



УДК 615.332.012:577.182.82.1

**ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ
ГЛИКОПЕПТИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ**© 1998 г. А. Ю. Павлов[#], М. Н. ПреображенскаяНИИ по изысканию новых антибиотиков РАМН,
119867, Москва, ул. Большая Пироговская, 11

Поступила в редакцию 18.03.98 г. Принята к печати 28.05.98 г.

Рассмотрены методы и направления модификации клинически важной группы гликопептидных антибиотиков. Особое внимание уделено химической модификации отечественного антибиотика эремомидина, имеющего ряд преимуществ по сравнению с используемыми в клинике ванкомицином и тейкопланином. Подробно рассмотрены наиболее перспективные направления модификации гликопептидов по ароматическому кольцу и карбоксильной группе седьмой аминокислоты пептидного кода, а также по аминным группам углеводной части. Выявлены закономерности связи структура–активность в ряду производных гликопептидов. Показано, что наличие липофильных заместителей определенного типа и размера – необходимое условие проявления активности в отношении гликопептидрезистентных энтерококков. Обсуждается возможность димеризации и взаимодействия таких производных с мембранными элементами клеточной стенки бактерий. Представлены структуры производных, наиболее активных в отношении гликопептидрезистентных энтерококков и метициллинрезистентных стафилококков.

Ключевые слова: ванкомицин; тейкопланин; эремомидин; гликопептидные антибиотики; химическая модификация; гликопептидрезистентные бактерии.

Гликопептидные антибиотики (ГА) ванкомицин и тейкопланин – основные лекарственные средства в борьбе с инфекциями, вызванными грамположительными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью [1–3]. Они применяются при лечении тяжелых форм сепсисов, эндокардитов, колитов, пневмоний, остеомиелитов, абсцессов легких. В последние годы широкое применение ванкомицина и тейкопланина привело к появлению и распространению мультирезистентных штаммов энтерококков, устойчивых также и к гликопептидным антибиотикам [4–6]. Инфекции, вызванные такими энтерококками, не поддаются лечению ни одним из имеющихся в настоящее время в клинике лекарственных средств и часто приводят к летальному исходу. Кроме того, выявляются штаммы метициллинрезистентных и коагулазонегативных стафилококков (напри-

мер *Staphylococcus epidermidis* и *S. haemolyticus*), имеющих пониженную чувствительность к тейкопланину и ванкомицину [7]. Все это делает чрезвычайно актуальной задачу получения новых полусинтетических ГА второго поколения, активных прежде всего в отношении гликопептидрезистентных энтерококков и метициллинрезистентных стафилококков и сохраняющих высокую активность в отношении чувствительных бактерий.

**1. СТРОЕНИЕ ГЛИКОПЕПТИДНЫХ
АНТИБИОТИКОВ И МЕХАНИЗМ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ**

В табл. 1–5 приведены полные структуры наиболее важных природных ГА. Это ристомицин А (ристоцетин А) (табл. 1), тейкопланин (табл. 2), антибиотик А-40926 (табл. 3), ванкомицин (табл. 4), эремомидин и антибиотик LY264826 (A82846B, хлорэремомидин) (табл. 5). При этом для тейкопланина и антибиотика А-40926, которые представляют собой комплексы близких по строению веществ, приведены структурные формулы только основных компонентов. Практически все работы по химической модификации ГА выполнены на этих антибиотиках [8–12].

Как видно из приведенных структур, молекулы ГА имеют общий тип строения, в основе кото-

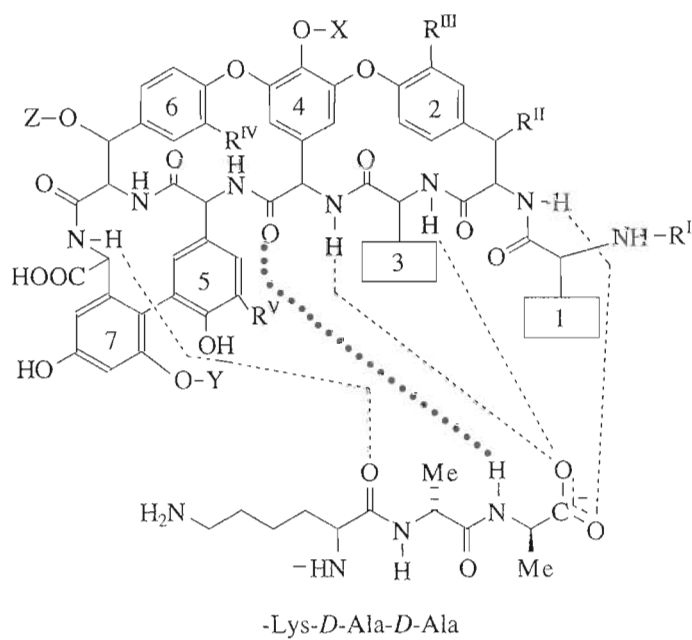
Сокращения: Лас – молочная кислота; НОВТ – 1-гидроксибензотриазол; РуВОР – гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)грипирролидинофосфония; ДРРА – дифенилфосфорилазид; НВТУ – гексафторфосфат *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N'*-тетраметилурония; ТЕА – триэтиламин; RNaI – алкилгалогенид; ДМЕ – диметоксиэтан; ТФА – трифторуксусная кислота; ТФЕ – трифторэтанол; ЕДС – *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодимид; АА – аминокислота; ГА – гликопептидные антибиотики; МПК (МПК₉₀) – минимальная подавляющая концентрация (90% тестируемых штаммов).

[#] Автор для переписки (тел.: 245-37-53).

рого лежит полициклическое ядро линейного гептапептида (агликон). Различие наблюдается только в строении *N*-концевой и 3-й аминокислот. В агликонах ванкомицинового типа эти аминокислоты являются моноаминокарбоновыми, тогда как в агликонах ристомицинового типа их заменяет остаток дифеноксидиаминодикарбоновой кислоты (кольца 1 и 3). Большинство ГА – это *O*-гликозиды, содержащие глюкозу, маннозу, *N*-ацилглюкозамин, 2-ациламино-2-дезоксиглюкуроновую кислоту и другие моносахариды, среди которых следует упомянуть специфические аminosахара, относящиеся к классу 2,3,6-тридезоксиглюкозидов (ристокзамин в ристомицине, ванкозамин в ванкомицине, эремозамин в эремозицине и антибиотике LY264826). Более подробно структуры природных ГА рассмотрены в обзорах [13, 14].

ГА имеют общий механизм антибактериального действия, который основывается на их связывании с дисахаридпептидным фрагментом пептидогликана, имеющего *C*-концевую последовательность *-Lys-D-Ala-D-Ala* [15, 16]. Такое

связывание приводит к остановке синтеза пептидогликана – основного структурного компонента клеточной стенки бактерий и, как следствие, к гибели бактерий. Строение комплекса антибиотик–мишень условно показано на рис. 1. Главная роль в образовании комплекса принадлежит пептидному ядру (агликону) антибиотика. У гликопептид-резистентных энтерококков *C*-концевой пептидный фрагмент *-Lys-D-Ala-D-Ala* заменен на дельта-пептидный фрагмент *-Lys-D-Ala-D-Lac* (рис. 1). Это делает невозможным образование одной из пяти водородных связей в комплексе антибиотик–мишень, что приводит к значительному ослаблению его прочности. На модельных пептидах было показано, что константа связывания ГА с *AcLys(Ac)-D-Ala-D-Lac* на три порядка ниже (10^2 M^{-1}), чем с *AcLys(Ac)-D-Ala-D-Ala* (10^5 M^{-1}) [17], что коррелирует со значениями МПК для чувствительных и резистентных энтерококков (обычно диапазон МПК для чувствительных к ГА штаммов составляет 0.25–2 мкг/мл, а для резистентных – 64–1024 мкг/мл).



X, Y, Z – углеводные остатки или H;
 R^I = CH₃ или H
 R^{II} = OH или H
 R^{III}, R^{IV}, R^V = Cl или H

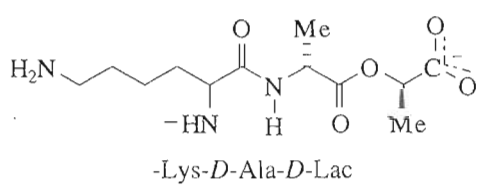


Рис. 1. Условная модель строения комплекса ГА с *C*-концевым фрагментом *-Lys-D-Ala-D-Ala* пептидогликана бактерий чувствительных к ГА и с *-Lys-D-Ala-D-Lac*-фрагментом гликопептид-резистентных энтерококков. Жирным пунктиром показана водородная связь, которая не образуется в комплексе антибиотика с *-Lys-D-Ala-D-Lac*.

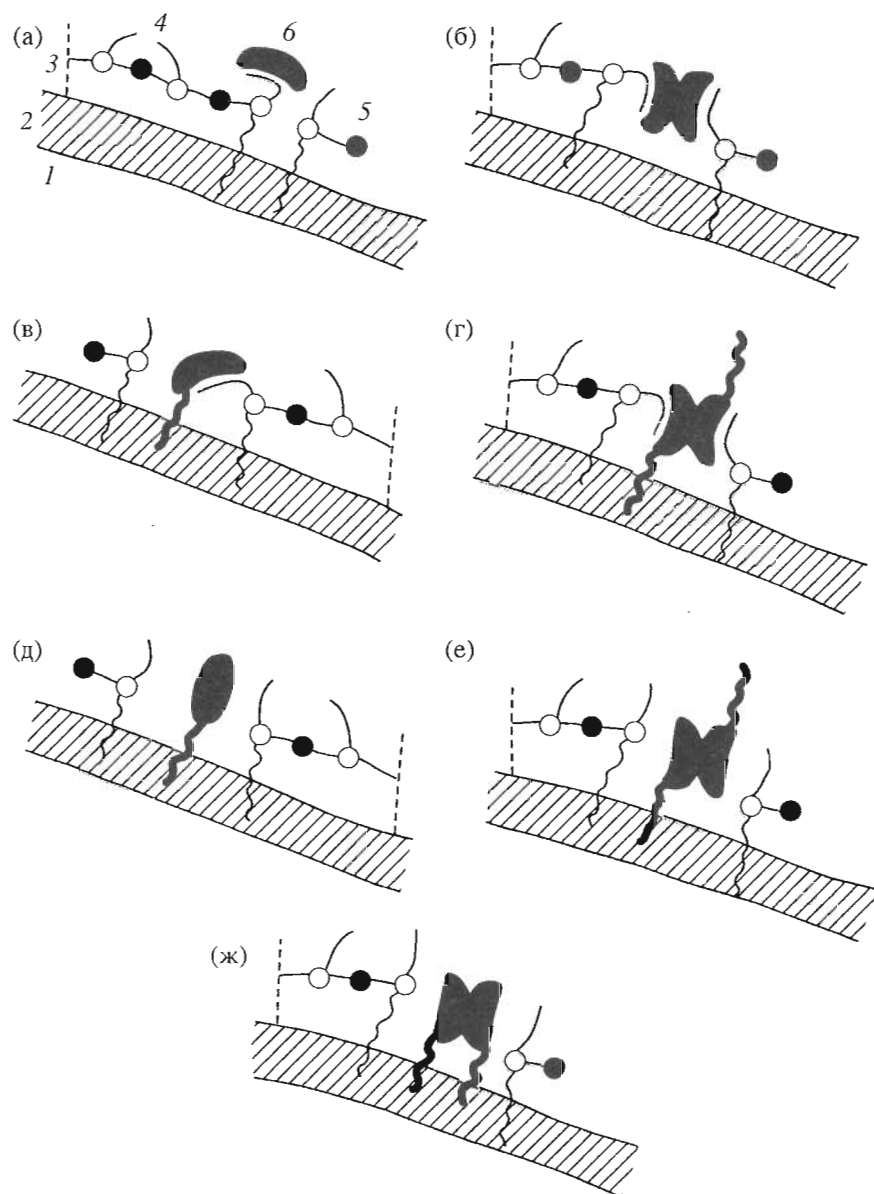


Рис. 2. Предполагаемые условные механизмы взаимодействия ГА и их производных с мишенью чувствительных к ГА бактерий (а–г) и резистентных энтерококков (д–ж); представлены ГА, не образующие димеров (а, в, д) и способные к димеризации (б, г, е, ж).

