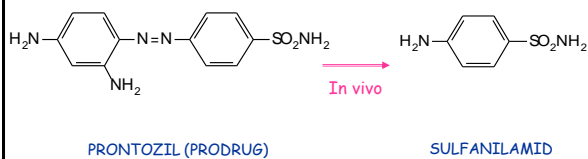


# SULFONAMIDSKI ANTIMIKROBNI LEKOVI

## SINTETSKI ANTIMIKROBNI AGENSI

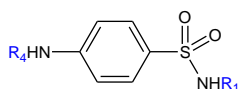
- ANTIMETABOLITI
- 1935. DOMAGK



- SULFANILAMID - PRVI KOMERCIJALNI SULFONAMID (PRONTALBIN)
- DEJSTVO NA GRAM-POZITIVNE ORGANIZME (PNEUMOKOKE, MENINGOKOKE)
- BEZ DELOVANJA NA *Salmonella*, TOKSIČNI METABOLITI

## SULFONAMIDI -N1 (N4) Supstituisani derivati sulfanilamida

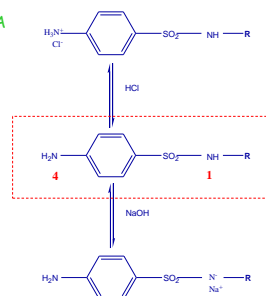
### OBELEŽAVANJE



### NOMENKLATURA:

- Kao derivat BENZENSULFONAMIDA (IUPAC)
- Kao N1,N4 supstituisani sulfanilamid
- Kao derivat heterociklusa na N1

## OSOBI NE SULFONAMIDA



- Slabo rastvorljivi u vodi (rastvorljivost zavisi od supstituenta u pol N1)
- Amfoterni
- Kiseli (pol 1), uslovljena induktivnim efektom SO<sub>2</sub>
- Slabo bazne osobine (pol N4)



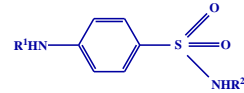
EFEKAT SULFONAMIDA SE ZASNIVA NA METABOLIČKIM RAZLIKAMA IZMEĐU HUMANIH I ČELIJA BAKTERIJA

1. Bakterije imaju enzime koji nisu prisutni u ćelijama sisara (humane ćelije ne sadrže enzim dihidopteroat sintetazu).
2. Bakterije ne poseduju transportne proteine kojim se egzogena folna kiselina doprema do ćelija.

REZISTENCIJA BAKTERIJA NA SULFONAMIDE:

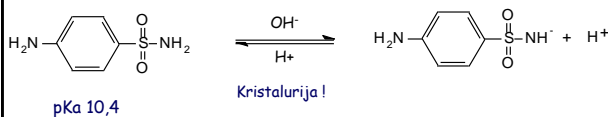
1. Modifikacija ciljnog enzima u pravcu manjeg afiniteta prema sulfonamidima.
2. Smanjena permeabilnost ćelijske membrane za sulfonamide.

VEZA STRUKTURE I DEJSTVA

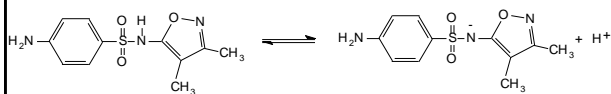


- Nesupstituisana p-amino grupa- neophodna za aktivnost; izuzetak: građenje amida (pro drug);
- Aromatičan prsten + sulfonamidska grupa- neophodna za aktivnost;
- Ar supstituent samo p-položaju; dodatna supstitucija smanjuje aktivnost (sterne smetnje);
- Azot sulfonamidske grupe može da bude primaran ili sekundaran;
- R² -jedino mesto promena (farmakokinetičke osobine leka).

Rastvorljivost sulfonamida



Na pH 7,4-99,9 % nejonizovan



Sulfizoksazol  
pKa 5

Elektron-akceptorska grupa povećava se kiselost NH protona!

Kristalurija

- povećanim lučenjem urina, koje se postiže primenom veće količine tečnosti;
- povećanjem pH vrednosti urina (uzimanjem npr. natrijum-hidrogenkarbonata);
- primenom u terapiji NI-supstituisanih sulfonamida koji imaju nižu pKa vrednost;
- u terapiji se koriste smeše sulfonamida, pri čemu se umanjuje mogućnost nastanka kristalurije.

## PRIMENA SULFONAMIDA

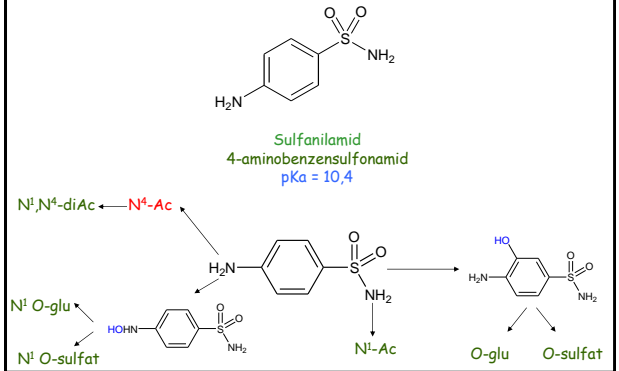
- Lekovi izbora u terapiji infekcija pre pojave penicilina
- interes za sulfonamide obnovio pojavom nove generacije sulfonamida sa produženim dejstvom (npr. Sulfadoksin)

