

含硼β-内酰胺酶抑制剂的研究进展

汇报人: 龚美玲 (硕士一年级)

日期: 2022年06月01日



CONTENTS 汇报内容

- 1 β-内酰胺药物的背景
- 2 β-内酰胺酶抑制剂
- 3 含硼β-内酰胺酶小分子抑制剂
- 4 总结与展望





Oceania

22000

4730000

Mortality per 10000 population

5 6 7 8 9 ≥10

No. of deaths

Deaths Attributable to Antimicrobial Resistance Every Year by 2050

Europe 390000

Africa

Latin

America

392000

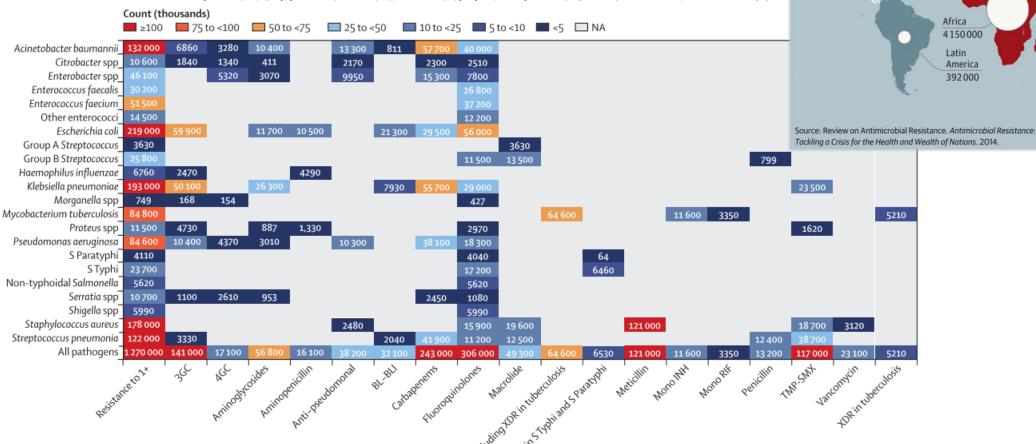
4150000

North America

317000

THE LANCET

2019 年由病原体-药物组合产生细菌耐药性从而导致的全球死亡人数











β-内酰胺类、β-内酰胺酶抑制剂、吡啶并 细胞壁合成抑制剂 二氮杂卓胺类、糖肽类 抗 氨基糖苷类、四环素类、甲硫氨酰-tRNA合成 萬 蛋白合成抑制剂 酶抑制剂 药 核酸合成抑制剂 DNA合成抑制剂、RNA合成抑制剂 叶酸合成抑制剂、脂肪酸合成抑制剂、金黄 细胞代谢抑制剂 色色素合成抑制剂 类 细胞膜合成抑制剂 多黏菌素、制酶菌素、环酯肽类抗生素



