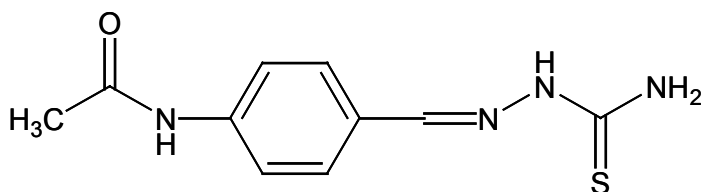
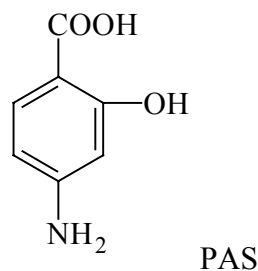
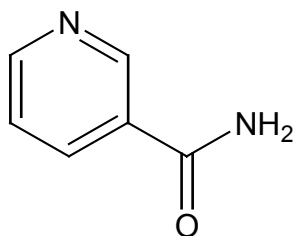


## ПРОТИВОТУБЕРКУЛОЗНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

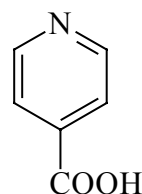
Интересът към тази група лекарства започва след идентифицирането от Koch на причинителя на туберкулозата, *Mycobacterium tuberculosis*. Противотуберкулозната химиотерапия датира от 1938 г., с прилагането на сулфаниламиди. До 1952 г., лечението е главно със сулфонамиди, PAS (4-амино-салицилова киселина) и Thiacetazone. През 1945 г. и отново през 1948 г. се открива еквивалентната туберкулозостатична активност на амида на никотиновата киселина и PAS, което дава нови насоки при търсенето на структури с противотуберкуозна активност и най-вече производни на изоникотиновата киселина.



2-[[4-(ацетиламино)фенил]метилен]хидразинокарботиоамид (Thiacetazone)



никотинамид

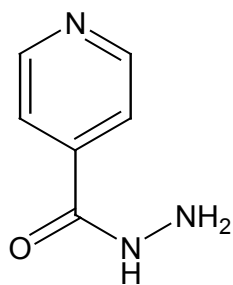


изоникотинова киселина

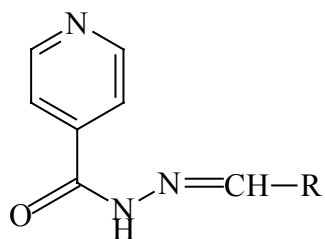
Днес, лечението на туберкулозата е комбинирано от две групи лекарствени продукти: синтетични и противотуберкуозни антибиотици. Те спадат към основна анатомична група, антиинфекциозни лекарства за системна употреба, а терапевтичната подгрупа е лекарства за лечение на туберкулоза.

### 1. Синтетични противотуберкуозни лекарствени продукти

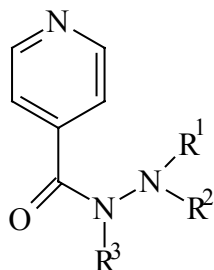
През 1951 г. е получен хидразида на изоникотиновата киселина, Isoniazid.



Този лекарствен продукт действа бактерицидно върху вътреклетъчните и извънклетъчните туберкулозни микобактерии. Някои хидразони на Isoniasid са с противотуберкуозна активност, но те не намират приложение в практиката, поради нестабилност в гастроинтестиналния тракт.



