



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Kurz: Farmaceutická chemie    Předmět: Farmaceutická chemie II (F1FB2)  
3. rok studia

## **Antituberkulotika a antileprotika**

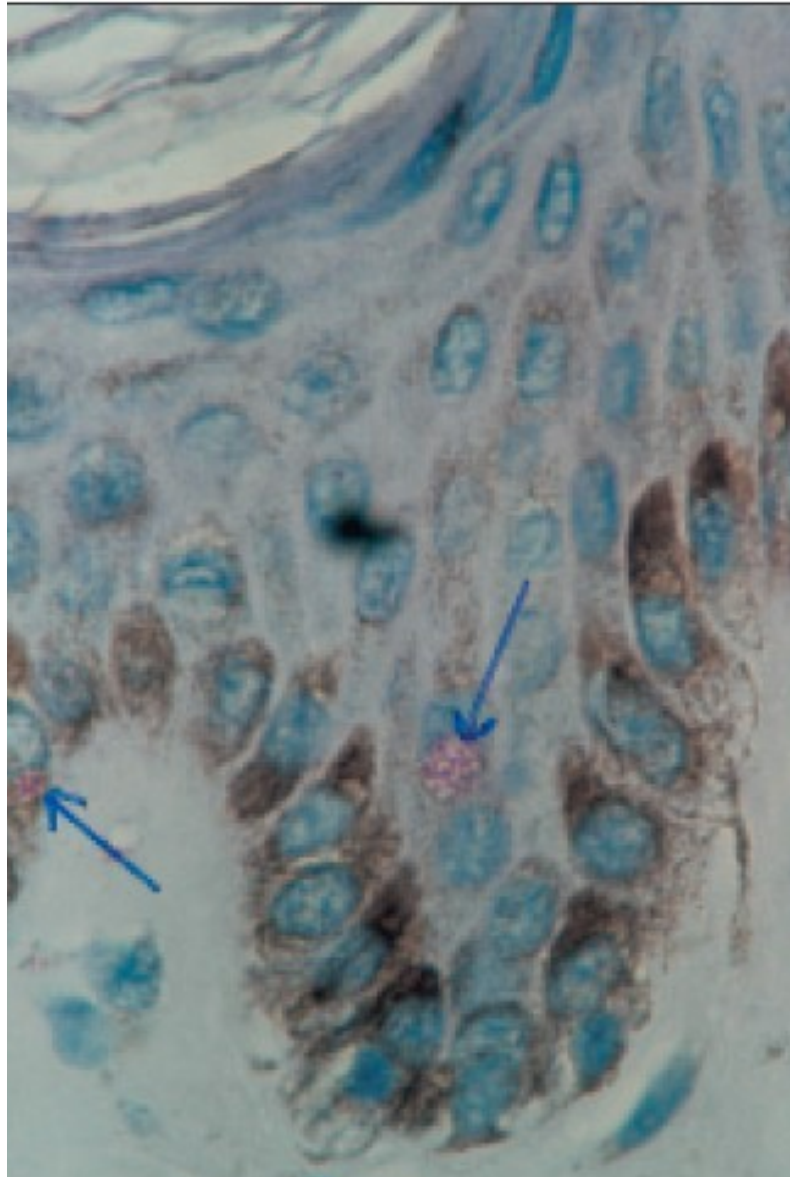
Autor: doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D., 2017

## Tuberkulóza a lepra

- tuberkulóza (úbytě; TBC) – dle WHO  $2 \cdot 10^9$  nakažených r. 2009
- lepra (malomocenství; Hansenova nemoc, hanseniasis) – cca  $1,2 \cdot 10^6$  r. 2000, nových případů v r. 2005 bylo 296 499
- původci: zejména *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*
- též *M. bovis* a tzv. atypické kmeny: *Mycobacterium avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. paratuberculosis*, *M. scrofulaceum*, *M. simiae*, *M. habana*, *M. interjectum*, *M. xenopi*, *M. heckeshornense*, *M. szulgai*, *M. fortuitum*, *M. immunogenum*, *M. chelonae*, *M. marinum*, *M. genavense*, *M. haemophilum*, *M. celatum*, *M. conspicuum*, *M. malmoense*, *M. ulcerans*, *M. smegmatis*, *M. wolinskyi*, *M. goodii*, *M. thermoresistibile*, *M. neoaurum*, *M. vaccae*, *M. palustre*, *M. elephantis*, *M. bohemicum* a *M. septicum*.
- pomalu rostoucí bakterie se zvláštní stavbou buněčné stěny, většina běžných chemoter. neúčinná
- b. stěna obsahuje bílkoviny, fenolické glykolipidy, arabinoglykan, peptidoglykan a mykolové kys. (rozvětvené  $\alpha$ -hydroxylované mastné kyseliny s dlouhým řetězcem, některé s cyklopropanovým fragmentem)
- u *M. tuberculosis* obtížná kultivace *in vitro*, u *M. leprae* nemožná
- *M. tuberculosis* objevil Robert Koch r. 1882, *M. leprae* G. H. A. Hansen r. 1874
- lepra dosti endemická, většina nakažených v 11 zemích, vede Indie
- klasická terapie před objevem účinných chemoter.: TBC – horské prostředí, pneumothorax,  $\text{Ca}^{2+}$  slouč.; lepra – izolace nemocných - leprosaria

# Struktury mykolových kyselin a jejich zastoupení v některých druzích rodu *Mycobacterium*

<b><math>\alpha</math>-mycolates</b>	Distal	Proximal		<i>M. bovis</i> BCG	<i>M. tb</i> or <i>M. marinum</i> *	<i>M. chelonae</i>
			$\alpha$	+	+	+
			$\alpha 1$	-	-	+
			$\alpha 2$	-	-	+
			$\alpha'$	-	-	+
<b>oxygenated mycolates</b>						
			c-methoxy	-	+	-
			t-methoxy	-	+	-
			c-keto	+	+	-
			t-keto	+	+	-

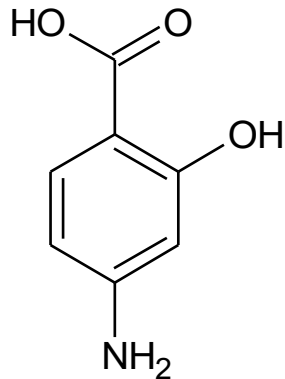


Lepra: shluky *M. leprae* v bazální buňce a v keratinocyту



„Lví tvář“

## První používaná specifická chemoterapeutika

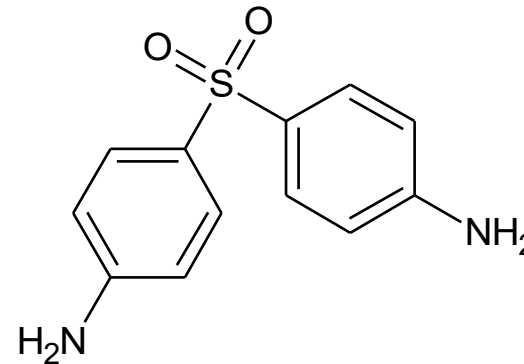


4-amino-2-hydroxybenzoová kys.

***p*-aminosalicylová kys.**

PAS

TBC



4,4'-sulfonyldianilin

1,1'-bis(4-aminofenyl)sulfon

1,1'-sulfonylbis(4-aminobenzen)

