

*Интегрисане академске студије фармације*

БО17 Фармацеутска хемија 1

*10. Сулфонамиди. Хинолони и оксазолидинони*

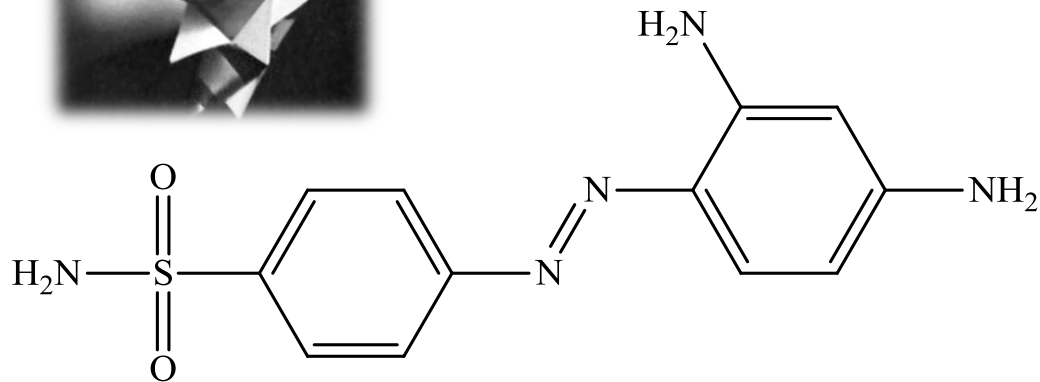
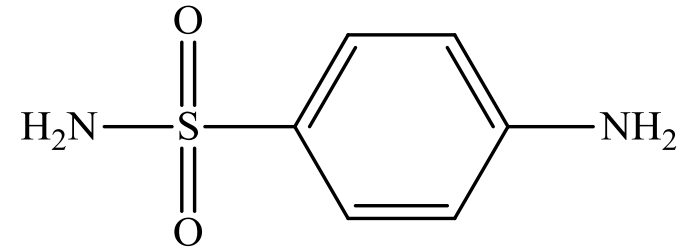
доц. др Милош В. Николић

# Развој сулфонамида

- Први ефикасни хемотерапеутици
- *Gerhard Domagk* (Нобелова награда за медицину, 1939)

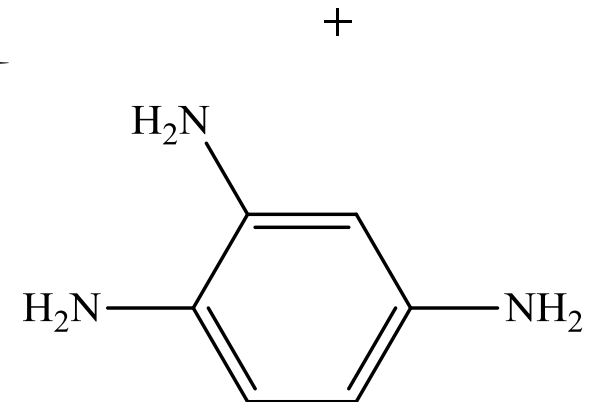


Сулфаниламид  
(*p*-аминобензенсулфонамид)

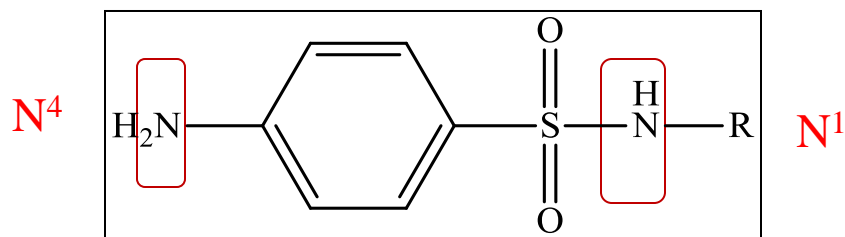
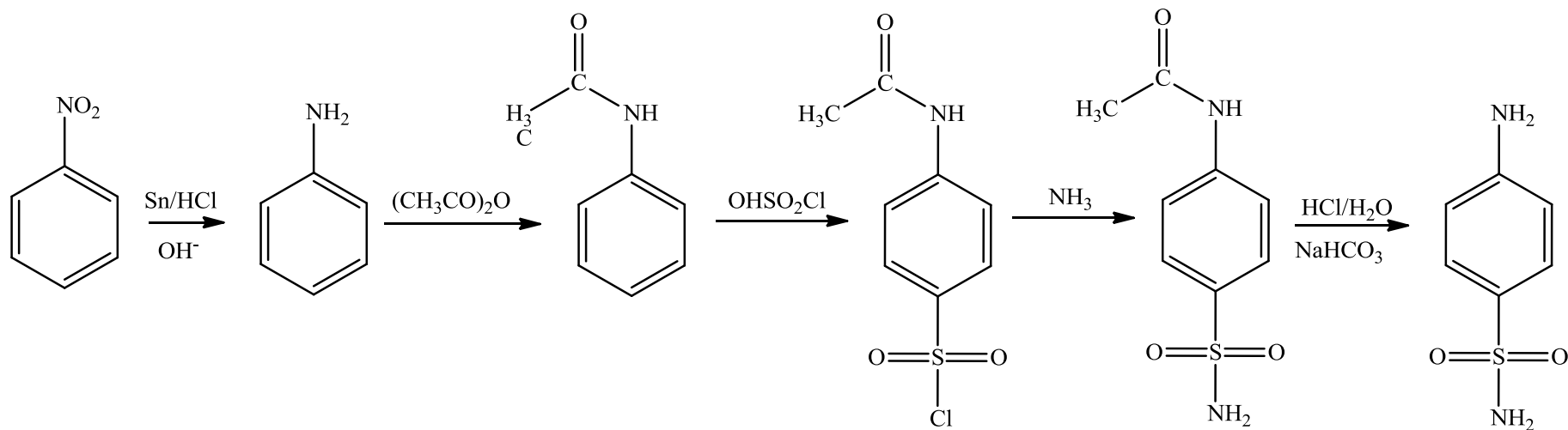


Пронтозил (*Prontosil rubrum*)  
(синтетска боја)

*in vivo*

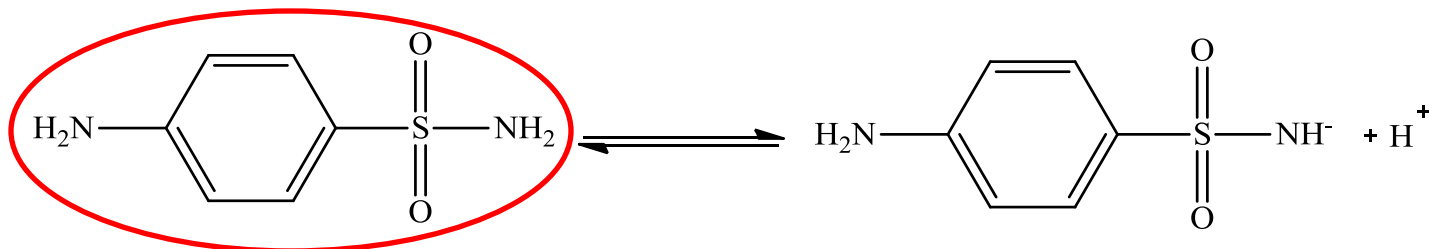
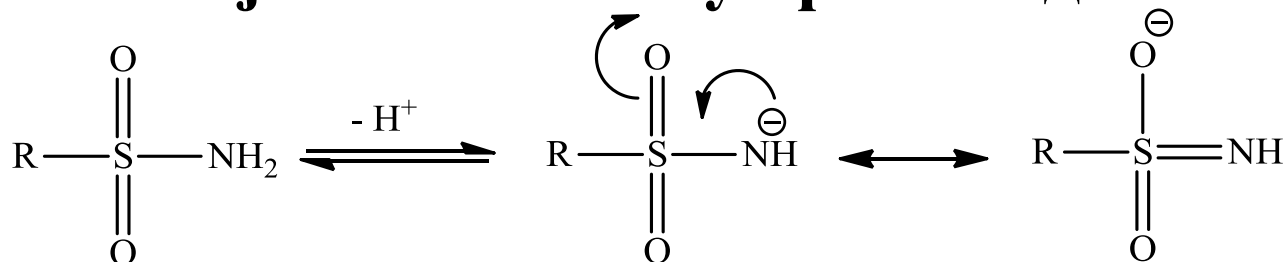


# Синтеза сулфонамида

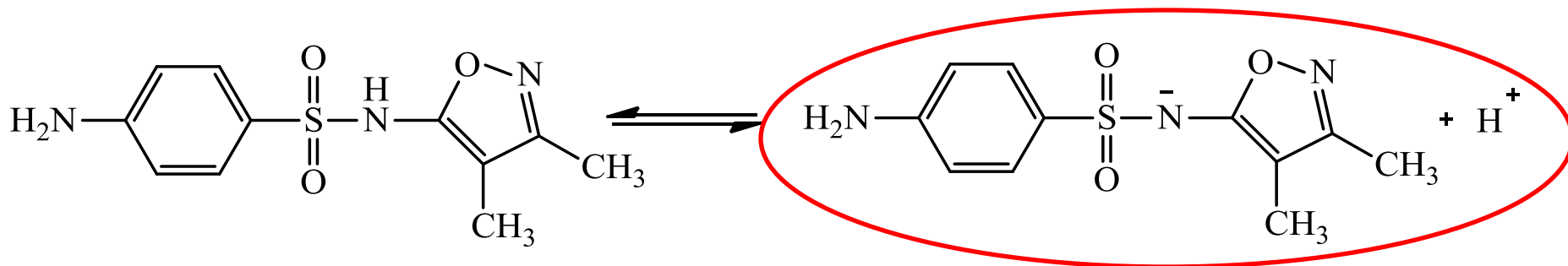


$\text{N}^1$  и  $\text{N}^4$  супституисани сулфонамиди (као и дисупституисани)

# Хемијске особине сулфонамида



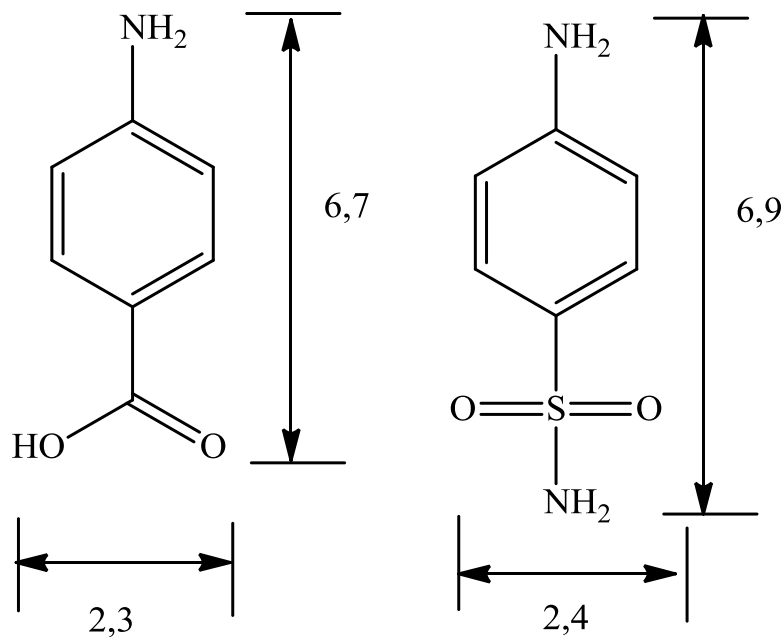
Сулфаниламид ( $\text{pK}_a=10,4$ ),  **$\text{pK}_a > \text{pH}$**  при физ. условима доминира молекулски облик,  
смањена растворљивост



