



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

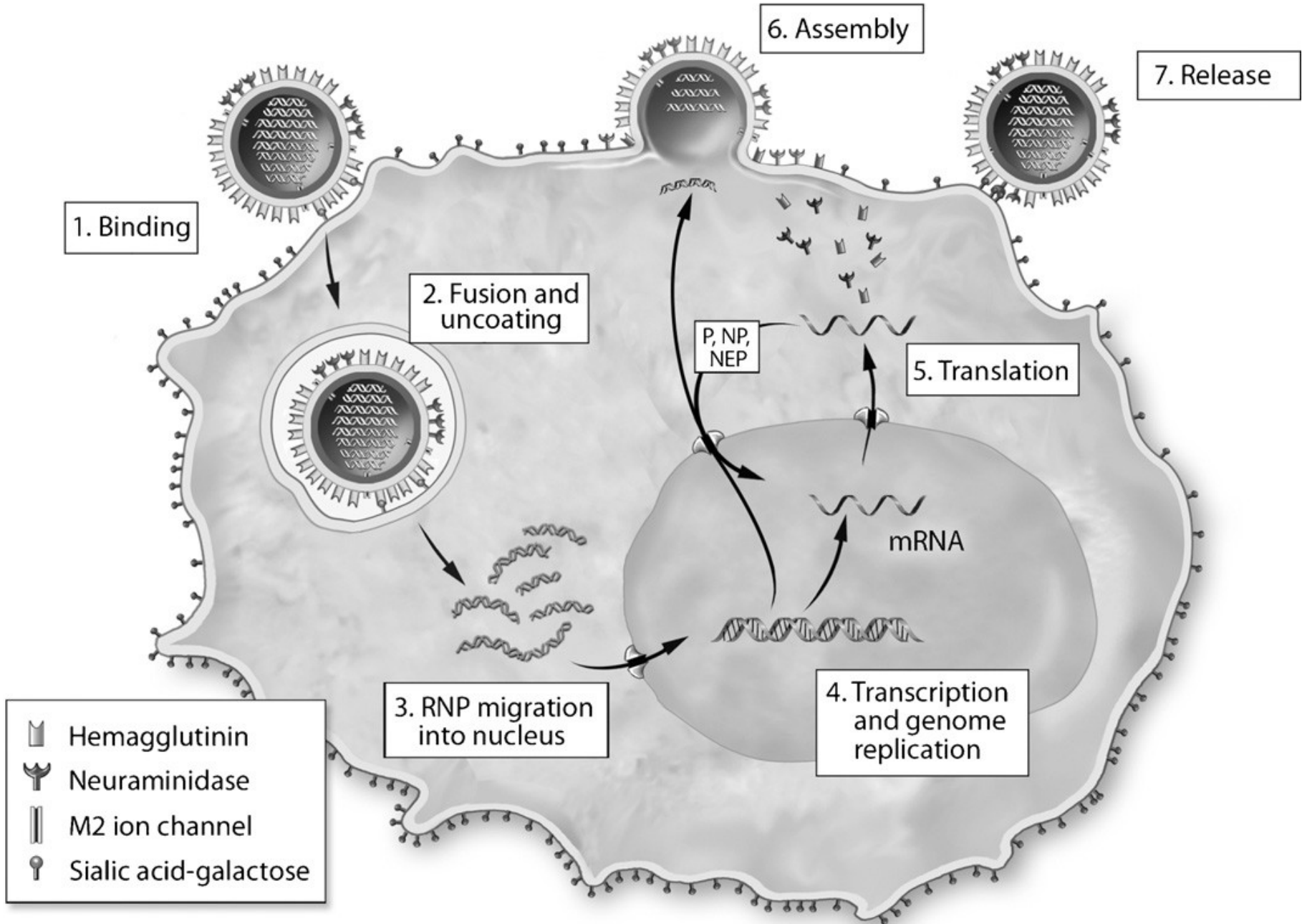
Kurz: Farmaceutická chemie Předmět: Farmaceutická chemie II (F1FB2)
3. rok studia

Antivirotika

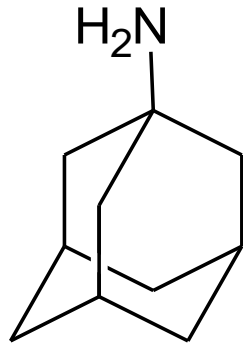
1. Deriváty adamantanu
2. Inhibitory neuraminidasy
3. Inhibitory replikace virů
4. Inhibitory virových proteas
5. Imunoterapeutika

Autor: doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D., 2016

Replikační cyklus viru chřipky typu A



1. Deriváty adamantanu

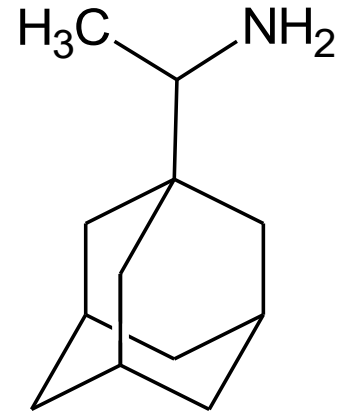


1-aminotricyklo[3.3.1.1]dekan

1-aminoadamantan

amantadin

•též antiparkinsonikum



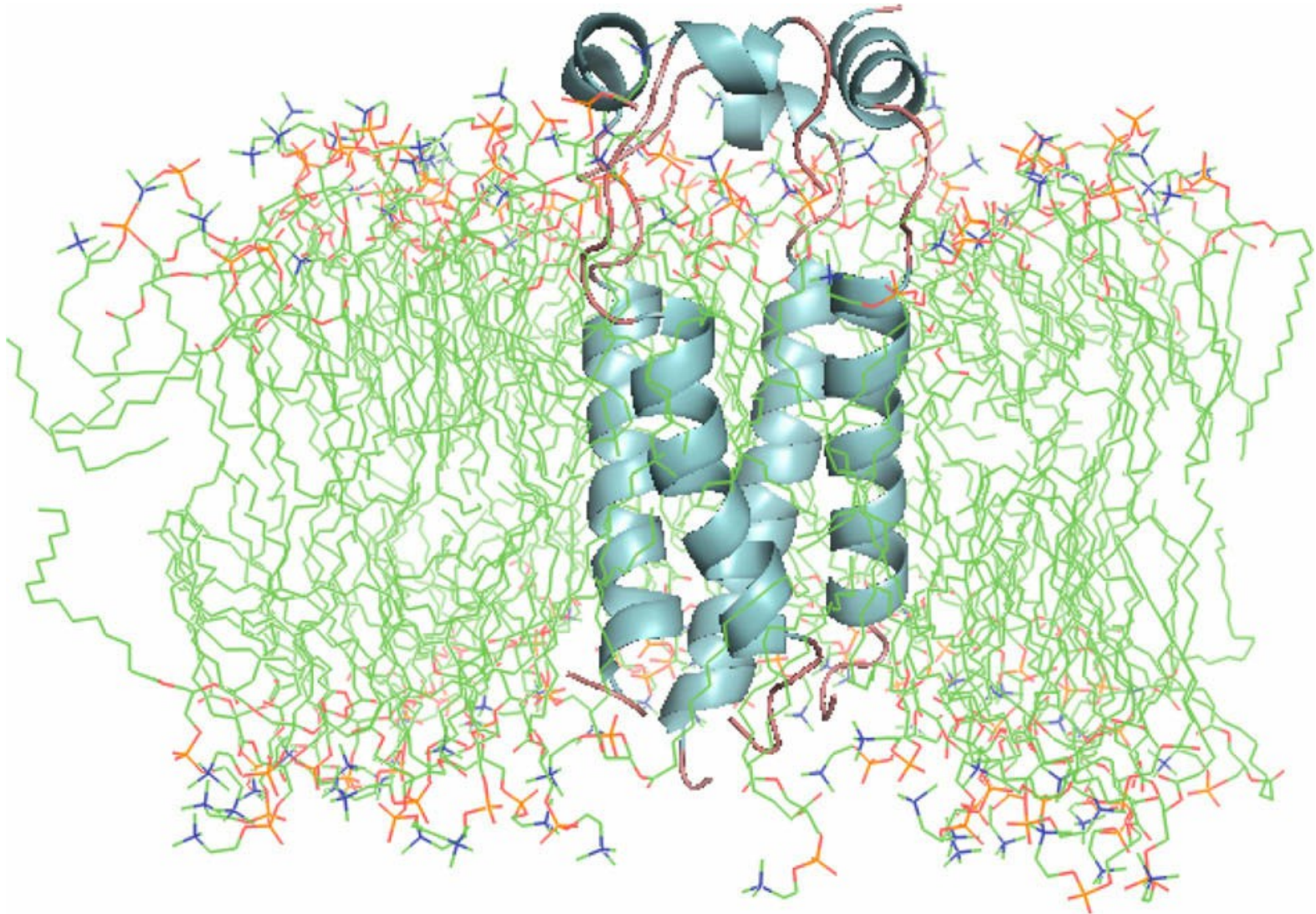
1-(1-aminoethyl)tricyklo[3.3.1.1]dekan

1-(1-aminoethyl)adamantan

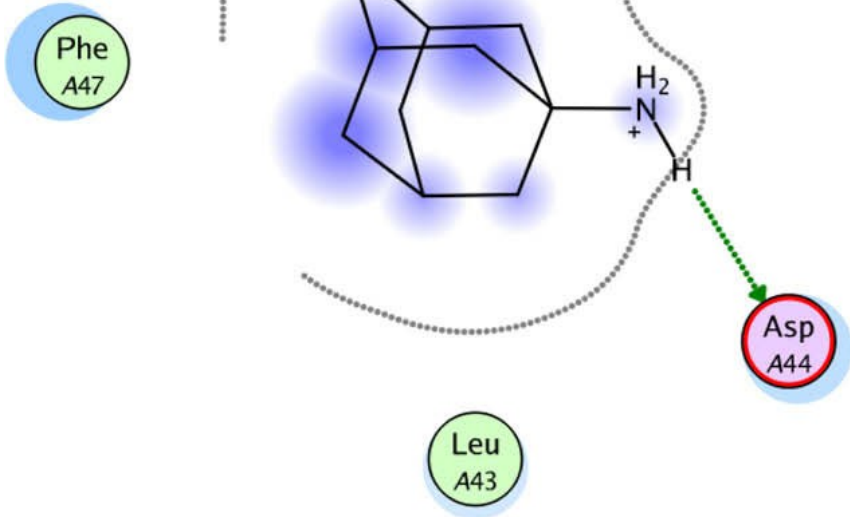
rimantadin

- 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)



