

Chemische Aspekte neuer Antiinfektiva

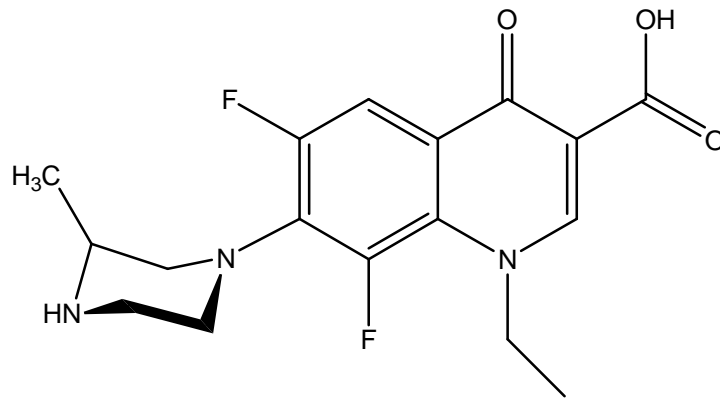
Dr. Bernd Habermann
Universität Leipzig
Institut für Pharmazie
- Pharmazeutische Chemie -

<http://www.uni-leipzig.de/~pharm/phfn/kolleg.htm>

Neue Gyrasehemstoffe

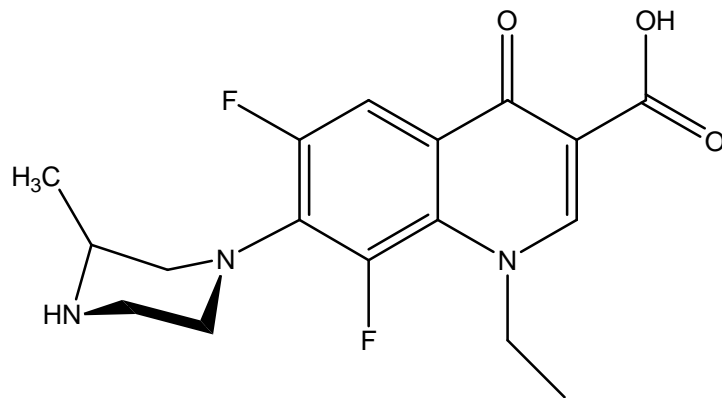
- Lomefloxacin (Okacin®; CibaVision)
- Gatifloxacin (Bonoq® Filmtablette; Grünenthal)

Lomefloxacin (Okacin®; CibaVision)

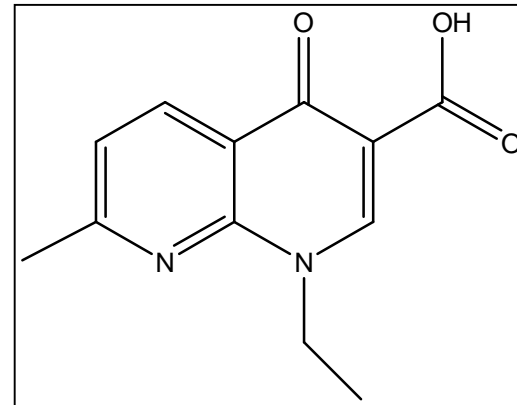


F Gyrasehemmer

F interagiert mit der bakteriellen Gyrase (Topoisomerase II/IV)
→ hemmt die Replikation der DNA

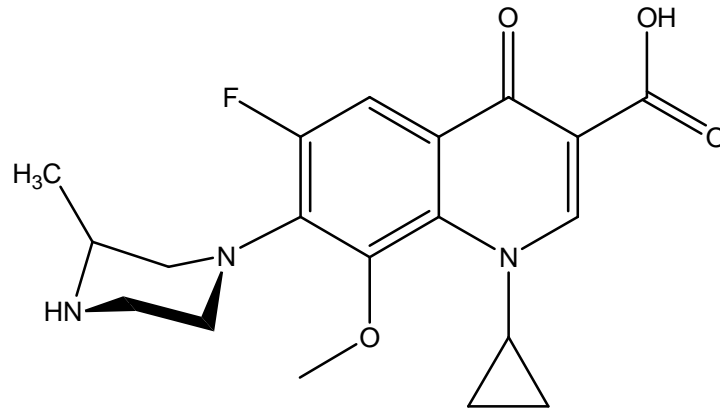


Lomefloxacin
difluoriertes Chinolon-Derivat



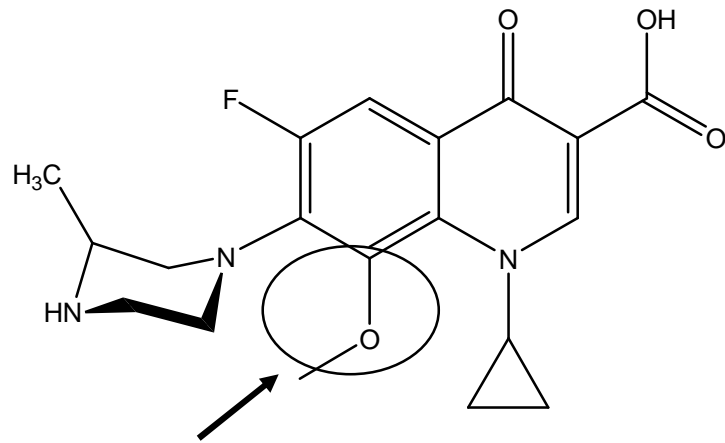
Nalidixinsäure
erster Vertreter der
Wirkstoffgruppe

Gatifloxacin (Bonoq® Filmtablette; Grünenthal)

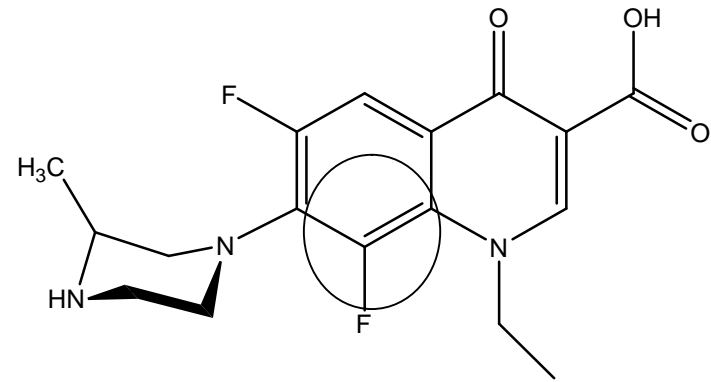


F Gyrasehemmer

F Chinolone hemmen die Topoisomerase II und IV
→ keine Teilung des Bakterienchromosoms



Gatifloxacin



Lomefloxacin

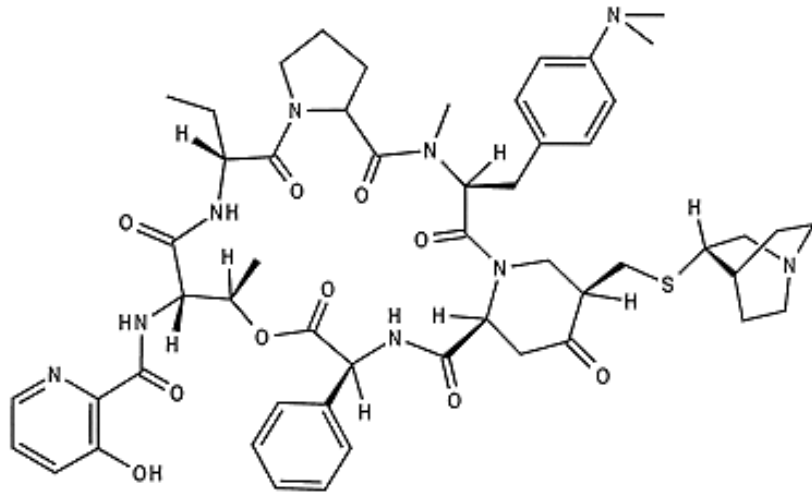
Vorgängersubstanzen

Aufgrund der Methoxy-Gruppe in 8 Position (anstelle eines Fluorsubstituenten im Moxifloxacin und Lomefloxacin) scheint die Substanz nicht phototoxisch zu wirken.

