

Antituberkulotika

Lukáš Neshyba, F18099

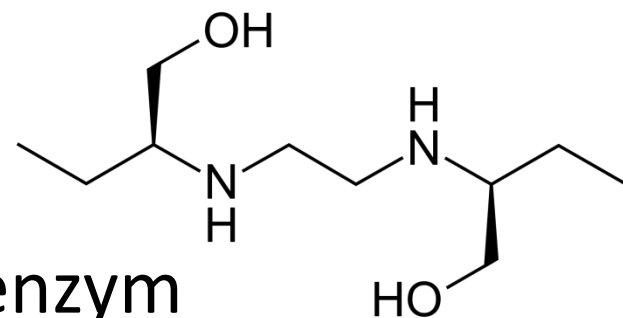
Úvod

- Antituberkulotika jsou antibiotika, která se používají k léčbě tuberkulózy a dalších onemocnění způsobené bakteriemi rodu *Mycobacterium*
- Při léčbě se kombinuje několik antibiotik, protože se na ně už při léčbě vyvíjí rezistence, což je způsobené také dlouhou dobou léčby 6 a více měsíců

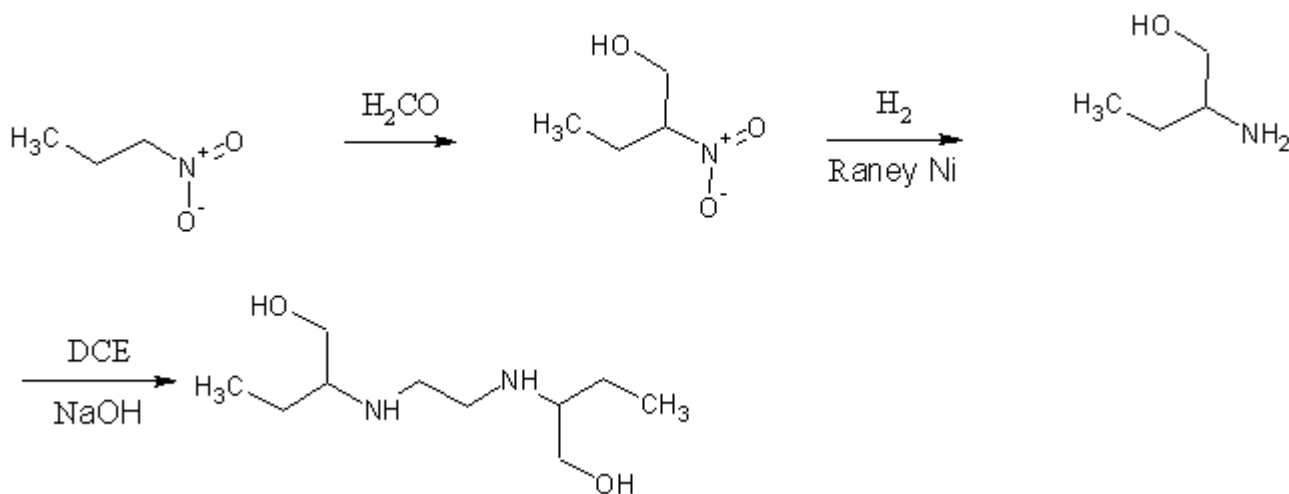
Léky první volby

- Mezi léky první volby patří:
 - Ethambutol
 - Isoniazid
 - Pyrazinamid
 - Rifampicin
 - Streptomycin

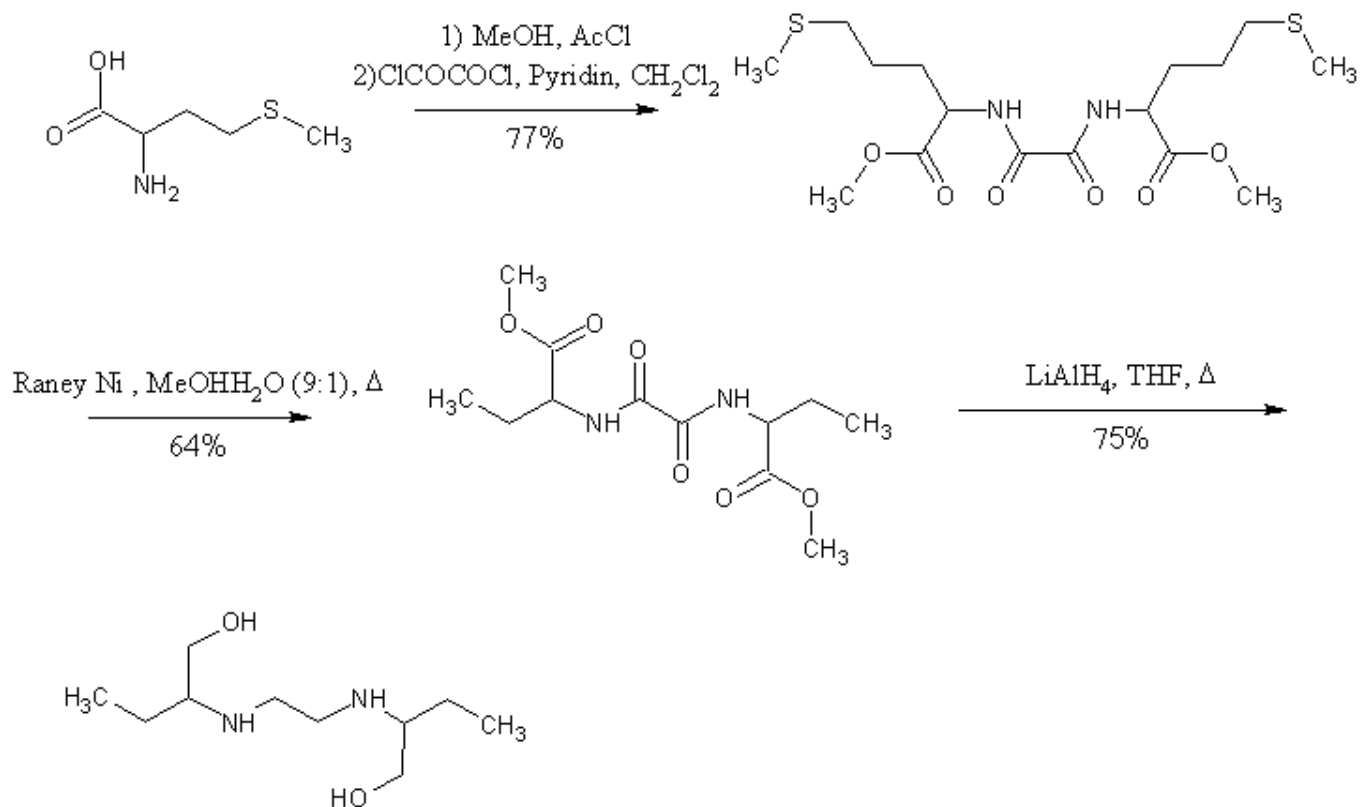
Ethambutol



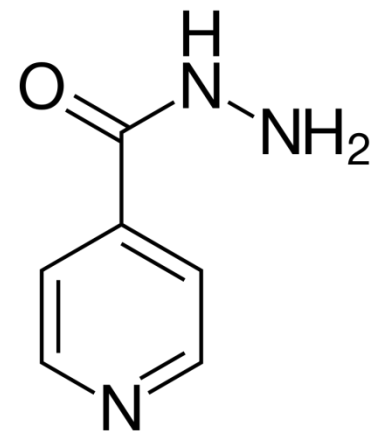
- Mechanismus účinku: inhibuje enzym arabinosyltransferázu, která se účastní polymerizace Arabinogalaktanu, což vede k zvýšené propustnosti buněčné stěny
- Syntéza z 1-nitropropanu (DCE-1,2-dichlórethen)



