



Интегрисане академске студије фармације

В20 Фармацеутска хемија 2

2. Антивиротици – други део

доц. др Милош В. Николић

Подела антивирусних лекова

1. Инхибитори везивања и пенетрације вируса и ране вирусне репликације

- амантадин, римантадин, интерферон
- Инхибитори неураминидазе (занамивир, оселтамивир, ланинамивир)

2. Инхибитори репликације вирусних нуклеинских киселина

- Нуклеозидни аналози (идоксуридин, рибавирин, цитарабин)
- Ациклични нуклеозидни аналози (ацикловир, валацикловир, фамцикловир, ганцикловир, цидофовир)
- Ненуклеозидни аналози (фоскарнет)

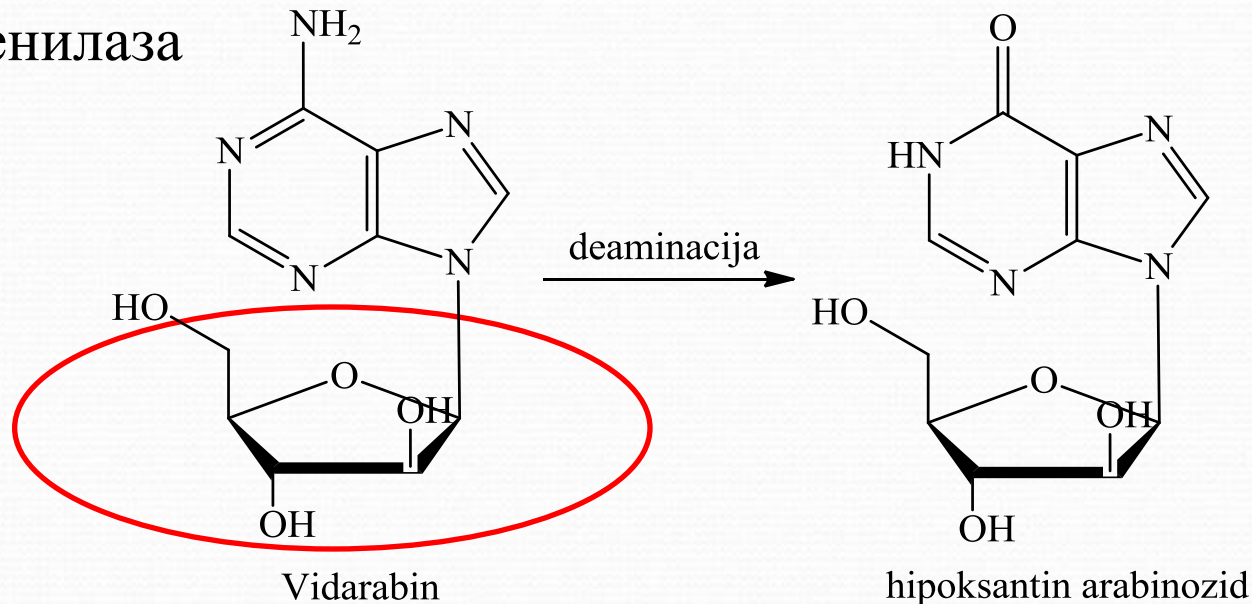
3. HIV-антивиротици

- Инхибитори реверзне транскриптазе
 - нуклеозидни аналози (зидовудин, диданозин, залцитабин, ставудин, ламивудин)
 - ненуклеозидни аналози (невирапин, делавирдин, атевирдин)
- Инхибитори интегразе (ралтегравир, елвитегравир)
- Инхибитори HIV-протеазе (саквинавир, индинавир, ритонавир)
- Инхибитори фузије HIV-а и CD4 ћелија

Нуклеозидни инхибитори ДНК-полимеразе

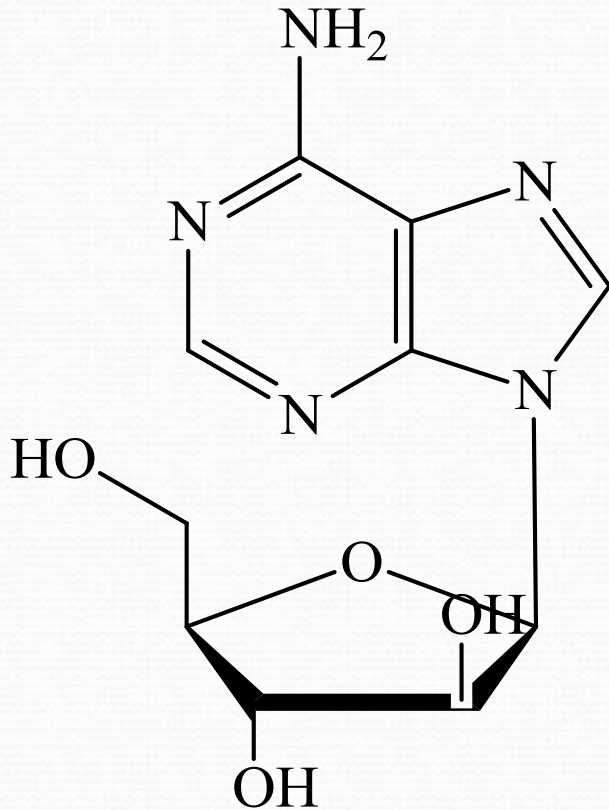
Деривати пурина

- Телијски ензими биотрансформишу *prodrug* супстанцу у активне фосфате
- Видарабин трифосфат – уградња у ДНК, конкуренција са *dATP*, инхибиција ДНК-полимеразе
- рибонуклеотидна-редуктаза
- S-аденозилхомоцистеин-хидролаза
- РНК полиаденилаза



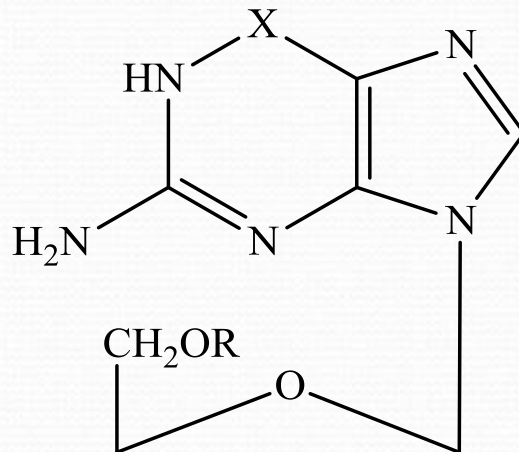
Видарабин

- 3% маст и 2% и.в. инфузија, офталмолошки препарати ефикасни код *HSV* кератитиса.



видарабин

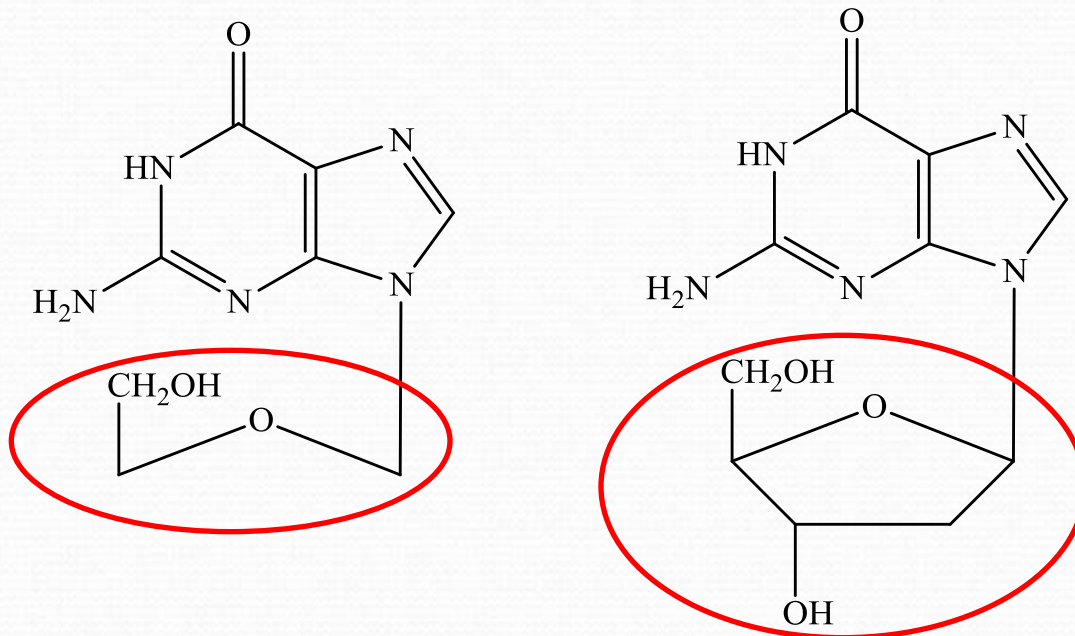
- Велике дозе - супресија коштане сржи, мутагене, канцерогене и тератогене особине.
- Метаболичке интеракције са алопурином и теофилином.



	X	R
Ацикловир		H
Валацикловир		

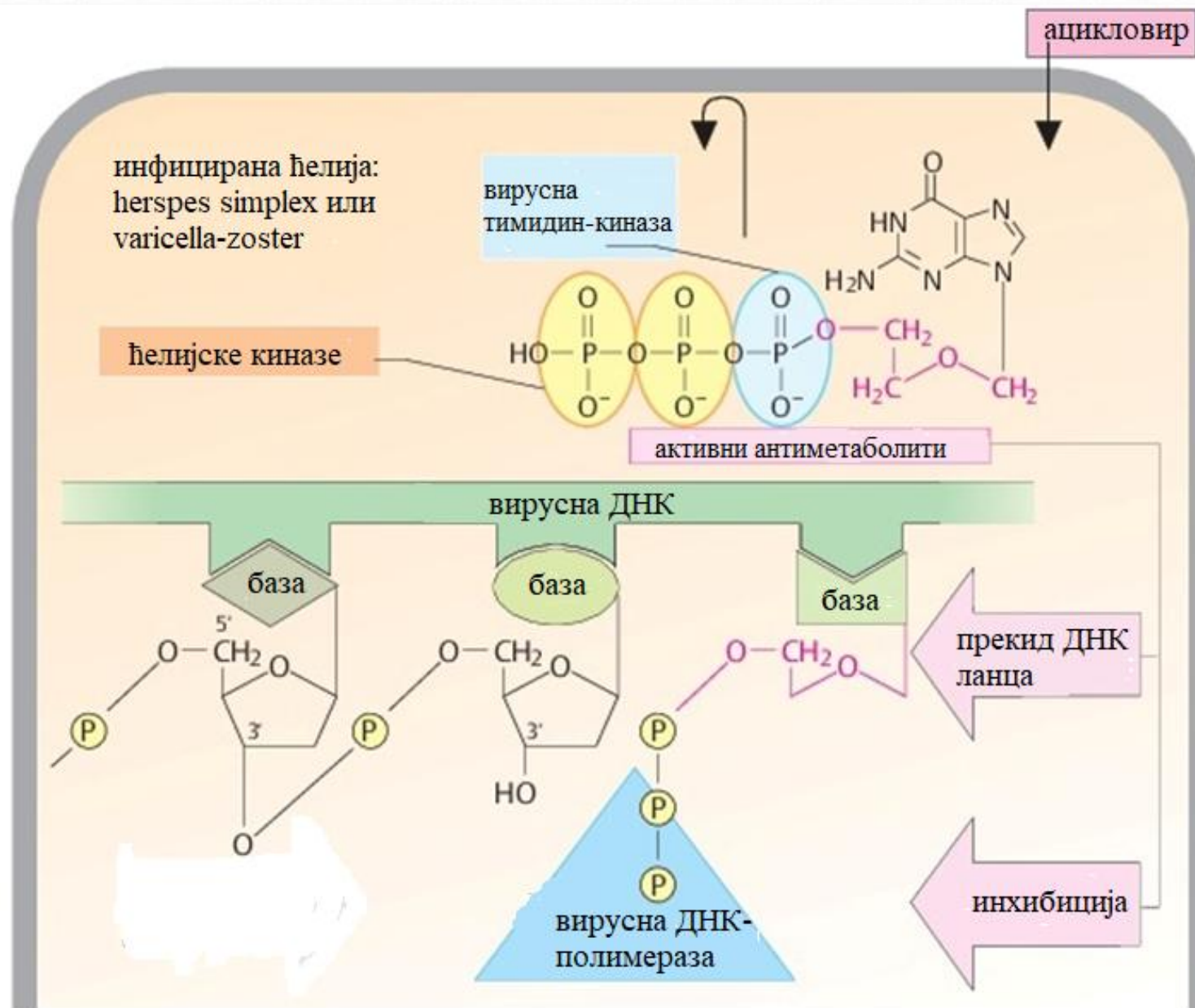
Ацикловир

- Ацикловир - ациклични аналог 2'-дезоксигуанозина.

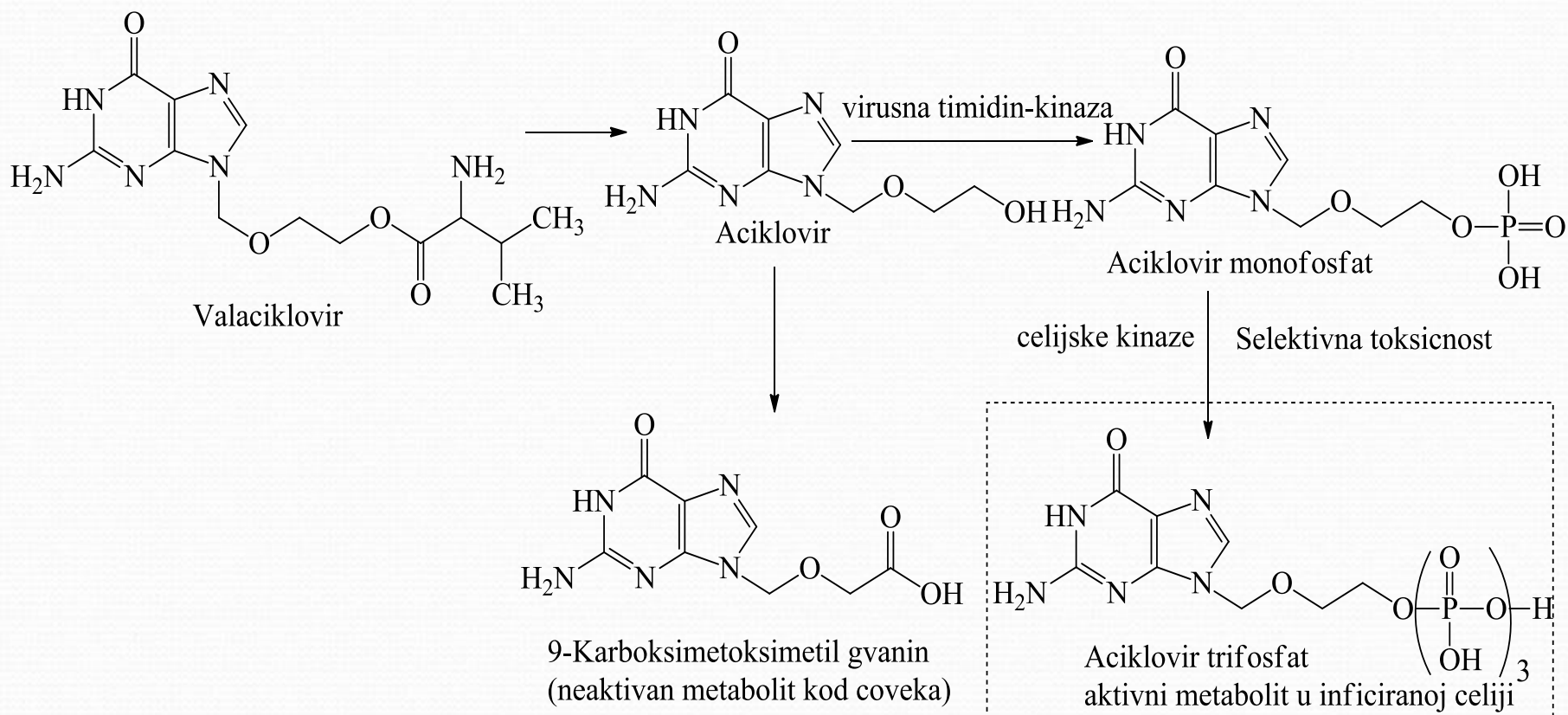


- У ћелији домаћина се селективно фосфорилише **вирусном тимидин-киназом** до монофосфата, а затим ћелијским киназама до активног трифосфата
- Вирусна ДНК са уграђеним ацикловиром на С3' крају је ефикасан инхибитор ДНК-полимеразе.

