



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ „ФАРМАЦИЯ“

ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Лекция № 26

**ИМИДАЗОЛИ, ХИНОЛИНИ, ХИНОЛОНИ,
НАФТИРИДИНИ**

Проф. Пламен Пейков, дф

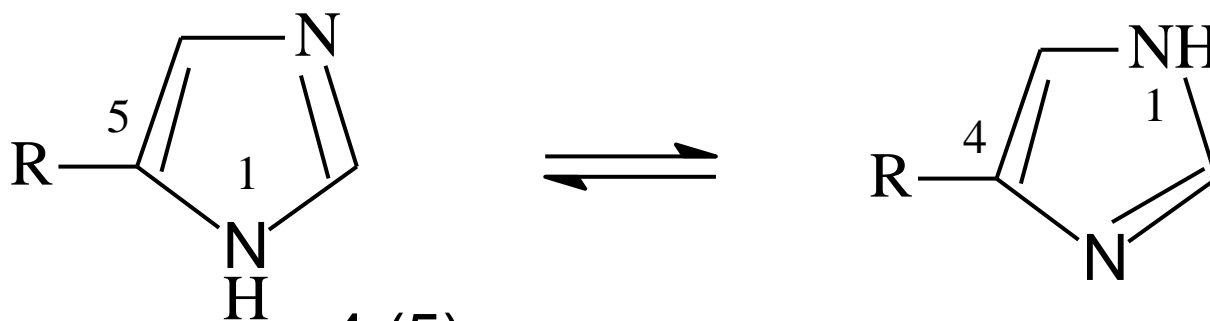
Имидазоли

Основна анатомична група:

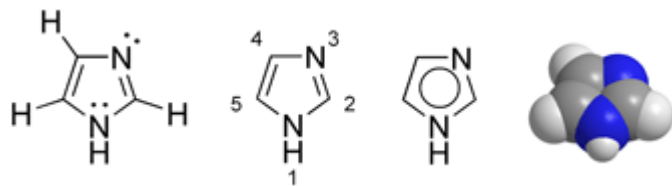
- пикочо-полова система и полови хормони **G**;
- дерматологични ЛП **D**;
- антиинфекциозни за системно приложение **J**.

Приложение: антимиотици (противогъбни агенти и при гъбни инфекции, различни микози); антиинфекциозни и антисептици.

Имидазол



4 (5)алкилимидазоли



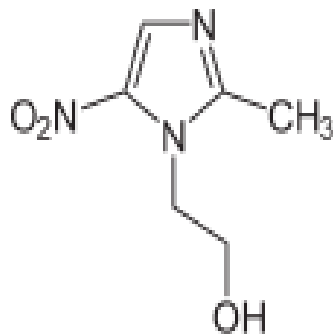
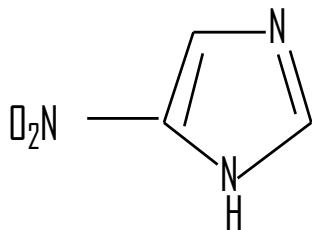
Imidazole
Other names:
1,3-diazole;
1,3-diazacyclopenta-2,4-diene.

Нитроимидазоли

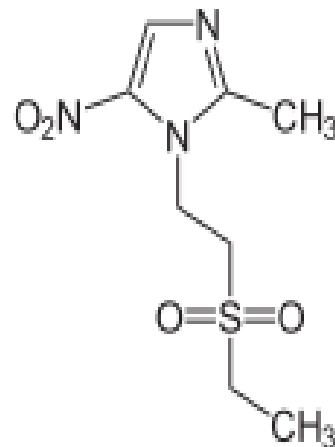
5-нитроимидазол – имидазолово производно, съдържащо нитро група.

Тази група лекарства се използват при анаеробни бактерии и паразитни инфекции.

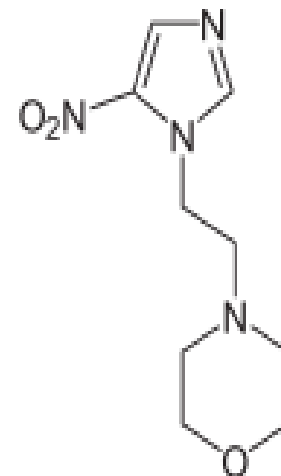
5-Nitro-1*H*-imidazole



Metronidazole



Tinidazole



Nimorazole

Нитроимидазоли - антибактериални ефекти в анаеробна среда. В организма чрез пасивна дифузия се активират в цитоплазмата на чувствителни анаеробни бактерии, този процес включва вътреклетъчни електронни транспортни протеини, прехвърляне на електрони към нитрогрупата и образуване на краткотраен нитрозо-свободен радикал. Редуцираната форма и свободните радикали взаимодействат с ДНК, което води до инхибиране на синтеза на ДНК и разграждане на ДНК, водещо до смърт на бактериите.

Механизъм - действие

Metronidazole селективно се адсорбира от анаеробните бактерии и чувствителни протозои.

Той инхибира синтеза на нуклеинови киселини чрез разрушаване на ДНК на микробните клетки. Тази функция възниква само когато метронидазолът е частично редуциран и тъй като това се случва само в анаеробни клетки, той има относително слаб ефект върху човешките клетки или аеробни бактерии.

Бактерициден.

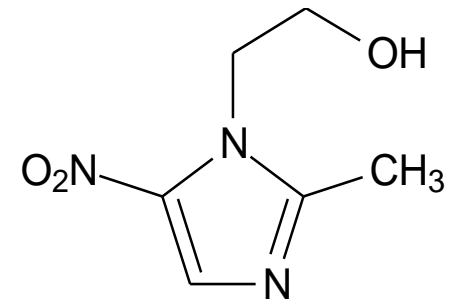
Prodrug: the nitro group has to be reduced to be activated.

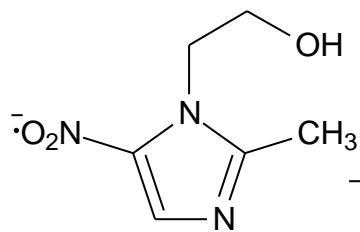
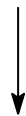
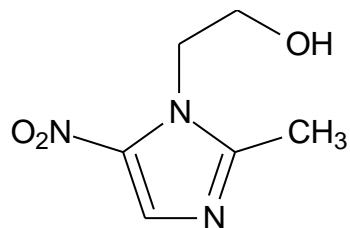
Приложение:

вагинален трихомонас, анаеробни бактериални инфекции и чревни амебиази.

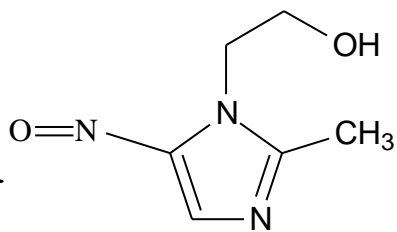
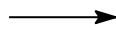
В дерматологията – розаце.

Перорални, парентерални и външно локални лекарствени форми.

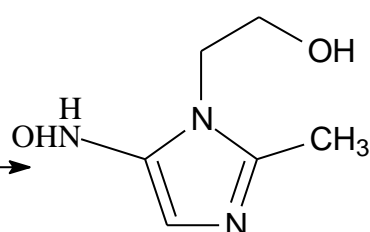
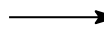




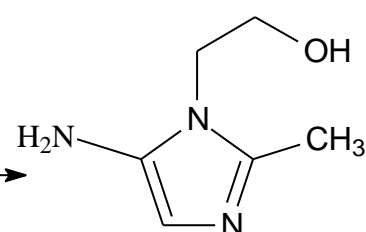
radical anion



nitroso



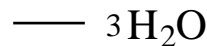
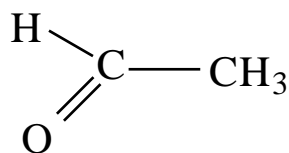
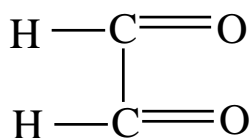
hydroxylamino



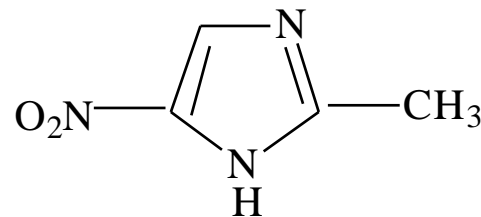
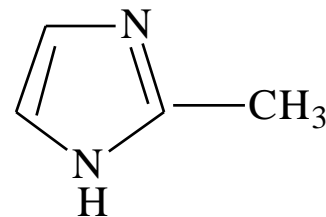
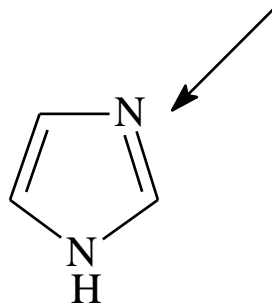
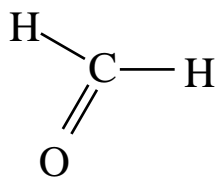
amino

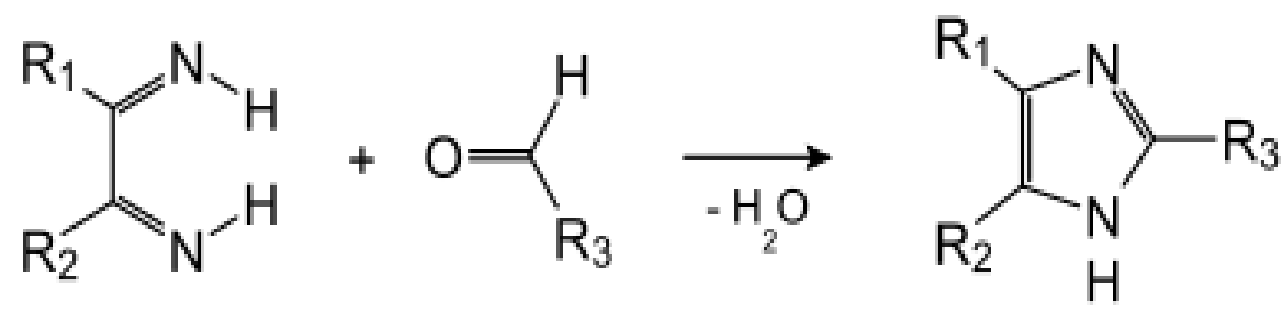
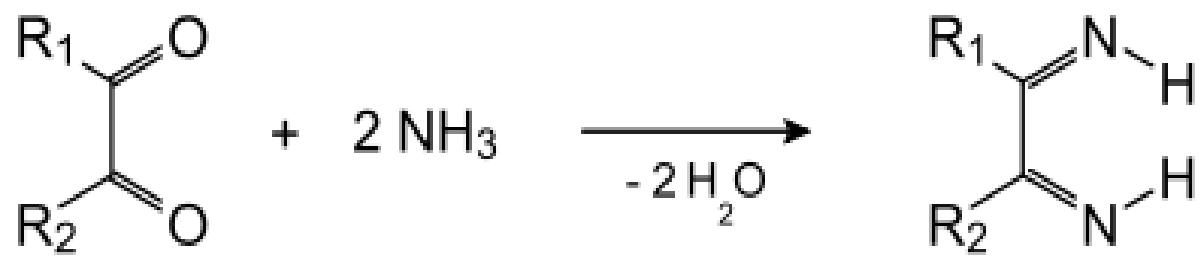
Нитроимидазоли

