

文章编号: 1000-7423(2012)-02-0139-07

【综述】

基于水解酶的抗寄生虫前药研究

温爱丹, 张皓冰*

【摘要】 前药策略已被广泛应用于各种基于药剂学、药代动力学和药效学的药物优化。多数涉及前药转化的酶都属于水解酶, 其中以酯水解酶和酰胺水解酶的研究最为广泛。本文综述了基于这两种水解酶的抗寄生虫前药的研究进展。

【关键词】 前药; 水解酶; 酯水解酶; 酰胺水解酶; 抗寄生虫药

中图分类号: R943.2 文献标识码: A

Progress on Hydrolases-targeting Antiparasitic Prodrugs

WEN Ai-dan, ZHANG Hao-bing*

(National Institute of Parasitic Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention; Key Laboratory of Parasite and Vector Biology, MOH; WHO Collaborating Centre for Malaria, Schistosomiasis and Filariasis, Shanghai 200025, China)

【Abstract】 Prodrug strategies have been used for drug optimization to overcome the drawbacks in pharmaceuticals, pharmacokinetics and pharmacodynamics. Most enzymes involved in prodrug biotransformation are hydrolases, in which esterase and amidase have been widely researched. This review summarizes the recent progress in antiparasitic prodrugs based on both targets.

【Key words】 Prodrug; Hydrolase; Esterase; Amidase; Antiparasitic drug

* Corresponding author, E-mail: zhanghaobing@hotmail.com

“前药”一词最早是 1958 年由 Albert 提出的, 描述为“在呈现药理作用前, 任何经历生物转化的化合物”^[1]。虽然目前对前药本身没有完全统一的定义, 但大体来讲, 前药可被定义为药物分子的可逆衍生物, 在体内经酶和/或化学转化释放出有活性的原药, 从而发挥预期的药理作用^[2]。迄今为止, 从药剂学、药代动力学和药效学出发, 设计和发展了大量的前药, 以克服如水溶性差、化学稳定性不好、难以接受的气味或味道、口服吸收不充分、不能有效透过血-脑屏障、明显的系统前代谢和毒性、治疗指数低以及不能选择作用位点^[3,4]等诸多问题。

目前, 世界上有 5%~7% 的药物属于前药。2001 年和 2002 年全球批准的药物中, 约 15% 是前药^[5]。2008 年, 德国上市的 26 种药物中, 15% 是前药^[6,7]。人们对前药的兴趣在近十年呈指数增长^[1]。搜索近十年欧洲和美国专利官网, 可得逾万条记录。在 PubMed 和 SciFinder 里用“前药”做关键词, 发表的文章记录呈逐年上升趋势。以抗肿瘤药 5-氟尿嘧啶

和抗病毒药阿昔洛韦为例。卡培他滨是 5-氟尿嘧啶的氨基甲酸酯类前药, 在 3 种酶的作用下转化为活性原药^[8]。无活性的卡培他滨在小肠被吸收, 在肿瘤内发生生物转化, 因此可以避免对身体正常细胞的毒性作用^[9,10]。口服卡培他滨后 1.5~2 h, 血液中 5-氟尿嘧啶可达最高浓度, 生物利用度几乎为 100%^[11]。卡培他滨于 2004 年已通过美国食品和药品管理局(FDA) 审批, 进入临床 III 期试验^[9]。而抗病毒药阿昔洛韦由于极性太大导致口服生物利用度仅为 20%, 其缬氨酸酯前药伐昔洛韦被认为是安全有效的临床抗病毒药^[12]。伐昔洛韦经口服后, 通过小肠肽类转运体(hPEPT1) 介导小肠吸收, 酯键在小肠酯酶作用下迅速水解, 释放原药^[13], 生物利用度是阿昔洛韦的 3 倍, 约 54%, 与阿昔洛韦静脉注射后的血药浓度相当^[14]。

药物的代谢转化基本上均受酶催化, 主要分为 I 相和 II 相反应^[15]。代谢转化反应主要分为 4 类, 分别为氧化反应、还原反应、水解反应和结合反应^[16]。前 3 种属于 I 相反应, 最后一种属于 II 相反应。绝大多数涉及前药转化的酶属于 I 相反应酶中的水解酶^[17], 其中酯键用于前药设计靶点最为广泛^[1,7]。成酯是前药设计中最常用的修饰手段, 目前已上市的前药中, 约 49% 是由酯酶水解产生生成活性结构^[5]。酰胺键也

作者单位: 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所, 卫生部寄生虫病原与媒介生物学重点实验室, 世界卫生组织疟疾、血吸虫病和丝虫病合作中心, 上海 200025

* 通讯作者, E-mail: zhanghaobing@hotmail.com

可被体内广泛存在的酰胺水解酶水解，但由于其在体内稳定性相对较酯酶高，限制了其在前药设计中的应用^[5,18]。

抗寄生虫前药也主要是基于水解酶的设计，多为酯水解酶和酰胺水解酶，其他涉及的酶系还包括氧化酶和还原酶等。在现有的抗寄生虫药物中，广泛应用的抗疟药青蒿琥酯和驱虫药阿苯达唑本质上具有前药特性。青蒿琥酯进入机体后迅速水解代谢为活性成分双氢青蒿素^[19]，阿苯达唑的活性代谢物阿苯达唑亚砒，也被用于各种研究。现将基于水解酶的寄生虫前药研究综述如下。