1 – цитоплазма, 2 – цитоплазматическая мембрана, 3 – бактериальная стенка, 4 – растущий пептидогликан, 5 – дисахарид-пентапептидный фрагмент, 6 – антибиотик.

Роль углеводной части ГА в механизме антибактериального действия оставалась долгое время неясной. Несомненно, углеводы участвуют в процессах транспорта антибиотиков, повышая их растворимость и диффузионные свойства, но в последние годы выявлена более важная их функция. Было показано, что присутствие в эремомоцине и антибиотике LY264826 дополнительного по сравнению с ванкомицином аминасахара делает возможным образование димеров этих антибиотиков [18, 19]. Прочность димеров и их концентрация резко возрастают при прибавлении к водному раствору

антибиотика трипептида AcLys(Ac)-D-Ala-D-Ala. Содержание димеров в присутствии такого трипептида может достигать 95%. Можно предположить, что природные ГА могут взаимодействовать с мишенью -Lys-D-Ala-D-Ala либо как мономеры (ванкомицин, агликон тейкопланина), либо как димеры (эремомоцин, LY264826). Условно эти две модели взаимодействия показаны на рис. 2а и 2б [20]. Димеры по сравнению с мономерами образуют более прочный комплекс антибиотик–мишень, что приводит к увеличению антибактериальной активности. На рис. 2в представлен еще один возможный

механизм стабилизации комплекса антибиотик–мишень. Он заключается во взаимодействии липофильного (ацильного) фрагмента некоторых ГА, неспособных к димеризации (например, тейкопланина или А-40926), с мембранными элементами клеточной стенки бактерий, на которых осуществляется синтез пептидогликанового фрагмента. Механизм антибактериального действия ГА и генетические основы резистентности к ним детально рассмотрены в обзорах [21, 22].

Рациональный подход к получению производных ГА, взаимодействующих с фрагментом *-Lys-D-Ala-D-Lac* в резистентных бактериях, мог бы основываться на модификации тех участков молекулы антибиотика, которые непосредственно участвуют в образовании комплекса антибиотик–мишень (рис. 1). Однако подход к этим глубинным участкам пептидного кора очень труден и, кроме того, может привести к конформационным изменениям, которые сделают невозможным образование комплекса даже у чувствительных к ГА бактерий. До настоящего времени изучена только возможность модификации карбоксилатсвязывающего “правого кармана” ГА путем замены 1-й и 3-й аминокислот.

Более продуктивной оказалась химическая модификация ГА по функциональным группам. При однотипном строении и механизме антибактериального действия каждый из ГА по-своему уникален. Различия в структуре и физико-химических свойствах (количестве функциональных групп, устойчивости, растворимости) определяют различия в стратегии их химической модификации. Помимо этого зачастую одинаковые модификации одной и той же функциональной группы даже в очень близких по структуре ГА приводят к различным биологическим эффектам. В связи с этим нам представляется целесообразным рассмотреть химические модификации каждого антибиотика в отдельности.

2. РИСТОМИЦИН А

Все работы по химической модификации ристомидина А (табл. 1) приходится на 80-е годы, когда проблема резистентности к ГА не была еще актуальной. Ристомидин А значительно (на один–два порядка) уступает по активности ванкомицину и тейкопланину и обладает весьма нежелательным побочным эффектом, вызывая агрегацию тромбоцитов плазмы крови человека. Поэтому основной целью работ по модификации ристомидина А было увеличение общей активности и устранение побочных эффектов. Был получен ряд производных, например ристозаминилагликон ристомидина А (модификация 3) [23, 24, 30] и *O*-сульфоагликон ристомидина А (модификация 6) [27], которые превосходили по активности исходный антибиотик и не обладали агрегирующей

способностью. Однако активность этих производных была ниже активности ванкомицина и тейкопланина. Таким образом, в настоящее время химическая модификация ристомидина представляет скорее теоретический, чем практический, интерес.

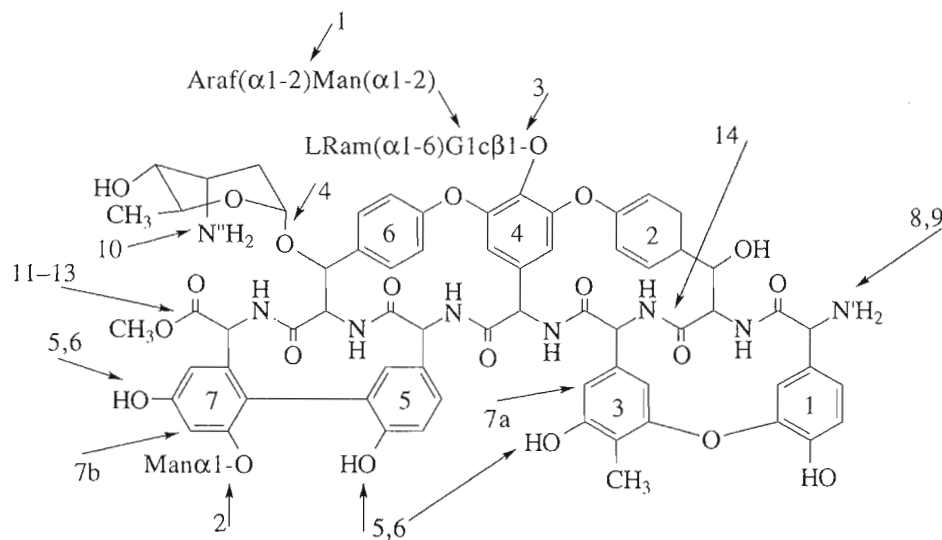
3. ТЕЙКОПЛАНИН

Главным недостатком тейкопланина (табл. 2) является его низкая активность в отношении метициллинрезистентных коагулазонегативных стафилококков и поэтому первоначально (примерно до конца 80-х годов) основные усилия по химической модификации тейкопланина были направлены на получение производных, активных в отношении этих бактерий. Однако с начала 90-х годов приоритетной стала задача получения производных, действующих на гликопептидрезистентные энтерококки.

В табл. 2 приведены известные направления химической модификации тейкопланина. Все производные тейкопланина, полученные в результате модификаций 1–14, были значительно менее активны *in vivo*, чем исходный антибиотик [38–51].

Наиболее важным с практической точки зрения направлением химической модификации тейкопланина оказалась модификация 7-й аминокислоты (модификации 15–20). Было получено большое количество производных по карбоксильной группе: эфиры (модификация 15) [11, 52], оксиметильные ($-\text{CH}_2\text{OH}$) производные (модификация 16) [53], гидразиды (модификация 17) [54], карбоксипептиды (октапептиды) (модификация 18) [55] и амиды (модификация 19) [41, 56, 57]. Для агликона тейкопланина синтезирован ряд аминотетильных производных по ароматическому кольцу (основания Манниха) (модификация 20), и для некоторых из них одновременно осуществлена модификация карбоксильной группы 7-й аминокислоты (амиды аминотетильных производных) (модификации 19 + 20) [58]. Амиды агликона тейкопланина, имеющие основные или полиосновные свойства, оказались активными *in vitro* в отношении некоторых клинических штаммов грамотрицательных бактерий, имеющих природную резистентность к ГА [57]. Для самого активного амида MDL 62.766 (рис. 3) диапазон МПК в отношении *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Shigella*, *Salmonella* и *Actinobacter* составляет 0.25–8 мкг/мл. Было высказано предположение, что полиосновные амиды агликона тейкопланина могут преодолевать наружный защитный слой грамотрицательных бактерий по механизму самоиндуцирующегося транспорта [59]. Однако несмотря на то, что эти производные достаточно эффективны при лечении сепсиса у белых мышей, вызванного стафилококками и стрептококками (примерно на уровне

Таблица 1. Химическая модификация ристомицина А



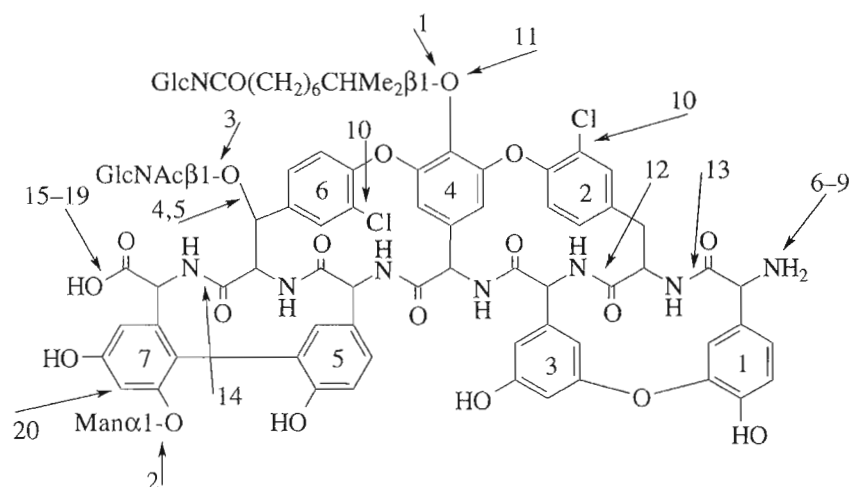
Номер модификации	Тип модификации	Условия реакции	Конечный продукт
1	Кислотный гидролиз	3.5 н. HCl/MeOH, 2 ч	Дез(арабинозил)ристомин А
1 + 2	гидролиз	0.1 н. HCl, 37°C, 2 ч	Дез(арабинозил)дез-(маннозил)ристомин А
2 + 3	ристомин А [23, 24]	1 н. HCl/MeOH, кипячение 2 ч	Ристозаминилагликон ристомин А
2 + 3 + 4		HCl/TFA, анизол, 70°C, 2 ч	Аглекон ристомин А
5	<i>O</i> -Ацилирование [25, 26]	Ацилирование активированными эфирами кислот с предварительной защитой аминогрупп	<i>O</i> -Ацильные производные различной степени замещения
6	<i>O</i> -Сульфозэтерификация агликона [27]	H ₂ SO ₄ , -30°C, 30 мин	<i>O</i> -Сульфоагликоны различной степени замещения
7	Иодирование ристомин А (7a) и ристозаминилагликона (7b) [28]	I ₂ /CCl ₄ , H ₂ O, энергичное перемешивание, 24 ч (7a) и 4 ч (7b)	Иодористомин А, иодристоминилагликон
8	Окисление аминогруппы до кетонной [29, 30]	акт. MnO ₂ , DMF, 84 ч или мезитилглиоксаль, DMF, 5°C, 1.5 ч	Деаминокетонные производные
9	<i>N</i> -Ацилирование [30–35]	Стандартные условия с использованием активированных эфиров или ангидридов кислот	<i>N</i> '-Ацильные производные
9 + 10			<i>N</i> ', <i>N</i> ''-Диацильные производные
11	Щелочной гидролиз [35]	2 н. NaOH, 2 ч	Карбоксиристомин А
12	Гидразинолиз агликона [36]	N ₂ H ₄ , MeOH, 37°C, 2 ч	Гидразид агликона
13	Восстановление до спиртовой группы [37]	NaBH ₄ (таблетки, 50-кратный избыток), EtOH-H ₂ O (35 : 65), 3 ч	Оксиметильное (-CH ₂ OH) производное ристомин А
13 + 14	Восстановительный гидролиз 2,3-пептидной связи [37]	NaBH ₄ (таблетки, 120-кратный избыток), EtOH-H ₂ O (35 : 65), 16 ч	Пентапептидное производное

ванкомицина), их эффективность при лечении сепсиса, вызванного *E. coli*, была низкой (~40 мг/кг).

