

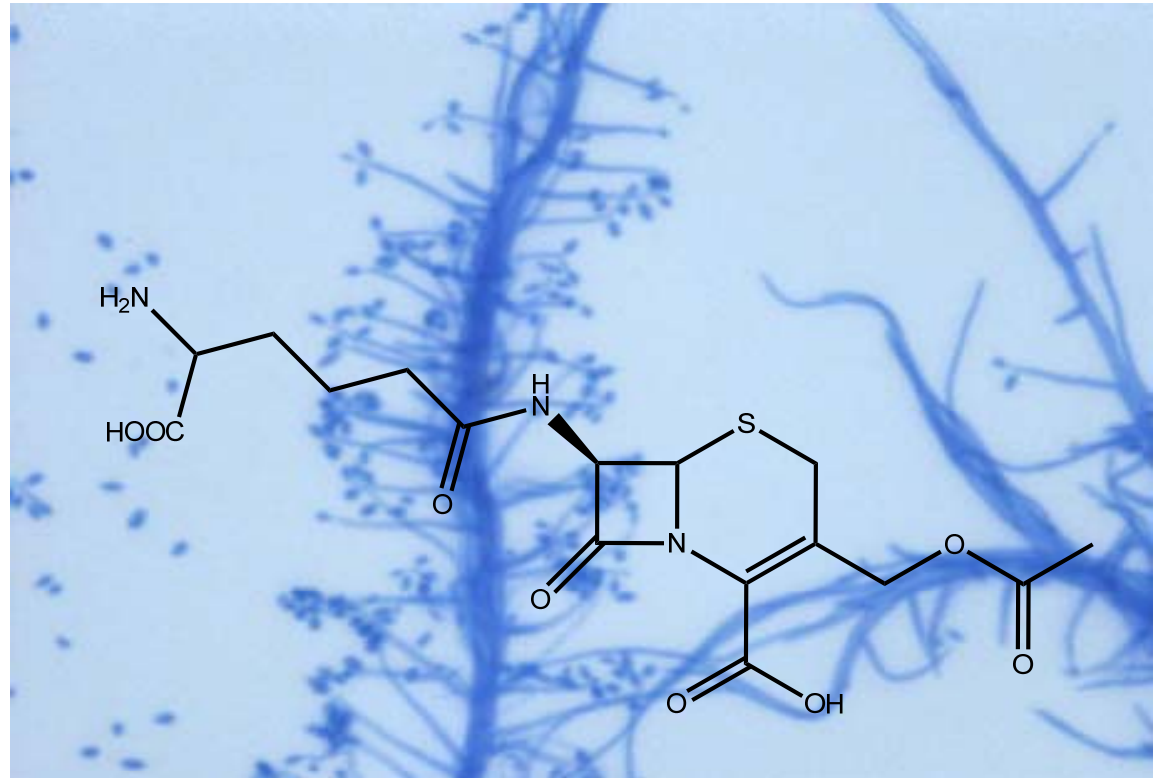
Cefalosporini ostali β -laktami

Izr. prof. dr. Marko Anderluh

10. januar 2013

Vir cefalosporinov

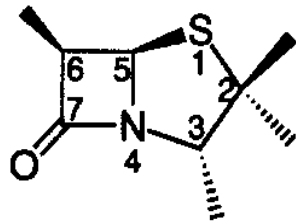
- *Cephalosporium acremonium*
- Cefalosporin C



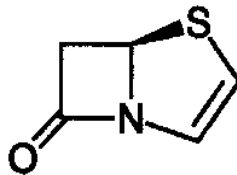
- Enaka tarča kot pri penicilinih
- Podoben mehanizem delovanja

Osnovna struktura

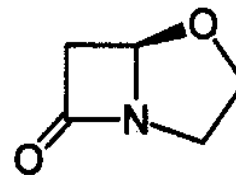
- β -laktam, Cefem



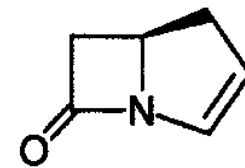
Penami



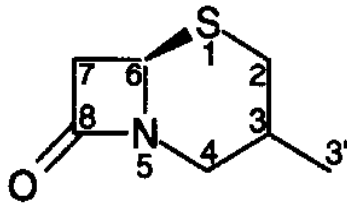
Penemi



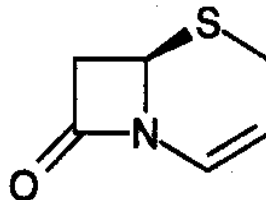
Klavami
(oksapenami)



