

# Chimica Farmaceutica e Tossicologica 2

- Disinfettanti, antisettici, preservativi, biocidi;
- Antibatterici Chinolonici;
- Sulfamidici;
- Antifolici;

... quali per ordine di **Ulisse** lo appenderon vivo ad una colonna. Minerva appare sotto l'aspetto di Mentore ad **Ulisse**, che era in qualche agitazione vedendosi con pochi contro tanti armati, e lo incoraggisce, deviando i colpi dei Proci, e quindi nascosasi sotto l'aspetto di rondine, alzando il suo formidabile scudo facilita l'orribile sterminio de' medesimi. Leode augure e sacerdote era ancor vivo, e pretendeva di scolparsi, ma fu egli pure vittima dello sdegno di **Ulisse**, il quale a richiesta di Telemaco salva soltanto la vita al poeta Femio, e all'araldo Medone, perchè non rei. Di poi furono appese vive, perchè morissero lentamente, le dodici ancille di Penelope, che erano involte in amoroze tresche coi Proci, dopo averle obbligate a portar fuori i cadaveri de' loro amanti, e degli altri loro compagni, ed a pulir la casa. Finalmente **Ulisse** purga il palagio dalle cattive esalazioni cagionate da tanti morti con **zolfo bruciato**; ed in ultimo Euriclea gli pre-

# L'ODISSEA DI OMERO

TRADOTTA IN VOLGARE  
FIORENTINO

DA

M. GIROLAMO BACCELLI.

TOMO SECONDO.



LIVORNO MDCCCV.

Presso TOMMASO MASI e COMP.<sup>o</sup>

Co' Tipi di Didot il maggiore.

# Antibatterici di sintesi (Chemioterapici)

## Topici

(disinfettanti, antiseptici, preservativi, biocidi)

Alogeni (Alofori)  
Alcoli  
Fenoli  
Epossidi e Aldeidi  
Acidi  
Ossidanti  
Metalli pesanti  
Coloranti  
Diariluree, Ammidine, Biguanidi  
Tensioattivi

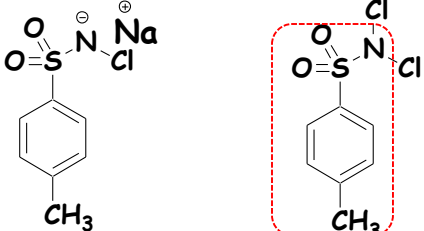
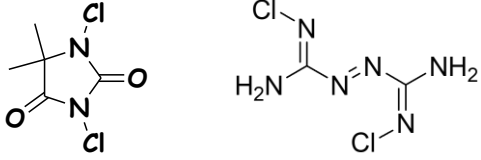
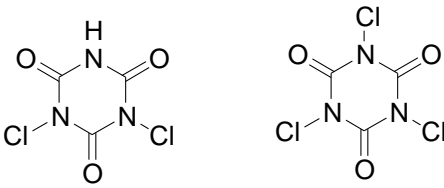
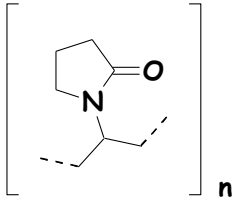
## Sistemici

(coloranti→)

Solfonammidi  
Solfoni  
Chinoloni  
Oxazolidinoni

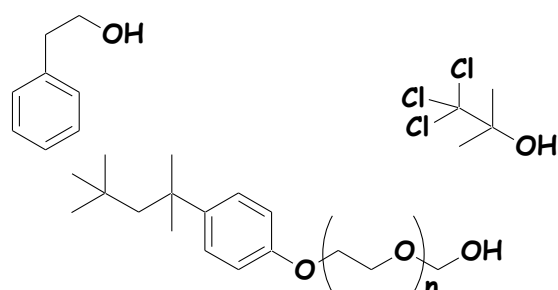
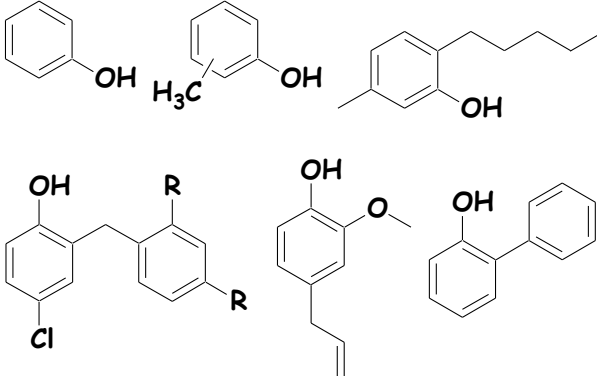
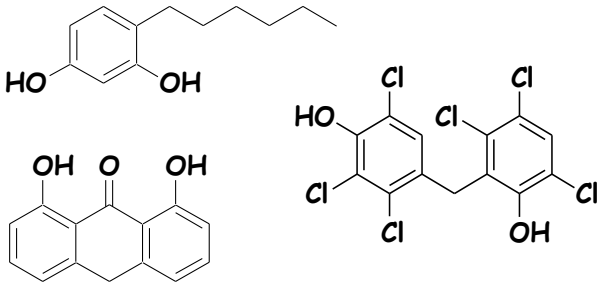
Antimicobatterici

## Topici: Alogeni (Alofori)


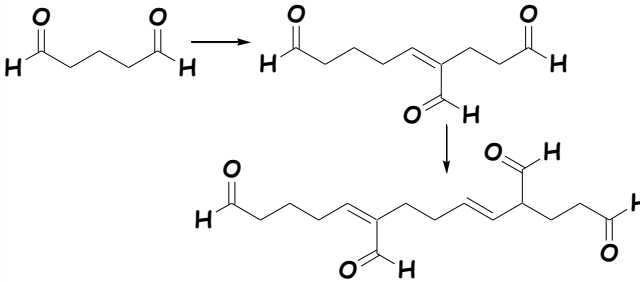
Cloro (1827)	$\text{Cl}_2$	$\text{Cl}_2 + 2\text{NaClO} \rightarrow$
Sodio clorito; Sodio ipoclorito; Calcio ipoclorito diidrato; Litio ipoclorito; Sodio ipoclorito trisodiofosfato	$\text{NaClO}_2$ ; $\text{NaClO}$ ; $\text{Ca}(\text{ClO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ; $\text{LiClO}$ ; $\text{NaOCl} \cdot 4\text{Na}_3\text{PO}_4$	$2\text{ClO}_2 + 2\text{NaCl}$ $\text{Cl}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow$ $\text{HClO} + \text{HCl}$
N-clorosolfonammidi <i>Cloramina T; Alazone</i>		$\text{RCONCl}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow$ $\text{RCONHCl} + \text{HClO}$
Diclorometilidantoina ( <i>Halane</i> ) N,N'-dicloroazodicarbonamidina <i>Clorazodin</i>		<b>Meccanismo comune:</b> 1. ossidazione dei gruppi sulfidrilici proteici; 2. alogenazione di N ammidici (amminici); 3. Addizione a doppi legami acidi grassi insat.
Acido Diclorocianurico; Acido Tricloroisocianurico <i>(igienizzante piscine)</i>		
Iodio (USP 1830); Polivinilpirrolidone- $\text{I}_2$ <i>(tintura di iodio, soluz. di Lugol, povidone)</i>	$\text{I}_2$ ( $\text{I}_3^-$ ); 	



# Topici: alcoli, fenoli

<p>fenetil alcol; 1,1,1-tricloro-2-metil- 2-propanolo (<i>clorobutanolo</i>); glicoli, octilfenossi polietossietanolo [<i>Octoxinolo, Octinolo-9 (n=8)</i>]</p>	<p>ROH: <math>C_n &gt; C_{n-1} &gt; \dots &gt; C_1</math> (I<sup>i</sup> &gt; I<sup>ii</sup> &gt; III<sup>i</sup>);</p> 	<p>EtOH, Pr<sub>1</sub>OH (soluz. 60-90%), denaturazione grosse proteine. BzOH (soluz. 1-4%). Fenetil alcol G+ / &gt;- (inibiz. sintesi mRNA e rip. DNA)</p>
<p>Monofenoli fenolo (ctn 10% H<sub>2</sub>O); Cresoli (p&gt;m,o; C<sub>6</sub>); 4-allil-2-metossifenolo (<i>Eugenolo</i>); 2-benzil-4-clorofenolo (<i>clorofene, tirclosan</i>) Parabeni (preservativi, 0.1-0.3%)</p>		<p>Lister dil. 1:40 (1867), denat. proteine, veleni cellulari &gt;conc; inatt. enzim. &lt;conc. Anestetici locali. Lipofilia vs attività. Sost. EW &lt;pKa, ↑toss.</p>
<p>Difenoli Resorcinolo; 4-n-esilresorinolo; 2,2'-metilenbis-(3,4,6-triclorofenolo) (<i>Esaclorofene</i>); 1,8-diidrossiantrone (<i>Antralina</i>)</p>		<p>Esaclorofene (3% &gt;S. aureus, &lt;G-), neurotossicità da uso topico in pediatria</p>

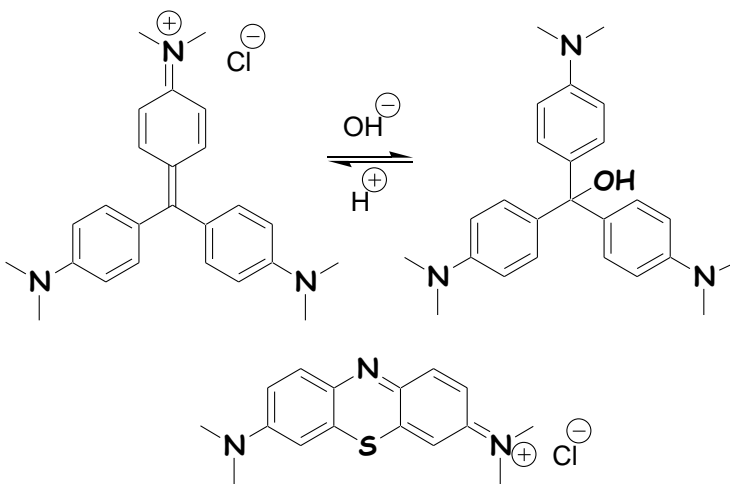
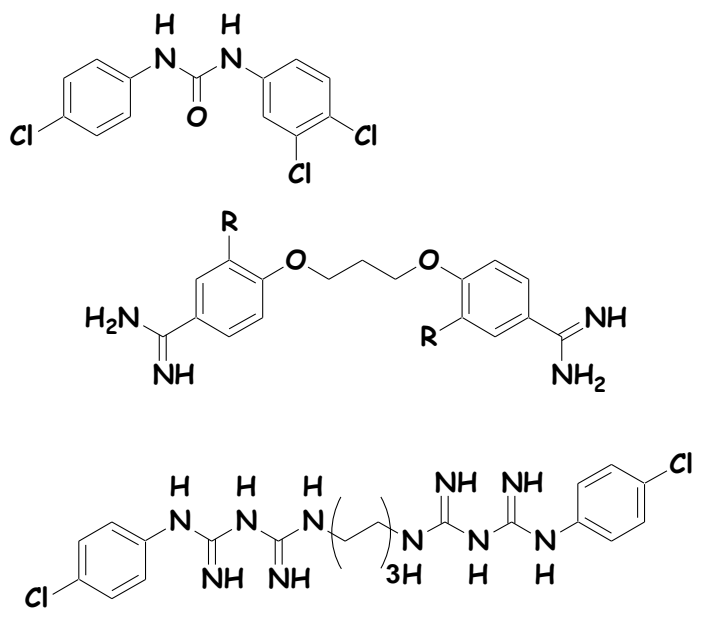
## Topici: epossidi, aldeidi, acidi

<p>Ossirano (<i>ossido di etilene</i>)</p>		<p>Attivo vs tutti i microorg a t.a., tossico, cancerogeno, esplosivo (3-80% aria), mix CO<sub>2</sub> o CFC.</p>
<p>Formaldeide (<i>formalina</i>, 37% H<sub>2</sub>O+ 10-15% MeOH); 1,5-pentanediale (<i>glutaraldeide</i>, 2% pH 7.5-8)</p>	<p><math>R-Nu + H_2C=O \rightarrow R-Nu-CH_2OH</math></p> 	<p>Potente azione germicida, alchilazione di Nu di proteine, allergenica, cancerogena.</p>
<p>Acido acetico (1% H<sub>2</sub>O) Acido benzoico</p>		<p>Pseudomonas, G-; Preservativo farmaci ed alimenti</p>

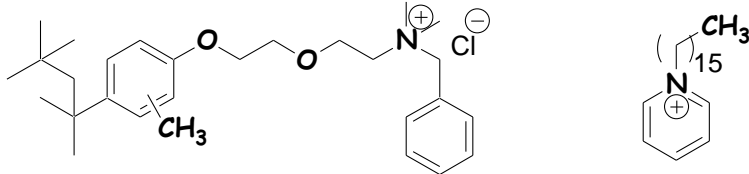
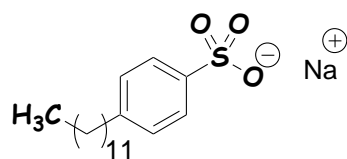
## Topici: ossidanti

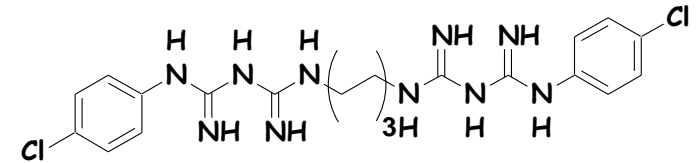
<p>Idrogeno perossido (3% H<sub>2</sub>O deionizzata, carbammide-perossido);          Perossido di benzoile (30% H<sub>2</sub>O stab); Acido peracetico (0.001%)</p>		<p>Potente attività, bassa penetrazione, degradata da catalasi, attacco membrane lipidiche e DNA.</p>
<p>Mercurio(II) amidocloruro;          Mercurio (II)ossido          (2-idrossi-3-metil-6-nitrofenil)mercurio (<i>nitromersol</i>)          etilmercurio(1+)(2-carbossifenil)solfuro          (<i>Thimerosal, mercurotiolato</i>)          Fenilmercurio(1+)acetato (nitrato, idrossido);          [9-(2-carboxyphenyl)-6-hydroxy-3-oxo-3H-xanthen-5-yl]mercury(1+) hydroxide          (<i>merbromina, mercurocromo</i>)</p>	<p>(NH<sub>2</sub>-Hg<sup>+</sup>)Cl<sup>-</sup>; HgO</p> <p>R = OCOCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OH</p>	<p>Derivati inorganici usati infesz. pelle.          Organomercuriali &lt;tossici e batteriostatici, meccanismo riferibile a reaz. con SH</p>
<p>Argento(I)nitrato (0.1% H<sub>2</sub>O)          Argento(I)sulfadiazina</p>		<p>Gonococchi, profilassi oftalmia neonatale, ustioni estese, preservativo farmaci ed alimenti</p>

## Topici: coloranti, diariluree, biguanidi

<p>N-(4-{bis[4-(dimetilamino)fenil]metilene}ciclohexa-2,5-dien-1-ilidene)-N-metilmetanaminio cloruro (<i>esametil-p-rosanilina cloruro, violetto di genziana</i>);</p> <p>N-[7-(dimetilamino)-3H-fenotiazin-3-ilidene]-N-metilmetanaminio cloruro (<i>blu di metilene</i>)</p>		<p>Antibatterici (batteriostatici cistiti, uretriti), antimicotici, antidoti avvelen. CN</p>
<p>N-(4-clorofenil)-N'-(3,4-diclorofenil)urea (<i>triclocarban</i>)</p> <p>4,4'-[propan-1,3-diilbis(oxi)]bis(3-bromobenzencarboximmidamide) (<i>dibromopropamidina</i>)</p> <p>N',N''''-etan-1,2-diilbis[N-(4-clorofenil)-(immidodicarbonimmido diammido)] (<i>clorexidina, lenti contatto</i>)</p>		<p>Attivi vs G+/-; cfr antimalarici</p>

# Topici: tensioattivi

<p>Tensioattivi cationici (<math>G^+</math>), distruggono membrana cellulare</p> <p>Benzalconio cloruro (<math>C_{12}H_{25}</math>, <math>C_{14}H_{29}</math>, <math>C_{16}H_{33}</math>)</p> <p>Metilbenzetonio cloruro (diaperene)</p> <p>Esadecilpiridinio cloruro (cetilpiridinio cloruro);</p> <p>SAR: <math>ER &gt;</math>, <math>\log(I/C) = a + b \log P + c(\log P)^2</math></p> <p>DECIQUAM, Onamer M (lenti contatto)</p>	$HCl \cdot H_2N(CH_2)_3 \left[ (CH_2)_3NHC(=NH)NHC(=NH)(CH_2)_3 \right]_n (CH_2)_3NHC(=NH)CN$ $H_2N(CH_2)_3 \left[ (CH_2)_3NHC(=NH)NHC(=NH)(CH_2)_3 \right]_n NHC(=NH)CN \cdot mHCl$ 
<p>Tensioattivi anionici distruggono membrana cellulare, denaturano enzimi e proteine, inibiscono trasporto cellulare.</p> <p>Acido dodecilbenzensolfonico (Oxycloresene+HClO)</p>	
<p>Tensioattivi anfoteri</p>	<p>Alchildi(amminoetil)glicine</p>



**Sani-Cloth:** Clorexidina 2% (EtOH)

**CLOROX:** NaClO, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, NaCl, [-CH<sub>2</sub>-CH(COONa)-]<sub>n</sub>

**TRISTEL:** ClO<sub>2</sub> in soluzione acquosa

**TRIGENE:** Ammine Terziarie Alogenate emulsionate in nano particelle

*panno asciutto*

*acqua e sapone*

Sani-Cloth CHG 2% and Clorox wipes were most effective against MRSA and VRE, and they were significantly better than the Apple-recommended plain cloth ( $P < 0.001$ ).

## Disinfecting the iPad: evaluating effective methods<sup>☆</sup>

V. Howell, A. Thoppil, M. Mariyaselvam, R. Jones, H. Young, S. Sharma, M. Blunt, P. Young\*

*The Queen Elizabeth Hospital, King's Lynn, Norfolk, UK*

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 26 July 2013

Accepted 28 January 2014

Available online xxx

#### Keywords:

Chlorhexidine

Decontamination

iPad

Personal digital assistant (PDA)

Tablet computer

### SUMMARY

**Background:** Tablet computers are increasingly used in healthcare, but they may carry nosocomial pathogens. There are few data available on how to clean an iPad effectively for use in the clinical setting.

**Aim:** We aimed to identify the most effective method of decontaminating the Apple iPad, without causing damage, and establish the duration of any residual effect.

**Methods:** Following contamination with a microbial broth (meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant enterococcus (VRE) and *Clostridium difficile*), we examined efficacy of iPad disinfection in the laboratory using six different disinfectant wipes: Sani-Cloth CHG 2% (chlorhexidine 2%/alcohol 70%), Clorox, Tristel, Trigene, soap and water, and plain cloth. Following cleaning, iPads were recontaminated to examine residual activity. After 480 Sani-Cloth CHG 2% disinfecting episodes, functional and visual analysis of iPads was performed by blinded subjects.

