

## · 综述 ·

## 氟康唑类似物的研究进展

许克寒, 黄 蕾, 吴俊琪, 戚 麟, 金永生, 俞世冲 (第二军医大学药学院有机化学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 氟康唑是第三代三唑类抗真菌药物, 具有水溶性好、广谱和低毒等优点, 是临床上治疗真菌感染的首选药物。随着氟康唑耐药菌株的不断出现, 研制新型氟康唑类似物成为重要的科研课题。通过对氟康唑结构的修饰, 获得新型氟康唑类似物, 为进一步的新药合成研究提供线索。

**[关键词]** 氟康唑; 抗真菌药; 结构修饰; 合成

**[中图分类号]** R916; R978.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2016)02-0110-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.02.004

## Research progress of fluconazole derivatives

XU Kehan, HUANG Lei, WU Junqi, QI Lin, JIN Yongsheng, YU Shichong (Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** Fluconazole, the third generation of triazole-antifungal drug, becomes the first choice in the treatment of fungal infection due to its broad antifungal spectrum, good water solubility and low toxicity. With an increasingly drug-resistant strain, developing new fluconazole derivatives is becoming an attractive topic. This review mainly indicates that people can get new fluconazole derivatives used by clinic through structural modification of fluconazole, which will give clues for advanced re-search.

**[Key words]** fluconazole; antifungal agents; structural modification; synthesis

氟康唑是 WHO 推荐的三唑类抗真菌药物。它通过竞争性地抑制细胞色素 P450-14 $\alpha$  (CYP51) 羊毛甾醇去甲基化酶, 从而抑制麦角甾醇的生物合成, 后者是真菌细胞膜的重要组成部分。然而, 随着氟康唑耐药菌株不断出现, 临床上迫切需要新型氟康唑类似物。纵观氟康唑的最新研究进展, 可以总结为以下 3 个方面: ①研发氟康唑前药; ②改造氟康唑侧链; ③开发具有新骨架的氟康唑类似物。

## 1 氟康唑的前药研究

近年来, 广大科研工作者在氟康唑的前药研究方面取得了重大进展。开发氟康唑的前药可以改善药物在体内的动力学性质, 降低药物的毒副作用, 提高药物的水溶性和靶向性, 提高生物利用度, 延长作用时间。

福司氟康唑是针对白念珠菌和隐球菌感染的酯前体药物, 于 2003 年上市, 其广谱性优于氟康唑, 对真菌感染实验模型的治疗效果与氟康唑类似<sup>[1]</sup>。

将结合烷基、芳基或糖基的磷酸酯衍生物与氟康唑合成各类酯前体化合物, 结合烷基的酯前体化合物 **1b**~**1f** (图 1) 其活性优于结合芳香基和糖基的化合物。化合物 **1b** 和 **1c** 表现出良好的对黑曲霉菌 ATCC16404 的抑制作用, MIC<sub>80</sub> 值分别为 190 和 120  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 远低于氟康唑 (MIC<sub>80</sub> > 580  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )。羧酸酯衍生物在 SDB 中对白念珠菌 ATCC14053 也表现出很好的抑制作用。酯类化合物 **2a** (图 2) (MIC<sub>80</sub> = 111  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 的抑菌作用优于氟康唑 (MIC<sub>80</sub> > 4 444  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 40 倍以上。值得注意的是, 这些化合物具有良好的脂溶性和表皮渗透性, 提高了其生物利用度, 延长了作用时间。

光动力灭活 (PDI) 就是用光、光敏剂和氧对真菌细胞产生细胞毒素反应, 从而成为潜在的抗真菌感染治疗手段。在 PDI 中, 激发态的光敏剂可以通过环境自由地与周围的分子交换电子或氢, 从而产生自由基; 还可以直接传递能量给氧气, 进而加速活性单线态氧分子的形成。卟啉环含有环糊精的空腔, 与本体溶液是分离的, 有效地防止了化合物自身

