

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2019.07.11

β -内酰胺酶抑制剂的研究进展

严 勉, 匡楠楠, 张鹤营, 谢书宇, 瞿 伟, 潘源虎, 袁宗辉*

(国家兽药残留基准实验室(HZAU), 华中农业大学国家兽药安全评价实验室, 武汉 430070)

[收稿日期] 2019-05-10 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2019) 07-0068-11 [中图分类号] S859.796

[摘 要] β -内酰胺酶抑制剂在对抗 β -内酰胺酶耐药菌感染中发挥着重要作用, 一直是药物化学领域的研究热点, 但 β -内酰胺酶变体多元化及不利突变减缓了新型抑制剂的发展进程。诸多国内外相关文献在深入了解 β -内酰胺酶水解机制及活性位点关键氨基酸作用特点的基础上, 通过对已有化合物进行结构修饰或基于片段设计来筛选新的 β -内酰胺酶抑制剂。详细介绍了 β -内酰胺酶抑制剂的研究进展, 旨在为进一步深入开展以增强化合物与酶关键氨基酸互作为基础的创新药物筛选提供帮助。

[关键词] β -内酰胺酶; 酶抑制剂; 细菌耐药

Research Progress of β -lactamase Inhibitors

YAN Mian, KUANG Nan-nan, ZHANG He-ying, XIE Shu-yu, QU Wei,

PAN Yuan-hu, YUAN Zong-hui*

(National Reference Laboratory of Veterinary Drug Residues (HZAU), MOA Key Laboratory for Detection of Veterinary Drug Residues, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China)

Corresponding author: YUAN Zong-hui, E-mail: yuanzongh@126.com

Abstract: β -lactamase inhibitors (β LI) have played an important role in combatting β -lactam-resistant bacteria, which has been a hotspot in the field of medicinal chemistry, but their development has diminished with the evolution of diverse and deleterious varieties of β -lactamases. With deep understanding of the β -lactamase hydrolysis mechanism and the function of the key amino acid of its active sites, varieties of literatures aimed at designing and screening active compounds by structurally modifying the existing compounds or fragment-based discovery were reported, meanwhile several novel enzyme inactivation mechanisms have been also reported. Herein, the research progress of serine- and metallo- β -lactamases inhibitors was introduced in detail, in order to provide systematic information for further development of new drug based on enhancing its interaction with the key amino acids of the β -lactamase enzyme.

Key words: β -lactamase; inhibitors; bacterial resistance

作者简介: 严 勉, 硕士, 从事新型兽药研究。

通讯作者: 袁宗辉。E-mail: yuanzongh@126.com

β -内酰胺类抗生素在治疗多种临床致病菌感染中发挥着重要作用,然而细菌耐药性的出现使这类药物失去抗菌活性,甚至是耐酶的碳青霉烯类抗菌药也不断出现耐药菌^[1-2]。 β -内酰胺类抗生素耐药的最主要机制是细菌产生 β -内酰胺酶,该酶能与 β -内酰胺类抗生素的 β -内酰胺环上的羰基共价结合,使其水解、灭活。目前已知的 β -内酰胺酶数量有 300 余种,根据 Bush 分类法, β -内酰胺酶以优选底物和抑制剂谱的不同分为 4 组。Ambler 根据各自氨基酸同源性序列将其分为 A、B、C、D 4 类,其中 A、C、D 类的活性基团为丝氨酸,B 类的活性基团为 Zn^{2+} (表 1)。目前临床上应用的 β

-内酰胺酶抑制剂如克拉维酸、舒巴坦、他唑巴坦等通过与 β -内酰胺酶发生作用,阻断其对 β -酰胺环的破坏,有效地对抗了细菌的耐药性,然而 β -内酰胺酶的多样化及不利突变使上述三种抑制剂逐渐失去作用。近几年来,基于竞争性抑制剂的设计理念,通过提高抑制剂与酶的亲和力及复合物的稳定性进行活性药物筛选,取得了很大的进展;同时新的酶失活机制报道也为新型抑制剂的设计提供新的思路^[3-5]。就近年来的基于 β -内酰胺酶水解机制的 β -内酰胺酶抑制剂设计合成及活性研究作一概述,以期为新型化合物的研发提供借鉴。

表 1 β -内酰胺酶的分类^[6-8]

Tab 1 Classification of β -lactamase

Bush 分类	Ambler 分类	催化底物	抑制剂作用		代表酶
			CA	EDTA	
1	C	头孢菌素类	-	-	AmpC 酶
2a	A	青霉素类	+	-	G ⁺ 菌的青霉素酶
2b	A	青霉素类、头孢菌素类	+	-	SHV - 1, TEM - 1, TEM - 2
2be	A	青霉素类, 窄谱和广谱头孢菌素类, 单环类 β -内酰胺类抗生素	+	-	TEM - 3 - 29, SHV - 2 - 6
2br	A	青霉素类	±	-	TEM - 30 - 36
2c	A	青霉素类, 羧苄西林	+	-	PSE - 1, 3, 4
2d	D	青霉素类, 氯唑西林	±	-	OXA - 1 - 11, PSE - 2
2e	A	头孢菌素类	+	-	变形杆菌诱导型头孢菌素酶
2f	A	青霉素类, 头孢菌素类, 碳青霉烯类等	+	-	阴沟肠杆菌的 NMC - A, 粘质沙雷氏菌的 Sme - 1, IMP - 1 - 6
3	B	全部 β -内酰胺类抗生素, 包括碳青霉烯类	-	+	嗜麦芽单胞杆菌的 LI, 脆弱类杆菌的 CcrA
4	未知	青霉素类	-	?	洋葱假单胞菌的青霉素酶

