

# Chimica Farmaceutica e Tossicologica 2

- Cefalosporine;
- $\beta$ -lattami non classici;
- Monobattami.

# Cefalosporine

## Storia

- 1945: Giuseppe Brotzu e Antonio Spanedda scoprono l'attività antibiotica di prodotti del metabolismo del *Cephalosporium acremonium* (*Acremonium chrysogenum*).
- Nel 1948 lo invia a Sir Howard Florey.
- 1953 Isolamento della Cefalosporina C (simile alla penicillina N).

Per Giuseppe Brotzu. Lo scopritore delle cefalosporine

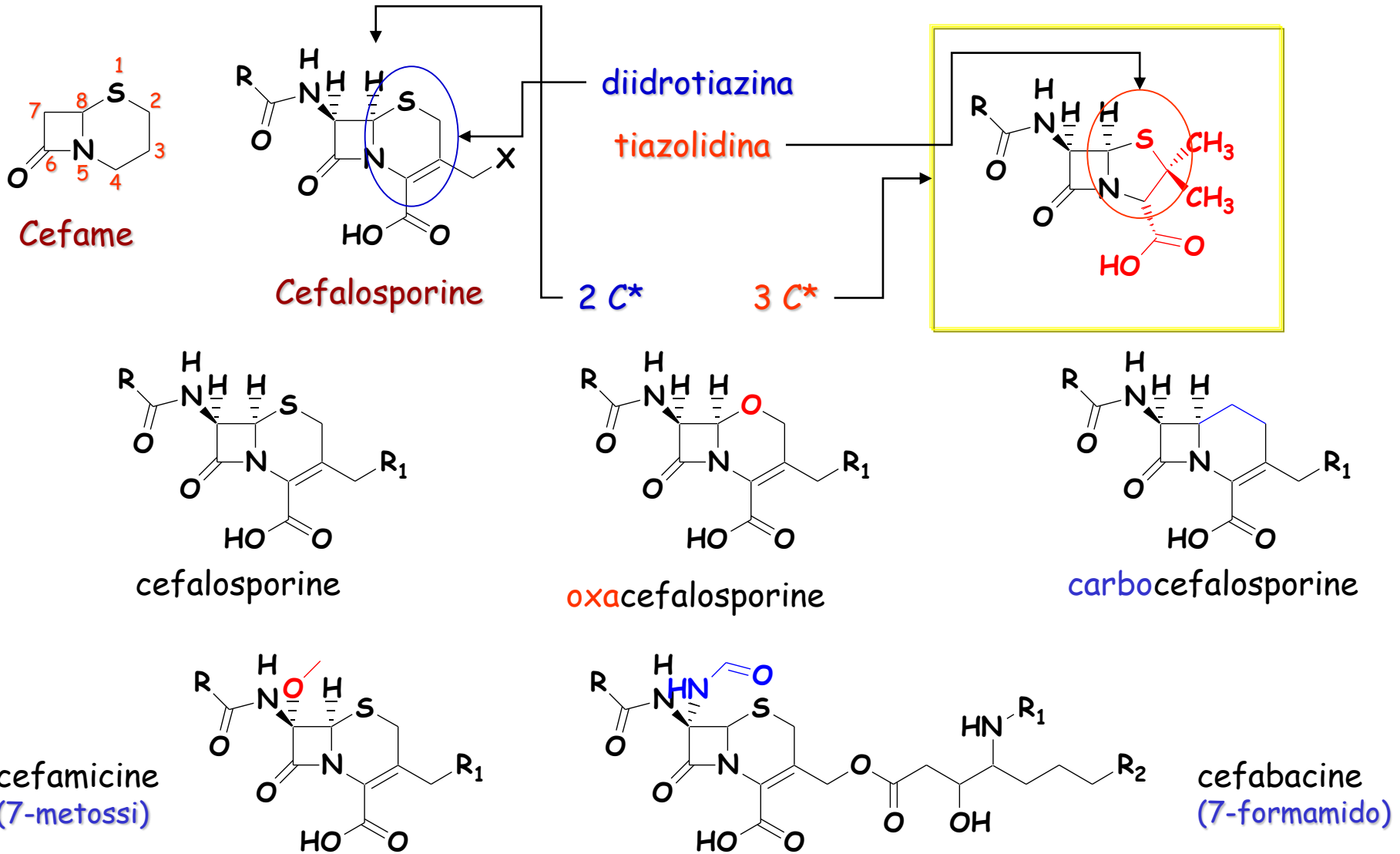
L. Del Piano

Edizioni Della Torre-1998

## Brotzu, scoperta delle cefalosporine:

- porto di Cagliari, acque allora fortemente inquinate, nelle quali tuttavia non si notava alcuna proliferazione di microrganismi o batteri che certamente vi erano pur presenti. Si chiese perciò cosa ci fosse, in quelle acque, che potesse impedirne la crescita.
- pessime condizioni sanitarie ma pochissimi casi di infezioni, i sardi, e in particolare i Cagliaritari, godevano forse di una stranezza immunologica?
- prova evidente della presenza, in quelle acque, di un agente immunizzante;
- prelevati i campioni dalle rive inquinate, raccolti accuratamente in bottigliette i miceti in essi contenuti vennero "seminati" su agar comune e fatti sviluppare a temperatura ambiente.
- 20 luglio 1945 la conferma di un micete appartenente agli sporofori e tra questi al genere cephalosporium.
- Nel 1945 venne isolata la "micetina Brotzu".
- Brotzu e il suo collaboratore [sperimentarono personalmente](#), in maniera prima intracutanea e poi sottocutanea, per testarne l'efficacia, o la tossicità. Non si verificarono né reazioni locali, né disturbi generalizzati: [l'antibiotico non era dannoso](#).
- All'inizio del 1947 Brotzu passò alla prima sperimentazione ad uso generale:
- [Brotzu inoltrò istanze di finanziamento per fondi e attrezzature al Ministero della Pubblica Istruzione, a quello della Sanità, al CNR, ma fu completamente ignorato.](#)
- Inviò a [Sir Howard Florey](#) dell'Università di Oxford (il ricercatore che con Ernst Boris Chain aveva prodotto la penicillina, scoperta da Alexander Fleming), una coltura del micete. Questi inviò i campioni al noto biologo [Edward Abraham](#), il quale estrasse, purificò e studiò, tra il 1951 ed il 1961, differenti sostanze ad attività antibiotica; tra queste la [cefalosporina C](#), che divenne il capostipite di una nuova generazione di antibiotici, isolata da [Norman Heatley](#).
- [Abraham purificò il principio attivo e brevettò la scoperta come sua, truffando Brotzu a cui disse di averla fatta a nome di entrambi, vendendo poi il brevetto alle case farmaceutiche Glaxo ed Eli Lilly, che ottennero con essa enormi profitti.](#)

# Struttura delle Cefalosporine

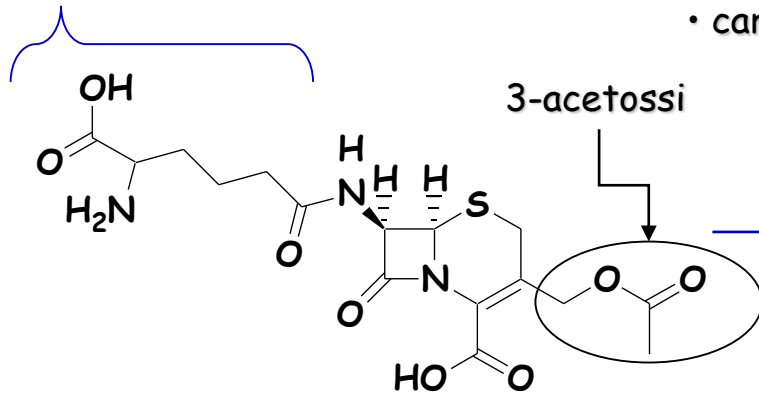


Miglioramenti cercati (anche rispetto alle Pen): stabilità agli acidi (intrinsecamente maggiore), largo spettro di attività, resistenza alle  $\beta$ -lattamasi, diminuzione della allergenicità

