

ANTIMIKOTICI

Mikoze - infekcije patogenim gljivicama, sistemske i lokalne.

Najčešći izazivači mikoza:

- ☆ *Candida spp.*,
- ☆ *Aspergillus spp.*
- ☆ *Cryptococcus spp.*

Antimikotici za lokalnu primenu

POLIENSKI MAKROLIDI

- ✓ Nistatin
- ✓ Natamicin

AZOLI

Derivati imidazola

- ✓ KLOTRIMAZOL
- ✓ BIFONAZOL
- ✓ EKONAZOL
- ✓ MIKONAZOL
- ✓ IZOKONAZOL
- ✓ MIKONAZOL
- ✓ TIKONAZOL
- ✓ BUTOKONAZOL
- ✓ SULKONAZOL

Derivati 1,2,4-triazola

- ✓ TERKONAZOL

AMINI

- ✓ Naftifin
- ✓ Butenafin
- ✓ Amorolfin

RAZLIČITE STRUKTURE

- ✓ Ciklopiroks olamin
- ✓ Haloprogin
- ✓ Tolnaftat

KISELINE I DERIVATI

Antimikotici za sistemsku primenu

POLIENSKI MAKROLIDI

Amfotericin B

AMINI

Terbinafin

AZOLI

Derivati imidazola
Ketokonazol

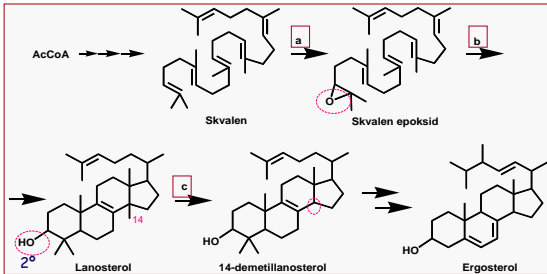
Derivati 1,2,4-triazola

Itrakonazol
Flukonazol

RAZLIČITE STRUKTURE

Flucitozin
Grizeofulvin

Mehanizam dejstva



Enzimi: a Skvalen epoksidaza (derivati alilamina i drugi tercijarni amini)
 b Skvalen epoksid ciklaza
 c Lanosterol 14a-demetilaza (dezmolaza)...AZOLI

Prirodni antimikotici-polienski makrolidi

Polienski makrolidi-konjugovani polienski makrociklični laktoni.

Strukturno se razlikuju od eritromicinskih antibiotika po veličini makrocikličnog laktona i prisustvu konjugovanog polienskog sistema koji uslovljava obojenost ovih proizvoda u čvrstom stanju.

Polienski makrolidi imaju širok antifungalni spektar.

Nistatin, amfotericin, natamicin.

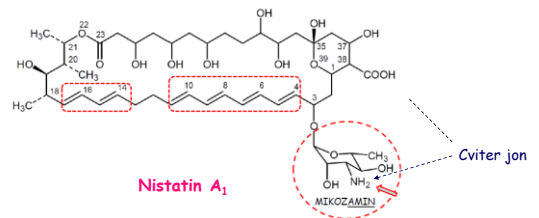
- Polienski antibiotici sa 26 atoma u makrolidu: **NATAMICIN**
- Polienski antibiotici sa 38 atoma u makrolidu: **NISTATIN, AMFOTERICIN B**

OSNOVNE STRUKTURNE KARAKTERISTIKE:

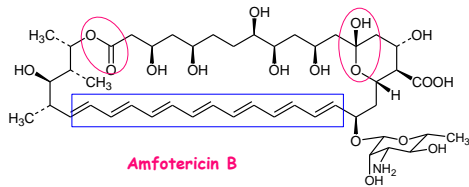
- Makrociklični lakton
- Polienska struktura (tetraeni, heksaeni, heptaeni)
- Gliozidno vezan specifični aminošećer (aminošećer mikoamin)
- Amfoterni
- Slabo rastvorni
- Fotosenzitivni

Deluju na nivou membrana patogenih gljivica vezivanjem za sterole membrane.

Ne deluju na bakterije, riketije i viruse.



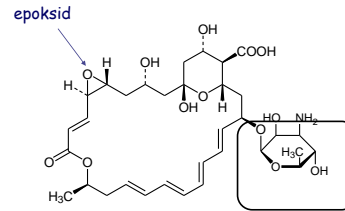
- A1, A2, A3
- Polienski makrolid (lakton) od 38 atoma (UV apsorpc.)
- Specifični šećer **Mikozmin** (3,6 dideoksi-3 amino manoz, d,d,l,l)
- Slaba rastvorljivost, gradi koloidne rastvore
- Amfoterne osobine, fotosenzitivan, nestabilan u j. kiselinama i j. bazama
- Lokalno
- Dejstvo- širok antimikotični spektar:
Candida sp., Coccidioides sp., Cryptococcus sp., Aspergillus sp



Izolovan iz *Streptomyces nodosus*

Najznačajniji prirodni antimikotik koji se koristi u lečenju sistemskih mikoza (per os i parenteralno)

- konjugovana heptaenska struktura, nestabilan (termolabilan), fotosenzitivan,
- slaba rastvorljivost u polarnim rastvaračima (suspenzije)
- potencijalne soli takođe slabo rastvorljive: 0,1 mg/ml
- Parenteralni amfotericin B sa solubilizatorom natrijum-deoksiholatom
- Lipozorni amfotericin B (*pulmonarna aspergiloza*): manje neželjenih dejstava (nefrotoksičnost, hemolitično dejstvo)



- makrociklus od 26 atoma, epoksid pentaen
- tetraenski hromofor, poluacetal, nestabilan, slabo rastvorljiv
- lokalno: 5% suspenzija u oftalmologiji - gljivične infekcije oka

Organske kiseline i derivati

lokalni antimikotici

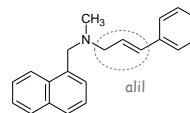
Sorbinska kiselina i njene soli $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOH}$,
 Undecilenska kiselina (so Zn^{2+}) $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$,
 Propionaska kiselina, Zn-propionat
 Kaprilna kiselina (C_8), Na kaprilat i Zn kaprilat
 Triacetin (gliceriltriacetat)
 Salicilna kiselina

Derivati alilamina i drugi tercijarni amini

Mehanizam dejstva: Inhibicija skvalen epoksidaze

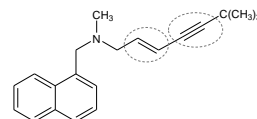
Inhibiraju biosintezu ergosterola koji izgrađuje ćelijski zid gljivica. Sadrže aril radikale, nezasićene veze ili računvaste nizove (povećavaju lipofilnost).

Lokalno, za lečenje dermatomikoza koje nisu izazvane *Candidom*.



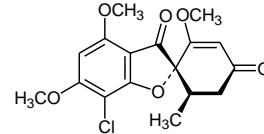
Naftifin
 (E)-N-metil-N-(3-fenil-2-propenil)-1-naftalenmetanamin

So hidrohlorid
 E izomer je aktivniji od Z
 Toksičan za humane ćelije



Terbinafin
 N-[(2E)-6,6-dimetil-2-hepten-4-inil]-N-metil-1-naftalenmetanamin

So, per os,



(1'S-trans)-7-hloro-2',4,6-trimetoksi-6'-metil-spiro[benzofuran-2(3H),1'-[2]cikloheksen]-3,4'-dion

Izolovan je iz gljivice *Penicillium griseofulvicum*.
Prirodni proizvod koji sadrži kovalentno vezani hlor.
Koristi se za lečenje sistemskih i drugih vrsta mikoza.
Spiro struktura u položaju C2.

Azoli

Azoli su derivati 1H-imidazola i 1,2,4-1H-triazola.