1 A、C、D 类 β -内酰胺酶抑制剂

目前上市或在研药物多为 A、C、D 类 β -内酰胺酶抑制剂,按结构可划分为青霉素和头孢菌素类、青霉烯类、单环类、青霉烷砜类及非 β -内酰胺环类等。

1.1 青霉素及头孢菌素类似物 该类化合物的构效关系研究多集中于 C - 3/7 位(头孢菌素类)和 C - 3/6 位(青霉素类)。Zhang 等合成了一系列硫亚胺头孢菌素类似物,此类化合物的 3 位取代基在与酶

识别过程中起关键作用,构效关系表明以芳香类大基团连接亚胺,可增强对 C 类头孢菌素酶和 TEM - 1 的抑制活性,其中化合物 1 和 2 以 2 - 吡啶取代连接 C - 7 硫亚胺,对野生型枯草芽孢杆菌 C 类酶的抑制作用优于他唑巴坦,与头孢拉定配伍,对 MSSA (methicillin - sensitive Staphylococcus aureus) 和肺炎克雷伯菌的 MIC 值降低 2 ~ 4 倍^[9]。Margherita 等从 6 - 氨基青霉烷酸合成氮杂环丁酮衍生物 3,对沙门氏菌有微弱的抑制作用(MIC₅₀ > 64 $\mu\text{g/mL}$),

对金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的 MIC 降低 2 ~ 3 倍 (相比于氨苄西林)^[10]。S - 649266 (Cefiderocol) 的 C - 6 位取代与头孢他啶一致, C - 3 位引入邻苯二酚, 进入细菌后可整合三价铁, 使外界铁离子不断进入细胞内。该化合物对多种耐

药肠杆菌 (含酶 KPC - 、 VIM - 、 IMP -) 有效, 甚至是含 NDM - 1 大肠杆菌、肺炎克雷伯菌^[11], 且对 KPC - 3 酶较为稳定, 相比于美罗培南, 200 μ M 的浓度下水解速率减弱 3 倍^[12] (图 1)。

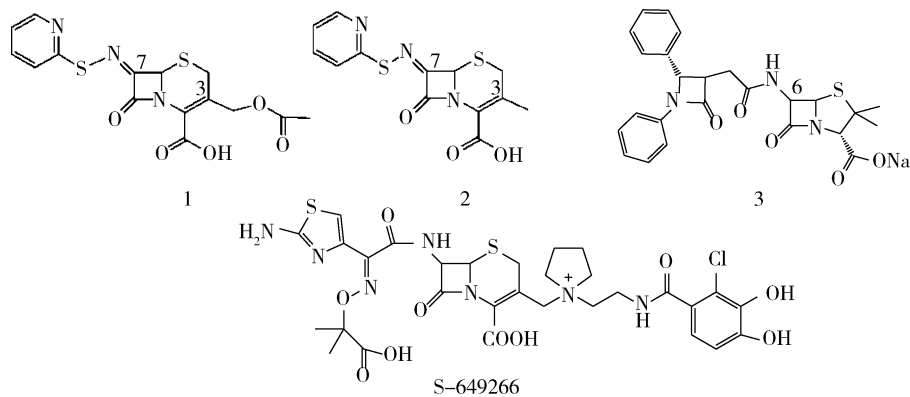


图 1 青霉素和头孢菌素类衍生物

Fig 1 Derivatives of penicillin and cephalosporins

1.2 青霉素砒类 代表药物有舒巴坦和他唑巴坦, 它们能与 β - 内酰胺酶发生非共价结合形成 Michaelis 复合物, 然后 70 位丝氨酸的羟基进攻抑制剂内酰胺环上的羰基, 导致内酰胺环开环形成酰化产物, 接着恶唑环开环生成酮衍生物, 最后在 130 位 Ser 的作用下经过多步重排反应, 生成了不可被水解的酶和 β - 内酰胺类抗生素的多种酰化产物, 最终使酶失去活性。戊二酸单甲酯取代物 SA2 - 13, 可与 SHV - 1 的某些氨基酸形成盐桥, 脱乙酰

化速率比他唑巴坦低 10 倍左右^[8]。PSR - 3 - 226 的末端羧酸以酰胺取代, 能够与 KPC - 2 活性位点构成反式烯胺, 可作为靶向 KPC - 2 酶抑制剂^[13]。通过分子模拟发现 LN - 1 - 255 结构中的 C - 3 位基团、C - 2 位基团及吡啶环与 OXA - 1 稳定结合, 疏水性苯环有利于和氨基酸 Trp102 及 Met99 的互作, 能有效抑制 D 类酶 (OXA - 1、- 10、- 14、- 17 及碳青霉烯酶 OXA - 24/40) 的活性^[14], 其对 OXA - 48 抑制活性明显优于他唑巴坦 (IC₅₀ = 3nM) (图 2)。

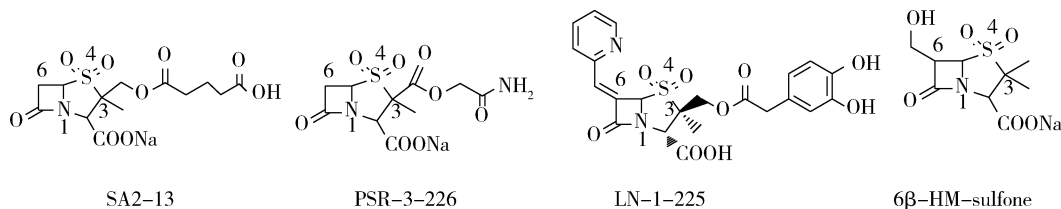


图 2 青霉砒类衍生物

Fig 2 Penicillinsulfone derivatives

1.3 青霉烯类 (碳青霉烯类、氧青霉烯类) 该类化合物是一种兼具青霉素和头孢菌素骨架结构的广谱抗菌药, 1 位 S 原子以 C/O 取代, C₂ - C₃ 引

入双键, 以增强化合物的稳定性, 代表药物有亚胺培南和美罗培南 (图 3)。此类活性化合物的筛选集中于青霉烯的 6 位杂环取代、碳青霉烯的 3 位硫

基杂环取代及氧青霉烯的 2 位取代^[8]。Miller 等以叔丁基取代 C-2 位,以不同的烷烯基取代氧青霉烯 C-6 位筛选活性化合物,C-6 位共轭双键是对靶酶特异性识别的关键结构位点(尤其是 A 类