# Acido 7-ammino-cefalosporanico (7-ACA) → cefalosporine semisintetiche

- cloruri acilici,
- anidridi miste,
- esteri attivati,
- carbodiimmidi

Ac. D- $\alpha$ -amminoadipico

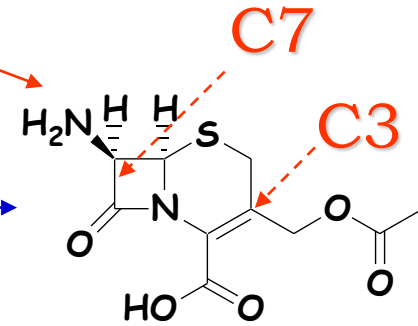


Prodotta da *Cephalosporium acremonium*

**Cefalosporina C**

Modesta attività antibatterica

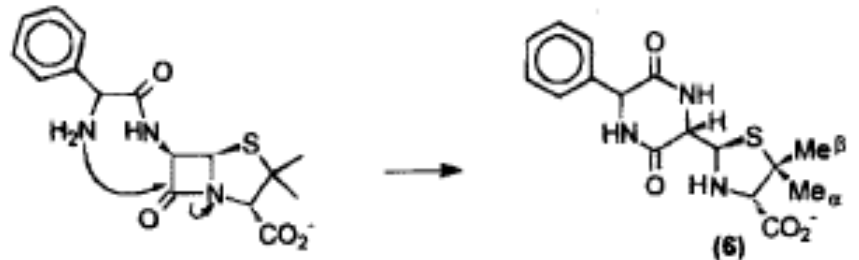
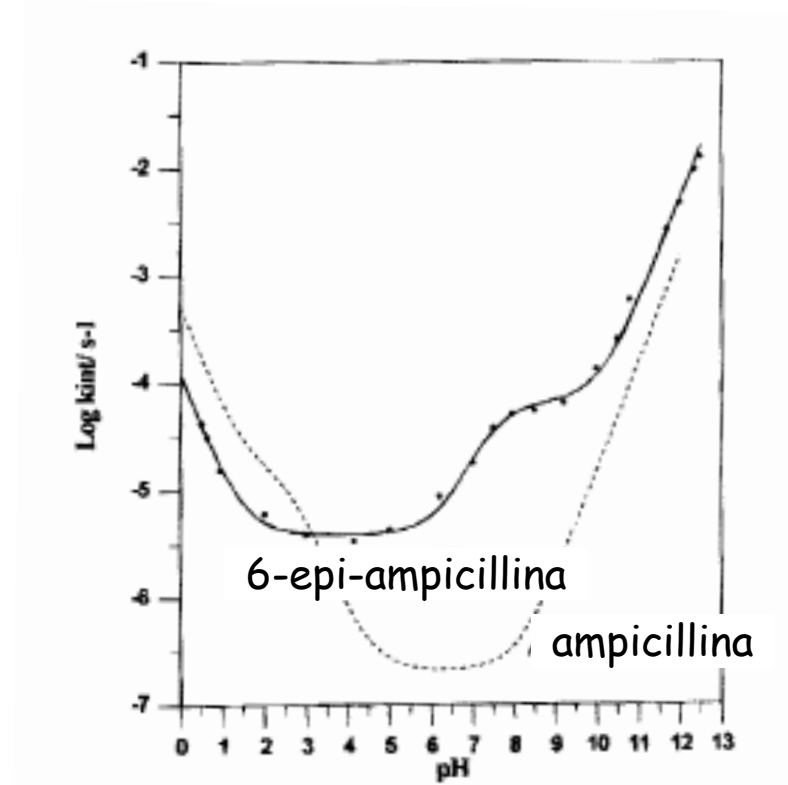
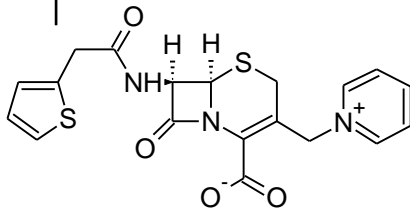
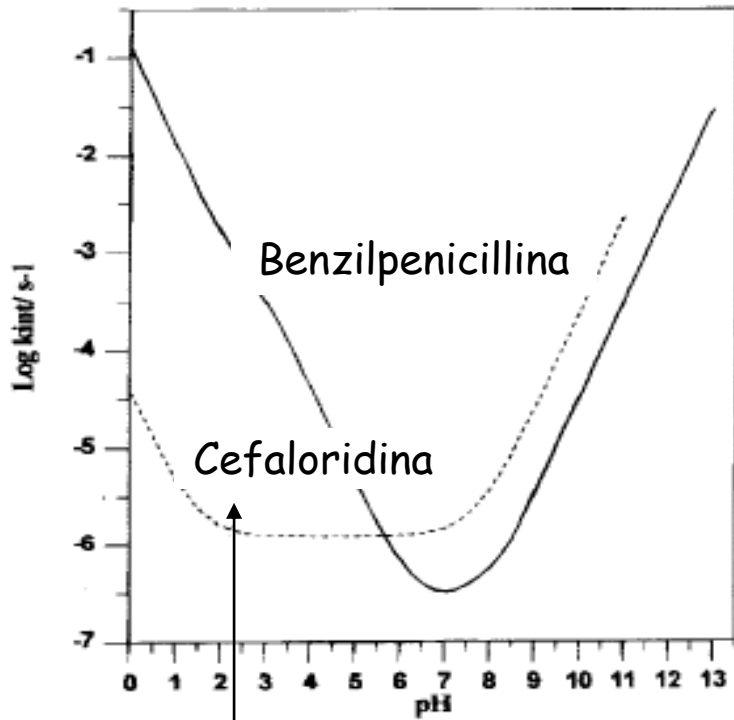
idrolisi



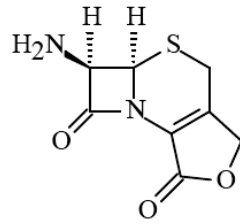
**esteri**

- t-but-dimetilsilil-,
- benzidril-,
- p-nitrobenzil-,
- p-metossibenzil-

# Cefalosporine vs penicilline: *profili di stabilità pH-dipendenti*

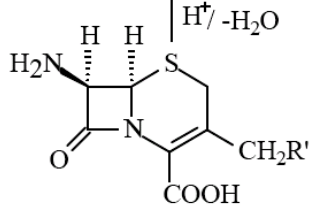


Acido desacetil-7-amino  
cefalosporanico lattone



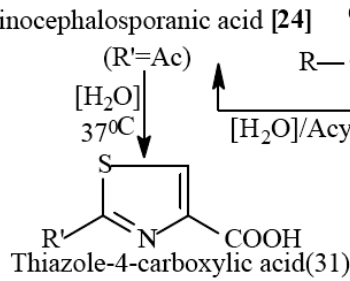
Desacetyl-7-aminocephalosporanic acid lactone [25]

Acido 7-amino  
cefalosporanico



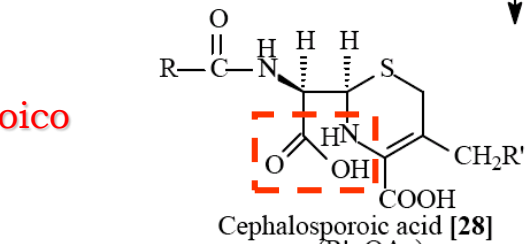
7-Aminocephalosporanic acid [24]

Acido tiazolo-  
4-carbossilico



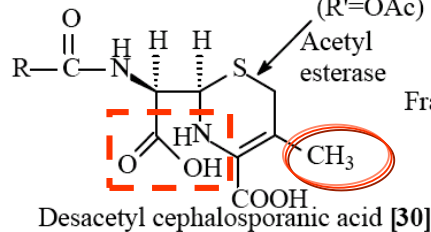
7-Aminocephalosporanic acid [24]

Acido cefalosporoico

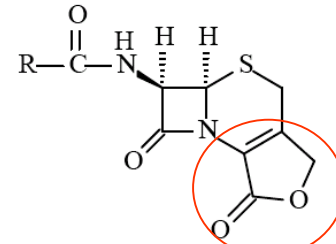


Cephalosporoic acid [28]

Acido desacetil  
cefalosporanico



Desacetyl cephalosporanic acid [30]

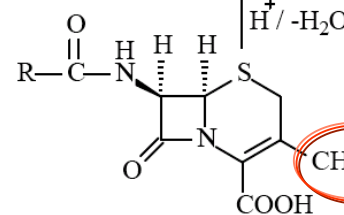


Desacetylcephalosporin lactone [27]

Desacetilcefalosporina  
lattone

← inattivo

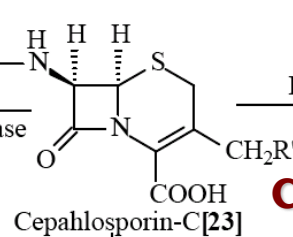
Desacetilcefalosporina



Desacetilcefalosporin [26]

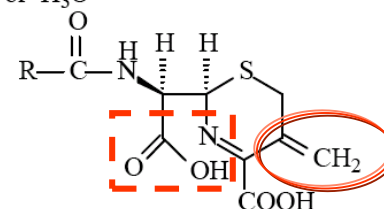
← - attivo

**Cefalosporina C**



Cepahlosporin-C[23]

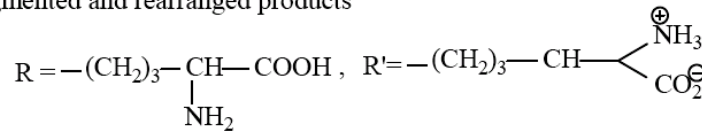
β-Lactamase (Cephalosporanase)  
OH or H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>