Как и для агликона, активность полиосновных амидов тейкопланина и дез(ацетилглюкозаминил)дезокситейкопланина оказалась наиболее интересной. Амид тейкопланина (MDL 62.875)

(рис. 3) при высокой активности в отношении чувствительных грамположительных бактерий, включая метициллинрезистентные стафилококки, проявил некоторую активность в отношении гликопептидрезистентных энтерококков (диапазон МПК 32–128 мкг/мл) [41, 57]. Но самым активным

Таблица 2. Химическая модификация тейкопланина



Номер модификации	Тип модификации	Условия реакции	Конечный продукт
1		90% водн. TFA, 2 ч	Дез(ацилглюкозаминил)-тейкопланин
1 + 2	Кислотный гидролиз [38, 39]	H ₂ SO ₄ /DMF, 48 ч	Ацетилглюкозаминилаг-ликон тейкопланина
1 + 2 + 3		HCl/TFE, 80°C, 16 ч	Агликон тейкопланина
4		Щелочной гидролиз [40]	KOH, DMF-MeOH, 48 ч
5	Восстановительный гидролиз [41]	NaBH ₄ , DMF-MeOH, 24 ч	Дез(ацетилглюкозаминил)-дезокситейкопланин
6	<i>N</i> -Алкилирование [42]	RCHO, NaBH ₃ CN, DMF, 2–24 ч	<i>N</i> -Моноалкильные и <i>N,N</i> -диалкильные производные
7	<i>N</i> -Ацилирование [43, 44]	см. табл. 1, № 9	<i>N</i> -Ацильные производные
8	Дезаминирование [45]	H ₂ NOSO ₃ H, MeCN-H ₂ O, 60°C, 6 ч, pH 9	Дезаминированные производные
9	Тиокарбамоилирование (I) и последующее получение изотиурониевых солей (II) [46]. Перегруппировка последних в γ -лактамы напрямую или через оксазолиноны (III и IV) [47]	I. RNCS, MeCN-H ₂ O, 40°C, 5 ч, pH 7.5. II. MeI, MeOH, 48 ч. III. TEA, MeCN-H ₂ O, 40°C, 10 ч. IV. MeOH, 40°C, 6 ч	<i>N</i> -Тиокарбамоильные, изотиурониевые, оксазолиноновые и γ -лактамные производные
10	Дехлорирование [48]	NaBH ₄ , PdCl ₂ , MeOH, 40°C (селективно) или H ₂ , 5% Pd/C, MeOH, 24 ч (неселективно)	Моно- и дидехлорированные производные
11	<i>O</i> -Алкилирование агликона [49]	I. Защита амино- (Boc или Cbz) и карбокси- (Bzl) групп. II. RHal, K ₂ CO ₃ , DMSO, 24 ч. III. Удаление защитных групп	<i>O</i> -Алкильные производные агликона
12	Восстановительный гидролиз 2,3-пептидной связи [37, 50]	NaBH ₄ (таблетки, 75–200-кратный избыток) EtOH-H ₂ O (35 : 65), 2–16 ч	Пентапептидное производное
13	Восстановительный гидролиз 1,2-пептидной связи [37]	I. Защита аминогруппы (Boc). II. NaBH ₄ (порошок, 200-кратный избыток), EtOH-H ₂ O (9 : 1), 72 ч	Гексапептидное производное
14	Кислотный гидролиз 6,7-пептидной связи агликона [51]	37% <i>i</i> -PrOH-H ₂ O (8 : 2), 80°C, 24 ч	Диастереомерные гексапептиды

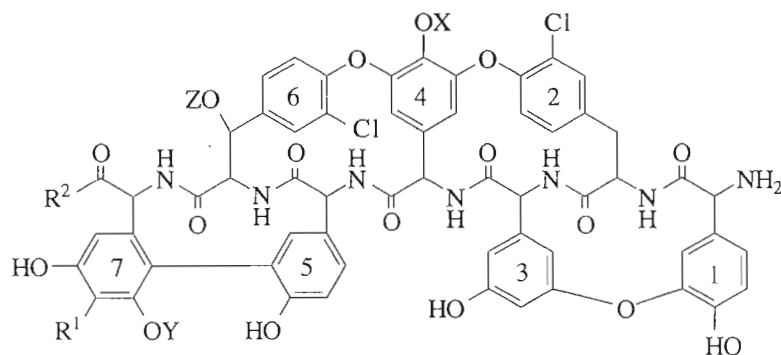
была проведена замена 1-й и 3-й аминокислот в агликоне тейкопланина с переходом к агликону ванкомицинового типа (рис. 4) [60–62]. Были получены три неприродных агликона, имеющих некоторую активность *in vitro* в отношении гликопептидрезистентных энтерококков (диапазон МПК 16–32 мкг/мл). Несмотря на эти результаты, данный подход представляет скорее теоретический, чем практический, интерес, поскольку очень трудоемок (18 стадий) и дорогостоящ (выход конечного продукта не более 1%). Однако он наглядно демонстрирует возможности синтетической химии ГА.

4. АНТИБИОТИК А-40926

Как и в случае тейкопланина, дегликозилирование антибиотика А-40926 (табл. 3, модификации 1 и 1 + 2) [63–65] и модификация *N*-концевой аминокислоты пептидного кора (модификации 3–5) [64] не дали практически значимых результатов. Несколько большую активность *in vivo*, чем исходный антибиотик, показали некоторые эфиры по карбоксильной группе углеводного остатка 2-ацетиламино-2-дезоксиглюкуроновой кислоты (модификация 10) [64]. Антибиотик А-40926 не содержит *N*-ацетилглюкозамина и может рассматриваться как близкий аналог дез(ацетилглюкозаминил)дезокситейкопланина. Важнейшим его отличием от

последнего является замена *N*-ацетилглюкозамина 2-ацетиламино-2-дезоксиглюкуроновой кислотой. Следовательно, при восстановлении глюкуроновой кислоты до глюкозамина и дальнейшем амидировании карбоксильной группы пептидного кора можно было ожидать получения высокоактивных производных подобно тому, как это наблюдалось для производных дез(ацетилглюкозаминил)дезокситейкопланина. Такая схема превращений была осуществлена в работе [65] (модификации 9–11). Из всех полученных амидов наиболее активным *in vivo* оказался диметиламинопропиламид (MDL 63.246) (рис. 5а) [67, 68]. В настоящее время это производное самое активное *in vivo* среди природных и полусинтетических ГА в отношении чувствительных грамположительных бактерий, включая метициллинрезистентные и коагулазотрицательные стафилококки. Его активность *in vivo* в отношении *S. aureus*, *S. epidermidis* и *S. haemolyticus* в 10–30 раз выше активности ванкомицина и тейкопланина [68]. Однако основным недостатком MDL 63.246 является его относительно невысокая активность *in vitro* в отношении гликопептидрезистентных энтерококков (МПК₉₀ 32 мкг/мл), поэтому дальнейшие перспективы этого производного не вполне ясны.

Недавно было осуществлено ферментативное дезацилирование А-40926 [69]. Аналогично



MDL 62.875: X = GlcNCO(CH₂)₆CHMe₂β1-; Y = Manα1-; Z = GlcNAcβ1-;
R¹ = H, R² = NH(CH₂)₃NH(CH₂)₄NH(CH₂)₃NH₂

MDL 62.605: X = GlcNCO(CH₂)₆CHMe₂β1-; Y = Manα1-; ZO = R¹ = H;
R² = NH(CH₂)₃N[(CH₂)₃NH₂]₂

Агликон тейкопланина: X = Y = Z = R¹ = H; R² = OH

Производные агликона тейкопланина: X = Y = Z = H;

MDL 62.766: R¹ = H; R² = NH[(CH₂)₃NH]₃H

MDL 63.210: R¹ = CH₂NHC₁₀H₂₁; R² = OH

MDL 64.073: R¹ = CH₂NHC₁₀H₂₁; R² = NH(CH₂)₃NMe₂

MDL 64.655: R¹ = CH₂NH(CH₂)₃NMe₂; R² = NHC₁₀H₂₁

Рис. 3. Структура некоторых наиболее активных производных тейкопланина.

из *N'*-Вос-А-40926 был получен *N'*-Вос-*N''*-дезацил-А-40926. Его восстановительное алкилирование дало *N''*-алкильные производные (модификация 12), которые оказались более активными, чем А-40926, в отношении как чувствительных, так и резистентных грамположительных бактерий [66]. Перспективным продолжением этой работы мо-

жет стать получение *N''*-алкильных аналогов MDL 63.246, для которых можно ожидать более высокой активности, чем у MDL 63.246, особенно в отношении гликопептидрезистентных энтерококков. Такое предположение основывается на результатах исследования активности *N''*-ацильных и *N''*-алкильных производных ванкомицина,

