

Интегрисане академске студије фармације

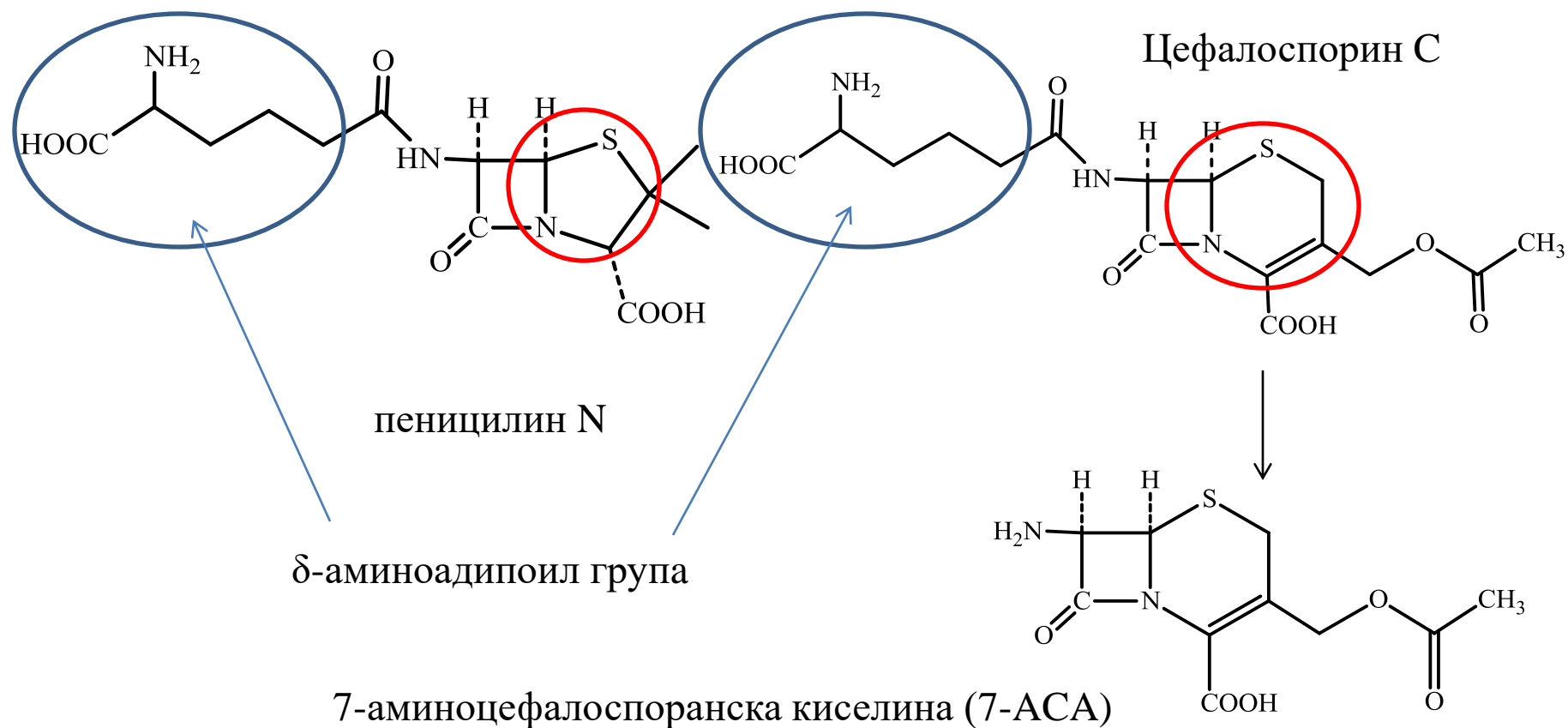
БО17 Фармацеутска хемија 1

7. β -лактам антибиотици (други део).

доц. др Милош В. Николић

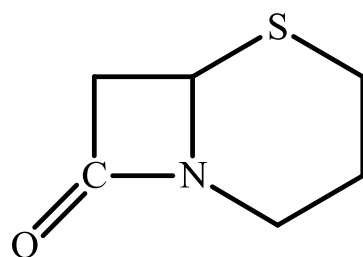
Цефалоспори́ни

- Природна или полусинтетска једињења добијена из *Cephalosporium spp*
- *Giuseppe Brotzu* 1945. година

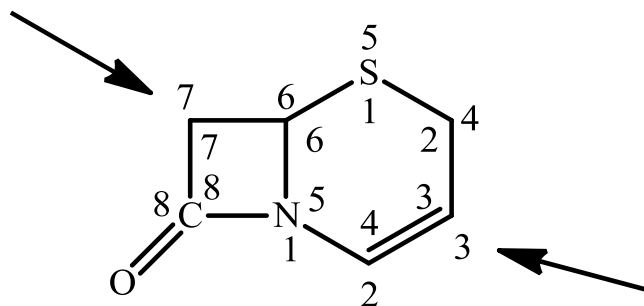


Хемијска структура цефалоспорина

- Цефалоспорини структурно слични пеницилинама
- β -лактам кондензован са дихидротиразином = бициклус - **цефам**.
- Деривати кондензованог бицикличног система **цефема**
- Номенклатура овог бицикличног система може се извести на 2 начина.



Цефам

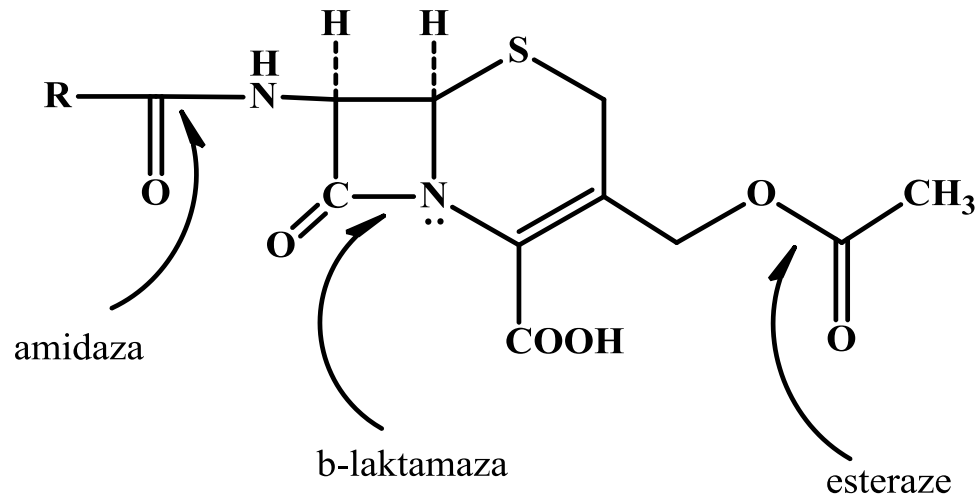


Цефем

Мање реактивни од пеницилина и стабилнији према β -лактамазама због мањег *Bayer-ovog* напона.

Стабилност цефалоспорина

- Нестабилни у воденом раствору, граде соли растворне у води.
- Стабилнији од пеницилина у киселој средини.
- β -лактамазе, амидазе, естеразе
- Изомеризацијом двоструке везе C3-C4 у C2-C3 губи се антимикробно дејство.

