

北京理工大学生命学院——



# 泰利霉素的重要性 及合成技术进展

报告人：姚国伟 教授

# 报告内容

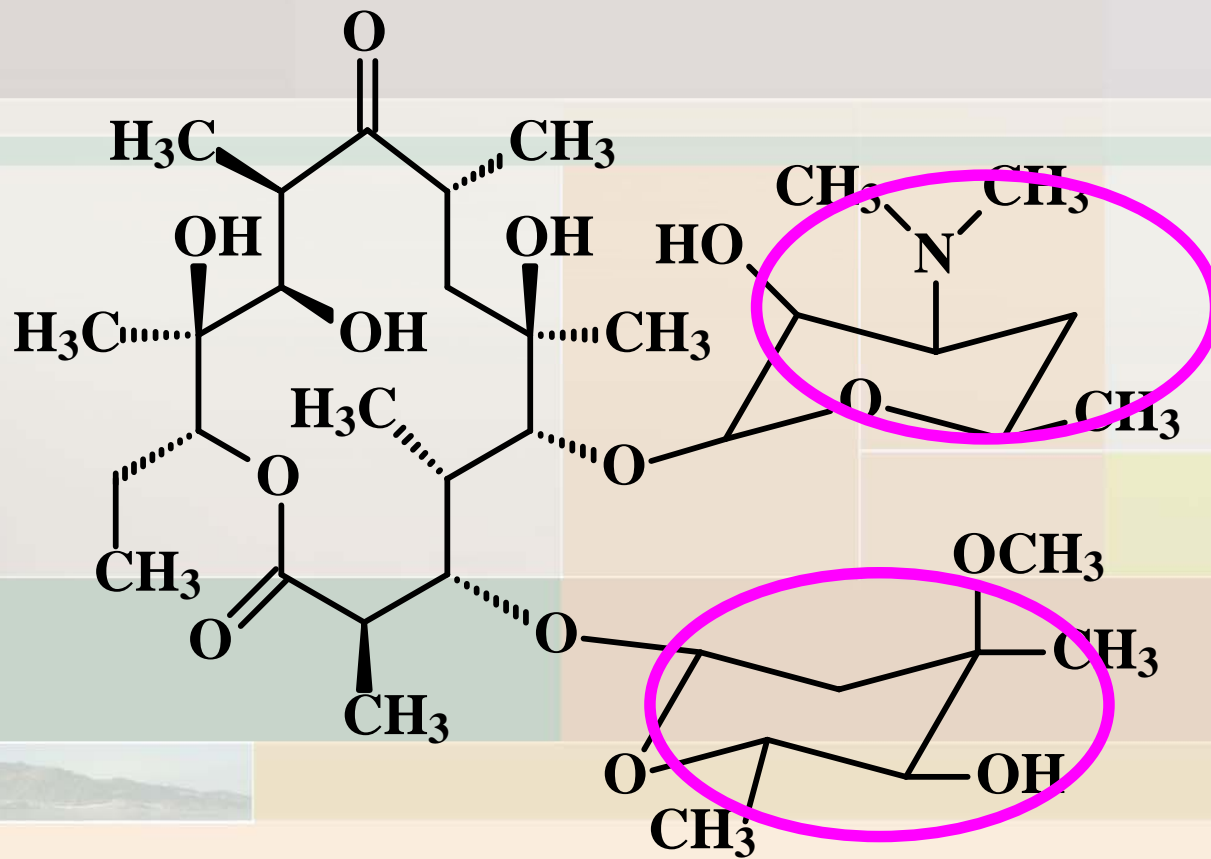


- 一、红霉素类抗生素简介
- 二、细菌的耐药性和第三代红霉素的出现
- 三、泰利霉素的性能、市场与重要性
- 四、泰利霉素的分子结构和合成步骤
- 五、内酯大环的结构修饰关键技术
- 六、侧链的合成进展
- 七、结论

# 一、红霉素类抗生素简介

- 1、红霉素类抗生素的出现和特点
- 2、红霉素的生产现状
- 3、红霉素的酸性降解和早期防止方法
- 4、红霉素的分子结构和酸性降解机理
- 5、第二代红霉素的出现
  - 阿奇、克拉、罗红、地红、氟红

# 一、红霉素类抗生素简介



红霉素A (Erythromycin A)

# 一、红霉素类抗生素简介

## 1、红霉素抗生素的出现和特点

- (1). 上一世纪50年代发现的第一个大环内酯类抗生素，也是大环内酯类抗生素最重要的代表药物；
- (2). 抗菌谱广，无过敏反应，用于对青霉素过敏和其它抗菌药物治疗无效的患者，是继青霉素后，人类发现的最为重要的抗生素；
- (3). 对衣原体、支原体和军团菌敏感，而青霉素和头孢霉素等 $\beta$ -内酰胺类则治疗效果不好；
- (4). 半个多世纪来，红霉素为人类提供了一条高效安全、经济和方便可及的用药途径，是其它抗生素药物不能代替的！。

# 一、红霉素类抗生素简介

## 2、红霉素的生产现状

- (1). 红霉素是上一世纪50年代由美国的礼来公司和雅培公司生产并推向市场，到80年代，全世界的产量达到800吨，90年代达到1500吨，96年达到3200吨，现在有10000吨以上的规模，是抗生素市场第3大类药物，**我国是世界上最大的生产国**；现在所说的红霉素是指硫氰酸红霉素。
- (2). 我国在1960年由上海第三制药厂（现在的新先锋药厂）开始生产红霉素，全国产量一直为20吨左右。目前达到6000吨左右。我国主要的生产企业是**湖北的东阳光药业和宁夏的启元药业，生产规模都达到3000吨以上**；
- (3). 由于发酵生产红霉素是一种高能耗、高粮耗和高污染的，发达国家基本上不生产，**转向我国采购**。因此，我国的红霉素生产已经在世界上处于垄断地位。

# 一、红霉素类抗生素简介

## 2、红霉素的生产现状

- (4). 但是，遗憾的是，由于我国体制上的缺陷，这种垄断优势并没有为企业带来好处。行业的内斗现象非常激烈；
- (5). 由于红霉素类抗生素生产技术要求不高，产品高效、安全和价廉的优异性能，市场不断扩大，许多红霉素和二代红霉素物企业正在扩大产量和介入、或准备介入这个领域，未来的竞争将不可避免；
- (6). 目前遇到的困难是菌株的发酵单位低和三废处理；
- (7). 高产菌株的使用，减少了杂质B和C，但增加了杂质E，对第二代红霉素药物的质量控制带来的影响尚未评估

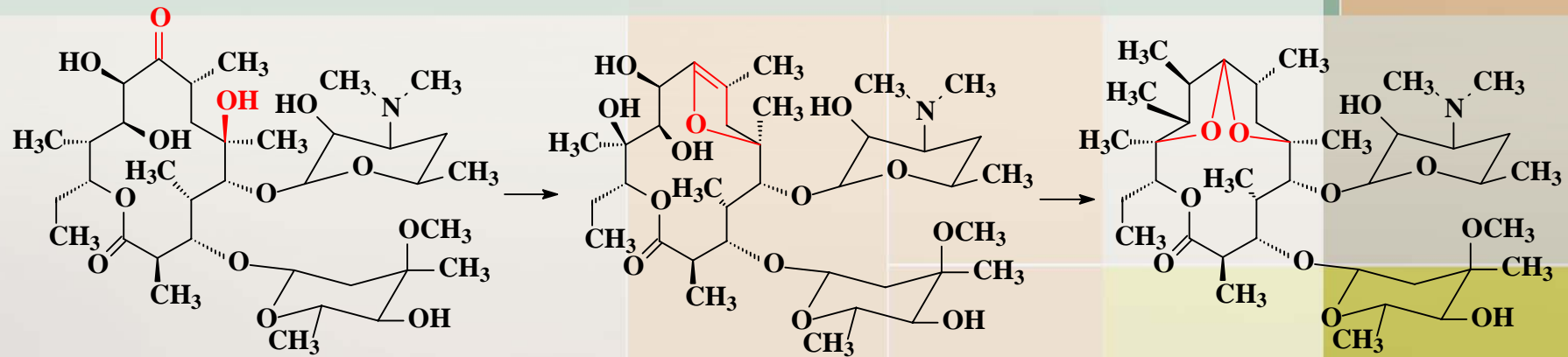
# 一、红霉素类抗生素简介

## 3、红霉素的酸性降解和早期防止方法

- (1). 红霉素作为一个抗生素，具有许多优点，但是一直没有被广泛使用，主要是它在胃酸的作用下，迅速降解，失去药效；
- (2). 酸性降解不仅使红霉素失去药效，降解产物还引起恶心、呕吐和胃疼等不良反应，大大地影响了红霉素的推广使用；
- (3). 早期防止酸性降解和改善它的苦味，将它做成盐或酯，例如乳酸盐，葡庚酸盐，无味红霉素（红霉素丙酸酯十二烷基硫酸盐）和琥乙红霉素（利君沙）。

# 一、红霉素类抗生素简介

## 4、红霉素的分子结构和酸性降解机理



1972年kurath揭示了红霉素的这种降解失效的机理：大环中的6-羟基和9-酮基在酸的作用下发生缩酮化反应，接着和8-氢脱水，生成8,9-脱水6,9-半缩酮。进一步反应，产生6,9;9,12-螺缩酮。这个机理为第二代红霉素的研究开发指明了方向，奠定了基础。

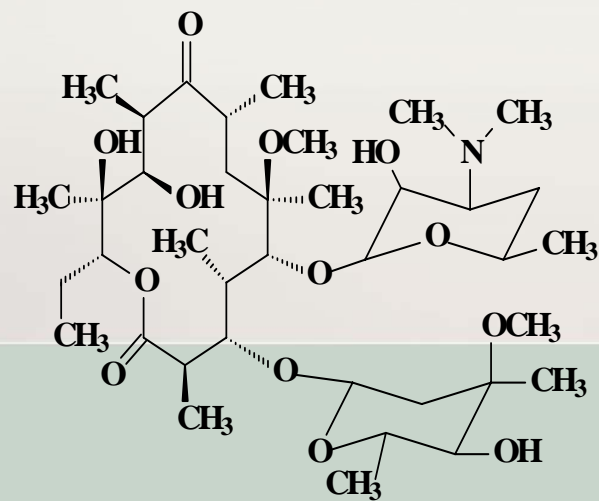
# 一、红霉素类抗生素简介

## 5、第二代红霉素的出现

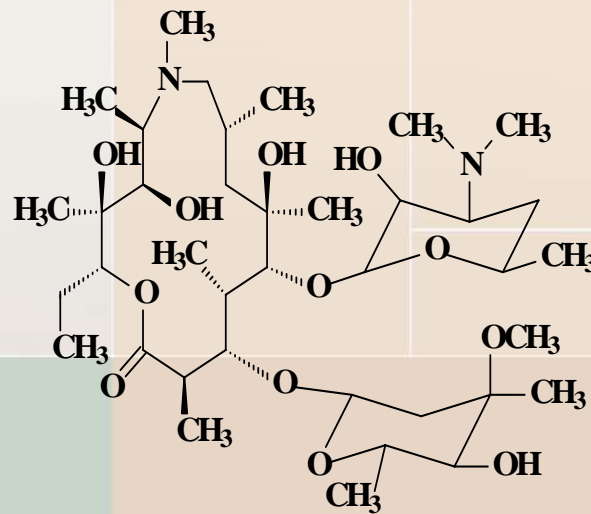
- (1). 第二代红霉素的五朵金花，它们是克拉霉素、阿奇霉素、罗红霉素、地红霉素和氟红霉素；
- (2). 第二代红霉素的出现，是全世界医药科学家30多年辛勤劳动的结晶，是上一世纪末医药界最重大的突破性成果，被誉为重磅炸弹；
- (3). 阿奇霉素和克拉霉素是第二代红霉素中最重要的品种。它们的专利都已经到期，由专利药走向通用药，近几年的产量得到突飞猛进的增长；
- (4). 2011年估计全国阿奇霉素产量为2000-2500吨，克拉霉素1000吨左右，罗红霉素1000-1500吨。由于生产技术相对简单，性价比高，阿奇霉素产量近期内还有增加空间。

