

抗结核药物的研究进展

韦媛媛, 杨帆, 汤杰, 于丽芳*

(华东师范大学化学与分子工程学院, 上海分子治疗与新药创制工程技术研究中心, 上海 200062)

摘要 随着结核病耐药频率不断升高, 结核病治疗面临严峻的挑战, 因此, 研发新型抗结核药物显得尤为重要。在过去十年中, 抗结核药物的研发取得了重要进展。本文将对近年来被批准用于临床和正在进行临床试验的新化学实体按靶点进行归类, 并综述其作用机制、体内外药理活性、药代动力学性质以及临床研究结果。对抗结核药物的研发进行了展望, 以期对结核病药物研发提供参考。

关键词 抗结核药物; 新化学实体; 作用机制; 临床研究; 进展

中图分类号 R978 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2020)02-0231-09

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20200215

引用本文 韦媛媛, 杨帆, 汤杰, 等. 抗结核药物的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(2): 231-239.

Cite this article as: WEI Yuanyuan, YANG Fan, TANG Jie, et al. Advances in the research of anti-tuberculosis drugs[J]. J China Pharm Univ, 2020, 51(2): 231-239.

Advances in the research of anti-tuberculosis drugs

WEI Yuanyuan, YANG Fan, TANG Jie, YU Lifang*

Shanghai Engineering Research Center of Molecular Therapeutics and New Drug Development, School of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200062, China

Abstract Tuberculosis(TB) treatment is currently falling into a gigantic dilemma-particularly with the increased frequency TB resistance, so the development of new anti-tuberculosis drugs is imperative and has received extensive attention. In the past decade, significant progress has been made in this field. Bedaquiline, delamanid and pretomanid have been approved for the clinical use. In addition, many other drugs and combination protocols are undergoing clinical trials. This review focuses on the new chemical entities for TB treatments from multiple perspectives, including the mechanisms of action, *in vitro* and *in vivo* pharmacological activities, pharmacokinetic properties and clinical results. Anti-tuberculosis drug research is prospected to provide a reference for drug development.

Key words anti-tuberculosis drugs; new chemical entity; mechanism of action; clinical research; advances

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21778019)

结核病(tuberculosis, TB)是一种在全球范围内流行的慢性致死传染性疾病,由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)引起。结核病主要通过呼吸道传播,通常会影响到肺部,也可能影响到身体的其他部位,如大脑、肾和脊柱等。如果得到良好的治疗,大多数情况下结核病可以被治愈,但是如果治疗不恰当则可能产生严重后果,甚至导

致死亡。2018年世界卫生组织评估报告显示,结核病是世界范围内导致死亡的十大原因之一,也是单一传染因子致死率最高的疾病。2017年,全球有近1000万结核病患者,其中160万人死于结核病。更令人担忧的是,Mtb的耐药问题仍然没有得到有效解决。多药耐药结核病(MDR-TB)是由至少对异烟肼和利福平都耐药的Mtb引起的,而这两

收稿日期 2019-10-17 *通信作者 Tel:021-62231385 E-mail:lfyu@sat.ecnu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 21778019)

者是目前最有效的抗结核药物,基本用于治疗所有的结核病患者。而引起广泛耐药结核病(XDR-TB)的Mtb除了对异烟肼和利福平耐药,还对氟喹诺酮类药物或可注射的3种二线药物之一耐药,因此在大多数情况下XDR-TB无法治愈。据报道,2017年约558000人患有对利福平耐药的结核病,其中有82%是MDR-TB,而8.5%的MDR-TB是XDR-TB。在全球范围内,3.5%的新增患者以及18%的先前治疗过的患者患有对利福平耐药的结核病^[1]。而HIV感染者因为免疫能力弱,更容易患病,死亡风险更高。

目前,对药敏性结核病的推荐疗法是4种一线药物(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇)联用

6个月的方案,治疗成功率高于85%,而全球MDR-TB的治疗成功率只有55%,因此MDR-TB的治疗已成为全球关注的焦点。对利福平耐药的结核病以及MDR-TB的治疗需要使用不良反应更大的药物,花费更多费用(≥ 1000 美元/人)^[2],而且MDR-TB的治疗时间长达20个月以上,这给患者对治疗方案的依从性带来极大挑战^[3]。随着现有药物耐药率的不断提高,针对MDR-TB的新药需求也越来越迫切。本文将目前临床上的12个新化学实体按照作用机制(靶点如图1所示)分成3类:靶向细胞壁合成、靶向能量代谢以及靶向蛋白质合成,并分别进行综述,旨在为今后的抗结核药物研究提供参考。

