评述

磺胺类药物化学研究新进展

何世超^①, Ponmani Jeyakkumar^{①†}, Avula Srinivasa Rao^{①‡}, 王宪龙^①, 张慧珍^{②*},
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 临沂大学药学院, 山东省鲁南中药材资源开发工程技术研究中心, 临沂 276000

† Ph.D candidate from India [博士生, 来自印度]

‡ Postdoctoral fellow from CSIR-Central Drug Research Institute, India [博士后, 来自印度中央药物研究院(CSIR)]

*通讯作者, E-mail: zhouch@swu.edu.cn; zhanghuizhen@lyu.edu.cn

收稿日期: 2016-02-02; 接受日期: 2016-04-05; 网络版发表日期: 2016-08-29

国家自然科学基金(编号: 21172181, 21372186; 81450110451, 8161101187)、重庆市自然科学基金(编号: CSTC2012jjB10026)、高等学校博士学科点专项科研基金(博导类)(编号: SRFDP 20110182110007)、重庆市博士后科研项目(编号: Xm2015031)、2016 年中央高校基本业务费学生双创项目(编号: XDJK2016E058)资助

摘要 磺胺是应用最早的一类化学合成抗菌药, 在治疗感染性疾病中起着重要作用, 因此许多研究致力于磺胺类化合物的深入开发。母体结构对氨基苯磺酰胺经化学结构修饰后呈现广泛的生物活性, 显示出巨大的药用潜力和开发价值, 相关研究异常活跃。结合本课题组研究, 参考国内外近 5 年文献, 本文系统地综述了磺胺母体结构不同部位的化学结构修饰及其衍生物, 包括其金属超分子络合物在抗微生物、抗癌、抗寄生虫、消炎镇痛、抗惊厥、抗青光眼、抗糖尿病、抗癫痫及相关神经性疾病和利尿药等药用研发新情况, 并展望了其发展趋势。希望为广谱性、高活性和低毒性磺胺类新药分子的合理设计提供指导, 为开拓磺胺类化合物的用途提供新思路。

关键词 磺胺, 氮杂环, 抗菌, 抗癌, 抗寄生虫, 超分子络合物

1 引言

具有对氨基苯磺酰胺结构的磺胺(sulfonamide, SA)类药物是第一类人工合成抗菌药, 用于临床已有 80 余年。该类物质在细菌二氢叶酸的生物合成中和对氨基苯甲酸(*p*-aminobenzoic acid, PABA)竞争性地与酶结合, 影响核酸前体物的合成, 从而抑制细菌生长和繁殖。早期的构效关系研究认为, 磺胺的苯氨基不能修饰, 苯氨基和磺酰胺基必须处于苯环对位, 苯

环的其他部位不能修饰, 且磺酰胺基氮原子必须单取代或未取代, 此类磺胺结构才具有较好的生物活性。迄今大量的磺胺类临床抗菌药物均为该类结构 **1**, 见表 1^[1~3]。随着研究的深入, 发现含有对氨基苯磺酰胺经典结构的磺胺类化合物不仅具有强的抗菌能力, 而且修饰后的衍生物还有抗真菌、抗癌、抗寄生虫、消炎镇痛、抗糖尿病、抗癫痫、利尿等多种生物活性^[4~7], 并且已有众多磺胺类衍生药物用于临床, 如抗癫痫药舒噻嗪(**2**, sulthiame) (表 1)、消炎镇痛药环氧化酶

引用格式: 何世超, Ponmani Jeyakkumar, Avula Srinivasa Rao, 王宪龙, 张慧珍, 周成合. 磺胺类药物化学研究新进展. 中国科学: 化学, 2016, 46: 823–847
He SC, Ponmani J, Avula SR, Wang XL, Zhang HZ, Zhou CH. Recent advance in sulfonamide-based medicinal chemistry. *Sci Sin Chim*, 2016, 46: 823–847, doi: 10.1360/N032016-00029

抑制剂塞来昔布(**3**, celecoxib) (表 1)和利尿药呋塞米(**4**, furosemide) (表 1)等^[8-10]. 因此, 开拓磺胺类化合物的其他医药应用成为异常活跃的研究领域. 此外, 随着磺胺嘧啶银(**5**, silver sulfadiazine) (表 1)和磺胺噻唑银(silver sulfathiazole)等金属有机化合物作为抗菌药物被广泛用于治疗局部烧伤感染^[11,12], 利用磺胺结构中的氨基、磺酰基、苯环等与无机金属物通过非共价键作用形成金属超分子络合物, 开发其超分子药物(supramolecular drugs)研究成为新兴研究领域^[13-17].

目前对磺胺类化合物的深入开发, 主要是针对母体中磺酰胺基、苯氨基或苯环进行结构修饰和改造, 期望改善磺胺化合物的理化性质, 增强它的生物活性, 开拓其新医药用途. 磺胺衍生物在医药领域显示出的广泛应用和巨大开发价值, 吸引和鼓励着科研工作者从事磺胺衍生物的研究与开发^[18-20], 但相关研究的总体状况和发展趋势近期尚无文献报道. 结合本课题组的工作, 参考国内外近 5 年文献, 本文系统地综述了抗菌药磺胺母体结构不同部位的化学结构修饰, 以及其衍生物包括其金属超分子络合物在细菌、抗真菌、抗癌、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等药用领域的研发新情况. 希望为广谱性、高活性和低毒性磺胺类药物分子的合理设计提供指导, 为开拓磺胺类化合物的医药用

途提供新思路. 按照其化学结构修饰, 可分为下列 5 类: (1) 磺酰胺基结构修饰; (2) 苯氨基结构修饰; (3) 磺酰胺基和苯氨基结构同时修饰; (4) 其他位点修饰的磺胺化合物; (5) 磺胺类超分子络合物.

2 磺酰胺基结构的修饰

磺酰胺基的化学结构修饰是研究最多的修饰部位, 也是几十年来研究的热点和重点. 特别是在磺酰胺基上引入嘧啶、噁唑和噻唑等杂环修饰, 得到的磺胺类化合物显示出优良的生物活性^[1,21-23], 该类化合物已有众多用于临床. 按照引进的化学结构可分为: (1) 磺酰胺基端引入六元杂环; (2) 磺酰胺基端引入五元杂环; (3) 磺酰胺基端引入其他类取代基团.

2.1 磺酰胺基端引入六元氮杂环

六元氮杂环如含双氮类的嘧啶和噻环、含单氮的吡啶环等类化合物因其分子内具有较大的共轭体系和强电子转移能力而具有广泛的潜在应用价值^[1]. 大量用六元氮杂环修饰磺酰胺基得到的化合物已被成功开发, 并广泛用于临床. 含双氮的六元杂环尤其是嘧啶环成为数十年关注的热点, 一线临床药物众多, 如嘧啶环修饰磺酰胺基的磺胺嘧啶 **1b**、磺胺甲嘧啶 **1c**、磺胺索嘧啶 **1d**、磺胺地托辛 **1e**、磺胺多辛 **1f**、

表 1 一些经典磺胺类临床抗菌药物

母体结构	编号	取代基 R	名称	编号	取代基 R	名称
 1	a	H	磺胺 (sulfonamide)	g		磺胺甲氧嘧啶 (sulfamethoxypyridazine)
	b		磺胺嘧啶 (sulfadiazine)	h		磺胺林 (sulfalene)
	c		磺胺甲嘧啶 (sulfamerazine)	i		磺胺吡啶 (sulfapyridine)
	d		磺胺索嘧啶 (sulfisomidine)	j		磺胺噻唑 (sulfathiazole)
	e		磺胺地托辛 (sulfadimethoxine)	k		磺胺甲恶唑 (sulfamethoxazole)
	f		磺胺多辛 (sulfamethoxine)	l		磺胺异恶唑 (sulfafurazole)

哒嗪环修饰的磺胺甲氧嗪 **1g**、吡嗪环修饰的磺胺林 **1h** 以及吡啶环修饰的磺胺吡啶 **1i** 等。

喹啉酮类化合物是临床上最重要的治疗细菌感染的合成类抗菌药之一, 随着它的耐药性激增, 迫切需要对其结构进行修饰, 期望得到强耐药和低毒性的新型抗菌药物^[24~26]。引入磺胺基团到喹啉类喹啉酮的衍生物 **6** (图 1) 杀菌效果优于参考药物氨苄西林(ampicillin), 对金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)和大肠杆菌(*Escherichia coli*)及黑曲霉菌(*Aspergillus niger*)的最小抑制浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)均为 45.0 $\mu\text{g/mL}$ 。研究发现, 抗菌能力随着卤原子质量的增加而增强^[27]。

核苷类似物是一类广泛用于治疗多种病毒性疾病, 提高免疫及恢复肝功能的药物, 如治疗乙型肝炎的临床药物拉米夫定(lamivudine)。研究发现, 将核苷引入到磺酰胺基得到溶解性较好的新型衍生物 **7** (图 1), 在浓度为 40.0 $\mu\text{mol/L}$ 时对流感病毒(influenza virus)、呼肠孤 I 型病毒(reovirus-I virus)、柯萨奇病毒(coxsackie virus)及蓬塔托罗病毒(ponta toro virus)等具有显著的抑制作用, 且毒副作用较小^[28]。

用吡啶二胺衍生物修饰磺酰胺基得到的化合物

8 (图 1) 具有抗老年痴呆活性, 能阻断中枢神经系统中 G 蛋白偶联型受体(G protein-coupled receptors, GPCRs) 5-HT₆ 的独特性表达, 从而提高人的认知力。体内微透析研究显示, 它能增强胆碱能和谷氨酸能等神经元的神经传递, 还具有极强的大脑穿透力、易于被 P 糖蛋白识别以及高效和抗耐药性等特点, 可望开发成为治疗老年痴呆的候选药物^[29,30]。

2.2 磺酰胺基端引入五元杂环

众所周知, 五元杂环在医药中起着重要作用, 广泛用于医药设计与开发。含氮、氧或硫等原子的五元杂环易于通过配位键、氢键、 π - π 堆积等多种非共价键与生物细胞中的活性靶点发生相互作用, 改善药物分子的理化和药代动力学性质, 从而提高其生物利用度和药物选择性, 并且已有众多该类化合物成功应用于临床, 如氮硫杂环修饰磺酰胺基的磺胺噻唑 **1j** 以及氮氧杂环修饰磺酰胺基的磺胺甲噁唑 **1k** 和磺胺异噁唑 **1l**。特别是唑类五元杂环^[31~33], 如三唑^[34~36]、咪唑^[37~39]、吡唑^[40,41]和噻唑^[42,43]以及芳香稠唑环如苯并咪唑^[44~46]、苯并三唑^[47~49]的研究异常活跃, 成为药物化学研究的热点之一^[50]。

图 1 磺酰胺基修饰的磺胺类化合物

联氮三唑在医药领域具有广泛的应用^[51-53]。用它修饰磺酰胺基得到的一系列磺胺类衍生物具有较好的抗菌活性, 三唑环上不同的烷基或苄基取代基对活性有显著影响。其中十二烷基磺胺衍生物 **9a** (图 1) 对痢疾志贺氏菌(*Shigella dysenteriae*)和绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)表现出较好的抑制活性, MIC 值为 32.0 $\mu\text{g/mL}$; 2,4-二氟苄基类磺胺化合物 **9b** (图 1), 对绿脓杆菌和痢疾杆菌(*Bacillary dysentery*)的抑制活性与氯霉素(*Chloramphenicol*)相当, MIC 值均为 16.0 $\mu\text{g/mL}$, 值得深入研发^[21]。

联氮三唑环修饰的磺胺衍生物 **10a** (图 1) 抗菌活性明显优于非三唑类化合物 **10b** (图 1), 其抑制效果优于 SA。哌嗪环在药物化学中起着重要作用, 被广泛用于医药设计^[54,55]。研究发现, 在化合物 **10b** 中引入哌嗪环, 能有效地调节脂水分配系数和酸碱平衡常数等理化性质, 改善药代动力学性质。三唑环的引入有利于增强此类化合物的生物活性^[22]。

人体碳酸酐酶(human carbonic anhydrase, hCA)是一类普遍存在于人体细胞内的锌酶, 临床上治疗肿瘤、青光眼和惊厥等病症的作用靶点^[56-59]。噻二唑修饰的磺胺衍生物 **11** (图 1) 对与青光眼相关的 hCA I 具有较强的抑制活性, 抑制常数(K_i)为 5.9 nmol/L, 远优于临床药物乙酰唑胺(*Acetazolamide*, AZA, $K_i=250.0$ nmol/L), 有望用于青光眼疾病的治疗^[60-62]。

将五元芳香稠杂环结构引入磺酰胺基中得到的衍生物具有很好的生物活性。单磺胺化合物 **12a** (图 1) 对枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)显示出较强的抑制活性, MIC 值为 6.0 $\mu\text{g/mL}$ 。而双磺酰基取代化合物 **12b** (图 1), 可能因其较大的空间位阻, 使得药代动力学性质较差, 对该细菌的抑制作用相对较差, 最小抑制浓度是前者的 2 倍^[63]。

2.3 磺酰胺基端引入其他类取代基团

大量研究发现, hCA IX 和 hCA XII 抑制剂, 可阻碍低氧肿瘤细胞中核苷酸类和细胞膜脂类等化合物的合成, 影响其催化活性, 从而抑制肿瘤的生长^[64,65]。双氟乙基取代的磺胺衍生物 **13a** (图 1) 对 hCA IX 和 hCA XII 的抑制效果显著, K_i 值分别为 47.0 和 79.4 nmol/L。值得注意的是, 当氯原子取代其中一个氟原子所得化合物 **13b** (图 1), 对 hCAs 的抑制活性却下降两个数量级, 这说明强吸电子取代基更有利于

提高化合物的生物活性^[66]。

稠合芳香环具有重要的生物作用而广泛用于医药开发^[67,68]。例如, 芳香稠环类磺胺类化合物 **14** (图 1) 能有效阻断丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)复制, 对 HCV 中的 NS5B 型聚合酶具有强抑制活性, 半抑制浓度(half inhibitory concentration, IC_{50})为 0.04 $\mu\text{mol/L}$, 为丙型肝炎的预防和治疗带来了新希望^[69]。

由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)引起的艾滋病(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)在全球范围内的迅速蔓延, 已成为影响人类生命健康的最大威胁之一。临床上磺酰胺基端中引入氧杂环的安普那韦 **15a** (*Amprenavir*) (图 1) 和地瑞那韦(*Darunavir*)等, 都是良好的 HIV 蛋白酶抑制剂。该类抑制剂虽能抑制 HIV-I 复制, 但不能彻底杀灭体内的病毒。而双五元并杂环修饰的磺胺衍生物 **15b** (图 1) 对 HIV-I 表现出强的抑制活性, 毒副作用小, 目前正处于 II 期临床研究阶段^[70,71]。

与安普那韦类似, 地瑞那韦的大环衍生物 **16** (图 1) 和赖氨酸类磺胺衍生物 **17** (图 1) 对 HIV 蛋白酶均表现出优良的抑制活性, IC_{50} 值均为 0.6 $\mu\text{mol/L}$ 。它们的发现为新型抗艾滋病药物的开发提供了希望^[72,73]。

3 苯氨基结构的修饰

早期研究认为, 苯氨基不修饰的磺胺化合物才具有抗菌活性。随着研究的深入, 发现苯氨基被修饰的磺胺化合物同样具有宽广的潜力, 如抗细菌、抗真菌、抗寄生虫、抗癌、抗炎、抗病毒等, 相关研究日趋活跃。苯氨基结构的修饰主要包括氮杂环修饰和酰胺基修饰等。

3.1 氮杂环取代苯氨基

氮杂环是一类极其重要的富电子药物片段, 在医药领域显示出巨大的开发价值, 且许多已成功开发并用于临床, 如抗癫痫药舒噻嗪 **2**。研究发现, 该类化合物能够与生物体内多种酶和受体作用而呈现出广泛的生物活性。

3.1.1 吡唑环取代苯氨基

吡唑环因其作用谱广和药效强等特点, 常用于医药分子设计, 特别是芳基取代的吡唑化合物受到了广泛关注。羟甲基吡唑修饰的磺胺衍生物 **18** (图 2),

对与肿瘤相关 hCA IX 的抑制效果是非取代的 2 倍, K_i 值为 15.2 nmol/L^[74]. 而含酰胺和氨基吡唑修饰的磺胺化合物 **19** (图 2) 表现出的生物活性是前者的 3 倍. 深入研究发现, 裸露的磺酰胺基均能与 hCA IX 中 Thr 199 残基的 Zn^{2+} 离子形成配位键, 此外吡唑 C-5 上的硝基能与酶的 Asp 132 残基产生静电相互作用^[75].