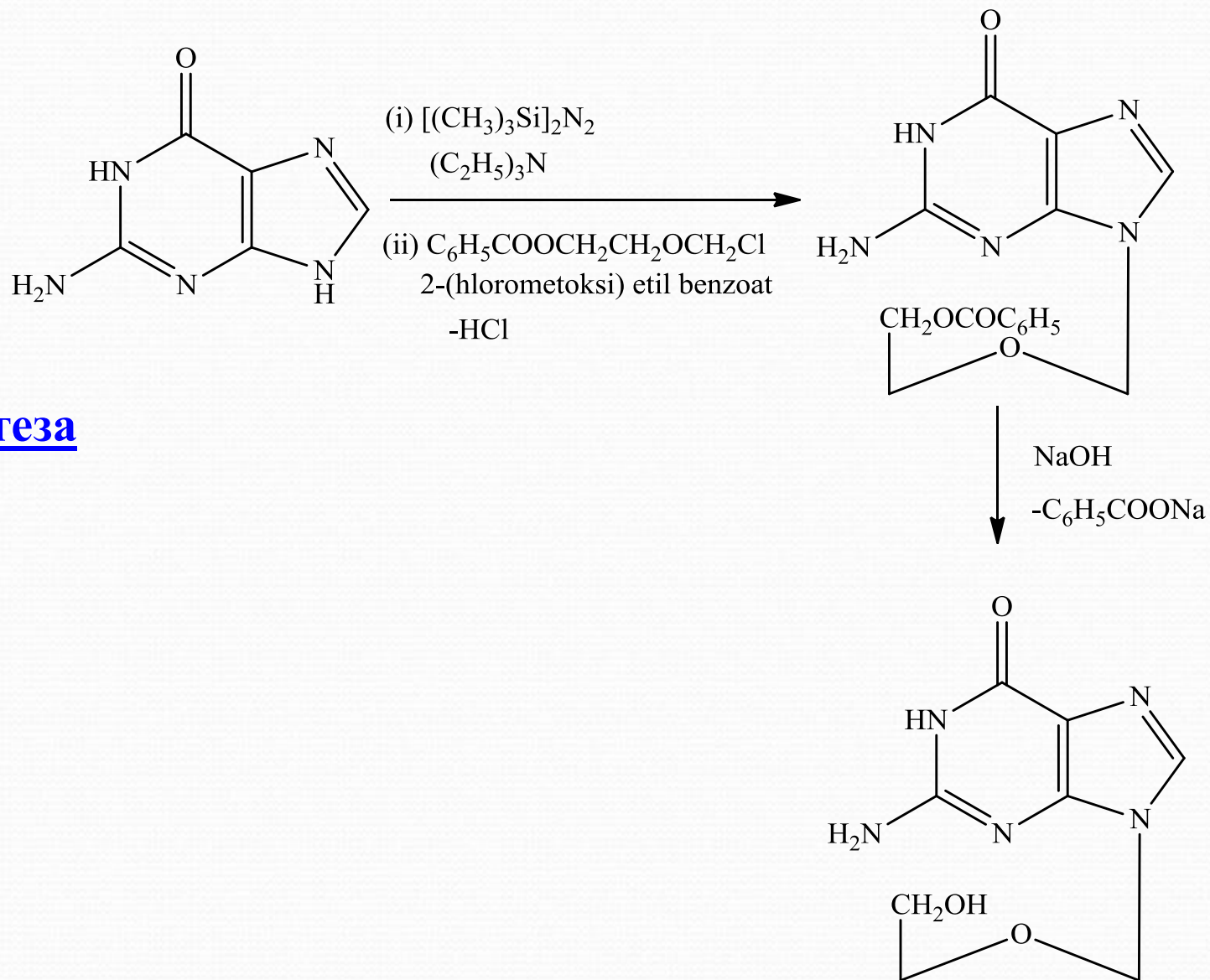
Ацикловир



Биотрансформација ацикловира и валацикловира приказана је на следећој шеми:



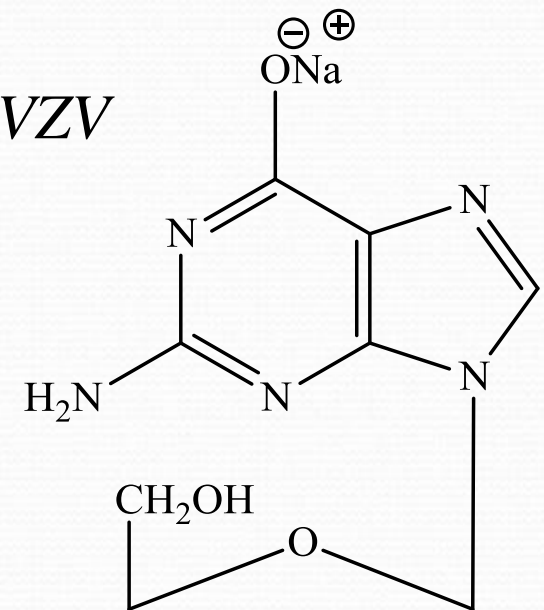
Ацикловир



Синтеза

Ацикловир

- Орално и парентерално.
- Интравенски - натријумова со, раствор јако алкалан ($\text{pH} = 11$), спора инфузија.
- Инфекције *HSV* вирусима: *HSV-1*, *HSV-2*, *VZV*
- Мање ефикасан према *CMV*
- Локално се примењује у облику масти код лечења херпесног кератитиса и херпеса гениталија.
- Резистенција

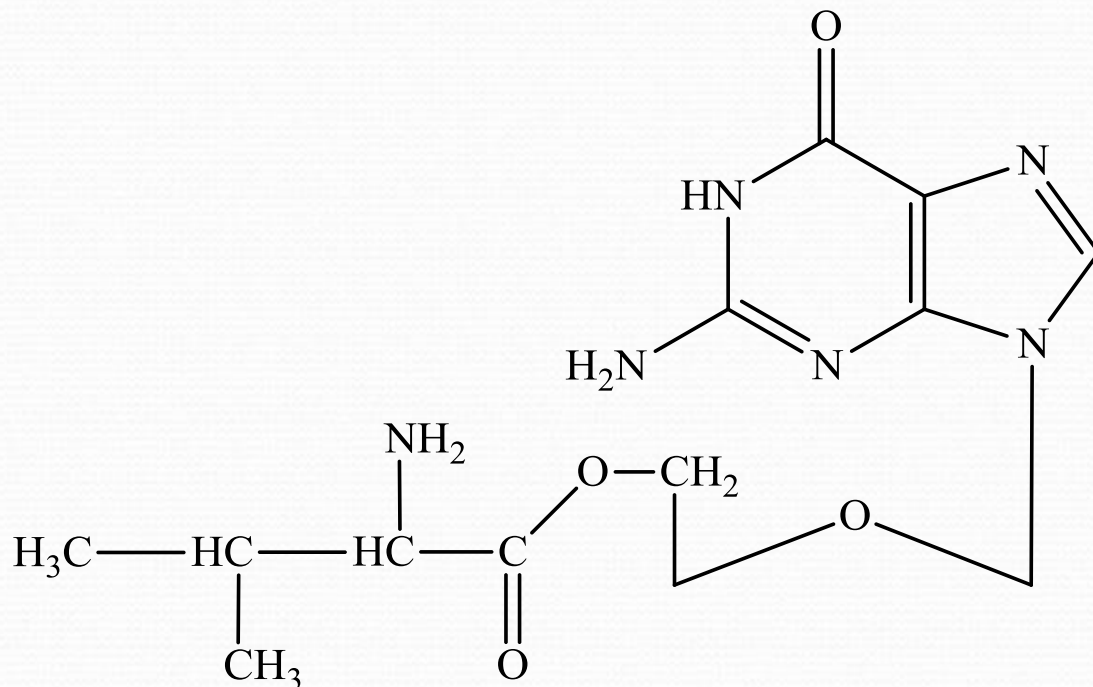


Ацикловир-натријум

Валацикловир

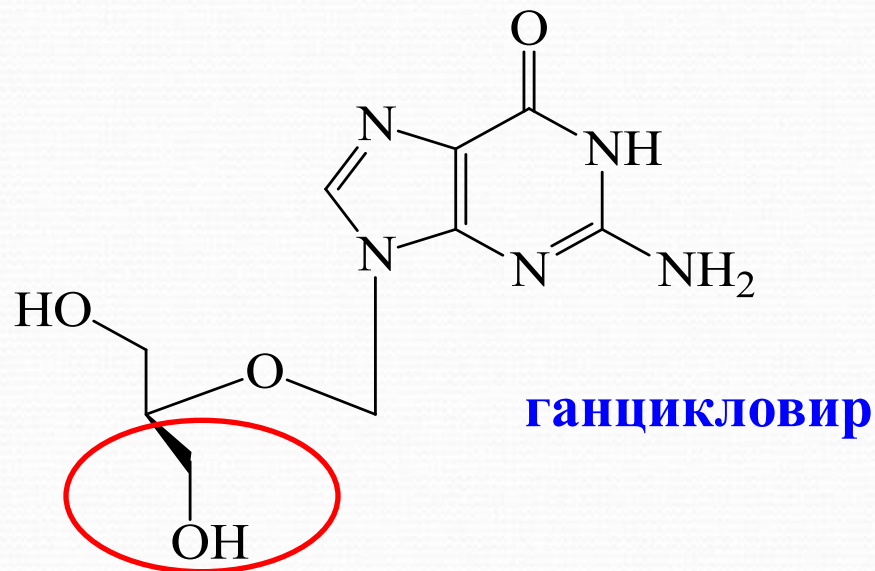
- Валацикловир-хидрохлорид - со *L*-валил естра ацикловира
- Биорасположивост око 55%, 2 до 3 пута више у односу на ацикловир

валацикловир

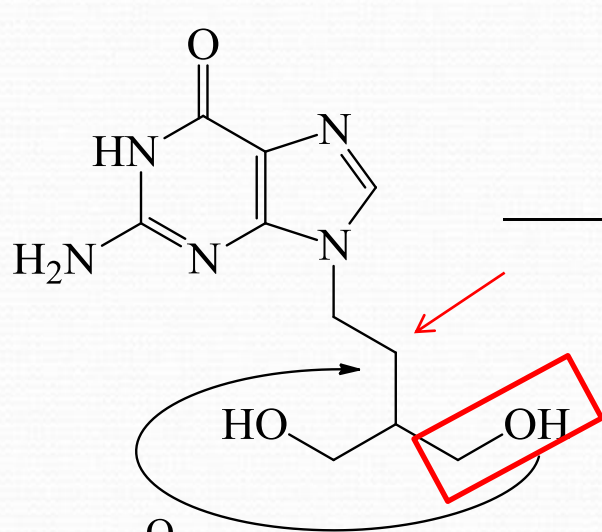


Ганцикловир

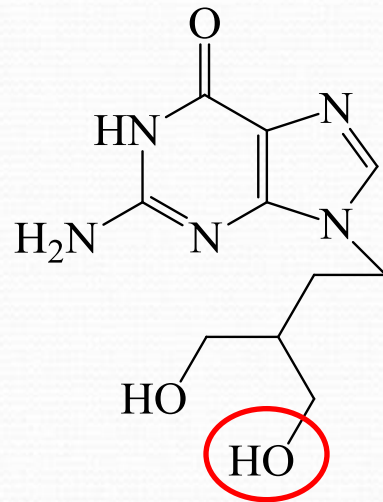
- Дериват ацикловира, додатна хидроксиметил група
- Задржава дејство према *HSV*, ефикаснији према *CMV*
- Селективнији инхибитор ДНК-полимеразе, знатно токсичнији, уградња у хуману ДНК.
- Користи се парентерално у лечењу *CMV* инфекција.



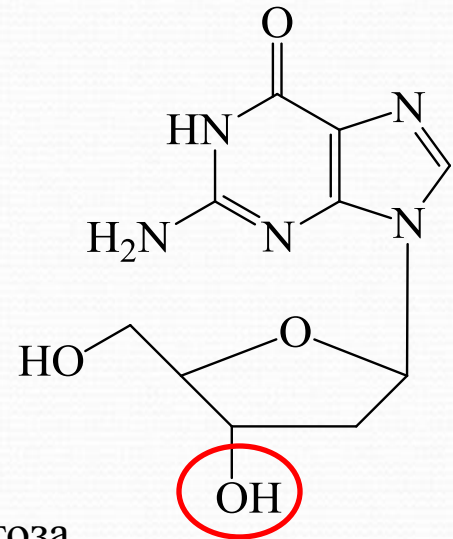
Пенцикловир



пенцикловир

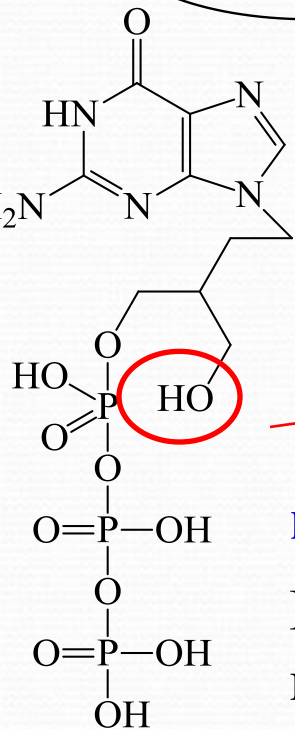


псеудопентоза



дезоксигуанозин

Пенцикловир \longrightarrow монофосфат \longrightarrow трифосфат



Не доводи до прекида ДНК ланца

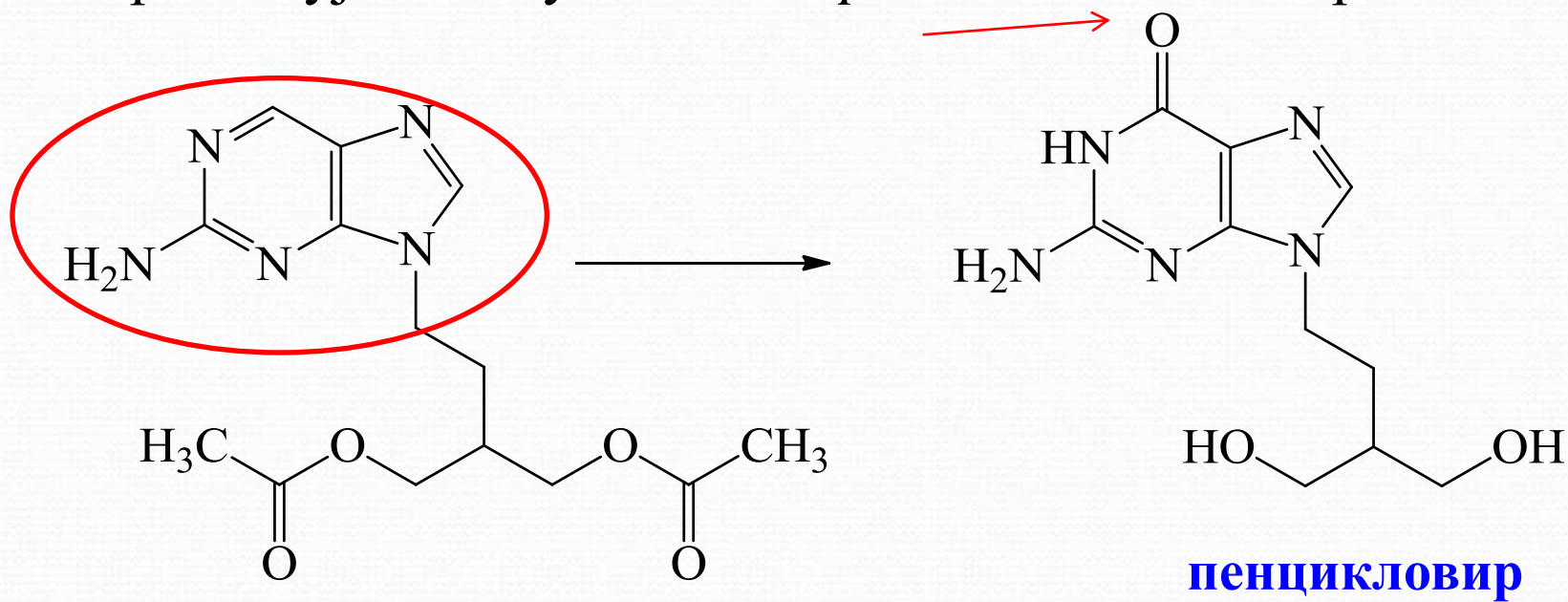
пенцикловир трифосфат

Рекурентни херпес *labijalis*. Користи се локално у виду крема.

