

# **Antibakteriální chemoterapeutika**

= látky používané k terapii  
mikrobiálních infekcí

1.část

1. Antibakteriální sulfonamidy

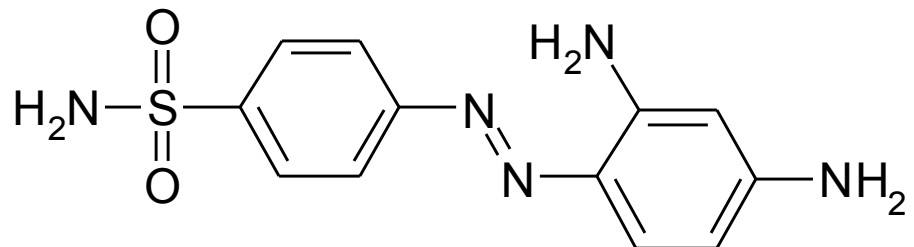
2. Nitrofurany

3. Chinolony

4. Tetracykliny

kap. 1.-3.: chemoterapeutika v „užším  
slova smyslu“, tj. látky plně  
syntetické

## Sulfonamidy



4-(2,4-diaminofenylazo)benzenesulfonamid

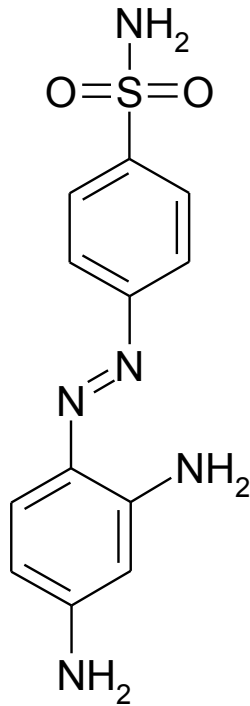
### **Prontosil rubrum**

1932 Mietsch a Klarer - syntéza

Gerhard Domagk - testování na streptokoky

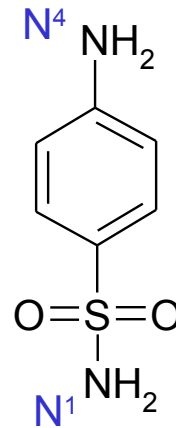
1935 Jacques a Thérèse Tréfoulevi: vlastní účinnou látkou sulfanilamid

## Sulfonamidy



4-(2,4-diaminofenylazo)benzenesulfonamid

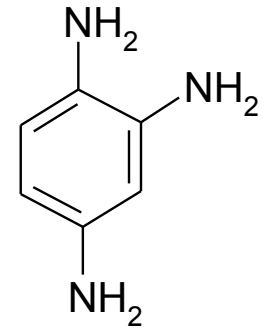
**Prontosil rubrum**



4-aminobenzensulfonamid  
**sulfanilamid**

vlastní účinná látka

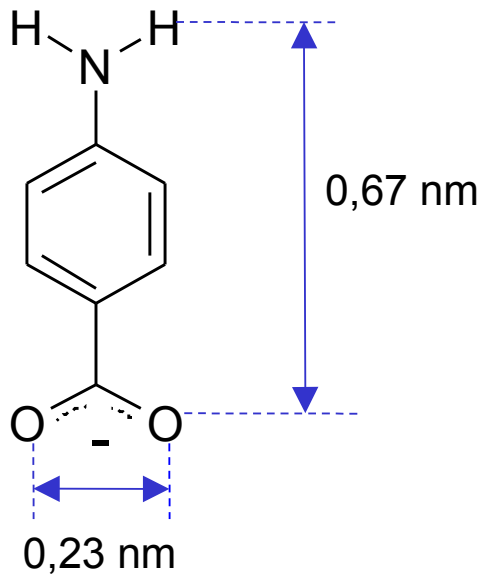
(Prontosil album)



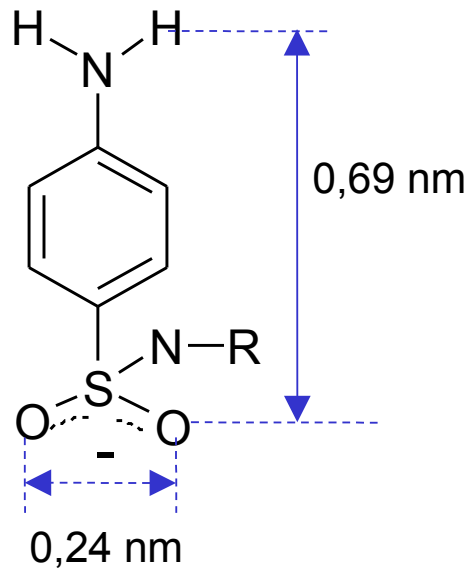
1,2,4-triaminobenzen

# Sulfonamidy

## Vztahy struktury a účinku



anion 4-aminobenzoové kys.