酶)。取代基类型和构像对酶的抑制活性同样重要,其中化合物 4 和 5 呈广谱抗菌作用,但光及水解稳定性有待解决^[15]。

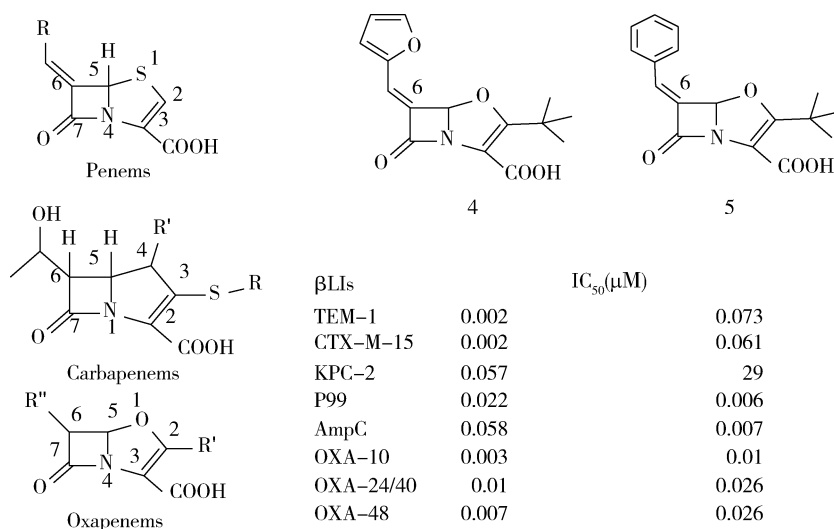


图 3 青霉烯类衍生物及其对 β -内酰胺酶抑制活性

Fig 3 Penicillene derivatives and their inhibitory activity to beta-lactamase

1.4 非 β -内酰胺环抑制剂 该类化合物无典型的内酰胺环结构,通过模拟酶与底物(抗菌药)的作用位点,与酶活性位点发生竞争性互作而呈现抗菌作用,包括二氮杂二环辛烷(DBOs)、硼酸类和无特定结构的其他化合物。

1.4.1 二氮杂二环辛烷(DBOs) 阿维巴坦(Avibactam, AVI,图4)是首个进入临床研究的二氮杂二环辛烷(DBOs)非 β -内酰胺环抑制剂,该药与头孢他啶组成的复方制剂已在 FDA 批准上市。MK-7655 作用机制与其相似,结构上以吡啶连接酰胺的 NH_2 ,与亚胺培南和西司他汀合用已进入三期临床研究。OP0595 是在 AVI 的 2 位酰胺 NH 上连接氨基乙氧基,这种烷氨基侧链并不能增强其与酶活性口袋的相互作用,但可能与后者底端存在疏水作用,因此其对 A 类酶(TEM-、CTX-Ms、KPC-2)的抑制活性与阿维巴坦相近,对 C 类酶的

抑制活性较好(AmpC、CMY-2),与哌拉西林、头孢吡肟、氨曲南呈现协同作用^[16]。该化合物单用无活性,和头孢吡肟合用对大肠杆菌 CTX-M-15 和肺炎克雷伯菌 KPC-有效^[17],还可抑制肠杆菌科的青霉素结合蛋白 PBP_2 ,有学者认为在研究阿维巴坦类似物活性时,这种抑制作用不容忽视^[16,18]。

目前,DBO 类似物的结构修饰集中在 C-2 和 N-6 位(图4),辛烷的的 R1 分别以 N-环丙基甲氧基甲酰胺、卡巴肼取代、得化合物 6 和 7,两者对 TEM-1 和 AmpC 的 IC_{50} 均小于 $0.1 \mu M$,前者对 OXA-2 的活性($1 \mu M$)优于后者($\geq 10 \mu M$)^[19]。

1.4.2 硼酸类似物 与经典的水解机制不同,硼原子作为亲电体模拟 β -内酰胺环的羰基碳,与酶的丝氨酸催化位点形成可逆的四面络合物,这种共价结合物与传统机制中过渡态结构类似(图5)^[20]。

