

## 新型抗真菌先导化合物的研究进展

王胜正, 盛春泉, 张万年\*

(第二军医大学药学院, 上海 200433)

**摘要:** 近年来, 深部真菌感染的发生率和死亡率不断升高, 研发全新结构类型和全新作用机制的抗真菌药物具有重要意义。本文综述了 2007 年至 2009 年新报道的抗真菌先导化合物, 并对其化学结构、抗真菌活性和构效关系进行总结, 为未来抗真菌新药研究提供指导信息。

**关键词:** 抗真菌; 先导化合物; 构效关系

中图分类号: R916

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 08-0966-10

## Recent advances in the study of new antifungal lead compounds

WANG Sheng-zheng, SHENG Chun-quan, ZHANG Wan-nian\*

(School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**Abstract:** In recent years, the incidence and mortality rate of invasive fungal infection have increased dramatically, and it is of great significance to develop novel antifungal agents with new chemical structure and new mode of action. In this review, novel antifungal lead compounds reported from 2007 to 2009 are reviewed. Moreover, their chemical structures, antifungal activities and structure-activity relationships have been summarized, which can provide useful information for future study of antifungal agents.

**Key words:** antifungal; lead compounds; structure-activity relationship

近 20 年来, 深部真菌感染的发病率不断升高。由抗肿瘤化疗、器官移植和罹患艾滋病等原因造成的免疫缺陷患者是深部真菌感染的高危人群, 深部真菌感染已成为上述患者死亡的主要原因。白色念珠菌和曲霉菌依然是临幊上真菌感染的主要类型。但是近年来流行病学研究发现, 曲霉菌和其他类型的念珠菌(非白念菌)感染所占比重不断加大<sup>[1, 2]</sup>, 先前一些并不常见的机会性真菌感染的发生率也有一定幅度的上升, 如类酵母菌性病菌(如 *Trichosporon beigelii* 和 *Blastoschizomyces capitatus*)、丝状玻璃样真菌(如 *Paecilomyces*、*Pseudallescheria boydii* 和 *Scedosporium prolificans*)、暗色霉菌(如 *Bipolaris*、*Exophiala* 和 *Alternaria*)以及接合菌类(*Zygomycetes*)<sup>[2, 3]</sup>。

近年来一些新兴技术的发展, 如高分辨成像技

术、高灵敏度血培养技术以及新型的非培养方法(new non-culture-based method)等在很大程度上提高了深部真菌感染的诊断能力<sup>[4, 5]</sup>。抗真菌药物的临床试验无论从设计还是到实施也都有了很大的进步<sup>[6, 7]</sup>, 并且已经建立了相对完善的真菌感染治疗原则<sup>[8, 9]</sup>。这些对真菌感染的治疗都起到了很大的帮助作用。

目前用于临床的抗真菌药物主要有作用于羊毛甾醇 14 $\alpha$ -去甲基化酶的唑类<sup>[10]</sup>, 如氟康唑(fluconazole)和伊曲康唑(itraconazole); 作用于真菌细胞膜脂质的多烯类<sup>[11]</sup>, 如两性霉素 B(amphotericin B)和制霉菌素(nystatin); 作用于真菌细胞壁  $\beta$ -1, 3 葡聚糖合成酶的棘球白素类<sup>[12]</sup>, 如卡泊芬净(caspofungin)和咪卡芬净(micafungin); 以及作用于角鲨烯环氧化酶的丙烯胺类, 如奈替芬(naftifine)和特比萘芬(terbinafine)等。其中棘球白素类是一类新型的抗真菌药物。自 2001 年以来, 已有 3 个棘球白素类抗真菌药物(卡泊芬净、咪卡芬净以及阿尼芬净)应用于临幊上真菌感

收稿日期: 2009-12-17.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30930107).

\*通讯作者 Tel / Fax: 86-21-81871243, E-mail: zhangwnk@hotmail.com

染的治疗。卡泊芬净对念珠菌血症治疗作用显著, 而且还广泛用于侵袭性曲霉菌感染的补救治疗<sup>[13]</sup>。阿尼芬净 (anidulafungin) 和咪卡芬净也用于临幊上念珠菌感染的治疗, 但它们对侵袭性曲霉菌感染的治疗还需要更多的临幊评价。伏立康唑 (voriconazole) 和泊沙康唑 (posaconazole) 是自 2001 年以来新上市的唑类抗真菌药物。伏立康唑作为急性侵袭性曲霉菌感染治疗的首选药物在临幊上得到广泛的应用。泊沙康唑具有广谱的抗真菌活性, 对恶性血症患者预防真菌感染有着很大的潜在应用价值<sup>[14, 15]</sup>。

尽管抗真菌感染从预防到治疗都有了很大的进步, 但深部真菌感染的治疗仍然存在很大的困难。一方面真菌感染的类型在不断发生变化而且真菌的变异速度很快, 已有许多新的耐药菌株出现; 另一方面现有的抗真菌药物存在抗菌谱窄、副作用严重、容易产生耐药性以及生物利用度低等问题, 还远远不能满足临幊上真菌感染的治疗需求。因此研究新结构类型、新作用机制和高效低毒的抗真菌先导化合物已经成为抗真菌药物研发的主要方向, 对于治疗真菌感染的意义非常重大。本文就近 3 年来新报道的抗真菌先导化合物作一综述。

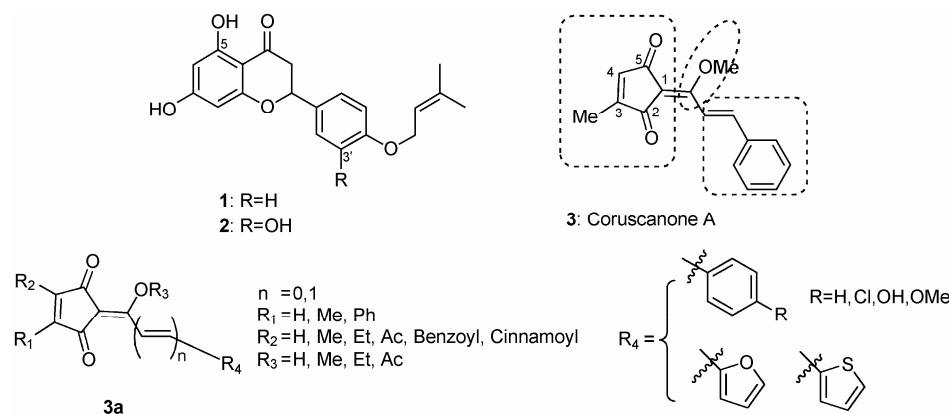
## 1 来源于天然产物的抗真菌先导化合物

天然产物一直是重要的先导化合物来源, 目前已分离得到了许多具有抗真菌活性的先导化合物。这类先导化合物具有独特的优势, 如来源广泛、化学多样性強和毒副作用低等, 因此在抗真菌药物的研究中占有重要的地位。同时中草药研究一直是我国的优势项目, 随着研究力度的加大, 也发现了一些有较好抗真菌活性的天然产物 (如土槿皮酸类)。这一方向也是我国抗真菌药物研究的一个热点, 对这类化合物进行结构优化, 不断提高抗真菌活性, 降低毒副作用, 有望开发出新型的抗真菌药物。