Mehanizam dejstva: ometaju sintezu ergosterola (esencijalni deo membrane ćelije gljivica).

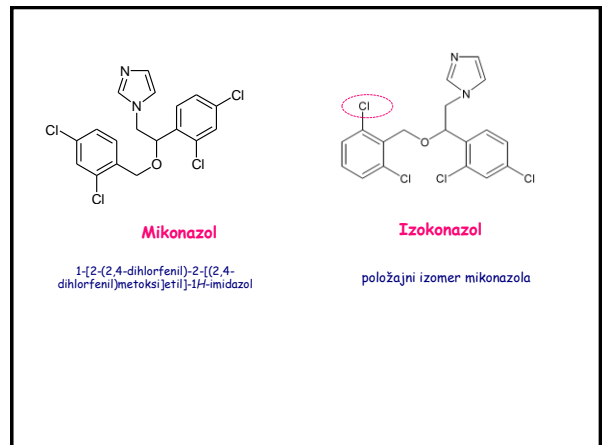
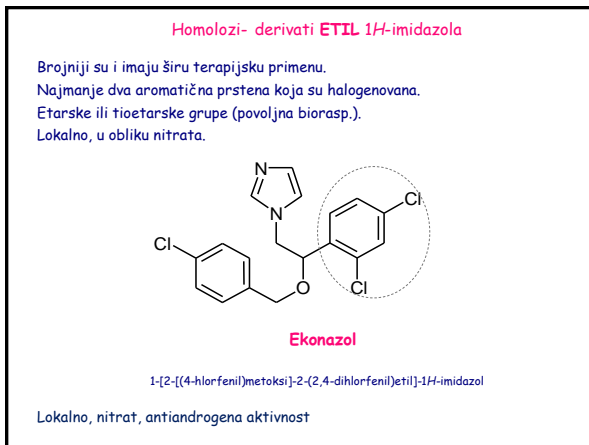
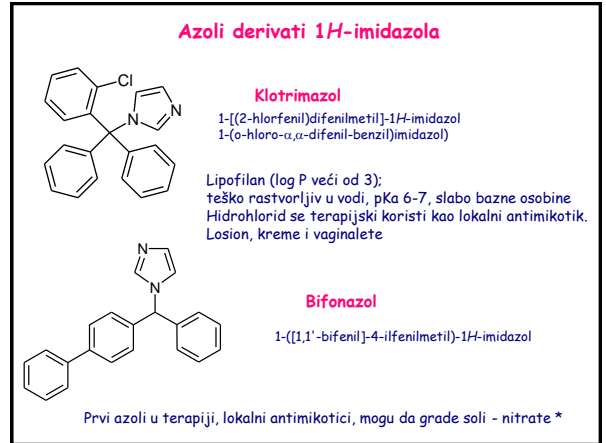
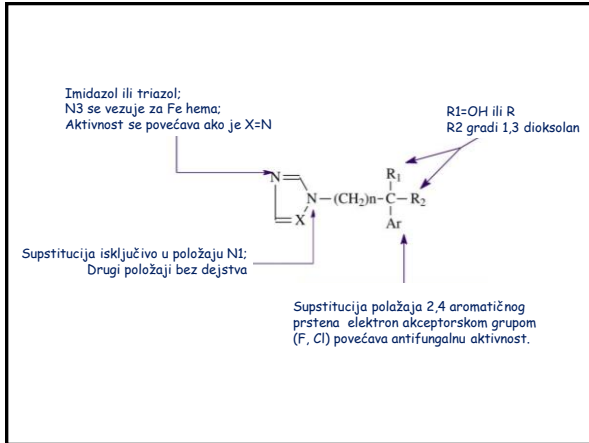
Drugi tipovi antimikotika (naftifin i drugi) deluju na druge faze enzimske biosinteze ergosterola.

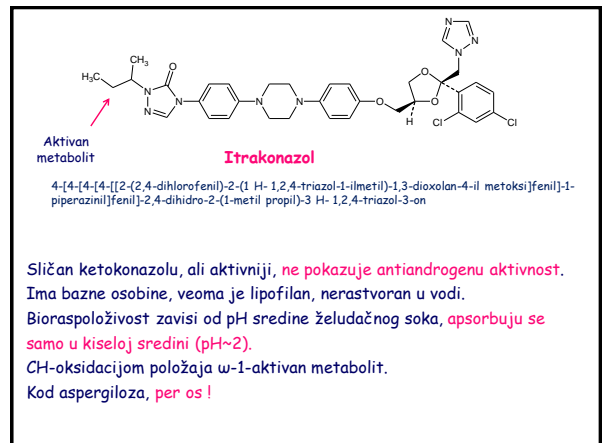
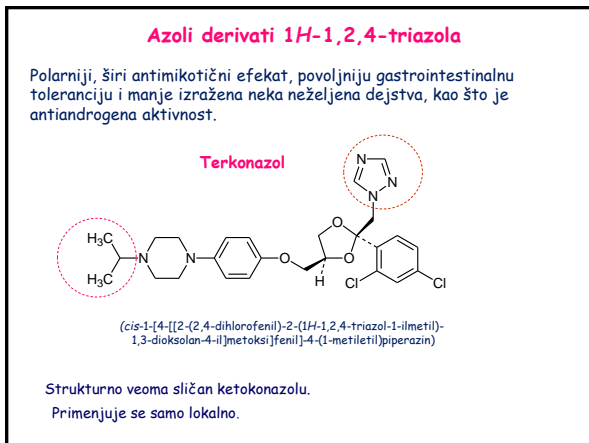
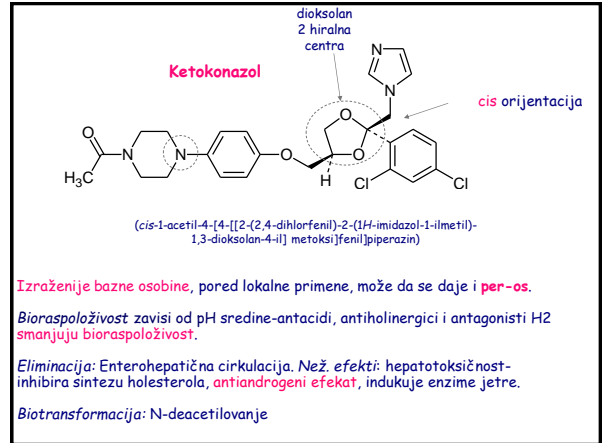
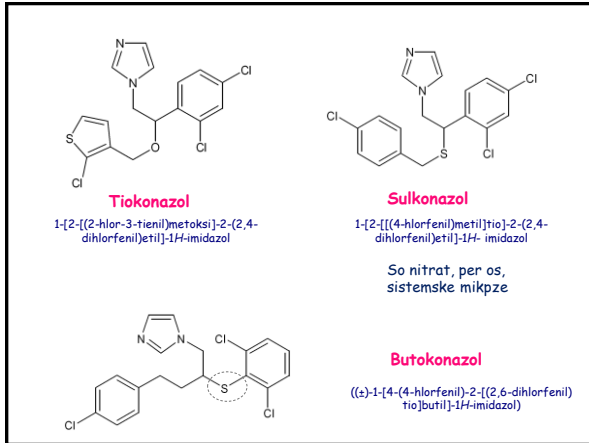
Koriste se u lečenju dermatomikoza i sistemskih mikoza.

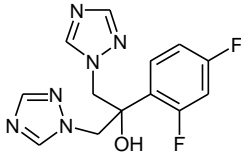
Imaju veoma širok antimikotični efekat.