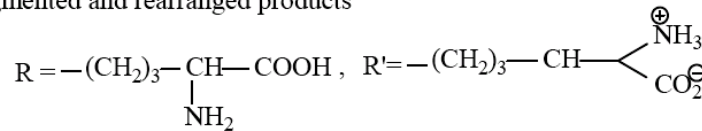
Anhydrodesacetyl cephalosporoic acid [29]

Acido anidrodesacetil  
cefalosporoico

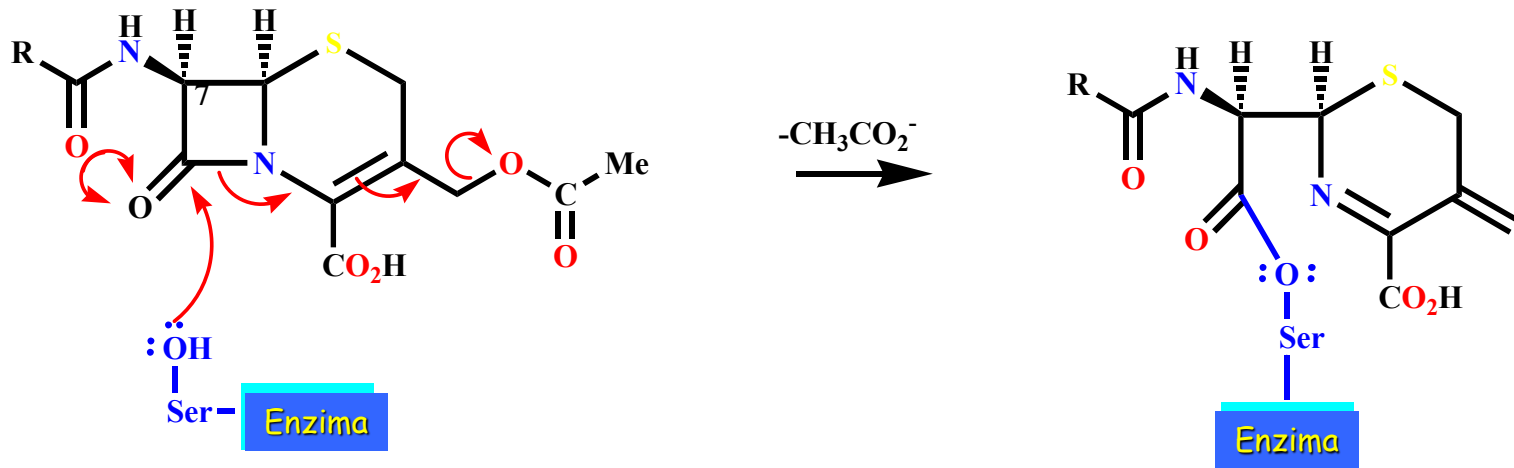
Fragmented and rearranged products



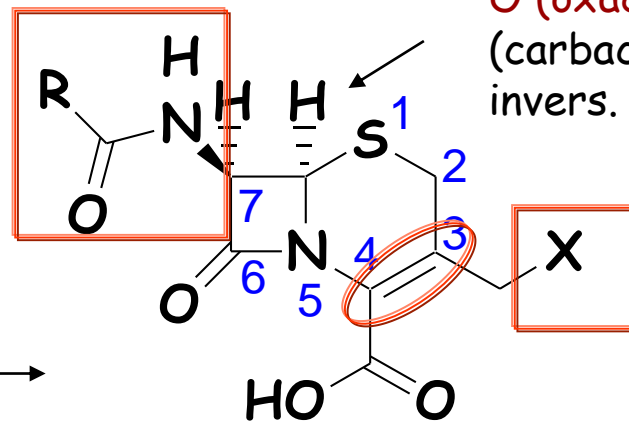
Desacetyl cephalosporanic acid [30]



# Meccanismo d'azione

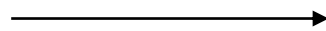


## Cefalosporine: Relazioni Struttura-Attività



O (oxacefalosporine), C (carbacefalosporine) anche invers. 1↔2 (isocefemi)

## Esteri pro-drugs



- I sostituenti al C-3 ed al C-7 influenzano attività, spettro antimicrobico, stabilità alle  $\beta$ -lattamasi, stabilità chimica etc.
- Il gruppo carbossilico al C-4, o un gruppo estereo facilmente idrolizzabile, (prodrug) è essenziale per l'attività;
- I  $\Delta$ -2 isomeri non sono attivi.



### •I<sup>^</sup> GENERAZIONE:

- Buona attività contro i **Gram +**, modesta contro i **Gram -**
- Inattive contro: Enterococchi e MRSA;**
- Poco stabili alle  $\beta$ -lattamasi;
- Scarsa stabilità metabolica

### •II<sup>^</sup> GENERAZIONE:

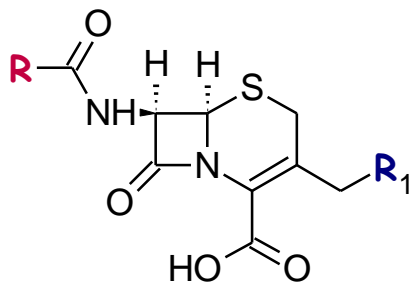
- Aumento di attività contro alcuni **Gram -**: *H.influenza*, *Enterobacter*, *Bacteroides fragilis*;
- **Aumentata stabilità alle  $\beta$ -lattamasi;**
- Maggiore stabilità metabolica.

### •III<sup>^</sup> GENERAZIONE:

- Spettro antimicrobico spostato verso i **Gram -** ,  
esteso a *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*,  
*Enterobatteri*, *Serratia marcescens*
- Aumentata stabilità alle  $\beta$ -lattamasi

### •IV<sup>^</sup> GENERAZIONE:

- Spettro antimicrobico caratterizzato da una  
aumentata attività antistafilococcica e una più  
estesa attività contro i **Gram -**
- Aumentata stabilità alle  $\beta$ -lattamasi di origine  
plasmidica e cromosomica
- Indicate nelle infezioni ospedaliere



## I<sup>^</sup> GENERAZIONE

(anni '60)

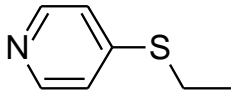
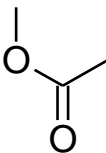
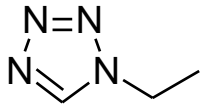
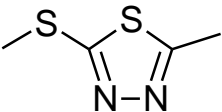
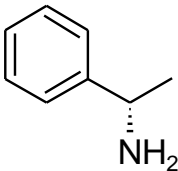
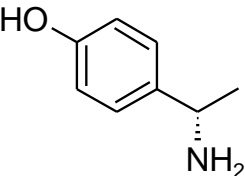
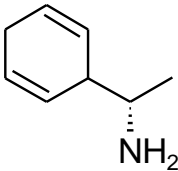
- permeano la membrana esterna Gram - (più facilmente delle penicilline)

- Buona attività contro i Gram +, modesta contro i Gram -;

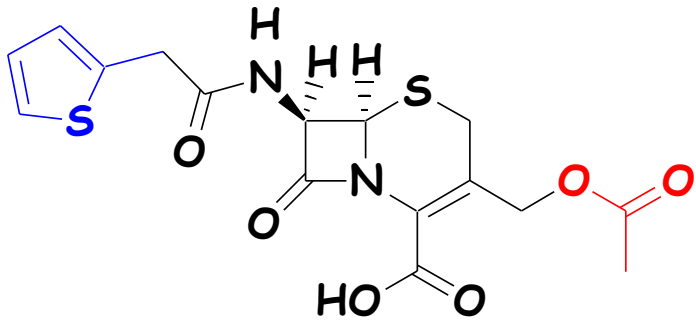
- Inattive contro: **Enterococchi e MRSA;**

- Poco stabili alle  $\beta$ -lattamasi;

- Scarsa stabilità metabolica

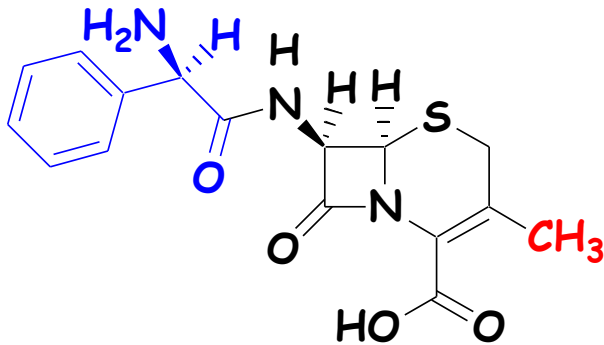
R	R <sub>1</sub>	OS	note
		n	Cefapirina
		n	Cefazolina ( <i>Cefamezin, ..., Totacef</i> ) gruppo 2-tiometil-tiadiazolico in C-3 (buon gruppo uscente). Attività più estesa della cefalotina contro i Gram-
	H	y	Cefalexina ( <i>Ceporex, Keforal, Lafarin</i> ) Catena laterale della ampicillina, Minore potenza (nessun sostituyente "attivante" in C-3) più stabile metabolicamente,
	H	y	Cefadroxile ( <i>Cefadril, Cefos,</i> ) Catena laterale della amoxicillina, Rapidamente e completamente assorbita dal tratto GI.
	H	y	Cefradina ( <i>Ecosporina, Lisacef</i> ) Prolungata durata di azione, correlata ad una lenta escrezione urinaria. Parziale riduzione (cicloesadiene) della catena al C-7.

