

## 生物碱类化合物抗结核病的研究进展

陈亚玲, 任丽娟, 王 丽, 杨钟平\*

重庆市公共卫生医疗救治中心, 重庆 400036

**摘要:** 结核病是全球发病率和死亡率较高的疾病之一, 面对越来越严峻的挑战, 寻找新途径、新思路研发抗结核病新药是战胜结核病的关键。生物碱类化合物在天然产物中分布广泛, 具有生物来源多样性、化学结构多样性和生物活性多样性等特点, 大多生物碱类化合物具有抗结核病的活性。综述近年来生物碱类化合物抗结核病作用及其相关机制的研究进展, 以期总结不同类型生物碱抗结核病的特点, 为该类化合物抗结核病的进一步深入研究与开发利用提供参考。

**关键词:** 生物碱; 结核病; 结核分枝杆菌; 作用机制; 多样性

**中图分类号:** R285      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253 - 2670(2020)03 - 0799 - 07

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.03.033

## Research advances on alkaloids against tuberculosis

CHEN Ya-ling, REN Li-juan, WANG Li, YANG Zhong-ping

Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing 400036, China

**Abstract:** Tuberculosis is one of the diseases with high incidence and mortality in the world. In the face of the increasing severe challenges of tuberculosis, there is a key to fight against tuberculosis by finding new ways and new ideas to develop new anti-tuberculosis drugs. Alkaloid compounds are widely distributed in natural medicines, which have the characteristics of biodiversity, chemical structure diversity and biological activity diversity, and most alkaloids have anti-tuberculosis activity. This article reviews the research progress of the effects of alkaloids on tuberculosis and the mechanism of anti-tuberculosis in recent years, which may summarize the characteristics of different types of alkaloids against tuberculosis and provide reference for further research, development and utilization of these compounds against tuberculosis.

**Key words:** alkaloids; tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; mechanism; diversity

目前, 结核病仍是传播范围最广、感染性最强和致死性最为严重的疾病之一。世界卫生组织 2018 年结核病的年度报告中显示, 全球新发结核病患者约 1 000 万人, 其中 90% 为成年人 (年龄  $\geq 15$  岁); 因结核病死亡的患者约 130 万人, 其中包括艾滋病和结核病合并感染的患者; 结核病潜伏感染者则高达 17 亿<sup>[1]</sup>。虽然随着医疗水平的提高, 结核病的新发病率及死亡率有所下降, 但其仍然是引起人类死亡的第 10 大传染性疾病。面对结核病越来越严重的情况, 治疗和控制结核病已刻不容缓。然而, 临床上抗结核病的大部分药物已经使用了约半个世纪, 结核分枝杆菌已对部分药物耐药<sup>[2-3]</sup>。结核病的新药研发过程却不够理想, 存在研发周期长、新药副作

用大等问题。例如, 德拉马尼 (Delamanid) 虽然基于 II 期临床试验的结果通过了国家食品药品监督管理局的批准上市, 但 III 期临床试验仍在进行中。化合物 PA-824 在临床试验期间出现肝损害问题; 下一步的研究还在讨论中。因此, 研发具有高效、低毒的抗结核药物迫在眉睫。

生物碱是存在于自然界中的一类含氮的碱性有机化合物, 具有种类繁多、化学结构易修饰、生物活性多样等特点。近年来的研究表明, 吲哚、喹啉、噁唑、环丝氨酸、咪唑、咪唑胺、哌啶等类生物碱均具有一定的抗结核病效应<sup>[4-5]</sup>。因此, 本文对生物碱类化合物抗结核病的效应及其作用机制进行综述, 以为抗结核药物的开发和应用提供参考。

收稿日期: 2019-06-11

基金项目: 重庆市卫生局医学科学技术研究项目 (2010-2-330); 重庆市中医药科技项目 (ZY201702045); 重庆市科卫联合医学科研项目 (2018QNXM043); 重庆市公共卫生医疗救治中心青年科研创新基金项目 (2019QNKYXM02)

作者简介: 陈亚玲, 硕士研究生, 初级药师。Tel/Fax: (023)65518197 E-mail: chenyaling79@163.com

\*通信作者 杨钟平, 主治医师。Tel/Fax: (023)65506928 E-mail: 1046580277@qq.com

## 1 生物碱类化合物的抗结核作用

### 1.1 吲哚类

吲哚杂环类化合物是已知具有广泛药理活性的常见骨架结构,且大多数具有抗菌活性<sup>[6]</sup>。Shunyan 等<sup>[7]</sup>从蓝绿藻中提取出新吲哚类生物碱(1~4,图1)对结核分枝杆菌标准株 H<sub>37</sub>Rv 表现出了较强的抑制活性,其最小抑菌浓度(MIC)分别为 6.6、11.5、7.5、

