



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Kurz: Farmaceutická chemie Předmět: Farmaceutická chemie II (F1FB2_15)
3. rok studia

Antituberkulotika a antileprotika

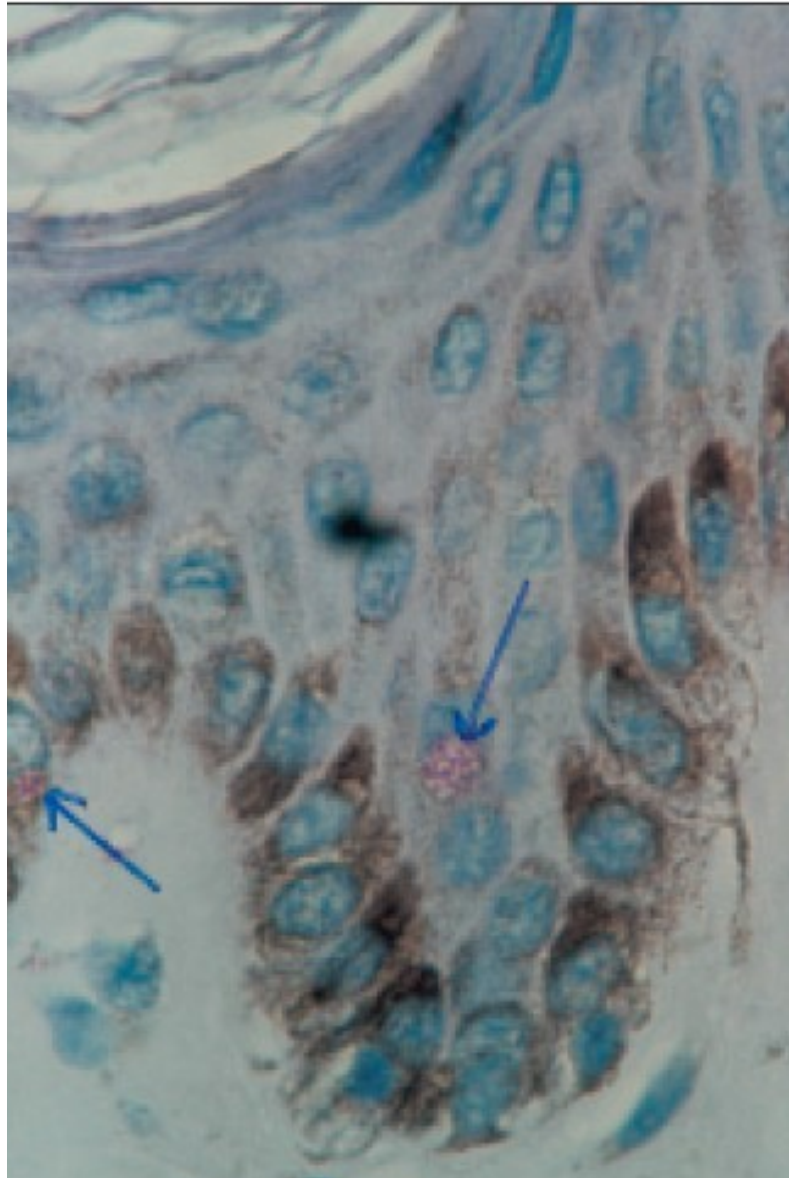
Autor: doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D., 2020

Tuberkulóza a lepra

- tuberkulóza (úbytě; TBC) – dle WHO 2.10⁹ nakažených r. 2009
- lepra (malomocenství; Hansenova nemoc, hanseniasis) – cca 1,2 . 10⁶ 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 α -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, Ca²⁺ slouč.; lepra – izolace nemocných - leprosaria

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

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

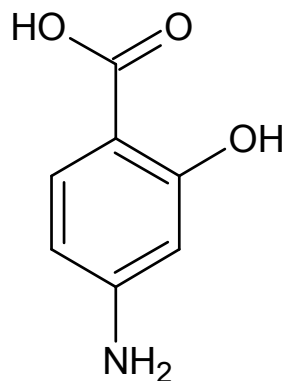


Lepra: shluky *M. leprae* v bazální buňce a v keratinocyty



„Lví tvář“

První používaná specifická chemoterapeutika

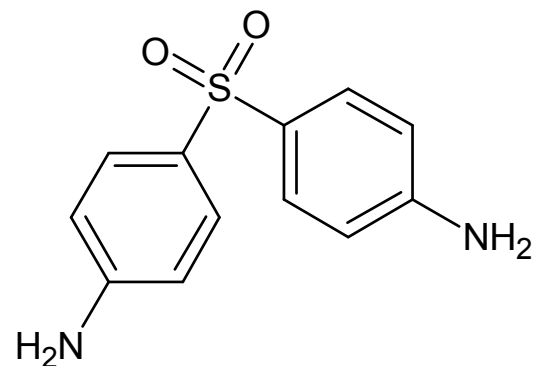


4-amino-2-hydroxybenzoová kys.

***p*-aminosalicylová kys.**

PAS

TBC



4,4'-sulfonyldianilin

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

1,1'-sulfonylbis(4-aminobenzen)

4,4'-**di**aminodiphenyl **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

Thiosemikarbazony

Tiokarlid

Deriváty fenazinu

Deriváty chinolinu

Deriváty nitroimidazolu s přikondenzovaným kyslíkatým heterocyklem

Deriváty pyridoimidazolu

Peptidová antibiotika

Širokospektrá chemoterapeutika

Rifamyciny

Aminoglykosidy

Cykloserin

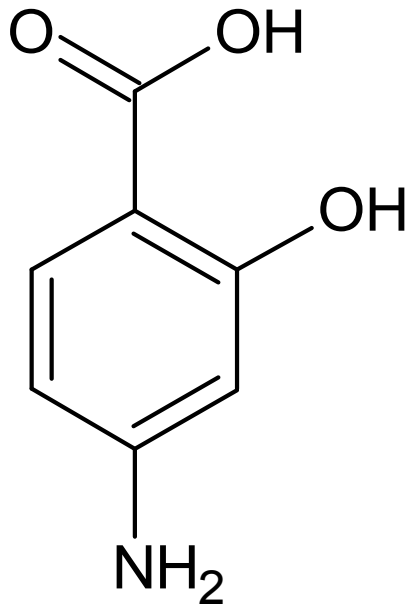
Fluorované chinolony

Tetracykliny

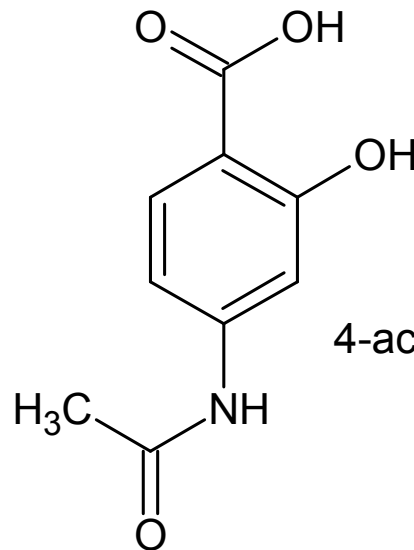
Makrolidy

Deriváty oxazolidin-2-onu

„Specifická“ chemoterapeutika PAS

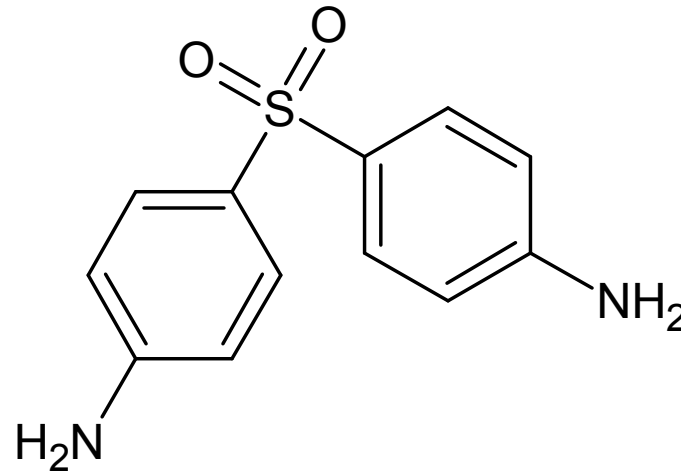


- 1946: inhibuje růst mykobakterií ještě ve zředění 1 : 10⁵ *in vitro*
- nízká toxicita umožnila vysoké dávkování: 10 – 15 g/den
- stabilita: v kyselém prostředí snadno dekarboxyluje na 2-aminofenol
- metabolismus: převažuje N-acetylace
- účinek bakteriostatický
- MÚ: inhibice dihydropteroát-synthasy (jako u sulfonamidů)



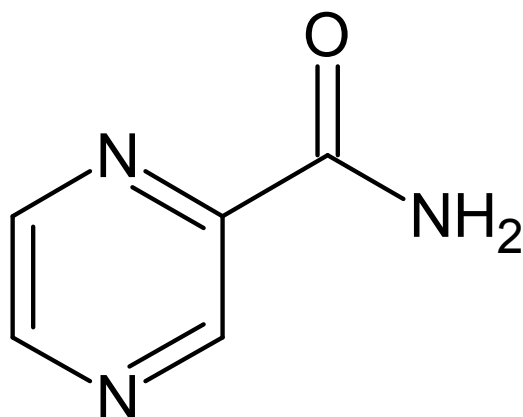
4-acetamido-2-hydroxybenzoová kys., hlavní metabolit PAS

