

临床试验中的天然产物: 抗菌和抗真菌药物

韩力¹, 郑丹¹, 黄学石^{1*}, 庾石山^{2**}, 梁晓天²

(1. 中国医科大学药学院, 辽宁沈阳 110001; 2. 中国医学科学院中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

摘要: 天然产物在药物发现过程中起着重要的作用。现今在临床上应用的药物大约有 70% 来源于天然产物或天然产物衍生物, 在抗感染领域中比率甚至更高。本文将阐述从 1998 年到 2005 年底进行临床试验或注册的抗菌和抗真菌的天然产物、半合成天然产物及天然产物衍生物。此外从 1998 年起上市的天产物衍生药物也将在本文中介绍。

关键词: 临床试验; 天然产物; 抗菌药物; 抗真菌药物

中图分类号: R916.693; 978.5 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2007)03-0236-09

Natural products in clinical trials: antibacterial and antifungal agents

HAN Li¹, ZHENG Dan¹, HUANG Xue-shi^{1*}, YU Shi-shan^{2**}, LIANG Xiao-tian²

(1. School of Pharmaceutical Sciences, China Medical University, Shenyang 110001, China;

2. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Natural products have played an important role in drug discovery. Today, therapeutics from natural origin count for about 70% of the worldwide human therapeutic sales. For anti-infective treatment even higher figures are reported. This review describes antibacterial and antifungal natural products, semi-synthetic natural products and natural product derived compounds undergoing clinical evaluation or registration from 1998 to end of 2005. In addition, natural product derived drugs launched since 1998 are also discussed in this review.

Key words: clinical trails; natural products; antibacterial; antifungal

天然产物 (natural products, NPs) 在药物发现过程中起着重要的作用, 大多数早期药物都来源于天然产物^[1-3]。在过去的 10~15 年里随着 X 衍射和 NMR 技术的更新, 以及合理药物设计和组合化学等药物发现方法的发展给天然产物药物的开发带来了巨大的压力, 在这一阶段大多数医药企业终止或明显减少在天然产物方面的研究工作^[4,5]。然而, 无论上述这些方法存在怎样的优势, 先导化合物应用于临床试验的过程中始终存在缺点, 尤其在治疗癌症、免疫抑制和代谢等疾病方面, 而 NPs 在这些领

域先导药物的发现中起着至关重要的作用。2003 年 Newman 等^[6]分析了 NPs 衍生药物在所有上市药物中所占的比例, 发现 NPs 是这些新药的重要来源, 特别在治疗癌症和抗感染方面。除了提供许多新药的前体外, NPs 及其衍生药物在 2000~2002 年列出的世界药物销售前 35 强里都占有相当比例^[7]。

本文将阐述从 1998 年到 2005 年底进行临床试验或注册的抗菌和抗真菌 NPs, 半合成 NPs 及 NPs 衍生物 (包括为了用于临床研究或投放市场而通过合成方法得到的 NPs), 此外从 1998 年起上市的天产物衍生药物也将在本文中介绍。

1 自 1998 年起上市的 NPs 衍生物药物

在 Y. Z. Shu^[8]的综述发表后的 6 年里至少有 21 种 NPs 和 NPs 衍生物药物投放到美国、欧洲和日本市场 (表 1)。表 1 中的 21 种药物可被划分为 3

收稿日期: 2006-08-28.

基金项目: 辽宁省高等教育基金项目 (05L512).

通讯作者 * Tel: 86-24-23256666-5250,

E-mail: xueshi_huang@yahoo.com.cn

** Tel: 86-10-63165324,

E-mail: yushishan@imm.ac.cn

种 NPs, 10 种半合成 NPs 和 8 种 NPs 衍生物, 包括“临床上应用的首选药” caspofungin (棘球白素类抗真菌药), galantamine (新型抗阿尔茨海默症药), nitisinone (治疗 I 型新生儿遗传性酪氨酸代谢紊乱症新药), miglustat (I 型 Gaucher 症的新疗法), daptomycin (新型抗菌脂肽)。尽管在 2004 年上市的新型 NP 衍生物数量不多, 但有许多已处于 III 期临床试验或注册阶段。

2 抗菌药

NPs 在抗菌药的发展过程中起到关键性的作用, 因为抗菌药大多数是由 NPs 作为先导化合物衍生而来的, 包括 β -内酰胺类 (1941 年上市)、氨基糖苷类 (1944)、头孢菌素类 (1945)、氯霉素类 (1949)、四环素类 (1950)、大环内酯类 (1952)、林可霉素 (1952)、链酶菌素 (1952)、糖肽 (1956)、利福霉素 (1957) 和脂肽类 (2003)。只有磺胺类 (1935)、硝基咪唑类 (1959)、喹诺酮类 (1962)、甲氧苄啶 (1968) 和噁唑烷酮 (2000) 这几类是合成的抗菌药物。尽管 β -内酰胺类和氨基糖苷类抗菌药从 1968 年开始至今一直被关注, 但只有一少部分制药企业活跃在这一领域, 对抗菌药的研究还需要更大的投入^[9]。

目前抗菌药物的研究处于紧迫时期, 一方面是由于抗菌药广泛存在的耐药性问题迫切需要新型的和改进的抗菌药问世; 另一方面, 由于新药临床试验的巨额研究费用, 以及新抗菌药的销售还可能会受到潜在的迅速产生的耐药性的限制, 制药企业担心无法让他们获得理想的经济回报。尽管存在诸多不利因素, 许多制药企业仍然在不懈地研制抗传染药物。最新的进展已经在各种文章中报道^[9-11]。

2.1 β -内酰胺类 β -内酰胺类抗菌药无论是由 NPs 模板半合成还是全合成产生的都可以被分成以下几个亚类: 青霉素类、头孢菌素类、头霉素类、头孢烯类、碳青霉烯类、培南类和单巴坦类。目前有 4 个头孢菌素类药物 ceftizoxime alapivoxil (1), ceftobiprole (2), RWJ-442831 (3) 和 PPI-0903 (4), 1 个培南类药物 faropenem daloxate (5) 和 3 个碳青霉烯类 CS-023 (6), tebipenem (7) 和 doripenem (8) (图 1) 处在临床研究阶段^[10-12]。