Alternativní syntéza z methioninu



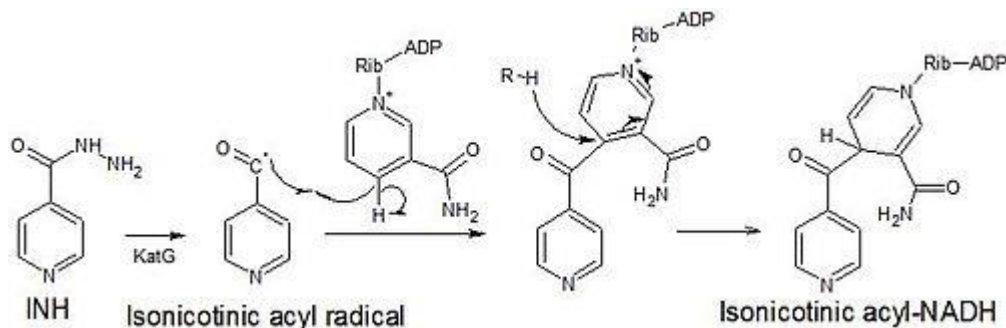
Isoniazid



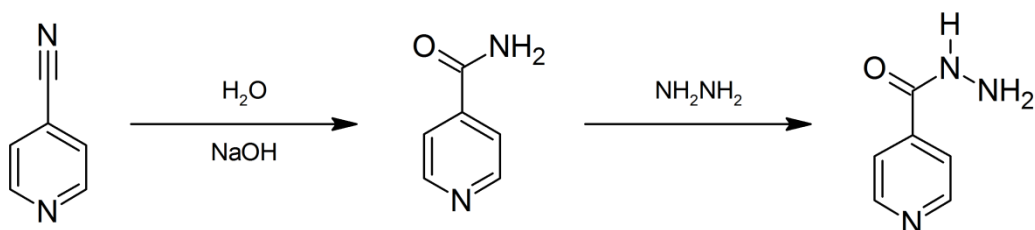
- Je proléčivo, které je aktivováno bakteriální katalázou-peroxidázou, která katalyzuje tvorbu isonikotinového acylového radikálu
- isonikotinový acylový radikál se váže na NADH
- Takto vzniklý komplex se pevně váže na enoyl-acyl nosnou proteinovou reductázu
- To má za následek inhibici tvorby kyseliny mykolové, která je hlavní součástí buňečné stěny mykobakterii

Schéma aktivace a Syntéza

- Vznik isonikotinového acylového radikálu a následná reakce s NADH

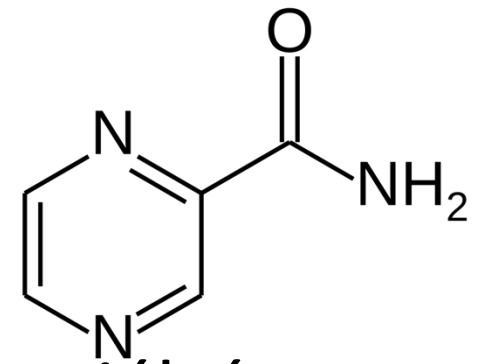


- Schéma syntézy isoniazid z 4-kyanopyridin



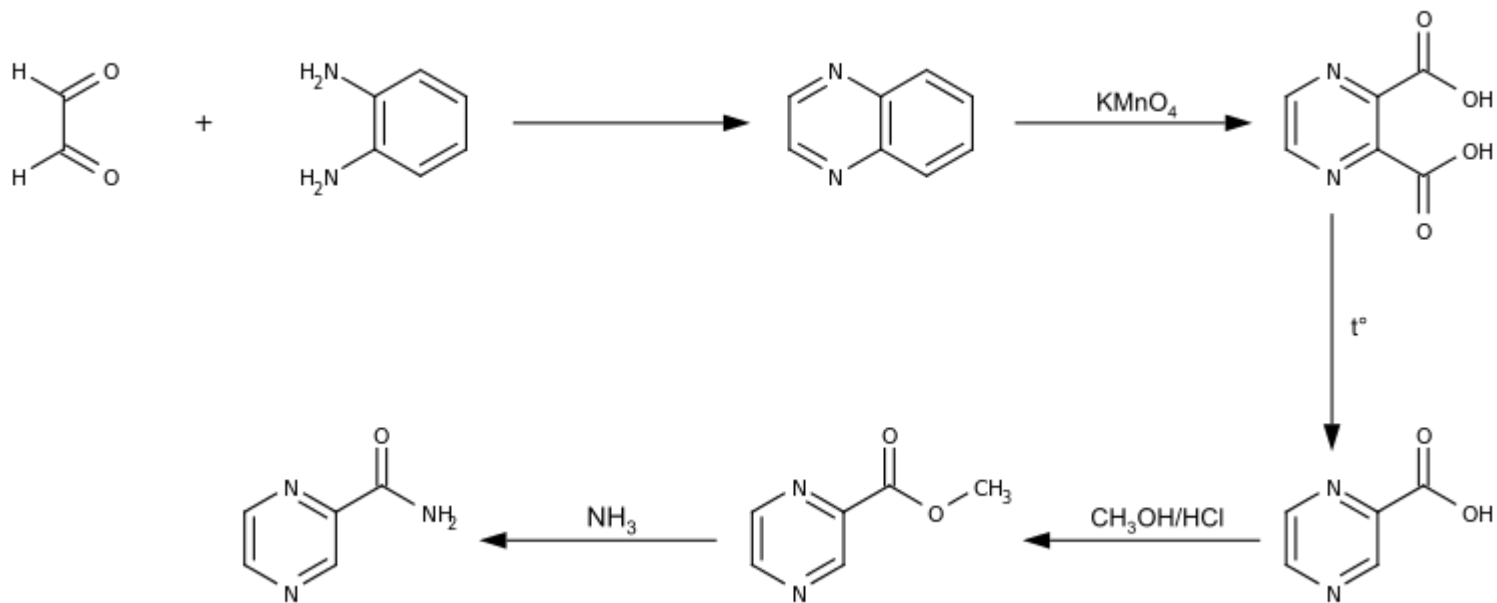
- Průmyslově se isoniazid vyrábí z 4-methylpyridin, který se v prvním kroku oxiduje na kyselinu isonikotinovou, která se dále upravuje na hydrazid