46.7 μg/mL。Macabeo 等<sup>[8]</sup>从灯台树甲醇提取物中分离得到 6 个吲哚类生物碱(5~10,图1),它们对结核分枝杆菌 H<sub>37</sub>Rv 的 MIC 均为 50 μg/mL。Cihan-Üstündağ 等<sup>[9]</sup>合成脲和 5-氟-3-苯基-1*H*-吲哚结构的噻唑烷酮类类似物(11 和 12,图1),并评价二者抗结核分枝杆菌的活性,研究发现这些合成的衍生物对结核分枝杆菌 H<sub>37</sub>Rv 有直接抑制作用, MIC 均为 6.25 μg/mL。

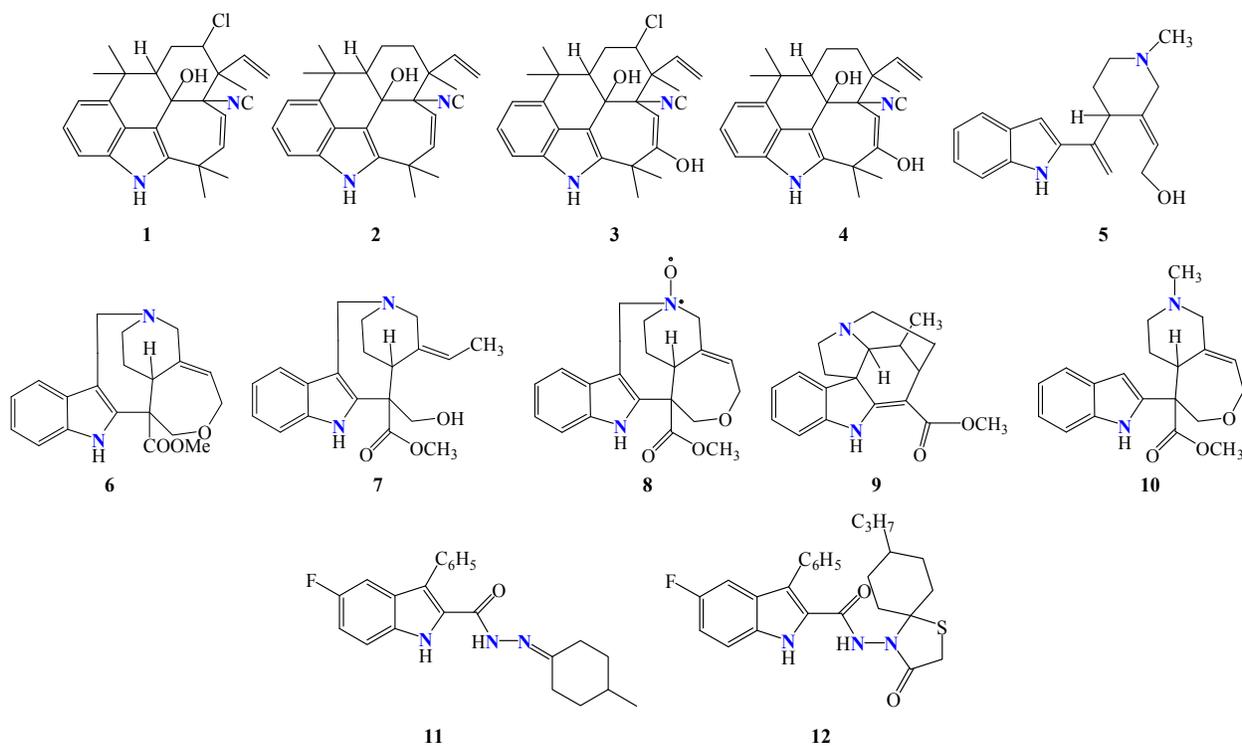


图 1 具有抗结核作用的吲哚类生物碱

Fig. 1 Indoles alkaloids with antituberculous effects

### 1.2 喹啉及其衍生物

在众多杂环化合物之中,喹啉是药物研究中的优势结构,被称为抗微生物或抗疟疾的母体分子,同时喹啉类生物碱具有良好的抗疟、抗菌、抗结核、抗癌、抗炎、抗高血压、抗 HIV 等生物活性<sup>[10]</sup>。以喹啉作为母核结构的生物活性分子是抗结核药物研发领域中非常重要的部分,且已有许多喹啉衍生物在临床应用中取得了良好的效果。

Upadhayaya 等<sup>[11]</sup>合成了一系列具有三唑基、脲基和硫脲取代基的 20 个喹啉类生物碱,并研究它们抗结核分枝杆菌 H<sub>37</sub>Rv 的活性,其中化合物 13 和 14(图 2)对结核分枝杆菌 H<sub>37</sub>Rv 有较强烈的抑制作用, MIC 均为 3.125 μg/mL。

