

УДК 615.332:517.182

НАПРАВЛЕННАЯ ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ-ДАЛБАГЕПТИДОВ

И. Г. Смирнова, Г. С. Катруха*, И. В. Денисова

(кафедра химии природных соединений)

Обобщены сведения о направленной химической модификации важнейших антибиотиков далбагептидов (гликопептидов). Особое внимание уделено выяснению взаимосвязи между антибактериальной активностью и специфической химической модификацией свободных аминных, карбоксильных и фенольных групп в полипептидной и углеводной частях молекул антибиотиков. Определены наиболее перспективные реагенты и участки для направленной химической модификации этой группы антибиотиков.

Список принятых в работе сокращений

Агл – агликон, ДМСО – диметилсульфоксид, ДМФА – диметилформамид, ДФФА – дифенилфосфорилазид, КМ – карбоксиметил, МПК – минимальная подавляющая концентрация, ПФФ – пентафторфенол, ПФФЭ – пентафторфеноловые эфиры, ТСХ – тонкослойная хроматография, ТФУ – трифторуксусная кислота, Вос – третбутиоксикарбонил, Вос₂O – третбутилпироксикарбонат, СBz – бензилоксикарбонил, СbzOBu – бутиловый эфир бензилоксиугольной кислоты, СТА/2 – тейкопланин А2-2, DHB – 2,5-дигидроксibenзойная кислота, DSIS – ди-N-оксисукцинимидный эфир пробковой кислоты, НМ – гидроксиметил, ITUS – изотиомочевина, MeE – метиловый эфир, TD – агликон тейкопланина, ТВ, ТС – частично дегликозилированные производные тейкопланина, TU – тиомочевина, RuBOP – гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-гидрокси-триспирролидино-фосфония.

Антибиотики гликопептиды (далбагептиды) имеют особое значение при лечении острых инфекций, вызванных грамположительными бактериями – стафилококками, стрептококками и энтерококками, в том числе и обладающими устойчивостью к β-лактамам антибиотикам, тетрациклинам и макролидам. Они находят применение при лечении колитов, пневмоний, абсцессов легких и других тяжелых заболеваний.

Возрастающий интерес к данной группе антибиотиков обусловлен сравнительно редким возникновением устойчивых к ним форм микроорганизмов, что позволяет использовать их в экстренных случаях при лечении инфекций, не поддающихся воздействию со стороны других химиотерапевтических средств. Однако в последнее время в результате широкого применения антибиотиков этой группы участились случаи выделения далбагептид-резистентных штаммов бактерий, что привело к снижению эффективности использования этих препаратов. Опасность широкого распространения резистентных ко многим антибиотикам штаммов болезнетворных бактерий требует развития исследований по выяснению механизма резистентности и поиска соединений, преодолевающих резистентность.

Одним из плодотворных подходов к решению данной задачи является направленная химическая модификация молекулы антибиотика. Поэтому в данном литературном обзоре целесообразно остановиться на некоторых аспектах специфической химической модификации функциональных групп в молекуле антибиотиков-далбагептидов.

Краткая характеристика антибиотиков-далбагептидов

Антибиотики-далбагептиды [1, 2] представляют собой гликопептиды с молекулярной массой 1400–2000, в которых углеводы связаны с линейным гептапептидом. В качестве обязательных структурных компонентов гептапептид включает трифенокситриаминотрикарбоновую и дифенилдиаминодикарбоновую кислоты, что придает агликонам антибиотиков характерную полициклическую структуру. Все представители группы имеют одинаковую последовательность четырех аминокислотных остатков на С-концевом участке гептапептида, где глициновые остатки дифениламинокислоты чередуются с аминокислотными остатками трехъядерной аминокислоты. Отдельные антибиотики различаются строением N-концевого участка пептидной цепи агликона. В зависимости от природы аминокислот, расположенных на конце, выделяют два типа строения агликонов: 1) ванкомициновый: 2-е и 3-е звенья с N-конца представлены остатками моноаминомонокарбоновых кислот (рис. 1); 2) ристомициновый: 1-е и 3-е звенья – глициновые остатки дифеноксидиаминодикарбоновой кислоты (ристомициновой и ее аналогов) (рис. 2). Агликоны ванкомицинового типа имеют трехциклическую структуру, ристомицинового – четырехциклическую. Большинство антибиотиков этой группы имеют агликоны ристомицинового типа (ристомицин А (рис. 2, а), тейкопланин (рис. 2, б), А-40926 (рис. 3)) и др. В углеводной части антибиотиков содержатся нейтральные сахара и аминосакхара класса 2,3,6-тридезоксигексозы. У некоторых антибиотиков (тейкопланин, А-40926 и т.д.) аминные группы сахаров ацилированы остатками жирных кислот [1]. Углеводы непосредственно связаны с агликоном или образуют олигосахаридные ветви [3, 4].

* НИИ по изысканию новых антибиотиков РАМН, Москва.

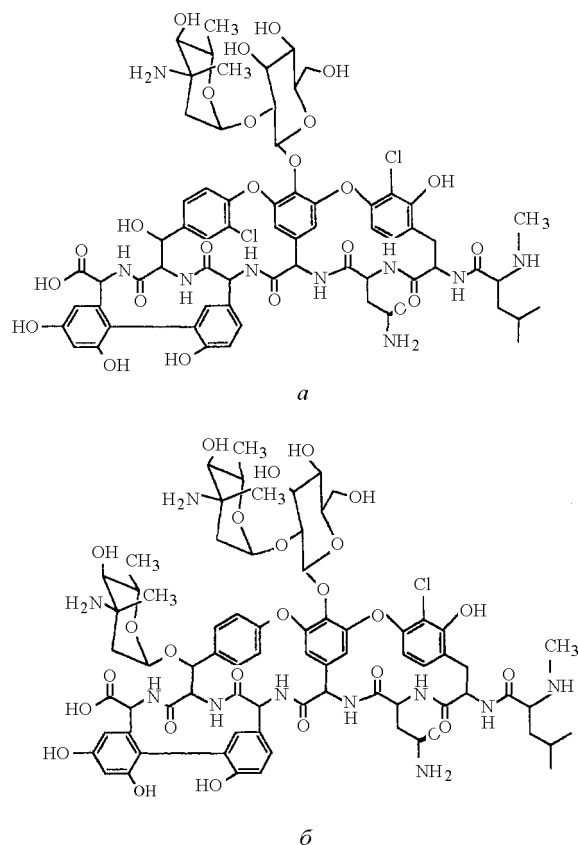


Рис. 1. Структура антибиотиков-далбагептидов ванкомициновой группы: *a* – ванкомицин; *б* – эремомицин

Действие антибиотиков-далбагептидов состоит в подавлении ими синтеза пептидогликана – основного структурного компонента бактериальной клеточной стенки [5, 6, 7]. В сборке пептидогликана принимают участие молекулы дисахарид-пентапептидов. Дисахарид-пентапептиды встраиваются в растущие цепи пептидогликана в ходе реакции трансгликозилирования. Антибиотики-далбагептиды подавляют реакцию трансгликозилирования, связываясь с С-концевым фрагментом (D-Ala-D-Ala) пентапептида (рис. 4, *a*) [9]. Именно в воздействии на субстрат, а не на фермент реакции кроется основная причина сравнительно редкого возникновения у микроорганизмов резистентности к далбагептидам, поскольку для ее возникновения требуются множественные мутации, способные обеспечить не только появление модифицированного субстрата, но и его эффективное использование в последующих биохимических процессах.

Появление далбагептидрезистентных штаммов связано с тем, что остаток D-Ala в С-концевом дипептидном фрагменте пентапептида заменяется на остаток D-Lac, в результате чего сродство антибиотика к рецептору уменьшается (рис. 4, *б*) и D-Ala-D-Lac практически не связывается с молекулой антибиотика, а бактерия продолжает свой жизненный цикл [10].

Сродство антибиотика к дипептидному фрагменту является не единственным фактором, влияющим на антимикробную активность. Важную роль играет способность

далбагептидных антибиотиков к дополнительной стабилизации комплекса с мишенью за счет использования различных элементов своей вторичной структуры, например, путем образования димеров или закоривания на мембране жирными липофильными радикалами [11].

В связи с этим задачей химической модификации далбагептидов является увеличение сродства антибиотиков не только к дипептидному фрагменту, но и к другим элементам мишени.

Химическая модификация аминных групп

Ацилирование

Исследование N-ацильных производных позволяет установить, как влияет изменение гидрофобных и основных свойств молекулы исходного соединения на его биологические свойства.

Антибиотики-далбагептиды являются полифункциональными соединениями, именно поэтому проведение направленной химической модификации по отдельным функциональным группам требует тщательного подбора условий для селективного протекания реакции. Очень важен правильный выбор защитных групп. Особенно это относится к выбору N-защитных групп.