ДНК-полимераза

Фамцикловир

- Фамцикловир - ацетиловани дериват пенцикловира
- *Prodrug*
- Примењује се 3 пута дневно *per os* за лечење херпеса.



Деацетиловање и оксидација у јетри

Нуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе

Механизам дејства нуклеозидних аналога - инхибиција реверзне транскриптазе

Услов: претходна фосфорилација у положају C5' одговарајућом киназом.

Механизам инхибиције се врши на 2 начина:

1. компетитивна инхибиција природног нуклеозид 5'-фосфата
2. присуством 5' хидроксилне групе молекул се уграђује у ланац који се синтетише, недостатак 3' хидроксилне групе доводи до изостанка грађења фосфодиестарских веза

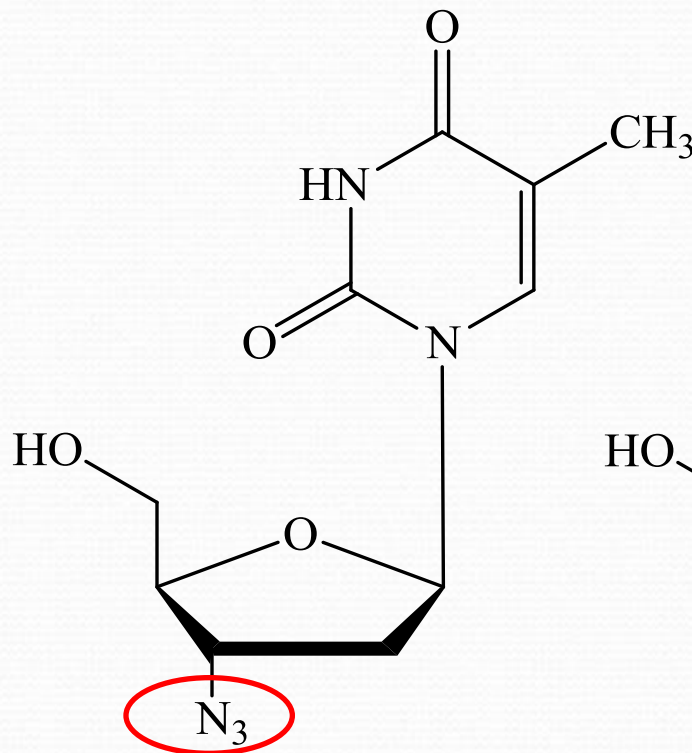
SAR

SAR студијама је утврђено да је за антивирусну активност неопходно присуство:

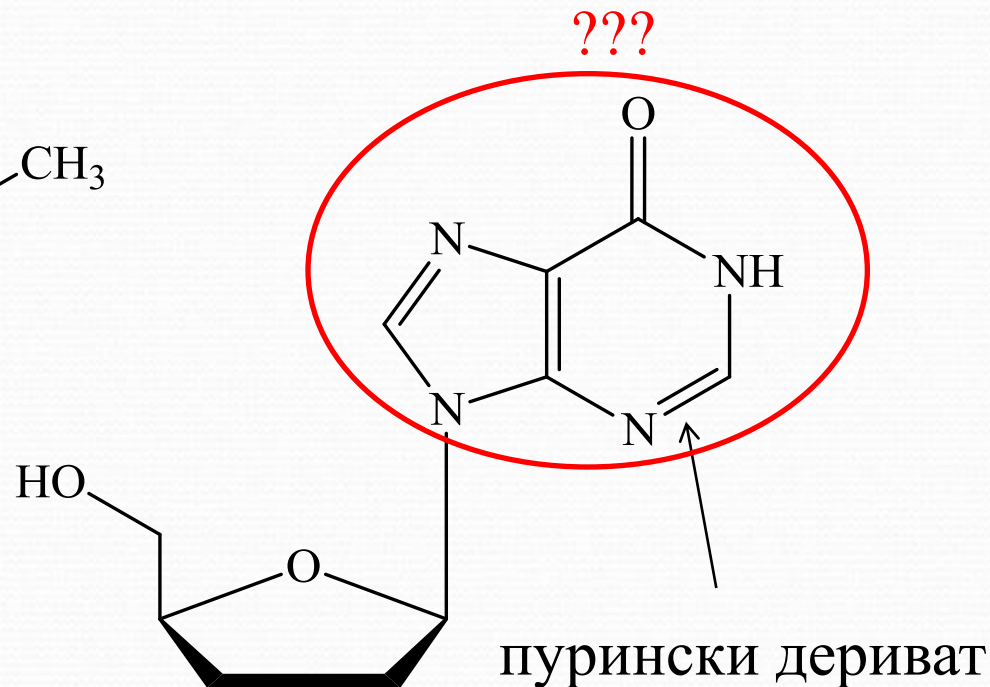
- C5' OH групе
- Структурне модификације у C3' или C2' (двогуба веза, азидо група, епимеризација)
- Присуство сумпора као хетероатома уместо метиленске групе (изостерија) не доводи до смањења антивирусног дејства
- Нуклеозиди који имају остатак шећера у пиранозном или у фуранозном облику неактивни су као антивиротици ако није модификована бар једна хидроксилна група

Пиримидински инхибитори реверзне транскриптазе

- Зидовудин синтезисан из тимидина



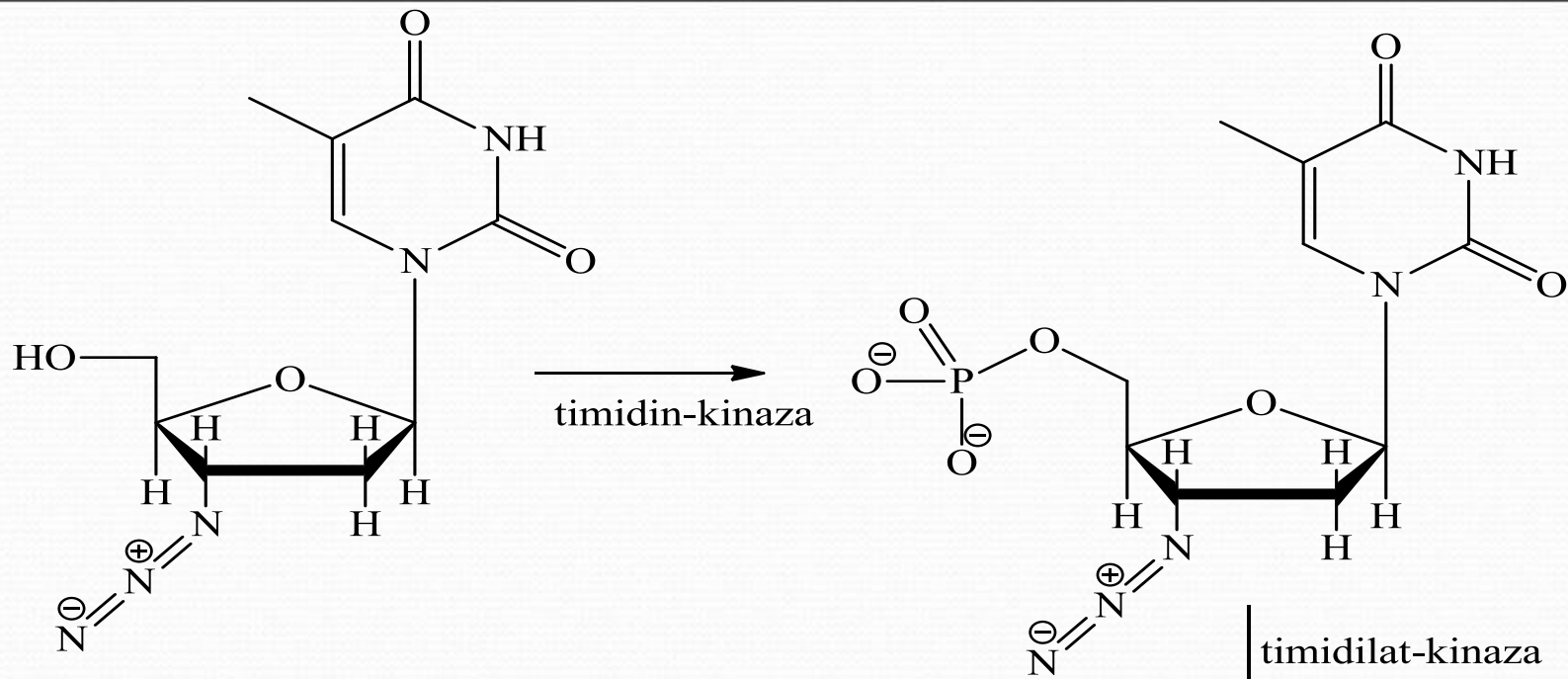
зидовудин



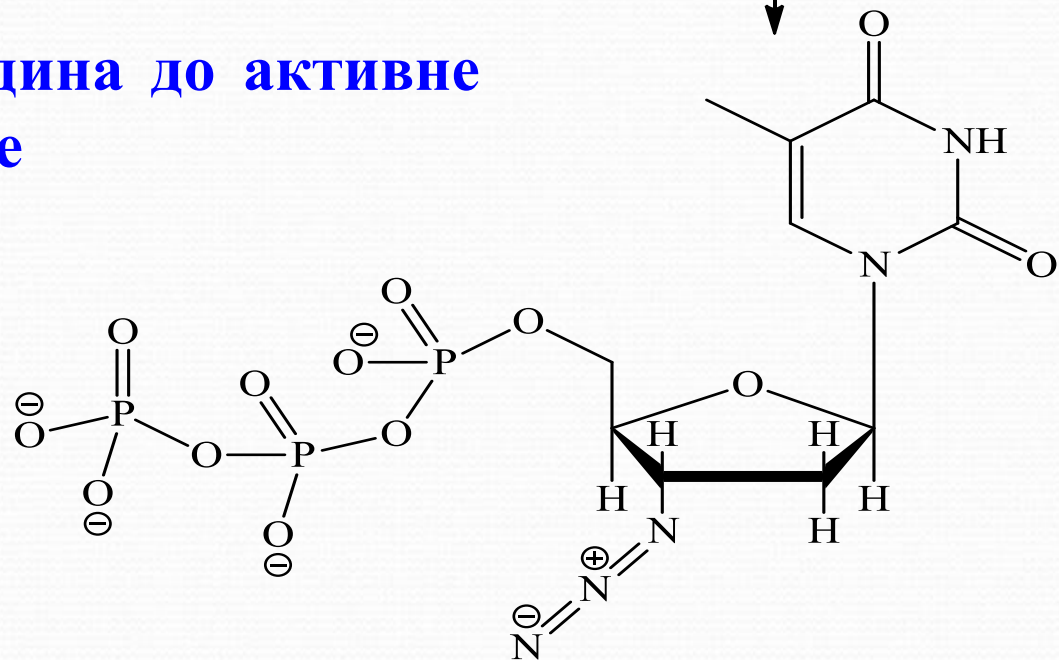
диданозин

Зидовудин

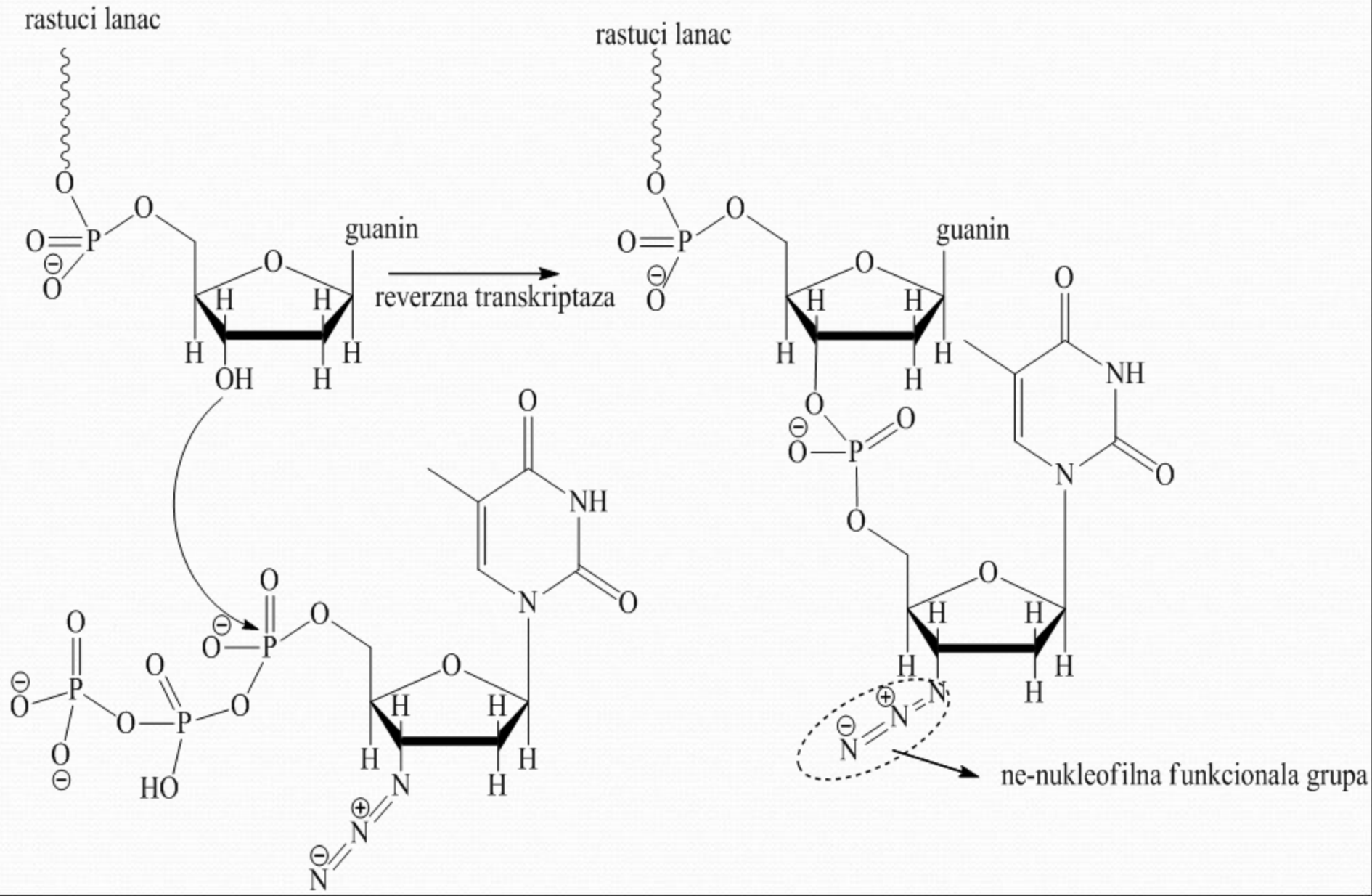
- Антиметаболит
- Делује на ретровирусе.
- Зидовудин - *prodrug* супстанца, активни метаболити зидовудин монофосфат и трифосфат
- Уградња у некомплетну провирусну ДНК, ланац ДНК се завршава на месту уградње зидовудин трифосфата



