



硝基咪唑杂环药物化学研究进展

李珍珍¹, Maddili Swetha Kameswari¹, Tangadanchu Vijai Kumar Reddy¹,
Bheemanaboina Rammohan R. Yadav¹, 林健梅², 杨仁国^{2*}, 蔡桂鑫^{1*}, 周成合^{1*}

1. 西南大学化学化工学院, 重庆市高校应用化学重点实验室, 重庆 400715

2. 电子科技大学临床医学院, 成都 610072

*通讯作者, E-mail: yangrenguo@med.uestc.edu.cn; gxcai@swu.edu.cn; zhouch@swu.edu.cn

收稿日期: 2018-04-19; 接受日期: 2018-07-23; 网络版发表日期: 2018-11-07

国家自然科学基金(编号: 21672173, 21850410447)、国家外国专家局外国青年人才引进项目(编号: WQ2017XNDX047, WQ20180083)、中国博士后基金(编号: 2018M633313)、重庆市博士后特别资助项目(编号: Xm2016039, Xm2017184)、中央高校基本科研业务费专项资金(编号: XDJK2017B015)资助

摘要 硝基咪唑是一类特殊结构的杂环, 五元芳香杂环咪唑与硝基的共轭使其衍生物呈现广泛的应用潜力, 在药物、人工诊断剂与人工探针等相关领域研究异常活跃, 尤其是在医药方面作为人工合成的化学药物已在临床中广泛用于抗癌、抗菌、抗寄生虫等, 备受关注. 本文结合本课题组相关研究, 参考国内外近期文献, 系统地综述了硝基咪唑类化合物在药物化学领域的研究与应用, 包括抗肿瘤、抗细菌、抗真菌、抗寄生虫、抗结核、抗高血压以及作为人工诊断剂与病理探针、超分子基体等领域的当前现状, 展望了其未来可能的发展趋势. 希望该评述能为硝基咪唑类杂环化合物的多用途开发提供有益的指导.

关键词 硝基咪唑, 抗肿瘤, 抗感染, 人工诊断剂与病理探针, 超分子基体

1 引言

咪唑环存在于组胺、组氨酸等众多生物分子和抗癌、抗真菌、抗寄生虫等许多药物中^[1], 也被广泛用于多种特殊材料、荧光探针、仿生催化剂、超分子的构筑, 显示出宽广的应用潜力^[2,3], 尤其是咪唑环与硝基共轭的衍生物近些年来备受关注. 咪唑环与强吸电子基团硝基的共轭不仅扩大了双氮五元杂环的共轭体系, 更重要的是增强了发生 π - π 堆积、疏水作用、范德华力、氢键、配位金属离子等多种非共价键超分子相互作用的能力^[4,5]. 此外, 硝基取代基具有多种生物还

原特性, 不仅可以有效检测细胞的乏氧部位, 还能被还原为硝基自由基与生物分子DNA或蛋白质等发生多种作用^[6,7], 因此硝基咪唑类化合物在药物、医用诊断剂与病理探针、炸药、吸附剂、催化剂等药学、化学、材料诸多领域得到蓬勃发展. 硝基咪唑类衍生物作为药物易与生物体内许多大分子如DNA、酶和受体等发生超分子结合^[8], 产生广泛的医药活性如抗癌、抗感染、抗寄生虫等, 目前已有大量硝基咪唑类药物如抗癌药米索硝唑(Misonidazole)、哌莫硝唑(Pimonidazole)、依他硝唑(Etanidazole), 抗菌与抗寄生虫药甲硝唑(Metronidazole)、替硝唑(Tinidazole)、地美

引用格式: Li Z, Maddili S K, Tangadanchu V K R, Bheemanaboina R R Y, Lin J, Yang R, Cai G X, Zhou C. Researches and applications of nitroimidazole heterocycles in medicinal chemistry. *Sci Sin Chim*, 2019, 49: 230-255, doi: 10.1360/N032018-00098

硝唑(Dimetridazole)等应用于临床; 硝基咪唑分子结构特殊, 易与多种荧光分子形成共轭体系, 显示出用作生物诊断剂与病理探针的潜力^[9]; 以硝基咪唑环共轭体系的刚性骨架结构为基体构筑的特殊功能分子, 其分子性能优越, 相关研究也日趋活跃^[10].

纵观国内外研究现状, 硝基咪唑类化合物的相关报道日趋增多, 其开发工作备受关注. 虽已有文献介绍了硝基咪唑类化合物在个别领域的研究情况^[11], 但迄今为止国内外尚无完整而系统的文献对硝基咪唑类化合物在各个领域的总体研发概况进行报道. 结合本课题组的研究工作, 参考国内外相关文献, 本文系统地综述了硝基咪唑类化合物在药物、生物化学等诸多领域包括抗肿瘤、抗细菌、抗真菌、抗寄生虫、抗结核、抗高血压以及作为人工诊断剂与病理探针、超分子基体等的研究与开发新进展, 相信该综合性评述有助于为全面开发具有多种用途的硝基咪唑类化合物提供新思路.

2 硝基咪唑杂环类在抗肿瘤领域的应用

癌症是一类分布范围广、发病率和致死率高、易引起多种并发症的疾病, 严重威胁着人类健康, 已成为全世界关注的重大课题^[12,13]. 尽管癌症的治疗包括手术、放疗和化疗等多种方法, 但重要的方法之一仍是有效的抗癌药物的使用^[14]. 虽有大量的各种抗癌药物可使用^[15], 如烷化剂、卟啉类、唑类、大环类以及无机金属配合物, 然而癌症的频发与多样性以及抗癌药物的高毒性、低选择性使现有临床药物远不能满足用药需求. 因此, 研发新型高效低毒的抗癌药物是一项艰巨的任务^[16]. 硝基咪唑类具有多种抗癌潜力, 可以用作放射增敏剂、酪氨酸激酶抑制剂、缺氧触发剂和乏氧显像剂等.

2.1 硝基咪唑类放射增敏剂

放射疗法是治疗癌症的常用方法, 硝基咪唑化合物是一类较早常用的抗肿瘤放射增敏剂. 这类药物所具有的电子亲和性和疏水性使其能够在与射线联用时有效参与肿瘤乏氧细胞的生物还原代谢, 抑制DNA的损伤修复, 从而明显增强体外乏氧细胞的放射增敏活性, 提高放射线对肿瘤细胞的杀伤率, 增强治疗效果^[17].

米索硝唑**1a** (图1)是较早应用于临床的肿瘤乏氧放射增敏剂, 但是它具有较大的神经毒性, 单次用药剂量有限, 进而导致药物浓度达不到增敏效果. 在米索硝唑基础上设计的哌莫硝唑**1b**, 哌啉环的取代使整个分子结构显碱性且具有较高的电子亲和力, 可有效聚集于肿瘤pH较低的区域, 其增敏活性是**1a**的10倍, 但是依然存在单次使用剂量过高会引起神经毒性的问题^[18].

还原型谷胱甘肽(Glutathione, GSH)可以保护细胞内的分子不被射线损伤, 降低肿瘤细胞中GSH的浓度能增强肿瘤细胞对射线的响应. 炔丙基砷化合物**2** (图1)在磷酸盐缓冲溶液中能显著降低GSH浓度, 具有较高的体外放射增敏活性^[19,20].

由乙酰氨基砷基对硝基咪唑修饰得到的衍生物**3** (图1)兼具抑制血管生成和放射增敏的双重作用, 进一步研究显示醚键上为叔丁基苯环时的活性大于烷基, 说明取代基的大小影响其增敏作用^[21].

甘胺双唑钠**4** (图1)是由我国科学家自行设计、研制并应用于临床的放射增敏剂, 它将具有增敏作用的硝基咪唑与具有亲水性和亲肿瘤细胞的化学结构相结合, 提高了增敏活性, 是一种高效低毒放疗增敏剂, 解决了硝基咪唑类化合物毒副作用大、难用于临床的难题, 单独使用无抗癌作用^[22].

烷基磺酰胺类衍生物**5** (图1)具有较好的低氧选择细胞毒性和放射增敏活性, 研究发现其对癌细胞的毒性是米索硝唑的10倍. 其中磺酰胺侧链能有效改善化合物的理化性质, 引入羟基有助于增加分子水溶度和亲和力. 用碱性胺取代化合物**5**中的羟基得到5-硝基咪唑衍生物**6** (图1)基本上没有乏氧选择毒性, 这可能是由于化合物**6**的还原电位($>-420\text{ mV}$)低于化合物**5**($<-380\text{ mV}$)^[23], 电子亲和性较低, 不具备放射增敏活性.

氮芥类化合物是最早使用的抗癌药物之一^[24], 氮芥类硝基咪唑化合物**7** (图1)与顺铂联用显示体内活性, 但其对正常细胞毒性太大且缺乏对肿瘤特异性亲和力和而无实际应用价值^[25]. 将其修饰得到末端胺烷基化的硝基咪唑衍生物**8** (图1), 可以通过多胺运输系统被癌细胞有选择性地吸收, 而具备放射增敏和选择细胞毒性双重作用.

尼莫拉唑(Nimorazole)与双分子醋酸铜通过配位形成的金属超分子络合物**9** (图1)具有较高的亲酯性,

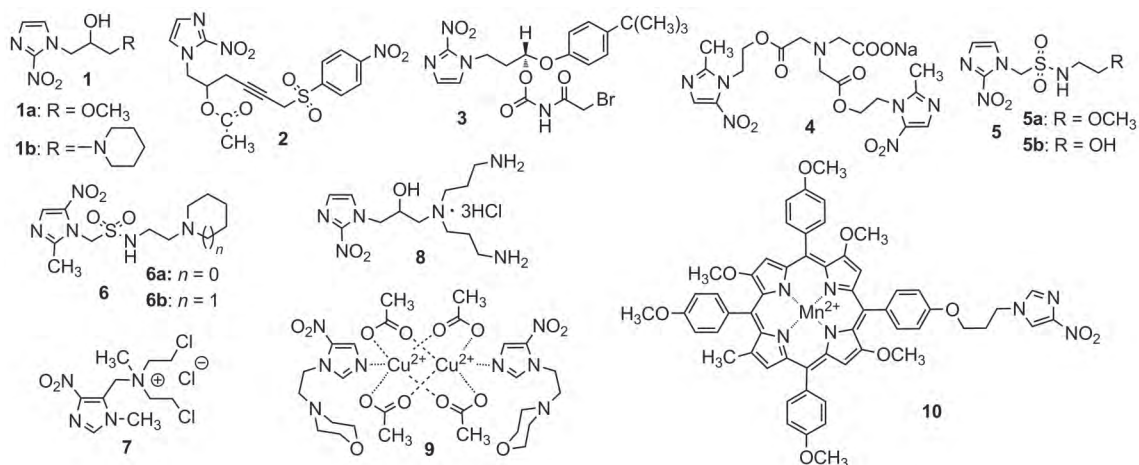


图1 硝基咪唑类放射增敏剂1~10的结构式
Figure 1 The structures of nitroimidazole radiosensitizers 1-10.

对人喉癌上皮细胞Hep-2放射增敏作用显著优于其配体尼莫拉唑, 这表明硝基咪唑类金属超分子络合物作为放射增敏剂具有一定优势, 值得深入研究^[26]。

卟啉类化合物对肿瘤具有特殊的亲和力, 在肿瘤组织中可选择性滞留, 金属锰配位的硝基咪唑卟啉络合物10 (图1)在浓度为 1×10^{-5} M时对癌细胞的最高抑制率达到95%左右, 而无金属络合时抑制率只有15%。同时金属的静电作用使卟啉络合物10对DNA有更好的亲和性, 说明络合金属对发挥化合物的生理活性起着重要的作用^[27]。

2.2 硝基咪唑类肿瘤乏氧前药

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是酪氨酸激酶的受体之一, 可以调节细胞的生长、修复和增殖, 过量表达则会导致肿瘤的产生, 通过抑制EGFR而控制肿瘤的增殖已成为靶向型治疗肿瘤的重要方法之一^[28]。硝基咪唑作为一种低氧活化型高效药用基团, 可以通过多种相互作用与受体靶向结合, 将其引入到肿瘤EGFR抑制剂中, 是一种抑制肿瘤的有效方法。

硝基咪唑修饰凡德他尼(Vandetanib)得到的衍生物11 (图2)可以与EGFR的氨基酸残基形成氢键, 且对肿瘤VEFR-2基因表达的抑制活性优于凡德他尼, 作为潜在的抗肿瘤抑制剂值得进一步研究^[29]。氨基咪唑啉衍生物12 (图2)可以有效抑制EGFR, 其半抑制浓度(half inhibitory concentration, IC_{50})为0.47 μ M, 抑制活

性与临床药物吉非替尼(Gefitinib)相当, 其中2-硝基咪唑部分可以被还原为硝基自由基并与肿瘤内源性保护剂相互作用, 增加肿瘤对放疗的敏感性, 研究表明苯环上较小的吸电子取代基有利于提高化合物的抑制活性^[30]。

席夫碱具有广泛的药理性质和临床应用价值, 在许多生物活性药物分子中扮演着重要角色^[31]。席夫碱桥链的硝基咪唑啉衍生物13 (图2)能够通过氢键、 π -阳离子、 π - σ 键等与EGFR抑制剂的活性位点结合, 达到较高的抑制效率, IC_{50} 值为0.12 μ M。分子构效关系表明, 咪唑和苯环上的给电子基有利于提高化合物的抑制活性^[32]。苯基席夫碱修饰的硝基咪唑化合物14 (图2)与EGFR作用的最小结合能(ΔG_b)为-49.4869 kcal/mol, 易与EGFR的氨基主链形成氢键从而达到高效抑制作用(IC_{50} =0.21 μ M)^[33]。

甲硝唑磺酰胺衍生物15 (图2)对EGFR的抑制活性为 IC_{50} =0.39 μ M, 它能够通过氢键和 π -阳离子与EGFR的蛋白质残基发生有效的超分子作用, 并对癌细胞A549有一定的抗增殖活性(IC_{50} =1.26 μ g/mL), 虽不及临床抗癌药物厄洛替尼(Erlotinib, IC_{50} =0.13 μ g/mL), 但与其他硝基咪唑类似物相比显示出较大的发展潜力^[34], 如果将苯环上的氟原子替换为甲基, 其抑制活性降低, 说明苯环上的吸电子基团对化合物的抗癌活性有较大影响。

吡唑类衍生物因其高效、低毒、具有良好的消炎、杀菌、抗肿瘤等多种活性而被广泛用于医药、农

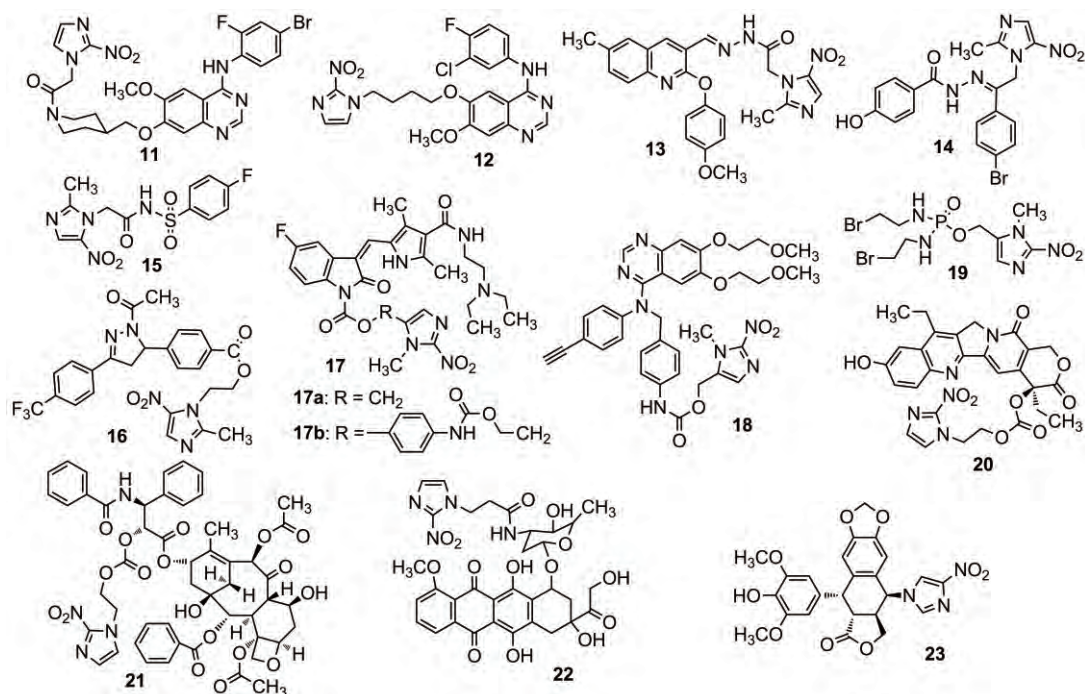


图2 硝基咪唑类肿瘤乏氧前药11~23的结构式
Figure 2 The structures of nitroimidazole tumor hypoxic prodrugs 11~23.

