

A pleuromutilin szintetikus módosításai tiol-én addícióval

Synthetic modifications of pleuromutilin by thiol-ene addition

PÁLL Dávid¹, LE THAI Son¹, TUYEN Tran¹, Dr. BEGE Miklós^{1,2},
Dr. BERECZKI Ilona¹, Dr. OSTORHÁZI Eszter³, Dr. MILÁNKOVITS Márton³,
Prof. HERCZEGH Pál¹, Prof. BORBÁS Anikó¹, Dr. CSÁVÁS Magdolna²

Debreceni Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Tanszék,
Debrecen, Egyetem tér 1, H-4032, Magyarország
Eötvös Loránd Kutatási Hálózat, Molekuláris Felismerés és Kölcsönhatás Kutatócsoport,
Debrecen, Egyetem tér 1, H-4032, Magyarország.
Semmelweis Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Tanszék,
Budapest Mária u. 41, H-1085, Magyarország
Email: csavas.magdolna@science.unideb.hu

ABSTRACT

Hospital-acquired nosocomial bacterial infections and multi-drug resistant pathogens are growing global threats, making the development of new antimicrobial compounds essential. Our research is focused on modifications of pleuromutilin, a diterpene-type antibiotic used since the 1950s. There are several derivatives of the parent molecule with minor modifications are used as medicine (e.g. lefamulin). Our objective is to modify the terminal double bond C19-C20 by photoinitiated thiol-ene addition to find compounds with improved antibacterial activity. In my research, I have modified pleuromutilin with 1-thio derivatives of carbohydrates, producing a series of unknown antibiotics. The antibacterial activities of the compounds were tested on nosocomial resistant strains.

Keywords: pleuromutilin, synthesis, photoinduced thiol-ene addition, semisynthetic antibiotics, antibacterial effect

ÖSSZEFOGLALÓ

A kórházban megjelenő nozokomiális bakteriális fertőzések, multirezisztens patogének egyre nagyobb globális veszélyt jelentenek, ezért elengedhetetlen új antimikrobiális vegyületek megalkotása. Az új hatóanyagok kutatása nem feltétlenül új típusú vegyület felfedezését jelenti. Kutatásaink az 1950-es évek óta használt diterpén típusú antibiotikumra, a pleuromutilin módosításaira irányulnak. Az anyamolekulának számos kisebb módosításokkal rendelkező származéka ismert, melyek közül ma már többet is használ az orvostudomány (pl.: lefamulin). Tudomásunk szerint az alapváz C19-C20 pozíciójában található szén-szén kettős kötés módosítását még alig vizsgálták. Célkitűzésünk, a terminális kettős kötés fotoiniciált tiol-én addícióval történő módosítása, potenciálisan jobb vagy szélesebb spektrumú antibakteriális hatás reményében. A kutatásom során szénhidrátok 1-tio származékaival módosítottam a pleuromutilint, előállítva számos eddig ismeretlen antibiotikumot. A vegyületek antibakteriális hatását rezisztens kórházi törzseken vizsgáltuk.

Kulcsszavak: pleuromutilin, szintézis, fotoiniciált tiol-én addíció, félszintetikus antibiotikumok, antibakteriális hatás