

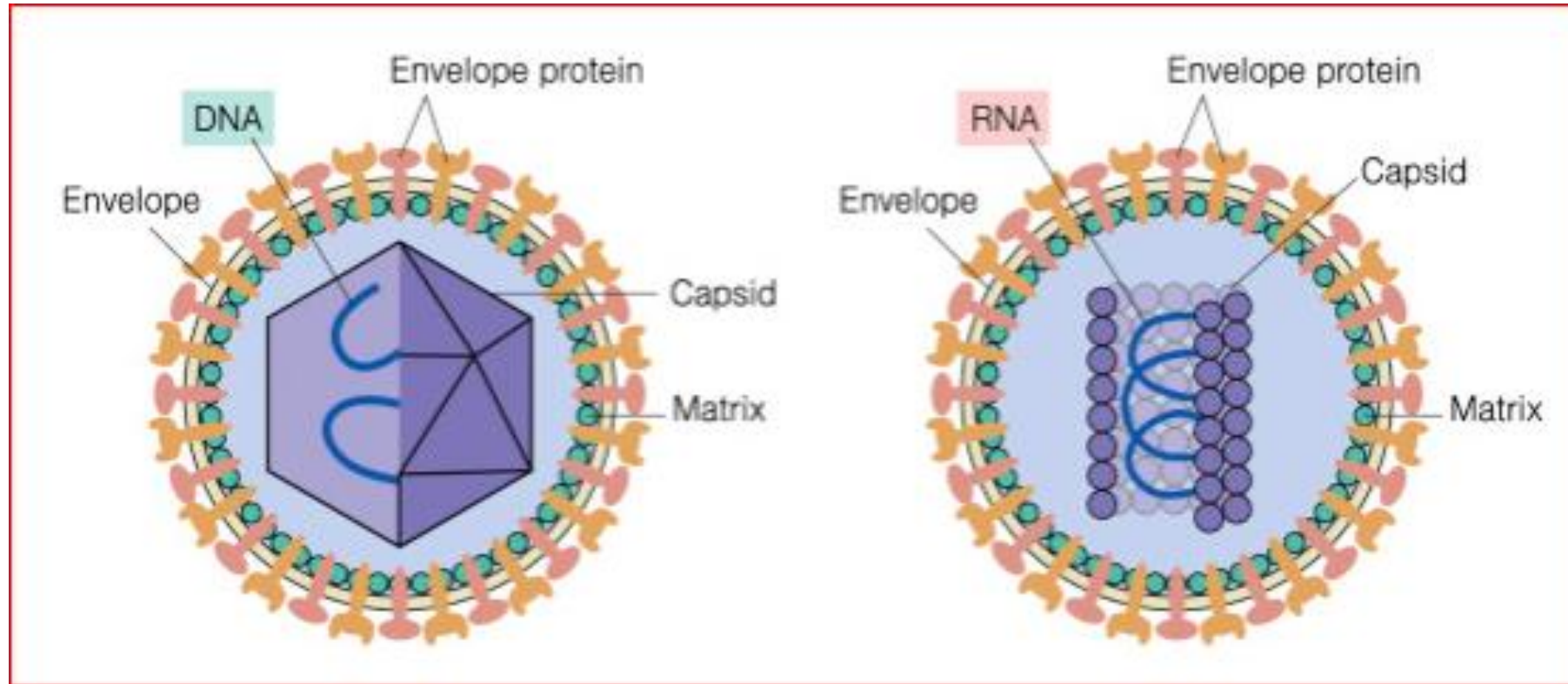
ANTİVİRAL BİLEŞİKLER

2021-2022 Bahar Dönemi

Prof. Dr. Gülgün Ayhan-Kılıçgil

Virüsler;

- Hücresel organizasyon göstermeyen, kendi kendine enerji üretemeyen ve makromolekül sentezleyemeyen canlılardır.
- Canlı hücreler içinde replike olarak çoğalırlar.
- Tek tip nükleik asit (DNA veya RNA) ve onu çevreleyen protein kılıfı (kapsid) içerirler.
- Hücre dışında aktivite göstermezler.



DNA Virüsleri

Replikasyonu konak hücre çekirdeğinde meydana gelir.

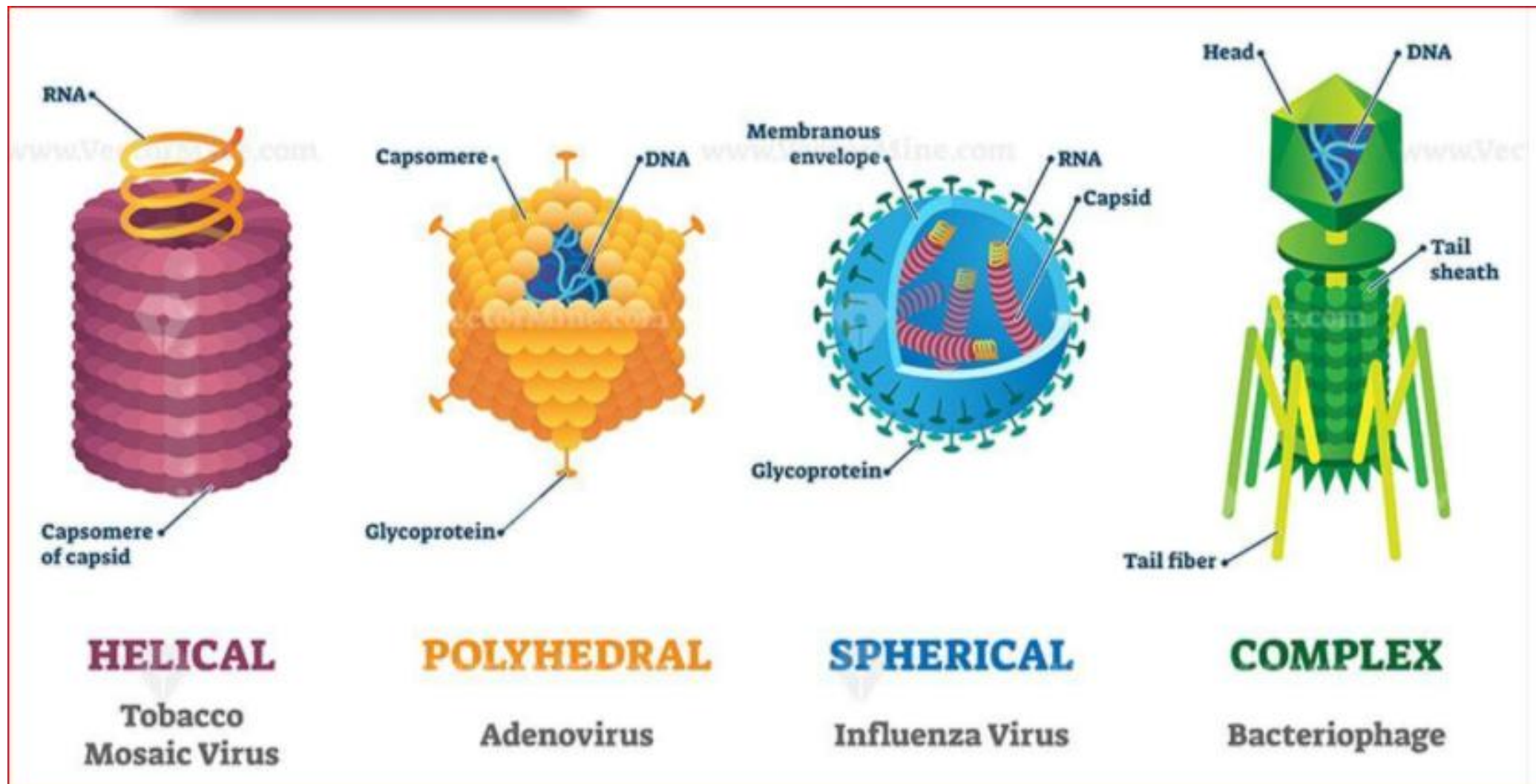
Örn; Herpes, pox, papilloma, adenovirüsler

RNA Virüsleri

Replikasyon genellikle konak hücre sitoplazmasında oluşur.

Örn; Ebola, SARS, nezle, grip, hepatit C, çocuk felci, kızamık

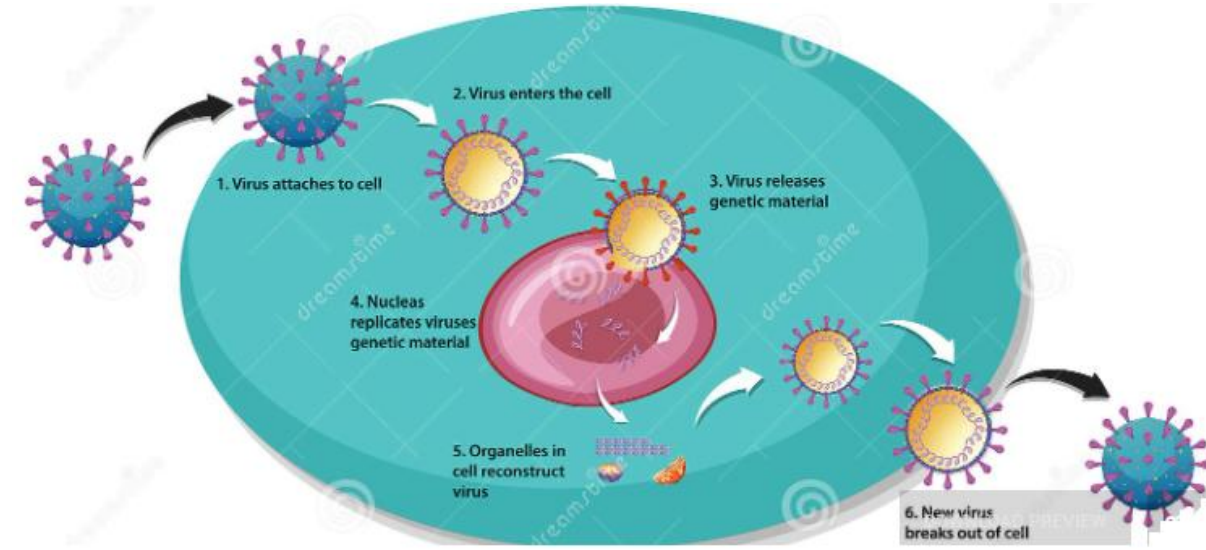
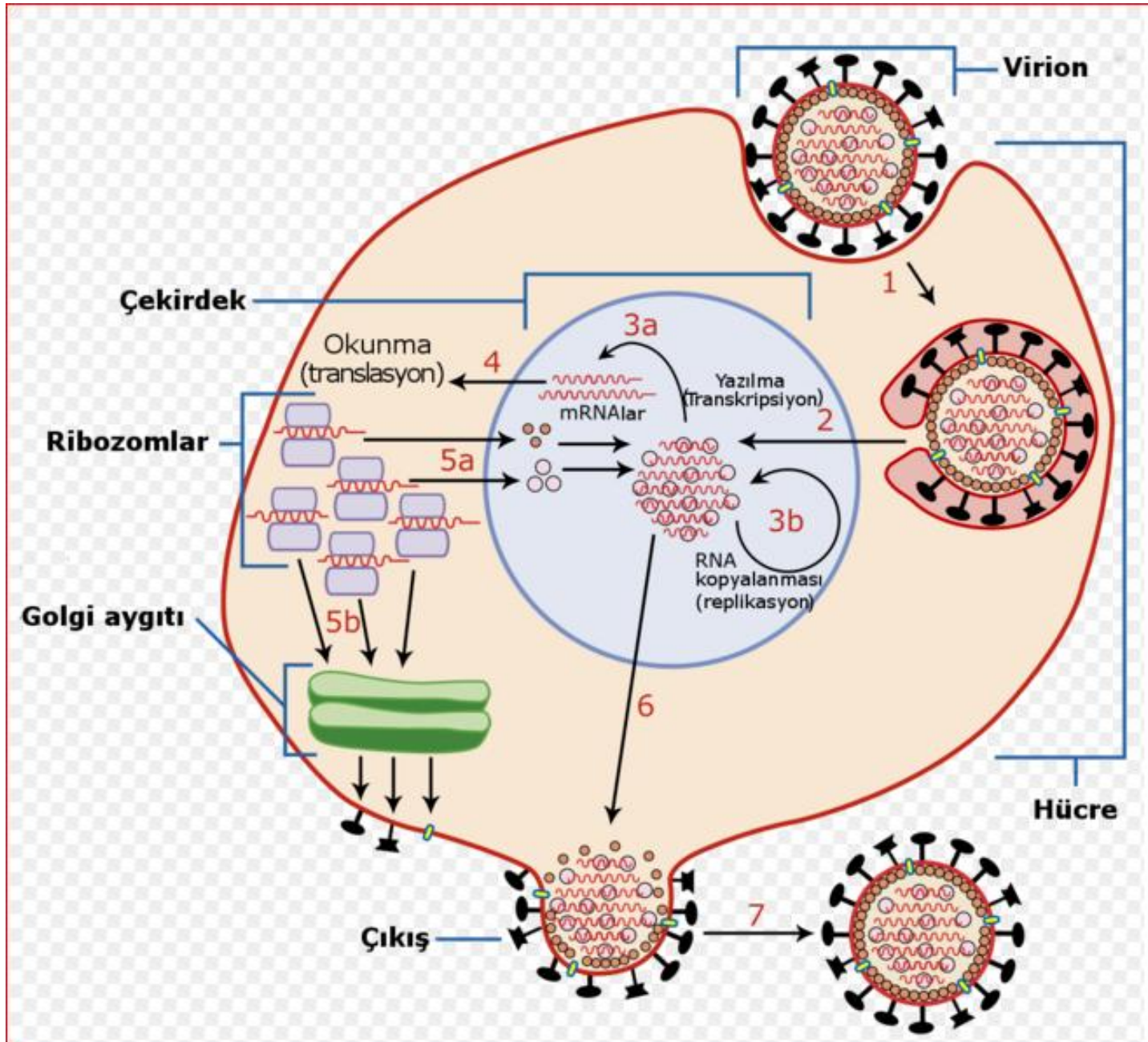
Virüslerin yapısı



<https://www.pmfias.com/difference-virus-bacteria-dna-rna-viruses/>

Virüslerin yaşam döngüsü

Tutunma-Hücreye Giriş-Kapsidin Soyulması-Viral Replikasyon-Birleşme-Salınma



Viral attachment and entry are blocked by:

- Enfuvirtide(HIV)
- Maraviroc(HIV)
- Docosanol(HSV)
- Palivizumab (RSV)

Uncoating are blocked by:

- Amantadine (influenza)
- Rimantadine(influenza)

Viral release are blocked by:

- Neuraminidase inhibitors(Influenzas)

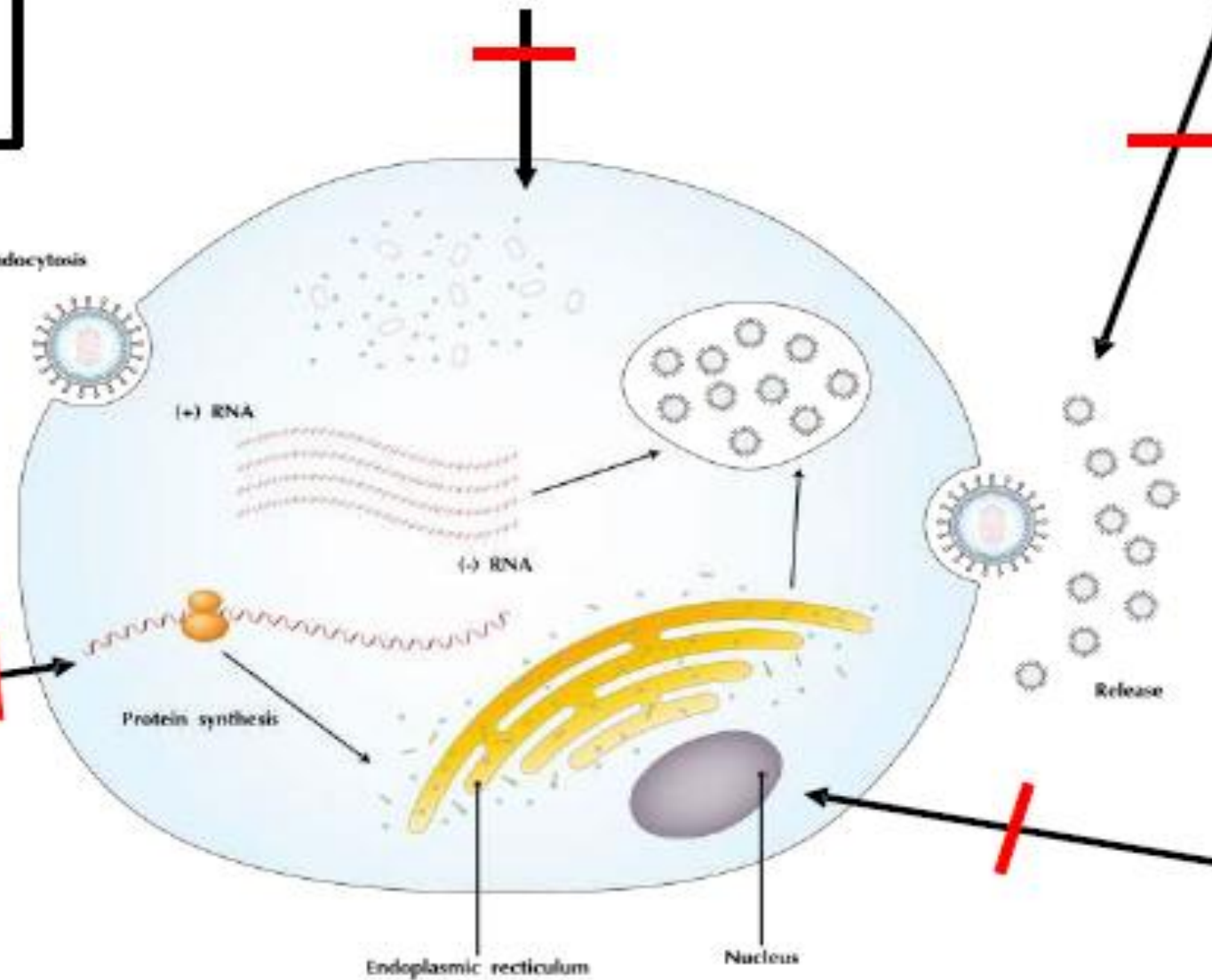
Protein processing are blocked by:

- Protease inhibitors (HIV)

Nucleic acid synthesis are blocked by:

- Nucleoside reverse transcriptase Inhibitors NRTI (HIV,HBV)
- Non-Nucleoside reverse transcriptase Inhibitors NNRTI (HIV)
- Acyclovir (HSV)
- Foscarnet(CMV)

Attachment and endocytosis



Endoplasmic reticulum

Nucleus

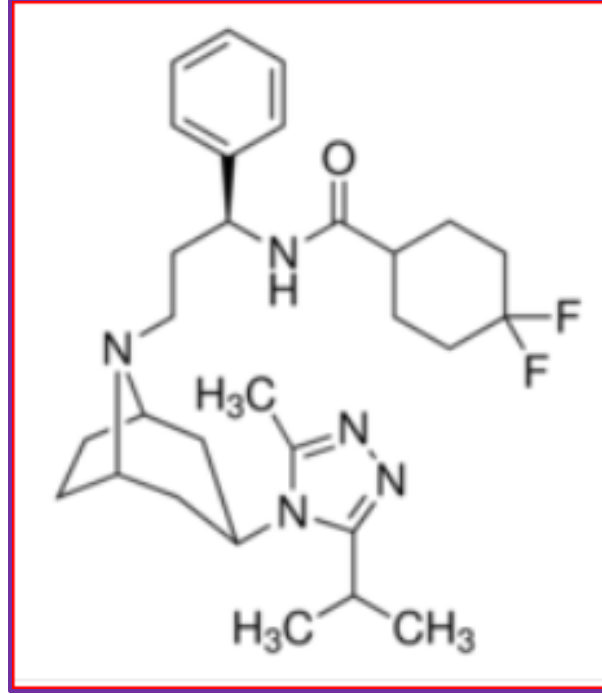
Release

Antiviral Bileşiklerin Sınıflandırılması

1. Giriş İnhibitörleri
2. Uncoating-Soyulma-İnhibitörleri
3. Nükleik asit İnhibitörleri
 - a) Viral DNA proteaz inhibitörleri
 - b) Revers transkriptaz inhibitörleri
4. İntegraz İnhibitörleri
5. Proteaz İnhibitörleri
6. Salım inhibitörleri (Nörominidaz inhibitörleri)
7. Diğer

1- Hücreye Giriş İnhibitörleri

Maravirok

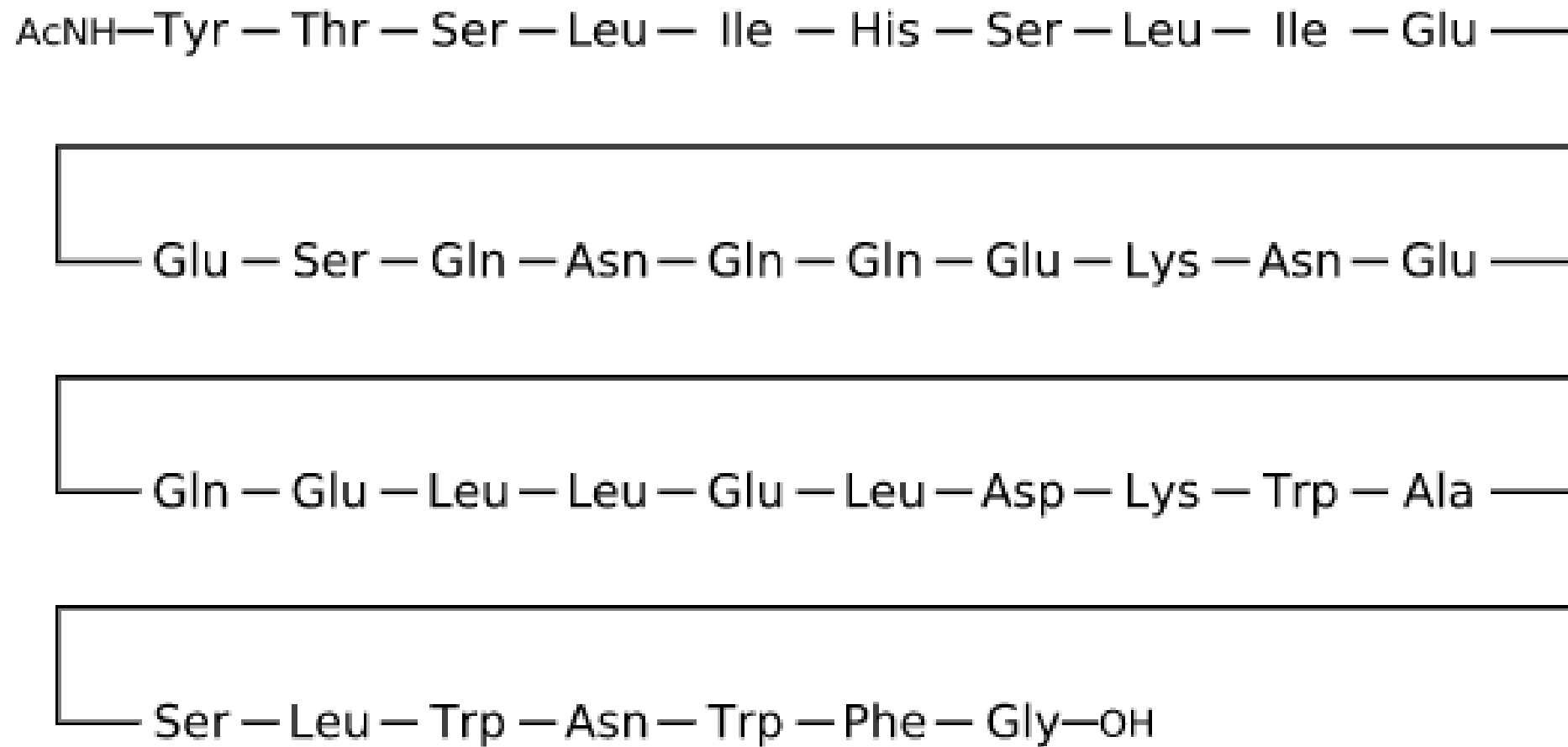


4,4-Difloro-N-[(1S)-3-[(3-ekso)-3-[3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabisiklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil]sikloheksan karboksamit

Kemokin reseptörüne bağlanarak HIV virüsünün CD4 hücrelerine girişini önler.