# Cefalosporine di I<sup>a</sup> generazione



Cefalotina

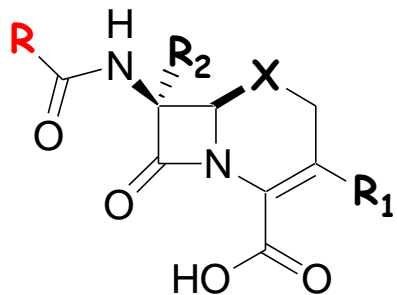
- Più attiva della penicillina G vs. alcuni Gram -
- Minore insorgenza di reazioni allergiche
- Più stabile ad alcune  $\beta$ -lattamasi prodotte da *S. aureus*
- **Inattiva vs. *Pseudomonas aeruginosa***
- Scarsamente assorbita da tratto gastroenterico
- Somministrata i.m.
- Metabolizza a 3-idrossimetil derivato [meno attivo] (deacetilazione)



Cefalexina

(Ceporex, Keforal, Lafarin)

- Il metile in 3 non è un buon *leaving group*.
- Il metile in 3 pur riducendo l'attività migliora l'assorbimento per o.s.
- La funzione amminica al carbonio  $\alpha$  compensa la diminuzione di attività legata al metile in 3



## •II<sup>^</sup> GENERAZIONE

- Aumento di attività contro alcuni Gram-: *H. influenza*, *Enterobacter*, *Bacteroides fragilis*.

- Aumentata stabilità alle  $\beta$ -lattamasi

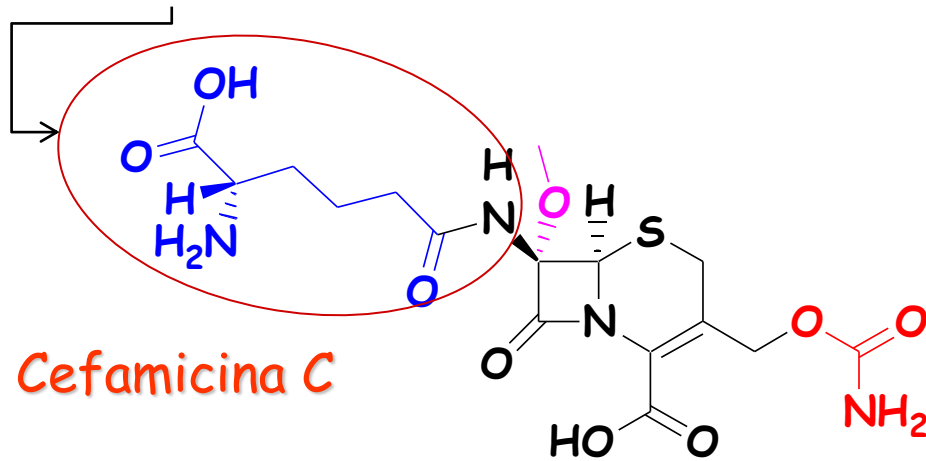
- Maggiore stabilità metabolica

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	note
		H	S	<b>Cefamandolo</b> ( <i>Cefam</i> ,..., <i>Mancef</i> ) Ac. Mandelico in C-7, N-metil-tiotetrazolo (NMTT) aumenta l'attività e previene il metabolismo (nessuna deacetilazione)
		H	S	<b>Cefuroxima</b> ( <i>Biociclin</i> ,..., <i>Zinocep</i> ) funzione syn-metossimica in C-7, > stabilità alle $\beta$ -lattamasi. Il gruppo carbammoilico al C-3 aumenta la stabilità metabolica
			S	<b>Cefoxitina</b> <i>Cefociclin</i> , <i>Mefoxin</i> Appartiene alla sottoclasse delle <b>Cefamicine</b> , caratterizzate da un metossile legato al C-7 con orientamento $\alpha$ che conferisce stabilità alle $\beta$ -lattamasi. .
	Cl	H	S	<b>Cefacloro</b> <i>Cefclor</i> , <i>Panacef</i> Catena laterale della ampicillina C-7, Cl in C-3 rende metabolicamente stabile > assorbimento OS.
	Cl	H	C	<b>Loracarbef</b> Un carbacefeme totalmente sintetico analogo del cefacloro Maggiore stabilità Maggiore potenza. OS

# Cefalosporine di II<sup>a</sup> generazione:

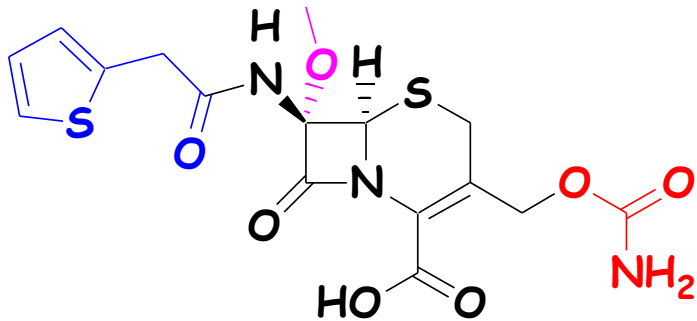
## Cefamicine (sostituzione C7- $\alpha$ )

ac. aminoadipico



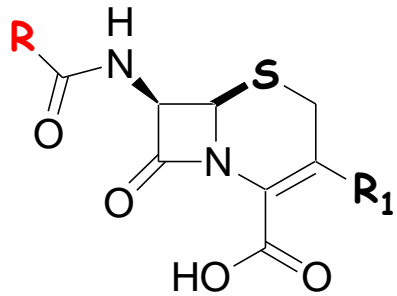
Cefamicina C

- Isolata da una cultura di *Streptomyces clavuligerus*
- Primo  $\beta$ -lattame isolato da fonte batterica
- Metossile in 7  $\alpha$ ;
- Funzione uretanica in 3



Cefoxitina

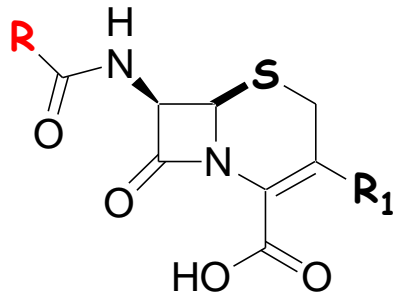
- Spettro più ampio delle cefalosporine di I<sup>a</sup> gen.
- Maggiore resistenza alle  $\beta$ -lattamasi
- Il gruppo 7-metossi può agire da schermo sterico.
- Il gruppo uretanico è stabile più stabile metabolicamente rispetto all'estere.



### •III<sup>^</sup> GENERAZIONE (A)

- Aumento di attività contro alcuni Gram- : *H. influenza*, *Enterobacter*, *Bacteroides fragilis*.
- Aumentata stabilità alle  $\beta$ -lattamasi
- Maggiore stabilità metabolica

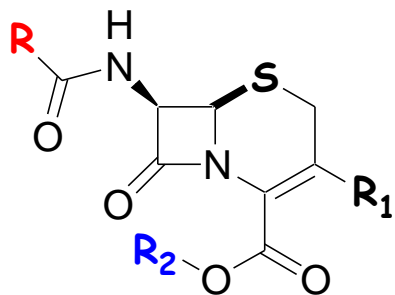
R	R <sub>1</sub>	note
		<p><b>Cefotaxime</b> <i>Cefotaxime, Claforan, Zariviz</i></p> <p>Il gruppo 2-ammino-1,3-tiazolico polare conferisce attività contro i Gram -</p> <p>Il gruppo <i>sin</i>-alcossimminico conferisce resistenza alle <math>\beta</math>-lattamasi</p>
		<p><b>Cefoperazone</b> <i>Cefoper, Farecef</i></p> <p>Cefalosporina ureidica (cfr. catena laterale della piperacillina/amossicillina)</p> <p>Stabile ad alcune cefalosporinasi</p> <p>Catena laterale al C-3 tiometil tetrazolica</p>
	H	<p><b>Ceftizoxima</b> <i>Eposerin</i></p> <p>Rimozione totale della catena laterale al C-3</p> <p>Metabolicamente stabile. .</p>



### •III<sup>^</sup> GENERAZIONE (B)

- Aumento di attività contro alcuni Gram- : H. influenza, Enterobacter, Bacteroides fragilis.
- Aumentata stabilità alle  $\beta$ -lattamasi
- Maggiore stabilità metabolica

R	R <sub>1</sub>	note
		<b>Ceftriaxone</b> <i>Ceftriaxone, Rocefin</i> Il gruppo N-metiltriazindione aumenta il binding alle proteine plasmatiche e rallenta la escrezione renale, Maggior tempo di emivita, Escrezione biliare (diarrea)
		<b>Cefixima</b> <i>Cefixoral, Suprax</i> Gruppo metossilico al C-7 sostituito con un gruppo ossiacetico Gruppo vinilico in C-3 Resistente a molte $\beta$ -lattamasi
	<b>H</b>	<b>Ceftibutene</b> <i>Cedaz, Isocef</i> Gruppo etereo sin-ossimico al C-7 sostituito con una catena cis-etiliden carbossilica Nessuna sostituyente in C-3



### •III<sup>^</sup> GENERAZIONE

(C)

- Aumento di attività contro alcuni Gram- : H. influenza, Enterobacter, Bacteroides fragilis.