# 5、第二代红霉素的出现

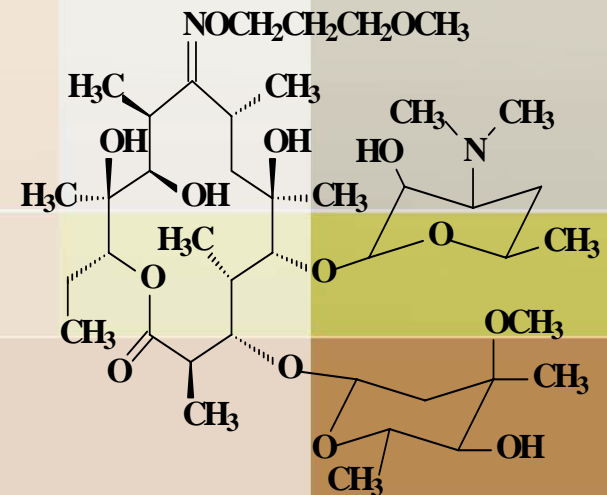
## (5). 第二代红霉素的典型产品



克拉霉素



阿奇霉素



罗红霉素



## 二、细菌的耐药性和第三代红霉素的出现

### 1、红霉素药物的缺点和细菌耐药性的出现

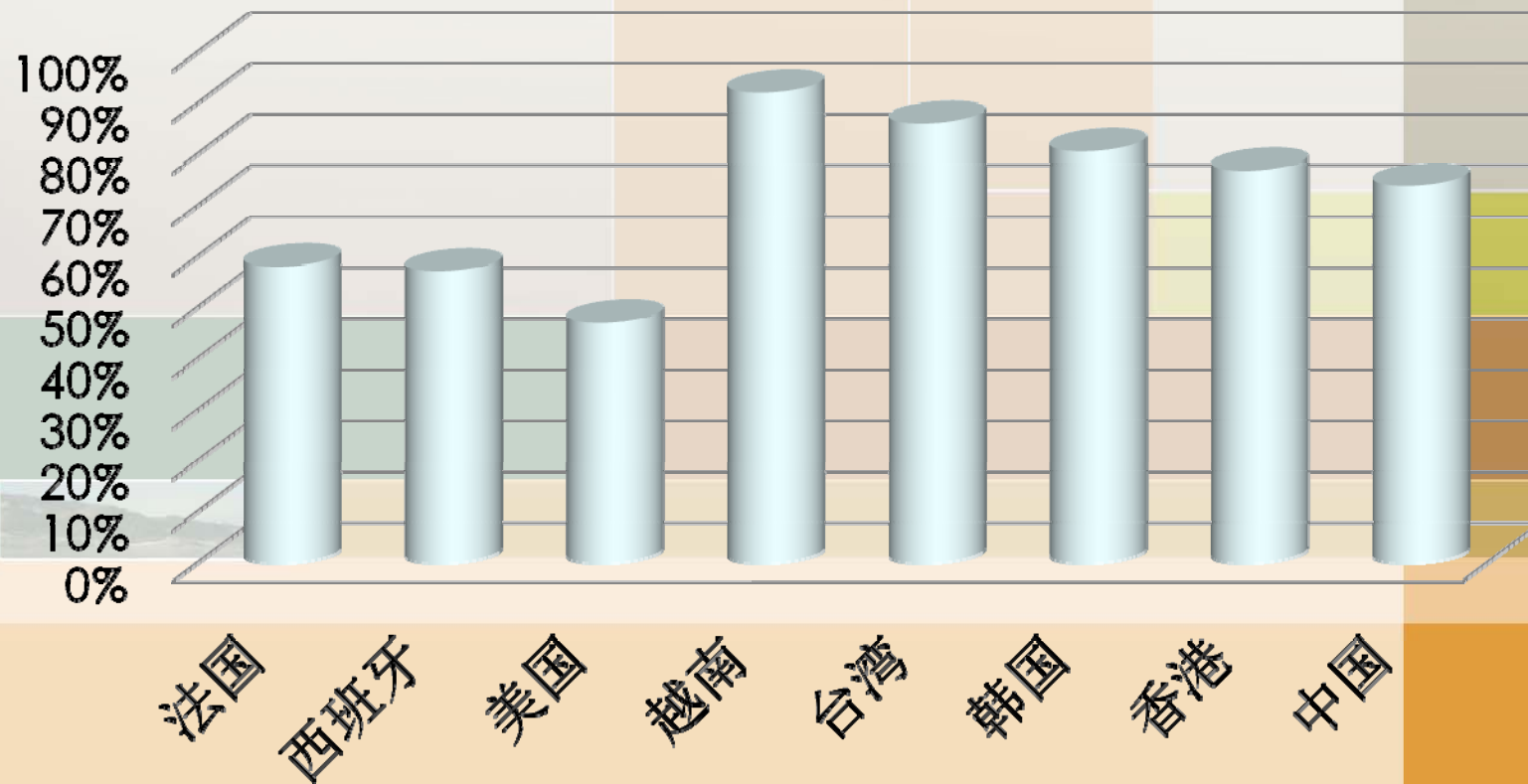
(1). 上面已经提到，红霉素是一种高效、安全、价格便宜而使用方便的抗生素，挽救了千百万病人的生命。主要缺点是不耐酸，在胃酸的作用下，迅速降解，失去药效，并引起恶心、呕吐和胃疼等不良反应。二代红霉素解决了红霉素的酸性降解的问题，已经成为临床常用药物；

(2). 世界上的任何事物都处于矛盾状态，这种矛盾推动了事物的发展。一代和二代红霉素药物的出现使人类在抗感染疾病方面有了先进的武器。但是，细菌本身也在发展和进步，进化出能抵抗药物的基因，产生对红霉素的耐药性；一代和二代红霉素对具有耐药性的病原体没有抗菌活性或活性很低。

## 二、细菌的耐药性和第三代红霉素的出现

### (3). 肺炎链球菌对红霉素的耐药性

#### 肺炎链球菌对红霉素的耐药性



## 二、细菌的耐药性和第三代红霉素的出现

### (4). 细菌耐药性的严重性。

\*对常用抗生素青霉素G的耐药率，在上世纪40年代初仅1%，到世纪末则飚升超过90%；

\*世界上一种耐药性极高、致病力极强的耐甲氧西林金葡萄菌（MRSA），分离率为39.7%，成为导致医院内的主要致病菌；

\*耐青霉素肺炎链球菌（PRSP）迅猛发展。我国大城市医院分离率高达22.5%，美国33.5%，致死的病例逐年增多；

\*喹诺酮类药物上市时，耐药接近零，现在大肠杆菌对喹诺酮类药物的耐药性已高达70%，幽门杆菌的耐药率82%；

\*曾预期20世纪末可在发达国家消灭结核病。但到80年代末，不少患者感染的结核杆菌出现了多重耐药性，WHO不得不在1993年世界卫生大会上宣布结核病全球紧急状态。

## 二、细菌的耐药性和第三代红霉素的出现

### 2、细菌对红霉素的耐药机理

(1). 靶点修饰。erm基因编码的甲基化酶会催化23S rRNA中的肽酰转移酶的一个腺嘌呤残基甲基化，从而导致抗生素对50S核糖体的亲和力大大降低；；

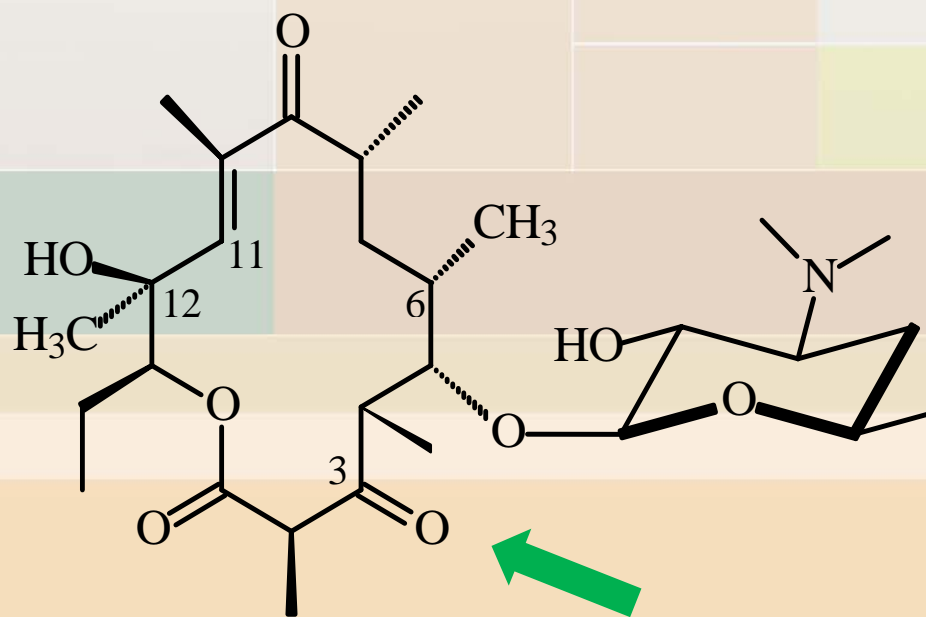
(2). 核蛋白体突变。链球菌核蛋白体L4、L22及23S rRNA发生突变。例如，已经研究清楚，在肺炎链球菌中，rrl和rplD两种基因可以引导细菌的23S rRNA的2059位的A，变成C或G，使大环内酯药物不能与该靶点结合，从而产生耐药；

(3). 外排泵。在外界有药物进入细菌时，由mef基因编码产生一种能量依赖性膜蛋白，能够外排进入细菌体内的药物，降低菌体内药物浓度，使细菌产生耐药性。

## 二、细菌的耐药性和第三代红霉素的出现

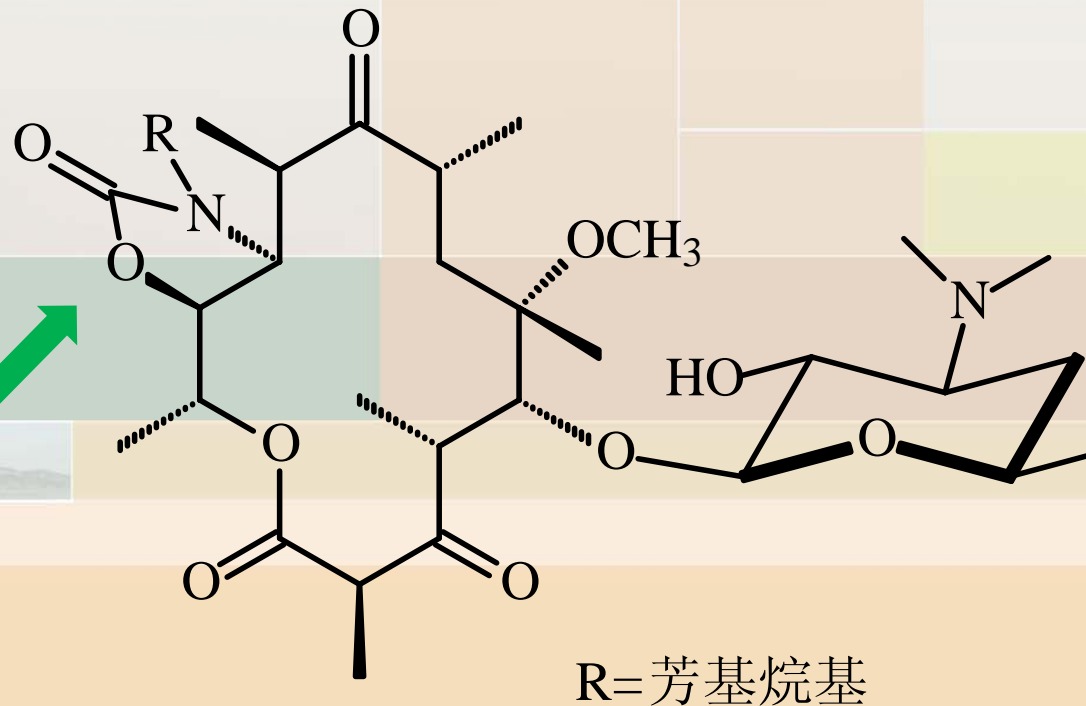
### 3、细菌对红霉素耐药的解决途径

(1). 早在上一世纪70年代，人们就发现没有克拉定糖的天然大环内酯如苦霉素对金葡萄菌没有诱导耐药性，并不保留了足够的抗菌活性。启发了对红霉素进行修饰，结果表明，将红霉素的3-克拉定糖去掉或修饰后，也对耐药菌株具有活性；



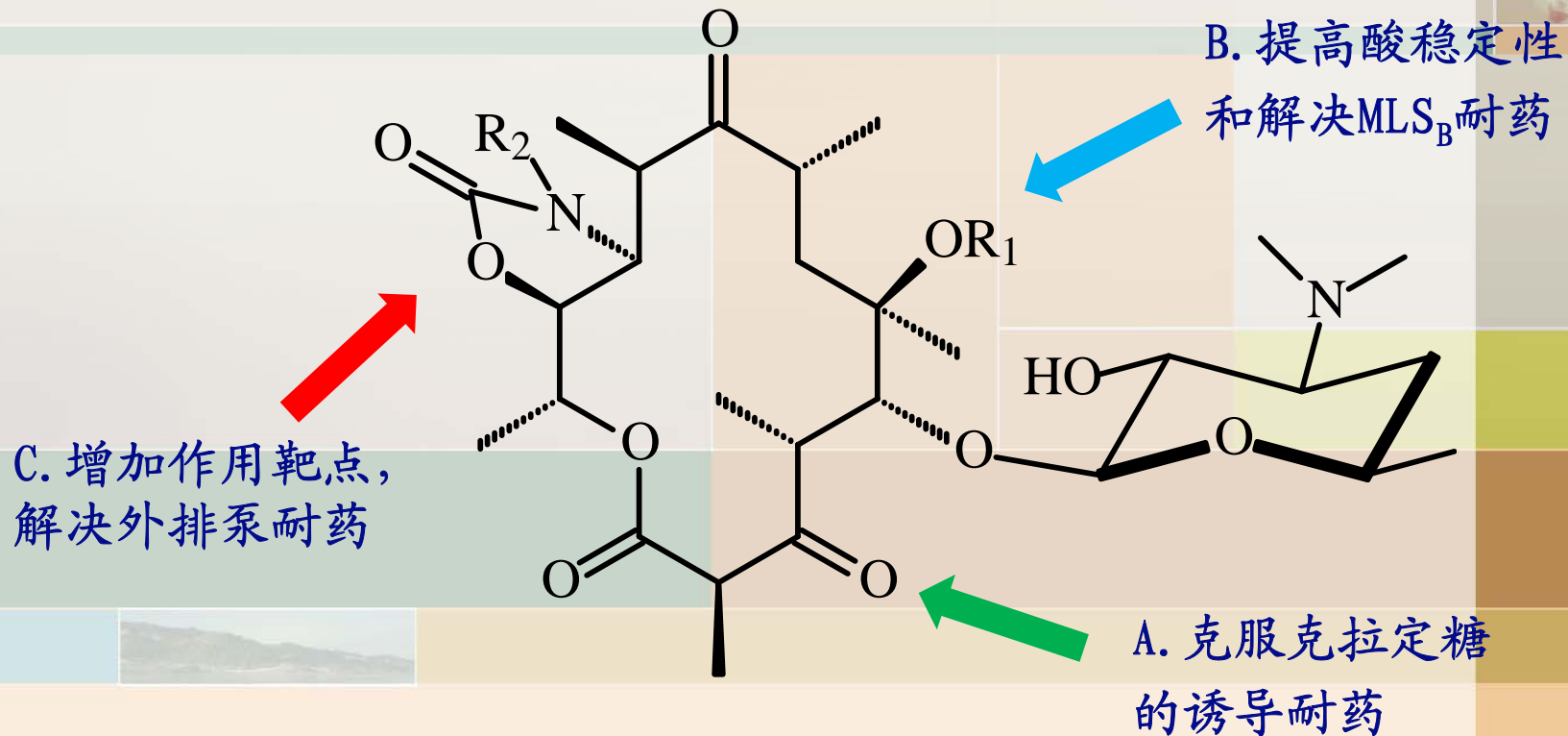
## 二、细菌的耐药性和第三代红霉素的出现

(2). ABBOTT公司的科研人员发现，将红霉素的11-和12-位改造成氨基甲酸酯，也具有抗耐药菌的作用，连接N-芳基烷基取代基能明显增加活性；将两种结构结合起来，开发出了称为**酮内酯**的第三代红霉素；