非甾体抗炎药因抗炎效果好、毒副作用小而颇受重视, 成为抗炎镇痛药物研发的重点, 尤其是在炎症发病机制过程中起重要作用的环氧化酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2) 的确认, 为此类药物的研发指明了方向^[76]. 用脲修饰的吡唑磺胺化合物 **20** (图 2) 对 COX-2 表现出强的生物活性, IC_{50} 值为 1.3 nmol/L, 在小鼠体内的消炎镇痛效果明显优于塞来昔布^[77].

消炎镇痛药物塞来昔布 **5** 和伐地考昔 (Valde-

coxib) 对心血管存在不良影响易引发心肌梗死, 导致其临床使用受限, 迫切需要开发安全、高效的药物. 苯并呋喃修饰的塞来昔布类似物 **21a** (图 2) 在 50 mg/kg 剂量下对小鼠实施静脉注射, 给药 30 min 后对小鼠脚肿的消炎效果达到 90%, 2 h 后能完全消炎. 分子模拟研究表明, 苯并呋喃片段能有效地嵌入 COX-2 中 Val116、Try355 和 Leu531 等氨基酸的憎水口袋^[78,79]. 另外, 引入氰基的化合物 **21b** (图 2) 不仅能消炎镇痛, 且对肾脏的副作用较小, 还能有效地扼制溃疡的诱发^[80].

动物试验发现, 该类化合物表现出与参照药物尼美舒利 (Nimesulide) 相当的消炎镇痛活性. 体外抗氧化研究发现, 呋喃环修饰的化合物 **22a** (图 2) 具有活性氧清除活性, 活性与标准抗氧化剂二丁基羟基甲苯 (butylated hydroxytoluene, BHT) 相当, 有望开发

图 2 氮杂环取代苯胺基的磺胺类化合物

为新型的抗炎和抗氧化药物^[81]。而 1,3-二芳基吡唑化合物 **22b** (图 2) 不仅能消炎, 还能有效地抑制金黄色葡萄球菌和大肠杆菌等菌株生长, MIC 值为 17.3~24.0 $\mu\text{g/mL}$ 。它们有望作为抗炎和抗菌双重试剂^[82]。

与化合物 **22a~22b** 相比, 对氟苯基和甲基酮修饰的双吡唑磺胺衍生物 **23** (图 2) 却表现出强抗肿瘤活性, 对 hCA XII 的 K_i 值为 0.6 nmol/L, 且专一选择性较强, 是 AZA 的 40 多倍^[83]。特别是含硫原子的吡唑稠环类磺胺化合物 **24** (图 2), 对分枝杆菌中 β -CAs 的 Rv1284 和 Rv3273 也有一定的抑制活性, K_i 值分别为 134.0 和 286.0 nmol/L, 均是伐地考昔的数 10 倍。分子对接研究表明, 稠环中的氮原子能结合碳酸酐酶的相关残基, 从而发挥良好的生物活性^[84]。

3.1.2 其他五元杂环取代苯氨基

在磺胺母体苯氨基中引入吡咯、咪唑等其他五元杂环均有利于增强生物活性。吡咯修饰的磺胺衍生物 **25** (图 2) 含有溴和氰基等强吸电子基团, 对肿瘤细胞相关 hCA XII 的选择抑制系数达到 2750, K_i 值为 0.7 nmol/L。分子对接研究显示, 结构中磺酰胺的氧原子和氨基的氮原子能与 hCA XII 中 Lys67、Gln92 和 Thr199 等残基形成稳定氢键, 氮原子还能与 hCA XII 的 Zn^{2+} 相结合^[85]。

邻二氯苯基取代咪唑啉修饰的磺胺衍生物 **26** (图 2) 具有高效消炎镇痛活性, 对 COX-2 的抑制效果明显优于塞来昔布和罗非昔布(Rofecoxib), IC_{50} 值为 0.3 $\mu\text{mol/L}$ 。分子模拟研究表明, 分子中两个氯原子使其能更好地与 COX-2 中 Tyr385、Trp387 和 Phe518 等氨基酸残基相结合, 从而表现出强抗炎效果^[86]。

咪唑啉酮修饰的磺胺衍生物 **27** (图 2) 对小鼠脚肿有消炎作用, 消炎效果为 67%, 而不会导致溃疡。研究发现, 结构中的对氟苯基和氨基能够与 COX-2 的氨基酸残基 Ser530 发生相互作用^[87]。

研究发现, 含硫杂环的化合物在 γ 射线辐射下具有明显放射增敏性, 能提高活性分子对癌细胞的毒性。噻唑烷酮类磺胺衍生物 **28a** (图 2), 在 γ 射线辐射下, 对 HepG2 毒性增强, IC_{50} 值从 45.8 $\mu\text{mol/L}$ 下降到 32.3 $\mu\text{mol/L}$, 强于临床药物多柔比星(Doxorubicin, DOX)^[88]。间氯苯基取代后的化合物 **28b** (图 2) 对 hCA IX 的抑制效果是 AZA 的十几倍, K_i 值为 2.2 nmol/L, 专一选择性较强。分子模拟研究表明, 磺胺和噻唑烷酮基

团能与 hCA IX 中多个活性部位结合, 形成稳定氢键^[89]。

三唑在医药设计中起着重要作用^[90,91], 利用电子等排原理将磺胺中的苯氨基转为三唑的目标化合物 **29a** (图 2) 对分支杆菌(*Mycobacterium*)的杀菌效果优于参考药物链霉素(*Streptomycin*), IC_{50} 小于 25.0 $\mu\text{g/mL}$ ^[92]。硫糖苷化合物 **29b~29c** (图 2) 对肿瘤相关 hCA IX 和 hCA XII 的抑制活性更强, K_i 值在 10.0 nmol/L 左右^[93~95]。当三唑环 C-4 位引入 R^2 为氯代喹啉氨基时的衍生物 **29d** (图 2), 对耐氯喹(*Chloroquine*)的恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)表现出良好的抑制作用, IC_{50} 值为 18.7 $\mu\text{mol/L}$, 抵抗力指数为 4.8, 高于氯喹, 使得该类化合物不仅具有杀菌和抗癌活性, 在杀虫方面也极具开发价值^[96]。

1,2,4-三唑类化合物不仅在抗真菌领域取得了重大突破^[97~99], 而且在抗癌领域也显示出巨大的开发潜力, 一些三唑类抗癌药物已经用于临床^[33]。三唑的 C-5 位被对溴苯基取代的磺胺衍生物 **30a** (图 2) 对 hCA IX 的抑制活性大约是 AZA 的 20 倍, K_i 值为 1.3 nmol/L。可能由于分子体积较大的缘故, 含双磺酰胺基的化合物 **30b** (图 2), 表现出的生物活性相对较弱。这说明 1,2,4-三唑环能增强磺胺类化合物的生物活性, 但分子的体积也能影响它们的生物活性^[100,101]。

具有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相互作用结合靶细胞的活性位点, 具有广泛的医药应用^[102,103]。四唑衍生物 **31** (图 2) 具有较强的抗炎镇痛活性, 对 COX-2 的 IC_{50} 值为 7.0 $\mu\text{mol/L}$, 结构中的磺酰胺基是极为重要的药效基团。分子对接研究表明, 四唑环的氮原子与 COX-2 的结合在发挥药效过程中起着重要作用^[104]。

经典磺胺药物含有一个磺酰胺基, 研究发现, 具有双或多个磺酰胺基的衍生物也显示出一定的生物活性。含有 3 个磺酰胺基的衍生物 **32** (图 2) 对 hCA I 的抑制活性优于 AZA, 对青光眼的治疗带来了希望^[105]。此外, 四溴取代的邻苯酰亚胺与磺胺形成的杂合体 **33** (图 2), 不仅在小鼠体内具有一定的抗惊厥作用^[106], 对癌细胞相关 hCA IX 和 hCA XII 也具有较弱的抑制活性, K_i 值分别为 9.1 和 6.1 nmol/L。结果表明, 吸电子基团对磺胺化合物的药动学性质具有积极影响^[107]。

3.1.3 六元稠合氮杂环取代苯氨基

喹啉作为一类重要的氮杂环, 因其特殊结构而

具有广泛的医药潜力. 磺胺苯环上氨基用喹啉取代的衍生物 **34** (图 2) 和 **35** (图 2), 对埃利希腹水癌 (Ehrlich ascites carcinoma, EAC) 均有抑制活性. 其中对溴苯取代的喹啉衍生物 **34a** 对 EAC 的细胞毒性较强, IC_{50} 值为 $7.8 \mu\text{mol/L}$, 明显优于对硝基苯取代化合物. 而芳香二醚化合物 **35a** 对 EAC 的细胞毒性相对较弱, IC_{50} 值为 $20.0 \mu\text{mol/L}$ ^[108,109], 但对硝基苯取代吡啶环 C-4 位的化合物 **35b**, 其细胞毒性是参考药物 DOX ($IC_{50}=70.0 \mu\text{mol/L}$) 的 15 倍^[110]. 此外, 酰胺衍生物 **34b** 还对人体乳腺癌细胞系 MCF-7 表现出优于 DOX 的抑制活性, IC_{50} 值为 $64.5 \mu\text{mol/L}$ ^[111]. 分子模拟研究表明, 该系列化合物中的磺酰胺基及伯和仲氨的氢原子能与 EAC 中碳酸酐酶的活性部位相互结合形成稳定氢键, 表现出较强的细胞毒性^[112].

将非极性的烷基链引入不同杂环体系可有效调控整个化合物分子的理化性质, 改善其药代动力学性质, 增强药物生物活性. 鉴于此, 引入正丁基的嘧啶喹啉磺胺衍生物 **36** (图 2), 对 EAC 的细胞毒性大于 DOX, IC_{50} 值为 $12.5 \mu\text{mol/L}$. 研究发现, 嘧啶环上取代基的性质对抗癌活性的改善起到重要作用^[113].

研究发现, 吡啶衍生物能与癌细胞的 DNA 结合, 表现出良好的抗癌活性. 吡啶磺胺衍生物 **37** (图 2), 对人体乳腺癌细胞系 MCF-7 的细胞毒性与一线药物顺铂 (Cisplatin) 相当, IC_{50} 值为 $11.2 \mu\text{mol/L}$ ^[114]. 然而, 当磺酰胺基的氮原子转化为胍基后, 受结构中硝基和立体构象的影响, 抗癌活性有所降低^[115].

3.2 酰胺修饰苯氨基

酰胺键广泛存在于生物分子中, 能形成氢键、配位键等, 在生命活动中发挥着重要作用, 因此在药物化学领域广泛应用于新药物分子设计. 苯氨基被脲类、芳香酰胺和其他酰胺取代的活性磺胺化合物在医药领域扮演着重要角色, 表现出众多的生物活性, 是该领域研发的热点之一^[116,117].

3.2.1 脲类修饰苯氨基

脲是一个很好的桥链基团, 可连接多种取代基. 磺胺脲类衍生物 **38a** (图 3), 抗分支杆菌 *Rv1284* 的活性较强, K_i 值为 356.0 nmol/L , 优于 AZA. 引入溴原子后的化合物 **38b** (图 3) 对光滑念珠菌 (*Candida glabrata*) β -CA 的抑制活性增强, K_i 值为 5.4 nmol/L ^[118,119]. 间氰基苯取代的化合物 **38c** (图 3), 对肿瘤相关 hCA IX 的

K_i 值仅为 0.3 nmol/L , 是 AZA 的 80 倍, 且专一选择性较强^[120]. 此类化合物有望开发成为新一代抗菌和抗癌的双重药物^[121].

癫痫症是脑内异常放电而导致的神经性疾病. 临床抗癫痫药物托吡酯 (Topiramate, TPM) 对多种相关碳酸酐酶具有抑制活性, 不仅对顽固性癫痫症具有治疗效果, 且毒副作用比传统抗癫痫药物弱. 鉴于此, 将 SA 嵌入到 TPM 中设计合成的磺胺衍生物 **39a** (图 3), 对与癫痫症相关 hCA IV 的抑制活性优于先导化合物, K_i 值为 10.2 nmol/L , 是 TPM 的 6 倍^[122].

用组氨酸修饰的磺胺化合物 **39b** (图 3), 可有效地抑制 hCA I、hCA II 和 hCA IV 的活性, 具有抗青光眼作用. 除了对 hCA III 的抑制活性较弱外, 对人体中多种碳酸酐酶均有良好的抑制效果, K_i 值为 $0.3\sim 24.4 \text{ nmol/L}$. 尤其是它对分泌型 hCA VI 的 K_i 值为 23.2 nmol/L , 超过目前所报道过的绝大部分化合物, 可称之“万能碳酸酶抑制剂”, 值得进一步研究^[123].

硝基咪唑在医药领域起着重要作用^[124], 其特殊的结构和糖分子的亲水性有利于改善药代动力学性质. 它们修饰的磺胺衍生物 **39c** (图 3) 和 **39d** (图 3), 对 hCA I、hCA II、hCA IX 和 hCA XII 均表现出强于 AZA 的抑制活性, K_i 值为 $5.5\sim 8.0 \text{ nmol/L}$ ^[125,126].

噻吩因其广泛的医药潜力而用于新药物分子设计^[127]. 利用硫脲桥链的噻吩磺胺衍生物 **40** (图 3), 对青光眼相关 hCA II 的 IC_{50} 值为 $0.01 \mu\text{mol/L}$, 是 AZA 的 100 倍. 研究发现, 磺酰胺基的氮和氧原子能与该酶的 His63、His93 和 Thr198 等氨基酸残基形成氢键^[128]. 苯基替代噻吩后的化合物作为碳酸酐酶抑制剂与参考药物 AZA 相当^[129], 也可作为 15-脂氧合酶 (15-Lipoxygenase) 抑制剂, 预防心脏血管并发症^[130].