药等领域^[35]。将硝基咪唑与吡唑连接得到新型酪氨酸激酶抑制剂**16** (图2), 它通过高亲和性的结合有效抑制肿瘤细胞EGFR ($IC_{50}=0.26 \mu\text{M}$), 分子对接研究表明, 化合物**16**与EGFR的结合方式包括氢键、范德华力、电荷作用力等, 且结合自由能较低^[36]。

舒尼替尼(Sunitinib)是一种常用的酪氨酸激酶抑制剂, 但由于严重的副作用而临床应用受到限制。将2-硝基咪唑与舒尼替尼通过氨基甲酸酯键合得到新型衍生物**17a~17b** (图2), 它们在水溶液中不稳定, 能够在24 h内快速水解, 仅有14%和4%的完整前药残留, 二者与细胞乏氧部位的EGFR结合方式与舒尼替尼类似, 有望研发成为舒尼替尼前药。厄洛替尼衍生物**18** (图2)在水解后的残余量为76%, 具有较高的稳定性, 对人非小细胞肺癌细胞HCC827有较好的抑制作用, 其中硝基咪唑可以使整个分子与EGFR的氨基酸残基结合更稳定, 从而提高化合物的抑制活性, 使其可望作为厄洛替尼型药物而非前药^[37]。

硝基咪唑还是一类有效的乏氧触发剂, 它能够通过识别肿瘤的乏氧部位而控制抗癌药物仅在肿瘤区域发挥作用却不影响正常细胞的完整性^[38], 因此大量的

硝基咪唑类抗癌药物得到发展。

氮芥类抗肿瘤药物合成简便, 成本低廉, 已有多种用于临床。氮芥衍生物**19** (图2)显示出较大的抗癌潜力, 目前已进入临床研究的后期阶段。当该药物进入到癌细胞区域时, 硝基咪唑部分作为缺氧触发剂被引发同时释放溴代异磷酰胺, 对癌细胞专一抑制而不损害正常细胞, 研究显示, 化合物**19**能有效抑制癌细胞H460 ($IC_{50}=0.10 \mu\text{M}$)和HT-29 ($IC_{50}=0.20 \mu\text{M}$), 当用氯原子取代溴原子时, 化合物对癌细胞的抑制活性降低了10倍, 且专一性也有所下降^[39]。

喜树碱(Camptothecin)和紫杉醇(Paclitaxel)是当今重要的两类天然抗癌药物, 但是临床应用发现它们存在溶解度低、副作用明显以及易产生多重耐药等问题^[40], 为克服这些不利影响, 引入硝基咪唑得到生物还原类药物**20**和**21** (图2), 它们可以在组织的乏氧部位被硝基还原酶还原并释放活性药物, 在癌细胞H460和HT-29中达到较高的转化率, 有效抑制癌细胞的生长。此外, 研究表明, 化合物**20**和**21**在不同pH缓冲液和人类血浆中都相当稳定^[41]。

将抗癌药阿霉素(Doxorubicin)与2-硝基咪唑结合

形成化合物**22** (图2), 其中羟胺中间体具有较强的反应活性, 通过与缺氧细胞中含巯基的蛋白质反应, 使活性药物在乏氧区被有效激活而释放, 显著增强药物的选择性和定位效应, 减少其在正常区域的副作用和细胞的不良反应, 提高生物存活率^[42].

鬼臼毒素(Podophyllotoxin)是一种具有抗癌作用的生物碱, 但它的毒性反应严重且口服不易吸收, 临床应用受到限制. 用硝基咪唑修饰鬼臼毒素得到化合物**23** (图2)对人体宫颈癌细胞HeLa、白血病细胞K562和K562/ADM的抑制活性优于参考药物依托泊苷^[43].

2.3 其他硝基咪唑类抗癌化合物

含氧量低瘤细胞中的人体碳酸酐酶(human carbonic anhydrase, hCA)也是抗癌药物的重要结合靶点, 在调节肿瘤的酸碱平衡中起到关键作用. 化合物**24** (图3)能够在缺氧瘤细胞本身的生物还原作用下与肿瘤细胞的碳酸酐酶活性部位结合, 特别是对hCA IX的抑制活性较强, 抑制常数(K_i)为9.10 nM. 磺胺修饰的硝基咪唑衍生物**25** (图3)对与癌细胞相关的hCA I、hCA II、hCA IX和hCA XII均表现出强于临床药物乙酰唑胺(Acetazolamide)的抑制活性, K_i 值为5.50~8.00 nM^[44]. 其中苯环上的吸电子基团对磺胺化合物的药物代谢动力学性质具有积极影响.

微管蛋白对于保持细胞形状、运动和胞内物质运输有重要作用, 是开发新型抗癌药物极具吸引力的靶点^[45,46]. 微管蛋白抑制剂**26** (图3)以抗癌药物考布他汀(Combretastatin)为母体设计合成, 其中的硝基咪唑环作为生物电子等排体取代考布他汀中的双键, 克服了其在转运和贮存过程中易发生异构化的缺点, 化合物**26**可以与微管蛋白氨基酸残基通过氢键、电荷相互作用等有效结合, IC_{50} 值为2.40 μ M^[47].

异喹啉硝基咪唑衍生物**27** (图3)在酶和细胞分析中对4种癌细胞(A549、HeLa、胶质瘤细胞系U251和人肝癌细胞系HepG-2)均有体外抑制活性. 与参考药物托法替尼(Tropatinib)的抑制活性相当. 其中苯环对位上二甲氨基取代的**27a**和稠合苯基**27b**对以上HeLa癌细胞显示出最有效的抑制能力, IC_{50} 值分别为0.10和0.11 μ M, 这类化合物可以与癌细胞染色体末端的端粒酶活性位点结合, 从而抑制其转录和复制^[48]. 苯并二噁烷取代异喹啉得到的化合物**28** (图3)可以有效渗透并聚集到肿瘤的缺氧部位, 从而抑制癌细胞A549和HeLa的增殖. 此外, 化合物**28**对巨噬细胞的毒性较低, 可以作为潜在的抗癌药物进行深入研究^[49].

多吡啶钌超分子络合物具有化学结构多样、生物毒性低等特点, 由硝基咪唑与多吡啶钌络合而成的化合物**29** (图3)通过产生活性氧而破坏线粒体膜, 使癌细胞的生长停止在S期, 并诱导乳腺癌细胞4T1及肺癌细胞A549细胞凋亡, 其抑制活性是临床抗癌药物顺铂的10倍, 研究显示, 钌配合物对癌细胞黏附和迁移有明显的影 响, 具有广谱抗癌活性^[50,51].

硝基苯并咪唑金属络合物作为抗肿瘤药物也有较多的研究, 该类化合物在缺氧条件下通过抑制肿瘤增殖, 促进细胞凋亡直至坏死. 硝基苯并咪唑与咪唑通过铜离子配位形成的络合物**30** (图3)对膀胱癌、子宫癌和肺癌具有显著的抑制活性, 其活性稍低于抗癌药物顺铂. 化合物**31** (图3)能有效抑制癌细胞A549, IC_{50} 值为36.6 μ M, 细胞凋亡检测显示将癌细胞A549暴露在化合物**31**中48 h能够促进细胞凋亡^[52].

3 硝基咪唑杂环类在抗细菌领域的应用

抗细菌药物种类较多, 包括天然的抗生素和化学

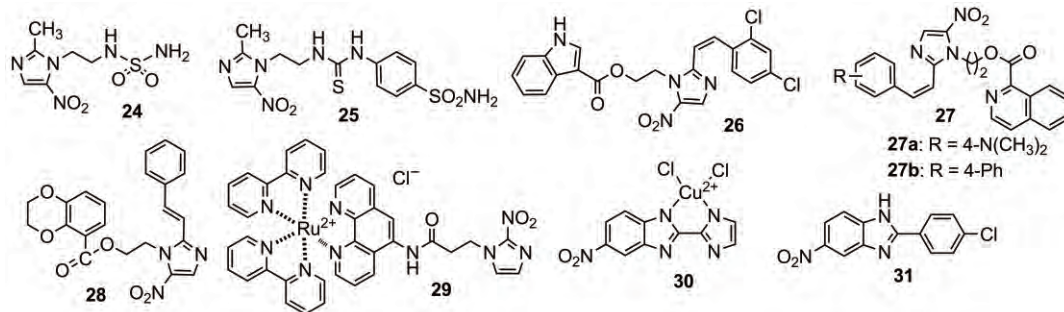


图3 其他硝基咪唑类抗癌化合物**24**~**31**的结构式

Figure 3 The structures of other nitroimidazole anticancer compounds **24**~**31**.

合成的抗菌药,因此临床选择余地较多,如头孢类、青霉素类是临床上使用广泛且用量大的抗感染药物^[53,54]。然而细菌耐药性的频发使传统药物无法发挥高效的作用,新型抗菌药物的研制已成为一项重要研究任务^[55-57]。咪唑类化合物在抗菌领域起着日趋重要的作用^[58,59],特别是硝基咪唑因其对厌氧菌有特异性疗效而被广泛用于临床,相关药物如甲硝唑、奥硝唑(Ornidazole)、替硝唑、塞克硝唑(Secnidazole)和尼莫拉唑具有毒性小、毒副作用少、克服细菌耐药性等优点,能够有效作用于革兰阳性、阴性厌氧菌,预防和治疗人体各部位如肠道、肺部、消化道、关节、中枢神经系统等厌氧菌感染引起的疾病^[60]。随着多种新型结构的硝基咪唑类化合物被发现具有广谱抗菌活性和巨大的药用潜力,硝基咪唑类衍生物的研究开发空间变得越来越广阔。

3.1 羟乙基取代的硝基咪唑类抗菌化合物

羟乙基结构广泛存在于多种药物中,对于改善药物水溶性,提高药代动力学性质有积极作用。含羟乙基结构的甲硝唑是治疗革兰阴性厌氧菌和原动物引起的疾病的首选药物^[61],它通过还原反应产生亲电物质,有效破坏细菌蛋白质和核酸从而杀死细菌,是一种经典的抗厌氧菌药物。在甲硝唑的羟乙基上引入甲基得到的塞克硝唑是一类毒副作用较小的抗菌药,它对细菌性阴道病具有杰出的治疗效果,可通过口服而被迅速吸收并伴有较长的半衰期,效果优于甲硝唑。用氯原子对塞克硝唑进一步修饰得到奥硝唑也可用于厌氧菌感染引起的多种疾病以及手术前后厌氧菌感染的治疗,同时对寄生虫感染也有独特疗效^[62]。这鼓励科学工作者在甲硝唑上引入多种取代基进行结构修饰,进一步开发药效优于甲硝唑的抗菌药。

香豆素是一类具有苯并吡喃酮母核的天然产物,该类化合物具有显著的抗肿瘤、抗病毒、抗微生物等生物活性,分子量较小且生物利用度高,在医药、离子探针、生物染色剂方面具有巨大的应用潜力^[63]。将硝基咪唑醇与香豆素杂合得到化合物**32**(图4)对革兰阳性菌显示出初步的抑制效果,但是由于其疏水性较强,该化合物不能与DNA进行有效的相互作用,对于其结构修饰还需进一步探索^[64,65]。

具有苯并嘧啶酮骨架的唑啉酮在治疗多种疾病方面具有特殊的药用潜力,已引起了广泛关注^[66]。唑

啉酮衍生物**33**(图4)对铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)的最小抑制浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)为16 μg/mL,优于参考药物氯霉素(Chloromycetin, MIC=32 μg/mL),其中唑醇片段不仅能够提高化合物的水溶性,还可以在细菌耐药突变区形成氢键,从而克服细菌耐药性^[67]。

与唑啉酮结构类似的喹诺酮是一类重要的人工合成抗菌药^[68,69],具有耐受性好、安全性高、抗菌谱广及良好的药代动力学特点和治疗效果^[70,71]。用喹诺酮修饰得到的新型杂化体**34**(图4)对于所测细菌的生长抑制浓度(MIC)为0.50~8.0 μg/mL。该化合物不仅能够与DNA拓扑异构酶IV的多个位点结合表现出强的抗菌作用,还可以与镁离子形成超分子络合物而与人血清蛋白有效结合^[72]。对化合物**34**进一步结构修饰得到的甲硝唑杂化体**35**(图4)对表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(*Methicillin resistant staphylococcus aureus*, MRSA)等多种革兰阳性菌表现出较强的抑制作用,其中对MRSA的抑制活性是参考药物加替沙星(Gatifloxacin)的8倍,其中喹诺酮上的羧基取代有利于提高化合物的抗菌效率,拓宽抗菌谱^[73,74]。

萘酰亚胺是一类重要的结构片段,能够以多种结合方式与生物的活性位点发生超分子相互作用,可以作为人工离子受体、荧光探针、细胞显像剂等来治疗多种疾病^[75,76],近年来用唑类杂环如咪唑、三唑、噻唑等修饰萘酰亚胺得到的化合物显示出较好的抗菌活性^[77-79],相关研究备受关注^[80,81]。萘酰亚胺类衍生物**36a**(图4)不仅能快速抑制枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*, 0.0020 μmol/mL)和痢疾志贺氏菌(*Shigella dysenteriae*, 0.010 μmol/mL)的生长,还可以防止细菌耐药性的发生,对萘酰亚胺氨基引入不同的取代基进行探索发现,较长的烷基链如十二烷或羟乙基会降低化合物的抗菌活性^[82]。然而进一步研究发现,若将带有较长烷基链的脂环胺哌嗪引入共轭体系中得到化合物**36b**反而对鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter bauman*)显示出较强的抑制效果(MIC=0.013 μmol/mL),值得作为潜在的多靶点抗菌剂进行深入研究^[83]。

唑啉在医药领域起着中作用,被广泛用于构筑药物活性分子^[84,85],相关的合成、生物活性研究十分活跃^[86,87]。用大位阻的唑啉修饰甲硝唑有利于降低耐药

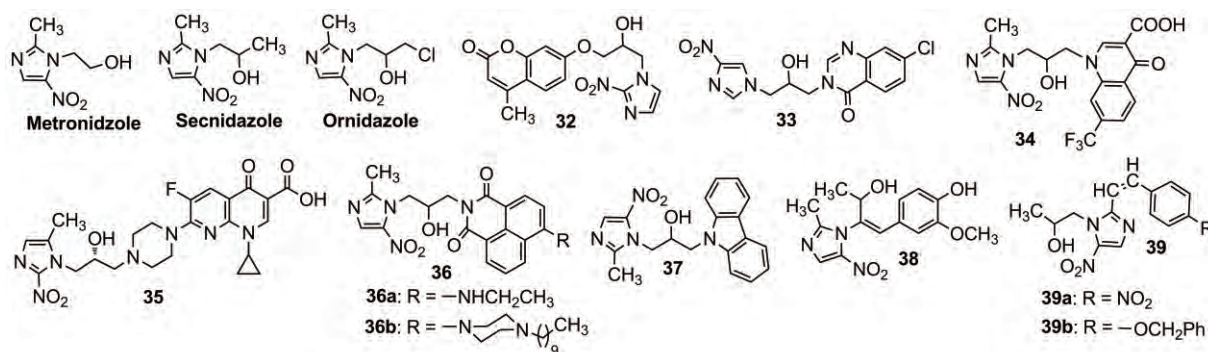


图4 羟乙基取代的硝基咪唑类抗菌化合物32~39的结构式

Figure 4 The structures of hydroxyethyl substituted nitroimidazole antibacterial compounds 32-39.

性, 研究发现咪唑衍生物**37** (图4)抗革兰阴性菌和阳性菌弱于临床药物诺氟沙星, 当2-甲基-5-硝基咪唑用4-硝基咪唑取代后, 其抗大肠杆菌25922的能力与诺氟沙星相当, 而很难产生耐药性, 作为新药值得进一步研究^[88].

硝基咪唑烯醇衍生物**38** (图4), 对多种需氧细菌具有抑制活性, 尤其能够抑制铜绿假单胞菌的生长 (MIC=0.10 μmol/mL). 进一步研究显示, 化合物**38**能有效切割该细菌的DNA并且可以通过与拓扑异构酶II的氨基酸残基形成氢键而发挥相互作用, 作为新的硝基咪唑抗菌药物值得进一步开发^[89].

改变苯乙烯基的连接位置得到2-位甲基修饰的乙烯类化合物**39a~39b** (图4), 它们对大肠杆菌(*Escherichia coli*)和铜绿假单胞菌均有较好的抑制效果, 显示出广谱抗菌活性, 而对巨噬细胞没有明显的细胞毒性. 其中乙烯基苯基结构能有效改善化合物的药理学性质, 提高生物活性. 此外, 当苯基上连有吸电子的硝基和体积较大的苯基基团时, 化合物的抗菌活性也明显增强^[90].

3.2 胺乙基取代的硝基咪唑类抗菌化合物

胺基能形成氢键、配位键等, 广泛用于构筑多种药物分子, 其衍生物如氨基酸类、缩氨基脲类、缩胺类、脲类和席夫碱类具有杀菌、抗肿瘤等独特药效. 咪唑取代甲硝唑的羟基得到的尼莫拉唑能被迅速代谢, 其代谢物具有强大的活性, 作为第二代抗菌药物性能优于甲硝唑. 哌嗪环是药物化学研究中常用的一类含氮碱性杂环, 它的毒性较小, 能够调控药物的脂水分系数和酸碱平衡常数, 改善药物的理化性质和药

代动力学性质^[91,92]. 哌嗪作为等排体取代尼莫拉唑的咪唑侧链得到脂环胺乙基类化合物**40**和**41** (图5), 其中化合物**40**对于枯草芽孢杆菌和金黄色葡萄球菌都显示出良好的抑制作用, 有望作为潜在的抗菌药^[93]. 而杂化体**41**能够有效抑制蜡样芽孢杆菌MTCC430 (*Bacillus cereus* MTCC430, MIC=0.097 μg/mL)的生长, 且对哺乳动物细胞L929没有明显的细胞毒性. 其化合物中较大的空间位阻和电子效应有利于提高抗菌活性^[94].