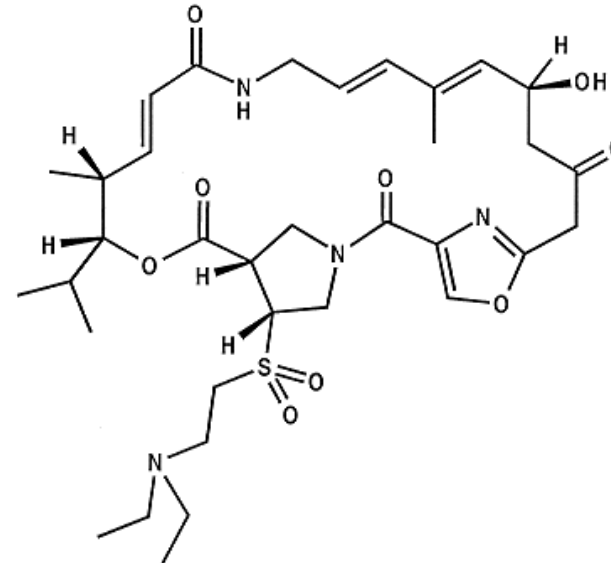
Neue Ribosom-bindende Arzneistoffe

- Quinupristin / Dalfopristin (Syercid®; Aventis)
- Telithromycin (Ketek® Filmtabletten; Aventis)
- Linezolid (Zyvoxid®; Pharmacia)

Quinupristin / Dalfopristin (Synercid[®]; Aventis)



Quinupristin

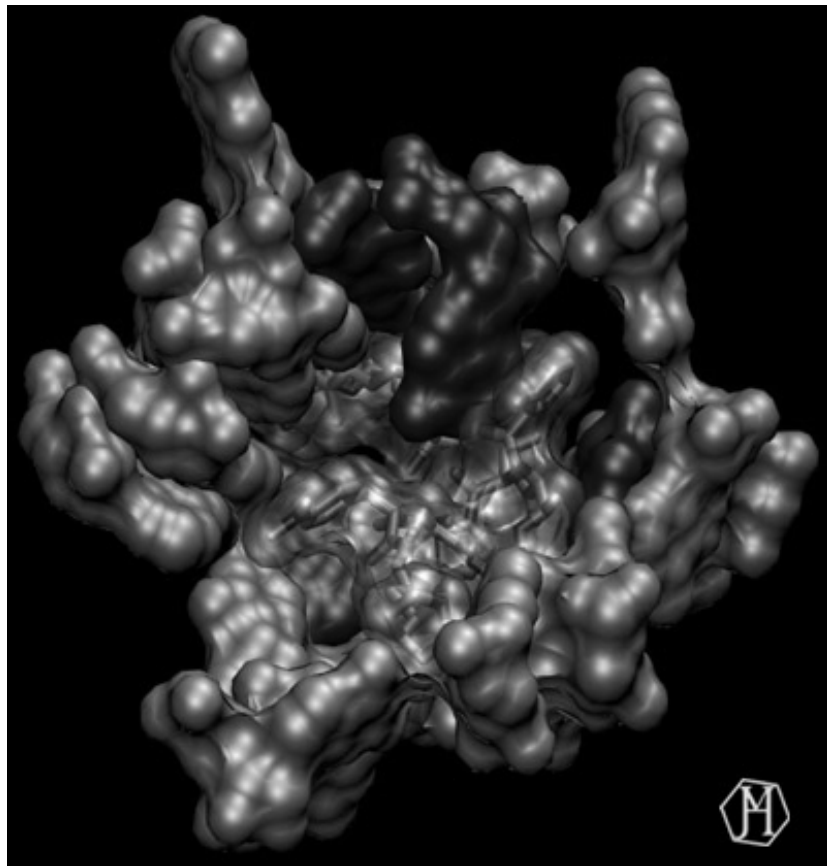


Dalfopristin

F Streptogramin-Antibiotikum

F hemmt die bakterielle Proteinsynthese durch Binden an der 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms

Streptogramine bestehen genau genommen aus zwei - chemisch nicht verwandten - Komponenten, die üblicherweise als Streptogramine A und B bezeichnet werden. Beide Komponenten werden von *Streptomyces* Bakterien produziert.



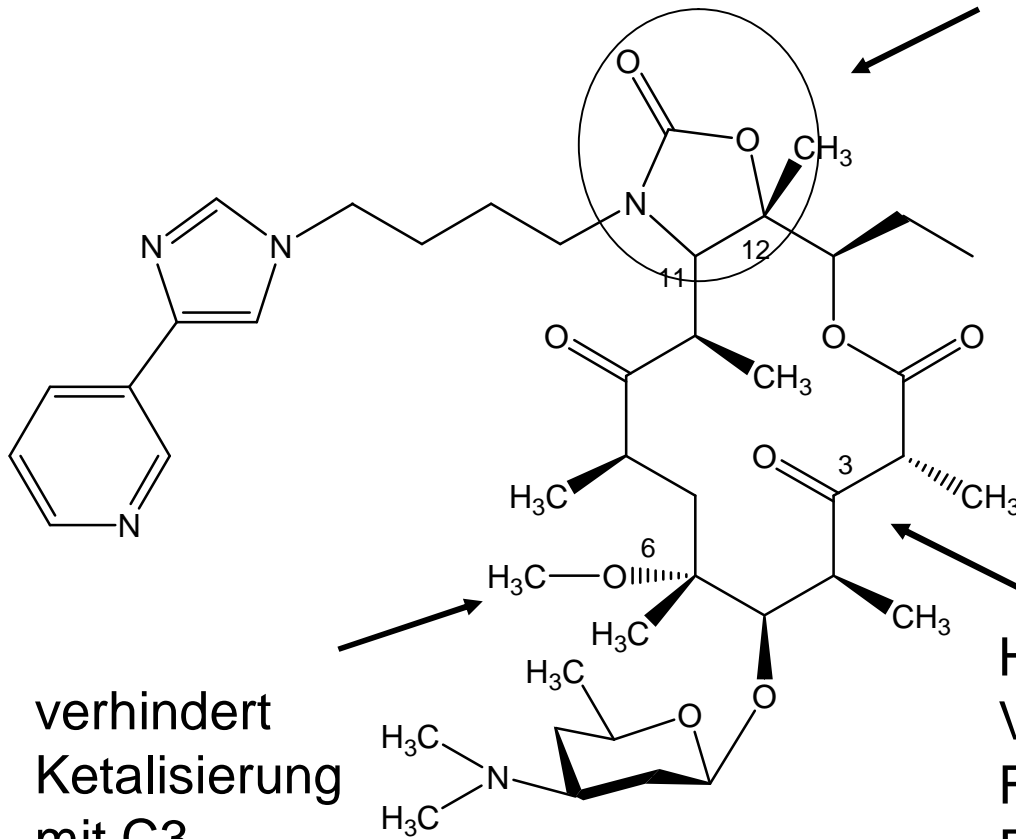
Quinopristin (vorn) und **Dalfopristin** (hinten) und die sie umgebenden rRNA Nukleotide der 50S-Untereinheit.

Rot: Mit diesen Nukleotiden wird eine Wasserstoffbrückenbindung eingegangen. Oben im Vordergrund A2602, in spezieller Konformation zwischen den beiden Streptograminen.

Orange: Diese Nukleotide haben nur hydrophobische Wechselwirkungen mit den Streptograminen.