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: methemoglobinémie, hemolýza, anémie, agranulocytosa, nauzea, zvracení, periferní neuropatie, psychózy, vzácně reverzibilní poruchy zraku, fotosenzitivita

Amidy, hydrazidy a thioamidy heteroarenkarboxylových kyselin

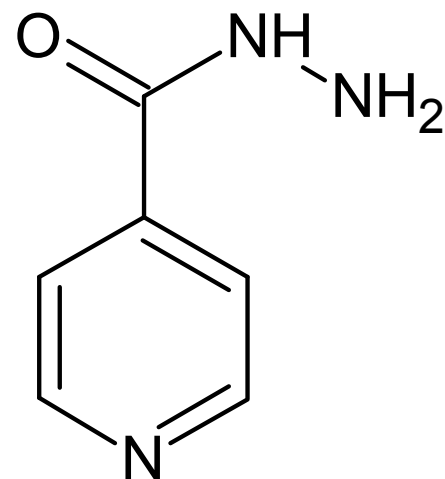


pyrazinamid

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*



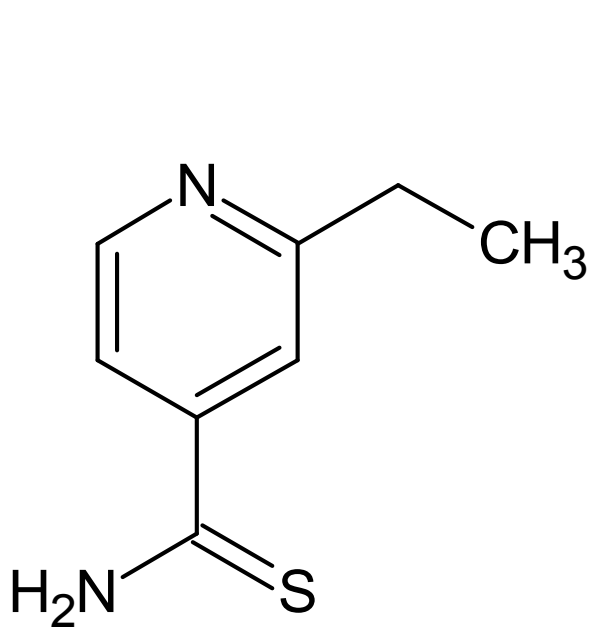
izoniazid

pyridin-4-karbohydrazid

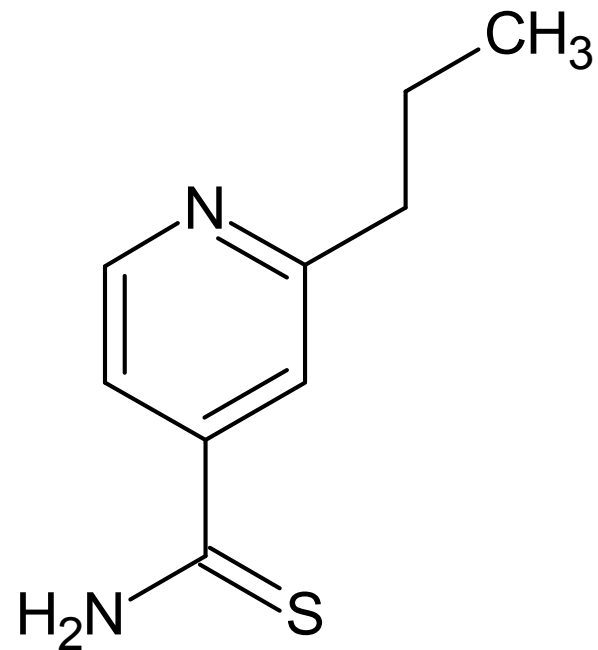
- známý od r. 1912, účinek zjištěn r. 1951
- účinný *in vitro* ještě ve zředění 1 : 10⁷ (nebo MIC 0,02 – 0,06 µg/ml)
- MÚ: blokuje syntézu mykolových kyselin inhibicí mykolátsynthetasy a tím blokuje výstavbu buněčné stěny

Amidy, hydrazidy a thioamidy heteroarenkarboxylových kyselin

2-alkylpyridin-4-karbothioamidy



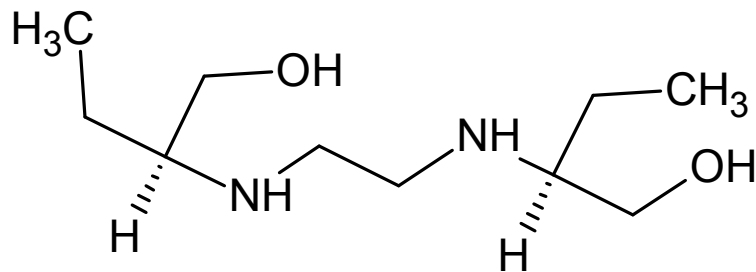
ethionamid



prothionamid

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

Deriváty 1,2-diaminoethanu

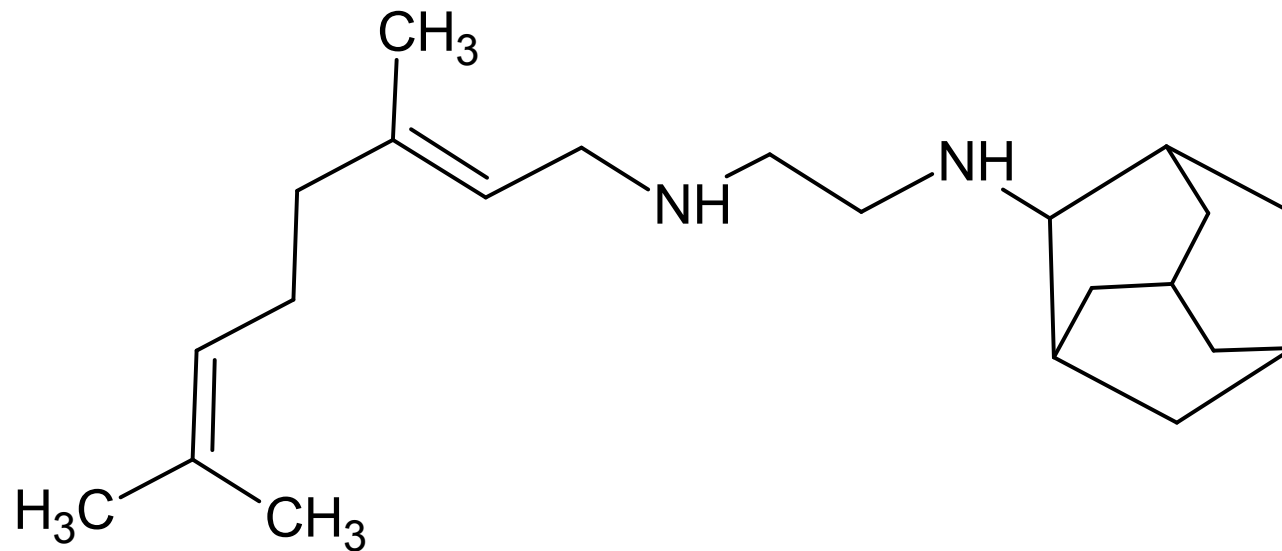


(S,S′)-N,N′-bis(1-hydroxybutan-2-yl)ethyldiamin

(+)-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 $\text{Al}(\text{OH})_3$
- toxicita: poškození zrakového nervu
- příprava z (S)-(+)-2-aminobutanolu, který lze získat rozdělením racemického krystalizací s kys. vinnou

