

新结构类型抗真菌先导化合物的研究进展

邵律成, 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率不断升高, 而目前临床上现有的抗真菌药物均存在较大缺陷, 难以满足治疗所需, 因此寻找全新结构类型和全新作用机制抗真菌先导化合物对研发新一代抗真菌药物具有重要意义。本文综述了近年来新报道的抗真菌先导化合物, 详细讨论了它们的化学结构、抗真菌活性和构效关系, 并评述了它们的现有问题和未来发展方向。

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(2007)11 - 1129 - 08

Recent advances in the study of antifungal lead compounds with new chemical scaffolds

SHAO Lü-cheng, SHENG Chun-quan, ZHANG Wan-nian*

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

Abstract: In recent years, the incidence of infections caused by invasive fungal pathogens has increased dramatically. However, most antifungal agents used in clinic have many drawbacks and cannot meet the demand of the clinical use. Therefore, for the development of new generation of antifungal agents, it is of great significance to find antifungal lead compounds with novel chemical scaffolds and new mode of action. Novel antifungal lead compounds reported in recent years are reviewed. Their chemical structures, antifungal activity and structure-activity relationship are discussed in detail, and current problems and trends in future research are also emphasized.

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

近年来,随着广谱抗菌素、抗肿瘤药、免疫抑制剂的大量应用,放射治疗和器官移植的广泛进行,导管和插管的普遍开展,以及免疫缺陷患者尤其是艾滋病患者的急速增加,致使真菌感染特别是深部真菌感染大幅度上升,深部真菌感染现已成为艾滋病和肿瘤等重大疾病死亡的主要原因。深部真菌感染的日趋严重使得抗真菌药物需求日趋增长,而目前临床上抗真菌药物的缺乏使得新型抗真菌药物研究成为全球新药研发的热点领域之一。目前抗真菌药物主要有作用于羊毛甾醇 14 α -去甲基化酶

(CYP51)的唑类药物(如氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑)^[1]、作用于真菌细胞膜脂质的多烯类抗生素(如两性霉素 B)^[2]、作用于真菌细胞壁 β -1,3-葡聚糖合成酶的脂肽类药物(如卡泊芬净和米卡芬净)^[3]和作用于角鲨烯环氧化酶的烯丙胺类药物(如特比萘芬)。但现有的这些药物均存在一定的局限性,如抗菌谱窄、耐药性严重、生物利用度低、有较强的毒副作用等问题。因此,除了优化改良现有药物的结构和制剂外,寻找具全新结构类型和全新作用机制先导化合物已成为抗真菌药物研究的重要方向。本文就近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

天然产物是先导化合物的重要来源,目前已经

收稿日期: 2007-04-21.

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(30430750).

* 通讯作者 Tel / Fax: 86 - 21 - 25074460,
E-mail: zhangwnk@hotmail.com

发现多种结构类型的天然产物具有抗真菌活性。对于其中一些抗真菌活性较强的分子,目前已经开展大量的结构改造工作,分子中对抗真菌活性有重要意义的药效基团和初步的构效关系已经得到阐明。

1.1 生物碱类 UK2A (1) (图 1) 是从链霉菌 (*Streptomyces* SP. 517-02) 中分离得到的具有抗真菌活性的吡啶类生物碱。这类化合物都具有双内酯结构,它们对线粒体呼吸链的电子转移有抑制作用,从而干扰线粒体的有氧呼吸,引起真菌细胞死亡。Usuki等^[4]对 UK2A 分子结构中的羟基、苯基和酰胺基部分进行了结构修饰,发现羟基对抗真菌活性是必需的。结构改造所得化合物的抗真菌活性多数与 UK2A 相当。

研究发现,小檗碱 (berberine, 2) 和 9-去甲小檗碱 (berberubine, 3) (图 1) 具有良好的抗念珠菌活性。Park等^[5]以此为先导物进行结构修饰,合成了系列 13 位苄基取代的类似物。构效关系研究表明:小檗碱 13 位引入芳香基团,可大大提高其抗真菌活性。9-去甲小檗碱类衍生物的活性明显低于相应的小檗碱衍生物,说明 9 位氧原子上甲基对抗真菌活性比较重要。在 13 位苄基苯环对位引入吸电子基(如三氟甲基、三氟甲氧基)活性下降,引入大体积烷基(如异丙基、叔丁基)活性上升。在该类化合物中,13-(4-叔丁基苄基)小檗碱 (4) 和 13-(4-异丙基苄基)小檗碱 (5) (图 1) 活性最强,它们对念珠菌属的最低抑菌浓度 (MIC) 为 $1 \sim 8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,对新型隐球菌 (*Cryptococcus neoformans*) 的活性为 $4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,对烟曲霉菌 (*Aspergillus fumigatus*) 的活性为 $64 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

$64 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,对烟曲霉菌 (*Aspergillus fumigatus*) 的活性为 $64 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

1.2 羧酸酯类 Pour等^[6]以真菌代谢产物 (-)-incrustoporine (6) (图 2) 为先导物进行结构修饰,设计合成了 5-甲基、5-羟甲基和 5-酯基类系列衍生物。构效关系研究表明:内酯环中双键与羰基共轭为抗真菌活性所必需,苯环 3 位引入卤素取代基活性升高,引入供电子基活性减弱。苯环被五元杂环取代则活性下降,5 位碳原子手性与活性无关,5 位引入甲酰氧基或酯基活性增强。其中活性最好的化合物 7 (图 2) 对克鲁斯念珠菌 (*Candida krusei*) 和光滑念珠菌 (*Candida glabrata*) 的活性与酮康唑相当,对热带念珠菌的活性优于酮康唑。尤其值得注意的是,该化合物对常见致病真菌烟曲霉菌的 MIC 值为 $1.34 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,优于对照药酮康唑 (MIC 值为 $8.31 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 和氟康唑 (MIC 值为大于 $128 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$),略低于两性霉素 B (MIC 值为 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)。因此,该类化合物值得深入研究。

