

Dobrodošli na  
prvo predavanje iz predmeta

## Farmaceutska hemija II

Predavač: Prof. dr Zorica Vujić



### O predavaču

- Diplomirani farmaceut
- Doktor farmaceutskih nauka (2001)
- Specijalista Ispitivanja i kontrole lekova (2002)
- Specijalista Puštanja leka u promet(2012)
- Posledoktorske studije iz medicinske hemije, Farmaceutski fakultet, Univerzitet Illinois (2003-2004), Čikago

Katedra za farmaceutsku hemiju  
E-mail: [zvujic@pharmacy.bg.ac.rs](mailto:zvujic@pharmacy.bg.ac.rs)

Prisustvo na predavanjima: 10 poena

Laboratorijske vežbe i kolokvijum: 20 poena

Oslobađajući kolokvijum: 20 poena

Pismeni ispit: 50 poena

Sadržaj:


#### OSLOBAĐAJUĆI KOLOKVIJUM

1. Antimikrobni lekovi: Antibiotici, Sulfonamidi, Uroantiseptici;


#### ISPIT

Antimikotici, Antituberkulotici, Antiparazitici, Lokalni antiinfektivni;

2. Antivirotici;
3. Antineoplastici;
4. Steroidi;
5. Vitamini.



## Literatura



- William Foye, Thomas Lemke, David Williams; **Principles of Medicinal Chemistry**, V ed, 2002, Willams & Wilkins, Baltimore, USA
- Wilson E. Gisvold J. B; **Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry**, Lippincott Company, London, Philadelphia, New York, 2004.
- Thomas Nogrady; **Medicinal Chemistry, A Biomedical Approach**, 2nd edition, Oxford University Press, New York
- Gareth Thomas, **Medicinal Chemistry, An introduction**, John Wiley & Sons, Ltd, England
- D. Radulović, S. Vladimirov; **Farmaceutska hemija I**, Beograd 2005.
- **Internet** (google, yahoo...)
- **Ostalo** (udžbenici, časopisi...)

## ANTIMIKROBNI LEKOVI

- L.Pasteur i Joubert: dva soja različitih mikroorganizama u istom hranljivom mediju mogu međusobno štetno delovati jedni na druge: *antibiosis*;
- Početak XX veka sinteza velikog broja organometalnih jedinjenja i boja;
- **Gerhard Domagk**-infektivne bolesti izazvane bakterijom *Streptococcus pyogenes*; prontosil; **Nobelova nagrada 1939.g**;
- **Alexander Fleming**-1928: *Penicillium* stvara jedinjenje koje dovodi do lize bakterijskih ćelija; **Nobelova nagrada 1945.g**;
- Streptomycin (1943.), hloramfenikol (1947.g), hlortetraciklin (1948.g), neomicin (1949.g) i eritromicin (1952.g).

## ANTIMIKROBNI LEKOVI

### -ANTIBIOTICI-

Paster, 1877 g, *antibioza*  
Fleming, 1928 g, *Penicillium*




**Alexander Fleming**  
1881-1955

Antibiotici su **metaboliti** mikroorganizama ili njihovi **polusintetski** i sintetski analozi koji zaustavljaju rast ili ubijaju druge mikroorganizme.

**Antibiotik:**

- Netoksičan u terapijskim dozama
- Hemijski stabilan
- Pogodne fizičko-hemijske osobine
- Povoljnu biorasploživost i bpe
- Ne izaziva alergijske reakcije i nije podložan rezistenciji
- Specifičan ili širok antimikrobni spektar

**Sintetski antimikrobni lekovi:** sulfonamidi, fluorohinoloni, oksazolidinioni

**Prema dejstvu na bakterije:**

Bakteriostatici

Baktericidi (samo bakterije u fazi deobe)

**Nomenklatura:**

CAS, IUPAC, INN (generička imena):

Soj mikroorganizama (streptomycin, penicilin, cefamicin...)

Hemijska struktura (tetraciklini, antraciklini, cikloserin...)

Izazivač (antibakterijski, antivirusni, antimikotici, antiprotozoici...)

**Prema hemijskoj strukturi:**Derivati aminokiselina,  $\beta$ -laktam, aminoglikozidi, tetraciklini, antraciklini, makrolidi, polienski makrolidi, piranozidi, ansamicini, polipeptidni, glikopeptidni i dr.**Prema mehanizmu delovanja:**

&gt; Čelijski zid (penicilini, cefalosporini)

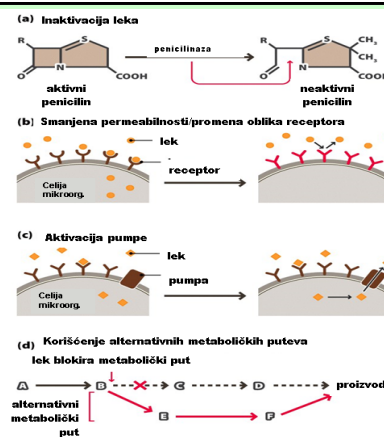
&gt; Menjaju propustljivost čelijske membrane (polienski makrolidi)

&gt; Sintezu proteina (aminoglikozidni, tetraciklini, hloramfenikol, linkomicini)

&gt; Sintezu nukleinskih kiselina (rifamicini, sulfonamidi, hinoloni)

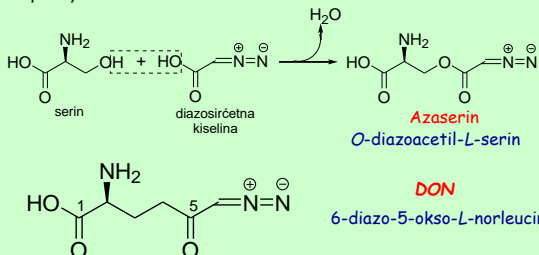
**MEHANIZAM REZISTENCIJE BAKTERIJA PREMA ANTIBIOTICIMA**

- o Rezistencija-permanentna, **stežena**, ukrštena
- o enzimska inhibicija (*beta-laktamaze*);
- o promena propustljivosti spoljašnje i unutrašnje membrane bakterija;
- o pojačana eliminacija antibiotika iz bakterijskih ćelija;
- o promene na mestu vezivanja antibiotika na čelijskom zidu ili *ciljnog enzima* za koji se antibiotik vezuje;
- o spontana i indukovana mutacija gena koji učestvuju u sintezi proteina, odnosno nukleinskih kiselina na koje lek utiče (fluoro-hinoloni);
- o stvaranje odgovarajućih bioloških i biohemijskih uslova (genska ekspresija koja omogućava biosintezu odgovarajućih enzima) za preuzimanje metabolita iz spoljne (životne) sredine patogena.



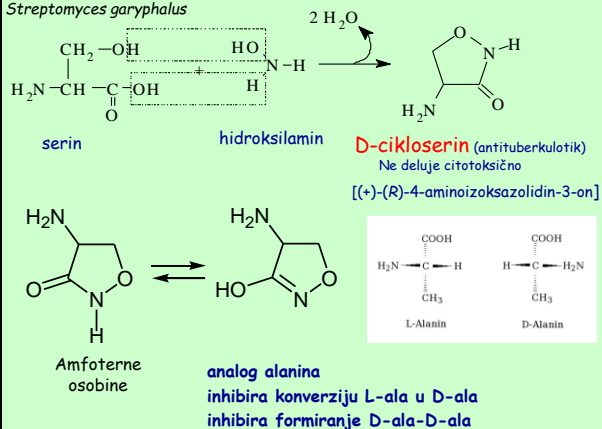
**ANTIBIOTICI-DERIVATI AMINOKISELINA**

*Streptomyces*



Inhibiraju biosintezu pirimidinskih baza, antimetaboliti.  
 Antimikrobno i citotoksično dejstvo, u eksperimentalnoj medicini.

