

酮内酯抗生素结构修饰的研究进展

张晓曦, 杨爽, 赵哲辉*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 活性物质发现与适药化研究北京市重点实验室, 北京 100050)

摘要: 大环内酯类抗生素因其安全性较好, 抗菌活性高, 多年来用于治疗呼吸系统感染等疾病。但由于近年来抗生素的广泛使用, 细菌耐药现象也越来越严重。酮内酯作为第三代大环内酯类抗生素对耐药菌显示出突出的活性, 同时还能保持大环内酯的宽抗菌谱。但酮内酯的代表药物——泰利霉素因存在肝毒性, 其适应症受到限制, 寻找新的酮内酯抗生素刻不容缓, 因此酮内酯的研究逐步成为大环内酯类抗生素的主要研究部分, 本文对近年来酮内酯的结构修饰研究进行了综述, 希望能对研发酮内酯新药有所帮助。

关键词: 大环内酯; 酮内酯; 泰利霉素; 结构修饰

中图分类号: R916

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 06-0852-13

Research progress in the structural modification of ketolides

ZHANG Xiao-xi, YANG Shuang, ZHAO Zhe-hui*

(Beijing Key Laboratory of Active Substance Discovery and Druggability Evaluation, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Macrolide antibiotics have been widely utilized in the treatment of bacterial infections due to their strengths, low toxicity, and high efficacy. Because of the widespread application of macrolide drugs, the emergence of antibacterial resistance against antibiotics has become prominent. Ketolides, as the third generation macrolides, display improvement in activities against macrolide-resistant pathogens with broad antibacterial spectrum. Due to hepatotoxicity, the use of telithromycin has been limited. It is urgent to identify the novel sources of ketolides. So the structural modification of ketolides become the main research field of macrolide. This review introduces the recent progress in the structural modification of ketolide, with the purpose of providing support to development of new ketolide antibiotics.

Key words: macrolide; ketolide; telithromycin; structural modification

红霉素 A (erythromycin A, 图 1) 是第一个临床应用的大环内酯类抗生素, 其疗效确切、毒性较低、安全性好。但由于红霉素 A 在酸性条件下结构不稳定, 导致其降解从而产生胃肠道不良反应^[1, 2]。针对该问题, 研究者们合成了一系列红霉素 A 衍生物, 由此开发出了以克拉霉素 (clarithromycin)^[3]、阿奇霉素 (azithromycin)^[4]为代表的第二代大环内酯类抗生素,

这些药物成功地增强了红霉素在酸性条件下的稳定性, 扩大了药物的抗菌谱, 同时还改善了药代动力学性质的不足^[5]。随着抗生素的长期和广泛使用, 大环内酯类抗生素的耐药菌不断被发现^[6-9]。针对细菌耐药现象, 研究者开发出了第三代大环内酯类抗生素即酮内酯抗生素。结构特征为: ① 脱除了内酯环上 3-位克拉定糖, 并将 3-位羟基氧化成羰基; ② 11,12-位形成环氨基甲酸酯结构, 并在不同的位置引入了具有一定长度的芳杂环侧链, 此侧链可以与细菌核糖体产生新的结合作用。药理研究表明, 代表药物泰利霉素 (telithromycin) 与啞红霉素 (cethromycin,

收稿日期: 2018-03-19; 修回日期: 2018-04-24.

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-63162596, E-mail: zhaozh@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0238

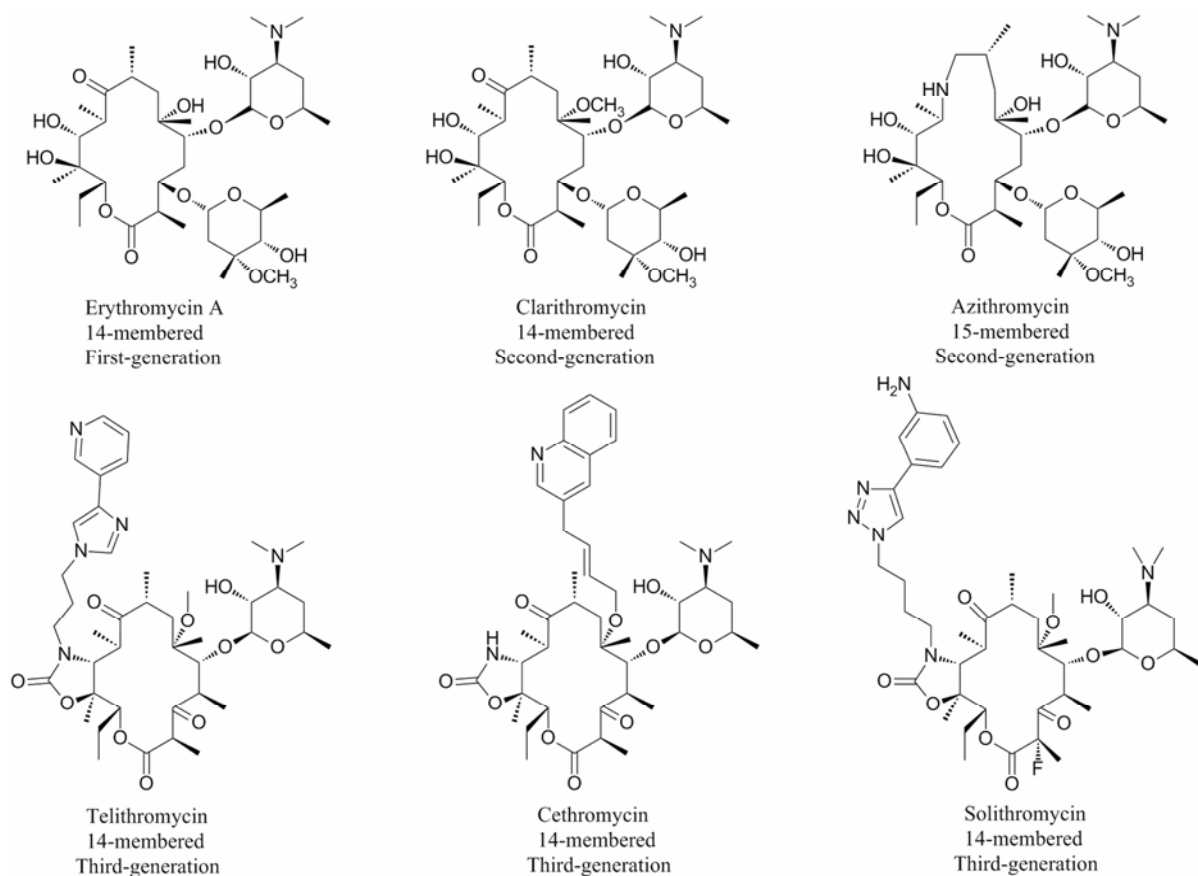


Figure 1 Chemical structures of macrolide antibiotics

图 1), 不仅保持了大环内酯抗菌谱宽的特点, 还增强了对大环内酯耐药菌的抗菌活性^[10-13]。

尽管研究者们对此进行了很多研究, 但抗生素耐药形势仍很严峻, 为寻找新的抗耐药菌药物, 近年来, 研究者不断开展对酮内酯抗生素的结构改造, 主要集中在: 4,8,10-位对甲基的修饰和 11,12-位芳杂环侧链的修饰。本综述主要从对酮内酯以上位置的结构改造进行总结。