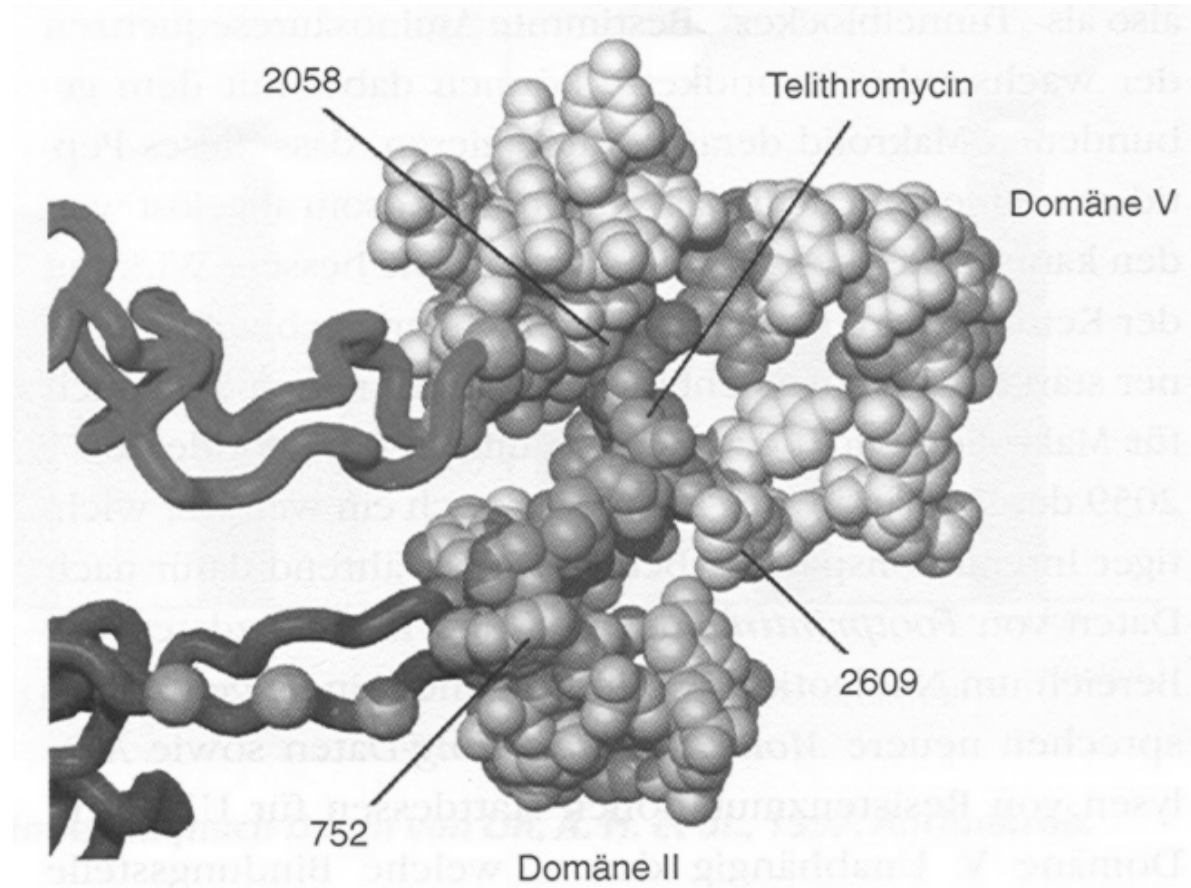
Telithromycin

Aufgrund der Seitenketten an C11 und C12 eine höhere Lipophilie und somit größere intrazelluläre Anreicherung.



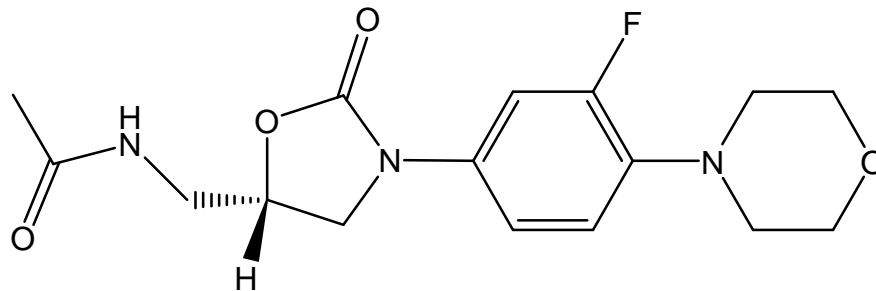
Höhere Säurestabilität gegenüber Vorgängersubstanzen durch Keto-Funktion in 3 Position des Lacton Ringes.

Telithromycin



3D-Modell der Wechselwirkungen zwischen Ribosom und Telithromycin. Ketolide binden im Bereich der Nukleotide 2057-59. Als weitere Bindungsstellen gelten A752 bzw. U 2609.

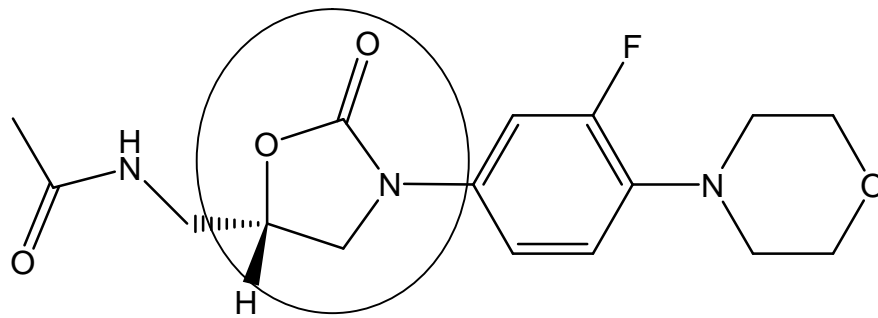
Linezolid (Zyvoxid®; Pharmacia)



F bei nosokomialer und ambulant erworbener Pneumonie

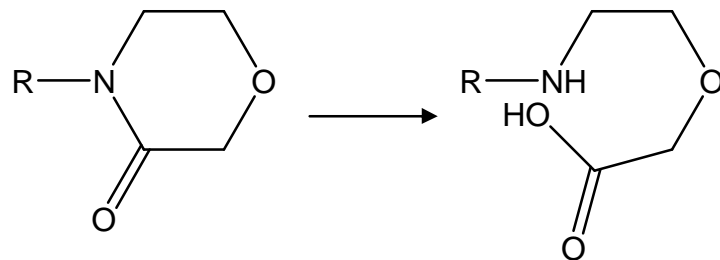
F bindet spezifisch an die 23S-rRNA der 50S-Untereinheit
und verändert somit die fmet-tRNA-Bindestelle
→ Blockierung der Proteinsynthese

