

## ARTICULO ORIGINAL

## Estudio in silico de propiedades moleculares del ceftaroline

## In Silico Study of Ceftaroline's Molecular Properties

Dr. Elso Manuel Cruz Cruz, <sup>(1)</sup> Lic. Eslhey Sánchez Domínguez. <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Doctor en Ciencias Químicas. Profesor Asistente. <sup>(2)</sup> Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Medicina Bioenergética y Natural. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas. Las Tunas.

<sup>(1)</sup> PhD. in Chemistry. Assistant Professor. <sup>(2)</sup> BS in Pharmaceutical Sciences. MSc. in Bioenergetics and Natural Medicine. Assistant Professor. University of Medical Sciences. Las Tunas.

## RESUMEN

**Fundamento:** El ceftaroline es la más novedosa cefalosporina que se ha desarrollado. Su modelación molecular permitirá profundizar en las bases estructurales que sustentan sus características farmacológicas.

**Objetivo:** modelar propiedades estructurales y electrónicas del ceftaroline.

**Método:** se realizó un estudio teórico con métodos de la mecánica cuántica para modelar la estructura y propiedades electrónicas del ceftaroline. Se optimizó la geometría molecular con cálculos semiempíricos, según el modelo parametrizado 3. Las propiedades moleculares se calcularon a partir de la teoría del funcional de la densidad. Se analizaron las densidades de cargas atómicas y los orbitales de frontera. Se comparó con la modelación del ceftobiprole.

**Resultados:** el ceftaroline tiene una estructura tridimensional más compacta, menos alargada que el ceftobiprole. Las densidades de cargas positivas sobre los carbonos carbonílicos son ligeramente inferiores a sus equivalentes en el ceftobiprole.

**Conclusión:** la presencia de un etilo en el grupo oxima del ceftaroline, modifica su configuración espacial, haciéndola más compacta, lo que puede incidir en su acción antibacteriana.

**Palabras clave:** cefalosporinas; agentes antibacterianos; acciones farmacológicas

## ABSTRACT

**Background:** Ceftaroline is the latest developed cephalosporin. Its molecular modeling can help deepening the structural bases underpinning its pharmacological characteristics.

**Objective:** to model structural and electronic properties of the ceftaroline.

**Method:** a theoretical study using quantum mechanics methods was conducted in order to model the structure and electronic properties of the ceftaroline. Molecular geometry was optimized with semiempirical calculations according to parameterized model # 3. Molecular properties were calculated according to the Density Functional Theory. Densities of atomic charges and orbital borders were analyzed and compared to the ceftobiprole modeling.

**Results:** the ceftaroline has a more compact and less elongated three-dimensional structure than the ceftobiprole. The positive charges densities on the carbonyl carbon are slightly lower than their equivalents in the ceftobiprole.

**Conclusions:** an ethyl presence in the ceftaroline oxime group modifies its spatial configuration which makes it more compact and may influence its antibacterial action.

**Recibido:** 29 de diciembre de 2010

**Aprobado:** 7 de enero de 2011

**Correspondencia:**

Dr. Elso Manuel Cruz Cruz.

Universidad de Ciencias Médicas.

Avenida de la Juventud s/n.

Las Tunas. CP: 75500

**Dirección electrónica:** [elso@cucalambe.ltu.sld.cu](mailto:elso@cucalambe.ltu.sld.cu)

**Key words:** cephalosporins; anti-bacterial agents; pharmacologic actions

## INTRODUCCIÓN

El ceftaroline es la más reciente incorporación al grupo de las cefalosporinas, se encuentra actualmente en la fase III de ensayos clínicos. <sup>(1)</sup> Algunos autores la clasifican como una cefalosporina de quinta generación, mientras otros la incluyen en una subclase especial dentro de las cefalosporinas de uso parenteral, junto al ceftobiprole, descubierto y desarrollado en años recientes. <sup>(2)</sup>

