

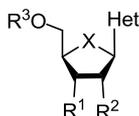
Противовирусные аналоги нуклеозидов

Владимир Е. Катаев^{1*}, Булат Ф. Гарифуллин¹

¹ Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова,
Федеральный исследовательский центр "Казанский научный центр РАН",
ул. Академика Арбузова, 8, Казань 420088, Республика Татарстан, Россия
e-mail: kataev57@yandex.ru

Поступило 29.10.2020

Принято 8.02.2021



Мини-обзор дает представление о модификациях нативных нуклеозидов, в результате которых были синтезированы огромные библиотеки аналогов нуклеозидов разнообразного строения. Особое внимание уделено синтезу так называемых пролекарственных форм аналогов нуклеозидов, обеспечивающих их проникновение в клетку и метаболизм до активных 5'-трифосфатных производных. Перечисляются все наиболее известные противовирусные циклические аналоги нуклеозидов, одобренные для лечения ВИЧ-инфекций, гепатитов В, С и гриппа начиная с 1960-х гг., а также находящиеся на различных стадиях клинических испытаний в последние годы. Обсуждаются аналоги нуклеозидов, проявившие способность ингибировать репликацию SARS-CoV и MERS-CoV, в том числе ремдесивир, одобренный FDA для экстренного использования в борьбе с COVID-19.

Ключевые слова: аналоги нуклеозидов, пронуклеотиды, противовирусная активность.

Открытие в 1950-х гг. структуры ДНК привлекло внимание химиков и биологов к нуклеозидам, являющимся стартовыми соединениями для синтеза нуклеотидов, из которых построены нуклеиновые кислоты. В начале 1960-х гг. возникла идея о том, что аналоги нативных нуклеозидов уридина (**1**), тимидина (**2**), цитидина (**3**), аденозина (**4**), гуанозина (**5**), 2'-дезоксцитидина (**6**), 2'-деоксиаденозина (**7**) и 2'-деоксигуанозина (**8**) (рис. 1) смогут изменять биохимические процессы в инфицированных вирусами клетках, ингибируя репликацию вирусов, то есть выступать в роли противовирусных лекарственных средств.

За прошедшие более чем 50 лет были синтезированы многочисленные библиотеки разнообразных аналогов нуклеозидов, проявивших противовирусную активность. Более 90 соединений были одобрены к применению в качестве лекарственных препаратов.¹ Синтез аналогов нуклеозидов осуществлялся модификацией структуры нативных нуклеозидов в трех направлениях:² 1) модификация нуклеинового основания, осуществляемая его функционализацией различными заместителями, замена нуклеинового основания на другой азотсодержащий гетероцикл; 2) модификация D-рибофуранозильного фрагмента, осуществляемая его функционализацией различными заместителями, элиминированием одной или обеих гидроксильных групп при

атомах С-2' и С-3', удалением атомов водорода при атомах С-2' и С-3', введением атома кислорода и/или серы, заменой атома кислорода на атом серы; замена D-рибофуранозильного фрагмента на циклопентановый или циклопентеновый цикл; 3) фосфорилирование гидроксильной группы при атоме С-5'.

В настоящем мини-обзоре представлены только циклические аналоги нуклеозидов, обладающие противо-

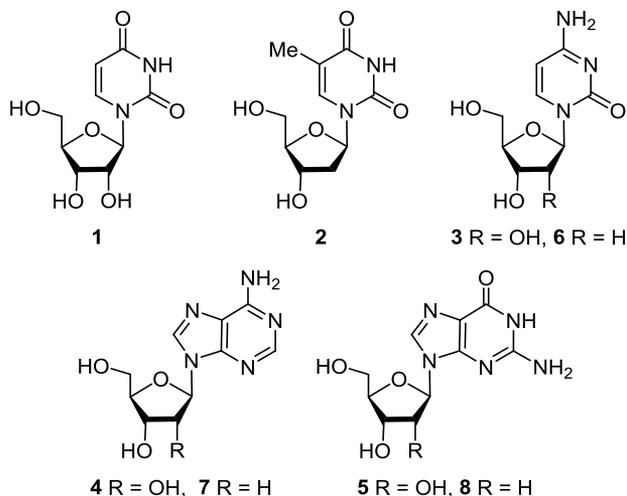


Рисунок 1. Нативные нуклеозиды.

вирусной активностью, которые сгруппированы в соответствии с перечисленными структурными признаками. Чтобы не нарушать логику изложения материала, несколько аналогов нуклеозидов, в которых одновременно модифицированы и нуклеиновое основание, и D-рибофуранозильный фрагмент, не выделены в специальный раздел, а упоминаются в разделах 2 и 3.

1. АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМ ФРАГМЕНТОМ

Одним из первых наиболее простых с синтетической точки зрения аналогов нуклеозидов, проявивших противовирусную активность, был 2'-дезоксид-5-иодуридин (**9**) (рис. 2). В 1963 г. он был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения простого герпеса и ветряной оспы под названием идоксуридин.^{1,2} Противовирусную активность в отношении вирусов простого герпеса и ветряной оспы проявили и два других 5-замещенных 2'-дезоксидуридина **10** и **11**, известные под названиями трифлуридин и бривудин^{1,2} (табл. 1).

Введение в гетероциклический фрагмент уридина (**1**) и цитидина (**3**) атома азота в положение 5 или 6 привело к резкому изменению противовирусной активности. Если 5-замещенные 2'-дезоксидуридины **9** и **10** активны против ДНК-вирусов простого герпеса и ветряной оспы, то 6-азауридин (**12**), 5-азацитидин (**13**) и 2'-дезоксид-5-азацитидин (децитабин) (**14**) (рис. 2) ингибируют уже репликацию РНК-вирусов. Так 6-азауридин (**12**) имеет ярко выраженную активность против флавивирусов денге, Зика, желтой лихорадки и лихорадки Западного Нила,³ а аналоги цитидина (**3**) – соединения **13** и **14** – одобрены FDA в 2005 г. для лечения ВИЧ¹ (табл. 1).

Среди рассматриваемого класса аналогов нуклеозидов обращает на себя внимание рибавирин (1-β-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид) (**15**) (рис. 2). Во-первых, рибавирин (**15**) – это первый нуклеозидный аналог, который проявил активность против нескольких РНК-вирусов⁴ (гепатит С, вирусы гриппа А, респираторно-синцитиальный вирус, табл. 1). Во-вторых, рибавирин (**15**) является единственным аналогом нуклеозидов среди всех препаратов, одобренных FDA для лечения гриппа.⁴ В-третьих, рибавирин (**15**) представляет собой первый пример поиска противовирусных агентов среди изостериков нативных нуклеозидов (рибавирин является изостериком гуанозина (**5**)).

Такой подход оказался весьма продуктивным. Вирамидин (**16**) (рис. 2), являющийся изостериком аденозина (**4**), проявил активность против вирусов гриппа, гепатита С и В, желтой лихорадки и респираторно-синцитиального вируса.⁵ Замена в рибавирине (**15**) 1,2,4-триазольного цикла на имидазольный привела к 1-(β-D-рибофуранозил)-5-этинилимидазол-4-карбоксамиду (ЕICAR) (**17**), демонстрирующему широкий спектр активности против ДНК- и РНК-

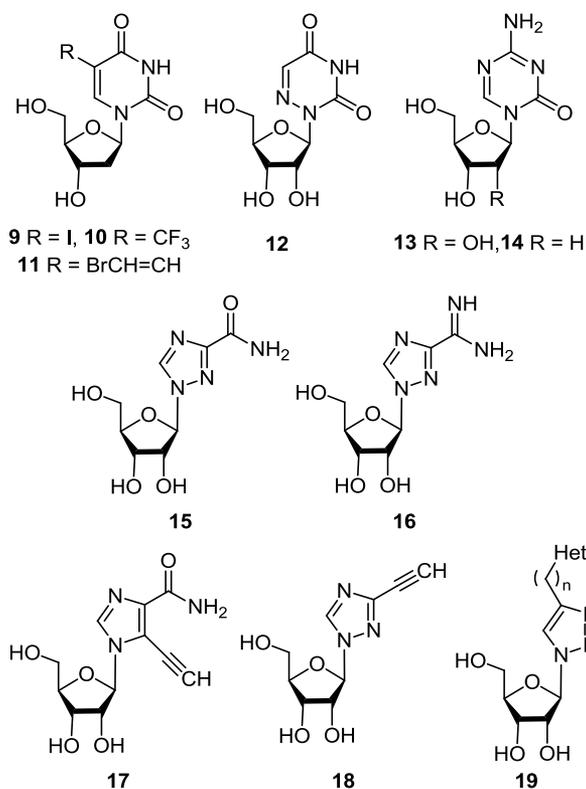


Рисунок 2. Аналоги нуклеозидов с модифицированным гетероциклическим фрагментом (Het = урацил-1-ил, 5-фторурацил-1-ил, 5-бром урацил-1-ил, 5-иодурацил-1-ил, тимин-1-ил, цитизин-1-ил, аденин-9-ил, 2,4-диоксо-3,4-дигидрохиназолин-1(2*H*)-ил, n = 1, 3, 4).

вирусов, которая существенно превышает активность рибавирина (**15**).⁶ Замена карбоксамидной группы в рибавирине (**15**) на этинильную привела к 1-(β-D-рибофуранозил)-3-этинил-1,2,4-триазолу (ЕТАR) (**18**), показавшему высокий уровень противовирусной активности в отношении ханта- и флавивирусов.⁷ Успехи в синтезе противовирусных агентов на платформе рибавирина (**15**) привели химиков к мысли использовать 1,2,3-триазольный цикл в качестве мостика между нуклеиновым основанием и D-рибофуранозильным фрагментом. Была синтезирована серия аналогов нуклеозидов **19** (рис. 2),⁸⁻¹² среди которых обнаружены соединения с противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А H1N1 и коксакивируса В3.¹²

2. АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ САХАРНЫМ ФРАГМЕНТОМ

2.1. Варьирование заместителей при атоме С-4'

Первым нуклеозидным аналогом, у которого обнаружили антиВИЧ-активность, был зидовудин (3'-азидо-3'-дезокситимидин) (**20**) (рис. 3), одобренный в 1987 г. FDA для лечения ВИЧ-инфекции.⁴ Зидовудин (**20**) был первым аналогом нуклеозидов, для которого была установлена мишень – обратная транскриптаза (РНК-зависимая ДНК-полимераза) ВИЧ.^{2,4}