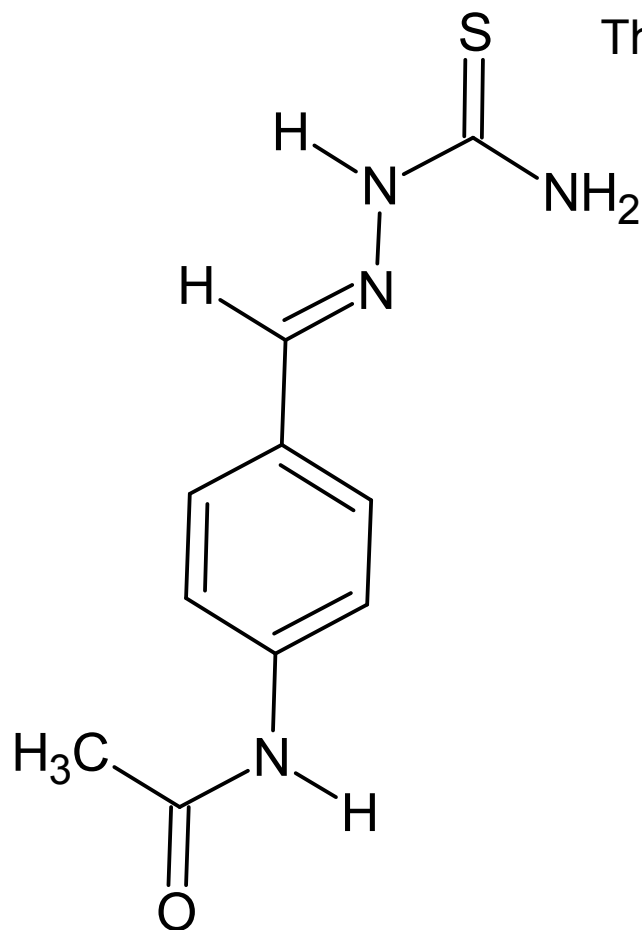
Deriváty 1,2-
diaminoethanu



SQ109

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

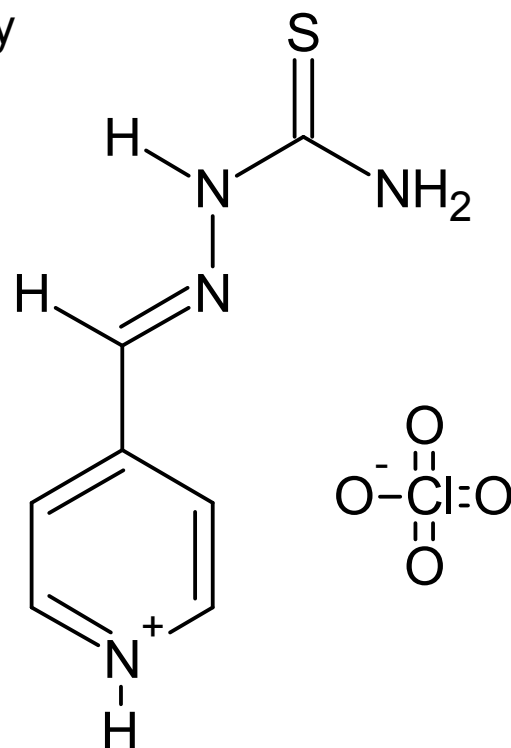
Thiosemikarbazony



thiacetazon

4-(acetamido)benzaldehydthiosemikarbazon

- USAN: thioacetazone
- kombinován s izoniazidem
- levný; užíván v Africe a Jižní Americe

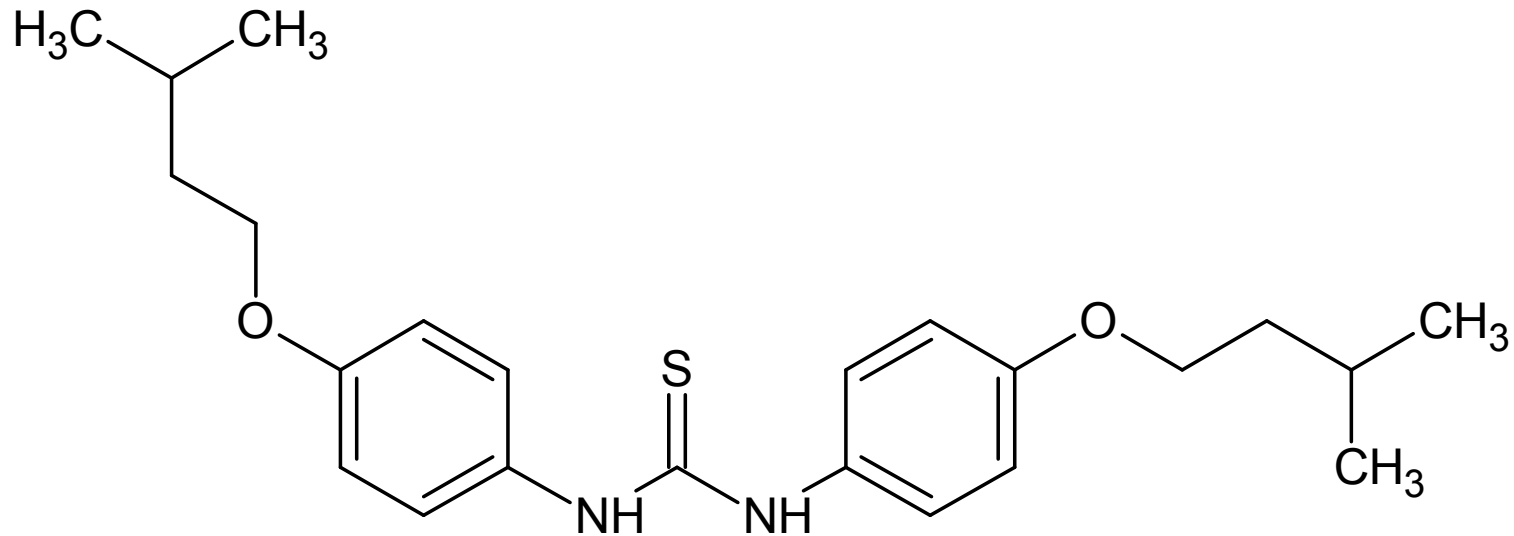


perchlozon

- reg v Rusku od r. 2012
- MDR- a XDR-TB
- pacienti s koinfekcí HIV
- kombinace s bedachilinem

- účinek bakteriostatický
- aktivovány mykobakteriální monooxygenasou EthA
- MÚ: inhibice syntézy mykolových kyselin; pravděpodobně blokování cyklopropanace mykolových kyselin inhibicí enzymů syntas cyklopropanových mykolových kyselin (cyclopropane mycolic acid synthases, CMASs).

Tiokarlid



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

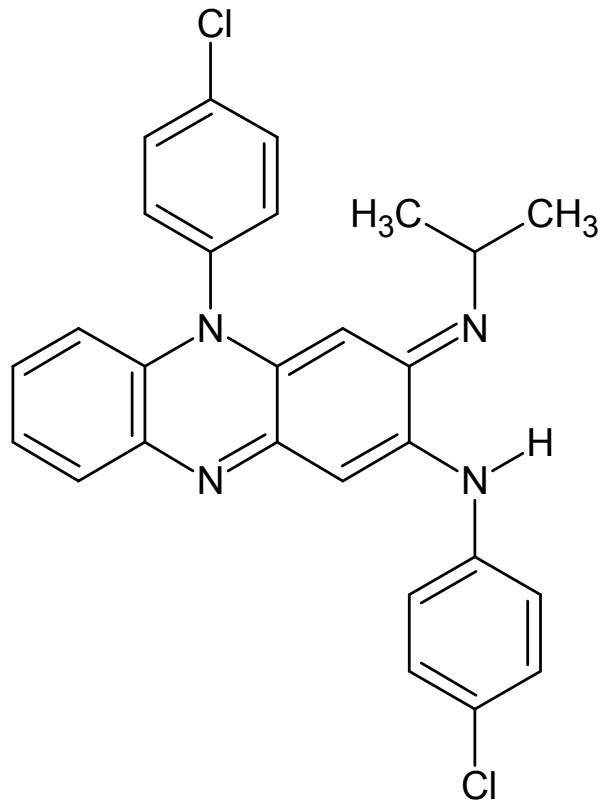
4,4'-bis(isopentyloxy)thiokarbanilid

•syn. isoxyl

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

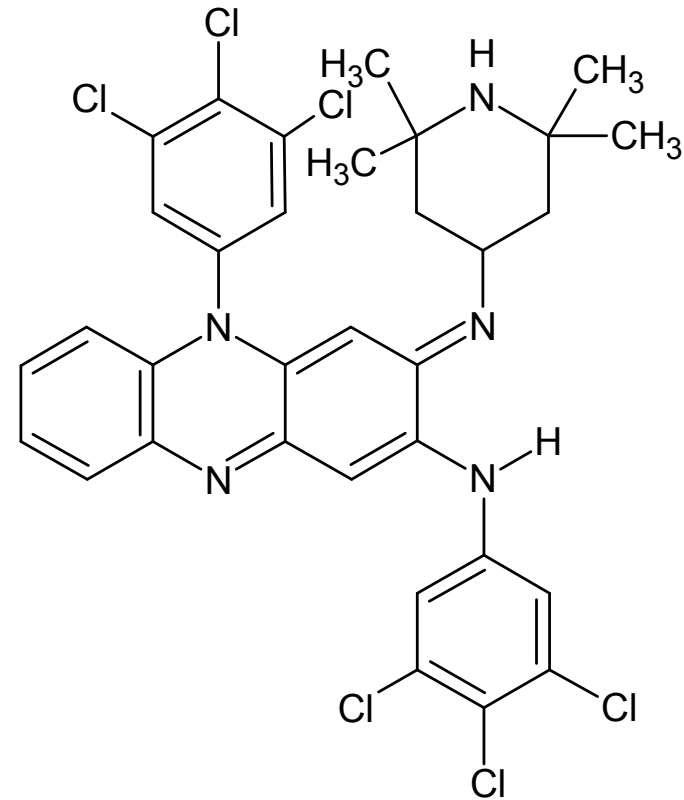
•užíván v 60. letech, po r. 2000 prokázána jeho účinnost vůči multirezistentním kmenům a zjištěm MÚ