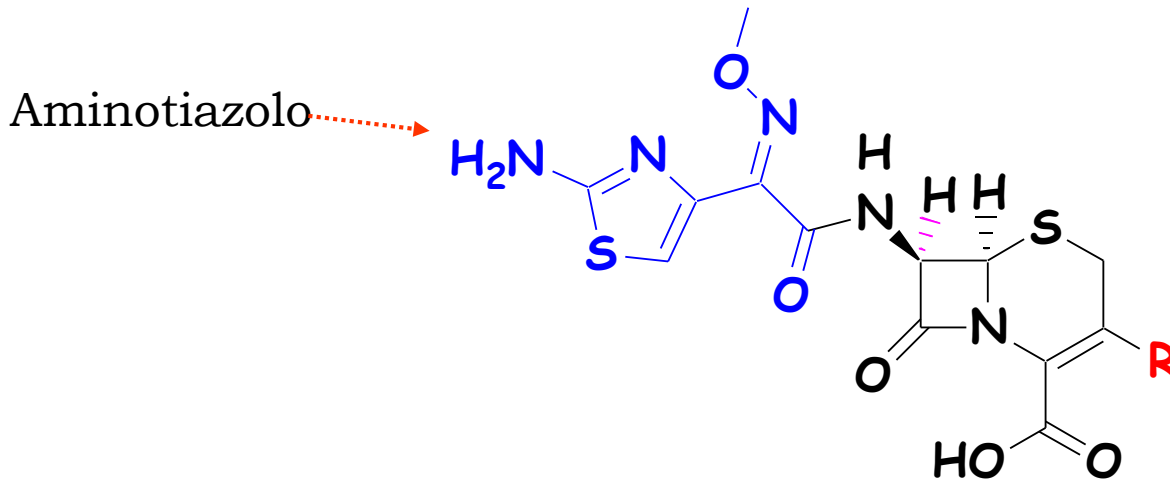
- Aumentata stabilità alle  $\beta$ -lattamasi

- Maggiore stabilità metabolica

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	note
			<p><b>Cefpodoxima proxetile</b> <i>Cefodox, Orelox, Otreon</i></p> <p>Il gruppo metossimminico protegge dalle b-lattamasi</p> <p>Il gruppo amminotiazolico allarga lo spettro antimicrobico e aumenta l'attività antibatterica</p> <p>Il gruppo metossimetilico aumenta l'attività contro i Gram + ed aumenta la stabilità nel tratto gastrointestinale</p> <p>Profarmaco scisso enzimaticamente per dare Cefpodossima (farmaco) acetaldeide, CO<sub>2</sub>, e isopropanolo</p>
		H	<p><b>Cefdinir</b></p> <p>Sin-ossima non sostituita al C-7 (leggero miglioramento Gram+)</p> <p>Gruppo vinilico in C-3 (OS)</p> <p>Resistente a molte <math>\beta</math>-lattamasi (non eccezionale)</p>



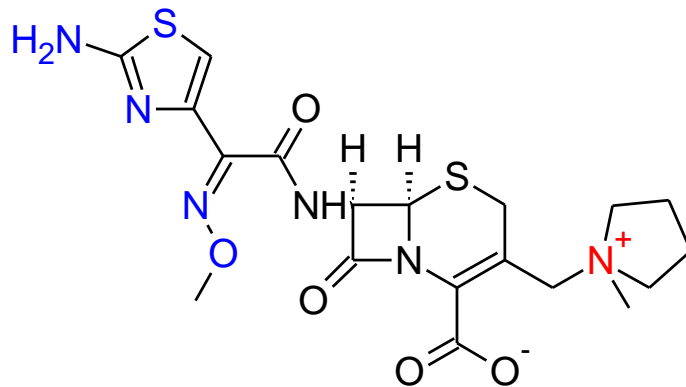
# Cefalosporine di III<sup>a</sup> generazione: Oximinocefalosporine



- L'anello aminotiazolico esalta la penetrazione attraverso la membrana esterna dei Gram – ed incrementa l'affinità verso l'enzima transpeptidasi.
- Attività variabile vs Gram +
- Attività variabile vs. *P. aeruginosa*
- Inattive vs MRSA

# Cefalosporine di IV<sup>a</sup> generazione

- Spettro antimicrobico caratterizzato da una **aumentata attività antistafilococcica e una più estesa attività contro i Gram -** (*P. aeruginosa*, e altri batteri enterici)
- **Aumentata stabilità alle  $\beta$ -lattamasi** di origine plasmidica e cromosomica
- Indicate nelle **infezioni ospedaliere**

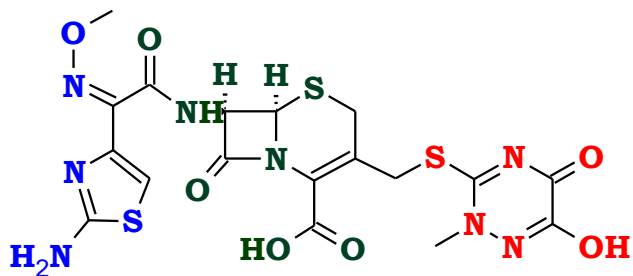


**Cefepime**

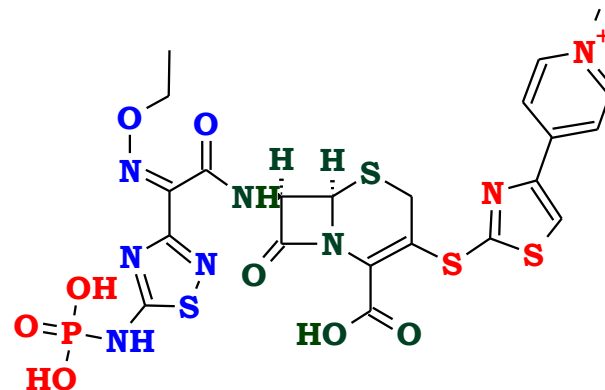
*Cepim, Cepimex, Maxipime,*

- Somministrazione e.v. o i.m.
- Attivo contro Gram+ e Gram -
- Carattere zwitterionico  
(>> penetrazione parete cellulare, > solubilità in acqua)
- Stabile alle  $\beta$ -lattamasi (ESBLs idrolizzano meno cefepime rispetto alle cefalosporine di III generazione)
- **Inattiva contro MRSA**

# cefalosporine con eccellente attività anti-MRSA

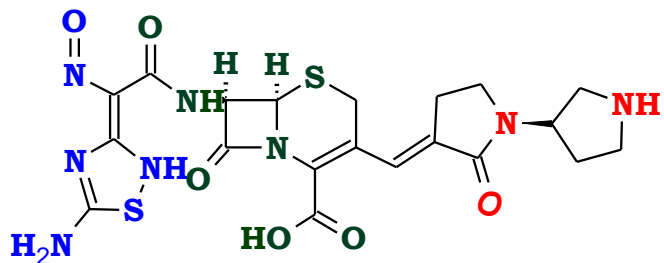


Ceftriaxone (III gen.)