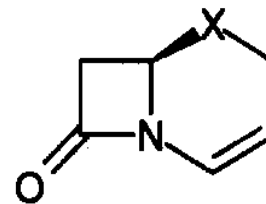
Karbapenemi



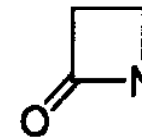
Cefami



Cefemi



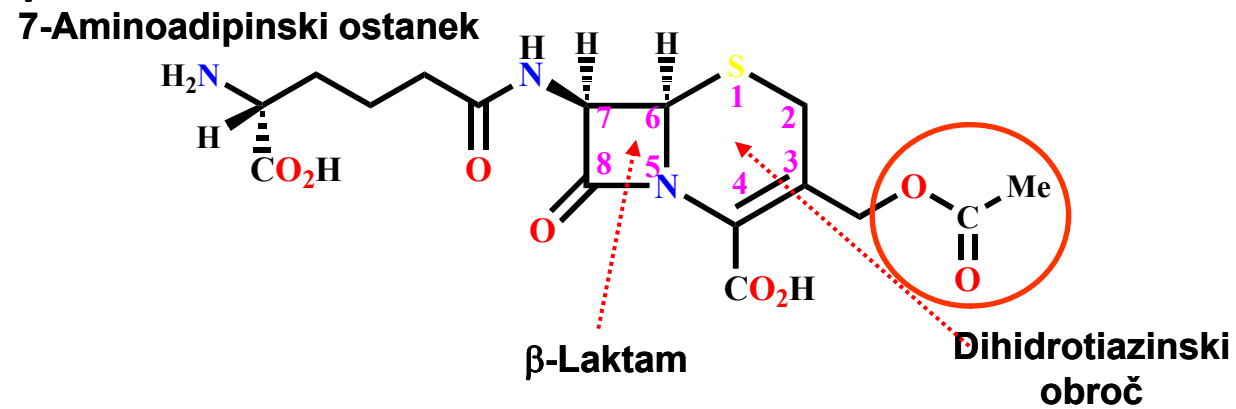
Oksacefemi X=O
Karbacefemi X=C



Monobaktami

Cefalosporini

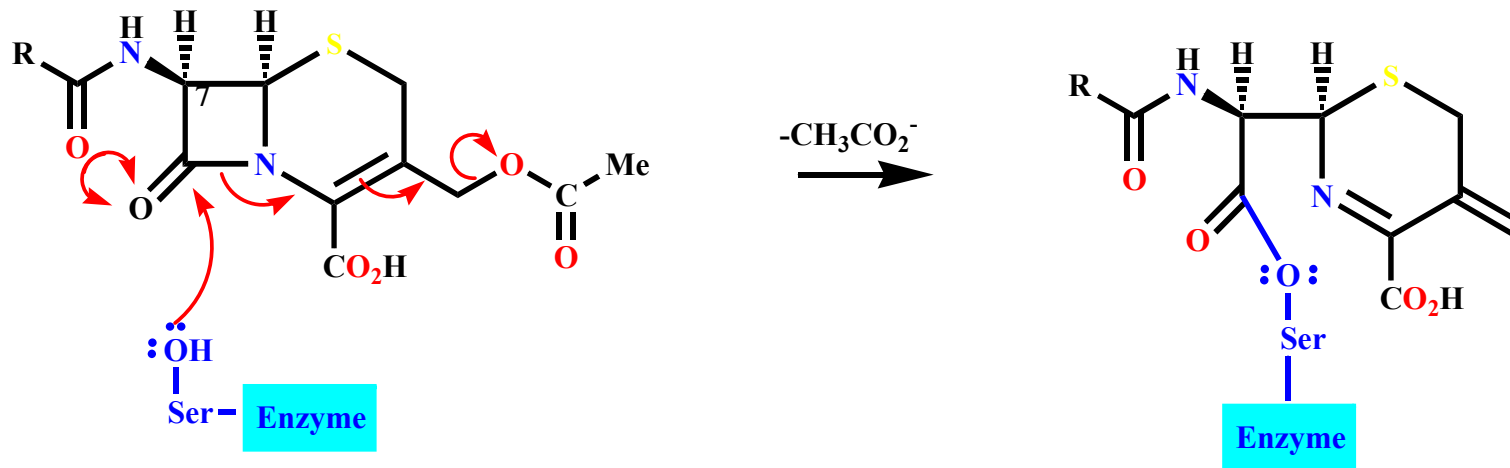
- Cefalosporin C



SAR podoben penicilinom

- dodatno acetoksi skupina

Cefalosporini- mehanizem reaktivnosti



Acetoksi skupina je dobra izstopajoča skupina!

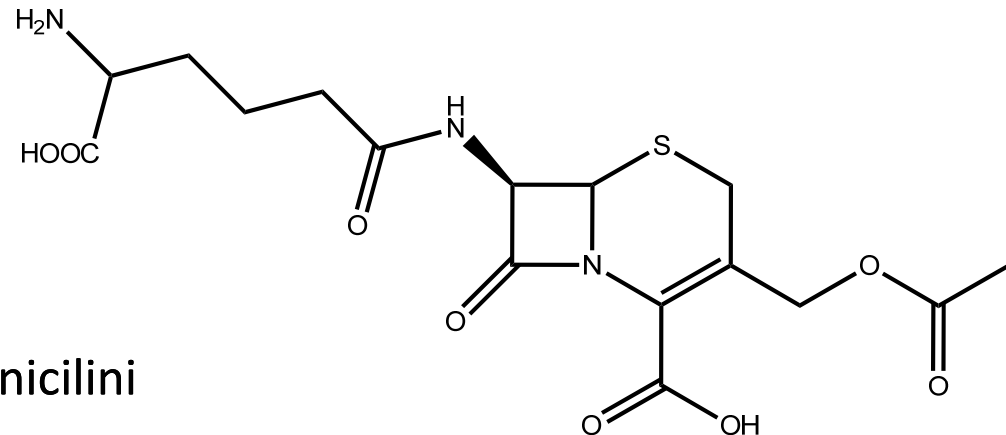
Cefalosporin C

Slabosti

- Polarnost stranske verige – težavna izolacija in čiščenje
- Nizka jakost
- Ni uporaben *per os*