4,4'-diaminodiphenyl sulfone

**dapson**

lepra

## Rozdělení chemoterapeutik užívaných u mykobakteriálních infekcí

### **„Specifická“ chemoterapeutika**

PAS

Látky odvozené od sulfonamidů

Amidy, hydrazidy a thioamidy heteroarenkarboxylových kyselin

Deriváty 1,2-diaminoethanu

Thiacetazon

Tiokarlid

Deriváty fenazinu

Deriváty chinolinu

Deriváty nitroimidazolu s přikondenzovaným kyslíkatým heterocyklem

Deriváty pyridoimidazolu

Peptidová antibiotika

### **Širokospektrá chemoterapeutika**

Rifamyciny

Aminoglykosidy

Cykloserin

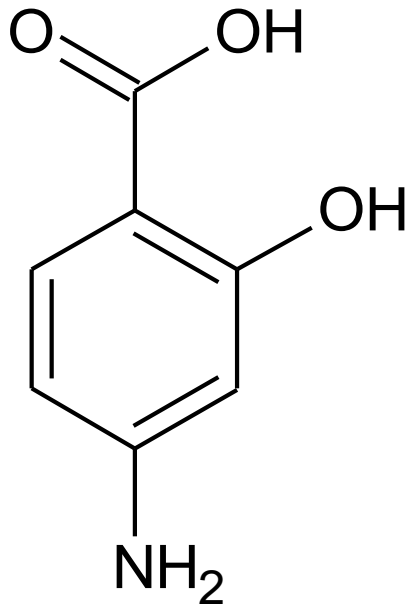
Fluorované chinolony

Tetracykliny

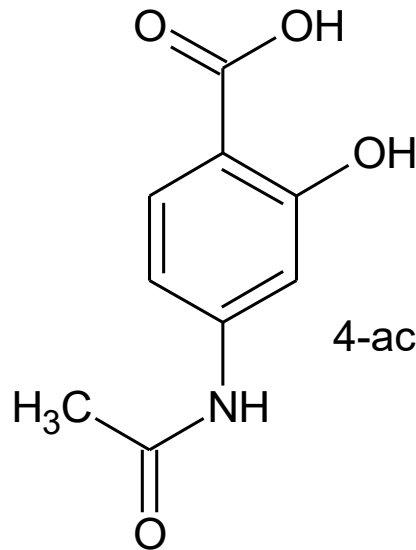
Makrolidy

Deriváty oxazolidin-2-onu

# „Specifická“ chemoterapeutika PAS

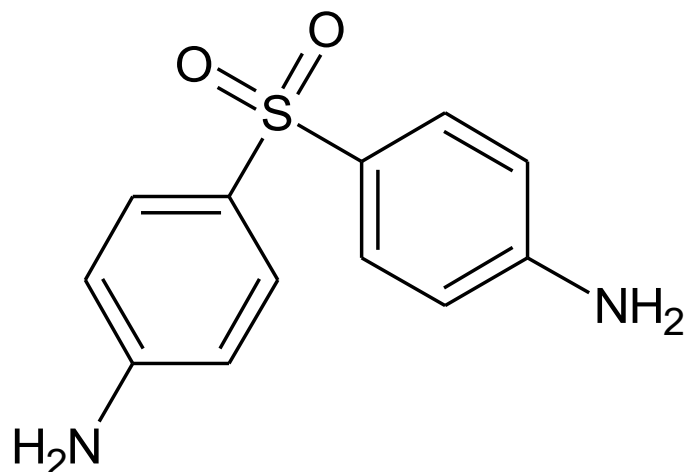


- 1946: inhibuje růst mykobakterií ještě ve zředění 1 : 10<sup>5</sup> *in vitro*
- nízká toxicita umožnila vysoké dávkování: 10 – 15 g/den
- stabilita: v kyselém prostředí snadno dekarboxyluje na 2-aminofenol
- metabolismus: převažuje N-acetylace
- účinek bakteriostatický
- MÚ: inhibice dihydropteroát-synthasy (jako u sulfonamidů)



4-acetamido-2-hydroxybenzoová kys., hlavní metabolit PAS

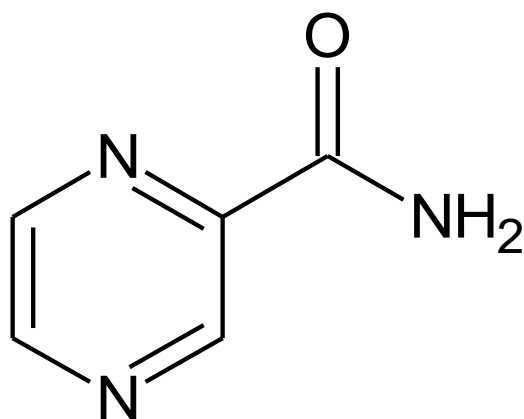
## Látky odvozené od struktury sulfonamidů Dapson



- připravili r. 1908 Fromm a Wittmann
- antibakteriální účinky vč. antimykobakteriálních objeveny kolem r. 1937, původně ale považován za příliš toxický, po úpravě dávkování od 40. let široce používán
- MÚ: inhibice syntézy kys. listové, konkrétně dihydropteroát-synthasy (jako u sulfonamidů)
- též LČ malárie (v kombinacích) a kožních infekcí vč. *acne vulgaris* a onemocnění spojených s nadměrným nahromaděním neutrofilů a eosinofilů, též *lupus erythematoses*, *psoriasis*, vředů po intoxikaci pavoukem rodu *Loxosceles*
- NÚ: methemoglobinemie, hemolýza, anémie, agranulocytosa, nauzea, zvracení, periferní neuropatie, psychózy, vzácně reverzibilní poruchy zraku, fotosenzitivita



## Amidy, hydrazidy a thioamidy heteroarenkarboxylových kyselin

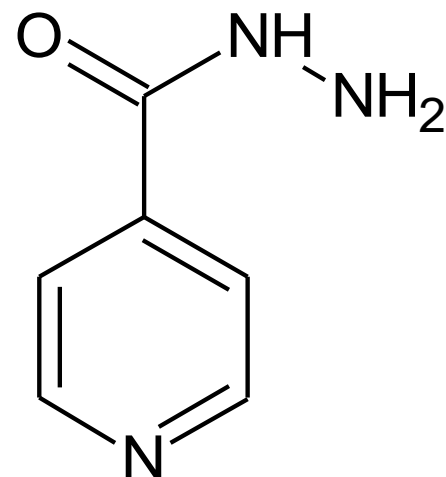


### pyrazinamid

pyrazin-2-karboxamid

- silná synergie s izoniazidem a rifampicinem
- umožnil zkrátit léčbu na 6 měsíců
- účinek závisí na přítomnosti bakteriální amidasy, účinnou formou pyrazinová (pyrazin-2-karboxylová) kys.
- MÚ: inhibice enoylreduktasy InhA, nutné pro syntézu mykolových kyselin

• *Meningitis tuberculosa*

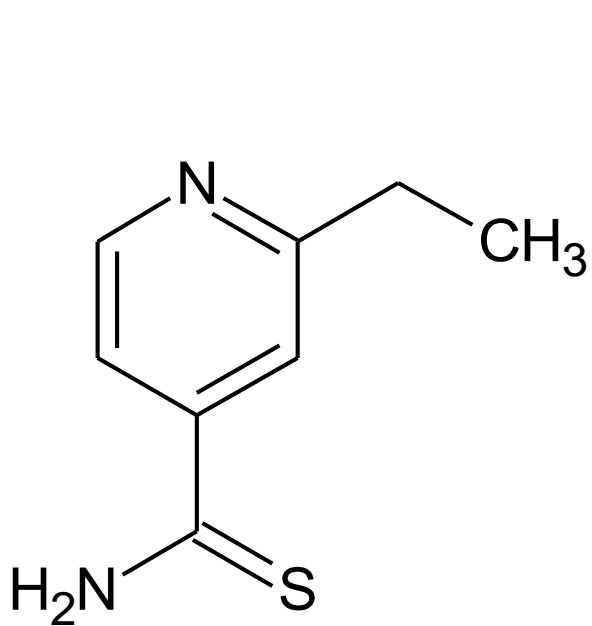


### izoniazid

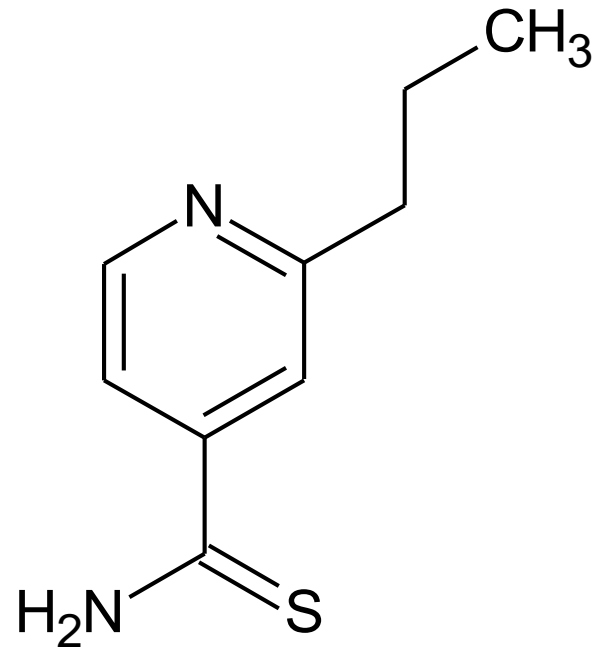
pyridin-4-karbohydrazid

- známý od r. 1912, účinek zjištěn r. 1951
- účinný *in vitro* ještě ve zředění 1 : 10<sup>7</sup> (nebo MIC 0,02 – 0,06 μg/ml)
- MÚ: blokuje syntézu mykolových kyselin inhibicí mykolátsynthetasy a tím blokuje výstavbu buněčné stěny

Amidy, hydrazidy a thioamidy heteroarenkarboxylových kyselin  
2-alkylpyridin-4-karbothioamidy



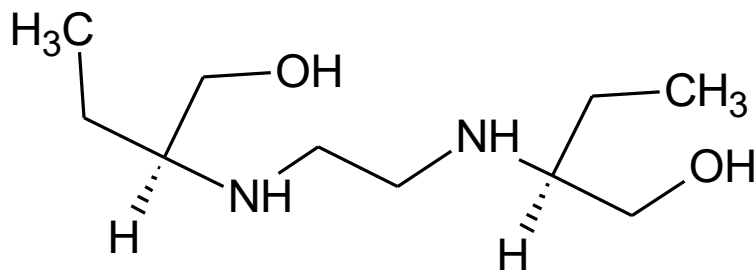
**ethionamid**



**prothionamid**

- MÚ: blokují syntézu mykolových kyselin inhibicí mykolátsynthetasy a tím blokuje výstavbu buněčné stěny