También referenciado como TAK-599 y PPI-0903, el ceftaroline se suministra por vía parenteral en forma de ceftaroline fosamil, que rápidamente es convertido a su forma activa por las fosfatasas del plasma. Es una cefalosporina de amplio espectro. Actúa frente a cepas de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* resistentes a las penicilinas, *Pseudomonas aeruginosa* y *enterococos*. Tiene una elevada afinidad por las PBP2a (por sus siglas en inglés -*Penicillin Binding Proteins*) elaboradas por *Staphylococcus aureus*, ya que supera la resistencia de estas bacterias. <sup>(1-3)</sup> Se prueba su efectividad en el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y estructura de la piel. Se ha evaluado su uso, in vitro, combinado con meropenem, aztreonam, cefepima, tazobactam, amikacina, levofloxacino y tigeciclina. En todos los casos se han manifestado efectos sinérgicos en la actividad antibiótica, lo que puede conducir a nuevas opciones terapéuticas. <sup>(4)</sup> El ceftaroline actúa a nivel de la pared celular de las bacterias, al igual que el resto de las cefalosporinas y los antibióticos betalactámicos en general. <sup>(5,6)</sup> Es eliminado por excreción renal. Se refiere que es un medicamento seguro y bien tolerado por los pacientes, aunque se necesitan más estudios para determinar su eficacia y seguridad como antibiótico. <sup>(1-4)</sup>

En el presente trabajo se realiza la modelación molecular del ceftaroline. Los resultados se analizan de conjunto con los obtenidos anteriormente, especialmente para el ceftobiprole, con muchas semejanzas en su estructura química y acción farmacológica. <sup>(5)</sup>

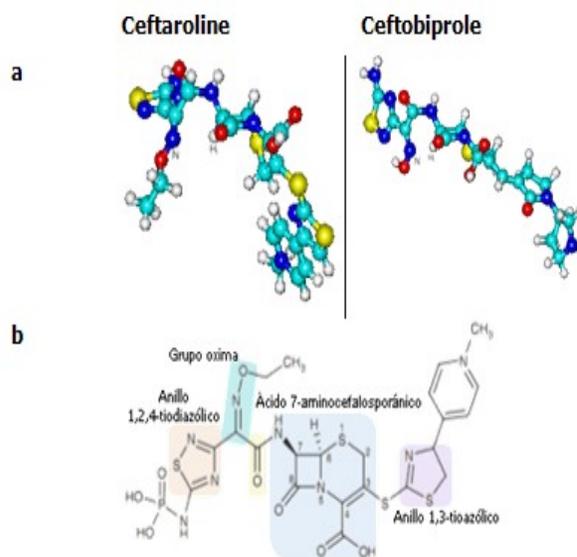
## MÉTODO

Se realizó la modelación molecular del ceftaroline, en computadoras personales IBM compatibles de la Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Se compararon los resultados con los obtenidos previamente para el ceftobiprole. <sup>(5)</sup> Se siguió la misma metodología: la estructura final se obtuvo por la optimización de la geometría molecular al aplicar cálculos semiempíricos según el modelo parametrizado 3 (PM3), (*Parametric Model 3*) (por sus siglas en inglés) <sup>(7)</sup> con el paquete de programas MOPAC versión 7.01.3 para Linux. <sup>(8)</sup>, se calcularon las densidades de cargas naturales y los orbitales moleculares a un nivel teórico DFT / B3LYP/6-31G (d) // HF/PM3. <sup>(9)</sup>, se utilizó la teoría de los orbitales de frontera de Fukui para analizar la

reactividad. <sup>(10)</sup> Todos los cálculos posteriores a la optimización de la geometría se realizaron con el paquete de programas Gaussian 98 versión A.7 para Linux. <sup>(11)</sup>

## RESULTADOS

El ceftaroline optimizado tiene una estructura tridimensional menos alargada que la del ceftobiprole. Cuando el plano del anillo betalactámico está en posición horizontal, la molécula se curva hacia abajo por ambos lados, semejando un movimiento de enrollamiento. (Figura 1).



Se incluye la fórmula química desarrollada del ceftaroline (b).