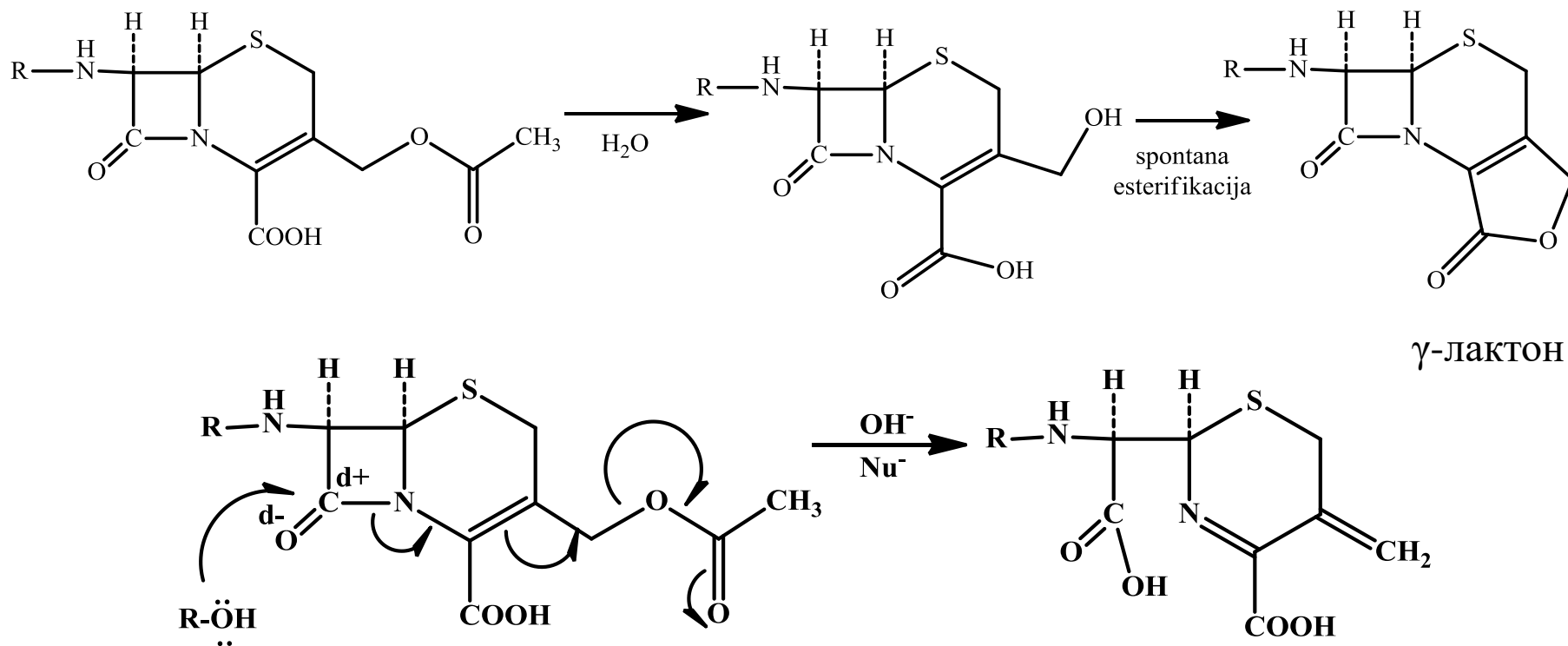


Стабилност цефалоспорина

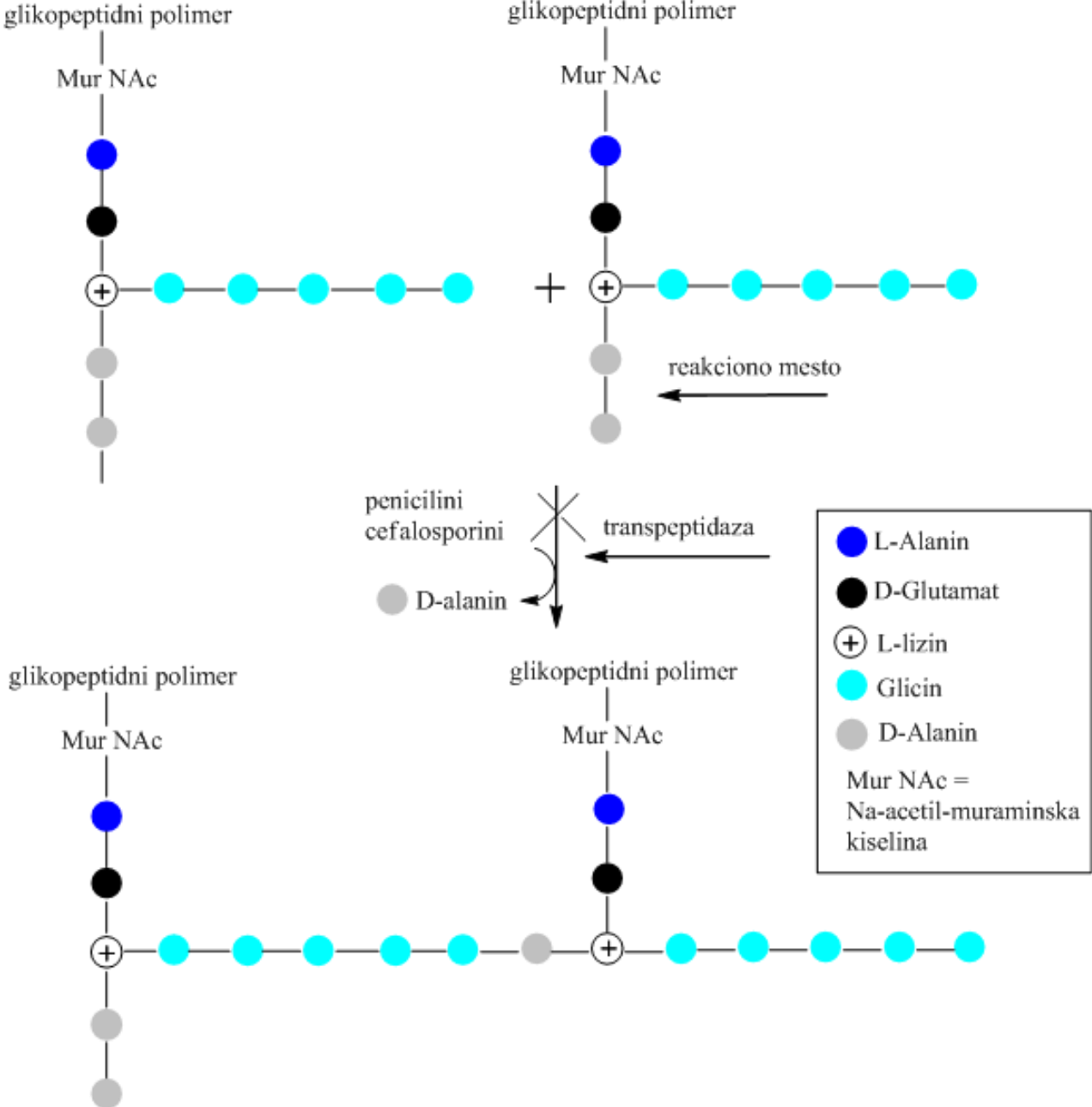
Цефалоспорини са естарском групом у С3 подложни су хидролизи.

Хидролизом естара - дезацетил цефалоспоранска киселина

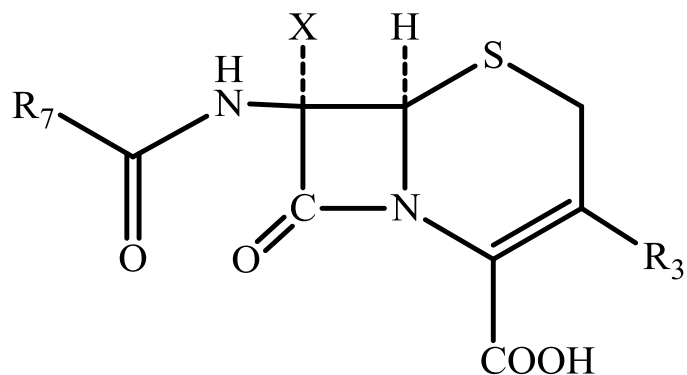
γ-лактон - неактиван



Механизам дејства



Веза структура-дејство (SAR)



Цефалоспорини – 7-ациламино деривати

Структурне модификације у положајима C3 и C7.

Општа формула полусинтетских цефалоспорина

За активност је неопходно: присуство β -лактамског прстена, карбоксилне групе, супституента на положају C3 (утиче на хемијску и метаболичку активност), ациламино супституент у положају C7 је β оријентисан.

β -лактамски прстен:

- ✓ Неопходан за везивање за *PBP* протеине
- ✓ Атом сумпора из дихидротиазина се може заменити атомом угљеника - **карбацефем** или атомом кисеоника - **оксацефем**.

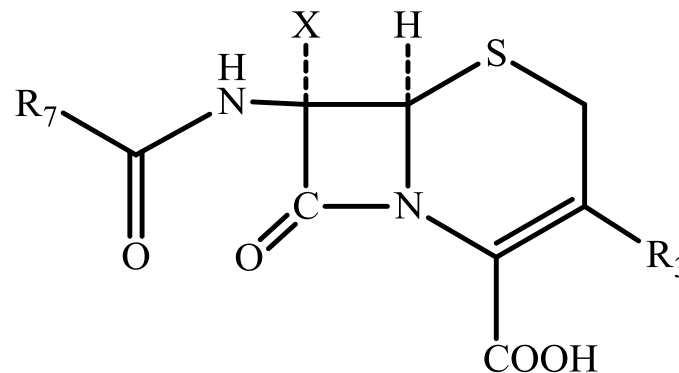
Веза структура-дејство (SAR)

Карбоксилна група:

- ✓ Синтеза *prodrug* супстанци
- ✓ Формулације соли у киселој средини

X-супституент:

- ✓ Цефамицини



R₃-супституент:

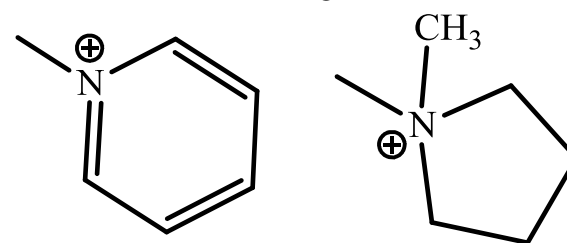
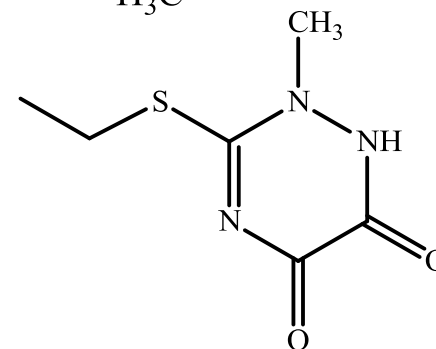
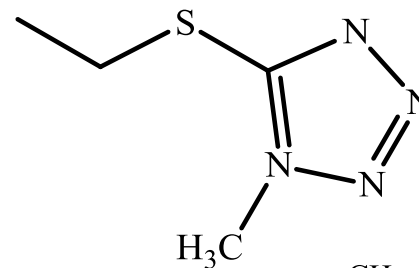
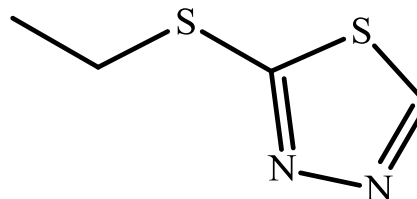
Променама на C3 супституенту утиче се на фармакокинетику и фармакодинамику цефалоспорина:

- ✓ R₃ = CH₃, Cl - метаболички и у киселој средини стабилни супституенти, орална примена
- ✓ R₃ = CH₂OCOCH₃ - метаболички и у киселој средини нестабилан супституент, *per os* неактивни
- ✓ R₃ = CH₂CONH₂ - метаболички стабилнији и у киселој средини нестабилан супституент, *per os* неактивни, нестабилност у киселој средини - **3- карбамоилцефалоспорини**

Веза структура-дејство (SAR)

R₃-супституент:

- ✓ R₃ = тиотиадиазол - супституент метаболитички стабилен али у киселој средини нестабилен, *per os* неактивни, нестабилни у киселој средини
- ✓ R₃ = N-метилтиотетразол - супституент метаболитички стабилен али у киселој средини нестабилен: *per os* неактивни, нестабилни у киселој средини
- ✓ R₃ = тиотриазин - супституент метаболитички стабилен али у киселој средини нестабилен
- ✓ R₃ = пиридинијум или пиролидинијум - супституенти делимично метаболитички стабилни, стабилни у киселој средини

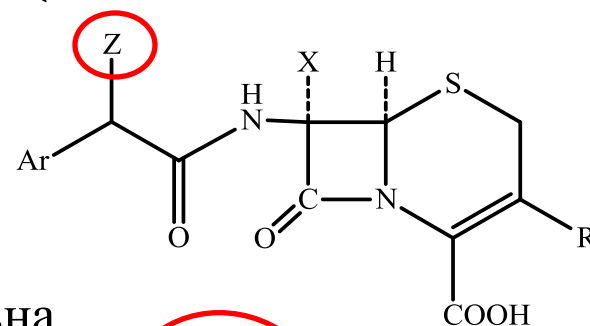


Веза структура-дејство (SAR)

R₇-супституент:

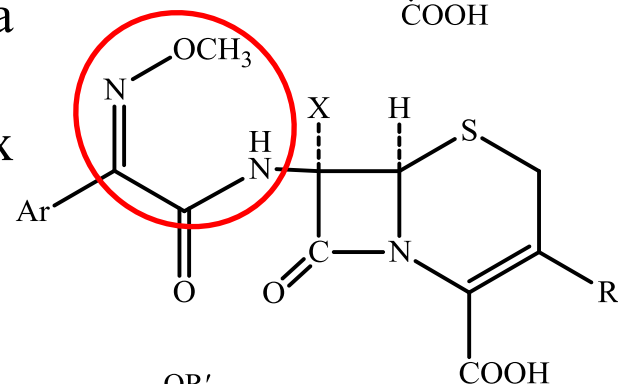
Z = NH₂ или OH

- ✓ Минимална резистенција на β-лактамазе
- ✓ Грам-позитивна активност, слаба Грам-негативна активност
- ✓ Стабилност у киселој средини, присуство базних група омогућава протоновање у киселој средини.