Конверзија зидовудина до активне трифосфатне форме



Механизам дејства зидовудина



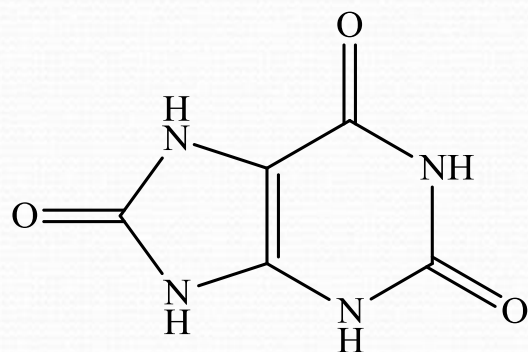
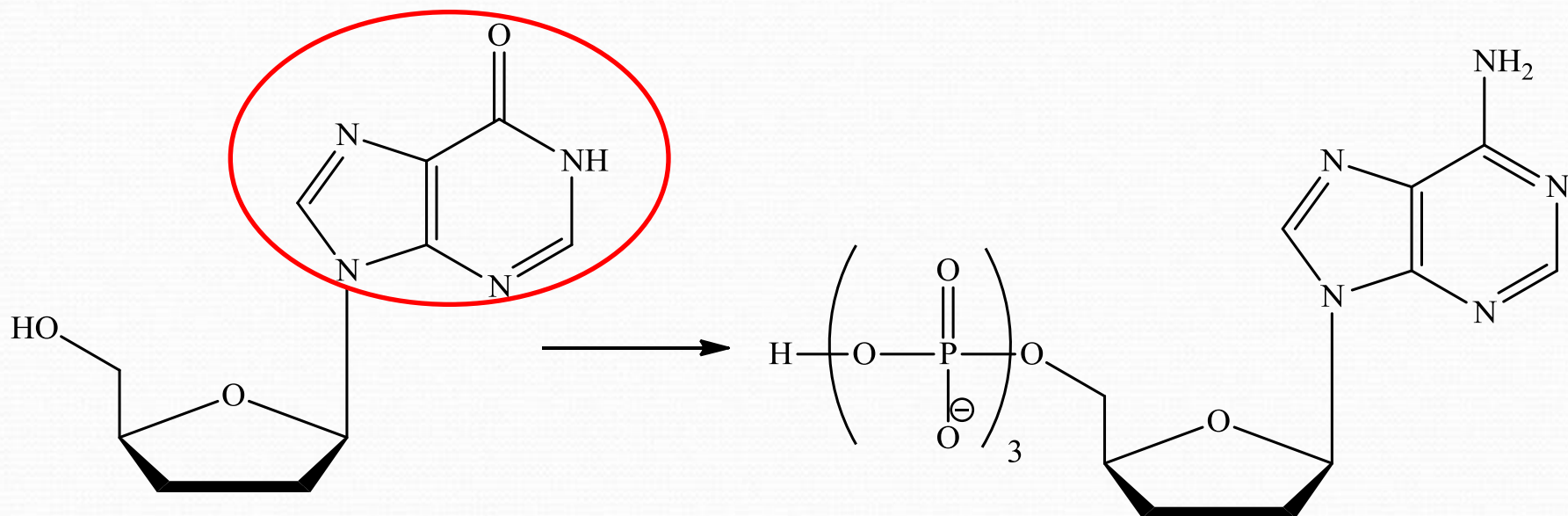
Зидовудин

- Честа појава резистенције код оболелих од *AIDS*-а
- У терапији се користи орално и интравенски
- Фотосензитиван је
- Оштећење коштане сржи, конфузија, замор, миопатија и миозитис

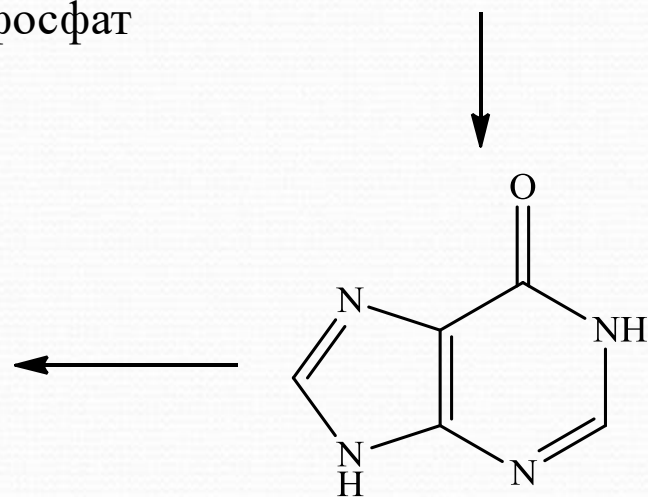
Диданозин

- Диданозин - хипоксантински нуклеозид.
- Користи се у терапији *HIV* инфекције код које је развијена резистенција на зидовудин.
- Комбинација зидовудина и диданозина има синергистичко дејство у процесу инхибиције репликације *HIV* вируса.

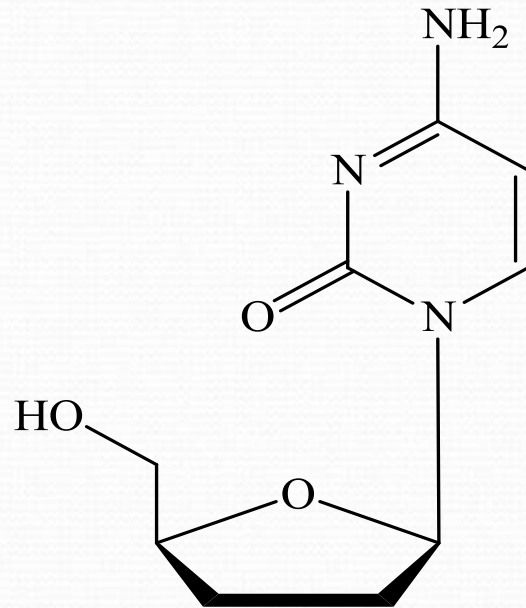
Биотрансформација диданозина



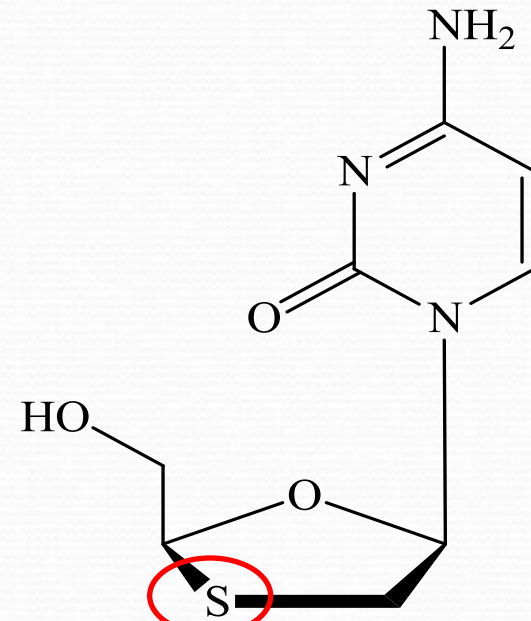
mokracna kiselina



Залцитабин и ламивудин



залцитабин



ламивудин

2',3'-дидезоксицитидин

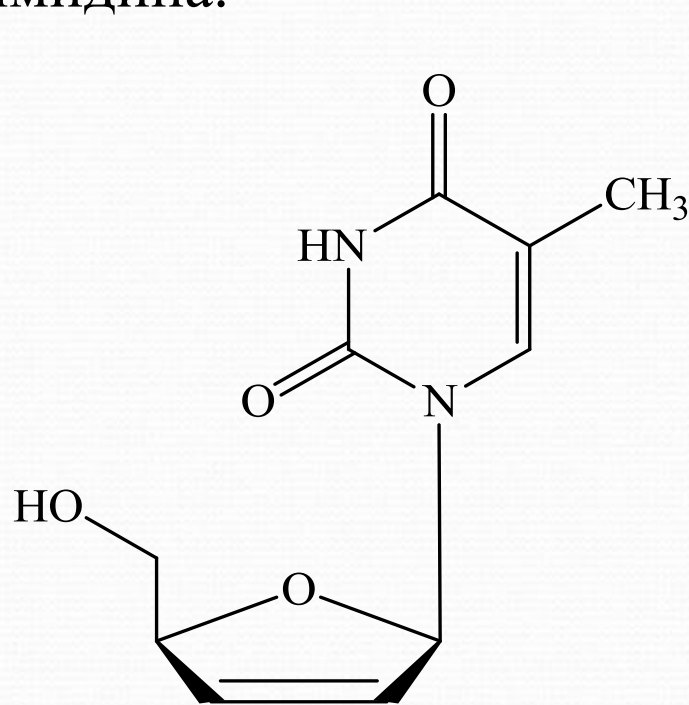
- Залцитабин - пиримидински антиметаболит цитидина, инхибира RT у активном облику трифосфата.
- Ламивудин добијен изостерном супституцијом угљениковог атома сумпором, трифосфат инхибира RT

Залцитабин и ламивудин

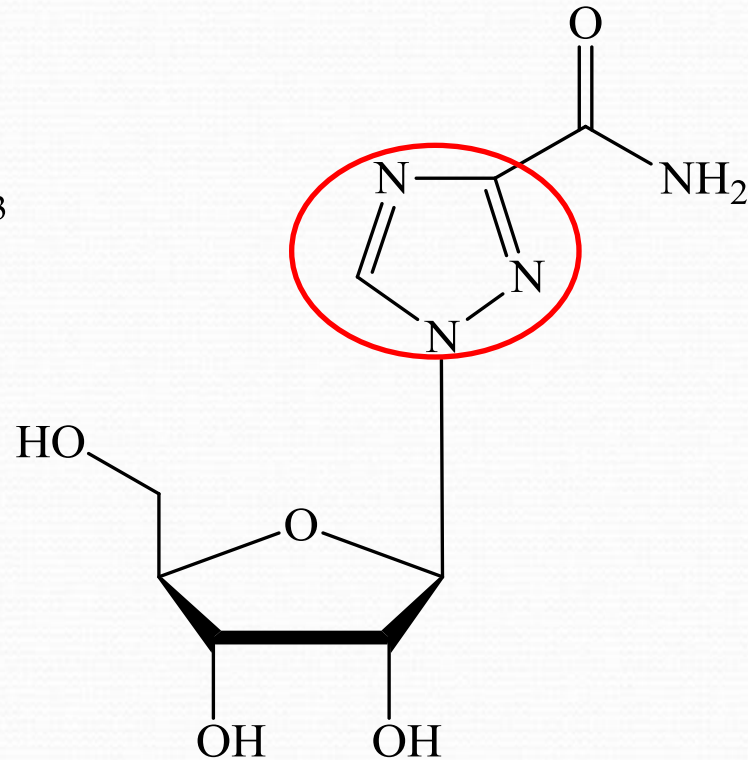
- Комбинација залцитабина и зидовудина синергистички инхибира репликацију *HIV* вируса
- Енантиомер (-)-ламивудина има већу антивирусну активност и мању токсичност од (+)-ламивудина.
- Резистенција, комбинација са зидовудином

Ставудин

- Ставудин - незасићени пиримидински нуклеозид, аналог тимидина.



ставудин



рибавирин

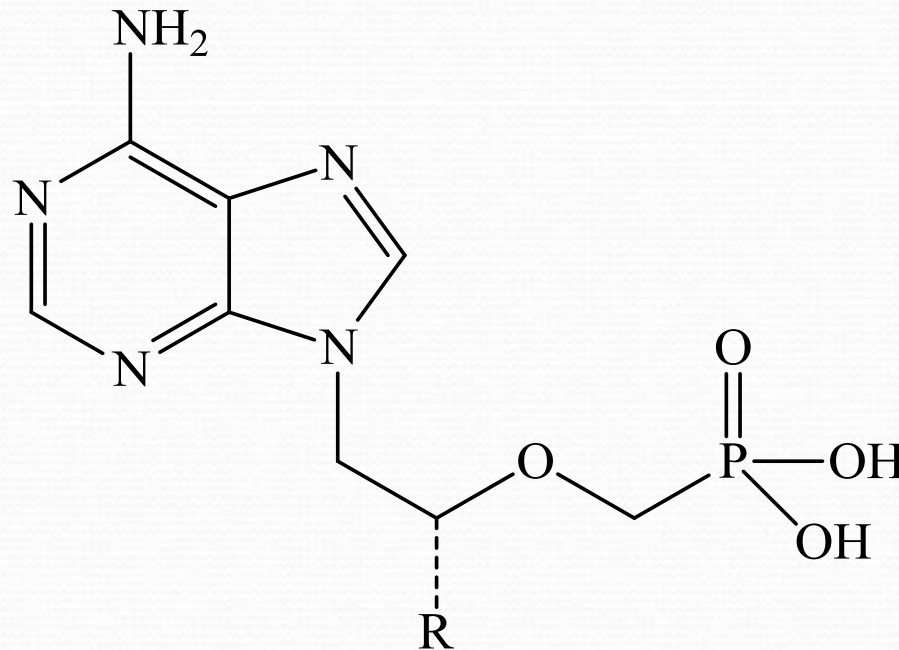
- Ривабирин у својој структури садржи триазолски прстен.

