

## PROLÉČIVA ANALOGŮ NUKLEOTIDŮ

FILIP KALČIC

ETH Zürich, Vladimir-Prelog-Weg 3, 8093 Zürich, Švýcarsko  
fkalcic@ethz.ch

Došlo 4.10.23, přijato 30.10.23.

Obor medicínální chemie se často potýká s problémem suboptimálních vlastností aktivních látek. Za účelem zlepšení těchto vlastností byla vyvinuta řada důmyslných přístupů tvorby proléčiv. Proléčivo je inaktivovaná forma léčiva, která dočasně modifikuje jeho vlastnosti. V těle je pak proléčivo (nejčastěji enzymaticky) transformováno zpět na aktivní léčivo. Proléčiva mohou upravit řadu vlastností jako např. absorpci, rozpustnost, či cílené doručení do tkáně. Poměr proléčiv mezi schválenými léky v posledních letech stoupá, což podtrhuje význam této strategie pro medicínální chemii i klinické využití.

Klíčová slova: proléčiva, nukleotidy, nukleosidy, fosfáty, fosfonáty, biodostupnost

### Obsah

1. Úvod
2. Nukleosidy, fosfáty, fosfonáty
3. Přehled vyvinutých proléčiv analogů nukleotidů
  - 3.1. Alkylová proléčiva
  - 3.2. Acyloxyalkylová proléčiva
  - 3.3. S-Acyl-2-thioethylová (SATE) a dithioethanolová (DTE) proléčiva
  - 3.4. Alkoxyalkylová proléčiva
  - 3.5. Cyklosaligenylová (CycloSal) a cykloamino-benzylová (CycloAmb) proléčiva
  - 3.6. HepDirect proléčiva
  - 3.7. Fosforamidatová a fosfonamidatová proléčiva
    - 3.7.1. Bisamidatová proléčiva
    - 3.7.2. ProTide proléčiva
4. Závěr

### 1. Úvod

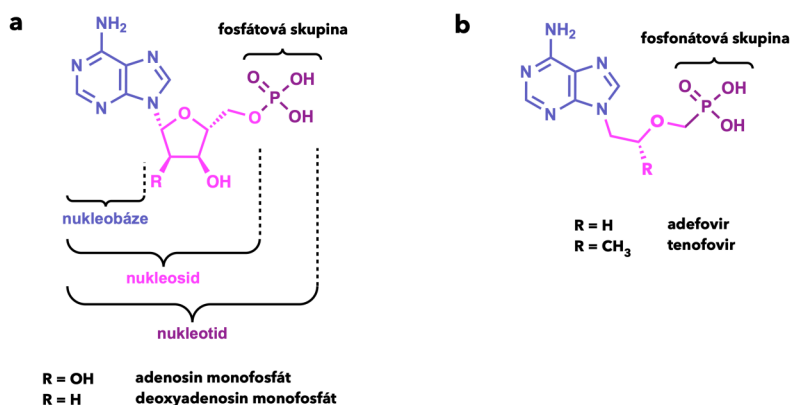
Nukleotidy (obr. 1a) jsou zcela esenciální látky pro všechny živé organismy. Jsou nezbytnými kofaktory mnoha enzymů, hrají klíčovou roli v energetickém metabolismu a zajišťují přenos genetické informace.

Analoga nukleotidů tak hrají významnou roli v medicínální chemii i v klinickém využití<sup>1</sup>. Tyto molekuly však nesou ve svých strukturách fosfáty či fosfonáty (obr. 1), které jsou při fyziologickém pH deprotonovány, což vytváří iontový charakter těchto látek a inherentně redukuje jejich schopnost pasivně prostupovat biomembránami. Za účelem překonání této překážky bylo vyvinuto mnoho typů proléčiv.

Proléčivo je ve své podstatě modifikované léčivo/aktivní látka. Tato modifikace dočasně upravuje vlastnosti daného léčiva, přičemž nejčastěji je potřeba upravit farmakokinetické vlastnosti léčiva, tj. absorpci, distribuci, metabolizaci a exkreci<sup>2</sup>. Žádoucí však může být také úprava jiných vlastností jako např. rozpustnost ve vodě, či chuť. Je dokonce možné využít strategii proléčiv pro cílené doručení léčiv pouze do požadované tkáně, což je velice žádoucí jak z důvodu účinnosti, tak z důvodu bezpečnosti.



**RNDr. Filip Kalčic, Ph.D.** vystudoval organickou a medicínální chemii na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy a experimentální část svých studií vypracoval na Ústavu organické chemie a biochemie ve skupině Dr. Janeby. V roce 2020 strávil obohacující 3 měsíce na Univerzitě Johnse Hopkinse ve skupině prof. Slusher, kde se podílel na probíhajících medicínálně-chemických projektech. Od konce roku 2021 působí jako postdoktorand na ETH Zürich ve skupině prof. Bode, kde se v rámci industriální spolupráce věnuje peptidové/proteinové chemii a chemické biologii. Jeho hlavními zájmy jsou medicínální chemie, chemická biologie a v neposlední řadě výuka. Autor je laureátem Ceny Alfreda Badera za bioorganickou a bioanorganickou chemii pro rok 2023.



Obr. 1. a) Struktura (deoxy)adenosin monofosfátu, b) Struktura adefoviru a tenofoviru, významných antivirotik z řad acyklických nukleosid fosfonátů

Jak bylo naznačeno výše, v případě analogů nukleotidů se strategie proléčiv využívá převážně k dosažení vyšší biodostupnosti. Proléčivo maskuje iontový charakter fosfátů či fosfonátů a umožní tak účinný vstup přes biomembrány (obr. 2). Následně je proléčivová část metabolizována (nejčastěji odštěpena), čímž je uvolněna původní účinná látka.