1 基于酯水解酶的前药研究

酯类前药的合成通常很方便，许多前药包含的酯键，由药物分子中的羟基和羧基或其它酸衍生所得。当前药中的酯键断裂，活性分子则被释放出来^[17]。酯键的断裂主要是通过水解酶催化。当酯类前药进入人体后，血液、肝脏和其他组织器官中普遍存在的酯酶可将酯键水解。国际生物化学与分子生物学联合会(IUBMB)根据催化的反应类型将酶分类，并对其进行统一命名。酯酶被分为 6 类^[20]，通常用于药物设计的有羧酸酯水解酶、硫酸酯水解酶和磷酸酯水解酶^[20]等，其编号分别为 EC3.1.1、EC3.1.2 和 EC3.1.3~EC3.1.8，但一些酯酶底物丰富且相互交叠，并不特异性催化一种类型的反应^[17]。在这些酯酶中，应用最多的是羧酸酯类水解酶和磷酸酯类水解酶，尤其是针对前者的研究最为广泛^[21]。

1.1 基于羧酸酯酶的前药研究

羧酸酯酶广泛存在于各种生物体内^[22]。人体内的羧酸酯酶存在于各种组织和器官中，主要分布在肝脏、血浆和小肠中，其中在肝脏中的水解作用最强^[21]。有证据表明，羧酸酯酶为前药代谢活化的关键酶^[23]。动物模型结果表明，药物的生物转化主要是受羧酸酯酶和其他 I 相代谢酶催化^[21]。正如其名所指，这类蛋白酶水解包括氨基甲酸酯在内的羧酸酯键，酯键断裂形成相应的醇和羧酸，这类酶也可水解硫酸酯类化合物。

1.1.1 喹啉类化合物的酯类衍生物 以奎宁和氯喹为代表的一类抗疟药属喹啉类化合物，常与其他具有抗疟活性的结构经可水解的酯键连接形成前药。例如，谷胱甘肽可以使疟原虫免受氧化损伤，故谷胱甘肽还原酶抑制剂或耗竭剂也是人们感兴趣的抗疟候选药物，6-[2-(3-甲基) 萘醌]己酸(M5)是其中的一个代表。将喹啉类化合物，如 4-苯胺喹啉和谷胱甘肽还原酶抑制剂 M5 以酯键连接，可提高带负电荷化合物的细胞通透性。形成的酯在血浆和细胞质中稳定，但穿过寄生虫膜之后，酯键被寄生虫食泡内的酯酶水解后释放原药^[24]。4-苯胺喹啉还可与其他基团连接形成酯类前药，但效果均不甚理想^[25]。

间日疟原虫红外期休眠体的存在是间日疟复发的主要原因。阻断红外期疟原虫生长发育能从源头控制疟原虫的感染。然而，目前尚无有效的红外期预防药物，迫切需要发展新抗疟药物。休眠体寄生于肝细胞中，而酯酶和还原酶在肝脏中浓度最高，由此设计了 8-氨基喹啉系列的前药，用可被酯酶或还原酶水解的载体连接，在作用位点释放出原药。活性最高的前药 8-氨基喹啉表现出比对照药物氯喹更高的体内外抗疟活性，根据酯类化合物的代谢机制，推测其在体内的水解途径为 8-氨基喹啉前药中的酯键在酶的作用下断裂形成羧酸和羟基化合物，后者中被修饰为酰胺键的氨基在酶的作用下断裂形成 8-氨基喹啉原药(图 1)^[26]。

1.1.2 双噻唑盐的酯类衍生物 双噻唑盐是一类具有抗疟作用的新型结构，1,12-二溴化双[5-(2-羟乙基)-4-甲基-1,3-噻唑-3-]十二烷(T3)和 1,12-二溴化双[4-甲基-5-(2-羟乙基)-4-甲基-1,3-噻唑-3-]十二烷(T4)是其代表化合物，表现出良好的体内外抗疟活性^[27]。化合物 T3 已进入 III 期临床实验^[28]，然而从胆碱类化合物结构出发而设计的双噻唑盐，其永久性阳离子基团是具抗疟活性的必需基团，却也是制约其口服吸收率的关键^[27]。前药策略被应用于 T3 和 T4 的优化，合成了一系列中性前药，包括硫酸酯、硫代碳酸乙酯和硫代氨基甲酸酯等，这些酯键在体内经血浆酯酶催化后迅速断裂^[29]，在碱性条件下打开的噻唑环在酸性条件下关闭，形成有活性的原药结构^[30](图 2)。体内外