二芳基喹啉类药物贝达喹啉(图 2)是近年来抗结核新药研发的重大突破,是美国食品药品监

督管理局(FDA)近 50 年以来唯一批准用于治疗耐多药结核病的新药。但贝达喹啉在临床应用中逐渐暴露出一些安全性问题,当贝达喹啉与其他具有延长心电图 QT 间期作用的抗结核药物(氟喹诺酮类、氯法齐明)合用时,可能造成患者出现严重的心律失常<sup>[12]</sup>。为了提高贝达喹啉的疗效和减少副作用, Qiao 等<sup>[13]</sup>将贝达喹啉的喹啉环替换成萘环得到一种新型三芳基丁醇骨架结构,合成了一系列新结构的化合物,并评估这些化合物抗结核分枝杆菌 H<sub>37</sub>Rv 的活性,其中大多数的化合物与贝达喹啉相比表现出相当或更好的结核菌抑制效果。

Balamurugan 等<sup>[14]</sup>以贝达喹啉结构中喹啉环替换 2-芳基-3,4-2*H*-噻吩并[3,2-*B*]吲哚类化合物中的吲哚结构,合成了一系列二氢噻吩并[3,2-*B*]喹啉类化合物,其中化合物 15 和 16(图 2)对结核分枝

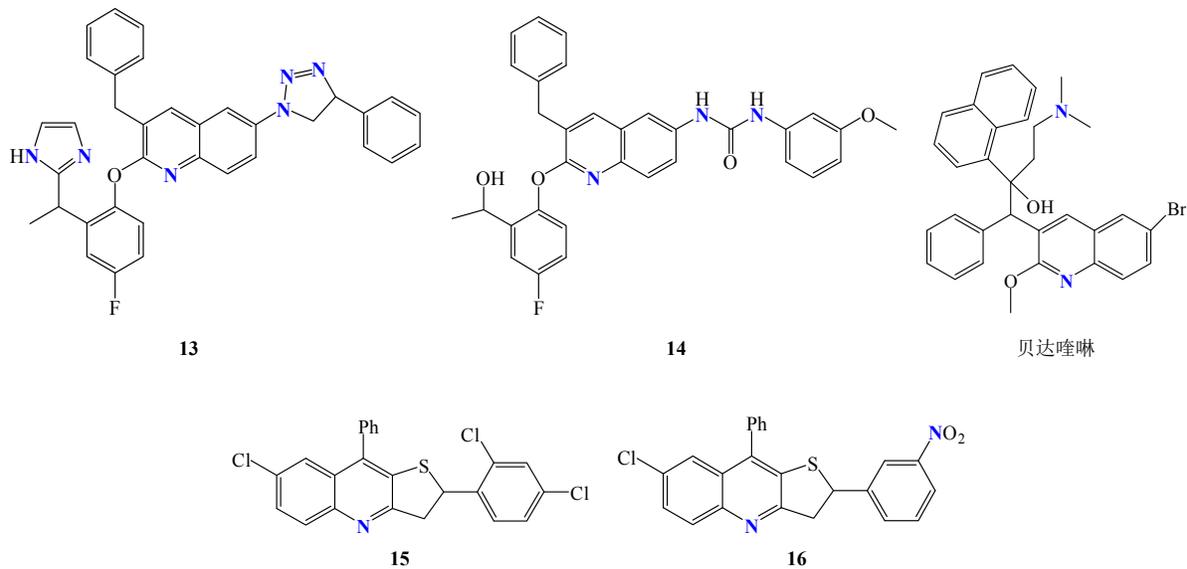


图 2 具有抗结核作用的喹啉类生物碱

Fig. 2 Quinoline alkaloids with antituberculous effects

杆菌标准株 H<sub>37</sub>Rv 的 MIC 分别为 0.90、1.86 μg/mL，对结核分枝杆菌临床耐多药分离株（同时耐异烟肼、利福平、乙胺丁醇和环丙沙星）的 MIC 值分别为 1.76、0.95 μg/mL，2 个化合物均表现出较强的结核菌抑制活性。

### 1.3 噁唑烷酮类

噁唑烷酮类化合物是新型抗菌剂，具有全新的抗菌机制，与其他药物不存在交叉耐药现象。其中利奈唑胺是唯一被批准应用于临床抗结核的噁唑烷酮类药物<sup>[15]</sup>，在初期对广泛的耐药结核病有较好的治疗效果。然而，抗结核治疗周期往往需要半年以上，长期使用利奈唑胺会对机体产生很强的毒副作用，如神经毒性休克及血小板减少等。因此，很多研究者致力于开发研制毒副作用更低、抗菌谱更广、活性更强的新型二代噁唑烷酮类新药<sup>[16]</sup>，如二代噁

