



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

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

Antibakteriální chemoterapeutika 1

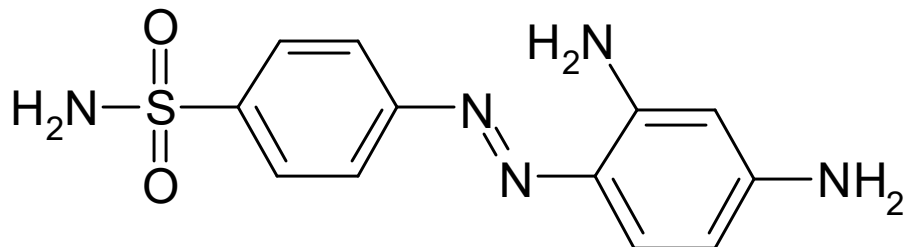
= látky používané k terapii mikrobiálních infekcí
1.část

1. Antibakteriální sulfonamidy
2. Nitrofurany
3. Chinolony
4. Tetracykliny

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

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

Sulfonamidy



4-(2,4-diaminofenylazo)benzenesulfonamid

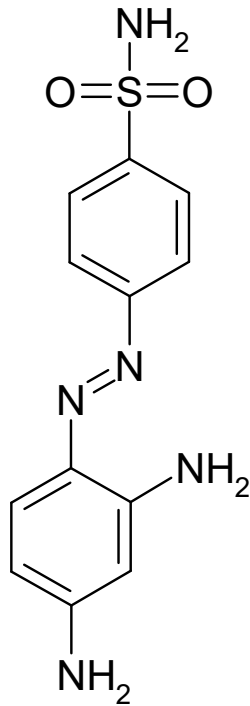
Prontosil rubrum

1932 Mietsch a Klarer - syntéza

Gerhard Domagk - testování na streptokoky

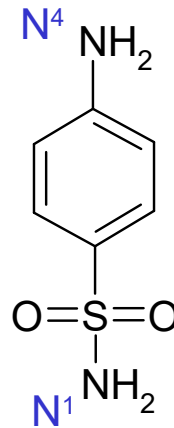
1935 Jacques a Thérèse Tréfoulevi: vlastní účinnou látkou sulfanilamid

Sulfonamidy



4-(2,4-diaminofenylazo)benzenesulfonamid

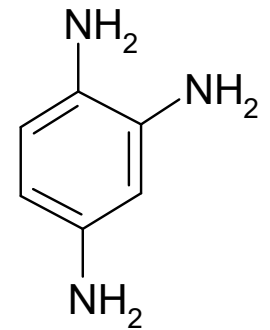
Prontosil rubrum



4-aminobenzensulfonamid
sulfanilamid

vlastní účinná látka

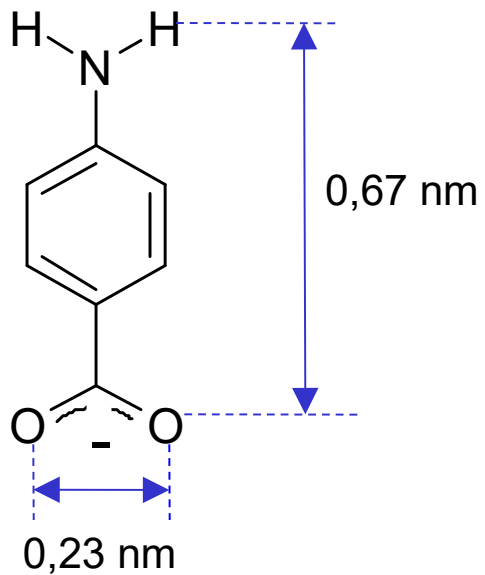
(Prontosil album)



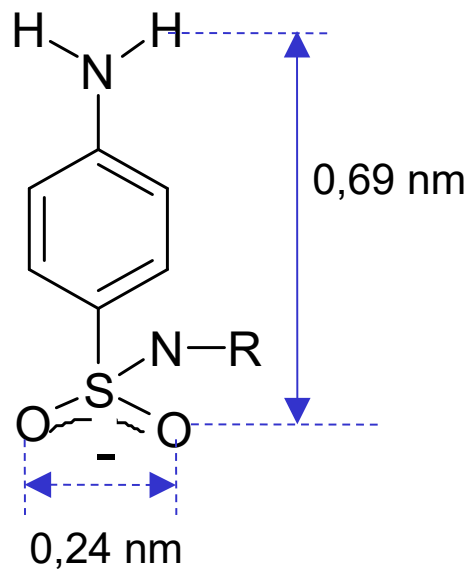
1,2,4-triaminobenzen

Sulfonamidy

Vztahy struktury a účinku



anion 4-aminobenzoové kys.



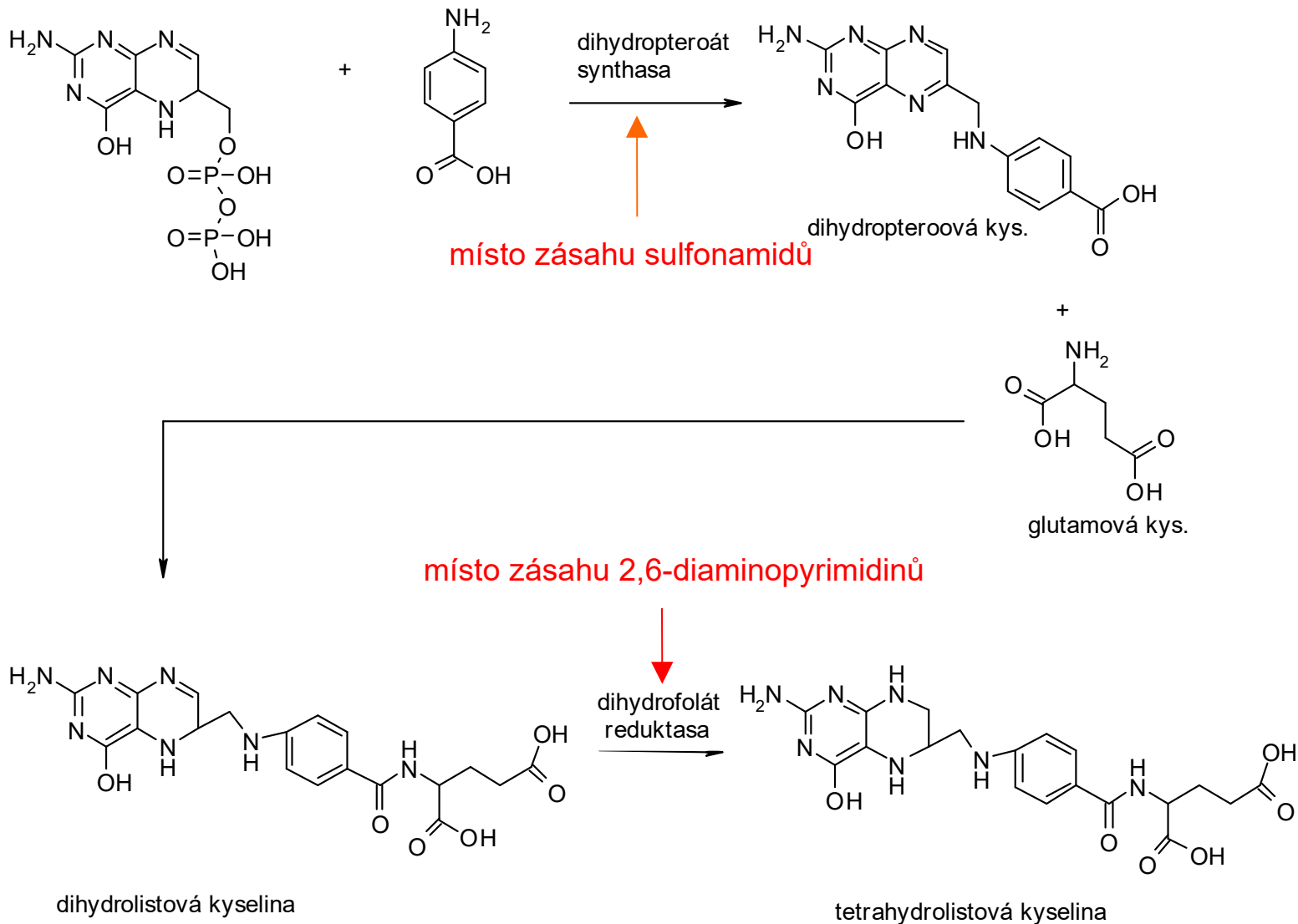
anion sulfonamidu

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**

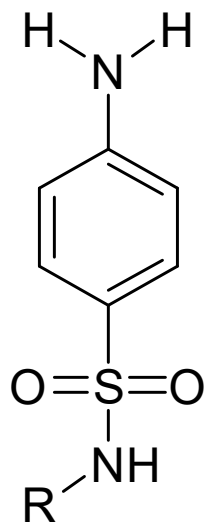
Spektrum účinku:

široké, G⁺ i G⁻

Sulfonamidy

· používány převážně látky se substitucí dusíkatým heterocyklem na N¹

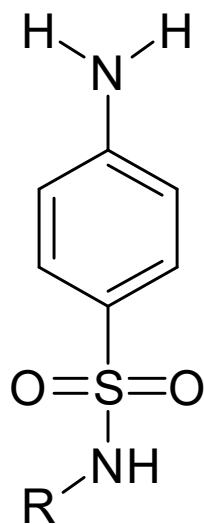
Přehled struktur používaných látek



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

Sulfonamidy

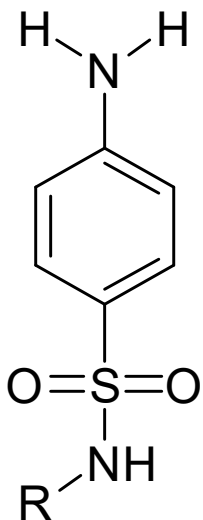
Přehled struktur používaných látek - pokračování



