

· 药咖论坛 ·

## 丙型肝炎病毒非结构蛋白 5B 聚合酶抑制剂的研究进展

韩迪<sup>1</sup>, 薛艺伟<sup>1</sup>, 刘凤祥<sup>1</sup>, 展鹏<sup>2\*</sup>, 徐永涛<sup>1\*\*</sup>

(1. 新乡医学院医学工程学院, 河南 新乡 453003; 2. 山东大学药学院, 山东 济南 250012)

**[摘要]** 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染是全球范围内的健康挑战。该病毒的非结构蛋白 5B (non-structural protein 5B, NS5B) 聚合酶对其 RNA 的复制起到了关键作用, 是抗 HCV 药物研究的关键靶标。近年来, 针对 HCV NS5B 聚合酶抑制剂的研究取得了显著进展。通过对 HCV NS5B 聚合酶的结构特性和功能进行介绍, 揭示其在病毒复制过程中的核心作用, 同时, 以 NS5B 聚合酶为靶标综述了核苷类和非核苷类 2 大类抗 HCV 抑制剂的研究进展。相关研究为抗 HCV 抑制剂的进一步研发提供了重要参考和思路。

**[关键词]** 丙型肝炎病毒; 非结构蛋白 5B 聚合酶; 核苷类抑制剂; 非核苷类抑制剂

**[中图分类号]** R978.7

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2024) 05-0363-15

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2024.05.005

## Progress of Hepatitis C Virus Non-structural Protein 5B Polymerase Inhibitors

HAN Di<sup>1</sup>, XUE Yiwei<sup>1</sup>, LIU Fengxiang<sup>1</sup>, ZHAN Peng<sup>2</sup>, XU Yongtao<sup>1</sup>

(1. School of Medical Engineering, Xinxiang Medical College, Xinxiang 453003, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China)

**[Abstract]** Hepatitis C virus (HCV) infection is a worldwide health challenge. The non-structural protein 5B (NS5B) polymerase of the virus plays a key role in its RNA replication and is a key target for anti-HCV drug research. In recent years, studies on HCV NS5B polymerase inhibitors have made remarkable progress. This article introduces the structural properties and functions of HCV NS5B polymerase, reveals its central role in the process of viral replication, and reviews the research progress of two major classes of anti-HCV inhibitors, nucleoside and non-nucleoside, using NS5B polymerase as the target. The relevant studies provide some important reference and ideas for the further development of anti-HCV inhibitors.

**[Key words]** hepatitis C virus; non-structural protein 5B polymerase; nucleoside inhibitor; non-nucleoside inhibitor

丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染是慢性肝病的主要诱因之一, 对人类的健康构成了严重威胁<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织统计, 目前全球约有 7 100 万慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 患者<sup>[2]</sup>, 其中约有 10%~20% 的患者在 20~30 年内会出现肝硬化、肝细胞癌等病症。

早期, HCV 感染的治疗主要依赖于干扰素- $\alpha$  (interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ ), 但该方案治愈率低、疗程长且伴随较多的不良反应。随着对 HCV 研究的深入, 1998 年 HCV 基因的成功克隆为抗病毒药物的研究奠定了基础。随后, 直接抗病毒药物 (direct-acting antivirals, DAAs) 的研发取得了突破性进展, 相较于 IFN- $\alpha$  方案, DAAs 方案具有疗效好和不良反应少的优点。目前, DAAs 联合治疗方案已成为主流, 几乎覆盖了所有基因型的 HCV 感染者, 显著提高了治疗成功率。

非结构蛋白 5B (non-structural protein 5B, NS5B) 聚合酶是一种 RNA 依赖的 RNA 聚合酶, 在 HCV 复制中起着至关重要的作用。NS5B 聚合酶具有高度的遗传变异性, 全球存在 6 种主要的 HCV 基因型和多个亚型<sup>[3]</sup>, 表现出不同的致病机制和治疗反应, 使得 HCV 感染的治疗更加困难<sup>[4]</sup>。在过去的

**接受日期:** 2024-02-15

**项目资助:** 国家自然科学基金 (No. 21603180); 河南省高校科技创新人才 (No. 22HASTIT050); 河南省科技攻关项目 (No. 232102310389)

\* **通信作者:** 展鹏, 教授, 博士研究生导师;

**研究方向:** 肿瘤等重大疾病治疗药物的创新设计、高效筛选和机制研究;

**E-mail:** 13793130595@163.com

\*\* **通信作者:** 徐永涛, 副教授, 硕士研究生导师;

**研究方向:** 药物智能设计;

**E-mail:** yxu@xxmu.edu.cn

20 多年中, HCV NS5B 聚合酶抑制剂的研究备受瞩目。2013 年, 对 HCV 展现出泛基因型抗病毒活性的索非布韦 (sofosbuvir) 在美国获批上市, 成为首个全口服、无干扰素的治疗方案<sup>[5]</sup>。

与 NS3/4A 蛋白聚合酶、NS4B 蛋白聚合酶、NS5A 蛋白聚合酶等其他 HCV 靶标相比, NS5B 聚合酶在多种基因型中高度保守, 被认为是抗 HCV 感染治疗的有效靶标<sup>[6]</sup>。本文以 NS5B 聚合酶的结构与功能为出发点, 系统综述了近年来针对 HCV NS5B 聚合酶抑制剂研究的最新进展, 旨在为新型抗 HCV NS5B 聚合酶抑制剂的研究提供全面且深入的参考, 以期推动该领域的进一步发展和创新。

## 1 NS5B 聚合酶

### 1.1 NS5B 聚合酶的功能

HCV RNA 的基因组 (见图 1) 含有约 9 600 个

核苷酸, 中间是由 3 010 个氨基酸组成的开放阅读框编码区 (open reading frames, ORF)<sup>[7]</sup>, 两端是在病毒 RNA 复制和翻译中起重要作用的 5' 和 3' 非编码区 (untranslated regions, UTR)<sup>[8]</sup>, ORF 的翻译涉及多种多聚蛋白前体的合成<sup>[9]</sup>, 这些蛋白经加工后形成核衣壳蛋白 Core、糖蛋白 E1 和 E2, 以及 7 个非结构蛋白。7 个非结构蛋白包括 2 个产生病毒粒子所需的蛋白 p7 和 NS2, 以及 5 个形成病毒复制复合体的蛋白 NS3, NS4A, NS4B, NS5A 和 NS5B<sup>[10]</sup>。其中, NS5B 聚合酶是 HCV 复制的核心, 能够推动病毒 RNA 复制复合体的构建<sup>[11]</sup>, 调控病毒 RNA 的转录和逆转录过程。而且, NS5B 的结构在多种 HCV 基因型中高度保守, 正常人类细胞不表达与其功能相似的酶<sup>[13-14]</sup>。鉴于 NS5B 聚合酶在 HCV 复制中的关键作用, 其已成为抗 HCV 抑制剂研发的核心靶标。

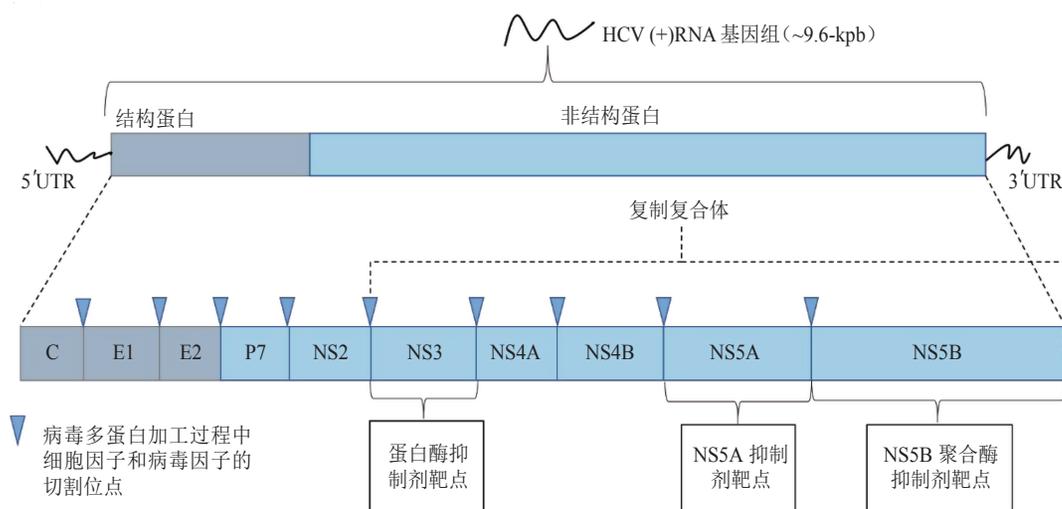


图 1 HCV 基因的组成

Figure 1 Composition of HCV gene

### 1.2 NS5B 聚合酶的结构

NS5B 聚合酶由 591 个氨基酸残基构成, 其催化中心由自 N 端起始的 530 个氨基酸构成, 而 C 端末尾的 21 个疏水氨基酸负责与宿主细胞膜紧密结合<sup>[14]</sup>。NS5B 聚合酶具有典型的“右手”结构, 包括拇指区 (Thumb)、手指区 (Finger) 和手掌区 (Palm) (见图 2)。其中, Thumb 结构域参与 RNA 复制的起始和延伸, Finger 结构域与核苷三磷酸相互作用, 而 Palm 结构域则作为催化中心促进核苷酸转移反应<sup>[15]</sup>。

经研究, NS5B 聚合酶包含 5 个重要变构位点: Thumb I, Thumb II, Palm I, Palm II 和 Palm III (见图 2)。相应的小分子抑制剂可以结合到这些位点上, 通过改变酶的空间构象阻断其功能<sup>[16]</sup>。Thumb I 位点位于拇指区的顶部, 组成该位点的残基主要包括 Val37, Leu392 等<sup>[17]</sup>。Thumb II 位点位于拇指区的底部, 包含的残基主要有 Arg422 和 Met423 等。Palm I, II, III 位点主要涉及 Phe193 和 Pro197 等残基<sup>[18]</sup>。