唑烷酮类化合物 AZD-2563<sup>[17]</sup>、RANBEZOLID<sup>[18]</sup>、DA7867<sup>[19]</sup>等。

Thomas 等<sup>[20]</sup>在研究中合成了 26 个喹啉-4-噁唑烷酮系列衍生物，并对这些新的化合物进行抗结核分枝杆菌活性的评估，结果显示，化合物 17、18、19（图 3）对结核分枝杆菌显示出了较强的抑制活性，3 个化合物对结核分枝杆菌 H<sub>37</sub>Rv 的 MIC 均为 0.625 μg/mL。

### 1.4 环丝氨酸类

环丝氨酸类生物碱具有广谱抗菌作用，对多数革兰阴性菌及革兰阳性菌均具有一定抑制作用，对结核分枝杆菌具有较强的抑制作用。从海绵中分离出环丝氨酸酰胺类生物碱，即环丝氨酸 A、B、C、D、E、F（图 4）均具有抗结核分枝杆菌 H<sub>37</sub>Rv 的活性，其 MIC 分别为 32.0、4.0、4.0、8.0、11.0、8.0 μg/mL<sup>[21]</sup>。

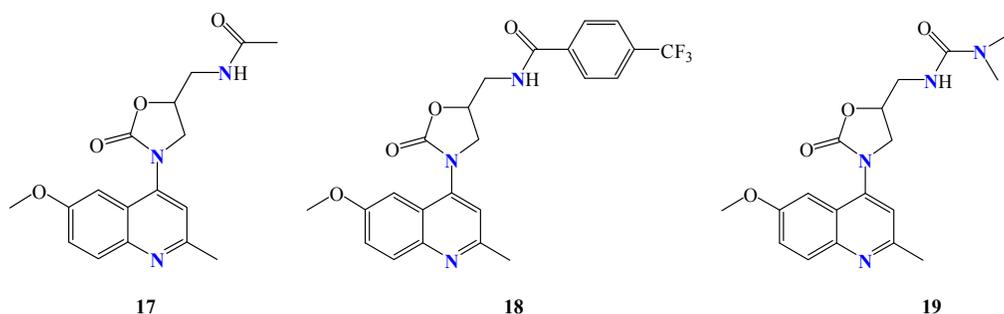
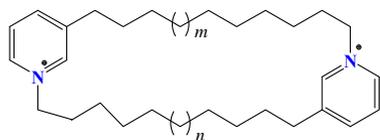


图 3 具有抗结核作用的噁唑烷酮类生物碱

Fig. 3 Oxazolidinone alkaloids with antituberculous effects



环丝氨酸 A:  $m=3, n=3$  环丝氨酸 B:  $m=4, n=3$  环丝氨酸 C:  $m=4, n=4$   
环丝氨酸 D:  $m=5, n=3$  环丝氨酸 E:  $m=5, n=4$  环丝氨酸 F:  $m=5, n=5$

图 4 具有抗结核作用的环丝氨酸类生物碱

Fig. 4 Cycloserine alkaloids with antituberculous effects

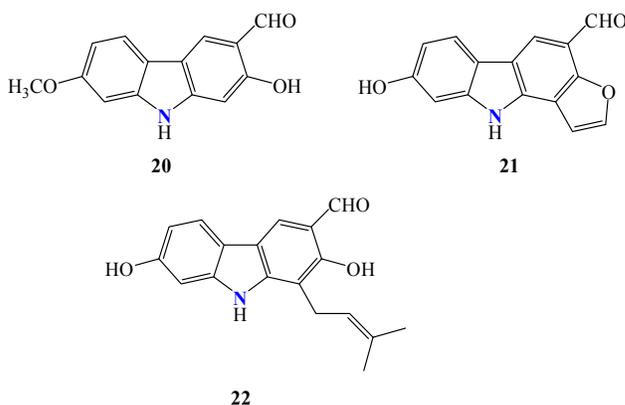
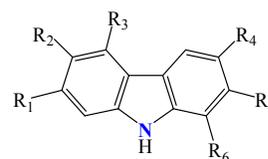


图 5 具有抗结核作用的咔唑类生物碱

Fig. 5 Carbazole alkaloids with antituberculous effects

## 1.5 咪唑类

据文献报道,咪唑类生物碱具有一定的抗结核效应,但活性普遍较弱。从大黄中分离得到的化合物 **20** 对结核分枝杆菌 H<sub>37</sub>Rv 的 MIC 为 25 μg/mL<sup>[22]</sup>。从陆地棉的树皮中提取的化合物 **21** 和 **22** 对结核分枝杆菌 H<sub>37</sub>Rv 的 MIC 均为 25 μg/mL, 抑菌活性较弱<sup>[23]</sup>。从小芸香木属植物中分离得到的咪唑衍生物 **23**、**24**、**25** 和 **26**(图 5)都表现出不同程度的抑制结核分枝杆菌 H<sub>37</sub>Rv 的作用, MIC 分别为 31.5、14.3、42.3、15.6 μg/mL<sup>[24]</sup>。