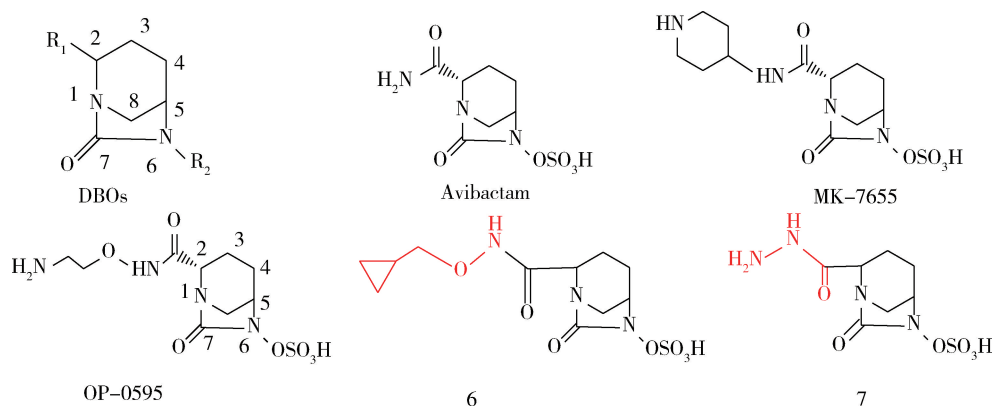


图 4 二氮杂二环辛烷 (DBOs) 类衍生物

Fig 4 DBOs derivatives

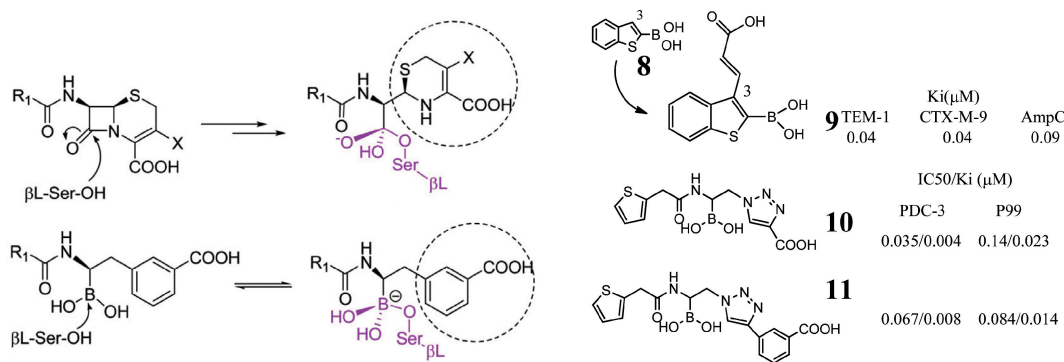


图 5 硼酸类衍生物

Fig 5 Boric acid derivatives

化合物 8 的 3 位引入极性羧酸侧链,可与 TEM-1 (Arg244 和 Ser235), AmpC (Asn346 和 Asn289) 及 CTX-M-9 (Arg276) 关键氨基酸作用,增强结合亲和力,扩大广谱作用谱。基于此项研究, Donatella 等合成了化合物 9, 其对 TEM-1 和 CTX-M-9 的活性可增强 1250 倍, 但稳定性有待解决^[21]。Caselli 等以三唑环连接 C-2, 对 C 类酶呈现较好的亲和力和抑制活性, 其中化合物 10 和 11 活性最好, 化合物 10 与三种 C 类酶 (AmpC、PDC-3 和 P99) 的互作氨基酸高度保守, 以 4 μg/mL 的浓度可恢复头孢噻肟对大肠杆菌的活性 (PDC-3 和 P99)^[20]。

研究发现硼酸类化合物与 TEM-1 复合物中存在环化硼酸酯结构, Hecker 等设计合成了一系列硼酸酯类化合物, 分别以脂肪族、芳香族及氮杂环取代 R 基团 (图 6)。RTX7009 (vaborbactam) 以噻吩连接氨基 (图 6), 对 A 和 C 酶的 Ki 值可达 nM 级。该化合物单用无活性, 与头孢吡肟合用可对多种耐药菌有效, 且无明显毒性^[22], 与比阿培南配伍对产 KPC 酶的耐药肠杆菌有效^[23]。另一类硼酸酯类化合物 12 结构中引入杂环, 与 AmpC 增加氢键互作, 苯环上双甲基与 OXA-10 疏水氨基酸互补, 恢复头孢他啶对含酶的大肠杆菌和枸橼酸杆菌敏感性^[24]。

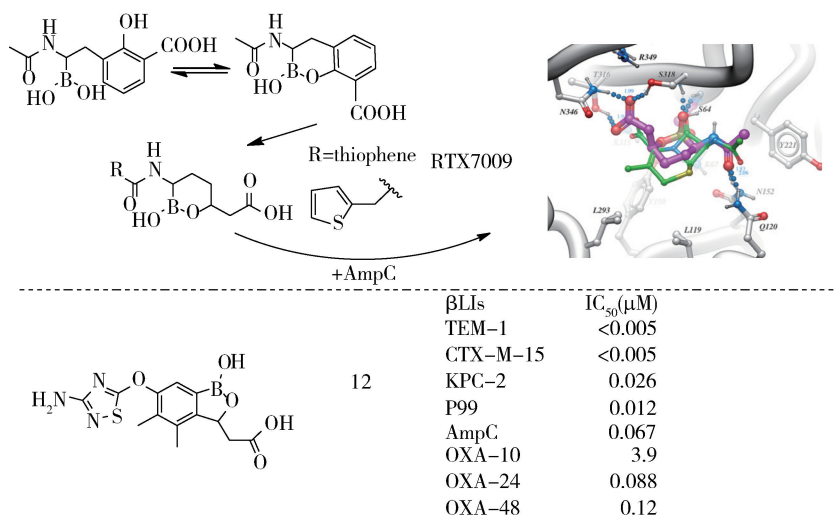


图 6 硼酸酯类衍生物

Fig 6 Borate ester derivatives

1.5 其他 A、C、D 类 β-内酰胺酶抑制剂 O-芳基羧酸酯异羟肟酸是针对靶向 DD-肽酶活性位点而设计的化合物,因 C 类 β-内酰胺酶与后者的活性位点关键氨基酸相似,Tilwawala 等合成了羟胺衍生物 13(图 7),该化合物与 P99 酶发生快速乙酰化的过程中离去苯氧基团而保留酰基羟胺与 C 类酶的 Ser64 共价结合,其侧链极性基团羧酸和氨基与活性位点附近 Ω loop (Gly320、Ser212 和 Arg204) 发

生有利互作形成稳定的过渡中间态使其脱乙酰过程减慢。酰化酶与丝氨酸的 Ω loop 间的这种互作结合可为新型抑制剂设计提供新思路^[25]。Tan 等合成了噻吩肟磷酸酯衍生物 14 和 15,其磷酸基团与丝氨酸酶形成共价复合物,对 C 酶 (P99 和 AmpC) 的活性最佳,与亚胺培南合用对产 AmpC 的绿脓杆菌呈剂量依赖型作用,对 A 和 D 酶的作用相对较弱^[26]。