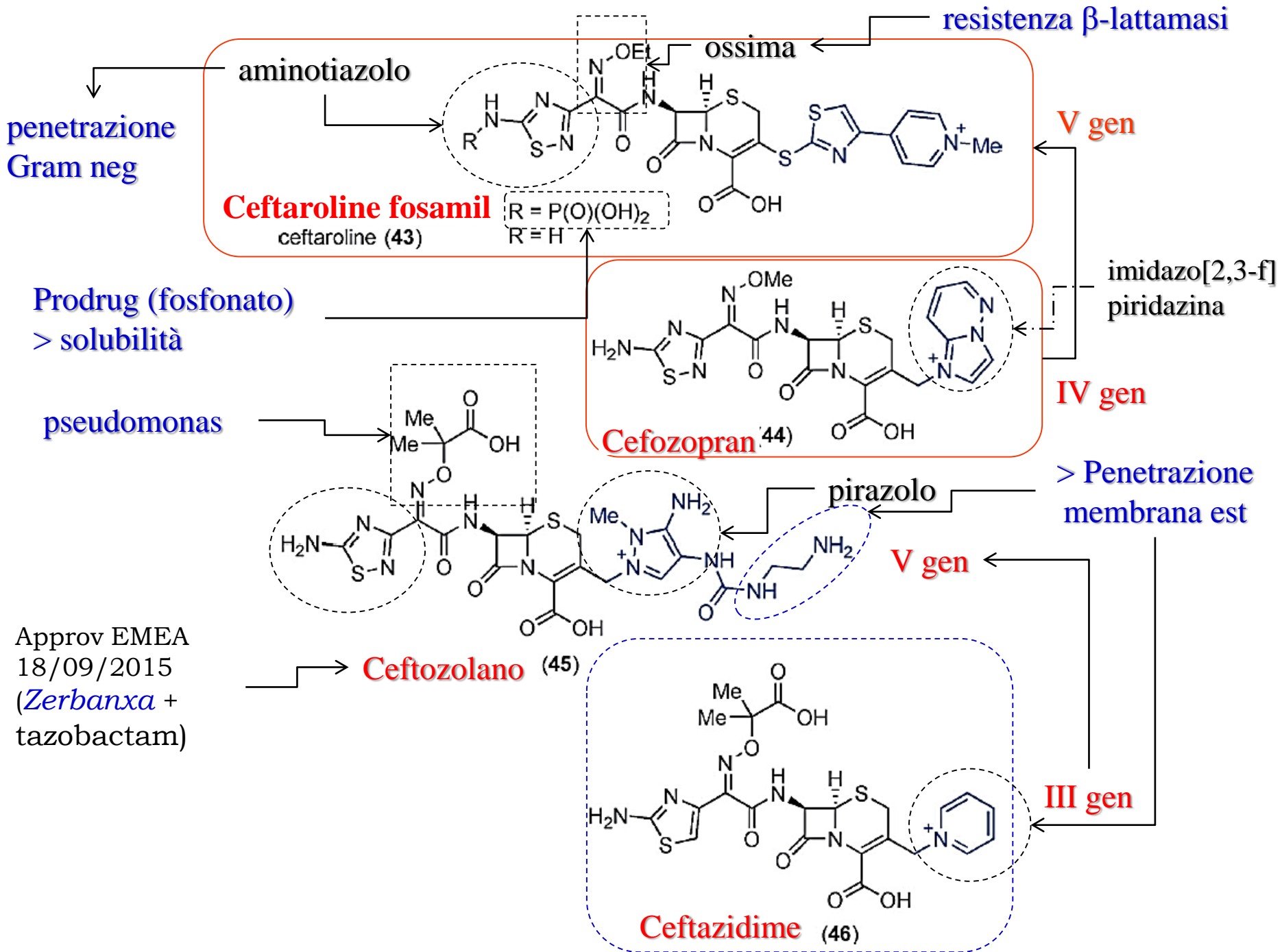


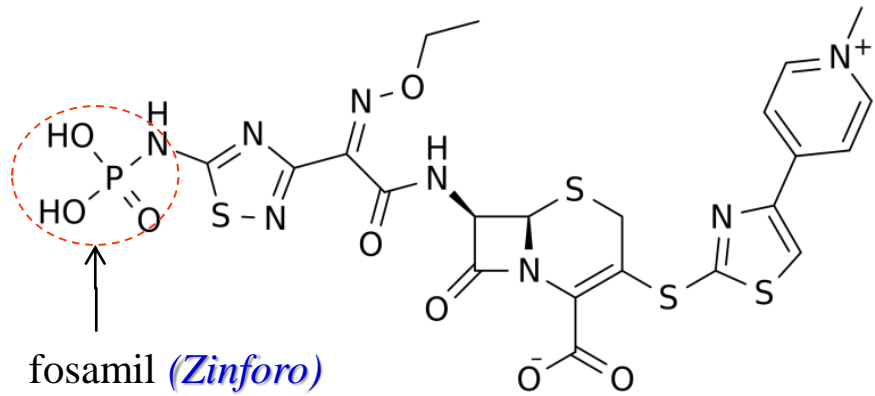
Ceftaroline fosamil

(approva FDA 2010) → (fosfatasi  
metab.) → Ceftaroline



Ceftobiprole

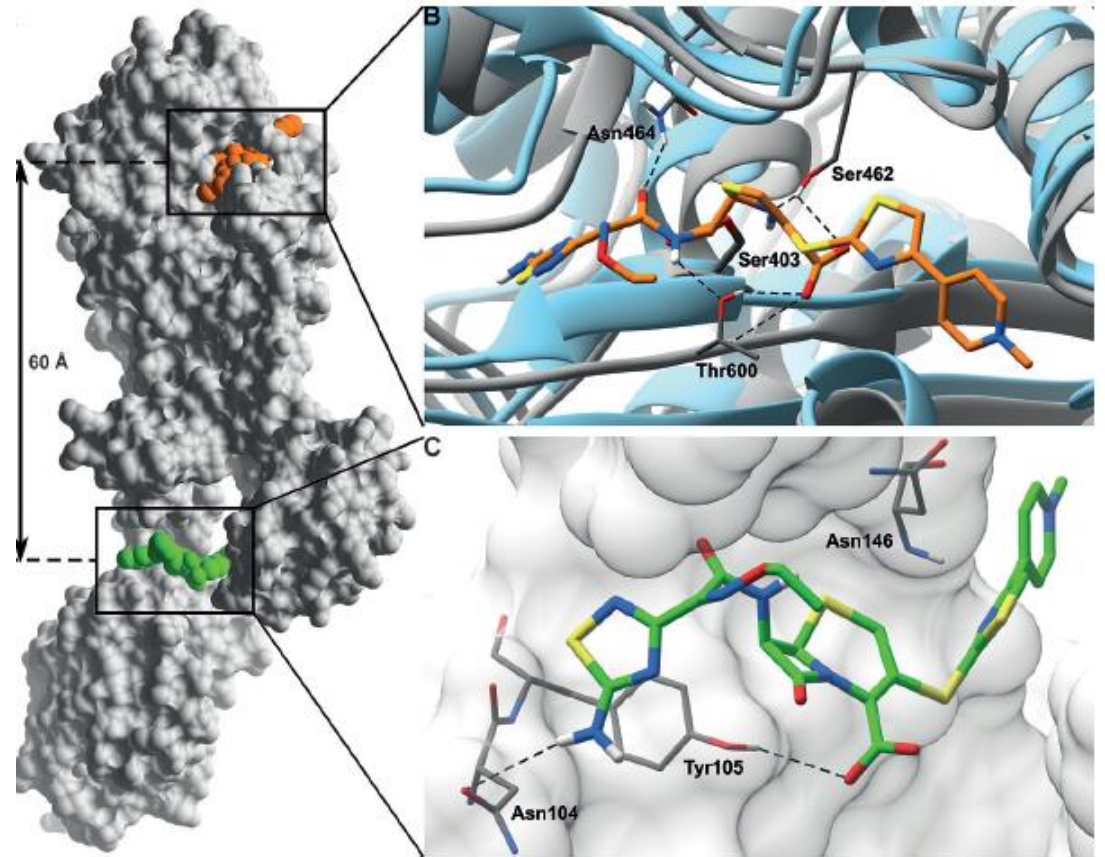




**Ceftaroline:** ampio spettro, infezioni sostenute da molti microorganismi **incluso MRSA** e *Streptococcus pneumoniae* MDR. Non attiva vs *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Enterobacteriaceae* resistenti ai carbapenemi.

Approvata per polmoniti acquisite in comunità, infezioni batteriche  
 Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, osteomieliti (off-label),  
 endocarditi e meningiti.