erster Vertreter der
Oxazolidinone

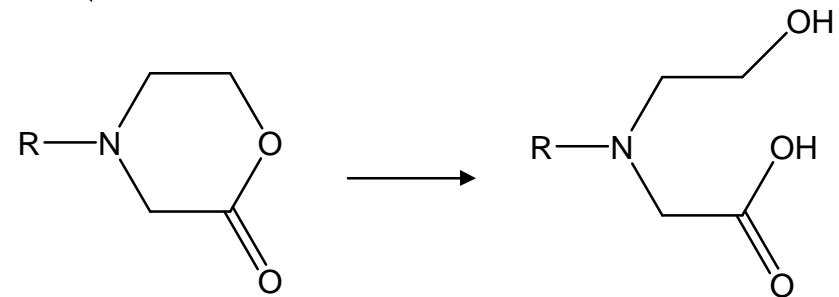


Linezolid

enzymatisch



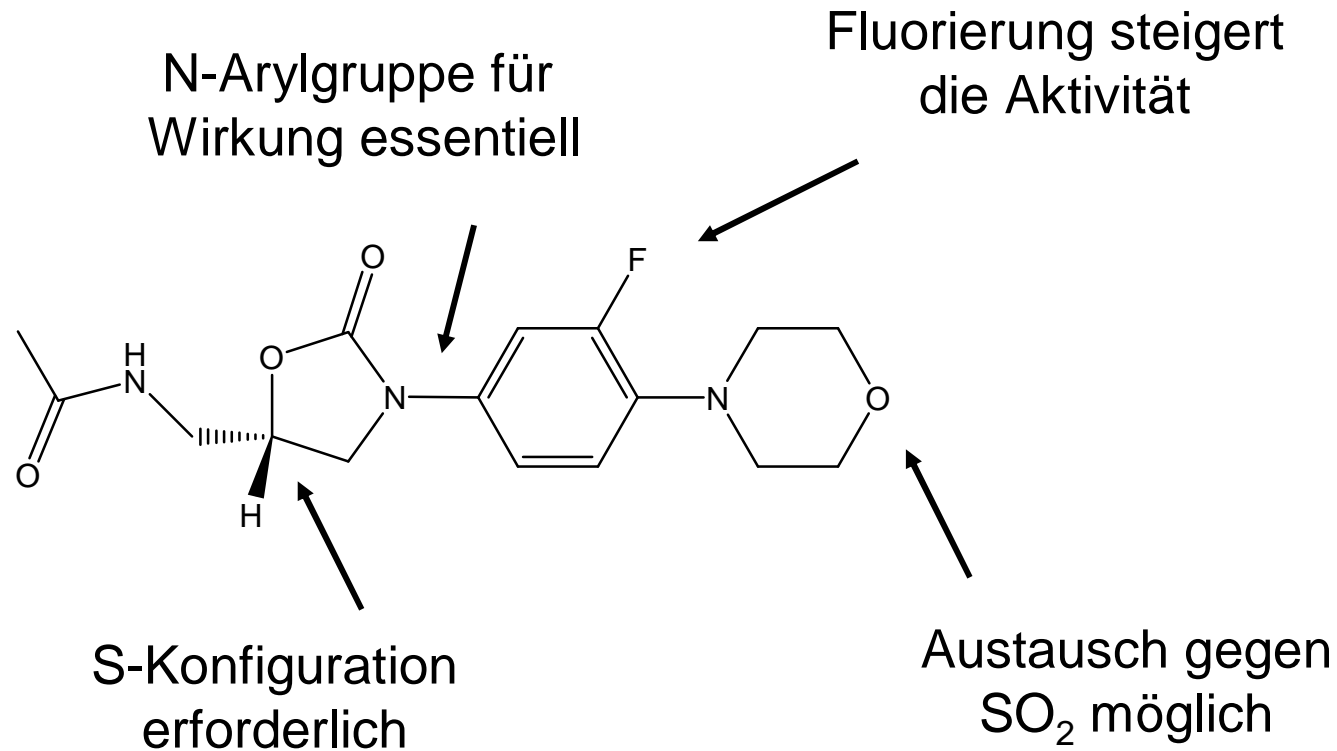
nicht enzymatisch



Wird durch Oxidation des Morpholinringes zu unwirksamen Metaboliten verstoffwechselt und vorwiegend renal ausgeschieden (Halbwertszeit ca. 6 Stunden)

Oxazolidinone

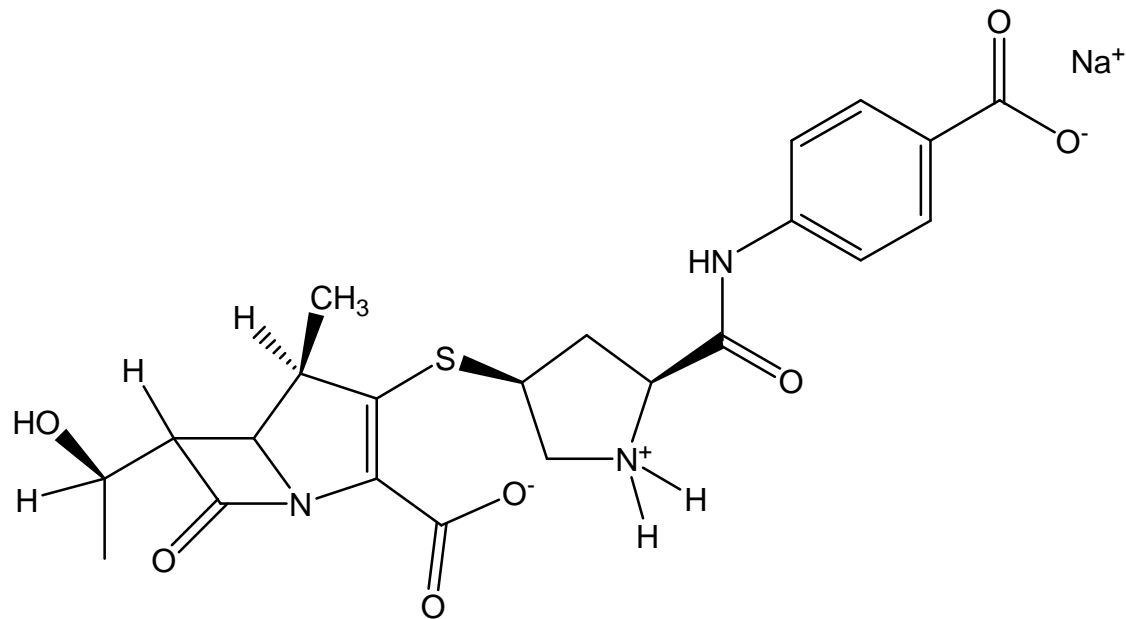
Wohin geht die Reise?



Neue β -Lactamantibiotika

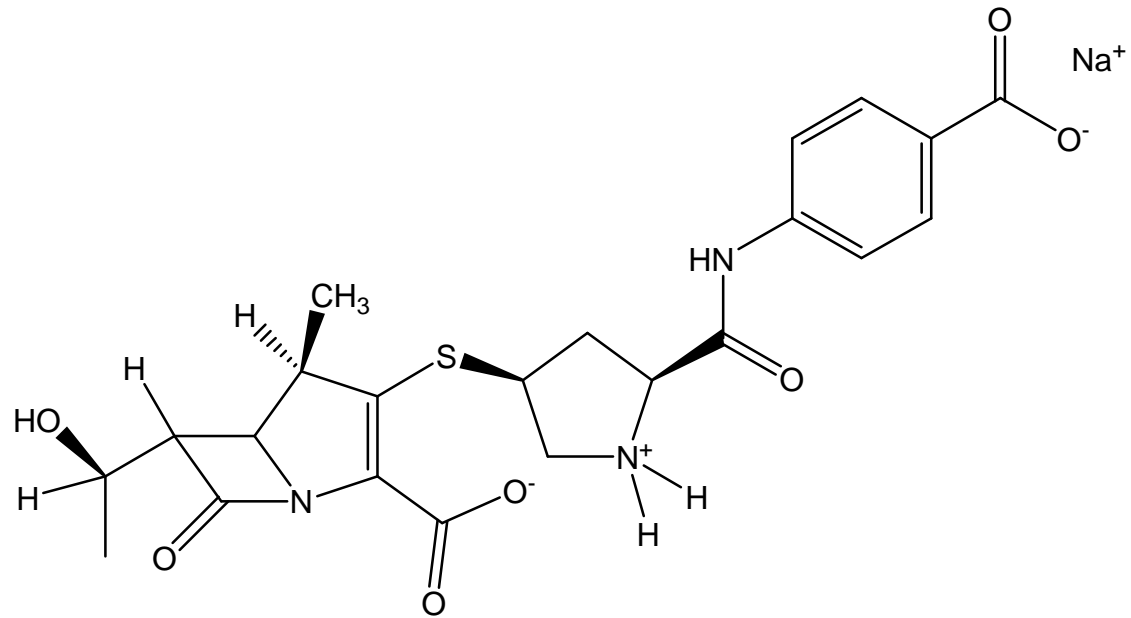
- Ertapenem (Invanoz®; MSD Sharp & Dohme)

Ertapenem (Invanoz®; MSD Sharp & Dohme)

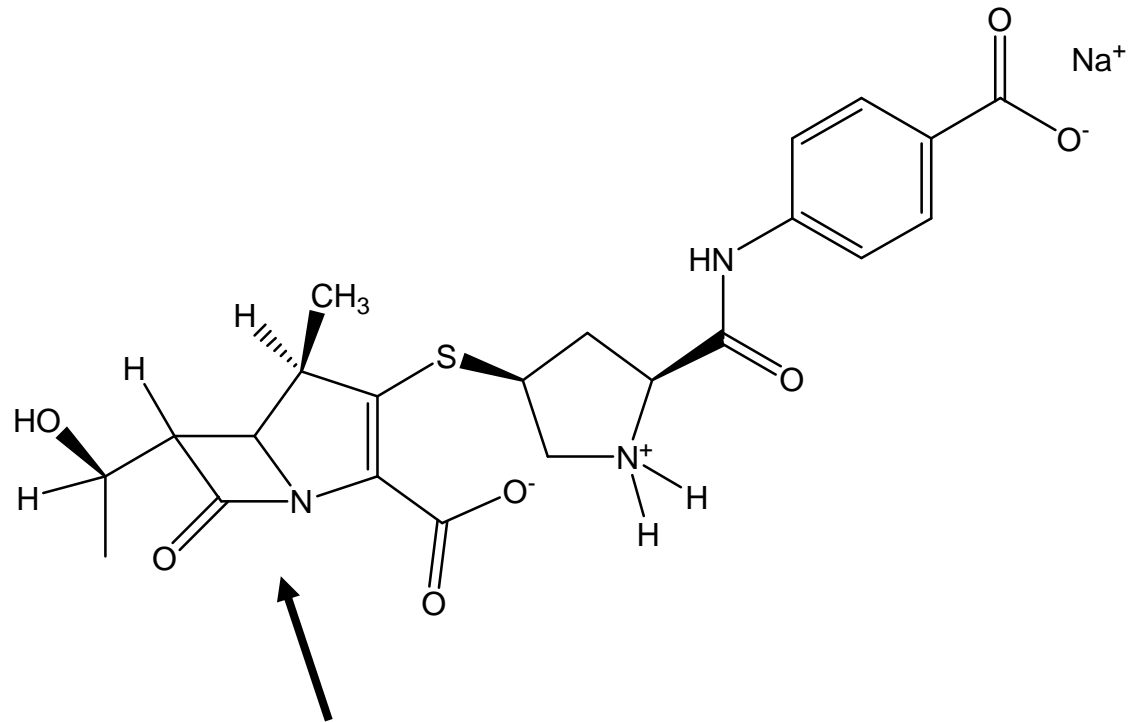


F Betalactam-Antibiotika (Carbapenem)

