

ХИМИЯ В БОРЬБЕ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В. Н. ЧАРУШИН

Уральский государственный технический университет, Екатеринбург

CHEMISTRY AGAINST INFECTIOUS DISEASES

V. N. CHARUSHIN

The historical aspects of the development of the most important classes of antibacterials – sulfonamides, diaminopyrimidines, antibiotics, as well as the fully synthetic antibacterials of a new generation, the so-called “fluoroquinolones” are considered.

Краткий очерк истории создания наиболее значимых классов противомикробных средств – сульфамидов, диаминопиримидинов, антибиотиков, а также синтетических антибактериальных препаратов нового поколения, так называемых фторхинолонов.

www.issep.rssi.ru

ВВЕДЕНИЕ

Успехи современной медицины в лечении инфекционных заболеваний во многом достигнуты благодаря применению антибиотиков, сульфамидов, диаминопиримидинов, хинолонов и других групп антибактериальных химиопрепаратов.

Начало эры химиотерапии бактериальных инфекций связано с довольно простым по химической структуре органическим соединением – амидом сульфаниловой кислоты, получившим название стрептоцида (схема 1) [1, 2].

Сенсационное для 1936 года сообщение немецкого ученого Г. Домагга о том, что молекулы стрептоцида убивают бактерии и способны излечивать тяжелые инфекционные заболевания, такие, как менингит, пневмония, скарлатина, явилось мощным стимулом для развития работ по созданию сульфамидных препаратов [1, 2].

СУЛЬФАМИДЫ

Механизм действия стрептоцида был выяснен в начале 40-х годов благодаря усилиям английского ученого Д. Вудса и его последователей, показавших, что антибактериальная активность стрептоцида связана с ингибированием процессов синтеза дигидрофолиевой кислоты – важного фактора роста микроорганизмов. В этих процессах патогенные для человека бактерии используют в качестве строительного блока природный метаболит – *para*-аминобензойную кислоту (ПАБ) (см. схему 1). Пользуясь структурным сходством с ПАБ, сульфаниламиды конкурентно включаются в процесс синтеза ложной дигидрофолиевой кислоты, которая оказывается неспособной выполнять свои жизненные функции и губительна для микроорганизмов. Структурные аналоги метаболитов, подавляющие их биологические функции, называются антагонистами или антиметаболитами. Таким образом, антибактериальное

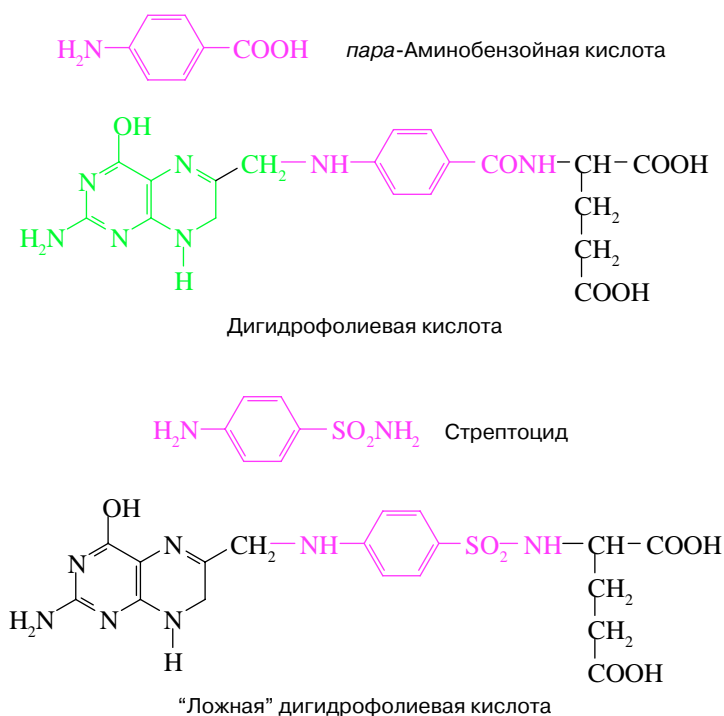


Схема 1. Структуры истинной и “ложной” дигидрофолиевых кислот

действие сульфаниламидов обусловлено тем, что они являются антиметаболитами ПАБ [1].

