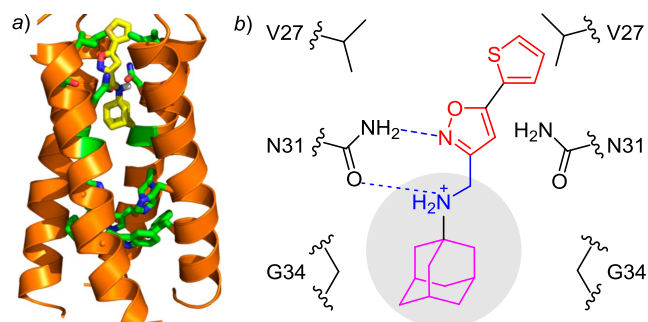


Рисунок 3. а) Строение комплекса мутантного ионного канала S31N M2 вируса гриппа с соединением **44** и б) основные взаимодействия между ингибитором и аминокислотными фрагментами.<sup>54</sup>

ВИТ-225 **70**, производные бензимидазолин-2-имина **71**, индолин-2-она **72**, 4,5-дигидропиразин-2-она **73**, пиперидина **74**, имидазола **75**, пирролидина **76** и тетразола **77**, табл. 3), эффективно блокирующих его работу и ингибирующих репродукцию вируса. Ионные каналы других вирусов изучены значительно хуже, поэтому поиск ингибиторов их работы основан на скрининге библиотек соединений. Имеющийся на сегодняшний день достаточно скудный объем опубликованного материала не дает возможности здесь оценить закономерности структура–активность, учитывая существенно различающееся строение ионных каналов разных вирусов.

Гексаметиленамилорид **37** обладает высокой активностью в отношении ионного канала E коронавируса

и средней активностью в отношении ионного канала Vpu ВИЧ. Производное пиразола (ВИТ-225) **70** обладает высокой активностью в отношении ионного канала Vpu ВИЧ. Некоторые флавоноиды проявляют заметную активность в отношении ионного канала ORF3a коронавируса, из которых наибольшей активностью обладает югланин **78**. Аналоги алкалоида ликорина **79** и **80** показали высокую ингибирующую активность в отношении ионного канала 2K вируса Денге. Ряд алкилированных иминосугаридов **81**, **82** эффективно блокируют репродукцию вируса папилломы человека за счет связывания с его ионным каналом E5. Пиронин Б (**83**) достаточно эффективно нарушает работу ионного канала SH респираторно-синцитиального вируса (табл. 3).

**Таблица 3.** Ингибиторы ионных каналов вирусов гепатита С, ВИЧ, коронавируса, вируса папилломы человека, респираторно-синцитиального вируса

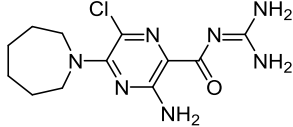
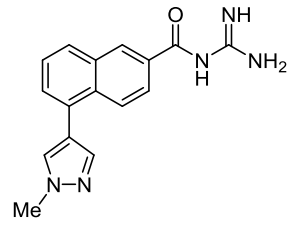
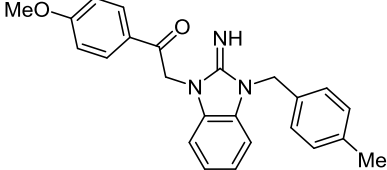
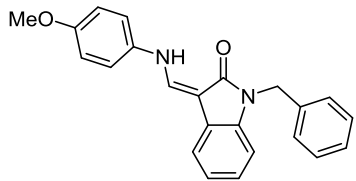
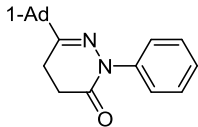
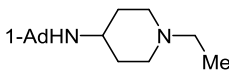
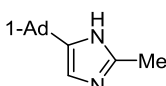
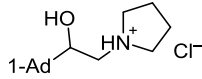
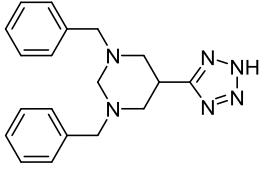
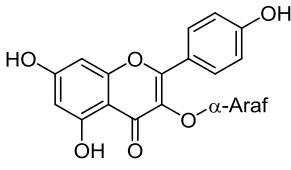
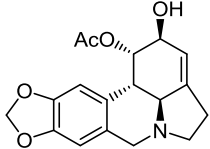
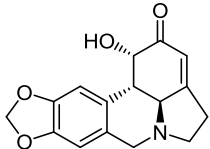
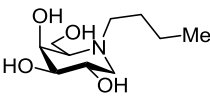
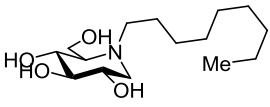
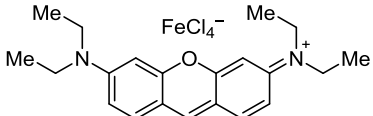
	Соединение	Ингибирующая концентрация, IC <sub>50</sub> , μM	Противовирусная активность, EC <sub>50</sub> , μM	Ионный канал	Ссылка
	1	2	3	4	5
37		IC <sub>100</sub> 100* н/о** IC <sub>100</sub> 50*	н/о EC <sub>50</sub> 1.34 н/о	p7 E Vpu	64 65 66
70		IC <sub>50</sub> 0.314 IC <sub>50</sub> 40*	100* EC <sub>50</sub> 2.25	p7 Vpu	67 68
71		IC <sub>50</sub> 0.14	н/о	p7	69a,b
72		IC <sub>50</sub> 0.184	н/о	p7	69b
73		н/о	IC <sub>50</sub> 0.52	p7	5h
74		н/д***	н/д	p7	70
75		н/д	н/д	p7	70