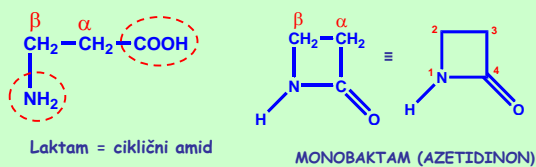
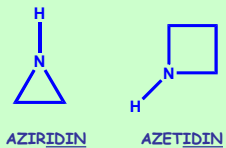
*Streptomyces garyphalus*



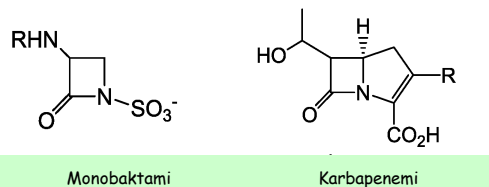
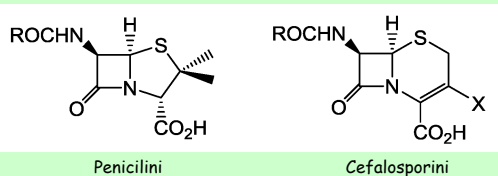
**β-LAKTAM ANTIBIOTICI**

Jednostavni peptidi, najmanje toksični, veliki terapijski značaj.

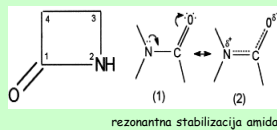
- Penicilini
- Cefalosporini
- Inhibitori β-laktamaze
- Monobaktami



Jedinjenja koja sadrže β-laktamski prsten:



### Nestabilnost $\beta$ -laktamskog prstena

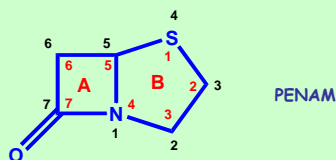
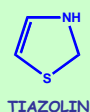
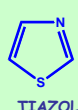
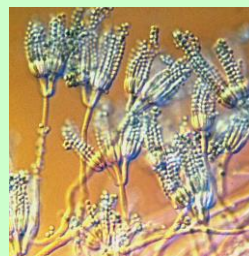


Veze između C i N atoma ima karakter pi veze (ograničena konformaciona fleksibilnost);

Kondenzovanje  $\beta$ -laktamskog prstena sa tiazolidinom i tiazinom utiče na planarnost laktamske veze azetidinona i inhibira rezonantnu stabilizaciju laktamskog azota i karbonilne grupe.

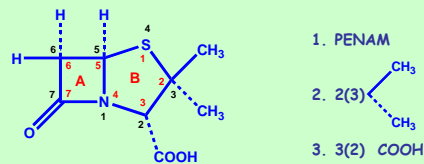
Osetljiv na reakcije hidrolize

### Penicilini



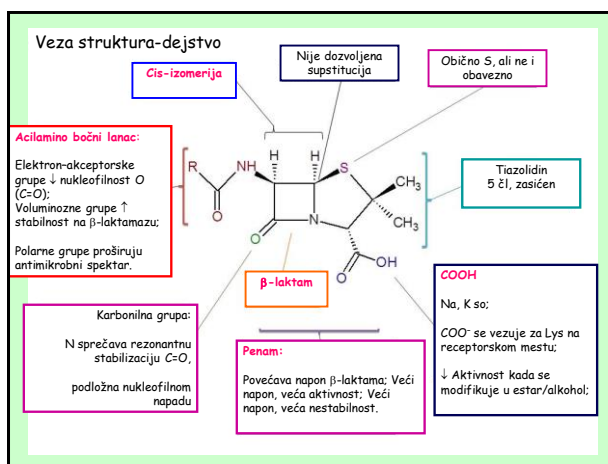
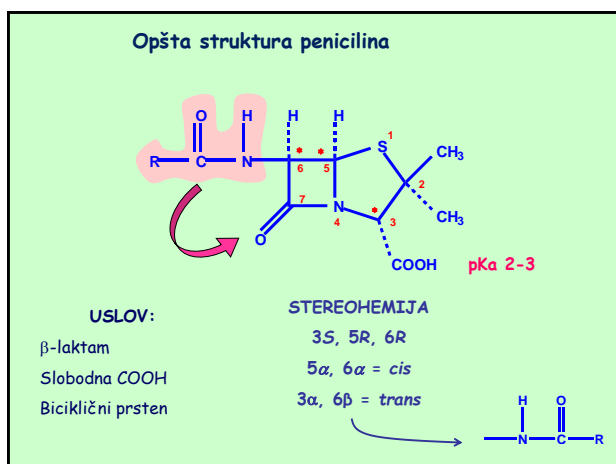
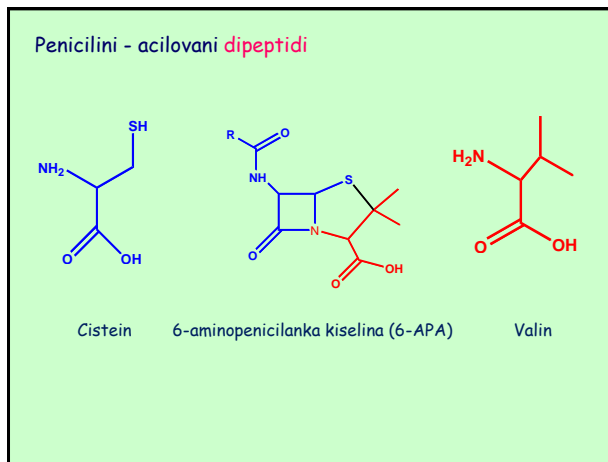
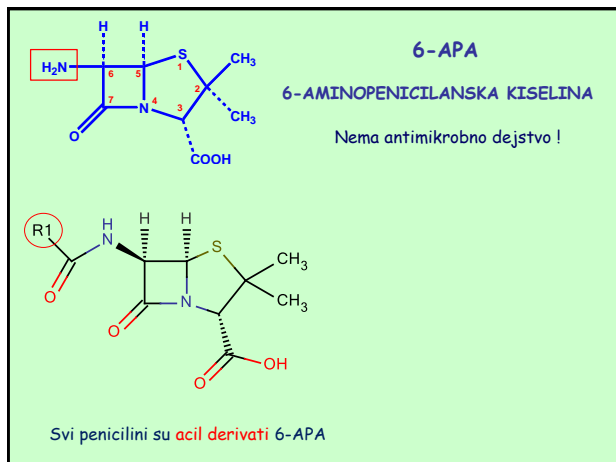
4-TIA-1-AZABICIKLO [3.2.0] HEPTAN-7-ON (IUPAC)

1-TIA-4-AZABICIKLO [3.2.0] HEPTAN-7-ON (Chemical Abstract)

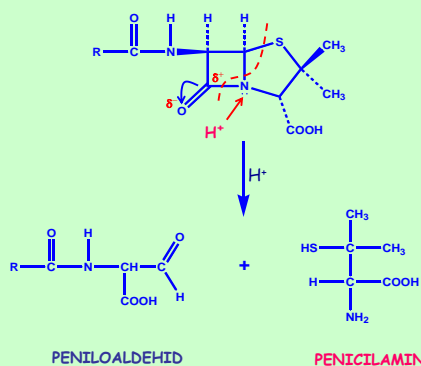


PENICILANSKA KISELINA

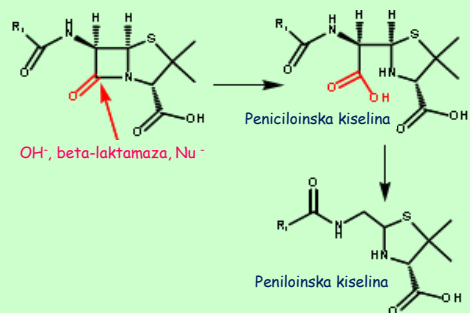
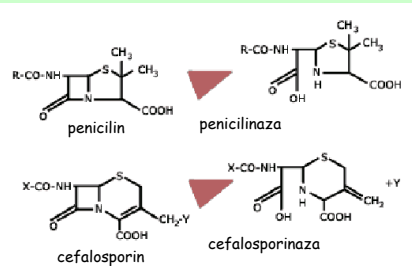
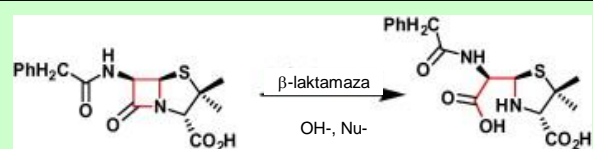
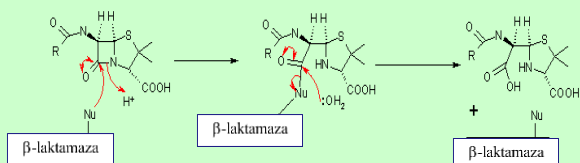
2,2-dimetil-penam-3 $\alpha$ -karbonska kiselina

