

抗结核分枝杆菌化合物结构特征及体外活性的研究进展^Δ

安婷婷*, 周 蕾, 蒋昌河, 甘梦兰, 王仁凤, 杨再昌*(贵州大学药学院, 贵阳 550025)

中图分类号 R978.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)17-2424-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.17.24

摘要 目的:综述抗结核分枝杆菌化合物的结构特征及体外活性,为抗结核分枝杆菌的新药设计提供参考。方法:以“抗结核”“结核分枝杆菌”“化合物”“Antituberculosis”“Mycobacterium tuberculosis”“Compounds”等为关键词,组合查询2008年1月—2019年1月在中国知网、万方数据、Science Direct、ACS、Wiley、Springer Link等数据库中的相关文献,对文献中具有抗结核分枝杆菌活性的化合物结构特征及体外活性[以最低抑菌浓度(MIC)评价]进行归纳总结。结果与结论:共检索到相关文献188篇,其中有效文献47篇。目前,抗结核分枝杆菌的化合物有喹啉类化合物、吡啶类化合物、三唑类化合物、苯并噻吩类化合物(MIC为0.91 μg/mL)、噻啶类化合物和金属配合物。喹啉类化合物中具有抗结核分枝杆菌活性的有喹啉酮苯甲酸酯衍生物(MIC均为2.5 μg/mL)、噻啶并喹啉衍生物(MIC均为1.0 μg/mL)、噻啶酯类喹啉衍生物(MIC均<5.0 μg/mL)、碳酰胺类喹啉衍生物(MIC均为1.0 μg/mL);吡啶类化合物中具有抗结核分枝杆菌活性的有酰胺吡啶类化合物(MIC均≤0.25 μg/mL)、氮杂吡啶类化合物(MIC均≤1.03 μg/mL);三唑类化合物中具有抗结核分枝杆菌活性的有苯并咪唑类三唑衍生物(MIC均≤0.58 μg/mL)、羰基三唑类衍生物(MIC均为2.5 μg/mL);噻啶类化合物中具有抗结核分枝杆菌活性的有氟苯噻啶类衍生物(MIC为3.58 μg/mL)、吡咯三唑噻啶衍生物(MIC均为0.78 μg/mL);金属配合物中具有抗结核分枝杆菌活性的有芳香类金属配合物(MIC均≤1.25 μg/mL)、氟喹诺酮类金属配合物(MIC为0.31 μg/mL)等。上述化合物可通过抑制ATP合成酶、乙酰羧酸合成酶、十聚异戊烯磷酸基-β-D-核糖氧化酶或烯酯酰基载体蛋白还原酶等活性发挥抗结核分枝杆菌活性。这些化合物的发现可为研发新型抗结核分枝药物奠定基础,但由于并未进行体内活性评价,因此,在后续研究中还需通过动物实验进一步评价其体内活性。

关键词 抗结核;结核分枝杆菌;化合物;作用机制;研究进展

结核病是一种由结核分枝杆菌引起的在全球范围内流行的慢性致死性传染病。2018年世界卫生组织(WHO)《全球结核病报告》指出,2017年全球共有约1 000万例结核病患者,并有160万例患者死于结核疾病,其中超过90%的死亡病例来自低收入和中等收入国家^[1]。

虽然目前的治疗方案基本能治愈敏感菌株引起的结核病,但仍然存在较大缺陷,如治疗周期过长(6~9个月)以及严重的药物毒副作用^[2]。较长的治疗周期严重影响了患者的依从性,从而使结核分枝杆菌产生耐药性,甚至是多药耐药。一旦出现耐药,一线药物如异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇和链霉素将不再有效,只能依靠二线药物来治疗,如氟喹诺酮、卡拉霉素、卷曲霉素等,但是二线药物不仅疗效差,且存在严重的毒副作用^[3-4]。近年来,随着广泛耐药结核分枝杆菌的出现,以及结核病与艾滋病的双重感染^[5-6],研发疗效显著且副

作用小的抗结核分枝杆菌显得尤为迫切。随着相关研究的深入,一些具有抗结核分枝杆菌作用的新化合物被相继发现。为了明确抗结核分枝杆菌化合物的结构特征及体外活性[以最小抑菌浓度(MIC)评价],笔者以“抗结核”“结核分枝杆菌”“化合物”“Antituberculosis”“Mycobacterium tuberculosis”“Compounds”等为关键词,组合查询2008年1月—2019年1月在中国知网、万方数据、Science Direct、ACS、Wiley和Springer Link数据库中的相关文献。结果,共检索出相关文献188篇,其中有效文献47篇,抗结核分枝杆菌的化合物有喹啉类化合物、吡啶类化合物、三唑类化合物、苯并噻吩类化合物、噻啶类化合物和金属配合物,现对上述各类化合物的结构特征及体外活性进行归纳总结,以期对抗结核分枝杆菌的新药设计提供参考,同时为了解抗结核药物近十年来的发展动向提供便利。

1 喹啉类化合物

喹啉是氮杂环化合物中一类重要物质,其结构特征为在两个相邻碳原子上具有与吡啶稠合的苯环的双环结构^[7],开发以喹啉结构为母核活性的化合物在抗结核治疗方面具有重大意义。贝达喹啉于2012年由美国FDA批准上市,是第一个用于治疗多药耐药结核病的新