F hemmt die Zellwandsynthese nach Bindung an Penicillin-bindende Proteine



- ausreichend stabil gegenüber Angriff durch
Betalactamasen

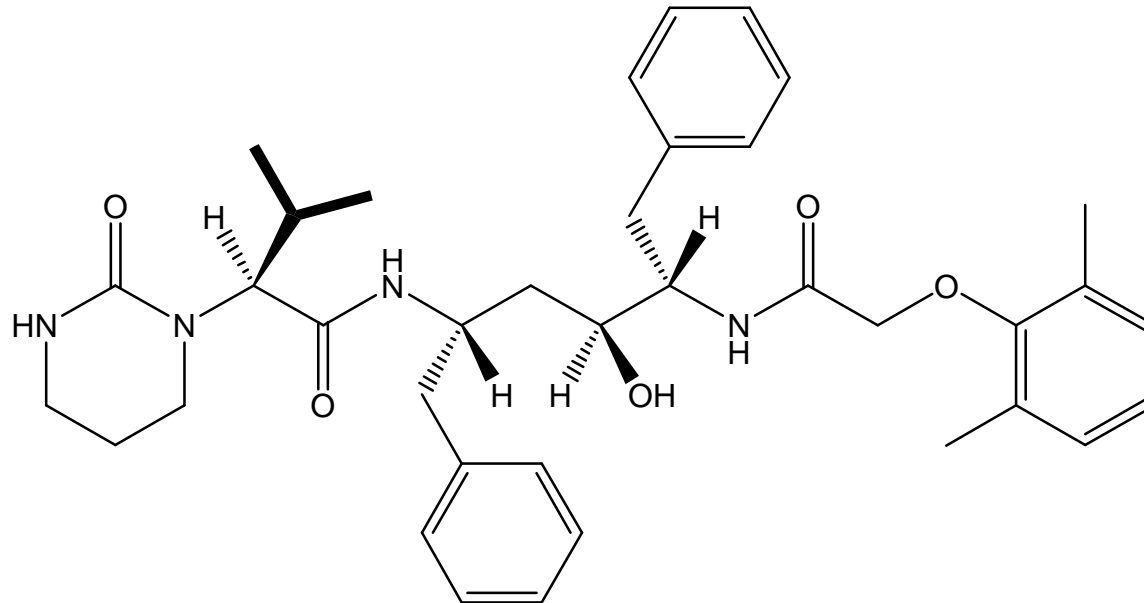


- nicht stabil gegenüber Metallo-Betalactamasen
→ Öffnung des Betalactam-Rings

Neue antiviral wirksame Stoffe - HIV-Proteasehemmer

- Amprenavir (Agenerase[®]; GlaxoWellcome)
- Lopinavir (Kaletra[®] Kapseln; Abbott) - in Kombination mit Ritonavir
- Enfuvirtid (Fuzeon[®] Infusion; Roche)

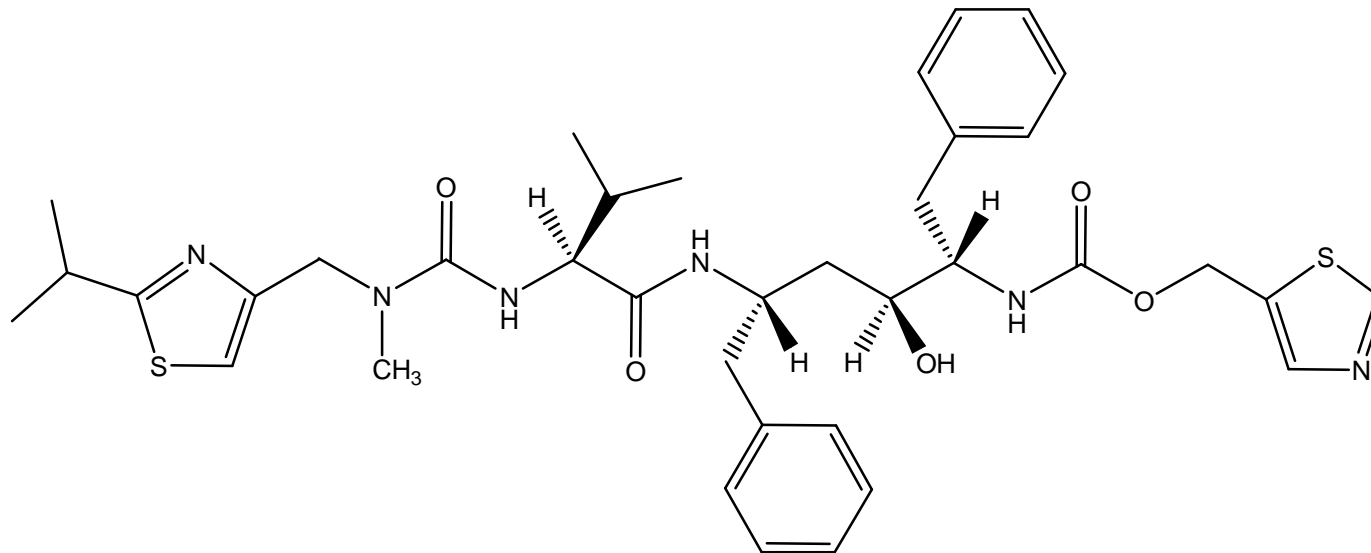
Lopinavir (Kaletra[®] Kapseln; Abbott) Kombinationspräparat mit Ritonavir



F Proteaseinhibitor

F hemmt eine HIV-1-spezifische Protease und damit den viralen Reifungsprozess

Lopinavir allein hat eine sehr kurze Halbwertszeit
(wird rasch durch Cytochrom-P450 3A metabolisiert).



Ritonavir

Schon 100mg **Ritonavir** verlangsamen die Metabolisierung
durch Hemmung der Cytochrom-P450 3A auf das ca.
100fache.

Enfuvirtid (Fuzeon[®] Infusion; Roche)

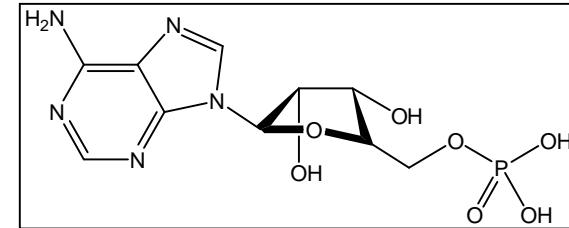
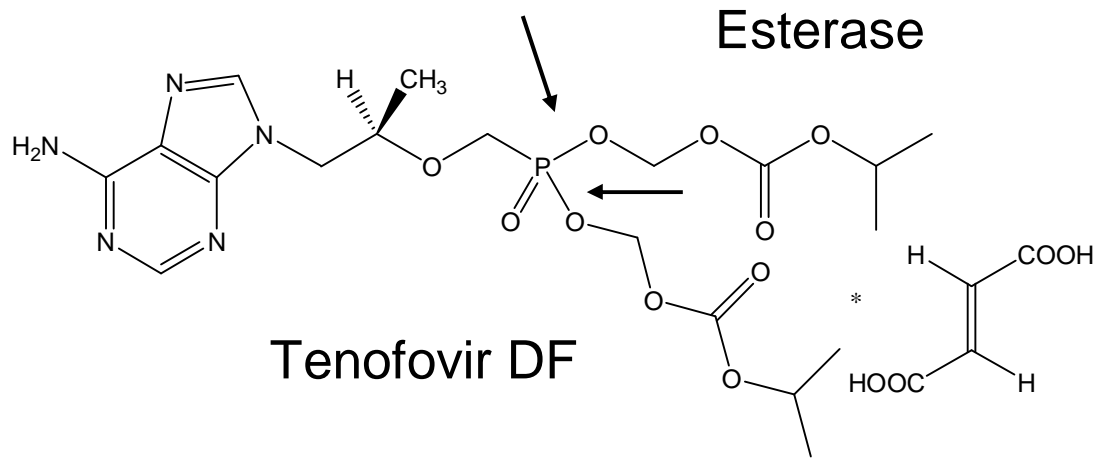
Protein aus 36 Aminosäuren

