

*Arh.farm 2008;58: 1 – 8*

*Stručni rad/Professional paper*

## **Nova grupa antimikrobnih lekova – hemija Glicilciklina**

**Danica Agbaba, Bojan Marković**

Farmaceutski fakultet, Institut za farmaceutsku hemiju i analitiku lekova,  
Beograd, Srbija

---

### **Kratak sadržaj**

Humana i veterinarska medicina, s kraja četrdesetih godina prošlog veka, je koristila tetracikline kao antibiotike širokog spektra dejstva. Obimna i duga upotreba svih antibiotika, uključujući i tetracikline, dovela je do pojave porasta rezistencije.

Početakom devedesetih godina, objavljena je sinteza nove grupe antibiotika tetraciklične strukture, te je grupa koja je pokazala najjaču antimikrobnu aktivnost, najširi spektar dejstva na postojeće rezistentne forme mikroorganizama, nazvana glicilciklini. Razvoj ove grupe antibiotika, kao i hemija i osobine prvog registrovanog tigeckiklina, prikazane su u ovom radu.

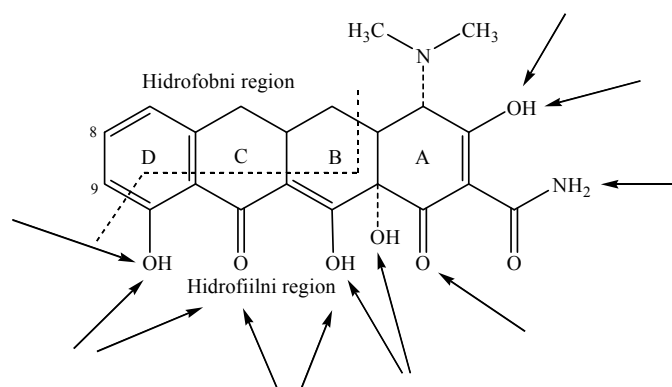
---

Rad je saopšten u sklopu predavanja Hemija antibiotika na 50. jubilaranom Simpozijumu farmaceuta Srbije, „*Savremeni aspekti primene antibiotika*”, 25.- 27. oktobar 2007. Beograd, Srbija.

Antimikrobni lekovi su u upotrebi već 60 godina i prvi otkriveni lekovi iz grupe tetraciklina su hlortetraciklin, otkriven 1945. i tetraciklin, 1953. U međuvremenu su otkriveni i drugi dobro poznati prirodni i polusintetski tetraciklini koji se i danas koriste u terapiji. Ranijih sedamdesetih godina otkriven je minociklin kao zadnji iz ove grupe koji se koristi u terapiji. Duga upotreba tetraciklina i drugih antibiotika dovela je do dramatičnog porasta rezistencije na postojeće antimikrobne lekove. Za sada su poznata dva mehanizma nastanka rezistencija na tetracikline: (1) *ribozom zaštitni mehanizam*, koji uključuje sintezu proteina citoplazme koji se vezuje za ribozom i blokira dejstvo tetraciklina i (2) eflux antibiotika iz bakterijske ćelije, izazvan proteinima lociranim na membrani, mehanizmom aktivnog transporta.

Polusinteza novih antibiotika tetraciklične strukture sprovedena je sa ciljem prevazilaženja poznatih mehanizama rezistencije, postizanja šireg antimikrobnog spektra dejstva i povećanja aktivnosti na veći broj sojeva rezistentih na druge antibiotike.