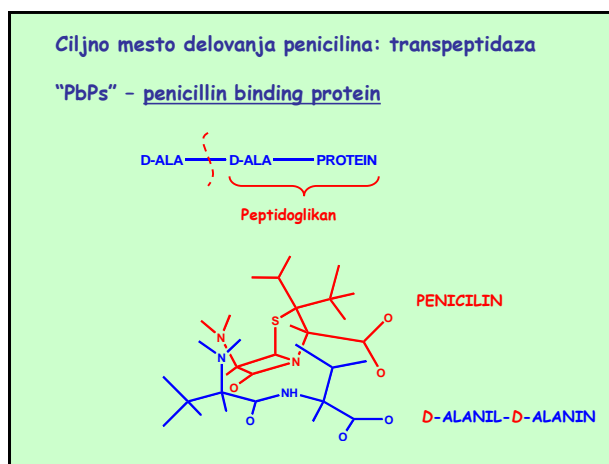
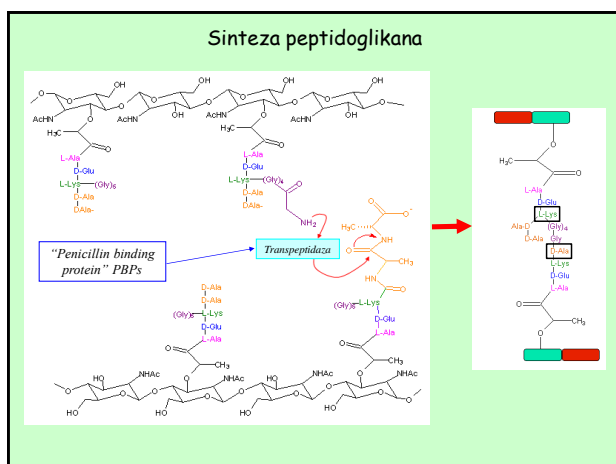
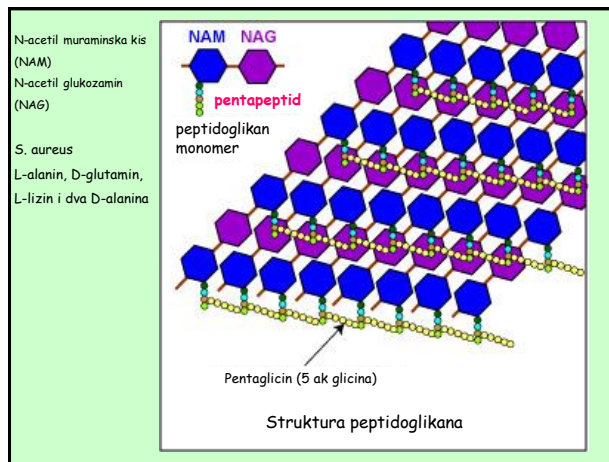
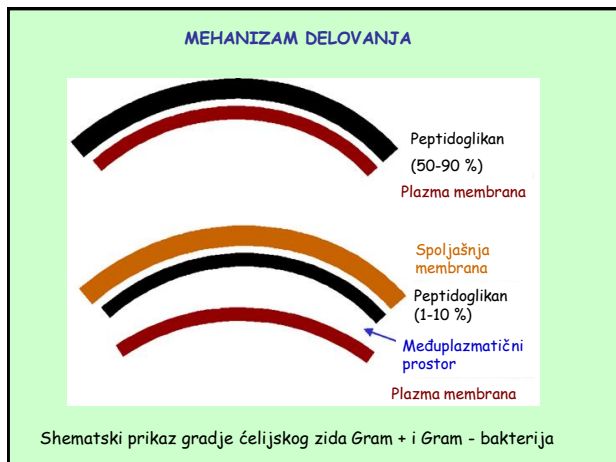


## Stabilnost penicilina u kiseljoj sredini

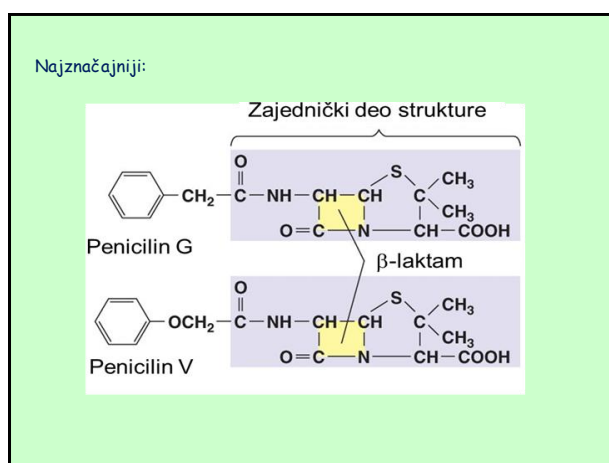
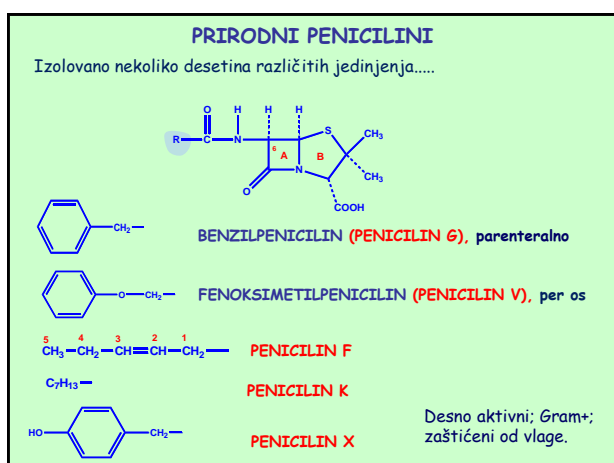
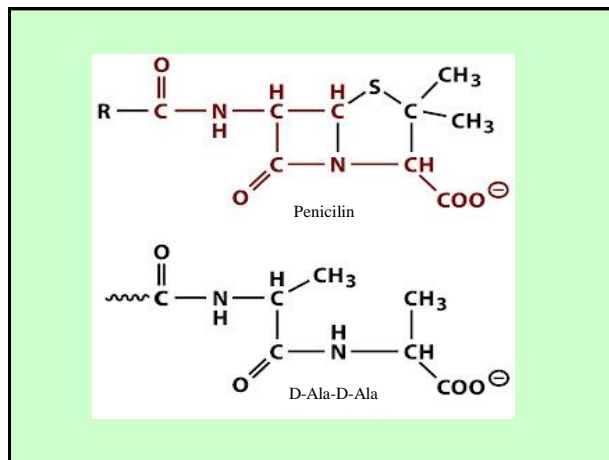
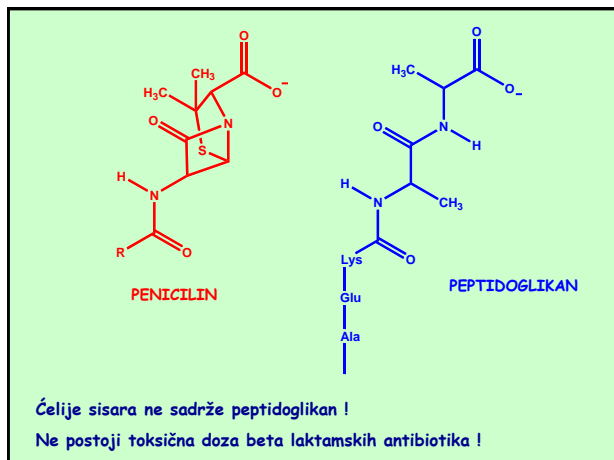


