

新型巯基蛋白酶抑制剂 THTT 衍生物的抗微生物活性

陈改清 何洁 邹静恂 宋学英 李玉兰¹ 李郁英¹ (北京 100054 首都医科大学化学教研室; ¹ 首都医科大学微生物学教研室)

摘要 目的: 研制针对各种耐药病原微生物的有效新药, 合成一类新的含有四氢-2H-1, 3, 5-噻二嗪-2-硫酮环的化合物 (Tetrahydro-2H-1, 3, 5-thiadiazine-2-thione, THTT), 并研究其抗微生物活性。方法: 用 5 种 G⁺ 菌和 1 种 G⁻ 菌对 10 种新合成的化合物进行了生物活性实验。结果: 大部分化合物对供试菌株均具有不同程度的抑制作用, 对常见肠道菌如大肠杆菌、志贺菌对甲型副伤寒沙门菌、伤寒沙门菌的抑菌活性较好; 而对 G⁺ 菌的金黄色葡萄球菌的抑菌活性最强。其中化合物 1, 7, 8, 9, 11, 13 抗菌活性较好。与阳性对照药物磺胺嘧啶钠注射液相比, 10 种化合物的抗菌活性均强于对照物。但是, 铜绿假单胞菌对 10 种化合物均不敏感。结论: 大部分化合物对所选常见致病菌有较好的抑菌活性, 同时表明有较宽的抗菌谱, 该类化合物值得进一步深入研究。

关键词 抑菌活性; 噻二嗪硫酮类化合物; 抗菌谱

Antimicrobial activities of a kind of MPI-THTT derivatives

Chen Gaiqing, He Jie, Zou Jingxun, Song Xueying, Li Yulan¹, Li Yuying¹ (Dept. of Chemistry, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100054; ¹Dept. of Microbiology, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100054)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To synthesize and investigate antimicrobial activities of a new kind of compounds having Tetrahydro-2H-1, 3, 5-thiadiazine-2-thione (THTT). **METHOD:** 5 kinds of G⁺ bacteria and a kind of G⁻ bacterium were used to investigate antimicrobial activities of the 10 kinds of compounds which were first time reported in the world. **RESULTS:** The activity in vitro of these compounds against 6 kinds of bacteria was tested. Comparing with sulfadiazine sodium, antimicrobial activities of the 10 kinds of compounds were improved significantly, especially the benzal-substituent THTT. **CONCLUSION:** These compounds are worth studying further.

KEY WORDS Tetrahydro-2H-1, 3, 5-thiadiazine-2-thione (THTT), antimicrobial activities, antimicrobial spectrum

目前临床上使用的各类抗生素均出现了不同程度的耐药性和毒副作用, 人类正面临耐药菌的巨大挑战, 开发与研制针对各种耐药病原微生物的有效新药是当务之急。本实验是对一类新的含有四氢-2H-1, 3, 5-噻二嗪-2-硫酮 (tetrahydro-2H-1, 3, 5-thiadiazine-2-thiones, THTT) 环的化合物的抗菌活性加以研究。THTT 类衍生物以往主要用作农业杀虫剂来杀灭土壤中的微生物^[1-3]。随着研究的深入, 发现 THTT 衍生物具有良好的抗细菌、抗真菌、抗病毒和抗原虫的活性^[4-6]。该类抗生素的抗菌活性强弱主要取决于 C₃ 位取代基, 故本课题设计在 C₃ 位进行不同基团取代, 对其构效关系进行初步探讨, 寻找在 C₃ 位理化性质适宜的基团。我们共设计了 10 种 3-取代-5-丝氨酸-四氢-2H-1, 3, 5-噻二嗪-2-硫酮化合物, 经文献检索未见相关报道, 可视为新型化合物。化合物的化学结构经熔点测定, UV, 元素分析法, IR, ¹H-核磁加以确定。抗菌活性采用微生物敏感实验进行测定。体外抑菌实验表明, 大部分化合物对所选常见致病菌有较好的抗菌活性, 特别是苄基取代的化合物, 其体外抑菌活性优于阳性对照磺胺嘧啶钠, 值得进一步深入研究。

1 材料与方法

1.1 材料

本研究选用六种临床常见致病细菌的标准菌株作为实验菌株 (由国家卫生部生物制品检定所提供), 其中 G⁺ 菌 1 种, G⁻ 菌 5 种。大肠埃希菌 编号 44186, 伤寒沙门菌 编号 50071, 铜绿假单胞菌 编号 10104, 志贺菌 编号 51252, 甲型副伤寒沙门氏菌 编号 50001。金黄色葡萄球菌 编号 26003。

微生物敏感性实验采用纸片琼脂扩散法测定抑菌环直径。所用培养基为牛肉浸汁蛋白胨, 供试菌经牛肉浸汁蛋白胨斜面活化, 接入肉汤培养液于 37℃ 恒温箱孵育 12~18h 备用。

1.2 方法

化合物结构和目标化合物 R 基取代如下:

1.2.1 用无菌棉签蘸取培养后的各菌分别均匀涂布于琼脂板上。

1.2.2 将目标化合物的 DMSO 溶液 10mg/ml 用生理盐水稀释成 1:10 溶液备用, 磺胺嘧啶钠注射液 (湖南制药厂, 批号) 稀释成 1mg/ml 溶液作为阳性对照。