3.2.2 芳香酰胺修饰苯氨基

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, 表现出吸电子效应. 含氧量低瘤细胞中的碳酸酐酶是抗癌药物的结合靶点, 小分子硫醇类磺胺化合物 **41a** (图 3), 能够在缺氧瘤细胞本身的生物还原性下与肿瘤细胞相关碳酸酐酶的活性部位结合, 特别是对 hCA IX 的抑制活性较强, K_i 值为 9.1 nmol/L . 然而, 芳香酰胺的双磺胺化合物 **41b** (图 3), 因其分子较大, 不易与酶的活性靶点结合而发挥效力, 抑制效果只有前者的 $1/72$ ^[131,132].

图3 酰胺和其他取代修饰苯胺基的磺胺类化合物

通过芳甲酰基桥链的吡啶磺胺衍生物 **42** (图 3), 对大脑相关 hCA VII 的抑制活性是 AZA 的 7 倍, K_i 值为 3.9 nmol/L, 对于癫痫和神经性疼痛的治疗有所帮助。但吡啶 C-6 位被对硝基苯取代后, 其抑制活性只有前者的 1/50。表明强吸电子基团的引入不利于生物活性^[133]。

将苯酚通过苯基偶氮键连于吡唑, 再通过酰基得到磺胺衍生物 **43** (图 3), 该化合物对 hCA II 表现出

较强的抑制活性, K_i 值为 12.4 nmol/L。构效关系表明, 羰基 C-2 上的羟基能与 hCA II 的氨基酸残基结合, 形成稳定的分子间氢键, 进而增强对它的抑制活性^[134]。

香豆素(Coumarin)是一类重要的具有芳香气味的药用天然活性化合物, 结构中的 π - π 共轭体系和富电子特性使其在医药化学领域具有广阔应用前景^[135,136]。用 3-氯香豆素通过酰基修饰磺胺苯氨基得到的衍生物 **44** (图 3), 能结合人体胞外 5'-核苷酸酶

CD73, 降低其在血清中的浓度, 从而减少人体肝胆系统疾病的发生, 其 IC_{50} 值为 $1.9 \mu\text{mol/L}$. 该化合物相比于传统的核苷酸及葱醌类似物, 具有在生理 pH 环境下不带电荷和开发潜力大等优点^[137,138].

3.2.3 其他酰胺修饰苯氨基

研究发现, 磺胺类碳酸肝酶抑制剂难以从根本上治愈癫痫病, 常伴有耐药性的发生, 迫切需要开发新型的抗癫痫药物. 烷基酰胺类磺胺衍生物 **45a** (图 3) 具有良好的水溶性, 对与癫痫相关 hCA XIV 的抑制活性是参考药物 TPM 的 266 倍, 其 K_i 值为 5.5 nmol/L . 增长碳链后的化合物 **45b** (图 3), 还具有抗惊厥活性, 半有效剂量(half effect does, ED_{50})为 7.6 mg/kg , 是参照药物丙戊酸(Valproic acid)的 113 倍, 且致畸性和胚胎毒性较弱. 因此, 该类化合物具有进一步研发为抗癫痫和抗惊厥药物的潜力^[139,140].

用氨基丁酸修饰的磺胺衍生物 **46** (图 3), 对引起人体霍乱的霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)具有较强抑制活性, K_i 值为 6.9 nmol/L , 在细胞溶质相关 CAs 中的专一选择性较强^[141]. 特别是硫代喹啉酮磺胺衍生物 **47** (图 3), 对该菌的专一选择抑制系数达到 514, K_i 值为 7.7 nmol/L , 高效选择性使其具有作为潜在治疗霍乱药的研发前景^[142].

金刚烷及其衍生物普遍具有良好的脂溶性和低毒性, 广泛用于医药设计. 磺胺修饰的金刚烷衍生物 **48** (图 3), 对肿瘤相关 hCA XII 的抑制效果较强, K_i 值为 7.1 nmol/L ^[143]. 含长链嘧啶酮的磺胺衍生物 **49** (图 3), 可通过嘧啶结构中羰基和羟基与 hCA IX 中 Gln224 的活性部位形成两个额外氢键, 使彼此结合更稳固, K_i 值为 3.4 nmol/L , 抑制活性是 AZA 的 10 倍^[144].

通过烷基酰胺桥连的噻吩类磺胺化合物 **50a** (图 3), 对人体细胞线粒体中的 CA VA 和 CA VB 具有抑制活性, 影响人体生物盐代谢和葡萄糖的转化, 达到治疗肥胖和糖尿病的效果, 其 K_i 值均在 7.0 nmol/L 左右^[145]. 苯基取代噻吩的化合物 **50b** (图 3) 对 hCA I、hCA II、hCA VA 和 hCA VB 抑制效果均强于 AZA, K_i 值小于 10.0 nmol/L ^[146,147]. 此外, 苯基的对位引入氯原子后, 对引起恰加斯病的克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*)具有抑制活性, K_i 值为 2.7 nmol/L , 是 AZA 的 28 倍. 研究发现, 它能与该虫碳酸酐酶的 Arg124 和 Thr257 等形成氢键^[148].

3.3 其他取代基修饰苯氨基

除了氮杂环和酰胺修饰苯氨基以外, 用其他杂环或非杂环类修饰苯氨基的研究也有很多报道, 一些化合物同样显示出宽广的应用前景.

3.3.1 杂环修饰苯氨基

近些年来, 很多工作用杂环修饰苯胺基, 发现其衍生物具有广泛的生物活性, 尤其是在抗菌和抗癌等方面表现出高效的抑制能力. 稠环噻唑修饰的磺胺衍生物 **51** (图 3), 对 HepG2 的抑制活性与 DOX 相近, IC_{50} 值为 $42.7 \mu\text{mol/L}$. 因其具有放射增敏性, 在 γ 射线辐射下毒性增强, IC_{50} 值降为 $30.0 \mu\text{mol/L}$. 该化合物有望在癌症的治疗方面得到实际应用^[149].

三嗪分子具有特殊的芳香环骨架, 将均三嗪引入苯氨基得到的磺胺衍生物 **52a** (图 3), 对肿瘤相关的 hCA IX 和 hCA XII 的抑制活性明显优于 AZA, K_i 值分别为 2.4 和 3.9 nmol/L ^[150]. 值得注意的是双氟取代均三嗪的化合物 **52b** (图 3), 专一选择抑制系数大于 10^3 . 构效关系表明, 三嗪基团上取代基越大, 与靶酶活性部位的结合能力就越差, 抑制作用越弱^[151,152].

苯并呋喃双磺酰胺衍生物 **53** (图 3) 具有高效专一选择抑制活性, 对 hCA XII 的抑制活性较强, IC_{50} 值为 0.5 nmol/L , 抗癌活性强^[153]. 噻唑啉酮修饰的磺胺衍生物 **54** (图 3), 对人体白血病细胞 K-562 和结肠癌细胞 HCT-116 生长抑制率均在 40% 左右^[154]. 用柔性烷基链修饰的衍生物 **55** (图 3), 对人体宫颈癌细胞系 HeLa 的细胞毒性与参考药物吉非替尼(Gefitinib)相当, IC_{50} 值为 $5.5 \mu\text{mol/L}$ ^[155].

多羟基糖类化合物是一类良好的亲水性基团, 在改善分子水溶性、提高生物兼容性和增强与细胞表面受体结合方面扮演着重要角色, 常用于对现有药物的结构修饰. 引入多羟基糖的磺胺衍生物 **56** (图 3), 对 hCA VI 显示出强的抑制活性, K_i 值为 0.6 nmol/L , 活性优于多佐胺(Dorzolamide), 对于龋齿的防范和牙齿的保护具有一定帮助^[156].

3.3.2 非杂环修饰苯氨基

席夫碱类化合物因其宽广的生物活性和医学潜力而备受关注^[157-159]. 含吡啶环的席夫碱磺胺衍生物 **57** (图 3), 在 $100 \mu\text{mol/L}$ 浓液中, 能完全抑制炭疽病菌(*Colletotrichum gloeosporioides*)的生长^[160], 有望成

为临床抗真菌药^[161]。

香豆素与磺胺形成的席夫碱衍生物 **58** (图 3)能与 hCA II 的腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)通过 3 个氢键结合, 其 IC₅₀ 值仅为 0.003 μmol/L, 活性优于 AZA。此外, 该化合物对 MCF-7 也表现出较强的抑制活性, IC₅₀ 值为 0.1 μmol/L。二甲基嘧啶修饰磺酰胺基的衍生物, 其 IC₅₀ 值为 0.02 μmol/L, 其嘧啶基团的吸电子效应能增强抑制活性。进一步研究表明, 它能够通过两个氢键和一个 α-阳离子相互作用结合 hCA II 的 ATP^[162]。

含有磷酸盐的偶氮类磺胺衍生物 **59** (图 3)有良好的水溶性, 磷酸盐的引入对 MCF-7 的生物活性有积极影响, 对肿瘤相关 hCA IX 的 K_i 值达到 5.4 nmol/L^[163]。三氟甲基烯酮类磺胺化合物 **60** (图 3)活性更佳, 对 hCA IX 的抑制活性是 SA 的 32 倍, K_i 值为 9.5 nmol/L^[164]。

色原酮是一类具有多种生物活性如抗肿瘤、消炎镇痛和降血压等的天然产物, 在生物学中具有广泛的应用。引入色原酮的磺胺衍生物 **61** (图 3), 对 MCF-7 的抑制活性是 DOX 的 50 倍, IC₅₀ 值为 0.7 μmol/L, 该化合物有望开发成为治疗乳腺癌药物^[165]。

4 磺酰胺基和苯氨基结构的修饰

同时对磺胺母体的磺酰胺基和苯氨基的化学结构修饰得到的化合物具有广谱的生物活性, 相关的研究也引起极大的兴趣, 成为磺胺化合物结构修饰的重要研究领域。目前, 磺酰胺基和苯氨基同时修饰的工作主要包括以下 4 个方面: (1) 具有抗微生物活性的磺胺类化合物; (2) 具有抗癌活性的磺胺类化合物; (3) 具有抗寄生虫活性的磺胺类化合物; (4) 具有其他生物活性的磺胺类化合物。

4.1 具有抗微生物活性的磺胺类化合物

抗菌类药物是临床上使用最广泛的抗感染药物之一, 已有大量药物用于临床。然而, 近些年来耐药性成为全球性的问题, 如“超级细菌”和“致命大肠杆菌”使现有抗菌药物疗效变弱, 导致细菌感染死亡率增加。因此, 开发新型高效的抗菌药物迫在眉睫。磺胺经典结构抗菌药已在抗感染病的治疗中起了重要作用, 进一步开发磺胺类新结构, 特别是多靶向性和有效克服细菌耐药性的磺胺抗感染药成为新方向之一^[166]。

4.1.1 含席夫碱的磺胺化合物

亚胺基团对生理活性有重要作用, 引起医药界的关注。其衍生物如氨基酸类、缩氨基脲类、缩胺类、脲类和胍类席夫碱类化合物具有抗微生物、抗癌等独特药效^[167-169]。噻唑和吡嗪环修饰的席夫碱衍生物 **62a~62b** (图 4), 对结核杆菌 *H37Rv* 的抑制活性是磺胺噻唑的 4 倍, MIC 值为 24.9 μg/mL。其中化合物 **62a** 对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌仍具有很强的抑制活性; 在吡嗪环上引入甲氧基得到的化合物 **62b**, 抑菌效果是前者的 0.5 倍。这说明吡嗪环上给电子取代基不利于该化合物的活性表达^[170]。

大量研究证实, 吡嗪能够影响化合物的药理活性。通过席夫碱桥连吡嗪和磺胺的衍生物 **63** (图 4), 显示出与参照药物亚胺培南(Imipenem)相当的抗伤寒沙门菌(*Salmonella typhi*)活性, MIC 值为 20 μg/mL。抗真菌方面, 对犬小孢子菌(*Microsporum canis*)和黄曲霉(*Aspergillus flavus*)的抑菌效果优于参照药物咪康唑(Miconazole), MIC 值分别为 25.0 和 30.0 μg/mL^[171]。

含苯甲醛的席夫碱磺胺衍生物 **64a** (图 4), 对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的抑制效果优于参考药物诺氟沙星(Norfloxacin); 二甲基嘧啶取代的化合物 **64b** (图 4), 对枯草芽孢杆菌的抑制效果是前者 2 倍, MIC 值为 9.5 μg/mL。在抗真菌方面, 前者表现出的生物活性却强于后者, 对白色念珠菌(*Candida albicans*)的抑制效果优于氟康唑, MIC 值为 4.6 μg/mL, 值得进行体内活性研究^[172]。

姜黄素(Curcumin)是草本植物姜黄(Turmeric)中的一种具多酚结构的活性成分, 具有广泛应用前景, 是新药设计的常用结构片段。磺胺修饰的姜黄素衍生物 **65** (图 4), 对金黄色葡萄球菌、蜡状芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)、伤寒沙门菌和绿脓杆菌等细菌和黑曲霉、黄曲霉、新月弯孢霉(*Curvularia lunata*)以及绿色木霉(*Trichoderma viride*)等真菌均具有抑制作用, MIC 值为 20.0~40.0 μg/mL, 是姜黄素的 2~4 倍。构效关系表明, 双磺胺取代的化合物可能受到位阻效应, 导致生物活性弱于单磺胺取代的化合物^[173]。

4.1.2 含酰胺的磺胺化合物

众多研究表明, 酰胺类磺胺化合物具有开发价值。将亚芳基乙酰肼引入经典磺胺母体结构中得到的化合物 **66a** (图 4), 对绿脓杆菌的抑制活性与氨苄

图 4 磺酰胺基和苯氨基同时修饰的抗微生物磺胺类化合物

西林相当. 由于氟原子的吸电子效应, 它对表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)的抑制效果优于其他卤素取代的化合物^[174]. 苯酚基取代的化合物 **66b** (图 4), 对堪萨斯分枝杆菌(*Mycobacterium kansasii*)的抑制活性是临床药物异烟肼(Isoniazid, INH)的 60 倍, MIC 值为 3.7 $\mu\text{g/mL}$, 有望进一步研究开发成为抗结核病药物^[175].

酞嗪酰胺和异噻唑衍生的磺胺化合物 **67** (图 4), 不仅对鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)具有抑制效果, 且对大肠杆菌表现出的抗菌活性是磺胺噻唑的 65 倍, MIC 值为 $0.8 \mu\text{mol/mL}$. 构效关系指出, 酞嗪环联氮原子起到决定性作用^[176]. 四氟邻苯的酰胺类磺胺化合物 **68** (图 4), 也具有与临床药物沙利度胺(Thalidomide, TLM)相似的生物活性^[177].

