

抗病毒三十六计 ——浅谈小分子抗病毒药物发展史

王哲祺^{1,2}, 林雅雯³, 邓顺柳^{1,2}, 张慧君^{1,2,*}, 周金梅^{1,2,*}

¹厦门大学化学化工学院, 福建 厦门 361005

²厦门大学化学国家级实验教学示范中心, 福建 厦门 361005

³厦门大学药学院, 福建 厦门 361102

摘要: 病毒一直是人类生存和发展的重大威胁, 近年来新冠肺炎疫情更是直观地凸显了病毒的危害性。小分子药物在人类抗击疾病的历史中扮演着重要的角色。在对抗病毒的过程中, 人类发展出一系列防治手段, 其中小分子抗病毒药物占据着重要地位。本文借鉴中国古代经典军事策略“三十六计”的智慧, 简要回顾了小分子抗病毒药物的发展历程, 并着重介绍了碘苷、沙奎那韦、奥司他韦等代表性药物的设计思路与作用原理。此外, 本文还展望了小分子抗病毒药物及抗病毒手段未来的发展方向。

关键词: 抗病毒; 小分子药物; 三十六计

中图分类号: G64; O6

Antiviral Strategies: A Brief Review of the Development History of Small Molecule Antiviral Drugs

Zheqi Wang^{1,2}, Yawen Lin³, Shunliu Deng^{1,2}, Huijun Zhang^{1,2,*}, Jinmei Zhou^{1,2,*}

¹ College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian Province, China.

² National Demonstration Center for Experimental Chemistry Education, Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian Province, China.

³ School of Pharmaceutical Science, Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian Province, China.

Abstract: Viruses have long been a significant threat to human survival and development, with recent events such as the COVID-19 pandemic vividly highlighting their dangers. Small molecule drugs have historically played a crucial role in humanity's efforts to combat diseases. In the fight against viruses, humans have developed a range of strategies, with small molecule antiviral drugs occupying a pivotal position. Drawing inspiration from the classic "Thirty-Six Stratagems" of ancient Chinese military tactics, this article provides a concise overview of the developmental history of small molecule antiviral drugs, focusing on the design principles and mechanisms of representative drugs like idoxuridine, saquinavir, and oseltamivir. Furthermore, the article provides insights into future directions for small molecule antiviral drugs and antiviral methodologies.

Key Words: Antivirus; Small molecule drugs; Thirty-Six stratagems

自人类诞生以来, 艾滋病、乙肝、狂犬病等疾病一直威胁着人类健康。近年来, 新冠肺炎的肆虐更是给全球人民的个人健康和社会生活带来麻烦与痛苦。这些疾病在表现上各有特点, 但实质上

收稿: 2024-03-29; 录用: 2024-05-23; 网络发表: 2024-08-28

*通讯作者: Emails: meghjzhang@xmu.edu.cn (张慧君); jmzhou@xmu.edu.cn (周金梅)

基金资助: 2021年厦门大学教学改革研究项目(JG20210127); 2021年福建省本科高校教育教学改革研究项目(FBJG20210279); 基础学科拔尖学生培养计划2.0研究课题(20222108)

都是由病毒引起的。在人类文明发展的进程中，病毒感染在全世界造成了难以估量的人员死亡与财产损失。然而，人类并未仅仅被动接受这一命运。人类一直在尝试用各种不同方法抗击病毒所带来的疾病。早在东晋时期，《肘后备急方》中就提出了类似疫苗的方式来对抗狂犬病^[1]。近代，Jenner、Pasteur等人更进一步开发了针对天花和狂犬病的疫苗^[2,3]。不过，目前疫苗主要停留在预防阶段，对已经感染病毒的治疗效果有限。现代，科研人员在研究病毒干扰现象的过程中发现了干扰素^[4]。干扰素的出现为对抗病毒提供了新手段，但长期以来，干扰素的大规模生产纯化都是一个难题，限制了其广泛应用^[5]。因此，尽管人类已经取得了很多成就，但仍需寻求更为便捷、高效的病毒防治手段。

近现代以来，随着科学的快速发展，小分子药物走上历史舞台。在研发方面，小分子药物具有可作用靶点多、作用方式多样且易于衍生化等优势；在生产方面，其稳定性高、储存和运输便利，并且生产技术成熟，适合大规模生产；在应用方面，小分子药物具备多种给药途径和可与其他药物联用的优势^[6]。代表性的药物分子如阿司匹林、青霉素、安定等在各自领域展现出了卓越的功效，引发人们对于开发新型小分子药物并将其应用于人类与病毒的抗争中的思考。在这一思路的指导下，1963年6月，第一种小分子抗病毒药物碘苷获批上市。然而，小分子抗病毒药物的开发之路并不平坦。从1959年1月到2016年4月，尽管文献中已经提出了数以千计的病毒抑制剂，但仅有90种小分子抗病毒药物被正式批准用于治疗主要由9类病毒引起的疾病^[7]。表1中列出了用于对抗七种常见病毒的已上市小分子药物^[8]。