## 二、细菌的耐药性和第三代红霉素的出现

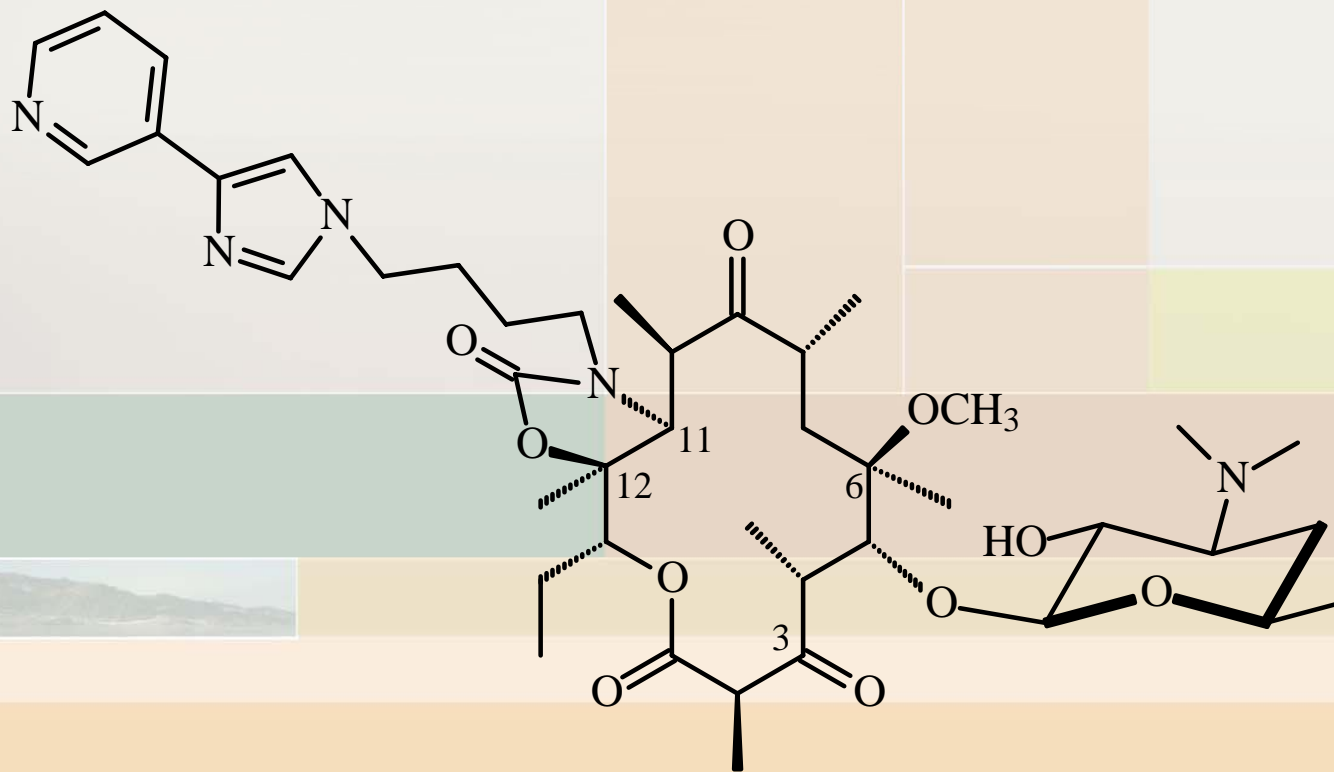
### (3). 修饰部位和解决的问题



## 二、细菌的耐药性和第三代红霉素的出现

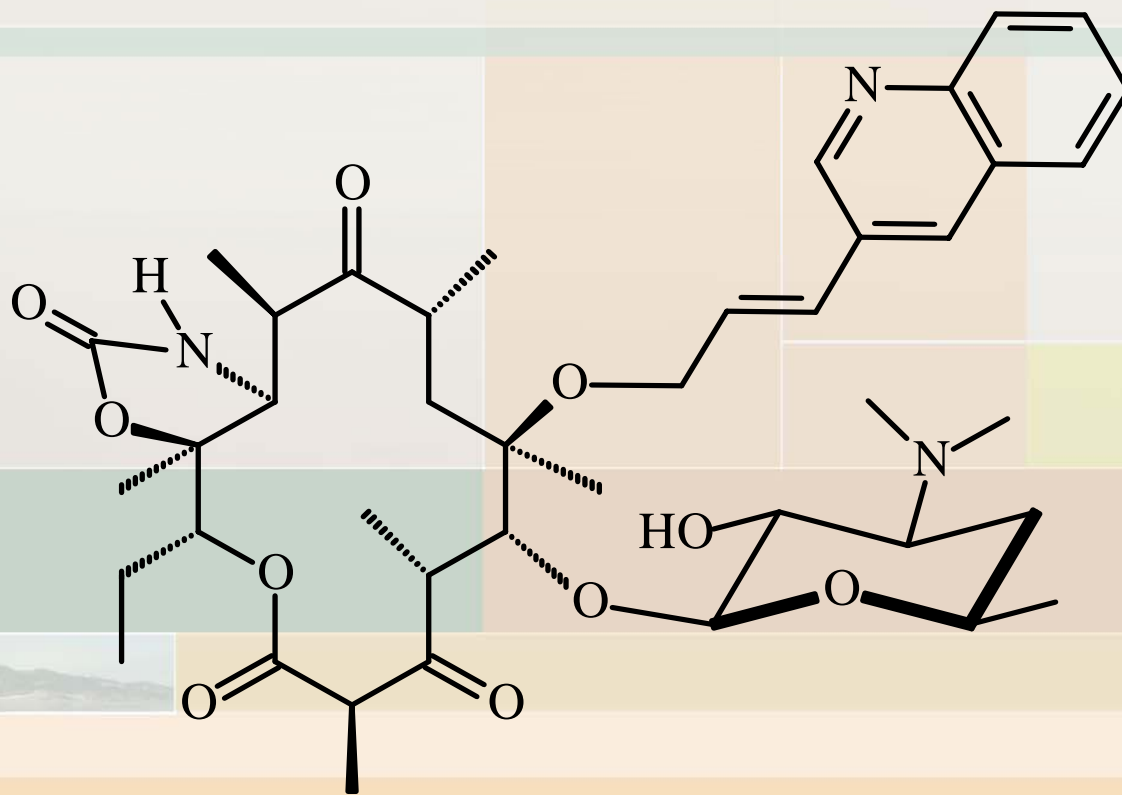
### 4、第三代红霉素的典型药物

(1). 泰利霉素 (HMR-3647, Telithromycin), 商品名: **Ketek**



## 二、细菌的耐药性和第三代红霉素的出现

### (2). 赛霉素 (ABT 773, Cethromycin)



## 三、泰利霉素特性、市场和重要性

### 1、泰利霉素的特性

- (1). 泰利霉素具有与红霉素类似的作用机制，与细菌核糖体的50S亚单位结合，抑制蛋白质的合成。3-克拉定糖的去除阻断了细菌产生诱导耐药性。
- (2). 通过C-11-12的氨基甲酸酯侧链与II区A752靶点结合，这个特殊的结合赋予了泰利霉素抗耐药菌的特性：C-11, 12的羟基被氨基甲酸酯取代后，可以抑制致病菌的mef基因编码主动外排蛋白。
- (3). 泰利霉素对社区获得性呼吸道感染相关常见病原菌，包括肺炎链球菌及其耐青霉素和红霉素的菌株，流感嗜血杆菌，卡他莫拉菌等有强力活性，对副流感嗜血杆菌，酿脓链球菌，衣原体，支原体，军团病等都有较高的活性。

### 三、泰利霉素的性能、市场和重要性

(4). 对目前常见的青霉素和大环内酯抗生素耐药菌株敏感。加上半衰期长,在炎性体波及非组织中浓度高,不易诱导耐药性,,非常适合于呼吸道感染的治疗。大量对照临床结果表明,泰利霉素治疗呼吸道细菌感染的疗效要优于现今标准用药,而且,简便.疗程短,经济。

# 三、泰利霉素的性能、市场和重要性

## 2、泰利霉素的市场情况

(1). 2001年10月进入欧洲市场（德国），2004年4月1日美国FDA批准在美国使用。目前已经在40多个国家上市，包括英国、比利时、巴西、法国、爱尔兰、意大利、墨西哥、西班牙、加拿大和日本等；

(2). 2002年除了美国，销售额5200万欧元，2003年，除了美国，1.15亿欧元，2004年全球，1.89亿欧元，2005年全球，2.46亿欧元。2004年在美国上市，6400万美元，2005年1.93亿美元。目前市场销售额在10-15亿美元。

## 三、泰利霉素的性能、市场和重要性

### 3、泰利霉素的重要性

- (1). 由于人类对抗生素的长期使用，甚至滥用，细菌对大部分抗生素已经产生耐药性。耐药结核杆菌的出现，现在全球有17亿人感染，2000多万结核病人，每年新增加800多万，死亡300多万，耐药结核杆菌已经难以对付；
- (2). 人类最好的抗菌药物，例如碳青霉烯类抗生素，超级细菌产生的金属 $\beta$ -内酰胺酶，也能使其失效；
- (3). 万古霉素 (Vancomycin) ，对耐青霉素金黄色葡萄球菌的有很好的疗效，被医学界视为对抗革兰氏阳性细菌的“最后防线”，但是，这一道“最后防线”的正在崩溃。

## 三、泰利霉素的性能、市场和重要性

### 3、泰利霉素的重要性

(4). 细菌耐药性的迅速发展和蔓延，现有常用三大类抗生素、喹诺酮类和大环内酯类都面临前所未有的挑战，市场需要新型抗生素来克服耐药菌的问题；

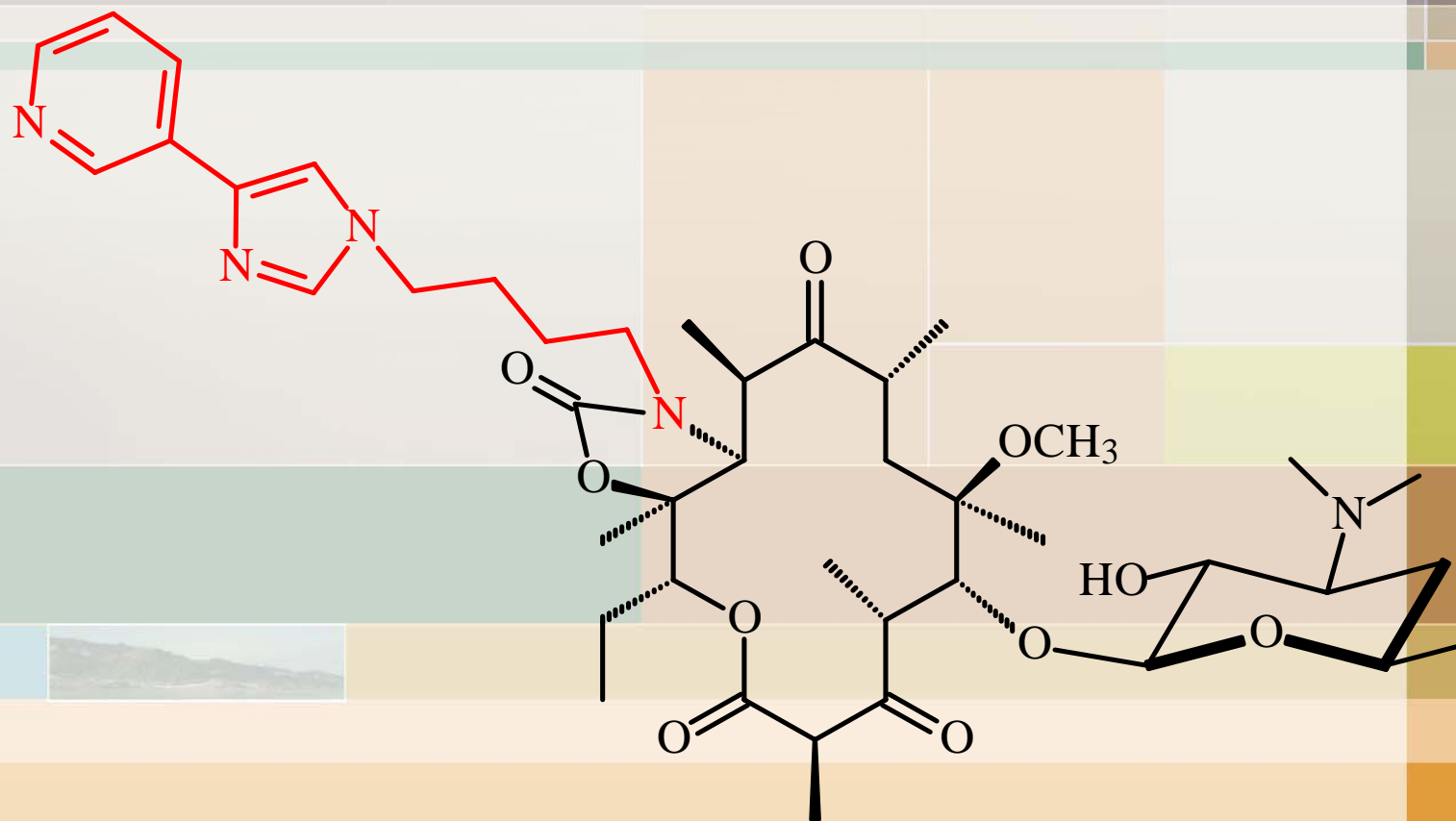
(5). 酮内酯类抗生素具有独特的抗耐药作用机制，它能与细菌核糖体的两个部位结合，从而抑制蛋白质的合成，而大环内酯类抗生素只能与细菌核糖体的一个部位结合因而导致产生耐药；对目前常见的青霉素和大环内酯抗生素耐药菌株敏感。