Таблица 3 (окончание)

	1	2	3	4	5
76		н/д	н/д	p7	70
77		н/д	н/д	p7	70
78		IC <sub>50</sub> 2.3	н/о	ORF3a	71
79		н/о	EC <sub>50</sub> 0.4	2K	72
80		н/о	EC <sub>50</sub> 0.5	2K	72
81		н/д	н/д	E5	73
82		IC <sub>50</sub> 6.84	н/д	E5	73
83		K <sub>d</sub> 6.8	н/о	SH	74

\* Наблюдается полное ингибирование работы канала.

\*\* н/о – не определялось.

\*\*\* н/д – нет числовых данных.

Таким образом, гетероциклические фрагменты, являясь наиболее распространенными фармакофорами, могут эффективно связываться с белками, в том числе и с виropинами, эффективно блокируя их работу. Хотя в данном обзоре приведены только соединения с доказанным взаимодействием с вирусными ионными каналами, среди соединений с выраженной противовирусной активностью, но с не определенным механизмом действия, с большой вероятностью могут встречаться лиганды данных мишеней. В то же время виropины являются небольшими и относительно простыми по строению белками, структуры которых могут быть достаточно легко определены как экспери-

ментальными, так и расчетными методами, что позволяет эффективно использовать их для виртуального поиска новых соединений-лидеров. Геном широкого круга опасных вирусов кодирует белки, реализующие функцию ионных каналов, для которых пока что не найдено эффективных ингибиторов, что делает поиск таких соединений актуальной задачей как медицинской химии, так и химии гетероциклов.

*Обзор подготовлен при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания (№ 0778-2020-0005) и РФФИ (грант 19-03-00973).*