背景介绍—抗菌药物作用靶点



> 蛋白合成抑制剂

氨基糖苷类

主要作用于30S亚基16S rRNA的A位点,与其3 \ 末端反向SD序列相互作用,阻止肽酰-tRNA由A位点向P为位点的转移

四环素类

主要作用于30S亚基16S rRNA上与A位点结合的tRNA的反密码子的 茎环结构上,干扰氨酰-tRNA与核糖体A位点的结合,阻止肽链延长

甲硫氨酰-tRNA合成酶抑制剂

MetRS催化甲硫氨酸与tRNA形成甲硫氨酰-tRNA, 经甲酰化后结合到mRNA, 启动翻译过程

> 核酸合成抑制剂

DNA合成抑制剂

与DNA聚合酶滑行夹中Arg181、Pro392、Arg349的残基以氢键的形式结合生成复合物,抑制酶的活性

RNA合成抑制剂

结合RNA聚合酶中的β-亚基,酶活性受到抑制,阻断RNA转录过程



背景介绍—抗菌药物作用靶点



> 细胞代谢抑制剂

叶酸合成抑制剂

作用于细菌和真菌的二氢叶酸合成酶和二氢叶酸还原酶

脂肪酸合成抑制剂

作用于脂烯酰基-酰基载体蛋白还原酶(Fabl),形成酶复合物,抑制Fabl的活性

金黄色色素合成抑制剂

药物竞争性的与金黄色色素合成通路的关键催化酶CrtN结合,从 而阻断金黄色色素的合成

> 细胞膜合成抑制剂

多黏菌素

类似于阳离子洗涤剂,破坏细菌细胞膜的磷脂结构,抑制酶的活性

脂肽类

与G离子细菌的脂磷壁酸结合,使细胞质膜区级化,从而破坏膜的传输功能

多烯类

与组成的真菌细胞膜的麦角固醇结合, 破坏膜的功能



背景介绍—抗菌药物作用靶点

> 细胞壁合成抑制剂

β-内酰胺类

竞争性的与青霉素结合蛋白转肽酶活性中心结合而抑制PBPs转肽 酶活性,阻碍肽聚糖和细胞壁合成

β-内酰胺酶抑制剂

β-内酰胺酶抑制剂可与酶活性位点作用,抑制酶的活性,延长药物地抗菌活性

糖肽类

作用靶点为D-Ala-D-Ala残基,药物通过七肽骨架与五肽末端地D-Ala-D-Ala残基共价结合形成复合物,阻碍细胞壁

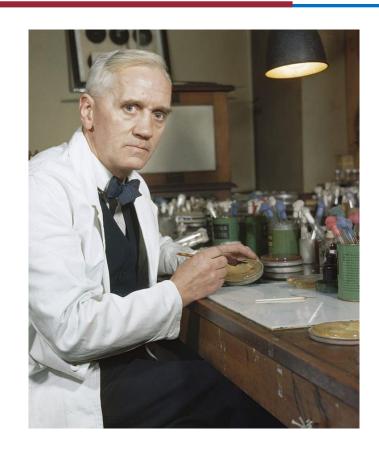
吡啶并二氮杂卓胺类

作用于幽门螺旋杆菌谷氨酸消旋酶



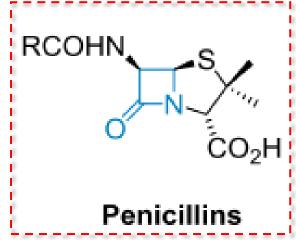
1.1 β - 内酰胺类药物的背景 — 青霉素的出现





亚历山大·弗莱明(Alexander Fleming, 1881年8月6日—1955年3月11日) 英国细菌学家,生物化学家,微生物学家





青霉素: 在临床上使用的第一种β-内酰胺类抗生素

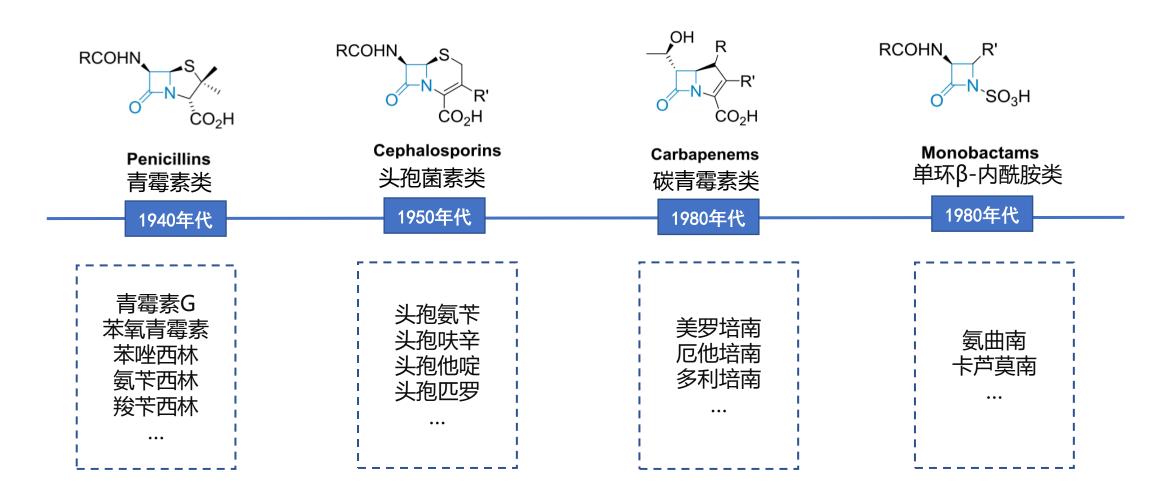




1.2 β-内酰胺类药物分类



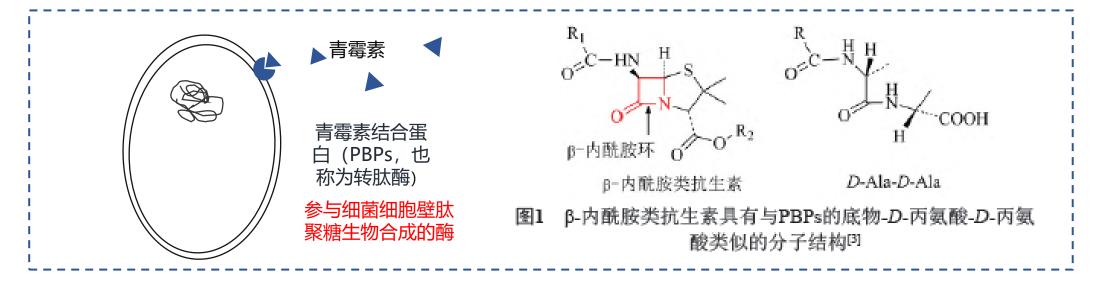
定义:β-内酰胺类药物是化学结构式中含有典型或不典型β-内酰胺环的一大类抗菌药物





1.3 β-内酰胺类药物抗菌作用机制





抑制转肽酶活性

β-内酰胺类抗生素与PBPs活性位点通 过共价键相结合,抑制转肽酶活性, 阻止肽聚糖合成,导致细胞壁缺损, 从而引起细菌细胞死亡

增加自溶酶活性

β-内酰胺类抗菌药物通过增加细胞 壁自溶酶的活性而使细菌裂解死亡

» β-内酰胺类抗生素的作用机制主要是作用于细菌菌体内的青霉素结合蛋白(PBPs),抑制细菌细胞 壁合成, 菌体失去渗透屏障而膨胀、裂解,同时借助细菌的自溶酶溶解而产生抗菌作用





1.4 细菌对β-内酰胺类抗生素的耐药机制



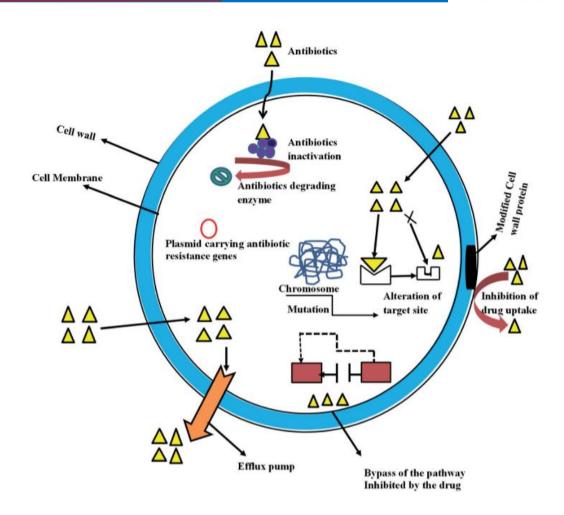
生物膜的保护作用

外膜孔蛋白的丢失

细胞壁的主动外排泵机制

青霉素结合蛋白(PBPs)的改变

产生 β -内酰胺酶



ho β-内酰胺酶通过与 β-内酰胺环上的羰基共价结合,水解酰胺键使 β-内酰胺类抗生素失活, 是导致 β-内酰胺类抗生素临床治疗失败的最重要机制,也是难治性感染的最主要原因



2、β-内酰胺酶抑制剂



2.1 β-内酰胺酶

定义: β -内酰胺酶,是细菌合成的可以破坏药物上的 β -内酰胺结构的酶,从而导致药物失效

Bush分类法

根据 β - 内酰胺酶的底物、生化特 征及是否被酶抑制剂所抑制的功能 分类法,将 β - 内酰胺酶分为四类

第一类	第二类
头孢菌素酶 (AmpC酶)	青霉素酶和超广谱酶
金属型碳青霉烯酶	其他不能被克拉维酸 抑制的青霉素酶
第三类	第四类

Ambler分类法

根据β-内酰胺酶末端的氨基端序列特征的 分子生物学分类法,将β-内酰胺酶分为丝 氨酸酶(A、C、D类酶)和金属酶(B类酶)

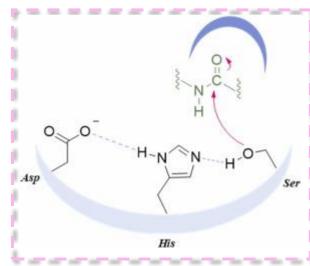
B类酶
锌依赖型水解酶, 分为B1、B2、B3三类
OXA酶,可水解青霉素类、 碳青霉烯类抗菌药物
D类酶