Enfuvirtid

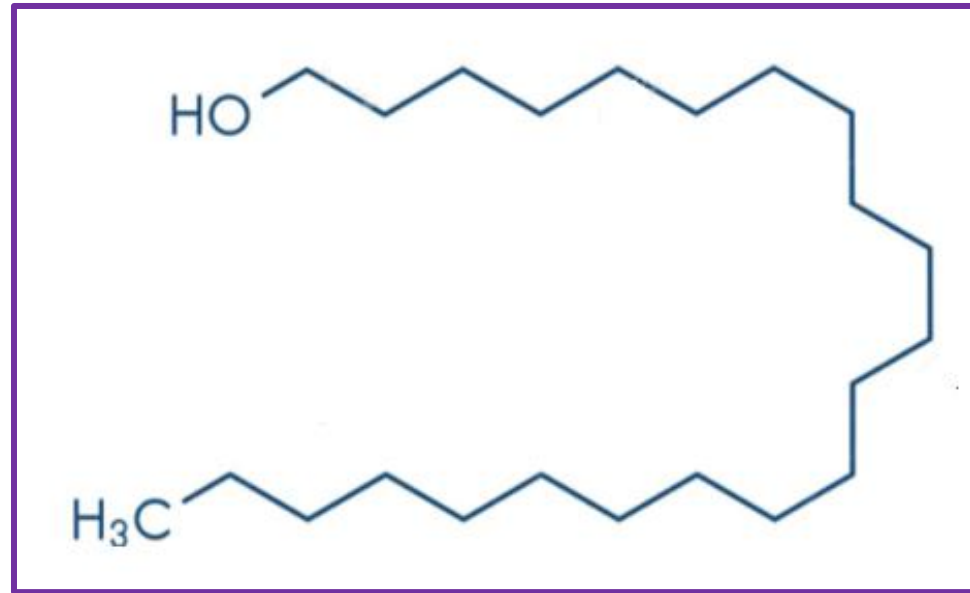
HIV füzyonunu inhibe eden bir peptiddir (37 a.a). HIV gp41 molekülünün bir kısmına bağlanarak virüs ve hücre membran füzyonunu inhibe eder



AcNH-Tyr-Thr-Ser-Leu-Ile-His-Ser-Leu-Ile-Glu-Glu-Ser-Gln-Asn-Gln-Gln-Glu-Lys-Asn-Glu-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Leu-Asp-Lys-Trp-Ala-Ser-Leu-Trp-Asn-Trp-Phe-Gly-OH

Dokosanol

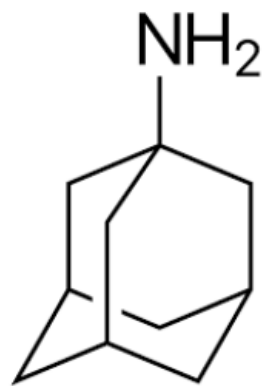
22 Karbonlu doymuř bir yaę asitidir. HSV (Herpes simpleks virüs)ün plazma membranına füzyonunu engeller.



2- Uncoating-Soyulma-Inhibitörleri

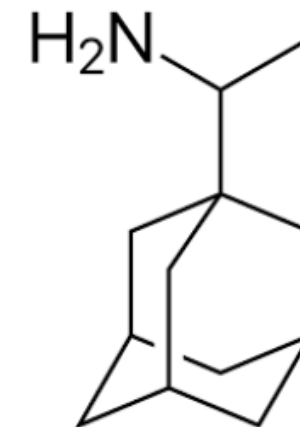
Kapsidin soyulmasını inhibe ederler.

Amantadin



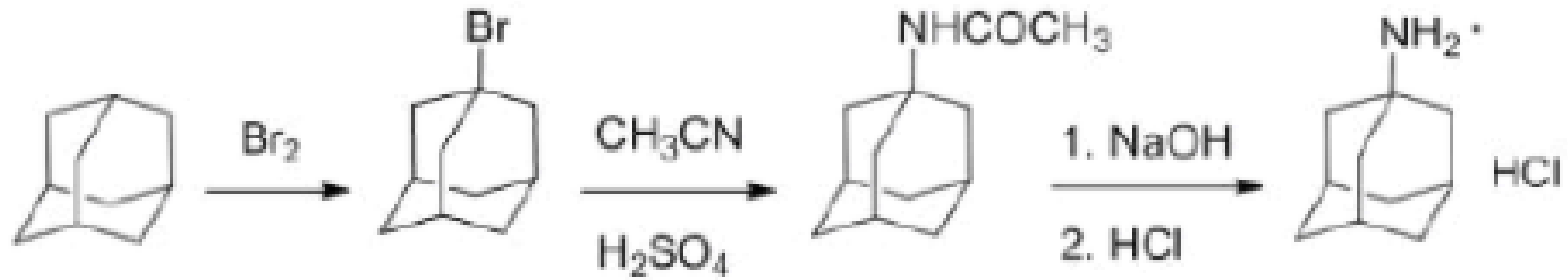
1-Amino adamantan

Rimantadin

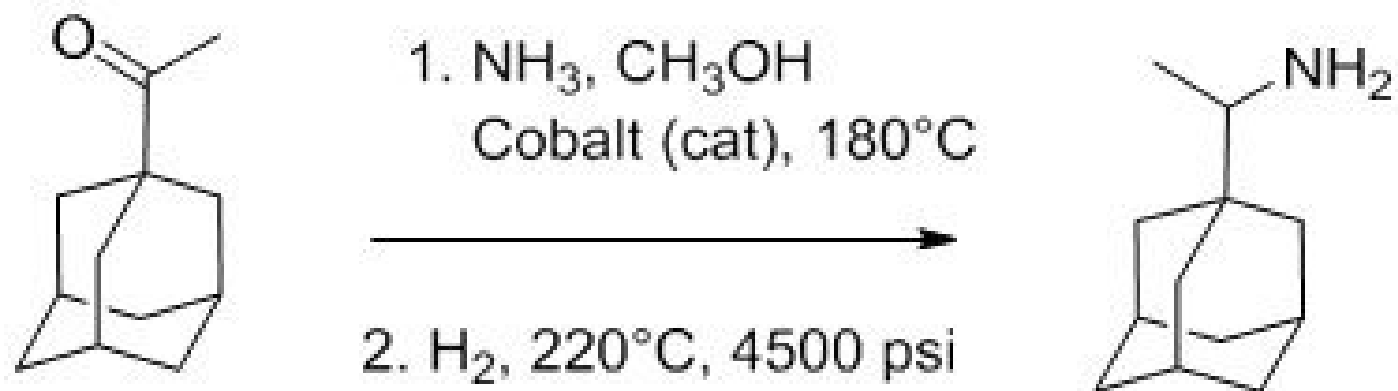


1-(adamantanil)etanamin

Amantadin



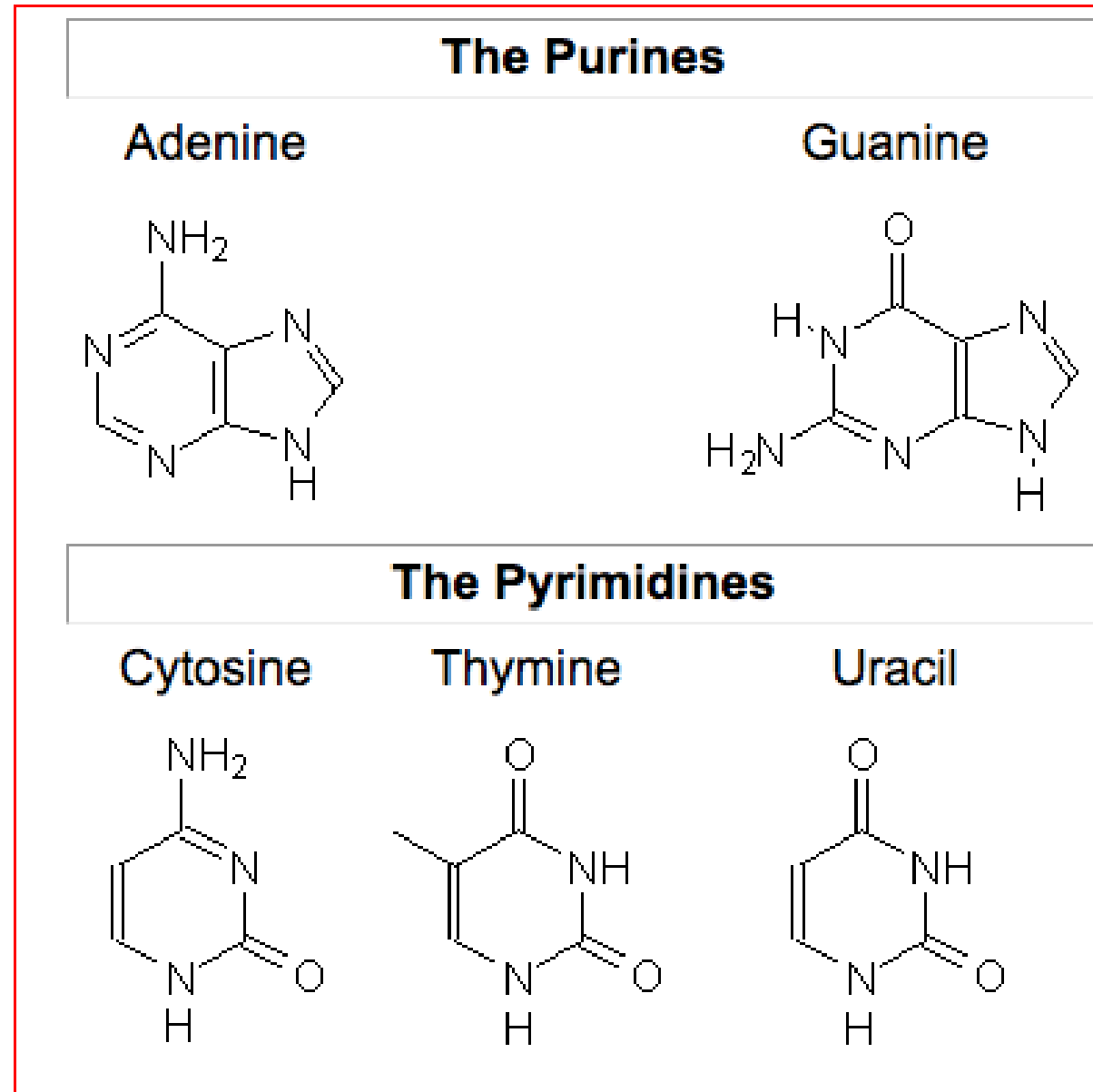
Rimantadin



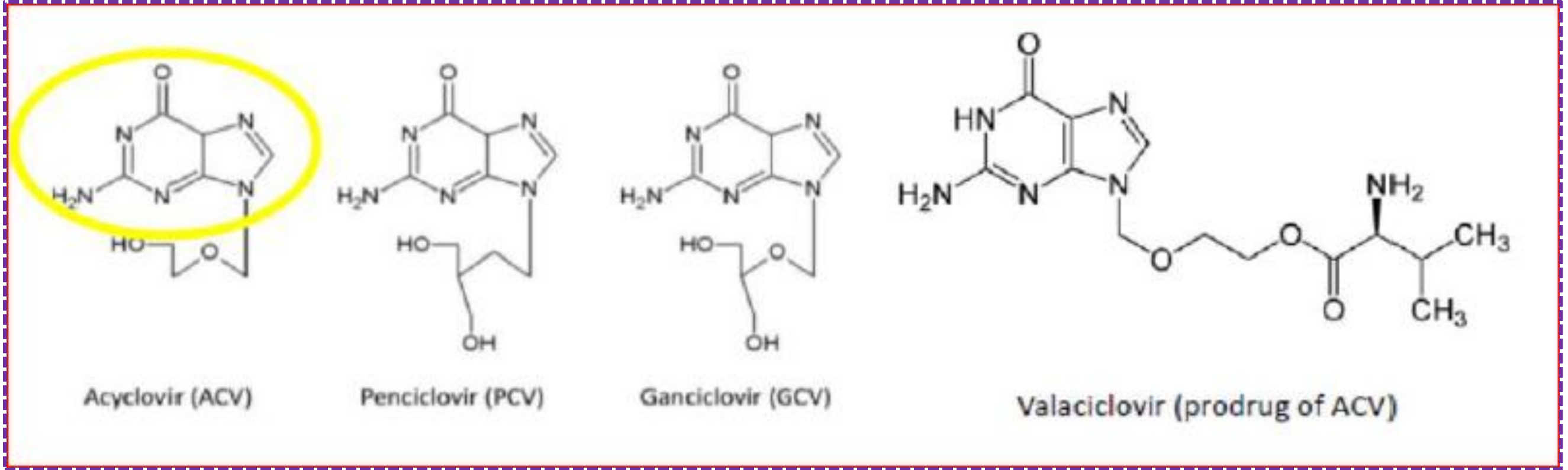
3-Nükleik Asit İnhibitörleri

Bu bileşikler nükleik asit sentezindeki *polimeraz* veya *revers-transkriptaz* enzimini inhibe ederler.

Yapısal olarak nükleik asitlerdeki pürin ve pirimidinlerin analoglarıdır.

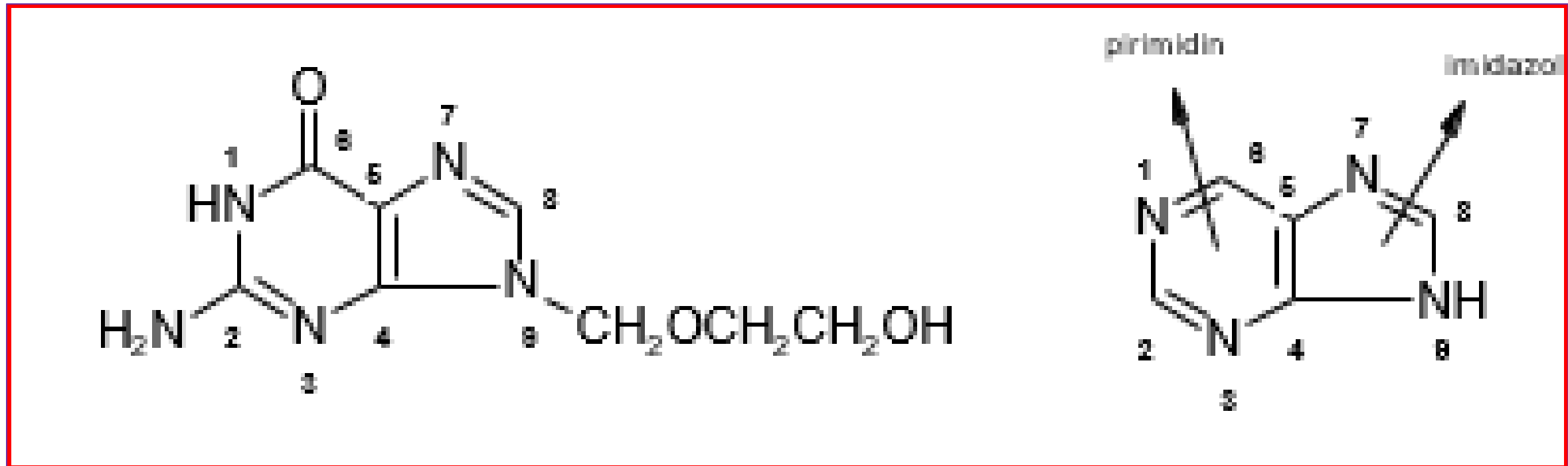


3.a) Viral DNA polimeraz inhibitörleri

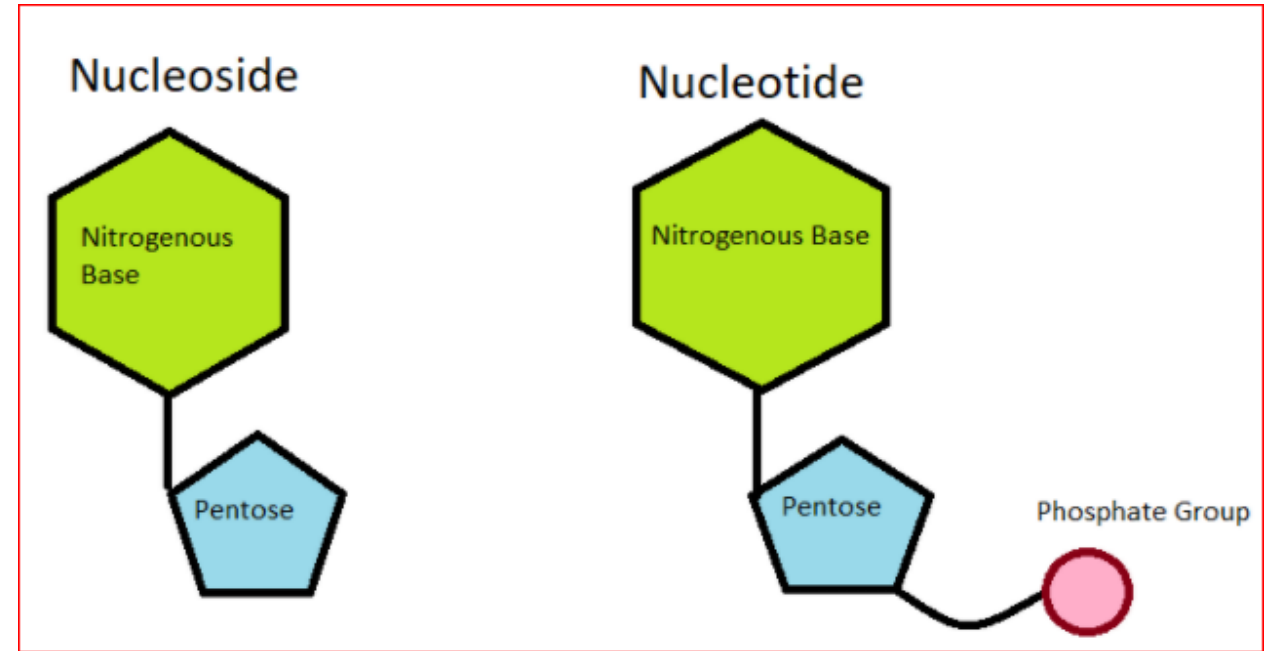
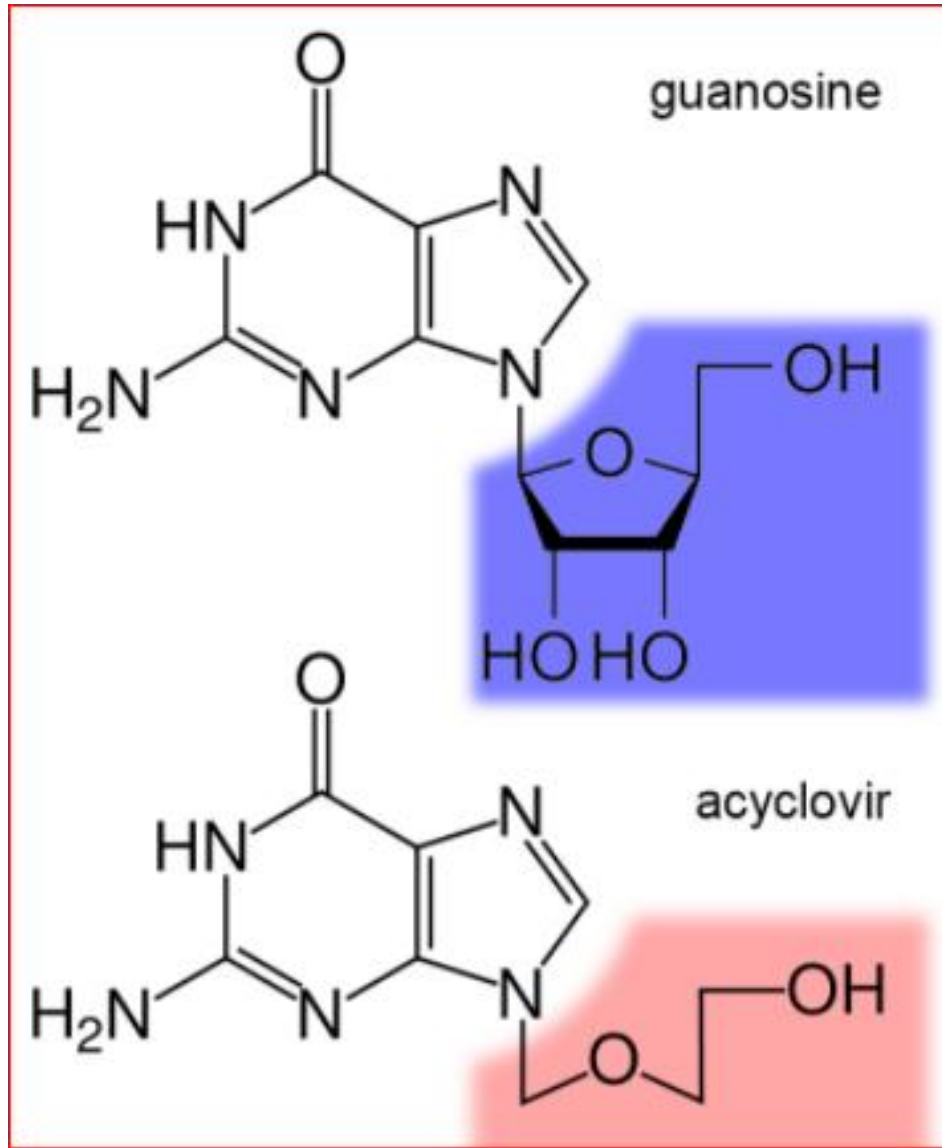