**Список литературы**

- (a) Zhang, T. S. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2017**, 121, 1. (b) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5845.
- (a) De Clercq, E.; Li, G. *Clin. Microbiol. Rev.* **2016**, 29, 695. (b) Chaudhuri, S.; Symons, J. A.; Deval, J. *Antivir. Res.* **2018**, 155, 76. (c) *New Drug Therapy Approvals 2018 Report* <https://www.fda.gov/media/120357/download>. (d) *New Drug Therapy Approvals 2019* <https://www.fda.gov/media/134493/download>.
- (a) Andersen, P. I.; Ianevski, A.; Lysvand, H.; Vitkauskienė, A.; Oksenysh, V.; Bjoras, M.; Telling, K.; Lutsar, I.; Dumpis, U.; Irie, Y.; Tenson, T.; Kantele, A.; Kainov, D. E. *Int. J. Infect. Dis.* **2020**, 93, 268. (b) Klimochkin, Yu. N.; Shiryaev, V. A.; Leonova, M. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2015**, 64, 1473. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2015**, 1473.]
- (a) Wang, K.; Xie, S.; Sun, B. *Biochim. Biophys. Acta* **2011**, 1808, 510. (b) Nieva, J. L.; Madan, V.; Carrasco, L. *Nat. Rev. Microbiol.* **2012**, 10, 563. (c) Scott, C.; Griffin, S. *J. Gen. Virol.* **2015**, 96, 2000. (d) Hyser, J. M. In *Electrophysiology of Unconventional Channels and Pores*; Delcour A. H., Ed.; Springer, 2015, ch. 7. (e) Nieto-Torres, J. L.; Verdia-Baguena, C.; Castano-Rodriguez, C.; Aguilera, V. M.; Enjuanes, L. *Viruses* **2015**, 7, 3552.
- (a) Thomaston, J. L.; Konstantinidi, A.; Liu, L.; Lambrinidis, G.; Tan, J.; Caffrey, M.; Wang, J.; Degrado, W. F.; Kolocouris, A. *Biochemistry* **2020**, 59, 627. (b) Konstantinidi, A.; Chountoules, M.; Naziris, N.; Sartori, B.; Amenitsch, H.; Mali, G.; Cendak, T.; Plakantonaki, M.; Triantafyllakou, I.; Tselios, T.; Demetrios, C.; Busath, D. D.; Mavromoustakos, T.; Kolocouris, A. *Biochim. Biophys. Acta* **2020**, 1862, 183156. (c) Fernandez, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2019**, 514, 86. (d) Radošević, D.; Sencanski, M.; Perovic, V. R.; Veljkovic, N.; Prljic, J.; Veljkovic, V.; Mantlo, E.; Bukreyeva, N.; Paessler, S.; Glisic, S. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2019**, 9, 67. (e) Drakopoulos, A.; Tzitzoglaki, C.; McGuire, K.; Hoffmann, A.; Konstantinidi, A.; Kolocouris, D.; Ma, C.; Freudenberg, K.; Hutterer, J.; Gauglitz, G.; Wang, J.; Schmidtke, M.; Busath, D. D.; Kolocouris, A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, 9, 198. (f) Klimochkin, Yu. N.; Shiryaev, V. A.; Petrov, P. V.; Radchenko, E. V.; Palyulin, V. A.; Zefirov, N. S. *Curr. Comput.-Aided Drug Des.* **2016**, 12, 154. (g) Zajac, M.; Muszalska, I.; Sobczak, A.; Dadej, A.; Tomczak, S.; Jelinska, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 165, 225. (h) Shryaev, V. A.; Radchenko, E. V.; Palyulin, V. A.; Zefirov, N. S.; Bormotov, N. I.; Serova, O. A.; Shishkina, L. N.; Baimuratov, M. R.; Bormasheva, K. M.; Gruzd, Y. A.; Ivleva, E. A.; Leonova, M. V.; Lukashenko, A. V.; Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Reznikov, A. V.; Shadriskova, V. A.; Sibiryakova, A. E.; Tkachenko, I. M.; Klimochkin, Yu. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 158, 214. (i) Behmard, E.; Abdolmaleki, P.; Taghdir, M. *Biophys. Chem.* **2018**, 233, 47. (j) Dahl, S. L.; Kalita, M. M.; Fischer, W. B. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2018**, 91, 942. (k) Zhao, L.; Wang, S.; Du, L.; Dev, J.; Zhou, L.; Liu, Z.; Chou, J. J.; OuYang, B. *Protein Cell* **2016**, 7, 300. (l) Mathew, S.; Fatima, K.; Fatmi, M. Q.; Archunan, G.; Ilyas, M.; Begum, N.; Azhar, E.; Damanhour, G.; Qadri, I. *PLoS One* **2015**, 10, e0126510. (m) <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>
- Sturtak, A. C.; Perry, J. L.; Sharp, M. N.; Chang-Graham, A. L.; Farkas, T.; Hyser, J. M. *mSphere* **2019**, 4, e00506-19.
