

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-7-23>



УДК 615.281.8, 615.277.3, 544.165

Рибавирин и его аналоги: можно ли старую собаку научить новым фокусам?

М.В. Чудинов

МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), Москва 119571, Россия

@Автор для переписки, e-mail: chudinov@mirea.ru

Обзор посвящен современному состоянию синтетических и биологических исследований аналогов рибавирина. Рибавирин – нуклеозидный противовирусный препарат широкого спектра действия с 50-ти-летней историей исследований и применения, но механизмы его действия до сих пор остаются неясными. В обзоре кратко изложены современные взгляды на биологические механизмы противовирусного и противоопухолевого действия рибавирина и его аналогов, существующие в этих взглядах противоречия и пробелы. В течение последних лет получены новые нуклеозидные аналоги – производные рибавирина по гетероциклическому основанию, потенциально представляющие собой противовирусные и противоопухолевые средства нового поколения. В статье дан систематический обзор исследований противовирусной и противоопухолевой активности и корреляций «структура – активность», в общей сложности, для 39 аналогов рибавирина, представленных за последние 15 лет, обсуждаются биологические мишени и возможные механизмы действия этих новых соединений, а также перспективы и направление дальнейших исследований.

Ключевые слова: *рибавирин, аналоги рибавирина, механизмы биологического действия, биоизостеризм, противовирусные препараты, противоопухолевые препараты.*

Ribavirin and its analogs: Can you teach an old dog new tricks?

Mikhail V. Chudinov

MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow 119571, Russia

@Corresponding author, e-mail: chudinov@mirea.ru

The review article focuses on the current state of synthetic and biological studies of ribavirin analogs. Ribavirin is a broad-spectrum nucleoside antiviral drug with a 50-year long history of research and application, but its mechanism of action still remains unclear. This article examines contemporary views on the antiviral and antitumor effects of ribavirin and its analogs and describes the contradictions and gaps that exist in our knowledge. In recent years, new nucleoside analogs of ribavirin have been synthesized. These ribavirin derivatives modified at the heterocyclic base, have the potential to become the antiviral and antitumor agents of the new generation. Thus, this paper presents a systematic review of antiviral activities, antitumor activities and structure–activity relationship (SAR) correlations of 39 ribavirin analogs created in the past 15 years. Biological targets and possible mechanisms of action of these new compounds are also discussed, as well as the prospects and possible directions for further research.

Keywords: ribavirin, ribavirin analogs, biological mechanism, bioisosterism, antiviral drugs, antitumor drugs.

Введение

Болезни, вызываемые различными вирусами, – существенная часть нашей жизни. Ни для кого не секрет, что большая часть представленных на рынке «мощных препаратов против простуды и гриппа» – всего лишь дорогостоящее плацебо, а действительно серьезные, угрожающие жизни заболевания (тяжелый грипп, вирусные гепатиты, геморрагические лихорадки) лечат совсем иначе. Среди средств последнего выбора, то есть тех, к которым прибегают, когда терять уже нечего, рибавирин (1-(β-D-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, виразол) (1) (рис. 1) занимает поистине уникальное место.

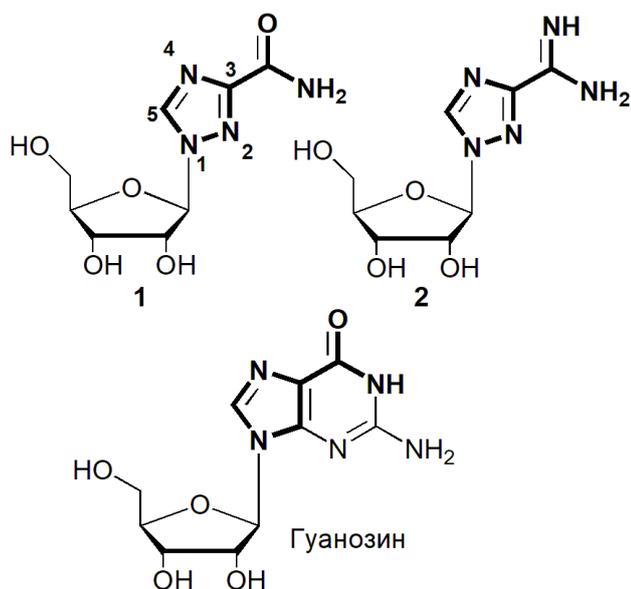


Рис. 1. Рибавирин (1) и родственные соединения: вирамидин (2) и гуанозин (выделены изостерические фрагменты в гетероциклическом основании).

Введенный в клиническую практику почти 50 лет назад, он до сих пор в строю, хотя сменилось уже несколько поколений лекарственных препаратов. Все его недостатки – немалая системная токсичность, низкая эффективность монотерапии для многих инфекций, изрядная курсовая стоимость – окупаются широчайшим профилем противовирусной активности. Рибавирин активен *in vitro* против очень многих РНК- и ДНК-содержащих вирусов [1–10] и имеет лишь немного меньший спектр активности *in vivo*. До последнего времени препарат использовался (в комбинации с пэгилированным интерфероном-α (INF-α)) как единственное эффективное средство против гепатита С и для борьбы с тяжелыми вирусными инфекциями, например, Конго-Крымской геморрагической лихорадкой, желтой лихорадкой, особо опасными формами гриппа. Однако появление на рынке ингибиторов протеаз, таких, как Софосбувир и Симепревер, кажется, существенно снизило значение рибавирина в борьбе с гепатитом С, а распространенность прочих инфекций, к счастью, невелика. Значит ли это, что рибавирин, подобно другим старым препаратам, сдает позиции?

Если судить по результатам анализа базы данных Web of Science, с 1975 по 2019 г. было опубликовано 10014 работ, содержащих в названии слово «рибавирин», и 23480, где термин «рибавирин» присутствовал среди ключевых слов. Основное число исследований имело чисто медицинскую тематику, только около 8500 работ имело отношение к химии или молекулярной биологии клетки. Количество таких публикаций возрастало с каждым годом: с 45 в 1995 г. до 651 в 2015 г. После 2015 г. замечен значительный спад интереса, связанный, очевидно, с введением в клиническую практику лечения гепатита С ингибиторов протеаз, тем не менее, количество публикаций в 2018 г. составило 451.

Уникальность рибавирина определяется разнообразием механизмов его действия, не вполне изученных до сих пор. Многочисленные попытки модифицировать молекулу рибавирина и получить нечто столь же эффективное, но не обладающее такими же недостатками, дали пока только один относительно удачный результат – вирамидин (2) (1-(β-D-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамидин, тарибабирин). Этот препарат, имеющий значительно меньшую токсичность, по сути, является пролекарственной формой рибавирина и в настоящее время находится на IV фазе клинических испытаний. Однако исследования последнего десятилетия открывают новые перспективы в применении рибавирина и его производных и аналогов.

1. Метаболизм и механизмы действия рибавирина и его структурных аналогов: современные представления

Метаболизму и механизмам противовирусного действия рибавирина посвящено значительное количество обзорных работ [11–21], поэтому подробно рассматривать их здесь не имеет смысла. Вкратце, тарибабирин попадает в клетку через цитоплазматическую мембрану при помощи ферментов-переносчиков нуклеозидов CNT3 и ENT1 и фосфорилируется в цитозоле аденозинкиназой (hADK) (EC:2.7.1.20)

(рис. 2). Фосфорилирование может осуществляться и при посредстве другого фермента – цитозольной пуриин-5'-нуклеотидазы (EC:3.1.3.5) [22]. 5'-O-Монофосфат рибавирина (RMP) (3) превращается далее клеточными киназами [23] в 5'-ди- и трифосфат (4 и 5, соответственно), которые являются субстратами многих ферментов клетки-хозяина и вирусов.

Вирамидин 2 тоже является субстратом hADK, но фосфорилируется в 10–300 раз медленнее рибавирина и в 10^4 – 10^5 раз медленнее аденозина [22]. Системная токсичность рибавирина определяется накоплением его фосфатов в эритроцитах, приводящим к гемолитической анемии у 10% пациентов при длительных курсах терапии [24]. Из других типов клеток (например, гепатоцитов) метаболиты рибавирина при снижении экстрацеллюлярной концентрации препарата выводятся весьма быстро ($T_{1/2} < 2$ ч), дефосфорилируясь обратно при участии инозинтрифосфатпирифосфатазы (EC:3.6.1.9) [25, 26], затем молекула рибавирина подвергается обратимому фосфоролиту пурииннуклеозидфосфорилазой (PNP) (EC:3.6.1.9) [27] и/или гидролизуется по карбоксамидной группе аденозиндеаминазой (ADA) (EC:3.5.4.4) [28, 29]. Таким образом, главными продуктами катаболизма рибавирина являются 1,2,4-триазол-3-карбоксамид (7) и 1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота (8), которые и выводятся из организма.

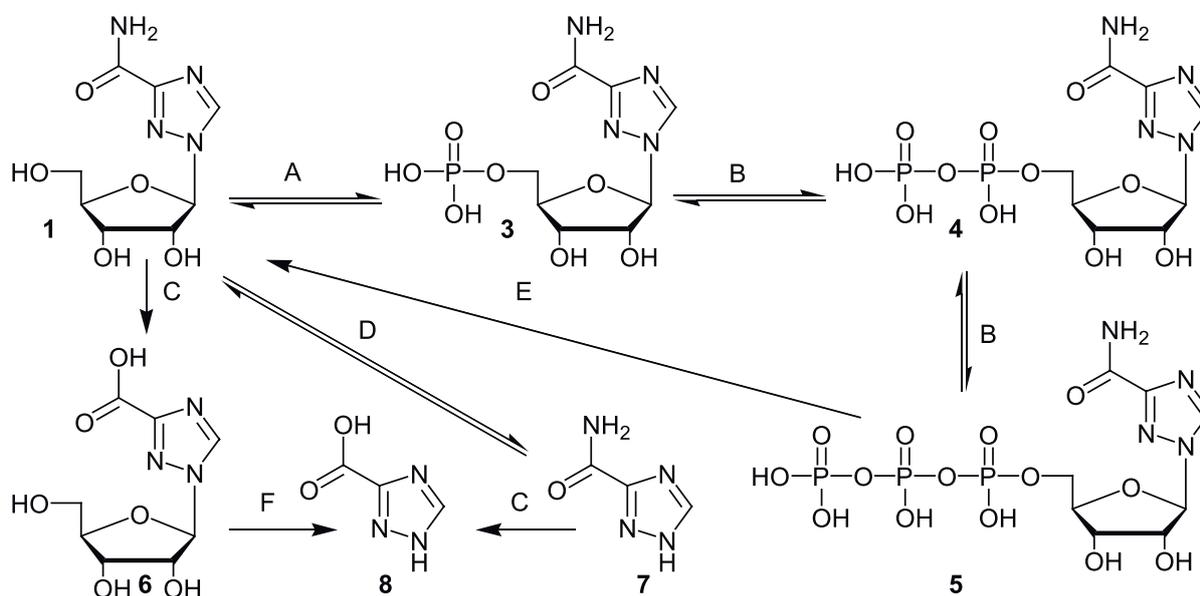


Рис. 2. Метаболизм рибавирина: А – hADK; В – различные киназы; С – ADA; D – PNP; Е – инозинтрифосфатпирифосфатаза; F – различные нуклеозидазы.