1 是第二代头孢菌素头孢唑肟的前药, 在日本注册, 由 Kyoto Yakuhin 开发, 授权给 Asahi Kasei Pharma 生产^[13]。Basilea Pharmaceutica 正在开发 2 (BAL-5788)。该药是 BAL-9141 的一个前药, 具有

Table 1 NP-derived drugs launched in the United States, Europe or Japan since 1998 by year

Year	Generic name (trade name)	Lead compound	Classification	Disease area
1998	Orlistat (Xenical)	Lipstatin	Semi-synthetic NP ^a	Antiobesity
1998	Cefoselis (Wincef)	Cephalosporin	NP-derived ^a	Antibacterial
1999	Dalfopristin and quinupristin (70:30 mixture) (Synercid)	Streptogramin B and streptogramin A	Semi-synthetic NP	Antibacterial
1999	Valnubicin (Valstar)	Doxorubicin	NP-derived ^a	Oncology
1999	Colforsin daropate (Adele, Adehl)	Forskolin	Semi-synthetic NP	Cardiotonic
2000	Arteether (Artemotil)	Artemisinin	Semi-synthetic NP	Antimalarial
2001	Ertapenem (invarez [™])	Thienamycin	NP-derived ^a	Antibacterial
2001	Caspofungin (Cancidas)	Pneumocandin B	Semi-synthetic NP	Antifungal
2001	Telithromycin (Ketek)	Erythromycin	Semi-synthetic NP	Antibacterial
2001	Pimecrolimus (Elidel)	Ascomycin	Semi-synthetic NP	Atopic dermatitis
2002 ^b	Galantamine (Reminyl)	Galantamine	NP ^a	Alzheimer's disease
2002	Micafungin (Funguard)	FR901379	Semi-synthetic NP	Antifungal
2002	Amubicin hydrochloride (Calsed)	Doxorubicin	NP-derived ^a	Oncology
2002	Biapenem (Omegacin)	Thienamycin	NP-derived ^a	Antibacterial
2002	Nitisinone (Orfadin)	Leptospermone	NP-derived ^a	Antityrosinemia
2003	Miglustat (Zavesca)	1-Deoxynojirimycin	Semi-synthetic NP ^a	Type I Gaucher disease
2003	Mycophenolate sodium (Myfortic)	Mycophenolic acid	NP ^a	Immunosuppression
2003	Rosuvastatin (Crestor)	Mevastatin	NP-derived ^a	Dyslipidemia
2003	Pitavastatin (Livalo)	Mevastatin	NP-derived ^a	Dyslipidemia
2003	Daptomycin (Cubicin [™])	Daptomycin	NP ^c	Antibacterial
2004	Everolimus ^d (certican [™])	Sirolimus	Semi-synthetic NP ^a	Immunosuppression

^a These drugs are manufactured by total synthesis. ^b Galantamine was launched in Austria as Nivalin in 1996 and as Reminyl in the rest of Europe and the US in 2002. ^c Daptomycin is manufactured by semi-synthesis. ^d Everolimus (RAD-001) is also being evaluated by Novartis in phase II clinical trials for solid tumours

较广的抗菌谱,对革兰氏阴性菌和阳性菌均有活性^[14]。2正处于 III期临床试验阶段,对甲氧苯青霉素耐药株 *Staphylococcus aureus* (MRSA)和青霉素耐药株 *Streptococcus pneumoniae*均有活性。Basilea 于 2000年 10月获得了 2的开发权,并在 2004年 5月获得了全球生产和销售权。Basilea 计划于 2006年提交注册 2的新药申请。另外一种头孢菌素 3 (RWJ-54428的一种前药)由 RW Johnson 药物研究院开发,据报道已处于 I期临床试验阶段^[15]。Peninsula Pharmaceuticals 在 2003年 9月宣布他们已经从 Takeda 获得了世界范围内(除日本外)唯一的开发并销售 T-91825的前药头孢菌素 4的许可。Peninsula 于 2004年 10月完成 I期临床试验并计划针对复杂的皮肤感染、群体获得性和医院获得性肺炎进行 II期临床研究^[16]。

5是一种口服有活性的培南型 β-内酰胺类药物,在 2004年 8月由 Daiichi Suntory Pharma 授权

Replidyne 生产^[17]。5 是 faropenem 的前药, faropenem 从 1997年开始在日本应用于临床。Bayer 在 1999年从 Suntory 获得开发 5的许可,但在 2000年进行 III期临床试验时并未继续进行开发。Replidyne 计划完成 5的临床评估以用于治疗群体获得性细菌感染^[17]。

6是由 Sankyo 开发的,在 2003年 11月授权给 Roche。目前 Sankyo 和 Roche 正合作对该药进行 I, II期临床试验^[18]。7最初是由 Wyeth 在日本开发,由 Meiji Seika 进行 II期临床后期的评价^[19]。Shionogi & Co 在日本递交了一份将 8作为广谱抗菌药的新药申请^[20],2003年 3月 Peninsula Pharmaceuticals 获得了其开发权及在北美、南美和欧洲市场的销售权。Peninsula 在 2004年 7月开始了 8的 III期临床试验,同年 10月 FDA 批准,用来治疗医院获得性肺炎。