通过硫脲桥连磺酰嘧啶的甘氨酸衍生物 **69** (图 4), 对枯草芽孢杆菌和藤黄八叠球菌(*Sarcina lutea*)及白色念珠菌具有良好的抑制活性, MIC 均值为 12.5 $\mu\text{g/mL}$, 对开发广谱抗菌药具有指导意义^[178]。

4.1.3 苯氨基被氮杂环取代的磺胺化合物

在众多治疗细菌感染的药物中, 邻苯二甲酰亚胺、嘧啶以及其他氮杂环衍生物因其独特的生物活性、低毒性和高效吸收性, 常被用作医药的拼接单元^[179-181]。引入四氟邻苯二甲酰亚胺结构的磺胺衍生物 **70** (图 4), 能有效地抑制结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)。其中磺胺嘧啶衍生物 **70a**, 因强吸电子存在, 表现出的生物活性明显强于无取代的化合物; 甲基酮替换嘧啶环后的化合物 **70b**, 对结核分枝杆菌 *H₃₇Ra* 的抑制效果是 TLM 的 4 倍, MIC 值为 39.1 $\mu\text{g/mL}$ ^[182], 作为治疗结核病的先导化合物, 为多重耐药结核病的治疗提供了可能^[183]。

喹啉和 1,2,4-三唑均是重要的含氮芳香杂环, 其特殊结构使它们在医药领域有着巨大的应用价值。稠合的三唑喹啉类磺胺衍生物 **71** (图 4)表现出强的抗菌活性。其中酯类化合物 **71a** 对粘质雷氏菌和奇异变形菌(*Proteus mirabilis*)抑制能力最强, MIC 值达到 0.2 $\mu\text{g/mL}$; 而唑环 C-2 位被邻氯苯基取代的化合物 **71b**, 对金黄色葡萄球菌及蜡状芽孢杆菌的抑制活性最强, MIC 值均为 0.2 $\mu\text{g/mL}$, 优于氨苄西林。该为开发三唑喹啉类磺胺抗菌药物提供了新的希望^[184]。

嘧啶酮并噻吩环修饰的磺胺衍生物 **72** (图 4), 对金黄色葡萄球菌和藤黄微球菌(*Micrococcus luteus*)的抑制效果分别优于氨苄西林和磺胺多辛(Sulfadoxine), 对白色念珠菌的抑制活性与参考药物制霉菌素(Nystatin)相当^[185]。

将亲水性葡萄糖基团引入苯氨基结构中, 可改善磺胺的水溶性, 提高生物利用度^[186]。多羟基糖类类似物修饰的磺胺噻唑衍生物 **73** (图 4), 对枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)的抑制活性优于氨苄西林, MIC 值为 22.9 $\mu\text{g/mL}$; 对烟曲霉菌(*Aspergillus fumigatus*)、总状共头霉菌(*Racemospora syncephalastrum*)和白地霉菌(*Geotrichum candidum*)等真菌的抑制效果与磺胺异噻唑相当, MIC 值在 20.0 $\mu\text{g/mL}$ 左右。深入研究发现, 它可利用 PABA 和喋呤的二氢喋呤结合酶对微生物产生抑制, 有望开发成为临床抗菌候选药物^[187]。

耶尔森菌(*Yersinia*)病原中小肠结肠炎耶尔森菌

的菌外蛋白属于人体中蛋白质酪氨酸磷酸酶类(protein tyrosine phosphatases, PTPs), 它跟宿主细胞炎症反应的预防有重要关系, 故该酶是新抑制剂开发的有效靶点。苯基马来酰亚胺衍生物 **74** (图 4)对 PTPs 抑制效果明显, IC₅₀ 值为 9.0 $\mu\text{mol/L}$ 。进一步研究表明, 它具有优良的极性和亲水性, 能很好地螯合菌外蛋白^[188]。此外, 含席夫碱的同类物 **75** (图 4)还具有消炎镇痛活性, 半感染剂量(ID₅₀)为 5.1 $\mu\text{mol/kg}$, 是参考药物醋氨芬(Acetaminophen)的 24 倍。理论计算发现, 该活性分子符合药物分子设计和筛选中常用的 Lipinski 规则^[189]。

4.1.4 苯氨基转化为硝基的磺胺化合物

硝基芳香类药物是常见的抗菌药物, 如硝基咪唑药物甲硝唑在临床上的广泛应用于处理厌氧菌。由于细菌耐药性的增加, 药物的毒副作用日益凸显, 新的硝基磺胺类药物得以开发。苯甲酸修饰的磺胺化合物 **76a** (图 4), 对志贺毗邻单胞菌(*Shiga Plesiomonas*)表现的抑制活性是磺胺异噻唑的 16 倍, 其 MIC 值为 183.8 $\mu\text{g/mL}$ ^[190]。另外, 从天然茴香酮中得到的手性二硝基苯衍生物 **76b** (图 4), 对结核分枝杆菌 *H₃₇Rv* 显示出与盐酸乙胺丁醇(ethambutol hydrochloride)相当的抑制活性, MIC 值为 7.0 $\mu\text{g/mL}$ 。构效关系表明, 吸电子基可提高硝基苯磺胺衍生物的生物活性^[191]。

双三氟甲基苯取代的磺胺化合物 **77** (图 4), 对金黄色葡萄球菌的抑制活性优于磺胺甲噻唑, MIC 值为 10.2 $\mu\text{g/mL}$ 。在该化合物的苯环上再引入一个硝基得到化合物 **77b** 的抗菌活性减弱, 这可能是由于强吸电子基的引入改变了分子局部的电荷分布, 影响了药代动力学性质^[192]。

咪唑类^[193-195]及其衍生物苯并咪唑化合物因其奇特的结构特征而在药物化学领域具有广泛的应用前景^[196-200]。咪唑衍生的磺胺化合物 **78** (图 4)能抑制结核分枝杆菌 *H₃₇Rv* 和多重耐药的结核菌的生长, MIC 值分别为 0.6 和 6.6 $\mu\text{g/mL}$, 与参考药物利福平(Rifampicin)相当^[201]。双苯并咪唑衍生的磺酰化合物 **79** (图 4), 表现出的杀菌效果是阿莫西林的 10 倍, 其中对乙酸钙不动杆菌(*Acinetobacter calcoaceticus*)抑制效果最佳, MIC 值为 0.05 ng/mL , 可深入研发为新型抗菌药物^[202]。

4.1.5 其他类磺胺化合物

萘并蔡五酚氨甲酰是一个杀菌强、毒性小的天然抗生素, 将其引入磺胺骨架中得到的衍生物 **80** (图4), 对肠炎沙门菌(*Salmonella enteritidis*)和多杀巴斯德菌(*Pasteurella multocida*)的杀菌效果均优于 SA, 抑菌圈均值分别为 1.4 和 2.5 cm^[203].

大环内酯类抗生素是治疗需氧革兰阳性菌和革兰阴性菌、厌氧菌以及胎儿弯曲菌(*Campylobacter fetus*)、衣原体(*Chlamydia*)和支原体(*Mycoplasma*)等感染的重要抗菌药. 将其引入磺酰胺得到的大环内酯化合物 **81** (图4), 对肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)和化脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)显示出强抑制活性, MIC 值分别为 0.5 和 2.1 $\mu\text{g/mL}$ ^[204].

硫脲桥连喹啉酮修饰的磺胺衍生物 **82** (图4), 对粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)、奇异变形菌和蜡状芽孢杆菌的均有较强的抑制活性, MIC 值为 0.2 $\mu\text{mol/mL}$, 与氨苄西林相当^[205].

硝基咪唑类磺胺衍生物 **83** (图4), 对绿脓杆菌具有良好的抑制活性, MIC 值为 16.4 $\mu\text{g/mL}$. 它分别与临床抗菌药物氯霉素和诺氟沙星以及抗真菌药氟康唑联用时, 均表现出协同抑菌作用, 明显强于单独用药. 深入研究发现, 它能与细菌的相关 DNA 形成络合物, 阻止其复制, 从而发挥强杀菌作用^[23,206].

引入嘧啶和吡唑基的偶氮类磺胺衍生物 **84** (图4), 对金黄色葡萄球菌、蜡状芽孢杆菌、粘质沙雷氏菌及奇异变形菌均有强杀菌力, 活性优于氨苄西林^[207].

近些年来, HIV-I 整合酶抑制剂和蛋白酶抑制剂得到广泛的研发, 许多包含寡核苷酸、肽以及喹啉衍生物等结构的化合物作为整合酶抑制剂已进入 II 期临床试验. 多羟基磺酰胺化合物 **85** (图4)对 HIV-I 整合酶有更好的抑制活性, IC₅₀ 值为 0.7 $\mu\text{mol/L}$, 活性强于先导药物^[208].

4.2 具有抗癌活性的磺胺类化合物

癌症是严重威胁人类生命和健康的头号杀手, 然而当前临床上治疗癌症的药物大多由于毒性大、不良反应多和生物利用度低而受到限制. 因此, 寻找高效、低毒的抗癌药物成为药物化学领域的重点课题之一. 磺胺类化合物可通过多种作用机理抑制癌细胞的增殖, 如瓦解微管的组装、抑制血管的生成、抑制转录激活剂因子 NF- κ B 等机理. 尤为突出的是, 它可通过抑制相关 hCAs 的作用机理达到抗癌效果^[209-211].

4.2.1 母体氨基被单取代的磺胺化合物

研究表明, 在有机骨架中引入更多的 Zn^{2+} 受体 (Zinc binding groups, ZBGs) 和侧链, 将明显增强对人体碳酸酐酶的抑制活性^[212,213]. 引入氨基磺胺和磺酰胺作为 ZBGs 而得到的长链酰胺类碳酸酐酶抑制剂 **86** (图5), 对 hCA I、hCA II、hCA IX 和 hCA XII 抑制活性明显增强, 远优于 AZA. 这是由于两个 ZBGs 能通过分子中的多个氧和氮原子结合碳酸酐酶, 其中氨基磺胺可与 Zn^{2+} 结合, 而磺酰胺可结合相关氨基酸残基形成氢键. 特别是化合物 **86a** 对它们的抑制活性是 AZA 的数 10 倍, K_i 值为 0.4~0.6 nmol/L. 然而, 磺酰胺基被乙酰氨基取代的化合物 **86b**, 对碳酸酐酶的抑制活性有所下降, K_i 值达 3.9~5.2 nmol/L, 这可能是由于乙酰氨基不能与酶中氨基酸残基的活性部位发生相互作用^[214].

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 亚型的过度表达是癌细胞增殖和转移以及动脉粥样硬化等疾病相关的恶性肿瘤最为显著的特征之一. 吡啶丙酸衍生物 **87** (图5), 对 MMP2 和 MMP9 具有极强的抑制活性, IC₅₀ 值分别为 0.002 和 0.007 $\mu\text{mol/L}$, 显示出作为药物的研发价值^[215,216].

二芳基脲衍生物具有多机制、广谱抗癌性和良好耐受性等优势, 其中索拉菲尼 (Sorafenib) 已在临床上用于治疗肾细胞癌和肝癌. 二芳基脲磺胺衍生物 **88** (图5), 对人体乳腺癌细胞系 MX-1、人体黑色素瘤细胞系 A-375、人体肝癌细胞系 HepG2 及人体结肠癌细胞系 HT-29 的抑制效果与索拉菲尼相似, IC₅₀ 值为 3.2~22.8 $\mu\text{mol/L}$ ^[217]. 此外, 含萘酰片段的磺胺化合物 **89** (图5) 对 HepG2 的细胞毒性是依托泊苷的 10 倍, IC₅₀ 值为 3.3 $\mu\text{mol/L}$. 增长吡啶烷基链的长度将会降低其生物活性^[218].

大量研究证实, 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 具有抗癌作用, 其中最具开发潜力的小分子是 4-氨基喹啉类化合物. 氨基喹啉类修饰的磺胺衍生物 **90** (图5), 对 MCF-7 显示出极强的抑制活性, IC₅₀ 值为 0.13 nmol/L. 另外, 磺胺母体两端拼接喹啉酮和噁唑的衍生物 **91** (图5), 对该癌细胞系仍具有较强的生物活性, IC₅₀ 值为 3.9 $\mu\text{mol/L}$. 构效关系发现, 结构中的氮和氧原子能通过氢键结合相关酶的活性靶点^[219,220].

图5 磺酰胺基和苯氨基同时修饰的抗癌、抗寄生虫等磺胺类化合物

4.2.2 硝基替代苯氨基的磺胺化合物

异常生成的血管或从已有内皮血管里形成的新血管, 都是癌细胞增殖、侵入和转移的场所. 因此, 开发能够抑制不同蛋白激酶和血管生成的化合物是研发新抗癌药物的重要方向. 巯基三唑修饰的硝基苯磺酰胺类衍生物 **92** (图 5), 对蛋白激酶 B/AKT 和络氨酸激酶有明显抑制效果, IC_{50} 值为 $1.3 \mu\text{mol/L}$. 它还在人体脐静脉内皮细胞管的形成分析中显示出跟帕唑帕尼(Pazopanib)相当的抗血管生成活性^[221].

羟基磺胺类化合物 **93** (图 5), 具有组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase)抑制活性, 能有效地抑制 HeLa 增殖, IC_{50} 值为 $0.01 \mu\text{mol/L}$, 是临床药物伏立诺他(Vorinostat)的 8 倍, 为宫颈癌的治疗带来了希望^[222].

羟乙胺盐酸盐 **94** (图 5)具有更强的抗癌活性. 特别是对人体卵巢癌细胞系 OVCAR-8、胶质母细胞瘤系 SF-295 和结肠癌细胞系 HCT-116 等癌细胞系的生长抑制活性明显强于未脱保护的化合物. 其释放出自由氨基后, 表现出的生长抑制率均在 95% 以上^[223].

4.2.3 氮杂环取代磺酰胺基的磺胺化合物

氮杂环类磺胺化合物具有不良反应少、低耐药性, 在抗癌领域显示出宽广的应用. 吡啶和氮桥环修饰的磺胺衍生物 **95** (图 5), 可控制癌细胞增殖, IC_{50} 值为 $0.007 \mu\text{mol/L}$. 构效关系表明, 结构中的吡啶环和脲基中的氮和氧原子通过非共价键结合^[224-226].

研究表明, 吡啶并三嗪在抗癌领域显示出一定的应用潜力, 特别是骨架中 1、2 和 3 位取代的化合物, 对人体癌细胞显示出显著的生物活性, 对细胞周期调节蛋白依赖激酶 2 (cyclin dependent kinase 2, CDK2)具有抑制活性. 用它修饰磺胺得到的衍生物 **96** (图 5)对该酶具有良好的抑制活性, IC_{50} 值为 $5.8 \mu\text{mol/L}$, 是一个有开发价值的抗癌候选药分子^[227,228].

磺酰胺基转为氮杂环, 苯氨基转为环状酰胺的化合物 **97** (图 5), 对前列腺癌、结肠癌、乳腺癌和白血病表现出优良的生物活性, 特别是对前列腺癌中醛酮还原酶 1C 家族 3 (aldo-ketoreductase 1C family 3, AKR1C3)的 IC_{50} 值仅为 $0.05 \mu\text{mol/L}$. 因此, 该化合物可作为抗癌候选药物进行体内相关活性试验^[229].

4.2.4 其他类的磺胺化合物

含席夫碱的磺胺衍生物 **98** (图 5), 对 MCF-7 和

HeLa 等癌细胞系的毒性与参照药物五氟尿嘧啶(5-Fluorouracil)相当, IC_{50} 值分别为 0.7 和 $1.9 \mu\text{mol/L}$ ^[230]. 苯并吡咯酮衍生物 **99** (图 5), 对 MCF-7 细胞系的毒性强于临床药物依托泊苷(Etoposide)^[231]. 含双吡啶片段的化合物 **100** (图 5)具有良好的选择抑制前清蛋白酶 20S 水解的活性, 在 $100 \mu\text{mol/L}$ 时抑制率达到 64%, 有助于多发性骨髓瘤的治疗^[232].