R₇ = метоксиимино група:

- ✓ Стереохемија: *syn* неопходна за активност
- ✓ Добра стабилност према β-лактамазама
- ✓ Повећана Грам-негативна и смањена Грам-позитивна активност

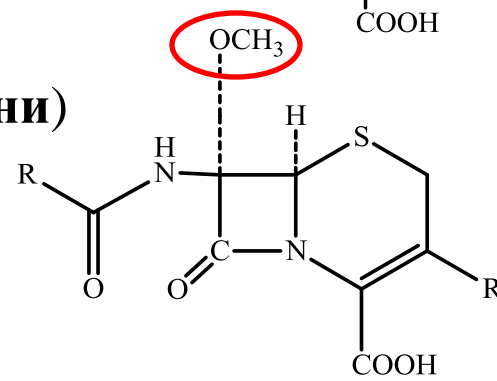
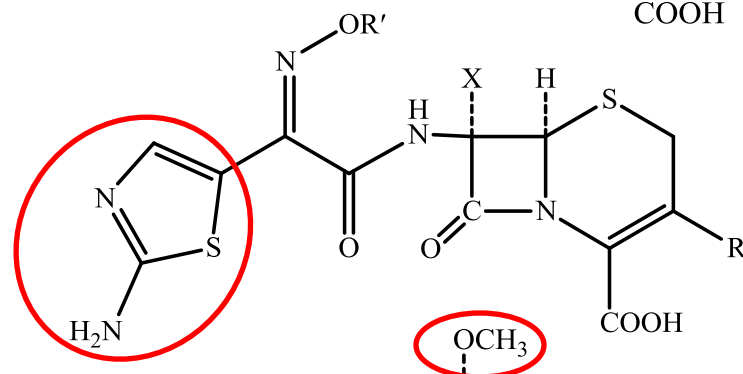


R₇ = аминотиазол група

Добра стабилност према β-лактамазама

C7 β-лактамског прстена = метокси група (цефамицини)

- ✓ Стабилни на неке β-лактамазе
- ✓ Повећана Грам-негативна и смањена Грам-позитивна активност



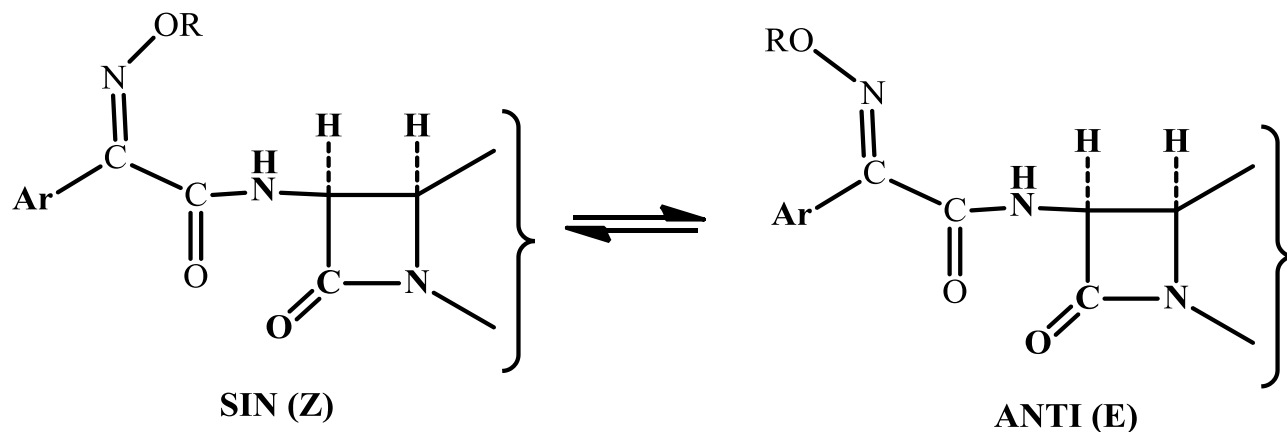
Механизми резистенције цефалоспорина

- стварање β -лактамаза
- промена структуре *PBP* протеина
- променом пропустљивости ћелијског зида Грам-негативних бактерија.

Увођењем поларних супституената у аминоктил остатку (цефамандол).

Две главне структурне карактеристике: **алкоксиимино** функционална група у оквиру аминоктил бочног ланца и **метокси** супституент на позицији 7 цефема (цефокситин)

Ако оксимимино супституент такође садржи и неку поларну функционалну групу (цефтазидим).

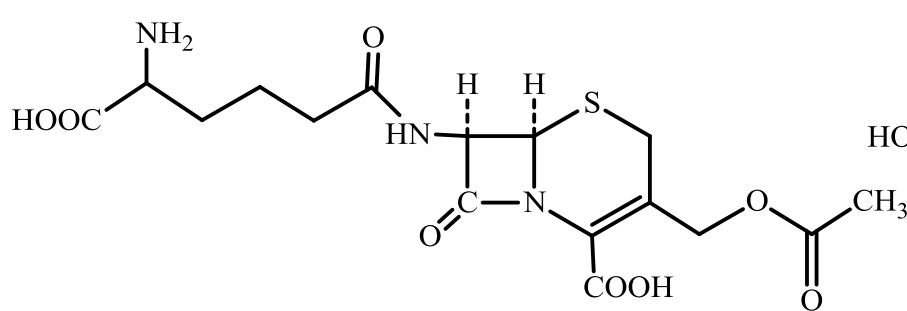


Нежељена дејства цефалоспорина

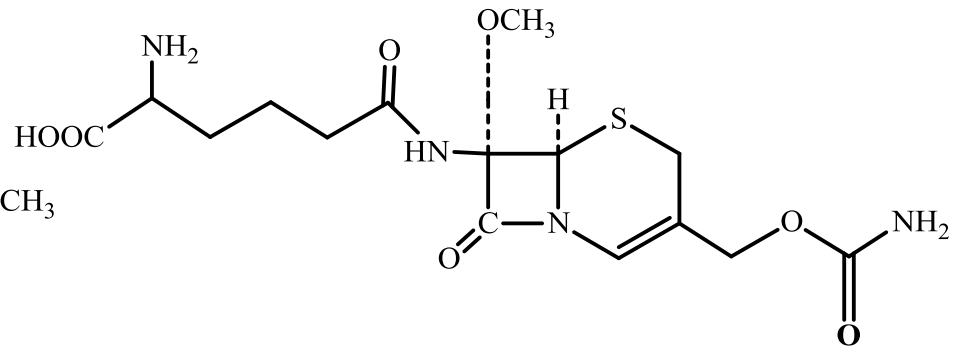
- реакције преосетљивости и алергијске реакције
- укрштена алергијска реакција између пеницилина и цефалоспорина
- хипопротромбинемија (N-метилтиотетразол група у положају 3 - цефамандол, цефотетан)
- Интолеранција на алкохол (метилтиотетразол)

Природни цефалоспорици

Деривати су 7-аминоцефалоспорианске киселине.



Цефалоспорин С

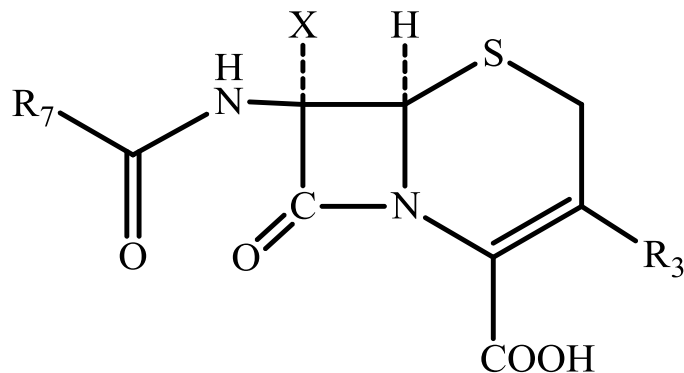


Цефамидин С

δ -аминоадипоил група

Немају терапијски значај, користе се као полазне супстанце у синтези других једињења.

Полусинтетски цефалоспорини



3,7-дисупституисани деривати цефема

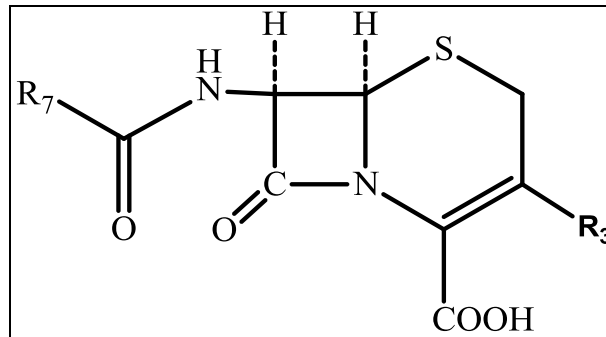
Промене на C7: повећање стабилности на β -лактамазе, проширење анимикробног спектра и добијање једињења за оралну примену

Промене на C3: промена фармакокинетичких особина и стабилности једињења

5 генерација

Прва генерација цефалоспорина

Снажна антибактеријска активност према Грам-позитивним бактеријама, умерена активност према Грам-негативним бактеријама.



Цефалоспорини прве генерације за оралну примену

R ₇	R ₃	Назив
<chem>c1ccccc1CCN</chem>	CH ₃	Цефалексин
<chem>Oc1ccc(cc1)CCN</chem>	CH ₃	Цефадроксил
<chem>c1ccccc1CCN</chem>	CH ₃	Цефрадин

Прва генерација цефалоспорина

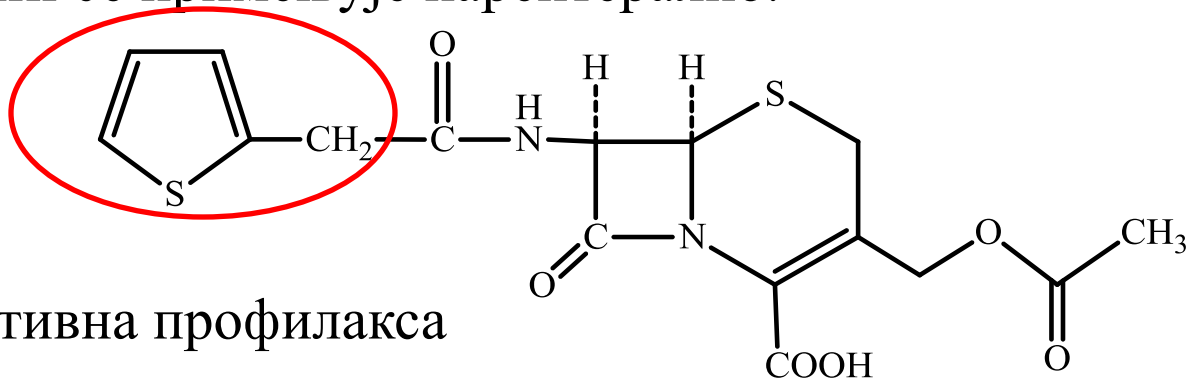
- ✓ Ацетилоксиметил група у положају 3 замењена малом, нејонизованом групом која смањује активност једињења за транспептидазу али повећава метаболичку стабилност.
- ✓ На положају 7 садрже амино групу која може да се протонује, стабилни су у киселој средини.
- ✓ цефалексин = ампицилин
- ✓ цефадроксил = амоксицилин
- ✓ Нестабилни према β -лактамазама
- ✓ **Цефалексин** и **цефадроксил** су ефикасни у лечењу инфекција респираторног и уринарног система
- ✓ **Цефрадин** - циклохексилдигенилни супституент, једини цефалоспорин који се може примењивати и орално парентерално

Парентерални цефалоспорини прве генерације

Хидролиза естарске функционалне групе одговорна је за *in vivo* инаktivацију парентералних цефалоспорина који садрже 3-ацетилоксиметил супституент

Обим ове инаktivације 20-35%, недовољан да озбиљно угрози *in vivo* ефикасност ацетилокси цефалоспорина.

Цефалотин се примењује парентерално.



