



TEMA 8.

INHIBICIÓN ENZIMÁTICA: INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

QFUNKO



TEMA 8.

INHIBICIÓN ENZIMÁTICA:

INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

Parte 1: El Mundo de los Inhibidores Enzimáticos y el Descubrimiento de las Penicilinas

Parte 2: Optimizando el Arsenal - De la Naturaleza al Laboratorio: Penicilinas Semi-sintéticas y Cefalosporinas

Parte 3: La Vanguardia Antibiótica y Otros Guerreros contra la Pared Celular + Control de Calidad





TEMA 8.

INHIBICIÓN ENZIMÁTICA: INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

Parte 2: Optimizando el Arsenal - De la Naturaleza al Laboratorio: Penicilinas Semi-sintéticas y Cefalosporinas

1. Obtención del Ácido 6-Aminopenicilánico (6-APA)
2. Penicilinas Biosintéticas
3. Farmacomodulación de Penicilinas:
 - Solucionando la Farmacocinética: Sales de Liberación Sostenida
 - Nacimiento de las Penicilinas Semisintéticas (Diapositivas 20-21)
 - Resistencia a los Ácidos: - Hacia la Vía Oral
 - Escudo Anti- β -Lactamasas
 - Penicilinas de Amplio Espectro (Diapositivas 27-29)
4. Introducción a las Cefalosporinas (Diapositiva 30)
5. Farmacomodulación de Cefalosporinas:



Ácido 6-Aminopenicilánico (6-APA)

Síntesis total de penicilinas (1957): ¡Bajo rendimiento (1%)! No viable comercialmente.

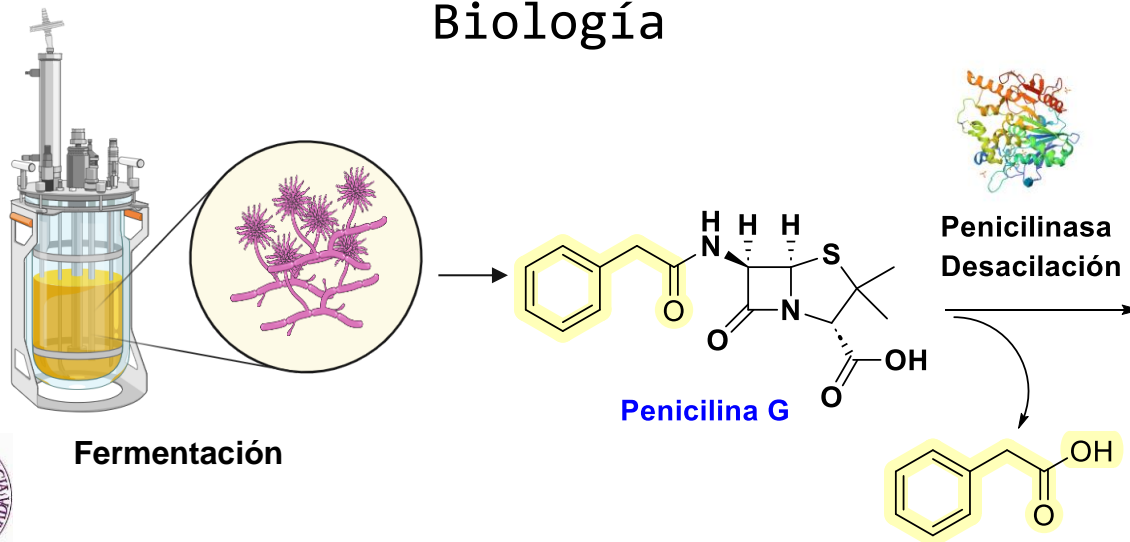
Descubrimiento crucial: **Ácido 6-aminopenicilánico (6-APA)**, un intermediario biosintético.

¿Qué es el 6-APA? Es el núcleo de la penicilina SIN la cadena lateral acilo en C6. Se obtiene después de desacetilar la penicilina G o V proveniente de la fermentación

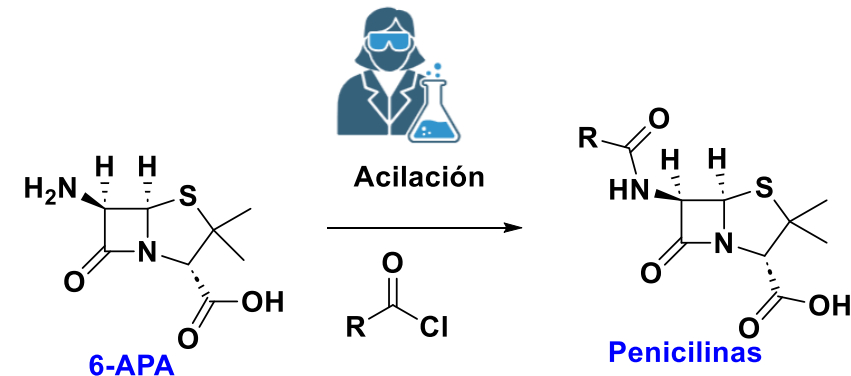
Importancia: Permite añadir CUALQUIER cadena lateral deseada mediante N-acilación.