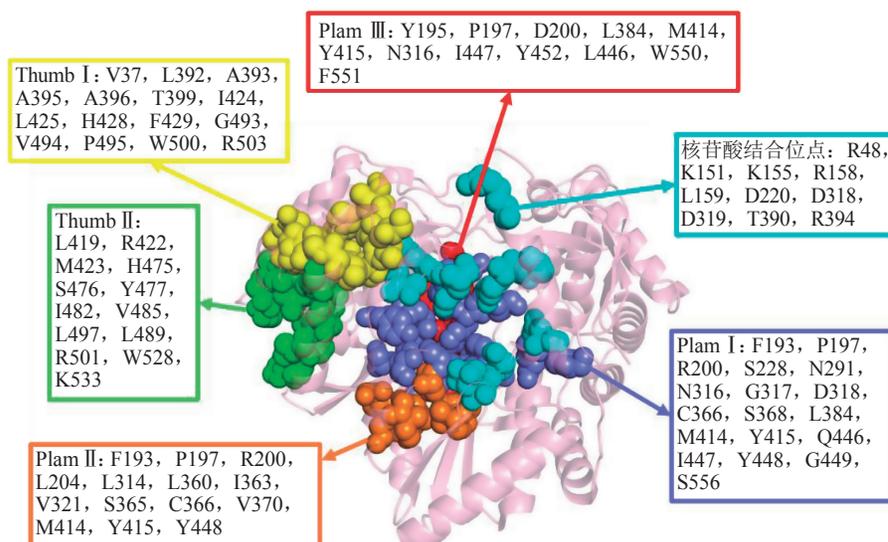


图 2 NS5B 聚合酶结构以及不同位点包含的残基

Figure 2 Structure of NS5B polymerase and residues contained at different sites

## 2 NS5B 抑制剂

### 2.1 靶向催化活性位点的 NS5B 抑制剂

核苷类抑制剂 (nucleoside analogue inhibitors, NIs) 能够与 NS5B 催化活性位点特异结合, 在嵌入新产生的 RNA 链后, 其糖单元的特殊结构能够阻碍后续碱基的加入, 阻断 RNA 链的延伸, 从而抑制病毒复制<sup>[12]</sup>。根据结构特性的不同, NIs 可进一步分为嘧啶核苷类、嘌呤核苷类以及其他类。

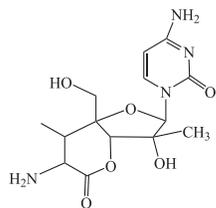
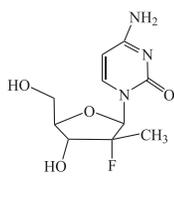
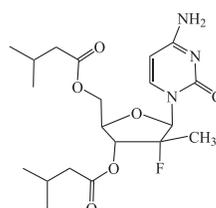
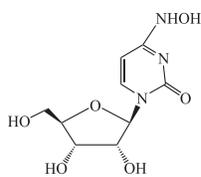
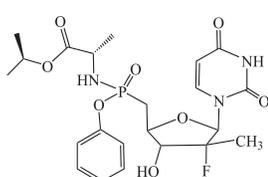
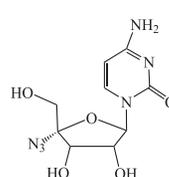
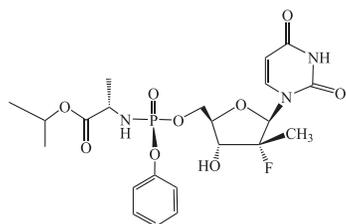
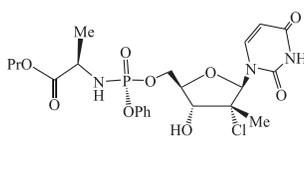
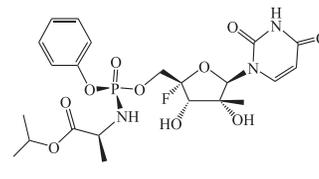
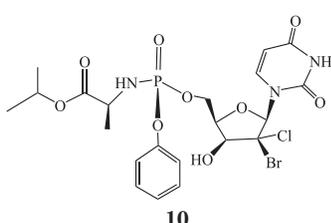
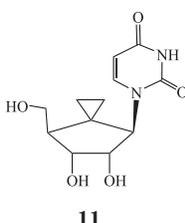
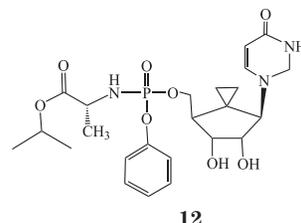
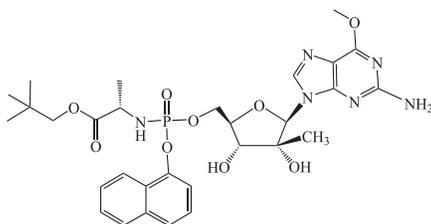
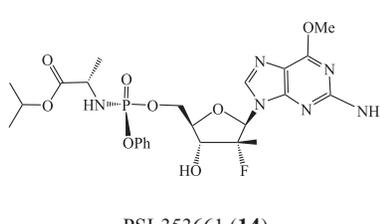
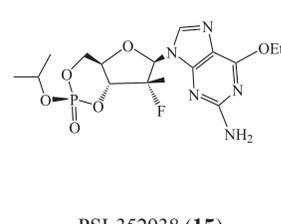
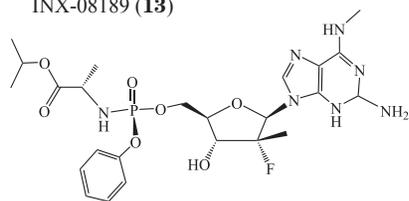
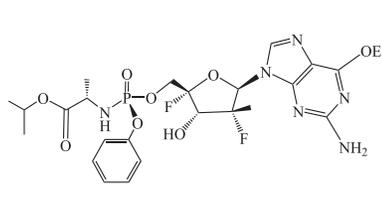
**2.1.1 嘧啶核苷类抑制剂** 首个进入临床试验的 NI 为 NM283 (**1**), 在 II 期临床试验阶段展现出显著的胃肠道不良反应, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2007 年 9 月宣布暂停其临床试验<sup>[19]</sup>。化合物 PSI-6130 (**2**) 展现出了较好的抑制 HCV 的能力, 90% 效应浓度 (effective concentration 90%,  $EC_{90}$ ) 为  $4.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[20]</sup>。化合物 R7128 (**3**) 作为 PSI-6130 的可口服前体药物, 在 I 期临床试验中表现出了高效、低毒等优点, 是备受瞩目的 NIs 之一<sup>[21]</sup>。化合物 NHC (**4**) 的  $EC_{90}$  为  $5.4 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 拥有良好的抗病毒活性<sup>[22]</sup>。Pharmasset 公司以 PSI-6130 为结构基础, 成功研制出化合物 PSI-7977 (**5**), 其具有潜在的抗 HCV 活性<sup>[23]</sup>。通过在核苷酸糖环的 C4 位置引入叠氮基团, 成功合成了化合物 R1479 (**6**), 这一结构修饰使得 R1479 具有独特的生物活性。研究表明, 化合物 sofosbuvir (**7**,  $EC_{90}=0.42$

$\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 在大多数 HCV 基因型中显示出高抑制活性, 并且在单独或与其他干扰素联合使用时具有良好耐受性<sup>[24]</sup>。2013 年 12 月, FDA 批准 sofosbuvir 用于治疗 CHC。2014 年, 研究发现了一种新型抑制剂 uprifosbuvir (MK-3682, **8**)。在 II 期临床研究中, 该化合物对所有 HCV 基因型显示出抑制活性<sup>[25]</sup>。2018 年, McClure 等<sup>[26]</sup>在治疗 HCV 的临床前研究中, 发现化合物 AL-335 (**9**) 可以通过终止 RNA 的合成来抑制 HCV 的复制。2020 年, Randolph 等<sup>[27]</sup>发现了比 sofosbuvir 对 NS5B 具有更高半数效应浓度 (effective concentration 50%,  $EC_{50}$ ) 的化合物 **10**, 且其具有良好的药代动力学特性。同年, Singh 等<sup>[28]</sup>合成了一系列尿嘧啶衍生物 (化合物 **11**、**12**), 研究表明这些化合物对 HCV 有体外抑制作用, 遗憾的是未显示出抗病毒活性。

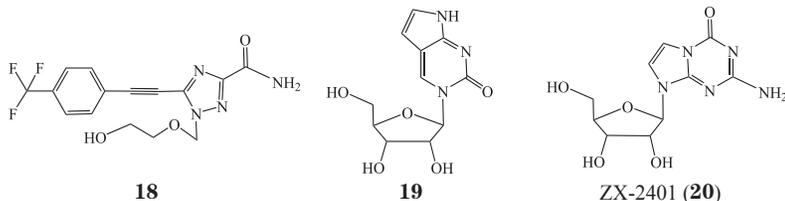
**2.1.2 嘌呤核苷类抑制剂** 此类抑制剂中具有代表性的一种候选药物是 INX-08189 (**13**), 但该化合物具有严重的毒性, 其临床试验于 2010 年被叫停<sup>[29]</sup>。同年, 又研究报道了 2 种治疗 HCV 的新型嘌呤核苷酸前药: 磷酸核苷酸化合物 PSI-353661 (**14**) 和环磷酸核苷酸化合物 PSI-352938 (**15**)。其中, 化合物 **14** 在细胞实验中对 HCV 表现出较强抑制作用<sup>[30]</sup>。2020 年, Good 等<sup>[31]</sup>报道了一种新型磷酸胺前药 AT-527 (**16**), 该化合物展现出泛基因型抗