Преоперативна профилакса

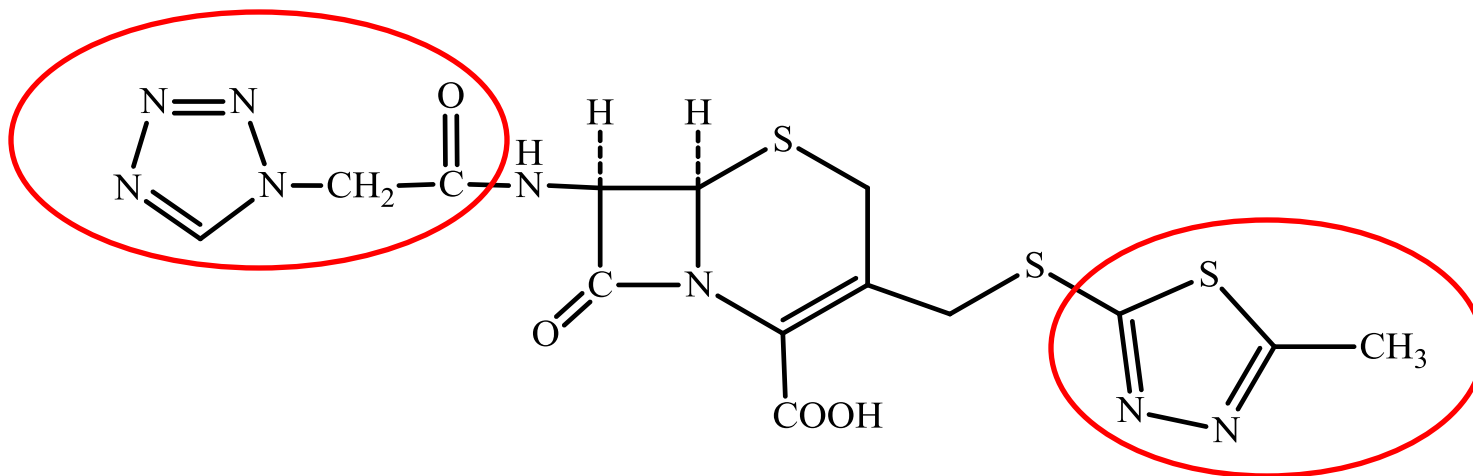
Резистентан је на пеницилиназе које ствара *S. aureus*

Тромбофлебитис

Метаболизам до дезацетил деривата

Парентерални цефалоспорини прве генерације

Цефазолин

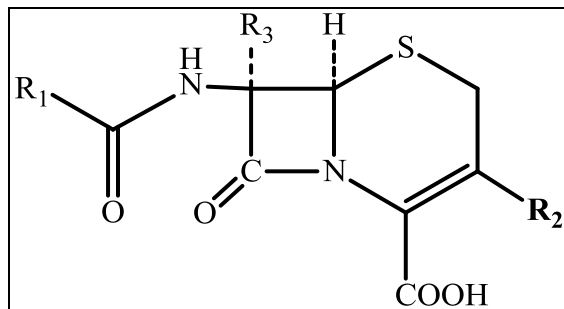


Има дуже $T_{1/2}$ у односу на остале цефалоспорине прве генерације.

У терапији се користи натријумова со.

Излучује се из организма реналним путем у непромењеном стању.

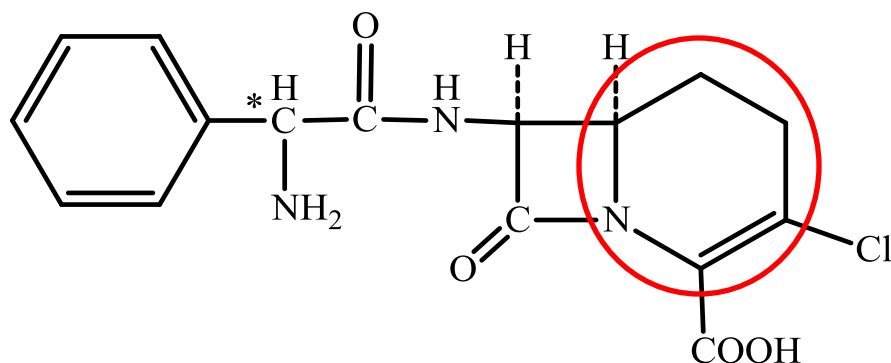
Цефалоспорины druge генерације



R_1	R_2	R_3	Назив
	Cl	H	Цефахлор
		H	Цепрозил
		H	Цефуросим
		OCH ₃	Цефокситин

Цефалоспорины druge генерације за оралну примену

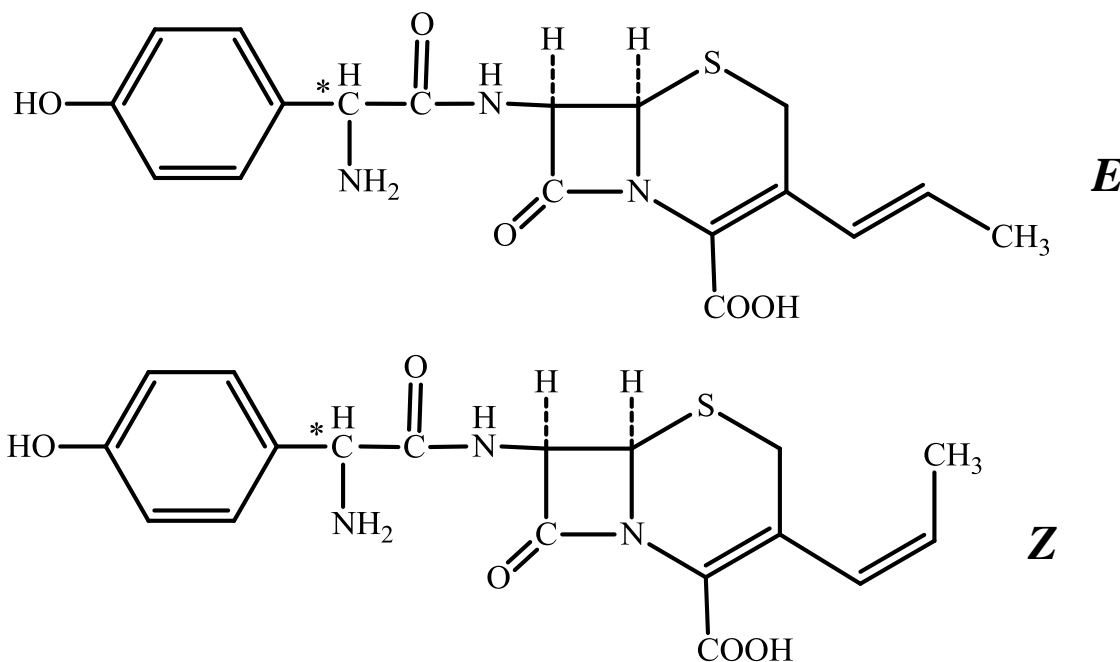
- ✓ **Цефахлор** сличан цефалексину, за разлику од њега делује бактерицидно.
- ✓ Примењује се као лек избора у лечењу некомплицованих инфекција изазваних *H.influenzae*
- ✓ **Лоракарбеф** - карбацефахлор
- ✓ За разлику од цефахлора који подлеже деградацији у хуманом серуму, лоракарбеф је хемијски стабилан у плазми и има исту антибактеријску активност



Цефалоспорины druge генерације за оралну примену

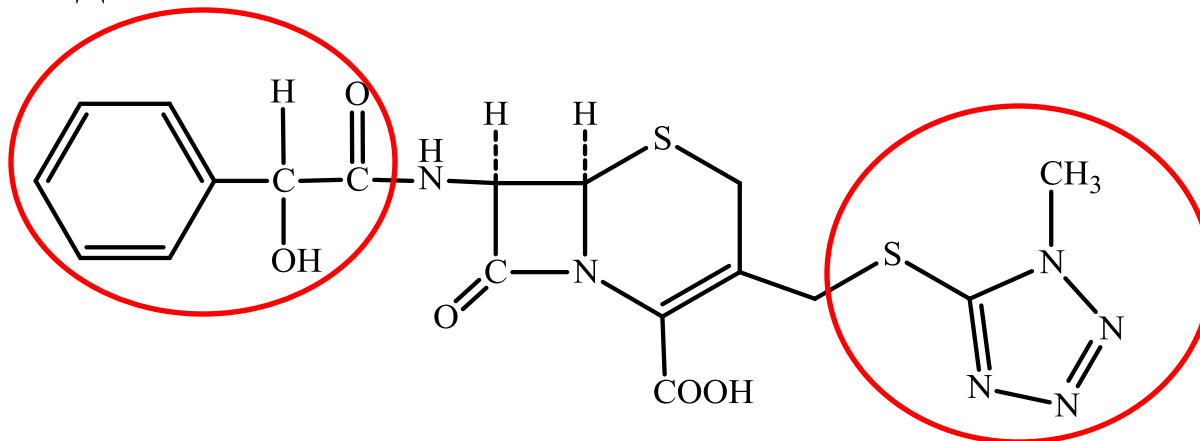
Цефпрозил је дериват цефадроксила код кога је у положају 3 уведен 1-пропенил радикал.

Добија се у облику смеше *Z* и *E* геометријских изомера у односу 9:1. *Z*-изомер је активнији

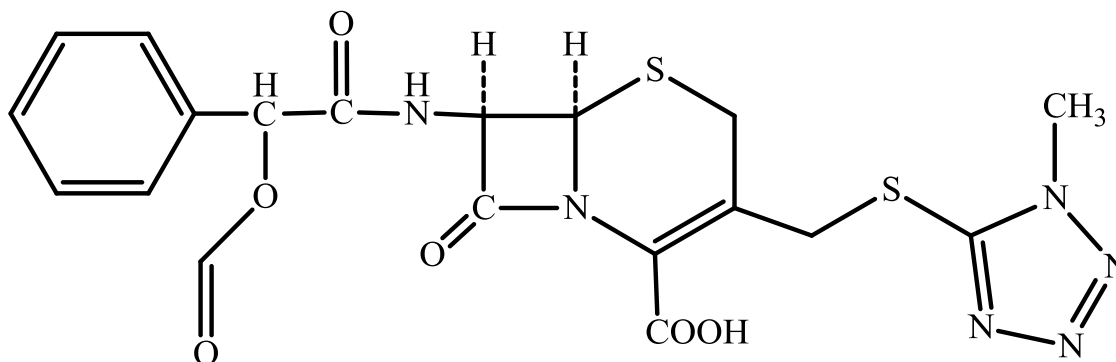


Парентерални цефалоспорины druge генерације

✓ Цефамандол



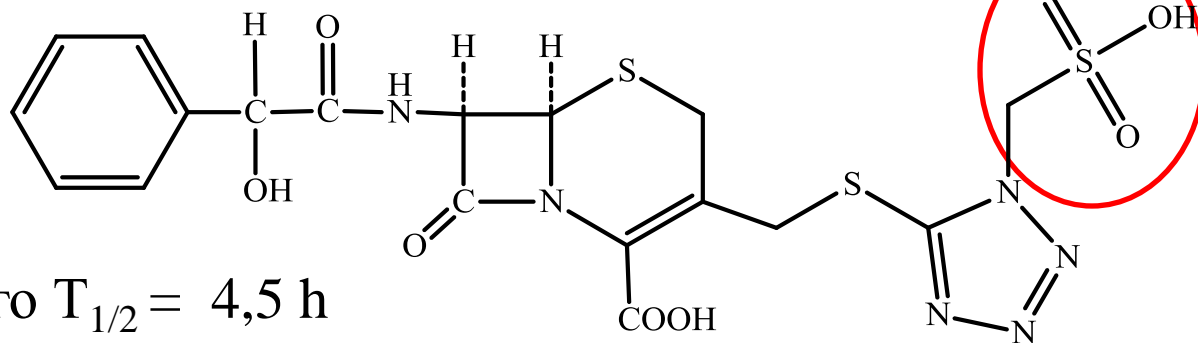
✓ У терапији се користи као нафатна со, формијатни естар цефамандола