1 酮内酯 4,8,10-位修饰

基于酮内酯抗生素的结构特征, Andrade 课题组猜想酮内酯结构中 4,8,10 位上的三个甲基可能会增大酮内酯分子的空间位阻, 影响分子与细菌核糖体的紧密结合, 因此, 去甲基修饰后的酮内酯衍生物可能会增强对细菌的抗菌活性。于是, 该课题组通过全合成的方法, 得到了 4,8,10-三去甲基 **1a**^[14]、4,10-二去甲基 **1b**^[15]、4,8-二去甲基 **1c**^[16]、4-去甲基 **1d**^[17] 4 种泰利霉素类似物 (图 2), 这 4 种类似物的体外抗菌活性检测结果发现, 它们的抗菌活性相较对照药物泰利霉素均有不同程度的下降 (表 1)。但化合物的抗菌活性随甲基数目的增加而明显上升。作者推测的原因可能是: 去甲基修饰, 可能会降低分子的空间位阻,

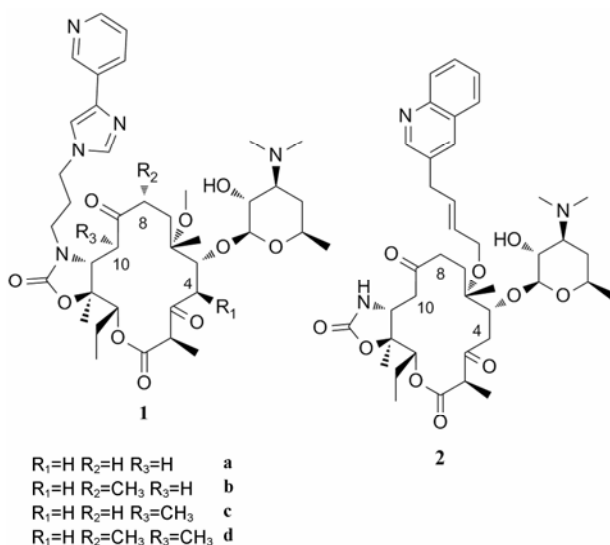


Figure 2 Chemical structures of compounds 1 and 2

但也会降低分子的刚性, 影响分子与细菌核糖体之间的相互作用, 从而导致抗菌活性的降低。由此认为, 4,8,10 三个位置上的甲基对保持化合物的抗菌活性是十分必要的^[18]。

随后, 该课题组又通过全合成的方法经 41 步得到了 4,8,10-三去甲基噻红霉素衍生物 **2**^[19](图 2), 体

Table 1 *In vitro* antibacterial activity of compounds **1a–1d** (MIC/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)

Bacteria	Wt/mauant	MIC/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$				
		1a	1b	1c	1d	Telithromycin
<i>E. coli</i>	SQ171/2058G	512	256	256	256	256
<i>E. coli</i>	DK/pK3535	32	8	4	0.5	0.5
<i>E. coli</i>	DK/2058G	64	16	32	4	1
<i>S. aureu</i>	UCN14	32	256	256	256	128
<i>S. aureu</i>	ATCC33591	128	128	64	128	128

外活性测定显示, 该化合物的体外抗菌活性明显高于此前合成的去甲基泰利霉素衍生物, 对大部分所测菌株的抗菌活性与对照药物泰利霉素相当, 但对大肠杆菌 pKK3535 型的抗菌活性 (MIC=2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 低于泰利霉素 (MIC=0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 表 2)。

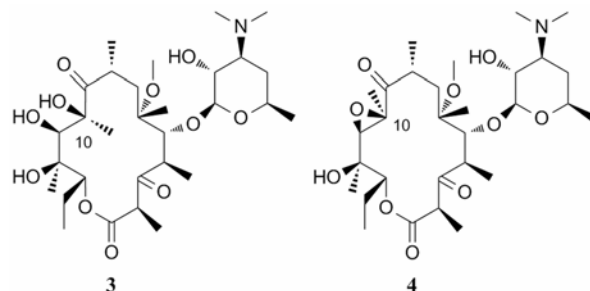
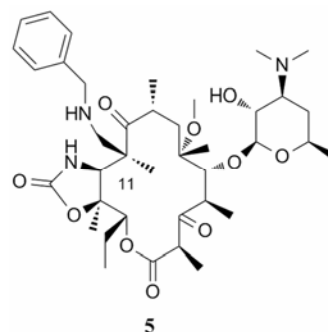
Table 2 *In vitro* antibacterial activity of compound **2** (MIC/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)

Strain	Bacteria	Wt/mutant	Telithromycin	2
SQ171/2058G	<i>E. coli</i>	A2058G	>512	>256
DK/pKK3535	<i>E. coli</i>	Wt	0.5	2
DK/2058G	<i>E. coli</i>	A2058G	1	1
UCN14	<i>S. aureus</i>	A2058U	>256	>256
ATCC33591	<i>S. aureus</i>	ermA	>128	>64

除了去甲基化修饰外, Jiang 等^[20]也对 10-位进行了修饰。他们认为, 将羟基引入酮内酯结构中亲水性的一侧可以扩大其抗菌谱范围, 改善药代动力学性质。在四氧化锇的作用下, 10,11-位的碳碳双键转化为 10,11-双羟基酮内酯衍生物 **3** (图 3), 继续进行修饰, 形成 10,11-环氧酮内酯衍生物 **4** (图 3)。但相较于对照药物泰利霉素 (MIC: 2~64 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 衍生物的抗菌活性 (MIC \geq 128 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 均大幅下降。可能的原因是, 10-位引入羟基虽然能增强分子的亲水性, 但也有可能导致分子构象发生改变, 从而无法与细菌核糖体紧密结合。

Anwar 等^[21]在 11,12 位形成环氨基甲酸酯结构的同时, 分别将 10-位甲基修饰成了乙烯基、胺基与氮杂螺环, 从而合成了一系列酮内酯衍生物。大部分衍生物对肺炎链球菌与金葡菌呈现出了与对照药物克

拉霉素相当的抑菌活性。而对于 efflux 耐药型的肺炎链球菌, 衍生物的抗菌活性略有提高, 其中化合物 **5** (图 4) 的活性最为突出 (表 3), 除对肺炎链球菌 3914 型、金葡菌 ATCC29213 型外, 对其余所测菌株的抑菌活性均优于克拉霉素。

**Figure 3** Chemical structures of compounds **3** and **4****Figure 4** Chemical structure of compound **5**

2 酮内酯 11,12-位的修饰

泰利霉素是第一个上市的酮内酯类抗生素, 主要用于治疗社区获得性肺炎。其 11,12-位形成环氨基甲酸酯结构并伸出了一条芳环侧链, 受到这点的启发, 辉瑞公司着眼于酮内酯 11,12-位的结构改造。他们设计并合成了 11,12 环脲酮内酯类似物 **6**, 并在 2-位进行氟化, 12-位氮上进行烷基化。所得到的大部分衍生物呈现出与泰利霉素相当的抗菌活性。其中, 化合物 **6a** (图 5) 的抑菌活性优于泰利霉素, 对金葡菌 0052 的抗菌活性 (MIC=0.024 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 是泰利霉素 (MIC=0.049 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的 2 倍, 对 *erm* 基因介导耐药的化脓性链球菌的抗菌活性 (MIC=8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 是泰利霉素 (MIC=32 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的 4 倍^[22]。

Table 3 *In vitro* antibacterial activity of compound **5** (MIC/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)