Abre la puerta a las penicilinas semisintéticas

Biología



Química sintética



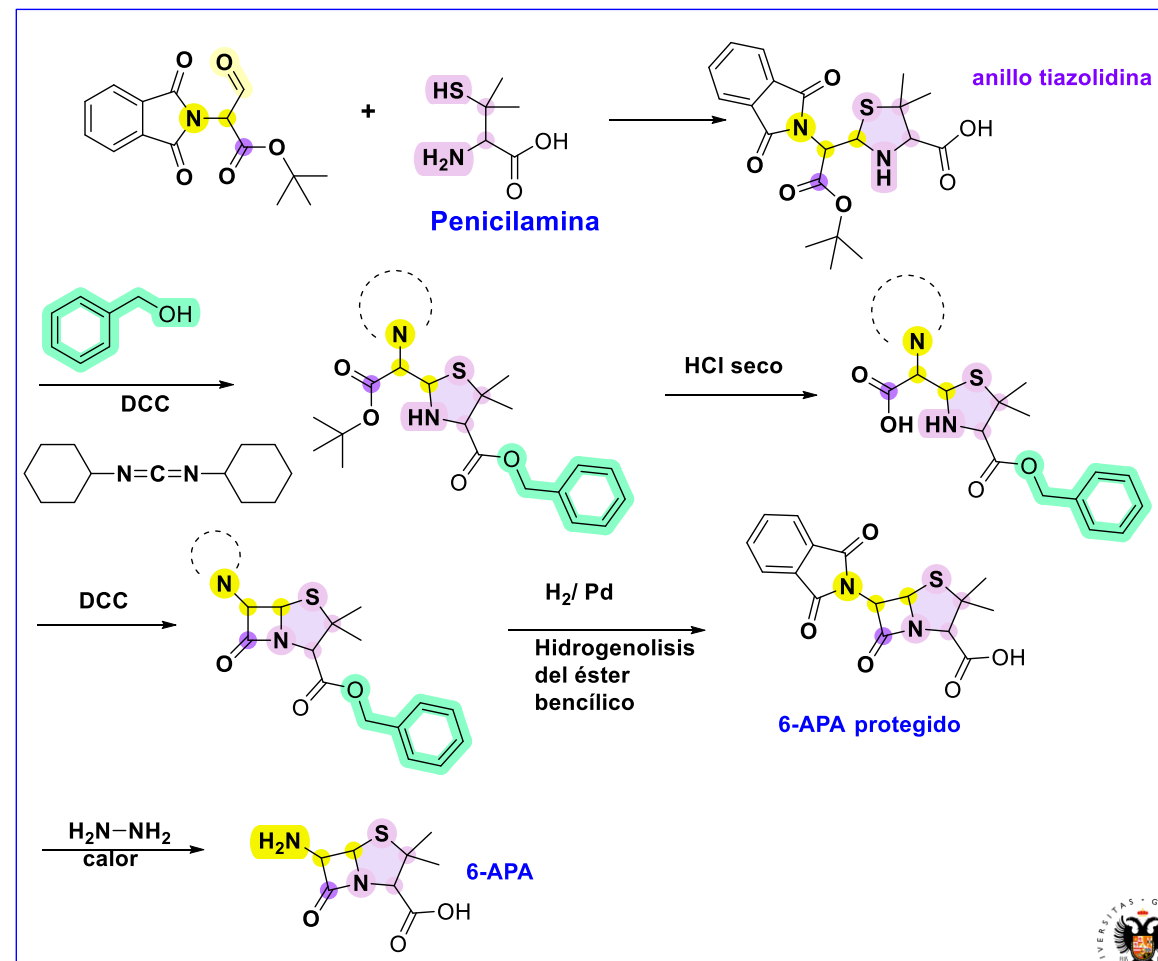


Ácido 6-Aminopenicilánico (6-APA)

Reto Químico - Sheehan



- Sheehan (quien también logró la síntesis total de Pen V - 1957) desarrolló una ruta para el fragmento de 6-APA - 1958.
- Puntos clave de su estrategia (simplificado):
 - **Penicilamina** + **aldehído funcionalizado** - > Anillo de tiazolidina.
 - Construcción del anillo β -lactámico.
 - Rendimiento global aún bajo (18%).Económicamente no competitivo frente a otros métodos que surgieron después (enzimáticos).









Desafíos de las Primeras Penicilinas: Químicos, Cinéticos y Farmacológicos

Limitaciones Químicas:

- Lábiles en medio ácido/básico (adiós vía oral para Pen G). Apertura del β -lactama.

Limitaciones Farmacocinéticas:

- Vida media corta (3-5h). Solubles en agua, rápida eliminación renal. ¡Dosis altas y frecuentes!

Limitaciones Farmacológicas:

- β -Lactamasas: Enzimas bacterianas que DESTRUYEN el anillo β -lactámico. **Aparición de RESISTENCIA**

Espectro Limitado: Principalmente activas contra Gram (+). Gram (-) suelen ser resistentes.

Alergias: ¡Un problema serio para algunos pacientes!



Farmacomodulación de Penicilinas

Sales de Liberación Sostenida



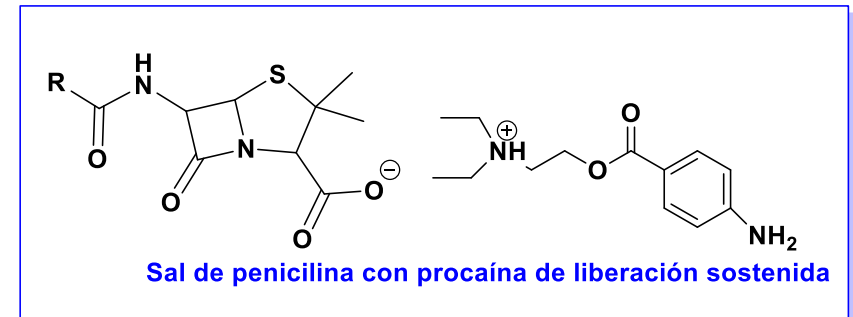
Problema: Vida media corta de Pen G.

Solución: Formar sales MENOS solubles -> Acumulación en tejidos grasos (tras inyección IM) -> Liberación lenta y sostenida.

Ejemplo: Penicilina G Procaína.

Procaína: Anestésico local. Beneficio adicional: reduce el dolor de la inyección

Resultado: Menor dosificación, pautas más espaciadas.





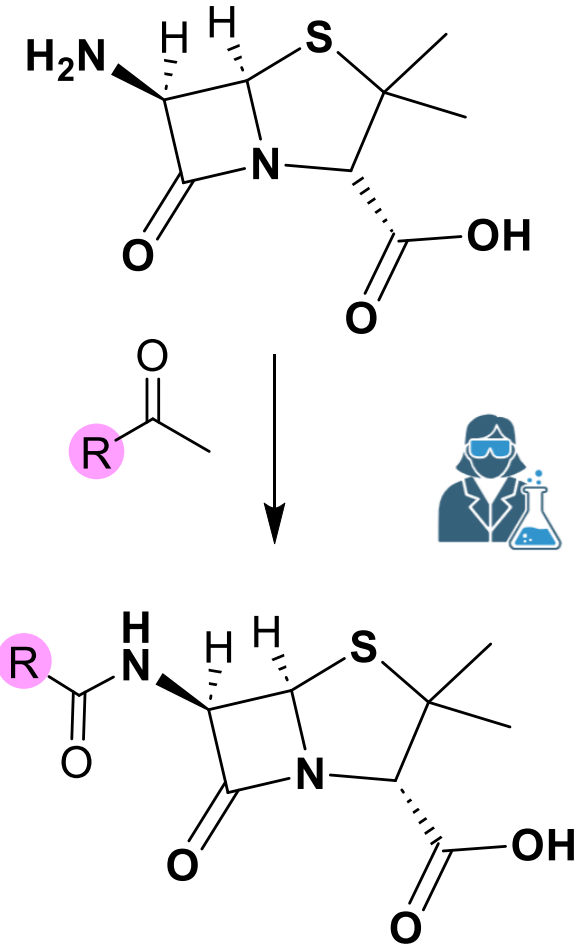
Penicilinas Semisintéticas

Difieren de las naturales en la CADENA LATERAL (gracias al 6-APA).