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

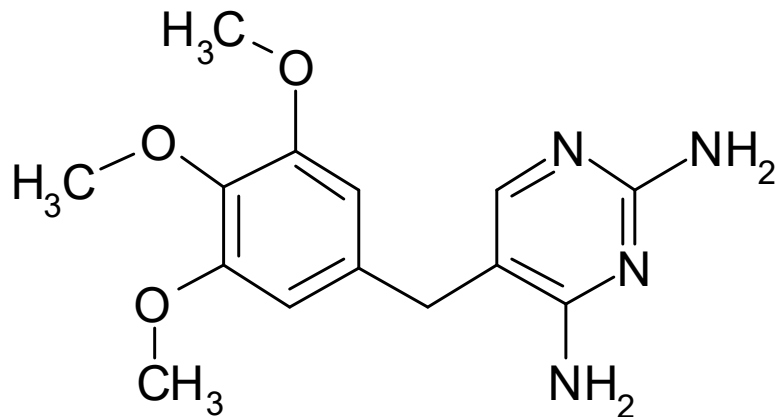
Sulfonamidy

Přehled struktur používaných látek - pokračování

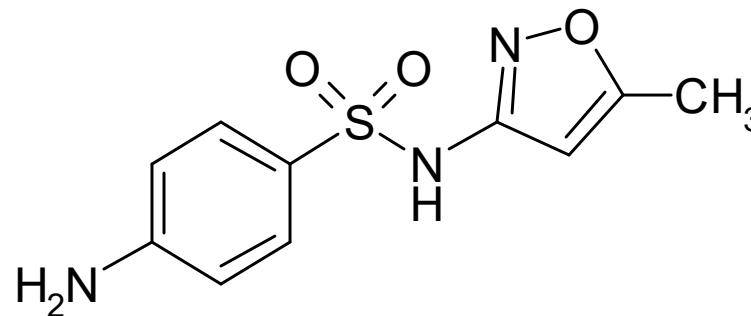


R	INN/lékopisný název	Poznámka	Přípravek reg. v ČR
<chem>Cc1nnsc1</chem>	sulfamethizol <i>Sulfamethizolum</i> ČL		
<chem>NC(=N)C</chem>	sulfaguanidin <i>Sulfaguanidinum</i> ČL	a.u.v.	
<chem>CC(=O)C</chem>	sulfacetamid <i>Sulfacetamidum</i> <i>natricum</i> <i>monohydricum</i> ČL		

Sulfonamidy Kombinace



trimethoprim
·původně antimalarikum

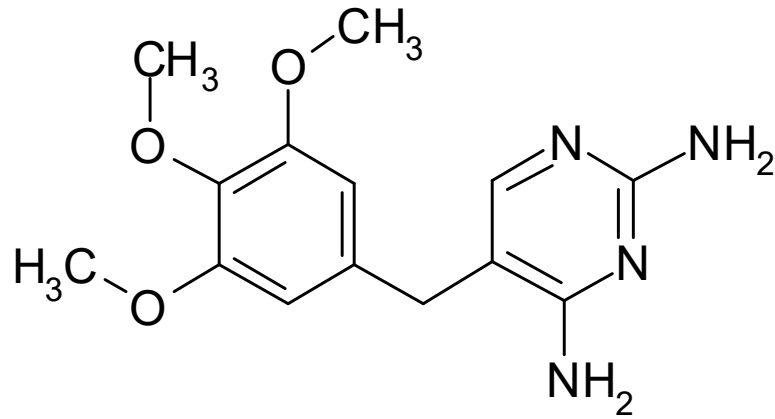


sulfamethoxazol

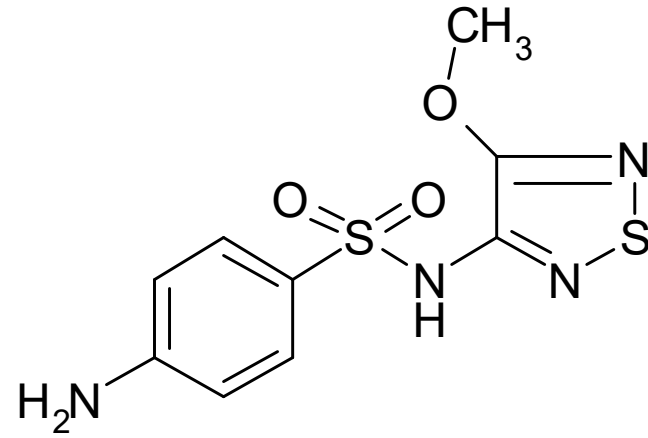
Kotrimoxazol (co-trimoxazol)

- baktericidní působení
- používán cca od r. 1970

**Sulfonamidy
Kombinace**



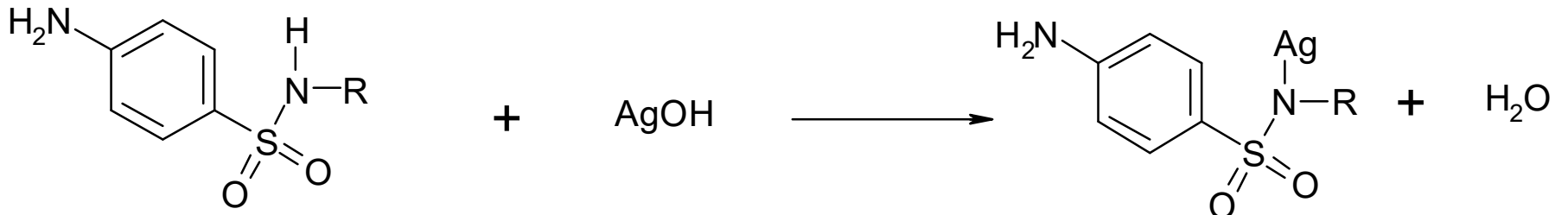
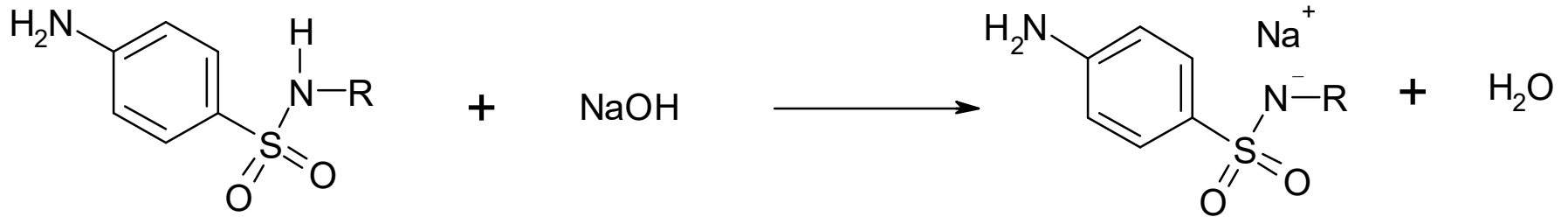
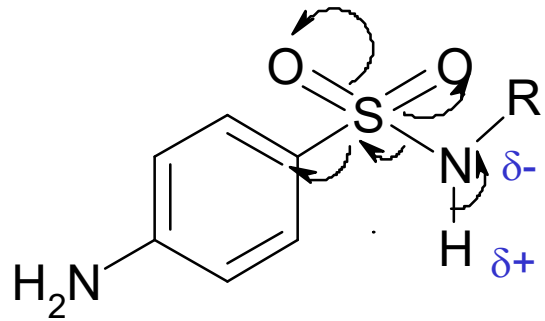
trimethoprim



sulfametrol

lidaprim

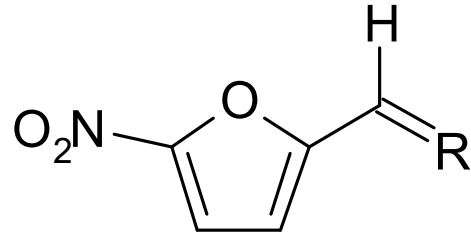
Sulfonamidy Chemické vlastnosti



·H na N¹ je v důsledku M⁻ a I⁻ efektů sulfonamidové skupiny spolu s I⁻ efektem arom. jádra rel. silně kyselý ⇒ schopnost tvořit soli se zásadami; používány v lokálních přípravcích

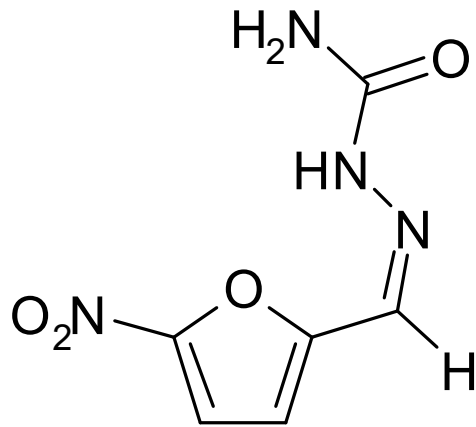
·N⁴ velmi slabě bazický (anilinový), některé heterocykly však silnější báze ⇒ terap. použitelné soli se silnými kyselinami (hydrochloridy, mesyláty aj.).