Получаване: реакция на Radziszewski

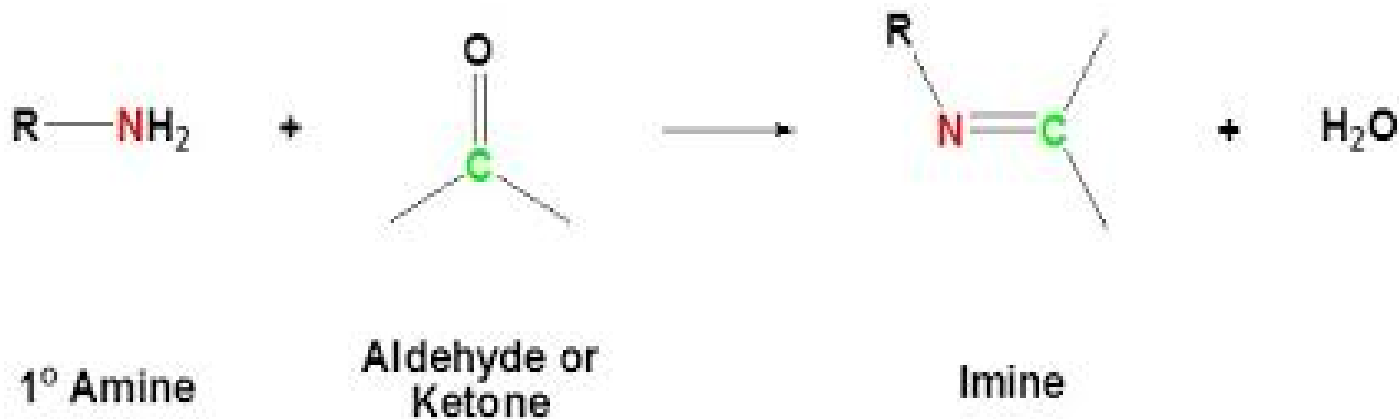


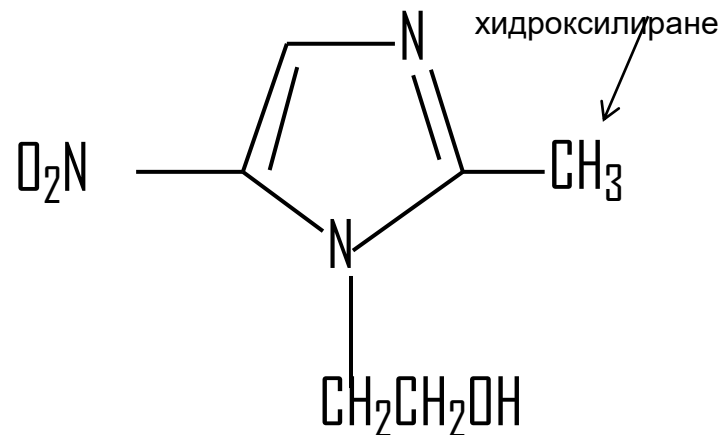
глиоксал





Имините се образуват, когато амоняк или първичен амин реагира с алдехид или кетон при подходящи условия. Образоването на имин изисква киселинен катализатор, в противен случай реакцията е много бавна. Киселината е необходима за елиминирането на водата.





Механизъм - действие

Metronidazole селективно се адсорбира от анаеробните бактерии и чувствителни протозои.

Приложение:
вагинален трихомонас, анаеробни
бактериални инфекции и чревни
амебиази.

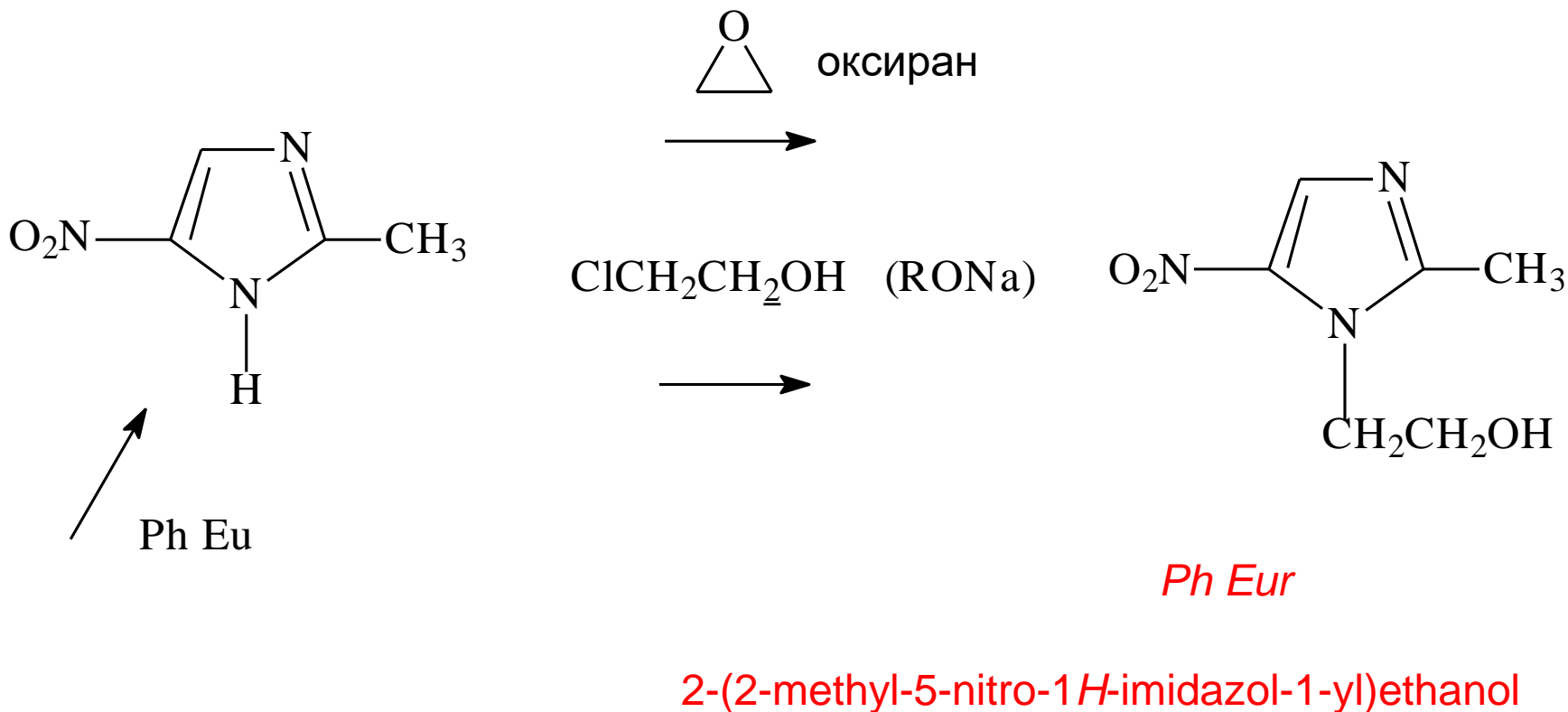
В дерматологията – розаце.

Перорални, парентерални и външно
локални лекарствени форми.

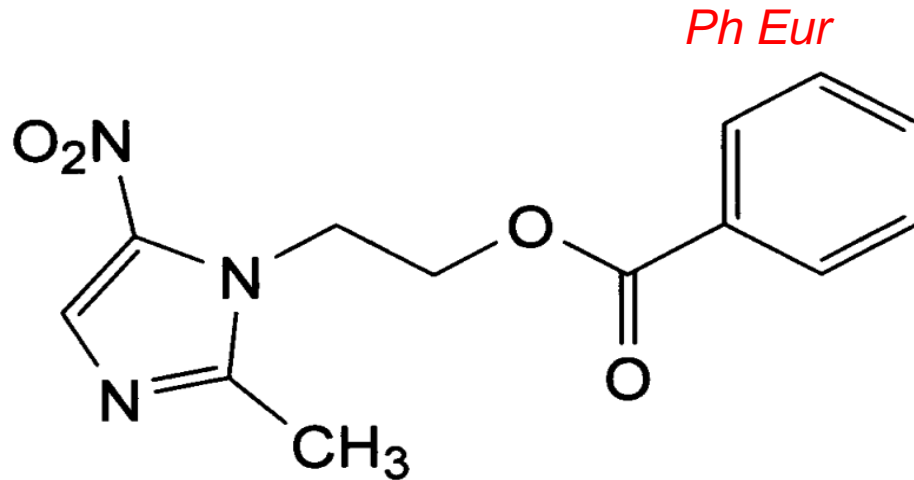
Селективен за анаеробни бактерии,
ковалентно се свързва с ДНК,
разрушава неговата спирална структура,
инхибира синтеза на бактериална
нуклеинова киселина и води до смърт на
бактериални клетки.

Metronidazole

1-(2-гидроксиетил)-2-метил-5-нитро-1H-имидазол



Metronidazole Benzoate



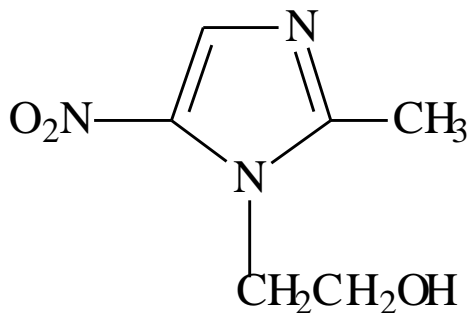
oral suspension

2-(2-Methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethyl benzoate

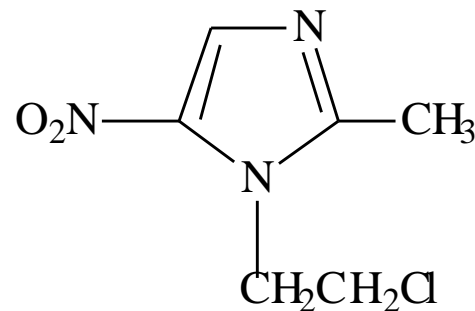
Metronidazole Benzoate няма вкус за разлика от **Metronidazole**, който е с горчив вкус.

Tinidazole

1-(2-етилсульфонилетил)-2-метил-5-нитро-1H-имидазол



SOCl_2



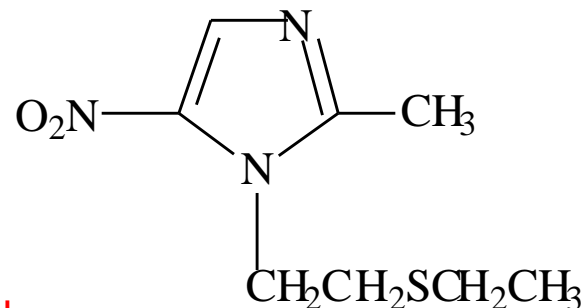
2-(2-methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)chloroethane