研究表明, 萘酚 1,2,3-三唑磺胺化合物 **101** (图 5), 对乳腺癌相关的芳香酶具有的抑制活性是参考药物酮康唑的 2 倍, IC_{50} 值为 $1.3 \mu\text{mol/L}$, 且对正常细胞无毒副作用. 进一步研究表明, 苯乙基、磺酰基及萘酚酯能与芳香酶中氨基酸残基通过疏水作用相结合, 而三唑和萘环能与 Phe221 残基形成 π - π 堆积, 磺酰胺基中的氢原子与 Ser478 残基形成氢键^[233]. 咪唑啉酮的磺胺衍生物 **102** (图 5), 对人体纤维肉瘤系 HT-1080, 表现出纳摩尔水平的抗增殖活性. 深入研究发现, 磺酰胺的氨基端苯环上的取代基对其生物活性影响较大^[234].

4.3 具有抗寄生虫活性的磺胺类化合物

由病原寄生虫引发的疾病分布广、危害严重, 随着现有抗寄生虫药物的滥用导致耐药性增强, 迫切需要研发出新型抗寄生虫药物. 研究发现, 磺胺化合物具有广谱抗寄生虫活性, 对利什曼原虫(*Leishmania*)、疟原虫(*Plasmodium*)、锥形虫(*Cone worm*)以及沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)等虫卵和成虫均具有杀虫效果.

临床药物磺胺嘧啶的氨基被硝基取代的化合物 **103a** (图 5), 对各类利什曼原虫均具有抑制活性, IC_{50} 值在 $50.0 \mu\text{mol/L}$ 左右^[235]. 吡啶取代嘧啶后的化合物 **103b** (图 5), 除对克氏锥虫具有生物活性外, 对亚马逊利什曼原虫(*Leishmania amazon*)的抑制效果是临床药物米替福新(Miltefosine)的 2 倍, IC_{50} 值为 $15.8 \mu\text{mol/L}$ ^[236]. 值得注意的是, 苄基取代的化合物 **103c** (图 5), 还具有一定的抗分枝杆菌能力. 由此可见, 这类化合物对寄生虫不仅具有杀伤力, 对细菌也有一定的生物活性^[237].

对正常细胞毒性较小的喹唑啉类磺胺衍生物 **104** (图 5), 对疟原虫表现出与参考药物多西环素(Doxycycline)类似的生物活性, IC_{50} 值大于 $10.0 \mu\text{mol/L}$. 研究发现, 它具有的自由构象和结构中的三氯甲基, 增强了对疟原虫的抑制效果^[238]. 特别是双硫原子桥

连的双硝基苯磺酰胺衍生物 **105** (图 5), 对婴儿利什曼原虫的无鞭毛体细胞的生长抑制活性与米替福新相当, IC_{50} 值为 $3.7 \mu\text{mol/L}$ [239]。

感染血液的布氏锥虫(*Trypanosoma brucei*)依靠 ATP 生成时产生的葡萄糖维持代谢, 因此可以通过对糖酵解酶中果糖磷酸激酶(phospho fructo kinase, PFK)的抑制, 达到治疗昏睡病的效果。噻二唑磺胺衍生物 **106** (图 5), 对该虫的 PFK 具有强抑制活性, IC_{50} 值为 $0.02 \mu\text{mol/L}$, 该分子极具潜在的开发价值 [240]。

噻唑类化合物在抗寄生虫方面也有重要作用 [241]。酰胺和噻唑等基团修饰的磺胺衍生物 **107** (图 5), 对肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*)具有较强的抑制活性, IC_{50} 值为 $3.2 \mu\text{mol/L}$ [242]。在 $50 \mu\text{mol/L}$ 的溶液中, 噻唑磺胺化合物 **108** (图 5)对它的抑制率达 69% [243]。

4.4 具有其他生物活性的磺胺类化合物

磺酰胺基和苯氨基结构同时修饰的衍生物除具有抗菌、抗癌和抗寄生虫活性外, 在抗惊厥等神经疾病、消炎镇痛、抗糖尿病等方面也有治疗潜力。

众多抗惊厥药物中均含噻唑结构片段。利用磺胺两端的氨基拼接双氰基吡啶和噻唑的新型化合物 **109** (图 5), 可有效地防止动物惊厥, 效果明显优于参考药物苯巴比妥, 它还能延迟惊厥现象发作 [244]。高溶解度的烷基脲类磺胺衍生物 **110** (图 5)在小鼠体内能表现出持久的抗惊厥活性 [245]。含噻唑和吡啶的磺胺衍生物 **111** (图 5), 还具有持久的抗惊厥活性。溴原子的引入使该化合物更具口服性 [246]。

磺酰胺转化为氮杂环及苯基转化为酰胺的衍生物 **112** (图 5)对神经退行性疾病治疗显示潜力。它对亨廷顿病(Huntington's disease)相关的组织转谷氨酰胺酶(tissue transglutaminase 2, TG2)具有很强的抑制活性, IC_{50} 值为 $0.01 \mu\text{mol/L}$, 特别是在 TG3 中的选择系数大于 8000。这说明, 该化合物能较好地控制 TG2 在大脑中的表达, 有望开发为治疗亨廷顿病类药物 [247]。羟基取代的二苯甲基化合物 **113** (图 5)能在骨质形成过程扮演重要角色, 对 G 蛋白的神经肽受体 Y2 型具有强抑制活性, IC_{50} 值为 $0.02 \mu\text{mol/L}$ [248]。

COX-2 中的前列腺素受体 2 (prostaglandin E receptor 2, EP2)是治疗炎症的一个重要靶点。噻二唑磺胺衍生物 **114a** (图 5), 对于阻断炎症产生重要作用, K_i 值为 8.8 nmol/L , 且对 G 蛋白偶联型前列腺素类受体中的 DP1 和 EP4 的选择抑制系数分别为 1660

和 440, 极具开发价值 [249]。联苯类似物 **114b** (图 5), 能通过对 G 蛋白偶联受体 55 型(G protein-coupled receptor 55, GPR55)的激活, 识别并抑制人体内源性大麻素受体(cannabinoid receptor, CBR), 半最大效应浓度为 2.0 nmol/L , 是先导化合物的 10 倍 [250]。

磺酰胺吡啶衍生物 **115** (图 5)对人体细胞炎症相关的视黄酸相关孤儿受体(retinoid-related orphan nuclear receptors c, RORc)具有强抑制活性, 其 IC_{50} 值为 $0.03 \mu\text{mol/L}$, 在 RORa 和 RORb 中的选择抑制系数均大于 10^3 。它的开发为治疗自身免疫疾病及抗炎镇痛的药物带来新希望 [251]。在噻唑酮环的 C-2 或 N-3 位引入不同芳基或杂环芳基有助于改善抗炎活性。亲脂性的增强不仅有利于选择性地结合 COX-2, 还能提高对胃肠道的安全性。引入亲脂性基团螺旋环己烷的磺胺化合物 **116** (图 5)能选择性地识别 COX-2, 消炎镇痛活性优于一线药物吲哚美辛(Indomethacin) [252]。

磺胺衍生物在治疗糖尿病方面也显示希望。吡嗪环修饰的磺胺衍生物 **117** (图 5)在小鼠体内注射后能降低甘油三酯含量和血管粥样硬化, 10 d 后, 血糖下降率仍保持在 80%左右, 是极具开发价值的化合物 [253]。间氟酚类磺胺衍生物 **118** (图 5)对醛糖还原酶(aldehyde reductase enzyme, ALR2)的抑制率达到 89%, 是临床药物索比尼尔(Sorbinil)的 2 倍。在高血糖环境下, 它可抑制 ALR2 的激活, 减少体内葡萄糖向山梨醇转化, 细胞膜的通透性和细胞中 ATP 酶的活性增强, 减少了肌醇丧失, 从而不影响细胞的正常代谢和功能 [254]。氨基脲类磺胺衍生物 **119** (图 5), 可以通过对内源性肽类激素葛瑞林(Ghrelin)的高效拮抗作用, 保持人体内能量和葡萄糖动态平衡, 达到预防和治疗糖尿病和肥胖症, 其 K_i 值为 1.7 nmol/L [255]。

5 其他位点修饰的磺胺化合物

随着磺胺药物的深入研究, 对其母体结构的多部位修饰吸引了广泛的兴趣。该类结构修饰已发现在利尿、抗寄生虫、抗癌等显示开发潜力, 且一些衍生物已用于临床如利尿药呋塞米 **4**。

黄草消(Oryzalin) **120a** (图 6)是一个多部位修饰的硝基苯磺酰胺衍生物, 是较早应用于治疗利什曼虫病的药物。它通过抑制利什曼虫微管蛋白的聚合而表现杀虫活性。当磺酰胺基中 R^1 为苯基时的衍生物 **120b** (图 6), 对微管蛋白聚合抑制作用更强。苯基的

图 6 其他位点修饰的磺胺类化合物和磺胺金属超分子

引入有助于增强该化合物的抗寄生虫活性, 对微管蛋白聚合的 IC_{50} 值为 $7.4 \mu\text{mol/L}$. 当以 5 mg/d 给药 10 d 后, 它对利什曼虫的抑制率仍为 99%, 特别是对脾脏和肝脏的不良反较小, 是一个有开发潜力的化合物^[256].

基于非经典磺胺类抗癌临床药 ABT-737 开发的氮杂环化合物 **121** (图 6), 能通过干扰蛋白质的相互作用, 达到治疗癌症的效果, IC_{50} 值仅为 $0.005 \mu\text{mol/L}$, 强于一线拮抗剂 ABT-737^[257-259].

6 磺胺类金属超分子络合物

迄今, 已有许多两个或两个以上分子通过非共价键力形成的超分子化学药物应用于临床, 如由两个氨分子(NH_3)和一个 $PtCl_2$ 分子通过配位键形成的金属超分子络合物顺铂广泛用于癌症治疗. 许多超分子药物由于其安全、低毒、不良反应少、生物利用度高、靶向性强、多药耐药性小、生物相容性好和疗效高以及开发成本低、周期短和成功可能性大等诸多优点而备受广泛关注. 磺胺结构中磺酰胺基、苯氨基

和苯环易通过配位键、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. 因而, 许多研究致力于磺胺类金属超分子络合物的研究和开发^[13-17].

金属有机化合物磺胺嘧啶银 **5** 临床上用于治疗局部烧伤感染, 杀菌效果优于磺胺嘧啶和硝酸银. 它作为抗菌药物的成功激励着更多努力开发其衍生物的医药应用. 为了克服长期使用抗菌药物产生耐药性, 用甲基修饰磺胺嘧啶环得到的衍生物 **122** (图 6) 具有广谱抗菌活性和低细胞毒性. 它对金黄色葡萄球菌表现出优于 SA 的抑制活性, MIC 值为 $34.4 \mu\text{g/mL}$ ^[260].

由两个磺胺异噁唑分子、两个水分子和一分子金属盐通过配位键等形成的金属超分子络合物 **123** (图 6), 对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和结核分枝杆菌均显示出优良的抑制活性, 对金黄色葡萄球菌的杀菌效果是磺胺甲基异噁唑的 256 倍, MIC 值为 $2.0 \mu\text{g/mL}$. 研究发现, 其银络合物对 3 种细菌的抑制活性均优于配体, MIC 值为 $16.0 \sim 64.0 \mu\text{g/mL}$, 可能是它能穿过含脂质较少的细胞壁, 并在细胞壁内释放出活性磺胺异噁唑的缘故^[261].

诸多过渡金属与含氮氧供体的席夫碱形成络合物具有抗菌、抗癌、抗炎症和抗惊厥作用。金属络合物 **124a** (图 6), 对白色念珠菌的抑制活性较强, 抑菌圈范围为 5.0~8.2 mm; 在抗革兰阴性菌方面, 除铜的络合物外, 其他金属络合物对绿脓杆菌均表现出良好抑制活性, 抑菌圈范围为 5.0~8.2 mm; 在革兰阳性菌方面, 除镍的络合物对金黄色葡萄球菌有较强抑制活性外, 其他金属络合物活性较弱, 抑菌圈小于 2.5 mm^[262]。

金属络合物 **124b** (图 6) 具有很好的杀菌活性, 对众多细菌的抑菌圈范围均超过 11 mm, 其中锌的络合物对金黄色葡萄球菌抑制效果最佳, 是其他金属络合物的 2 倍。此外, 含双嘧啶的络合物 **124c** (图 6) 对部分细菌具有良好抑制活性, 特别是锌的络合物对枯草芽孢杆菌和金黄色葡萄球菌的杀菌效果最好。因此, 该类金属络合物的生物活性均比相应的配体强, 值得进一步的开发研究^[263,264]。

此外, 磺胺金属络合物对碳酸酐酶也有抑制活性, 能更好地降低眼内压, 减少房水的生成, 从而预防青光眼。金属锌和对氧萘酮类磺胺的金属络合物 **125** (图 6) 对 hCA I 和 hCA II 抑制活性较强。将磺胺类碳酸酐酶抑制剂与金属离子络合也是增强抗青光眼药活性的一种重要途径, 也成为该类药物研发的重要方向之一^[265]。

7 总结与展望

综上所述, 已经在临床使用八十余年的人工全合成传统抗菌老药磺胺, 其经典的结构对氨基苯磺酰胺得到了广泛的化学结构修饰, 特别是磺胺杂环单取代的研究, 长达几十年的活跃开发, 已经有几十

种药物用于临床。尤其是磺胺多位点的化学结构修饰, 突破了磺胺传统抗菌药物的经典结构, 开拓了抗菌药磺胺的医用新用途。化学结构修饰后的衍生物显示出广泛的药用潜力, 在抗细菌、抗真菌、抗癌、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等多个医药领域显示巨大开发价值, 许多磺胺修饰后的衍生物作为抗菌、抗癫痫、消炎、利尿药等已广泛用于临床, 为人类健康发挥着重要作用。

随着磺胺类化合物相关研究工作的深入开展, 不仅打破了经典磺胺结构的修饰方法, 同时还改善和提高了其理化性质、生物利用率和药物靶向性。未来的发展趋势和热点研究领域可能包括在以下 3 个方面: (1) 磺胺类化合物的全方位药用开发。磺胺抗菌药的经典结构修饰后表现出的多药用潜力必将鼓励更多科研工作者致力于磺胺类化合物的全方位药用开发, 开拓抗菌药磺胺的药用新用途。(2) 磺胺类药物的多重药性开发。拼接不同活性片段的磺胺化合物不仅可以显示出多重药性, 还克服了相关耐药性, 增强其疗效和药代动力学, 将成为磺胺类药物开发的重要方向。(3) 磺胺类超分子药物的开发将变得日益活跃。超分子药物由于安全性、低毒性、不良反应少、生物利用度高、靶向性强、多药耐药性小、生物相容性好和疗效高以及开发成本低、周期短和成功可能性大等诸多优点必将促进磺胺类超分子药物的开发。磺胺结构中磺酰胺基、苯氨基和苯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, 磺胺这类特殊结构为超分子药物开发提供了天然条件, 必将吸引更多科学工作者的关注。