Deriváty fenazinu



klofazimin

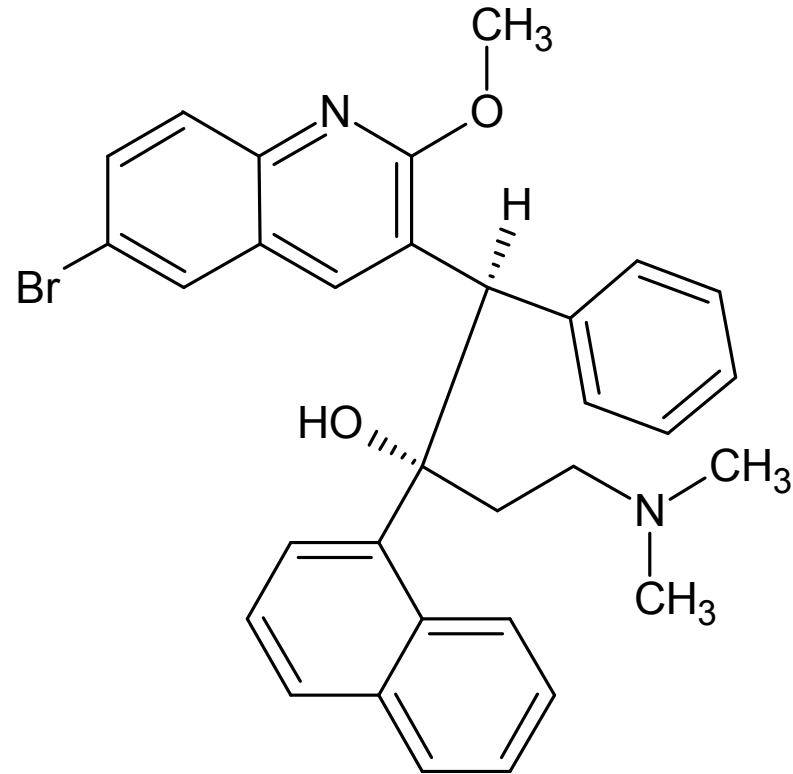
- i lepra
- M.Ú.: vazba na DNA vedoucí k narušení buněčného cyklu



BM 4169

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

Deriváty chinolinu

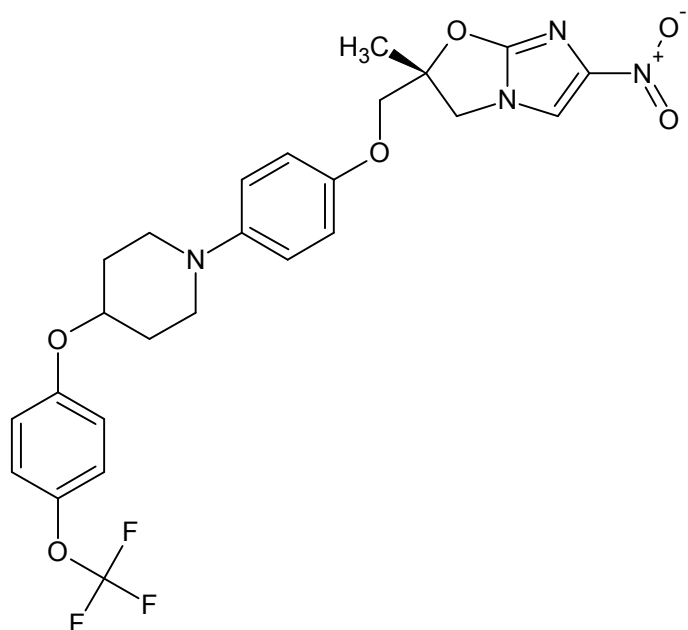


bedachilin

Sirturo® tbl.

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

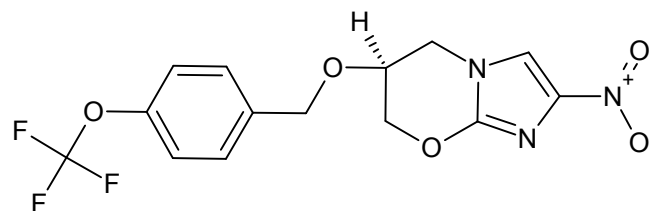
Deriváty nitroimidazolu s přikondenzovaným kyslíkatým heterocyklem



delamanid

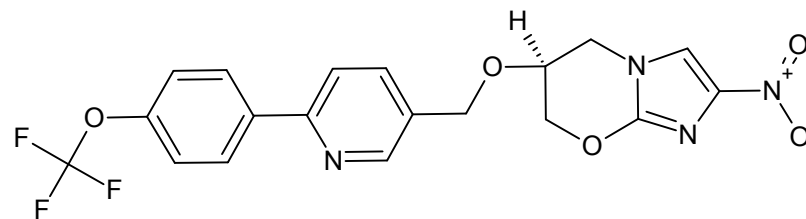
Deltyba ® tbl.

- 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

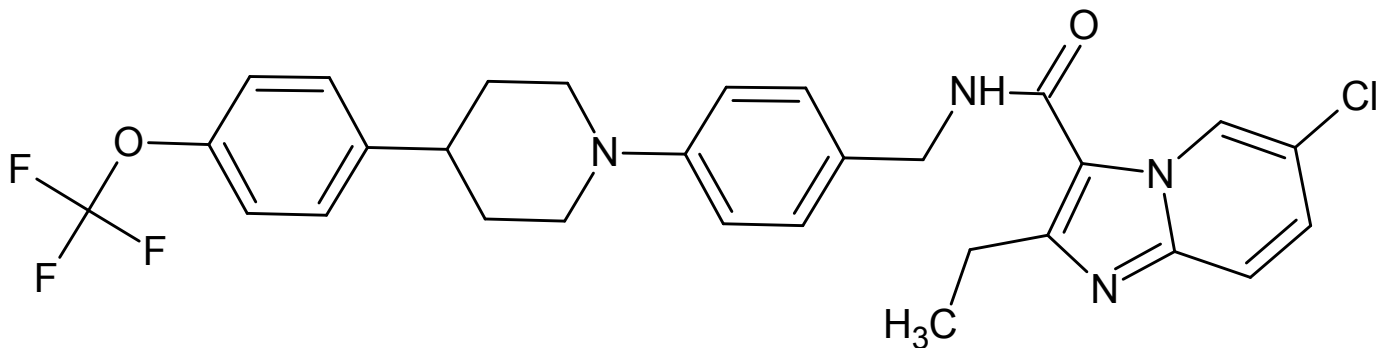
- 1. - 4. fáze klinického zkoušení na MDR-TB vč. koinfekce HIV



TBA-354

- preklinika na hlodavcích
- neurotoxicita
- klinika 2. a 3. fáze

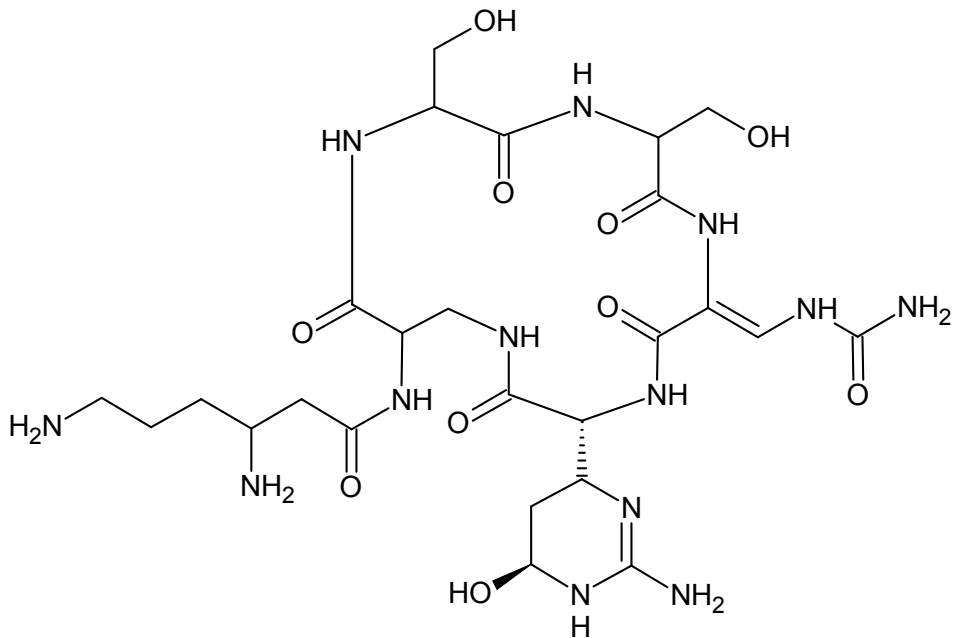
Imidazopyridiny



Q203

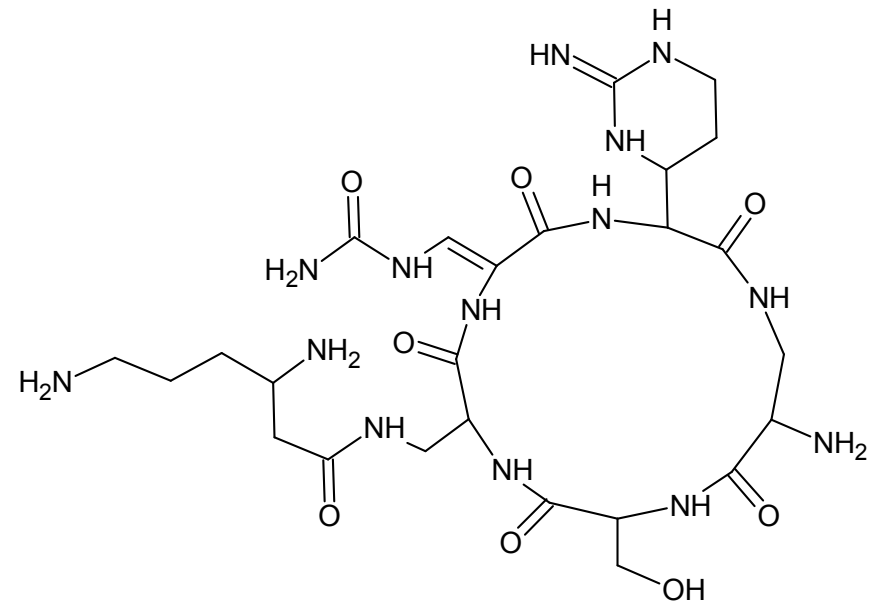
- klinika 1. fáze (dávkování, tolerabilita, farmakokinetika)
- MÚ: blokuje syntézu ATP v bakterii inhibicí respiračního transportního řetězce elektronů; zasahuje podjednotku *b* (QcrB) komplexu cytochromu *bc*₁