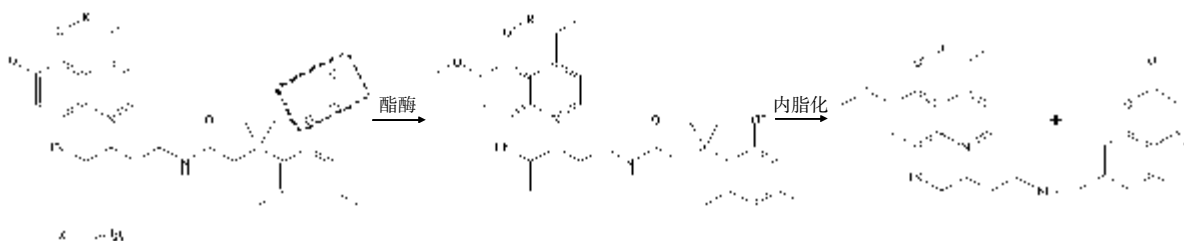


图 1 8-喹啉胺前药体内水解内酯化代谢

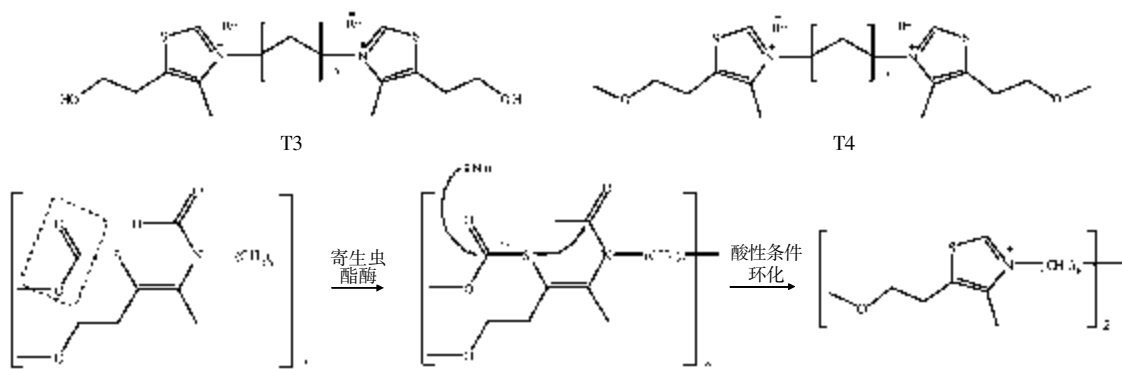


图 2 T4 前药体内水解代谢

实验结果表明, T3 的前药抗疟活性低于 T3, 但 T4 的硫代碳酸乙酯前药体外活性虽低于原药, 体内活性在口服和腹腔注射时均远高于原药。

1.1.3 三氯生的酯类衍生物 三氯生的前药设计也是基于在体内广泛存在的酯酶对酯键的水解。三氯生的羟基和不同羧酸形成酯型前药, 如琥珀酰氨酸、乙酰丙酸和戊二酸酐等。比较它们在 LB 缓冲液 (37 °C, pH 7.2) 和存在恶性疟原虫 (*Plasmodium falciparum*) 的培养液中的代谢情况, 前药在缓冲液中 8 h 后仍没有原药的释放, 而在后者中, 药物半衰期约为 10 min, 说明前药在有虫体存在的条件下发生了酯类的代谢反应。体外抗疟实验表明, 含叔胺的三氯生前药抗疟活性是三氯生的近 4 倍^[31]。

1.1.4 青蒿素类化合物的酯类衍生物 青蒿素类抗疟药作用迅速, 体内半衰期较短 (1~2 h)^[32,33], 前药设计常利用双氢青蒿素中的羟基, 或衍生物青蒿琥酯中的羧基成酯^[3]。如双氢青蒿素和奎宁的羧酸衍生物成酯^[34], 青蒿琥酯和含羟基的喹啉类衍生物形成季药^[33], 三氟甲基青蒿素羧酸衍生物和甲氟喹形成二酯^[32], 酯键在体内极易水解, 释放出 2 个有活性的原药分子^[32,34]。有的酯型前药体内抗疟活性是蒿甲醚和青蒿琥酯的两倍多^[3]。双氢青蒿素和奎宁的季药体外抗恶性疟原虫不同株活性均高于 2 个原药^[34]。前药三氟甲基青蒿素甲氟喹二酯的活性因恶性疟原虫株而异, 高于氯喹, 但不如蒿甲醚^[32]。

1.1.5 甲硝唑酯类衍生物 甲硝唑常用于治疗各种厌氧环境下寄生原虫的感染, 如阿米巴、滴虫和贾第鞭毛虫等^[35], 但其溶解度低, 吸收差, 还存在一定的不良反应^[36]。甲硝唑的羟基极易被酯化, 可与不同含羧基化合物成酯, 包括脂肪酸^[37], 如丙酸、丁酸、戊酸、己酸^[36]、氨基酸^[38]、各种二羧酸 (马来酸、琥珀酸、戊二酸)^[39] 和芳香羧酸, 如苯甲酸、苯基肉桂

酸^[36]和 N-取代氨基甲基苯甲酸等。在不含酶的人工胃液 (pH 1.2, 37 °C)、磷酸盐缓冲液 (pH 7.4, 37 °C)、80% 人血浆以及大鼠肝脏匀浆^[40] 中测定甲硝唑酯型前药的体外水解, 结果表明在血浆中酶的催化下, 前药极易水解, 水溶性得到有效提高^[41]。在兔的体内试验中发现, 某些前药的血浆浓度是原药的 10 倍^[42]。成酯后的甲硝唑前药可进一步成盐酸盐以改善溶解度^[36], 或经二羧酸作为联接体耦合大分子载体^[43,44]。

1.2 基于磷酸酯酶的前药研究 水溶性低的药物可通过给母体分子增加一个可电离基团 (如磷酸基团) 来改善口服吸收^[5]。但磷酸基团极性大, 体内半衰期短, 导致生物利用度低, 故常和带羟基或氨基的化合物结合成磷酸酯/磷酸盐类前药。同样, 水溶性差的药物, 其羟基和氨基也常被设计成磷酸酯/磷酸盐类前药, 以提高其水溶性, 使之更适合于口服或注射给药。磷酸酯/磷酸盐类前药在小肠刷状缘或肝脏的磷酸酯酶作用下能很快发生生物转化, 成为原药^[5,45]。

