

结核分枝杆菌聚酮合成酶 13 抑制剂的研究进展

丁 威, 赵文婷, 张东峰*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 活性物质发现与适药化研究北京市重点实验室,
中国医学科学院抗耐药结核创新药物研究重点实验室, 北京 100050)

摘要: 在结核分枝杆菌分枝菌酸的生物合成通路中, 聚酮合成酶 13 (polyketide synthase 13, Pks13) 起到最后一步的组装作用。通过抑制 Pks13 可以抑制分枝菌酸的合成, 进而起到杀灭结核分枝杆菌的作用。目前已发现五类化学骨架不同的 Pks13 抑制剂, 本文将简要介绍这几类 Pks13 抑制剂的发现过程、作用机制以及不同抑制剂的构效关系。

关键词: 结核分枝杆菌; 分枝菌酸; 聚酮合成酶 13 抑制剂; 作用机制; 构效关系

中图分类号: R916 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2020)08-1768-06

Research advances in *M. Tuberculosis* polyketide synthase 13 inhibitors

DING Wei, ZHAO Wen-ting, ZHANG Dong-feng*

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing Key Laboratory of Active Substance Discovery and Druggability Evaluation, Chinese Academy of Medical Sciences Key Laboratory of Anti-DR TB Innovative Drug Research, Beijing 100050, China)

Abstract: Polyketide synthase 13 (Pks13) performs a critical role in the final assembly step of mycolic acid synthesis in *Mycobacterium tuberculosis*. The inhibition of Pks13 can influence the biosynthesis of mycolic acid, which leads to *Mycobacterium tuberculosis* cell death. Researchers have discovered Pks13 inhibitors with five chemical scaffolds as antituberculosis agents. Herein, we summarize recent advances in the study of Pks13 inhibitors including the process of discovery, the mechanism of action and structure-activity relationships.

Key words: *M. tuberculosis*; mycolic acid; polyketide synthase 13 inhibitor; mechanism of action; structure-activity relationship

结核病是由结核分枝杆菌引起的传染性疾病, 根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 2019 年的报告显示, 目前全球约有 17 亿人口为结核分枝杆菌携带者, 2018 年全世界新增约 1 千万名结核病患者, 约有 145 万名患者因感染结核分枝杆菌而死亡, 结核病是目前致死率排名前十的疾病之一, 其致死率高于艾滋病^[1]。

2015 年, WHO 和 UN (United Nations) 在抗结核病

方面均做出承诺, 计划到 2030 年结核病的死亡率和发病率相比于 2015 年分别下降 90% 和 80%^[2]。根据 2018 年的数据, 该目标的达成遇到巨大阻力, 这与多方面因素有关。目前公认区域性经济落后、HIV 病毒感染导致免疫力下降和耐药性问题是全球结核病持续蔓延的主要因素。以耐药性问题为例, 耐药性结核病包括多重耐药结核病 (multidrug-resistant TB, MDR-TB)、广泛耐药结核病 (extensively drug-resistant TB, XDR-TB)。目前通过标准四药联用方案, 即异烟肼 (isoniazid, H)、利福平 (rifampicin, R)、吡嗪酰胺 (pyrazinamide, Z) 和乙胺丁醇 (ethambutol, E) 的联合使用, 最短 6 个月就能治愈 1 名敏感性结核病患者。而针对耐药性结核病的

收稿日期: 2020-02-29; 修回日期: 2020-03-17.

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2016-I2M-1-013).

*通讯作者 Tel: 86-10-63165254, E-mail: zdf@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0213

治疗,临床上会引入二线和三线抗结核药物,治疗需要延长至 12 到 24 个月,同时伴随着较大的不良反应,但对于 MDR-TB 的治愈率只有 60%^[3]。因此,治疗耐药性结核病的关键在于寻找安全高效,具有新作用靶点,同时不与其他抗结核药物和抗逆转录病毒药物产生相互作用的药物,从而组建更多元的联合用药方案,达到最高疗效^[4]。

1 分枝菌酸与聚酮合成酶 13 (Pks13)