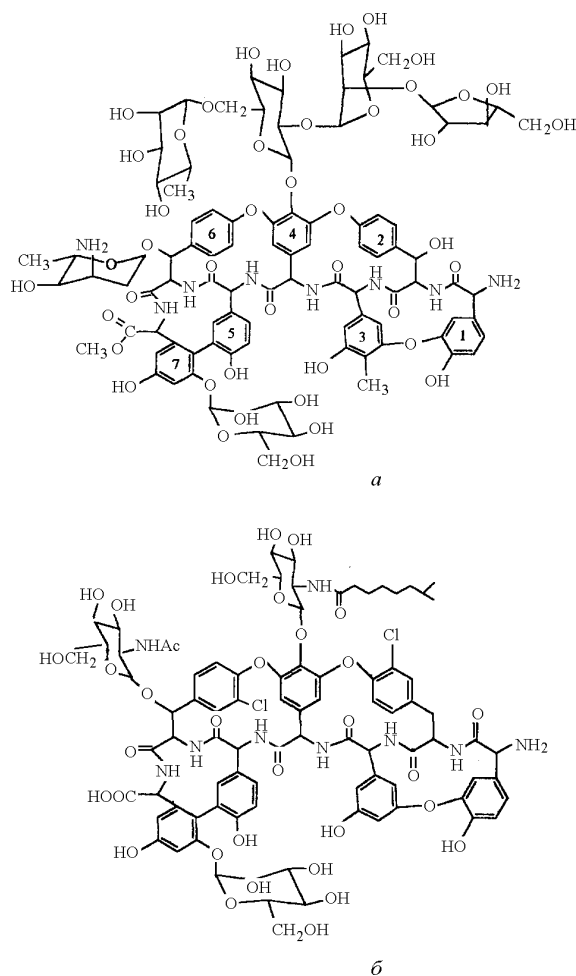


Рис. 2. Структура антибиотиков-далбагептидов ристомициновой группы: *a* – ристомицин А; *б* – тейкопланин А2-2

Схема 1

Получение N- и O-ацильных производных эремомицина

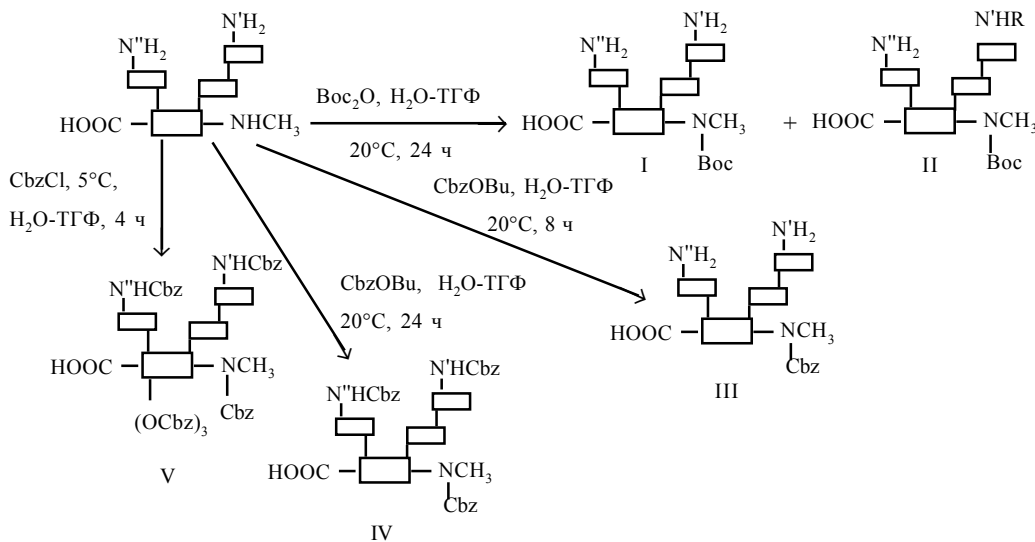


Таблица 1

Антибактериальная активность *in vitro* N-Вос- и N-Cbz-производных эремомицина в сравнении с эремомицином и ванкомицином (МПК₅₀, мкг/мл)

Соединение / Тест-организм	Эремомицин	Ванкомицин	I	II	III	IV	V
<i>B. subtilis</i>	0,08	0,16	4,0	*	4,0	*	*
<i>S. aureus</i>	0,5	2,0	32	*	32	*	*

* Активность отсутствует.

Антибиотик эремомицин (рис. 1, б), полученный в НИИНА РАМН [12, 13], содержит три аминогруппы, две из которых принадлежат остаткам сахаров, а третья является N-концевой группой N-метилированного D-лейцина, входящего в состав пептидного ядра антибиотика. Для оптимальной защиты аминогрупп [7] в качестве ацилирующих агентов были выбраны ди-*трет*-бутилпиروкарбонат (Вос₂О) и бутиловый эфир бензилоксиугольной кислоты (CbzОВu) групп [14, 15]. В ходе модификации получены следующие N-ацильные производные эремомицина: N-*трет*-бутилоксикарбонил (Вос) эремомицин (I), N,N'-ди-(Вос)-эремомицин (II), N-бензилоксикарбонил (Cbz) эремомицин (III) и N,N',N''-три-(Cbz)-эремомицин (IV). Применение CbzCl позволило получить N,N',N'', O,O',O''-гекса-Cbz-эремомицин (V) (схема 1). Ацилирование аминогрупп происходило в следующем порядке: первой вступала в реакцию ацилирования N-концевая группа остатка аминокислоты, а затем аминогруппы эремозамина дисахаридной ветви и второго эремозамина соответственно.

N-Вос-защитные группы удаляли на сульфокатионите СДВ-3 (H⁺). Этот способ имеет преимущества перед традиционными методами удаления Вос-группы – обработкой HCl в диоксане или ТФУ, приводящими к дегликозилированию эремомицина. Было показано, что антимикробная активность N-ацильных производных уменьшилась по

сравнению с исходным антибиотиком в случае N-моноацильных производных и исчезла в случае ди- и триацилпроизводных. Результаты представлены в табл. 1.

Антибиотик ристомицин А, выделенный также во ВНИИНА РАМН [16, 17] (рис. 2, а), содержит две свободные аминогруппы: аминогруппу N-концевой ристомициновой кислоты и аминокислоты ристомина, связанного с агликоном через β-оксигруппу трехъядерной дидехлорванкомициновой кислоты. Обладая высокой антимикробной активностью, ристомицин А способен вызывать агрегацию тромбоцитов плазмы крови [18]. Для выяснения роли свободных аминогрупп в проявлении биологической и агрегирующей активности был получен ряд N-ацильных производных этого антибиотика [19, 20, 21, 22].

При ацилировании уксусным ангидридом в 70%-м водном метаноле получены N-ацетил-ристомин А (VI) и N,N'-ди-ацетилристомин А (VII). Для введения заместителей бо́льшего, чем ацетильная группировка, размера применяли ди-*трет*-бутилпирокарбонат. Модификацией антибиотика ди-N-оксисукцинимидным эфиром пробковой кислоты (DSIS) получены N-моносуберинил ристомицин А (VIII) и N,N'-суберинил-бис-ристомин А (схема 2). При использовании в качестве ацилирующих агентов активированных пентафторфениловых эфиров жирных кислот: энантовой (C₆H₁₃COOH), миристиновой (C₁₃H₂₇COOH),

Схема 2

Получение N-моносуберинил-ристомицина А и N,N'-суберинил-бис-ристомицина А

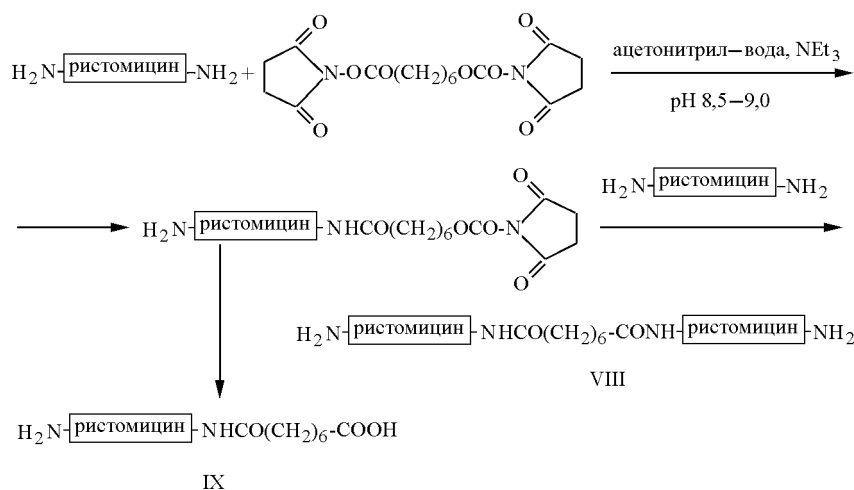


Таблица 2

Антимикробная и агрегирующая активность ристомицина и его N-ацильных производных

Соединение	Активность на <i>Bac.subtilis</i> , мкг/мл	Степень агрегации тромбоцитов
Ристомицин А	0,8	57-76
N-ацетилристомицин А (VI)	2,4	60
N,N'-диацетилристомицин А (VII)	16,0	3,5-10
N,N'-дитретбутилоксикарбонил ристомицин А	56,0	0
N-суберинилристомицин А (VIII)	3,2	0
N,N'-суберинил-бисристомицин А (IX)	1,6	0

пальмитиновой ($\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$) – получены соответствующие моно- и ди-N-ацильные производные ристомицина А.