1. infekcije urinarnog trakta
2. infekcije oka
3. infekcije mukoznih membrana
4. intestinalne infekcije

## FARMAKOKINETIKA

- Apsorpcija - GIT
- Vezuju se za proteine plazme (sulfizoksazol 30-70 %, sulfametoksazol 70 %),
- izlučuju se putem bubrega u obliku glukuronida
- Delimično se inaktiviraju acetylovanjem na položaju N-4

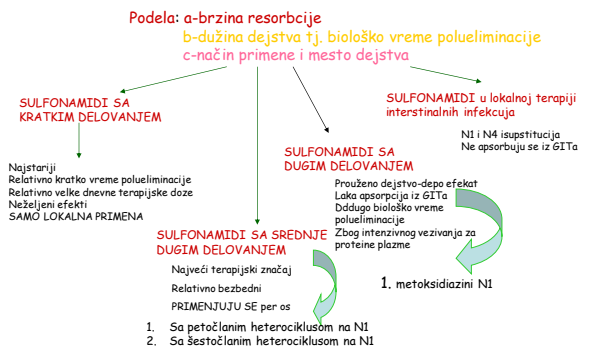
## Biotransformacija



## PODELA

- I. Sulfonamidi KRATKOG  $t_{1/2}$ , LAKO SE APSORBUJU  
(Za lokalnu primenu na koži i sluzokoži, spolja)
- II. Sulfonamidi SREDNJE DUGOG  $t_{1/2}$ , LAKO SE APSORBUJU
- III. Sulfonamidi DUGOG  $t_{1/2}$
- IV. Sulfonamidi koji se PRAKTIČNO NE APSORBUJU -  
Sulfonamidi za lokalnu terapiju intestinalnih infekcija (per os)

pKa 5,0-6,6=terapijska primena

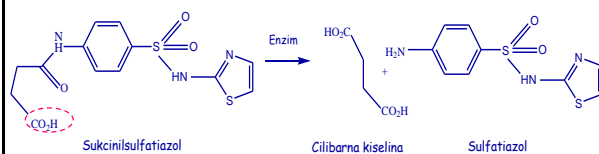


SULFONAMIDI SA KRATKIM DELOVANJEM-lokalno

NAZIV	R	STRUKTURA
		<chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)NR)cc1</chem>
SULFANILAMID	-H	<chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)N)cc1</chem>
SULFACETAMID	-COCH <sub>3</sub>	<chem>CC(=O)Nc1ccc(S(=O)(=O)N)cc1</chem>
SULFANILUREA	-CONH <sub>2</sub>	<chem>NC(=O)Nc1ccc(S(=O)(=O)N)cc1</chem>
SULFATIOUREA (u dermatologiji)	-CSNH <sub>2</sub>	<chem>NC(=S)Nc1ccc(S(=O)(=O)N)cc1</chem>
SULFATIAZOL (u veterini)	-2-tiazolil	<chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)Nc2ccsc2)cc1</chem>

Velike doze!

- Interval doziranja 6 sati, doze **4-6 g !**
- Posle primene se brzo izliučuju urinom u visokim koncentracijama-primena kod urinarnih infekcija;
- Uglavnom lokalna primena
- Slabo kisele osobine (pK 5-10), teško rastvorljivi u vodi;
- Kristaluriija- posledica slabe rastvorljivosti (sulfonamidi, acetilovani metaboliti).

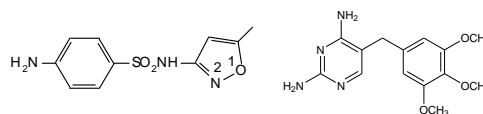


Pro drug sulfatiazola, jonizovan u slabo baznoj sredini tankog creva (ne resorbuje se). Lokalno delovanje.

SULFONAMIDI SA SREDNJE DUGIM DELOVANJEM (pKa od 5 do 7,5)

NAZIV I NOMENKLATURA	STRUKTURA
SULFAMETOKSAZOL [4-amino-N-(5-metil-3-izoksazolil) benzensulfonamid]	<chem>Cc1cc(O)n(C)cc1S(=O)(=O)Nc2ccc(N)cc2</chem>
SULFIZOKSAZOL (SULFAFURAZOL) [4-amino-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil) benzensulfonamid] <i>diolamin, Na so</i>	<chem>Cc1cc(O)n(C)c1S(=O)(=O)Nc2ccc(N)cc2</chem>
ACETILSULFIZOKSAZOL {(N-[(4-amino-fenil) sulfonil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil) acetamid)} <i>U pedijatriji (sirup)</i>	<chem>CC(=O)Nc1cc(C)c(O)n(C)c1S(=O)(=O)Nc2ccc(N)cc2</chem>
SULFAMOKSOL [4-amino-N-(4,5-dimetil-2-oksazolil) benzensulfonamid]	<chem>Cc1cc(O)n(C)c1S(=O)(=O)Nc2ccc(N)cc2</chem>
SULFAFENAZOL [(4-amino-(2-fenil-3-pirazolil) benzensulfonamid)]	<chem>c1ccc(cc1)N2C=NC(=N2)Nc3ccc(S(=O)(=O)N)cc3</chem>

Najveći terapijski značaj: sistemska primena (per os, parenteralno).