分枝菌酸是结核分枝杆菌细胞壁的重要组成部分,对稳定细胞壁结构,维持其致密性以及耐受抗生素都起着关键作用^[5]。通过切断合成分枝菌酸的通路,破坏结核分枝杆菌的细胞壁,除可以产生抗结核作用外,还能提高其他抗结核药物在菌体内的浓度,增强其他药物的抗结核活性,在组建新的联合用药方案上有更大的选择空间。目前临床上应用的药物以及处在研究阶段的化合物多数都作用于分枝菌酸的生物合成通路,如异烟肼、乙胺丁醇、SQ109 等^[5]。

分枝菌酸是一类长链脂肪酸,其结构于 1950 年被报道^[6]。分枝菌酸除了作为外膜和细胞壁的成分,还有研究表明其结构与结核分枝杆菌的传染能力有关^[7]。分枝菌酸的合成发生在细胞质内,其合成通路(图 1)大体如下,首先由 FAS I (fatty acid synthase types I) 和 FAS II (fatty acid synthase types II) 循环分别合成 acyl-CoA 和 meroacyl-ACP。之后在 FabD32 的催化下,meroacyl-ACP 变为 meromycolyl-AMP; acyl-CoA 在 AccD₄/AccD₅ 的催化下变为 2-carboxyl-acyl-CoA。最后在聚酮合成酶 13 (Pks13) 的催化下,meromycolyl-AMP 和 carboxyl-acyl-CoA 连接形成分枝菌酸前体 α -alkyl- β -ketoacyl derivatives^[8,9]。

Pks13 是聚酮合成酶 (polyketide synthases) 家族的一员^[10]。该酶由 5 个结构域构成,包括酮基合成酶结构域 (keto synthase domain, KS)、酰基转移酶结构域 (acyltransferase domain, AT)、两个酰基载体蛋白结构域 (acyl-carrier protein domain, ACP) 和硫酯酶结构域 (thioesterase domain, TE)。Pks13 通过介导克莱森缩合 (Claisen-type condensation) 合成分枝菌酸的关键前体,在分枝菌酸的合成通路中占有重要地位,抑制 Pks13 将会阻碍分枝菌酸的生物合成,进而导致结核分枝杆菌死亡,因此, Pks13 是非常有前景的抗结核药物作用靶标。本文将简要介绍目前 Pks13 抑制剂的研究进展。

2 Pks13 抑制剂

2.1 噻吩类 Wilson 等^[11]基于全细胞筛选发现一类噻吩化合物具有抗结核活性,进一步通过耐药突变和 Pks13 过表达测试表明该类化合物以 Pks13 为作用靶标。