1.2.1 FR900098 磷酸酯衍生物 磷胺霉素是进入 II 期临床试验的抗疟药物, 然而由于其极性磷酸基团的存在, 使血浆半衰期短 (2.5 h), 口服生物利用度较低, 仅 30%^[46,47]。结构类似物 FR900098 拥有比磷胺霉素高 2 倍的抗疟活性^[48,49], 但存在和上述磷胺霉素相同的问题, 暂时性遮蔽极性磷酸基团可以提高口服生物利用度^[49]。在 FR900098 的 α -位的磷酸基团引入芳甲基以遮蔽磷酸基, 形成新戊酰氧基甲基酯前药, 该结构在非特异性酯酶的作用下释放磷酸基团^[46,47]。修饰磷酸基团生成的磷酸单酯^[50]、双酯和二芳香酯, 均可被非特异性酯酶代谢^[48,49], 其中活性最高的前药 FR900098 乙酰氧乙基酯, 体外抗恶性疟原虫活性远高于原药^[49], 在小鼠模型的体内抗疟活性测试结果表明, 剂量为 20 mg/(kg·d) 的前药活性高于 40 mg/(kg·d) 的原药^[50]。

1.2.2 苯并咪唑类磷酸酯衍生物 磷酸基团和原药羟基直接成酯形成的前药，因空间位阻不易被酶催化水解，所以很多药物的设计致力于对酶敏感的磷氧甲基酯类结构的研究^[51]。这类前药水解释放原药经历 2 个步骤，第一步酶催化酯键断裂生成羟甲基中间体，随后中间体自动释放原药 (图 3)^[51,52]。能够水解该类前药衍生物的磷酸酯酶广泛存在于人的肠、肝脏、骨骼和肾脏等组织和器官中。

对叔胺进行磷氧甲基衍生化合前药的方法被用于苯并咪唑氨基甲酸酯类驱肠虫药的设计与合成，这些前药在碱性磷酸酯酶作用下充分水解，释放原药 (图 3)，苯并咪唑氨基甲酸酯 N-磷氧甲基前药在猪的体内实验结果表明，前药至少可以达到与原药相当的驱虫效果^[53,54]。

1.2.3 布帕伐醌磷酸酯衍生物 Stella 等^[51]发展了用磷氧甲基基团衍生叔胺合成前药化合物，之后这一原则被拓展到含羟基类化合物前药，如布帕伐醌前药^[55]。布帕伐醌是具有良好体内外抗利什曼原虫活性的羟萘醌类化合物，但其水溶性低 (<0.03 mg/ml)，而其前药布帕伐醌-3-磷酸和 3-磷氧甲基布帕伐醌水溶性极高 (>3.5 mg/ml)，远高于原药，两者都可作为碱性磷酸酯酶的底物，在体内释放原药 (图 4)^[52]。

1.2.4 甲硝唑磷酸酯衍生物 甲硝唑末端的羟基和

磷酸基团连接生成前药甲硝唑磷酸酯，其在水中溶解度随 pH 值增加而增大。pH 7.0 时，其溶解度相当于甲硝唑的 50 倍，是较好的甲硝唑前药，但此类前药稳定性较高，肌肉或静脉注射一段时间后才能分解为甲硝唑。大鼠皮下注射后，用高效液相色谱测定甲硝唑和前药的血药浓度，观察原药的生成和前药的消除状况，结果表明 40 mg/kg 前药可达到的血液浓度与相同剂量的原药相当^[56]。

2 基于酰胺水解酶的前药研究

羧酸和胺的酰胺类前药在体内对酶的稳定性相对较高，从而限制了它在前药设计中的应用，虽然酰胺键不如酯键容易被水解，但体内广泛存在的酰胺水解酶 (EC3.5)、肽酶 (EC3.4)、羧酸酯酶和蛋白水解酶可作用于酰胺类前药^[5]，故也是前药研究设计中的重要部分。

2.1 伯氨喹的酰胺衍生物

伯氨喹是目前惟一可用于治疗由间日疟原虫 (*P. vivax*) 和卵形疟原虫 (*P. ovale*) 引起的肝脏疟疾复燃，以及可杀灭各种疟原虫配子体。该 8-氨基喹啉化合物还对卡氏肺孢子虫 (*Pneumocystis carinii*)、热带利什曼原虫 (*Leishmania tropica*) 和克氏锥虫 (*Trypanosoma cruzi*) 有效^[57]。然而，伯氨喹在可体