5 masenih udelova  
(400 mg)

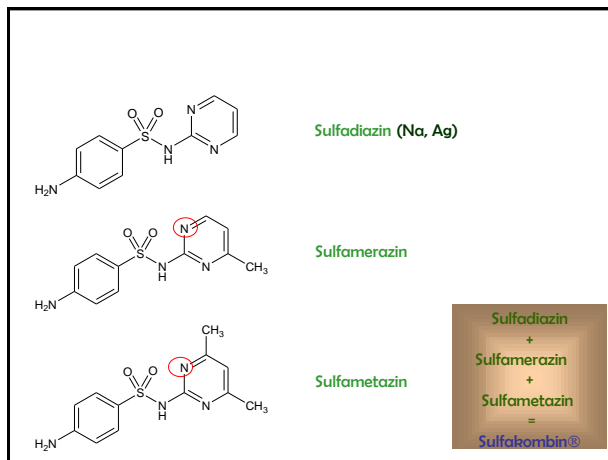
1 maseni udeo  
(80 mg)



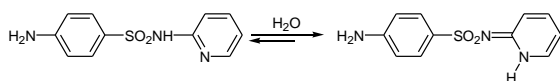
Kotrimazol 480 mg

### SULFONAMIDI SA SREDNJE DUGIM DELOVANJEM

NAZIV I NOMENKLATURA	STRUKTURA
<b>SULFAHLOROPIRIDAZIN</b> [N1-(6-hloro-3-piridazinil) benzen sulfonamid]	
<b>SULFAPIRIDIN</b> (4-amino-N-2-piridinil-benzensulfonamid)	
<b>SULFADIAZIN (Ag)</b> (4-amino-N-2-pirimidinil-benzensulfonamid)	
<b>SULFAMERAZIN</b> (4-amino-N-(4-metil-2-pirimidinil) benzensulfonamid)	
<b>SULFAMETAZIN</b> (4-amino-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil) benzensulfonamid)	



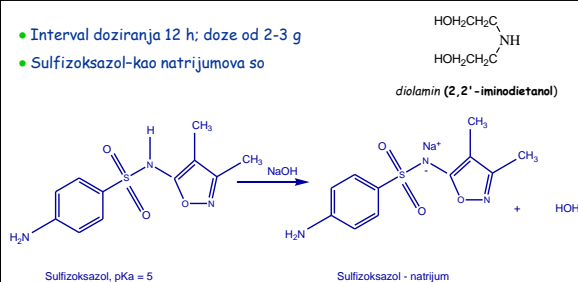
Kod sulfapiridina i diazinskih sulfonamida zastupljena je keto-enolna tautomerija!



Keto-enolna tautomerija sulfapiridina

Promena boje !

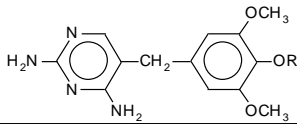
- Interval doziranja 12 h; doze od 2-3 g
- Sulfizoksazol-kao natrijumova so



- Uglavnom se primenjuju u kombinaciji sa drugim hemoterapeuticima
- Acetilsulfizoksazol (pro drug) - primena u pedijatriji (sa eritromicin-etilsukcinatom)
- Sulfametoksazol + Trimetoprim - urinarne infekcije
- Sulfadiazin (so srebra) - tretman opekotina



## INHIBITORI FOLAT REDUKTAZE



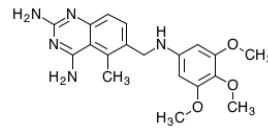
GENERIČKI NAZIV	R
TRIMETOPRIM (2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoksibenzil)pirimidin)	- CH <sub>3</sub>
TETROKSOPRIM (4,6'-diamino-2-(3',5'-dimetoksi-4'-metoksietiloksibenzil)pirimidin)	- CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>

ko-trimoksazol

Ne koriste se pojedinačno kao hemoterapeutici, brzo se razvija rezistencija.

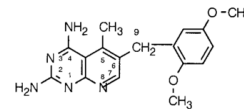
Antimalarici.

## NOVIJI INHIBITORI FOLATREDUKTAZE



### TRIMETREKSAT

(5-metil-6-[[[(3,4,5-trimetoksifenil)amino]metil]-2,4-hinazolindiamin])



### PIRITREKSIM

(6-[[2,5-dimetoksifenil]metil]-5-metilpirido [2,3-d ] pirimidin-2,4-diamin)

**Trimetrexat** je parenteralni neklasični lipofilni folatni antagonist. Kod pneumonija i toksoplazmoze obolelih od AIDS, antineoplastik.

**Piritreksim** pripada grupi novijih lipofilnih antifolata. Terapijski se koristi kao antiparazitik i antineoplastik.

# Uroantiseptici

❖ Antimikrobni lekovi koji se koriste za lečenje urinarnih infekcija, najčešće izazvanih G(-) bakterijama.

❖ Sulfonamidi, ampicilin, amoksicilin, tetraciklini, gentamicin, kanamicin, cikloserin...