**Figura 1.** Estructuras tridimensionales obtenidas, con el anillo betalactámico en el plano horizontal (a)

Se muestran los valores de las propiedades moleculares más significativas que surgen al comparar ceftaroline con ceftobiprole. En este último existe una débil interacción tipo puente de hidrógeno, entre el nitrógeno del grupo oxima y el hidrógeno unido al carbono C7 (distancia = 0,1926 nm), que no está presente en el ceftaroline, donde ambos átomos se alejan a 0,2561 nm. La estructura del anillo betalactámico es muy similar a la obtenida en los estudios precedentes. <sup>(5,6,12)</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1.** Propiedades moleculares más relevantes

Parámetro**	Ceftaroline	Ceftobiprole
$Q_{C8}$	0,671	0,686
$Q_{C\text{carbonilo-C7}}$	0,723	0,737
$d_{\text{Noxima-H}}$	0,2561	0,1926

\* $Q_{C8}$  y  $Q_{C\text{carbonilo-C7}}$ , cargas atómicas

$d_{\text{Noxima-H}}$ , distancia entre átomos.

\*\*Distancia en nanómetros (nm).

Las densidades de cargas atómicas positivas sobre los dos carbonos carbonílicos (C8 y carbonilo de la cadena amino unida a C7) del ceftaroline son ligeramente inferiores a sus equivalentes en el ceftobiprole. Al comparar ambas cefalosporinas no existen diferencias de esta propiedad en los otros átomos de la base estructural que están más relacionados con la actividad antibiótica. Los valores se corresponden con el entorno electrónico de cada átomo.

El análisis de los orbitales moleculares mostró una diferencia energética LUMO – HOMO menor a 0,2 eV., al igual que para el ceftobiprole.<sup>(5)</sup>

## DISCUSIÓN

Los resultados en los ensayos clínicos en fase III, donde se prueba el uso de ceftaroline y ceftobiprole, han sido muy alentadores, en ellos se muestra el amplio espectro que poseen ambas cefalosporinas y sus reactividades frente a patógenos muy resistentes.<sup>(1-4)</sup> En sus estructuras químicas están presentes fragmentos moleculares de probada importancia en la acción farmacológica de esta familia de antibióticos.<sup>(1)</sup>

La configuración espacial que se obtuvo en el modelaje del ceftaroline tiene similitud a la reportada en el portal del Proyecto PubChem para compuestos bioactivos, generada a partir de datos obtenidos experimentalmente.<sup>(13)</sup> La molécula se dispone al formar una estructura curva, fundamentalmente debido al fragmento que contiene el grupo oxima y el anillo tiodiazólico, contiguos al grupo carbonilo de la cadena lateral en C7. La presencia de un radical etilo en el grupo oxima parece ser la causa de esta forma espacial. En el ceftobiprole, muy similar en su estructura química, el grupo oxima tiene un hidrógeno y la forma de la molécula es más alargada, estabilizada adicionalmente por un débil puente de hidrógeno entre el nitrógeno del grupo oxima y el hidrógeno del carbono C7. A pesar de la diferencia espacial entre ambas cefalosporinas, las densidades de cargas sobre los átomos más relacionados con la actividad antibiótica no difieren significativamente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhanell GG, Sniezek G, Schweizer F, Zelenitsky S, Philippe RS, Lagace W, et al. Ceftaroline. A novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs*. 2009;69(7):809-31.
2. Devasahayam G, Scheld WM, Hoffman PS. Newer antibacterial drugs for a new century. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(2):215-34.
3. Cornaglia G, Rossolini GM. Forthcoming therapeutic perspectives for infections due to multidrug-resistant Gram-positive pathogens. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(3):218-23.
4. Vidailiac C, Leonard ST, Sader HS, Jones RN, Rybak MJ. In vitro activity of ceftaroline alone and in combination against clinical isolates of resistant gram-negative pathogens, including  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(6):2360-66.
5. Cruz Cruz EM, Sánchez Domínguez E. Cálculo de propiedades moleculares de 5 cefalosporinas: cefradina, cefalexina, cefadroxilo, cefprozilo y ceftobiprole. *Medisur [Revista en Internet]*. 2010; [citada 1 de septiembre de 2010];8(5):[aprox. 8 p.] Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/viewArticle/1134>.
6. Cruz Cruz EM, Sánchez Domínguez E. Modelación molecular de cuatro penicilinas: bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina y amoxicilina. *Medisur [Revista en Internet]*. 2009 [citada 1 de septiembre de 2010];7(4):[aprox. 7 p.] Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/viewArticle/788>.