Asiklovir

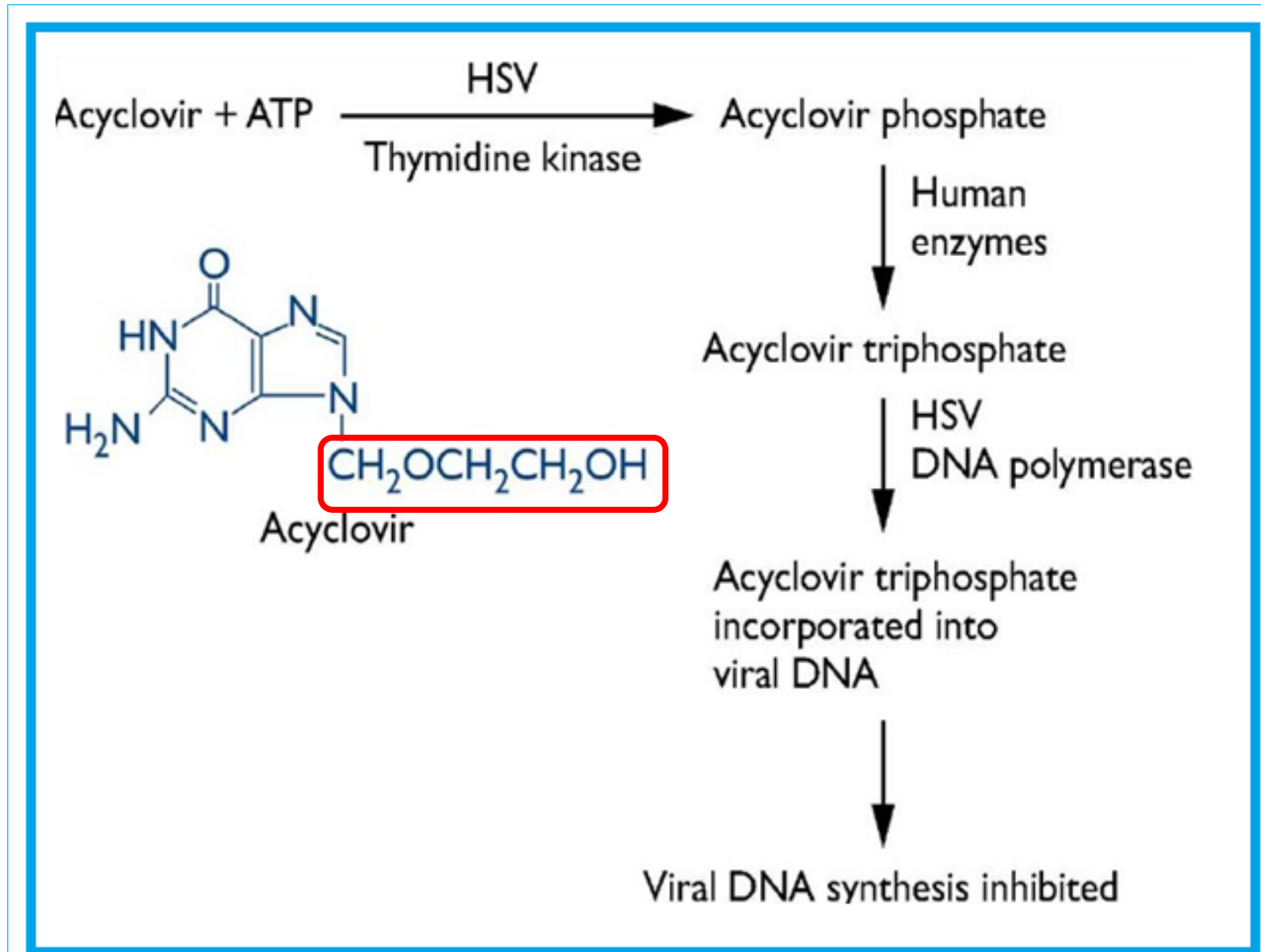
Herpes simplex virüs (HSV) replikasyonunun seçici inhibitörü nükleozit türevidir.



2-amino-1,9-dihidro-9-(2-hidroksietoksi)metil-6*H*-6-on purin



Guanozin yapısındaki şekerin açık zincirli türevidir.

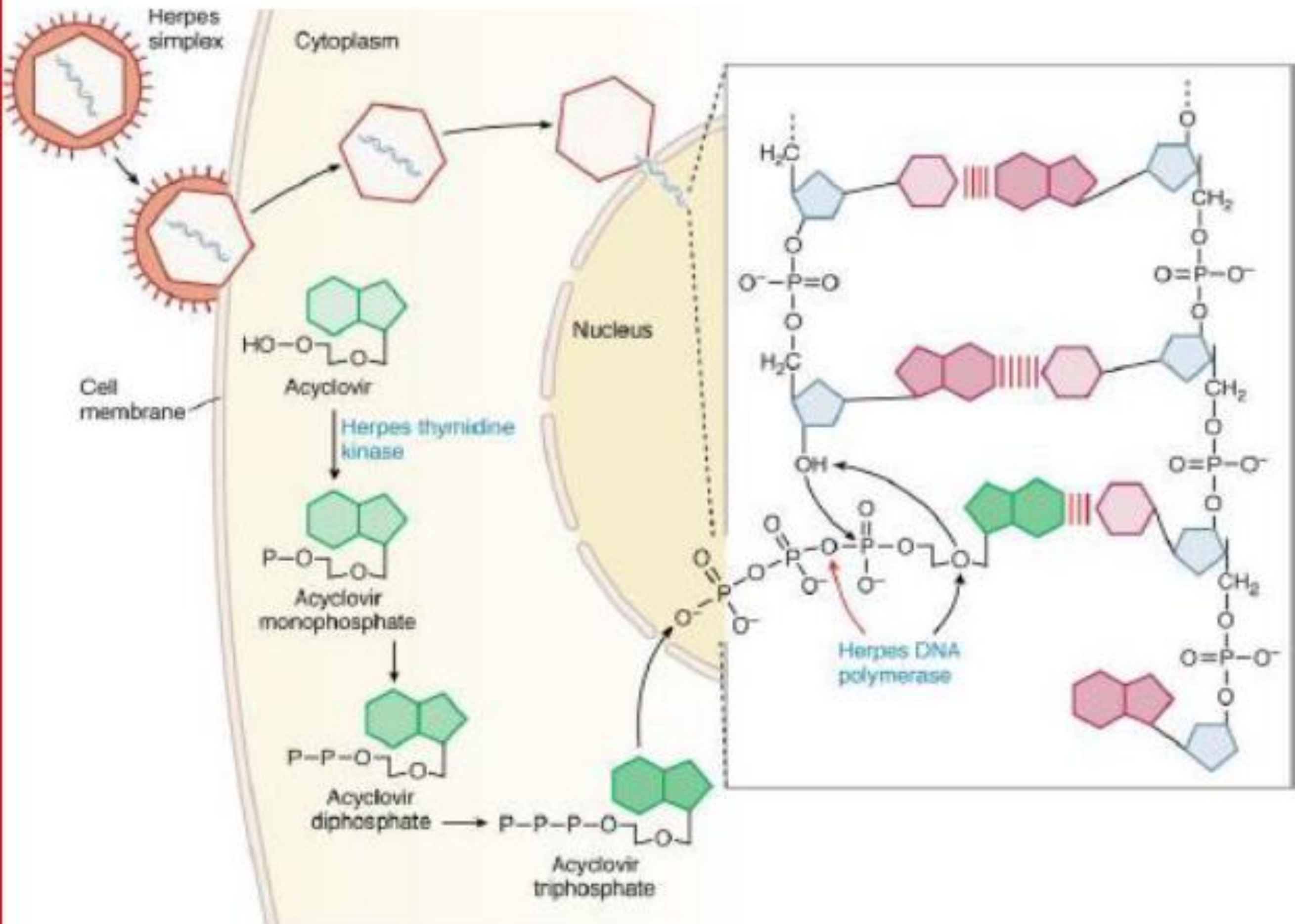


Asiklovir **prodrug**'dır.

Viral DNA polimerazın yalancı substratı

Aktif metabolit asiklovir trifosfat viral DNA sentezinin inhibisyonuna neden olur.

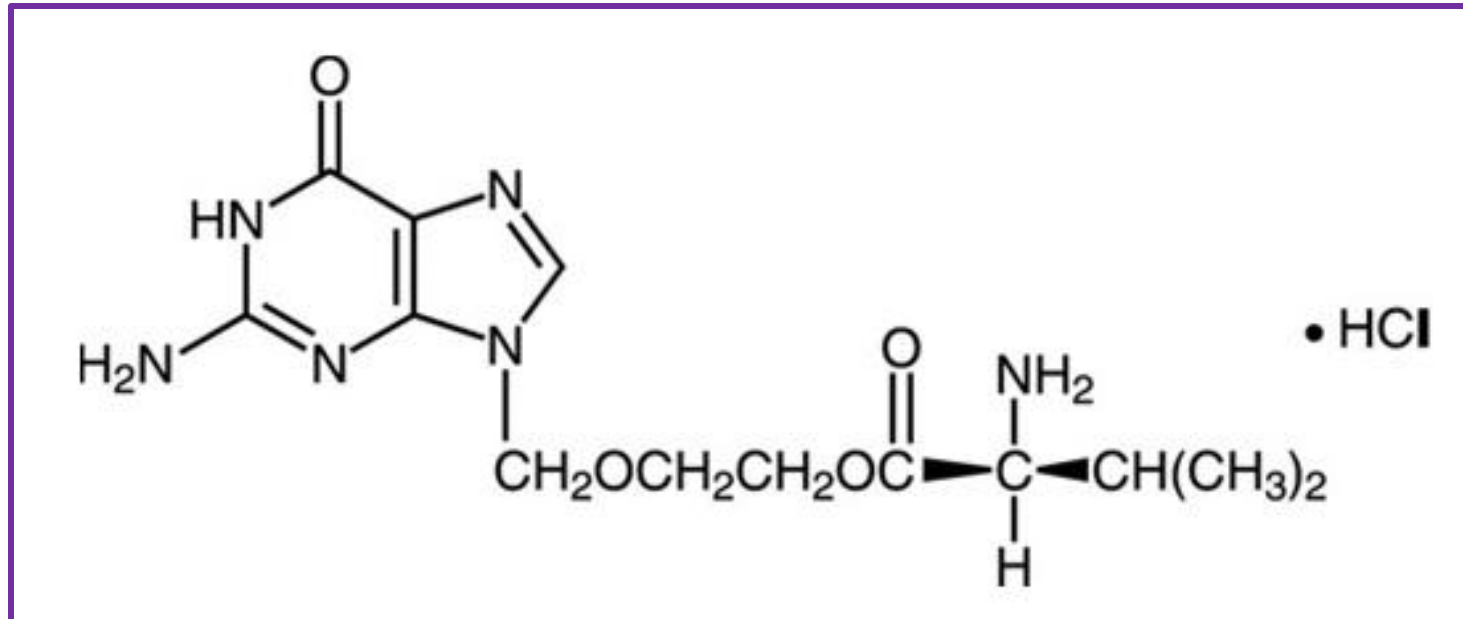
Enfekte olmayan hücrelerde HSV timidin kinaz bulunmadığı için asiklovir etkin şekle dönüştürülemez böylece sadece enfekte hücrelerde, selektif, etki gösterir.



Valasiklovir

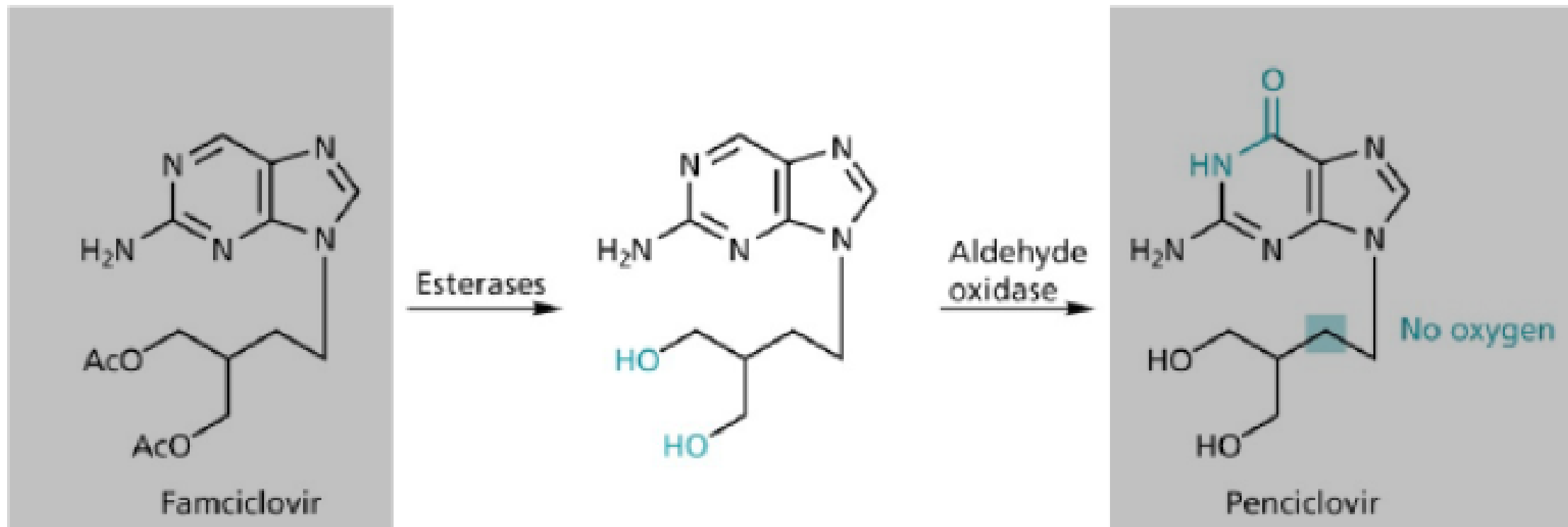
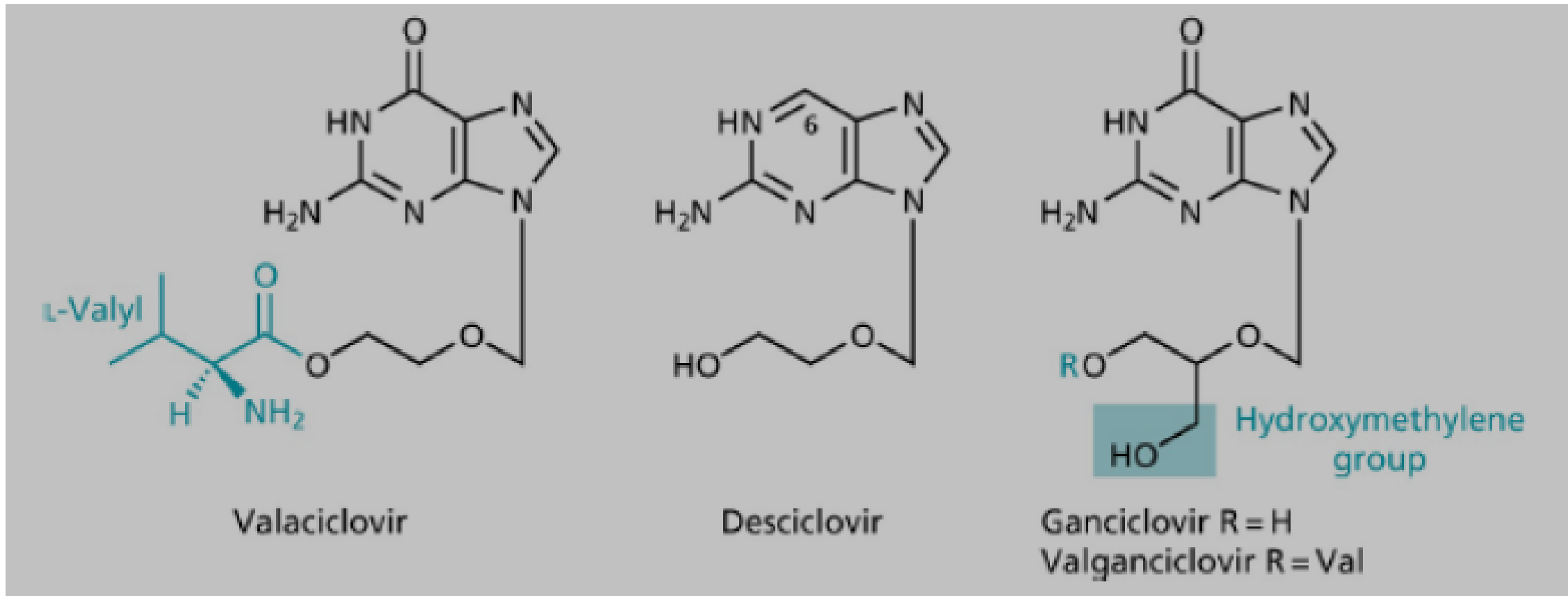
Asiklovir oral biyoyararlanımı oldukça düşük (%15-30)

Valasiklovir, biyoyararlanımı artırmak üzere hazırlanmış **asiklovir valin esteridir**

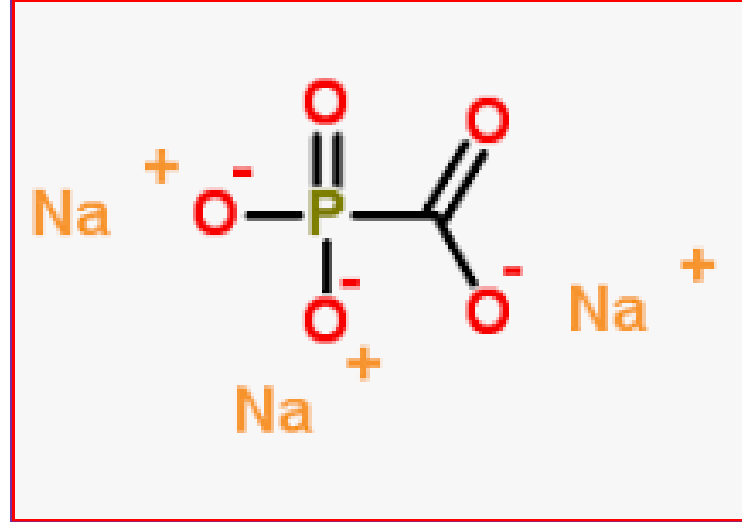


L-valin 2-[(2-amino-1,6-dihidro-6-okso-9H-purin-9-il)metoksi]-etil ester

Biyoyararlanımı artırmak üzere geliştirilen prodrug bileşikler



Foskarnet sodyum



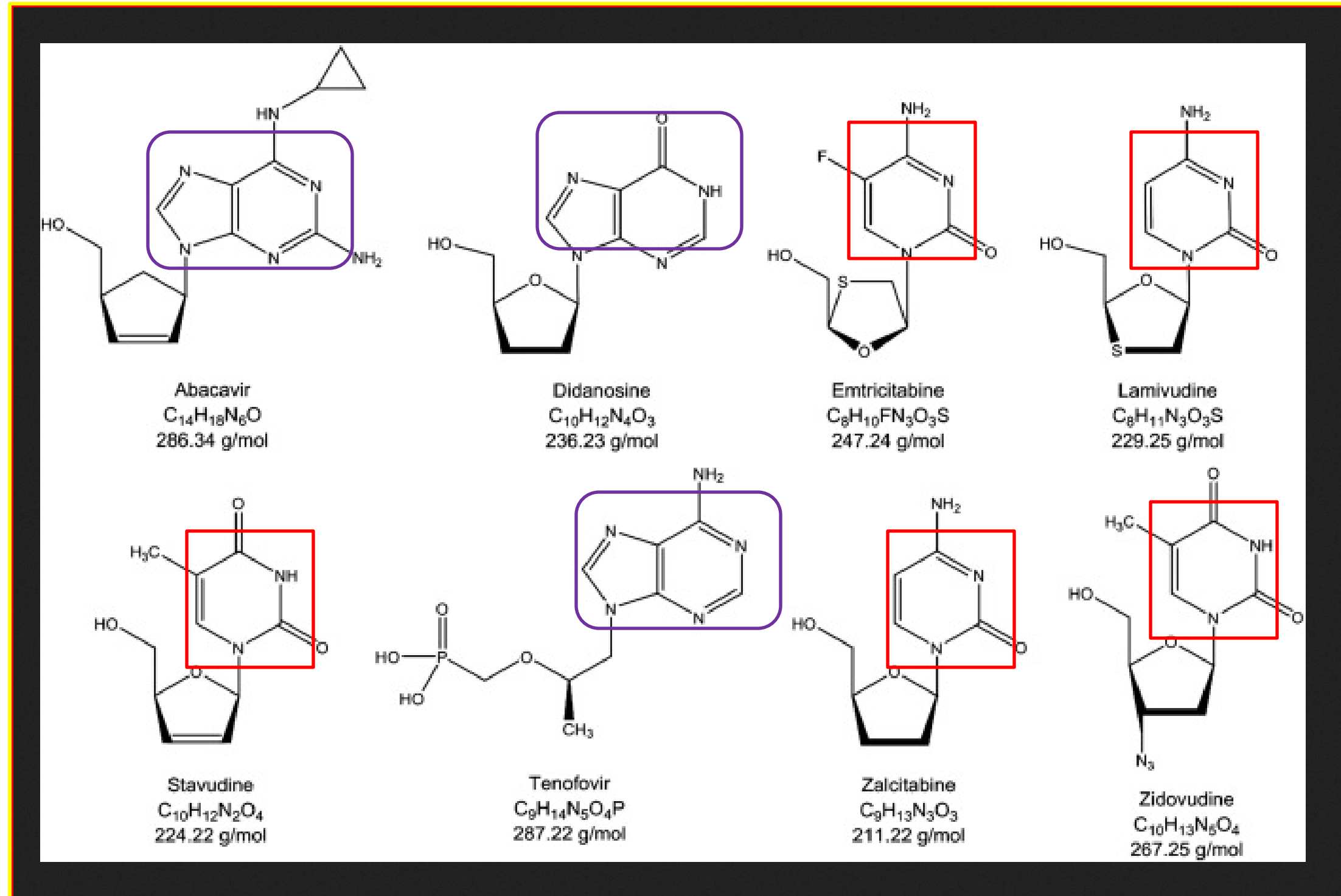
Dihidroksi fosfin karboksilik asit trisodyum tuzudur.