Nitrofurany

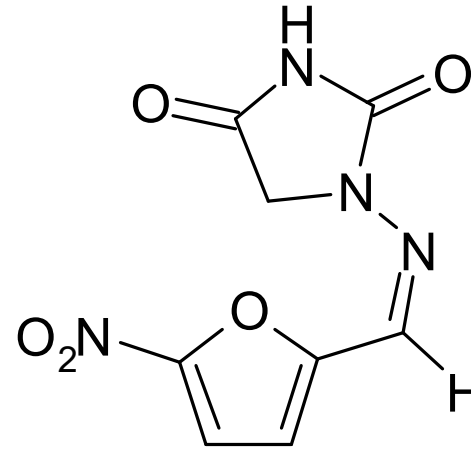


- deriváty 5-nitrofurankarbaldehydu, převážně Schiffovy baze
- -NO₂ skupina v poloze 5 je pro účinek nezbytná
- spektrum: G⁺ i G⁻ bakterie, někteří prvoci (*Trichomonas vaginalis*)
- infekce močových cest a kůže
- mech. účinku: souvisí s redukcí -NO₂ skupiny baktériemi na -NH₂ skupinu; 2 hypotézy
 - 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

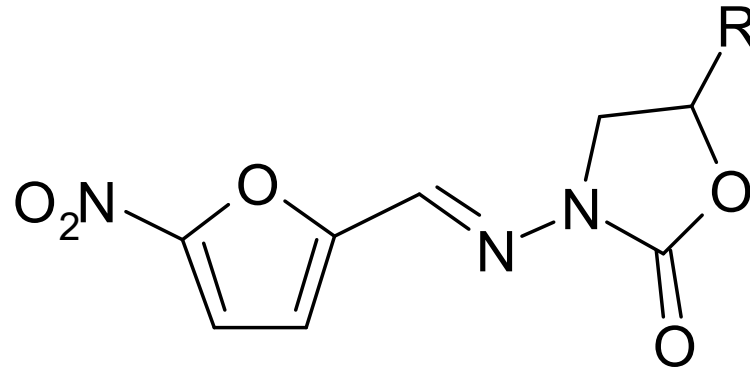


5-nitro-2-furankarbalehyd semikarbazon
nitrofurural



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

Nitrofurany



R = H- **furazolidon**

R = CH₃SCH₂-

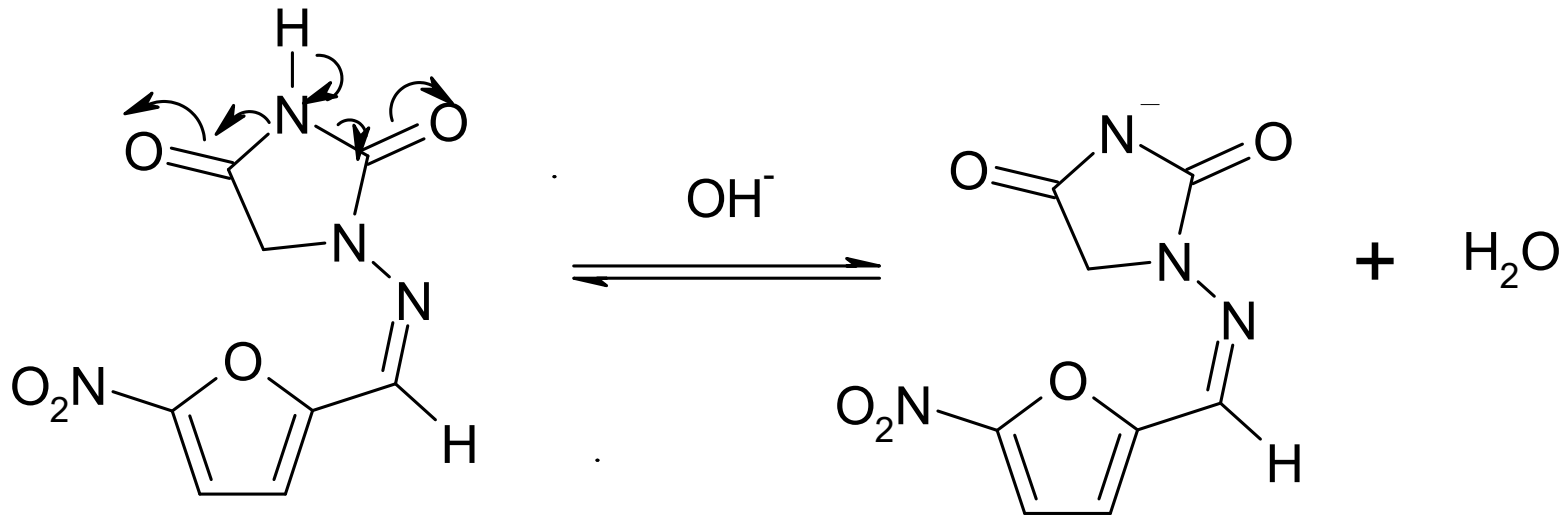
nifuratel

Macmiror[®] tbl., Macmiror complex[®] ung., sup.
vag. (+ nystatin)

Nitrofurany: fyzikálně-chemické vlastnosti

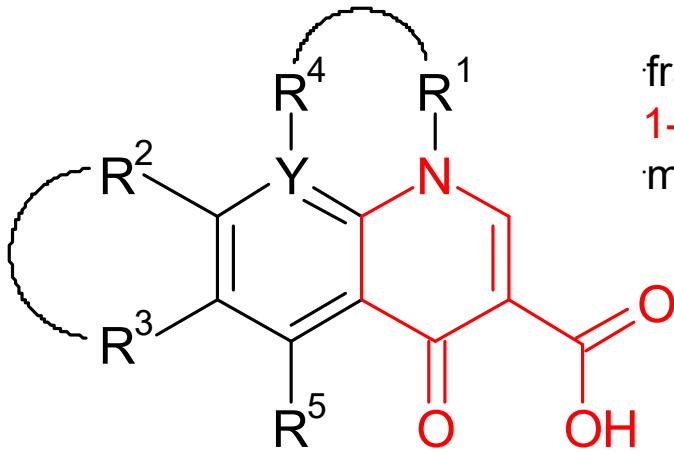
- dvojně vazby $-\text{NO}_2$ a azomethinové $-\text{CH}=\text{N}-$ skupiny jsou konjugovány se systémem π -electronů furanového kruhu \Rightarrow chromofor \Rightarrow žluté-oranžové krystalické látky
- nestálé na světle
- další vlastnosti závisejí na konkrétní struktuře

Příklad: nitrofurantoin



- jako jiné hydantoiny, i nitrofurantoin je slabě kyselý díky M^- efektu obou imidových karbonylů \Rightarrow tvorba solí se zásadami; $\text{pK}_a = 7.2$

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**)

R¹= alkyl, cykloalkyl, nebo součást heterocyklu R¹+R⁴

R²= alkyl, nas. N-heterocyklus, R¹ + R² mohou tvořit cyklus
(dioxomethylenové seskupení)