**[基金项目]** 第二军医大学药学院药学实验中心孵化基地重点课题; 本科学员创新实践能力孵化基地项目 (2015YJ06)

**[作者简介]** 许克寒, 本科生. Tel: 15721570397; E-mail: 609737690@qq.com

**[通讯作者]** 俞世冲, 副教授. 研究方向: 抗真菌药物研究. E-mail: yusce1008@163.com

的聚集。

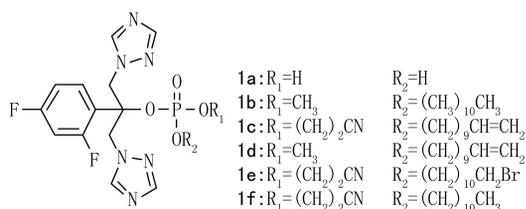


图1 氟康唑的磷酸酯前体化合物

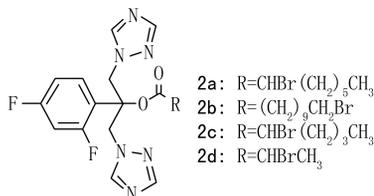


图2 氟康唑的烷基酯前体化合物

同时,咪唑环可以通过疏水力和氢键与宿主化合物结合。所以,利用咪唑环作为抗真菌药物的载体,可以增强药物与真菌细胞的作用,有效提高其抗真菌活性。其次,化合物整体的光动力灭活作用可以有效地杀灭真菌细胞。循着以上思路,研究者合成出了氟康唑的咪唑酯化物,显示出独特的抗真菌作用<sup>[2]</sup>。文献[3,4]表明,将三唑环转化为三唑鎓,可以拓宽抗菌谱,提高潜在抗真菌效能。带阳性电荷的三唑鎓基团可以提高化合物的水溶性和通透性,进而增强抗真菌活性<sup>[5]</sup>。用卤化物季铵化2个三唑环的氟康唑鎓化物,表现出广谱、高效的抑菌作用。在体外实验中,对白念珠菌和烟曲霉的MIC<sub>80</sub>在0.5~64 μg/ml之间。其中,羧乙酰胺基(3a)、正辛烷基(3b)和2,4-二氯苄基(3c)化的氟康唑鎓化物(图3),它们对白念珠菌和烟曲霉的抑制作用优于氟康唑<sup>[6]</sup>。

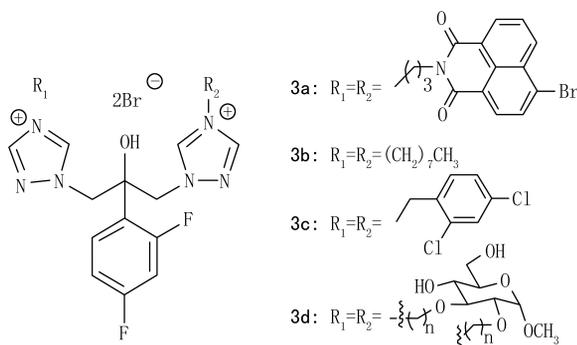


图3 氟康唑鎓化物

天然的葡萄糖分子可以通过烷基间隔区引入氟康唑,从而产生一系列具有高生物活性和水溶性的

氟康唑鎓化物。相比氟康唑,化合物3d具有更强的抗真菌活性和更好的水溶性。

## 2 氟康唑的侧链改造

研究表明,氟康唑的三唑环,2,4-二氟苯基,和叔醇结构是发挥抗真菌活性的重要结构片段,其侧链通过范德华力、氢键可以增强药物和靶酶的作用能力,提高抗真菌活性<sup>[7]</sup>。因此,氟康唑侧链的结构改造备受关注。

研究发现,侧链中含有N-烷基的氟康唑类似物显示出良好的抗真菌活性<sup>[8,9]</sup>。甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基和丁基等短链的N-烷基氟康唑衍生物,可以通过非共价键有效结合靶酶,增强化合物的抗真菌活性。N-苯基侧链通过苯环与靶酶的氨基酸残基发生强烈的相互作用,从而增强抗真菌活性。化合物4a对多种皮肤癣菌表现出优良的活性,如紫色毛癣菌、犬小孢子菌、石膏样毛癣菌和絮状表皮癣菌,其MIC<sub>80</sub>值<0.0625 μg/ml<sup>[7]</sup>。对化合物4a的进一步药理学和毒理学研究正在进行中<sup>[10]</sup>。化合物5o对白念珠菌Y0109的抑制作用明显优于氟康唑<sup>[11]</sup>。化合物6,7,8对白念珠菌、近平滑念珠菌等的抑制作用均优于氟康唑<sup>[12,13]</sup>,化合物4~8见图4。

