

# Гибридные антибиотики на основе азитромицина и гликопептидов — синтез и антибактериальная активность

С. С. ПРИНЦЕВСКАЯ<sup>1</sup>, А. М. КОРОЛЕВ<sup>1</sup>, Е. Б. ИСАКОВА<sup>1</sup>, Е. П. МИРЧИНК<sup>1</sup>, А. Н. ТЕВЯШОВА<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Москва

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, Москва

## Hybrid Antibiotics Based on Azithromycin and Glycopeptides: Synthesis and Antibacterial Activity

S. S. PRINTSEVSKAYA<sup>1</sup>, A. M. KOROLEV<sup>1</sup>, E. B. ISAKOVA<sup>1</sup>, E. P. MIRCHINK<sup>1</sup>, A. N. TEVYASHOVA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Gause Institute of New Antibiotics, Moscow

<sup>2</sup> RUDN University, Moscow

Разработан метод получения и осуществлен синтез серии гибридных антибиотиков на основе азитромицина и гликопептидов, в которых молекула гликопептидного антибиотика присоединена через аминокилкарбамоильный спейсер по 11-положению макролида. Показано, что все синтезированные соединения не уступают или превосходят по антибактериальной активности азитромицин и ванкомицин в отношении изученных штаммов грамположительных бактерий. Новые гибридные антибиотики продемонстрировали более высокую активность, чем азитромицин и ванкомицин в отношении *S.pneumoniae* ATCC 49619. Некоторые производные из синтезированной серии оказались активны в отношении штаммов *E.faecium* и *E.faecalis*, устойчивых к ванкомицину.

**Ключевые слова:** ванкомицин; эремомоцилин; агликон тейкоплатина, азитромицин; гибридные антибиотики; антибактериальная активность.

A series of hybrid antibiotics on the basis of azithromycin and glycopeptides with the glycopeptide molecule attached via the aminoalkylcarbamoyl spacer to 11-position of the macrolide was synthesized. All the synthesized compounds demonstrated equal or superior to azithromycin and vancomycin antibacterial activity against 7 tested strains of grampositive bacteria. The new hybrid antibiotics were more active than azithromycin or vancomycin against *S.pneumoniae* ATCC 49619. Some of the compounds were active against *E.faecium* and *E.faecalis* strains resistant to vancomycin.

**Key words:** vancomycin, eremomycin, teicoplanin aglycon, azithromycin, hybrid antibiotics, antibacterial activity.

## Введение

Широкое распространение резистентности к антибиотикам среди возбудителей заболеваний привело к утрате клинической значимости ряда лекарственных препаратов и послужило стимулом для поиска новых эффективных антимикробных агентов. Механизмы формирования устойчивости заложены в природе самих микроорганизмов. Однако ряд факторов (нарастающее неадекватное и/или неконтролируемое применение антибиотиков в здравоохранении, распространение необоснованного самолечения, широкое применение антибиотиков в животноводстве и птицеводстве) ускоряют естественные процессы и поднимают угрозу роста резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам на новый уровень. Распространение ус-

тойчивости к антибиотикам приводит к снижению эффективности лечения и, следовательно, более тяжёлому и длительному течению заболеваний, увеличению частоты госпитализаций пациентов, росту количества смертельных исходов и увеличению экономического ущерба для общества. Последствием распространения болезнетворных бактерий, резистентных к антибиотикам, стал неуклонный рост числа заболеваний бактериальной природы, которые ещё недавно успешно лечились.

Наличие побочных эффектов применения антибиотиков и, в особенности, появление и распространение антибиотикорезистентности среди возбудителей заболеваний привело (и будет приводить) к утрате клинической значимости некоторых антибиотиков и стимулировало поиск путей преодоления возникших трудностей. Решение проблемы лечения инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, связано как с разработкой и внедрением решительных и адекватных мер по сдерживанию распростране-

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: 119021, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11. НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе. \* Email: chulis@mail.ru

ния антибиотикорезистентности, так и с поиском новых антимикробных препаратов, активных в отношении резистентных микроорганизмов.

Одной из перспективных стратегий, направленной на создание препаратов, активных в отношении резистентных микроорганизмов, является создание антибиотиков двойного действия — гибридных («химерных») антибиотиков, состоящих из молекул разных антибиотиков, связанных между собой различными способами [1]. Гибридные антибиотики обладают расширенным спектром действия по сравнению с исходными антибиотиками, активны в отношении устойчивых бактерий и замедляют развитие антибиотикорезистентности.