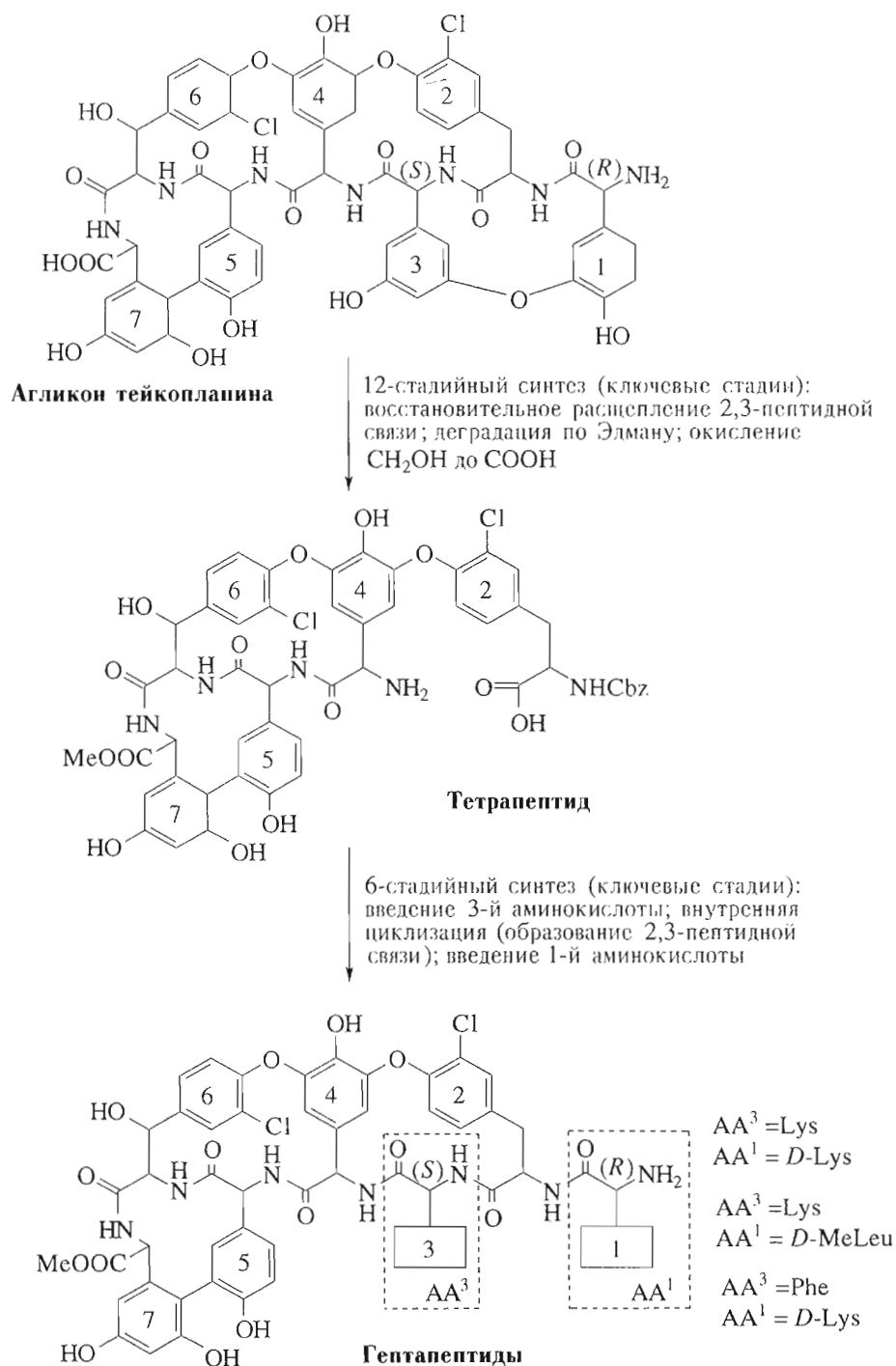
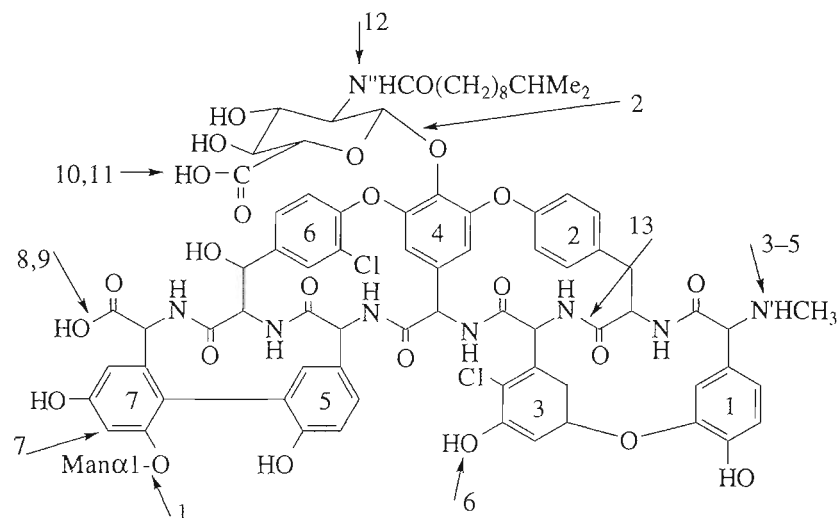


Рис. 4. Схема 18-стадийного синтеза не природных агликонов на основе агликона тейкопланина.

Таблица 3. Химическая модификация антибиотика А-40926



Номер модификации	Тип модификации и литература	Условия реакции	Конечный продукт
1 1 + 2	Кислотный гидролиз [63–65]	37% HCl-DMSO (1 : 9), 55°C, 15 ч 37% HCl-DMSO (5 : 95), 80°C, 9.5 ч	Дез(маннозил)-А-40926 Агликон А-40926
3	<i>N'</i> -Ацилирование [64]	(RCO) ₂ O, TEA, DMF, 1 ч	<i>N'</i> -Ацильные производные
4	<i>N'</i> -Алкилирование [64]	RCHO, NaBH ₃ CN, DMF, 0.5–24 ч	<i>N'</i> -Алкильные производные
5	<i>N'</i> -Сульфирование агликона [64]	ClSO ₃ H, TEA, DMF, –20°C, 10 мин	<i>N'</i> -Сульфоагликон
6	Получение фосфоний-трипироллидонпроизводных [65]	TEA, PyBOP, DMSO, 2 ч	<i>O</i> -Фосфоний-трипироллидонпроизводные
7	Бромирование агликона [64]	Br ₂ /DMF, 0–5°C, 48 ч	Бромагликон
8	Этерификация агликона [64]	см. табл. 3, № 10	Эфиры агликона
9	Получение амидов [64, 65]	см. табл. 2, № 19 или R ¹ R ² NH, PyBOP, DMSO, 2 ч	Амиды
10	Этерификация А-40926 [64, 65]	H ₂ SO ₄ /РОН, рН 2–3, 26–72 ч	Моноэфиры А-40926
11	Восстановление карбоксильной группы до спиртовой [65]	I. H ₂ SO ₄ /MeOH, рН 2, 26 ч. II. Вос ₂ O, NaHCO ₃ . III. NaBH ₄ , BuOH-H ₂ O (1 : 2), 24 ч. IV. TFA	Оксиметильное (-CH ₂ OH) производное А-40926
12	<i>N''</i> -Алкилирование <i>N'</i> -Вос- <i>N''</i> -дезацил-А-40926 [66]	I. RCHO, NaBH ₃ CN, MeOH, 3 ч. II. TFA, 20 мин	<i>N''</i> -Алкильные производные <i>N''</i> -дезацил А-40926
13	Восстановительный гидролиз 2,3-пептидной связи [37]	NaBH ₄ (таблетки, 80-кратный избыток), EtOH-H ₂ O (35 : 65), 24 ч	Пентапептидное производное

эремомицина и LY264826, о которых будет сказано ниже.

5. ВАНКОМИЦИН

Существенным недостатком ванкомицина (табл. 4) по сравнению с тейкопланином являются худшие фармакокинетические показатели, а также в 4–8 раз меньшая, за исключением коагулазотрицательных стафилококков, активность *in vivo*.

Дегликозилирование (модификации 1 и 2) [70], модификация *N*-концевой аминогруппы пептида (*N'*) (модификации 3–5) [71, 73–75], дехлорирование (модификация 7) [79], удаление *D*-*N*-MeLeu (модификация 9) [70, 81–83] привели к получению производных, менее активных, чем ванкомицин. При замене 1-й аминокислоты в ванкомицине (модификация 10) была получена серия неприродных аналогов антибиотика [83] с активностью, близкой активности ванкомицина. При большем выборе

аминокислот или их аналогов эта сравнительно малотрудоемкая модификация (3 стадии) может оказаться весьма перспективной, так как *N*-концевая аминокислота пептида непосредственно участвует в образовании комплекса антибиотик-мишень, формируя стенки гидрофобного "кармана", в котором размещается фрагмент *-D-Ala-D-Ala* (рис. 1).

Наиболее интересные результаты были получены при ацилировании (модификация 4) [73–75] и особенно алкилировании (модификация 3) [71, 72] аминогруппы аминасахара ванкомицина (*N*"'). Самым активным *in vivo* оказался *N*"'-*n*-октилксибензилванкомицин, который в 4–9 раз превосходил по эффективности ванкомицин и имел хорошие фармакокинетические показатели. Позднее, при изучении *N*"'-алкильных производных ванкомицина, содержащих липофильные заместители определенного размера (например, децил, ундеци-

лен, *n*-C1Bzl-, *n*-октилBzl-, *n*-октилOBzl-, *n*-BuBzl-, *n*-BuOBzl-), было обнаружено, что они проявляют активность *in vitro* в отношении гликопептид-резистентных энтерококков (диапазон МПК составлял 8–128 мкг/мл) [72]. Хотя данные производные не были отобраны для клинического изучения, выявленные закономерности связи структура-активность позволили получить высокоактивные *N*"'-алкильные производные антибиотика LY264826.

6. АНТИБИОТИК LY264826

Работы по химической модификации LY264826 (табл. 5), самого активного из природных ГА, явились логическим продолжением работ по модификации ванкомицина и были проведены в тех же условиях (табл. 4, модификации 1–4, 7). Основные усилия были направлены на синтез *N*"'-алкильных

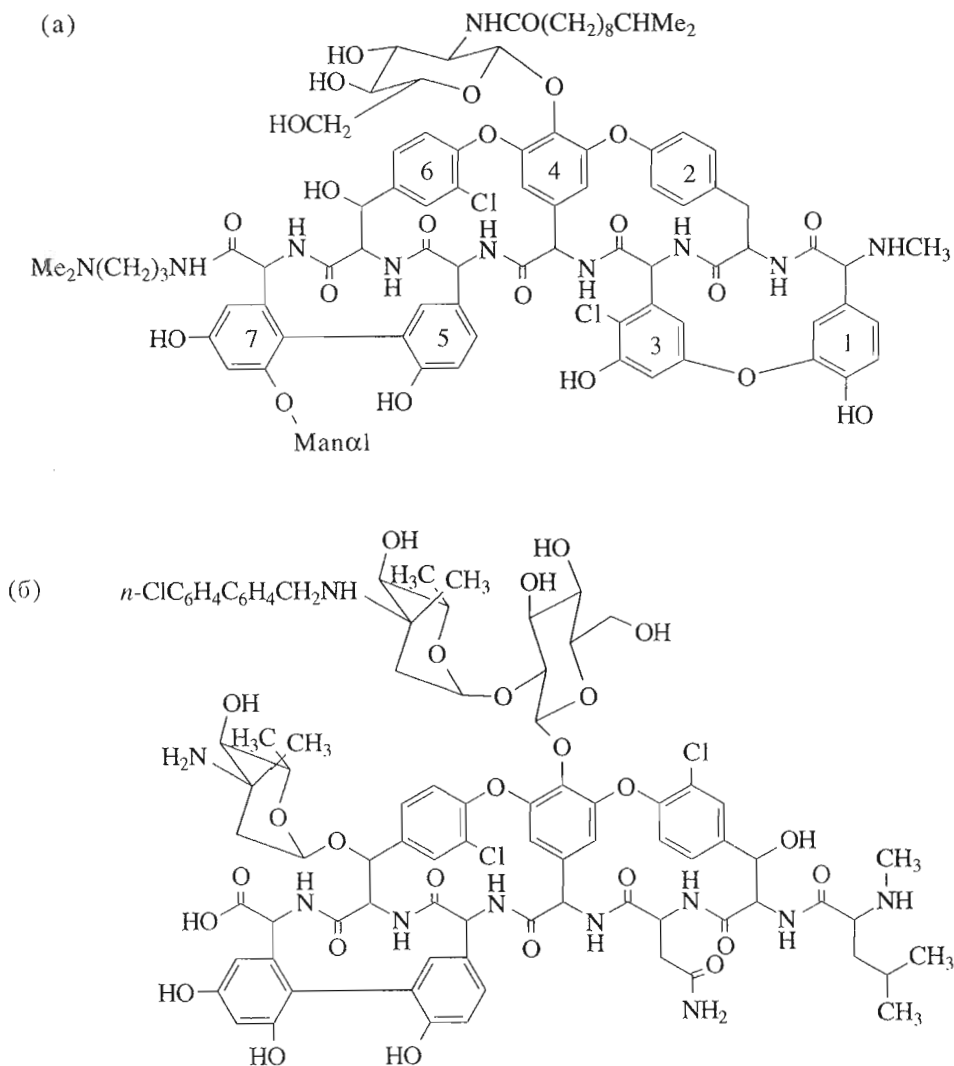
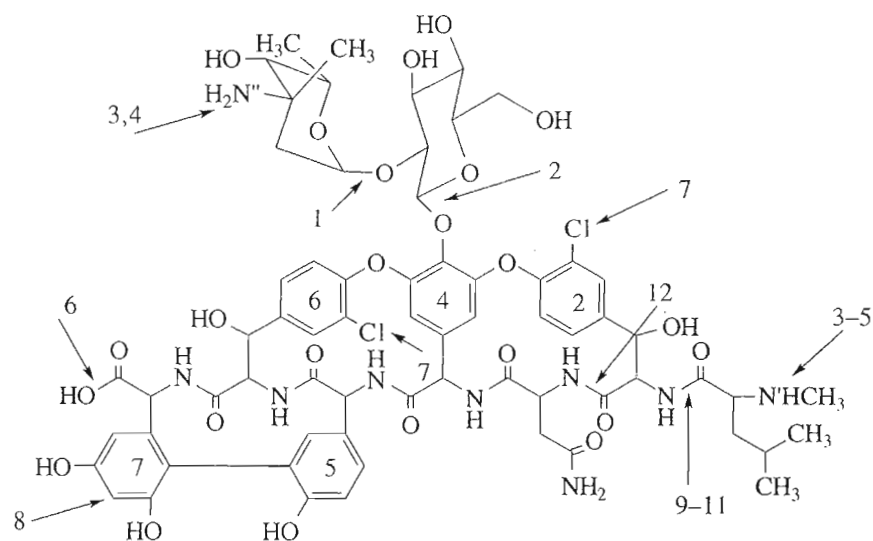