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81760629, No.81460531)

* 硕士研究生。研究方向:抗结核分枝杆菌化合物。电话:0851-8308717。E-mail:1727264136@qq.com

通信作者:教授,博士。研究方向:抗结核分枝杆菌化合物。电话:0851-8308717。E-mail:yangzaichangzm@163.com

药^[8]。其母体是二芳基喹啉,作用机制是抑制结核分枝杆菌的腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)合成酶的合成,这一作用可导致线粒体功能紊乱进而使ATP缺失,从而控制结核分枝杆菌生长^[9]。贝达喹啉对各种致病性分枝杆菌具有较强的抑制作用,对结核分枝杆菌 H37Rv 的最低抑菌浓度(MIC)为 0.06 $\mu\text{g/mL}$,对多药耐药结核分枝杆菌的 MIC 为 0.13 $\mu\text{g/mL}$ ^[10]。贝达喹啉的出现对治疗结核病具有重要,说明喹啉类化合物对结核分枝杆菌具有良好的抑制作用。基于此,各研究者基于喹啉结构进行修饰,合成具有抗结核分枝杆菌活性的喹啉类化合物。下面,笔者对喹啉酮苯甲酸酯衍生物、噁唑并喹啉衍生物、噁唑酯类喹啉衍生物、碳酰脲类喹啉衍生物这几类喹啉类化合物进行介绍。

1.1 喹啉酮苯甲酸酯衍生物

乙酰羧酸合成酶(AHAS)是催化支链氨基酸途径的关键酶^[11],是抗结核分枝杆菌的生物安全靶点。Lu W 等^[12]以同源建模、分子对接方法筛选得到先导化合物 AHAS 抑制剂,设计合成出 24 个喹啉酮苯甲酸酯衍生物,并评价了其对于结核分枝杆菌 H37Rv、临床上药敏性结核分枝杆菌、耐单药及多药耐药结核分枝杆菌的活性。结果显示,当两个苯环上各连有一个氟原子时,抗结核分枝杆菌活性最好,其中化合物 1 不但对结核分枝杆菌 H37Rv 具有抑制作用(MIC 为 2.5 $\mu\text{g/mL}$),而且抗临床上药敏性、耐单药及多药耐药结核分枝杆菌的作用也较强(MIC 均为 2.5 $\mu\text{g/mL}$)。喹啉酮苯甲酸酯衍生物化合物 1 的结构见图 1。

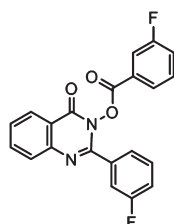


图 1 喹啉酮苯甲酸酯衍生物化合物 1 的结构图

1.2 噁唑并喹啉衍生物

噁唑是杂环中一类非常重要的化合物,广泛用于有机合成,且具有多种生物活性,如抗结核^[13]、抗菌^[14]、抗炎^[15]、抗癌^[16]、抗抑郁^[17]等。研究表明,将噁唑环与喹啉环融合后,具有良好的抗结核分枝杆菌活性。Eswaran S 等^[18]将 1,3-噁唑稠合到喹啉环 3,4 位的碳上,合成了噁唑并喹啉衍生物,并对其进行抗结核分枝杆菌试验(以利福平、异烟肼为阳性对照)。结果表明,合成的大部分化合物具有抗结核分枝杆菌活性,其中化合物 2~7 对结核分枝杆菌 H37Rv 具有良好的抗结核作用, MIC 均为 1.0 $\mu\text{g/mL}$,比一线药物异烟肼(MIC 为 1.5 $\mu\text{g/mL}$)抗结核作用更好。6 个噁唑并喹啉衍生物的结构见图 2。

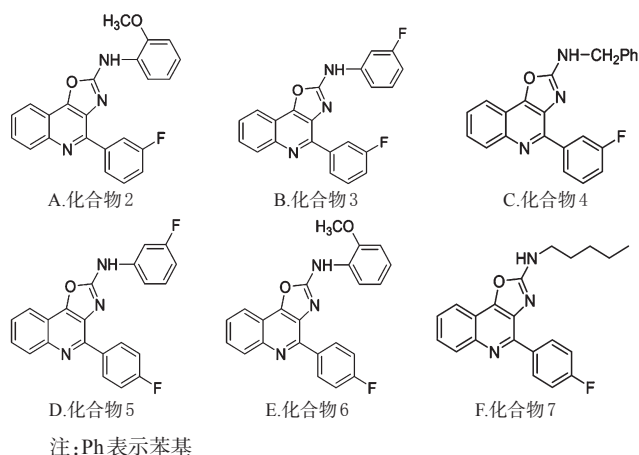


图 2 6 个噁唑并喹啉衍生物的结构图

1.3 噁唑酯类喹啉衍生物

化合物 8 是 Mao J 等^[19]通过杂交方法得到的具有异噁唑结构的甲氧喹啉配体,其对结核分枝杆菌 H37Rv 抑制作用良好,但缺乏细胞毒性验证。Mao J 等^[20]又进一步研究了化合物 8 的抗结核分枝杆菌活性,并评价了其药物效果的安全范围,发现其选择指数 > 142.2,比甲氧喹啉的安全范围广,并且发现其抗结核分枝杆菌活性与 pH 相关,在 pH 6 条件下,其抗结核分枝杆菌活性比在其他 pH 条件下高。选取空间位阻小的酯类取代基例如丙基、丁基羧酸酯有助于该配体在假定的结合位点的定向,基于此,该研究又得到化合物 9~12,其对结核分枝杆菌 H37Rv 的 MIC 均 < 5.0 $\mu\text{g/mL}$ 。5 个噁唑酯类喹啉衍生物的结构见图 3。