黄连素是临床上治疗急性胃肠炎、霍乱、细菌性痢疾等传染病的常用药物, 较大的共轭体系和氮杂环使黄连素能够形成多种非共价键^[95-97], 然而水溶性低限制了黄连素的应用. 由芳香胺乙基键连的黄连类杂化体**42** (图5)对痢疾杆菌(*Bacillary dysentery*)和变形杆菌(*Bacillus proteus*)的最小抑制浓度均为4.0 μg/mL, 其中胺乙基片段可以有效提高化合物的电子亲和水溶性, 改善代谢和理化性质, 而二氟苯基对抗菌活性也具有一定的促进作用^[98].

大环类化合物由于其独特的化学结构和新奇的性质在超分子化学中扮演着重要的角色^[99]. 大环类咪唑作为一种光敏剂能够在可见光作用下诱导微生物病原体发生氧化灭活, 它还具有多齿配位作用, 理化性质和功能独特^[100]. 含有脂肪胺乙基结构的咪唑衍生物**43** (图5)能被HA2受体识别从而对牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*)产生选择性抑制效果, 但对胃肠道其他厌氧菌没有影响, 进一步研究显示赖氨酸的引入有利于提高化合物的水溶度和抗菌效果^[101].

酰胺键普遍存在于多肽和蛋白质中, 可以增强大共轭体系的分子与生物体系中酶和受体结合能力, 是

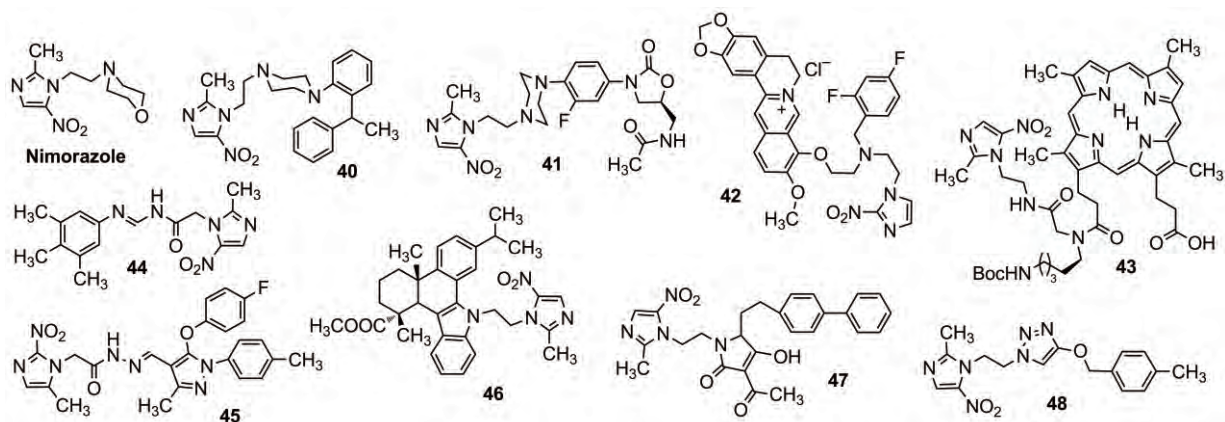


图5 胺乙基取代的硝基咪唑类抗菌化合物40~48的结构式

Figure 5 The structures of amino ethyl substituted nitroimidazole antibacterial compounds 40-48.

用途广泛的合成药物中受欢迎且可靠的官能团之一^[102,103]。在脂肪胺乙基上引入羰基形成的酰胺类衍生物44和45(图5)对大肠杆菌的抑制浓度分别为MIC=3.13 μg/mL, IC₅₀=4.60 μM, 二者的抗菌活性均与广谱抗生素卡那霉素(Kanamycin)相当, 其中酰胺键通过与大肠杆菌的氨基酸残基进行氢键结合, 阻碍其生物合成, 具有潜在的蛋白合成酶抑制活性^[104,105]。

咪唑类化合物是一类具有刚性稠合结构的重要含氮杂芳环, 具有较大的共轭体系和较强的电子转移能力, 表现出许多独特的生物活性^[106,107]。咪唑对硝基咪唑修饰得到的芳香胺乙基类化合物46(图5)对枯草芽孢杆菌和金黄色葡萄球菌有较好的抑制效果(MIC=0.90~1.90 μg/mL), 其中对枯草芽孢杆菌的抑制活性与临床药物阿米卡霉素(Amikacin)相当^[108]。

特特拉姆酸(Tetramic acid)是许多天然产物的特征结构单元^[109], 具有较低的渗透性, 可以提高化合物对胃肠道细菌的选择靶向性。特特拉姆酸酯衍生物47(图5)对艰难梭菌(*Clostridium difficile*)的抑制活性与甲硝唑相当, 但水溶性有所提高, 能够以较快的速率被吸收并保留在胃肠道内, 对于治疗胃肠道的微生物感染具有较好的效果^[110]。

三唑类化合物不仅在抗真菌领域取得了重大突破, 大量的三唑抗真菌药如氟康唑已广泛应用于临床, 而且在抗细菌领域也具有一定优势^[111~113]。将三唑引入到硝基咪唑并进行修饰得到新结构分子48(图5), 它能够以IC₅₀值分别为0.060和0.030 μg/mL的剂量限制大肠杆菌和铜绿假单胞菌的生长, 这种抑制活性优

于参考药物四环素^[114]。

3.3 其他乙基取代的硝基咪唑类抗菌化合物

其他乙基如醚乙基、氯乙基对硝基咪唑进一步修饰得到的新型衍生物也显示出较优的抗菌趋势。水杨酸衍生物如漆树酸(anacardic acid)和水杨羟肟酸能够作为有效的脲酶抑制剂, 具有多种生物活性。在甲硝唑侧链上引入水杨酸得到醚乙基衍生物49(图6), 对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)尿素酶的体外抑菌活性(IC₅₀=12 μM)优于参考药物乙酰肟酸(Acetoxime, IC₅₀=17 μM), 苯环上的疏水性和吸电子卤素基团有利于提高化合物的抑制活性。分子对接模拟研究表明, 化合物49能够与尿素酶活性位点有效结合, 可以作为幽门螺杆菌的高效抑制剂^[115]。另一种含醚乙基的硝基咪唑酯类化合物50(图6)也具有广谱的抗菌活性。

用氯原子取代塞克硝唑的羟基得到氯乙基衍生物51(图6)对幽门螺杆菌抑制活性是塞克硝唑的10倍, 其中具有较大电负性的氯离子在机体生物功能中发挥了重要作用, 化合物51作为硝基咪唑类抗菌剂具有较大的开发潜力。另一种硝基咪唑氯乙基衍生物52(图6)对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和奇异变形杆菌等多种细菌均有抑制作用^[116]。

3.4 烯基共轭的硝基咪唑类抗菌化合物

烯类不饱和双键普遍存在于多种结构分子中, 能够增大体系的共轭程度, 有利于形成π-π堆积, 促进化合物与生物分子的靶向结合, 其高效制备备受关

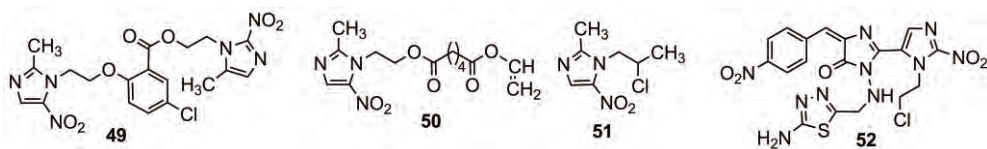


图6 其他乙基取代的硝基咪唑类抗菌化合物49-52的结构式

Figure 6 The structures of other ethyl substituted nitroimidazole antibacterial compounds 49-52.

注^[117]. 2-乙基-5-硝基咪唑衍生物**53** (图7)能够与大肠杆菌蛋白合成酶的活性部位有效结合, $IC_{50}=3.1 \mu\text{M}$, 其中在硝基咪唑2-位甲基上引入烯基能够有效克服甲硝唑的耐药性, 而体积较大的苯基侧链引入则有利于提高化合物的抗菌活性^[118]. 乙烯基硝基类化合物**54a~54b** (图7)对金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌的抑制活性均为 $0.9 \mu\text{g/mL}$, 几乎与参考药物环丙沙星(Ciprofloxacin)相当, 而**54b**对于人乳腺癌细胞系(michigan cancer foundation-7, MCF-7)没有显示出毒性. 构效关系表明, 不饱和双键的存在有利于提高化合物的亲脂性和抗菌能力^[119].

噻唑是一类重要的结构片段, 其衍生物应用潜力巨大^[120], 尤其是在抗菌领域, 许多噻唑类化合物如磺胺噻唑、头孢类等药物以及噻唑类酶和受体抑制剂广泛应用于临床, 安全性高, 在医药研究中得到广泛关注^[121~123]. 噻唑修饰的硝基咪唑烯类衍生物**55** (图7)对幽门螺杆菌抑制区直径大于50 mm. 对比试验表明, 化合物的分子量越大, 取代基数目越少, 活性越高^[124]. 氰基乙烯类衍生物**56** (图7)对耐药的大肠杆菌的MIC值为 $0.030 \mu\text{M}$, 是参考药物诺氟沙星(Norfloxacin)的33倍, 它对细胞RAW 264.7没有明显的毒性而且没有引发细胞耐药性的倾向, 化合物**56**还可以通过氢键与大肠杆菌的DNA聚合酶III发生相互作用, 对其表现出专一的抑制效果. 进一步研究显示, 化合物的低亲脂性和高亲水性会提高抗菌活性^[125].

咪唑类化合物医药应用广泛^[126], 其高效合成研究较多^[127], 咪唑烷酮是一类治疗细菌性感染的化学全合成药物, 其咪唑环被证实发挥了重要作用, 因此咪唑环被广泛用于构筑各种功能分子, 主要杀菌对象是革兰阳性菌和厌氧菌. 含咪唑烷酮的噻二唑硝基咪唑共轭体**57** (图7)能有效抑制革兰阳性菌(MIC=0.024~0.19 $\mu\text{g/mL}$). 值得注意的是, 化合物**57**对藤黄微球菌(*Micrococcus luteus*, MIC=0.19 $\mu\text{g/mL}$)和华纳葡萄球菌(*Staphylococcus warneri*, MIC=0.006 $\mu\text{g/mL}$)的

抑制效率与利奈唑胺(Linezolid, MIC=0.78 $\mu\text{g/mL}$)和环丙沙星(MIC=3.13 $\mu\text{g/mL}$)相当. 构效关系表明, 硝基咪唑结构对生物活性产生了积极作用^[128].

硝基苯并咪唑环是含两个N原子的硝基芳香杂环, 它们可以作为嘌呤的非极性电子等排体阻止生物体的核酸和蛋白质的合成并导致细胞死亡, 因此苯并咪唑类化合物表现出广泛的生物活性^[129~131], 许多苯并咪唑类药物已被成功开发并广泛应用于临床, 具有较大的研究价值^[132,133]. 2-位为吡啶取代的化合物**58** (图7)对革兰阳性菌如金黄色葡萄球菌、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、巨大芽孢杆菌(*Bacillus giantobacilli*)和革兰阴性菌如大肠埃希菌、铜绿假单胞菌以及产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)等显示出强的抑制活性. 其中化合物对大肠埃希氏菌的抑制活性(MIC=11.32 $\mu\text{g/mL}$)略强于临床药物阿莫西林(MIC=16.43 $\mu\text{g/mL}$), 对铜绿假单胞菌的抑制作用与阿莫西林相当^[134].

3.5 其他新结构的硝基咪唑类抗菌化合物

磺胺是一类开发较早的抗菌药^[135], 对细菌有良好的抑制效果, 磺胺类药物可以通过抑制生物蛋白质和核酸的形成达到抗菌的作用^[136~138]. 磺胺类衍生物**59** (图8)可以有效抑制铜绿假单胞菌的生长, MIC值为16 $\mu\text{g/mL}$, 与参考药物氯霉素的抑制活性相当. 此外, 化合物**59** (图8)还可以嵌入到小牛胸腺DNA中阻止其转录和复制, 当与临床抗菌药物氯霉素和诺氟沙星以及抗真菌药氟康唑(Fluconazole)联用时均表现出协同抑菌作用, 明显强于单独用药. 进一步研究表明, 磺胺苯环上氨基用2,4-二氯苯基取代可以有效改善药物在生物体内的转运和吸收速率, 提高化合物的抗菌活性^[139]. 含氮杂环是一类重要的药物修饰中间体^[140], 将噻二唑磺酰基氮杂环引入硝基咪唑中得到的化合物**60** (图8)对革兰阳性菌的抑制活性高于革兰阴性菌, 对金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌的完全抑制浓度为

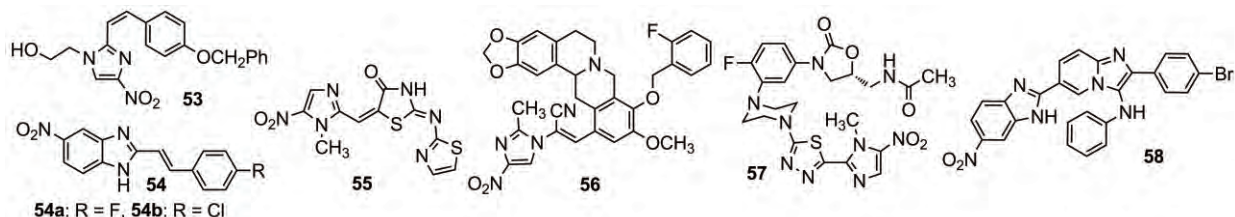


图7 烯基共轭的硝基咪唑类抗菌化合物53~58的结构式
Figure 7 The structures of compounds 53~58.



图8 其他新结构的硝基咪唑类抗菌化合物59~61的结构式
Figure 8 The structures of other new nitroimidazole antibacterial compounds 59~61.

2~4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[141].

含硫醚的硝基苯并咪唑衍生物**61** (图8)具有广谱抗菌活性, 它可以与DNA有效结合, 其中硝基的存在增加了氢键的作用位点, 化合物**61**能有效抑制根瘤菌的紫色杆菌素释放, 从而阻止细菌种间和种内的信息交流, 达到抗菌作用. 它具有适当的亲和力, 良好的口服吸收和生物利用度, 可被用作有效的抗菌剂, 降低微生物耐药性的风险. 当把酰胺键换成碳酰肼或氨基硫脲时, 化合物的亲脂性下降, 抗微生物活性降低^[142].

4 硝基咪唑杂环类在抗真菌领域的应用

真菌感染是常见的多发病, 是引起免疫力低下的患者病症加重的重要原因之一. 咪唑化合物及其三唑类似物^[143]是临床上使用最广泛的抗真菌药物. 例如, 咪唑唑(Miconazole)、氟康唑、伊曲康唑(Itraconazole)等唑类药物都表现出优良的抗真菌活性^[144~146]. 因此唑类化合物的合成及其生物活性研究十分活跃^[147]. 但是随着器官移植所造成的深度真菌感染以及药物的大量使用造成的耐药菌株的产生, 真菌感染给人类健康带来了严重威胁^[148]. 因此, 开发安全高效的抗真菌药物尤为重要.

4.1 N-取代硝基咪唑类抗真菌化合物

N-取代咪唑类抗真菌药物如克霉唑(Clotrima-

zole)、奥昔康唑(Oxazolazole)自问世以来广泛用于临床, 为抗真菌化学治疗做出了突出贡献. 利用硝基咪唑生物等排取代氟康唑叔胺上的叔醇部分并通过一系列修饰得到双咪唑类似物**62** (图9), 它在生物活性测试中对白色念珠菌和烟曲霉菌(*Aspergillus fumigatus*)表现出良好的抑制效果. 进一步研究表明, 当用黄连素片段取代化合物中的一个咪唑环时得到的衍生物对白色念珠菌、假丝酵母菌(*Candida mycoderma*)、产朊假丝酵母(*Candida utilis*)和啤酒酵母菌(*Beer yeast*)的完全抑制浓度为32 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 虽不及临床药物氟康唑, 但依然表现出一定的活性, 为氟康唑类似物提供了一种新的结构骨架, 值得进一步研究^[149,150].

苯磺酰基修饰的衍生物**63** (图9)对黑曲霉菌(*Aspergillus niger*)和白色念珠菌(*Candida albicans*)的抑制活性均高于塞克硝唑, 其中羟基的酯化反应能够有效地保护硝基, 同时改善化合物的代谢及理化性质.

将非极性的烷基链引入到不同杂环体系中可有效调控整个化合物分子的理化性质和药代动力学性质, 增强药物生物活性^[151]. 由含6个碳原子的烷基链构成的衍生物**64** (图9)能有效抑制黄曲霉菌(*Aspergillus flavus*, MIC=0.010 $\mu\text{mol}/\text{mL}$)的生长, 抑制效率是氟康唑(MIC=0.84 $\mu\text{mol}/\text{mL}$)的84倍, 其中高疏水性的长链烷基有利于提高细胞膜的通透性和抗菌活性. 进一步研究显示, 当用咪唑取代硝基咪唑得到的化合物抗真菌活性明显下降, 说明硝基在抗真菌方面起到了关键作

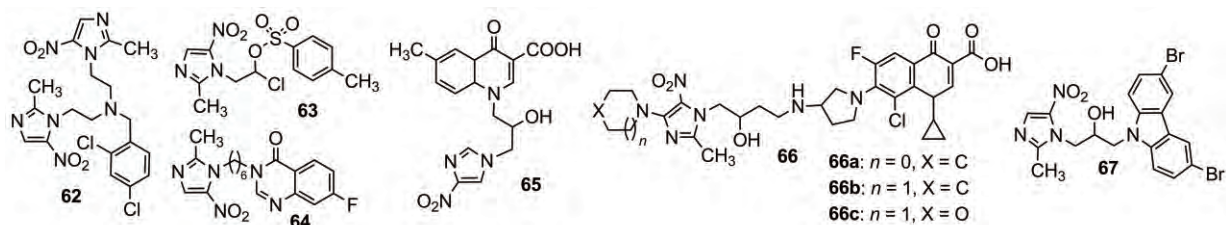


图9 N-取代硝基咪唑类抗真菌化合物62~67的结构式

Figure 9 The structures of N-substituted nitroimidazole antifungal compounds 62~67.