1.3 甾体类 角鲨胺 (squalamine, 8) (图 3) 是从角鲨 *Squalus acanthias* 中分离得到的活性化合物。Loncle等^[7]以其为先导化合物进行结构改造,合成了系列胆甾醇胺类衍生物。其中苯或甲苯磺酰基胺类化合物 9 和 10 (图 3) 具有最强的抗真菌活性,它们对白色念珠菌 (*Candida albicans*) CIP11663-80 的抑制浓度均为 $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,对两性霉素 B 和咪康唑耐药的白色念珠菌株 (CIP1180-79) 的抑制浓度分别 25 和 $12.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

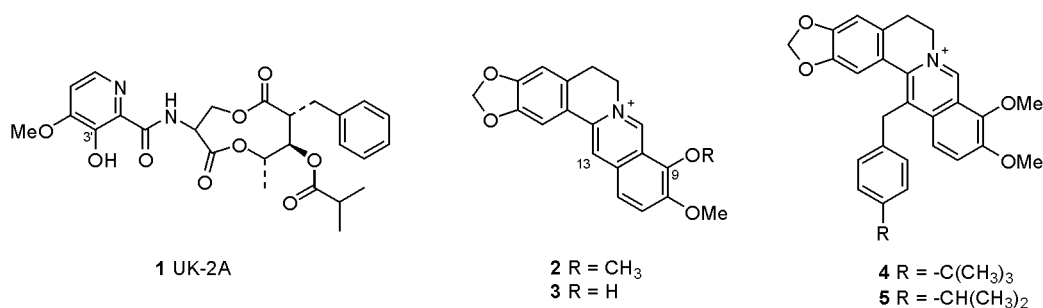


图 1 生物碱类抑制剂

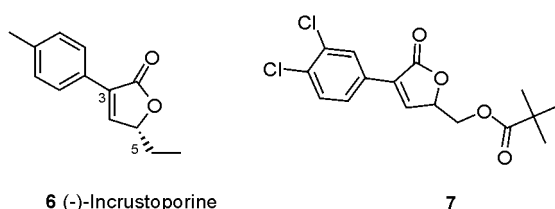


图 2 羧酸酯类抑制剂

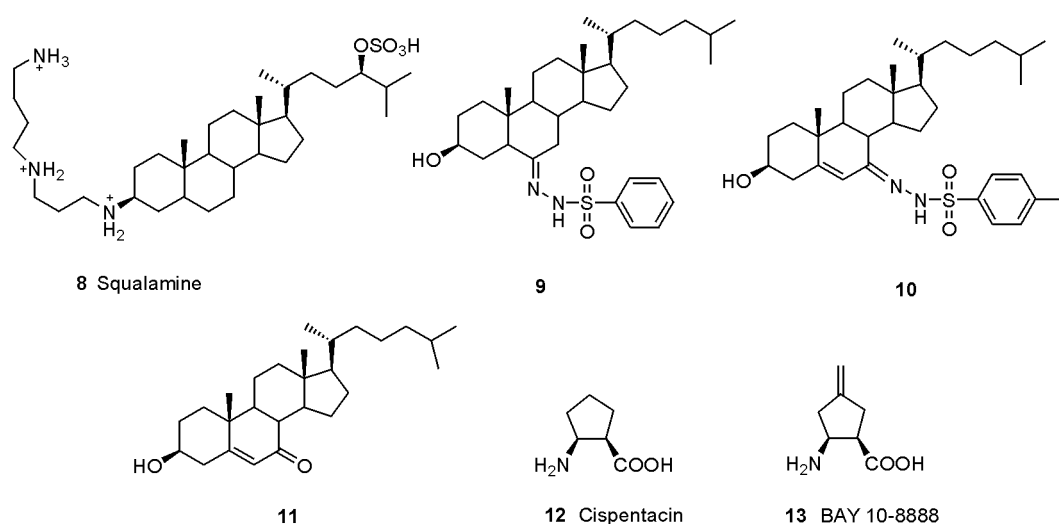


图 3 化合物 8~13 的结构式

唑类抗真菌药物的靶酶 CYP51 天然底物是 24 (28)-亚甲基-24, 25-二氢羊毛甾醇, 因此拟底物的结构类似物能够竞争性抑制 CYP51, 从而产生抗真菌活性。Bunce 等^[8]以胆甾烷为基本骨架, 合成了系列氧化衍生物。进一步研究发现, 3, 7 位酮基或羟基是重要的药效基团, 化合物 11 (图 3) 的活性最强, 它对白色念珠菌 IC_{50} 值为 $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 该化合物对两性霉素 B 和咪康唑耐药的白色念珠菌菌株同样有效, 其 IC_{50} 值同样为 $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