Kenez 等<sup>[16]</sup>以从植物 *Monotes engleri* 中分离提取的二氢黄酮类化合物为先导, 合成了 4 个类似物, 并测试其对 5 种念珠菌的体外抗真菌活性。数据显示, 仅有化合物 1 和 2 对白色念珠菌显示出中等的抑制活性, 而对其他所测试的念珠菌没有抑制活性。构效关系研究表明: 这类化合物的 5 位羟基是保持其抗真菌活性的重要基团; C-3'位没有取代或为羟基取代时有抗真菌活性, 甲基化后抗真菌活性丧失。

Coruscanone A (3) 是从植物 *Piper coruscans* 中提取出的天然产物, 是一种环戊烯二酮的衍生物。Coruscanone A 对白色念珠菌和新型隐球菌显示出与两性霉素 B 和氟康唑相当的抗真菌活性。Babu 等<sup>[17]</sup>以 Coruscanone A 为先导物, 对其环戊烯二酮部分、甲氧烯醇部分和苯乙烯基侧链部分进行结构改造 (3a)。体外抗真菌活性测试显示, 部分类似物显示出较好的抗真菌活性, 但与 Coruscanone A 相比活性没有提高。构效关系研究表明, 环戊烯二酮部分中 3 位甲基被大的基团如苯基取代活性下降, 3, 4-二甲基取代时活性下降; 烯醇甲氧基和侧链苯乙烯基部分的双键对提高活性有利, 苯环对位有取代时活性减弱, 苯环被五元杂环 (如呋喃、噻吩) 取代时对烟曲霉菌的抑制活性上升, 对白色念珠菌和新型隐球菌也有显著的活性。

绿原酸 (chlorogenic acid, 4) 是从金银花和杜仲等植物中提取出来的奎宁酸类化合物, 具有清除自由基、抗脂质过氧化、抗菌及抗病毒解痉等多种生物学活性。Ma 等<sup>[18]</sup>以绿原酸为抗真菌先导化合物, 对其进行结构优化研究。体外抗真菌研究发现, 大部分化合物对于新型隐球菌有显著的抑菌活性 (MIC 范围为 1~4  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), 对于白色念珠菌具有中度至良好的抑制活性 (MIC 范围为 2~64  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), 而对于烟曲



霉菌活性很弱或者没有活性。活性最好的是化合物 **4a**, 它对白色念珠菌、新型隐球菌和烟曲霉菌的 MIC 值分别为  $4$ 、 $1$  和  $16 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。构效关系研究表明,  $7'$  和  $8'$  之间的双键能够增强抑制真菌的活性;  $4$  位和  $5$  位的游离羟基能够提高抗真菌活性;  $1$  位的羧基缩合成长链取代的酰胺结构有利于提高活性。

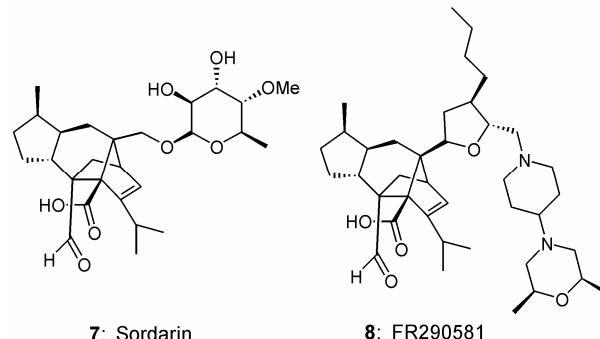
尼可霉素 (Nikkomycin, **5**) 是从链霉菌属发酵液中提取得到的别呋喃糖醛酸衍生物, 具有抗真菌、抗昆虫和杀菌等作用。尼可霉素通过竞争性抑制真菌几丁质合成酶, 干扰真菌细胞壁的合成从而起到杀菌的作用。由于人体细胞中不含有几丁质合成酶, 所以它可选择性的作用于真菌, 降低毒副作用。尽管尼可霉素具有优良的体外抗真菌活性, 但由于其在体内生物利用度不高限制了临床应用。Stauffer 等<sup>[19]</sup>以尼可霉素为先导, 合成了化合物 **6**。体外抗真菌测试显示, 化合物 **6** 对白色念珠菌、平滑念珠菌和烟曲霉菌抑制活性较低 ( $\text{MIC} > 16 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), 但对新型隐球菌和粗球孢子菌有着很强的抑制活性 ( $\text{MIC} < 0.03 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), 明显优于两性霉素 B ( $\text{MIC} = 0.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )。此外, 化合物 **6** 对皮炎芽生菌也有很好的抑制活性,  $\text{MIC}$  值为  $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

粪壳菌素 (Sordarin, **7**) 是从 *Sordaria araneosa* 的代谢物中发现的一种具有抗真菌活性的抗生素。粪壳菌素与真菌中延长因子 2 (EF-2) 和核糖体形成的复合物选择性结合, 抑制蛋白质的合成, 从而产生抑制真菌的活性。粪壳菌素体外对念珠菌属有中等抑制作用, 但由于药代动力学性质不理想, 它在体内没有活性。Hanadate 等<sup>[20]</sup>以粪壳菌素为先导化合物, 对其进行了结构修饰的研究, 期望发现抗真菌活性优良、动力学性质好的衍生物。其中 FR290581 (**8**) 显示出优良的抗念珠菌属活性, 包括对唑类耐药的念珠菌和新型隐球菌也有良好的抑制活性。在小鼠血清体外抗白色念珠菌实验中, FR290581 显示出优良的药代

动力学性质和高效的抑制真菌活性。与粪壳菌素比较, FR290581 有更长的半衰期和 50 多倍的最大血药浓度。在小鼠的体内白色念珠菌感染模型中, FR290581 显示出杀真菌的活性。FR290581 有望开发成口服的抗真菌药物, 对其进一步的评价和结构修饰具有重要意义。