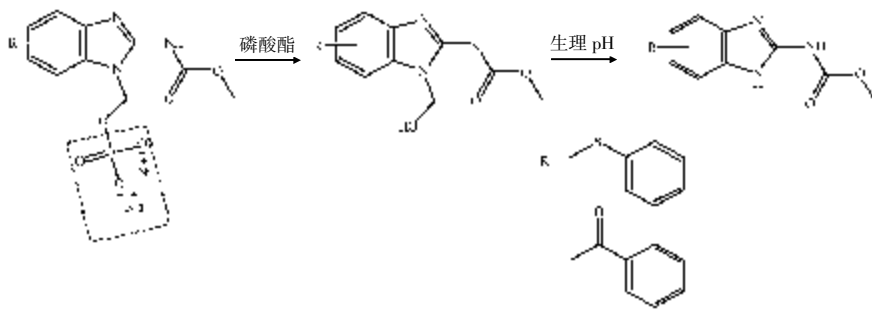


图 3 苯并咪唑类磷酸酯前药体内代谢

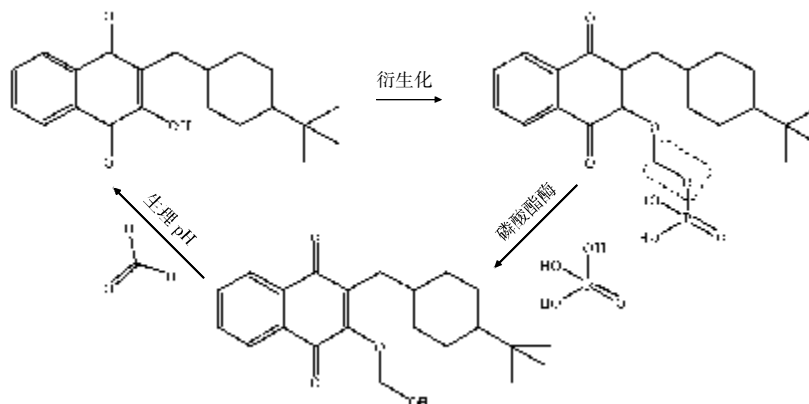


图 4 布帕伐醌磷酸酯前药体内水解代谢

内迅速氧化,脱氨基形成无效代谢物羰基伯氨喹,血液半衰期短,此外,伯氨喹可引起 6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏患者溶血也是其应用受限的另一因素^[57,58]。采取前药策略,可削弱其在体内的氧化去氨基代谢反应,从而降低毒性^[59]。研究最多的是伯氨喹的氨基酸和肽类衍生物,但该类衍生物口服后在胃肠道发生强烈水解,在氨基肽酶和肽链内切酶作用下会迅速水解释放伯氨喹^[60],故引入咪唑烷-4-酮基团保护 N 端氨基酸残基。和肽类化合物不同,咪唑烷-4-酮不受酶催化,避免了过早被氨基酸肽酶催化水解^[61]。咪唑烷-4-酮肽类衍生物在中性缓冲液(pH 7.4, 37 °C)中极易水解,半衰期为 1~30 h,代谢时间长短取决于化合物的结构。伯氨喹和咪唑烷酮前药在人血浆、兔子肝脏水解实验结果中均表明其在体内先自发水解咪唑烷-4-酮,产生的中间体在寄生虫氨基肽酶催化下释放伯氨喹(图 5)^[61]。

2.2 苯并咪唑类的酰胺衍生物

阿苯达唑是广谱驱肠虫药,主要用于治疗肠道寄生虫,也用于治疗组织内寄生虫病,如旋毛虫病、棘球蚴病和囊尾蚴病等^[62]。然而,苯并咪唑类药物吸收差,治疗组织内寄生虫病往往需要长期高剂量服药。苯并咪唑氨基甲酸酯的 N-酰基、N-烷氧甲基^[62]以及 N-酰氧甲基等衍生物^[63]作为前药,以提高其吸收率或生物利用度。通过比较 N-烷氧羰基前药在人和兔血浆、兔和猪肝脏匀浆以及不同 pH 值缓冲液(盐酸、醋酸、磷酸盐和硼酸盐)中稳定性^[63],结果发现含酶体系中前药的水解速率显著高于缓冲液体系,这说明血浆还有肝脏中的酶催化了水解反应。

2.3 其他

二茂铁喹作为氯喹的衍生物,因其良好的体内外抗疟活性,已于 2007 年进入临床 II 期试验,然而

其亲脂性影响了其药代动力学活性。基于前药的设计理念,将其和谷胱甘肽还原酶抑制剂或耗竭剂通过可在寄生虫体内水解的酰胺键连接合成前药^[64]。其他如青蒿素类衍生物和氨基甲酸酯类、双氢青蒿素和伯氨喹、双氢青蒿素类和氯胍^[33]、双氢青蒿素和吡啶^[65]、8-喹啉胺和氨基酸酯^[66]、4-苯胺喹啉和氨基甲酸酯或胺^[25]以及胍类和氨基甲酸酯类结合而成的衍生物。

3 结语

前药策略已被广泛应用于各种药物的优化和改善,抗寄生虫药物的研究较其他类药物相对滞后,且全新结构药物的发现和应用需要较长的周期和投入,因此前药是很好的抗寄生虫药物优化和开发策略。绝大多数前药的设计都是基于某种或某几种酶设计的,寄生虫病药物也不例外。随着人们对寄生虫的生化机制的深入了解,对各种生化过程中酶的作用机制及其与药物分子构效关系的了解也将进一步深入。相信通过药物化学、药代动力学、分子生物学以及生物信息学等多学科的交叉融合,共同进步,越来越多的前药将被更合理有效地设计并合成开发出来。

参 考 文 献

- [1] Stella VJ, Borchardt RT, Hageman MJ, et al. Prodrugs: Challenges and Rewards [M]. USA: Springer, 2007.
- [2] Han HK, Amidon GL. Targeted prodrug design to optimize drug delivery [J]. AAPS J, 2002, 2(1): 48-58.
- [3] Singh C, Chaudhary S, Puri SK. Orally active esters of dihydroartemisinin: Synthesis and antimalarial activity against multidrug-resistant *Plasmodium yoelii* in mice [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2008, 18(4): 1436-1441.
- [4] Testa B. Prodrugs: bridging pharmacodynamic/pharmacokinetic gaps [J]. Curr Opin Chem Biol, 2009, 13(3): 338-344.
- [5] Rautio J, Kumpulainen H, Heimbach T, et al. Prodrugs: de-