用^[152].

硝基咪唑喹诺酮类衍生物不仅能有效抑制细菌生长^[153], 在抗真菌方面也表现出一定的优势. 衍生物65 (图9)能抑制黄曲霉菌和酵母菌的生长(MIC=1.4 $\mu\text{g/mL}$), 效果优于氟康唑^[72]. 对化合物65进一步修饰得到衍生物66a~66c (图9), 它们能通过抑制真菌麦角甾醇的形成达到抗真菌的作用, 这类化合物对于所测试的真菌均显示出较好的抑制活性. 其中硝基咪唑4-位上环胺的引入使化合物更容易与生物体形成非共价键从而有效抑制微生物的生长^[154].

甲硝唑在抗厌氧菌领域得到了异常广泛的临床应用, 然而当用3,6-二溴咪唑修饰后的衍生物67 (图9)呈现强的抗真菌活性, 其抗烟曲霉菌的活性是氟康唑的16倍. 其作为专一的抗烟曲霉菌的特效药物值得深入开发^[88].

4.2 硝基苯并咪唑类抗真菌化合物

苯并咪唑环构筑的药物分子具有广谱抗真菌活性, 因此对苯并咪唑进行修饰得到新型抗真菌药物也成为研究的热点^[155,156]. 而硝基苯并咪唑作为一类新抗真菌化合物显示出一定的药用潜力. 这类化合物对微生物的抑制程度主要取决于取代基的性质. 2,5-二取代的苯并咪唑68 (图10)与参考药物制霉菌素(Nystatin)相比对大多数真菌都表现出良好的抑制效果, 其中对于白色念珠菌和青霉菌的MIC值均为37.5 $\mu\text{g/mL}$. 进一步研究表明, 硝基的存在对化合物的抗菌能力起到了关键作用.

用体积较大的苯环取代化合物68上的长烷基链并进行一系列修饰得到多苯基衍生物69 (图10), 它具有较大的共轭结构, 能有效抑制克柔念珠菌(*Candida kurou*)的生长(MIC=3.12 $\mu\text{g/mL}$), 其抑制活性是氟康唑的2倍. 此外, 该化合物对白色念珠菌和光滑念珠菌

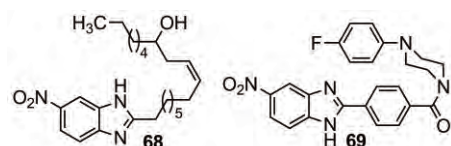


图10 硝基苯并咪唑类抗真菌化合物68~69的结构式

Figure 10 The structures of nitrobenzimidazole antifungal compounds 68 and 69.

(*Candida glabrata*)也显示出一定的抑制效果, MIC值分别为3.12和6.25 $\mu\text{g/mL}$. 对比试验表明, 6-位上的硝基取代基以及对位上的氟苯基哌嗪能显著提高化合物的抗真菌活性^[157,158].

5 硝基咪唑杂环类在抗寄生虫领域的应用

寄生虫感染被称为贫穷疾病, 多发生在不发达国家和落后地区, 由病原寄生虫包括锥形虫(*Cone worm*)、利什曼原虫(*Leishmania*)、阿米巴(*Amoeba*)、兰氏贾第鞭毛虫(*Giardia lamblia*)和阴道毛滴虫(*Trichomonas vaginalis*)等引发的疾病对人类健康和经济负担的威胁仍然相当严重^[159]. 然而现有抗寄生虫药物的滥用导致寄生虫耐药性增强, 药物副作用严重, 所以研发出高效抗寄生虫药物尤为迫切. 硝基咪唑是一类使用较早、应用广泛的高效广谱抗寄生虫药, 对其进行深入研究具有实际意义.

5.1 2-甲基-5-硝基咪唑类抗寄生虫化合物

在2-甲基-5-硝基咪唑N-1位上引入羟乙基得到的甲硝唑是第一代抗毛滴虫药物, 它可以通过阻止寄生虫的氧化还原反应进而导致虫体的氮链破坏并死亡, 具有耐受性良好、应用广泛、价格低廉的优点^[160], 但长期的临床应用使该药的不良反应发生率增高, 而且

甲硝唑味苦, 年轻患者难以接受. 地美硝唑作为驱虫剂对原虫(黑头组织滴虫、羊毛滴虫、结肠小袋虫、鞭毛虫)及各种细菌具有显著的抑制作用, 能够有效治疗火鸡黑头病及猪赤痢病. 同时, 其作为生长促进剂可以促进猪、鸡的生长及改善饲料的转化率. 吗啉硝唑(Morinidazole)在治疗过程中能很快被代谢为氮氧化物和氧化吗啉两种主要产物, 具有较高的治疗效率.

替硝唑可以用来治疗对甲硝唑产生耐药性的寄生虫, 其侧链上的乙基磺酰基能有效提高药物的半衰期, 使其在组织中能更好地分布并传递到感染部位, 有效克服甲硝唑上乙基侧链的代谢毒性并提高抗滴虫活性^[161].

在甲硝唑上引入苯基得到的苯酰甲硝唑(Metronidazole benzoate)是新一代无苦味的抗寄生虫及抗螺旋体药物, 临床用于各科防治厌氧菌感染, 如泌尿生殖系统滴虫病、肠道及肠外阿米巴病等, 具有生物利用度高、不良反应少等特点. 而抗寄生虫药物卡硝唑(Carnidazole)在治疗养殖鸽子等飞禽类毛滴虫感染方面也独具优势.

哌嗪二硫代氨基甲酸酯衍生物**70** (图11)对阴道毛滴虫的抑制活性优于替硝唑. 如果改变硝基在咪唑环上的位置(5-位换到4-位), 则会大大降低化合物的抗滴虫活性. 初步的药代动力学研究表明, 化合物**70**在动物感染模型中显示无毒且具有良好的体内分布和活性, 可以作为一种新结构分子进一步开发^[162]. 用哌啶取代哌嗪得到与化合物**70**结构类似的衍生物**71** (图11), 其对阴道毛滴虫的活性是替硝唑的3~10倍, 其中硫原子的亲核性和硫醇独特的氧化还原性质使化合物在酶催化、蛋白质折叠和氧化还原反应中表现出色^[163].

三唑环的引入有利于增强目标分子的抗寄生虫能力. 三唑类衍生物**72a** (图11)对肠道兰伯氏鞭毛虫具有较强的抑制作用, IC_{50} 值为 $0.76 \mu\text{M}$, 小于甲硝唑. 当用1-萘基取代化合物**72a**中的苯基进行抗寄生虫测试时, 发现其抗寄生虫活性($IC_{50}=0.76 \mu\text{M}$)有所降低, 因此增大取代基的共轭体系不利于强化化合物的抗寄生虫效果. 而改变吡啶与三唑的连接位置得到的化合物**72b** (图11)抗痢疾内变形虫的活性较好, IC_{50} 低至 $0.48 \mu\text{M}$, 活性强于甲硝唑^[164,165].

将三唑环引入到硝基咪唑中得到的化合物**73a~73c** (图11)对耐甲硝唑的阴道毛滴虫和蓝氏贾第鞭毛虫表现出较高的抑制活性, 三唑上的非极性苯基

取代的化合物**73a**具有较好的耐受性和宽广的抗菌谱, 而含有极性基团如吡啶基(**73b**)和噻啶环(**73c**)则会导致化合物整体的光谱活性丧失甚至没有显示出抗寄生虫活性^[166-168]. 而这一系列化合物在小鼠模型中表现出抑制疗效的同时没有显示出急性毒性.

在酰胺键连接硝基咪唑类化合物**74a~74c** (图11)中, 当化合物苯环上为甲基和甲氧基等给电子取代基时, 它们对蓝氏贾第鞭毛虫的 IC_{50} 值为 15.30 和 $11.40 \mu\text{M}$, 抑制活性高于甲硝唑($IC_{50}=17.40 \mu\text{M}$). 而苯环上为吸电子基氟取代的化合物**74c**则对阴道毛滴虫的治疗效果高于甲硝唑的15倍, 有望作为抗滴虫候选药物^[169].

5.2 2-硝基咪唑类抗寄生虫化合物

苄硝唑(Benznidazole)作为2-硝基咪唑类抗寄生虫药物, 药效优于甲硝唑, 但是具有一定的毒副作用. 通过芳甲酰基桥连的硝基咪唑衍生物**75a~75c** (图12)在巨噬细胞模型中显示出潜在的抗利什曼原虫特性, 有超葡萄糖酸锑的趋势, 有望作为候选药物. 其中芳香环所拥有的平面共轭体系能降低酰胺基团的电子云密度, 而苯基上连有的吸电子基团能使整个化合物表现出吸电子效应. 此外, 芳甲酰基也有利于结构的优化^[170].

用2-甲基-4-硝基咪唑对苄硝唑的2-硝基咪唑进行生物电子等排取代得到化合物**76** (图12), 它对阴道毛滴虫的抑制活性($IC_{50}=5.61 \mu\text{M}$)是苄硝唑($IC_{50}=18.62 \mu\text{M}$)的3倍, 且神经毒性较低^[171].

5.3 5-硝基咪唑类抗寄生虫化合物

洛硝达唑(Ronidazole)具有抗寄生虫(火鸡鞭毛虫、滴虫病)、抗熏浆菌及抗细菌作用, 对引起猪赤痢得密螺旋体非常有效. 此外, 它也是一种较好的生长促进剂, 有增重和提高饲料转化率的作用. 哌嗪连接的5-硝基咪唑**77** (图13)能显著阻止布氏锥虫(*Trypanosoma brucei*)的生长($IC_{50}=0.67 \mu\text{M}$), 具有较低的毒性和较高的水溶性, 进一步研究显示甲基和硝基能对咪唑环起到平衡电子的效应, 有利于提高药物治疗效率, 然而当用其他取代基替换硝基时, 化合物的抑制活性显著降低并显示出一定的细胞毒性, 说明硝基在抗寄生虫中起到了重要的作用^[172]. 含有共平面双杂环的5-硝基咪唑类药物Megazol的体外抗锥虫活性比传统的苄硝

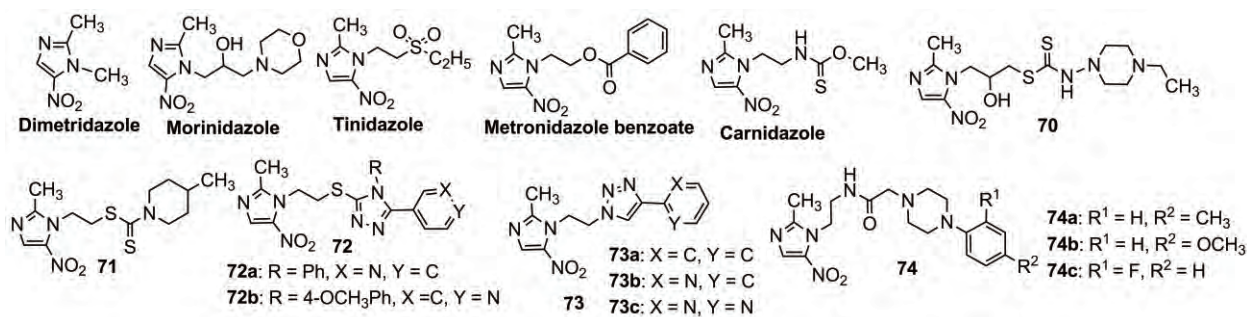


图 11 2-甲基-5-硝基咪唑类抗寄生虫化合物70~74的结构式

Figure 11 The structures of 2-methyl-5-nitroimidazole antiparasitic compounds 70~74.

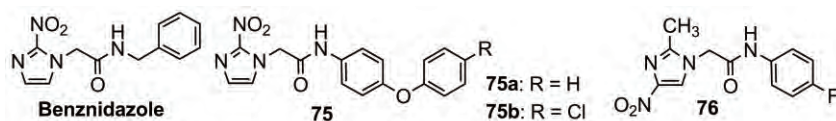


图 12 2-硝基咪唑类抗寄生虫化合物75和76的结构式

Figure 12 The structures of 2-nitroimidazole antiparasitic compounds 75 and 76.

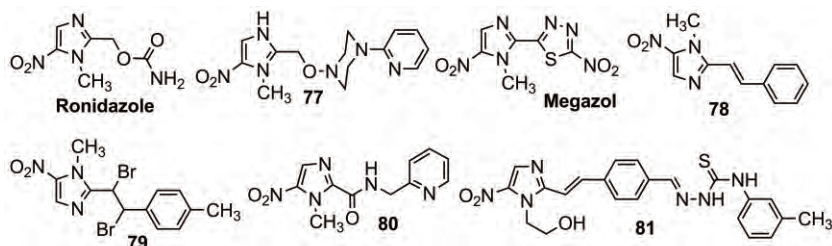


图 13 5-硝基咪唑类抗寄生虫化合物77~81的结构式

Figure 13 The structures of 5-nitroimidazole antiparasitic compounds 77~81.

唑高,但由于其致突变风险应用受到限制。

乙烯基取代的硝基咪唑**78**(图13)虽然对蓝氏贾第鞭毛虫的抑制效率不及甲硝唑,但是它的优点在于高选择性和无毒性。研究表明,苯环上体积较小的取代基如 CH_3 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 等能显著提高目标分子的抗寄生虫活性。对烯键进行双溴加成得到的化合物**79**(图13)能有效抑制蓝氏贾第鞭毛虫,90%抑制剂量(ID_{90})为 $0.40 \mu\text{M}$,抑制剂量低于甲硝唑($\text{ID}_{90}=6.20 \mu\text{M}$)^[173]。

化合物**80**(图13)对于甲硝唑敏感的和耐药的蓝氏贾第鞭毛虫均有抑制活性,半最大效应浓度(concentration for 50% of maximal effect, EC_{50})为 $1.6 \mu\text{M}$,是甲硝唑的4倍。它能与寄生虫的血浆蛋白有效结合,并在人

肝微粒体内2 h后检测代谢稳定,具有优良的药代动力学性质^[174]。其中吡啶极性基团有利于化合物的抗菌活性,而酰胺键能够与生物分子形成氢键、配位键等,在药物分子设计中发挥着重要作用^[175]。

将具有多种生物活性的缩氨基硫脲片段与甲硝唑连接得到化合物**81**(图13),抗阿米巴虫的 IC_{50} 值为 $0.56 \mu\text{M}$,硝基咪唑上的疏水性侧链提高了化合物的溶解度和膜通透性,而在氨基硫脲4-位上引入体积巨大的取代基团能大大增强其抗菌活性^[176]。

5.4 4-硝基咪唑稠环类抗寄生虫化合物

硝基咪唑稠环作为抗寄生虫药物具有良好的体内外抑制活性,具有开发前景。4-硝基咪唑噁唑类化合物

82a (图14)对于DD8细菌的 IC_{50} 值为 $0.030 \mu\text{M}$ 并在小鼠模型中有较好的体内活性, 其90%有效抑制剂量(90% effect does, ED_{90})分别为 3.70 和 25 mg/kg . 进一步研究表明, 化合物**82a**可以通过激活Th1细胞宿主保护性免疫应答而显著提高宿主免疫能力从而抑制仓鼠体内的利什曼原虫寄生虫^[177]. 化合物**82a**上的苯环分别用吡啶、吡嗪取代得到的化合物**82b**~**82c** (图14), 使化合物的水溶性提高了10~20倍, 在急性杜氏利什曼原虫 (*Leishmania donovani*)感染的小鼠模型中表现出卓越的疗效. 当苯环上的三氟甲氧基用一些极性基团如磺酰基、尿苷等取代时, 化合物的水溶度也会相应提高.

硝基咪唑类化合物**83** (图14)能够有效治疗南美锥虫病(*Chagas*)感染($IC_{50}=0.055 \mu\text{M}$, $IC_{90}=0.19 \mu\text{M}$), 但对利什曼病无治疗效果. 进一步实验显示, 它具有较高的亲脂性且代谢速度稳定, 表明这种“硫代德拉马尼”值得作为一种新型药物在治疗被高度忽视的疾病方面进一步评估^[178].

含多氮富电子共轭体系的四唑环既能作为电子供体又能作为电子受体, 可通过多种非共价键与靶细胞的活性位点结合, 大大改善药物的理化性质, 具有广泛的医药应用^[179]. 含有四唑结构的杂化体**84** (图14)能有效抑制恶性疟原虫($IC_{50}=0.16 \mu\text{M}$), 其抑制活性高于氯喹($IC_{50}=0.21 \mu\text{M}$)和伯氨喹($IC_{50}=0.64 \mu\text{M}$)^[180].