$\text{NaSCH}_2\text{CH}_3$

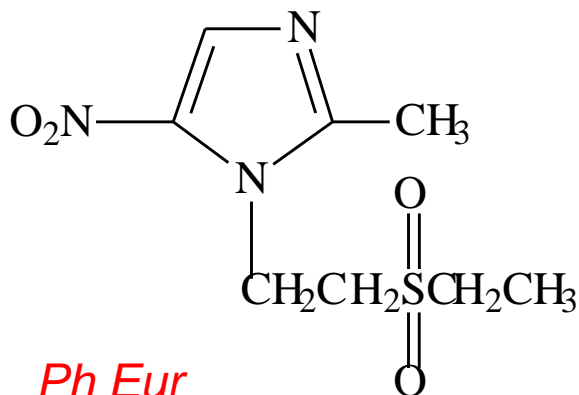


ethanethiol sodium salt

H_2O_2



Metronidazole



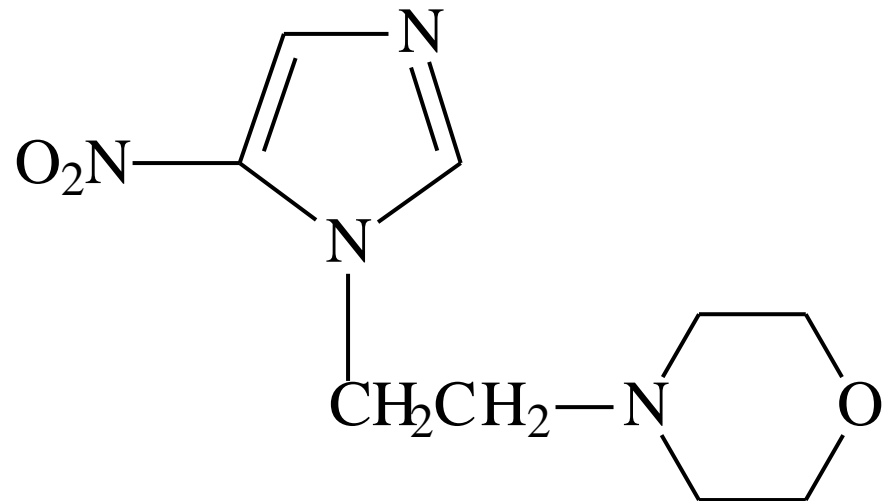
Ph Eur

1-[2-(ethylsulphonyl)ethyl]-2-methyl-5-nitro-1H-imidazole

1-[2-(ethylthio)ethyl]-2-methyl-5-nitro-1H-imidazole

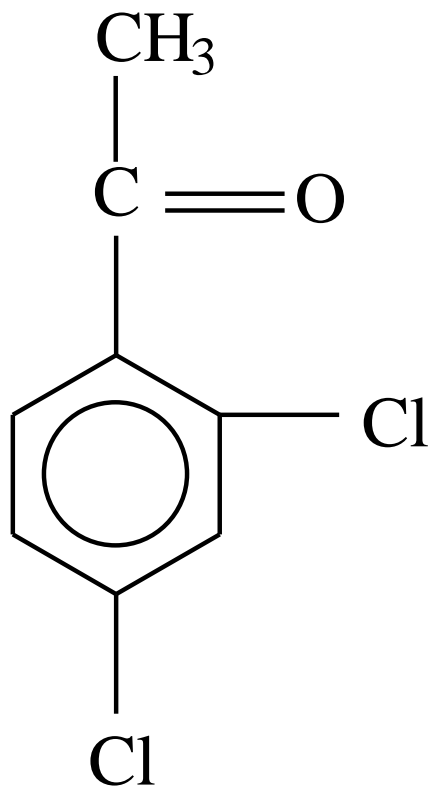
Nimorazole – 4-[2-(5-нитро-имидазол-1-ил)этил]-морфолин

4-[2-(5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)ethyl]morpholine

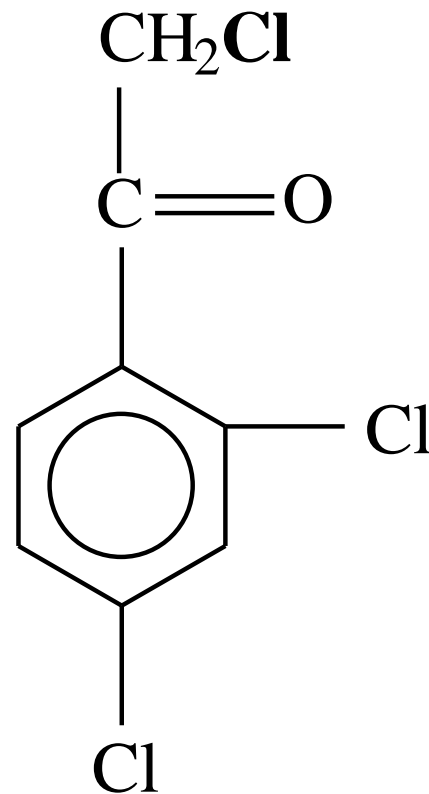
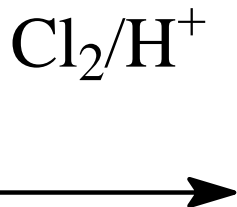


Имидазоли

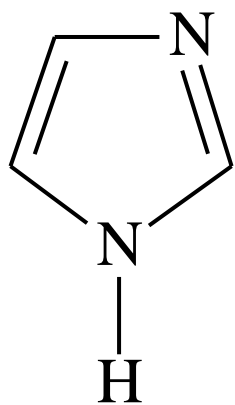
Главно, като антимиотици, локално,
променят състава на микробната клетъчна мембрана.



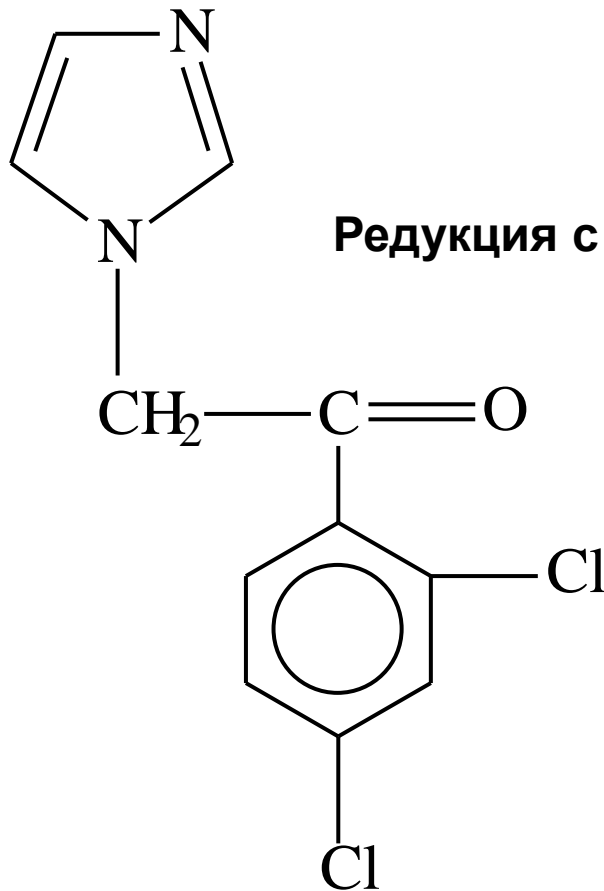
2,4-дихлороацетофенон



2,4-дихлоро-фенацил хлорид



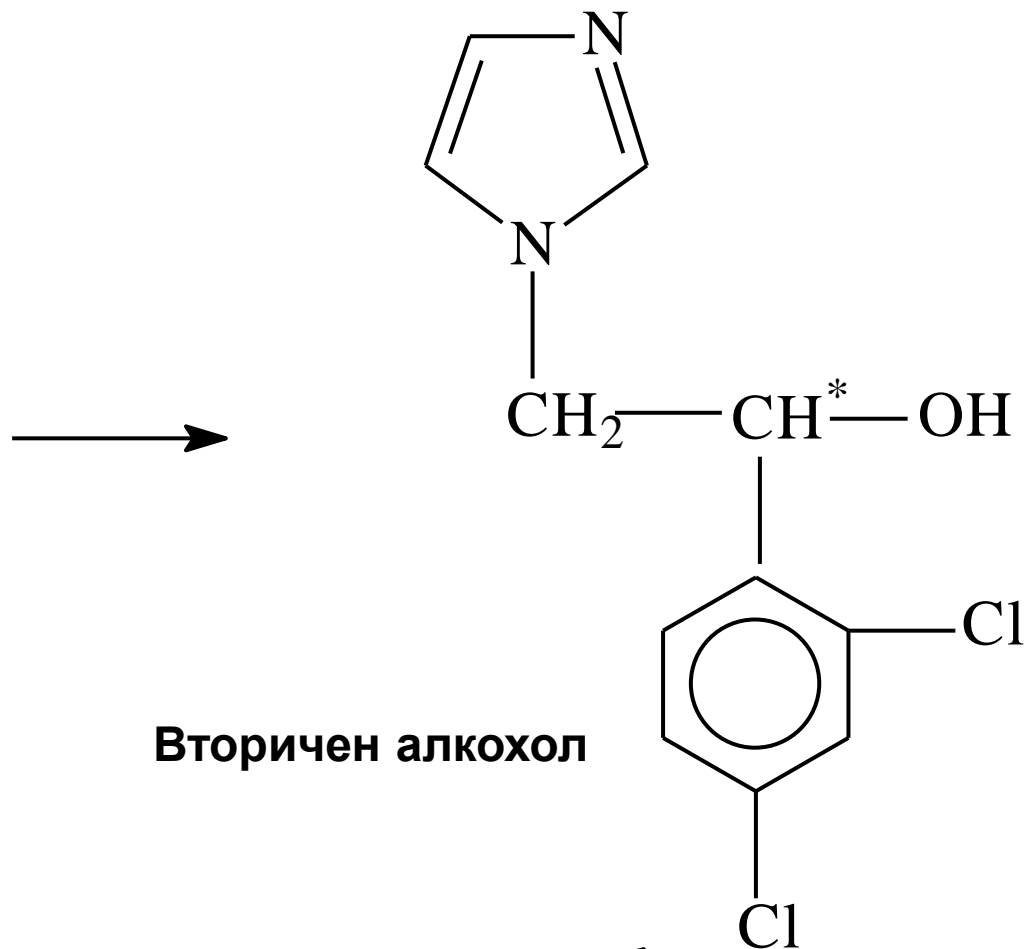
- HCl



Редукция с натриев боргидрид

NaBH₄

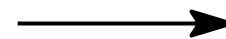




Ph Eu

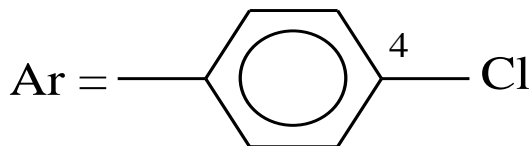
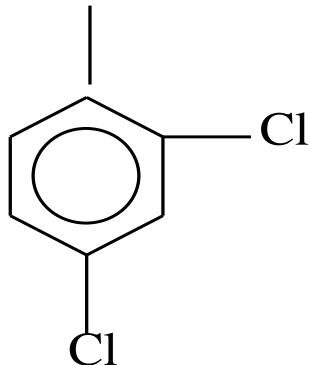
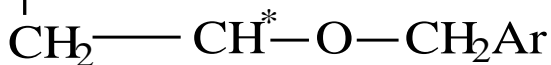
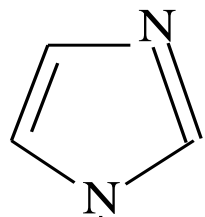
1. NaH (NaNH₂)

2. ClCH₂Ar

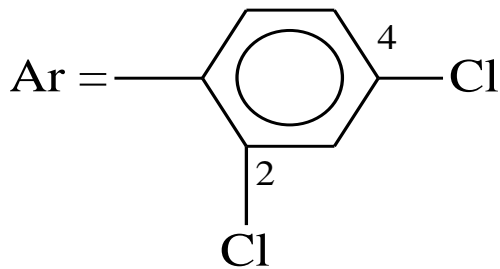


Етеризация
със съответен бензилхлорид

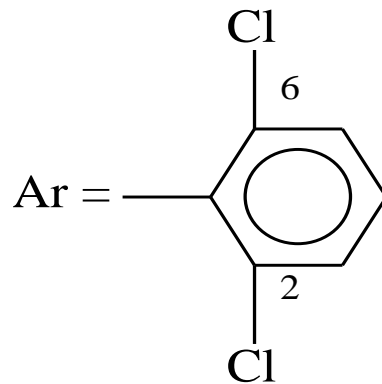
(R,S)-1-[2-(2,6-дихлоробензилокси)-2-(2,4-дихлорофенил)этил]-1H-имидазол –
Isoconazole



Econazole



Miconazole



Isoc onazole

Isoconazole

Ph Eur

1-[(2*RS*)-2-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-1*H*-imidazole

Isoconazole Nitrate

Ph Eur

Econazole

Ph Eur

1-[(2*RS*)-2-[(4-chlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-1*H*-imidazole

Econazole Nitrate

Ph Eur

Miconazole

Ph Eur

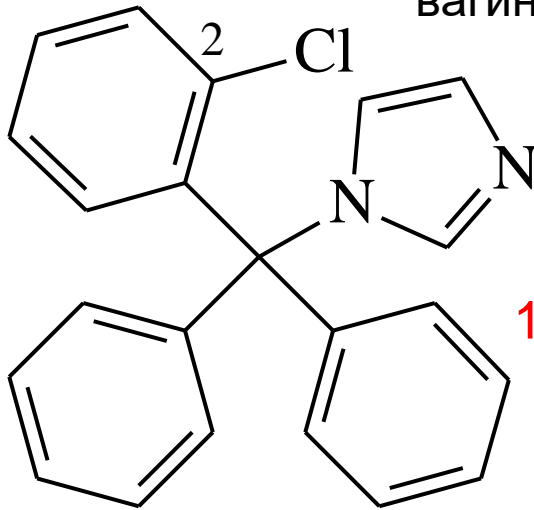
1-[(2*RS*)-2-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-1*H*-imidazole

Miconazole Nitrate

Ph Eur

CLOTRIMAZOLE

вагинални таблетки, крем, лусион



1-[(2-ХЛОРОФЕНИЛ)ДИФЕНИЛМЕТИЛ]-
1H-ИМИДАЗОЛ ХИДРОХЛОРИД

Ph Eur

1-[(2-chlorophenyl)diphenylmethyl]-1H-imidazole
.HCl

Основен механизъм на действие–инхибира дележа и развитието на гъби. Променя се пропускливостта на клетъчната стена при гъбичките и се потиска активността на ензимите в клетката. Минимални концентрации на лекарството предизвикват изтичане на вътреклетъчни фосфорни съединения и смърт на клетката.