❖ Primena odgovarajućeg leka zavisi od vrste infekcije, uzročnika i lokalne rezistencije

❖ Brzo se eliminišu iz krvi u urin.

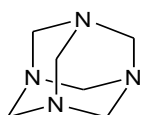
❖ Nemaju efekat na ostala tkiva (najveću koncentraciju postižu u urinu).

❖ Efekat uroantiseptika zavisi od funkcije bubrega, davanje ovih lekova osobama sa kompromitovanom bubrežnom funkcijom nije od velike koristi.

\* Pre primene lekova potrebno je uraditi antibiogram



### Metenamin, nitrofurani i hinoloni



#### Metenamin

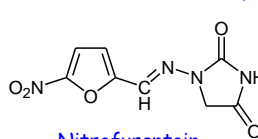
(heksametilentetramin, urotropin, tetraazaadamantan) 1,3,5,7-tetraazatriciklo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dekan

Mehanizam rezistencije: biosinteza ureaze.

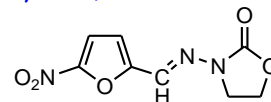
Inhibitor ureaze: acetohidroksamska kiselina ( $\text{CH}_3\text{CONHOH}$ ).

Metenamin se koristi u terapiji kao mandelat ili hipurat (N-benzoil-L-glicinat).

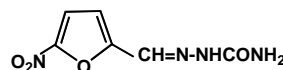
### Derivati 5-nitrofururala, Nitrofurani



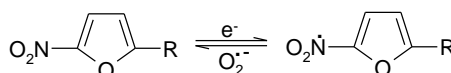
Nitrofurantoin



Furazolidon

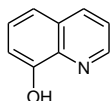


Nitrofurazon



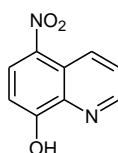
Pokazuju slabu resorpciju iz GIT, nemaju sistemsko delovanje, brzo se eliminišu, širokog su spektra. Neki su kancerogeni, nefrotoksični...

### Derivati 5-nitro-8-oksihinolina

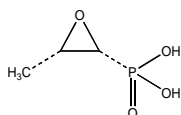


Oksin: 8-hidroksihinolin

Položajni izomeri nemaju aktivnost, amfoteran



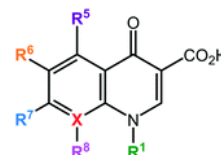
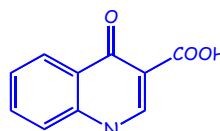
5-NOK



**FOSFOMICIN**

(2R-cis)-(3-metiloksiranil)fosfonska kiselina

### HINOLONI



#### Derivati hinolin karboksilne kiseline

**Farmakofora:** 1,4-dihidro-4-okso-3-piridin karboksilna kiselina  
Širokog antimikrobnog spektra.

Dobro se apsorbuju pri per os upotrebi.

Dobro se distribuiraju u tkiva.

Imaju relativno dugu biološko poluvreme eliminacije.

Baktericidno, ispoljavaju minimalnu toksičnost.



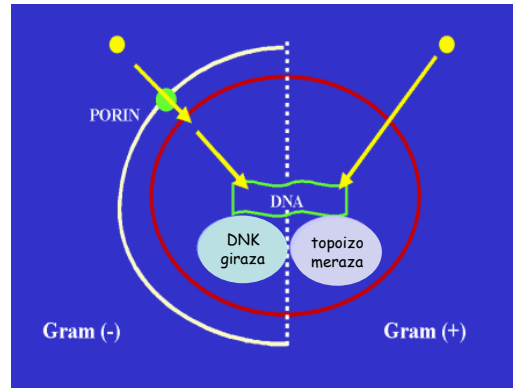
### Mehanizam dejstva:

Inhibiraju aktivnost enzima koji su odgovorni za replikaciju i transkripciju DNK bakterijske ćelije: DNK girazu (gram -) i topoizomerazu IV (gram +).

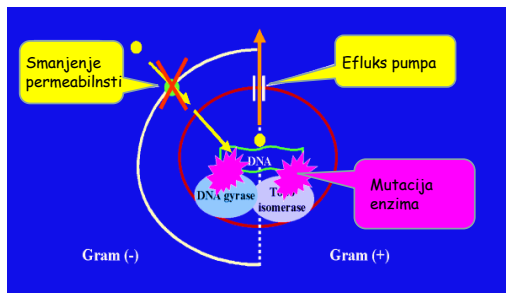
Grade stabilne helate sa metalnim jonima koji su esencijalni za aktivnost peptidaza tj. inhibiraju biosintezu nukleinskih kiselina.

Eukariotske ćelije ne sadrže DNK girazu i topoizomerazu IV!