HCV 活性及良好的安全性。同年, Wang 等<sup>[32]</sup>发现修饰核糖片段的鸟苷核苷展现出显著的抗 HCV 活性。尽管他们得到的化合物 AL-611 (**17**) 在临床前

毒理学研究中表现突出, 但由于治疗方法的有效性不足, 该化合物的开发未能继续。

NM283 (**1**)PSI-6130 (**2**)R7128 (**3**)NHC (**4**)PSI-7851 (**5**)R1479 (**6**)PSI-7977 (**7**)uprifosbuvir (**8**)AL-335 (**9**)**10****11****12**INX-08189 (**13**)PSI-353661 (**14**)PSI-352938 (**15**)AT-527 (**16**)AL-661 (**17**)

**2.1.3 其他核苷类抑制剂** 此外, 还有多种核苷类抑制剂被报道。2008 年, Zhu 等<sup>[33]</sup> 合成了一系列三唑核苷类似物, 其中化合物 **18** 展现出了有效的抗病毒活性, 其对 HCV 的  $EC_{50}$  为  $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在抗 HCV 实验中, 化合物 **19** 的前药展现出了一



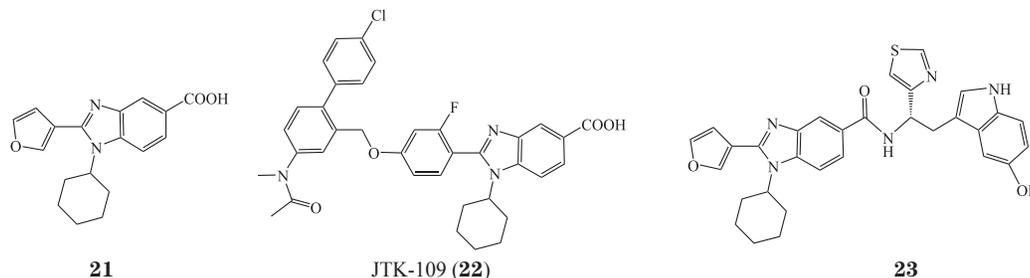
定的抑制活性, 其  $EC_{50}$  为  $60 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[34]</sup>。化合物 ZX-2401 (**20**) 能够有效抑制 HCV 的复制, 且细胞毒性极低。该化合物在 HCV 复制子模型中的  $EC_{50}$  为  $70 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[35]</sup>。

## 2.2 靶向变构位点的 NS5B 抑制剂

虽然 NIs 一般具有高耐药屏障和全基因型抗 HCV 活性, 但其常伴随着严重的不良反应, 进入人体与宿主 RNA 聚合酶结合后可能会造成严重危害<sup>[36]</sup>。鉴于此, 靶向变构位点的抑制剂成为良好选择。非核苷类抑制剂 (non-nucleoside inhibitors, NNIs) 与 NS5B 的变构位点结合, 其在结构上更加灵活, 作用机制简单, 且很少产生不良反应。

**2.2.1 Thumb I 位点抑制剂** 1) 苯并咪唑类 在此

类化合物中, 化合物 **21** 是最早被发现的对 NS5B 具有抑制活性的化合物, 对基因型 1b (Genotype 1b) NS5B 的  $EC_{50}$  为  $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[37]</sup>。为了提升此类化合物的活性, 研究人员主要从两方面对其进行结构优化: 一方面, 对苯并咪唑 C2 位进行修饰得到了化合物 JTK-109 (**22**, GT1b  $EC_{50}=0.62 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )<sup>[38]</sup>; 另一方面, 通过引入酰胺键连接长侧链得到了抑制活性较好的化合物 **23** (GT1b  $IC_{50}$  为  $0.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )<sup>[39]</sup>。

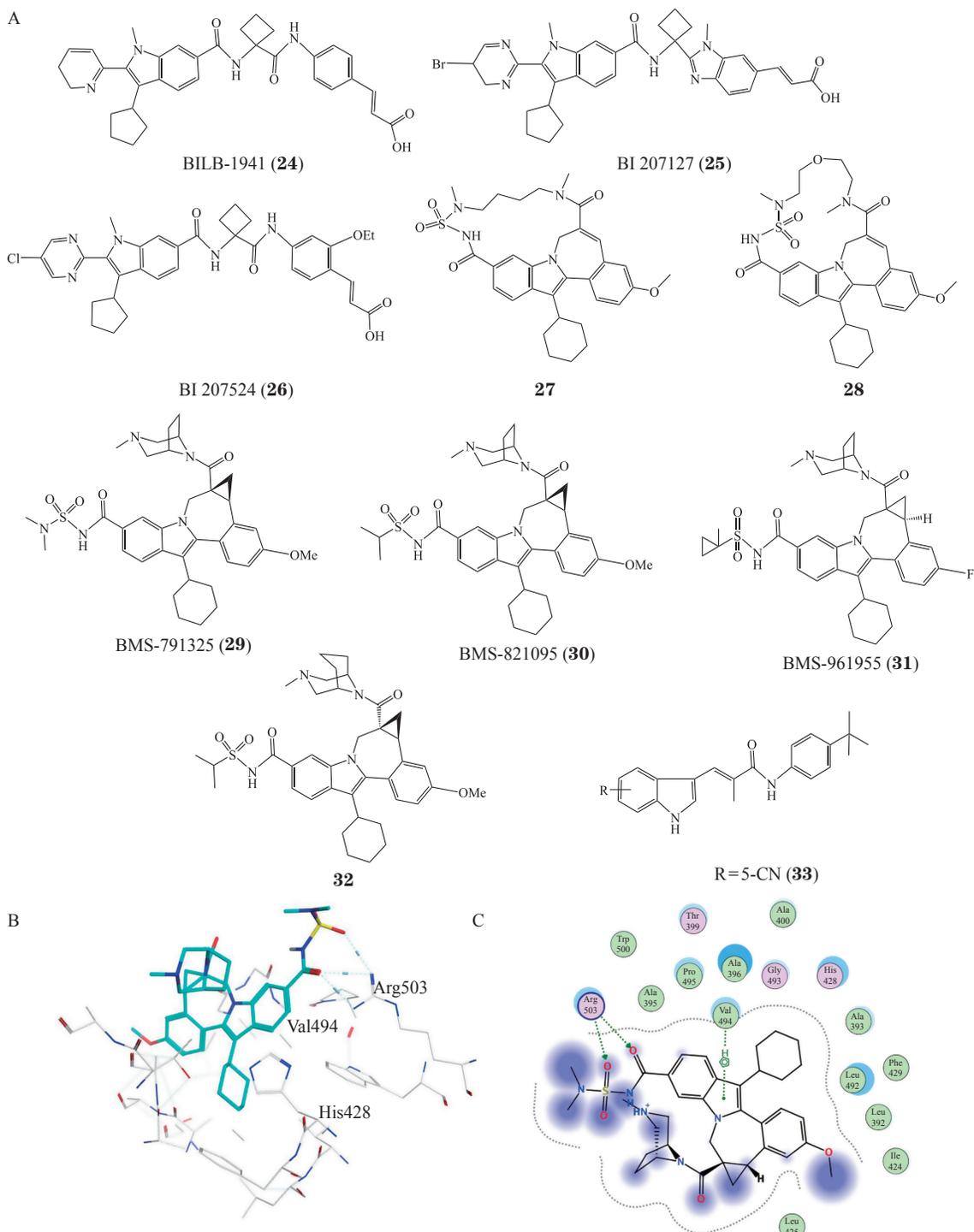


2) 吡啶类 有研究人员用吡啶异构体替代苯并咪唑支架得到了化合物 BILB-1941 (**24**)。该化合物虽对 NS5B 显示出高抑制活性, 但因其容易引发胃肠道不良反应, 相关研究被终止<sup>[40]</sup>。2014 年, 相关研究人员借助核磁共振的引导开发得到的化合物 BI 207127 (**25**)<sup>[41]</sup>, 被鉴定具有高效的抗 HCV 能力, 并在早期临床试验中表现出良好的抗病毒效力。同年, Beaulieu 等<sup>[42]</sup> 基于化合物 **24** 进行了取代优化, 得到化合物 BI 207524 (**26**) 存在毒性代谢的问题, 仍需进一步研究。

2014 年, 研究人员对化合物 **27** 进行了优化, 得到的化合物 TMC-647055 (**28**), 其对 GT1b 型 HCV 展现出较好的抑制活性 ( $EC_{50}=77 \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ),

且具有良好的药代动力学特性<sup>[43]</sup>。同年, Gentles 等<sup>[44]</sup> 报道了一种新型化合物 BMS-791325 (beclabuvir, **29**,  $EC_{50}=6.0 \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。该化合物显示出高效的抗 GT1b 型 HCV 能力, 与 NS5B 结合后主要占据由 Leu30 和 Leu31 组成的疏水口袋 (见图 3B、3C, PBD ID: 4NLD), 其磺酰胺部分能够与残基 Arg503 之间形成氢键。之后, 对化合物 **29** 进行代谢稳定性改善, 得到了化合物 BMS-821095 (**30**, GT1b  $EC_{50}=5.0 \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 和 BMS-961955 (**31**, GT1b  $EC_{50}=7.9 \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )<sup>[45]</sup>。此外, 基于化合物 **29** 的丙烯酰胺取代研究得到了化合物 **32** (GT1a  $EC_{50}=2.0 \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。虽然该化合物具有不错的抗病毒活性, 但在药代动力学特性方面的表现不如化

合物 **29**<sup>[46]</sup>。同年, Jin 等<sup>[47]</sup> 经过持续的合成优化研究, 得到了能够结合到 Thumb I 结构域的化合物 **33** (GT1b EC<sub>50</sub> = 1.1 μmol · L<sup>-1</sup>)。

