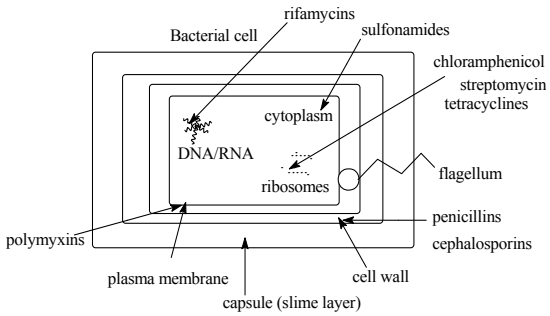
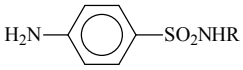
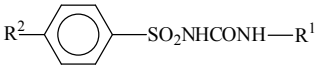


СУЛФОНАМИДИ

1. АНТИБАКТЕРИАЛНИ СУЛФОНАМИДИ



2. ДИУРЕТИЦИ

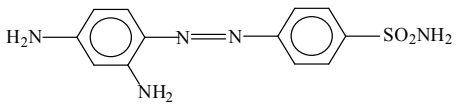


R^1 = циклоалкил, хетероцикъл
R^2 = алкиламинокарбонил-хетероцикъл (ароматна система),алкил

3. ОРАЛНИ АНТИДИАБЕТНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

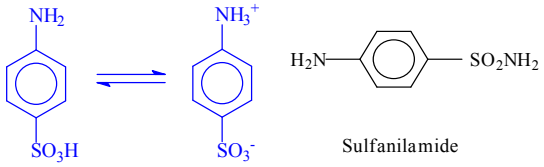
$Ar\text{-}SO_2NH_2$
$Ar\text{-}Ph\text{-}SO_2NH_2$

1932 г. Domagk установява:



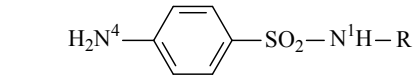
Prontosil

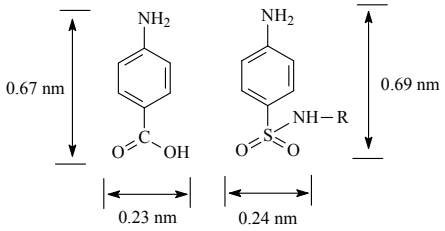
in vivo



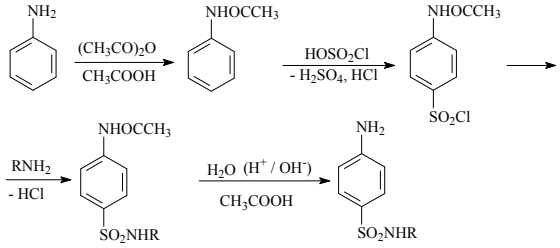
Sulfanilamide

1. АНТИБАКТЕРИАЛНИ СУЛФОНАМИДИ



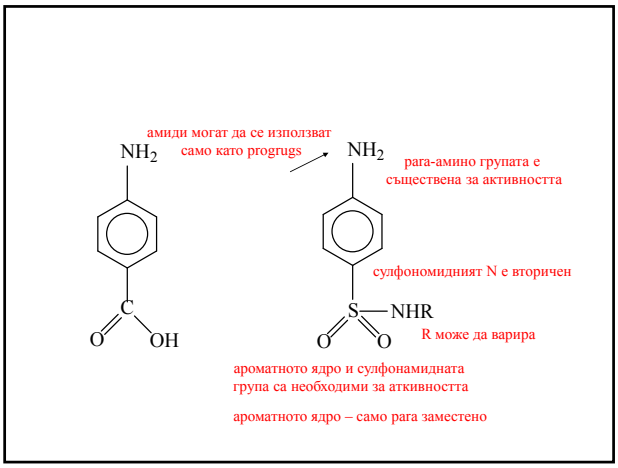


Общ метод за получаване на сулфонамиди

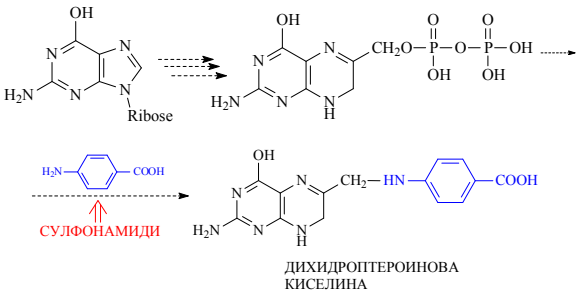


За да може един сулфонамид да притежава антибактериално действие е необходимо:

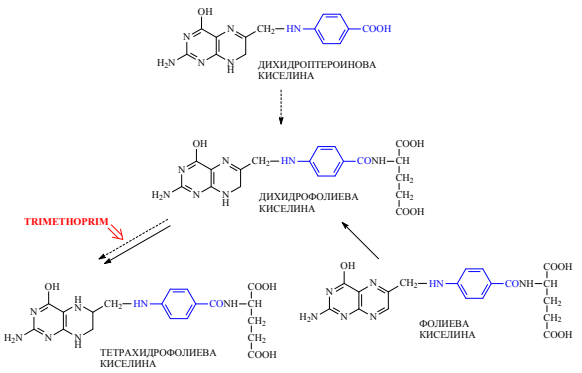
1. Ароматната аминогрупа да бъде на р-място по отношение на сулфонамидната за да се запази структурното сходство с ПАБК – о- и m- изомерите са неактивни.
2. Възможно е замяната на ароматната аминогрупа със заместители, преминаващи в организма в аминогрупа.
3. Заместването на двата протона в амидната група води до получаване на неактивни съединения.



МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ

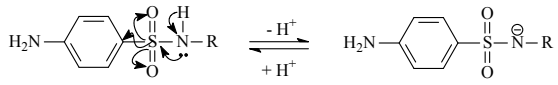


Потискат ензима dihydropteroate synthetase (DHPS), чрез конкурентно инхибиране.

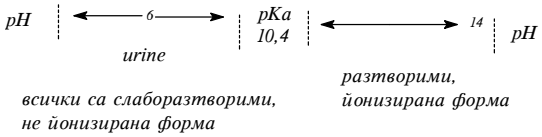


СВОЙСТВА

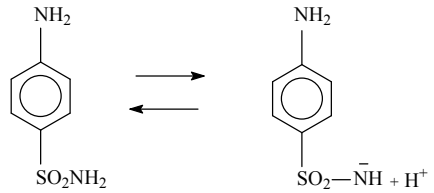
- Амфотерни съединения, като по-силно изразени са киселинните свойства:



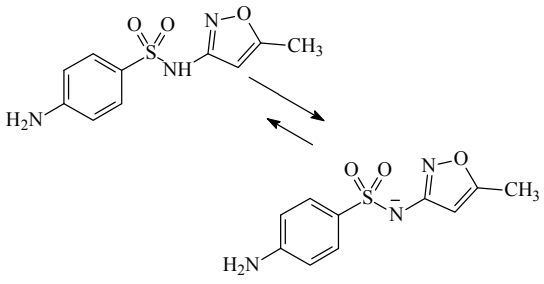
- Малка разтворимост във вода поради което е възможно изкристализиране в бъбреците, което предизвиква дразнене. Подобряването на водоразтворимостта очевидно ще подобри екскрецията на сулфонамидите.



Незаместен сулфаниламид
pH = pKa = 10,4 (1 :1)



Sulfamethoxazole pKa = 6,1



Това се постига чрез:

- Поемане на по-големи количества вода
- Алкализиране на урината (чрез употреба на различни храни – напр. картофи, алкални соли, минерална вода)
- При синтезиране на нови продукти да се цели постигането на pK-стойности по-ниски от pH на урината (между 5 и 6)

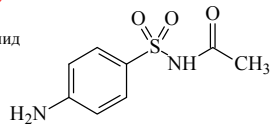
$$pK_a = pH - \lg\frac{[A^-]}{[HA]}$$

при pH = pK_a концентрациите на йонизираната и нейонизираната част на молекулата са равни

Представители
С късо действие

Sulfacetamide

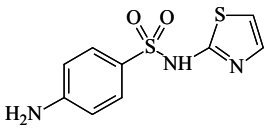
N-сулфанилацетамид



Ph Eur **Sulfacetamide Sodium**

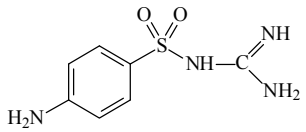
N-[(4-aminophenyl)sulphonyl]acetamide

Sulfathiazole – 4-амино-N-2-тиазолилбензенсулфонамид или N^1-2-тиазолилсулфаниламид