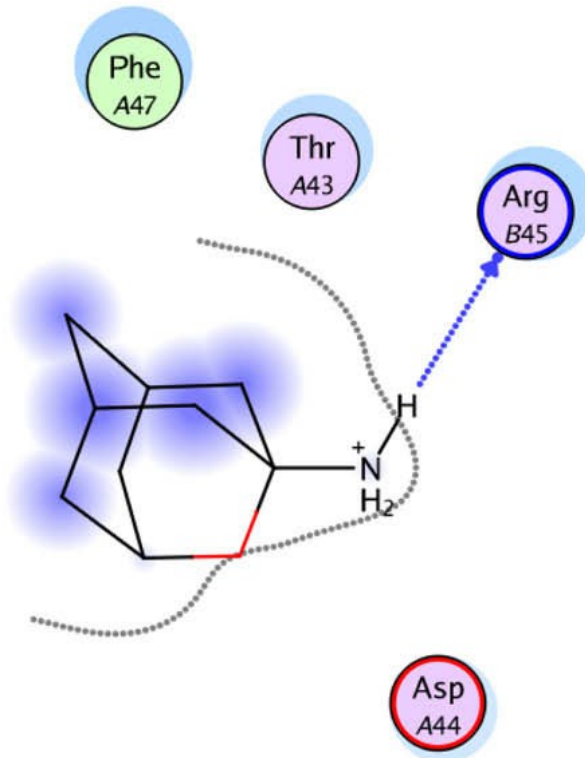
- homotetramerní protein obsahující integrální transmembránový čtyřšroubovicový kanál z 97 AK v každé jednotce; každá obsahuje C-terminální doménu z 54 AK, transmembránovou doménu z 19 AK a extracelulární N-koncovou doménu z 24 AK
- proton-selektivní kanál řízený endozomálními hodnotami pH; vede endozomální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

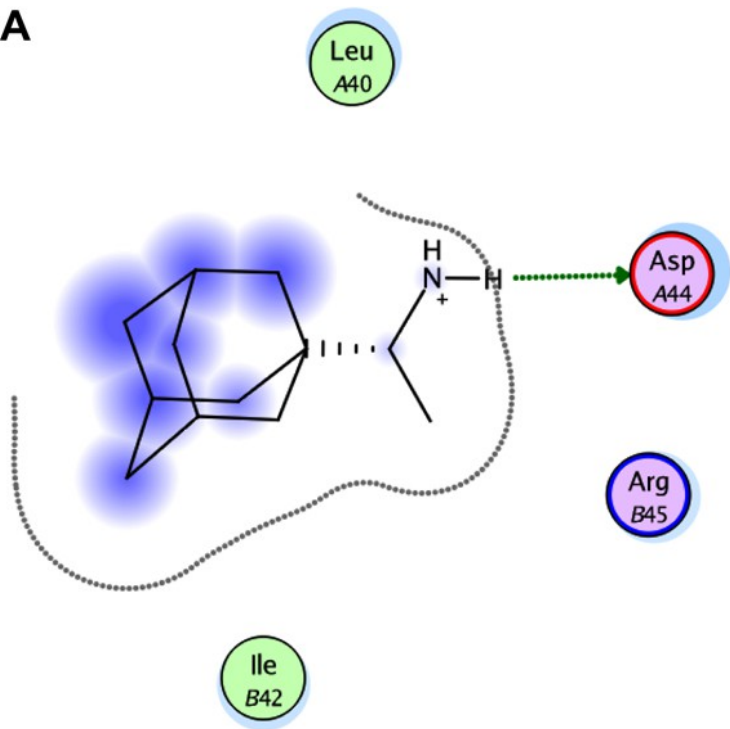
A

Arg
B45

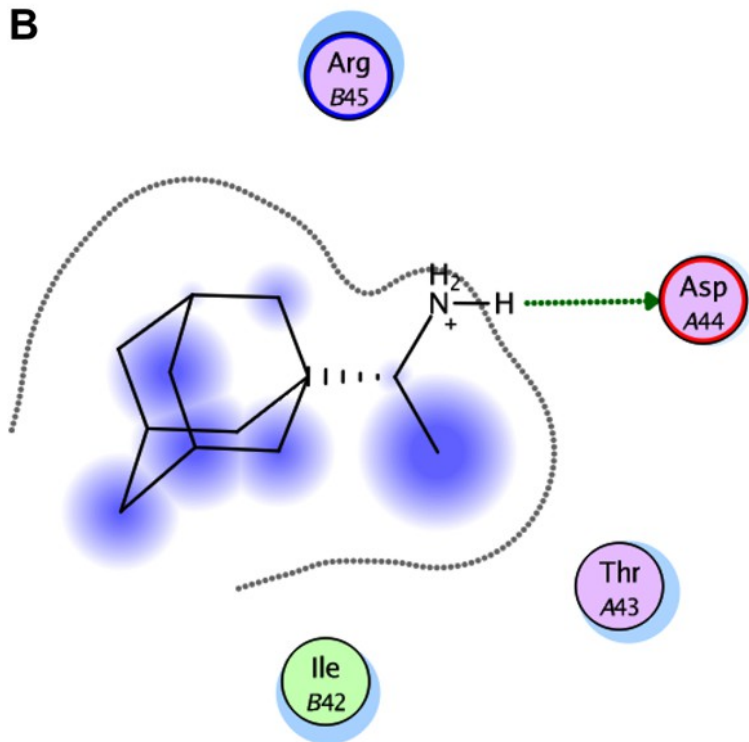
Interakce amantadinu s protonovým kanálem M2 viru H5N1 (A) a H1N1 (B)

- 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

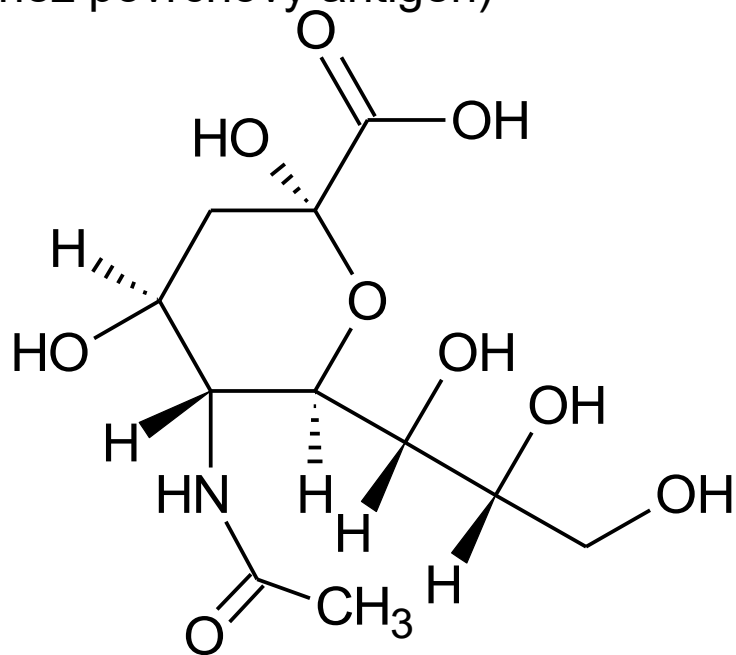
Interakce rimantadinu s protonovým kanálem M2 viru H5N1 (A) a H1N1 (B)

B

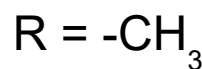
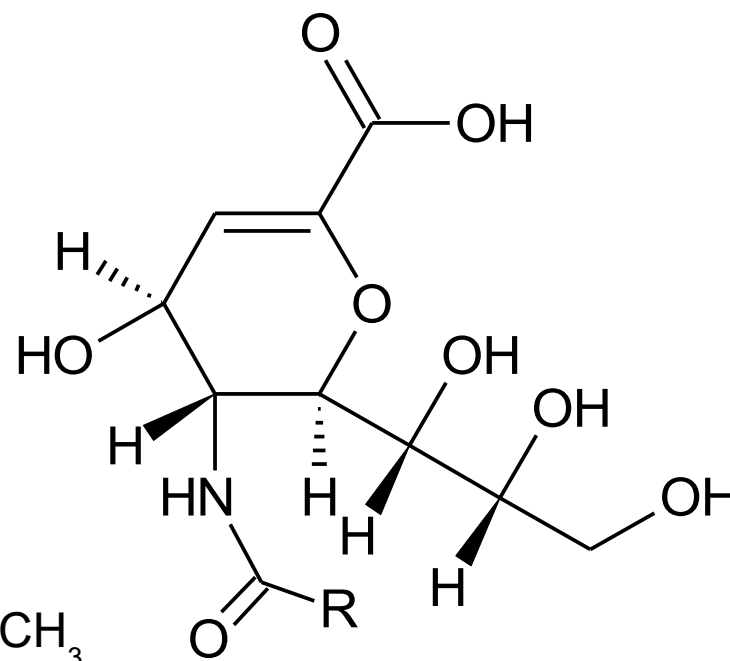
2. Inhibitory virové neuraminidasy

Neuraminidasa (sialidasa, acyl-neuramidylhydrolasa): glykoprotein, enzym odstěpující kys. N-acetylneuraminovou ze složitějších oligosacharidů (specificky štěpí glykosidickou vazbu α -2 \rightarrow 3 a α -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 hemaglutininu (rovněž povrchový antigen)

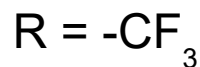


N-acetylneuraminová kyselina



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

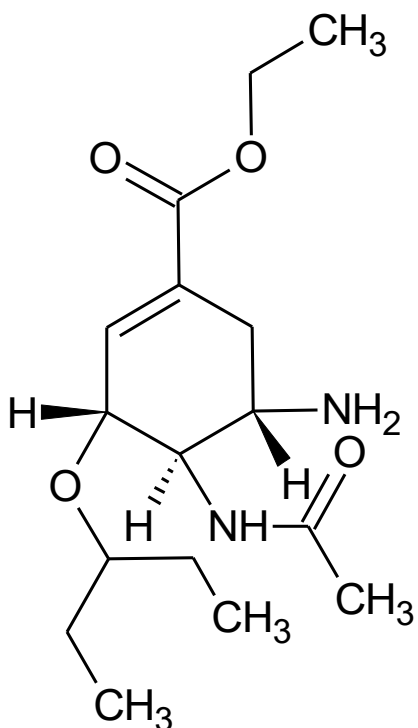
DANA



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

FANA

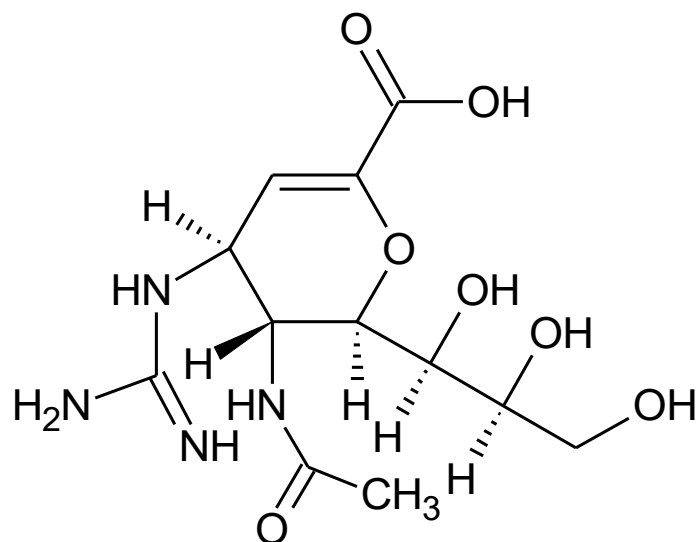
Inhibitory virové neuraminidasy



oseltamivir

Tamiflu[®] cps.