1.4 氨基酸类 Mittendorf 等^[9]以具有抗真菌活性的天然 β -氨基酸 cispentacin (12) (图 3) 为先导化合物进行结构修饰, 合成了系列 β -氨基酸类化合物。其中抗真菌活性最好的是化合物 BAY 10-8888 (13) (图 3), 它对白色念珠菌的 IC_{50} 值为 $0.13 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。构效关系研究表明, 氨基和羧基是产生抗真菌活性的必需基团, 而且其 (1R, 2S) 构型对抗真菌活性至关重要, 将双键位置移动, 在双键上引入取代基和改变环的大小都会引起抗真菌活性的丧失。进一步的研究证实, 化合物 BAY 10-8888 在大鼠和小鼠系统性念珠菌感染模型中显示了很好的体内抗真菌活性, 而且耐药菌株感染模型同样有效。化合物 BAY 10-8888 同样显示了很好的安全性和优良的药代动力学性质, 它在大鼠、小鼠和犬中的口服生物利用度将近 100%, 在人体内的半衰期为 7 h。目前, BAY 10-8888 正在进行 II 期临床试验, 有望开发成为新结构类型的抗真菌新药。

2 来源于化学合成的抗真菌先导化合物

2.1 杂环类 Karabun 等^[10]以 3-甲基苯并咪唑-2-酮为基本骨架, 合成了系列类似物 14 (图 4)。

构效关系研究表明骨架中引入胍基抗真菌活性比同类化合物提高 2~4 倍, 骨架中引入咪唑或者三唑抗真菌活性提高不明显, 如果同时引入胍基和氮唑没有单独引入胍基活性高。该类化合物对白色念珠菌、光滑念珠菌的 MIC 值范围分别为 $5 \sim 25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $5 \sim 12.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 对照药酮康唑对这两种真菌的 MIC 值均为 $12.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

Na 等^[11]合成了一类一卤代苄基-3-咪唑基甲基吡啶衍生物。在这些化合物中, 有 7 个化合物对白色念珠菌的 MIC 值在 $1 \sim 6 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 化合物 15 (图 4) 对白色念珠菌活性最强, MIC 值为 $(1.0 \pm 0.2) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 但低于对照药两性霉素 B 和氟康唑。化合物对烟曲霉的活性普遍不如白色念珠菌, 其 MIC 值一般均大于 $20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 化合物 16 (图 4) 对烟曲霉的活性最强, MIC 值为 $(8 \pm 1) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

Holla 等^[12]合成了一系列三唑并噻嗪 (triazolothiadiazine) 类化合物 17 (图 4), 其中部分化合物对白色念珠菌显示了一定程度的抗真菌活性, 多数化合物的 MIC 值为 $6.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 对照药两性霉素 B 的 MIC 值为 $1.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

Luo 等^[13]合成了系列 1, 2, 4-三氮唑并 [1, 5-a] 吡啶类衍生物 18 (图 4), 体外抗真菌活性测试表明, 该类化合物对白色念珠菌有一定的抑菌活性, 多数化合物的 MIC 范围在 $32 \sim 64 \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 对照药氟康唑和两性霉素 B 的 MIC 值分别为 $64 \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $4 \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

Kumar 等^[14]合成了一类取代异噻唑化合物 19 (图 4)。构效关系研究表明, 当 R_1 位置引入 F, R_2

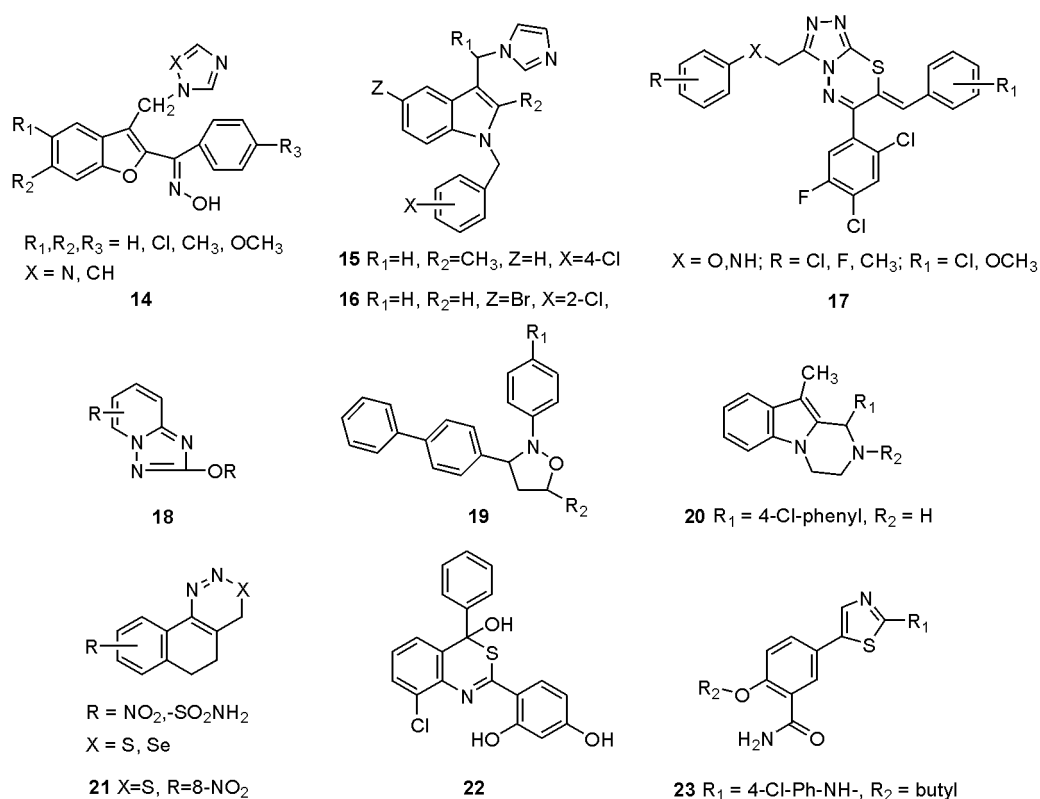


图 4 化学合成的杂环类抑制剂

为苯基或羟甲基 (-CH₂OH) 时, 会引起抗真菌活性的增强。这些化合物对黄曲霉菌的 MIC 值为 2.5 mmol·L⁻¹, 优于对照药制菌霉素 (MIC = 3 mmol·L⁻¹)。