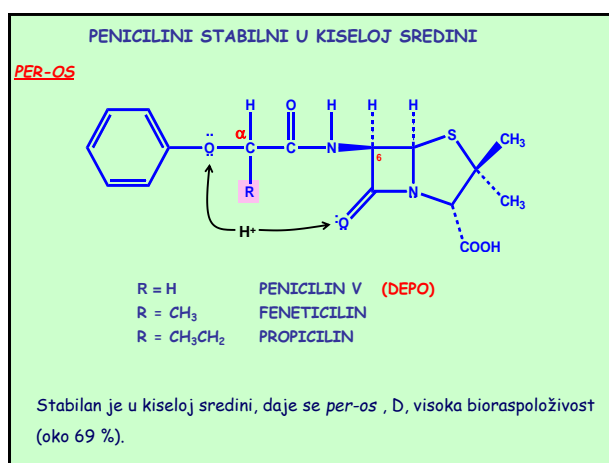
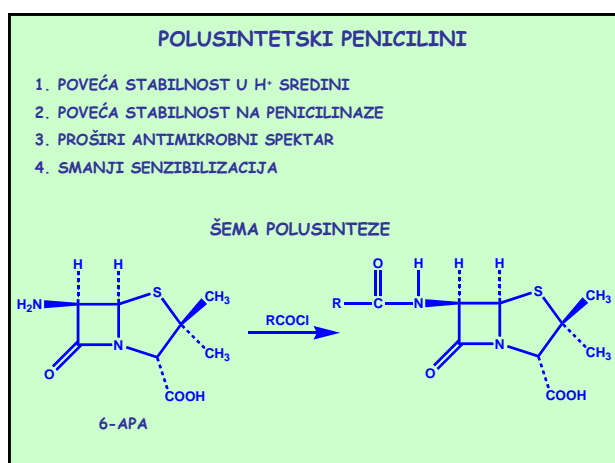
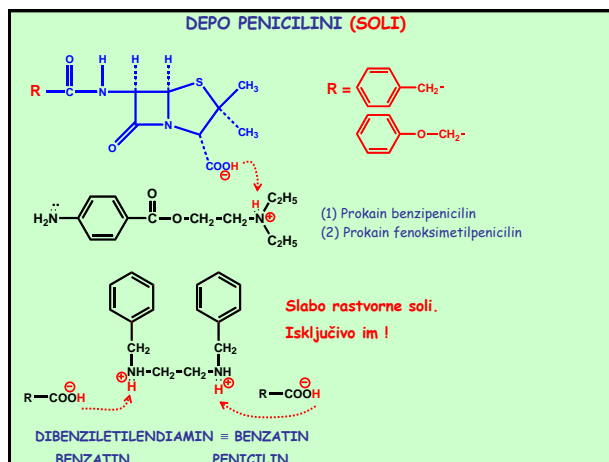
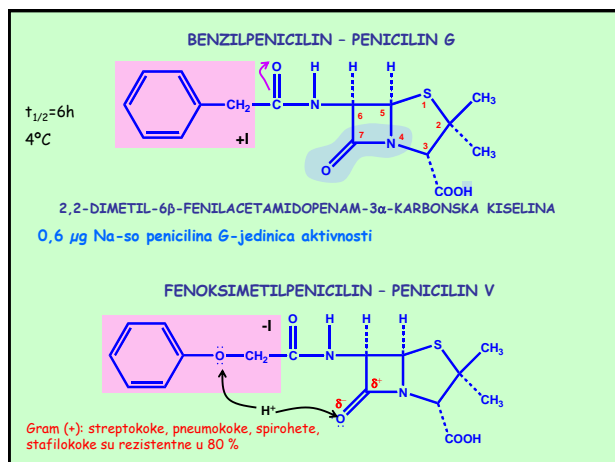
## Stabilnost penicilina u baznoj sredini

Inaktivacija penicilina  $\beta$ -laktamazom



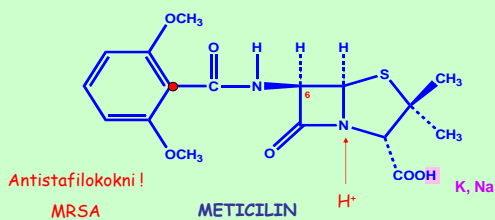






PENICILINI STABILNI NA PENICILINAZU  
- NESTABILNI U H<sup>+</sup> SREDINI -

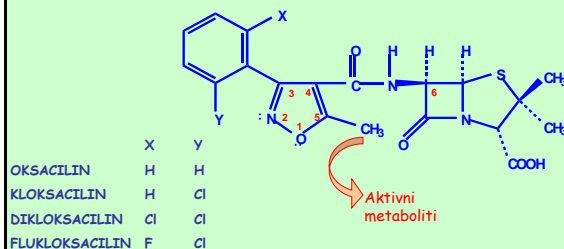
PARENTERALNI PENICILINI



[2S-(2α,5α,6β)]-6-[(2,6-dimetoksibenzoil)amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabicyklo-[3.2.0]heptan-2-karboksilat-natrijum

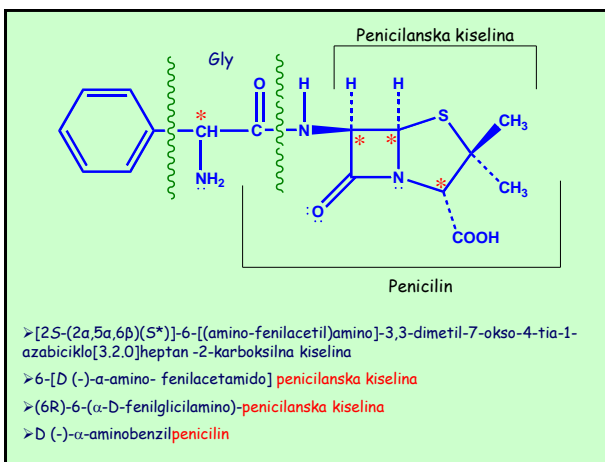
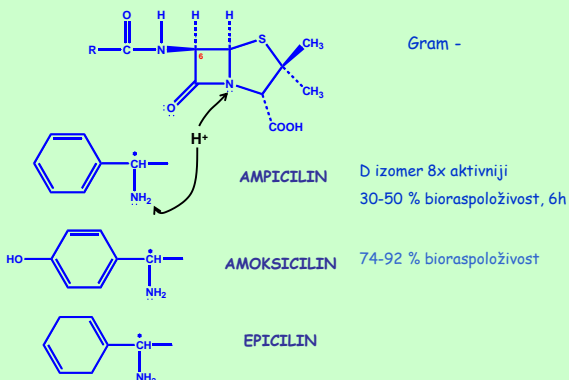
PENICILINI STABILNI NA PENICILINAZU -STABILNI U H<sup>+</sup> SREDINI

IZOKSAZOL PENICILINI



-kod infekcija stafilokokama rezistentnim na benzilpenicilin  
-neaktivni su prema gram-negativnim patogenima, slabiji su od prirodnih penicilina

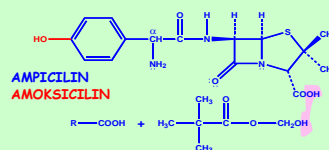
PENICILINI **PROŠIRENOG** SPEKTRA DELOVANJA -STABILNI U H<sup>+</sup> SREDINI (aminopenicilini)



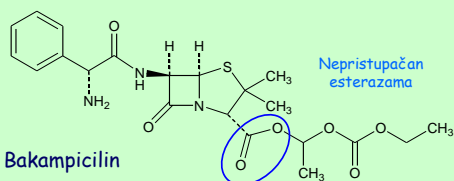
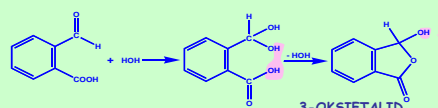
Derivatizacijom slobodne amino i karboksilne grupe ampilicila, dobijeni su **lipofiliji proizvodi** (prodrug supstance) sa većom bioraspoloživošću (ne gradi se zwitter jon).