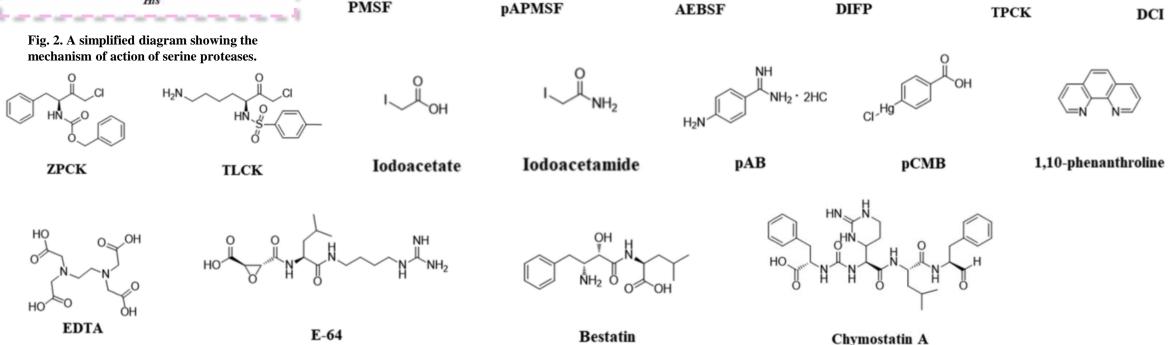
2.2 丝氨酸蛋白酶抑制剂

PMSF





- ✓ His氮上的一对电子可以接受来自Ser-OH基团的氢,协调肽键的攻击
- Asp 的羧基通过氢键与 His 相互作用,与His咪唑环的氮形成氢键, 从而充当稳定剂

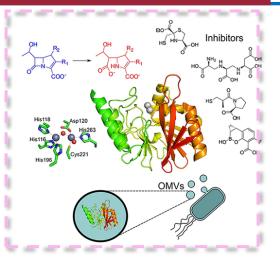


2.3 金属蛋白酶抑制剂



天然产物

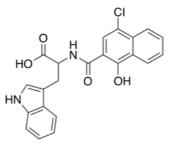
- ✓ 厚朴酚
- ✓ 黄芩苷
- ✓ 没食子儿茶素
- ✓ 大豆皂苷
- ✓ 曲酶胺A



人工合成

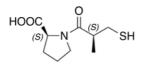
- 卡托普利、四氢噻吩
- ✓ 硫普罗宁、二硫基丙醇
- ✓ 硼酸类化合物
- ✓ NOTA、DOTA
- ✓ 3-氧代异吲哚啉-4-羧酸酯衍生物

A) Zinc-independent inhibitors

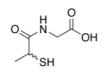


Isoquinoline

B) Zinc-dependent inhibitors acting by ligand replacement

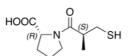


L-captopril

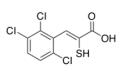


Tiopronin

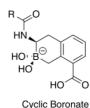
2,3-Dimercaprol



D-captopril



ML302F



HOOC (S) SH

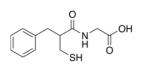
epi-L-captopril

L-CS319

HOOC, (R) SH

epi-D-captopril

3-Formylchromone



Thiorphan

ML302F

C) Zinc-dependent inhibitors acting by metal sequestration

王昊等. 中国抗生素杂志. 2021,46,04,297-304.



2.4 β-内酰胺酶抑制剂



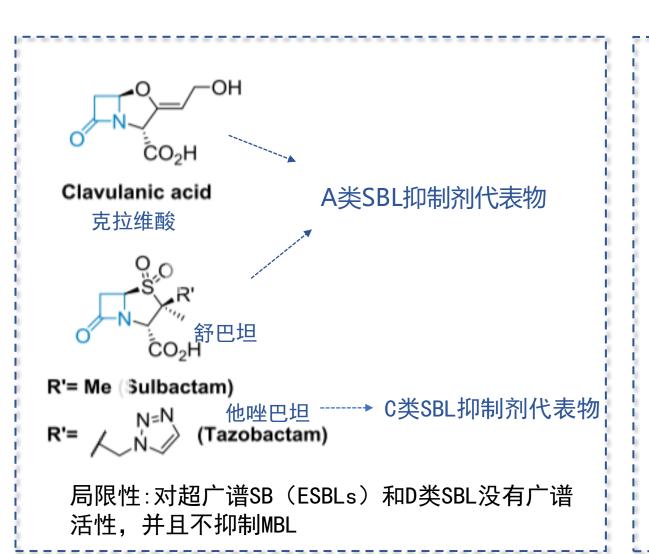
为了克服β-内酰胺酶介导地耐药性,设计了β-内酰胺酶抑制剂

名称	分类	常见搭档	批准上市时间	现状
克拉维酸	克拉维烷	阿莫西林	1984年	广泛使用
舒巴坦		氨苄西林	1986年	广泛使用
	青霉烷砜	哌拉西林	1993年	广泛使用
他唑巴坦		头孢洛扎	2014年	仅美国、欧洲使用
阿维巴坦(NXL104)		头孢他啶	2015年	广泛使用
雷利巴坦(MK7655)	三乙烯二胺类			
DO(000 (0D05(5)		亚胺培南	未批准	3期临床试验(美国)
RG6080 (0P0565)		未确定	未批准	1期临床试验
法硼巴坦(RPX7009)	硼酸	美罗培南	未批准	3期临床试验(美国)
塔尼巴坦(VNRX5133)		未确定	未批准	3期临床试验



2.4.1 临床相关SBL抑制剂







阿维巴坦

阿维巴坦是一种对A类,C类和某些D类 SBLs具有相对广谱活性的二氮杂双环辛酮 衍生物,在临床上与头孢菌素头孢他啶 (Avycaz, Zavicefta) 联合使用