吡嗪 [1, 2-a] 吡啶类化合物具有广泛的生物学活性, Tiwari 等^[15]首次对该类化合物进行了抗真菌活性研究。在所合成的系列 10-甲基-1, 2, 3, 4-吡嗪 [1, 2-a] 吡啶化合物中, R₁ 位置引入取代基时的活性优于 R₂ 引入取代基。当 R₁ 为取代苯基时, 苯环对位卤素取代活性较强。该类化合物的显著特点是对各种霉菌活性较强, 化合物 20 (图 4) 活性最优, 它对白色念珠菌、烟曲霉菌和黑曲霉菌的 MIC 值均为 15.62 μg·mL⁻¹, 对黄曲霉菌的 MIC 值为 31.25 μg·mL⁻¹, 活性略低于两性霉素 B。此外, 体外毒性试验表明, 该化合物的毒性低于两性霉素 B。

Jililian 等^[16]合成了一类二氢萘并噻(硒)二唑化合物, 所合成化合物对白色念珠菌的 MIC 值均为 12.5 μg·mL⁻¹, 尤其化合物 21 (X = S, R = 8-NO₂) (图 4) 对新型隐球菌的 MIC 为 0.53 μg·mL⁻¹, 与对照药氟康唑相当。初步的构效关系研究表明, 杂环骨架上引入供电子基团无活性, 引入吸电子基团如硝基和磺酰基对抗真菌活性有利。

Matysiak 等^[17]合成了 2-(2, 4-二羟基苯基)-4H-3,1-苯并噻唑类化合物, 并研究了该类化合物的抗真菌活性。研究表明, 该类化合物对皮肤癣菌比较敏感, 其 MIC 值范围为 0.49 ~ 7.8 μg·mL⁻¹, 对酵母菌的 MIC 值大于 3.9 μg·mL⁻¹, 对霉菌的 MIC 值大于 7.8 μg·mL⁻¹。2, 4-二羟基苯基是药效必需基团, 化合物 22 (图 4) 的活性最强, 它的体外抗真菌活性与制菌霉素相当。

Narayana 等^[18]合成一类苯甲酰胺取代的噻唑化合物, 该类化合物对白色念珠菌、烟曲霉菌和红色毛癣菌等致病真菌显示了中等以上的活性。其中化合物 23 (图 4) 活性最强, 它在 10 μg·mL⁻¹ 浓度下对多种真菌的抑菌圈直径在 15 ~ 20 mm。

罗丹宁 (rhodanine) 衍生物具有广泛的生理活性, Sortino 等^[19]合成了一类具有抗真菌活性的亚芳基取代罗丹宁类似物。该类化合物对白色念珠菌、新型隐球菌和部分皮肤癣菌显示了中等的抗真菌活性。化合物 24 和 25 (图 5) 具有最强的活性, 它们对多数致病真菌的 MIC 值在 3.9 ~ 15.6 μg·mL⁻¹, 而且对临床耐药菌株也具有一定的活性。

目前有较多关于 1, 2-二氮杂萘 (cinno-line) 类化合物具有抗真菌活性的报道, Ryu 等^[20]合成了一类 6-羟基-1, 2-二氮杂萘类衍生物。构效关系研究表

明,6位 OH是活性必需基团,而硫醚苯环上取代基对抗真菌活性影响不显著。该类化合物对白色念珠菌和热带念珠菌活性比较弱,而对克鲁斯氏念珠菌、新型隐球菌和黑曲霉菌具有较好的活性。化合物26和27(图5)抗真菌活性最强,它们对克鲁斯氏念珠菌、新型隐球菌和黑曲霉菌的MIC值分别为3.6~6.3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 1.6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和12.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,活性强于对照药5-氟胞嘧啶(MIC值分别为6.3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 12.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和12.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。

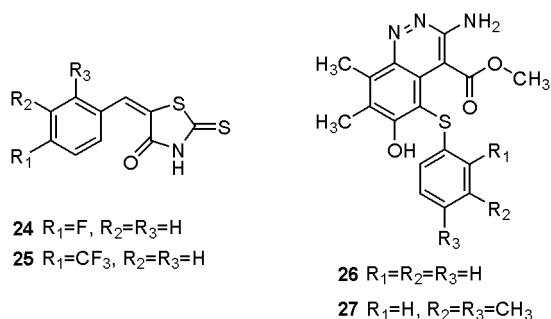


图5 化合物24~27的结构式

2.2 醌类 萘醌类化合物具有广泛的生物学活性。1,4-萘醌是活性内源性物质,在生物体内起传递电子的作用,其衍生物具有抗真菌活性。Tandon等^[21]发现在1,4-萘醌2或3位侧链中或环上引入N和S等杂原子,化合物具有一定的抗真菌活性。化合物28(图6)的活性最强,它对白色念珠菌、新型隐球菌、红色毛癣菌和烟曲霉菌的MIC值均为12.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,优于对照药咪康唑。