Clotrimazole остава в точката на прилагане.

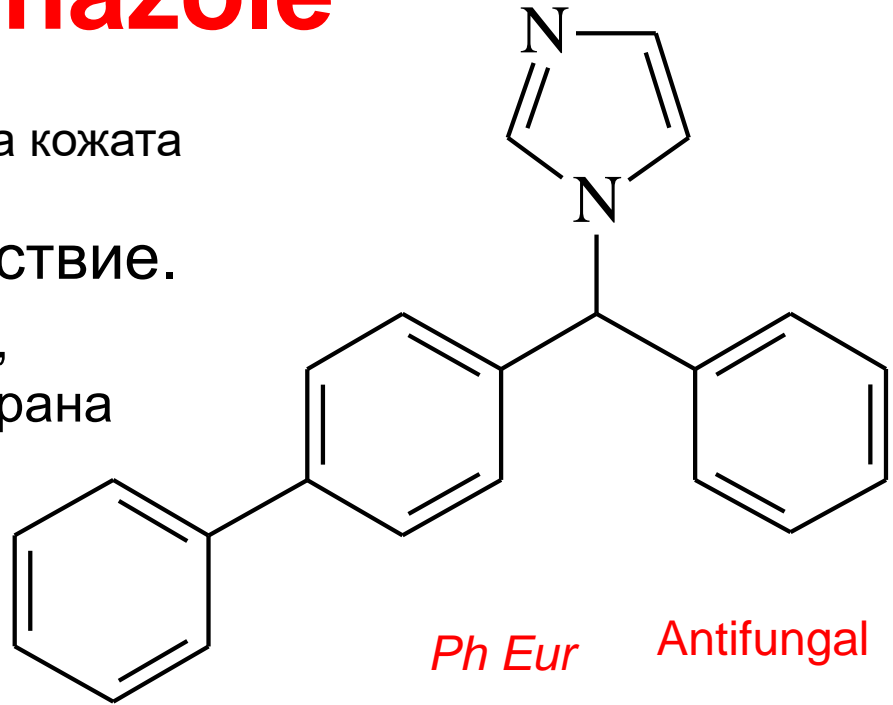
Bifonazole

остри и хронични дерматомикози на кожата

Двоен механизъм на действие.

Потиска синтеза на **ергостерол**,
деструкция на клетъчната мембрана
и вътреклетъчно разпадане.

1-[(*RS*)-(бифенил-4-ил)фенилметил]-
1*H*-имидазол



1-[(*RS*)-(biphenyl-4-yl)phenylmethyl]-1*H*-imidazole

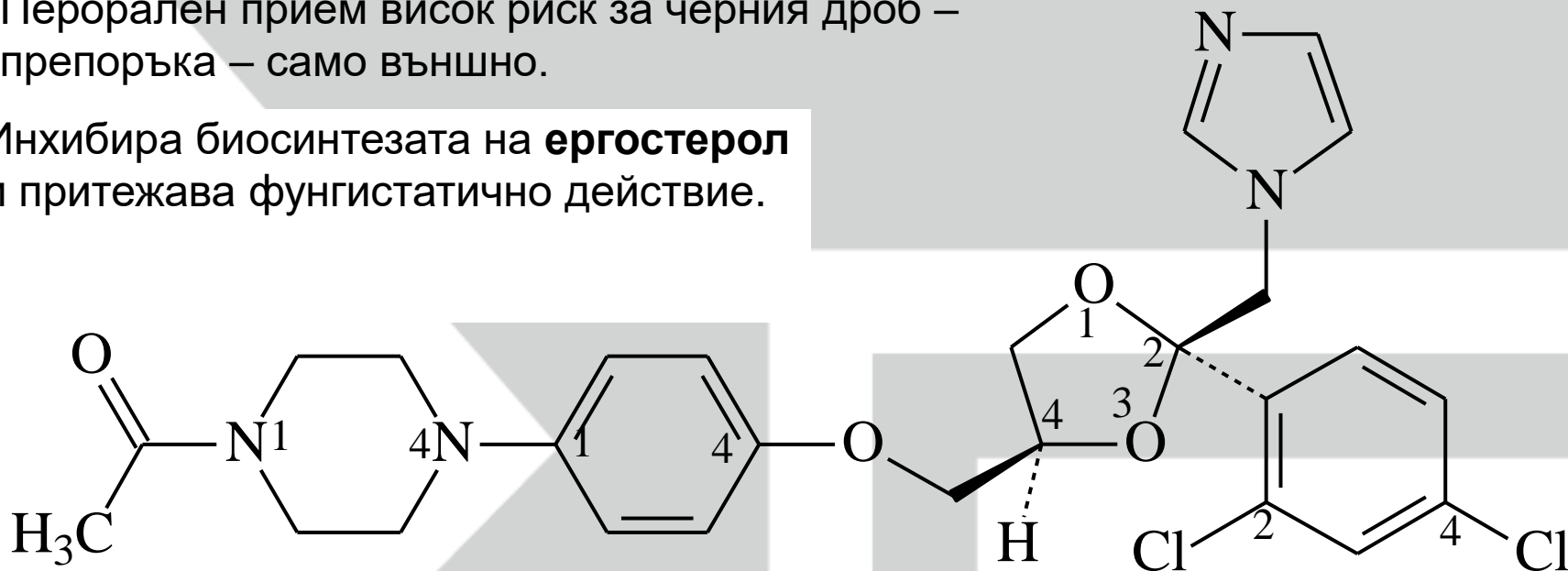
Инхибиране на HMG-CoA – редуктаза и цитохром P 450.
Това отличава Bifonazole от други противогъбични лекарства.

Ергостеролът е основен компонент на
клетъчната мембрана на гъбичките.

KETOCONAZOLE (NIZORAL)

Перорален прием висок риск за черния дроб – препоръка – само външно.

Инхибира биосинтезата на **ергостерол** и притежава фунгистатично действие.



1-ацетил-4-[4-[[*(2RS,4SR)*-2-(2,4-дихлорофенил)-2-(1*H*-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]фенил]пиперазин

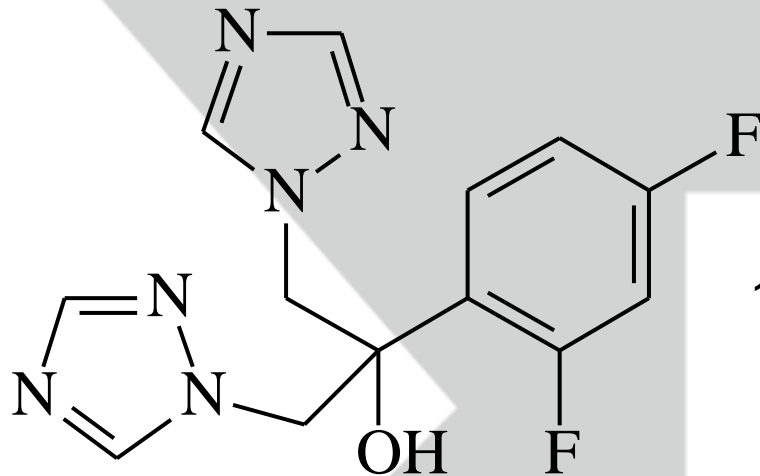
Ph Eur

1-acetyl-4-[4-[[*(2RS,4SR)*-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]piperazine

Триазоли Fluconazole

the first

triazole-class antifungals антимикотик, противогъбно перорално лекарство



2-(2,4-difluorophenyl)-
1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol

**2-(2,4-дифлуорофенил)-
1,3-бис(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол**

drug class: antifungal; действие инхибира биосинтиза на **ергостерол** /ergosterol/;

рлиложение: кандиди /oropharyngeal candidiasis, urinary candidiasis, cryptococcal meningitis, vaginal candidiasis/.

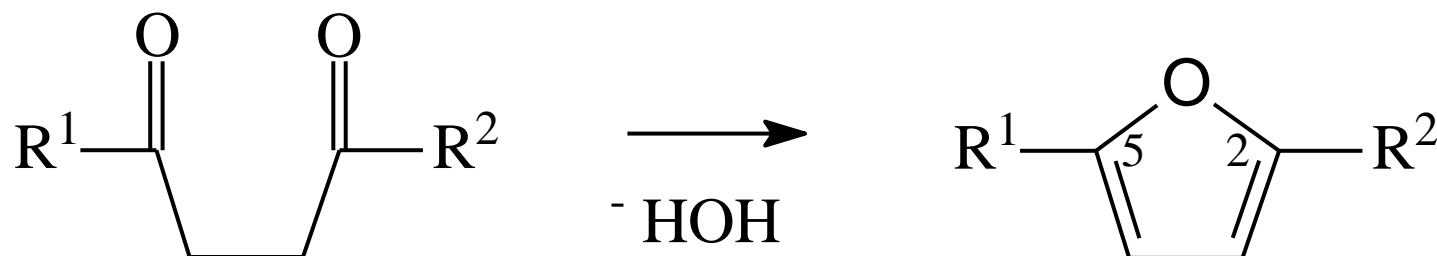
Ергостеролът е основен компонент на клетъчната мембрана на гъбичките.

Fluconazole is a highly selective inhibitor of fungal cytochrome P450 dependent enzyme lanosterol 14- α -demethylase.

This enzyme functions to convert lanosterol to ergosterol.

