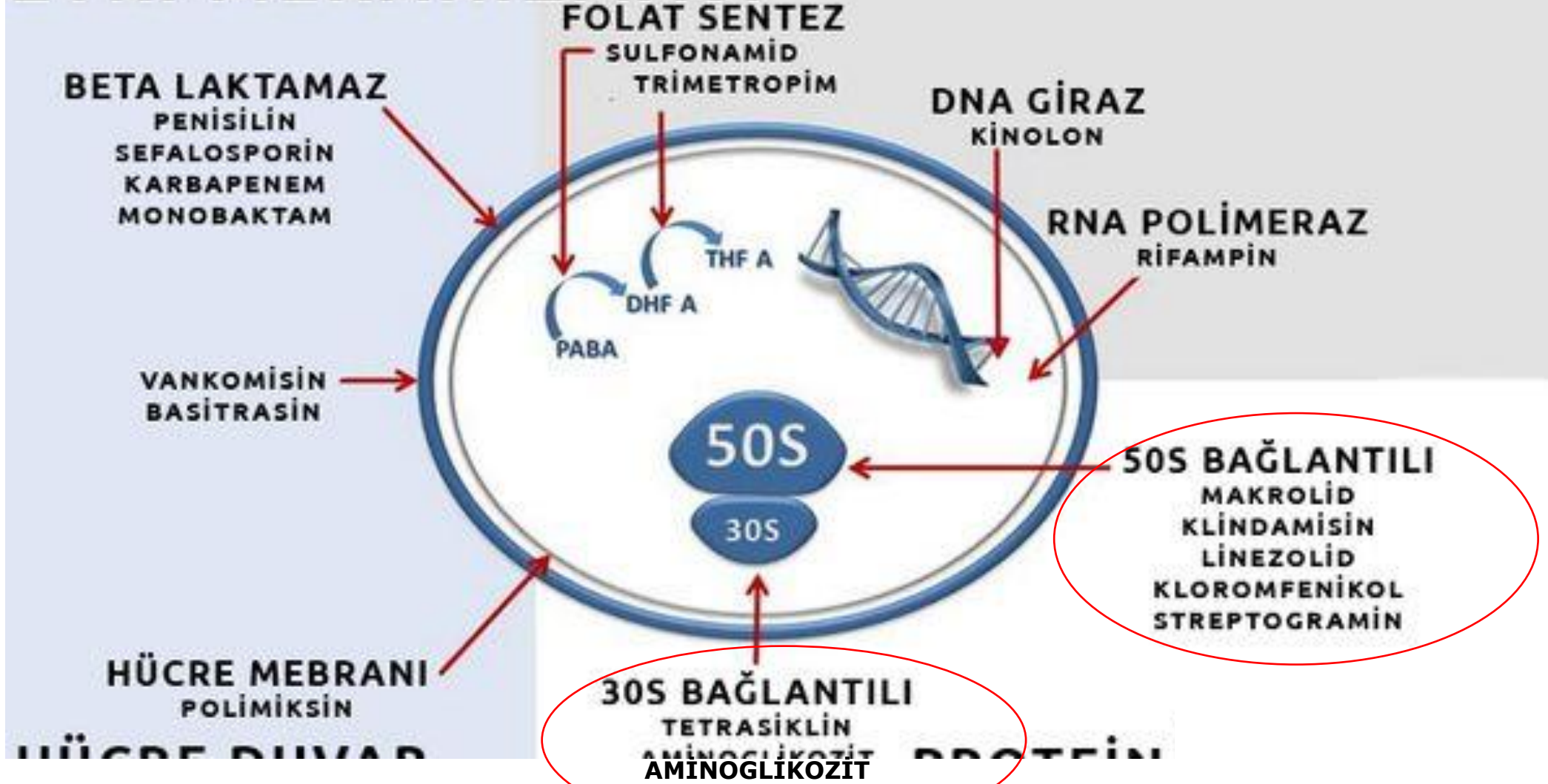


PROTEİN SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ

- Prof. Dr. İlkay Yıldız
- Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

ETKİ MEKANİZMASI

SENTEZİ



Protein Sentez İnhibitörleri

I. TETRASİKLİN ANTİBİYOTİKLER (Tetrasiklinler (Demeklosiklin, Doksisisiklin, Minosiklin, Sansiklin, Oksitetrasiklin, Klortetrasiklin), Glisilsiklinler (Tigesiklin), Florosiklinler (Eravasiklin))

II. OKSAZOLİDİNONLAR (Eperezolid, Linezolid, Posizolid, Radezolid, Sutezolid, Tedizolid)

III. AMİNOGLİKOZİDLER (Amikasin, Gentamisin, Neomisin, Netilmisin, Streptomisin, Tobramisin)

IV. MAKROLİDLER/KETOLİDLER (Eritromisin, Klaritromisin, Azitromisin, Telitromisin)

V. KLORAMFENİKOLLER (Kloramfenikol, Tiamfenikol)

VI. LİNZAMİDLER (TİYOGİKOZİTLER) (Linkomisin, Klindamisin)

VII. KİNUPRİSTİN /DALFOPRİSTİN

TETRASİKLIN ANTİBİYOTİKLER

I. Tetrasiklinler

II. Glisilsiklinler

III. Florosiklinler

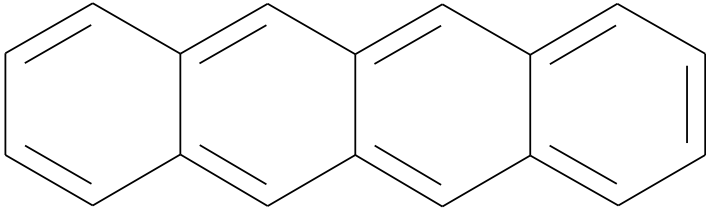
I. TETRASİKLINLER

Tetrasiklinler;