表1 主要已上市小分子抗病毒药物

适应症	药物名称
HIV (人类免疫缺陷病毒)感染	齐多夫定、地达诺新、扎西他滨、司他夫定、拉米夫定、阿巴卡韦、恩曲他滨、替诺福韦、奈韦拉平、地拉韦定、依法韦仑、沙奎那韦、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、安瑞那韦、洛匹那韦、拉替拉韦
HBV (乙型肝炎病毒)感染	拉米夫定、阿德福韦
HSV (单纯疱疹病毒)和VSV (水痘-带状疱疹病毒)感染	阿昔洛韦、万乃洛韦、喷昔洛韦、泛昔洛韦、碘苷、三氟尿苷、溴夫定
CMV (巨细胞病毒)感染	更昔洛韦、缙更昔洛韦、膦甲酸钠、西多福韦、福米韦生
流感病毒感染	金刚烷胺、金刚乙胺、扎那米韦、奥司他韦
HCV (丙型肝炎病毒)	利巴韦林

新冠疫情的爆发将平时鲜有人关注的小分子抗病毒药物推到了聚光灯下，引发了人们对这些药物的发展和原理的好奇。下面让我们来仔细探讨一下。

1 病毒的生命周期

病毒作为一种没有细胞结构的特殊生物，主要由蛋白质外壳、核酸和病毒酶组成，部分病毒还具有脂质包膜。其生命周期也具有一定的特殊性(图1)。正所谓“知己知彼，百战不殆”，要想开发出高效的抗病毒药物，首先要充分了解病毒的生命周期。病毒寄生于宿主生活，其生命周期可以大致分为侵染、复制、包装与释放等环节。病毒首先附着于宿主细胞，将遗传物质注入其中，其遗传物质与宿主细胞的遗传物质相融合，诱导宿主细胞复制病毒基因组。最终，宿主细胞破裂、死亡或是出芽，新产生的病毒被释放，开始新的生命周期^[9,10]。目前，市场上主要的小分子抗病毒药物的基本原理是作用于病毒生命周期的某个环节，减缓乃至阻止病毒的繁殖，从而在尽可能不损伤人体健康细胞正常功能的情况下抑制病毒^[11]。

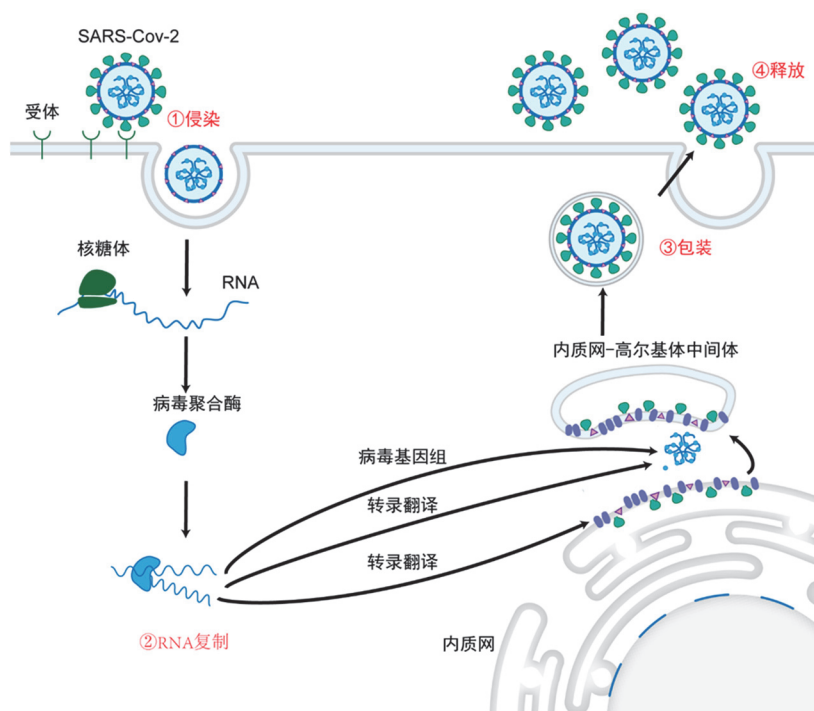


图1 病毒生命周期(以新冠病毒为例)

2 常见小分子抗病毒药物原理

小分子抗病毒药物多种多样，令人眼花缭乱，但究其本源便能发现，其中许多药物的抗病毒原理可以概括为三十六计中的“偷梁换柱”“釜底抽薪”两计。

2.1 偷梁换柱

病毒遗传物质的复制是病毒生命周期的核心环节。因此，阻断病毒遗传物质的复制是抗病毒药物设计的首选方向。此策略在抗击细菌和肿瘤方面取得的成功给科研人员带来了极大的信心。