Ph Eur 4-amino-*N*-(thiazol-2-yl)benzenesulphonamide

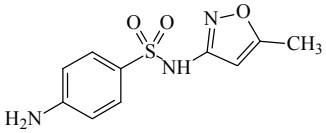
Sulfaguanidine



4-амино-N-(аминоиминометил)бензенсулфонамид

Ph Eur (4-aminophenylsulphonyl)guanidine

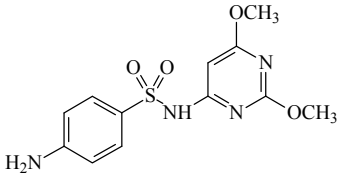
С дълго действие
Sulfamethoxazole



4-амино-N-(5-метил-3-изоксазолил)-бензенсулфонамид

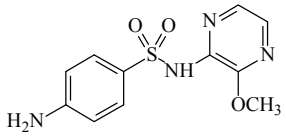
Ph Eur
4-amino-*N*-(5-methylisoxazol-3-yl)benzenesulphonamide

Sulfadimethoxine – 4-амино-N-(2,6-диметокси-4-пиримидинил)бензенсулфонамид



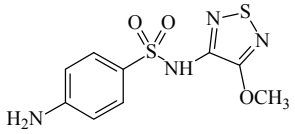
4-amino-*N*-(2,6-dimethoxypyrimidin-4-yl) benzenesulfonamide

Sulfalen– 4-амино-N-(3-метокси-2-пиразинил)бензенсулфонамид

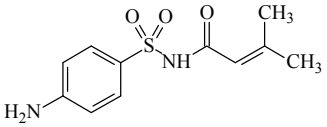


N1-(3-methoxy-2-pyrazinyl)sulfanilamide

Sulfametrol – 4-амино- N-(4-метокси-1,2,5-тиадиазол-3-ил)бензенсулфонамид

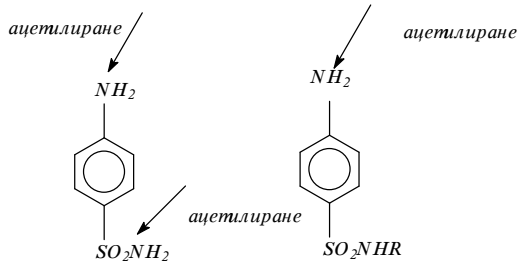


Sulfadicramide – N-[(4-аминофенил)сулфонил]-3-метил-2-бутенамид

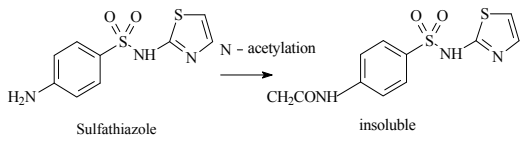


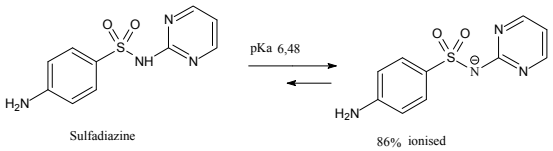
N-(4-aminophenyl)sulfonyl-3-methylbut-2-enamide

Метаболизъм



Сулфонамидите са неразтворими във вода. Това е проблем. Причината за една подобрена разтворимост е киселинността на сулфонамидния NH протон. При Sulfathiazole, този протон не е много киселинен (висока pKa). Ето защо, Sulfathiazole и неговите метаболити в по-голямата си част са нейонизирани при pH на кръвта. Замяната на тиазоловия пръстен с в по-голяма степен електроно изтеглящ пиримидинов пръстен (Sulfadiazine) увеличава киселинността на NH-протона в резултат стабилизиране на аниона. Така, Sulfadiazine и неговите метаболити са в по-голяма степен йонизирани при pH на кръвта. В последствие, те са по-разтворими и по-малко токсични.





КОМБИНИРАНИ СУЛФОНАМИДИ

Trimethoprim
(фолатредуктазен инхибитор)

5-(3,4,5-триметоксибензил)-2,4-диамино-1,3-диазин

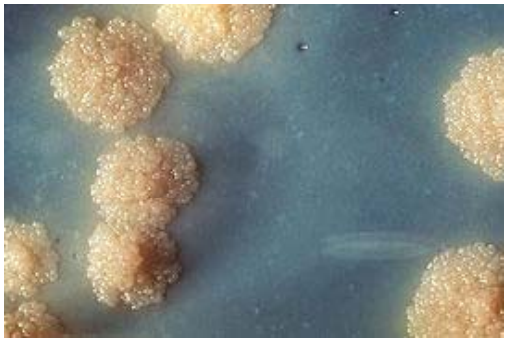
Co-trimoxazol (**Biseptol**) – Sulfamethoxazole и Trimethoprim в съотношение 5:1