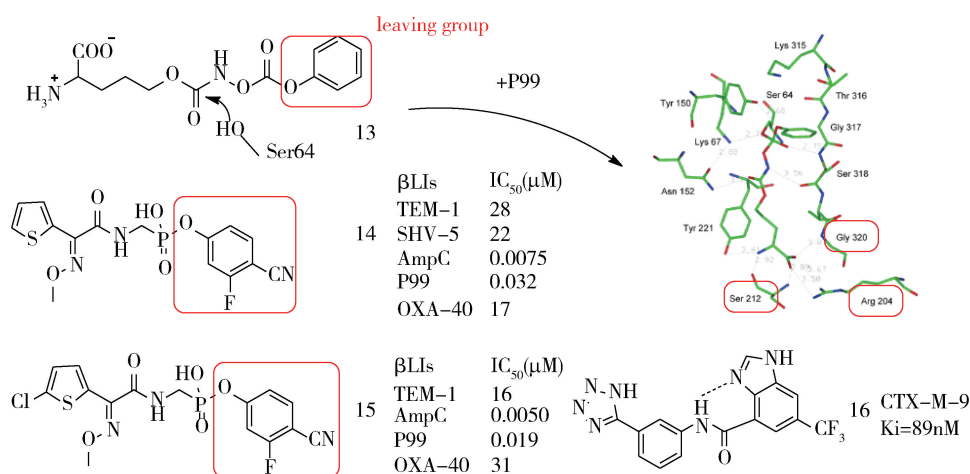


图 7 其他丝氨酸酶抑制剂

Fig 7 Other serinase inhibitors

四唑类化合物是基于 CTX-M 内酰胺酶两个研究热点—Pro167 的疏水作用和 Asp240 极性末端

设计一种新的非共价结合的化合物,其作用与传统 β-内酰胺类抗生素的 C-(3)4' 位羧酸一致,化合

物 16(图 7)在苯环上引入疏水基团 CF_3 增加对 Pro167 的亲合力,苯并咪唑作为氢键供体与 Asp240 互作,使其对大肠杆菌 CTX-M-9 的亲合力显著提高($K_i = 89 \text{ nM}$),与头孢噻肟联用恢复其对(CTX-M-9)的敏感性, MIC 降低 64 倍^[27]。

2 B 类 β -内酰胺酶抑制剂

B 类 β -内酰胺酶抑制剂多为锌离子结合剂,其选择性和耐受性问题在于 Zn^{2+} 螯合作用和酶活性位点氨基酸与其他含锌蛋白酶的差异性,因此活性研究需区分金属离子螯合作用和配体-酶复合物的形成作用^[28]。

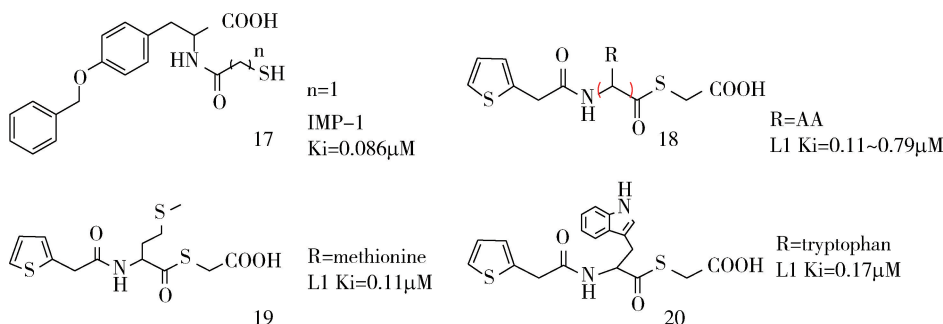


图 8 硫醇类衍生物

Fig 8 Mercaptan derivatives

2.2 三唑硫代乙酰胺 Zhang 等设计了 18 种硫代乙酰胺类似物,分别对骨架 21(图 9)的 R1 和 R2 进行修饰,所有化合物对嗜麦芽窄食单胞菌金属酶 L1 ($K_i < 2 \mu\text{M}$)有效,部分作为广谱抑制剂对四种受试酶 CcrA、NDM-1、ImiS、L1 皆有效,其中化合物 22 优先通过三唑基团定位到 Zn^{2+} ,2 位羟基与活性位点氨基酸残基 Lys224 (CcrA、NDM-1 和

ImiS) 或 Ser221 (L1) 结合(广谱抗菌的原因),对四种酶的 K_i 值可达到 0.30 ± 0.09 、 0.43 ± 0.03 、 2.2 ± 0.2 、 $0.073 \pm 0.007 \mu\text{M}$ ^[32],R1 以芳香族羧酸取代可提高对 ImiS 的活性,如化合物 23, K_i 值为 $1.2 \mu\text{M}$ ^[33];R2 芳香环 4 位取代物活性优于 2 位取代,如化合物 24,左侧芳香环上氨基则与 NDM-1 的 Lys 211 互作, K_i 为 $0.49 \mu\text{M}$ ^[34](图 9)。

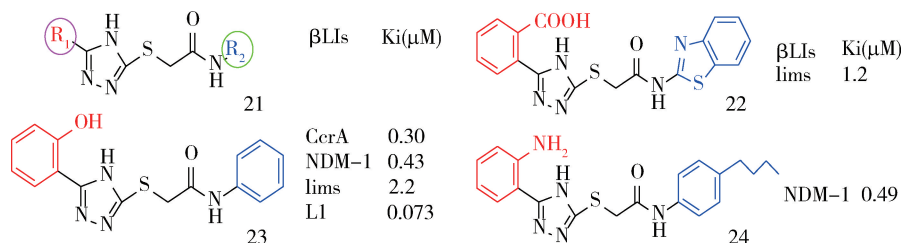


图 9 三唑硫代乙酰胺衍生物

Fig 9 Triazole thioacetamide derivatives

2.3 金属络合剂 这类化合物通过络合金属酶活性位点 Zn^{2+} 发挥抑制作用,主要包括羧酸类和氮杂环化合物(图 10)。EDTA 可抑制 NDM-1 的活性($IC_{50} = 1.6 \mu M$)^[35],但存在毒性作用。近年来研究的新化合物 NOTA、DOTA、NODAGA、ME1071 等(图 10)能与碳青霉烯类合用,起到增敏作用^[36-38]。其中 NODAGA 的 1 位末端羧基分别以