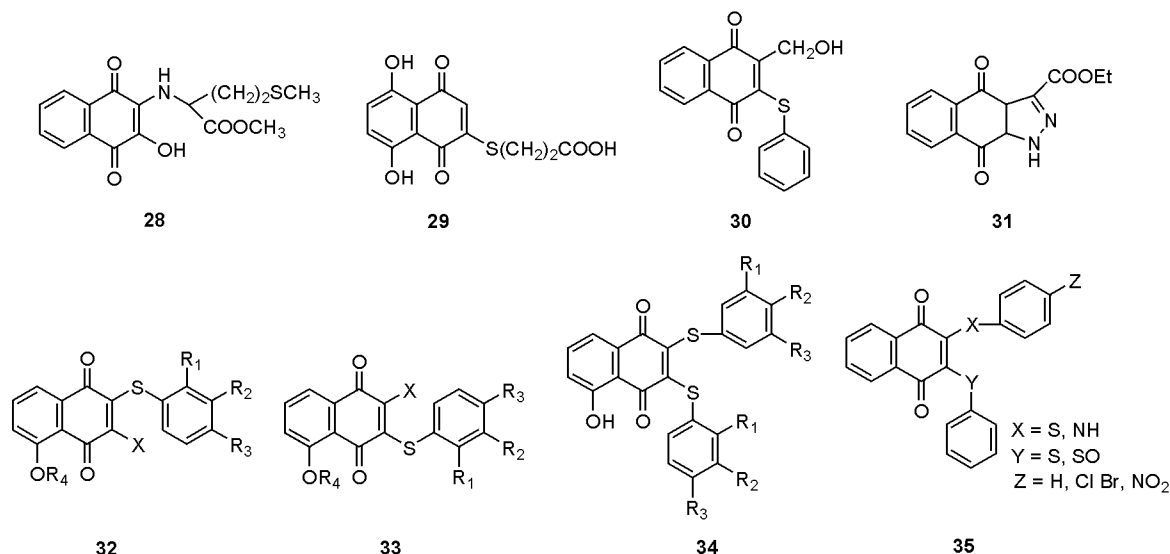


图6 醌类抑制剂

将含氧侧链用含硫侧链替代后,抗真菌活性会增强。例如,Tandon等^[22]合成了系列含硫侧链的1,4-萘醌类化合物,发现多个化合物具有比较强的抗真菌活性。其中,化合物29(图6)对白色念珠菌和新型隐球菌的MIC值分别为3.125 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和1.56 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,活性强于咪康唑和制菌霉素。化合物30(图6)对烟曲霉菌的MIC值<0.78 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,活性优于咪康唑。此外,在1,4-萘醌骨架上引入咪唑环后,抗真菌活性增强^[23]。例如化合物31(图6)对白色念珠菌和新型隐球菌的MIC值均为6.25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,活性比制菌霉素和咪康唑强,但低于氟康唑和两性霉素。

Ryu等^[24]合成了系列5-羟基或5-甲氧基-1,4-萘醌衍生物32~34(图6)。研究表明,含硫芳香基团对抗真菌活性重要,而芳环上取代基对活性影响不大。这些化合物对白色念珠菌和热带念珠菌活性较好,多个化合物的MIC范围在0.5~8.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,其活性略低于对照药两性霉素B。

Errante等^[25]合成了2位和3位芳香硫基、芳香氨基和苯亚磺酰基取代的萘醌类化合物35(图6)。该类化合物对白色念珠菌的活性不如两性霉素B,但多数化合物对热带念珠菌和黑曲霉菌(*Aspergillus niger*)的MIC值均小于0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,其优于两性霉素B。

4,7-二氧代苯并噻唑类化合物UHDBT(36)(图7)是酵母和细菌线粒体细胞色素复合物的抑制剂,它能够阻断酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)中线粒体电子传递。Ryu等^[26]对其进行了结构优化,首