Veza strukture i dejstva

- Osnovni uslov za dejstvo je prisustvo slabo baznog imidazola ili 1,2,4-triazola (pKa 6,5-6,8), koji su preko N-C vezani za ostatak strukture;
- Azot amidinske grupe (N3 kod imidazola i N4 kod triazola) se vezuje za Fe hema Cyt P 450 čime je inhibirana aktivacija molekuskog kiseonika i oksidacija steroidnog supstrata;
- Najpotentniji azoli sadrže dva ili tri Ar prstena, od kojih je najmanje 1 supstituisan halogenim (npr. 2,4-dihlorofenil, 4-hlorofenil) ili drugim nepolarnim grupama;
- Samo supstitucija u položaju 2 ili 2,4 povećava aktivnost;
- Nepolarni deo strukture svojim oblikom i veličinom oponaša prirodni supstrat (lanosterol) na koji deluje enzim 14-demetilaza;
- Slobodna baza je nerastvorljiva u vodi i rastvorljiva u većini organskih rastvarača;
- Izuzetak je flukonazol koji sadrži dva polarna triazola zbog čega je dovoljno je rastvorljiv i može se koristiti parenteralno, u obliku slobodne baze.







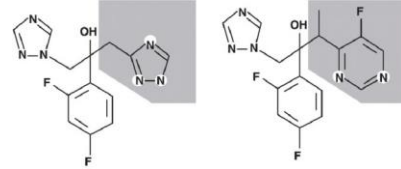
Flukonazol

α -(2,4-difluorofenil)- α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-etalol

Bis-triazolski derivat.

Bioraspoloživost pri per-os upotrebi **ne zavisi od pH sredine** želudačnog soka
Lek je izbora u lečenju meningitisa izazvanog patogenim gljivicama

FOSFLUKONAZOL -fosfatni estar flukonazola
izrazito kiselo jedinjenje (pKa 1,6), **prodrug supstanca**
koristi se kod intraperitonealnih mikoza

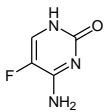


Flukonazol

Vorikonazol

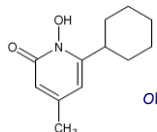
Vorikonazol: 2-(2,4-Difluoro-fenil)-3-(5-fluoro-pirimidin-4-il)-1-[1,2,4]triazol-1-il-butan-2-ol

Različite strukture



Flucitozin

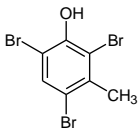
4-amino-5-fluoro-2(*H*)-pirimidinon



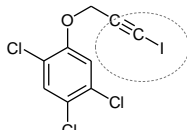
Olamin: (2-aminoetalol)

Ciklopiroks

6-cikloheksil-1-hidroksi-4-metil-2(1*H*)-piridon

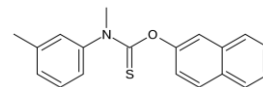


2, 4, 6-tribromkrezol
Kod dermatomikoza



Haloprogin

3-jodo-2-propinil-2,4,5-trihlorofenil etar
(antimikotična aktivnost je vezana za prisustvo joda, koristi se lokalno



Tolnaftat

O-(2-naftil)-metil-(3-metil-fenil)-tiokarbamat

Lokalni antimikotik
Inhibira skvalenepoksidazu

ANTITUBERKULOTICI

Mycobacterium tuberculosis

- Acidorezistentan bacil, rezistentan na alkohol, kiseline, alkalije i druga dezinfekciona sredstva
- Inkapsuliran
- Spori rast, teško se boji, otporan na obezbojavanje
- Bakterijski zid patogena je odgovoran za ćelijsku permeabilnost, patogenost, virulenciju, imunoreaktivnost kao i za rezistenciju mikobakterija.

Podela antituberkulotika

terapijska efikasnost/potencijalna toksičnost

1) Antituberkulotici I reda:

rifamicini (rifampin),
izoniazid,
pirazinamid,
etambutol,

2) Antituberkulotici II reda:

Aminoglikozidi (streptomycin),
p-aminosalicilna kiselina,
etionamid,
cikloserin,
kapreomicin

3) Pomoćni antituberkulotici

fluorohinoloni (ciprofloksacin i ofloksacin), klaritomicin, linezolid

Injekciona primena: streptomycin, kanamicin, amikacin, kapreomicin,

Podela antituberkulotika

Na osnovu porekla

Prinodni:

rifamicini (rifampin),
streptomycin

Polusintetski:

kanamicin,
amikacin,
kapreomicin

Sintetski:

izoniazid,
pirazinamid,
etambutol,
p-aminosalicilna kiselina,
etionamid,
cikloserin

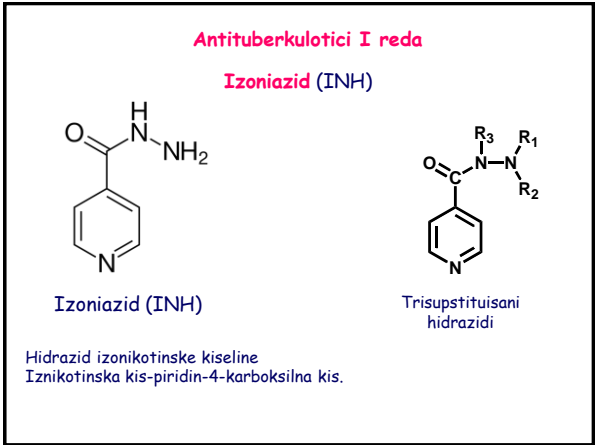
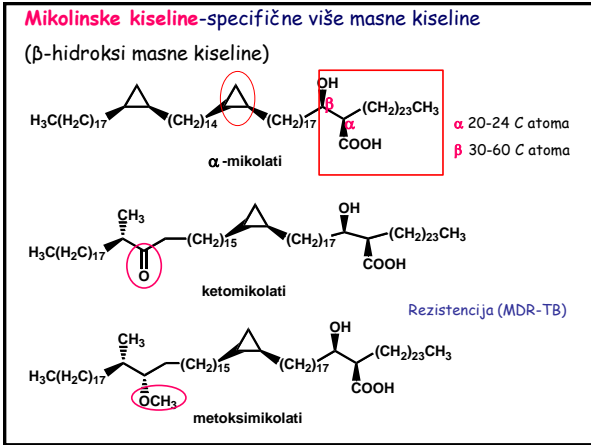
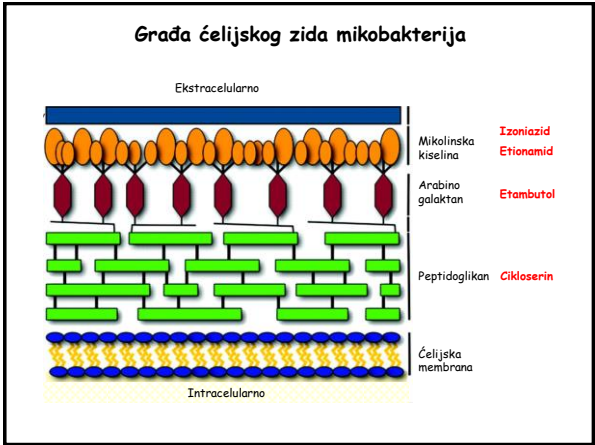
Na osnovu mehanizma delovanja