Как видно из данных табл. 2, введение небольшой по объему нейтральной ацетильной группировки по одной аминогруппе (ристомициновой кислоты) не влияет на агрегирующую способность антибиотика, несколько уменьшая его антимикробную активность. Однако ацетилирование второй аминогруппы, так же как и модификация объемной t-Вос-группировкой по двум аминогруппам ристомицина А лишает его агрегационной способности. Одновременно с этим происходит резкое падение антимикробной активности. Агрегирующая и антимикробная активность антибиотика полностью восстанавливаются после удаления t-Вос-группы обработкой концентрированной трифторуксусной кислотой.

Соединения IX и VIII утрачивают способность к агрегации тромбоцитов крови, а их антимикробная активность уменьшается в 2-4 раза по сравнению с исходным антибиотиком [21].

Аминоацилирование ристомицина проводили с использованием в качестве ацилирующих агентов пентафторфениловых и оксисукцинимидных эфиров Вос-защищенных аминокислот (глицина, β -аланина, орнитина, изолейцина, а

также этилацетилимидата и янтарного ангидрида [19, 21]). Антибактериальная активность полученных производных была близка к активности исходного антибиотика и изменялась в пределах 0,6-10,0 мкг/мл в отношении *B. subtilis*, *B. megaterium*, *S. aureus*, *Sarcina lutea* в зависимости от типа заместителя и суммарного заряда молекулы модифицированного антибиотика. Наиболее высокая активность обнаружена в случае N,N'-ди-изолейцилристомицина (суммарный заряд +2), самая низкая – в случае N,N'-ди-сукцинилристомицина (суммарный заряд -2).

Схема 3

Ацилирование метилированной аминогруппы агликона антибиотика А-40926



X – $\text{R}_1 = \text{COCH}_3$; XI – $\text{R}_1 = \text{COCH}=\text{CHCO}_2\text{H}$;
 XII – $\text{R}_1 = \text{SO}_3\text{H}$; XIII – $\text{R}_1 = \text{Вос}$

Вильямс и сотр. [23] получили серию октапептидных производных антибиотика тейкопланина А-2-2 (СТА/2) (рис. 2, б) и его агликона (ТД) (продукта полного дегликозилирования) путем аминоацилирования N-оксисукцинимидными эфирами Вос-замещенных D- и L-аминокислот. Антибактериальная активность этих соединений оказалась сравнима с соответствующими немодифицированными антибиотиками и их N-ацильными производными. Наиболее активны октапептиды с N-концевым глицином и лизином. Хиральность аминокислоты не имеет существенного значения.

Авторы отмечают, что аминоацилирование N-концевой аминогруппы аминокислотного остатка антибиотика не приводит к значительному увеличению *in vitro* активности по отношению к стафилококкам и энтерококкам, но в ряде случаев наблюдается резкое повышение активности против коагулазотрицательных стафилококков (табл. 3).

Герман с сотр. [24] синтезировали N-ацильные производные агликона природного антибиотика А-40926 (рис. 3), проявляющего активность как в отношении грамположительных микроорганизмов, так и в отношении грамотрицательных бактерий *Neisseria gonorrhoeae*. Результаты работы отражены в схеме 3 и табл. 4.

Ни одно из полученных производных не проявило бо́льшей активности, чем исходный агликон в отношении *Neisseria gonorrhoeae*. Важно также отметить, что введе-

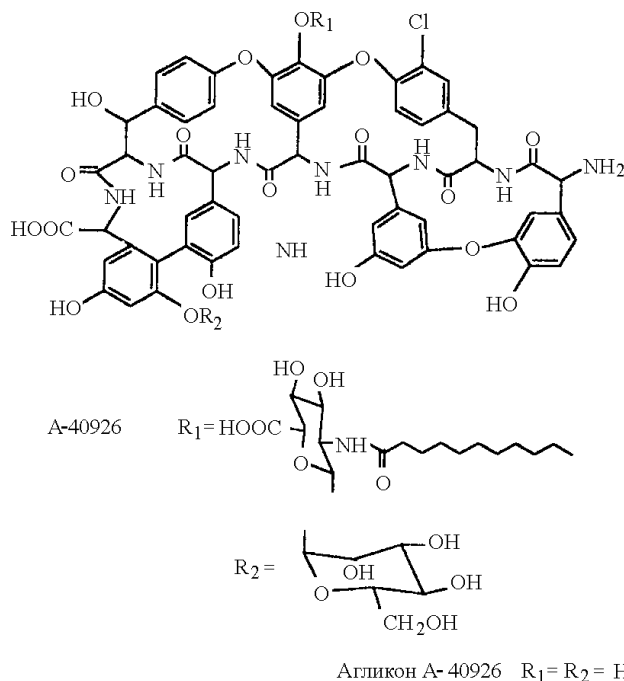


Рис. 3. Структура антибиотика А-40926 и его агликона

Схема 4

Ацилирование эремомидина хлорангидами уксусной и пеларгоновой кислот

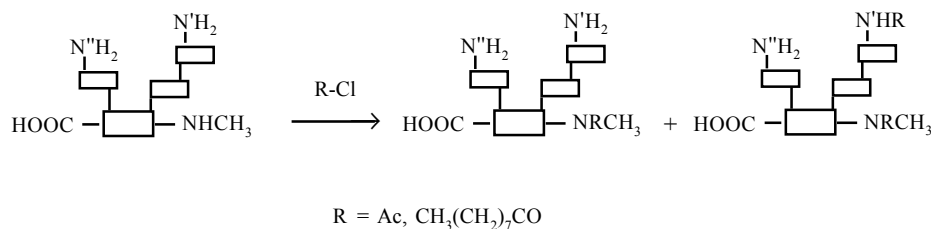


Таблица 3

Антибактериальная активность *in vitro* N-амино-ацильных производных антибиотика тейкопланина А-2-2 и его агликона (МПК, мкг/мл)

Тест-микроб / Соединение	МПК (мкг/мл)					
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermis</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>
СТА	0,25	8,0	8,0	0,125	0,125	>128
Ацетил	0,5	8,0	8,0	0,125	1,0	>128
СТА	0,25	4,0	4,0	0,063	0,125	>128
Gly-СТА	0,5	1,0	4,0	0,063	0,25	>128
L-Lys-СТА	0,5	4,0	8,0	0,063	0,25	>128
D-Lys-СТА	1,0	32	64	0,125	0,5	>128
L-Gln-СТА	0,125	0,063	0,25	0,125	0,125	64
ТД	0,125	0,125	0,5	0,125	0,5	>128
Ацетил-ТД	0,25	0,125	0,5	0,5	0,25	>128
Gly-ТД	0,125	0,063	0,25	0,125	0,125	32
L-Lys-ТД	0,125	0,125	0,5	0,125	0,25	64
D-Lys-ТД	0,25	0,125	1	0,25	0,5	>128
L-Gln-ТД	—	—	—	—	—	—

Таблица 4

**Антибактериальная активность *in vitro* N-ацильных производных агликона А-40926
МПК (мкг/мл)**

Соединение Тест-орг.	А-40926	Агликон	X	XI	XII	XIII
<i>S. aureus</i>	0,13	0,13	0,25	0,25	0,5	0,25
<i>S. epidermis</i>	0,13	0,13	0,5	0,25	0,5	0,13
<i>S. haemolyticus</i>	4,0	0,5	4,0	4,0	16	1,0
<i>S. pyogenes</i>	0,03	0,5	0,13	1,0	0,13	0,25
<i>E. faecalis</i>	0,13	0,25	1,0	2,0	4,0	1,0
<i>E. coli</i>	>128	128	–	>128	>128	>128
<i>Neisseria g.</i>	0,5	16	64	4,0	128	64

ние сульфатной группы, изменяющее суммарный заряд молекулы, не увеличивало антибактериальной активности антибиотика. При ацилировании эремомицина (рис. 1, б) хлорангидридами уксусной и пеларгоновой кислот [25] были получены соответственно N-моно-ацетил-эремомицин, N,N'-ди-ацетил-эремомицин и N-моно-пеларгонил-эремомицин (схема 4). Показано, что первой в реакцию ацилирования вступает аминогруппа остатка N-метиллейцина.

Изучение биологической активности производных на штаммах *B. subtilis*, *S. aureus* позволило авторам сделать вывод, что при введении ацильных заместителей в молекулу эремомицина активность в отношении грамположительных микроорганизмов снижается на 1–2 порядка, причем резко уменьшается при степени замещения >1 (табл. 5).

Для введения в молекулу антибиотика ванкомицина (рис. 1, а) различных алифатических и ароматических остатков, сходных с остатками, обнаруженными в природных липогликопептидах, например в тейкопланине (рис. 2, б), Нагараян с сотр. [26] использовали в качестве ацилирующих агентов 2,4,5-трихлорфенильные эфиры (ТСР) ароматических и алифатических кислот. В результате получены три серии производных: N-моноацильные производные по остатку ванкозамина (XIV), моноацильные производные по N-концевой группе остатка N-метиллейцина (XV) и N,N'-диацильные по обеим аминокруппам (XVI) (схема 5).