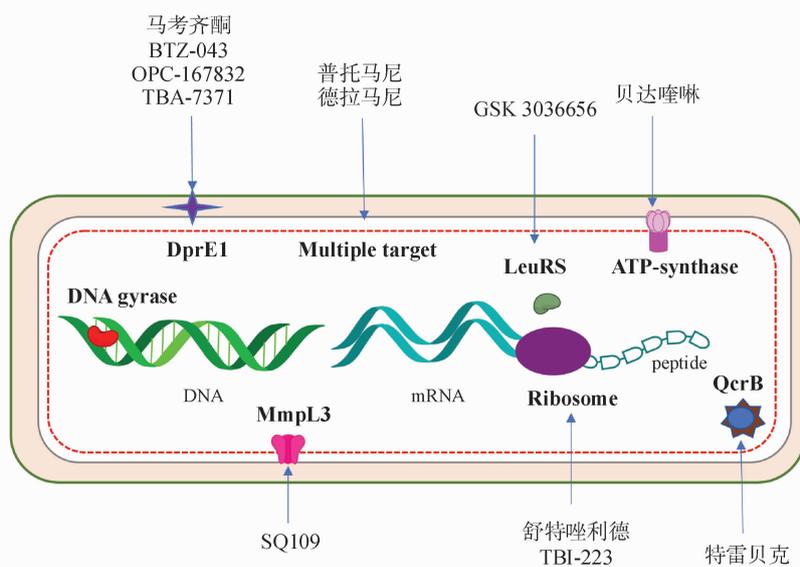


图1 抗结核新药的靶点

1 靶向细胞壁作用合成

抑制Mtb细胞壁的生物合成是一个有效的抗结核药物开发策略,一线药物异烟肼和乙胺丁醇均是靶向细胞壁合成的过程。Mtb的细胞壁由独特的内层和围绕质膜的外层组成,内层由肽聚糖(PG)、阿拉伯半乳聚糖(AG)和分枝菌酸(MA)构成,它们共价连接形成MA-AG-PG复合物。该复合物能够形成疏水的渗透性屏障,阻止许多环境溶剂进入,从而使Mtb耐酸,并能够在极端恶劣的环境下生存,因此被认为是Mtb细胞壁的核心结构^[4],是抗Mtb药物的重要靶标。

Mtb在宿主中生存依赖于其细胞壁的低渗透性,因此,参与细胞壁不同组分生物合成以及这些

组分附着所必需的酶都是潜在的药物靶标^[5]。

1.1 德拉马尼(delamanid, OPC-67683)

德拉马尼是大冢制药研发的一种硝基咪唑类杀菌药,它的作用机制为抑制分枝菌酸的合成。其于2014年获得欧盟委员会的上市批准,在患者对基本治疗药物耐药以及对其他治疗方案不耐受的情况下,该药可作为联合治疗方案的一部分,用于成人MDR-TB的治疗^[6]。

1989年Ciba-Geigy公司报道了双环硝基咪唑并咪唑类化合物CGI-17341,其对Mtb H37Rv菌株的最小抑菌浓度(MIC)为 $0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$,但有致突变作用。研究者通过将侧链的2位换成氧原子(图2)解决了致突变问题^[7],由此发现了安全有效的候选药物德拉马尼。

德拉马尼对 H37Rv 菌株的 MIC 为 $0.012 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[7],在体内低剂量就有较高的抗结核活性。口服德拉马尼 4~8 h 后达到药峰浓度,10~14 d 达到稳态,血浆半衰期为 30~38 h,大部分德拉马尼及其代谢产物通过粪便排泄。H37Rv 菌株对德拉马尼的自发抗性频率为 $6.44 \times 10^{-6} \sim 1.22 \times 10^{-5}$,与异烟肼相当^[8]。德拉马尼对 CYP450 酶无抑制或诱导作用,所以它能够与其他药物联用,包括一些会诱导 CYP450 酶或者由 CYP450 酶代谢的抗 HIV 药物。

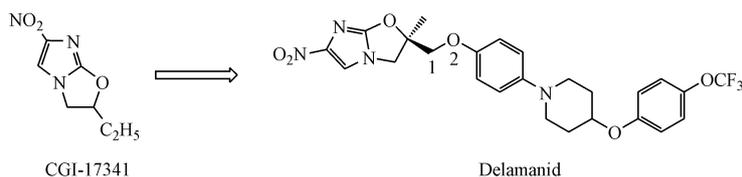


图 2 德拉马尼(delamanid)的发现

1.2 普托马尼(pretomanid,PA-824)

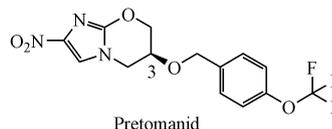
普托马尼也是一种硝基咪唑类化合物,最初由 Pathogenesis 公司发现临床有效,其作用机制是抑制 Mtb 蛋白质和霉菌酸的合成。2019 年 8 月 14 日,FDA 批准普托马尼与贝达喹啉和利奈唑胺联合使用来治疗 XDR-TB 以及对其他疗法不耐受或无响应的 MDR-TB。与目前已有的抗结核药物不同,普托马尼对处于复制期和非复制期的 Mtb 均有杀菌活性^[11],其代谢过程中能够产生活性氮物质(如一氧化氮),是 Mtb 的呼吸毒素,有助于对非复制期 Mtb 的杀灭^[12]。

Stover 等^[11]借鉴 CGI-17341 结构合成了 328 个 3 位取代的硝基咪唑并吡喃类化合物,研究发现 C3 位引入亲脂性取代基对活性有利,此外该位置的立体化学对活性影响很大,S 构型比 R 构型活性至少高 10 倍。其中普托马尼对敏感菌株以及多药耐药菌株的 MIC 为 $0.031 \sim 0.531 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[13]。它对多药耐药菌株与敏感菌株表现出相似的敏感性,表明其与现有的抗结核药物没有交叉耐药性。在小鼠模型中,普托马尼在治疗的初始和持续阶段均具有剂量依赖性,在 $100 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的剂量下,其杀菌活性接近异烟肼,对于人类的等效剂量为 $25 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ^[14]。在 14 d 抗结核研究中,普托马尼与莫西沙星和吡嗪酰胺组合的活性不低于目前临床上使用的异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺的标准药物组合。因为这种药物组合不依赖异