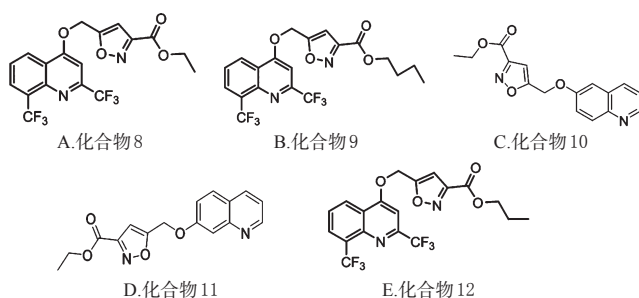


图 3 5 个噁唑酯类喹啉衍生物的结构图

1.4 碳酰脲类喹啉衍生物

Eswaran S 等^[21]研究发现,多数具有酰胺基团的化合物具有较强的生物活性,碳酰脲结构在新药设计上可作为抗结核药效基团而存在。基于此,该课题组合成了一系列新型具有抑制 ATP 合成酶活性的碳酰脲类喹啉衍生物。这类衍生物在结构上引入二甲氨基作为亲水性末端,碳酰脲则提供氢键结构域,苯基部分给出携带手性中心的活性碱基作为喹啉的疏水部分作用于 ATP 合成酶。通过分子模型研究显示,这类化合物的药效基团结构与贝达喹啉相似,其中化合物 13、14 均表现出较好的抗结核分枝杆菌活性, MIC 均为 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 。碳酰脲

类喹啉衍生物化合物13、14的结构见图4。

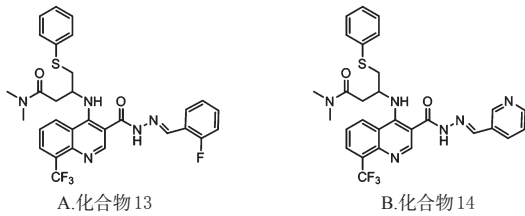


图4 碳酰脲类喹啉衍生物化合物13、14的结构图

2 吡啶类化合物

吡啶类化合物是一类重要的杂环生物碱,具有良好的抗结核分枝杆菌活性,下面笔者从酰胺吡啶类化合物、氮杂吡啶类化合物这两类吡啶类化合物进行介绍。

2.1 酰胺吡啶类化合物

吡啶-2-酰胺类化合物具有抗耐药结核分枝杆菌和广泛耐药结核分枝杆菌的性质。化合物15是从6800个化合物库基于表型筛选得到的一个抗结核分枝杆菌先导化合物,Lun S等^[22]根据化合物15的结构特点通过结构修饰得到一系列酰胺吡啶类衍生物,测定了化合物15及其衍生物化合物16、17对不同结核分枝杆菌(结核分枝杆菌H37Rv、多药耐药结核分枝杆菌、广泛耐药结核分枝杆菌)的MIC并分析了其作用靶点。结果显示,化合物15~17对结核分枝杆菌H37Rv的MIC分别为0.25、0.03、0.0039 μg/mL,对多药耐药结核分枝杆菌和广泛耐药结核分枝杆菌的MIC均<1.0 μg/mL。该类化合物作用靶点是结核分枝杆菌细胞膜转运蛋白MmpL3,转运MmpL3对结核分枝杆菌的生长起着至关重要的作用,参与分枝菌酸、铁离子及海藻糖单霉菌物的运输。Ravinder RK等^[23]也以化合物18为先导化合物,通过结构优化得到化合物18、19,二者对结核分枝杆菌H37Rv的MIC分别为0.05、0.08 μg/mL。酰胺吡啶类化合物15~19的结构见图5。

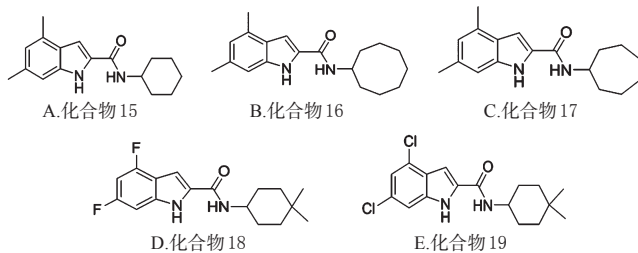


图5 酰胺吡啶类化合物15~19的结构图

2.2 氮杂吡啶类化合物

十聚异戊烯磷酰基-β-D-核糖氧化酶(DprE1)是十聚异戊烯磷酰基核糖差向异构酶的黄素蛋白亚基,参与结核分枝杆菌细胞壁合成,并催化聚异戊烯磷酰基-β-D-核糖(DPR)转化为十聚异戊烯磷酰基-β-D-阿拉伯呋喃糖(DPA)^[24]。Shirude PS等^[25]设计合成出1,4-氮杂吡啶