Так, по меньшей мере, два гибридных антибиотика, кадазолид (cadazolid, конъюгат фторхинолона и оксазолидинона, Actelion Pharmaceuticals, Швейцария) и цефилаванцин (cefilavancin, TD-1792 (гибридный антибиотик на основе ванкомицина и цефалоспорины, Therevance, США) в настоящее время находятся на продвинутых фазах клинических испытаний [2]. Кадазолид в настоящее время успешно прошел вторую фазу клинических испытаний, а осенью 2013 года объявлено о начале третьей фазы клинических испытаний кадазолида для лечения пациентов, страдающих от диареи, вызываемой *Clostridium difficile*. TD-1792 в настоящее время находится на третьей фазе клинических испытаний для лечения осложнённых инфекций кожи.

В настоящей статье описан синтез гибридных антибиотиков на основе азитромицина и гликопептидов (ванкомицина, эремимицина и агликона тейкопланина), в которых остаток гликопептида присоединен к 11-гидроксильной группе азитромицина через аминоалкилкарбамоильный спейсер. Для новых гибридных антибиотиков изучена антибактериальная активность на панели штаммов грамположительных бактерий, включая резистентные штаммы.

## Материал и методы

Эремимицин сульфат получен на опытной установке НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, ванкомицин гидрохлорид был коммерческим продуктом фирмы Aldrich (США). Агликон тейкопланина был получен от фирмы Lepetit Research Center (Gerenzano (Varese), Италия). Бензотриазол-1-ил-окси-триспирролидинофосфоний гексафторфосфат (РуВОР) был коммерческим продуктом фирмы Astos. Все растворы высушивали над сульфатом натрия и упаривали при температуре не выше 40°C.

Тонкослойную хроматографию осуществляли на пластинках с силикагелем G60 (Merck) в смеси растворителей: система (А) AcOEt-*n*-PrOH-NH<sub>4</sub>OH, 1:1:2, система В:CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 6:1. Для препаративной очистки использовали колоночную хроматографию на силианизированном силикагеле Merck с размером частиц 0,040—0,063 мкм.

Аналитическую ВЭЖХ осуществляли на хроматографе LC-10 (Shimadzu, Япония) с использованием УФ детектора и колонки Kromasil 100-C18 4 250 мм, размер частиц 6 мкм (АО

БиоХимМак СТ, РФ). Подвижной фазой служили системы, состоящие из двух компонентов А и Б: Система (В): А (0,2% HCOONH<sub>4</sub>, pH 4,5) и Б (MeCN), изократический режим 8% ацетонитрила от 0 до 5 мин, затем линейный градиент концентрации ацетонитрила 8→70% от 5 до 40 мин, скорость потока 1,0 мл/мин.

Масс-спектры при ионизации электрораспылением (ESI) получали на приборе Finnigan MAT 900S (Германия).

*2'-О-Ацетил-11,12-циклический карбонат азитромицина* (5). К раствору азитромицина (5 г, 3,27 ммоль) в 24 мл этилацетата добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,64 г, 4,63 ммоль), нагревали смесь до кипения и затем медленно в течение 20 мин при кипячении добавляли 1,6 г (18,2 ммоль) этиленкарбоната. Далее смесь кипятили 24 ч, затем этилацетат упаривали. Остаток растворяли в дихлорметане (30 мл) при комнатной температуре, затем добавляли уксусный ангидрид (0,61 мл, 4,37 ммоль) и триэтиламин (1,8 мл, 13 ммоль), реакционную массу перемешивали 24 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 5% водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (30 мл), и водный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединённые слои дихлорметана высушивали безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в хлороформе и наносили на хроматографическую колонку (45×1,5 см) с силикагелем Merck, уравновешенную хлороформом, элюировали хлороформом (40 мл), затем смесью хлороформ—метанол (10:1). Фракции, содержащие целевое вещество, упаривали и высушивали в вакууме. R<sub>f</sub> (В) = 0,6; MS (ESI) m/z calcd. for C<sub>41</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub> 816,4984; found (M + H<sup>+</sup>) 817,5067.