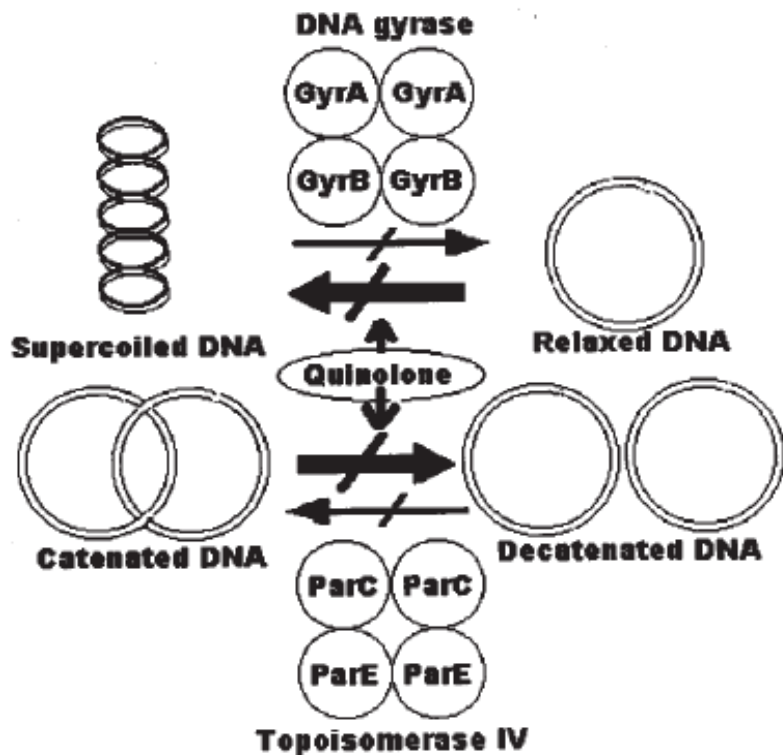
R³= -H, halogen

R⁴ = -H, -F, nebo součást heterocyklu R¹+R⁴

R⁵= -H, -NH₂

Chinolony

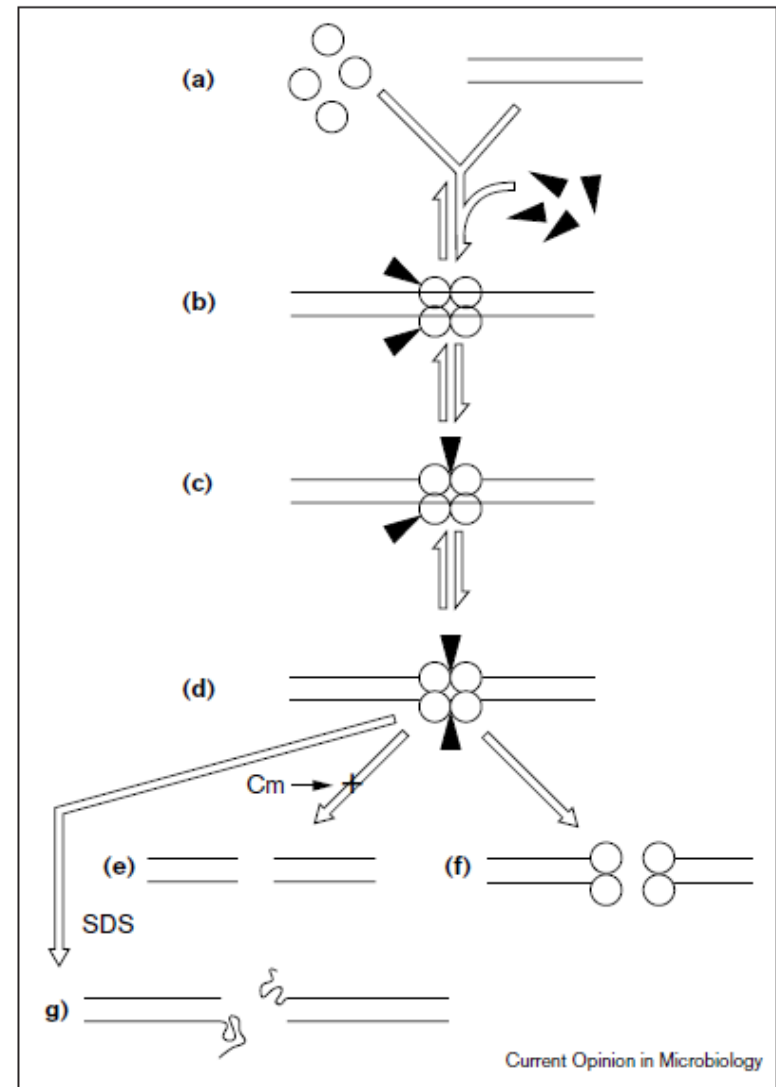
- Mechanismus účinku:** zabránění replikace bakterií inhibicí bakteriální gyrasy (topoisomerasy II) a topoisomerasy IV; oba enzymy jsou nezbytné pro replikaci bakteriální DNA
- Bactericidní,** účinkují na dělící se bakterie i mikroby v klidovém stavu
- účinek je i inhibován chloramfenikolem: zcela u 1. generace, u fluorovaných chinolonů částečně



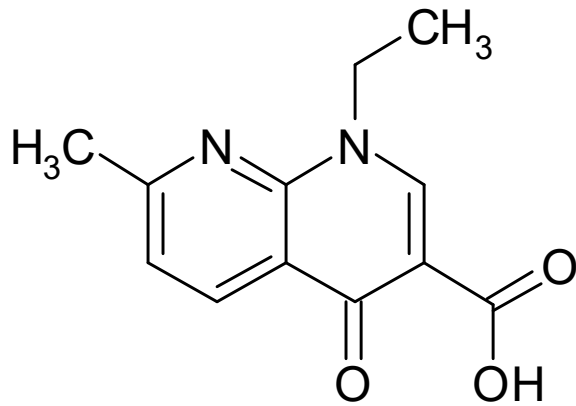
Hlavní aktivity DNA gyrasy a topoisomerasy IV. Dle starších hypotéz chinolony jednoduše blokuje tyto aktivity stabilizačního komplexu enzym-DNA, který rovněž funguje jako bariéra zabráňující pohybu dalších proteinů, jako např. DNA-polymerasy, podél DNA, a tím i jejich fungování.

Chinolony: novější a detailnější pohled na mechanismus účinku

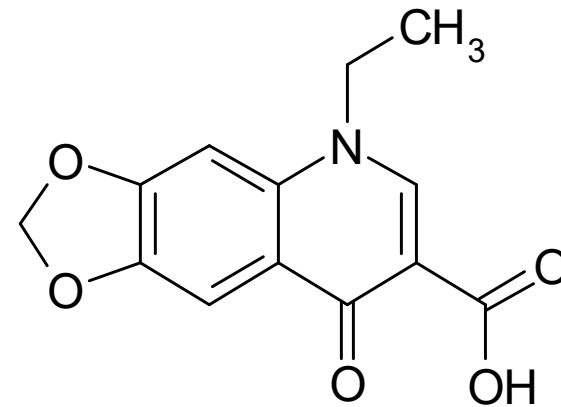
(a) Gyrase nebo topoisomerasa IV (kroužky), DNA (rovnoběžky) a chinolony (trojúhelníčky) tvoří ternární komplex. (b) Chinolony se vážou na podjednotku GyrA gyrase nebo ParC topoisomerasy IV. V tomto stádiu je DNA ještě neporušená. (c) Jeden řetězec DNA je přerušena za vzniku rozštěpeného komplexu. Inhibice syntézy DNA v nižších koncentracích chinolonu, než je „nasycená dávka“, koreluje s jednořetězcovými chromozomovými zlomy. (d) Druhý řetězec DNA je přerušena. Inhibice syntézy DNA koreluje s aktivitou (MIC). (e) Uvolnění dvouřetězcových štěpů DNA z rozštěpeného komplexu vede k buněčné smrti. Inhibice proteosyntézy chloramfenikolem (Cm) zcela blokuje letální účinek chinolonů první generace (nalidixová kys., oxolinová kys.) na bakterie. (f) Uvolnění letálních dvouřetězcových štěpů DNA prostřednictvím disociace podjednotek. Baktericidita fluorovaných chinolonů je blokována chloramfenikolem jen částečně. (g) Uvolnění dvouřetězcových štěpů DNA buněčnou lýzou v přítomnosti dodecylsírany sodného (SDS); jednořetězcové štěpy se uvolňují, pokud buňky podlehnou lýze už v kroku (c).



Chinolony
„1.generace“ – terapie infekcí močových cest



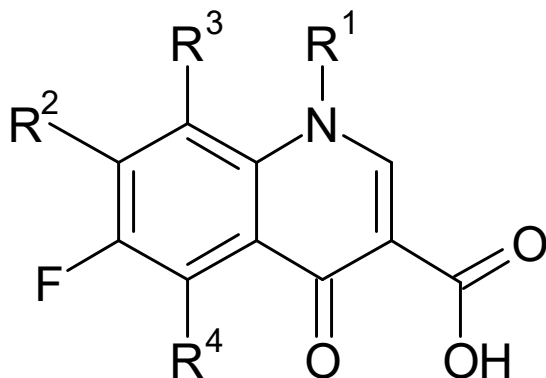
nalidixová kyselina
hlavně G⁻



oxolinová kyselina
Desuro[®]
hlavně G⁻, *E. coli*, *Proteus*, *St. aureus*

Chinolony

„2.- 4.generace“ – fluorované deriváty



R¹ = cykloalkyl, alkyl, sek. aminoskupina, nebo součást heterocyklu R¹+R³

R² = nasycený bazický heterocyklus vázaný přes dusík

R³ = -H, -F, nebo součást heterocyklu R¹+R³

R⁴ = -H, -NH₂

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

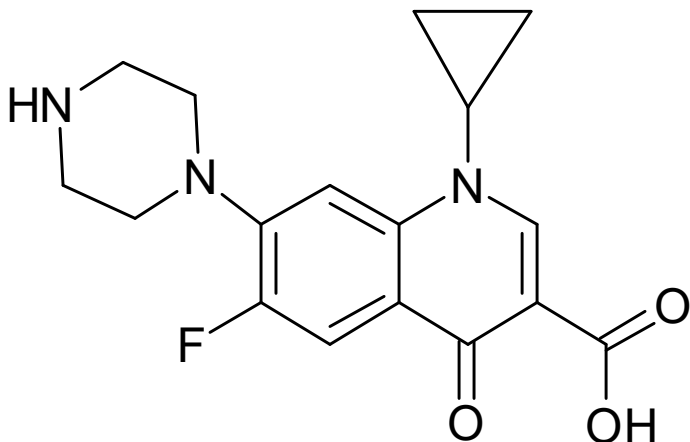
spektrum: široké, G⁺ i G⁻, mj. *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Yersinia*, *Serratia*, *Providencia*, *Vibrio*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Legionela*...