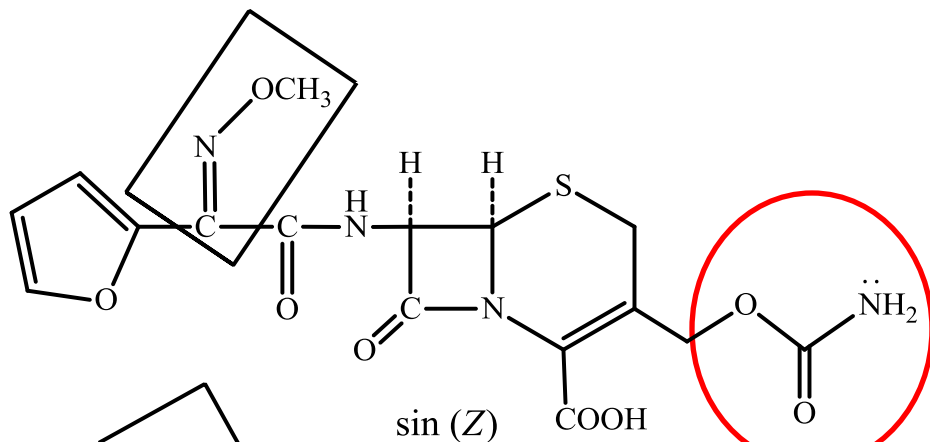
✓ Извесна стабилност према β -лактамазама

Парентерални цефалоспорины druge генерације

✓ Цефоницид



✓ Необично дуго $T_{1/2} = 4,5 \text{ h}$

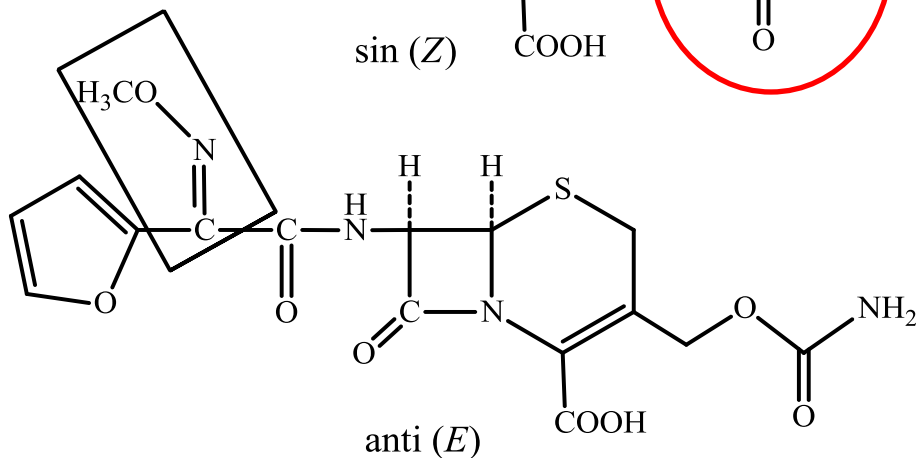


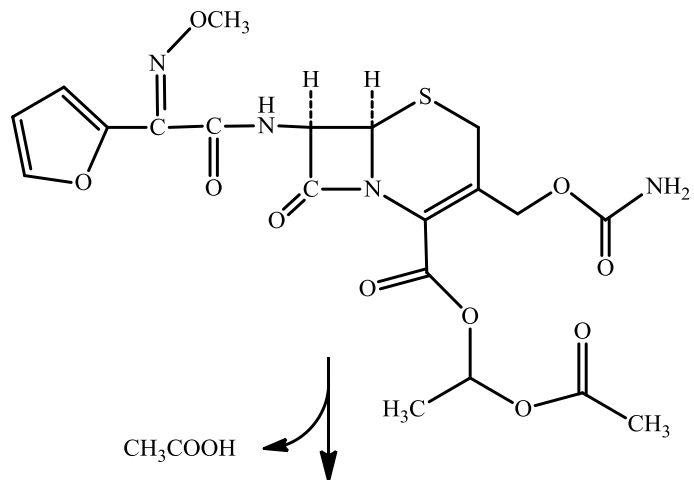
✓ Цефуросим

✓ α -метоксиимино групу на C7

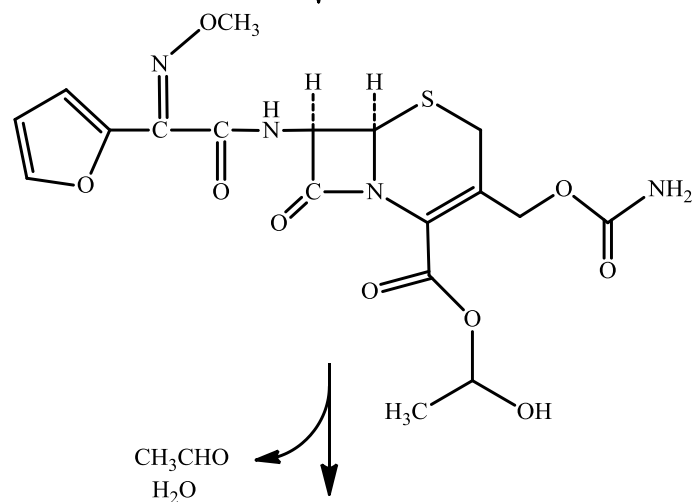
✓ Активност показује *syn*

✓ Лечење менингитиса





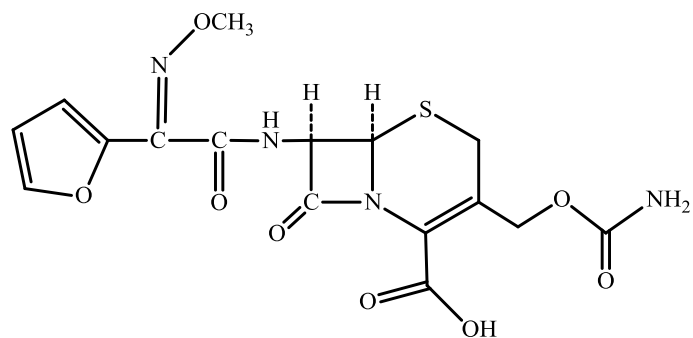
✓ Цефуроксим аксетил – *prodrug* супстанца



✓ Орална примена

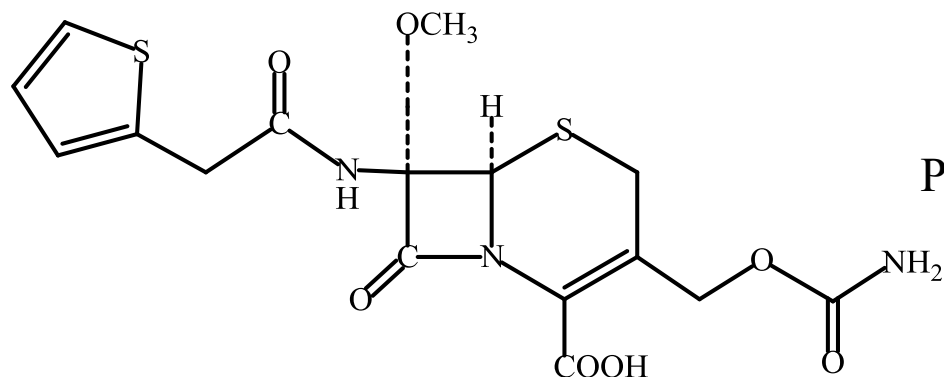
✓ парентерално, Na-co

✓ Стабилан на β-лактамазу



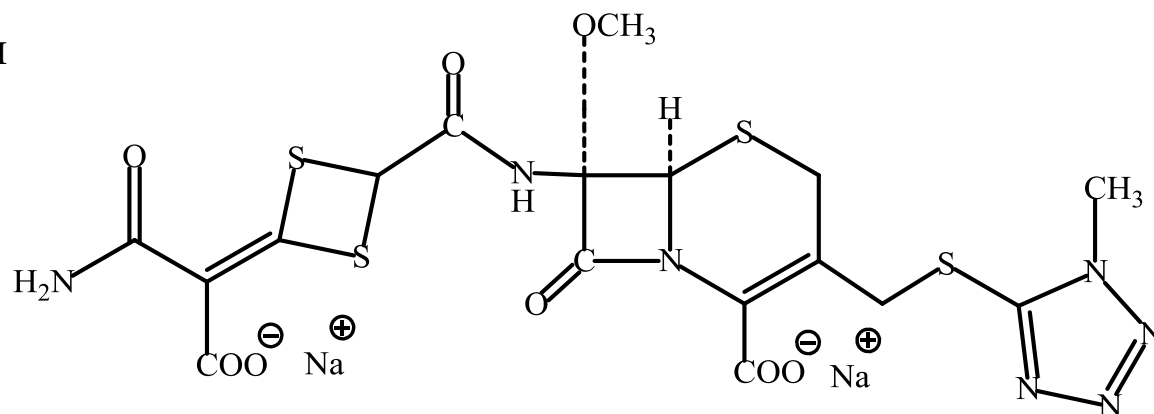
Парентерални цефалоспорины druge генерације

- ✓ **Цефамицини** у положају 7 α садрже метокси групу
- ✓ **Цефокситин** и **цефотетан**
- ✓ Добијени су из цефамицина С



Резистентни према β -лактамазама

Цефокситин



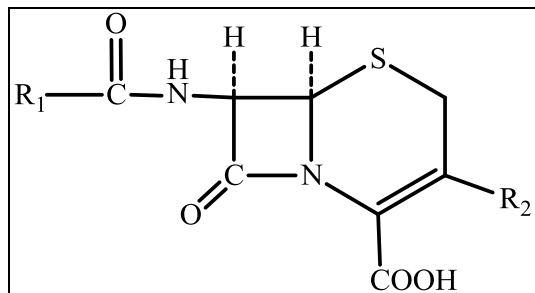
Динатријумова со, веома широк спектар, Г⁺, Г⁻, анаероби
Хипопротромбинемија, нетолеранција на алкохол

Цефотетан

Цефалоспорины треће генерације

- цефотаксим и цефтриаксон продиру у цереброспиналну течност
- присуство аминотиазола у положају -C7 β проширује се спектар на ентеробактерије.
- на положају 7 α метоксиимино, карбоксиметоксиимино
- у положају 3 ацетилоксиметил група (цефотаксим), триазински прстен (цефтриаксон), несупституисан (цефтизоксим)
- стабилност према β -лактамазама
- цефтазидим клинички ефикасан у лечењу инфекција изазваних *P. aeruginosa*.