## Deriváty 1,2-diaminoethanu

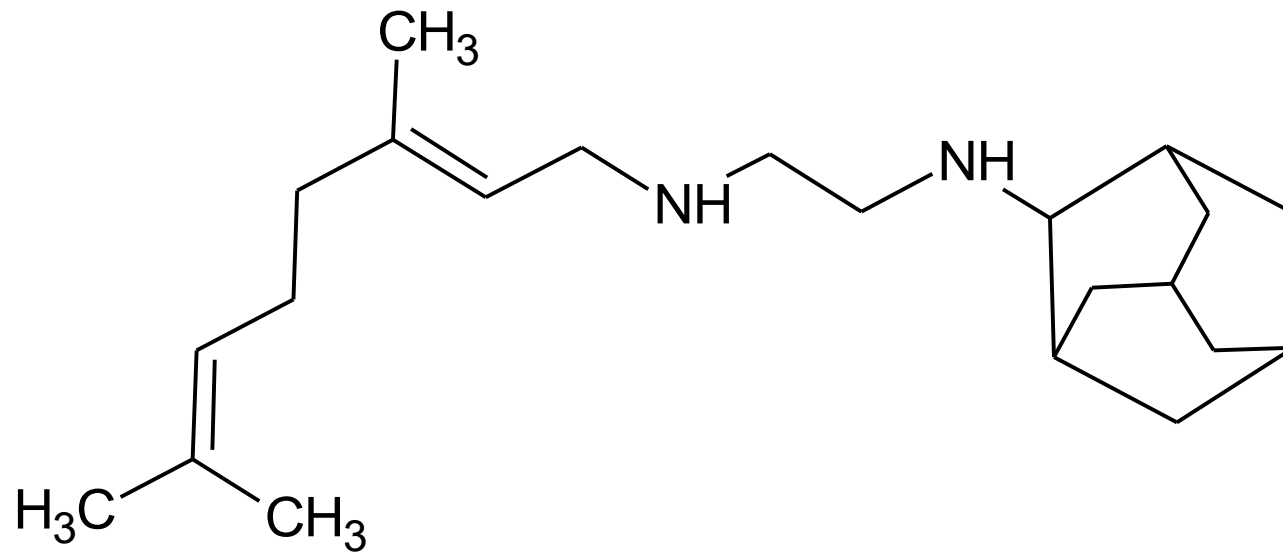


(S,S')-N,N'-bis(1-hydroxybutan-2-yl)ethylenediamin

### **(+)-ethambutol**

- (R,R)- a (R,S)- izomery neúčinné
- používán jako dihydrochlorid
- bakteriostatický
- MÚ: inhibuje arabinosyltransferasy, jež se účastní biosyntézy buněčné stěny
- užíván od r. 1966
- podává se vždy v kombinacích (např. s izoniazidem nebo streptomycinem); riziko vzniku rezistentních mutantů
- interakce s antacidy založenými na Al(OH)<sub>3</sub>
- toxicita: poškození zrakového nervu
- příprava z (S)-(+)-2-aminobutanolu, který lze získat rozdělením racemického krystalizací s kys. vinnou

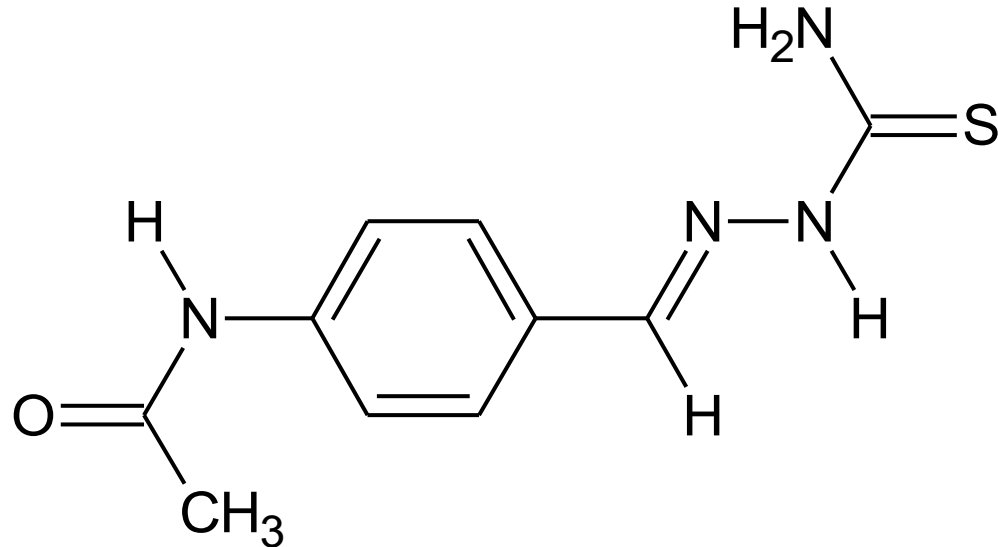
## Deriváty 1,2-diaminoethanu



SQ109

- klinické studie 1. a 2. fáze v kombinaci s pyrazinamidem, rifampicinem a isoniazidem

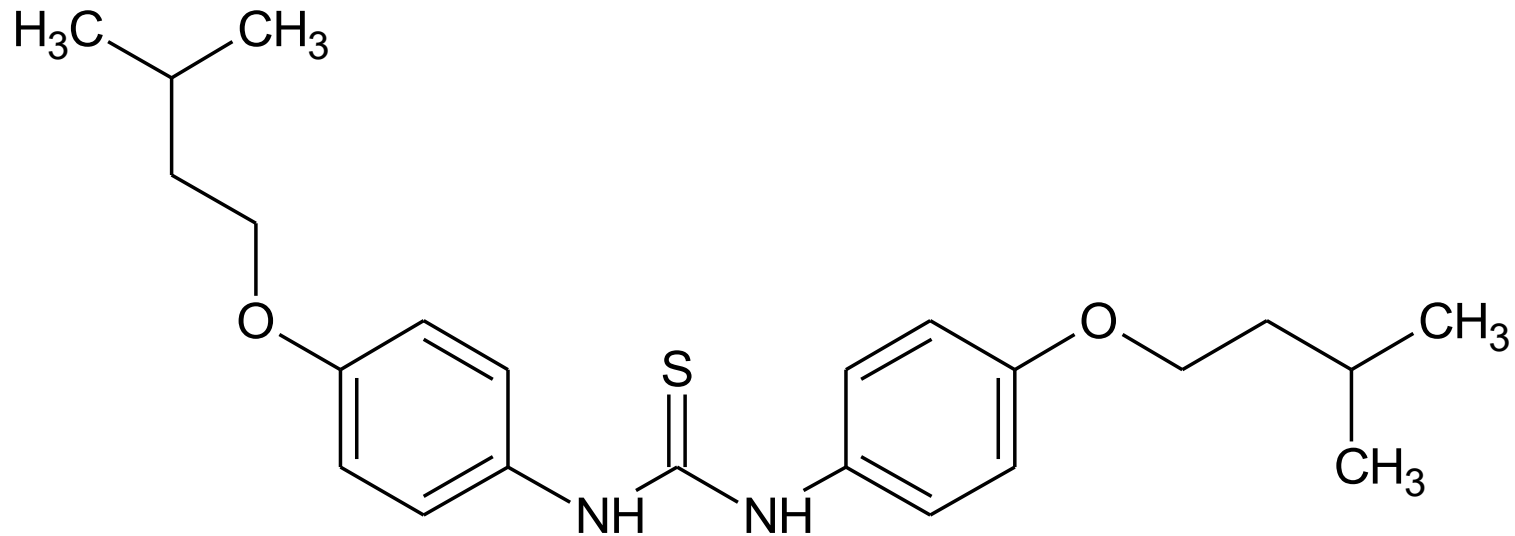
## Thiacetazon



4-(acetamido)benzaldehydthiosemikarbazon

- USAN: thioacetazone
- účinek bakteriostatický
- aktivován mykobakteriální monooxygenasou EthA
- MÚ: inhibice syntézy mykolových kyselin; pravděpodobně blokování cyklopropanace mykolových kyselin inhibicí enzymů synthas cyklopropanových mykolových kyselin (cyclopropane mycolic acid synthases, CMASs).
- kombinován s izoniazidem
- levný; užíván v Africe a Jižní Americe