- Pervushin, K.; Tan, E.; Parthasarathy, K.; Lin, X.; Jiang, F. L.; Yu, D.; Vararattanavech, A.; Soong, T. W.; Liu, D. X.; Torres, J. *PLoS Pathog.* **2009**, 5, e1000511.
- Lu, W.; Zheng, B.-J.; Xu, K.; Schwarz, W.; Du, L.; Wong, C. K. L.; Chen, J.; Duan, S.; Deubel, V.; Sun, B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, 103, 12540.
- Chen, C.-C.; Kruger, J.; Sramala, I.; Hsu, H.-J.; Henklein, P.; Chen, Y.-M. A.; Fischer, W. B. *Biochim. Biophys. Acta* **2011**, 1808, 572.
- Surya, W.; Li, Y.; Torres, J. *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* **2018**, 1860, 1309.
- Zhang, R.; Wang, K.; Lv, W.; Yu, W.; Xie, S.; Xu, K.; Schwarz, W.; Xiong, S.; Sun, B. *Biochim. Biophys. Acta* **2014**, 1838, 1088.
- (a) Wu, A.; Peng, Y.; Huang, B.; Ding, X.; Wang, X.; Niu, P.; Meng, J.; Zhu, Z.; Zhang, Z.; Wang, J.; Sheng, J.; Quan, L.; Xia, Z.; Tan, W.; Cheng, G.; Jiang, T. *Cell Host Microbe* **2020**, 27, 1. (b) Paraskevis, D.; Kostaki, E. G.; Magiorkinis, G.; Panayiotakopoulos, G.; Sourvinos, G.; Tsiodras, S. *Infect., Genet. Evol.* **2020**, 79, 104212.
- (a) Pokhrel, R.; Pavada, E.; Gertsman, B. S.; Chapagain, P. P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, 21, 5578. (b) He, J.; Melnik, L. I.; Komin, A.; Wiedman, G. Fuselier, T.; Morris, C. F.; Starr, C. G.; Searson, P. C.; Gallaher, W. R.; Hristova, K.; Garry, R. F.; Wimley, W. C. *J. Virol.* **2017**, 91, e00438-17.
- Griffin, S. D. C.; Beales, L. P.; Clarke, D. S.; Worsfold, O.; Evans, S. D.; Jaeger, J.; Harris, M. P. G.; Rowlands, D. J. *FEBS Lett.* **2003**, 535, 34.
- Premkumar, A.; Horan, C. R.; Gage, P. W. *J. Membr. Biol.* **2005**, 204, 33.
- Shrivastava, G.; Garcia-Cordero, J.; Leon-Juarez, M.; Oza, G.; Tapia-Ramirez, J.; Villegas-Sepulveda, N.; Cedillo-Barron, L. *Virulence* **2017**, 8, 1450.
- Leon-Juarez, M.; Martinez-Castillo, M.; Shrivastava, G.; Garcia-Cordero, J.; Villegas-Sepulveda, N.; Mondragon-Castelan, M.; Mondragon-Flores, R.; Cedillo-Barron, L. *Virol. J.* **2016**, 13, 1.
- Tomar, P. P. S.; Oren, R.; Krugliak, M.; Arkin, I. T. *Viruses* **2019**, 11, 632.
- To, J.; Torres, J. *Cells* **2019**, 8, 654.
- Henkel, M.; Mitzner, D.; Henklein, P.; Meyer-Almes, F.-J.; Moroni, A.; DiFrancesco, M. L.; Henkes, L. M.; Kreim, M.; Kast, S. M.; Schubert, U.; Thiel, G. *PLoS One* **2010**, 5, e11112.
- Wetherill, L. F.; Holmes, K. K.; Verow, M.; Muller, M.; Howell, G.; Harris, M.; Fishwick, C.; Stonehouse, N.; Foster, R.; Blair, G. E.; Griffin, S.; Macdonald, A. *J. Virol.* **2012**, 86, 5341.
- Gan, S.-W.; Tan, E.; Lin, X.; Yu, D.; Wang, J.; Tan, G. M.-Y.; Vararattanavech, A.; Yeo, C. Y.; Soon, C. H.; Soong, T. W.; Pervushin, K.; Torres, J. *J. Biol. Chem.* **2012**, 287, 24671.
- Frohns, F.; Kasman, A.; Kramer, D.; Schafer, B.; Mehmel, M.; Kang, M.; Etten, J. L. V.; Gazzarrini, S.; Moroni, A.; Thiel, G. *J. Virol.* **2006**, 80, 2437.
- Li, Z.; Zou, Z.; Jiang, Z.; Huang, X.; Liu, Q. *Viruses* **2019**, 11, 510.
- Panjwani, A.; Strauss, M.; Gold, S.; Wenham, H.; Jackson, T.; Chou, J. J.; Rowlands, D. J.; Sonehouse, N. J.; Hogle, J. M.; Tuthill, T. J. *PLoS Pathog.* **2014**, 10, e1004294.
- Suzuki, T.; Orba, Y.; Okada, Y.; Sunden, Y.; Kimura, T.; Tanaka, S.; Nagashima, K.; Hall, W. W.; Sawa, H. *PLoS Pathog.* **2010**, 6, e1000801.
- Pham, T.; Perry, J. L.; Dosey, T. L.; Delcour, A. H.; Hyser, J. M. *Sci. Rep.* **2017**, 7, 43487.
- Gonzalez, M. E. *Viruses* **2015**, 7, 4352.
- Bisiotto, R.; Aguiari, P.; Rizzuto, R.; Pinton, P.; D'Agostino, D. M.; Ciminale, V. *Biochim. Biophys. Acta* **2010**, 179, 945.
- Antoine, A.-F.; Montpellier, C.; Cailliau, K.; Browaeys-Poly, E.; Vilain, J.-P.; Dubuisson, J. *J. Membr. Biol.* **2007**, 215, 37.
- (a) *Chem. Eng. News* **1966**, 44-45, 26. (b) Hubsher, G.; Haider, M.; Okun, M. S. *Neurology* **2012**, 78, 1096.