Cadena incorporada por procesos **QUÍMICOS**, no enzimáticos (mayor flexibilidad).

Objetivos logrados:

- Más estables químicamente.
- Más resistentes a β -lactamasas.
- Espectro de acción más amplio.





Penicilinas Semisintéticas

Ruta Industrial

Inicialmente: Fermentación SIN precursores de cadena lateral (bajo rendimiento).

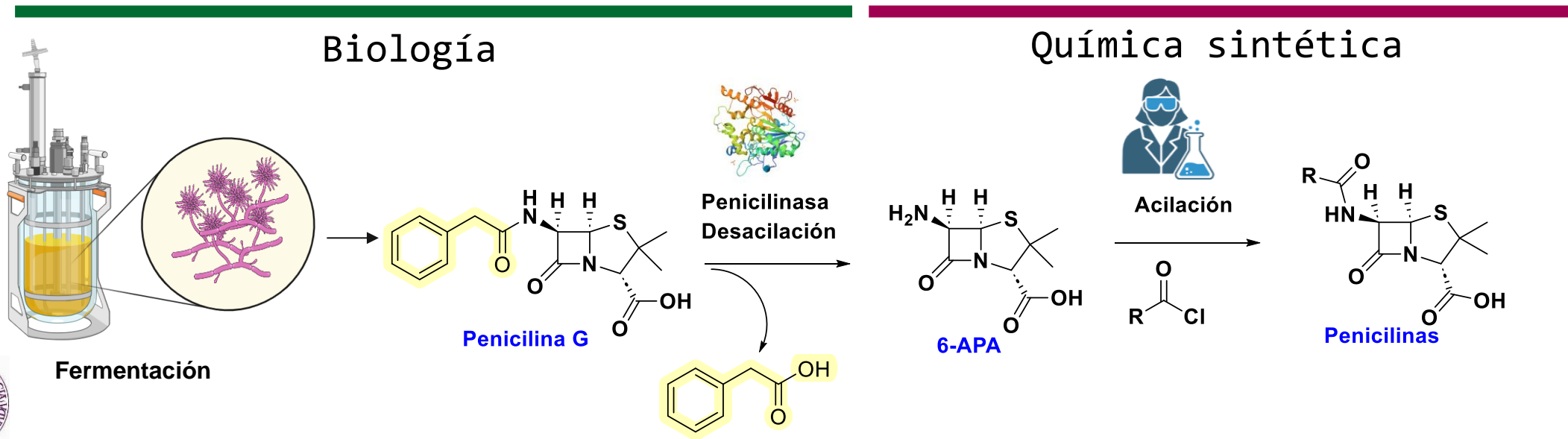
Avance: Uso de enzimas penicilamidases (o penicilinasas/acilasas).

Hidrolizan selectivamente la cadena lateral de Pen G o Pen V.

No afectan al preciado anillo β -lactámico

Hoy: Métodos químicos y enzimáticos eficientes.

Una vez obtenido el 6-APA \rightarrow Acilación para obtener la penicilina semisintética deseada.





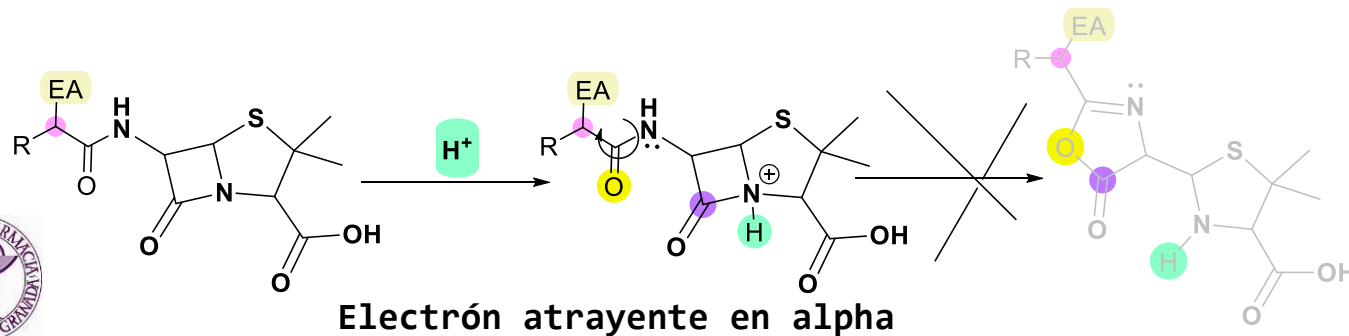
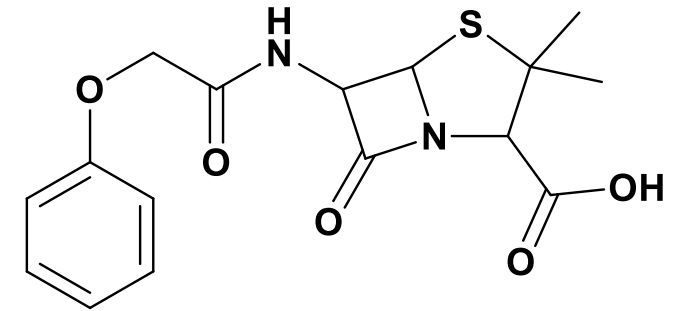
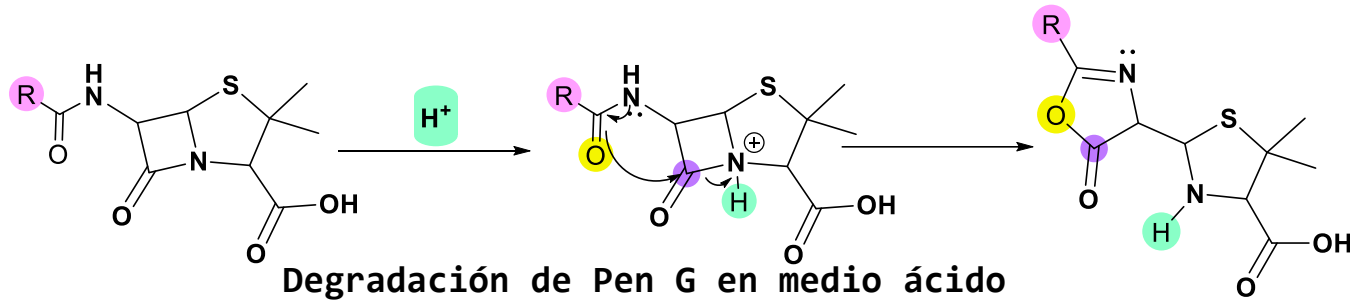
Penicilinas Resistentes a Ácidos