Peptidová antibiotika



viomycin

•produkt *Streptomyces puniceus*

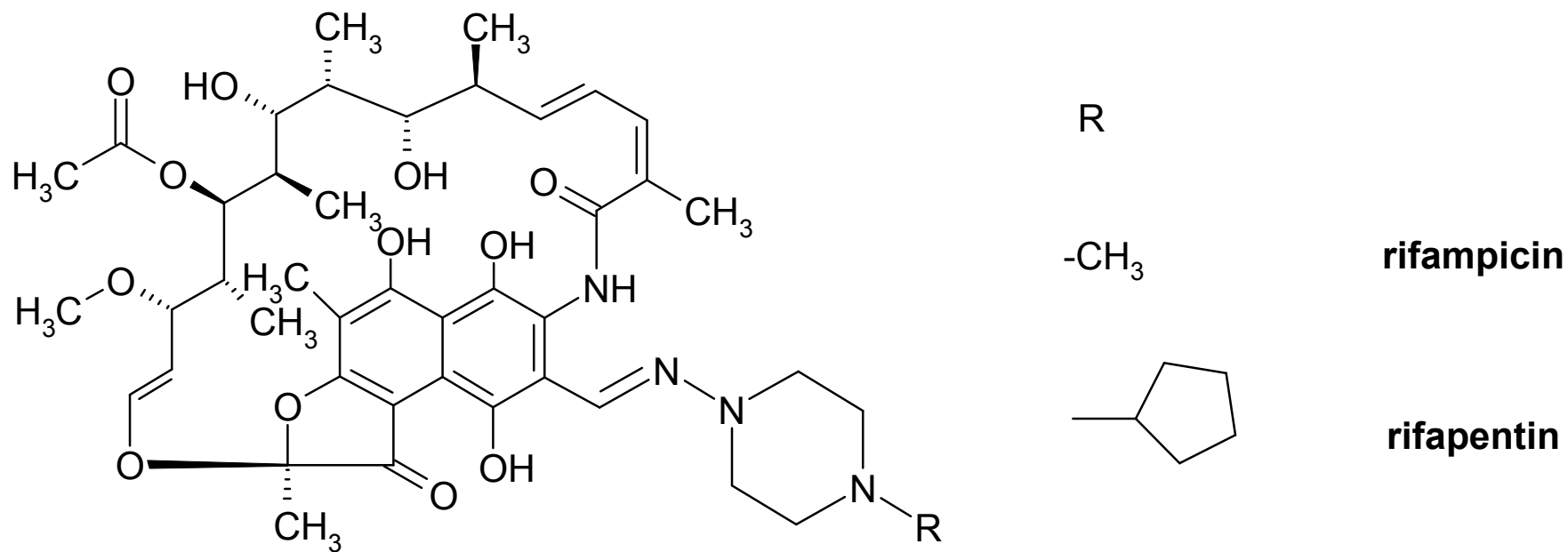


kapreomycin

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

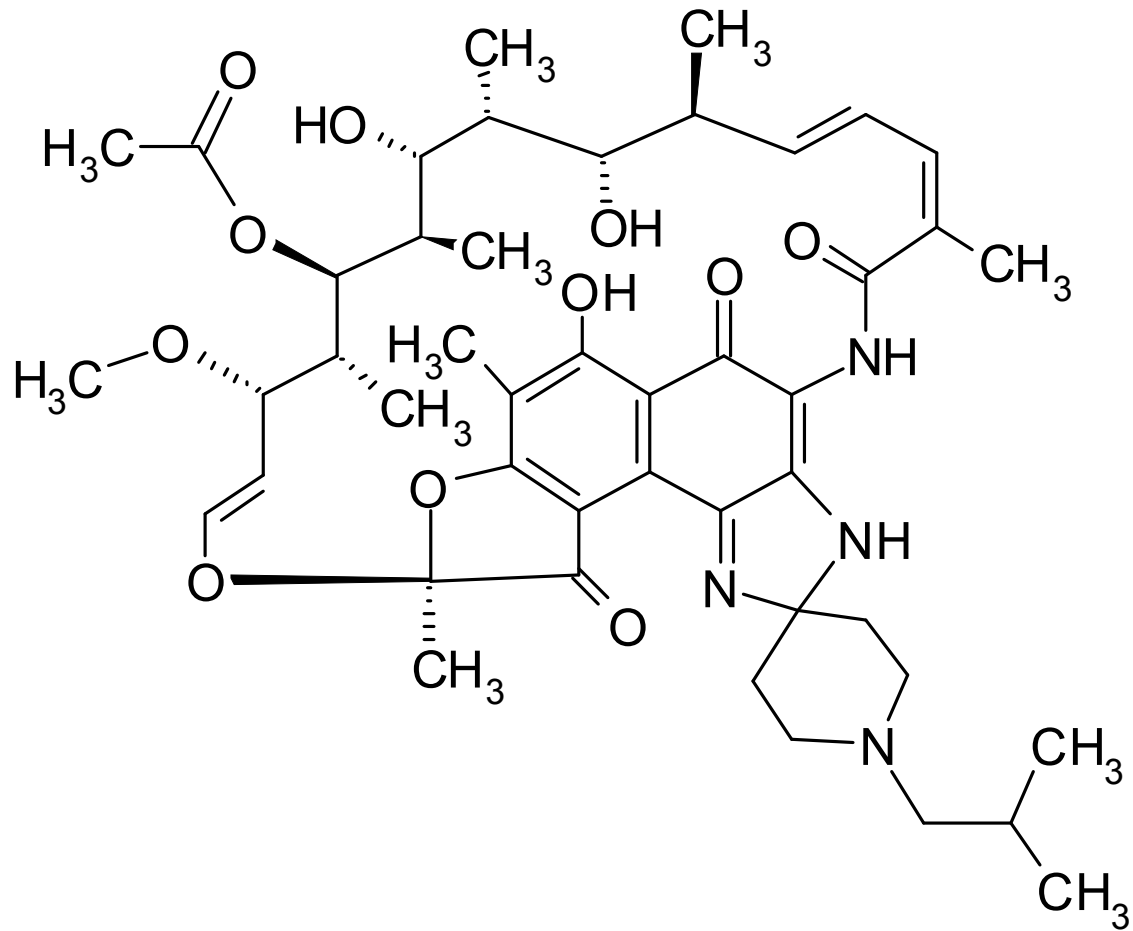
Širokospektrá chemoterapeutika používaná k léčbě mykobakterií