*2'-О-Ацетил-11-О-(ω-аминоалкилкарбамоил)азитромицин* (6). *2'-О-Ацетил-11,12-циклический карбонат азитромицина* (5) растворяли в минимальном объёме N<sub>α</sub>,N<sub>ω</sub>-диаминоалкана и перемешивали при комнатной температуре 48 ч. В реакционную смесь добавляли CHCl<sub>3</sub> (20 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл), смесь встряхивали. Органический слой отделяли и промывали H<sub>2</sub>O (6×20 мл). Органические слои объединяли и далее добавляли 0,5 н HCl (20 мл), встряхивая слои так, чтобы pH водного слоя составил 8. Органический слой отделяли, добавляли Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, выдерживали 1 ч, осадок Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> отфильтровывали, промывая хлороформом. Органический слой упаривали и высушивали в вакууме. Целевое соединение 6 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Общая методика проведения реакции ацилирования 2'-О-ацетил-11-О-(ω-аминоалкилкарбамоил)азитромицина (6) гликопептидными антибиотиками (ванкомицином или эремимицином или агликоном тейкопланина)* К раствору гликопептидного антибиотика (2 или 3 или 4) (0,47 ммоль) в ДМСО (7 мл) добавляли 2'-О-ацетил-11-О-(ω-аминоалкилкарбамоил)азитромицина (6) (0,5 экв., 0,235 ммоль), значение pH реакционной смеси доводили до ~7,5 добавлением E<sub>13</sub>N. Порциями в течение 1 ч добавляли РуВОР (1,1 экв., 0,26 ммоль), поддерживая pH реакционной смеси ~7,5 добавлением E<sub>13</sub>N. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре, затем добавляли пятикратный объём диэтилового эфира. Полученную смесь интенсивно перемешивали, затем эфирный слой удаляли. Процедуру повторяли дважды, до получения вязкого масла, затем добавляли метанол (0,5 мл), ацетон (2 мл) и избыток диэтилового эфира, выпавший осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали. Продукт далее очищали методом колоночной хроматографии на силианизированном силикагеле. Вещество растворяли в 30% водном растворе MeOH, добавляли 1 см<sup>3</sup> силианизированного силикагеля и высушивали эту смесь в вакууме, далее наносили её на колонку с силианизированным силикагелем, уравновешенную водой. Элюцию осуществляли водой (100 мл), затем 0,05 М раствором CH<sub>3</sub>COOH, затем системой MeOH-0,05 М CH<sub>3</sub>COOH (30:70) (100 мл) для соединений 7—9 или системой MeOH-0,05 М CH<sub>3</sub>COOH (30:70) (100 мл) для соединений 10—11. Фракции, содержащее целевое вещество объединяли, упаривали в роторном испарителе с

**Таблица 1. Физико-химические характеристики гибридных антибиотиков на основе азитромицина и ванкомицина, эремомицина или агликона тейкопланина (7–11)**

Соед.	ТСХ, R <sub>f</sub> (система А)	ВЭЖХ, R <sub>t</sub> , мин	Молекулярная формула	MW	
				Вычислено	Найдено [M+H] <sup>+</sup>
7	0,32	20,258	C <sub>108</sub> H <sub>153</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>13</sub> O <sub>36</sub>	2277,99	2279,376
8	0,37	21,106	C <sub>109</sub> H <sub>151</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>13</sub> O <sub>37</sub>	2306,02	2307,0366
9	0,31	20,147	C <sub>117</sub> H <sub>171</sub> ClN <sub>14</sub> O <sub>38</sub>	2415,16	2416,1586
10	0,53	23,335	C <sub>100</sub> H <sub>123</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>11</sub> O <sub>30</sub>	2027,78	2028,7945
11	0,57	24,137	C <sub>102</sub> H <sub>127</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>11</sub> O <sub>30</sub>	2055,81	2056,8373

**Таблица 2. Антибактериальная активность гибридных антибиотиков 7–11 в сравнении с азитромицином (1) и ванкомицином (2)**

Штаммы	Соединения, МПК, мг/мл						
	1	2	7	8	9	10	11
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	1,0	1,0	4,0	2,0	2,0	2,0	0,13
<i>Staphylococcus aureus</i> 3797	>32,0	4,0	4,0	8,0	2,0	4,0	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> 3798	>32,0	8,0	8,0	8,0	4,0	4,0	0,5
<i>Enterococcus faecium</i> 569	8,0	>32,0	>32,0	16,0	>32,0	4,0	0,5
<i>Enterococcus faecalis</i> 560	>32,0	>32,0	32,0	16,0	4,0	4,0	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	8,0	2,0	1,0	1,0	0,5	2,0	0,25
<i>Streptococcus galenarum</i> ATCC 35038	4,0	4,0	4,0	1,0	2,0	64,0	16,0
<i>Streptococcus agalactis</i> 52-2	>32,0	8,0	0,25	0,5	0,5	64,0	64,0

добавлением n-BuOH, к остатку добавляли ацетон и диэтиловый эфир. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и высушивали в вакууме. Физико-химические данные для производных 7–11 представлены в табл. 1.