类似物,其中化合物20~22具有较好的抗结核分枝杆菌活性,其MIC分别为1.03、0.14、0.13 μg/mL,且此类化合物能够特异性抑制结核分枝杆菌DprE1的生成,并证实该类化合物通过非共价作用发挥生物活性。Velezheva V等^[26]将亲水性缺电子吡啶与疏水性富电子的咪唑通过联氨药效团连接在一起,经过结构修饰合成了一系列1-乙酰咪唑和3-羧基咪唑类衍生物,其中化合物23~25对结核分枝杆菌H37Rv的MIC分别为0.05、0.05、0.10 μg/mL,并且对药敏性结核分枝杆菌也有一定抑制作用。其体外细胞试验也表明,该类化合物对人体巨噬细胞无明显毒性。氮杂吡啶类化合物20~25的结构见图6。

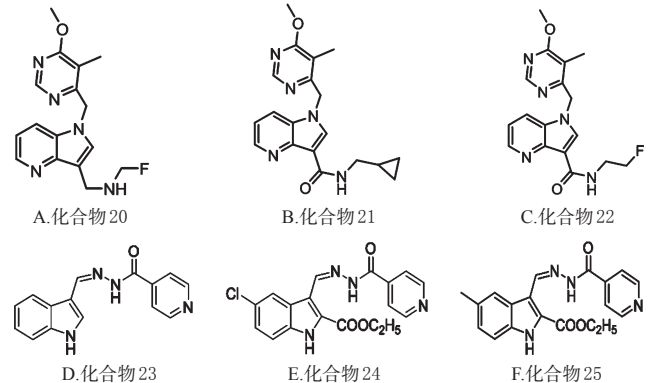


图6 氮杂吡啶类化合物20~25的结构图

3 三唑类化合物

三唑是指由2个碳原子和3个氮原子组成的一个五元杂环有机化合物,三唑环中的3个氮原子及其独特结构的五元芳香氮杂环使三唑环容易发生多种非共价键作用,进而表现出多种生物活性^[27-29],其在抗结核分枝杆菌方面,也表现出高活性、低细胞毒性的特点,下面笔者从苯并咪唑类三唑衍生物、羰基三唑类衍生物这两类三唑类化合物进行介绍。

3.1 苯并咪唑类三唑衍生物

三唑类、苯并咪唑等杂环类化合物是一种新兴的抗菌化合物,三唑类、苯并咪唑等杂环类化合物是一种新兴的抗菌化合物,其中[1,2,4]-三唑偶联氟苯并咪唑类因具有抗菌、抗炎、镇静、抗焦虑作用^[27-28]而受到广泛关注。据报道,苯并咪唑具有抗菌、抗病毒、抗溃疡及抗高血压作用^[29],其中2-取代苯并咪唑类化合物具有很强的抗菌活性^[30],因此合成2-取代苯并咪唑类化合物具有研究意义。Jadhav GR等^[31]合成一系列新型具有氟苯并咪唑结构的[1,2,4]-三唑的类似物,其中化合物26、27对结核分枝杆菌H37Rv具有较强的抑制活性, MIC分别为0.58、0.36 μg/mL。Gill C等^[32]将[1,2,3]-三唑与氟苯并咪唑结合,衍生出一系列化合物,其中化合物28~30均比一线药物利福平的抗结核分枝杆菌活性好, MIC分别为0.34、0.58、0.32 μg/mL,且细胞毒性低。5个苯并咪唑

类三唑生物的结构见图7。

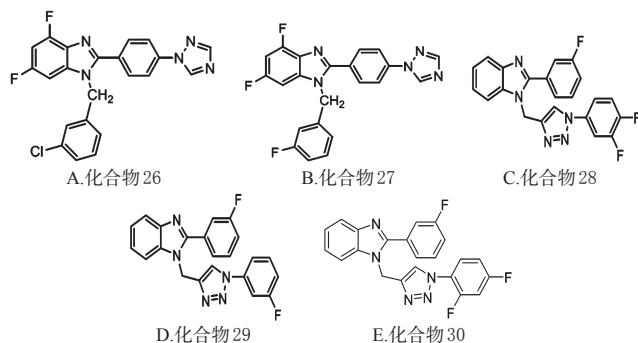
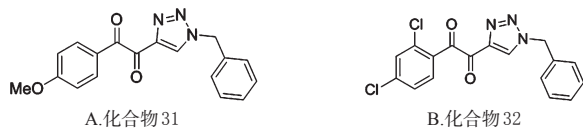


图7 5个苯并咪唑类三唑生物的结构图

3.2 羰基三唑类衍生物

在抗结核药研发中,结核分枝杆菌烯酯酰基载体蛋白还原酶(InhA)是为数不多的几个经过临床验证的最有效的作用靶标之一,一线药物异烟肼的有效作用靶标也正是InhA。Christophe M等^[33]合成了 α -羰基三唑类和 α,β -二羰基三唑类两个系列化合物作为InhA抑制剂,经试验表明, α,β -二羰基三唑类化合物比 α -羰基三唑类化合物的抗结核分枝杆菌活性强;另对新合成的38个化合物进行了人结肠癌细胞系HCT116和人成纤维细胞株GM637的细胞毒性试验,其中化合物31、32均无细胞毒性,且具有较强的抗多药耐药结核分枝杆菌活性, MIC均为2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。2个羰基三唑类衍生物的结构见图8。