参考文献

- 1 周成合. 基础药物化学. 北京: 科学出版社, 2014
- 2 Wulf NR, Matuszewski KA. *Am J Health Syst Pharm*, 2013, 70: 1483-1494
- 3 Ilardi EA, Vitaku E, Njardarson JT. *J Med Chem*, 2014, 57: 2832-2842
- 4 Zessel K, Mohring S, Hamscher G, Kietzmann M, Stahl J. *Chemosphere*, 2014, 100: 167-174
- 5 Papadopoulou MV, Bloomer WD, Rosenzweig HS, Chatelain E, Kaiser M, Wilkinson SR, McKenzie C, Ioset JR. *J Med Chem*, 2012, 55: 5554-5565
- 6 Chandna N, Kumar S, Kaushik P, Kaushik D, Roy SK, Gupta GK, Jachak SM, Kapoor JK, Sharma PK. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 4581-4590
- 7 Kirschberg TA, Squires NH, Yang HL, Corsa AC, Tian Y, Tirunagari N, Sheng XC, Kim CU. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 969-972
- 8 Alanazi AM, El-Azab AS, Al-Suwaidan IA, ElTahir KE, Asiri YA, Abdel-Aziz NI, Abdel-Aziz AA. *Eur J Med Chem*, 2015, 92: 115-123
- 9 Carta F, Scozzafava A, Supuran CT. *Expert Opin Ther Pat*, 2012, 22: 747-758

- 10 Laev SS, Salakhutdinov NF. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23: 3059–3080
- 11 Ito K, Saito A, Fujie T, Nishiwaki K, Miyazaki H, Kinoshita M, Saitoh D, Ohtsubo S, Takeoka S. *Acta Biomater*, 2015, 24: 87–95
- 12 Nunes JH, de Paiva RE, Cuin A, Lustri WR, Corbi PP. *Polyhedron*, 2015, 85: 437–444
- 13 程宇, 王辉, Dinesh A, 周成合. 有机化学, 2016, 36: 1–42
- 14 Zhou CH, Gan LL, Zhang YY, Zhang FF, Wang GZ, Jin L, Geng RX. *Sci China Ser B: Chem*, 2009, 52: 415–458
- 15 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
- 16 Zhou CH, Zhang YY, Yan CY, Wan K, Gan LL, Shi Y. *Anti-Cancer Agents Med Chem*, 2010, 10: 371–395
- 17 Zhou CH, Zhang HZ, Cui SF, Lv JS, Yan CY, Wan K, Zhang YY, Zhang SL, Cai GX, Geng RX, Damu GLV. *Advances in anticancer agents in medicinal chemistry*. Clermont-Ferrand: Bentham Science Publishers, 2013
- 18 宋春泽, 周成合, 袁勇. 中国新药杂志, 2007, 16: 1438–1444
- 19 周成合, 张慧珍. 磺胺类衍生物及其制备方法与应用. 中国专利, CN201310488903.4, 2013-10-17
- 20 周成合, 王艳, 宋春泽. 具抗微生物活性的磺酰氯乙烯唑类化合物及制备方法和医药用途. 中国专利, CN200910191659.9, 2009-11-30
- 21 Wang XL, Wan K, Zhou CH. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 4631–4639
- 22 王宪龙, 甘淋玲, 闫聪彦, 周成合. 中国科学: 化学, 2011, 41: 451–460
- 23 Zhang HZ, Jeyakkumar P, Kumar KV, Zhou CH. *New J Chem*, 2015, 39: 5776–5796
- 24 Cui SF, Ren Y, Zhang SL, Peng XM, Damu GLV, Geng RX, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23: 3267–3272
- 25 Cui SF, Peng LP, Zhang HZ, Rasheed S, Kumar KV, Zhou CH. *Eur J Med Chem*, 2014, 86: 318–334
- 26 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
- 27 Vanparia SF, Patel TS, Dixit RB, Dixit BC. *Med Chem Res*, 2013, 22: 5184–5196
- 28 Gawin R, De Clercq E, Naesens L, Koszytkowska-Stawińska M. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16: 8379–8389
- 29 Kołaczowski M, Marcinkowska M, Bucki A, Pawłowski M, Mitka K, Jaśkowska J, Kowalski P, Kazek G, Siwek A, Wasik A, Wesołowska A, Mierzejewski P, Bienkowski P. *J Med Chem*, 2014, 57: 4543–4557
- 30 Nirogi R, Shinde A, Daulatabad A, Kambhampati R, Gudla P, Shaik M, Gampa M, Balasubramaniam S, Gangadasari P, Reballi V, Badange R, Bojja K, Subramanian R, Bhyrapuneni G, Muddana N, Jayarajan P. *J Med Chem*, 2012, 55: 9255–9269
- 31 Peng XM, Cai GX, Zhou CH. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13: 1963–2010
- 32 Zhang L, Peng XM, Damu GLV, Geng RX, Zhou CH. *Med Res Rev*, 2014, 34: 340–437
- 33 Zhou CH, Wang Y. *Curr Med Chem*, 2012, 19: 239–280
- 34 Zhang SL, Chang JJ, Damu GLV, Fang B, Zhou XD, Geng RX, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23: 1008–1012
- 35 Wang Y, Damu GLV, Lv JS, Geng RX, Yang DC, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22: 5363–5366
- 36 Wang QP, Zhang JQ, Damu GLV, Wan K, Zhang HZ, Zhou CH. *Sci China Chem*, 2012, 55: 2134–2153
- 37 Zhang L, Kumar KV, Rasheed S, Geng RX, Zhou CH. *Chem Biolo Drug Des*, 2015, 86: 648–655
- 38 Peng LP, Nagarajan S, Rasheed S, Zhou CH. *Med Chem Commun*, 2015, 6: 222–229
- 39 Peng XM, Kumar K V, Damu GLV, Zhou CH. *Sci China Chem*, 2016, doi: 10.1007/s11426-016-5557-4
- 40 Chauhan P, Mahajan S, Enders D. *Chem Commun*, 2015, 51: 12890–12907
- 41 Keri RS, Chand K, Ramakrishnappa T, Nagaraja BM. *Arch Pharm*, 2015, 348: 299–314
- 42 崔胜峰, 王艳, 吕敬松, Damu GLV, 周成合. 中国科学: 化学, 2012, 42: 1105–1131
- 43 Cui SF, Dinesh A, Zhou CH. *J Med Chem*, 2016, 59: 4488–4510
- 44 Zhang SL, Chang JJ, Damu GLV, Geng RX, Zhou CH. *Med Chem Commun*, 2013, 4: 839–846
- 45 Ponmani J, Zhang L, Srinivasa RA, Zhou CH. *Eur J Med Chem*, 2016, 122: 205–215
- 46 Zhang HZ, Damu GLV, Cai GX, Zhou CH. *Eur J Med Chem*, 2013, 64: 329–344
- 47 Ren Y, Zhang L, Zhou CH, Geng RX. *Med Chem*, 2014, 4: 640–662
- 48 时园, 周成合, 周向东, 耿蓉霞, 吉庆刚. 药学报, 2011, 46: 798–810
- 49 Shi Y, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21: 956–960
- 50 Baby N, Manjula P, Manimegalai S. *Res J Chem Sci*, 2015, 5: 11–16
- 51 魏金建, 王艳, 王宪龙, 周成合, 吉庆刚. 中国药理学杂志, 2011, 46: 481–485
- 52 Zhang HZ, Damu GLV, Cai GX, Zhou CH. *Curr Org Chem*, 2014, 18: 359–406
- 53 Zhang HZ, Wei JJ, Kumar KV, Rasheed S, Zhou CH. *Med Chem Res*, 2015, 24: 182–196

- 54 Gan LL, Fang B, Zhou CH. *Bull Korean Chem Soc*, 2010, 31: 3684–3692
- 55 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
- 56 Nasr G, Cristian A, Barboiu M, Vullo D, Winum JY, Supuran CT. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22: 2867–2874
- 57 Carta F, Aggarwal M, Maresca A, Scozzafava A, McKenna R, Masini E, Supuran CT. *J Med Chem*, 2012, 55: 1721–1730
- 58 Davis RA, Hofmann A, Osman A, Hall RA, Mühlischlegel FA, Vullo D, Innocenti A, Supuran CT, Poulsen SA. *J Med Chem*, 2011, 54: 1682–1692
- 59 Supuran CT. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20: 3467–3474
- 60 Vullo D, Del Prete S, Osman SM, Luca VD, Scozzafava A, AlOthman Z, Supuran CT, Capasso C. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 240–244
- 61 Nishimori I, Vullo D, Minakuchi T, Scozzafava A, Capasso C, Supuran CT. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 2939–2946
- 62 Vullo D, Del Prete S, Fisher GM, Andrews KT, Poulsen SA, Capasso C, Supuran CT. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23: 526–531
- 63 Zani F, Incerti M, Ferretti R, Vicini P. *Eur J Med Chem*, 2009, 44: 2741–2747
- 64 Akurathi V, Dubois L, Celen S, Lieuwes NG, Chitneni SK, Cleynhens BJ, Innocenti A, Supuran CT. *Eur J Med Chem*, 2014, 71: 374–384
- 65 Dudutienė V, Zubrienė A, Smirnov A, Glytė J, Timm D, Manakova E, Gražulis S, Matulis D. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 2093–2106
- 66 Compain G, Martin-Mingot A, Maresca A, Thibaudeau S, Supuran CT. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 1555–1563
- 67 王辉, Jeyakkumar P, Nagarajan S, 孟江平, 周成合. 化学进展, 2015, 27: 704–743
- 68 Luo YL, Baathulaa K, Kannekanti VK, Zhou CH, Cai GX. *Sci China Chem*, 2015, 58: 483–494
- 69 Anilkumar GN, Selyutin O, Rosenblum SB, Zeng Q, Jiang Y, Chan TY, Pu H, Wang L, Bennett F, Chen KX, Lesburg CA, Duca J, Gavalas S, Huang Y, Pinto P, Sannigrahi M, Velazquez F, Venkatraman S, Vibulbhan B, Agrawal S, Ferrari E, Jiang C, Huang HC, Shih NY, Njoroge FG, Kozlowski JA. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22: 713–717
- 70 Ganguly AK, Alluri SS, Wang CH, Antropow A, White A, Caroccia D, Biswas D, Kang E, Zhang LK, Carroll SS, Burlein C, Fay J, Orth P, Strickland C. *Tetrahedron*, 2014, 70: 2894–2904
- 71 Ganguly AK, Alluri SS, Caroccia D, Biswas D, Wang CH, Kang E, Zhang Y, McPhail AT, Carroll SS, Burlein C, Munshi V, Orth P, Strickland C. *J Med Chem*, 2011, 54: 7176–7183
- 72 Muthukumar R, Sangeetha B, Amutha R, Mathur PP. *Curr Comput-Aided Drug Des*, 2012, 8: 70–82
- 73 Ghosh AK, Schiltz GE, Rusere LN, Osswald HL, Walters DE, Amano M, Mitsuya H. *Org Biomol Chem*, 2014, 12: 6842–6854
- 74 Rogez-Florent T, Meignan S, Foulon C, Six P, Gros A, Bal-Mahieu C, Supuran CT, Scozzafava A, Frédérick R, Masereel B, Depreux P, Lansiaux A, Goossens JF, Gluszk S, Goossens L. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 1451–1464
- 75 Ibrahim HS, Abou-Seri SM, Tanc M, Elaasser MM, Abdel-Aziz HA, Supuran CT. *Eur J Med Chem*, 2015, 103: 583–593
- 76 Elkady M, Nieß R, Schaible AM, Bauer J, Luderer S, Ambrosi G, Werz O, Laufer SA. *J Med Chem*, 2012, 55: 8958–8962
- 77 Hwang SH, Wagner KM, Morisseau C, Liu JY, Dong H, Weckslar AT, Hammock BD. *J Med Chem*, 2011, 54: 3037–3050
- 78 Hassan GS, Abou-Seri SM, Kamel G, Ali MM. *Eur J Med Chem*, 2014, 76: 482–493
- 79 Nevagi RJ, Dighe SN, Dighe SN. *Eur J Med Chem*, 2015, 97: 561–581
- 80 Küçükgülzel ŞG, Şenkardeş S. *Eur J Med Chem*, 2015, 97: 786–815
- 81 Faidallah HM, Rostom SA, Khan KA. *Arch Pharm Res*, 2015, 38: 203–215
- 82 Sharma PK, Kumar S, Kumar P, Kaushik P, Kaushik D, Dhingra Y, Aneja KR. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 2650–2655
- 83 Khloya P, Ceruso M, Ram S, Supuran CT, Sharma PK. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 3208–3212
- 84 Marini AM, Maresca A, Aggarwal M, Orlandini E, Nencetti S, Da Settimo F, Salerno S, Simorini F, Motta CL, Taliani S, Nuti E, Scozzafava A, McKenna R, Rossello A, Supuran CT. *J Med Chem*, 2012, 55: 9619–9629
- 85 Ghorab MM, Ceruso M, Alsaid MS, Nissan YM, Arafa RK, Supuran CT. *Eur J Med Chem*, 2014, 87: 186–196
- 86 Krasavin M. *Eur J Med Chem*, 2015, 97: 525–537
- 87 El-Araby M, Omar A, Hassanein HH, El-Helby AGH, Abdel-Rahman AA. *Molecules*, 2012, 17: 12262–12275
- 88 Ghorab MM, Shaaban MA, Heiba HI, Zaher A, Hamed AA. *Res Chem Intermed*, 2015, 41: 647–661
- 89 Suthar SK, Bansal S, Lohan S, Modak V, Chaudhary A, Tiwari A. *Eur J Med Chem*, 2013, 66: 372–379
- 90 Peng XM, Kumar KV, Damu GLV, Zhou CH. *Sci China Chem*, 2016, 59: 878–894
- 91 Wan K, Zhou CH. *Bull Korean Chem Soc*, 2010, 31: 2003–2010
- 92 Wilkinson BL, Bornaghi LF, Wright AD, Houston TA, Poulsen SA. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 1355–1357
- 93 Andrews KT, Fisher GM, Sumanadasa SD, Skinner-Adams T, Mocker J, Lopez M, Poulsen SA. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23: 6114–6117