Prodrug supstance hidrolizuje u duodenumu, u uslovima slabo bazne sredine i pod uticajem esteraza (koje stvara saprofitna mikroflora) što dovodi do potpunije resorpcije leka u aktivnom obliku.

### Pro drug ampilicina

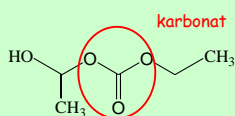


### PIVALOIKOSIMETIL (dvostruki estar)-PIVAMPICILIN

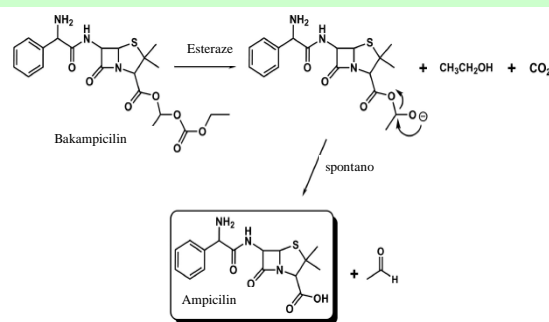


Nepristupačan esterazama

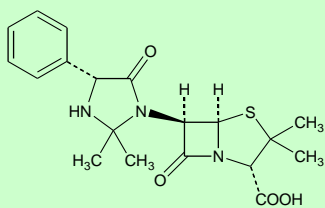
Bakampicilin je C2 estar ampilicina i alkohola hidroksidietil- karbonata.



Kontroliše se brzina oslobađanja aktivnog oblika leka.



Dvostepena hidrolitička reakcija

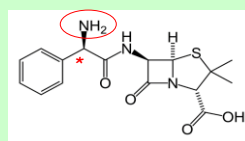


Hetacilin

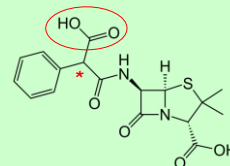
Kondenzacijom ampicilina sa acetonom.

Smanjene bazne osobine amino grupe, smanjena protonacija u želucu, povećana bioraspoloživost.

PENICILINI PROŠIRENOG SPEKTRA DEJSTVA -  
NESTABILNI U H<sup>+</sup> SREDINI I β-LAKTAMAZE

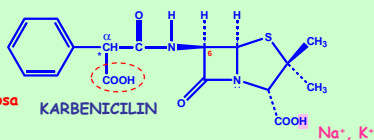


Ampicilin



Karbenicilin

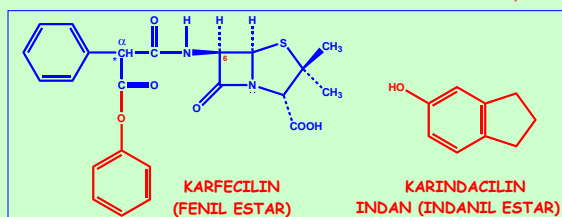
PENICILINI PROŠIRENOG SPEKTRA DEJSTVA -  
NESTABILNI U H<sup>+</sup> SREDINI I β-LAKTAMAZE



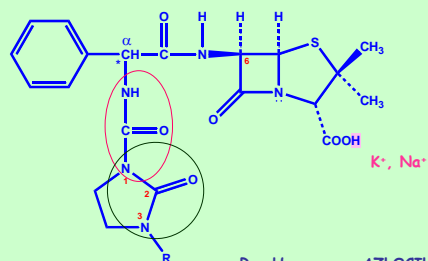
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Proteus* vrste

KARBENICILIN

Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>

KARFECILIN  
(FENIL ESTAR)KARINDACILIN  
INDAN (INDANIL ESTAR)

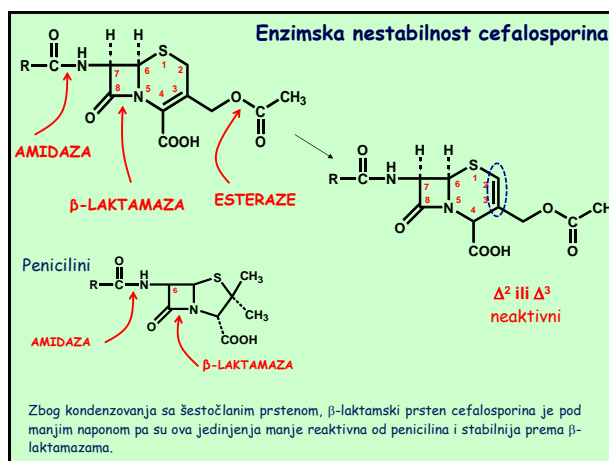
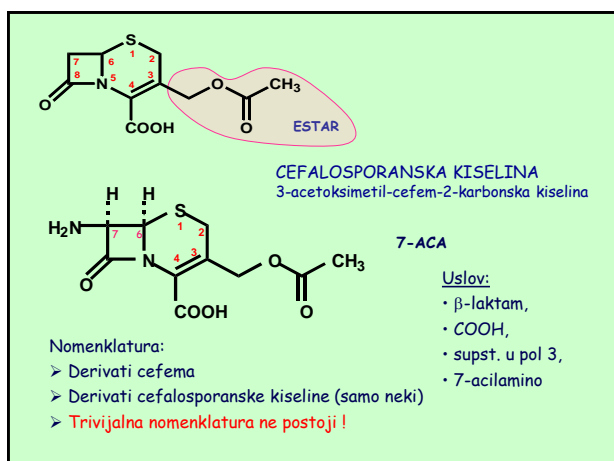
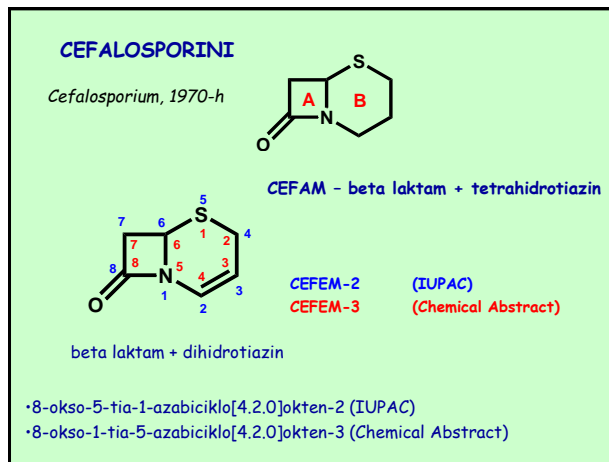
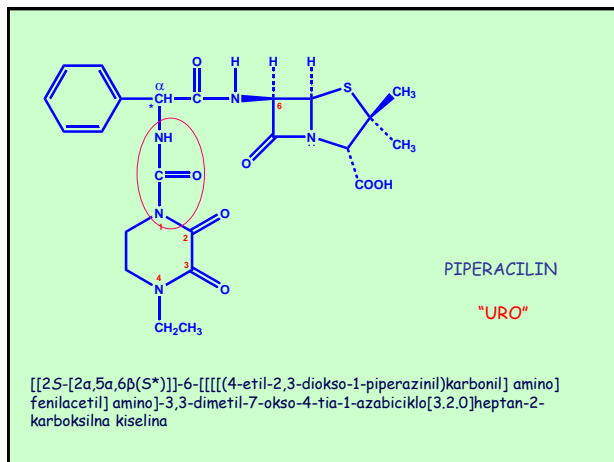
UREIDO PENICILINI - ACILUREIDO PENICILINI -  
PROŠIRENOG SPEKTRA - PARENTERALNI