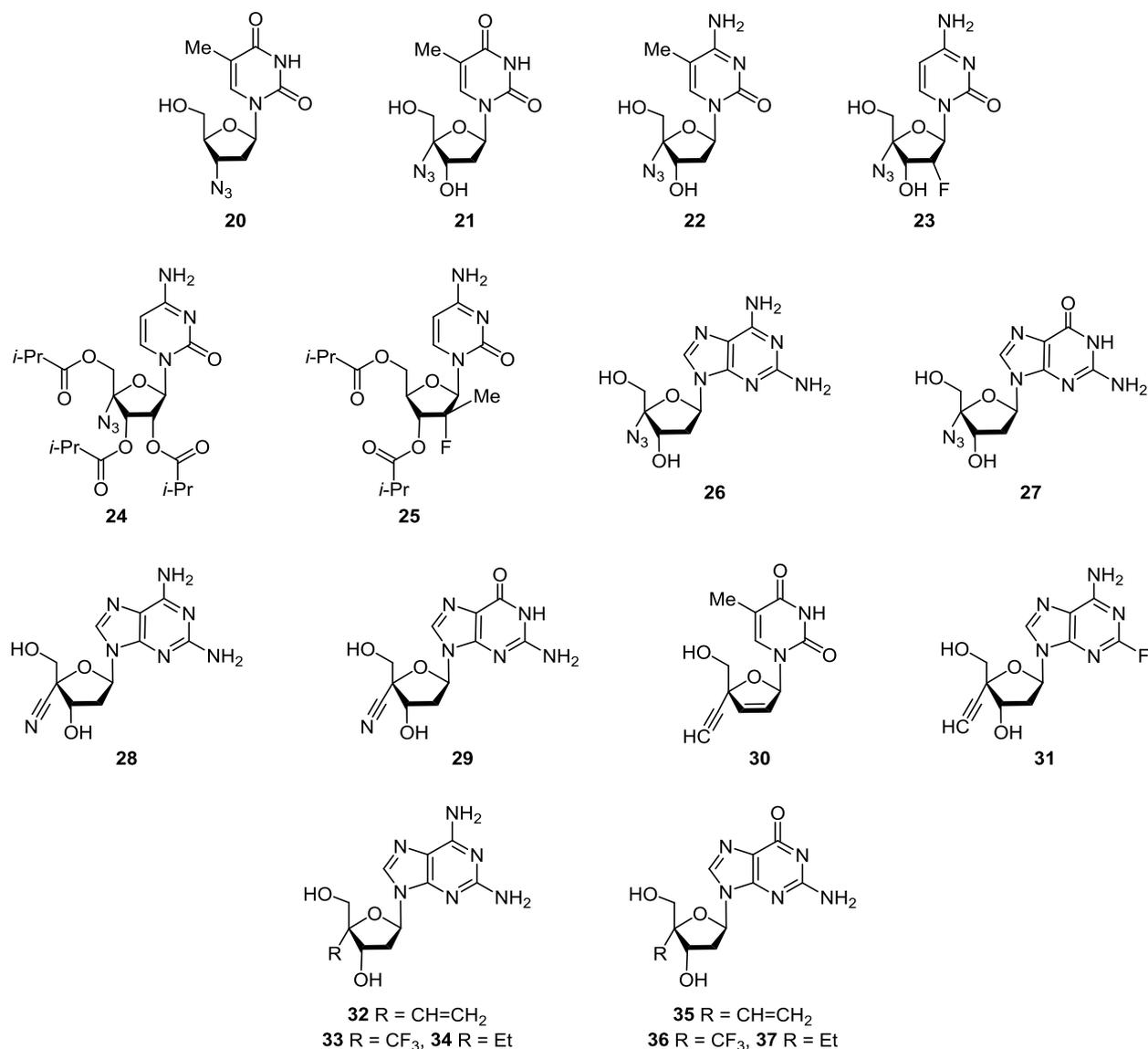


Рисунок 3. Аналоги нуклеозидов с варьируемым заместителем при атоме С-4'.

Интересно проследить, как изменялась противовирусная активность при модификации зидовудина (**20**) (табл. 1). На рис. 3 представлены аналоги нуклеозидов **21–24**, **26**, **27**, у которых, в отличие от зидовудина (**20**), азидогруппа находится у атома С-4'. Эти соединения стали известными благодаря своей высокой активности против вирусов гепатита В (соединения **21–23**, **26**, **27**)¹³ или гепатита С (соединения **24**, **25**).^{3,14} Можно предположить, что именно введение азидогруппы в положение С-4' 2'-дезокситидина (**6**), 2'-деоксиаденозина (**7**) и 2'-дезоксигуанозина (**8**) (рис. 1) обеспечило появление активности против вируса гепатита В. Отметим, что различная природа гетероциклического фрагмента в соединениях **21** (тимин), **22** (5-метилцитозин), **23** (цитозин), **26** (2-аминоаденин) и **27** (гуанин) не влияет на целенаправленность их действия (табл. 1). Целенаправленности удалось достичь ацилированием гидроксильных групп при атомах С-2', С-3' и С-5'. Так, балапиравир (**24**) и

мерицитабин (**25**) (рис. 3), в отличие от соединений **21–23**, **26**, **27**, ингибируют репликацию вируса гепатита С,^{15,16} относящегося к классу РНК-вирусов (табл. 1). В 2018 г. было обнаружено, что 4'-замещенные аналоги 2'-деоксиаденозина (**7**) и 2'-дезоксигуанозина (**8**), обладающие высокой активностью против вируса гепатита В, относящегося к ДНК-вирусам, проявляют высокую активность и против ВИЧ, относящегося к РНК-вирусам.¹⁷ Этим свойством обладают как 4'-азидозамещенные аналоги нуклеозидов **26** и **27**, так и аналоги нуклеозидов **28** и **29** (рис. 3), содержащие в положении С-4' не азидо-, а цианогруппу.¹⁷ Не влияет на противовирусную активность замена азидо- и цианогрупп в положении С-4' на этинильную группу. Так, аналог тимидина (**2**) фестинавир (**30**)¹⁶ и аналог аденозина (**4**) ислатравир (**31**)^{14,18} ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ (табл. 1). Более того, репликацию вируса гепатита В и ВИЧ ингибируют аналоги 2-амино-2'-деоксиаденозина **32–34** и аналоги 2'-деокси-

гуанозина **35–37**, содержащие в положении С-4' винильную (соединения **32**, **35**), трифторметильную (соединения **33**, **36**) и даже этильную группы (соединения **34**, **37**).¹⁷

2.2. Варьирование заместителей у атомов С-1' и С-2'

Наиболее известным среди аналогов нуклеозидов с заместителями у атомов С-1' или С-2' является гемцитабин (2'-дезоксидефторцитидин) (**38**) (рис. 4). В 1996 г. гемцитабин (**38**) был одобрен FDA для лечения различных видов рака (рака поджелудочной железы, яичников, легких, молочной железы и мочевого пузыря).¹ Однако в последние годы было обнаружено, что это соединение проявляет сильную противовирусную активность в отношении ВИЧ, вируса гепатита С, вируса гриппа А и ряда энтеровирусов¹⁹ (табл. 1). Существенным ограничением использования гемцитабина (**38**) *in vivo* является его быстрый метаболизм цитидиндеаминазой, поэтому в настоящее время изучается его производное **39**, в котором аминогруппа защищена от дезаминирования остатком вальпроевой кислоты.¹⁹ Выше отмечалось, что 6-азауридин (**12**) (рис. 2) обладает ярко выраженной противовирусной активностью против флавивирусов денге, Зика, желтой лихорадки и лихорадки Западного Нила,³ являясь ингибитором РНК-зависимой РНК-полимеразы этих вирусов. Аналоги аденозина **40–43** с этинильной группой у атома С-2' или цианогруппой у атома С-1' (рис. 4) продемонстрировали яркую зависимость противовирусной активности как от структуры гетероциклической части молекулы, так и от природы заместителей при атомах С-1' и С-2'. В отличие от 6-азауридина (**12**), 2'-этиниладенозин (**40**) активен только против флавивируса денге.³ Отсутствие атома N-7 наделяет соединение **41** активностью по отношению к флавивирусу Зика³ (табл. 1). Кардинальное изменение структуры, по сравнению с N-нуклеозидами **40**, **41**, у С-нуклеозида **42** (отсутствие атомов азота в положе-

ниях 7 и 9 аденинового фрагмента, появление атома азота в положении 4 и цианогруппы у атома С-1') приводит к существенному изменению биологической активности: появляется активность в отношении вирусов гепатита С, Эбола, SARS-CoV^{20,21} (табл. 1). В то же время, казалось бы, незначительное изменение в структуре – замена в соединении **42** гидроксильной группы при атоме С-2' на атом фтора (структура **43**) – привело к потере противовирусной активности в отношении вируса гепатита, флавивирусов и вируса Эбола.²¹

2.3. 2',3'-Дидезокси-нуклеозиды

Именно к этой группе аналогов нуклеозидов принадлежат наиболее известные лекарственные препараты для лечения ВИЧ-инфекции. Вслед за зидовудином (**20**) остальные пять аналогов нуклеозидов, ингибирующие обратную транскриптазу ВИЧ и одобренные FDA для лечения ВИЧ-инфекции, – диданозин (**44**), ставудин (**46**), ламивудин (**50**), эмтрицитабин (**52**) (рис. 5) и абакавир (**62**) (рис. 6) – стали называть нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ). ВИЧ является РНК-вирусом, но, поскольку в процессе его репликации образуется ДНК, он отнесен в специальную группу РНК-вирусов, названных ретровирусами. Поэтому перечисленные НИОТ часто называют противоретровирусными препаратами.

Диданозин (2',3'-дидезоксиинозин) (**44**) (рис. 5), синтезированный в 1964 г. и одобренный FDA в 1991 г., оказался вторым НИОТ после зидовудина (**20**) для лечения ВИЧ-инфекции.^{2,4} Зальцитабин (2',3'-дидезоксицитидин) (**45**), синтезированный в конце 1960-х гг. и выпущенный на фармацевтический рынок в 1992 г., стал третьим аналогом нуклеозидов, одобренным FDA для лечения ВИЧ-инфекции (табл. 1). Однако ограниченная эффективность, неблагоприятная фармакокинетика и побочные эффекты привели к тому, что это соединение было отозвано с фармацевтического рынка в июне 2006 г., став первым противоретровирусным препаратом, от применения которого полностью отказались.^{2,4} Ставудин (3'-дезоксидефторгидротимидин) (**46**) (рис. 5) был синтезирован в конце 1960-х гг., но его способность ингибировать репликацию ВИЧ была обнаружена только в 1982 г. во время эпидемии СПИДа, начавшейся в Нью-Йорке. Одобренный к применению в 1994 г. ставудин (**46**) стал четвертым лекарственным препаратом из числа аналогов нуклеозидов для лечения ВИЧ-инфекции.^{2,4}

Цитидиновый аналог ставудина (**46**), 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидротимидин (**47**), обладает примерно такой же активностью в отношении ВИЧ (EC₅₀ 0.009 и 0.005 мкМ соответственно²²). Введение атома фтора в положение С-5 цитозинового цикла уменьшает активность и соединение **48** ингибирует репликацию ВИЧ при EC₅₀ 0.046 мкМ.²³ Судя по литературным данным,^{23,24} элвцитабин (**49**) (рис. 5), проходящий клинические испытания,¹⁶ имеет практически такую же активность, как и его энантиомер **48** (табл. 1). Это удивительно, поскольку элвцитабин (**49**) относится к необычной группе аналогов нуклеозидов – L-нуклеозидам.

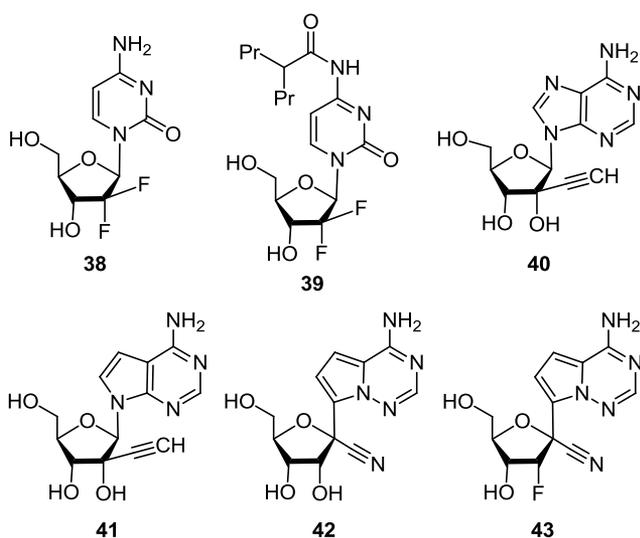


Рисунок 4. Аналоги нуклеозидов с варьлируемыми заместителями при атомах С-1' и С-2'.