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

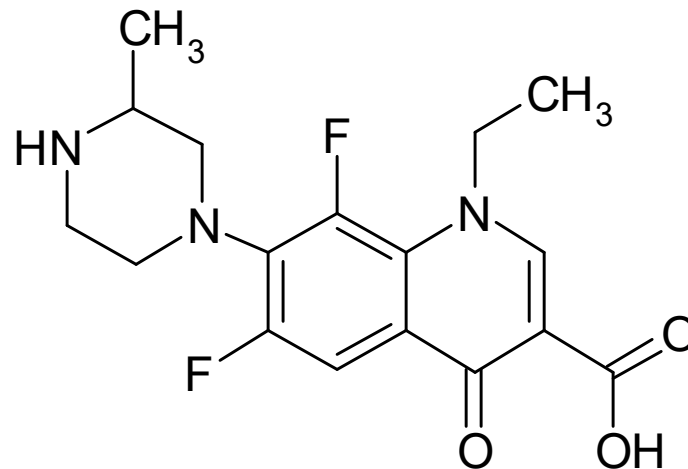
Chinolony

„2. a 3.generace“ – fluorované deriváty

Přehled používaných struktur



ciprofloxacin
Ciphin®

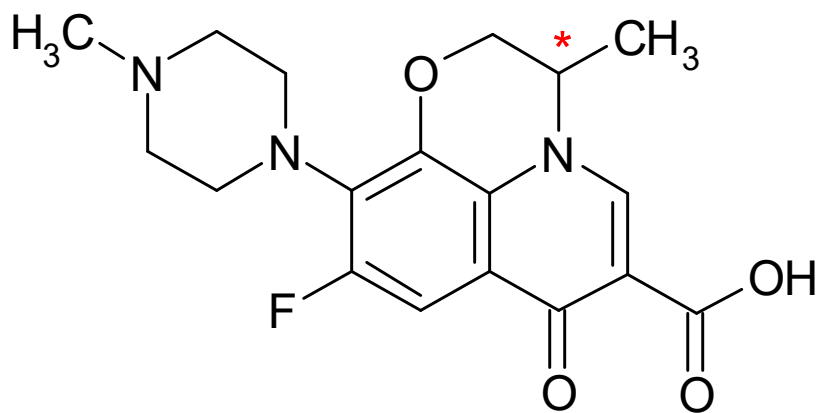


lomefloxacin
Maxaquin® tbl. obd.

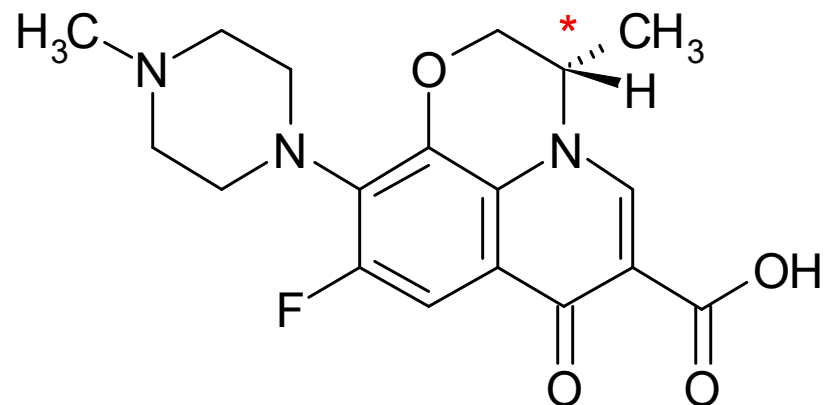
·ve spektru i někt. kmeny *M. tuberculosis*
jako baze i ve formě solí

Chinolony

„2. a 3. generace“ – fluorované deriváty
Přehled používaných struktur - pokračování



ofloxacin
-racemát
Ofloxin® tbl.

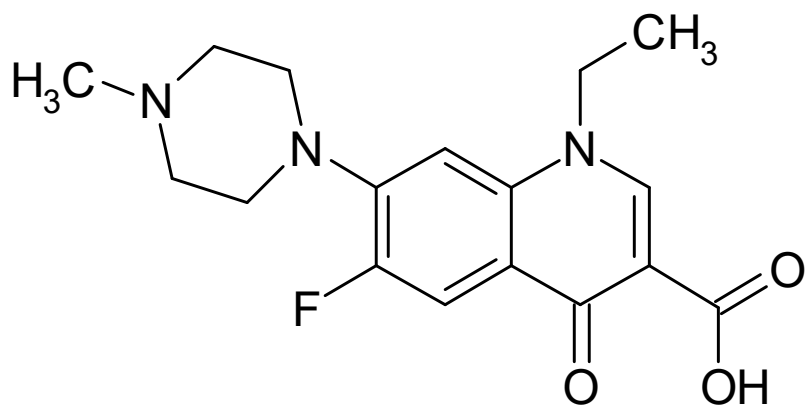


levofloxacin
- čistý **S** – (-) -enantiomer
Tavanic® tbl. obd., inf. sol.

Chinolony

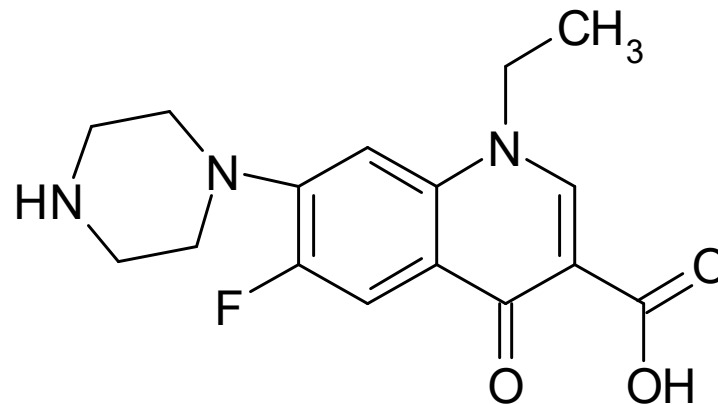
„2.a 3.generace“ – fluorované deriváty

Přehled používaných struktur - pokračování



pefloxacin

Abaktal® tbl., inj.



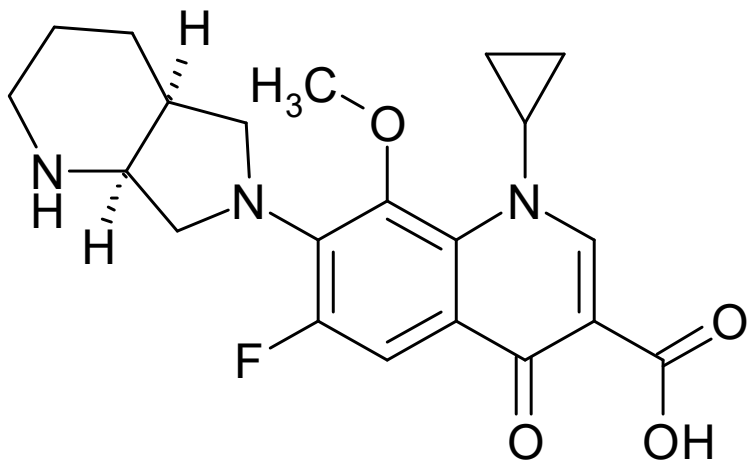
norfloxacin

Nolicin® tbl. obd.

Chinolony

„2.a 3.generace“ – fluorované deriváty

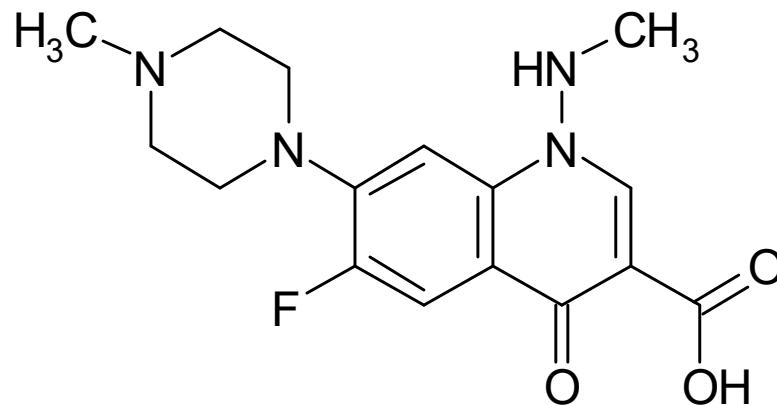
Přehled používaných struktur - pokračování



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.

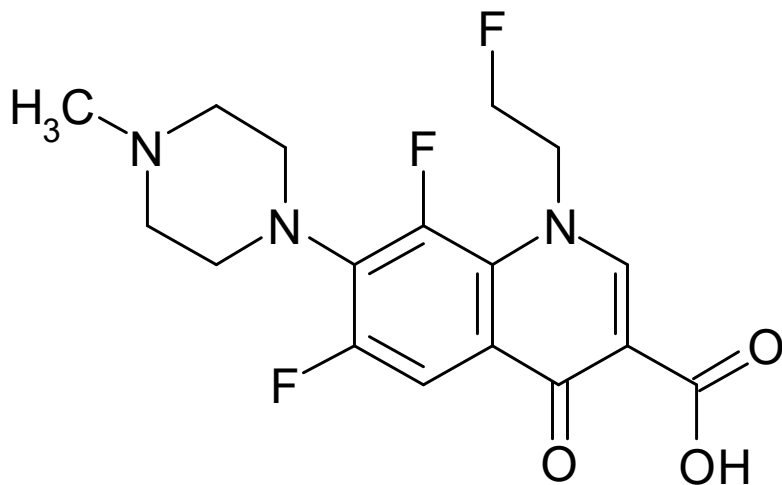


amifloxacin

Chinolony

„3. a 4. generace“ – fluorované deriváty

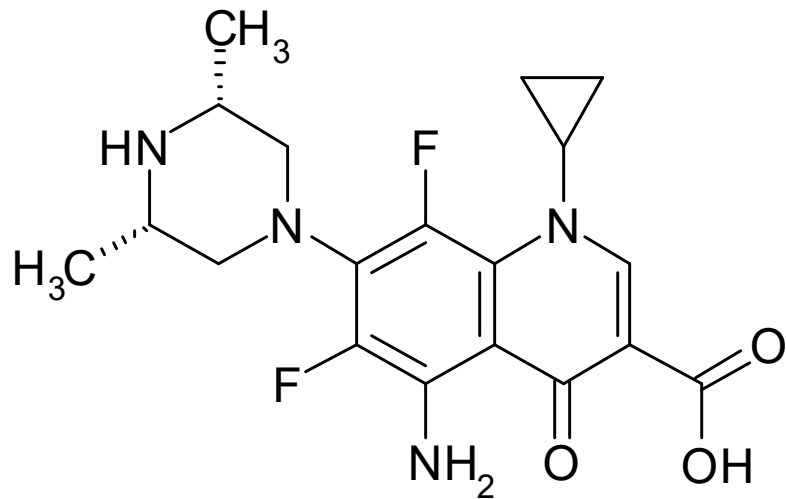
Přehled používaných struktur - pokračování



fleroxacin

3. generace

Quinodis Roche® tbl. obd.