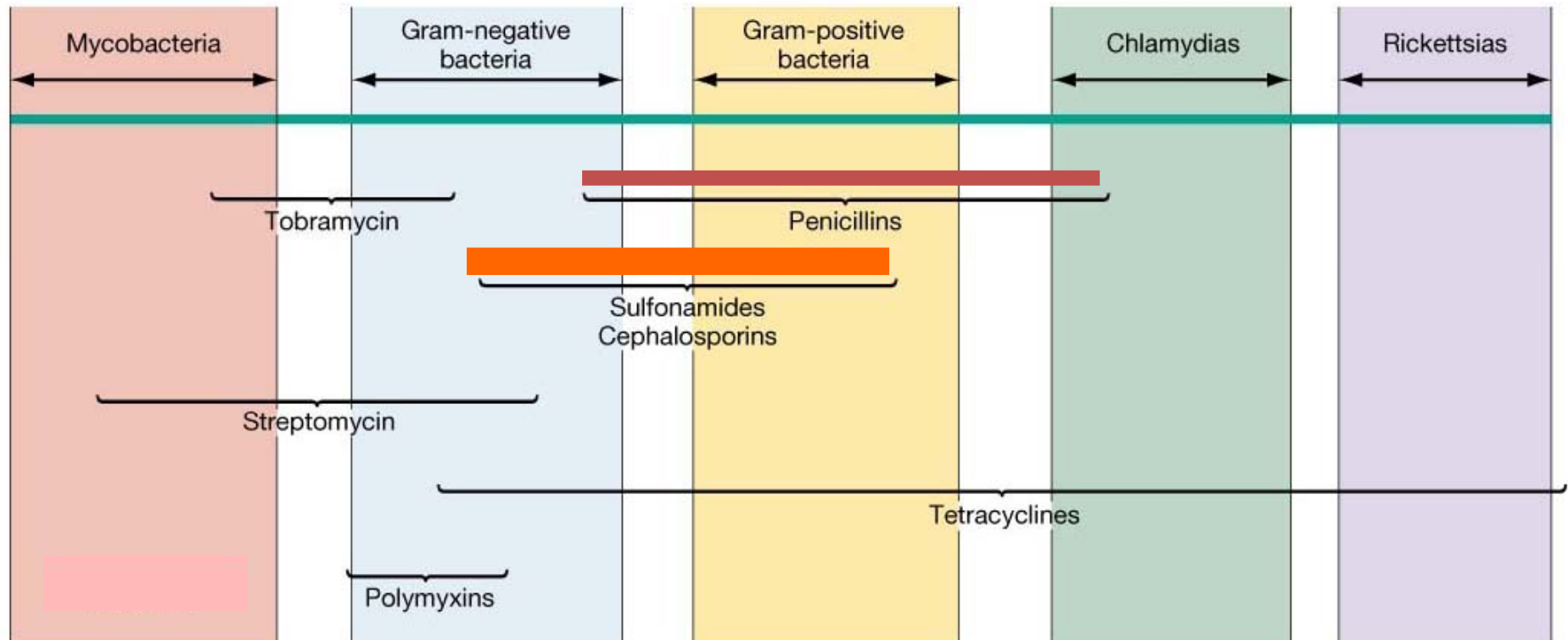
Prednosti

- netoksičen
- Manj alergen v primerjavi s penicilini
- Stabilnejši napram nizkem pH
- Stabilnejši napram β -lactamazam
- Širši spekter delovanja (G+ in G-)



Dobra spojina vodnica!

Cefalosporini

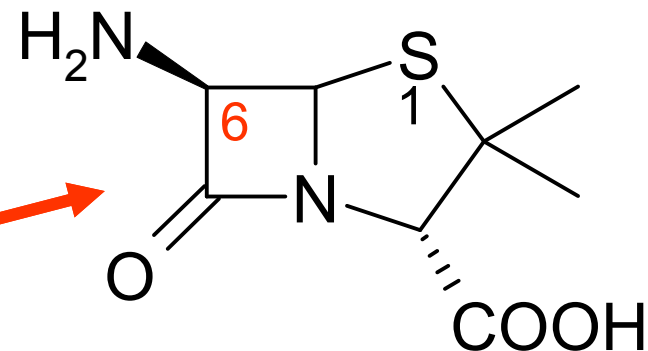
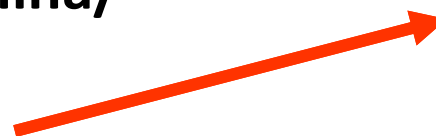