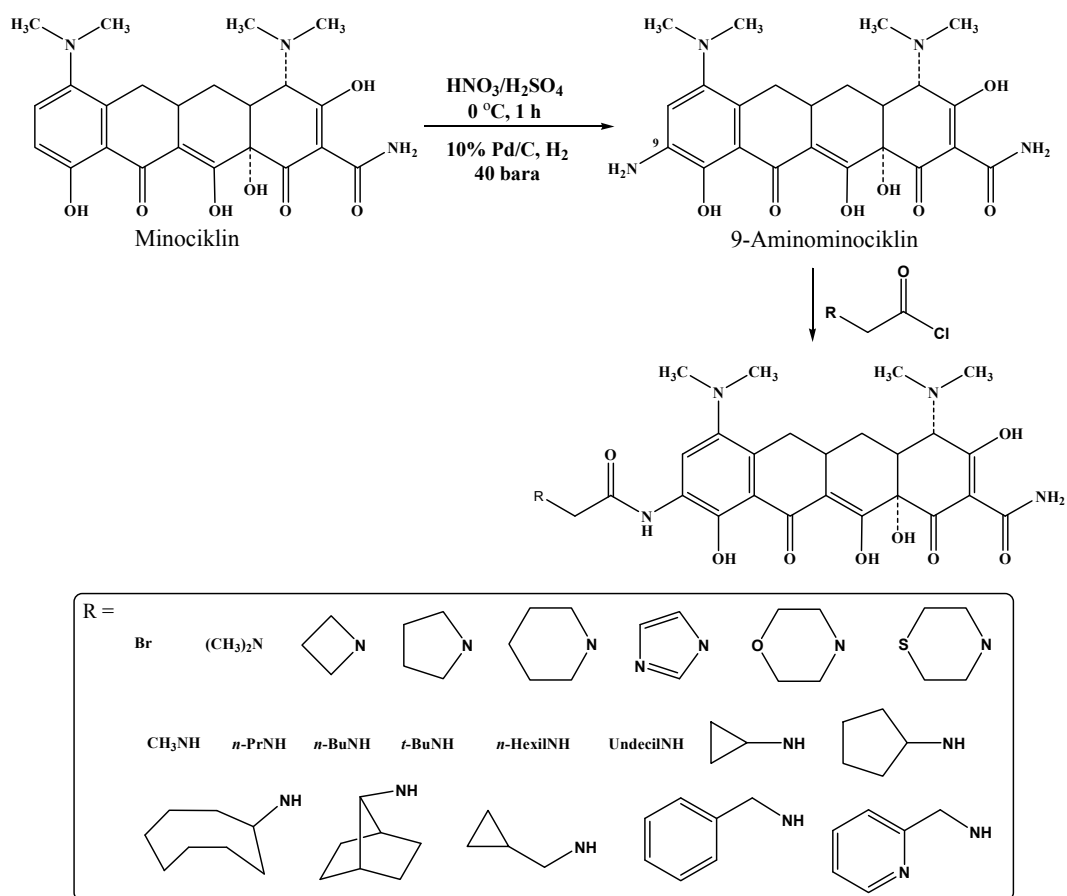
Minociklin je korišćen kao model za sintezu novih tetracikličnih derivata sa antimikrobnom aktivnošću. Prethodno sprovedene studije aktivnosti i dejstva su potvrdile da samo modifikacije na prstenu D tetraciklina daju proizvode sa antibakterijskim dejstvom. Ovim studijama idu u prilog i novija istraživanja kristalne strukture tetraciklina vezanog za 30S subjedinicu ribozoma (1). Ova istraživanja ukazuju da se hidrofilnim delom tetraciklini vezuju za ribozome i modifikacija tog dela strukture utiče na stepen interakcije odnosno vezivanja sa ribozomom, dok modifikacije hidrofobnog dela molekule utiču na stepen antimikrobne aktivnosti. (Slika 1).



**Slika 1. Mesta moguće interakcije 6-demetil-6-deoksitetraciklina sa 30S subjedinicom ribozoma**

**Figure 1. Possible interactions of 6-demethyl-6-deoxytetracycline with 30S ribosomal subunit**

Sum i autori (2) su 1994. objavili sintezu serije 7-, 9- supstituisanih-amido-6-demetil-6-deoksitetraciklina, a nekoliko godina kasnije 1999. seriju novo sintetisanih 9 – N-alkilglicilamido derivata minociklina (3). Strukture sintetisanih derivata su prikazane na slici 2.