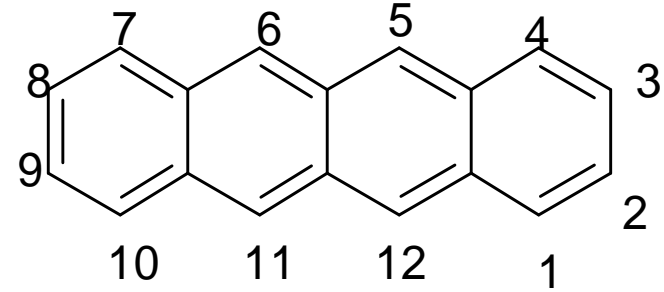
- *Streptomyces*' türlerinden fermentasyonla veya doğal bileşiklerin kimyasal transformasyonu ile elde edilirler.
- Riketsiya ve Klamidya enfeksiyonlarında içeren **geniş spektrumlu** antibiyotiklerdendir.
- İlk tetrasiklin bileşiği olan «**Klortetrasiklin**» (Aureomycin) Benjamin Duggar tarafından 1948 yılında bulunmuştur.

Yapısı ve Kimyasal Özellikleri

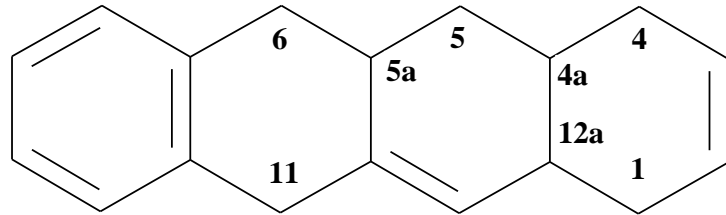
Kısmen doymuş naftasen çekirdeği taşırlar. (**Oktahidronaftasen**)



Naftasen

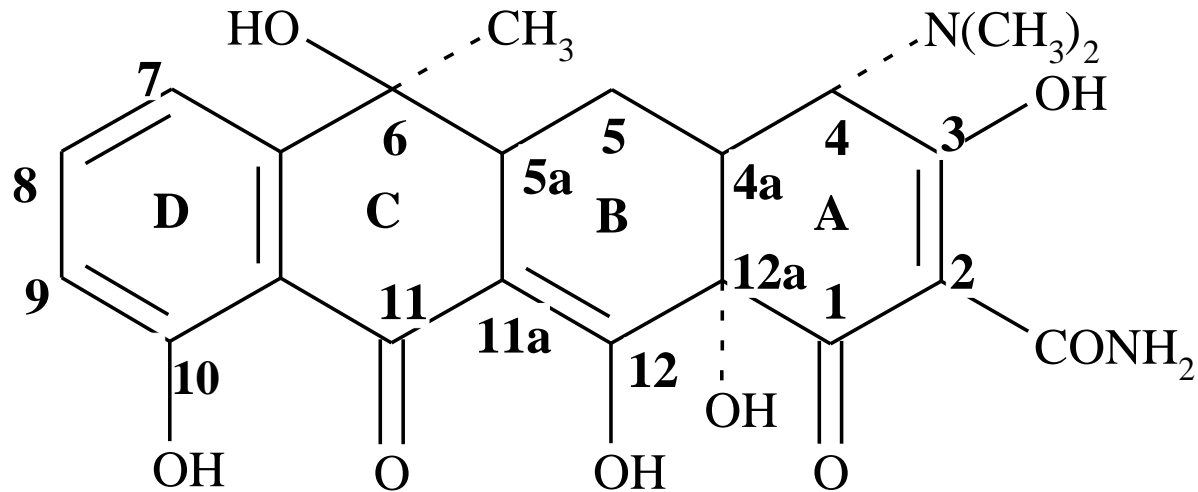


Naftasen halkası



Oktahidronaftasen

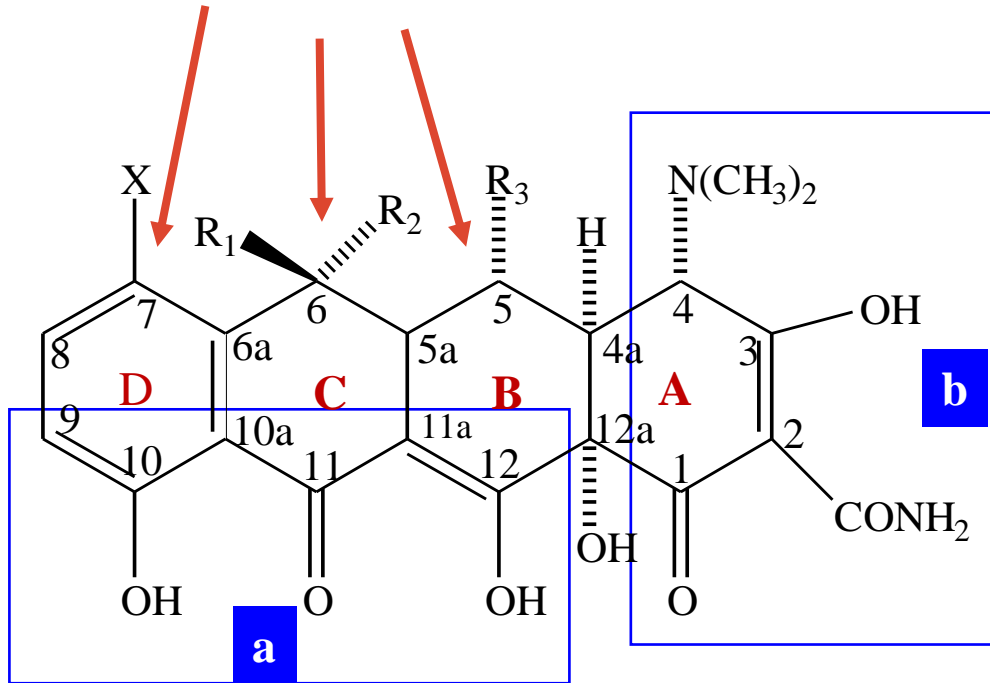
Tetrasiklin



4-(Dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroksi-6-metil-1,11-diokso-2-naftasen karboksamid