Таблица 5

Антибактериальная активность *in vitro* производных эремомицина в сравнении с эремомицином и ванкомицином

Соединение Тест-микроб	<i>B. subtilis</i> , МПК, мкг/мл	<i>S. aureus</i> , МПК50, мкг/мл
Эремомицин	0,08	0,5
N-моно-ацетил-эремомицин	4,0	–
N,N'-ди-ацетил-эремомицин	>48	–
Ванкомицин	0,16	2,0

Соединения XIV ряда оказались на порядок активнее XV и XVI. Причем наибольшую активность среди серии XIV показали арилатильные производные.

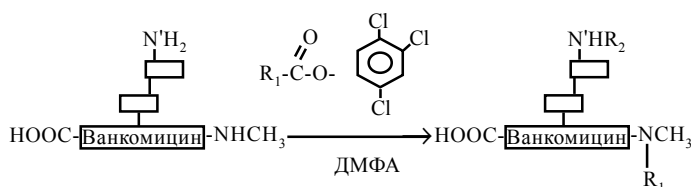
Анализ литературных данных позволяет предположить, что ацилирование аминокрупп антибиотиков-гликопептидов не приводит к увеличению антимикробной активности по сравнению с исходными препаратами, а в ряде случаев существенно ее снижает, особенно при введении в молекулу групп кислого характера [20, 27]. По-видимому, это связано с тем, что в результате ацилирования уменьшается основность молекулы и как следствие средство антибиотика к дипептидному фрагменту D-Ala-D-Ala. Введение в молекулу антибиотика-далбагептида гидрофобных радикалов определенных размеров позволяет не только сохранить антимикробную активность и преодолеть резистентность, но и расширить спектр действия препарата [28, 29, 30, 31]. По-видимому, это может быть обусловлено изменившимся механизмом действия антибиотика, когда главную роль играет связывание не с D-Ala-D-Ala, а с мембранными структурами мишени (гидрофобный радикал выступает в роли мембранного якоря).

Алкилирование

На основе антибиотика эремомицина (рис. 1, б) методом восстановительного алкилирования уксусным ангидридом в присутствии боргидрида или цианборгидрида натрия получены N-моно-, N,N'-ди- и N,N',N''-триэтильные производные по аминокруппам [25]. Установлено, что последовательно образуются N-этил-эремомицин, N,N'-диэтилэремомицин, N,N',N''-триэтилэремомицин. Первой в

Схема 5

Ацилирование ванкомицина с помощью ТСР



XIV – R₁ = H, R₂ = R-CO-

XV – R₁ = R-CO-, R₂ = H

XVI – R₁ = R₂ = R-CO-

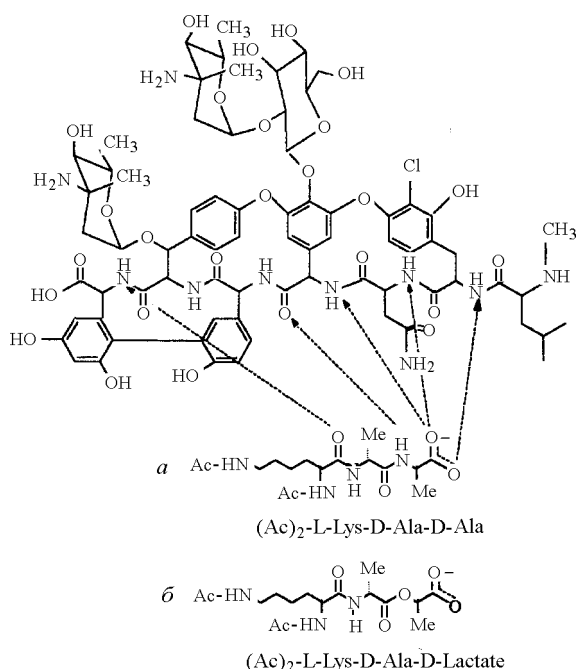


Рис. 4. Схема связывания антибиотика эремомицина с моделями С-концевого фрагмента предшественника пептидогликана бактериальной стенки (стрелками обозначены водородные связи)

Схема 6

Восстановительное алкилирование эремомицина

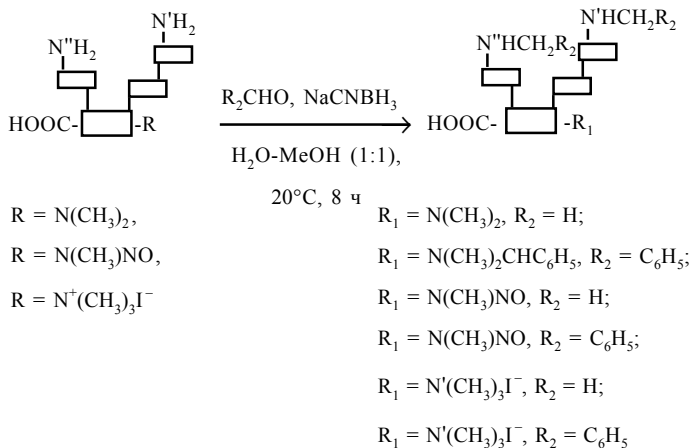
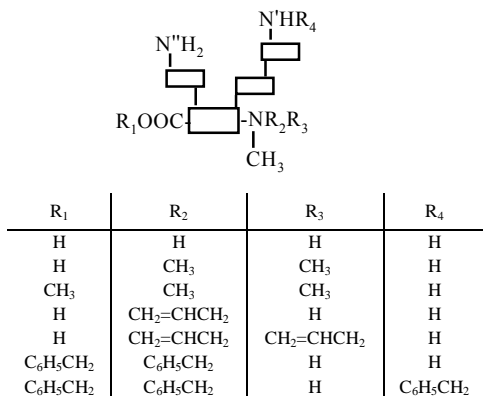


Схема 7

Продукты реакции эремомицина с алкил- и арилгалогенидами



реакцию вступает аминогруппа аминсахара (эремозамина) дисахаридной ветви, затем N-концевая аминогруппа пептида и в последнюю очередь – аминогруппа эремозамина, связанного непосредственно с агликоном. Антибактериальная активность полученных соединений снизилась незначительно по сравнению с исходным антибиотиком (табл. 6).

В работе [32] было продолжено изучение реакции восстановительного алкилирования эремомицина, а также ранее синтезированных [14] N-нитрозоэремомицина и N,N'-димитилэремомицина [25]. Обработкой исходного соединения соответствующими альдегидами в присутствии цианборгидрида натрия в водном метаноле получены N,N',N''-тримитилэремомицин, N,N',N''-трибензил-эремомицин, N,N'-димитил-N-нитрозоэремомицин, N,N'-дибензил-N-нитрозоэремомицин, N,N,N',N'-тетрамитилэремомицин, N,N'-дибензил-N,N'-димитилэремомицин (схема 6). Условия селективного протекания реакции подобрать не удалось. Алкилирование происходило одновременно по всем аминогруппам.

Данные по антибактериальной активности показали, что введение в молекулу эремомицина алкильных заместителей по всем трем аминогруппам одновременно приводит к снижению активности, тогда как активность N,N'-дибензил-, N-нитрозоэремомицина и N,N'-дибензил-, N,N'-димитилэремомицина равны или меньше в два раза активности исходного антибиотика.

В отличие от восстановительного алкилирования реакция эремомицина с алкилгалогенидами в щелочной среде приводит в основном к алкилированию остатка N-метиллейцина [14]. Полученные производные (схема 7) в 4–8 раз менее активны, чем эремомицин в отношении метициллин-устойчивых стафилококков и неактивны в отношении ванкомицин-устойчивых энтерококков.

Сотрудниками фирмы «Eli Lilly» [33, 34] проводилась модификация аналога эремомицина, антибиотика А-82846В, отличающегося от эремомицина наличием атома хлора в ароматическом ядре 6 (рис. 5). Показано, что также как и в случае эремомицина [25, 32], только

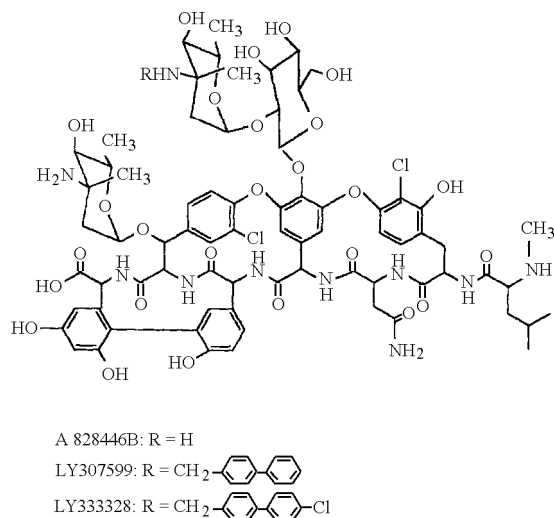


Рис. 5. N-алкильные производные А-82846В

моноалкилирование аминокруппы в дисахариде дает наиболее активные производные антибиотика в отношении энтерококков и стафилококков. Оказалось, что наибольшей активностью обладает производное LY 307599, содержащее *n*-фенилбензильную группу, и LY 333328, содержащее *n*-хлорфенилбензильную группу (рис. 5). Эти производные сохраняли высокий уровень активности в отношении метициллин-устойчивых и коагулазонегативных стафилококков и, что особенно важно, были активны в отношении различных ванкомицин-устойчивых энтерококков. Их активность к этим штаммам возросла на два порядка по сравнению с родительским препаратом [табл. 7].