四肽和八肽连接,增效作用最佳,化合物 TPEN 对 Zn^{2+} 的亲合作用优于 DPA,但细胞的氧化应激毒性作用存在弊端^[36]。咪唑衍生物 5-甲基-2-苯氧甲-3-H-咪唑-4-羧酸(PIMA)结构与青霉素 V 相似,可螯合锌和铁离子^[39]。目前,大环羧酸类对锌离子的亲和性及安全性较好,临床开发价值较高,但对靶酶选择性问题上尚待解决。

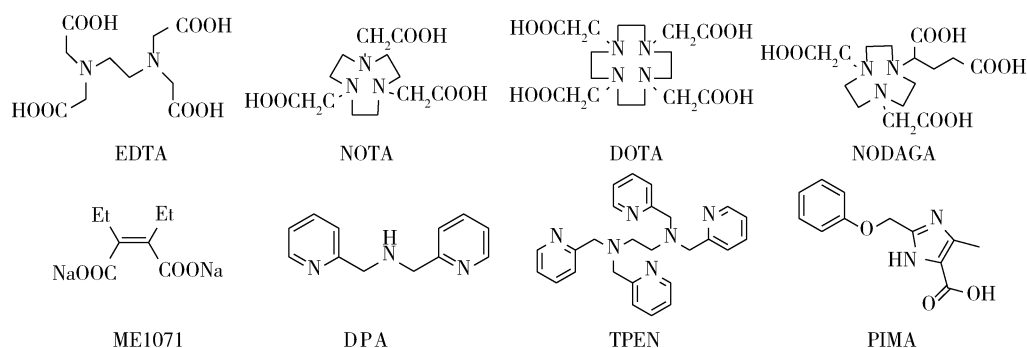


图 10 金属络合剂

Fig 10 Metal complexing agent

2.4 多肽类 Caitlyn 等合成了一系列含精氨酸的肽类,可作为选择性抑制剂对酶-底物复合物具有较高的亲和力,通过引发酶的聚合反应抑制其活性。该抑制剂活性主要受精氨酸数量及 N 端氨基酸类型的影响,对 VIM-2 的抑制活性可达到 nM 级,明显优于 IMP-1^[40]。Xiao 等基于金属酶 VIM-2 活性位点两个 loop 环(Phe42-Ala45 和 Ile180

-Trp199)的定位和识别作用,从组合肽数据库筛选出三肽甲硫酰胺-半胱氨酸-色氨酸(25)和酪氨酸-半胱氨酸-色氨酸(26), IC_{50} 分别为 18.15 μM 和 52.9 μM (图 11),分子对接中半胱氨酸巯基对金属的螯合作用不同导致其抑制活性存在差异性,前者甲硫氨酸氨基与 Asp193 形成氢键,使 loop 环更加稳定,抑制活性更好^[41]。

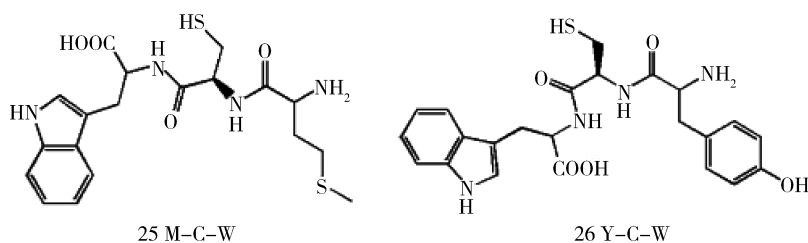


图 11 三肽类化合物化学结构

Fig 11 Chemical structure of three peptide compounds

2.5 其他金属酶抑制剂 Christopheit 等首次报道对 NDM-1 有效且可逆的共价非 β -内酰胺环化合物 27, K_i 值为 76 μM (图 12),其醛基与 Lys224

末端氨基形成共价复合物,色酮羰基氧与 Zn^{2+} 互作,同时与 Trp87、Ile35 和 Val67 存在疏水作用力。这种作用机制为 β -内酰胺酶抑制剂的设计提供

新的思路,但醛基相对不稳定,故有待优化。Mark 等合成了一系列 N-甲巯基衍生物,不含羧基或磺酸基等可电离基团,对 NDM-1 和 VIM-1 的 K_i 值在 25 ~ 0.03 μM ,多数化合物对结核杆菌有效,其中化合物 28 和 29 对多种酶呈现抑制作用^[42]。

Yang 等设计合成化合物 β -内磷酸环衍生物化合物 28,对 IMP-1, CcrA, L1, NDM-1 和 Bla2 有抑制作用。化合物 30 磷酸中一个氧原子结合 Zn1, N1 结合 Zn2, C-7 位羧酸与金属酶的 Lys224 侧链形成盐桥(L1 除外)。