Yapısı ve Kimyasal Özellikleri

Sübstitüent konumları

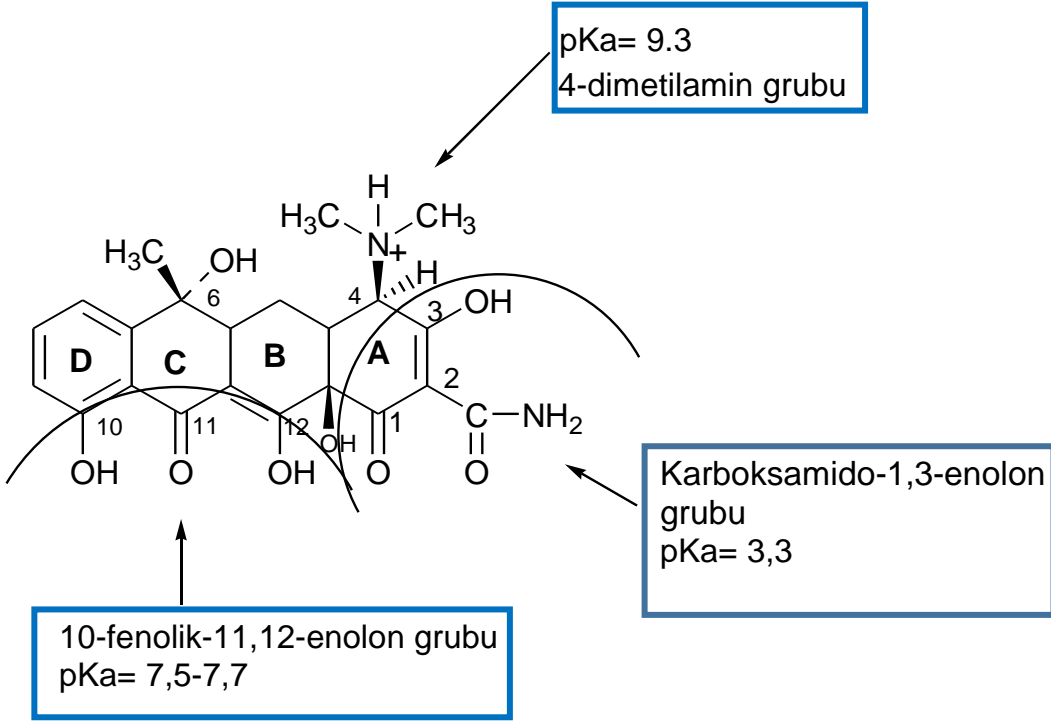


«a» ve «b» kromofor temel fonksiyonları gösterir.

Tedavide kullanılan tetrasiklin türevleri **A** ve **B** temel halka yapıları hiç değişmeden kalırken **C** ve **D** halka yapısındaki çeşitli konumlar süstitüe edilerek yeni türevler elde edilmiştir.

Tetrasiklinlerin stereokimyası çok komplekstir. **4, 4a, 5, 5a, 6 ve 12a** karbon atomları süstitüsyona bağlı olarak asimetriktir.

Genel Özellikleri



Tetrasiklin

4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroksi-6-metil-1,11-diokso-2-naftasenkarboksamid

Molekülde 3 pKa sözkonusudur. Bu temel özellik, bütün tetrasiklinleri pH'ya bağlı farklı dağılma katsayıları ve absorpsiyon kinetiğine doğrudan etkilidir.

Sudaki az çözünürlükleri nedeniyle genelde oral kullanılırlar. İntravenöz enjeksiyonları Tromboflebit (damar duvarına sıkıca tutunmuş trombüsün eşlik ettiği ven iltihabı) oluşturur.

1. Amfoterik özellikte bileşiklerdir.

- ✓ Amin grubu üzerinden HCl tuzları suda çözünür.
- ✓ Enolik hidroksil üzerinden NaOH ve KOH ile tuzları suda çözünür fakat stabil değildir.

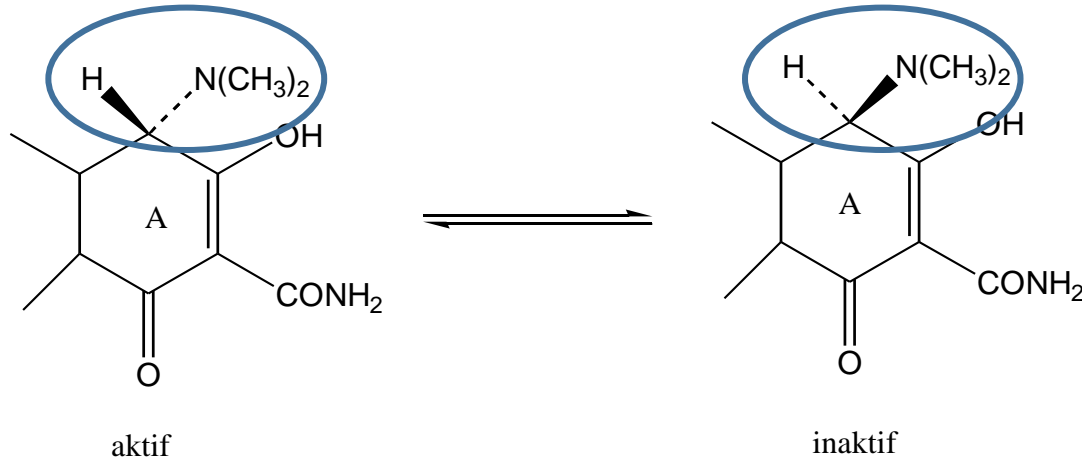
2. Sulu çözelti halinde uzun süre saklanamazlar. Kısa sürede %90 inaktif hale geçerler.