在开发能够阻断病毒遗传物质复制的小分子药物之前，首先需要了解病毒的遗传物质及其基因表达方式。1952年，Delbrück、Luria和Hershey证明了噬菌体的遗传物质为脱氧核糖核酸(DNA)，并因此获得1969年的诺贝尔生理学或医学奖。随后，科研人员们继续深入探索，至今已确认病毒的遗传物质主要为DNA或核糖核酸(RNA)。另一方面，Hitchings等人在1949年发现嘌呤和嘧啶的类似物对核酸等物质的合成具有干扰作用^[12]。后续研究发现，这些物质对细胞分裂也具有抑制作用^[13]。其基本原理是，在DNA的复制过程中，嘌呤和嘧啶衍生物能形成相应的核苷，进而“冒充”正常的核苷参与到DNA的合成中，上演一出“偷梁换柱”，与DNA聚合酶竞争性结合或是掺入正在合成的DNA链，最终导致DNA链无法继续延伸，使得DNA复制终止，从而抑制细胞分裂^[14]。

既然嘌呤和嘧啶的类似物能够通过“偷梁换柱”抑制细胞的DNA复制，那么对于依赖细胞进行DNA复制的病毒可能同样适用。科研人员正是从这点出发，进一步尝试利用核苷酸衍生物干扰病毒复制。

1959年科研人员发现一种名叫碘苷的核苷酸类似物对部分细菌和肿瘤细胞显示出活性，并将其进一步开发成为抗肿瘤药物^[15]。科研人员随后尝试将碘苷用于抗病毒治疗(图2)。1961年，Hermann首次报道了碘苷对单纯疱疹病毒(HSV)和牛痘病毒的抗病毒活性^[16]。1962年，碘苷首次被用于HSV引起的人角膜炎的临床治疗^[17]。1963年，碘苷正式获批上市，成为人类历史上第一种获批上市的小分子抗病毒药，从此拉开了小分子药物应用于对抗病毒的序幕。至今，这一具有里程碑意义的药物仍然被用于治疗HSV引起的上皮性角膜炎的局部治疗^[18]。

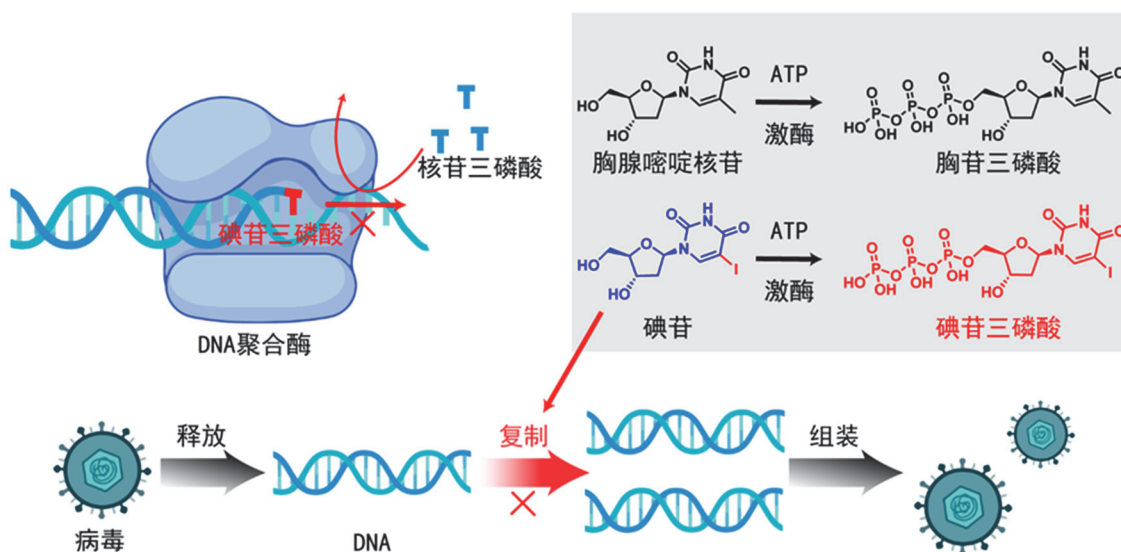


图2 碘苷的结构和作用原理示意图

然而，从碘苷的发明过程中我们可以清楚地看出，碘苷并非一种特异性的病毒抑制剂。其“偷梁换柱”作用不仅限于病毒DNA的复制过程，而对正常细胞的DNA复制也会产生一定的影响，这使得碘苷成为了一把人类健康的双刃剑^[19]。针对这一挑战，科研人员在碘苷的基础上进行了进一步探索，开发出了能够特异性抑制病毒DNA聚合酶的溴夫定^[20]。溴夫定因其相对较高的选择性和安全性而受到青睐，其给药方式也扩展至可全身给药，从而在提升治疗效果的同时降低了潜在的副作用^[21]。

