链阳性菌素衍生物的半合成及构效关系

金志华　吴亚铭[1]　岑沛霖(杭州 310027 浙江大学化工学院生物化工系;[1] 新昌 312500 浙江医药股份有限公司新昌制药厂)

摘要　目的:介绍链阳性菌素半合成修饰的研究进展。方法:总结链阳性菌素衍生物的半合成及构效关系。结果和结论:原始霉素两主组分的半合成修饰产生了新的水溶性原始霉素衍生物,这些衍生物具有与天然产物相同的所有生物学特性,并能通过静脉给药。新的水溶性复合剂 RP59500 具有治疗由革兰氏阳性菌引起的严重感染所需的特性。

关键词　链阳性菌素;半合成;构效关系;RP59500

Semisynthesis and structure-activity relationships of streptogramin derivatives

Jin Zhihua(Jin ZH), Wu Yaming(Wu YM), Cen Peilin(Cen PL) (*Department of Biochemical Engineering, Chemical Engineering College, Zhejiang University, Hangzhou* 310027)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To review advances of semisynthetic modifications of streptogramins. **METHODS:** To summarize methods of semisynthesis and the relationships of structure-activity of streptogramin derivatives. **RESULTS and CONCLUSIONS:** With semisynthetic modifications of the major components of pristinamycins, novel water-soluble

http://www.chinjmap.com

pristinamycin derivatives, which retains all the biological properties of the natural products and can be administered by the intravenous route, were obtained. The new water-soluble complex, RP59500, is of the properties required for the treatment of severe infections caused by Gram-positive bacteria.

KEY WORDS streptogramin, semisynthesis, structure-activity relationships, RP59500

近年来,临床致病菌感染出现了较大的变化,包括:①金葡球菌尤其是耐甲氧西林金葡球菌(MRSA)感染急剧增加;②与异物及介入性医疗器械相关的凝固酶阴性葡萄球菌感染增加;③耐青霉素和大环内酯类抗生素的肺炎球菌的扩散;④出现了耐万古霉素和替考拉宁的肠球菌。因此,迫切需要新的抗生素以抵抗这些耐药菌株的感染,链阳性菌素类(straptogramins)抗生素提供了一个有效的解决途径[1]。

链阳性菌素是由链霉菌产生的一类结构独特的抗生素,在20世纪50年代被发现[2]。到目前为止,这类抗生素中进行工业化生产的只有原始霉素(pristinamycin)和维吉尼霉素(virginiamycin)。链阳性菌素是由具有协同作用的A族链阳性菌素和B族链阳性菌素混合构成,其中A族链阳性菌素为多不饱和环内酯,B族链阳性菌素为环六肽内酯,其化学结构见图1。

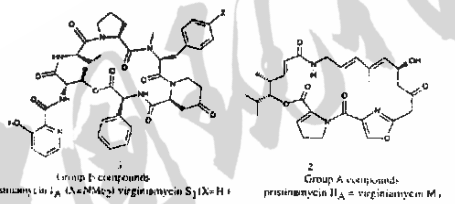

图1 原始霉素和维吉尼霉素主组分的化学结构

链阳性菌素的一个显著特点是A族、B族组分之间具有协同作用。体外实验表明A族、B族联合使用可使其抗菌活性比各组分单独使用高10倍以上[3,4]。这种协同作用扩展了该类抗生素的抗菌谱,使之对细菌表现为杀菌作用,而各组分单独使用则表现为抑菌作用[5]。同时,由于存在两种结构完全不同的组分,该类抗生素耐药性获得较缓慢。

但天然链阳性菌素水溶性差,不易制成肠外制剂,限制了它在重症感染患者中的应用,临床上并未引起广泛的注意。因此如何提高天然链阳性菌素的水溶性而又不降低其抗菌活性是该类抗生素结构改造的关键之一。

1 B族链阳性菌素的半合成及构效关系

在链阳性菌素的结构被阐述后,化学家即开始探索如何化学修饰这些分子,他们试图通过修饰这些分子以建立构效关系,并得到水溶性衍生物。很明显,内酯环对链阳性菌素的生物活性是必需的,开环导致完全失活,主要在以下位点进行了改造。