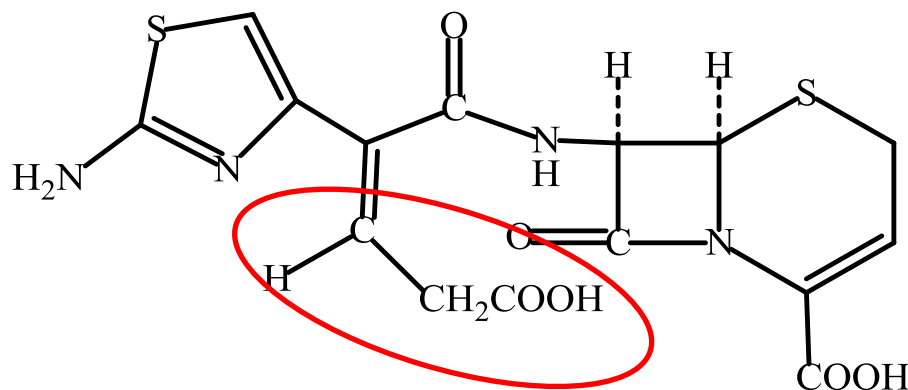
Цефалоспорины третьей генерации для оральной применения



R_1	R_2	Назив
		Цефиксим
	H	Цефтибутен
		Цефподоксим

Цефалоспорины третьей генерации для оральной применения

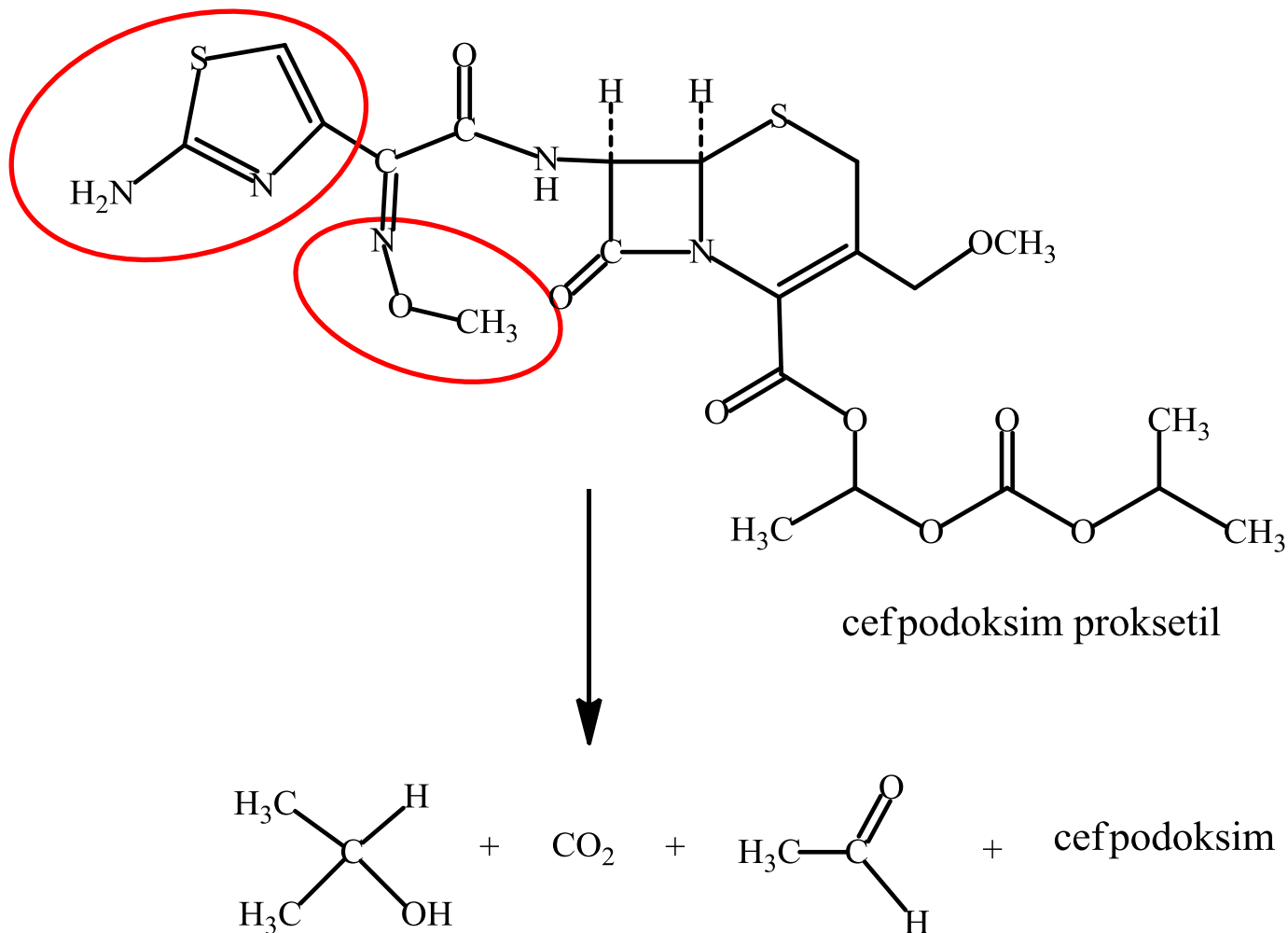
- **Цефиксим**
- Винил группа и карбоксиметоксиимино супституент
- стабилнији од осталих оксимиинских цефалоспориноа према β -лактамазама, стабилан у киселој средини
- **Цефтибутен**
- Несупституисан у положају С3, карактеристичан бочни низ са Z конфигурацијом
- Стабилан у киселој средини и према β -лактамазама



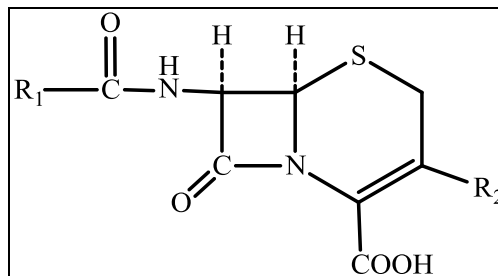
Z изомер цефтибутена

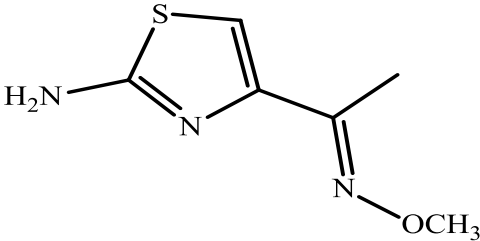
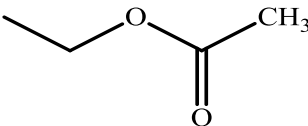
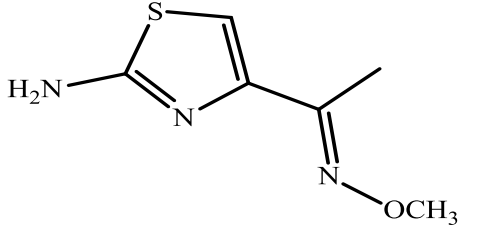
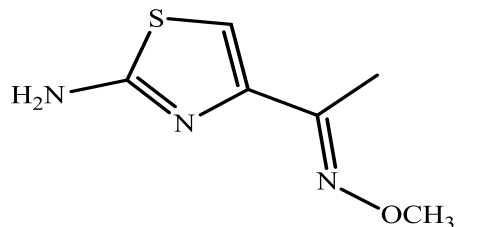
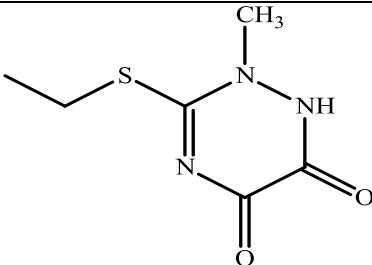
Цефалоспорины третьей генерации для оральной применения

- Цефподоксим
- *prodrug*: цефподоксим проксетил



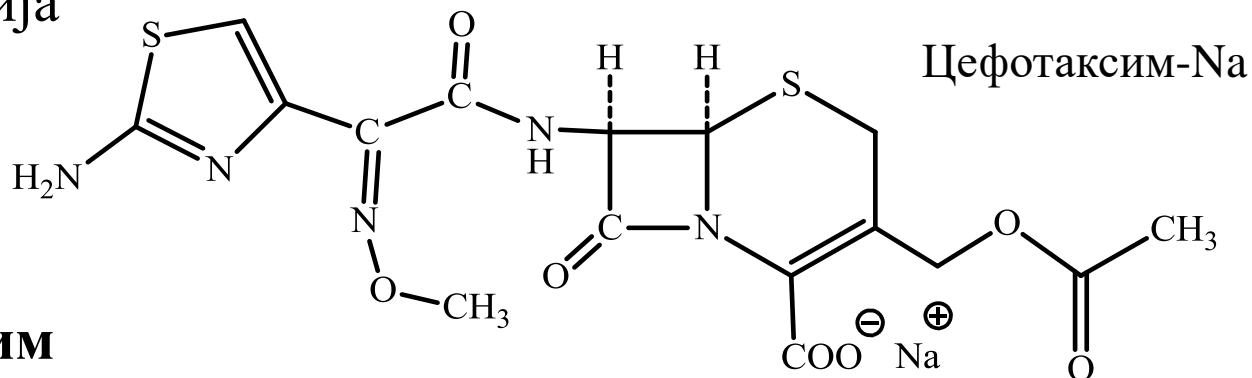
Парентерални цефалоспорины треће генерације



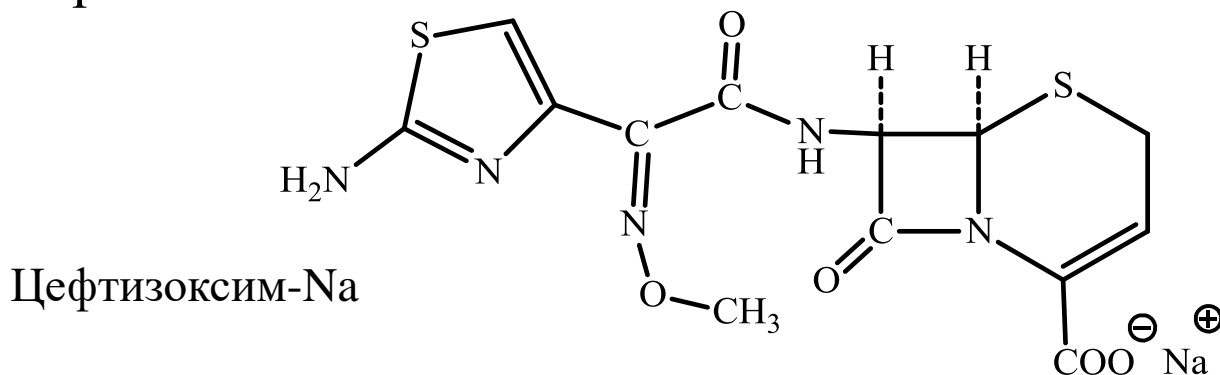
R₁	R₂	Назив
		Цефотаксим
	H	Цефтриаксон
		Цефтриаксон

Парентерални цефалоспорины треће генерације

- **Цефотаксим** – изузетно широк спектар
- Активан само *Z* изомер који се користи као Na-со
- Менингитис, Г- бактерије
- Неонатологија

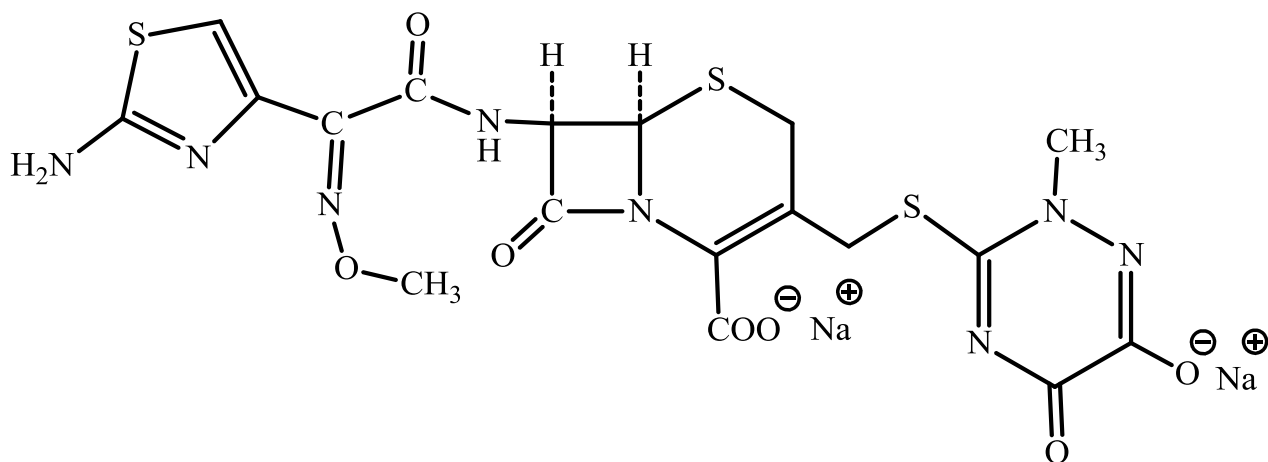
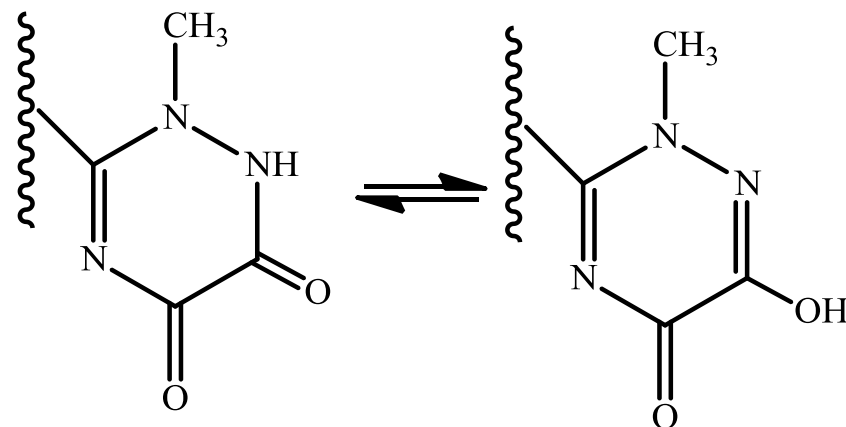