F „Entry-Inhibitor“

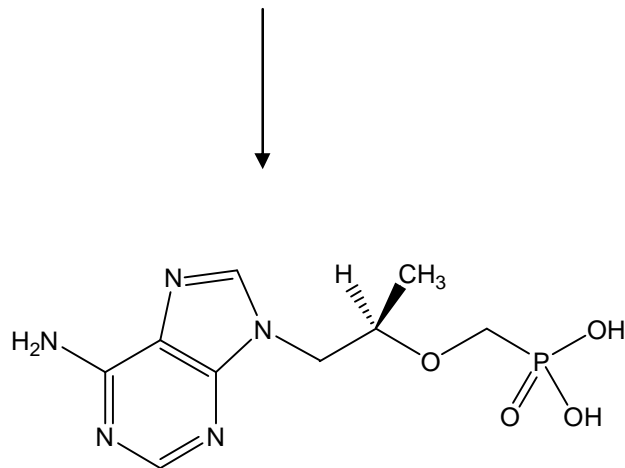
F verhindert den Eintritt des Viruskapsids in die menschliche Zelle

Neue antiviral wirksame Stoffe - Pyrimidin- und Purin-Derivate

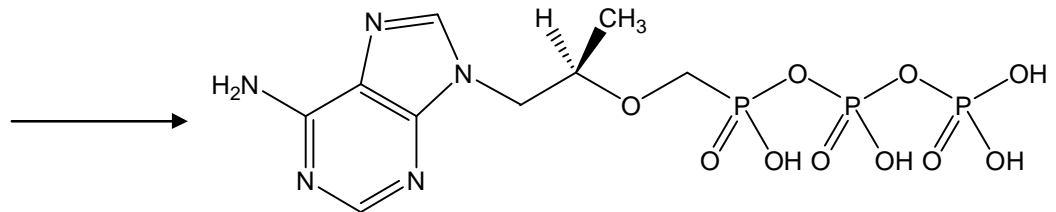
- Tenofovir Disoproxil (Viread[®]; Gilead)
- Valganciclovir (Valcyte[®]; Hoffmann-La Roche)
- Adefovirdipivoxil (Hepsera[®] Tabletten; Gilead)
- Emtricitabin (Emtriva[®] Hartkapseln; Gilead)



Einbau in Virus-DNA als
Konkurrent zum natürlichen Substrat
Adenosinmonophosphat

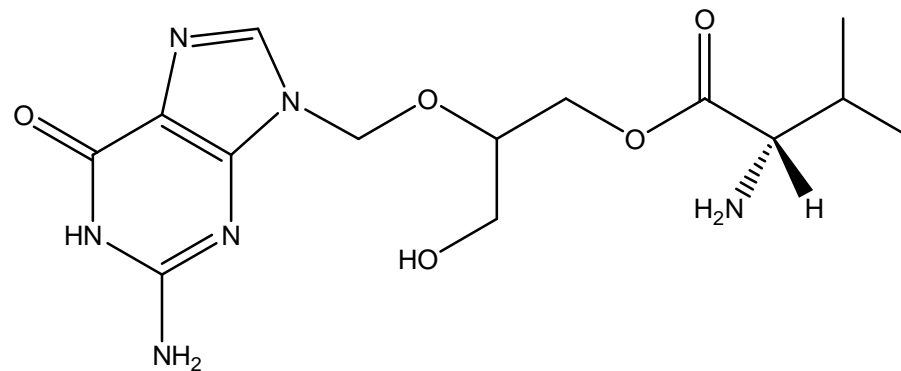


Tenofovir
Nukleosidmonophosphat



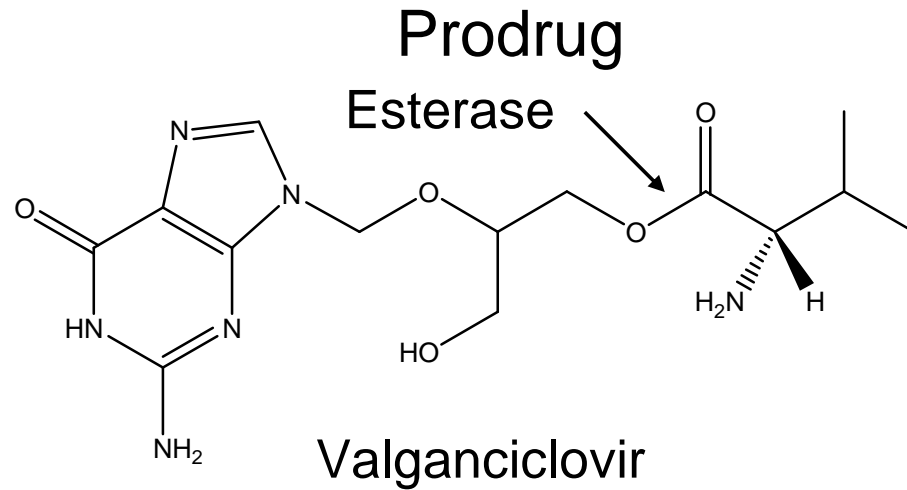
Tenofovirdiphosphat
aktiver Metabolit
5mal längere Halbwertszeit
in ruhenden Monozyten

Valganciclovir (Valcyte[®]; Hoffmann-La Roche)

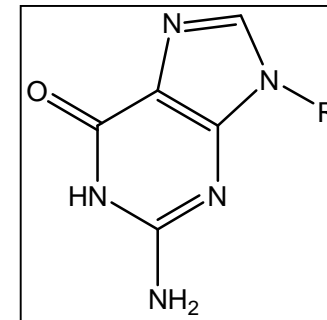
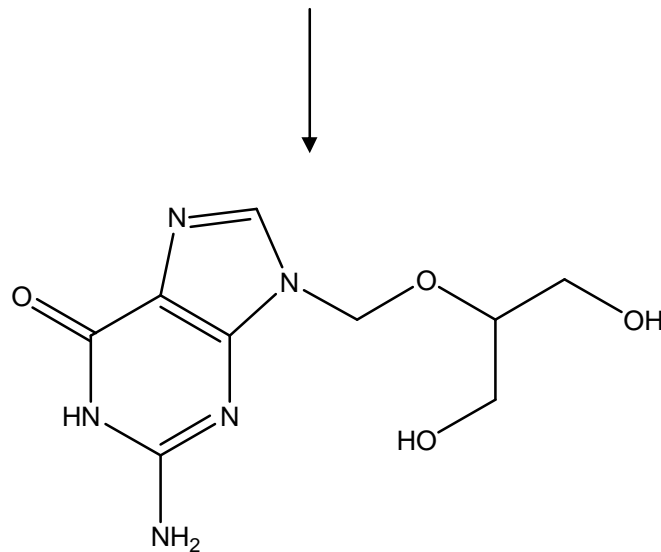


F Guaninanalogen - Virusstatikum

F Wirkung entspricht der des Ganciclovir – bei Cytomegalievirus-bedingter Retinitis von Aids-Patienten

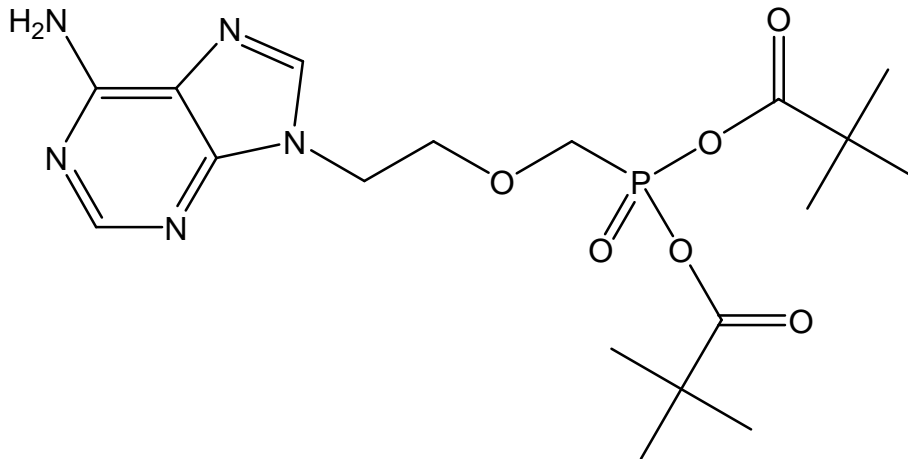


bessere Resorbtion durch
L-Valinester
(10 mal höhere Bioverfügbarkeit)