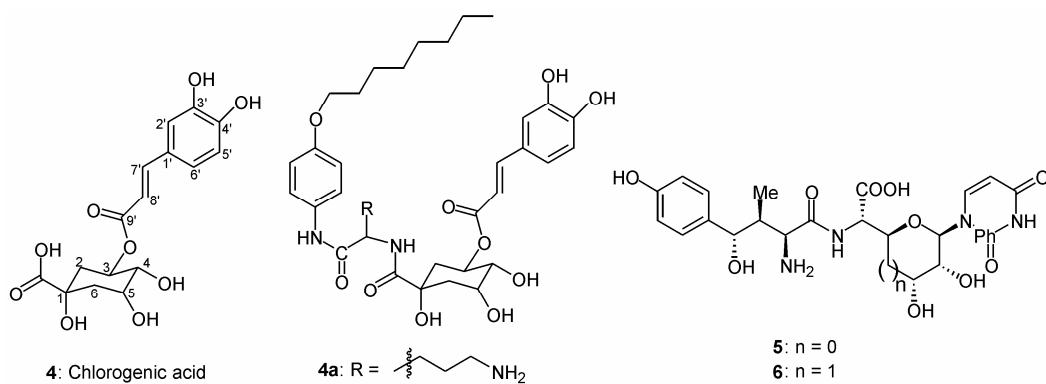
## 2 来源于化学合成的抗真菌先导化合物

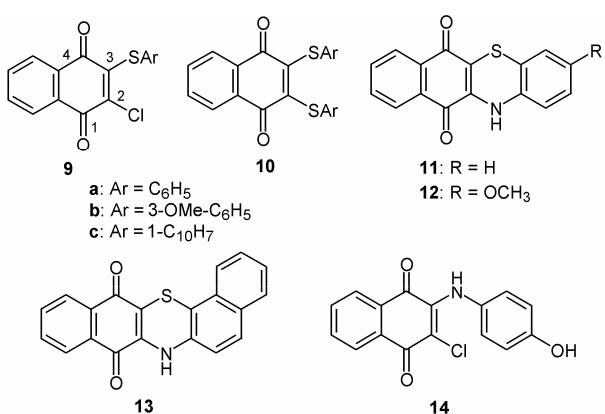
**2.1 醇类** Tandon 等<sup>[21]</sup>合成了一系列萘醌类衍生物 (**9~13**)。体外抗真菌活性测试显示, 活性最好的是化合物 **9a**, 它对白色念珠菌和新型隐球菌的  $\text{MIC}$  值都为  $6.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 优于对照药咪康唑。化合物 **9a** 对烟曲霉菌的活性与咪康唑相当, 化合物 **9a** 和 **9c** 对申克孢子丝菌的  $\text{MIC}$  值分别为  $1.56$  和  $6.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 优于土霉素 ( $\text{MIC} = 13.2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )。构效关系表明, 萘醌类衍生物的 2 位氯取代对保留抗真菌活性非常重要, 当其被芳疏基取代后, 活性下降。



**7: Sordarin**      **8: FR290581**

在此基础上, Tandon 等<sup>[22]</sup>又合成了一系列的 2 位卤素取代、3 位氨基或巯基取代的 1,4-萘醌衍生物。抗真菌活性测试显示, 化合物 **14** 的抗真菌活性最强, 对申氏孢子丝菌的  $\text{MIC}$  值为  $1.56 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 优于氟康唑 ( $\text{MIC} = 2.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )。此外, 化合物 **14** 对白色念珠菌 ( $\text{MIC} = 1.56 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )、新型隐球菌 ( $\text{MIC} = 0.78 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 和须发癣菌 ( $\text{MIC} = 1.56 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 也显示出优良的抗真菌活性。





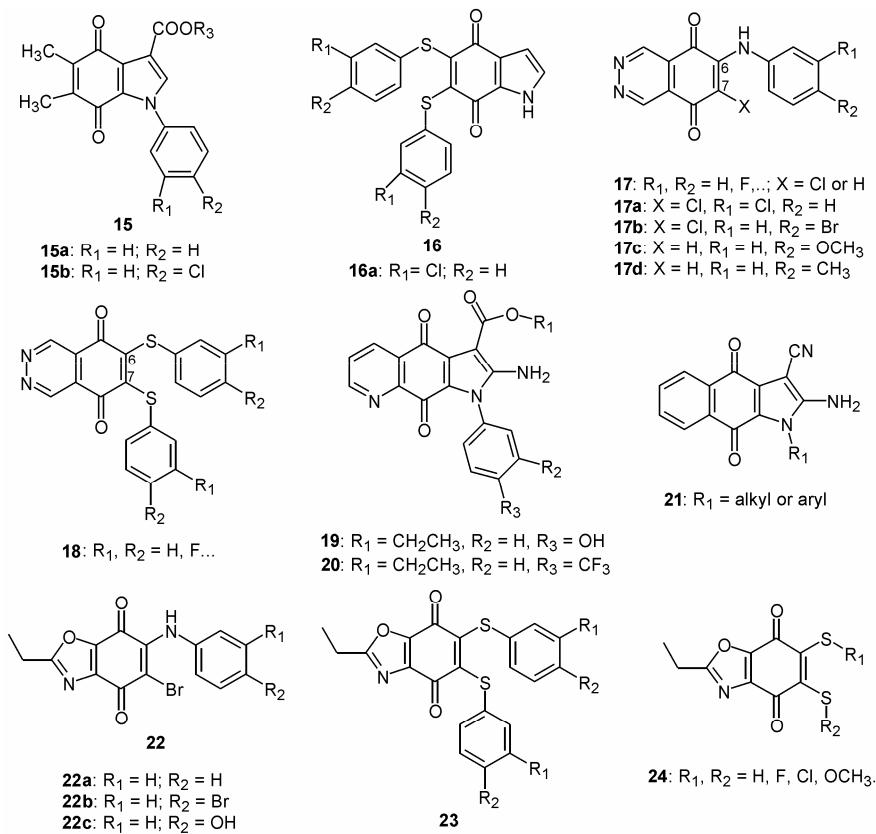
Ryu 等<sup>[23]</sup>合成了一些 1H-吲哚-4, 7-二酮类衍生物 (15~16)。体外抗真菌活性测试显示, 这些化合物对于克鲁氏念珠菌、新型隐球菌和黑曲霉菌有很好的抑制活性。活性最好的化合物是 15a、15b 和 16a, 它们对所测试的 5 种致病真菌的 MIC 范围为 1.6~25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 与对照药 5-氟胞嘧啶相当。构效关系表明, 结构类型 15 抑制真菌的活性要强于 16, 苯环上卤素取代能够提高活性, 1H-吲哚-4, 7-二酮骨架对保持活性起部分作用。

Ryu 等<sup>[24]</sup>进一步合成了一系列酞嗪-5, 8-二酮类化合物 (结构式 17~18)。体外抗真菌活性测试显示,

结构类型 17 抑制真菌的活性普遍优于结构类型 18。活性最好的是化合物 17a~17d, 它们完全抑制所测试真菌的 MIC 值范围为 3.2~25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 活性较对照药 5-氟胞嘧啶相当或更优。构效关系表明, 结构类型 17 抑制真菌的活性要强于 18, 醛环骨架对活性保持是必须的, 结构类型 17 中 7 位卤素取代对活性影响不大, 结构类型 17 和 18 的苯环上卤素取代能部分提高活性。