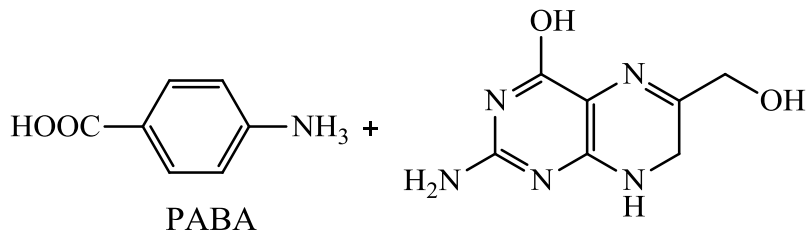
Сулфизоксазол ( $\text{pK}_a=5$ ),  **$\text{pK}_a < \text{pH}$**  при физ. условима доминира анјонски облик,  
повећана растворљивост

# Механизам дејства сулфонамида

**Фолна киселина-** (птероилглутаминска киселина)



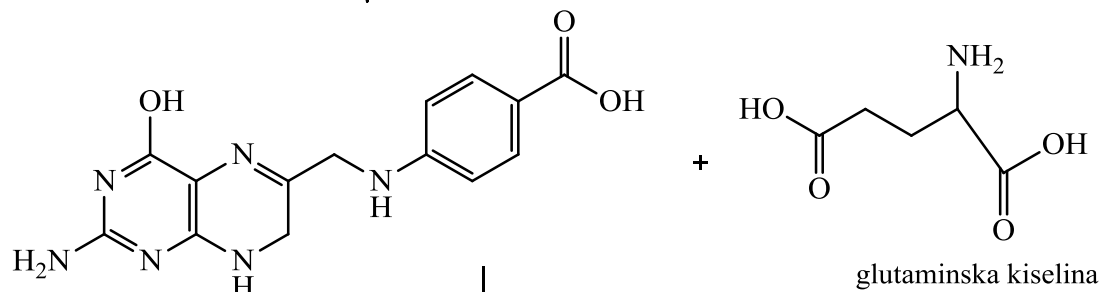
**Сулфонамиди - структурни аналози ПАБА**



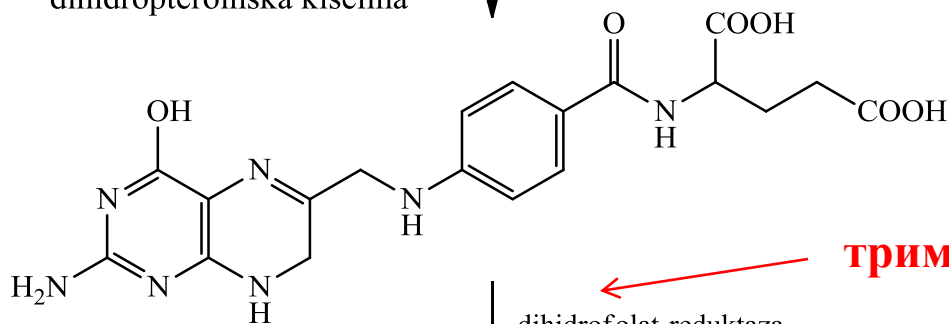
сулфонамиди



dihidropteroat-sintetaza



dihidropteroinska kiselina

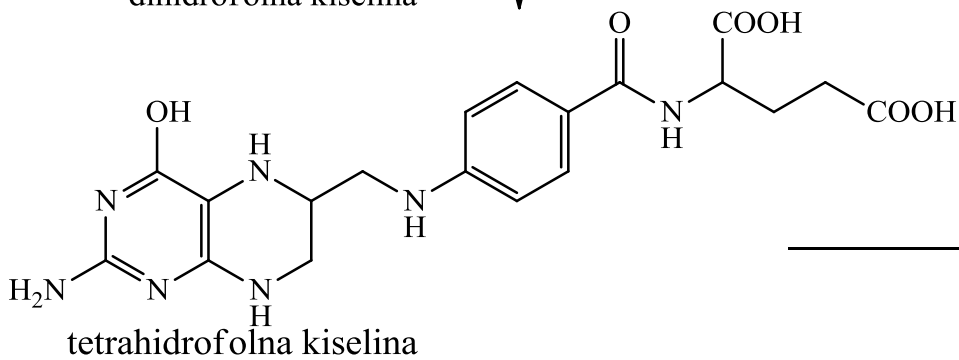


dihidrofolna kiselina

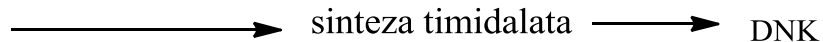


dihidrofolat-reduktaza

триметоприм



tetrahidrofolna kiselina



# Фолати

- Неопходни за синтезу ДНК у ћелијама човека и бактеријама;
- Ћелија човека не синтетише фолате већ их добија из хране и преноси одговарајућим механизмом у ћелије;
- Бактерије не поседују механизме за транспорт фолата већ их саме синтетишу.
- Компетиција ПАБА и сулфонамида.
- Антиметаболити фолне киселине
- Реверзибилна инхибиција синтезе фолне киселине, бактериостатици

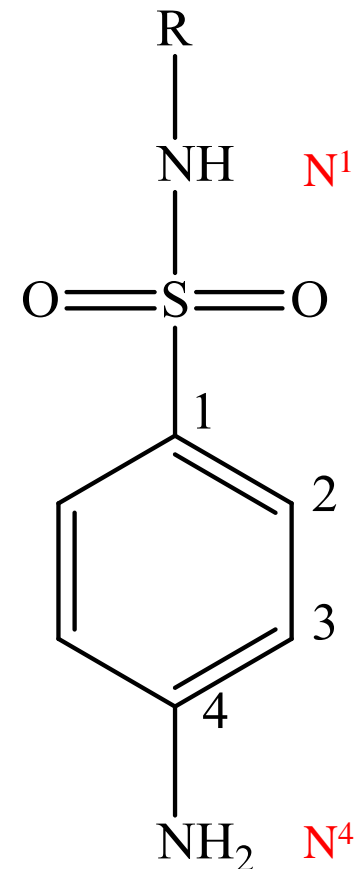
# Сульфонамиди- фармакокинетика

- Сульфонамиди који се добро ресорбују
- Сульфонамиди који се слабо ресорбују из ГИТ-а
- Везују се у високој мери за протеине плазме (до 80%)  
Пролазе плаценту и крвно-моздану баријеру.
- Биотрансформишу се у јетри до N<sup>4</sup> ацетилованих деривата (слабије растворни од полазних једињења).
- Излучују се гломеруларном филтрацијом у бубрезима у облику O-глукуронида (мањи део у непромењеном облику).



# SAR

- слободна амино група у *p*-положају
- Увођењем супституената у бензенов прстен губи се антимикробна активност
- Замена бензеновог прстена другим ароматичним прстеном доводи до губитка антимикробне активности
- Супституција на  $N^4$  доводи до смањења или губитка антимикробне активности
- Супституцијом на  $N^1$  настају деривати измењених фармакокинетских особина
- Терапијску примену имају деривати чији **pKa** износи **5,0-6,6**.



# Спектар деловања сулфонамида

- Бактериостатично дејство Грам + и Грам - бактерије
- Патогене протозоа врсте
- Ентеробактерије (*E.coli*, *Klebsiela*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter ssp.*)
- *Pneumocystis carinii*, церебрална токсоплазма, хлорохин-резистентни изазивачи маларије (у комбинацији са инхибиторима фолат редуктазе).

**Сулфонамиди се примарно користе у терапији инфекција уринарног тракта.**

# Нежељена дејства

- Мучнина, повраћање, главобоља и депресија
- Реакције преосетљивости (раш, температура, анафилактичка реакција)
- *Stevens-Johnson*-ов синдром
- Керниктерус новорођенчад
- Хепатитис, супресија костне сржи
- Кристалурија (таложeње ацетилованих метаболита у урину).

# Кристалурија

- Кристализација у бубрезима
- Сулфонамиди и њихови метаболити (најчешће ацетиливани на позицији  $N^4$ ) се готово потпуно елиминишу урином
- $pK_a$  сулфоамидне групе = 10,4
- $pH$  урина око 6 или ниже током инфекција
- Ако је  $pK_a > pH$ , сулфонамиди ће бити у нерастворљивој нејонизованој форми

## Стратегија:

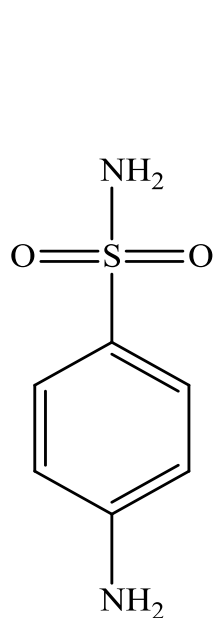
- Повећање протока урина
- Повећање  $pH$  вредности урина
- Синтеза деривата сулфаниламида који имају ниже  $pK_a$  вредности које су ближе  $pH$  вредности урина (5,0-6,6).
- Примена смеше сулфонамида

# Класификација сулфонамида

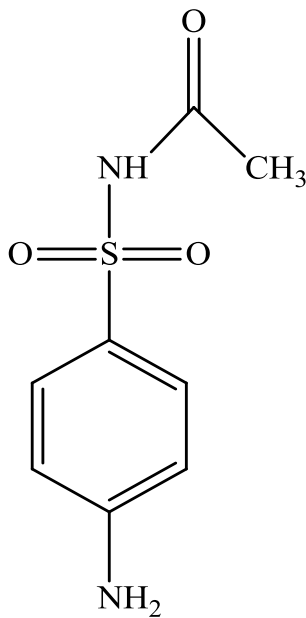
1. Према брзини ресорпције;
2. Према дужини дејства, тј. биолошком полувремену елиминације (кратко, средње и дуго дејство);
3. Према начину примене и месту антимикробног дејства.

# Сулфонамиди кратког дејства који се лако ресорбују

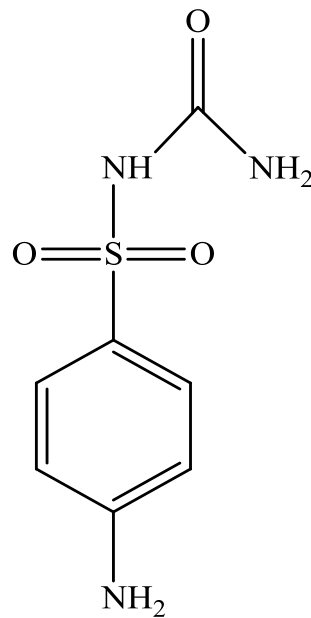
- Велике дневне терапијске дозе
- Озбиљна нежељена дејства (кристалурија, реакције преосетљивости...);
- Према начину примене и месту антимикурног дејства.



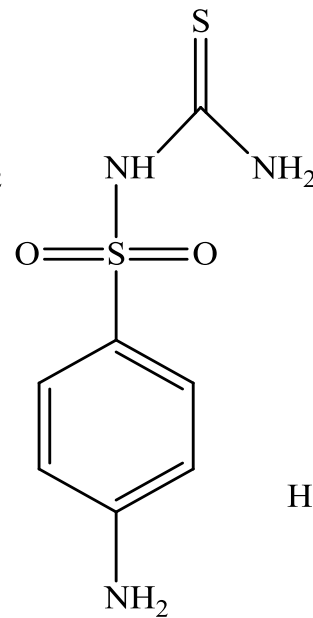
Сулфаниламид



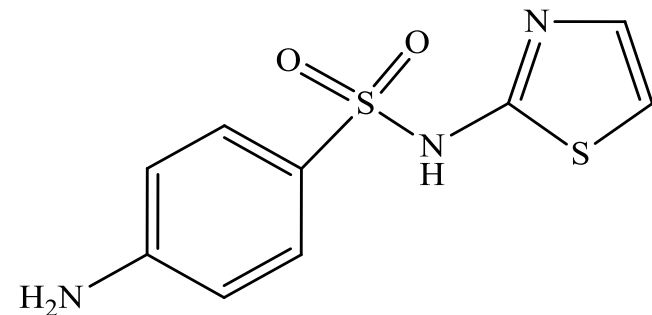
Сульфацетамид



Сулфанилуреа



Сульфатиоуреа



Сульфатиазол

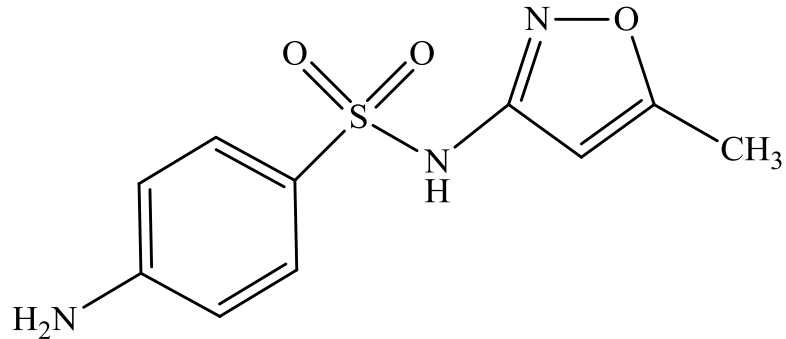
**N<sup>1</sup> супституисани сулфонамиди**