阿维巴坦是一种结构类抑制剂,不含β-内酰胺核心,但保持共价酰化其β-内酰胺酶靶标的能力

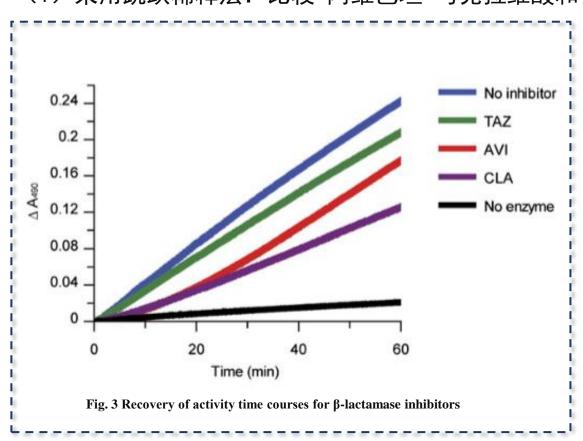


2.4.2 阿维巴坦作用机制 — β-内酰胺酶抑制剂中独特的抑制方式



机理验证: 阿维巴坦是一种共价可逆不易水解的抑制剂

(1) 采用跳跃稀释法: 比较 阿维巴坦 与克拉维酸和他唑巴坦, 测量来自 TEM-1 的脱酰化产物



克拉维酸对TEM-1的抑制显示出部分活性恢复

他唑巴坦对TEM-1的抑制表现为几乎可以恢复到完全的活性

阿维巴坦显示出缓慢的活性恢复

阿维巴坦的解离率表明正在通过水解或可逆反应发生缓慢脱酰基过程

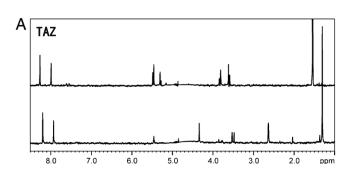


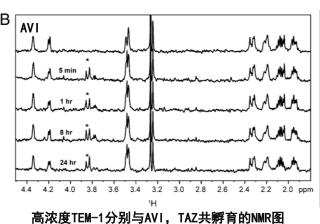


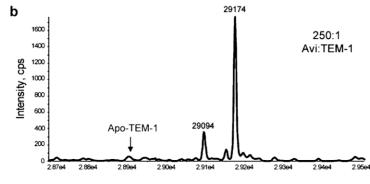
2.4.3 阿维巴坦作用机制



(2) 通过稀释酰化酶后酶活性的恢复确定所涉及的脱酰化途径







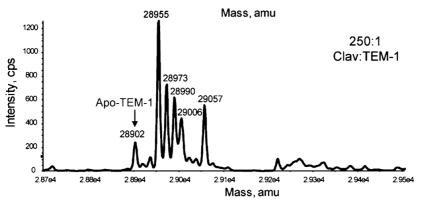
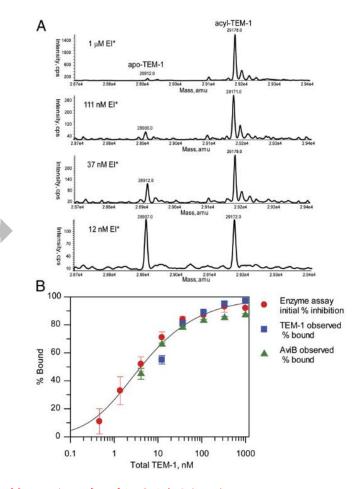


Fig. S. 3. Mass spectra after incubation of 1 μM TEM-1 with 250 μM avibactam (Upper) and 250 μM clavulanic acid (Lower)



- 丝氨酸β-内酰胺酶亲核进攻阿维巴坦酰胺键,开环形成共价结合物,得酶-抑制剂复合体,为酶抑制形式,且不易发生水解,可经环合内酰胺环又得阿维巴坦
- \triangleright 确定了非 β -内酰胺的 β -内酰胺酶抑制的可行性,并且可能是更广泛地对抗 SBL 的重要一步
- ➤ 阿维巴坦的局限性: 阿维巴坦对于MBL仅具有有限的活性或没有活性





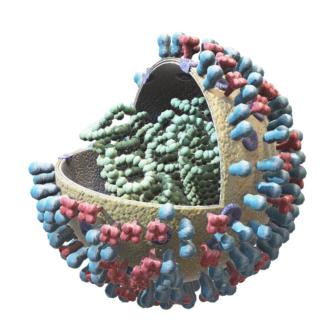
3、**含硼β-内酰胺酶抑制剂**─新型β-内酰胺酶抑制剂的希望



硼酸衍生物的 应用

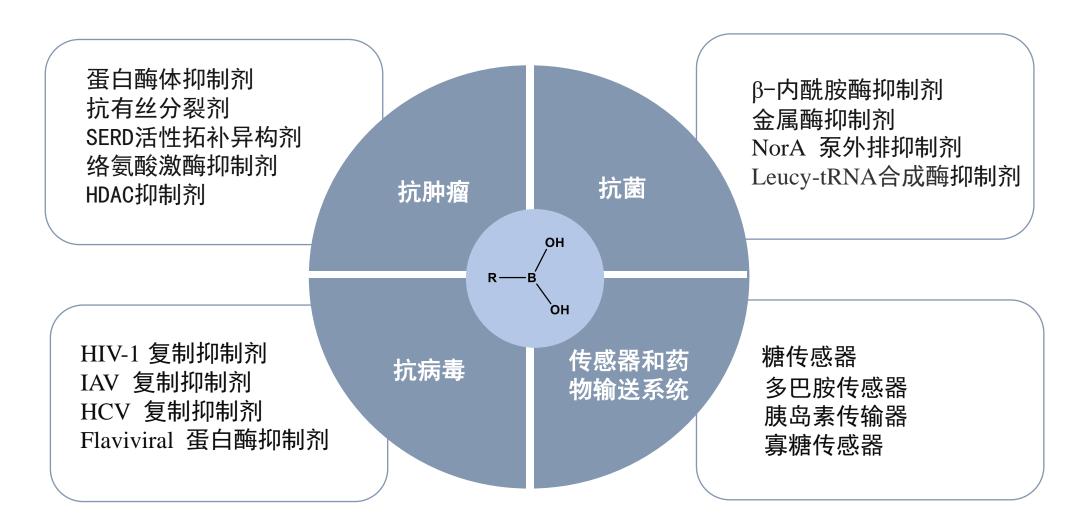
含硼β-内酰胺 酶抑制剂的初 探索 环状硼酸酯模 拟机制与结合 模式 含硼β-内酰胺 酶抑制剂临床 应用





3.1 硼酸衍生物的应用





▶ 因为硼酸的sp²杂化形式,硼酸类衍生物常被认为是酶/酰胺/内酰胺酶/酯底物的良好过渡态

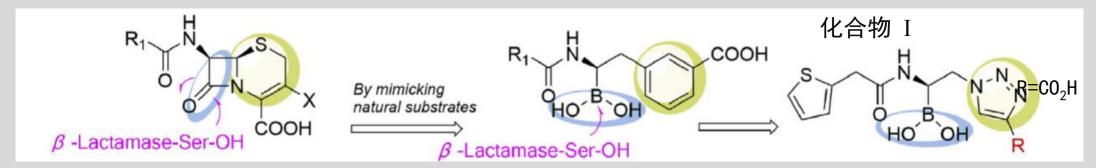




3.2 含硼β-内酰胺酶抑制剂初探索







Morandi F, et al. J. Am. Chem. Soc. 2003,125,685-695.

Caselli E, et al. *J. Med. Chem.* **2015,**58,5445-5458.

2

Wong D, et al. Clin. Microbiol. Rev. 2017,30,409e47.

3

Hecker SJ, et al. J. Med. Chem. 2015,58,3682-3692.

Burgos RM, et al. Expert. Opin. Drug. Met. 2018,14,1007-1021.