6 硝基咪唑杂环类在抗结核领域的应用

结核病(tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)引起的, 是目前世界上仅次于艾滋病(AIDS)的第二大致死感染性疾病. 但是由于治疗结核病的方案持续时间长, 过程复杂, 多药耐药和广泛耐药结核病频繁出现, 因此研发出疗效确切、治疗周期短、安全性高的抗结核新药迫在眉睫. 硝基咪唑类化合物是抗结核药物研发中具有前景的一类新品种^[181], 与传统抗结核药物相比, 这类药物具有

全新的结构和作用机制, 对结合分枝杆菌有很好的抑制效果.

6.1 硝基咪唑噁唑烷类抗结核化合物

硝基咪唑噁唑烷是一类新结构抗结核化合物, 显示出较大的潜力, 相关研究工作较多. 为克服硝基咪唑类化合物的致突变性, **85** (OPC-67683, 图15)作为候选药物得到开发, 它对敏感性和单药耐药的结核杆菌均有抑制活性, 与临床其他抗结核药之间不存在交叉耐药性和拮抗作用, 目前已进入抗结核药物临床II期研究阶段. **85**还可与利福平等其他药物联用, 可有效提高杀菌效率, 缩短疗程, 降低复发率^[182].

硝基咪唑衍生物**86** (图15)对结核分枝杆菌 $H_{37}Rv$ 的最小抑制浓度为 $0.23 \mu\text{M}$. 此外, 它还具有良好的亲油性、较高的稳定性和较低的清除率, 在微粒体中没有肝毒性, 不会造成DNA的损坏, 口服生物利用度为51.6%, 有望作为治疗结核病的临床前药^[183].

含磺酰基的衍生物**87** (图15)对细胞 $H_{37}Rv$ 的抑制活性(MIC)为 $0.37 \mu\text{g/mL}$, 并对人体肝癌细胞系HepG2没有显示毒性. 进一步研究表明, 化合物在不同的生理条件(PBS、SGF、SIF)下均显示出较好的水溶性($20 \mu\text{g/mL}$), 在大鼠肝微粒体中稳定性优良, 注射0.5 h后的剩余量依然为99.32%, 体内分布好、口服吸收率高, 在分子中引入极性和疏水基团对于改善化合物理化性质, 提高目标分子水溶性发挥了积极作用^[184].

6.2 硝基咪唑噁唑类抗结核化合物

硝基咪唑噁唑类也显示出较大的抗结核潜力. 化合物**88** (PA-824, 图16)目前已进入临床II期研究. 它在治疗MTB急性感染的小鼠模型中按每天 25 mg/kg 剂量连续口服给药10 d, 小鼠肺和脾组织中的MTB负荷减少, 在感染小鼠的治疗中表现出较强的活性. 在缺氧环境中, **88**能被结核分枝杆菌中的脱氮黄素依赖性硝基还原酶激活, 引起细菌体内致命反应性成分NO的释

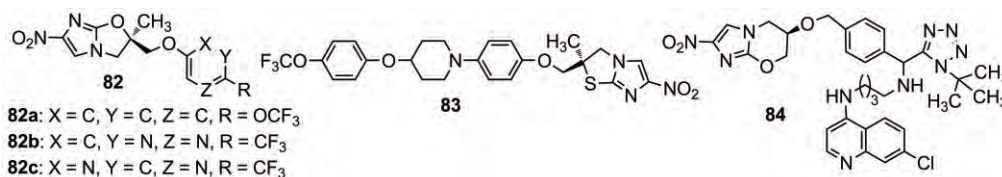


图 14 4-硝基咪唑稠环类抗寄生虫药物**82**~**84**的结构式

Figure 14 The structures of 4-nitroimidazole fused ring antiparasitic compounds **82**~**84**.

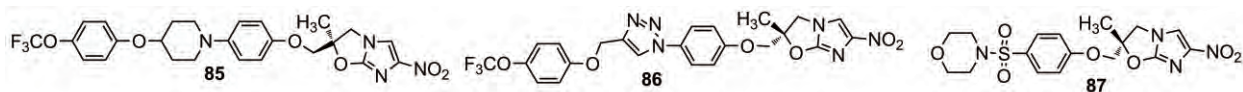


图 15 硝基咪唑噁唑烷类抗结核化合物85~87的结构式

Figure 15 The structures of nitroimidazole oxazolidine antituberculosis compounds 85-87.

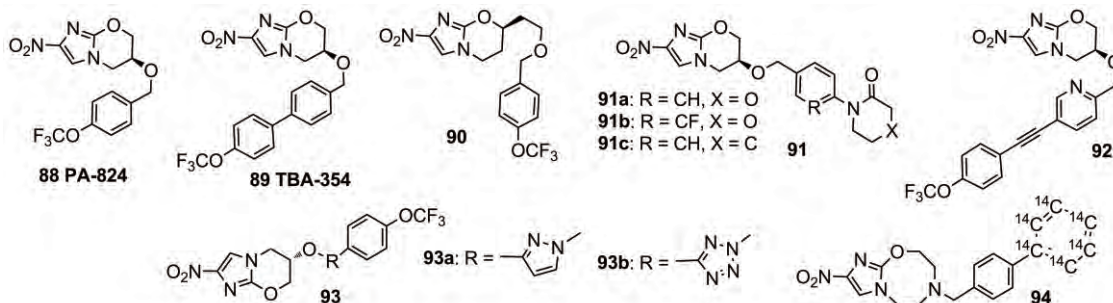


图 16 硝基咪唑噁嗪类抗结核化合物88-94的结构式

Figure 16 The structures of nitroimidazole oxazine antitubercular compounds 88-94.

放,对复制期及非复制结核杆菌具有杀菌活性.化合物89 (TBA-354,图16)是在PA-824的基础上进行结构优化的第二代具有抗结核作用的硝基咪唑类药物,除结核分枝杆菌外,89对其他大多数细菌不敏感,在体内的杀菌活性均优于PA-824,并具有生物利用度高,半衰期长等优点^[185].

对PA-824的苯基侧链修饰得到一系列衍生物90和91a~91c(图16),实验显示这类化合物的抗结核活性均优于PA-824.化合物90对结核杆菌株H₃₇Rv的最小抑制浓度为0.078 μM,是PA-824的5倍^[186].化合物中引入吗啉环得到的91a~91b使化合物的溶解度显著增加,而化合物91c中哌嗪的引入则使化合物的代谢率增加,阻碍了其进一步发展^[187].

在对化合物结构修饰的研究中发现,具有亲脂性和高极性基团的化合物在体外耐受性良好,而引入亲水性基团能够提高物质的水溶性.具有这种结构特点的化合物92(图16)的抗结核潜力是OPC-67683的24倍.在对沙门氏菌的检测中化合物92没有表现出致突变性,这从安全角度进一步证明了该化合物具有研发价值.化合物93a~93b(图16)在小鼠模型中的抗结核疗效显著,是PA-824的4~41倍,其中含吡啶的化合物93b的水溶性是PA-824的2倍^[188].

此外,用七元环对噁嗪环等排取代得到的硝基咪唑类抗结核剂94(图16)在结核杆菌感染的小鼠肺部吸

收效果显著,具有较好的抗结核疗效.但在器官中的血液清除率较低,不适合作为优良的抗结核试剂^[189].

7 硝基咪唑杂环类在抗高血压领域的应用

高血压是常见的慢性频发病,易引发多种心脑血管疾病,中老年人是主要发病群体,研制抗高血压类药物成为当代重要的课题.苯环稠合的咪唑化合物在抗高血压中起到了重要作用,苯并咪唑类作为抗高血压药应用于临床^[190,191].2-位芳香化的硝基苯并咪唑95a和95b(图17)具有血管舒张作用,并且对心血管毒副作用较小,显示出良好的抗高血压能力,苯环上的取代基电性对这种活性没有明显影响.在硝基苯并咪唑上引入联苯得到氯沙坦(Losartan)的类似物96(图17),其抗高血压效果强于氯沙坦和坎地沙坦(Candesartan),具有良好的临床应用前景^[192,193].

化合物97(图17)与血管紧张素II型1受体有较高的亲和性,具有体内AII拮抗活性及抗高血压活性,IC₅₀为1.03 μM.其硝基苯并咪唑部分可以通过结合位点与受体发生相互作用,而取代吡啶可以与L2的亲脂性口袋相互作用,硝基苯并咪唑2-位上适当长度的烷基链能使化合物与L1亲脂口袋紧密结合.化合物97可作为一种具有长期降压作用的新型有效降压药物来进行深入研究^[194].

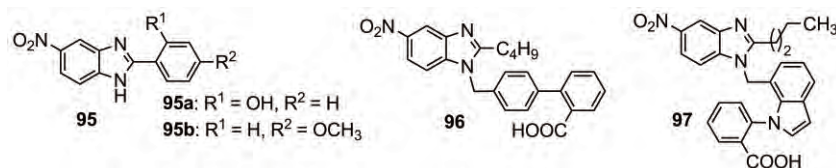


图 17 硝基咪唑类抗高血压化合物95~97的结构式

Figure 17 The structures of nitroimidazole antihypertensive compounds 95-97.

8 硝基咪唑杂环类在人工诊断剂与病理探针领域的应用

随着分子生物学技术的发展, 人工诊断剂和病理探针在细胞内外物质的监测、现代药物分析、疾病快速诊断等领域发挥着重要作用, 成为一个新兴的研究领域^[9,195].

近些年来, 通过检测细胞缺氧水平而对肿瘤细胞进行成像已成为诊断和治疗肿瘤的新方法. 硝基咪唑因其独特的结构可以选择性滞留在乏氧组织, 从而实现肿瘤乏氧程度的人工诊断^[196]. 用¹⁸F标记的米索硝唑**98** (图18)是最早用于临床的乏氧显像剂, 它对氧浓度较低的肿瘤细胞较敏感, 广泛用于诊断神经胶质瘤、头颈癌、肾肿瘤和非小细胞肺癌等疾病. 但是该药在正常组织中血液清除率较低, 并伴有一定的细胞毒性^[197]. 为了改善这些不足, 对其进行修饰, 得到了一系列新结构硝基咪唑类衍生物. 化合物**99** (图18)具有亲水性强、毒性低、在正常组织摄取率低等优势, 是一种高度稳定、实用的乏氧显像剂^[198]. 三唑环具有宽广的生物活性, 抗癌价值显著^[199], 将其引入到化合物**98**中得到三唑类硝基咪唑杂合体**100** (图18), 它对乏氧组织敏感性和特异性高于化合物**98**, 亲水性和组织清除率也略有增加, 在短时间内拥有更高的肿瘤/肌肉(T/M)信号比, 能有效缩短检测时间^[200].

含氧脂肪环存在于许多核苷类药物中, 在治疗癌症方面水溶性好、稳定性高、脂水分配系数优良. 羟基四氢呋喃与硝基咪唑杂化体**101** (图18)在携带横纹肌肉瘤R1的大鼠中肿瘤/血液(T/B)在3 h达到最大值(7.2), 有较好的生物动力学, 能够快速通过血脑屏障达到对乏氧细胞的显像^[201]. 用¹⁸F标记的糖苷类衍生物**102**、**103** (图18)将与乏氧敏感的2-硝基咪唑和活性传输分子如葡萄糖、络氨酸结合, 以促进细胞摄取, 其中呋喃糖苷**102**对小鼠和人肿瘤细胞具有缺氧敏感性, 组

织分布均匀, 代谢稳定, 不受组织中氧含量的影响, 有较好的生物动力学, 有望作为潜在的无创型缺氧显像剂. 而已糖苷类化合物**103**虽然合成产率较高, 在肿瘤细胞中有初始摄取但滞留时间短, 应用受到限制^[202].

酰胺基团替代化合物**99**硝基咪唑支链上的羟基得到依他硝唑(Etanidazole)显像剂**104** (图18), 它与乏氧细胞的结合更具特异性, 同时对组织无明显的神经毒性, 具有应用前景. 用醚键等排亚甲基得到的衍生物**105** (图18), 可以聚集在活的乏氧细胞中, 但不能被乏氧细胞如凋亡细胞摄取, 因此适用于活心肌的定量估测或者急性心肌损害的准确诊断^[203].

用¹³¹I对化合物进行标记得到葡萄糖硝基咪唑化合物**106** (图18), 具有亲脂性高、对缺氧肿瘤细胞毒性显著的优点, 同时较高的亲水性使化合物被靶细胞吸收的吸收率和在肾脏中的清除率提高, 而在血管外分布降低, 整体表现出杰出的药代动力学性质^[204]. 然而, 卤素标记的硝基咪唑类化合物均存在显像时间短、体内清除时间长且不稳定等缺点, 限制了其在临床上的应用.

超分子药物的巨大潜力使其开发成为活跃课题^[205-207]. 为了克服卤素标记的乏氧显像剂的缺陷, 硝基咪唑金属超分子络合物类乏氧显像逐渐成为研究热点. 硝基咪唑与金属铜离子配位得到的络合物能够选择性滞留于乏氧细胞, 具有较高的细胞摄取量和更快的组织清除率. 对比研究发现, 含单硝基咪唑的金属络合物**107** (图18)在乏氧细胞中的肿瘤摄取率较低, 利用价值不高. 而双硝基咪唑络合物**108** (图18)标记效率高, 稳定性强, 具有较好的体外缺氧聚集率、较长的半衰期和缺氧特异性^[208].

金属镓(Ga)是广泛用于配位化学的放射性元素, 它在不同的pH范围内能进行快速标记^[209]. 金属⁶⁸Ga标记的三硝基咪唑类配体**109** (图18)与生物受体的相互作用较强, 并且在乏氧细胞中有更多积累, 注射1 h后乏氧细胞标准摄取值为0.59, 高于正常细胞^[210]. 硝基

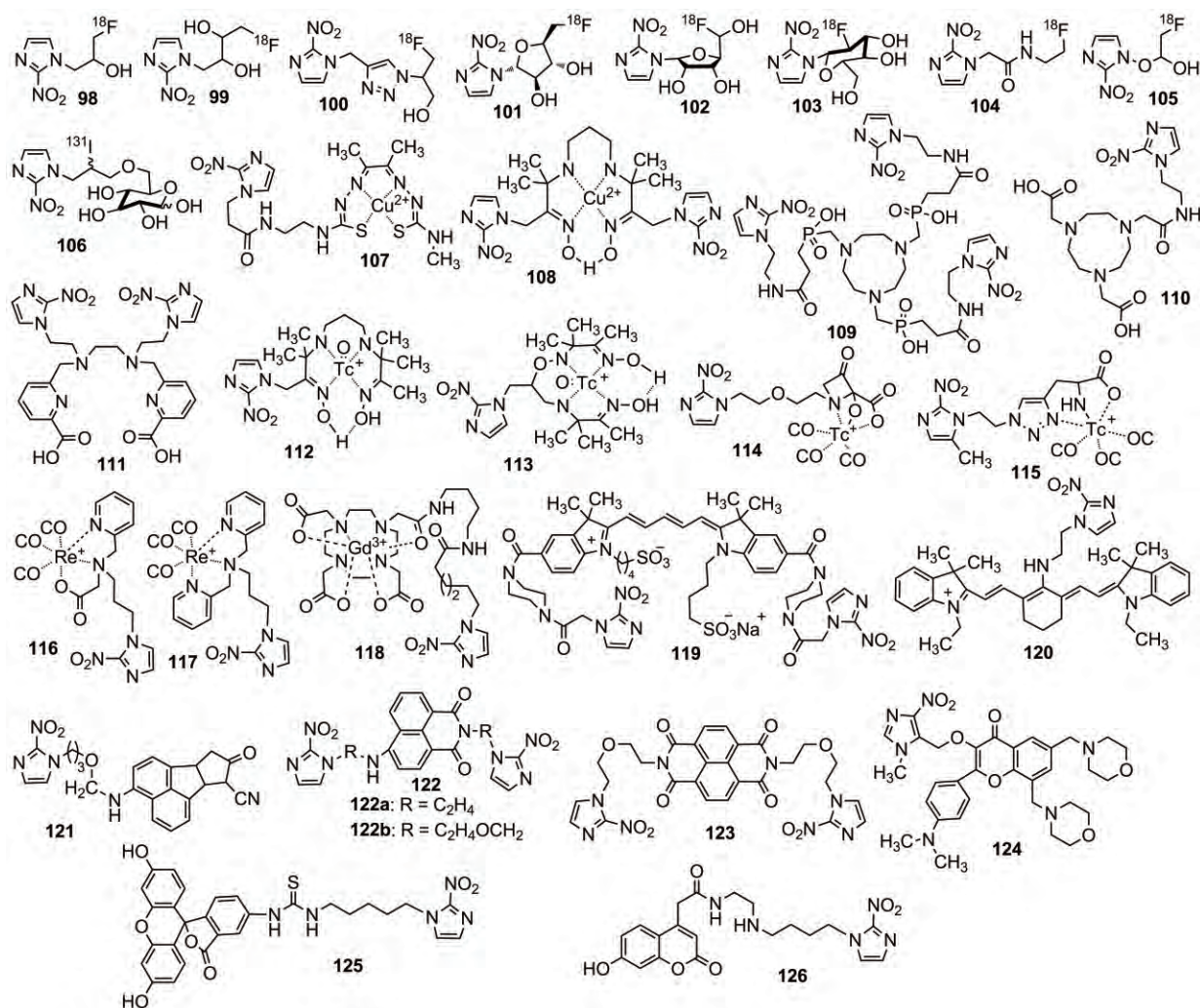


图 18 硝基咪唑类人工诊断剂与病理探针98~126的结构式

Figure 18 The structures of nitroimidazole artificial diagnostic agents and pathological probes 98–126.