Ryu 等<sup>[25]</sup>合成了 1H-吡咯并喹啉-4, 9-二酮类和 4, 9-二氧代-4, 9-二氢-1H-苯并吲哚 (21) 两种类型的化合物。体外抗真菌活性测试显示, 所有化合物都显示出中等到良好的活性, 其中活性最好的是化合物 19 和 20, 完全抑制测试真菌的 MIC 范围为 1.6~25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 活性与对照药 5-氟胞嘧啶相当或更优。

Ryu 等<sup>[26]</sup>合成了一系列苯并噁唑-4, 7-二酮类似物 (22~24)。所有化合物都显示出比较强的体外抗真菌活性, 其中化合物 22a 和 22b 对所测致病性真菌的抑制活性强于 5-氟胞嘧啶。22a 和 22c 完全抑制所测试真菌的 MIC 范围为 0.8~3.2  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。构效关系研究表明, 结构类型 22 抑制真菌的活性普遍强于 23 与 24, 醛环是保持活性必须的, 5 位和 6 位芳基上取代基的类型对活性影响不大。



**2.2 杂环类** 杂环类化合物化学多样性强, 并且生物活性广泛。对杂环化合物进行结构修饰和抗真菌活性的筛选, 一直是抗真菌药物研发的重要方向。

Sangshetti 等<sup>[27]</sup>合成了一类取代 1, 2, 4-噁二唑-5(4H)-酮化合物 (25~26)。化合物 25 和 26 对白色念珠菌和曲霉菌的 MIC 值分别为 20 和 10  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 优于对照药咪康唑。化合物 25 对尖孢镰刀菌和黑曲霉菌的 MIC 分别为 25 和 12.5  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 与咪康唑相当。构效关系表明, 1, 2, 4-噁二唑-5(4H)-酮基本母核对保持活性有利; 味啶 N 原子上 R 基团随烷基侧链的延长活性降低; 当 R 基团为酰基取代时活性同样下降。

近年来吲唑类化合物以其广泛的生物活性引起了研究者的广泛兴趣, Gopalakrishnan 等<sup>[28]</sup>合成了一系列 4,6-二芳基-4,5-二氢-3-羟基-2[H]-吲唑类化合物。体外抗真菌活性测试显示, 化合物 27~30 的活性优于对照药氟康唑, 其中化合物 30 的活性最好。化合物 30 对黄曲霉菌、石膏样小孢子菌、毛霉菌和根霉菌的 MIC 值分别为 12.5、6.25、12.5 和 6.25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 优于氟康唑 (MIC 值分别为 50、25、50 和 25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )。

2, 6-二芳基-哌啶-4-酮骨架的杂环化合物同样具有广泛的生物活性, 例如抗病毒、抗肿瘤、局部麻醉和抗微生物等。Gopalakrishnan 等<sup>[29]</sup>合成了一类 3-氯-1-羟基-2, 6-二芳基哌啶-4-酮化合物 (31~33)。化合物 31 和 32 对所测的真菌 (黄曲霉菌、毛霉菌、根霉菌和石膏样小孢子菌) 都有较好的活性, MIC 范围为 2.5~25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 优于氟康唑 (MIC 范围: 25~50  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )。此外, 化合物 33 对根霉菌的 MIC 值为 6.25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 优于氟康唑 (MIC = 25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )。

Rezaei 等<sup>[30]</sup>合成了两类新型的唑类衍生物 (34~36)。体外抗真菌活性测试显示, 这类化合物具有中度的抗真菌活性, MIC 范围为 1~64  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 其中化合物 35 对表皮毛癣菌的 MIC 值为 1  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。构效关系表明, 该类化合物的抗真菌活性与杂环类型和取代基的性质有关, 当 R 基团为甲氧基取代时抗真

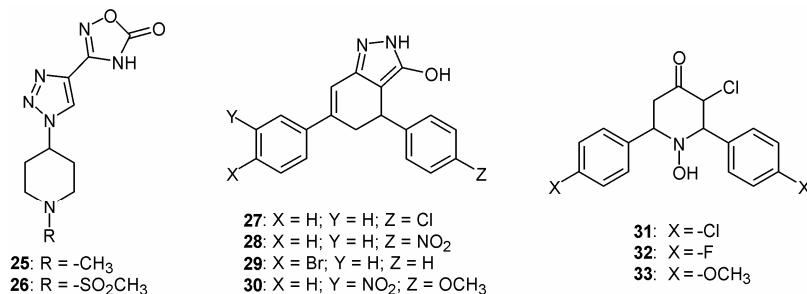
菌活性降低。

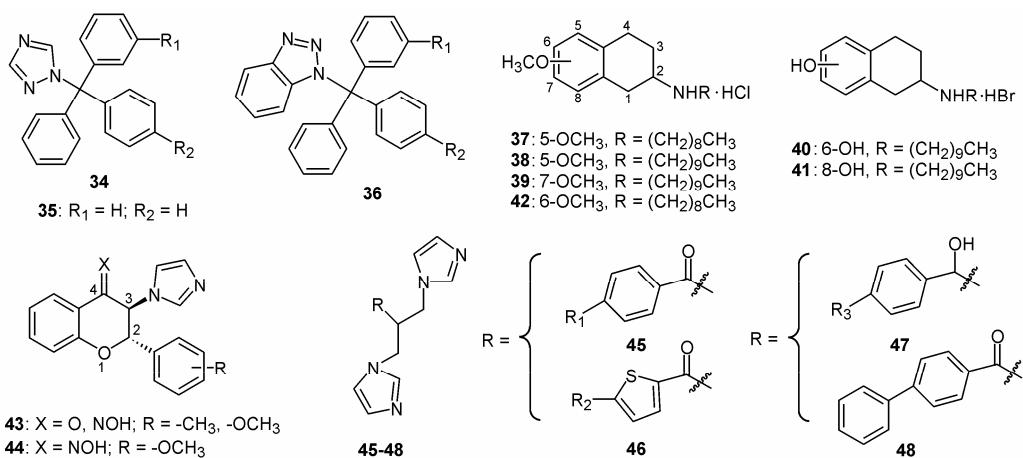
Yao 等<sup>[31]</sup>合成了 2-氨基四氢萘类化合物, 它们对于 7 种致病真菌显示了较强的抗真菌活性。其中化合物 37~41 对白色念珠菌 ( $\text{MIC} < 0.125 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 和烟曲霉菌 ( $\text{MIC} \leq 16 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 的抑制活性强于对照药氟康唑。此外, 化合物 42 还对 4 种耐氟康唑的白色念珠菌菌株有着很强的抑制活性 ( $\text{MIC} < 0.125 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 优于两性霉素 B、特比萘酚、酮康唑和伊曲康唑。Yao 等进一步采用大鼠阴道念珠菌体内模型研究了化合物 41 的体内抗真菌活性, 发现它能够显著的降低菌落计数。构效关系表明, 2 位芳氨基取代抑制真菌活性低于 2 位烷氨基取代 (碳原子数 7~13), 2 位氨基上长链烷烃的碳原子数为 9 和 10 时活性最好; 四氢萘骨架上 5 位、6 位羟基或甲氧基取代抑制真菌活性优于 7 位和 8 位取代。