(6). 泰利霉素是世界上第一个也是目前唯一的能临床应用的酮内酯类药物；

(7). 抗生素在突发事件例如，非典、禽流感等疫情爆发时具有重大战略意义。

## 四、泰利霉素的分子结构和合成步骤

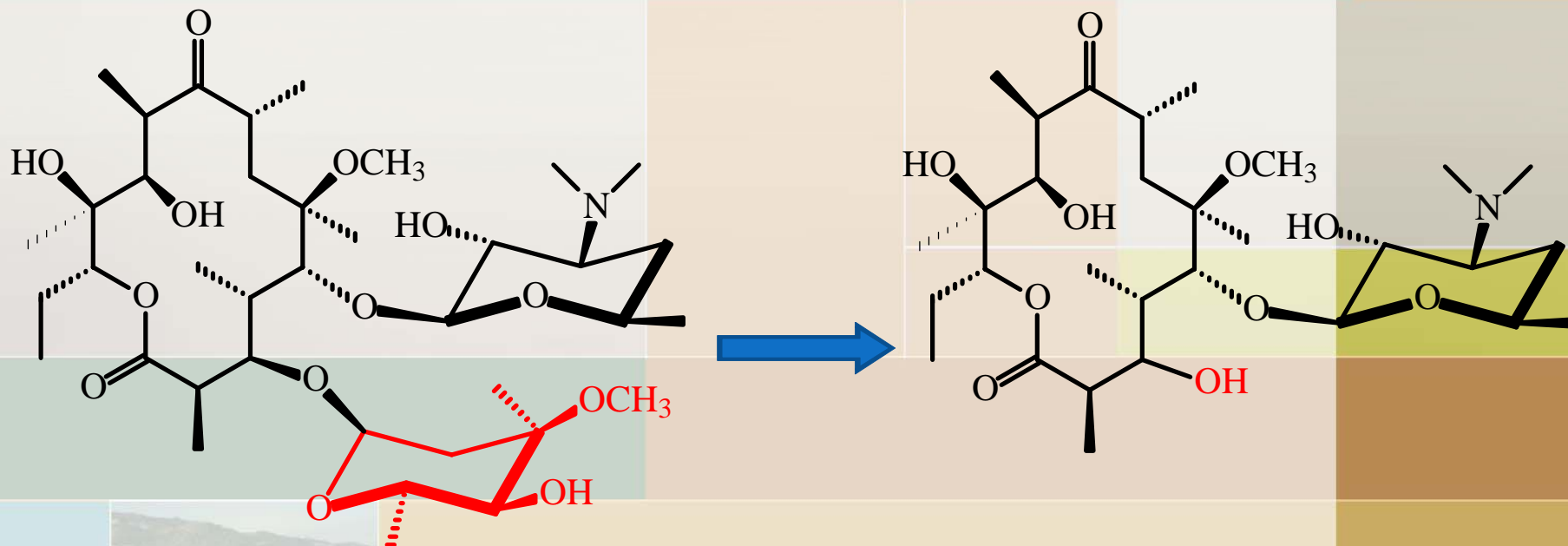
### 1、泰利霉素的结构和合成板块





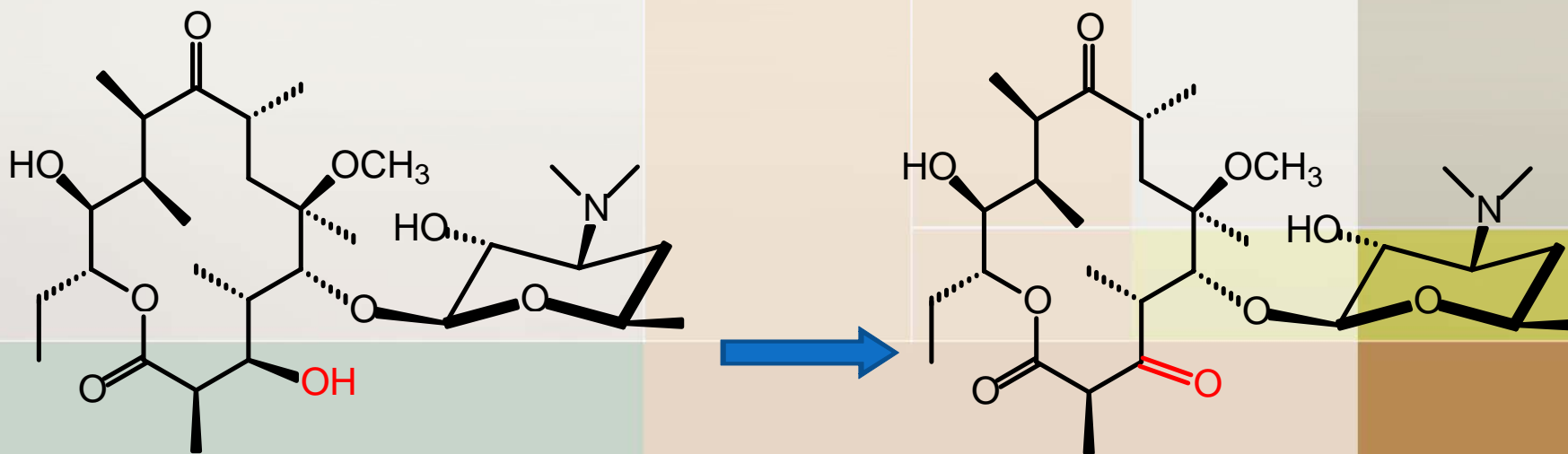
## 四、泰利霉素的分子结构和合成步骤

### 3、内酯大环的修饰--去克拉定糖



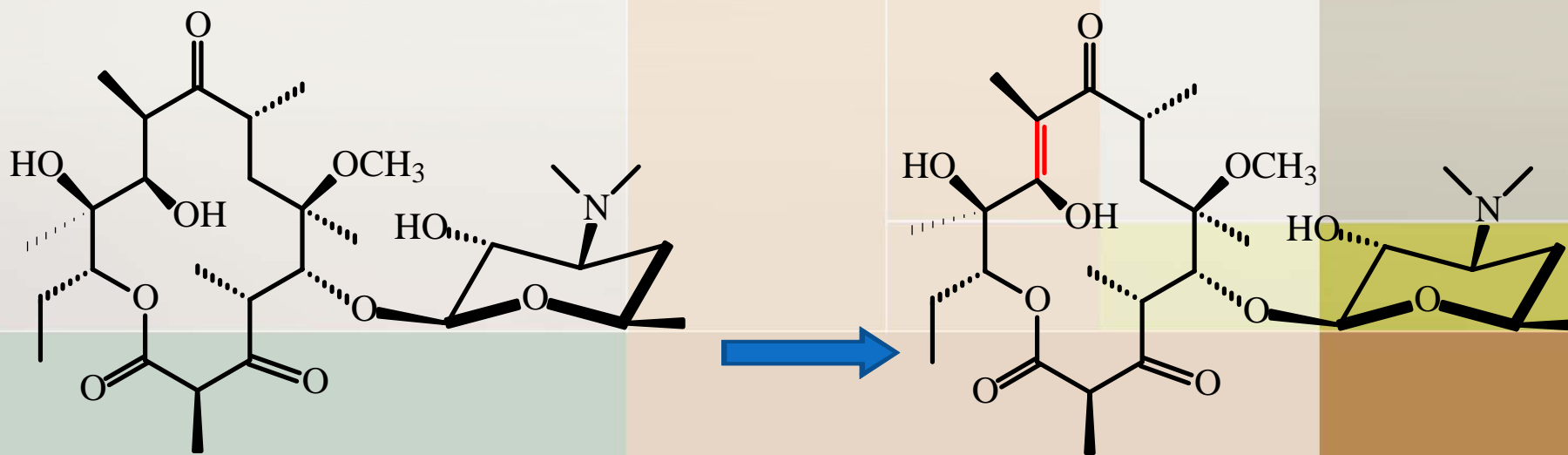
## 四、泰利霉素的分子结构和合成步骤

### 4、内酯大环的修饰—3'-OH 氧化为酮基



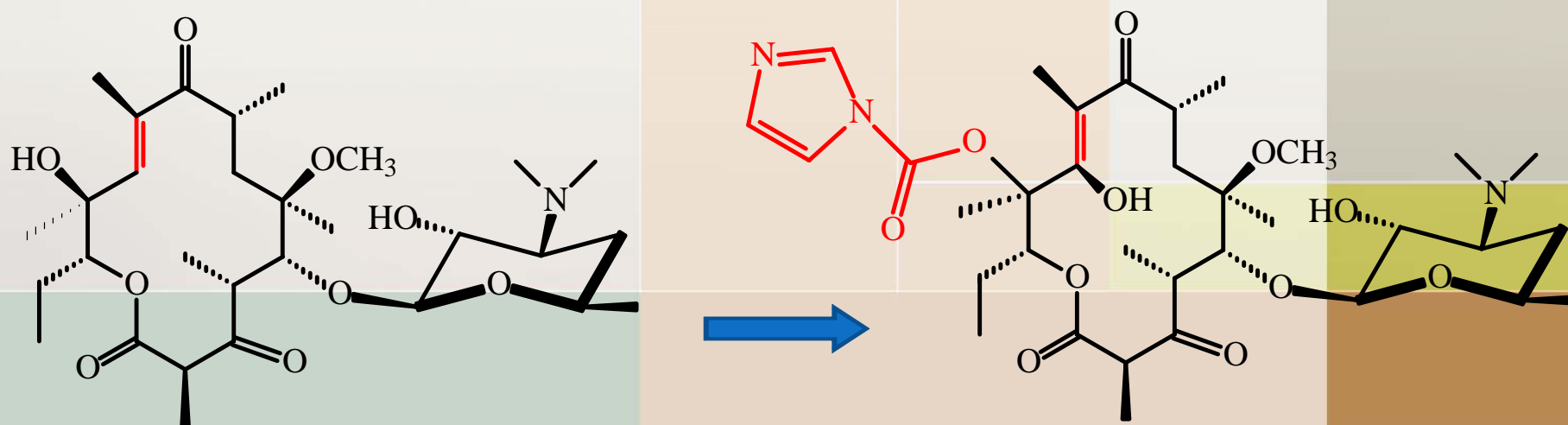
## 四、泰利霉素的分子结构和合成步骤

### 5、内酯大环的修饰—10,11-脱水为双键



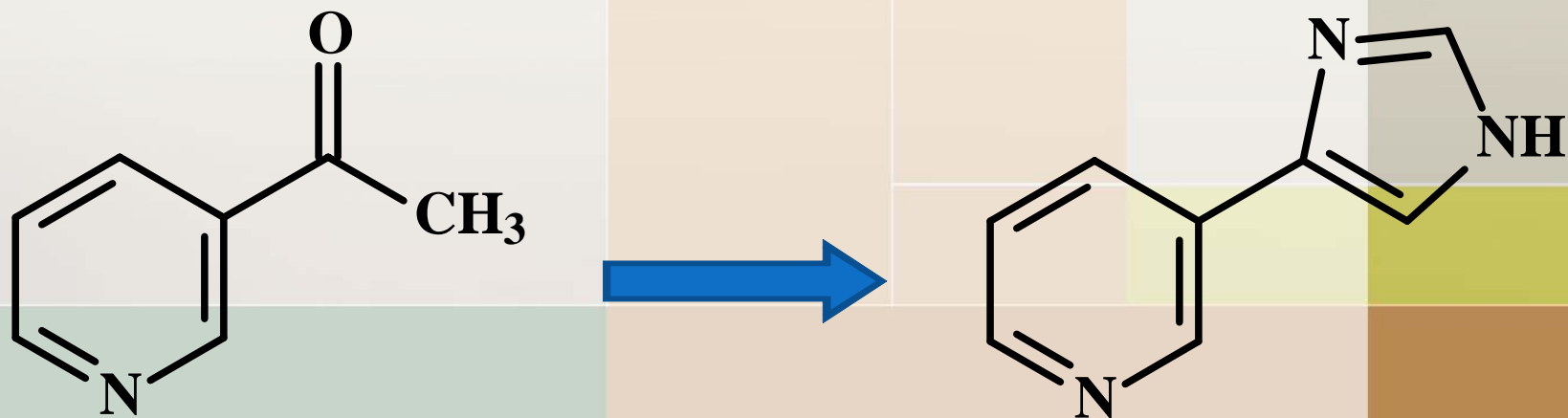
## 四、泰利霉素的分子结构和合成步骤

### 6、内酯大环的修饰— 12-咪唑甲酸酯化



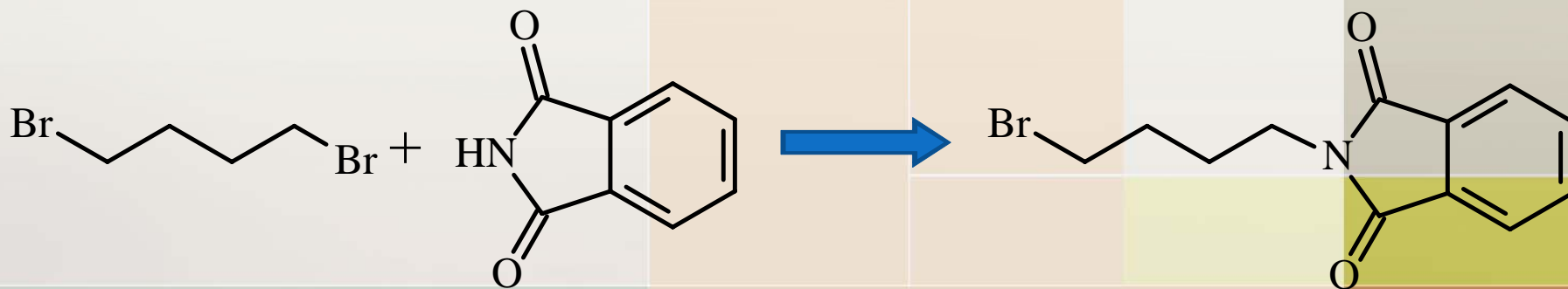
## 四、泰利霉素的分子结构和合成步骤

### 7、侧链的合成— 3-咪唑基吡啶



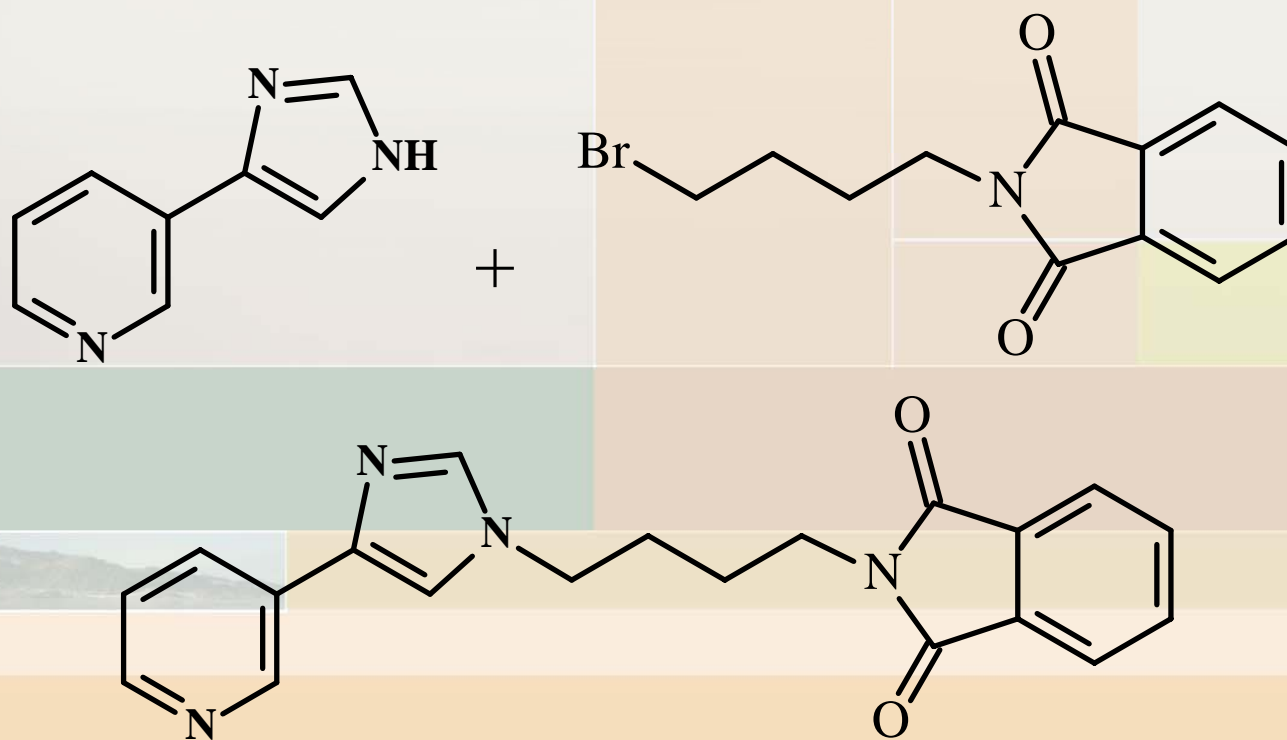
## 四、泰利霉素的分子结构和合成步骤

### 8、侧链的合成— 4-溴丁基邻苯二甲酰胺的合成



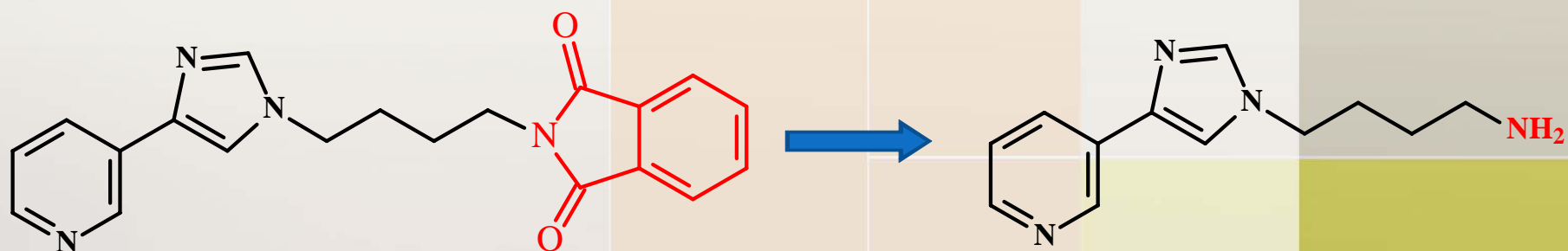
## 四、泰利霉素的分子结构和合成步骤

9、侧链的合成— 3-咪唑基吡啶和4-溴丁基邻苯二甲酰胺连接