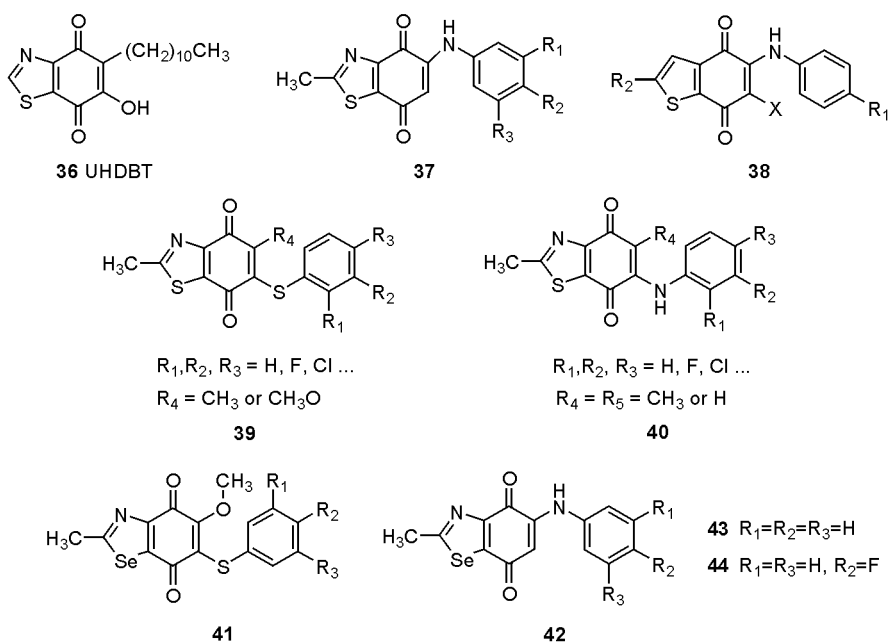


图 7 二氧代苯并噻唑类化合物

先将烷基侧链用取代苯胺侧链替代 (37) (图 7), 抗真菌活性得到提高。然后, 将噻唑环用噻吩环替代得到系列化合物 38 (图 7), 当 4, 7-二氧代苯并噻吩环上 R_2 为 CO_2CH_3 , X 为 Cl 时, 化合物具有最强的抗真菌活性, 这些化合物对白色念珠菌的 MIC 值范围为 $0.8 \sim 12.5 \mu g \cdot mL^{-1}$, 多数化合物强于对照药 5-氟胞嘧啶 ($MIC = 6.3 \mu g \cdot mL^{-1}$)。

在此基础上, Ryu 等^[27]又采用生物电子等排原理合成了 6-芳香巯基取代和 6-芳香氨基取代的 4, 7-二氧代苯并噻唑类化合物 39 和 40 (图 7), 发现后者对念珠菌和黑曲霉菌显示了很好的抑制活性。其中多数化合物对热带念珠菌的 MIC 范围为 $1.6 \sim 3.2 \mu g \cdot mL^{-1}$, 活性强于对照药酮康唑 ($MIC = 6.3 \mu g \cdot mL^{-1}$)。值得注意的是, 其中有数个化合物对所有测试菌株的活性都要强于酮康唑。

Ryu 等^[28]又进一步将噻唑环中的 S 用其生物电子等排体 Se 代替, 合成了系列化合物 41 和 42 (图 7)。这些化合物普遍显示了比较强的体外抗真菌活性, 含氮侧链取代化合物的活性优于含硫侧链取代的化合物。其中化合物 43 和 44 (图 7) 在 $12.5 \mu g \cdot mL^{-1}$ 浓度时, 对白色念珠菌和热带念珠菌等 5 种受试真菌均能达到完全抑制, 体外活性均强于对照药 5-氟胞嘧啶。

2.3 胍类 胍类化合物具有广泛的生理活性, Braunerova 等^[29]合成了一类具有抗真菌作用的芳香胍类化合物。其中有部分化合物显示了较强的体外

抗真菌活性, 它们对白色念珠菌等 8 种常见致病真菌的 MIC 值范围在 $3.91 \sim 62.5 \mu g \cdot mL^{-1}$ 之间。化合物 45 和 46 (图 8) 具有最强的活性, 它们对烟曲霉菌的活性与酮康唑相当。构效关系研究表明, 化合物苯环上取代基的亲脂性基团对抗真菌活性非常重要, 最佳的脂肪链长度在 6 ~ 13 个碳原子之间。苯环对位的脂肪侧链被芳香基团取代活性下降, 苯环上取代基中 S 被 O 取代, 活性大大下降。

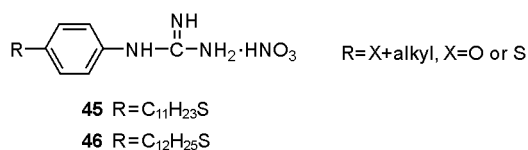


图 8 胍类化合物

2.4 金属配合物 金属配合物是一类比较新的抗真菌先导化合物, 它们有望能够克服现有经典抗真菌药物在耐药性和毒副作用等方面的缺陷, 因此很有可能发展成为新一代的抗真菌药物。近年来对该类化合物的研究报道逐渐增多, 但如何提高抗真菌活性是制约该类化合物研究的主要障碍。

Menezes 等^[30]报道了一类吡咯烷基二硫代氨基甲酸酯与 Sn(IV) 的配合物, 其中化合物 $[Sn\{S_2CN(CH_2)_4\}_2Cl_2]$ (47) 和 $[Sn\{S_2CN(CH_2)_4\}_2n-Bu_2]$ (48) (图 9) 具有较好的抗真菌活性, 它们在 $25 \mu mol \cdot L^{-1}$ 浓度下对白色念珠菌的抑菌圈直径为

(11 ± 1) mm, 略低于对照药制菌霉素 (14 mm)。

Sonmez等^[31]报道了 Cu(II)、Co(II)、Cd(II)、Ni(II)和 Zn(II)与 5-苯甲酰基-4-羟基-2-甲基-6-苯基-2H-吡嗪-3-酮(LH)的配合物 49(图 9)。体外抗真菌活性测试结果表明, LH与金属形成配合物后抗真菌活性有了较大幅度的提高, 这些配合物对白色念珠菌和热带念珠菌具有较好的抑制作用, 其中 Cd(II)和 Ni(II)配合物的活性优于其他配合物, 它们对白色念珠菌的 MIC值为 5 μg·mL⁻¹, 与对照药氟康唑相当。

Arjmand等^[32]报道了一类 Cu(II)与苯并咪唑类化合物的配合物, 其中化合物 50(图 9)对黑曲霉菌具有较好的抑制活性, 它在 17 μmol·L⁻¹浓度时的抑真菌圈直径为 19 mm。