Compound	<i>S. pneumoniae</i>			<i>S. aureus</i>			
	ATTC4961	BAA1402 M (mef)	3914MLS	ATCC29213	BAA976 M (mef)	BAA977 iMLS (erm)	ND048910 cMLS (erm)
5	<0.007	<0.007 2	64	0.25	0.5	1	>64
Clarithromycin	0.015	2	>16	0.125	64	>64	>64

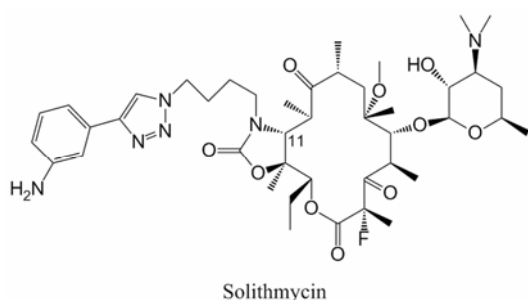


Figure 8 Chemical structure of solithymycin

霉素 ($MIC_{50}=0.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的 2 倍; 对红霉素耐药的流感嗜血杆菌也具有突出的活性 ($MIC_{90}=4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 是泰利霉素、阿奇霉素 ($MIC_{90}=16 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的 4 倍^[26–28]。

研究表明, 索利霉素与细菌核糖体有 3 个结合位点: 5-位二甲胺糖与核糖体 V 区 A2058/A2059 残基相互作用、11,12-位伸出的芳杂环侧链与核糖体 23S rRNA 的结构域 II 区相互作用并与碱基 A752-U2609 相互作用。索利霉素的 2-位氟也可以与核糖体紧密结合提供额外的相互作用。相较于其他酮内酯抗生素与核糖体只有 2 个结合位点, 索利霉素具有 3 个结合位点, 因此可以减少耐药性, 增强抑菌活性^[29–32]。此外, Bertrand 等^[33–35]证明了泰利霉素的不良反应是其芳杂环侧链中的吡啶环结构所引发, 从而抑制乙酰胆碱受体, 产生视觉干扰、重症肌无力、肝毒性等不良事件的发生, 而索利霉素结构中不含吡啶环, 不良反应可能会得以改善。

索利霉素的开发公司 Cempra 对其进行了充分的研究, I 期临床结果表明, 口服索利霉素的耐受性良好, 安全性较高, 食物不会影响其生物利用度^[36, 37]。该公司对比口服索利霉素与口服左氧氟沙星治疗社区获得性肺炎的有效性与安全性的 II 期临床试验, 结果表明, 索利霉素对社区获得性肺炎的治疗效果与左氧氟沙星疗效相似, 安全性更好、耐受性较高, 且不良反应的发生率也更低^[38]。将莫西沙星作为对照药物与索利霉素进行 III 期非劣效性试验, 通过观察患者的早期临床反应发现, 口服索利霉素进行治疗 72 h 后, 部分症状 (包括咳嗽、呼吸困难、胸痛、痰液) 得以缓解, 并且没有其他症状恶化, 不良事件 (包括头痛、腹泻、恶心、结肠炎) 的发生率低于对照组口服莫西沙星。但静脉注射索利霉素的疗效不及莫西沙星静脉注射, 不良反应发生率也较高。结果还发现, 增加索利霉素口服剂量不仅无法提高治疗效果, 还可能会增加不良反应发生率^[39–41]。

但 FDA 未批准 Cempra 公司对于索利霉素的新药申请, 尽管专家组认可了索利霉素对于社区获得性肺炎具有显著的疗效, 也对耐大环内酯类非典型致病菌存在抑制活性, 但缺乏足够的肝脏安全性数据以及药品合成路线复杂, 产率不高等生产问题未能有效解决是该药未获批准的主要原因。FDA 认为, 920 例的试验规模难以说明问题, 应将样本数据扩大至 9000 例, 以充分评估该药物的安全性。此外, 根据临床研究, 还应增加使用期限超过 7 天的警告^[42]。

Song 等^[43]设计并合成了一系列 11,12-位四唑环取代的酮内酯衍生物。四唑是一种非常重要的药效团, 广泛存在于各种药物结构中。作者认为, 用四唑环来取代其他芳杂环结构, 有望增强衍生物对敏感菌及耐药菌的抗菌活性。经体外活性测试后发现化合物 9a~9d (图 9) 具有显著的抗菌活性 (表 5)。化合物 9a 的抗菌活性尤为突出, 对金葡菌 ATCC6538p 的抗菌活性 ($MIC\leq 0.031 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 是泰利霉素 ($MIC=0.125 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的 4 倍; 对铜绿假单胞菌 1317 的抗菌活性 ($MIC=4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 是泰利霉素 ($MIC=32 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的 8 倍。对其他所测菌株也表现出不弱于泰利霉素的抗菌活性。

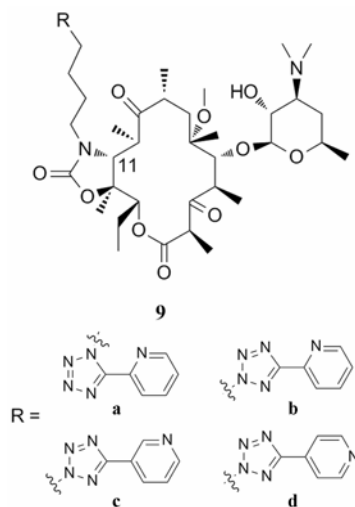
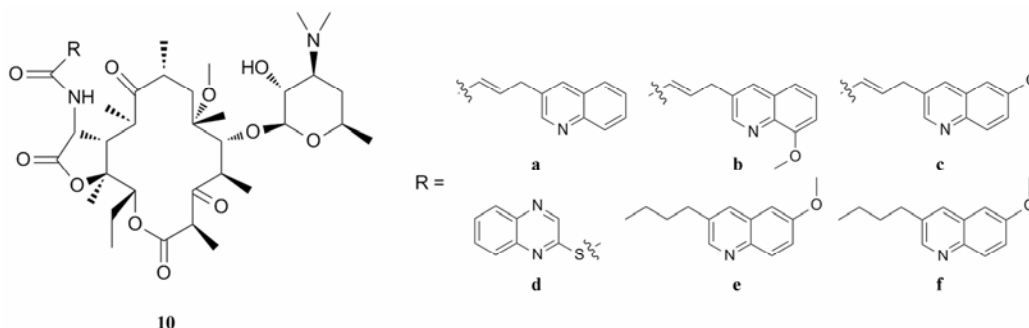


Figure 9 Chemical structures of compounds 9a–9d

Pavlović 等^[44]设计并合成了一系列 11,12-位形成内酯环, 然后伸出一个含酰胺基侧链取代的酮内酯衍生物。作者猜想, 在酰胺基上引入一系列不同的芳杂环, 可能会影响衍生物的抗菌活性。结果显示, 在 α -胺基上引入芳杂环侧链可以增强衍生物对 efflux 型和 MLS_B 型耐药的肺炎链球菌与化脓性链球菌的抑菌活性。尤其是化合物 10d (图 10), 不仅对红霉素敏感的金葡菌 ($MIC=0.125 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、肺炎链球菌

Table 5 *In vitro* antibacterial activity of compounds **9a–9d** (MIC/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)