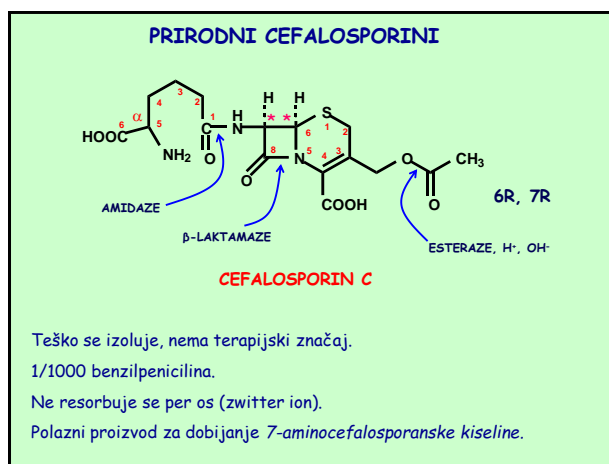
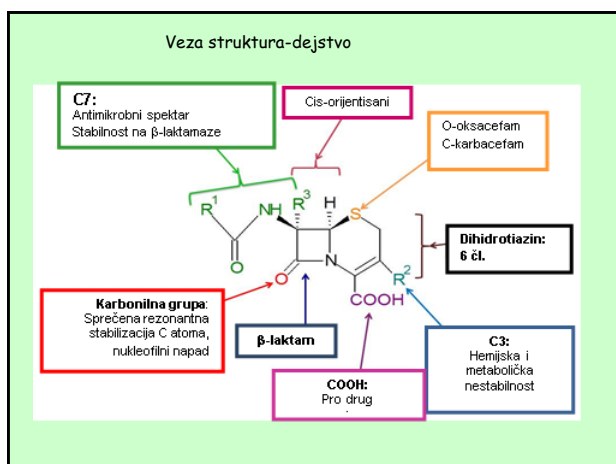
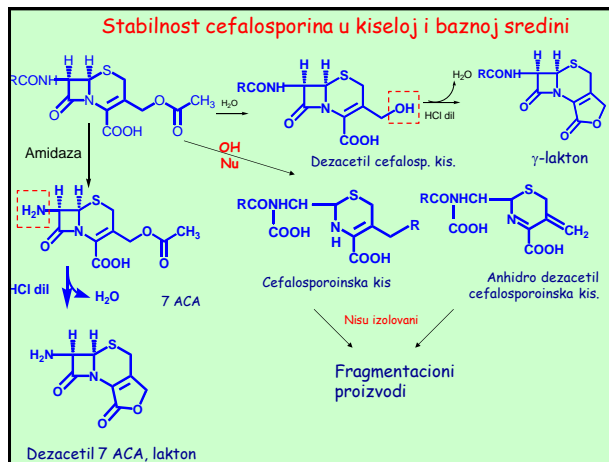
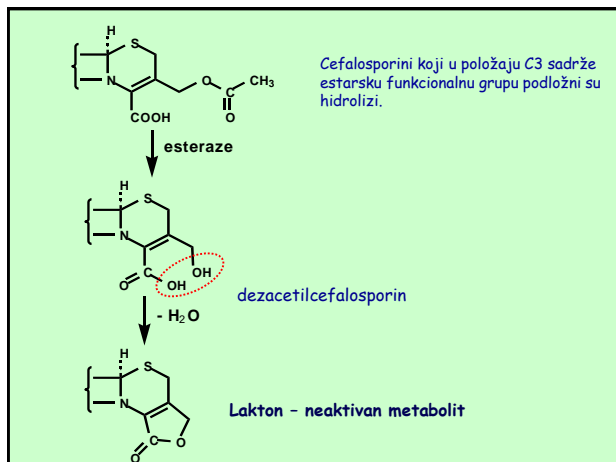


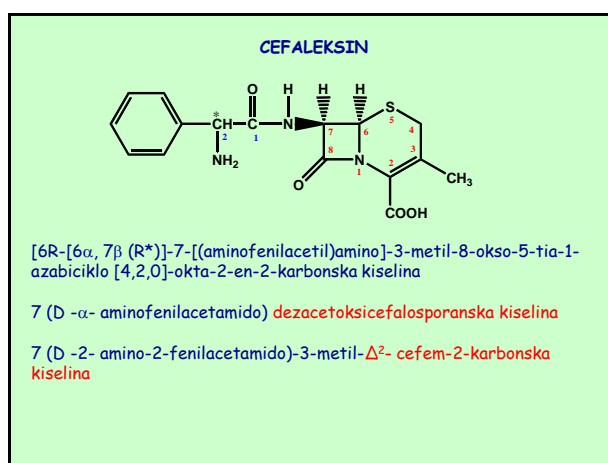
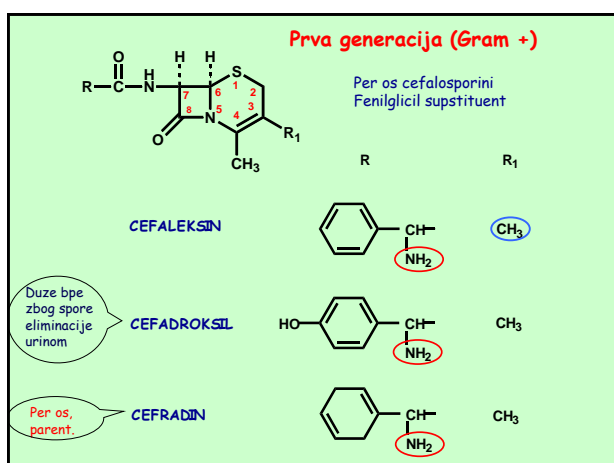
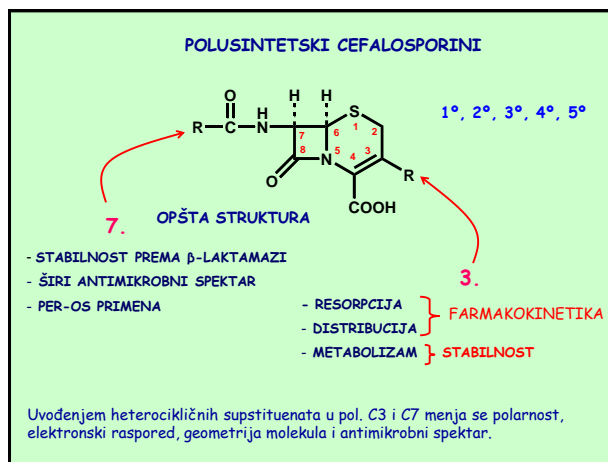
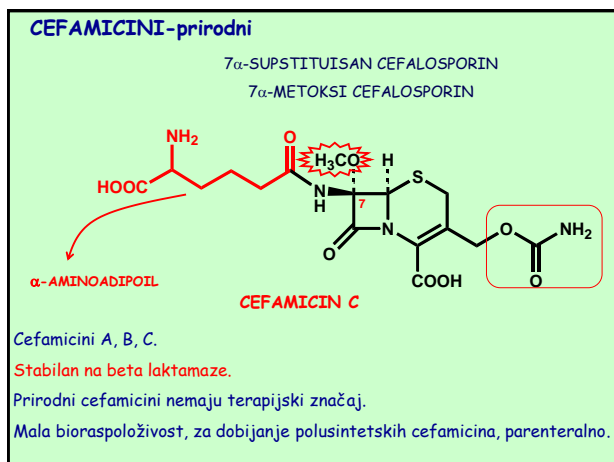
K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>

R = H AZLOCILIN  
R = SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> MEZLOCILIN

Povećana polarnost









### Druga generacija

Osnovna struktura slična prvoj generaciji.

**Per os**

Cefahlor		Cl	H
Cefaprozil			H
Lorakarbef		Cl	H
Cefatrizin			H

Z:E=9:1

X=CH<sub>2</sub>  
Derivat karbocefema

### Druga generacija

**Parenteralno**

Cefuroksim		sin		H
Cefoksitin				OCH <sub>3</sub>
Cefotetan				OCH <sub>3</sub>

hipoprotrombinemija

7 β radikal-oksiimino: **OKSIIMINO** cefalosporini  
7 α-metoksi grupa: **CEFAMICINI**

Stabilni na β-laktamazu!