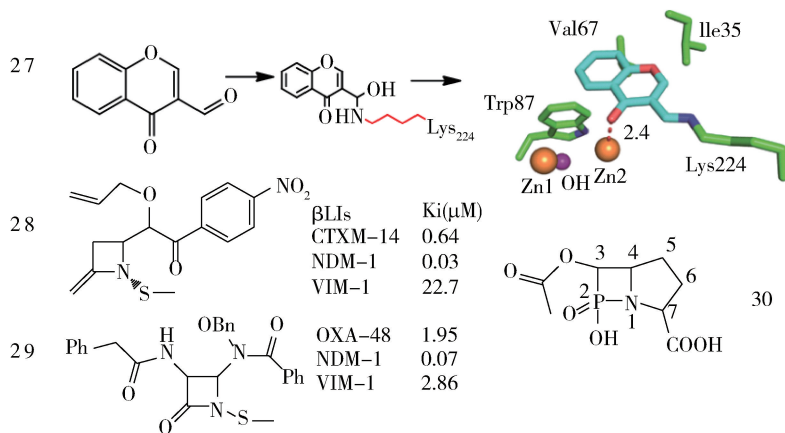


图 12 其他金属酶抑制剂

Fig 12 Other metalloenzyme inhibitors

3 展 望

β -内酰胺类抗生素在抗感染领域发挥着重要的作用,而耐药菌的增多使该类抗生素在临床上的应用大打折扣,所以新型 β -内酰胺酶抑制剂不断开发和应用已是抵抗该类细菌耐药性的主要方法。目前,新型 β -内酰胺酶抑制剂研究无论是基于片段设计,还是对已有化合物的结构修饰研究,都多通过与靶酶的酶抑动力学及抑制活性评价初步筛选候选物,再以共晶和体外抗菌活性测定,结合细胞毒性数据,对化合物进行综合评定。近年来,基于酶关键作用氨基酸的活性化合物筛选取得了一定进展,如金属酶 VIM-2 的两个 loop 环及 CTX-Ms 酶的 Pro167 和 Asp240 等,能够与这些氨基酸形成稳定的中间态是活性化合物筛选重要条件。由于金属酶多具有广谱水解作用,空间结构及水解机制相似,对相同活性位点氨基酸展开针对性的互作研究有助于广谱抑制剂的筛选,如 Lys224、Cys221 等。虽然目前临床上未见对四种 β -内酰胺酶有效的化合物,但依据各类化合物对靶酶的选择性来

进行合理的配伍,不失为一种理想的应对策略,有研究表明阿维巴坦/头孢他唑与氨曲南合用对 MBL 耐药肠杆菌有效,甚至是含 NDM-1 和其他类酶的耐药菌。耐药突变及耐药基因的传播也是当然无法完全避免的关键问题,因此开发出对野生型及突变体同样有效的抑制剂,从源头上减缓耐药性的产生也是今后研究的一大趋势。

参考文献:

- [1] Bush K. Overcoming β -lactam resistance in Gram-negative pathogens[J]. Future Med Chem, 2016, 8(9): 921-924.
- [2] Potter R F, Souza A W D, Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. Drug Resist Update, 2016, 29: 30-46.
- [3] Jiachi Chiou S W K C. Ebselen as a potent covalent inhibitor of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM-1)[J]. Chem Commun, 2015, 51: 9543-9546.
- [4] Christopeit T, Albert A, Leiros H S. Discovery of a novel covalent non- β -lactam inhibitor of the metallo- β -lactamase NDM-1[J]. Bioorgan Med Chem, 2016, 24(13): 2947-2953.

- [5] Yang K, Feng L, Yang S, *et al.* New β -phospholactam as a carbapenem transition state analog: Synthesis of a broad-spectrum inhibitor of metallo- β -lactamases[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(21): 5855–5859.
- [6] Ambler R P, Coulson A F W, Frere J M, *et al.* A standard numbering scheme for the Class A β -lactamases[J]. *Biochemical Journal*, 1991, 276(1): 269–270.
- [7] Chun W, Wei W. Progress of research and development of β -Lactamase and its Inhibitors[J]. *Chin Anhui Med J (安徽医学)*, 2013, 10(34): 1429–1440.
- [8] Drawz S M, Bonomo R A. Three Decades of β -Lactamase Inhibitors[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23(1): 160–201.
- [9] Zhang K, Ding H, Shi A, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of sulfenimine cephalosporin analogues as β -lactamase inhibitors[J]. *Chem Res Chinese U*, 2015, 31(3): 388–393.
- [10] De Rosa M, Vigliotta G, Palma G, *et al.* Novel Penicillin-Type Analogues Bearing a Variable Substituted 2-Azetidinone Ring at Position 6: Synthesis and Biological Evaluation[J]. *Molecules*, 2015, 20(12): 22044–22057.
- [11] Kohira N, West J, Ito A, *et al.* *In Vitro* Antimicrobial Activity of a Siderophore Cephalosporin, S-649266, against Enterobacteriaceae Clinical Isolates, Including Carbapenem-Resistant Strains[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2016, 60(2): 729–734.
- [12] Ito-horiyama T, Ishii Y, Ito A, *et al.* Stability of Novel Siderophore Cephalosporin S-649266 against Clinically Relevant Carbapenemases[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2016, 60(7): 4384–4386.
- [13] Ke W, Bethel C R, Papp-wallace K M, *et al.* Crystal Structures of KPC-2 β -Lactamase in Complex with 3-Nitrophenyl Boronic Acid and the Penam Sulfone PSR-3-226[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2012, 56(5): 2713–2718.
- [14] Drawz S M, Bethel C R, Doppalapudi V R, *et al.* Penicillin Sulfone Inhibitors of Class D β -Lactamases[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2010, 54(4): 1414–1424.
- [15] Miller M D, Kale M, Reddy K, *et al.* Alkylidene Oxapenem β -Lactamase Inhibitors Revisited: Potent Broad Spectrum Activity but New Stability Challenges[J]. *Acs Med Chem Lett*, 2014, 5: 915–920.
- [16] Morinaka A, Tsutsumi Y, Yamada M, *et al.* OP0595, a new diazabicyclooctane; mode of action as a serine β -lactamase inhibitor, antibiotic and β -lactam ‘enhancer’[J]. *J Antimicrob Chemoth*, 2015, 70(10): 2779–2786.
- [17] Morinaka A, Tsutsumi Y, Yamada K, *et al.* *In Vitro and In Vivo* Activities of OP0595, a New Diazabicyclooctane, against CTX-M-15-Positive Escherichia coli and KPC-Positive Klebsiella pneumoniae[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2016, 60(5): 3001–3006.
- [18] King A M, King D T, French S, *et al.* Structural and Kinetic Characterization of Diazabicyclooctanes as Dual Inhibitors of Both Serine β -Lactamases and Penicillin-Binding Proteins[J]. *Acs Chem Biol*, 2016, 11(4): 864–868.
- [19] Abe T, Furuuchi T, Sakamaki Y, *et al.* Preparation of 1,6-diazabicyclo[3.2.1]octane derivatives as novel β -lactamase inhibitors for combination chemotherapy of bacterial infections[P]. 20130530.
- [20] Caselli E, Romagnoli C, Vahabi R, *et al.* Click Chemistry in Lead Optimization of Boronic Acids as β -Lactamase Inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2015, 58: 5445–5458.
- [21] Tondi D, Venturelli A, Bonnet R, *et al.* Targeting Class A and C Serine β -Lactamases with a Broad-Spectrum Boronic Acid Derivative[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(12): 5449–5458.
- [22] Hecker S J, Reddy K R, Totrov M, *et al.* Discovery of a Cyclic Boronic Acid β -Lactamase Inhibitor (RPX7009) with Utility vs Class A Serine Carbapenemases[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(9): 3682–3692.
- [23] Lapuebla A, Abdallah M, Olafisoye O, *et al.* Activity of Mero-penem Combined with RPX7009, a Novel β -Lactamase Inhibitor, against Gram-Negative Clinical Isolates in New York City[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2015, 59(8): 4856–4860.
- [24] McKinney D C, Zhou F, Eyermann C J, *et al.* 4,5-Disubstituted 6-Aryloxy-1,3-dihydrobenzo[c][1,2]oxaboroles Are Broad-Spectrum Serine β -Lactamase Inhibitors[J]. *ACS Infect Dis*, 2015, 1: 310–316.
- [25] Tilwala R, Cammarata M, Adediran S A, *et al.* A New Covalent Inhibitor of Class C β -Lactamases Reveals Extended Active Site Specificity[J]. *Biochemistry – Us*, 2015, 54(50): 7375–7384.
- [26] Tan Q, Ogawa A M, Raghoobar S L, *et al.* Thiophenyl oxime-derived phosphonates as nano-molar class C β -lactamase inhibitors reducing MIC of imipenem against Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(14): 4363–4365.
- [27] Nichols D A, Jaishankar P, Larson W, *et al.* Structure-Based Design of Potent and Ligand-Efficient Inhibitors of CTX-M Class A β -Lactamase[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(5): 2163–2172.
- [28] Klingler F, Wichelhaus T A, Frank D, *et al.* Approved Drugs