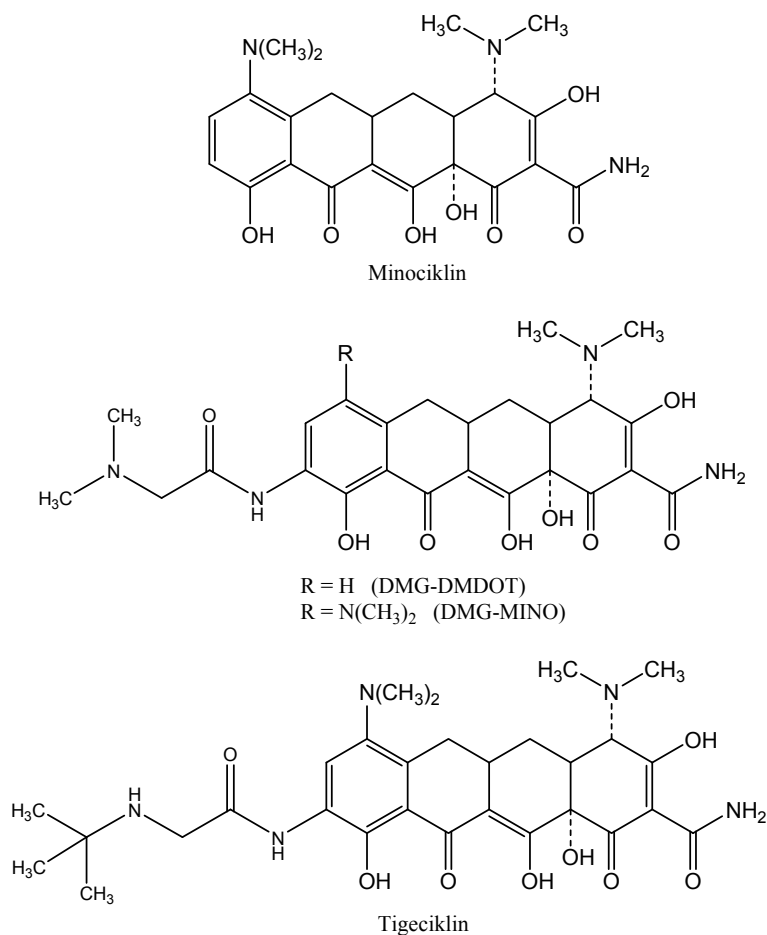


**Slika 2. Hemijska struktura nekih glicilciklina**  
**Figure 2. The chemical structures of some glycylcyclines**

Utvrđeno je da od strukture i osobina alkil radikala (R) na glicilamido grupi zavisi antimikrobna aktivnost. Pirolidinil derivat je pokazao bolju aktivnost nego dimetilamino, dok imidazolil, morfolinil i tiomorfolinil derivati pokazuju samo slabu aktivnost na Gram-pozitivne bakterije a praktično su bez

dejstva na Gram-negativne bakterije. Metilamino derivat je značajno slabije aktivan nego dimetilamino. Lipofilniji radikali kao, n-propil, terc-butil i n-heksil značajno doprinose antimikrobnoj aktivnosti. Rigidniji sistemi kao ciklopentenil, ili biciklo[2,2,1] heptenil doprinose izraženoj antibakterijskoj aktivnosti.

Sintetisani derivati predstavljaju novu generaciju tetraciklina nazvanu glicilciklini. Tri glicilciklina označenih **DMG-DMDOT** [9-(*N,N*-dimetilglicilamido)-6-demetil-6-deoksitetraciklin], **DMG-MINO** [9-(*N,N*-dimetilglicilamido-minociklin)] i **TBG-MINO** [9-*t*-butilglicilamido-minociklin] su pokazala značajno širok spektar antimikrobne aktivnosti (slika 3).



Slika 3. Hemijska struktura minociklina , DMG – DMDOT, DMG MINO i tigeciklina.

Figure 3. Structures of minocycline, DMG – DMDOT, DMG-MINO and tigecycline

Istraživači Wyeth kompanije finalizovali su ispitivanja prvog iz nove klase glicilciklina, tigeckiklina (**TBG-MINO, GAR-936**), a juna 2005. FDA je izdala odobrenje za primenu novog antibiotika u određenim indikacijama.