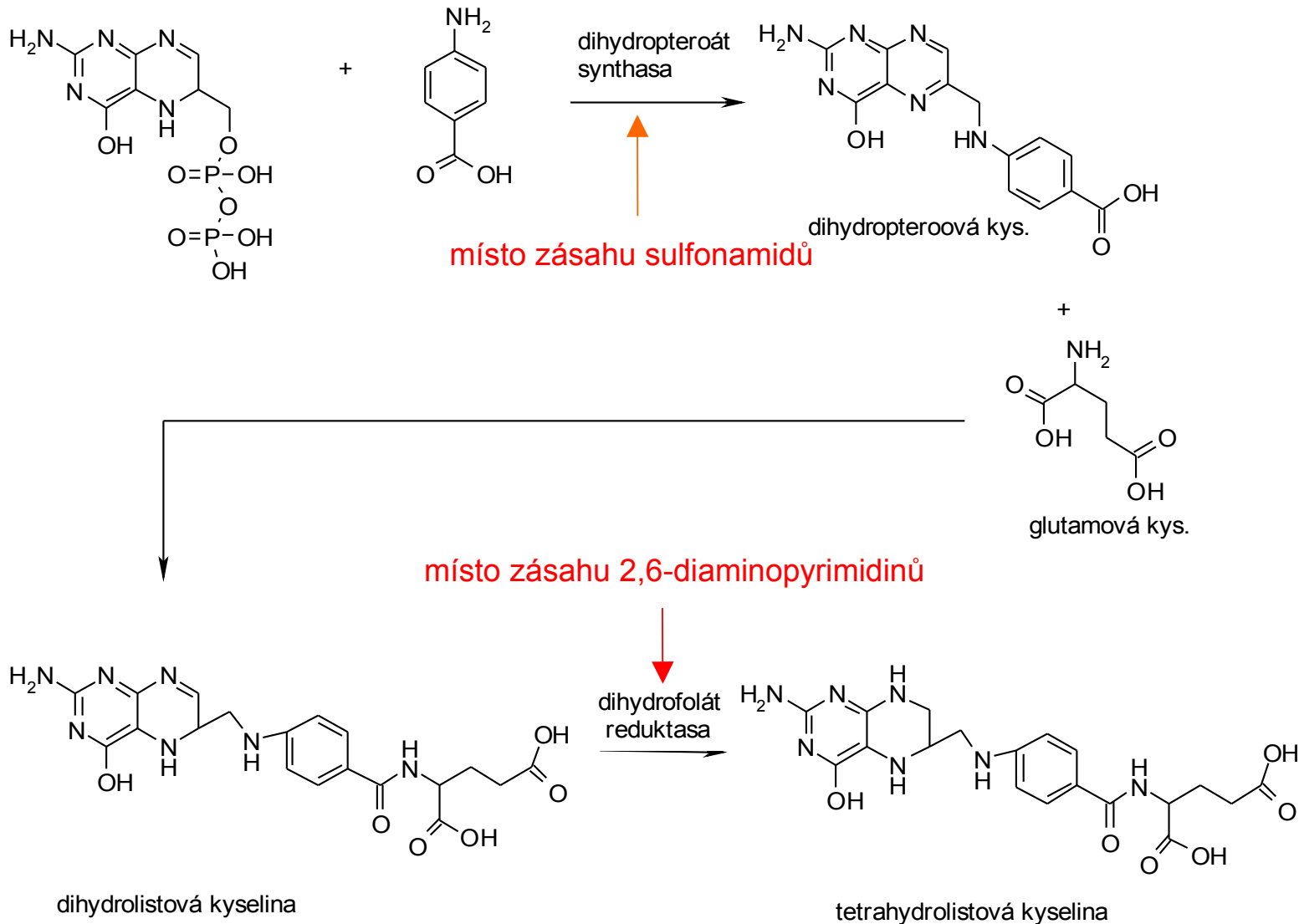
anion sulfonamidu

sterická podobnost  $\Rightarrow$  kompetice

# Sulfonamidy

## Mechanismus účinku

### Schéma syntézy tetrahydrolistové kyseliny v bakteriích



## **Sulfonamidy**

·účinek **bakteriostatický**, jen v kombinaci s 2,6-diaminopyrimidiny (trimetoprim) **baktericidní**

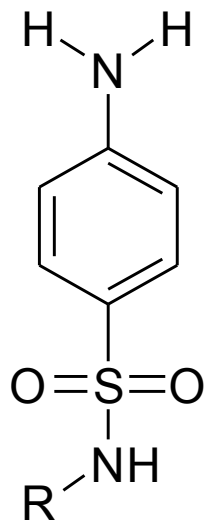
Spektrum účinku:

široké, G<sup>+</sup> i G<sup>-</sup>

## Sulfonamidy

používány převážně látky se substitucí dusíkatým heterocyklem na N<sup>1</sup>

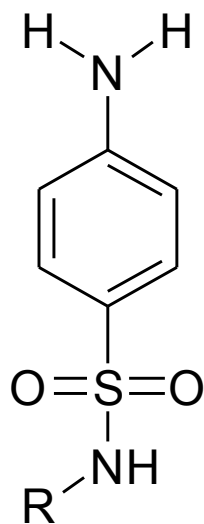
Přehled struktur používaných látek



R	INN název/lékopisný název	Poznámka	Přípravek reg. v ČR
	sulfadiazin <i>Sulfadiazinum</i> ČL 2005	a.u.v.	Norodine <sup>®</sup> 24 a.u.v. inj.
	sulfafurazol (syn. sulfizoxazol)		Sulfisoxazol <sup>®</sup> tbl.
	sulfamethoxazol	v kombinaci s trimetoprimem - kotrimoxazol	Biseptol <sup>®</sup> , Co- trimoxazol AL <sup>®</sup> ...
	sulfamethoxydiazin (syn. sulfameter)	i leprostatikum	
	sulfametrol	v kombinaci s trimetoprimem - lidaprim	

# Sulfonamidy

Přehled struktur používaných látek - pokračování

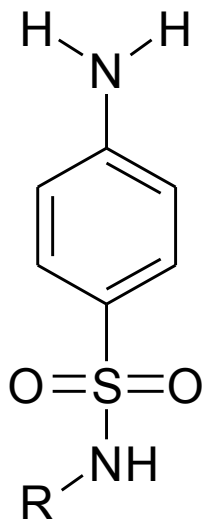


R	INN název/lékopisný název	Poznámka	Přípravek reg. v ČR
	sulfamoxol	v kombinaci s trimethoprimem - supristol	
	sulfathiazol <i>Sulfathiazolum</i> ČL 2005		Sulfathiazol Neo <sup>®</sup> ung. Argosulfan <sup>®</sup> 2% (Ag sůl)
	sulfizomidin		Aristamid <sup>®</sup> gel
	sulfadimidin <i>Sulfadimidinum</i> ČL 2005	a.u.v. léčba kokcidiózy	Sulfadimidin Bioveta <sup>®</sup> a.u.v. plv. sol.
	sulfadoxin <i>Sulfadoxinum</i> ČL 2005		.



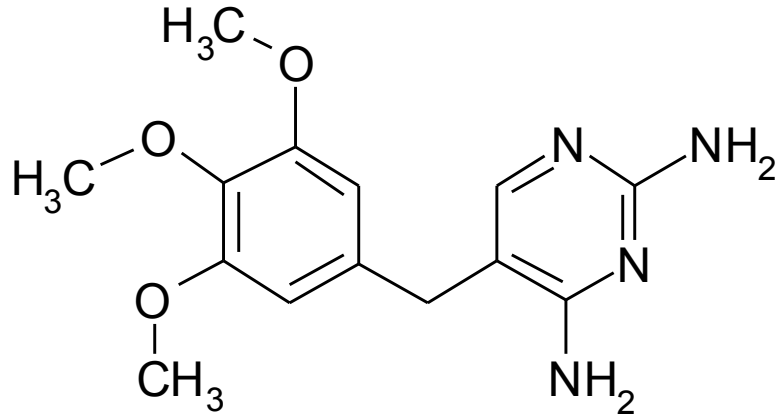
# Sulfonamidy

Přehled struktur používaných látek - pokračování

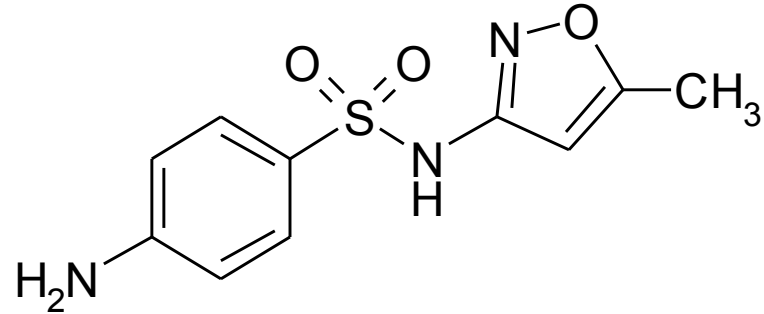


R	INN/lékopisný název	Poznámka	Přípravek reg. v ČR
<p>Chemical structure of the 5-methyl-1,2,4-thiazole ring system.</p>	sulfamethizol <i>Sulfamethizolum</i> ČL 2005		
<p>Chemical structure of the sulfaguanidine group.</p>	sulfaguanidin <i>Sulfaguanidinum</i> ČL 2005	a.u.v.	
<p>Chemical structure of the acetamido group.</p>	sulfacetamid <i>Sulfacetamidum</i> <i>natricum</i> <i>monohydricum</i> ČL 2005		