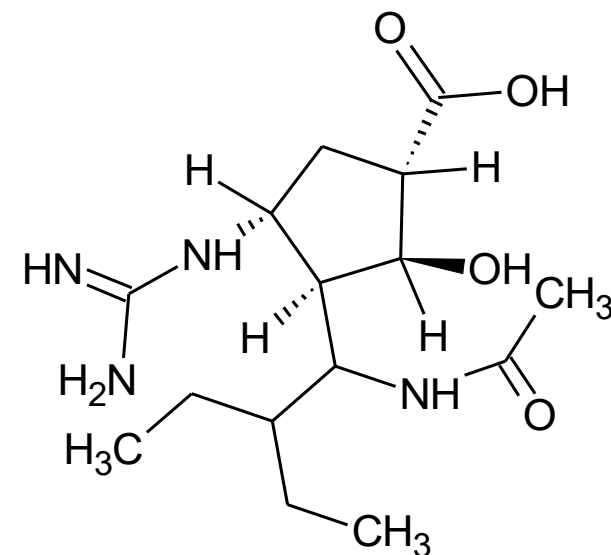
- účinné proti H1N1 (prasečí), ne proti H5N1 (ptačí)



zanamivir

Relenza[®] inh. plv. dos.

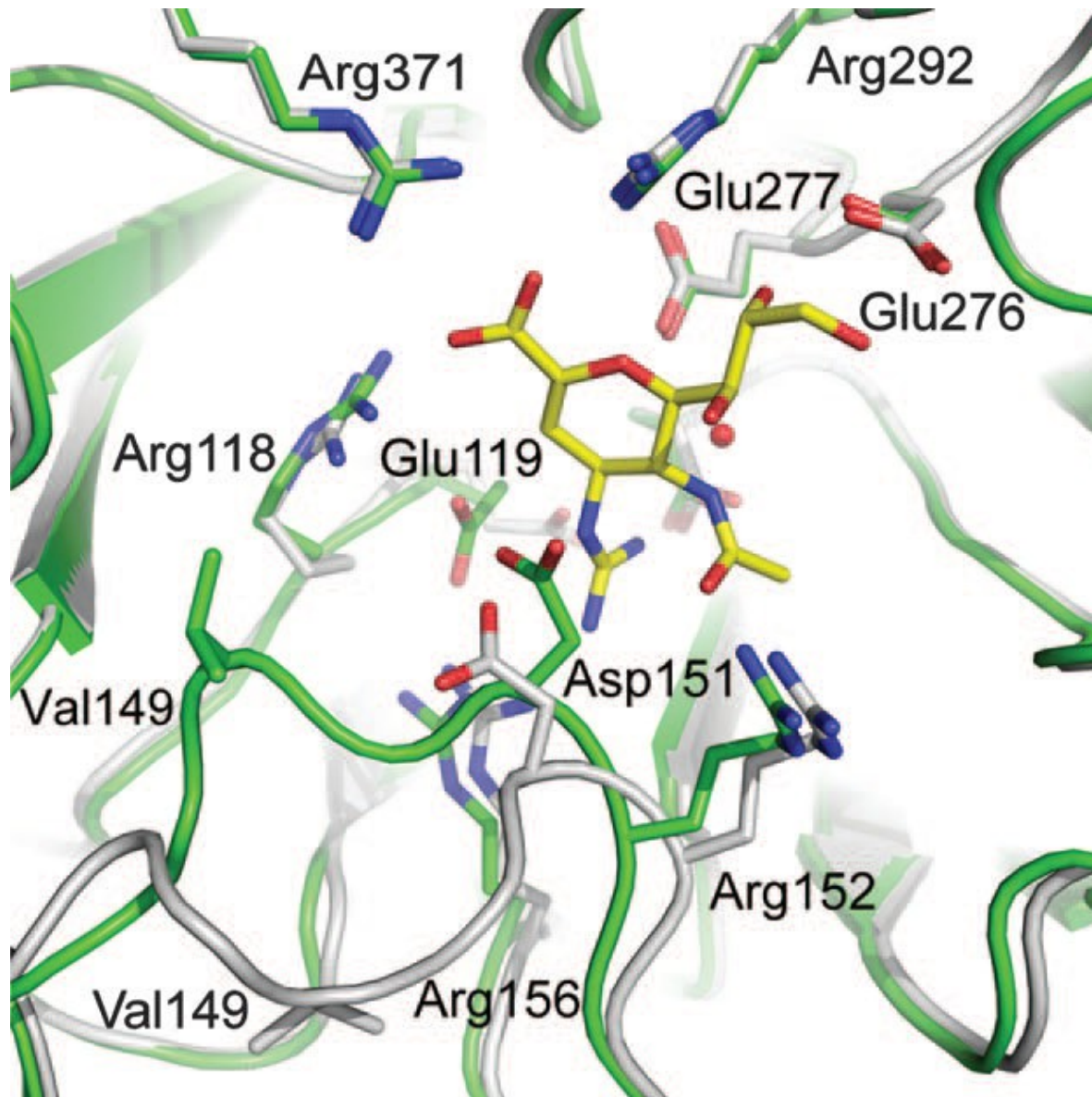
- dimerní a multimerní formy: vyšší účinnost, delší eliminační poodas, vyšší biol. dostupnost



peramivir

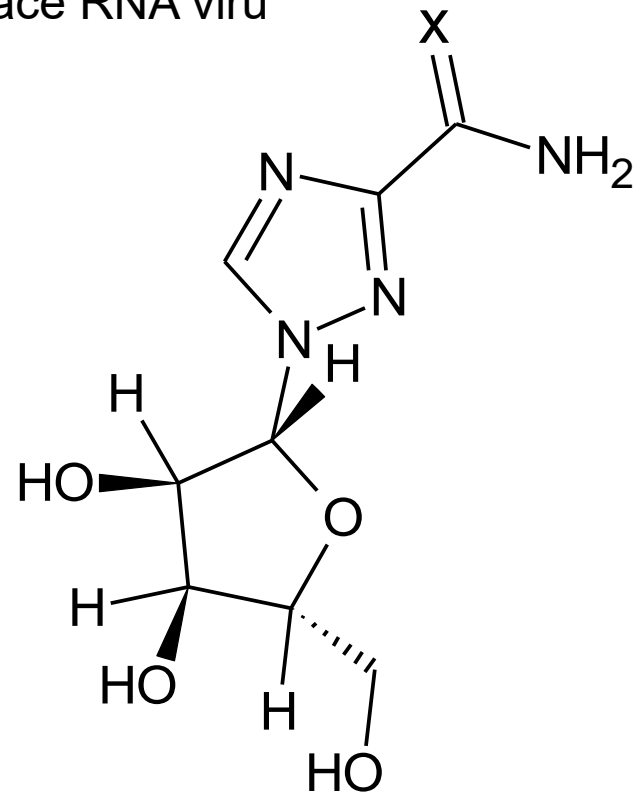
- i.v. podání Rapivab[®] reg. v USA 19.12.2014
- u nás zatím neregistrován, používán v rámci specifického léčebného programu

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



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[®], Copegus[®]