Рибавирин не является субстратом или ингибитором цитохрома P450 (CYP450) и, соответственно, не участвует в процессах окислительно-катаболизма. Таким образом, в метаболическом

каскаде рибавирина задействованы те же ферментные системы, что и в каскаде пуриновых нуклеозидов. Неактивность большинства синтезированных ранее аналогов рибавирина часто

пытаются объяснить высокой субстратной специфичностью этих систем. Обычно считается, что рибавирин активен против вирусных инфекций только в форме 5'-фосфатов [15, 30]. Если молекула рибавирина, изостеричная гуанину и аденозину, относительно хорошо распознается hADK (скорость фосфорилирования всего в 1200 раз меньше, чем у аденозина), то, скажем, 1-β-D-ри-

бофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота (6) и 1-β-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол вообще не фосфорилируются киназой [31] и, вероятно, поэтому не обладают противовирусной активностью. Что касается механизмов действия рибавирина, то согласно существующим на настоящее время теориям, их 6. На рис. 3 из обзора [21] эти механизмы представлены схематически.

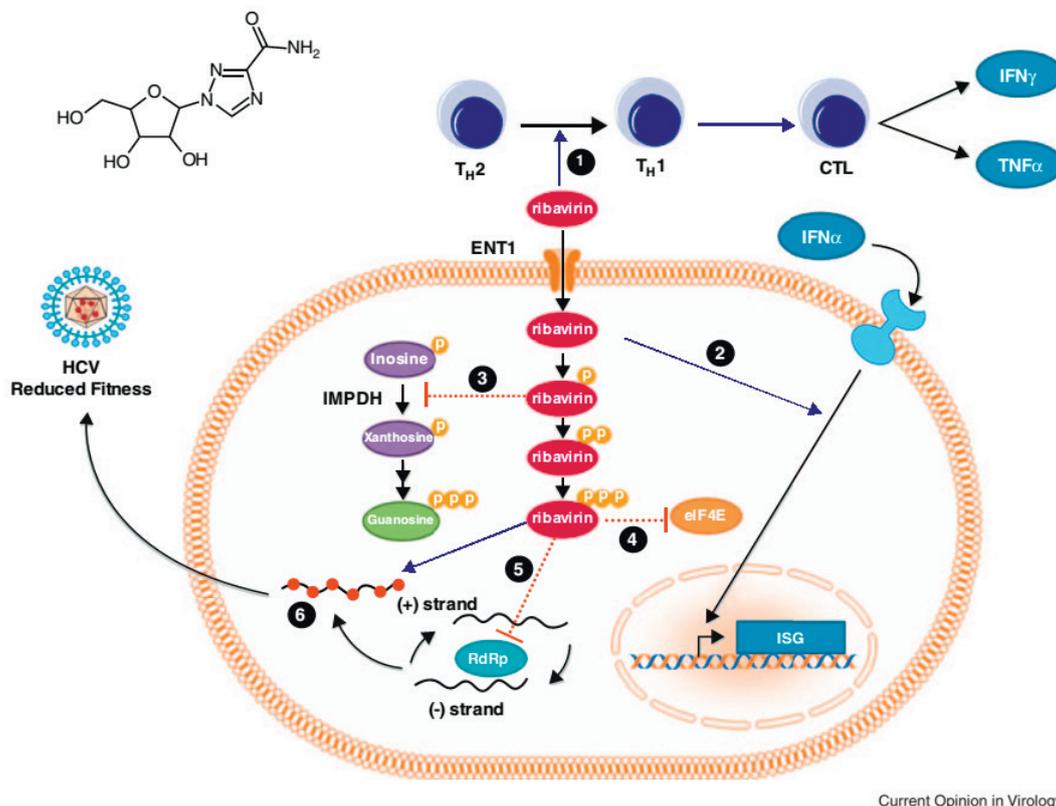


Рис. 3. Механизмы действия рибавирина против HCV [21]:

- 1) модуляция клеточного иммунного ответа лимфоцитами Th1 и Th2;
- 2) модуляция экспрессии ISG; 3) ингибирование инозинмонофосфатдегидрогеназы (IMPDH);
- 4) ингибирование эукариотического фактора инициации трансляции eIF4E;
- 5) прямое ингибирование вирусных РНК-зависимых РНК-полимераз (RdRp);
- 6) вирусный мутагенез.

Механизмы 3–6 непосредственно связаны с фосфорилированными метаболитами рибавирина, а структурные основы иммуномодулирующей активности по механизмам 1, 2 до сих пор неизвестны, причем механизм 1, связанный с Т-лимфоцитами, – системный, то есть активность этого рода не может быть обнаружена на клеточных моделях.

Наиболее изученный (и доказанный) механизм действия рибавирина – ингибирование RMP (3) инозинмонофосфатдегидрогеназы (IMPDH) (EC 1.1.1.205). IMPDH – один из ключевых ферментов в синтезе *de novo* пуриновых нуклеотидов. Обратимо связываясь с активным центром фермента, RMP блокирует синтез гуанозинтрифосфата (GTP). В результате замедляются процессы синтеза нуклеиновых

кислот и вообще все клеточные процессы, нуждающиеся в GTP как в субстрате, в том числе и репликация вирусного генома [32]. Изменение нормального уровня концентрации GTP нарушает функционирование клетки хозяина, обуславливая токсический эффект рибавирина. Ингибирование IMPDH приводит к снижению пула GTP в клетке до ~60% от нормы, однако после этого концентрация GTP стабилизируется и не снижается далее при повышении концентрации рибавирина. В то же время дозозависимая противовирусная активность рибавирина сохраняется [33–36], что указывает на существование других причин противовирусного действия. Изменение баланса концентрации нуклеотидных субстратов вирусной полимеразы может вызывать замещение GTP

другими субстратами и накопление летальных мутаций вирусного генома (механизм 6 на рис. 3).

Другой возможный путь действия – непосредственное ингибирование вирусных полимераз «неправильным» субстратом – 5'-*O*-трифосфатом рибавирина (RTP) (5), подобно тому, как азидотимидин терминирует наращивание цепи ДНК вируса иммунодефицита обратной транскриптазой (механизм 5 на рис. 3). Этот механизм был подтвержден в опытах *in vitro* для вируса гепатита С [37] и вируса гриппа [38, 39]. Есть доказательства, что RTP может быть субстратом/ингибитором и других вирусных ферментов [40, 41]. RTP является субстратом кэпирующих ферментов, например, белка D1 вируса корьей оспы [42], и способен образовывать «неправильный» кэп РНК, состоящий из остатков RMP, а не 7-*N*-метилгуанозина. Такой кэп ингибирует эукариотический фактор инициации трансляции eIF4E, и соответствующая вирусная РНК не может быть транслирована (механизм 4 на рис. 3).

Известно, что монотерапия рибавирином эффективна против таких вирусов, как вирус Ласса [4, 5, 43], респираторно-синцитиальный вирус [44], но не при хроническом гепатите С. Однако в сочетании с INF- α , белком, модулирующим иммунный ответ организма, рибавирин оказался хорошим средством против этой болезни [45]. Рибавирин, как выяснилось, переключает фенотип продуцируемых иммунной системой Т-лимфоцитов с Th2 на Th1 и, соответственно, тип клеточного иммунного ответа (механизм 1 на рис. 3) [46, 47]. Кроме того, интерферон, продуцируемый клетками иммунной системы, связываясь с рецепторами на поверхности атакуемой вирусом клетки, запускает сигнальный каскад, приводящий к экспрессии интерферон-стимулируемых генов (ISG), переводящих клетку на «осадное положение» (механизм 2 на рис. 3). Функции ISG – предмет активного изучения в последнее время [48–55], но известно про них пока немного. В частности, в клетках человека белок ISG₁₅ является важной частью механизма врожденного иммунитета, отвечающей за противовирусный ответ [56]. Рибавирин оказывает влияние на сигнальный каскад интерферона, модулируя экспрессию ISG, этот эффект был экспериментально доказан *in vitro* [57–60] и *in vivo* [61–63], однако структурный базис этого влияния неизвестен. Существуют предположения [64], связывающие снижение уровня GTP, происходящее вследствие ингибирования IMPDH, с нарушением ферментного каскада, регулирующего уровень оксида азота NO в клетке (NO цитотоксичен для Т-лимфоцитов, причем Th1 менее устойчивы к его действию).

Иммуномодулирующая активность рибавирина была обнаружена в середине 2000-х, когда основные синтетические исследования по поиску аналогов и

оптимизации структуры уже казались завершенными. Биологические свойства основной части синтезированных аналогов рибавирина проверялись на дешевых и доступных клеточных моделях, поэтому существует немалая вероятность обнаружения иммуномодулирующей активности у соединений, уже исследованных и отвергнутых на ранних этапах. Нужно учесть и разнообразие вирусных инфекций, против которых пытались применять новые аналоги: результаты исследований трудно сопоставлять друг с другом, так как объекты зачастую очень сильно отличаются. Вещество, активное против одного вируса, часто абсолютно инертно в отношении другого.

Рибавирин был разработан и поныне применяется как противовирусное средство, хотя идея использовать его как цитостатик возникла весьма давно [65]. На настоящий момент в базе данных клинических исследований clinicaltrials.gov [66] содержится информация о 28 исследованиях (из них 10 завершено, а 6 – на IV, завершающей фазе) применения рибавирина для лечения онкологических заболеваний разной природы. Механизмы противоопухолевой активности этого препарата во многом сходны с описанными выше механизмами активности противовирусной: ингибирование ферментных каскадов, связанных с метаболизмом нуклеиновых кислот [67–69], нарушение механизмов трансляции [70, 71], модуляция иммунного ответа [72].

Исследования механизмов действия нуклеозидов 1,2,4-триазола, в том числе обладающих противовирусной активностью, за исключением рибавирина и двух трех перспективных лекарственных кандидатов (например, вирамидина), практически не проводились. Ни один из предложенных на настоящее время механизмов не может полностью объяснить биологическую активность рибавирина, а также соотношение структура/активность в ряду аналогов и производных этого препарата. Все теоретические построения рано или поздно сталкивались с противоречивыми им фактами, относительно любого из предложенных механизмов действия существует набор нерешенных вопросов. Ингибирование IMPDH, как упоминалось ранее, приводит лишь к снижению пула GTP в клетке, что могло бы объяснить противовирусное действие нарушением репликации вирусного генома. Вот только сравнение спектра и интенсивности противовирусного действия рибавирина и других известных ингибиторов IMPDH показывает, что при равном уровне ингибирования противовирусная активность этих соединений существенно различается [32]. Доказанное взаимодействие с вирусными ферментами, как правило, наблюдается в экспериментах *in vitro* при концентрациях, в 10–1000 раз превышающих реальную клинически допустимую концентрацию рибавирина в организме [16,

73]. Иммуномодулирующей активностью обладает также левовирин (1-(β-L-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид) – L-энантиомер рибавирина [74], который не может быть субстратом hADK из-за конфигурации гликозидного фрагмента и, возможно, вообще не фосфорилируется в организме.