## Sulfonamidy Kombinace



**trimethoprim**  
původně antimalarikum

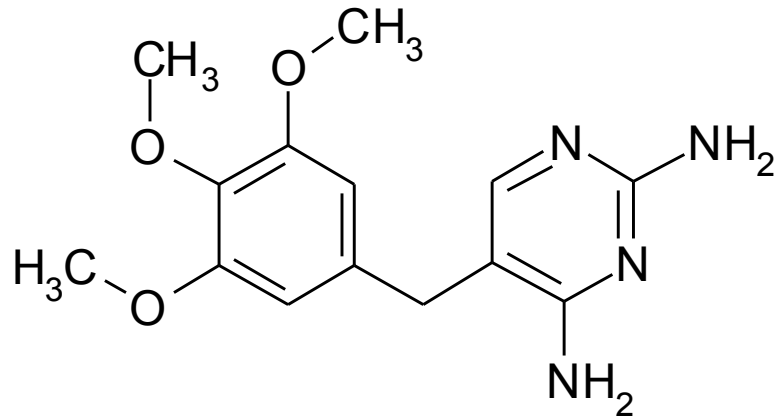


**sulfamethoxazol**

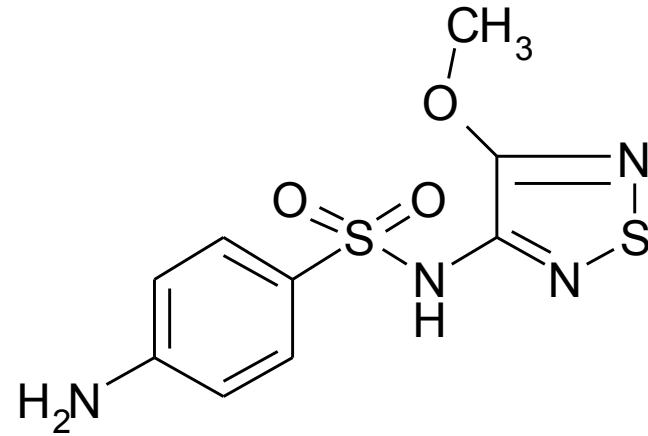
### **Kotrimoxazol (co-trimoxazol)**

- baktericidní působení
- používán cca od r. 1970

**Sulfonamidy  
Kombinace**



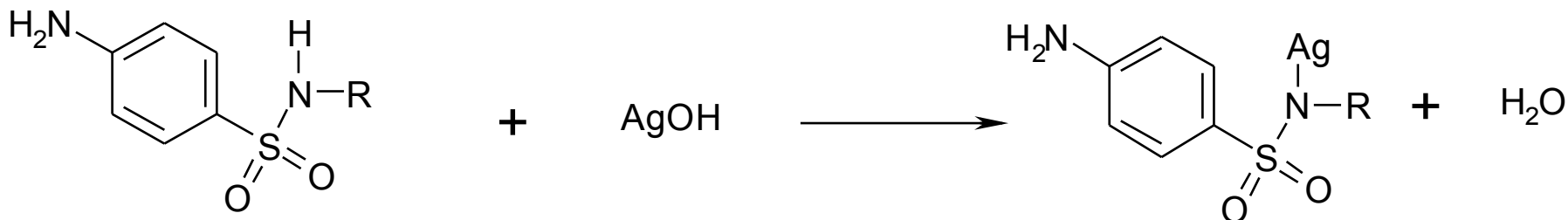
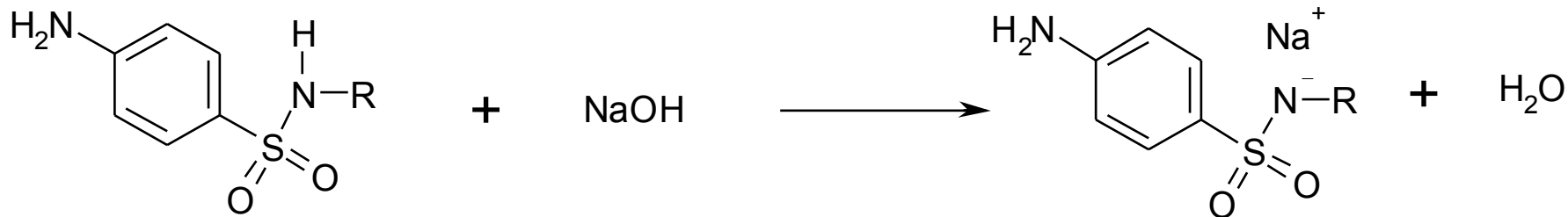
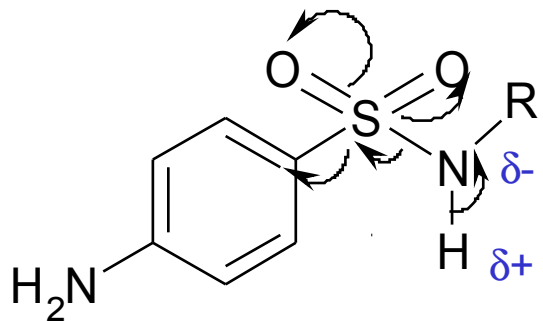
**trimethoprim**



**sulfametrol**

**lidaprim**

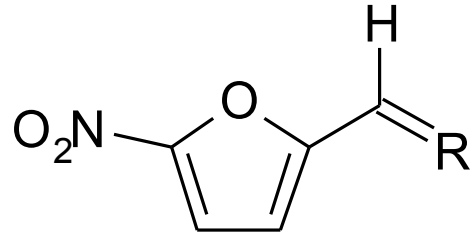
## Sulfonamidy Chemické vlastnosti



·H na N<sup>1</sup> je v důsledku M<sup>-</sup> a I<sup>-</sup> efektů sulfonamidové skupiny spolu s I<sup>-</sup> efektem arom. jádra rel. silně kyselý ⇒ schopnost tvořit soli se zásadami; používány v lokálních přípravcích

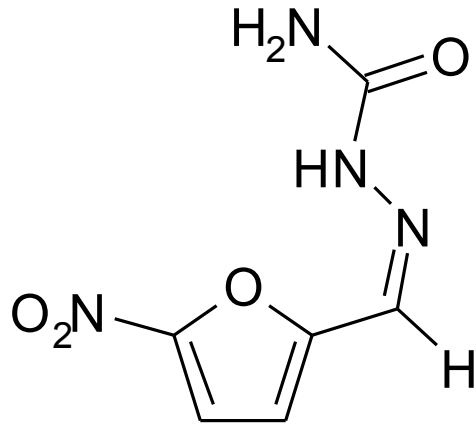
·N<sup>4</sup> velmi slabě bazický (anilinový), některé heterocykly však silnější báze ⇒ terap. použitelné soli se silnými kyselinami (hydrochloridy, mesyláty aj.).