Было показано, что производные такого типа действительно ингибируют синтез пептидогликана бактериальной стенки, не связываясь при этом с рецептором N-ацил-D-Ala-D-Lactate. По-видимому, главную роль в данном случае играет не сродство антибиотика к дипептиду, а взаимодействие с другими компонентами мишени, в частности с мембранными структурами (боковая цепь выступает в роли мембранного якоря) и образование димеров [11, 30, 33, 34].

Восстановительное алкилирование ванкомицина позволило синтезировать ряд производных более активных *in vitro*, чем исходный антибиотик. Так, например, N'-бензил-, N'-децил- и N'-*n*-бутилоксиванкомицины, замещенные по аминокруппе аминсахара (ванкозамина), по активности *in vitro* на порядок превосходили ванкомицин и проявили активность по отношению к ванкомицин-устойчивым энтерококкам. Показано, что моноалкилирование по остатку ванкозамин дает наиболее активные производные [35].

Большинство алкилированных производных тейкоплагина (рис. 2, б), его агликона (TD) и различных псевдоагликонов – продуктов частичного дегликозилирования – ТВ, ТС и т.д. (рис. 6) сохраняют активность, сравнимую с исходным антибиотиком [36] в опытах *in vitro* и *in vivo*. Увеличение активности в отношении ряда микроорганизмов наблюдалось только в случае N-монолаурил (ТВ – продукт частичного дегликозилирования тейкоплагина (рис. 6)) и N-моно-октил-ТС (ТС – продукт частичного дегликозилирования тейкоплагина (рис. 6) (табл. 8) [37]. Алкилированием с помощью бензилбромид в присутствии триэтиламина получено N-бензильное производное агликона А-40926, аналога тейкоплагина (рис. 3) [24]. Активность полученного производного ока-

залась равной активности исходного агликона (табл. 4) в отношении *S. aureus*, *S. haemolyticus* и в два раза превосходила активность агликона в отношении и *S. pyogenes*.

Некоторые другие методы модификации свободных аминокрупп

Были изучены реакции карбамоилирования и нитрозирования (схема 8) эремомицина [14]. При взаимодействии эремомицина с NaNCO в диметилсульфоксиде в присутствии уксусной кислоты были получены N-карбамоилэремомицин и N,N'-дикарбамоилэремомицин. Порядок замещения аминокрупп совпадал с порядком замещения при ацилировании. Активность N-монопроизводного была на порядок ниже активности исходного антибиотика. N,N'-дипроизводное оказалось неактивным.

Основной продукт реакции нитрозирования – N-нитрозопроизводное по N-концевой аминокруппе пептидного ядра. Активность производного в отношении *B. subtilis* исходного антибиотика в два раза ниже активности.

Реакцией тейкоплагина (СТА) (рис. 2, б) и его агликона (TD) (рис. 6) с изотиоцианатами при последующем S-алкилировании были получены производные тиомочевин (TU) и солей изотиомочевин (ITUS) [38]. TU- и ITUS-производные сохраняли активность *in vitro* против грамположительных бактерий близкую к активности исходных антибиотиков.

Высокая активность TU-производных, по всей вероятности, обусловлена их возросшей способностью к диффузии через клеточную стенку.

Поскольку свободные аминокруппы антибиотиков-далбагептидов непосредственно участвуют в связывании молекулы с дипептидным фрагментом D-Ala-D-Ala (рис. 4), их модификация оказывает существенное влияние на биологическую активность препарата. Причем модификация аминокрупп, направленная на снижение основности молекулы антибиотика в целом, приводит к уменьшению антимикробной активности, тогда как увеличение суммарного положительного заряда, очевидно, благоприятствует более быстрому и прочному связыванию антибиотика с поверхностной оболочкой клетки, содержащей кислые группировки. В ряде случаев введение гидрофобных радикалов в молекулу антибиотика способствует возрастанию активности и преодолению резистентности клинических штаммов бактерий.

Таблица 6

Антибактериальная активность *in vitro* производных эремомицина в сравнении с эремомицином и ванкомицином (МПК, мкг/мл)

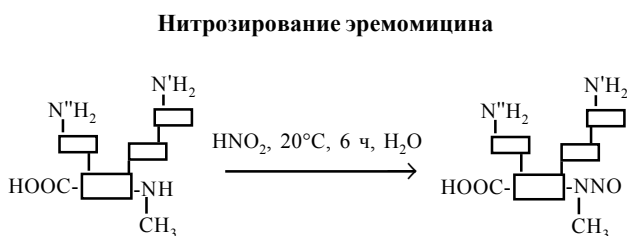
Соединение \ Тест-организм	Эремомицин	Ванкомицин	N-этил-эремомицин	N,N,N'-триэтил-эремомицин
<i>B. subtilis</i>	0,08	0,16	0,33	0,16
<i>S. aureus</i>	0,5	2,0	2,0	2,0

Таблица 7

Антибактериальная активность *in vitro* и *in vivo* LY 307599 (МПК, мкг/мл)

Тест-Организм	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermis</i>	<i>S. haemolyticus</i>	Ванкомицин-устойчивые энтерококки	<i>S. pyogenes</i>
<i>In vitro</i>					
А82846В	50,6	50,6	0,25	64–16	н.а.
LY 307599	0,125	0,25	–	3,6	0,06
<i>In vivo</i>					
LY 307599	0,25	–	–	–	0,06

Схема 8



Модификация карбоксильной группы

Карбоксильная группа непосредственно не участвует в связывании антибиотиков-далбагептидов с концевым фрагментом D-Ala-D-Ala. Ее модификация в ряде случаев позволяет получить производные более активные, чем исходный антибиотик. В основном это сложные эфиры и амиды. Следует отметить, что увеличение суммарного заряда и липофильности производного приводит в большинстве случаев к возрастанию активности.

Амиды

Метил- и этиламиды агликона и псевдоагликонов тейкопланина (ТВ и ТС) (рис. 6) были синтезированы при взаимодействии цианметиловых активированных эфиров ТВ и ТС с метиламином и с этиламином соответственно [39, 40] (схема 9).

Активность метиламидов агликонов *in vitro* была равна активности исходных антибиотиков. Метиламид тейкопланина превосходил по активности исходный антибиотик против стафилококков и обнаружил активность в отношении грамотрицательных бактерий: МПК₅₀ (*E. coli*) 32 мкг/мл (для тейкопланина > 128 мкг/мл). Получена серия амидных производных СТА и TD [41, 42]



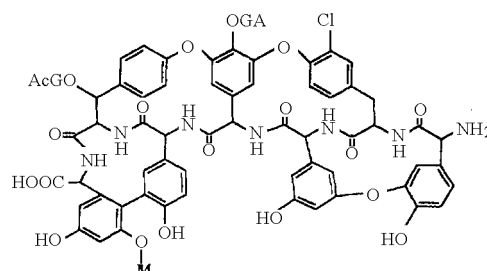
где Z = NH₂, NH-алкил, NH-алкиламин, NH-алкиламиноалкил, NH-полиалкиламин, N,N-диалкил, X = Y = H. Среди СТА амидов наиболее активным оказался амид MDL 62873 (мидепланин), Z = NH(CH₂)₃N(CH₃)₂, который сохранял высокий уровень *in vitro* и *in vivo* активности в отношении грамположительных микроорганизмов, имел высокую активность в отношении коагулазотрицательных

стафилококков и, что особенно важно, обнаружил активность в отношении ванкомицин-устойчивых энтерококков (табл. 9).

Из серии амидов агликона TD наиболее интересными оказались производные MDL 62766 и MDL 62708, Z = -NH-(CH₂)₃-NH-(CH₂)₃-NH-(CH₂)₃-NH₂ и -NH-(CH₂)₃-N((CH₂)₃-NH₂)₂ соответственно. Их активность *in vitro* была сравнима с MDL 62873 в отношении грамположительных кокков, к тому же эти производные проявляли некоторую активность в отношении грамотрицательных бактерий. У наиболее активного амида MDL 62766 значения МПК составили от 0,25 до 8 мкг/мл для клинических изолятов *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Salmonella*. Это свидетельствует о некотором изменении механизма действия TD, его способности проникать через внешнюю мембрану бактериальной клетки [39].

Получен ряд амидов N-алкил- и N,N'-диалкил-тейкопланина и его агликона [43, 44]. Все синтезированные производные сохраняли активность в отношении грамположительных бактерий, сравнимую с активностью исходных антибиотиков. Например, для производного СТА, где Z = NH(CH₂)₃N(CH₃)₂, X = H, Y = CH₂OCH₂CH₂OCH₃, МПК изменялась в интервале 0,06–4,0 мкг/мл (*S. aureus* и т. д.). Увеличение активности наблюдалось также для амидов N-гидроксибутил-СТА и TD.