由于病毒的遗传物质不仅限于DNA，还包括RNA，且合成方式各异，因此针对不同类型的病毒往往需要研发不同的抗病毒药物。在“偷梁换柱”理念的指导下，科研人员将核苷酸类似物应用于对抗更多种类的病毒，并开发出了阿糖腺苷、扎西他滨、齐多夫定、阿兹夫定等药物(图3)。由于腺苷、鸟苷等核苷酸的英文名称常以“dine”结尾，其衍生物的中文名通常采用音译的方式译为“定”“滨”，从而产生了庞大的“夫定”与“他滨”药物家族。这类抗病毒药物的合成方法大致可以分为两种：一种是在现有核苷酸基础上进行修饰，比如溴夫定和齐多夫定；另一种是从头开始合成，从小分子原料出发构建目标分子，比如拉米夫定和恩曲他滨^[22-30]。

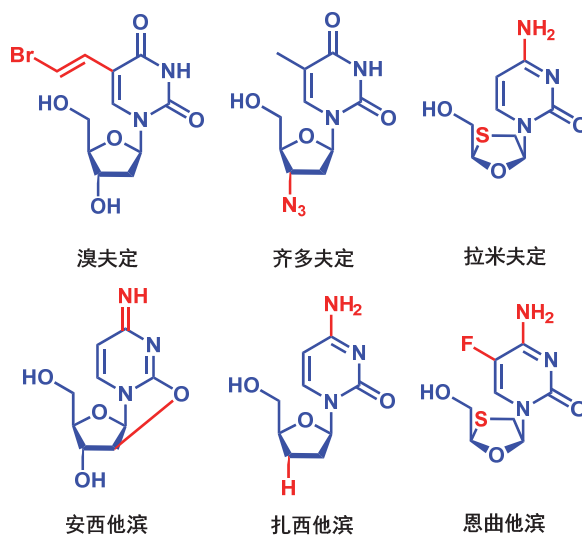


图3 几种常见的核苷酸抗病毒药物结构式

2.2 釜底抽薪

在病毒的生命周期中，核酸作为其遗传物质扮演着至关重要的角色，然而，科学家们长期以来的研究表明，要使病毒能够正常完成其生命周期，蛋白质等其他生物分子的协助也是不可或缺的。因此，干扰蛋白质等物质的合成，给病毒来一场“釜底抽薪”，是否也可以有效地对抗病毒呢？

如图4所示，在人类免疫缺陷病毒(HIV)的生命周期中，Gag前体蛋白发挥着关键作用。Gag前体蛋白犹如一个压缩文件，从中可以切割出连接病毒膜与核心的基质、用于保护核酸的衣壳和核衣壳等重要组件。若缺乏这些蛋白质，即使病毒分子完成了遗传物质的复制，也无法组装成新的病毒继续下一个生命周期^[31]。正如同压缩文件离不开解压缩软件，Gag前体蛋白的切割需要HIV-1蛋白酶的参与。HIV-1蛋白酶作为一种天冬氨酸蛋白酶，自1985年Kramer团队首次报道其基因突变阻止了对Gag前体蛋白的切割以来，便被提出作为艾滋病治疗的潜在靶点^[32]。1990年，Roberts团队基于其他天冬氨酸蛋白酶抑制剂的设计经验，发现含有羟乙胺片段的化合物对HIV-1蛋白酶具有良好的抑制效果，并且在保持较好抗病毒能力的同时对消化道中的天冬氨酸蛋白酶影响较小^[33]。基于此发现，科学家们进一步改进了药物分子结构，最终于1995年新型抗HIV药物沙奎那韦获批上市，这开启了小分子抗病毒药物的新篇章。通过抑制蛋白酶活性，实现了对病毒的“釜底抽薪”，这一原理已广泛应用于抗病毒药物的开发。进一步衍生出的利托那韦、茚地那韦等一系列小分子抗病毒药物(图5)，至今仍然在在艾滋病、丙肝等疾病的治疗中发挥着重要作用。这类小分子抗病毒药物现在的主要合成方法是以L-苯丙氨酸或D-酒石酸等天然产物出发，合成含有关键羟乙胺片段的手性中间体，并进一步进行修饰，最终合成各种“那韦”类药物^[34-43]。

近年来，大众在新闻报道中常能听过“H1N1”“H5N1”和“H7N9”这些抽象术语。实际上，它们也是流感病毒类型的简称。作为一种RNA病毒，流感病毒因其表面抗原易变异而容易引发大规模传播。仅在20世纪，就有三次流感大流行造成了数百万人的死亡^[44]。科学家们通过长期的研究发现，流感病毒的表面膜中含有血凝素和神经氨酸酶这两种糖蛋白。根据这两种蛋白的不同类型，科学家们将甲型流感病毒分为多个亚型。这些术语中的“H”代表血凝素(hemagglutinin)，“N”代表