Было немало попыток связать структуру синтезированных аналогов рибавирина с их метаболическими превращениями и наблюдаемой активностью [12, 31, 75–77]. Однако очевидных закономерностей найдено не было. К примеру, практически полное отсутствие активности у аналогов с пентозными гликозидными остатками, отличными от D-рибозы, пробовали объяснить тем, что такие соединения не взаимодействуют с человеческой нуклеозиддифосфаткиназой (hNDKA) (EC:2.7.4.6) – ферментом, катализирующим обратимое превращение дифосфатов нуклеозидов в трифосфаты [23]. Но тогда оставалась непонятна дозозависимая противовирусная активность ациклических аналогов рибавирина, показанная на модели аденовирусной инфекции *in vitro* [78]. Попытка объяснить активность таких соединений их неспецифическим гидролизом с последующим превращением 1,2,4-триазол-3-карбоксамид (7) в рибавирин при помощи PNP не слишком убедительна, так как гидролиз в клеточных моделях маловероятен, да и скорость разрушения гликозидной связи в специальной модельной системе слабо коррелирует с наблюдаемой активностью [79]. Выводы из вышесказанного очевидны: несмотря на почти 50 лет исследований, загадок, связанных с рибавирином и его аналогами, по-прежнему больше, чем отгадок.

В молекуле рибавирина есть, условно говоря, три позиции, по которым возможна ее модификация: гликозидный фрагмент, карбоксамидная группа и 5-е положение гетероциклического основания. Еще одно возможное направление модификации связано с заменой гетероциклической системы 1,2,4-триазола на другую азольную, к примеру, на имидазол или 1,2,3-триазол. Все эти возможности, так или иначе, были опробованы на ранних этапах синтетических исследований [80, 81], но интересных результатов дали немного: рибавирин так и остался лучшим по активности и спектру действия соединением среди своих структурных аналогов. Даже незначительные модификации молекулы приводили либо к полной утрате активности, либо к значительному снижению эффективности и увеличению избирательности действия. Так, например, 2'-деоксирибавирин неактивен [79], 5-метилрибавирин по некоторым данным [82] – тоже, а по другим – ингибирует репродукцию ряда вирусов *in vitro*, в частности, вирусов Тягиня,

Дхори и коровьей оспы [83], но значительно слабее рибавирина. Замена кислорода на серу в карбоксамидной группе приводит к сужению спектра активности – 1-(β-D-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3-тиокарбоксамид ингибирует вирус простого герпеса *in vitro* с 80%-ной эффективностью в сравнении с рибавирином, но не активен против других вирусов, на которых проводились исследования – аденовируса, вируса парагриппа и риновируса [84]. Многие родственные рибавирину соединения с другой гетероциклической системой, такие как 5-амино-1-β-D-рибофуранозилимидазол-4-карбоксамид (AICAR, акадезин) или 5-гидрокси-1-β-D-рибофуранозилимидазол-4-карбоксамид (мизорибин), также обладают значительным фармакологическим потенциалом, но тип проявляемой ими биологической активности другой [85]. Так есть ли смысл в дальнейших поисках, когда вершина уже достигнута?

2. Новые аналоги рибавирина: синтез и биологические свойства

2.1. Изостерические аналоги по карбоксамидной группе

Единственное получившее перспективу применения соединение из «старых» – вирамидин **2**, в котором карбоксамид замещен изостеричной ему амидиновой группой. Метаболизм этого препарата отличается от метаболизма рибавирина [86–88]; он фосфорилируется значительно медленнее, поэтому активные метаболиты не накапливаются в эритроцитах. Вирамидин превращается ADA в рибавирин в клетках печени, где, собственно, и должно проявляться его противовирусное действие. Кроме того, вирамидин ингибирует PNP [89], блокируя один из путей катаболического распада рибавирина [90]. В амидиновую группировку молекулы вирамидина вводили различные заместители – алкильные и аминокислотные остатки (рис. 4) [91], некоторые из соединений проявили значительную активность против различных вирусов *in vitro* (табл. 1).

Заместители изменяют уровень противовирусной активности довольно значительно, при этом объяснить ее наличие метаболическим превращением в рибавирин путем дезаминирования или гидролиза амидиновой группы невозможно: соединение **9a** имеет значительную противовирусную активность, а продукт его гидролиза **10** неактивен. Видно снижение активности и токсичности с увеличением объема замещающей группы, хотя и это не является правилом без исключений: **9e** (гомолог соединения **9a**) имеет большие, чем у **9a**, активность и токсичность при большей длине алкильной цепи в заместителе, но при этом спектр активности у него меньше.

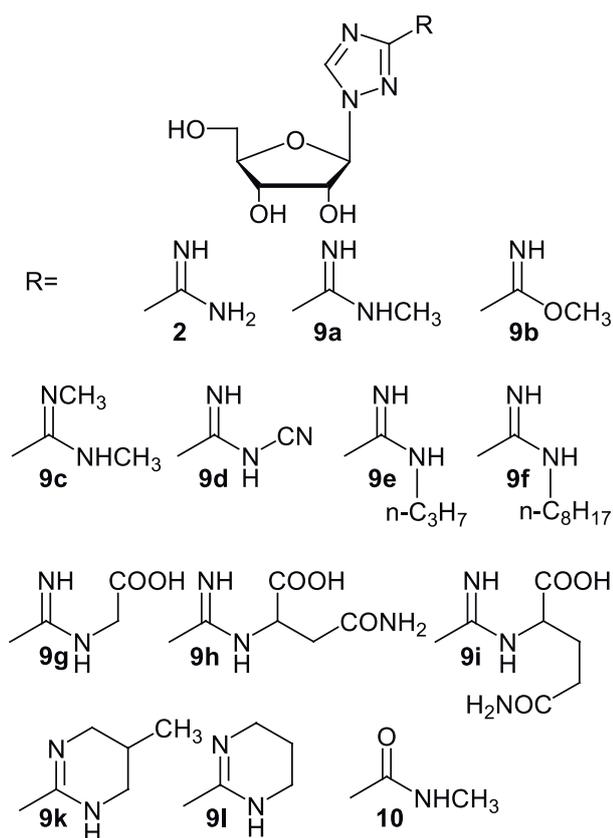


Рис. 4. Замещенные аналоги вирамидина [91].

Таблица 1. Противовирусная активность и цитотоксичность вирамидина и его замещенных аналогов, измеренная *in vitro* на клеточной линии Vero

IC ₅₀ , мкг/мл	Соединение												
	2	9a	9b	9c	9d	9e	9f	9g	9h	9i	9k	9l	10
SFSV	36	104	98	94	*	73	339	566	484	547	*	*	*
PTV	83	250	201	181	*	41	*	**	1600	2690	*	*	*
DGV4	100	n	76	162	250	n	n	n	n	n	n	n	n
RSV	16	24	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
VV	59	198	n	184	n	n	n	n	n	n	n	n	n
IFAV	48	n	63	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
IFBV	48	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
PIFV3	n	125	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
CC ₅₀ , мкг/мл	250-1000	>1000	250-840	250-1000	250-1000	660-1000	>1000	1000-3200	>3200	>3200	>1000	>3200	>320

SFSV – Sandfly fever Sicilian вирус; PTV – вирус Punta Toro; DGV4 – вирус Dengue 4; RSV – респираторно-синцитиальный вирус; VV – вирус коровьей оспы; IFAV – вирус гриппа А; IFBV – вирус гриппа В; PIFV3 – вирус парагриппа 3.

* неактивен; ** ингибирование не достигает 50%; n – не испытывали.

Вирамидин ингибирует PNP, а этот фермент является потенциальной биологической мишенью в химиотерапии многих заболеваний, в том числе онкологических [94]. В работе Liu с соавт. [95] исследовали цитотоксические свойства аналогов рибавирина, в которых карбоксамидная группа заменена на гидразоновую. Одно из предложенных соединений, (Z)-N⁷-(1-(5-хлор-2-гидроксибензил)этилиден)-1(β-D-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3-кар-

Другой изостерический аналог рибавирина – ETAR (1-(β-D-рибофуранозил)-3-этинил-1,2,4-триазол) (11) (рис. 5) [92], в котором карбоксамид заменен на ацетиленовую группу. Он проявляет высокую ингибирующую активность, превосходящую активность рибавирина, в отношении ряда флавивирусов, в частности вируса лихорадки Денге, на клеточных моделях [93]. Авторы предполагают, что механизм его действия заключается в ингибировании IMPDH. Однако перспективы его как лекарственного препарата малы из-за высокой токсичности.

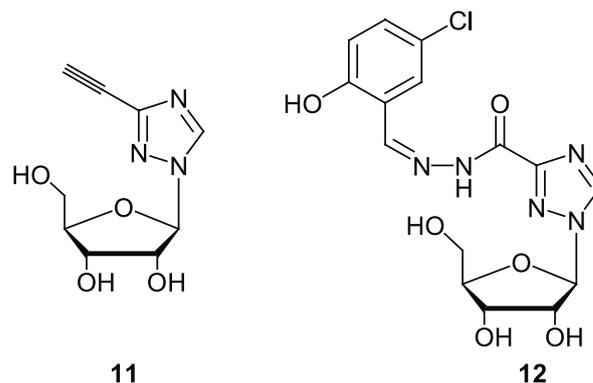


Рис. 5. Активные изостерические аналоги рибавирина.

богидразид (12), ингибирует рост клеток рака легких линии A549 в концентрации 20 мкМ.

Исследования, посвященные специфичности hADK в отношении ряда изостерических аналогов рибавирина по карбоксамидной группе и, предположительно, связанной с ней противовирусной активности, не показали четкой связи между способностью киназы фосфорилировать соединение и его активностью [77]. Например, активность hADK в отношении

активных производных **9a** и **9b** составляет 5% и менее 2%, соответственно, от активности фермента в отношении рибавирина. При этом неактивный метиламид **10** фосфорилируется лишь в 10 раз медленнее рибавирина. Заявка на патент [96], в которой некоторые изостерические аналоги рибавирина по карбоксамидной группе описываются как «ингибиторы вирусных полимераз», так и не стала патентом, да и данных по активности описанных в ней соединений ни в заявке, ни в других источниках не приводилось.

Однако возможны и альтернативные пути фосфорилирования, не связанные с hADK, и другие типы фармакологической активности. В ходе исследования субстратной специфичности генно-инженерной PNP *E. coli* [97, 98] был получен ряд аналогов рибавирина, *N*-алкилированных по амидной группе. Как выяснилось, даже объемные заместители в карбоксамидном фрагменте не препятствуют реакции трансгликозилирования, катализируемой PNP (рис. 6).

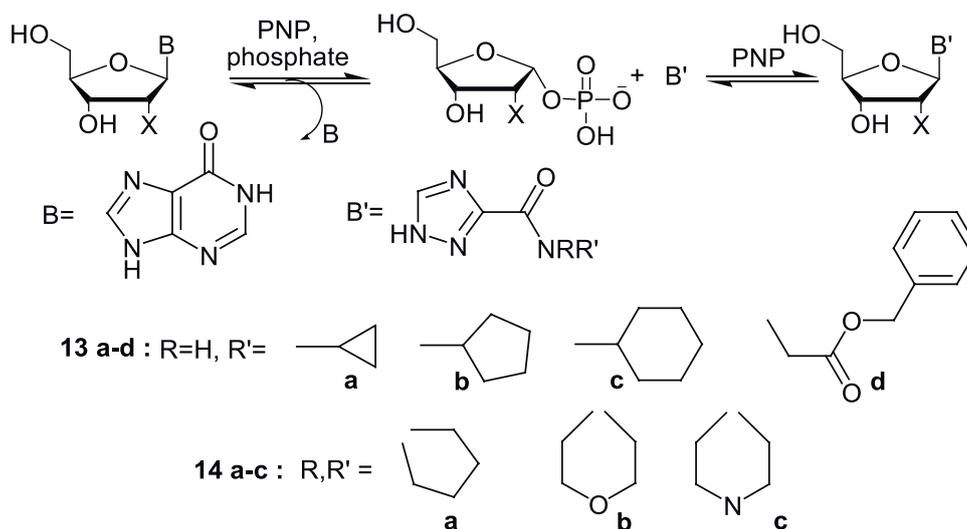


Рис. 6. Синтез *N*-алкиламидных аналогов рибавирина химико-ферментативным трансгликозилированием.