**Findings:** With the exception of *Clostridium difficile*, Sani-Cloth CHG 2% and Clorox wipes were most effective against MRSA and VRE, and they were significantly better than the Apple-recommended plain cloth ( $P \leq 0.001$ ). A substantial residual antimicrobial effect was seen for >6 h after wiping the iPad with Sani-Cloth CHG 2% despite repeated recontamination and without further disinfection. The functionality or visual appearance of the iPad was not damaged by repeated use of Sani-Cloth CHG 2% wipes.

**Conclusions:** Sani-Cloth CHG 2% wipes effectively disinfect the iPad against MRSA and VRE, with a residual antibacterial effect and without causing damage.

© 2014 The Healthcare Infection Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

# Antibiotici (fluoro)chinolonici

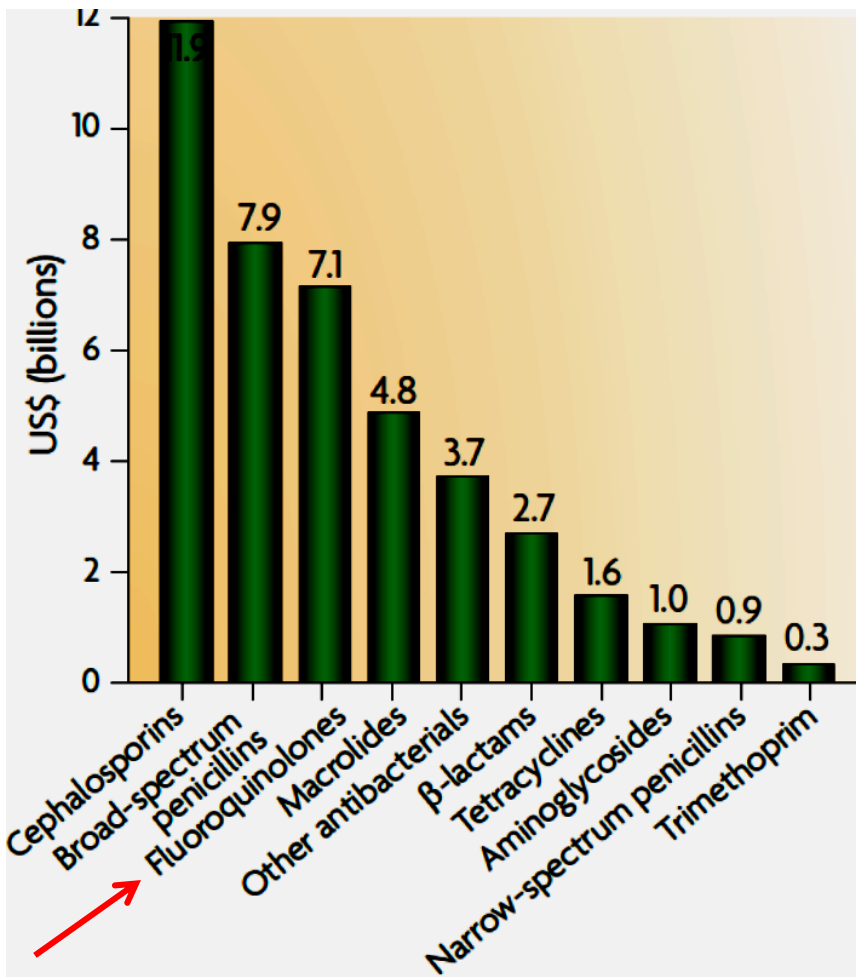


Figure 1 | Antibiotics sales by class in 2009 in US\$ billions. Source: IMS Health<sup>1</sup>.

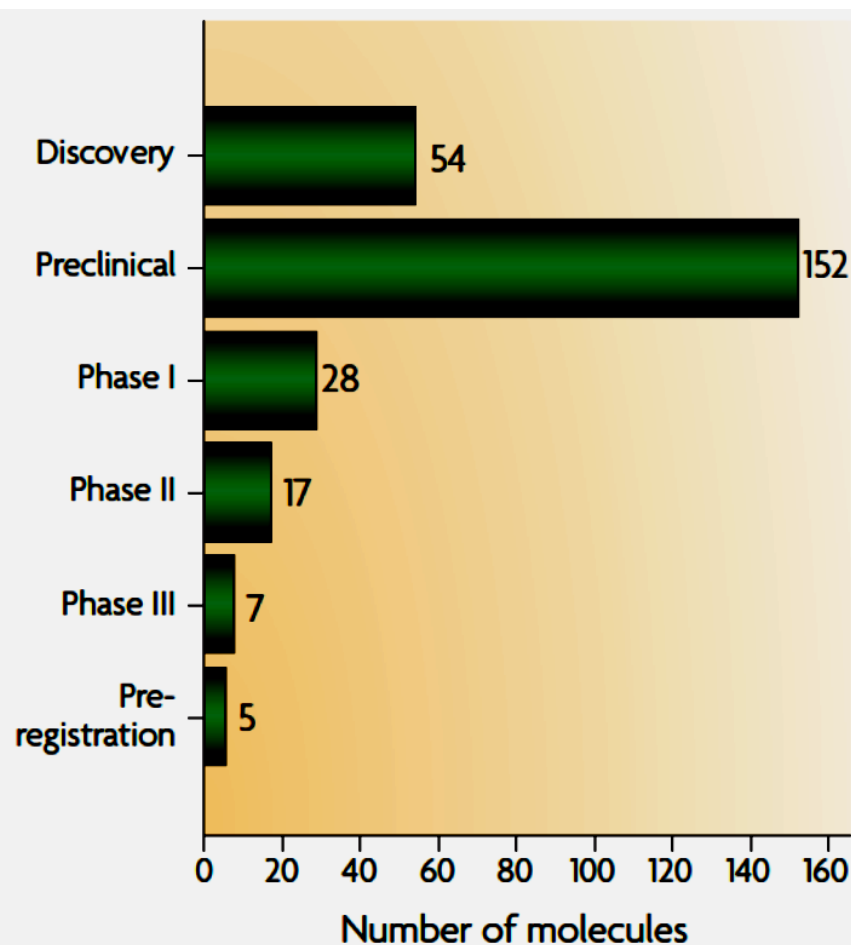
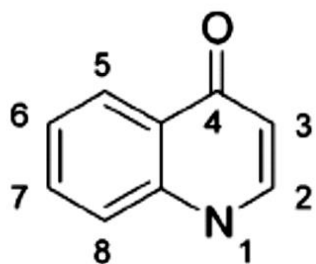
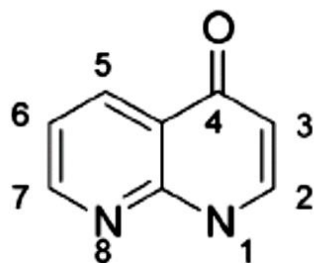


Figure 2 | Current status of antibiotic R&D activity at each development stage. Source: IMS Health<sup>6</sup>.

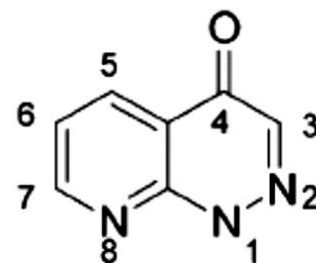




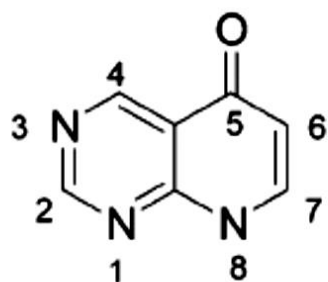
4-Oxo-1,4-dihydro-  
quinolone



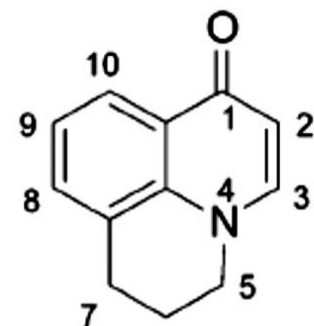
4-Oxo-1,4-dihydro-[1,8]-  
naphthyridine



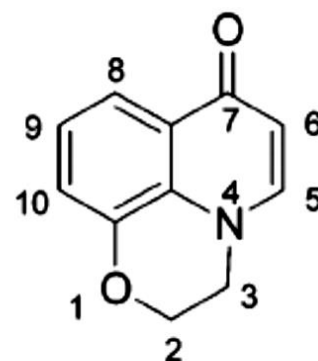
4-Oxo-1,4-dihydro-  
cinoline



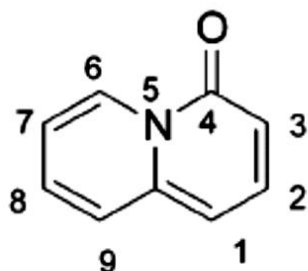
5-Oxo-5,8-dihydro-  
pyrido-[2,3-*d*]-pyrimidine



6,7-dihydro-1-  
oxo-1*H*,5*H*-benzo-  
[*i*,*j*]quinolizine



7-Oxo-2,3-dihydro-  
7*H*-pyrido-[1,2,3-*d*,*e*]-  
1,4-benzoxazine

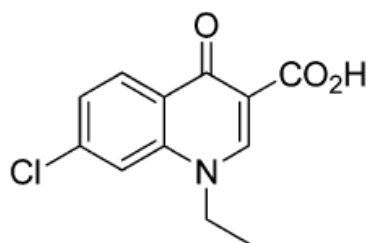


4*H*-4-Oxoquinolizine

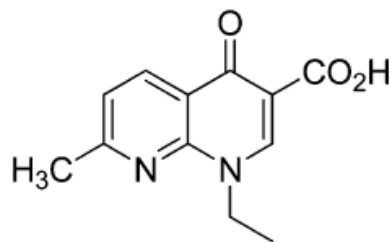


“The first antimicrobial quinolone was discovered about 50 years ago as an impurity in the chemical manufacture of a batch of the antimalarial agent chloroquine. It demonstrated anti Gram (-) antibacterial activity, but its potency and antimicrobial spectrum were not significant enough to be useful in therapy. Building on this lead, however, subsequently nalidixic acid was commercialized.” [Mitscher, L. A. \*Bacterial topoisomerase inhibitors: quinolone and pyridone antibacterial agents. Chem. Rev. 2005, 105, 559–592\*](#)

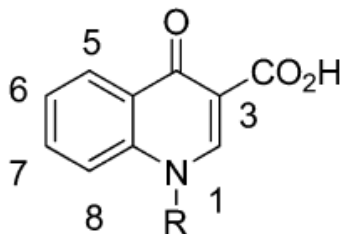
1. SAR?
2. Rapporto MICs?
3. Meccanismo formazione 1?
4. 3-COOH?
5. Sviluppo razionale?



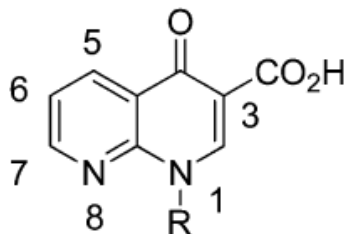
**1**  
"active impurity/  
by-product"  
(lead compound)



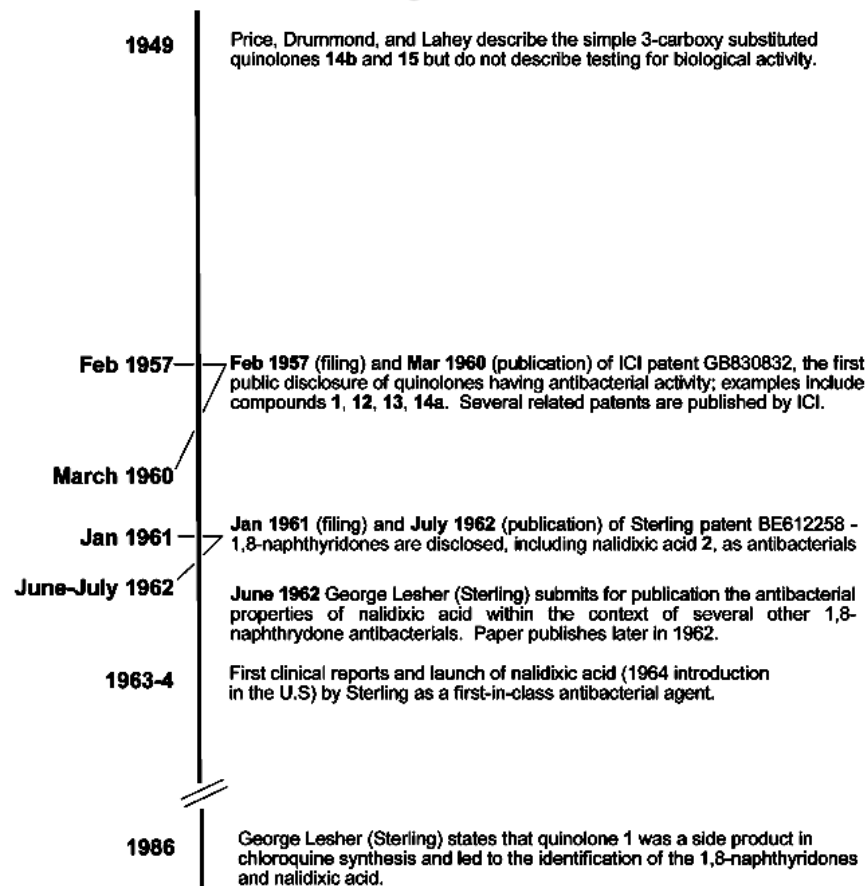
**2**  
nalidixic acid



quinolone core

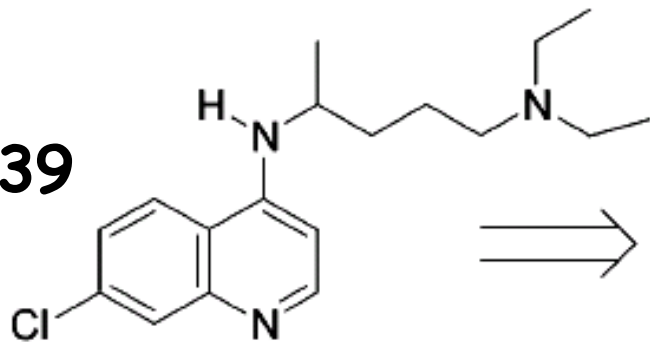


1,8-naphthyridone core

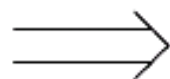


Origins of the Quinolone Class of Antibacterials:  
An Expanded "Discovery Story"  
[J. Med. Chem. 2015, 58, 4874–4882](#)

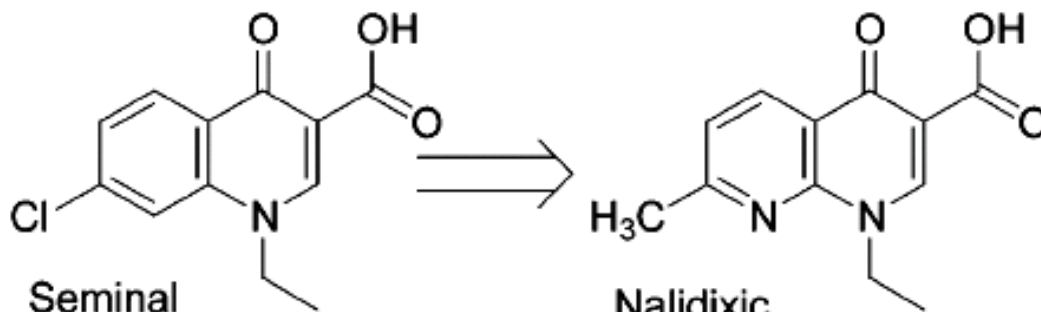
**1939**



Chloroquine



**1962**

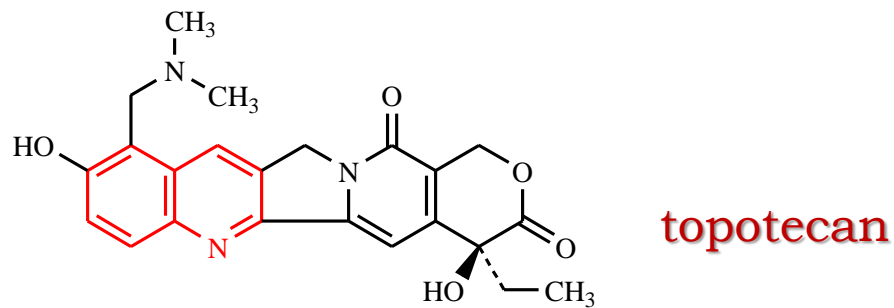
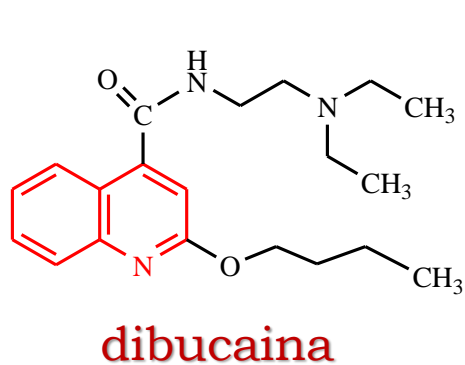
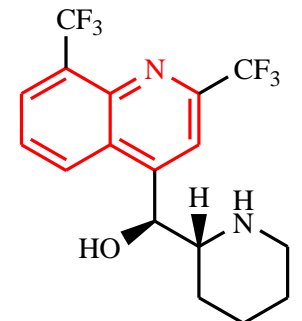
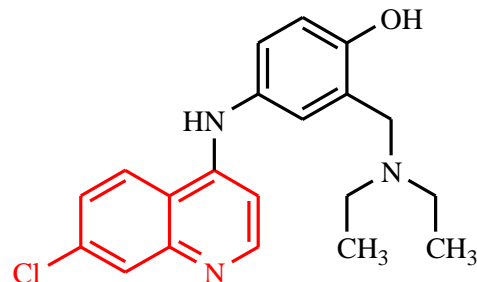
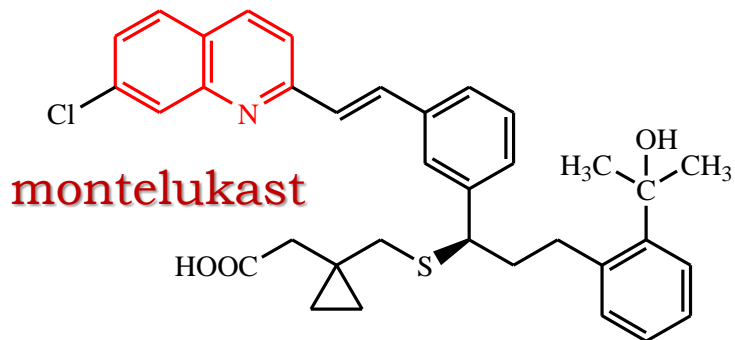
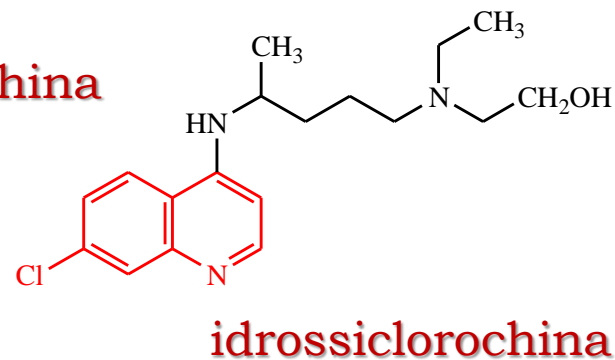
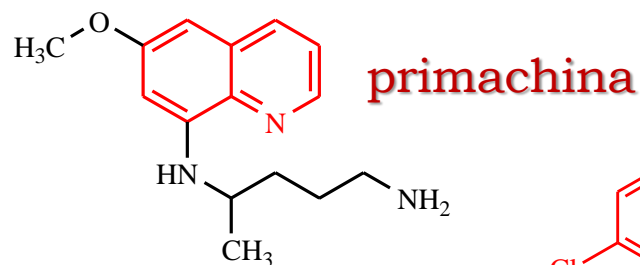
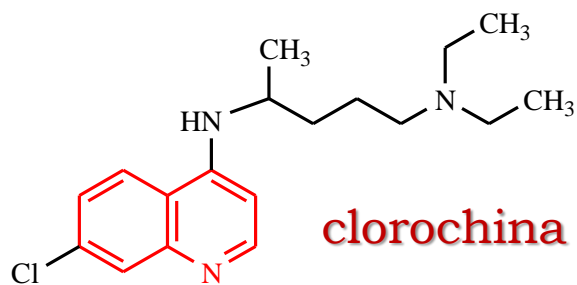