**23** R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=OH, R<sub>3</sub>=prenyl, R<sub>4</sub>=CHO, R<sub>5</sub>=R<sub>6</sub>=H

**24** R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=OOCH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>=CHO, R<sub>5</sub>=OH, R<sub>6</sub>=H

**25** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>=CHO, R<sub>5</sub>=R<sub>6</sub>=H

**26** R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=OCH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>=CHO, R<sub>5</sub>=R<sub>6</sub>=H

## 2 生物碱抗结核的作用机制

自结核分枝杆菌基因组序列被破解以来,人们对结核分枝杆菌的认识不断加深,先后发现了许多新的抗结核药物作用靶点,而生物碱类化合物对结核分枝杆菌的作用靶点也相继被发现,例如,生物碱类化合物能够作为抑制剂阻碍结核分枝杆菌三磷酸腺苷(ATP)、细胞壁、脂肪酸的合成,阻断结核分枝杆菌 DNA 的复制、转录,阻止结核分枝杆菌分裂等,从而导致结核分枝杆菌死亡。

### 2.1 作为结核分枝杆菌 ATP 合成酶抑制剂

众所周知,生物体内的能量来自于 ATP,ATP 是由 ATP 合成酶催化二磷酸腺苷(ADP)与磷酸基(Pi)合成而来<sup>[25]</sup>。ATP 合成酶不仅能通过合成 ATP 为生物体供能,还参与许多细胞间信号传递过程<sup>[26]</sup>,因此,ATP 合成酶可以作为药物作用分子靶标,参与到疾病的治疗以及能量代谢调控中<sup>[27]</sup>。ATP 合成酶抑制剂可以通过抑制 ATP 合成酶的活性,从而干扰结核分枝杆菌的能量代谢进程,可作为抗结核分枝杆菌的作用靶点,用于结核病的治疗。新型二芳基咪唑类生物碱贝达喹啉就是 ATP 合成酶抑制剂,

可通过抑制结核分枝杆菌 ATP 合成酶质子泵的活性,从而阻止结核分枝杆菌 ATP 的合成,最终导致结核分枝杆菌死亡。

### 2.2 作为结核分枝杆菌丙氨酸消旋酶(ALR)抑制剂

ALR 是一种对结核分枝杆菌生长至关重要的含 5'-磷酸吡哆醛(PLP)的酶,它可以催化 L-丙氨酸与 D-丙氨酸进行相互转化,以体内游离的 L-丙氨酸为底物,在 PLP 辅酶的作用下催化生成 D-丙氨酸,而 D-丙氨酸是结核分枝杆菌细胞壁肽聚糖生物合成中的关键原料。ALR 抑制剂可通过抑制 ALR,从而影响 D-丙氨酸的形成,阻碍结核分枝杆菌细胞壁的合成。由于 ALR 基本不存在于真核生物中,因此是抗结核分枝杆菌药物研发的重要靶标<sup>[28]</sup>。目前,已知结核分枝杆菌 ALR 抑制剂有生物碱类化合物环丝氨酸和氟氘丙氨酸,两者都是底物丙氨酸的结构类似物,但由于其选择性差,毒性较大,只作为二线抗结核药物使用。

### 2.3 作为结核分枝杆菌 D-丙氨酸-D-丙氨酸连接酶(DDL)抑制剂

DDL 在 ATP 的驱动下,催化 2 个 D-丙氨酸分

子连接形成 *D*-丙氨酰-*D*-丙氨酸二肽。该二肽是结核分枝杆菌细胞壁肽聚糖生物合成中的关键化合物，对细胞壁的合成至关重要。环丝氨酸不仅可以作为 ALR 抑制剂，还可以作为 DDL 抑制剂。因为环丝氨酸是底物 *D*-丙氨酸的结构类似物，在 DDL 催化反应中起到与底物竞争的作用，抑制 *D*-丙氨酰-*D*-丙氨酸二肽的形成，从而达到抑制结核分枝杆菌细胞壁合成的作用。此外，研究报道的生物碱类稠合嘧啶化合物 (27, 图 6) 通过与 ATP 竞争 DDL 的结合位点，起到对 DDL 的抑制作用<sup>[29]</sup>。