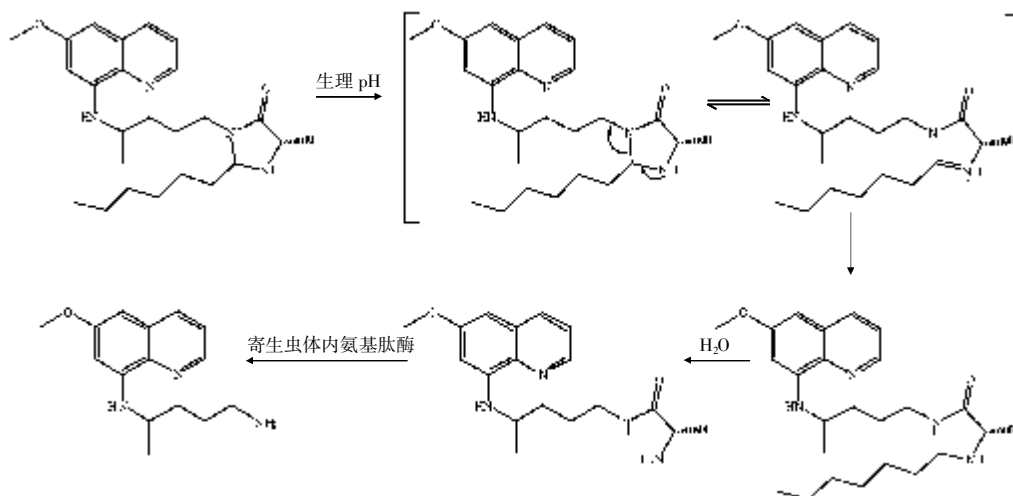


图 5 伯氨喹咪唑烷-4-酮前药体内水解代谢

- sign and clinical applications [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(3): 255-270.
- [6] Ettmayer P, Amidon GL, Clement B, *et al.* Lessons learned from marketed and investigational prodrugs [J]. *J Med Chem*, 2004, 47(10): 2393-2404.
- [7] Müller CE. Prodrug approaches for enhancing the bioavailability of drugs with low solubility [J]. *Chem Biodivers*, 2009, 6(11): 2071-2083.
- [8] Miwa M, Ura M, Nishida M, *et al.* Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue [J]. *Eur J Cancer*, 1998, 34(8): 1274-1281.
- [9] Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review [J]. *Clin Ther*, 2005, 27(1): 23-44.
- [10] Comella P. A review of the role of capecitabine in the treatment of colorectal cancer [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2007, 3(3): 421.
- [11] Twelves C, Wong A, Nowacki MP, *et al.* Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(26): 2696-2704.
- [12] Granero GE, Amidon GL. Stability of valacyclovir: implications for its oral bioavailability [J]. *Int J Pharm*, 2006, 317(1): 14-18.
- [13] De Clercq E, Field HJ. Antiviral prodrugs—the development of successful prodrug strategies for antiviral chemotherapy [J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 147(1): 1-11.
- [14] Chakrabarty A, Anderson N, Beutner R, *et al.* Valacyclovir for the management of herpes viral infections [J]. *Skin Therapy Lett*, 2005, 10(1): 1-4.
- [15] Kadlubar S, Kadlubar FF. Enzymatic Basis of Phase I and Phase II Drug Metabolism [M] //Pang KS, Rodrigues AD, Peter RM. Enzyme- and Transporter-Based Drug-Drug Interactions, Progress and Future Challenges. New York; Springer, 2010: 3-25.
- [16] Gibson GG, Skett P. Introduction to Drug Metabolism [M]. 3th ed. Cheltenham; Nelson Thornes, 2001: 1-31.
- [17] Liederer BM, Borchardt RT. Enzymes involved in the bioconversion of ester-based prodrugs [J]. *J Pharm Sci*, 2006, 95(6): 1177-1195.
- [18] Testa B, Mayer JM. Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology [M]. Zürich; Wiley-VCH, 2003: 1-9.
- [19] Chung MC, Ferreira EI, Santos JL, *et al.* Prodrugs for the treatment of neglected diseases [J]. *Molecules*, 2008, 13(3): 616-677.
- [20] Moss GP. Enzyme Nomenclature [OL]. (2011-04-20). <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>.
- [21] Huang TL, Székás A, Uematsu T, *et al.* Hydrolysis of carbonates, thiocarbonates, carbamates, and carboxylic esters of alpha-naphthol, beta-naphthol, and p-nitrophenol by human, rat, and mouse liver carboxylesterases [J]. *Pharm Res*, 1993, 10(5): 639-648.
- [22] Hatfield JM, Wierdl M, Wadkins RM, *et al.* Modifications of human carboxylesterase for improved prodrug activation [J]. *Expert Opin Drug Met*, 2008, 4(9): 1153-1165.
- [23] Satoh T, Hosokawa M. The mammalian carboxylesterases: from molecules to functions [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1998, 38(1): 257-288.
- [24] Davioud-Charvet E, Delarue S, Biot C, *et al.* A prodrug form of a *Plasmodium falciparum* glutathione reductase inhibitor conjugated with a 4-anilinoquinoline [J]. *J Med Chem*, 2001, 44(24): 4268-4276.
- [25] Delarue-Cochin S, Grellier P, Maes L, *et al.* Synthesis and antimalarial activity of carbamate and amide derivatives of 4-anilinoquinoline [J]. *Eur J Med Chem*, 2008, 43(10): 2045-2055.
- [26] Vangapandu S, Sachdeva S, Jain M, *et al.* 8-quinolinamines and their pro drug conjugates as potent blood-schizontocidal antimalarial agents [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2003, 11(21): 4557-4568.
- [27] Vial HJ, Wein S, Farenc C, *et al.* Prodrugs of bisthiazolium salts are orally potent antimalarials [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(43): 15458-15463.
- [28] Berger O, Wein S, Duckert JF, *et al.* Reverse-benzamidine antimalarial agents: design, synthesis and biological evaluation [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(19): 5815-5817
- [29] Nicolas O, Margout D, Taudon N, *et al.* Liquid chromatography-electrospray mass spectrometry determination of a bis-thiazolium compound with potent antimalarial activity and its neutral bioprecursor in human plasma, whole blood and red blood cells [J]. *J Chromatogr B Biomed Appl*, 2005, 820(1): 83-93.
- [30] Caldarelli SA, Boisbrun M, Alarcon K, *et al.* Exploration of potential prodrug approach of the bis-thiazolium salts T3 and T4 for orally delivered antimalarials [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(13): 3953-3956.
- [31] Mishra S, Karmodiya K, Parasuraman P, *et al.* Design, synthesis, and application of novel triclosan prodrugs as potential antimalarial and antibacterial agents [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2008, 16(10): 5536-5546.
- [32] Grellepois F, Grellier P, Bonnet-Delpon D, *et al.* Design, synthesis and antimalarial activity of trifluoromethylartemisinin-mefloquine dual molecules [J]. *Chem Bio Chem*, 2005, 6(4): 648-652.
- [33] Breytenbach JC, N'DA DD, Ashton M. Prodrugs of artemisinin; WO/2010/032165 [P]. 2010-03-25.
- [34] Walsh JJ, Coughlan D, Heneghan N, *et al.* A novel artemisinin-quinine hybrid with potent antimalarial activity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(13): 3599-3602.
- [35] Bersani C, Berna M, Pasut G, *et al.* PEG-metronidazole conjugates: synthesis, *in vitro* and *in vivo* properties [J]. *Farmaco*, 2005, 60(9): 783-788.
- [36] Dubey S, Jain V, Preethi G. Evaluation of lipophilicity, antimicrobial activity and mutagenicity of some novel ester prodrugs of metronidazole [J]. *Indian J Chem*, 2009, 48B: 1571-1576.
- [37] Johansen M, Mollgaard B, Wotton PK, *et al.* *In vitro* evaluation of dermal prodrug delivery-transport and bioconversion of a series of aliphatic esters of metronidazole [J]. *Int J Pharm*, 1986, 32(2-3): 199-206.
- [38] Vermeersch H, Remon J, Permentier D, *et al.* *In vitro* antitrichomonal activity of water-soluble prodrug esters of metronidazole [J]. *Int J Pharm*, 1990, 60(3): 253-260.
- [39] Larsen C, Kurtzhals P, Johansen M. Kinetics of regeneration of metronidazole from hemiesters of maleic acid, succinic acid and glutaric acid in aqueous buffer, human plasma and pig liver homogenate [J]. *Int J Pharm*, 1988, 41(1-2): 121-129.
- [40] Mahfouz NM, Aboul-Fadl T, Diab AK. Metronidazole twin ester prodrugs: synthesis, physicochemical properties, hydrolysis kinetics and antiangiogenic activity [J]. *Eur J Med Chem*, 1998, 33(9): 675-683.
- [41] Thorbek P, Bundgaard H, Larsen C. Ester of metronidazole with N, N-dimethylglycine and acid addition salt thereof. USA: 4,482,722 [P]. 1984-11-13.
- [42] Mahfouz NM, Hassan MA. Synthesis, chemical and enzymatic hydrolysis, and bioavailability evaluation in rabbits of metronidazole amino acid ester prodrugs with enhanced water solubility [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2001, 53(6): 841-848.
- [43] Mocanu G, Airinei A, Carpov A. Macromolecular drug conjugates II. Metronidazole-dextran prodrugs [J]. *J Bioact Compat Pol*, 1993, 8(4): 383-392.
- [44] Larsen C, Johansen M. Macromolecular prodrugs IV. Kinetics of hydrolysis of metronidazole monosuccinate dextran ester conjugates in aqueous solution and in plasma-sequential release of