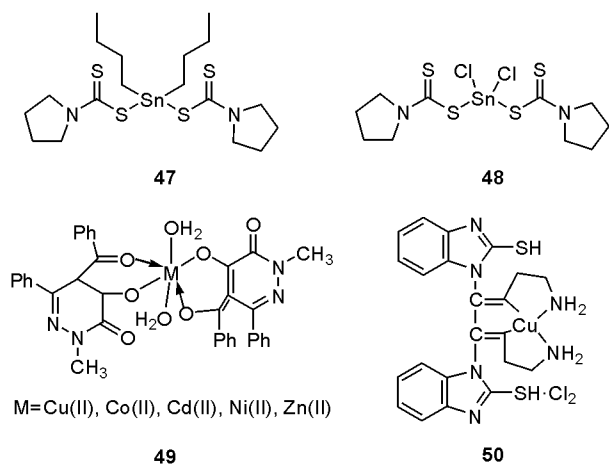


图 9 金属配合物

2.5 苯并吡喃类 本课题组在前期同源模建氮唑类抗真菌药物作用靶酶——羊毛甾醇 14 α -去甲基化酶(CYP51)三维结构的基础上, 基于酶活性位点进行新型抑制剂先导物的合理设计, 得到了先导化合物 51~54(图 10), 它们对测试的 8 种人类致病真菌都有抑菌效果。经进一步抑酶活性试验证实, 这 4 个先导化合物为 CYP51 抑制剂, 而且与氟康唑是竞争性抑制关系。其中化合物 54 抑酶活性最强, 其 IC₅₀ 值为 35.21 μmol·L⁻¹。设计的新型抗真菌化合物只与真菌羊毛甾醇 14 α -去甲基化酶活性位点残基通过非共价键可逆结合, 避开了氮唑类药物由于与蛋白质血红素辅基结合而造成的在真菌和人的靶酶之间缺乏选择性问题, 它有可能发展成为专一性作用于致病真菌而对人体无明显毒性的新一代抗真菌药物^[33]。

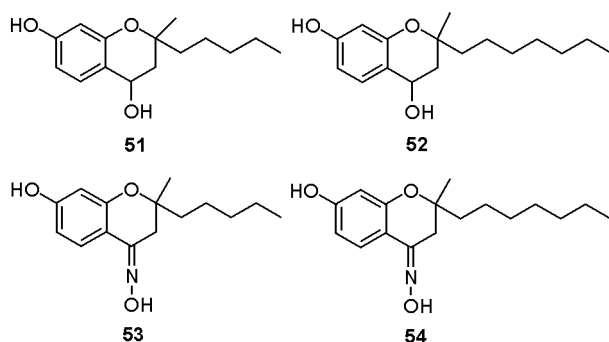


图 10 苯并吡喃类化合物

3 结语

本文综述了近年来新报道的抗真菌先导化合物, 它们具有丰富多样的结构类型, 部分化合物已经显示了很好的抗真菌活性, 它们代表着未来新型抗真菌药物的发展方向。在未来的研究中, 如何来合理优化这些先导化合物并从中发现抗真菌新药是需要重点解决的问题。目前的研究手段还主要集中于简单的化学修饰, 合成并筛选大量的结构类似物, 这样不可避免会带来效率低下等问题。作者认为, 提高研究效率的关键在于两个方面: 首先, 要阐明这些先导化合物的作用机制, 了解它们的作用靶点, 这样才有可能进行相应的合理的药物设计; 其次, 如果将计算机辅助药物设计、组合合成和高通量筛选等药物设计新技术应用于抗真菌先导化合物的发现与优化, 将会在短时间内带来突破。

References

- [1] Chen A, Sobel JD. Emerging azole antifungals [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2005, 10: 21 - 33.
- [2] Gibbs WJ, Drew RH, Perfect JR. Liposomal amphotericin B: clinical experience and perspectives [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2005, 3: 167 - 181.
- [3] Georgopadakou 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.
- [4] Usuki Y, Mitomo K, Adachi N, et al. Semi-synthesis and biological evaluation of analogues of UK-2A, a novel antifungal antibiotic from *Streptomyces* sp. 517-02 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 2011 - 2014.
- [5] Park KD, Lee JH, Kim SH, et al. Synthesis of 13-(substituted benzyl) berberine and berberrubine derivatives as antifungal agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 3913 - 3916.
- [6] Pour M, Spulak M, Balsanek V, et al. Synthesis and structure-antifungal activity relationships of 3-aryl-5-alkyl-2,5-dihydrofuran-2-ones and their carbamates: further