(1) 第一种临床批准含硼β-内酰胺酶抑制剂: 法硼巴坦

▶ 法硼巴坦通过与亲核丝氨酸反应,形成有单环结构的四面体(sp³)硼酸 酯抑制剂复合物,已获准用于临床,但其β-内酰胺酶覆盖率有限







(2) 青霉素衍生物—非共价Mpro抑制剂

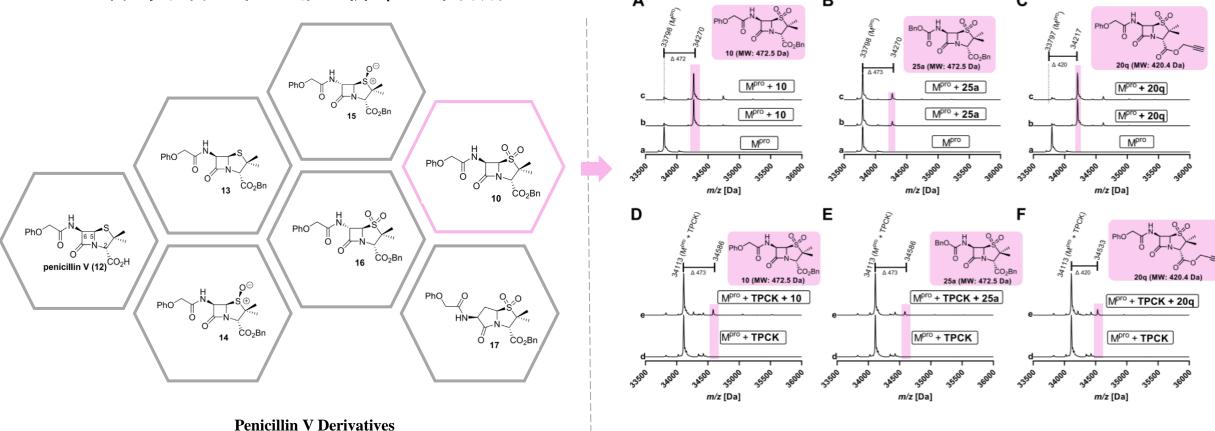


Figure 2. Evidence that penicillin V sulfone ester derivatives inhibit Mpro by selective active site cysteine covalent modification.

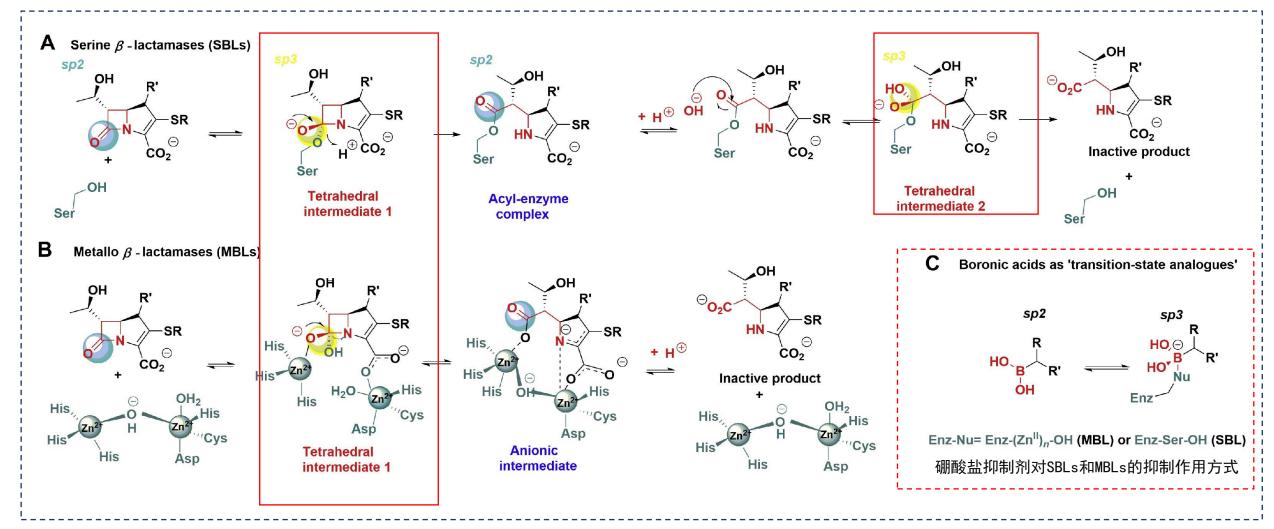
» β-内酰胺类药物青霉素衍生物的立体化学构型可作为非共价Mpro抑制剂







(3) SBLs 和 MBLs 的 β-内酰胺裂解机制,以碳青霉烯类的水解为例

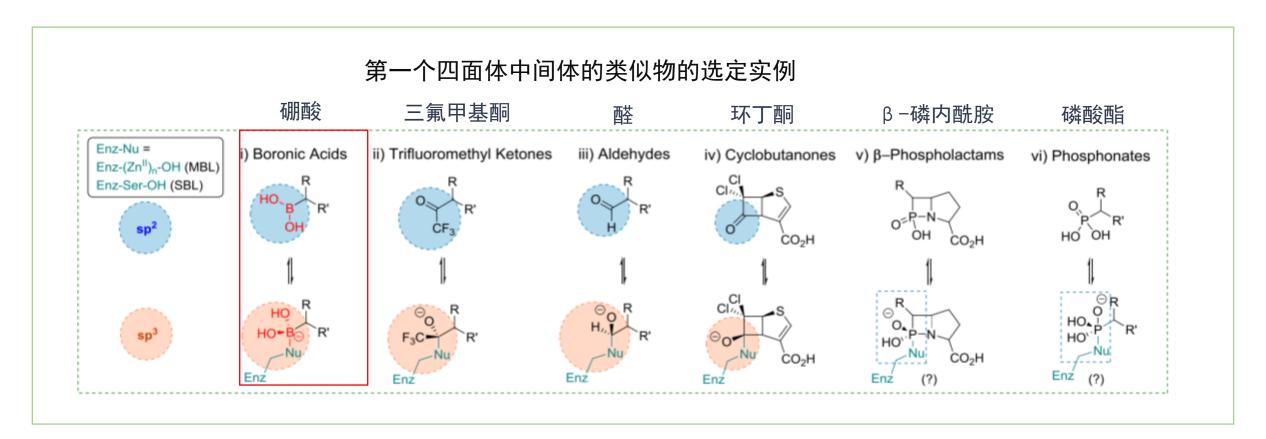








(4) 提出"过渡态/高能中间体类似物"模拟机制



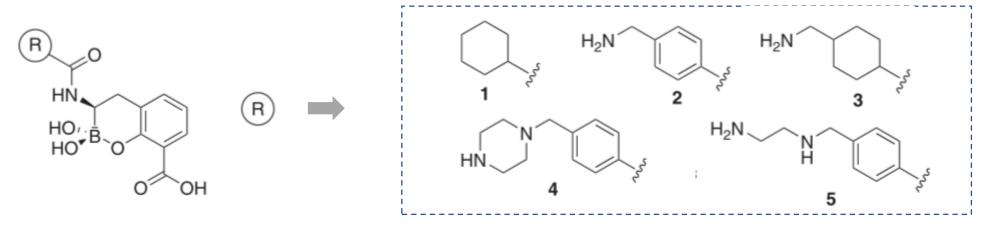
▶ 通过来模拟 SBL 和 MBL 共有的 β-内酰胺水解中的四面体中间体这种机制, 寻找类似"过渡态/高能中间体类似物",硼酸/硼酸酯类似物展示出优性能







