



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

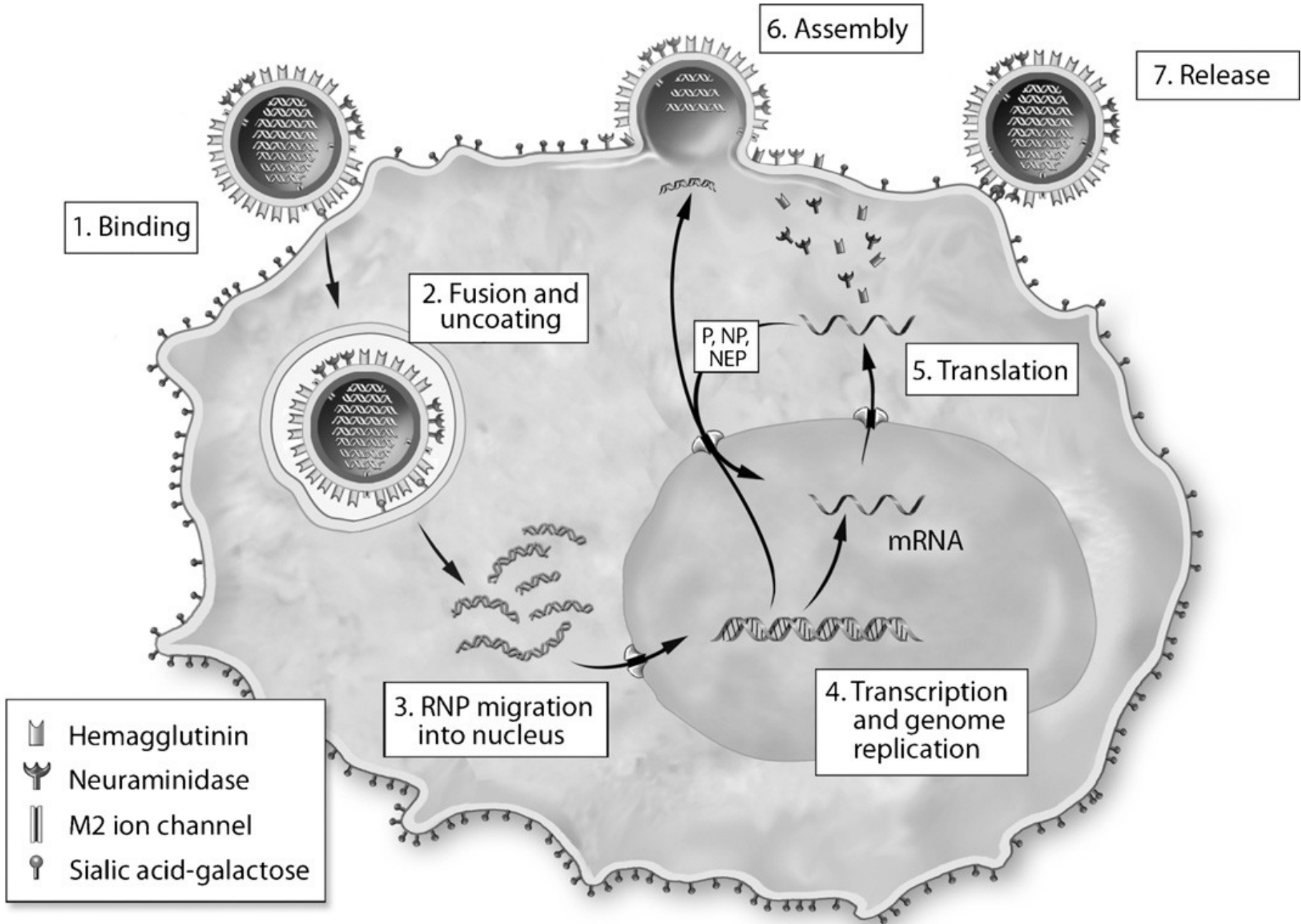
Kurz: Farmaceutická chemie    Předmět: Farmaceutická chemie II (F1FB2\_15)  
3. rok studia

## Antivirotika

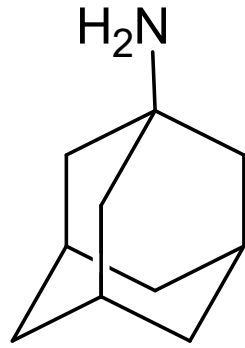
1. Deriváty adamantanu
2. Inhibitory neuraminidasy
3. Inhibitory replikace virů
4. Inhibitory virových proteas
5. Imunoterapeutika

Autor: doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D., 2022

# Replikační cyklus viru chřipky typu A



## 1. Deriváty adamantanu

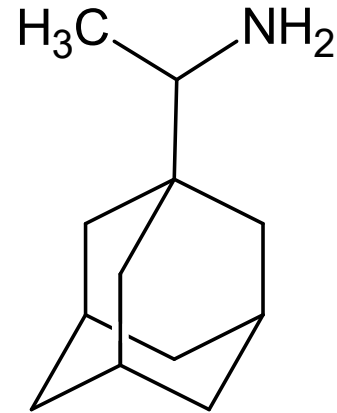


1-aminotricyklo[3.3.1.1]dekan

1-aminoadamantan

**amantadin**

•též antiparkinsonikum



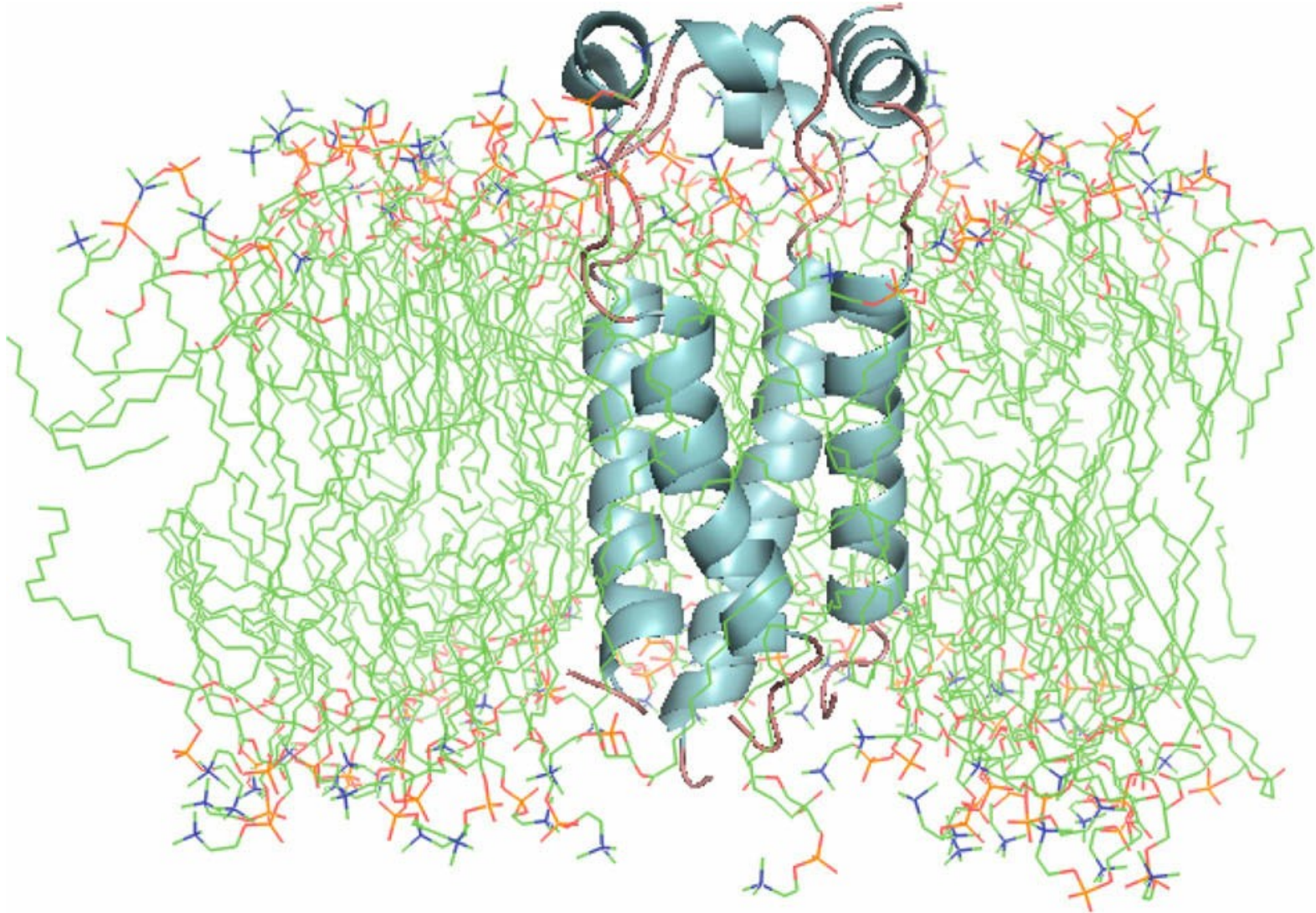
1-(1-aminoethyl)tricyklo[3.3.1.1]dekan

1-(1-aminoethyl)adamantan

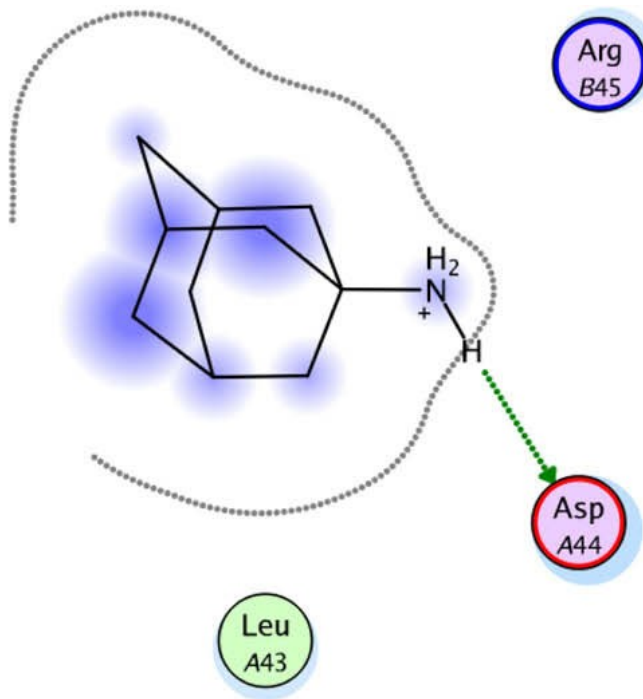
**rimantadin**

- jen proti chřipce typu A; proti prasečí H1N1 neúčinné
- MÚ: inhibice replikace chřipkového viru typu A blokováním transmembránového proteinu - protonového kanálu M2
- především profylakticky
- častá rezistence (mutace M genu)
- NÚ: časté; nespavost, halucinace, ortostatická hypotenze, deprese, nauzea, zvracení