Алкиламидные аналоги рибавирина **13b** и **13c** показали довольно высокую активность *in vitro* против вирусов гриппа А и простого герпеса (РНК- и ДНК-вирусов, соответственно) на различных клеточных линиях¹. Интересно то, что согласно существующим представлениям [99], в результате метаболизма таких соединений теоретически должен получаться не рибавирин, а неактивная 1-β-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота. Объяснить наблюдаемую активность метаболическим превращением в активное соединение, как и в случае соединений **9a** и **10**, нельзя. Важность этого факта состоит в том, что если рибавирин во всех своих ипостаях (за исключением, возможно, молекулы-иммуномодулятора) имитирует природные пуриновые нуклеозиды и встраивается в их ферментные каскады, то аналоги **13b–c** в силу стерических факторов едва ли могут участвовать в большинстве этих процессов. Это указывает на существование еще не известных нам механизмов противовирусной активности для соединений этого класса.

В работе [100] предлагается иной подход к модификации карбоксамидной группы (рис. 7). В предложенных аналогах вместо карбоксиамида в положении 3 находится 1,2,4-оксадиазол – его гетероциклическая биоизостера.

¹Галегов Г.А., Дерябин П.Г., Андропова В.Л. Неопубликованные данные.

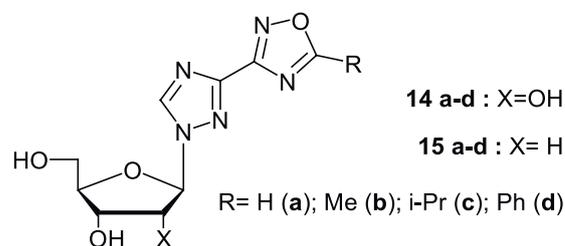


Рис. 7. 3-Оксадиазольные аналоги рибавирина.

Соответствующие 3-(1,2,4-триазолил)-1,2,4-оксадиазолы, как выяснилось, являются отличными субстратами PNP, поэтому нуклеозиды **14a–d** могут быть синтезированы как модификацией молекулы рибавирина, так и химико-ферментативным способом из природных нуклеозидных субстратов, что позволяет получить и 2'-дезоксиприаны **15a–d**. Лучшим по активности против вируса гепатита С *in vitro* среди изостерических аналогов **14** и **15** оказалось соединение **14d** ($IC_{50} = 8.8$ мкг/мл, 12.5 мкг/мл для рибавирина), при этом токсичность его для клеточной линии, на которой проводили испытания, существенно ниже, чем у рибавирина; аналоги **14a** и **14b** также проявили некоторую активность против вирусов простого герпеса и гриппа А, соответственно. Соединения этого типа не могут метаболически превращаться в рибавирин, а структура наиболее активного вещества **14d** включает объемный аро-

матический заместитель, стерически блокирующий ее участие в таких процессах, как, например, репликация.

2.2. Аналоги рибавирина, замещенные по 5-му положению гетероцикла

Наибольшее количество публикаций в течение последних 10 лет, связанных со структурными аналогами рибавирина, относится к одной группе – производным 1,2,4-триазол-3-карбоновых кислот, замещенным по положению 5. Значительная часть этих работ, особенно их синтетические аспекты, подробно описана в обзоре Xia и др. [101]. Большинство описанных аналогов содержит в качестве гликозидной части D-рибозу или ациклический метоксиэтанольный остаток, а заместитель в положении 3 или 5 (в зависимости от положения гликозидного остатка) триазольного цикла включает арильный фрагмент, присоединенный к триазолу спейсерами различных типов (рис. 8). В значительной степени такое структурное сходство связано с методологией этих работ, основанной на серийной модификации единого нуклеозидного прекурсора одной-двумя химическими реакциями (чаще всего, Pd-катализируемыми кросс-сочетаниями).

Против вируса табачной мозаики (TMV) оказались эффективны производные, содержащие в положении 5 замещенный 1,2,3-триазол, **16–24** (рис. 9) [102–104]. Испытания проводились на так называемой «half-leaf juice rubbing» модели, когда 50% поверхности листа растения

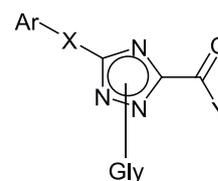


Рис. 8. Общая структура 5-замещенных аналогов рибавирина: X – спейсерная группа (этинил, винил, 1,2,3-триазолил, NH, S); Y – NH₂, OEt; Gly – гликозидный фрагмент (рибоза, метоксиэтанол, H).

табака обрабатывалась испытываемым соединением, а затем растение заражалось TMV. Сравнение площади пораженных участков на обработанной и необработанной поверхностях показывало уровень противовирусной активности. Выяснилось, что противовирусную активность проявляют не только нуклеозиды или ациклические нуклеозидные аналоги, но и их защищенные производные, и сами гетероциклические основания, у которых активность оказалась максимальна. Предположить в этом случае механизм, включающий синтез нуклеозида из основания с участием PNP, невозможно, так как столь объемный заместитель в 5-ом положении ограничивает субстратную специфичность фермента [97, 105]. Остается полагать, что за противовирусную активность отвечает само гетероциклическое основание, а гликозидный фрагмент несет скорее транспортную функцию.

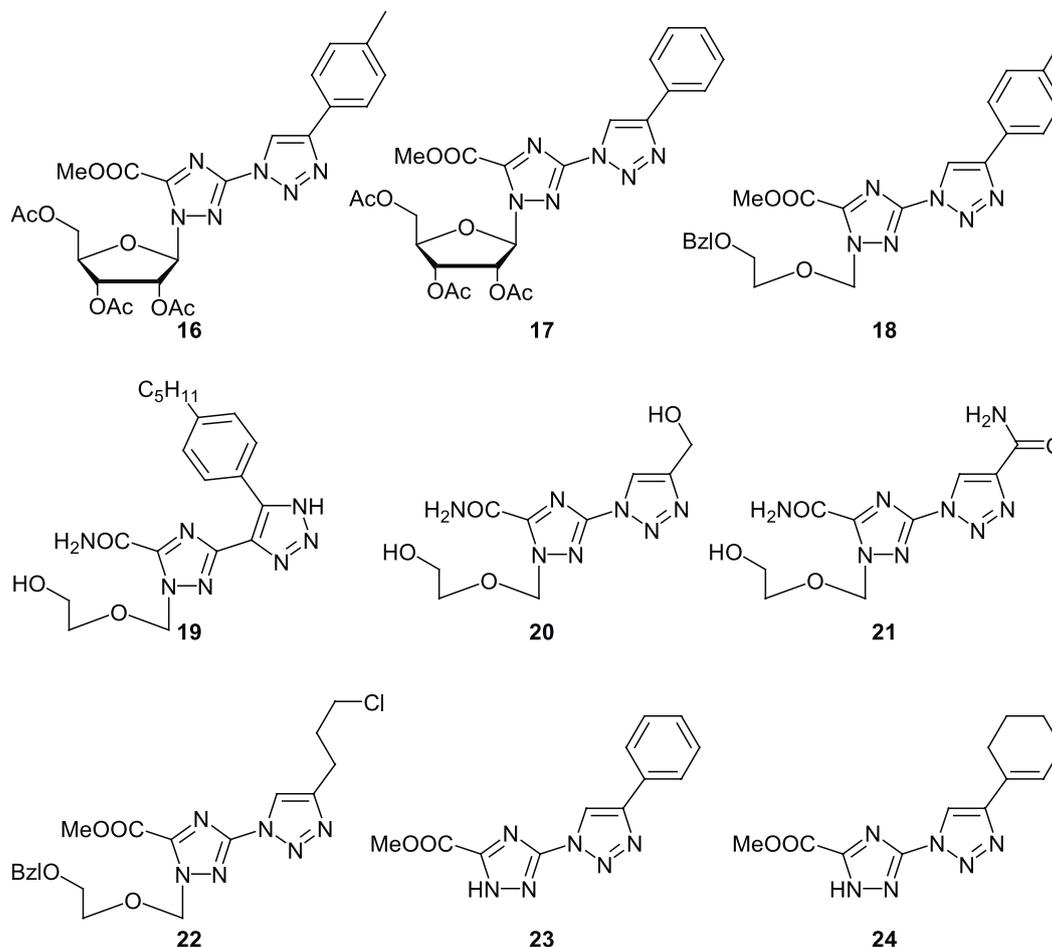


Рис. 9. Анти-TMV-активные аналоги рибавирина.

Соединения **25–28** (рис. 10) со спейсером другого типа – этинильным проявили значительную активность (табл. 2) против вируса гепатита С (HCV) на клеточных моделях, содержащих репликон вируса [106–108].

В этом случае наблюдается сходная закономерность: углеводный фрагмент, по-видимому, не является критическим для проявления активности, хотя и влияет на токсические свойства соединения. Авторы исследования провели анализ соотношения структура–активность (SAR), синтезировав значительное количество аналогов, и показали, что существенно важными элементами являются ригидная спейсерная группа в 5-ом положении 1,2,4-триазольного кольца, а также положение и тип заместителя в арилэтинильном

фрагменте. При замене тройной связи в соединении **28** на одинарную активность исчезала, что свидетельствует о важности геометрии молекулы и/или наличия π -сопряжения между ароматическими фрагментами в основании для проявления анти-HCV-активности. Активны производные с заместителем в 4-ом положении арильного кольца, при этом с возрастанием липофильности и объема заместителя растет и противовирусная активность. Однако о предполагаемом механизме действия здесь также говорить сложно. Ведь одно из наиболее активных соединений – не нуклеозид, а защищенное производное **25**, неспособное участвовать в соответствующих метаболических каскадах, к тому же это единственное из активных производных, вообще не содержащее арильного кольца.

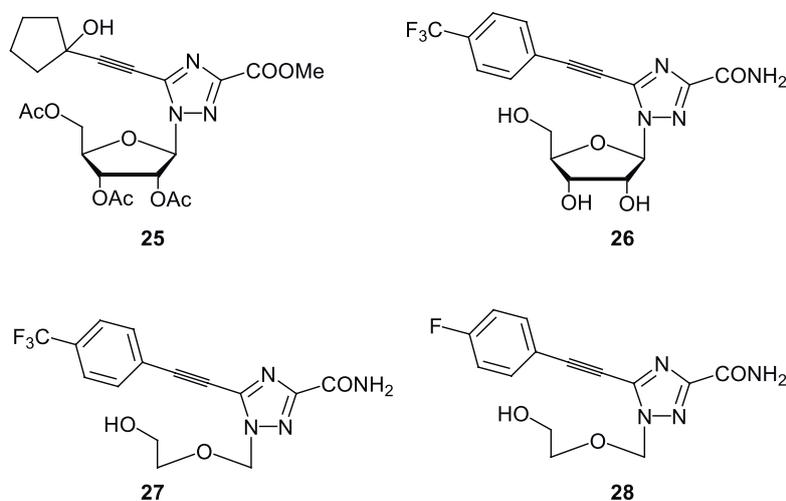


Рис. 10. Анти-HCV-активные аналоги рибавирина.