32. (a) Hay, A. J.; Kennedy, N. C. T.; Skehel, J. J.; Appleyard, G. *J. Gen. Virol.* **1979**, *42*, 189. (b) Hay, A. J.; Wolstenholme, A. J.; Skehel, J. J.; Smith, M. H. *EMBO J.* **1985**, *4*, 3021.
33. Pielak, R. M.; Chou, J. J. *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* **2011**, *1808*, 522.
34. Pinto, L. H.; Lamb, R. A. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 8997.
35. (a) Jeong, B.-S.; Dyer, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6621. (b) Thomaston, J. L.; Wu, Y.; Polizzi, N.; Liu, L.; Wang, J.; DeGrado, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11481. (c) Watkins, L. C.; Liang, R.; Swanson, J. M. J.; DeGrado, W. F.; Voth, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11667. (d) Mandala, V. S.; Loftis, A. R.; Shcherbakov, A. A.; Pentelute, B. L.; Hong, M. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2020**, *27*, 160. (e) Thomaston, J. L.; Woldeyes, R. A.; Nakane, T.; Yamashita, A.; Tanaka, T.; Koiwai, K.; Brewster, A. S.; Barad, B. A.; Chen, Y.; Lemmin, T.; Uervirojnangkoom, M.; Arima, T.; Kobayashi, J.; Masuda, T.; Suzuki, M.; Sugahara, M.; Sauter, N. K.; Tanaka, R.; Nureki, O.; Tono, K.; Joti, Y.; Nango, E.; Iwata, S.; Yumoto, F.; Fraser, J. S.; DeGrado, W. F. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2017**, *114*, 13357.
36. (a) Mandala, V. S.; Liao, S.-Y.; Kwon, B.; Hong, M. *J. Mol. Biol.* **2017**, *429*, 2192. (b) Llabres, S.; Juarez-Jimenez, J.; Masetti, M.; Leiva, R.; Vazquez, S.; Gazzarrini, S.; Moroni, A.; Cavalli, A.; Luque F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *138*, 15345.
37. Fiore, A. E.; Fry, A.; Shay, D.; Gubareva, L.; Bresee, J. S.; Uyeki, T. M. *MMWR Recomm. Rep.* **2011**, *60*, 1.
38. Bright, R. A.; Medina, M.-j.; Xu, X.; Perez-Oronoz, G.; Wallis, T. R.; Davis, X. M.; Povinelli, L.; Cox, N. J.; Klimov, A. I. *Lancet* **2005**, *366(9492)*, 1175.
39. Pardali, V.; Giannakopoulou, E.; Konstantinidi, A.; Kolocouris, A.; Zoidis, G. *Croat. Chem. Acta* **2019**, *92*, 211.
40. Torres, E.; Leiva, R.; Gazzarrini, S.; Rey-Carrizo, M.; Frigole-Vivas, M.; Moroni, A.; Naesens, L.; Vasquez, S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 831.
41. Rey-Carrizo, M.; Barniol-Xicota, M.; Ma, C.; Frigole-Vivas, M.; Torres, E.; Naesens, L.; Llabres, S.; Juarez-Jimenez, J.; Luque, F. J.; DeGrado, W. F.; Lamb, R. A.; Pinto, L. H.; Vasquez, S. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5738.
42. Rey-Carrizo, M.; Torres, E.; Ma, C.; Barniol-Xicota, M.; Wang, J.; Wu, Y.; Naesens, L.; DeGrado, W. F.; Lamb, R. A.; Pinto, L. H.; Vasquez, S. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9265.