**Определение антибактериальной активности.** В работе использовались одноразовые стерильные 96-луночные планшетные планшеты, чашки Петри, пипетки, наконечники и пробирки (Пан-Эко, Москва).

Питательные среды: бульон и агар Мюллера–Хинтон для работы готовили из сухих сред (Mueller Hinton broth and Mueller Hinton agar, Acumedia, Baltimore) и стерилизовали автоклавированием при 121°C в течение 15 мин.

Для культивирования *Staphylococcus* использовали готовую сухую среду — Триптиказо-соевый агар (Trypticase Soy Agar, BBL). Для культивирования *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* использовали готовую сухую среду — Колумбийский агар (Columbia Agar Base, BBL).

Сравнительная оценка спектра антибактериального действия на эталонных штаммах грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов проводилась с использованием микрометода определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) методом серийных разведений в бульоне Мюллера–Хинтон с использованием 96-луночных стерильных планшетов.

Исходные растворы испытуемых соединений готовили в концентрации 1000 мкг/мл.

МПК определяли методом серийных разведений в бульоне с шагом 2, поэтому различия соседних разведений не считаются существенными. В каждом опыте присутствовал контроль бульона и роста бактериальной культуры.

**Приготовление инокулюма.** Для приготовления инокулюма использовали чистую, суточную культуру грамположительных микроорганизмов, выросших на плотной питательной среде, соответствующей для каждого типа микроорганизмов. В стерильном изотоническом растворе хлорида натрия готовили взвесь микроорганизмов, доводя плотность инокулюма до 0,5 по стандарту МакФарланда (1,5×10<sup>8</sup> КОЕ/мл). Затем полученный инокулят разводили до концентрации 5×10<sup>5</sup> КОЕ/мл бульоном Мюллера–Хинтон. Инокулюм использовали в течение 15 мин после приготовления; чистота бактериальных штаммов контролировалась перед каждым экспериментом.

**Постановка эксперимента.** В лунки каждого планшета вносили по 100 мкл бульона Мюллера–Хинтон; в первую лунку

вносили испытуемое вещество в концентрации 128 мкг/мл в объеме 100 мкл и последовательным двукратным разведением довели его концентрацию до 0,25 мкг/мл. Затем в каждую лунку вносили приготовленный инокулюм, разводя тем самым вдвое концентрацию изучаемых соединений. Каждый препарат в эксперименте титровали дважды. В качестве контроля включали лунки, не содержащие тестируемых веществ (контроль роста культуры). Кроме того, ставился контроль чистоты питательных сред и растворителей. Планшеты инкубировали в термостате при 36°C в течение 24 ч.

Оценку роста культур проводили визуально, сравнивая рост микроорганизмов в присутствии изучаемых тест-соединений с ростом культуры без них.

За МПК принимали минимальную концентрацию исследуемых соединений, обеспечивающую полное подавление видимого роста исследуемых штаммов микроорганизмов.

Полученные данные представлены в табл. 2.

## Результаты и обсуждение

Азитромицин (1) (рис. 1), полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, является первым представителем подкласса азалидов, несколько отличающихся по структуре от классических макролидов, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. Механизм действия азитромицина основан на связывании с 50S-субъединицей рибосомы, угнетением пептидтрансферазы на стадии трансляции и подавлением синтеза белка [3]. Азитромицин обладает уникальной по сравнению с другими макролидами способностью накапливаться в органах и тканях — антибиотик активно поглощается разными клетками, включая лейкоциты, фибробласты, макрофаги и фагоциты, и вместе с ними транспортируется к месту инфекции (воспаления) [4, 5]. Объединение в одной молекуле структур азитромицина с другим антибактериальным агентом потенциально может расширить спектр действия такого химерного антибиотика, а также при-