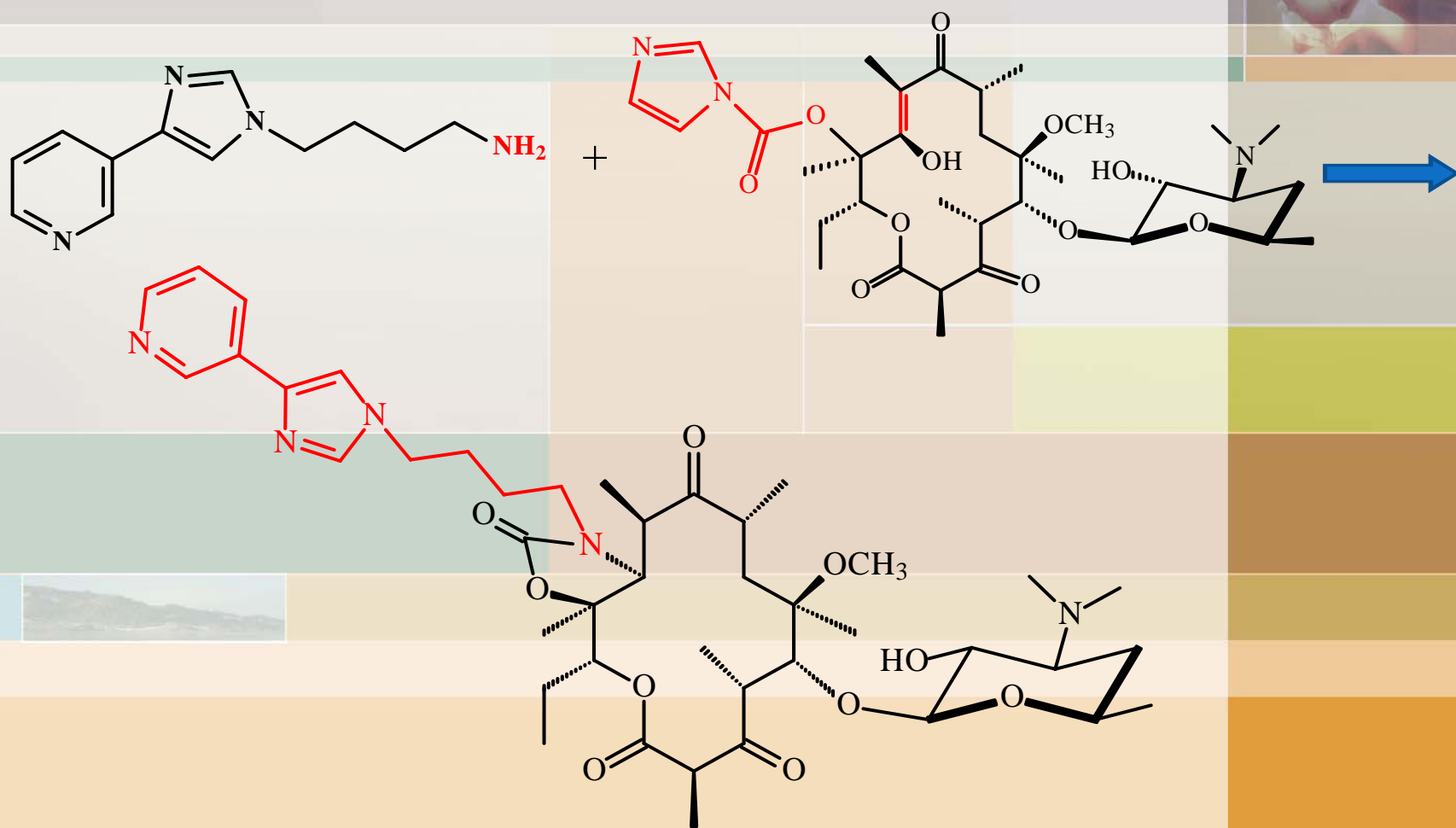
## 四、泰利霉素的分子结构和合成步骤

### 10、侧链的合成—去保护得到裸露氨基的侧链



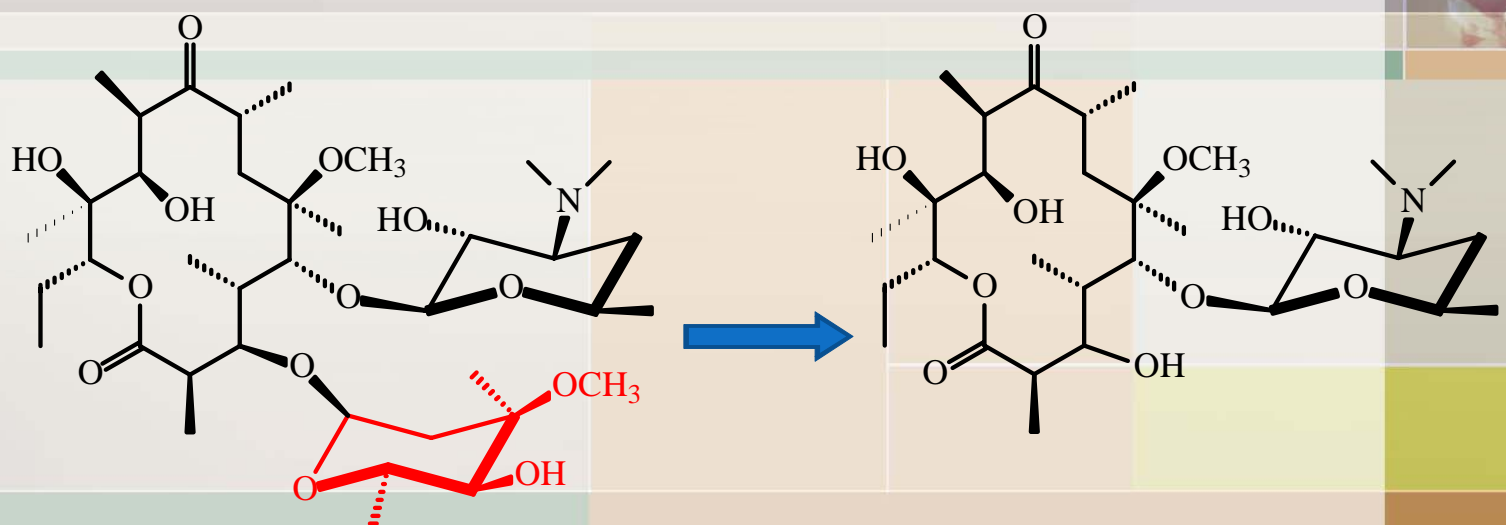
# 四、泰利霉素的分子结构和合成步骤

## 11、侧链和内酯大环的连接

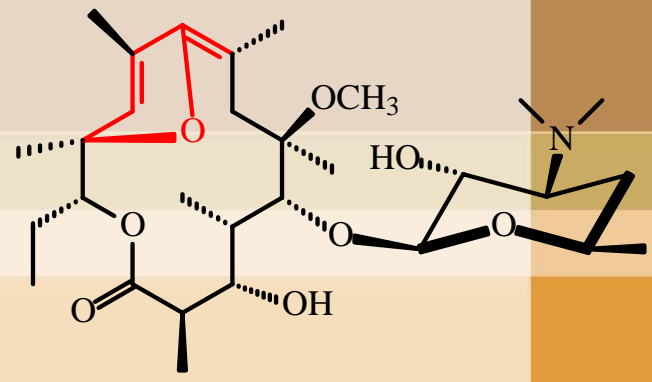


# 五、内酯大环结构修饰技术进展

## 1、内酯大环结构氧化前的改造—克拉定糖的水解

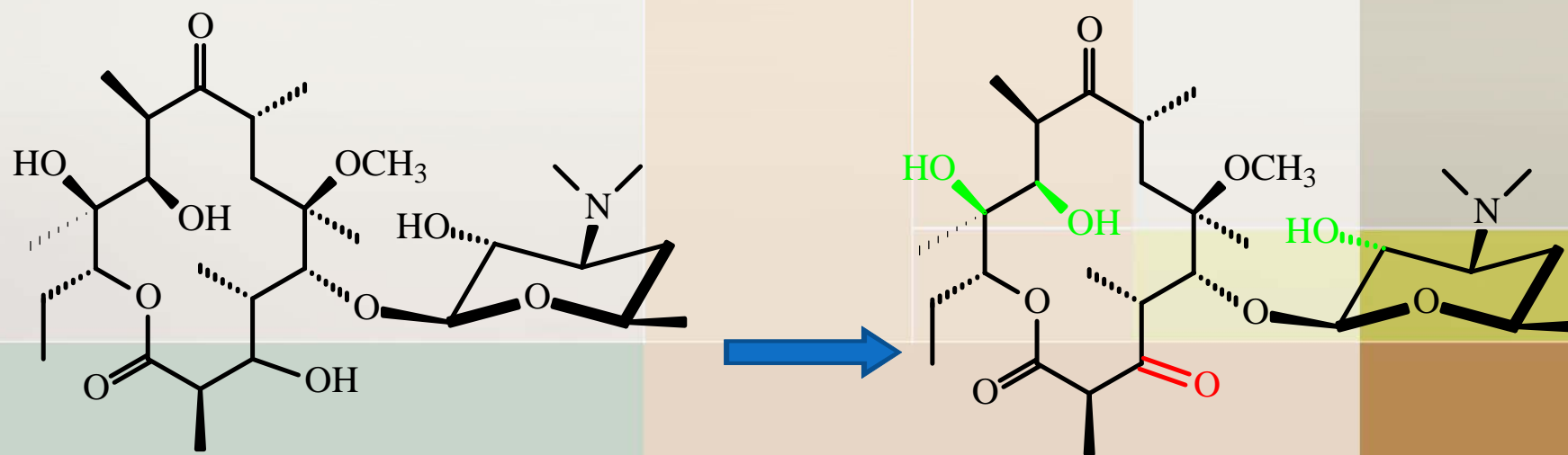


使用抑制剂控制缩酮化副反应



## 五、内酯大环结构修饰技术进展

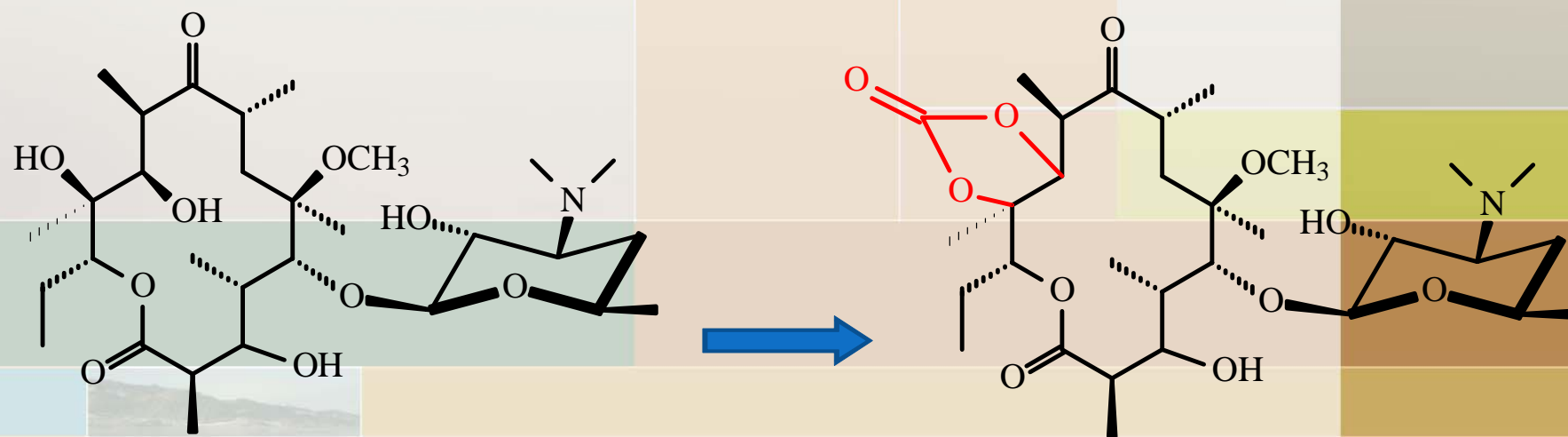
### 2、内酯大环结构氧化前的改造—其它羟基的保护



## 五、内酯大环结构修饰技术进展

### 2、内酯大环结构氧化前的改造—其它羟基的保护

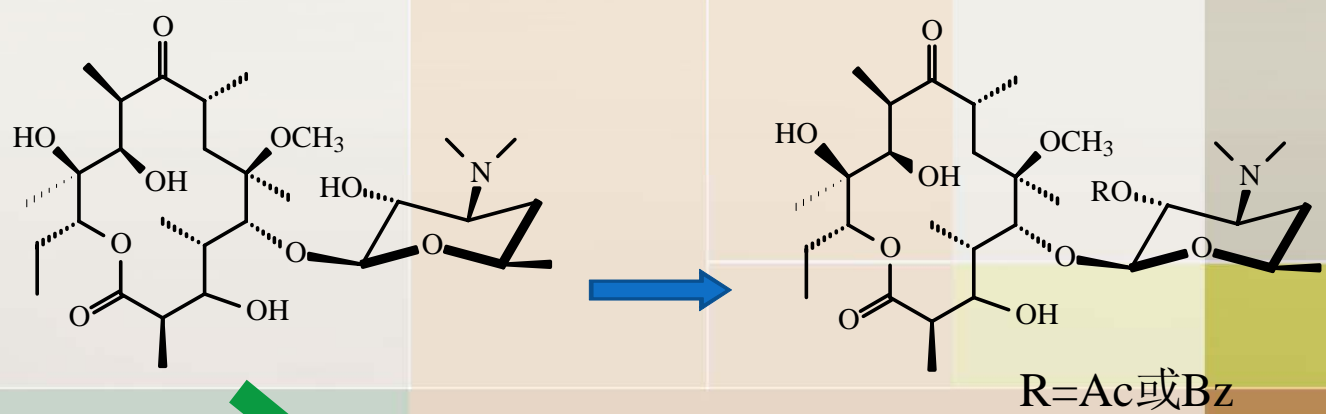
(1). 11, 12-羟基的保护，防止在氧化时产生副反应，例如，缩酮化、硫醚化



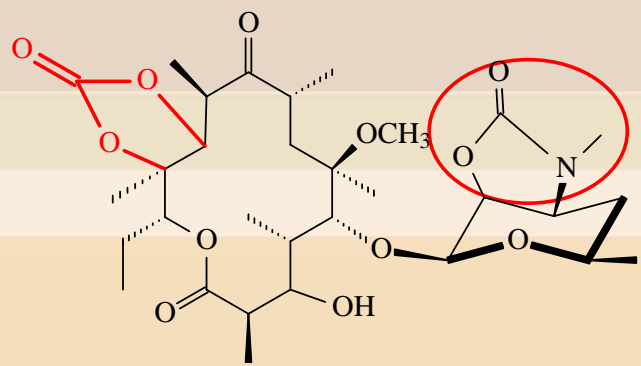
# 五、内酯大环结构修饰技术进展

## 2、内酯大环结构氧化前的改造—其它羟基的保护

### (2). 2'-羟基的保护

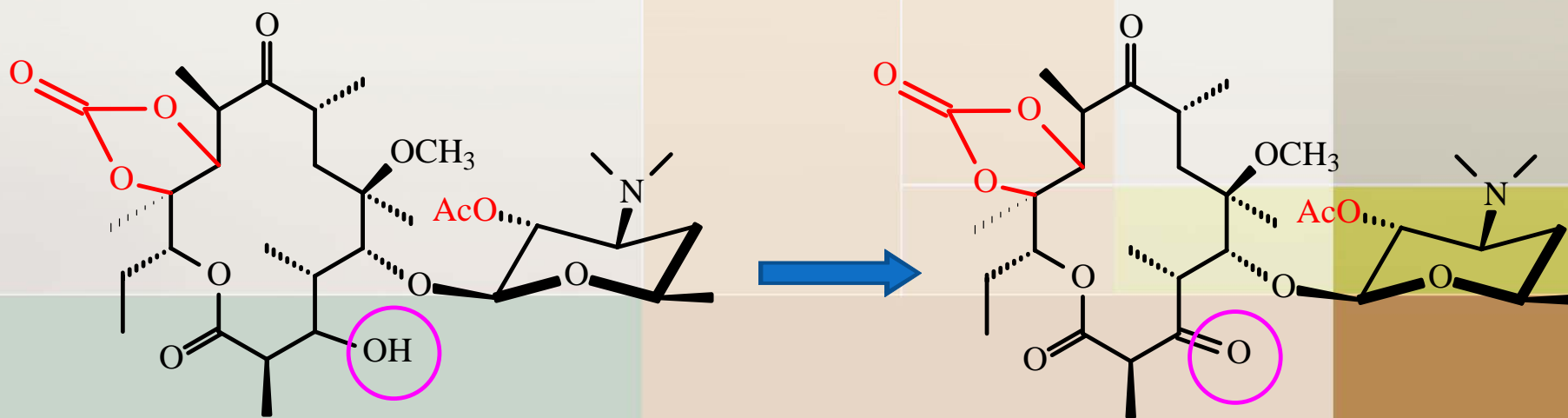


- 1. 3'-二甲氨基催化2'-OH酰化
- 2. 2'-保护要先于11,12-碳酸酯
- 3. Ac保护优于Bz，无须重结晶



# 五、内酯大环结构修饰技术进展

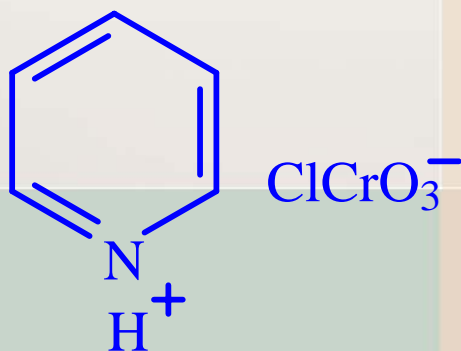