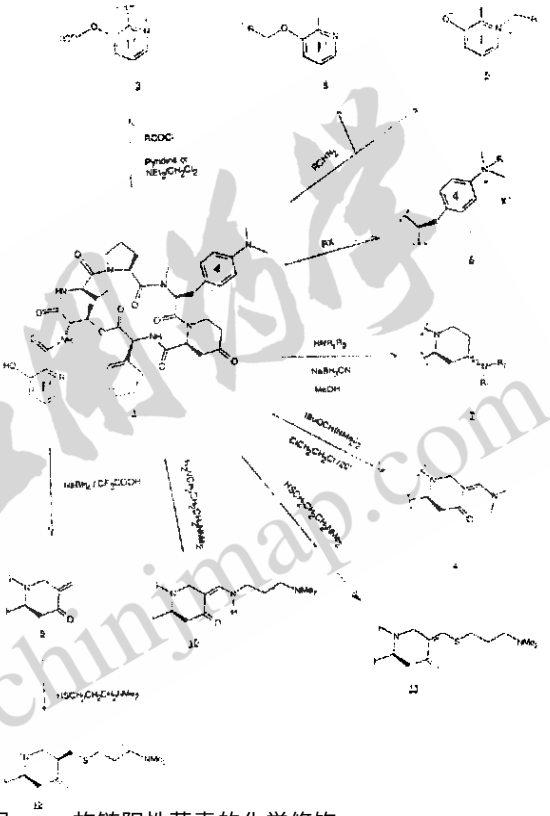

图2 B族链阳性菌素的化学修饰

1.1 3-羟基甲基吡啶基团(基团1′)的反应

用图2方法制备的吡啶基团的酰化衍生物3显示比原始霉素Ⅰ较低的体外和体内活性[6]。

用重氮烷烃处理原始霉素Ⅰ,得到羟基的烷化衍生物4和内铵盐5的混合物(图2),化合物4单独使用无活性,说明羟基对B族链阳性菌素活性的重要性。内铵盐5单独使用或与原始霉素Ⅱ联合使用仅显示微弱的生物活性。

1.2 4-二甲基氨基的反应

在基团4中具有二甲基氨基取代基的链阳性菌素能与卤代烃反应,产生相应的四价氨的衍生物6(图2),无任何抗菌活性。

1.3 4-酮基甲基哌啶酸基团的修饰

4-酮基甲基哌啶酸基团的修饰主要选择酮基和酮

基 α-位进行试验。

1.3.1 酮基的修饰 还原氨化作用。用图 2 方法制备的衍生物 7 单独使用的活性比原始霉素低;然而当它与原始霉素 II 联合使用时,却具有协同作用,具有与天然原始霉素同样的活性[8]。该衍生物的酸盐易溶于水。

1.3.2 酮基 α-位的修饰 与该位点反应有关的主要问题是寻找能保留内酯环并能生成通用中间体的试剂。在各种选择中,二甲基甲酰胺-缩醛与活性亚甲基的反应引人注意。因为它能在中性介质中反应,生成有许多反应可能性的烯胺酮。对二甲基甲酰胺-缩醛及类似物与原始霉素 I 的反应进行了研究后,选择了 Bredereck 试剂:在室温下原始霉素 I 与该试剂反应,区域选择性地生成了烯胺酮 8,收率 75 %(图 2)[7]。该区域选择性是分子构象的结果:基团 4 的苯基隐蔽了 5-β 亚甲基,而另一亚甲基(5-δ)是易接近的。

对烯胺酮 8 进行了一系列可能的反应试验。图 2 描述了从该中间体得到的最感兴趣的几个产品。

在酸性介质中烯胺酮 8 与二胺进行转烯胺反应得到水溶性衍生物 10。烯胺酮在水溶液中稳定,因为烯胺氮的氢,能与酮基形成稳定的氢键。用氨基硫进行相似的反应生成了衍生物 11,其相应的酸盐可溶于水[9]。这两类化合物单独使用其体外活性比天然产物低,但与原始霉素 II 联合使用则显示与天然产物同样的活性。

为了抑制酮基 α-位的双键,在酸性介质中用硼氢化钠还原烯胺酮 8,形成甲叉酮 9。该甲叉酮再与氨基硫进行 Michael 反应,形成 5-δ 硫甲基衍生物 12[9]。这一情形中分子构象形成立体选择性:生成 90 %以上的平展的异构体。这类衍生物单独使用或与原始霉素 II 联合使用均显示了与原始霉素 I 相同的体外抗菌活性,而且显示了比天然化合物较好的体内活性。

根据化学的、细菌学的、毒理学的标准,对这一系列化合物进行最优化选择,确定 3-奎宁环硫甲基衍生物(图 4)作为进一步开发的最佳化合物。

2 A 族链阳性菌素的半合成及构效关系

A 族化合物的化学修饰比 B 族化合物要困难得多,因为 A 族化合物较不稳定[6]。其不稳定是基于以下特性:①大环内酯容易切断;②羟基(二烯的烯丙基或酮基的 β-位)在酸性介质中容易脱氢,形成失活的三烯酮,三烯酮在碱性介质中能发生逆醛醇反应,导致混合物。