Представления о механизме действия сульфаниламидов способствовали направленному синтезу антибактериальных препаратов. Десятки тысяч структурных модификаций стрептоцида получены химиками-органиками в лабораториях, из них более 30 нашли применение в клинической практике. В России первопроходцами в деле создания сульфаниламидных препаратов были химики Уральского политехнического института во главе с академиком И.Я. Постовским, организовавшие в начале 40-х годов промышленный выпуск первого в России сульфамидного препарата сульфидина на Свердловском заводе медпрепаратов. Следует отметить, что наиболее эффективные представители сульфамидов, такие, как сульфален, сульфомоноксалин, сульфодиметоксин, сульфаметоксазол и др., сохранили свое значение до наших дней. Отлично зарекомендовал себя, в частности, сульфаметоксазол, входящий наряду с диаминопиримидином тиметопримом в состав хорошо знакомого большинству читателей современного бинарного препарата бисептол (схема 2). Тиметоприм, кстати, также является антагонистом фолиевой кислоты, но имеет структуру другого типа, моделирующую гетероциклический фрагмент молекулы [1].

АНТИБИОТИКИ

Важными вехами в истории создания антибактериальных химиопрепаратов явилось открытие пенициллина (1940 год), стрептомицина (1943 год), тетрациклина (1957 год), цефалоспоринов и других антибиотиков, то есть веществ, продуцируемых определенными микроорганизмами и способных в то же время избирательно подавлять рост многих других бактерий (схема 3) [2].

Антибиотики различаются по происхождению, широте спектра и механизму их действия, уровню активности, химической устойчивости, а также по уровню развиваемой к ним резистентности. Открытый английским бактериологом А. Флемингом пенициллин обладал довольно узким спектром антимикробной активности – он оказался эффективным в основном против грамположительных стафилококковых микроорганизмов. Исследование химической структуры пенициллина заняло более пяти лет, и лишь в 1945 году методом рентгеноструктурного анализа было окончательно установлено, что основу скелета этой молекулы составляет пятичленный тиазольный цикл, сочлененный с четырехчленным циклическим амидом (β-лактамом). Впоследствии химики научились выделять β-лактамные бициклы, продуцируемые бактериями, в виде 6-аминопенициллановой и 7-аминоцефалоспоровановой кислот (на схеме 2 они выделены красным цветом) и

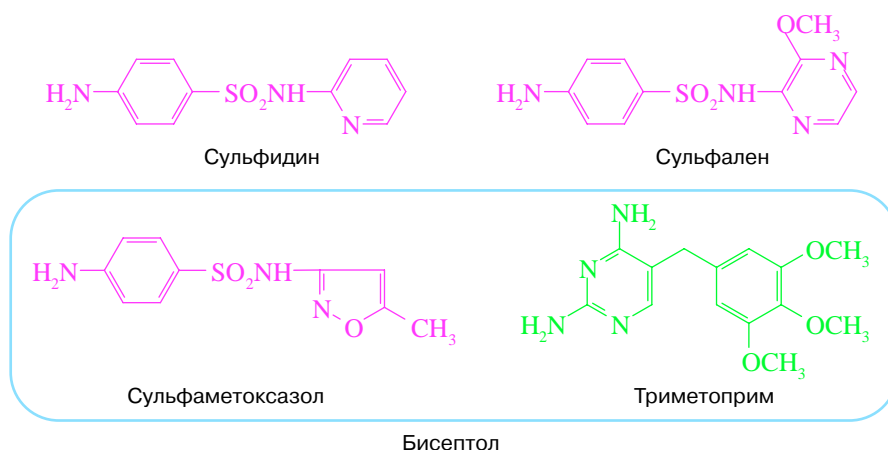


Схема 2. Некоторые представители сульфамидных препаратов: сульфидин, сульфален и сульфаметоксазол, входящий наряду с триметопримом в состав современного бисептола

ацилировать их, получая все более совершенные антибактериальные агенты.

В самом деле, полусинтетические пенициллины (ампициллин, азлоциллин) и особенно цефалоспорины третьего поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон) составляют сегодня одну из самых представительных и важных групп антибиотиков. Однако эти могущественные молекулы имеют серьезный химический недостаток. Химикам-органикам хорошо известно, что в малых четырехчленных циклах существуют значительные угловые напряжения связей, делающие эти молекулы неустойчивыми. Неудивительно, что β -лактамное кольцо весьма чувствительно к гидролизу, который протекает в мягких условиях, особенно под

действием ферментов, вырабатываемых микроорганизмами. Так, многие грамотрицательные бактерии устойчивы к действию пенициллинов, поскольку содержат фермент (пенициллазу), вызывающий гидролиз C–N-связи β -лактамного цикла, ведущий к неактивным пенициллоиновым кислотам (схема 4).