PBP2a from *S. aureus*



### Oxime moiety

- confers  $\beta$ -lactamase resistance

### Dimethyl acetic acid

- enhances antipseudomonal activity

### Cephalosporin core

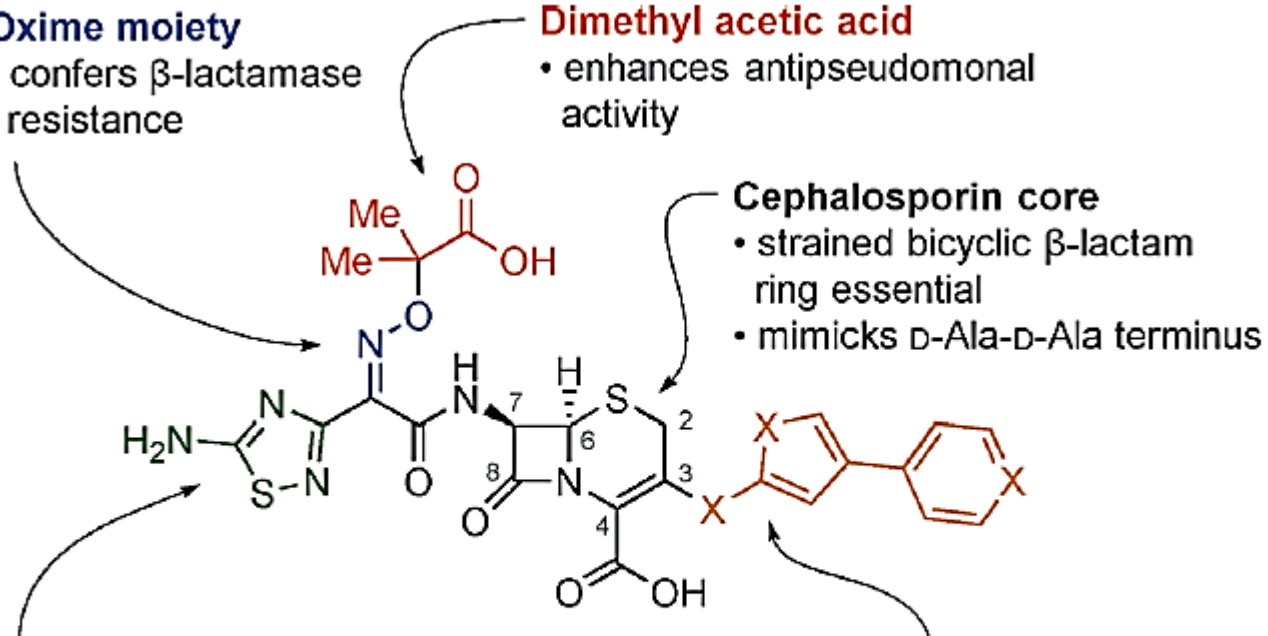
- strained bicyclic  $\beta$ -lactam ring essential
- mimicks D-Ala-D-Ala terminus

### Thiadiazole ring

- helps with Gram-negative penetration
- increases affinity for transpeptidases

### Eastern side chain

- steric hindrance reduces  $\beta$ -lactamase hydrolysis
- helps with binding to PBP2a

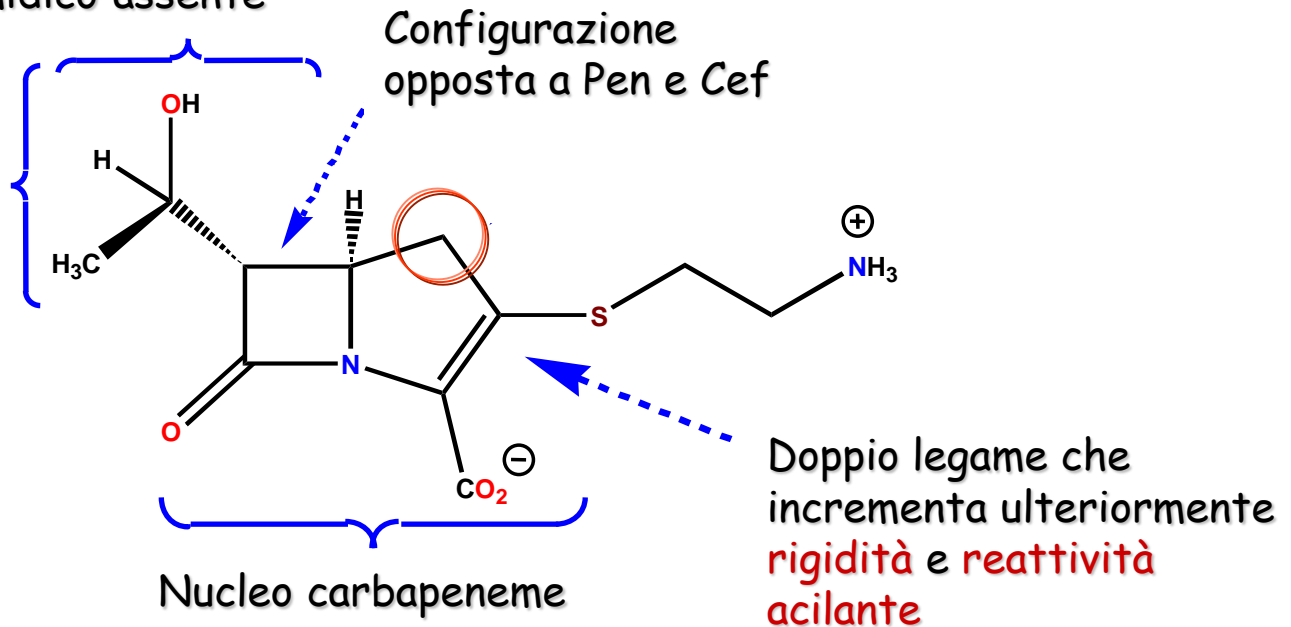


# Antibiotici $\beta$ -lattami non classici

**Tienamicina** (Merck 1976) (*Streptomyces cattleya*)

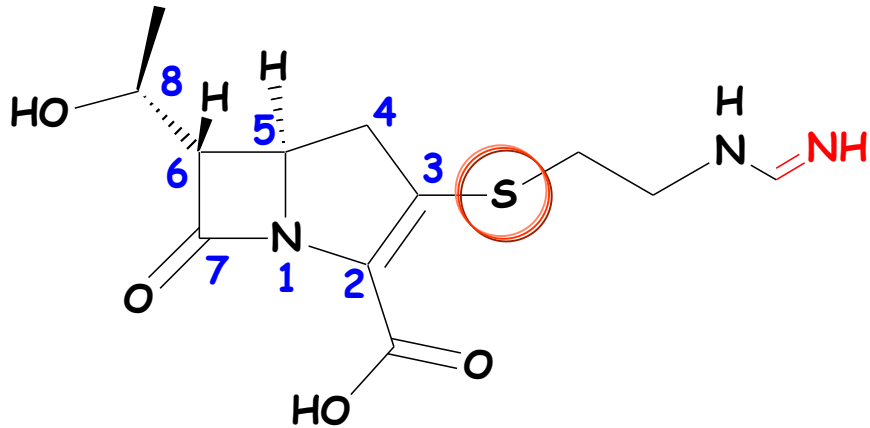
Sostituente acilammidico assente

Importante nella resistenza alle  $\beta$ -lattamasi

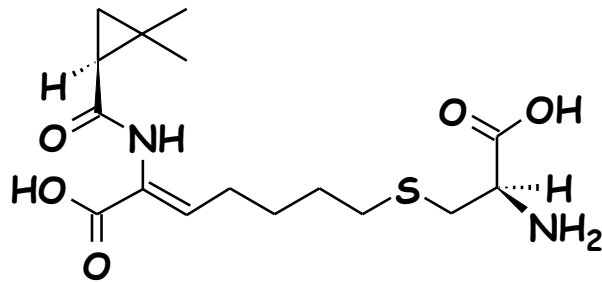


- Elevata potenza ed ampio spettro antimicrobico;
- Attiva vs. *Pseudomonas aeruginosa*;
- Bassa tossicità
- Elevata resistenza alle  $\beta$ -lattamasi
- Mediocre stabilità in soluzione (10 volte meno della Pen G)

**Imipenem:** carbapeneme semisintetico (analogo della tienamicina)  
(*Imipem, Tenacid, Tienam*)



- Atomo di zolfo esociclico;
- Gruppo **ammidinico terminale** al sostituito in C3 responsabile della maggiore stabilità;
- Resistente alle  $\beta$ -lattamasi
- Largo spettro, non attivo per via orale
- Reazioni allergiche
- Idrolisi e disattivazione a livello renale ad opera di una specifica  $\beta$ -lattamasi (deidropeptidasi)



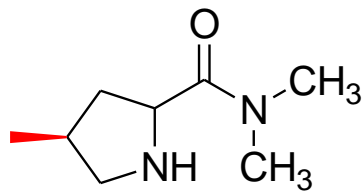
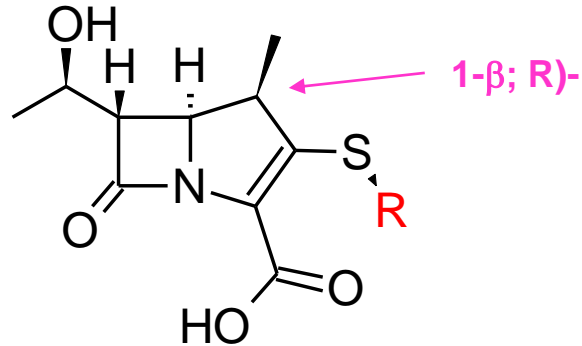
**CILASTATINA:** inibitore della deidropeptidasi

spettro antibiotico più esteso di tutti gli antibiotici beta-lattamici; risultato sinergico di più proprietà:

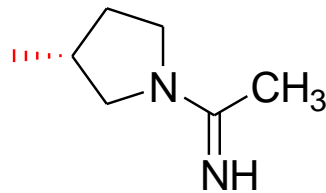
- elevata affinità per PbP2;
- elevata affinità per PbP critiche di Gram-pos;
- stabilità verso le beta-lattamasi (inibitori).
- Nonostante siano potenti induttori di AmpC beta-lattamasi, la loro stabilità assicura ancora un'utile efficacia clinica.