注:Me表示甲基

图8 2个羰基三唑类衍生物的结构图

4 苯并噻吩类化合物

苯并噻吩及其衍生物是在药学领域内广泛研究的一类硫杂环化合物,具有多种生物活性,具有抗微生物、抗癌、抗炎、抗糖尿病等作用^[34]。Mahajan PS等^[35]合成了一系列含羰基的苯并噻吩类化合物,其中苯并噻吩结构的1,3-二酮和黄酮因对人癌细胞系HeLa、Panc-1和THP-1具有低细胞毒性和高选择指数而作为主要候选药物来进行开发研究。对所合成的化合物进行体外试验,化合物33不但表现出对结核分枝杆菌H37Rv有较强的抑制作用, MIC为0.91 $\mu\text{g}/\text{mL}$,而且对多药耐药结核分枝杆菌的抑制作用也极强, MIC为2.73 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。为了阐明该化合物诱导结核分枝杆菌活性的可能机制,研究者还进行了分子对接试验,在分子水平上观察了化合物与靶点的结合模式。通过与DprE1酶分子对接结果显示,该化合物与DprE1酶的活性位点重合,且两者亲和能力中等,从而推测该类化合物可竞争性抑制DprE1

酶的合成。苯并噻吩类化合物33的结构见图9。

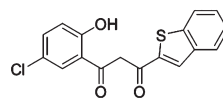


图9 苯并噻吩类化合物33的结构图

5 嘧啶类化合物

嘧啶类化合物是生命活动不可或缺的一类化学物质,其广泛存在于人体及各种生物体内,在RNA、DNA中含有嘧啶结构,即胞嘧啶、胸腺嘧啶和尿嘧啶,这可能是它们广泛用于抗结核分枝杆菌药物研发的原因^[36-38]。将不同类型的环状基团引入嘧啶母体中,是发现新型抗结核分枝杆菌先导化合物的有效途径。

5.1 氟苯嘧啶类衍生物

Bacelar AH等^[37]以6-巯基嘌呤为反应物通过有机合成得到一系列含有嘧啶结构的化合物,并进行了抗结核分枝杆菌HR37v的活性评价。结果表明,氟苯嘧啶类衍生物对结核分枝杆菌H37Rv的抗菌活性取决于吡咯并[5,4-d]嘧啶核的N-3和C-8中的取代基,当 $-\text{FC}_6\text{H}_4$ 或 $-\text{MeOC}_6\text{H}_4$ 连在C-8上,同时N-3连有芳环时其抗结核分枝杆菌活性会明显提高,其中化合物34的抗结核分枝杆菌活性最强, MIC为3.58 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。氟苯嘧啶类衍生物(化合物34)的结构见图10。

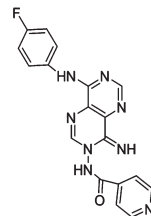


图10 氟苯嘧啶类衍生物(化合物34)的结构图

5.2 吡咯三唑嘧啶衍生物

Raju KS等^[38]用吡咯并[2,3-d]嘧啶与芳基、异芳基及烷基叠氮化合物在硫酸铜溶液下反应,生成一系列含吡咯三唑嘧啶衍生物,并对这些化合物进行抗结核分枝杆菌活性评价。结果表明,化合物35、36具有较好的抗结核分枝杆菌活性, MIC均为0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。分子对接结果表明,该化合物与DprE1酶活性位点结合作用强。后续的结构-活性关系也表明,三唑环取代高电负性原子的芳基化合物后,抗菌活性增强。2个吡咯三唑嘧啶衍生物的结构见图11。

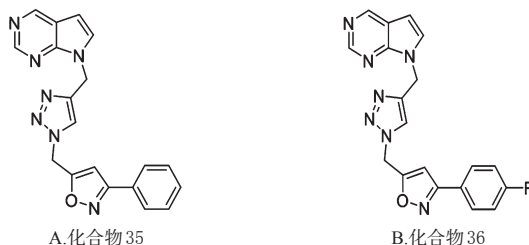


图11 2个吡咯三唑嘧啶衍生物的结构图

6 金属配合物

部分具有药理活性的金属离子因具有一定毒性、刺激性而不能直接在临床上应用。因此,将其修饰为金属配合物可降低其毒性和刺激性^[39-40]。其中芳香类金属配合物和氟喹诺酮类金属配合物在抗结核分枝杆菌活性具有突出效果,并且细胞毒性也较弱。下面笔者就这两种化合物进行介绍。

6.1 芳香类金属配合物

有机锡化合物具有广泛的抗菌、抗病毒活性^[39]。Hussain H等^[40]合成的化合物37~41具有抗结核分枝杆菌活性。采用MTT微量培养法检测化合物37和41对人乳腺癌MCF-7细胞活力和增殖的抑制作用。结果表明,化合物37在所考察的浓度下均表现出抑制细胞活力的作用,化合物41以浓度依赖性的方式抑制细胞活力,在0.001 mg/mL时细胞毒性最小。在体外活性试验中显示,与有机锡直接连有3个苯基的配合物(化合物37~40)的抗结核分枝杆菌活性(MIC均为0.078 μg/mL)就比只连有2个苯基的配合物(化合物41)的抗结核分枝杆菌活性(MIC为1.25 μg/mL)更强。通过体外活性及细胞毒性试验证明,该类化合物的抗结核分枝杆菌活性与其毒性呈正相关。5个芳香类金属配合物的结构见图12。