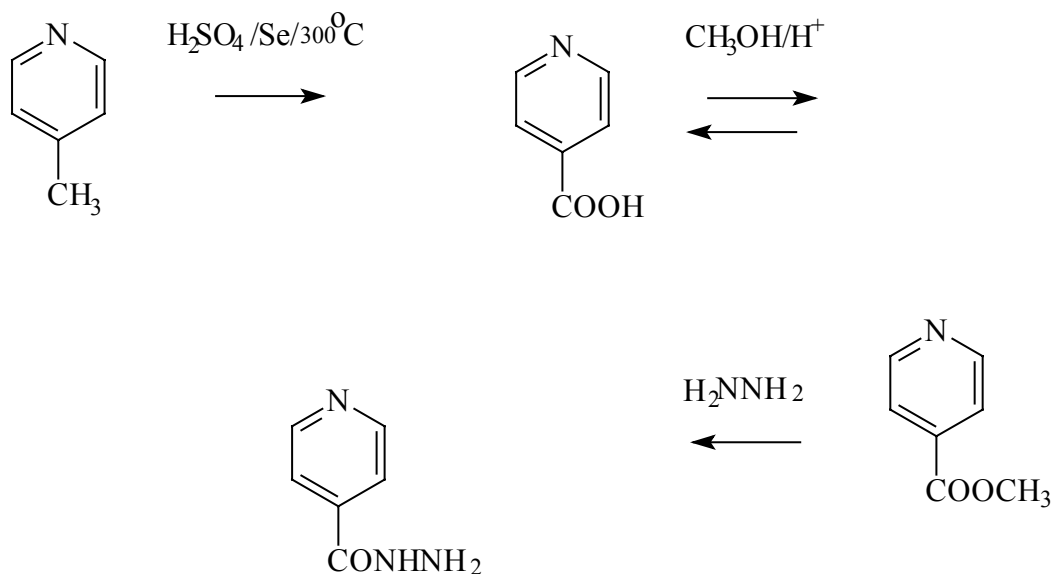
Заместване в хидразиновата част на молекулата на Isoniazid с алкил- и аралкилови групи води до получаване на серии от активни и неактивни производни.



Алкилови заместители при N2 ( $R^1$  и  $R^2 =$  алкил,  $R^3 = H$ ), определят фармакологичната активност на получените съединения. Всяко заместване на водородния атом при N1 с алкилова група, а  $R^1$  и  $R^2 = H$ , унищожава активността.

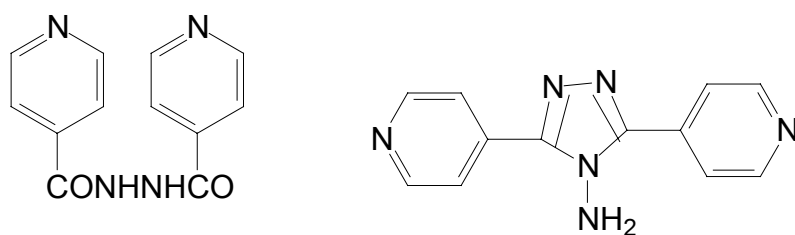
Isoniazid е бяло, кристално вещество, лесно разтворимо във вода.