## Nitrofurany

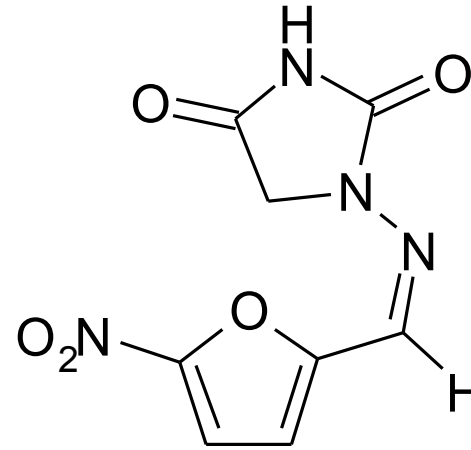


- deriváty 5-nitrofurankarbaldehydu, převážně Schiffovy baze
- -NO<sub>2</sub> skupina v poloze 5 je pro účinek nezbytná
- spektrum: G<sup>+</sup> i G<sup>-</sup> bakterie, někteří prvoci (*Trichomonas vaginalis*)
- infekce močových cest a kůže
- mech. účinku: souvisí s redukcí -NO<sub>2</sub> skupiny baktériemi na -NH<sub>2</sub> skupinu; 2 hypotézy
  - a) vzniklá aminosloučenina reaguje elektrofilním mechanismem s DNA
  - b) táž se váže na ribozómy a brání proteosyntéze
- mutagenní, KI v 1. trimestru těhotenství (±nifuratel)

## Nitrofurany

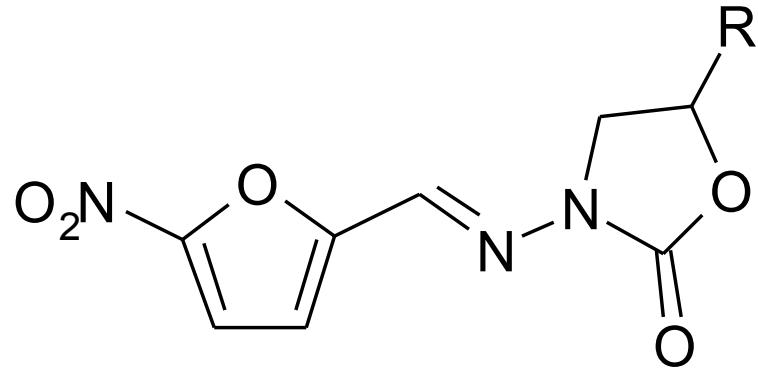


5-nitro-2-furankarbalehyd semikarbazon  
**nitrofurural**



1-[(5-nitrofurfuryliden)amino]hydantoin  
**nitrofurantoin**  
Furantoin®  
Urofur® forte/mite a.u.v.

## Nitrofurany



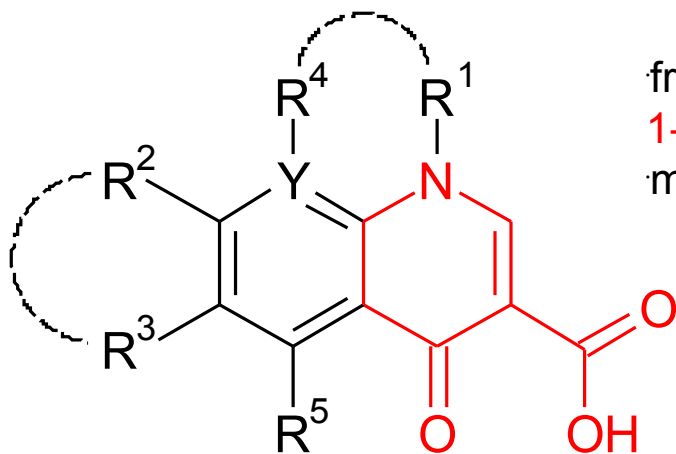
R = H- **furazolidon**

R = CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>-

**nifuratel**

Macmiror<sup>®</sup> tbl., Macmiror complex<sup>®</sup> ung., sup.  
vag. (+ nystatin)

## Chinolony



fragment nezbytný pro účinek:

1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxopyridin-3-karboxylová kys.  
musí být anelována na další kruh (benzen, pyridin)

Y = -N= (deriváty 1,8-naftyridinu) nebo -C= (**deriv.chinolinu**)

R<sup>1</sup>= alkyl, cykloalkyl, nebo součást heterocyklu R<sup>1</sup>+R<sup>4</sup>

R<sup>2</sup>= alkyl, nas. N-heterocyklus, R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> mohou tvořit cyklus  
(dioxomethylenové seskupení)

R<sup>3</sup>= -H, halogen

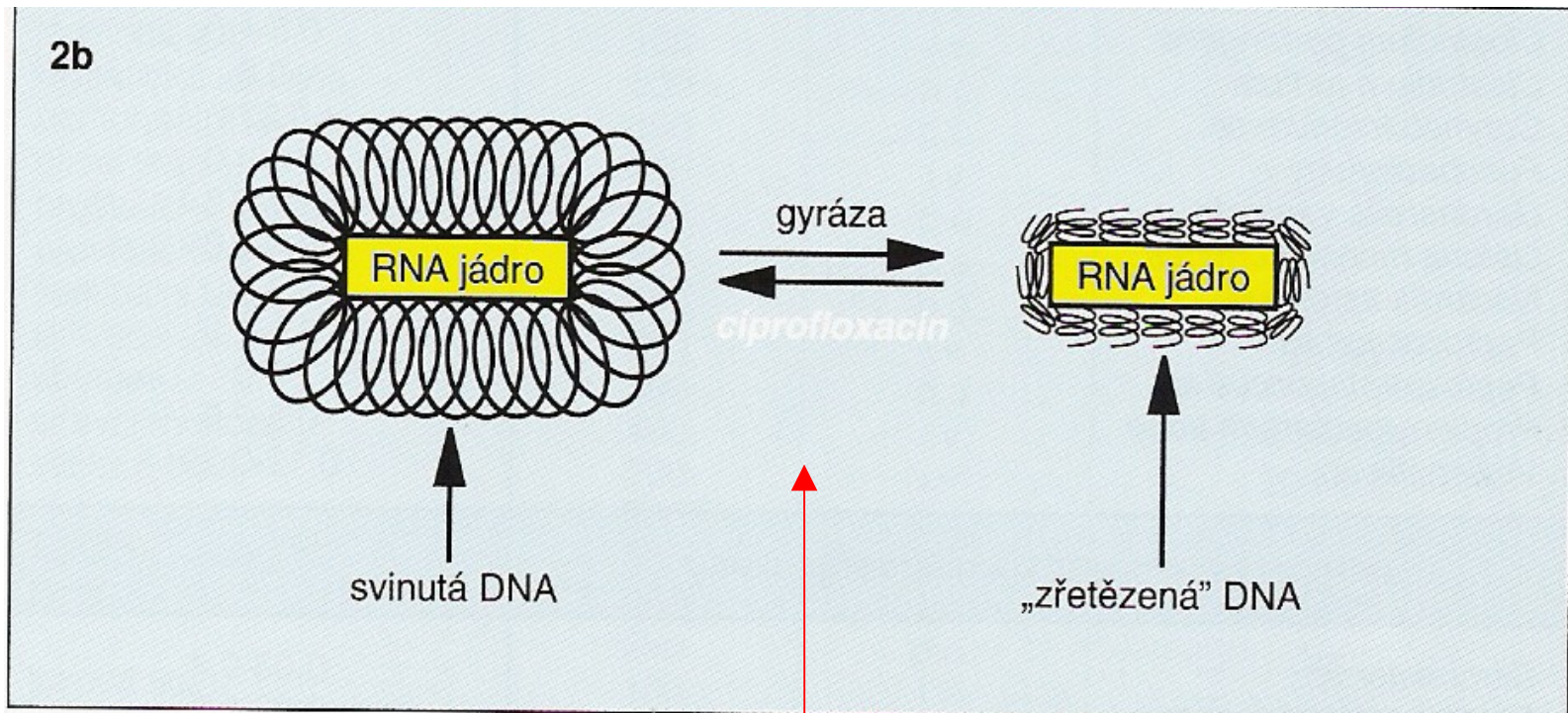
R<sup>4</sup> = -H, -F, nebo součást heterocyklu R<sup>1</sup>+R<sup>4</sup>