НИТРОФУРАНИ

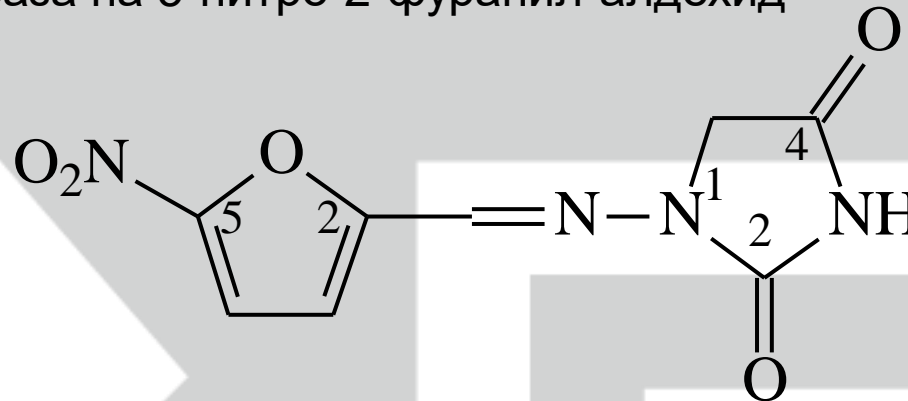
в киселинна среда и висока концентрация-бактерициден ефект
в алкална среда и ниска концентрация-бактериостатичен ефект
при чревни инфекции и инфекции на пикочните пътища



1,4-дикарбонилно с-е

Nitrofurantoin (Orafuran)

Шифова база на 5-нитро-2-фуранил-алдехид



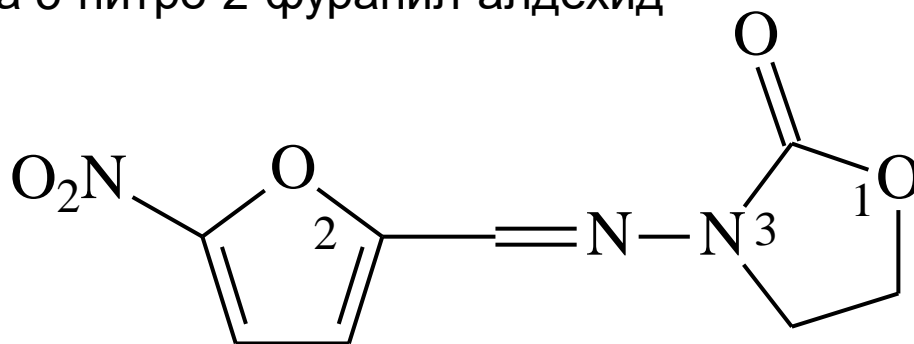
1-[[(5-нитро-2-фуранил)метилден]амино]-
2,4-имидазолидиндион

Ph Eur 1-[[(5-nitrofuran-2-yl)methylene]amino]imidazolidine-2,4-dione

Бактерициден ефект (стафилококи, стрептококи, ентерококи, ешерихия коли, ентеробактер аерогенес, протеус мирабилис, шигела, салмонела, клостридиум перфрингенс).

Furazolidone

Шифова база на 5-нитро-2-фуранил-алдехид



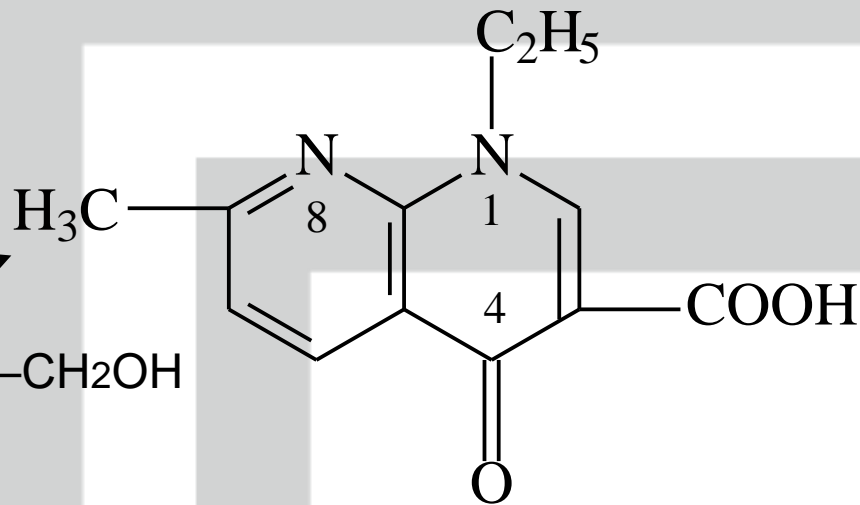
3-[[[(5-нитро-2-фуранил)-метилен]амино]-2-оксазолидинон

3-[[[(5-nitro-2-furyl)methylene]amino]-1,3-oxazolidin-2-one

ПРОИЗВОДНИ НА НАФТИРИДИНА

1963 г. Nalidixic acid – 1,4-дихидро-1-етил-
7-метил-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилова к-на

Уроинфекции
Бактериостатично д-е



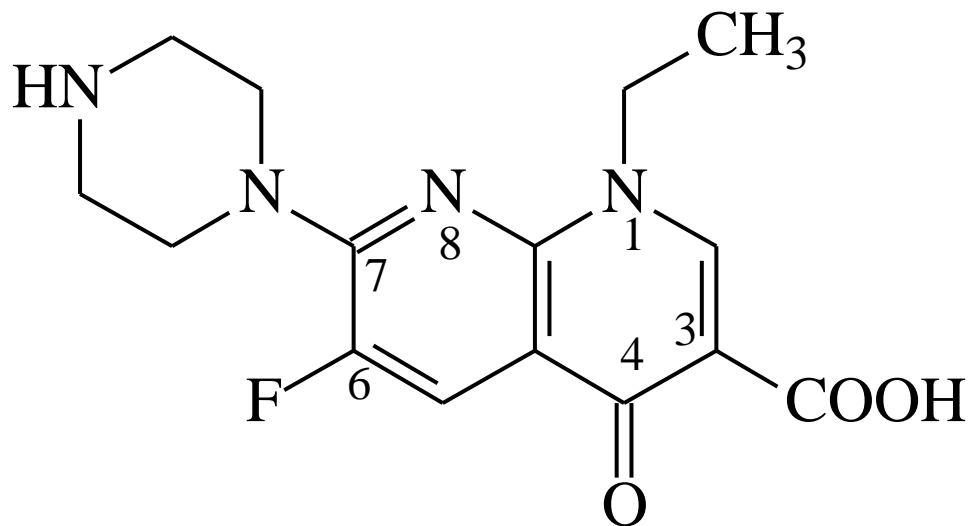
Метаболизъм – C7 –CH₂OH

Ph Eur Antibacterial

1-ethyl-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid

Атакува бактериалната ДНК чрез инхибиране
ензимите- топоизомераза II и топоизомераза IV.

Enoxacin

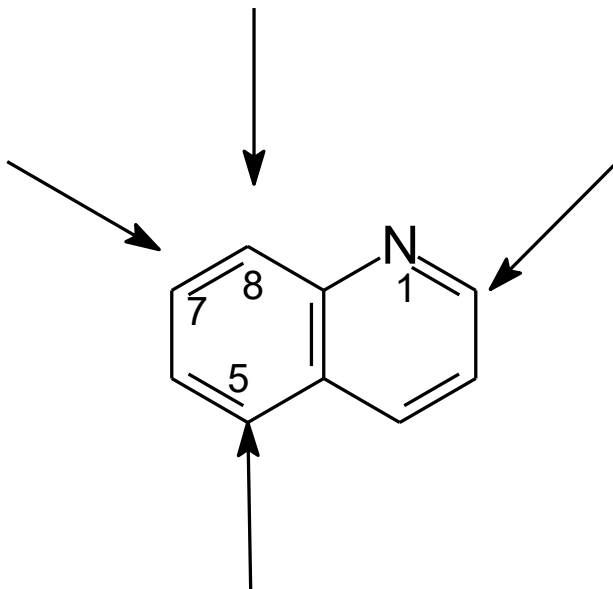


1,4-дихидро-1-етил-4-оксо-6-флуоро-7-
(1-пиперазинил)-1,8-нафтиридин-3-карбоксилова к-на

Бактерициден, при уро инфекции, дихателни, уши и нос,
не повлиява анаеробите.

1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydro-
1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid

ХИНОЛИНИ

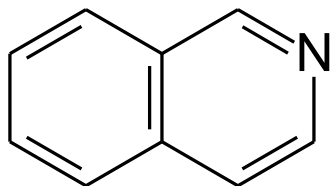


benzo[b]pyridine

ХИНОЛИН

Оцветена течност с $pK_a = 4,81$, базичността е еквивалентна на анилина (4,6),
р-рим във вода.

Основна анатомична група-пикочо-половата с-ма **G**.
Основно производни на **8-хидроксихинолина**.

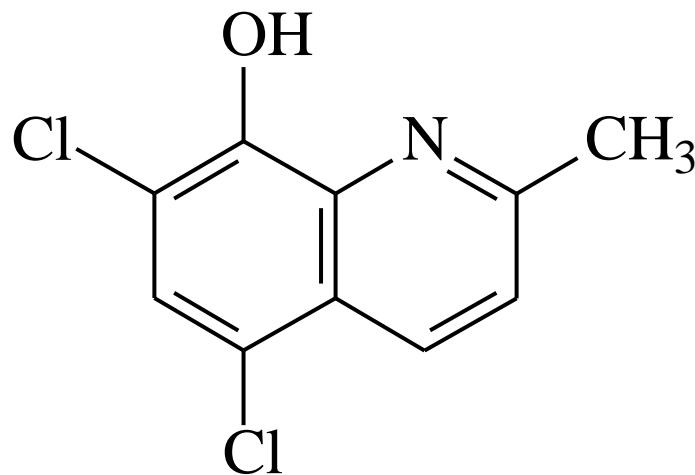


бензо[с]пиридин

ИЗОХИНОЛИН

Chlorquinaldol

Кожни, гастроинтестинални и вагинални инфекции причинени от гъби, протозои и сигурни (доказани) бактерии.

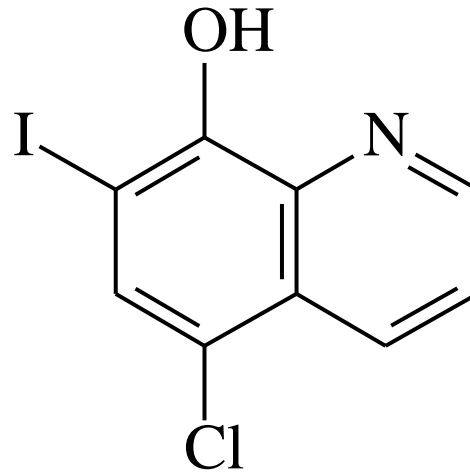


2-метил-5,7-дихлоро-8-хидроксихинолин

Не-разтворим във вода.

5,7-dichloro-2-methyl-8-quinolinol

Clioquinol (Vioform)



7-йодо-5-хлоро-8-гидроксихинолин

Ph Eur

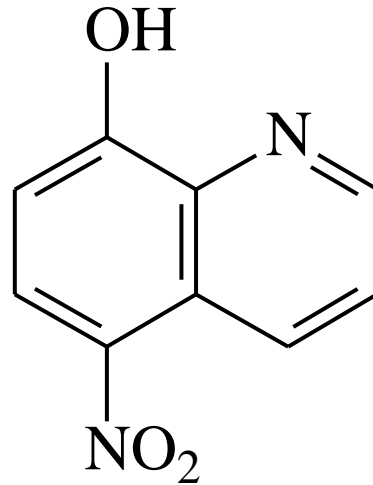
5-chloro-7-iodoquinolin-8-ol

Topical and intestinal antiseptic

Не се резорбира в стомаха и д-ства в червата.

Дерматологично – рани, язви, гангрени.

Nitroxoline (5-Notrox)

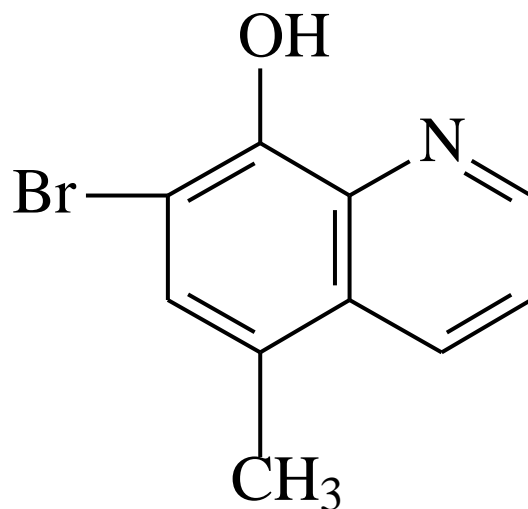


5-нитро-8-гидроксихинолин хидрохлорид

5-nitroquinolin-8-ol

Инфекции на уринарния тракт.