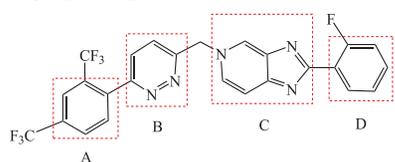
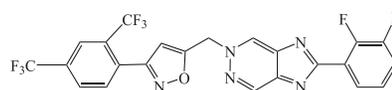
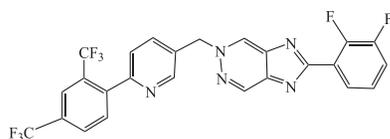
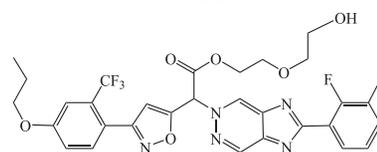


A) 化合物 **24**~**33** 的化学结构式; B) 化合物 **29** (蓝色) 与 NS5B 蛋白 (PBD ID: 4NLD) 结合模式; C) 化合物 **29** (蓝色) 与 NS5B 蛋白 (PBD ID: 4NLD) 2D 相互作用图

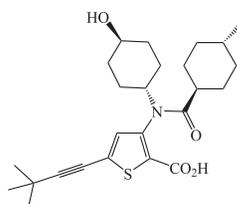
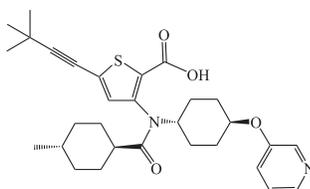
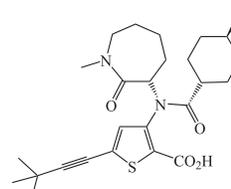
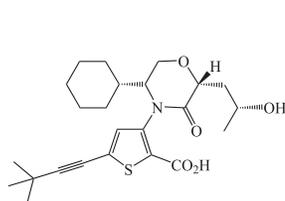
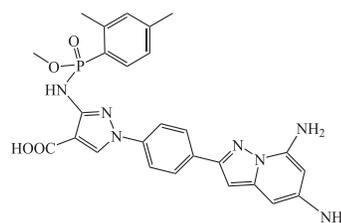
图 3 化合物 **24**~**33** 的化学结构式以及化合物 **29** 与 NS5B 蛋白的结合模式和 2D 相互作用图

Figure 3 Structures of compounds **24**~**33** and the binding mode and 2D interaction diagram of compound **29** with NS5B protein

3) 咪唑并吡嗪类 咪唑并吡嗪类似物作为 Thumb I 位点抑制剂被广泛地研究。在化合物 GS-9190 (**34**) 的 I 期临床研究发现, 其会导致心电图 Q 波和 T 波间期延长, 限制了给药水平。为克服这一难题, Leivers 等<sup>[48]</sup>于 2014 年对化合物 **34** 进行了结构改造, 得到了化合物 **35** ( $GT1b\ EC_{50}=0.016\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )。该化合物对人类相关基因钾通道 (human Ether-à-go-go-related gene, hERG) 的抑制作用显著提高, 并表现出良好的抗病毒效力。然而, 研究表明该化合物的体内效力不足, 这可能与其水溶性差有关。为

GS-9190, tegobuvir (**34**)**35****36****37**

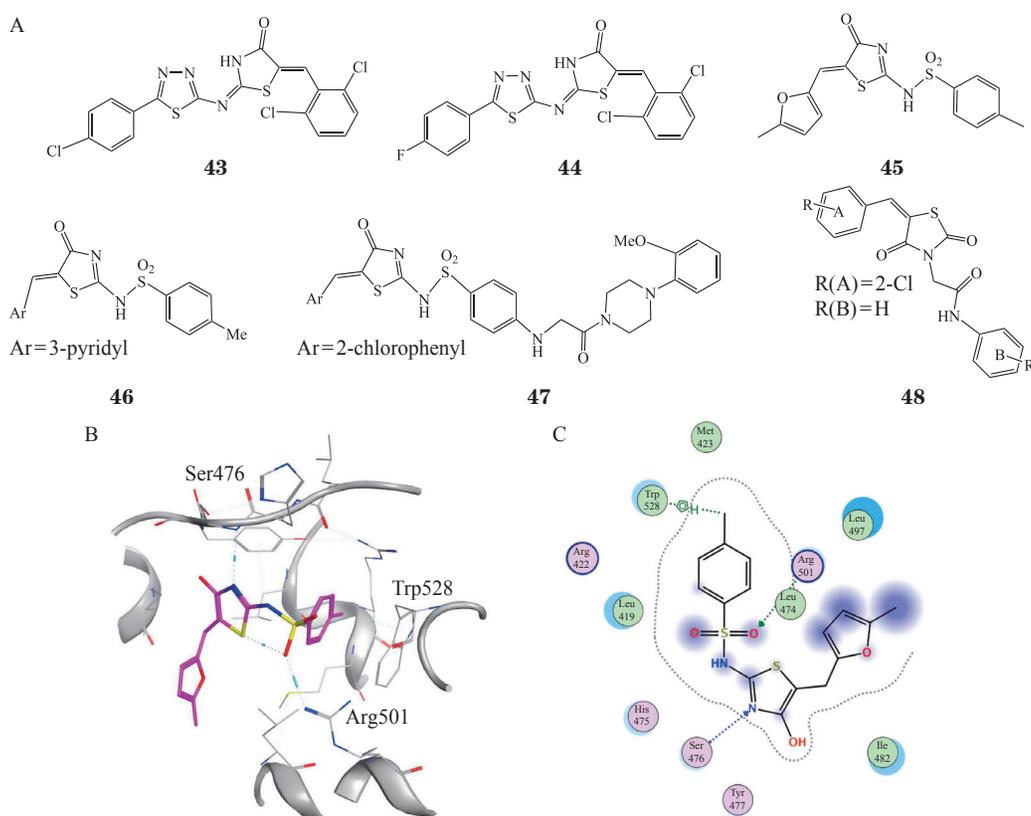
**2.2.2 Thumb II 位点抑制剂** 1) 噻吩-2-羧酸类 在对 Thumb II 位点抑制剂 lomibuvir (**38**,  $GT1a\ EC_{50}=2.8\ \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 研究的过程中, Lazerwith 等<sup>[49]</sup>注意到噻吩-2-羧酸类似物在 *N*-烷基取代基上存在显著差异。经深入研究, 他们发现化合物 **39** ( $GT1a\ EC_{50}=3.6\ \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 相较于其他类似物表现出更高的有效性。为了进一步优化和开发新化合物, 研究人员还应用了结构导向设计和构象约束的方法。其中, 化合物

lomibuvir (**38**)**39****40****41**IDX17119 (**42**)

**40** ( $GT1b\ IC_{50}=4.0\ \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 尤为突出, 它显示出比化合物 **38** 更强的抑制活性<sup>[50]</sup>。Barnes-Seeman 等<sup>[51]</sup>用内酰胺取代酰胺, 得到化合物 **41** ( $GT1b\ EC_{50}=8\ \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 该优化最大限度地降低了细胞色素 P450 3A4 酶诱导的潜在风险。此外, 基于酰胺和亚磷酰胺功能之间的生物电子等排原理, 鉴定出化合物 IDX17119 (**42**,  $GT1b\ EC_{50}=0.4\ \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 是一种有效的新型抑制剂, 具有全基因型抑制活性<sup>[52]</sup>。

2) 噻唑烷酮类和噻唑酮类 2013 年, Küçükgül 等<sup>[53]</sup> 公布了一类以 4-噻唑烷酮为骨架的抑制剂, 其中 2 种最有效的化合物均含有 2-氯-6-氟苯基结构 (化合物 **43** 和 **44**, GT1b IC<sub>50</sub> 为 5.6 和 19.8 μmol·L<sup>-1</sup>) (见图 4)。2013 年, Al-Ansary 等<sup>[54]</sup> 报道了一种先导化合物 **45** (GT1b IC<sub>50</sub>=2 μmol·L<sup>-1</sup>), X 射线结构显示, 该化合物与 NS5B 的残基 Ser476、Arg501 和 Trp528 能够形成氢键相互作用 (见图 4B、4C, PBD ID: 2HWH)。此外, 研究人员在化合物 **45** 的左右两侧引入不同的取代基进行优化。得到了化

合物 **46** (GT1b EC<sub>50</sub>=16.63 μmol·L<sup>-1</sup>) 和 **47** (GT1b EC<sub>50</sub>=0.79 μmol·L<sup>-1</sup>)。2019 年, Hassan 等<sup>[55]</sup> 在先前研究的基础上对 5-亚芳基噻唑烷酮支架进行了探索。主要策略是用噻唑烷-2, 4-二酮取代噻唑酮主链, 通过取代的亚芳基核 (芳基 A) 替换 C5 处的咪唑啉部分, 并将酸性乙酰胺连接基引入另一个取代的苯基 (芳基 B) 作为额外的疏水链段。最终成功开发出了高效低毒的化合物 **48** (GT1b EC<sub>50</sub>=3.8 μmol·L<sup>-1</sup>)。



A) 化合物 **43**~**48** 的化学结构式; B) 化合物 **45** (紫色) 与 NS5B 蛋白 (PBD ID: 2HWH) 结合模式; C) 化合物 **45** (紫色) 与 NS5B 蛋白 (PBD ID: 2HWH) 2D 相互作用图

图 4 化合物 **43**~**48** 的化学结构式以及化合物 **45** 与 NS5B 蛋白的结合模式和 2D 相互作用图

Figure 4 Structures of compounds **43**~**48** and the binding mode and 2D interaction diagram of compound **45** with NS5B protein