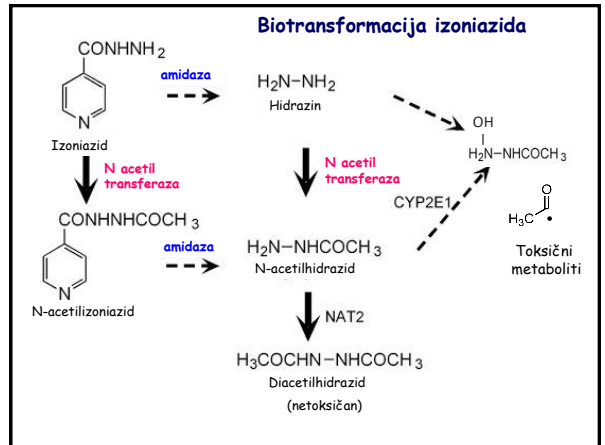
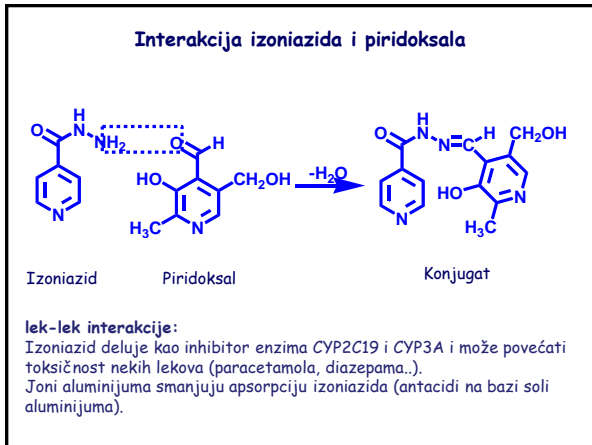
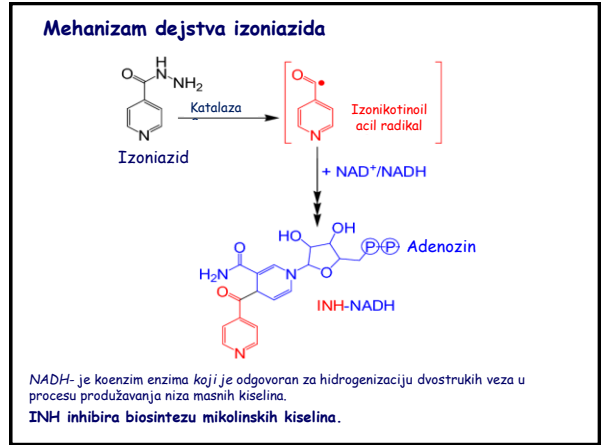
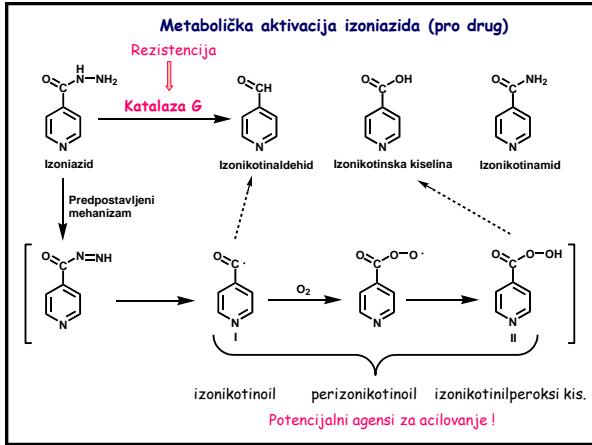
Ihbitori sinteze ćelijskih proteina/nukleinskih kiselina:

- rifamicini (rifampin),
- streptomycin
- kanamicin
- kapreomicin

Ihbitori sinteze ćelijskog zida:

- izoniazid,
- etambutol,
- etionamid,
- cikloserin

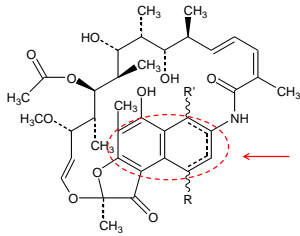




ANSAMICINI

Ansa-kopča

Streptomyces mediterranei

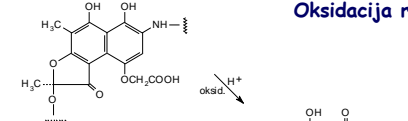


Hromofora
naftohidrohionon

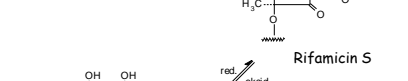
Rifamicin B	—OCH ₂ COOH	R'	—OH
Rifamicin O	—(1,3-dioxolan-4-on)-2-yl		—O
Rifamicin S	—O		—O
Rifamicin X	—N=N—		—O

Rifamicini imaju širok antimikrobni spektar, deluju i na neke viruse.

Oksidacija rifamicina B



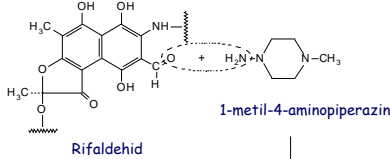
Rifamicin B-prirodni
4-O-(karboksimetil) rifamicin



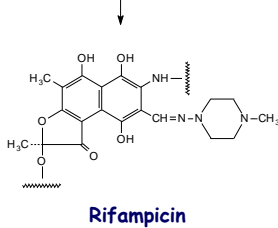
Rifamicin S
Rifamicin SV-polusint.

Parent, Na so, dodaju se antioksidansi

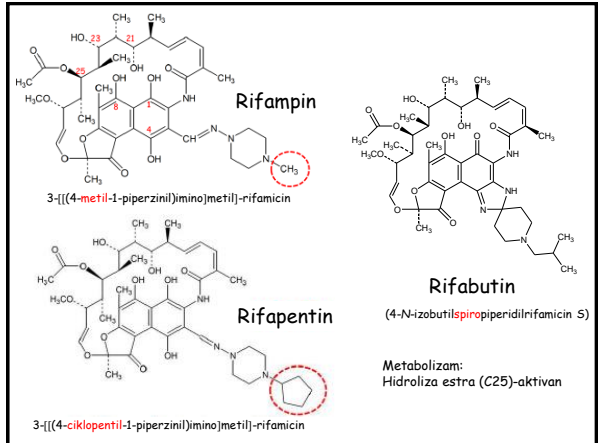
Dobijanje rifampicina (rifampina) iz rifaldehida



Cviter-jonsku strukturu
Dve Kd (fenolna grupa i piperazin)
inhibira sintezu RNK, selektivno
Baktericidno ili bakteriostatično
Per-os i parenteralno.
Najznačajniji antituberkulotik
Rifampin sa sulfonima klinički koristi i u
lečenju lepre.



Rifampicin



Rifabutin
(4-N-izobutilpiperidilrifamicin S)

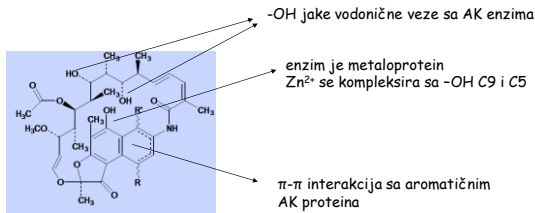
Metabolizam:
Hidroliza estra (C25)-aktivan

Mehanizam dejstva rifamicina

Rifamicini blokiraju bakterijsku DNK zavisnu RNK polimerazu (inhibicija sinteze bakterijske RNK).

Inhibicija enzima se odvija preko:

- π - π veza između naftalenske strukture i aromatičnih aminokiselina enzima
- Građenje helata između fenolnih grupa C1 i C8 i jona Zn enzima
- H-veza između alkohola na C21 i C23 sa enzimom



SAR rifamicina

- Slobodne -OH grupe su neophodne na položajima C1, C8, C21 i C23 (acetilovanjem OH grupa na C21 ili C23 gubi se aktivnost);
- Redukcijom bilo koje dvostruke veze u makrocikličnom prstenu progresivno se smanjuje biološka aktivnost;
- Otvaranje makrociklusa rezultuje inaktivacijom jedinjenja;
- Supstitucija na C3 i/ili C4 dovodi do različitog stepena antibakterijske aktivnosti.

Fizičko-hemijske osobine

- Rifampin i rifapentin su podložni oksidaciji na vazduhu (hidrohionin se oksidiše u parahionin).
- Rifamicini su cvrterjoni (rifampin ima dve Kd: fenolna grupa na pol. 4 i azot piperazinskog heterociklusa).
- Šifova baza (na C3) u strukturi rifamicina podleže hidrolizi u kiseloj sredini.