Einbau in Virus-DNA als
Konkurrent zum natürlichen
Substrat Guanidinmonophosphat

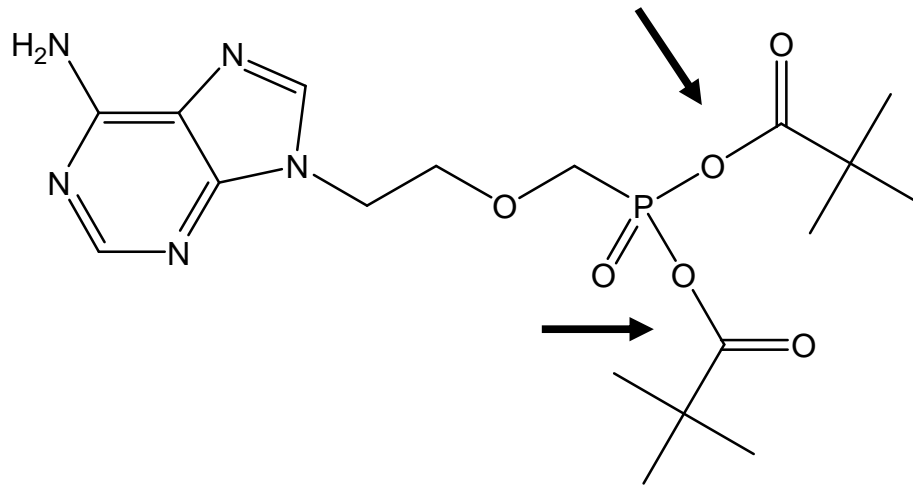
Adefovirdipivoxil (Hepsera[®] Tabletten; Gilead)



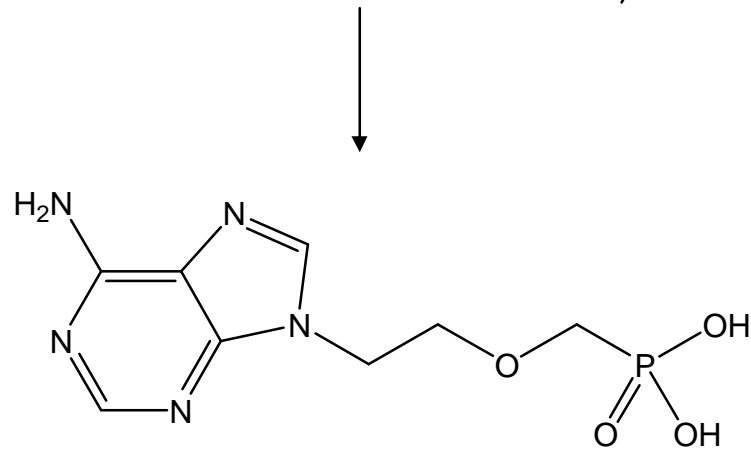
F Nukleotidanalogen

F hemmt Polymerasen des Hepatitis-B-Virus

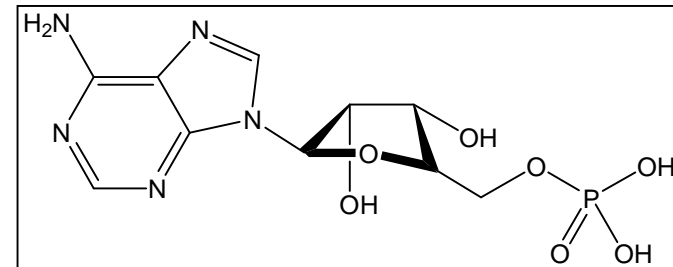
Prodrug



Esterhydrolyse

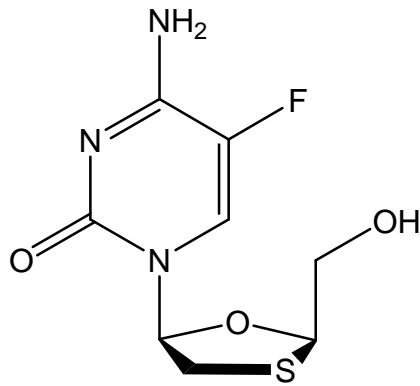


Adefovir



Einbau in Virus-DNA als Konkurrent zum natürlichen Substrat Adenosinmonophosphat

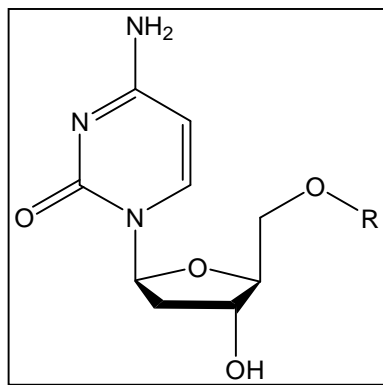
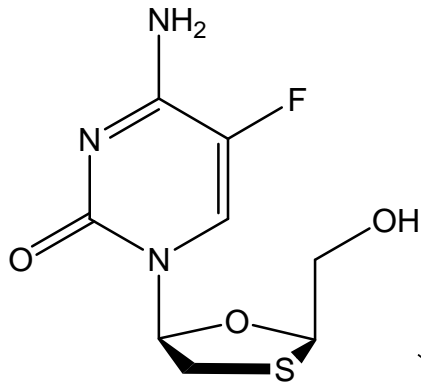
Emtricitabin (Emtriva[®] Hartkapseln; Gilead)



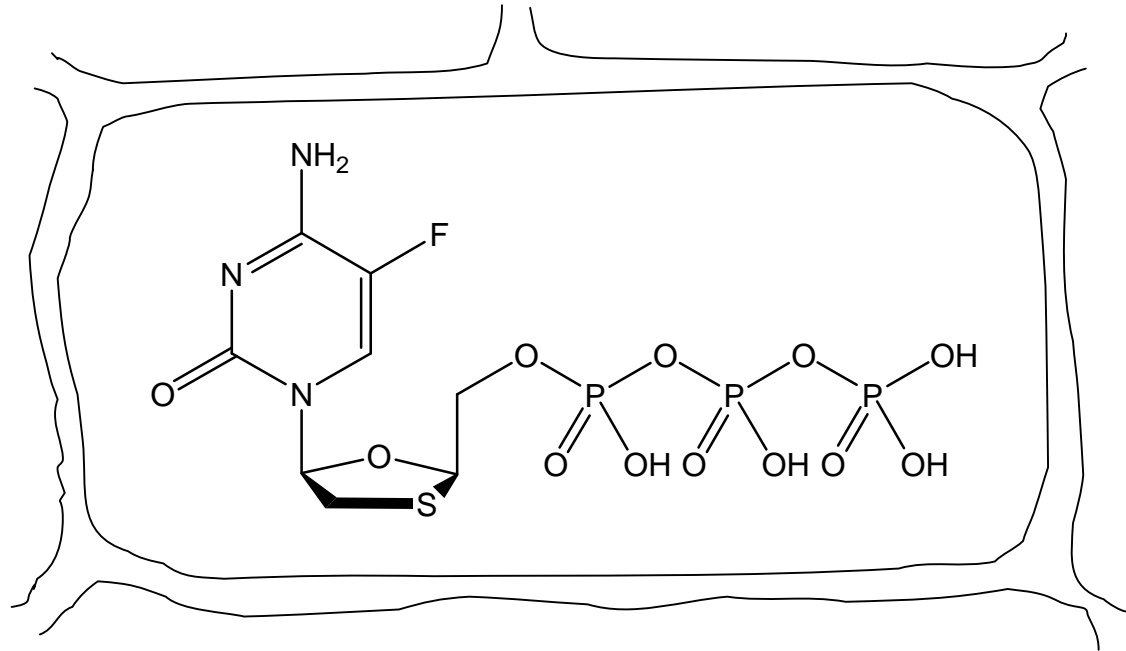
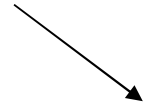
F Cytosinanalogen

F hemmt die Reverse Transkriptase kompetitiv,
durch Einbau als falsches Substrat in die virale DNA

Emtricitabin - Prodrug



Cytosin...