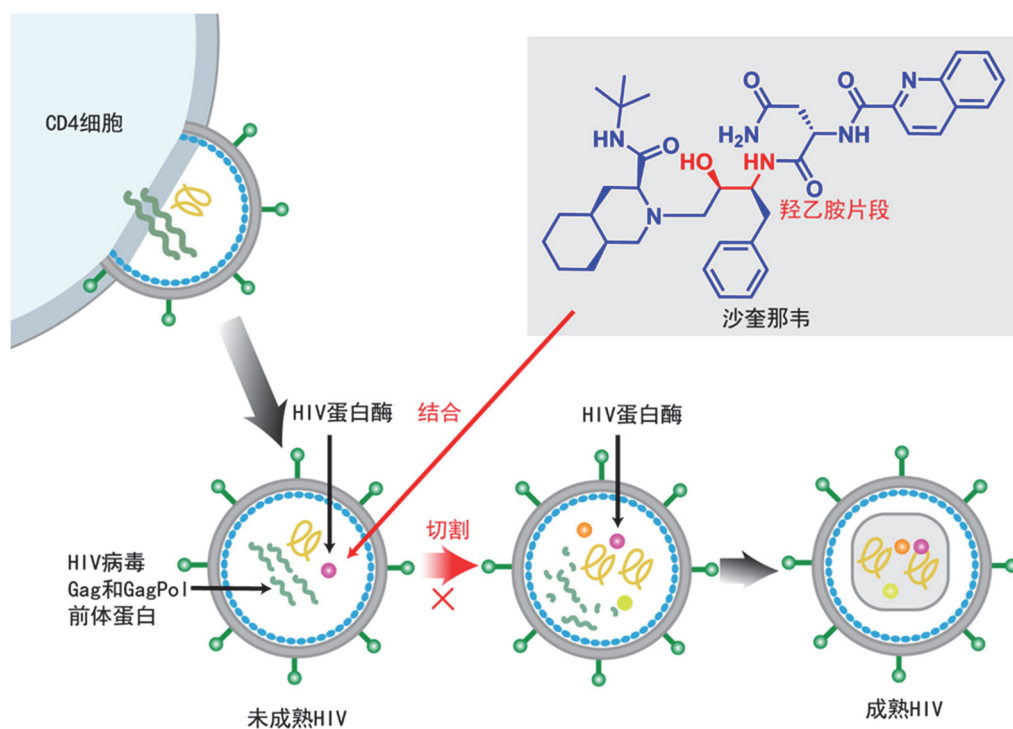


图4 沙奎那韦作用原理图

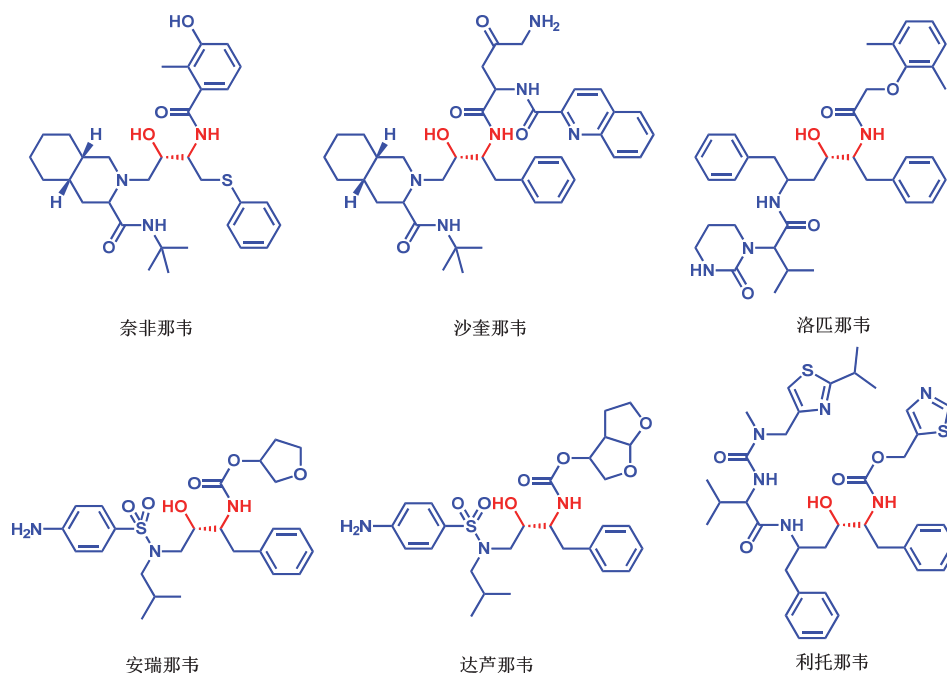


图5 常见病毒蛋白酶抑制剂分子结构

神经氨酸酶(neuraminidase)。血凝素和神经氨酸酶在流感病毒的侵害过程中发挥着重要作用^[45]。血凝素负责将病毒与细胞表面的唾液酸受体结合，从而启动感染过程。神经氨酸酶则在病毒完成复制和组装后，切除连接病毒与细胞表面糖蛋白的唾液酸，促使病毒的释放和扩散。这两种糖蛋白犹如两把钥匙，血凝素打开细胞的大门，而神经氨酸酶则解除病毒束缚在细胞上的锁链^[46-48]。