Viral DNA polimerazın pirofostat kısmını inhibe eder, terapötik konsantrasyonda memeli DNA polimerazını inhibe etmez.

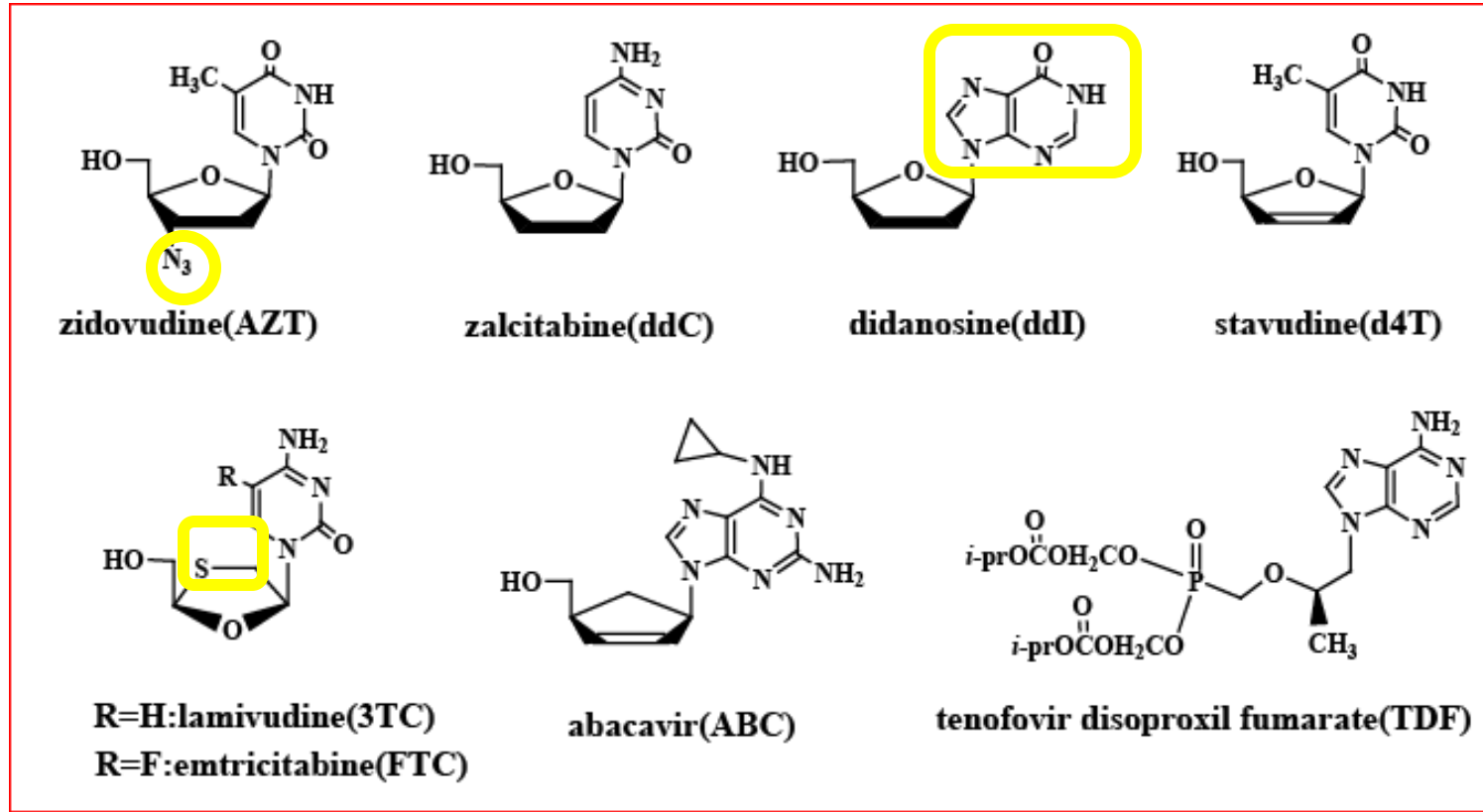
CMV lere de etkilidir.

Asiklovir rezistan herpes enfeksiyonlarında kullanılır.

3.b) Revers-transkriptaz inhibitörleri



3.b.1) Nükleozit Revers-transkriptaz İnhibitörleri (NRTIs)



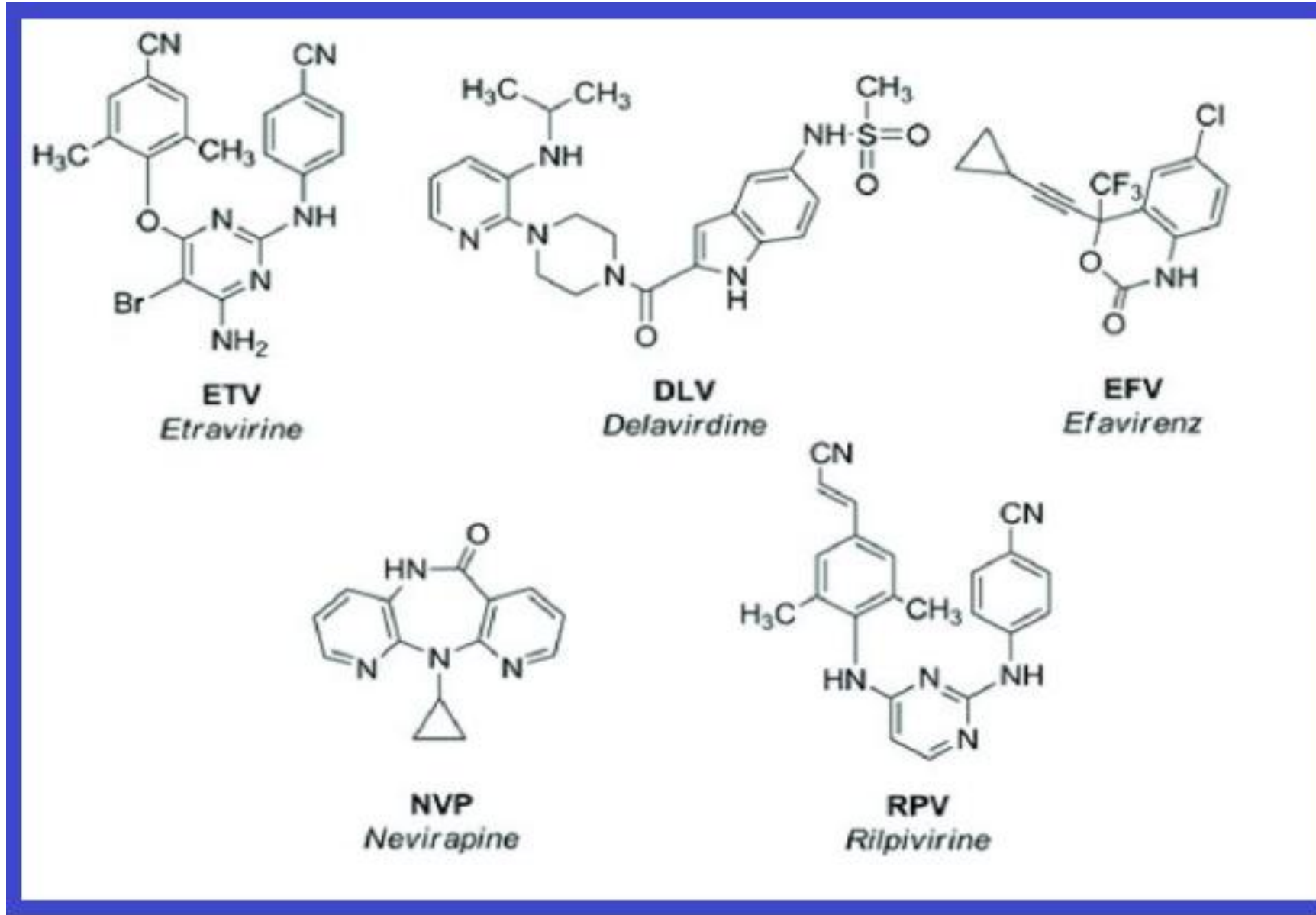
Zidovudin: Şeker-3' hidroksi yerine azido

Lamivudin ve Emtrisitabin-3' «C» yerine «S» gelmiş deoksisitidin analogu

Didanosin-İnosin baz

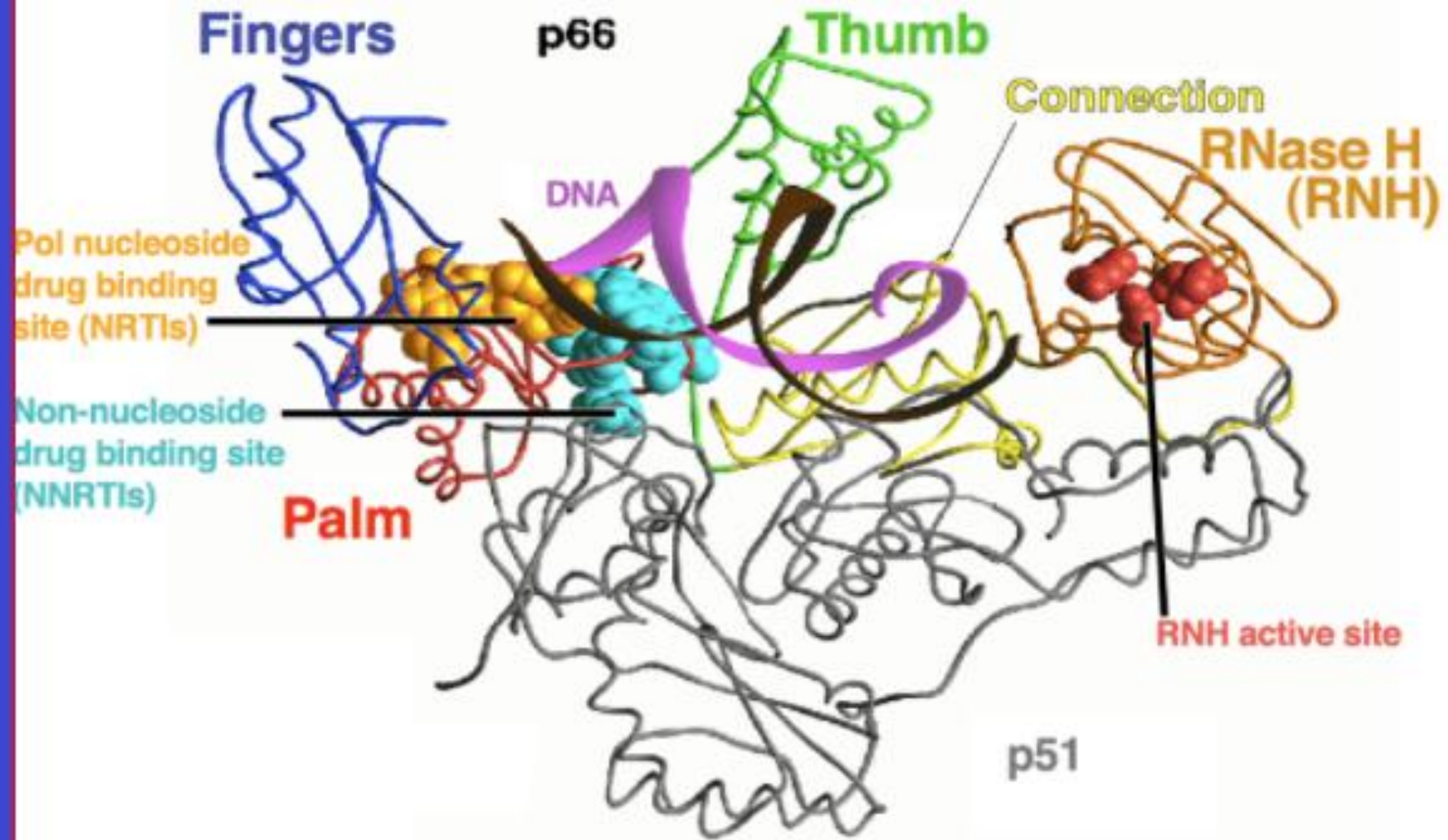
Hücresel kinazlar tarafından fosforile edilerek metabolize olurlar.

3.b.2) Non-nükleozit Revers-Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTIs)

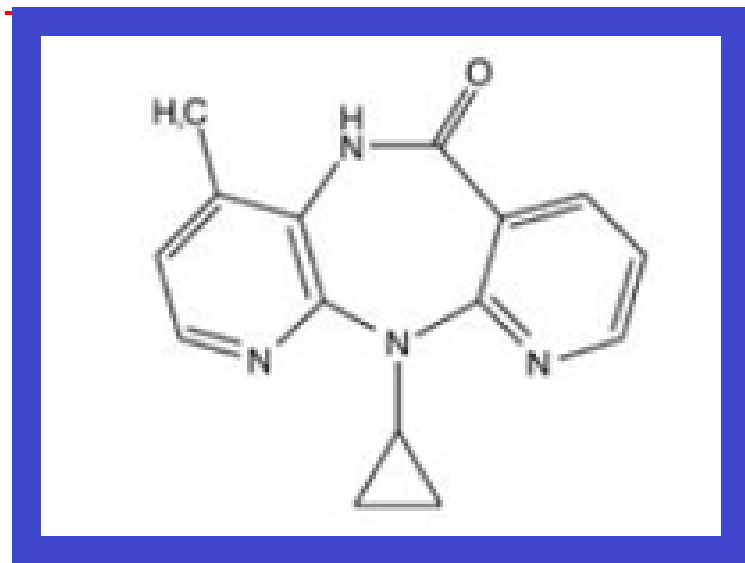


NRTI'lerinden farklı olarak nükleozit yapısı taşımazlar. Kimyasal yapı olarak birbirlerinden oldukça farklı yapıdaki bileşiklerin HIV-1 replikasyonunu seçici olarak inhibe edebildiklerinin anlaşılması, antiviral kemoterapide yeni bir çığır açmıştır. Bu türevler, NRTI'lerinin aksine RT enziminde substrat bağlanma bölgesi yerine allosterik bağlanma bölgesine yarışmasız (non-kompetitif) olarak bağlanmak suretiyle enzimin konformasyonunu bozarak etki gösterirler. Etkileri RT enzimi üzerine spesifik olduğundan, hasta üzerine toksisiteleri (NRTI'lerinden) daha azdır.

HIV-1 RT Structure

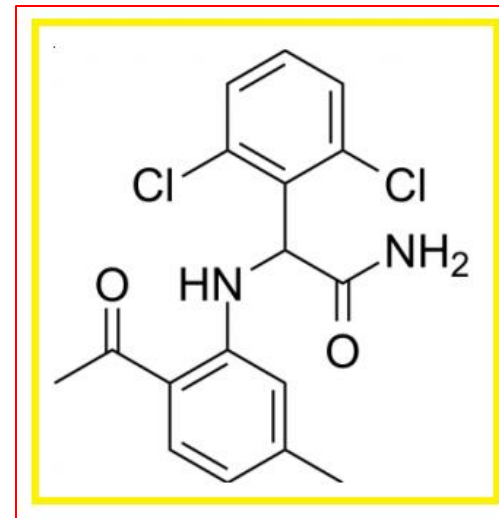


Nevirapin



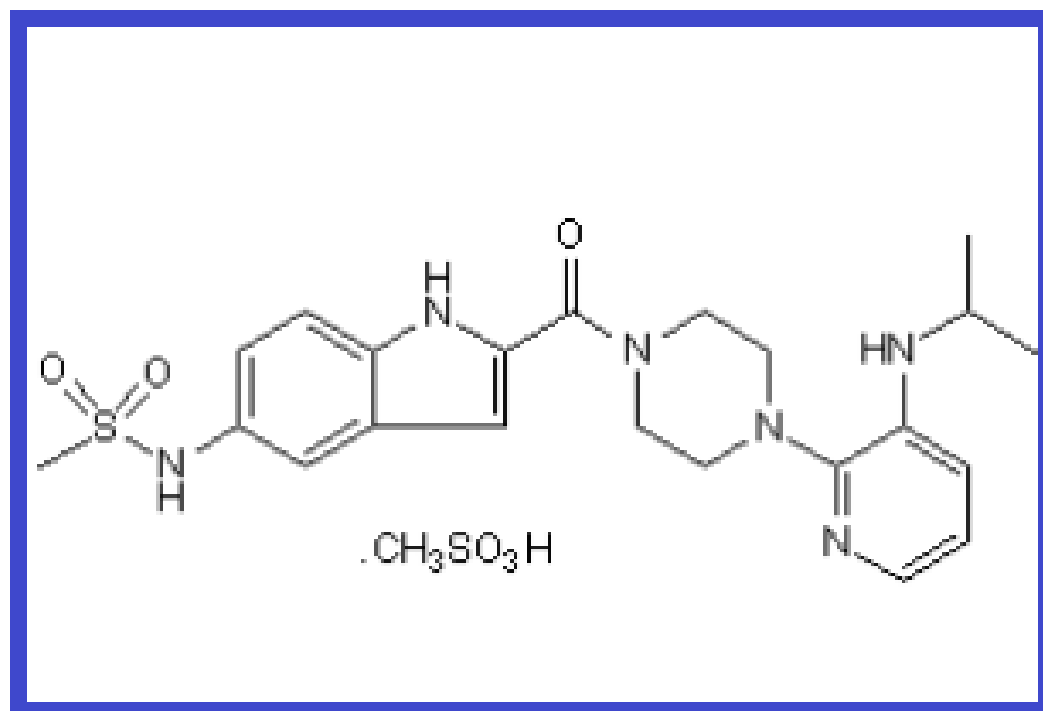
5,11-dihidro-6*H*-dipirido[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]diazepin

Lovirid



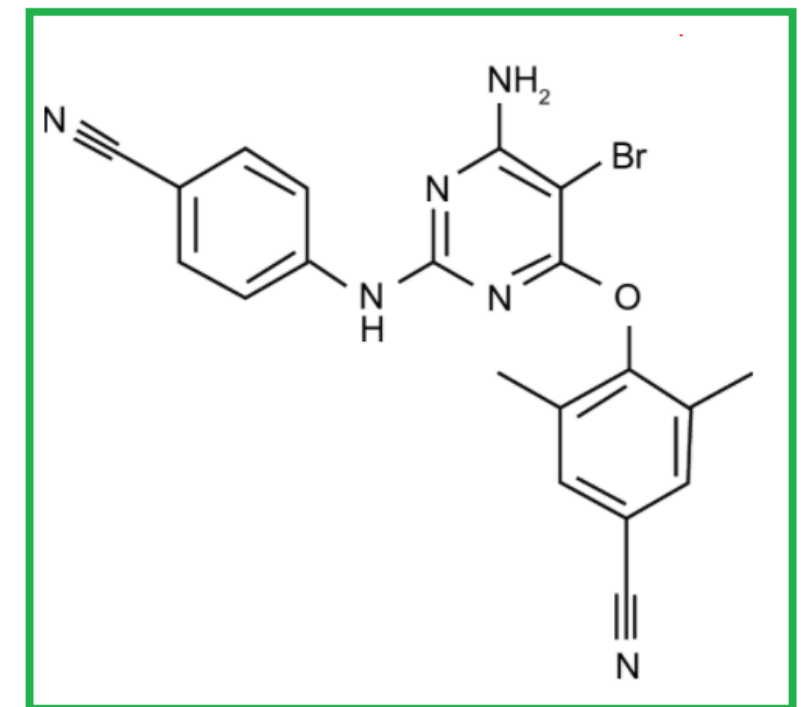
2-[(2-Asetil-5-metilfenilfenil) amino]-2-(2,6-diklorofenil) asetamit