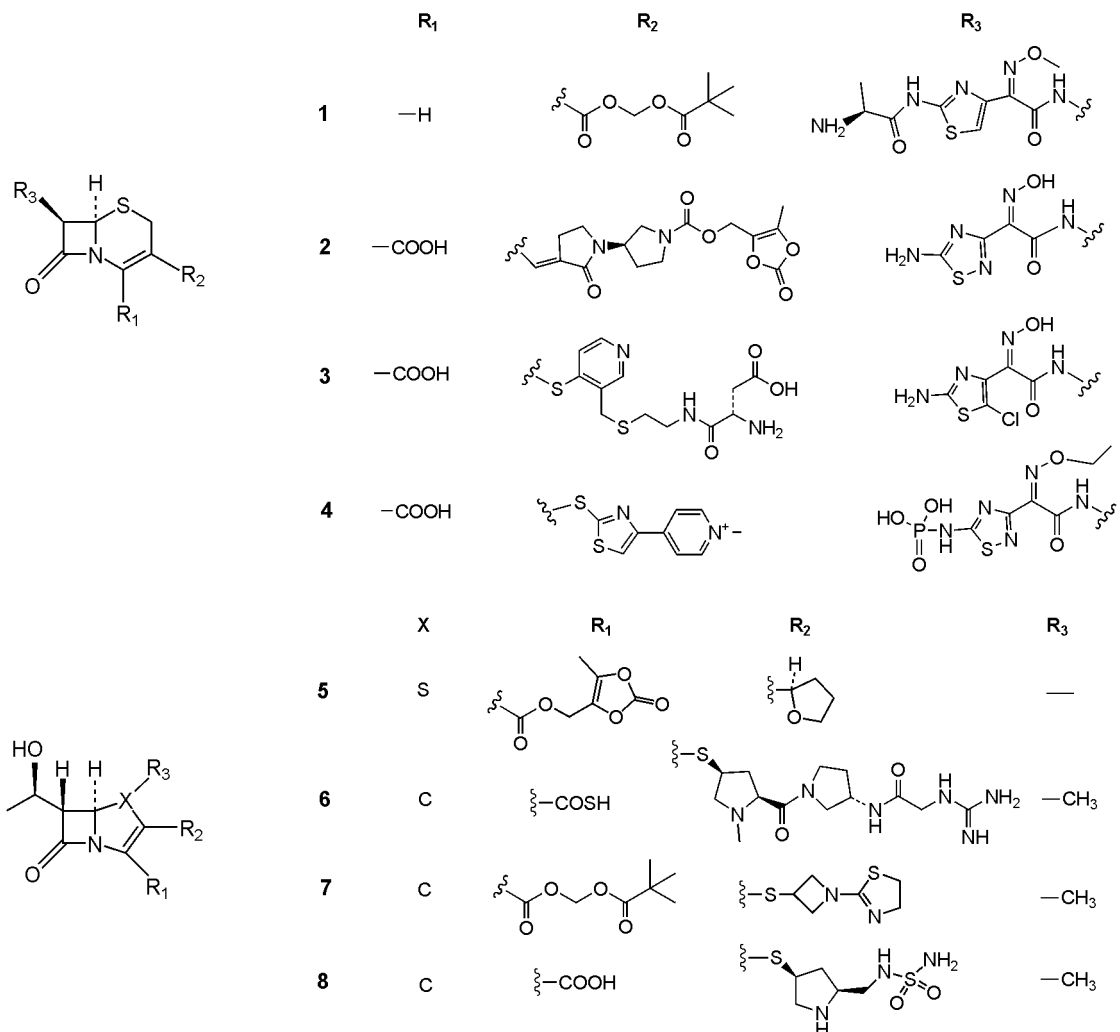


图 1 β-内酰胺类抗菌药(化合物 1~8)的结构

2.2 糖肽类 (图 2) 糖肽类抗生素 vancomycin (9) 和 teicoplanin (10) 用于治疗对多种药物有耐药性的革兰氏阳性菌引起的感染。这两种药物通过结合到肽聚糖先导链末端的 *D*-Ala-*D*-Ala 来发挥抗菌活性, 阻断对细胞壁合成非常重要的转糖基化和转肽反应^[21]。9 是在 20 世纪 50 年代早期被发现的, 直到 20 世纪 70 年代中期当 MRSA 开始成为普遍问

题时才开始被保守地应用, 而这时 10 被引入欧洲。但没过多久, 一些细菌通过将肽聚糖先导链末端的 *D*-Ala-*D*-Ala 替换成 *D*-Ala-*D*-Lac 或 *D*-Lac-*D*-Ala 对 9 和 10 产生了耐药性^[21]。在寻找具有改良的半合成糖肽类抗菌药过程中, 发现了 dalbavancin (11), telavancin (12), oritavancin (13) 3 种衍生物, 在过去的几年里这 3 种药都处于临床试验阶段。关于这