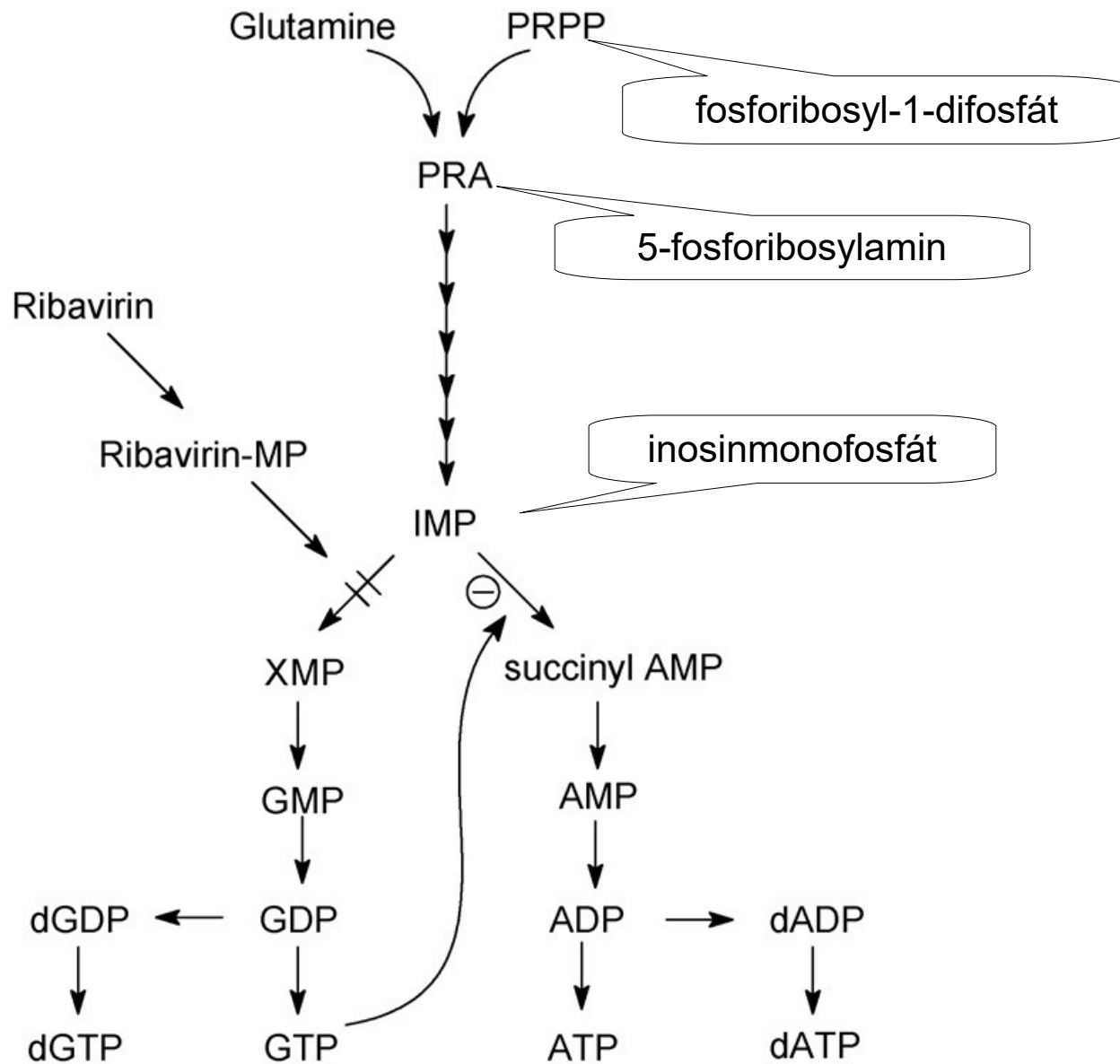
X = NH

viramidin

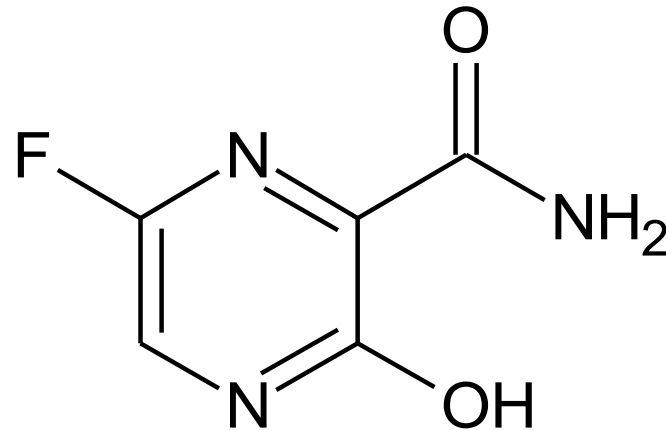
syn. **taribavirin** [USAN]

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

1. mechanismus účinku ribavirinu



Inhibitory replikace RNA virů



favipiravir

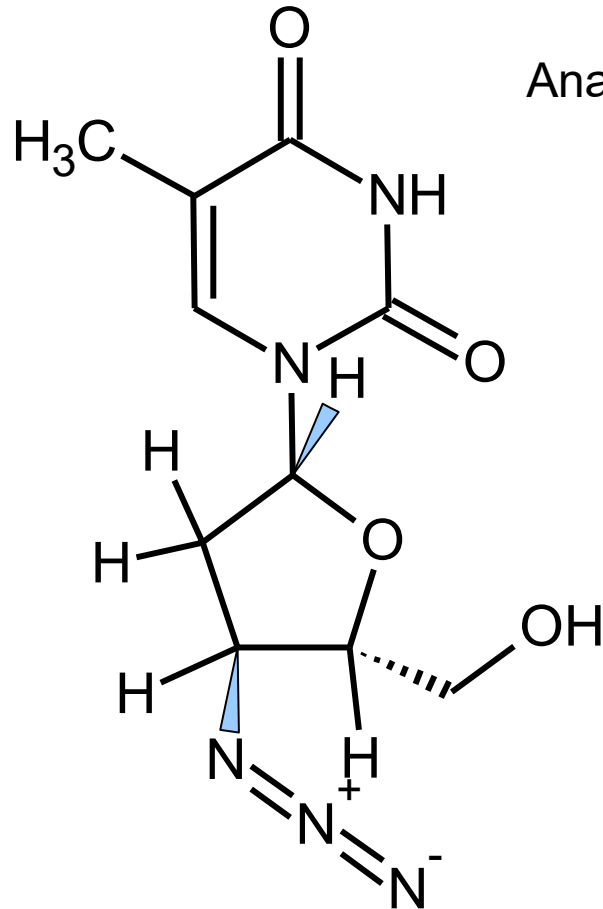
5-fluor-3-hydroxypyrazin-2-karboxamid

T-705

- široké spektrum vč. chřipky A, B, C
- klinické testování III. fáze
- 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

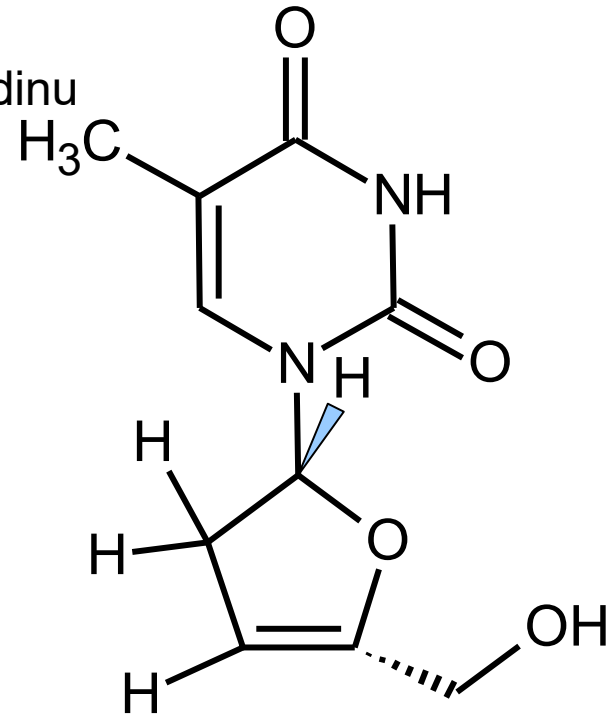
Inhibitory replikace RNA virů
Inhibitory reverzní transkriptasy

- 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[®]

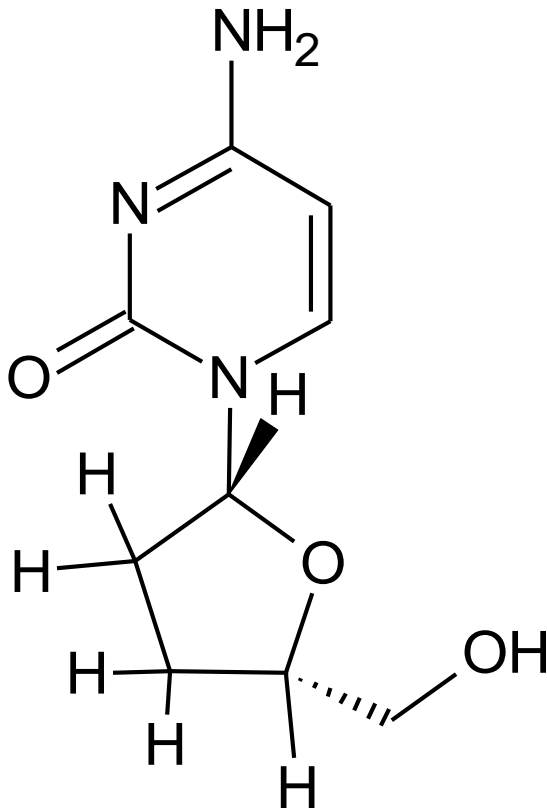
Analoga thymidinu



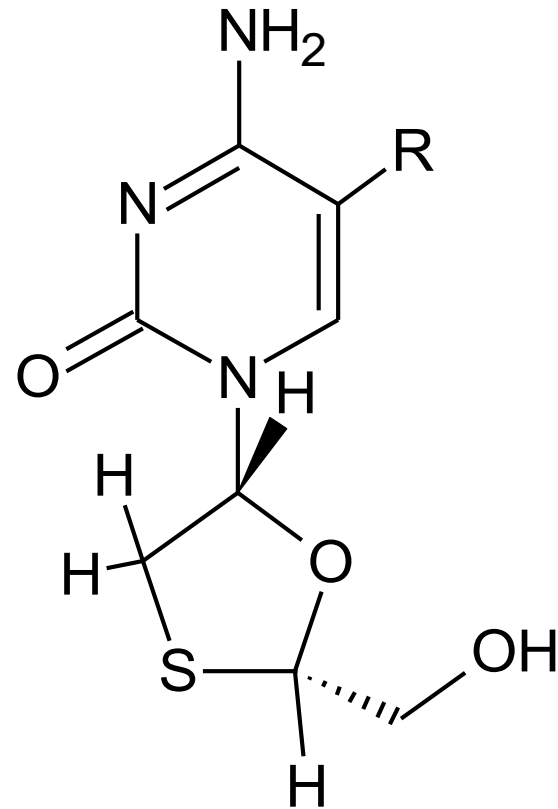
2', 3'-didehydro-2', 3'-dideoxythymidin
stavudin
Zerit[®]

•léčba HIV infekcí

Inhibitory reverzní transkriptasy
Analoga cytidinu



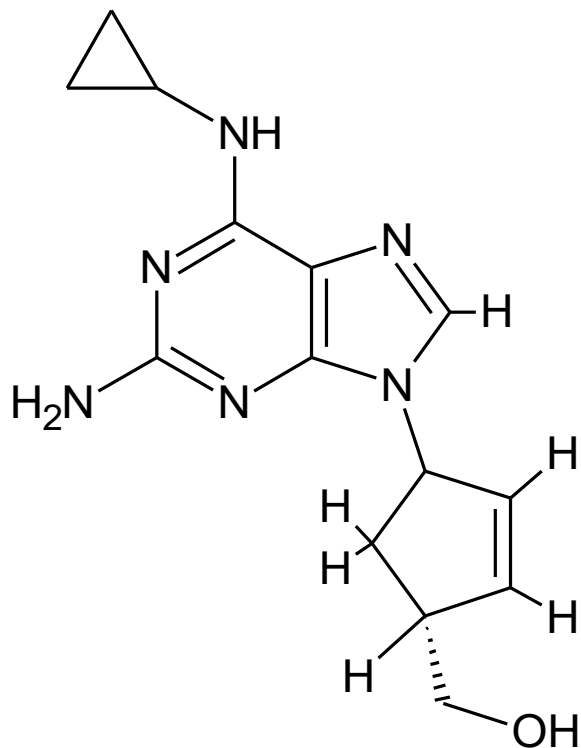
2',3'-dideoxycytidin
zalcitabin
ddC
Hivid[®]



R = -H 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidin
lamivudin
3TC
Epivir[®]
R = -F 2',3'-dideoxy-5-fluor-3'-thiacytidin
emtricitabin
Emtriva[®]