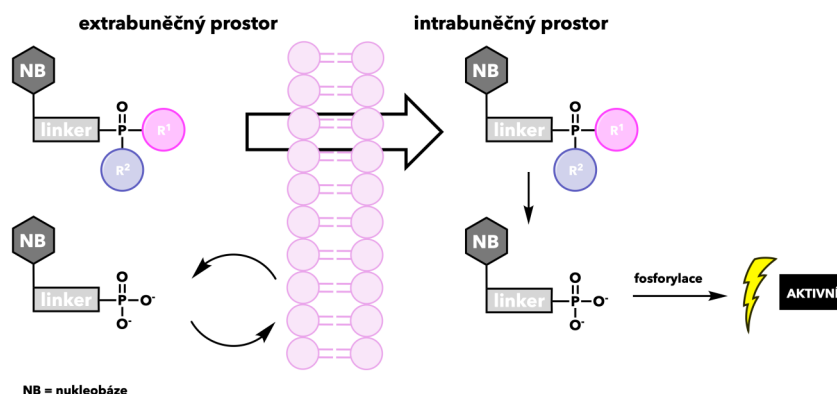
Úspěšné proléčivo musí být stabilní v gastrointestinálním traktu, musí být efektivně absorbováno do krevního oběhu, kde musí být stabilní dostatečně dlouho, aby dorazilo k cílovým buňkám. To znamená, že chemická a enzymatická stabilita proléčiv musí být důkladně ověřena v brzkých stádiích vývoje<sup>3</sup>. Strategie proléčiv je velice významným nástrojem v repertoáru medicínálních chemiků, přičemž ta neúspěšnější proléčiva jsou součástí klinicky využívaných léků<sup>4</sup>.

## 2. Nukleosidy, fosfáty, fosfonáty

Nukleosidy (tedy nukleotidy bez fosfátové skupiny, obr. 1) představují výhodný počáteční bod pro vývoj biologicky aktivních látek. Antivirová a protinádorová aktivi-

ta nukleosidů byla objevena již před více než 50 lety. V roce 1969 byla FDA (americký úřad pro kontrolu léčiv) schválena nukleosidová léčiva cytarabin (pro léčbu akutní myeloidní leukémie) a edoxudin (pro léčbu virových infekcí)<sup>5</sup>. Nukleosidy jsou ve své podstatě také proléčiva, neboť musí být v buňkách fosforylovány na biologicky aktivní nukleosid trifosfáty<sup>6,7</sup>. Avšak kinyzy zajišťující první ze tří fosforylací jsou v porovnání s kinasami zajišťujícími druhou, resp. třetí fosforylací nejvíce specifické, a proto jsou modifikované nukleosidy zpravidla fosforylovány méně efektivně v porovnání s přírodními substráty<sup>6,8</sup>. První fosforylace tak představuje limitující překážku v bioaktivaci těchto látek. Jako vhodné řešení se nabízí příprava monofosfátů, ty jsou však poměrně nestabilní *in vivo* z důvodu labilní vazby P–O (cit.<sup>8</sup>). Z tohoto důvodu byly nukleosidy vybaveny fosfonátovou skupinou s enzymově i chemicky stabilnější vazbou P–C.

Acyklické nukleosid fosfonáty (ANF) mají velice silnou tradici v České republice, neboť byly objeveny ve skupině prof. Holého před více než 35 lety a jejich vývoj pokračuje dodnes<sup>9</sup>. Ty neúspěšnější ANF nachází klinická uplatnění jako významná antivirotika<sup>1</sup>.



Obr. 2. Obecný mechanismus proléčiv analogů nukleotidů

### 3. Přehled vyvinutých proléčiv analogů nukleotidů

V minulosti byla vyvinuta pestrá paleta důmyslných přístupů k vytvoření účinných proléčiv analogů nukleotidů (obr. 3). Stručný přehled těchto přístupů a jejich využití je shrnut níže.

#### 3.1. Alkylová proléčiva

První pokusy o zamaskování iontového charakteru fosf(on)átů využívaly prosté alkylové estery. Tento přístup se zdál být velice atraktivní díky své jednoduchosti. Estery karboxylových kyselin jsou *in vivo* velmi rychle štěpeny, avšak estery fosf(on)átů se prokázaly být mnohem stabilnější<sup>10,11</sup>. To znemožňuje jejich využití jako proléčiv, neboť vysoká metabolická stabilita nedovolí efektivnímu uvolnění aktivní látky.

#### 3.2. Acyloxyalkylová proléčiva

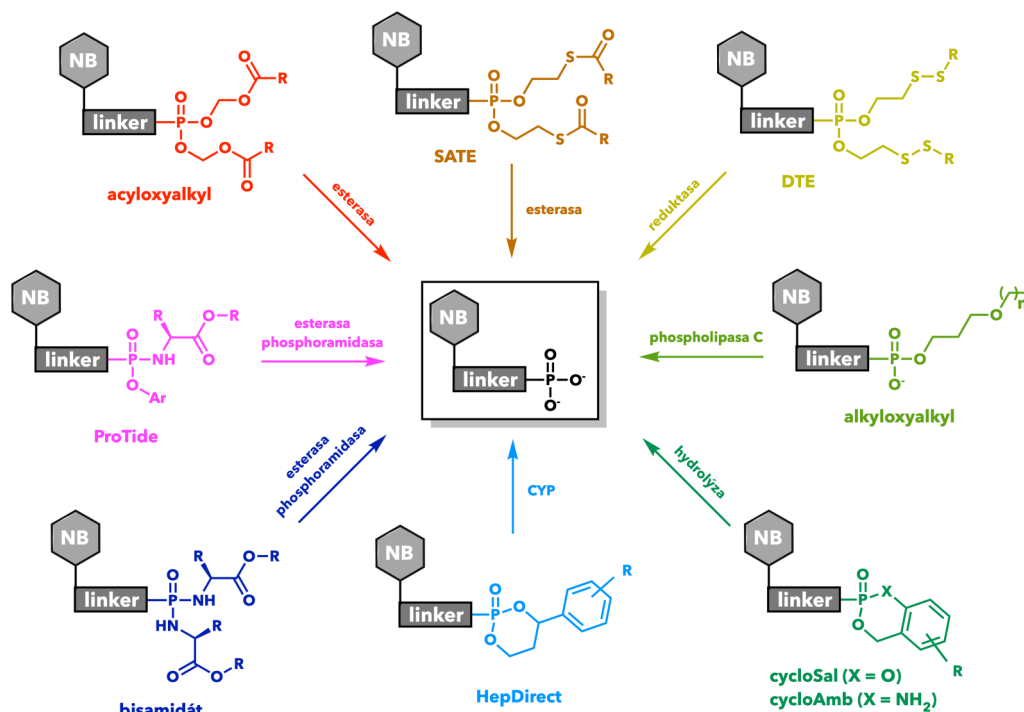
Vysoká stabilita alkylových proléčiv nasměrovala další vývoj směrem k acyloxyalkylovým esterům nescoucím nejčastěji bis(isopropylloxymethyl) (POC) nebo bis(pivaloyloxymethyl) (POM) karbonát. Tato proléčiva jsou již mnohem efektivnější<sup>12</sup>. Aktivace těchto proléčiv začíná odštěpením esteru, což v tomto případě probíhá