## 3、3-OH的氧化--母核修饰的关键技术



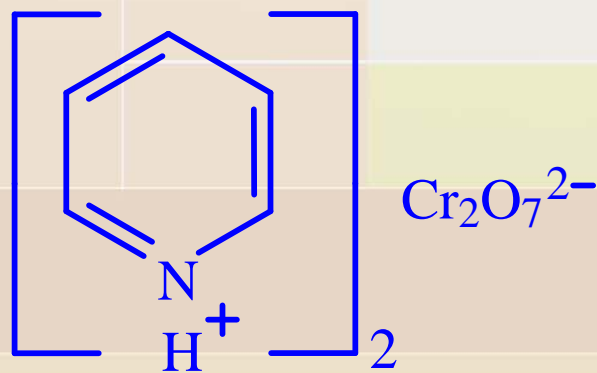
## 五、内酯大环结构修饰技术进展

### 4、3-羟基的氧化方法和评价

(1). 铬试剂PCC和PDC，国内有人研究了这2种试剂来氧化3-OH，反应经过令人满意，得率95.6%和84.8%，无需提纯就可进行下一步反应。但是，重金属铬对环境的污染是其致命的缺点。



PCC

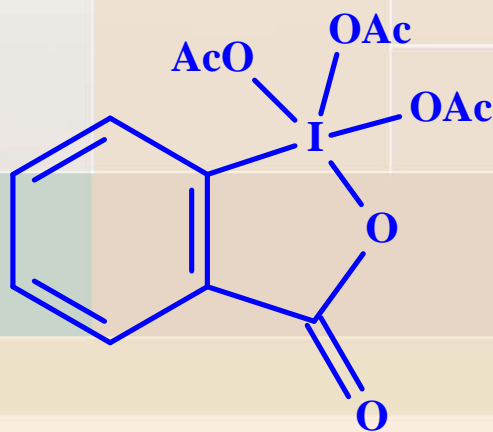


PDC

## 五、内酯大环结构修饰技术进展

### 4、3-羟基的氧化方法和评价

(2). 高碘试剂，**Dess-Martin Periodinane**，虽然在实验室里该试剂是广泛应用于红霉素分子中羟基的氧化、反应温和、得率高、选择性好。但试剂的制备有爆炸性危险和商品试剂的贵重，不适宜大量在工业上使用。



Dess-Martin 试剂

## 五、内酯大环结构修饰技术进展

### 4、3-OH的氧化方法和评价

(3). 二甲基亚砷法。DMSO是广泛用于羟基氧化的试剂，优点是：

- a. 副反应少
- b. 产物分离容易
- c. 与其它官能团相容性好
- d. 反应条件适合于工业生产
- e. 成本低

## 五、内酯大环结构修饰技术进展

### 4、3-羟基的氧化方法和评价

(4). 二甲基亚砷(DMSO)法不同活化剂的实验结果:

a. Swern氧化。国内有人试验了用DMSO/ $(\text{COCl})_2$ 的氧化方法, 得率67.4%, 需要在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 反应, 因此, 不适合于工业生产。