咪唑**110** (图18)也是由 ^{68}Ga 标记得到的双功能螯合剂,具有较高的热力学稳定性、相对较短的半衰期以及较高的缺氧吸收率,能以高亲和力在肿瘤细胞中积累,而双吡啶硝基咪唑配体**111** (图18)的 ^{68}Ga 标记得到一种适合体内使用的动力学惰性络合物,它能够成功地在肿瘤细胞的缺氧核心区域成像,其中吡啶会影响金属的配位和化合物的稳定性^[211]。

金属锝(Tc)具有特殊的金属特性,与其进行螯合配位需要含较多杂原子结合位点的化合物^[212]。硝基咪唑衍生物**112** (图18)作为第一代显影剂,能浓集于乏氧的心肌、脑和肿瘤中,在注射4~8 h后的T/M分布比为3.50~4.50,但稳定性低,血液清除较慢,肝脏摄取量

高,故应用受到限制。将丙烯桥上的亚甲基替换为氧原子得到的化合物**113** (图18)是第二代乏氧细胞显影剂。其中2-硝基咪唑从连接基团的1-位变为6-位,使配合物在细胞培养介质中更稳定,亲水性更好,在小鼠性能测试中显示出良好的血液清除率和较高的T/B比,具有巨大的开发前景^[213]。

放射性药物分子结构中的三羰基锝骨架稳定性高,对于改善药物的生物化学性质有重要作用。三羰基锝标记的化合物**114**和**115** (图18)在乏氧细胞中的摄取量是常氧细胞的2.2倍,在动物模型中注射2 h后T/B为1.86, T/M为3.11,表现出较低的血浆蛋白结合率。其中化合物**114**中醚键功能团有利于提高肝脏清除率^[214]。

金属铼(Re)在医学显像中也有重要的作用, 为癌症的发现、诊断和治疗做出了重要贡献. 铼标记的硝基咪唑化合物**116**和**117** (图18)在人血浆中较稳定, 具有一定的亲水性和细胞通透性, 适用于肿瘤显像诊断^[215]. 顺磁性金属钆(Gd)离子较其他金属具有更多的未成对电子和更大的有效磁矩, 是临床上主要的小分子显像剂. 它与合适的有机配体螯合形成稳定的Gd(III)配合物会大大降低Gd的毒性, 且标记过程简单方便. 钆螯合物**118** (图18)在注射后能有效分布在大鼠前列腺癌组织区域, 并能够从周围肌肉组织中完全清除, 这种良好的体内动力学性质和生物分布使其具有优异的肿瘤低氧靶向显像性能, 对癌症的治疗有深远影响^[216].

将硝基咪唑引入到荧光骨架构建新型硝基咪唑类荧光探针已成为一项活跃的研究方向^[217]. 以具有荧光特性的花菁染料与硝基咪唑连接得到高选择性的荧光探针**119**和**120** (图18), 当探针中的硝基在硝基还原酶和辅酶作用下被还原, 大共轭体系的花菁染料被断裂, 就会发出强烈的荧光, 借助于激光共聚焦成像技术, 实现细胞内分子氧的“实时在线可视化”检测. 这种以花菁染料为荧光基团的化合物对硝基还原酶显示出优异的选择性, 荧光量子产率高, 在细胞乏氧检测中得到了广泛应用^[218,219].

荧光探针**121** (图18)发射的荧光强度对O₂浓度十分敏感, 会与活细胞内的溶解氧作用后生成强荧光物质, 可用于标记固体肿瘤中的乏氧细胞, 并且可生物降解, 是一种长波荧光标记物. 通过荧光梯度扫描对中国大仓鼠V79379A细胞进行体外试验发现, 化合物**121**对细胞含氧-乏氧的荧光效果明显.

将硝基咪唑和萘酰亚胺连接设计合成了一类比率型荧光探针**122a~122b**和**123** (图18). 在乏氧条件下, 硝基还原酶将探针转化成具有较强绿色荧光的化合物, 可以在体外细胞中进行荧光扫描检测乏氧细胞. 化合物**122a~122b**和**123**在乏氧细胞与有氧细胞的荧光强度比分别为20和2.5, 这类化合物有可能作为乏氧探针用于体内实体瘤的早期诊断^[220].

3-羟基黄酮衍生物是一类应用比较广泛的荧光染料, 具有斯托克斯位移(Stoke's shift)大、对光稳定等光学特性. 羟基黄酮类荧光探针**124** (图18)具有独特的“开-关”特性, 硝基咪唑可以作为触发剂来检测生物体内的硝基还原酶水平并发出相应信号. 在缺氧的情

况下, 化合物**124**会自动打开并释放羟基黄酮荧光分子, 达到检测乏氧的目的. 化合物结构中两个咪唑环的引入有利于增加探针的水溶性^[221].

异硫氰酸荧光素探针**125** (图18)旨在鉴定活体组织中的乏氧细胞, 实验显示它能在缺氧的R28小鼠视网膜神经元中显示出强的荧光性, 且没有明显毒性, 有希望发展为临床分子探针^[222].

香豆素类化合物是由苯环稠合的吡喃酮类富电子共轭体系, 具有良好的电荷传输性能和发光特性, 广泛用于构建多种功能分子并用于生物诊断和荧光探针, 硝基咪唑与香豆素连接构筑的共轭荧光分子**126** (图18)能有效抑制酪蛋白酶2 α , 其中香豆素7-位上的供电子基团能够增加化合物的荧光性, 延长化合物在缺氧细胞中的滞留时间^[223].

9 硝基咪唑杂环的其他研究与应用

硝基咪唑类化合物不仅在药物、人工诊断剂与病理探针等方面有广泛的应用, 还被发现在气体吸附分离、催化化学反应、气敏传感等方面有巨大的潜力. 金属有机多孔骨架结构(metal organic framework, MOF)是由金属离子与有机配体构筑的拥有周期性骨架结构的一种有机-无机杂化材料^[224,225]. 沸石咪唑骨架(zeolitic imidazolate framework, ZIF)是MOF材料的一个分支, 它是由二价过渡金属Zn、Cd或Ni与咪唑及其衍生物络合而成的具有多孔结构的超分子配位聚合物, 由于金属离子和咪唑间的强相互作用, ZIF具有良好的化学稳定性和热稳定性^[226,227].

沸石咪唑骨架**127** (ZIF-108, 图19)是一种光敏材料, 由于硝基的给电子效应使ZIF-108稳定性较低, 更适合作为后续金属替代的母体材料, 在光照射下二硝基咪唑配体可以有效释放NO, 可应用于生物信号传导. 此外, 化合物的高比表面积和高孔隙率对CO₂有较强的亲和力, 可以吸收CO₂而应用于膜分离^[228].

具有GME拓扑结构的骨架**128** (ZIF-68, 图19)是由一个2-硝基咪唑和一个苯并咪唑与一个锌簇组成, 具有优异的化学稳定性和热稳定性, 以及较强的CO₂吸附能力. 该化合物适用于催化CO₂的环加成反应, 在反应过程中非常稳定, 而且循环使用后催化活性基本不变^[229,230].

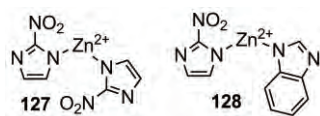


图 19 其他研究与应用的硝基咪唑杂环127和128的结构式
Figure 19 The structures of nitroimidazole heterocycles 127 and 128 for other researches and applications.

10 总结与展望

综上所述, 硝基咪唑类杂环化合物呈现出广泛的应用潜力. 尤其作为药物在抗癌、抗细菌、抗寄生虫等领域已广泛应用于治疗人、禽类等多种疾病, 在抗真菌、抗结核、抗高血压、人工诊断剂与病理探针、含能材料、超分子基体等诸多领域表现出广泛的应用优势, 已取得了许多重要成果, 受到国内外的广泛关注. 随着对该类化合物的深入研究与开发, 硝基咪唑类杂环必将为人类社会进步做出更大贡献. 近期对硝基咪唑的研发或许在下列方面表现出优势和发展前景:

(1) 在药物领域. 硝基咪唑衍生物已表现出作为医药、禽药等的多药用潜力必将鼓励更多的科研工作者致力于硝基咪唑的结构修饰, 开发硝基咪唑类化合物的全方位药用价值, 如抗癌、抗细菌、抗真菌、抗寄生虫、消炎镇痛、抗病毒、抗惊厥、抗青光眼、抗糖尿病、抗结核、抗癫痫及相关神经性疾病和利尿

药, 不仅作为医药处理人类多种疾病, 而且作为动物药广泛用于禽类等的防治. 硝基咪唑杂环作为药物已显示出巨大的开发价值和宽广的潜力, 该领域在不久的将来有望成为硝基咪唑杂环的应用研发最为重要的研究方向之一.

(2) 在人工诊断剂和病理探针领域. 硝基咪唑自身特殊的结构赋予了其在生物化学领域的巨大潜力, 将硝基咪唑引入到荧光骨架构建的新型硝基咪唑类荧光探针具有良好的生物相容性和较高的水溶性、较低的细胞毒性, 已初步在检测、分析和诊断方面显示出应用前景. 尤其硝基咪唑与金属离子形成的金属超分子络合物已有众多用于肿瘤的临床诊断. 其良好的应用前景必将吸引更多的努力开发其实际应用, 因此硝基咪唑类化合物作为人工诊断剂和病理探针的研究将有望成为未来十分活跃的研究领域.

此外, 硝基咪唑的硝基和芳香咪唑环等功能基团易通过配位键、氢键、离子偶极、阳离子- π 、 π - π 堆积、疏水效应以及范德华力等非共价键力形成超分子聚集体. 这种特殊结构为以硝基咪唑为基体的超分子形成提供了天然资源, 可通过超分子组装得到组织有序、功能独特、结构奇异、性质稳定的聚集体, 作为催化剂、气体吸附分离剂、气敏传感剂等特殊材料能够满足多种需求, 相关研究已显示出应用前景. 该领域研究必将吸引更多科学工作者的关注, 未来研究将更加活跃.

参考文献

- Zhang L, Peng XM, Damu GLV, Geng RX, Zhou CH. *Med Res Rev*, 2014, 34: 340-437
- Repenko T, Rix A, Ludwanowski S, Go D, Kiessling F, Lederle W, Kuehne AJC. *Nat Commun*, 2017, 8: 470
- Iaroshenko VO, Gevorgyan A, Mkrtchyan S, Arakelyan K, Grigoryan T, Yedoyan J, Villingner A, Langer P. *J Org Chem*, 2015, 80: 2103-2119
- Roy MMD, Rivard E. *Acc Chem Res*, 2017, 50: 2017-2025
- Zhang HZ, Gan LL, Wang H, Zhou CH. *Mini-Rev Med Chem*, 2017, 17: 122-166
- Azam A, Peerzada MN, Ahmad K. *Front Microbiol*, 2015, 6: 1183
- Leitsch D, Kolarich D, Binder M, Stadlmann J, Altmann F, Duchêne M. *Mol Microbiol*, 2009, 72: 518-536
- Sackton KL, Dimova N, Zeng X, Tian W, Zhang M, Sackton TB, Meaders J, Pfaff KL, Sigoillot F, Yu H, Luo X, King RW. *Nature*, 2014, 514: 646-649
- Edgar LJ, Vellanki RN, Halupa A, Hedley D, Wouters BG, Nitz M. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 11473-11477
- Dey C, Banerjee R. *Chem Commun*, 2013, 49: 6617-6619
- Ang CW, Jarrad AM, Cooper MA, Blaskovich MAT. *J Med Chem*, 2017, 60: 7636-7657
- Mitchell MJ, Jain RK, Langer R. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 659-675
- Pesonen S, Kangasniemi L, Hemminki A. *Mol Pharm*, 2011, 8: 12-28
- Firuzi O, Javidnia K, Mansourabadi E, Saso L, Mehdipour AR, Miri R. *Arch Pharm Res*, 2013, 36: 1392-1402

- 15 Zhou C. *General Medicinal Chemistry*. Beijing: Science Press, 2014 (in Chinese) [周成合. 基础药物化学. 北京: 科学出版社, 2014]
- 16 Madeo F, Eisenberg T, Pietrococola F, Kroemer G. *Science*, 2018, 359: eaan2788
- 17 Bonnet M, Hong CR, Wong WW, Liew LP, Shome A, Wang J, Gu Y, Stevenson RJ, Qi W, Anderson RF, Pruijn FB, Wilson WR, Jamieson SMF, Hicks KO, Hay MP. *J Med Chem*, 2018, 61: 1241–1254
- 18 Cai Y, Chen Z, Zhao F, Chen J. *Chin J New Drugs*, 2003, 12: 249–253 (in Chinese) [蔡芸, 陈志龙, 赵芳, 陈静. 中国新药杂志, 2003, 12: 249–253]
- 19 Cai J, Li S, Zhou C, Gan L, Wu J. *Chin J New Drugs*, 2009, 18: 598–608 (in Chinese) [蔡佳利, 李硕, 周成合, 甘淋玲, 吴俊. 中国新药杂志, 2009, 18: 598–608]
- 20 Tanabe K, Kojima R, Hatta H, Nishimoto S. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14: 2633–2635
- 21 Jin CZ, Nagasawa H, Shimamura M, Uto Y, Inayama S, Takeuchi Y, Kirk KL, Hori H. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12: 4917–4927
- 22 Li X, Liang J, Guan Z, Xu Z, Peng J. *Pract J Cancer*, 2013, 28: 114–117 (in Chinese) [李响, 梁健刚, 关中, 徐志坚, 彭解人. 实用癌症杂志, 2013, 28: 114–117]
- 23 Bonnet M, Hong CR, Gu Y, Anderson RF, Wilson WR, Pruijn FB, Wang J, Hicks KO, Hay MP. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22: 2123–2132
- 24 Zhuang Y, Zhou C, Wang Y, Li D. *Chin Pharm J*, 2008, 43: 1281–1287 (in Chinese) [庄雅云, 周成合, 王渝芳, 李东红. 中国药学杂志, 2008, 43: 1281–1287]
- 25 Tang Y, Zhang J, Zhang S, Geng R, Zhou C. *Chin J Chem*, 2012, 30: 1831–1840
- 26 Valderrama-Negrón AC, Alves WA, Cruz ÁS, Rogero SO, de Oliveira Silva D. *Inorg Chim Acta*, 2011, 367: 85–92
- 27 Yu K, Liu J, Zhou C, Diao J, Xu T, Li D. *Chin J Med Chem*, 2008, 18: 414–419 (in Chinese) [于克贵, 刘建仓, 周成合, 刁俊林, 胥婷, 李东红. 中国药物化学杂志, 2008, 18: 414–419]
- 28 Lee RJ, Marais R. *Nature*, 2017, 550: 192–193
- 29 Wei H, Li D, Yang X, Shang H, Fan S, Li Y, Song D. *Molecules*, 2016, 21: 1693
- 30 Cheng W, Zhu S, Ma X, Qiu N, Peng P, Sheng R, Hu Y. *Eur J Med Chem*, 2015, 89: 826–834
- 31 Gong HH, Baathulaa K, Lv JS, Cai GX, Zhou CH. *Med Chem Commun*, 2016, 7: 924–931
- 32 Makawana JA, Sangani CB, Lin L, Zhu HL. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 1734–1736
- 33 Makawana JA, Sun J, Zhu HL. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23: 6264–6268
- 34 Luo Y, Li Y, Qiu KM, Lu X, Fu J, Zhu HL. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19: 6069–6076
- 35 Yan Z, Liu A, Huang M, Liu M, Pei H, Huang L, Yi H, Liu W, Hu A. *Eur J Med Chem*, 2018, 149: 170–181
- 36 Tao XX, Duan YT, Chen LW, Tang DJ, Yang MR, Wang PF, Xu C, Zhu HL. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26: 677–683
- 37 Karnthaler-Benbakka C, Groza D, Koblmüller B, Terenzi A, Holste K, Haider M, Baier D, Berger W, Heffeter P, Kowol CR, Keppler BK. *ChemMedChem*, 2016, 11: 2410–2421
- 38 Liapis V, Zinonos I, Labrinidis A, Hay S, Ponomarev V, Panagopoulos V, Zysk A, DeNichilo M, Ingman W, Atkins GJ, Findlay DM, Zannettino ACW, Evdokiou A. *Cancer Med*, 2016, 5: 534–545
- 39 Duan JX, Jiao H, Kaizerman J, Stanton T, Evans JW, Lan L, Lorente G, Banica M, Jung D, Wang J, Ma H, Li X, Yang Z, Hoffman RM, Ammons WS, Hart CP, Matteucci M. *J Med Chem*, 2008, 51: 2412–2420
- 40 Harvey AL. *Drug Discov Today*, 2008, 13: 894–901
- 41 Jin C, Wen S, Zhang Q, Zhu Q, Yu J, Lu W. *ACS Med Chem Lett*, 2017, 8: 762–765
- 42 Ikeda Y, Hisano H, Nishikawa Y, Nagasaki Y. *Mol Pharm*, 2016, 13: 2283–2289
- 43 Shang H, Chen H, Zhao D, Tang X, Liu Y, Pan L, Cheng M. *Arch Pharm Pharm Med Chem*, 2012, 345: 43–48
- 44 Rami M, Dubois L, Parvathaneni NK, Alterio V, van Kuijk SJA, Monti SM, Lambin P, De Simone G, Supuran CT, Winum JY. *J Med Chem*, 2013, 56: 8512–8520
- 45 Yao YF, Wang ZC, Wu SY, Li QF, Yu C, Liang XY, Lv PC, Duan YT, Zhu HL. *Biochem Pharmacol*, 2017, 137: 10–28
- 46 Cao D, Liu Y, Yan W, Wang C, Bai P, Wang T, Tang M, Wang X, Yang Z, Ma B, Ma L, Lei L, Wang F, Xu B, Zhou Y, Yang T, Chen L. *J Med Chem*, 2016, 59: 5721–5739
- 47 Duan YT, Sang YL, Makawana JA, Teraiya SB, Yao YF, Tang DJ, Tao XX, Zhu HL. *Eur J Med Chem*, 2014, 85: 341–351
- 48 Duan YT, Yao YF, Tang DJ, Thumar N, Teraiya SB, Makawana JA, Sang YL, Wang ZC, Tao XX, Jiang AQ, Zhu HL. *RSC Adv*, 2014, 4: 20382–20392