Delavirdin



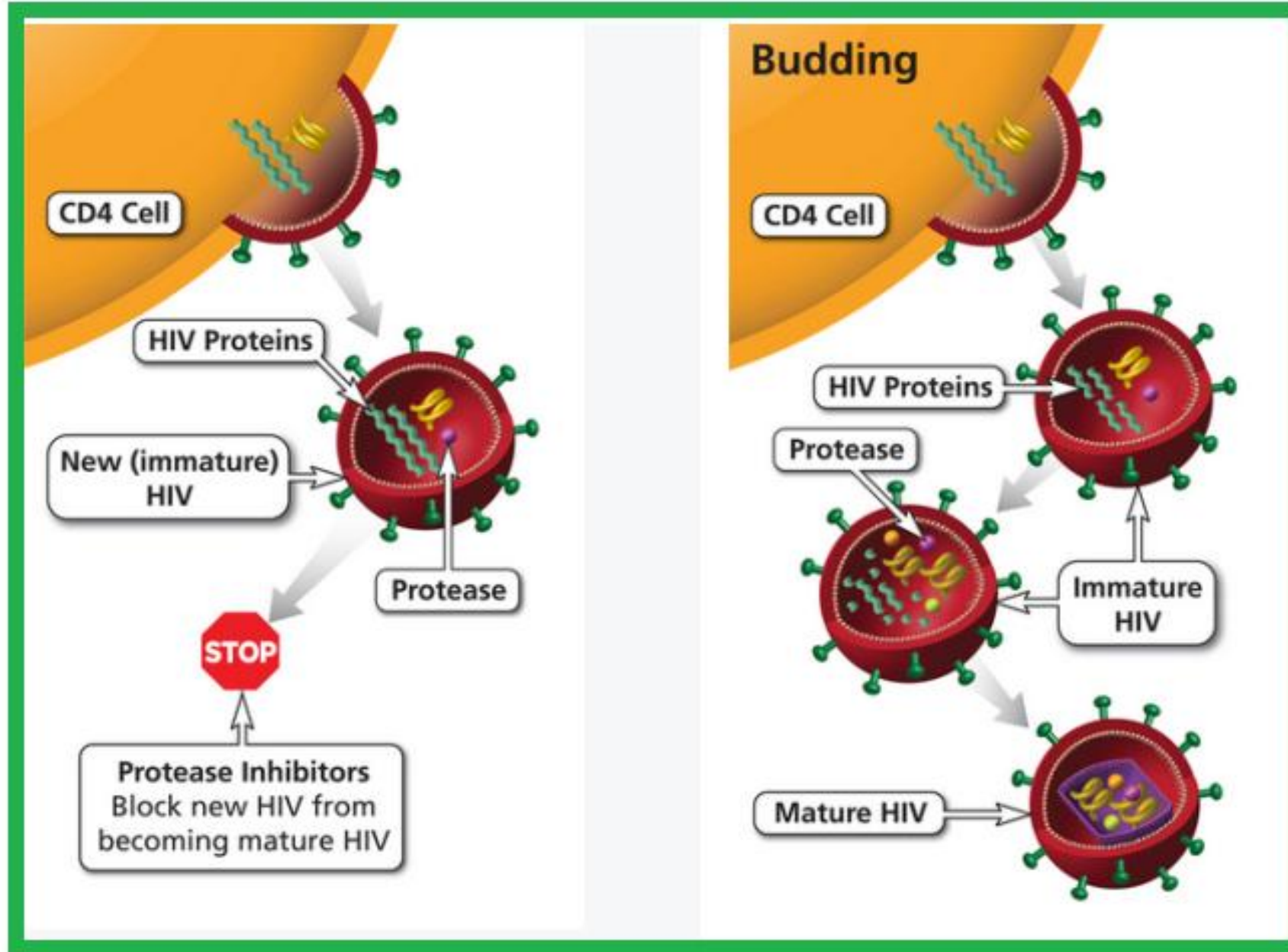
1-[3-[(1-Metiletil)amino]-2-piridinil]-4-[[5-[(metilsülfonil)amino]-1*H*-indol-2-il]karbonil]-piperazine monometansülfonat

Etravirin

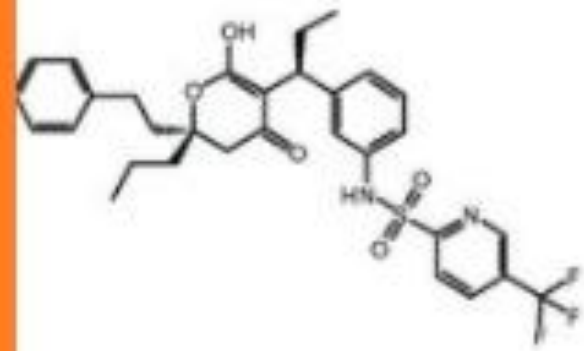


4-[6-Amino-5-bromo-2-[(4-csyanofenil)amino] pirimidin-4-il]oksi-3,5-dimetilbenzonitril

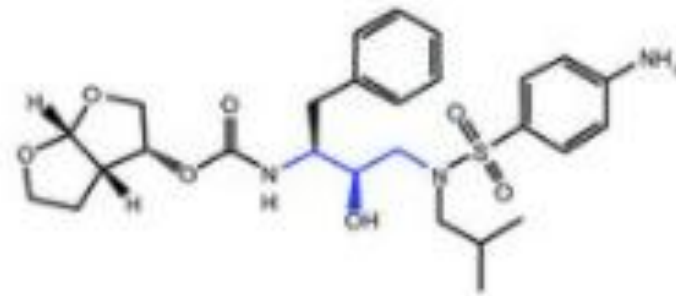
5. Proteaz inhibitörleri



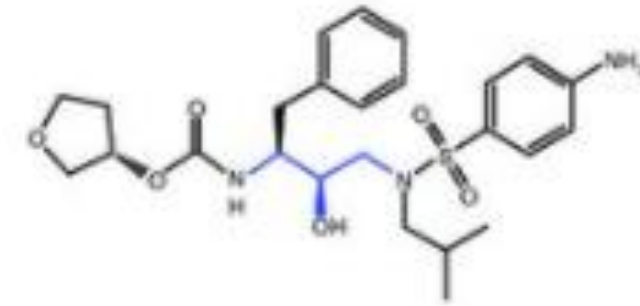
Proteaz inhibisyonu ile yeni HIV oluşumunun engellenmesi



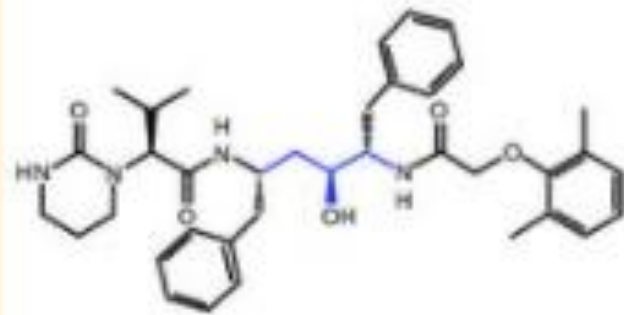
Tipranavir



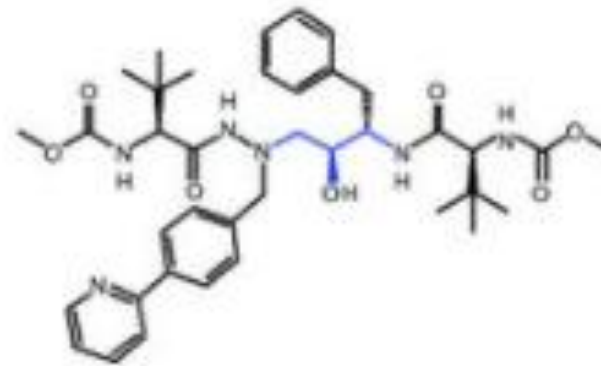
Darunavir



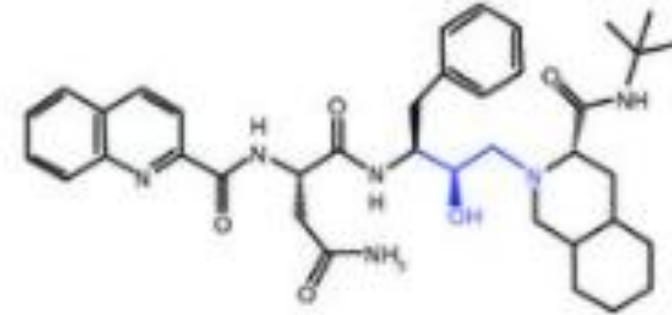
Amprenavir



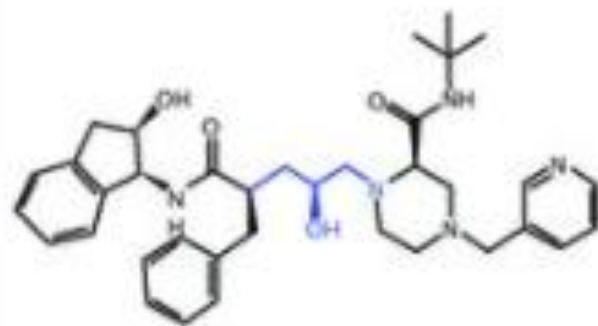
Lopinavir



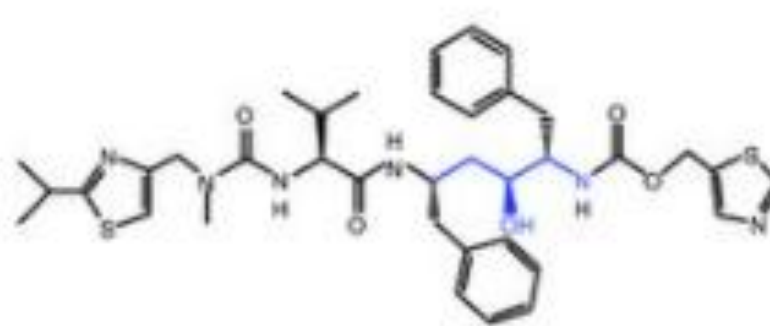
Atazanavir



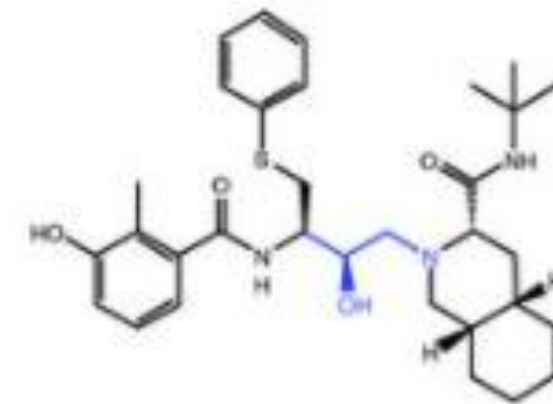
Saquinavir



Indinavir



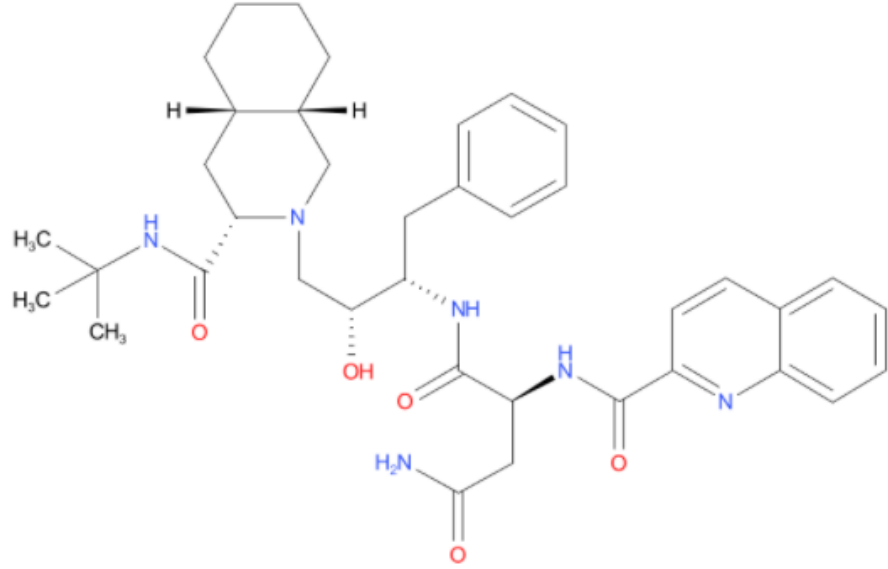
Ritonavir



Nelfinavir

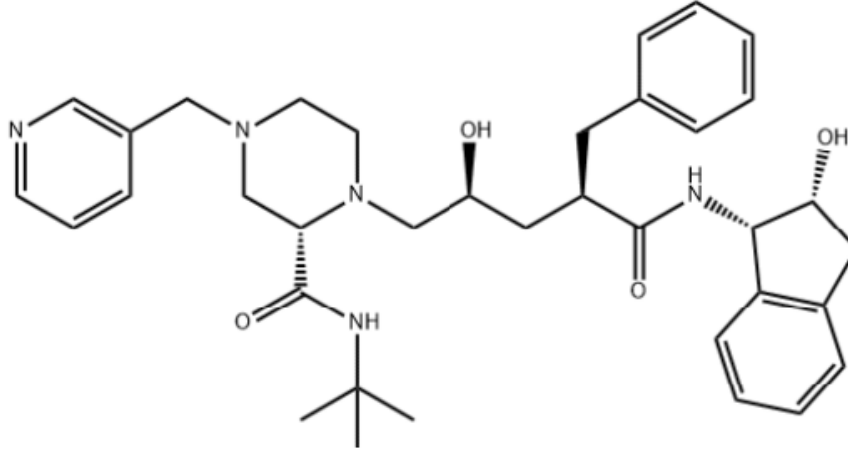
Proteaz İnhibitörü Bileşikler

Sakinavir



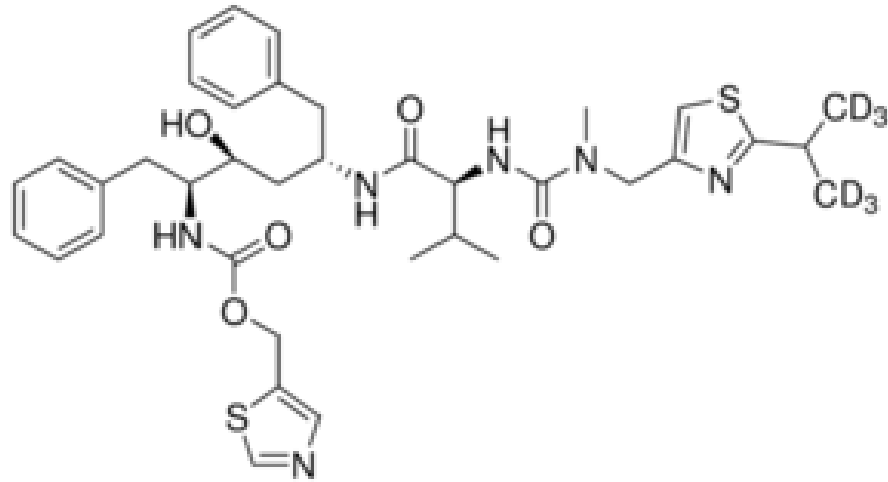
- Hızlı direnç gelişimi
- Düşük oral biyoyararlanım
- Plasma proteinlerine güçlü bağlanma

indinavir



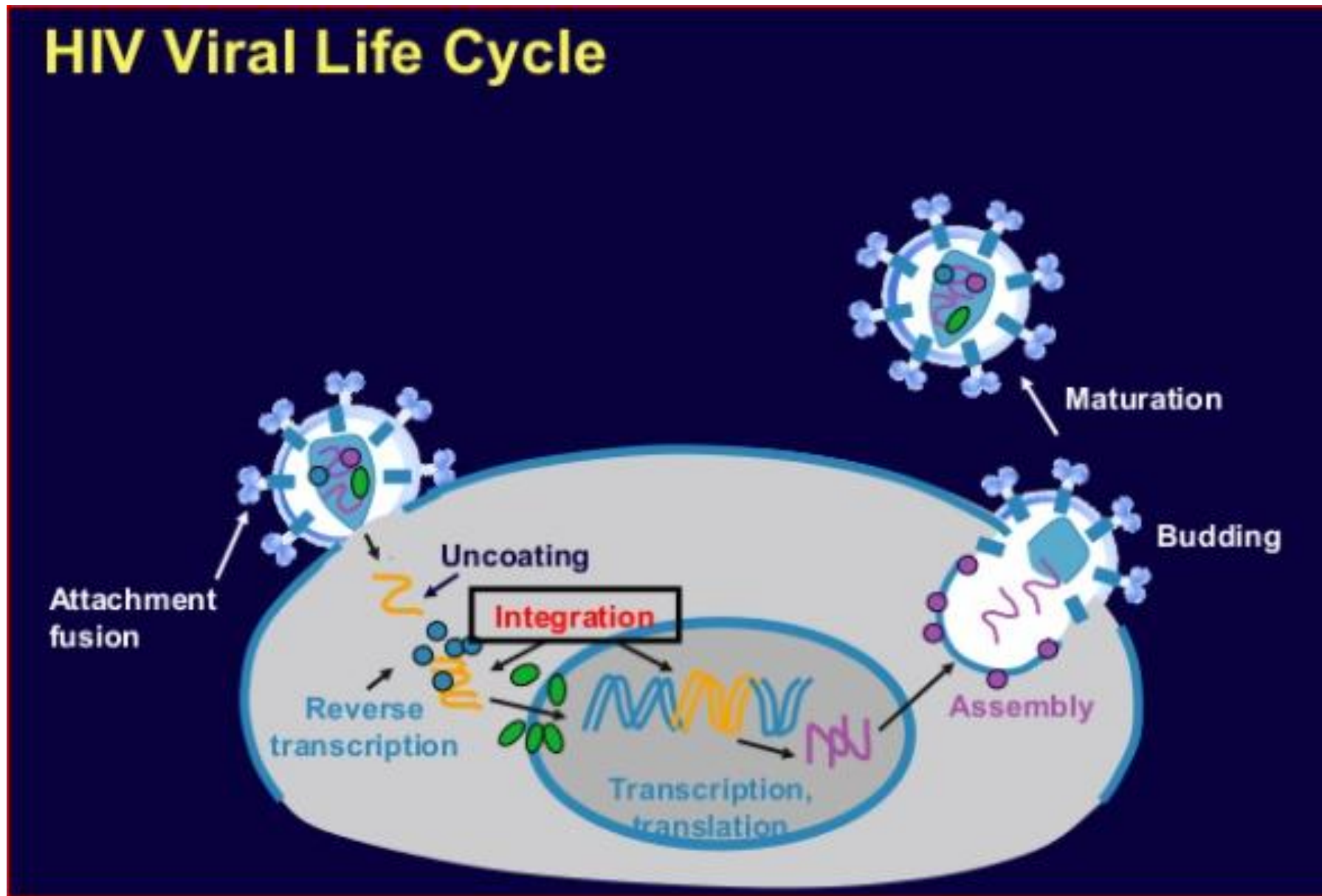
- Sakinavir temel alınarak hazırlanmış olup daha iyi biyoyararlanım,
- Plasma proteinlerine zayıf bağlanma

Ritonavir

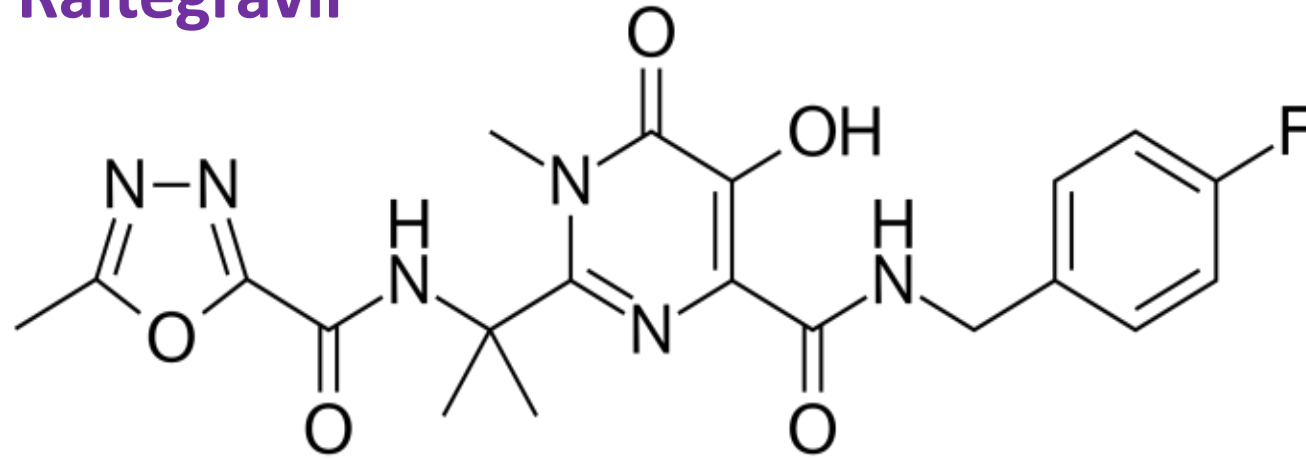


- Büyük yapısına rağmen sakinavirden daha iyi biyoyararlanım
- Plasma proteinlerine güçlü bağlanma