sparfloxacin

4. generace

Zagam® tbl. obd.

též *Mycobacterium* sp.

závažné systémové infekce

Chemické vlastnosti chinolonů: chelatace Me^{n+}

•Největší význam: komplexy Mg^{2+} : špatně vstřebatelné, nebezpečné sraženiny v infúzních roztocích

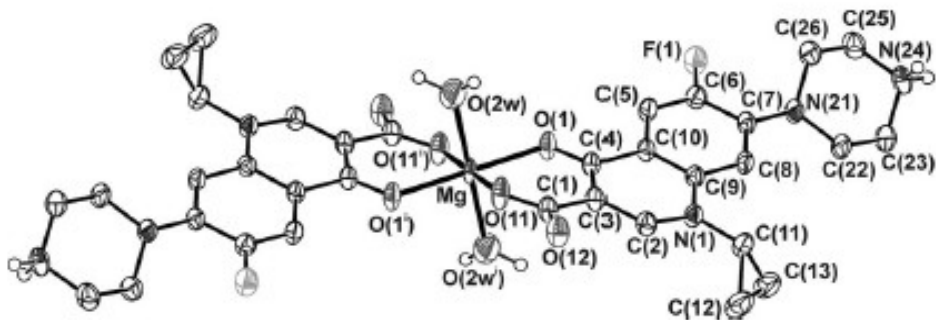


Figure 1. Atomic displacement plot (50% probability level) of the cation $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{cfH})_2]^{2+}$ of 1. The nitrate anions, lattice water molecules, and the hydrogen atoms on carbon atoms have been omitted for clarity.

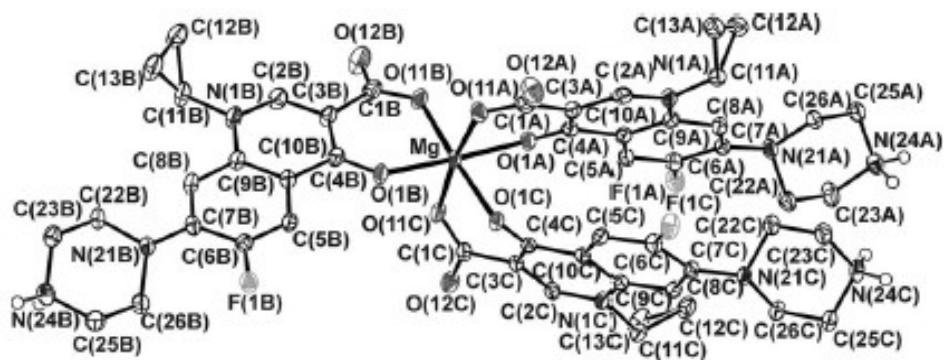
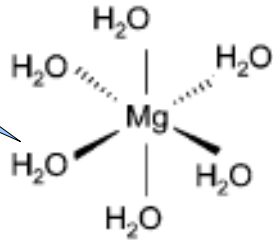


Figure 2. Atomic displacement plot (50% probability level) of $[\text{Mg}(\text{cfH})_3]^{2+}$ of 2. The sulfate anion, lattice water molecules, and hydrogen atoms on carbon atoms have been omitted for clarity.