Lidaprim – Sulfametrol и Trimethoprim в съотношение 5:1

Kelfiprim – Sulfalen и Trimethoprim в съотношение 5:1

Противотуберкулозни лекарствени продукти

- Tuberculosis, "TB"
- Причинява се от Mycobacterium tuberculosis
- Антитуберкулозните лекарства повлияват всички форми на mycobacterium



M. tuberculosis **bacterial colonies**

Инфекции, причинени от Mycobacterium

Най-често засягани органи

- Бял дроб (на първо място)
- мозък
- кости
- черен дроб
- бъбреци

- Инфекцията се пренася от:
  - хора
  - крави
  - птици

Противотуберкулозни лекарствени продукти

Първи ред	**Втори ред**
isoniazid*	capreomycin
ethambutol	cycloserine
pyrazinamide (PZA)	ethionamide
rifampin	kanamycin
streptomycin	para-aminosalicyclic acid (PSA)

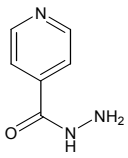
*най-често използван

Механизъм на действие

Три групи механизми:

- Инхибитори на протеиновия синтез: streptomycin, kanamycin, capreomycin, rifampin, rifabutin
- Инхибитори на изграждането на клетъчната стена: cycloserine, ethionamide, isoniazid
- Други механизми на действие

Isoniazid



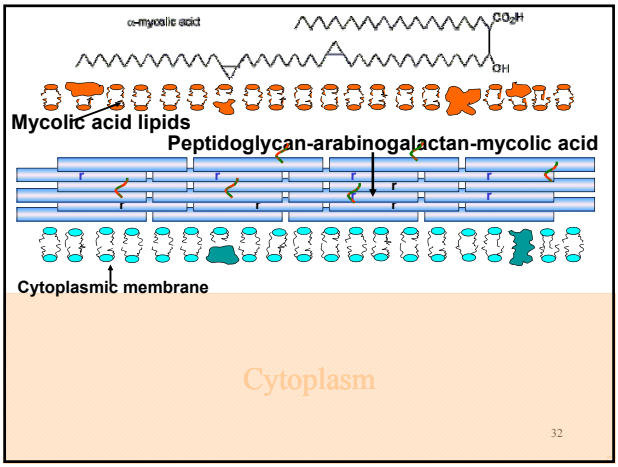
- Лекарство за първи избор ТВ
- Метаболизира се в черния дроб чрез ацетилиране

Mechanism of action

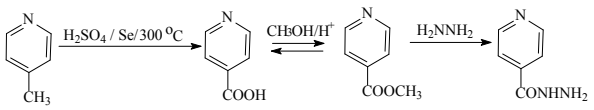
– инхибира синтеза mycolic acid

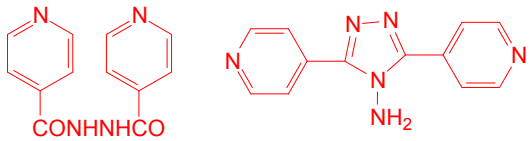
• бактерициден за активно делящи се клетки

• бактериостатичен за "спящи" щамове

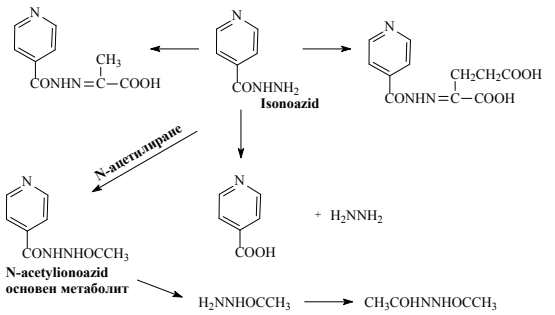


Получаване:





Метаболизъм:

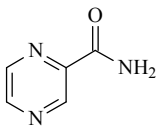


- Механизъм на възникване на резистентност
  - намалява се навлизането на лекарството
- Лекарствени взаимодействия
  - phenytoin – повишава нивата на phenytoin
  - acetaminophen – инхибира метаболизма на acetaminophen