Rifamyciny



- MÚ: inhibice DNA-dependentní RNA polymerasy

Rifamyciny

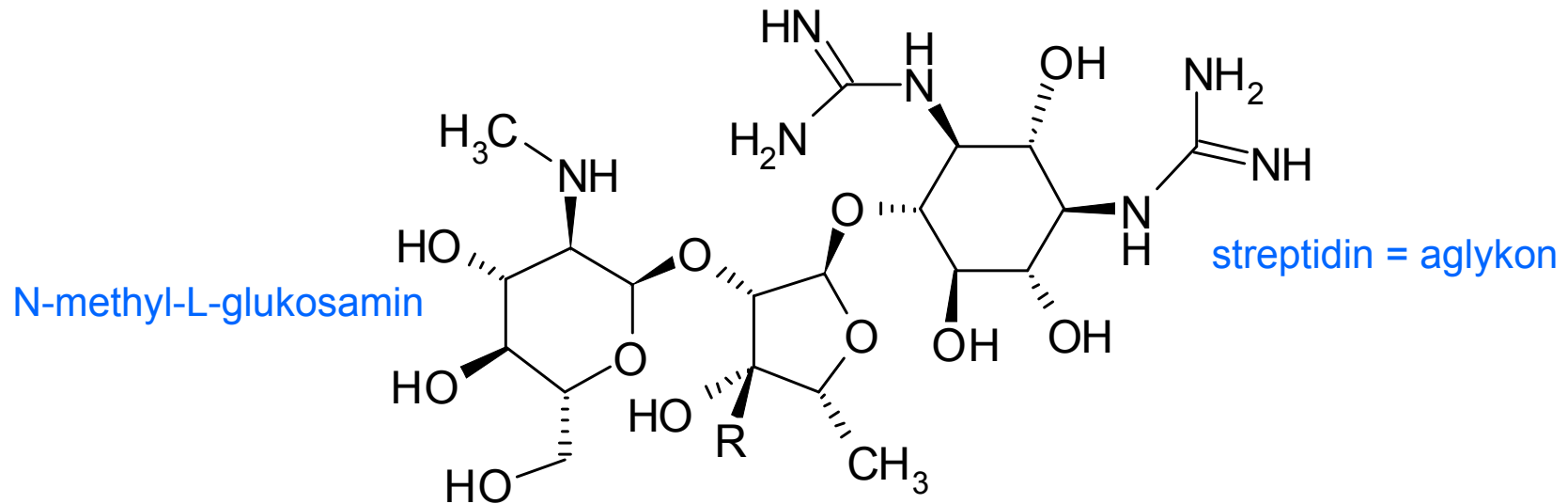


rifabutin

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

toxicita v centrálním i periferním nerv. systému

•Streptomycin „Grünenthal“[®] inj. sic., Streptowerfft[®] a.u.v

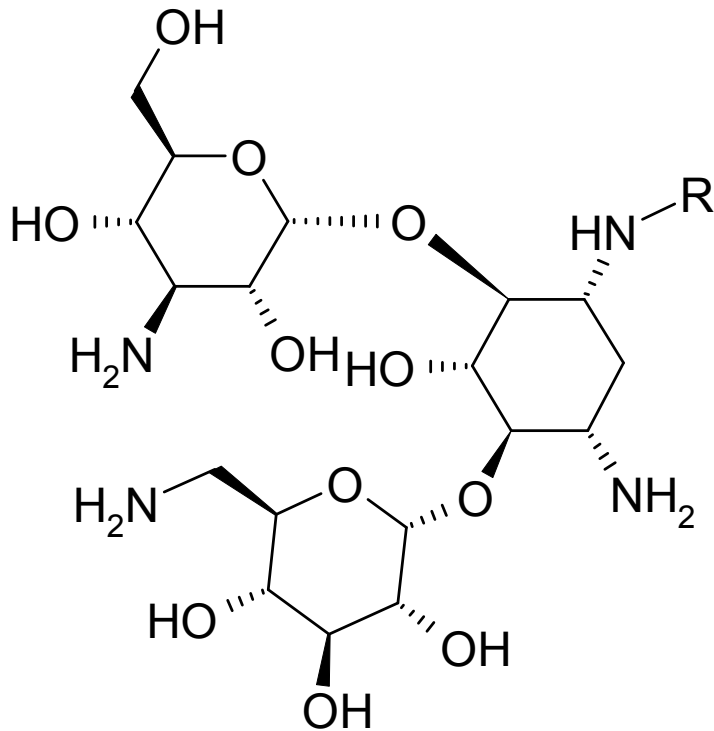
•R = -CH₂OH **dihydrostreptomycin**

kdysi považován za méně toxický, poškozuje však 8. kraniální nerv

•Depomycine[®] a.u.v. inj. (+ benzylopenicilin)

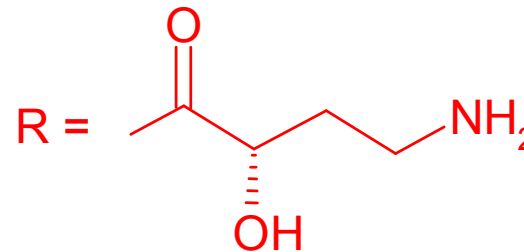
•MÚ: inhibice proteosyntézy

Aminoglykosidy 2. linie



R = -H

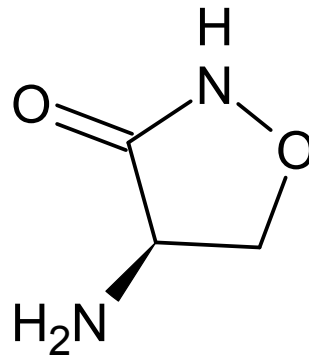
kanamycin



amikacin

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

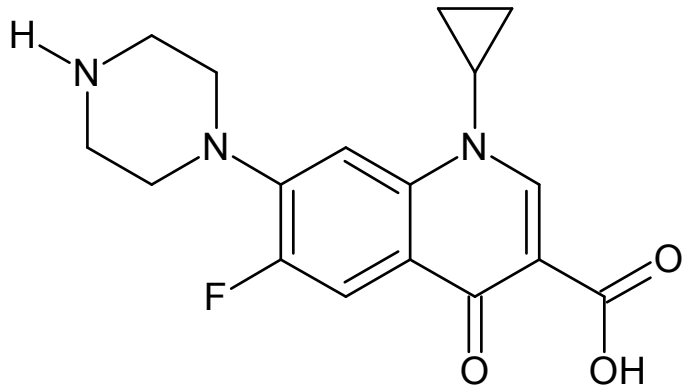
Cykloserin



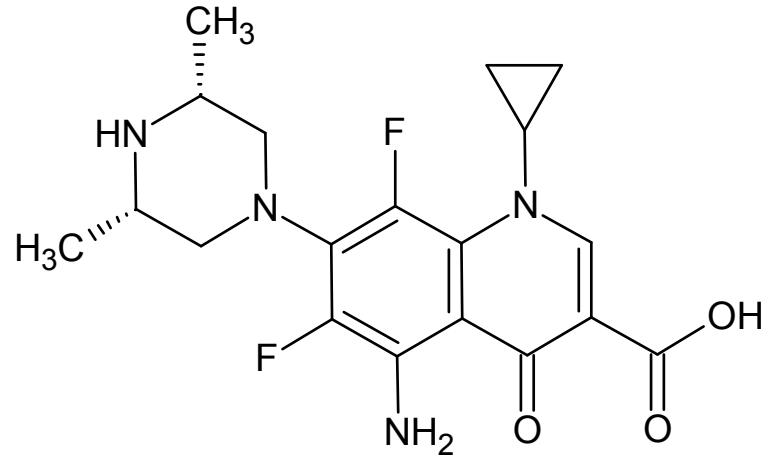
(4*R*)-4-aminoisoxazolidin-3-on
D-cykloserin