Emami 等<sup>[32]</sup>设计合成了 3-咪唑-2, 3-二氢苯并吡喃类衍生物 (43)。体外抗真菌活性测试显示, 多数目标化合物的活性与对照药氟康唑相当或更优。其中活性最好的是化合物 44, 它对白色念珠菌、石膏样小孢子菌、黑曲霉菌和酿酒酵母菌的 MIC 值分别为 4、4、16 和 16  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 优于氟康唑 (MIC 值分别为 8、32、32 和 32  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )。构效关系表明, 2 位芳环上取代基的类型和位置及吡喃环 4 位官能团对于不同致病真菌的抑制活性影响较大。

Zampieri 等<sup>[33]</sup>合成了一类双咪唑型化合物 (45~48), 它们对于临床分离的白色念珠菌和光滑念珠菌显示出中等到好的抑制活性。其中化合物 48 活性最好, 它对白色念珠菌 MIC 分别为 2  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  (24 h) 和 4  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  (48 h), 优于对照药咪康唑。

Ingarsal 等<sup>[34]</sup>合成了一类 2-氨基-4-(1-萘基)-6-芳基嘧啶化合物 (49)。体外抗真菌活性测试显示, 活性最好的是化合物 50 和 51, 它们对断发毛癣菌的 MIC 值分别为 2.20 和 2.80  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ; 对石膏样小孢子菌的 MIC 值分别为 5.90 和 5.55  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 抑制活性低于对照药咪康唑 (MIC 值分别为 0.20 和 0.20  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )。





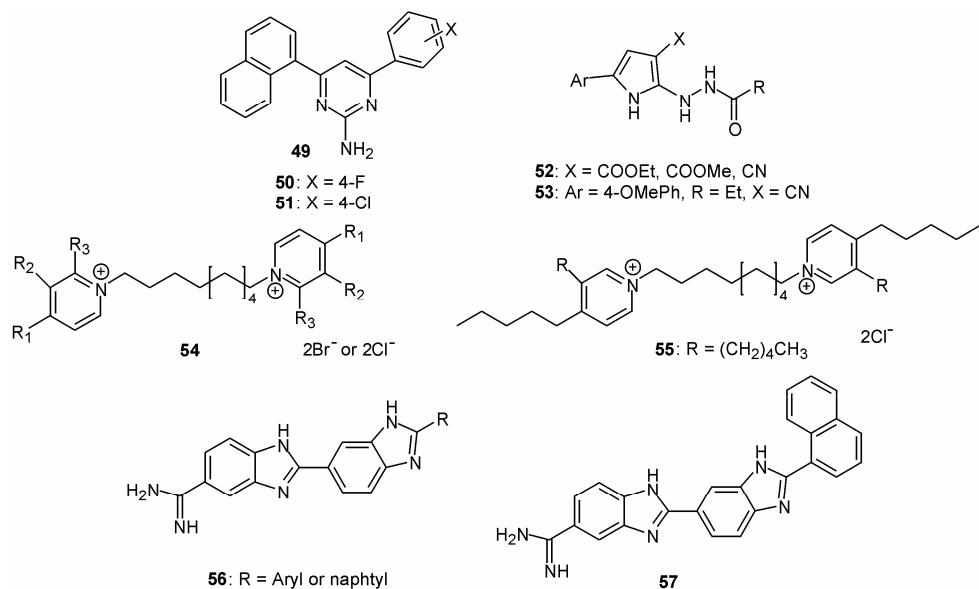
Onnis 等<sup>[35]</sup>合成了一类 2 位酰肼取代的 5-芳基吡咯化合物 (52, 53)，化合物 53 活性较好，它对白色念珠菌、光滑念珠菌和克鲁氏念珠菌的抑制活性是对照药氟康唑的 2~32 倍，但对近平滑念珠菌的抑制活性弱于氟康唑。构效关系表明，当 5 位的芳基为苯基或是对位甲氧基取代时活性增强，当 X 为腈基取代时活性强于甲氧羰基和乙氧羰基，R 基团为烷基或烷氧基时活性较好。

Obando 等<sup>[36]</sup>合成了一类烷基二吡啶化合物 (54, 55)。部分化合物显示较好的抗真菌活性，对新型隐球菌和白色念珠菌的 MIC 范围为 1.4~2.7  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。其中化合物 55 活性最强，它对上述两种真菌的 MIC 值都为 2.7  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，并且对其他所测致病真菌也有很好的活性。构效关系表明，侧链长度达到 6 个碳原子时活性最优，侧链有末端双键时抗真菌活性下降；吡啶环上 4 位取代抑制真菌活性优于 3 位或 2 位取代，

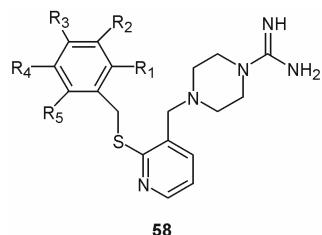
吡啶环上取代基的多少对活性影响不大。

Alp 等<sup>[37]</sup>合成了一类双苯并咪唑化合物 (56, 57)，并测试了对白色念珠菌和克鲁氏念珠菌的抑制活性。其中化合物 57 活性最强，对上述两种真菌的 MIC 值分别为 0.78 和 12.5  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，优于对照药氟康唑 (MIC 值分别为 0.78 和 25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )。

近来研究发现咪康唑可以诱导提高白色念珠菌中内源性活性氧簇 (ROS) 的水平，进而影响肌动蛋白骨架的稳定性，并且发现 ROS 在真菌中的积累程度与杀灭真菌的能力有关。Francois 等<sup>[38]</sup>对 500 多个化合物进行了靶向筛选，发现了一些即具有抗真菌活性又能引起白色念珠菌中 ROS 水平提高的化合物。他们选取了哌嗪-1-脒类化合物为先导，对其进行结构修饰，合成了 24 个衍生物 (通式 58)。体外抗真菌活性测试显示，部分化合物有中等的抗真菌活性。构效关系表明，苯环上有吸电子基取代时，抗真菌活



性丧失, 在苯环的对位上有大的基团取代时(如CF<sub>3</sub>、Cl、Br), 有弱的抗真菌活性; 苯环的对位引入小的供电子基团(如乙基), 能提高活性; 苯环的对位有苯基取代时, 活性上升明显; 苯环的邻位有小基团取代时(如甲基、氟、硝基)活性丧失, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Ph等大的基团取代时, 活性上升。实验证实化合物杀灭真菌的能力与ROS在念珠菌中的积累存在正相关。