## Tiokarlid



1,3-bis[4-(3-methylbutyloxy)fenyl]thiourea

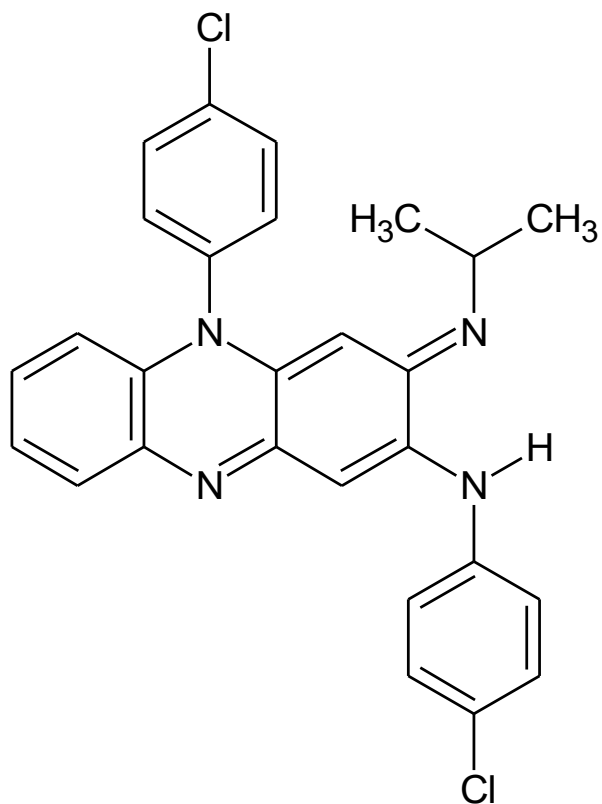
4,4'-bis(isopentyloxy)thiokarbanilid

•syn. isoxyl

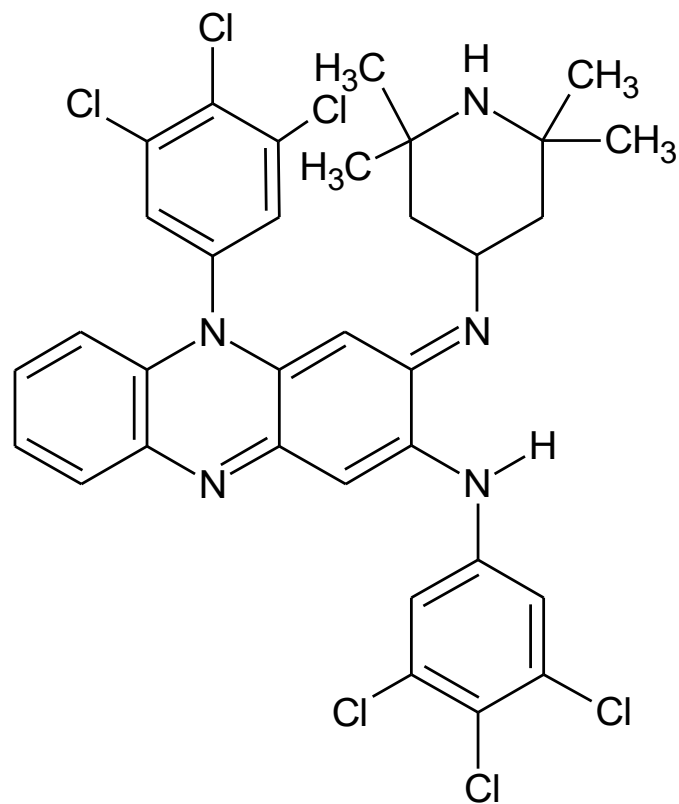
•MÚ: inhibice na membráně vázané  $\Delta 9$  desaturasy DesA3  $\Rightarrow$  inhibice syntézy kys. olejové a mykolových kyselin

•užíván v 60. letech, po r. 2000 prokázána jeho účinnost vůči multirezistentním kmenům a zjištěm MÚ

## Deriváty fenazinu

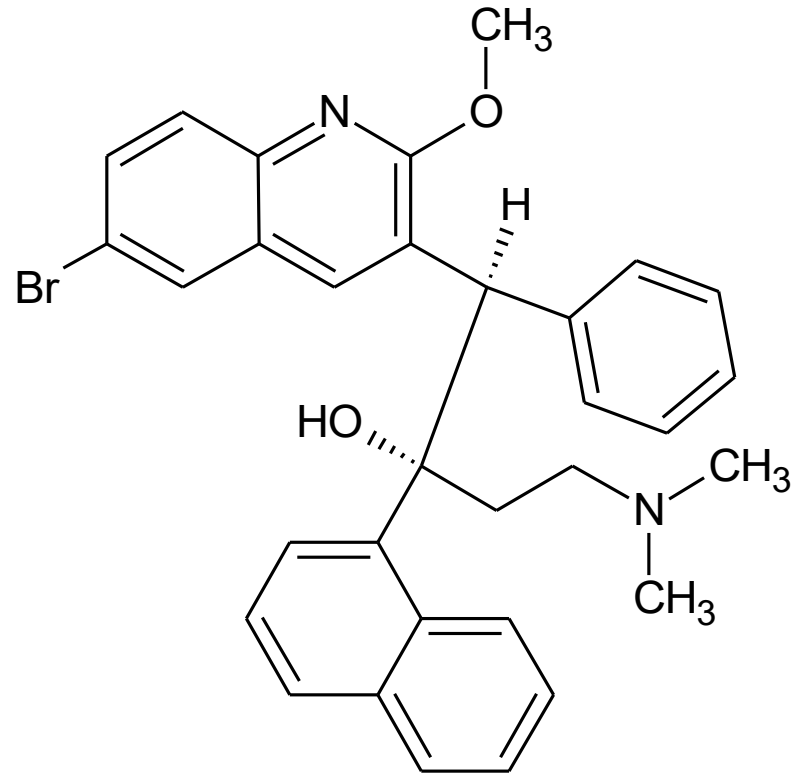


**klofazimin**  
• i lepra



**BM 4169**  
vyšší aktivita vůči *M. tuberculosis* vč.  
multirezistentních kmenů

## Deriváty chinolinu



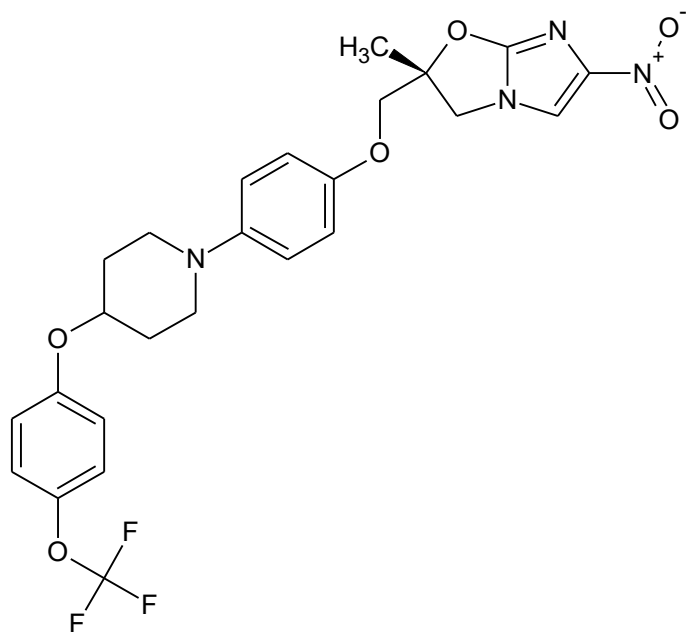
### **bedachilin**

Sirturo® tbl.

- registrace EMA s nutností dalšího sledování
- v kombinaci s nejméně 3mi dalšími antituberkulotiky proti MDR-TB
- MÚ: inhibice ATP-synthasy



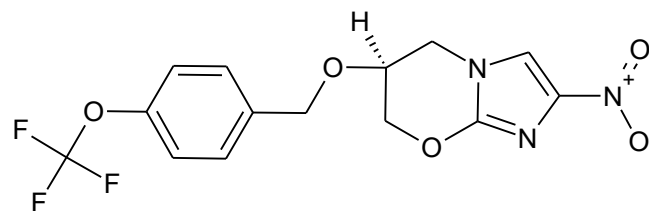
## Deriváty nitroimidazolu s přikondenzovaným kyslíkatým heterocyklem



### delamanid

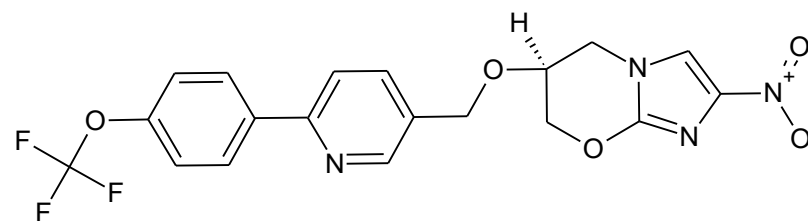
Deltyba ® tbl.

- registrace EMA s nutností dalšího sledování
- MDR-TB v kombinaci včetně koinfekce HIV
- MÚ: 1. metabolizován; metabolity blokují syntézu mykolových kyselin
- 2. produkce NO – respirační otrava a smrt bakterie



### pretomanid

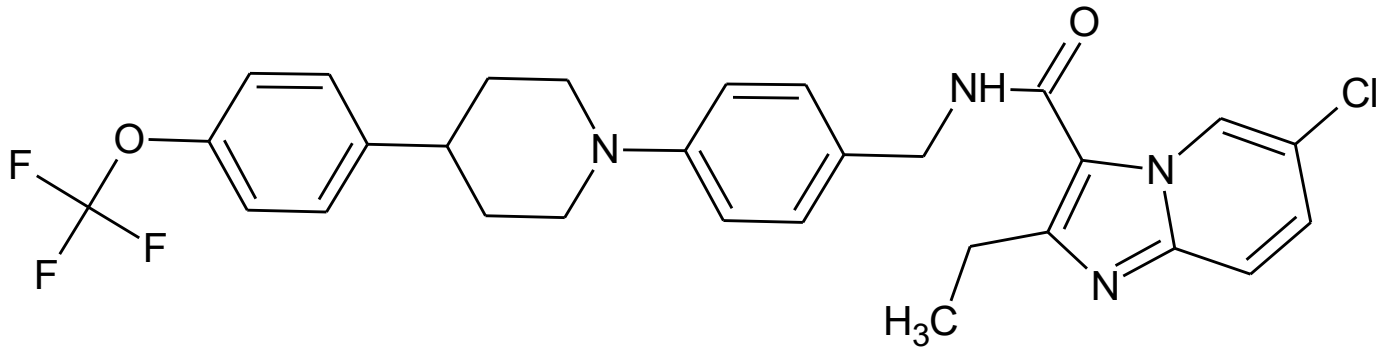
- 1. - 4. fáze klinického zkoušení na MDR-TB vč. koinfekce HIV