# Сулфонамиди са добром ресорпцијом и средњом дужином дејства

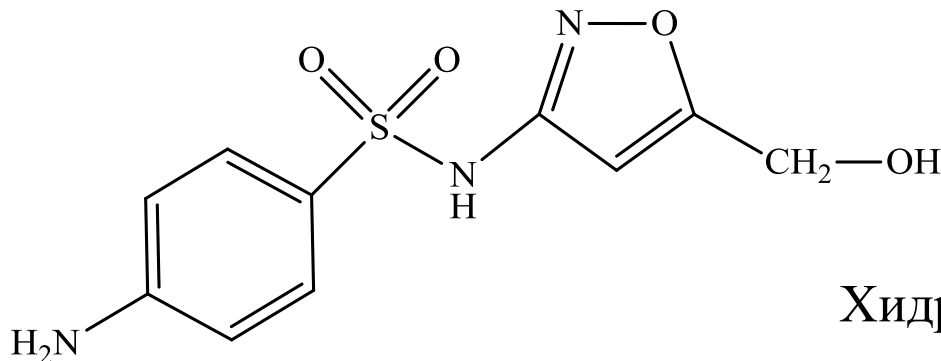
- Велики терапијски значај;
- Добра растворљивост у телесним течностима ( $pK_a = 5-7,5$ );
- Орална примена код стрептококних инфекција уринарног тракта, грла и других меких ткива и у превенцији неких паразитарних инфекција.
- Релативно безбедни хемотерапеутици.
- Представници: деривати са петочланим хетероциклом са  $N^1$  и деривати са шесточланим циклусом у положају  $N^1$ .

# Сулфаметоксазол

- Најчешће коришћени сулфонамид у терапији бактеријских инфекција (системска примена)



- Користи се у комбинацији са триметопримом (5:1)
  - Bactrim<sup>®</sup>: 400mg+80mg (таблета);
- N*<sup>4</sup> ацетиловање (ацетилтрансфераза)- неактивни метаболити;
- Оксидација C5 изоксазола- активни маетаболит;



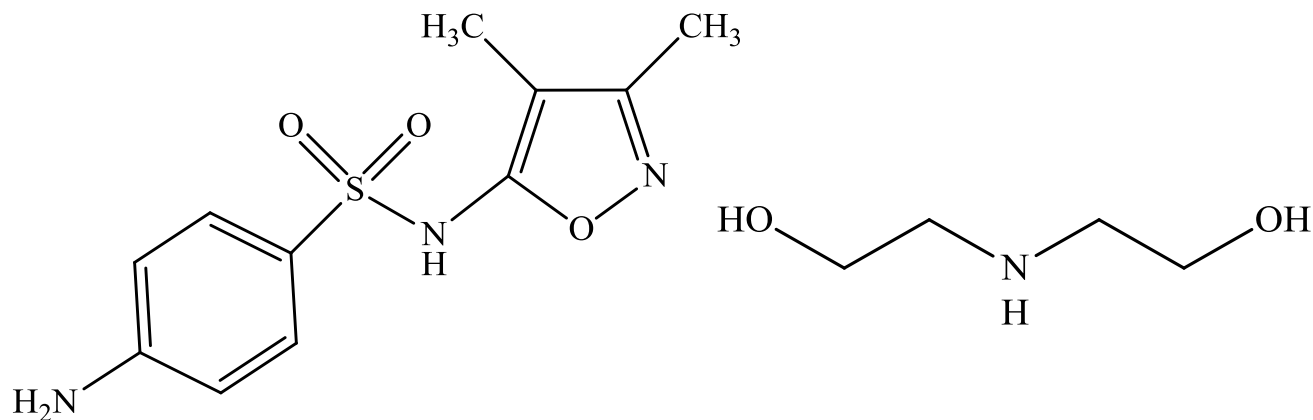
Хидроксисулфаметоксазол



# Сульфаметоксазол + триметоприм

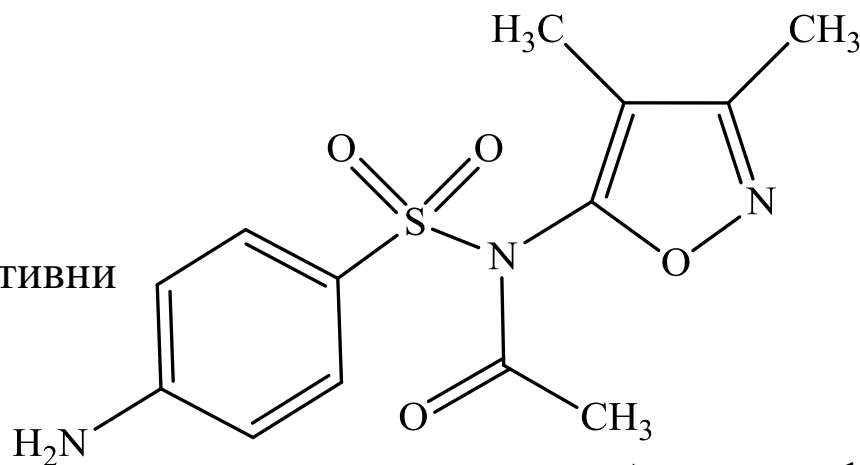
- Бактериостатици појединачно, у комбинацији имају бактерицидно дејство
- Антимикробни спектар:
  - *Salmonella typhi*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Pneumocystis* и остали сулфонамид резистенти *cojevi* *S. aureus*, *S. Pyogenes*, *Shigella*, *E. coli*, *H. influenzae*, *gonococci* и *meningococci*.
- Инфекције уринарног тракта, инфекције респираторног система, бактеријске дијареје и дизентерија, пнеумонија (изазвана *Pneumocystis jiroveci*), меки чир (меки шанкр, бактеријска, полно преносива инфекција гениталија)

# Сульфизоксазол



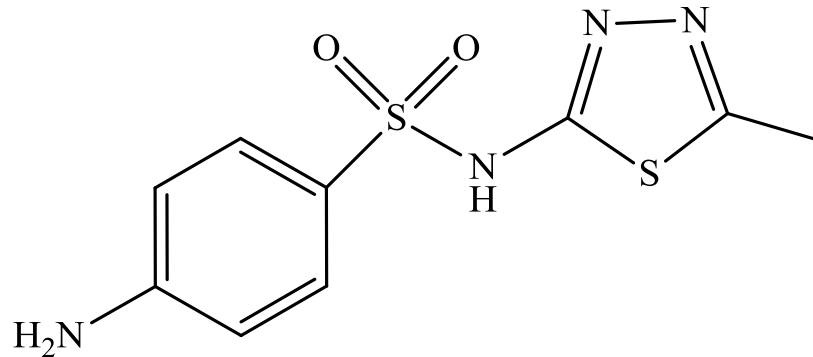
- $pK_a \approx 5$  (добро растворљив у води);
- У комбинацији са диоламином (2,2'-иминодиетанол), додаје се тако да рН раствора буде око 7,5 због растворљивости
- Системска примена и локална примена у инфекцијама ока

Деацетиловањем се преводи у активни сульфизоксазол;



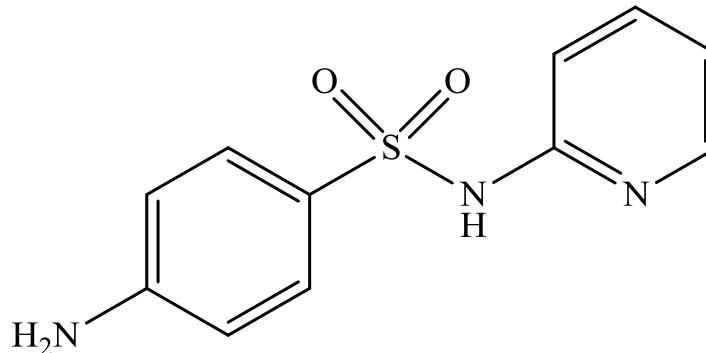
Ацетилсульфизоксазол

## Сулфаметизол



- $\text{pK}_a \approx 5,45$  (добра растворљивост при физиолошким рН вредностима)

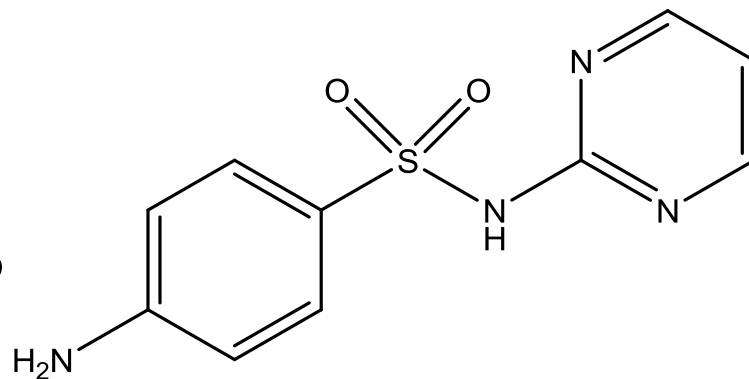
## Сулфапиридин



- $\text{pK}_a = 8,4$ , токсичан, кристалурија, наузеја, само за лечење дерматитиса

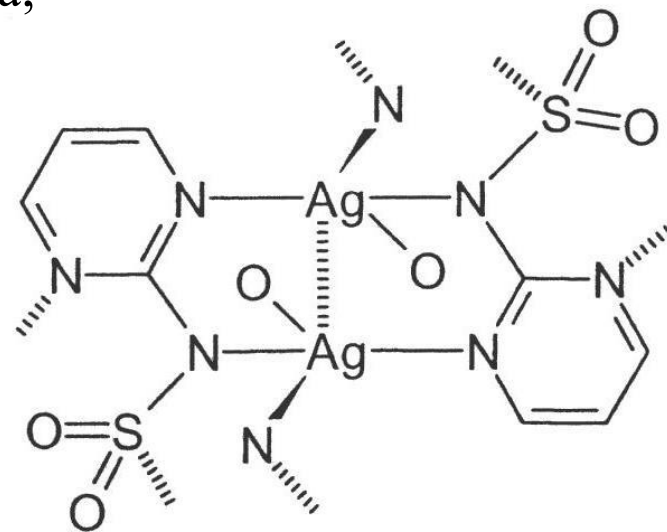
# Сулфадиазин

- $pK_a \approx 6,3$  (слабо растворан у води);
- **Сулфадиазин-натријум**- парентерално (лечење менингитиса);