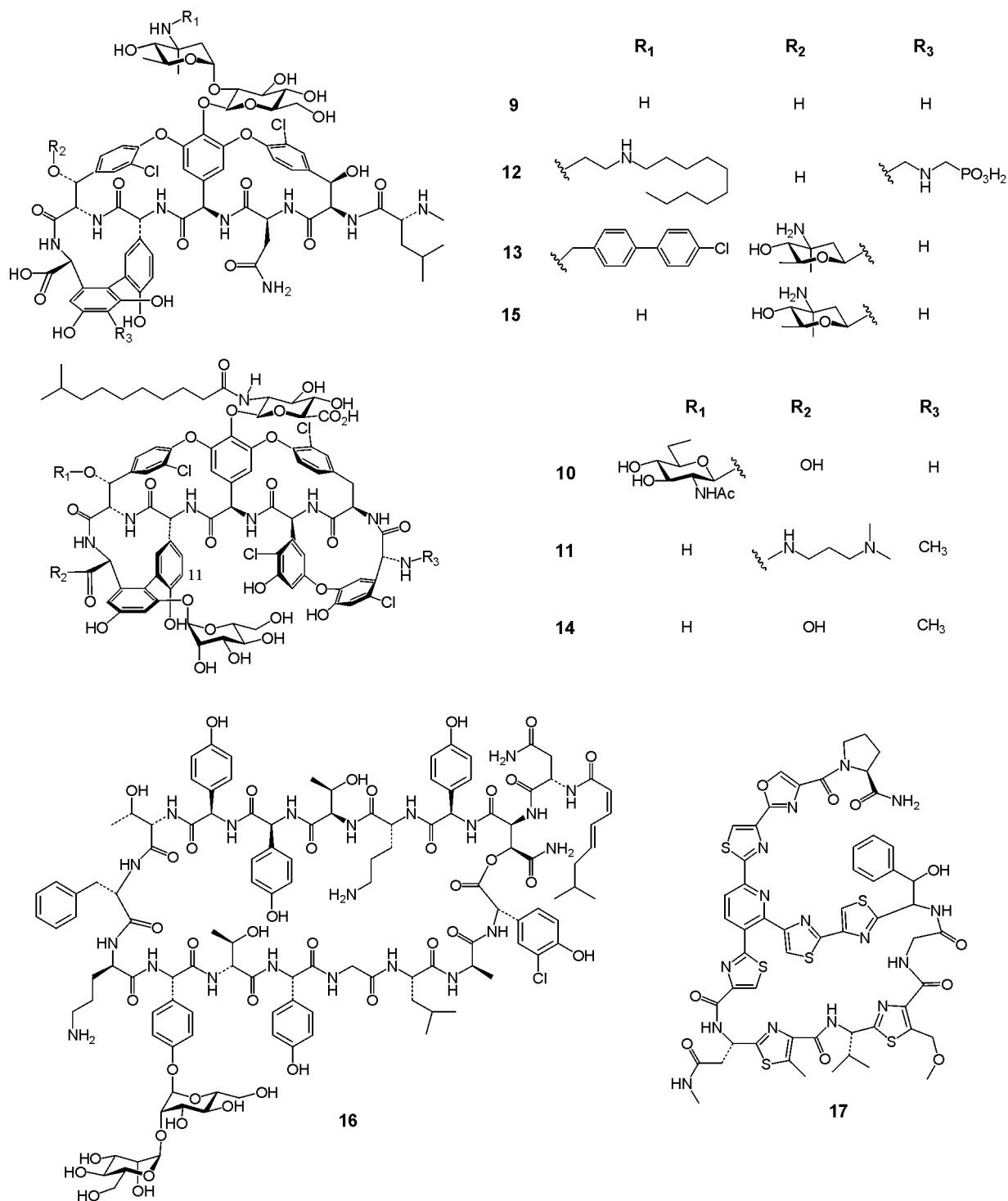


图 2 糖肽类抗菌药 (化合物 9 ~ 17) 的结构

些半合成衍生物的详细叙述可见文献[22]。

11是一种以 teicoplanin-related A40926 糖肽复合物为模板得到的半合成衍生物,由 Biosearch Italia 开发^[23]。A40926 复合物最初是从 *Nonomurea* sp. ATCC 39727 中分离出来,并且已经采取了有效的措施来增加 A40926 因子(14)的产量。Vicuron^[24]将 11 作为用于治疗皮肤和软组织感染的新药在 2004 年 12 月完成申报材料,但用于与输尿管相关的血液感染的治疗研究还处于 II 期临床试验阶段。

12 是一种由万古霉素通过半合成得到的衍生物,由 The ravance 开发,目前处于 III 期临床试验阶段,用于由 MRSA 引起的复杂的革兰氏阳性菌引起的皮肤感染及医院获得性肺炎的治疗^[25]。尽管 12 和万古霉素都是通过阻断细菌细胞壁的合成发挥作用,但只有 12 能破坏细菌细胞膜的完整性。

13 是万古霉素的半合成衍生物,与糖肽 chloroeromycin (15) 相关,最初是从 *Nocardia orientalis* 中分离出来^[26]。Eli Lilly 授予 Intermune 其全球开发权,但 III 期临床试验由于生产上的问题在 2003 年 11 月暂停,Intermune 正在寻找另一家公司来完成接下来的工作^[27]。

Ramoplanin (16) 是一种抗菌药复方,最初 BioSearch Italia 将其从 *Actinoplanes* sp. ATCC33076 中分离出来^[28]。Ramoplanin 通过结合到肽聚糖中的脂质体 II 并阻断细菌细胞壁的合成来发挥其抗菌活性。目前的研究表明脂质体侧链对脂质体 II 的结合并不重要而对该药发挥抗菌活性却必不可少^[29]。Oscient Pharmaceuticals 已经从 Vicuron 获得许可,目前正对 Ramoplanin 在艰难梭状芽孢杆菌引起的腹泻方面的疗效进行 II 期临床试验评估,并且这一应用已被 FDA 批准^[29]。

VIC-ACNE (BI-K-0376) (结构不公开) 是一种新的环噻唑肽 GE-2270A (17) 的半合成衍生物^[30],由 BioSearch Italia 开发。VIC-ACNE 对 *Propionibacterium*

acnes 有很好的选择性,这种细菌与痤疮有关^[30]。研究结果表明 VIC-ACNE 具有治疗痤疮的潜在用途,Vicuron 已经在 2003 年 6 月报道了他们成功地完成 I 期临床试验的消息,同时也暗示为了将来的发展将优先使其获得批准。

2.3 大环内酯类(图 3) 大环内酯类抗生素红霉素(18)最初是从放线菌 *Streptomyces erythreus* 中分离出来,临床上早在 1952 年就开始应用。1982 年从自然界得到的大环内酯类醋酸麦迪霉素(1985 年上市)、半合成的醋酸麦迪霉素衍生物罗他霉素(1986)和半合成红霉素衍生物罗红霉素(1987)、阿奇霉素(1988)、乙琥红霉素醋硬脂酸盐(1988)、RV-11(1989)、甲基红霉素(克拉仙霉素)(1990)、地红霉素(1993)、琥珀酸乙酯氟力索霉素(1997)和泰利霉素(2001)已经进入市场。天然的和半合成的大环内酯类药物其发挥抗菌活性的机制都是通过结合到细菌核糖体 50S 亚基上的肽基转移酶位点来抑制蛋白质的合成^[31]。