(5) 环状硼酸酯对 SBLs、MBLs和PBPs 产生有效作用的验证



1		ı	C ₅₀ (μM)/pIC ₅₀ /s.e. logIC ₅	\mathbf{o}^{\star}	
	1	2	3	4	5
BcII	7.27/5.1/0.052	0.30/6.5/0.032	0.96/6.0/0.041	0.52/6.2/0.194	1.14/5.9/0.029
VIM-2	0.051/7.3/0.034	0.003/8.5/0.058	0.011/7.9/0.028	0.014/7.8/0.044	0.002/8.7/0.1144
BLs IMP-1	1.44/4.6/0.116	1.00/5.0/0.089	1.50/4.5/0.112	1.21/4.7/0.127	1.41/4.5/0.127
NDM-1	2.04/5.7/0.028	0.029/7.5/0.020	0.687/6.1/0.068	0.04/7.4/0.021	0.004/7.4/0.051
SPM-1	24.1/4.6/0.162	16.7/4.7/0.103	16.0/4.8/0.093	13.9/4.8/0.172	36.3/4.4/0.207
CphA	4.42/5.3/0.159	>100/>4/-	20.85/4.68/0.23	>100/>4/-	>100/>4/-
BLs TEM-1	0.001/8.9/0.447	0.003/8.4/0.033	0.002/8.5/0.030	0.0003/9.4/0.46	0.006/8.1/0.007
OXA-10	0.33/6.4/0.019	5.1/5.2/0.020	0.83/6.0/0.012	2.26/5.6/0.028	12.7/4.9/0.0258
PBP 5	NT	0.0016/8.7/0.06	NT	NT	NT
PBP 3	NI	NI	NI	NI	NI

▶ 环硼酸酯具有作为SBLs和MBLs的广谱抑制剂的潜力,且对一些PBPs具有活性







(6) 环硼酸酯体外抗菌活性测试

Table 2 | In vitro cell-based screening of cyclic boronate 2.

Bacterial strain	Genotype (β-lactamases)	2 MIC (μg ml ^{- 1})	Meropenem MIC (μg ml ⁻¹)	Meropenem MIC (μ g ml ⁻¹) (10 μ g ml ⁻¹ 2)	Meropenem MIC (μ g ml ⁻¹) (25 μ g ml ⁻¹ 2)
K. pneumoniae Ecl8 pSU18	bla _{SHV-1}	>128	≤0.25	≤0.25	≤0.25
K pneumoniae Ecl8 ΔramR pSU18	bla _{SHV-1}	>128	≤0.25	≤0.25	≤0.25
K. pneumoniae Ecl8 pSU18:NDM-1	bla _{SHV-1} ; bla _{NDM-1}	>128	>128	8	4
K pneumoniae Ecl8 ΔramR pSU18:NDM-1	bla _{SHV-1} ; bla _{NDM-1}	>128	>128	16	2
E. coli IR10	bla _{DHA-1} ; bla _{CTX-M-15} ; bla _{TEM-1} ; bla _{OXA-1} ; bla _{NDM-1}	>128	128	8	2
E. coli IR60	bla _{DHA-1} ; bla _{CTX-M-15} ; bla _{TEM-1} ; bla _{OXA-1} ; bla _{NDM-1}	>128	64	16	16
K. pneumoniae IR8	bla _{SHV-1} ; bla _{DHA-1} ; bla _{CTX-M-15} ; bla _{TEM-1} ; bla _{NDM-1}	>128	128	32	16

MIC, minimal inhibitory concentration.

➤ 与环硼酸酯2联合使用可降低碳青霉烯类美罗培南的MIC



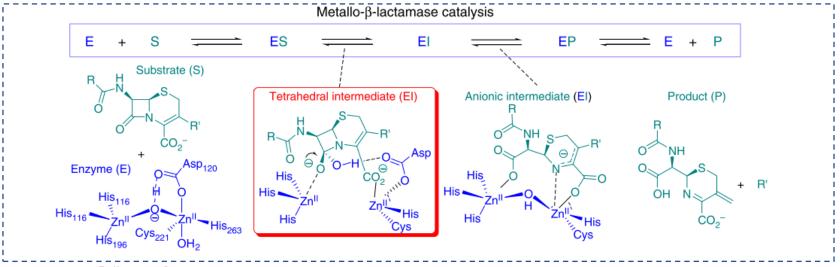
Testing the potency of 2 towards resenzitization of meropenem activity using well-characterized and clinically derived strains.