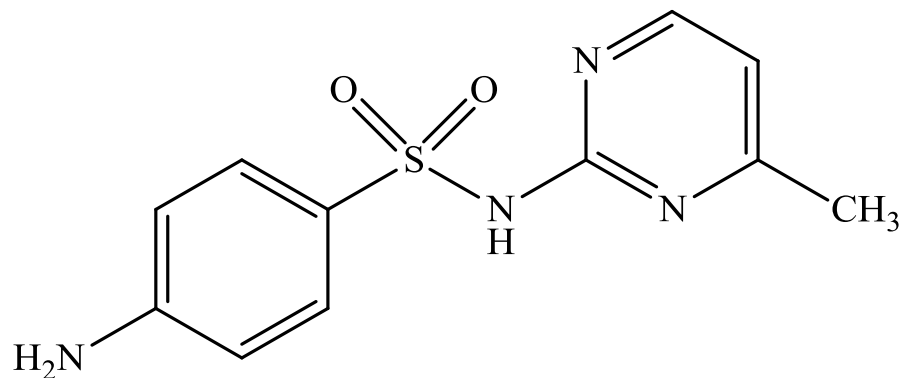


- **Сулфадиазин-сребро**

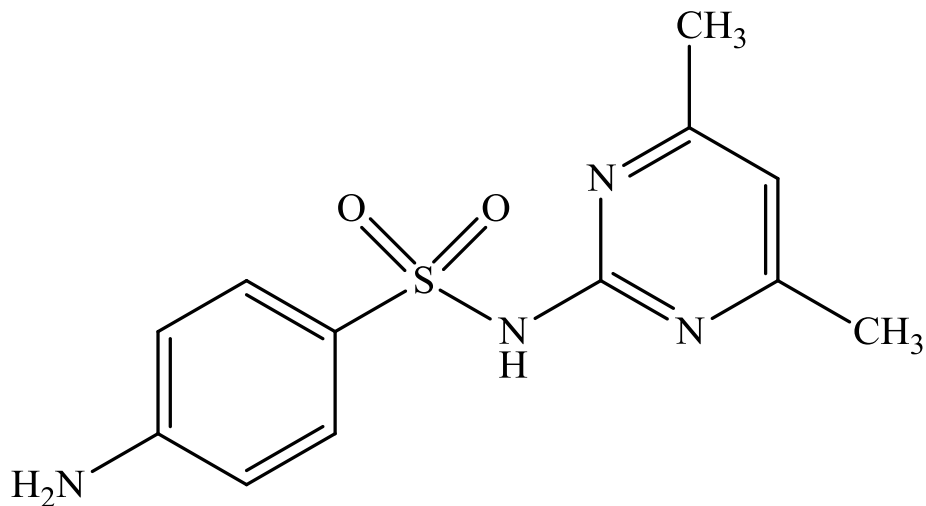
- Топикални антимикробик широког спектра;
- Споро ослобађајући јони сребра имају додатни антимикробни ефекат;
- Користи се за лечење и превенцију инфекција рана код пацијената са опекотинама, декубита и дубоких инфицираних рана;
- 1% крем.



## Сульфамеразин



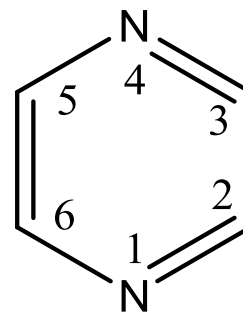
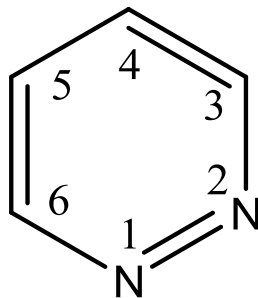
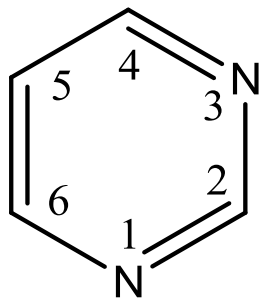
## Сульфаметазин



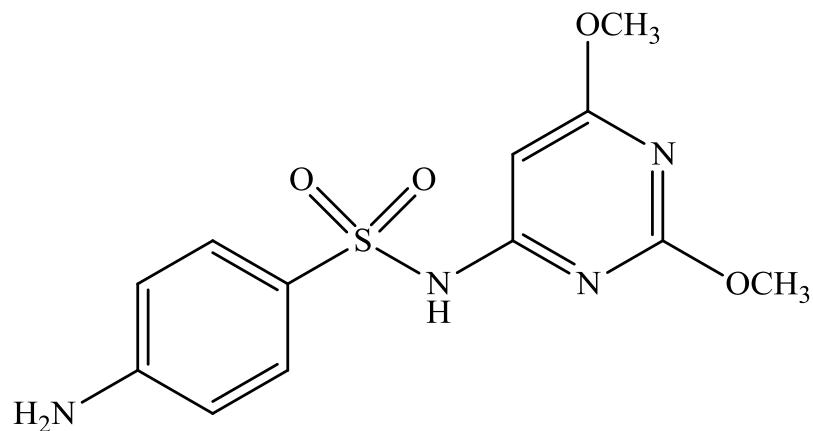
сульфамеразин+сульфаметазин+сульфадиазин=сульфакомбин

## Сулфонамиди дугог дејства (депо сулфонамиди, метоксидиазини)

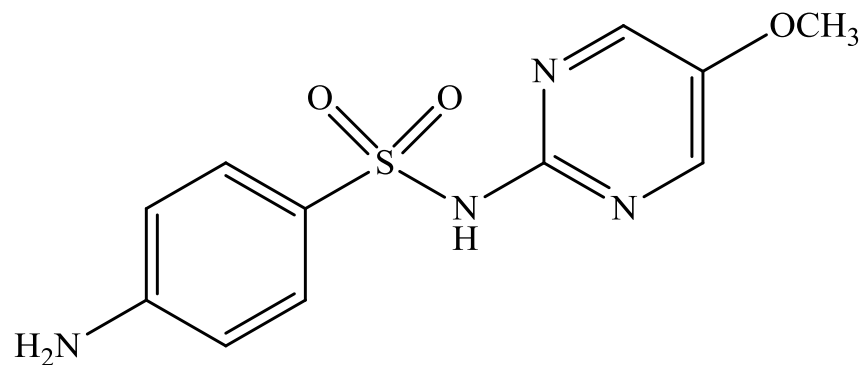
- $pK_a = 6,1-7,2$
- Везивање за протеине плазме у високој мери (спора елиминација), ниска концентрација у плазми, спора ренална екскреција;
- Користе се у комбинацији са пириметамином за лечење маларије, пнеумоније изазване *Pneumocystis jiroveci* (пацијенти оболели од AIDS) и лечење токсоплазми.
- Озбиљне кожане реакције;
- Метокси деривати диазина: пиримидина, пиридазина и пиразина.



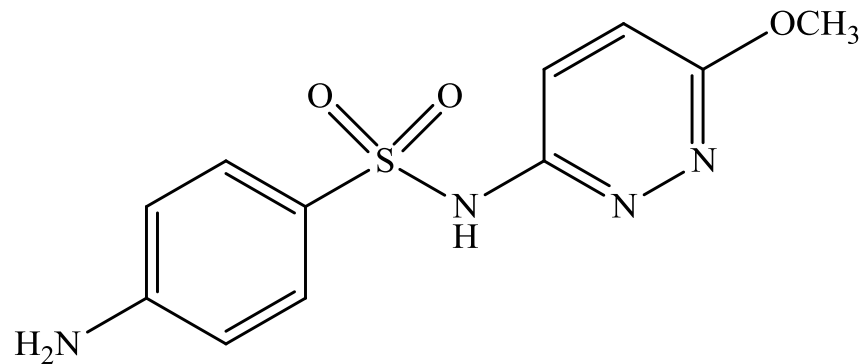
Сулфадиметоксин



Сулфаметоксидиазин



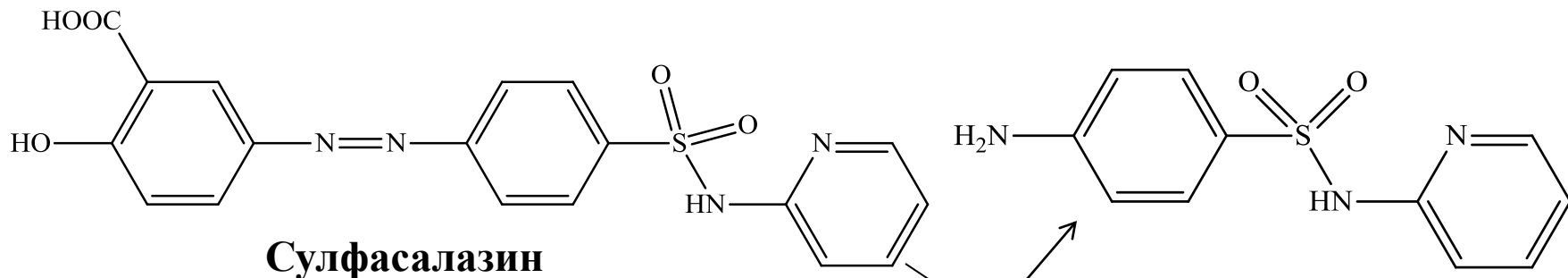
Сулфаметоксипиридазин



**Тешко растворни, липофилни сулфонамиди**

# Дисупституисани $N^1$ - $N^4$ сулфонамиди

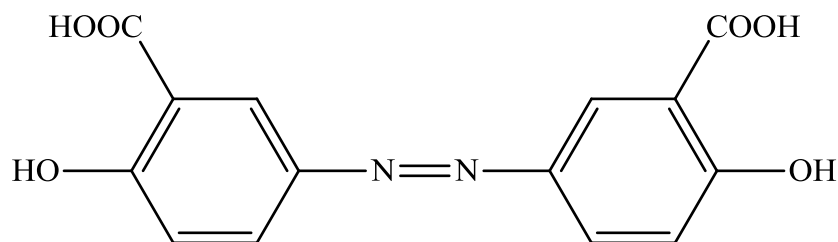
- Не апсорбују се из ГИ тракта, слабо растворна једињења;
- Терапија интестиналних инфекција и неких облика улцерозног колитиса;