Pyrazinamid



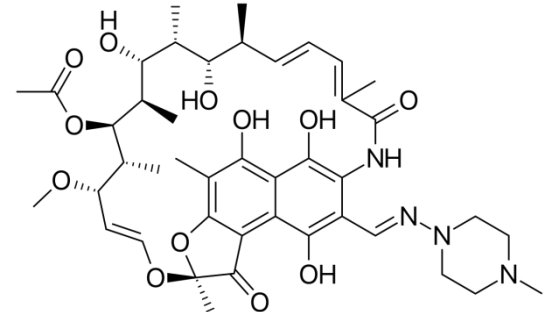
- Je proléčivo, které se pomocí bakteriální pyrazinamidázy metabolizuje na kyselinu pyrazinoovou
- Kyselina pyrazinoová následně sníží pH v bakterii a inhibuje tak některé enzymy, které jsou závislé na pH

Syntéza

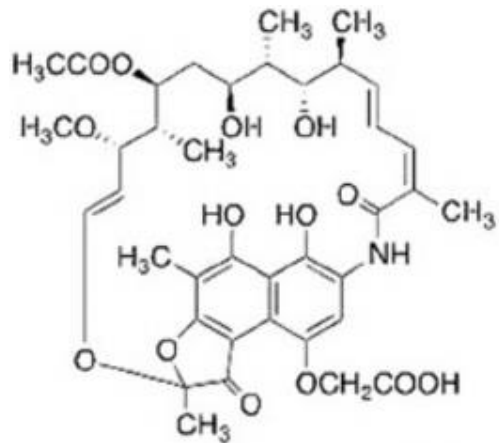


Rifampicin

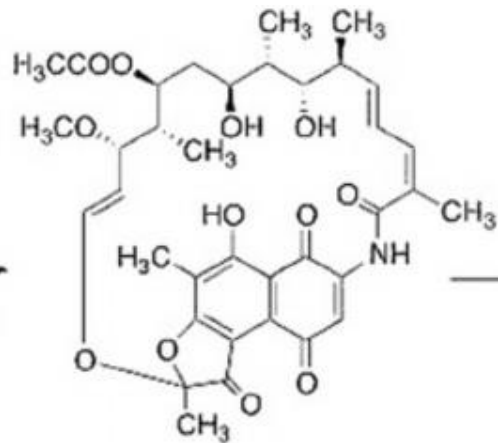
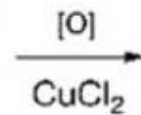
- Polosyntetický derivát rifamycinu, který byl izolován z *Ammycolatopsis rifamycinica*
- Rifamycin a jiné deriváty vykazovaly nízkou aktivitu vůči mykobakteriím, oproti rifampicinu, a proto se stal základem léčby tuberkulózy
- Rifampicin inhibuje bakteriální RNA-polymerázu



Syntéza

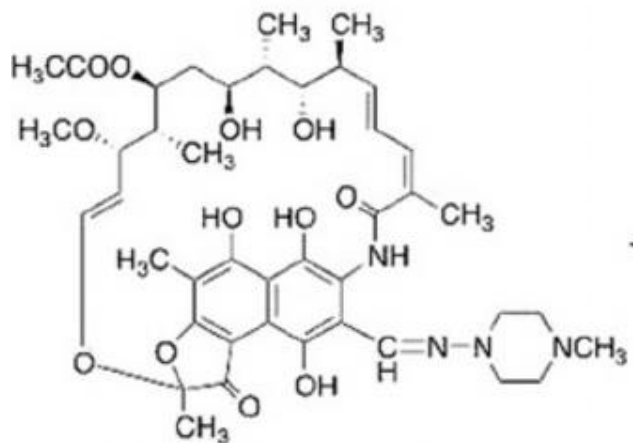


24-desmethylrifamycin B

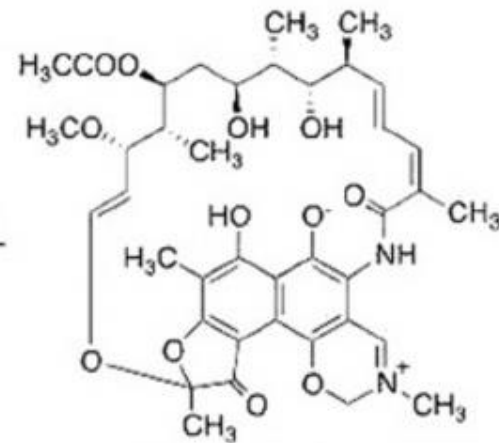
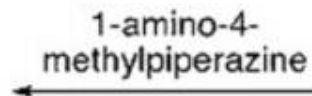


24-desmethylrifamycin S

HCOH
1,3,5-trimethyl-hexahydro-
1,3,5-triazine
DMF/AcOH



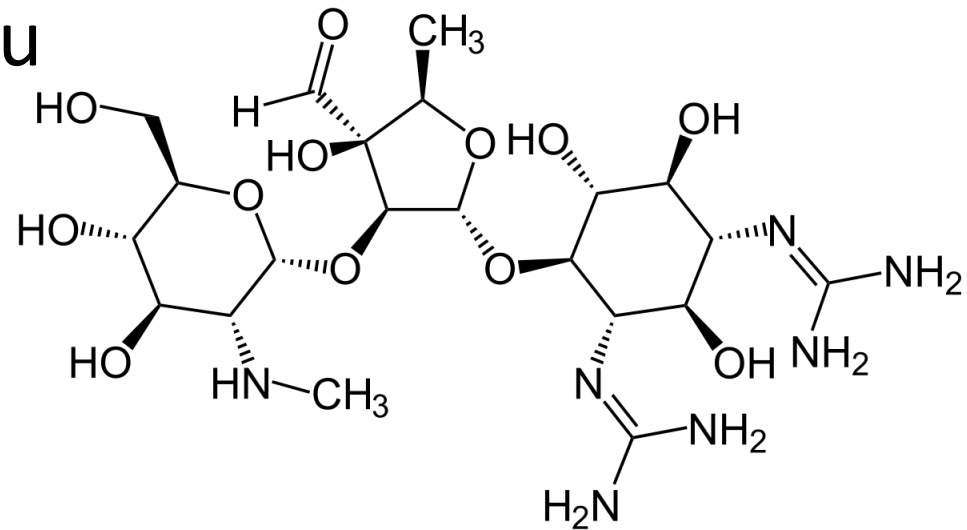
24-desmethylrifampicin



3-methyl-1,3-oxazino(5,6-c)-
24-desmethylrifamycin

Streptomycin

- Je aminoglykosid
- Je získáván z bakterie *Streptomyces griseus*
- Jako všechna aminoglykosidycká antibiotika se váže na 30S podjednotku ribozomu a tím inhibují proteosyntézu