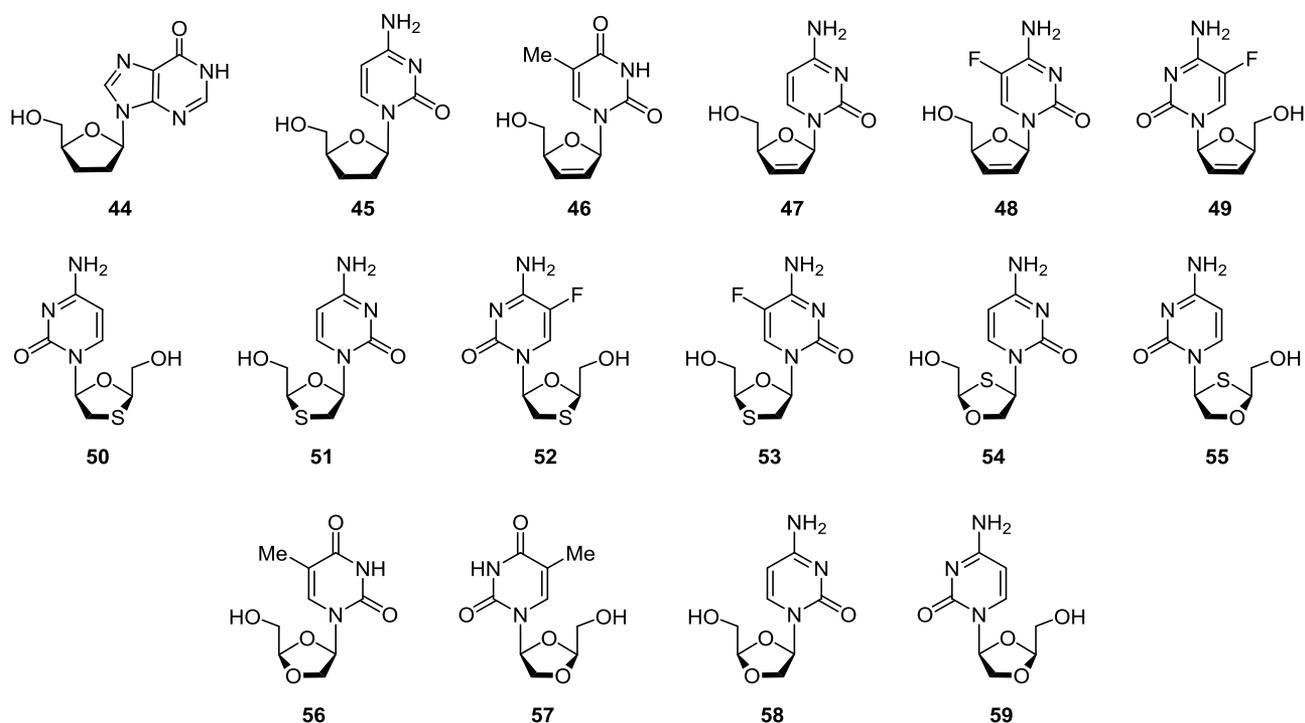


Рисунок 5. 2',3'-Дидезоксинуклеозиды.

В природе строго регламентировано, что аминокислоты имеют L-конфигурацию, а сахара и, следовательно, нуклеозиды и нуклеотиды – D-конфигурацию. Отсюда можно предположить, что активные центры трансмембранных белков и внутриклеточных ферментов в первую очередь киназ комплементарны именно D-нуклеозидам и их аналогам. Следовательно, любые свойства L-нуклеозидов и их аналогов, влияющие на клеточный метаболизм, должны быть менее выражены, чем у их D-энантиомеров или вообще отсутствовать.

Однако, сравнивая противовирусную активность в отношении ВИЧ и вируса гепатита В энантиомерных аналогов нуклеозидов **50** и **51** (рис. 5, табл. 1), можно видеть, что в действительности все оказывается наоборот: активность L-энантиомера **50** соответственно в 100 и 50 раз выше активности D-энантиомера **51**.²⁵ L-нуклеозид **50**, одобренный FDA в 1996 г. и названный ламивудином, стал хронологически пятым по счету препаратом из числа аналогов нуклеозидов для лечения ВИЧ-инфекции.^{1,2} Фторирование по положению C-5 цитозинового цикла ламивудина (**50**) и его D-энантиомера **51** практически не привело к изменению противовирусной активности (табл. 1). L-Нуклеозид **52**, названный эмтрицитабином, так же как и L-нуклеозид **50**, превосходит свой D-энантиомер **53** по противовирусной активности в отношении ВИЧ и вируса гепатита В примерно в 100 раз²⁵ (табл. 1). Эмтрицитабин (**52**) вошел в число семи нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, одобренных FDA для лечения ВИЧ-инфекции.⁴

Нуклеозидные аналоги **50–53** являются производными зальцитабина (**45**), в которых атом C-3' заменен

на атом серы, то есть 2',3'-дидезокси-D-рибофуранозильный цикл заменен на 1,3-оксатиолановый (рис. 5). Аналоги нуклеозидов **54** и **55**, являющиеся соответственно D- и L-энантиомерами, представляют собой их изостеры, в которых атомы кислорода и серы поменяли местами (рис. 5). Если противовирусная активность L-энантиомеров нуклеозидных аналогов **50–53** превышала таковую их D-энантиомеров (табл. 1), то у энантиомеров **54** и **55** способность ингибировать репликацию ВИЧ практически одинакова (IC₅₀ 0.2–0.3 мкМ).^{26,27} Наиболее известный из них априцитабин (**54**) из-за коммерческих и юридических проблем до сих пор находится на стадии клинических исследований.¹⁶

Замена в соединениях **50–55** атома серы на атом кислорода приводит к еще одной группе 2',3'-дидезоксинуклеозидов – производным диоксолана **56–59** (рис. 5). Они также обладают высокой противовирусной активностью в отношении ВИЧ и гепатита В.²⁸ Однако, в отличие от соединений **50–53**, (+)-L-нуклеозид **57** менее активен, чем его (–)-D-энантиомер **56** (табл. 1).

Замена в соединениях **56** и **57** тимина на цитозин, то есть переход к 1-(1,3-диоксолан-4-ил)цитозинам **58** и **59**, приводит к увеличению противовирусной активности в отношении ВИЧ соответственно в 20 и 2000 раз²⁸ (табл. 1). Кроме того, замена тимина на цитозин привела к инверсии активности в пользу L-энантиомера. Так, L-нуклеозид **59** ингибирует *in vitro* репликацию ВИЧ и вируса гепатита В соответственно в 8 и 20 раз лучше, чем D-нуклеозид **58** (табл. 1). Несмотря на то, что статистически противовирусная активность у L-нуклеозидов лучше, чем у D-нуклеозидов, требуются специальные серьезные исследования

зависимости противовирусной активности аналогов нуклеозидов от их D- или L-конфигурации.

2.4. Карбоциклические аналоги нуклеозидов

Первым представителем карбоциклических аналогов нуклеозидов, в которых D-рибофуранозильный фрагмент заменен на циклопентановый или циклопентеновый цикл, является аристеромицин (**60**), синтезированный в 1966 г.² (рис. 6). Интересно, что через два года он был выделен из *Streptomyces citricolor*.² Позднее, в 1981 г., в природе был найден еще один карбоциклический аналог аденозина – неплаиноцин А (**61**)² (рис. 6), отличающийся от аристеромицина (**60**) наличием двойной связи C(4')=C(6'). Эти два карбоциклических аналога аденозина и их разнообразные синтетические производные обладают широким спектром противовирусной активности против РНК- и ДНК-вирусов: ВИЧ, вирусов гепатита С, гепатита В, энтеровирусного везикулярного стоматита^{29,30} (табл. 1).

В абакавире (**62**), карбоциклическом аналоге 2-амино-10-циклопропиладенозина, и карбовире (**63**), карбоциклическом аналоге гуанозина, двойная связь циклопентенового цикла находится между атомами C2' и C3' (рис. 6). Оба нуклеозидных аналога проявили высокую противовирусную активность в отношении ВИЧ, однако абакавир (**62**) в 1998 г. был одобрен FDA для лечения ВИЧ-инфекции, а карбовир (**63**), вследствие своей цитотоксичности, небольшой растворимости и плохой биодоступности при пероральном приеме, был ограничен в клиническом применении.^{2,4} Интересно отметить, что абакавир (**62**) *in vivo* сначала фосфорилируется внутриклеточными киназами, превращаясь в 5'-трифосфатную форму, которая затем подвергается дезаминированию, превращаясь в 5'-трифосфатную

форму карбовира (**63**).² Таким образом получается, что абакавир (**62**) является пролекарственной формой карбовира (**63**).

Одним из наиболее интересных карбоциклических нуклеозидов с точки зрения структуры является энтекавир (**64**). Это аналог 2'-дезоксигуанозина (**8**), у которого вместо рибозидного атома кислорода введена экзоциклическая двойная связь (рис. 6). В 2005 г. энтекавир (**64**) был одобрен для лечения как гепатита В, так и ВИЧ-инфекции^{2,31} (табл. 1). Предполагается, что именно экзоциклическая двойная связь обеспечивает высокую активность этого соединения против гепатита В, так как является ключевым фрагментом молекулы, обеспечивающим ее эффективное связывание с гидрофобным карманом активного домена ДНК-зависимой ДНК-полимеразы вируса гепатита В.²

3. 5'-ФОСФОРИЛИРОВАННЫЕ АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ

В 1986–1990 гг. в серии статей было показано, что зидовудин (**20**) и ставудин (**46**) в неинфицированных и ВИЧ-инфицированных клетках метаболизируются под действием различных клеточных киназ (фосфотрансфераз) до соответствующих 5'-моно-, 5'-ди- и 5'-трифосфатных производных.³² Позднее было выдвинуто предположение, что такому метаболизму подвержены все аналоги нуклеозидов и репликацию вирусов ингибируют не они сами, а их 5'-трифосфатные производные.^{1,3,33} Эти данные сфокусировали внимание химиков на синтезе 5'-трифосфатных аналогов нуклеозидов, в первую очередь тех, которые были одобрены в качестве лекарственных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции и гепатита. Обобщая данные более 100 статей, посвященных синтезу 5'-трифосфатных производных аналогов нуклеозидов, которые собраны в последнем обзоре на эту тему,³⁴ можно выделить три наиболее рациональные стратегии.

Первая стратегия представлена на схеме 1. Реакцией нуклеозидного аналога **65** с защищенными

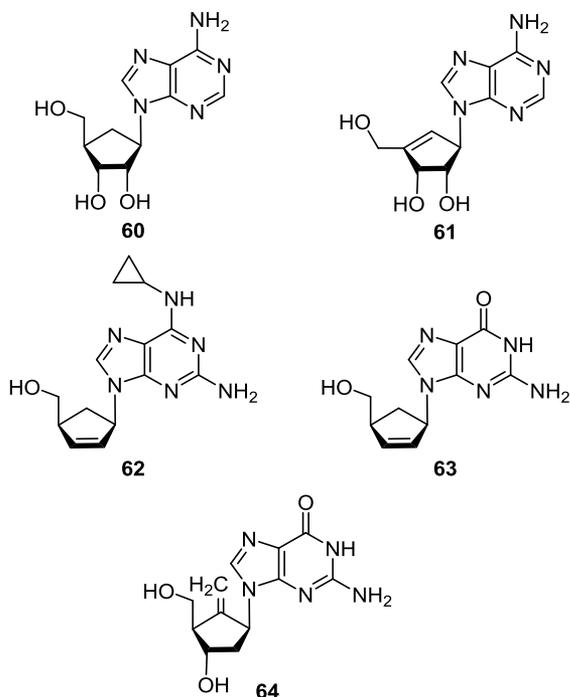
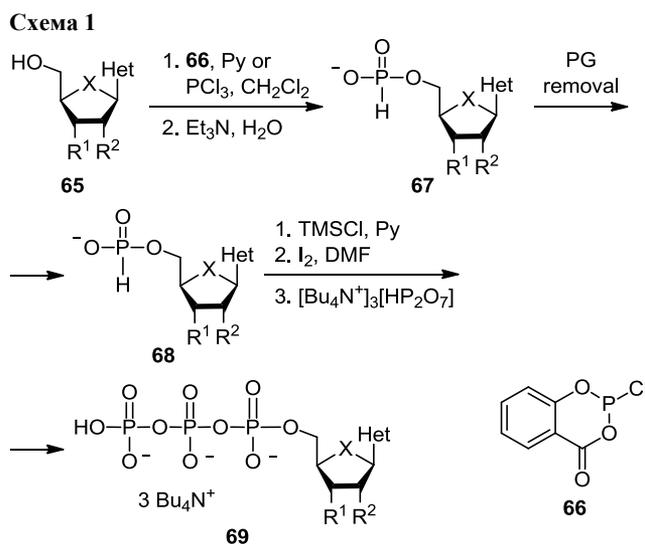


Рисунок 6. Карбоциклические аналоги нуклеозидов.