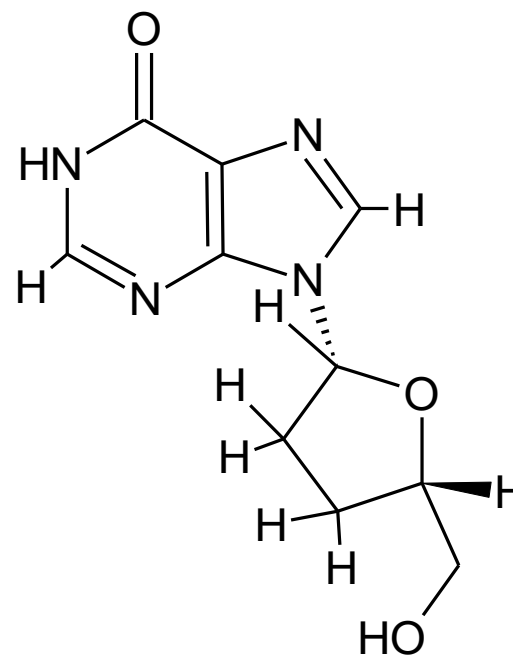
•terapie HIV infekcí

Inhibitory reverzní transkriptasy
Deriváty purinu



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

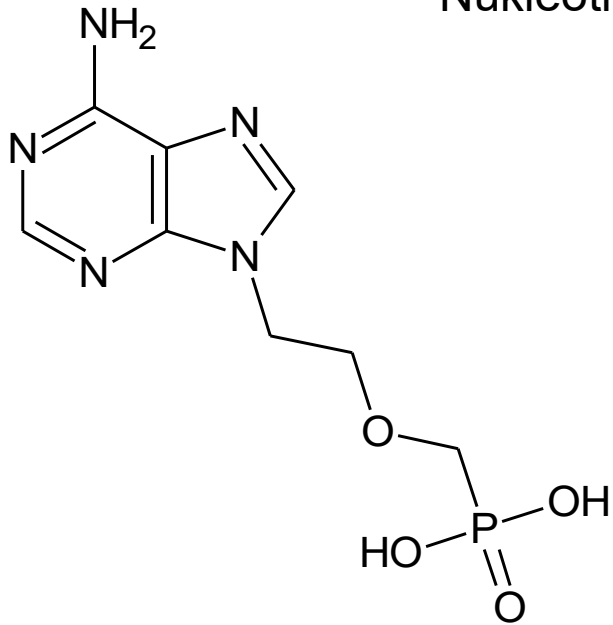
abakavir
ABC
Ziagen[®]



2',3'-dideohydroinosin

didanosin
ddl
Videx[®]

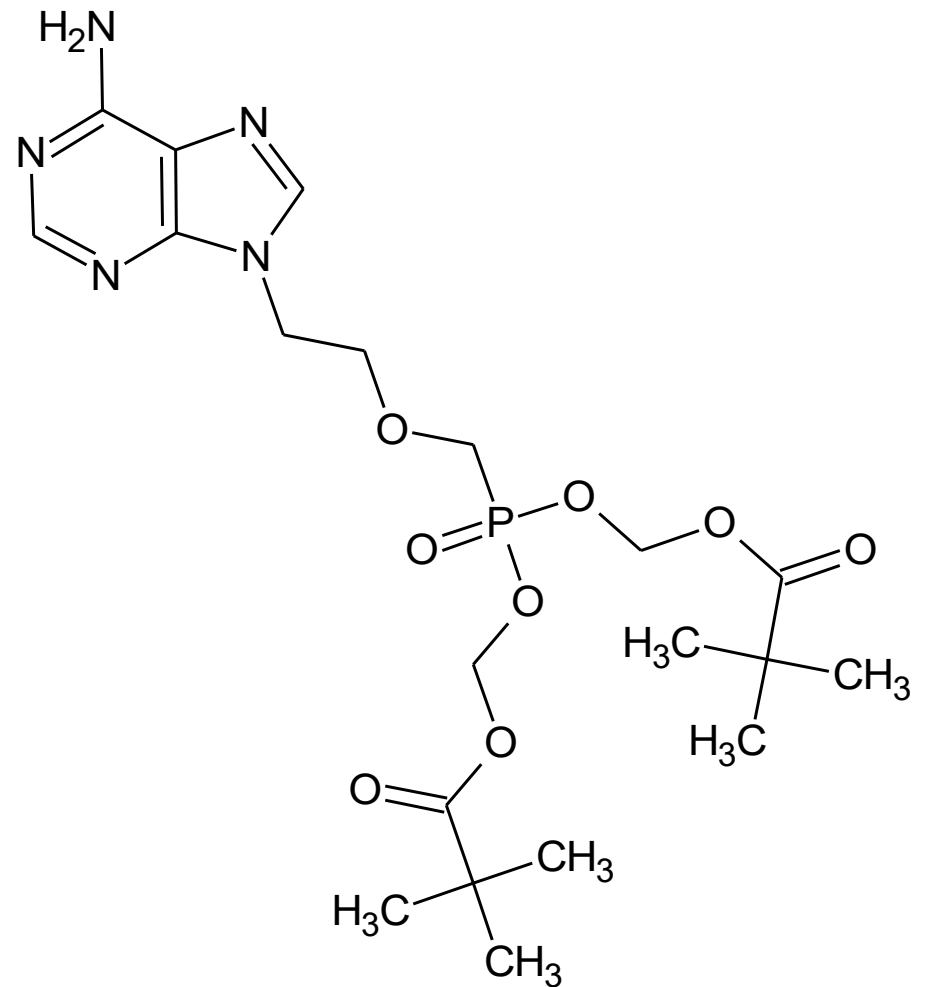
Nukleotidové inhibitory reverzní transkriptasy



9-(fosfonymethoxyethyl)adenin

adefovir

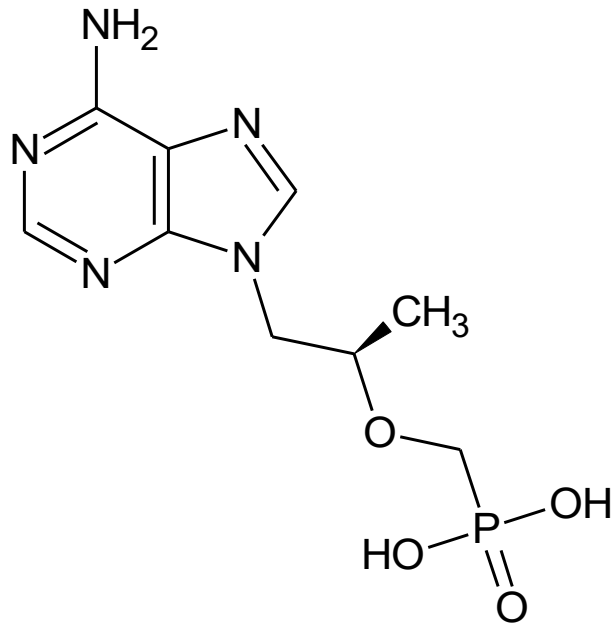
- původně vyvíjen proti HIV, v potřebných dávkách však nefrotoxický
- teparie HBV



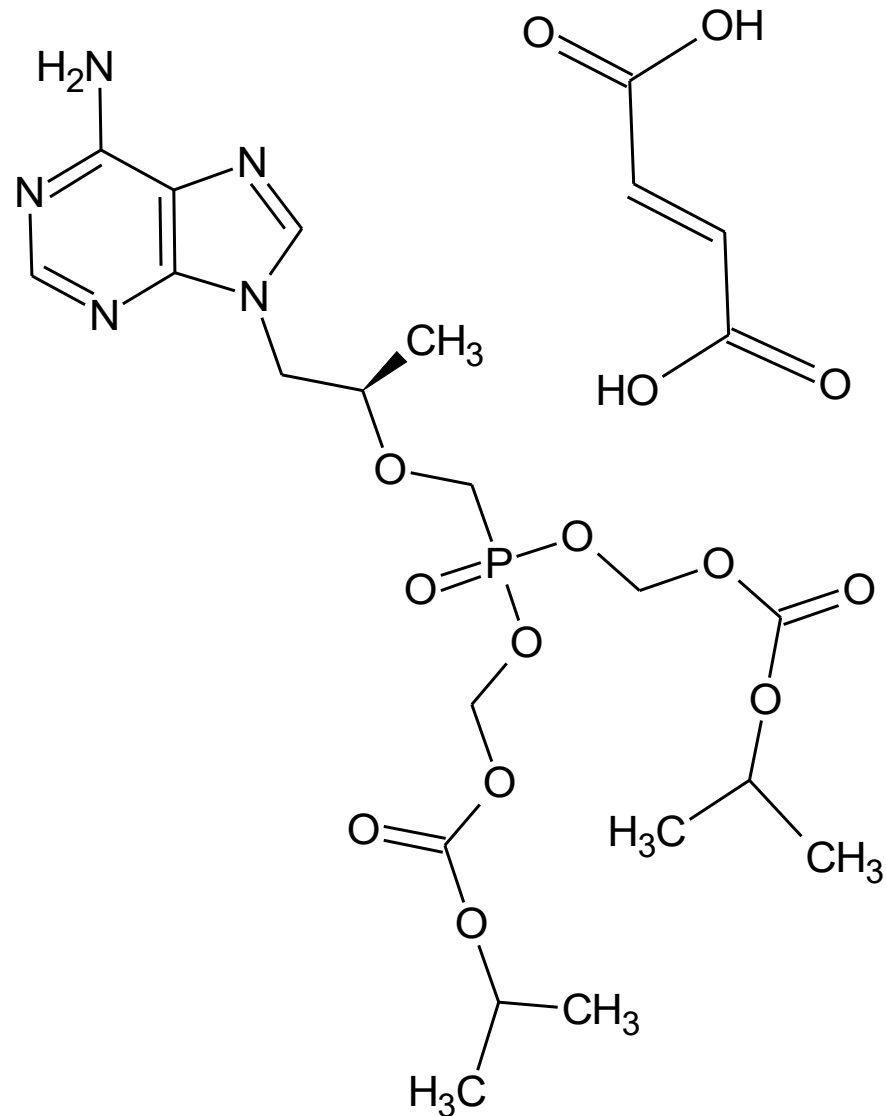
adefovir dipivoxil

Hepsera® tbl.