4. İntegraz İnhibitörleri

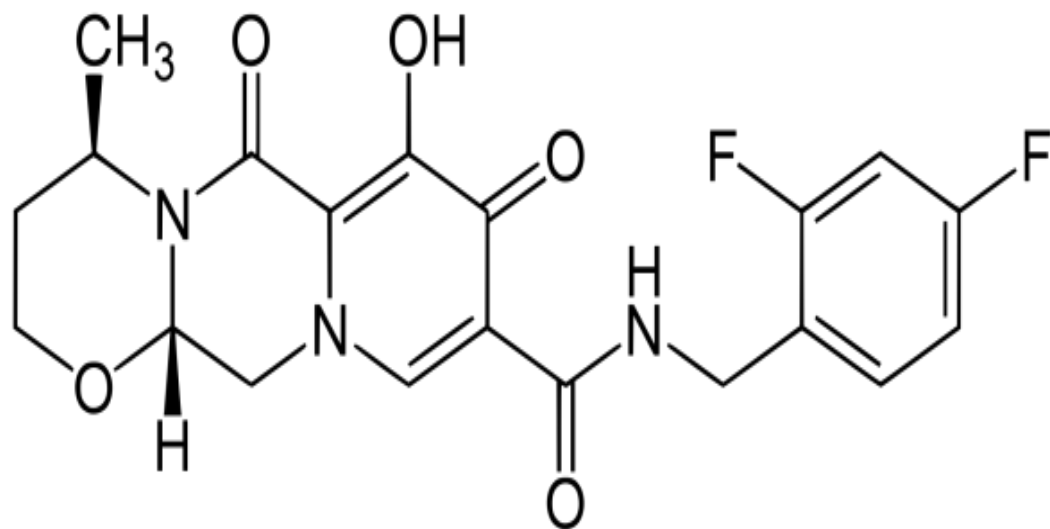


Raltegravir

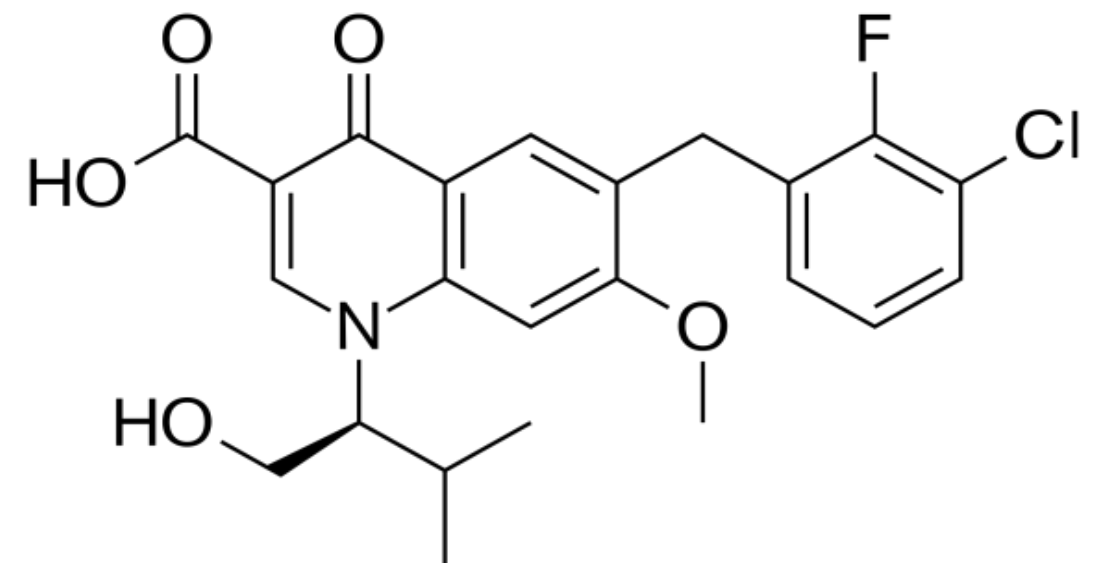


FDA tarafından ilk onaylanan integras inhibitörüdür.

Dolutegravir



Elvitegravir



HIV Enfeksiyonu Tedavisinde Kullanımda Olan Antiretroviral Ajanlar

Nükleozid RTI (NRTI)

- Zidovudin (ZDV)
- Didanosin (ddI)
- Zalcitabin (ddC)
- Stavudin (d4T)
- Lamivudin (3TC)
- Abakavir (ABC)
- Emtrisitabin (FTC)
- Tenofovir DF (TDF)

Fusion İnhibitörleri

- Enfuvirtid (T-20)

CCR5 Antagonist

- Maravirok (MVC)

Nonnükleoz(t)ide RTI (NNRTI)

- Nevirapin (NVP)
- Delavirdin (DLV)
- Efavirenz (EFV)
- Etravirin (ETR)

İntegraz İnhibitörleri

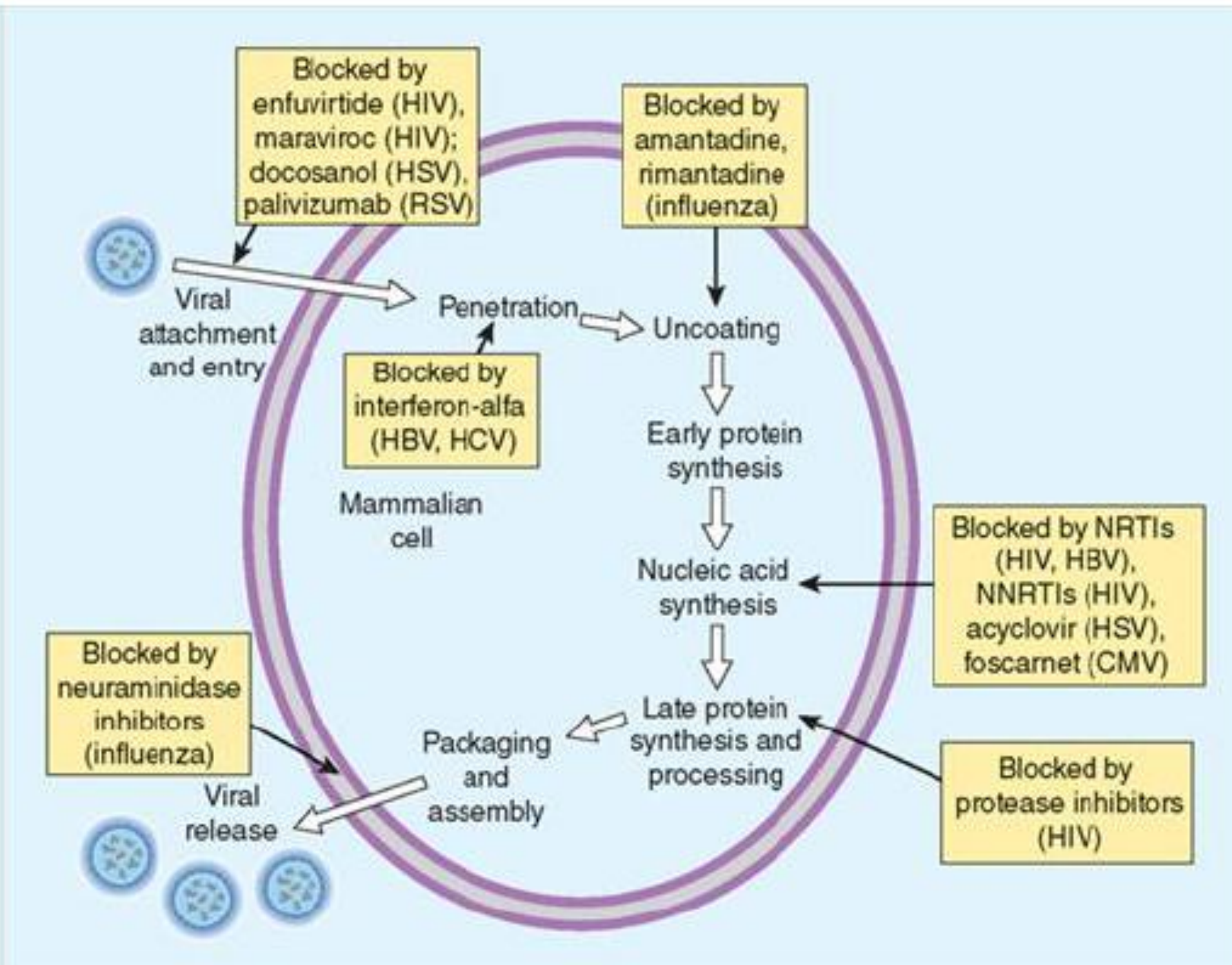
- Raltegravir (RAL)
- *Dolutegravir**
- *Elvitegravir**

Boosterler

- Ritonavir (RTV)
- *Cobicistat* (cobi)*

Proteaz İnhibitörleri (PI)

- Saquinavir (SQV)
- Ritonavir (RTV)
- Indinavir (IDV)
- Nelfinavir (NFV)
- Amprenavir (APV)
- Lopinavir/r (LPV/r)
- Atazanavir (ATV)
- Fosamprenavir (Fos-APV)
- Tipranavir (TPV)
- Darunavir (DRV)



Source: Trevor AJ, Katzung BG, Kruiidering-Hall M, Masters SB: Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Beard Review, 10th Edition: www.accesspharmacy.com

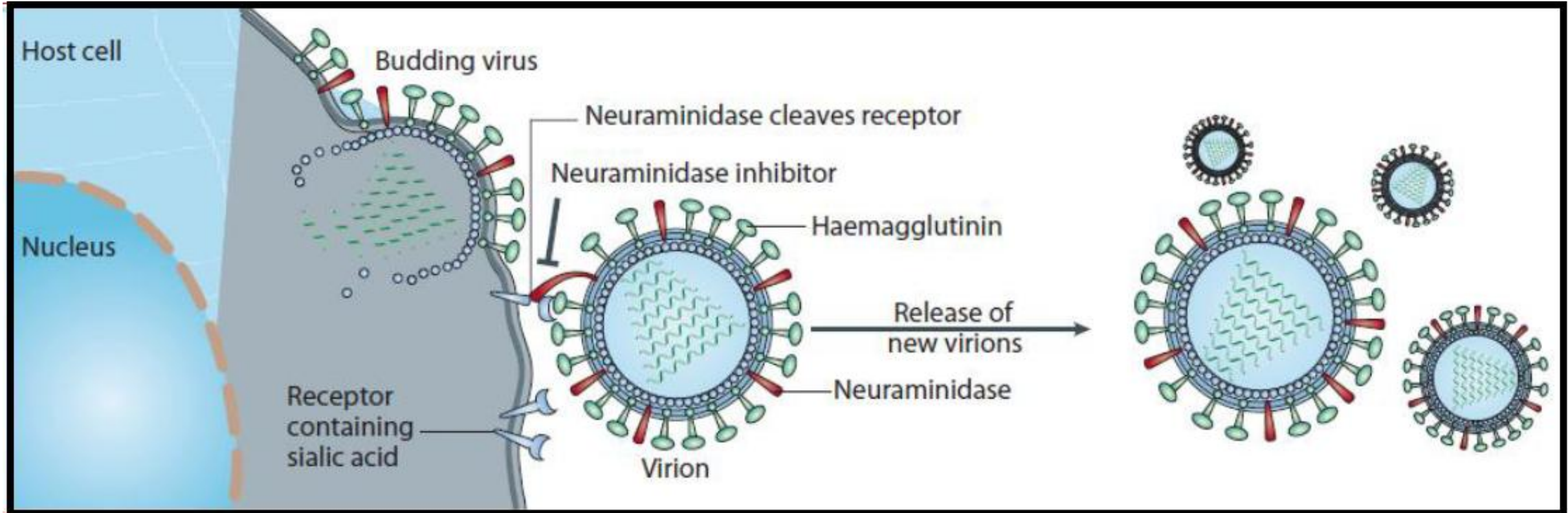
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

6. Nöraminidaz İnhibitörleri

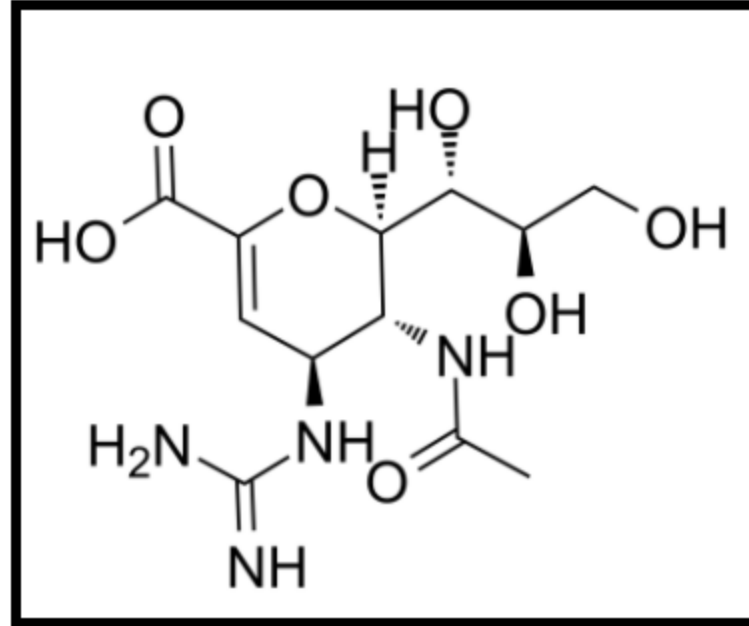
İnfluenza virüslerinin yüzeyinde yer alan nöraminidaz'ın inhibisyonu virüsün hücreden tomurcuklanarak ayrılmasını ve ayrılan virüslerin yeni hücreleri enfekte etmesini engeller.

Nöraminidaz (sialidaz) aktivitesini inhibe eden sialik asit analoğu iki bileşik;

- Zanamivir (aerosol)
- Oseltamivir (oral)



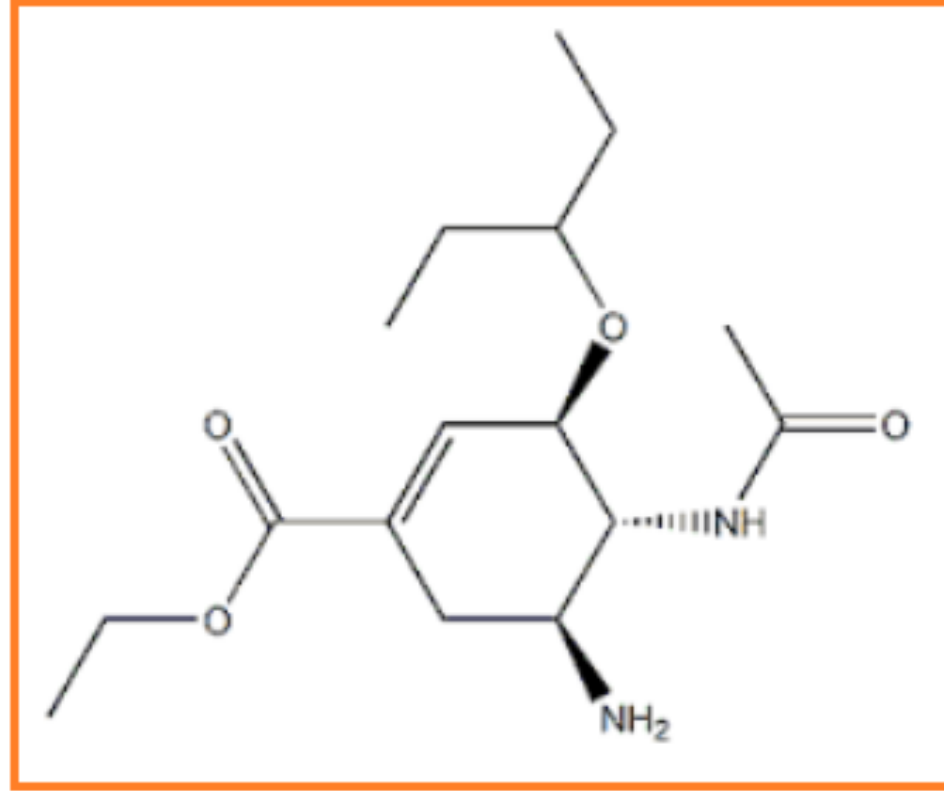
Zanamivir



(2*R*,3*R*,4*S*)-4-guanidino-3-(prop-1-en-2-ilamino)-2-((1*R*,2*R*)-1,2,3-trihidroksipropil)-3,4-dihidro-2*H*-piran-6-karboksilik asit

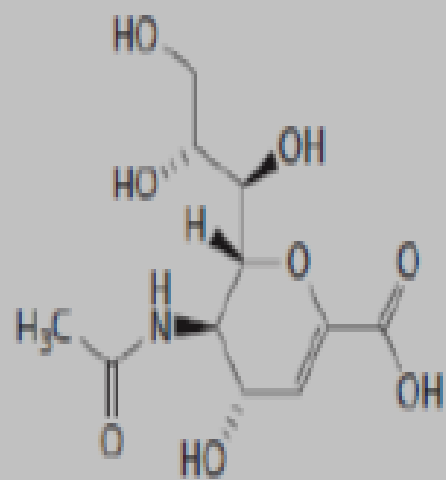
- İnfluenza A ve B'ye etkili
- Biyoyararlanımı zayıf

Oseltamivir fosfat (Tamiflu)

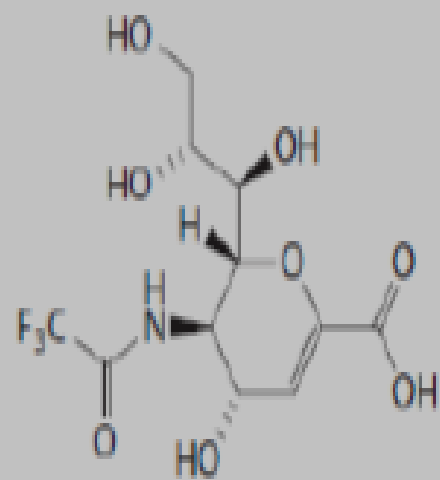


Etil (3*R*,4*R*,5*S*)-5-amino-4-asetamido-3-(pentan-3-il oksi)-sikloheks-1-en-1-karboksilat

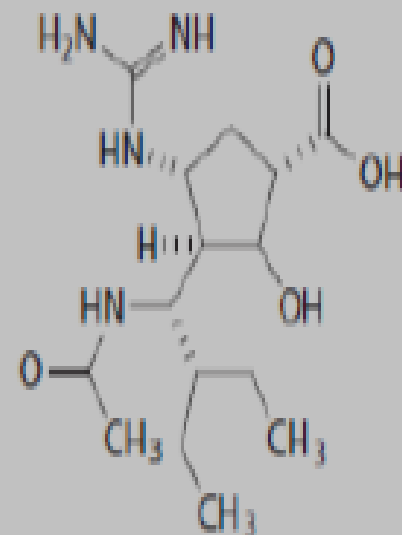
İnfluenza A ve B virüslerine etkilidir. Oseltamivir fosfat aktif metabolitin ön ilacıdır. İnfluenza virüsünün yüzeyindeki glikoprotein yapısında bulunan nöraminidaz enzimlerinin etkili ve selektif bir inhibitörüdür. Bulaşıcı virüs salınımını inhibe ederek, İnfluenza A ve B virüslerinin vücuda yayılımını azaltır.