临床试验显示,接受每日两次的 100 mg 德拉马尼联合优化的背景方案治疗 2 个月的患者,痰培养转阴的比例显著高于接受安慰剂组的比例 ($45.4\% \text{ vs } 29.6\%$)。值得一提的是,在接受德拉马尼治疗的组中,虽 QT 间期延长发生的频率更高,但是没有出现因 QT 间期延长而发生的临床事件(如晕厥、心律不齐等)^[9]。此外,临床研究以外的最新结果显示,在常规的治疗方案中加入德拉马尼对高度耐药性结核病患者(包括 XDR-TB)的效果较好^[10]。

烟肼和利福平,所以也可以用来治疗对二者有耐药性的结核病患者^[15]。多项研究表明,普托马尼与很多其他抗结核药物的联用有很好的效果^[16-18]。

普托马尼在基因毒性研究中没有显示出致突变作用,也没有明显的 CYP450 相互作用,并且对多数革兰阳性和阴性细菌没有显著活性,表现了令人满意的微生物选择性。



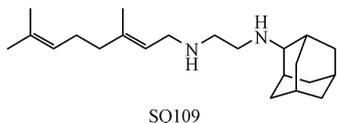
1.3 SQ109

SQ109 是一种新型的乙二胺类小分子药物,目前处于临床 II 期,它靶向 Mtb 的膜蛋白 MmpL3 (Mycobacterial membrane protein Large 3),而 MmpL3 是将分枝菌酸转运到细胞壁所需的转运蛋白。

1999 年,Sequella 和美国国立卫生研究院过敏和传染病研究所对 63 238 个化合物进行了合成和筛选(这些化合物都含有在乙胺丁醇中发现的 1,2-乙二胺药效团),得到了 170 个 MIC 小于 $6 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的化合物。同时考虑化合物的细胞毒性、Mtb 感染的巨噬细胞中的杀菌活性以及化合物的亲脂性,选出 11 个化合物进行小鼠体内的药效研究,对其中最具有开发前景的 3 个化合物进行了小鼠最大耐受剂量以及药代动力学的研究。其中表现最好的 SQ109 不

仅对敏感菌株 H37Rv 有活性 ($MIC \leq 0.2 \mu\text{g/mL}$), 而且对于临床上分离的 MDR-TB 以及 XDR-TB 菌株也有活性。它可以杀死巨噬细胞内的 Mtb, 其作用优于乙胺丁醇, 和异烟肼相当, 在最小抑菌浓度下, 可以使细胞内 Mtb 降低 99%^[19]。其与利福平、异烟肼以及舒特唑利德均有协同作用^[20-22]。

2012-2016 年间, 俄罗斯联邦 6 个研究中心评估了在 MDR-TB 的标准治疗方案中使用 SQ109 的有效性和安全性。结果显示: 在化疗强化阶段的第 6 个月末, 与安慰剂组相比, SQ109 治疗组有更多患者的细菌停止排泄, 两组间的痰转化结果无统计学差异, 但在第 8 周结束时, SQ109 治疗组的痰转化为 52%, 安慰剂组为 38%; SQ109 治疗组细菌停止排泄的中位时间为 56 d, 安慰剂组为 84 d; 与安慰剂加基本抗结核治疗组相比, SQ109 与治疗 MDR-TB 的基础化疗药物合用不会导致更多的不良事件。所以, SQ109 作为肺部 MDR-TB 化疗方案的一部分, 有效且耐受良好。



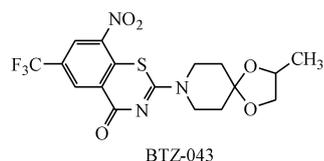
1.4 BTZ-043

BTZ-043 是苯并噻嗪酮的衍生物, 目前处于临床 I 期, 其作用机制是通过共价抑制 DprE1 (decaprenyl-phospho- β -D-ribose oxidase) 从而抑制 Mtb 细胞壁的合成。DprE1 与 DprE2 组成异二聚体酶 DprE, 它参与十聚异戊烯磷酸基- β -D-阿拉伯呋喃糖 (DPA) 的生物合成, 而 DPA 是细胞壁生物合成所必须的阿拉伯糖的唯一供体^[23]。DprE1 因其必需性和细胞质外的定位被认为是 Mtb 致命弱点^[24]。

Makarov 等^[25]对一系列含硫杂环化合物的活性筛选中发现硝基苯并噻嗪酮类化合物对分枝杆菌有很好的活性, 其中 BTZ-043 对 Mtb H37Rv 菌株的 MIC 为 1 ng/mL, 对测试的其他菌株也有高效的抑制活性, 包括从临床分离的 MDR 和 XDR 菌株。它 72 h 内可以将细菌体外活力降为原来的千分之一, 与异烟肼杀菌效果相当。BTZ-043 在小鼠体内试验中效果优于异烟肼, 治疗时间超过 2 个月效果尤为显著。

BTZ-043 与异烟肼、乙胺丁醇、普托马尼、莫西沙星、美罗培南以及 SQ-109 都没有拮抗作用, 与利

福平和贝达喹啉有协同作用^[26]。临床前毒理学研究中发现 BTZ-043 毒性较低, 28 d 大鼠耐受水平高达 170 mg/kg, 小型猪耐受水平达到 360 mg/kg。此外, 其与 CYP450 酶相互作用较低, 提示其可能能够与抗 HIV 药物联用。



1.5 马考齐酮 (macozinone, MCZ, PBTZ-169)

马考齐酮是哌嗪基苯并噻嗪酮衍生物, 目前处于临床 I/II 期研究, 它的靶点是 DprE1。DprE1-马考齐酮复合物晶体结构表明马考齐酮在活性位点与 Cys387 形成加合物 (图 3), 导致 DprE1 不可逆失活^[27]。