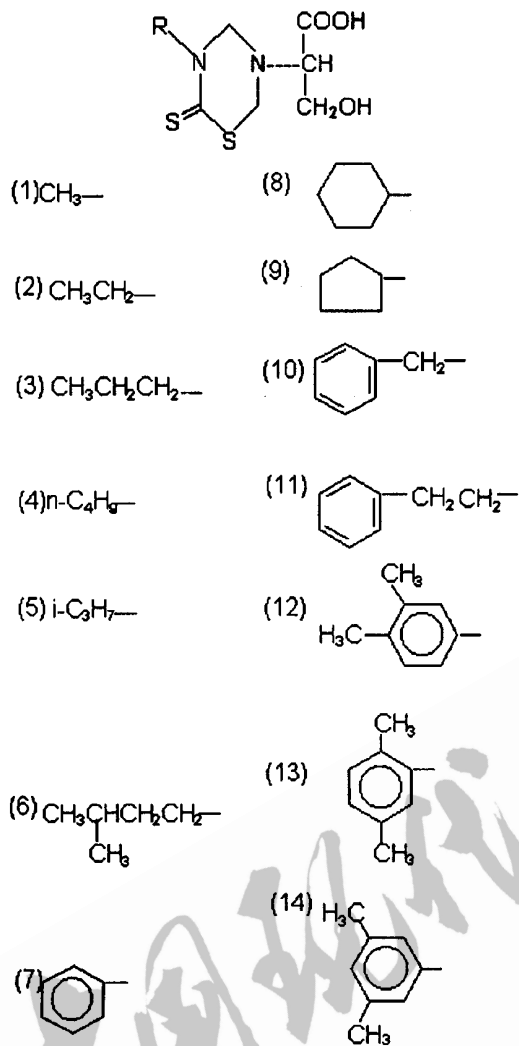


表 2 目标化合物的体外抗菌活性 (mm)

No.	金黄色 葡萄球菌	大肠 埃希氏菌	伤寒 沙门菌	副伤寒 沙门菌	志贺菌	铜绿 假单胞菌
1	17	14	11	13	7	*
3	14	10	9	9	5	*
4	10	11	11	7	5	*
7	20	15	23	13	8	*
8	19	21	18	9	7	*
9	18	18	13	11	*	*
11	20	25	17	12	5	*
12	12	16	15	8	*	*
13	20	12	17	18	*	*
14	14	*	*	8	7	*
15	*	18	*	*	*	*

注: * 代表抑菌环直径在 5mm 以下, 可认为没有抑菌活性; 15 号是阳性对照磺胺嘧啶钠

参考文献

- 1 Jostein Goksoy R. Chemical and fungicidal Reactions of 3, 5-Dimethyltetrahydro-1, 3, 5-thiadiazine-2-thione (3, 5-D). A comparison with Sodium N-Methyl Dithiocarbamate and Methyl Isothiocyanate.
- 2 Locascio S J. Fumigant alternatives to methyl bromide for polyethylene-mulched tomato. Hort Science, 1997, 32 (7): 1208.
- 3 Nellsen GH; Soil disaffection and monoammonium phosphate fertilization increase precocity of apples on replant problem soils. J Am Soc Hort Sci, 1991, 16 (4): 651.
- 4 Ochoa C, Perez R, et al. Synthesis and antiprotozoan properties of new tetrahydro-2H-1, 3, 5-thiadiazine-5-(4-pyridylcarboxamide)-2-thione derivatives as prodrugs for isoniazid; synthesis, investigations and in vitro antityberculous activity. Pharmazie, 1999, 54(4): 244.
- 5 Ertan M, et al. 3, 5-disubstituted-tetrahydro-2H-1, 3, 5-thiadiazine-2-thione derivatives. Arzneimittelforschung, 1999, 49: 764.
- 6 Ertan M, et al. Synthesis and antimicrobial activities of some new tetrahydro-2H-1, 3, 5-thiadiazine-2-thiones derivatives of Amoxicillin. Arzneimittelforschung, 1990 Jul; 40 (7) 790.
- 7 Subramanians P, et al. Degradation of 3, 5-dimethyl-tetrahydro-2H-1, 3, 5-thiadiazine-2-thione in aqueous aerobic media. Environ Toxicol Chem, 1996, 15 (4): 503.
- 8 About-Fadl T, El-shorbagi A. New prodrug approach for amino acids and amino-acid-like drugs. Eur J Med Chem, 1996, 31: 165.

收稿日期: 2000-09-18

1. 2. 3 将滤纸片剪成直径为 0.6cm 的圆形, 经 121℃、20min 高压灭菌, 100 张滤纸片吸取药液 1ml (每张滤纸片含药物 0.01mg)。

1. 2. 4 将浸入药液的滤纸片放于上述琼脂板上, 将 6 种细菌的平板置于 37℃ 恒温箱中培养 24~48h, 观察抑菌结果。

2 结果与讨论

体外抑菌实验结果见表 2。从表 2 可见, 本题所设计合成的大部分化合物对供试菌株均具有不同程度的抑制作用。其中化合物 1, 7, 8, 9, 11, 13 抗菌活性较好。与阳性对照药物磺胺嘧啶钠注射液相比, 10 种化合物的抗菌活性均强于对照物。

综观本实验所有化合物, 对常见肠道菌如大肠杆菌、志贺菌对甲型副伤寒沙门菌、伤寒沙门菌的抑菌活性较好; 而对 G⁺ 菌的金黄色葡萄球菌的抑菌活性最强, 抑菌环直径最大。但是, 铜绿假单胞菌对 10 种化合物均不敏感, 与以往文献报道的 THTT 衍生物的抗菌谱相一致。