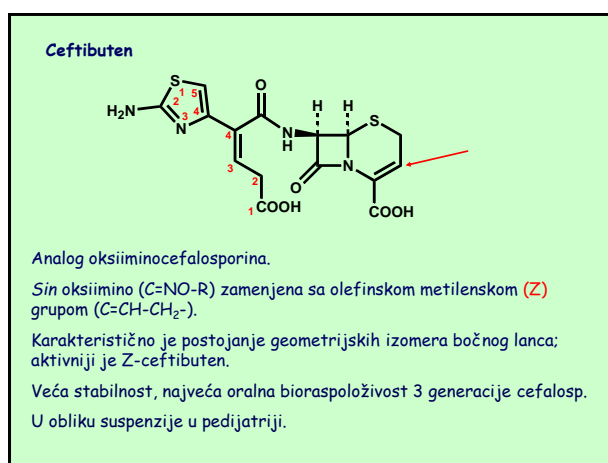
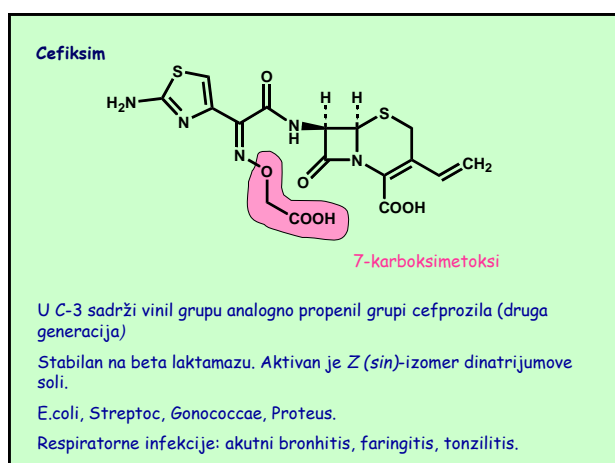
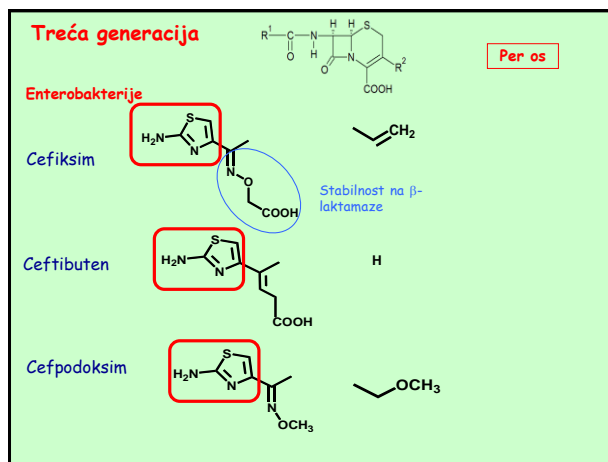
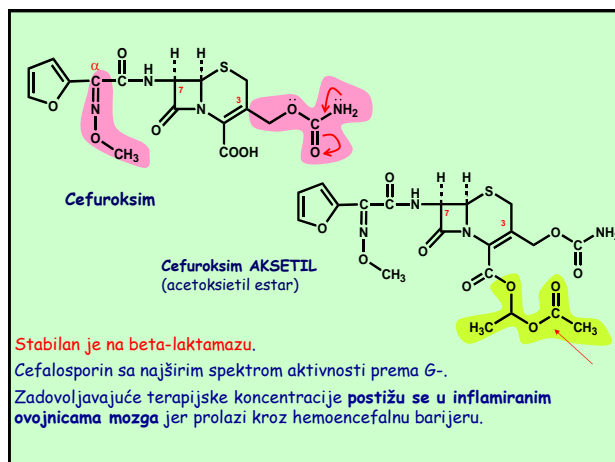
### Oksiimino cefalosporini

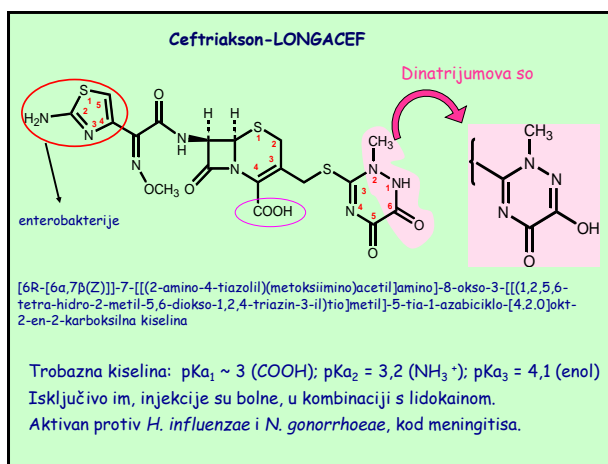
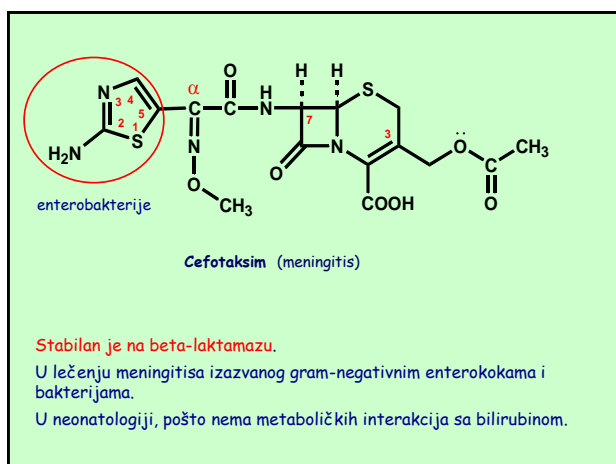
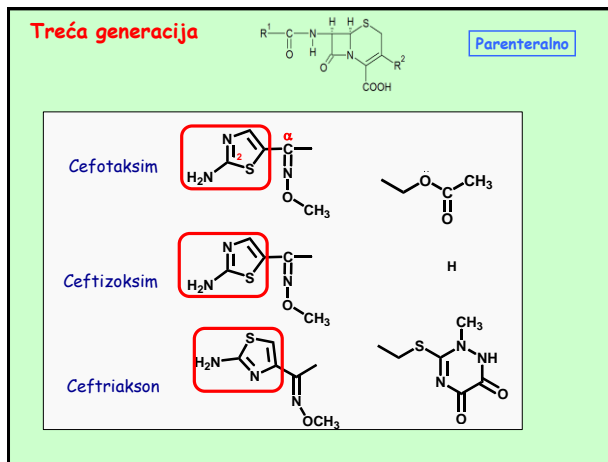
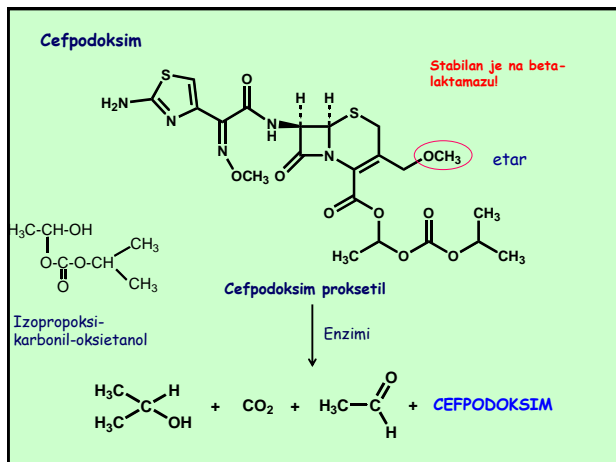
Sin (Z)	Anti (E)-nečistoća!