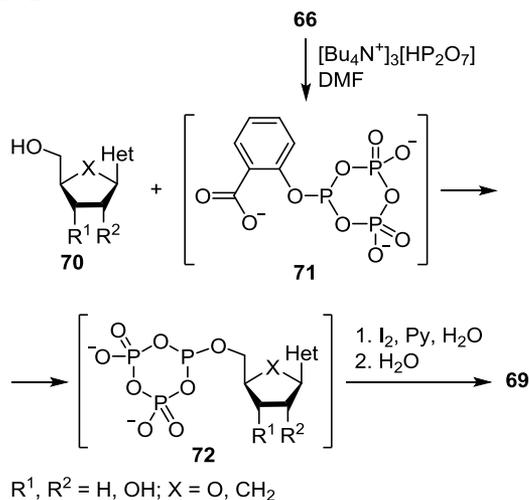


65, 67 R¹, R² = H, OPG; **68, 69** R¹, R² = H, OH; X = O, CH₂

2',3'-гидроксильными группами (при их наличии) с салицилхлорфосфитом (2-хлор-1,3,2-бензодиоксафосфорин-4-оном) (**66**) в пиридине или PCl_3 в CH_2Cl_2 с последующим гидролизом получают 5'-фосфит **67**, у которого удаляют защитные группы (PG). Затем 5'-фосфит **68** активируют триметилхлорсиланом в пиридине, окисляют иодом до 5'-монофосфатного производного и его реакцией с пирофосфатом трис(тетра-*n*-бутиламмония) получают 5'-трифосфатное производное **69** исходного аналога нуклеозидов **65** (схема 1).³⁴ Существенным недостатком данной стратегии является необходимость защиты гидроксильных групп D-рибофуранозильного или циклопентанового цикла от высокореакционноспособного салицилхлорфосфита (**66**), что добавляет две лишних стадии (введение защиты и ее удаление). Но для 2',3'-дидезоксианалогов нуклеозидов данный подход вполне приемлем.

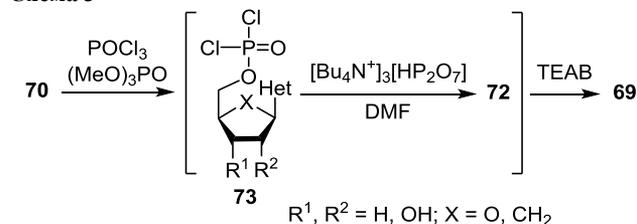
Отмеченного недостатка лишена стратегия, представленная на схеме 2. Ее отличие в том, что в реакцию с аналогом нуклеозидов **70** вовлекается не салицилхлорфосфит (**66**), а продукт его взаимодействия с избытком пирофосфата трис(тетра-*n*-бутиламмония) – соединение **71**. Из-за его значительного объема фосфорилирование протекает региоселективно по положению C-5', что позволяет вовлекать в реакцию аналоги нуклеозидов **70** с незащищенными гидроксильными группами.³⁴ Полученный интермедиат **72**, содержащий трех- и пентавалентный атомы фосфора, далее окисляется раствором иода в водном пиридине и гидролизуется с получением целевого 5'-трифосфатного производного **69** исходного нуклеозидного аналога **70**.³⁴

Схема 2



Третья стратегия представлена на схеме 3. Это самый известный трехстадийный одnoreакторный синтез 5'-трифосфатных производных аналогов нуклеозидов был разработан Людвигом в 1981 г.³⁴ Взаимодействием незащищенного аналога нуклеозидов **70** с хлорокисью фосфора в триметилфосфате получают 5'-дихлорфосфат **73**, который сразу же вовлекают в реакцию с пятикратным избытком пирофосфата трис(тетра-*n*-бутиламмония). Образовавшийся интермедиат

Схема 3

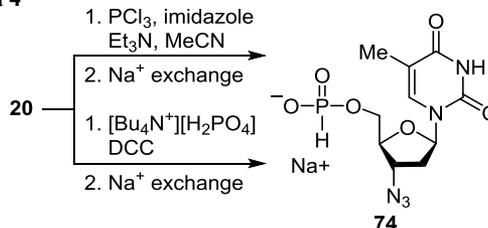


72 гидролизуют бикарбонатом триэтиламмония (TEAB) и получают целевой 5'-трифосфат **69**.³⁴

Удивительно, что, несмотря на множество публикаций о синтезе 5'-трифосфатных производных аналогов нуклеозидов, мы обнаружили в литературе лишь несколько статей об их противовирусной активности^{35,36} и способности ингибировать вирусные полимеразы, прерывая таким образом синтез вирусной ДНК,^{37,38} причем появившихся только в последнее десятилетие. Однако группа Краевского, известная своими работами по синтезу производных тимидина (**2**),^{39,40} уже в 1989 г. синтезировала 5'-фосфитное производное 3'-азидо-3'-дезокситимидина **74** (схема 4), названное фосфазидом, которое продемонстрировало антиВИЧ-активность и низкую токсичность на клеточной культуре МТ-4.^{41,42} В течение последующих 10 лет фосфазид (**74**) прошел полный объем доклинических и клинических испытаний и в 1999 г. был зарегистрирован в Российской Федерации как противовирусное средство, применяемое в составе комбинированной противоретровирусной терапии в отношении ВИЧ-инфекции под названием никавир.^{40,42} Таким образом, фосфазид (**74**) стал первым и, по нашим сведениям, единственным 5'-фосфитным аналогом нуклеозидов среди противоретровирусных препаратов и пролекарственной формой зидовудина (**20**).

Синтез фосфазиды (**74**) (схема 4) отличался от синтеза 5'-фосфита **67**, представленного на схеме 1. Вместо высокореакционноспособного салицилхлорфосфита (**66**) был использован менее реакционноспособный трис(1,3-имидазолил)фосфин⁴¹ или моно-*n*-бутиламмониевая соль фосфорной кислоты в присутствии 1,3-дициклогескилкарбодиимида (DCC) (схема 4).⁴³ Такой подход в принципе позволяет применить эту стратегию для синтеза 5'-фосфитных производных аналогов нуклеозидов с незащищенными гидроксильными группами при атомах C-2' и C-3'.

Схема 4



Как это ни странно, успех группы Краевского, впервые реально показавшей, что синтетические 5'-фосфорилированные производные аналогов нуклео-

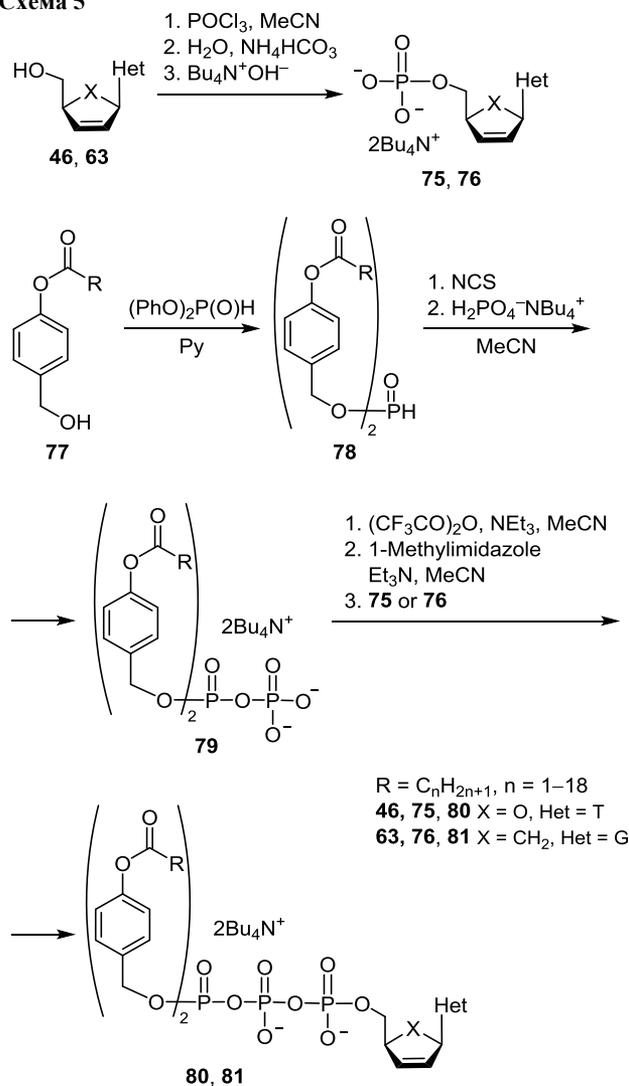
зидов могут стать противоретровирусными лекарственными препаратами, не вызвал отклика среди ученых, занимающихся поиском противовирусных аналогов нуклеозидов. Вероятной причиной столь длительного отсутствия у биологов интереса к синтетическим нуклеотидам было высказанное в начале 1960-х гг. утверждение, что отрицательно заряженные 5'-трифосфатные аналоги нуклеозидов не могут проникать в клетки через богатые липидами клеточные мембраны.⁴⁴ Это утверждение оказалось ошибочным, так как в течение 2000–2010 гг. в клетках человека были выявлены интегральные белки, с помощью которых через мембраны проникают не только аналоги нуклеозидов, но и разнообразные органические анионы.^{16,33} Таким образом, способность 5'-трифосфатных аналогов нуклеозидов проникать в клетку была реабилитирована.

Тем не менее на протяжении 40 лет параллельно с синтезом аналогов нуклеозидов, содержащих 5'-трифосфатный фрагмент, развивается синтез их производных, в которых с целью облегчить проникновение этого гидрофильного анионного фрагмента через липидную клеточную мембрану он "маскируется" различными защитными гидрофобными группами. Было выдвинуто предположение, что внутри клетки эти группы удаляются гидролазами и образовавшиеся активные 5'-трифосфатные формы прерывают синтез вирусной РНК или ДНК.^{16,19,44,45} Поскольку такой подход начал применяться в первую очередь к аналогам нуклеозидов, одобренным в качестве лекарственных препаратов, их производные с защищенными 5'-фосфатными группами стали называть пролекарствами. Анализ литературы позволяет выделить три стратегии синтеза пролекарств, используемые в настоящее время.

Первая стратегия представляет собой синтез 5'-трифосфатных производных аналогов нуклеозидов, содержащих два терминальных гидрофобных фрагмента, легко гидролизующихся клеточными гидролазами (схема 5). На первом этапе карбоциклический аналог нуклеозидов **46** или **63** реакцией с хлорокисью фосфора по методу Соуи и Оучи^{36,45} превращается в соответствующий 5'-монофосфат **75** или **76**. На схеме 5 представлены химические превращения на примере противовирусных препаратов ставудина (**46**) и карбовира (**63**), но это может быть любой 2',3'-дидезоксинуклеозид, в том числе карбоциклического строения.

На втором этапе реакцией 4-ацилоксибензильных спиртов **77** с дифенилфосфитом получают диарилфосфит **78**, который после активации *N*-хлорсукцинимидом превращают в пиррофосфат **79** взаимодействием с моноосновным фосфатом тетра-*n*-бутил-аммония. На заключительном этапе реакцией пиррофосфата **79**, предварительно превращенного в амидофосфатную форму, с 5'-монофосфатами **75**, **76** получают целевые 5'-трифосфаты с двумя терминальными гидрофобными фрагментами **80** и **81**. По данным Мейера с сотр.,⁴⁵ противовирусная активность в отношении ВИЧ пролекарства ставудина **80** превысила

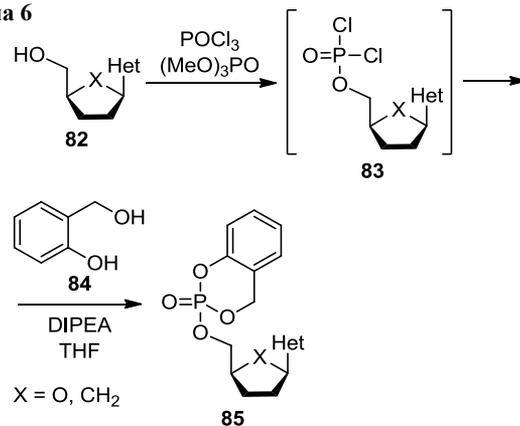
Схема 5



активность самого ставудина (**46**) в 10 раз⁴⁵ (табл. 1), тогда как активность пролекарства карбовира **81** превысила активность карбовира (**63**) только в три раза³⁶ (табл. 1).