- **Цефтизоксим**
- Веома повољна биорасположивост



Парентерални цефалоспорины треће генерације

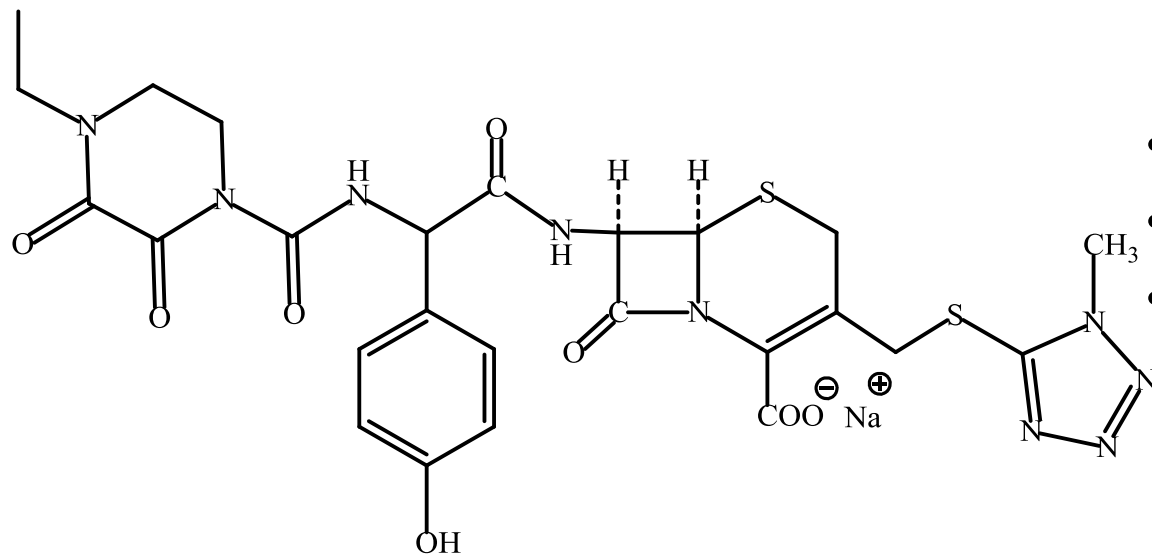
- Цефтриаксон
- *H. Influenzae* и *N. Gonorrhoeae*
- диоксотриазински прстен одговоран за јединствене фармакокинетичке особине, може да гради енолни таутомер



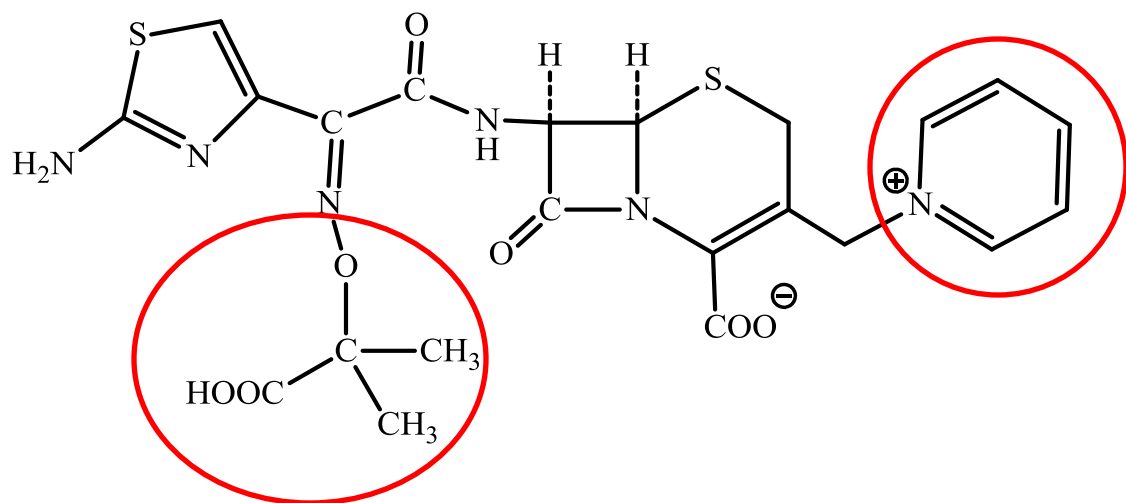
- Дуго $T_{1/2}$
- лидокаин

Динатријумова со цефтриаксона

Парентерални цефалоспорины третьей генерации



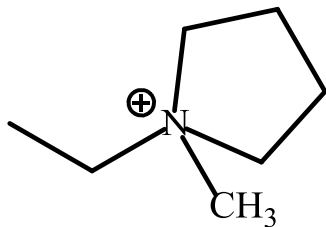
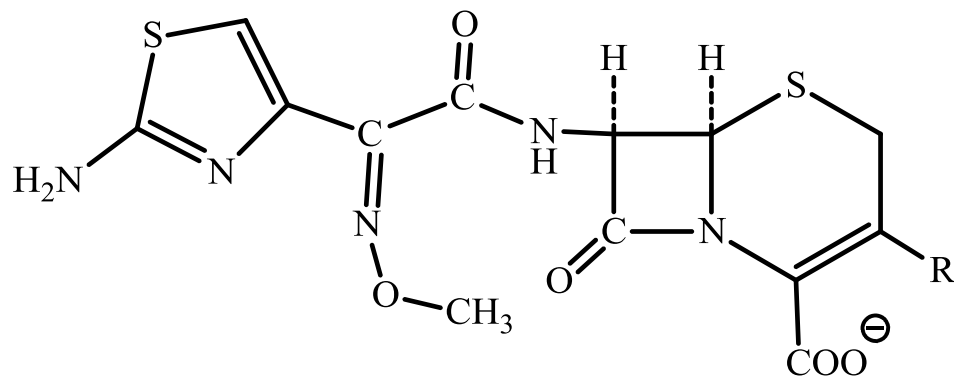
- **Цефперазон-Na**
- антипseudомоназно дејство
- секреција у жучи



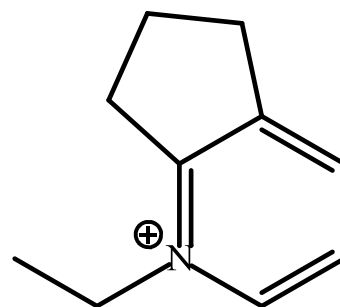
- **Цефтазидим**
- *Pseudomonas* и *Enterobacteriaceae*

Четврта генерација цефалоспорина

- већа активност према Грам-негативним бактеријама
- бочни ланац на положају C7 - метоксиимино-аминотиазолил
- на положају C3 базни хетероциклуси
- оптимална биодистрибуција
- продиру кроз крвно-мождану баријеру



Цефепим



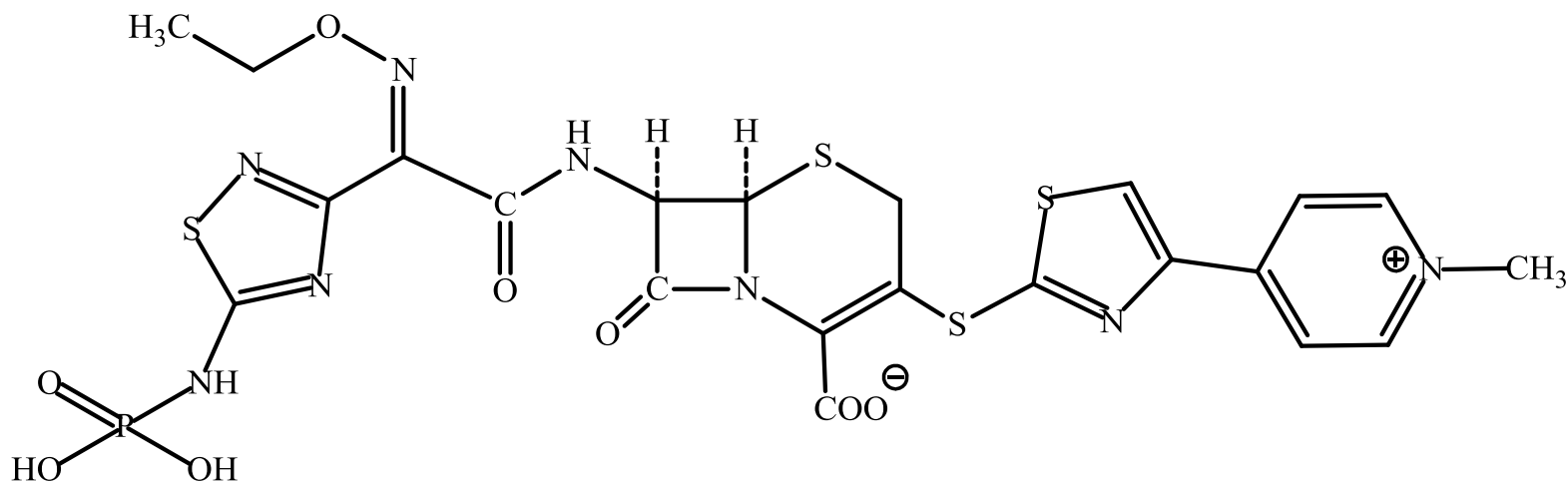
Цефпиром

Четврта генерација цефалоспорина

- **Цефпиром** парентерални β -лактамаза резистентни цефалоспорин
- Спектар: метицилин сензитивни сојеви стафилокака, пеницилин-резистентне пнеумококе, *Enterobacter*, и β -лактамаза продукујуће *E. Coli*. Активност према *P. aeruginosa* = цефтазидим.
- **Цефепим** парентерални β -лактамаза резистентни цефалоспорин
- Ефикасан у лечењу уринарних, инфекција доњих респираторних путева, инфекција коже и меких ткива, хроничног остеомијелитиса и интраабдоминалних и билијарних инфекција.
- Продире кроз хемато-енцефалну баријеру
- неуротоксичност