此外,苯环上的吸电子基团如氰基、硝基、三氟甲基等,通过氢键与氨基酸Ser378和靶酶CYP51的His377连接,都有助于提高其抗真菌活性。化合物9b在R位引入氰基,表现出良好的抗白念珠菌CA98001的活性,其MIC<sub>80</sub>=0.00037 μg/ml,远低于氟康唑(MIC<sub>80</sub>=0.19 μg/ml)<sup>[14]</sup>。但是,当苯环被吡啶或哌啶环取代时<sup>[15]</sup>,化合物的抗真菌活性变弱,这表明苯环为必需基团(图4)。

目前,哌嗪基在多种高效的上市药物中作为药物支架,改善药物的理化性质和药物动力学功能<sup>[16-18]</sup>。文献[19-21]表明,引入哌嗪基将会产生很好的抗真菌活性。几乎所有的带有4-(4-取代苯基)哌嗪基的1,2,4-三氮唑衍生物对白念珠菌的活性均强于氟康唑。值得注意的是,化合物9a~9c对白念珠菌的MIC<sub>80</sub>值是伏立康唑的1/16,化合物9b和9d对新型隐球菌的体外抗真菌活性与伏立康唑(MIC<sub>80</sub>=0.0156 μg/ml)类似<sup>[22]</sup>。因此,这种类型的氟康唑类似物值得深入研究(图4)。

氟康唑的侧链为芳香三唑酮的化合物10a,10b(图5),表现出对白念珠菌和近平滑念珠菌的优良活性。在体外实验中,化合物10a对白念珠菌SC5314、Y0109和近平滑念珠菌的抑制作用

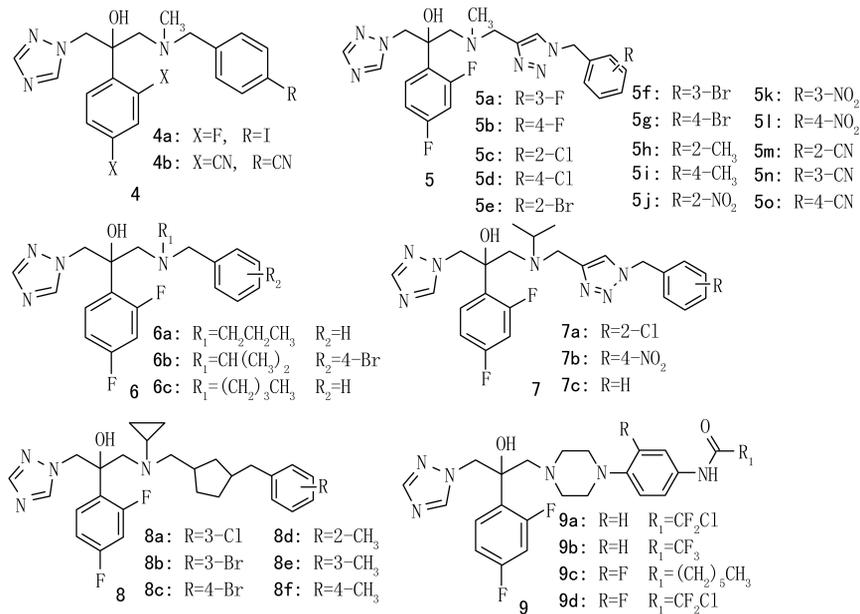


图4 氟康唑的不同侧链取代化合物

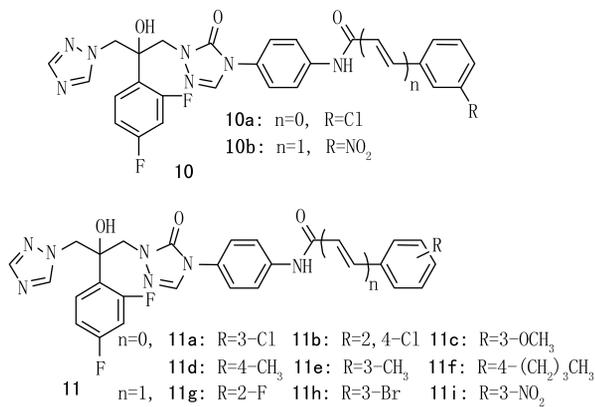


图5 芳香三唑酮取代的氟康唑类似物

(MIC<sub>80</sub> = 0.000 24 μg/ml) 优于氟康唑 (MIC<sub>80</sub> = 0.25 μg/ml)、伊曲康唑 (MIC<sub>80</sub> = 0.062 5 μg/ml) 和两性霉素 B (MIC<sub>80</sub> = 0.25 μg/ml)。化合物 10b 对白念珠菌 SC5314、Y0109 和近平滑念珠菌抗真菌活性良好, MIC<sub>80</sub> 值分别为 0.000 24、0.000 24 和 0.003 9 μg/ml<sup>[23]</sup>。化合物 11a 和 11i (图 5) 对白念珠菌 SC 5314 和 Y 0109 的 MIC<sub>80</sub> 值是氟康唑的 1/1040<sup>[23]</sup>。