Таблица 2. Активность арилэтинильных аналогов рибавирина против вируса HCV *in vitro*

Клеточная линия / Соединение	Huh-5-2		Huh-9-13		Huh-6	
	EC ₅₀	CC ₅₀	EC ₅₀	CC ₅₀	EC ₅₀	CC ₅₀
25	52.3±3.1	>105	54.3±18	>105	25.1±4.8	>105
26	17.7±1.9	82.5±9.7	19.4±7.0	>120	43.7±20	>120
27	14.1±3.7	56.5±14	36.7±23	79.0±19	50.8±21	87.5±14
28	72.3±9.9	>160	125±6.6	>160	95.3±3.3	132±18
Рибавирин	28.7±8.2	86.0±45	84.0±15	229	33.0	>100

EC₅₀ (мкМ) – концентрация, ингибирующая с 50%-ной эффективностью репликацию субгеномного репликона HCV в соответствующей клеточной линии;

CC₅₀ (мкМ) – концентрация, при которой погибает 50% клеток.

Нуклеозидные аналоги с простыми алкильными заместителями в положении 5 триазольного цикла практически неактивны против вируса гепатита С на клеточных моделях *in vitro* [105], а содержащие двойную связь аналоги соединения **26** (рис. 11) активны при *транс*-конфигурации (EC₅₀ = 9 мкМ, CC₅₀ > 30 мкМ) и неактивны в случае *цис*-конфигурации [109].

Что касается противоопухолевой активности 5-замещенных аналогов рибавирина, то такая активность наблюдается у соединений **30–37**, структурно подобных описанным выше анти-HCV- и анти-TMV-аналогам, хотя в ряду есть и соединения других типов (рис. 12) [108, 110–115].

Xia с соавт. показали [111, 113, 116], что противораковая активность 5-арилэтинильных аналогов,



Рис. 11. Активный (29a) и неактивный (29b) винильные аналоги соединения 26.

продемонстрированная на клеточной линии лекарственно-устойчивого рака поджелудочной железы MiaPaCa-2, определяется индуцированным каспаза-зависимым апоптозом. Процесс апоптоза запускается вследствие вызываемого этими нуклеозидными

аналогами подавления экспрессии белка теплового шока Hsp27. Предположены и другие механизмы: ингибирование андрогеновых рецепторов [116] и иммуномодулирующая активность у производных с 1,2,3-триазольным спейсером [114].

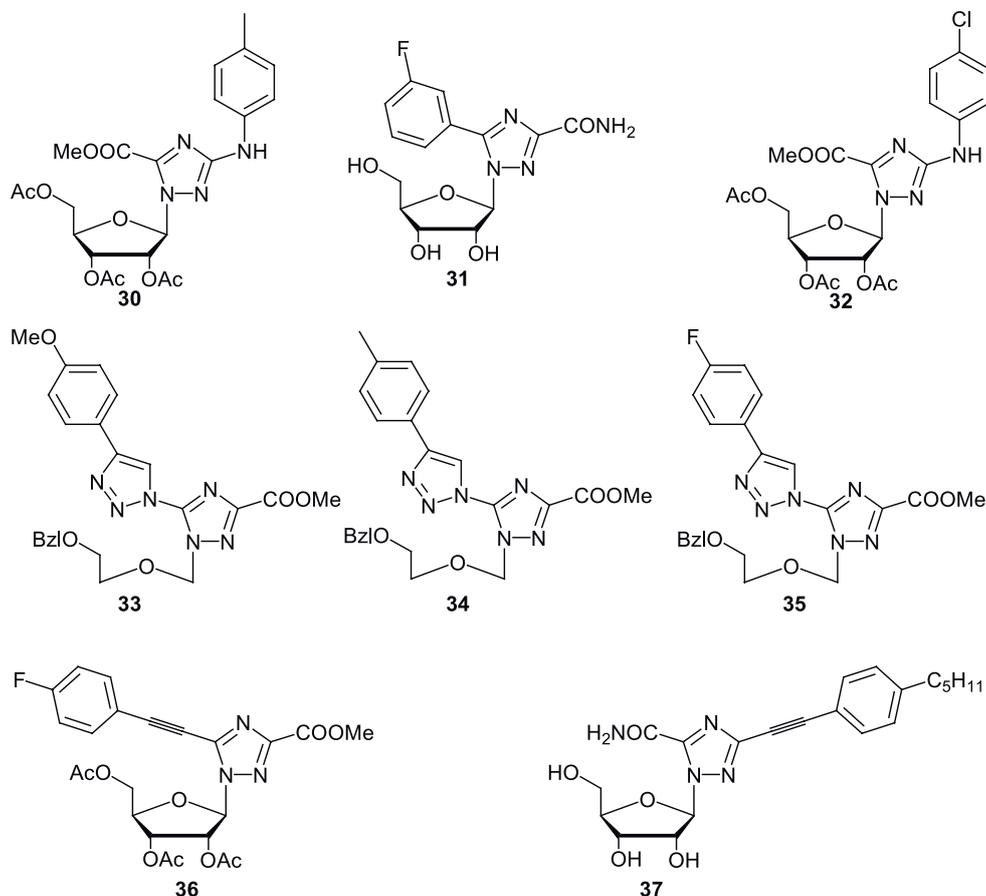


Рис. 12. 5-Замещенные аналоги рибавирина с противоопухолевой активностью.

Интересно, что параметры SAR, изученные на ряде аналогов соединения 37, демонстрируют практически те же закономерности, что и у анти-HCV-производных: необходимы ригидная спейсерная группа и липофильный заместитель в положении 4 ароматического кольца. При этом роль гликозидного фрагмента и карбоксамидной группы в 3-ем положении неочевидна. Компьютерное моделирование структур активных соединений и рентгеноструктурный анализ показывают копланарность связанных ароматических фрагментов в основании. Авторы полагают,

что такой структурный мотив имитирует плоские сопряженные ароматические системы в природных пуриновых основаниях и является необходимым условием проявления активности [115].

Заключение

Поскольку в большинстве рассмотренных работ исследованы биологические свойства значительных библиотек целевых производных, появляется возможность сделать некоторые выводы относительно связи структуры и активности аналогов рибавирина

последнего поколения – соединений **16–37**, содержащих объемные заместители в положении 5 (3) гетероциклического основания. Первый и основной вывод состоит в том, что эти вещества, структурно сильно отличающиеся от родительской молекулы, не могут иметь те же механизмы биологического действия, что и сам рибавирин, так как не имитируют структуру пуринового основания и не могут служить субстратами ферментов метаболического каскада пуринов. Ингибирование ими IMPDH или вирусных полимераз также маловероятно в силу высокой субстратной специфичности этих ферментов, во всяком случае, возможный механизм ингибирования явно будет отличаться от механизмов действия рибавирина. Относительно изостерических аналогов рибавирина **13–15** можно скорее полагать, что они, напротив, имитируют структуру пурина, и возможные механизмы их действия могут быть теми же, что и у рибавирина. Второй вывод таков: соединения **16–37**, проявляющие весьма разнообразные типы активности, имеют значительное структурное сходство, причем наличие гликозидной части, то есть собственно то, что делает молекулу аналогом нуклеозида, похоже, необязательно. Существует вероятность, что структурный базис механизмов активности связан не с нуклеозидной структурой молекулы, а только с гетероциклическим основанием: 1,2,4-триазолом, соединенным с ароматическим липофильным фрагментом жесткой спейсерной группой. Это предположение подтверждают многие факты: упомянутая высокая анти-TMV-активность битриазольных оснований **23, 24**, наличие разнообразной активности у замещенных по N1 и N2 триазола аналогов и ациклических производных, высокая активность многих защищенных прекурсоров. Однако прямых доказа-

тельств этой гипотезы на настоящий момент не существует, так как противовирусная и противораковая активность агликонов не изучалась.

В этот же ряд рассуждений вписывается и недавно обнаруженная нами значительная противовирусная активность соединения AMP-006 (5-(тетрагидрофуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (**38**)) (рис. 13) [118]. Это соединение, близкий структурный аналог рибавирина, вообще не является нуклеозидом. Не имея гидроксильных групп, не подвергаясь ферментативному гидролизу, оно имеет очень низкую цитотоксичность, при этом демонстрируя противовирусную активность *in vitro* в отношении вирусов гриппа А и герпеса, лишь немного уступающую рибавирину. При этом синтезированный из него нуклеозид **39** противовирусной активностью не обладает².

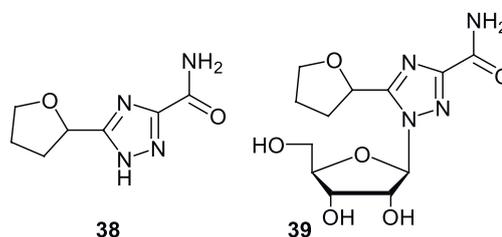


Рис. 13. AMP-006 (**38**) и его неактивное нуклеозидное производное **39**.

С учетом того, что механизмы активности самого рибавирина полностью не изучены, его роль и возможные роли его новых структурных аналогов в борьбе с вирусными и опухолевыми заболеваниями явно не сыграны до конца. Похоже, в ближайшее время эти молекулы со сцены не сойдут.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References:

1. Sidwell R.W., Huffman J.H., Khare L.G P., Allen B., Witkowski R.J.T., Robins K. Broad-spectrum antiviral activity of virazole: 1-β-D-Ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide. *Science*. 1972;177(4050):705-706. <https://doi.org/10.1126/science.177.4050.705>
2. Oxford J.S. Inhibition of the replication of influenza A and B viruses by a nucleoside analogue (ribavirin). *J. Gen. Virol.* 1975;28(3):409-14. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-28-3-409>
3. Hruska J.F., Bernstein J.M., Douglas R.G.Jr., Hall C.B. Effects of ribavirin on respiratory syncytial virus *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1980;17(5):770-775. <https://doi.org/10.1128/AAC.17.5.770>
4. McCormick J.B., King I.J., Webb P.A., Scribner C.L., Craven R.B., Johnson K.M., Elliott L.H., Belmont-Williams R. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N. Engl. J. Med.* 1986;314(1):20-26. <https://doi.org/10.1056/NEJM198601023140104>
5. Huggins J.W. Prospects for treatment of viral hemorrhagic fevers with ribavirin, a broad-spectrum antiviral

drug. Rev. Infect. Dis. 1989;11(Suppl_4):S750-S761. https://doi.org/10.1093/clinids/11.Supplement_4.S750

6. Shigeta S., Mori S., Baba M., Ito M., Honzumi K., Nakamura K., Oshitani H., Numazaki Y., Matsuda A., Obara T. Antiviral activities of ribavirin, 5-ethynyl-1-β-D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide, and 6'-(R)-6'-C-methylneplanocin A against several ortho- and paramyxoviruses. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992;36(2):435-439. <https://doi.org/10.1128/AAC.36.2.435>
7. Jordan I., Briese T., Fischer N., Lau J.Y., Lipkin W.I. Ribavirin inhibits West Nile virus replication and cytopathic effect in neural cells. *J. Infect. Dis.* 2000;182(4):1214-1217. <https://doi.org/10.1086/315847>
8. Kim Y., Lee C. Ribavirin efficiently suppresses porcine nidovirus replication. *Virus Res.* 2013;171(1):44-53. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2012.10.018>
9. Kihira S., Uematsu J., Kawano M., Itoh A., Ookohchi A., Satoh S., Maeda Y., Sakai K., Yamamoto H., Tsurudome M., O'Brien M., Komada H. Ribavirin inhibits human

²Прутков А.Н., Чудинов М.В., Галегов Г.А., Дерябин П.Г., Андронova В.Л. Неопубликованные данные.