BTZ-043 在小鼠模型中的效果低于预期, 故而通过在骨架上引入哌嗪基对其进行优化得到一类活性提高的苯并噻嗪酮类化合物。其中马考齐酮对 Mtb H37Rv 菌株的 MIC 为 0.3 ng/mL^[28], 并且与贝达喹啉、氯法齐明、德拉马尼以及舒特唑利德均有协同作用^[29-30]。

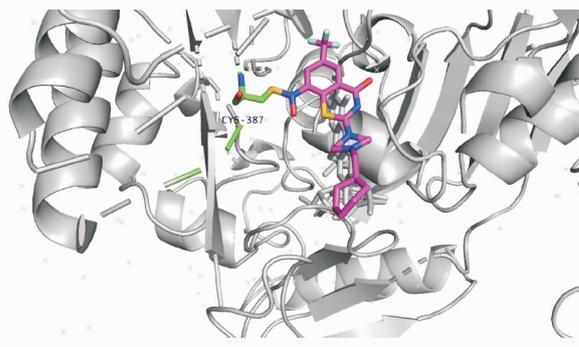
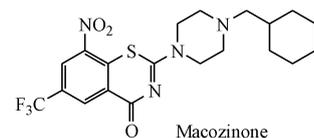
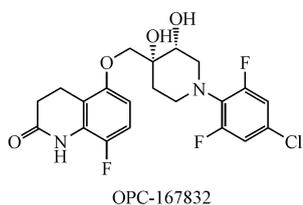


图 3 马考齐酮在活性位点与 Cys387 形成加合物^[27]
Cys387 (green sticks), Macozinone (purple sticks), PDB ID: 4NCR

1.6 OPC-167832

OPC-16783 是靶向 DprE1 的一种 3,4-二氢卡司丁酮衍生物, 目前处于临床 I 期研究, 其对实验室菌株以及临床分离耐药菌株的 MIC 范围为 0.000 24 ~ 0.002 $\mu\text{g/mL}$ 。在慢性结核病实验小鼠模型中, 其对生长期和细胞内 Mtb 均有杀灭活性。

OPC-167832 与德拉马尼等其他抗结核新药的联用比标准治疗方案更有效,具有缩短治疗时间,提高治疗效果的潜力^[31]。



1.7 TBA-7371 (AZ 7371)

TBA-7371 属于氮杂吡啶类化合物,目前处于临床 I 期,是 DprE1 的非共价抑制剂。TBA-7371 的发现始于咪唑并吡啶类化合物 **1**,它对 H37Rv 菌株的 MIC 为 0.017 $\mu\text{mol/L}$,但最低杀菌浓度大于

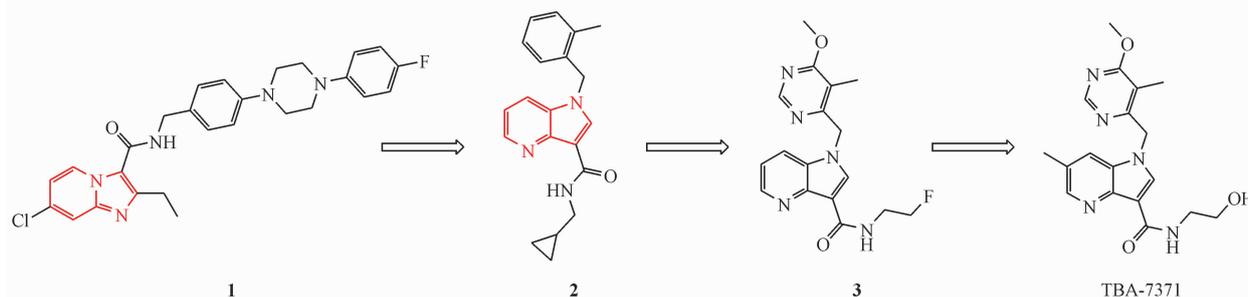


图 4 TBA-7371 的发现

2 靶向能量代谢

特雷贝克和贝达喹啉均靶向 Mtb 的能量代谢过程,分别抑制细胞色素 bc1 和 ATP 合成酶,因而均能够降低 Mtb 的 ATP 产量,但当细胞色素 bc1 复合体被抑制时,需氧生长期细胞色素 bd 氧化酶就会参与能量的供给。特雷贝克正是由于存在替代的细胞色素 bd 氧化酶,使其表现出了较贝达喹啉更弱的杀菌活性^[33-34]。

2.1 贝达喹啉 (bedaquiline, TMC207)

贝达喹啉是美国强生公司研发的二芳基喹啉类药物,是 40 余年来第 1 个抗结核新药,它是分枝菌酸 ATP 合成酶抑制剂,而 ATP 合酶参与了 Mtb 能量供应过程。2012 年, FDA 批准贝达喹啉用于 MDR-TB 的治疗。2013 年,当对其他治疗方案耐药或不耐受时, WHO 推荐贝达喹啉用于 MDR-TB 的治疗。

200 $\mu\text{mol/L}$ 。早期改造用吡咯并吡啶骨架代替咪唑并吡啶骨架得到化合物 **2**,它的 MIC 为 6.25 $\mu\text{mol/L}$,但最低杀菌浓度达到了 12.5 $\mu\text{mol/L}$ 。采用骨架跃迁的策略用嘧啶环代替苯环得到了化合物 **3**,但它存在代谢不稳定的问题,对其进一步优化得到代谢稳定的 TBA-7371^[32](图 4)。其 IC_{50} 为 10 nmol/L, MIC 为 0.78 ~ 3.12 $\mu\text{mol/L}$ 。