EP-013420 (19) 是唯一作为抗菌药活跃在临床研究的半合成大环内酯类药物。它是一种新颖的桥环化合物,为红霉素的衍生物,与已有的大环内酯类药物相比具有更理想的药代动力学性质并保留广谱抗菌活性,Enanta Pharmaceuticals 针对这些特点对其进行开发^[32]。在 2004 年 8 月,也就是 Shionogi & Co 获得 19 在日本和东亚国家的开发和营销权后的一个月,Enanta 宣布 19 的 I 期临床试验开始^[33]。另一个目前正处于临床研究阶段的半合成红霉素的衍生物 cethromycin (ABT-773) (20) 在 2004 年 4 月被 Taisho 延缓了 II 期临床试验^[17]。而 Abbott 也在 III 期临床试验时暂停了对 20 的研究^[17]。

2.4 四环素类(图 4) 四环素类药物是在 20 世纪 40 年代后期从各种放线菌中发现的一类抗菌药物。市售的四环素类药物氯四环素、土霉素和四环素(21)及半合成衍生物去氧土霉素和米诺环素(22)

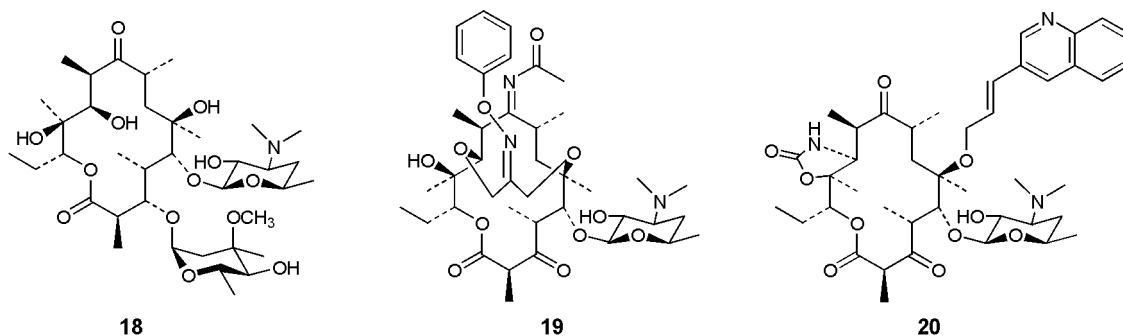


图 3 大环内酯类抗菌药(化合物 18~20)的结构

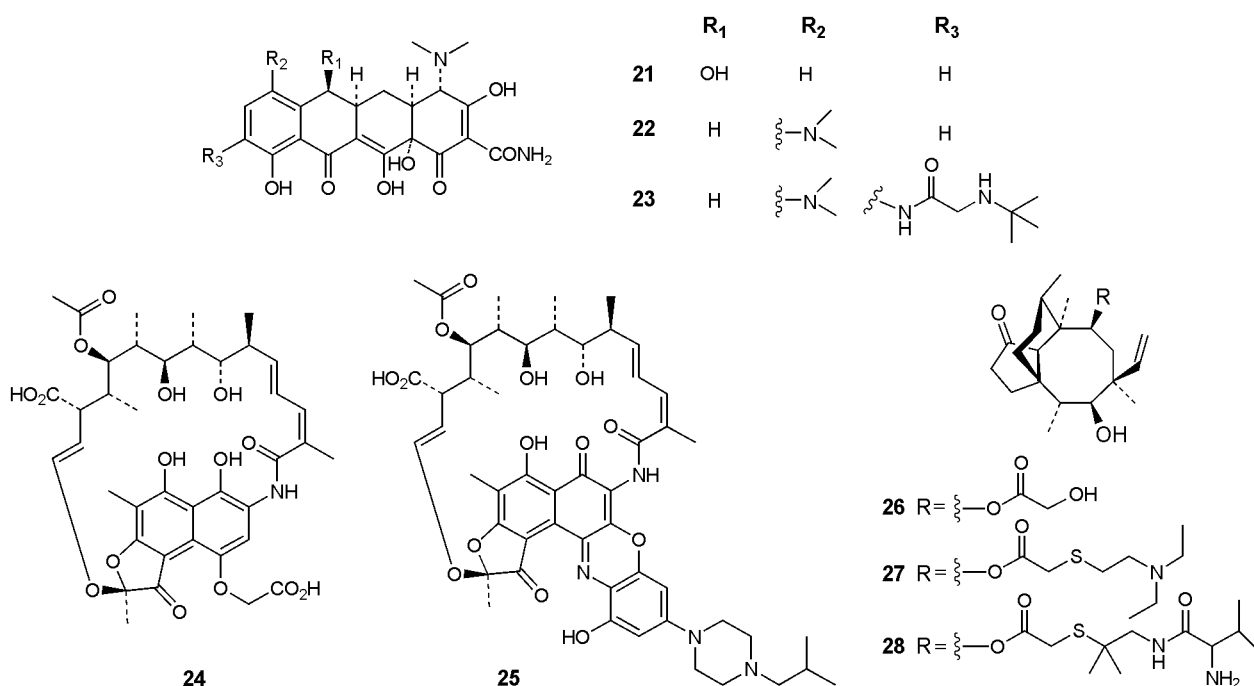


图 4 四环素类、利福霉素类等抗菌药(化合物 21~28)的结构

通过可逆地结合到细菌核糖体 30S 亚基并有效地阻断蛋白质的合成来对抗革兰氏阴性菌和阳性菌。对四环素类药物产生耐药性最常见的诱因是四环素从细菌中的流出和细菌核糖体的保护两个因素^[34]。研究发现,新一代四环素类药物像甘氨酸四环素与其他四环素类药物相比有更好的抗菌活性和更少的耐药性^[34]。Wyeth's tigecycline(23)是唯一在临床发展的甘氨酸四环素,2004年12月其注册档案同时被递交到欧洲、美国、加拿大、澳大利亚和瑞士进行审批^[35]。23是由22硝基化衍生得到,它们都是由天然产生的四环素衍生而来^[35]。