R<sup>5</sup>= -H, -NH<sub>2</sub>



## Chinolony

### Místo a mechanismus účinku

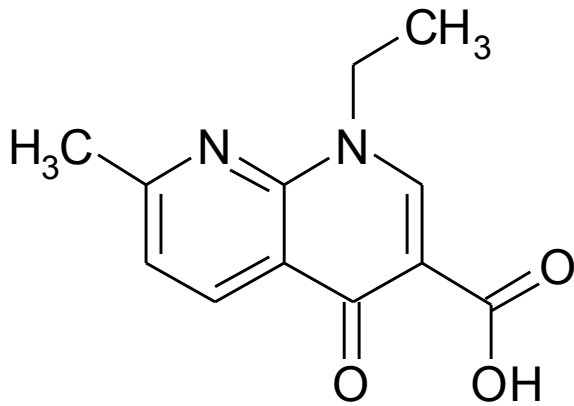


místo zásahu chinolonů

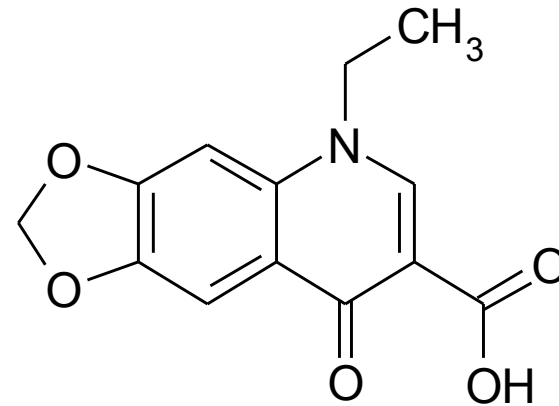
mechanismus účinku: inhibice bakteriální gyrasy (enzym katalyzující „zřetězení“ bakteriální DNA) ⇒ dostupnost DNA pro bakteriální endonukleázy ⇒ autolýza DNA ⇒ zánik buňky

**Baktericidní**, působí na dělící se buňky i bakterie v klidovém stadiu

**Chinolony**  
**„1.generace“ – terapie infekcí močových cest**

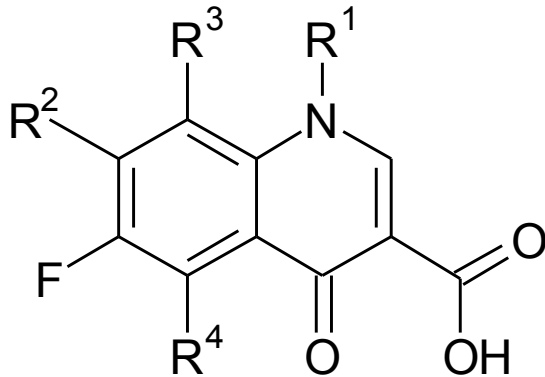


**nalidixová kyselina**  
hlavně G<sup>-</sup>



**oxolinová kyselina**  
Desuro<sup>®</sup>  
hlavně G<sup>-</sup>, *E. coli*, *Proteus*, *St. aureus*

## Chinolony „2.- 4.generace“ – fluorované deriváty



R<sup>1</sup> = cykloalkyl, alkyl, sek. aminoskupina, nebo součást heterocyklu R<sup>1</sup>+R<sup>3</sup>

R<sup>2</sup> = nasycený bazický heterocyklus vázaný přes dusík

R<sup>3</sup> = -H, -F, nebo součást heterocyklu R<sup>1</sup>+R<sup>3</sup>

R<sup>4</sup> = -H, -NH<sub>2</sub>

deriváty 6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny substituované v polohách 1 a 7, někdy i 8, výjimečně 5

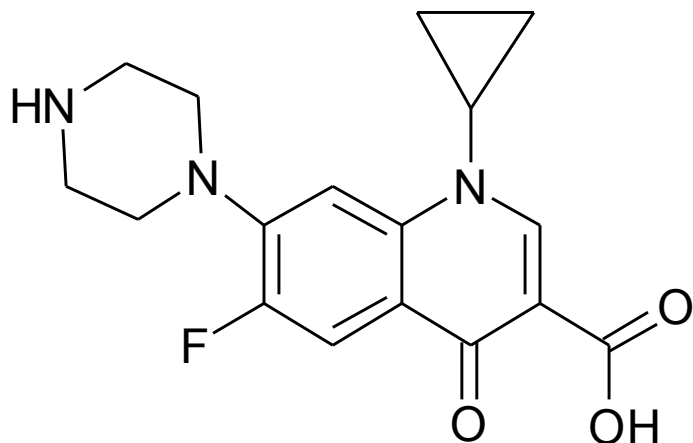
spektrum: široké, G<sup>+</sup> i G<sup>-</sup>, mj. *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Yersinia*, *Serratia*, *Providencia*, *Vibrio*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Legionela*...

terapie systémových infekcí, močových cest, očí, GIT...

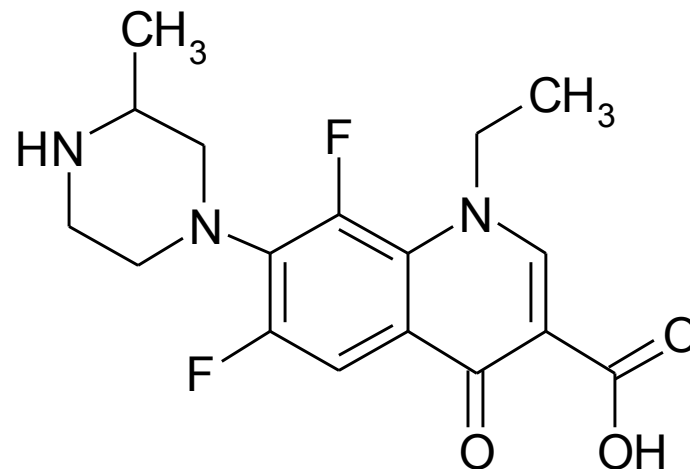
## Chinolony

### „2. a 3. generace“ – fluorované deriváty

Přehled používaných struktur



**ciprofloxacin**  
Ciphin®



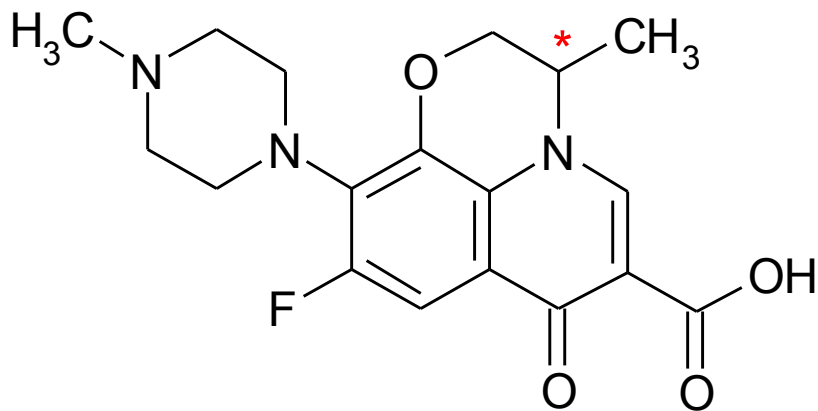
**lomefloxacin**  
Maxaquin® tbl. obd.