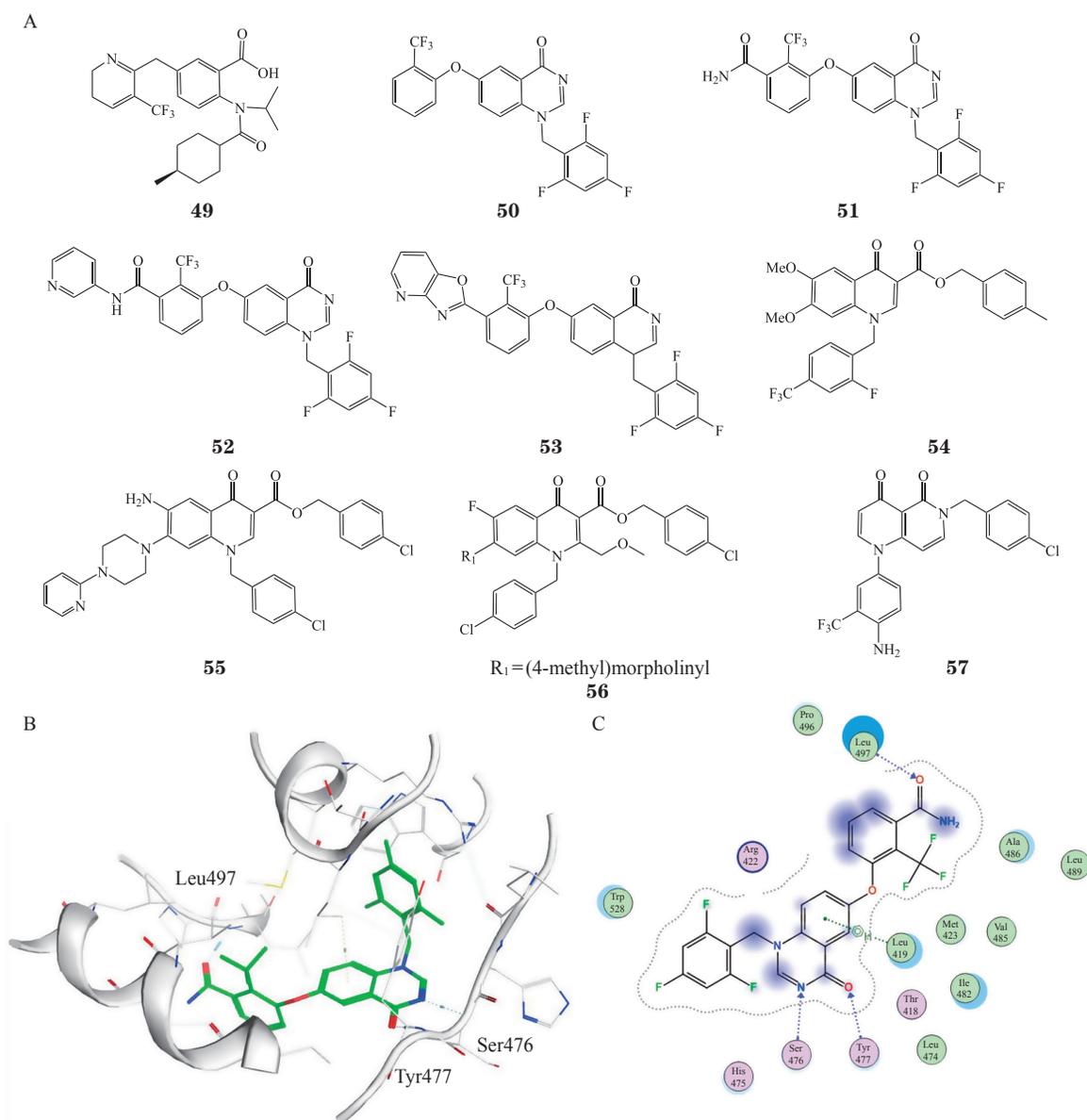
3) 喹诺酮类和喹唑啉酮类 2013 年, BILB-1941 团队基于邻氨基苯甲酸成功开发出一种 Thumb II 抑制剂<sup>[56]</sup>。他们通过在邻三氟甲基苯氧基环上掺入氮原子, 得到了化合物 **49** (见图 5)。该化合物表现出良好的抗病毒活性 (GT1b EC<sub>50</sub>=95 nmol·L<sup>-1</sup>)。随后, 该研究团队基于噻唑酮和邻氨基苯甲酸 NS5B

Thumb II 抑制剂的杂交结构, 发现了一类新型先导化合物<sup>[57]</sup>。其中, 化合物 **50** 显示出高抗病毒效力 (GT1b EC<sub>50</sub>=380 nmol·L<sup>-1</sup>)。此外 X 射线晶体结构显示, 化合物 **51** (GT1b EC<sub>50</sub>=180 nmol·L<sup>-1</sup>) 和 **52** (GT1b EC<sub>50</sub>=5.7 nmol·L<sup>-1</sup>) 的酰胺羰基以及 NH 与 NS5B 的残基之间存在氢键相互作用 (见图

5B、5C 所示, PBD ID: 4JTY)。然而, 由于酰胺基团的引入导致人结肠癌细胞 (Caco-2) 的通透性降低, 研究人员因此设计了化合物 **53**, 旨在掩蔽酰胺部分的同时保持与 Leu 497 形成的氢键相互作用。这一设计使得化合物 **53** 在保持较高抗 HCV 功效的同时, 提高了其 Caco-2 细胞通透性。

2014 年, Manfroni 等<sup>[58]</sup> 在喹诺酮支架的基础上开发出一种新型 NS5B 抑制剂。基于喹诺酮某甲

酯化合物 **54**<sup>[59]</sup>, 通过在 C7 位置上放置 1-(2-吡啶基) 哌嗪等基团, 得到了化合物 **55** (GT1b  $EC_{50}=2.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。这表明在 C7 位插入芳基哌嗪基团是一种有效的策略。通过与已报道的抑制剂进行分子杂交, 得到了化合物 **56**, 该化合物表现出较好的抗病毒作用 (GT2a  $EC_{50}=0.4 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。但由于化合物 **56** 的药代动力学较差, 采用支架跳跃法得到了全新的化合物 **57** (GT2a  $EC_{50}=2.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。



A) 化合物 **49**~**57** 的化学结构式; B) 化合物 **51** (绿色) 与 NS5B 蛋白 (PBD ID: 4JTY) 结合模式; C) 化合物 **51** 与 NS5B 蛋白 (PBD ID: 4JTY) 2D 相互作用图

图 5 化合物 **49**~**57** 的化学结构式以及化合物 **51** 与 NS5B 蛋白的结合模式和 2D 相互作用图

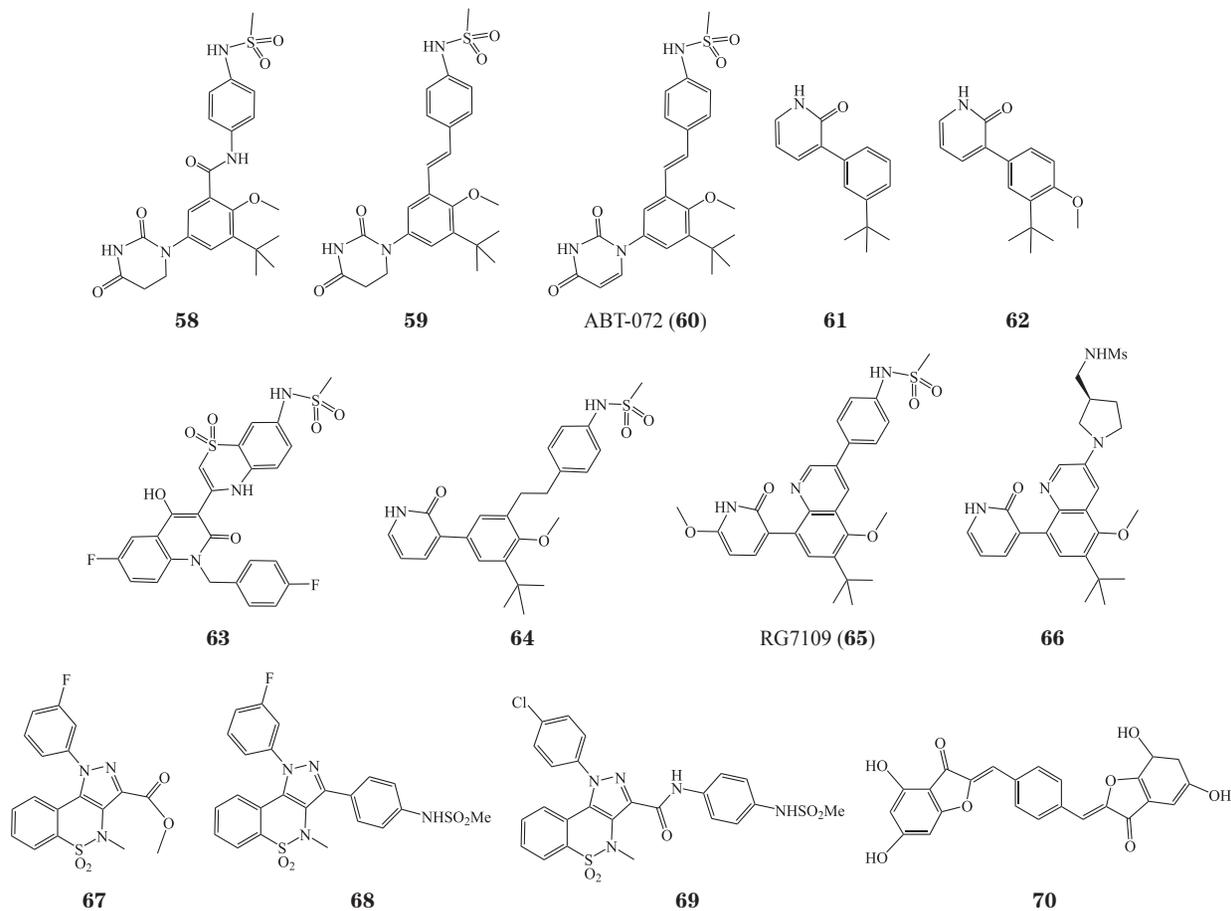
Figure 5 Structures of compounds **49**~**57** and the binding mode and 2D interaction diagram of compound **51** with NS5B protein