Рибавирин

- Кристални производ који показује полиморфизам.
- Рибавирин монофосфат инхибира инозин монофосфат-дехидрогеназу спречавајући конверзију инозин монофосфата у ксантин монофосфат који је неопходан за синтезу гуанозин трифосфата.
- Рибавирин трифосфат инхибира вирусну РНК-полимеразу
- Примењује се у виду аеросола у терапији вирусних инфекција доњих респираторних путева и орално за лечење вирусних хепатитиса

Пурински инхибитори реверзне транскриптазе

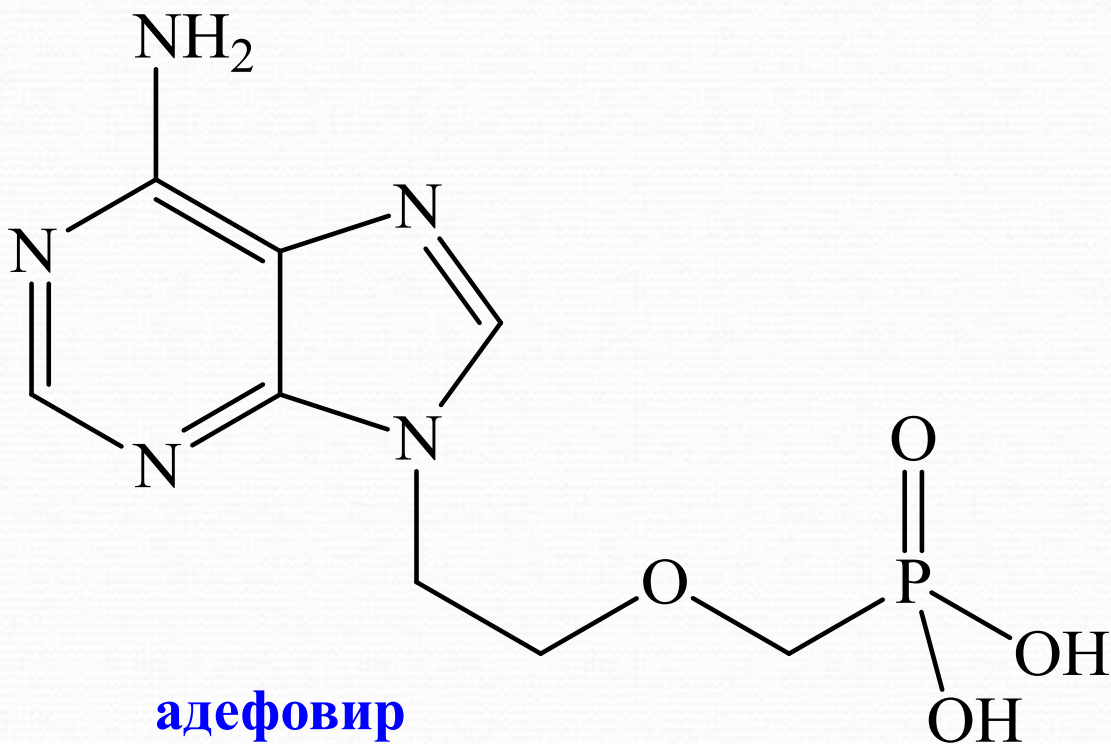
Нуклеозиди са отвореним тетраhydroфуранским прстеном.



Назив	R
Адефовир	H
Тенофовир	CH ₃

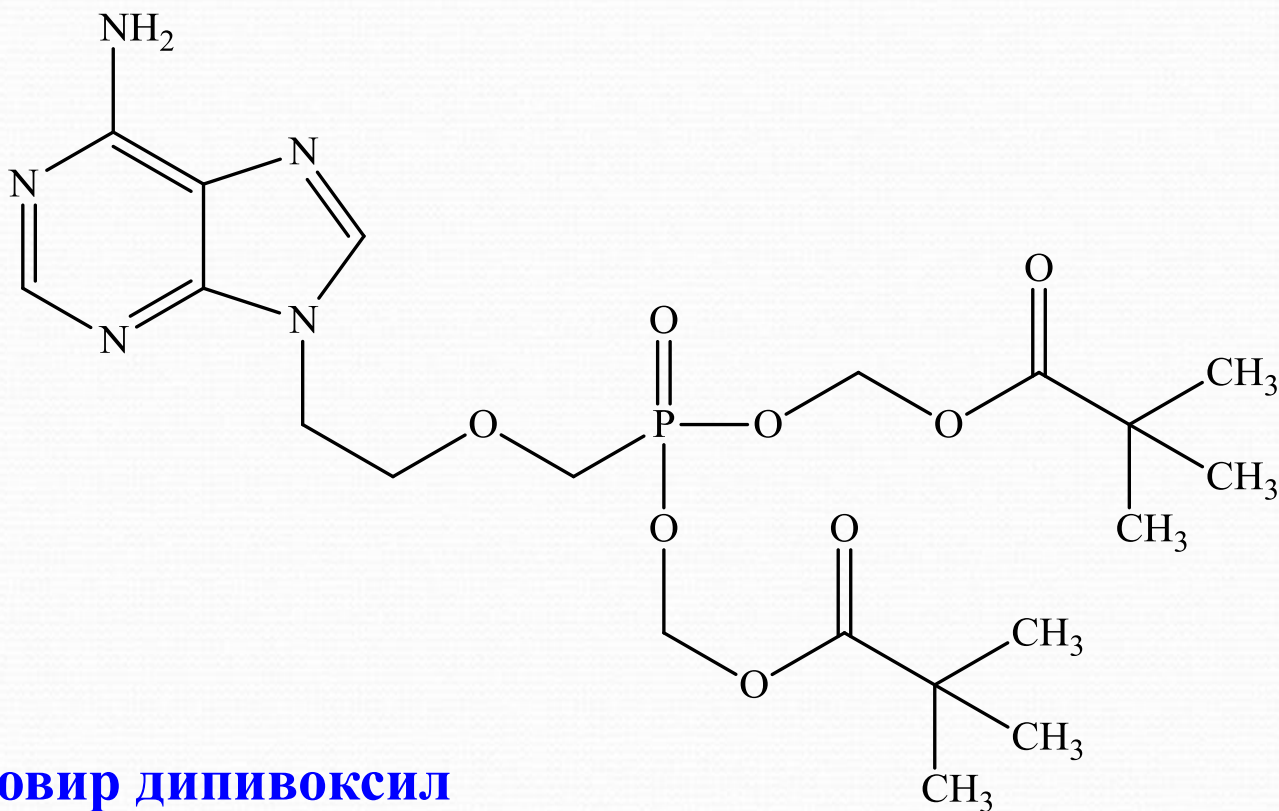
Адефовир

- Користи се у лечењу хроничног хепатитиса Б који је постао резистентан на ламивудин.
- Примењује се орално.



Адефовир дипивоксил

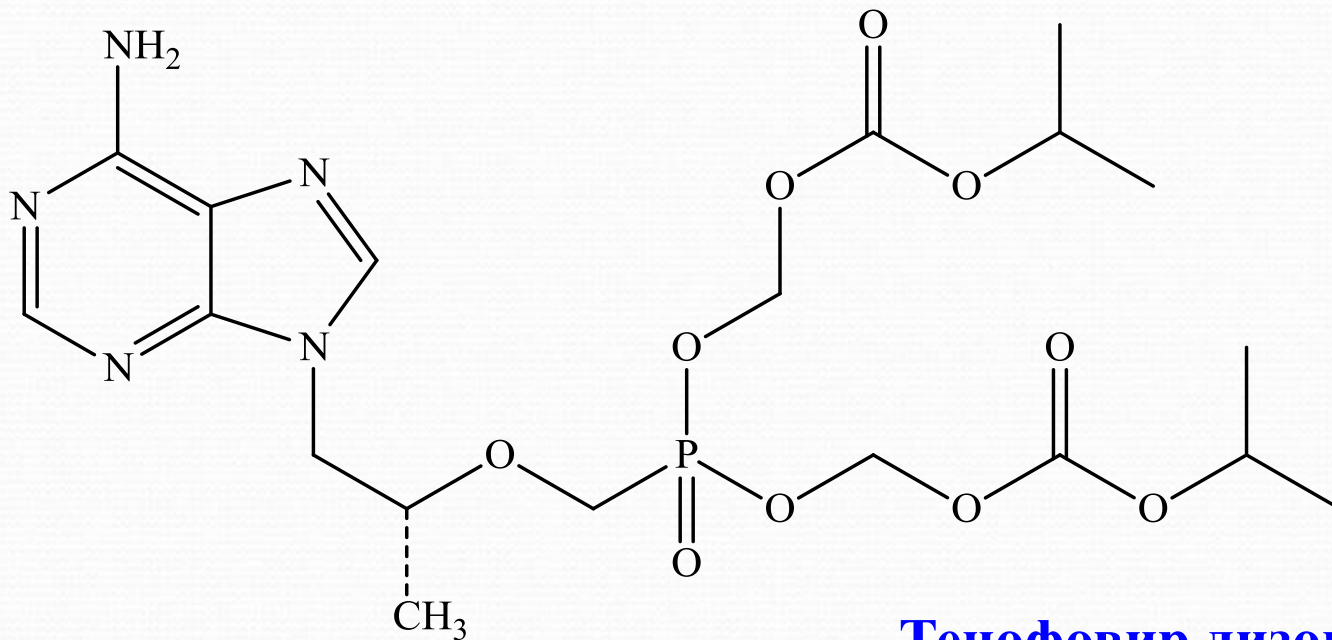
- Адефовир дипивоксил је орално активна *prodrug* супстанца, користи се у терапији *HIV-1* инфекције и хроничног хепатитиса Б



адефовир дипивоксил

Тенофовир

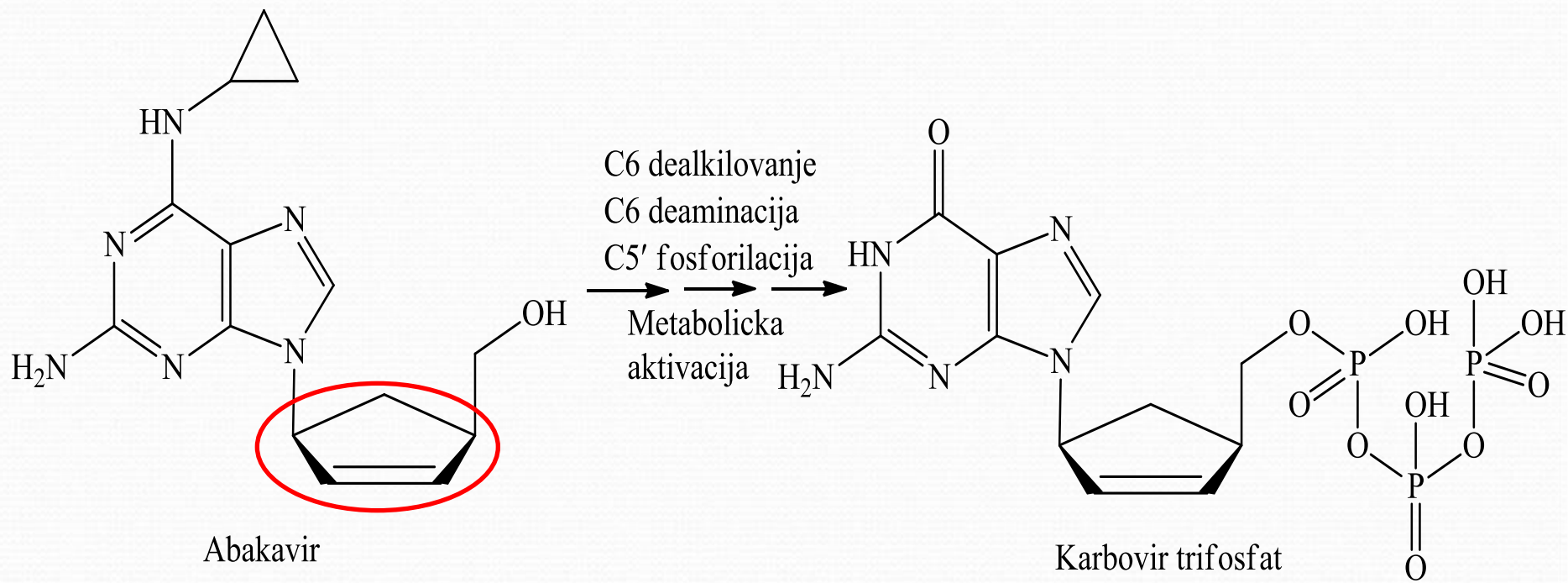
- Ациклични нуклеотидни аналог који се користи у облику естра дизопроксила као *prodrug* супстанца.
- Лечење *HIV* инфекције и вирусних хепатитиса



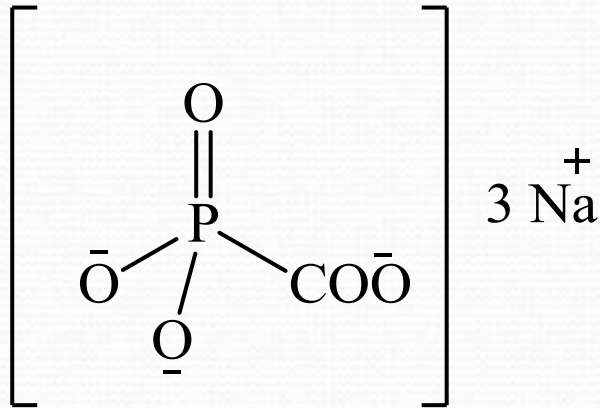
Тенофовир дизопроксил

Абакавир

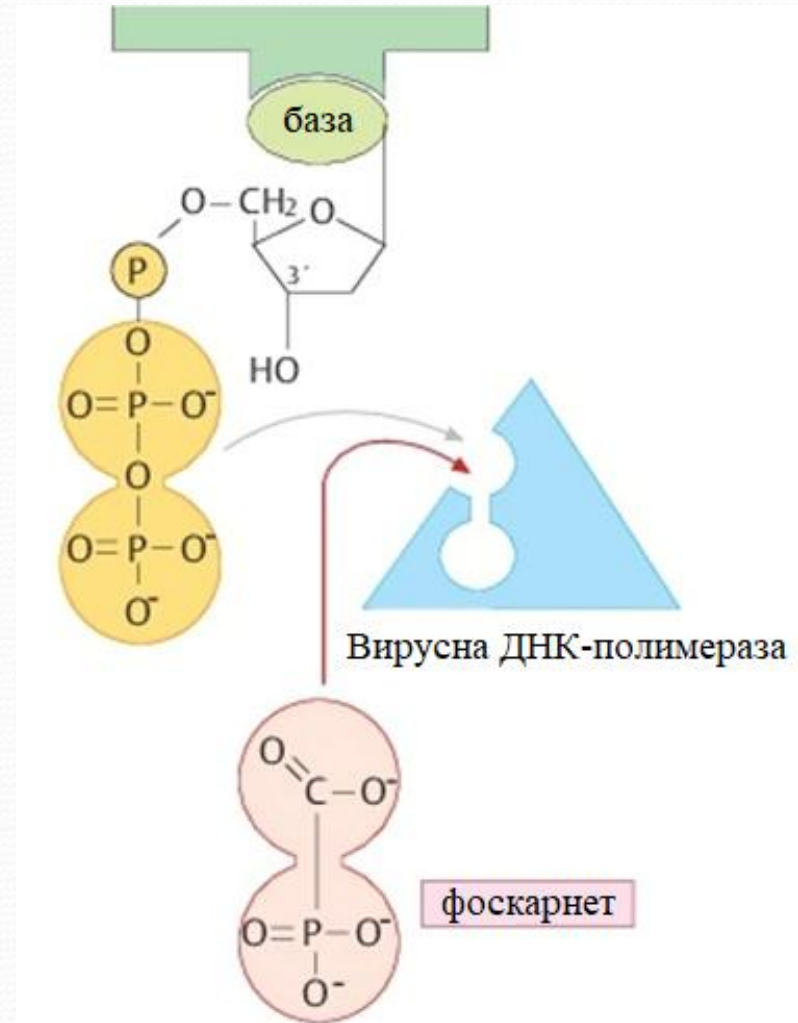
- Метаболички се активира биотрансформацијом у активни карбовир трифосфат који инхибира *HIV-1* реверзну транскриптазу.