Механизмы действия антибиотиков разнообразны. Так, β -лактамы антибиотики, пенициллины, особенно эффективны в отношении грамположительных микроорганизмов, в которых формирование клеточных стенок путем поперечной сшивки пептидных цепей происходит при участии специфического фермента транспептидазы (схема 5). Важно отметить то обстоятельство, что транспептидаза связывается с концевым аминокислотным фрагментом пептидной цепи, имеющим определенную пространственную конфигурацию. Аналогичную стереоконфигурацию имеет атом углерода, несущий карбоксильную группу в пенициллинах, что позволяет им инактивировать действие фермента. Стенки клеток грамотрицательных микроорганизмов имеют иную структуру и требуют других ферментов для их построения [2].

Широкий спектр антибактериального действия присущ антибиотикам тетрациклинового ряда (схема 6), обладающим способностью связываться с транспортной РНК бактерий, блокируя тем самым синтез бактериальных белков. Тетрациклины прочно вошли в медицинскую практику в конце 50-х – начале 60-х годов и сохраняют свое значение до настоящего времени. Некоторые их производные могут быть получены синтетическим путем, однако микробиологический синтез остается более экономичным способом их получения. Еще более сложное строение имеют аминогликозидные антибиотики (амикацин, гентамицин, тобрамицин и др.),

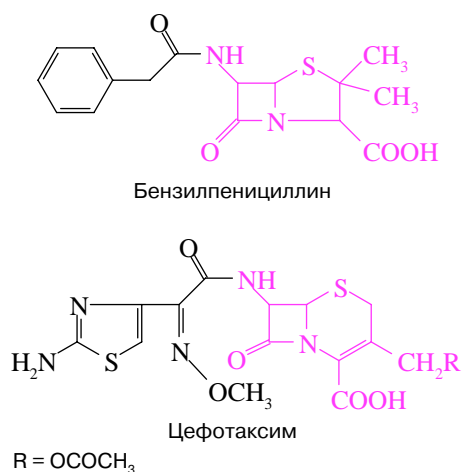


Схема 3. Природный (бензилпенициллин) и полусинтетический (цефотаксим) – бета-лактамы антибиотики

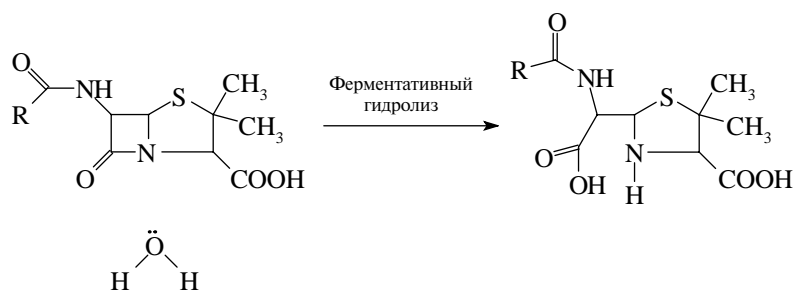


Схема 4. Раскрытие β -лактамного цикла в пенициллинах

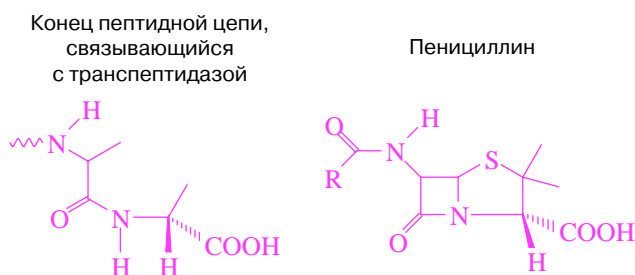


Схема 5. Структурное сходство пенициллина с концевым фрагментом пептидной цепи, связывающимся с транспептидазой, позволяет антибиотику инактивировать этот фермент, блокируя тем самым процесс образования клеточной стенки грамположительных бактерий



Схема 6. Химическая структура одного из антибиотиков тетрациклинового ряда

которые также эффективно вмешиваются в процесс жизнедеятельности микроорганизмов, подавляя синтез белка на рибосомах бактерий. Избирательная токсичность этой группы антибиотиков обусловлена тем, что рибосомы бактерий и животных отличаются друг от друга [1].