**2.2.3 Palm I 位点抑制剂** 1) 芳基尿嘧啶 在早期的研究中, 针对化合物 **58** ( $GT1b\ EC_{50}=19\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 药代动力学特性不佳的问题, Randolph 等<sup>[60]</sup>进行了持续的探索。他们发现二苯乙烯类似物化合物 **59** ( $GT1b\ IC_{50}=0.7\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 具有良好的抑制活性和代谢稳定性。在进一步的研究中, Lawitz 等<sup>[61]</sup>得到化合物 **60** (ABT-072,  $GT1b\ EC_{50}=0.3\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )。该化合物的药代动力学特性得到进一步改善, 口服生物利用度更高。

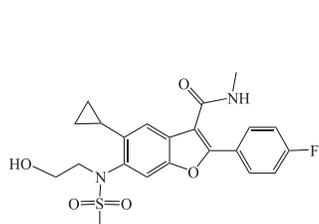
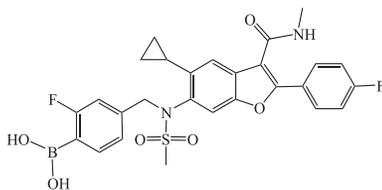
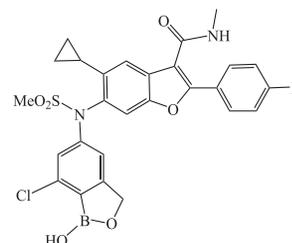
2) 喹啉和喹啉二酮类 2013 年, Talamas 等<sup>[62]</sup>成功通过片段设计策略得到了化合物 **61** ( $GT1b\ IC_{50}=4.0\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )。在后续研究中, 合成了更高效的化合物 **62** ( $GT1b\ IC_{50}=0.44\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )。为了增强化合物 **62** 的抗病毒功效, 研究了如何将化合物 **62** 的核心苯环与化合物 **63** 中的 *N*-芳基甲磺酰胺片段连接起来, 以保留 *N*-芳基甲磺酰胺部分和 palm 残基之间的相互作用。尽管得到的具有乙烯接头的抑制剂化合物 **64** 具有良好的抗病毒效力, 但因其稳定性

不佳研究终止。2014 年, 有研究团队合成了化合物 RG7109 (**65**), 该化合物虽然显示出极强的抑制活性, 但存在水溶性差的问题。为了解决这一问题, 尝试引入吡咯接头, 成功得到了化合物 **66**。该化合物不仅增强了抗 HCV 效力, 还改善了水溶性<sup>[63]</sup>。

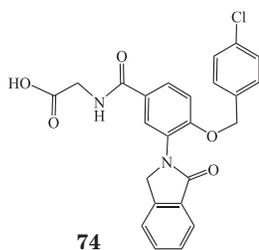
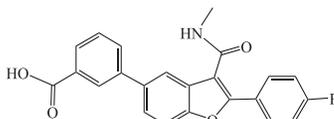
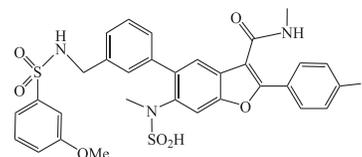
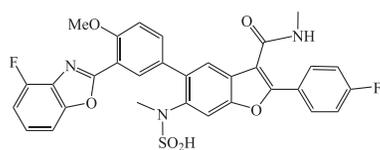
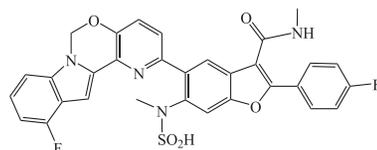
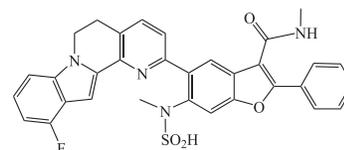
3) 吡唑并苯并噻嗪类 2013 年, Barreca 等<sup>[64]</sup>发现了一种新型吡唑并苯并噻嗪类抑制剂化合物 **67**。该研究团队在化合物 **67** 的 C3 位引入了对甲磺酰胺苯基, 增强了其与 NS5B 的结合力。为了提高化合物的稳定性, 用酰胺桥取代了酯键, 得到了化合物 **68**。该化合物无细胞毒性, 在实验中表现出良好的结合力。此外, 有团队在经过一系列研究之后, 合成了化合物 **69** ( $GT1b\ EC_{50}=8.1\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )。抗 HCV 实验表明, 化合物 **69** 具有出色的选择性, 且没有抗代谢作用。2016 年, Meguellati 等<sup>[65]</sup>报道了一系列靶向 Palm I 位点的假二聚体奥酮类化合物, 其中化合物 **70** 表现良好 ( $GT1b\ IC_{50}=1.3\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )。



**2.2.4 Palm II 位点抑制剂** 1) 苯并咪唑类 在此类抑制剂中, 化合物 HCV-796 (**71**, GT1b  $EC_{50}=18 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 是 Plam II 位点的有效抑制剂, 但因其可能导致严重的肝细胞损伤和凋亡, 其临床试验已被暂停<sup>[66]</sup>。2014 年, Maynard 等<sup>[67]</sup> 报道了一种带有硼酸基团的化合物 GSK-5852 (**72**, GT1b  $EC_{50}=1.7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。研究发现, 与硼酸相邻的取代基具有良好的耐受性, 其中氟衍生物化合物 **72** 展现出强大的效力。此外, 化合物 **72** 能有效对抗多种突变体 (GT1b C316N

HCV-796 (**71**)GSK5852 (**72**)GSK8175 (**73**)

**2.2.5 Palm III 位点抑制剂** 1) 苯并咪唑类 2016 年, 有研究报道了 Plam III 位点抑制剂化合物 **74**。该抑制剂展现出良好的抗病毒效力。X 射线晶体表明, 化合物 **74** 的中心苯环的突出方向对应于苯并咪唑的 C5 位, 为进一步优化提供了方向<sup>[70]</sup>。2017 年, 研究人员通过高通量筛选, 得到了化合物 **75**。该化合物的活性相较于化合物 **74** 增加了 20 倍<sup>[71]</sup>。

**74****75****76****77**MK8876 (**78**)**79**

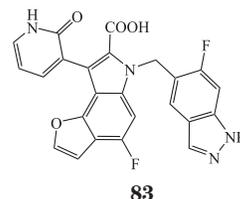
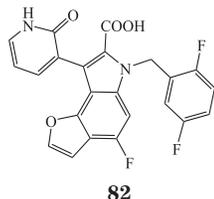
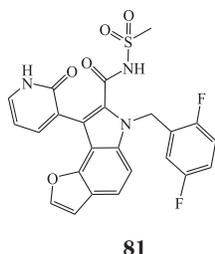
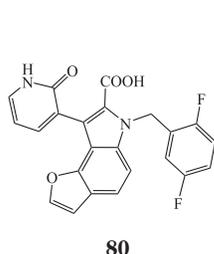
2) 三环吡啶类 三环吡啶被报道为 Palm III 位点抑制剂, 有研究通过在 C4-C5 位置上融合一个额外的环, 合成了新的三环吡啶衍生物化合物 **80** (GT1b  $EC_{50}=0.16 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。对化合物 **80** 吡啶环 C-2 位羧酸进行酸性异构修饰的研究, 得到了甲基酰基磺酰胺衍

$EC_{50}=1.9 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 并能够改善药代动力学问题<sup>[68]</sup>。尽管 GSK-5852 在临床试验中未能成功, 但研究人员针对其代谢问题设计了相应解决策略。最终, 结构独特的苯并氧硼杂环戊烯的引入得到了化合物 GSK8175 (**73**, GT1b  $EC_{50}=2.5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。该化合物展现出全基因型抑制活性、高口服生物利用度, 且对细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 无抑制活性<sup>[69]</sup>。

此外, 有研究报道了多种苯并咪唑类似物。其中 Plam III 位点抑制剂化合物 **76** 表现出泛基因型抑制活性。通过探索连接至磺酰胺的侧烷基和苯并咪唑核心的 5-芳基位置, 得到了化合物 **77** 和 **78**。在此基础上的优化研究最终得到了针对每种基因型 HCV 的  $EC_{50}$  为  $0.86 \sim 6 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  的化合物 **79**<sup>[72]</sup>。

生物 **81** (GT1b  $EC_{50}=0.05 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )<sup>[73]</sup>。另一项针对化合物 **80** 的研究表明, 咪唑环的嵌入可能导致 CYP450 介导的苯并咪唑氧化产生活性代谢物。为解决这一问题, 研究人员尝试在 C6 位引入氟原子, 得到化合物 **82**。该优化抑制了氧化产物的产生。同

时, 研究人员通过引入 6-氟-1*H*-吡唑合成了化合物 **83** (GT1b EC<sub>50</sub>=4.0 nmol·L<sup>-1</sup>)<sup>[74]</sup>, 这些化合物都



表现出良好的抑制活性。

### 3 结语与展望

在 HCV 感染治疗领域, 靶向 NS5B 聚合酶的抑制剂研发显得尤为重要。基于对 HCV 复制机制的深入解析, 科学家们已针对 NS5B 聚合酶靶点成功开发出多种抗 HCV 抑制剂。这些抑制剂通过抑制 NS5B 的活性, 有效遏制了 HCV 的复制, 为 HCV 治疗提供了新方案。