- metronidazole from the conjugates at physiological pH [J]. Int J Pharm, 1987, 35(1-2): 39-45.
- [45] Heimbach T, Oh DM, Li LY, *et al.* Enzyme-mediated precipitation of parent drugs from their phosphate prodrugs [J]. Int J Pharm, 2003, 261(1-2): 81-92.
- [46] Schlüter K, Walter RD, Bergmann B, *et al.* Arylmethyl substituted derivatives of fosmidomycin: synthesis and antimalarial activity [J]. Eur J Med Chem, 2006, 41(12): 1385-1397.
- [47] Kurz T, Schlüter K, Kaula U, *et al.* Synthesis and antimalarial activity of chain substituted pivaloyloxymethyl ester analogues of fosmidomycin and FR900098 [J]. Bioorgan Med Chem, 2006, 14(15): 5121-5135.
- [48] Reichenberg A, Wiesner J, Weidemeyer C, *et al.* Diaryl ester prodrugs of FR900098 with improved *in vivo* antimalarial activity [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2001, 11(6): 833-835.
- [49] Wiesner J, Ortmann R, Jomaa H, *et al.* Double ester prodrugs of FR900098 display enhanced *in-vitro* antimalarial activity [J]. Arch Pharm, 2007, 340(12): 667-669.
- [50] Ortmann R, Wiesner J, Reichenberg A, *et al.* Alkoxy-carbonyloxyethyl ester prodrugs of FR900098 with improved *in vivo* antimalarial activity [J]. Arch Pharm, 2005, 338(7): 305-314.
- [51] Jeffrey P, Zygmunt J, Georg GI, *et al.* Novel prodrug approach for tertiary amines: synthesis and preliminary evaluation of N-phosphonoxyethyl prodrugs [J]. J Med Chem, 1999, 42(16): 3094-3100.
- [52] Garnier T, Mäntylä A, Järvinen T, *et al.* *In vivo* studies on the antileishmanial activity of buparvaquone and its prodrugs [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 60(4): 802-810.
- [53] Chassaing C. Novel benzimidazole (thio) carbamates with antiparasitic activity and the synthesis thereof. USA: US 2009/0131369 A1 [P]. 2009-05-21.
- [54] Chassaing C, Berger M, Heckerth A, *et al.* Highly water-soluble prodrugs of anthelmintic benzimidazole carbamates: synthesis, pharmacodynamics, and pharmacokinetics [J]. J Med Chem, 2008, 51(5): 1111-1114.
- [55] Mäntylä A, Garnier T, Rautio J, *et al.* Synthesis, *in vitro* evaluation, and antileishmanial activity of water-soluble prodrugs of buparvaquone [J]. J Med Chem, 2004, 47(1): 188-195.
- [56] Cho M, Kurtz R, Lewis C, *et al.* Metronidazole phosphate-A water-soluble prodrug for parenteral solutions of metronidazole [J]. J Pharm Sci, 1982, 71(4): 410-414.
- [57] Vale N, Nogueira F, do Rosário VE, *et al.* Primaquine dipeptide derivatives bearing an imidazolidin-4-one moiety at the N-terminus as potential antimalarial prodrugs [J]. Eur J Med Chem, 2009, 44(6): 2506-2516.
- [58] Vale N, Collins MS, Gut J, *et al.* Anti-*Pneumocystis carinii* and antiplasmodial activities of primaquine-derived imidazolidin-4-ones [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2008, 18(2): 485-488.
- [59] Dzimbeg G, Zorc B, Kralj M, *et al.* The novel primaquine derivatives of N-alkyl, cycloalkyl or aryl urea: synthesis, cytostatic and antiviral activity evaluations [J]. Eur J Med Chem, 2008, 43(6): 1180-1187.
- [60] Vale N, Matos J, Gut J, *et al.* Imidazolidin-4-one peptidomimetic derivatives of primaquine: synthesis and antimalarial activity [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2008, 18(14): 4150-4153.
- [61] Chambel P, Capela R, Lopes F, *et al.* Reactivity of imidazolidin-4-one derivatives of primaquine: implications for prodrug design [J]. Tetrahedron, 2006, 62(42): 9883-9891.
- [62] Hernández-Luis F, Hernández-Campos A, Yépez-Mulia L, *et al.* Synthesis and hydrolytic stability studies of albendazole carrier prodrugs [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2001, 11(11): 1359-1362.
- [63] Nielsen LS, Slok F, Bundgaard H. N-Alkoxy-carbonyl prodrugs of mebendazole with increased water solubility [J]. Int J Pharm, 1994, 102(1-3): 231-239.
- [64] Chavain N, Davioud-Charvet E, Trivelli X, *et al.* Antimalarial activities of ferroquine conjugates with either glutathione reductase inhibitors or glutathione depletors *via* a hydrolyzable amide linker [J]. Bioorgan Med Chem, 2009, 17(23): 8048-8059.
- [65] Jones M, Mercer AE, Stocks PA, *et al.* Antitumour and antimalarial activity of artemisinin-acridine hybrids [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(7): 2033-2037.
- [66] Vangapandu S, Sachdeva S, Jain M, *et al.* 8-quinolinamines conjugated with amino acids are exhibiting potent blood-schizontocidal antimalarial activities [J]. Bioorg Med Chem, 2004, 12(1): 239-247.