velice efektivně, neboť se jedná o ester karboxylové kyseliny (obr. 4b). Vzniklý metabolit následně podstupuje spontánní degradaci na formaldehyd, monofosf(on)át a v případě POC proléčiv ještě oxid uhličitý<sup>13</sup>. Druhý cyklus tohoto procesu pak uvolní původní fosf(on)át. Uvolnění formaldehydu během metabolismu těchto proléčiv je vnímáno jako problematické z hlediska toxicity, neboť formaldehyd je známý mutagen. Zajímavé však je, že lidské tělo je denně vystaveno mnohem většímu množství formaldehydu z dietárních a environmentálních zdrojů<sup>14</sup>.

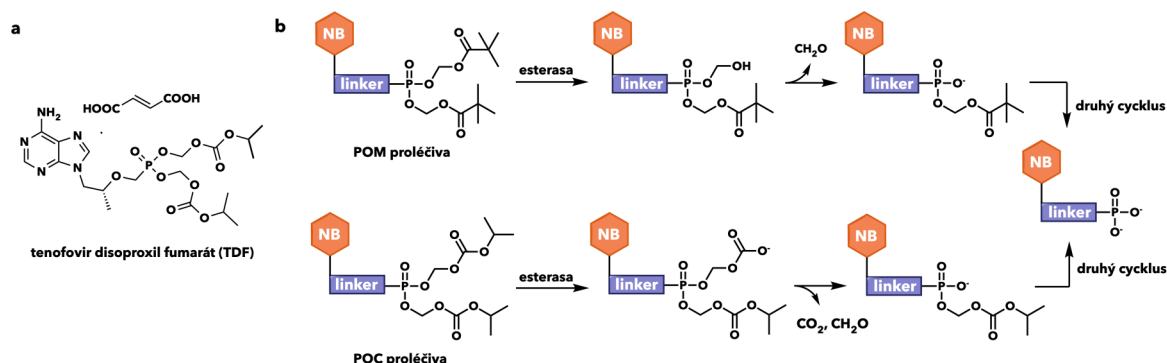
Jako více problematické se může jevit uvolnění kyseliny pivalové v případě POM proléčiv. Lidské tělo se zbavuje kyseliny pivalové z největší části přes aktivaci koenzymem A a následnou konjugaci s karnitinem (pivaloylkarnitin), což může vést k nedostatku karnitinu a narušení metabolismu mastných kyselin<sup>15</sup>.

Acyloxyalkylová proléčiva byla úspěšně použita například u antivirotika adefoviru. BisPOM proléčivo adefoviru bylo evaluováno jako lék proti HIV (human immunodeficiency virus) a HBV (hepatitis B virus) a nakonec bylo FDA v roce 2002 schváleno pro léčbu infekcí HBV (cit.<sup>16,17</sup>).

Další velice významné antivirotikum z řad ANF – tenofovir – bylo také vybaveno tímto typem proléčiva. BisPOM tenofovir (tenofovir disoproxil fumarát, TDF, obr. 4a) dosahoval mnohem efektivněji cílové lymfocyty, což vedlo ke zvýšení potence tohoto léčiva proti HIV



Obr. 3. Přehled vyvinutých proléčiv analogů nukleotidů



Obr. 4. a) Struktura POC proléčiva tenofoviru (TDF), b) Obecná struktura acyloxyalkylových proléčiv a mechanismus jejich metabolizace

o dva řády. *In vivo* experimenty na myších prokázaly relativně nízkou toxicitu a především 20% biodostupnost po orálním podání TDF (cit.<sup>18</sup>). Tyto výsledky byly následně potvrzeny i u lidí a TDF byl v roce 2001 schválen pro léčbu infekcí HIV a v roce 2008 pro léčbu infekcí HBV (cit.<sup>19,20</sup>).