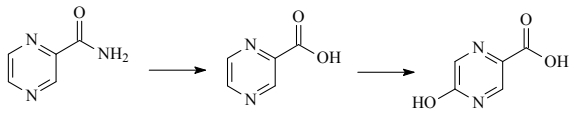
Странични ефекти на Isoniazid

- Периферна невропатия
  - отстранява се чрез прием на pyridoxine (Vitamin B6)
- Хепатотоксичност

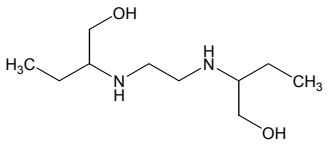
Pyrazinamide



- Слабо разгворим във вода
- Бактерициден спрямо микобактерии (по отношение на активно делящи се организми в кисела среда)
- Ефектът му отслабва след първите два месеца от терапията

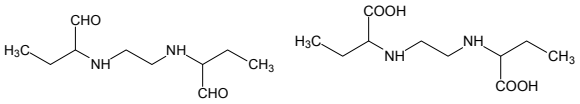


Ethambutol



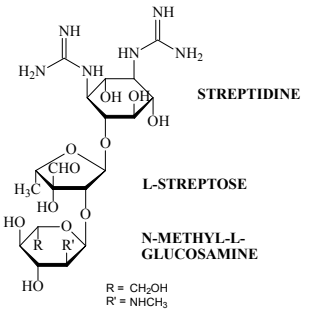
- **Бактериостатичен**
- **Неизвестен механизъм**
- **D-изомерът е 200 – 500 пъти по-активен**

Метаболити



Противотуберкулозни антибиотици

Streptomycin

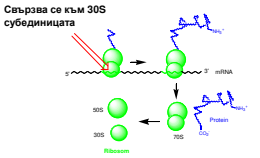


STREPTIDINE

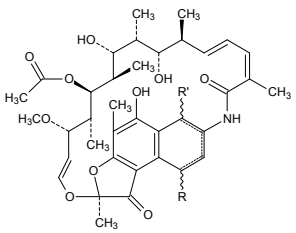
L-STREPTOSE

N-METHYL-L-GLUCOSAMINE

R = CH_2OH
R' = $NHCH_3$

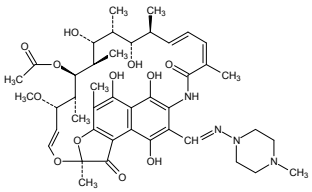


Rifamycins = Ансамицини

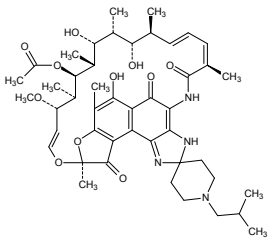


	R	R'
Rifamycin B	—OCH_2COOH	—OH
Rifamycin O	—(1,3-dioxolan-4-on)-2-yl	=O
Rifamycin S	=O	=O
Rifamycin X	=N⊕=N⊖	=O

Rifampin

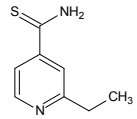


Rifabutin



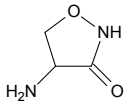
Противотуберкулозни лекарства от втори ред

Ethionamide



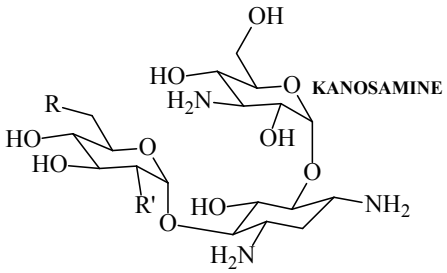
счита се, че потиска синтеза на mycolic acid

Cycloserine



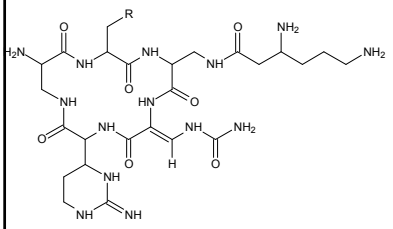
Потиска изграждането на клетъчната стена при значителен брой щамове gram+ and gram- бактерии, вкл. *M. tuberculosis*

Kanamycin



Capreomycin

Продуцира се от *Streptomyces capreolus*



Capreomycin IA R = OH
Capreomycin IB R = H

Mycobacterium avium complex, или MAC, е сериозна бактериална инфекция засягаща HIV+ пациенти. MAC е близка до TB. MAC се нарича още MAI (Mycobacterium avium intracellulare).