Путем конденсации R-ψI (34-деацетил-34-деокси-тейкопланина) (рис. 6) с первичными аминами были получены соответствующие амиды [33]. Наиболее активным оказался амид с разветвленной полиаминной ветвью -NH(CH₂)₂N[(CH₂)₃-NH₂]₂. Значения его МПК для *S. pyogenes* менялись в пределах от 0,004 до 0,016 мкг/мл,



ТВ: GA=H, M= маннозил, AcG = N-ацетилглюкозамин
 ТС: GA=M= H, AcG = N-ацетилглюкозамин
 TD: GA=M= AcG = H

Рис. 6. Продукты частичного дегликозирования тейкопланина А2-2

Таблица 8

Антибактериальная активность *in vitro* N-алкильных производных СТА в сравнении с исходными антибиотиками (МПК, мкг/мл)

Тест-микроб \ Соединение	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermis</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>
СТА	0,25	0,25	8,0	0,125	0,125	>128
ТВ	0,25	0,25	8,0	0,5	2,0	64
ТС	0,5	0,125	0,125	0,5	1,0	>128
N-(<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅)-ТВ	2,0	0,125	–	0,063	2,0	>128
N-(<i>n</i> -C ₈ H ₁₇)-ТС	0,063	0,063	0,5	0,063	0,063	>128

тогда как для всех амидов СТА МПК $\geq 0,06$ мкг/мл *in vitro*. Все полученные амиды R-ψI, в отличие от аналогичных амидов тейкопланина, проявляли активность в отношении ванкомицин-устойчивых энтерококков.

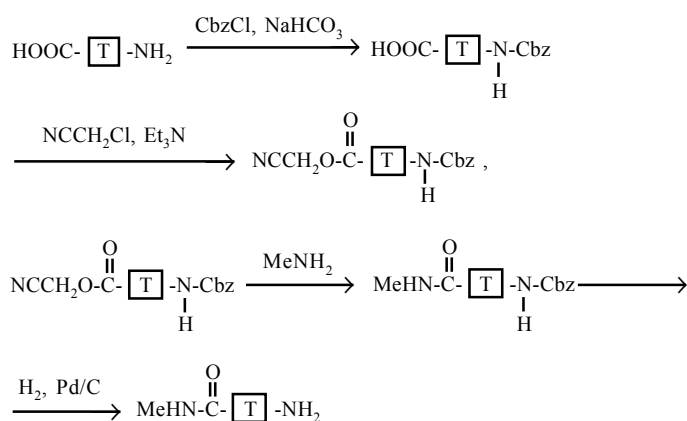
Методом активированных эфиров синтезированы N⁶³-амид и метиламид агликона антибиотика А-40926 (рис. 3), аналога тейкопланина [24]. Активность производных близка к активности исходного антибиотика. Амиды А-40926 с восстановленной карбоксильной группой у сахарного остатка (MDL 63246 и MDL 63042) (рис. 7) [37] оказались значительно более активны *in vitro*, чем текопланин и ванкомицин в отношении большого числа стафилококков, включая коагулаз-отрицательные стафилококки, и проявляли активность в отношении ванкомицин-устойчивых энтерококков (табл. 9).

MDL 63246 и MDL 63042 проявляли более высокую активность *in vivo* в отношении *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, чем тейкопланин и ванкомицин (табл. 10).

Обработкой эремомицина дифенилфосфорилазидом (ДФФА) и соответствующим амином или его солью в присутствии триэтиламина в диметилсульфоксиде получена серия амидов [14, 45] (схема 10).

Схема 9

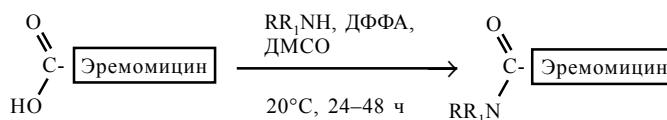
Синтез Cbz-замещенных цианметилвых эфиров и метиламидов тейкопланинов





T = СТА, ТВ, ТС, TD

Схема 10

Получение амидов эремомицина

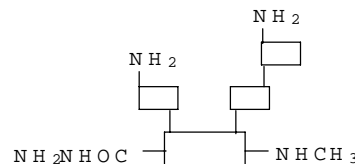


R = -NH₂, R₁ = H; R = R₁ = H; R = -CH₃, R₁ = H; R = -CH₂C₆H₅, R₁ = H; RR₁N = ; RR₁N = 

Активность *in vitro* этих производных была близка к активности эремомицина.

Производные амидного типа

При обработке эремомицина гидразином в метаноле при 37° в течение 6 ч был получен гидразид эремомицина [14, 45].



Активность этого соединения по сравнению с исходным антибиотиком уменьшилась в четыре раза в отношении *B. subtilis* и *S. aureus* в опытах *in vitro*. В ходе изучения тейкопланина и его агликона [49] были получены гидразиды агликона тейкопланина (TD): (Z = NH-NH₂; NH-NH-алкил, N-алкил-NH-алкил, NH-N,N-диалкил, N-алкил-N,N-диалкил). Биологические испытания показали, что положительно заряженные производные по карбоксильной группе в основном более активны, чем исходный агликон в отношении грамотрицательных бактерий.

Сложные эфиры

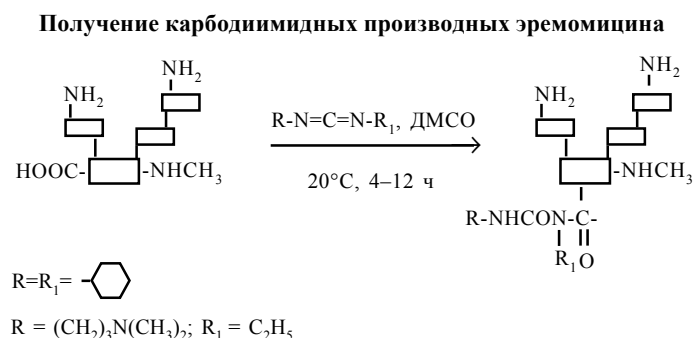
При обработке СТА метанолом, этанолом и *n*-бутанолом, насыщенными сухим хлористым водородом, получены, соответственно, метиловый, этиловый и *n*-бутиловый эфиры ТС и TD. В этих условиях реакции этерификации предшествовало отщепление N-ацилглюкозамина и остатка маннозы [48]. Чтобы избежать дегликозилирования, метиловые эфиры СТА и ТВ синтезировали путем взаимодействия карбоксильной группы N-Cbz защищенного СТА

Таблица 9

Антибактериальная активность *in vitro* мидепланина в сравнении с тейкопланином и ванкомицином (МПК, мкг/мл)

Соединение \ Бактерии	Мидепланин	Тейкопланин	Ванкомицин
<i>S. aureus</i>	0,25–0,5	0,25–0,5	0,5–4
<i>S. epidermis</i>	0,06–0,5	0,25–32	1–2
<i>S. haemolyticus</i>	0,125–4	0,25–64	0,5–4
<i>E. faecalis</i>	0,06–0,5	0,13	0,5–4
<i>E. faecium Van B</i>	0,06–0,5	0,13–4	8–1024

Схема 11



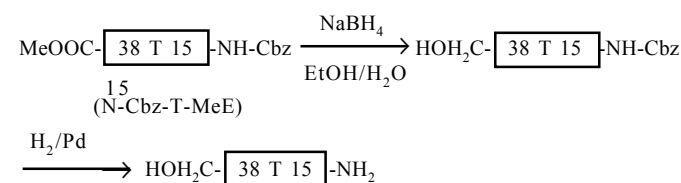
Получены 38-декарбоксо-38-гидроксиметилпроизводные Т (СТА, ТВ, ТС и TD) путем восстановления эфирной группы $\text{N}^{15}\text{-Cbz-T-MeE}$ -соединений боргидридом натрия в этаноле с последующим снятием N-концевой защиты (схема 12) [50].

Восстановление карбоксигруппы привело в случае НМ-СТА к увеличению активности в отношении стафилококков даже по сравнению с СТА-МеЕ, и к появлению активности в отношении грамотрицательных микроорганизмов, в то время как НМ-производные ТВ и TD сохранили *in vitro* активность, близкую к активности исходных антибиотиков.

Тейкопланины с восстановленной карбоксильной группой были значительно более активны *in vivo*, чем алкильные и арильные эфиры и исходные метиловые эфиры (табл. 11).

Большинство эфиров агликона антибиотика А-40926 может быть получено непосредственно при взаимодействии антибиотика с соответствующим спиртом в присутствии кислоты [24]. Авторы синтезировали ряд сложных эфиров агликона А-40926.

Схема 12
Получение 38-декарбоксо-38-гидроксиметилпроизводных Т (СТА, ТВ, ТС, TD).



или ТВ с йодистым метилом (таким же образом могут быть получены и другие сложные эфиры).

Метиловые эфиры (МеЕ) СТА, ТВ и TD сохранили такую же активность *in vitro*, как и исходные антибиотики, тогда как ТС-МеЕ оказался значительно более активным, чем ТС в отношении большинства грамположительных кокков. Более липофильный бензиловый эфир TD, полученный по той же схеме, был, по крайней мере, в два раза активнее, чем исходный антибиотик в отношении *E. coli*, а у 2-бромэтилового эфира обнаружена активность в отношении *Proteus vulgaris* (МПК 32 мкг/мл) и *Pseudomonas aeruginosa* (МПК 64 мкг/мл). Все эфиры проявляли малую активность *in vivo* на мышах, вероятно, из-за их плохой растворимости в воде при физиологических значениях pH.