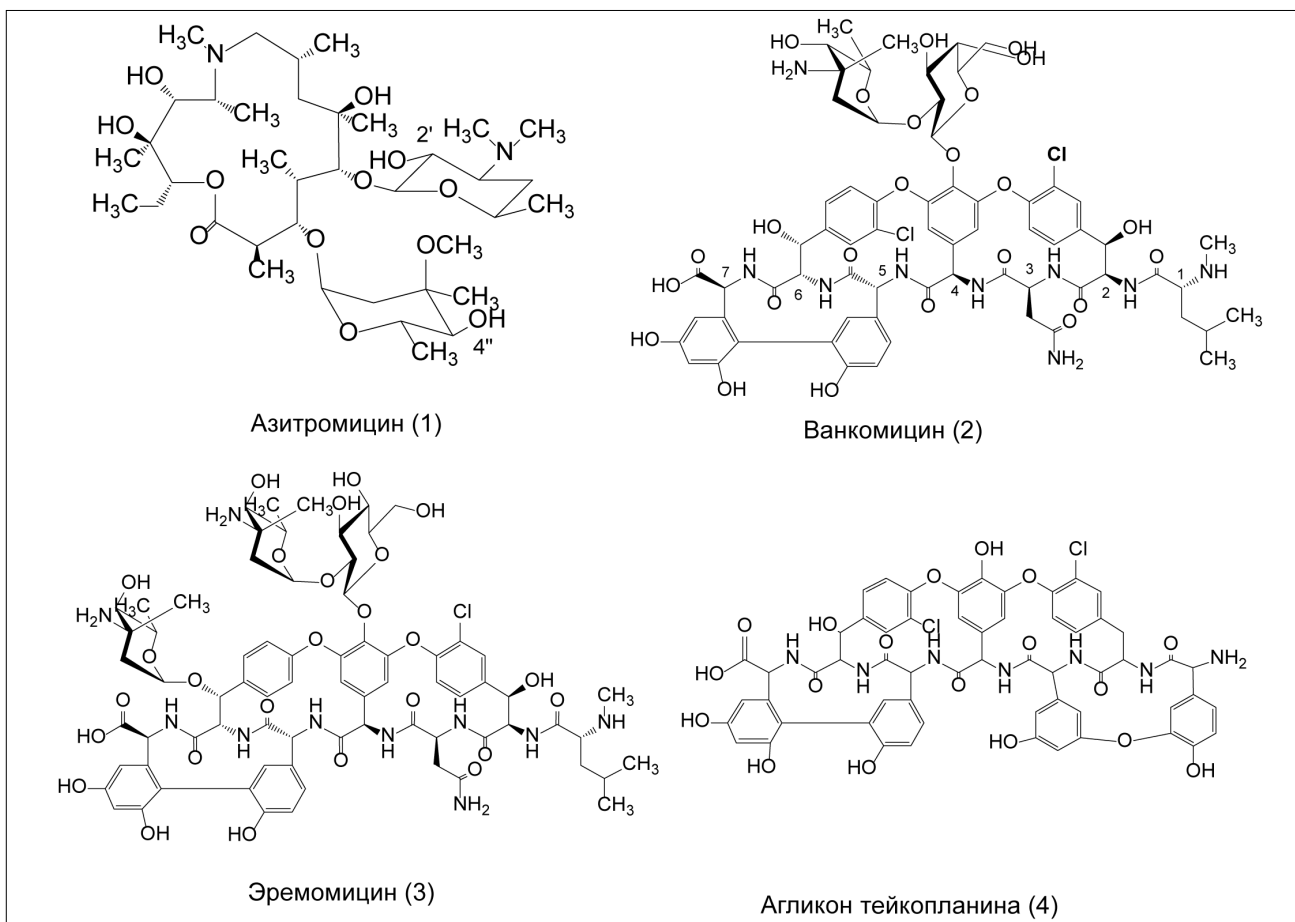


Рис. 1. Структура макролидного антибиотика азитромицина (1) и гликопептидных антибиотиков ванкомицина (2), эремомицина (3) и агликона тейкопланина (4).

дать ему улучшенные фармакологические свойства за счёт остатка азитромицина.

Известно, что в ряде случаев, особенно при лечении тяжёлых инфекций, в том числе вызванных MRSA, комбинированная терапия с использованием макролидов (таких как азитромицин) и антибиотиков, механизм действия которых связан с воздействием на клеточную стенку бактерий (таких как пенициллин или ванкомицин), оказывается более эффективной, чем монотерапия макролидами или  $\beta$ -лактамами, или гликопептидами [6, 7]. Таким образом, представлялось перспективным получение химерных антибиотиков на основе азитромицина и гликопептидных антибиотиков и изучение их биологических свойств.