· ve spektru i někt. kmeny *M. tuberculosis*  
· jako baze i ve formě solí

## Chinolony

### „2. a 3. generace“ – fluorované deriváty

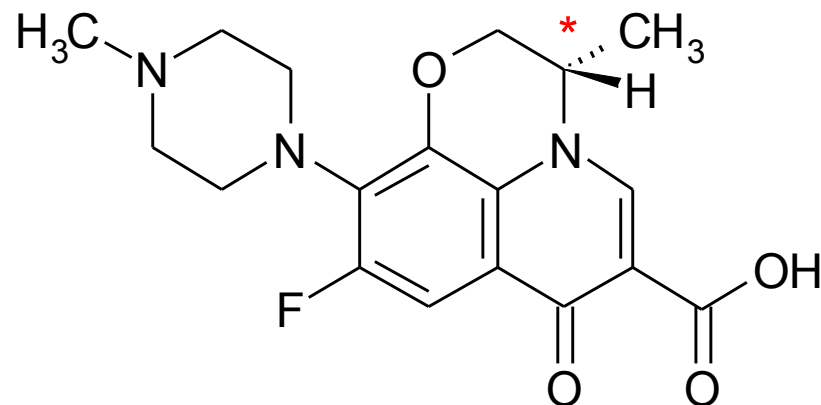
Přehled používaných struktur - pokračování



**ofloxacin**

-racemát

Ofloxin® tbl.



**levofloxacin**

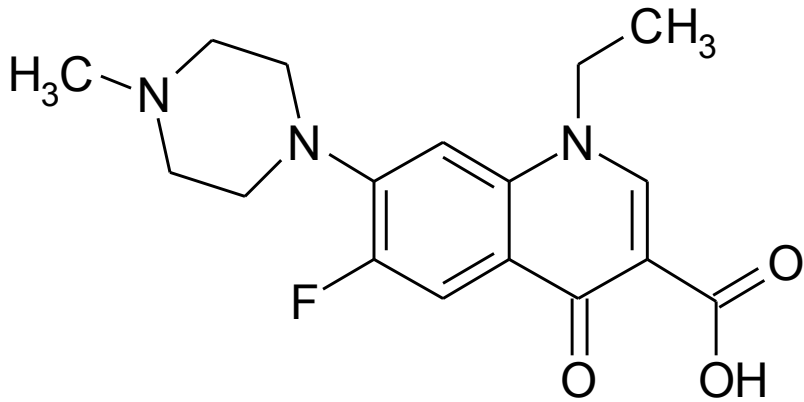
- čistý **S** – (-) -enantiomer

Tavanic® tbl. obd., inf. sol.

## Chinolony

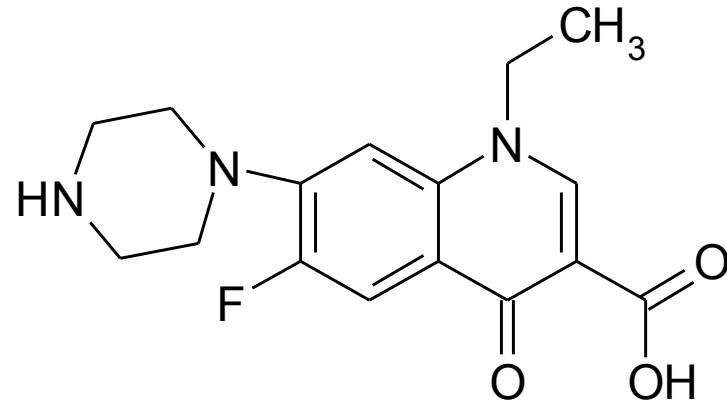
### „2.a 3.generace“ – fluorované deriváty

Přehled používaných struktur - pokračování



**pefloxacin**

Abaktal® tbl., inj.



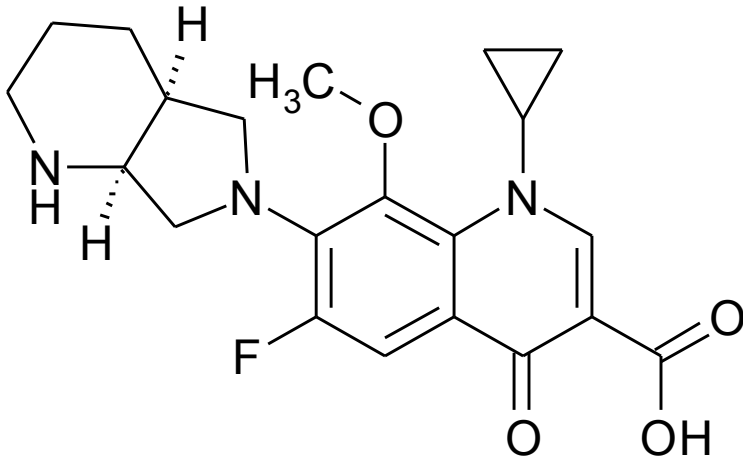
**norfloxacin**

Nolicin® tbl. obd.

## Chinolony

### „2.a 3.generace“ – fluorované deriváty

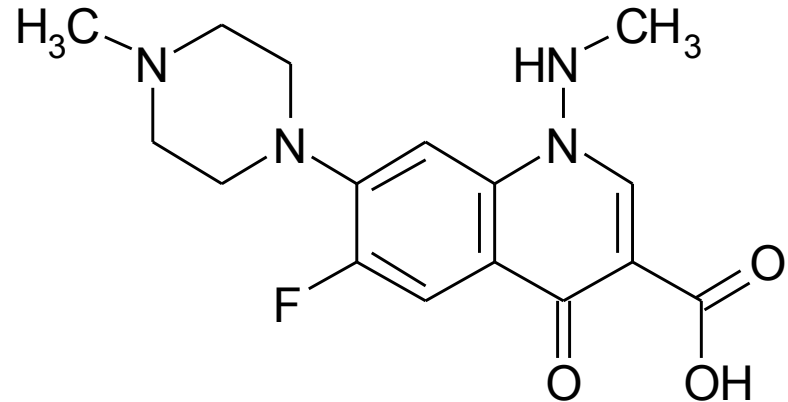
Přehled používaných struktur - pokračování



1-cyklopropyl-6-fluoro-8-methoxy-7-(oktahydropyrrol[3,4-b]pyridin-6-yl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kys.

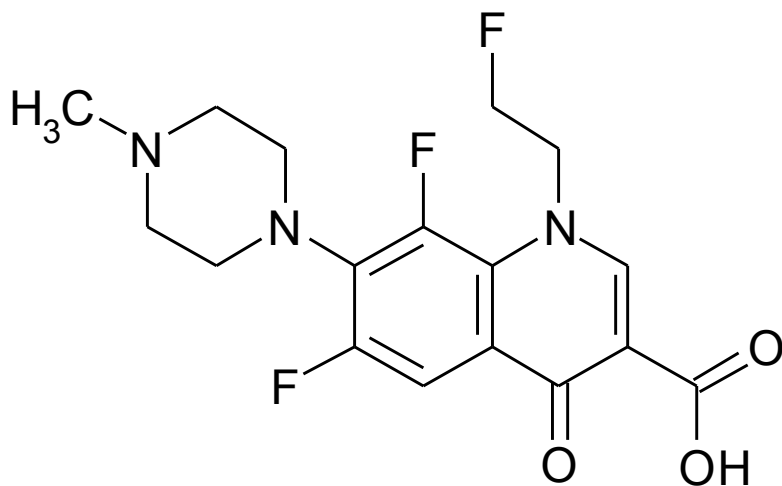
**moxifloxacin**

Avelox® tbl. obd.