3. Sarımsı kristalize toz halinde, çok acı lezzetlidirler. Bu yüzden kapsül yada kaplanmış tablet halinde verilirler.

Genel Özellikleri

4. Tetrasiklinlerde 4 nolu konumdaki dimetilamino grubu düzlemin altındadır. **pH 4-8** gibi bir ortamda epimerizasyona uğrayarak epitetrasiklinlere dönüşürler.

Epimerizasyon sonrası aktivite %5'e kadar düşer.

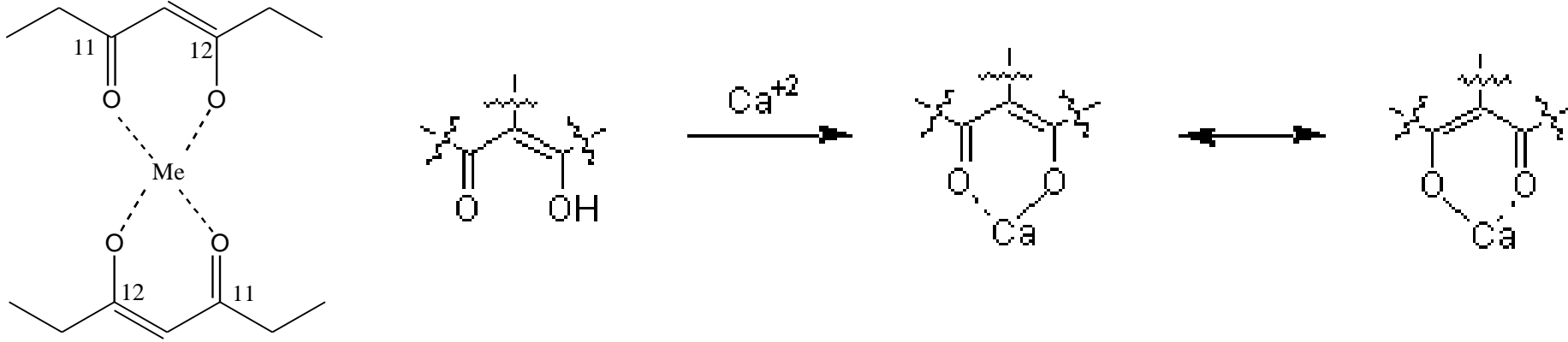


Tetrasiklinler de epimerizasyonu tamamen önlemek mümkün değildir. En iyi olasılıkla bile kristalize saf bileşik %25 epimer türevi taşımaktadır.

Epimerizasyon: Mümkün olan birçok optik merkezlerden yalnız birinde konfigürasyon yönünden farklılaşma olmasıdır. Bu tip bileşiklerde **epimer** denir.

Genel Özellikleri

5. İki veya üç değerlikli (Ca^{++} , Fe^{++} , Al^{+++} , Mg^{++}) metaller ile Tetrasiklinler **11 numaralı konumdaki karbonil ve 12 numaralı konumdaki enolik -OH** grupları ile gastrointestinal kanalda **şelat yaparak onları inaktif ederler**. Bu şelat tuzları suda çözünmediklerinden GI kanaldan ve ayrıca bakteri membranından absorbe olamazlar. **Bu yüzden tetrasiklinler bu metalleri taşıyan ilaçlar (antiasid), demirden ve kalsiyumdan zengin yiyeceklerle (süt ve mamülleri) birlikte kullanılmamalıdır.**



Kalsiyumla şelat yapan tetrasiklinler dişlerde birikir, renkli benekler oluşur.

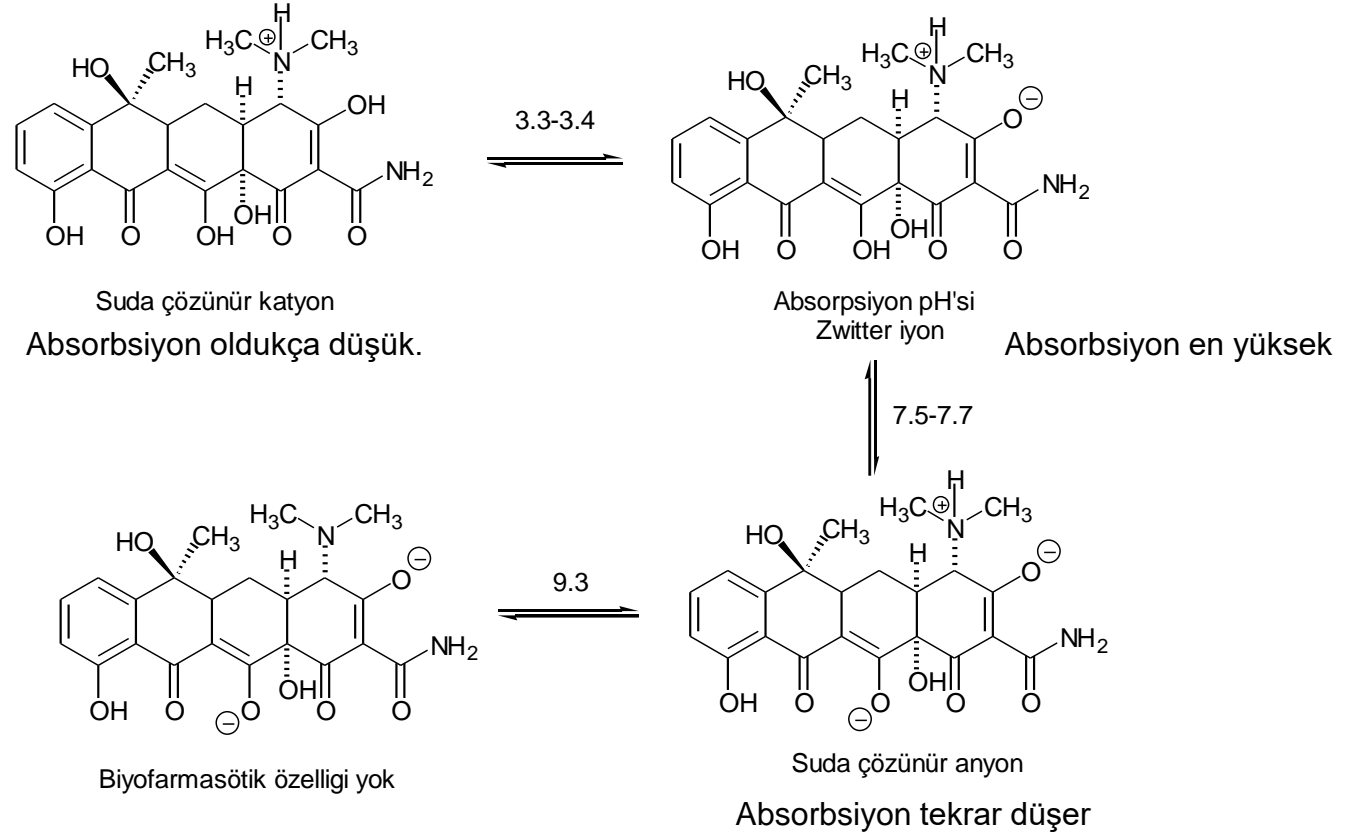
Dolayısıyla 8 yaşına kadar çocuklarda ve hamilelerde kullanılmamalıdır.