在浓度高达 100 $\mu\text{mol/L}$ 时对 THP1 (人单核细胞系) 细胞没有抑制作用,在浓度高达 33 $\mu\text{mol/L}$ 时对 hERG 通道亦没有抑制,表明其心血管毒性风险低。并且它对 CYP450 酶无抑制作用,有利于联合用药^[32]。此外,它具有低相对分子质量、低 $\text{lg}D$ 、优异的渗透性以及良好的口服暴露等优点。

强生公司针对耻垢分枝杆菌的全细胞筛选得到了化合物 **4**(图 5),接下来对化合物 **4** 的构效关系探索包括:改变季碳中心连接的侧链长度;用不同的胺以及非碱性基团代替侧链末端的二甲氨基;在侧链的第 1 个苯环上引入吸电子和给电子基团;用烷基、芳基以及杂环取代侧链的第 2 个苯环;在喹啉环不同位置引入不同取代基;以及测试了不同的异构体,最终发现了贝达喹啉^[35]。

在临床 II b 试验中,相比于安慰剂组,贝达喹啉的 MDR-TB 治疗方案导致培养转化时间加快,培养转化率更高,治愈率更高。2010-2015 年间,在对 25 个国家的 12 000 名 MDR-TB 患者的研究中发现,贝达喹啉有更高的治愈率和更低的病死率^[36]。

与德拉马尼相似,贝达喹啉也有 QT 间期延长的风险。虽然鲜有因为使用贝达喹啉导致猝死的情况,但是患者应密切关注心电图测试以确保安全。

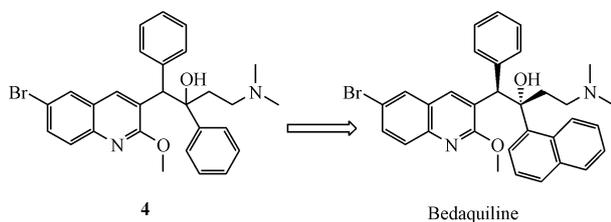


图 5 贝达喹啉 (bedaquiline) 的发现

2.2 特雷贝克 (telacebec, Q203)

特雷贝克属于咪唑并吡啶酰胺类化合物,目前处于临床 II 期研究,它通过与 QcrB 亚基结合抑制细胞色素 bc₁L (电子传递链复合物 III) [37]。

特雷贝克的发现始于对多个商业化合物库的表型高内涵筛选,从 121 156 个化合物中得到了 106 个有活性的苗头化合物,其中的 IPA01 对巨噬

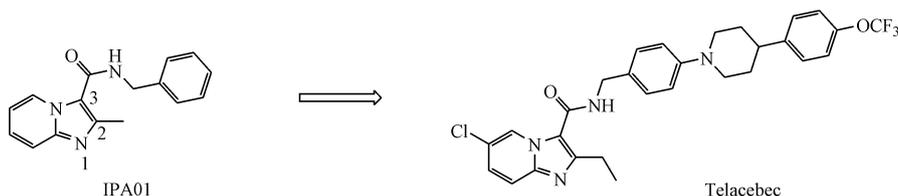


图 6 特雷贝克 (telacebec) 的发现

3 靶向蛋白质合成

噁唑烷酮类化合物是一类新的合成抗生素,其通过与 23S rRNA 结合,在翻译的早期阶段抑制细菌蛋白质的生物合成,从而导致其死亡。此外,亮氨酰-tRNA 合成酶 (LeuRS) 在细胞翻译中起着重要作用,并且最近已被临床验证为新的抗菌靶标。

3.1 舒特唑利德 (sutezolid, PNU-100480)

舒特唑利德是利奈唑胺的类似物,目前处于临床 II 期研究中,作用机制是通过阻断翻译来抑制蛋白质的合成。其发现起源于杜邦公司发现的噁唑烷酮类抗菌剂 DuP 721,它对 Mtb 有很好的活性

细胞内、外的 Mtb 均有较好的活性(分别在 1.25 和 1.86 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下,抑制率达到 50%),对 IPA01 的吡啶环、咪唑的 2 位甲基以及咪唑的 3 位侧链进行结构衍生合成了 477 个化合物并进行了评估,最终得到特雷贝克(图 6) [38]。它能够干扰缺氧非复制性 Mtb 的 ATP 稳态, IC_{50} 小于 10 nmol/L,在低浓度下可以快速抑制 ATP 合成。它在 0.002 7 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下对 Mtb H37Rv 菌株的抑制率为 50%。在 Mtb 的急性小鼠模型中,给药剂量为 10 mg/kg 时,细菌负荷减少 90% 以上,而在慢性小鼠模型中,给药剂量分别为 0.4, 2 以及 10 mg/kg 时,在 4 周后细菌负荷均减少 90% 以上 [38]。此外,特雷贝克在小鼠急性毒性模型中显示出良好的药代动力学性质以及安全性。

(MIC = 1.25 ~ 4 $\mu\text{g/mL}$),但安全性研究中在 100 mg/kg 的剂量下其表现出对大鼠致命的毒性。Upjohn 公司发现引入哌嗪部分可以得到活性保持的化合物 5,而将哌嗪中的氮原子替换为不同价态的硫得到衍生物 6(图 7),其中硫吗啉类化合物舒特唑利德的抗结核活性较好 (MIC \leq 0.125 $\mu\text{g/mL}$) [39]。Williams 等 [40] 认为在小鼠模型中它比利奈唑胺更有效。其与现有的抗结核药物没有交叉耐药性,联合使用时可以显著增加杀菌活性,表明其具有缩短结核化疗时间的潜力 [41]。在 I 期临床试验研究中发现舒特唑利德高效安全,耐受性良好,剂量高达 1 200 mg/d,最长使用 14 d,或 600 mg,每日两次,最长使用 28 d [42-43]。