Compd.	<i>S. aureus</i>						<i>P. aeruginosa</i>			<i>E. coli</i>	
	ATCC29213	ATCC6538p	ATCC26001	5676	5677	AD-08	ATCC27853	ATCC9027	1317	ATCC8739	ATCC25922
9a	0.063	≤ 0.031	≤ 0.063	4	8	>128	4	8	4	4	2
9b	0.063	≤ 0.031	≤ 0.063	8	8	>128	8	64	8	8	4
9c	≤ 0.031	≤ 0.031	≤ 0.063	8	8	>128	8	64	8	8	16
9d	≤ 0.031	≤ 0.031	≤ 0.063	4	8	>128	8	32	8	8	16
Erythromycin A	0.5	0.5	≤ 0.063	>128	>128	>128	16	128	>128	16	8
Clarithromycin	0.25	0.5	≤ 0.063	>128	>128	>128	8	64	128	8	4
Telithromycin	0.125	0.125	0.031	2	16	128	4	32	32	4	4


Figure 10 Chemical structures of compounds **10a–10f**

(MIC = 0.06 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、化脓性链球菌 (MIC = 0.06 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 呈现强有力的活性, 而且对耐药菌的活性也十分突出: 对 MLS_B 型耐药化脓性链球菌的抑菌活性 (MIC = 0.25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 是阿奇霉素 (MIC = 64 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的 256 倍, 对 MLS_B 型耐药的肺炎链球菌的抗菌活性 (MIC = 0.125 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 是阿奇霉素 (MIC = 64 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的 512 倍。此化合物有待进一步开发。

Xu 等^[45]设计并合成了一系列 11,12-位含咪唑并吡啶侧链取代的酮内酯类衍生物, 并将其进行体外活性测试。结果发现, 化合物 **11** (图 11) 对多种测试菌株呈现出与泰利霉素相当水平的抗菌活性, 对红霉素敏感的肺炎链球菌 ATCC49619 (MIC = 0.016 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 是对照药物泰利霉素 (MIC = 0.031 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的 2 倍、对红霉素敏感的化脓性链球菌 07U086 的抗菌活性 (MIC = 0.031 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 是泰利霉素 (MIC = 0.25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的 8 倍; 对红霉素耐药的化脓性链球菌 07Z014, 化合物 **11** 的抗菌活性 (MIC = 0.062 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 是泰利霉素 (MIC = 0.125 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的 2 倍。

Xu 等^[45]将硫原子引入 11,12 位环氨基甲酸酯侧链可能有助于增强该化合物的抑菌活性。因此 Chen 等^[46]设计并合成了一系列 11,12 位含硫原子的芳环侧链取代的酮内酯衍生物, 将其进行体外活性测试。结果发现, 部分化合物对所测菌株显示出良好的抗菌活性。化合物 **12a~12d** (图 12) 的抗菌谱与泰利霉素相似 (表 6)。化合物 **12a** 和 **12c** 的抗菌活性最为突出,

对化脓性链球菌的抗菌活性 (MIC $\leq 0.016 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 是对照药物泰利霉素 (MIC = 0.062 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 4 倍。对其他所测菌株的抗菌活性也表现出与泰利霉素相当的水平。

除了修饰 11,12-位的侧链外, 许多研究者还分别对 11-位或 12-位进行修饰。Jia 等^[47]设计并合成了一

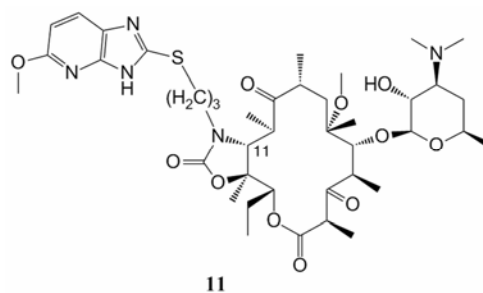
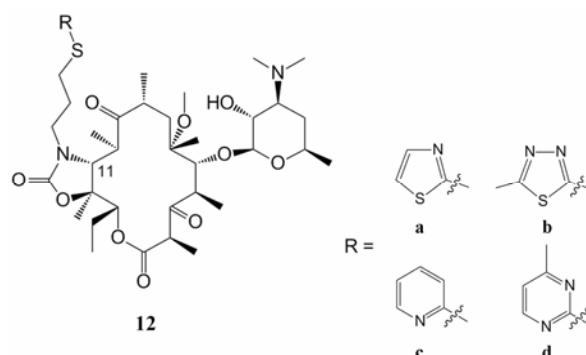
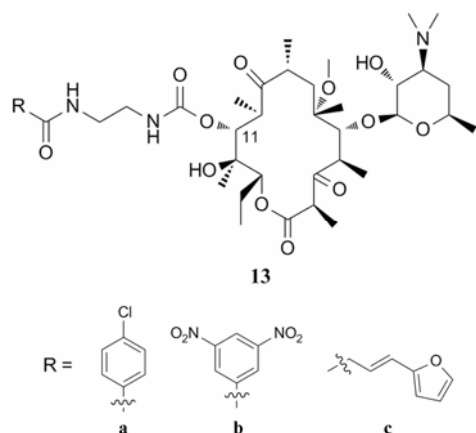

Figure 11 Chemical structure of compound **11**

Figure 12 Chemical structures of compounds **12a–12d**

Table 6 *In vitro* antibacterial activity of compounds **12a–12d** (MIC/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)

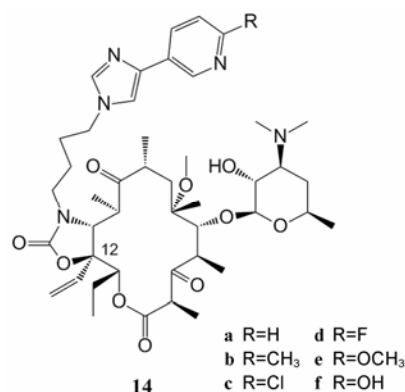
Compd.	<i>S. aureus</i>		<i>S. epidermidis</i>				<i>S. pyogenes</i>			
	ATCC29213	ANS46	07C134	07T202	07R066	07A006	07U084	07U086	03-233	01-533
12a	0.125	>32	0.125	>32	0.062	0.125	≤ 0.016	≤ 0.016	>32	0.5
12b	0.25	>32	0.125	>32	2	0.125	≤ 0.016	0.031	>32	1
12c	0.125	>16	0.125	>16	0.125	0.125	0.016	0.016	Nt	nt
12d	0.5	>32	0.25	>32	0.25	0.5	0.125	0.125	2	2
Clarithromycin	0.25	>32	0.25	>32	0.125	8	0.031	0.031	>32	2
Telithromycin	0.125	>16	0.125	>16	0.125	0.125	0.062	0.062	2	0.25

系列 11-氧-氨基甲酰结构取代的酮内酯衍生物。其用各种醛与丙二酸进行反应,得到了对应的丙烯酸。再以克拉霉素为起始原料,经 5 步反应得克拉霉素衍生物作为关键中间体,该中间体与丙烯酸在 HOBT 与 DCC 的作用下缩合,得到目标化合物 **13** (图 13),将其进行活性测定。大部分衍生物对红霉素敏感的化脓性链球菌与盘尼西林敏感的枯草芽孢杆菌呈现出显著的活性。其中化合物 **13b** 的抗菌活性最为卓越,对敏感型化脓性链球菌的抗菌活性 (MIC = $0.125 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 是对照药物阿奇霉素的 3 倍 (MIC = $0.3 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),对肺炎链球菌 A22072 型的抗菌活性 (MIC = $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 是阿奇霉素的 4 倍 (MIC = $2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),是克拉霉素的 8 倍 (MIC = $4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。化合物 **13a** 对枯草芽孢菌 ATCC9372 型的抑菌活性最为显著,其 MIC 值为 $0.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 与阿奇霉素相当 (MIC = $0.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。化合物 **13c** 对金葡菌 ATCC29213 型的 MIC 值为 $16 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,其活性是克拉霉素 (MIC = $64 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的 4 倍。