Рис. 5. Структура наиболее активных полусинтетических ГА – MDL 63.246 (а) и LY333328 (б).

Таблица 4. Химическая модификация ванкомицина

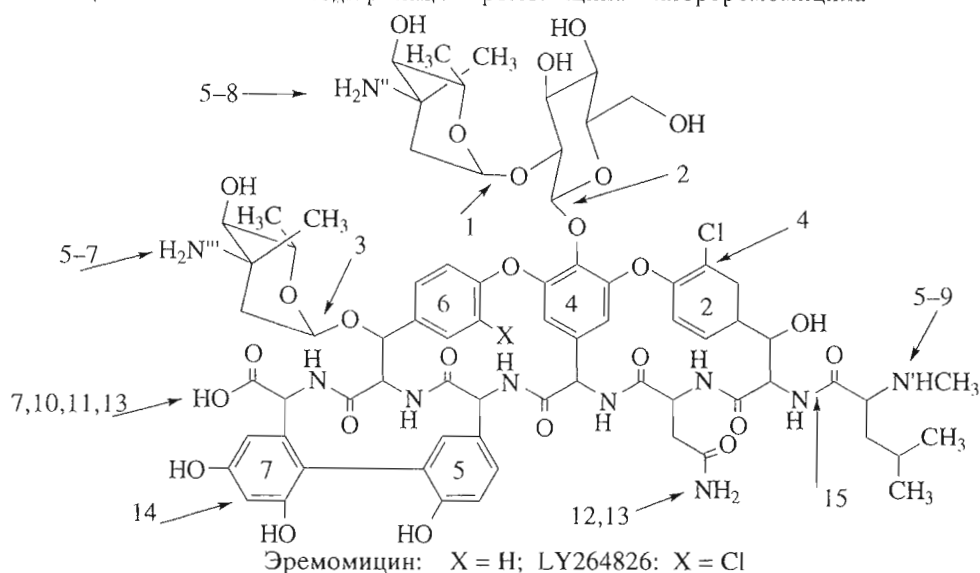


Номер модификации	Тип модификации	Условия реакции	Конечный продукт
1	Кислотный гидролиз [70]	TFA, -15°C, 40 ч	Дез(ванкозаминил)ванкомицин
2	Кислотный гидролиз [70]	TFA, 50°C, 3 ч	Агликон ванкомицина
3	<i>N</i> -Алкилирование [71, 72]	RCHO, NaBH ₃ CN, DMF, 70°C, 4 ч	<i>N'</i> - и <i>N''</i> -Моноалкильные и <i>N'</i> , <i>N''</i> -диалкильные производные
4	<i>N</i> -Ацилирование [73–75]	Ацилирование активированными эфирами или ангидридами кислот напрямую или включая защиту <i>N</i> ¹ -аминогруппы (Cbz)	<i>N'</i> - и <i>N''</i> -Моноацильные и <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² -диацильные производные
5	<i>N</i> -Нитрозирование [76]	NaNO ₂ , AcOH, 30 мин или изоамилнитрит, AcOH, DMSO, 5 ч	<i>N'</i> -Нитрозованкомицин
6	Получение амидов и карбоксипептидов [77–79]	DCC, HOBT, RNH ₂ , DMSO, 90 ч или HBTU, RNH ₂ , DMF-DMSO (1 : 1), 3–6 ч	Амиды и карбоксипептиды
7	Дехлорирование [47, 80]	H ₂ , 10% Pd/C, 4 атм, H ₂ O, 3 нед (для агликона 1 атм, 20 ч)	Моно- и дидехлорированные производные
8	Иодирование [28]	см. табл. 1, № 7b	Иодванкомицин
9	Дегградация по Эдману [70, 81–83]	I. PhNCS, Pyr-H ₂ O (1 : 1), 24 ч. II. TFA-CH ₂ Cl ₂ (1 : 1), 30 мин	Гексапептидное производное
10	Замена <i>N</i> -концевой аминокислоты [83]	I. Дегградация по Эдману. II. Ацилирование ангидридами кислот	Неприродные аналоги ванкомицина
11	Восстановительный гидролиз 1,2-пептидной связи [37]	I. Защита аминогруппы (Boc). II. NaBH ₄ (порошок, 200-кратный избыток), EtOH-H ₂ O (8 : 2), 72 ч	Гексапептидное производное (аналогичное № 9)
12	Восстановительный гидролиз 2,3-пептидной связи [37]	NaBH ₄ (таблетки, 200-кратный избыток), EtOH-H ₂ O (35 : 65), 36–48 ч	Пентапептидное производное

производных, хотя для установления структурного родства между некоторыми ГА и LY264826, было осуществлено его дегликозилирование [93] и дехлорирование [94]. Был получен ряд *N*-алкильных и *N*-ацильных (*N'*; *N''*; *N'''*; *N''''*; *N'*, *N''*, *N'''*) производных, которые менее активны, чем исходный

антибиотик [95]. Среди большого числа (более 100) *N'*-алкильных производных LY264826 [95–98] наиболее активны в отношении чувствительных и резистентных грамположительных бактерий *пара*-замещенные бензильные производные (*n*-PhBzl-, *n*-(*n*-ClPh)Bzl-, *n*-BuBzl- и т.д.) [96]. Алифатические

Таблица 5. Химическая модификация эремомицина и хлорэремомицина



Номер модификации	Тип модификации	Условия реакции	Конечный продукт
1	Кислотный гидролиз [84]	0.2 н. HCl, 100°C, 10 мин	Дез(эремозаминил)эремомицин
2		0.2 н. HCl, 100°C, 30 мин	Эремозаминилагликон эремомицина
2 + 3		37% HCl, 20°C, 4 ч	Агликон эремомицина
4	Дехлорирование [84]	H ₂ , 5% Pd/C, 5 атм, H ₂ O, 48 ч	Дехлорэремомицин
5	N-Алкилирование [85, 86]	RCHO, NaBH ₃ CN, MeOH-H ₂ O, 2–24 ч	N'- и N''-Моноалкильные, N', N''-N''', N''''-диалкильные и N', N'', N'''-триалкильные производные
6	N-Ацилирование [76, 85, 87]	см. табл. 1, № 9	N'-Моноацильные, N', N''-диацильные и N', N'', N'''-триацильные производные
7	Алкилирование алкилгалогенидами [88]	RHal, NaHCO ₃ , DMSO, 20–45°C, 4–24 ч	Продукты различной степени замещения карбоксильной и аминогрупп
8	Карбамоилирование [76]	NaNCO, AcOH, DMSO, 15 ч	N'-Монокарбамоил и N', N''-дикарбамоилпроизводные
9	N-Нитрозирование [76]	см. табл. 4, № 5	N'-Нитрозоэремомицин
10	Получение эфиров [89]	R ¹ R ² CN ₂ (диазоалканы), DMSO, 4–8 ч	Эфиры
11	Получение амидов [90]	R ¹ R ² NH, DPPA, DMSO, 24 ч	Амиды
12	Щелочной гидролиз [91]	Ba(OH) ₂ , 37°C, 4 ч	Карбоксиэремомицин
13	Получение диамидов [91]	R ¹ R ² NH, PyBOP, DMSO, 2 ч	Диамиды карбоксиэремомицина
14	Аминотетилирование [92]	R ¹ R ² NH, CH ₂ O, H ₂ O-THF (1 : 1), 2–24 ч	Аминотетильные производные
15	Замена N-концевой аминокислоты в агликоне [87]	I. Деградация по Эдману. II. Ацилирование активированными эфирами аминокислот. III. Удаление защитных групп	Неприродные аналоги агликона эремомицина

N'-алкильные производные с предельными или непредельными заместителями (децил-, ундецилен- и т.д.) несколько менее активны [97]. При исследованиях *in vivo* наибольшую активность в

отношении чувствительных бактерий показал N'-*n*-(*n*-ClPh)Bzl-LY264826 (LY333328) (рис. 5б). Для стрептококков его активность была сравнима с активностью MDL 63.246, но в отношении

S. aureus и *S. epidermidis* – примерно на порядок ниже. Главное достоинство LY333328 – его высокая активность *in vitro* в отношении гликопептидрезистентных энтерококков (МПК₉₀ 2 мкг/мл) [99]. К сожалению, пока нет данных о его активности *in vivo* в отношении этих бактерий. В настоящее время LY333328 проходит клинические испытания.

Недавно появилось сообщение о синтезе амидов и амидов *N'*-алкильных производных LY264826 [100]. Они менее активны, чем соответствующие *N'*-алкильные производные, как в отношении чувствительных, так и в отношении резистентных грамположительных бактерий.