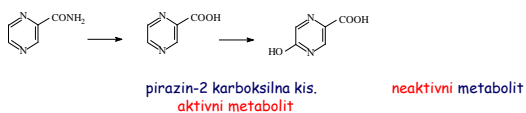
Farmakokinetičke osobine:

- Uglavnom se primenjuju **per os**, može i **parenteralno** kod pacijenata koji ne mogu primeniti lek oralnim putem. U visokom % se vezuju za proteine plazme (85-98%).
- Promenljiva bioraspoloživost (rifampin ~90%, rifabutin ~20%, rifapentin zavisno od obroka).
- Rifamicini dovode do crvenkastonarandžastog obojenja urina, stolice, pljuvačke, suza i kože.

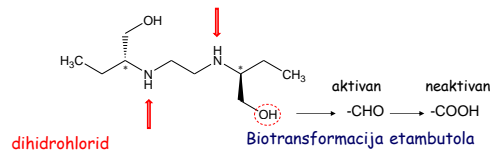
Pirazinamid (amid pirazin-2-karbonsilne kiseline)



Biotransformacija pirazinamida

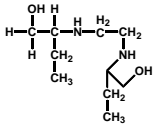


Etambutol [(+)-2,2'-(etilendiamino)-bis-1-butanol, EMB]

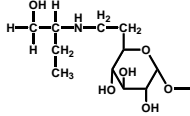


Biološka aktivnost etambutola je stereospecifična, odnosno samo (+)-stereoizomer poseduje 200 do 500 puta veću aktivnost u odnosu na (-). Hidrofilan, bioraspoloživost etambutola je visoka (75-80 %). Manje toksičan antituberkulotik.

Mehanizam delovanja etambutola



Etambutol



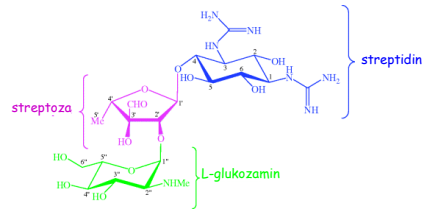
Prekursor arabinogalaktana

Strukturna sličnost etambutola i mikolata ćelijskog zida

Inhibiraenzim *arabinozil transferazu* koji je odgovoran za polimerizaciju arabinoglikana, značajne komponente koja ulazi u sastav bakterijskog zida mikobakterija.

Rezistencija je povezana sa prekomernim stvaranjem arabinozil-transferaze.

Antituberkulotici II reda (rezervni antituberkulotici)



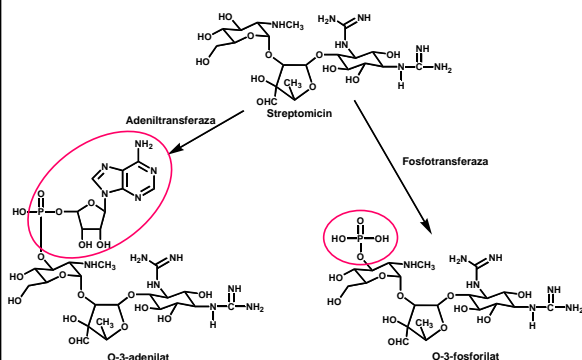
Streptomycin

Kanamycin A

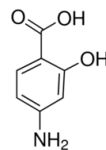
Kanamycin B

Amikacin

Mehanizam rezistencije

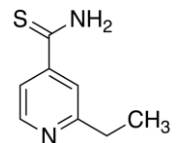


PAS i Etionamid



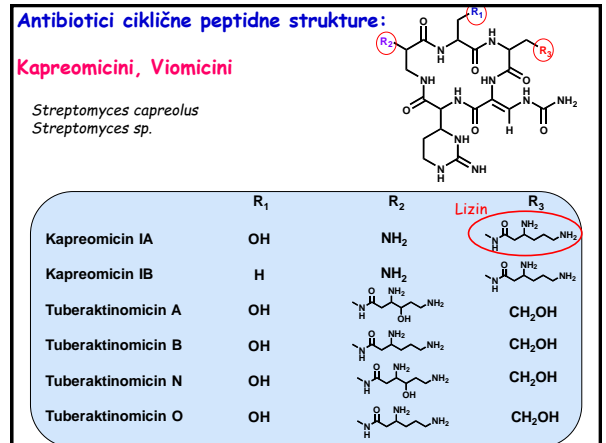
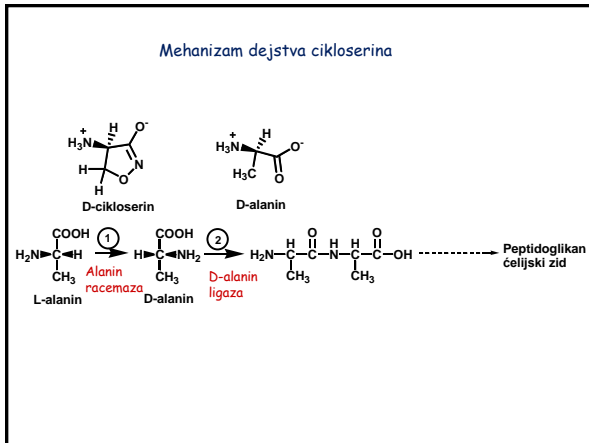
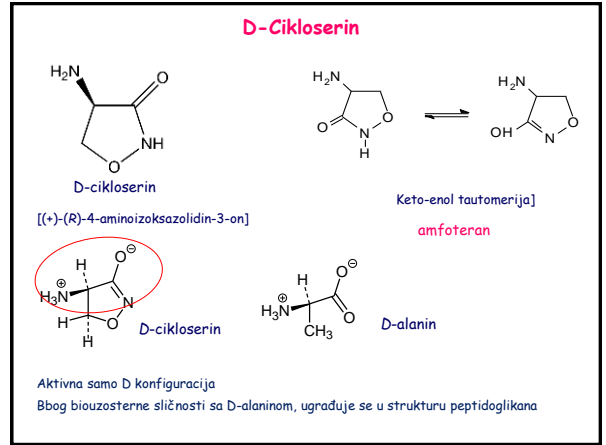
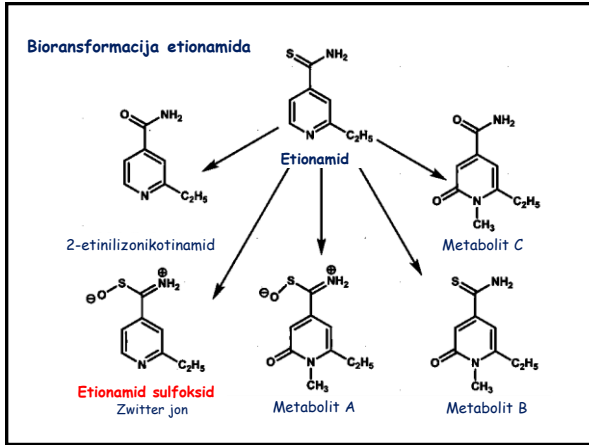
p-Aminosalicilna kis.
(PAS)

Fotosenzitivan i termolabilan.
Dekarboks. - m-aminofenol.
Jača kiselina od salicilne ($pK_a = 3,2$).
Ometa biosintezu folne kiseline.
Velike doze (15 g dnevno), dugotrajno (oštećenje sluznice želuca).
Enterosolventne tablete.



Etionamid (pro drug)
(2-etil-4-piridinokarbatoamid)

Mehanizam sličan INH, metabolički se prevode do aktivnih molekula za acilovanje.
Protionamid-strukturn analog.