**Figure 13** Chemical structures of compounds **13a–13c**

Plattner 课题组在 12-位乙烯基取代的基础上,在 11,12-位环氨基甲酸酯的 N 上引入芳杂环侧链,合成了一系列酮内酯衍生物 **14** (图 14)。结果发现,化合物 **14c** 的体外抗菌活性最为突出 (表 7),对金葡菌

29213、33591,表皮葡萄球菌 14990、F50654,肺炎链球菌 3427,化合物 **14c** 的抗菌活性 (MIC $\leq 0.05 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 是泰利霉素 (MIC = $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的 2 倍,化合物 **14c** 对肠粪球菌 Bc11148-2 的抗菌活性 (MIC = $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 是泰利霉素 (MIC = $0.4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的 4 倍。化合物 **14b** 与 **14c** 在以小鼠肺部感染为模型的体内活性实验中,对肺炎链球菌及流感嗜血杆菌相较于泰利霉素表现出更好的药代动力学性质、更长的药物代谢半衰期 (表 8)。因此,12-位乙烯基取代这一修饰,值得进行更为深入的研究^[48]。

**Figure 14** Chemical structures of compounds **14a–14f**

该课题组还对 12-位进行了去甲基化修饰,合成了 12-位去甲基、11,12-位环氨基甲酸酯芳烷基侧链取代的酮内酯类似物 **15** (图 15)。大部分化合物都保持与泰利霉素相似的抗菌谱。其中化合物 **15a** 具有与泰利霉素相同的侧链结构,对绝大部分的检测菌株具有与泰利霉素相当的抗菌活性 (表 9),但对肠粪球菌 Bc11148-2 的抗菌活性 (MIC > $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 要明显弱于泰利霉素 (MIC = $0.4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),其余衍生物的抗菌活性相较于泰利霉素并无明显增强。因此 12-位去甲基修饰可能无法增强酮内酯的抗菌活性^[49]。

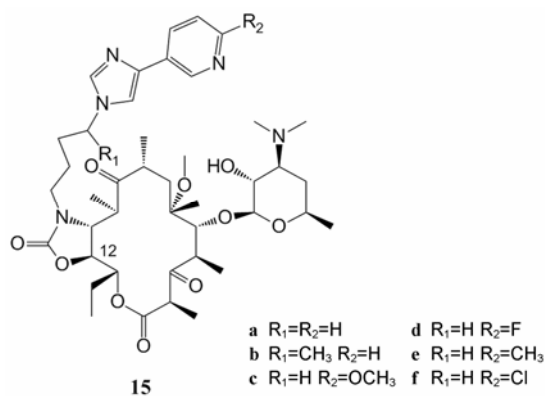
接着,该课题组将 12-甲基修饰成乙基,合成了 12-位乙基、11,12-位环氨基甲酸酯芳香侧链取代的酮内酯类似物 **16** (图 16)。化合物 **16a** 的侧链结构与

Table 7 *In vitro* antibacterial activity of compounds **14a–14d** (MIC/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)

	Strain	14a	14b	14c	14d	14e	14f	Telithromycin	Clarithromycin
<i>S. aureus</i>	29213	0.1	0.2	≤ 0.05	0.1	0.1	0.4	0.1–0.2	0.7–0.78
	33591	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
<i>S. epidermidis</i>	14990	0.2	0.2	≤ 0.05	0.1	0.2	0.2	0.1–0.2	0.2–0.4
	F50654	0.2	0.2	≤ 0.05	0.1	0.1	0.2	0.1–0.2	0.2–0.4
<i>E. faecalis</i>	29212	0.1	0.1	≤ 0.05	0.1	≤ 0.05	0.2	≤ 0.05 –0.1	0.78–1.56
	Bc11148-2	0.78	0.78	0.1	0.4	0.78	3.13	0.4	>50
<i>S. pyogenes</i>	8668	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>S. pneumo</i>	9619	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	297–749	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	280-962	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	Erm 6849	0.2	0.4	0.1	0.78	0.4	12.5	0.1–0.4	>50
	Mef 5654	0.4	0.78	0.2	0.4	0.78	3.13	0.4–0.78	6.25–12.5
	Mef S 3427	0.1	0.1	≤ 0.05	0.1	0.1	1.56	0.1–0.2	3.13–6.25
<i>H. influenzae</i>	49247	3.13	6.25	3.13	3.13	6.25	6.25	3.13–6.25	6.25–12.5
	2762	1.56	1.56	0.78	1.56	0.78	1.56	0.4–1.56	0.78–3.13

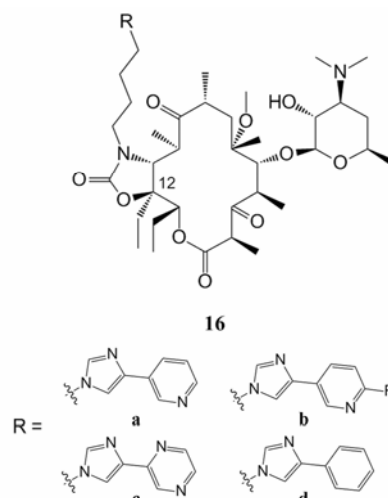
Table 8 The pharmacokinetics parameters of compounds **14c** and **14d**

Compd.	Dose / $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$		Plasma AUC, iv / $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	L/P AUC Ratio, iv	CL / $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$	V_{ss} / $\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$	$t_{1/2}/\text{h}$			$F, \text{po}/\%$
	iv	po					iv plasma	po plasma	po lung	
Telithromycin	5	15	2.5	16	100	5	1	1.5	1.3	11
14c	5	15	2.1	80	115	14	1.6	2.4	3.4	35
14d	5	15	2.3	94	107	12	1.3	1.7	1.4	26


Figure 15 Chemical structures of compounds **15a–15f**

泰利霉素相同, 抗菌活性也与泰利霉素一致 (表 10)。该结果指示出将 12-位修饰成乙基对增强化合物的抗菌活性并无明显作用^[50]。

Hu 等^[51]设计合成了一系列 12-位吡唑啉螺环取代的酮内酯衍生物。他们先用硼氢化钠将 9-位羰基还原成羟基, 并用丙酮叉保护 9-位和 11-位羟基, 然后消除 12-位羟基生成碳碳双键, 再进行[2+3]环加成反应, 即得一系列 12-螺环取代的酮内酯类似物 **17** (图 17), 将这些化合物进行体外活性测定。结果显示 (表 11), 所有衍生物对金葡菌的抗菌活性优于红霉素 A 与克拉霉素, 而对于肺炎链球菌和流感嗜血杆菌, 衍生


Figure 16 Chemical structures of compounds **16a–16d**

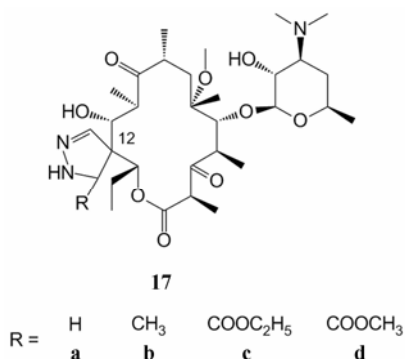
物也保持与克拉霉素相当的抗菌活性。在这些衍生物中, 酯取代衍生物 (**17c**、**17d**) 对金葡菌 ATCC29213、ATCC6538P 的抗菌活性 ($\text{MIC}=0.12 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 强于烷基取代类似物 (**17a**、**17b**, $\text{MIC}=0.25\sim 0.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。其中化合物 **17d** 的抗菌活性最为突出, 金葡菌 5676、5677 的抗菌活性 ($\text{MIC}=4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 远高于克拉霉素 ($\text{MIC}>1024 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$); 化合物 **17d** 对肺炎链球菌 6268、673 的抗菌活性 ($\text{MIC}=8 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 是克拉霉素的 2 倍 ($\text{MIC}>16 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 由此结果可以看出, 对 12-位