Osnova za polsintezne cefalosporine

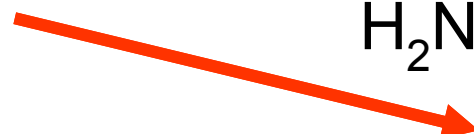
6-APA

/6-aminopenicilanska kislina/

BENZIL PENICILIN

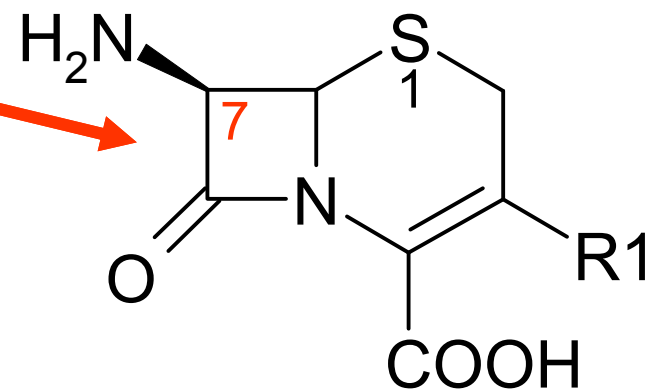


CEFALOSPORIN C

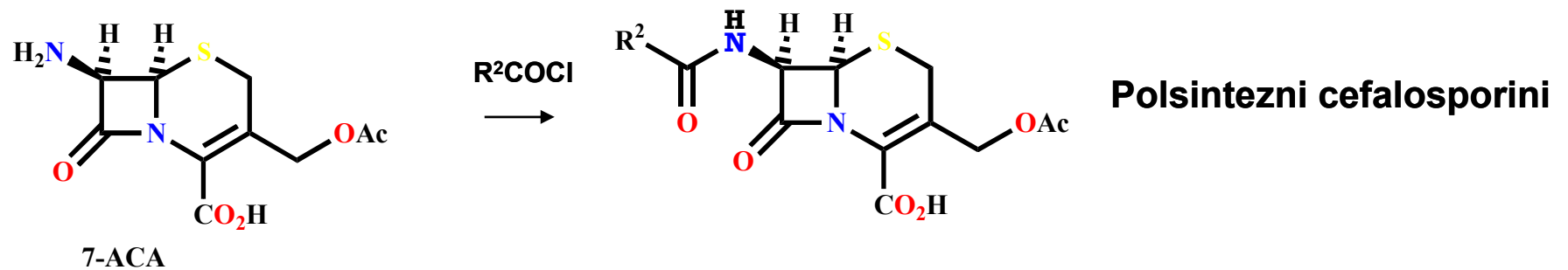
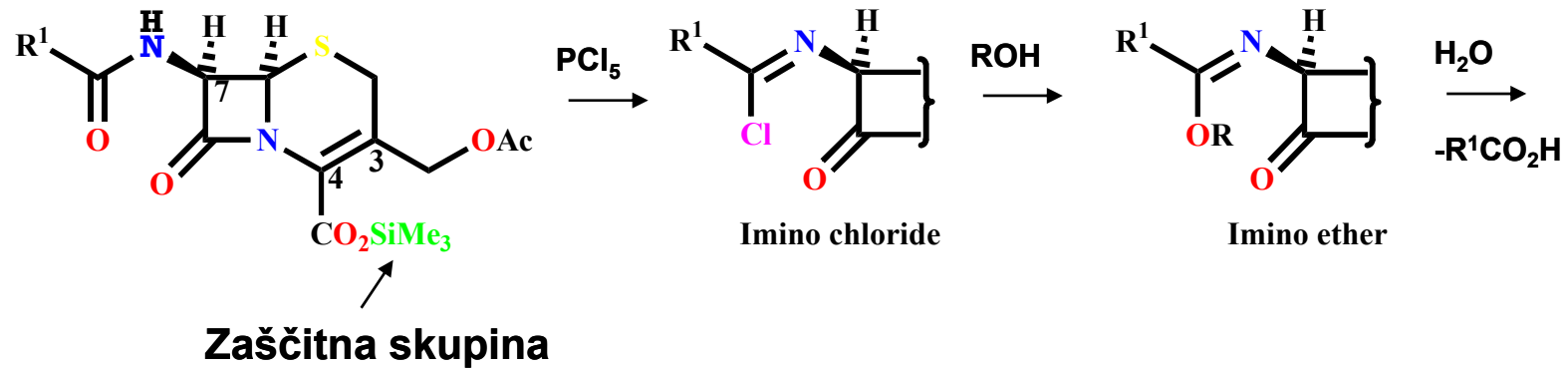


7-ACA

/7-aminocefalosporanska kislina/

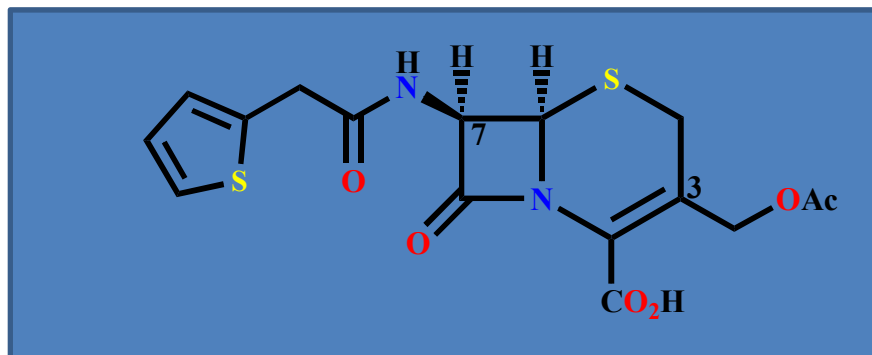


Osnova za polsintezne cefalosporine



Cefalosporini – 1. generacija

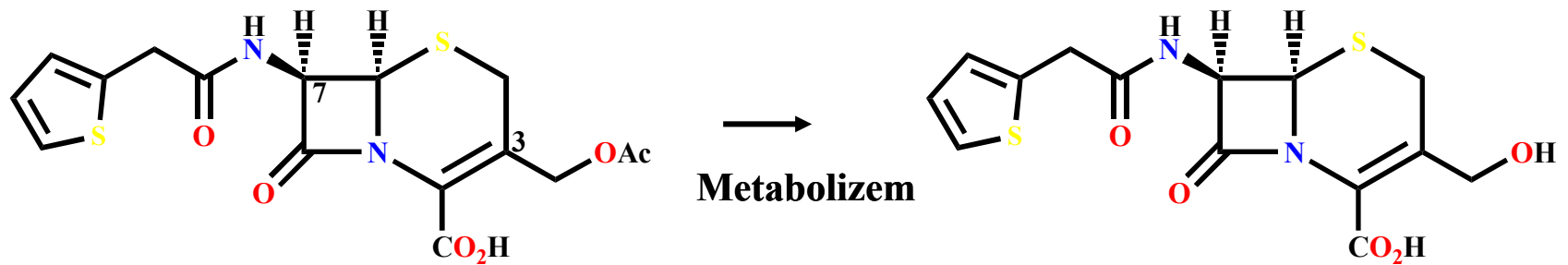
Cefalotin



- 1. generacija cefalosporinov
- G+ in G- (G+ koki: pneumokoki, streptokoki, hemolitični streptokoki in *S. Aureus*; G-: *E. coli*, *Klebsiella pneumonie*)
- Učinkoviti zoper *S. aureus*, ki proizvajajo penicilinaze
- Ne zoper *Pseudomonas aeruginosa*
- Slaba absorpcija iz GIT – IV injekcija