Получаване

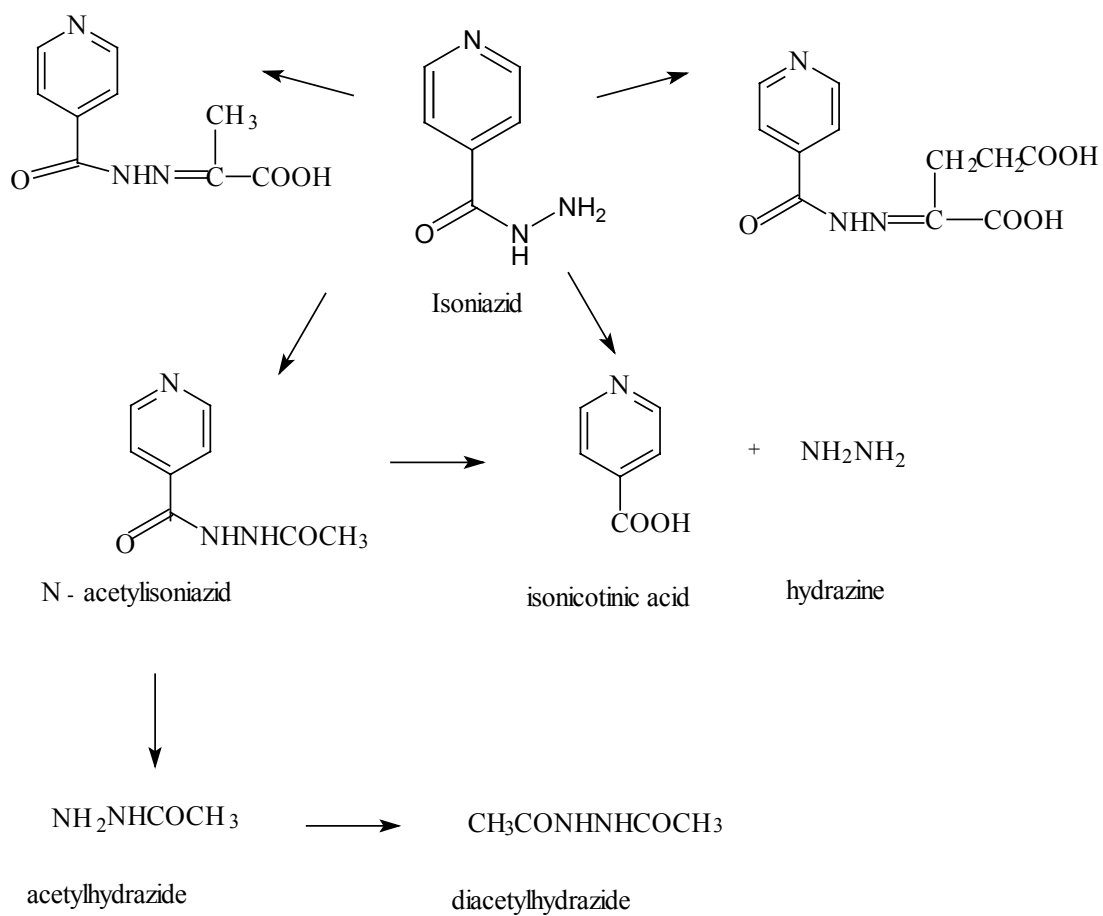


### Isoniazid

Изходен продукт са алкилпиридили, обикновено 4-метилпиридин, който се извлича от каменовъгления катран, но се получава и синтетично. Окислението е при твърди условия, като първо се получава сулфата на изиникотиновата киселина и след алкализирание с  $\text{NH}_4\text{OH}$  се изолира самата киселина. Естерификацията е класическа. Isoniazid може да се получи и при директно взаимодействие на изиникотинова киселина и хидразин, като отделената вода азеотропно се отстранява от реакционната смес, но крайният продукт винаги е онечистен с бис-производно (диацилносъединение) и 1-амино-2,5-(4-пиридинил)-1,3,4-триазол.

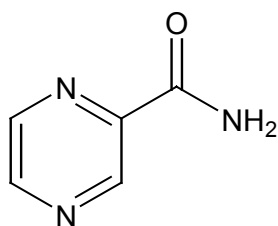


## Метаболизъм на Isoniazid

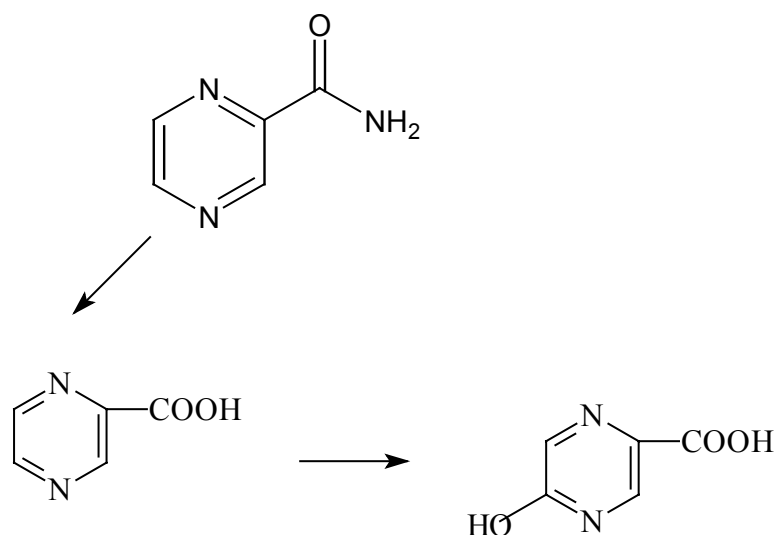


Главният метаболит е N-ацетилизониазид.