Emilim

➤ Mide suyunda çözünmesi için optimum pH 2 dir. Bu pH da bileşik tamamen iyonik olup, hidrofiliktir. Absorbsiyon oldukça düşük.

➤ Zwitter iyonik konumda sudaki çözünürlüğü minimumdur. (izoelektrik nokta, pH 5.5) lipofil çözücülerde çözünürlük maksimum. Bu noktada absorbsiyon en yüksek düzeydedir.

➤ pH 7 den sonra anyona geçiş konumunda sudaki çözünürlük artmaya başlar ve absorbsiyon tekrar düşer.



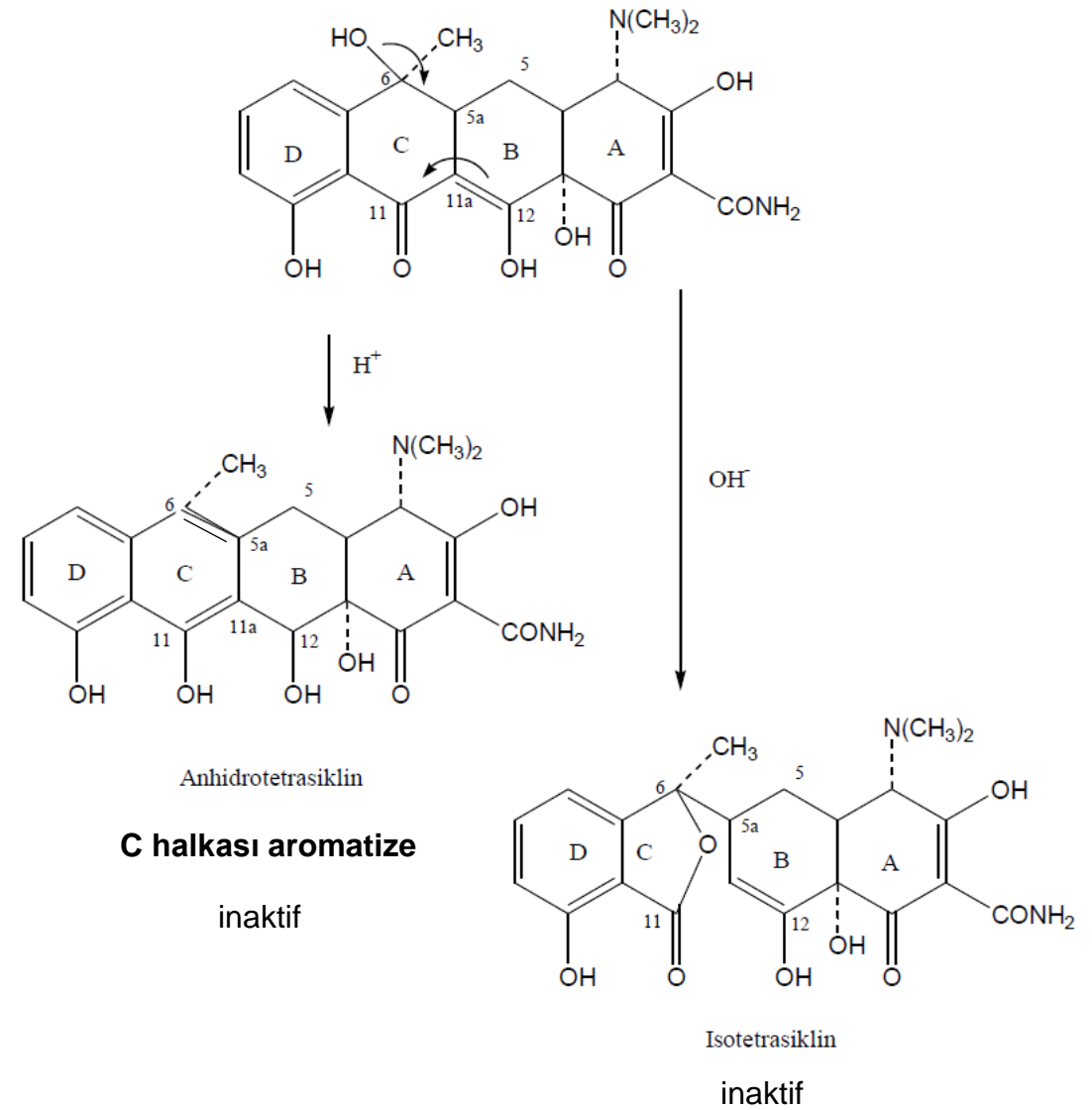
Oral absorpsiyon, duodenum ve üst intestinumdan olur.

YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ

➤ **Asit ortamda** 6. konumdaki -OH ve 5a konumundaki H arasından 1 mol H₂O ayrılmasıyla 5a ve 6. konum arasında (= bağ) oluşur (dehidrasyon olur). 11a-12 arasındaki (=), 11-11a arasına kayarak anhidrotetrasiklin oluşur ki bu yapıda **C halkası aromatzize** durumdadır. Bunun sonucunda **aktivite kaybolur**.

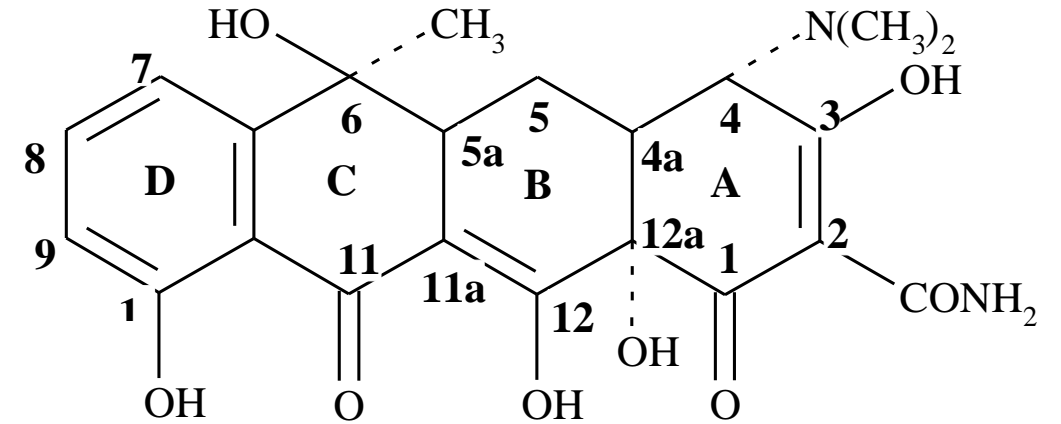
➤ **Kuvvetli bazık ortamda** C halkası açılır . Açığa çıkan COOH grubu, 6. konumdaki OH grubu ile lakton oluşturarak isotetrasiklini verir. Yine bu bileşikte inaktiftir.

6. konumdaki OH grubu asit ve bazlarla etkileştiği için aktivitede stabilizasyonu sağlamak üzere bu konumda OH grubu taşımayan yarı sentetik türevler hazırlanmıştır. (**Doksisiklin, Minosiklin** gibi)

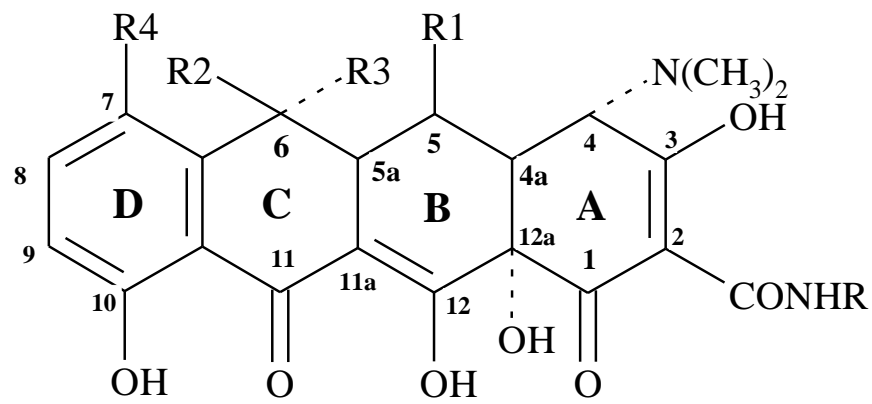


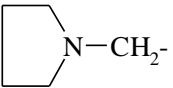
YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ

- 6. Konumdan demetilasyon aktiviteyi deęiřtirmez.
- 2. Konumdaki CONH₂ yerine CN, COCH₃ getirildiğinde aktivite azalır. **CONHR** ile suda çözünlüğü artırmak için değişik gruplarla yarı sentetik parenteral bileşikler hazırlanmıştır. (**Rolitetrasiklin**)
- A halkası aromatize olduğunda aktivite azalır.
- **Oktahidronaftasen halkası aktivite için mutlaka gereklidir.** Halkalardan herhangi birisinin yarılması veya parçalanması aktiviteyi ortadan kaldırır