### 3.3. S-Acyl-2-thioethylová (SATE) a dithioethanolová (DTE) proléčiva

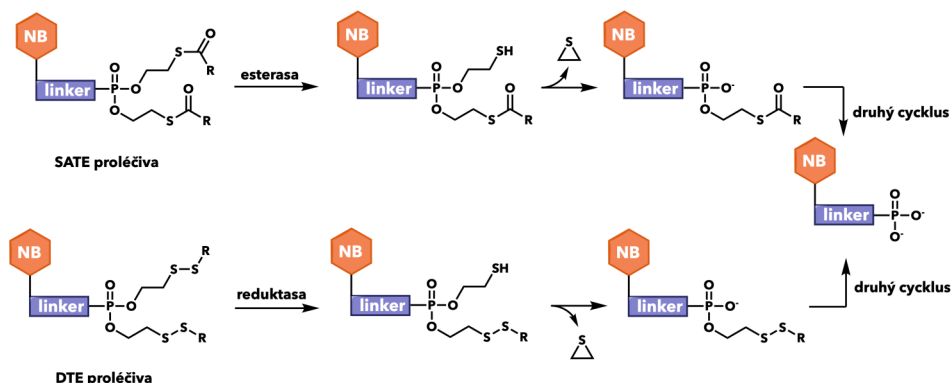
Jak SATE proléčiva, tak DTE proléčiva mají ve svých strukturách thioethylovou skupinu připojenou k enzymově labilní skupině. SATE proléčiva využívají thioacetát, který je štěpitelný esterazami a DTE proléčiva využívají disulfid, který je štěpitelný reduktasami. Po enzymovém odštěpení dochází ke spontánnímu uvolnění ethylen sulfidu, což vede k odhalení monofosf(on)átu a stejně jako v případě POM a POC proléčiv se po druhém cyklu uvolní původní fosf(on)át (obr. 5)<sup>21</sup>.

V porovnání s bisPOM proléčivem adefoviru, prokázalo bis(*t*Bu-SATE) proléčivo adefoviru vyšší chemickou a enzymatickou stabilitu a zároveň podobnou aktivitu proti HIV (cit.<sup>22</sup>).

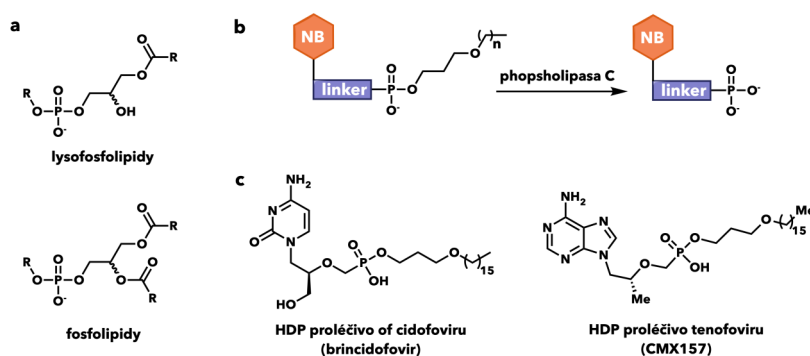
SATE a DTE proléčiva však zatím našla využití pouze *in vitro* z důvodu obav ohledně toxicity ethylen sulfidu uvolněného během metabolismu<sup>23</sup>. Tyto obavy nicméně rozporují výsledky studie Placidi a spol.<sup>24</sup>, ve které nebyly nalezeny důkazy toxicity či mutageny. U SATE proléčiv (které obsahují nejčastěji pivaloyl) je navíc potřeba brát v úvahu uvolnění kyseliny pivalové a její výše zmíněný vliv na homeostázi karnitinu.

### 3.4. Alkoxyalkylová proléčiva

Alkoxyalkylová proléčiva jsou inspirována fosfolipidy, které jsou stavebními kameny biomembrán. Na rozdíl od fosfolipidů (nesoucí ve své molekule dvě mastné kyseliny), nesou lysofosfolipidy (LFL) ve své molekule pouze jednu mastnou kyselinu (obr. 6a), což způsobuje kónický tvar LFL, a tím pádem vyšší mobilitu v buněčných membránách<sup>25</sup>. Inspirace rychlým pohybem LFL přes membrány vedla k vývoji alkoxyalkylových proléčiv. U tohoto přístupu stačí pouze jeden fosfoester k efektivnímu prostupu membránami. Metabolismus těchto proléčiv je zajištěn fosfolipasou C, která tak přímo uvolňuje volný fosf(on)át (obr. 6b).



Obr. 5. Obecná struktura SATE a DTE proléčiv a mechanismus jejich metabolizace



Obr. 6. a) Obecná struktura (lyso)fosfolipidů, b) Obecná struktura alkoxyalkylových proléčiv a mechanismus jejich metabolizace, c) Struktura brincidofoviru a CMX157

Optimální délku těchto proléčiv studoval Wan a spol.<sup>26</sup>, kteří porovnali řetězce dlouhé 12 až 24 atomů a pozorovali, že optimální vlastnosti má řetězec dlouhý 20 atomů, tedy hexadecyloxypropyl – HDP (16 atomů pocházející z hexadecylové skupiny a 4 atomy z oxypropylové skupiny). Zajímavé je, že jak kratší, tak delší řetězce způsobovaly dramatický propad v aktivitě.

Tento přístup se prokázal být velice úspěšný. HDP proléčivo cidofoviru (pojmenované jako brincidofovir, obr. 6c) bylo dále vyvinuto společností Chimerix a získalo schválení od FDA v roce 2021 (cit.<sup>27</sup>). Stejný přístup byl aplikován na významné antivirotikum tenofovir. HDP proléčivo tenofoviru (pojmenováno CMX-157 nebo tenofovir exalidex, obr. 6c) je vyvíjeno proti HBV a podstupuje klinické zkoušky<sup>28</sup>.