鉴于流感病毒的特性，是否可以再次采用“釜底抽薪”的策略，通过夺取病毒的关键结构来阻止其侵害？科学家们首先尝试从血凝素的角度出发，经过一系列研究最终开发出了阿比多尔及其衍生物的抗病毒药物家族。然而，由于阿比多尔需要较大剂量才能达到预期疗效，其应用受到一定的限制^[49,50]。

科学家们发现，尽管唾液酸具有多种亚型，但是无论是甲型还是乙型流感病毒，其唾液酸酶活性中心都具有高度保守性，因而他们决定尝试从神经氨酸酶的角度入手对抗病毒^[51-53]。然而，早期尝试使用的神经氨酸类似物2,3-二异丙基-2-脱氧-*N*-乙酰神经氨酸(Neu5Ac2en)作为一种神经氨酸酶的非选择性抑制剂在动物实验中未能成功^[54]。尽管遭遇失败，科学家们并未放弃，他们在研究神经氨酸酶的晶体结构的基础之上，深入探究了该酶的催化机制^[55]。基于这一发现，他们将原有抑制剂分子结构中的羟基替换为胍基(图6)，从而与神经氨酸酶中的谷氨酸残基通过电荷-电荷作用形成更紧密的结合，开发出了扎那米韦。然而，扎那米韦需要通过吸入途径给药。为了开发出更经济便捷的口服抗流感病毒药物，科学家们开展了进一步的研究。由于神经氨酸酶的活性部位存在疏水口袋，他们将扎那米韦分子中二氢吡喃环的氧原子换成碳原子，并对其他官能团也进行了一系列改进，以增强其亲脂性，最终开发出了奥司他韦^[56]。奥司他韦以其良好的药效和可以口服的便利性，在应对禽流感中表现出色，成为互联网上的一代“神药”。图6中具体展示了奥司他韦分子结构的发展历程。

由于流感病毒传播迅速且易感人群多，抗流感病毒药物最好能快速大规模合成，例如奥司他韦。目前，工业界主要以莽草酸为原料合成奥司他韦，其中罗氏公司和吉利德公司开发的合成路线较具代表性^[57,58]。然而，莽草酸目前仍主要依赖八角茴香提取，因此产能受限，且价格波动较大^[59-61]。近年来，科研人员也尝试开发了其他合成方法，但仍受时间和成本等因素限制^[62,63]。

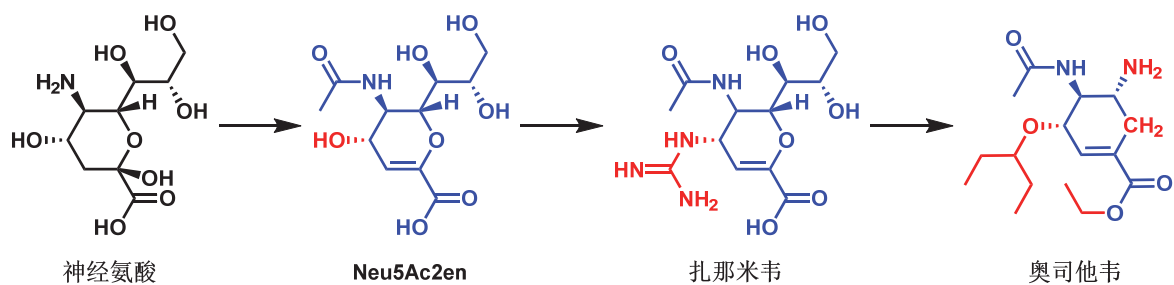


图6 奥司他韦发展历程

3 结语

小分子抗病毒药物的设计思路不仅仅局限于上述几种药物，而且小分子抗病毒药物的种类也远不止如此。诸如瑞德西韦、金刚烷胺等经典药物以及当前备受瞩目的阿兹夫定、莫诺拉韦等，以及许多其他小分子抗病毒药物，在各自的领域都表现出了惊人的效果^[64]。

然而，小分子抗病毒药物并非毫无缺陷。首先，现有的小分子抗病毒药物尚未涵盖所有由病毒引起的人类疾病；其次，由于病毒的特殊遗传机制，病毒极易发生变异进而产生耐药性；此外，小分子抗病毒药物还存在着口服药物的生物利用率有待提高、消除半衰期有待延长、服用剂量与每日服用次数有待减少、合成与制备待简化等一系列问题等待解决。期待着有一天，小分子抗病毒药物能够与疫苗、干扰素等防治手段携手，让病毒不再成为人类的梦魇。