Tigeckiklin se dobija nitrovanjem položaja 9 minociklina, koji se zatim katalitički redukuje do 9-aminominociklina, a potom aciluje sa terc-butilaminoacetilhloridom. Prečišćen proizvod je izolovan primenom gradijent pH ekstrakcije iz frakcija između pH 4,5 do 6,5.

Tigeckiklin, (4*S*, 4*aS*, 5*aR*, 12*aS*)-4,7-bis(dimetilamino)-9-[[[1,1-dimetiletil)amino]-acetil]amino]-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-oktahidro-3,10,12,12*a*-tetrahidroksi-1,11-dioksido-2-naftacenkarboksamid, je prašak narandžaste boje.

Tigeckiklin se primenjuje kao intravenska infuzija i posle primene jednokratne doze od 100 mg u toku 30-60 min, poluvreme eliminacije leka je  $t_{1/2} = 27\text{h}$ , maksimalna koncentracija leka  $C_{\text{max}} = 0,9 - 1,45 \text{ g/ml}$  i klirens  $CL = 22/\text{h}$ .

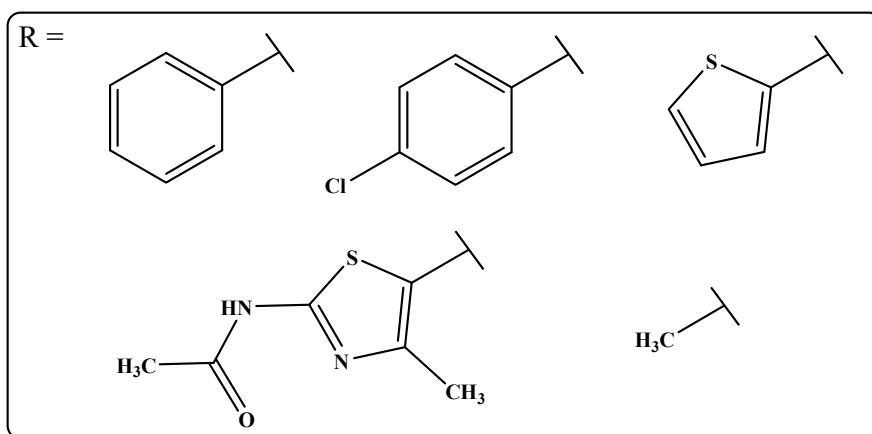
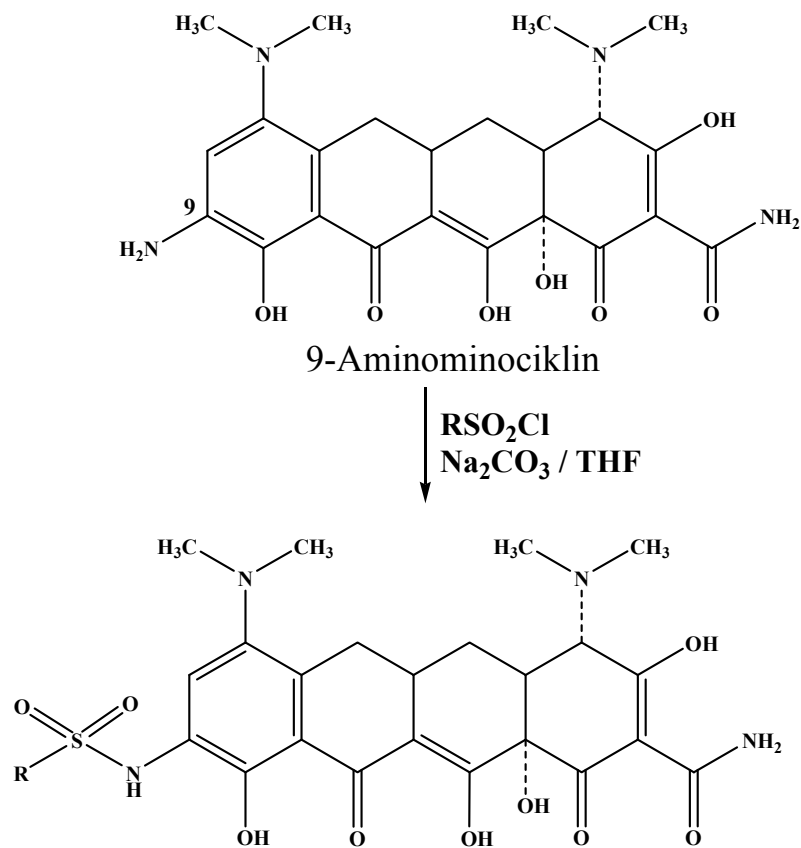
Stepen vezivanja tigeckiklina za proteine plazme je oko 87% i u visokom stepenu se distribuira u tkivima. Ne podleže obimnom metabolizmu i kao glukuronid se izlučuje urinom. Primarni način izlučivanja leka je preko žuči (4).