## Iontový kanál M2 viru chřipky H1N1 2009 (prasečí chřipka)

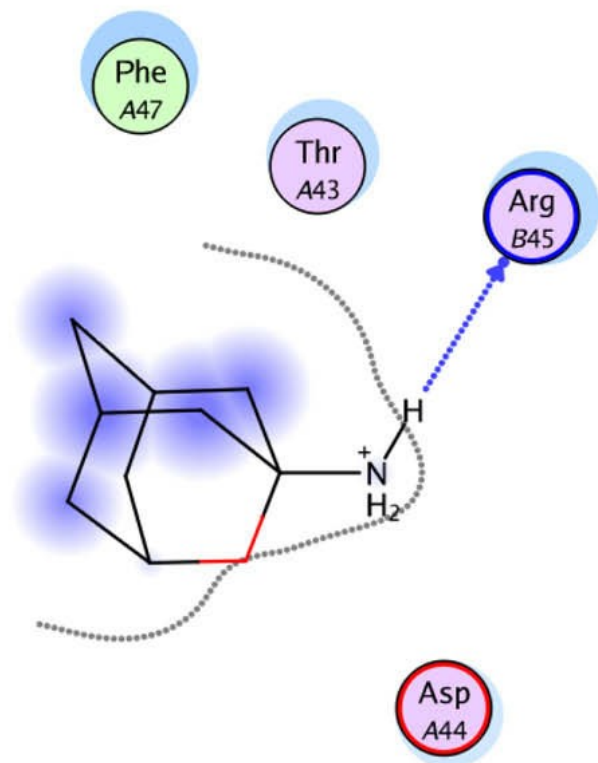


- homotetramerní protein obsahující integrální transmembránový čtyřšroubovicový kanál z 97 AK v každé jednotce; každá obsahuje C-terminální doménu z 54 AK, transmembránovou doménu z 19 AK a extracelulární N-koncovou doménu z 24 AK
- proton-selektivní kanál řízený endozomálními hodnotami pH; vede endozomální protony do virionu, zřejmě zásadní pro životní cyklus viru

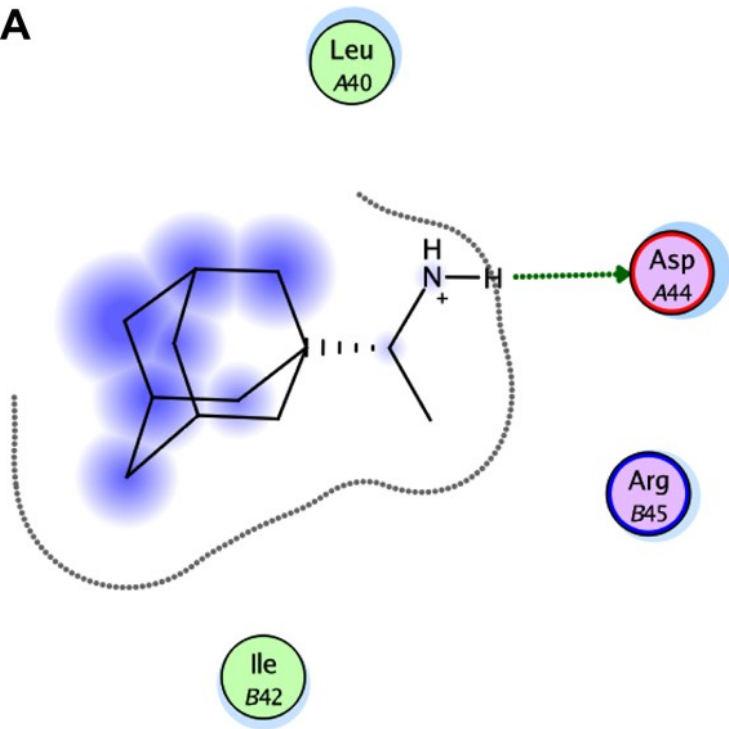
**A**

Interakce amantadinu s protonovým kanálem M2 viru H5N1 (A) a H1N1 (B)

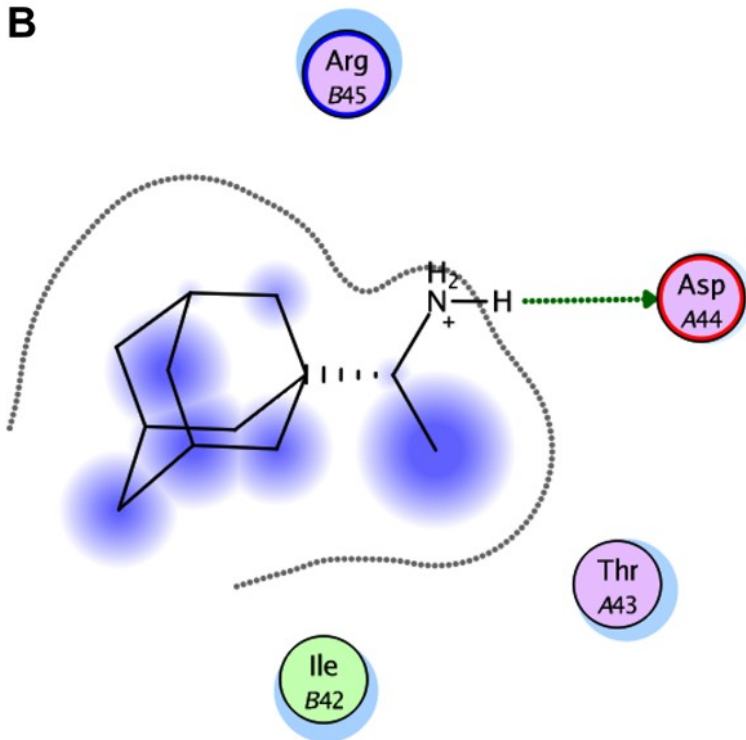
- adamantanová antivirotika se váží na vnější „lipoidní kapsu“ nedaleko Trp41 (navíc H-můstek na Asp 44), LČ funguje jako „molekulární klín“, který stabilizuje uzavřenou konformaci brány kanálu a zvyšuje energetickou bariéru pro její otevření
- modré skvrny představují velikost, resp. elektronové oblaky lipofilních fragmentů M2 kanálu, se kterými LČ reaguje hydrofobními interakcemi

**B**



**A**

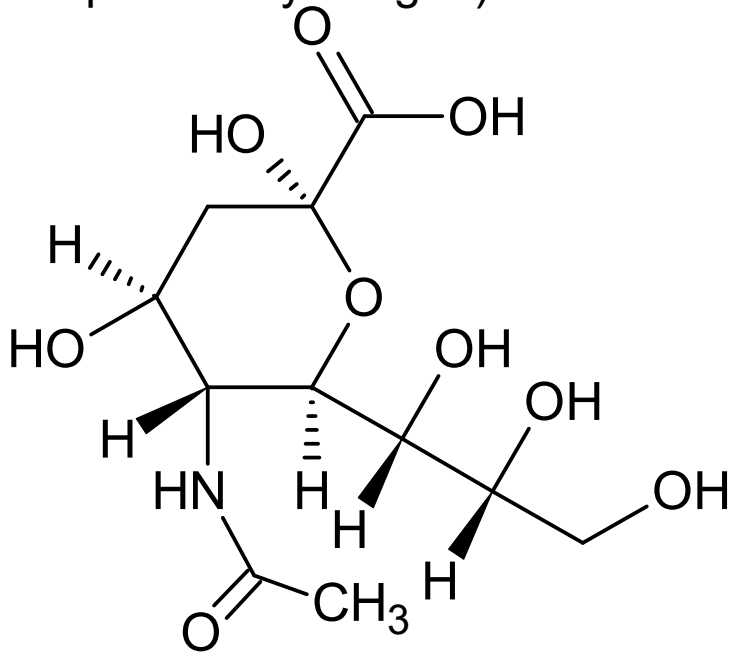
Interakce rimantadinu s protonovým kanálem M2 viru H5N1 (A) a H1N1 (B)

**B**

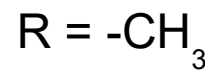
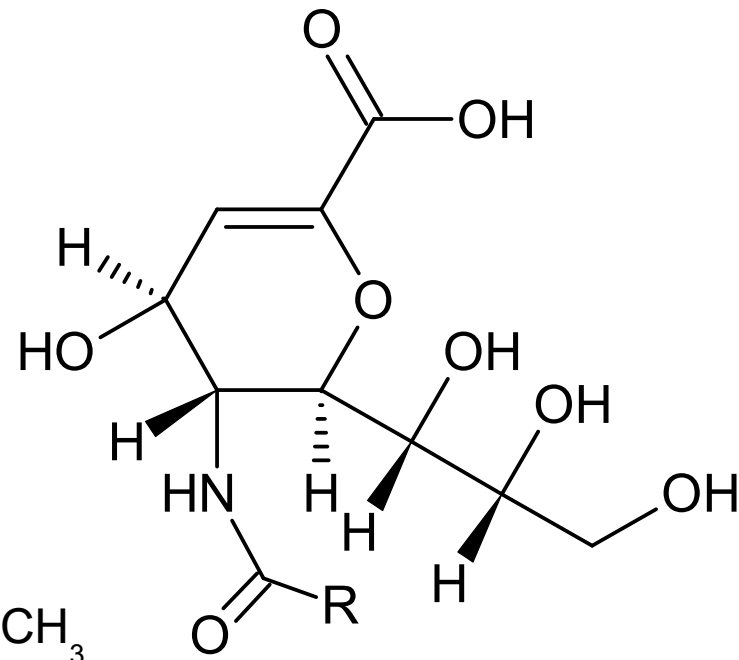
## 2. Inhibitory virové neuraminidasy

Neuraminidasa (sialidasa, acyl-neuramidylhydrolasa): glykoprotein, enzym odstěpující kys. N-acetylneuraminovou ze složitějších oligosacharidů (specificky štěpí glykosidickou vazbu  $\alpha$ -2 $\rightarrow$ 3 a  $\alpha$ -2 $\rightarrow$ 6 na galaktosu) na povrchu buňky a usnadňující tak uvolnění virionů z napadené buňky a jejich šíření do dalších buněk hostitelského organismu; též povrchový antigen chřipkového viru se zásadním významem pro imunitní odpověď

- u savců a ptáků dosud nalezeno 9 sérotypů neuraminidasy a 16 typů hemagglutininu (rovněž povrchový antigen)

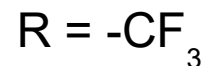


N-acetylneuraminová kyselina



2-Deoxy-2,3-dehydro-N-acetylneuraminová kys.

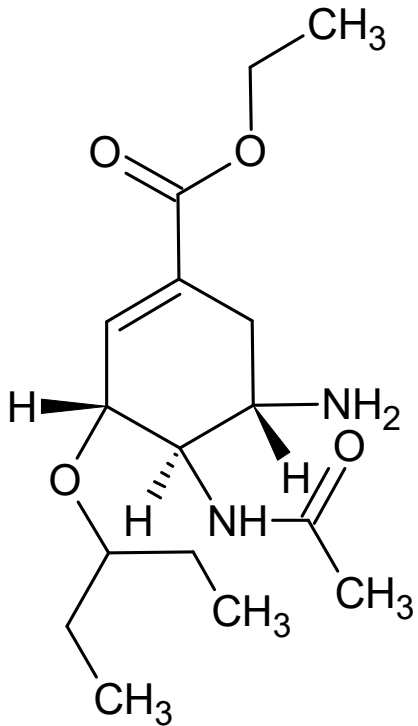
**DANA**



2-Deoxy-2,3-dehydro-N-trifluoracetylneuraminová kys.