- parainfluenza virus type 2 replication *in vitro*. *Microbiology and Immunology*. 2014;58(11):628-635. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12192>
10. Ramirez-Olivencia G., Estebanez M., Membrillo F.J., Ybarra M.D.C. Use of ribavirin in viruses other than hepatitis C. A review of the evidence. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin*. 2018. (in press). <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.05.008>
11. Streeter D.G., Witkowski J.T., Khare G.P., Sidwell R.W., Bauer R.J., Robins R.K., Simon L.N. Mechanism of action of 1-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (Virazole), a new broad-spectrum antiviral agent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1973;70(4):1174-1178. <https://doi.org/10.1073/pnas.70.4.1174>
12. Miller J.P., Kigwana L.J., Streeter D.G., Robins R.K., Simon L.N., Roboz J. The relationship between the metabolism of ribavirin and its proposed mechanism of action. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1977;284(1):211-229. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1977.tb21953.x>
13. Crotty S., Cameron C., Andino R. Ribavirin's antiviral mechanism of action: Lethal mutagenesis? *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2002;80(2):86-95. <https://doi.org/10.1007/s00109-001-0308-0>
14. Hong Z., Cameron C.E. Pleiotropic mechanisms of ribavirin antiviral activities. *Progr. Drug Res.* Basel: Birkhäuser Basel. 2002;59:41-69. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-8171-5_2
15. Parker W.B. Metabolism and antiviral activity of ribavirin. *Virus Res.* 2005;107(2):165-171. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2004.11.006>
16. Dixit N.M., Perelson A.S. The metabolism, pharmacokinetics and mechanisms of antiviral activity of ribavirin against hepatitis C virus. *Cell. Mol. Life Sci.* 2006;63(7-8):832-842. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5455-y>
17. Graci J.D., Cameron C.E. Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses. *Rev. Med. Virol.* 2006;16(1):37-48. <https://doi.org/10.1002/rmv.483>
18. Te H.S., Randall G., Jensen D.M. Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol. Hepatol.* (N. Y.). 2007;3(3):218-225. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3099343>
19. Chung R.T., Gale M.Jr., Polyak S.J., Lemon S.M., Liang T.J., Hoofnagle J.H. Mechanisms of action of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C: Summary of a workshop. *Hepatology* (Baltimore, Md.). 2008;47(1):306-320. <https://doi.org/10.1002/hep.22070>
20. Shiffman M.L. What future for ribavirin? *Liver Int.* 2009;29(Suppl 1):68-73. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01936.x>
21. Paeshuysse J., Dallmeier K., Neyts J. Ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: A review of the proposed mechanisms of action. *Curr. Opin. Virol.* 2011;1(6):590-598. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.10.030>
22. Wu J.Z., Larson G., Walker H., Shim J. H., Hong Z. Phosphorylation of ribavirin and viraclidine by adenosine kinase and cytosolic 5'-nucleotidase II: Implications for ribavirin metabolism in erythrocytes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005;49(6):2164-2171. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.6.2164-2171.2005>
23. Gallois-Montbrun S., Chen Y., Dutartre H., Sophys M., Morera S., Guerreiro C., Schneider B., Mulard L., Janin J., Veron M., Deville-Bonne D., Canard B. Structural analysis of the activation of ribavirin analogs by NDP kinase: Comparison with other ribavirin targets. *Mol. Pharmacol.* 2003;63(3):538-546. <https://doi.org/10.1124/mol.63.3.538>
24. Russmann S., Grattagliano I., Portincasa P., Palmieri V., Palasciano G. Ribavirin-induced anemia: Mechanisms, risk factors and related targets for future research. *Cur. Med. Chem.* 2006;13(27):3351-3357. <https://doi.org/10.2174/092986706778773059>
25. Nystrom K., Pettersson G., Wanrooij P.H., Brunet S., Said J., Ortolani G., Waldenstrom J., Adamek L., Tang K. W., Norberg P., Chabes A., Hellstrand K., Norder H., Lagging M. Inosine triphosphate pyrophosphatase enhances the effect of ribavirin on hepatitis C virus cell culture infection. *J. Hepatol.* 2017;66(1):321. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)30965-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(17)30965-0)
26. Nystrom K., Wanrooij P. H., Waldenstrom J., Adamek L., Brunet S., Said J., Nilsson S., Wind-Rotolo M., Hellstrand K., Norder H., Tang K.W., Lagging M. Inosine triphosphate pyrophosphatase dephosphorylates ribavirin triphosphate and reduced enzymatic activity potentiates mutagenesis in hepatitis C virus. *J. Virol.* 2018; 92(19):e01087-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01087-18>
27. Furihata T., Kishida S., Sugiura H., Kamiichi A., Iikura M., Chiba K. Functional analysis of purine nucleoside phosphorylase as a key enzyme in ribavirin metabolism. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* 2014;29(2):211-214. <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-13-NT-065>
28. Page T., Connor J.D. The metabolism of ribavirin in erythrocytes and nucleated cells. *Int. J. Biochem.* 1990;22(4):379-383. [https://doi.org/10.1016/0020-711X\(90\)90140-X](https://doi.org/10.1016/0020-711X(90)90140-X)
29. Wu J.Z., Walker H., Lau J.Y.N., Hong Z. Activation and deactivation of a broad-spectrum antiviral drug by a single enzyme: Adenosine deaminase catalyzes two consecutive deamination reactions. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003;47(1):426-431. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.1.426-431.2003>
30. Martin P., Jensen D.M. Ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008;23(6):844-855. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05398.x>
31. Drabikowska A.K., Dudycz L., Shugar D. Studies on the mechanism of antiviral action of 1-(β -D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazole-3-carboxamide (ribavirin). *J. Med. Chem.* 1979;22(6):653-657. <https://doi.org/10.1021/jm00192a009>
32. Nair V., Shu Q. Inosine monophosphate dehydrogenase as a probe in antiviral drug discovery. *Antivir. Chem. & Chemother.* 2007;18(5):245-258. <https://doi.org/10.1177/1095632020701800501>
33. Wray S.K., Gilbert B.E., Noall M.W., Knight V. Mode of action of ribavirin: Effect of nucleotide pool alterations on influenza virus ribonucleoprotein synthesis. *Antiviral Res.* 1985; 5(1):29-37. [https://doi.org/10.1016/0166-3542\(85\)90012-9](https://doi.org/10.1016/0166-3542(85)90012-9)
34. Crotty S., Maag D., Arnold J.J., Zhong W., Lau J.Y., Hong Z., Andino R., Cameron C.E. The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. *Nat. Med.* 2000; 6(12):1375-1379. <https://doi.org/10.1038/82191>
35. Lanford R.E., Chavez D., Guerra B., Lau J.Y., Hong Z., Brasky K.M., Beames B. Ribavirin induces error-prone replication of GB virus B in primary tamarin hepatocytes. *J. Virol.* 2001;75(17):8074-8081. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.17.8074-8081.2001>
36. Olschlager S., Neyts J., Gunther S. Depletion of GTP pool is not the predominant mechanism by which ribavirin exerts its antiviral effect on Lassa virus. *Antiviral Res.* 2011;91(2):89-93. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.05.006>
37. Vo N.V., Young K.C., Lai M.M. Mutagenic and inhibitory effects of ribavirin on hepatitis C virus RNA polymerase. *Biochemistry.* 2003;42(35):10462-10471. <https://doi.org/10.1021/bi02687a011>

doi.org/10.1021/bi0344681

38. Wray S.K., Gilbert B.E., Knight V. Effect of ribavirin triphosphate on primer generation and elongation during influenza virus transcription *in vitro*. *Antiviral Res.* 1985;5(1):39-48. [https://doi.org/10.1016/0166-3542\(85\)90013-0](https://doi.org/10.1016/0166-3542(85)90013-0)

39. Eriksson B., Helgstrand E., Johansson N.G., Larsson A., Misiorny A., Noren J.O., Philipson L., Stenberg K., Stening G., Stridh S., Oberg B. Inhibition of influenza virus ribonucleic acid polymerase by ribavirin triphosphate. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1977;11(6):946-951. <https://doi.org/10.1128/aac.11.6.946>

40. Heck J.A., Lam A.M.I., Narayanan N., Frick D.N. Effects of mutagenic and chain-terminating nucleotide analogs on enzymes isolated from hepatitis C virus strains of various genotypes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008;52(6):1901-1911. <https://dx.doi.org/10.1128%2FAAC.01496-07>

41. Benarroch D., Egloff M.P., Mulard L., Guerreiro C., Romette J.L., Canard B. A structural basis for the inhibition of the NS5 Dengue virus mRNA 2'-O-methyltransferase domain by ribavirin 5'-triphosphate. *J. Biol. Chem.* 2004;279(34):35638-35643. <https://doi.org/10.1074/jbc.M400460200>

42. Goswami B.B., Borek E., Sharma O.K., Fujitaki J., Smith R.A. The broad spectrum antiviral agent ribavirin inhibits capping of mRNA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1979;89(3):830-836. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(79\)91853-9](https://doi.org/10.1016/0006-291X(79)91853-9)

43. Carrillo-Bustamante P., Nguyen T.H.T., Oestereich L., Günther S., Guedj J., Graw F. Determining Ribavirin's mechanism of action against Lassa virus infection. *Scientific Reports.* 2017;7(1):11693. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10198-0>

44. Hall C., Walsh E.E., Hruska J.F., Betts R.F., Hall W.J. Ribavirin treatment of experimental respiratory syncytial viral infection: A controlled double-blind study in young adults. *JAMA.* 1983;249(19):2666-2670. <https://doi.org/10.1001/jama.1983.03330430042027>

45. Reichard O., Schvarcz R., Weiland O. Therapy of hepatitis C: Alpha interferon and ribavirin. *Hepatology.* 2003;26(S3):108S-111S. <https://doi.org/10.1002/hep.510260719>

46. Hultgren C., Milich D.R., Weiland O., Sallberg M. The antiviral compound ribavirin modulates the T helper (Th) 1/Th2 subset balance in hepatitis B and C virus-specific immune responses. *J. Gen. Virol.* 1998;79(10):2381-2391. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-79-10-2381>

47. Tam R.C., Pai B., Bard J., Lim C., Averett D.R., Phan U.T., Milovanovic T. Ribavirin polarizes human T cell responses towards a Type 1 cytokine profile. *J. Hepatol.* 1999;30(3):376-382. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80093-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80093-2)