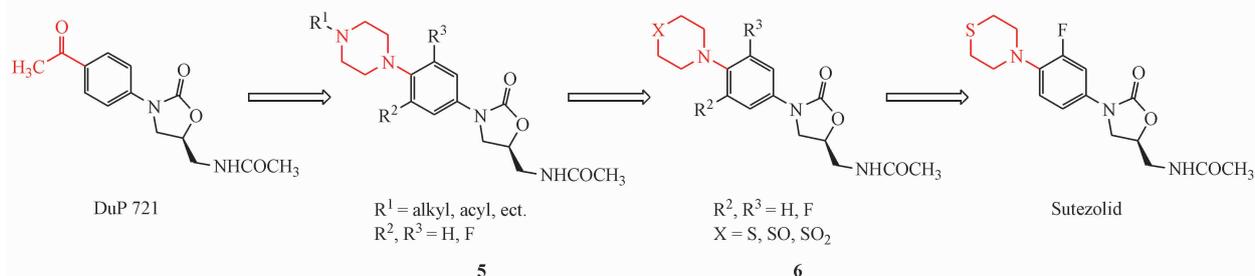
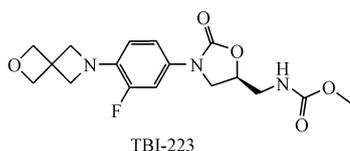


图 7 舒特唑利德 (sutezolid) 的发现

3.2 TBI-223

TBI-223 也是一种新型噁唑烷酮类化合物,目前处于临床 I 期,作用机制是抑制 Mtb 蛋白质的合成。TBI-223 对人类最主要的 5 种 CYPs 没有抑制作用,在人肝细胞中也没有 CYP 诱导作用。TBI-223 在动物实验中表现出较好的药代动力学性质和安全性:在小鼠和大鼠体内均有较高的生物利用度,合理的表观分布容积,半衰期分别为 3 和 8 h;在狗体内有高的生物利用度,中等清除率[6.6 mL/(min·kg)];在狗体内的 14 d 毒性研究中,其无明显损害作用剂量达到了 150 mg/(kg·d);28 d 大鼠毒性研究中未观察到血液学变化或骨髓毒性^[31]。



3.3 GSK 3036656 (GSK 656, GSK 070)

GSK 3036656 属于氧杂硼杂环类化合物,目前

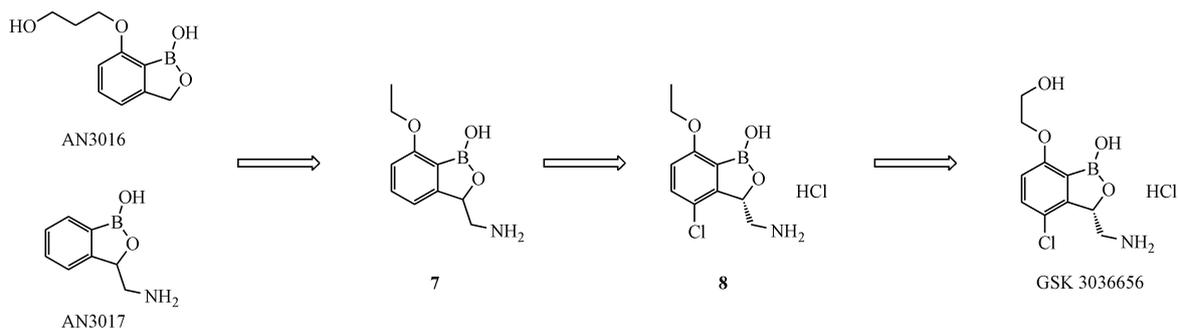


图 8 GSK 3036656 的发现

4 结语与展望

除了靶向 Mtb 之外,近年来研究人员越来越关注宿主导向的治疗药物,这是因为结核病的肺损伤是普遍性的、永久性的。临床结果表明,患有结核病的患者失去了三分之一的 1 s 用力呼气量,治疗结束后仅恢复了一小部分^[46];另一项长期研究报告,在结核病被治愈 16 年内,71 名患者中有 48 名(68%)患者肺功能异常^[47]。而宿主导向的治疗药物可以通过促进自噬、抗微生物肽的产生、巨噬

处于临床 II 期研究。GSK3036656 通过靶向 LeuRS 抑制蛋白质的合成,LeuRS 属于 I 类氨酰-tRNA 合成酶(AARS),而 AARS 是所有细胞中蛋白质合成所必需的酶家族。

首先针对 Mtb H37Rv 菌株筛选了含 20 种苯并氧杂硼杂环的化合物库,得到了 MIC 为 1 μg/mL 的 AN3016 和 1.8 μg/mL 的 AN3017,接着将 3 位氨基甲基和 7 位乙氧基同时引入结构中得到化合物 7(MIC = 0.26 μg/mL),再在 4 位引入卤原子后得到活性更好的化合物 8(MIC = 0.02 μg/mL)。但化合物 8 因抑制哺乳动物细胞质 LeuRS 而存在潜在毒性问题,进一步优化其选择性得到了 GSK 3036656(图 8)。它对 LeuRS 的 IC₅₀ 为 0.20 μmol/L,对 Mtb H37Rv 菌株的 MIC 为 0.08 μmol/L^[44]。Tenero 等^[45]首次在人体对 GSK 3036656 进行了评估,结果显示,单次给药和重复给药都有较高的安全性、良好的耐受性以及较好的药代动力学性质。