	1	2	3	4
R ₁	OCH ₃	ОНС ₂ H ₅	OC ₃ H ₇	O(CH ₂) ₂ OH
R ₂	H	H	H	H
	5	6	7	
R ₁	O(CH ₂) ₄ OH	OC ₃ H ₆ Br	OC ₃ H ₆ Br	
R ₂	H	Bzl	H	

В случае производных 1, 3–6 активность *in vitro* в отношении грамположительных стафилококков по сравнению с исходным препаратом практически не изменилась, а для 2 и 7 в среднем увеличилась в два раза, соединение 2 также проявило некоторую активность в отношении *E. coli* (32 мкг/мл).

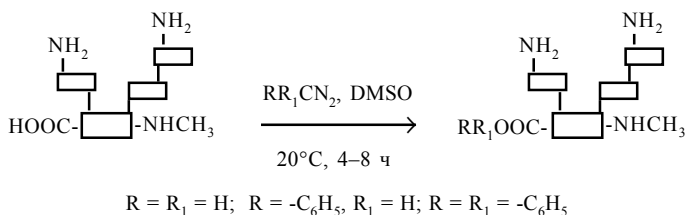
Для оптимизации условий синтеза сложных эфиров другого антибиотика-гликопептида – эремоницина применяли метод этерификации с помощью диазоалканов [46, 47]. При введении в реакцию с эремоницином избытка диазометана, фенилдиазометана или дифенилдиазометана были получены соответственно метиловый (I)

Т а б л и ц а 10

Антибактериальная активность *in vitro* MDL 63246 и MDL 63042 в сравнении с тейкоплатином и ванкомицином (МПК, мкг/мл)

Антибиотик \ Тест-микроб	MDL 63246	MDL 63042	Тейкоплатин	Ванкомицин
<i>S. aureus</i>	0,13 0,5	<0,03 0,13	0,25 0,5	0,5 4
<i>S. epidermis</i>	<0,03 0,5	<0,03 0,25	0,25 32	1 2
Другие коагулаз-отрицательные стафилококки (37)	<0,03 0,5	<0,03 0,25	0,13 4	0,5 2
<i>E. faecium</i>	0,13 1	0,03 0,25	0,13 0,5	0,5 4
<i>E. faecium Van B</i>	0,06 1	0,06 0,5	0,13 1	0,25 2
<i>S. pyogenes</i>	0,13 0,5	0,06 0,5	0,13 4	1 1024
<i>S. pyogenes</i>	<0,03	<0,03	<0,03	0,25 0,5
<i>S. pneumoniae</i>	<0,03	<0,03	<0,03 0,06	0,5 2

С х е м а 13

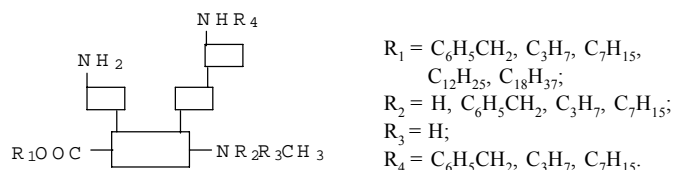


(его не удалось получить с помощью диметилсульфата), бензиловый (2) и дифениловый (3) эфиры (схема 13).

Метилирование фенольных групп происходило как побочная реакция. В случае фенол- и дифенилдиазометана образование побочных продуктов было невелико, видимо, из-за пространственных затруднений. Активность производных незначительно уменьшилась по сравнению с исходным эремомицином (табл. 13).

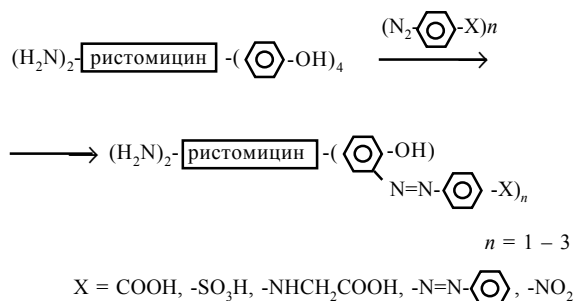
Среди эфиров эремомицина заметное снижение активности происходит с увеличением объема заместителей. Эта зависимость подтверждается результатами взаимодействия эремомицина с некоторыми алкилгалогенидами [14]. Порядок замещения функциональных групп эремомицина определяется природой исходного алкилгалогенида. Так, при алкилировании эремомицина йодистым метилом или йодистым аллилом предпочтительно замещалась N-концевая аминогруппа пептида вплоть до образования четвертичных солей, а при взаимодействии эремомицина с хлористым бензилом образовывались бензиловый эфир N-бензилэремомицина и бензиловый эфир N,N'-добензилэремомицина в соотношении 2:1. Активность *in vitro* бензиловых производных была несколько ниже исходной, причем дизамещенное по аминогруппе производное оказалось менее активным, чем монозамещенное. При алкилировании алкилгалогенидами, которые имеют более низкую реакционную способность, замещение происходило в первую очередь по карбоксильной группе, затем по аминогруппе пептида и наконец по аминогруппе эремозамина дисахаридной ветви. Были подобраны условия селективного протекания реакции по карбоксильной группе.

Получены следующие производные:



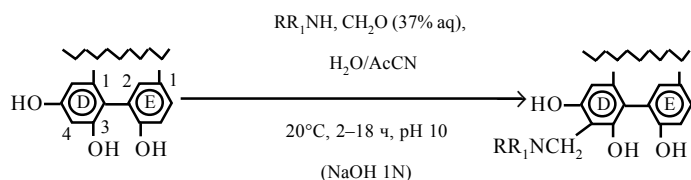
С х е м а 14

Модификация ристомицина А путем азосочетания



С х е м а 15

Аминотетилирование эремомицина



$$\begin{array}{l} \text{NRR}_1 = \text{NH}_2, \text{NHC}_7\text{H}_{15}, \text{NHC}_9\text{H}_{19}, \text{NHC}_{10}\text{H}_{21}, \text{NHC}_{12}\text{H}_{25}, \text{NHC}_{18}\text{H}_{37}, \\ \text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_3, \text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2, \text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}, \\ \text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2(\text{CHOH})_4\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$$

Таблица 11

Антибактериальная активность *in vivo* MDL 63246 и MDL 63042 в сравнении с тейкоплатином и ванкомицином (МПК, мкг/мл)

Антибиотик \ Тест-микроб	MDL 63246	MDL 63042	Тейкоплатин	Ванкомицин
<i>S. aureus</i>	0,06	0,03	0,5	0,5
<i>E. faecalis</i>	0,06	0,06	4	–
<i>S. pyogenes</i>	0,016	0,016	0,03	0,13
<i>S. pneumoniae</i>	0,016	0,08	0,06	0,5

Таблица 12

Антибактериальная активность *in vivo* метиловых эфиров (MeE) и декарбоксигидроксиметил-тейкоплатинов (НМ) (МПК, мкг/мл)

Соединение \ Тест-микроб	СТА	ТВ	ТС	ТД	MeE				НМ			
					СТА	ТВ	ТС	ТД	СТА	ТВ	ТС	ТД
<i>S. aureus</i>	0,125	0,25	0,5	0,063	0,5	0,25	0,125	0,063	0,063	0,5	0,25	0,063
<i>S. epidermis</i>	0,25	0,25	0,125	0,016	0,25	0,25	0,032	0,032	0,063	0,5	0,063	0,063
<i>S. pyogenes</i>	0,063	0,063	0,5	1	0,125	0,063	0,25	0,125	0,125	0,063	1	0,125
<i>E. faecalis</i>	0,125	2	1	0,125	0,25	2	0,25	0,125	0,125	2	2	0,25
<i>E. coli</i>	>128	>12	>12	64	>128	>128	>12	128	16	>12	>12	>12

Таблица 13

Антибактериальная активность *in vitro* эфиров эремомидина (МПК, мкг/мл)

Антибиотик \ Тест-микроб	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>
Эремомидин	0,08	0,5
1	0,32	1,0
2	0,64	4,0
3	0,64	4,0

Обнаружено, что наибольшей активностью обладают производные с малообъемными заместителями.

Модификация ароматического ядра антибиотиков далбагептидов

Молекулу антибиотика ристомицина А модифицировали по ароматическим ядрам с помощью реакции азосочетания, вводя заместители, имеющие различные стерические размеры и заряд [21]. В качестве диазокомпонентов использовали диазониевые соли *n*-аминобензойной, сульфаниловой и *N*-(*n*-аминобензоил)глутаминовой кислот, *n*-аминобензола и *n*-нитроанилина. Реакцию проводили в пиридин-ацетатном буфере с рН 6,5. В зависимости от соотношения реагентов получали производные с разной степенью замещения (схема 14).

Антимикробная активность полученных производных была на порядок меньше по сравнению с исходным антибиотиком.

Новый тип химической модификации эремомидина, позволивший синтезировать производные с улучшенными антибактериальными свойствами, был разработан авторами [48]. С помощью аминотетирования (реакция Манниха) эремомидина были получены производные по положению D₄ ароматического кольца актиноидиновой кислоты. Реакция протекала по схеме 15.