Cefalosporini – 1. generacija

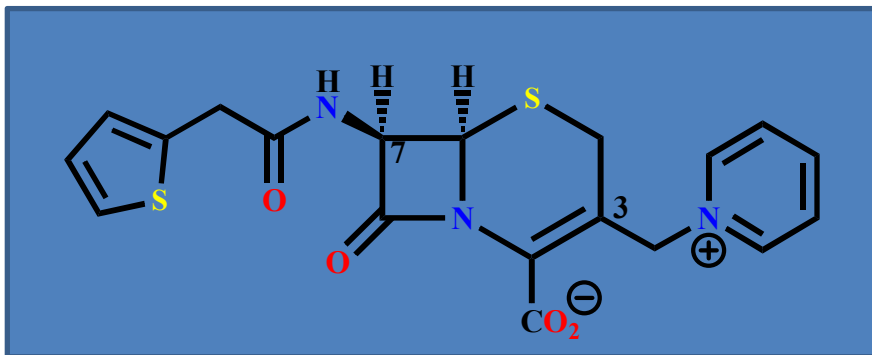
- Metabolizem cefalotina



- Manj učinkovit
- OH slaba izstopajoča skupina

Cefalosporini – 1. generacija

Cefaloridin

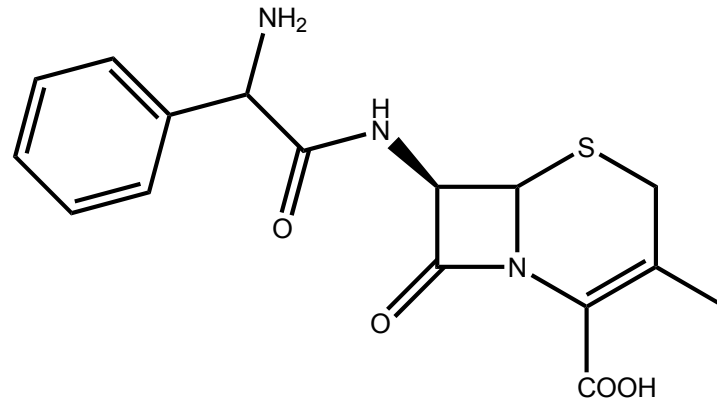


- Piridinski obroč – odporen na hidrolizo
- Dobra izstopajoča skupina
- Ion dvojček! – topen v vodi, slabše v lipidnem
- injektabilen

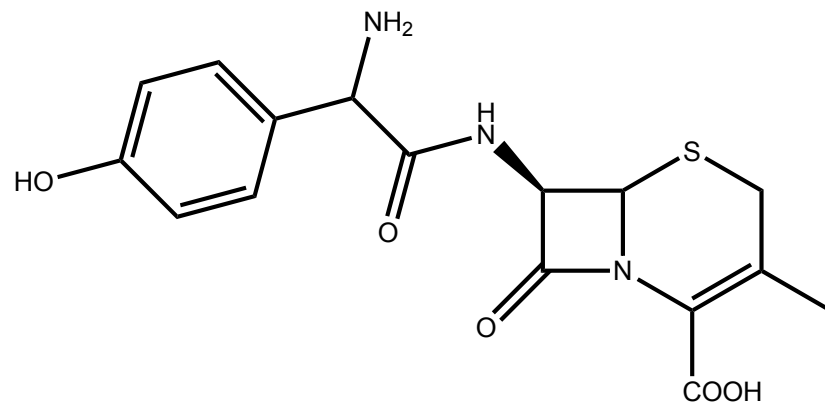
Cefalosporini – 1. generacija

Peroralno uporabni

- Cefaleksin

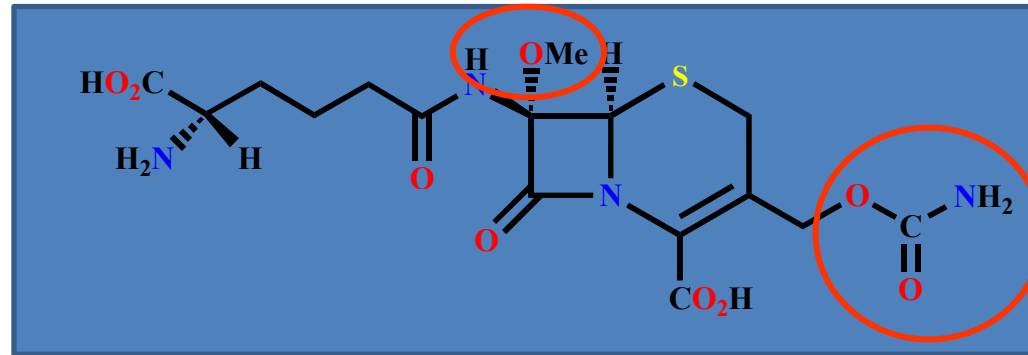


- cefadroksil



Cefalosporini – 2. generacija

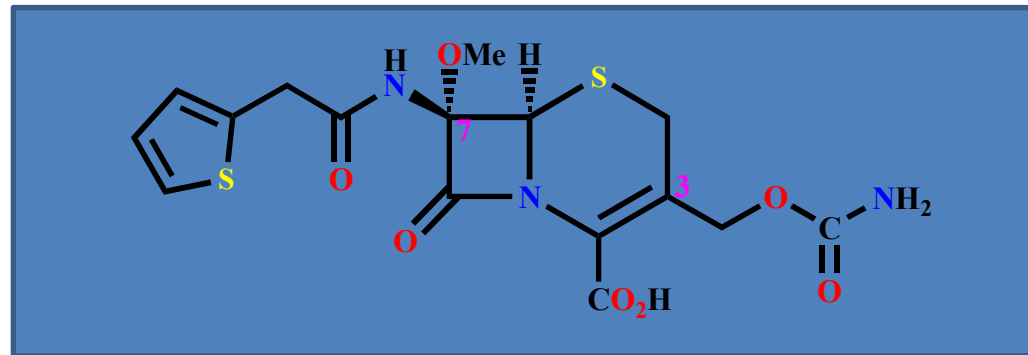
Cefamicin C



- Iz *Streptomyces clavuligerus*
- Na mestu 3 – ester karbaminske kisline; hidrolitična odpornost
- Metoksi skupina na mestu 7 – sterična ovira (b-laktamaze!)