未来, 针对 HCV NS5B 聚合酶抑制剂的研究将倾向于泛基因型、低毒药物的研发。一方面, 研究者们可以通过对 NS5B 聚合酶结构与功能的深入研

究, 挖掘新的药物作用靶点, 以期发现具有更强抗病毒活性和更低耐药性的新型抑制剂。另一方面, 随着人工智能技术的不断进步, 深度学习、机器学习等新技术逐步应用于 HCV NS5B 聚合酶抑制剂的研发, 大幅提高了药物研发的效率和成功率。此外, 联合用药策略也是未来研究的重要方向。通过联合使用不同作用机制的药物, 可以更有效地抑制 HCV 的复制, 提高治疗的成功率。期待未来能够研发出更多高效、低毒的 HCV NS5B 聚合酶抑制剂, 为全球 HCV 感染者带来福音。

### [ 参考文献 ]

- [1] Kumar A, Narang R K, Bhatia R. Recent advancements in NS5B inhibitors (2011-2021): structural insights, SAR studies and clinical status[J/OL]. *J Mol Struct*, 2023, 136272[2024-02-15]. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136272>.
- [2] Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(5): 1170-1218.
- [3] Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes[J]. *Hepatol*, 2005, 42(4): 962-973.
- [4] Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus-15 years on[J]. *J Gen Virol*, 2004, 85(11): 3173-3188.
- [5] Liu C L, Guo M Z, Han L, et al. Construction and characterization of a new hepatitis C virus genotype 6A subgenomic replicon that is prone to render the sofosbuvir resistance[J/OL]. *J Med Virol*, 2023, 95(9): e29103[2024-02-15]. <https://doi.org/10.1002/jmv.29103>.
- [6] Bressanelli S, Tomei L, Roussel A, et al. Crystal structure of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1999, 96(23): 13034-13039.
- [7] Velázquez-Moctezuma R, Augestad E H, Castelli M, et al. Mechanisms of hepatitis C virus escape from vaccine-relevant neutralizing antibodies[J/OL]. *Vaccines*, 2021, 9(3): 291[2024-02-15]. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030291>.
- [8] Asselah T, Marcellin P, Schinazi R F. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral agents: 100% cure?[J]. *Liver Int*, 2018, 38(S1): 7-13.
- [9] Drexler J F, Corman V M, Müller M A, et al. Evidence for novel hepaciviruses in rodents[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(6): e1003438[2024-02-15]. <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003438>.
- [10] Chigbu D I, Loonawat R, Sehgal M, et al. Hepatitis C virus infection: host-virus interaction and mechanisms of viral persistence[J/OL]. *Cells*, 2019, 8(4): 376[2024-02-15]. <https://doi.org/10.3390/cells8040376>.
- [11] Tu H, Gao L, Shi S T, et al. Hepatitis C virus RNA polymerase and NS5A complex with a SNARE-like protein[J]. *Virology*, 1999, 263(1): 30-41.
- [12] Carroll S S, Olsen D B. Nucleoside analog inhibitors of hepatitis C virus replication[J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2006, 6(1): 17-29.
- [13] Pockros P J. New direct-acting antivirals in the development for hepatitis C virus infection[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2010, 3(3): 191-202.
- [14] Penin F, Dubuisson J, Rey F A, et al. Structural biology of hepatitis C

- virus[J]. *Hepatology*, 2004, 39(1): 5–19.
- [15] Labonté P, Axelrod V, Agarwal A, *et al.* Modulation of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase activity by structure-based site-directed mutagenesis[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(41): 38838–38846.
- [16] Dwivedi M, Dwivedi A, Mukherjee D. An insight into hepatitis C virus: in search of promising drug targets[J]. *Curr Drug Targets*, 2023, 24(14): 1127–1138.
- [17] Sofia M J, Chang W, Furman P A, *et al.* Nucleoside, nucleotide, and non-nucleoside inhibitors of hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA-polymerase[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(6): 2481–2531.
- [18] Membreno F E, Lawitz E J. The HCV NS5B nucleoside and non-nucleoside inhibitors[J]. *Clin Liver Dis*, 2011, 15(3): 611–626.
- [19] Toniutto P, Fabris C, Bitetto D, *et al.* Valopicitabine dihydrochloride: a specific polymerase inhibitor of hepatitis C virus[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2007, 8(2): 150–158.
- [20] Murakami E, Bao H Y, Ramesh M, *et al.* Mechanism of activation of  $\beta$ -D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine and inhibition of hepatitis C virus NS5B RNA polymerase[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(2): 503–509.
- [21] Wang P, Chun B-K, Rachakonda S, *et al.* An efficient and diastereoselective synthesis of PSI-6130: a clinically efficacious inhibitor of HCV NS5B polymerase[J]. *J Org Chem*, 2009, 74(17): 6819–6824.
- [22] Coelmont L, Paeshuyse J, Windisch M P, *et al.* Ribavirin antagonizes the *in vitro* anti-hepatitis C virus activity of 2'-C-methylcytidine, the active component of valopicitabine[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(10): 3444–3446.
- [23] Lam A M, Murakami E, Espiritu C, *et al.* PSI-7851, a pronucleotide of  $\beta$ -D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyluridine monophosphate, is a potent and pan-genotype inhibitor of hepatitis C virus replication[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(8): 3187–3196.
- [24] Rodríguez-Torres M. Sofosbuvir (GS-7977), a pan-genotype, direct-acting antiviral for hepatitis C virus infection[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2013, 11(12): 1269–1279.
- [25] Klapars A, Chung J Y L, Limanto J, *et al.* Efficient synthesis of antiviral agent uprifosbuvir enabled by new synthetic methods[J]. *Chem Sci*, 2021, 12(26): 9031–9036.
- [26] McClure M W, Berliba E, Tsertsvadze T, *et al.* Safety, tolerability, and pharmacokinetics of AL-335 in healthy volunteers and hepatitis C virus-infected subjects[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0204974[2024-02-15]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204974>.
- [27] Randolph J T, Li T, Krueger A C, *et al.* Discovery of 2-aminoisobutyric acid ethyl ester (AIBEE) phosphoramidate prodrugs for delivering nucleoside HCV NS5B polymerase inhibitors[J/OL]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(7): 126986[2024-02-15]. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.126986>.
- [28] Singh U S, Chu C K. Synthesis of 2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl spiro cyclopentyl carbocyclic uridine analog as potential inhibitors of HCV NS5B polymerase[J]. *Nucleos Nucleot Nucl*, 2020, 39(1/3): 52–68.
- [29] McGuigan C, Madela K, Aljarah M, *et al.* Design, synthesis and evaluation of a novel double pro-drug: INX-08189. A new clinical candidate for hepatitis C virus[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(16): 4850–4854.
- [30] Chang W, Bao D H, Chun B-K, *et al.* Discovery of PSI-353661, a novel purine nucleotide prodrug for the treatment of HCV infection[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2011, 2(2): 130–135.
- [31] Good S S, Moussa A, Zhou X-J, *et al.* Preclinical evaluation of AT-527, a novel guanosine nucleotide prodrug with potent, pan-genotypic activity against hepatitis C virus[J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0227104[2024-02-15]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227104>.
- [32] Wang G Y, Dyatkina N, Prhacek M, *et al.* Synthesis and anti-HCV activity of sugar-modified guanosine analogues: discovery of AL-611 as an HCV NS5B polymerase inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(18): 10380–10395.
- [33] Zhu R Z, Wang M H, Xia Y, *et al.* Arylethynyltriazole acyclonucleosides inhibit hepatitis C virus replication[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(11): 3321–3327.
- [34] Koh Y-H, Shim J H, Girardet J-L, *et al.* Design and evaluation of a potential mutagen for Hepatitis C virus[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(18): 5261–5264.
- [35] Ojwang J O, Ali S, Smee D F, *et al.* Broad-spectrum inhibitor of viruses in the Flaviviridae family[J]. *Antiviral Res*, 2005, 68(2): 49–55.
- [36] Zhou Z L, Zhang J F, Zhou E, *et al.* Small molecule NS5B RdRp non-nucleoside inhibitors for the treatment of HCV infection: a medicinal chemistry perspective[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2022, 240: 114595[2024-02-15]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114595>.
- [37] McKercher G, Beaulieu P L, Lamarre D, *et al.* Specific inhibitors of HCV polymerase identified using an NS5B with lower affinity for template/primer substrate[J]. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32(2): 422–431.
- [38] Hirashima S, Suzuki T, Ishida T, *et al.* Benzimidazole derivatives bearing substituted biphenyls as hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA polymerase inhibitors: structure–activity relationship studies and identification of a potent and highly selective inhibitor JTK-109[J]. *J Med Chem*, 2006, 49(15): 4721–4736.