**2.3 长链类** 磷脂酶B是磷脂酶家族中的重要成员, 与90%的念珠菌磷脂酶细胞外活性有关, 在白色念珠菌的毒力方面起着重要作用。溶血磷脂质(lysophosphocholine, **59**)是真菌磷脂酶B的重要底物。Obando等<sup>[39]</sup>合成了一系列的烷基磷脂胆碱(alkylphosphocholine, APCs, **60**)和烷基甘油磷脂胆碱(alkylglycerophosphocholine, AGPCs)衍生物(**61**)。由于它们与溶血磷脂质有着相似的结构, 这些类似物可能因抑制真菌的磷脂酶B的合成而发挥抗真菌的作用。体外抗真菌活性测试发现, 这些化合物显示出较好的抗真菌活性。构效关系研究显示, 烷基侧链的长度对活性影响较大, 18个碳原子长度时抑制真菌活性较好, 对白色念珠菌和新型隐球菌的MIC值都为1.4 μmol·L<sup>-1</sup>, 但存在严重的溶血作用。链长度减少到12个碳原子或者侧链中引入脂基或酰胺时溶血作用消失, 但抗真菌作用下降; 结构中的磷脂胆碱部分是活性必须基团。AGPCs系列化合物中游离羟基对活性不利, 甲基化后对白色念珠菌的抑制活性上升, 但对新型隐球菌活性很低。这些作用方式独特的化合物有望开发成为可供口服的新型抗真菌药物。

4-硫代肉豆蔻酸(4-thiatetradecanoic acid)对白色念珠菌、新型隐球菌和黑曲霉菌有微弱的抑制活性, MIC范围为4.8~12.7 mmol·L<sup>-1</sup>。Carballeira等<sup>[40]</sup>合

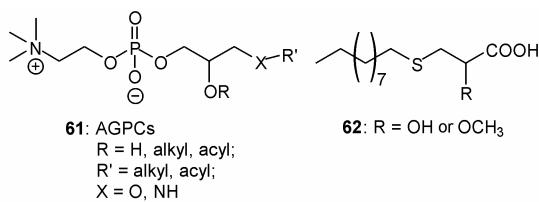
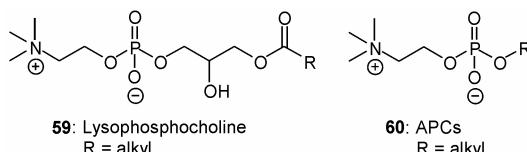
成了α-甲氧基和α-羟基取代的4-硫代肉豆蔻酸类似物(**62**)。体外抗真菌活性测试发现, 2-甲氧基取代时抗真菌活性提高, 对上述3种真菌的MIC值范围为0.8~1.2 mmol·L<sup>-1</sup>; 2-羟基取代的衍生物对新型隐球菌的抑制活性优于2位甲氧基取代, 其MIC值为0.17 mmol·L<sup>-1</sup>, 但对黑曲霉菌的活性较差(MIC=5.5 mmol·L<sup>-1</sup>)。总之, 4-硫代肉豆蔻酸α位被取代后, 抗真菌活性得到提高, 可能是由于阻断了β位的氧化代谢, 使得衍生物在真菌中的半衰期延长。

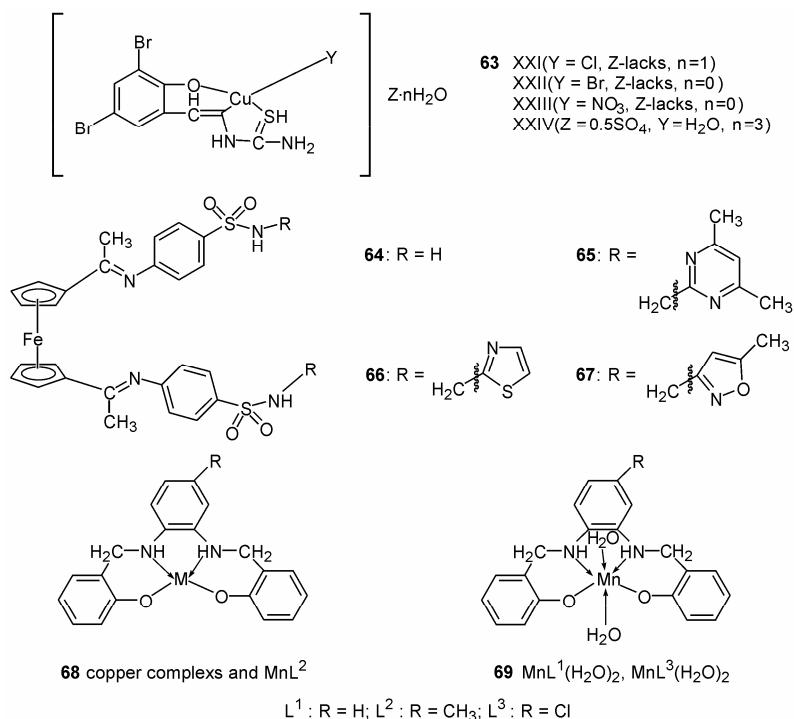
**2.4 金属配合物** 金属配合物是近年来抗真菌药物领域研究的热点领域。过渡金属离子与有抗真菌活性的配体形成配合物后, 可能增强了化合物透过真菌生物膜的能力, 配体与真菌细胞内的金属离子发生配合后, 使真菌缺乏足够的金属离子从而导致其抑制或死亡。

Gulea等<sup>[41]</sup>报道了一类铜与芳杂环的配合物(**63**), 它们对所测试真菌的MIC范围为18.7~300 μg·mL<sup>-1</sup>, 它们对于白色念珠菌和烟曲霉菌的抑制活性较好, 是制霉菌素的6倍左右, 但对黑曲霉菌的抑制活性一般。

Chohan等<sup>[42]</sup>报道了一类铁与苯磺胺类的配合物(**64~67**), 并测试了配合物对6种真菌的体外抑制活性。所有的化合物对白色念珠菌显示了中等活性, 对其他5种真菌(长梭形毛霉菌, 黄曲霉菌, 犬小孢子菌, 腐皮镰刀菌和克柔念珠菌)显示很好的抑制活性。活性最好的是配合物**66**, 对白色念珠菌的抑菌圈直径为18 mm, 对其他5种真菌的抑菌圈直径为25~27 mm, 略低于两性霉素B(27~29 mm)。

Belaid等<sup>[43]</sup>报道了一些锰和铜与邻苯二胺类的配合物(**68~69**)。体外抗真菌活性测试显示, 配体与锰离子配合后抗真菌活性上升。3个锰配合物对皮肤癣菌有很好的抑制活性, 而铜配合物对其没有抑制活性。[MnL<sup>1</sup>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]型配合物对所测试真菌活性最强, 抑菌圈直径为13~30 mm, 与对照药两性霉素B和伊曲康唑相当。值得注意的是, [MnL<sup>1</sup>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]型对分离的两种耐两性霉素B和伊曲康唑的足放线病菌也有很强的抑制活性(抑制直径为25 mm和32 mm)。