### 3.5. Cyklosaligenylová (CycloSal) a cykloaminobenzylová (CycloAmb) proléčiva

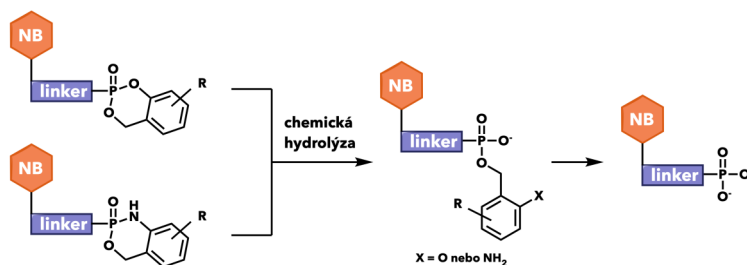
Cyklosaligenylová (CycloSal) a cykloaminobenzylová (CycloAmb) proléčiva využívají salicyl alkohol, resp. 2-aminobenzyl alkohol k zamaskování fosf(on)átové funkce. Zajímavé je, že na rozdíl od výše zmíněných proléčiv, nejsou CycloSal a CycloAmb proléčiva závislá na enzymové aktivaci, ale jejich rozklad je zprostředkován hydrolyzou (obr. 7)<sup>29</sup>. Je potřeba brát v úvahu, že nesymetrickou substitucí vzniká na atomu fosforu nové chirální cen-

trum a jednotlivé diastereomery pak mají zpravidla odlišné rychlosti aktivace z důvodu interakce s chirálním biologickým systémem. To se týká především níže zmíněných typů proléčiv.

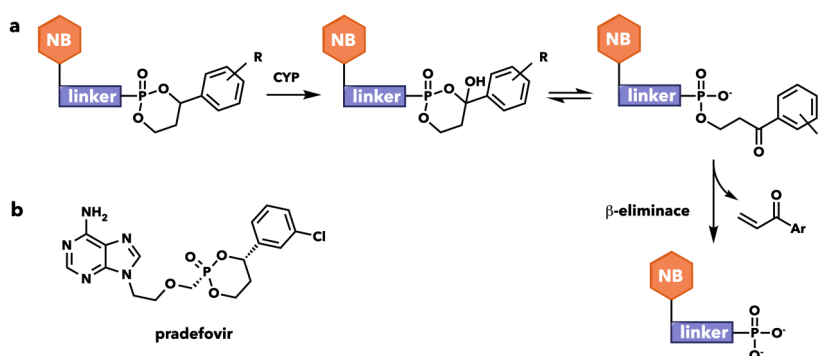
Meier a spol.<sup>30</sup> aplikovali CycloSal přístup mimo jiné na adefovir a pozorovali vysokou hydrolytickou labilitu těchto proléčiv. Stabilitu lze do jisté míry optimalizovat pomocí substituce arylu. Výrazného zvýšení stability pak bylo dosaženo výměnou atomu kyslíku za atom dusíku, tedy změnou CycloSal proléčiva na CycloAmb proléčivo. Přestože tato proléčiva prokazovala nižší aktivity v porovnání s původním adefovirem, vykazovala vyšší index selektivity (poměr potence/toxicity, IS) díky výrazně nižší toxicitě. Index selektivity nejnadějnějšího proléčiva pak dosáhl 9,7, zatímco bisPOM proléčivo adefoviru dosáhlo pouze 4,1 (cit.<sup>30</sup>).

### 3.6. HepDirect proléčiva

Cyklické 1-aryl-1,3-propyl estery fosf(on)átů (později pojmenovány jako HepDirect proléčiva) byly vyvinuty pro cílenou metabolizaci především v játrech. Odštěpení tohoto proléčiva je zprostředkováno hydroxylací benzylové polohy pomocí enzymů ze skupiny cytochrom P<sub>450</sub> (CYP). Oxidovaný intermediát je pak nestabilní, a proto dochází k otevření cyklu a následné β-eliminaci (obr. 8a).<sup>31</sup> Tato proléčiva jsou štěpena přede-



Obr. 7. Obecná struktura CycloSal a CycloAmb proléčiv a mechanismus jejich metabolizace



Obr. 8. a) Obecná struktura HepDirect proléčiv a mechanismus jejich metabolizace, b) Struktura pradefoviru

vším isoformou CYP3A4 (specifickou pro játra), čímž je zajištěna výše zmíněná specifita vůči játrům. Ta je velice žádoucí především pro léčbu HBV infekcí. HepDirect proléčivo adefoviru (pojmenované jako pradefovir, obr. 8b), které je v současnosti evaluováno pro léčbu HBV infekcí, se nedávno prokázalo být efektivní a bezpečné v druhé fázi klinického testování<sup>32</sup>.

Přestože to není překvapivé, je zajímavé, že aktivace těchto proléčiv je vysoce stereospecifická a probíhá pouze v případě *cis* konformace mezi arylem proléčiva a nukleosidovou částí (tzn.  $R_pS$  nebo  $S_pR$  diastereo-isomery)<sup>31</sup>.

### 3.7. Fosforamidátová a fosfonamidátová proléčiva

#### 3.7.1. Bisamidátová proléčiva

Bisamidátová proléčiva nesou dva substituenty (většinou dvě aminokyseliny) připojené k fosf(on)átu prostřednictvím P–N vazby. Mechanismus metabolismu těchto proléčiv je podobný metabolismu tzv. ProTide proléčiv, která jsou podrobně popsána níže. Výhodné je, že při metabolismu bisamidátových proléčiv dochází k uvolnění netoxických aminokyselin.

Tato proléčiva byla použita u látky GS-9191 (obr. 9), která byla evaluována pro topickou léčbu lézí spojených s infekcí lidským papilomavirem (HPV)<sup>33</sup>.

Zajímavé je, že GS-9191 je v podstatě proléčivo proléčiva. Odštěpení dvou molekul isobutyl-(*S*)-fenylalaninu

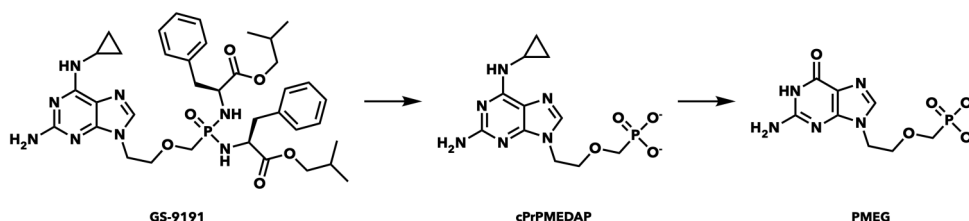
odhalí látku cPrPMEDAP, která byla dříve identifikována jako proléčivo účinné látky PMEG prostřednictvím enzymové deaminace<sup>34</sup>.