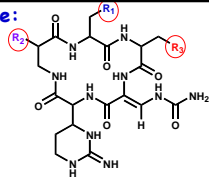


Antibiotici ciklične peptidne strukture:

Kapreomicini, Viomicini

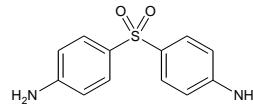
Streptomyces capreolus
Streptomyces sp.

L-ornitin i AK D-konfiguracije + lipoglikopeptidi



	R ₁	R ₂	R ₃
KAPREOMICIN IA	OH	NH ₂	
KAPREOMICIN IB	H	NH ₂	
TUBERAKTINOMICIN A	OH		CH ₂ OH
TUBERAKTINOMICIN B	OH		CH ₂ OH
TUBERAKTINOMICIN N	OH		CH ₂ OH
TUBERAKTINOMICIN O	OH		CH ₂ OH

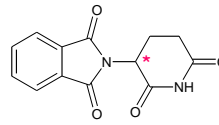
Terapija lepre



Dapson

(4,4'-diaminodifenilsulfon)

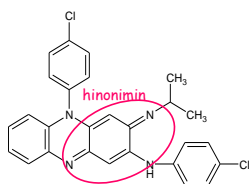
antagonista PAB
Mycobacterium leprae
biotransformacija-acetilovanje



Talidomid

(2-(2,6-dioksa-3-piperidinil)-1H-izoindol-1,3(2H)-dion).

Imunomodulator
(S)-enatiomer deluje teratogeno
U fiziološkim uslovima-racemizacija



Klofazimin

(N,5-bis(4-hlorofeni)-3,5-dihidro-3-[(1-metiletil)imino]-2-fenazinamin)

Klofazimin je fenazinska boja
Visokolipofilno j-nje.
Vezuje se za DNK (citozin, guanin).
Antiinflamatorna i i munosupresivna aktivnost.

U alternativne antituberkulotike spadaju i neki **polusintetski antibiotici** (amikacin, klaritromicin, azitromicin) i **fluorohinoloni** (ciprofloksacin, ofloksacin).

Antiparazitici

Osnovna biološka karakteristika parazita - koriste metaboličke resurse domaćina u kome egzistiraju.

Sa biološkog aspekta, u parazite spadaju veoma **heterogene grupe** jednoćelijskih i višećelijskih organizama koji, pored parazitaranog načina života, imaju i imunogene osobine.

Humani paraziti mogu se podeliti u tri grupe:

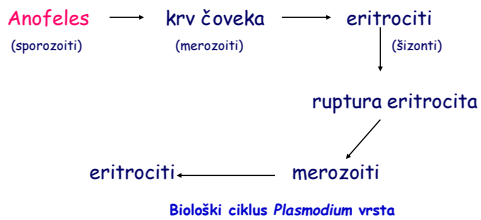
- 1) **protozoe**, jednoćelijski organizmi, 1-150 μm
- 2) **gliste (helmiti)**, višećelijski organizmi
- 3) **vektori i ektoparaziti** (insekti i drugi prenosioci parazita i drugih mikroorganizama).

1) Antiprotozoici

- ❖ Za lečenje pojedinih patoloških stanja uzrokovanih protozoama: za lečenje **intestinalnih**, kao i **tkivnih**, odnosno **sistemskih** infekcija.
- ❖ Strukturalno veoma različiti, deluju različitim mehanizmima.
- ❖ Inhibiraju biosintezu folne kiseline, izazivaju promenu pH vrednosti u esencijalnim vezikulama protozoa, inhibiraju mitohondrijalnog transporta elektrona, inhibiraju biosinteze proteina, RNK i DNK
- ❖ Izazivači: neke vrste *Plasmodium*, *Trypanosoma*, *Leishmania* i *Entamoeba histolytica*

Antiprotozoici - Antimalarici

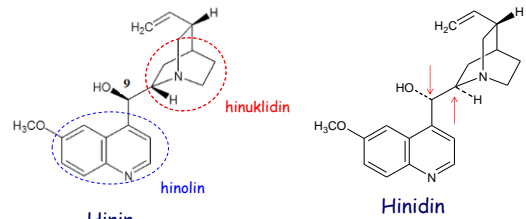
Patogene protozoe roda *Plasmodium*: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* i *Plasmodium malariae*.



Prevenција: isušivanje močvarnih terena i uništavanje prenosioca malarije, primenom insekticida

multirezistentni sojevi *P. falciparum*

Prirodni antimalarici



3R, 4S, 8S, 9R

3R, 4S, 8R, 9S

Hinin

Dihidrokloridna so kristališe kao bezvodna so, dobro je rastvorljiva u vodi, izrazito hidrolizuje i daje **jako kiselu reakciju** (1% rastvor ima pH oko 2,6). Kisela **monohidrokloridna so** kristališe kao dihidrat i u vodenim rastvorima ne hidrolizuje, pokazuje **skoro neutralnu reakciju**.

Hinin-bisulfat (hinin-hidrogensulfat); heptahidrat; v.r. pH oko 3,5.

Neutralna so, *hinin-sulfat*, dihidrat; v.r. neutralno (u pićima).

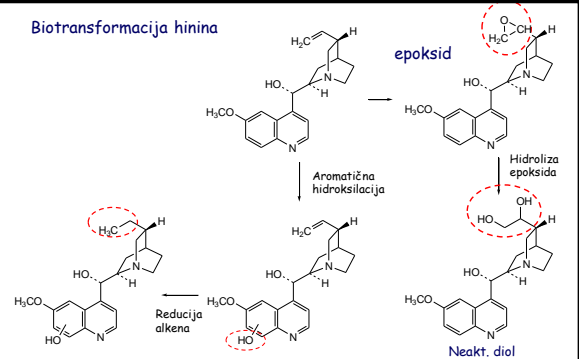
Cinhonizam /slabljenje vida i sluha (tinitus), glavobolja, disforija, mučnina, povraćanje i dijareja).

Hinidin

Denoaktivana stereoisomer

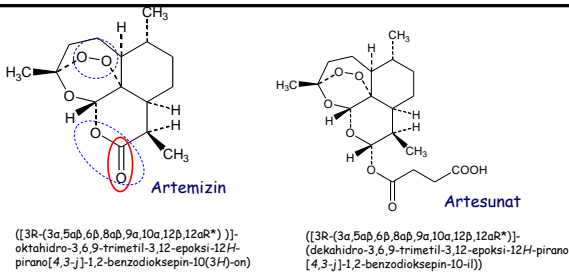
Hinidin-glukonat je preparat za parenteralnu primenu

Antimalarik izbora u lečenju malarije izazvane hlorohin-rezistentnim oblicima *P. falciparum*

Biotransformacija hinina

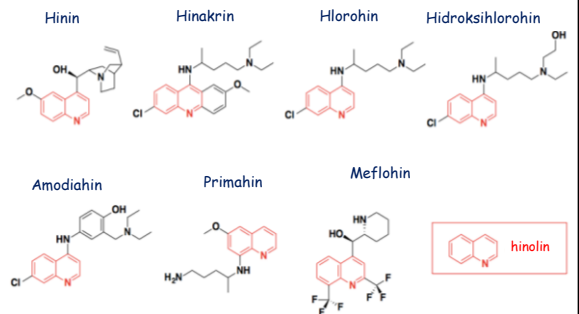
Mehanizam nepoznat, **ne parenteralno**

Kardiotoksičnost, Kurariformno dejstvo, Mala terapijska širina

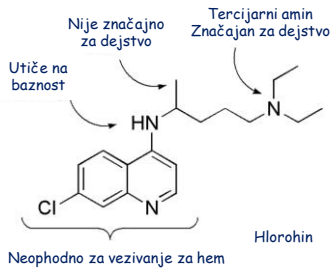


Artemizinin- prirodni proizvod (qinghaosu), pripada grupi cikličnih seskviterpenskih laktona sa 15C-atoma, koji sadrže peroksidni most. **Jako lipofilan**, dihidroartemizinin-aktivan metabolit.