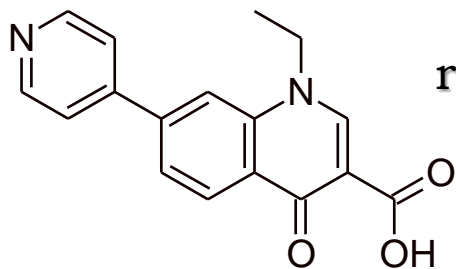
Seminal  
Impurity

Nalidixic  
Acid: The First Commercial  
Quinolone

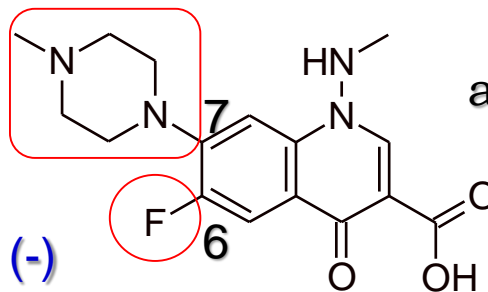
**1958**

a) cloroquina, primachina, amodiachina, meflochina e idrossicloroquina (antimalarici) (b) dibucaina (anestetico locale) (c) topotecan e irinotecan (antineoplastici) (d) montelukast (antiasmatico)





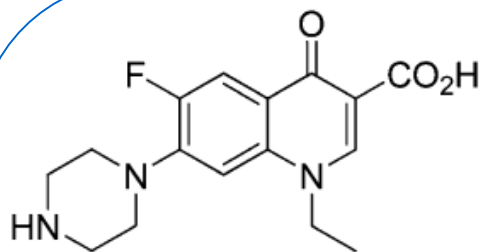
rosoxacin



amifloxacin

*E. coli*, Gram (-)

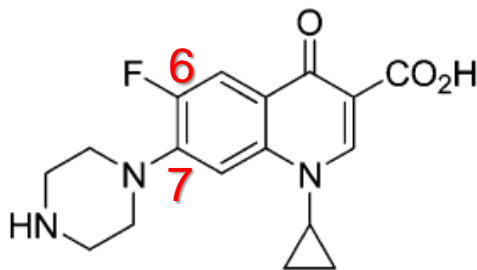
*P. aer.* Gram (-)



3

1986 norfloxacin

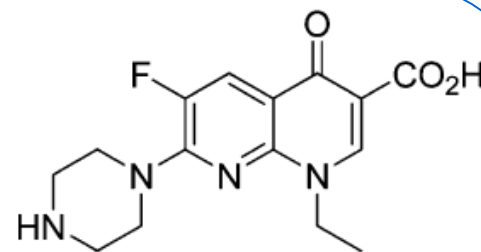
*Naflox*



4

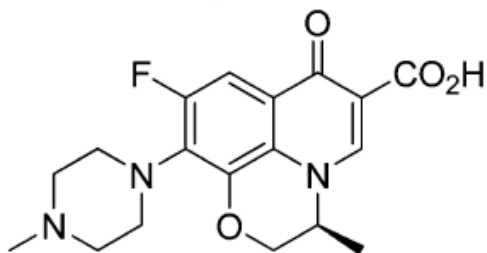
1987 \* ciprofloxacin

*Ciproxin*



5

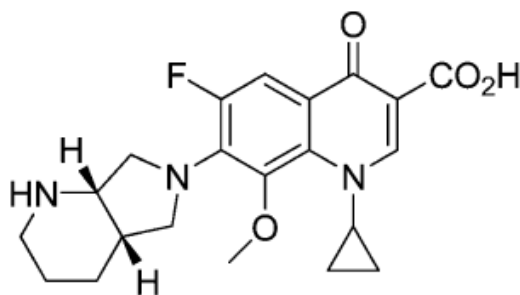
enoxacin



6

1998 \* levofloxacin

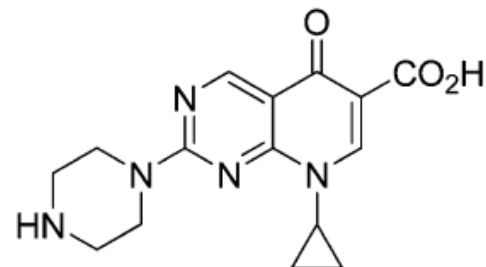
*Levofloxacin*



7

1999 moxifloxacin

*Actira, Avalox. Octegra, Vigamox*

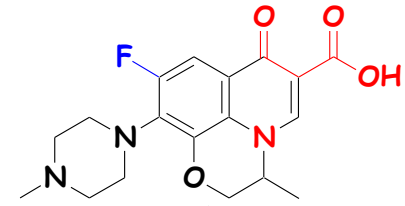
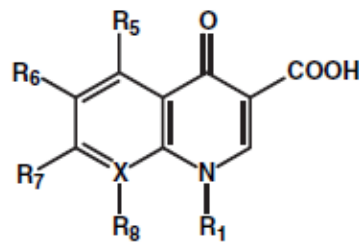


8

pipemidic acid

\* World Health Organization's List of Essential Medicines


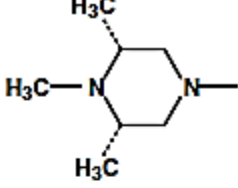
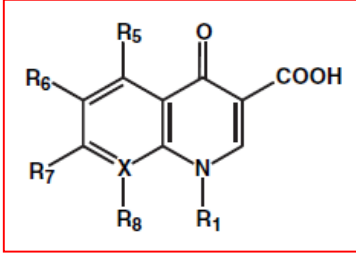

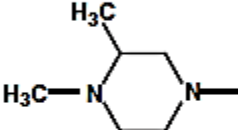

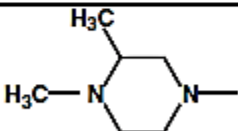
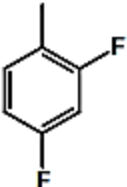


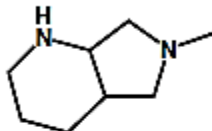

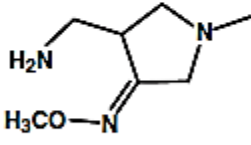

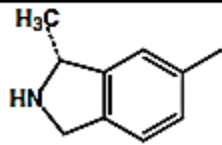
Quinolones in 2005: an update. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 256–280



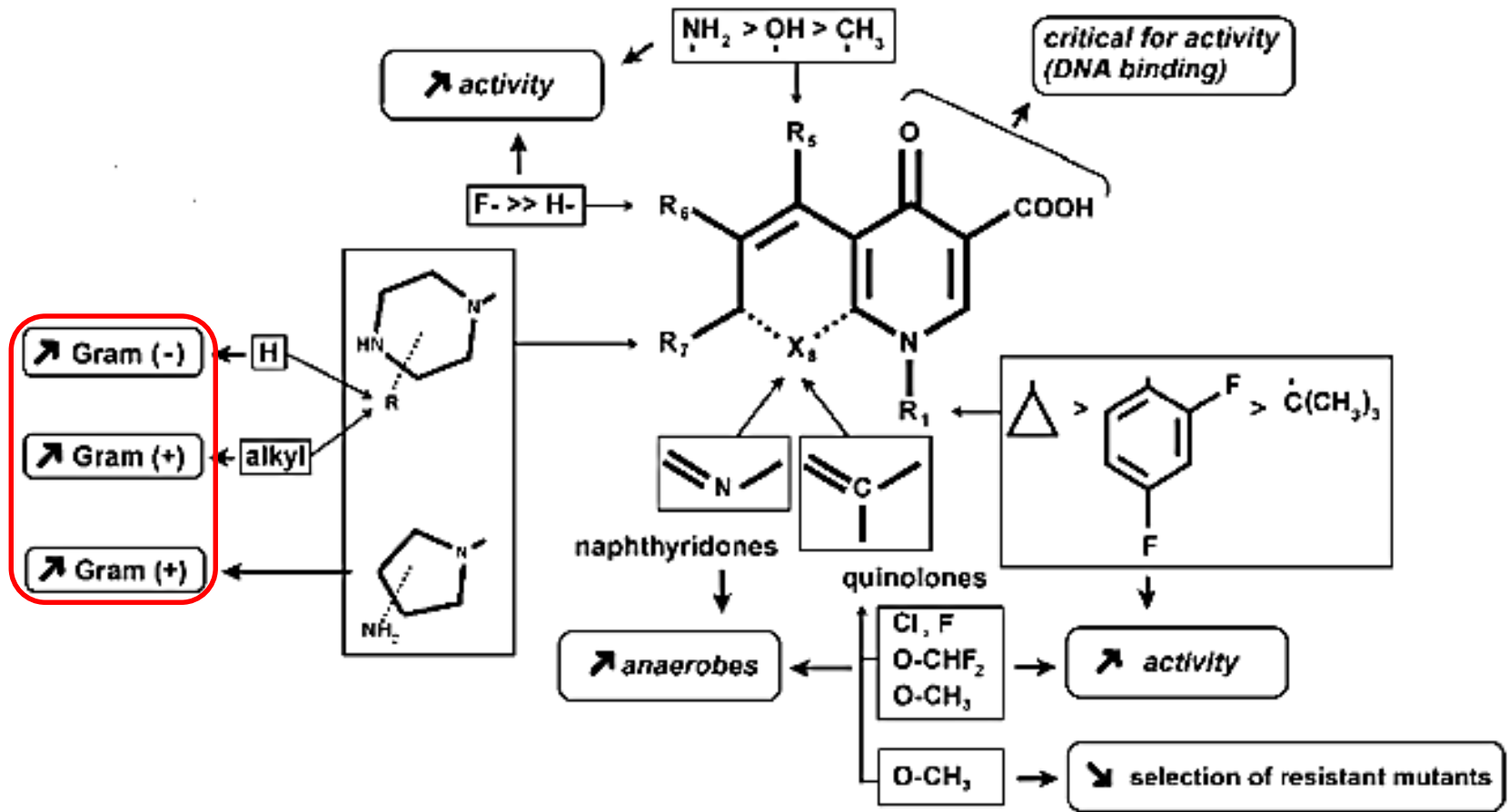
generation	drug [orig. ref./patent]]	X	R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>
<b>I/IV</b>	<b>Ac nalidixico</b> 1962	N		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>
attrition rate of > 999/1000  II <sub>a</sub> ↗ IV	<b>norfloxacin</b> 1979	C	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	F	
	<b>pefloxacin</b> 1981	C	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	F	
	<b>lomefloxacin</b> 1985	C	F	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	F	
	<b>ciprofloxacin</b> 1983	C	H		H	F	
	<b>oxofloxacin</b> 1982				H	F	
	<b>levofloxacin</b> 1986 S/R ~2				H	F	

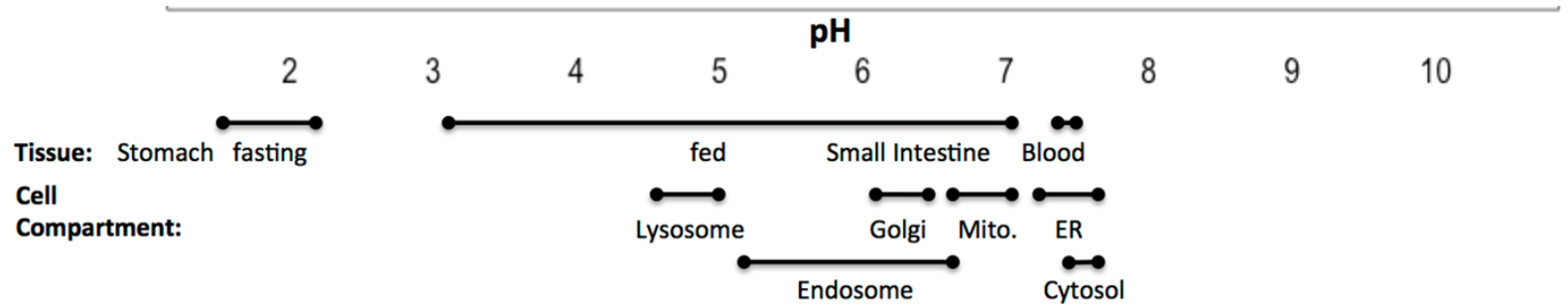
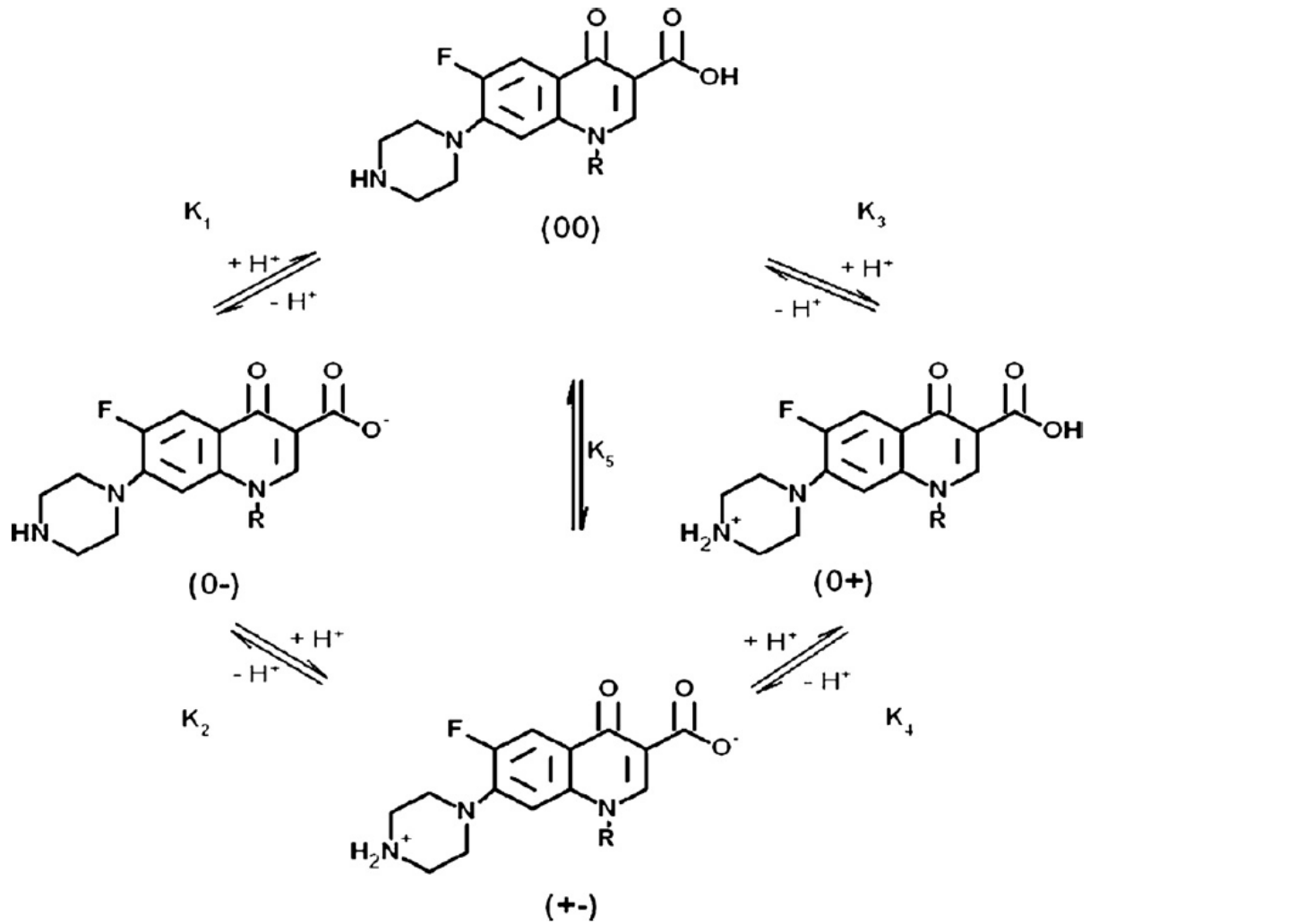
Gram (-); << Gram (+) res

*P. aer.*

		X	R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	
II <sub>b</sub> /IV	sparfloxacin 1987	C	F		-NH <sub>2</sub>	F		 <p>&gt; <i>Str.pneu.</i> (+) ritirati per tossicità</p>
	grepafloxacin 1988	C	H		-CH <sub>3</sub>	F		
III <sub>a</sub> /IV	gatifloxacin 1987	C	-O-CH <sub>3</sub>		H	F		> <i>Gram</i> (+)
	trovafloxacin 1987	(N)			H	F		<p>ampio spettro ritirato (EU) per epatotossicità</p>
	moxifloxacin 1993	C	-O-CH <sub>3</sub>		H	F		
III <sub>b</sub> /IV	gemifloxacin 1995	(N)			H	F		<p>ampio spettro inclusi anaerobi</p>
IV/IV	garenoxacin 1997	C	-O-CHF <sub>2</sub>		H	(H)		<p>Desfluorochinoloni (genotossicità)</p>