#### 3.7.2. ProTide proléčiva

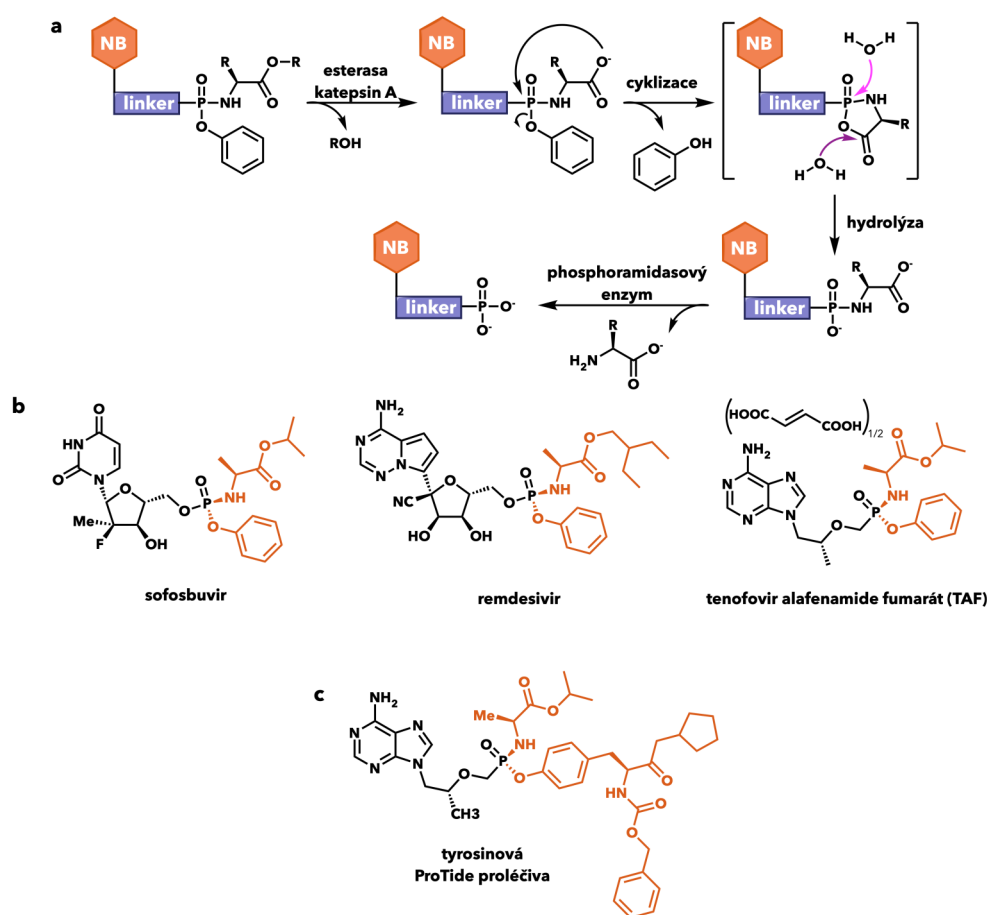
Nahrazením jedné molekuly aminokyseliny aryloxy skupinou vede k tzv. ProTide proléčivům, která byla vyvinuta prof. McGuiganem před 31 lety (cit.<sup>35</sup>). ProTide proléčiva jsou v současnosti považována za vrchol vývoje proléčiv v oblasti modifikovaných nukleotidů a jsou aplikována u řady klinických kandidátů a tří schválených léčiv – sofosbuviru, remdesiviru a tenofovir alafenamid fumarátu (TAF) (obr. 10b)<sup>1,8,36</sup>.

TAF je nástupce první generace proléčiva (bisPOC) tenofoviru (TDF, odstavec 3.2). TDF vykazovalo nízkou stabilitu v plasmě, což vedlo k relativně nízkým hladinám v cílových buňkách a to bylo potřeba kompenzovat vysokými dávkami TDF (cit.<sup>37</sup>). Problematické bylo, že rozklad v plasmě vedl k vysokým hladinám volného tenofoviru v plasmě, což je spojeno s nefrotoxicitou a toxicitou vůči kostní tkáni<sup>38,39</sup>.

Tato toxicita je způsobena nerovnováhou mezi rapidní absorpcí (zprostředkovanou transportéry organických aniontů (OAT) 1 a 3) a pomalým efluxem (zprostředkovaným typem 4 multidrug resistance proteinu (MRP4)), což vede k akumulaci tenofoviru v buňkách proximálních tubulů a tedy k nefrotoxicitě<sup>40</sup>. Mechanismus toxicity vůči kostní tkáni (úbytek minerální hustoty) ještě není zcela



Obr. 9. Struktura a metabolismus proléčiva GS-9191



Obr. 10. a) Obecná struktura ProTide proléčiv a mechanismus jejich metabolizace, b) Struktura sofosbuviru, remdesiviru a tenofoviru, c) Struktura nových tyrosinových ProTide proléčiv

objasněn, ale nebyl pozorován přímý vliv tenofoviru na osteoblasty *in vitro*<sup>41</sup>.

Tyto nedostatky TDF (předchozí generace proléčiva tenofoviru) byly výrazně minimalizovány pomocí ProTide proléčiva (TAF). TAF byl stabilnější v plasmě (hladina volného tenofoviru klesla na 10 % v porovnání s hodnotami během léčby TDF) a dosahoval vyšších hodnot farmakologicky aktivní formy (tenofovir difosfát) v cílových buňkách<sup>38</sup>. V roce 2016 byl TAF (Vemlidy) schválen pro léčbu HIV/AIDS jako efektivnější a bezpečnější alternativa k TDF.