细胞效应以及减轻肺部炎症和基质破坏来缩短治疗时间、预防耐药和减少肺损伤^[48]。

耐药问题给结核病治疗带来了巨大挑战,即使是上市不久的新药也有耐药现象的报道。尽管目前多个药物(表 1)以及联合用药方案正处于不同阶段的临床研究中,但是考虑到新药研发的难度较大,未来仍需要继续加大投入,寻找新靶点并开发新作用机制药物来改善治疗方案,以期缩短治疗时间,提高治愈率和避免肺损伤。

表1 临床上的抗结核新药

药物	结构类别	靶点/作用机制	临床试验阶段	参考文献
德拉马尼	硝基咪唑	抑制分枝菌酸合成	EMA 上市	[6-10]
普托马尼	硝基咪唑	抑制蛋白质和细胞壁脂质的合成	US FDA 上市	[11-18]
SQ109	乙二胺	MmpL3	Phase II	[19-22]
BTZ-043	苯并噻嗪酮	DprE1	Phase I	[23-26]
马考齐酮	苯并噻嗪酮	DprE1	Phase II	[27-30]
OPC-167832	二氢喹诺酮衍生物	DprE1	Phase I	[31]
TBA-7371	氮杂吡啶	DprE1	Phase I	[32]
贝达喹啉	二芳基喹啉类	ATP 合酶	US FDA 上市	[35-36]
特雷贝克	咪唑并吡啶酰胺	QcrB	Phase II	[37-38]
舒特唑利德	噁唑烷酮	抑制蛋白质合成	Phase II	[39-43]
TBI-223	噁唑烷酮	抑制蛋白质合成	Phase I	[31]
GSK 3036656	氧杂硼杂环	LeuRS	Phase II	[44-45]

参 考 文 献

- [1] Geneva: World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [EB/OL]. (2018-09-18) [2019-09-11]. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
- [2] Zumla A, Nahid P, Cole ST. Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, **12**(5):388-404.
- [3] Falzon D, Jaramillo E, Schunemann HJ, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis; 2011 update [J]. *Eur Respir J*, 2011, **38**(3):516-528.
- [4] Brennan PJ. Structure, function, and biogenesis of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Tuberculosis*, 2003, **83**(1/2/3):91-97.
- [5] Favrot L, Ronning DR. Targeting the mycobacterial envelope for tuberculosis drug development [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2012, **10**(9):1023-1036.
- [6] Horsburgh CR, D. M, Barry CE, et al. Treatment of tuberculosis [J]. *N Engl J Med*, 2015, **373**(22):2149-2160.
- [7] Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazoquinoline derivative with promising action against tuberculosis *in vitro* and in mice [J]. *PLoS Med*, 2006, **3**(11):2131-2144.
- [8] Fujiwara M, Kawasaki M, Hariguchi N, et al. Mechanisms of resistance to delamanid, a drug for *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Tuberculosis*, 2018, **108**:186-194.
- [9] Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis [J]. *N Engl J Med*, 2012, **366**(23):2151-2160.
- [10] Liu Y, Matsumoto M, Ishida H, et al. Delamanid; from discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) [J]. *Tuberculosis*, 2018, **111**:20-30.
- [11] Stover CK, Warren P, Vandevanter DR, et al. A small-molecule-nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis [J]. *Nature*, 2000, **405**(6789):962-966.
- [12] Singh R, Manjunatha U, Helena IMB, et al. PA-824 kills nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by intracellular NO release [J]. *Science*, 2008, **322**(5906):1392-1395.
- [13] Lenaerts AJ, Veronica G, Marietta KS, et al. Preclinical testing of the nitroimidazopyran PA-824 for activity against *Mycobacterium tuberculosis* in a series of *in vitro* and *in vivo* models [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, **49**(6):2294-2301.
- [14] Sandeep T, Nuernberger E, Yoshimatsu T, et al. Bactericidal activity of the nitroimidazopyran PA-824 in a murine model of tuberculosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, **49**(6):2289-2293.
- [15] Diacon AH, Rodney D, Florian GB, et al. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial [J]. *Lancet*, 2012, **380**(9846):986-993.
- [16] Nuernberger E, Tyagi S, Tasneen R, et al. Powerful bactericidal and sterilizing activity of a regimen containing PA-824, moxifloxacin, and pyrazinamide in a murine model of tuberculosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, **52**(4):1522-1524.
- [17] Nuernberger E, Rosenthal I, Tyagi S, et al. Combination chemotherapy with the nitroimidazopyran PA-824 and first-line drugs in a murine model of tuberculosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, **50**(8):2621-2625.
- [18] Tasneen R, Tyagi S, Williams K, et al. Enhanced bactericidal activity of rifampin and/or pyrazinamide when combined with PA-824 in a murine model of tuberculosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, **52**(10):3664-3668.
- [19] Sacksteder KA, Protopopova M, Barry CE, et al. Discovery and development of SQ109: a new antitubercular drug with a novel mechanism of action [J]. *Future Microbiol*, 2012, **7**(7):823-837.
- [20] Chen P. Synergistic interactions of SQ109, a new ethylene diamine, with front-line antitubercular drugs *in vitro* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, **58**(2):332-337.
- [21] Reddy VM, Einck L, Andries K, et al. *In vitro* interactions between new antitubercular drug candidates SQ109 and TMC207 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, **54**(7):2840-2846.