致谢：感谢厦门大学化学国家级实验教学示范中心基础化学实验二平台老师们的帮助和指导。感谢厦门大学化学化工学院陈阳波同学的帮助。

参 考 文 献

- [1] 刘宁, 李文刚. 时珍国医国药, **2008**, 18 (9), 2298.
- [2] Voigt, E. A.; Kennedy, R. B.; Poland, G. A. *Expert Rev. Vaccines* **2016**, 15, 1197.
- [3] Baer, G. M. *The Natural History of Rabies*, 2nd ed.; Elsevier Science CA: New York, NY, USA, 2007; pp. 11–19.
- [4] Isaacs, A.; Lindenmann, J. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B* **1957**, 147, 258.
- [5] Pestka, S. *J. Biol. Chem.* **2007**, 282, 20047.
- [6] Beck, H.; Härter, M.; Haß, B.; Schmeck, C.; Baerfacker, L. *Drug Discov. Today* **2022**, 27, 1560.
- [7] Clercq, E.; Li, G. *Clin. Microbiol. Rev.* **2016**, 29, 695.
- [8] Clercq, E. *Nat. Rev. Microbiol.* **2004**, 2, 704.
- [9] Ryu, W. S. *Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses*; Elsevier: Amsterdam, the Netherlands, 2017; pp 31–45.
- [10] Connolly, S.; Jackson, J.; Jardetzky, T.; Longnecker, R. *Nat. Rev. Microbiol.* **2011**, 9, 369.
- [11] 王萍, 饶红华, 林世静, 刘姗姗, 马磊. 化学教育(中英文), **2023**, 44 (8), 1.
- [12] Hitchings, G. H.; Elion, G. B.; Falco, E.; Russell, P. B.; Vanderwerff, H. *Biol. Chem.* **1950**, 183, 1.
- [13] Bieber, S.; Nigrelli, R. F.; Hitchings, G. H. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1952**, 79, 430.
- [14] 孙彦莹, 康东伟, 高升华, 展鹏, 刘新泳. 中国药物化学杂志, **2021**, 31 (1), 55.
- [15] Prusoff, W. H. *Biochim. Biophys. Acta* **1959**, 32, 295.
- [16] Herrmann, E. C. *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.* **1961**, 107, 142.
- [17] Kaufman, H. E.; Martola, E. L.; Dohlman, C. *Arch. Ophthalmol.* **1962**, 68, 235.
- [18] Wilhelmus, K. R. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2010**, 12, CD002898.
- [19] Clercq, E. *Clin. Microbiol. Rev.* **1997**, 10, 674.