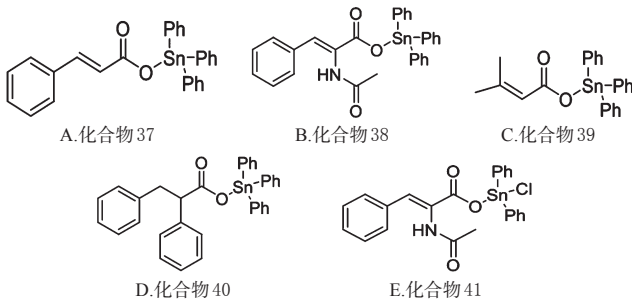


图12 5个芳香类金属配合物的结构图

6.2 氟喹诺酮类金属配合物

氟喹诺酮类化合物是目前合成的重要抗菌药物,部分已被用于临床治疗^[41]。Vieira LM等^[42]以氟喹诺酮类化合物(环丙沙星、左氧氟沙星、氧氟沙星、司帕沙星和加替沙星)为配体,合成了具有生物活性的新型钡(II)和铂(II)配合物。通常,氟喹诺酮类化合物作为双齿配体可通过羧酸中羰基与金属离子结合形成稳定的六元螯合环,而此反应中氟喹诺酮类化合物则是通过哌嗪氮原子与金属离子的配位作用达到稳定,所合成的10个氟喹诺酮类金属配合物中化合物42的抗结核分枝杆菌活性最强,MIC为0.31 μg/mL。氟喹诺酮类金属配合物(化合物42)的结构见图13。

7 其他类化合物

二氢叶酸还原酶(DHFR)是叶酸合成途径中的关键

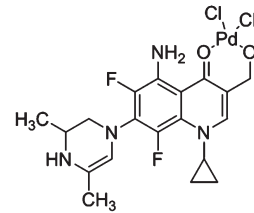


图13 氟喹诺酮类金属配合物(化合物42)的结构图

酶,在细胞生长和增殖中起着重要作用^[43-44],广泛存在于结核分枝杆菌等微生物中。Tawari NR等^[45]通过虚拟筛选和药物设计合成了一系列具有抗结核分枝杆菌DHFR活性的2,4-二氨基三哌嗪类似物,其中化合物43、44抗结核分枝杆菌作用良好,并对非洲绿猴肾细胞的毒性很低。

2-氨基噻唑的基本骨架在结构上与乳霉素相似,乳霉素能够抑制β-酮脂酰-ACP合成酶(KasA),从而抑制结核分枝杆菌细胞壁的生物合成,进而抑制其生长^[46]。Makam P等^[47]合成了一系列具有2-氨基噻唑骨架的化合物,其中化合物45的抗结核分枝杆菌的效果最强,MIC为3.8 μg/mL,对KasA具有较强的抑制作用,对人类肺癌II型上皮细胞A549毒性较低。其他类化合物的结构见图14。

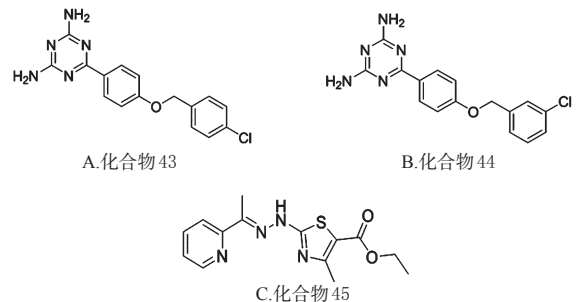


图14 其他类化合物的结构图

8 结语

抗结核分枝杆菌新化合物来源广泛,其中喹啉类、吡啶类、三唑类、苯并噻吩类、嘧啶类及金属配合物等是当前研究的热点。由于这些化合物结构的可塑性及其衍生物的多样性,吸引了众多科研工作者的关注,使其从作用机制、构效关系和细胞安全性等多方面对新化合物进行了深入研究,为研发出疗效显著、毒性小、治疗周期短的新药提供理论依据。喹啉类代表性药物贝达喹啉是40多年来首个批准上市治疗结核的新药,该药通过抑制结核分枝杆菌ATP合成酶,从而杀死结核分枝杆菌^[8]。此外,喹啉酮苯甲酸酯衍生物是有效的酰胺乙酰羧酸合成酶抑制剂,抗药敏性和耐药结核分枝杆菌效果良好;氮杂吡啶类、苯并噻吩类及嘧啶类化合物通过减弱结核分枝杆菌细胞壁十聚异戊烯磷酰基-β-D-核糖氧化酶的活性,发挥抑菌效果;羰基三唑类衍生物作用于结核分枝杆菌烯酯酰基载体蛋白还原酶,显著抑制耐

药结核分枝杆菌的生长;氟喹诺酮类金属配合物具有低浓度体外抗结核分枝杆菌活性,很可能对药敏性菌株或耐药菌株有效。目前抗结核分枝杆菌化合物的研究仅停留在体外活性研究阶段,未来还需要更多的科研工作者参与其体内活性的研究,为抗结核的新药研发奠定基础。