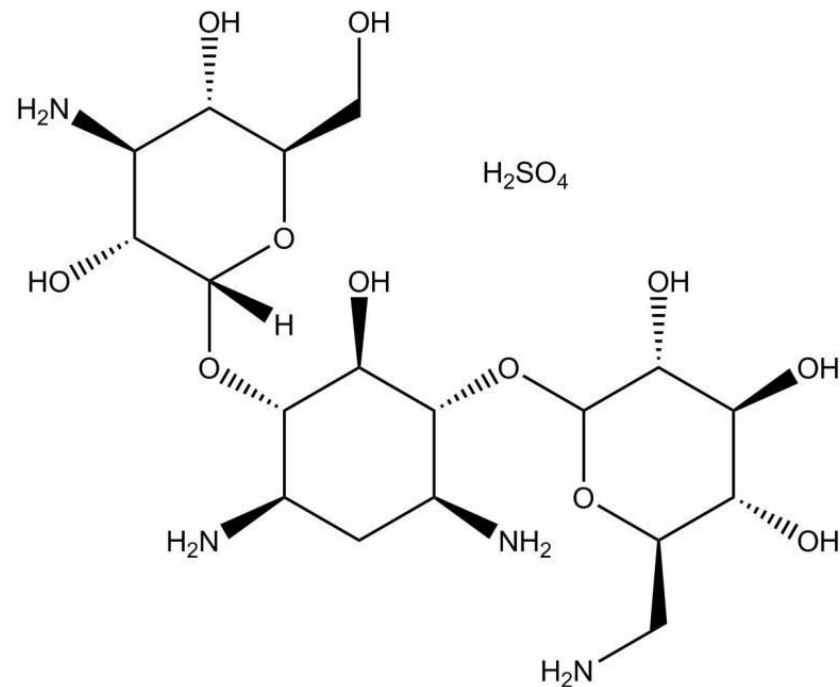


Léky druhé volby

- Předepisují se, když je prokázána rezistence na léky první volby
- Příklady:
 - Kanamycin
 - Amikacin
 - 4- Aminosalicylová kyselina
 - Cykloserin
 - Ethionamid
 - A další

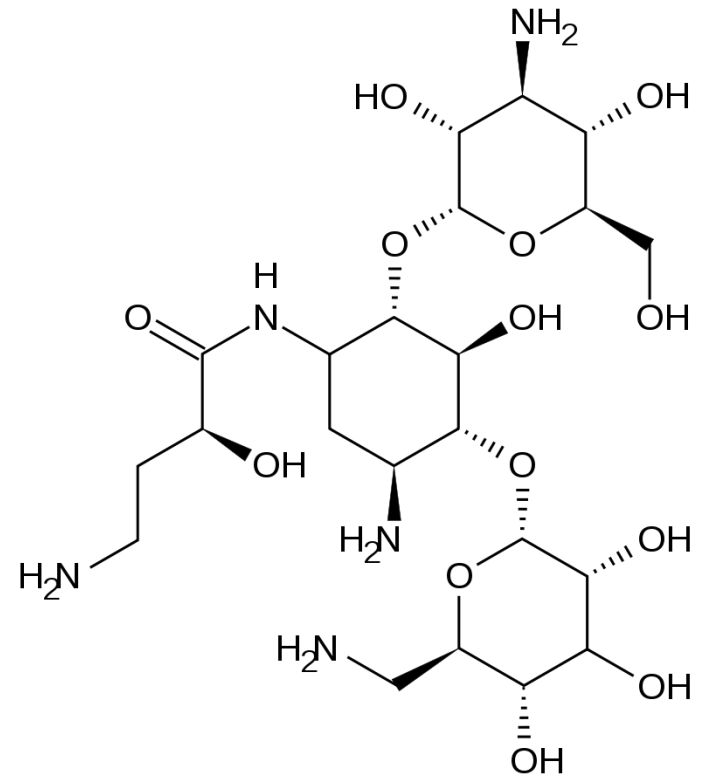
Kanamycin A

- Aminoglykosidické antibiotikum, které účinkuje obdobně jako Streptomycin
- Je extrahován z bakterie *Streptomyces kanamyceticus*

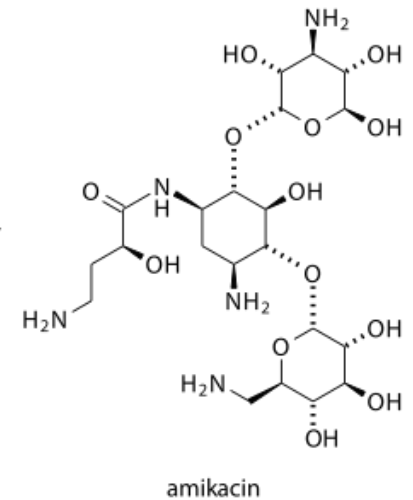
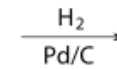
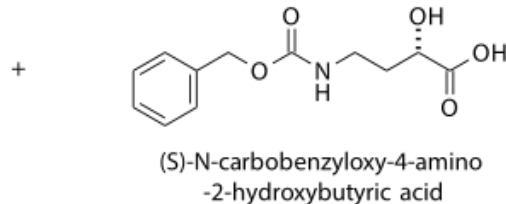
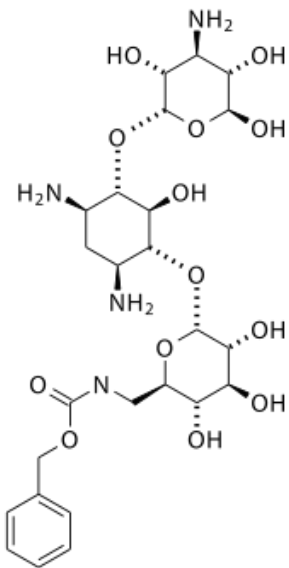
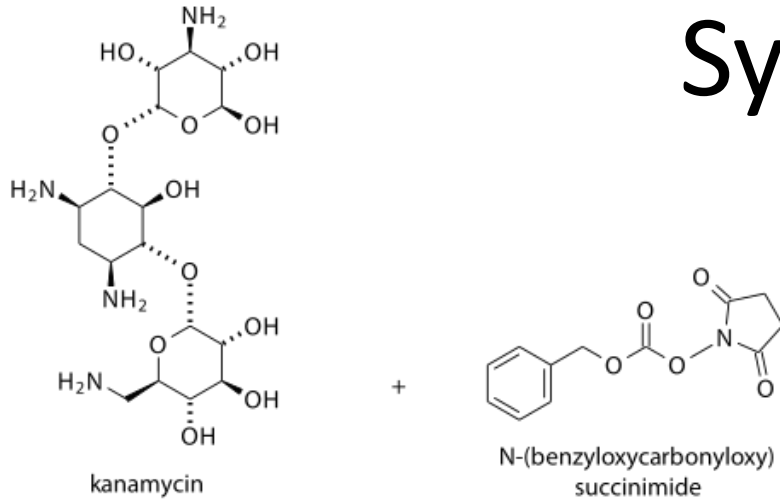