**FANA**

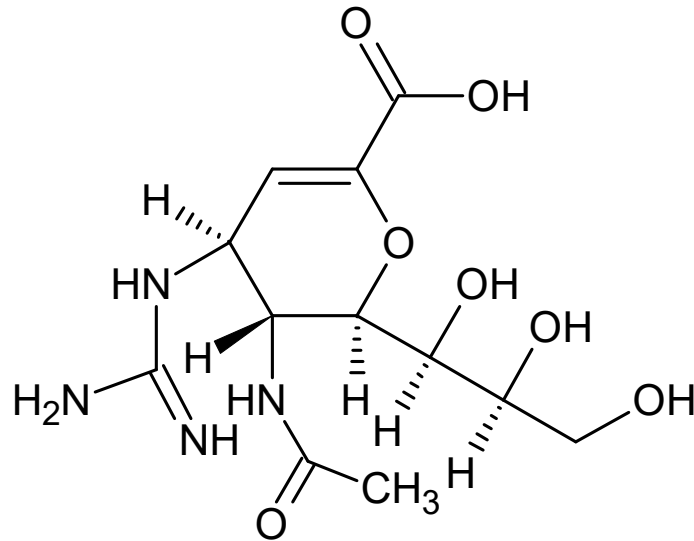
## Inhibitory virové neuraminidasy



**oseltamivir**

Tamiflu<sup>®</sup> cps.

•účinné proti H1N1 (prasečí), ne proti H5N1 (ptačí)

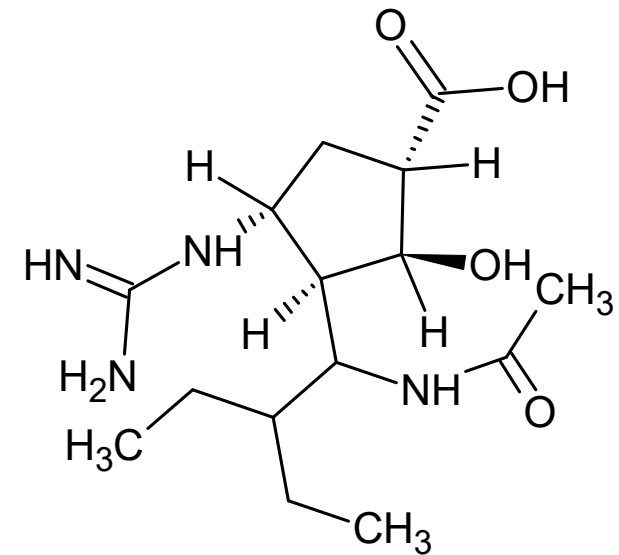


**zanamivir**

Relenza<sup>®</sup> inh. plv. dos.

•dimerní a multimerní formy:  
vyšší účinnost, delší eliminační  
poočas, vyšší biol. dostupnost

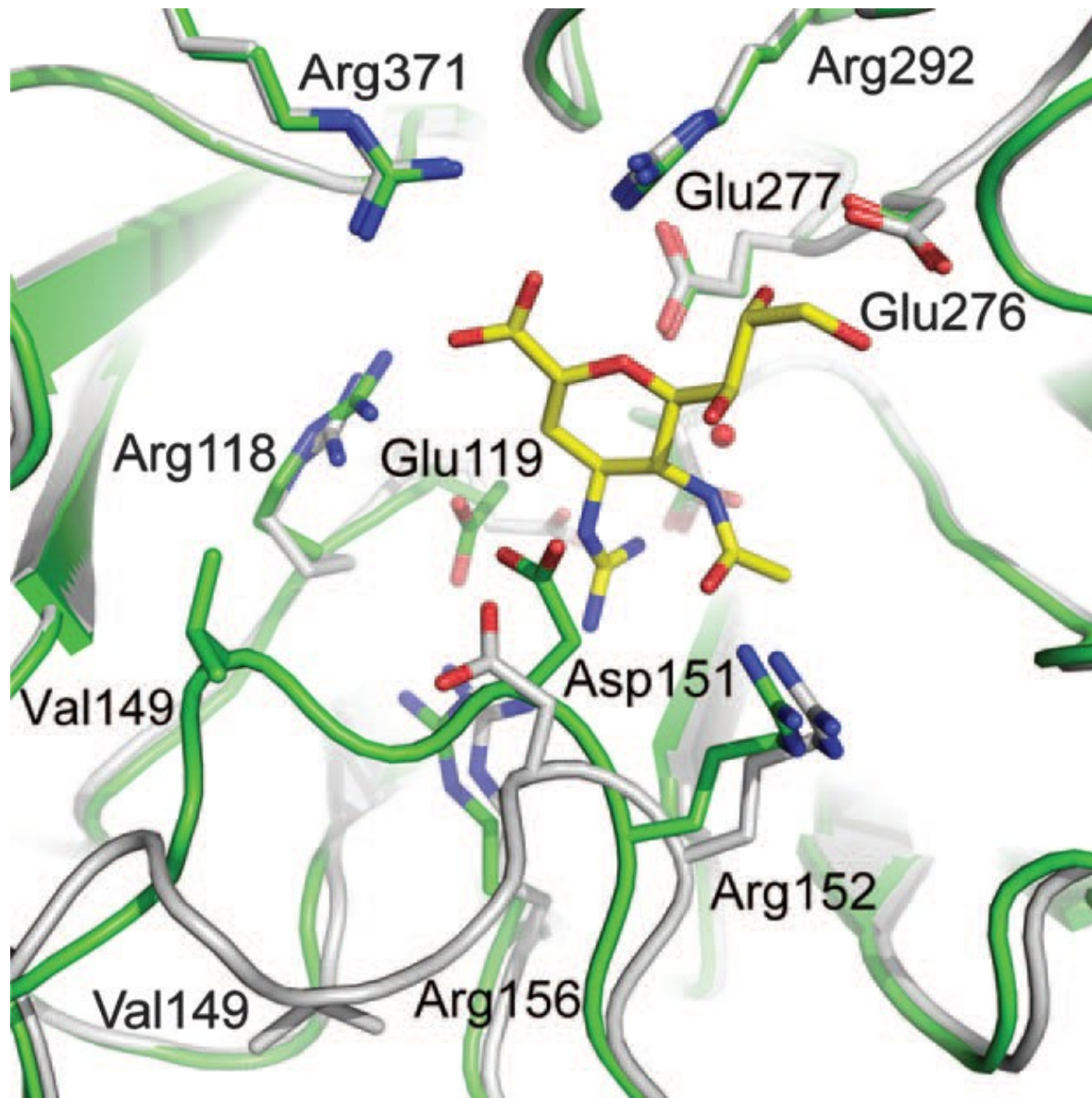
•vývoj forem pro i.v. nebo i.m. aplikaci



**peramivir**

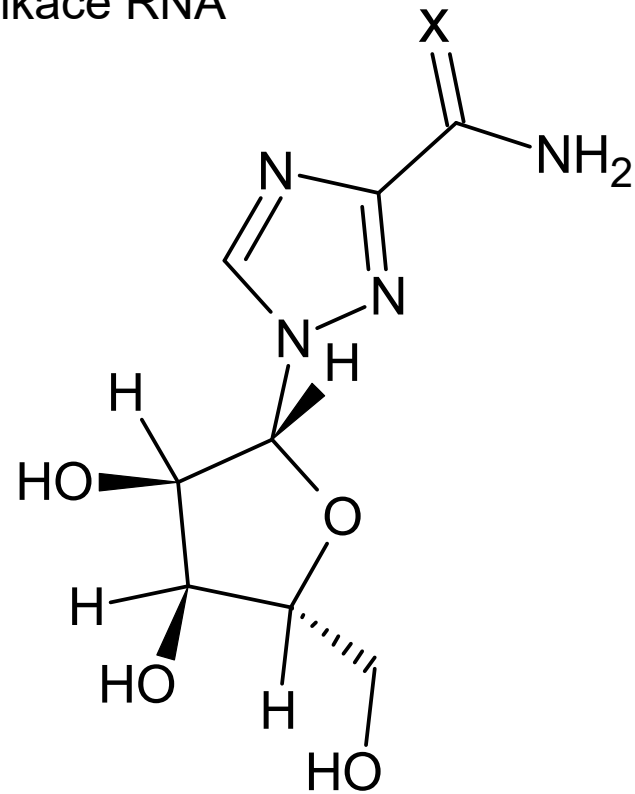
•i.v. podání  
Alpivab<sup>®</sup> inf cnc sol





Model navázání zanamiviru na aktivní místo neuraminidasy viru H1N1 z r. 1918

### 3. Inhibitory replikace RNA virů



X = O

1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazol-3-karboxamid

#### **ribavirin**

- široké spektrum vč. SARS-koronaviru (Severe Acute Respiratory Syndrome)
- znám od 70. let
- schválen pro léčbu HCV (± peg. interferon) a infekcí RSV (respirační syncytiální virus) u dětí
- MÚ: 1. inhibice inosin-5'-monofosfát dehydrogenasy (přeměňuje IMP na xanthosin-5'-monofosfát v rámci *de novo* syntézy GMP)  
2. přímá interference s transkripcí a replikací

Rebetol<sup>®</sup>, Copegus<sup>®</sup>

X = NH

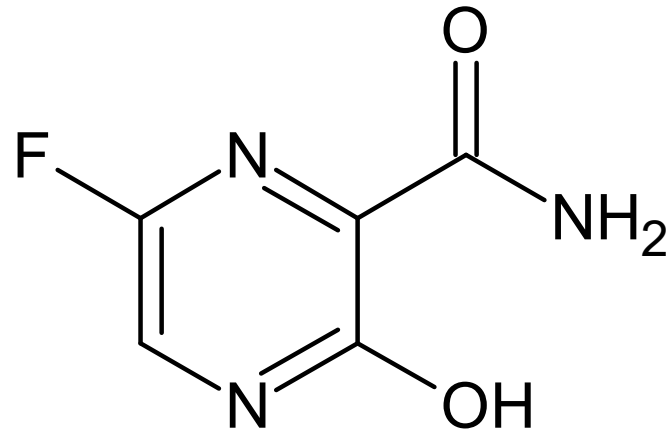
#### **viramidin**

syn. **taribavirin** [USAN]

- proléčivo, nižší toxicita (hemolýza), klinické zkoušení 3. fáze na HCV ukončeno