参考文献

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis report 2018*[EB/OL].[2019-06-09].http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
- [2] CHOBY BA, HUNTER P. Respiratory infections: Pulmonary tuberculosis[J]. *Fp Essent*, 2015, 429(2): 22-29.
- [3] SHI R, ITAGAKI N, SUGAWARA I. Overview of anti-tuberculosis (TB) drugs and their resistance mechanisms[J]. *Mini Rev Me Chem*, 2007, 7(11): 1177-1185.
- [4] O'BRIEN RJ, NUNN PP. The need for new drugs against tuberculosis. Obstacles, opportunities, and next steps[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 162(5): 1055-1058.
- [5] TAMARU A, NAKAJIMA C, WADA T, et al. Dominant incidence of multidrug and extensively drug-resistant specific mycobacterium tuberculosis clones in Osaka prefecture[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): 728-735.
- [6] LI X, WANG H, JING H, et al. Population-based surveillance of extensively drug-resistant tuberculosis in Shandong province[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(5): 612-614.
- [7] KERI RS, PATIL SA. Quinoline: a promising antitubercular target[J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68(8): 1161-1175.
- [8] 许红霞, 杨少辉, 邢建辉. 新型抗结核药及其候选药物的研究进展[J]. *中国药房*, 2015, 26(4): 553-557.
- [9] PREISS L, LANGER JD, OZKAN Y, et al. Structure of the mycobacterial ATP synthase Fo rotor ring in complex with the anti-TB drug bedaquiline[J]. *Sci Adv*, 2015, 1(4): 17-25.
- [10] CHAHINE EB, KAROUI LR, MANSOUR H. Bedaquiline: a novel diarylquinoline for multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Ann Pharmacother*, 2014, 48(1): 107-115.
- [11] WANG D, ZHU X, CUI C, et al. Discovery of novel aceto-hydroxyacid synthase inhibitors as active agents against mycobacterium tuberculosis by virtual screening and bioassay[J]. *J Chem Inf Model*, 2013, 53(2): 343-353.
- [12] LU W, BAIG IA, SUN HJ, et al. Synthesis, crystal structure and biological evaluation of substituted quinazolinone benzoates as novel antituberculosis agents targeting acetohydroxyacid synthase[J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 94(7): 298-305.
- [13] SASAKI H, HARAGUCHI Y, ITOTANI M, et al. Synthesis and antituberculosis activity of a novel series of optically active 6-nitro-2, 3-dihydroimidazo[2, 1-b]oxazole[J]. *J Med Chem*, 2006, 49(26): 784-780.
- [14] KRISHNARAO G, RAJU M, NARAYANASWAMY VK, et al. Synthesis, antibacterial activity of 2, 4-disubstituted oxazoles and thiazoles as bioisosteres[J]. *Lett Drug Des Disc*, 2009, 6(1): 21-28.
- [15] KUANG R, SHUE H J, BLYTHIN D J, et al. Discovery of a highly potent series of oxazole-based phosphodiesterase 4 inhibitors[J]. *Bioorg Med Chemistry Lett*, 2007, 17(18): 5150-5154.
- [16] SEMENYUTA I, KOVALISHYN V, TANCHUK V, et al. 1, 3-Oxazole derivatives as potential anticancer agents: computer modeling and experimental study[J]. *Comput Biol Chem*, 2016, 65(11): 8-15.
- [17] ELMEGEED GA, BAIUOMY AR, ABDELHALIM MM, et al. Synthesis and antidepressant evaluation of five novel heterocyclic tryptophan-hybrid derivatives[J]. *Arch Pharm*, 2010, 343(5): 261-267.
- [18] ESWARAN S, ADHIKARI AV, KUMAR RA. New 1, 3-oxazolo[4, 5-c]quinoline derivatives: synthesis and evaluation of antibacterial and antituberculosis properties[J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(3): 957-966.
- [19] MAO J, WAN B, WANG Y. Chemical hybridization, and drug design identify a chemically unique antituberculosis agent-coupling serendipity and rational approaches to drug discovery[J]. *Chem Med Chem*, 2007, 2(6): 811-813.
- [20] MAO J, YUAN H, WANG Y, et al. Synthesis and antituberculosis activity of novel mefloquine-isoxazole carboxylic esters as prodrugs[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(3): 1263-1268.
- [21] ESWARN S, AIRODY VA, NISHITH K, et al. Design and synthesis of some new quinoline-3-carbohydrazole derivatives as potential antimycobacterial agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 20(4): 1040-1044.
- [22] LUN S, GUO H, ONAJOLE O K, et al. Indoleamides are active against drug-resistant mycobacterium tuberculosis[J]. *Nat Commun*, 2013, 14(4): 2907-2913.
- [23] RAVINDER RK, JAN J, SRINIVASA PS, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of indole-2-carboxamides: a promising class of antituberculosis agents[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(21): 8849-8859.
- [24] TREFZER C, RENGIFO GONZALEZ M, HINNER MJ, et al. Benzothiazinones: prodrugs that covalently modify the decaprenylphosphoryl- β -D-ribose 2'-epimerase DprE1 of mycobacterium tuberculosis[J]. *J Am Chem Soc*, 2010,

132(39):13663–13665.