### Mehanizam dejstva



### Mehanizam razvoja rezistencije

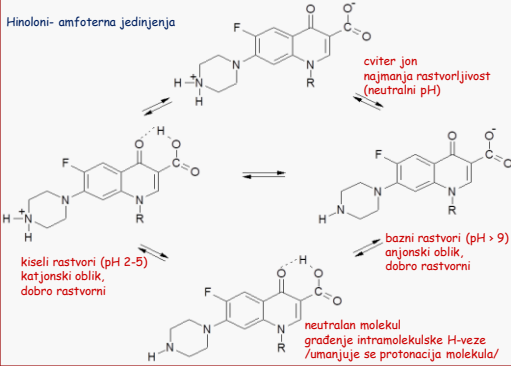


### HEMIJSKE OSOBINE HINOLONA

**Amfoterne osobine**, u zavisnosti od pH sredine u ravnotežnom stanju zastupljeni su *cviter-*jonski, katjonski, anjonski i nejonizovani oblici molekula. Katjonski i nejonizovani oblik molekula grade i intramolekulske vodikne veze.

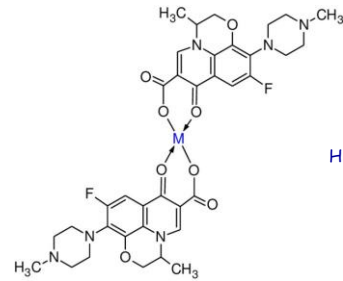
**Grade helatne komplekse** sa dvovalentnim ili trovalentnim metalnim jonima (1:1, 2:1 ili 3:1). Inkompatibilni sa antacidima ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Bi}^{3+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ), preparatima gvožđa i mineralnim suplementima koji sadrže  $\text{Zn}^{2+}$  i druge oligoelemente..

### Jonizacija hinolona u zavisnosti od pH sredine



Hinoloni I gen. (jonizujuća grup COOH)-visoka pKa 5,4-6,4  
Noviji hinoloni imaju i drugu pKa vrednost u baznom području 8,1-9,3; na fiziološkom pH cviterjoni, smanjena rastvorljivost molekula u kiselom urinu.

### Građenje helatnih kompleksa



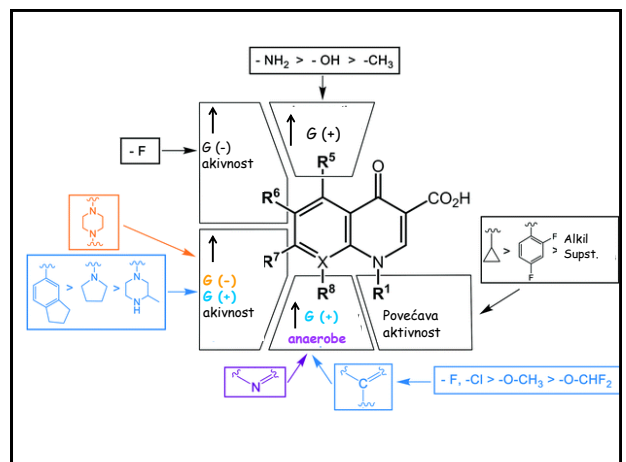
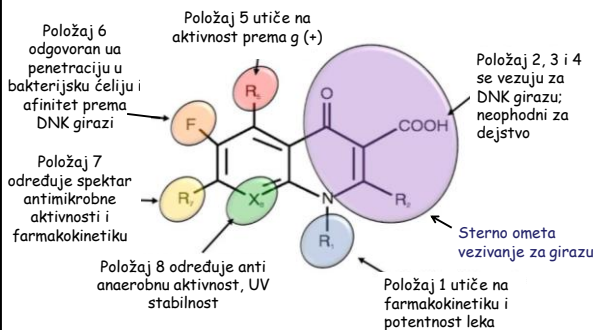
Hinolon-Me<sup>2+</sup> kompleks

Helatni kompleksi u molskim odnosima 1:1, 2:1 ili 3:1.

Građenje helatnih kompleksa hinolona s metalnim jonima smanjuje bioraspoloživost hinolona pri per os primeni.

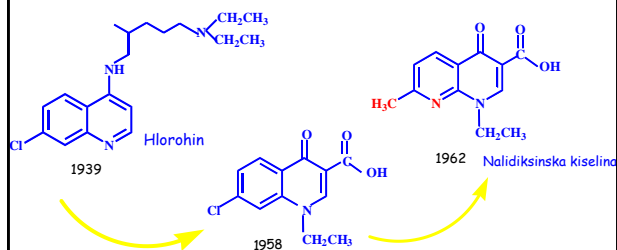
Oslabljena apsorpcija u prisustvu antacida sa Ca, Mg i Al jonima.

### Veza između strukture i dejstva

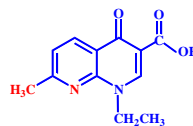


### Hinoloni prve generacije

Nalidiksinska kiselina, oksolinska, cinoksacin, pipemidinska.

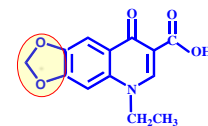


Antimikrobno dejstvo na gram (-), zbog nedovoljne rsoprpcije u GIT-e ne koriste se za sistemske infkcije; samo u lečenju urinarnih infekcija. Zapažaju se strukturne modifikacije u položajima: C2, C6, C7 i C8.