## Inhibitory replikace RNA virů



### **favipiravir**

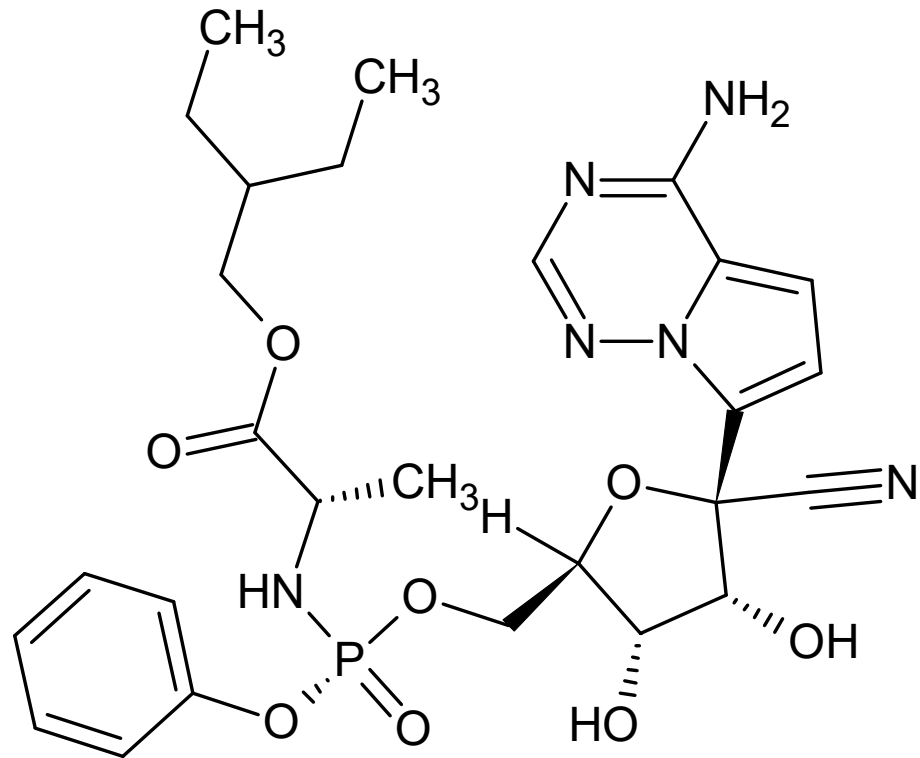
Avigan ®

5-fluor-3-hydroxypyrazin-2-karboxamid

T-705

- široké spektrum vč. chřipky A, B, C
- klinické testování II. a III. fáze i na COVID-19
- MÚ: po vstupu do buňky fosforylace na monofosfát fosforibosyltransferasou a dále na trifosfát buněčnou kinasou; v této formě inhibuje RNA-dependentní RNA-polymerasu
- *in vitro* velmi aktivní proti H5N1 a sezónním chřipkám
- nízká toxicita, žádný cytotoxický efekt

Inhibitory replikace RNA virů  
Inhibitory RNA polymerasy



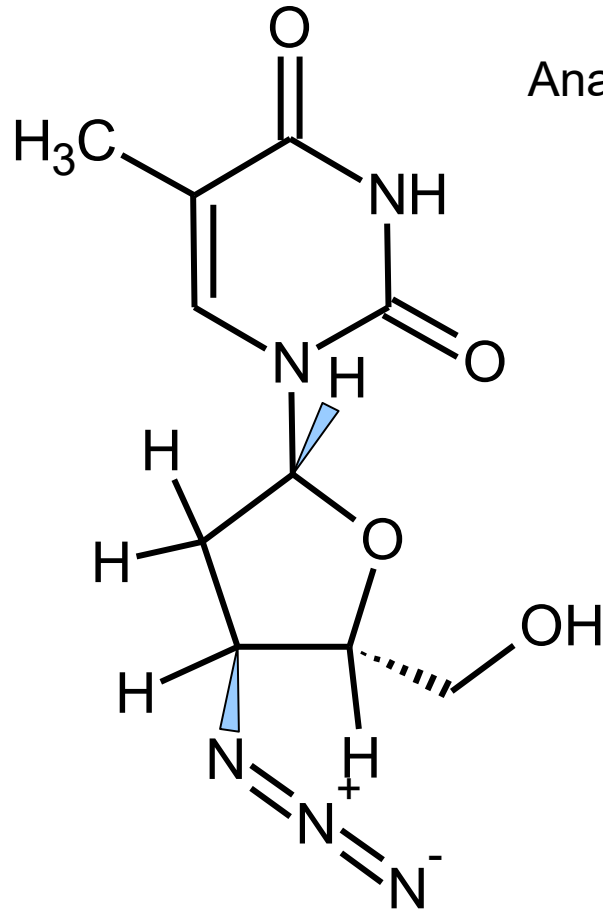
**remdesivir**

Veklury® koncentrát pro infuzní roztok

- proléčivo, napřed přeměna na trifosfát, ten pak soutěží s přirozeným ATP o zabudování do řetězce RNA pomocí SARS-CoV-2 RNA-dependentní RNA-polymerasy ⇒ opožděná terminace RNA
- léčba infekce COVID-19 u dospělých a dětí nad 12 let s pneumonií vyžadující  $O_2$
- kombinace s dexamethazonem

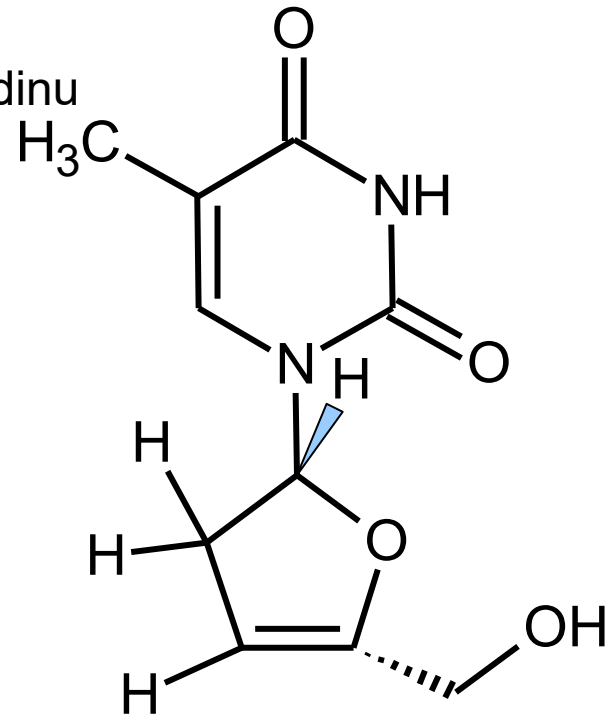
Inhibitory replikace RNA virů  
Inhibitory reverzní transkriptasy

- reverzní transkriptasa = RNA-dependentní DNA-polymerasa, objevena v 70. letech Teminem, Mizutanim a Baltimorem u onkovirů
- katalyzuje „zpětný“ přepis virové RNA do DNA u retrovirů



3'-azido-2', 3'-dideoxythymidin  
**zidovudin**  
azidothymidin, AZT  
Retrovir®

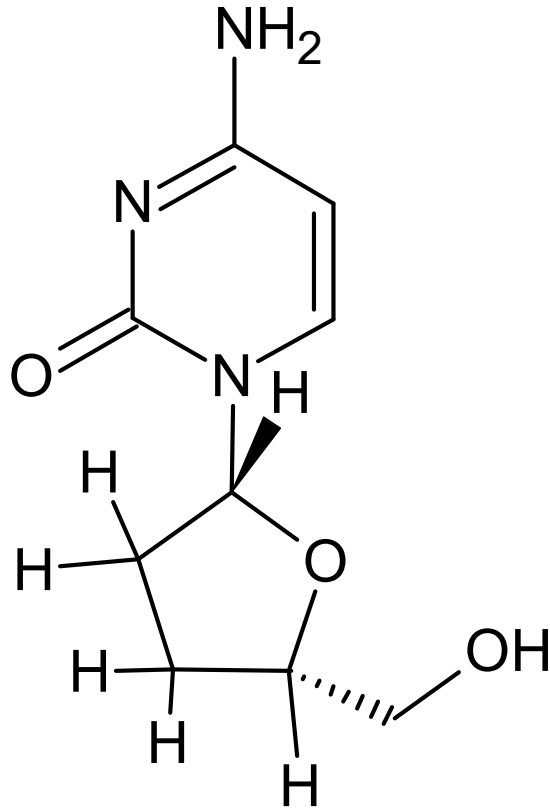
Analoga thymidinu



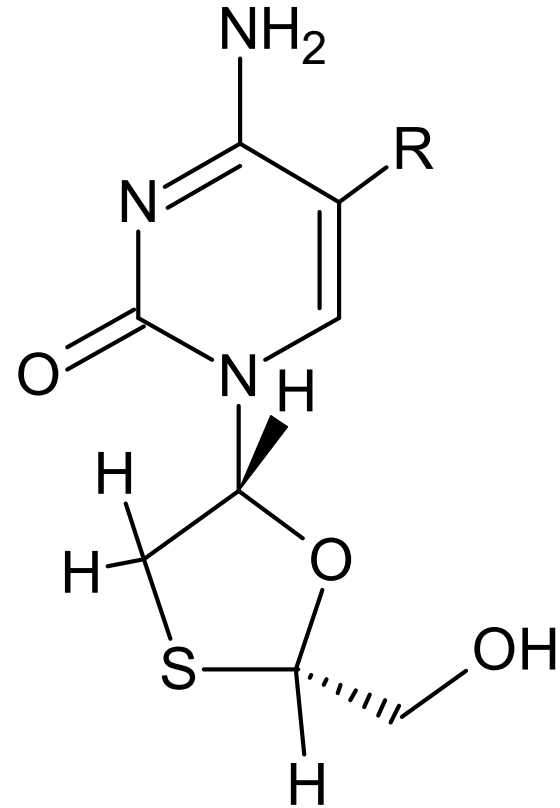
2', 3'-didehydro-2', 3'-dideoxythymidin  
**stavudin**  
Zerit®

•léčba HIV infekcí

Inhibitory reverzní transkriptasy  
Analoga cytidinu



2',3'-dideoxycytidin  
**zalcitabin**  
ddC  
Hivid<sup>®</sup>

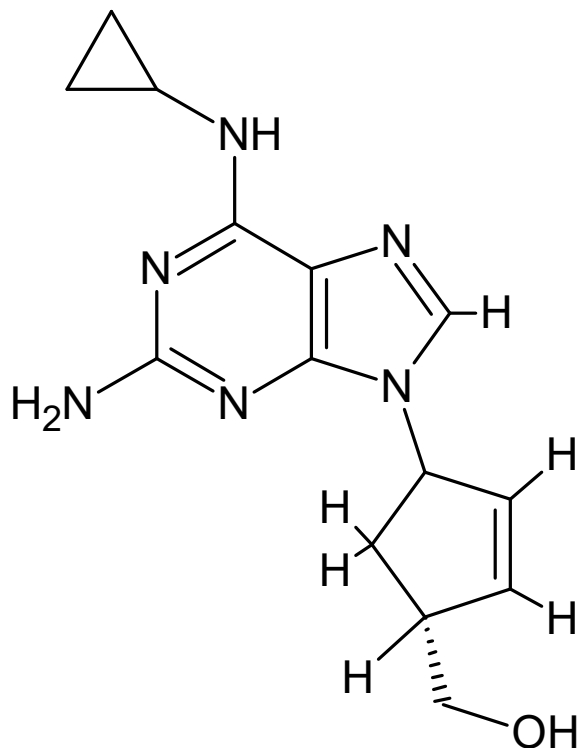


R = -H 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidin  
**lamivudin**  
3TC  
Epivir<sup>®</sup>  
R = -F 2',3'-dideoxy-5-fluor-3'-thiacytidin  
**emtricitabin**  
Emtriva<sup>®</sup>