在 A 族链阳性菌素的结构被阐述以后,就在羟基和酮基附近部位进行化学修饰。用图 3 方法制备的酰化衍生物单独使用没有任何体外生物学活性。该结果与菌株 S. aureus 的抗性机制(酰化羟基抑制原始霉素 II)是一致的。酮基能与羟胺或腙反应,但相应的衍生物都没有任何生物学活性。

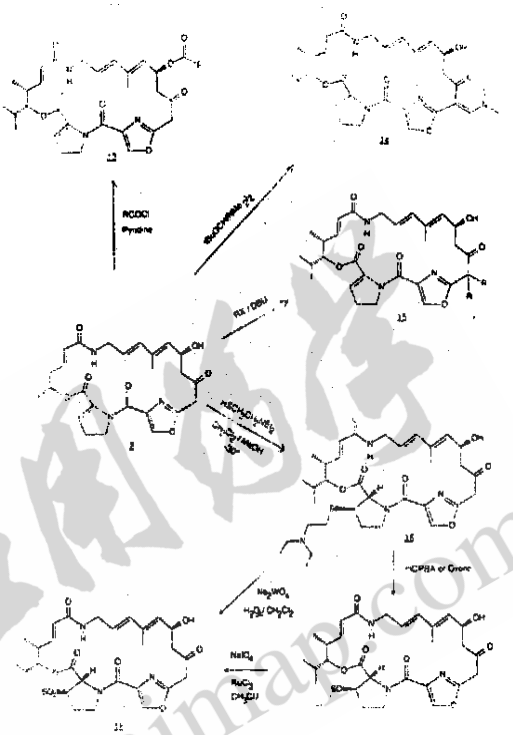

图 3 A 族链阳性菌素的化学修饰

近年来,通过二烷化或与二甲基甲酰胺-缩醛反应,制备了在受酮基和噁唑基激活的亚甲基上被取代的衍生物(图 3)。以这些方法得到的化合物都失去了抗细菌活性。因而认为分子中羟基和酮基附近的部位在作用机制中是重要的,促使化学家去研究分子的其它部位。

迄今得到的最感兴趣的衍生物是二氢吡咯环的双键位经 Michael 反应引入硫醚侧链的衍生物(图 3)[10]。

在氯化剂和醇混合后与二乙基氨基乙基硫醚的加成反应,降低反应温度至 20 ℃以下能够控制加成反应的立体化学。这些 26-S 衍生物 16(其相应的酸盐可溶于水)单独使用和与原始霉素 II 联合使用都失去了体外活性,但在动物模型中显示了极好的体内活性。该结果说明在体内发生了变化,产生了活性代谢物。这促使化学家去合成氧化衍生物。用间氯过苯甲酸(mcPBA)或 Oxone R 氧化硫原子,形成两种亚砜的混合物 17[11]。这些化合物单独使用和与原始霉素 I 联合使用都显示与原始霉素 II 相同的活性。

为了避免氧硫基产生的不对称问题,合成了相应

的砜。经过大量试验后,找到两种方法:①用高碘酸钠和三氯化铷氧化硫或亚砜衍生物[12];②在两相介质中用过氧化氢和钨酸钠氧化硫衍生物[13]。

根据化学的、细菌学的和毒理学的标准,在这一系列化合物中选择化合物 18 进一步开发。26-磺酰原始霉素 II 显示与天然化合物相同的生物学活性。

3 RP59500 的特性

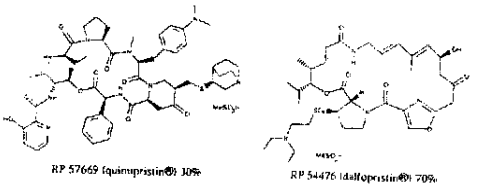

图 4 RP59500 的组成

RP59500 为半合成水溶性链阳性菌素,由原始霉素的衍生物 RP57669 和 RP54476 以 30∶70(W/W)混合制成,其中 RP57669 为 5δR-[(3S)-奎宁环基]硫甲基原始霉素 I,RP54476 为 26S-二乙基氨乙基磺酰原始霉素 II B(图 4)[14]。RP59500 在 pH4.5 左右溶解度为 5%,剂型为注射用甲烷磺酸盐。