Tilbroquinol



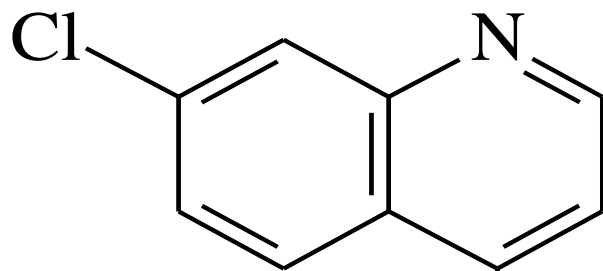
7-бромо-5-метил-8-гидроксихинолин

Антипротозоен и антиамебен ЛП.

7-bromo-5-methylquinolin-8-ol

АМИНОХИНОЛИНИ

Chloroquine – 7-хлоро-4-[[4(диетиламино)-1-метилбутил]амино]хинолин дифосфат



Chloroquine Sulphate

Ph Eur

N4-(7-chloroquinolin-4-yl)-N1,N1-diethylpentane-1,4-diamine sulphate

Antimalarial

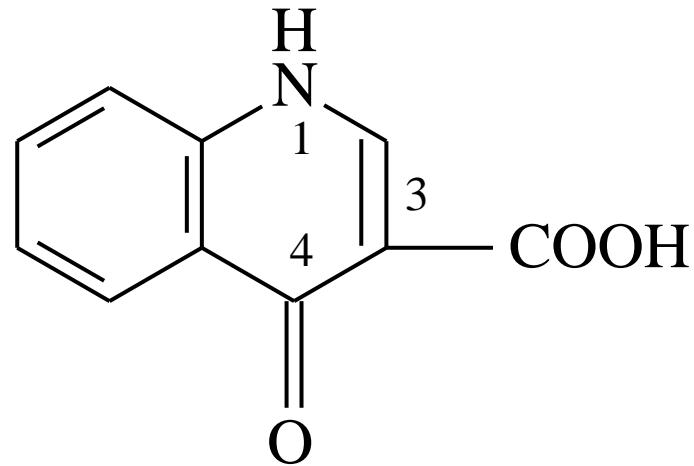
Chloroquine Phosphate

Ph Eur

N4-(7-chloroquinolin-4-yl)-N1,N1-diethylpentane-1,4-diamine bis(dihydrogen phosphate)

И към мускулно-скелетна с-ма – противовъзпалителен,
потиска имунната система
(антиревматичен – терапевтична подгрупа).

Производни на ХИНОЛОНА



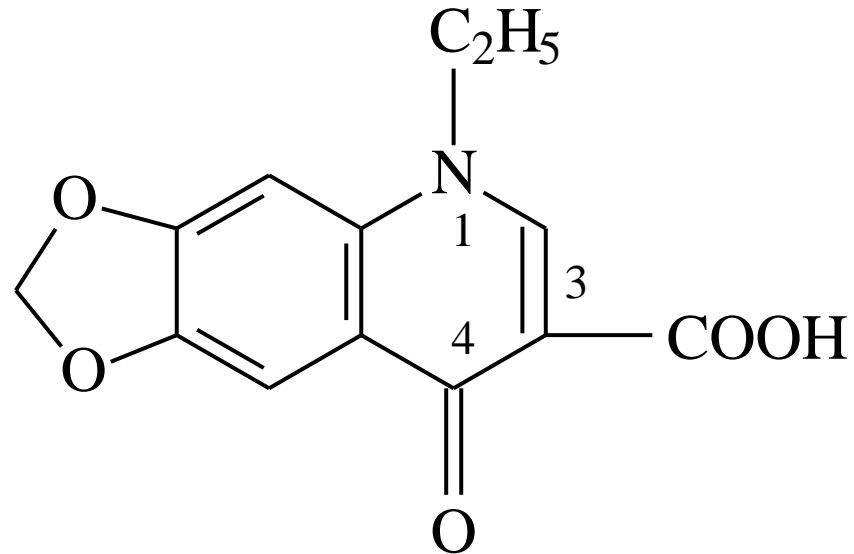
II поколение

По-точно, производни на **4-хинолон-3-карбоксилната к-на**
или на **4-оксо-хинолин-3-карбоксилната к-на**.

Тази структура е от значение за фармакологичното д-е.

Oxolinic acid

Уро-инфекции



5,8-дихидро-5-етил-8-оксо-1,3-диоксоло[4,5-*g*]хинолин-7-карбоксилсва киселина

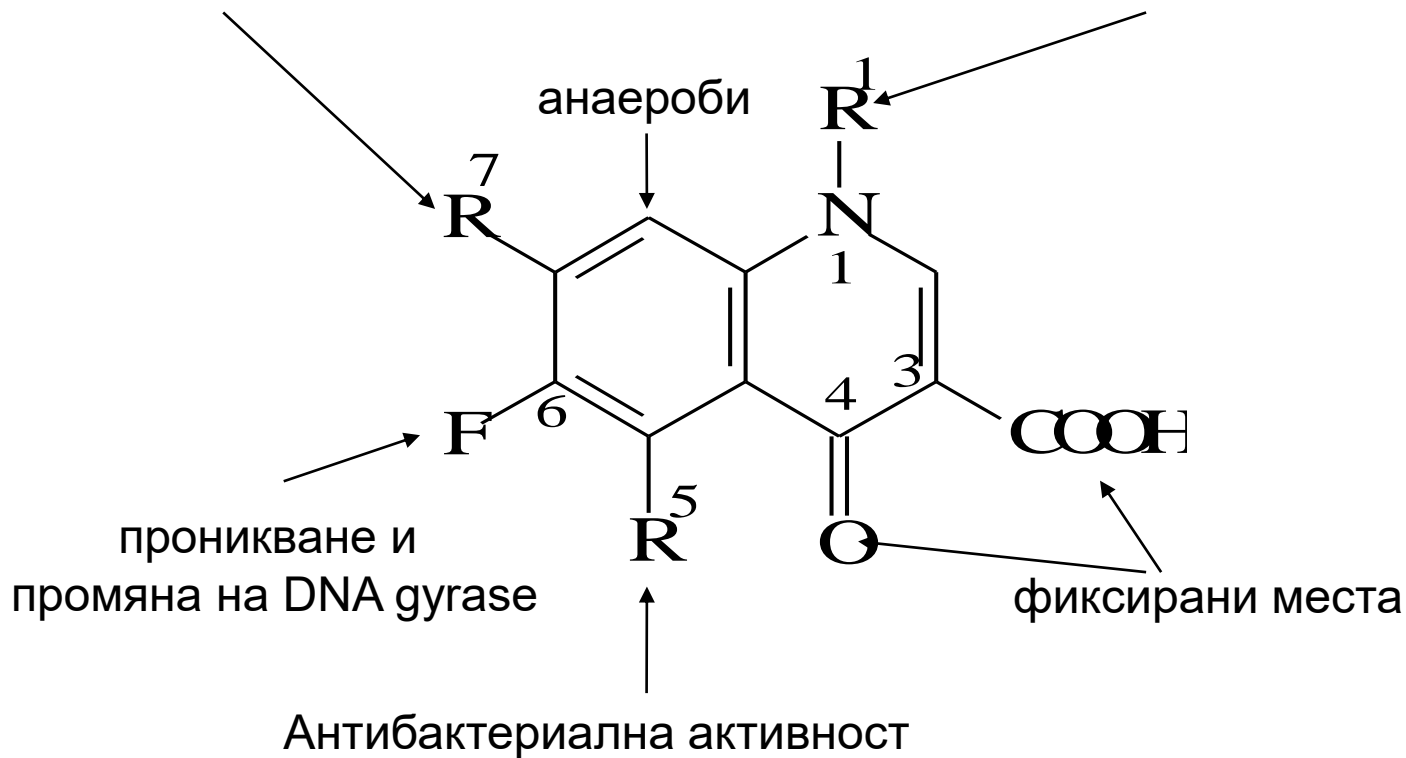
Ph Eur Antibacterial

5-ethyl-8-oxo-5,8-dihydro-1,3-dioxolo[4,5-*g*]quinoline-7-carboxylic acid

Флуорохинолони

Антибактериален спектър

обща антибактериална активност



Флуорирани хинолони

————→ С6

- Въвеждането на F-атом – бактерициден ефект, широк спектър.
- Основни показания, както цефалоспорините III поколение.
- Блокират ДНК и така инхибират способността за делене на клетката.
 - Най-силен ефект спрямо **грам-**.
 - Особено ценни за лечение на уро- и стомашно-чревни инфекции.

Флуорирани хинолони

————→ C6

- Въвеждането на F-атом – бактерициден ефект, широк спектър.
- Блокират ДНК и така инхибират способността за делене на клетката.

Флуорохинолоните проявяват зависима от концентрация бактерицидна активност, като инхибират активността на ДНК гираза и топоизомераза, ензими, важни за **репликацията** на бактериална ДНК.

Репликацията (биосинтез) на ДНК е процес, при който от една молекула ДНК се получава нейно напълно идентично копие с участието на специфични ензими и белтъци. Репликацията е в основата на деленето на клетките и на размножаването на организмите, както и на свойството наследственост. Възможността за осъществяване на процеса на репликация се дължи на комплементарността на базите в двете вериги от двойната спирала на ДНК. Тази комплементарност означава, че подредбата на нуклеотидите в едната верига определя подредбата им в другата. При репликацията на ДНК двойната спирала се разплита, като всяка от веригите служи като модел (матрица) за синтез на нова комплементарна верига.

Правилото за комплементарност е общобиологично правило за свързване между азотните бази на два нуклеотида.

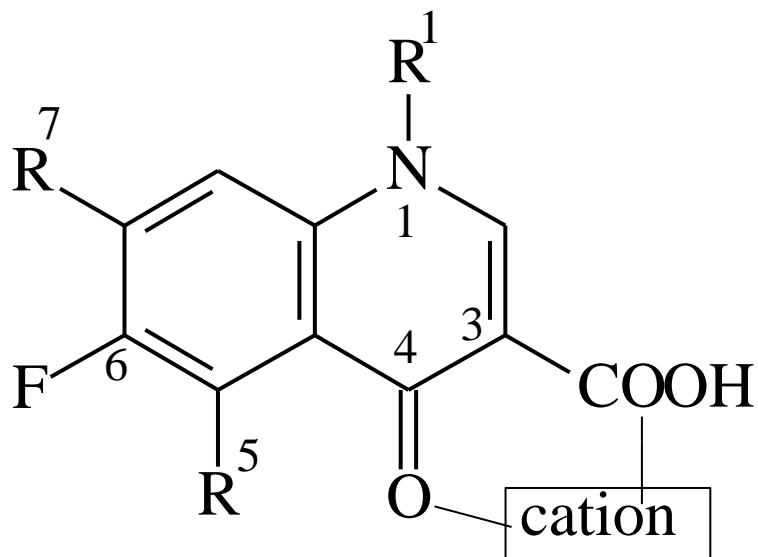
Бактерицидният ефект на флуорираните хинолони е в резултат инхибирането на ензимите **topoisomerase II (DNA gyrase)** and **topoisomerase IV**, които са отговорни за възпроизвеждането на бактериалната DNA.

Този механизъм на действие е различен от механизма на действие на антибиотичите.

Флуорохинолоните обикновено се използват за лечение на различни заболявания като инфекции на дихателните пътища и пикочните пътища.