### TBA-354

- preklinika na hlodavcích
- neurotoxicita

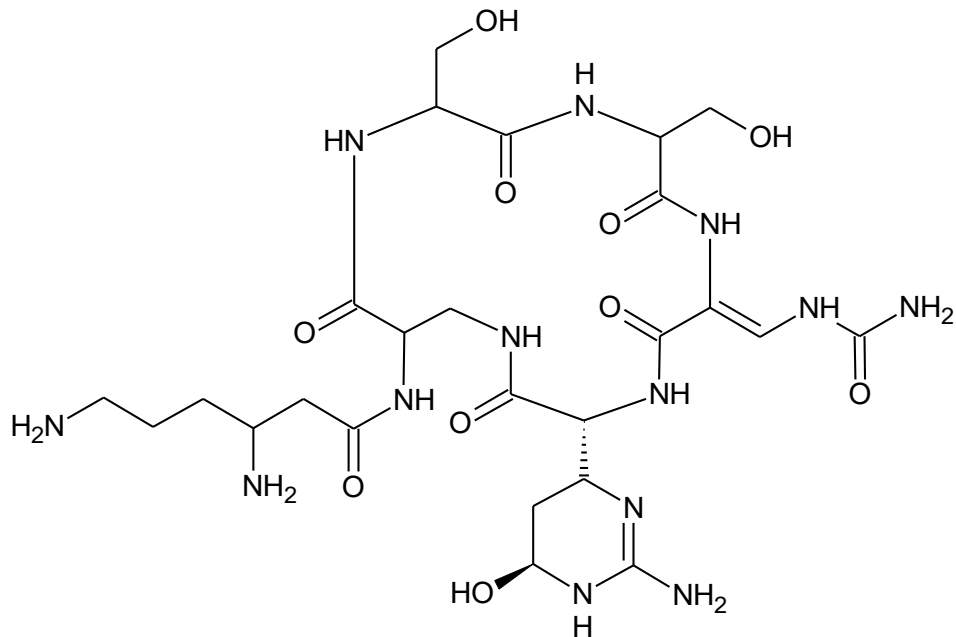
## Imidazopyridiny



Q203

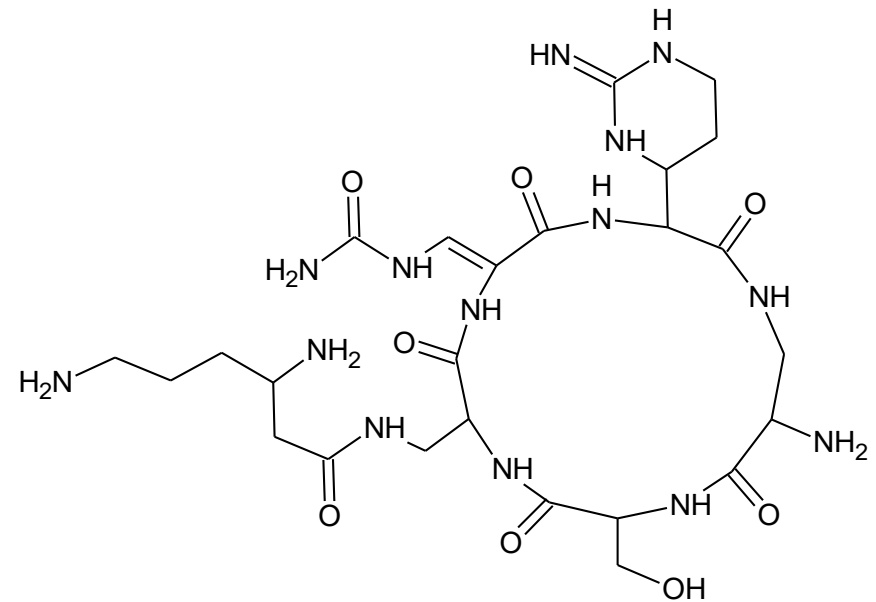
- klinika 1. fáze (dávkování, tolerabilita, farmakokinetika)
- MÚ: blokuje syntézu ATP v bakterii inhibicí respiračního transportního řetězce elektronů; zasahuje podjednotku *b* (QcrB) komplexu cytochromu *bc*<sub>1</sub>

## Peptidová antibiotika



### viomycin

•produkt *Streptomyces puniceus*

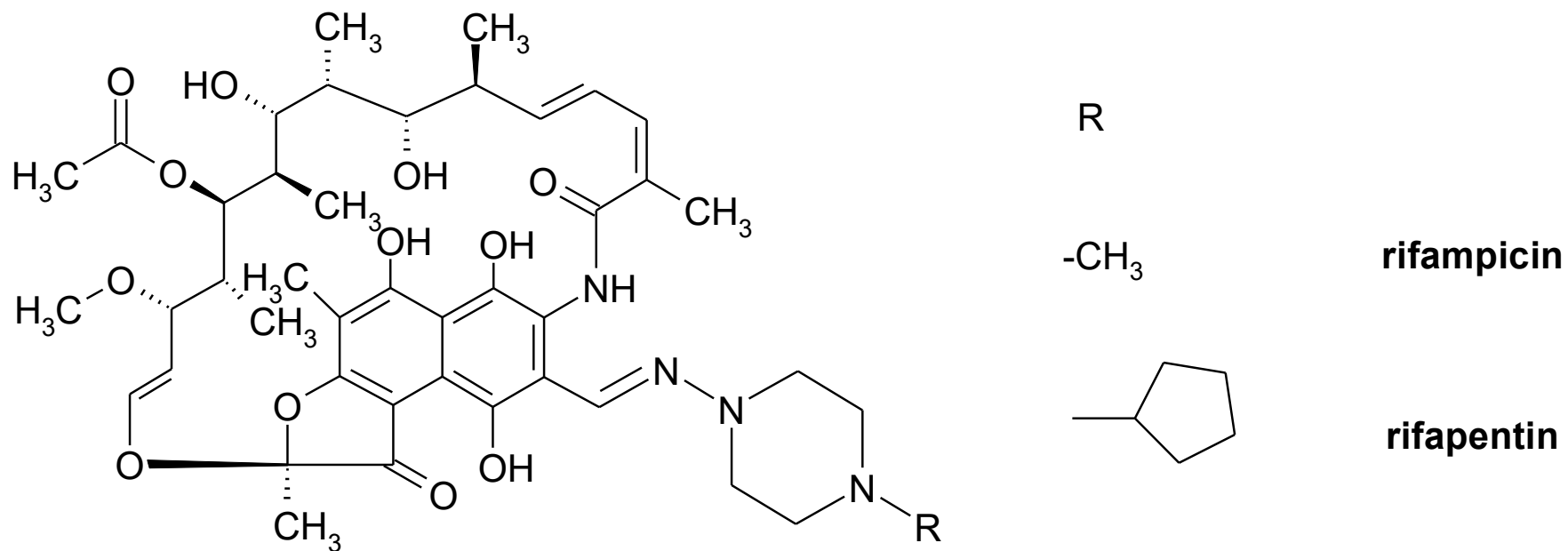


### kapreomycin

- MÚ: váží se na RNA, inhibují proteosyntézu a některé formy „sestřihu“ (splicing) RNA
- nefrototoxicita, neurotoxicita

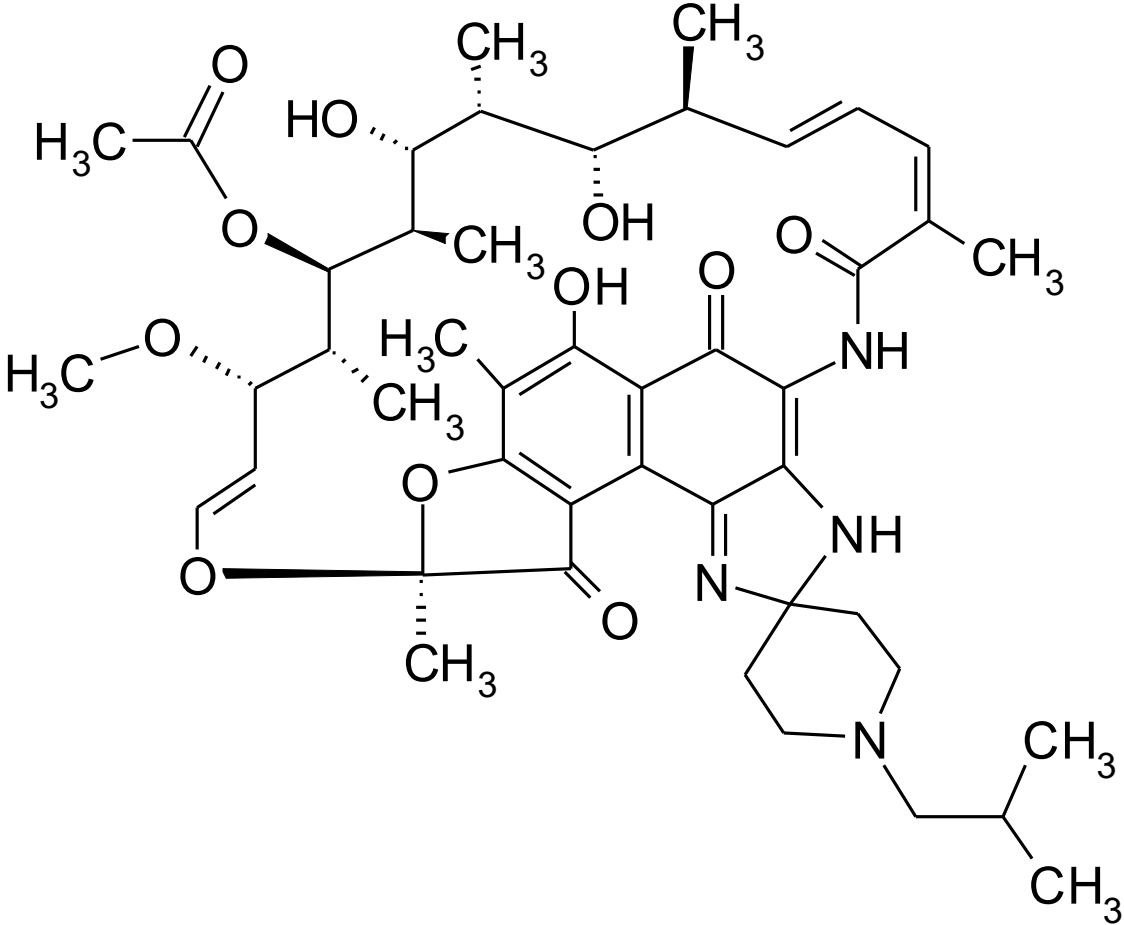
# Širokospektrá chemoterapeutika používaná k léčbě mykobakterií