Amikacin

- Je polosyntetickým derivátem Kanamycinu A

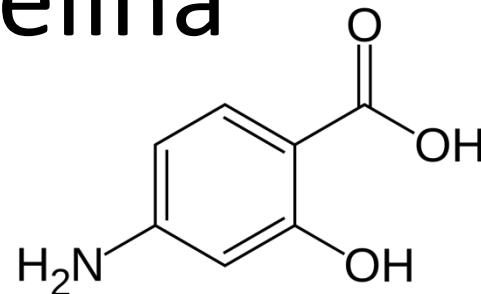


Syntéza

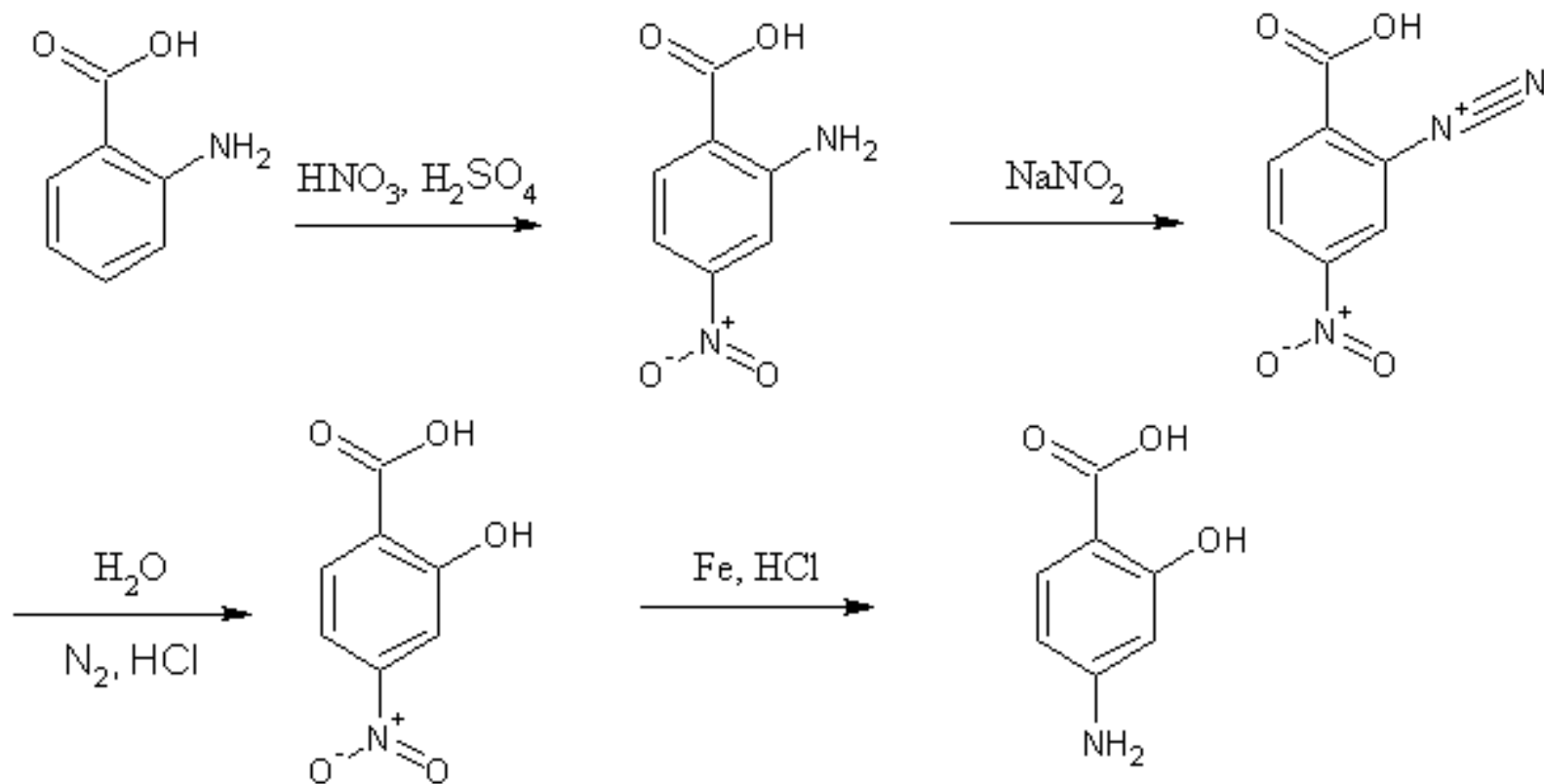


4- Aminosalicylová kyselina

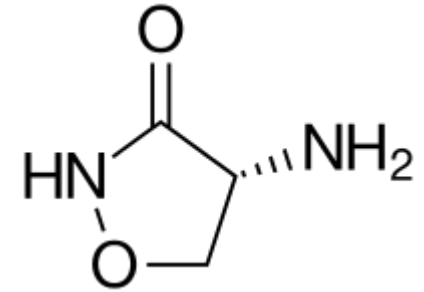
- 4- Aminosalicylová kyselina je proléčivo, které interaguje s metabolickou dráhou kyseliny listové