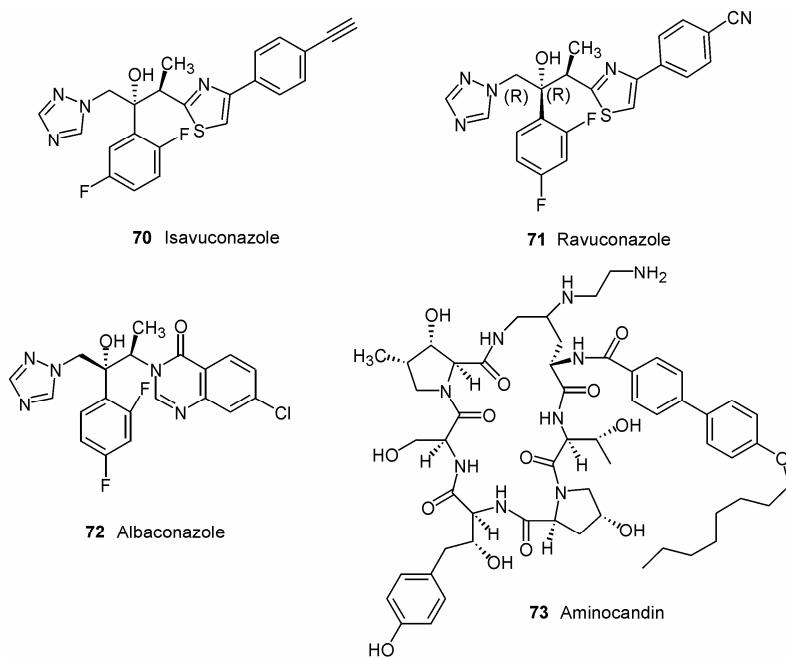


**2.5 处于临床试验的抗真菌候选药物** 目前有 4 个抗真菌候选药正处于三期临床试验, 包括 3 个唑类 Isavuconazole、Ravuconazole、Albaconazole 和 1 个棘球白素类 Aminocandin (70~73)<sup>[44, 45]</sup>。

Isavuconazole 是一个很有前景的广谱抗真菌候选药, 对念珠菌和曲霉菌有着很好的抑制活性。Isavuconazole 对念珠菌的抑制活性优于伊曲康唑和伏立康唑, 对耐两性霉素 B 的曲霉菌也有好的抑制,

但对梭霉菌 (MIC 范围为  $1\sim 16 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 和孢子丝菌 (MIC 范围为  $2\sim 8 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的抑制活性较差。

Ravuconazole 也是一个广谱的抗真菌候选药, 体外对念珠菌、新型隐球菌、一些耐氟康唑的菌株以及其他一些酵母菌株都有很好的抑制活性, 而且对曲霉菌、其他的玻璃样丝状真菌、黑霉菌以及其他的一些毛霉菌也有较好的活性, 但对尖端赛多孢子菌、镰刀霉菌和帚霉菌不敏感。



Albaconazole 也具有抗菌谱广的特点。体外抗真菌活性试验中, Albaconazole 对念珠菌属的抑制活性优于氟康唑和伊曲康唑, 而且对一些耐氟康唑的白色念珠菌和克鲁氏念珠菌也有很好的抑制活性, 此外对新型隐球菌也有很好的抑制活性 (MIC 范围为  $0.002\text{--}0.156\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )。

Aminocandin 同其他棘球白素类药物相似, 对深部念珠菌感染和顽固性曲霉菌感染的治疗作用显著。与其他抗真菌药物相比, 棘球白素类具有毒副作用低、不易产生耐药性以及较低的药物相互作用等优势, 但抗菌谱较窄, 对一些重要的担子菌不敏感, 这其中包括隐球菌、红酵母菌以及毛担子菌。

从现有的数据看, 4 个抗真菌候选药的抗菌谱和抑制真菌活性较同类型的抗真菌药物都有了较大的改善, 但它们在临床上的实际应用价值还需要进一步的评价。新的结构类型和新的作用机制对于提高抗真菌活性是至关重要的, 但这 4 个候选药在这方面的新颖性并不突出, 新型唑类药物同样存在 CYP 介导的药物相互作用、唑类交叉耐药性和药物分布等问题, Aminocandin 存在抗真菌谱较窄以及只能静脉注射给药的局限性<sup>[44, 45]</sup>。

### 3 结语

本文对近 3 年来新报道的抗真菌先导化合物进行了总结。这些先导化合物化学多样性强, 部分化合物具有新颖的作用机制, 并且显示了很好的广谱抗真菌活性。目前临幊上应用的抗真菌药物主要是唑类和棘球白素类, 它们各有自己的优势和不足。严峻的真菌感染治疗局势迫切需求新结构类型和作用机制的抗真菌药物, 而这两方面对抗真菌药物取得突破性进展也是至关重要的。对一些抗真菌活性优良的先导化合物进行结构修饰, 不断提高其抗真菌活性和扩大抗菌谱, 有望发现新型的抗真菌药物。随着计算机辅助药物设计、组合化学、高通量筛选等新技术的广泛应用, 越来越多具有抗真菌活性的先导化合物将被发现。只有对这些先导化合物进行作用机制的深入研究, 进一步了解作用的靶酶特征, 不断对它们进行结构优化, 抗真菌药物的研发才能取得更大的突破。

### References

- [1] Richardson M, Lass-Florl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections [J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14: 5–24.
- [2] Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, et al. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens [J]. Clin Microbiol Infect, 2004, 10: 48–66.
- [3] Groll AH, Tragiannidis A. Recent advances in antifungal prevention and treatment [J]. Semin Hematol, 2009, 46: 212–229.
- [4] Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections [J]. Clin Microbiol Rev, 2002, 15: 465–484.
- [5] Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis [J]. Lancet Infect Dis, 2005, 5: 609–622.
- [6] Powers JH. Considerations in clinical trials of combination antifungal therapy [J]. Clin Infect Dis 2004, 39: S228–235.
- [7] Anaissie EJ. Trial design for mold-active agents: time to break the mold—aspergillosis in neutropenic adults [J]. Clin Infect Dis, 2007, 44: 1298–1306.
- [8] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46: 327–360.
- [9] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48: 503–535.
- [10] Chen A, Sobel JD. Emerging azole antifungals [J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2005, 10: 21–33.
- [11] Gibbs WJ, Drew RH, Perfect JR. Liposomal amphotericin B: clinical experience and perspectives [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2005, 3: 167–181.
- [12] Georgopapadakou NH. Update on antifungals targeted to the cell wall: focus on beta-1, 3-glucan synthase inhibitors [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2001, 10: 269–280.
- [13] Cornely OA, Lasso M, Betts R, et al. Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 60: 363–369.
- [14] Rogers TR, Frost S. Newer antifungal agents for invasive fungal infections in patients with haematological malignancy [J]. Br J Haematol, 2009, 144: 629–641.
- [15] Frampton JE, Scott LJ. Posaconazole: a review of its use in the prophylaxis of invasive fungal infections [J]. Drugs, 2008, 68: 993–1016.
- [16] Kenez A, Lestar Z, Lenkey B, et al. Synthesis and structure-activity relationship study of monotesone-A, an antifungal component of *Monotes engleri* [J]. Nat Prod Res, 2008, 22: 383–392.
- [17] Babu KS, Li XC, Jacob MR, et al. Synthesis, antifungal activity, and structure-activity relationships of coruscanone A analogs [J]. J Med Chem, 2006, 49: 7877–7886.
- [18] Ma CM, Kully M, Khan JK, et al. Synthesis of chlorogenic acid derivatives with promising antifungal activity [J]. Bioorg Med Chem, 2007, 15: 6830–6833.
- [19] Stauffer CS, Bhaket P, Fothergill AW, et al. Total synthesis and antifungal activity of a carbohydrate ring-expanded pyranosyl nucleoside analogue of Nikkomycin B [J]. J Org Chem, 2007, 72: 9991–9997.