редуктаза

+

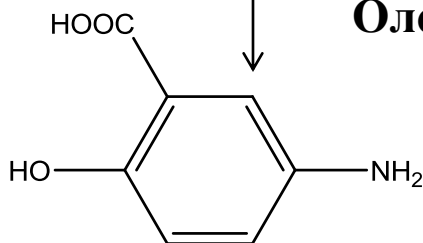
Сулфapiридин



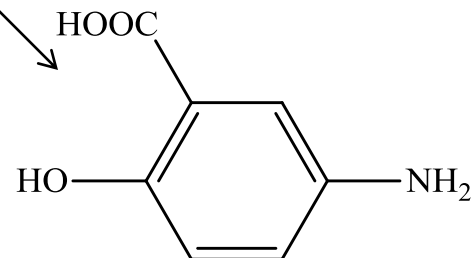
редуктаза

Олсалазин

2



Месалазин



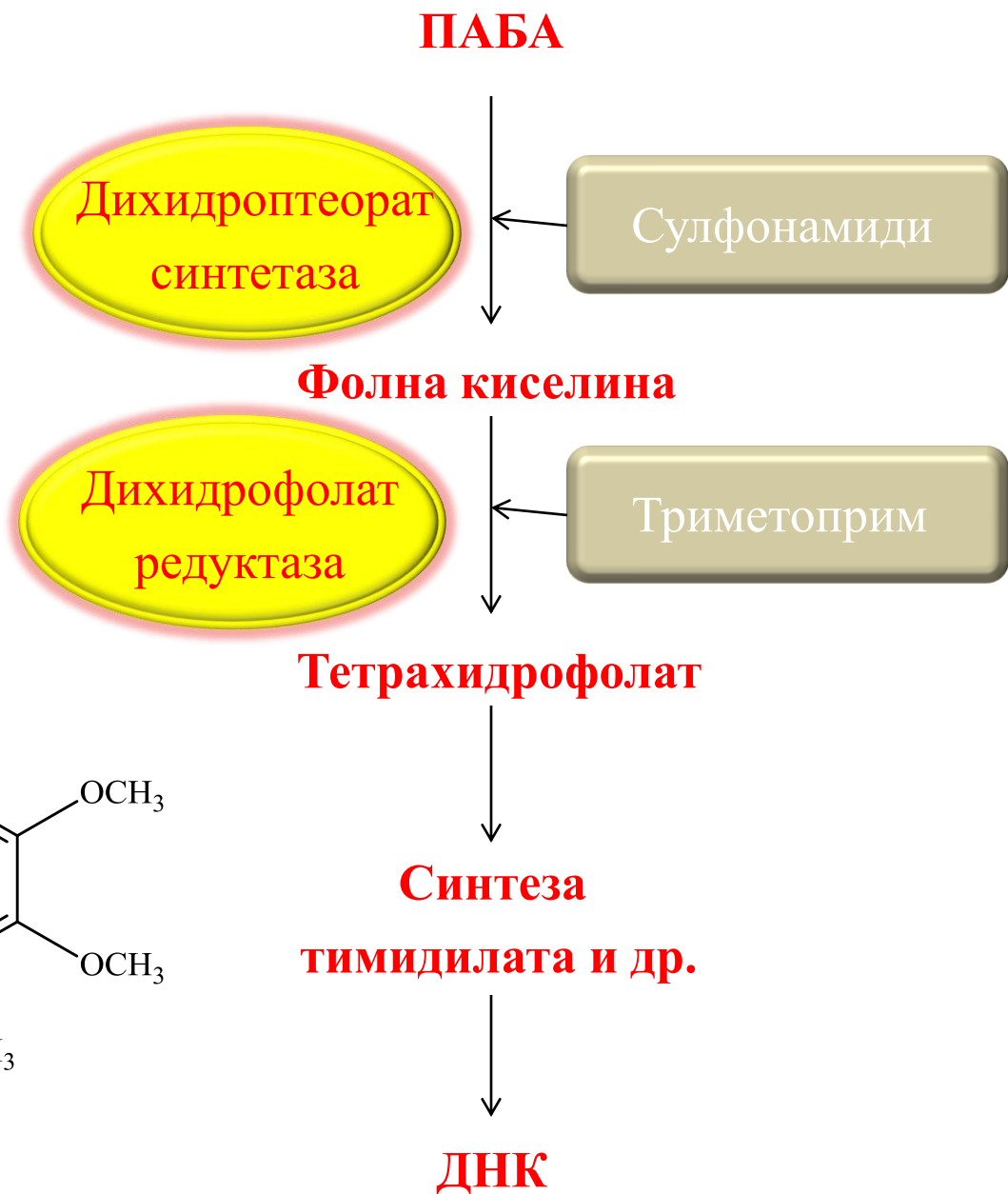
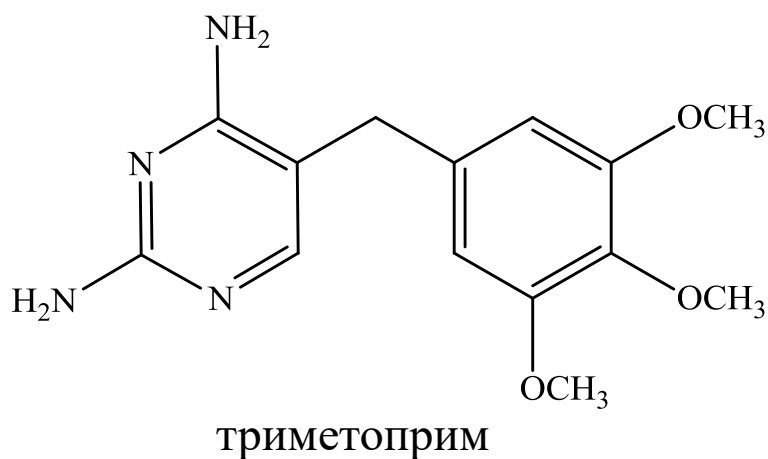
5-аминосалицилна киселина  
(5-АСК, Месалазин)



## Инхибитори фолатредуктазе

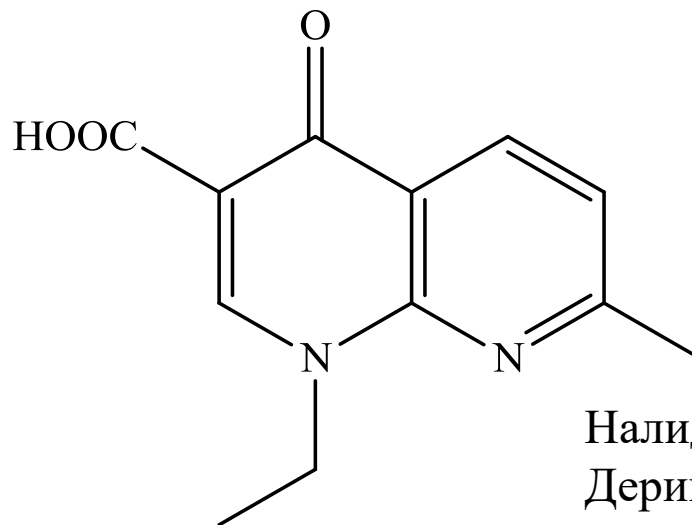
- Фолатни антагонисти;
- Бактериостатско и антипаразитарно деловање;

- Заједничка примена са сулфонамидима



# Хиолони

- Синтетски антибактеријски лекови
- Налидиксинска киселина синтетисана 1962. год
- Изостерна хетероциклична једињења:
- Деривати нафтиридина (налидиксинска киселина, еноксацин
- Деривати хиолона (норфолксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин)
- Деривати циолина (циноксацин)



Налидиксинска киселина  
Дериват 1,8-нафтиридина

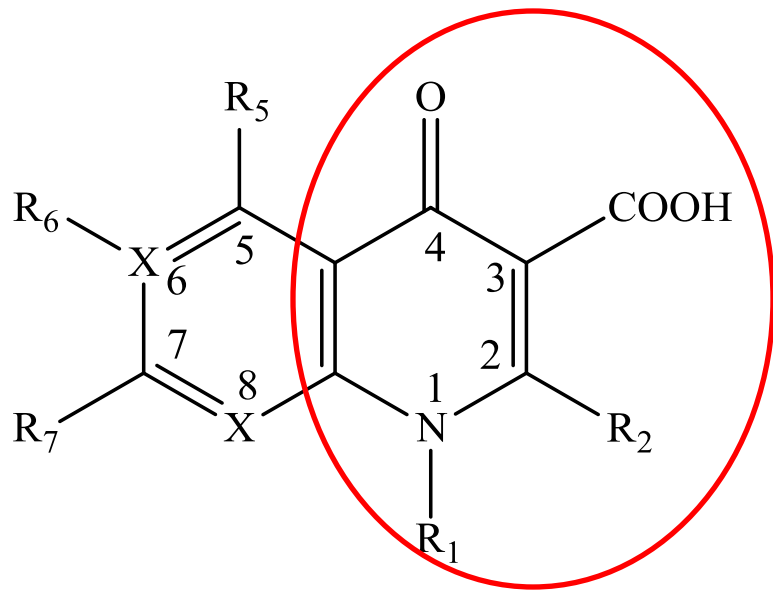
# Структура хинолонских антимикробных хемотерапевтика

Хетероциклические производные:

**1,4-дигидрохинолина,**

**1,4-дигидро-1,8-нафтиридина**

**пиридо[2,3-*d*]пиримидина.**



Фармакофора одговорна за  
антимикробну активност:

**1,4-дигидро-4-оксо-3-пиридинкарбоксилна  
киселина**

# Механизам дејства

1. Блокирају синтезу бактеријске ДНК инхибицијом бактеријске **топоизомеразе II** (ДНК гиразе) и **топоизомеразе IV**.
1. Инхибицијом ДНК гиразе спречава се опуштање (развијање) супер замотаног ДНК ланца што је потребно за нормалну транскрипцију и репликацију.
2. Инхибиција топоизомеразе IV омета се дељење хромозомске ДНК у одговарајуће ћелије (бактерије) ћерке током ћелијске (бактеријске) деобе.

# Резистенција на хинолоне

## 1. Спонтане мутације на различитим локацијама ДНК гиразе

Промене у аминокиселинском саставу ензима

Спонтане мутације топоизомеразе IV.

## 2. Промене везане за трансмембранске протеине (смањен улазак или појачано “избацивање” лека из ћелије).

## 3. Плазмид посредована резистенција (протеин-протеин интеракција):

Продукција 219-aa протеина (пентапептид) који се везује за ДНК гиразу и топоизомеразу IV и спречава њихову инхибицију од стране хинолона.

# Фармакокинетика хинолона

- Лако се апсорбују при *per os* примени, храна-лек и лек-лек интеракције.
- Слабо се везују за протеине плазме
- Биотрансформишу се у јетри формирањем глукуронида (карбоксилна група у положају 3)
- Примарни пут је ренална елиминација (тубуларна секреција и гломеруларна филтрација).

## Нежељена дејства хинолона

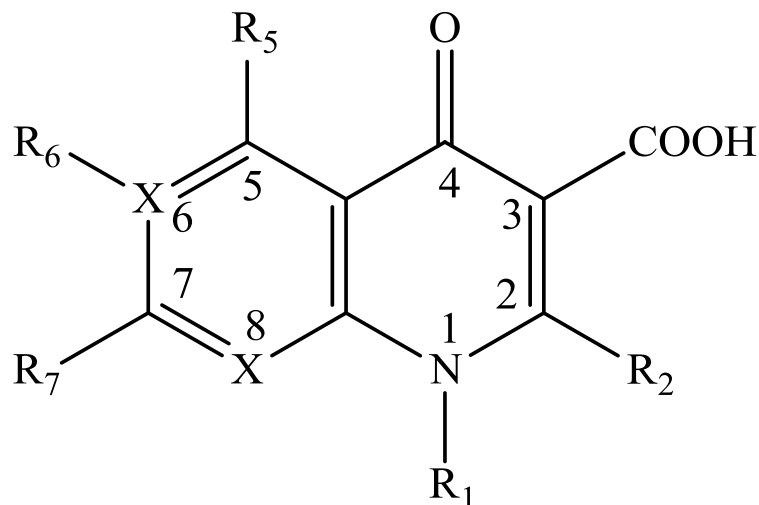
- ❖ Фотосензитивне кожане реакције (ломефлоксацин и перфлоксацин);
- ❖ Мучнина, повраћање, дијареја;
- ❖ Хепатотоксичност (тровафлоксацин);
- ❖ Оштећење хрскавице зглобова (**артропатија**). **Не користе се код пацијената испод 18 година старости.**
- ❖ ЦНС ефекти (вртоглавица, несаница, промене расположења);
- ❖ Анафилакса и агранулоцитоза (ретко);
- ❖ Продужење КТ интервала у електрокардиограму (спарфлоксацин и грепафлоксацин).

# Терапеутска употреба хинолона

- Инфекције респираторног система (широка употреба): пнеумоније, атипичне пнеумоније, бронхитис...
- Генито-уринарне инфекције: компликоване *E.coli* инфекције, *N. gonorrhoea*, *S.trachomatis*, *Chlamidia*, простатитис;
- Инфекције коже и меких ткива (са изузетком инфекција чији је узрочник *S.aureus*);
- Бактеријске дијареје: *shigela*, *salmonella*, *E.coli*, *Campylobacter jejuni*.



# SAR

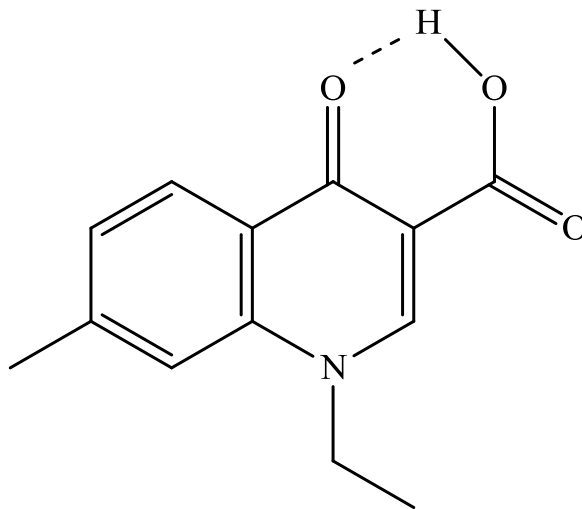


- Изостерна замена атома азота угљеником у позицији 2 даје цинолоне, у позицији 8 1,8-нафтиридине при чему се задржава активност
- Супституција пиперазинил и 3-аминопиролиднил супституентима на позицији 7 повећава активност према *P. aeruginosa*
- Супституција атомом флуора у позицији 6 такође се повећава активност
- Супституција алкил групама у позицији 1 (метил, етил, циклопропил) повећава активност
- Арилна супституција у положају 1 (2,4-дифлуорофенил група) повећава активност
- Кондензација прстенова у позицијама 1,8, 5,6 и 7,8 повећава активност

Генерација	Представници	Спектар дејства
Прва	Налидиксинска киселина Пиромидна киселина Пипемидна киселина Оксолинска киселина Циноксацин	Грам-негативни микроорганизми (без дејства на <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )
Друга	Еноксацин Норфлоксацин Ципрофлоксацин Офлоксацин Руфлоксацин Надифлоксацин Ломефлоксацин Флероксацин	Грам-негативни микроорганизми (укључујући <i>P. aeruginosa</i> ) Одређени грам-позитивни микроорг. ( <i>S.aureus</i> )
Трећа	Спарфлоксацин Темафлоксацин Левифлоксацин Тозуфлоксацин	Као друга генерација; Проширен грам-позитиван спектар; Проширен спектар дејства према атипичним микроорганизмима.
Четврта	Гемифлоксацин Гатифлоксацин Моксифлоксацин Тровафлоксацин	Као трећа генерација; широк анаеробни спектар.