## Rifamyciny



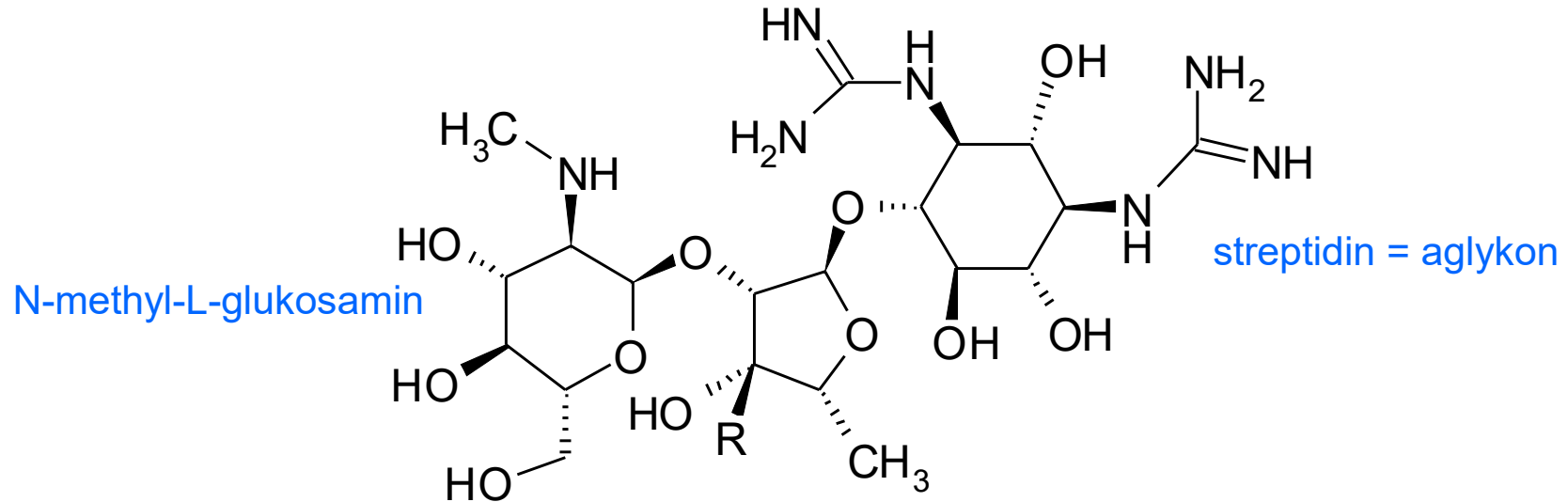
- MÚ: inhibice DNA-dependentní RNA polymerasy

# Rifamyciny



**rifabutin**  
*M. avium-intracellulare*  
Mycobutin cps.

## Aminoglykosidy



•první skutečně účinné antutuberkulotikum

•**R = -CHO** **streptomycin**

•používán na *M. tuberculosis* v kombinaci s dalšími tuberkulostatiky

•izolován r. 1944 ze *Streptomyces fradiae*

•baktericidní

toxická v centrálním i periferním nerv. systému

•Streptomycin „Grünenthal“<sup>®</sup> inj. sic., Streptowerfft<sup>®</sup> a.u.v

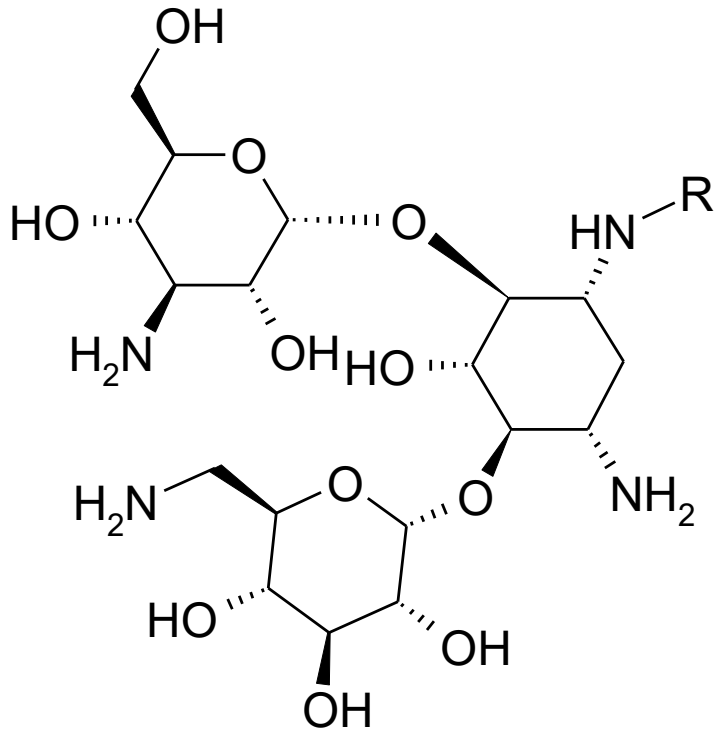
•**R = -CH<sub>2</sub>OH** **dihydrostreptomycin**

kdysi považován za méně toxický, poškozují však 8. kranialní nerv

•Depomycine<sup>®</sup> a.u.v. inj. (+ benzylpenicilin)

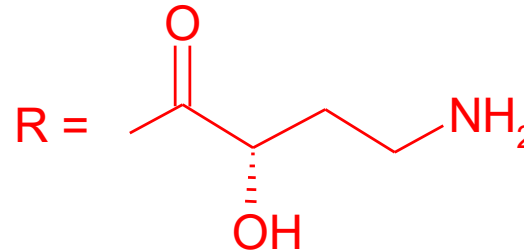
•MÚ: inhibice proteosyntézy

## Aminoglykosidy 2. linie



R = -H

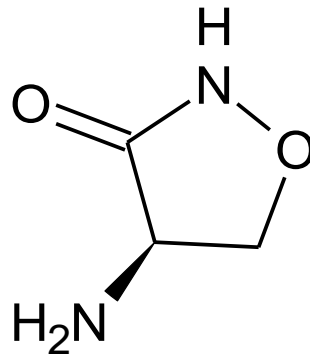
**kanamycin**



**amikacin**

- MÚ: váží se na 30S podjednotku ribozómu, způsobují chybné čtení mRNA a tím blokují proteosyntézu
- těžké multirezistentní infekce
- poškozují ledviny a sluch

## Cykloserin

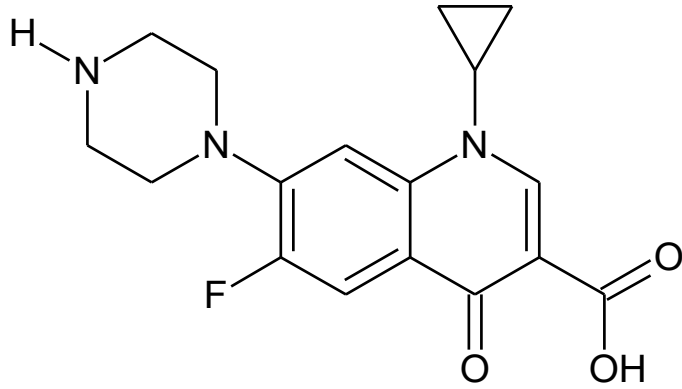


(4*R*)-4-aminoisoxazolidin-3-on  
**D-cykloserin**

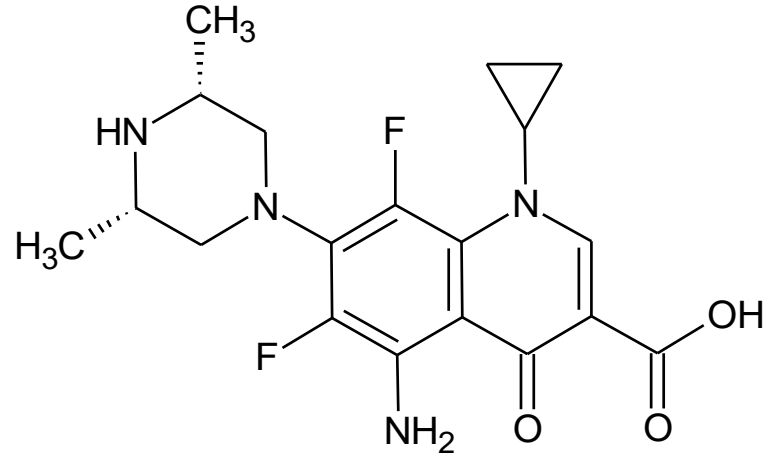
- MÚ: blokuje výstavbu buněčné stěny inhibicí raného stadia syntézy peptidoglykanu
- NÚ: CNS: bolesti hlavy, podrážděnost, deprese, konvulze