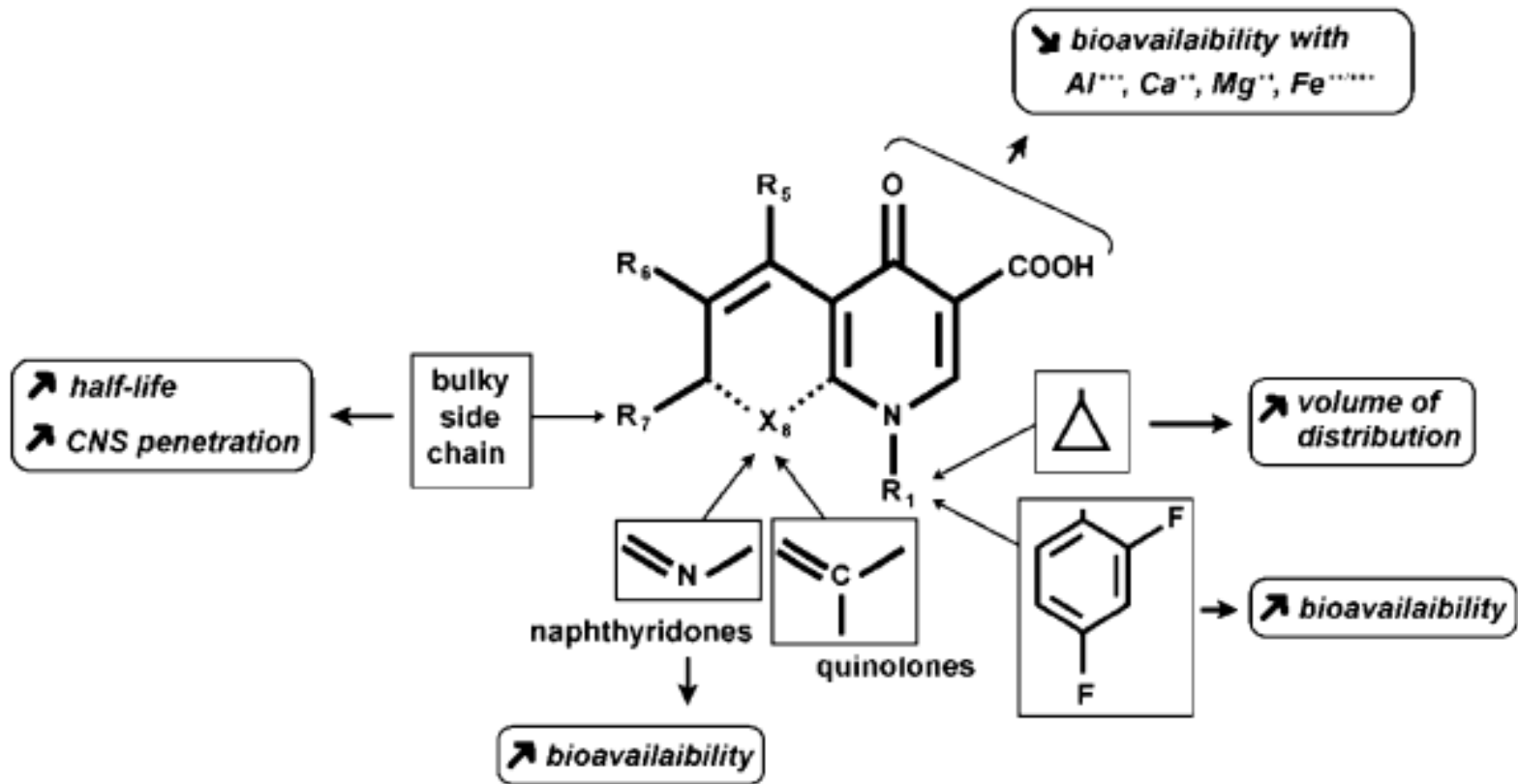
# Structure-activity relationships







# Structure-pharmacokinetics relationships



**$Cu^{++} > Co^{++} > Ni^{++} > Zn^{++} > Mn^{++} > Mg^{++} > Ca^{++} > Ba^{++}$**

## **Ciproxin 500 mg**

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto – **(Fonte: [A.I.FA.](#))**

### Modo di somministrazione

Le compresse devono essere inghiottite con un po' di liquido, senza masticarle, e possono essere assunte indipendentemente dai pasti. L'assunzione a stomaco vuoto accelera l'assorbimento del principio attivo. Le compresse di ciprofloxacina non devono essere ingerite assieme a latte, derivati (ad es. yogurt) o bevande arricchite con sali minerali (ad es. succo d'arancia addizionato di calcio).

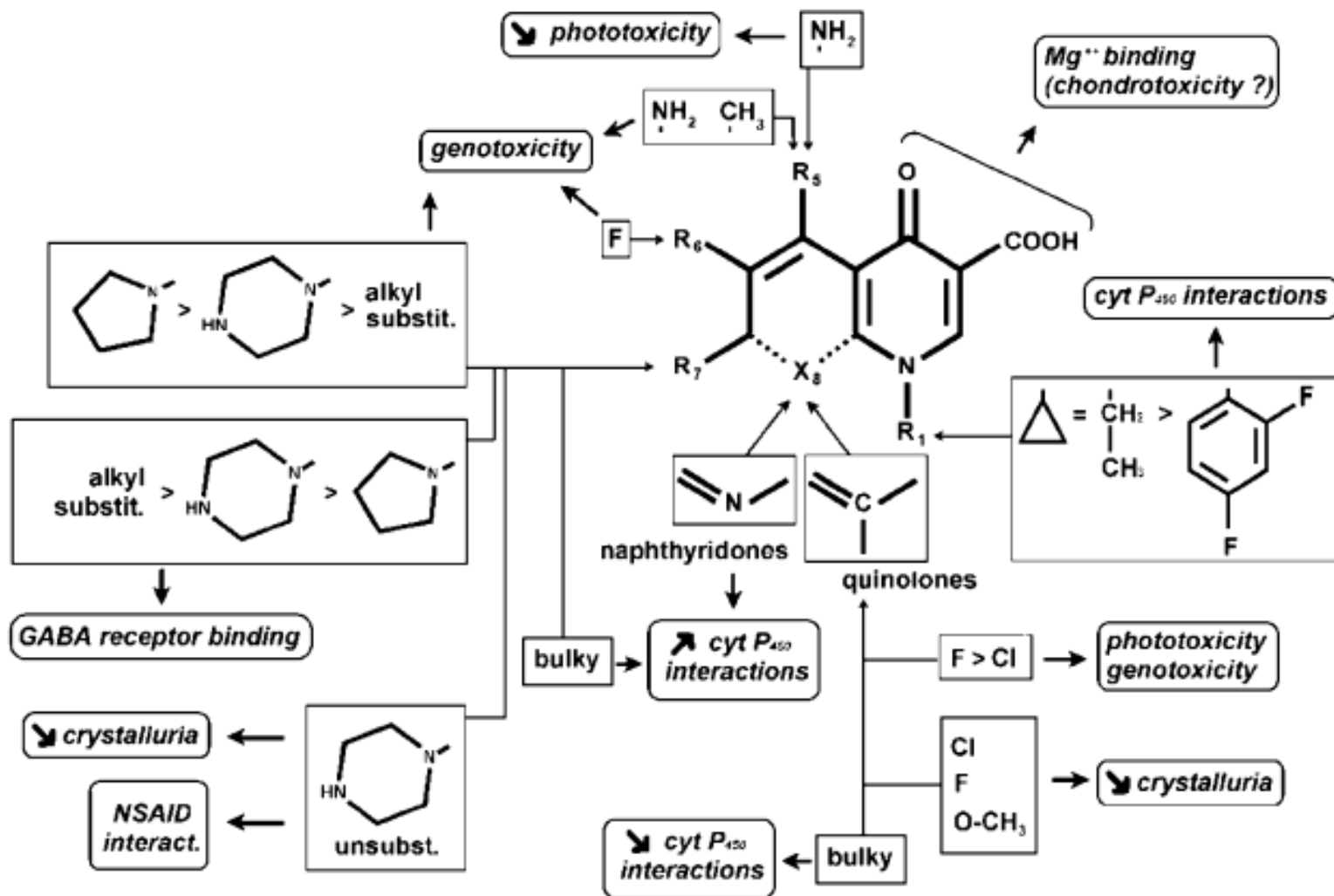
### **Formazione di complessi chelanti**

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina (orale) e farmaci contenenti cationi multivalenti e supplementi minerali (ad es. calcio, magnesio, alluminio, ferro), chelanti polimerici del fosfato (ad es. sevelamer o lantanio carbonato), sucralfato od antiacidi e formulazioni altamente tamponate (ad es. didanosina compresse), contenenti magnesio, alluminio o calcio, riduce l'assorbimento della ciprofloxacina. Di conseguenza la ciprofloxacina deve essere somministrata 1 - 2 ore prima o almeno 4 ore dopo l'assunzione di questi preparati. Tali restrizioni d'uso non si applicano agli antiacidi appartenenti alla classe degli H<sub>2</sub> antagonisti.

### **Alimenti e latticini**

Il calcio assunto con gli alimenti durante i pasti non influenza in modo significativo l'assorbimento. Tuttavia, deve essere evitata la somministrazione concomitante a digiuno di ciprofloxacina con latte, derivati o bevande arricchite con sali minerali (ad es. yogurt o succo d'arancia addizionato di calcio), poiché l'assorbimento della ciprofloxacina potrebbe ridursi.

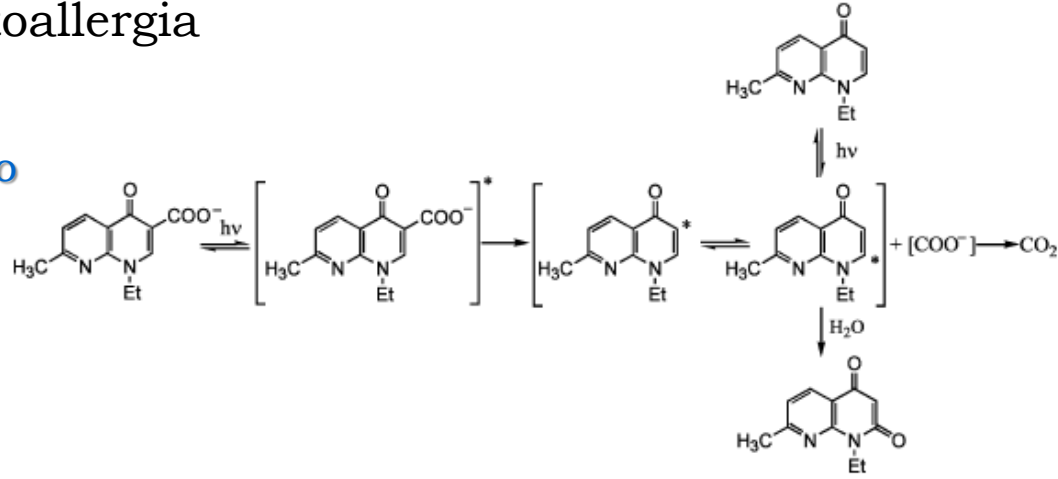
# Structure-toxicity relationships



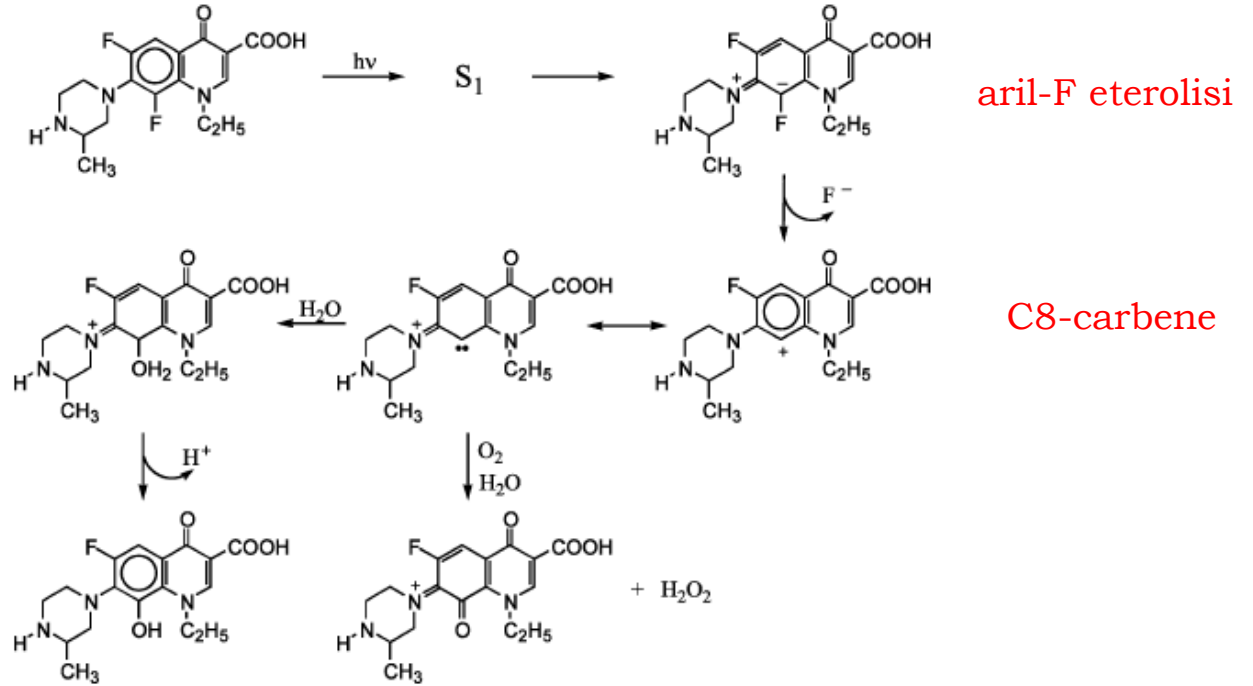
# fototossicità and fotoallergia

Eur. J. Med. Chem. 37 (2002) 443-460  
Physicochemical properties of quinolone antibiotics in various environments

## Ac. nalidissico



## lomefloxacina



Scheme 2.

## **Uniquin**

### **Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto – (Fonte: [A.I.FA.](#))**

Poiché è stato dimostrato che alcuni chinoloni provocano fotosensibilità, durante il trattamento e per diversi giorni dopo la sospensione dello stesso è consigliabile evitare esposizioni dirette e/o indirette alla luce solare o ai raggi ultravioletti. Sono stati segnalati casi di fotosensibilizzazione anche con l'utilizzo di filtri solari di protezione.

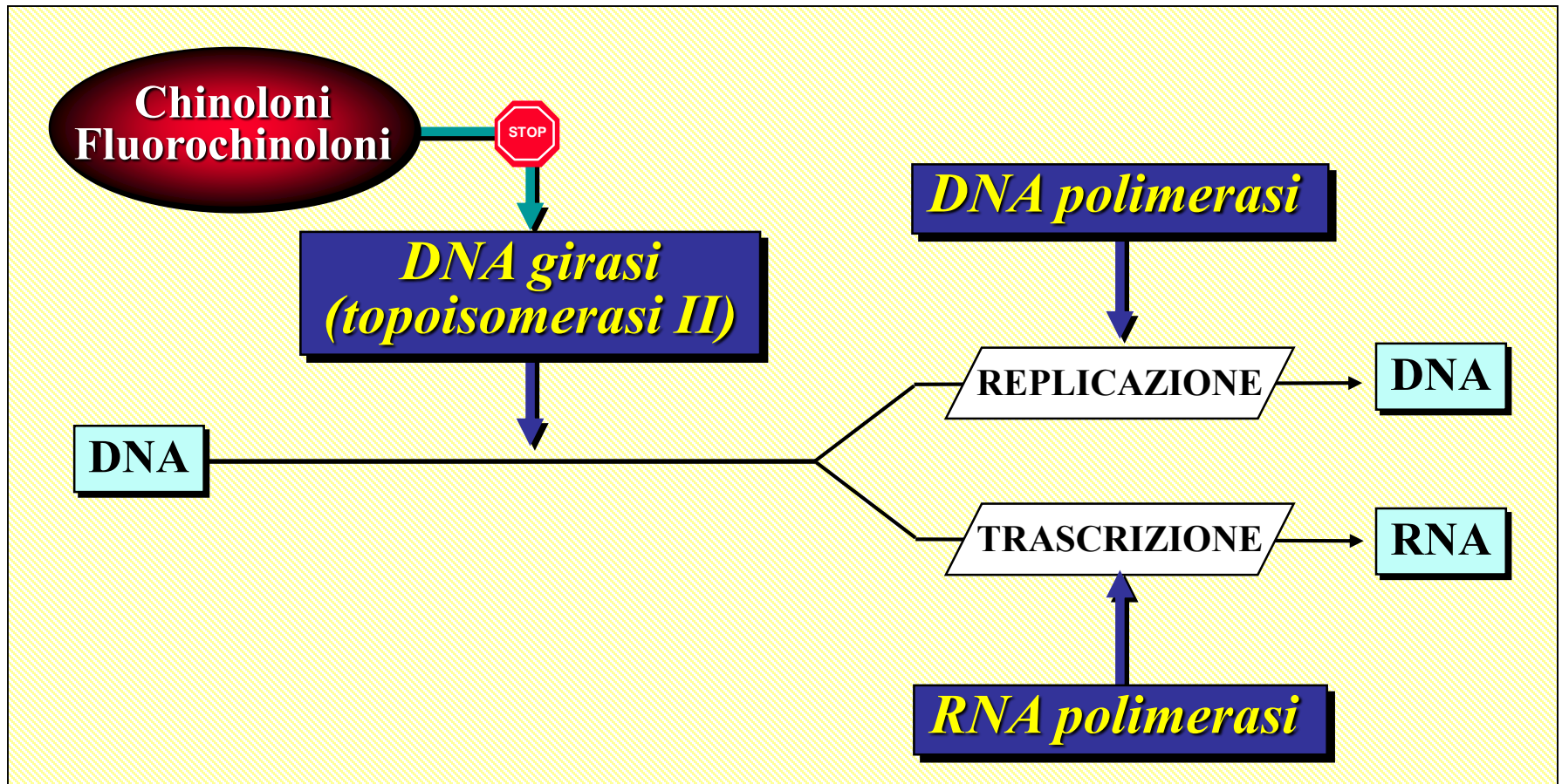
Si raccomanda di interrompere la terapia con UNIQVIN qualora si riscontrino fenomeni di fotosensibilizzazione.

In casi sporadici in corso di terapie con fluorochinolonici si possono manifestare infiammazioni e lesioni con rottura dei tendini.

In caso di comparsa di dolore e/o edema al tendine di Achille (a livello della caviglia) interrompere il trattamento, mettersi a completo riposo ed avvisare il proprio medico per l'adozione delle opportune misure terapeutiche.

Fattori predisponenti alle tendiniti o alla rottura dei tendini sono: età avanzata, esercizio fisico intenso, trattamento a lungo termine con corticosteroidi, fase precoce di deambulazione di pazienti a letto.