由于以上合成原始霉素 I 衍生物的路线不易放大制备,因此设计了利用 Mannich 反应在酮基 α-位引入甲叉的新方法(图 5)[15,16]。

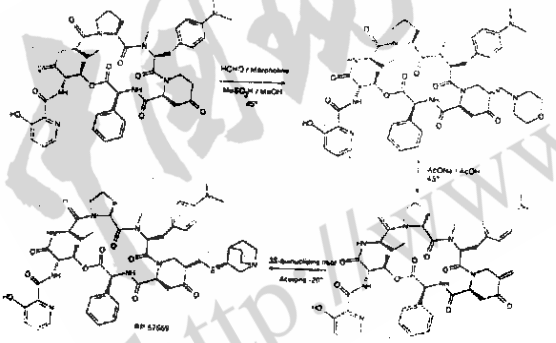

图 5 RP57669 的制备

RP59500 对大多数革兰氏阳性菌包括 MRSA、万古霉素耐药肠球菌、抗生素多重耐药菌和部分革兰氏阴性都有很强的杀菌作用,其抗生素后效应(PAE)较长,同时又是一种快速杀菌剂,因此对治疗严重感染病人具有显著优越性。此外,RP59500 的耐药性获得较缓慢,毒副作用小。

RP59500 目前已进入 III 期临床,发现它对各类万古霉素耐药肠球菌感染患者治疗总有效率和细菌清除率分别为 78%和 82%[17]。由于万古霉素为临床上治疗多重耐药菌的最后用抗生素,上述万古霉素耐药菌感染往往是致命性的,RP59500 在治疗中显示的良好疗效,为该类抗生素开拓了广阔的应用前景。

参考文献

1 Barrett JF, Klaubert DH. Is the new streptogramin derivative the answer to MRSA? Curr Opin Invest Drugs, 1993, 2(3): 245.

2 Vazquez D. The streptogramin family of antibiotics. In: Corcora JN, Hahn FE, eds. Antibiotics. vol 3. Springer Verlag: Berlin, 1975: 521.

3 Neu HC, Chin N, Gu J. The in-vitro activity of new streptogramins, RP59500, RP57669 and RP54476, alone and in combination. J Antimicrob Chemother, 1992, 30(Suppl A): 83.

4 Bouanchaud DH. In-vivo synergic activity and fractional inhibitory concentration (FIC) of the components of a semisynthetic streptogramin, RP59500. J Antimicrob Chemother, 1992, 30(Suppl A): 95.

5 Pankuch GA, Jacob MR, Appelbaum PC. Study of comparative antipneumococcal activities of penicillin G, RP59500, erythromycin, sparfloxacin, ciprofloxacin, and vancomycin by using time-kill methodology. Antimicrob Agents Chemother, 1994, 38(9): 2065.

6 Paris JM, Barriere JC, Smith C, *et al*. The Chemistry of pristinamycin. In: Lukacs G, Ohno M, eds. Recent Progress in the chemical synthesis of antibiotics. Springer verlag: Berlin 1990: 183.

7 Paris JM, Rolin O, Corbet JP, *et al*. Relations structure-activité de dérivés semisynthétigues du constituant PIA de la pristinamyce. Pathol Biol, 1985, 33: 493.

8 Corbet JP, Cotrel C, Farge D, *et al*. Synergistic derivatives and their antibacterial use. Fr Demande FR, 2549064. 1983-01-13.

9 Corbet JC, Cotrel C, Farge D, *et al*. Synergistic derivative and pharmaceutical compositions containing them. Fr Demande FR, 2549063. 1983-01-13.

10 Corbet JP, Cotrel C, Farge D, *et al*. Pristinamycin derivatives, their preparation and their use. US, 4590004. 1986-05-20.

11 Barriere JC, Cotrel C, Paris JM. Nouveaux dérivés de la pristinamyci II B, leur préparation et les compositions phamacetiques qui les contienent. Fr Demande FR, 2576022. 1985-01-11.

12 Charterjee D, Harris NBV, Parker T, *et al*. Pristinamycin process. US, 4866172. 1989-09-12.

13 Radisson X. Preparation of sulfonylpristinamycin II B. Fr Demande FR, 2664597. 1992-01-17.

14 Barriere JC, Bouanchaud DH, Paris JM, *et al*. Antimicrobial activity against Staphylococcus aureus of semi-synthetic

injectable streptogramins and related compounds .J Antimicrob Chemother ,1992 ,30(Suppl A) : 1 .

15 Bastart JP, Paris JM, Radisson X. Pristinamycin or virginiamycin derivatives and their preparation . US ,5301642 . 1994 - 04 - 19 .

16 Barriere JC, Cotrel C, Paris JM. Synergistic derivatives and pharmaceutical compositions which contain them. US, 4798827 .1989 - 01 - 17 .

17 Chant C, Rybak MJ. Quinupristin/ dalfopristin(RP59500) : a new streptogramin antibiotic . Ann pharmacother 1995 ,29(10) : 1022 .

收稿日期 :1999 - 04 - 27