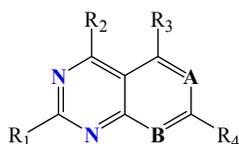


图 6 化合物 27 的化学结构

Fig. 6 Chemical structure of compound 27

#### 2.4 作为结核分枝杆菌 $\beta$ -酮脂酰-ACP 合成酶 (FabH) 抑制剂

结核分枝杆菌有 2 条脂肪酸合成途径即 FASI 和 FASII, FASI 与哺乳动物的合成途径相似, 而 FASII 则为细菌独有<sup>[30]</sup>, 因此 FASII 途径中的酶是抗结核药物研发中的重要靶点。FabH 是脂肪酸合成负责启动步骤的关键酶, 也是连接 FASI 和 FASII 的关键酶。FabH 抑制剂可通过竞争性抑制底物与 FabH 活性中心的结合, 从而阻止结核分枝杆菌脂肪酸合成。有报道 GSK 公司通过高通量筛选得到的生物碱吡啶类化合物可以阻止底物与 FabH 活性中心的结合, 达到抑制 FabH 的作用<sup>[31]</sup>。常见的 FabH 抑制剂生物碱类化合物有硫内酯霉素、平板素、平板霉素、吡啶类化合物、苯甲酰胺基苯甲酸类化合物和烷磺酰基类化合物等。

#### 2.5 作为结核分枝杆菌烯酰-ACP 还原酶 (InhA) 抑制剂

上述介绍的结核分枝杆菌的 2 条脂肪酸合成途径中, FASII 途径是抗结核药物靶点研究的热点。在该途径中, InhA 也起到关键作用。实验结果显示, InhA 抑制剂为底物的竞争性抑制剂, 能与 InhA 结合形成复合物, 抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADH) 与 InhA 的结合, 从而阻断脂肪酸的合成, 导致结核分枝杆菌细胞壁无法合成。抗结核一线药物异烟肼也是生物碱类化合物, 它的抑制靶点正是

InhA, 异烟肼是一种前药, 其通过分枝杆菌过氧化氢酶-过氧化物酶 (KatG) 转化成活性形式——异烟酰自由基, 此自由基与 InhA 活性位点内 NADH 的烟酰胺环共价连接, 进而不可逆地抑制 InhA 的活性。然而随着异烟肼的长期使用, 结核分枝杆菌 InhA 的 S94A 基因可发生突变, 对异烟肼产生耐药<sup>[32]</sup>。因此, 研发新型 InhA 抑制剂的需求愈发迫切。

#### 2.6 作为结核分枝杆菌 DNA 解旋酶抑制剂

DNA 解旋酶在结核分枝杆菌 DNA 复制中对转录、复制的引发、延伸以及 DNA 的超螺旋调控起着重要的作用。传统抗结核生物碱类化合物氟喹诺酮类药物的作用机制就是抑制 DNA 解旋酶中 A 亚基的活性, 阻断结核分枝杆菌 DNA 的复制、转录等过程, 导致结核分枝杆菌死亡。但随着氟喹诺酮类药物的广泛使用, 临床出现了因 DNA 解旋酶 A 亚基基因突变而产生的耐氟喹诺酮类的结核分枝杆菌菌株。因此, 针对 DNA 解旋酶 B 亚基抑制剂的研究迅速开展起来。De Jonge 等<sup>[33]</sup>对以 7-氯喹啉母核为基本结构的 DNA 解旋酶 B 亚基抑制剂先导化合物的结构进行了优化, 合成并筛选出了一系列具有抗结核分枝杆菌的 4-氨基喹啉类生物碱先导化合物, 其中化合物 28 (图 7, MIC=0.78  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 和 29 (图 7, MIC=1.56  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 对结核分枝杆菌 H<sub>37</sub>Rv 表现出了较强的抑制活性。说明这 2 种化合物作为新的先导抗结核化合物具有进一步优化和发展的潜力。

#### 2.7 作为结核分枝杆菌 FtsZ 蛋白抑制剂

结核分枝杆菌增殖时, 通常以二分裂的方式进行对称分裂。在这个过程中, 细胞骨架蛋白 FtsZ 是最早出现在分裂位点中心的蛋白, 其在整个分裂过程中起到至关重要的作用<sup>[34]</sup>。当结核分枝杆菌 FtsZ 蛋白的活性被抑制时, 结核分枝杆菌将无法进行正常的分裂而导致增殖受阻<sup>[35]</sup>。Mathew 等<sup>[36]</sup>发现了 2

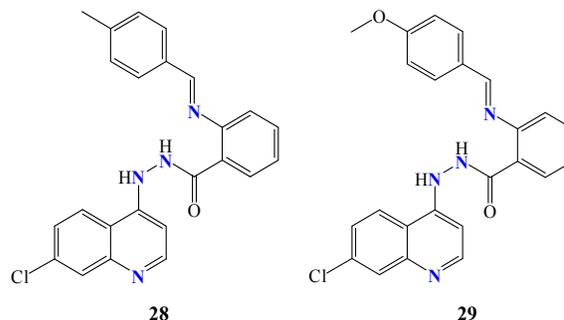


图 7 化合物 28 和 29 的化学结构

Fig. 7 Chemical structures of compounds 28 and 29

个 6-氯-4-氨基喹啉类生物碱先导化合物 **30** 和 **31** (图 8) 对结核分枝杆菌 FtsZ 蛋白均表现出了抑制活性, 化合物 **30** 和 **31** 对结核分枝杆菌 H37Rv 的 MIC 分别为 20.4、15.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。尽管其活性不甚理想, 但为后继研究新型抗结核药物做出了有益探索。