2.5 利福霉素类(图4) 利福霉素 B(24)是由天然产生的放线菌衍生的抗菌素,一直被用于作为利福平、利福昔明、利福喷丁及利福布丁的合成原料^[36]。Rifalazil (ABI-1648)(25)是利福霉素 B的一个新的衍生物,由日本 Kaneda 公司开发,在 2002 年授权给 Activ Biotics^[36]。Activ Biotics 正在对 25 用于治疗由 *Chlamydia trachomatis* 引起的男性非淋菌性尿道炎和由 *Helicobacter pylori*(幽门螺旋杆菌)引起的胃炎及消化器官溃疡的作用进行 II 期临床试验。

2.6 其他类(图4) 真菌代谢产物 pleuromutilin(26)通过结合到细菌核糖体的 50S 亚基来发挥其抗菌活性,作为抗菌药处于 III 期临床试验阶段。尽管 26 没有衍生物在临床用于人体,但 2 种半合成衍

生物 tiamulin(27)和 valnemulin(28)作为治疗猪疾病的抗生素却被广泛应用^[37]。

3 抗真菌药(图5)

今天人们所应用的大多数抗真菌药都与 NPs 有联系。例如多烯类和灰黄霉素都是 NPs,而棘球白素类是由 NPs 半合成得到的衍生物。5 氟胞嘧啶是一种核苷,主要与两性霉素 B 联合用于干扰真菌 DNA 和 RNA 的合成。尽管起初唑类抗真菌药基本上被认为是合成的,但 Sneader 追溯其原形药物为放线菌的代谢产物氮霉素^[38]。唑类抗真菌的作用机制是通过抑制将羊毛甾醇转化为麦角甾醇的 P450 3A-dependant C14- α -甲基酶,使麦角甾醇损耗并破坏真菌细胞膜的完整性。文献中列出的文章对新型抗真菌剂进行了讨论^[39,40]。

3.1 脂肽类 棘球白素是一类天然存在的由各种真菌产生的脂肽,通过抑制真菌细胞壁 1,3- β -D 葡萄糖的合成有效地发挥抗真菌作用^[41]。迄今已有两种以棘球白素为基础的药物经批准在临床应用。Caspofungin 是一种半合成的 pneumocandin B 衍生物,2001 年首次由 Merck 公司在美国上市^[42],而 micafungin 是 FR901379 的半合成衍生物,2002 年由 Fujisawa 在日本上市^[43]。目前还有两种棘球白素类药物: anidulafungin(29)和 amonocandin(结构不公开)正在进行临床评估。

29 是由 Eli Lilly 公司开发的一种新药,1999 年 5

月授权给 Vicuron Pharmaceuticals。它是从 *Aspergillus rugulobolus* 中分离得到的真菌代谢产物 *echinocandin B* (30) 的半合成衍生物^[44]。Vicuron 已经完成 29 用于治疗食管念珠菌的 III 期临床试验, 而用于治疗入侵性曲霉菌和念珠菌的试验还在进行 III 期临床试验。

2003 年 4 月 Indevus 从 Novexel 获得了棘球白素 *amincandin* (HMR-3270)^[41,45] 的开发权, 并于 2004 年 2 月开始其用于治疗系统性真菌感染的 I 期临床试验。尽管 *amincandin* 的结构还未公开, 但已知最初它是在 1992 年由印度的 Hoechst 从真菌 *Aspergillus sydowii* 中分离出来的一种天然产物 *deoxymulundocandin* (31) 的半合成衍生物^[41]。

3.2 多烯类 多烯类抗生素是从各种放线菌属细菌中分离出来的天然存在的聚乙烯类物质, 具有广谱的抗真菌活性。它们的作用机制包括与麦角甾醇复合和解离真菌细胞膜, 从而引起细胞膜渗透性增强及真菌的死亡。两性霉素 B 是用于治疗真菌感染的常用药, 而脂质体制剂更有减轻其严重的副作用的功效。两性霉素 B 和类似的多烯类制霉菌素都用于治疗典型的真菌感染。

Aureofacin 抗菌复合物是 1956 年首次在 *Streptomyces aureofaciens* 中发现的, 包含 *partricin A* (32) 和 *partricin B* 2 种主要成分。32 (图 5) 是一个

含有 38 个碳的多烯类药物, 其相对立体化学结构除 C-7 外均已经被确定^[46]。半合成的 *partricin A* 衍生物 33 的二天门冬氨酸盐 (SPA-S-753) 和二抗坏血酸盐 (SPA-S-843) 是由 Societ' a Prodotti Antibiotici 开发, 二者已显示出其作为抗真菌新药的希望, 但不同于两性霉素 B 的是它们易溶于水^[47]。初步的报道暗示这些成分具有较长的血清半衰期, 与两性霉素 B 相比毒性稍小或相等。SPA-S-843 已经被选出做进一步的开发, 因为抗坏血酸的抗氧化作用可以促进处方的稳定性。日本 Kaken Pharmaceuticals 公司已经完成对 SPA-S-843 的 I 期临床评估, 并且开始针对其用于治疗霉菌病进行 II 期临床试验^[17]。荷兰 Aparts BV 公司掌握除日本外世界范围内 SPA-S-753 和 SPA-S-843 的开发权^[17]。

3.3 环 β 氨基酸类 PLD-118 (BAY-10-8888) (34) 是由天然产物衍生的, 目前处于 II 期临床试验阶段, 其结构是以环 β 氨基酸 *cispentacin* (35) 为基础^[48]。35 是从 *Bacillus cereus* 中分离出来的, 1989 年 12 月由日本 Bristol-Myers 研究所的员工将其作为抗真菌剂公布出来。一个月后, Fujisawa 的员工也报告了从 *Streptomyces setonii* 中分离出 35 及其抗真菌活性。34 通过细胞间的堆积来抑制真菌生长, 并通过抑制异亮氨酸-tRNA 合成酶来破坏真菌蛋白质的合成^[48]。它所展示的双重作用机制与