(收稿日期: 2011-07-06 编辑: 瞿麟平)

(上接第 138 页)

- 2009, 105(1): 261-266.
- [32] Soukhathammavong P, Odermatt P, Sayasone S, *et al.* Efficacy and safety of mefloquine, artesunate, mefloquine-artesunate, tribendimidine, and praziquantel in patients with *Opisthorchis viverrini*: a randomised, exploratory, open-label, phase 2 trial [J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(2): 110-118.
- [33] Xiao SH, Xue J, Xu LL, *et al.* Effectiveness of mefloquine against *Clonorchis sinensis* in rats and *Paragonimus westermani* in dogs [J]. Parasitol Res, 2010, 107(6): 1391-1397.
- [34] Küster T, Stadelmann B, Hermann C, *et al.* *In vitro* and *in vivo* efficacies of mefloquine-based treatment against alveolar echinococcosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(2): 713-721.
- [35] Stadelmann B, Küster T, Scholl S, *et al.* *In vitro* efficacy of dicationic compounds and mefloquine enantiomers against *Echinococcus multilocularis* metacestodes [J]. Antimicrob Agent Chemother, 2011, 55(10): 4866-4872.
- [36] Ohnmacht CJ, Patel AR, Lutz RE. Antimalarials. 7. Bis (trifluoromethyl) -(2-piperidyl) -4-quinolinemethanols [J]. J Med Chem, 1971, 14(10): 926-928.
- [37] UNDP/World Bank/WHO Update. Development of mefloquine as an antimalarial drug [J]. Bull WHO, 1983, 61(3): 169-178.
- [38] Davis TM, Karunajeewa HA, Ilett KF. Artemisinin-based combination therapies for uncomplicated malaria [J]. Med J Aust, 2005, 182(4): 181-185.
- [39] Peters W, Howells RE, Portus J, *et al.* The chemotherapy of rodent malaria, XXVII. Studies on mefloquine (WR 142, 490) [J]. Ann Trop Med Parasitol, 1977, 71(4): 407-418.
- [40] Bjorkman B, Willcox M. *In vitro* susceptibility of *Plasmodium falciparum* to amodiaquine, mefloquine, quinine and chloroquine in Liberia, West Africa [J]. Trans Roy Soc Trop Med Hyg, 1986, 80(5): 761-762.
- [41] ter Kuile FO, Nosten F, Thieren M, *et al.* High-dose mefloquine in the treatment of multidrug-resistant falciparum malaria [J]. J Infect Dis, 1992, 166(6): 1393-1400.
- [42] Toovey S. Mefloquine neurotoxicity: a literature review [J]. Travel Med Infect Dis, 2009, 7(1): 2-6.

(收稿日期: 2011-11-22 编辑: 衣凤芸)