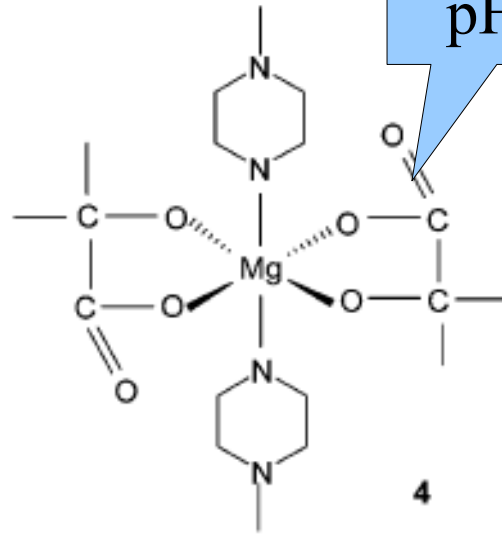
Možnosti chelatace Mg^{2+}

pH < 7



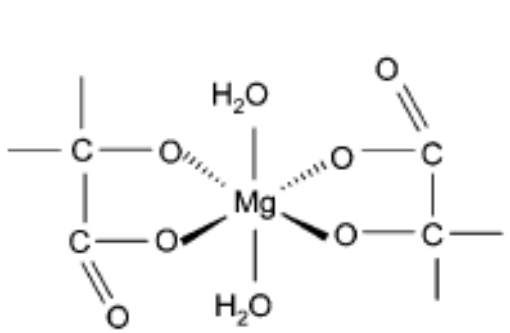
3

pH > 7

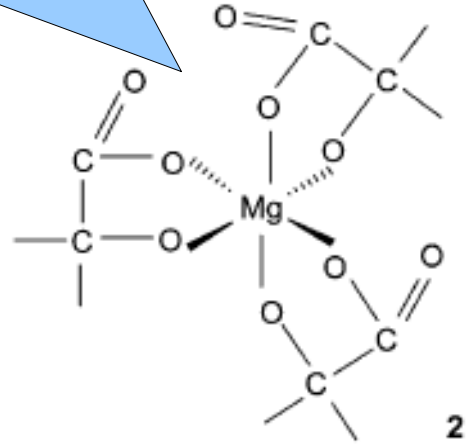


4

„zwitterionická“ struktura

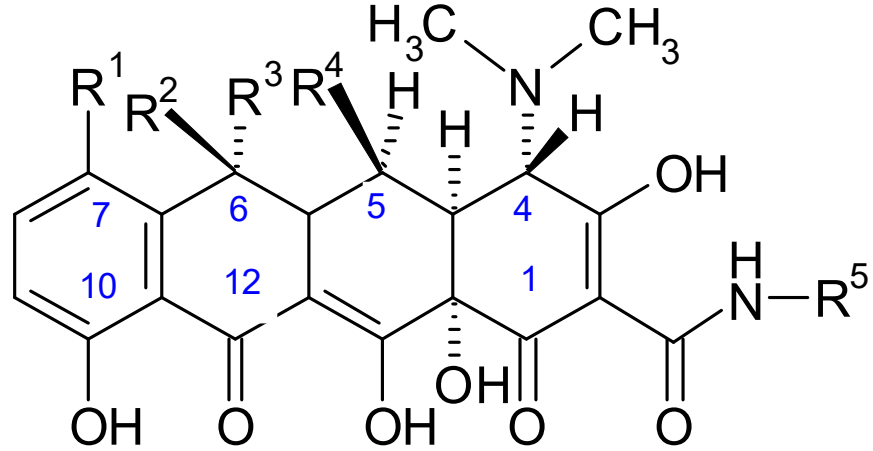


1



2

Tetracykliny



R¹ = -H, halogen, -NHCH₃

R² = -OH, -H

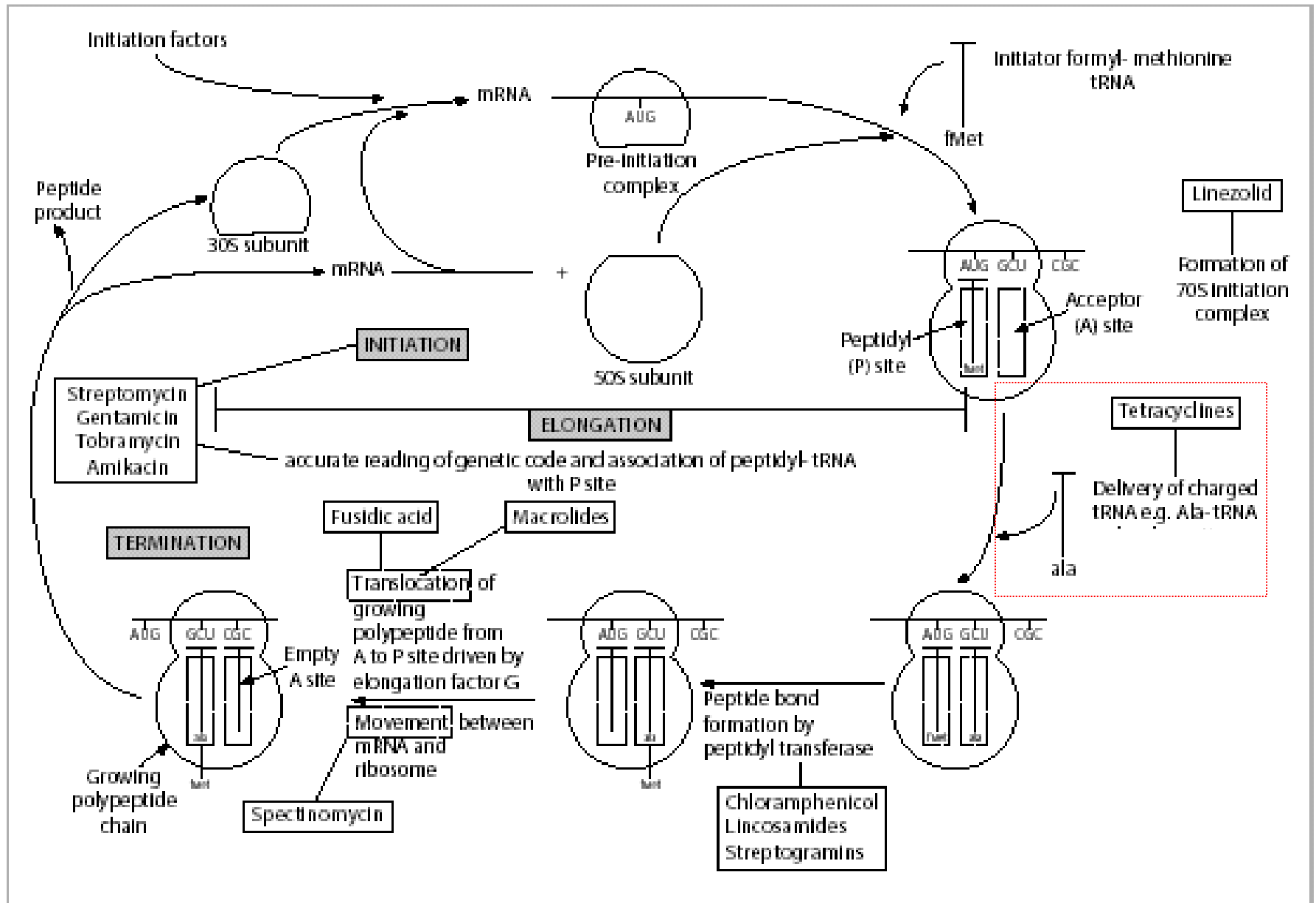
R³ = -CH₃, -H

R⁴ = -H, -OH

R⁵ = H, heterocykl. aminoalkyl, karboxyaminoalkyl

Tetracykliny

Mechanismus účinku



Tetracykliny

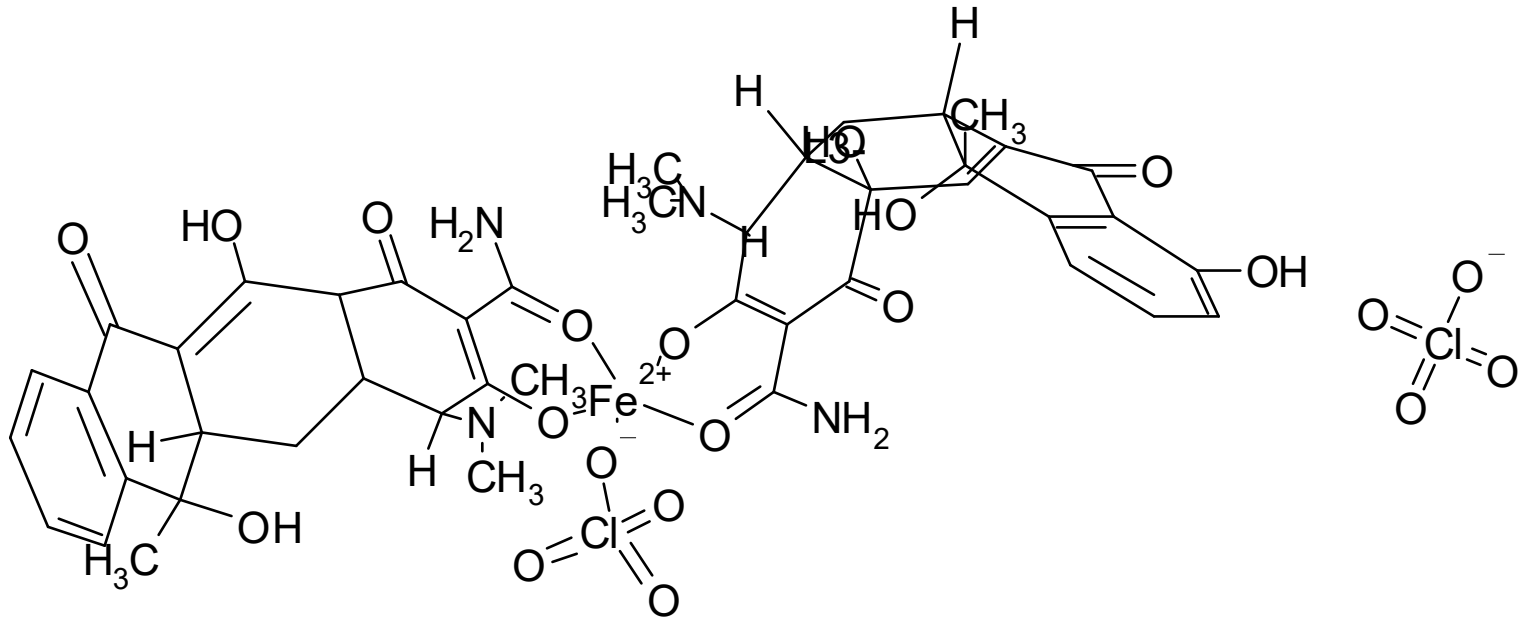
Mechanismus účinku

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

Tetracykliny

Chemické vlastnosti

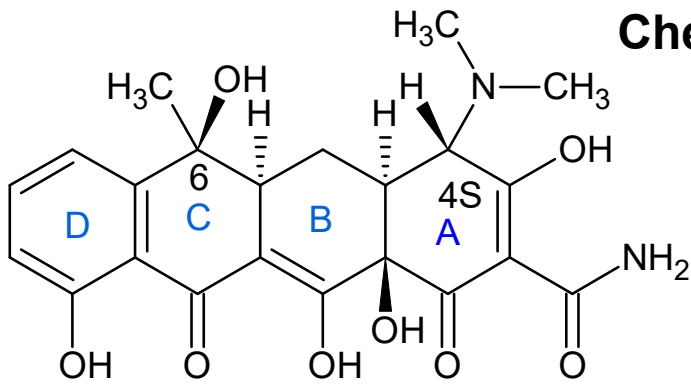
- schopnost tvořit koordinační sloučeniny s dvojmocnými (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} ...) a trojmocnými (Fe^{3+} , Al^{3+} ...) i vícemocnými kationty
- komplexy ve vodě rozpustné, nevstřebatelné \Rightarrow soli kovů \downarrow účinek tetracyklinů
- nejmenší afinitu má doxycyklin
- cheláty se usazují v zubech a kostech, zvl. rostoucích \Rightarrow rel. KI u dětí



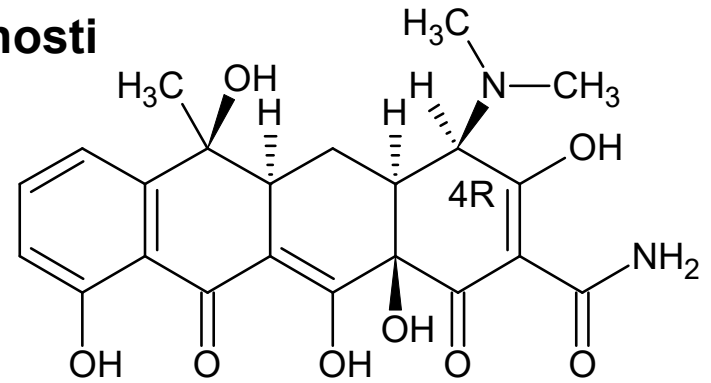
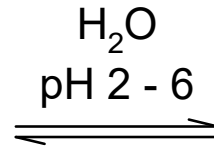
komplex tetracyklinu s chloristanem železnatým