Фоскарнет



- Некомпетитивна инхибиција
- Може синергистички деловати са зидовудином и диданозином
- тринатријумова со карбоксифосфата



HIV-антивиротици

- Инфекција ретровирусом хумане имунодефицијенције (*HIV* вирусом)
- Синдром стечене имунодефицијенције (*AIDS*) терминална фаза у развоју инфекције
- **Почетак терапије:** број $CD4^+$ Т-лимфоцита $< 350/\mu l$, број вирусних честица $> 50\ 000/\mu l$
- Комбинација два нуклеозидна инхибитора са једним ненуклеозидним инхибитором или једним инхибитором протеазе.
- “Високоактивна антиретровирусна терапија - **HAART**”

Патогенеза *HIV* инфекције

- Тропизам за CD^+ ћелије
- Поремећаји целуларног имунитета
- Вирус прво напада и уништава $CD4^+$ Т-лимфоците

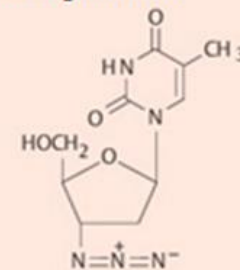
Најзначајнији антивиротици који делују на *HIV* вирусе су:

- **Инхибитори фузије *HIV*-1 вируса са CD^+ ћелијама**
- **Инхибитори реверзне транскриптазе**
- **Инхибитори ДНК-полимеразе**
- **Инхибитори интегразе**
- **Инхибитори *HIV*-протеазе**



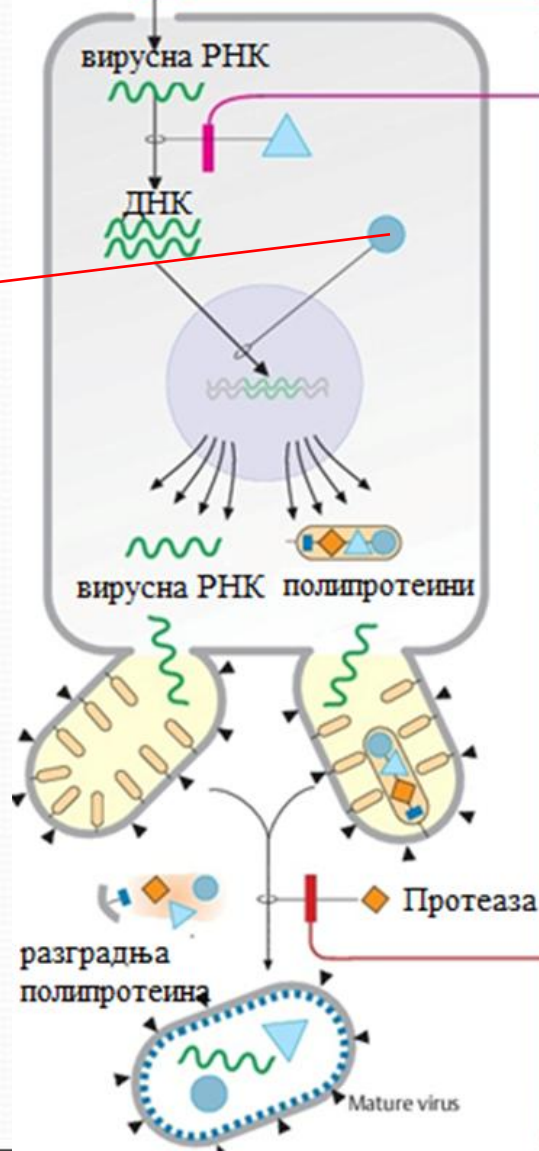
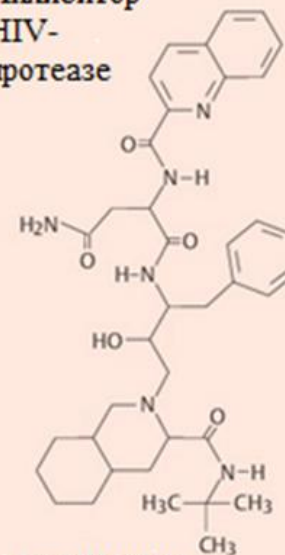
инхибитор фузије
енфувиртид

Инхибитор реверзне
транскриптазе



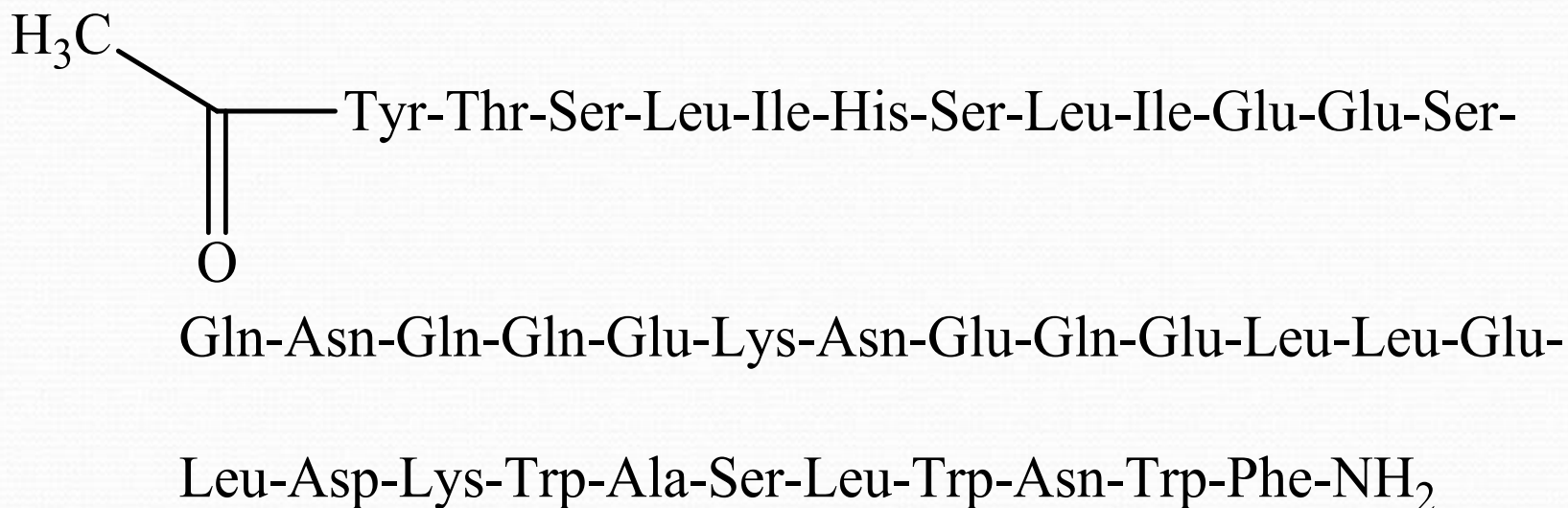
Инхибитори интегразе:
ралтегравир

Ингибитор
HIV-
протеазе



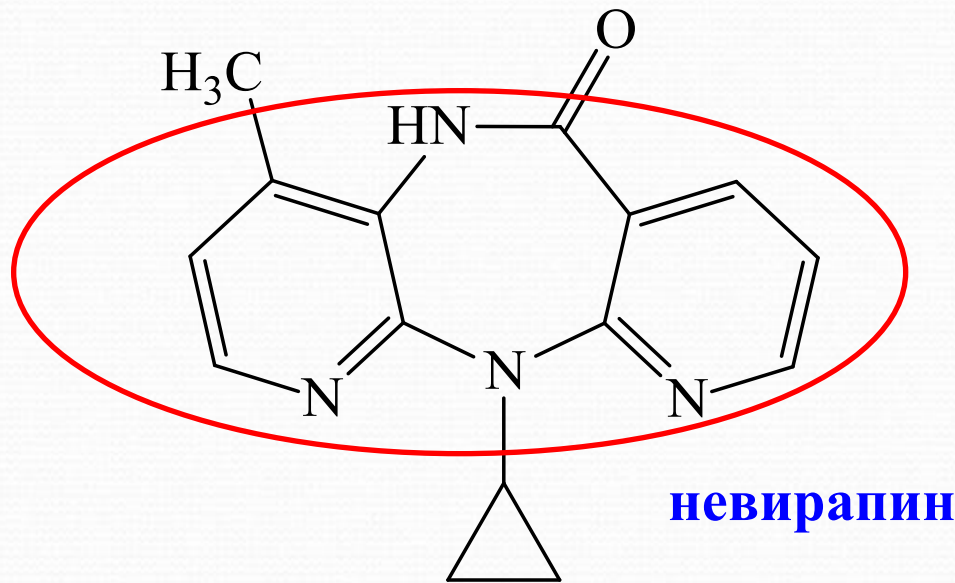
Енфувиртид

- Енфувиртид - инхибитор фузије *HIV-1* ретровируса са $CD4^+$ ћелијама. Полипептид, у примарној структури садржи 36 аминокиселина.

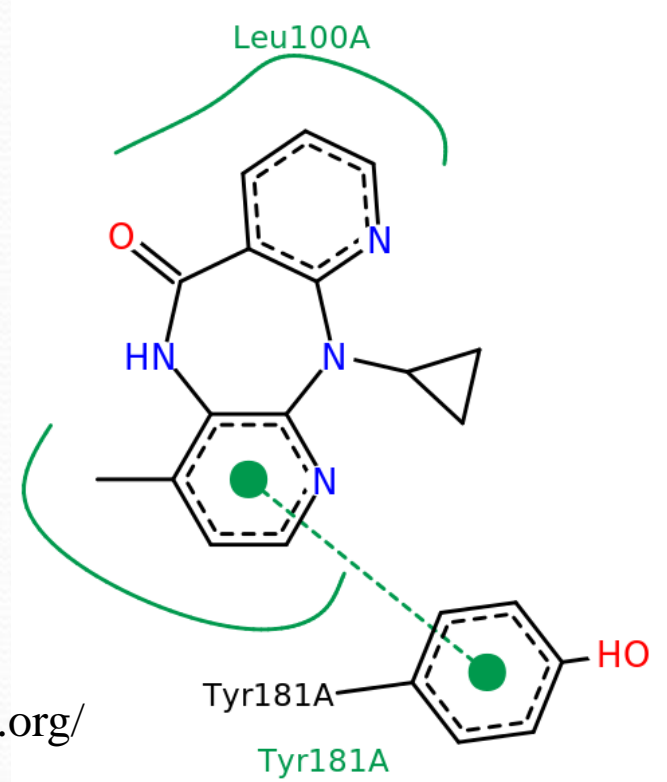


енфувиртид

Ненуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе



Преузето са *Protein Data Bank* - <https://www.rcsb.org/>



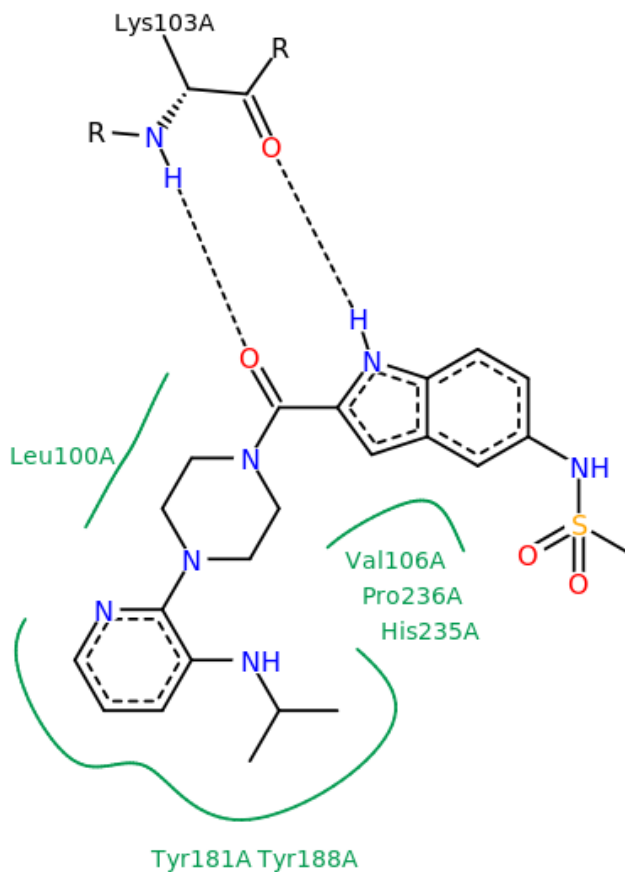
- Делује на *HIV-1* вирусе који су резистентни на зидовудин.
- Структурни услов за дејство – за диазепински циклус мора бити везан бар један пиридински циклус

Делавирдин и ефавиренз

делавирдин

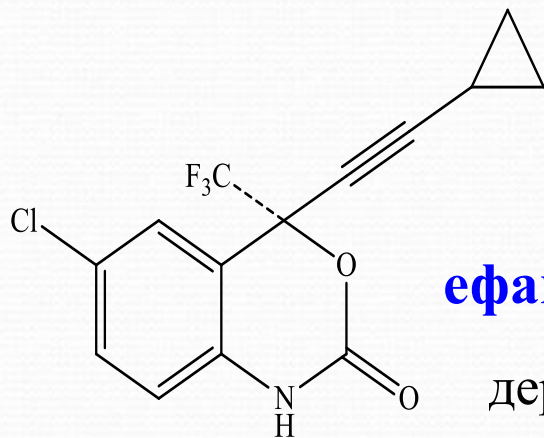


- Инхибитор *HIV-1* RT + зидовудин.



Преузето са *Protein Data Bank* -
<https://www.rcsb.org/>

ефавиренз



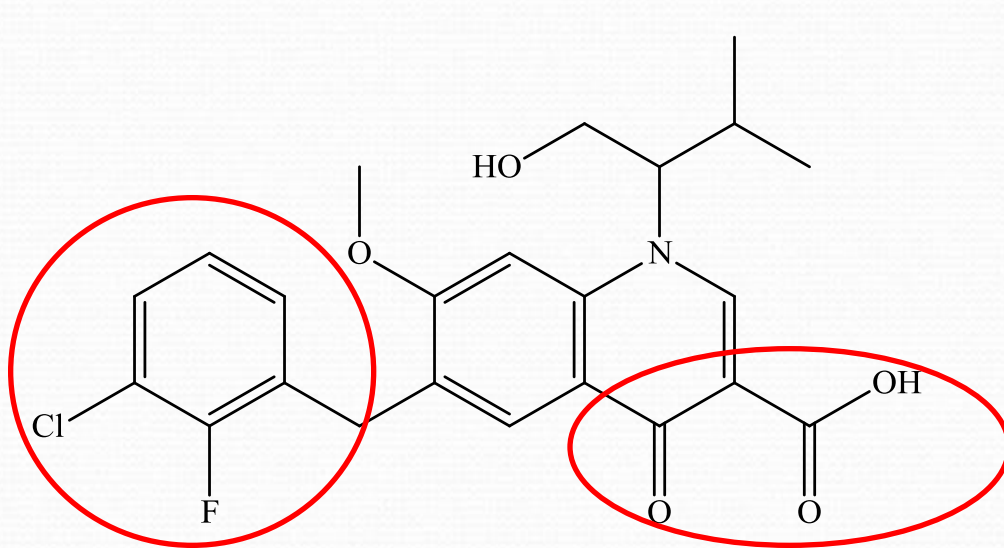
дериват бензоксазина.