•terapie HIV infekcí

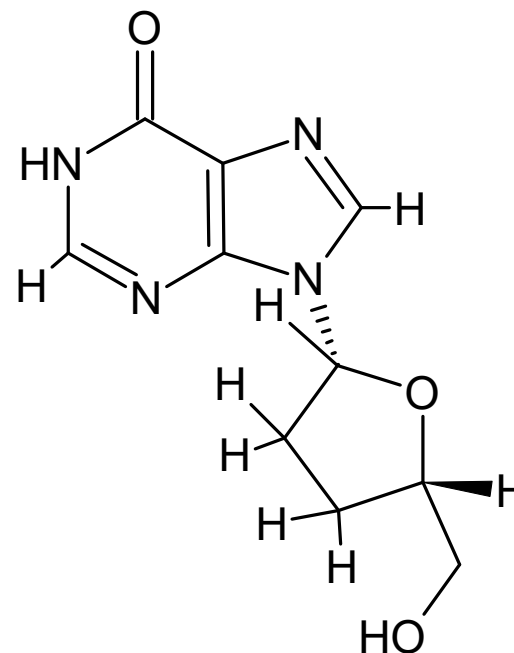


Inhibitory reverzní transkriptasy  
Deriváty purinu



{{(1*R*)-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-  
purin-9-yl]cyklopent-2-en-1-yl}methanol

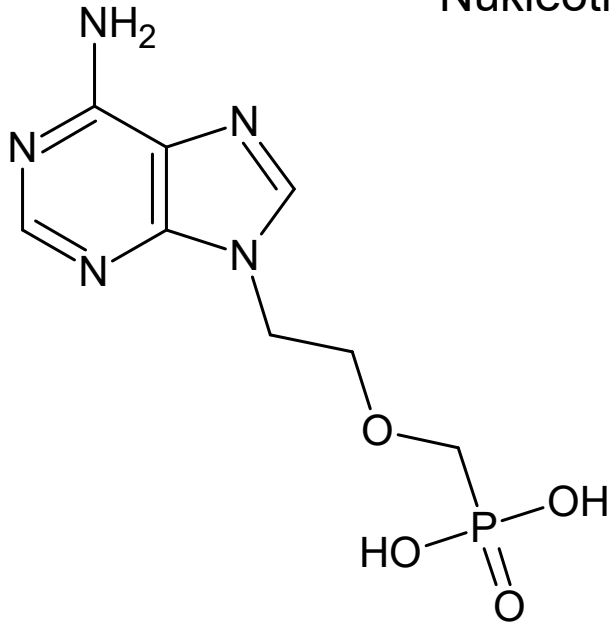
**abakavir**  
ABC  
Ziagen<sup>®</sup>



2',3'-didehydroinosin

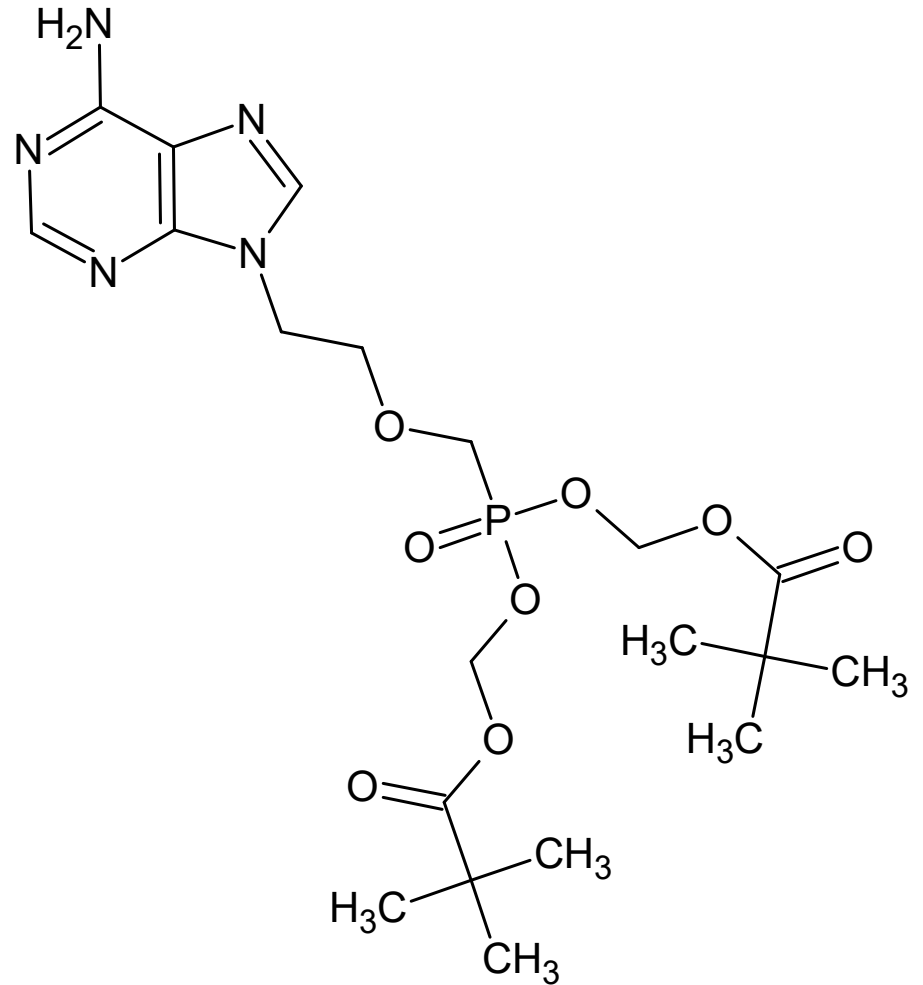
**didanosin**  
ddl  
Videx<sup>®</sup>

## Nukleotidové inhibitory reverzní transkriptasy



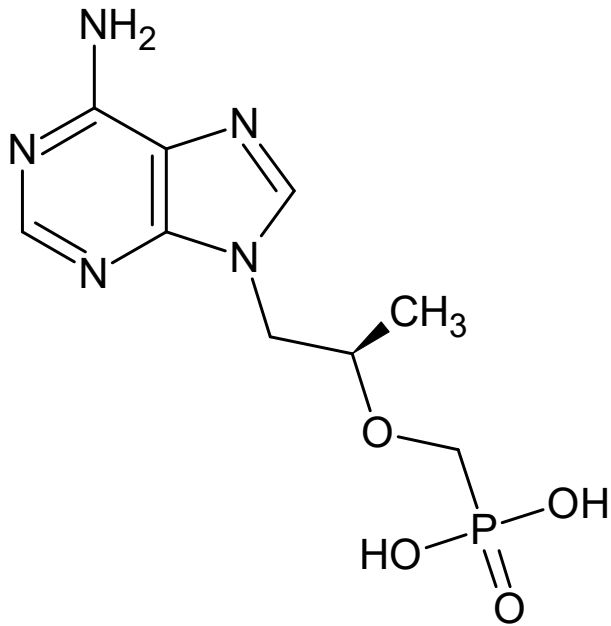
9-(fosfonylmethoxyethyl)adenin  
**adefovir**

- původně vyvíjen proti HIV, v potřebných dávkách však nefrotoxický
- teparie HBV