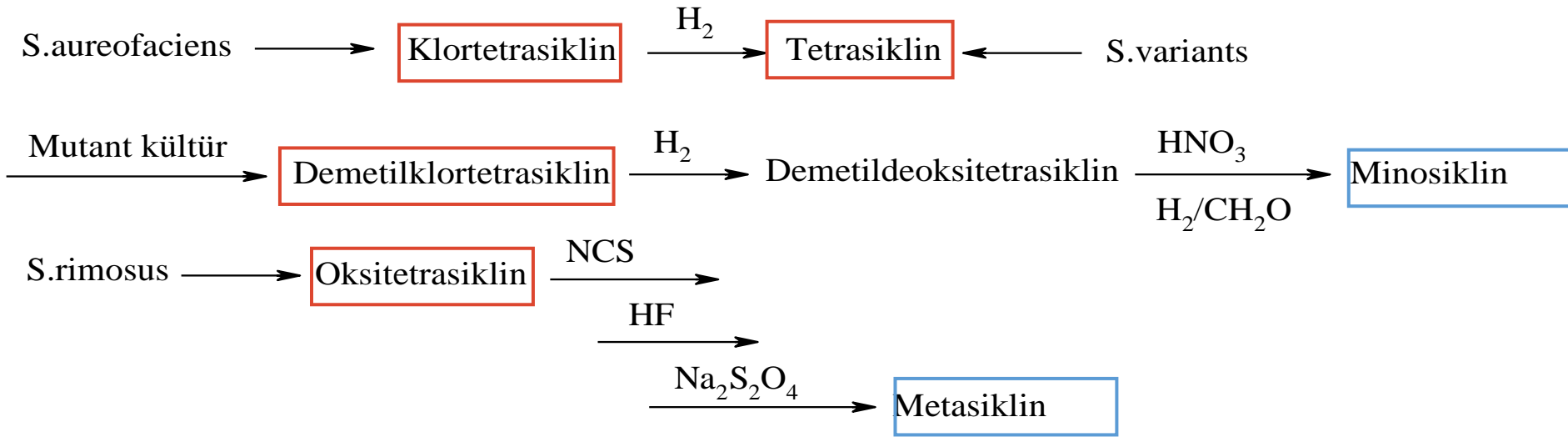


Tetrasiklin ve Türevleri



Adı	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	2.konum
Tetrasiklin	H	OH	CH ₃	H	H
7-Klorotetrasiklin	H	OH	CH ₃	Cl	H
5-Oksitetrasiklin	OH	OH	CH ₃	H	H
6-Demetil-7-klorotetrasiklin (Demeklosiklin)	H	OH	H	Cl	H
6-Demetil-6-deoksi-5-hidroksi-6-metilen tetrasiklin (Metasiklin)	OH	-	=C H ₂	H	H
6-Deoksi-5-hidroksi tetrasiklin 6-Deoksi-oksitetrasiklin (Doksisiklin)	OH	H	CH ₃	H	H
Rolitetrasiklin	H	OH	CH ₃	H	
Minosiklin	H	H	H	N(CH ₃) ₃	H

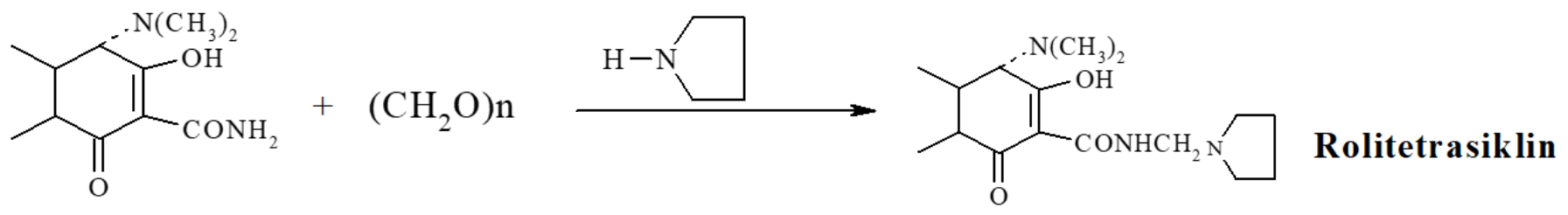
Genel Elde Edilişleri



Klortetrasiklin, Tetrasiklin, Demetilklortetrasiklin, Oksitetrasiklin **fermentasyonla biyosentetik** olarak elde edilir.

Metasiklin, Minosiklin ise yarısentetik olarak elde edilir.

NCS: N-klorosüksinimit



Tedavide Kullanılışları

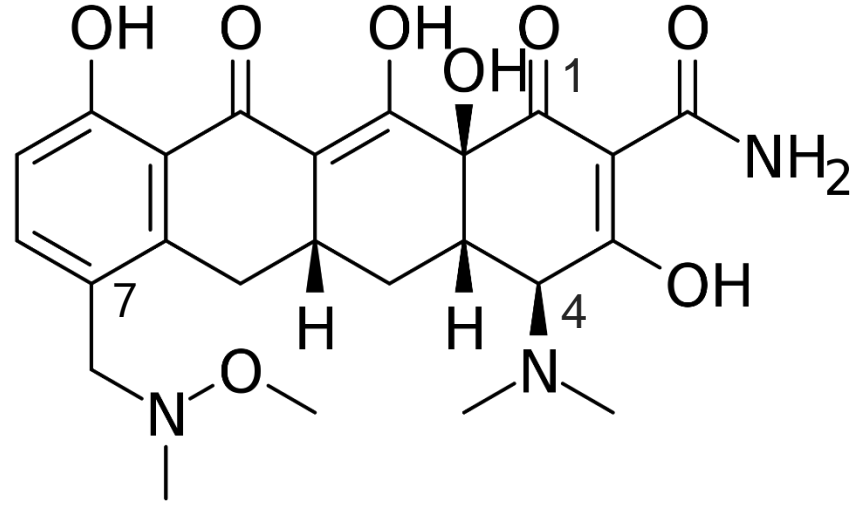
- Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe etmek suretiyle **bakteriyostatik** etki gösterirler. Bakteri ribozomal 30s+50s alt ünitelerine bağlanır. Aminoaçil-tRNA, tetrasiklinlerin bağlandığı ribozomlara bağlanamaz
- Antibakteriyel spektrumları aynı olup, Gram (-) kokuslardan menengokok, gonokok, Gram (+) kokuslardan *Streptomyces pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. Viridans'a* karşı etkilidir. Ancak; absorpsiyon dereceleri, eliminasyon yolları, biyolojik yarı ömürleri farklıdır. Bakteriler dışında klamidyalara ve riketsiyalara karşı en çok tercih edilen antibiyotiklerdir.
- Ortalama absorpsiyonları %60-70 kadardır. **Doksisiklin** ve **Minosiklin** en fazla **lipofilik** olanlarıdır. **Akne tedavisinde** kullanılır. Mide-barsak kanalından %90-95 oranında absorblanırlar.
- Büyük kısmı oral olarak tablet, şurup, kapsül ve süspansiyon şeklinde kull.