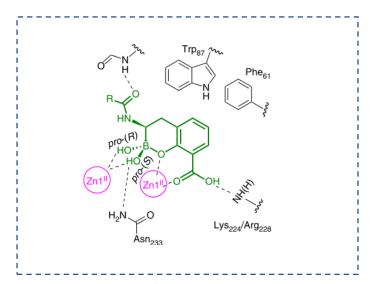


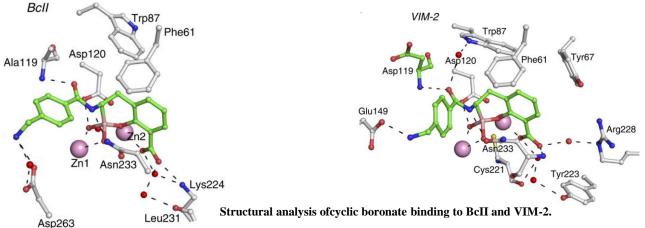
3.3 环状硼酸酯作为β-内酰胺酶抑制剂的结合方式

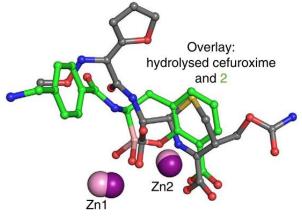


(1) 金属-β-内酰胺酶的作用方式和环状硼酸盐的结合方式









▶ 2与VIm-2和Bcll的配合物表明,环状硼酸酯的结合与高能四面体中间体的结合在结构和粘合方式上非常相似

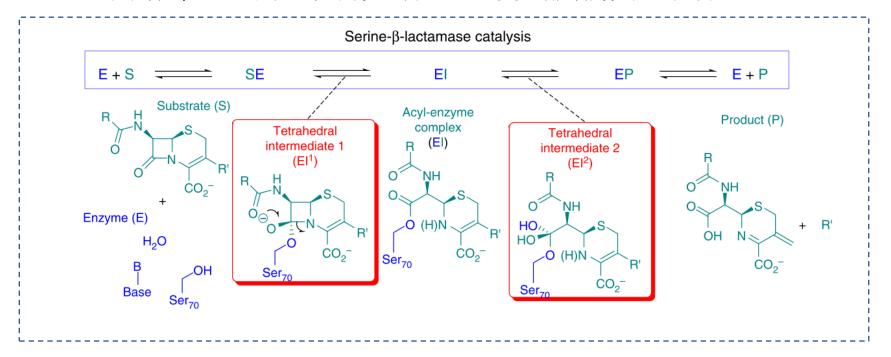


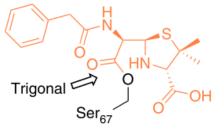


3.3 环状硼酸酯作为β-内酰胺酶抑制剂的结合方式

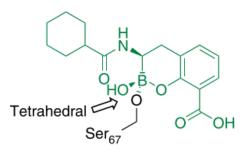


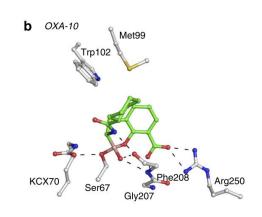
(2) 丝氨酸-β-内酰胺酶的作用方式和环状硼酸酯的结合方式





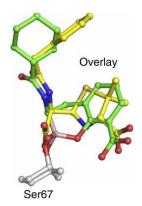
From benzylpenicillin





环状硼酸酯与SBL结合共结晶模式

С



苄青霉素与0XA-10复合物的叠加图

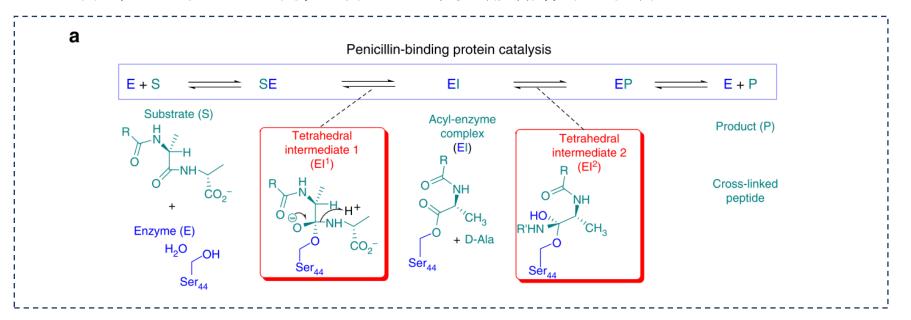


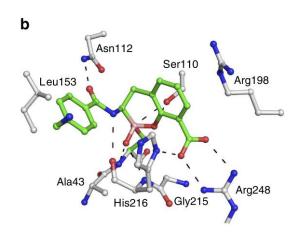


3.3 环状硼酸酯作为β-内酰胺酶抑制剂的结合方式

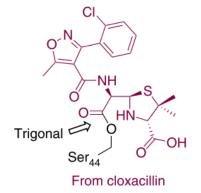


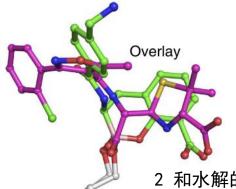
(3) 青霉素结合蛋白的作用方式和环状硼酸酯的结合方式





2与PBP5结合的共结晶构视图





Ser44

2 和水解的氯唑西林与 PBP 5 (PDB ID: 3MZD) 复合的结合模式叠加图



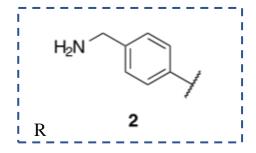
3.4 环状硼酸酯作为 β - 内酰胺酶抑制剂的体外应用



青霉素、头孢菌素、单巴坦和碳青霉素类抗生素通过联合或不联合环状硼酸酯对不同细菌菌株的MIC值

TABLE 3 MIC values of selected penicillins, cephalospo	ins, monobactams, and carbapenems against different bacterial strains	with or without cyclic boronate 2 supplementation

Bacterial species and	β-Lactamase(s)	Cyclic boronate 2 (10 mg/liter)	MIC (mg/liter) for R-lactama													
isolate	produced (Ambler class)	supplementation	AMP	AMP/SUL	PIP	PIP/TAZ	TIM/CLAV	AZT	FAZ	CRO	CAZ	FEP	ERT	IMI	MEM	DOR
E. coli																
EC107, ST 131	CTX-M-15 (A), OXA-1 (D)	_	>16	>16/8	>64	>128/4	>64/2	>16	>16	>16	>16	>32	≤0.25	≤0.5	≤0.5	≤0.5
		+	>16	>16/8	>64	>128/4	64/2	≤1	8	< 0.5	≤1	8	≤0.25	≤0.5	≤0.5	≤0.5
EC114, ST 131	TEM-1 (A), CTX-M-15 (A),	_	>16	>16/8	>64	>128/4	>64/2	>16	>16	>32	>16	>32	≤0.25	≤0.5	≤0.5	≤0.5
	OXA-1 (D)	+	>16	>16/8	>64	>128/4	>64/2	≤1	8	< 0.5	≤1	8	≤0.25	≤0.5	≤0.5	≤0.5
EC86	CTX-M-15 (A), CMY-4 (C),	_	>16	>16/8	>64	>128/4	>64/2	>16	>16	>16	>16	>32	>8	>8	4	>4
	OXA-181 (D)	+	>16	>16/8	>64	>128/4	>64/2	8	>16	8	8	≤4	4	4	1	2
EC113, ST 131	CTX-M-27 (A)	_	>16	8/4	>64	≤8/4	16/2	>16	>16	>32	8	>32	≤0.25	≤0.5	≤0.5	≤0.5
		+	≤8	≤4/2	≤16	≤8/4	≤8/2	≤1	4	<0.5	≤1	≤4	≤0.25	≤0.5	≤0.5	≤0.5
K. pneumoniae																
KP15	TEM-1 (A), SHV-11 (A),	_	>16	>16/8	>64	>128/4	>64/2	>16	>16	>32	>16	>32	>8	>8	>8	>4
	KPC-2 (A)	+	>16	16/8	>64	>128/4	>64/2	>16	>16	1	4	≤4	≤0.25	≤0.5	1	≤0.5
KP41	TEM-1 (A), SHV-1 (A),	_	>16	>16/8	>64	>128/4	>64/2	>16	>16	>32	>16	>32	>8	>8	>8	>4
	SHV-5 (A), SHV-11 (A),	+	>16	>16/8	>64	>128/4	64/2	>16	>16	>32	>16	32	>8	>8	>8	>4
	CTX-M-15 (A), OXA- 232 (D)															
KP58	SHV-11 (A), VIM-4 (B)	_	>16	>16/8	>64	>128/4	>64/2	>16	>16	>32	>16	>32	>8	>8	>8	>4
50	5 (,) (5)	+	>16	>16/8	>64	>128/4	>64/2	2	>16	1	2	>32	≤0.25	2	≤0.5	≤0.5
P. stuartii PS71	TEM-1 (A), SHV-5 (A),	_	>16	>16/8	>64	>128/4	>64/2	>16	>16	>32	>16	>32	>8	>8	>8	>8
7. Staartii 1 37 1	VEB-1 (A), VIM-1 (B)	+	>16	>16/8	>64	>128/4	>64/2	>16	4	16	>16	$\overline{}$	≤0.25	>8	1	2
Di	\(\(\mathbb{A}\) \(\mathbb{A}\)		> 16	> 16/0	> 64	120/4	> 64/2	> 16	- 10	> 22	- 16	- 22	. 0	> 0	> 0	- 1
P. aeruginosa	VIM-2 (B)	_	>16	>16/8	>64	128/4	>64/2	>16	>16	>32	>16	>32	>8	>8	>8	>4
PA12, ST 111		+	>16	>16/8	64	128/4	>64/2	16	>16	>32	>16	>32	>8	>8	>8	>4
A. baumannii	OXA-23 (D), OXA-51 (D)	_	>16	>16/8	>64	>128/4	>64/2	>16	>16	>32	>16	>32	>8	>8	4	>4
AB14		+	>16	>16/8	>64	>128/4	>64/2	>16	>16	>32	>16	32	>8	>8	4	>4