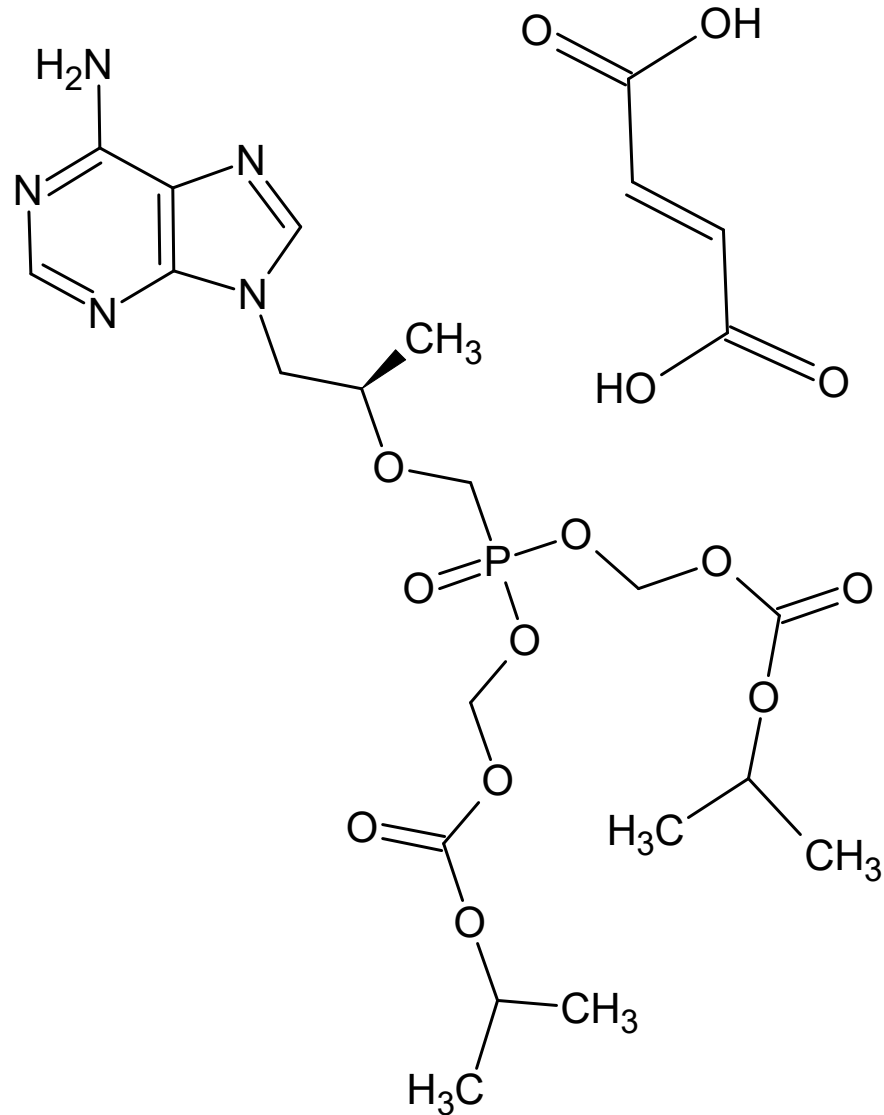


**adefovir dipivoxil**  
Hepsera® tbl.

## Nukleotidové inhibitory reverzní transkriptasy



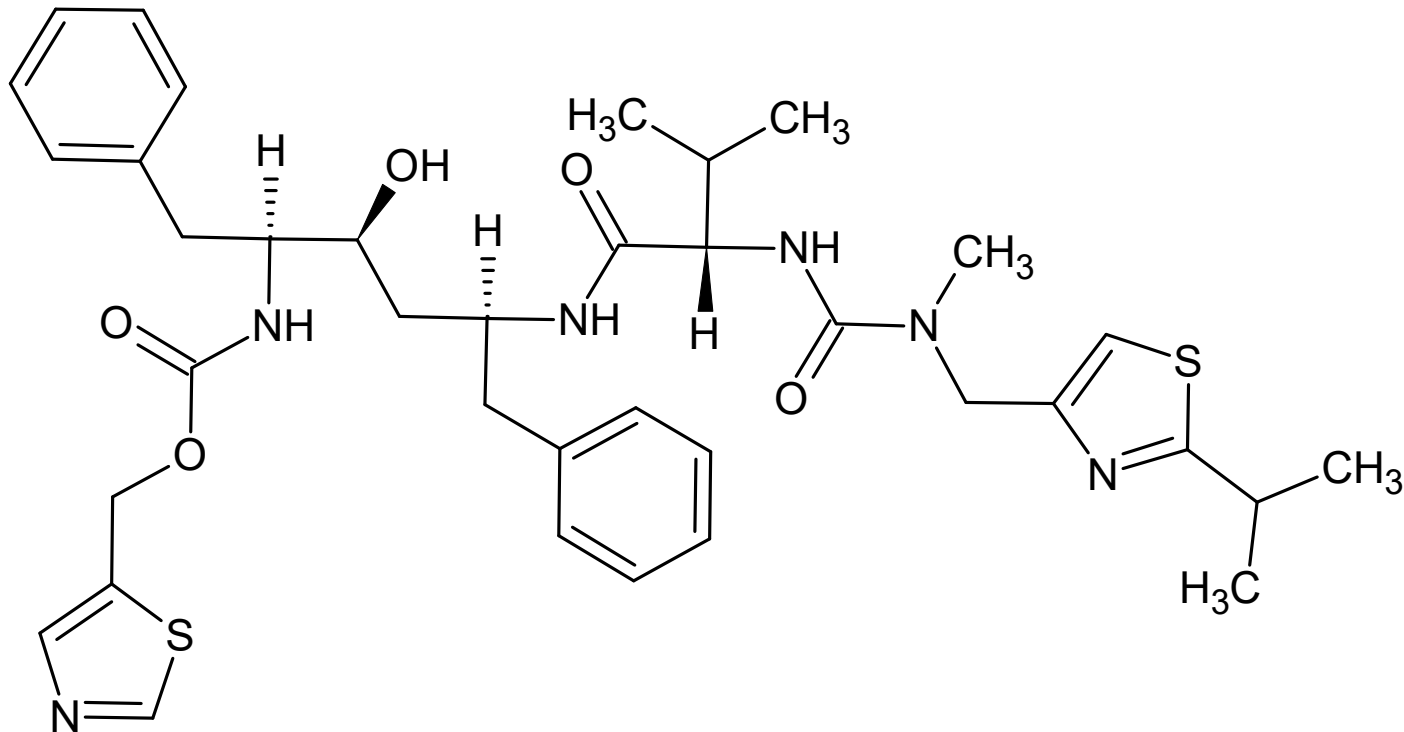
**(R)-9-[(2-fosfonylethoxy)propyl]adenin**  
**tenofovir**  
•proti HIV



•**tenofovir disoproxil fumarát**  
Viread ® tbl., Truvada ® cps. (+ emtricitabin)

## Inhibitory HIV proteas

- narušují reprodukční cyklus viru HIV
- Inhibice HIV proteázy brání štěpení *gag-pol* polyproteinu, což vede k tvorbě nezralého, neinfekčního viru.



## ritonavir

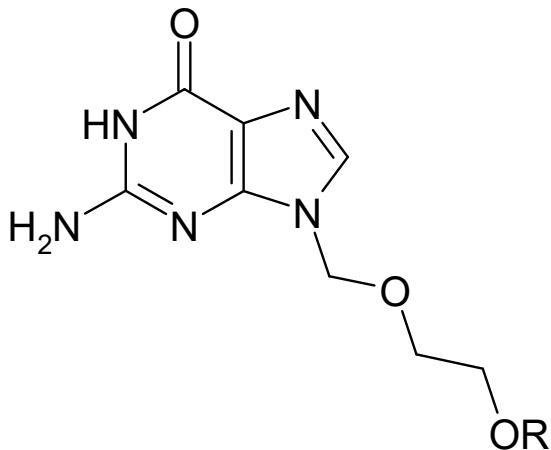
Kaletra® (+ lopinavir)

- inhibitor izoforem nespecifické monooxygenasy CYP3A cytochromu P450, zejména CYP3A4
- Viekirax® tbl. obd. (+ombitasvir+paritaprevir) – léčba HCV
- inhibitor odbourávání paritapreviru a lopinavru



## Inhibitory DNA polymerasy herpetických virů

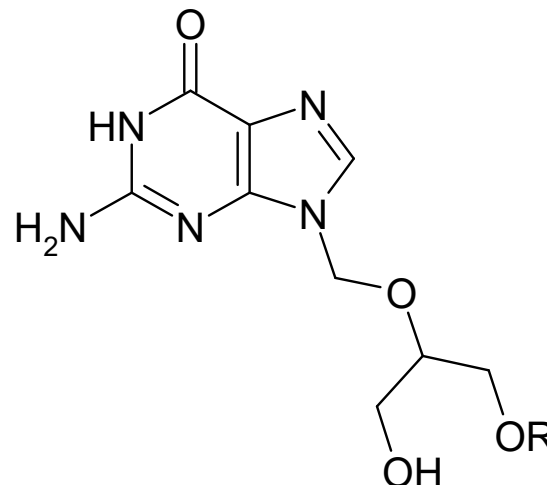
- DNA polymerasa čeledi *Herpesviridae* dvoujednotková; katalytická podjednotka UL 54 +přídavný protein UL 44



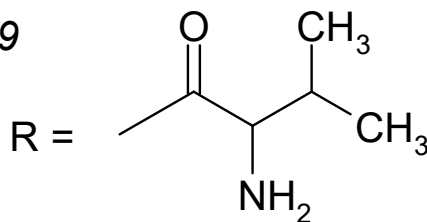
**aciclovir**

*Aciclovirum* ČL 2009

R = -H



**ganciklovir**

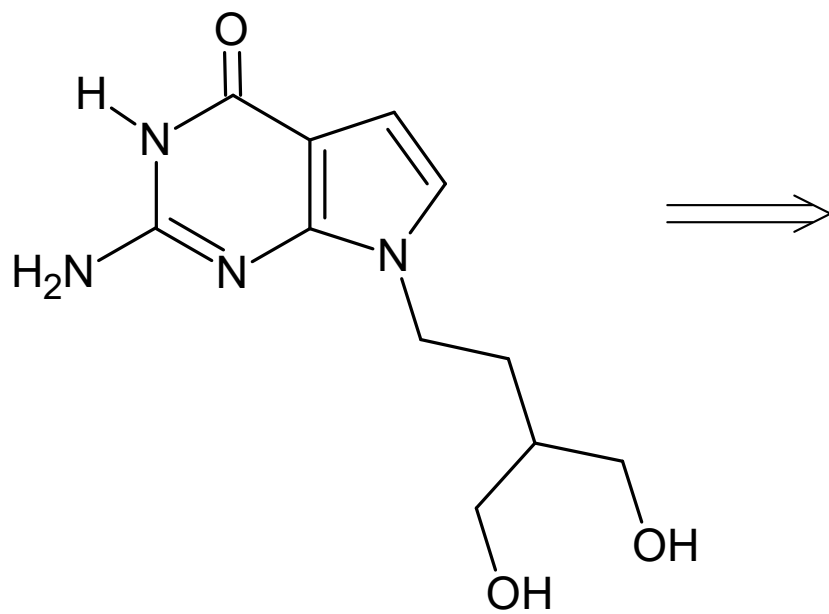


**valaciclovir**

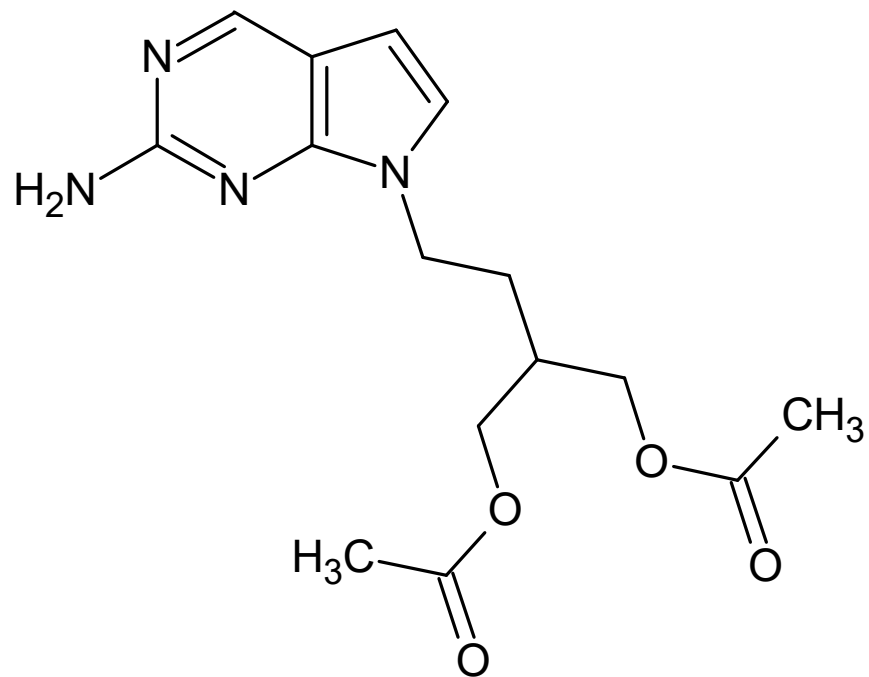
**valganciklovir**

- analoga nukleosidů, deriváty guaninu
- herpetické infekce včetně HCMV
- proléčiva – estery s valinem mají lepší biologickou dostupnost

Inhibitory DNA polymerasy herpetických virů



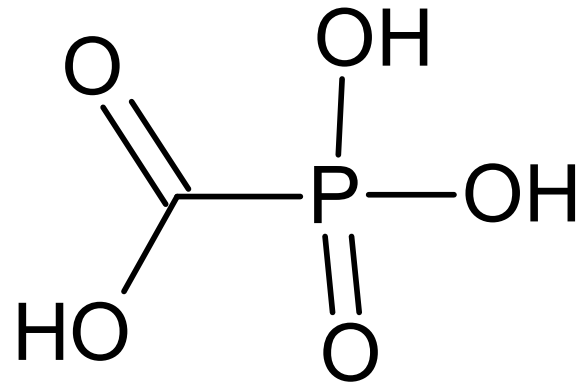
**penciklovir**  
Vectavir® crm.