Pyrazinamide ( пиразинкарбоксамид)

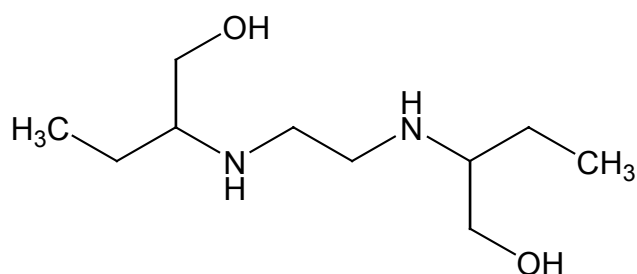


Pyrazinamide е слабо разтворим във вода, притежава бактерициден ефект спрямо *M. tuberculosis*, но не повлиява други микобактерии и микроорганизми *in vitro*. Неговият метаболизъм е свързан с хидролиза до получаване на пиразинова киселина и последващо хидроксилиране.



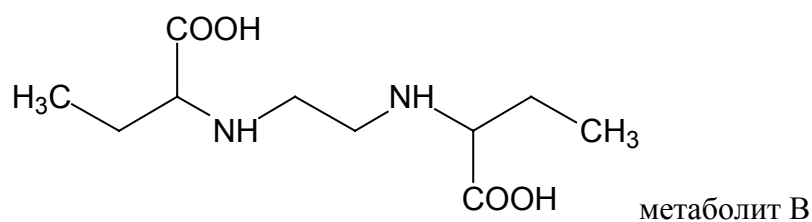
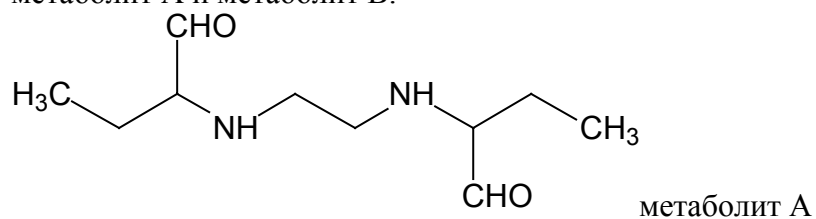
5 hydroxypyrazinoic acid

Ethambutol (2,2'-(1,2-етандиилдиимино)бис-1-бутанол)



Приложение намира моно- и ди-хлороводородната му сол. Бяло, кристално вещество, лесно разтворимо във вода. Има бактериостатично действие. d-Изомерът е 200-500 пъти по-активен от l-изомера.