- 环状硼酸酯2增强了所有四类内酰胺对革兰氏阴性菌临床分离株的活性
- ▶ 与单独使用SBL抑制剂相比,环状硼酸酯2与临床使用的SBL抑制剂克拉维酸,舒巴坦和他唑巴坦的共同给药能够进一步增强青霉素对大肠杆菌菌株(EC107和EC113)的活性
- ▶ 环硼酸酯2也提高了头孢菌素类和碳青霉烯类对产生VIM的肺炎克雷伯菌菌株的有效性



3.5 含硼β-内酰胺酶抑制剂的临床应用



QPX7728的开发

Table 11. K_i Values (in μ M) of β -Lactamase Inhibition by 35, Vaborbactam, and Avibactam

enzyme	class	35	vaborbactam	avibactam
CTX-M-14	A	0.00029 ± 0.00006	0.033 ± 0.013	0.00041 ± 0.00013
TEM-10	A	0.00066 ± 0.00023	0.14 ± 0.014	0.0014 ± 0.0004
SHV-12	A	0.00074 ± 0.00021	0.021 ± 0.004	0.00027 ± 0.00011
KPC-2	A	0.0019 ± 0.0010	0.056 ± 0.015	0.011 ± 0.003
AmpC	C	0.0085 ± 0.0024	0.035 ± 0.015	0.010 ± 0.002
OXA-48	D	0.00028 ± 0.00015	14 ± 5	0.027 ± 0.015
OXA-23	D	0.00074 ± 0.00028	>40	1.7 ± 0.4
VIM-1	В	0.0080 ± 0.0035	>40	>40
NDM-1 ^a	В	0.032 ± 0.014	>40	>40
IMP-1 ^a	В	0.22 ± 0.05	>40	>40

^aK_i values were measured with imipenem as substrate.





3.5 含硼β-内酰胺酶抑制剂的临床应用



Table 12. Minimum Inhibitory Concentrations of β -Lactam Antibiotics Alone and in the Presence of Compound 35 (8 μ g/mL)^a

		$\mathrm{MIC}_{50/90}~(\mu\mathrm{g/mL})$										
organism	no. of strains	СРМ	CPM-35	CTLZN	CTLZN-35	MP	MP-35	CTZDM-AVI	MP-VAB			
all Enterobacterales	1015	32/>32	≤0.06/0.25	32/>32	0.125/8	1/>32	≤0.015/0.125	0.5/>32	0.06/>32			
ESBLs (no CRE) ^b	507	16/32	≤0.015/0.0.03	8/>32	\leq 0.06/0.25	0.03/0.125	0.015/0.03	0.125/0.5	0.03/0.06			
CRE KPC	157	32/>32	≤0.06/0.25	>32/>32	0.125/0.5	32/>32	\leq 0.06/0.125	1/4	0.06/2			
CRE OXA-48	150	>32/>32	0.125/0.5	>32/>32	0.25/0.5	32/>32	\leq 0.06/0.125	0.5/1	16/>32			
non-CP CRE ^b	51	>32/>32	0.125/0.5	>32/>32	0.125/1	8/16	0.125/0.25	1/2	1/4			
CRE MBL (NDM, VIM)	150	>32/>32	≤0.06/1	>32/>32	16/>32	32/>32	≤0.015/2	>32/>32	>32/>32			
CR A. baumannii	503	>32/>32	16/32	>32/>32	8/32	>32/>32	0.5/4	32/>32	32/>32			
P. aeruginosa	500	4/32	2/8	0.5/4	0.5/1	0.5/16	0.25/8	2/4	0.5/16			

[&]quot;Abbreviations: CPM, cefepime; CR, carbapenem-resistant; CTLZN, ceftolozane; MP, meropenem; CTZDM-AVI, ceftazidime—avibactam; MP-VAB, meropenem—vaborbactam. "Strains that do not produce carbapenem hydrolyzing enzymes."

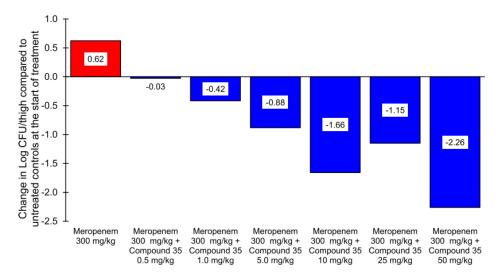
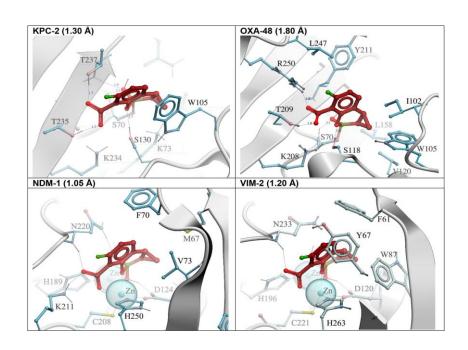


Figure 6. Activity of meropenem alone or in combination with compound **35** against *K. pneumoniae* KP1244 in a 24 h neutropenic mouse thigh infection model.



➤ 基于硼的β-内酰胺酶抑制剂 QPX7728显示出良好广谱性能, 现已进入Ⅰ期临床试验



Scott J. Hecker, et al. J. Med. Chem. 2020, 63, 7491-7507.





环硼酸酯有望可以通过模拟过渡态/四面体中间体机制从而开发出有效的双重抑制剂

2

环硼酸酯可以通过相同的途径直接抑制 PBPs,具有进一步的研究潜力

3

含硼β-内酰胺抑制剂在作为未来的候 选药物中具有很好的开发前景





- > 类似类别的化合物如环磷酸酯、磺酸酯和磺胺类化合物尚未得到广泛探索。
- ▶ 基于硼的抑制剂的精确作用机制研究(是否与蛋白质靶标结合?如何结合?)尚未有明确结果。
- > 阿维巴坦是否可以通过结构改造得到SBL和MBL的双重抑制效果?

- 如何对含硼β-内酰胺酶抑制剂进行优化,以便于更好的与β-内酰胺 药物一起使用?
- > 环硼酸酯作为抗菌药物在临床上所需剂量问题?

敬请大家批评指正!

汇报人: 龚美玲(硕士一年级)

日期: 2022年06月01日