- refinement of tentative pharmacophore group [J]. Bioorg Med Chem, 2003, 11: 2843 - 2866.
- [7] Loncle C, Brunel JM, Vidal N, et al. Synthesis and antifungal activity of cholesterol-hydrazone derivatives [J]. Eur J Med Chem, 2004, 39: 1067 - 1071.
- [8] Brunel JM, Loncle C, Vidal N, et al. Synthesis and antifungal activity of oxygenated cholesterol derivatives [J]. Steroids, 2005, 70: 907 - 912.
- [9] Mittendorf J, Kunisch F, Matzke M, et al. Novel antifungal, beta-amino acids: synthesis and activity against *Candida albicans* [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2003, 13: 433 - 436.
- [10] Gundogdu-Karaburun N, Benkli K, Tunali Y, et al. Synthesis and antifungal activities of some aryl [3-(imidazol-1-yl/triazol-1-ylmethyl) benzofuran-2-yl] ketoximes [J]. Eur J Med Chem, 2006, 41: 651 - 656.
- [11] Na YM, Le Borgne M, Pagniez F, et al. Synthesis and antifungal activity of new 1-halogenobenzyl-3-imidazolylmethylindole derivatives [J]. Eur J Med Chem, 2003, 38: 75 - 87.
- [12] Shivarama HB, Sooryanarayana RB, Sarojini BK, et al. Synthesis and studies on some new fluorine containing triazolothiadiazines as possible antibacterial, antifungal and anticancer agents [J]. Eur J Med Chem, 2006, 41: 657 - 663.
- [13] Luo Y, Hu Y. Synthesis and antifungal activity of 2-aryl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyridine derivatives [J]. Arch Pharm (Weinheim), 2006, 339: 262 - 266.
- [14] Ravi Kumar KR, Mallesha H, Basappa RKS, et al. Synthesis of novel isoxazolidine derivatives and studies for their antifungal properties [J]. Eur J Med Chem, 2003, 38: 613 - 619.
- [15] Tiwari RK, Vema AK, Chhillar AK, et al. Synthesis and antifungal activity of substituted-10-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-a]indoles [J]. Bioorg Med Chem, 2006, 14: 2747 - 2752.
- [16] Jalilian AR, Sattari S, Bineshmarvasti M, et al. Synthesis and *in vitro* antifungal and cytotoxicity evaluation of substituted 4,5-dihydro-naphtho[1,2-d][1,2,3]thia (or seleno) diazoles [J]. Famaco, 2003, 58: 63 - 68.
- [17] Matysiak J. Synthesis, antiproliferative and antifungal activities of some 2-(2,4-dihydroxyphenyl)-4H-3,1-benzothiazines [J]. Bioorg Med Chem, 2006, 14: 2613 - 2619.
- [18] Narayana B, Vijaya RKK, Ashalatha BV, et al. Synthesis of some new 5-(2-substituted-1,3-thiazol-5-yl)-2-hydroxy benzamides and their 2-alkoxy derivatives as possible antifungal agents [J]. Eur J Med Chem, 2004, 39: 867 - 872.
- [19] Sortino M, Delgado P, Juárez S, et al. Synthesis and antifungal activity of (Z)-5-arylidene rhodanines [J]. Bioorg Med Chem, 2007, 15: 484 - 494.
- [20] Ryu CK, Lee JY. Synthesis and antifungal activity of 6-hydroxycinnolines [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16: 1850 - 1853.
- [21] Tandon VK, Yadav DB, Singh RV, et al. Synthesis and biological evaluation of novel (L)-alpha-amino acid methyl ester, heteroalkyl, and aryl substituted 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and antibacterial agents [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2005, 15: 5324 - 5328.
- [22] Tandon VK, Chhor RB, Singh RV, et al. Synthesis and evaluation of novel 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and anticancer agents [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14: 1079 - 1083.
- [23] Tandon VK, Yadav DB, Chaturvedi AK, et al. Synthesis of (1,4)-naphthoquinone-[3,2-c]-1H-pyrazoles and their (1,4)-naphthohydroquinone derivatives as antifungal, antibacterial, and anticancer agents [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2005, 15: 3288 - 3291.
- [24] Ryu CK, Shim JY, Chae MJ, et al. Synthesis and antifungal activity of 2/3-arylthio- and 2,3-bis(arylthio)-5-hydroxy-/5-methoxy-1,4-naphthoquinones [J]. Eur J Med Chem, 2005, 40: 438 - 444.
- [25] Errante G, La Motta G, Lagana C, et al. Synthesis and evaluation of antifungal activity of naphthoquinone derivatives [J]. Eur J Med Chem, 2006, 41: 773 - 778.
- [26] Ryu CK, Lee SK, Han JY, et al. Synthesis and antifungal activity of 5-arylamino-4,7-dioxobenzothienophenes [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2005, 15: 2617 - 2620.
- [27] Ryu CK, Choi KU, Shim JY, et al. Synthesis and antifungal activity of 6-arylthio-/6-arylamino-4,7-dioxobenzothiazoles [J]. Bioorg Med Chem, 2003, 11: 4003 - 4008.
- [28] Ryu CK, Han JY, Jung OJ, et al. Synthesis and antifungal activity of noble 5-arylamino- and 6-arylthio-4,7-dioxobenzoselenazoles [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2005, 15: 679 - 682.
- [29] Brauneirova G, Buchta V, Silva L, et al. Synthesis and *in vitro* antifungal activity of 4-substituted phenylguanidinium salts [J]. Famaco, 2004, 59: 443 - 450.
- [30] Menezes DC, Vieira FT, de Lima GM, et al. Tin(IV) complexes of pyrrolidinedithiocarbamate: synthesis, characterisation and antifungal activity [J]. Eur J Med Chem, 2005, 40: 1277 - 1282.
- [31] Sonmez M, Berber I, Akbas E. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some new pyridazinone metal complexes [J]. Eur J Med Chem, 2006, 41: 101 - 105.
- [32] Arjmand F, Mohani B, Ahmad S. Synthesis, antibacterial, antifungal activity and interaction of CT-DNA with a new benzimidazole derived Cu(II) complex [J]. Eur J Med Chem, 2005, 40: 1103 - 1110.
- [33] Ji H, Zhang W, Zhang M, et al. Structure-based de novo design, synthesis, and biological evaluation of non-azole inhibitors specific for lanosterol 14alpha-demethylase of fungi [J]. J Med Chem, 2003, 46: 474 - 485.