В качестве второго антибактериального агента для присоединения к молекуле азитромицина использованы гликопептидные антибиотики ванкомицин, эремомицин и агликон тейкопланина. Ванкомицин (2) (см. рис. 1) представляет собой трициклический гептапептид, к которому присоединен дисахарид, состоящий из аминокислоты (ванкозамина) и D-глюкозы [8]. Эремомицин (3) (рис. 1) — оригинальный отечественный антибиотик, агликон которого отличается от агликона ванкомицина отсутствием атома хлора в боковом

ароматическом радикале аминокислоты 6, структурой дисахаридной цепи (2-O-( $\alpha$ -L-эремозаминил)- $\beta$ -D-глюкопиранозил) и наличием третьего углеводного остатка (L-эремозаминил) в боковом радикале аминокислоты 6 [9]. Агликон тейкопланина (4) (см. рис. 1) представляет собой гептапептид, в котором в отличие от агликонов ванкомицина и эремомицина, боковые радикалы аминокислот 1 и 3 являются ароматическим и соединены между собой эфирной связью. Гликопептиды активны в отношении грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов, включая метициллиноустойчивых *Staphylococcus aureus* (MRSA), метициллиноустойчивых *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), стрептококков, пневмококков, энтерококков, включая резистентных к ампицилину и аминогликозидам, пептострептококков, листерий, коринебактерий, клостридий (включая *C.difficile*). Механизм действия гликопептидных антибиотиков связан с нарушением синтеза клеточной стенки бактерий [10].

Ранее показано, что 11-O-замещённые производные макролидных антибиотиков, в частности, кларитромицина обладают высокой активностью в отношении устойчивых к макролидам штаммов *S.aureus*, *S.pneumoniae* и *S.pyogenes* [11, 12]. По этой причине сайтом присоединения молекулы