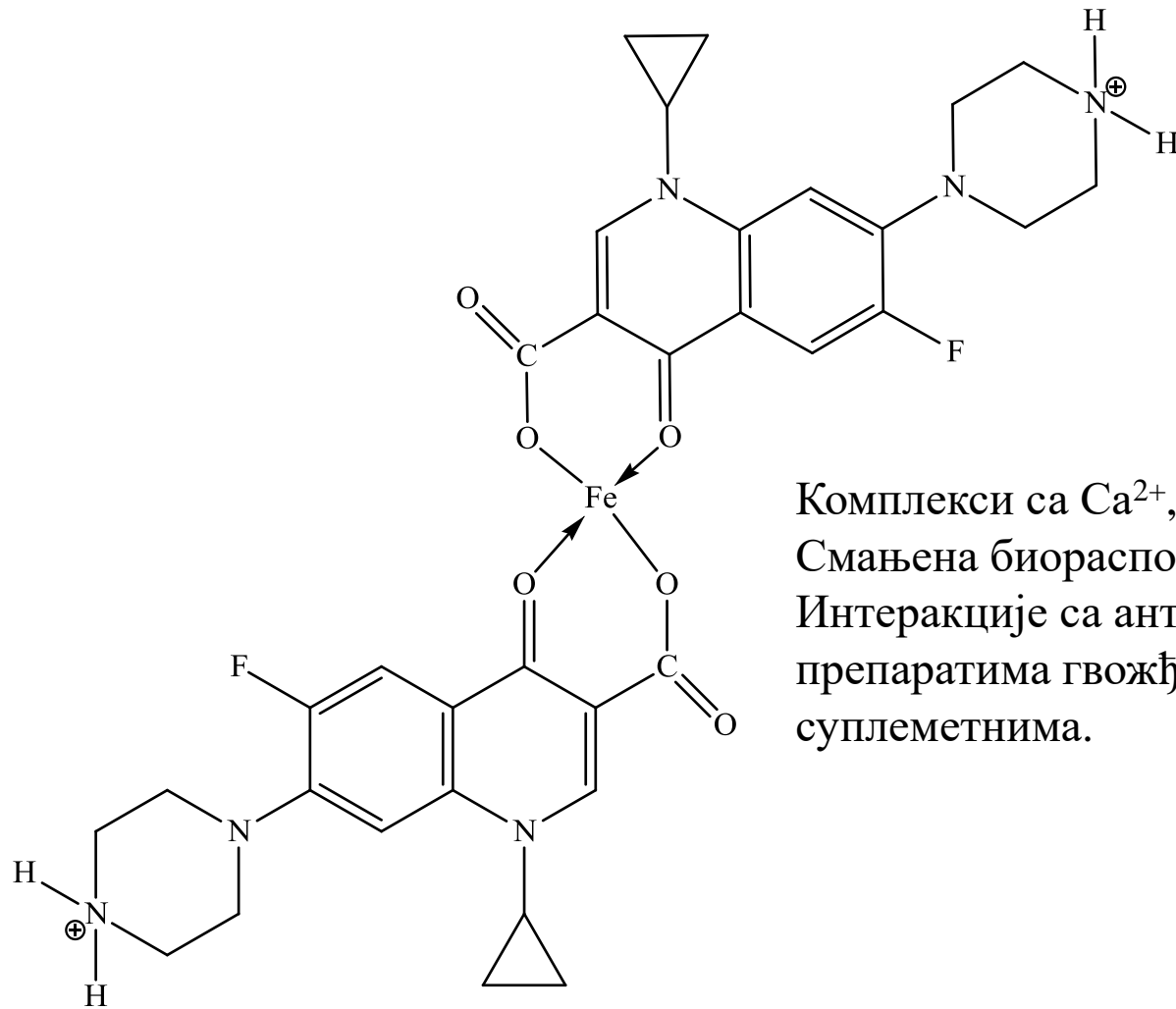
# Хемијске особине хинолона

- Амфотерна једињења (катјонски, анјонски, нејонизовани облици, *zwitter* јони- у зависности рН средине);
- рКа хинолона прве генерације: 5,4-6,4 (грађење водоничне везе).



- рКа хинолона са азотом у C7: 8,1-9,3 (при физиолошком рН се налазе у облику *Zwitter* јона).
- Могућност грађења хелатних комплекса (поларне функционалне групе у C3 и C4)

# Формирање хелатних комплекса хинолона са металним јонима

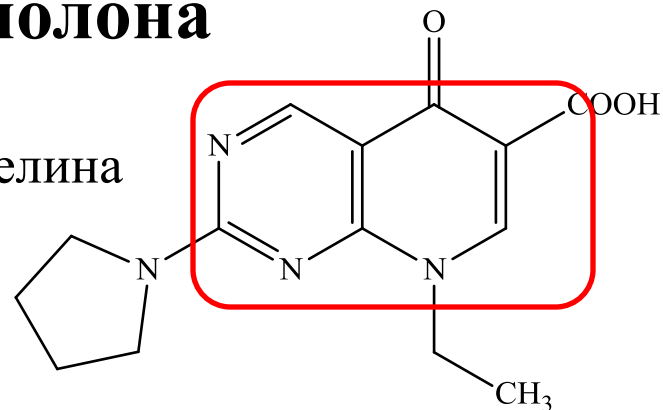


Комплекси са Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Bi<sup>3+</sup>, Al<sup>3+</sup>, Fe<sup>3+</sup>;  
Смањена биорасположивост *per os*;  
Интеракције са антацидима,  
препаратима гвожђа, дијететским (минералним)  
суплементима.

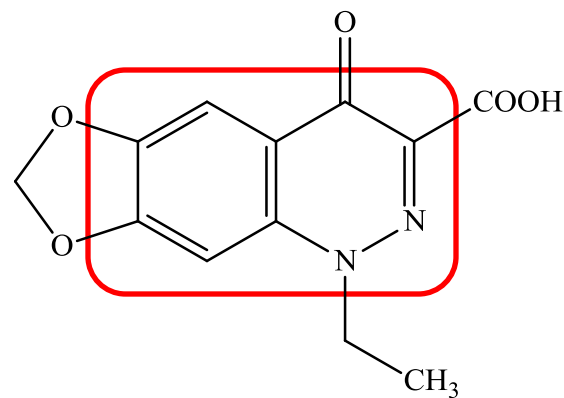
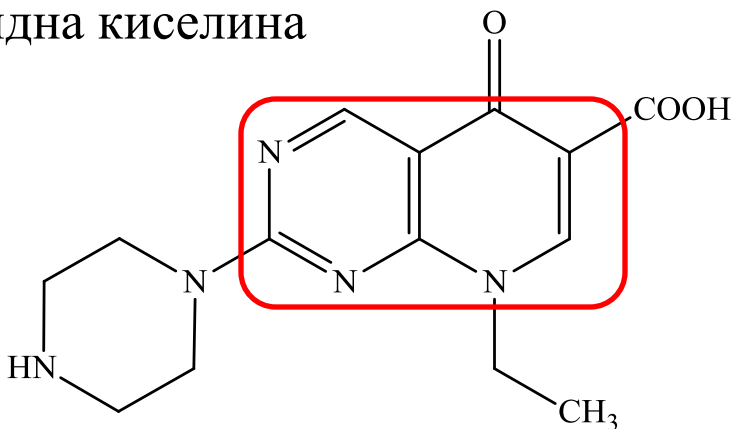
Структура 1:2 (метал:лиганд) хелата  
ципрофлоксацина са Fe<sup>3+</sup>

# Прва генерација хинолона

Пиромидна киселина

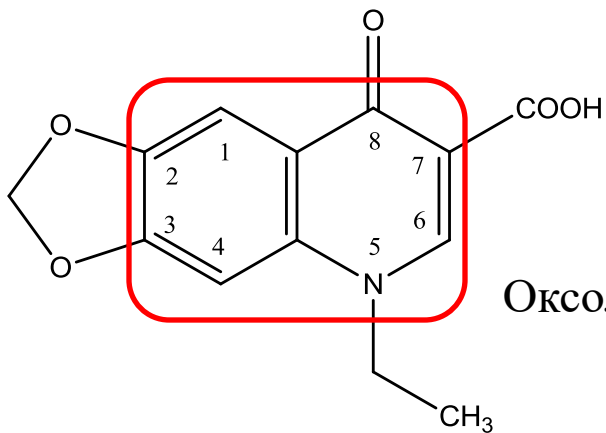


Пипемидна киселина



Циноксацин

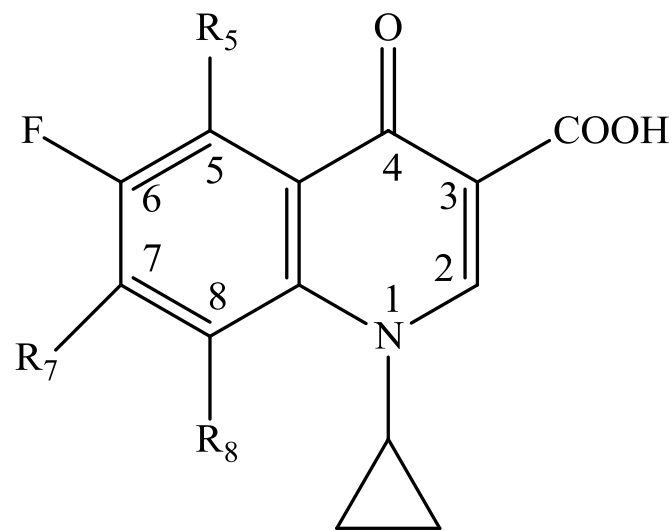
2-аза изостер оксолинске  
киселине



Оксолинска киселина

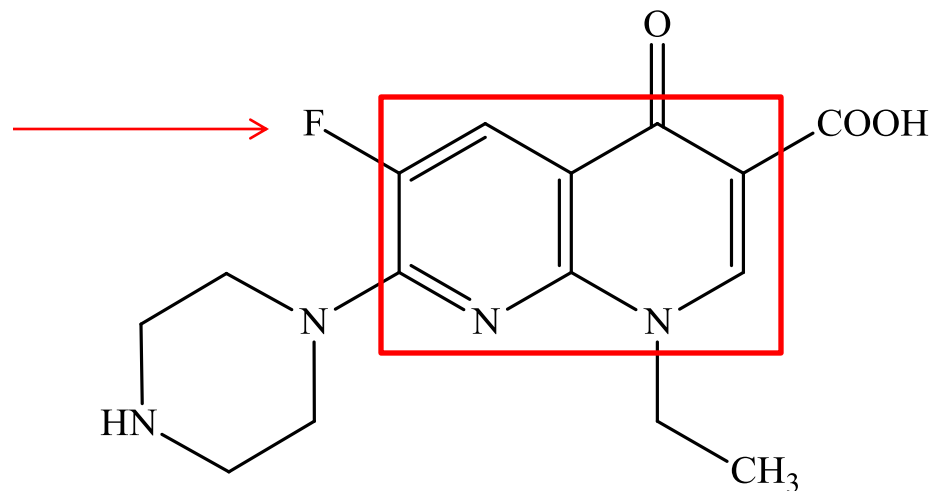
# Флуорохинолони

- Флуор у С6 повећана активност према Г(-) бактеријама, шири антибактеријски спектар, изражена бактерицидна активност, боље фармакокинетичке особине и боља подношљивост
- Флуор у С6 и присуство базних супституената у С7-липофиност, поларност, повољна електронска конфигурација, шири антимикуробни спектар, побољшање биодистрибуције.
- Широка терапијска примена: инфекције уринарног тракта, коже, меких ткива, респираторног тракта, полних инфекција, инфекције костију и зглобова.