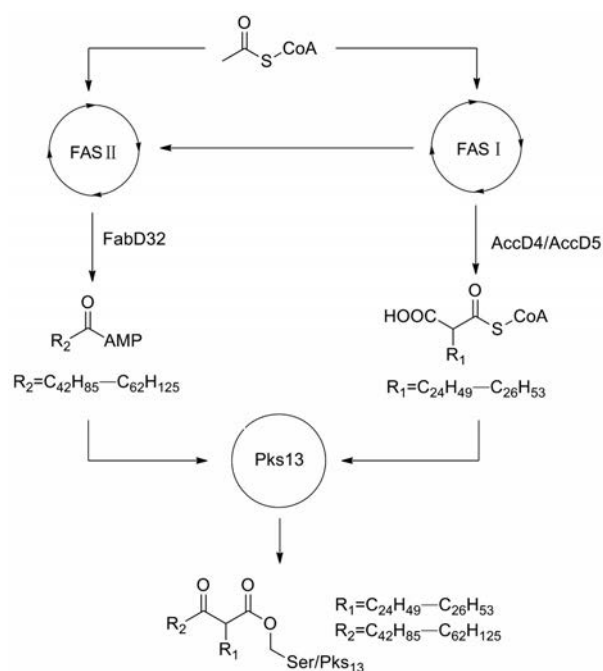


Figure 1 Biosynthetic pathway of α -alkyl- β -ketoacyl derivatives

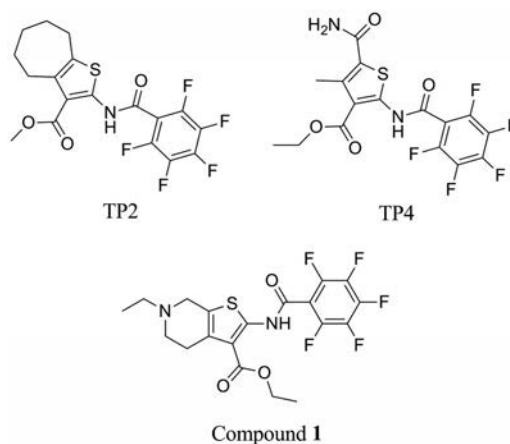


Figure 2 The structures of thiophene compounds

TP2 和 TP4 (图 2) 是其中活性最好的化合物,对结核分枝杆菌 H37Rv 的 MIC (最小抑菌浓度) 值分别为 $1.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($0.419 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 和 $0.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($0.211 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 并且对多重耐药菌株和广泛耐药菌株表现出良好的抑菌活性。TP2 或 TP4 与异烟肼或利福平联用时,表现出协同的抗结核活性,活性与异烟肼和利福平联用时基本相当。随后 Thanna 等^[12]对噻吩化合物进行优化,得到先导化合物 1 (图 2), 化合物 1 对结核分枝杆菌 H37Rv 的 MIC 值为 $0.23 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($0.103 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 对耐药菌株的 MIC 值为 $0.20\sim 0.44 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($0.090\sim 0.197 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 同时其杀菌活性 (MBC) 小于 $5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($2.24 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。但化合物 1 对巨噬细胞内的结核分枝杆菌抑制活性 $\text{IC}_{90} = 9.75 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($4.37 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 弱

于异烟肼,同时该化合物对 THP-1 细胞的 IC_{50} 值为 $6.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($2.78 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),其安全性有待进一步提高。

噻吩类 Pks13 抑制剂的构效关系可归纳如下(图 3): ① 五氟苯基酰胺是其抗结核活性所必需; ② 3 位形成酯键,其抗结核活性更好,酯键替换为酰胺键,活性下降 5 到 15 倍,酯键水解为羧酸后,其抗结核活性丧失; ③ 4 和 5 位形成哌啶环是化合物 1 抗结核活性所必需, N 上连接大位阻基团如金刚烷基等其抗结核活性丧失,替换为环己烷后活性下降 40 倍; ④ 4 和 5 位开环是可接受的,5 位酰胺有利于活性。

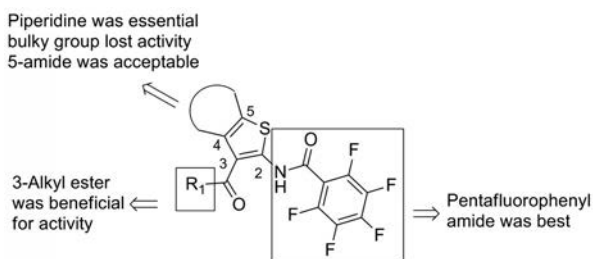


Figure 3 Structure-activity relationships of thiophene compounds

2.2 苯并咪喃类 Ioerger 等^[13]建立了全细胞筛选和耐药突变全基因组测序平台,利用该平台研究人员发现一系列结构新颖的抗结核化合物,进一步的研究表明苯并咪喃类化合物 TAM1 (图 4) 的作用靶标为 Pks13,其对结核分枝杆菌 H37Rv 的 MIC 值为 $2.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($0.787 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。随后 Aggarwal 等^[14]对 TAM1 开展了基于结构的改造,发现了活性更强成药性更好的化合物 TAM16。其对结核分枝杆菌 H37Rv 的 MIC 值为 $0.09 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($0.034 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),对耐药菌株的 MIC 值为 $0.05\sim 0.42 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($0.019\sim 0.160 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。在类药性评估中, TAM16 表现出良好的药代动力学性质,口服生物利用度为 28%,同时没有明显地抑制细胞色素 P450 和 hERG 钾通道的作用。此外, TAM16 产生耐药性的频率比异烟肼要低约 100 倍。在小鼠体内模型中, $200 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ TAM16 给药 2 周后与异烟肼产生相似的抗结核活性,同时, $200 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ TAM16 和 $10 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 利福平联用后,肺部感染菌数降低 $3.9\log_{10}\text{CFU}$,与异烟肼和利福平联合给药时活性相当。TAM16 是很有前景的抗结核候选药物。研究者还获得了 TAM1 和 TAM16 与 Pks13 的复合物晶体结构,进一步证实了化合物的作用靶标,为后续 Pks13 抑制剂的研发提供了指导。