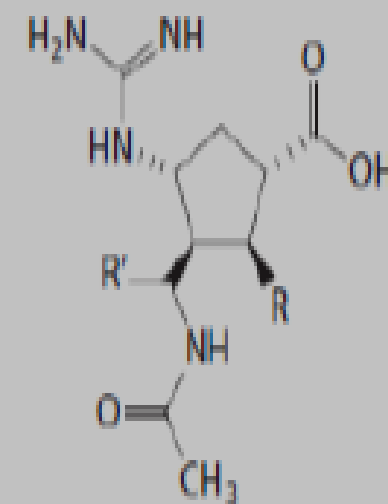
DANA



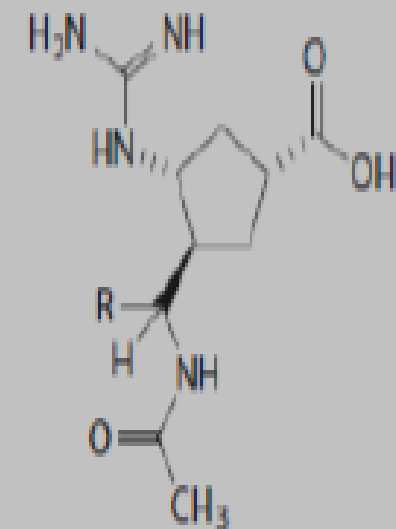
FANA



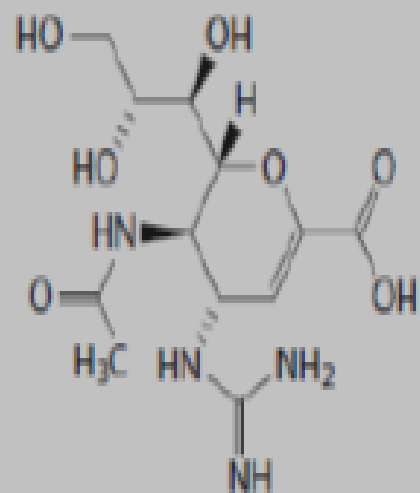
Peramivir
RWJ-270201



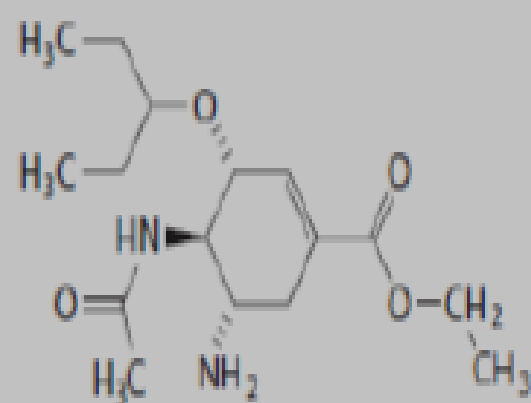
Cyclopentane
derivative



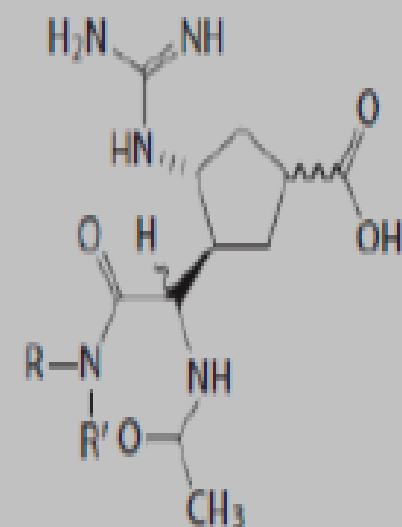
Cyclopentane
derivative



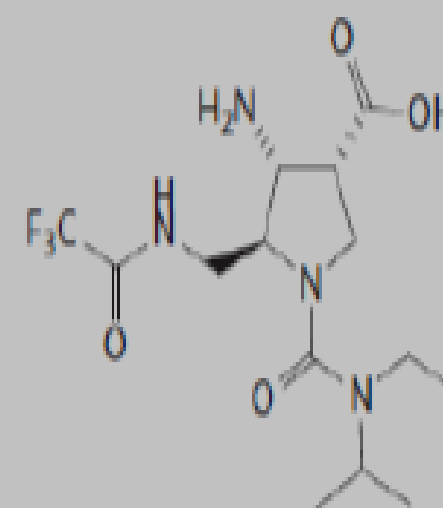
Zanamivir
(Relenza)



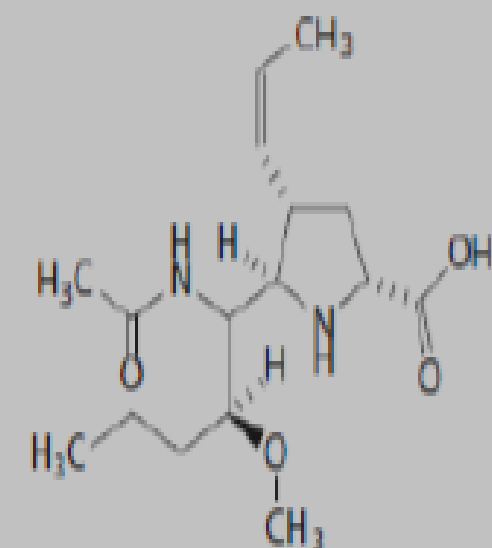
Oseltamivir
(Tamiflu)



Cyclopentane amide
derivative



Pyrrolidine derivative
A-192558



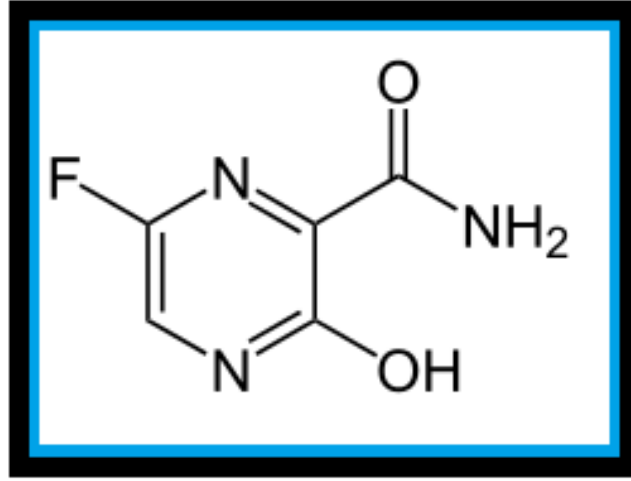
A-315675

Ebola ve tedavide kullanılan bileşikler



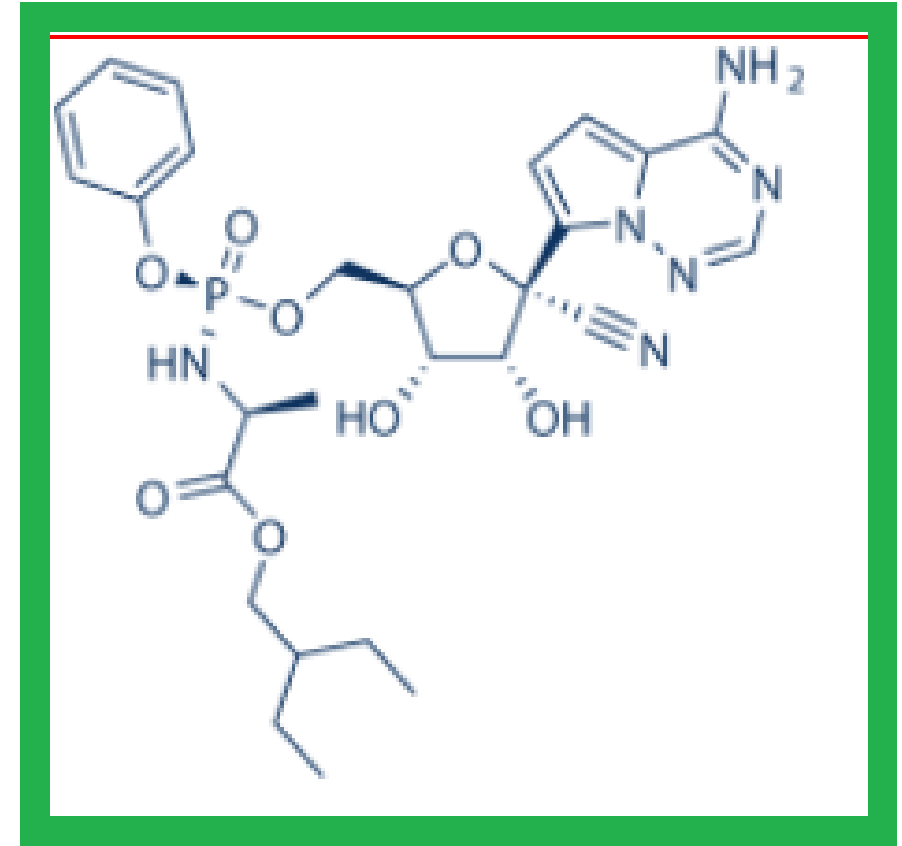
Ebola virüsü maymun, yarasa ve diğer bazı hayvanlardan insanlara geğen, daha sonra insanlar arasında yayılım göstermiş; ağır hastalığa sebep olan, filovirüs grubundan bir virüstdür. Aniden beliren ateş, devamında ağır gribal enfeksiyon gibi seyreden belirtiler ve kanamalar ebola virüsünün varlığına işaret eder.

Favipiravir



6-Floro-3-hidroksi-2-pirazinkarboksamit

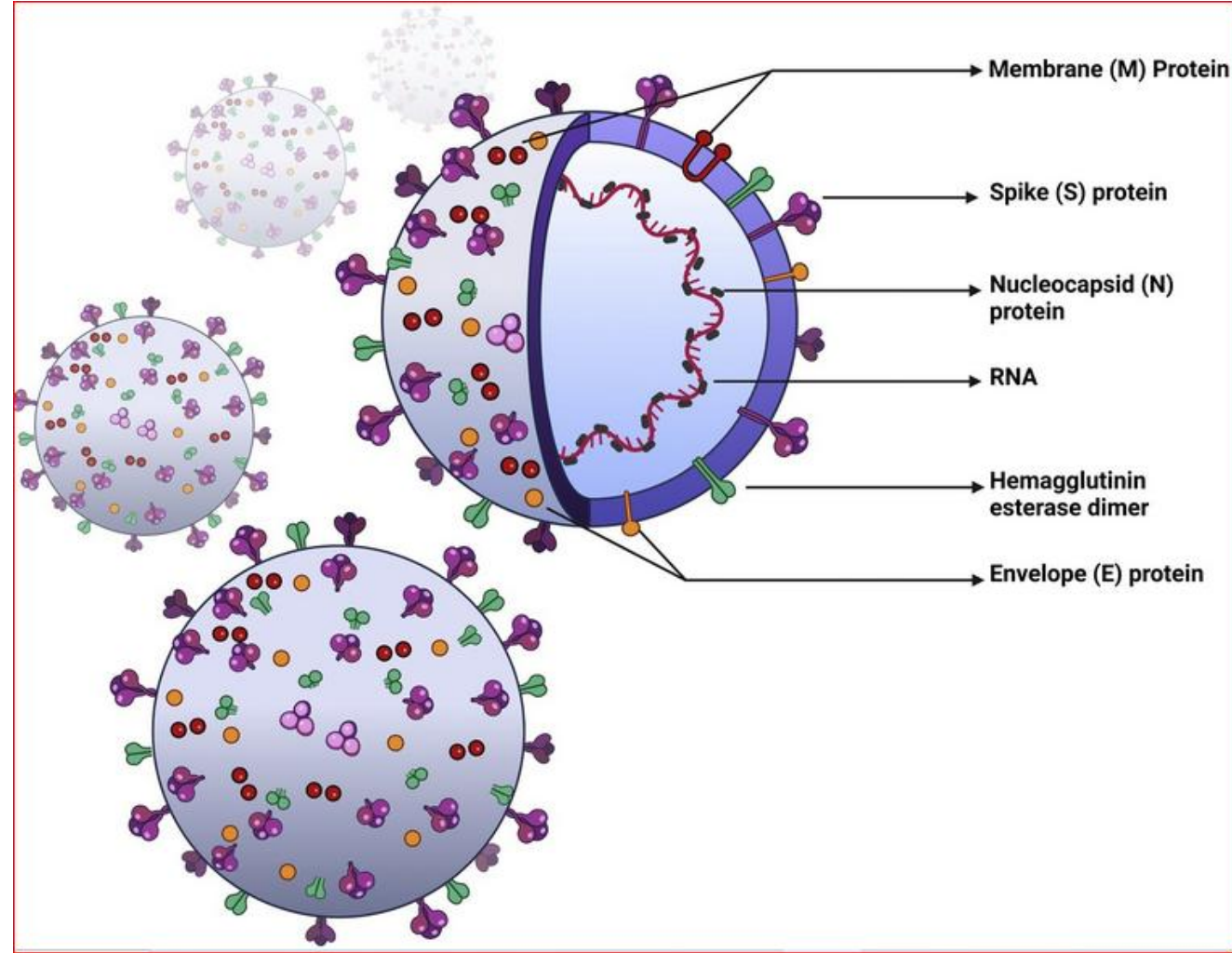
Remdesivir



2-Etilbutil (2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-siyano-3,4-dihidroksioksolan-2il]metoksi-fenoksifosforil]amino]propanoat

Viral RNA polimerazı inhibe ederek etki gösterirler

CORONAVİRUS COVID- 19



Koronavirüsler (CoV), soğuk algınlığından Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS-CoV) gibi daha ciddi hastalıklara kadar çeşitli hastalıklara neden olan büyük bir virüs ailesidir.

Koronavirüsler (CoV'ler) 21. yüzyılın başından beri insanlarda ölümcül zatürre salgınına neden olmuştur. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs (**SARS-CoV**) **2003** yılında **%10 ölüm** oranıyla beş kıtaya yayılmıştır. **2012**'de Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüs (**MERS-CoV**) **%35 ölümle Arap Yarımadası'nda** ortaya çıkmıştır. 2019 yılının sonunda ortaya çıkan yeni koronavirüs, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 12 Ocak 2020 de 2019 yeni koronavirüsü veya "2019-nCoV" olarak adlandırılmıştır. 2019-nCoV, SARS-CoV ile oldukça benzer olduğundan, yakın akrabası olarak kabul edilip, Uluslararası Virüs Sınıflandırma Komisyonu (ICTV), 2019-nCoV'ü 11 Şubat 2020'de Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (**SARS-CoV-2**) olarak sınıflandırmıştır. Aynı zamanda, 2019-nCoV'ün neden olduğu hastalık da **COVID19** olarak adlandırılmıştır. Yakın zamanda ve SARS-CoV-2'nin hızlı bir şekilde yayılması ile ortaya çıkan koronavirüs hastalığı (COVID-19), 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir.

Koronavirüsler, α , β , γ , δ alt tipleri olan Coronaviridae ailesinden pozitif RNA genomlu, zarflı virüslerdir. SARS-CoV-2 bu alt tiplerden β -soyundandır. Koronavirüs; Spike (S), zarf (E), Membran (M) ve Nükleokapsid (N) proteini olmak üzere 4 temel protein yapısı içermektedir. Bu proteinlerden Spike (S) proteini'nin, konakçıya bağlanmada etkili olduğu bilinmektedir.

COVID-19 pandemisi, dünya çapında bildirilen 257 milyondan fazla vaka ve 5,17 milyondan fazla ölümle (23 Kasım 2021 itibariyle) 21. yüzyılda insan sağlığına yönelik en büyük tehditlerden biridir ve bu pandemiyle yürütülen savaşta henüz son görülmemektedir.

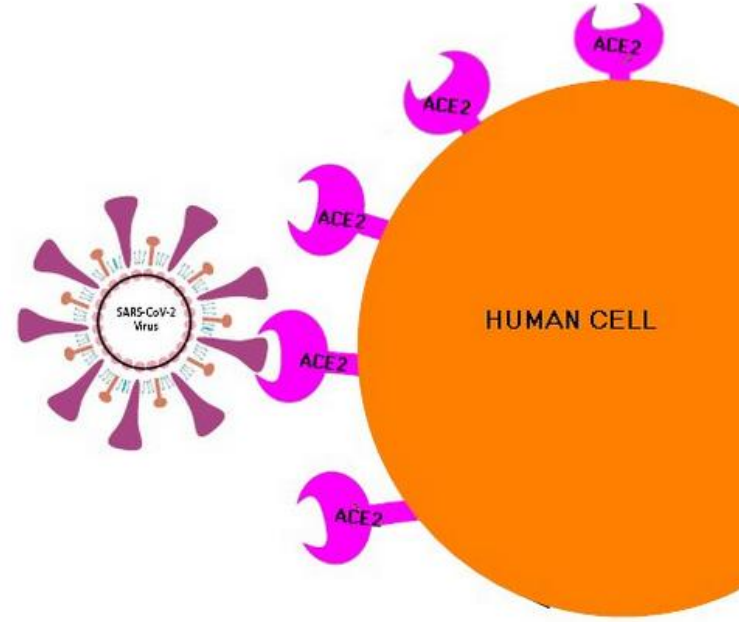
İlaçların yeniden amalandırılması (drug-repurposing); mevcut ilaçların yeni terapötik amaçlar için kullanılması çalışmalarıdır ki COVID-19 tedavisi çoğunlukla bu yolla sürdürülmektedir. İlacın keşfinin 12-15 yıl arasında olması yeni bir ilaç yerine drug-repurposing çalışmalarına yoğunlaştırmıştır. Bilinen bir ilacın başka bir amaçla kullanımı, zaten güvenlik basamakları geçildiği için, süreci kısaltmaktadır.

Koronavirüsü hedef alan tedaviler;

Viral RNA sentezinin engellenmesi,

Kritik virüs enzimlerini etkileyerek virüs replikasyonunun engellenmesi,

Virüsün insan hücre reseptörlerine bağlanmasının proteinleri etkileyerek engellenmesi şeklindedir.*



*: örneğin SARS virüsü anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanır

Pandemi başlangıcından itibaren çeşitli antiviraller, antibiotik ve immunmodülatörler gibi birçok ilaç SARS-CoV2 enfeksiyonunda denenmiştir.

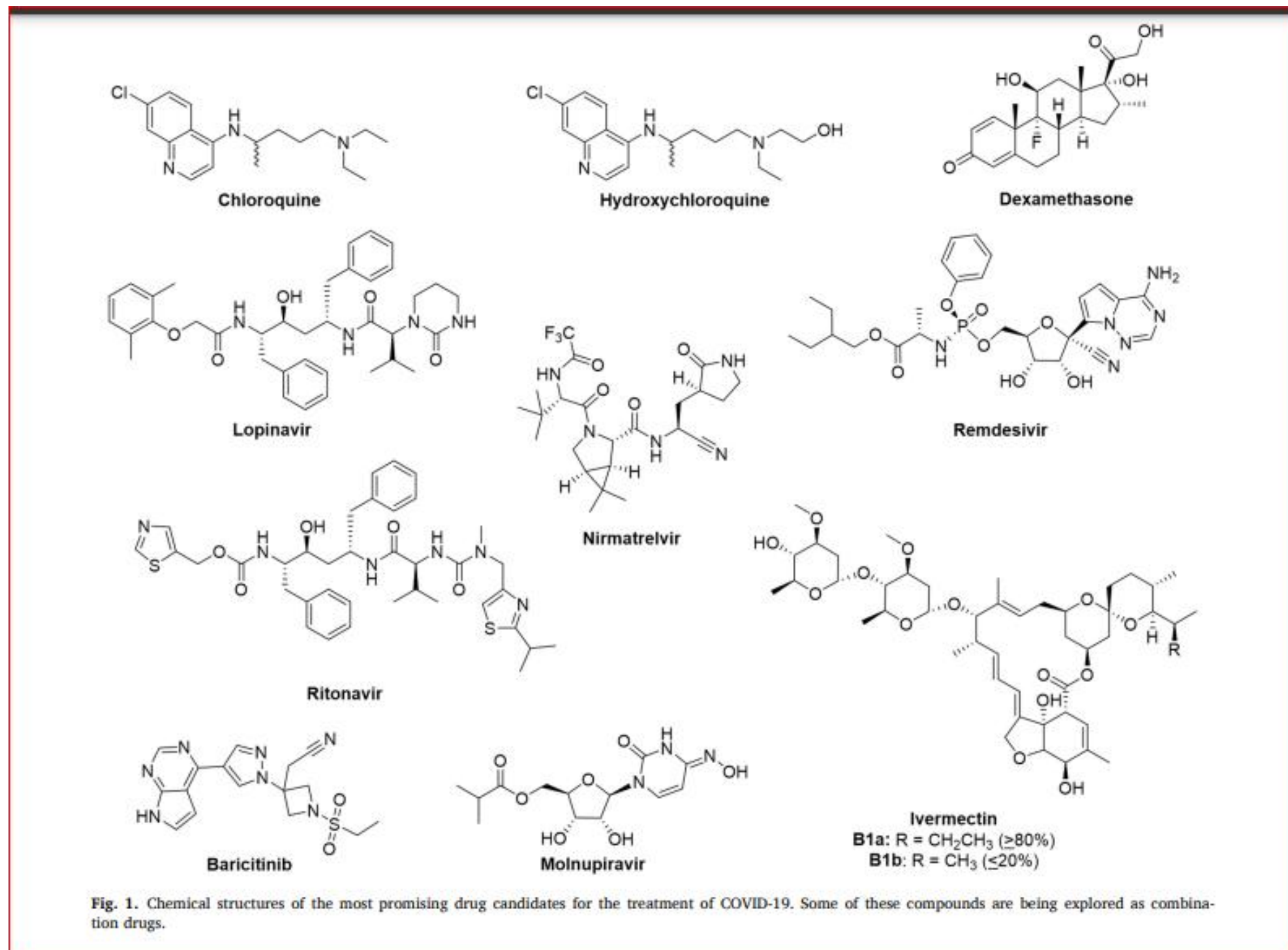
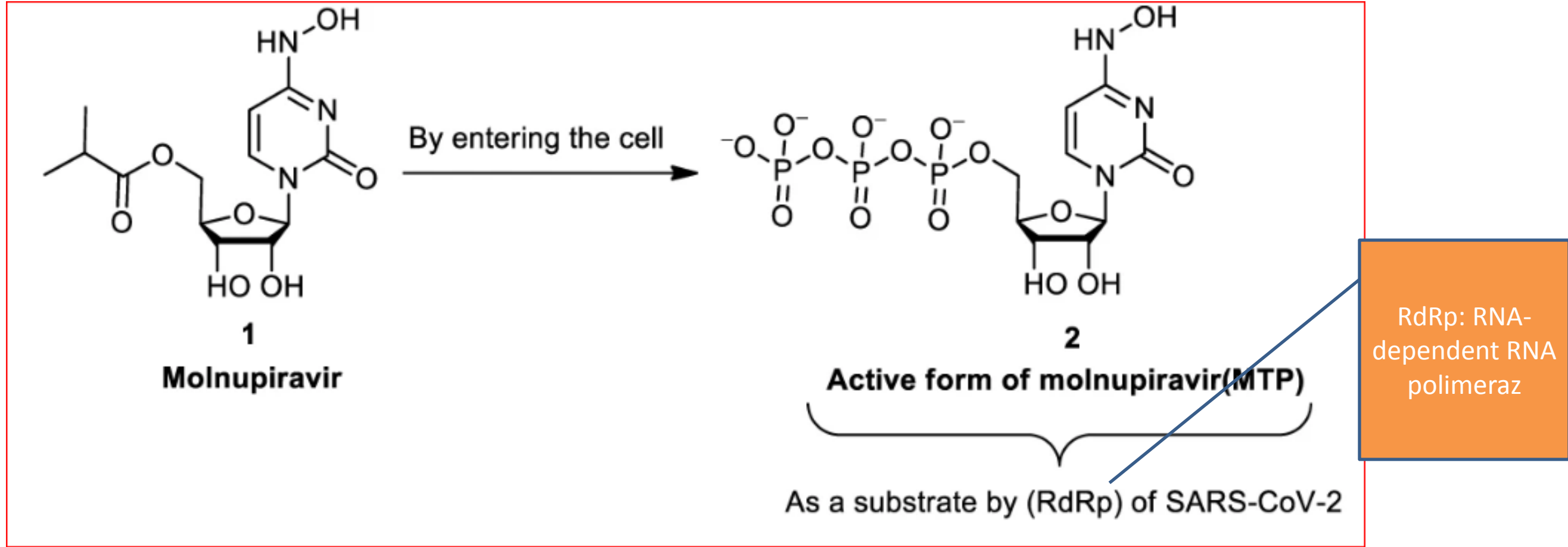


Fig. 1. Chemical structures of the most promising drug candidates for the treatment of COVID-19. Some of these compounds are being explored as combination drugs.