Вторая стратегия, представленная на схеме 6, получила название циклосалигениновой по названию ключевого реагента – салицилового спирта (салигенина)

Схема 6



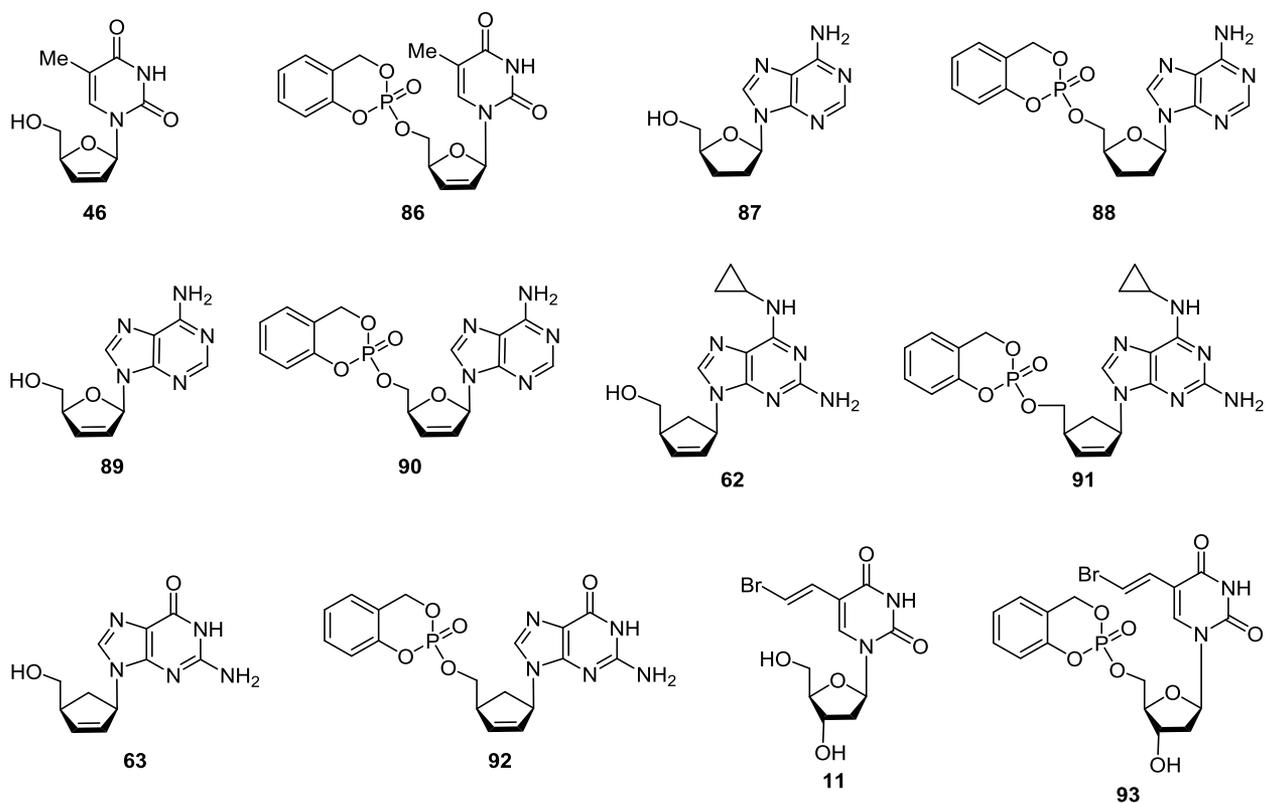


Рисунок 7. Некоторые противовирусные аналоги нуклеозидов и их пролекарственные 5'-циклопентильные производные.

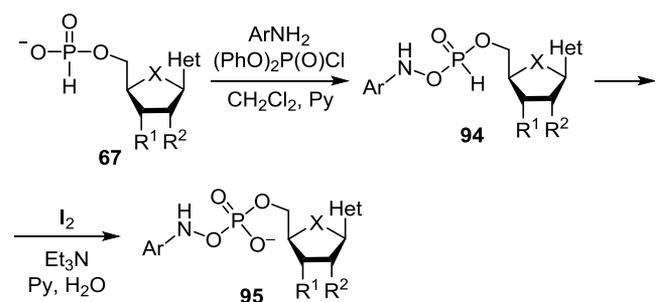
(84),⁴⁶ который вовлекают в реакцию с 5'-дихлорфосфатами **83**, полученными из 2',3'-дидезокси- и 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидронуклеозидов **82**, что приводит к получению пролекарственных 5'-циклопентильных нуклеозидов **85**.^{46,47} Предполагается, что клеточные ферменты гидролизуют пролекарства **85** до 5'-монофосфатных производных аналогов нуклеозидов **82** и салицилового спирта (**84**), который не токсичен и не проявляет противовирусной активности.⁴⁶

Интересно сравнить противовирусную активность некоторых аналогов нуклеозидов – ставудина (**46**), 2',3'-дидезоксиаденозина (**87**), 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидроаденозина (**89**), абакавира (**62**), карбовира (**63**) и бривудина (**11**) с их пролекарственными формами, соответствующими 5'-циклопентильными нуклеозидными **86**, **88**, **90–93** (рис. 7). Было обнаружено, что противовирусная активность в отношении ВИЧ ставудина (**46**) и его пролекарственной формы **86** практически одинакова⁴⁷ (табл. 1). Функционализация 2',3'-дидезоксиаденозина (**87**) 5'-циклопентильным фрагментом привела к увеличению у его производного **88** антиВИЧ-активности в 100 раз,^{48,49} а антиВИЧ-активность пролекарства **90** превзошла активность исходного 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидроаденозина (**89**) в 400 раз.⁴⁹ Эффективность 5'-циклопентильного производного **91** абакавира (**62**) улучшилась в 4 раза,⁵⁰ а функционализация карбовира (**63**) 5'-циклопентильным фрагментом увеличила антиВИЧ-активность его производного **92** в 30 раз⁵⁰ (табл. 1). Функционализация циклопентильным фрагментом бривудина (**11**)

привела к появлению у его производного **93** выраженной активности против вируса герпеса⁴⁶ (табл. 1).

Третья стратегия представляет собой синтез пролекарственных форм аналогов нуклеозидов в виде их 5'-амидофосфатных производных. На схеме 7 представлен синтез 5'-ариламинофосфатных производных аналогов нуклеозидов.^{51,52} Реакцией 5'-фосфита любого 2',3'-дидезоксинуклеозида **67** с ариламином в присутствии дифенилхлорфосфата почти количественно получают 5'-амидофосфиты **94**, которые *in situ* окисляют раствором иода в водном пиридине. Целевые 5'-амидофосфаты **95** выделяют с хорошими выходами флеш-хроматографией.

Схема 7

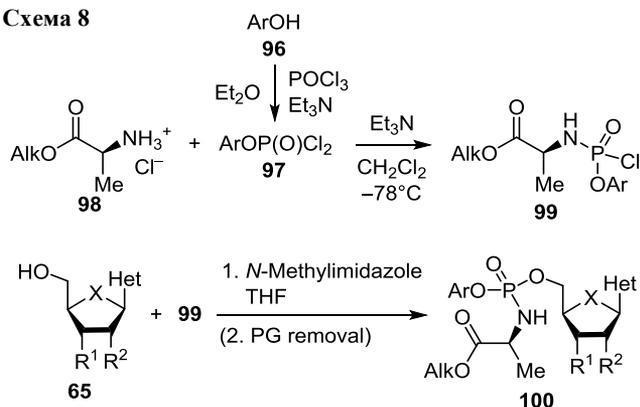


$R^1, R^2 = \text{H, OPG}; R^1, R^2 = \text{H, OH}; X = \text{O, CH}_2$

Значительно большей популярностью пользуется синтез 5'-ариламинофосфатов, содержащих фрагмент аминокислоты, предложенный МакГуиганом в 1993 г. для получения пролекарственной формы зидовудина (**20**).⁵³

Он использовал метиловый эфир гидрохлорида L-аланина **98** (схема 8, Alk = Me),^{53,54} однако данный трехстадийный подход в принципе может быть использован для любых фенолов, любых эфиров любых аминокислот и любых аналогов нуклеозидов. На первой стадии реакцией фенола **96** с хлорокисью фосфора получают арилдихлорфосфат **97** (схема 8). На второй стадии конденсацией арилдихлорфосфата **97** с гидрохлоридом эфира L-аминокислоты (на схеме 8 аланин) в присутствии Et₃N при –78°C получают арилхлорамидофосфат **99**, реакция которого с аналогом нуклеозидов **65** в присутствии *N*-метилимидазола приводит после удаления защитных групп (при их наличии) к целевому 5'-амидофосфату в виде смеси диастереомеров. Данная стратегия применяется для синтеза амидофосфатных пролекарственных форм разнообразных аналогов нуклеозидов **100** и в настоящее время.^{55,56}

Схема 8



Амидофосфатная стратегия превращения аналогов нуклеозидов в их пролекарственные формы (схема 8) оказалась весьма эффективной для получения высокоактивных противовирусных агентов. Согласно данным Кандила с сотр.,⁵⁷ амидофосфатные производные ставудина **101** (рис. 8) превзошли ставудин (**46**) по активности в отношении ВИЧ в 10 раз.⁵⁷ Если зидовудин (**20**) и аловудин (3'-дезоксигуанозин) (**104**) известны как ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ,^{2,4,58} то их амидофосфатные производные **102**, **105**, а также 5'-трифосфатные производные **103** и **106** являются ингибиторами РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2.⁵⁹

Аналог уридина **107** не активен в отношении вируса герпеса С,⁵⁵ но его пролекарственная форма амидофосфат **108**, известный под названием софосбувир, одобрен для лечения гепатита С, а также эффективен против ряда других РНК-вирусов (ВИЧ, вирусы денге, Зика, лихорадки Западного Нила).¹⁹ Внутриклеточные киназы метаболизируют софосбувир (**108**) до его 5'-трифосфатного производного **109**,⁶⁰ которое ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу SARS-CoV-2.⁵⁹

Аналог аденозина С-нуклеозид **42** (рис. 8) проявляет ярко выраженную активность против ряда филовирусов, пневмовирусов, парамиксовирусов (табл. 1) и

в настоящее время проходит клинические испытания в качестве препарата для лечения геморрагической лихорадки Эбола.⁶¹ Кроме того, С-нуклеозид **42** эффективен при лечении кошек, инфицированных кошачьим коронавирусом (FCoV) и болеющих инфекционным кошачьим перитонитом.⁶²

Пролекарственная форма С-нуклеозида **42**, амидофосфат **110**, названный ремдесивиром, также селективно ингибирует репликацию вируса Эбола (табл. 1) и проходит клинические исследования в качестве лекарственного препарата для лечения инфекции, вызванной вирусом Эбола.⁶³ Но самое главное: оказалось, что ремдесивир (**110**) эффективно подавляет репликацию SARS-CoV и MERS-CoV в первичных культурах эпителия дыхательных путей человека (табл. 1), метаболизируясь в клетке до 5'-трифосфатного производного **111**.^{61,62} В настоящее время ремдесивир (**110**) проходит клинические испытания в нескольких странах в качестве терапевтического средства против инфекций COVID-19, а в 2020 г. был одобрен FDA для экстренного использования.⁶⁴

Причина активности амидофосфатных и 5'-трифосфатных аналогов нуклеозидов, представленных на рис. 8, в отношении РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2 в том, что коронавирусы – это РНК-вирусы, обладающие общими свойствами с другими известными РНК-вирусами, такими как вирусы гепатита С, гриппа, геморрагической лихорадки, вирусы Коксаки.⁶⁰ Активный сайт РНК-зависимой РНК-полимеразы, ответственный за репликацию вирусной РНК, примерно одинаков для всех РНК-вирусов, в том числе для SARS-CoV и MERS-CoV, и не очень селективен к структуре субстратов,^{64,65} что делает его привлекательной лекарственной мишенью. Поэтому все аналоги нуклеозидов, обладающие способностью ингибировать репликацию РНК-вирусов, являются перспективной платформой для создания лекарственных препаратов для борьбы с COVID-19.