Инхибитори интегразе

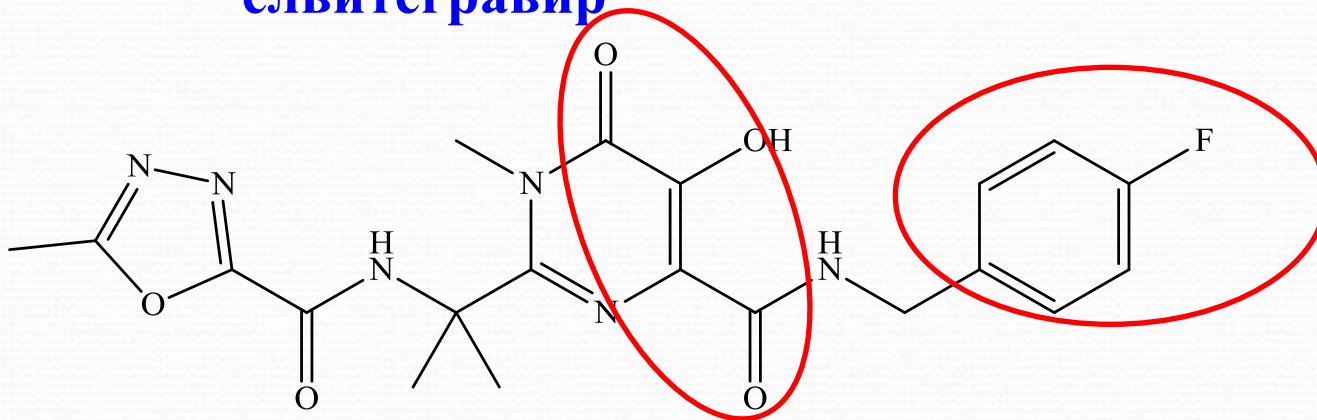
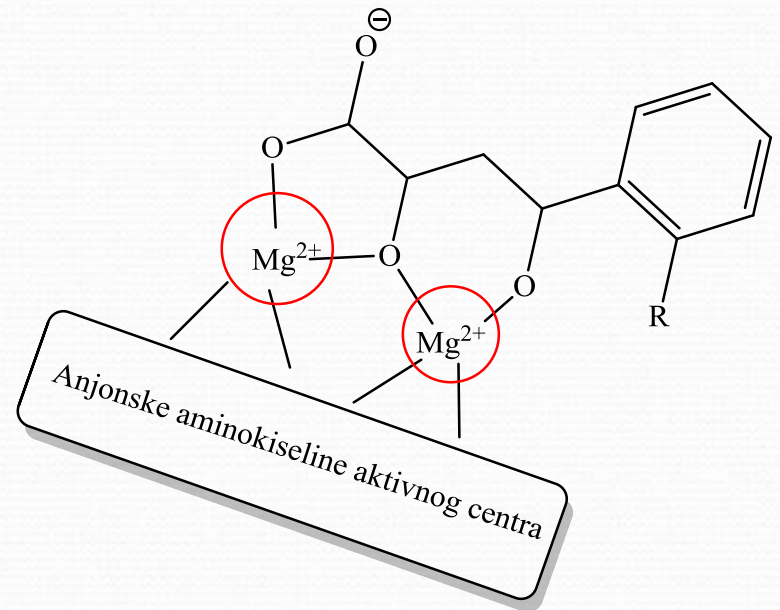
- *HIV*-1 интеграза (IN)
- 3 домена: N-терминални домен, (NTD), домен каталитичког језгра (CCD) и C-терминални домен
- Mg^{2+} и Mn^{2+} неопходни кофактори за фазу интеграције
- IN инхибитори инактивирају кофакторе хелацијом
- Дизајн: активни молекул садрже структурни домен који координује двовалентне јоне у активном месту ензима
- Ралтегравир и елвитегравир се везују за Mg^{2+} јоне активног места ензима
- Алостерна инхибиција

Инхибитори интегразе

- 2 структурне специфичности: хидрофобни супституисани бензилни остатак и хелирајућа тријада која везује два Mg^{2+} јона



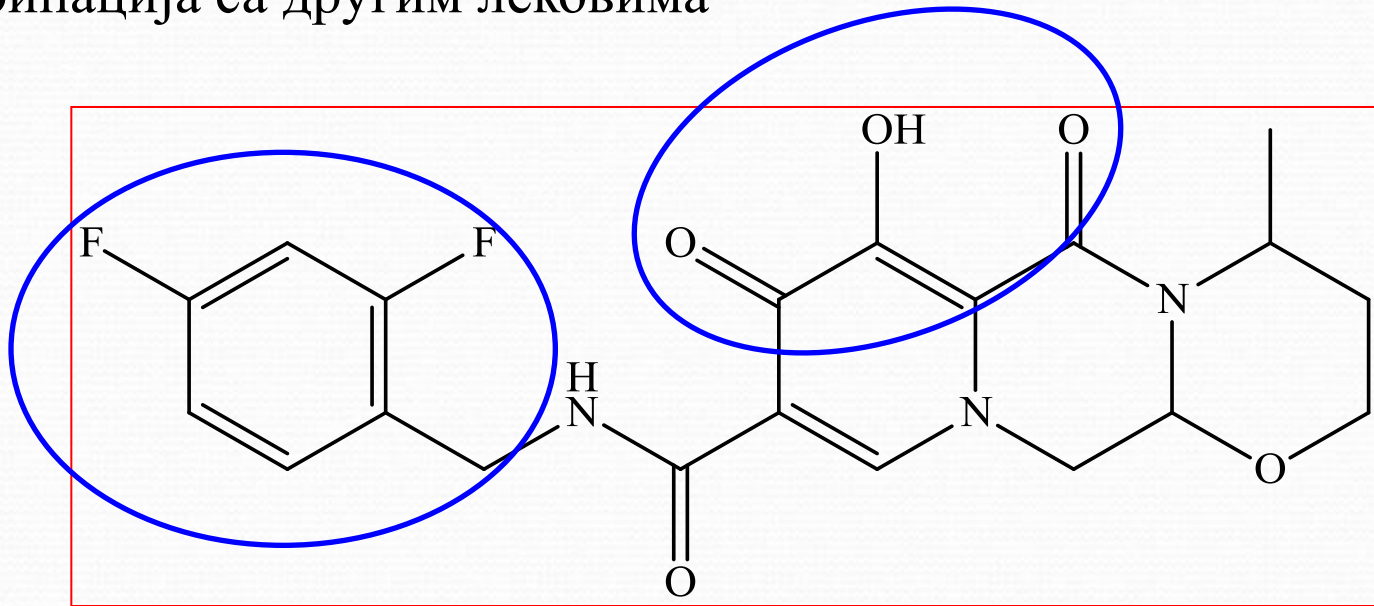
елвитегравир



ралтегравир

Инхибитори интегразе

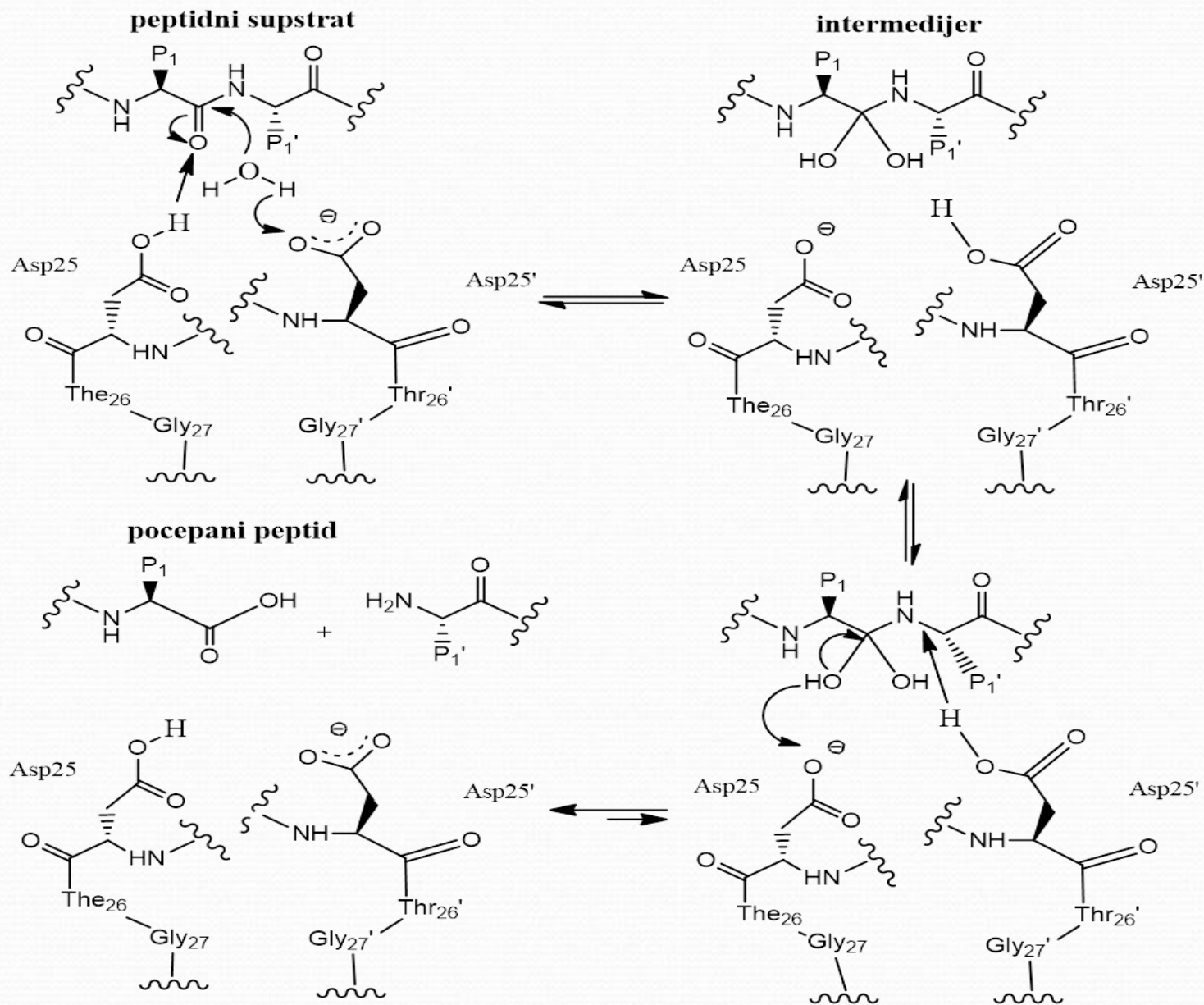
- Долутегравир
- Орална примена
- Комбинација са другим лековима



HIV-протеаза

- Симетричан димерни протеин који је састоји из 2 идентичне субјединице
- Припада групи аспартил протеаза
- Катализује цепање везе Phe и Pro

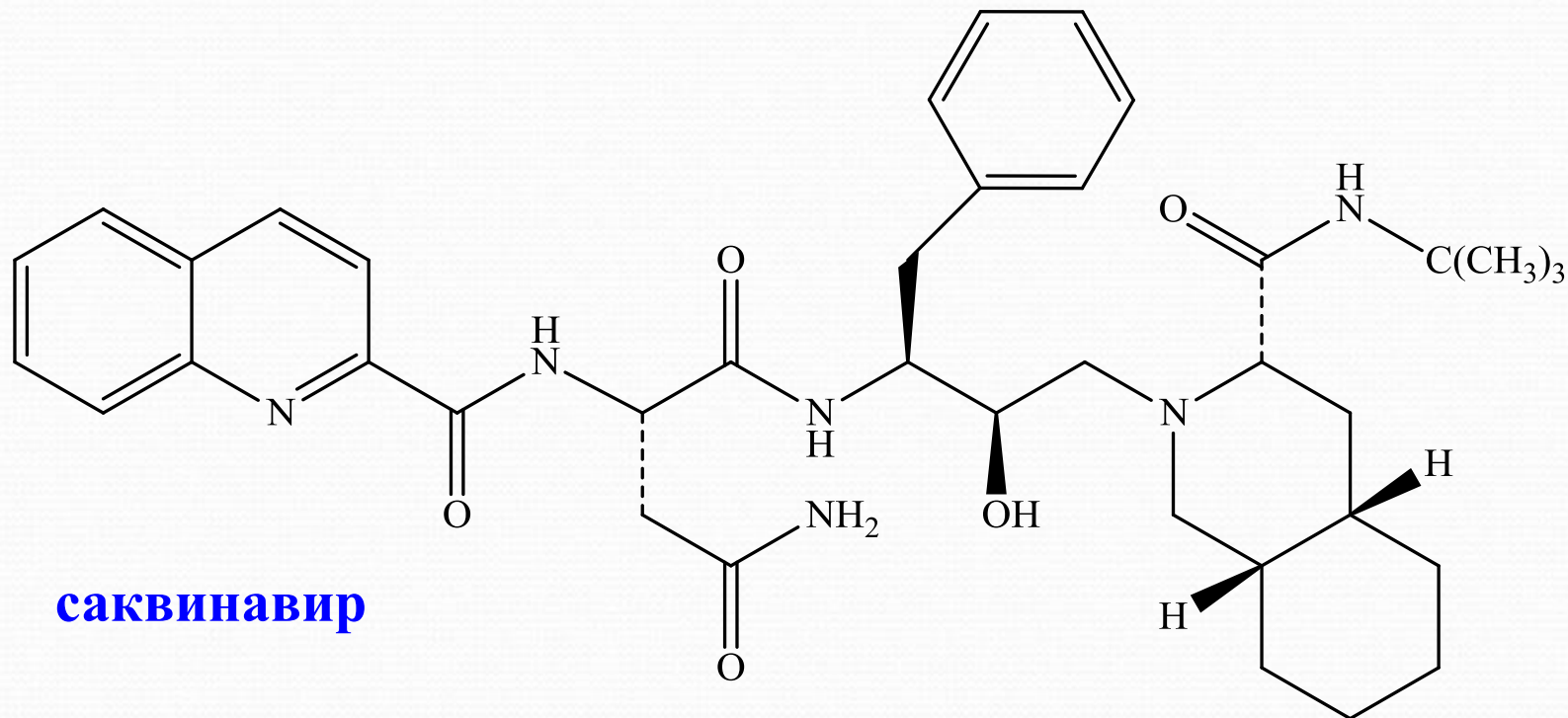
HIV-протеаза



HIV-протеаза

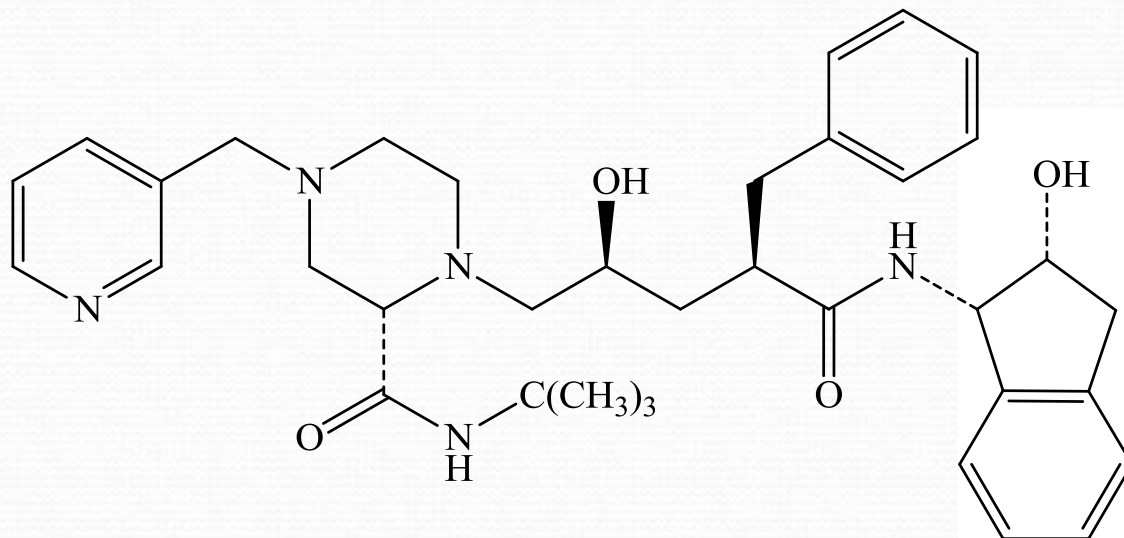
- Прва генерација: саквинавир, индинавир, нелфинавир и ампренавир
- Друга генерација: фосампренавир, лопинавир, атазанавир, дарунавир, типранавир