Problema: Pen G se degrada en el ácido del estómago (ataque nucleofílico intramolecular de la cadena lateral al β -lactama protonado).

Solución de diseño: Incorporar un sustituyente ATRAYENTE DE ELECTRONES en posición α de la cadena lateral.

Reduce la nucleofilia del carbonilo de la cadena lateral. Protege al β -lactama

Penicilina V (fenoximetilpenicilina): Ya era biosintética y algo resistente.





Penicilinas Resistentes a Ácidos

Penicilinas de Vía Oral

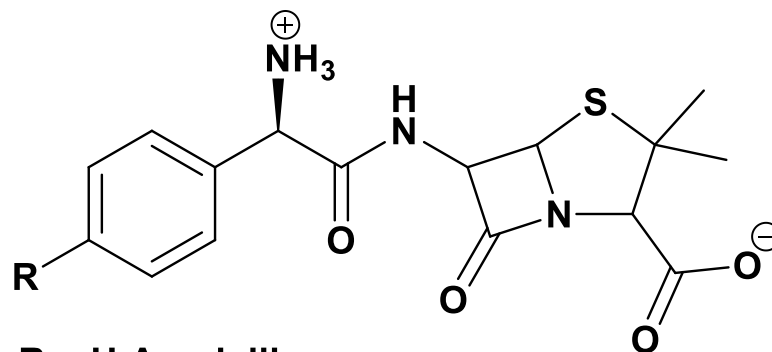
Estrategia: Grupo atrayente de electrones en α (el $-\text{NH}_2$ o $-\text{NH}_3^+$ a pH ácido) por efecto inductivo.

- **Ampicilina** (R=H en el fenilo)
- **Amoxicilina** (R=OH en el fenilo)

Mayor resistencia a ácidos + AMPLIO ESPECTRO.

Problema nuevo: Carácter anfotérico (zwitterión) \rightarrow Baja absorción intestinal.

Solución (para la absorción): Profármacos (mascarar un grupo polar).



R = H Ampicilina

R = OH Amoxicilina

zwitterión



Penicilinas Resistentes a Ácidos

Profármacos de Ampicilina

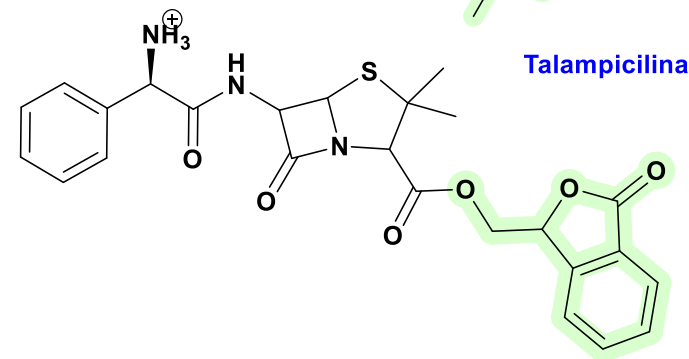
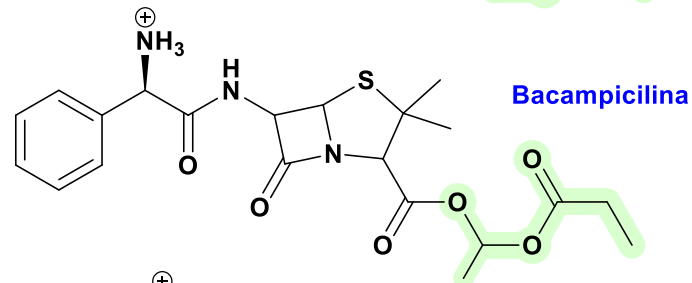
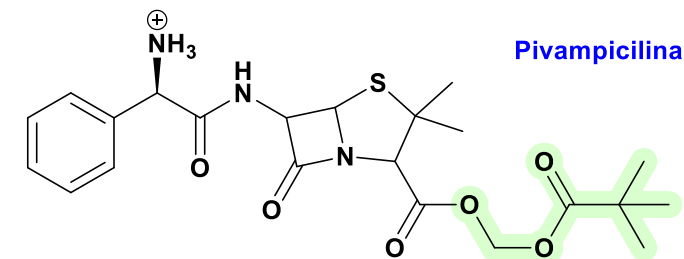
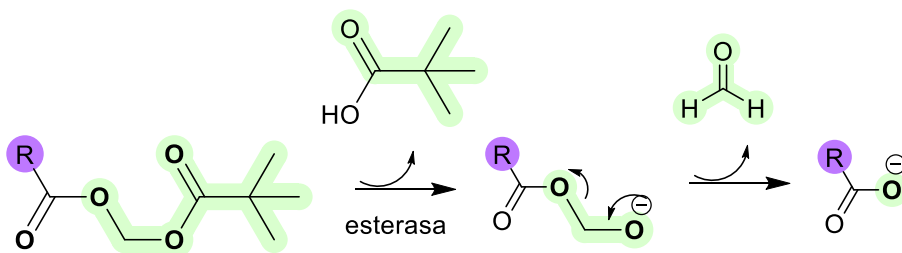
Objetivo: Enmascarar el grupo carboxilato (polar) de la ampicilina para hacerla más lipofílica.