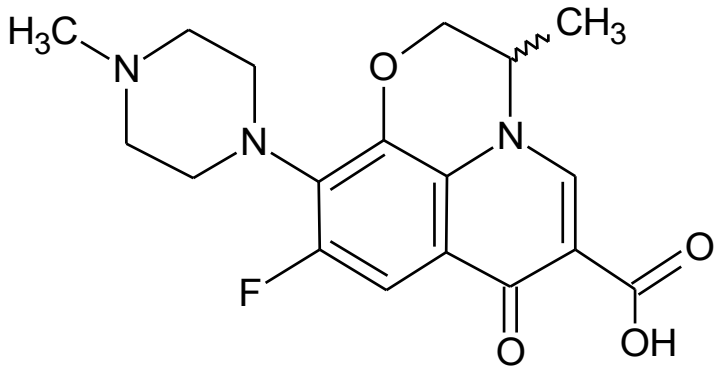
Fluorované chinolony



**ciprofloxacin**

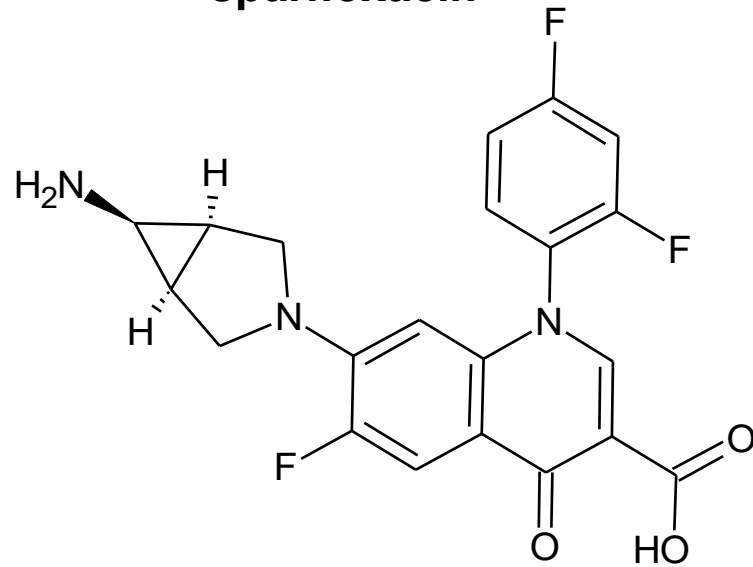


**sparfloxacin**



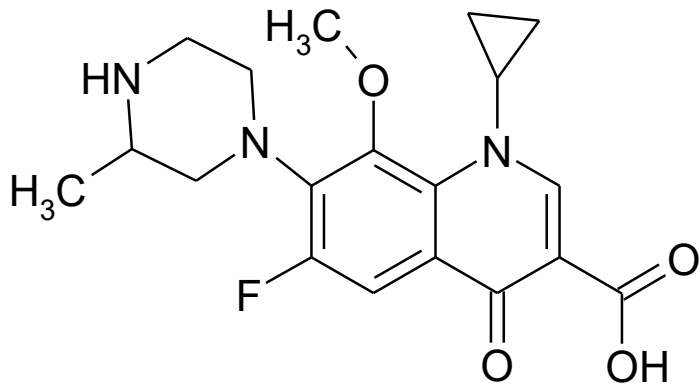
**R/S: ofloxacin**

**S: levofloxacin**

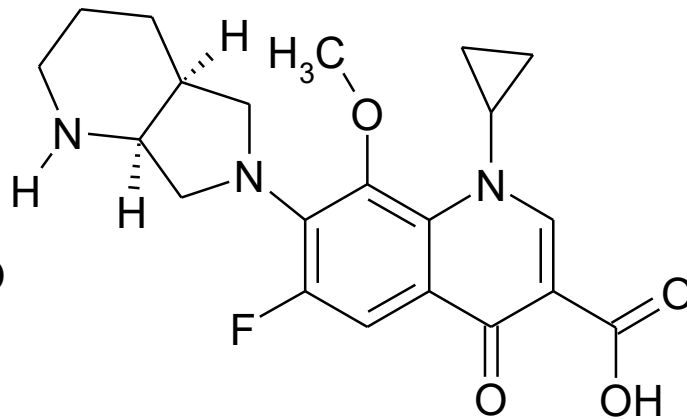


**trovafloxacin**

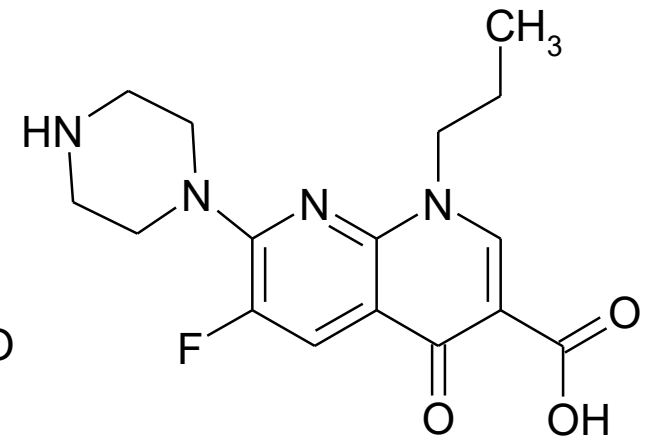
## Fluorované chinolony



**gatifloxacin**

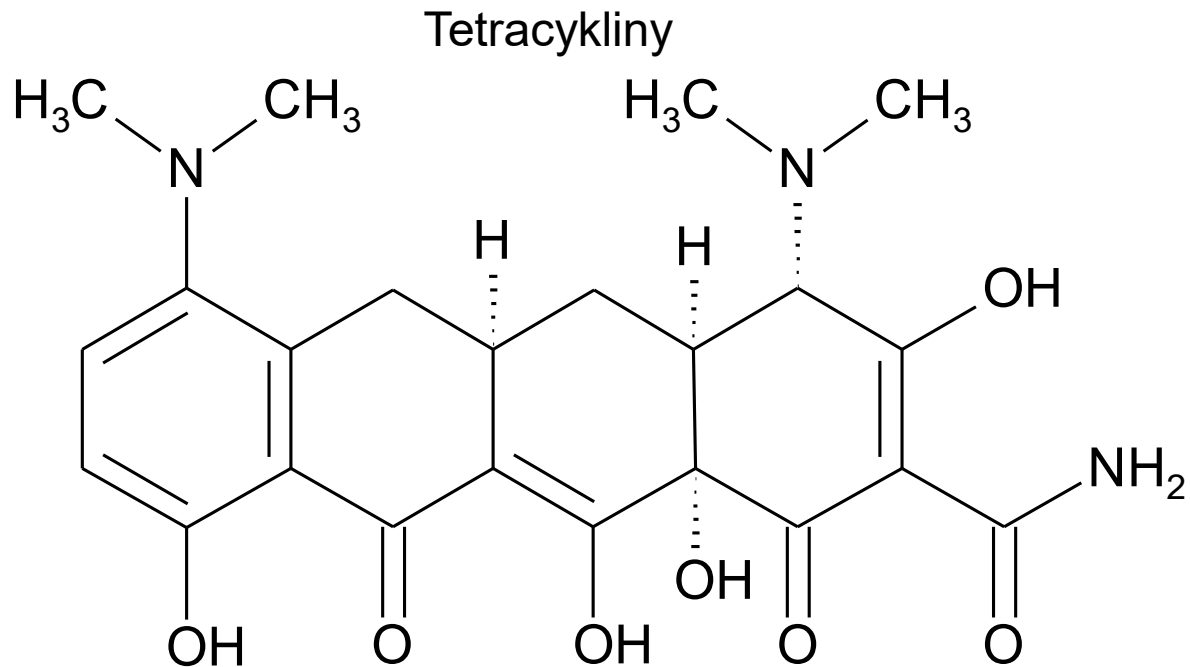


**moxifloxacin**



**enoxfloxacin**

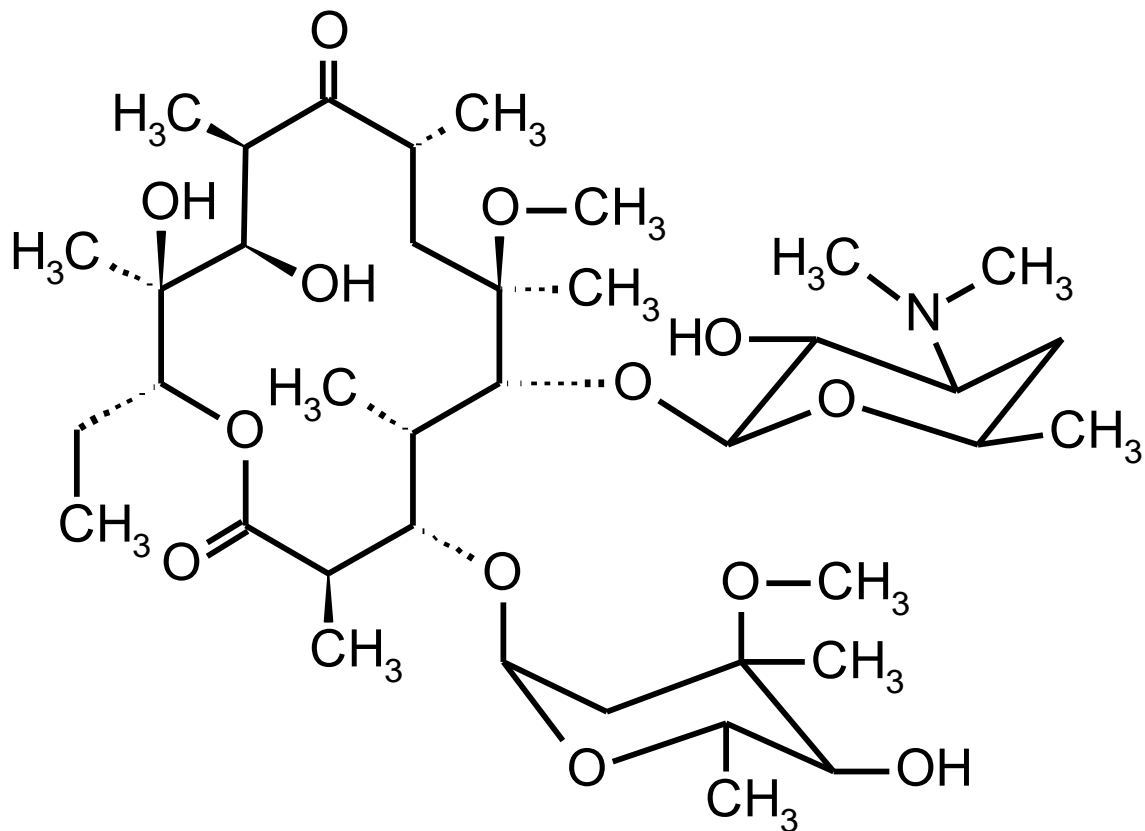
- MÚ: inhibice bakteriální gyrazy
- vysoký výskyt rezistence – použití jen na základě ověřené citlivosti



### minocyklin

- účinný na některé kmeny *M. tuberculosis, leprae, avium...*
- v kombinacích (rifampicin, ofloxacin ...)
- možné i vyléčení tuberkuloidní lepry – single skin lesion jednorázovým podáním
- MÚ: inhibice proteosyntézy

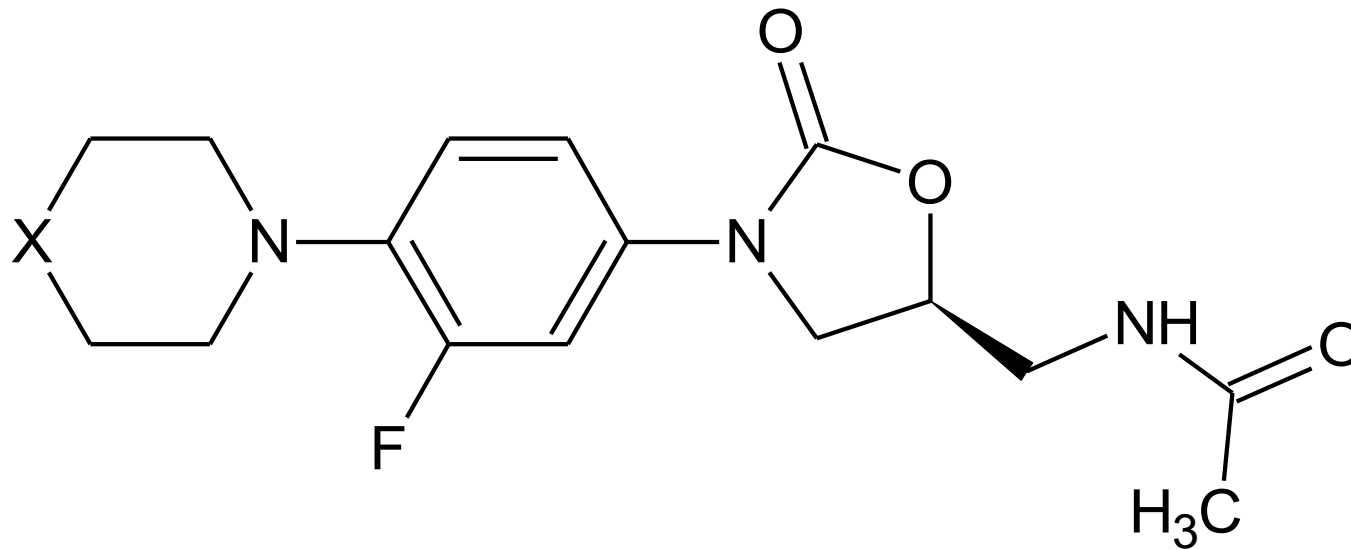