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

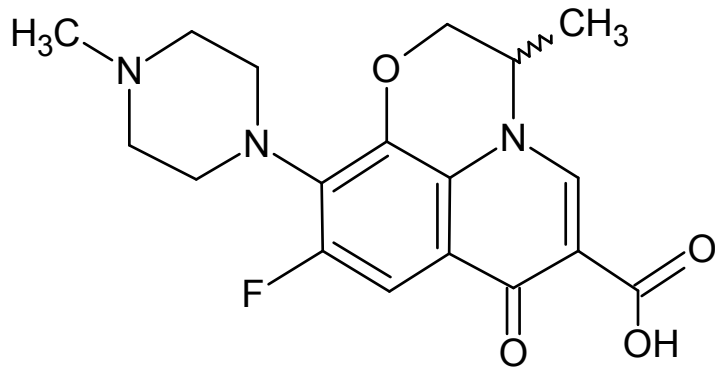
Fluorované chinolony



ciprofloxacin

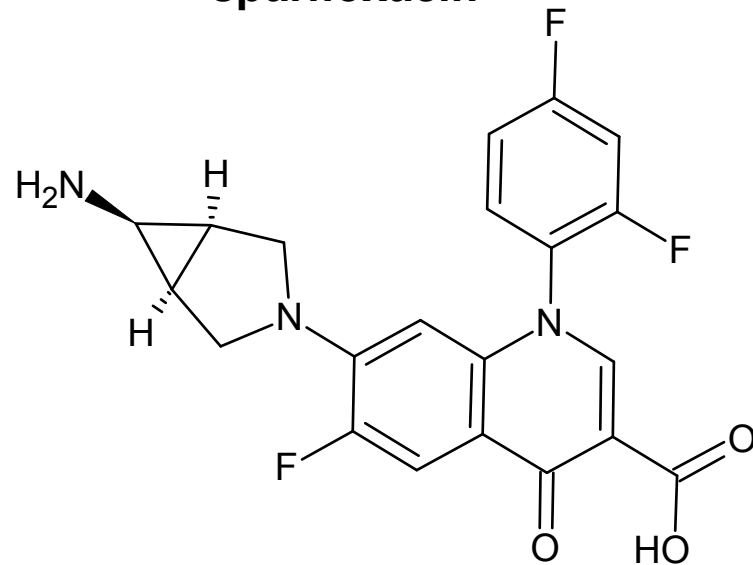


sparfloxacin

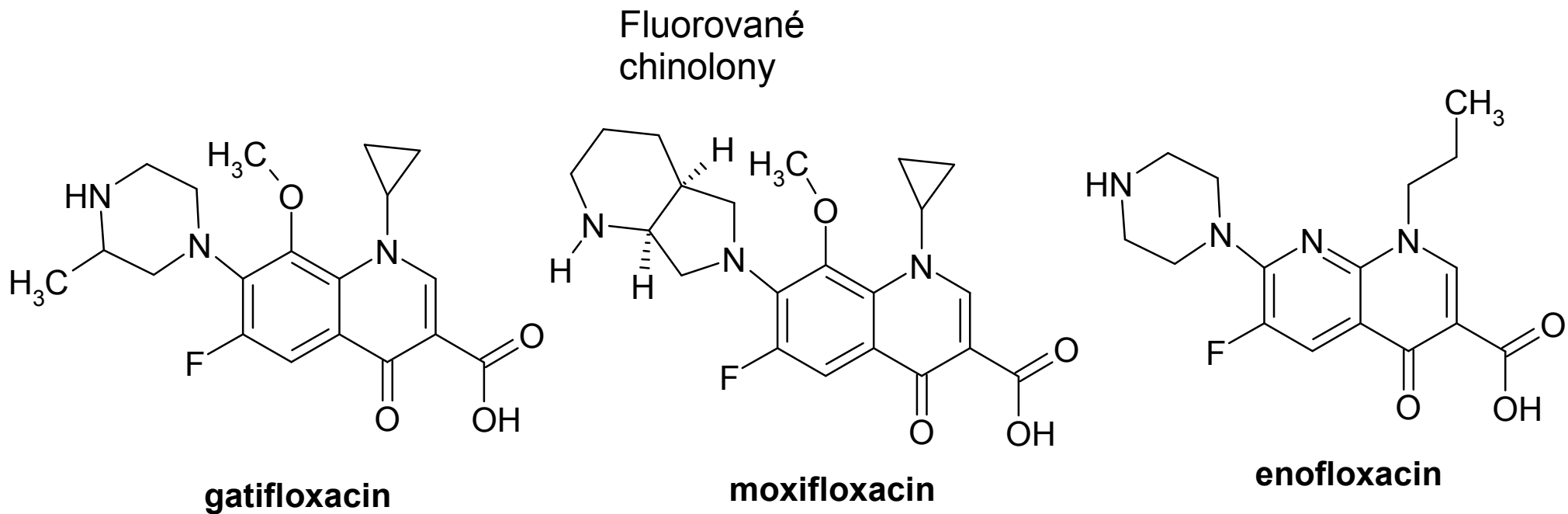


R/S: ofloxacin

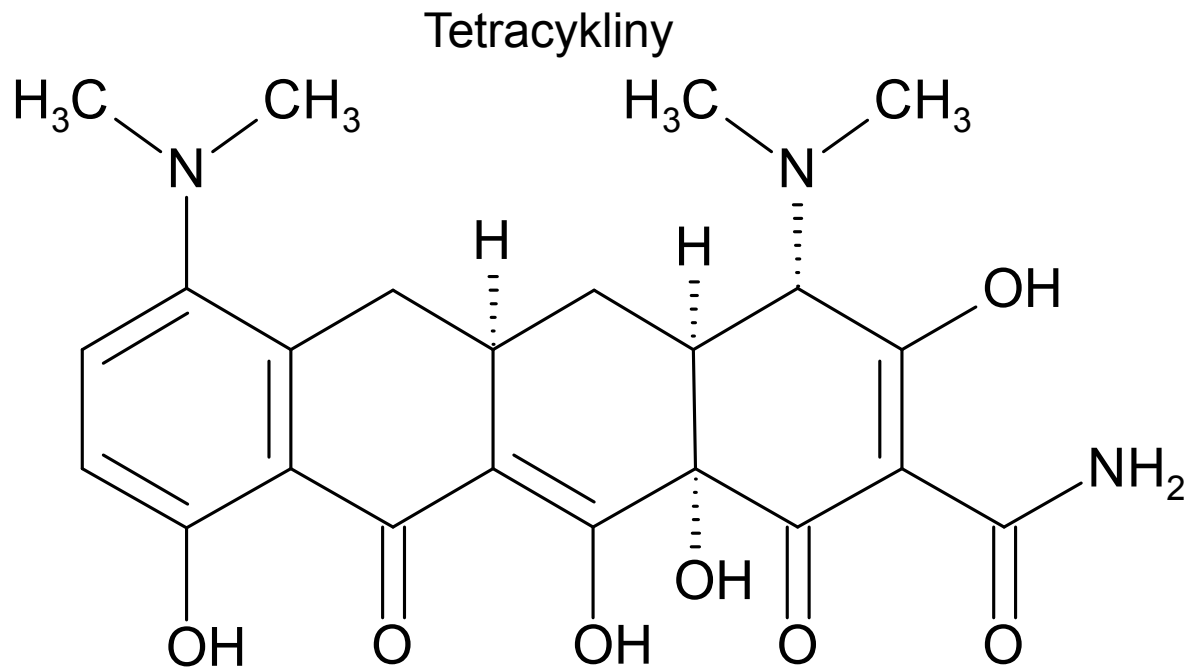
S: levofloxacin



trovafloxacin



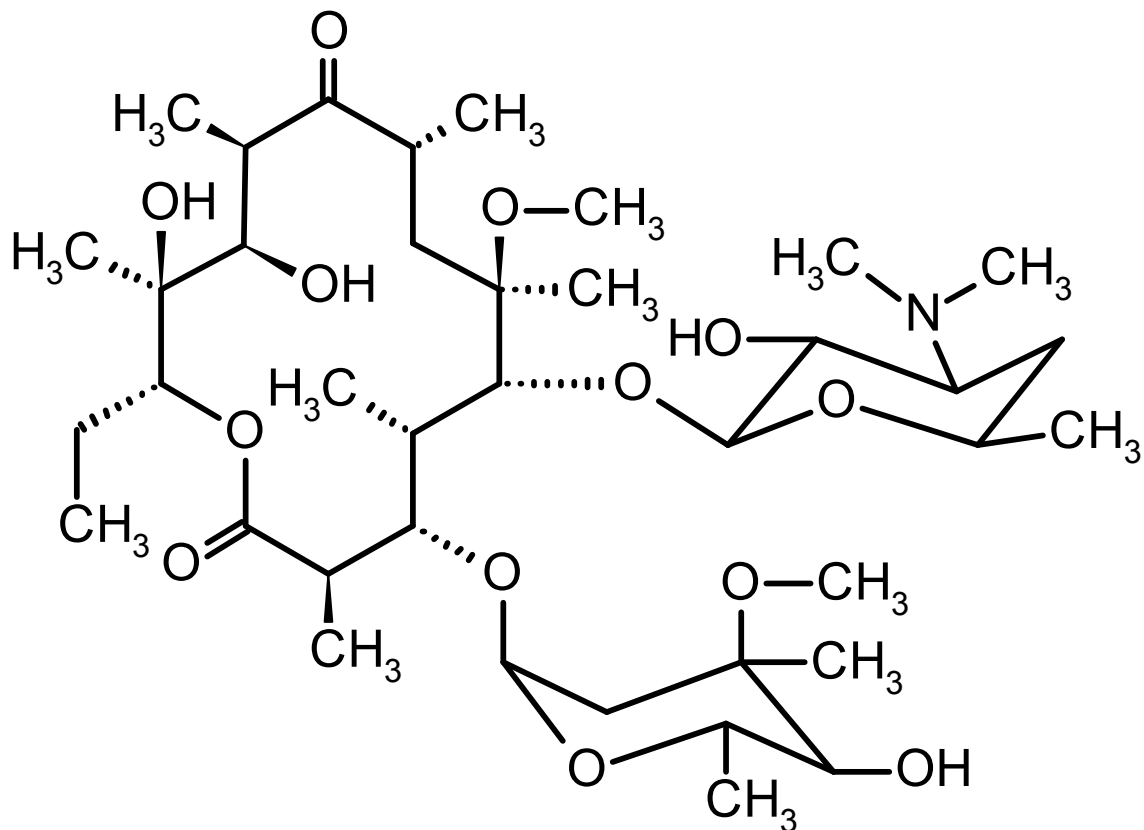
- MÚ: inhibice bakteriální gyrasy
- vysoký výskyt rezistence – použití jen na základě ověřené citlivosti