Более чем 50-летняя история синтеза циклических аналогов нуклеозидов и изучение их биологической активности показали, что представители этого класса азотсодержащих органических соединений являются одними из лучших противовирусных лекарственных препаратов для терапии таких социально значимых заболеваний, как ВИЧ-инфекция и гепатит. Следует отметить качественный скачок в методологии поиска противовирусных аналогов нуклеозидов, произошедший в последнее десятилетие. Если в 1960–1990-е гг. модификация нативных нуклеозидов проводилась практически наугад, то сейчас, когда установлено строение геномов ВИЧ, вирусов гепатита, гриппа и коронавируса 2019-nCoV, а также не только строение, но и кристаллическая структура большинства кодируемых ими белков и ферментов, и в руках химиков оказался такой мощный инструмент, как молекулярный докинг, поиск новых эффективных противовирусных аналогов нуклеозидов стал более осмысленным и предметным. Несмотря на достигнутые успехи, интен-

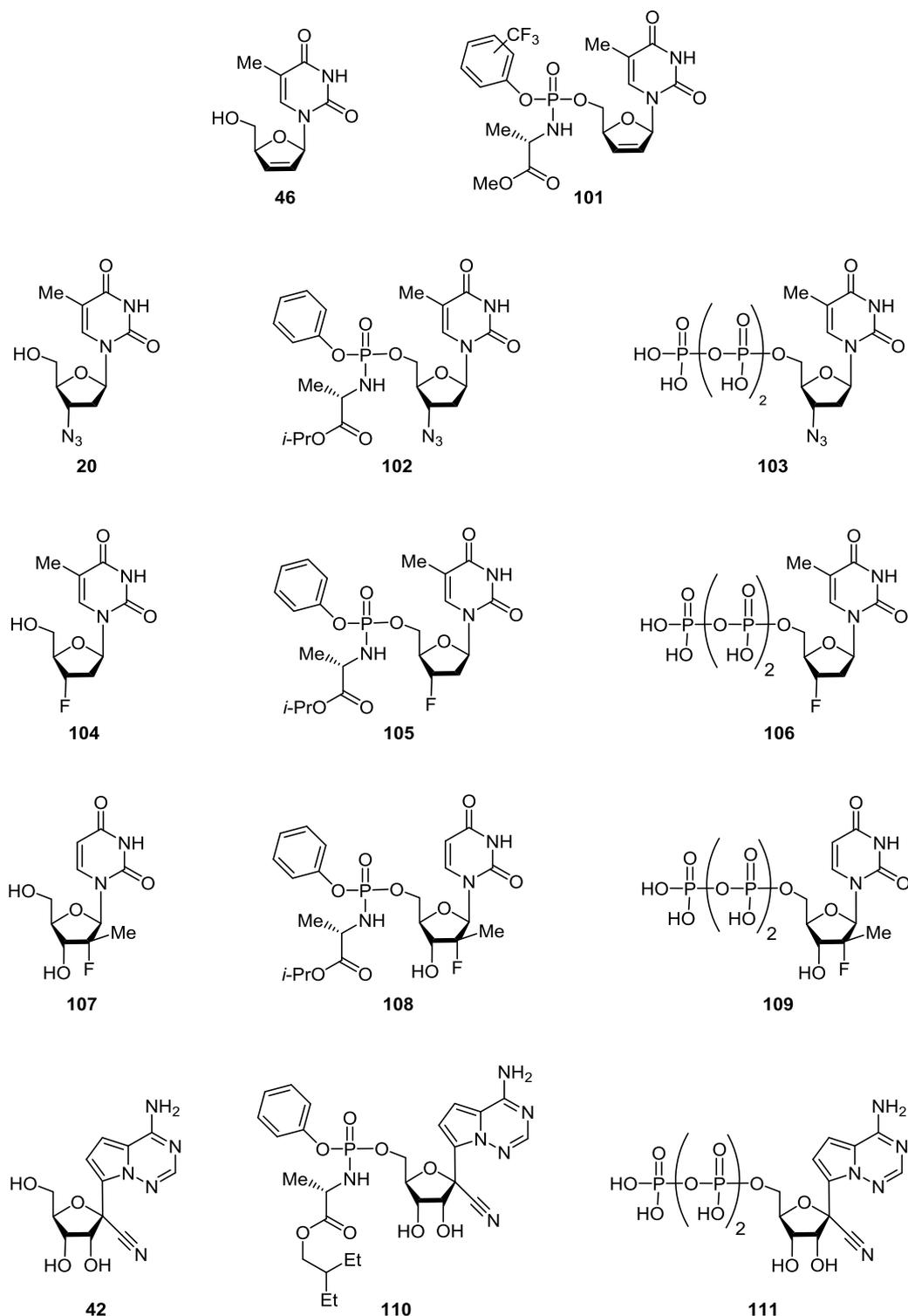


Рисунок 8. Амидофосфатные и 5'-трифосфатные производные некоторых противовирусных аналогов нуклеозидов.

сивность исследований в этом направлении медицинской химии не ослабевает, ибо биологам и химикам еще предстоит выявить влияние на противовирусную активность корреляции структуры аналогов нуклеозидов не только со строением активных доменов вирусных белков, но и со строением интегральных белков, обеспечивающих их проникновение в клетку, а также

киназ как нормальных, так и инфицированных клеток, отвечающих за их метаболизм. И, конечно, наиглавнейшей задачей остается преодоление сильной вариабельности вирусных геномов.

Авторы благодарят за финансовую поддержку Российский научный фонд (грант 19-13-00003).

Таблица 1. Противовирусная активность обсуждаемых в обзоре аналогов нуклеозидов

Соединение	Тривиальное название, код, систематическое название	Вирус*	IC ₅₀ (EC ₅₀), мкМ	Ссылка
1	2	3	4	5
9	Идоксуридин (idoxuridine), IdU, 2'-дезоксид-5-иодуридин	HSV	0.37	66
10	Трифлуридин (trifluridine), TFT, 2'-дезоксид-5-трифторметилуридин	HSV	0.88	67
11	Бривудин (brivudine), BvdU, (E)-5-(2-бромвинил)-2'-дезоксидуридин	VSV, HSV	0.033	68
12	6-Азауридин	DENV, WNV, YFV	0.1–0.5	3
		ZIKV	1.5	3
		HCoV-NL63	0.03	61
13	5-AZC, 5-азацидин	HIV-1	57	69
14	Децитабин (decitabine), 2'-дезоксид-5-азацидин	HIV-1	0.354	70
15	Рибавирин (ribavirin), RBN, 1-β-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	HBV	43.8	71
		VSV	82	6
		RSV	25	6
		H1N1	2.5	72
		SARS-CoV	50–819	61
		MERS-CoV	20	61
16	Вирамидин (viramidine), таривавирин, 1-β-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	H1N1	8	72
		RSV	65	73
17	EICAR, 1-β-D-рибофуранозил-5-этинилимидазол-4-карбоксамид	Coxsackie B3	7.5	6
		VSV	15	6
		RSV	0.75	6
		H1N1	3.4	6
		CMV	1.5	6
18	ETAR, 1-β-D-рибофуранозил-3-этинил-1,2,4-триазол	HTNV	10	74
		ANDV	4.4	74
		DENV	9.5	75
20	Зидовудин (zidovudine), AZT, 3'-азидо-3'-дезокситимидин	HIV	0.03	2
		HBV	>100	76
21	4'-Азидотимидин	HIV-1	0.01	13
		HBV	0.63	13
22	4'-Азидо-2'-дезоксид-5-метилцитидин	HBV	5.99	13
23	4'-Азидо-2'-дезоксид-2'-β-фторцитидин	HBV	0.12	13
24	Балапиривир (balapiravir), R-1626, 4'-азидо-2',3',5'-три- <i>O</i> -изопропаноилцитидин	HCV	1.3	15
25	Мерицитабин (mericitabine), RGT-7128, 2'-дезоксид-3',5'-ди- <i>O</i> -изопропаноил-2'-β-метил-2'-α-фторцитидин	HCV	4.6	77
26	AadA, 4'-азидо-2-амино-2'-дезоксидаденозин	HIV-1	0.003	17
		HBV	0.006	17
27	AdG, 4'-азидо-2'-дезоксигуанозин	HIV-1	0.0005	17
		HBV	0.009	17
28	CadA, 2-амино-2'-дезоксид-4'-цианоаденозин	HIV-1	0.0003	17
		HBV	0.0003	17
29	CdG, 2'-дезоксид-4'-цианогуанозин	HIV-1	0.0004	17
		HBV	0.0004	17
30	Фестинавир (festinavir), ценсавудин, BMS-986001, 3'-дезоксид-4'-этинил-2',3'-дидегидротимидин	HIV-1	0.002–0.008	78
31	Ислатравир (islatravir), EfdA, МК-8591, 2'-дезоксид-2-фтор-4'-этиниладенозин	HIV-1	0.003	79
32	2-Амино-4'-винил-2'-дезоксидаденозин	HIV-1	0.004	17
		HBV	0.005	17

Таблица 1 (продолжение)

1	2	3	4	5
33	2-Амино-2'-дезоксидезокси-4'-трифторметиладенозин	HIV-1	0.003	17
		HBV	0.004	17
34	2-Амино-2'-дезоксидезокси-4'-этиладенозин	HIV-1	0.009	17
		HBV	0.025	17
35	4'-Винил-2'-дезоксигуанозин	HIV-1	0.004	17
		HBV	0.002	17
36	2'-Дезокси-4'-трифторметилгуанозин	HIV-1	0.027	17
		HBV	0.005	17
37	2'-Дезокси-4'-этилгуанозин	HIV-1	0.006	17
		HBV	0.008	17
38	Гемцитабин (gemcitabine), 2'-дезоксидезокси-2',2'-дифторцитидин	HIV-1	0.016	70
		HCV	0.012	80
		MERS-CoV	1.22	61
		SARS-CoV	4.96	61
40	2'-Этиладенозин	DENV	1.41	3
41	NITD008, 2'-этинил-7-деазааденозин	DENV	0.46	3
		ZIKV	0.241	3
42	GS-441524, 1'-циано-4-аза-7,9-дидеазааденозин	YFV	11	3
		DENV	9.46	3
		HCV	4.1	20
		SARS-CoV	2.24	20
		EBOV	0.78	21
		RSV	0.53	21
43	2'-Дезокси-2'-фтор-1'-циано-4-аза-7,9-дидеазааденозин	EBOV, RSV, HCV	>200	21
44	Диданозин (didanosine), ddI, 2',3'-дидезоксиинозин	HIV	0.049	2
45	Зальцитабин (zalcitabine), ddC, 2',3'-дидезоксицитидин	HIV	0.6	2
46	Ставудин (stavudine), d4T, 3'-дидезокси-2',3'-дидегидротимидин	HIV-1	0.009	22
		HIV-1	0.43	45
		HIV-2	0.6	47
		HIV-1	0.4	57
		HIV-1	0.02–0.05	78
47	d4C, 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидроцитидин	HIV-1	0.005	22
48	D-Fd4C, 2',3'-дидезокси-5-фтор-2',3'-дидегидроцитидин	HIV	0.046	23
49	Элвучитабин (elvucitabine), L-Fd4C, (-)-L-(1S,4R)-2',3'-дидезокси-5-фтор-2',3'-дидегидроцитидин	HIV	0.034	24
50	Ламивудин (lamivudine), 3TC, (-)-L-(1S,4R)-2',3'-дидезокси-3'-тиацитидин	HIV-1	0.002	25
		HBV	0.01	25
51	(+)D-BCH-189, (+)-(1R,4S)-2',3'-дидезокси-3'-тиацитидин	HIV-1	0.2	25
		HBV	0.5	25
52	Эмтрицитабин (emtricitabine), (-)-L-FTC, (-)-L-(1S,4R)-2',3'-дидезокси-5-фтор-3'-тиацитидин	HIV-1	0.008	25
		HBV	0.01	25
53	(+)D-FTC, (+)-D-(1R,4S)-2',3'-дидезокси-5-фтор-3'-тиацитидин	HIV-1	0.84	25
		HBV	0.96	25
54	Априцитабин (apricitabine), (-)-D-dOTC, ATC, (-)-D-(1R,4R)-2'-дезоксидезокси-4'-тио-3'-оксацитидин	HIV-1	0.2	26
		HIV-1	0.36	27
55	(+)-L-dOTC, (+)-L-(1S,4S)-2'-дезоксидезокси-4'-тио-3'-оксацитидин	HIV-1	0.28	26
56	(-)-D-β-Dioxolane-T, (-)-D-1-[(2R,4R)-2-(гидрокси-метил)-1,3-диоксолан-4-ил]тимин	HIV	0.39	28
57	(+)-L-β-Dioxolane-T, (+)-L-1-[(2S,4S)-2-(гидрокси-метил)-1,3-диоксолан-4-ил]тимин	HIV	4.81	28