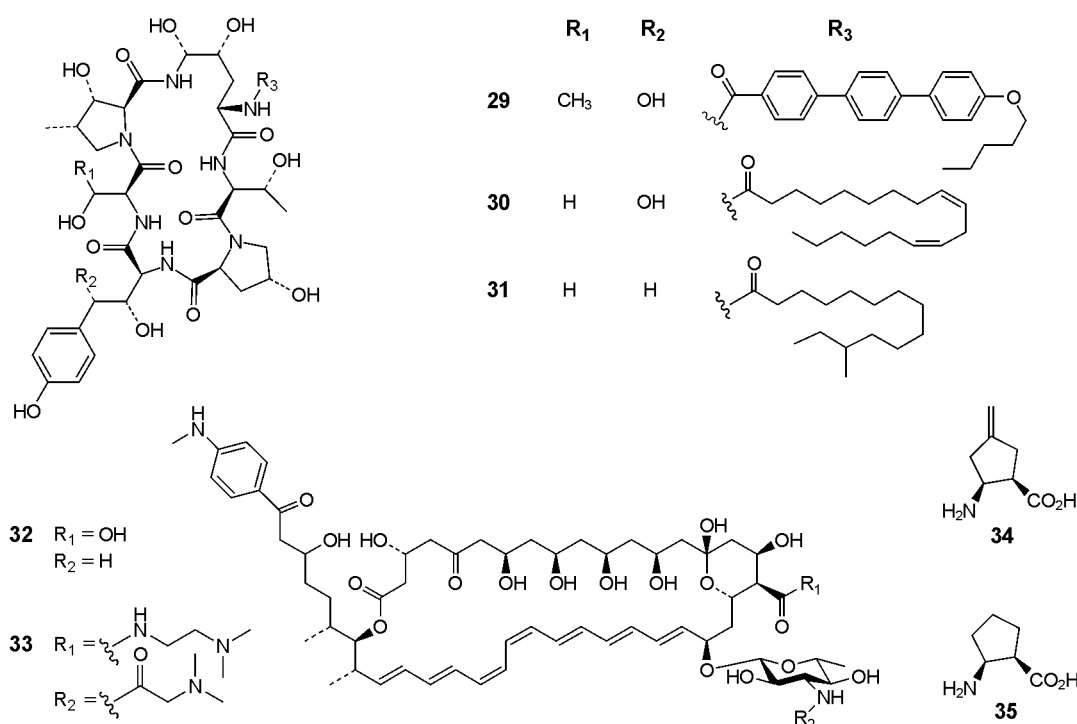


图 5 抗真菌药 (化合物 29 ~ 35) 的结构

其他临床备选药物和已有药物完全不同。由 Pliva Pharmaceutica 得到的第一个 II 期临床研究结果来看 34 是有希望的, 并且提示它对伴有口咽念珠菌的 HIV 感染患者可能是安全有效的, 因为这一提示, 第二个 II 期临床研究将额外地针对剂量的精确进行评估。Pliva 一直在寻找一个对共同开发和 / 或对 34 感兴趣的商业伙伴^[48]。

综上所述, 目前处于临床试验或注册阶段的抗菌和抗真菌药物大多是临床上已经成熟应用药物的衍生物或类似物, 极少是全新结构类型的化合物。这些药物的上市必将面临病原微生物迅速产生耐药性的潜在危机。因此, 从天然资源中寻找全新结构骨架和新作用机制的抗菌和抗真菌药物或先导化合物仍需要加大力度。

References

- [1] Newman DJ, Cragg GM, Snader KM. The influence of natural products upon drug discovery [J]. *Nat Prod Rep*, 2000, 17: 215 - 234.
- [2] Buss AD, Cox B, Waigh RD. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. Vol 1: Drug Discovery [M]. 6 Ed. Wiley: Hoboken, New Jersey, 2003: 847 - 900.
- [3] Grabley S, Thiericke R. *Drug Discovery from Nature* [M]. Berlin: Springer, 2000: 3 - 37.
- [4] Cordell GA. Natural products in drug discovery- creating a new vision [J]. *Phytochem Rev*, 2002, 1: 261 - 273.
- [5] Strohl WR. The role of natural product in a modern drug discovery program [J]. *Drug Discov Today*, 2000, 5: 39 - 41.
- [6] Newman DJ, Cragg GM, Snader KM. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002 [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66: 1022 - 1037.
- [7] Butler MS. The role of natural product chemistry in drug discovery [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67: 2141 - 2153.
- [8] Shu YZ. Recent natural products based drug development: a pharmaceutical industry perspective [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61: 1053 - 1071.
- [9] Nathan C. Antibiotics at the crossroads [J]. *Nature*, 2004, 431: 899 - 902.
- [10] Bush K, Macielag M, Weidner WM. Taking inventory: antibacterial agents currently at / or beyond phase I [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2004, 7: 466 - 476.
- [11] Rogers BL. Bacterial targets to antimicrobial leads and development candidates [J]. *Curr Opin Drug Discov Dev*, 2004, 7: 211 - 222.
- [12] Singh GS. Beta-lactams in the new millennium Part I: monobactams and carbapenems [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2004, 4: 69 - 92.
- [13] Kasai M, Hatano S, Kitagawa M, et al. AS-924, a novel bifunctional prodrug of ceftizoxime [J]. *J Antibiot*, 1999, 52: 491 - 500.
- [14] Schmitt-Hoffmann A, Nymann L, Roos B, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and safety of a novel broad-spectrum cephalosporin (BAL5788) in healthy volunteers [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48: 2576 - 2580.
- [15] Louie A, Liu W, Deziel MR, et al. Presented at the 44th ICAAC Conference [C]. Washington DC: 2004: Poster A-1866.
- [16] Ishikawa T, Matsunaga N, Tawada H, et al. TAK-599, a novel *n*-phosphono type prodrug of anti-MRSA cephalosporin T-91825: synthesis, physicochemical and pharmacological properties [J]. *Bioorg Med Chem*, 2003, 11: 2427 - 2437.
- [17] Butler MS. Natural products to drugs: natural product derived compounds in clinical trials [J]. *Nat Prod Rep*, 2005, 22: 162 - 195.
- [18] Thomson KS, Moland ES. CS-023, a novel carbapenem with enhanced *in vitro* activity against oxacillin-resistant staphylococci and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 54: 557 - 562.
- [19] Meiji Seika Kaisha. Tebipenem (ME-1211) [EB/OL]. Meiji Seika Kaisha: [2004-11-01] http://www.meiji.co.jp/iyaku/rd/rd_pipeline.html.
- [20] Jones RN, Huynh HK, Biedenbach DJ. Activities of doripenem (S-4661) against drug-resistant clinical pathogens [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48: 3136 - 3140.
- [21] Gao Y. Glycopeptide antibiotics and development of inhibitors to overcome *vancomycin* resistance [J]. *Nat Prod Rep*, 2002, 19: 100 - 107.
- [22] Bambeke VF, Laethem VY, Courvalin P, et al. Glycopeptide antibiotics: from conventional molecules to new derivatives [J]. *Drugs*, 2004, 64: 913 - 936.
- [23] Guay DR. Dalbavancin: an investigational glycopeptide [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2004, 2: 845 - 852.
- [24] Vicuron Pharmaceuticals. Vicuron pharmaceuticals submits new drug application for dalbavancin to U. S. Food and Drug Administration [EB/OL]. Vicuron Pharmaceuticals: [2004-12-21] <http://www.vicuron.com>.
- [25] Hegde SS, Reyes N, Wiens T, et al. Pharmacodynamics of telavancin (TD-6424), a novel bactericidal agent, against Gram-positive bacteria [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48: 3043 - 3050.
- [26] Barrett JF. Oritavancin Eli Lilly Co [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2001, 2: 1039 - 1044.
- [27] InterMune. InterMune charts new course for future [EB/OL]. InterMune: [2004-03-31] <http://www.intermune.com>.
- [28] Jiang W, Wanner J, Lee RJ, et al. Total synthesis of the ramoplanin A2 and ramoplanin aglycon [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 1877 - 1887.
- [29] Chen L, Yuan Y, Helm JS, et al. Dissecting ramoplanin: mechanistic analysis of synthetic ramoplanin