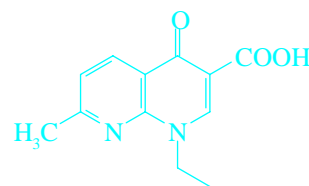
ХИНОЛОНЫ И ФТОРХИНОЛОНЫ

Настало время рассказать и о принципиально новом классе сильнодействующих антибактериальных препаратов фторхинолонового ряда, без которых трудно

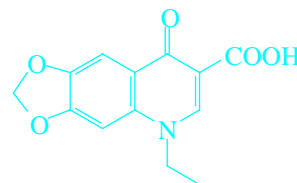
представить современный арсенал антибактериальных химиотерапевтических средств.

В медицинской химии существует более широкое понятие класса хинолонов, структурной основой которого является фрагмент 1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты. Начало этому классу химиопрепаратов было положено в 1962 году с внедрением в медицинскую практику налидиксовой кислоты (невиграмона), а затем ее близких структурных аналогов: оксолиниевой, пиромидиевой и пипемидиевой кислот (схема 7). Первое поколение хинолонов обладало ограниченным по широте спектром антибактериальной активности и использовалось преимущественно для лечения инфекций мочевыводящего тракта.

Второе поколение хинолонов представлено широким рядом производных (нофлоксацин, пefлоксацин, ципрофлоксацин и др.), содержащих в положении 6 атом фтора, а в положении 7 — остаток пиперазина (схема 8). Они появились на мировом фармацевтическом рынке в середине 80-х годов и быстро завоевали



Налидиксовая кислота (невиграмон, неграм)



Оксолиниевая кислота (грамурин)

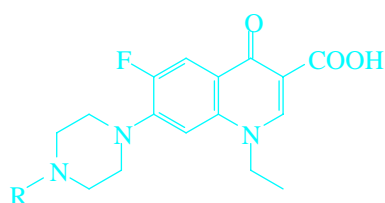
Схема 7. Представители первого поколения хинолонов

признание как препараты с исключительно высоким уровнем активности (в десятки и сотни раз превосходящей β -лактамы антибиотики) и широчайшим спектром антимикробного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, сравнительно низкой токсичностью, хорошей фармакокинетикой и практически полным отсутствием резистентности [3]. Благодаря своим уникальным характеристикам фторхинолоны сразу привлекли внимание ведущих фармацевтических фирм, которые в сжатые сроки наладили промышленный выпуск серии (более 20 наименований) клинически наиболее важных фторхинолонов. О бурном развитии научных исследований в этой области можно судить по числу синтезированных веществ фторхинолонового ряда, которое уже превысило отметку 10 000.

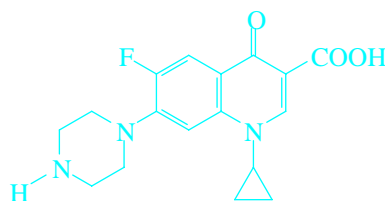
Следующее поколение хинолонов представлено молекулами спарфлоксацина, ломефлоксацина и темафлоксацина, содержащими два и три атома фтора (схема 9).

ОТЛИЧИЕ ХИНОЛОНОВ ОТ ДРУГИХ ГРУПП АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ

В литературе фторхинолоны часто называют антибиотиками, особенно в тех публикациях, которые посвящены их биологическому действию. Причины этого вполне понятны. Необходимость сравнения антибактериальной активности фторхинолонов с β -лактамами (пенициллинами, цефалоспорины) и другими антибиотиками свела эти две совершенно разные по своему происхождению группы антибактериальных агентов в

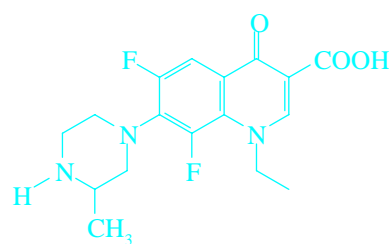


R = H норфлоксацин (нолицин, норбактин)
R = CH₃ пефлоксацин

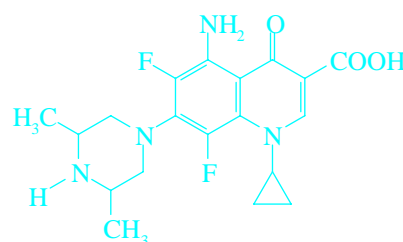


Ципрофлоксацин (ципробай, цифран, ципринол, ципролет)