Estrategia: Formar ésteres que se hidrolizan EN EL CUERPO por esterasas, liberando la ampicilina activa.

Ejemplos:

- Pivampicilina (éster pivaloiloimetílico)
- Bacampicilina (éster etoxycarboniloietílico)
- Talampicilina (éster ftalidílico)

Importante el mecanismo de hidrólisis de los ésteres aciloximetílicos





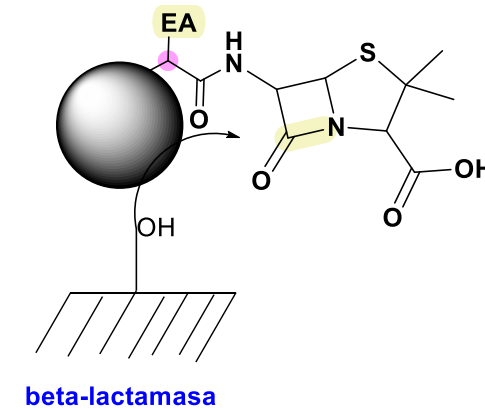
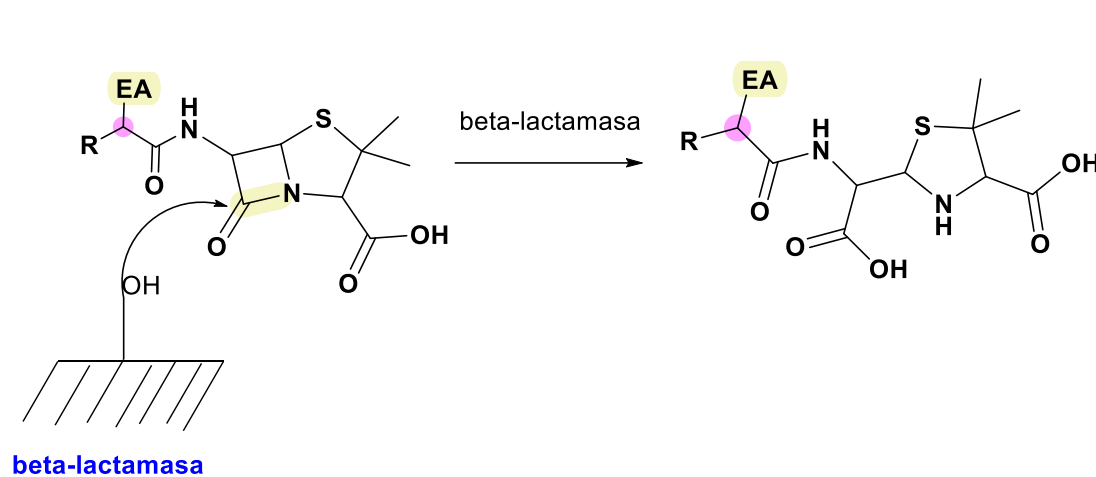
Penicilinas Resistentes a Ácidos

Profármacos de Ampicilina

Problema Grave: β -lactamasas bacterianas hidrolizan el anillo β -lactámico \rightarrow Resistencia

Estrategia de diseño: Incorporar sustituyentes VOLUMINOSOS en la cadena lateral.

Objetivo: Impedimento estérico. Dificultar el acceso de la β -lactamasa al anillo.





Resistencia vs Actividad

Primeros intentos: Sustituyentes demasiado voluminosos -> Penicilinas resistentes PERO INACTIVAS (¡no encajaban en la transpeptidasa!).

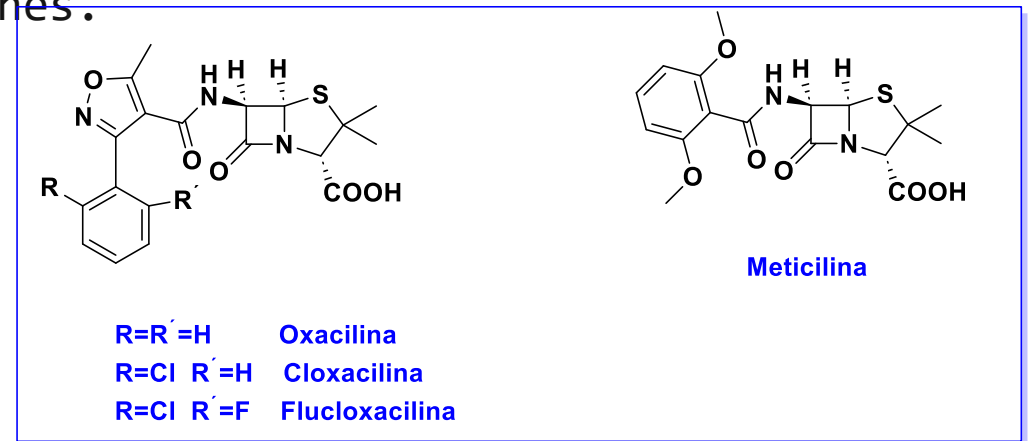
Afinando el diseño:

Meticilina: (dos -OCH₃ en orto en un fenilo). Resistente a β -lactamasas, pero no a ácidos (uso parenteral). Históricamente importante (MRSA).

Isoxazolilpenicilinas (Oxacilina, Cloxacilina, Flucloxacilina):

Anillo de isoxazol: Voluminoso Y atrayente de electrones.

Resistentes a β -lactamasas Y a ácidos (vía oral).





Penicilinas de Amplio Espectro

Objetivo: Actividad contra más tipos de bacterias, especialmente Gram (-).

Estrategia: "Prueba y error" más que diseño racional puro inicialmente. Modificaciones en cadena lateral.

Tres familias principales:

- a) Aminopenicilinas (Ampicilina, Amoxicilina): Ya vistas. Amplio espectro, pero sensibles a β -lactamasas.
- b) Ureidopenicilinas (Mezlocilina, Piperacilina): Sensibles a β -lactamasas y ácidos (parenteral). Muy potentes contra Gram (-), incluyendo Pseudomonas.
- c) Carboxipenicilinas (Carbenicilina, Ticarcilina): Selectivas Gram (-). Complementan a penicilinas de fermentación. (Carfecilina es profármaco oral de Carbenicilina).