Cefalosporini – 2. generacija

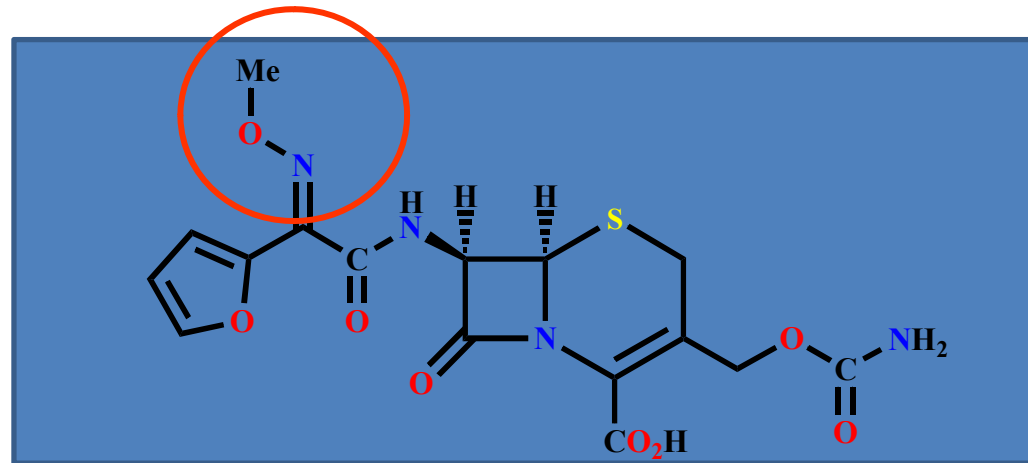
Cefoksitin



- širši spekter delovanja od 1. generacije
- Analog cefalotina

Cefalosporini – 2. generacija

Cefuroksim

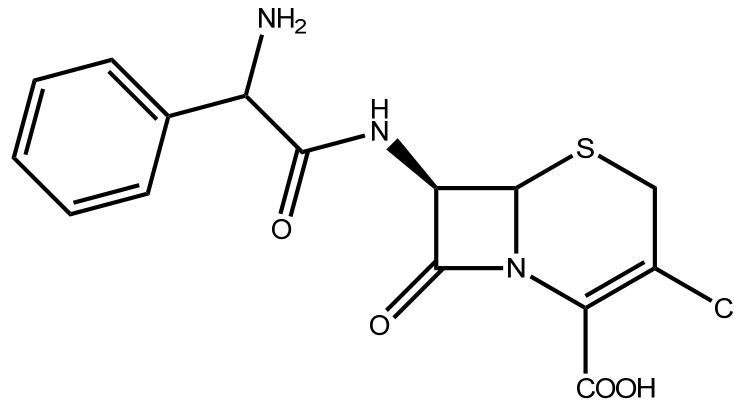


- Metoksiminska skupina v stranski verigi na mestu 7 (OKSIMINOCEFALOSPORINI)
- Še večja stabilnost zoper β -laktamaze
- Širok spekter
- Respiratorne infekcije (ne zoper *Pseudomonas aeruginosa*), prehaja HEB – meningitis!