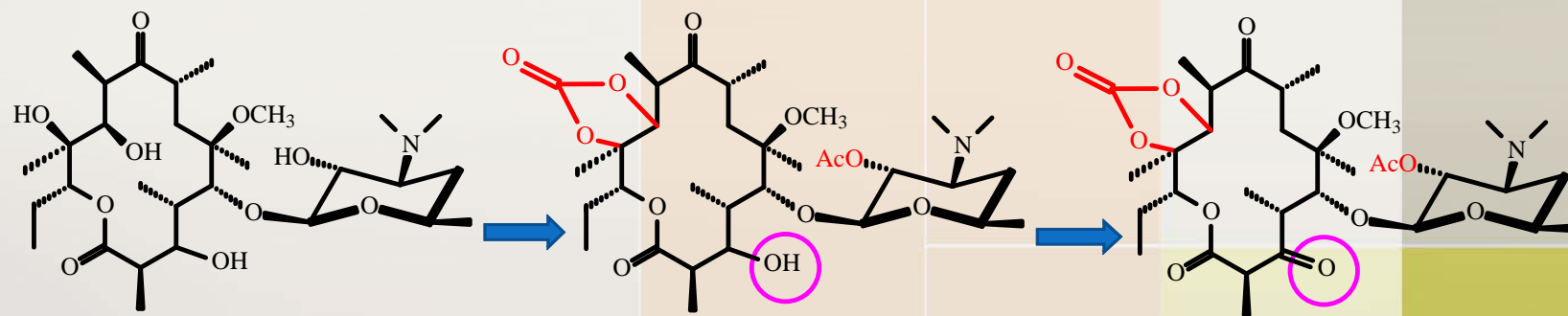
b. Corey-Kim氧化。该方法使用 $\text{Me}_2\text{S}/\text{NCS}$ 作为氧化剂, 反应温度 $0\sim-5\text{ }^\circ\text{C}$ , 得率 $>90\%$ , 是一个适合于工业生产的方法。

缺点是二甲基硫醚沸点低, 安全差, 有恶臭味。

c. Onodera反应。该方法使用DMSO/ $\text{P}_2\text{O}_5$ 作为氧化剂, 反应温和, 容易操作, 安全性好, 得率 $>90\%$ , 适合于工业生产的方法。

# 五、内酯大环结构修饰技术进展

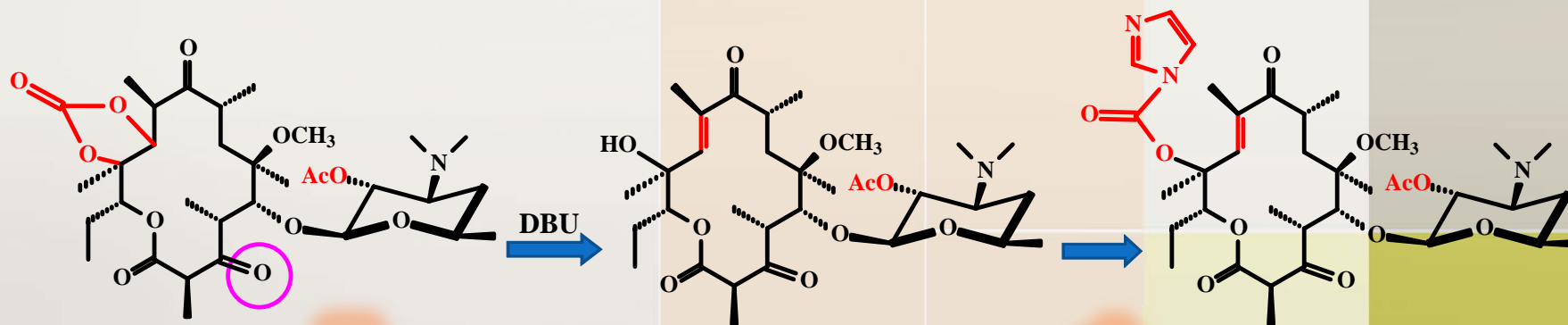
## 5、11, 12-位保护和3-OH氧化一体化



11,12-位的碳酸酯保护，3-OH的  
氧化由两步合并为一步完成

## 五、内酯大环结构修饰技术进展

### 6、内酯大环结构改造— 10,11-位脱水和12-咪唑基甲酸酯化合并进行

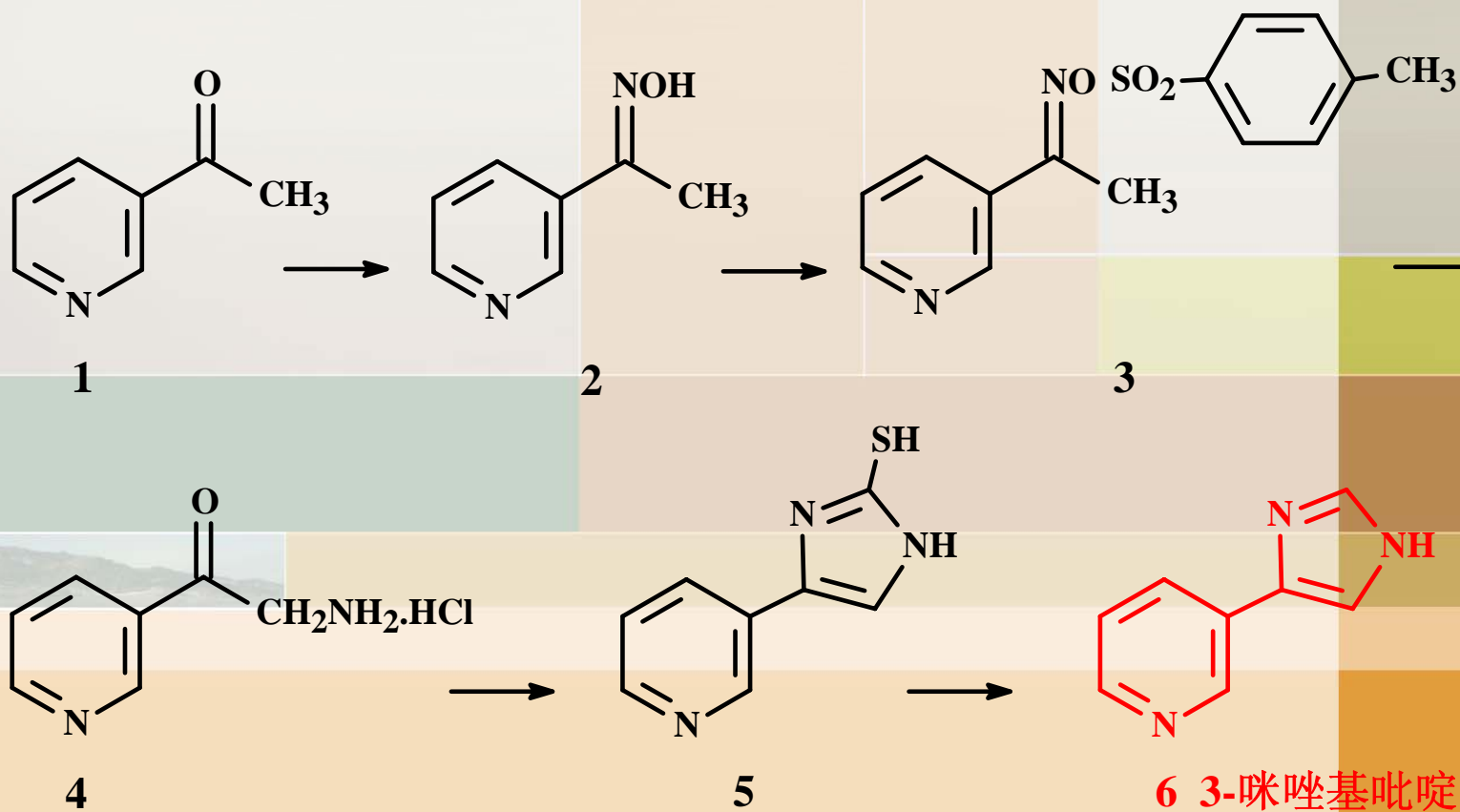


10,11-位脱水，12-OH的咪唑基甲酸酯化两步合并为一步完成

## 六、侧链的合成技术进展

### 1、3-咪唑基吡啶的合成

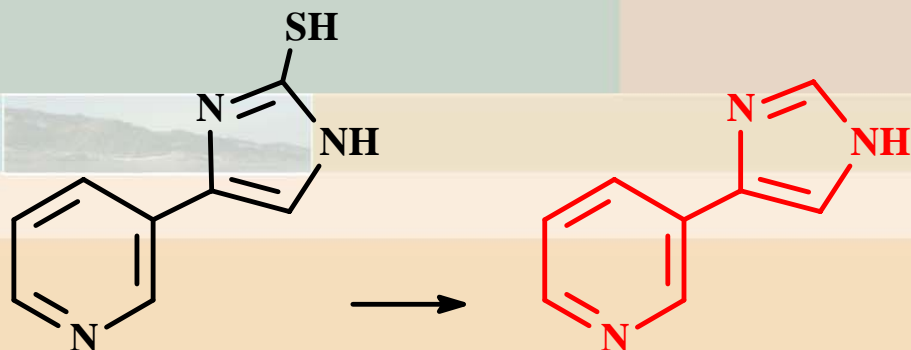
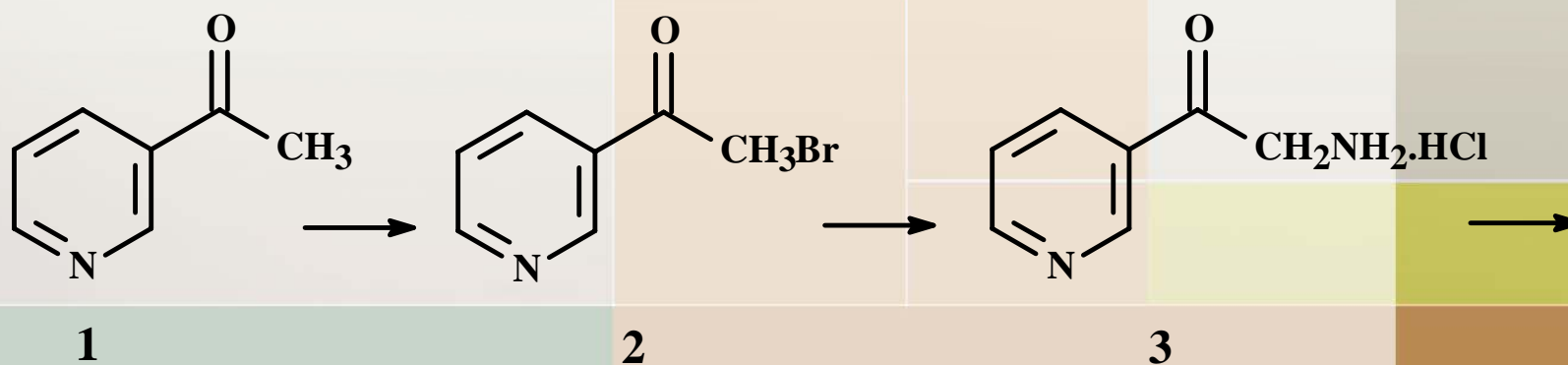
(1). Neber重排法，步骤多，硝酸去巯基不环保，得率低



## 六、侧链的合成技术进展

### 1、3-咪唑基吡啶的合成

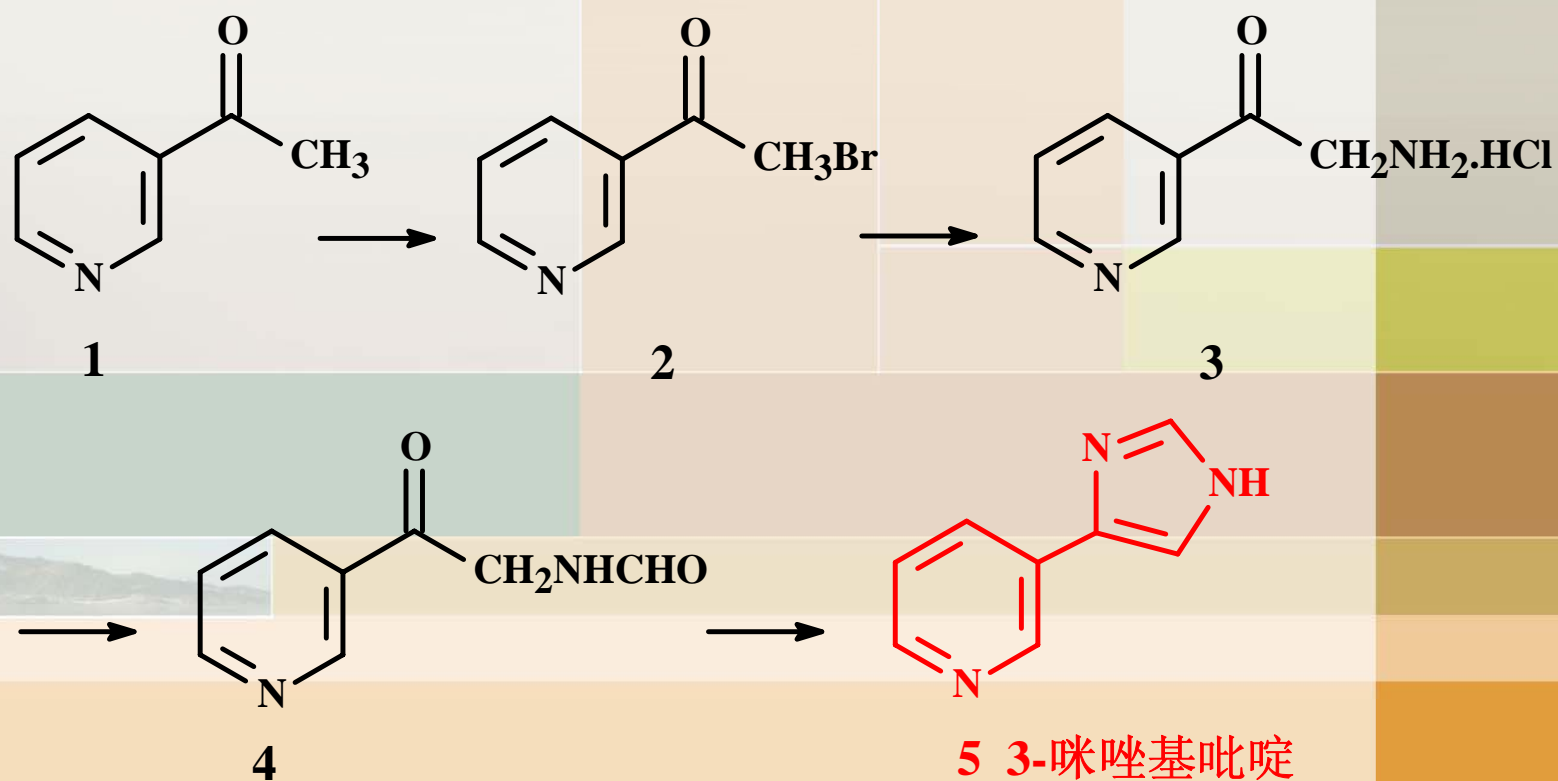
(2). 溴化氨解法 (Marckwald法)。步骤少，但溴化和硝酸去巯基不好，得率低。