Actualmente continúan los estudios de estas dos cefalosporinas, las que han mostrado muchas semejanzas en sus propiedades farmacológicas.<sup>(1-3)</sup> Sin embargo, algunos resultados indican que ceftaroline pudiera ser menos activo frente a patógenos gramnegativos, existen investigaciones en las que se ha probado su uso combinado con otros antibióticos.<sup>(4)</sup> Ambas cefalosporinas presentan el anillo 1, 2, 4 tiodiazólico, en el sustituyente en C7, el cual se estima tiene un papel determinante en la acción frente a las bacterias gramnegativas.<sup>(1)</sup> La menor reactividad del ceftaroline puede ser consecuencia de su forma espacial. Esto refuerza lo señalado en los estudios de modelación anteriores donde se enfatizó en la importancia de que las cadenas laterales posean varios sitios para establecer interacciones electrostáticas y que estos queden lo más expuestos posibles, además de la facilidad de acceso al carbono carbonílico del anillo betalactámico. Todo ello facilita el proceso de reconocimiento molecular por las PBP's de las bacterias y la preparación de la molécula del antibiótico para formar el complejo acil-enzima.<sup>(5)</sup> El ceftobiprole reúne mejor todas estas características.

La modelación de propiedades moleculares y electrónicas realizada muestra como la introducción de un etilo en el grupo oxima del ceftaroline afecta su configuración espacial y puede estar relacionado con una disminución en su actividad frente a bacterias gramnegativas. Estos resultados aportan elementos a tener presente en la estructura química de este tipo de compuestos, donde sería recomendable que la estructura tridimensional de la molécula fuera alargada, con el menor impedimento estérico posible en los alrededores del carbono carbonílico del anillo betalactámico. Adicionalmente a las recomendaciones estructurales hechas, la metodología seguida en el trabajo, y en los precedentes,<sup>(5, 6, 12)</sup> es de fácil realización y puede ser utilizada para brindar un criterio más en la evaluación inicial de nuevos betalactámicos candidatos a convertirse en antibióticos.

7. Stewart JJ. Optimization of parameters for semiempirical methods IV: extension of MNDO, AM1, and PM3 to more main group elements. *J Mol Model.* 2004;10(2):155-64.
8. MOPAC 7.01 for Linux [Internet]. Debrecen: Institute of Nuclear Research, Hungary; 1997 [citado 15 Nov 2006] Disponible en: <http://www.student.chemia.uj.edu.pl/~mrozek/mop7/README>.
9. Levine IN. Ab initio and Density Functional treatments of molecules. En: *Quantum Chemistry*. 5<sup>ta</sup> ed. New Jersey: Prentice-Hall Inc.; 2000. p.480-593.
10. Lewis D. Frontier orbitals in chemical and biological activity: quantitative relationships and mechanistic implications. *Drug Metab Rev.* 1999;31(3):755-816.
11. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR. *Gaussian 98, Revision A.6* [Internet]. Pittsburgh PA: Gaussian Inc; 1998 [citado 15 Nov 2006]. Disponible en: <http://www.osc.edu/supercomputing/software/apps/gaussian98.shtml>.
12. Cruz Cruz EM, Díaz Ramón GM. Modelación molecular de antibióticos betalactámicos. *Medisur* [Revista en Internet]. 2010 [citada 1 de septiembre de 2010]; 8(1): [aprox. 6 p.] Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/viewArticle/750>.
13. ChEMBL501122 [Internet]. Bethesda MD: NCBI; 2006 [citado 1 Sep 2010]. Disponible en: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=9852981>.