Таблица 1 (окончание)

1	2	3	4	5
58	(+)D-1-[(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(Гидроксиметил)-1,3-диоксолан-4-ил]цитозин	HIV	0.016	28
		HBV	0.01	28
59	Троксацитабин (trioxacitabine), ВСН-4556, (–)-L-β-dioxolane-C, (–)-L-[(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-(гидроксиметил)-1,3-диоксолан-4-ил]цитозин	HIV	0.002	28
		HBV	0.0005	28
60	Аристеромицин (aristeromycin), Агi, Адо, 6'-дезоксааденозин	VV	2.6	30
		VSV	0.75	30
		Coxsackie B4	7.5	30
61	Непланоцин А (neplanocin А), 4',6'-дидегидро-6'-дезоксааденозин	VV	0.11	30
		VSV	0.04	30
		Coxsackie B4	0.15	30
62	Абакавир (abacavir), АВС, 2-амино-2',3'-дидезокси-10-циклопропил-2',3'-дидегидро-6'-дезоксааденозин	HIV-1	4.0	81
63	Карбовир (carbovir), СВV, 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидро-6'-дезоксагуанозин	HIV-1	4.6	81
64	Энтекавир (entecavir), ETV, 2'-дезокси-6'-метилен-6'-дезоксагуанозин	HIV-1	1.0	76
		HBV	0.0007	76
		HBV	0.00018	82
74	Никавир (nicavir), 3'-азидо-3'-дезокситимидин-5'-фосфит	HIV	1.0	41
80	TriPPPro-d4TTP, 3'-дезокси-2',3'-дидегидротимидин-5'-[бис(4-ароилоксифенил)-трифосфат]	HIV-1	0.03–0.07	45
81	TriPPPro-CBVTP, 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидро-6'-дезоксагуанозин-5'-[бис(4-ароилоксифенил)]трифосфат]	HIV-1	0.99	36
86	cycloSal-d4T, 3'-дезокси-2',3'-дидегидротимидин-5'-(циклосалигенилмонофосфат)	HIV-1	0.15	47
87	ddA, 2',3'-дидезоксиаденозин	HIV-1	4.33	48
88	cycloSal-ddA, 2',3'-дидезоксиаденозин-5'-(циклосалигенилмонофосфат)	HIV-1	0.03	49
89	d4A, 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидроаденозин	HIV-1	30	49
90	cycloSal-d4A, 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидроаденозин-5'-(циклосалигенилмонофосфат)	HIV-1	0.065	49
91	cycloSal-ABC, {(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9 <i>H</i> -пурин-9-ил]-циклопент-2-ен-1-илметил}(циклосалигенил)монофосфат	HIV-1	0.95	50
92	cycloSal-CBC, [(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(2-амино-6-оксо-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)циклопент-2-ен-1-илметил](циклосалигенил)монофосфат	HIV-1	0.15	50
93	cycloSal-BvdU, [2'-дезокси-5-(2-бромвинил)уридин-5'-ил](циклосалигенил)монофосфат	EBV	1.8	46
101	ProTide-d4T, 3'-дезокси-5'-O-[4-(трифторметил)фенокси(O-метилаланино)-фосфорил]-2',3'-дидегидротимидин	HIV-1	0.037	57
		HIV-1	0.041	57
108	Софосбувир (sofosbuvir), изопропил-(<i>S</i>)-2-({[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-гидрокси-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2 <i>H</i>)-ил)-4-метил-4-фтортетрагидрофуран-2-ил]метокси}(фенокси)фосфорил)амино пропионат	HCV	0.52	55
		DENV	1.4	83
		ZIKV	1.0–32	84
110	Ремдесивир (remdesivir), GS-5734, (2-этилбутил)-(<i>S</i>)-[({[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-аминопирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-цианотетрагидрофуран-2-ил]метокси}(фенокси)фосфорил)амино]пропаноат	SARS-CoV	0.07	61
		MERS-CoV	0.03–0.07	61
		EBOV	0.066	85
		RSV	0.021	85
		HCV	0.18	86

* ANDV – ортохантавирус Анд; CMV – цитомегаловирус семейства герпесвирусов; Coxsackie virus – вирусы Коксаки семейства энтеровирусов; DENV – вирус лихорадки денге; EBOV – вирус Эбола; EBV – герпесвирус 4-го типа; H1N1 – один из вирусов гриппа А; HBV – вирус гепатита В; HCoV-NL63 – штамм коронавируса человека нидерландский; HCV – вирус гепатита С; HIV – вирус иммунодефицита человека (ВИЧ); HSV – вирус простого герпеса; HTNV – хантаанский ортохантавирус (один из возбудителей геморрагической лихорадки); MERS-CoV – штамм коронавируса ближневосточный; RSV – респираторно-синцитиальный вирус человека; SARS-CoV – штамм коронавируса, вызвавший эпидемию COVID-19; VSV – вирус ветряной оспы; VV – вирус осповакцины; WNV – вирус лихорадки Западного Нила; YFV – вирус желтой лихорадки; ZIKV – вирус Зика.

Список литературы

- Pastuch-Gawolek, G.; Gillner, D.; Król, E.; Walczak, K.; Wandzik, I. *Eur. J. Pharmacol.* **2019**, *865*, 172747.
- Seley-Radtke, K. L.; Yates, M. K. *Antiviral Res.* **2018**, *154*, 66.
- Eyer, L.; Nencka, R.; De Clercq, E.; Seley-Radtke, K.; Růžek, D. *Antiviral Chem. Chemother.* **2018**, *26*, 1.
- De Clercq, E.; Li, G. *Clin. Microbiol. Rev.* **2016**, *29*, 695.
- Barnard, D. *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2002**, *3*, 1585.
- De Clercq, E.; Cools, M.; Balzarini, J.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Hosoya, M.; Shigeta, S.; Ueda, T.; Minakawa, N.; Matsuda, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, *35*, 679.
- Krajczyk, F.; Kulinska, K.; Kulinski, T.; Hurst, B. L.; Day, C. W.; Smee, D. F.; Ostrowski, T.; Januszczak, P.; Zeidler, J. *Antiviral Chem. Chemother.* **2014**, *23*, 161.
- Elayadi, H.; Mesnaoui, M.; Korba, B. E.; Smietana, M. Vasseur, J. J.; Secrist, J. A.; Lazrek, H. B. *ARKIVOC* **2012**, (viii), 76.
- St. Amant, A. H.; Bean, L. A.; Guthrie, J. P.; Hudson, R. H. E. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6521.
- Parmenopoulou, V.; Chatzileontiadiou, D. S. M.; Manta, S.; Bougiatioti, S.; Maragozidis, P.; Gkaragkouni, D.-N.; Kafesaki, E.; Kantsadi, A. L.; Skamnaki, V. T.; Zographos, S. E.; Zounpoulakis, P.; Balatsos, N. A. A.; Komiotis, D.; Leonidas, D. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 7184.
- Chatzileontiadiou, D. S. M.; Tsika, A. C.; Diamantopoulou, Z.; Delbé, J.; Badet, J.; Courty, J.; Skamnaki, V. T.; Parmenopoulou, V.; Komiotis, D.; Hayes, J. M.; Spyroulias, G. A.; Leonidas, D. D. *ChemMedChem* **2018**, *13*, 259.
- Andreeva, O. V.; Garifullin, B. F.; Zarubaev, V. V.; Slita, A. V.; Yesaulkova, I. L.; Saifina, L. F.; Shulaeva, M. M.; Belenok, M. G.; Semenov, V. E.; Kataev, V. E. *Mol. Diversity* **2020**, *25*, 473.
- Onitsuka, K.; Tokuda, R.; Kuwata-Higashi, N.; Kumamoto, H.; Aoki, M.; Amano, M.; Kohgo, S.; Das, D.; Haraguchi, K.; Mitsuya, H.; Imoto, S. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2020**, *39*, 518.
- Kasthuri, M.; Li, C.; Verma, K.; Russell, O. O.; Dickson, L.; McCormick, L.; Bassit, L.; Amblard, F.; Schinazi, R. F. *Molecules* **2020**, *25*, 1258.
- Coats, S. J.; Garnier-Amblard, E. C.; Amblard, F.; Ehteshami, M.; Amiralaei, S.; Zhang, H.; Zhou, L.; Boucle, S. R. L.; Lu, X.; Bondada, L.; Shelton, J. R.; Li, H.; Liu, P.; Li, C.; Cho, J. H.; Chavre, S. N.; Zhou, S.; Mathew, J.; Schinazi, R. F. *Antiviral Res.* **2014**, *102*, 119.
- Jordheim, L. P.; Durantel, D.; Zoulim, F.; Dumontet, C. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2013**, *12*, 447.
- Kohgo, S.; Imoto, S.; Tokuda, R.; Takamatsu, Y.; Higashi-Kuwata, N.; Aoki, M.; Amano, M.; Kansui, H.; Onitsuka, K.; Maeda, K.; Mitsuya, H. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 3313.
- Kamata, M.; Takeuchi, T.; Hayashi, E.; Nishioka, K.; Oshima, M.; Iwamoto, M.; Nishiuchi, K.; Kamo, S.; Tomoshige, S.; Watashi, K.; Kamisuki, S.; Ohru, H.; Sugawara, F.; Kuramochi, K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2020**, *84*, 217.
- Sun, J.; Yogarajah, T.; Lee, R. C. H.; Kaur, P.; Inoue, M.; Tan, Y. W.; Chu, J. J. H. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 8159.
- Cho, A.; Saunders, O. L.; Butler, T.; Zhang, L.; Xu, J.; Vela, J. E.; Feng, J. Y.; Ray, A. S.; Kim, C. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2705.
- Siegel, D.; Hui, H. C.; Doerfler, E.; Clarke, M. O.; Chun, K.; Zhang, L.; Neville, S.; Carra, E.; Lew, W.; Ross, B.; Wang, Q.; Wolfe, L.; Jordan, R.; Soloveva, V.; Knox, J.; Perry, J.; Perron, M.; Stray, K. M.; Barauskas, O.; Feng, J. Y.; Xu, Y.; Lee, G.; Rheingold, A. L.; Ray, A. S.; Bannister, R.; Strickley, R.; Swaminathan, S.; Lee, W. A.; Bavari, S.; Cihlar, T.; Lo, M. K.; Warren, T. K.; Mackman, R. L. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1648.
- Lin, T.-S.; Schinazi, R. F.; Prusoff, W. H. *Biochem. Pharm.* **1987**, *36*, 2713.
- Chen, S.-H. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 899.
- Bryant, M. L.; Bridges, E. G.; Placidi, L.; Faraj, A.; Loi, A.-G.; Pierra, P.; Dukhan, D.; Gosselin, G.; Imbach, J.-L.; Hernandez, B.; Juodawlkis, A.; Tennant, B.; Korba, B.; Cote, P.; Marion, P.; Cretton-Scott, E.; Schinazi, R. F.; Sommadossi, J.-P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *54*, 229.
- Wang, P.; Hong, J. H.; Cooperwood, J. S.; Chu, C. K. *Antiviral Res.* **1998**, *40*, 19.
- de Muys, J.-M.; Gourdeau, H.; Nguyen-Ba, N.; Taylor, D. L.; Ahmed, P. S.; Mansour, T.; Locas, C.; Richard, N.; Wainberg, A.; Rando, R. F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 1835.
- Mansour, T. S.; Jin, H.; Wang, W.; Hooker, E. U.; Ashman, C.; Cammack, N.; Salomon, H.; Belmonte, A. R.; Wainberg, M. A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1.
- Kim, H. O.; Shanmuganathan, K.; Alves, A. J.; Jeong, L. S.; Beach, J. W.; Schinazi, R. F.; Chang, C. N.; Cheng, Y.-C.; Chu, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6899.
- Rawala, R. K.; Bariwal, J.; Singh, V. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 3258.
- De Clercq, E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**, *28*, 84.
- Scherer de Fraga, R.; Van Vaisberg, V.; Alfaia Mendes, L. C.; Carrilho, F. J.; Ono, S. K. *J. Gastroenterology* **2020**, *55*, 496.
- Balzarini, J. *Pharm. World Sci.* **1994**, *16*, 113.
- Cano-Soldado, P.; Pastor-Anglada, M. *Med. Res. Rev.* **2012**, *32*, 428.
- Roy, R.; Depaix, A.; Périgaud, C.; Peyrottes, S. *Chem Rev.* **2016**, *116*, 7854.
- Li, Y.; Mao, S.; Hager, M. W.; Becnel, K. D.; Schinazi, R. F.; Liotta, D. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3398.
- Weising, S.; Sterrenberg, V.; Schols, D.; Meier, C. *ChemMedChem* **2018**, *13*, 1771.
- Shi, J.; Zhou, L.; Zhang, H.; McBrayer, T. R.; Dettori, M. A.; Johns, M.; Bassit, L.; Powdrill, M. H.; Whitaker, T.; Coats, S. J.; Götte, M.; Schinazi, R. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 7094.
- Toti, K. S.; Derudas, M.; Pertusati, F.; Sinnaeve, D.; Van den Broeck, F.; Margamuljana, L.; Martins, J. C.; Herdewijn, P.; Balzarini, J.; McGuigan, C.; Van Calenbergh, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5097.
- Krayevsky, A. A.; Watanabe, K. A. *Modified Nucleosides as Anti-Aids Drugs: Current Status and Perspectives*; Bioinform: Moscow, 1993.
- Malin, A. A.; Ostrovskii, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 759. [*Журн. орган. химии* **2001**, *37*, 801.]
- Tarusova, N. B.; Khorlin, A. A.; Kraevsky, A. A.; Korneeva, M. N.; Nosik, D. N.; Kruglov, I. V.; Galedov, G. A.; Bibilashvili, R. Sh. *Mol. Biol. (Moscow)* **1989**, *23*, 1716. [*Мол. биология* **1989**, *23*, 1716.]
- Khandazhinskaya, A.; Matyugina, E.; Shirokova, E. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2010**, *6*, 701.
- Kraevsky, A. A.; Tarusova, N. B.; Zhu, Q.-Y.; Vidal, P.; Chou, T.-C.; Baron, P.; Polsky, B.; Jiang, X.-J.; Matulič-Adamič, J.; Rosenberg, I.; Watanabe, K. A. *Nucleosides Nucleotides* **1992**, *11*, 177.
- Wagner, C. R.; Iyer, V. V.; McIntee, E. J. *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 417.
- Jia, X.; Schols, D.; Meier, C. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 6003.
- Meier, C. *Mini Rev. Med. Chem.* **2002**, *2*, 219.
- Meier, C.; Balzarini, J. *Antiviral Res.* **2006**, *71*, 282.
- Meier, C.; Knispel, T.; Marquez, V. E.; Siddiqui, M. A.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1615.