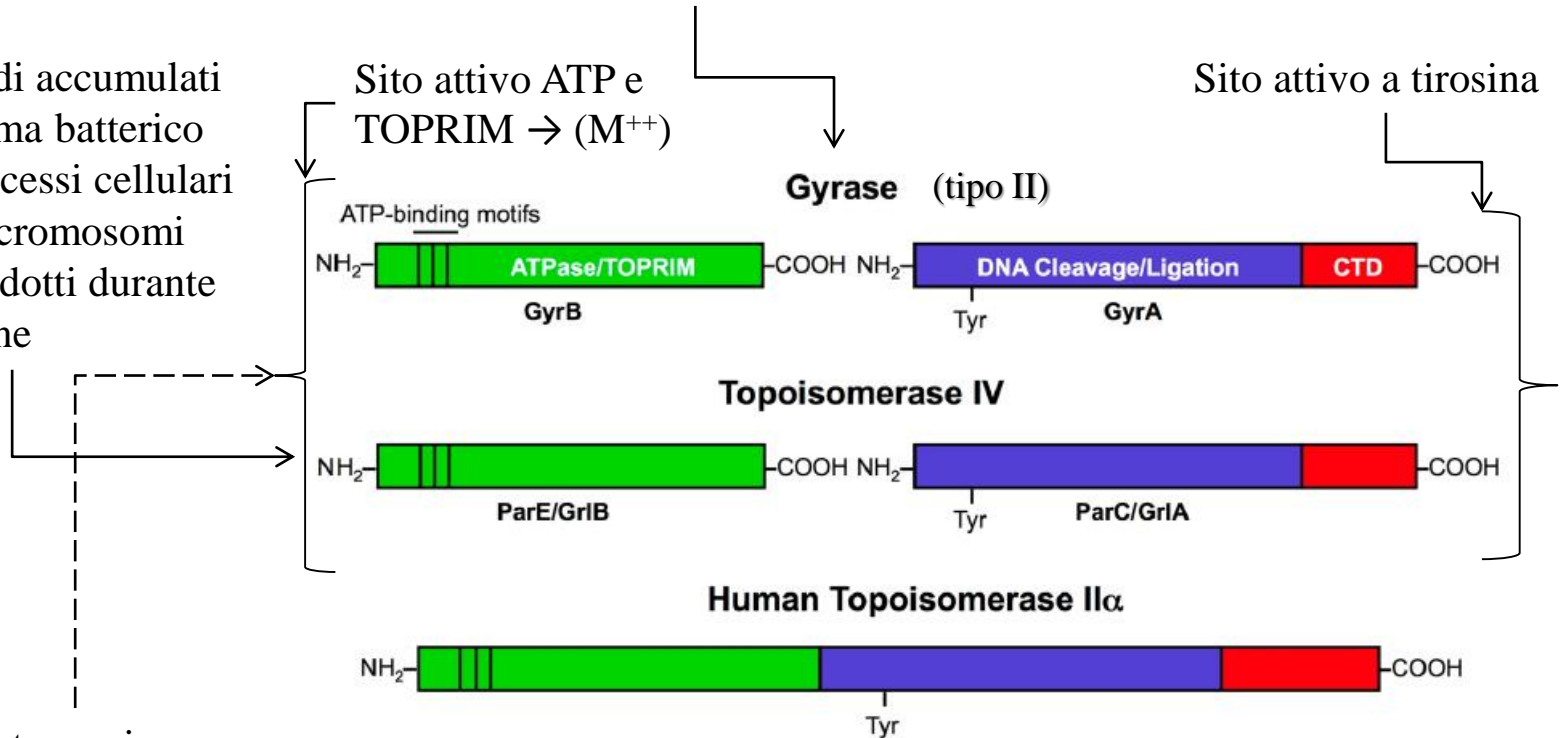
# MECCANISMO D'AZIONE



**Il bersaglio dei chinoloni e dei fluorochinoloni è la  
DNA-girasi batterica (topoisomerasi)**

Induce superavvolgimento negativo nel DNA in combinazione con proteina  $\omega$  (topoisomerasi I) e rimuove lo stress torsionale accumulato durante replicazione e trascrizione

Rimuove nodi accumulati nel cromosoma batterico durante i processi cellulari e decatena i cromosomi duplicati prodotti durante la replicazione



A2B2 eterotetrameri (ParC e PaE in Gram neg, e GrlA e GrlB in Gram pos)

Nell'uomo 2 enzimi tipo II (topo $\alpha$  e topo $\beta$ ) sequenza simile ai batterici. Evoluzione fusione geni e una singolo peptide

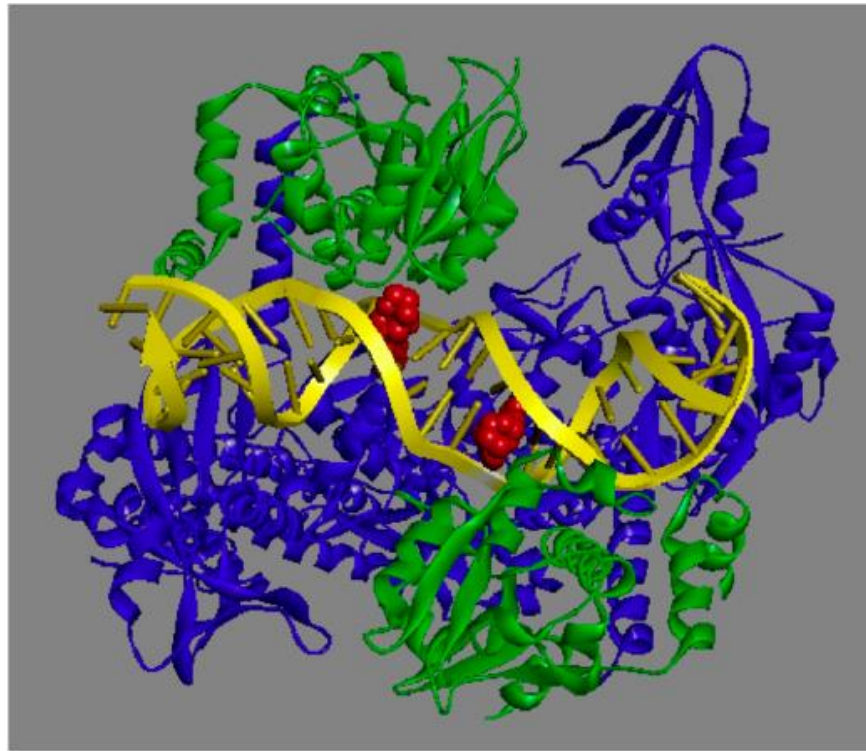


**Tossicità topoisomerasi: frammentazione genoma.**

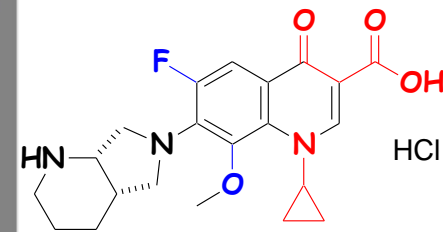
**Chinolonici: veleni topoisomerasici**

topoisomerasi→  
chinolonici→tossine  
cellulari (complessi  
enzima-DNA  
dissociato)

Tossicità  
topoisomerasi:  
frammentazione  
genoma.  
Chinolonici: veleni  
topoisomerasici



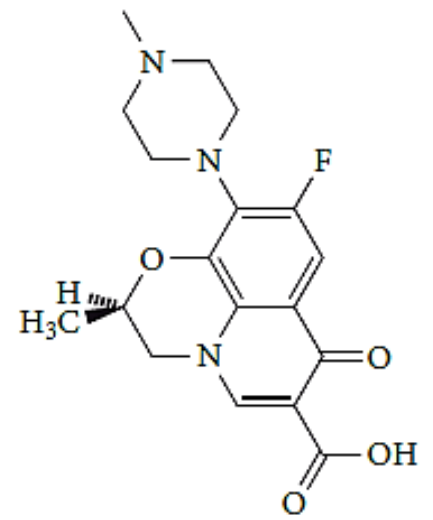
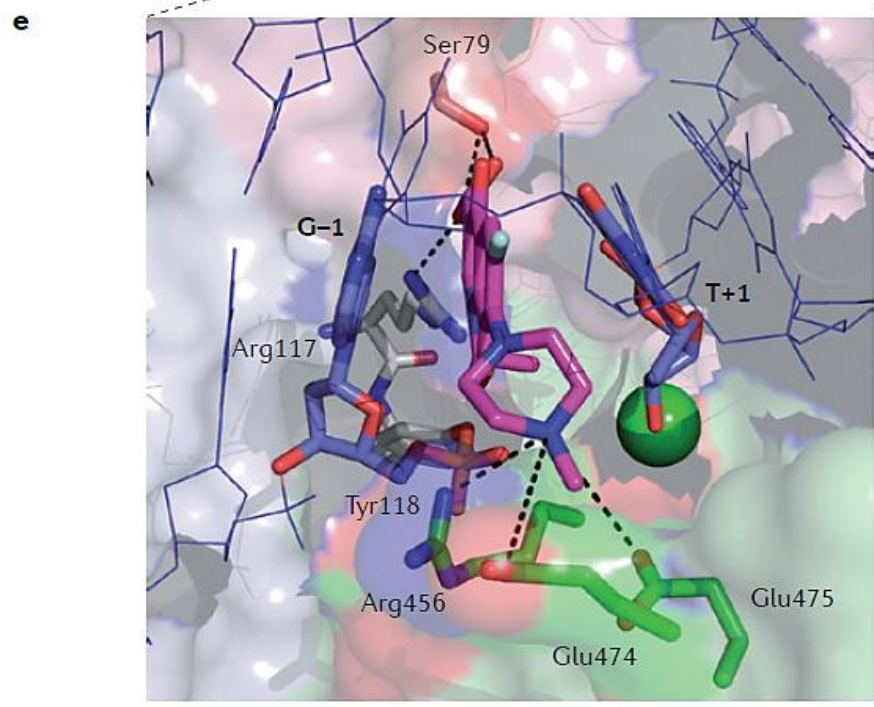
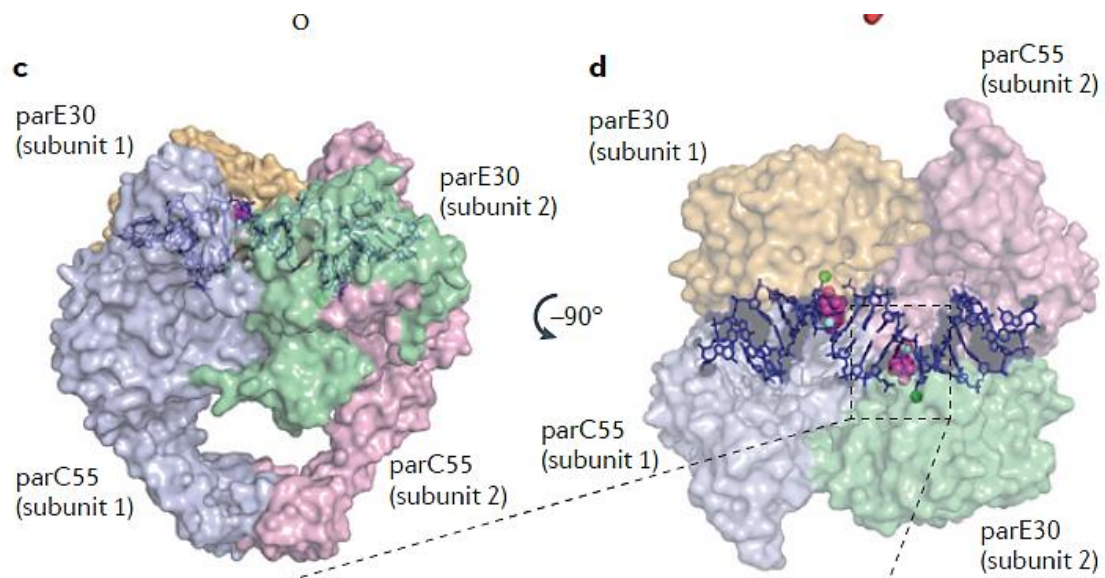
Moxifloxacin  
DNA (giallo)  
Subunità A  
Subunità B



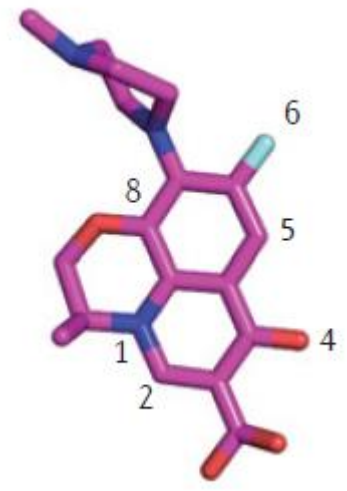
Moxifloxacin

- 1) I chinolonici si legano non-covalentemente alla interfaccia enzima-DNA nel sito attivo in prossimità dei legami scissili, intercalandosi nel DNA;
- 2) I legami scissili di ogni catena sono sfalsati e due molecole di antibiotico aumentano la distanza tra i punti di interruzione;
- 3) I chinolonici aumentano la concentrazione, allo stadio lento, di complessi dissociati agendo come blocco fisico al nuovo legame;
- 4) Quando i complessi di trascrizione, o altri sistemi di controllo del DNA, collidono con i complessi girasi (o topoisomerasi)-chinolone-DNA, sono convertiti in fratture cromosomiche permanenti;
- 5) Questi ultimi attivano processi di riparazione del DNA che, se insufficienti rispetto alle fratture presenti, portano a morte cellulare.

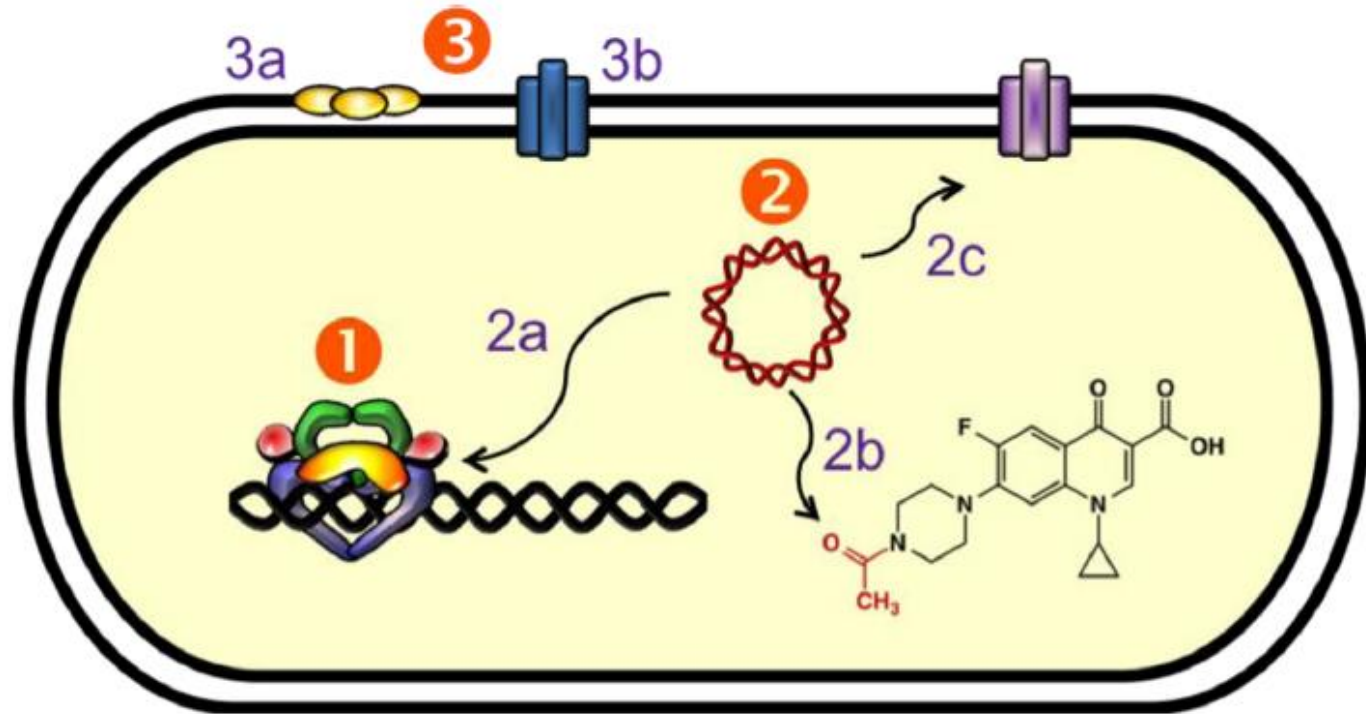




levofloxacin



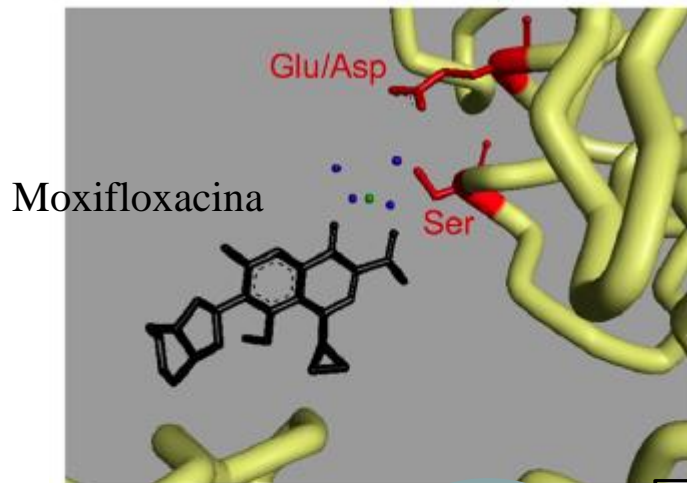
# Resistenza



Meccanismi di resistenza ai chinolonici:

1. Mutazioni in girasi e topoisomerasi IV;
2. Resistenza plasmide mediata; a) proteine Qnr che riducono il binding di girasi e topoisomerasi al DNA; b) aminoglicoside acetiltransferasi che acetila l'N di sostituenti basici in C7; c) sovraespressione pompe di efflusso;
3. Resistenza cromosoma mediata; a) sottoespressione di porine che riducono uptake antibiotico (gram neg); b) sovraespressione pompe di efflusso;

# Interazioni chinolone-topoisomerasi; Resistenza

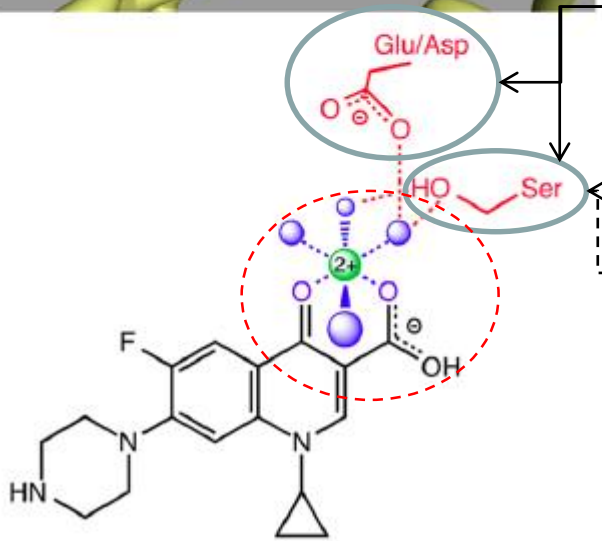


Binding chinolone-topoisomerasi facilitato da un'interazione mediata da acqua-catione bivalente ( $Mg^{2+}$ ); *DNA omesso*.

Protein Data Bank accession 2XKK

Non presenti nella topoisomerasi umane (specificità e tossicità)

Mutazioni restringono la varietà di ioni compatibili e l'affinità del complesso chinolone-enzima per  $Mg^{2+}$  non catalitico e della girasi o topoisomerasi IV per i chinolonici. La mutazione di entrambi gli a.a. annullano l'attività.