- 49 Duan YT, Yao YF, Huang W, Makawana JA, Teraiya SB, Thumar NJ, Tang DJ, Tao XX, Wang ZC, Jiang AQ, Zhu HL. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22: 2947–2954
- 50 Mazuryk O, Suzenet F, Kieda C, Brindell M. *Metallomics*, 2015, 7: 553–566
- 51 Cheng Y, Wang H, Dinesh A, Zhou C. *Chin J Org Chem*, 2016, 36: 1–42 (in Chinese) [程宇, 王辉, Dinesh A, 周成合. 有机化学, 2016, 36: 1–42]
- 52 Błaszczak-Świątkiewicz K, Olszewska P, Mikiciuk-Olasik E. *Acta Biochim Pol*, 2013, 60: 427–433
- 53 Albada B, Metzler-Nolte N. *Acc Chem Res*, 2017, 50: 2510–2518
- 54 Cui SF, Ren Y, Zhang SL, Peng XM, Damu GLV, Geng RX, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23: 3267–3272
- 55 Peng XM, Cai GX, Zhou CH. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13: 1963–2010
- 56 Gao WW, Gopala L, Bheemanaboina RRY, Zhang GB, Li S, Zhou CH. *Eur J Med Chem*, 2018, 146: 15–37
- 57 Li D, Bheemanaboina RRY, Battini N, Tangadanchu VKR, Fang XF, Zhou CH. *MedChemComm*, 2018, 9: 1529–1537
- 58 Gao WW, Rasheed S, Tangadanchu VKR, Sun Y, Peng XM, Cheng Y, Zhang FX, Lin JM, Zhou CH. *Sci China Chem*, 2017, 60: 769–785
- 59 Maddili SK, Li ZZ, Kannekanti VK, Bheemanaboina RRY, Tuniki B, Tangadanchu VKR, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28: 2426–2431
- 60 Anthwal A, Rawat DS, Rawat MSM. *Res J Chem Sci*, 2013, 3: 104–113
- 61 Li Y, Liu Y, Liu J, Liu J, Tang H, Cao C, Zhao D, Ding Y. *Sci Rep*, 2015, 5: 7699
- 62 Rawat S, Warade S, Lahoti S. *Curr Pharm Res*, 2010, 1: 60–69
- 63 Peng XM, Damu GLV, Zhou H. *Curr Pharm Des*, 2013, 19: 3884–3930
- 64 Peng XM, Kumar KV, Damu GLV, Zhou CH. *Sci China Chem*, 2016, 59: 878–894
- 65 Damu GLV, Cui SF, Peng XM, Wen QM, Cai GX, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 3605–3608
- 66 Cao Q, Wang H, Tangadanchu VKR, Gopala L, Zhou C. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 844–858 (in Chinese) [曹泉诚, 王辉, Tangadanchu VKR, Gopala L, 周成合. 中国科学: 化学, 2017, 47: 844–858]
- 67 Peng XM, Peng LP, Li S, Avula SR, Kannekanti VK, Zhang SL, Tam KY, Zhou CH. *Future Med Chem*, 2016, 8: 1927–1940
- 68 Cui SF, Addla D, Zhou CH. *J Med Chem*, 2016, 59: 4488–4510
- 69 Cheng Y, Avula SR, Gao WW, Addla D, Tangadanchu VKR, Zhang L, Lin JM, Zhou CH. *Eur J Med Chem*, 2016, 124: 935–945
- 70 Zhang L, Addla D, Ponmani J, Wang A, Xie D, Wang YN, Zhang SL, Geng RX, Cai GX, Li S, Zhou CH. *Eur J Med Chem*, 2016, 111: 160–182
- 71 Gao WW, Zhou CH. *Future Med Chem*, 2017, 9: 1461–1464
- 72 Cui SF, Peng LP, Zhang HZ, Rasheed S, Vijaya Kumar K, Zhou CH. *Eur J Med Chem*, 2014, 86: 318–334
- 73 Li Q, Xing J, Cheng H, Wang H, Wang J, Wang S, Zhou J, Zhang H. *Chem Biol Drug Des*, 2015, 85: 79–90
- 74 Zhang L, Kumar KV, Rasheed S, Geng RX, Zhou CH. *Chem Biol Drug Des*, 2015, 86: 648–655
- 75 Banerjee S, Veale EB, Phelan CM, Murphy SA, Tocci GM, Gillespie LJ, Frimannsson DO, Kelly JM, Gunnlaugsson T. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 1601–1618
- 76 Gong HH, Addla D, Lv JS, Zhou CH. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16: 3303–3364
- 77 Luo YL, Baathulaa K, Kannekanti VK, Zhou CH, Cai GX. *Sci China Chem*, 2015, 58: 483–494
- 78 Zhang YY, Mi JL, Zhou CH, Zhou XD. *Eur J Med Chem*, 2011, 46: 4391–4402
- 79 Damu GLV, Wang QP, Zhang HZ, Zhang YY, Lv JS, Zhou CH. *Sci China Chem*, 2013, 56: 952–969
- 80 Lv JS, Peng XM, Kishore B, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 308–313
- 81 Gopikrishna P, Meher N, Iyer PK. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 12081–12111
- 82 Kang J, Tangadanchu VKR, Gopala L, Gao WW, Cheng Y, Liu HB, Geng RX, Li S, Zhou CH. *Chin Chem Lett*, 2017, 28: 1369–1374
- 83 Kang J, Gopala L, Reddy Tangadanchu VK, Gao WW, Zhou CH. *Future Med Chem*, 2018, 10: 711–724
- 84 Zhang F, Zhou C, Yan J. *Chin J Org Chem*, 2010, 30, 783–796 (in Chinese) [张飞飞, 周成合, 颜建平. 有机化学, 2010, 30: 783–796]
- 85 Głuszyńska A. *Eur J Med Chem*, 2015, 94: 405–426
- 86 Li L, Chen Z, Zhang X, Jia Y. *Chem Rev*, 2018, 118: 3752–3832
- 87 Zhang Y, Tangadanchu VKR, Bheemanaboina RRY, Cheng Y, Zhou CH. *Eur J Med Chem*, 2018, 155: 579–589
- 88 Zhang Y, Tangadanchu VKR, Cheng Y, Yang RG, Lin JM, Zhou CH. *ACS Med Chem Lett*, 2018, 9: 244–249
- 89 Li ZZ, Gopala L, Tangadanchu VKR, Gao WW, Zhou CH. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25: 6511–6522

- 90 Wang ZC, Duan YT, Qin YJ, Wang PF, Luo Y, Wen Q, Yang YA, Sun J, Hu Y, Sang YL, Zhu HL. *Eur J Med Chem*, 2013, 65: 456–463
- 91 Cai J, Lu Y, Gan L, Zhang Y, Zhou C. *Chin J Antibiot*, 2009, 34: 454–462 (in Chinese) [蔡佳利, 卢一卉, 甘淋玲, 张奕奕, 周成合. 中国抗生素杂志, 2009, 34: 454–462]
- 92 Gan L, Cai J, Zhou C. *Chin Pharm J*, 2009, 44: 1361–1367 (in Chinese) [甘淋玲, 蔡佳利, 周成合. 中国药学杂志, 2009, 44: 1361–1367]
- 93 Wang SF, Yin Y, Qiao F, Wu X, Sha S, Zhang L, Zhu HL. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22: 2409–2415
- 94 Varshney V, Mishra NN, Shukla PK, Sahu DP. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 661–666
- 95 Jeyakkumar P, Liu HB, Gopala L, Cheng Y, Peng XM, Geng RX, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27: 1737–1743
- 96 Wen SQ, Jeyakkumar P, Avula SR, Zhang L, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26: 2768–2773
- 97 Zhang SL, Chang JJ, Damu GLV, Fang B, Zhou XD, Geng RX, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23: 1008–1012
- 98 Zhang L, Chang JJ, Zhang SL, Damu GLV, Geng RX, Zhou CH. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 4158–4169
- 99 Yu K, Zhou C, Li D. *Chin Pharm J*, 2008, 43: 481–488 (in Chinese) [于克贵, 周成合, 李东红. 中国药学杂志, 2008, 43: 481–488]
- 100 Zhou CH, Zhang YY, Yan CY, Wan K, Gan LL, Shi Y. *Anti-Cancer Agents Med Chem*, 2010, 10: 371–395
- 101 Dingsdag SA, Yap BCM, Hunter N, Crossley MJ. *Org Biomol Chem*, 2015, 13: 98–109
- 102 Guo X, Facchetti A, Marks TJ. *Chem Rev*, 2014, 114: 8943–9021
- 103 Wang X, Wang X, Geng R, Zhou C. *Chin J New Drugs*, 2010, 19: 2050–2059 (in Chinese) [王小玲, 王宪龙, 耿蓉霞, 周成合. 中国新药杂志, 2010, 19: 2050–2059]
- 104 Li Y, Zhao CP, Ma HP, Zhao MY, Xue YR, Wang XM, Zhu HL. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 3120–3126
- 105 Sangani CB, Makwana JA, Duan YT, Tarpada UP, Patel YS, Patel KB, Dave VN, Zhu HL. *Res Chem Intermed*, 2015, 41: 10137–10149
- 106 Zhang FF, Gan LL, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20: 1881–1884
- 107 Addla D, Wen SQ, Gao WW, Maddili SK, Zhang L, Zhou CH. *Med Chem Commun*, 2016, 7: 1988–1994
- 108 Gu W, Qiao C, Wang SF, Hao Y, Miao TT. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 328–331
- 109 Yendapally R, Hurdle JG, Carson EI, Lee RB, Lee RE. *J Med Chem*, 2008, 51: 1487–1491
- 110 Cherian PT, Wu X, Yang L, Scarborough JS, Singh AP, Alam ZA, Lee RE, Hurdle JG. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70: 3061–3069
- 111 Wei J, Wang Y, Wang X, Zhou C, Ji Q. *Chin Pharm J*, 2011, 46: 481–485 (in Chinese) [魏金建, 王艳, 王宪龙, 周成合, 吉庆刚. 中国药学杂志, 2011, 46: 481–485]
- 112 Yin BT, Yan CY, Peng XM, Zhang SL, Rasheed S, Geng RX, Zhou CH. *Eur J Med Chem*, 2014, 71: 148–159
- 113 Shi Y, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21: 956–960
- 114 Beena, Kumar N, Rohilla RK, Roy N, Rawat DS. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19: 1396–1398
- 115 Mao WJ, Lv PC, Shi L, Li HQ, Zhu HL. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17: 7531–7536
- 116 Atia AJK. *Molecules*, 2009, 14: 2431–2446
- 117 Wu YB, Xie D, Zang ZL, Zhou CH, Cai GX. *Chem Commun*, 2018, 54: 4437–4440
- 118 Duan YT, Wang ZC, Sang YL, Tao XX, Teraiya SB, Wang PF, Wen Q, Zhou XJ, Ding L, Yang YH, Zhu HL. *Eur J Med Chem*, 2014, 76: 387–396
- 119 Ashok Kumar T, Kishore Babu PN, Rama Devi B. *Med Chem Res*, 2015, 24: 1351–1364
- 120 Cui S, Wang Y, Lv J, Damu G, Zhou C. *Sci Sin Chim*, 2012, 42: 1105–1131 (in Chinese) [崔胜峰, 王艳, 吕敬松, Damu GL, 周成合. 中国科学: 化学, 2012, 42: 1105–1131]
- 121 Seed A. *Chem Soc Rev*, 2007, 36: 2046–2069
- 122 Chen YY, Gopala L, Bheemanaboina RRY, Liu HB, Cheng Y, Geng RX, Zhou CH. *ACS Med Chem Lett*, 2017, 8: 1331–1335
- 123 Cui S, Zhou C, Geng R. *Chin J Biochem Pharm*, 2012, 33: 311–315 (in Chinese) [崔胜峰, 周成合, 耿蓉霞, 吉庆刚. 中国生化药物杂志, 2012, 33: 311–315]
- 124 Hosseinzadeh N, Hasani M, Foroumadi A, Nadri H, Emami S, Samadi N, Faramarzi MA, Saniee P, Siavoshi F, Abadian N, Mahmoudjanlou Y, Sakhteman A, Moradi A, Shafiee A. *Med Chem Res*, 2013, 22: 2293–2302
- 125 Zhang GB, Maddili SK, Tangadanchu VKR, Gopala L, Gao WW, Cai GX, Zhou CH. *Sci China Chem*, 2018, 61: 557–568
- 126 Zhang HZ, Zhao ZL, Zhou CH. *Eur J Med Chem*, 2018, 144: 444–492
- 127 Zhang H, Zhou C, Geng R, Ji Q. *Chin J Org Chem*, 2011, 31: 1963–1976 (in Chinese) [张慧珍, 周成合, 耿蓉霞, 吉庆刚. 有机化学, 2011, 31: 1963–1976]

- 128 Khalaj A, Nakhjiri M, Negahbani AS, Samadzadeh M, Firoozpour L, Rajabalian S, Samadi N, Faramarzi MA, Adibpour N, Shafiee A, Foroumadi A. *Eur J Med Chem*, 2011, 46: 65–70
- 129 Zhang HZ, Damu GLV, Cai GX, Zhou CH. *Eur J Med Chem*, 2013, 64: 329–344
- 130 Liu HB, Gao WW, Tangadanchu VKR, Zhou CH, Geng RX. *Eur J Med Chem*, 2018, 143: 66–84
- 131 Singh K, Okombo J, Brunschwig C, Ndubi F, Barnard L, Wilkinson C, Njogu PM, Njoroge M, Laing L, Machado M, Prudêncio M, Reader J, Botha M, Nondaba S, Birkholtz LM, Lauterbach S, Churchyard A, Coetzer TL, Burrows JN, Yeates C, Denti P, Wiesner L, Egan TJ, Wittlin S, Chibale K. *J Med Chem*, 2017, 60: 1432–1448
- 132 Zhang HZ, Cui SF, Nagarajan S, Rasheed S, Cai GX, Zhou CH. *Tetrahedron Lett*, 2014, 55: 4105–4109
- 133 Wang YN, Bheemanaboina RRY, Gao WW, Kang J, Cai GX, Zhou CH. *ChemMedChem*, 2018, 13: 1004–1017
- 134 Al-Tel TH, Al-Qawasmeh RA. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 5848–5855
- 135 He S, Ponmani J, Avula S, Zhang H, Zhou C. *Sci Sin Chim*, 2016, 46: 823–847 (in Chinese) [何世超, Ponmani J, Avula SR, 王宪龙, 张慧珍, 周成合. 中国科学: 化学, 2016, 46: 823–847]
- 136 Wang XL, Wan K, Zhou CH. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 4631–4639
- 137 Zhang HZ, He SC, Peng YJ, Zhang HJ, Gopala L, Tangadanchu VKR, Gan LL, Zhou CH. *Eur J Med Chem*, 2017, 136: 165–183
- 138 Wang X, Gan L, Min C, Zhou C. *Sci Sin Chim*, 2011, 41: 451–460 (in Chinese) [王宪龙, 甘淋玲, 闫聪彦, 周成合. 中国科学: 化学, 2011, 41: 451–460]
- 139 Zhang HZ, Jeyakkumar P, Vijaya Kumar K, Zhou CH. *New J Chem*, 2015, 39: 5776–5796
- 140 Lai TT, Xie D, Zhou CH, Cai GX. *J Org Chem*, 2016, 81: 8806–8815
- 141 Letafat B, Mohammadhosseini N, Asadipour A, Foroumadi A. *E-J Chem*, 2011, 8: 1120–1123
- 142 El-Gohary NS, Shaaban MI. *Eur J Med Chem*, 2017, 137: 439–449
- 143 Zhang HZ, Wei JJ, Vijaya Kumar K, Rasheed S, Zhou CH. *Med Chem Res*, 2015, 24: 182–196
- 144 Wan K, Zhang Y, Zhou C, Zhou X, Geng R, Ji Q. *Chin J Antibiot*, 2012, 37: 8–20 (in Chinese) [万昆, 张奕奕, 周成合, 周向东, 耿蓉霞, 吉庆刚. 中国抗生素杂志, 2012, 37: 8–20]
- 145 Zhang Y, Damu GLV, Cui SF, Mi JL, Tangadanchu VKR, Zhou CH. *Med Chem Commun*, 2017, 8: 1631–1639
- 146 Edlind TD, Katiyar SK. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54: 4733–4738
- 147 Zhang HZ, Damu G, Cai GX, Zhou CH. *Curr Org Chem*, 2014, 18: 359–406
- 148 Fang XF, Li D, Tangadanchu VKR, Gopala L, Gao WW, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27: 4964–4969
- 149 Fang B, Zhou CH, Rao XC. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 4388–4398
- 150 Zhang SL, Chang JJ, Damu GLV, Geng RX, Zhou CH. *Med Chem Commun*, 2013, 4: 839–846
- 151 Duan JR, Liu HB, Jeyakkumar P, Gopala L, Li S, Geng RX, Zhou CH. *Med Chem Commun*, 2017, 8: 907–916
- 152 Peng LP, Nagarajan S, Rasheed S, Zhou CH. *Med Chem Commun*, 2015, 6: 222–229
- 153 Zhang L, Kumar KV, Geng RX, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 3699–3705
- 154 Zhang L, Kumar KV, Rasheed S, Zhang SL, Geng RX, Zhou CH. *Med Chem Commun*, 2015, 6: 1303–1310
- 155 Zhang SL, Damu GLV, Zhang L, Geng RX, Zhou CH. *Eur J Med Chem*, 2012, 55: 164–175
- 156 Wang YN, Bheemanaboina RRY, Cai GX, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28: 1621–1628
- 157 Ren Y, Zhang HZ, Zhang SL, Luo YL, Zhang L, Zhou CH, Geng RX. *J Chem Sci*, 2015, 127: 2251–2260
- 158 Kus C, Sözüdönmez F, Altanlar N. *Arch Pharm Chem Life Sci*, 2009, 342: 54–60
- 159 Bhutta ZA, Sommerfeld J, Lassi ZS, Salam RA, Das JK. *Infect Dis Poverty*, 2014, 3: 21
- 160 Bala V, Chhonker YS. *Eur J Med Chem*, 2018, 143: 232–243
- 161 Ravi J, Mohammad R, Sokindra K, Arun K. *Pharm Res-Dordr*, 2016, 14: 1–13
- 162 Mandalapu D, Kushwaha B, Gupta S, Singh N, Shukla M, Kumar J, Tanpula DK, Sankhwar SN, Maikhuri JP, Siddiqi MI, Lal J, Gupta G, Sharma VL. *Eur J Med Chem*, 2016, 124: 820–839
- 163 Kumar L, Jain A, Lal N, Sarswat A, Jangir S, Kumar L, Singh V, Shah P, Jain SK, Maikhuri JP, Siddiqi MI, Gupta G, Sharma VL. *ACS Med Chem Lett*, 2012, 3: 83–87
- 164 Wang Y, Zhou C. *Sci Sin Chim*, 2011, 46: 1429–1456 (in Chinese) [王艳, 周成合. 中国科学: 化学, 2011, 46: 1429–1456]
- 165 Saadeh HA, Mosleh IM, Al-Bakri AG, Mubarak MS. *Monatsh Chem*, 2010, 141: 471–478