49. Meier, C.; Knispel, T.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **1992**, 42, 1604.
50. Balzarini, J.; Haller-Meier, F.; De Clercq, E.; Meier, C. *Antiviral Chem. Chemother.* **2001**, 12, 301.
51. Romanowska, J.; Sobkowski, M.; Szymańska-Michalak, A.; Kołodziej, K.; Dąbrowska, D.; Lipniacki, A.; Piasek, A.; Pietrusiewicz, Z. M.; Figlerowicz, M.; Guranowski, A.; Boryski, J.; Stawiński, J.; Kraszewski, A. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 6482.
52. Kołodziej, K.; Romanowska, J.; Stawinski, J.; Boryski, J.; Dabrowska, A.; Lipniacki, A.; Piasek, A.; Kraszewski, A.; Sobkowski, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 100, 77.
53. McGuigan, C.; Pathirana, R. N.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048.
54. McGuigan, C.; Cahard, D.; Sheeka, H. M.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1748.
55. Sofia, M. J.; Bao, D.; Chang, W.; Du, J.; Nagarathnam, D.; Rachakonda, S.; Reddy, P. G.; Ross, B. S.; Wang, P.; Zhang, H.-R.; Bansal, S.; Espiritu, C.; Keilman, M.; Lam, A. M.; Micolochick Steuer, H. M.; Niu, C.; Otto, M. J.; Furman, P. A. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7202.
56. Singh, U. S.; Chu, C. R. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2020**, 39, 52.
57. Kandil, S.; Pannecouque, C.; Chapman, F. M.; Westwell, A. D.; McGuigan, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29, 126721.
58. Parang, K.; El-Sayed, N. S.; Kazeminy A. J.; Tiwari, R. K. *Molecules* **2020**, 25, 2343.
59. Chien, M.; Anderson, T. K.; Jockusch, D.; Tao, C.; Li, X.; Kumar, S.; Russo, J. J.; Kirchoerfer, R. N.; Ju, J. *J. Proteome Res.* **2020**, 19, 4690.
60. Murakami, E.; Tolstykh, T.; Bao, H.; Niu, C.; Micolochick Steuer, H. M.; Bao, D.; Chang, W.; Espiritu, C.; Bansal, S.; Lam, A. M.; Otto, M. J.; Sofia, M. J.; Furman, F. A. *J. Biol. Chem.* **2010**, 285, 34337.
61. Pruijssers, A. J.; Denison, M. R. *Curr. Opin. Virol.* **2019**, 35, 57.
62. Yan, V. C.; Muller, F. L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, 11, 1361.
63. Cardile, A. P.; Warren, T. K.; Martins, K. A.; Reisler, R. B.; Bavari, S. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2017**, 57, 329.
64. Jockusch, S.; Tao, C.; Li, X.; Anderson, T. K.; Chien, M.; Kumar, S.; Russo, J. J.; Kirchoerfer, R. N.; Ju, J. *Antiviral Res.* **2020**, 180, 104857.
65. Jácome, R.; Campillo-Balderas, J. A.; Ponce de León, S.; Becerra, A.; Lazcano, A. *Sci. Rep.* **2020**, 10, 9294.
66. de Clercq, E.; Descamps, J.; Schmidt, C. L.; Mertes, M. P. *Biochem. Pharm.* **1979**, 28, 3249.
67. Aoki, F. Y. In *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*; Bennett, J. E.; Blaser, M. J.; Dolin, R., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2000, 4th ed., vol. 1, p. 546.
68. De Clercq, E.; Descamps, J.; De Somer, P.; Barr, P. J.; Jones, A. S.; Walker, R. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1979**, 76, 2947.
69. Dapp, M. J.; Clouser, C. L.; Patterson, S.; Mansky, L. M. *J. Virology* **2009**, 83, 11950.
70. Clouser, C. L.; Holtz, C. M.; Mullett, M.; Crankshaw, D. L.; Briggs, J. E.; O'Sullivan, M. G.; Patterson, S. E.; Mansky, L. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, 56, 1942.
71. Markland, W.; McQuaid, T. J.; Jain, J.; Kwong, A. D. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, 44, 859.
72. Sidwell, R. W.; Bailey, K. W.; Wong, M.-H.; Barnard, D. L.; Smee, D. F. *Antiviral Res.* **2005**, 68, 10.
73. Sidwell, R. W.; Barnard, D. L. *Antiviral Res.* **2006**, 71, 379.
74. Chung, D.-H.; Kumarapperuma, S. C.; Sun, Y.; Li, Q.; Chu, Y.-K.; Arterburn, J. B.; Parker, W. B.; Smith, J.; Spik, K.; Ramanathan, H. N.; Schmaljohn, C. S.; Jonsson, C. B. *Antiviral Res.* **2008**, 79, 19.
75. McDowell, M.; Gonzales, S. R.; Kumarapperuma, S. C.; Jeselnik, M.; Arterburn, J. B.; Hanley, K. A. *Antiviral Res.* **2010**, 87, 78.
76. Takamatsu, Y.; Tanaka, Y.; Kohgo, S.; Murakami, S.; Singh, K.; Das, D.; Venzon, D. J.; Amano, M.; Higashi-Kuwata, N.; Aoki, M.; Delino, N. S.; Hayashi, S.; Takahashi, S.; Sukenaga, Y.; Haraguchi, K.; Sarafianos, S. G.; Maeda, K.; Mitsuya, H. *Hepatology* **2015**, 62, 1024.
77. Gentile, I.; Coppola, N.; Buonomo, A. R.; Zappulo, E.; Borgia, G. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2014**, 23, 1211.
78. Nitanda, T.; Wang, X.; Kumamoto, H.; Haraguchi, K.; Tanaka, H.; Cheng, Y.-C.; Baba, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, 49, 3355.
79. Markowitz, M.; Sarafianos, S. G. *Curr. Opin. HIV AIDS* **2018**, 13, 294.
80. Beran, R. K. F.; Sharma, R.; Corsa, A. C.; Tian, Y.; Golde, J.; Lundgaard, G.; Delaney, W. E., IV; Zhong, W.; Greenstein, A. E. *PLoS One* **2012**, 7, e30286.
81. Daluge, S. M.; Good, S. S.; Faletto, M. B.; Miller, W. H.; St. Clair, M. H.; Boone, L. R.; Tisdale, M.; Parry, N. R.; Reardon, J. E.; Dornsife, R. E.; Averett, D. R.; Krenitsky, T. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41, 1082.
82. Samunuri, R.; Toyama, M.; Pallaka, R. S.; Neeladri, S.; Jha, A. K.; Baba, M.; Bal, C. *RSC Med. Chem.* **2020**, 11, 597.
83. Xu, H.-T.; Colby-Germinario, S. P.; Hassounah, S. A.; Fogarty, C.; Osman, N.; Palanisamy, N.; Han, Y.; Oliveira, M.; Quan, Y.; Wainberg, M. A. *Sci. Rep.* **2017**, 7, 6345.
84. Bullard-Feibelman, K. M.; Govero, J.; Zhu, Z.; Salazar, V.; Veselinovic, M.; Diamond, M. S.; Geiss, B. J. *Antiviral Res.* **2017**, 137, 134.
85. Lo, M. K.; Jordan, R.; Arvey, A.; Sudhamsu, J.; Shrivastava-Ranjan, P.; Hotard, A. L.; Flint, M.; McMullan, L. K.; Siegel, D.; Clarke, M. O.; Mackman, R. L.; Hui, H. C.; Perron, M.; Ray, A. S.; Cihlar, T.; Nichol, S. T.; Spiropoulou, C. F. *Sci. Rep.* **2017**, 7, 43395.
86. Cho, A.; Zhang, L.; Xu, J.; Lee, R.; Butler, T.; Metobo, S.; Aktoudianakis, V.; Lew, W.; Ye, H.; Clarke, M.; Doerffler, E.; Byun, D.; Wang, T.; Babusis, D.; Carey, A. C.; German, P.; Sauer, D.; Zhong, W.; Rossi, S.; Fenaux, M.; McHutchison, J. G.; Perry, J.; Feng, J.; Ray, A. S.; Kim, C. U. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 1812.