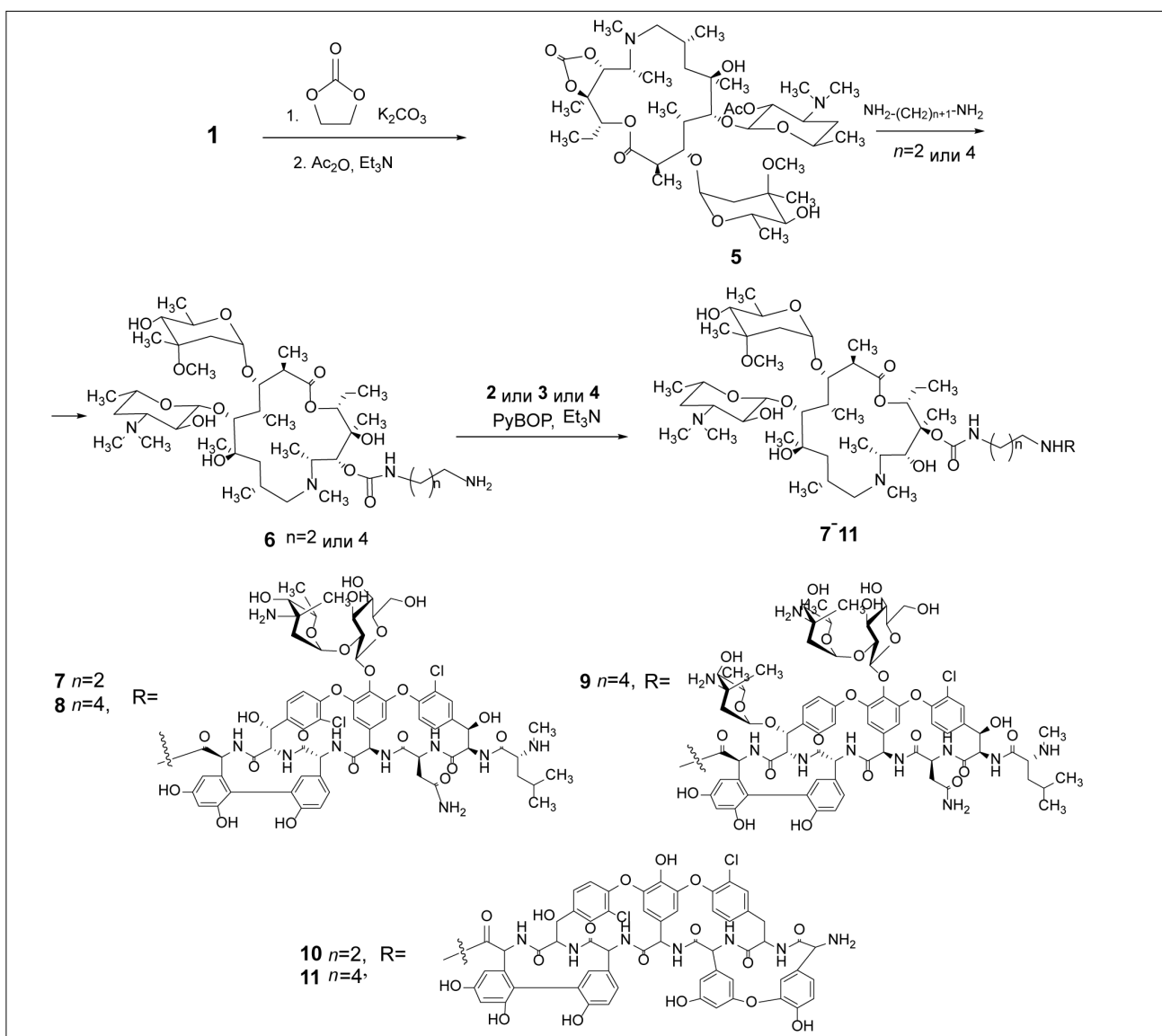


Рис. 2. Схема синтеза гибридных антибиотиков на основе азитромицина и гликопептидов.

гликопептида к азитромицину выбрано 11-положение макролидного кольца.

Исходным соединением для синтеза целых гибридных антибиотиков послужил 2'-O-ацетил-11,12-циклический карбонат азитромицина (5), полученный в две стадии из азитромицина (рис. 2). Реакцией азитромицина с этилен карбонатом получен 11,12-циклический карбонат азитромицина, 2'-гидроксильную группу которого защищали ацетильной группой реакцией с уксусным ангидридом в присутствии триэтиламина. Целевой интермедиат для ацилирования гликопептидными антибиотиками, 11-O-( $\omega$ -аминоалкилкарбамоил)азитромицин (6), получен из 2'-O-ацетил-11,12-циклического карбоната азитромицина (5) методом, аналогичным описанному в литературе [13]. Соединение 5 перемешивали в 1,3-пропандамине или 1,5-пентандиамине, при этом происходила раскрытие карбонатного цикла с одновременным отщепле-

нием защитной ацетильной группы с образованием соответствующих производных 6. Реакцию ацилирования 11-O-( $\omega$ -аминоалкилкарбамоил)азитромицина (6) гликопептидным антибиотиком ванкомицином (2) или эремомиицином (3) или агликоном тейкопланина (4) проводили в присутствии конденсирующего агента бензотриазол-1-ил-окси-триспирролидинофосфоний гексафторфосфата (РувОР). Целевые гибридные антибиотики очищали методом колоночной хроматографии на силианизированном силикагеле. Чистота полученных соединений 7–11 подтверждена методами ТСХ и ВЭЖХ. Структура полученных гибридных антибиотиков 7–11 подтверждена методом масс-спектрометрии высокого разрешения. Физико-химические характеристики полученных производных представлены в табл. 1.

Антибактериальная активность производных 7–11 в сравнении с азитромицином (1) и ванко-



мицином (2) изучена на панели штаммов грамположительных бактерий (табл. 2). В целом, все новые гибридные антибиотики 7–11 обладали высокой антибактериальной активностью в отношении тестовых штаммов грамположительных бактерий. Особенно высокую активность продемонстрировало производное 11 (на основе азитромицина и агликона тейкопланина), которое было более активно, чем азитромицин и ванкомицин в отношении 5 из 7 тестовых штаммов (кроме *S.galenarum* ATCC 35038 и *S.agalactis* 52-2). Все синтезированные производные 7–11 обладали более высокой активностью (МПК 0,5–8 мг/мг) в отношении штаммов *S.aureus* 3797 и *S.aureus* 3798, устойчивых к азитромицину (МПК >32 мг/мг). Ценной также является высокая активность производных 7–11 (МПК 0,25–2 мг/мг), выше, чем для азитромицина и ванкомицина, в отношении пневмококков (*S.pneumoniae* ATCC 49619), являющихся причиной большинства случаев менингитов, внебольничных пневмоний и ряда гнойно-септических инфекций. Производное на основе эремомиицина и азитромицина 9 и производные на основе азитромицина и агликона тейкопланина 10 и 11 оказались активны в отношении штаммов *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, устойчивых к ванкомицину.

Таким образом, предложенный способ получения антибиотиков на основе азитромицина и гликопептидных антибиотиков позволяет получать новые соединения, обладающие высокой антибактериальной активностью, в том числе, в

отношении ряда устойчивых к макролидам или гликопептидам штаммов грамположительных бактерий.