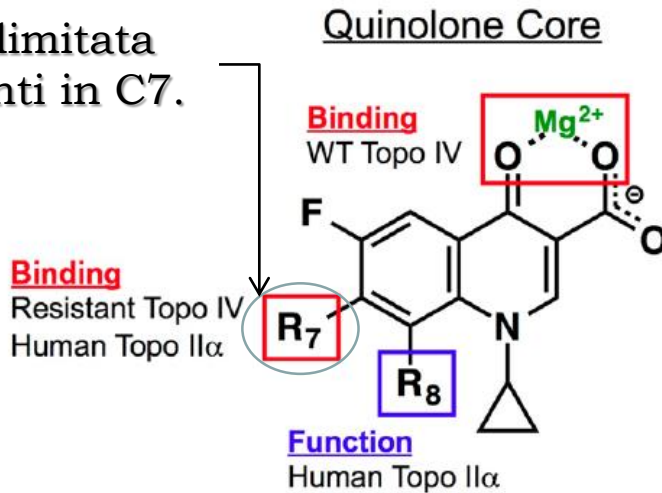
Importanza farmacoforica dell'interazione mediata dal chetoacido C3/C4; tolleranza di sostituenti in N1, C7 e C8

**Ciprofloxacin**

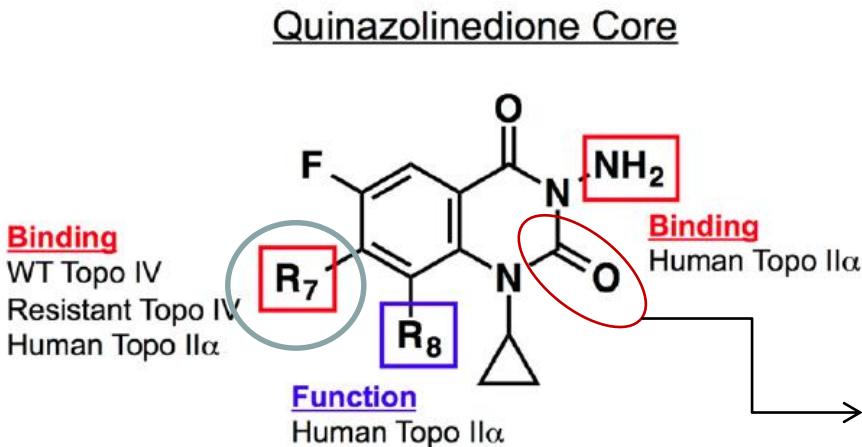
# Modifiche strutturali anti-resistenza

Chinoloni e Chinazolindioni interagiscono con lo stesso binding site della topoisomerasi IV. Il nucleo chinazolindionico interagisce senza la mediazione del metallo bivalente.

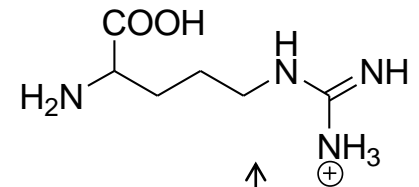
Resistenza limitata da sostituenti in C7.



Binding con topo IV mediato da interazione acqua-ione.



Interazione con arginina (E.coli gyrA)



## Sintesi chinoline/**chinoloni**

- **Sintesi di Combes** (anilina +  $\beta$ -dichetoni  $\rightarrow$  ciclizzazione base di Schiff cat. ac.);
- **Sintesi di Skraup** (anilina + glicerolo + nitrobenzene (ox)  $\rightarrow$  ciclizzazione cat.  $H_2SO_4$ );
- **Sintesi di Friedländer** (o-aminoaldeide (chetone) +  $\alpha$ -metilenchetone  $\rightarrow$  ciclizzazione cat. ac./bas.);
- **Sintesi di Pfitzinger** (isatina + com. carbonilico (KOH)  $\rightarrow$  ciclizzazione cat. ac./bas.);
- **Sintesi di Doebner-Miller** (anilina + enone (KOH)  $\rightarrow$  ciclizzazione cat. Lewis ac.);
- **Sintesi di Conrad e Limpach** (anilina +  $\beta$ -chetoestere  $\rightarrow$  ciclizzazione 4-idrossichinoline cat. ac.);
- **Sintesi di Knorr** ( $\beta$ -chetoanilide  $\rightarrow$  ciclizzazione 2-idrossichinoline cat. ac.);
- **Sintesi di Gould-Jacobs;**



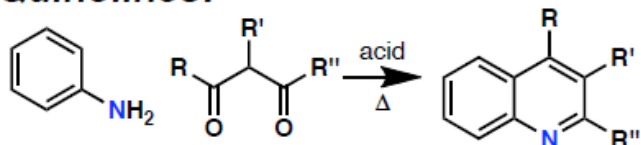
Sintesi di Combes (anilina +  $\beta$ -dichetoni  $\rightarrow$  cicliz. base di Schiff cat. ac.);

Sintesi di Conrad e Limpach (anilina +  $\beta$ -chetoestere  $\rightarrow$  cicliz. 4-idrossichinoline cat. ac.);

Sintesi di Knorr ( $\beta$ -chetoanilide  $\rightarrow$  cicliz. 2-idrossichinoline cat. ac.);

Sintesi di Doebner-Miller (anilina + enone (KOH)  $\rightarrow$  cicliz. cat. Lewis ac.)

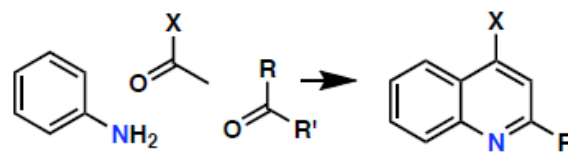
### Quinolines:



R = H/alkyl/aryl, R'' = H/alkyl/aryl **Combes Quinoline Synthesis**

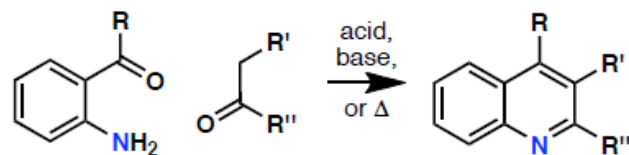
R = O-alkyl/aryl, R'' = H/alkyl/aryl **Conrad-Limpach Reaction**

R = H/alkyl/aryl, R'' = O-alkyl **Knorr Quinoline Synthesis**

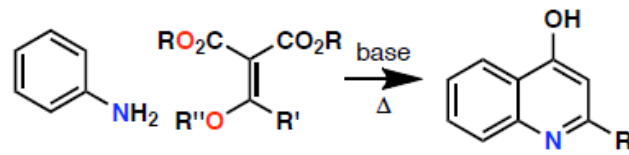


R' = H, X = CO<sub>2</sub>H **Doebner Quinoline Synthesis**

R' = X = Me **Riehm Quinoline Synthesis**



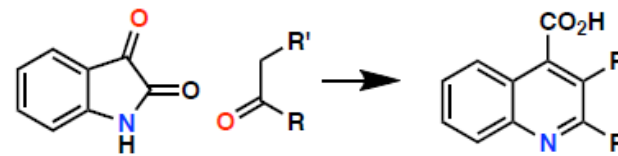
**Friedländer Quinoline Synthesis**



**Gould-Jacobs Reaction**

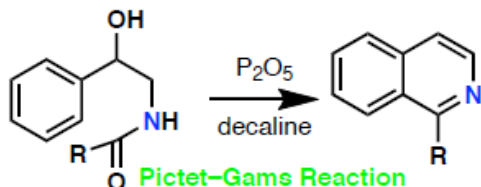


**Meth-Cohn Quinoline Synthesis**

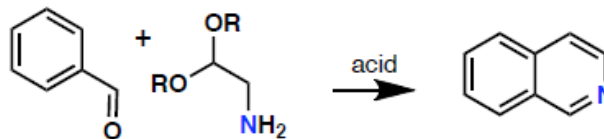


**Pfitzinger Quinoline Synthesis**

### Isoquinolines:



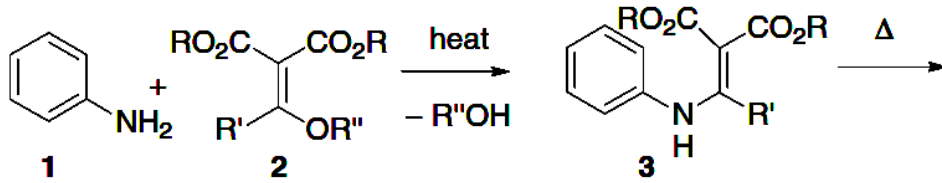
**Pictet-Gams Reaction**



**Pomeranz-Fritsch Reaction**

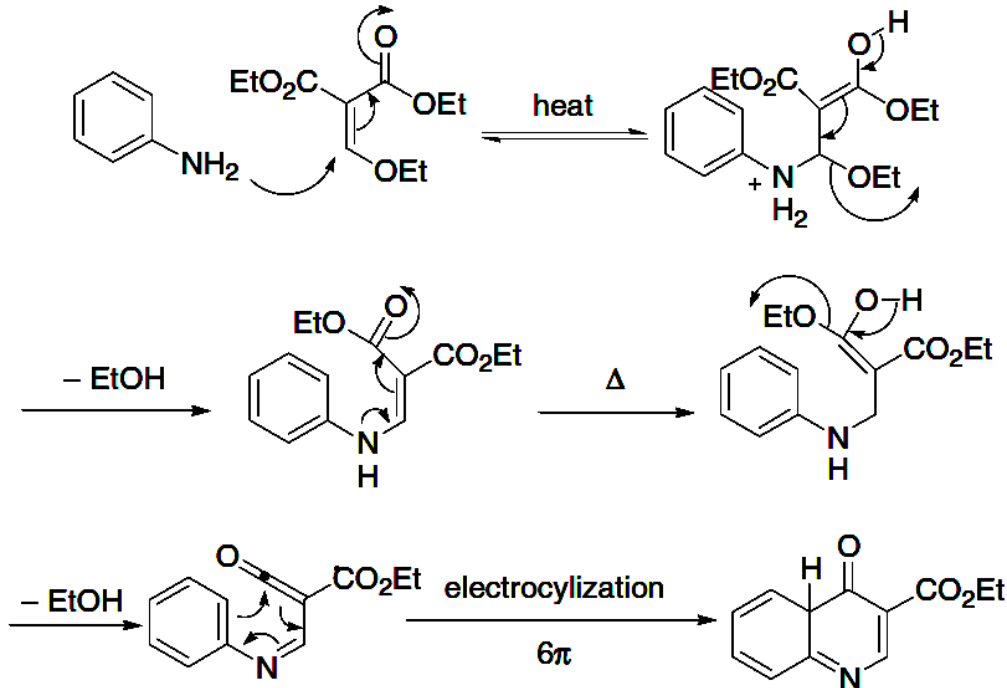
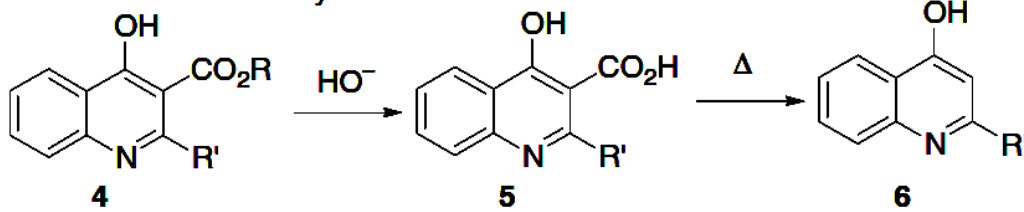
Sintesi di Friedländer (o-aminoaldeide (chetone) +  $\alpha$ -metilen chetone  $\rightarrow$  cicliz. cat. ac./bas.)

# Sintesi di Gould-Jacobs

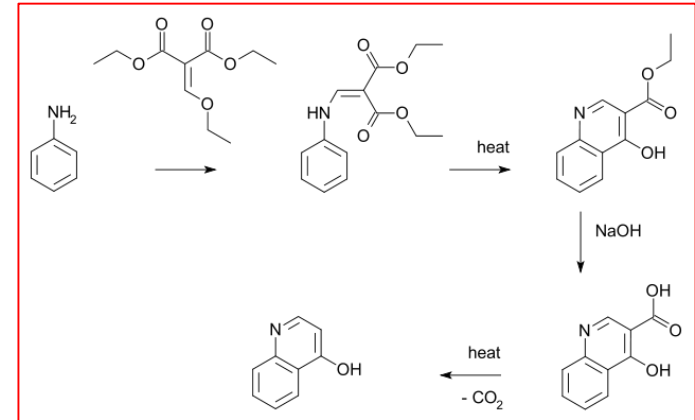


4-idrossi-3-carboalcolossichinolina  
 R = alkyl  
 R' = alkyl, aryl, or H  
 R'' = alkyl or H

4-idrossichinolina



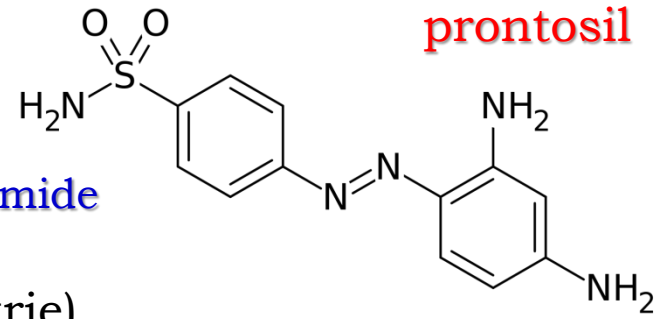
Gould, R. G.; Jacobs, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2890.



reazioni che portano alla ciclizzazione di un sistema  $\pi$  lineare coniugato

# Sulfamidici

4-[(2,4-Diaminophenyl)azo]benzenesulfonamide



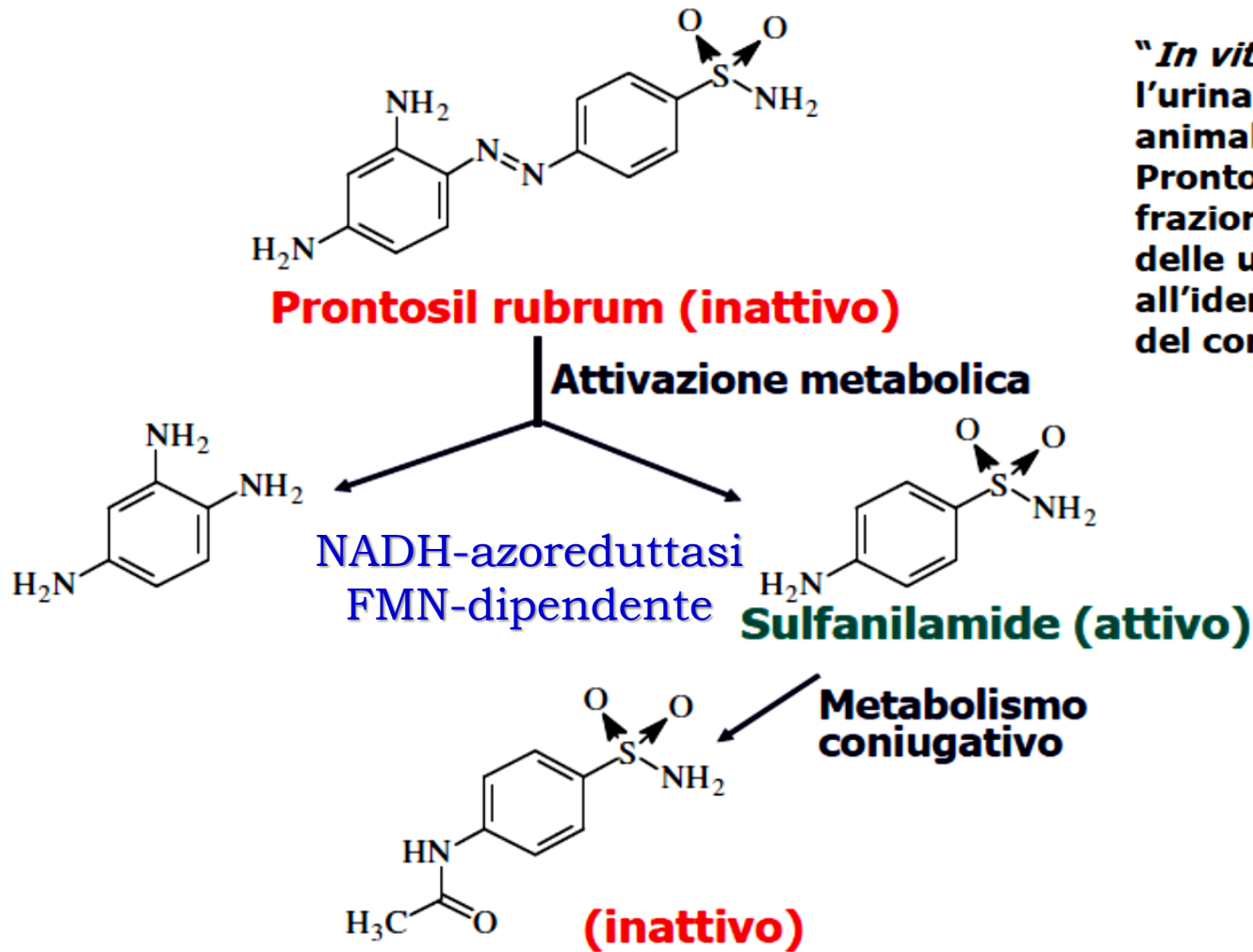
Gerhard Domagk (microbiologo, I.G.Fabrenindustrie)

- 1932: **prontosil** ed i “topi di Natale”;
- 1933: richiesta di estensione del brevetto a fini farmaceutici;
- 1933-5: prime sperimentazioni in vivo;
- 1935: Hildegard, la caduta e l’ago da cucito;
- 1935: pubblicazione degli effetti in vivo (rivista locale), meccanismo ignoto;
- 1936: il prontosil guarisce Roosevelt (NYT);
- 1936: le vendite (IGF) quintuplicano in un solo anno;
- 1936: i ricercatori (francesi) dell’Istituto Pasteur (Bovet) scoprono il meccanismo di conversione, in vivo, del prontosil in sulfanilamide (brevetto (IGF) del 1909 ormai scaduto);
- 1938: si producono i sulfamidici (USA);
- 1939: Nobel per la Medicina a Gerhard Domagk (premio illegale in Germania);
- 1940: Gerhard Domagk è arrestato dalla Gestapo, poi riabilitato.
- 1947: Gerhard Domagk ritira il Nobel;
- 1957: Nobel per la Fisiologia e Medicina a Bovet;





# Sulfonammidi e Solfoni

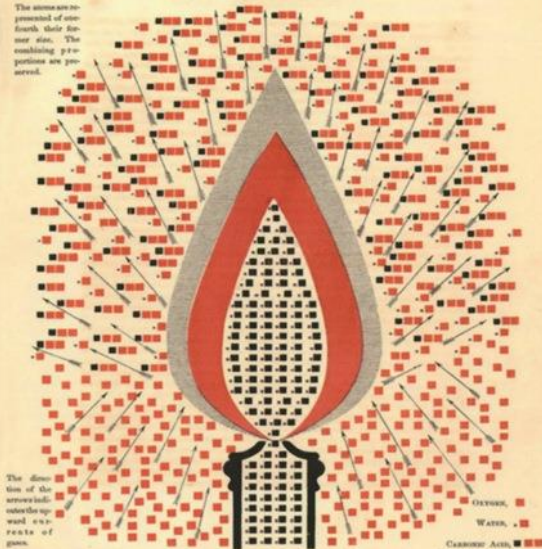


*"In vitro"* è attiva l'urina degli animali trattati con Prontosil rosso. Il frazionamento delle urine portò all'identificazione del composto attivo

# Sulfamidici

GLI ADELPHI

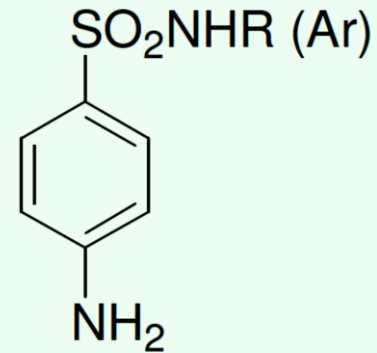
The atoms are arranged in groups, their properties are preserved.