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

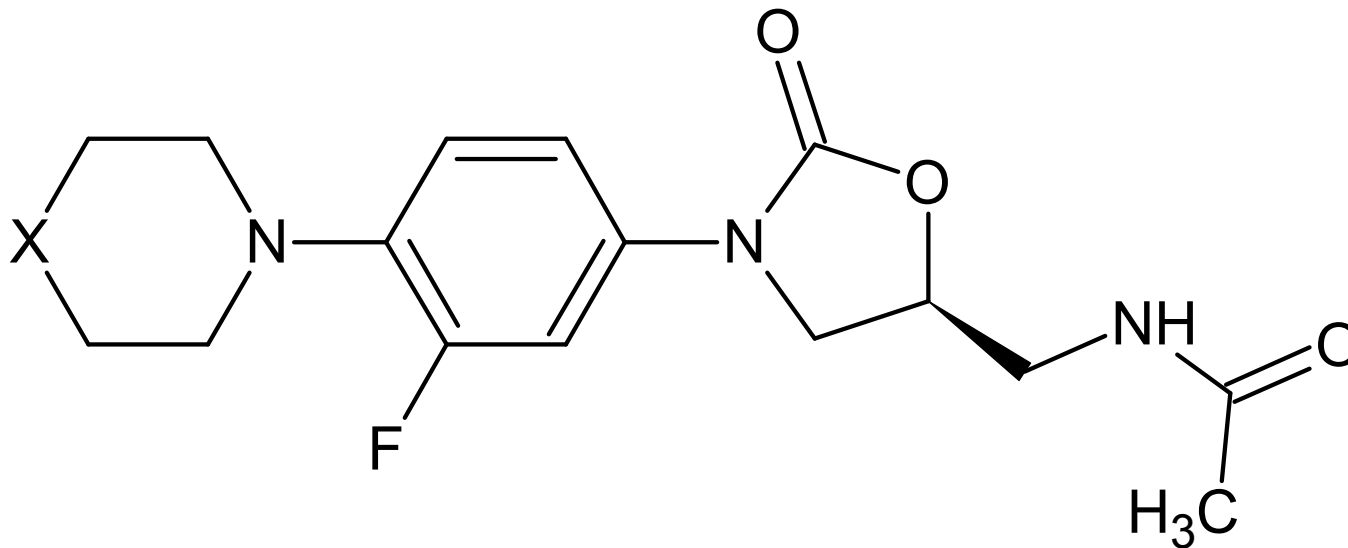
Makrolidy



klaritromycin

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

Deriváty oxazolidin-2-onu

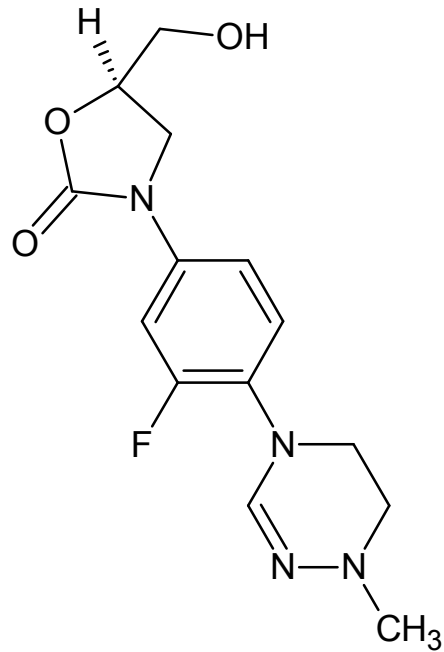


X = S PNU-100480 **sutezolid**

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

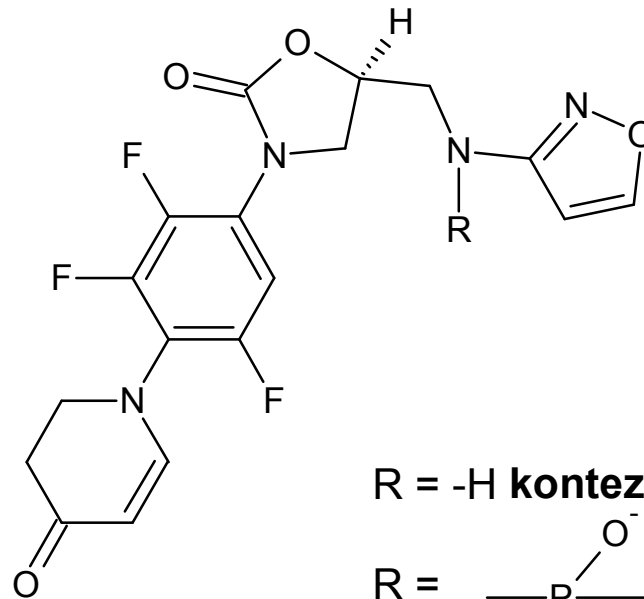
- proti multirezistentním kmenům *M. tuberculosis*
- klinické studie 1., 2. a 4. fáze
- MÚ: inhibice proteosyntézy jinak než ostatní známá chemoter.: váží se na 23S podjednotku rRNA a inhibují ranou fázi translace tím, že brání správnému navázání formyl-methionin tRNA
- inhibují proteosyntézu i v mitochondriích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

Deriváty oxazolidin-2-onu

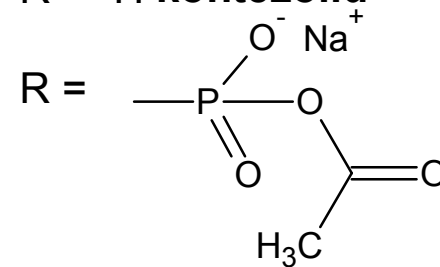


delpazolid

- *in vitro* aktivita proti *M. abscessus*
- klin. studie 2. fáze v kombinaci s bedachilinem, delamanidem a moxifloxacinem proti plicní TBC – hledání dávky



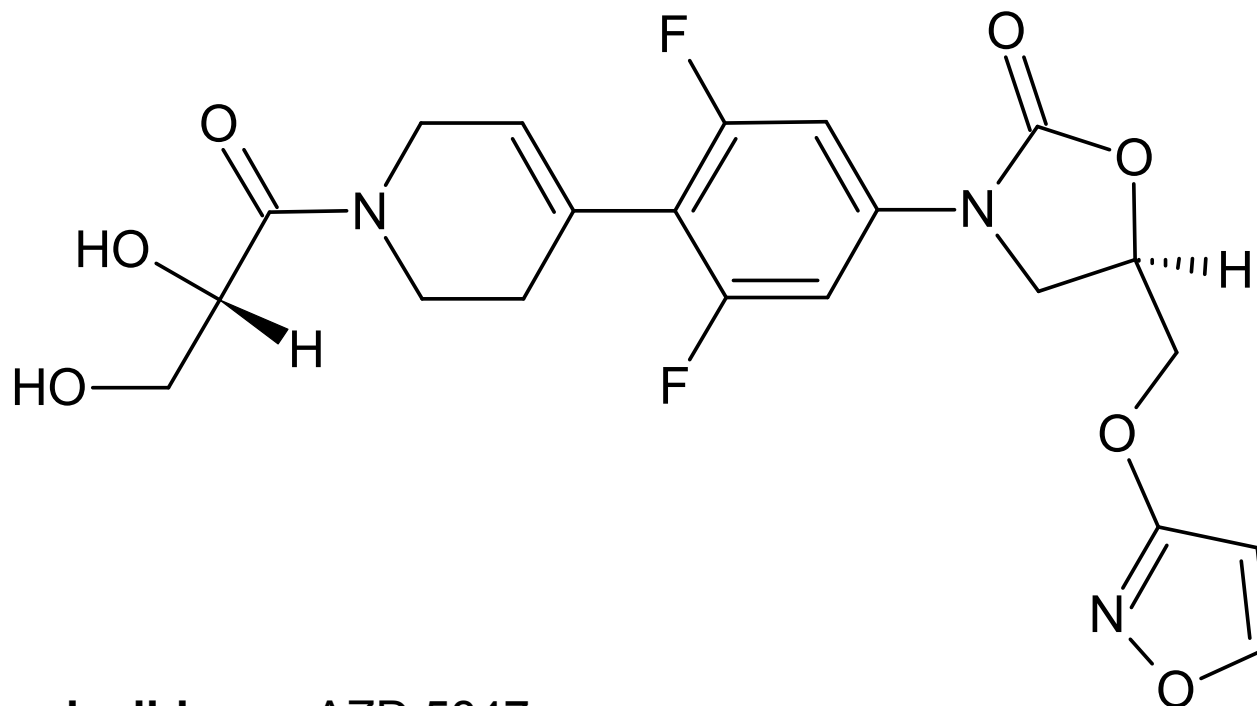
R = -H **kontezolid**



kontezolid acefosamil

- klin. studie 2. fáze
- testován i na COVID-19

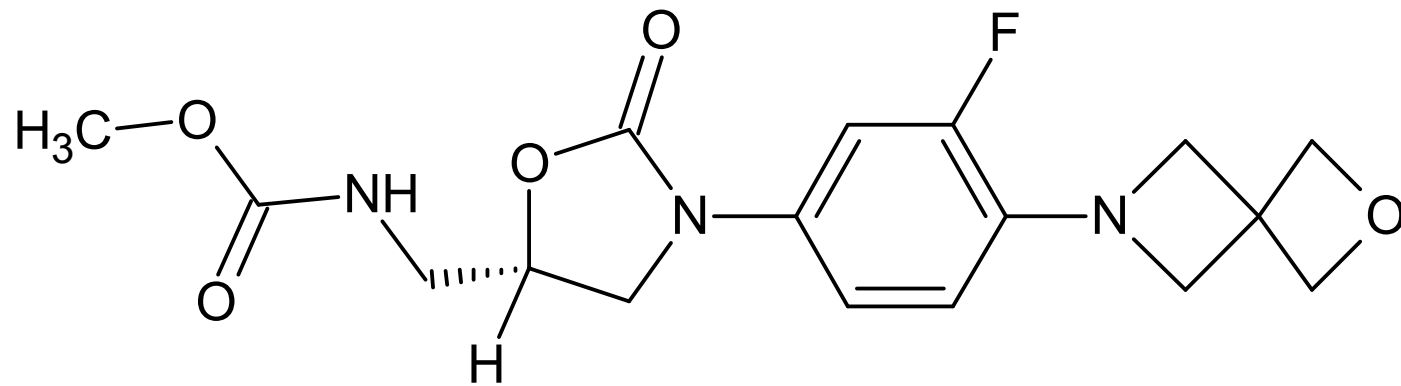
Deriváty oxazolidin-2-onu



posizolid, syn. AZD 5847

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

Deriváty oxazolidin-2-onu



TBI 223
·klinika 1. fáze