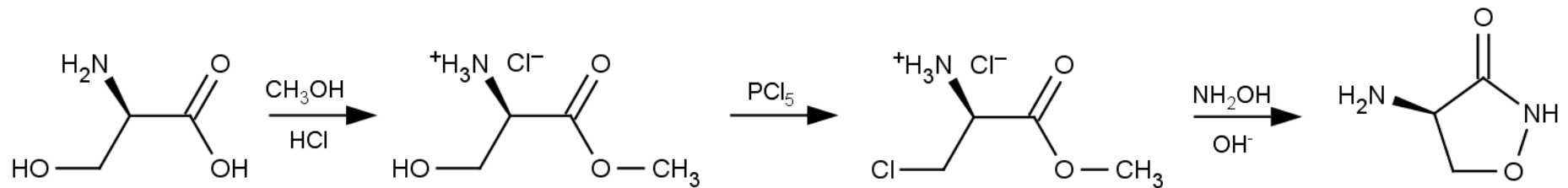
Syntéza



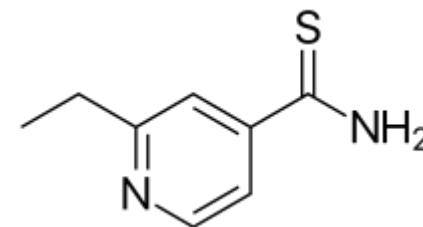
Cykloserin



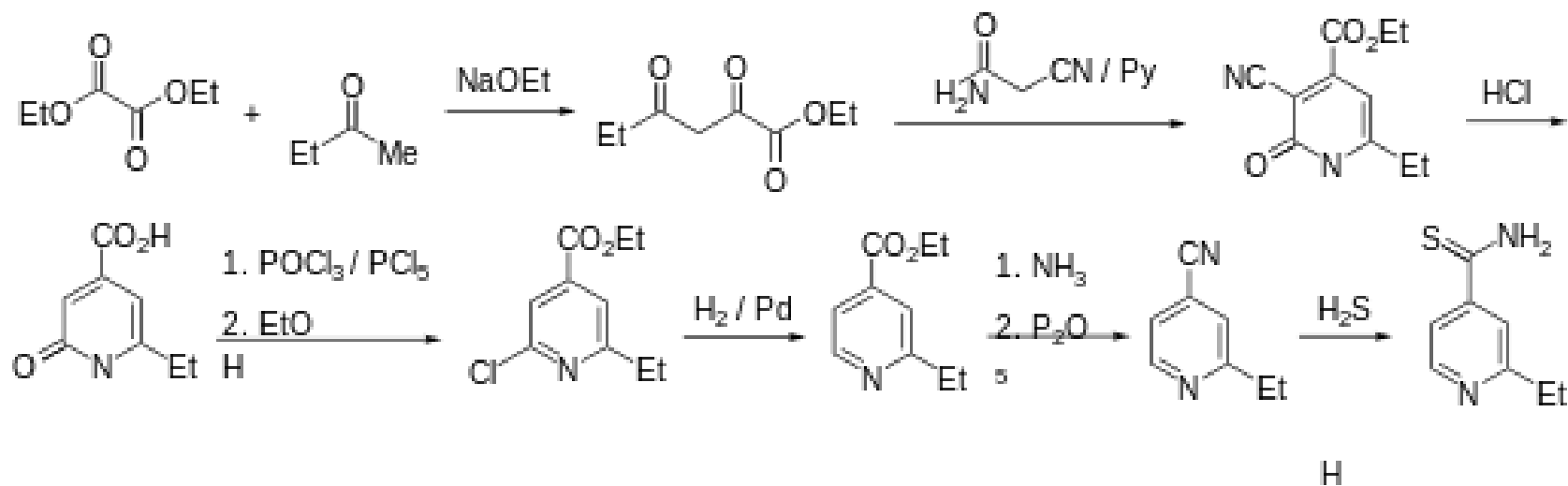
- Je analogem D-alaninu
- Inhibuje jak tvorbu D-alaninu z L-alaninu, tak i polymerizaci peptidoglykanu (který je součástí buňečné stěny), která potřebuje samotný D-alanin
- Syntéza