- [20] Clercq, E. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, 68, 2301.
- [21] Andrei, G.; Sienaert, R.; McGuigan, C.; Clercq, E.; Balzarini, J.; Snoeck, R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, 49, 1081.
- [22] Clercq, E.; Ashwell, M.; Jones, A. S.; Kumar, A.; Sayers, J. R.; Walker, R. T.; Sakuma, T. *Tetrahedron* **1987**, 43, 4601.
- [23] Asakura, J.; Robins, M. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4928.
- [24] Glinski, R. P.; Khan, M. S.; Kalamas, R. L.; Sporn, M. B. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4299.
- [25] Chu, C. K.; Beach, J. W.; Ullas, G. V.; Kosugi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5349.
- [26] Fleet, G. W. J.; Son, J. C.; Derome, A. E. *Tetrahedron* **1988**, 44, 625.
- [27] Goodyear, M. D.; Hill, M. L.; West, J. P.; Whitehead, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8535.
- [28] 王先登, 陈国华, 熊成文. 中国药物化学杂志, **2008**, 18 (3), 203.
- [29] Jin, H. L.; Siddiqui, M. A.; Evans, C. A.; Tse, H. L. A.; Mansour, T. S.; Goodyear, M. D.; Ravenscroft, P.; Beels, C. D. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2621.
- [30] 孟静芳, 吴雪松, 岑均达. 中国医药工业杂志, **2005**, 36 (10), 589.
- [31] Freed, E. O. *Virology* **1998**, 251, 1.
- [32] Kramer, R. A.; Schaber, M. D.; Skalka, A. M.; Ganguly, K.; Wong, S. F.; Reddy, E. P. *Science* **1986**, 231, 1580.
- [33] Roberts, N. A.; Martin, J. A.; Kinchington, D.; Broadhurst, A. V.; Craig, J. C.; Duncan, I. B.; Galpin, S. A.; Handa, B. K.; Kay, J.; Machin, P. J.; *et al.* *Science* **1990**, 248, 358.
- [34] Kaldor, S. W.; Kalish, V. J.; Davies, J. F.; Shetty, B. V.; Fritz, J. E.; Appelt, K.; Burgess, J. A.; Campanale, K. M.; Chirgadze, N. Y.; Clawson, D. K.; *et al.* *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 3979.
- [35] Inaba, T.; Birchler, A. G.; Yamada, Y.; Sagawa, S.; Yokota, K.; Ando, K.; Uchida, I. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7582.
- [36] Parkes, K. E. B.; Bushnell, D. J.; Crackett, P. H.; Dunsdon, S. J.; Freeman, A. C.; Gunn, M. P.; Hopkins, R. A.; Lambert, R. W.; Martin, J. A.; Merrett, J. H.; *et al.* *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3656.
- [37] Corey, E. J.; Zhang, F. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1931.
- [38] Kim, B. M.; Bae, S. J.; So, S. M.; Yoo, H. T.; Chang, S. K.; Lee, J. H.; Kang, J. S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2349.
- [39] Ghosh, A. K.; Kincaid, J. F.; Walters, D. E.; Chen, Y.; Chaudhuri, N. C.; Thompson, W. J.; Culberson, C.; Fitzgerald, P. M. D.; Lee, H. Y.; McKee, S. P.; *et al.* *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3278.
- [40] Yu, R. H.; Polniaszek, R. P.; Becker, M. W.; Cook, C. M.; Yu, L. H. L. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 972.
- [41] Canoy, W. L.; Cooley, B. E.; Corona, J. A.; Lovelace, T. C.; Millar, A.; Weber, A. M.; Xie, S. P.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1103.
- [42] Ghosh, A. K.; Shin, D.; Packiarajan, M. *Chem. Commun.* **1999**, 1025.
- [43] Benedetti, F.; Norbedo, S. *Chem. Commun.* **2001**, 203.
- [44] 曾祥兴, 李文刚. 时珍国医国药, **2008**, 18 (9), 2298.
- [45] 陈丹阳, 郑思钰, 郑锐林, 苏静瑶, 朱冰, 李英华. 检验医学, **2023**, 38 (7), 696.
- [46] Skehel, J. J.; Wiley, D. C. *Annu. Rev. Biochem.* **2000**, 69, 531.
- [47] Palese, P.; Jobita, K.; Ueda, M.; Compans, R. W. *Virology* **1974**, 61, 397.
- [48] Liu, C.; Eichelberger, M. C.; Compans, R. W.; Air, G. M. *J. Virol.* **1995**, 69, 1099.
- [49] Balakin, K. V.; Filosa, R.; Lavrenov, S. N.; Mkrtchyan, A. S.; Nawrozki, M. B.; Novakov, I. A. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, 87, 509.
- [50] Kadam, R. U.; Wilson, I. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2017**, 114, 206.
- [51] Air, G. M.; Laver, W. G.; Luo, M.; Stray, S. J.; Legrone, G.; Webster, R. G. *Virology* **1990**, 177, 578.
- [52] Blok, J.; Air, G. M.; Laver, W. G.; Ward, C. W.; Lilley, G. G.; Wood, E. F.; Roxburgh, C. M.; Inglis, A. S. *Virology* **1982**, 119, 109.
- [53] Colman, P. M. *Pept. Protein Rev.* **1984**, 4, 215.
- [54] Itzstein, M.; Wu, W. Y.; Kok, G. B.; Pegg, M. S.; Dyason, J. C.; Jin, B.; Phan, T. V.; Smythe, M. L.; White, H. F.; Oliver, S. W.; *et al.* *Nature* **1993**, 363, 418.
- [55] Chong, A. K. J.; Pegg, M. S.; Taylor, N. R.; von Itzstein, M. *Eur. J. Biochem.* **1992**, 207, 335.
- [56] Kim, C. U.; Lew, W.; Williams, M. A.; Liu, H. T.; Zhang, L. J.; Swaminathan, S.; Bischofberger, N.; Chen, M. S.; Mendel, D. B.; Tai, C. Y.; *et al.*

- J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 681.
- [57] Rohloff, J. C.; Kent, K. M.; Postich, M. J.; Becker, M. W.; Chapman, H. H.; Kelly, D. E.; Lew, W.; Louie, M. S.; McGee, L. R.; Prisbe, E. J.; *et al.* *J. Org. Chem.*; **1998**, 63, 4545.
- [58] Federspiel, M.; Fischer, R.; Hennig, M.; Mair, H. J.; Oberhauser, T.; Rimmler, G.; Albiez, T.; Bruhin, J.; Estermann, H.; Gandert, C.; *et al.* *Org. Process Res. Dev.* **1999**, 3, 266.
- [59] 占弋丰, 张小林, 欧阳红霞. 化工中间体, **2012**, 9 (5), 1.
- [60] 张伟东, 崔恩惠, 徐露, 张凯育, 罗巧云. 化工设计通讯, **2019**, 45 (11), 108.
- [61] 张中朋. 中国现代中药, **2006**, 8 (4), 41.
- [62] Sagandira, C. R.; Mathe, F. M.; Guyo, U.; Watts, P. *Tetrahedron* **2020**, 76, 131440.
- [63] Hayashi, Y. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 1.
- [64] 曹瑞源, 赵磊, 钟武. 临床药物治疗杂志, **2018**, 16 (1), 1.