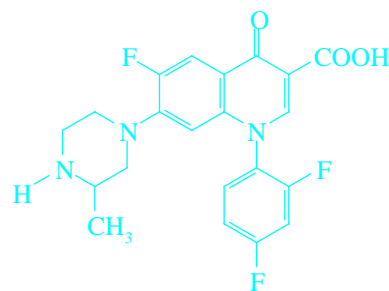
Схема 8. Представители второго поколения хинолонов – монофторированные производные



Ломефлоксацин (максаквин)



Спарфлоксацин



Темафлоксацин

Схема 9. Представители третьего поколения хинолонов – ди- и трифторированные производные

одни и те же монографии и сборники статей. В рекламных проспектах фармацевтических фирм словосочетание “фторхинолоновые антибиотики” встречается также довольно часто. Следует подчеркнуть, однако, что фторхинолоны не имеют отношения к биотехнологии и являются продуктами синтетическими. Это отличает их от полусинтетических антибиотиков, отдельные фрагменты которых получают с участием микроорганизмов.

Различен и механизм действия фторхинолонов. Соединения этого класса обладают способностью проникать через клеточные мембраны и селективно воздействовать на размножение бактерий путем ингибирования бактериальной ДНК-топоизомеразы II (ДНК-гиразы) – фермента, отвечающего за разрыв и восстановление суперскрученной спирали ДНК. Согласно современным представлениям, молекулы хинолона связываются с ДНК, образуя сложный комплекс из четырех молекул фторхинолона, двойной спирали ДНК-

и ДНК-гиразы. Образование такого комплекса происходит в тот момент, когда гираза осуществляет разрезание обеих цепей ДНК. Тем самым нарушается процесс размножения бактерий. Следует отметить, что механизм действия фторхинолонов принципиально отличается от механизмов действия других групп бактериальных препаратов: пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов, сульфамидов, что особенно важно для лечения инфекционных заболеваний, вызванных резистентными к этим препаратам штаммами бактерий.

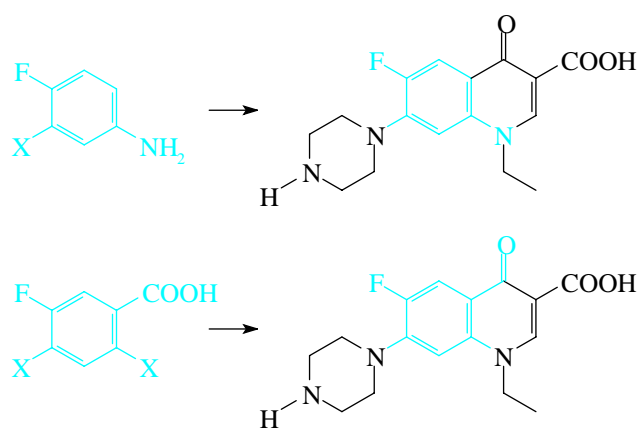
СИНТЕЗ ФТОРХИНОЛОНОВ

Методы построения углеродного скелета хинолоновых молекул хорошо известны [3], и синтез их фторированных производных не представлял бы проблемы, если бы атомы фтора можно было ввести в уже готовые хинолоновые молекулы. Поскольку прямое введение атомов фтора в ароматическое кольцо связано со значительными трудностями, совершенно очевидно, что стратегия синтеза фторхинолонов должна базироваться на использовании исходных веществ, которые уже содержат атомы фтора, причем в строго определенных положениях ароматического кольца. Ретроспективный анализ показывает, что для получения 6-фторхинолонов пригодны 3-галоген-4-фторзамещенные анилины либо 2,4-дигалоген-5-фторзамещенные бензойные кислоты (схема 10).

Для получения базовых фтораренов в промышленности чаще всего используют реакции нуклеофильного замещения галогена или диазогруппы фторид-анионом, а далее, как уже отмечалось выше, существуют две стратегии синтеза фторхинолонкарбоновых кислот.