43. Rey-Carrizo, M.; Gazzarrini, S.; Llabres, S.; Frigole-Vivas, M.; Juarez-Jimenez, J.; Font-Bardia, M.; Naesens, L.; Moroni, A.; Luque, F. J.; Vasquez, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *96*, 318.
44. (a) Duque, M. D.; Ma, C.; Torres, E.; Wang, J.; Naesens, L.; Juarez-Jimenez, J.; Camps, P.; Luque, F. J.; DeGrado, W. F.; Lamb, R. A.; Pinto, L. H.; Vasquez, S. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2646. (b) Torres, E.; Duque, M. D.; Vanderlinden, E.; Ma, C.; Pinto, L. H.; Camps, P.; Froeyen, M.; Vasquez, S.; Naesens, L. *Antivir. Res.* **2013**, *99*, 281.
45. Kolocouris, A.; Busath, D. D.; Johnson, B. US Patent 9840465B2.
46. Wang, J.; Ma, C.; Balannik, V.; Pinto, L. H.; Lamb, R. A.; DeGrado, W. F. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 307.
47. Fytas, C.; Kolocouris, A.; Fytas, G.; Zoidis, G.; Valmas, C.; Basler, C. F. *Bioorg. Chem.* **2010**, *38*, 247.
48. Hu, Y.; Musharrafieh, R.; Ma, C.; Zhang, J.; Smees, D. F.; DeGrado, W. F.; Wang, J. *Antiviral Res.* **2017**, *140*, 45.
49. Goktas, F.; Vanderlinden, E.; Naesens, L.; Cesur, N.; Cesur, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 7155.
50. Arns, S.; Balgi, A. D.; Shimizu, Y.; Pfeifer, T. A.; Kumar, N.; Shidmoosavee, F. S.; Sun, S.; Tai, S. S.-H.; Agafitei, O.; Jaquith, J. B.; Bourque, E.; Niiikura, M.; Roberge, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 64.
51. Ben-tal, N.; Armen, R. S.; Eisenlohr, L. C.; Belani, J.; Miller, M.; Fish, I.; Kalid, O. WO Patent 2017/106820 A1.
52. Balgi, A. D.; Wang, J.; Cheng, D. Y. H.; Ma, C.; Pfeifer, T. A.; Shimizu, Y.; Anderson, H. J.; Pinto, L. H.; Lamb, R. A.; DeGrado, W. F.; Roberge, M. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e55271.
53. Li, F.; Hu, Y.; Wang, Y.; Ma, C.; Wang, J. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1580.
54. Li, F.; Ma, C.; DeGrado, W. F.; Wang, J. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 1207.
55. Wang, Y.; Hu, Y.; Xu, S.; Zhang, Y.; Musharrafieh, R.; Hau, R. K.; Ma, C.; Wang, J. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1074.
56. Moiseev, I. K.; Kon'kov, S. A.; Ovchinnikov, K. A.; Kilyaeva, N. M.; Bormasheva, K. M.; Nechaeva, O. N.; Leonova, M. V.; Klimochkin, Yu. N.; Balakhnin, S. M.; Bormotov, N. I.; Serova, O. A.; Belanov, E. F. *Pharm. Chem. J.* **2012**, *45*, 588. [*Хим.-фарм. журн.* **2011**, *45(10)*, 9.]
57. Hu, Y.; Hau, R. K.; Wang, Y.; Tuohy, P.; Zhang, Y.; Xu, S.; Ma, C.; Wang, J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 1111.