Nukleotidové inhibitory reverzní transkriptasy



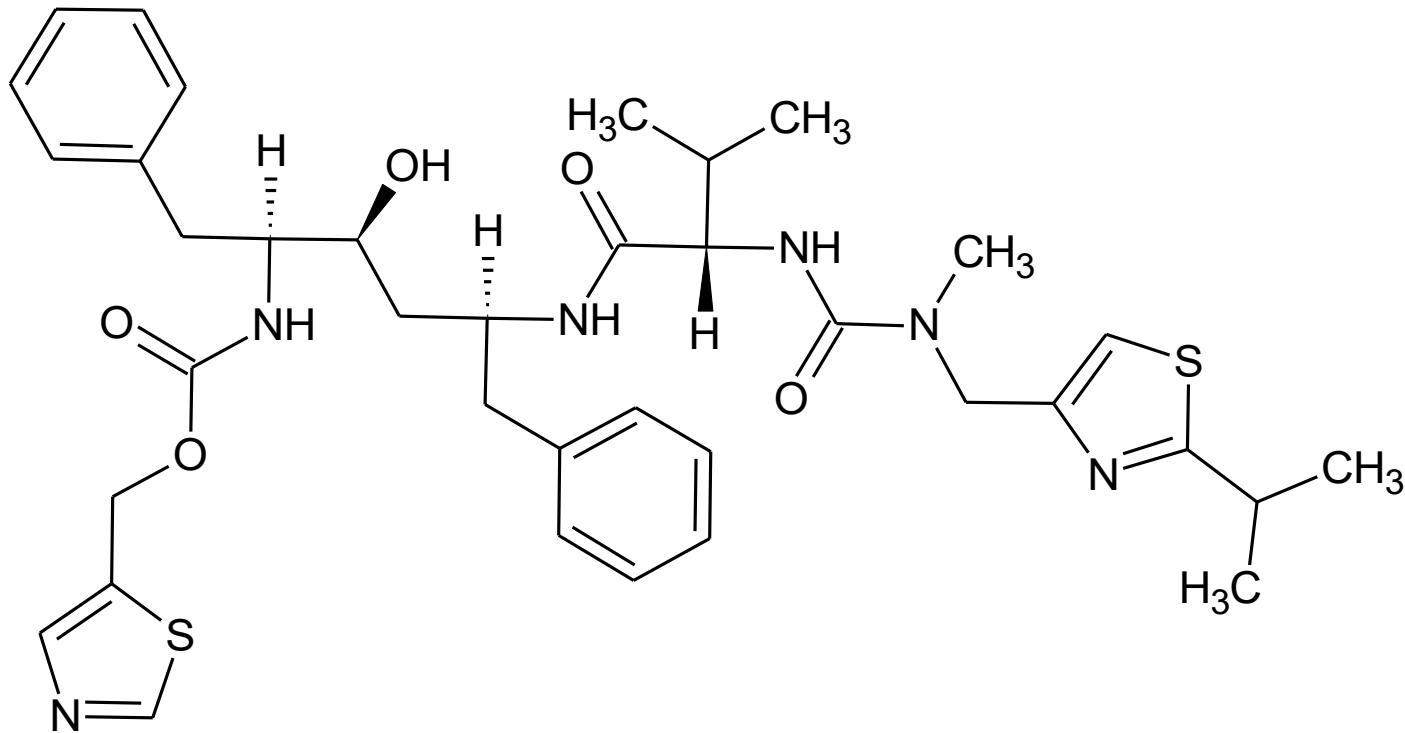
(R)-9-[(2-fosfonylethoxy)propyl]adenin
tenofovir
•proti HIV



•**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.

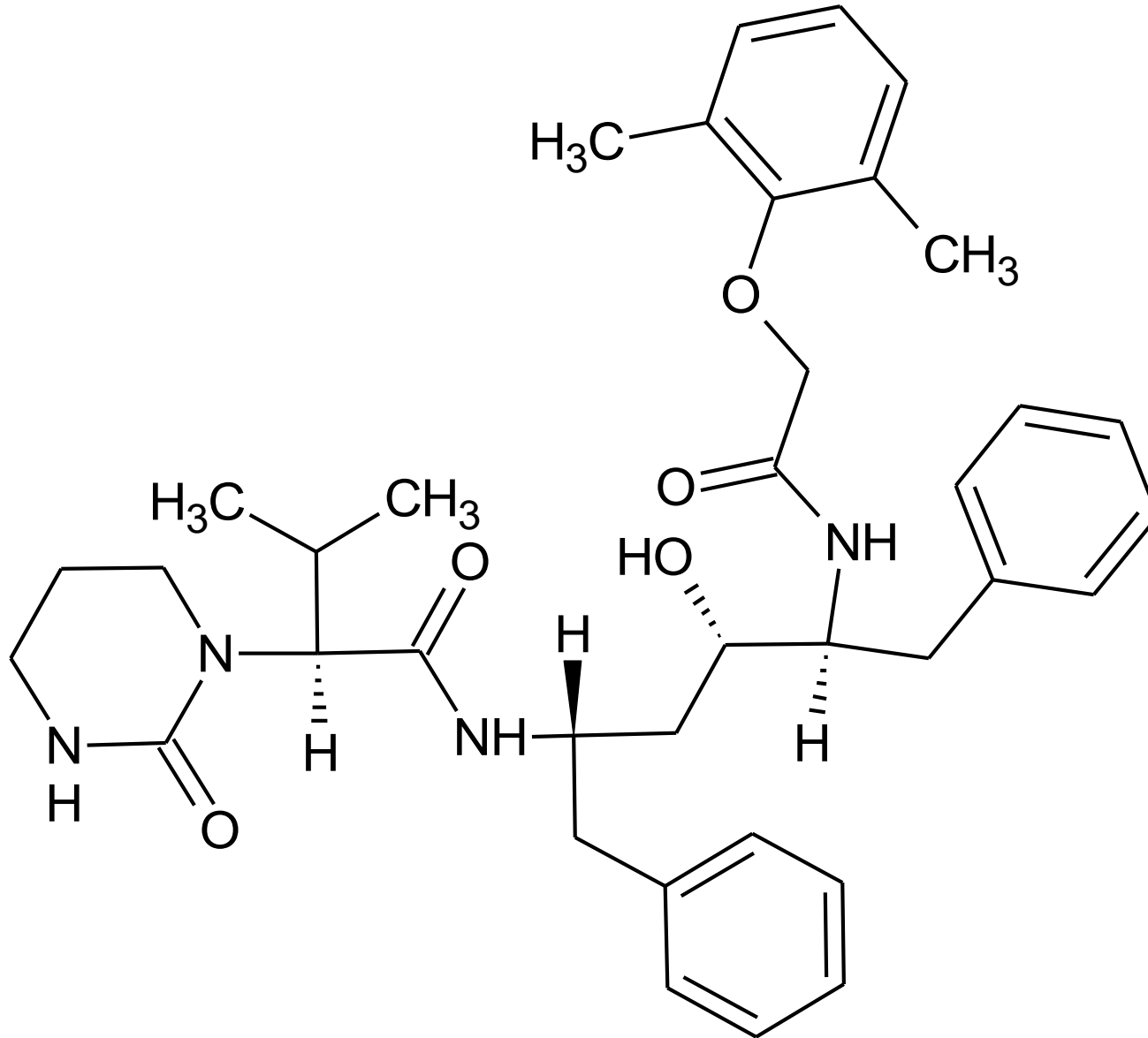


ritonavir

Kaletra® (+ lopinavir)

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

Inhibitory HIV proteas

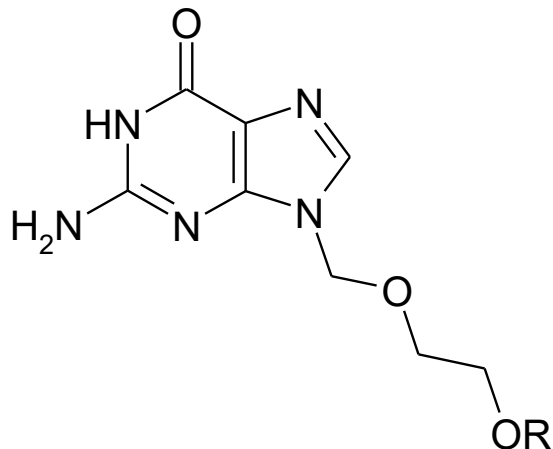


lopinavir

•inhibitor HIV-1 (retropepsin) a HIV-2 proteasey
Kaletra ® (+ ritonavir)

Inhibitory DNA polymerasy herpetických virů

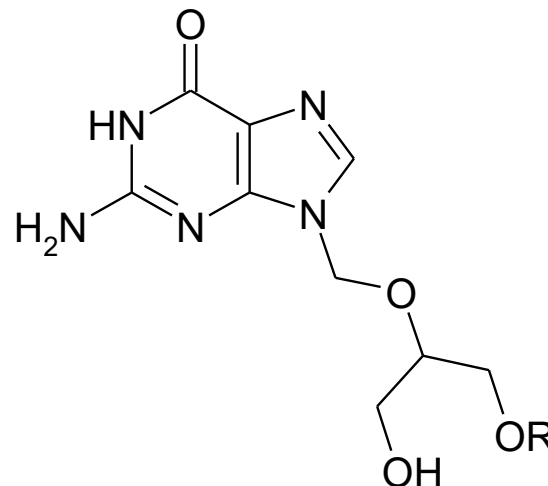
- DNA polymerasa čeledi *Herpesviridae* dvoujednotková; katalytická podjednotka UL 54 +přídavný protein UL 44