Artesunat je **polusintetski, hidrofilni** derivat artemizina, monoester čilbarne kiseline. Koristi *per-os* i parenteralno (kao *prodrug*).

Sintetski derivati hinina

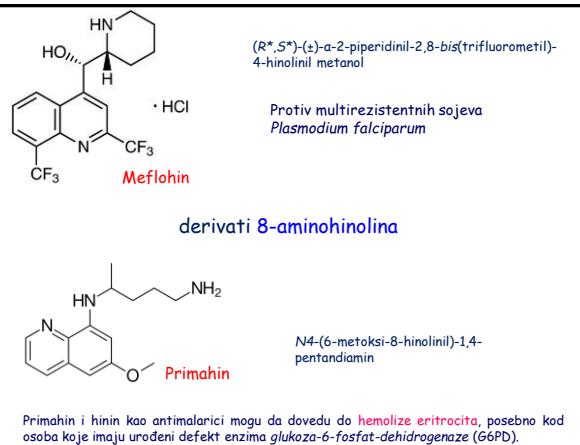
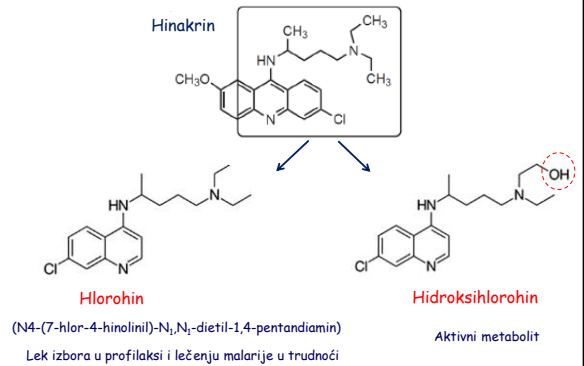
Odnosa strukture i dejstva (SAR)



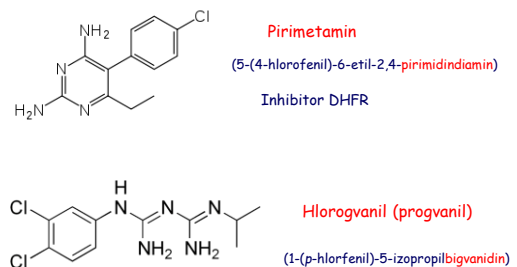
Za antiprotozoičnu aktivnost neophodno prisustvo heterocikličnog sistema sa baznim supstituentima u obliku tercijarnih amina u položajima C4 i C8.

Elektronegativni supstituenti u položajima C2, C7 i C8 imaju povoljne efekte na antimalarijsku aktivnost.

Sintetski antimalarici, derivati 4-aminohinolina

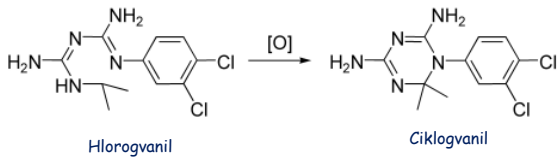


Inhibitori folatreduktaze



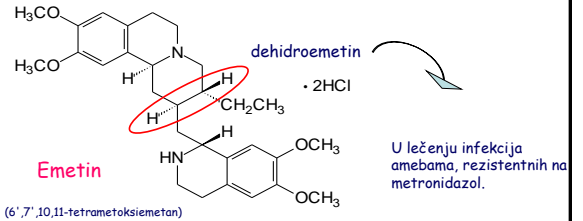
Aktivni metabolit hlorogvanila je ciklični oblik koji predstavlja diamino dihidrotriazinski derivat (ciklogvanil).

Metabolička aktivacija hlorogvanila prevođenjem u ciklični oblik (ciklogvanil)



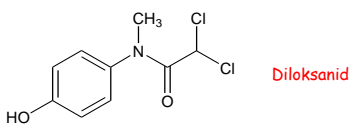
Amebicidi, trihomonacidi i antiprotozoici (tropske bolesti)

Endemska parazitarna oboljenja zastupljena u tropskim i subtropskim područjima.



Alkaloid izolovan iz ipekakuana vrsta.
Bazne osobine, soli dihidrohloridi; fotosenzitivan.
Parenteralno (sc)-antiamebik; peros-aniemetik.

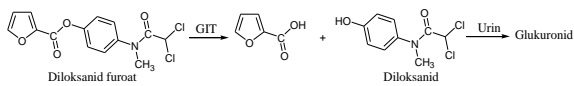
Antiamebik



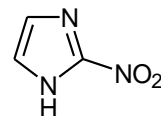
(2,2-Dihloro-N-(4-hidroksifenil)-N-metilacetamid)

Koristi se u obliku diloksanidfuroata.

Biotransformacija diloksanidfuroata u gastrointestinalnom traktu *



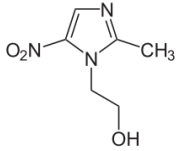
Derivati 5-nitroimidazola



Azomicin (2-nitro-1H-imidazol)

Proizvod metabolizma *Streptomyces* vrsta, koje su identifikovane u Japanu.

Izražene toksične osobine, izaziva iritaciju kože i sluzokože, terapijski nije značajan.

**Metronidazol**

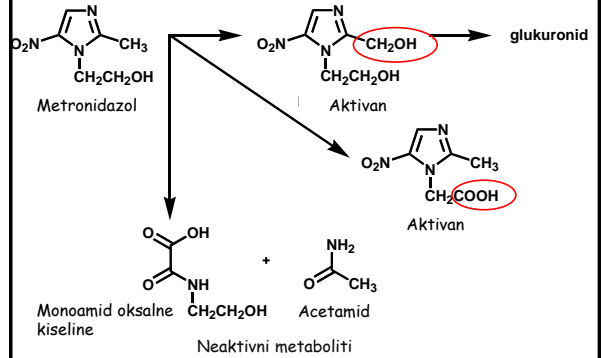
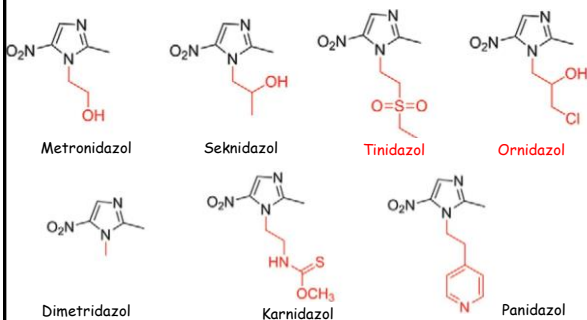
(2-metil-5-nitroimidazol-1-etanol)

Pokazuje visoku aktivnost prema vrstama protozoa *Trichomonas vaginalis* i *E. histolytica*, aktivan je i protiv anaerobnih bakterija.

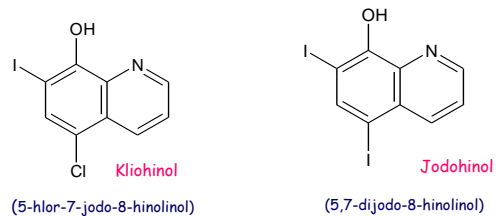
Per-os, parenteralno u obliku infuzionih rastvora u lečenju teških infekcija anaerobima, ili **lokalno** za lečenje nekih infekcija i patoloških stanja kože (terapija rozacea).

Sa antibioticima i antiulkusnim lekovima koristi se u terapiji *Helicobacter pilori*.