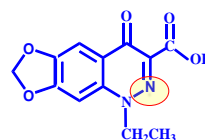
Nalidiksinska kiselina (1g)

1,4-dihidro-1,8-naftiridin-4-okso-3-karboksilne kiseline



Oksolinska kiselina (1967)

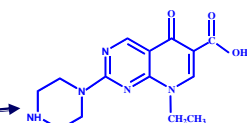
5-etil-5,8-dihidro-8-okso-1,3-dioksolo [4,5-g] hinolin-7-karboksilna kiselina



Cinoksacin

1-etil-1,4-dihidro-4-okso-1,3-dioksolo[4,5-g]cinolin-3-karboksilna kiselina

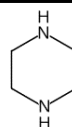
Promena farmakokinetike



Pipemidinska kiselina (1974)

Hinoloni prve generacije deluju na gram-, terapijska upotreba ograničena samo u lečenju urinarnih infekcija.

Deluju samo na enterobakterije, uzan spektar delovanja, rezistencija, nepovoljna farmakokinetika, visoke doze (do 1 g), nus delovanja: GI osetljivost, CNS



Piperazinski heterociklus u položaju C7- širi antibakterijski spektar (naročito na gram-negativne mikroorganizme kao što je *Pseudomonas aeruginosa*).

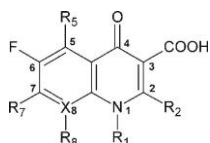
Povećava se afinitet za GABA-receptore-neželjeni efekat na CNS. Metil ili etil grupa na piperazinskom prstenu smanjuju afinitet prema ovim receptorima.

Supstituenti na piperazinskom heterociklusu utiču na način eliminacije hinolona. Uvođenjem supstituenta umesto isključivo renalne eliminacije, prisutna je i delimična hepatična eliminacija, pri čemu dolazi do produženja biološkog poluvremena leka.

Hinoloni koji se velikim delom metabolišu u jetri i eliminišu putem žuči imaju terapijski značaj kod pacijenata sa utvrđenom renalnom disfunkcijom..

### Fluorohinoloni

- 6-fluora hinoloni
- 6,8-trifluorohinoloni
- trifluorohinoloni: 1-(2,4-difluorofenil)-6,8-difluoro hinoloni



Azot N1 **alkilovan**

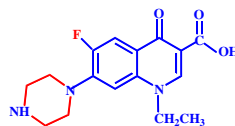
Položaj C2 **nesupstituisan**

Uslov za dejstvo : **1,4-dihidro-4-okso-karboksilna grupa**

Amfoterne oobine

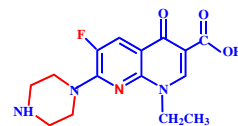
F u položaju C6 (priširen antimikrobni spektar)

U položaju C7 bazne grupe (farmakokinetika)



Norfloksacin (1978)

1-etil-6-flu-oro-1,4-dihidro-4-okso-7-(1-piperazinil)-3-hinolin karboksilna kiselina



Enoksacin (8-aza izoster)

1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-okso-7-(1-piperazinil)-1,8-naftiridin-3-karboksilna kiselina

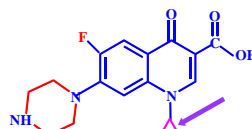
C6 F-proširen antimikrobni spektar (šira terapijska primena), duže bpe, bazni supstituenti (derivati N-piperazinil radikala) u položaju C7 utiču na stepen lipofilnost/polarnost.

### Noviji 6-fluorohinoloni

*Enterobacter cloacea, Proteus mirabilis, Staphylococcus epidermis.* Neki od njih deluju i na *Hemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterococcus fecalis, Mycoplasma pneumonia, Chlamidia pneumonia* i *Nisseria gonorrhoea*.

U terapiji infekcija urinarnog trakta, **kože, mekih tkiva, respiratornog trakta**, bolesti koje se prenose seksualnim kontaktom, kao i nekih infekcija kostiju i zglobova.

Ciprofloksacin je bio osnovni lek koji je preventivno i terapijski bio korišćen u vreme epidemije antraksa oktobra 2001. godine u SAD.