- [25] SHIRUDE PS, SHABDIL R, SADLER C, et al. Azaindoles: noncovalent DprE1 inhibitors from scaffold morphing efforts, kill mycobacterium tuberculosis and are efficacious in vivo[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(23):9701–9708.
- [26] VELEZHEVA V, BRENNAN P, IVANOV P, et al. Synthesis and antituberculosis activity of indole-pyridine derived hydrazides, hydrazide-hydrazones, and thiosemicarbazones[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 26(3):978–985.
- [27] ELKHOLY YM, ALI KA, FARAG AM. Studies with pyrazol-3-carboxylic acid hydrazide: the synthesis of new pyrazoloxadiazole and pyrazolyltriazole derivatives[J]. *Pho Sul Sil Rela Ele*, 2006, 181(9):2037–2049.
- [28] ZAFER AK, GULHAN TZ, AHMET O, et al. New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2008.DOI: 10.1016/j.ejmech.2007.03.019.
- [29] CLOUGH J, CHEN S, GORDIN EM, et al. Combinatorial modification of natural products: synthesis and in vitro analysis of derivatives of thiazole peptide antibiotic GE2270 A: a-ring modifications[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(20):3409–3414.
- [30] PRESTON PN. *Benzimidazoles and congeneric tricyclic compounds*[M]. New Jersey: Wiley, 1980:217–219.
- [31] JADHAV GR, SHAIKH MU, KALE RP, et al. SAR study of clubbed [1, 2, 4]-triazolyl with fluorobenzimidazoles as antimicrobial and antituberculosis agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2009.DOI: 10.1016/j.ejmech.2008.12.001.
- [32] GILL C, JADHAV G, SHAIKH M, et al. Clubbed [1, 2, 3] triazoles by fluorine benzimidazole: a novel approach to H37Rv inhibitors as a potential treatment for tuberculosis [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(23):6244–6247.
- [33] CHRISTOPHE M, RODRIGUEZ F, RIBEIRO A, et al. Synthesis and evaluation of α -ketotriazoles and α , β -diketotriazoles as inhibitors of mycobacterium tuberculosis [J]. *Eur J Med Chem*, 2013.DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.06.042.
- [34] KERI RS, CHAND K, BUDAGUMPI S, et al. An overview of benzo[b]thiophene-based medicinal chemistry[J]. *Eur J Med Chem*, 2017.DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.07.038.
- [35] MAHAJAN PS, NIKAM MD, NAWALE LU, et al. Synthesis and anti-tubercular activity of new benzo[b]thiophenes[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2016, 7(8):751–756.
- [36] BALLELL L, FIELD RA, DUNCAN K, et al. New small-molecule synthetic antimycobacterials[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(6):2153–2163.
- [37] BACELAR AH, CARVALHO MA, PROENCA MF. Synthesis and in vitro evaluation of substituted pyrimido[5, 4-d]pyrimidines as a novel class of anti-mycobacterium tuberculosis agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2010.DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.03.047.
- [38] RAJU KS, REDDY SA, SABITHA G. Synthesis and biological evaluation of 1H-pyrrolo[2, 3-d]-pyridine-1, 2, 3-triazole derivatives as novel anti-tubercular agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018.DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.11.036.
- [39] HADJIKAKOU SK, HADJILIADIS N. Antiproliferative and anti-tumor activity of organotin compounds[J]. *Coord Chem Rev*, 2009, 253(1/2):235–249.
- [40] HUSSAIN H, BIBI N, ALHARRASI A, et al. Antituberculosis and cytotoxic activities of triorganotin (IV) complexes[J]. *C Chem Lett*, 2012, 23(6):731–735.
- [41] DASILVA A, DEALMEIDA M, DESOUZA M, et al. Biological activity and synthetic methodologies for the preparation of fluoroquinolones, a class of potent antibacterial agents[J]. *Curr Med Chem*, 2003, 10(1):21–39.
- [42] VIEIRA LM, ALMEIDA MV, LOUREN MC, et al. Synthesis and antitubercular activity of palladium and platinum complexes with fluoroquinolones[J]. *E J Med Chem*, 2009.DOI: 10.1016/j.ejmech.2009.05.001.
- [43] SCHNELL JR, DYSON HJ, WRIGHT PE. Structure, dynamics, and catalytic function of dihydrofolate reductase [J]. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 2004, 33(1):119–140.
- [44] BERMAN EM, WERBEL LM. The renewed potential for folate antagonists in contemporary cancer chemotherapy [J]. *J Med Chem*, 1991, 34(2):479–485.
- [45] TAWARI NR, BAG S, RAJU A, et al. Rational drug design, synthesis and biological evaluation of dihydrofolate reductase inhibitors as antituberculosis agents[J]. *Future Med Chem*, 2015, 7(8):979–988.
- [46] LUCKNER S, MACHUTTA C, TONGE P, et al. Crystal structures of mycobacterium tuberculosis KasA show mode of action within cell wall biosynthesis and its inhibition by thiolactomycin[J]. *Structure*, 2009, 17(7):1004–1013.
- [47] MAKAM P, KANKANALA R, PRAKASH A, et al. 2-(2-hydrazinyl) thiazole derivatives: design, synthesis and in vitro; antimycobacterial studies[J]. *E J Med Chem*, 2013.DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.08.054.

(收稿日期:2019-03-22 修回日期:2019-06-21)

(编辑:唐晓莲)