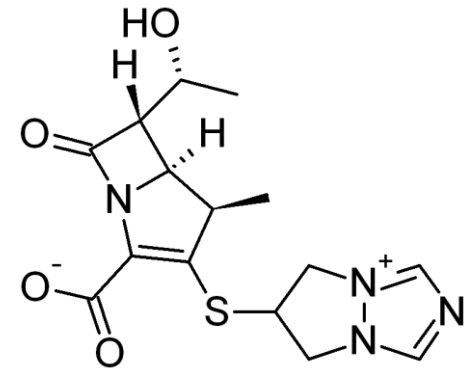
# NUOVI CARBAPENEMI



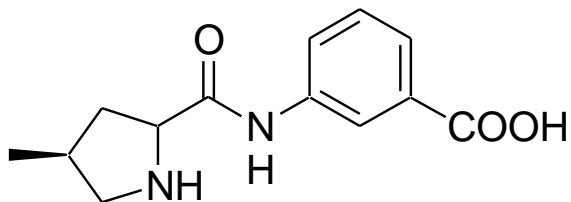
**Meropenem**  
*(Mepem)*



**Panipenem**



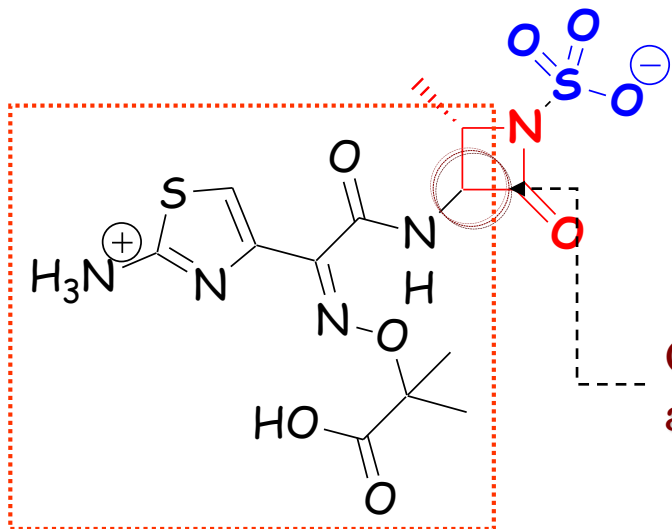
**Biapenem**



**Ertapenem**  
*(Invanz)*

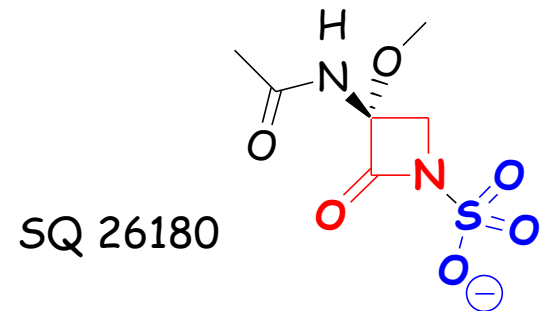
# Monobattami

- 1980: nuova classe di AB- $\beta$ L isolati da batteri (Takeda, Squibb)
- Carbonile  $\beta$ -lattamico attivato da  $-\text{SO}_3\text{H}$
- Il metile al C-4 conferisce stabilità alle  $\beta$ -lattamasi
- Spettro ristretto ai Gram-
- Altamente resistente alle  $\beta$ -lattamasi
- **Aztreonam**: totalmente sintetico, usato in alternativa agli AB aminoglicosidici e cefalosporine di terza generazione.

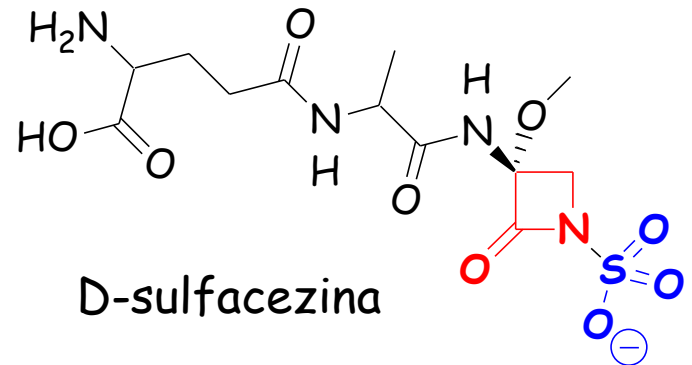


**Aztreonam**

(Primibactam) binds specifically to PBP-3



SQ 26180



D-sulfacezina

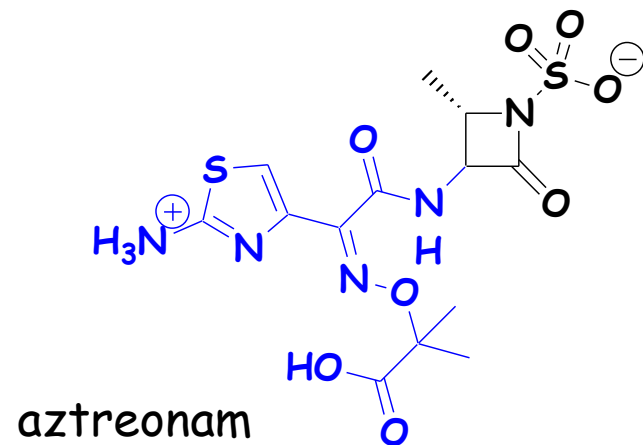
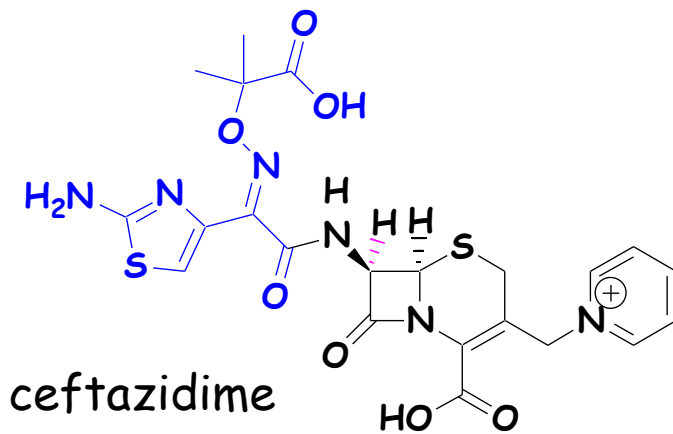
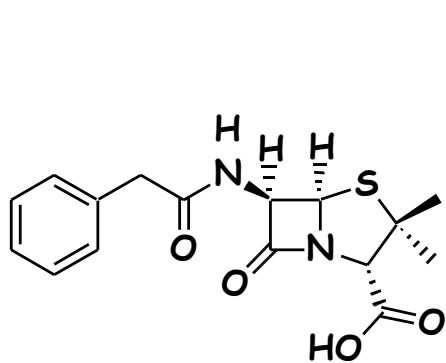


Table 14.13 *In Vitro* Antibacterial Activity of Monobactams and Analogs<sup>a,b</sup>

Organism	Pen G	CAZ	(204)	AZTR (205)	CAR (206)	TIG (207)	(208)	(209)	OXIM (210)
<i>E. coli</i> neg	>100	0.4	50->100	0.1-0.2	0.1-0.2	0.4-0.8	0.4-0.8	0.4-0.8	0.25-0.5
<i>K. aerogenes</i> neg	12.5->100	0.1-1.6	50	0.2->100		0.4-0.8	0.4-0.8	0.4->100	
<i>E. cloacae</i> neg	25->100	0.2->100	>100	0.01-50	0.25-16	0.8-50	0.8->100	0.8-50	1->64
<i>P. rettgeri</i> neg	3.1	<0.05	25	0.05	0.06-0.12	<0.05	0.2	<0.05-0.4	0.12
<i>P. aeruginosa</i> neg	>100	1.6	>100	3.1	1-4	1.6->100	0.3->100	0.8-12.5	>64
<i>S. aureus</i> pos	0.05-3.1	12.5	3.1-6.3	>100	>128				>64