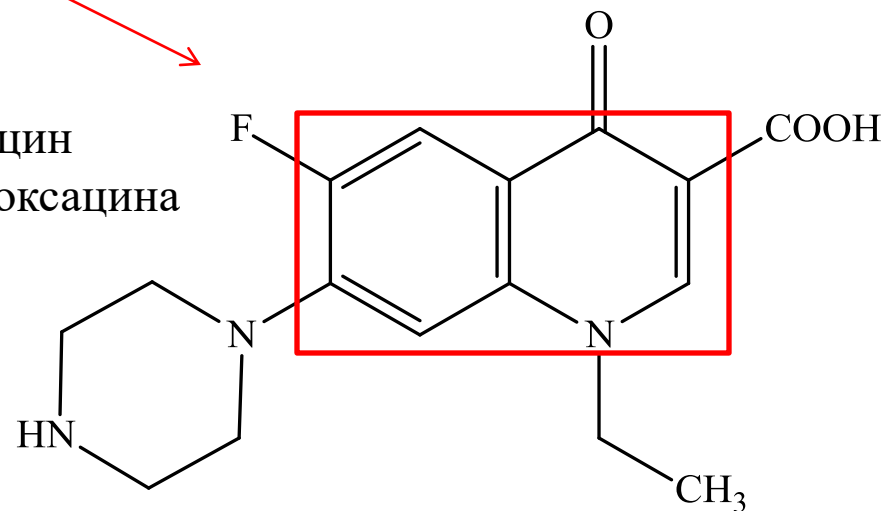


# Друга генерација хинолона

Еноксацин



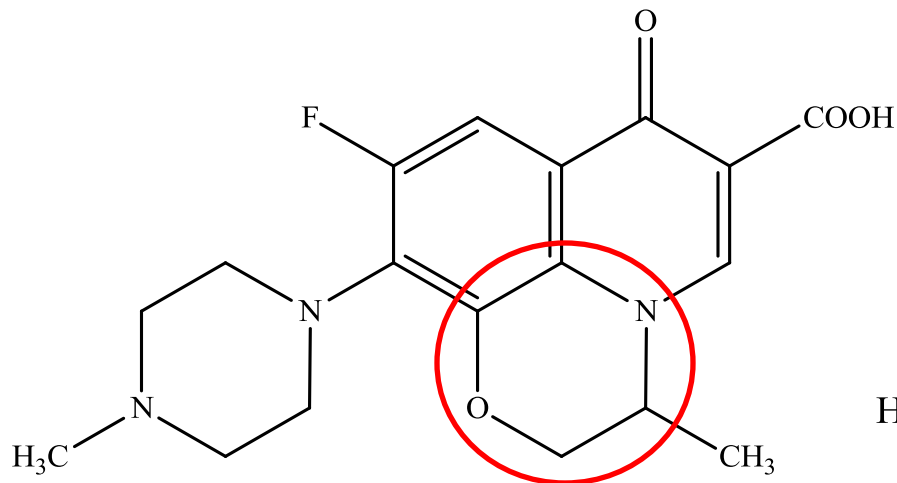
Норфлоксацин  
8-аза изостер еноксацина



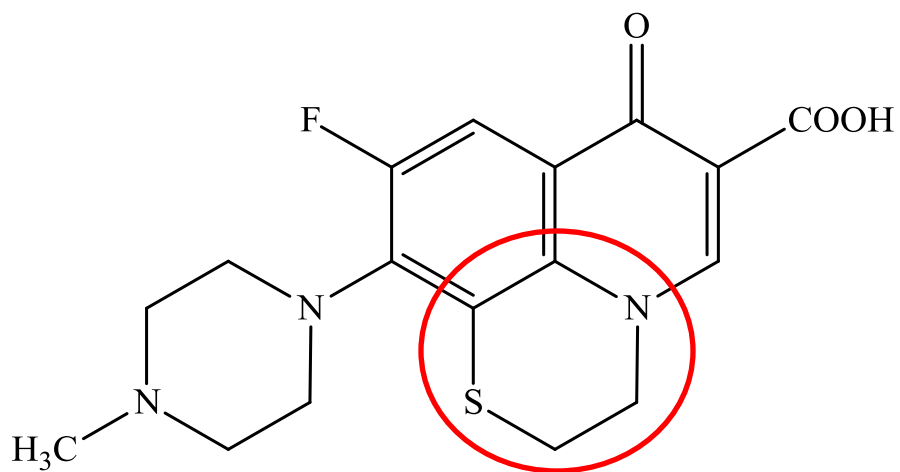
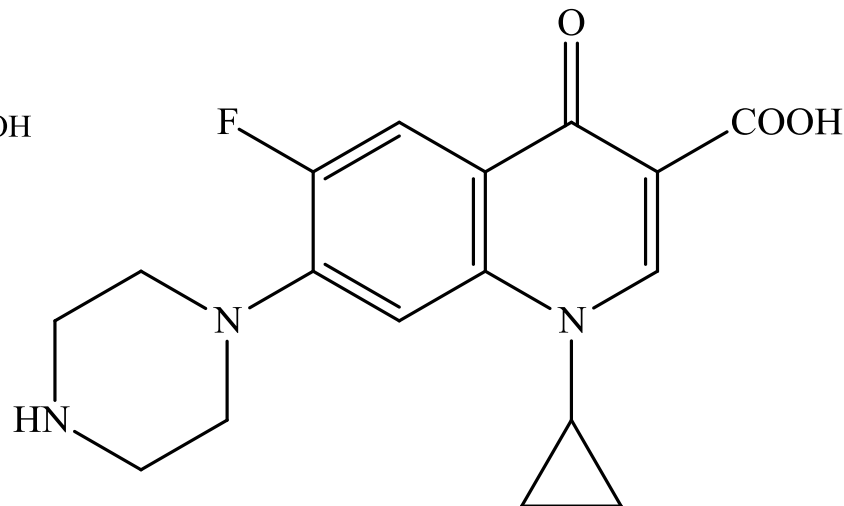
# Друга генерација хинолона

Офлоксацин

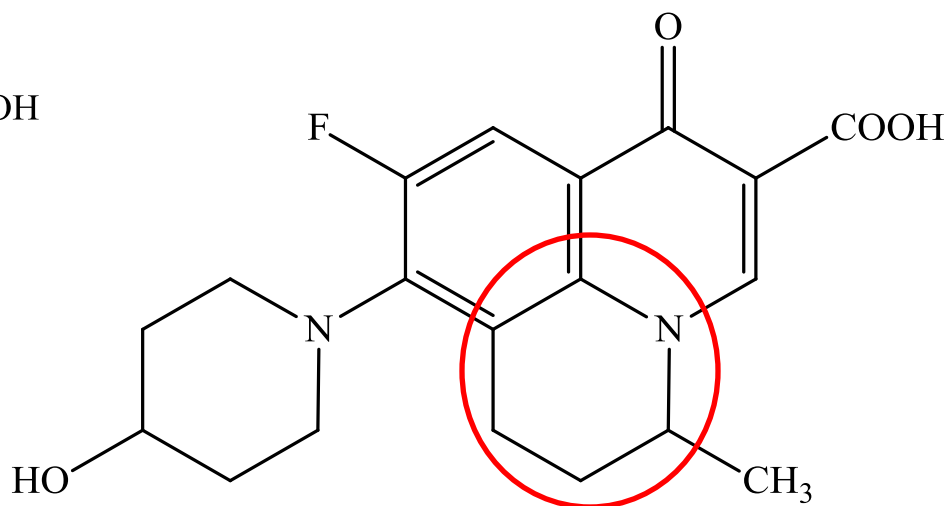
(S)-енантиомер (левофлоксацин)