7. ЭРЕМОМИЦИН

Эремомицин (табл. 5) – оригинальный отечественный гликопептидный антибиотик, открытый в 1979 г. в НИИ по изысканию новых антибиотиков РАМН (первая публикация относится к 1987 г.) [101]. Он более активен *in vivo*, чем тейкопланин и ванкомицин [102], и в настоящее время разрешен для клинических испытаний в России. Как и все природные ГА, эремомицин неактивен в отношении гликопептидрезистентных энтерококков. Как и ванкомицин, он проявляет в клинике неприятный побочный эффект, связанный с гистаминвысвобождающим действием [103]. Его фармакокинетические показатели лучше, чем у ванкомицина, но несколько хуже, чем у тейкопланина [104]. Устранение недостатков антибиотика, а также синтез производных, активных в отношении гликопептидрезистентных энтерококков, является целью химических модификаций эремомицина. Как и для ванкомицина и LY264826, дегликозилированные производные (табл. 5, модификации 1, 2, 2 + 3) и дехлорэремомицин (модификация 4) значительно менее активны, чем эремомицин [84]. Уступают исходному антибиотику также *N*-ацильные (модификация 6), *N'*-нитрозо- (модификация 9), *N'*-карбамоил- (модификация 8) и некоторые *N*-алкильные (модификация 5) производные [76, 85–87]. Алкильные производные, такие, как *N',N'*-димитилэремомицин и *N'*-аллилэремомицин (модификация 7), *in vitro* имеют активность, сравнимую с эремомицином [88]. При исследованиях *in vivo* интересными оказались эфиры (модификация 10) и амиды эремомицина (модификация 11) [88–90]. Имея активность примерно в 1.5–2 раза ниже, чем исходный антибиотик, эфиры обладают значительно меньшим гистаминвысвобождающим действием, а амиды полностью лишены этого побочного эффекта. Самые активные *in vivo* в отношении чувствительных бактерий метиловый эфир, амид и метиламид эремомицина. С целью получения полусинтетических аналогов эремомицина, активных в отношении гликопептидрезистентных энтерококков, осуществлен синтез большого количества произ-

водных эремомицина, содержащих липофильные заместители различной природы и размера: *N'*-алкильные (модификация 5), амиды эремомицина (модификация 11), диамиды 3-карбоксиэремомицина (модификации 11 + 12) [91], аминотильные производные по резорциновому кольцу (модификация 13) [92].

Представляется интересным проследить основные закономерности связи структура–активность для более чем 100 полученных производных эремомицина в сравнении с липофильными производными других ГА (агликона тейкопланина, *N'*-дезацил-А-40926, ванкомицина и LY264826). Оказалось, что для проявления производными ГА активности в отношении резистентных энтерококков необходимо наличие в них NR¹R²- или CONR¹R²-групп, где в качестве R¹ и R² радикалов для всех ГА выступают алифатические (предельные и непредельные) C₈–C₁₀-заместители, а оптимальное сочетание – R¹ = C₁₀H₂₁, R² = H или R¹ = (CH₂)₉CH=CH₂, R² = H. Место введения липофильного алифатического заместителя не оказывает влияния на активность в отношении резистентных энтерококков. Однако для сочетания высокой активности в отношении чувствительных и резистентных бактерий – наиболее предпочтительные места введения заместителей – аминогруппы сахаров или резорциновое кольцо 7-й аминокислоты.

В отличие от производных с алифатическими заместителями иная закономерность наблюдается, если заместителями R¹ (R² = H) являются *n*-замещенные бензильные радикалы (например *n*-PhBzl-, *n*-(*n*-C₁Ph)Bzl-, *n*-BuOBzl- и т.д.). *N'*-Арилалкильные производные LY264826 показали высокую активность в отношении гликопептидрезистентных энтерококков (МПК₉₀ 1–2 мкг/мл), в то время как производные эремомицина, агликона тейкопланина, *N'*-дезацил-А-40926, ванкомицина и амиды LY264826 с аналогичными заместителями значительно менее активны (диапазон МПК 8–128 мкг/мл). По-видимому, это можно объяснить влиянием димеризации производных ГА и такой конформацией димеров, при которой возможно дополнительное взаимодействие липофильных заместителей с цитоплазматической мембраной. Впервые возможность димеризации природных гликопептидных антибиотиков была исследована методом ЯМР [18, 19]. Позднее было показано, что для обнаружения димеров ГА и их производных возможно использование электроспрей-масс-спектрометрии [90]. Этим методом было подтверждено образование димеров липофильных производных эремомицина (амидов, аминотильных- и *N'*-алкильных производных) и *N'*-алкил-*N'*-дезацил-А-40926. Методом ЯМР было подтверждено наличие димеров *N'*-алкильных производных LY264826 и установлена их структура в присутствии трипептида AcLys(Ac)-D-Ala-D-Ala

[105, 106]. По типу строения “голова–хвост” эти димеры не отличаются от димеров эремомицина и LY264826. Но для липофильных производных помимо димеризации существует дополнительная возможность взаимодействия липофильного остатка с цитоплазматической мембраной, за счет чего происходит упрочение комплекса антибиотик–мишень. Этот предполагаемый механизм, представленный на рис. 2г, объясняет причину высокой активности липофильных производных эремомицина, LY264826 и А-40926 в отношении чувствительных бактерий. С другой стороны, активность липофильных производных агликона тейкопланина и ванкомицина, неспособных образовывать димеры, близка к активности тейкопланина, что, по-видимому, указывает на сходство механизмов образования комплекса антибиотик–мишень для этих производных и тейкопланина (рис. 2в). В случае гликопептидрезистентных энтерококков липофильные производные, как и природные ГА, не способны давать прочного комплекса с *-Lys-D-Ala-D-Lac*. Следовательно, основным механизмом антибактериального действия таких производных в отношении резистентных бактерий является взаимодействие липофильного остатка с цитоплазматической мембраной бактериальной стенки (рис. 2д–2ж). Происходит встраивание липофильного остатка в мембрану и закрепление антибиотика на поверхности строящейся клеточной стенки, что препятствует дальнейшему синтезу пептидогликана и приводит к гибели бактерий. Для липофильных производных, не способных образовывать димеры, данный механизм взаимодействия условно показан на рис. 2д. Иной механизм имеет место в случае производных, способных к димеризации (рис. 2е и 2ж). Закрепление таких производных на мембране возможно как за счет одного (рис. 2е), так и за счет двух (от каждой мономерной единицы) липофильных остатков (рис. 2ж). Последний вариант, по-видимому, более предпочтителен для *N*''-арилалкильных производных LY264826. В этом случае ароматическая природа заместителя и присутствие дополнительного по сравнению с эремомицином атома хлора, возможно, приводят к возникновению такой конформации аминасахара дисахаридной ветви, при которой оба липофильных заместителя повернуты в одну сторону и могут одновременно встраиваться в цитоплазматическую мембрану. В случае чувствительных бактерий в присутствии *-Lys-D-Ala-D-Ala* строение димера более строго определено (консервативно) и липофильные заместители во всех производных LY264826 повернуты в разные стороны (рис. 2р).

Необходимо отметить, что представленные на рис. 2а–2ж механизмы взаимодействия природных и полусинтетических ГА с мишенью относятся только к условиям *in vitro*. Эти механизмы гораздо сложнее в случае *in vivo*, когда большое

влияние на активность производных оказывают такие фармакокинетические показатели, как время полувыведения, биодоступность, способность связываться с сывороткой крови и т.д. Поэтому оценивать перспективность для клиники того или иного производного можно только после получения полных данных испытаний *in vivo*.

В завершение обсуждения результатов по химической модификации ГА следует упомянуть о тех проблемах, с которыми приходится сталкиваться при работе с этими сложными полифункциональными соединениями с ярко выраженными амфотерными свойствами. Они растворимы в DMSO, DMF, MeOH, воде, водно-органических смесях (1 : 1). Растворимость в воде резко падает для дегликозилированных и липофильных производных. Некоторые ГА, например эремомицин и LY264826, имеют ограниченную растворимость даже в DMSO, а в DMF и MeOH они растворяются только в виде оснований. Для этих двух антибиотиков практически невозможно обеспечить безводные условия проведения реакций, поскольку в лиофильно высушенных образцах содержание воды обычно составляет около 3% по массе, что является значительной величиной, учитывая высокий молекулярный вес гликопептидов (около 1600). Проблема растворимости в органических растворителях, наличие кислотной и щелочнолабильных гликозидных связей, а также проблема селективности трансформаций существенно ограничивают возможности химической модификации гликопептидных антибиотиков. Проблему селективности и растворимости отчасти удается решить благодаря использованию в качестве *N*-защитных групп *Woc* или *Sbz*. Однако надо учитывать, что их отщепление должно проводиться в строго контролируемых условиях, так как оно может сопровождаться дехлорированием антибиотиков или дегликозилированием. При работе с эремомицином и LY264826 использование *Woc*-защиты невозможно из-за крайней лабильности гликозидной связи между эремозамином и глюкозой, а удаление *Sbz*-группы требует жестких условий (давление 4–5 атм и длительное время реакции) и частично сопровождается дехлорированием. Трудность отщепления *Sbz*-группировки наглядно демонстрирует необычное поведение гликопептидных антибиотиков в, казалось бы, простых реакциях. Эта необычность проявляется и при других типах химической модификации. Например, попытка синтеза *N*-гуанидиновых производных тейкопланина в стандартных условиях (действием аминов на изотиурониевые соли) привела к неожиданному получению оксазолинонов с последующей перегруппировкой их в γ -лактамы (табл. 2, модификация 9) [46, 47]. При действии на тейкопланин *O*-гидроксиламинсульфокислоты вместо образования ожидаемого производного гидрозида произошло дезаминирование (табл. 2,

модификация 8) [45]. Нитрозирование ванкомицина и эремомицина изоамилнитритом или HNO_2 происходило только при слабокислых значениях pH и затрагивало только N' -концевую аминогруппу пептида (табл. 4, модификация 5 и табл. 5, модификация 9) [76]. Другие же реакционноспособные центры (аминогруппы сахаров, амидная группа аспарагина, резорциновое кольцо 7-й аминокислоты) оставались интактными, хотя аминокислота (ванкозамин и эремозамин), аспарагин и резорцин в этих условиях легко подвергаются дезаминированию или нитрозированию. Необычные результаты были получены также при аминотилировании эремомицина (реакция Манниха) (табл. 5, модификация 13) [92]. Удалось получить аминотетильные производные эремомицина с первичными и вторичными аминами, α -, β - и ϵ -аминокислотами, аминспиртами, первичными диаминами различной длины и даже с аммиаком. Реакция шла только при значениях pH 9.5–10, а замещение происходило только в резорциновое кольцо 7-й аминокислоты. Интересные закономерности были выявлены при ацилировании и алкилировании ванкомицина, эремомицина и LY264826 [71–75, 95–98, 85–88]. Было показано, что при ацилировании первой в реакцию вступает N' -концевая аминогруппа пептида, затем N' -аминогруппа аминокислоты дисахаридной ветви и в последнюю очередь (для эремомицина и LY264826) N'' -аминогруппа моносахарида. Только в очень небольших количествах методом ВЭЖХ удалось выделить N' -ацильные производные. Аналогичная последовательность замещения аминогрупп наблюдается при алкилировании эремомицина алкилгалогенидами (табл. 5, модификация 7) [88]. При этом алкилированию подвергалась также C-концевая карбоксильная группа. В зависимости от реакционной способности и размера алкилгалогенида вначале алкилировалась аминогруппа N' (MeI, AllylBr), карбоксильная (PrBr, $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{Br}$, $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{Br}$, $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{Br}$) или одновременно аминная и карбоксильная группы (BzI, Cl). Реакционноспособные алкилгалогениды (MeI, AllylBr) образуют четвертичные аммониевые соли по N' -концевой аминогруппе пептида. Иная закономерность замещения аминогрупп была обнаружена при восстановительном алкилировании с использованием альдегидов и NaBH_3CN [71, 85, 98]: первоначально преимущественно алкилировалась N'' -, затем N' - и в последнюю очередь N''' -аминогруппа. Интересно, что аминогруппы обоих эремозаминов подвергаются моноалкилированию, в то время как при восстановительном алкилировании N' -Вос- N'' -дезацил-А-40926 возможно получение N'' , N''' -диалкильных производных [66].