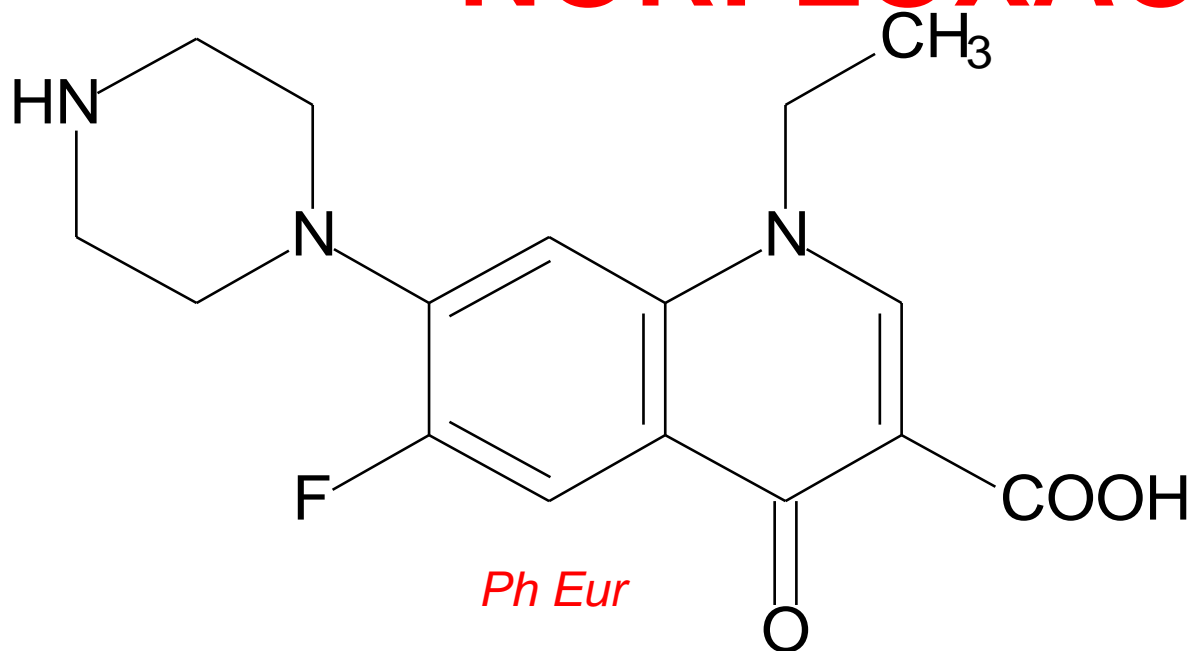
Образуване на комплекси

алуминиеви-, калциеви-, магнезиеви-, феро-катиони



Оралната абсорбция се намалява при съвместно приложение на поливалентни катиони (алуминиеви, магнезиеви, калциеви, цинкови и железни препарати)

NORFLOXACIN

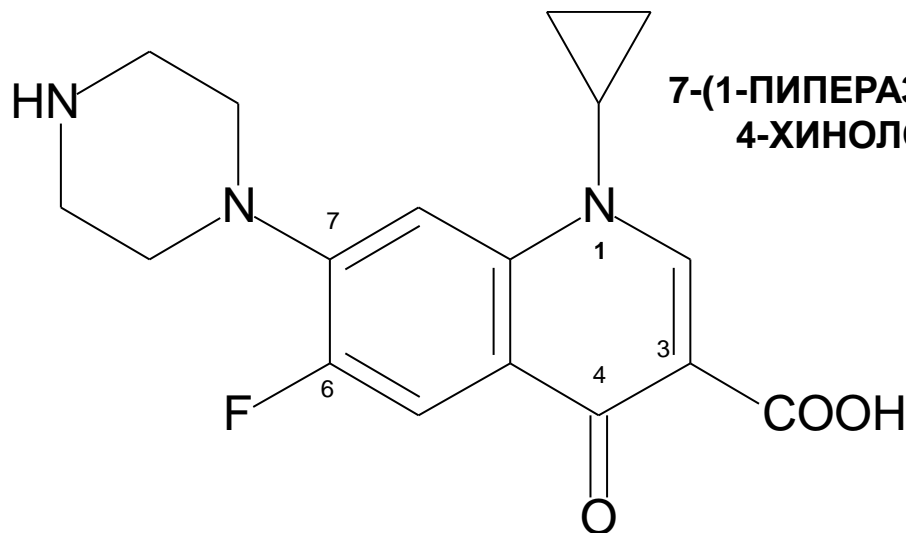


1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

1-етил-4-оксо-6-флуоро-7-(пиперазин-1-ил)-1,4-дихидрохинолин-3-карбоксилова киселина

Norfloxacin е флуорохинолон от **първо поколение**, който обикновено се използва за лечение на инфекции на пикочните пътища и простатит.

CIPROFLOXACIN



7-(1-ПИПЕРАЗИНИЛ)-6-ФЛУОРО-1-ЦИКЛОПРОПИЛ-
4-ХИНОЛОН-3-КАРБОКСИЛОВА КИСЕЛИНА

1983

1,4-ДИХИДРО-4-ОКСО-7-(1-ПИПЕРАЗИНИЛ)-
6-ФЛУОРО-1-ЦИКЛОПРОПИЛ-3-ХИНОЛИНКАРБОКСИЛОВА КИСЕЛИНА

Ph Eur 1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-
1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

Ciprofloxacin Hydrochloride *Ph Eur*

Широкоспектърно лекарство, активно срещу
Грам-положителните и Грам-отрицателни бактерии.
Бърза абсорбция в стомашно-чревния тракт

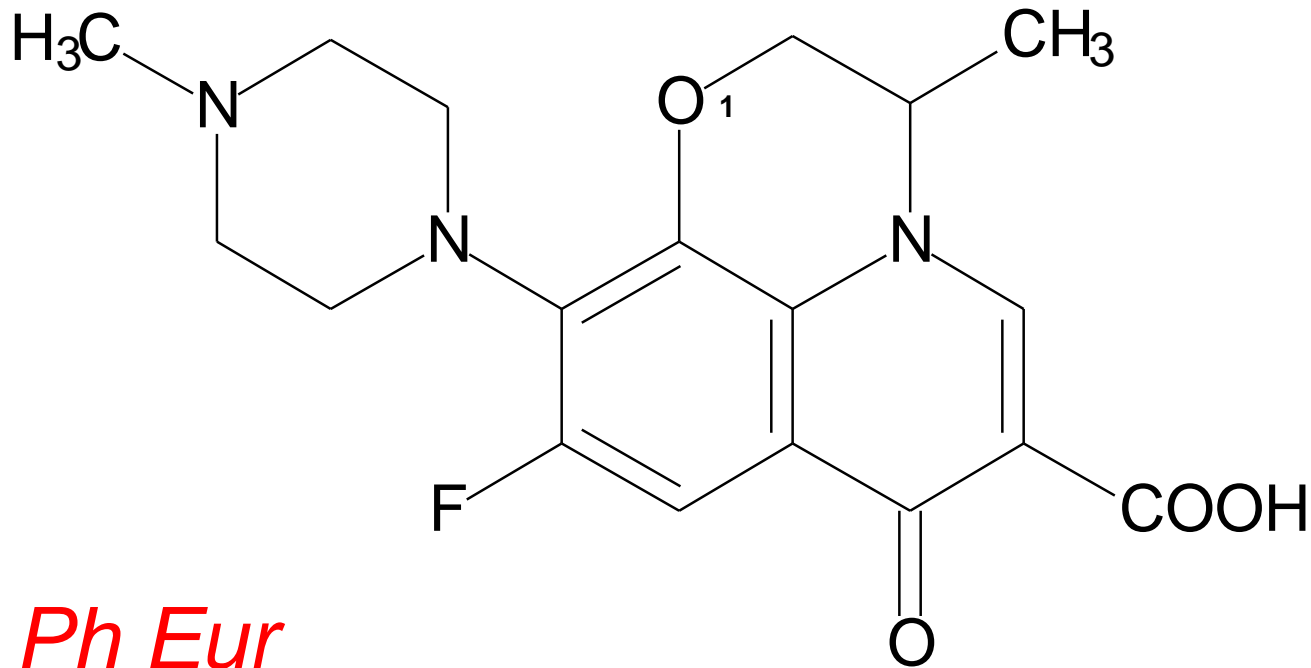
Ciprofloxacin е флуорохинолонен антибиотик от второ поколение, който се използва широко в терапията на леки до умерени инфекции на пикочните и дихателните пътища, причинени от чувствителни организми.

Ciprofloxacin е свързан с редки, но убедителни случаи на увреждане на черния дроб, които могат да бъдат тежки и дори фатални.

Възпаление на средното ухо, синусит, пикочо-полова система, стомашно-чревни заболявания.

Четири метаболита са идентифицирани в човешката урина. Метаболитите имат антимикробна активност, но са по-малко активни от непроменения **Ciprofloxacin**.

OFLOXACIN



Ph Eur

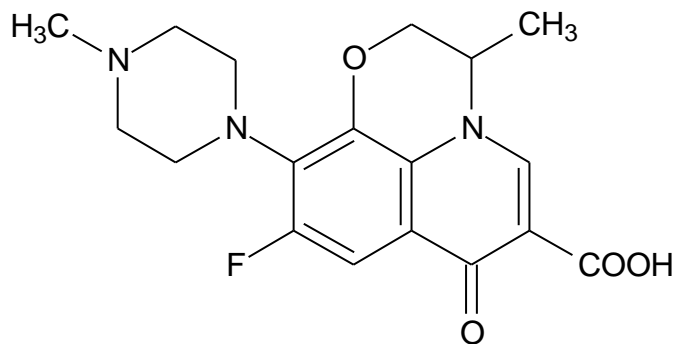
(*RS*)-9-fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid

Ofloxacin е **оксазинохинолон**, съдържащ карбокси, флуоро, метил и 4-метилпиперазино заместители.

Ofloxacin е флуорохинолон от **второ поколение**, в миналото се е използвал широко за терапия на леки до умерени бактериални инфекции, но вече е заменен от по-мощни и по-малко токсични флуорохинолони и сега се използва до голяма степен локално като капки за очи и уши.

Трета генерация флуорохинолони

Респираторни флуорохинолони. Широк спектър на действие като флуорохинолони втора генерация и ги превъзхождат срещу различни респираторни инфекции.



(S)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido(1,2,3-de)-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid

(S)-Ofloxacin,
L-Ofloxacin

Levofloxacin

е **трето поколение** флуорохинолон, който се използва широко при лечението на леки до умерени инфекции на дихателните пътища и пикочните пътища.

Levofloxacin

е свързан с редки случаи на клинично чернодробно увреждане.

Levofloxacin е оптичен изомер на **Ofloxacin**.