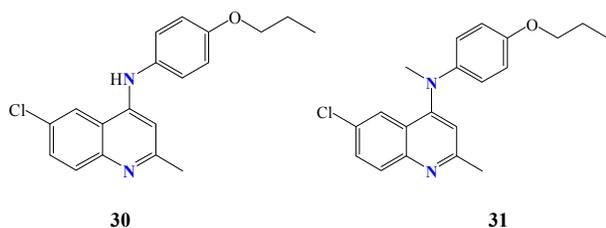


图 8 化合物 **30** 和 **31** 的化学结构

Fig. 8 Chemical structures of compounds **30** and **31**

### 3 结语

本文综述了近年来生物碱类化合物抗结核病的研究进展。通过分析, 发现同一类型的生物碱抗结核病的作用方式有多种, 不同类型的生物碱也有相同的抗结核病作用方式, 均以阻止细菌的生存为基础, 例如, 阻止结核分枝杆菌的 ATP、细胞壁、脂肪酸合成, 阻断结核分枝杆菌 DNA 的复制、转录, 阻止结核分枝杆菌进行细胞分裂等。生物碱类化合物因种类繁多且大多具有生物活性, 有些生物碱类化合物直接表现出抑制结核分枝杆菌的作用, 引起了研究者的极大兴趣, 并取得了一系列的成果。尽管研发抗结核分枝杆菌的有效药物面临重重困难, 但通过研究者的努力, 目前已筛选出若干有抗结核分枝杆菌的生物碱类化合物, 相信在未来, 可以研发出更加高效、低毒的抗结核药物, 并最终消灭结核病。

### 参考文献

- [1] World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018 [R/OL]. 2018-09-26. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
- [2] Koul A, Arnoult E, Lounis N, *et al.* The challenge of new drug discovery for tuberculosis [J]. *Nature*, 2011, 469(7331): 483-490.
- [3] Shi R, Itagaki N, S I. Overview of anti-tuberculosis (TB) drugs and their resistance mechanisms [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2007, 7(11): 1177-1185.
- [4] Nguta J M, Appiah-Opong R, Nyarko A K, *et al.* Medicinal plants used to treat TB in Ghana [J]. *Int J Mycobacteriol*, 2015, 4(2): 116-123.
- [5] Santhosh R S, Suriyanarayanan B. Plants: A source for new antimycobacterial drugs [J]. *Planta Med*, 2014, 80(1): 9-21.
- [6] Seigler D S. *Plant Secondary Metabolism* [M]. Berlin: Springer International Publishing, 2001.
- [7] Shunyan M, Aleksej K, George C, *et al.* Antimicrobial ambiguine isonitriles from the cyanobacterium *Fischerella ambigua* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(5): 894-899.
- [8] Macabeo A P G, Krohn K, Gehle D, *et al.* Indole alkaloids from the leaves of Philippine *Alstonia scholaris* [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(10): 1158-1162.
- [9] Cihan-Üstündağ G, Capan G. Synthesis and evaluation of functionalized indoles as antimycobacterial and anticancer agents [J]. *Mol Divers*, 2012, 16(3): 525-539.
- [10] Nasveld P, Kitchener S. Treatment of acute vivax malaria with tafenoquine [J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2005, 99(1): 2-5.
- [11] Upadhayaya R S, Kulkarni G M, Vasireddy N R, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of novel triazole, urea and thiourea derivatives of quinoline against mycobacterium tuberculosis [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(13): 4681-4692.
- [12] Ashish Kumar K, Neha D. Bedaquiline for the treatment of resistant tuberculosis: Promises and pitfalls [J]. *Tuberculosis*, 2014, 94(4): 357-362.
- [13] Qiao C J, Wang X K, Xie F, *et al.* Asymmetric synthesis and absolute configuration assignment of a new type of bedaquiline analogue [J]. *Molecules*, 2015, 20(12): 22272-22285.
- [14] Balamurugan K, Jeyachandran V, Perumal S, *et al.* A microwave-assisted, facile, regioselective Friedländer synthesis and antitubercular evaluation of 2,9-diaryl-2,3-dihydrothieno-[3,2-b]quinolines [J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(2): 682-688.
- [15] Singla R, Caminero J A, Jaiswal A, *et al.* Linezolid: An effective, safe and cheap drug for patients failing multidrug-resistant tuberculosis treatment in India [J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(4): 956-962.
- [16] Srivastava A, Kshetrimayum S, Gupta S K, *et al.* Linezolid-induced optic neuropathy in XDR pulmonary TB: A case series [J]. *Indian J Tuberc*, 2017, 64(2): 129-133.
- [17] Song Q W, Zhao Y N, He L N, *et al.* Synthesis of oxazolidinones/polyurethanes from aziridines and CO<sub>2</sub> [J]. *Curr Catal*, 2012, 1(2): 107-124.
- [18] Michalska K, Gruba E, Bocian W, *et al.* Enantioselective recognition of radezolid by cyclodextrin modified capillary electrokinetic chromatography and electronic circular dichroism [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 139:

- 98-108.
- [19] Elexson N, Afsah-Hejri L, Rukayadi Y, *et al.* Effect of detergents as antibacterial agents on biofilm of antibiotics-resistant *Vibrio parahaemolyticus* isolates [J]. *Food Control*, 2014, 35(1): 378-385.
- [20] Thomas K D, Adhikari A V, Chowdhury I H, *et al.* Design, synthesis and docking studies of quinoline-oxazolidinone hybrid molecules and their antitubercular properties [J]. *Eur J Med Chem*, 2011, 46(10): 4834-4845.
- [21] Oliveira J H H L D, Selegim M H R, Timm C, *et al.* Antimicrobial and antimycobacterial activity of cyclostellatamine alkaloids from sponge *Pachychalina sp.* [J]. *Mar Drugs*, 2006, 4(1): 1-8.
- [22] Thongthoom T, Songsiang U, Phaosiri C, *et al.* Biological activity of chemical constituents from *Clausena harmandiana* [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(5): 675-680.
- [23] Auranwiwat C, Laphookhieo S, Trisuwan K, *et al.* Carbazole alkaloids and coumarins from the roots of *Clausena guillauminii* [J]. *Phytochem Lett*, 2014, 9(3): 113-116.
- [24] Cuiying M, Case R J, Yuehong W, *et al.* Anti-tuberculosis constituents from the stem bark of *Micromelum hirsutum* [J]. *Planta Med*, 2005, 71(3): 261-267.
- [25] Pedersen P L. Transport ATPases into the year 2008: A brief overview related to types, structures, functions and roles in health and disease [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2007, 39(5/6): 349-355.
- [26] Naokatu A, Toshiyuki K, Hirofumi S, *et al.* Cell-surface H<sup>+</sup>-ATP synthase as a potential molecular target for anti-obesity drugs [J]. *Febs Lett*, 2007, 581(18): 3405-3409.
- [27] Kenan D J, Wahl M L. Ectopic localization of mitochondrial ATP synthase: A target for anti-angiogenesis intervention? [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2005, 37(6): 461-465.
- [28] Akira W, Tohru Y, Bunzo M, *et al.* Reaction mechanism of alanine racemase from *Bacillus stearothermophilus*: X-ray crystallographic studies of the enzyme bound with *N*-(5'-phosphopyridoxyl)alanine [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(21): 19166-19172.
- [29] S·T·莫, P·J·阿拉, E·佩罗拉, 等. 作为 *D*-丙氨酸-*D*-丙氨酸连接酶抑制剂的稠合嘧啶: 中国, CN1547472 [P]. 2004-11-17.
- [30] Scarsdale J N, Kazanina G, He X, *et al.* Crystal structure of the mycobacterium tuberculosis beta-ketoacyl-acyl carrier protein synthase III [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(23): 20516-20522.
- [31] Price A C, Choi K H, Heath R J, *et al.* Inhibition of beta-ketoacyl-acyl carrier protein synthases by thiolactomycin and cerulenin. Structure and mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(9): 6551-6559.
- [32] Alland D, Bloom B R, Jacobs W R. IniB, iniA and iniC genes of mycobacteria and methods of use: US, US6268201 [P]. 2002-10-17.
- [33] De Jonge M R, Koymans L H, Guillemont J E, *et al.* A computational model of the inhibition of mycobacterium tuberculosis ATPase by a new drug candidate R207910 [J]. *Proteins*, 2007, 67(4): 971-980.
- [34] Kunal K, Divya A, Seung-Yub L, *et al.* Novel trisubstituted benzimidazoles, targeting Mtb FtsZ, as a new class of antitubercular agents [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(1): 374-381.
- [35] Divya A, Kunal K, Knudson S E, *et al.* SAR studies on trisubstituted benzimidazoles as inhibitors of Mtb FtsZ for the development of novel antitubercular agents [J]. *J Med Chem*, 2013, 56(23): 9756-9770.
- [36] Mathew B, Ross L, Reynolds R C. A novel quinoline derivative that inhibits mycobacterial FtsZ [J]. *Tuberculosis*, 2013, 93(4): 398-400.