**famciklovir**



## Inhibitory DNA polymerasy herpetických virů



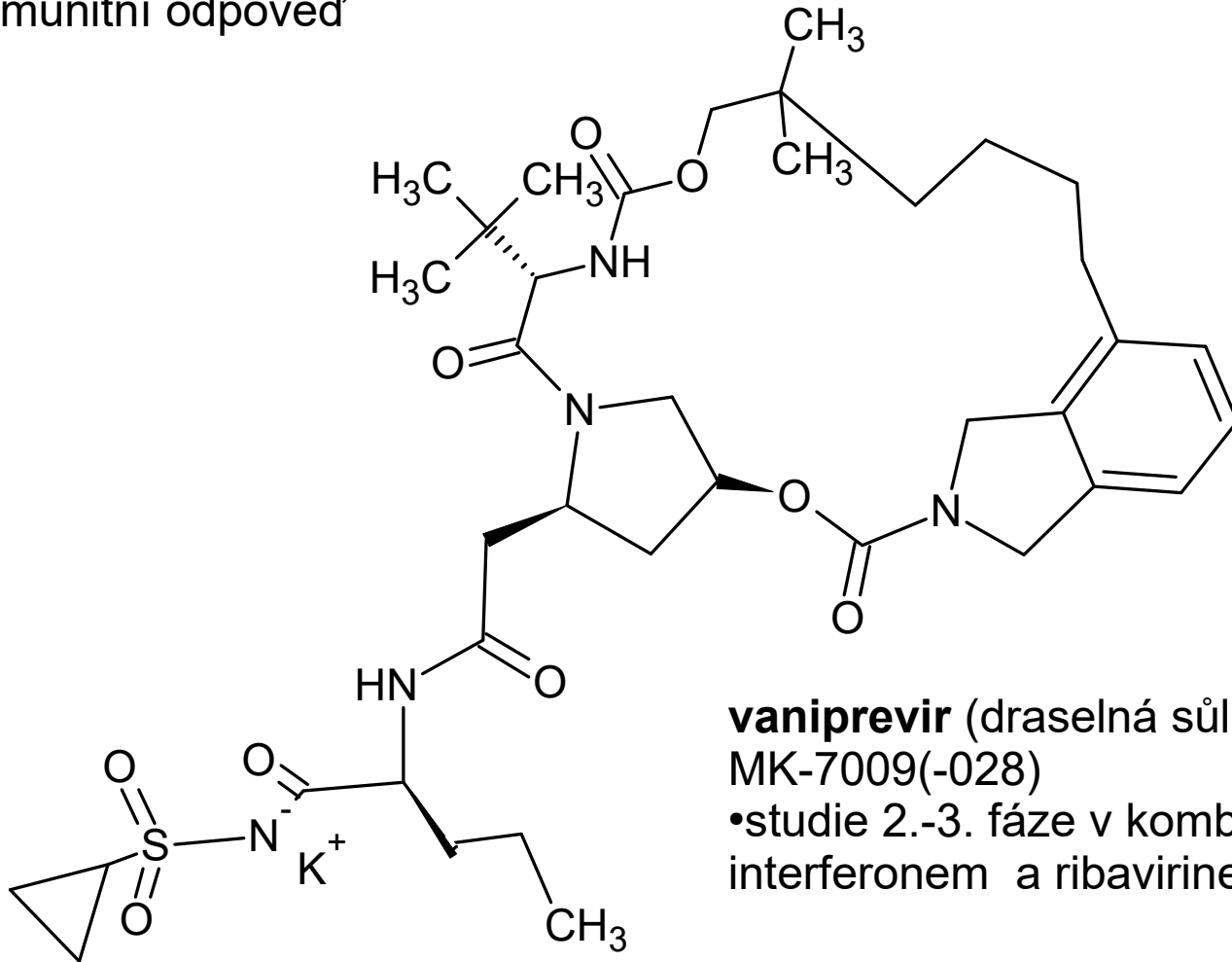
### **foskarnet**

*Foscarnetum natricum hexahydricum* ČL 2009

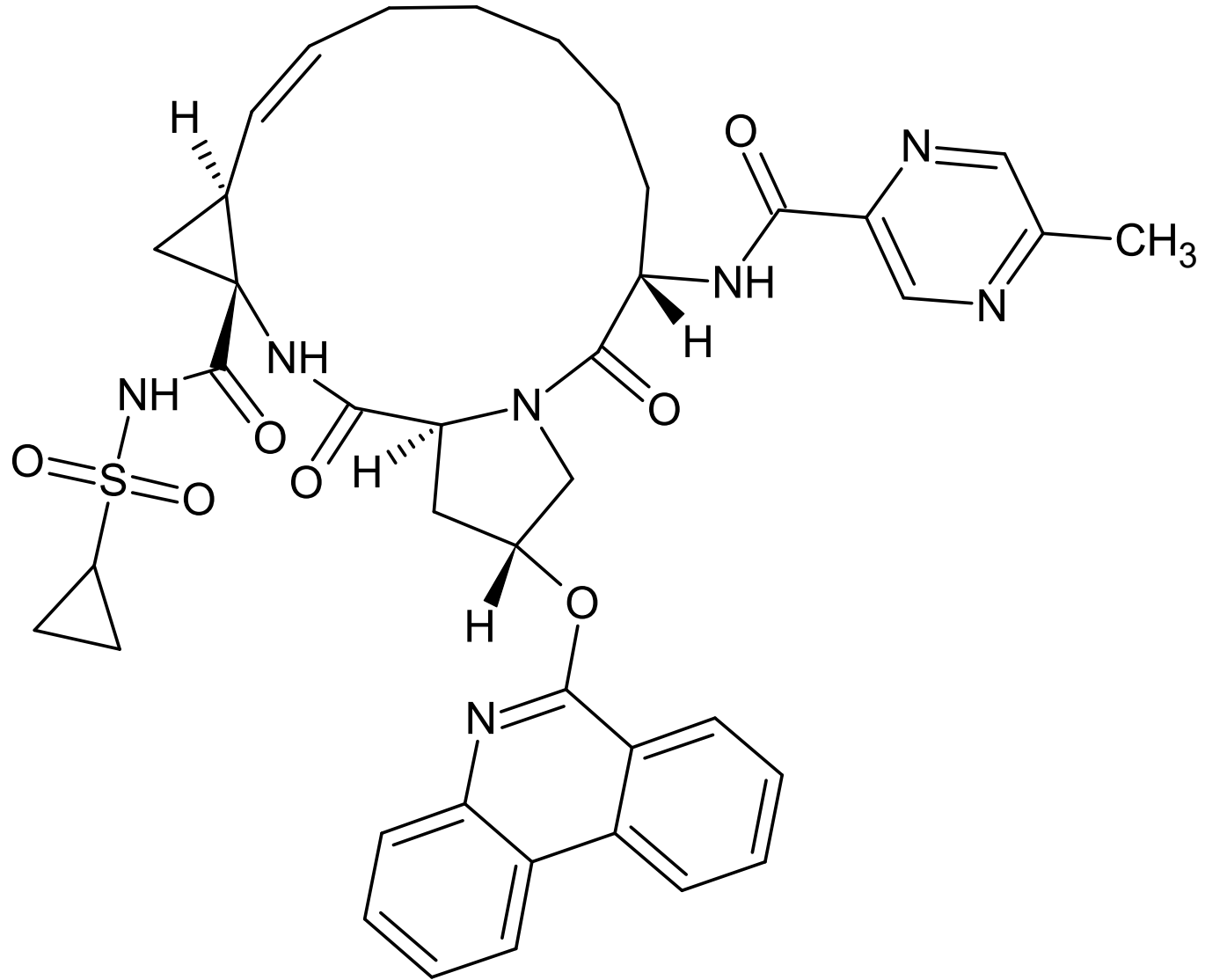
- CMV retinitis, další herpesviry, HIV
- MÚ: inhibuje virovou DNA polymerasu vazbou na vazebné místo pro difosfát a blokováním odštěpení difosfátu z trifosfátu terminálního nukleosidu, přidaného k rostoucímu řetězci DNA
- blokuje i reverzní transkriptasu

## Inhibitory HCV NS3 proteasy

- hepatitida C: dle odhadů infikováno 2 – 15 % svět. populace, dle WHO 1,7.10<sup>8</sup> lidí (2006)
- 10 – 20 % se s virem vyrovná, zbytek trvalými nosiči, u 10 – 20 % se vyvine cirhóza nebo nádor
- přenos parenterální, sexuální, vertikální (matka→dítě)
- NS3 proteasa** umístěna na N-terminální doméně NS3 proteinu, považována za důležité místo zásahu, je potřebná pro proteolytické štěpení kódovaného polyproteinu HCV (do zralých forem proteinů NS3, NS4A, NS4B, NS5A a NS5B) a je nezbytná pro replikaci viru.
- současně narušuje syntézu interferonového regulačního faktoru 3 (IRF-3) hostitele, čímž snižuje imunitní odpověď



## Inhibitory HCV NS3 protease



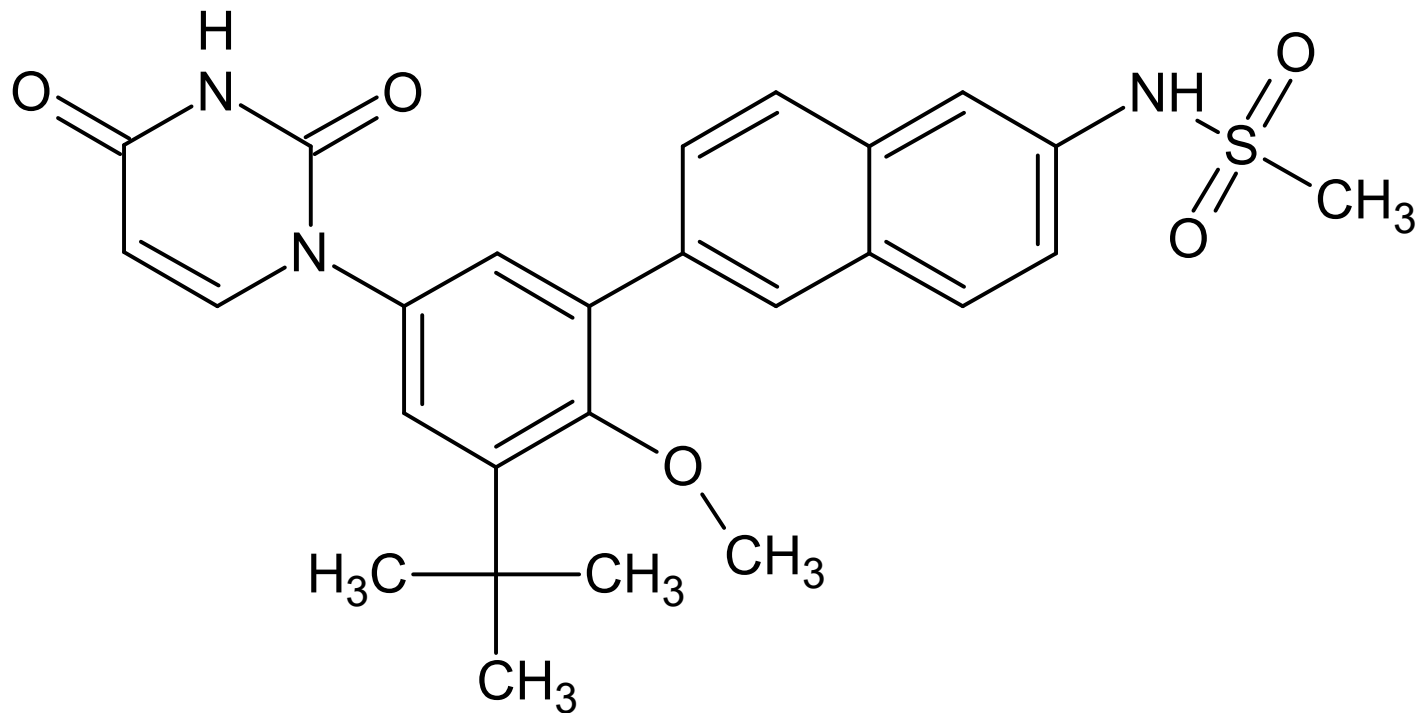
### **paritaprevir**

Viekirax® tbl. obd. (+ombitasvir+ritonavir)