苯并咪喃类 Pks13 抑制剂的构效关系可归纳如下(图 5): ① 苯并咪喃环是其抗结核活性的基础,能够与 Phe1670 残基上的苯环产生 $\pi\text{-}\pi$ 堆积作用; ② 5 位羟基是其抗结核活性所必需,能够与 Asp1644 残基产生氢键作用,用甲氧基取代后活性下降; ③ 4 位曼尼希碱是

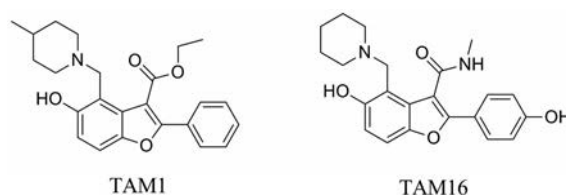


Figure 4 The structures of benzofurans

其抗结核活性所必需,用氢原子取代后活性丧失,用哌啶环构建曼尼希碱,化合物的抗结核活性最佳; ④ 3 位形成酰胺键,化合物的稳定性更好,水解成羧酸后,其抗结核活性丧失; ⑤ 苯环的 4' 位羟基,不但可以增强化合物在体内的稳定性,同时能够与靶点的 Gln1633 残基形成氢键,使其抗结核活性更好。

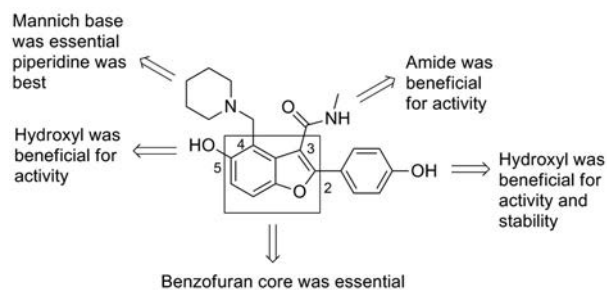


Figure 5 Structure-activity relationships of benzofurans

2.3 香豆雌酚类 Zhang 等^[15]针对苯并咪喃类化合物 TAM1 采用基于天然产物的环合改造策略,将酯键中的氧原子与邻位苯环的 2' 位连接起来,构建出以香豆雌酚 (coumestan) 为母核的化合物,其中化合物 2 (图 6) 的抗结核活性最好,对结核分枝杆菌 H37Rv 的 MIC 值为 $0.125\sim 0.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。经实验验证,该类化合物的作用靶点为 Pks13。同时 SIT (serum inhibition titration) 实验表明,含有酯键的 TAM1 很快水解,30 min 后提取的血清对结核分枝杆菌 H37Rv 无杀菌活性;以香豆雌酚作为母核的化合物稳定性更优,120 min 时提取的血清对结核分枝杆菌 H37Rv 仍具有杀菌活性。

随后,作者对化合物 2 进行进一步优化^[16],得到化合物 3 和化合物 4 (图 6),其对结核分枝杆菌 H37Rv 的 MIC 值分别达到 0.0039 和 $0.0078 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,同时对多重耐药菌株和广泛耐药菌株具有相同的杀菌活性。对 Vero 细胞的 IC_{50} 值为 4 和 $8 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, SI (selectivity index) 值达到 1 000 以上,具有较好的安全性。在 SIT 实验中化合物 3 表现出优于 TAM16 的抗结核活性,同时具有较好的代谢稳定性。