- [20] Hanadate T, Tomishima M, Shiraishi N, et al. FR290581, a novel sordarin derivative: synthesis and antifungal activity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19: 1465–1468.
- [21] Tandon VK, Maurya HK, Tripathi A, et al. 2, 3-Disubstituted-1, 4-naphthoquinones, 12H-benzo[b]phenothiazine-6, 11-diones and related compounds: synthesis and biological evaluation as potential antiproliferative and antifungal agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44: 1086–1092.
- [22] Tandon VK, Maurya HK, Mishra NN, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel nitrogen and sulfur containing hetero-1, 4-naphthoquinones as potent antifungal and antibacterial agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44, 3130–3137.
- [23] Ryu CK, Lee JY, Park RE, et al. Synthesis and antifungal activity of 1H-indole-4, 7-diones [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 127–131.
- [24] Ryu CK, Park RE, Ma MY, et al. Synthesis and antifungal activity of 6-arylamino-phthalazine-5, 8-diones and 6, 7-bis (arylthio)-phthalazine-5, 8-diones [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 2577–2580.
- [25] Ryu CK, Lee JY, Jeong SH, et al. Synthesis and antifungal activity of 1H-pyrrolo[3, 2-g]quinoline-4, 9-diones and 4, 9-dioxo-4, 9-dihydro-1H-benzo[f]indoles [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19: 146–148.
- [26] Ryu CK, Lee RY, Kim NY, et al. Synthesis and antifungal activity of benzo[d]oxazole-4, 7-diones [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19, 5924–5926.
- [27] Sangshetti JN, Nagawade RR, Shinde DB. Synthesis of novel 3-(1-(1-substituted piperidin-4-yl)-1H-1, 2, 3-triazol-4-yl)-1, 2, 4-oxadiazol-5(4H)-one as antifungal agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19: 3564–3567.
- [28] Gopalakrishnan M, Sureshkumar P, Thanusu J, et al. Synthesis, spectral analysis, antibacterial and antifungal activities of some 4, 6-diaryl-4, 5-dihydro-3-hydroxy-2[H]-indazole - a novel fused indazole derivative [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2008, 23: 974–979.
- [29] Gopalakrishnan M, Thanusu J, Kanagarajan V, et al. Unexpected formation of 3-chloro-1-hydroxy-2, 6-diaryl piperidin-4-ones: synthesis, antibacterial and antifungal activities [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2009, 24: 52–58.
- [30] Rezaei Z, Khabnadideh S, Pakshir K, et al. Design, synthesis, and antifungal activity of triazole and benzotriazole derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44: 3064–3067.
- [31] Yao B, Ji HT, Cao YB, et al. Synthesis and antifungal activities of novel 2-aminotetralin derivatives [J]. *J Med Chem*, 2007, 50: 5293–5300.
- [32] Emami S, Foroumadi A. 3-Imidazolyl-substituted flavans as potential antifungal agents: synthesis, stereochemical properties, and antifungal activity [J]. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2009, 342: 541–545.
- [33] Zampieri D, Mamolo MG, Vio L, et al. Synthesis, antifungal and antimycobacterial activities of new bis-imidazole derivatives, and prediction of their binding to P450(14DM) by molecular docking and MM/PBSA method [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15: 7444–7458.
- [34] Ingarsal N, Saravanan G, Amutha P, et al. Synthesis, *in vitro* antibacterial and antifungal evaluations of 2-amino-4-(1-naphthyl)-6-arylpyrimidines [J]. *Eur J Med Chem*, 2007, 42: 517–520.
- [35] Onnis V, De Logu A, Cocco MT, et al. 2-Acylhydrazino-5-arylpiperrole derivatives: synthesis and antifungal activity evaluation [J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44: 1288–1295.
- [36] Obando D, Pantarat N, Handke R, et al. Synthesis, antifungal, haemolytic and cytotoxic activities of a series of bis(alkylpyridinium) alkanes [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17: 6329–6339.
- [37] Alp M, Goker H, Brun R, et al. Synthesis and antiparasitic and antifungal evaluation of 2'-arylsubstituted-1H, 1'H-[2, 5']bisbenzimidazolyl-5-carboxamidines [J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44: 2002–2008.
- [38] Francois IE, Thevissen K, Pellens K, et al. Design and synthesis of a series of piperazine-1-carboxamide derivatives with antifungal activity resulting from accumulation of endogenous reactive oxygen species [J]. *ChemMedChem*, 2009, 4: 1714–1721.
- [39] Obando D, Widmer F, Wright LC, et al. Synthesis, antifungal and antimicrobial activity of alkylphospholipids [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15: 5158–5165.
- [40] Carballera NM, O'Neill R, Parang K. Synthesis and antifungal properties of alpha-methoxy and alpha-hydroxyl substituted 4-thiatetradecanoic acids [J]. *Chem Phys Lipids*, 2007, 150: 82–88.
- [41] Gulea A, Poirier D, Roy J, et al. *In vitro* antileukemia, antibacterial and antifungal activities of some 3d metal complexes: chemical synthesis and structure-activity relationships [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2008, 23: 806–818.
- [42] Chohan ZH. Synthesis of organometallic-based biologically active compounds: *in vitro* antibacterial, antifungal and cytotoxic properties of some sulfonamide incorporated ferrocenes [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2009, 24: 169–175.
- [43] Belaid S, Landreau A, Djebbar S, et al. Synthesis, characterization and antifungal activity of a series of manganese (II) and copper (II) complexes with ligands derived from reduced *N, N*'-O-phenylenebis(salicylideneimine) [J]. *J Inorg Biochem*, 2008, 102: 63–69.
- [44] Pasqualotto AC, Denning DW. New and emerging treatments for fungal infections [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61: i19–30.
- [45] Fera MT, La Camera E, De Sarro A. New triazoles and echinocandins: mode of action, *in vitro* activity and mechanisms of resistance [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2009, 7: 981–998.