*Sam Kean*

## Il cucchiaino scomparso

*e altre storie della tavola periodica degli elementi*



## THE FIRST MIRACLE DRUGS

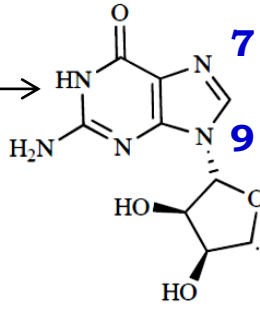
HOW THE SULFA DRUGS  
TRANSFORMED MEDICINE



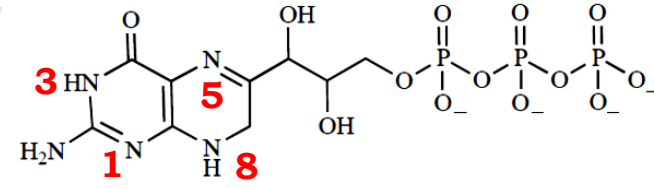
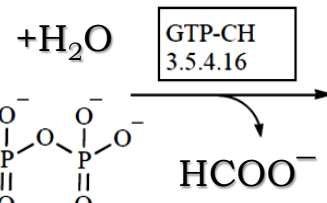
JOHN E. LESC

# Procarioti e eucarioti inferiori

ciclo  
pentoso  
fosfati

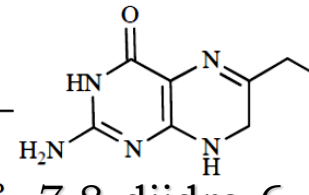
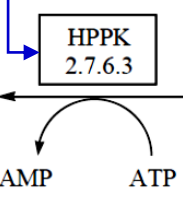


*GTP cicloidrolasi*

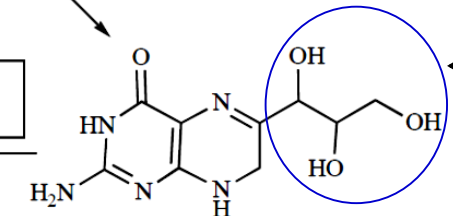
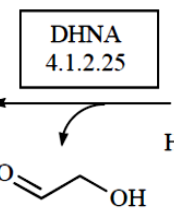


7,8-diidropterina trifosfato

*6-idrossimetil-7,8-diidropterin pirofosfokinase*



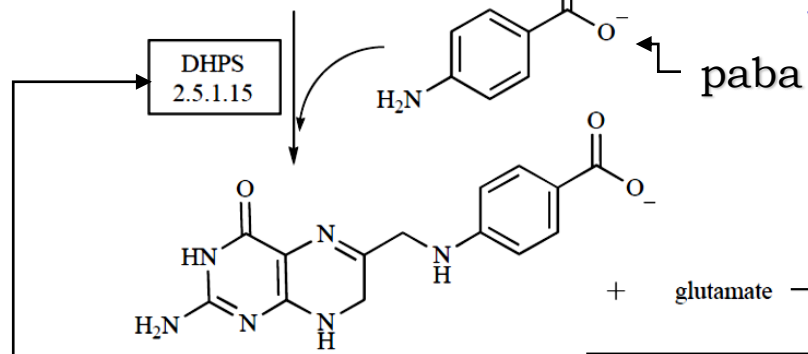
7,8-diidro-6-idrossimetil pterina



7,8-diidroneopterina

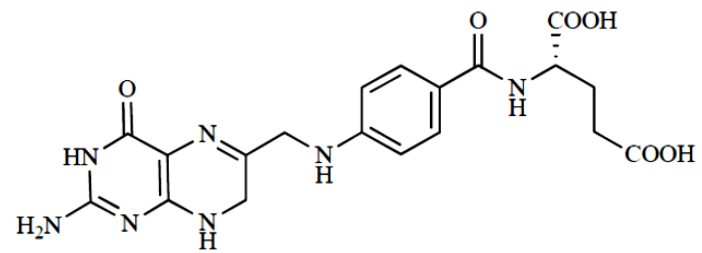
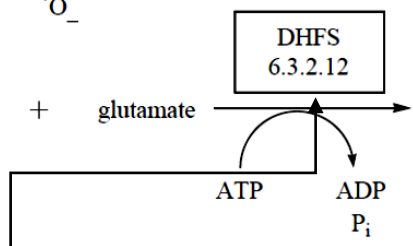
tridrossipropile

*7,8-diidroneopterin aldolasi*



7,8-diidropteroato

*diidropteroato sintasi*

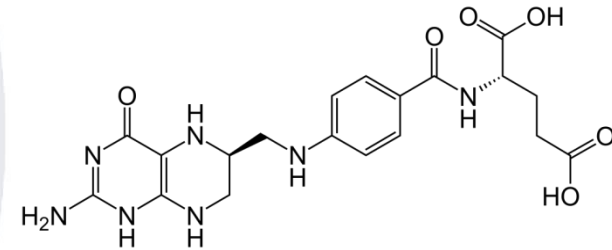
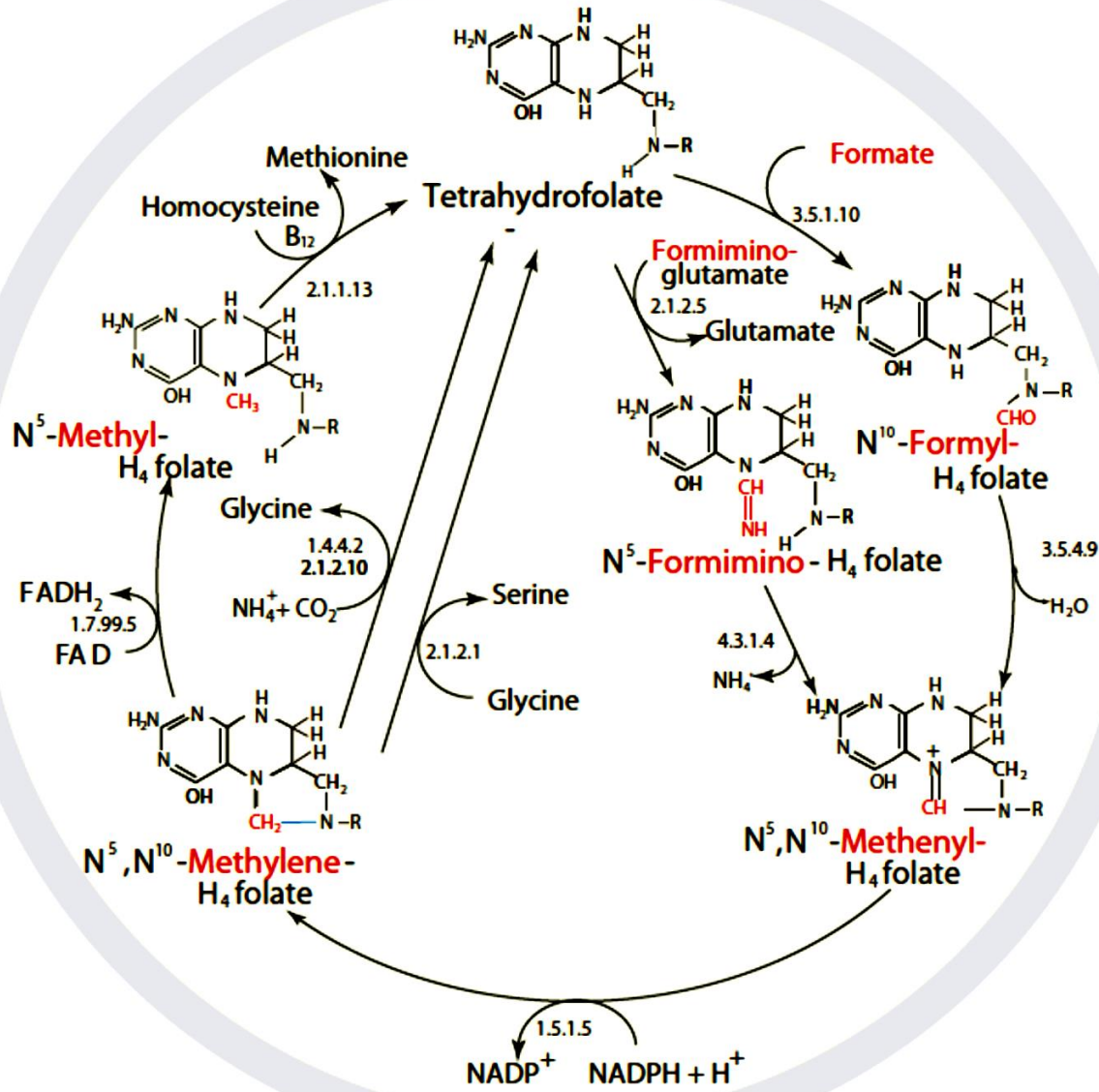


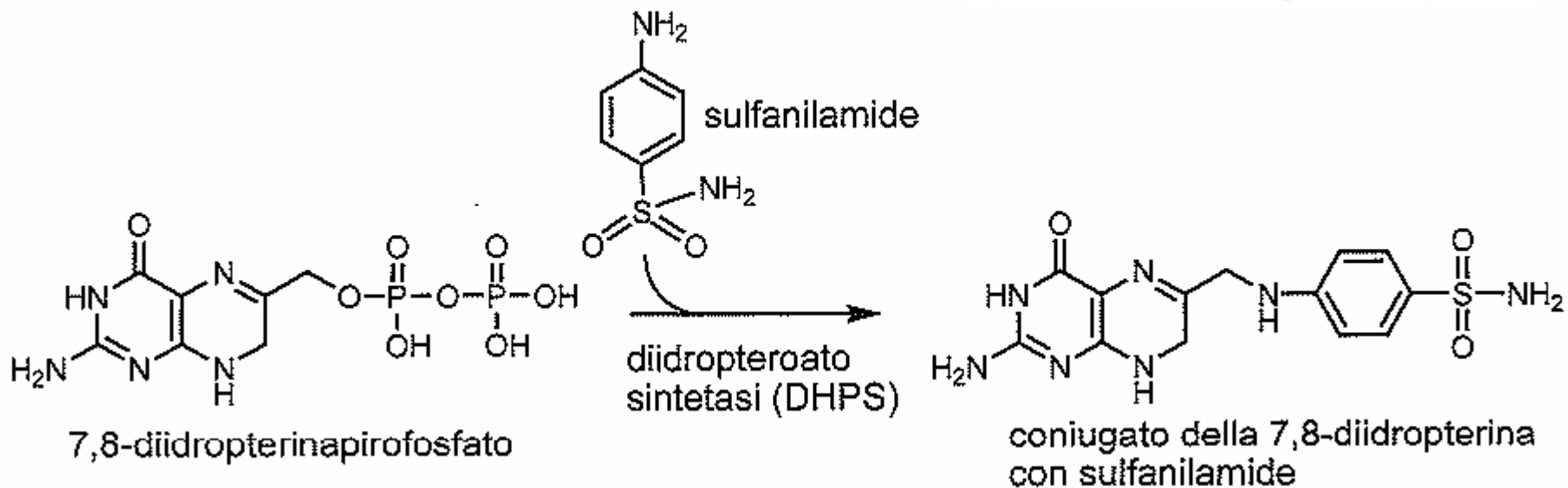
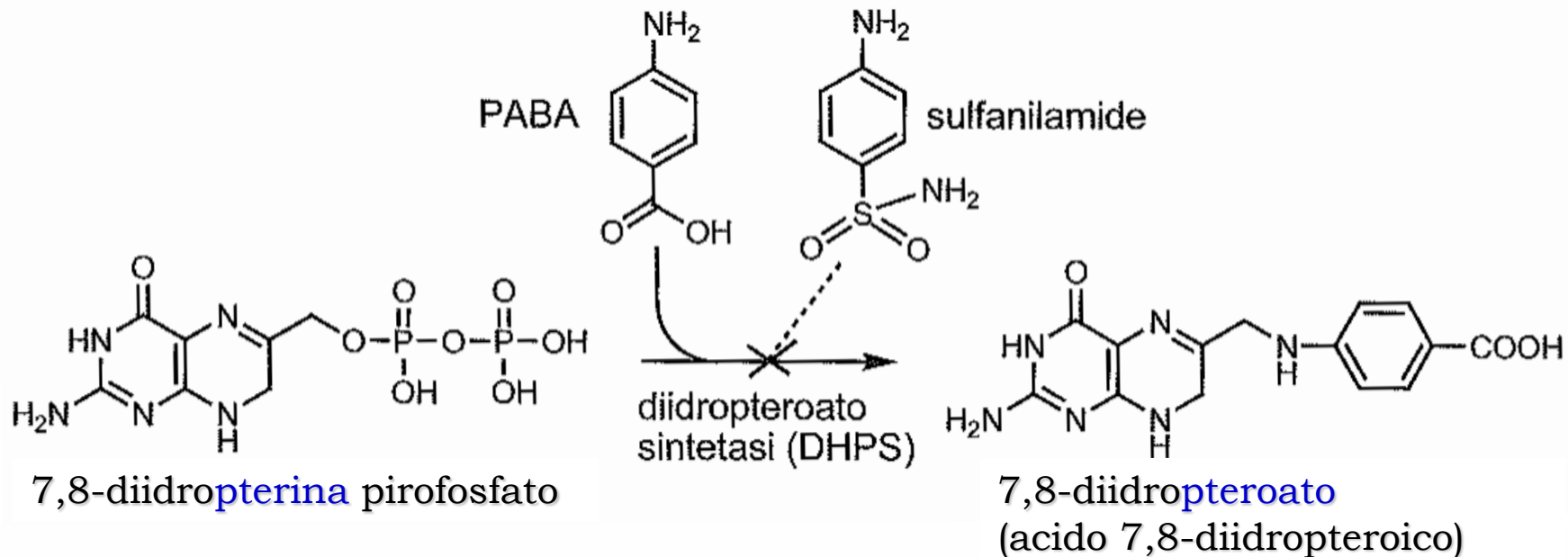
7,8-diidropteroil glutamato

*diidrofolato sintasi*

*diidrofolato reduttasi (DHFR)*

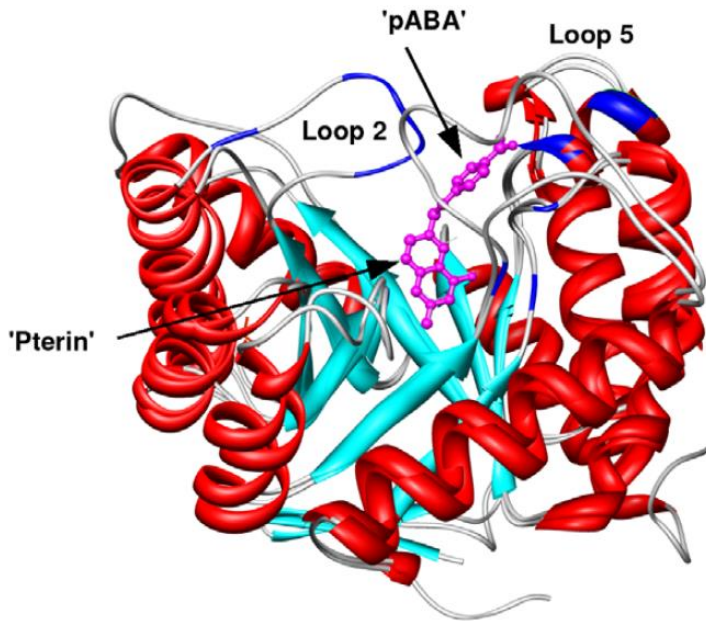
Acido Folico, Vitamina B9 (M)



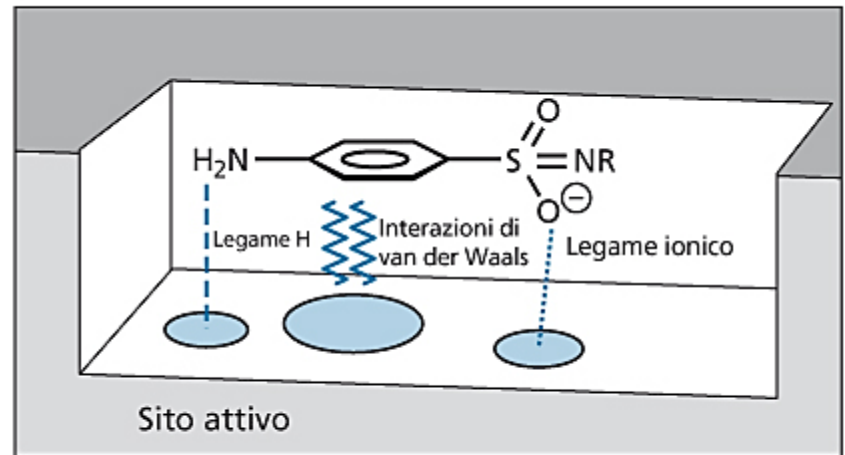
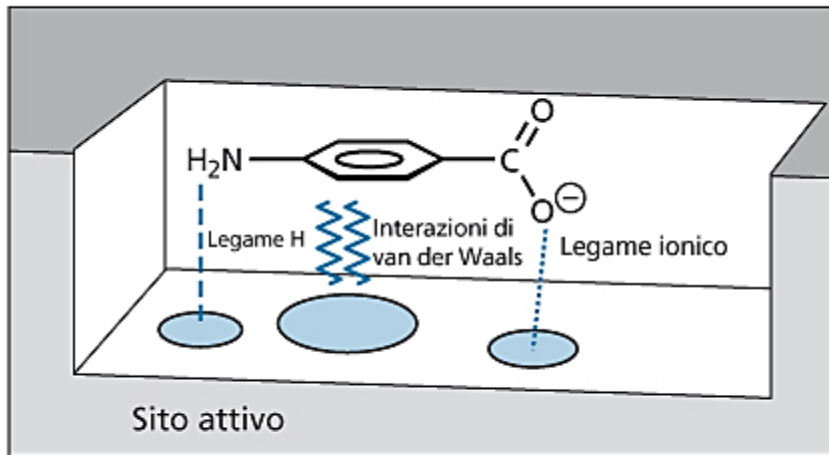


Woods D.D. The relationship of *p*-aminobenzoic acid to the mechanism of action of sulphanilamide. Br J Exp Pathol 1940; 21: 74-90.





Docking tra DHPS (*B. anthracis*) e acido pterico. Mutazioni (in blu) che generano resistenza alla solfonamide.