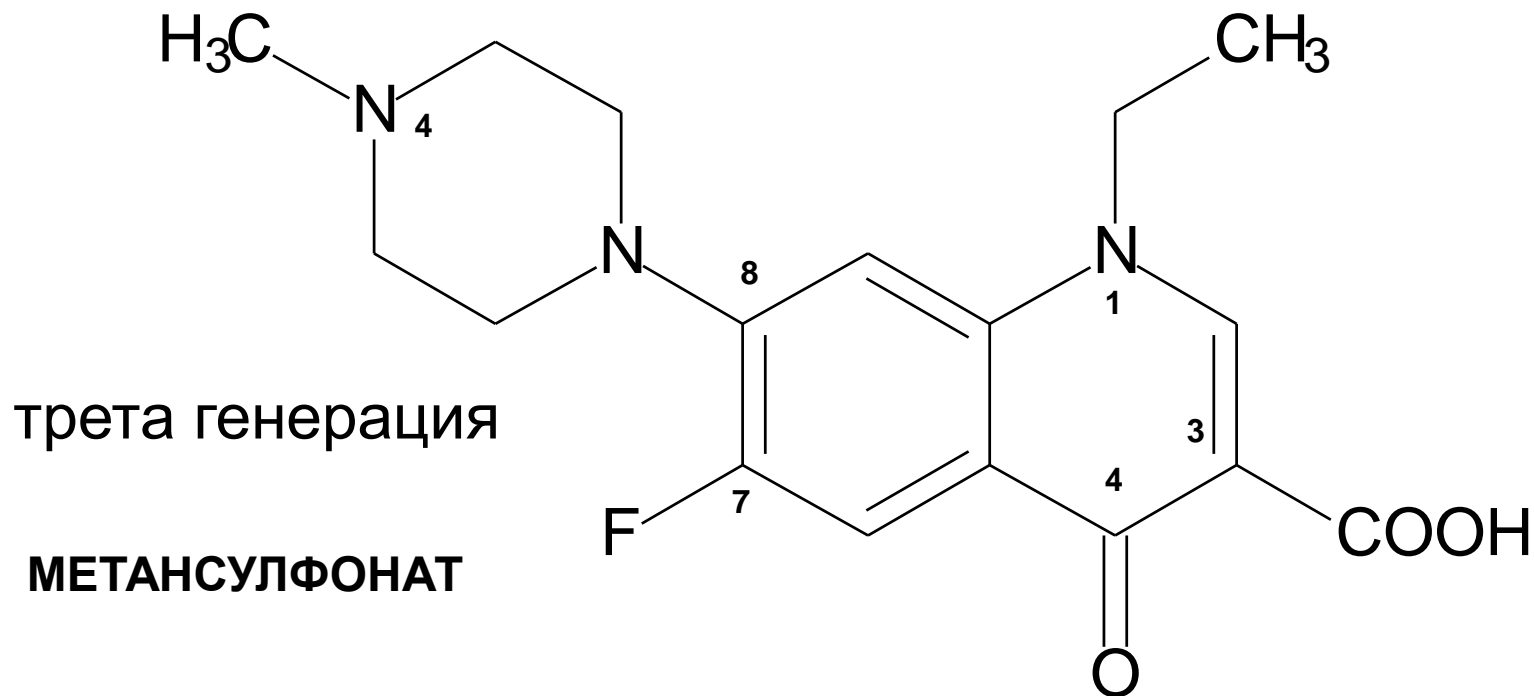
S изомерът на **Ofloxacin** има антибактериална активност до 2 порядъка по-голяма от тази на **R** изомера.

S изомерът на **Ofloxacin** има антибактериална активност до 2 порядъка по-голяма от тази на **R** изомера.

Свързване на стереоизомерите към комплекса DNA-DNA gyrase. Резултатите от конкурентния анализ показват, че **(S) - Ofloxacin** се свързва 12 пъти по-добре с комплекса DNA-DNA gyrase от **(R) - Ofloxacin**.

S - изомерът на рацемата **Ofloxacin** притежава антимикробна активност около **2 пъти по-висока** от тази на рацемичната смес и остра токсичност, по-слаба от тази на рацемата. **R** -изомерът проявява антимикробна активност само около **1/10 до 1/100 пъти по-висока** от тази на рацемата, докато притежава остра токсичност, по същество равна на рацемата.

PEFLOXACIN



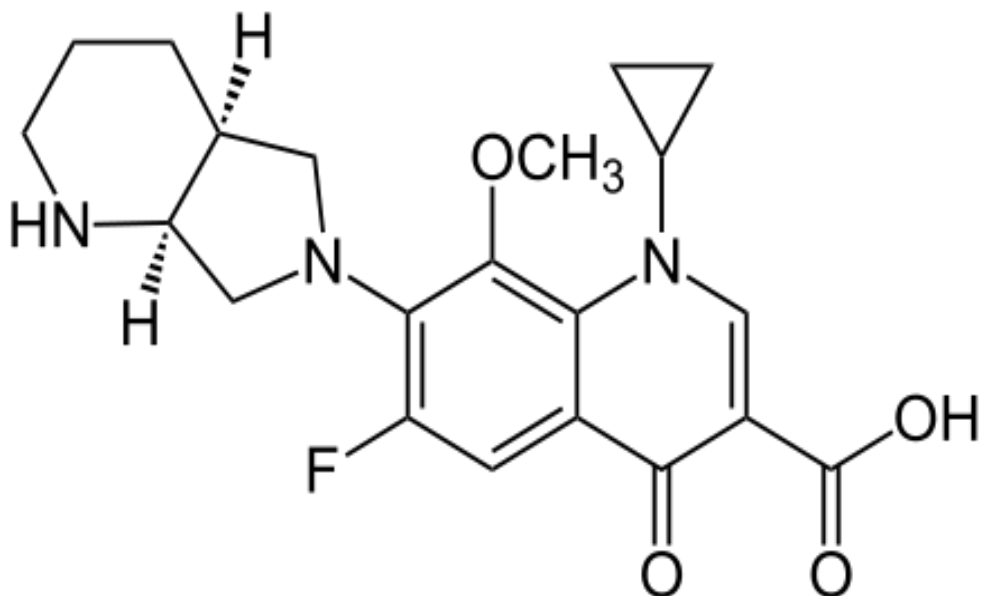
Pefloxacin Mesilate

Ph Eur

1-ethyl-6-fluoro-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid methanesulphonate

Четвърта генерация флуорохинолони

MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE



Ph Eur

1-Cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid hydrochloride

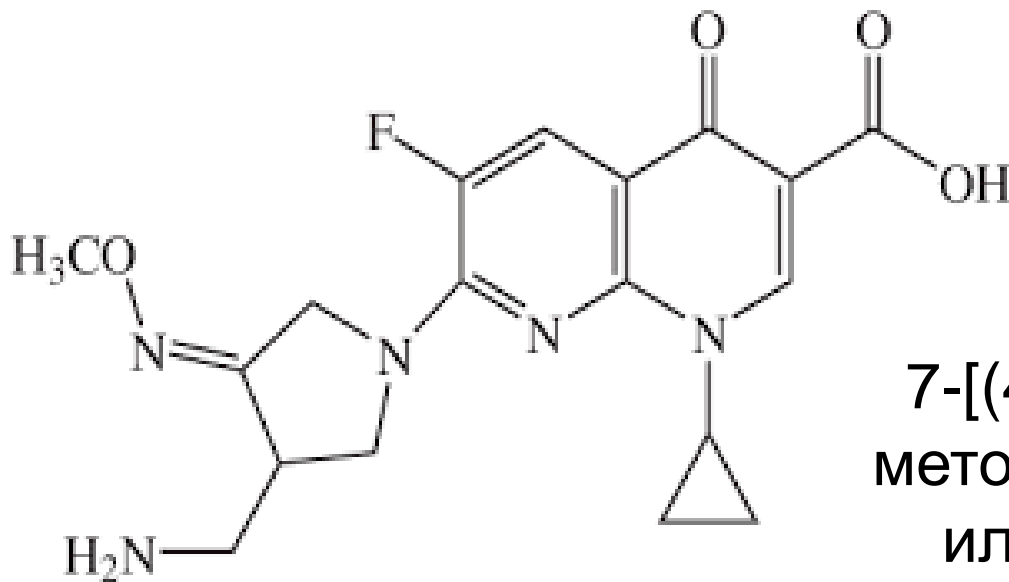
Moxifloxacin

е флуорохинолон от четвърто поколение с разширена активност срещу грам-положителни бактерии, както и нетипични патогени.

Абсорбцията на тези флуорохинолони не се влияе от храненето. Абсолютната бионаличност на лекарството след перорално приложение е от 85% до 93%. Може да се прилага веднаж дневно.

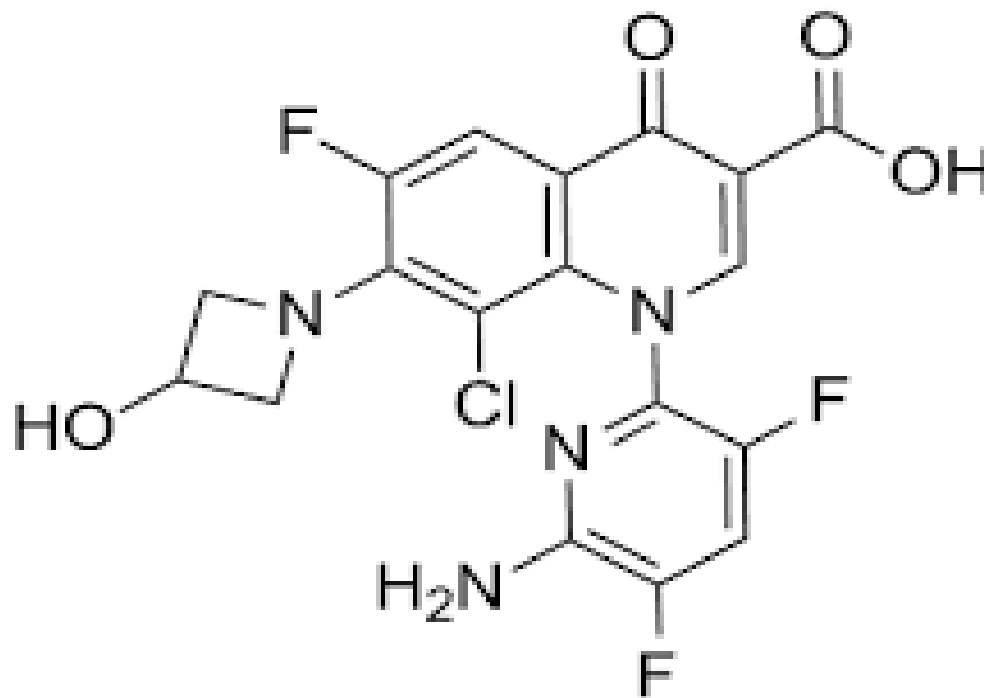
Gemifloxacin

Четвърто поколение, перорален флуорохинолонен антибиотик, използван в терапията на леки до умерени инфекции на дихателните пътища. Gemifloxacin е свързан с редки случаи на остро чернодробно увреждане.



7-[(4Z)-3-(аминометил)-4-метоксииминопирролидин-1-ил]-4-оксо-6-флуоро-1-циклопропил-1,8-нафтиридин-3-карбоксилова киселина

Delafloxacin

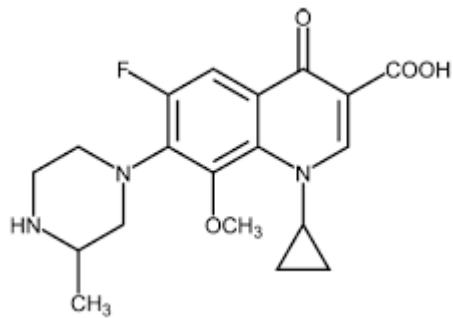


1-(6-амино-3,5-дифлуоропиридин-2-ил)-6-флуоро-8-хлоро-7-(3-хидроксиазетидин-1-ил)-4-оксо-1,4-дихидрохинолин-3-карбоксилова киселина

Четвърто поколение с разширена активност срещу грам-положителни бактерии, както и нетипични патогени.

Gatifloxacin

1-cyclopropyl-1,4-dihydro-6-fluoro-8-methoxy-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid



Гатифлоксацинът е антибиотичен агент и член на семейството на флуорохинолоните от четвърто поколение. Той действа като инхибира бактериалните ензими ДНК гираза и топоизомераза IV. За първи път е въведен от Bristol-Myers Squibb през 1999 г. под търговската марка Tequin® за лечение на инфекции на дихателните пътища. Гатифлоксацин се предлага под формата на таблетки и в различни водни разтвори за интравенозна терапия. Предлага се и като капки за очи