## Makrolidy



### klaritromycin

- proti *M. avium complex* u pacientů s HIV
- bakteriostatický
- MÚ: inhibice proteosyntézy – translace vazbou na 50S podjednotku ribozómu

## Deriváty oxazolidin-2-onu

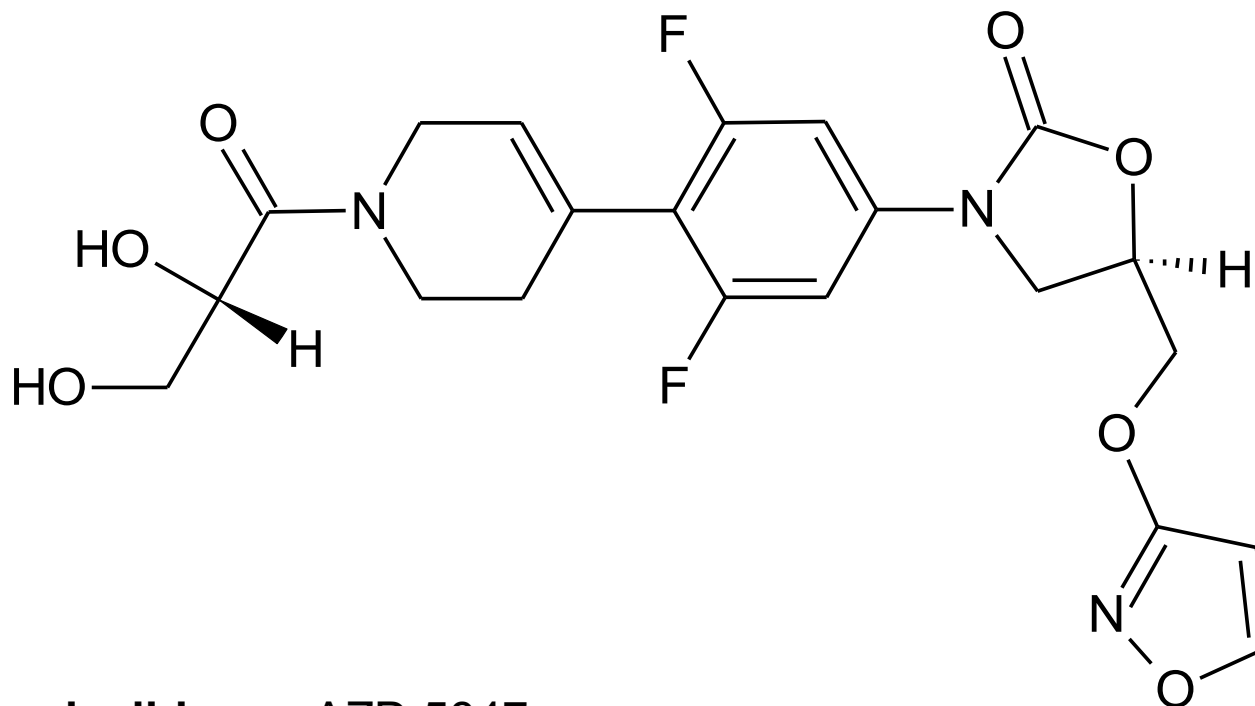


X = S    PNU-100480    **sutezolid**

[X = O    **linezolid**    Zyvoxid® (proti TBC neschválen)]

- proti multirezistentním kmenům *M. tuberculosis*
- klinické studie 1., 2. a 4. fáze
- MÚ: inhibice proteosyntézy jinak než ostatní známá chemoter.: váží se na 23S podjednotku rRNA a inhibují ranou fázi translace tím, že brání správnému navázání formyl-methionin tRNA
- inhibují proteosyntézu i v mitochondriích savců ⇒ myelosuprese, periferní neuropatie
- inhibují MAO

## Deriváty oxazolidin-2-onu



**posizolid**, syn. AZD 5847

- klinické studie 1. - 2. fáze proti *M. tuberculosis*
- NÚ: mj. trombocytopenie, hyperbilirubinemie