В первом случае фторсодержащие анилины конденсируют сначала с этоксиметиленмалоновым эфиром, а затем проводят внутримолекулярную циклизацию с замыканием пиридинового цикла по реакции Гоулда–Джекобса. Далее NH-хинолон алкилируют, гидролизуют и замещают атом галогена в положении 7 на остаток пиперазина (схема 11).

Второй метод построения предполагает использование в качестве исходного сырья фторсодержащих производных бензойной кислоты. Ключевым интермедиатом в этом случае является соответствующий β-кетоэфир, который далее конденсируют с орто-муравьиным эфиром. В полученном бензоилакрилате замещают этоксигруппу на остаток амина с последующей внутримолекулярной циклизацией β-амино-α-бензоилакрилата в хинолоновый бицикл (см. схему 11).



X = F, Cl, Br

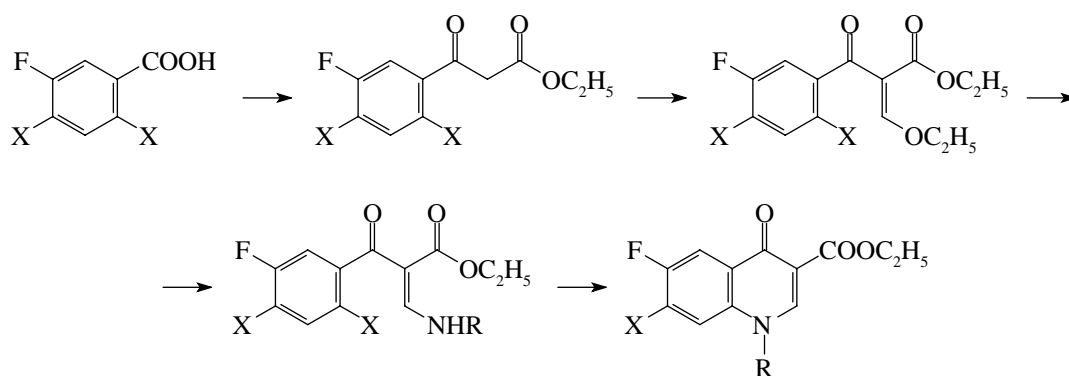
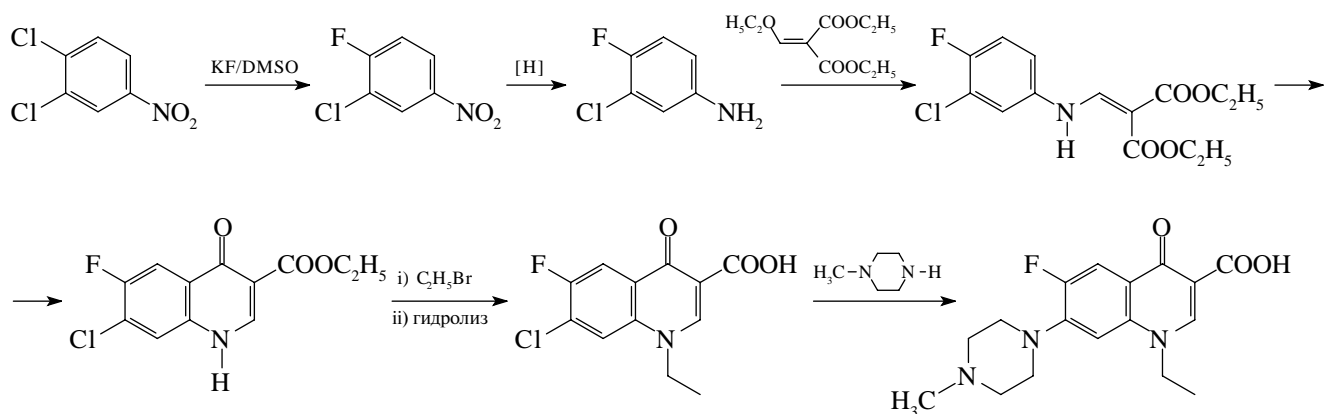
Схема 10. 4-Фторанилины и 3-фторбензойные кислоты – базовые структуры для получения 6-фторхинолонов

ДАЛЬНЕЙШЕЕ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СТРУКТУРЫ

Работы по синтезу более совершенных молекул фторхинолонов продолжают, и одним из перспективных направлений поиска является создание антибактериальных агентов с двойным механизмом действия. Как уже отмечалось, одним из недостатков цефалоспориновой группы антибиотиков является сравнительно низкая устойчивость C–N-связи циклического амида к действию бактериальных β-лактамаз. Этому недостатка лишены так называемые антибиотики двойного действия, представляющие собой по своей химической структуре гибриды цефалоспоринов с фторхинолонами (схема 12).