- analogues as a guide to the design of improved antibiotics [J]. J Am Chem Soc, 2004, 12: 7462 - 7463.
- [30] Gastaldo L, Marinelli F. Changes in GE2270 antibiotic production in planobisporosea through modulation of methylation metabolism [J]. Microbiology, 2003, 149: 1523 - 153.
- [31] Abu-Gharbich E, Vasina V, Poluzzi E, et al. Antibacterial macrolides: a drugs class with a complex pharmacological profile [J]. Pharmacol Res, 2004, 50: 211 - 222.
- [32] Wang G, Niu D, Qiu YL, et al. Synthesis of novel 6,11-O-bridged bicyclic ketolides via a palladium-catalyzed bis-allylation [J]. Org Lett, 2004, 6: 4455 - 4458.
- [33] Enanta Pharmaceuticals. Enanta Pharmaceuticals announces initiation of phase II studies in north America on first-in-class antibiotic EDP-420 for the treatment of community acquired pneumonia [EB/OL]. Enanta Pharmaceuticals: [2006-01-19] <http://www.enanta.com>.
- [34] Zhanel GG, Homenuik K, Nichol K, et al. The glycolyclines: a comparative review with the tetracyclines [J]. Drugs, 2004, 64: 63 - 88.
- [35] Madison NJ. Wyeth seeks global regulatory approval of Tygacil (Tigecycline) for injection [EB/OL]. Wyeth Pharmaceuticals: [2004-12-15] <http://www.wyeth.com>.
- [36] Lounis N, Roscigno G. *In vitro* and *in vivo* activities of new rifamycin derivatives against mycobacterial infections [J]. Curr Pharm Des, 2004, 10: 3229 - 3238.
- [37] Springer DM, Sorenson ME, Huang S, et al. Synthesis and activity of a C-8 keto pleuromutilin derivative [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2003, 13: 1751 - 1753.
- [38] Sneader W. Drug Prototypes and their Exploitation [M]. Chichester: Wiley, 1996: 525 - 532.
- [39] Kidwai M, Venkataramanan R, Rastogi S, et al. Discovery and development of antifungal compounds [J]. Curr Med Chem Anti-Infect Agents, 2003, 2: 27 - 71.
- [40] Gimenez C, Martino P. New antifungal drugs and new clinical trials: interpreting results may be difficult [J]. Curr Opin Oncol, 2003, 15: 283 - 288.
- [41] Denning DW. Echinocandin antifungal drugs [J]. Lancet, 2003, 362: 1142 - 1151.
- [42] Keating G, Figgitt D. Caspofungin: a review of its use in esophageal candidiasis, invasive candidiasis and invasive aspergillosis [J]. Drugs, 2003, 63: 2235 - 2263.
- [43] Jarvis B, Figgitt DP, Scott LJ. Micafungin [J]. Drugs, 2004, 64: 969 - 982.
- [44] Murdoch D, Plosker GL. Anidulafungin [J]. Drugs, 2004, 64: 2249 - 2258.
- [45] Andes D, Marchillo K, Lowther J, et al. *In vivo* pharmacodynamics of HMR 3270, a glucan synthase inhibitor, in a murine candidiasis model [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47: 1187 - 1192.
- [46] Volpon L, Lancelin JM. Solution NMR structure of five representative glycosylated polyene macrolide antibiotics with a sterol-dependent antifungal activity [J]. Eur J Biochem, 2002, 269: 4533 - 4541.
- [47] Mozzi GP, Bruzzese BT, Galmozzi MR, et al. The use of lipid emulsions for the iv administration of a new water soluble polyene antibiotic, SPK-843 [J]. J Antimicrob Chemother, 2002, 49: 321 - 325.
- [48] Petraitis V, Petraitiene R, Kelaher AM, et al. Efficacy of PLD-118, a novel inhibitor of Candida isoleucyl-tRNA synthetase, against experimental oropharyngeal and esophageal candidiasis caused by fluconazole-resistant *C. albicans* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48: 3959 - 3967.