Tigeckiklin inhibira translaciju proteina bakterijske ćelije vezivanjem za 30S subjedinicu ribozoma. Tigeckiklin blokira prilaz amino-acil-RNA molekule na A strani ribozoma što ima za posledicu sprečavanje inkorporiranja aminokiselina i sintezu peptida bakterijske ćelije. Biofizički eksperimenti su pokazali da se tigeckiklin vezuje za 30S subjedinicu ribozoma (5 puta) i 70S subjedinicu ribozoma (više od 100 puta) većim afinitetom nego minociklin i tetraciklin (5).

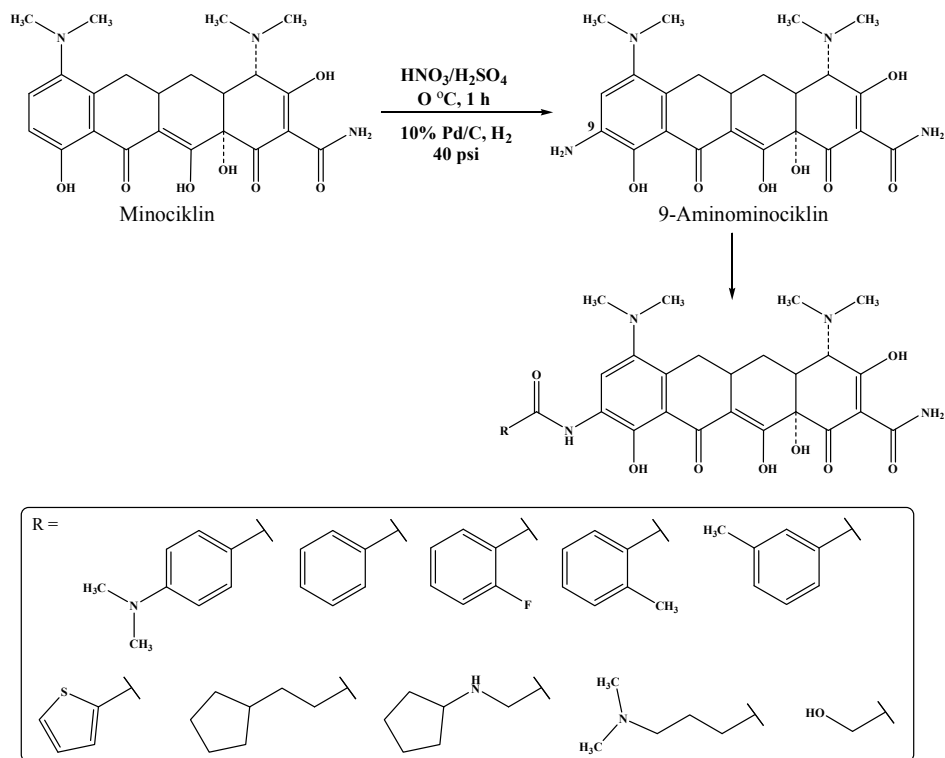
*In vitro* ispitivanja pokazuju da tigeckiklin ima širok spektar dejstva na Gram – pozitivne, Gram – negativne aerobne i anaerobne bakterije. Tigeckiklin je aktivan na rezistentne sojeve Gram – pozitivnih bakterija (MDR), meticilin – rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), penicilin – rezistentni *S. pneumoniae* (PRSP) i vankomicin – rezistentni *Enterococci* (VRE).