В данном случае остаток фторхинолона флероксацина связан с антибиотиком цефотаксимом через карбоксильную группу хинолона. Такой тип сочленения не является обязательным – в других (также удачных) случаях молекулу цефалоспорина присоединяют через сложноэфирную связь к пиперазиновому фрагменту фторхинолонов (схема 13).

Принципиально важным условием является то, чтобы остаток фторхинолона был связан с положением C-3' цефалоспоринового бицикла, поскольку именно в этом случае при действии бактериальных ферментов происходит раскрытие β-лактамного цикла, освобождая молекулу фторхинолона в виде уходящей группы (см. схему 13). Таким образом, спектр антибактериальной активности конъюгированных фторхинолонами β-лактамных антибиотиков расширяется за счет взаимодополняющих механизмов их действия.



X = F или Cl

Схема 11. Принципиальные схемы синтеза фторхинолонов

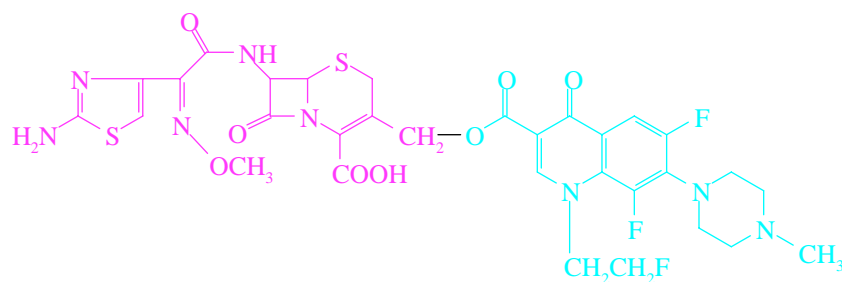


Схема 12. Пример антибактериального препарата с двойным механизмом действия

После того как в ходе исследований было установлено, что оптически активный офлоксацин с *S*-конфигурацией углерода, несущего метильную группу (основа препарата левофлоксацина) (схема 14), в два раза более активен по сравнению с рацематом (смесью *S*- и *R*-энантиомеров) и обладает меньшей токсичностью, все большее внимание уделяется пространственной структуре фторхинолонов, содержащих асимметрические атомы углерода (подробнее о влиянии оптической

изомерии на активность лекарственных препаратов можно прочитать в статье [4]).

В этой связи перспективным направлением модификации фторхинолонов следует считать введение в положение 7 остатков сложных бициклических аминов и выделение из рацематов индивидуальных пространственных изомеров (схема 15). Так, из двух приведенных на схеме 15 энантимерно чистых *цис*-изомеров 7-(2-окса-5,8-дизабицикло[4.3.0]нонил-8) замещенного