Table 9 *In vitro* antibacterial activity of compounds **15a–15f** (MIC/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)

	Strain	15a	15b	15c	15d	15e	15f	Telithromycin	Clarithromycin
<i>S. aureus</i>	29213	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1–0.2	0.7–0.78
	33591	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
<i>S. epidermidis</i>	14990	0.78	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1–0.2	0.2–0.4
	F50654	0.2	0.1	0.2	0.78	0.2	0.2	0.1–0.2	0.2–0.4
<i>E. faecalis</i>	29212	0.1	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05 –0.1	0.78–1.56
	Bc11148-2	>50	1.56	6.25	25	3.13	0.4	0.4	>50
<i>S. pyogenes</i>	8668	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>S. pneumo</i>	9619	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	297–749	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	280–962	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.2	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	Erm 6849	0.2	0.4	50	12.5	50	0.4	0.1–0.4	>50
	Mef 5654	1.56	1.56	0.78	0.78	1.56	0.78	0.4–0.78	6.25–12.5
	Mef S 3427	0.2	0.2	0.1	0.78	0.4	0.1	0.1–0.2	3.13–6.25
<i>H. influenzae</i>	49247	3.13	3.13	6.25	3.13	3.13	6.25	3.13–6.25	6.25–12.5
	2762	1.56	1.56	1.56	0.78	1.56	1.56	0.4–1.56	0.78–3.13

Table 10 *In vitro* antibacterial activity of compounds **16a–16d** (MIC/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)

	Strain	16a	16b	16c	16d	Telithromycin	Clarithromycin
<i>S. aureus</i>	29213	0.4	0.4	0.2	0.2	0.1–0.2	0.7–0.78
	33591	>50	>50	>50	>50	>50	>50
<i>S. epidermidis</i>	14990	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1–0.2	0.2–0.4
	F50654	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1–0.2	0.2–0.4
<i>E. faecalis</i>	29212	0.1	0.1	0.2	0.1	≤ 0.05 –0.1	0.78–1.56
	Bc11148-2	0.4	0.78	1.56	0.78	0.4	>50
<i>S. pyogenes</i>	8668	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>S. pneumo</i>	9619	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	297–749	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	280–962	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	Erm 6849	0.4	0.4	0.2	0.2	0.1–0.4	>50
	Mef 5654	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4–0.78	6.25–12.5
	Mef S 3427	0.1	0.1	0.1	≤ 0.05	0.1–0.2	3.13–6.25
<i>H. influenzae</i>	49247	6.25	3.13	3.13	3.13	3.13–6.25	6.25–12.5
	2762	0.4	0.78	nt	Nt	0.4–1.56	0.78–3.13

**Figure 17** Chemical structures of compounds **17a–17d**

螺环修饰可能对增强化合物的抗菌活性有所帮助。

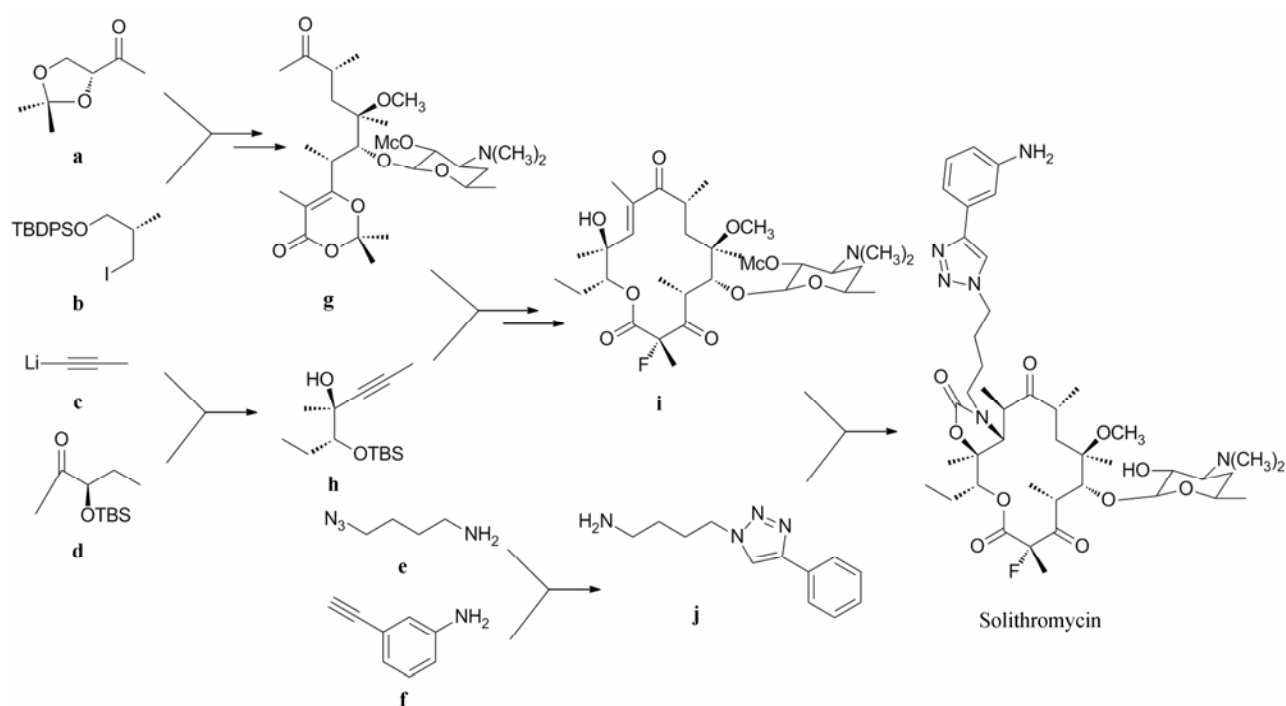
3 酮内酯类抗生素的全合成

以上对酮内酯抗生素的结构修饰，都是在大环

内酯结构的基础上通过半合成的途径进行的，但受限于酮内酯复杂大环结构的影响，衍生化进度慢，衍生物种类少，且很多修饰工作因所用的化学方法不能适用于大环底物而无法开展。为了提高新药研发效率，哈佛大学 Seiple 等^[52]建立了“模块式”合成大环内酯衍生物的策略：作者通过合理设计，将大环内酯结构拆分成多个模块，并将结构修饰转移到模块水平进行，最后将这些已修饰好的化学模块汇聚组装成大环内酯结构，得到多样化的衍生物。通过该全合成的手段，作者快速得到了包括已获批的药物泰利霉素、临床候选药物索利霉素在内的 300 多个大环内酯衍生物。本文以索利霉素为例进行该全合成策略的简介 (图 18)：模块 **a**、**b** 经 7 步反应，得到关键中间体 **g**；模块 **c**、**d** 经加成反应，合成出关键中间体 **h**；

Table 11 *In vitro* antibacterial activity of compounds **17a–17d** ($\text{MIC}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)