Rezultati potvrđuju pretpostavku da voluminozni supstituent *terc* – butilglicilamino na položaju 9, svojim sternim efektom utiče na mehanizme bakterijske rezistencije na nivou ribozoma i efluks pumpe.(6)

Novijim istraživanjima polusintezom su priredeni 9-acilamino i 9-sulfonilamino derivati – 7 supstituisanog 6-demetil-6-deoksitetraciklina (7). Sulfonamidna serija (slika 4) je aktivnija na Gram-negativne bakterije od acilamino derivata (slika 5).



**Slika 4. Struktura sulfonilamino derivata minociklina**  
**Figure 4. Structures of sulfonilamino derivatives of minocycline**



Slika 5. Strukture acilamino derivata minociklina

Figure 5. Structures of acylamino derivatives of minocycline

Acilamino derivati pokazuju bolju aktivnost na Gram-pozitivne bakterije. Dužina niza između azota amina i karbonila amida na C9 je kritična za vezivanje za proteine, dok je struktura glicilamina na C9 uslov za optimalnu aktivnost na Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije.

Kao zaključak se nameće činjenica da su acilamino i sulfonilamino derivati slabije aktivni na Gram-negativne sojeve bakterija nego glicilciklini, što se za sad može objasniti strukturom glicil radikala na C9 i baznošću terc-butilamino grupe tigecklina.

## Literatura

1. Broadersen DE., Clemons Jr WM, Carter AP, Morgan-Warre RJ, Wimberly BT Ramakrishnan V. The structural Basis for the Action of the Antibiotics Tetracycline, Pactamycin and Hygromycin B on the 30S Ribosomal Subunit. *Cell* 2000, 103: 1143-1154.
2. Sum PE, Lee VJ, Testa RT, Hlavka JJ, Ellestad GA, Bloom JD et al. Glycylcyclines. I.A New Generation of Potent Antibacterial Agents through Modification of 9-Aminotetracyclines. *J.Med. Chem.* 1994, 37: 184-188.
3. Sum PE, Petersen P. Synthesis and structure – activity relationship of novel glycylcycline derivatives leading to the discovery of GAR-936. *Bioorg.Med.Chem Lett.*1999, 9:1459-1462.
4. Hegde S, Schmidt M, To Market, To Market.. In: Wood A. Ed. Annual Reports in Medicinal Chemistry, Volume 41. Academic Press, 2006, 439 – 477.
5. Olson MW, Ruzin A, Feyfant E, Rush ST, O`Connell J, Bradford PA. Functional, Biophysical, and Structural Bases for Antibacterial Activity of Tigecycline. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006, 50:2156 – 2166.
6. Projan SJ. Preclinical pharmacology of GAR-936, a novel glycylcycline antibacterial agent. *Pharmacotherapy.* 2000, 20: 219S-223S
7. Sum PE, Ross AT, Petersen PJ, Testa RT. Synthesis and antibacterial activity of 9-substituted minocycline derivatives. *Bioorg.Med.Chem Lett.*2006, 16:400-403.

## **The new group of antimicrobial drugs – chemistry of glycylcyclines**

**Danica Agbaba, Bojan Marković**

Faculty of Pharmacy, Institute of Pharmaceutical Chemistry and  
Drug Analysis - Belgrade, Serbia

Human and veterinary medicines, since the late forties of the 20<sup>th</sup> century, have increasingly used tetracyclines as broad spectrum antibiotics. The wide and long-lasting usage of all antibiotics, including tetracyclines, accordingly causes a widespread microbial resistance.

At the beginning of the nineties, the synthesis of a new antibiotics' group, including tetracyclic structure showing more active antibacterial potency and widespread spectrum activity on the existing resistant microorganisms' forms, have been reported and called glycylcyclines. The group development, its chemistry and the first launched tigecycline properties will be shown in this paper.