•kombinován ještě s dasabuvirem

## Inhibitory virové polymerasy NS5B

- RNA-dependentní RNA-polymerasa viru hepatitidy C kódovaná genem NS5B



### **dasabuvir**

ABT-333

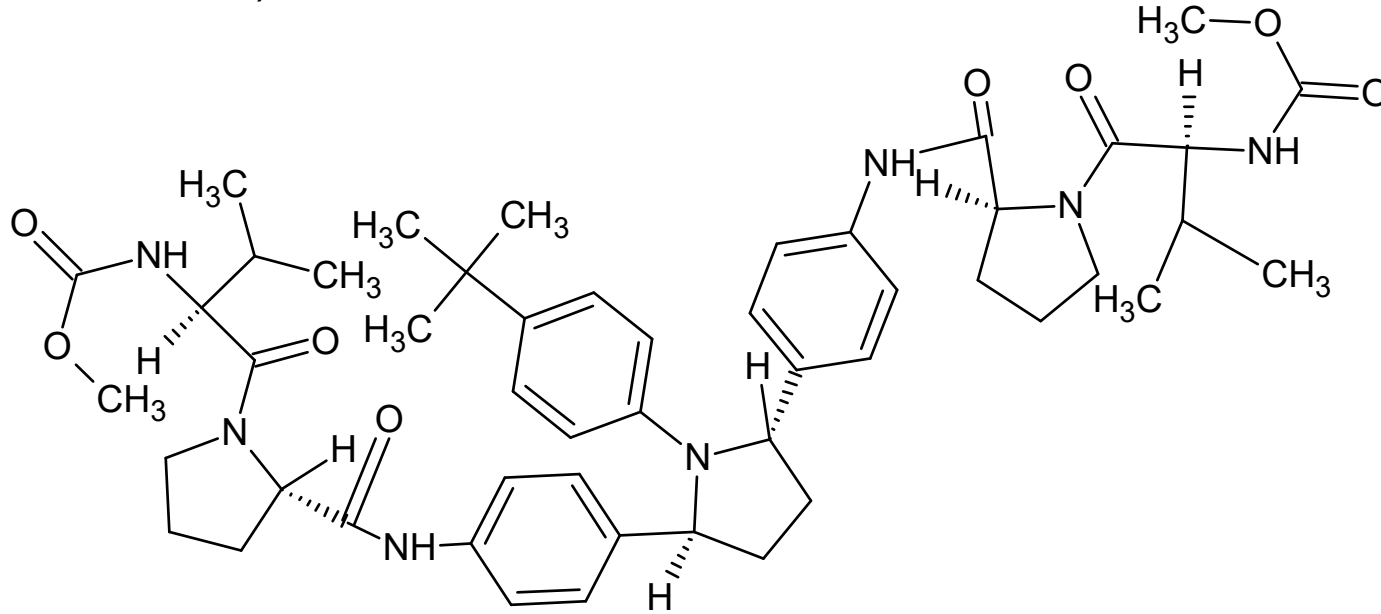
- nenukleosidový inhibitor NS5B polymerasy

Exviera ® tbl.

- podáván v kombinaci s ombitasvirem, paritaprevirem a ritonavirem

## Inhibitory proteinu NS5A

- „nestrukturní virový protein“
- aktivuje kalpainovou cysteinovou proteasu, což vede k degradaci s Bcl2-interagující domény (Bid), což vede k zamezení apoptozy hostitelské buňky aktivované externí cestou (⇒ hepatocelulární karcinom)

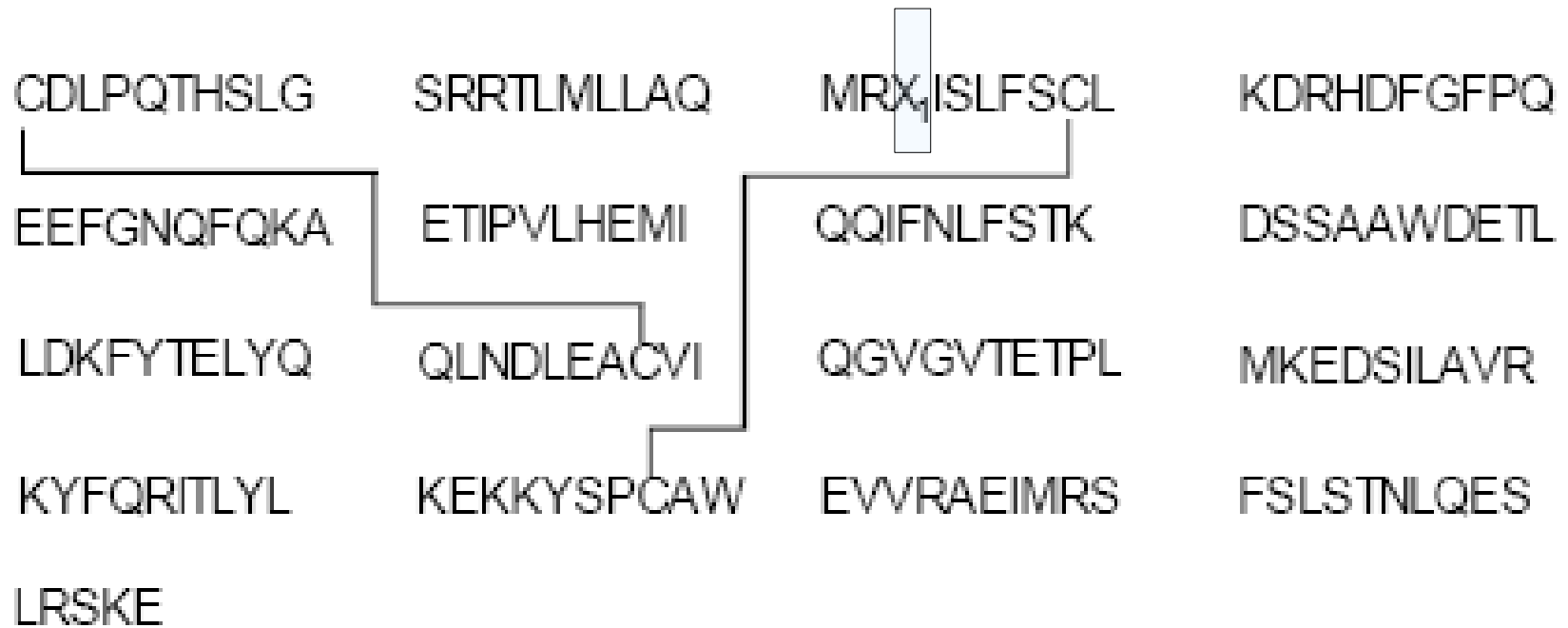


### **ombitasvir**

Viekirax® tbl. obd. (+paritaprevir+ritonavir)

- kombinován ještě s dasabuvirem

# Imunoterapeutika



interferon  $\alpha_2$

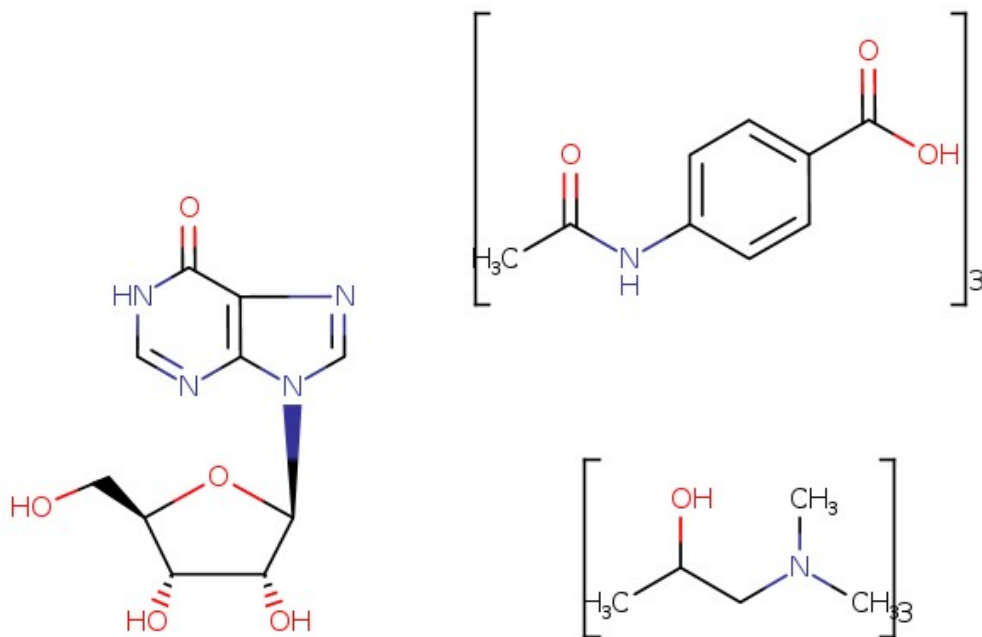
*Interferoni alfa-2 solutio concentrata*

X1 = Lys  $\alpha_{2a}$

X1 = Arg  $\alpha_{2b}$

- protivirová aktivita v průběhu syntézy virové RNA a bílkoviny
- antiproliferační aktivita
- výroba rekombinantní technikou na bakteriích
- též pegylovaný: peginterferon alfa-2a (Pegasys ® ) - na N-konci N<sup>2</sup>, N<sup>6</sup>-dikarboxy-Lys esterifikovaný PEG-monomethyletherem

# Imunoterapeutika



## inosin pranobex

Isoprinosine ®

- indikován zejména k léčbě infekcí viry *Herpesviridae*
- off label léčba COVID-19
- pravděpodobný MÚ: stimulace buňkami zprostředkovaných imunitních procesů