Mehanizam delovanja: Nitroimidazoli se ponašaju kao prolekovani, potrebna im je metabolička aktivacija redukcijom (nastaje reaktivni radikal. U reakciji se generišu superoksidni radikal anjon i druge reaktivne kiseonične vrste (ROS), koje deluju na DNK protozoa i dovode do smrti ćelija.

Biotransformacija metronidazola**Analozi metronidazola**

Tinidazol: 1-[2-(etilsulfoni)etil]-2-metil-5-nitro-1H-imidazol
Ornidazol: 1-etanol- α -(hlorometil)-2-metil-5-nitro-1H-imidazol

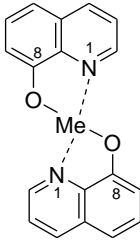
Amebicidi-derivati 8-hidroksihinolina (oksina)

(5-hloro-7-jodo-8-hihinolinol)
dermoantiseptik i antimikotik

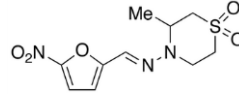
Najefikasniji i najmanje toksični u terapiji intestinalnih amebijaza.
Amfoterni, grade nestabilne fenolate.
Imaju sposobnost građenja helata.

Struktura helatnih kompleksa metalnih jona i oksina

Derivati 8-hidroksihinolina (oksina) su bidentatni ligandi i grade helatne komplekse s metalnim jonima.

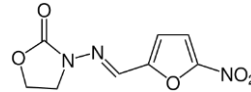


Derivati 5-nitrofurana



Nifurtimoks

(3-metil-N-[(5-nitro-2-furanil)metilen]-4-tiomorfolinamin-1,1-dioksid);



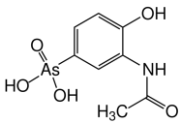
Furazolidon

(3-[[[(5-nitro-2-furanil)metilen]amino]-2-oksazolidinon).

Lokalni antiprotozoik i aniinfektiv.

Nifurtimoks i furazolidon kao antiparazitici mogu da dovedu do hemolize eritrocita.

Organska jedinjenja arsena

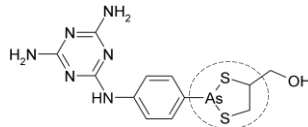


Acetarzol (V)

[(3-(acetilamino)-4-hidroksifenil] arsonska kiselina)

Sifilis, antiprotozoik, anthelmintik

Organska jedinjenja arsena inhibiraju SH grupe piruvat-kinaze protozoa i sisara (različitim afinitetom i mehanizmom).



Melarsoprol (III)

(2-[4-[(4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-il) amino]fenil]-1,3,2-ditiarsolan-4-metanol)

za lečenje afričke bolesti spavanja

2) Anthelmintici

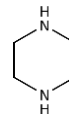
Morfološka podela parazitarnih glista (višećelijski organizmi) se vrši na *pljosnate* i *valjkaste gliste (nematode)*.

Pljosnate gliste se dele na *cestode (pantljičare)* i *trematode (metilji)*.

Strukturno, anthelmintici se veoma razlikuju, tako da nije moguća njihova klasifikacija prema strukturi.

Efikasni anthelmintici su antibiotici grupe *abamektina*-glikozidnih antibiotici u kojima je aglikon nezasićeni makrociklični lakton, strukturno sličan makrolidima.

Značajni anthelmintici su sintetska jedinjenja, derivati: piperazina, tetrahidro-pirimidina, benzimidazola i supstituisanih fenola.



Piperazin

bazne osobine, gradi stabilnu so sa limunskom i fosfornom kiselinom; fotosenzitivan je; deluje kao anthelmintik protiv *nematoda*

Mehanizam dejstva derivata piperazina

Sintetski anthelmintici vrše paralizu muskulature helminta, strukturno su slični acetilholinu (blokiraju muskarinske receptore parazita) i izazivaju neurotoksične efekte kod parazita (paralize) i eliminaciju iz gastrointestinalnog trakta.

a) Derivati piperazina i tetrahidro-pirimidina

Dietilkarbamazin
CCN(CC)C(=O)N1CCN(CC)CC1
N,N-dietil-4-metil-1-piperazin karboksamid
 Per os, citrat, protiv nematoda.

Pirantel pamoat (embonat)
CC1=CN(C)C=C1C2=CC=C(C(=O)O)C(O)C2
(E)-1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-[2-(2-tienil) etenil] pirimidin
 4,4'-metilenbis (3-hidroksi-2-naftoat)
 (= pamoat, embonat)

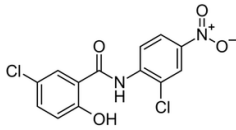
b) derivati benzimidazola

NAZIV	R ₁	R ₂
Tiabendazol *	<chem>C1=CN=C(S1)</chem>	-H
Mebendazol * 3 polimorfna oblika	<chem>COC(=O)N1C=NC(=O)N1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>
Albendazol	<chem>COC(=O)N1C=NC(=O)N1</chem>	<chem>CCSCC</chem>
Oksibendazol	<chem>COC(=O)N1C=NC(=O)N1</chem>	<chem>CCOCC</chem>
Parbendazol	<chem>COC(=O)N1C=NC(=O)N1</chem>	<chem>CCCC</chem>
Ciklobendazol	<chem>COC(=O)N1C=NC(=O)N1</chem>	<chem>C1CC1</chem>

Biotransformacija derivata benzimidazola

ne sadrži funkcionalne grupe sa heteroatomima

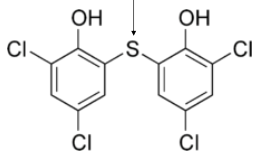
c) derivati fenola



Niklozamid

(5-hlor-N-(2-hlor-4 nitrofenil)-
2hidroksibenamid)
cestode

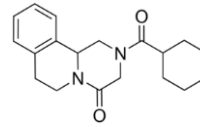
S-oksid akt.



Bitional

(2,2'-tiobis[4,6-dihlorfenol])
antiseptik, antimikotik i anthelmintik

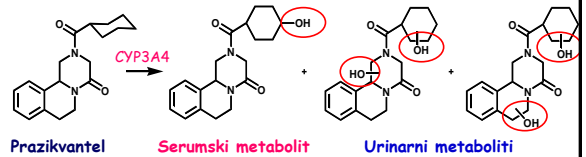
d) derivati hinolina



Prazikvantel

2-(cikloheksilkarbonil)-1,2,3,6,7,11b-heksahidro-
H-pirazina[2,1-a]izohinolin-4-on

Biotranformacija prazikvantela



Prazikvantel

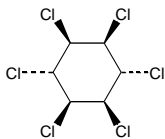
Serumski metabolit

Urinarni metaboliti

3) Pedikulocidi, skabicidi i insekticidi

Ektoparaziti su višecelijski organizmi koji egzistiraju na površini tela čoveka i životinja (vaši, skabies (šuga), buve i drugi insekti).

Veliki broj ektoparazita i insekata su **vektori** (prenosioci) infektivnih oboljenja prouzrokovanih virusima, protozoama i drugim infektivnim agensima.

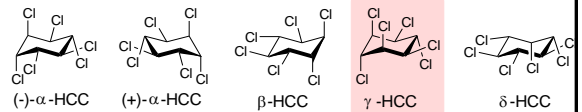


Lindan

(1a,2a,3β,4a,5a,6β)-1,2,3,4,5,6-
heksahlorcikloheksan (HCC)

γ-izomer

Fotohemijskim hlorovanjem benzena pod kontrolisanim uslovima.



Gameksan

Visoko lipofilne osobine lindana omogućavaju resorpciju kroz tvrdi, hitinski omotač insekata i parazita (insekticidno dejstvo).

Alfa-izomer (α-HCC) se ispituje kao toksična nečistoća prema farmakopejskim propisima.

Hemijski veoma stabilni, predstavljaju ozbiljan ekološki problem.