- 166 Jarrad AM, Karoli T, Debnath A, Tay CY, Huang JX, Kaeslin G, Elliott AG, Miyamoto Y, Ramu S, Kavanagh AM, Zuegg J, Eckmann L, Blaskovich MAT, Cooper MA. *Eur J Med Chem*, 2015, 101: 96–102
- 167 Wang QP, Zhang JQ, Damu GLV, Wan K, Zhang HZ, Zhou CH. *Sci China Chem*, 2012, 55: 2134–2153
- 168 Wang Y, Damu GLV, Lv JS, Geng RX, Yang DC, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22: 5363–5366
- 169 Saadeh HA, Khasawneh MA, Abu-Zeid YA, El-Haty IA, Mubarak MS, Nsangou SP, Goyal K, Sehgal R, Marco-Contelles J, Samadi A. *ChemistrySelect*, 2017, 2: 5684–5687
- 170 Papadopoulou MV, Bloomer WD, Rosenzweig HS, O'Shea IP, Wilkinson SR, Kaiser M, Chatelain E, Ioset JR. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23: 6467–6476
- 171 Hernández-Núñez E, Tlahuext H, Moo-Puc R, Torres-Gómez H, Reyes-Martínez R, Cedillo-Rivera R, Nava-Zuazo C, Navarrete-Vazquez G. *Eur J Med Chem*, 2009, 44: 2975–2984
- 172 Samant BS, Sukhthankar MG. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21: 1015–1018
- 173 Dunn LA, Burgess AG, Krauer KG, Eckmann L, Vanelle P, Crozet MD, Gillin FD, Ucroft P, Ucroft JA. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 36: 37–42
- 174 Jarrad AM, Debnath A, Miyamoto Y, Hansford KA, Pelington R, Butler MS, Bains T, Karoli T, Blaskovich MAT, Eckmann L, Cooper MA. *Eur J Med Chem*, 2016, 120: 353–362
- 175 Zhang HZ, Lin JM, Rasheed S, Zhou CH. *Sci China Chem*, 2014, 57: 807–822
- 176 Abid M, Agarwal SM, Azam A. *Eur J Med Chem*, 2008, 43: 2035–2039
- 177 Gupta S, Yardley V, Vishwakarma P, Shivahare R, Sharma B, Launay D, Martin D, Puri SK. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70: 518–527
- 178 Thompson AM, Blaser A, Palmer BD, Anderson RF, Shinde SS, Launay D, Chatelain E, Maes L, Franzblau SG, Wan B, Wang Y, Ma Z, Denny WA. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27: 2583–2589
- 179 Dai LL, Zhang HZ, Nagarajan S, Rasheed S, Zhou CH. *Med Chem Commun*, 2015, 6: 147–154
- 180 Tukulula M, Sharma RK, Meurillon M, Mahajan A, Naran K, Warner D, Huang J, Mekonnen B, Chibale K. *ACS Med Chem Lett*, 2013, 4: 128–131
- 181 Pedada SR, Satam VS, Tambade PJ, Kandadai SA, Hindupur RM, Pati HN, Launay D, Martin D. *Org Process Res Dev*, 2013, 17: 1149–1155
- 182 Kumar D, Negi B, Rawat DS. *Future Med Chem*, 2015, 7: 1981–2003
- 183 Munagala G, Yempalla KR, Singh S, Sharma S, Kalia NP, Rajput VS, Kumar S, Sawant SD, Khan IA, Vishwakarma RA, Singh PP. *Org Biomol Chem*, 2015, 13: 3610–3624
- 184 Yempalla KR, Munagala G, Singh S, Kour G, Sharma S, Chib R, Kumar S, Wazir P, Singh GD, Raina S, Bharate SS, Khan IA, Vishwakarma RA, Singh PP. *ACS Med Chem Lett*, 2015, 6: 1059–1064
- 185 Upton AM, Cho S, Yang TJ, Kim Y, Wang Y, Lu Y, Wang B, Xu J, Mdluli K, Ma Z, Franzblau SG. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59: 136–144
- 186 Kang YG, Park CY, Shin H, Singh R, Arora G, Yu C, Lee IY. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 3650–3653
- 187 Rakesh , Bruhn DF, Scherman MS, Singh AP, Yang L, Liu J, Lenaerts AJ, Lee RE. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26: 388–391
- 188 Sutherland HS, Blaser A, Kmentova I, Franzblau SG, Wan B, Wang Y, Ma Z, Palmer BD, Denny WA, Thompson AM. *J Med Chem*, 2010, 53: 855–866
- 189 Sonopo MS, Venter K, Boyle G, Winks S, Marjanovic-Painter B, Zeevaart JR. *J Label Compd Radiopharm*, 2015, 58: 23–29
- 190 Durdagi S, Aksoydan B, Erol I, Kantarcioglu I, Ergun Y, Bulut G, Acar M, Avsar T, Liapakis G, Karageorgos V, Salmas RE, Sergi B, Alkhatib S, Turan G, Yigit BN, Cantasir K, Kurt B, Kilic T. *Eur J Med Chem*, 2018, 145: 273–290
- 191 Meng J, Xu Q, Song Z, Ling L, Zhou C. *Chin J Antibiot*, 2012, 36: 81–89 (in Chinese) [孟江平, 徐强, 宋仲容, 凌立新, 周成合. 中国抗生素杂志, 2012, 36: 81–89]
- 192 Bali A, Bansal Y, Sugumaran M, Saggi JS, Balakumar P, Kaur G, Bansal G, Sharma A, Singh M. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 3962–3965
- 193 Meng J, Geng R, Zhou C, Gan L. *Chin J New Drugs*, 2009, 18: 1505–1514 (in Chinese) [孟江平, 耿蓉霞, 周成合, 甘淋玲. 中国新药杂志, 2009, 18: 1505–1514]
- 194 Zhu W, Da Y, Wu D, Zheng H, Zhu L, Wang L, Yan Y, Chen Z. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22: 2294–2302
- 195 Sun L, Ji L, Chao H. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 133–143 (in Chinese) [孙伶俐, 计亮年, 巢晖. 中国科学: 化学, 2017, 47: 133–143]
- 196 Weissleder R, Pittet MJ. *Nature*, 2008, 452: 580–589

- 197 Nieto E, Delgado M, Sobrado M, de Ceballos ML, Alajarin R, Garcia-Garcia L, Kelly J, Lizasoain I, Pozo MA, Álvarez-Builla J. *Eur J Med Chem*, 2015, 101: 604–615
- 198 Vercellino L, Groheux D, Thoury A, Delord M, Schlageter MH, Delpech Y, Barré E, Baruch-Hennequin V, Tyłski P, Homyrda L, Walker F, Barranger E, Hindié E. *Clin Nucl Med*, 2012, 37: 1065–1068
- 199 Zhou CH, Wang Y. *Curr Med Chem*, 2012, 19: 239–280
- 200 Yu Q, Wang Z, Chen C, Liu S, Shi B. *J Nuclear Radiochem*, 2015, 37: 385–392 (in Chinese) [于倩, 王振光, 陈成成, 刘思敏, 石彬. 核化学与放射化学, 2015, 37: 385–392]
- 201 Metran-Nascente C, Yeung I, Vines DC, Metser U, Dhani NC, Green D, Milosevic M, Jaffray D, Hedley DW. *J Nucl Med*, 2016, 57: 361–366
- 202 Wanek T, Kreis K, Krizková P, Schweifer A, Denk C, Stanek J, Mairinger S, Filip T, Sauberer M, Edelhofer P, Traxl A, Muchitsch VE, Mereiter K, Hammerschmidt F, Cass CE, Damaraju VL, Langer O, Kuntner C. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24: 5326–5339
- 203 Beppu T, Terasaki K, Sasaki T, Fujiwara S, Matsuura H, Ogasawara K, Sera K, Yamada N, Uesugi N, Sugai T, Kudo K, Sasaki M, Ehara S, Iwata R, Takai Y. *Mol Imag Biol*, 2014, 16: 127–135
- 204 Kumar P, Elsaidi HRH, Zorniak B, Laurens E, Yang J, Bacchu V, Wang M, Wiebe LI. *ChemMedChem*, 2016, 11: 1638–1645
- 205 Zhou C, Zhang F, Gan L, Zhang Y, Geng R. *Sci China Ser B: Chem*, 2009, 39: 208–252 (in Chinese) [周成合, 张飞飞, 甘淋玲, 张奕奕, 耿蓉霞. 中国科学B辑: 化学, 2009, 39: 208–252]
- 206 Zhou CH, Gan LL, Zhang YY, Zhang FF, Wang GZ, Jin L, Geng RX. *Sci China Ser B-Chem*, 2009, 52: 415–458
- 207 Dai L, Cui S, Damu G, Zhou C. *Chin J Org Chem*, 2013, 33: 224–244 (in Chinese) [代玲玲, 崔胜峰, Damu GL, 周成合. 有机化学, 2013, 33: 224–244]
- 208 Luo Z, Zhu H, Lin X, Chu T, Luo R, Wang Y, Yang Z. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26: 1397–1400
- 209 Wu Y, Hao G, Ramezani S, Saha D, Zhao D, Sun X, Sherry AD. *Contrast Media Mol Imag*, 2015, 10: 465–472
- 210 Seelam SR, Lee JY, Lee YS, Hong MK, Kim YJ, Banka VK, Lee DS, Chung JK, Jeong JM. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23: 7743–7750
- 211 Ramogida CF, Pan J, Ferreira CL, Patrick BO, Rebullar K, Yapp DTT, Lin KS, Adam MJ, Orvig C. *Inorg Chem*, 2015, 54: 4953–4965
- 212 Li N, Zhu H, Chu TW, Yang Z. *Eur J Med Chem*, 2013, 69: 223–231
- 213 Yang Y, Ding J. *Acta Pharm Sin*, 2016, 51: 1227–1232 (in Chinese) [杨怡君, 丁劲松. 药学报, 2016, 51: 1227–1232]
- 214 Mallia MB, Kumar C, Mathur A, Sarma HD, Banerjee S. *Nucl Med Biol*, 2012, 39: 1236–1242
- 215 North AJ, Hayne DJ, Schieber C, Price K, White AR, Crouch PJ, Rigopoulos A, O’Keefe GJ, Tochon-Danguy H, Scott AM, White JM, Ackermann U, Donnelly PS. *Inorg Chem*, 2015, 54: 9594–9610
- 216 Gulaka PK, Rojas-Quijano F, Kovacs Z, Mason RP, Sherry AD, Kodibagkar VD. *J Biol Inorg Chem*, 2014, 19: 271–279
- 217 Wang H, Jeyakkumar P, Nagarajan S, Meng J, Zhou C. *Prog Chem*, 2015, 27: 704–743 (in Chinese) [王辉, Jeyakkumar P, Nagarajan S, 孟江平, 周成合. 化学进展, 2015, 27: 704–743]
- 218 Zhou F, Zanganeh S, Mohammad I, Dietz C, Abuteen A, Smith MB, Zhu Q. *Org Biomol Chem*, 2015, 13: 11220–11227
- 219 Xu Y, Zanganeh S, Mohammad I, Aguirre A, Wang T, Yang Y, Kuhn L, Smith MB, Zhu Q. *J Biomed Opt*, 2013, 18: 066009
- 220 Ao X, Bright SA, Taylor NC, Elmes RBP. *Org Biomol Chem*, 2017, 15: 6104–6108
- 221 Feng W, Wang Y, Chen S, Wang C, Wang S, Li S, Li H, Zhou G, Zhang J. *Dyes Pigments*, 2016, 131: 145–153
- 222 Evans SM, Kim K, Moore CE, Uddin MI, Capozzi ME, Craft JR, Sulikowski GA, Jayagopal A. *Bioconjug Chem*, 2014, 25: 2030–2037
- 223 Saini N, Varshney R, Tiwari AK, Kaul A, Ishar MPS, Mishra AK. *RSC Adv*, 2015, 5: 97102–97112
- 224 Zhang J, Liu W, Wang B, Liu J. *Sci Sin Chim*, 2018, 48: 231–242 (in Chinese) [张鉴泽, 刘文贤, 王兵庆, 刘军枫. 中国科学: 化学, 2018, 48: 231–242]
- 225 Dong BX, Pan YM, Liu WL, Teng YL. *Cryst Growth Des*, 2018, 18: 431–440
- 226 Yang J, Zhang YB, Liu Q, Trickett CA, Gutiérrez-Puebla E, Monge MÁ, Cong H, Aldossary A, Deng H, Yaghi OM. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 6448–6455
- 227 Orsi A, Price DJ, Kahr J, Pillai RS, Sneddon S, Cao S, Benoit V, Łozińska MM, Cordes DB, Slawin AMZ, Llewellyn PL, Casely I, Ashbrook SE, Maurin G, Wright PA. *CrystEngComm*, 2017, 19: 1377–1388
- 228 Ban Y, Li Y, Peng Y, Jin H, Jiao W, Liu X, Yang W. *Chem Eur J*, 2014, 20: 11402–11409
- 229 Van der Perre S, Bozbiyik B, Lannoeye J, De Vos DE, Baron GV, Denayer JFM. *J Phys Chem C*, 2015, 119: 1832–1839
- 230 Kasik A, Dong X, Lin YS. *Microporous Mesoporous Mater*, 2015, 204: 99–105

Researches and applications of nitroimidazole heterocycles in medicinal chemistry

Zhenzhen Li¹, Swetha Kameswari Maddili¹, Vijai Kumar Reddy Tangadanchu¹, Rammohan R. Yadav Bheemanaboina¹, Jianmei Lin², Renguo Yang^{2*}, Gui-Xin Cai^{1*}, Chenghe Zhou^{1*}

¹ Key Laboratory of Applied Chemistry of Chongqing Municipality, School of Chemistry and Chemical Engineering, Southwest University, Chongqing 400715, China

² School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China

*Corresponding authors (email: yangrenguo@med.uestc.edu.cn; gxcai@swu.edu.cn; zhouch@swu.edu.cn)

Abstract: Nitroimidazoles are a class of structurally special heterocycles. The combination of five-membered aromatic heterocyclic imidazole and nitro group makes their derivatives to possess a wide variety of potential applications, and relevant researches of nitroimidazoles as drugs, artificial diagnostics, pathological probes and so on are quite active. In particular, nitroimidazoles as artificially synthetic chemical drugs have been widely used in the clinic for anticancers, antimicrobials, antiparasites *etc.*. Combining with our work and literatures in recent years, this work systematically reviewed the current researches and applications of nitroimidazole compounds in medicinal chemistry including antitumor, antibacterial, antifungal, antiparasitic, antitubercular, antihypertensive drugs as well as artificial diagnostics and pathological probes, supramolecular blocks. The foreseeable development trends were also prospected. This comprehensive review may provide a beneficial guide in the development of nitroimidazole heterocyclic compounds for multipurpose applications.

Keywords: nitroimidazole, antitumor, anti-infective, artificial diagnostic and pathological probe, supramolecular block

doi: 10.1360/N032018-00098