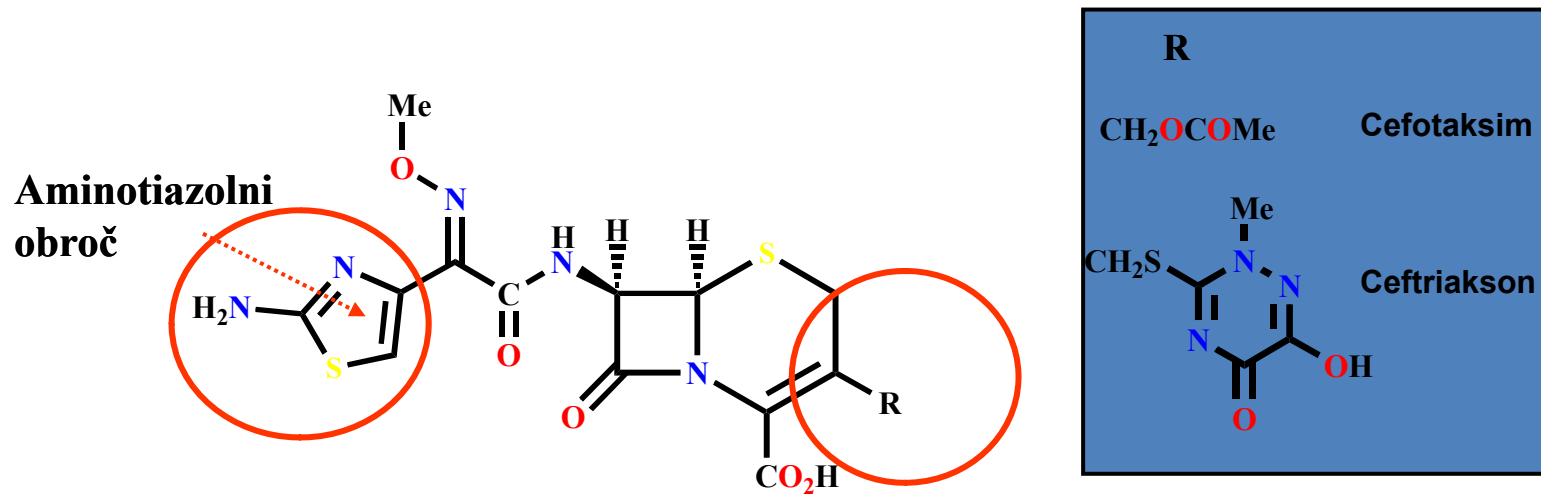
Cefalosporini – 2. generacija

Peroralno uporabni

- cefaklor

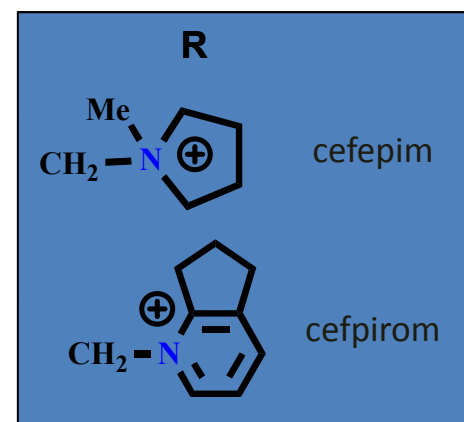
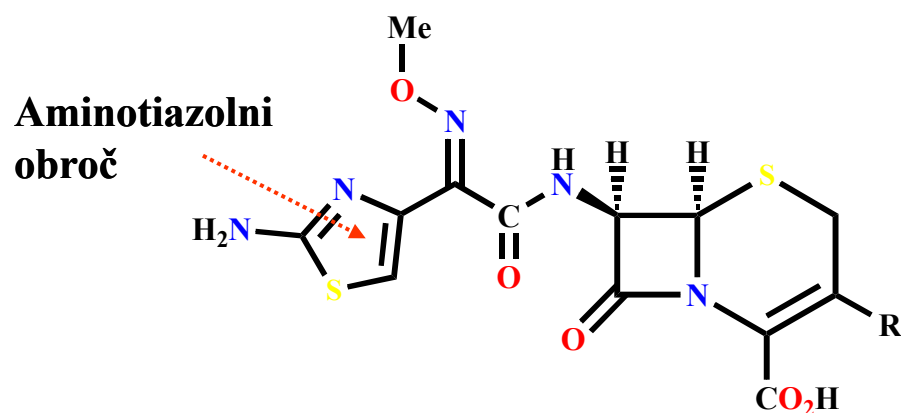


Cefalosporini – 3. generacija



- Ohranjena metoksiminska skupina
- Aminotiazol poveča penetracijo skozi membrane G-
- Odlična aktivnost zoper G-, manj zoper G+
- Variabilno zoper *P.aeruginosa*, ni zoper MRSA
- Samo v bolnišnicah!

Cefalosporini – 4. generacija

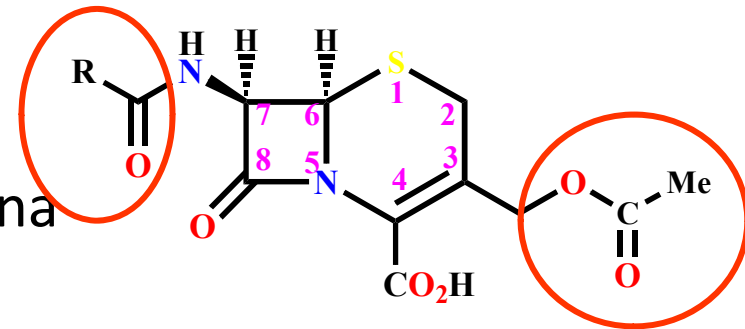


- Aminotiazol, metoksimin
- Ioni dvojčki – pozitivni naboj poveča penetracijo skozi membrane G-
- zoper G+, širok spekter G-!
- zoper *P.aeruginosa*
- Samo v bolnišnicah – komplicirane okužbe!

Cefalosporini - SAR

SAR

- β -laktamski obroč nujen
- Karboksilna skupina na mestu 4 nujna
- Stereokemija pomembna
- Iz mehanizma sledi – acetoksi skupina izjemnega pomena



Možne strukturne variacije

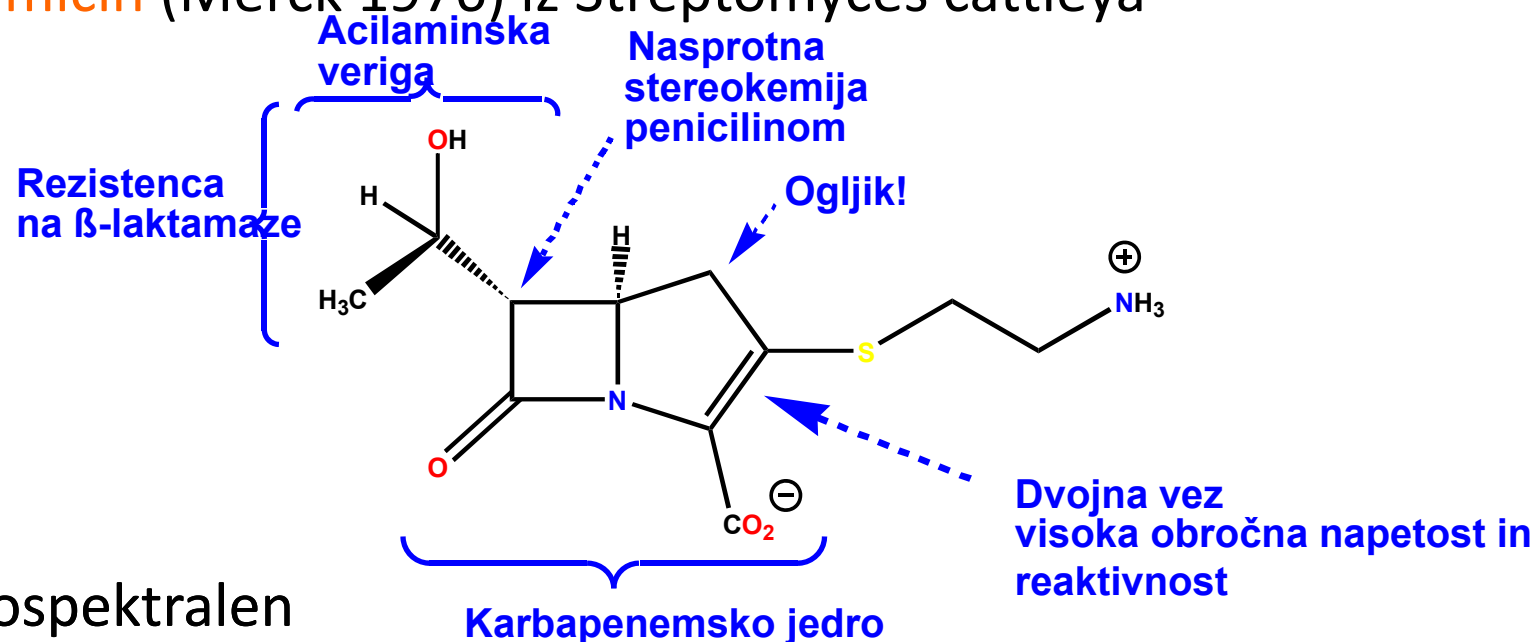
- 3-acetilmetoksi skupina
- 7-acilamino skupina – R
- C-7 substitucija