香豆雌酚类 Pks13 抑制剂的构效关系可归纳如下(图 7): ① 两个酚羟基分别与靶点的 Asp1644 和

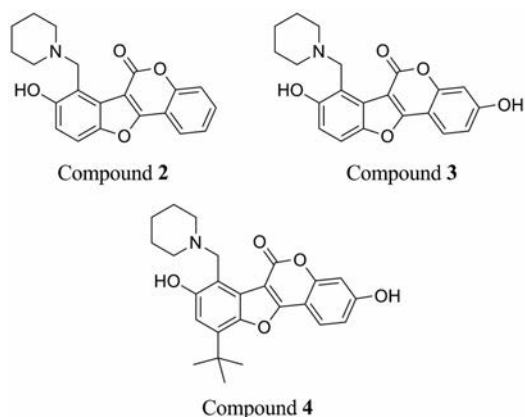


Figure 6 The structures of coumestans

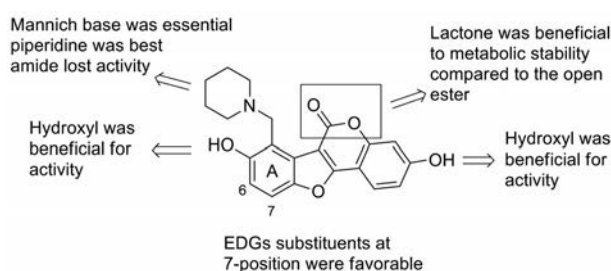
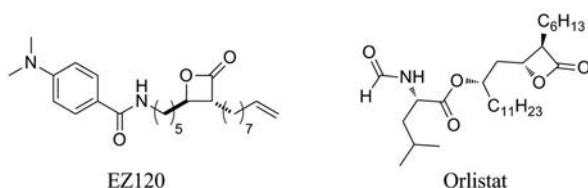


Figure 7 Structure-activity relationships of coumestans

Gln1633 形成氢键, 是其抗结核活性所必需; ② 曼尼希碱同样是其抗结核活性所必需, 用哌啶环构建曼尼希碱, 化合物的抗结核活性最佳, 内酰胺使活性丧失; ③ A 环上 7 位连接给电子基团, 可以提高抗结核活性。

2.4 β -内酯类 奥利司他 (orlistat) 是 FDA 批准上市的治疗肥胖症的药物 (图 8), 研究证实奥利司他可以靶向分枝杆菌中许多的脂质酯酶 (丝氨酸酯酶)^[17], 通过抑制 Ag85C、Rv3802、Pks13-TE 三种结核分枝杆菌生物合成所必需的脂质酯酶, 从而抑制结核分枝杆菌的生长^[18]。然而, 奥利司他对脂质酯酶的非特异性靶向性, 使得其对于结核分枝杆菌 H37Rv 的 MIC 值为 $15 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($7.44 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。目前奥利司他及其衍生物在增强活性、延长酶的停留时间和增加结构的特异性等方面都需要进一步的改善。

EZ120 及其衍生物是以 Pks13 和 Ag85 丝氨酸水解酶作为主要的靶点, 对结核分枝杆菌 H37Rv 表现出 $1.6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($0.686 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的最小抑菌浓度 (MIC), 并

Figure 8 The structures of β -lactone Pks13 inhibitors

且其最小杀菌浓度 (MBC) 为 $6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($2.57 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。此外, 与 MIC 值相比, EZ120 对小鼠巨噬细胞的细胞毒性 EC_{50} 高出 200 倍以上^[19]。EZ120 代表了一种活化的 β -羟基酸和分枝菌酸的结构同源物, 在结核分枝杆菌细胞壁的生物合成中, 与至关重要的水解酶的结合位点结合。EZ120 具有 MIC 和 MBC 低、对人体细胞毒性低、能够极好的穿透细胞膜等特点, 同时可以靶向细胞壁生物合成的必需酶, 使 EZ120 成为研究分枝菌酸生物合成水解酶的重要化合物。通过对其化学结构的进一步优化, 可以为新的结核分枝杆菌 Pks13 抑制剂研发提供思路。

2.5 黄酮类 鉴于 Pks13 在分枝菌酸生物合成中的重要性以及苯并呋喃类化合物 TAM16 良好的成药性, 本课题组采用骨架跃迁策略设计了一系列黄酮类化合物^[20]。为了验证黄酮骨架的可行性, 首先合成化合物 5 (图 9), 其对结核分枝杆菌的 MIC 值为 $3.84 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。通过分子对接技术, 发现 5 与 TAM16 在 Pks13 的 TE 结构域中构象相似。