Yan Etkiler

- Dişlerde kalsiyum şelati oluşturmasına bağlı olarak **diskolorasyon** (renkli benekler) meydana getirirler.
- Sarışın kişilerde daha sık olmak üzere, fotosensitivizasyona neden olarak (güçlü kromofor gruplar taşıması nedeniyle 360-370 nm'de absorpsiyon sonucu) ⇒ **fotodermatoz** yaparlar.
- Diyare (geniş spektrumlu antibiyotiklerde görülen genel problem)
- Tromboflebit (IV enjeksiyon). IM, çok ağrılı
- Dehidrasyon ve epimerizasyon sonucu bozulma ürünleri toksik. Kahverengi, büzölmüş, tetrasiklin kullanılmamalı.
- Fanconi-tip sendrom (böbrek hasarı) ölümcül olabilir. (Minosiklin ve doksisisilin dehidrasyona uğramadığı için daha güvenli)
- Aknede kullanım; floresan özellikleri nedeni ile renklenme olabilir
- Kötü tat



Saresiklin



(4S,4aS,5aR,12aR)-4-(Dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroksi-7-[[[metoksi(metil)amino]metil]-1,11-diokso-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro-naftasen-2-karboksamid

Ekim 2018 de FDA onayı almıştır.

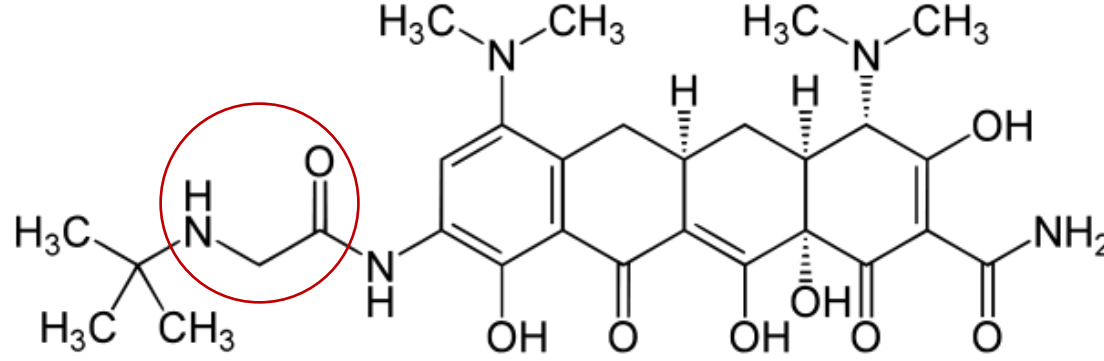
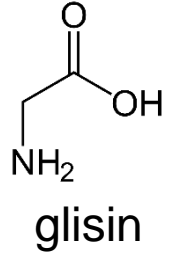
Acne vulgaris tedavisinde etkilidir.

II. GLİSİLSİKLINLER

Tigesiklin

Mrsacin IV^R, Pitazin IV^R, Tigecid IV, Tigeject IV, Tygacil^R

Tigesiklin, 2005 [Food and Drug Administration \(FDA\)](#) onaylı.



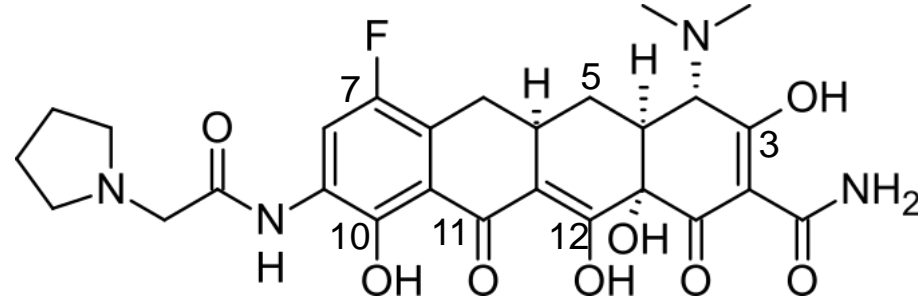
- ✓ **Tigesiklin glisilsiklinlerin** ilk üyesidir. Minosiklinin yarı sentetik türevidir.
- ✓ Geniş spektrumlu, ribozomların 30S alt ünitesine bağlanır, transfer RNA'nın ribozoma girişini önler, protein sentezini inhibe eder. Bakteriostatiktir. IV yoldan kull.
- ✓ Minosiklinin dokuzuncu konumuna **tert-butilglisilamido** grubu eklenmesi ile **direnç mekanizmasından korunmuştur**.
- ✓ Direnç gelişimi efflux pompası ve ribozomal bağlanma, nokta mutasyonu ile olur. Zamana bağlı olarak öldürme etkisi gösterir.
- ✓ **Antibiyotiklere dirençli** [Staphylococcus aureus](#), [Acinetobacter baumannii](#), ve [E. coli](#) 'ye karşı etkilidir.
- ✓ Proteinlere orta derecede bağlanır. Dokulara geçiş iyi. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekmez. **P. Aeruginosa ya etkisi yoktur**.

ÖDEV: Tigesiklin'nin kimyasal adlandırması

III. FLOROSİKLINLER

(tRNA binding)

Eravasiklin



Tetrasen=naftasen

(4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-4-(Dimetilamino)-7-floro-3,10,12,12*a*-tetrahidroksi-1,11-diokso-9-[(1-pirolidinilasetil)amino]-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-oktahidro-2-tetrasenkarboksamid

- Eravasiklin, sentetik florosiklin türevi bir antibiyotik olup Tetrphase Pharmaceuticals tarafından geliştirilmiştir.
- Çoklu ilaca dirençli bakterilerden özellikle **metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)** ve **karbapeneme dirençli Enterobakterler** olmak üzere çeşitli Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı etkilidir. Klinik denemelerde olan Eravasiklin'nin IV formülasyonu FDA onaylıdır.