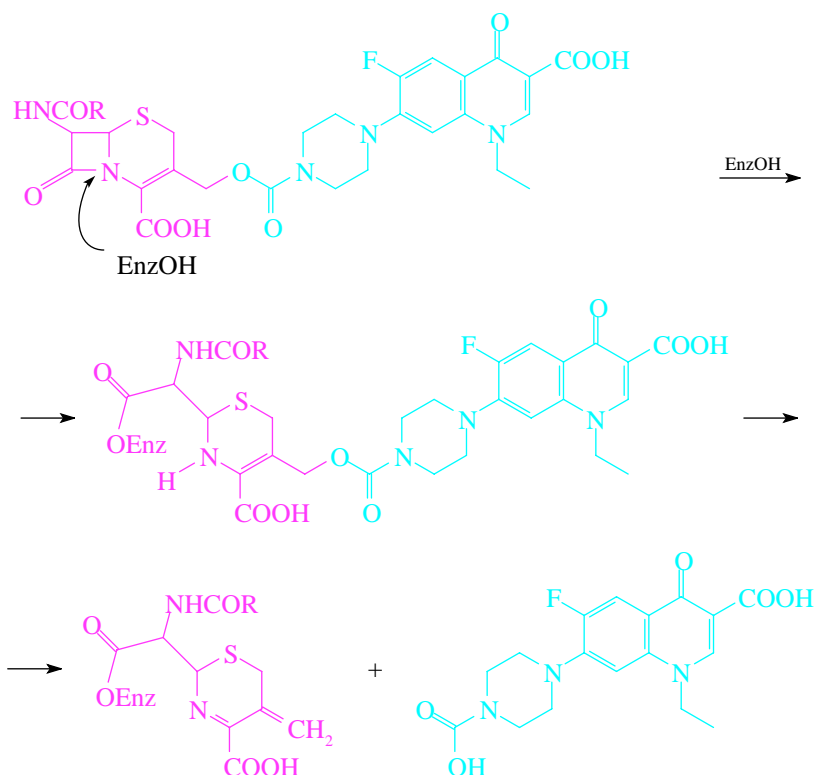


Схема 13. Химизм действия цефалоспоринов, конъюгированных с фторхинолонами

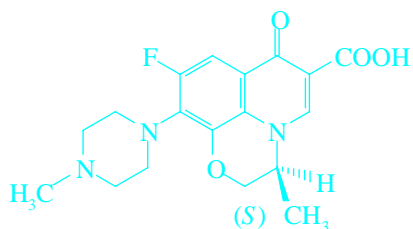


Схема 14. В левофлоксацине метильная группа занимает определенное пространственное положение относительно других заместителей

фторхинолона энантиомер с *1R,6S*-конфигурацией асимметрических атомов углерода оказался в 2–6 раз более активным по сравнению со своим зеркальным антиподом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В кратком очерке невозможно подробно рассмотреть все классы химических веществ, имеющих в современном арсенале антибактериальных препаратов. В обзоре представлены лишь основные вехи в создании эффективных средств борьбы с инфекционными

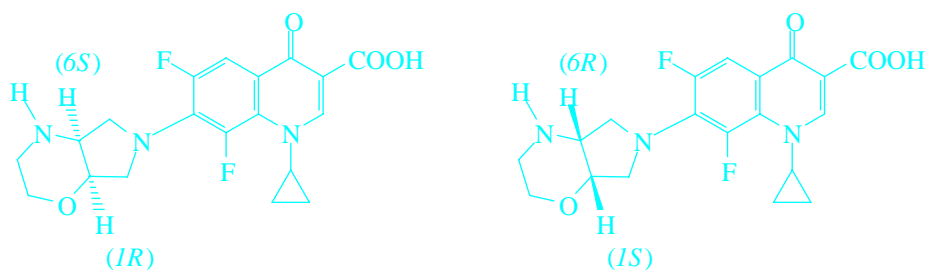


Схема 15. Фторхинолоны с двумя одинаковыми остатками *цис*-2-окса-5,8-диазабициклонона обладают разной активностью за счет различной пространственной ориентации асимметрических атомов углерода

заболеваниями, вызываемыми микроорганизмами, а также показано развитие представлений о механизмах их действия. Благодаря последним достижениям химиотерапии, особенно ярко проявившимся в создании полностью синтетических фторхинолоновых препаратов, в том числе оптически активных, мы достаточно защищены сегодня от нашествия микробов несмотря на их постоянные мутации и возникновение все новых, резистентных к отдельным антибиотикам штаммов микроорганизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альберт А. Избирательная токсичность. М.: Медицина, 1989. Т. 1–2.
2. Гудман М., Морхауз Ф. Органические молекулы в действии. М.: Мир, 1977. 335 с.
3. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Фторхинолоны. М.: Биоинформ, 1995. 208 с.
4. Алексеев В.В. Оптическая изомерия и фармакологическая активность лекарственных препаратов // Соросовский Образовательный Журнал. 1998. № 1. С. 49.

Рецензенты статьи К.Н. Зеленин, Г.В. Лисичкин

* * *

Валерий Николаевич Чарушин, доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Уральского государственного технического университета (Екатеринбург), зав. лабораторией физиологически активных веществ УГТУ, член-корреспондент РАН. Область научных интересов – фундаментальная и прикладная химия гетероциклов, направленный синтез биологически активных веществ. Автор и соавтор четырех монографий и более 200 научных публикаций в отечественных и международных изданиях.