Инхибитори *HIV*-протеазе



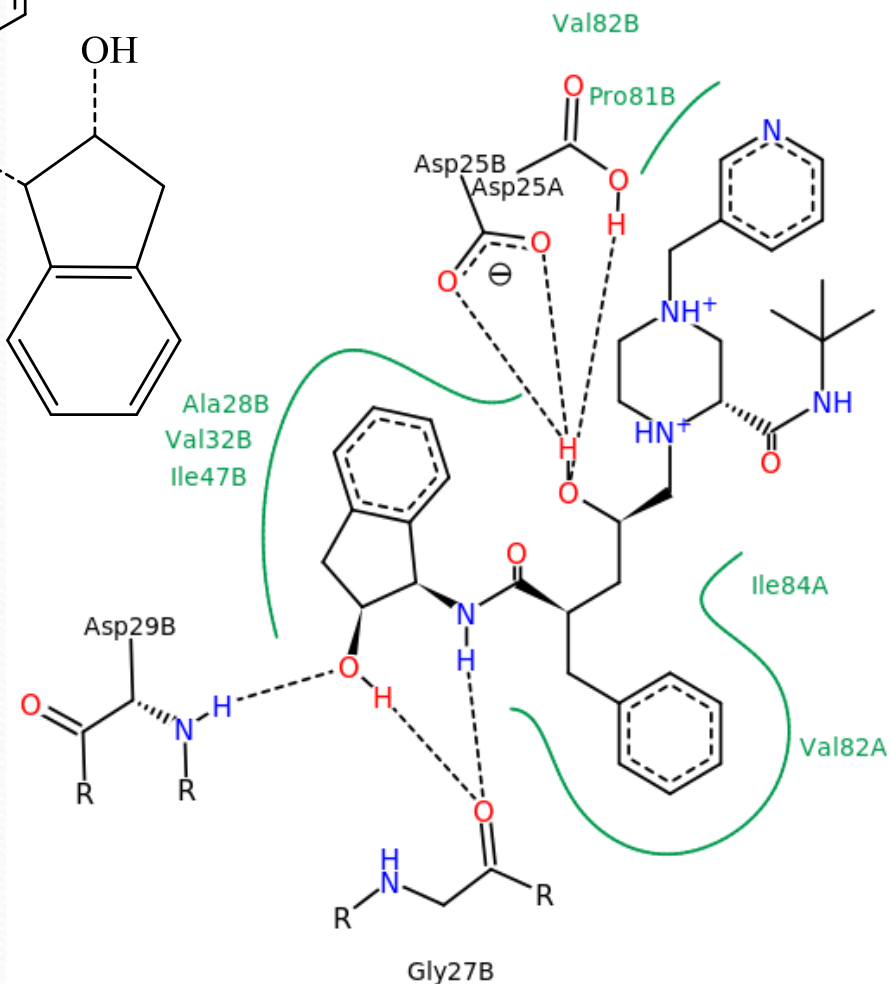
- Синергистичко дејство са инхибиторима реверзне транскриптазе залцитабином и зидовудином.
- Примењује се орално.

Инхибитори *HIV*-протеазе



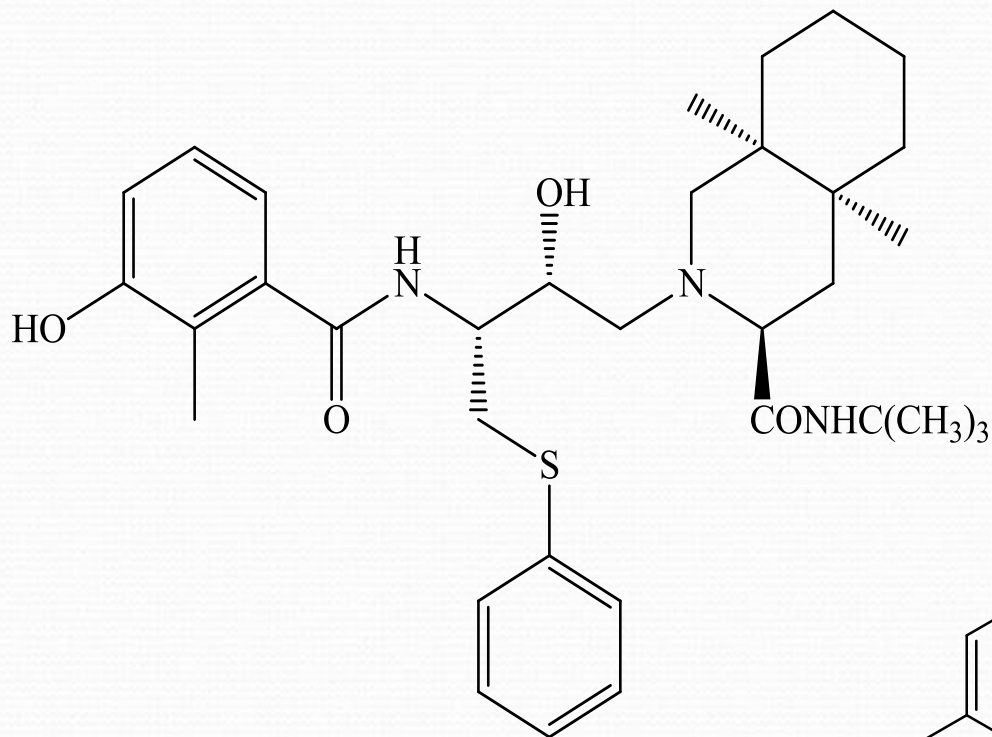
индинавир

- Примењује се орално
- Нефролитијаза и дислипидемија

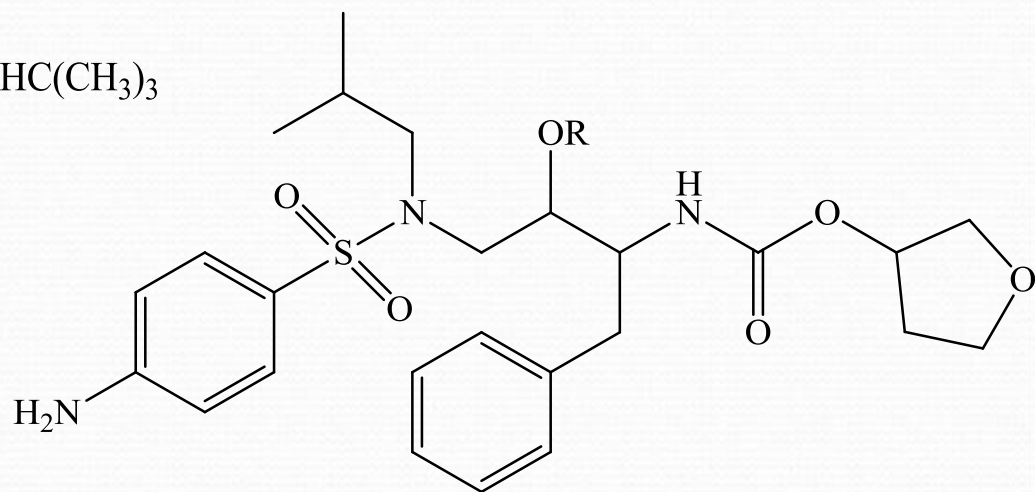


Преузето са *Protein Data Bank* - <https://www.rcsb.org/>

Новији инхибитори *HIV*-протеазе

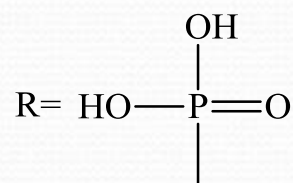


нелфинавир



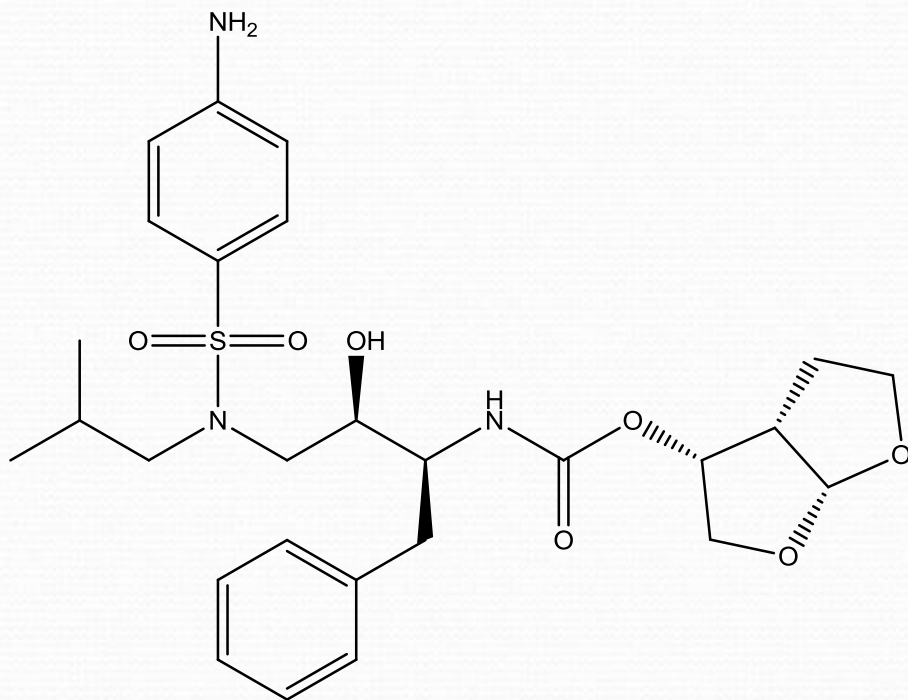
R=H

ампренавир

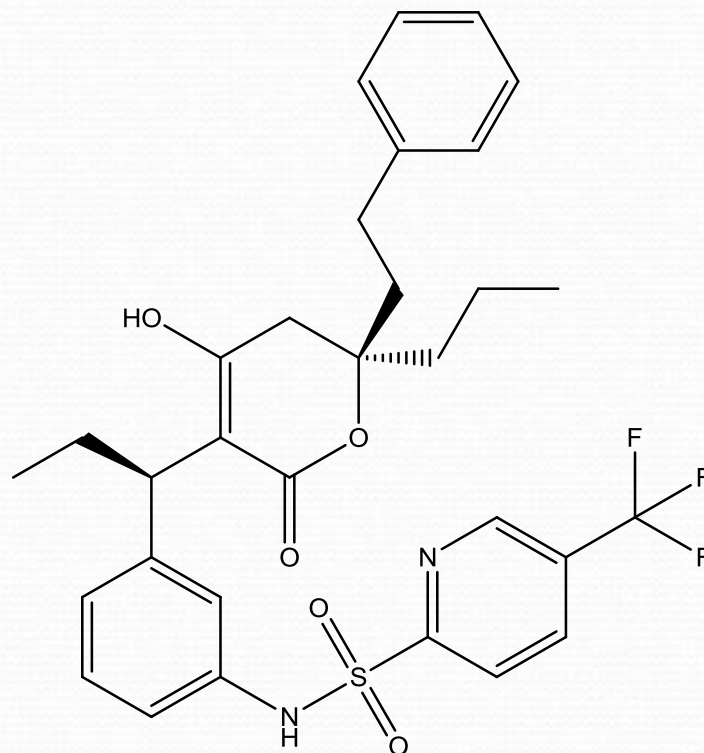


фосампренавир

Новији инхибитори *HIV*-протеазе



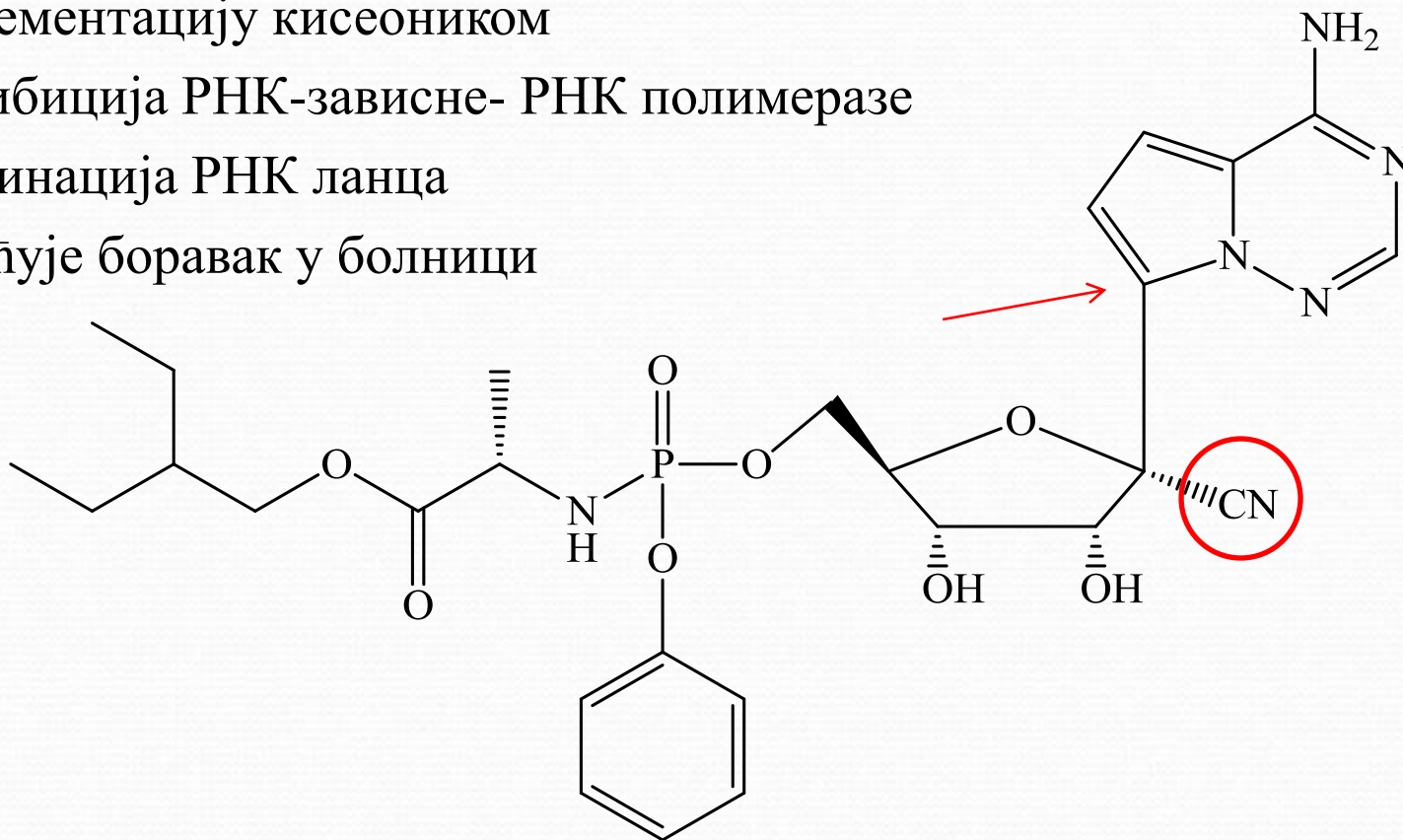
дарунавир



типранавир

Ремдесивир

- SARS-CoV-2
- *ProTide* технологија
- > 12 година, код пацијената са пнеумонијом која захтева суплементацију кисеоником
- Инхибиција РНК-зависне- РНК полимеразе
- терминација РНК ланца
- скраћује боравак у болници



Ремдесивир