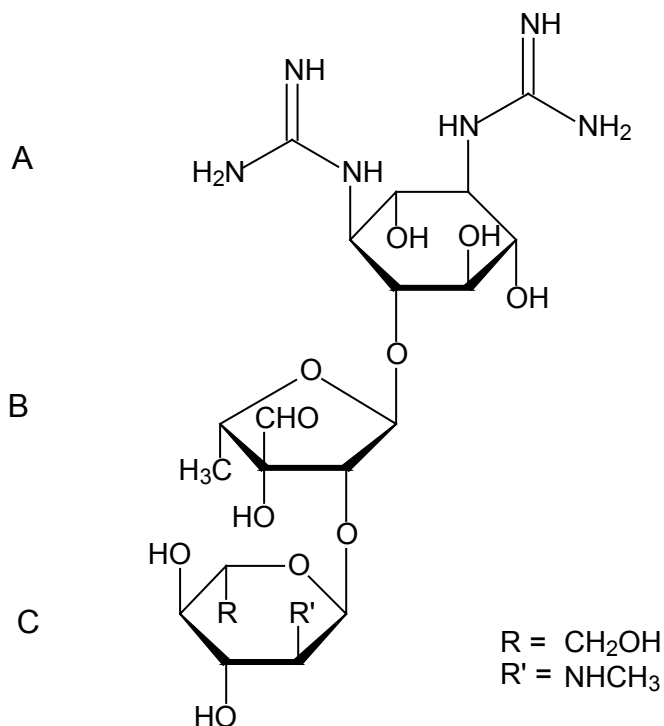
Метаболизмът на Ethambutol е свързан с окисление на алкохолните групи: метаболит А и метаболит В.



## 2. Противотуберкулозни антибиотици

## Streptomycin

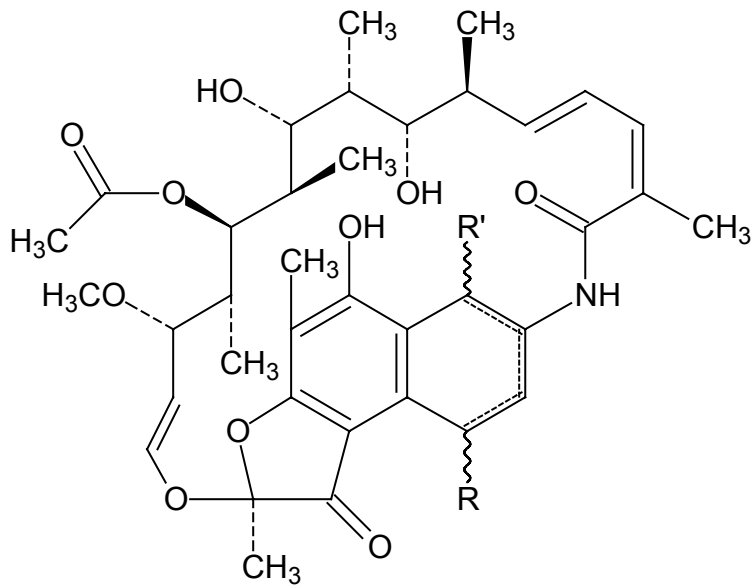
Това е бактерициден антибиотик от групата на аминогликозидните, които в структурно отношение представляват аminosахари, свързани гликозидно. Продуцира се от *Str. griseus*. Използва се като трихидрохлорид, фосфат, трихидрохлорид двойна сол с калциев хлорид и сесквисулфат. Солите са хигроскопични, лесно разтворими във вода.



Структурните елементи на молекулата на Streptomycin са: А – стрептидин; В – L-стрептоза; С – N-метил-L-глюкозамин.