Mechanismus uvolnění tohoto proléčiva je iniciován odštěpením esteru aminokyseliny. Jako hlavní enzym zodpovědný za tento krok byl identifikován katepsin A (cit.<sup>42</sup>).

Vzniklý karboxylát intramolekulárně cykлизuje, čímž je vytěsněna arylová skupina. Následně je cyklus hydrolyticky otevřen a fosforamidový enzym uvolní původní fosf(on)át (obr. 10a). Přestože toto je obecně přijímaný mechanismus, donedávna neexistoval důkaz výše zmíněných cyklických intermediátů. Procházková a spol.<sup>43</sup> však

nedávno pozorovali podobné intermediáty pomocí NMR spektroskopie a hmotnostní spektrometrie spojené s infračervenou spektroskopií, čímž podpořili správnost tohoto mechanismu.

Jak je patrné z mechanismu, během metabolismu ProTide proléčiv dochází k uvolnění alkoholu, aminokyseliny a fenolu. Vliv esteru aminokyseliny studovali McGuigan a spol.<sup>44</sup>, jejichž práce ukázala, že hydrofobnější estery mohou být výhodnější, neboť mohou zvýšit vstup do buněk, na druhou stranu je ale velice důležitá také substrátová aktivita vůči esterasám, neboť estery musí být dostatečně rychle štěpeny pro efektivní aktivaci proléčiva.

Studium vlivu aminokyseliny ukázalo, že katepsin A není schopný štěpit objemnější aminokyseliny a naznačuje, že alanin je nejhodnější volba<sup>42,45</sup>.

V neposlední řadě může ovlivnit vlastnosti ProTide proléčiva jeho arylová část, jejíž vliv studovali Siddiqui a spol.<sup>46</sup>, kteří pozorovali, že substituce skupinou odtahující elektrony vede ke zvýšení aktivity, avšak zároveň také ke zvýšení toxicity. Nedávné snahy o modifikaci arylové skupiny (deriváty tyrosinu) vedly k dosud nejučinnějším

proléčivům proti HIV s až 300krát vyšším indexem selektivity oproti TAFu (obr. 10c)<sup>47</sup>. První generace těchto proléčiv trpěla nízkou mikrozomální stabilitou, která je v současné době optimalizována, aby mohl pokračovat vývoj těchto nadějných proléčiv.

#### 4. Závěr

Proléčiva představují velice mocný nástroj pro modulaci vlastností nejen analogů nukleotidů a jsou velice užitečná jak v medicíně, tak v klinickém využití. Bez proléčiv by se k pacientům nedostaly přinejmenším desítky léků, což by mělo dramatický dopad na veřejné zdraví. Podíl proléčiv mezi schválenými léky dlouhodobě stoupá a podobný trend lze předpokládat i do budoucna. To podtrhuje význam proléčiv a nutnost dalšího výzkumu v této oblasti.

*Velice si vážím podpory České společnosti chemické a nadace Bader Philantropies, za kterou bych tímto rád poděkoval.*

#### Seznam zkratk

ANF	acycklické nukleosid fosfonáty
CYP	cytochrom P <sub>450</sub>
DTE	dithioethanol
FDA	U.S. Food and Drug Administration (americký úřad pro kontrolu léčiv)
HBV	hepatitis B virus
HDP	hexadecyloxypropyl
HIV	human immunodeficiency virus
HPV	human papillomavirus
LFL	lysofosfolipid
MRP	multidrug resistance protein
NMR	nukleární magnetická rezonance
OAT	organic anion transporter
POC	isopropoxyloxyethyl karbonát
POM	pivaloxyloxyethyl
SATE	S-acyl-2-thioethyl
TDF	tenofovir disoproxil fumarát
TAF	tenofovir alafenamid fumarát