**FIGURA 19.8** I sulfamidici impediscono il legame del PABA con il sito attivo dell'enzima sostituendosi ad esso.

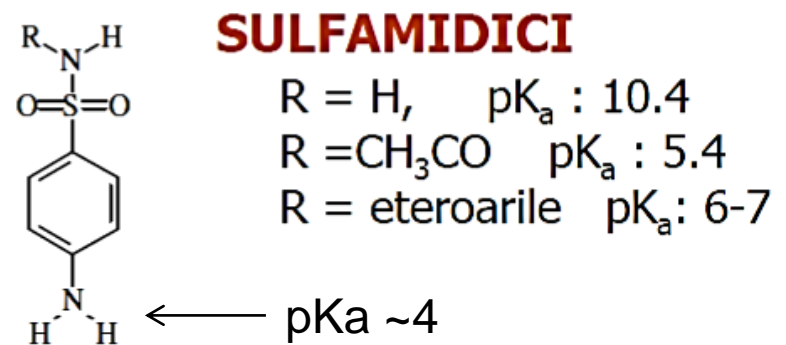
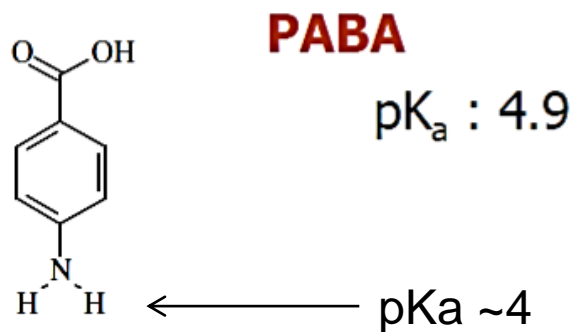
# Meccanismo d'azione

## Antimetaboliti (antagonismo competitivo) del PABA

- L'effetto batteriostatico dipende dalla carica batterica
- La presenza di PABA e derivati diminuisce o sopprime (in vitro o in vivo) l'effetto batteriostatico

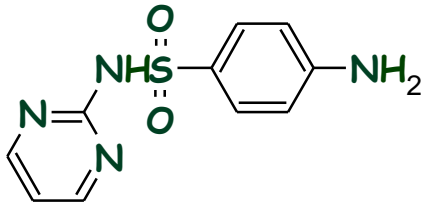
---

## Relazione di bioisosteria





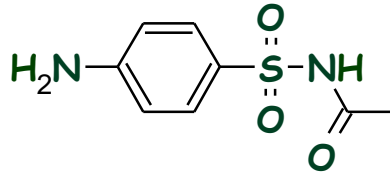
Ulcere, ustioni,  
piaghe,..



sulfadiazina

*Sofargen (Ag)*

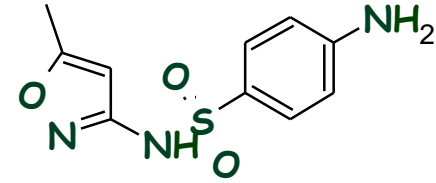
Infezioni congiuntivali,  
corneali, vie lacrimali



sulfacetamide

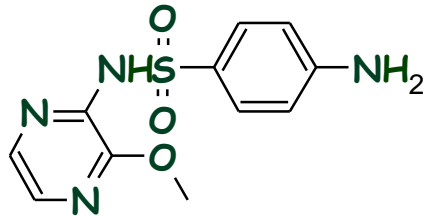
*Aureomix  
(+clortetraciclina)*

Infezioni vie respiratorie, vie  
genito-urinarie, app. digerente



sulfametoxazolo

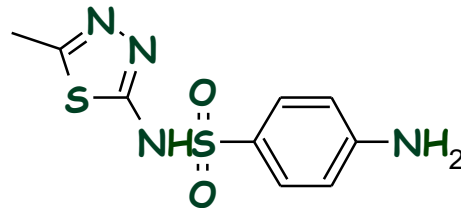
*Bactrim(+trimetoprim 5/1)*



sulfametopirazina

*Metakelfin (+pirimetamina)*

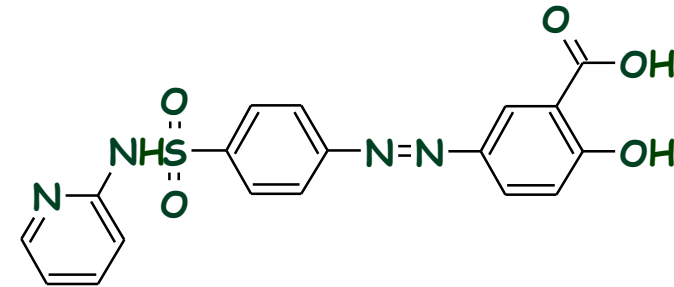
Malaria



sulfametiltiazolo

*Pensulvit (+tetraciclina)*

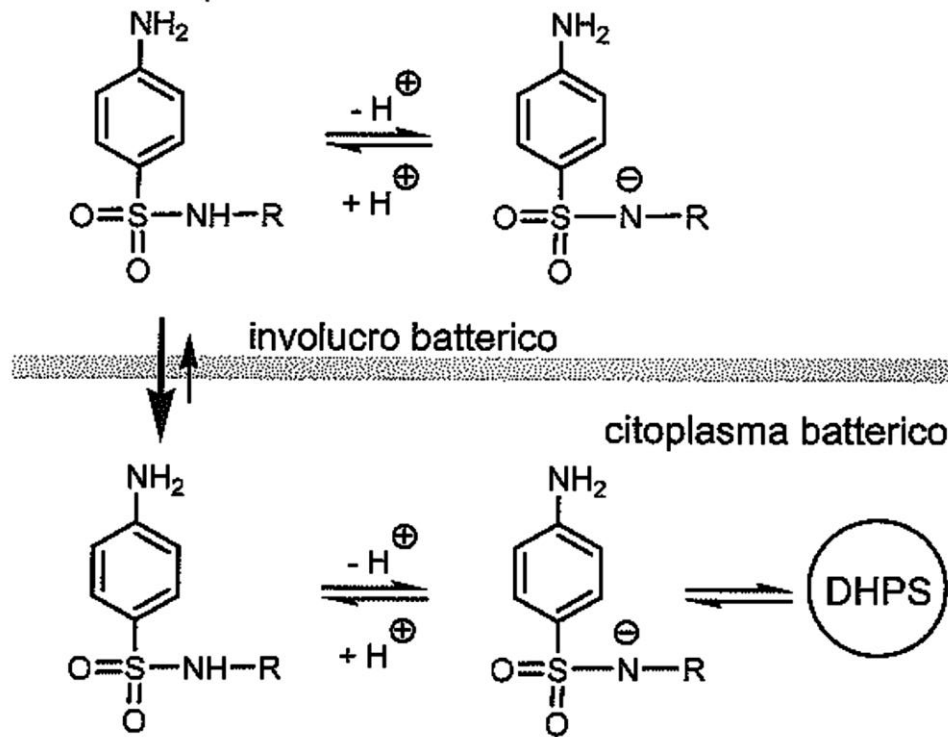
Infezioni congiuntivali,  
corneali, vie lacrimali



sulfasalazina

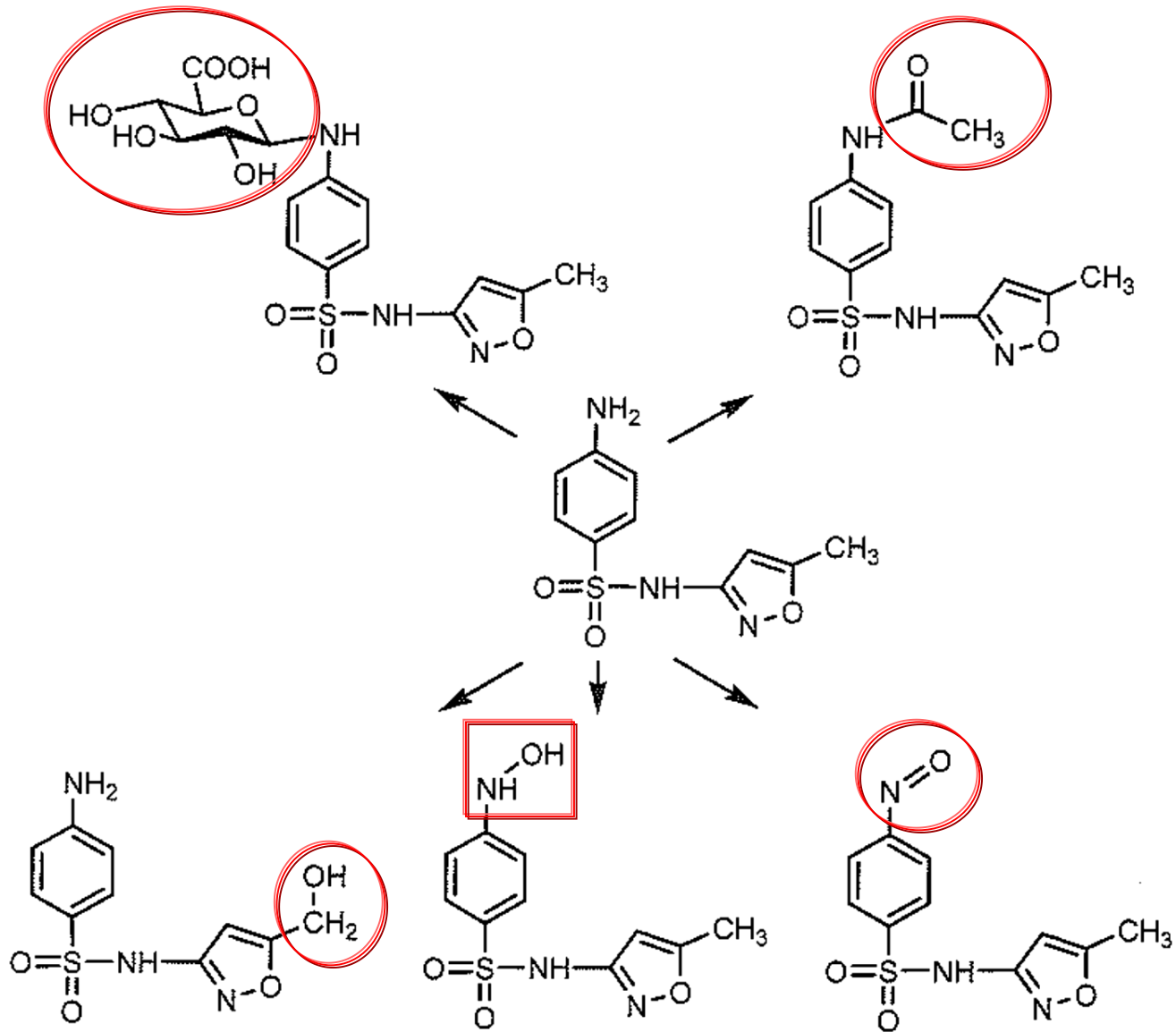
*Salazopyrin*

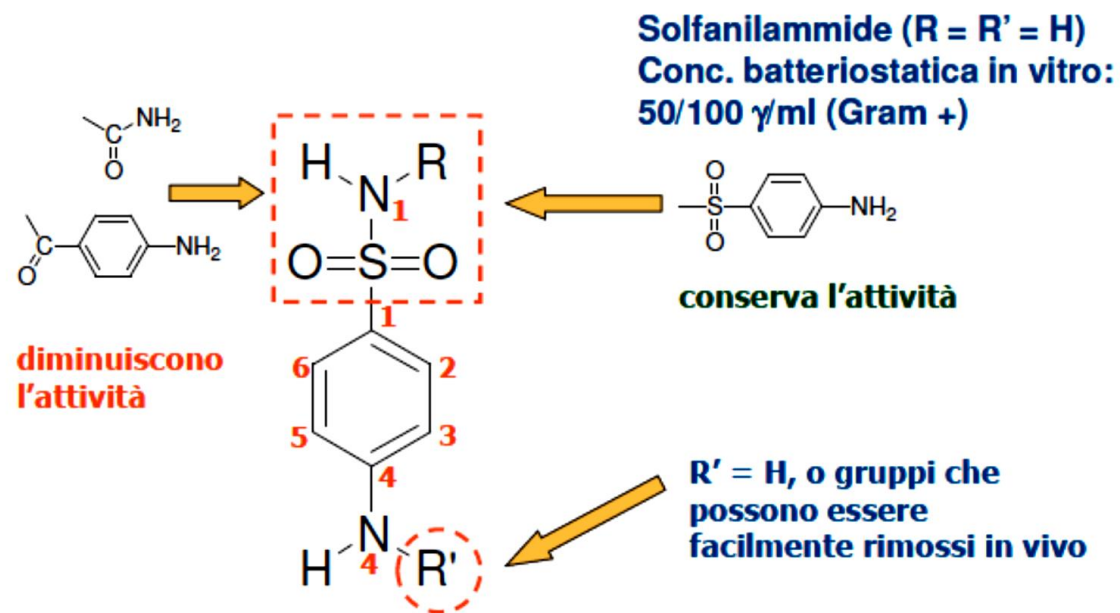
Coliti ulcerose, morbo di  
Crohn, artrite reumatoide



sulfamidico	pKa	logP	% legame plasmatico	% elimin. renale	emivita (ore)
sulfafurazolo	5,0	1,0	85-90	50-55	5-6
sulfametossazolo	5,6	0,9	65-70	15-30	10-12
sulfadiazina	6,5	-0,1	45-55	30-75	11-17
sulfametossipiridazina	6,7	0,3	75-80	15-30	37-40

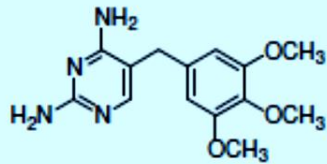
# Metabolismo sulfametossazolo (*Bactrim* (+trimetoprim 5/1))





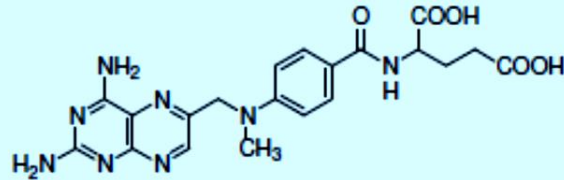
- Solo l'isomero *para*-NH<sub>2</sub> è attivo
- Sostituenti nella posizioni 2, 3, 5, 6 diminuiscono o sopprimono l'attività
- Sostituenti **R** all'azoto solfonamidico, specialmente se eterociclici, **aumentano l'attività e allargano lo spettro antibatterico** (→ Gram -)
- Sostituenti **R'** all'azoto amminico (N-4) non modificano molto l'attività; **possono servire a modificare le proprietà fisiche e farmacocinetiche** (solubilità, ionizzazione, assorbibilità) (cfr. succinil e ftalil solfatiazolo: **SULFAMIDICI INTESTINALI**)

# ANTIFOLICI



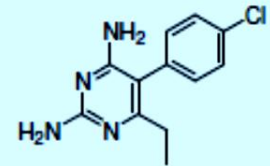
**Trimetoprim**

(batteri)



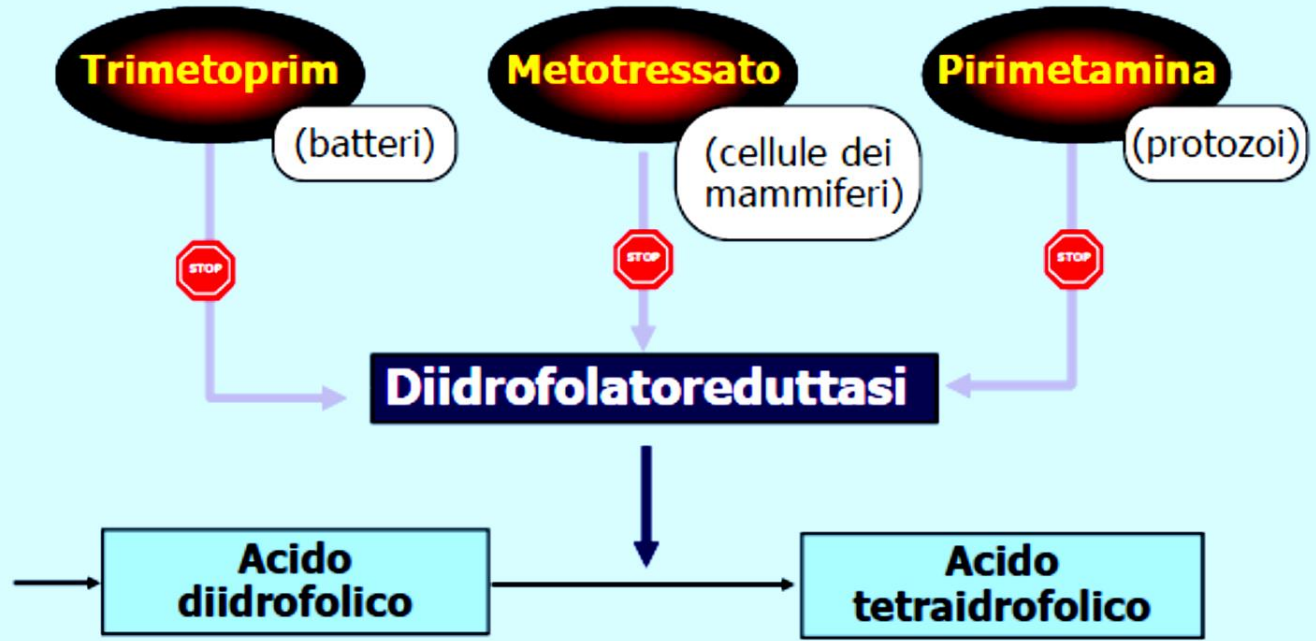
**Metotressato**

(cellule dei mammiferi)



**Pirimetamina**

(protozoi)



# Antifolici

## **METOTRESSATO**

- ✓ antagonista dei folati nella **terapia antitumorale**
- ✓ utilizzato anche nel **trattamento della psoriasi** (proliferazione eccessivamente elevata delle cellule epidermiche)
- ✓ potente inibitore di alcune reazioni immunologiche, impiegato come **immunosoppressore** (es. trapianti di organo)

## **TRIMETOPRIM**

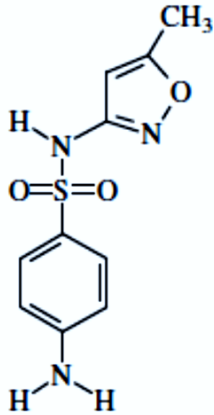
- ✓ attivo verso la maggioranza dei microrganismi sia **Gram+** che **Gram-** (può insorgere resistenza se il farmaco viene somministrato da solo)
- ✓ in **associazione con sulfametossazolo** instaura una interazione sinergica

## **PIRIMETAMINA**

- ✓ molto efficace nei confronti dei plasmodi
- ✓ ampio uso **nella profilassi e nella soppressione dell'infezione malarica**

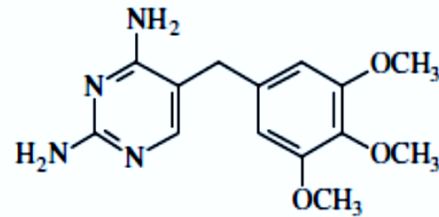
# ASSOCIAZIONE DI ANTIBATTERICI CON DIVERSO MECCANISMO DI AZIONE

## COTRIMOSSAZOLO (Bactrim e simili)



**SOLFAMETOSSAZOLO**  
(Antimetabolita del PABA)

+



**TRIMETOPRIM**  
(Inibitore competitivo e specifico della diidrofolato reduttasi batterica)

**Potenziamento d'azione**

L'affinità del Trimetoprim verso la DHFR batterica è migliaia di volte quella umana.

Trattamento infezioni urinarie, prostatiti di media severità, profilassi cistiti ricorrenti. Batteriostatico di II scelta: infezioni tratto respiratorio.