Correlación general (difícil de definir): Grupos polares/atrayentes en cadena lateral (NH_2 , OH, COOR, SO_2NHR) parecen favorecer actividad Gram (-) y/o vía oral.





Penicilinas de Amplio Espectro

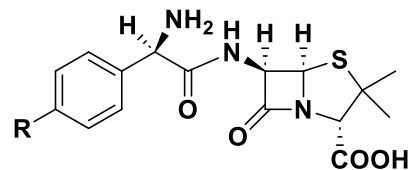
Objetivo: Actividad contra más tipos de bacterias, especialmente Gram (-).

Estrategia: "Prueba y error" más que diseño racional puro inicialmente. Modificaciones en cadena lateral.

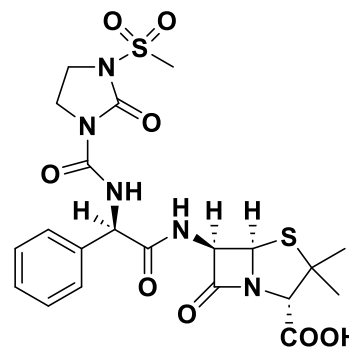
Tres familias principales:

- a) Aminopenicilinas (Ampicilina, Amoxicilina): Ya vistas. Amplio espectro, pero sensibles a β -lactamasas.
- b) Ureidopenicilinas (Mezlocilina, Piperacilina): Sensibles a β -lactamasas y ácidos (parenteral). Muy potentes contra Gram (-), incluyendo Pseudomonas.
- c) Carboxipenicilinas (Carbenicilina, Ticarcilina): Selectivas Gram (-). Complementan a penicilinas de fermentación. (Carfecilina es profármaco oral de Carbenicilina).

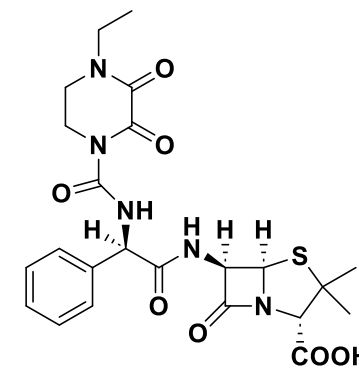
Correlación general (difícil de definir): Grupos polares/atrayentes en cadena lateral (NH_2 , OH, COOR , SO_2NHR) parecen favorecer actividad Gram (-) y/o vía oral.



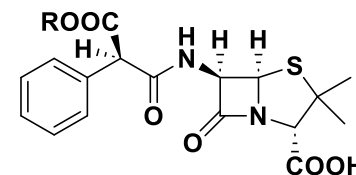
R=H Ampicilina
R=OH Amoxicilina



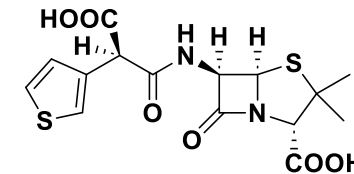
Mezlocilina



Piperacilina



R=H Carbenicilina
R=Ph Carfecilina



Ticarcilina



Cefalosporinas

Segundo mayor grupo de antibióticos β -lactámicos.

Descubrimiento: Giuseppe Brotzu (Cerdeña, 1945) observó actividad antibacteriana en *Cephalosporium acremonium* (ahora *Acremonium chrysogenum*) aislado de aguas residuales cerca de una costa. ¡Otra historia de serendipia y observación!

Estructura: Anillo β -lactama fusionado a un anillo de dihidrotiazina (6 miembros vs 5 en penicilinas).

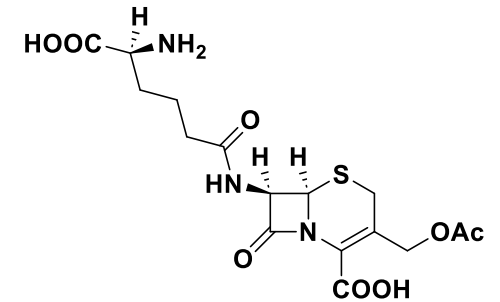
Origen biosintético similar: Cisteína, Valina, y un precursor de cadena lateral (ácido α -aminoadípico para Cefalosporina C).

Mecanismo de acción: ¡Idéntico a las penicilinas! Inhiben transpeptidasas.

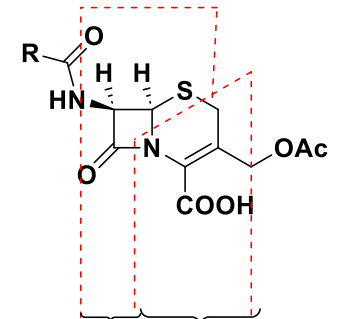
Cefalosporina C: La primera aislada.

Limitaciones vs Pen G: Menos potente, absorción oral escasa (muy polar).

Ventajas vs Pen G: Espectro más amplio, MAYOR resistencia a β -lactamasas, más estable en ácido, MENOR alergenicidad.



Cefalosporina C



cisteína valina



Cefalosporinas

Segundo mayor grupo de antibióticos β -lactámicos.

Descubrimiento: Giuseppe Brotzu (Cerdeña, 1945) observó actividad antibacteriana en *Cephalosporium acremonium* (ahora *Acremonium chrysogenum*) aislado de aguas residuales cerca de una costa. ¡Otra historia de serendipia y observación!

Estructura: Anillo β -lactama fusionado a un anillo de dihidrothiazina (6 miembros vs 5 en penicilinas).

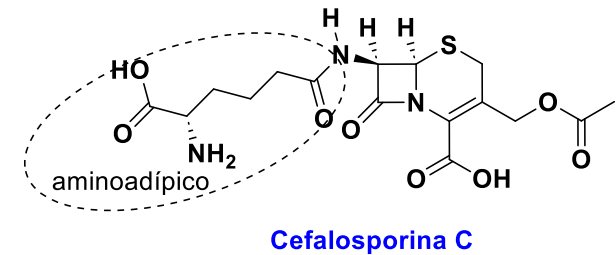
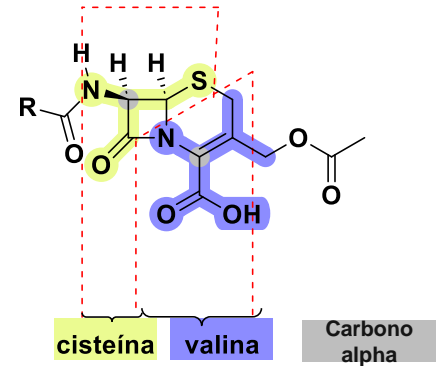
Origen biosintético similar: Cisteína, Valina, y un precursor de cadena lateral (ácido α -aminoadípico para Cefalosporina C).