#### LITERATURA

- De Clercq E., Li G.: *Clin. Microbiol. Rev.* 29, 695 (2016).
- Abet V., Filace F., Recio J. Alvarez-Builla J., Burgos C.: *Eur. J. Med. Chem.* 127, 810 (2017).
- Hecker S. J., Erion M. D.: *J. Med. Chem.* 51, 2328 (2008).
- De Jonghe S., Herdewijn P.: *Curr. Protoc.* 2, (2022).
- Jordheim L. P., Durantel D., Zoulim F., Dumontet C.: *Nat. Rev. Drug. Discov.* 12, 447 (2013).
- Stein D. S., Moore K. H. P.: *Pharmacotherapy* 21, 11 (2001).
- De Clercq E., Holý A.: *Nat. Rev. Drug Discovery* 4, 928 (2005).
- Thornton P. J., Kadri H., Miccoli A., Mehellou Y.: *J. Med. Chem.* 59, 10400 (2016).
- De Clercq E., Holý A., Rosenberg I., Sakuma T., Balzarini J., Maudgal P. C.: *Nature* 323, 464 (1986).
- Rosowsky A., Kim S. H., Ross J., Wick M. M.: *J. Med. Chem.* 25, 171 (1982).
- Serafinowska H. T., Ashton R. J., Bailey S., Harnden M. R., Jackson S. M., Sutton D.: *J. Med. Chem.* 38, 1372 (1995).
- Starrett J. E. Jr., Tortolani D. R., Russell J., Hitchcock M. J. M., Whiterock V., Martin J. C., Mansuri M. M.: *J. Med. Chem.* 37, 1857 (1994).
- Heidel K. M., Dowd C. S.: *Future Med. Chem.* 11, 1625 (2019).
- Dhareshwar S. S., Stella V. J.: *J. Pharm. Sci.* 97, 4184 (2008).
- Brass E. P.: *Pharmacol. Rev.* 54, 589 (2002).
- Srinivas R. V., Robbins B. L., Connelly M. C., Gong Y. F., Bischofberger N., Fridland A.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 37, 2247 (1993).
- Marcellin P. a 11 spoluautorů: *N. Engl. J. Med.* 348, 808 (2003).
- Naesens L., Bischofberger N., Augustijns P., Annaert P., Van den Mooter G., Arimilli M. N., Kim C. U., De Clercq E.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 42, 1568 (1998).
- Chapman T. M., McGavin J. K., Noble S.: *Drugs* 63, 1597 (2003).
- Scott L. J., Chan H. L. Y.: *Drugs* 77, 1017 (2017).
- Périgaud C., Gosselin G., Lefebvre I., Girardet J. L., Benzaria S., Barber I., Imbach J. L.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 3, 2521 (1993).
- Benzaria S., Pélicano H., Johnson R., Maury G., Imbach J. L., Aubertin A. M., Obert G., Gosselin G.: *J. Med. Chem.* 39, 4958 (1996).
- Pertusat F., Serpi M., McGuigan C.: *Antivir. Chem. Chemother.* 22, 181 (2012).
- Placidi L., Demeo M., Gosselin G., Imbach J., Bryant M., Dumenil G., Sommadossi J.: *Antiviral Res.* 50, 139 (2001).
- Raggers R. J., Pomorski T., Holthuis J. C. M., Kälin N., Van Meer G.: *Traffic* 1, 226 (2000).
- Wan W. B., Beadle J. R., Hartline C., Kern E. R., Ciesla S. L., Valiaeva N., Hostetler K. Y.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 49, 656 (2005).
- Hassan H., Abdelhamid H. A., Mohamed M., Elsaid M.: *Curr. Treat. Options Infect. Dis.* 15, 89 (2023). doi: org/10.1007/s40506-023-00266-7
- Venugopal S., Harichandran D. T., Sanalkumar K. B., Sujatha M. B.: *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.* 9, 1625 (2020).
- Meier C., Balzarini J.: *Antiviral Res.* 71, 282 (2006).
- Meier C., Görbig U., Müller C., Balzarini J.: *J. Med. Chem.* 48, 8079 (2005).
- Erion M. D., Reddy K. R., Boyer S. H., Matelich M. C., Gomez-Galeno J., Lemus R. H., Ugarkar B. G., Colby T. J., Schanzer J. Van Poelje P. D.: *J. Am.*



- Chem. Soc. 126, 5154 (2004).
32. Gao Y. a 33 spoluautorů: *Clini. Infect. Dis.* 74, 1925 (2022).
  33. Wolfgang G. H. I. a 11 spoluautorů: *Antimicrob. Agents Chemother.* 53, 2777 (2009).
  34. Hatse S., Naesens L., De Clercq E., Balzarini J.: *J. Biochem. Pharmacol.* 58, 311 (1999).
  35. McGuigan C., Pathirana R. N., Mahmood N., Devine K. G., Hay A. J.: *Antiviral Res.* 17, 311 (1992).
  36. Lamb Y. N.: *Drugs* 80, 1355 (2020).
  37. Golla V. M., Kurmi M., Shaik K., Singh S.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 131, 146 (2016).
  38. Ray A. S., Fordyce M. W., Hitchcock M. J. M.: *Antiviral Res.* 125, 63 (2016).
  39. Ruane P. J. a 10 spoluautorů: *J. Acquired Immune Defic. Syndr.* 63, 449 (2013).
  40. Ray A. S., Cihlar T., Robinson K. L., Tong L., Vela J. E., Fuller M. D., Wieman L. M., Eisenberg E. J., Rhodes G. R.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 50, 3297 (2006).
  41. Liu Y., Kitrinis K., Babusis D., Ray A. S., Miller M. D., Callebaut C.: *53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 10–13 September 2013, Denver, Colorado, USA*, H-664.
  42. Birkus G., Wang R., Liu X., Kuttu N., MacArthur H., Cihlar T., Gibbs C., Swaminathan S., Lee W., McDermott M.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 51, 543 (2007).
  43. Procházková E., Navrátil R., Janeba Z., Roithová J., Baszczyński O.: *Org. Biomol. Chem.* 17, 315 (2019).
  44. McGuigan C., Sutton P. W., Canard D., Turner K., O’Leary G., Wang Y., Gumbleton M., De Clercq E., Balzarini J.: *Antivir. Chem. Chemother.* 9, 473 (1998).
  45. McGuigan C., Tsang H. W., Cahard D., Turner K., Velazquez S., Salgado A., Bidois L., Naesens L., De Clercq E., Balzarini J.: *Antiviral Res.* 35, 195 (1997).
  46. Siddiqui A. Q., McGuigan C., Ballatore C., Zuccotto F., Gilbert I. H., De Clercq E., Balzarini J.: *J. Med. Chem.* 42, 4122 (1999).
  47. Kalčic F. a 11 spoluautorů: *J. Med. Chem.* 64, 16425 (2021).

**F. Kalčic (ETH Zürich, Switzerland): Prodrugs of Nucleotide Analogues**

The field of medicinal chemistry is often struggling with suboptimal properties of active compounds. To address this issue, many sophisticated prodrug approaches have been developed. Prodrug is an inactive form of a drug which temporarily alters its properties. In the body, the prodrug is (most often enzymatically) transformed back to the parent active drug. Prodrugs can modify variety of properties such as absorption, solubility, or tissue targeted delivery. The number of prodrugs among approved drugs has been rising in the past years which underlines the importance of prodrugs for medicinal chemistry and clinical use.

Keywords: prodrugs, nucleotides, nucleosides, phosphates, phosphonates, bioavailability

*Acknowledgements*

*The author is very grateful for the support from Czech Chemical Society and Bader Philantropies foundation.*



Užití tohoto díla se řídí mezinárodní licencí Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.cs>), která umožňuje neomezené využití, distribuci a kopírování díla pomocí jakéhokoliv média, za podmínky řádného uvedení názvu díla, autorů, zdroje a licence.