**amifloxacin**

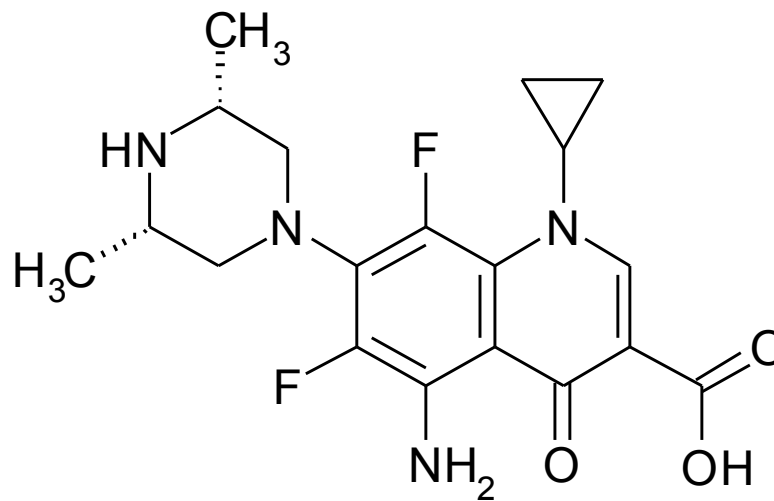
**Chinolony**  
**„3. a 4. generace“ – fluorované deriváty**  
Přehled používaných struktur - pokračování



**fleroxacin**

3. generace

Quinodis Roche® tbl. obd.



**sparfloxacin**

4. generace

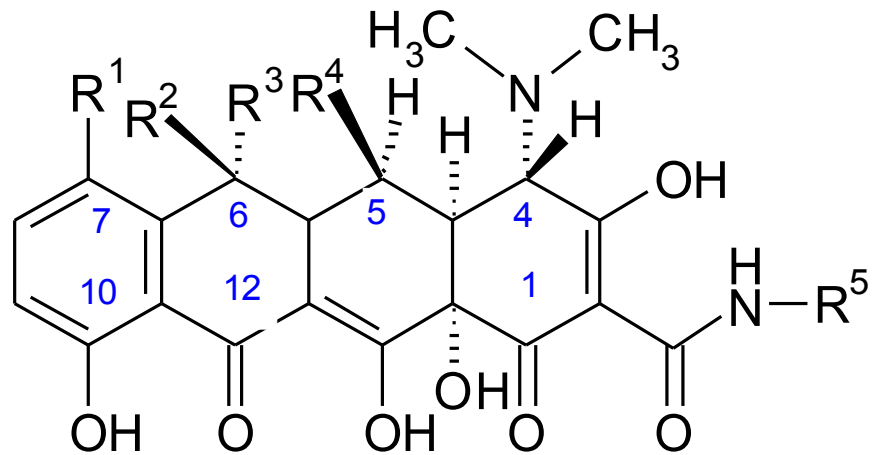
Zagam® tbl. obd.