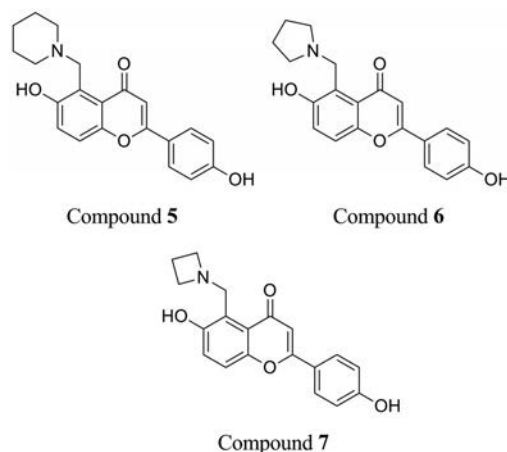


Figure 9 The structures of flavones

随后对 5 进行优化, 得到 6 和 7 (图 9), 其对结核分枝杆菌 H37Rv 的 MIC 值分别为 0.938 和 $0.454 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 对耐药菌株的 MIC 值为 $1.644\sim 3.818 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。其中 7 对 Vero 细胞的 IC_{50} 值为 $53.1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, SI 值为 117, 具有较好的安全性。7 具有良好的药代动力学性质, 口服生物利用度 20.5%, 并且具有一定的体内抗结核活性。基于化合物 7 的结构优化正在进行。

黄酮类 Pks13 抑制剂的构效关系可归纳如下 (图 10): ① 6 位羟基是其抗结核活性所必需, 能够与 Asp1644 产生氢键作用; ② 2 位苯环上的酚羟基是其抗结核活性所必需, 能够与 Gln1633 和 Ser1636 产生氢键作用, 同时苯环能与 Tyr1663 产生 π - π 堆积作用; ③ 3 位用氢原子取代, 有助于其抗结核活性, 用苯环、酯基或

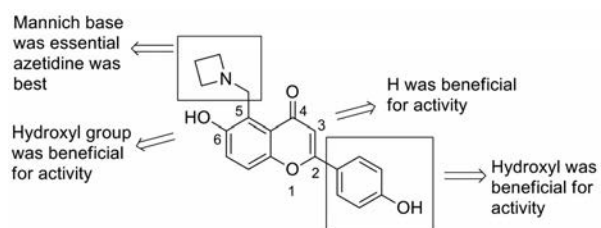


Figure 10 Structure-activity relationships of flavones

酰胺取代, 丧失抗结核活性; ④ 5 位曼尼希碱同样是其抗结核活性所必需, 用氮杂环丁基构建曼尼希碱, 化合物的抗结核活性最佳。

3 总结与展望

随着新药贝达喹啉 (bedaquiline) 和德拉马尼 (delamanid) 批准用于治疗多重耐药结核病, 以及包括 linezolid、bedaquiline 和 pretomanid 三种药物的 Nix-TB 疗法于 2019 年批准用于治疗广泛耐药、不耐受或者无反应的耐多药结核病, 对于 MDR-TB 和 XDR-TB 的治疗取得了一定的进展, 但目前世界范围结核病的形势依然严峻。

Pks13 在分枝菌酸的生物合成中起到关键作用, 是非常有潜力的新型抗结核药物作用靶标。由于 Pks13 抑制剂具有完全不同于传统抗结核药物的作用机制, 不会和其他抗结核药物产生交叉耐药。同时, Pks13 抑制剂对多重耐药菌株和广泛耐药菌株均呈现出良好的活性, 且未见其有影响细胞色素 P450 的作用, 预示其可能的药物-药物相互作用风险较低, 这将有助于组建新的联合用药方案。

但目前 Pks13 抑制剂的结构种类有限, 研究也并不充分, 并且现有抑制剂的半衰期普遍过短, 化合物在体内代谢较快。随着 Pks13 蛋白晶体结构的成功解析, 将给予研究者有力的支持。后续的研究应当基于 Pks13 蛋白晶体结构, 进一步改善已有先导化合物的成药性。同时, 可采用基于结构或配体的虚拟筛选技术方法发现更多结构新颖的 Pks13 抑制剂先导化合物, 进一步拓展 Pks13 抑制剂的结构类型, 为基于 Pks13 的抗结核药物研发奠定基础。

作者贡献: 丁威和赵文婷撰写论文初稿, 张东峰修改论文并定稿。

利益冲突: 本文无相关利益冲突。

References

[1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 [R]. Geneva: WHO, 2019.