48. Metz P., Reuter A., Bender S., Bartenschlager R. Interferon-stimulated genes and their role in controlling hepatitis C virus. *J. Hepatol.* 2013;59(6):1331-1341. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.033>

49. Schneider W.M., Chevillotte M.D., Rice C.M. Interferon-stimulated genes: A complex web of host defenses. *Ann. Rev. Immunol.* 2014;32:513-545. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120231>

50. Schoggins J.W. Interferon-stimulated genes: Roles in viral pathogenesis. *Curr. Opin. Virol.* 2014;6:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.03.006>

51. Sun J., Rajsbaum R., Yi M. Immune and non-immune responses to hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(38):10739-10748. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i38.10739>

52. Wong M.T., Chen S.S. Emerging roles of interferon-stimulated genes in the innate immune response to hepatitis C

virus infection. *Cell Mol. Immunol.* 2016;13(1):11-35. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.127>

53. Hayes C.N., Chayama K. Interferon stimulated genes and innate immune activation following infection with hepatitis B and C viruses. *J. Med. Virol.* 2017;89(3):388-396. <https://doi.org/10.1002/jmv.24659>

54. Niedzwiedzka-Rystwej P., Ratajczak W., Tokarz-Deptula B., Deptula W. Mechanisms of type I interferon action and its role in infections and diseases transmission in mammals. *Acta Biochim. Pol.* 2017;64(2):199-205. https://doi.org/10.18388/abp.2016_1403

55. Wang W., Xu L., Su J., Peppelenbosch M.P., Pan Q. Transcriptional regulation of antiviral interferon-stimulated genes. *Trends. Microbiol.* 2017;25(7):573-584. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.01.001>

56. Morales D.J., Lenschow D.J. The antiviral activities of ISG15. *J. Mol. Biol.* 2013;425(24):4995-5008. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.09.041>

57. Thomas E., Feld J.J., Li Q., Hu Z., Fried M.W., Liang T.J. Ribavirin potentiates interferon action by augmenting interferon-stimulated gene induction in hepatitis C virus cell culture models. *Hepatology.* 2011;53(1):32-41. <https://doi.org/10.1002/hep.23985>

58. Meier V., Burger E., Mihm S., Saile B., Ramadori G. Ribavirin inhibits DNA, RNA, and protein synthesis in PHA-stimulated human peripheral blood mononuclear cells: Possible explanation for therapeutic efficacy in patients with chronic HCV infection. *J. Med. Virol.* 2003;69(1):50-8. <https://doi.org/10.1002/jmv.10264>

59. Taylor M.W., Grosse W.M., Schaley J.E., Sanda C., Wu X., Chien S.C., Smith F., Wu T.G., Stephens M., Ferris M.W., McClintick J.N., Jerome R.E., Edenberg H.J. Global effect of PEG-IFN-alpha and ribavirin on gene expression in PBMC *in vitro*. *J. Interferon Cytokine Res.* 2004;24(2):107-18. <https://doi.org/10.1089/107999004322813354>

60. Stevenson N.J., Murphy A.G., Bourke N.M., Keogh C.A., Hegarty J.E., O'Farrelly C. Ribavirin enhances IFN-alpha signalling and MxA expression: A novel immune modulation mechanism during treatment of HCV. *PLoS One.* 2011;6(11):e27866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027866>

61. Feld J.J., Lutchman G.A., Heller T., Hara K., Pfeiffer J.K., Leff R.D., Meek C., Rivera M., Ko M., Koh C., Rotman Y., Ghany M.G., Haynes-Williams V., Neumann A.U., Liang T.J., Hoofnagle J.H. Ribavirin improves early responses to peginterferon through improved interferon signaling. *Gastroenterology.* 2010;139(1):154-162.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.03.037>

62. Conte E., Modica A., Cacopardo B., Messina L., Nigro L., Messina A. Ribavirin up-regulates IL-12 p40 gene expression and restores IL-12 levels in Leishmania-treated PBMCs. *Parasite Immunol.* 2005;27(12):447-51. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2005.00796.x>

63. Tokumoto Y., Hiasa Y., Uesugi K., Watanabe T., Mashiba T., Abe M., Kumagi T., Ikeda Y., Matsuura B., Onji M. Ribavirin regulates hepatitis C virus replication through enhancing interferon-stimulated genes and interleukin 8. *J. Infect. Dis.* 2012;205(7):1121-1130. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis025>

64. Kast R.E. Ribavirin in cancer immunotherapies - Controlling nitric oxide helps generate cytotoxic lymphocyte. *Cancer Biology & Therapy.* 2002;1(6):626-630. <https://doi.org/10.4161/cbt.310>

65. Müller W.E.G., Maidhof A., Taschner H., Zahn R.K. Virazole (1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide;

- A cytostatic agent. *Biochem. Pharmacol.* 1977;26(11):1071-1075. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(77\)90246-5](https://doi.org/10.1016/0006-2952(77)90246-5)
66. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ribavirin&cond=cancer>
67. Petrelli R., Torquati I., Felczak K., Wilson D.J., Cappellacci L. Novel inhibitors of inosine monophosphate dehydrogenase as potential anti-cancer drugs: A patent review (2002-2014). In: *Topics in Anti-Cancer Research*. V. 3. *Bentham Publ.*, 2014:37-102. <https://doi.org/10.2174/97816080590891140301>
68. Ochiai Y., Sano E., Okamoto Y., Yoshimura S., Makita K., Yamamuro S., Ohta T., Ogino A., Tadakuma H., Ueda T., Nakayama T., Hara H., Yoshino A., Katayama Y. Efficacy of ribavirin against malignant glioma cell lines: Follow-up study. *Oncol. Rep.* 2018;39(2):537-544. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6149>
69. Pankiewicz K.W., Felczak K. From ribavirin to NAD analogues and back to ribavirin in search for anticancer agents. *Heterocyclic Commun.* 2015;21(5):249-257.
70. Shi F., Len Y., Gong Y., Shi R., Yang X., Naren D., Yan T. Ribavirin inhibits the activity of mTOR/eIF4E, ERK/Mnk1/eIF4E signaling pathway and synergizes with tyrosine kinase inhibitor Imatinib to impair Bcr-Abl mediated proliferation and apoptosis in Ph+ leukemia. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136746. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136746>
71. De la Cruz-Hernandez E., Medina-Franco J.L., Trujillo J., Chavez-Blanco A., Dominguez-Gomez G., Perez-Cardenas E., Gonzalez-Fierro A., Taja-Chayeb L., Duenas-Gonzalez A. Ribavirin as a tri-targeted antitumor repositioned drug. *Oncol. Rep.* 2015;33(5):2384-2392. <https://doi.org/10.3892/or.2015.3816>
72. Shelton J., Lu X., Hollenbaugh J.A., Cho J.H., Amblard F., Schinazi R.F. Metabolism, biochemical actions, and chemical synthesis of anticancer nucleosides, nucleotides, and base analogs. *Chem. Rev.* 2016;116(23):14379-14455. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00209>
73. Naik G.S., Tyagi M.G. A pharmacological profile of ribavirin and monitoring of its plasma concentration in chronic hepatitis C infection. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2012;2(1):42-54. [https://doi.org/10.1016/S0973-6883\(12\)60090-5](https://doi.org/10.1016/S0973-6883(12)60090-5)
74. Ramasamy K.S., Tam R.C., Bard J., Averett D.R. Monocyclic l-nucleosides with type 1 cytokine-inducing activity. *J. Med. Chem.* 2000;43(5):1019-1028. <https://doi.org/10.1021/jm9905514>
75. Harris S., Robins R.K. Ribavirin: Structure and Antiviral Activity Relationships. Ribavirin – A Broad Spectrum Antiviral Agent. New York: Academic Press, 1980:1-21.
76. Streeter D.G., Miller J.P., Robins R.K., Simon L.N. The enzymic conversion of 1,2,4-triazole-3-carboxamide to ribavirin-5'-phosphate and its relationship to the proposed mechanism of action. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1977;284(1):201-210. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1977.tb21952.x>
77. Kumarapperuma S.C., Sun Y., Jeselnik M., Chung K., Parker W.B., Jonsson C.B., Arterburn J.B. Structural effects on the phosphorylation of 3-substituted 1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazoles by human adenosine kinase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007;17(11):3203-3207. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.03.018>
78. Цилевич Т.Л., Щавелева И.Л., Носач Л.Н., Жовноватая В.Л., Смирнов И.П., Кочеткова С.В., Готтих Б.П., Флорентьев В.Л. Ациклические аналоги рибавирина. Синтез и противовирусная активность. *Биоорганическая химия.* 1988;14(5):689–693.
[Tsilevich T.L., Schaveleva I.L., Nosach N.L., Govtnovataya V.L., Smirnov I.P., Kochetkova S.V., Gottich B.P., Florent'ev V.L. Acyclic ribavirin analogues. Synthesis and antiviral activity. *Биоорганическая химия (Russian Journal of Bioorganic Chemistry).* 1988;14(5):689-693. (in Russ.)]
79. Witkowski J.T., Robins R.K. N-Substituted 1,2,4-triazoles : Pat. US 3991078. Appl. 03/18/1974; publ. 11/09/1976. 5 p.
80. Witkowski J.T., Robins R.K. Synthesis and Chemistry of Certain Azole Nucleosides. In: *Chemistry and Biology of Nucleosides and Nucleotides*. Eds. R.E. Harmon, R.K. Robins, L.B. Townsend. New York: Academic Press, 1978:267-286. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-326140-3.50023-1>
81. Preobrazhenskaya M.N., Korbukh I.A. The Synthesis and Reactions of Pyrrole, Pyrazole, Triazole, Indole, Indazole, and Benzotriazole Nucleosides and Nucleotides. In: *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*. Ed. L.B. Townsend. V. 3. New York: Springer US, 1994:1-105. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9667-4_1
82. Naik S.R., Witkowski J.T., Robins R.K. Synthesis of nucleosides of 5-substituted 1,2,4-triazole-3-carboxamides. *J. Het. Chem.* 1974;11(1):57-61. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570110112>
83. Константинова И.Д., Фатеев И.В., Музыка И.С., Галкина И.В., Бутенко А.М., Галегов Г.А., Белов А.В., Ларичев В.Ф., Дерябин П.Г., Швец В.И., Львов Д.К., Миросников А.И. Биотехнологический способ получения и исследование противовирусной активности рибавирина и его 5-метил замещенных аналогов. *Биотехнология.* 2008; 24(4):69-79.
[Konstantinova I.D., Fateev I.V., Muzyka I.S., Galkina I.V., Butenko A.M., Galegov G.A., Belov A.V., Larichev V.F., Deryabin P.G., Shvets V.I., L'vov D.K., Miroshnikov A.I. A biotechnological method for obtaining of ribavirin 5-methyl substitutes and study on their antiviral activity. *Biotechnology in Russia.* 2008;(4):98-112.]
84. Witkowski J.T., Robins R.K., Khare G.P., Sidwell R.W. Synthesis and antiviral activity of 1,2,4-triazole-3-thiocarboxamide and 1,2,4-triazole-3-carboxamidine ribonucleosides. *J. Med. Chem.* 1973;16(8):935-937. <https://doi.org/10.1021/jm00266a014>
85. Zeidler J., Baraniak D., Ostrowski T. Bioactive nucleoside analogues possessing selected five-membered azaheterocyclic bases. *Eur. J. Med. Chem.* 2015;97:409-418. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.057>
86. Lin C.-C., Lourenco D., Xu G., Yeh L.-T. Disposition and metabolic profiles of [¹⁴C]viramidine and [¹⁴C]ribavirin in rat and monkey red blood cells and liver. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48(5):1872-1875. <https://doi.org/10.1128/aac.48.5.1872-1875.2004>
87. Lin C.-C., Luu K., Lourenco D., Yeh L.-T. Pharmacokinetics and metabolism of [¹⁴C]viramidine in rats and cynomolgus monkeys. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003;47(8):2458-2463. <https://dx.doi.org/10.1128%2FAAC.47.8.2458-2463.2003>
88. Lin C.C., Philips L., Xu C., Yeh L.T. Pharmacokinetics and safety of viramidine, a prodrug of ribavirin, in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 2004;44(3):265-275. <https://doi.org/10.1177/0091270004262974>
89. Sanghvi Y.S., Hanna N.B., Larson S.B., Fujitaki J.M., Willis R.C., Smith R.A., Robins R.K., Revankar G.R. Synthesis and evaluation of 5-amino-1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamidine and certain related nucleosides as inhibitors of purine nucleoside phosphorylase. *J. Med. Chem.* 1988;31(2):330-335. <https://doi.org/10.1021/jm00397a010>
90. Wu J.Z., Larson G., Hong Z. Dual-action mechanism of

viramidine functioning as a prodrug and as a catabolic inhibitor for ribavirin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48(10):4006-4008. <https://dx.doi.org/10.1128%2FAAC.48.10.4006-4008.2004>