Cefalosporini

- baktericidni
- Velikokrat drugi izbor za mnoge infekcije, alternativa penicilinom
- Večinoma občutljivi na β -laktamaze
- Večinoma parenteralna aplikacija
- Vedno več rezistence, G- bakterije povečini proizvajajo cefalosporin-selektivne β -laktamaze

Karbapenemi (β -laktami)

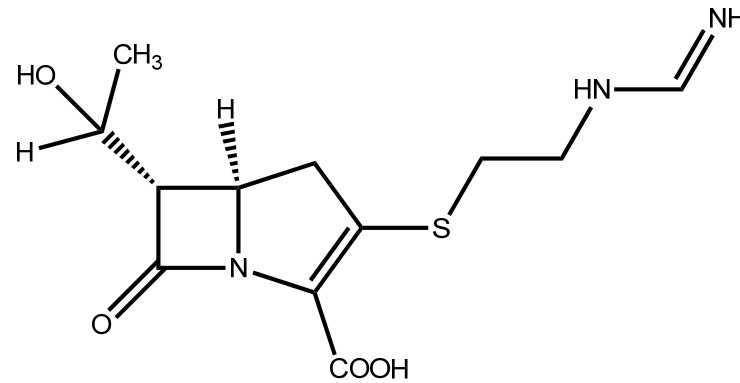
- **Tienamicin** (Merck 1976) iz *Streptomyces cattleya*



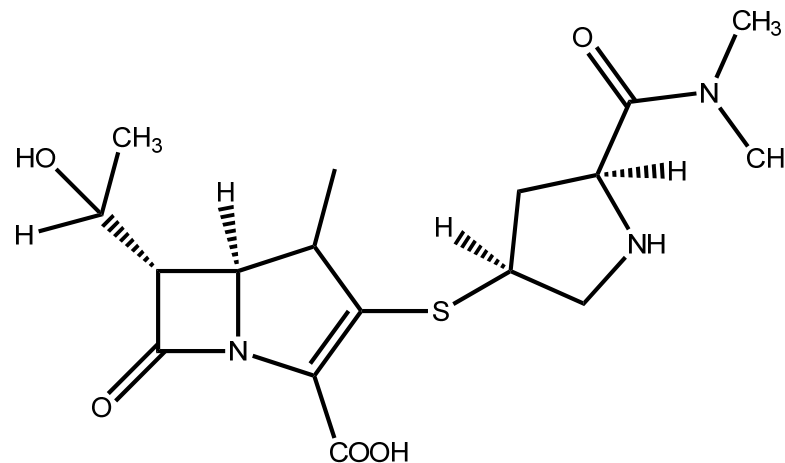
- Širokospektralen
- Zoper *Pseudomonas aeruginosa*
- netoksičen
- Rezistenca na β -laktamaze
- Nestabilen v raztopini

Karbapenemi (β -laktami)

- imipenem

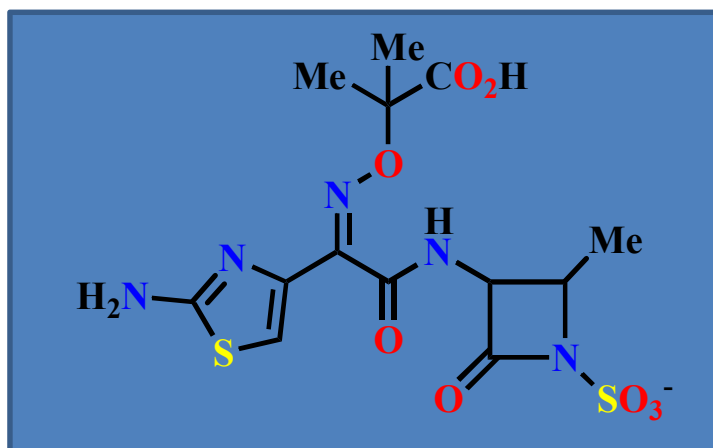


- meropenem



Monobaktami (β -laktami)

- **Aztreonam** - sintezni monobaktam, na osnovi monobaktama iz *Chromobacterium violaceum* (1986)



Aztreonam

- Ozkospektralen – samo zoper G-
- Mehanizem – vezava na PBP3
- Zoper *Pseudomonas aeruginosa*
- netoksičen

Literatura predavanj

G. L. Patrick: An introduction to medicinal chemistry,
Oxford University press, 4. izdaja:

- 19. poglavje

Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 6 izdaja:

- 38. poglavje