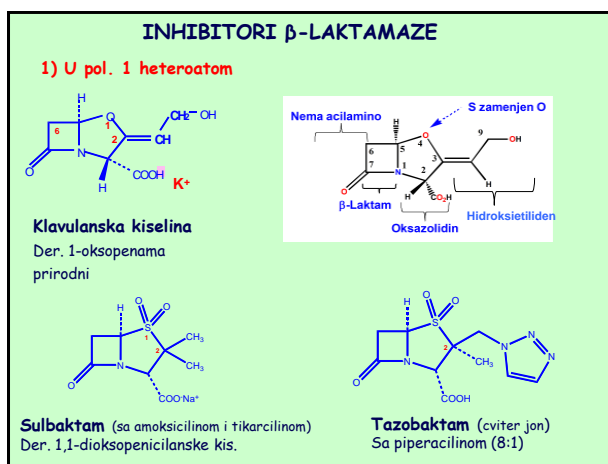
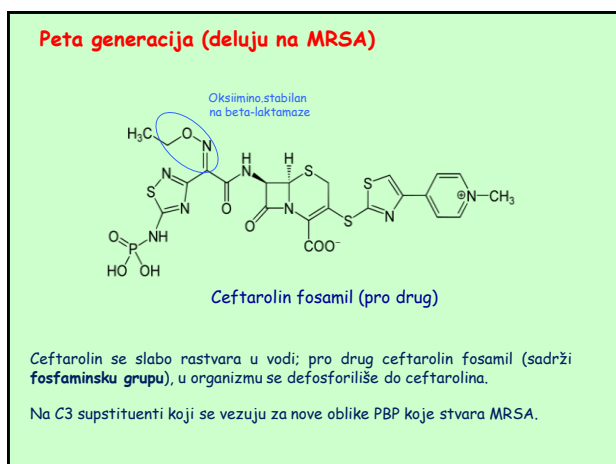
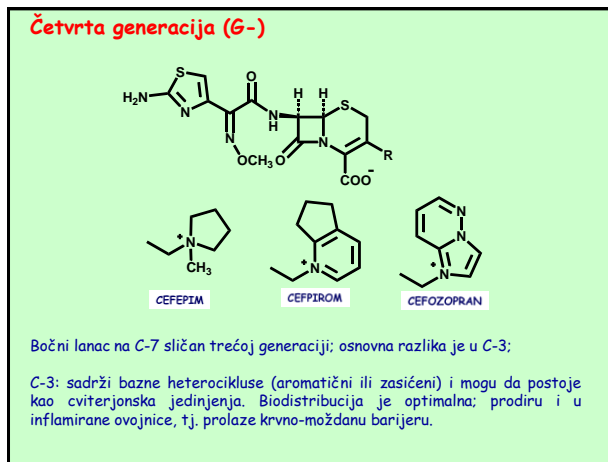
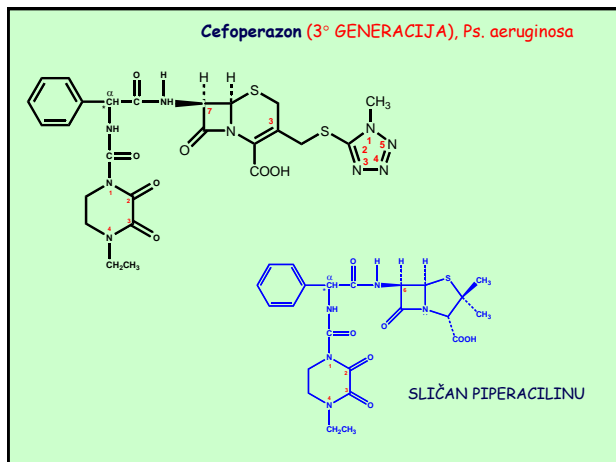
Resonance structures of the oximino group:

$$\text{[Structure 1]} \longleftrightarrow \text{[Structure 2]}$$

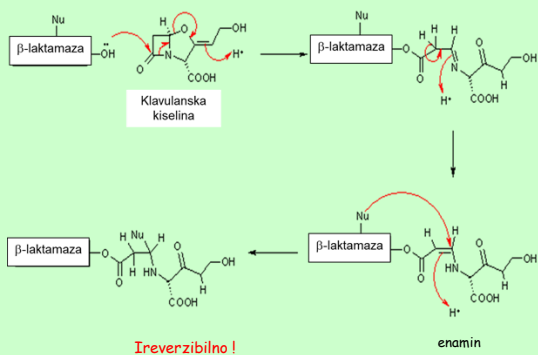
SMANJENA ELEKTROFILNOST KARBONILA







## Suicidni supstrati (inhibitori enzima i supstrati) !!!

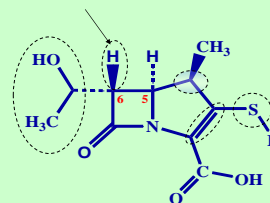


## KARBAPENEMI

## 2) U pol. 1 C atom

## Rezervni antibiotici!

"rodaci" penicilina  
Rezervni antibiotici



karbapenam: 7-okso-1-aza-biciklo [3.2.0] heptan

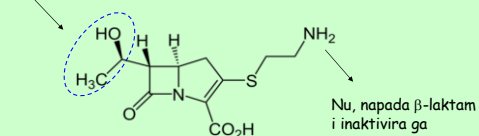
*Streptomyces* vrste, antimikrobno delovanje, brzo se razvija rezistencija.

TRANS, 5,6: 6 $\alpha$ -HIDROKSIETIL - STABILNI NA  $\beta$ -LAKTAMAZE

Dvostruka veza-nestabilnost.

Prirodni (*Streptomyces cattleya*), danas se dobija sintezom.

Rezistentan na beta laktamazu, 6 nor derivat bez dejstva na beta laktamazu.

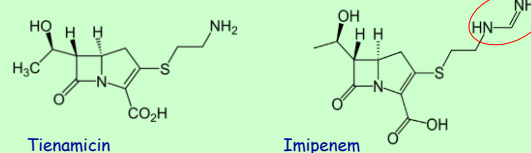


TIENAMICIN (1976)

5R, 6S, 8S

Gram-pozitivne i gram-negativne aerobe i anaerobe.

Na fiziološkom pH 7,4-cwitter jon, ekstremno nestabilan u v.r.



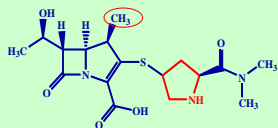
- Imipenem-polusintezom,  $\text{NH}_2$  zamenjena sa slabijim nukleofilom-N-iminometil;
- ne daje se per os (renalna dehidropeptidaza hidrolizuje  $\beta$ -laktam i inaktivira imipenem);
- Koristi se sa cilastatinom, inhibitorom dehidropeptidaze.

Cilj:

- Poveća stabilnost na DHP (dehidropeptidazu)
- Poveća stabilnost na metalo  $\beta$ -laktamazu (Karbapenamazu)
- Poveća aktivnost prema *Ps. aeruginosa*

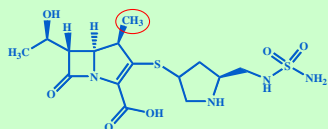
Noviji karbapenemi-sintetska jedinjenja koja na C-4 sadrže metil grupu koja povećava **stabilnost na dehidropeptidazu**.

Ova jedinjenja su veoma aktivna i mogu se davati kao monoterapija.



**Meropenem**

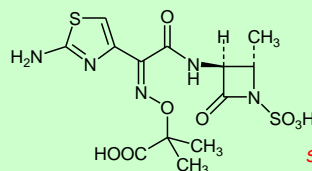
1g (Ps. aeruginosa)  
za leženje komplikovanih intraabdominalnih  
infekcija i bakterijskog meningitisa kod  
dece, iv



**Doripenem - 2005**

Širok spektar dejstva  
Parenteralna primena

## MONOBAKTAMI



Stabilan na beta laktamaze

**AZTREONAM**

Prirodni proizvod-izolovan iz *Chrobacterium violaceum* 1981 g,  
Danas se dobija totalnom sintezom, prvi je sintetski monociklični (monobaktamski)  
antibiotik.

Isključivo parenteralno, **ne deluje na gram + !!!**

Kao zamena toksičnim aminoglikozidnim antibioticima.