- [22] Reddy VM, Dubuisson T, Einck L, *et al.* SQ109 and PNU-100480 interact to kill *Mycobacterium tuberculosis in vitro* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, **67**(5): 1163 – 1166.
- [23] Piton J, Vocat A, Lupien A, *et al.* Structure-based drug design and characterization of sulfonyl-piperazine benzothiazinone inhibitors of DprE1 from *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, **62**(10): e00681 – 18.
- [24] Breck M, Centárová I, Mukherjee R, *et al.* DprE1 is a vulnerable tuberculosis drug target due to its cell wall localization [J]. *ACS Chem Biol*, 2015, **10**(7): 1631 – 1636.
- [25] Makarov V, Manina G, Mikusova K, *et al.* Benzothiazinones kill *Mycobacterium tuberculosis* by blocking arabinan synthesis [J]. *Science*, 2009, **324**(5928): 801 – 804.
- [26] Lechartier B, Hartkoorn RC, Cole ST. *In vitro* combination studies of benzothiazinone lead compound BTZ043 against *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, **56**(11): 5790 – 5793.
- [27] Makarov V, Lechartier B, Zhang M, *et al.* Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones [J]. *Embo Mol Med*, 2014, **6**(3): 372 – 383.
- [28] Makarov V, Neres J, Hartkoorn RC, *et al.* The 8-pyrrole-benzothiazinones are noncovalent inhibitors of DprE1 from *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, **59**(8): 4446 – 4452.
- [29] Lechartier B, Cole ST. Mode of action of clofazimine and combination therapy with benzothiazinones against *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, **59**(8): 4457 – 4463.
- [30] Lupien A, Vocat A, Foo CS, *et al.* Optimized background regimen for treatment of active tuberculosis with the next-generation benzothiazinone Macozinone (PBTZ169) [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, **62**(11): e00840 – 18.
- [31] Working Group on New TB Drugs [EB/OL]. [2019-09-11]. <https://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical>.
- [32] Chatterji M, Shandil R, Manjunatha MR, *et al.* 1,4-azaindole, a potential drug candidate for treatment of tuberculosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, **58**(9): 5325 – 5331.
- [33] Lamprecht DA, Finin PM, Rahman MA, *et al.* Turning the respiratory flexibility of *Mycobacterium tuberculosis* against itself [J]. *Nat Commun*, 2016, **7**(1): 12393.
- [34] Kalia NP, Hasenoehrl EJ, Ab Rahman NB, *et al.* Exploiting the synthetic lethality between terminal respiratory oxidases to kill *Mycobacterium tuberculosis* and clear host infection [J]. *PNAS*, 2017, **114**(28): 7426 – 7431.
- [35] Guillemont J, Meyer C, Poncelet A, *et al.* Diarylquinolines, synthesis pathways and quantitative structure-activity relationship studies leading to the discovery of TMC207 [J]. *Future Med Chem*, 2011, **3**(11): 1345 – 1360.
- [36] Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, *et al.* Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis; an individual patient data meta-analysis [J]. *Lancet*, 2018, **392**(10150): 821 – 834.
- [37] Abrahams KA, Cox JA, Spivey VL, *et al.* Identification of novel imidazo[1,2-a]pyridine inhibitors targeting *M. tuberculosis* QcrB [J]. *PLoS One*, 2012, **7**(12): e52951.
- [38] Pethe K, Bifani P, Jang J, *et al.* Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis [J]. *Nat Med*, 2013, **19**(9): 1157 – 1160.
- [39] Barbachyn MR, Hutchinson DK, Brickner SJ, *et al.* Identification of a novel oxazolidinone (U-100480) with potent antimycobacterial activity [J]. *J Med Chem*, 1996, **39**(3): 680 – 685.
- [40] Williams KN, Stover CK, Zhu T, *et al.* Promising antituberculosis activity of the oxazolidinone PNU-100480 relative to that of linezolid in a murine model [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, **53**(4): 1314 – 1319.
- [41] Williams KN, Brickner SJ, Stover CK, *et al.* Addition of PNU-100480 to first-line drugs shortens the time needed to cure murine tuberculosis [J]. *Am J Resp Crit Care*, 2009, **180**(4): 371 – 376.
- [42] Wallis RS, Jakubiec WM, Kumar V, *et al.* Pharmacokinetics and whole-blood bactericidal activity against *Mycobacterium tuberculosis* of single doses of PNU-100480 in healthy volunteers [J]. *J Infect Dis*, 2010, **202**(5): 745 – 751.
- [43] Wallis RS, Jakubiec W, Kumar V, *et al.* Biomarker-assisted dose selection for safety and efficacy in early development of PNU-100480 for tuberculosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, **55**(2): 567 – 574.
- [44] Li X, Hernandez V, Rock FL, *et al.* Discovery of a potent and specific *M. tuberculosis* leucyl-tRNA synthetase inhibitor: (S)-3-(aminomethyl)-4-chloro-7-(2-hydroxyethoxy) benzo [c] [1,2] oxaborol-1 (3H)-ol (GSK656) [J]. *J Med Chem*, 2017, **60**(19): 8011 – 8026.
- [45] Tenero D, Derimanov G, Carlton A, *et al.* First-time-in-human study and prediction of early bactericidal activity for GSK3036656, a potent leucyl-tRNA synthetase inhibitor for tuberculosis treatment [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, **63**(8): e00240 – 19.
- [46] Ralph AP, Kenengalem E, Waramori G, *et al.* High morbidity during treatment and residual pulmonary disability in pulmonary tuberculosis; under-recognised phenomena [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(11): e80302.
- [47] Willcox PA, Ferguson AD. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis [J]. *Resp Med*, 1989, **83**(3): 195 – 198.
- [48] Wallis RS, Maeurer M, Mwaba P, *et al.* Tuberculosis—advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, **16**(4): e34 – e46.