Drug	Trade Name	Previous Indication	Postulated role/ target in SARS-CoV-2
Chloroquine	Aralen	Malaria, Rheumatoid arthritis	Inhibit viral entry
Hydroxychloroquine	Plaquenil	Malaria, Rheumatoid arthritis	Inhibit viral entry
Ivermectin	Stromectol	Antiparasitic	Inhibit nuclear import via IMP α / β
Lopinavir-Ritonavir	Kaletra	HIV-1 M ^{pro}	SARS-CoV-2 M ^{pro}
Remdesivir	Veklury	EBOV RdRp	SARS-CoV-2 RdRp
Dexamethasone	Decadron	Immunomodulatory	Management of pro-inflammatory cytokines
Baricitinib	Olumiant	Rheumatoid arthritis, Janus kinase inhibitor	Management of pro-inflammatory cytokines
Molnupiravir	Lagevrio	–	SARS-CoV-2 RdRp
Nirmatrelvir-Ritonavir	Paxlovid	–	SARS-CoV-2 M ^{pro}

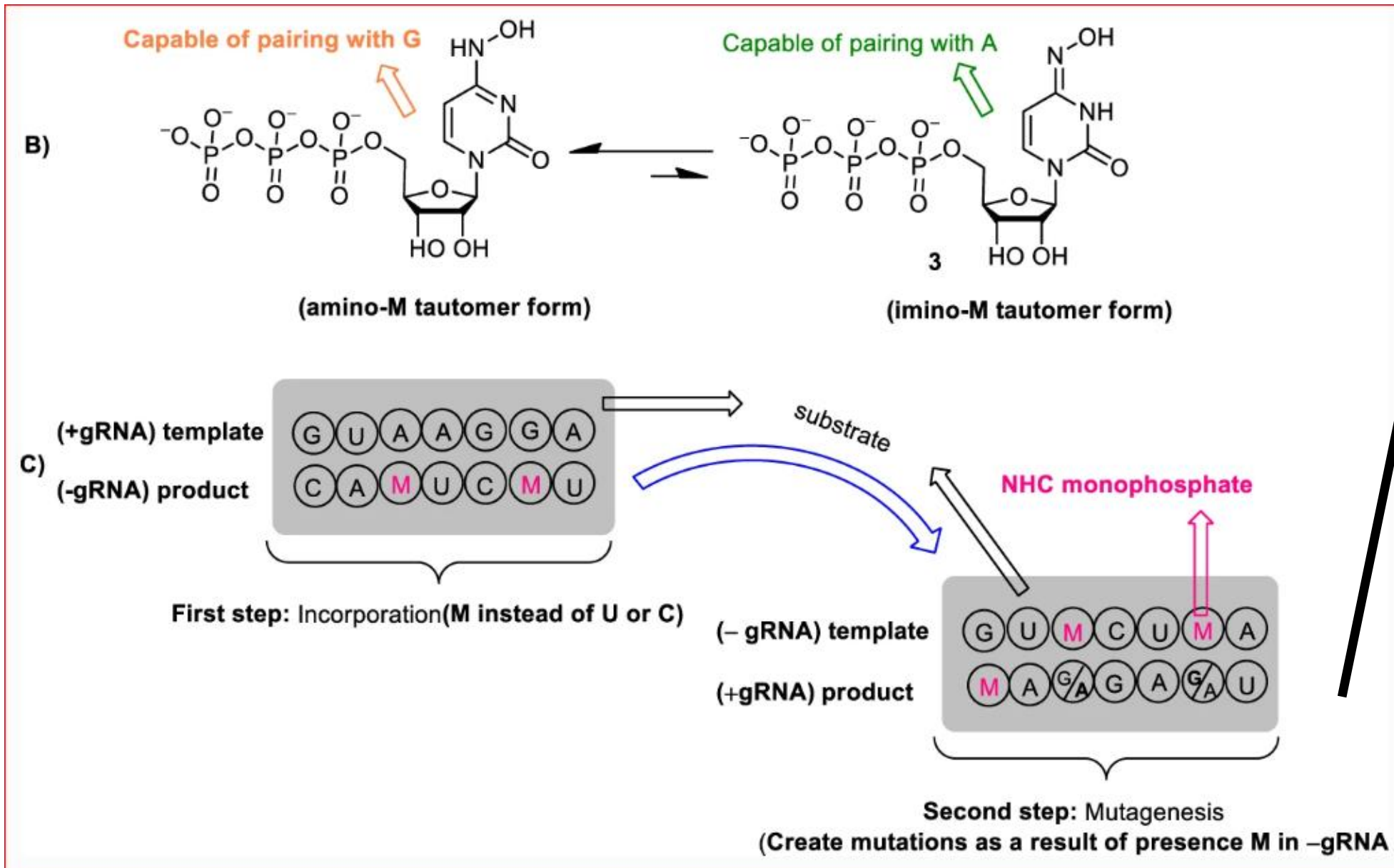
Molnupiravir



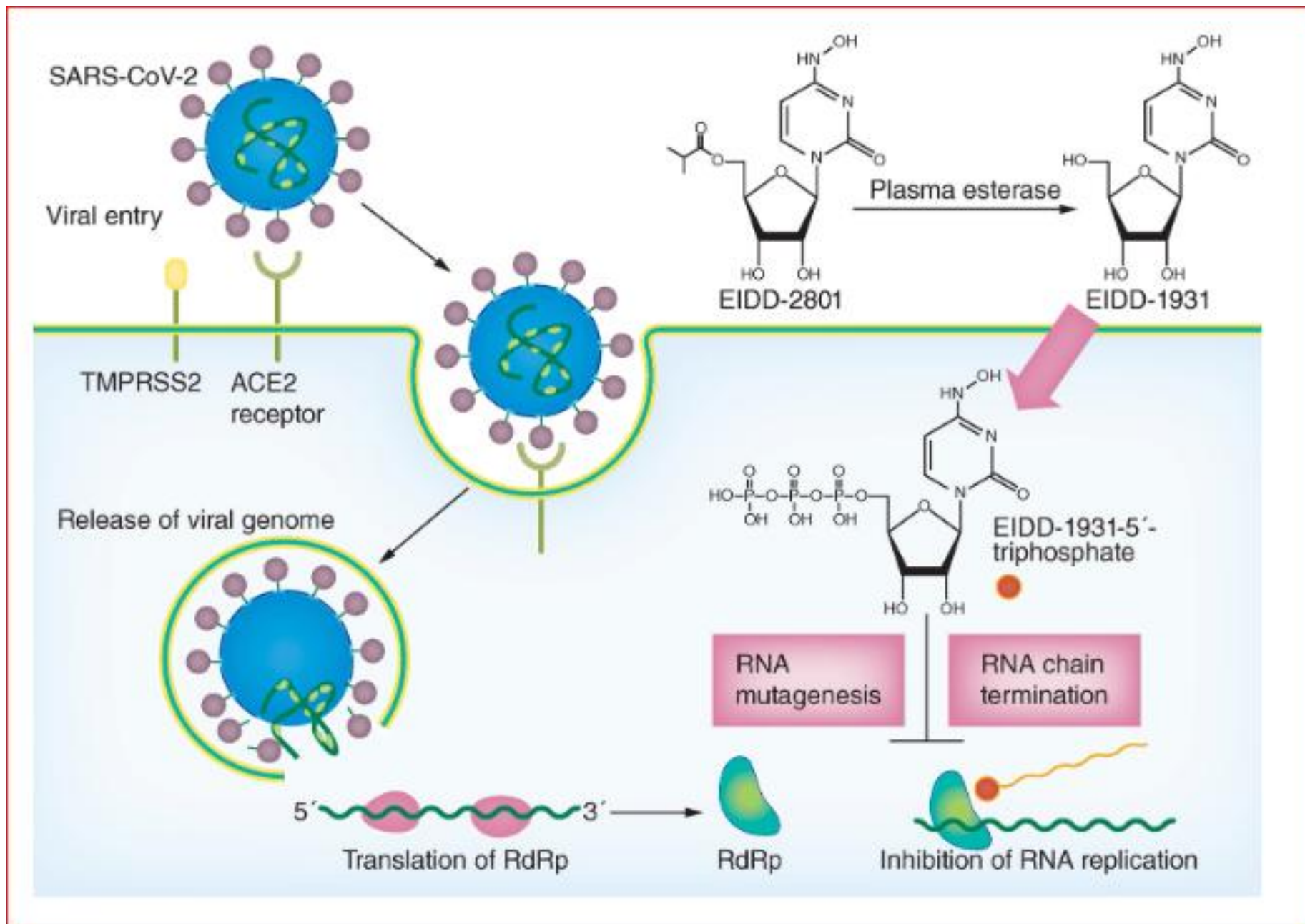
Nükleozit prodrug, aktif formu molnupiravir trifosfattır.

Oral kullanım avantajı

Yüksek riskli, hastaneye yatışı gerekli olmayan, hafif ve orta şiddetli COVID-19 hastalarında kullanılmak üzere acil kullanım onayı, Aralık 2021'de, almıştır



SARS-CoV-2 yeni virüsler oluşturmak için RNA genomunu çoğaltması gerekir. Molnupiravir RNA iplikçiklerine girerek virüste mutasyona neden olur, virüs mutasyonlarla çoğalır.



<https://www.futuremedicine.com/doi/epub/10.2217/fmb-2021-0252>

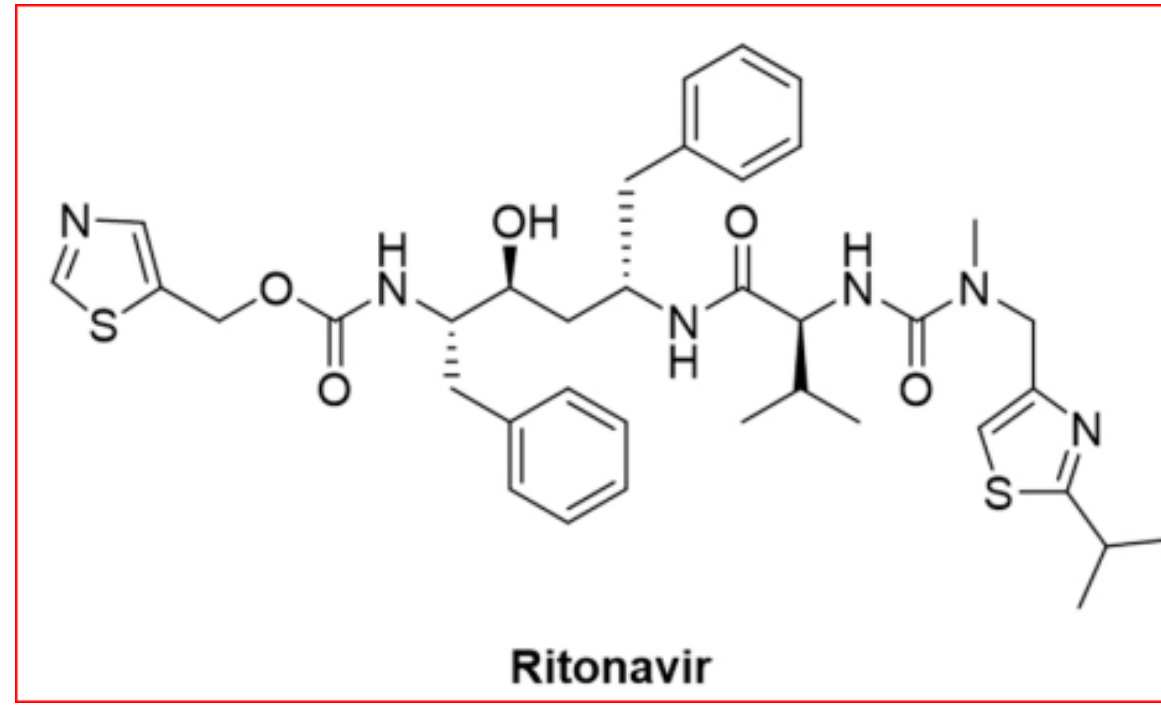
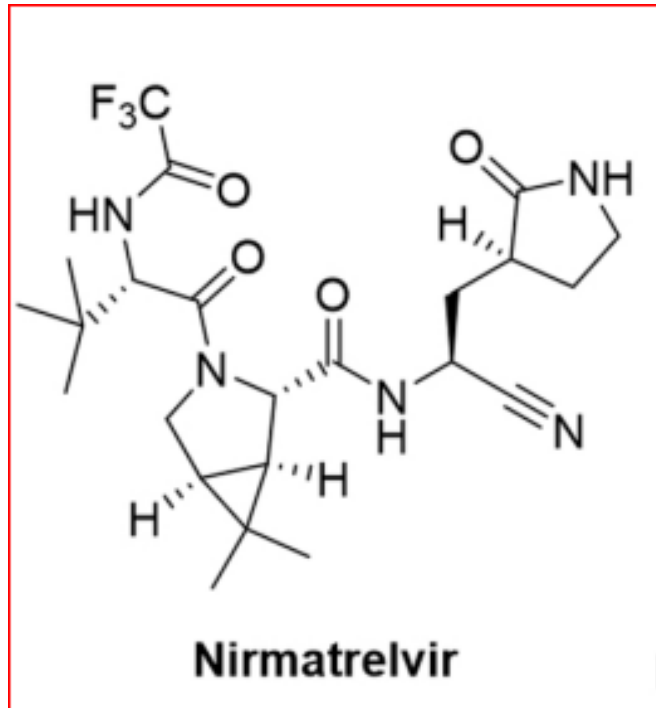
Paxlovid™ (Nirmatrelvir-ritonavir)

Peptidomimetik main proteaz inhibitörü, viral replikasyonu engeller

Oral kullanım

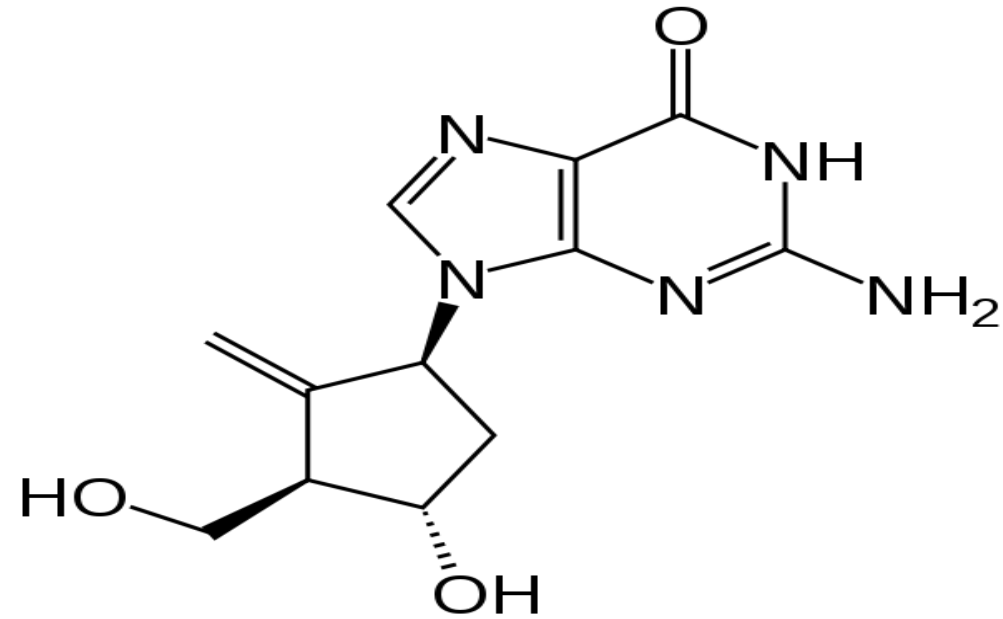
Hastaneye yatış ve ölüm riskini %89 azaltmakta

12 yaşından büyük hafif ve orta şiddetli hastalarda Aralık 2021'de acil kullanım onayı



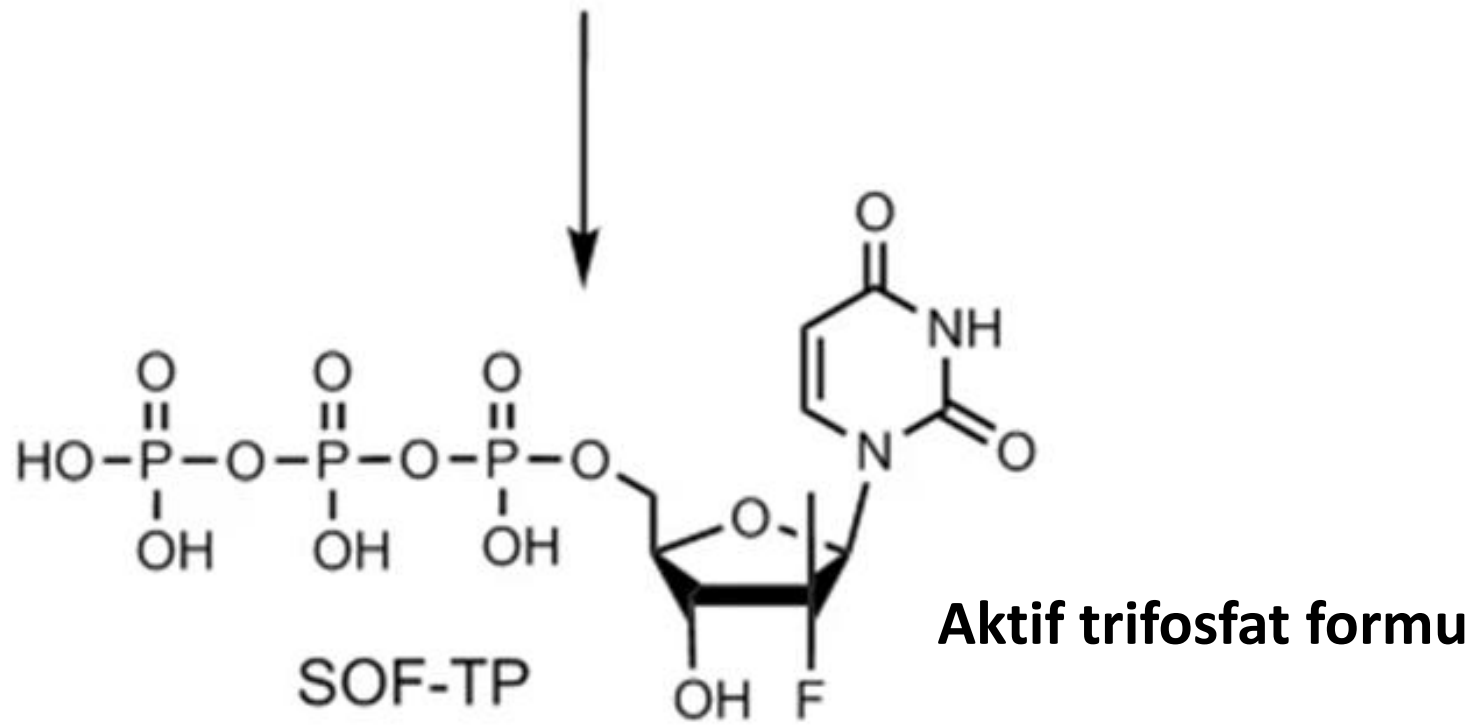
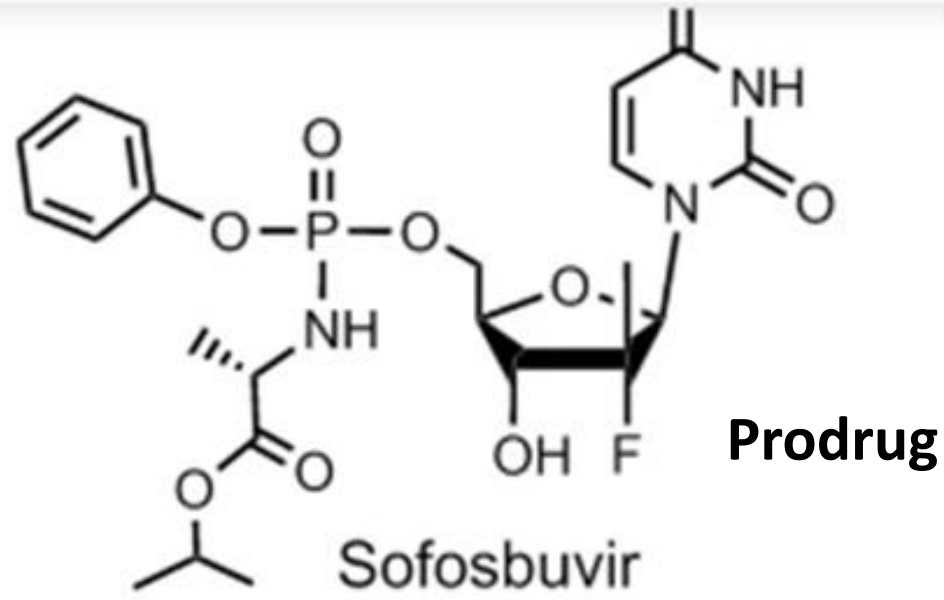
HEPATİT'e Etkili Bileşikler

Entecavir



Guanozin analogu,
Reverse transkriptaz ve DNA replikasyonu inhibe eder,
Hepatit B enfeksiyonlarında kullanılır.

Sofosbuvir



Hepatit C'ye etkili nükleotid analogu NS5B (non- structural 5B) polimeraz inhibitörüdür. Ribavirin, interferon, ledipasvir, velpatasvir ile kombine kullanılır.