Показано, что существует зависимость между длиной цепи алифатических алкильных заместителей алкиламинометил-производных эремомидина и их активностью. Как в случае *N'*-ацил- и *N'*-алкил-эремомидинов, замещенных по остатку эремомидина дисахаридной ветви [32], наибольшая активность наблюдалась у производного, содержащего десять атомов углерода в *NRR*₁-группе, как в отношении некоторых стафилококков и стрептококков, так и в отношении ванкомицин-устойчивых энтерококков, в то

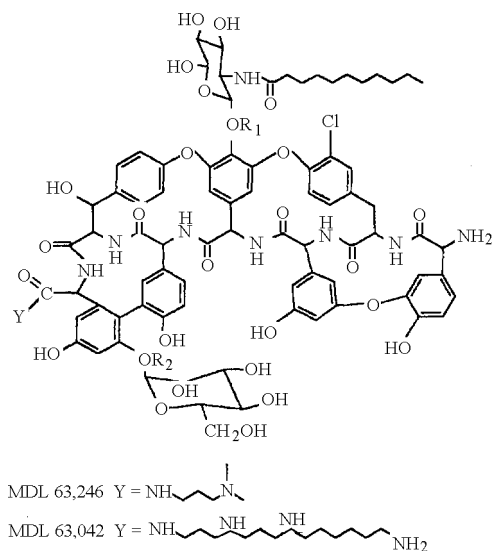


Рис. 7. Структуры MDL 63246 и MDL 63042

время как уменьшение или увеличение числа углеродных атомов, приводило к снижению активности относительно C_{10} -производных.

Необходимо отметить, что производное $NHC_{10}H_{21}$ проявляло значительную активность (16 мкг/мл) в отношении грамотрицательных *Neisseria gonorrhoeae* ISM 68/126 и в отношении ванкомицин-устойчивых энтерококков (8 мкг/мл против *E. faecalis* и *E. faecium*), тогда как другие полученные соединения были неактивны в отношении этих бактерий.

Остальные производные имели сходную или даже бо́льшую активность, чем исходный антибиотик, в отношении

клинического изолята *S. epidermis*, но большинство оказало менее активно в отношении к *S. aureus*.

Таким образом, анализ литературных данных, накопленных более чем за десять лет работы по модификации антибиотиков-далбагептидов, показывает, что наиболее перспективными направлениями в области синтеза новых активных препаратов являются модификации ароматического кольца аминокислоты 7 (актиноидиновой), С-конца пептидного ядра антибиотиков (амидирование) и восстановительное алкилирование аминогрупп. Причем большое значение имеет баланс между липофильностью вводимых заместителей и основностью полученных соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гейл Э., Кандлифф Э., Рейнольдс П., Ричмонд М., Уоринг М. Молекулярные основы действия антибиотиков. М., 1975.
2. Антибиотики-полипептиды / Под ред. Н.С.Егорова. М., 1987.
3. Parenti F., Cavalleri B. // Drugs of future. 1990. **15**. P. 57.
4. Cavalleri B., Parenti F. Glycopeptides (dalbaheptides) Encyclopedia of Chem. Technology. 1992. **2**. P. 995.
5. Франклин Т., Сноу Дж. Биохимия антимикробного действия. М., 1984.
6. Barna J.C.J., Williams D.H. // Ann. Rev. Microbiol. 1984. **38**. P. 339.
7. Reynolds P.E. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1989. **8**. P. 943.
8. Selva E., Goldstein B.P., Ferrari P. et al. // J. Antibiotics. 1988. **41**. P. 1243.
9. Nagarajan R. // Antimicrob. Agents Chemother. 1991. **35**. P. 605.
10. Allen N.E., Hobbs J.N. // FEMS Microbiol. Lett. 1995. **132**. P. 107.
11. Тренин А.С., Олсуфьева Е.Н. // Биоорг. хим. 1997. **23**. С. 851.
12. Гаузе Г.Ф., Бражникова М.Г., Ломакина Н.Н., Бердникова Т.Ф., Федорова Г.Б. и др. // J. Antibiotics. 1989. **42**. P. 1790.
13. Гаузе Г.Ф., Бражникова М.Г., Ломакина Н.Н. и др. // Антибиотики и химиотерапия. 1989. **34**. С. 348.
14. Павлов А.Ю. Химическая модификация гликопептидного антибиотика эремомидина. // Дис. ... канд. хим. наук. М., 1993.
15. Pavlov A.Y., Berdnikova T.F., Olsufyeva E.N., Lazhko E.I., Malkova I.V., Preobrazhenskaja M.N., Testa R.T., Peterson P.J. // J. Antibiotics. 1993. **46**. P. 1731.
16. Ломакина Н.Н. // Дис. ... канд. хим. наук. М., 1969.
17. Ломакина Н.Н., Катруха Г.С., Бражникова М.Г., Силаев А.Б., Трифонова Ж.П., Диарра Б. // Антибиотики. 1982. **27**. С. 8.
18. Рак К., Бода З., Старичкай Ф. // Антибиотики. 1980. **25**. С. 595.
19. Катруха Г.С., Смирнова И.Г., Трифонова Ж.П., Смянова Г.И., Федорова Г.Б. // Антибиотики и медицинская биотехнология. 1986. **31**. С. 588.
20. Смирнова И.Г., Катруха Г.С. // Symposium "Chemistry and Biological action of peptides". Sofia. Bulgaria. 1987. P. 22.
21. Стурман Н.В. // Дис. ... канд. хим. наук. М., 1997.
22. Денисова И.В., Смирнова И.Г., Бердникова Е.Ф., Катруха Г.С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 1998. **39**. С. 352.
23. Barna C.J., Williams P.H. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1985. P. 254.
24. Hermann R., Ripamonti G. et al. // J. Antibiotics. 1996. **49**. P. 1236.
25. Олсуфьева Е.Н., Бердникова Т.Ф., Докишина Н.Ю., Ломакина Н.Н. // Антибиотики и химиотерапия. 1989. **34**. С. 352.
26. Nagarajan R., Schabel A. et al. // J. Antibiotics. 1989. **42**. P. 63.
27. Katrukha G.S., Silaev A.B. / Chemistry of Peptides and Proteins. 1986. **3**. P. 286.
28. Allen N.E., Le Tourneau D.L. et al. // J. Antibiotics. 1997. **50**. P. 677.
29. Nicas T.I., Mullen D.L. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 1996. **40**. P. 2194.
30. Schwalbe R.S., McIntosh A.C. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 1996. **40**. P. 2416.
31. Allen N.E., Le Tourneau D.L., Hobbs J.N. // Antimicrob. Agents Chemother. 1997. **41**. P. 66.
32. Павлов А.Ю., Бердникова Е.Ф., Олсуфьева Е.Н., Орлова Г.И., Преображенская М.Н. // Хим.-фармацевт. журн. 1995. **25**. С. 46.
33. Nicas T.I., Mullen D.L., Flokovitsch J.E., Preston D.A., Snyder N.J. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 1996. **40**. P. 2194.
34. Nicas T.I., Cole C.T., Preston D.A., Schabel A.A., Nagarajan R. // Antimicrob. Agents Chemother. 1989. **33**. P. 1477.
35. Cooper R., Snyder N. et al. // J. Antibiotics. 1996. **49**. P. 575.
36. Malabarba A., Trani A., Kettenring J., Gerli E., Pallanza R., Berti M., Cavalleri B. // J. Antibiotics. 1990. **43**. P. 1107.
37. Malabarba A., Nicas T.I., Thompson R.C. // Med. Res. Rev. 1997. **17**. P. 69.
38. Trani A., Ferrary P. et al. // J. Antibiotics. 1989. **42**. P. 1268.
39. Malabarba A., Trani A., Tarzia G., Ferrari P., Pallanza R., Berti M. // J. Med. Chem. 1989. **32**. P. 783.
40. Malabarba A., Giabatti R., Kettenring J., Surti R., Candiani G., Pallanza R., Berti M., Goldstein B.P. // J. Med. Chem. 1992. **35**. P. 4054.
41. Biavasco F., Lupidi R., Valardo P.E. // Antimicrob. Agents Chemother. 1992. **36**. P. 331.
42. Berti M., Candiani G., Borgonovi C. // Antimicrob. Agents Chemother. 1992. **36**. P. 446.
43. Malabarba A., Ciabatti R., Scotti R., Goldstein B.P. // J. Antibiotics. 1993. **46**. P. 661.
44. Malabarba A., Trani A. et al. // EP 352538. 1990.
45. Pavlov A.Y., Berdnikova T.F., Olsufyeva E.N. et al. // J. Antibiotics. 1996. V. 49. P. 194.
46. Павлов А.Ю., Олсуфьева Е.Н., Бердникова Е.Ф. и др. // Биоорг. химия. 1991. **17**. С. 849.
47. Павлов А.Ю., Олсуфьева Е.Н., Бердникова Е.Ф. и др. // Тез. докл. IX Всесоюз. симпоз. по целенаправленному изысканию лекарственных веществ. Рига, 1991. С. 70.
48. Pavlov A., Lazhko E.L., Preobrazhenskaya M.N. // J. Antibiotics. 1997. **50**. P. 509.
49. Trani A., Malabarba A., Ferrari P. et al. // J. Antibiotics. 1990. **43**. P. 1471.
50. Malabarba A., Gabatti R. // Jnt. Pat. WO 9210517. 1992.