- 94 Morris JC, Chiche J, Grellier C, Lopez M, Bornaghi LF, Maresca A, Supuran CT, Pouysségur J, Poulsen SA. *J Med Chem*, 2011, 54: 6905–6918
- 95 Lopez M, Bornaghi LF, Innocenti A, Vullo D, Charman SA, Supuran CT, Poulsen SA. *J Med Chem*, 2010, 53: 2913–2926
- 96 Fisher GM, Tanpure RP, Douchez A, Andrews KT, Poulsen SA. *Chem Biol Drug Des*, 2014, 84: 462–472
- 97 Zhang L, Kumar KV, Rasheed S, Zhang SL, Geng RX, Zhou CH. *Med Chem Commun*, 2015, 6: 1303–1310
- 98 Yin BT, Yan CY, Peng XM, Zhang SL, Rasheed S, Geng RX, Zhou CH. *Eur J Med Chem*, 2014, 71: 148–159
- 99 王艳, 周成合. 中国科学: 化学, 2011, 46: 1429–1456
- 100 Fang B, Zhou CH, Rao XC. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 4388–4398
- 101 SitaRam, Celik G, Khloya P, Vullo D, Supuran CT, Sharma PK. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22: 1873–1882
- 102 代玲玲, 崔胜峰, Damu GLV, 周成合. 有机化学, 2013, 33: 224–244
- 103 Dai LL, Zhang HZ, Nagarajan S, Rasheed S, Zhou CH. *Med Chem Commun*, 2015, 6: 147–154
- 104 Al-Hourani BJ, Sharma SK, Suresh M, Wuest F. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22: 2235–2238
- 105 Güzel-Akdemir Ö, Akdemir A, Isik S, Vullo D, Supuran CT. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 1386–1391
- 106 Davood A, Amini M, Azimidoost L, Rahmatpour S, Nikbakht A, Iman M, Shafaroodi H, Ansari A. *Med Chem Res*, 2013, 22: 3177–3184
- 107 Sethi KK, Vullo D, Verma SM, Tanç M, Carta F, Supuran CT. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 5973–5982
- 108 Al-Said MS, Ghorab MM, Al-Dosari MS, Hamed MM. *Eur J Med Chem*, 2011, 46: 201–207
- 109 Afzal O, Kumar S, Haider MR, Ali MR, Kumar R, Jaggi M, Bawa S. *Eur J Med Chem*, 2015, 97: 871–910
- 110 Alqasoumi SI, Al-Taweel AM, Alafeefy AM, Ghorab MM, Noaman E. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 1849–1853
- 111 Ghorab MM, Ragab FA, Heiba HI, Arafa RK, El-Hossary EM. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 3677–3684
- 112 Al-Said MS, Ghorab MM, Al-qasoumi SI, El-Hossary EM, Noaman E. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 3011–3018
- 113 Alqasoumi SI, Al-Taweel AM, Alafeefy AM, Noaman E, Ghorab MM. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 738–744
- 114 Li SH, Shan Ding, Xu SJ, Zhang JC, Wang SX, Zhou CQ, Li XL. *Res Chem Intermed*, 2014, 4: 2091–2102
- 115 Yeşildağ İ, Ulus R, Başar E, Aslan M, Kaya M, Bülbül M. *Monatsh Chem*, 2014, 145: 1027–1034
- 116 Guo X, Facchetti A, Marks TJ. *Chem Rev*, 2014, 114: 8943–9021
- 117 Casanova N, Esteruelas MA, Gullías M, Larramona C, Mascareñas JL, Oñate E. *Organometallics*, 2016, 35: 91–99
- 118 Pacchiano F, Carta F, Vullo D, Scozzafava A, Supuran CT. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21: 102–105
- 119 Vullo D, Leewattanapasuk W, Mühlischlegel FA, Mastrolorenzo A, Capasso C, Supuran CT. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23: 2647–2652
- 120 Pacchiano F, Carta F, McDonald PC, Lou Y, Vullo D, Scozzafava A, Dedhar S, Supuran CT. *J Med Chem*, 2011, 54: 1896–1902
- 121 Sławiński J, Pogorzelska A, Żołnowska B, Brożewicz K, Vullo D, Supuran CT. *Eur J Med Chem*, 2014, 82: 47–55
- 122 Winum JY, Thiry A, Cheikh KE, Dogné JM, Montero JL, Vullo D, Scozzafava A, Masereel B, Supuran CT. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 2685–2691
- 123 Winum JY, Maresca A, Carta F, Scozzafava A, Supuran CT. *Chem Commun*, 2012, 48: 8177–8179
- 124 Zhang L, Chang JJ, Zhang SL, Damu GLV, Geng RX, Zhou CH. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 4158–4169
- 125 Rami M, Dubois L, Parvathaneni NK, Alterio V, van Kuijk SJ, Monti SM, Lambin P, De Simone G, Supuran CT, Winum JY. *J Med Chem*, 2013, 56: 8512–8520
- 126 Winum JY, Colinas PA, Supuran CT. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 1419–1426
- 127 Tang YD, Zhang JQ, Zhang SL, Geng RX, Zhou CH. *Chin J Chem*, 2012, 30: 1831–1840
- 128 Zaib S, Saeed A, Stolte K, Flörke U, Shahid M, Iqbal J. *Eur J Med Chem*, 2014, 78: 140–150
- 129 Wang LY, Yang CM, Lu WQ, Liu L, Gao R, Liao S, Zhao ZJ, Zhu LL, Xu YF, Li HL, Huang J, Zhu WP. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23: 3496–3499
- 130 Mahdavi M, Shirazi MS, Taherkhani R, Saeedi M, Alipour E, Moghadam FH, Moradi A, Nadri H, Emami S, Firoozpour L, Shafiee A, Foroumadi A. *Eur J Med Chem*, 2014, 82: 308–313
- 131 De Simone G, Vitale RM, Di Fiore A, Pedone C, Scozzafava A, Montero JL, Winum JY, Supuran CT. *J Med Chem*, 2006, 49: 5544–5551
- 132 Thiry A, Supuran CT, Masereel B, Dogné JM. *J Med Chem*, 2008, 51: 3051–3056
- 133 Ulus R, Yeşildağ İ, Tanç M, Bülbül M, Kaya M, Supuran CT. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 5799–5805
- 134 Balseven H, Işgör MM, Mert S, Alım Z, Beydemir Ş, Ok S, Kasımoğulları R. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 21–27
- 135 Peng XM, Damu GLV, Zhou CH. *Curr Pharm Des*, 2013, 19: 3884–3930
- 136 Damu GLV, Cui SF, Peng XM, Wen QM, Cai GX, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 3605–3608
- 137 Bhattarai S, Freundlieb M, Pippel J, Meyer A, Abdelrahman A, Fiene A, Lee SY, Zimmermann H, Yegutkin GG, Sträter N, El-Tayeb A,

- Müller CE. *J Med Chem*, 2015, 58: 6248–6263
- 138 Ripphausen P, Freundlieb M, Brunschweiler A, Zimmermann H, Müller CE, Bajorath J. *J Med Chem*, 2012, 55: 6576–6581
- 139 Hen N, Bialer M, Wlodarczyk B, Finnell RH, Yagen B. *J Med Chem*, 2010, 53: 4177–4186
- 140 Hen N, Bialer M, Yagen B, Maresca A, Aggarwal M, Robbins AH, McKenna R, Scozzafava A, Supuran CT. *J Med Chem*, 2011, 54: 3977–3981
- 141 Ceruso M, Del Prete S, Alothman Z, Capasso C, Supuran CT. *ACS Med Chem Lett*, 2014, 5: 826–830
- 142 Alafeefy AM, Ceruso M, Al-Tamimi AM, Del Prete S, Capasso C, Supuran CT. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22: 5133–5140
- 143 Biswas S, Carta F, Scozzafava A, McKenna R, Supuran CT. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 2314–2318
- 144 Estevesa MA, Ortet O, Capelo A, Supuran CT, Marques SM, Santos MA. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20: 3623–3627
- 145 Arechederra RL, Waheed A, Sly WS, Supuran CT, Shelley D, Minter SD. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 1544–1548
- 146 Biswas S, McKenna R, Supuran CT. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23: 5646–5649
- 147 Güzel-Akdemir Ö, Biswas S, Lastra K, McKenna R, Supuran CT. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 6674–6680
- 148 Güzel-Akdemir Ö, Akdemir A, Pan P, Vermelho AB, Parkkila S, Scozzafava A, Capasso C, Supuran CT. *J Med Chem*, 2013, 56: 5773–5781
- 149 Ghorab MM, Ella DA, Heiba HI, Soliman AM. *J Mater Sci Eng A*, 2011, 1: 684–691
- 150 Saluja AK, Tiwari M, Vullo D, Supuran CT. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 1310–1314
- 151 Singla P, Luxami V, Paul K. *Eur J Med Chem*, 2015, 102: 39–57
- 152 Ceruso M, Vullo D, Scozzafava A, Supuran CT. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 6929–6936
- 153 Gao R, Liao S, Zhang C, Zhu WL, Wang LY, Huang J, Zhao ZJ, Li HL, Qian XH, Xu YF. *Eur J Med Chem*, 2013, 62: 597–604
- 154 Gawad NM, Georgey HH, Youssef RM, El-Sayed NA. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 6058–6067
- 155 Khan I, Ibrar A, Ahmed W, Saeed A. *Eur J Med Chem*, 2015, 90: 124–169
- 156 Winum JY, Montero JL, Vullo D, Supuran CT. *Chem Biol Drug Des*, 2009, 74: 636–639
- 157 Batra N, Batra S, Aggarwal N, Nagori BP. *Am J PharmTech Res*, 2013, 3: 1–19
- 158 Ganguly A, Chakraborty P, Banerjee K, Choudhuri SK. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 51: 96–109
- 159 Sztanke K, Maziarka A, Osinka A, Sztanke M. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 3648–3666
- 160 Swamy S, Parthasarathy T. *Int Res J Pharm*, 2012, 3: 213–215
- 161 Zhang YY, Mi JL, Zhou CH, Zhou XD. *Eur J Med Chem*, 2011, 46: 4391–4402
- 162 Wang ZC, Qin YJ, Wang PF, Yang YA, Wen Q, Zhang X, Qiu HY, Duan YT, Wang YT, Sang YL, Zhu HL. *Eur J Med Chem*, 2013, 66: 1–11
- 163 Carta F, Maresca A, Scozzafava A, Vullo D, Supuran CT. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17: 7093–7099
- 164 Congiu C, Onnis V, Balboni G, Supuran CT. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 1776–1779
- 165 Awadallah FM, El-Waei TA, Hanna MM, Abbas SE, Cerasob M, Oz BE, Guler OO, Supuran CT. *Eur J Med Chem*, 2015, 96: 425–435
- 166 Ibrahim HR, Tatsumoto S, Ono H, van Immerseel F, Raspoet R, Miyata T. *Eur J Pharm Sci*, 2015, 66: 59–69
- 167 Gavey EL, Pilkington M. *Coordin Chem Rev*, 2015, 296: 125–152
- 168 Jia Y, Li JB. *Chem Rev*, 2015, 115: 1597–1621
- 169 Rezaeivala M, Keypour H. *Coordin Chem Rev*, 2014, 280: 203–253
- 170 Gobis K, Foks H, Wiśniewska K, Dąbrowska-Szponar M, Augustynowicz-Kopeć E, Napiórkowska A. *Arch Pharm Chem Life Sci*, 2012, 345: 911–917
- 171 Chohan ZH, Youssoufi MH, Jarrahpour A, Hadda TB. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 1189–1199
- 172 Kumar M, Narasimhan B, Ramasamy K, Mani V, Mishra RK, Majeed AB. *Arab J Chem*, 2014, doi: org/10.1016/j.arabjc.2013.11.009
- 173 Lal J, Gupta SK, Thavaselvam D, Agarwal DD. *Eur J Med Chem*, 2013, 64: 579–588
- 174 Dragostin OM, Lupascu F, Vasile C, Mares M, Nastasa V, Moraru RF, Pieptu D, Profire L. *Molecules*, 2013, 18: 4140–4157
- 175 Krátký M, Vinšová J, Volková M, Buchta V, Trejtnar F, Stolaríková J. *Eur J Med Chem*, 2012, 50: 433–440
- 176 Ibrahim HS, Eldehna WM, Abdel-Aziz HA, Elaasser MM, Abdel-Aziz MM. *Eur J Med Chem*, 2014, 85: 480–486
- 177 Barbosa ML, Ramos TJ, de Arantes AC, Martins MA, Silva PM, Barreiro EJ, Lima LM. *Molecules*, 2012, 17: 14651–14672
- 178 Abbas SY, El-Sharief MA, Basyouni WM, Fakhr IM, El-Gammal EW. *Eur J Med Chem*, 2013, 64: 111–120
- 179 Damu GLV, Wang Q, Zhang HZ, Zhang YY, Lv JS, Zhou CH. *Sci China Chem*, 2013, 56: 952–969
- 180 Zhang YY, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21: 4349–4352
- 181 Lv JS, Peng XM, Kishore B, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 308–313