Низкая селективность многих реакций в ряду гликопептидных антибиотиков не позволяет достичь высоких выходов. Редко удается получить

производные с выходом более 80%. Особенно это относится к эремомицину и LY264826. Введение в практику органической химии новых реагентов иногда позволяет преодолеть эти препятствия. Например, ранее амиды эремомицина были получены с использованием в качестве конденсирующего агента DPPA [90] с выходами около 20%, а использование стандартных конденсирующих агентов (DCC, EDC) приводило к получению производных N -ацилмочевины. С появлением в практике пептидного синтеза таких конденсирующих агентов, как PyBOP, HBTU и т.д., удалось повысить выходы амидов антибиотиков до 90% [91, 100]. Однако эти реагенты оказались неэффективными в пептидном синтезе неприродных агликонов на основе агликона тейкопланина (рис. 4) [61, 62]. Ключевая стадия образования 2,3-пептидной связи (циклизация пентапептида в гексапептид) в этом синтезе была осуществлена с использованием DCC и HOBT.

Необходимо также отметить, что практически все синтезы производных ГА требуют очистки с использованием трудоемких методов многократной колоночной ионообменной хроматографии или дорогостоящей колоночной хроматографии на обращенном силикагеле или методами препаративной ВЭЖХ.

Несмотря на все вышеперечисленные трудности, к настоящему времени синтезировано более 1000 различных производных гликопептидных антибиотиков. Выявлены закономерности связи структура–активность, и определено, что необходимое условие проявления активности производных ГА, особенно в отношении гликопептидрезистентных грамположительных бактерий, – наличие в таких производных липофильного заместителя определенной природы и размера. Наиболее предпочтительное место введения заместителей – карбоксильная группа и резорциновое кольцо 7-й аминокислоты, а также аминогруппы аминокислот антибиотиков. Из всех синтезированных производных в настоящее время клинические испытания проходит препарат LY333328 фирмы Eli Lilly (рис. 5б), самый активный *in vitro* в отношении гликопептидрезистентных энтерококков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parenti F., Cavalleri B. // *Drugs Future*. 1990. V. 15. P. 57–72.
2. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) // *Infect. Med.* 1995. V. 12. P. 619–620.
3. Nicas T.I., Zeckel M.L., Braun D.K. // *Trends Microbiol.* 1997. V. 5. P. 240–249.
4. Murray B.E. // *Clin. Infect. Dis.* 1995. V. 20. P. 1134–1136.

5. Clark N.C., Cooksey R.C., Hill B.C., Swenson J.M., Tenover F.C. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993. V. 37. P. 2311–2317.
6. Woodford N., Johnson A.P., Morrison D., Spellier D.C.E. // *Clin. Microbiol. Rev.* 1995. V. 8. P. 585–615.
7. Froggat J.W., Johnston J.L., Galetto D.W., Gordon L.A. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989. V. 33. P. 460–466.
8. Katrukha G.S., Silaev A.B. // *Chem. Pept. Proteins.* 1986. V. 3. P. 289–306.
9. Malabarba A., Parenti F. // *Curr. Antimicrob. Patents.* 1990. V. 2. P. 263–287.
10. Cooper R.D.G., Thompson R.C. // *Annu. Rep. Med. Chem.* 1996. Chapter 14. P. 131–140.
11. Malabarba A., Nicas T.I., Thompson R.C. // *Med. Res. Rev.* 1997. V. 17. P. 69–137.
12. Malabarba A., Nicas T.I., Ciabatti R. // *Eur. J. Med. Chem.* 1997. V. 32. P. 459–478.
13. Lancini G.C., Cavalleri B. // *Biochemistry of Peptide Antibiotics.* Berlin; New York, 1990. Chapter 7. P. 159–178.
14. Cavalleri B., Parenti F. // *Encyclopedia of Chemical Technology.* 1992. V. 2. P. 995–1018.
15. Barna J.C.J., Williams D.H. // *Annu. Rev. Microbiol.* 1984. V. 38. P. 339–357.
16. Антибиотики-полипептиды / Ред. Н.С. Егорова. Изд-во МГУ, 1987. С. 205–233.
17. Bugg T.D.H., Wright G.D., Dutka-Mallen S., Arthur M., Courvalin P., Walsh C.T. // *Biochemistry.* 1991. V. 30. P. 10408–10415.
18. Batta G., Sztaricskai F., Kover K.E., Rudel C., Berdnikova T.F. // *J. Antibiot.* 1991. V. 44. P. 1208–1220.
19. Gerhard U., Mackay J.P., Maplestone R.A., Williams D.H. // *J. Am. Chem. Soc.* 1993. V. 115. P. 232–237.
20. Mackay J.P., Gerhard U., Beauregard D.A., Wastwell M.S., Searle M.S., Williams D.H. // *J. Am. Chem. Soc.* 1994. V. 116. P. 4581–4590.
21. Chu D.T.W., Plattner J.J., Katz L. // *J. Med. Chem.* 1996. V. 39. P. 3853–3874.
22. Тренин А.С., Олсуфьева Е.Н. // *Биоорган. химия.* 1997. Т. 23. С. 851–867.
23. Кобрин М.Б., Федорова Г.Б., Катруха Г.С. // *Антибиотики и химиотерапия.* 1988. Т. 33. С. 331–335.
24. Трифонова Ж.П., Стурман Н.В., Желтова А.О., Катруха Г.С. // *Антибиотики и химиотерапия.* 1989. Т. 34. С. 846–848.
25. Трифонова Ж.П., Кобрин М.Б., Федорова Г.Б., Силаев А.Б., Катруха Г.С. // Тезисы докладов 6-го Всесоюзного симпозиума по химии пептидов и белков. Рига, 1983. С. 308.
26. Трифонова Ж.П., Стурман Н.В., Федорова Г.Б., Макаров В.А., Петрыкина З.М., Катруха Г.С. // *Антибиотики и химиотерапия.* 1989. Т. 34. С. 846–848. Тезисы докладов 2-го Всесоюзного семинара “Актуальные направления поиска антибиотиков”. Алма-Ата. 1989. С. 55.
27. Трифонова Ж.П., Стурман Н.В., Катруха Г.С., Макаров В.А. // *Авт. свид. СССР.* № 1640985. 1989.
28. Harris C.M., Fesik S.W., Thomas A.M., Kannan R., Harris T.M. // *J. Org. Chem.* 1986. V. 51. P. 1509–1513.
29. Molloy R.M., Debono M. // *US. Pat.* 4.504.467. 1985.
30. Herrin T.R., Thomas A.M., Perun T.J., Mao J.C., Fesik S.W. // *J. Med. Chem.* 1985. V. 28. P. 1371–1375.
31. Катруха Г.С., Смирнова И.Г., Трифонова Ж.П., Смянова Г.И., Федорова Г.Б. // *Антибиотики и мед. биотехнология.* 1986. Т. 31. С. 588–592.
32. Трифонова Ж.П., Стурман Н.В., Катруха Г.С., Федорова Г.Б. // *Антибиотики и химиотерапия.* 1988. Т. 33. С. 814–817.
33. Kobrin M.B., Katrukha H.S., Fedorova G.B. // *J. Antibiot.* 1989. V. 42. P. 1441–1442.
34. Debono M. // *US. Pat.* 4.497.802. 1985.
35. Рак К., Бода З., Старичкаш Ф. // *Антибиотики.* 1980. Т. 25. С. 595–606.
36. Трифонова Ж.П., Кобрин М.Б., Стурман Н.В., Катруха Г.С. // Тезисы докладов Всесоюзной конференции “Перспективы создания лекарственных средств с использованием биотехнологии”. М., 1985. С. 127.
37. Malabarba A., Ciabatti R., Kettenring J., Ferrari P., Vekey K., Bellasio E., Denaro M. // *J. Org. Chem.* 1996. V. 61. P. 2137–2150.
38. Malabarba A., Strazzolini P., DePaoli A., Landi M., Berti M., Cavalleri B. // *J. Antibiot.* 1984. V. 37. P. 988–999.
39. Malabarba A., Ferrari P., Gallo G.G., Kettenring J., Cavalleri B. // *J. Antibiot.* 1986. V. 39. P. 1430–1442.
40. Malabarba A., Trani A., Tarzia G., Ferrari P., Pallanza R., Berti M. // *J. Med. Chem.* 1989. V. 32. P. 783–788.
41. Malabarba A., Ciabatti R., Kettenring J., Ferrari P., Scotti R., Goldstein B.P., Denaro M. // *J. Antibiot.* 1994. V. 47. P. 1493–1506.
42. Malabarba A., Trani A., Kettenring J., Gerli E., Pallanza R., Berti M., Cavalleri B. // *J. Antibiot.* 1990. V. 43. P. 1107–1121.
43. Barna J.C.J., Williams D.H., Williamson M.P. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985. P. 254–256.
44. Malabarba A., Ciabatti R., Scotti R., Goldstein B.P. // *J. Antibiot.* 1993. V. 46. P. 661–667.
45. Trani A., Ferrari P., Pallanza R., Tarzia G. // *J. Med. Chem.* 1989. V. 32. P. 310–314.
46. Trani A., Ferrari P., Pallanza R., Ciabatti R. // *J. Antibiot.* 1989. V. 42. P. 1268–1275.
47. Trani A., Ferrari P., Pallanza R., Ciabatti R. // *J. Antibiot.* 1989. V. 42. P. 1276–1282.
48. Malabarba A., Spreafico F., Ferrari P., Kettenring J., Strazzolini P., Tarzia G., Pallanza R., Berti M., Cavalleri B. // *J. Antibiot.* 1989. V. 42. P. 1684–1697.
49. Seneci P., Trani A., Ferrari P., Scotti R., Ciabatti R. // *J. Antibiot.* 1992. V. 45. P. 1633–1644.
50. Malabarba A., Ciabatti R. // *J. Med. Chem.* 1994. V. 37. P. 2988–2990.
51. Cavalleri B., Ferrari P., Malabarba A., Magni A., Pallanza R., Gallo G.G. // *J. Antibiot.* 1987. V. 40. P. 49–59.
52. Malabarba A., Trani A., Ferrari P., Pallanza R., Cavalleri B. // *J. Antibiot.* 1987. V. 40. P. 1572–1587.