Tetracykliny

Chemické vlastnosti



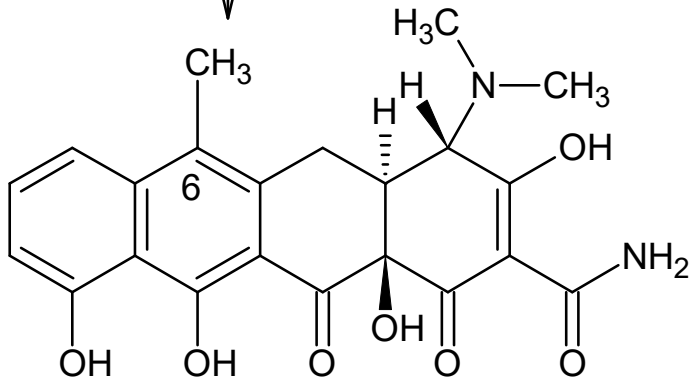
tetracyklin



4-epitetracyklin

< 10 % aktivity, nefrotoxický

$\text{pH} < 2 \quad - \text{H}_2\text{O}$

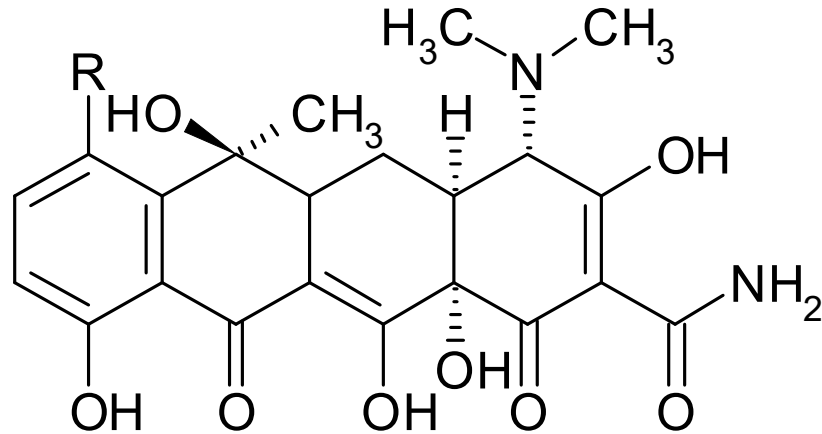


anhydrotetracyklin

mění aktivní, nefrotoxický

Tetracykliny

Přehled struktur



R = H **tetracyklin**

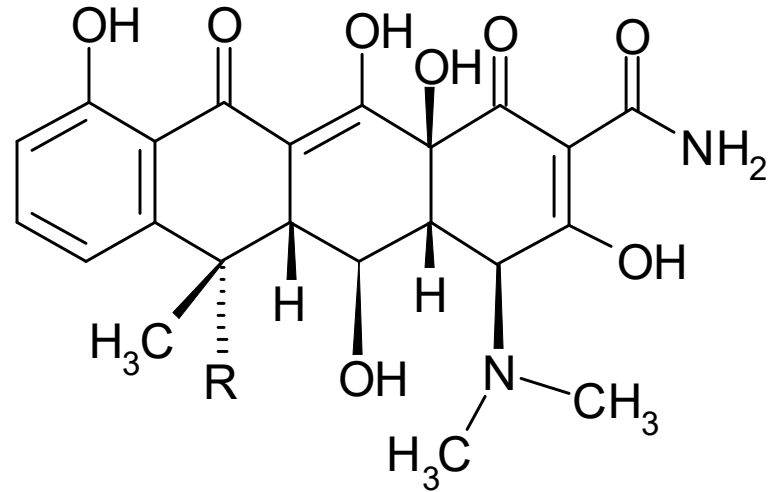
izolován ze *Streptomyces viridifaciens*
Rimatet® cps.

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**

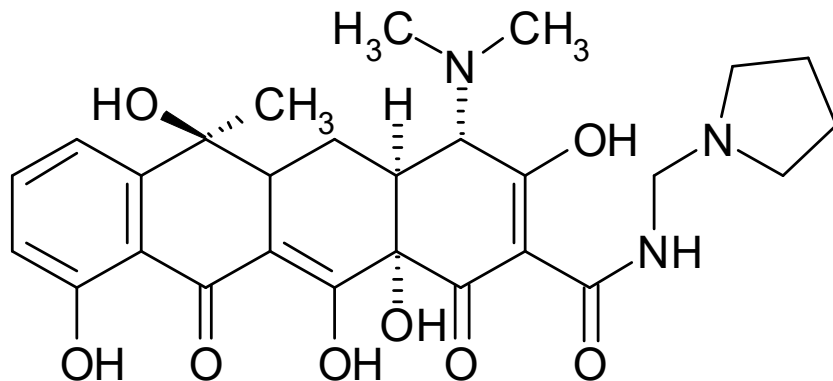
Oxytetracycline® cps.

R = H **doxycyklin**

Deoxymykoin® tbl.

Tetracykliny

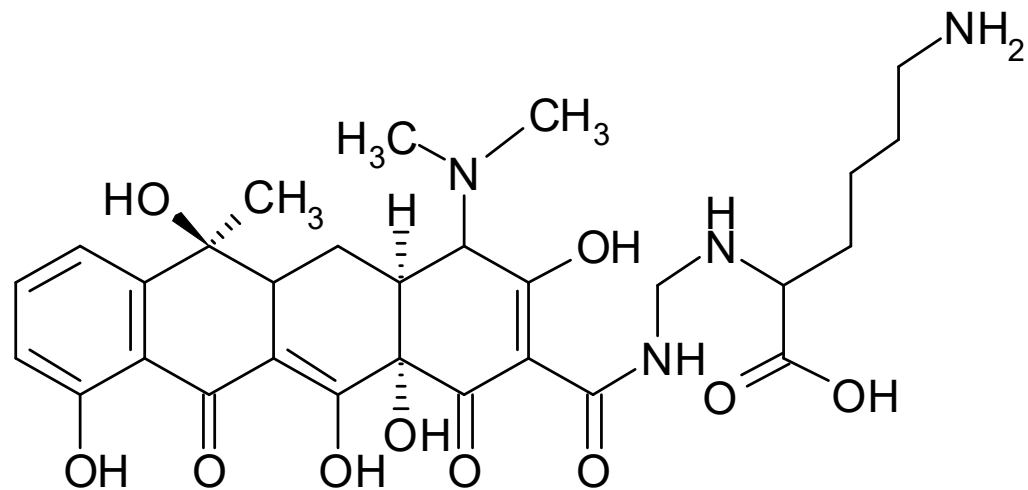
Přehled struktur - pokračování



rolitetracyklin

baktericidní

jen pro inj. podání

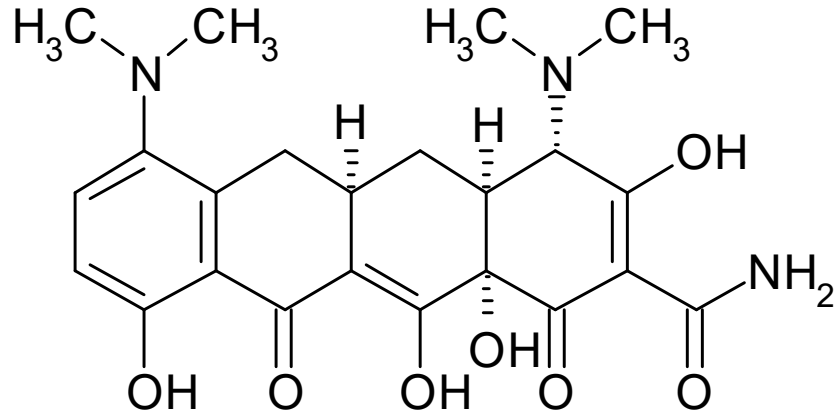


lymecylin

Tetralysal® cps.

Tetracykliny

Přehled struktur - pokračování

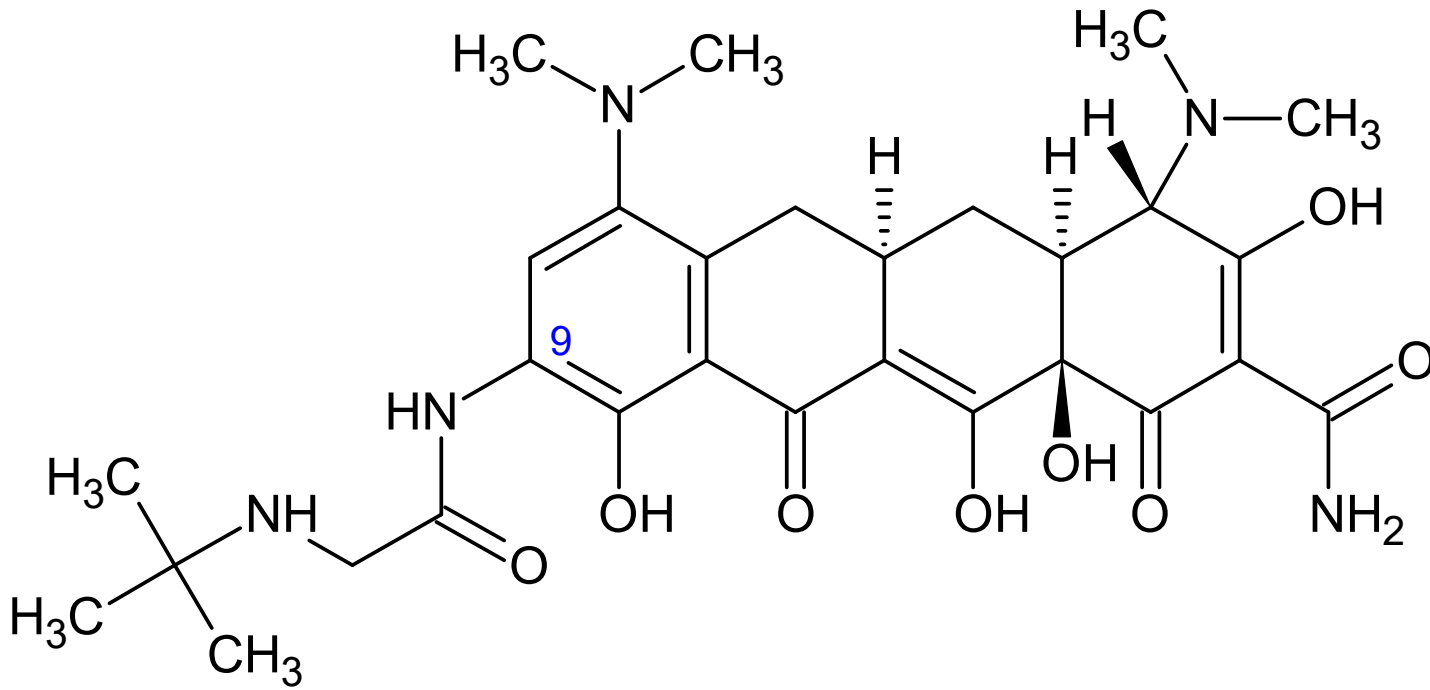


minocyklin

Skid® tbl.

Tetracykliny

Novější podskupina **glycylcykliny**



tigecyklín

- Komplikované infekce kůže a podkoží, ale ne diabetická noha
 - Infekce břišní dutiny
 - Jen v nemocnicích
- Tygacil® inf. plv. sol.