[2] Lönnroth K, Raviglione M. The WHO's new end TB strategy in the post-2015 era of the sustainable development goals [J]. Trans

R Soc Trop Med Hyg, 2016, 110: 148-150.

[3] Zumla A, Nahid P, Cole ST. Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens [J]. Nat Rev Drug Discov, 2013, 12: 388-404.

[4] Bahuguna A, Rawat DS. An overview of new antitubercular drugs, drug candidates, and their targets [J]. Med Res Rev, 2020, 40: 263-292.

[5] Marrakchi H, Lanéelle MA, Daffé M. Mycolic acids: structures, biosynthesis, and beyond [J]. Chem Biol, 2014, 21: 67-85.

[6] Asselineau J, Lederer E. Structure of the mycolic acids of mycobacteria [J]. Nature, 1950, 166: 782-783.

[7] Vander Beken S, Al Dulayymi JR, Naessens T, et al. Molecular structure of the *Mycobacterium tuberculosis* virulence factor, mycolic acid, determines the elicited inflammatory pattern [J]. Eur J Immunol, 2011, 41: 450-460.

[8] Takayama K, Wang C, Besra GS. Pathway to synthesis and processing of mycolic acids in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Clin Microbiol Rev, 2005, 18: 81-101.

[9] Abrahams KA, Besra GS. Mycobacterial cell wall biosynthesis: a multifaceted antibiotic target [J]. Parasitology, 2018, 145: 116-133.

[10] Cole ST, Brosch R, Parkhill J, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence [J]. Nature, 1998, 393: 537-544.

[11] Wilson R, Kumar P, Parashar V, et al. Antituberculosis thiophenes define a requirement for Pks13 in mycolic acid biosynthesis [J]. Nat Chem Biol, 2013, 9: 499-506.

[12] Thanna S, Knudson SE, Grzegorzewicz A, et al. Synthesis and evaluation of new 2-aminothiophenes against *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Org Biomol Chem, 2016, 14: 6119-6133.

[13] Ioerger TR, O'Malley T, Liao R, et al. Identification of new drug targets and resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. PLoS One, 2013, 8: e75245.

[14] Aggarwal A, Parai MK, Shetty N, et al. Development of a novel lead that targets *M. tuberculosis* polyketide synthase 13 [J]. Cell, 2017, 170: 249-259.

[15] Zhang W, Lun S, Wang SH, et al. Identification of novel coumestan derivatives as polyketide synthase 13 inhibitors against *Mycobacterium tuberculosis* [J]. J Med Chem, 2018, 61: 791-803.

[16] Zhang W, Lun S, Liu LL, et al. Identification of novel coumestan derivatives as polyketide synthase 13 inhibitors against *Mycobacterium tuberculosis*. Part II [J]. J Med Chem, 2019, 62: 3575-3589.

[17] Ravindran MS, Rao SP, Cheng X, et al. Targeting lipid esterases in mycobacteria grown under different physiological conditions using activity-based profiling with tetrahydrolipstatin (THL) [J]. Mol Cell Proteomics, 2014, 13: 435-448.

[18] Goins CM, Sudasinghe TD, Liu X, et al. Characterization of tetrahydrolipstatin and stereoderivatives on the inhibition of essential *Mycobacterium tuberculosis* lipid esterases [J]. Bio-

- chemistry, 2018, 57: 2383-2393.
- [19] Lehmann J, Cheng TY, Aggarwal A, et al. An antibacterial β -lactone kills *Mycobacterium tuberculosis* by disrupting mycolic acid biosynthesis [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 348-353.
- [20] Zhao W, Wang B, Liu Y, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 4*H*-chromen-4-one derivatives as antituberculosis agents against multidrug-resistant tuberculosis [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 189: 112075.