též *Mycobacterium sp.*

závažné systémové infekce



## Tetracykliny



R<sup>1</sup> = -H, halogen, -NHCH<sub>3</sub>

R<sup>2</sup> = -OH, -H

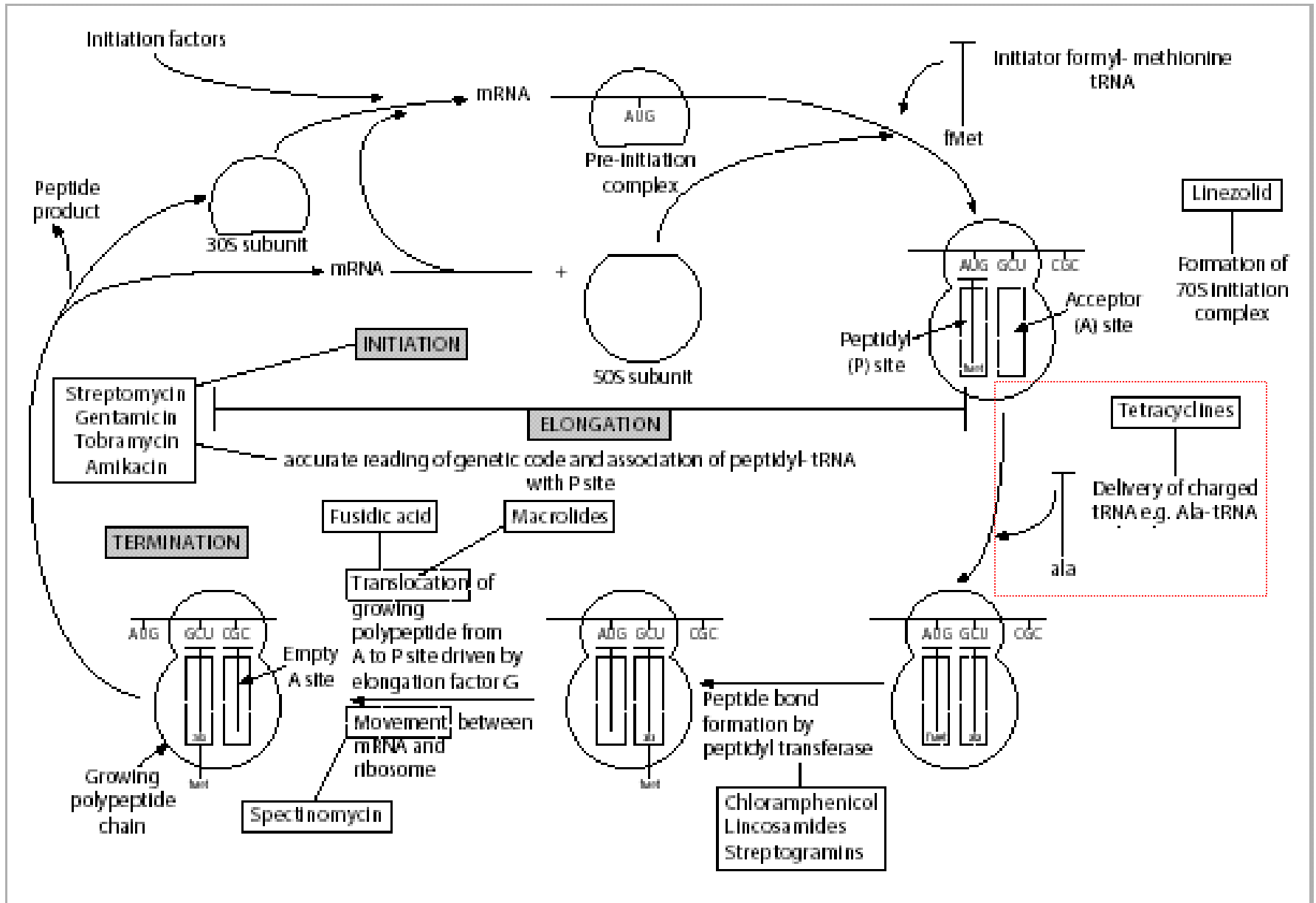
R<sup>3</sup> = -CH<sub>3</sub>, -H

R<sup>4</sup> = -H, -OH

R<sup>5</sup> = H, heterocykl. aminoalkyl, karboxyaminoalkyl

# Tetracykliny

## Mechanismus účinku



## Tetracykliny

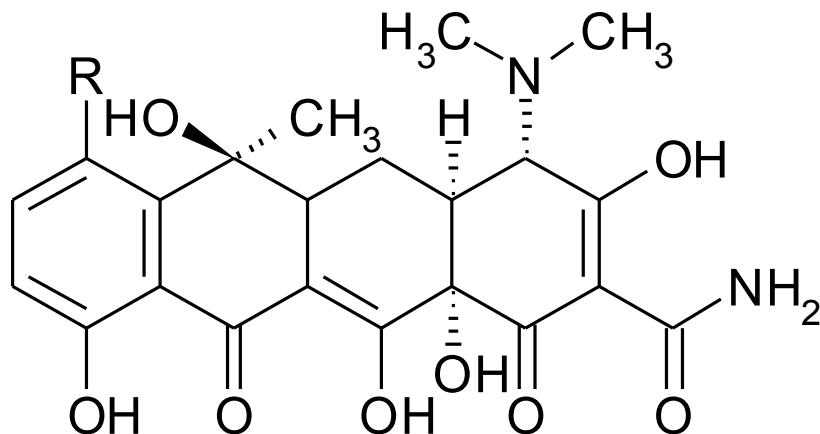
### Mechanismus účinku

- inhibice proteosyntézy: inhibují přenos aminokyselin navázaných na tRNA na akceptorové místo mRNA
- účinek **bakteriostatický** (výjimka: rolitetracyklin)



## Tetracykliny

### Přehled struktur



R = H     **tetracyklin**

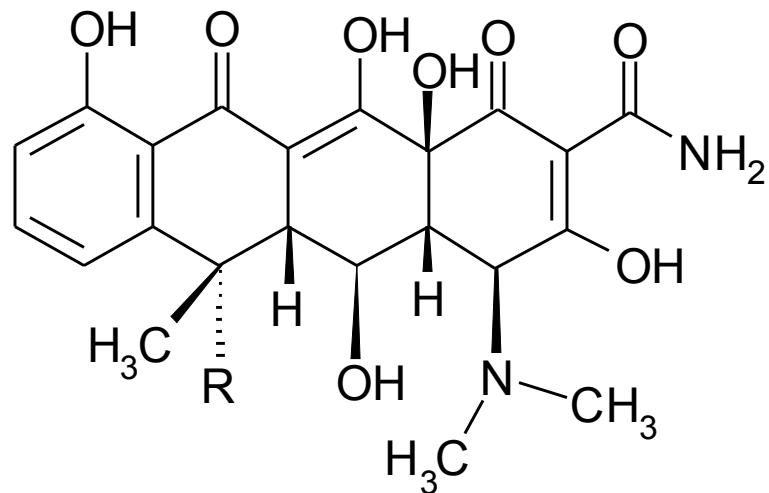
izolován ze *Streptomyces viridifaciens*  
Rimatet® cps.

R = Cl     **chlortetracyklin**

izolován ze *Streptomyces aureofaciens*  
též antiprotozoární aktivita  
dnes a.u.v.  
Tetramutin Bio® a.u.v.

# Tetracykliny

Přehled struktur - pokračování



R = OH **oxytetracyklin**

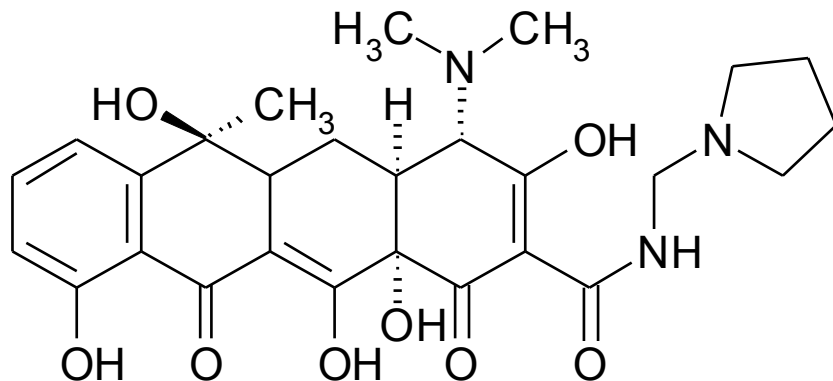
Oxytetracycline® cps.

R = H **doxycyklin**

Deoxymykoin® tbl.

## Tetracykliny

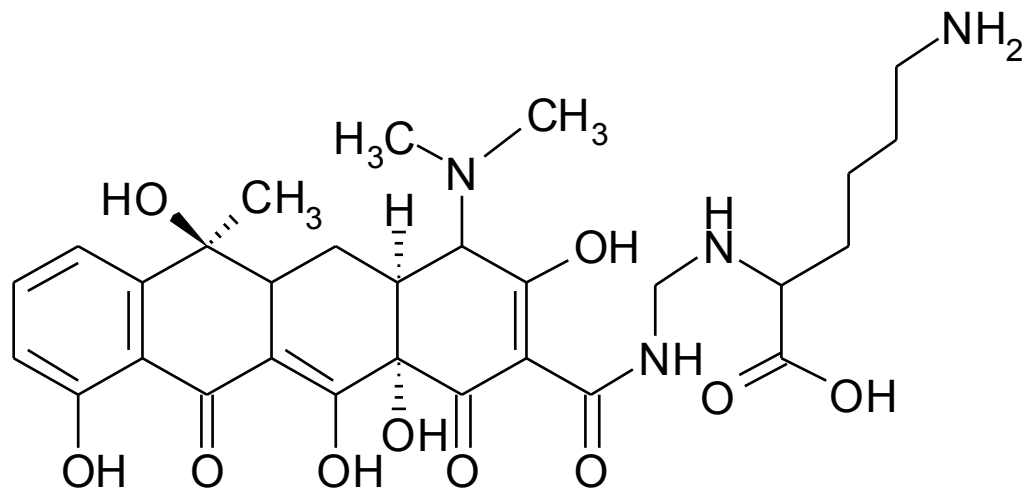
Přehled struktur - pokračování



### rolitetracyklin

baktericidní

jen pro inj. podání

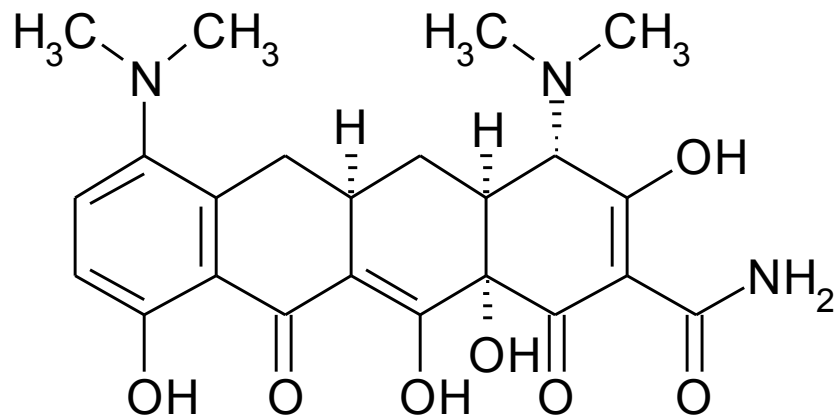


### lymecyklin

Tetralysal® cps.

## Tetracykliny

Přehled struktur - pokračování



**minocyklin**

Skid® tbl.