- 182 Akgün H, Karamelekoğlu I, Berk B, Kurnaz I, Sarıbrıyık G, Öktem S, Kocagöz T. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20: 4149–4154
- 183 Santos JL, Yamasaki PR, Chin CM, Takashi CH, Pavan FR, Leite CQ. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17: 3795–3799
- 184 Ghorab MM, Ismail ZH, Abdalla M, Radwan AA. *Arch Pharm Res*, 2013, 36: 660–670
- 185 Deeb A, Mahgoub S. *Med Chem Res*, 2014, 23: 4559–4569
- 186 Zhou CH, Hassner A. *Carbohydr Res*, 2001, 333: 313–326
- 187 Nasr T, Bondock S, Eid S. *Eur J Med Chem*, 2014, 84: 491–504
- 188 Martins PG, Menegatti AC, Chiaradia-Delatorre LD, de Oliveira KN, Guido RV, Andricopulo AD, Vernal J, Yunes RA, Nunes RJ, Terenzi H. *Eur J Med Chem*, 2013, 64: 35–41
- 189 de Oliveira KN, Souza MM, Sathler PC, Magalhães UO, Rodrigues CR, Castro HC, Palm PR, Sarda M, Perotto PE, Cezar S, de Brito MA, Ferreira AS, Cabral LM, Machado C, Nunes RJ. *Arch Pharm Res*, 2012, 3: 1713–1722
- 190 Saravanan C, Punitha AD, Srivastava AK, Nath G, Singh SK. *J Pharm Res*, 2013, 7: 525–528
- 191 Dobrikov GM, Valcheva V, Nikolova Y, Ugrinova I, Pasheva E, Dimitrov V. *Eur J Med Chem*, 2014, 77: 243–247
- 192 Phetsang W, Chaturongakul S, Jiarpinittun C. *Monatsh Chem*, 2013, 144: 461–471
- 193 Gao WW, Zhang FX, Zhang GX, Zhou CH. *Biochem Eng J*, 2015, 99: 67–84
- 194 Gong HH, Addla D, Lv JS, Zhou CH. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16: 3303–3364
- 195 Gong HH, Baathulaa K, Lv JS, Cai GX, Zhou CH. *Med Chem Commun*, 2016, 7: 924–931
- 196 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
- 197 Zhang HZ, Cui SF, Nagaraja S, Rasheed S, Cai GX, Zhou CH. *Tetrahedron Lett*, 2014, 55: 4105–4109
- 198 Zhang HZ, Lin JM, Rasheed S, Zhou CH. *Sci China Chem*, 2014, 57: 807–822
- 199 Zhang SL, Damu GLV, Zhang L, Geng RX, Zhou CH. *Eur J Med Chem*, 2012, 55: 164–175
- 200 Li S, Chen JX, Xiang QX, Zhang LQ, Zhou CH, Xie JQ, Yu L, Li FZ. *Eur J Med Chem*, 2014, 84: 677–686
- 201 Ranjith PK, Pakkath R, Haridas KR, Kumari SN. *Eur J Med Chem*, 2014, 71: 354–365
- 202 Al-Mohammed NN, Alias Y, Abdullah Z, Shakir RM, Taha EM, Hamid AA. *Molecules*, 2013, 18: 11978–11995
- 203 Joshi S, Manikpuri AD, Tiwari P. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 645–648
- 204 Krajacić MB, Novak P, Cindrić M, Brajsa K, Dumić M, Kujundzić N. *Eur J Med Chem*, 2007, 42: 138–145
- 205 Ghorab MM, Ismail ZH, Radwan AA, Abdalla M. *Acta Pharm*, 2013, 63: 1–18
- 206 Zhang L, Kumar KV, Geng RX, Zhou CH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 3699–3705
- 207 Azab ME, Youssef MM, El-Bordany EA. *Molecules*, 2013, 18: 832–844
- 208 Wang P, Liu C, Sanches T, Zhong Y, Liu B, Xiong J, Neamati N, Zhao G. *Bioorg Med Chem*, 2009, 19: 4574–4578
- 209 Aggarwal M, Kondeti B, McKenna R. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 1526–1533
- 210 Dudutienė V, Matulienė J, Smirnov A, Timm DD, Zubrienė A, Baranauskienė L, Morkūnaitė V, Smirnovienė J, Michailovienė V, Juozapaitienė V, Mickevičiūtė A, Kazokaitė J, Bakšytė S, Kasiliauskaitė A, Jachno J, Revuckienė J, Kišonaitė M, Pilipuitytė V, Ivanauskaitė E, Milinavičiūtė G, Smirnovas V, Petrikaitė V, Kairys V, Petrauskas V, Norvaišas P, Lingė D, Gibieža P, Capkauskaitė E, Zakšauskas A, Kazlauskas E, Manakova E, Gražulis S, Ladbury JE, Matulis D. *J Med Chem*, 2014, 57: 9435–9446
- 211 Żołnowska B, Sławiński J, Pogorzelska A, Chojnacki J, Vullo D, Supuran CT. *Eur J Med Chem*, 2014, 71: 135–147
- 212 Bozdog M, Ferraroni M, Nuti E, Vullo D, Rossello A, Carta F, Scozzafava A, Supuran CT. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22: 334–340
- 213 Krasavin M, Korsakov M, Dorogov M, Tuccinardi T, Dedeoglu N, Supuran CT. *Eur J Med Chem*, 2015, 101: 334–347
- 214 D'Ambrosio K, Smaine FZ, Carta F, De Simone G, Winum JY, Supuran CT. *J Med Chem*, 2012, 55: 6776–6783
- 215 Selivanova SV, Stellfeld T, Heinrich TK, Müller A, Krämer SD, Schubiger PA, Schibli R, Ametamey SM, Vos B, Meding J, Bauser M, Hütter J, Dinkelborg LM. *J Med Chem*, 2013, 56: 4912–4920
- 216 Limpachayaporn P, Wagner S, Kopka K, Schober O, Schäfers M, Haufe G. *J Med Chem*, 2014, 57: 9383–9395
- 217 Luo C, Tang K, Li Y, Yin DL, Chen XG, Huang HH. *Sci China Chem*, 2013, 56: 1564–1572
- 218 Pingaew R, Prachayasittikul V, Worachartcheewan A, Nantasenamat C, Prachayasittikul S, Ruchirawat S, Prachayasittikul V. *Eur J Med Chem*, 2015, 103: 446–459
- 219 Abouzid K, Shouman S. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16: 7543–7551
- 220 Ghorab MM, Ragab FA, Hamed MM. *Eur J Med Chem*, 2009, 44: 4211–4217
- 221 Xu FM, Zhang L, Jia YP, Wang XJ, Li XG, Wen QL, Zhang YJ, Xu WF. *Eur J Med Chem*, 2013, 69: 191–200
- 222 Lai MJ, Huang HL, Pan SL, Liu YM, Peng CY, Lee HY, Yeh TK, Huang PH, Teng CM, Chen CS, Chuang HY, Liou JP. *J Med Chem*, 2012, 55: 3777–3791
- 223 Facchinetti V, Moreth M, Gomes CR, Pessoa C, Rodrigues FA, Cavalcanti BC, Oliveira AC, Carneiro TR, Gama IL, de Souza MV. *Med*

- Chem Res*, 2015, 24: 533–542
- 224 Zheng XZ, Bauer P, Baumeister T, Buckmelter AJ, Caligiuri M, Clodfelter KH, Han BS, Ho YC, Kley N, Lin J, Reynolds DJ, Sharma G, Smith CC, Wang ZG, Dragovich PS, Oh A, Wang W, Zak M, Gunzner-Toste J, Zhao GL, Yuen PW, Bair KW. *J Med Chem*, 2013, 56: 4921–4937
- 225 Zheng XZ, Bauer P, Baumeister T, Buckmelter AJ, Caligiuri M, Clodfelter KH, Han B, Ho YC, Kley N, Lin J, Reynolds DJ, Sharma G, Smith CC, Wang ZG, Dragovich PS, Gunzner-Toste J, Liederer BM, Ly J, O'Brien T, Oh A, Wang L, Wang W, Xiao Y, Zak M, Zhao GL, Yuen PW, Bair KW. *J Med Chem*, 2013, 56: 6413–6433
- 226 Giannetti AM, Zheng XZ, Skelton NJ, Wang W, Bravo BJ, Bair KW, Baumeister T, Cheng E, Crocker L, Feng YZ, Gunzner-Toste J, Ho YC, Hua RB, Liederer BM, Liu YB, Ma XL, O'Brien T, Oeh J, Sampath D, Shen YM, Wang CC, Wang L, Wu HX, Xiao Y, Yuen PW, Zak M, Zhao GL, Zhao Q, Dragovich PS. *J Med Chem*, 2014, 57: 770–792
- 227 Mojzycha M, Šubertová V, Bielawska A, Bielawski K, Bazgier V, Berka K, Gucký T, Fornal E, Kryštof V. *Eur J Med Chem*, 2014, 78: 217–224
- 228 Mojzych M, Bielawska A, Bielawski K, Ceruso M, Supuran CT. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22: 2643–2647
- 229 Heinrich DM, Flanagan JU, Jamieson SM, Silva S, Rigoreau LJ, Trivier E, Raynham T, Turnbull AP, Denny WA. *Eur J Med Chem*, 2013, 62: 738–744
- 230 Kamel MM, Ali HI, Anwar MM, Mohamed NA, Soliman AM. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 572–580
- 231 Roman G. *Eur J Med Chem*, 2015, 89: 743–816
- 232 Hovhannisyan A, Pham TH, Bouvier D, Qin LX, Melikyan G, Reboud-Ravaux M, Bouvier-Durand M. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23: 2696–2703
- 233 Pingaew R, Prachayasittikul V, Mandi P, Nantasenamat C, Prachayasittikul S, Ruchirawat S, Prachayasittikul V. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23: 3472–3480
- 234 Gagné-Boulet M, Fortin S, Lacroix J, Lefebvre CA, Côté MF, C-Gaudreault R. *Eur J Med Chem*, 2015, 100: 34–43
- 235 Bilbao-Ramos P, Galiana-Roselló C, Dea-Ayuela MA, González-Alvarez M, Vega C, Rolon M, Perez-Serrano J, Bolas-Fernandez F, Gonzalez-Rosende ME. *Parasitol Int*, 2012, 61: 604–613
- 236 Galiana-Roselló C, Bilbao-Ramos P, Dea-Ayuela MA, Rolón M, Vega C, Bolás-Fernández F, García-España E, Alfonso J, Coronel C, González-Rosende ME. *J Med Chem*, 2013, 56: 8984–8998
- 237 Malwal SR, Sriram D, Yogeeswari P, Konkimalla VB, Chakrapani H. *J Med Chem*, 2012, 55: 553–557
- 238 Primas N, Verhaeghe P, Cohen A, Kieffer C, Dumètre A, Hutter S, Rault S, Rathelot P, Azas N, Vanelle P. *Molecules*, 2012, 17: 8105–8117
- 239 Baquedano Y, Moreno E, Espuelas S, Nguewa P, Font M, Gutierrez KJ, Jiménez-Ruiz A, Palop JA, Sanmartín C. *Eur J Med Chem*, 2014, 74: 116–123
- 240 Brimacombe KR, Walsh MJ, Liu L, Vásquez-Valdivieso MG, Morgan HP, McNae I, Fothergill-Gilmore LA, Michels PA, Auld DS, Simeonov A, Walkinshaw MD, Shen M, Boxer MB. *ACS Med Chem Lett*, 2014, 5: 12–17
- 241 张慧珍, 周成合, 耿蓉霞, 吉庆刚. 有机化学, 2011, 31: 1963–1976
- 242 Marwaha S, Uvell H, Salin O, Lindgren AE, Silver J, Elofsson M, Gylfe A. *Antimicrob Ag Chemother*, 2014, 58: 2968–2971
- 243 Sunduru N, Salin O, Gylfe Å, Elofsson M. *Eur J Med Chem*, 2015, 101: 595–603
- 244 Farag AA, Abd-Alrahman SN, Ahmed GF, Ammar RM, Ammar YA, Abbas SY. *Arch Pharm Chem Life Sci*, 2012, 345: 703–712
- 245 Li JP, Lou J, Wang ZM, Wang T, Xiao YL, Hu XM, Liu P, Hong XC. *Eur J Med Chem*, 2015, 92: 370–376
- 246 Pandeya SN, Singh UK, Srivastava BK. *Int J Res Phytochem Pharmacol*, 2011, 1: 232–234
- 247 Prime ME, Andersen OA, Barker JJ, Brooks MA, Cheng RK, Toogood-Johnson I, Courtney SM, Brookfield FA, Yarnold CJ, Marston RW, Johnson PD, Johnsen SF, Palfrey JJ, Vaidya D, Erfan S, Ichihara O, Felicetti B, Palan S, Pedret-Dunn A, Schaertl S, Sternberger I, Ebnet A, Scheel A, Winkler D, Toledo-Sherman L, Beconi M, Macdonald D, Muñoz-Sanjuan I, Dominguez C, Wityak J. *J Med Chem*, 2012, 55: 1021–1046
- 248 Mittapalli GK, Vellucci D, Yang J, Toussaint M, Brothers SP, Wahlestedt C, Roberts E. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22: 3916–3920
- 249 Ganesh T. *J Med Chem*, 2014, 57: 4454–4465
- 250 Yrjölä S, Parkkari T, Navia-Paldanius D, Laitinen T, Kaczor AA, Kakkola T, Adusei-Mensah F, Savinainen JR, Laitinen JT, Poso A, Alexander A, Penman J, Stott L, Anskat M, Irving AJ, Nevalainen TJ. *Eur J Med Chem*, 2016, 107: 119–132
- 251 van Niel MB, Fauber BP, Cartwright M, Gaines S, Killen JC, René O, Ward SI, de Leon Boenig G, Deng Y, Eidenschenk C, Everett C, Gancia E, Ganguli A, Gobbi A, Hawkins J, Johnson AR, Kiefer JR, La H, Lockey P, Norman M, Ouyang W, Qin A, Wakes N, Waszkowycz B, Wong H. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 5769–5776
- 252 Amin KM, Kamel MM, Anwar MM, Khedr M, Syam YM. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 2117–2131

- 253 Deeb A, El-Eraky W, El-Awdan S, Mahgoub S. *Med Chem Res*, 2014, 23: 34–41
- 254 Alexiou P, Demopoulos VJ. *J Med Chem*, 2010, 53: 7756–7766
- 255 Cameron KO, Bhattacharya SK, Loomis AK. *J Med Chem*, 2014, 57: 8671–8691
- 256 王小玲, 王宪龙, 耿蓉霞, 周成合. 中国新药杂志, 2010, 19: 2050–2059
- 257 Zhou HB, Chen JF, Meagher JL, Yang CY, Aguilar A, Liu L, Bai LC, Cong X, Cai Q, Fang XL, Stuckey JA, Wang SM. *J Med Chem*, 2012, 55: 4664–4682
- 258 Touré BB, Miller-Moslin K, Yusuff N, Perez L, Doré M, Joud C, Michael W, DiPietro L, van de Plas S, McEwan M, Lenoir F, Hoe M, Karki R, Springer C, Sullivan J, Levine K, Fiorilla C, Xie XL, Kulathila R, Herlihy K, Porter D, Visser M. *ACS Med Chem Lett*, 2013, 4: 186–190
- 259 Sleebbs BE, Czabotar PE, Fairbrother WJ, Fairlie WD, Flygare JA, Huang DC, Kersten WJ, Koehler MF, Lessene G, Lowes K, Parisot JP, Smith BJ, Smith ML, Souers AJ, Street IP, Yang H, Baell JB. *J Med Chem*, 2011, 54: 1914–1926
- 260 Herole RA, Velingkar VS. *Int J Pharm Chem*, 2011, 1: 45–49
- 261 Marques LL, de Oliveira GM, Lang ES, de Campos MM, Gris LR. *Inorg Chem Commun*, 2007, 10: 1083–1087
- 262 Lakhe D, Mangaonkar KV. *J Chem Pharm Res*, 2012, 4: 4897–4902
- 263 Chohan ZH, Shad HA. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2012, 27: 403–412
- 264 Chohan ZH, Shad HA, Youssoufi MH, Hadda TB. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 2893–2901
- 265 Puccetti L, Fasolis G, Vullo D, Chohan ZH, Scozzafava A, Supuran CT. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 3096–3101

Recent advance in sulfonamide-based medicinal chemistry

Shi-Chao He¹, Jeyakkumar Ponmani¹, Srinivasa Rao Avula¹, Xian-Long Wang¹,
Hui-Zhen Zhang^{2*}, Cheng-He Zhou^{1*}

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

² Shandong Provincial Engineering Technology Research Center for Lunan Chinese Herbal Medicine, School of Pharmacy, Linyi University, Linyi 276000, China

*Corresponding authors (email: zhouch@swu.edu.cn; zhanghuizhen@lyu.edu.cn)

Abstract: Sulfonamides are the first type of synthetic antimicrobial drugs and have been playing important roles in the treatment of infective diseases. Numerous efforts have been directed toward the further developments of sulfonamide derivatives. Sulfonamide derivatives have been found to display good and broad bioactive spectrum after the chemically structural modifications of the classical antibacterial aminobenzenesulfonamide, and showed wide medicinal applications with large development value. The related researches are quite active. Combining with authors' researches and referring to other works from literatures in recent five years, this comprehensive review systematically summarizes the sulfonamide-based recent researches, according to the chemically structural modification of classical antibacterial aminobenzenesulfonamide, and their derivatives including the metal supermolecular complexes as medicinal agents such as antimicrobial, anticancer, antiparasitic, antiinflammatory, anticonvulsion, antiglaucoma, antidiabetic and antiepileptic agents as well as the related neurological diseases and diuretic drugs are presented. The development trends are also prospected. It is hopeful that this work is helpful for the rational design of new sulfonamide-based drug molecules with broad spectrum, high activity and low toxicity, and is able to provide a new thought to extend the new medicinal applications for sulfonamide compounds.

Keywords: sulfonamides, nitrogen heterocycle, antibacterial, anticancer, antiparasitic, supramolecular complex

doi: 10.1360/N032016-00029