53. Malabarba A., Ciabatti R. // *Int. Pat. WO* 9210517. 1992.
54. Trani A., Malabarba A., Ferrari P., Pallanza R., Berti M., Ciabatti R. // *J. Antibiot.* 1990. V. 43. P. 1471–1482.
55. Malabarba A., Ferrari P., Cietto G., Pallanza R., Berti M. // *J. Antibiot.* 1989. V. 42. P. 1800–1816.
56. Malabarba A., Trani A., Stazzolini P., Cietto G., Ferrari P., Tarzia G., Pallanza R., Berti M. // *J. Med. Chem.* 1989. V. 32. P. 2450–2460.
57. Malabarba A., Ciabatti R., Kettenring J., Scotti R., Candiani G., Pallanza R., Berti M., Goldstein B.P. // *J. Med. Chem.* 1992. V. 35. P. 4054–4060.
58. Pavlov A.Y., Preobrazhenskaya M.N., Malabarba A., Ciabatti R., Colombo L. // *J. Antibiot.* 1998. V. 51. P. 73–78.
59. Hancock R.E.W., Farmer S.W. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993. V. 37. P. 453–456.
60. Malabarba A., Ciabatti R., Maggini M., Ferrari P., Colombo L., Denaro M. // *J. Org. Chem.* 1996. V. 61. P. 2151–2157.
61. Malabarba A., Ciabatti R., Gerli E., Ripamonti F., Ferrari P., Colombo L., Olsufyeva E.N., Pavlov A.Y., Reznikova M.I., Lazhko E.I., Preobrazhenskaya M.N. // *J. Antibiot.* 1996. V. 49. P. 70–81.
62. Павлов А.Ю., Олсуфьева Е.Н., Мирошникова О.В., Резникова М.И., Лажко Э.И., Малабарба А., Чабатти Р., Преображенская М.Н. // *Биоорг. химия*. 1997. Т. 23. С. 410–421.
63. Selva E., Goldstein B.P., Ferrari P., Pallanza R., Riva E., Berti M., Borghi A., Berreta G., Scotti R., Romano G., Cassani G., Arioli V., Denaro M. // *J. Antibiot.* 1988. V. 41. P. 1243–1252.
64. Hermann R., Ripamonti F., Romano G., Restelli E., Ferrari P., Goldstein B.P., Berti M., Ciabatti R. // *J. Antibiot.* 1996. V. 49. P. 1236–1247.
65. Malabarba A., Ciabatti R., Scotti R., Goldstein B.P., Ferrari P., Kurz M., Andreini B.P., Denaro M. // *J. Antibiot.* 1995. V. 48. P. 869–883.
66. Pavlov A.Y., Preobrazhenskaya M.N., Malabarba A., Ciabatti R. // *J. Antibiot.* 1998. V. 51. P. 525–527.
67. Kenny M.T., Brackman M.A., Dulworth J.K. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995. V. 39. P. 1589–1590.
68. Goldstein B.P., Candiani G., Arain T.M., Romano G., Ciciliato I., Berti M., Abhondi M., Scotti R., Mainini M., Ripamonti F., Resconi A., Denaro M. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995. V. 39. P. 1580–1588.
69. Borghi A., Spreafico F., Beretta G., Ferrari P., Goldstein B.P., Berti M., Denaro M., Selva E. // *J. Antibiot.* 1996. V. 49. P. 607–609.
70. Nagarajan R., Schabel A.A. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988. P. 1306–1307.
71. Nagarajan R., Schabel A.A., Occolowitz J.L., Counter F.T., Ott J.L., Felty-Duckworth A.M. // *J. Antibiot.* 1989. V. 42. P. 63–72.
72. Nicas T.I., Cole C.T., Preston D.A., Schabel A.A., Nagarajan R. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989. V. 33. P. 1477–1481.
73. Kannan R., Harris C.M., Waltho J.P., Skelton N.J., Williams D.H. // *J. Am. Chem. Soc.* 1988. V. 110. P. 2946–2953.
74. Nagarajan R., Schabel A.A., Occolowitz J.L., Counter F.T., Ott J.L. // *J. Antibiot.* 1988. V. 41. P. 1430–1438.
75. Ghosh M., Miller M.J. // *Bioorg. Med. Chem.* 1996. V. 4. P. 43–48.
76. Pavlov A.Y., Berdnikova T.F., Olsufyeva E.N., Lazhko E.I., Malkova I.V., Preobrazhenskaya M.N., Testa R.T., Peterson P.J. // *J. Antibiot.* 1993. V. 46. P. 1731–1739.
77. Shi Z., Griffin J.H. // *J. Am. Chem. Soc.* 1993. V. 115. P. 6482–6486.
78. Sundram U.N., Griffin J.H. // *J. Org. Chem.* 1995. V. 60. P. 1102–1103.
79. Sundram U.N., Griffin J.H., Nicas T.I. // *J. Am. Chem. Soc.* 1996. V. 118. P. 13107–13108.
80. Harris C.M., Kannan R., Kopecka H., Harris T.M. // *J. Am. Chem. Soc.* 1985. V. 107. P. 6652–6658.
81. Booth P.M., Stone D.J., Williams D.H. // *J. Chem. Soc. Chem Commun.* 1987. P. 1694–1695.
82. Booth P.M., Williams D.H. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 1989. P. 2335–2339.
83. Cristofaro M.F., Beauregard D.A., Yan H., Osborn N.J., Williams D.H. // *J. Antibiot.* 1995. V. 48. P. 805–810.
84. Бердникова Т.Ф., Ломакина Н.Н., Олсуфьева Е.Н., Александрова Л.Г., Потапова Н.П., Розынов Б.В., Малкова И.В., Орлова Г.И. // *Антибиотики и химиотерапия*. 1991. Т. 36. С. 28–31.
85. Олсуфьева Е.Н., Бердникова Т.Ф., Докшина Н.Ю., Ломакина Н.Н., Орлова Г.И., Малкова И.В., Прозорова И.Н. // *Антибиотики и химиотерапия*. 1989. Т. 34. С. 352–358.
86. Павлов А.Ю., Бердникова Т.Ф., Олсуфьева Е.Н., Орлова Г.И., Преображенская М.Н. // *Хим.-фармацевт. журн.* 1995. Т. 29. С. 46–48.
87. Miroshnikova O.V., Berdnikova T.F., Olsufyeva E.N., Pavlov A.Y., Reznikova M.I., Preobrazhenskaya M.N., Ciabatti R., Malabarba A., Colombo L. // *J. Antibiot.* 1996. V. 49. P. 1157–1161.
88. Pavlov A.Y., Olsufyeva E.N., Berdnikova T.F., Malkova I.V., Preobrazhenskaya M.N., Risbridger G.D. // *J. Antibiot.* 1994. V. 47. P. 225–232.
89. Павлов А.Ю., Олсуфьева Е.Н., Бердникова Т.Ф., Розынов Б.В., Александрова Л.Г., Малкова И.В., Преображенская М.Н. // *Биоорг. химия*. 1991. Т. 17. С. 849–854.
90. Pavlov A.Y., Berdnikova T.F., Olsufyeva E.N., Miroshnikova O.V., Filipposyanz S.T., Preobrazhenskaya M.N. // *J. Antibiot.* 1996. V. 49. P. 194–198.
91. Olsufyeva E.N., Berdnikova T.F., Miroshnikova O.V., Preobrazhenskaya M.N., Ciabatti R., Malabarba A., Colombo L. // *5th International Conference on Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products. Debrecen (Hungary)*, 1996. P. 10.
92. Pavlov A.Y., Lazhko E.I., Preobrazhenskaya M.N. // *J. Antibiot.* 1997. V. 50. P. 509–513.
93. Nagarajan R., Berry D.M., Schabel A.A. // *J. Antibiot.* 1989. V. 42. P. 1438–1440.
94. Nagarajan R., Berry D.M., Hunt A.H., Occolowitz J.L., Schabel A.A. // *J. Org. Chem.* 1989. V. 54. P. 983–986.

95. Nagarajan R., Berry D.M., Schabel A.A. // Eur. Pat. Appl. 0.435.503. 1991.
96. Zweifel M.J., Snyder N.J., Wilkie S.C., Mullen D.L., Butler T.F., Lin Y., Nicas T.I., Rodrigues M.J., Thompson R.C., Cooper R.D.G. // 35th ICAAC, San Francisco, USA, 1995. F-245.
97. Wilkie S.C., Snyder N.J., Zweifel M.J., Stack D.R., Mullen D.L., Butler T.F., Nicas T.I., Rodrigues M.J., Thompson R.C., Cooper R.D.G. // 35th ICAAC, San Francisco, USA, 1995. F-244.
98. Cooper R.D.G., Snyder N.J., Zweifel M.J., Staszak M.A., Wilkie S.C., Nicas T.I., Mullen D.L., Butler T.F., Rodrigues M.J., Huff B.E., Thompson R.C. // J. Antibiot. 1996. V. 49. P. 575–581.
99. Nicas T.I., Mullen D.L., Flokowitsch J.E., Preston D.A., Snyder N.J., Zweifel M.J., Wilkie S.C., Rodriguez M.J., Thompson R.C., Cooper R.D.G. // Antimicrob. Agents Chemother. 1996. V. 40. P. 2194–2199.
100. Snyder N.J., Zweifel M.J., Cooper R.D.G., Rodriguez M.J., Nicas T.I., Mullen D.L., Butler T.F. // 37th ICAAC, Toronto, Canada, 1997. F-2.
101. Гаузе Г.Ф., Бражникова М.Г., Лайко А.В., Свешникова М.А., Преображенская Т.П., Федорова Г.Б., Борисова В.Н., Толстых И.В., Юрина М.С., Покрас Л.С., Гольдберг Л.Е., Малкова И.В., Степанова Э.С. // Антибиотики и мед. биотехнология. 1987. Т. 32. С. 571–576.
102. Малкова И.В. // Антибиотики и химиотерапия. 1989. Т. 34. С. 52–56.
103. Филиппосьянц С.Т., Шевнюк Л.А. // Антибиотики и химиотерапия. 1989. Т. 34. С. 209–212.
104. Филиппосьянц С.Т., Малкова И.В., Гольдберг Л.Е. // Антибиотики и химиотерапия. 1989. Т. 34. С. 523–526.
105. Allen N.E., LeTourneau D.L., Hobbs J.N. // J. Antibiot. 1997. V. 50. P. 677–684.
106. Sharman G.J., Try A.C., Dancer R.J., Cho Y.R., Staroske T., Bardsley B., Maguire A.J., Cooper M.A., O'Brien D.P., Williams D.H. // J. Am. Chem. Soc. 1997. V. 119. P. 12041–12047.

Chemical Modification of Glycopeptide Antibiotics

A. Yu. Pavlov[#] and M. N. Preobrazhenskaya

*Institute for New Antibiotics, Russian Academy of Medical Sciences,
ul. Bol'shaya Pirogovskaya 11, Moscow, 119867 Russia*

New methods for the chemical modification of clinically important glycopeptide antibiotics are reviewed. Special emphasis is placed on chemical modification of the domestic antibiotic eremomycin, which has a number of advantages over the clinically used antibiotics vancomycin and teichoplanin. The most promising methods for glycopeptide modification at the aromatic ring and carboxyl group of the seventh amino acid of the peptide core and also at the amino groups of the carbohydrate moiety are discussed in detail. The structure–activity relations in a series of glycopeptide derivatives are revealed. It is shown that the presence of lipophilic substituents of certain structures and sizes is mandatory for activity toward glycopeptide-resistant enterococci to be displayed. The possibility of dimerization and interaction of these derivatives with membrane components of the bacterial cell wall is discussed. The structures of the derivatives most active toward glycopeptide-resistant enterococci and methicillin-resistant staphylococci are presented.

Key words: vancomycin, teichoplanin, eremomycin, glycopeptide antibiotics, chemical modification, glycopeptide-resistant bacteria

[#] To whom correspondence should be addressed; phone: +7 (095) 245-3753.