- Containing Thiols as Inhibitors of Metallo- β -lactamases; Strategy To Combat Multidrug-Resistant Bacteria[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(8): 3626-3630.
- [29] Liu X, Shi Y, Kang J S, *et al.* Amino Acid Thioester Derivatives; A Highly Promising Scaffold for the Development of Metallo- β -lactamase LI Inhibitors[J]. *Acs Med Chem Lett*, 2015, 6(6): 660-664.
- [30] Liu X, Yang K, Zhang Y, *et al.* Optimization of amino acid thioesters as inhibitors of metallo- β -lactamase LI [J]. *Acs Med Chem Lett*, 2016, 26: 4698-4701.
- [31] Zhang Y, Yang K, Zhou Y, *et al.* Diaryl-Substituted Azolylthioacetamides; Inhibitor Discovery of New Delhi Metallo- β -Lactamase-1 (NDM-1) [J]. *Chemmedchem*, 2014, 9(11): 2445-2448.
- [32] Yang S, Kang J S, Oelschlaeger P, *et al.* Azolylthioacetamide; A Highly Promising Scaffold for the Development of Metallo- β -lactamase Inhibitors[J]. *Acs Med Chem Lett*, 2015, 6(4): 455-460.
- [33] Zhai L, Zhang Y, Kang J S, *et al.* Triazolylthioacetamide; A Valid Scaffold for the Development of New Delhi Metallo- β -Lactamase-1 (NDM-1) Inhibitors[J]. *Acs Med Chem Lett*, 2016, 7(4): 413-417.
- [34] Ma J, Mcleod S, Maccormack K, *et al.* Real-Time Monitoring of New Delhi Metallo- β -Lactamase Activity in Living Bacterial Cells by H-1 NMR Spectroscopy [J]. *Angew Chem Int Edit*, 2014, 53(8): 2130-2133.
- [35] Azumah R, Dutta J, Somboro A M, *et al.* In vitro evaluation of metal chelators as potential metallo- β -lactamase inhibitor[J]. *J Appl Microbiol*, 2016, 120(4): 860-867.
- [36] Somboro A M, Tiwari D, Bester L A, *et al.* NOTA; a potent metallo- β -lactamase inhibitor [J]. *J Antimicrob Chemoth*, 2015, 70(5): 1594-1596.
- [37] Livermore D M, Mushtaq S, Morinaka A, *et al.* Activity of carbapenems with ME1071 (disodium 2,3-diethylmaleate) against Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp. with carbapenemases, including NDM enzymes[J]. *J Antimicrob Chemoth*, 2012, 68(1): 153-158.
- [38] Romagnoli C, Prati F, Benassi R, *et al.* Synthesis, characterization and metal coordination of a potential β -lactamase inhibitor. 5-Methyl-2-phenoxymethyl-3-H-imidazole-4-carboxylic acid (PIMA) [J]. *Arab J Chem*, 2017, 10:1061-1069.
- [39] Albu S A, Koteva K, King A M, *et al.* Total Synthesis of Aspergillomarasamine A and Related Compounds: A Sulfamidate Approach Enables Exploration of Structure-Activity Relationships [J]. *Angew Chem Int Edit*, 2016, 55(42): 13259-13262.
- [40] Xiao J, Fang M, Shi Y, *et al.* Identification and Validation Novel of VIM-2 Metallo- β -lactamase Tripeptide Inhibitors[J]. *Mol Inform*, 2015, 34(8): 559-567.
- [41] Christopheit T, Leiros H S. Fragment-based discovery of inhibitor scaffolds targeting the metallo- β -lactamases NDM-1 and VIM-2 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(8): 1973-1977.
- [42] Marshall S, Hujer A M, Rojas L J, *et al.* Can ceftazidime/avibactam and aztreonam overcome β -lactam resistance conferred by metallo- β -lactamases in Enterobacteriaceae? [J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2017, 61(4): e02243-16.

(编辑:侯向辉)