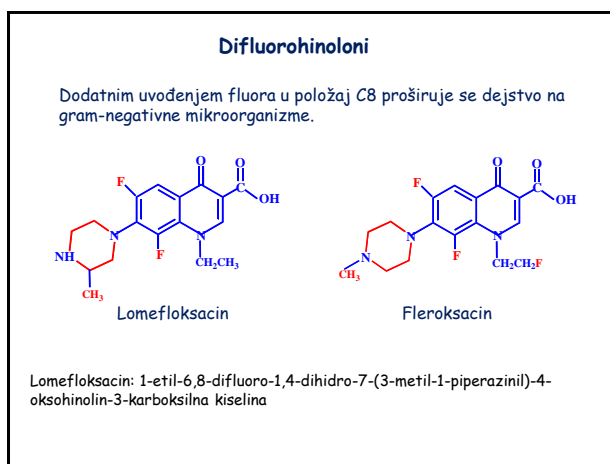
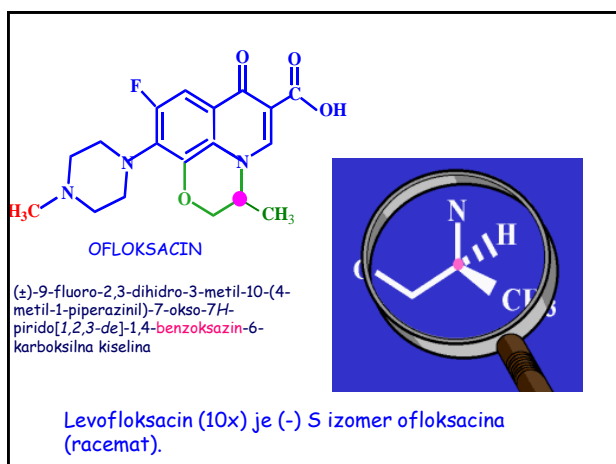
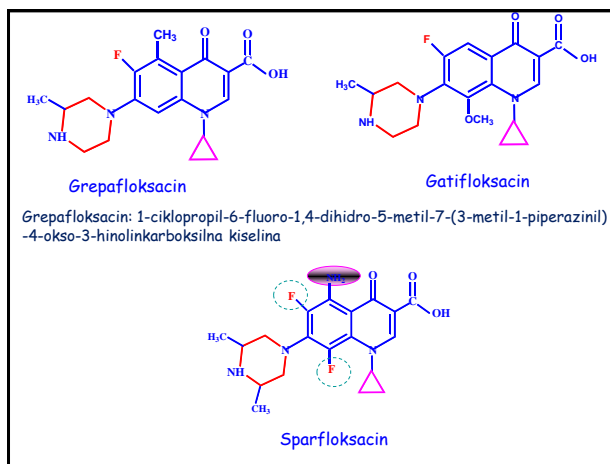
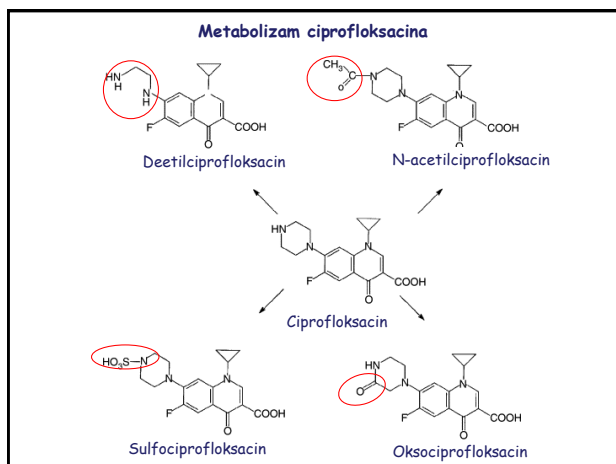
Ciprofloksacin

Ciklopropil, ↑aktivnost

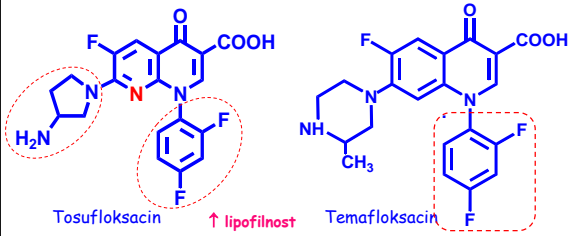
Ciprofloksacin: 1-ciklopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-okso-7-(1-piperazinil)-3-hinolin karboksilna kiselina

Hinoloni sa ciklopropil grupom na C1, kao i aminogrupom na C5 i F na C8 imaju povećanu antimikrobnu aktivnost prema nekim sojevima **mikoplazmi i hlamidija**.

Supstituenti na piperazinskom heterociklusu mogu imati uticaja na način eliminacije hinolona (farmakokinetičke osobine).

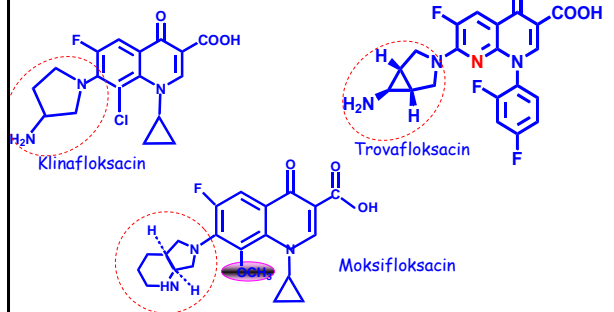


### Trifluorohinoloni



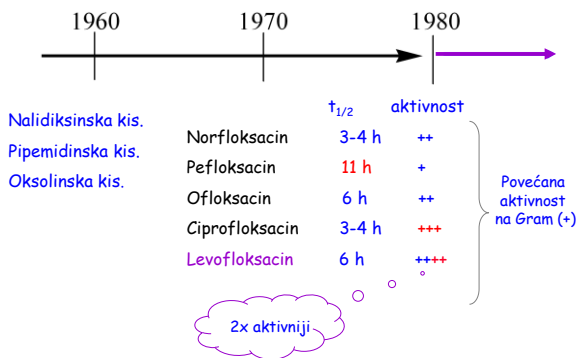
Prošireno delovanje na **gram-pozitivne** i atipične patogene kao što su **anaerobi**, zadržavaju antimikrobnu aktivnost i prema gram-negativnim bakterijama na koje deluju i analogi ciprofloksacina.