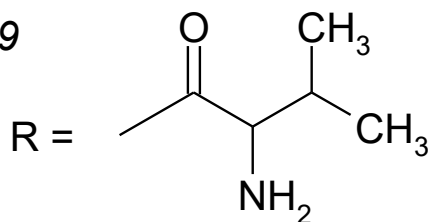
aciclovir

Aciclovirum ČL 2009

R = -H



ganciklovir

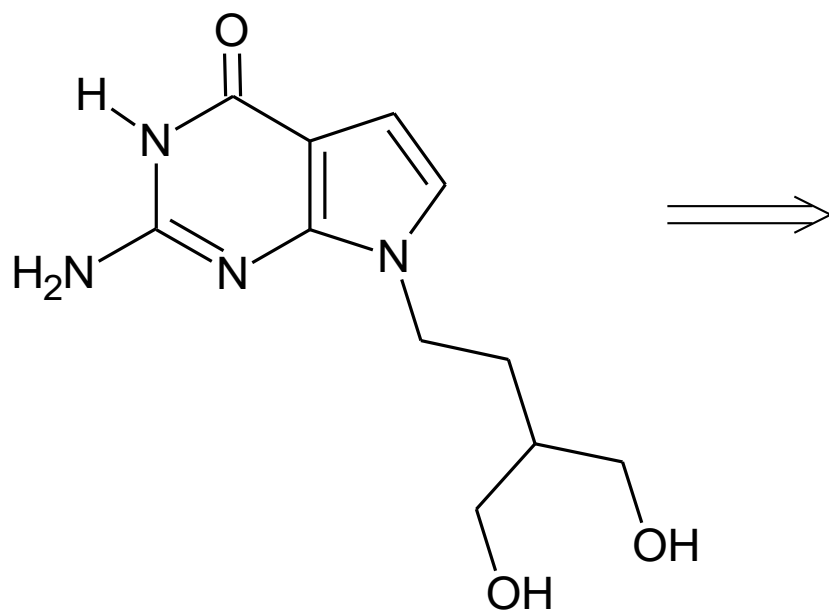


valaciclovir

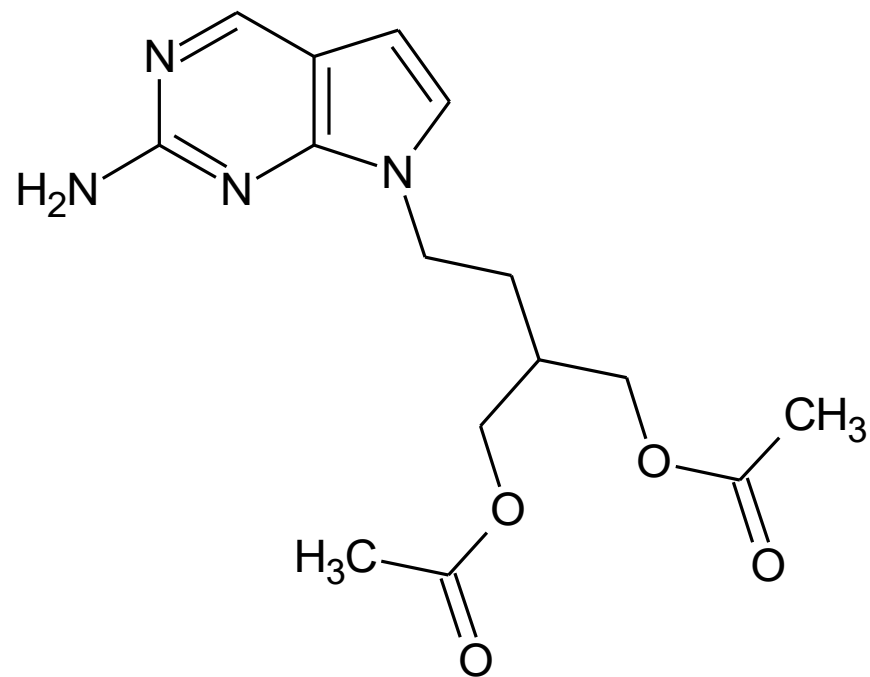
valganciklovir

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

Inhibitory DNA polymerasy herpetických virů

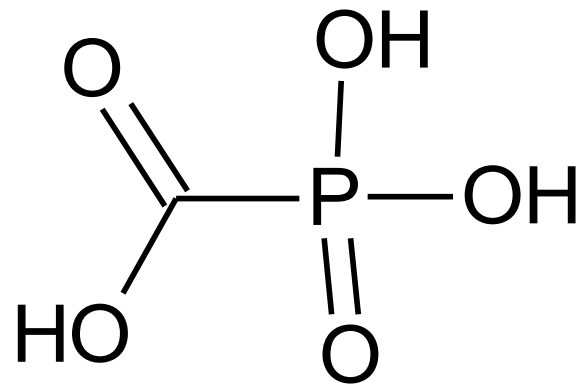


penciklovir
Vectavir® crm.



famciklovir

Inhibitory DNA polymerasy herpetických virů



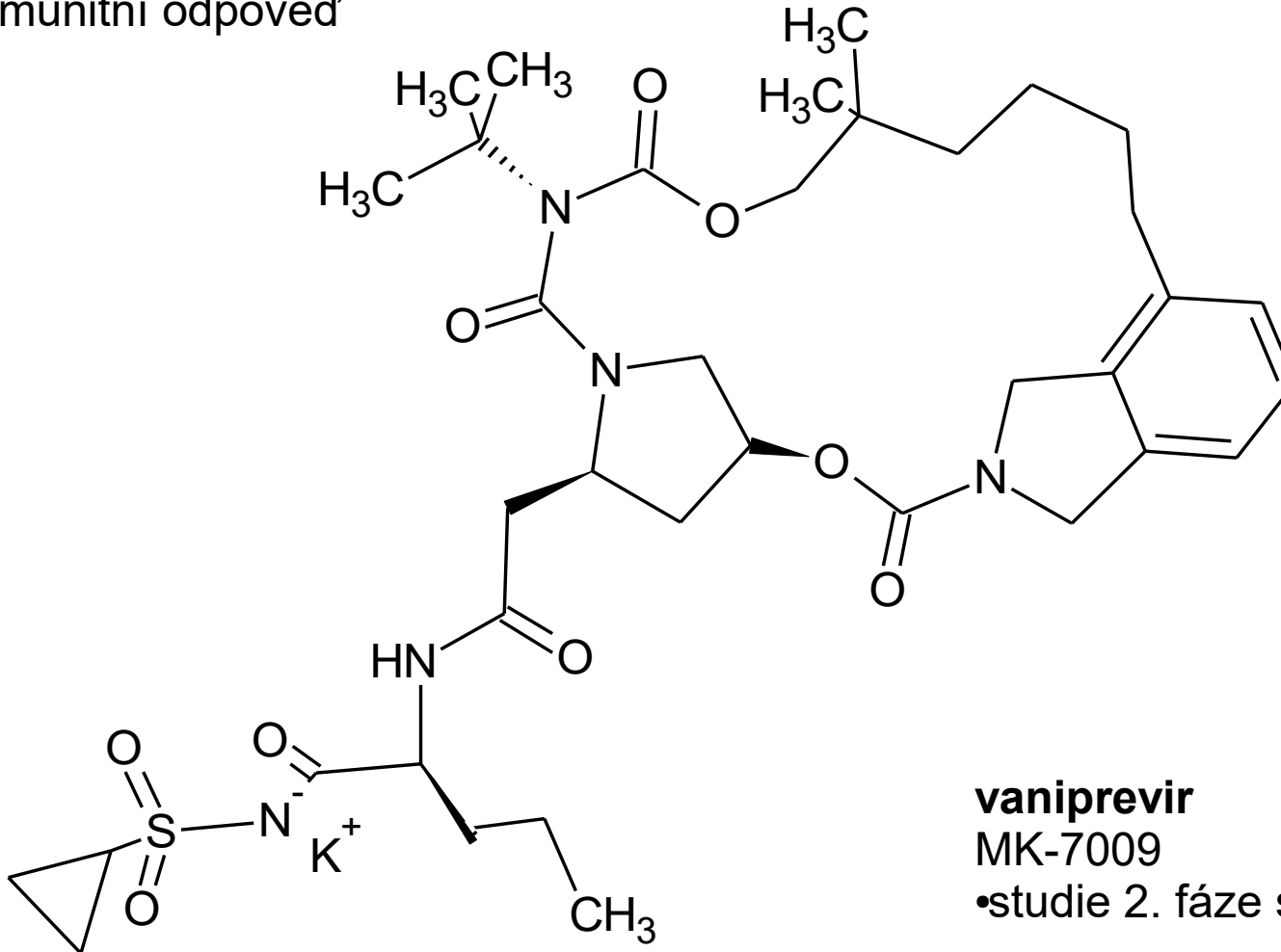
foskarnet

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 1,7.10⁸ 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