## Rifamycins

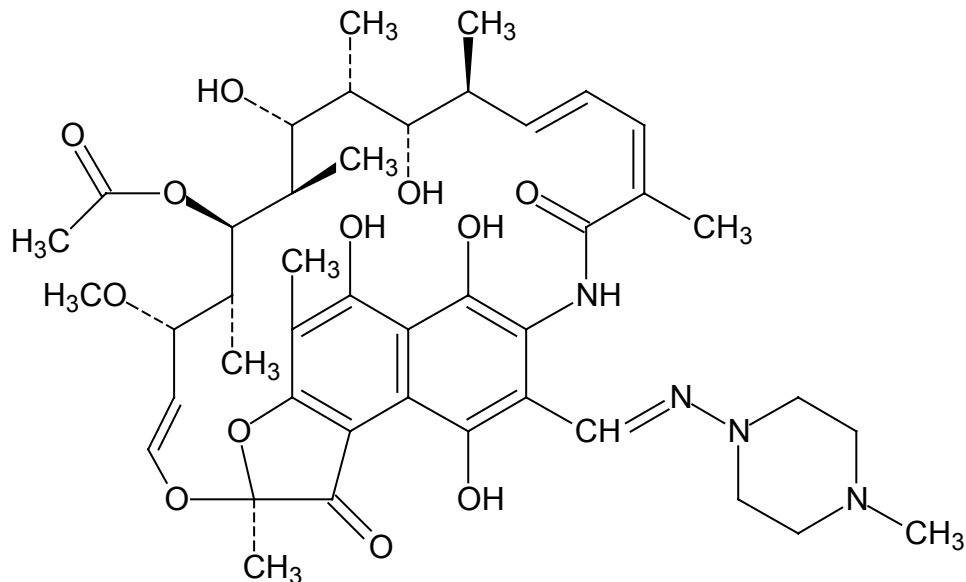
Те се продуцират от *Str. mediteranei* и са нов клас антибиотици, наречени ansamycins, съдържащи макроцикличен пръстен с ароматни ядра. Самите Rifamycins и техните полусинтетични производни имат широк спектър антимикробна активност, особено спрямо грам<sup>+</sup> и причинителя на туберкулозата. Те имат бактерицидна активност, като инхибират директно DNA и RNA полимеразите в бактерията.



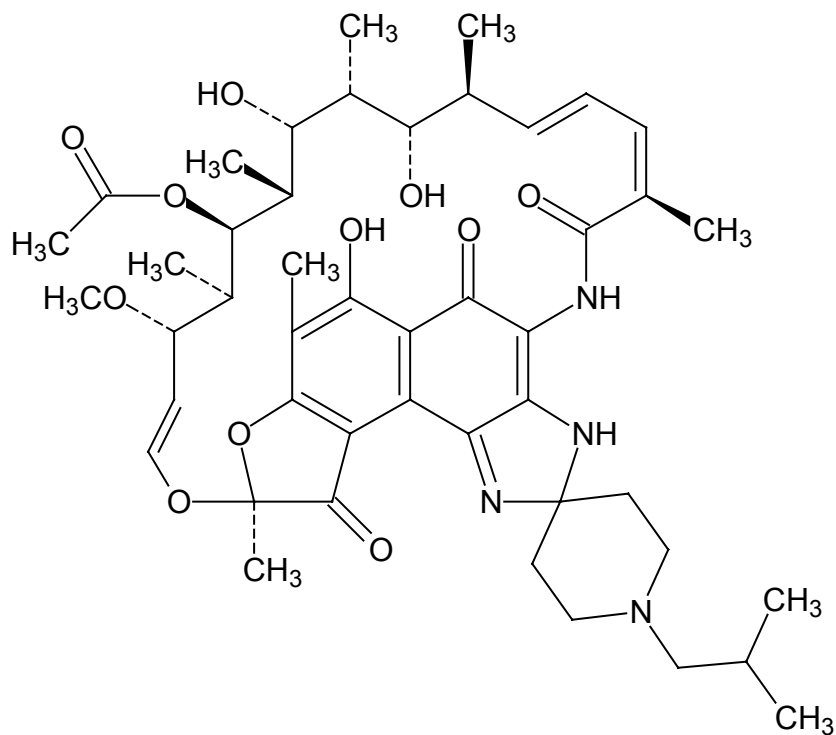
|             | R                                | R'  |
|-------------|----------------------------------|-----|
| Rifamycin B | —OCH <sub>2</sub> COOH           | —OH |
| Rifamycin O | —(1,3-dioxolan-4-on)-2-yl        | ==O |
| Rifamycin S | ==O                              | ==O |
| Rifamycin X | ==N <sup>+</sup> =N <sup>-</sup> | ==O |

Те са жълтооцветени, кристални вещества, неразтворими във вода.  
Полусинтетични Rifamycins

### Rifampin



## Rifabutin



Това е полусинтетично производно на Rifamycin S. Намира приложение и при лечение на AIDS.