	Strain	17a	17b	17c	17d	Erythromycin A	Clarithromycin
<i>S. aureus</i>	ATCC 29213	0.25	0.5	0.12	0.12	0.5	0.25
	ATCC 6538P	0.25	0.25	0.12	0.12	0.5	0.5
	26001	0.12	0.12	0.12	0.03	≤ 0.063	≤ 0.063
	5676	4	8	8	4	>1024	>1024
	5677	8	8	8	4	>1024	>1024
	AD-08	512	512	512	256	>1024	>1024
<i>S. pneumonia</i>	1210	>64	>64	>64	>64	>32	>16
	2860	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25	0.125
	6268	>64	>64	8	8	>32	>16
	673	>64	>64	8	8	>32	>16
	<i>H. influenza</i>	2412	>8	>8	>8	4	8
	5096	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06


Figure 18 The synthesis route of solithromycin

模块 **e**、**f** 经 Click 反应形成五元三唑环, 得到侧链 **j**。然后以上三部分结构再逐步组装, **g** 与 **h** 通过加成反应经 6 步组装出大环结构, 最后在 DBU 与咪唑的作用下引入侧链 **j**, 得到目标产物索利霉素 (共计 14 步反应, 收率为 16%)。然后作者以红霉素、阿奇霉素、泰利霉素、索利霉素为对照药物, 对所得到的 305 个衍生物进行体外活性测定。83% 的衍生物对待测的敏感型肺炎链球菌的抗菌活性为 $\text{MIC} \leq 4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 其中索利霉素衍生物 **18a**、**18b** (图 19) 的抗菌活性最为卓越 (表 12), 对 *ermB* 和 *mefA* 基因介导耐药的肺炎链球菌的抗菌活性十分突出 ($\text{MIC} \leq 0.03 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$); 对金黄色葡萄球菌 ATCC29213 及 BAA-977 的 MIC 均为 $0.06 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$;

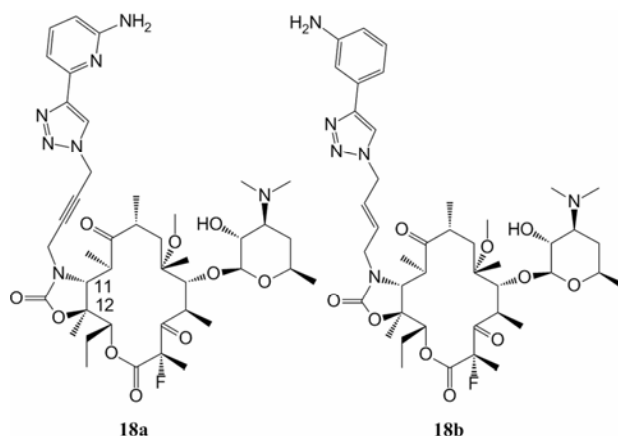

Figure 19 Chemical structures of compounds **18a** and **18b**

Table 12 *In vitro* antibacterial activity of compounds **18a** and **18b** (MIC/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)

Species	Strain	18a	18b	Erythromycin A	Azithromycin	Telithromycin	Solithromycin
<i>S. aureus</i>	ATCC 29213	0.06	0.06	0.5	1	0.125	0.125
	BAA-977	0.06	0.06	>256	>256	0.06	≤0.03
	MP513	16	64	>256	>256	256	>64
	NRS384	0.06	0.125	64	128	0.125	0.25
<i>S. pneumoniae</i>	ATCC 49619	≤0.03	≤0.03	0.03	0.06	≤0.03	≤0.03
	UNT-042	≤0.03	≤0.03	>256	>256	0.125	0.25
<i>S. pyogenes</i>	ATCC 19615	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03
<i>E. faecalis</i>	ATCC 29212	0.03	≤0.03	1	1	≤0.03	≤0.03
	UNT-047	1	4	>256	>256	16	32
<i>H. influenzae</i>	ATCC 49247	2	2	4	2	2	4
<i>A. baumannii</i>	ATCC 19606	2	4	16	32	4	16
<i>K. pneumoniae</i>	ATCC 10031	2	4	4	2	4	4
<i>E. coli</i>	ATCC 25922	8	16	64	4	16	32
<i>P. aeruginosa</i>	ATCC 27853	16	32	64	64	64	64

对化脓性链球菌 ATCC19615 的抑菌活性也与 4 种对照药物的活性相当; 此外对所测的流感嗜血杆菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌等革兰阴性菌也具有良好抗菌活性, 均高于所选的 4 种对照药物。由于这两个化合物的抗菌活性十分突出, 该课题组将其选做先导物, 进行更多的活性研究。

4 总结与展望

科研工作者对酮内酯类抗生素进行了大量结构修饰的工作, 以期发现抑菌作用更强、药代动力学性质更好、抗菌谱更广的新型酮内酯抗生素。但抗生素的研发速度难以解决日益严重的细菌耐药问题, 泰利霉素又因为存在肝毒性问题被减少适应症, 因此寻找新的抗生素资源刻不容缓。前人的工作有助于加深了解酮内酯的构效关系与作用机制, 在此基础上进一步寻找合适的修饰方向、加大对酮内酯的研发力度, 从而促进开发具有更优抗耐药菌效果和更小不良反应的酮内酯抗生素, 这对于解决当前的抗生素耐药难题是十分必要的。

References

[1] Lee YR, Hounque C, Hall RG. Treatment of community-acquired pneumonia [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015, 13: 1109–1121.

[2] Xu L. Clinical analysis of erythromycin combined with azithromycin in the treatment of *Mycoplasma pneumoniae* in children [J]. *J Math Med (数理医药学杂志)*, 2018, 31: 79–80.

[3] Shao LP, Zhang JY. Research progress of ketolide antibiotics [J]. *Heilongjiang Anim Sci Vet Med (黑龙江畜牧兽医)*,

2017, 4: 78–83.

[4] di Giacomo E, Biagi E, Colmegna F, et al. Progress about the interplay among clarithromycin, immune and central nervous systems [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2017, 12: 566–567.

[5] Wang F, Wang S. Application progress of azithromycin in treating pediatric *Mycoplasma pneumoniae* [J]. *China Pharm (中国药业)*, 2017, 13: 359–411.

[6] Emmet O'Brien M, Restrepo MI, Martin-Loeches I. Update on the combination effect of macrolide antibiotics in community-acquired pneumonia [J]. *Respir Investig*, 2015, 53: 201–209.

[7] Drijkoningen JJC, Rohde GGU. Pneumococcal infection in adults: burden of disease [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20: 45–51.

[8] Wallihan R, Ramilo O. Community-acquired pneumonia in children: current challenges and future directions [J]. *J Infect*, 2014, 69: S87–S90.

[9] Cilloniz C, Albert RK, Liapikou A, et al. The effect of macrolide resistance on the presentation and outcome of patients hospitalized for *Streptococcus pneumoniae* pneumonia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191: 1265–1272.

[10] Zeng J. Optimization of therapeutic strategy of antimicrobial agents for community acquired pneumonia: avoiding excessive [J]. *Chin J Pract Intern Med (中国实用内科杂志)*, 2017, 37: 180–184.

[11] Georgopapadakou NH. The wobbly status of ketolides: where do we stand? [J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2014, 23: 1313–1319.