### III generacija fluorohinolona

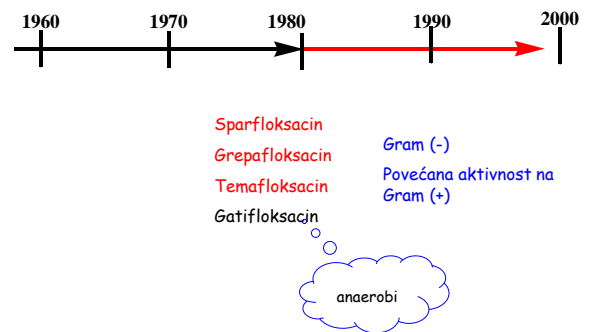


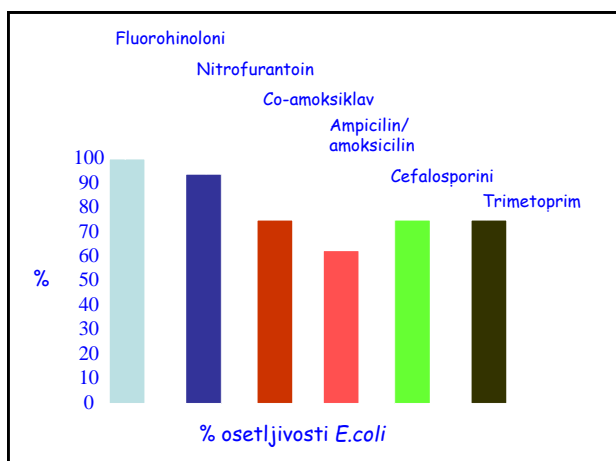
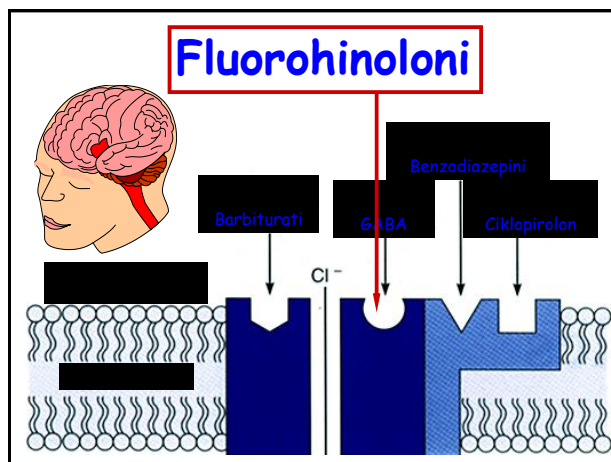
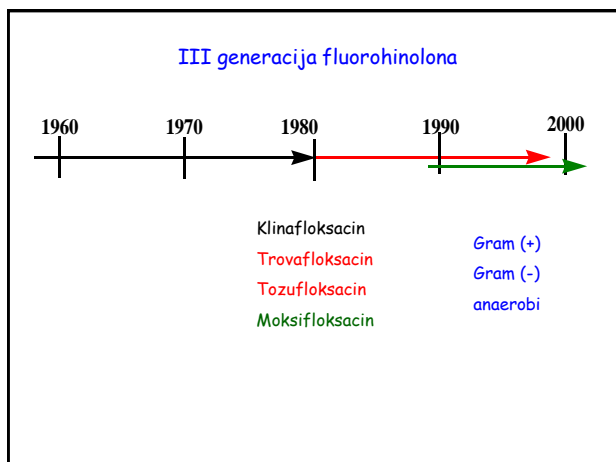
Metoksi grupa ili F u pol.8 , kao i aminogrupa na C5 (sparfloksacin), obezbeđuju veću stabilnost molekula prema UV svetlosti i smanjenu fototoksičnosti.

### I generacija fluorohinolona



### II generacija fluorohinolona





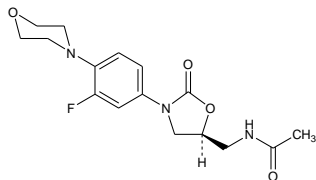
### Okasolidindioni

Aktivni su protiv brojnih **gram-pozitivnih mikroorganizama**, multirezistentnih na veći broj postojećih antibakterijskih lekova;

Pri *per-os* upotrebi i pri parenteralnoj primeni pokazuju skoro jednaku aktivnost, odnosno imaju vrlo **dobru peroralnu resorpciju**;

Imaju potpuno **nov mehanizam dejstva**, te je umanjena mogućnost pojave **ukrštene rezistencije** kada se primenjuju s drugim antimikrobnim lekovima.





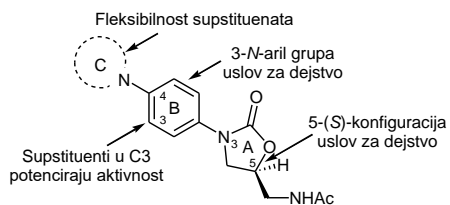
**Linezolid**

*N*-[[[(5*S*)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-okso-5-oksazolidinil]metil]acetamid

Antimikrobna aktivnost je potrjena u *in vivo* uslovima prema meticilin-rezistentnom *S. aureusu* (MRSA).

Način delovanja nije potpuno razjašnjen (vezuje se za 30S i 50S ribozomsku subjedinicu RNK bakterija).

Inhibira inicijalnu fazu u biosintezi proteina bakterija.



**Mogućnost sinteze novih oksazolidinona**