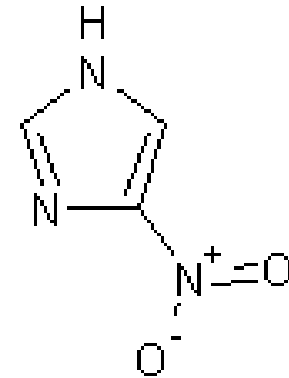
Ethionamid



- Mechanismus účinku obdobný s isoniazidem
- Syntéza

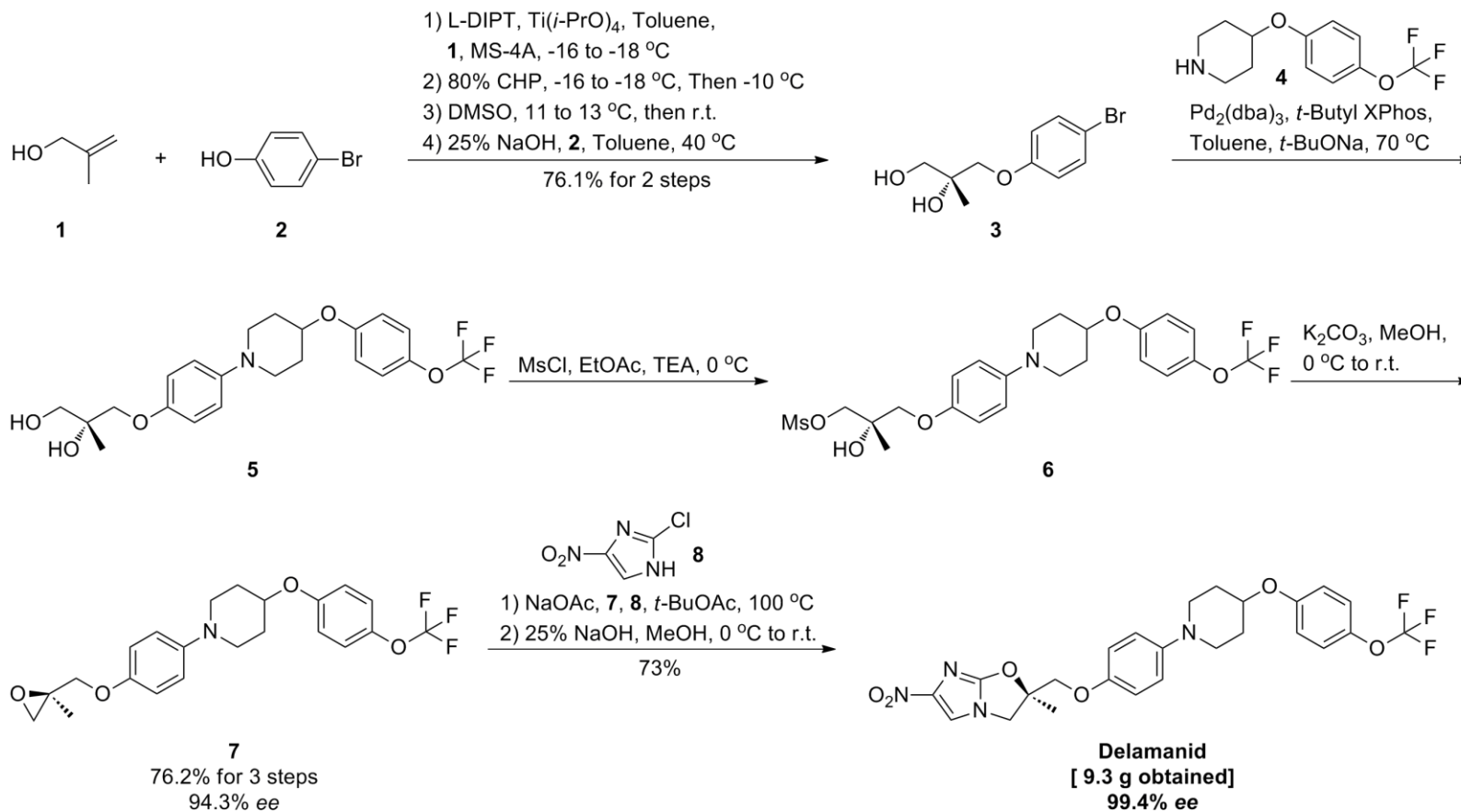


Nitroimidazoly



- Delamanid
- Pretomanid :není na listu léčiv WHO, v USA byl povolen pro léčbu TBC v roce 2019
- Jsou proléčiva, která jsou aktivovaná deazaflavin dependentní nitroreduktázou. Reaktivní meziprodukty této reakce inhibují syntézu kyseliny mykolové

Delamanid syntéza



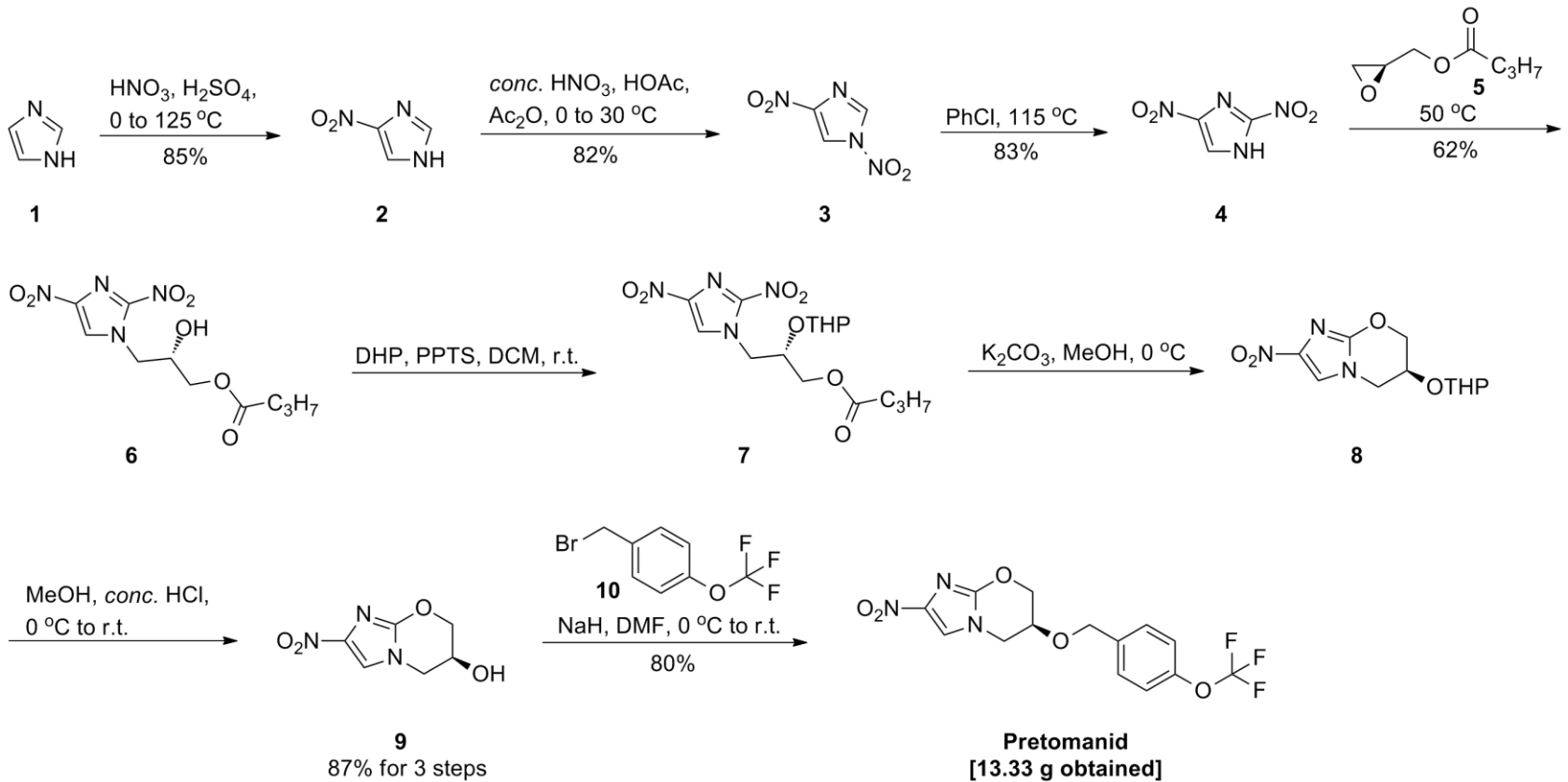
L-DIPT: (D)-(-)-Diisopropyl tartrate

MS-4A: Molecular sieves

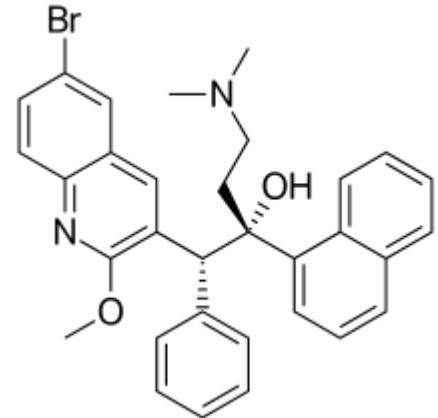
CHP: Cumene hydroperoxide

t-Butyl XPhos: 2-*di-tert*-Butylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl

Pretomanid syntéza

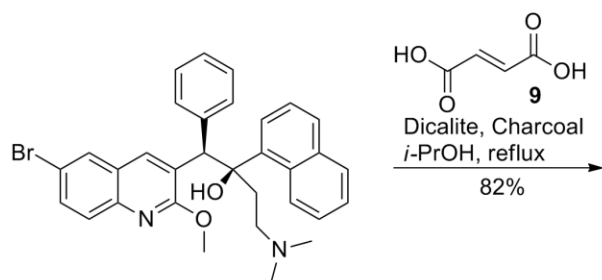
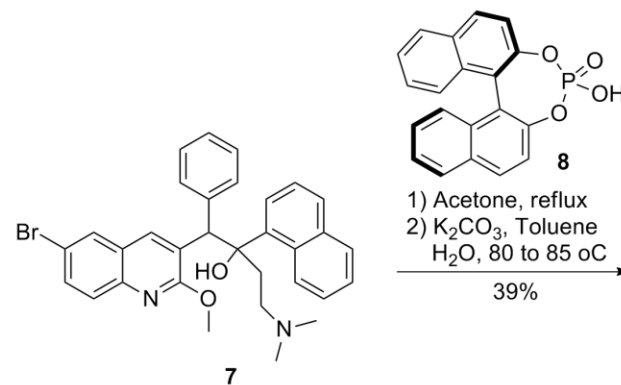
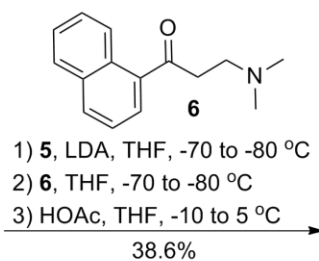
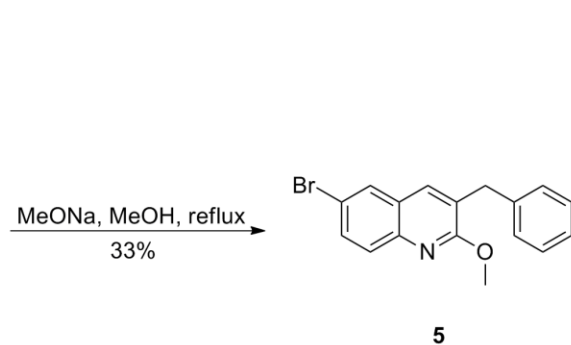
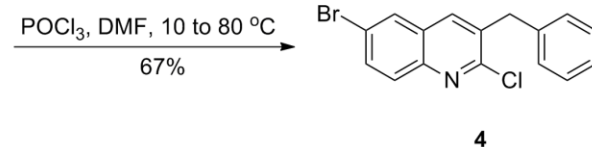
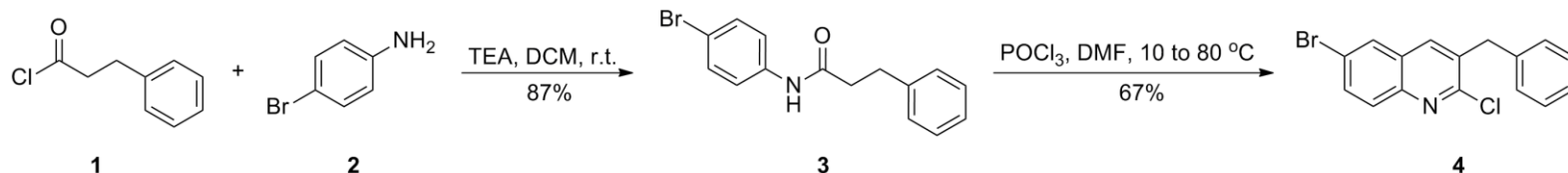


Bedachilin

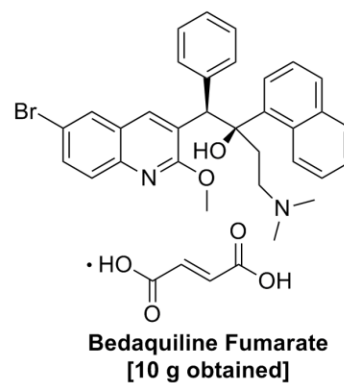


- Je bromochinolon
- Inhibuje specificky bakteriální ATP syntázu
- Je distribuován jako sůl s kyselinou fumarovou

Syntéza

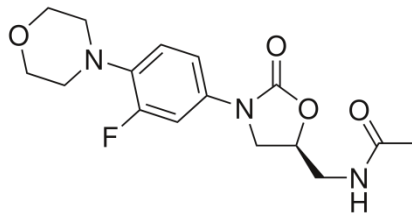


Bedaquiline
[17.07 g obtained]
>99.8% ee

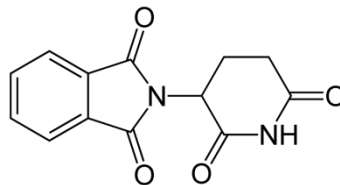


Další příklady, které se používají k léčbě TBC, ale nejsou součástí skupiny J04A

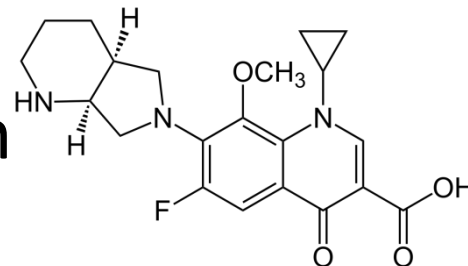
- Linezolid



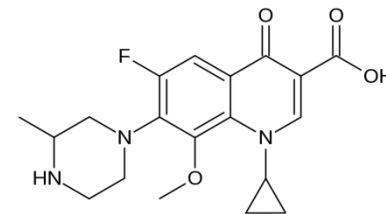
- Thalidomid



- Flurochinolony: Moxifloxacin



Gatifloxacin



- Kanamycin A. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2020-04-03]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Kanamycin_Agement#First_line
- Tuberculosis management. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2020-04-03]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Tuberculosis_management#First_line
- 4-Aminosalicylic_acid. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2020-04-03]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/4-Aminosalicylic_acid
- Cycloserine. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2020-04-03]. Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Cycloserine>
- Ethionamide. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2020-04-03]. Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Ethionamide>
- Amikacin. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2020-04-03]. Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Amikacin>

- Streptomycin. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2020-04-03]. Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Streptomycin>
- Isoniazid. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2020-04-03]. Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Isoniazid>
- Pyrazinamide. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2020-04-03]. Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Pyrazinamide>
- Ethambutol. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2020-04-03]. Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Ethambutol>
- Synthesis of cycloserine: What is the mechanism of this step? *Chemistry* [online]. [cit. 2020-04-03]. Dostupné z: <https://chemistry.stackexchange.com/questions/86306/synthesis-of-cycloserine-what-is-the-mechanism-of-this-step>
- Efficient synthesis of (S,S)-ethambutol from l-methionine. *Tetrahedron*. 2002, **58**(49), 9759-9895.
- *Synthetic-scheme-for-24-desmethylrifampicin* [online]. [cit. 2020-04-04]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/figure/Synthetic-scheme-for-24-desmethylrifampicin_fig2_263097727

- *Delamanid* [online]. [cit. 2020-04-29]. Dostupné z:
<https://www.pharmacodia.com/yaodu/html/v1/chemicals/e93f31bd97b60ca8a84677546051539c.html>
- *Pretomanid* [online]. [cit. 2020-04-29]. Dostupné z:
<https://www.pharmacodia.com/yaodu/html/v1/chemicals/8b4f40483d154a259f5dfd957c09630f.html>
- *Bedaquiline Fumarate* [online]. [cit. 2020-04-29]. Dostupné z:
<https://www.pharmacodia.com/yaodu/html/v1/chemicals/696b35cc35e710279b9c2dedc08e22d7.html>