91. Gabrielsen B., Phelan M.J., Barthel-Rosa L., See C., Huggins J.W., Kefauver D.F., Monath T.P., Ussery M.A., Chmurny G.N. Synthesis and antiviral evaluation of N-carboxamidine-substituted analogs of 1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamidine hydrochloride. *J. Med. Chem.* 1992;35(17):3231-3238. <https://doi.org/10.1021/jm00095a020>

92. Arterburn J., Kumarapperuma S., Jeselnik M., Chung D.-H., Sun Y., Parker W., Chu Y.K., Jonsson C. Design, synthesis and evaluation of 3-ethynyl-azole nucleosides with antiviral activity against hantaviruses. *Antiviral Res.* 2008;78(2):A33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2008.01.057>

93. McDowell M., Gonzales S.R., Kumarapperuma S. C., Jeselnik M., Arterburn J.B., Hanley K.A. A novel nucleoside analog, 1- β -D-ribofuranosyl-3-ethynyl-[1,2,4]-triazole (ETAR), exhibits efficacy against a broad range of flaviviruses *in vitro*. *Antiviral Res.* 2010;87(1):78-80. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2010.04.007>

94. Bzowska A., Kulikowska E., Shugar D. Purine nucleoside phosphorylases: properties, functions, and clinical aspects. *Pharmacology & Therapeutics.* 2000;88(3):349-425. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(00\)00097-8](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(00)00097-8)

95. Liu W.Y., Li H.Y., Zhao B.X., Shin D.S., Lian S., Miao J.Y. Synthesis of novel ribavirin hydrazone derivatives and anti-proliferative activity against A549 lung cancer cells. *Carbohydr. Res.* 2009;344(11):1270-1275. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2009.05.017>

96. Arterburn J.B., Jonsson C.B., Parker W.B. Azole nucleosides and use as inhibitors of RNA and DNA viral polymerases. *Int. Pat. Appl. WO2008067002A2*. Appl. 09/11/2006; publ. 06/05/2008. 64 p.

97. Konstantinova I.D., Chudinov M.V., Fateev I.V., Matveev A.V., Zhurilo N.I., Shvets V.I., Miroshnikov A.I. Chemoenzymatic method of 1,2,4-triazole nucleoside synthesis: Possibilities and limitations. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2013;39(1):53-71. <https://doi.org/10.1134/S1068162013010056>

98. Smirnova O.S., Konstantinova I.D., Fateev I.V., Zhurilo N.I., Chudinov M.V., Miroshnikov A.I. Biotechnological process for the preparation of an antiviral drug ribavirin analogues substituted on the amide group. *FEBS J.* 2013; 280 (Suppl):369. <https://doi.org/10.1111/febs.12340>

99. Goswami A., Van Lanen S.G. Enzymatic strategies and biocatalysts for amide bond formation: Tricks of the trade outside of the ribosome. *Mol. Biosyst.* 2015;11(2):338-353. <https://doi.org/10.1039/c4mb00627e>

100. Zhurilo N.I., Chudinov M.V., Matveev A.V., Smirnova O.S., Konstantinova I.D., Miroshnikov A.I., Prutkov A.N., Grebenkina L.E., Pulkova N.V., Shvets V I. Isosteric ribavirin analogues: Synthesis and antiviral activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018;28(1):11-14. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.11.029>

101. Xia Y., Qu F., Peng L. Triazole nucleoside derivatives bearing aryl functionalities on the nucleobases show antiviral and anticancer activity. *Mini-Reviews in Med. Chem.* 2010;10(9):806-821. <https://doi.org/10.2174/138955710791608316>

102. Xia Y., Fan Z., Yao J., Liao Q., Li W., Qu F., Peng L. Discovery of bitriazolyl compounds as novel antiviral candidates for combating the tobacco mosaic virus. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006;16(10):2693-2698. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.02.023>

103. Wang M., Zhu R., Fan Z., Fu Y., Feng L.,

Yao J., Maggiani A., Xia Y., Qu F., Peng L. Bitriazolyl acyclonucleosides synthesized via Huisgen reaction using internal alkynes show antiviral activity against tobacco mosaic virus. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011; 21(1): 354-357. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.10.141>

104. Xia Y., Li W., Qu F., Fan Z., Liu X., Berro C., Rauzy E., Peng L. Synthesis of bitriazolyl nucleosides and unexpectedly different reactivity of azidotriazole nucleoside isomers in the Huisgen reaction. *Org. Biomol. Chem.* 2007;5(11):1695-1701. <https://doi.org/10.1039/b703420b>

105. Chudinov M.V., Matveev A.V., Prutkov A.N., Konstantinova I.D., Fateev I.V., Prasolov V.S., Smirnova O.A., Ivanov A.V., Galegov G.A., Deryabin P.G. Novel 5-alkyl(aryl)-substituted ribavirine analogues: synthesis and antiviral evaluation. *Mendeleev Commun.* 2016;26(3):214-216. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2016.04.012>

106. Zhu R., Wang M., Xia Y., Qu F., Neyts J., Peng L. Arylethynyltriazole acyclonucleosides inhibit hepatitis C virus replication. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008;18(11):3321-3327. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.04.026>

107. Neyts J., Peng L., Que F., Zhu R. Novel viral replication inhibitors: *Int. Pat. Appl. WO2009015446A2*. Appl. 07/27/2007; publ. 02/05/2009. 50 p.

108. Wan J., Xia Y., Iovanna J. L., Peng L. Discovery of novel arylethynyltriazole ribonucleosides with selective and effective antiviral and antiproliferative activity. *J Med Chem.* 2009;52(4):1144-1155. <https://doi.org/10.1021/jm800927r>

109. Chudinov M.V., Prutkov A.N., Matveev A.V., Grebenkina L.E., Konstantinova I.D., Berezovskaya Y.V. An alternative route to the arylvinyltriazole nucleosides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016;26(14):3223-3225. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.05.072>

110. Peng L., Rocchi P., Iovanna J., Xia Y., Qu F., Wan J., Liu Y., Wang M. Novel triazole derivatives, their preparation and their application in therapeutics: *US Pat. Appl. 2011136754A1*; appl. 02/14/2011; publ. 06/09/2011. 26 p.

111. Xia Y., Liu Y., Wan J., Wang M., Rocchi P., Qu F., Iovanna J. L., Peng L. Novel triazole ribonucleoside down-regulates heat shock protein 27 and induces potent anticancer activity on drug-resistant pancreatic cancer. *J. Med. Chem.* 2009;52(19):6083-6096. <https://doi.org/10.1021/jm900960v>

112. Liu Y., Xia Y., Fan Y., Maggiani A., Rocchi P., Qu F., Iovanna J. L., Peng L. N-Aryltriazole ribonucleosides with potent antiproliferative activity against drug-resistant pancreatic cancer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010;20(8):2503-2507. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.02.104>

113. Xia Y., Liu Y., Rocchi P., Wang M., Fan Y., Qu F., Iovanna J. L., Peng L. Targeting heat shock factor 1 with a triazole nucleoside analog to elicit potent anticancer activity on drug-resistant pancreatic cancer. *Cancer Lett.* 2012;318(2):145-153. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.09.043>

114. Xia Y., Wang M., Demaria O., Tang J., Rocchi P., Qu F., Iovanna J. L., Alexopoulou L., Peng L. A novel bitriazolyl acyclonucleoside endowed with dual antiproliferative and immunomodulatory activity. *J. Med. Chem.* 2012;55(11):5642-5646. <https://doi.org/10.1021/jm300534u>

115. Chen M.M., Zhou Z.W., Suo Y.X., Li M.Y., Yao J.H., Peng L., Xia Y. Acyclonucleosides bearing coplanar arylethynyltriazole nucleobases: synthesis, structural analysis, and biological evaluation. *New Journal of Chemistry.* 2017;41(16):8509-8519. <https://doi.org/10.1039/C7NJ01406F>

116. Xia Y., Wang M., Beraldi E., Cong M., Zoubeidi A., Gleave M., Peng L. A novel triazole nucleoside suppresses prostate cancer cell growth by inhibiting heat shock factor

1 and androgen receptor. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2015;15(10):1333-1340. <https://doi.org/10.2174/1871520615666150617110943>

117. Константинова И.Д., Чудинов М.В., Прутков А.Н., Матвеев А.В., Гребенкина Л.Е., Дорофеева Е.В. Амид 5-(тетрагидрофуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты, обладающий противовирусной активностью, и способ его получения: пат. 2624018 Рос.Федерация.

№ 2016138180А; заявл. 26.09.2016; опубл.30.06.2017. Бюл. № 19. 8 с.

[Konstantinova I.D., Chudinov M.V., Prutkov A.N., Matveev A.V., Grebenkina L.E., Dorofeeva E.V. 5-(Tetrahydrofuran-2-yl)-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid amide with antiviral activity, and method for production: pat. RU 2624018. Appl. 09/26/2016; publ. 06/30/2017. 8 p. (in Russ.).]

Об авторе:

Чудинов Михаил Васильевич, кандидат химических наук, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: chudinov@mirea.ru. ResearcherID L-5728-2016, <https://orcid.org/0000-0001-9735-9690>.

About the author:

Mikhail V. Chudinov, Cand. of Sci. (Chemistry), Associate Professor of the Chair of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). E-mail: chudinov@mirea.ru. ResearcherID L-5728-2016, <https://orcid.org/0000-0001-9735-9690>

Для цитирования: Чудинов М.В. Рибавирин и его аналоги: можно ли старую собаку научить новым фокусам? // Тонкие химические технологии. 2019. Т. 14. № 4. С. 7–23. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-7-23>

For citation: Chudinov M.V. Ribavirin and its analogs: Can you teach an old dog new tricks? *Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies*. 2019;14(4):7-23 (in Russ.) <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-7-23>