58. Stankova, I.; Chuchkov, K.; Chayrov, R.; Mukova, L.; Galabov, A.; Marinkova, D.; Danalev, D. *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2019**. <https://doi.org/10.1007/s10989-019-09983-4>.
59. Zarubaev, V. V.; Golod, E. L.; Anfimov, P. M.; Shtro, A. A.; Saraev, V. V.; Gavrilov, A. S.; Logvinov, A. V.; Kiselev, O. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 839.
60. Hu, Y.; Wang, Y.; Li, F.; Ma, C.; Wang, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *135*, 70.
61. Li, F.; Ma, C.; Hu, Y.; Wang, Y.; Wang, J. *ACS Infect. Dis.* **2016**, *2*, 726.
62. Yu, Y.; Tazeem; Xu, Z.; Du, L.; Jin, M.; Dong, C.; Zhou, H.-B.; Wu, S. *Med. Chem. Commun.* **2019**, *10*, 89.
63. Гараев, Т. М.; Одноровов, А. И.; Кириллова, Е. С.; Бурцева, Е. И.; Финогенова, М. П.; Мукашева, Е. А.; Гребенникова, Т. В. *Вопросы вирусологии* **2020**, *65*, 16.
64. Premkumar, A.; Wilson, L.; Ewart, G. D.; Gage, P. W. *FEBS Lett.* **2004**, *557*, 99.
65. Wilson, L.; Gage, P.; Ewart, G. *Virology* **2006**, *353*, 294.
66. Ewart, G. D.; Mills, K.; Cox, G. B.; Gage, P. W. *Eur. Biophys. J.* **2002**, *31*, 26.
67. Luscombe, C. A.; Huang, Z.; Murray, M. G.; Miller, M.; Wilkinson, J.; Ewart, G. D. *Antiviral Res.* **2010**, *86*, 144.
68. Khoury, G.; Ewart, G.; Luscombe, C.; Miller, M.; Wilkinson, J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 835.
69. (a) Foster, T. L.; Thompson, G. S.; Kalverda, A. P.; Kankanala, J.; Bentham, M.; Wetherill, L. F.; Thompson, J.; Barker, A. M.; Clarke, D.; Noerenberg, M.; Pearson, A. R.; Rowlands, D. J.; Homans, S. W.; Harris, M.; Foster, R.; Griffin, S. *Hepatology* **2014**, *59*, 408. (b) Shaw, J.; Gosein, R.; Kalita, M. M.; Foster, T. L.; Kankanala, J.; Mahato, D. R.; Scott, C.; King, B. J.; Brown, E.; Bentham, M. J.; Wetherill, L.; Bloy, A.; Samson, A.; Harris, M.; Mankouri, J.; Rowlands, D.; Macdonald, A.; Tarr, A. W.; Fischer, W. B.; Foster, R.; Griffin, S. *bioRxiv* **2019**. DOI: 10.1101/374793.
70. Foster, T. L.; Verow, M.; Wozniak, A. L.; Bentham, M. J.; Thompson, J.; Atkins, E.; Weinman, S. A.; Fishwick, C.; Foster, R.; Harris, M.; Frifiin, S. *Hepatology* **2011**, *54*, 79.
71. Schwarz, S.; Sauter, D.; Wang, K.; Zhang, R.; Sun, B.; Karioti, A.; Bilia, A. R.; Efferth, T.; Schwarz, W. *Planta Med.* **2014**, *80*, 177.
72. Wang, P.; Li, L.-F.; Wang, Q.-Y.; Shang, L.-Q.; Shi, P.-Y.; Yin, Z. *ChemMedChem* **2014**, *9*, 1522.
73. Wetherill, L. F.; Wasson, C. W.; Swinscoe, G.; Kealy, D.; Foster, R.; Griffin, S.; Macdonald, A. *Antiviral Res.* **2018**, *158*, 113.
74. Li, Y.; To, J.; Veridia-Baguena, C.; Dossena, S.; Surya, W.; Huang, M.; Paulmichl, M.; Liu, D. X.; Aguilera, V. M.; Torres, J. *J. Virol.* **2014**, *88*, 11899.