## Заключение

Разработан метод получения и осуществлен синтез серии гибридных антибиотиков на основе азитромицина и гликопептидов, в которых молекула гликопептидного антибиотика присоединена по 11-положению макролида. Показано, что все синтезированные соединения не уступают или превосходят по антибактериальной активности азитромицин и ванкомицин в отношении изученных штаммов грамположительных бактерий. Новые гибридные антибиотики продемонстрировали более высокую активность, чем азитромицин и ванкомицин в отношении *S.pneumoniae* ATCC 49619. Некоторые производные из синтезированной серии оказались активны в отношении штаммов *E.faecium* и *E.faecalis*, устойчивых к ванкомицину. Таким образом, получение гибридных антибиотиков на основе гликопептидов и азитромицина является перспективным направлением исследований в области поиска новых антимикробных агентов, обладающих расширенным спектром действия и активных в отношении резистентных штаммов бактерий.

## Благодарности.

Работы выполнены при финансовой поддержке гранта РФФИ № 16-34-60110.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Тевяшова А.Н., Олсуфьева Е.Н., Преображенская М.Н.* Создание антибиотиков двойного действия как путь поиска новых перспективных лекарственных препаратов. Успехи химии 2015; 84: 61–97. / *Tevyashova A.N., Olsufyeva E.N., Preobrazhenskaya M.N.* Sozdanie antibiotikov dvojnogo dejstviya kak put' poiska novyh perspektivnykh lekarstvennykh preparatov. Uspexi himii 2015; 84: 61–97. [in Russian]
2. *Butler M.S., Blaskovich M.A.T., Cooper M.A.* Antibiotics in the clinical pipeline at the end of 2015. J Antibiot 2016; doi:10.1038/ja.2016.72.
3. *Parnham M.J., Erakovic Haber V., Giamarellos-Bourboulis E.J., Perletti G., Verleden G.M., Vos R.* Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. Pharmacol Ther 2014; 143: 2: 225–245.
4. *Lalak N.J., Morris D.L.* Azithromycin clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinetics 1993; 25: 370–374.
5. *Gladue R.P., Bright G.M., Isaacson R.E., Newborg M.F.* In vitro and in vivo uptake of azithromycin (CP-62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 1056–1060.
6. *Deresinski S.* Vancomycin in combination with other antibiotics for the treatment of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Clin Infect Dis 2009; 49: 1072–1079.
7. *Martínez J.A., Horcajada J.P., Almela M., Marco F., Soriano A., García A., Marco M.A. et al.* Addition of a macrolide to a  $\beta$ -lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic *Pneumococcal pneumonia*. Clin Infect Dis 2003; 36: 389–395.
8. *Sztaricskai F., Pelyvás-Ferencsik I.* Chemistry of carbohydrate components. In: Glycopeptide Antibiotics, 1st edn (Ed. Nagarajan R.), 1994, Marcel Dekker, New York, NY, USA.
9. *Gause G.F., Brazhnikova M.G., Lomakina N.N., Berdnikova T.F., Fedorova G.B., Tokareva N.L. et al.* Eremomycin — new glycopeptide antibiotics. Chemical properties and structure. J Antibiot 1989; 42: 1790–1799.
10. *Reynolds P.E.* Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8: 11: 943–950.
11. *Niu D.* 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, Sept 27–30, 2002, Abst F 1666.
12. *Ma S., Jiao B., Liu Z., Wang H., Xian R., Zheng M., Lou H.* Synthesis and antibacterial activity of 4",11-di-O-arylalkylcarbamoyl-azithromycin derivatives. Bioorg Med Chem Lett 2009; 19: 1698–1701.
13. *Li X., Ma S., Yan M., Wang Y., Ma S.* Synthesis and antibacterial evaluation of novel 11,4"-disubstituted azithromycin analogs with greatly improved activity against erythromycin-resistant bacteria. Europ J Med Chem 2013; 59: 209–217.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Светлана Сергеевна Принцевская* — к.х.н., лаборатория химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «НИИНА», Москва

*Александр Михайлович Королев* — д.х.н, г.н.с. лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «НИИНА», Москва

*Елена Борисовна Исакова* — н.с. лаборатории химиотерапии и фармакологии ФГБНУ «НИИНА», Москва

*Елена Павловна Мирчинк* — д.м.н., в.н.с. лаборатории химиотерапии и фармакологии ФГБНУ «НИИНА», Москва

*Тевяшова Анна Николаевна* — д.х.н., в.н.с. лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «НИИНА», Москва