- [39] Beaulieu P L, Bousquet Y, Gauthier J, *et al.* Non-nucleoside benzimidazole-based allosteric inhibitors of the hepatitis C virus NS5B polymerase: inhibition of subgenomic hepatitis C virus RNA replicons in Huh-7 cells[J]. *J Med Chem*, 2004, 47(27): 6884–6892.
- [40] Bressanelli S, Tomei L, Rey F A, *et al.* Structural analysis of the hepatitis C virus RNA polymerase in complex with ribonucleotides[J]. *J Virol*, 2002, 76(7): 3482–3492.
- [41] LaPlante S R, Bös M, Brochu C, *et al.* Conformation-based restrictions and scaffold replacements in the design of hepatitis C virus polymerase inhibitors: discovery of deleobuvir (BI 207127)[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(5): 1845–1854.
- [42] Beaulieu P L, De Marte J, Garneau M, *et al.* A prodrug strategy for the oral delivery of a poorly soluble HCV NS5B thumb pocket 1 polymerase inhibitor using self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS)[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(2): 210–215.
- [43] Cummings M D, Lin T-I, Hu L, *et al.* Discovery and early development of TMC647055, a non-nucleoside inhibitor of the hepatitis C virus NS5B polymerase[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(5): 1880–1892.
- [44] Gentles R G, Ding M, Bender J A, *et al.* Discovery and preclinical characterization of the cyclopropylindolobenzazepine BMS-791325, a potent allosteric inhibitor of the hepatitis C virus NS5B polymerase[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(5): 1855–1879.
- [45] Zheng B Z, D'Andrea S V, Hanumegowda U, *et al.* Discovery of BMS-961955, an allosteric inhibitor of the hepatitis C virus NS5B polymerase[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(15): 3294–3300.
- [46] Eastman K J, Yang Z, Bender J A, *et al.* Identification of a novel series of potent HCV NS5B Site I inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(8): 1993–1997.
- [47] Jin G, Lee S, Choi M, *et al.* Chemical genetics-based discovery of indole derivatives as HCV NS5B polymerase inhibitors[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2014, 75: 413–425[2024-02-15]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.062>.
- [48] Leivers M, Miller J F, Chan S A, *et al.* Imidazopyridazine hepatitis C virus polymerase inhibitors. structure–activity relationship studies and the discovery of a novel, traceless prodrug mechanism[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(5): 1964–1975.
- [49] Lazerwith S E, Lew W, Zhang J, *et al.* Discovery of GS-9669, a thumb site II non-nucleoside inhibitor of NS5B for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C infection[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(5): 1893–1901.
- [50] Li P, Dorsch W, Lauffer D J, *et al.* Discovery of novel allosteric HCV NS5B inhibitors. 2. lactam-containing thiophene carboxylates[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2017, 8(2): 251–255.
- [51] Barnes-Seeman D, Boiselle C, Capacci-Daniel C, *et al.* Design and synthesis of lactam–thiophene carboxylic acids as potent hepatitis C virus polymerase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(16): 3979–3985.
- [52] Rouviere C P, Amador A, Badaroux E, *et al.* Synthesis of potent and broad genotypically active NS5B HCV non-nucleoside inhibitors binding to the thumb domain allosteric site 2 of the viral polymerase[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(18): 4536–4541.
- [53] Küçükgüzel İ, Satılmış, G, Gurukumar K R, *et al.* 2-Heteroarylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as a new class of non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2013 69: 931–941[2024-02-15]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.08.043>.
- [54] Al-Ansary G H, Ismail M A, Abou El Ella D A, *et al.* Molecular design and synthesis of HCV inhibitors based on thiazolone scaffold[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2013, 68: 19–32[2024-02-15]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.07.006>.
- [55] Hassan G S, Georgey H H, Mohammed E Z, *et al.* Anti-hepatitis-C virus activity and QSAR study of certain thiazolidinone and thiazolotriazine derivatives as potential NS5B polymerase inhibitors[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2019, 184: 111747[2024-02-15]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111747>.
- [56] Stammers T A, Coulombe R, Duplessis M, *et al.* Anthranilic acid-based thumb pocket 2 HCV NS5B polymerase inhibitors with submicromolar potency in the cell-based replicon assay[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(24): 6879–6885.
- [57] Wei Y, Li J, Qing J, *et al.* Discovery of novel hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitors by combining random forest, multiple e-pharmacophore modeling and docking[J/OL]. *PloS One*, 2016, 11(2): e0148181[2024-02-15]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148181>.
- [58] Manfroni G, Cannalire R, Barreca M L, *et al.* The versatile nature of the 6-aminoquinolone scaffold: identification of submicromolar hepatitis C virus NS5B inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(5): 1952–1963.
- [59] Kumar D V, Rai R, Brameld K A, *et al.* Quinolones as HCV NS5B polymerase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(1): 82–87.
- [60] Randolph J T, Krueger A C, Donner P L, *et al.* Synthesis and biological characterization of aryl uracil inhibitors of hepatitis C virus NS5B polymerase: discovery of ABT-072, a trans-Stilbene analog with good oral bioavailability[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(3): 1153–1163.
- [61] Lawitz E, Poordad F, Kowdley K V, *et al.* A phase 2a trial of 12-week interferon-free therapy with two direct-acting antivirals (ABT-450/r, ABT-072) and ribavirin in IL28B C/C patients with chronic hepatitis C genotype 1[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(1): 18–23.

- [62] Talamas F X, Ao-leong G, Brameld K A, *et al.* De novo fragment design: a medicinal chemistry approach to fragment-based lead generation[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(7): 3115–3119.
- [63] De Vicente J, Hendricks R T, Smith D B, *et al.* Non-nucleoside inhibitors of HCV polymerase NS5B. Part 2: synthesis and structure–activity relationships of benzothiazine-substituted quinolinediones[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(13): 3642–3646.
- [64] Barreca M L, Manfroni G, Leyssen P, *et al.* Structure-based discovery of pyrazolobenzothiazine derivatives as inhibitors of hepatitis C virus replication[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(6): 2270–2282.
- [65] Meguellati A, Ahmed-Belkacem A, Nurisso A, *et al.* New pseudodimeric aurones as palm pocket inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2016, 115: 217–229[2024-02-15]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.03.005>.
- [66] Flint M, Mullen S, Deatly A M, *et al.* Selection and characterization of hepatitis C virus replicons dually resistant to the polymerase and protease inhibitors HCV-796 and boceprevir (SCH 503034)[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(2): 401–411.
- [67] Maynard A, Crosby R M, Ellis B, *et al.* Discovery of a potent boronic acid derived inhibitor of the HCV RNA-dependent RNA polymerase[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(5): 1902–1913.
- [68] Voitenleitner C, Crosby R, Walker J, *et al.* In vitro characterization of GSK2485852, a novel hepatitis C virus polymerase inhibitor[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(11): 5216–5224.
- [69] Gardner S, Kim J, Baptiste-Brown S, *et al.* GSK 2878175, a pan-genotypic non-nucleoside NS 5B polymerase inhibitor, in healthy and treatment-naïve chronic hepatitis C subjects[J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(1): 19–27.
- [70] Parcella K, Nickel A, Beno B R, *et al.* Discovery and initial optimization of alkoxyanthranilic acid derivatives as inhibitors of HCV NS5B polymerase[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(2): 295–298.
- [71] Yeung K-S, Beno B R, Parcella K, *et al.* Discovery of a hepatitis C virus NS5B replicase palm site allosteric inhibitor (BMS-929075) advanced to phase I clinical studies[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(10): 4369–4385.
- [72] Xiao D, Dai X, Liu H, *et al.* Multi-step parallel synthesis enabled optimization of benzofuran derivatives as pan-genotypic non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B[J/OL]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(7): 127004[2024-02-15]. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127004>.
- [73] Li H-C, Yang C-H, Lo S-Y. Hepatitis C viral replication complex[J/OL]. *Viruses*, 2021, 13(3): 520[2024-02-15]. <https://doi.org/10.3390/v13030520>.
- [74] Venkatraman S, Velazquez F, Gavalas S, *et al.* Optimization of potency and pharmacokinetics of tricyclic indole derived inhibitors of HCV NS5B polymerase. Identification of ester prodrugs with improved oral pharmacokinetics[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(1): 447–458.



**【本期栏目主编】展鹏**：山东大学药学院教授，博士生导师，国家高层次青年人才、山东省杰青、山东大学杰出中青年学者、基金委创新群体项目骨干；长期从事抗病毒、抗痛风创新药物研究，先后主持国家重点研发计划、国家自然科学基金面上、国家自然科学基金国际合作、山东省重大科技创新工程项目等 10 余项课题。共同研发的多个候选药物已转让企业（获临床试验批件 2 件），成果以第一或通讯作者发表在 *Chem Soc Rev*, *J Med Chem*, *Elife*, *Acta Pharm Sin B*, *J Med Virol*, *Med Res Rev*, *Signal Transduct Target Ther*, *Drug Resist Updat*, *J Mol Biol*, *Drug Discov Today*, *ACS Med Chem Lett*, *Eur J Med Chem*, *J Infect Dis* 等期刊。多篇为 ESI 高被引或封面论文，H 指数为 49；申请及授权国家发明专利 34 项（第一位）；主编中英文专著 2 部，参编专著及教材 6 部。担任 *J Med Chem*, *Acta Pharm Sin B*, *Curr Med Chem* 及《中国药物化学杂志》《药科学报》《中国药科大学学报》等 10 余个期刊的编委或青年编委；在 *Eur J Med Chem*, *Pharmacol Res* 等客座主持专刊 10 余次。获中国药学会 – 施维雅青年药物化学奖、国际抗病毒会议旅费奖、日本学术振兴会特别研究员奖学金等。连续入选全球前 2% 科学家榜单（斯坦福大学）、“全球顶尖前 10 万科学家”榜单（药学科）、全国药学专家学术影响力百强。



**【专家介绍】徐永涛**：副教授，硕士研究生导师，河南省高校科技创新人才，新乡医学院“医学信息研究”科技创新团队负责人，新乡医学院“太行青年学者”，新乡医学院“青年教学标兵”，新乡医学院医学工程学院医学装备成果转化办公室主任，河南省神经信息分析与药物智能设计国际联合实验室副主任，新乡市生物医学信息研究重点实验室主任，中国医药教育协会智能医学专业委员会常委。

科研方面：主持并完成国家级项目 4 项，省部级项目 4 项，近年来个人共发表论文 32 篇，其中 SCI 论文 27 篇（中科院分区 1 区 5 篇，2 区 8 篇），中文科技核心期刊 5 篇，参与学术著作 2 部，获得发明专利 1 项，主持获得中国医药教育协会科技创新奖二等奖。教学方面：2022 年国家级教学成果奖主要完成人二等奖（排名第三），第二批国家一流本科课程认定（排名第二），“第二十一届全国教育信息化大赛暨河南省第三届信息技术与课程融合优质课大赛”中获得一等奖。