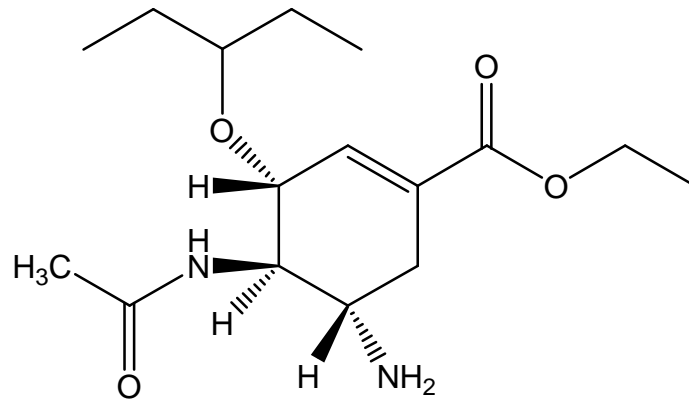


Emtricitabintriphosphat - Wirkform
Einbau in virale DNA

Neue antiviral wirksame Stoffe - Nichtnukleosidische Hemmstoffe

- Oseltamivir (Tamiflu[®] Tabletten; Roche)

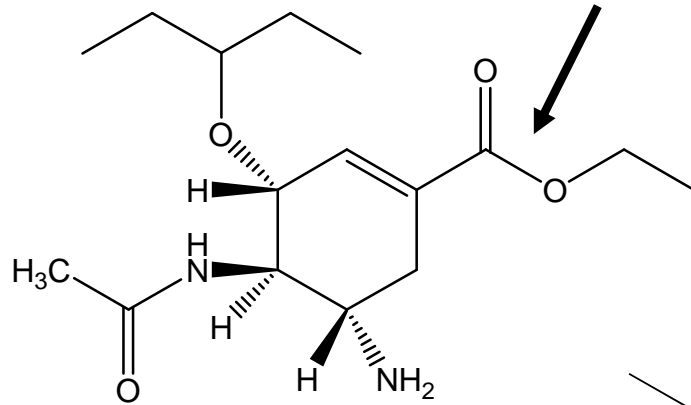
Oseltamivir (Tamiflu[®] Tabletten; Roche)



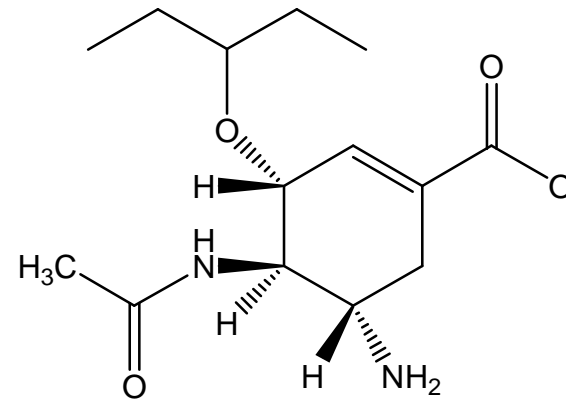
F Neuraminidase-Hemmer

F verhindert durch Blockade des Virushüllproteins Neuraminidase das Abkoppeln neuer Viren von der infizierten Zelle

Hydrolyse durch hepatische Esterasen



- aufgrund veränderter physikalisch-chemischer Eigenschaften zum Vorgänger Zanamivir (Relenza®) ist eine perorale Applikation möglich

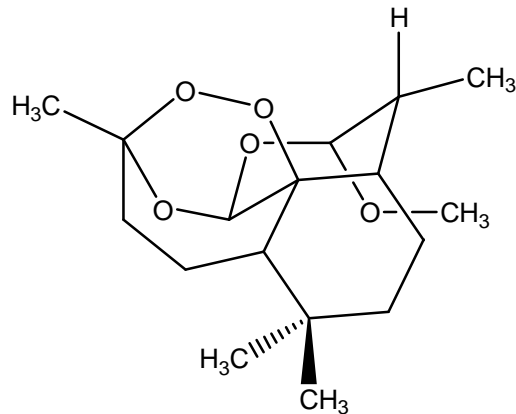


Oseltamivircarboxylat
aktiver Metabolit

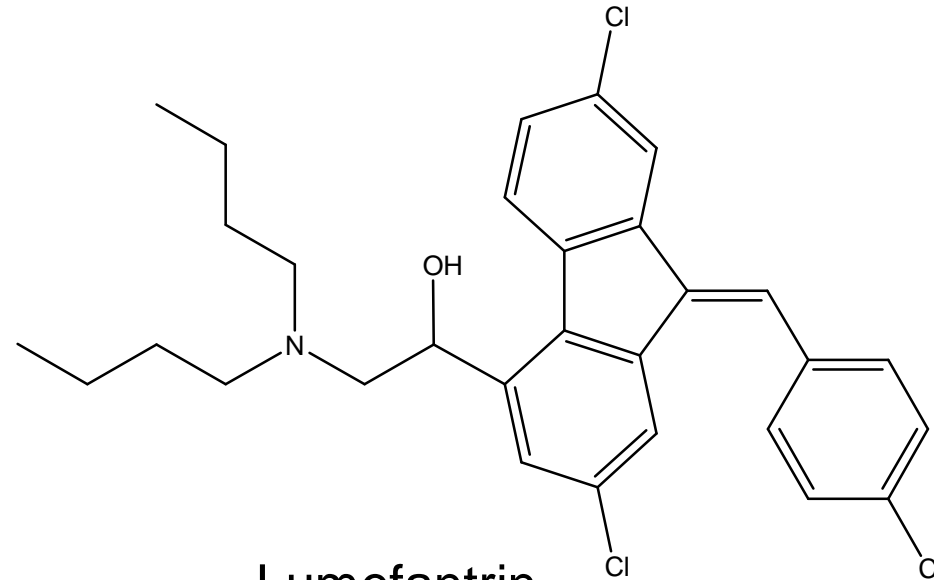
Neue Malariawirkstoffe

- Artemether / Lumefantrin (Riamet[®]; Novartis Pharma)

Artemether / Lumefantrin (Riamet[®]; Novartis Pharma)



Artemether

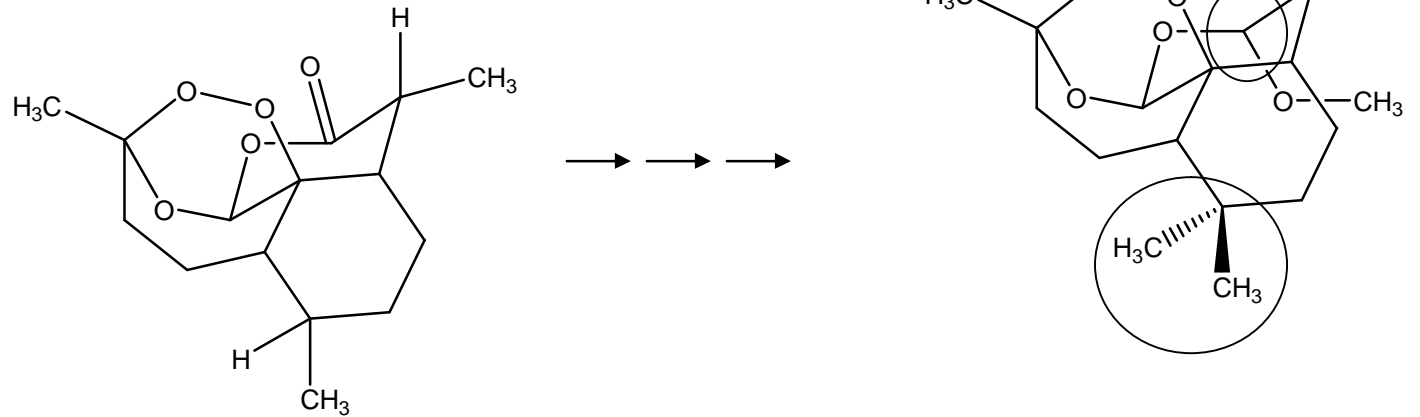


Lumefantrin

F bei akuter unkomplizierter Malaria

F verhindert die Umwandlung von Häm in das inerte Malaria-Pigment Hämozoin → absterben des Parasiten

Endoperoxid-Sesquiterpen



Artemisinin
aus *Artemisia annua*
(Traditionell in China gegen Malaria)

Artemether