Mecanismo de acción: ¡Idéntico a las penicilinas! Inhiben transpeptidasas.

Cefalosporina C: La primera aislada.

Limitaciones vs Pen G: Menos potente, absorción oral escasa (muy polar).

Ventajas vs Pen G: Espectro más amplio, MAYOR resistencia a β -lactamasas, más estable en ácido, MENOR alergenicidad.



Cefalosporina C



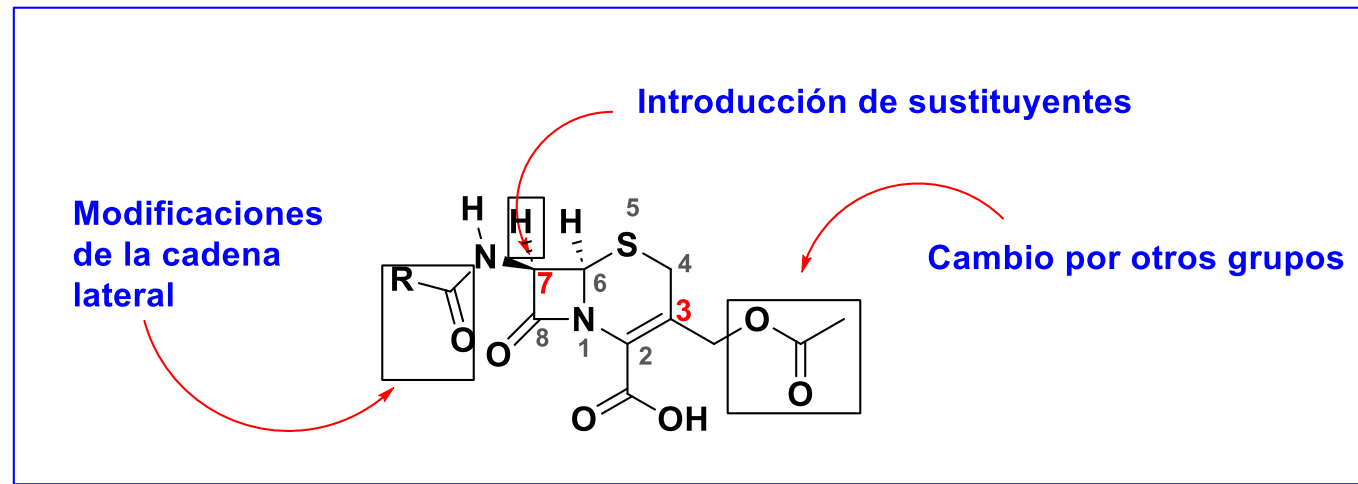


Famacomodulación de Cefalosporinas

Objetivo: Mejorar la Cefalosporina C y derivados.

Tres niveles principales de modificación:

- Cadena lateral de 7-acilamino (en C7): Similar al 6-APA, se necesita el ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA).
- Sustituyente en posición 3 (originalmente $-\text{CH}_2\text{OAc}$ en Cef C): Este grupo es un buen saliente, permite introducir mucha variedad.
- Introducción de sustituyentes sobre la posición 7α (Cefamicinas).





Equivalente del 6-APA

Ácido 7-Amino Cefalosporánico (7-ACA))

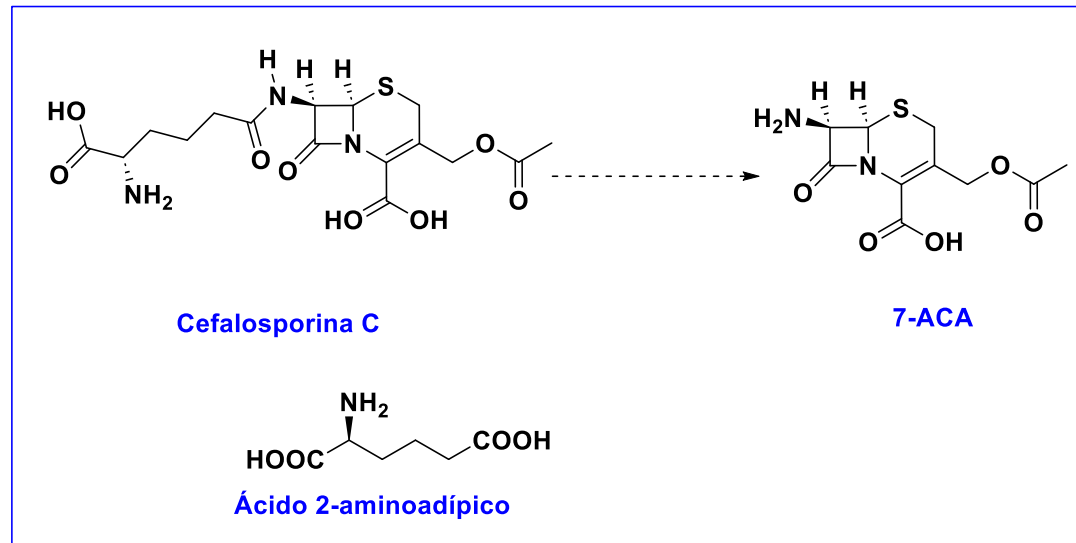
Análogo al 6-APA en penicilinas.

Obtención: Degradación de la cadena lateral del ácido α -aminoadípico de la Cefalosporina C.

Desafío: NO hay sistema enzimático eficiente (como las penicilinacilasas) para obtener 7-ACA directamente de Cef C a gran escala de forma barata

Principalmente por degradación QUÍMICA (más compleja y costosa que la enzimática para 6-APA).

Esto encareció inicialmente las cefalosporinas semisintéticas.