[12] Fernandes P. Investment in antibiotics against pneumonia [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15: 376

[13] Head MG, Fitchett JR, Newell ML, et al. Investment in pneumonia and pneumococcal research [J]. *Lancet Infect Dis*,

- 2014, 14: 1037–1038.
- [14] Velvadapu V, Paul T, Wagh B, et al. Desmethyl macrolide: analogues to address antibiotic resistance: total synthesis and biological evaluation of 4,8,10-tridesmethyl telithromycin [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2011, 2: 68–72.
- [15] Velvadapu V, Glassford I, Lee M, et al. Desmethyl macrolides: synthesis and evaluation of 4,10-didesmethyl telithromycin [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2012, 3: 211–215.
- [16] Wagh B, Paul T, Glassford I, et al. Desmethyl macrolides: synthesis and evaluation of 4,8-didesmethyl telithromycin [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2012, 3: 1013–1018.
- [17] Glassford I, Lee M, Wagh B, et al. Desmethyl macrolides: synthesis and evaluation of 4-desmethyl telithromycin [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2014, 5: 1021–1026.
- [18] Andrade R. Total synthesis of desmethyl macrolide antibiotics [J]. *Synlett*, 2015, 26: 2199–2215.
- [19] Wagh B, Paul T, Debrosse C, et al. Desmethyl macrolides: synthesis and evaluation of 4,8,10-tridesmethyl cethromycin [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, 4: 1114–1118.
- [20] Jiang JW, Sun Y, Nie Y, et al. Synthesis and antibacterial evaluation of a novel series of 10-hydroxyl ketolide derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23: 3452–3457.
- [21] Anwar HF, Andrei M, Undheim K. Synthesis of clarithromycin ketolides chemically modified at the unreactive C10-methyl group [J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25: 2313–2326.
- [22] Kaneko T, McMillen W, Lynch MK. Synthesis and antibacterial activity of C11, C12-cyclic urea analogues of ketolides [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 5013–5018.
- [23] Kaneko T, Romero K, Li B, et al. Novel tethers in ketolide antibiotics [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 5049–5053.
- [24] Magee TV, Ripp SL, Li B, et al. Discovery of azetidinyll ketolides for the treatment of susceptible and multidrug resistant community-acquired respiratory tract infections [J]. *J Med Chem*, 2009, 52: 7446–7457.
- [25] Fernandes P, Martens E, Pereira D. Nature nurtures the design of new semi-synthetic macrolide antibiotics [J]. *J Antibiot*, 2017, 70: 527–533.
- [26] Weintraub A, Rashid MU, Nord CE. *In-vitro* activity of solithromycin against anaerobic bacteria from the normal intestinal microbiota [J]. *Anaerobe*, 2016, 42: 119–122.
- [27] Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, et al. Results from the solithromycin international surveillance program [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60: 3662–3668.
- [28] Farrel DJ, Mendes RE, Jones RN. Antimicrobial activity of solithromycin against serotyped macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates collected from U.S. medical centers [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59: 2432–2434.
- [29] Sothiselvam S, Liu B, Han W, et al. Macrolide antibiotics allosterically predispose the ribosome for translation arrest [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: 9804–9809.
- [30] Rodgers W, Frazier AD, Champney WS. Solithromycin inhibition of protein synthesis and ribosome biogenesis in *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57: 1632–1637.
- [31] Kobayashi Y, Wada H, Rossios C, et al. A novel macrolide solithromycin exerts superior antiinflammatory effect *via* NF-kappaB inhibition [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 345: 76–84.
- [32] Kobayashi Y, Wada H, Rossios C, et al. A novel macrolide/fluoroketolide, solithromycin (CEM-101), reverses corticosteroid insensitivity *via* phosphoinositide 3-kinase pathway inhibition [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 169: 1024–1034.
- [33] Bertrand D, Bertrand S, Neveu E, et al. Molecular characterization of off-target activities of telithromycin: a potential role for nicotinic acetylcholine receptors [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54: 5399–5402.
- [34] Jamieson BD, Ciric S, Fernandes P. Safety and pharmacokinetics of solithromycin in subjects with hepatic impairment [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59: 4379–4386.
- [35] Fernandes P, Matens E, Bertrand D, et al. The solithromycin journey-it is all in the chemistry [J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24: 6420–6428.
- [36] Van Bambeke F, Tulkens PM. The role of solithromycin in the management of bacterial community-acquired pneumonia [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2016, 14: 311–324.
- [37] Gonzalez D, Palazzi DL, Bhattacharya-Mithal L, et al. Solithromycin pharmacokinetics in plasma and dried blood spots and safety in adolescents [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60: 2572–2576.
- [38] Oldach D, Clark K, Schranz J, et al. Randomized, double-blind, multicenter phase 2 study comparing the efficacy and safety of oral solithromycin (CEM-101) to those of oral levofloxacin in the treatment of patients with community-acquired bacterial pneumonia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57: 2526–2534.
- [39] Barrera CM, Mykietiuik A, Metev H, et al. Efficacy and safety of oral solithromycin versus oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia: a global, double-blind, multicentre, randomised, active-controlled, non-inferiority trial (SOLITAIREORAL) [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 421–430.

- [40] File TM Jr, Rewerska B, Vucinic-Mihailovic V, et al. SOLITAIRE-IV: a randomized, double-blind, multicenter study comparing the efficacy and safety of intravenous-to-oral solithromycin to intravenous-to-oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63: 1007–1016.
- [41] Mushtaq A. Solithromycin to treat community-acquired pneumonia? [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3: 429.
- [42] Xu XY, Liu XF. FDA rejects Cempra's antibiotic for pneumonia [J]. *Chin J Infect Chemother (中国感染与化疗杂志)*, 2017, 17: 412.
- [43] Song QL, Guo BQ, Zhang W, et al. Cheminform abstract: design, synthesis and antibacterial activity of novel ketolides bearing an aryltetrazolyl-substituted alkyl side chain [J]. *J Antibiot*, 2011, 64: 571–581.
- [44] Pavlović D, Mutak S, Andreotti D, et al. Synthesis and structure-activity relationships of α -amino- γ -lactone ketolides: a novel class of macrolide antibiotics [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2014, 5: 1133–1137.
- [45] Xu P, Liu LX. Synthesis of novel macrolide derivatives with imidazo(4,5-b)pyridinyl sulfur contained alkyl side chains and their antibacterial activity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19: 4079–4083.
- [46] Chen XZ, Xu P, Liu L, et al. Synthesis and antibacterial activity of novel ketolides with 11,12-sulfur contained aryl alkyl side chains [J]. *Eur J Med Chem*, 2011, 46: 208–217.
- [47] Jia L, Yan M, Shen Y, et al. Synthesis and antibacterial evaluation of novel 11-*O*-carbamoyl clarithromycin ketolides [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27: 3693–3697.
- [48] Burger MT, Lin X, Chu DT, et al. Synthesis and antibacterial activity of novel C12 vinyl ketolides [J]. *J Med Chem*, 2006, 49: 1730–1743.
- [49] Lin X, Rico AC, Chu DT, et al. Synthesis and antibacterial activity of C12 des-methyl ketolides [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 4692–4696.
- [50] Burger MT, Hiebert C, Seid M, et al. Synthesis and antibacterial activity of novel C12 ethyl ketolides [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14: 5592–5604.
- [51] Hu L, Lan P, Song QL, et al. Synthesis and antibacterial activity of C-12 pyrazolinyl spiro ketolides [J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 5943–5949.
- [52] Seiple IB, Zhang ZY, Jakubec P, et al. A platform for the discovery of new macrolide antibiotics [J]. *Nature*, 2016, 533: 338–355.