Ципрофлоксацин



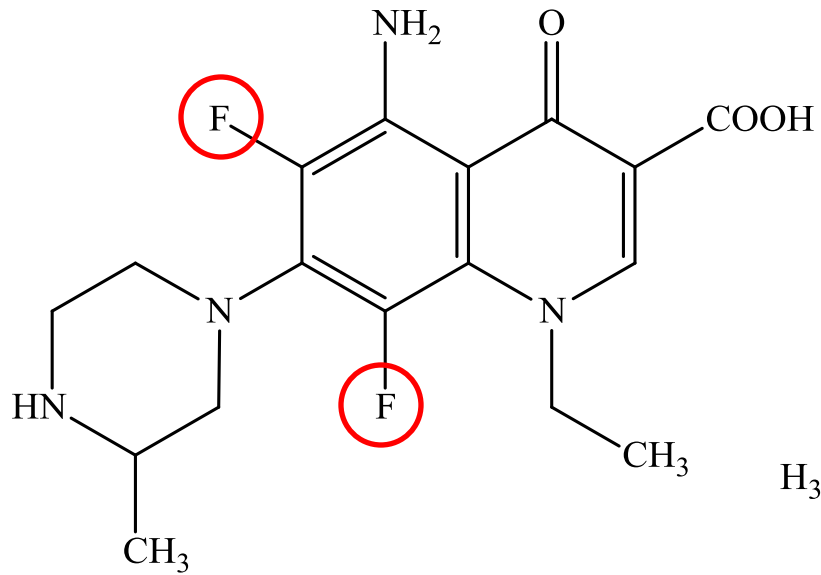
Руфлоксацин



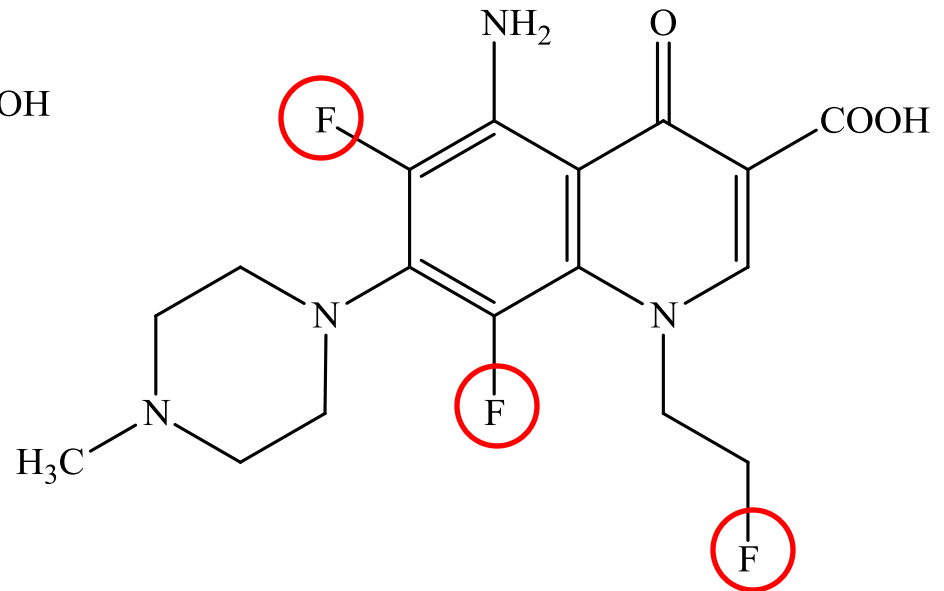
Надифлоксацин



## Друга генерација хинолона

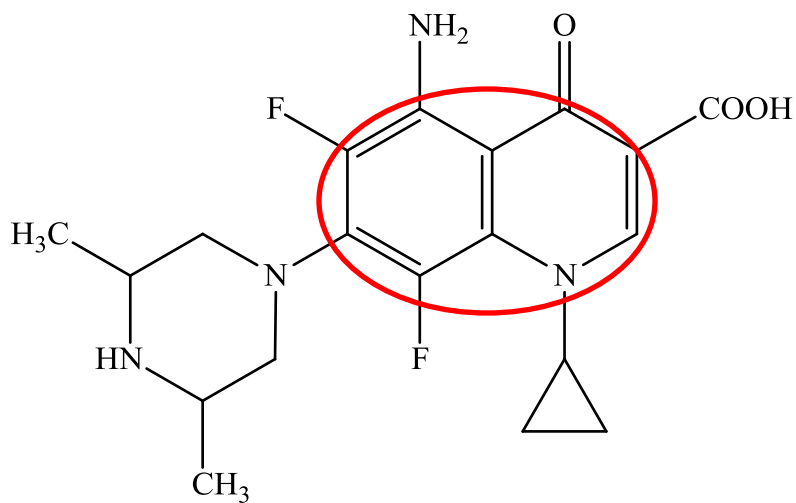


Ломефлоксацин

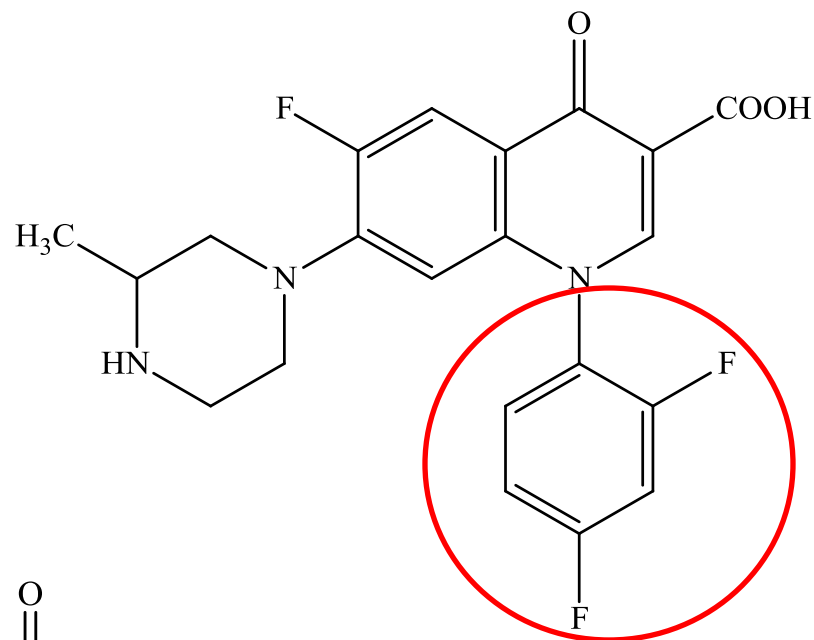


Флероксацин

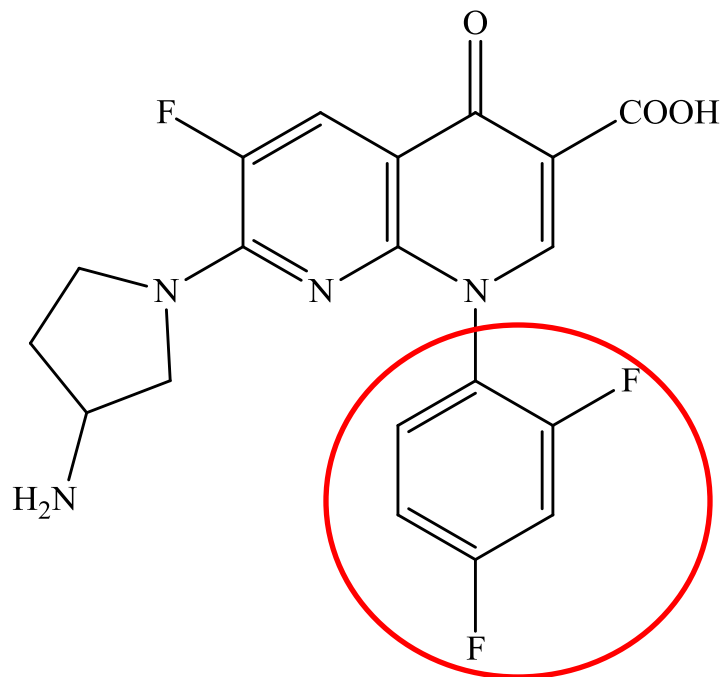
# Трећа генерација хинолона



Спарфлоксацин

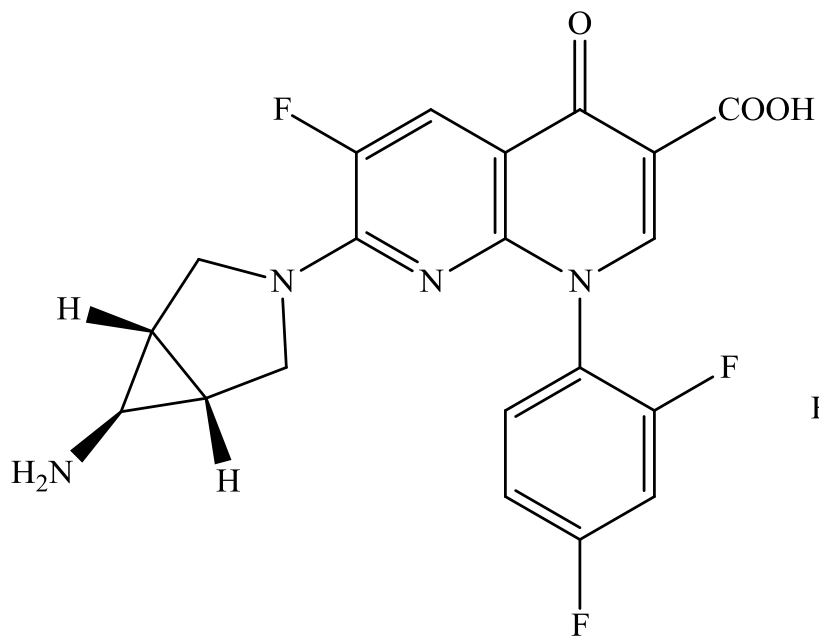


Темафлоксацин

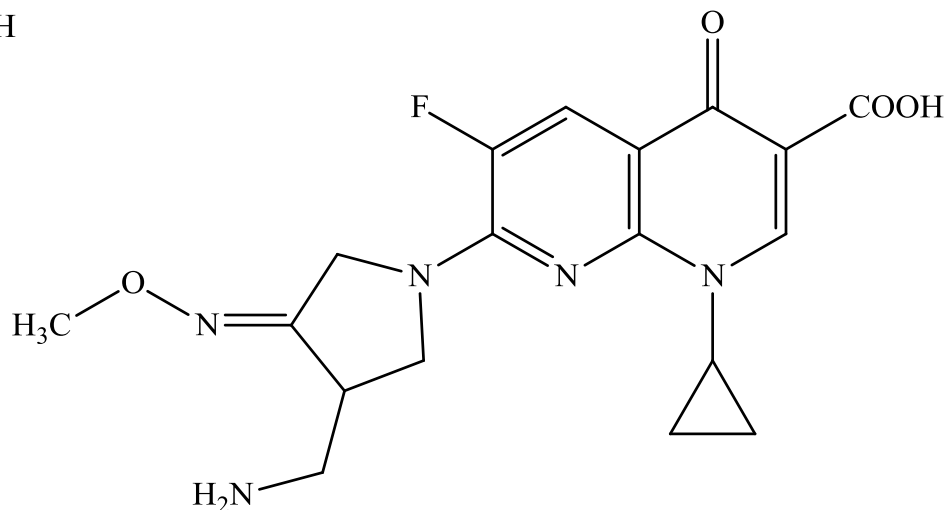


Тозуфлоксацин

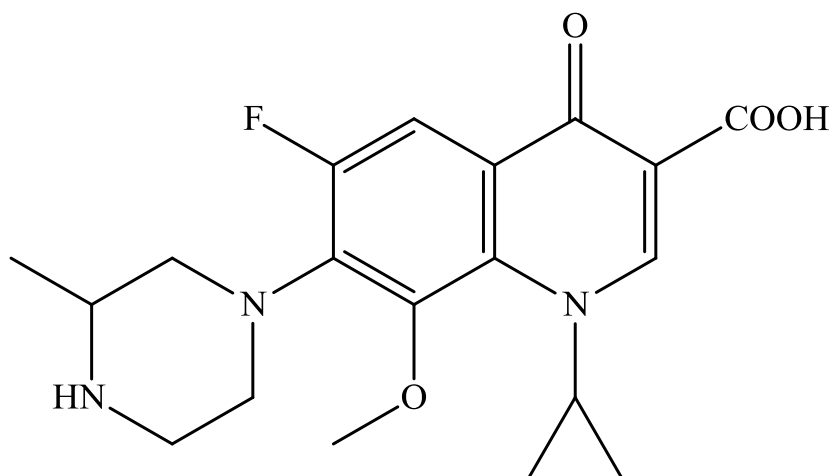
# Четврта генерација хинолона



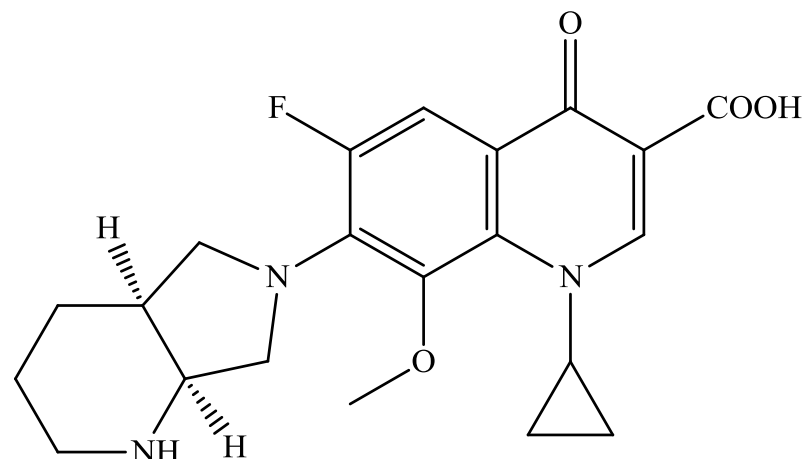
Тровафлоксацин



Гемифлоксацин



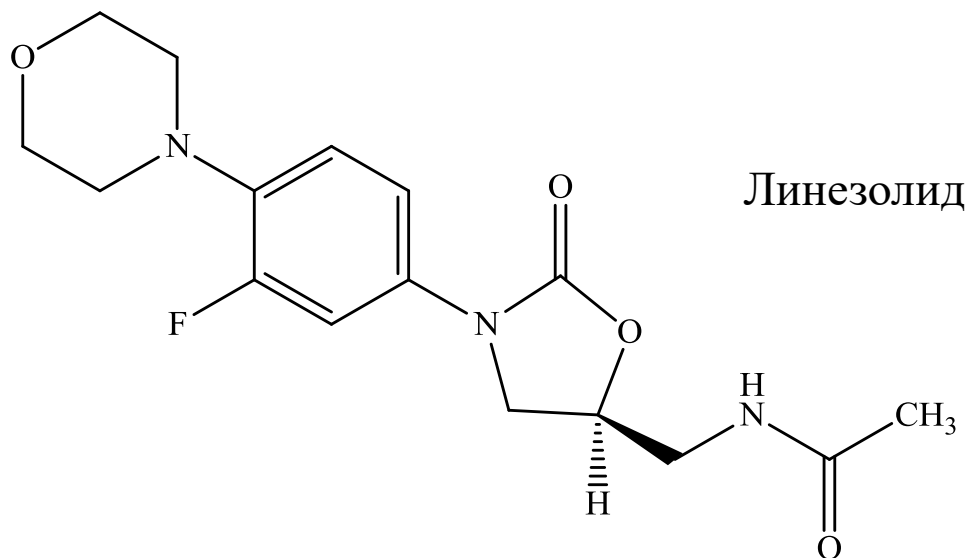
Гатифлоксацин



Моксифлоксацин

# Оксазолидинони

- Механизам дејства: Везивање за 30S и 50S рибозомске субјединице РНК и ометање стварања иницијалног комплекса у биосинтези протеина
- Нови механизам дејства-мала могућност развоја резистенције;
- Нежељена дејства: супресија коштане сржи, периферна и оптичка неуропатија, лактатна ацидоза и серотонински синдром.



Линезолид

Примењује се *per os* и парентерално.