Пета генерација цефалоспорина

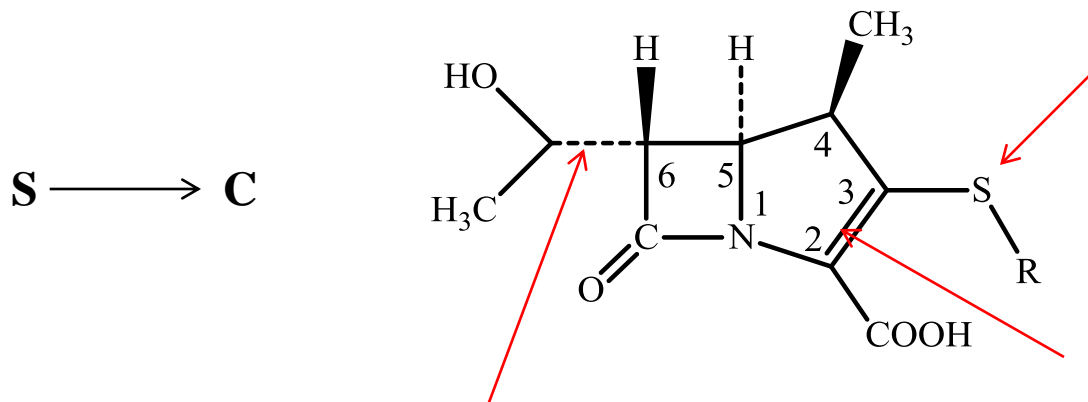
- једињења активна према *MRSA*
- **цефтаролин**
- резистенција посредована *PBP* протеинима
- На C3 супституенти дизајнирани тако да се једињење може везивати за нове облике *PBP*.
- *prodrug*: цефтаролин фосамил



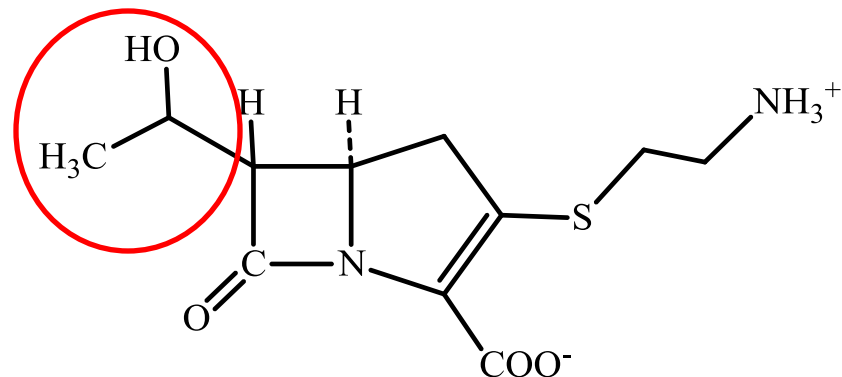
цефтаролин фосамил

Карбапенеми

- β -лактам антибиотици, изостери пенама
- Изостерном заменом сумпора тиазолина угљеником синтетисан је карбапенем који је реактивнији. Увођењем двоструке везе у положај C2 карбапенама - **карбапенем**.

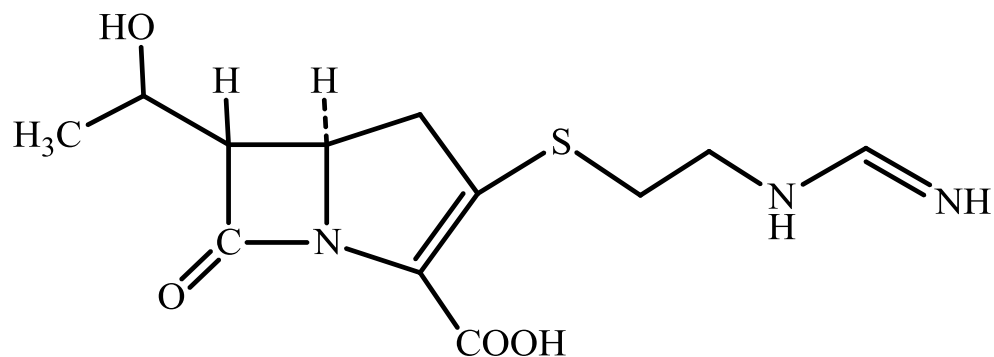


- Први изолован **тиенамицин**
- Отпоран на β -лактамазе
- Цвитер јон на физ. рН
- Амино група у C3 - нуклеофил

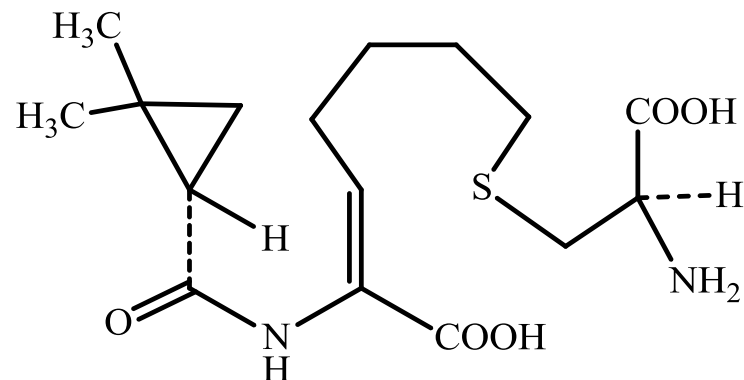


Карбапенеми

- **Имипенем** стабилнији од тиенамицина
- ренална дехидропептидаза хидролизује β -лактам
- Комбинација са циластатином, парентерална примена



имипенем

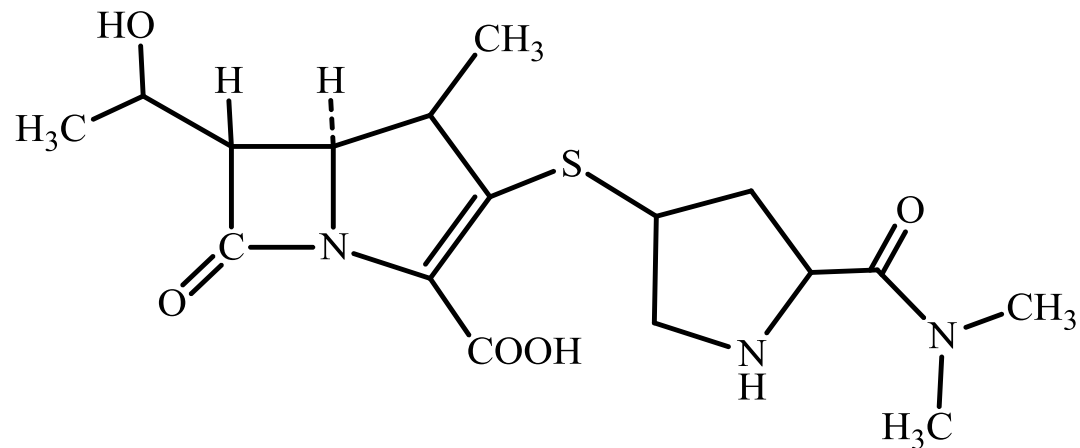


циластатин

- има амфотерне особине,
- ако се даје самостално нема антимикробну активност.
- Даје се парентерално, као натријумова со, у комбинацији са имипенемом.
- Ова комбинација се користи као резервно антимикробно средство

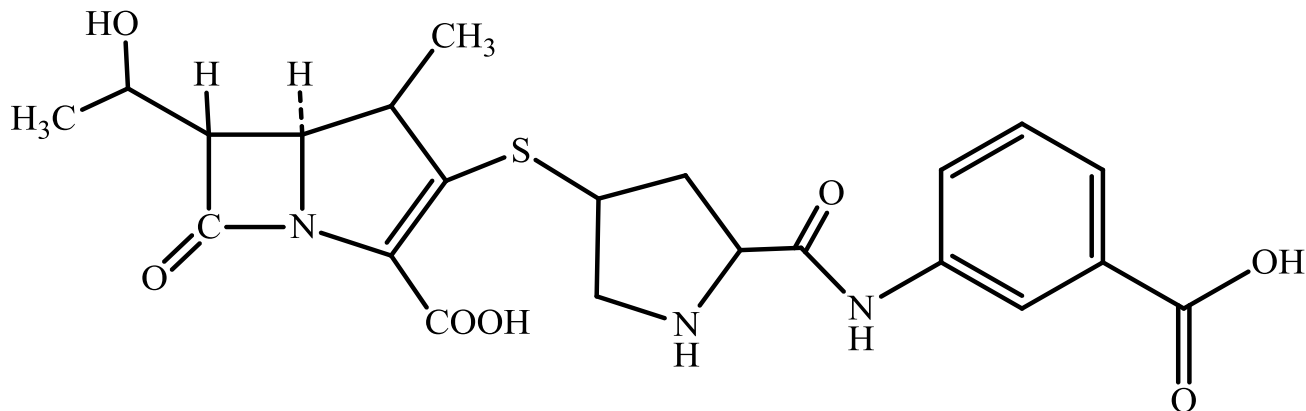
Новији карбапеними

- SAR: двострука веза у C2, карбоксилна групе у C3, хидроксиетил група бочног ланца у C6 - широк антимикиробни спектар и резистенција према дејству β -лактамаза.
- **Меропенем** не хидролизује под дејством реналне дехидропептидазе, резистентан према већини β -лактамаза, укључујући и „карбапенемазе”
- Парентерална примена,
- Мања нефротоксичност



Новији карбапеними

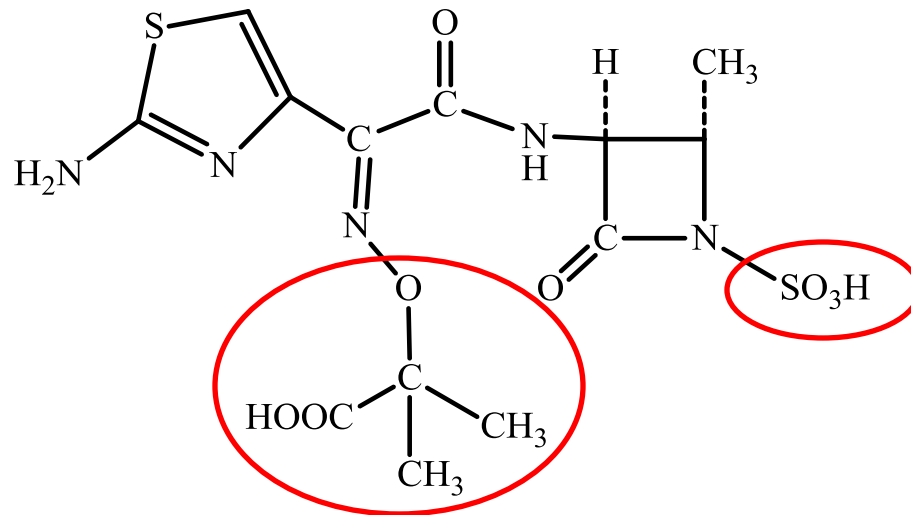
- **Ертапенем** има дуже серумско полувреме елиминације од имипенема и меропенема, дозирање једном дневно
- мања активност према *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*
- добра активност према Грам-позитивним бактеријама, *Enterobacteriaceae* и анаеробима чини га ефикасним леком у лечењу интраабдоминалних и пелвичних инфекција.



- Ниједан од карбапенема не показује активност према *MRSA* сојевима.

Монобактами

- моноциклични β -лактам антибиотици
- нису терапијски значајни али су послужили за добијање азтреонама.
- Структурна различитости у односу на остале β -лактаме
- **Азтреонам** је синтетско једињење које показује активност само према Грам-негативним бактеријама.



Слична резистенција према β -лактамазама као код цефтазидима због истог супституента.
Интравенска примена у лечењу различитих инфекција

Монобактами

- **Тигемонам** је новији монобактам, *per os* активан.
- Изузетно резистентан према дејству β -лактамаза. Антибактеријски спектар сличан азтреонаму.
- За разлику од азтреонама који има веома малу оралну биоискористљивост орална апсорпција тигемонама је изузетна.