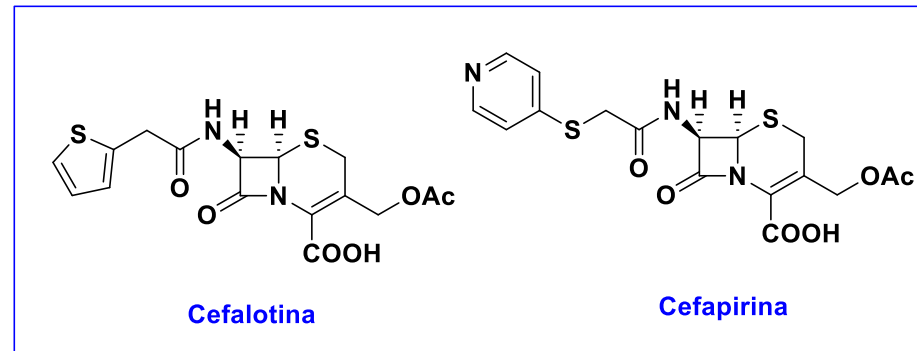




Ácido 7-Amino Cefalosporánico (7-ACA)

Modificación en C7

- Acilación del 7-ACA con diversos ácidos carboxílicos.
- Cefalotina, Cefapirina: Ejemplos de 1ª Generación.
- Generalmente: Buena actividad Gram (+), modesta Gram (-).
- Estabilidad ácida: Mejora con grupos atrayentes en α de la cadena en C7 (similar a penicilinas).
- **Administración parenteral.**





Ácido 7-Amino Cefalosporánico (7-ACA)

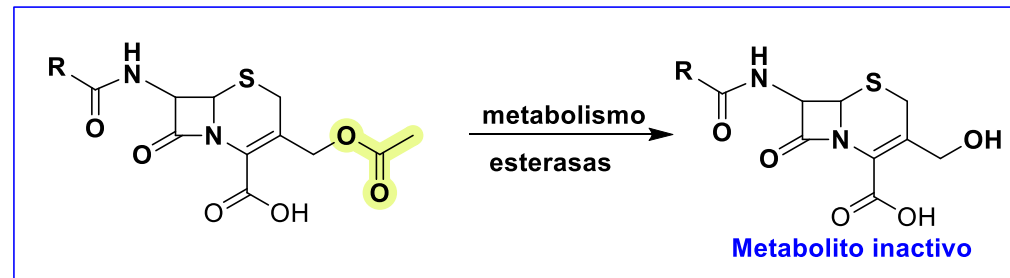
Modificación en C3

Grupo 3-acetoximetilo ($-\text{CH}_2\text{OAc}$) de Cef C y muchas de 1ª Gen:

- Es susceptible a hidrólisis por esterasas \rightarrow **Metabolito 3-hidroximetilo**.
- Este metabolito es MENOS ACTIVO.
- Esto es una vía de inactivación metabólica

Solución de diseño: Modificar C3 para obtener análogos metabólicamente MÁS ESTABLES.

El $-\text{CH}_2\text{OAc}$ es un buen grupo SALIENTE \rightarrow Permite sustitución nucleofílica para introducir otros grupos en C3.

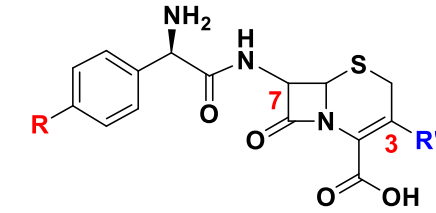




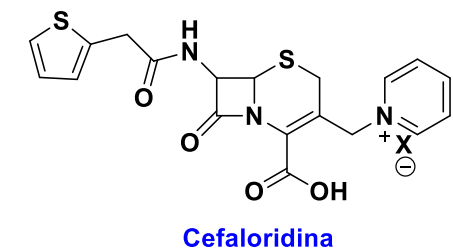
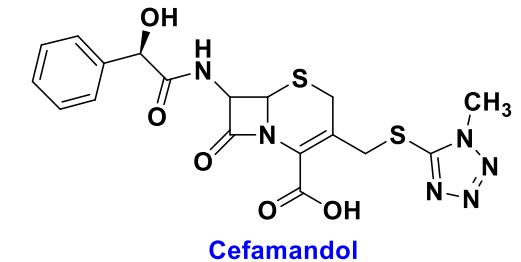
Ácido 7-Amino Cefalosporánico (7-ACA)

Modificación en C7 y C3

- Combinación de **modificaciones en C7** (tipo ampicilina, con grupo amino en α) y **C3**.
- Sustituyentes en **C3** que mejoran la estabilidad y/o lipofilia para absorción oral:
 - ☐ Cefalexina (**C3** = $-\text{CH}_3$)
 - ☐ Cefadroxilo (**C3** = $-\text{CH}_3$, y OH en para del fenilo en **C7**)
 - ☐ Cefaclor (**C3** = $-\text{Cl}$)
- Estos (especialmente $-\text{CH}_3$ y $-\text{Cl}$ en **C3**) son más lipofílicos que $-\text{CH}_2\text{OAc}$, favoreciendo absorción oral.
- Contraste: Cefaloridina (**C3** = grupo piridinio cargado). Muy soluble en agua, parenteral. (Histórica, problemas de nefrotoxicidad).



	R	R'
Cefaclor	-H	-Cl
Cefadroxilo	-OH	$-\text{CH}_3$
Cefalexina	-H	$-\text{CH}_3$
Cefprozilo	-OH	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$





Avances de las Cefalosporinas

Actividad: Amplio rango (G+ y G-), pero generalmente menos potentes que penicilinas equivalentes.

Absorción Oral: Mejorada en análogos con:

- Grupo α -amino en C7 (tipo ampicilina).
- Sustituyente lipofílico en C3.

Problema persistente: Sensibilidad a MUCHAS β -lactamasas (aunque generalmente más resistentes que Pen G).

Introducir sustituyentes voluminosos en C7 (como en penicilinas) NO FUNCIONA BIEN en cefalosporinas -> derivados poco activos. Se necesita otra estrategia (se ve en la Parte 3 del Tema 8)



Resumen Parte 2

- Hemos visto: El **6-APA**, limitaciones de **penicilinas biosintéticas**, y cómo la farmacomodulación creó **penicilinas semisintéticas** (orales, resistentes a β -lactamasas, amplio espectro).
- Introducción a **cefalosporinas**, 7-ACA, y primeras modificaciones (C7 y C3) para mejorar perfil.
- En la Parte 3: Cefalosporinas más avanzadas, nuevos tipos de β -lactámicos, otros inhibidores de pared y análisis de fármacos.