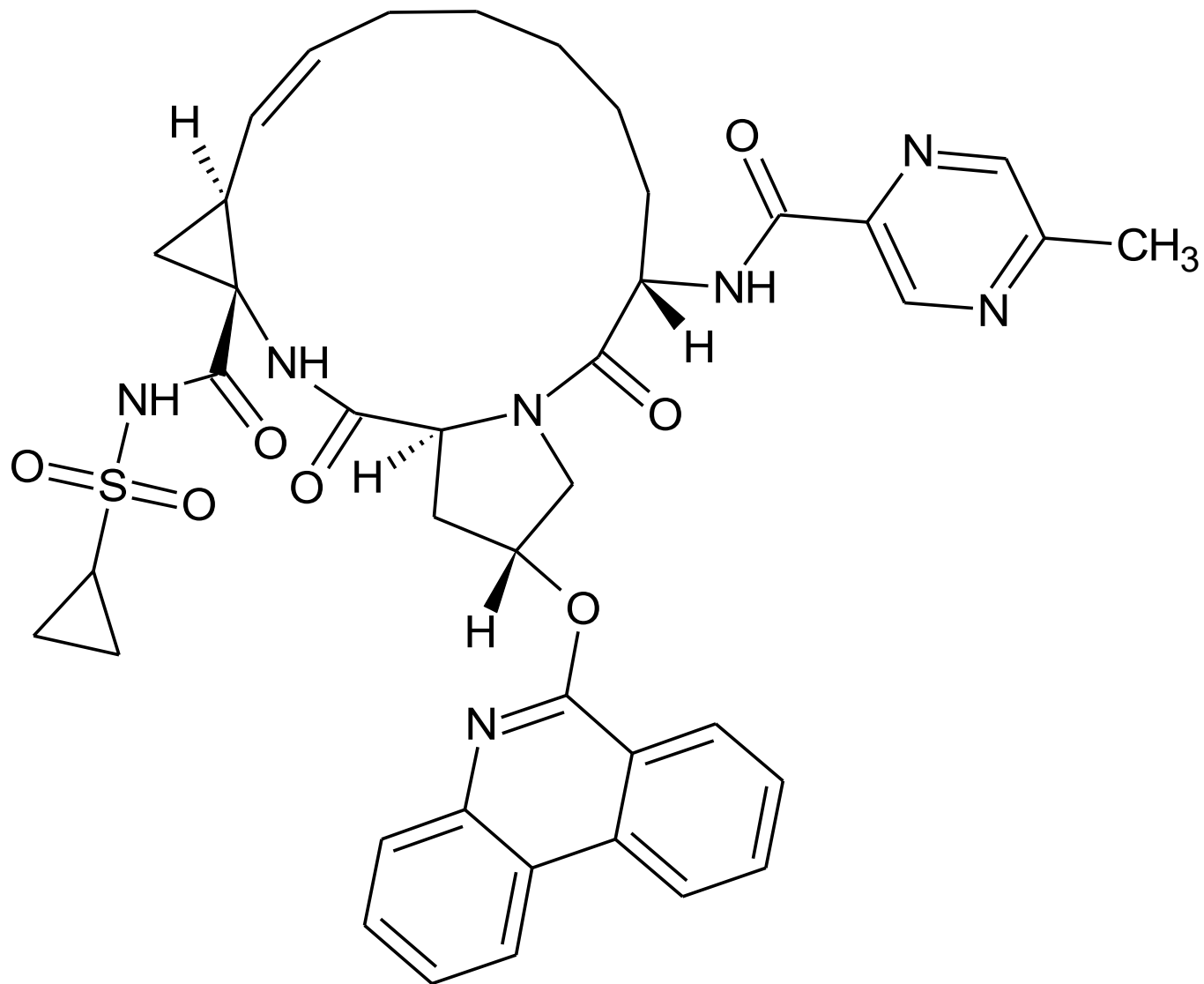


vaniprevir

MK-7009

•studie 2. fáze skončily v r. 2015

Inhibitory HCV NS3 protease



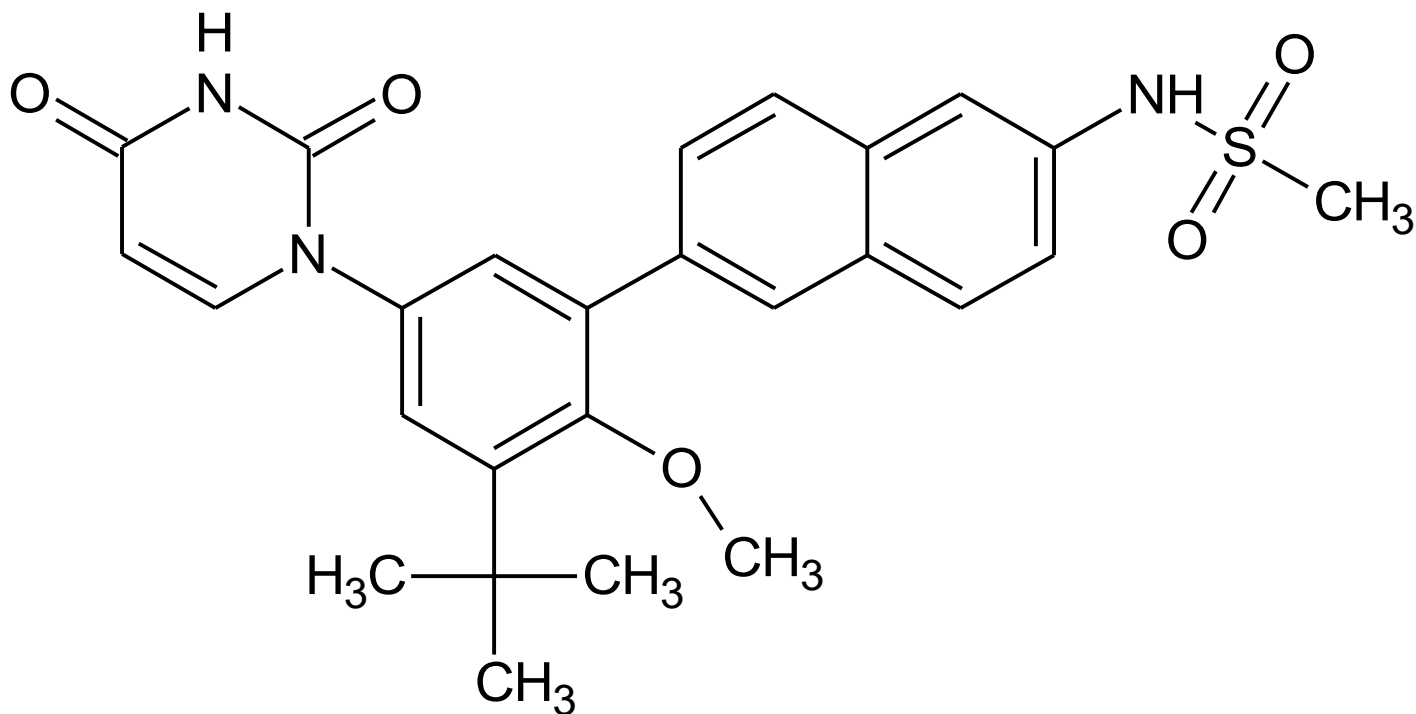
paritaprevir

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

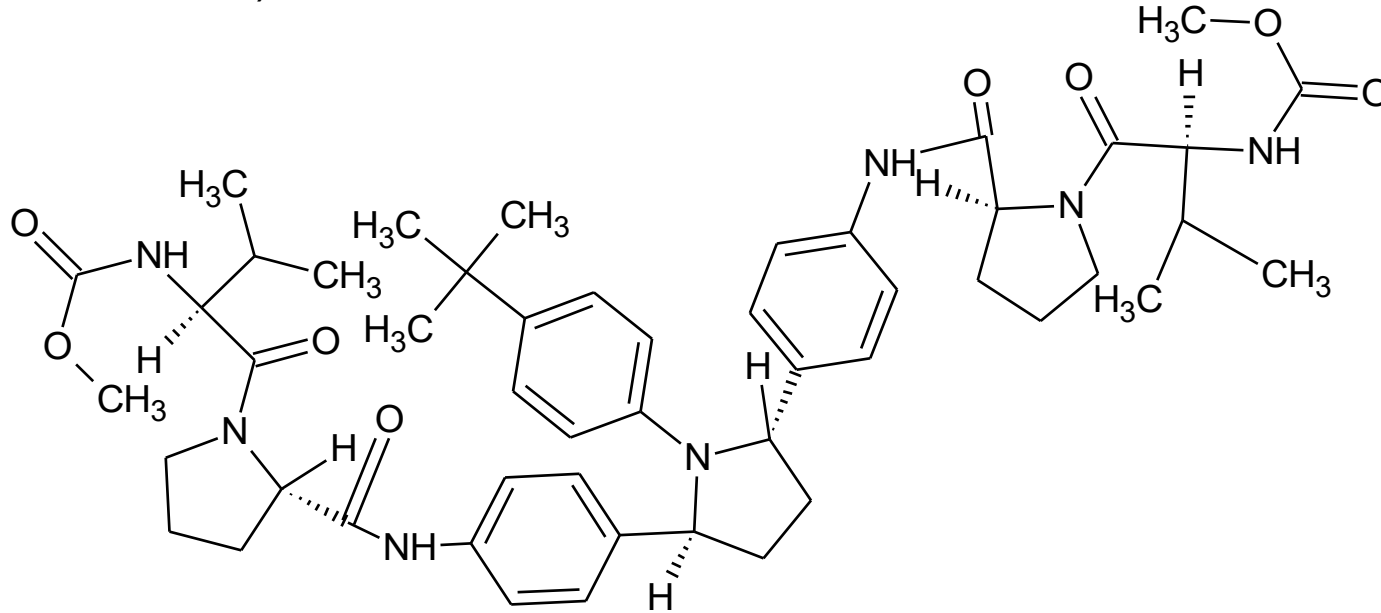
- nenukleosidový inhibitor NS5B polymerasy

Exviera ® tbl.

- podáván v kombinaci s ombitasvirem, paritaprevirem a ritonavirem

Inhibitory proteinu NS5A

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

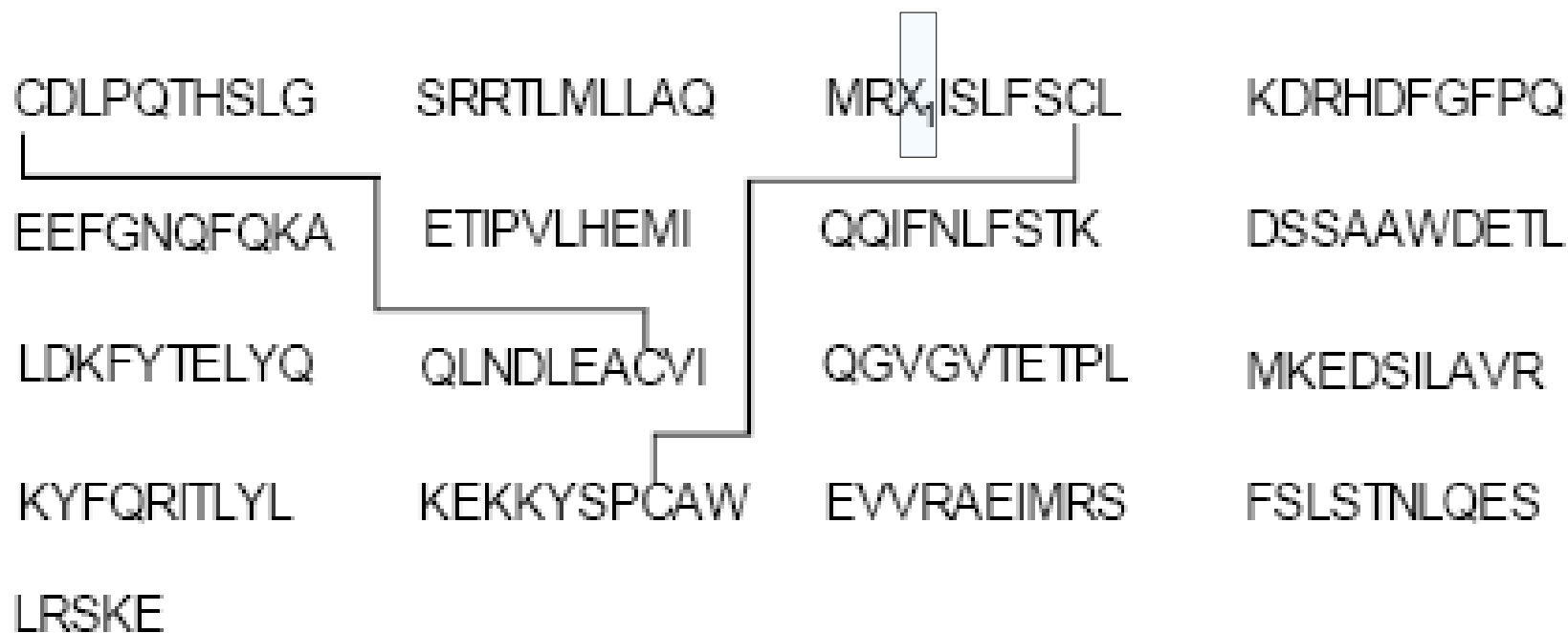


ombitasvir

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

- kombinován ještě s dasabuvirem

Imunoterapeutika



interferon α_2

Interferoni alfa-2 solutio concentrata ČL 2009

X1 = Lys α_{2a}

X1 = Arg α_{2b}

- protivirová aktivita v průběhu syntézy virové RNA a bílkoviny

- antiproliferační aktivita

- výroba rekombinantní technikou na bakteriích

- těž pegylovaný: peginterferon alfa-2a (Pegasys ®) - na N-konci N², N⁶-dikarboxy-Lys esterifikovaný PEG-monomethyletherem