## 六、侧链的合成技术进展

### 1、3-咪唑基吡啶的合成

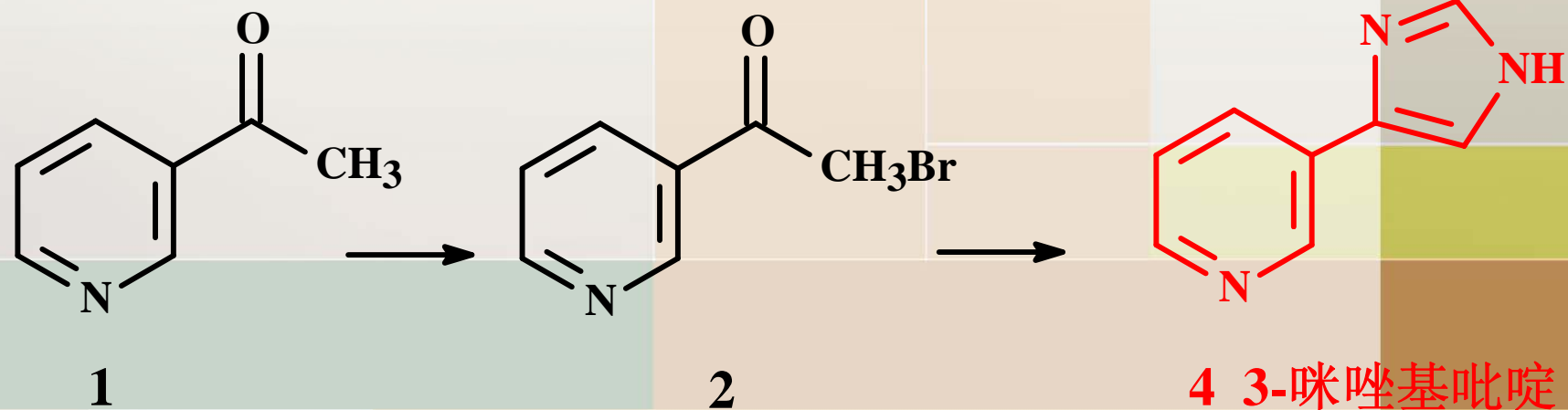
(3). 溴化氨解环化法。所用试剂价廉、环保，得率高。



## 六、侧链的合成技术进展

### 1、3-咪唑基吡啶的合成

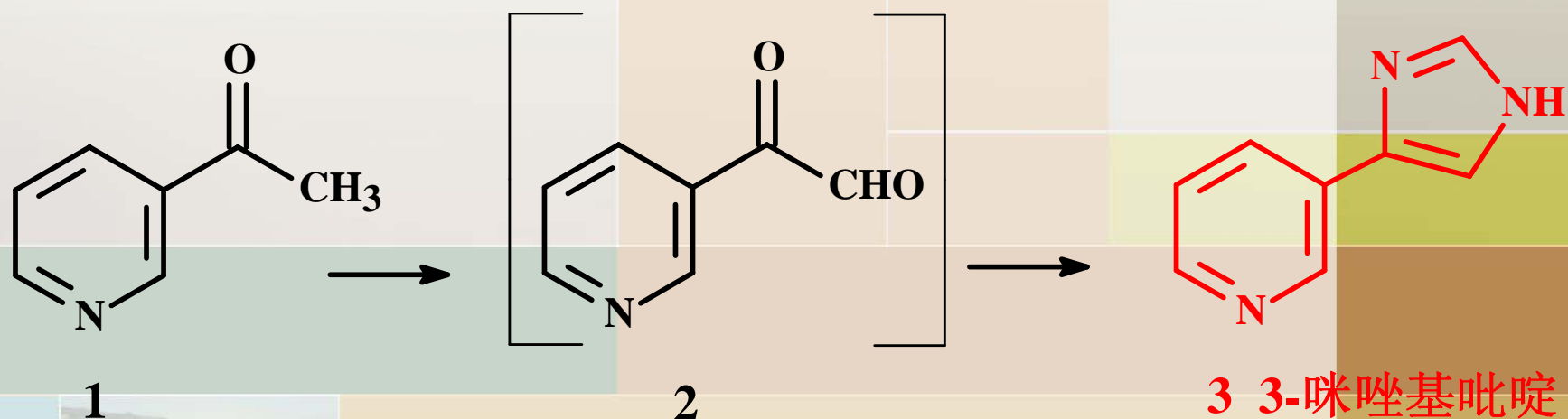
(4). 溴化物一步环化法。步骤少，合成简便，得率高。



## 六、侧链的合成技术进展

### 1、3-咪唑基吡啶的合成

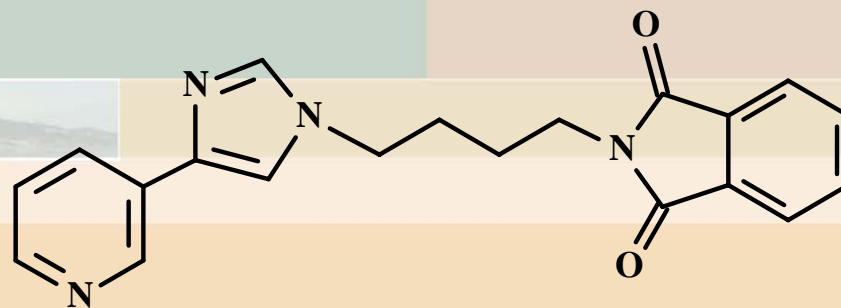
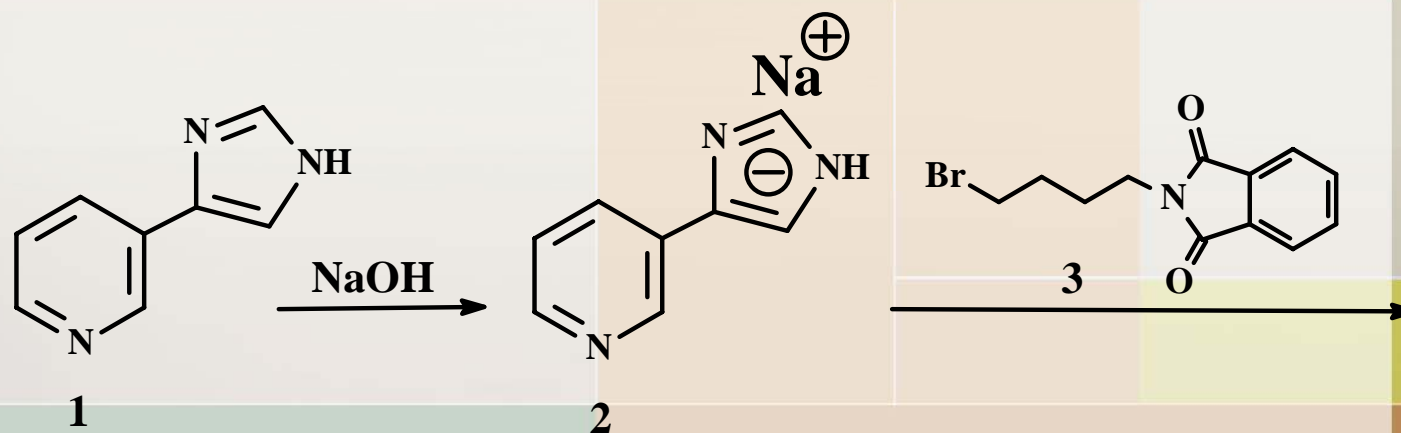
(5). 原料3-乙酰基吡啶氧化环化“一锅煮”法一步环化法。步骤最少，合成简便，得率高。



# 六、侧链的合成技术进展

## 2、侧链的合成

### (1). N-溴丁基邻苯二甲酰胺

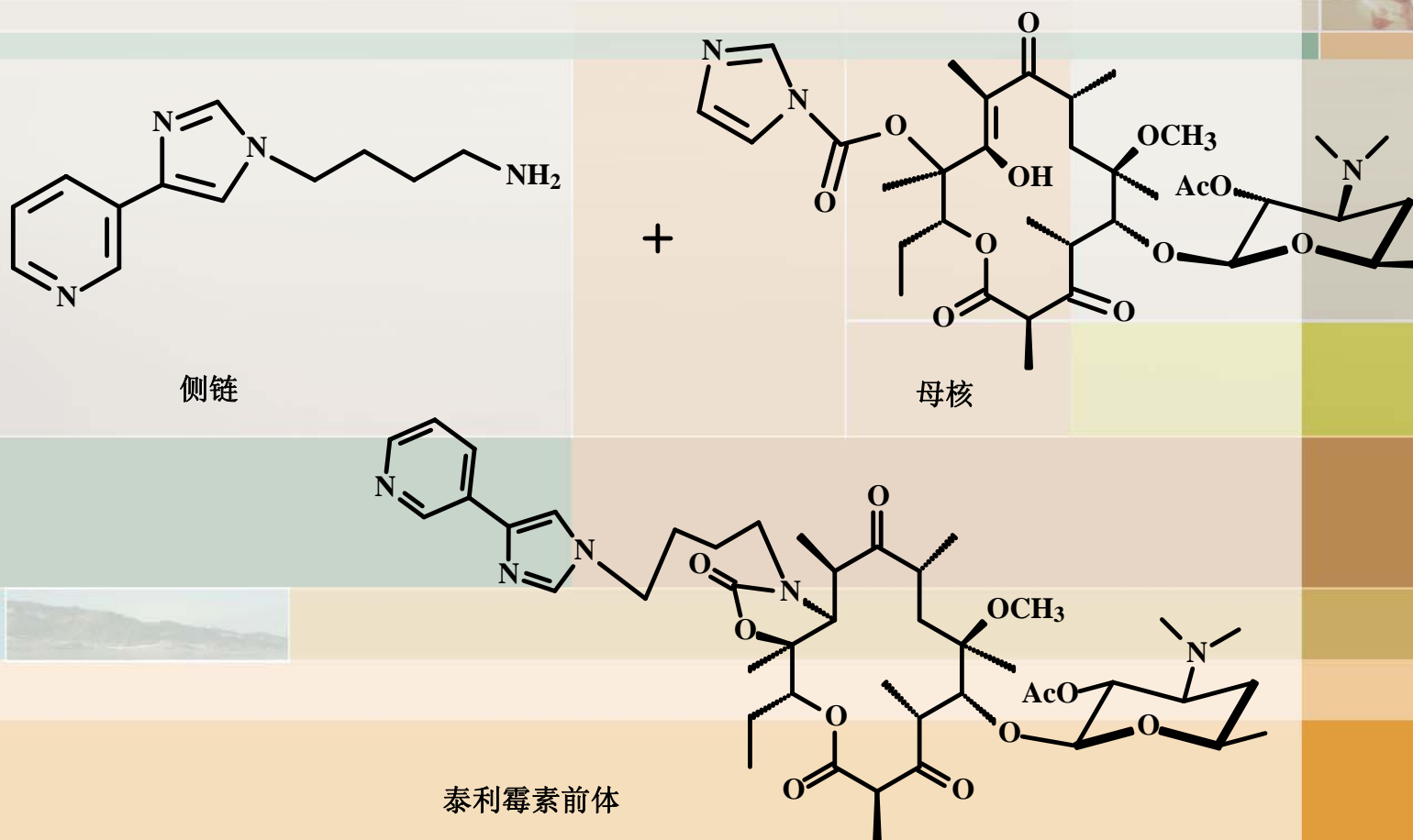


4 侧链前体



# 七、泰利霉素的合成

## 1、母核与侧链连接—泰利霉素前体





## 八、结论

- 1、细菌对抗生素耐药性的出现和蔓延已经严重威胁到人类的健康和生命安全；
- 2、医药界迫切需要能对抗耐药细菌的新型抗生素，泰利霉素是唯一的一个对耐药菌株具有高活性的大环内酯类抗生素；
- 3、泰利霉素母核的合成已经取得以下成果，使产业化成为可能；
  - (1). 抑制克拉定糖水解的副反应的方法；
  - (2). 3-OH氧化前的保护技术；
  - (3). 可大量制备和工业化的氧化技术
  - (4). 10, 11, 12-位修饰技术的简化和改进，提供了产业化技术；

## 7、结论

- 4、3-咪唑基吡啶的“一锅煮”技术，使操作简化、反应安全、成本下降，得率提高、环境友好，很好地解决了侧链的工业化；
- 5、泰利霉素合成中遇到的棘手问题均已稳妥解决，合成技术已达到工业化的要求。

中国医药市场出现国产泰利霉素的时代已经到来。

# 人类健康——

北京理工大学生命学院的  
崇高目标!



谢 谢!

2012年3月19日