文献[24, 25]表明, 将 1, 2, 3-三唑环引入目标分子中可以通过形成氢键和范德华力提高其溶解性、药效和药物动力, 从而增强其生物活性和特异性。1, 2, 3-三唑环取代 1, 2, 4-三唑环形成的氟康唑衍生物具有更高的抗真菌活性。化合物 12a~12d (图 6) 及其类似物能够有效地抑制白念珠菌 SC5314、Y0109 和念珠菌 kefyf 的生长。它们大多

对白念珠菌 SC5314 和 Y0109 的抑制作用优于氟康唑和伏立康唑。化合物 12a 对念珠菌 kefyf 的抑制作用比氟康唑强 256 倍<sup>[26]</sup>。化合物 12a 和 12c 对白念珠菌 Y0109 的 MIC<sub>80</sub> 值是氟康唑的 1/128, 化合物 12d 对白念珠菌 SC5314 的抗真菌活性优于氟康唑。但是, 它们对烟曲霉菌的抑制作用较差<sup>[12]</sup>。

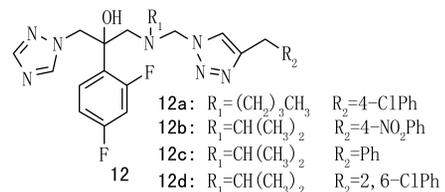


图6 含有 1,2,3-三唑环侧链的氟康唑类似物

### 3 新结构骨架的氟康唑类似物

最近, 化合物 13a (图 7) 及其一系列盐酸盐和硝酸盐化合物的制备引起广泛关注<sup>[27, 28]</sup>。该化合物的特点包括: ①叔氨基取代氟康唑的叔醇, 可以轻易地形成氢键, 还可以接受质子产生季铵盐, 提高化合物的水溶性, 并协调金属离子, 提高亲和力和选择性。②各种卤代苄基取代 2, 4-二氟苄基。卤代苄基的引入可以改变药理特性, 具有良好的水溶性, 增强药物转运速率和吸收率。③氟康唑分子的叔醇结构和三唑环用乙烯链替代亚甲基, 可以增加分子的灵活性, 提高其与目标微生物的结合能力。抗真菌评价表明, 部分此类氟康唑类似物的抗真菌活性很好, 相同或是优于氟康唑。2, 4-卤代苄基衍生物和它的盐酸盐和硝酸盐化合物对白念珠菌



- [7] 李上海,梁伟钧,孙兴华,等.缺血预处理对心肌缺血再灌注诱发凋亡的保护机制[J].国际心血管病杂志,2014,41(1):48-50.
- [8] 刘兰娣,叶丽卡,潘东军,等.蓝萼香茶菜对大鼠全心缺血-再灌注时心肌 C-fos 基因表达的影响[J].中国中药杂志,2003,28(4):358-361.
- [9] 谷洁,隋海静,李冬梅,等.内皮素与一氧化氮在2型糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤中的变化及意义[J].国际免疫学杂志,2013,36(3):235-238.
- [10] 夏龙,褚纯隽,严彪,等.蓝萼甲素对血管内皮细胞的保护作用[J].中医药导报,2014,20(4):22-24.
- [11] 海广范,张慧,郭兰青.二萜类化合物药理学作用研究进展[J].新乡医学院学报,2015,32(1):77-80.
- [12] 王保强,丁兰,达文燕,等.蓝萼香茶菜叶与茎乙醇提取物的抑菌活性研究[J].安徽农业科学,2010,38(31):17526-17528.
- [13] 马占强,王敏,张健,等.蓝萼甲素抗凝血作用研究[J].云南中医学院学报,2011,34(3):26-29.
- [14] 朱晓红,张冰月,王莹莹,等.蓝萼香茶菜总二萜对小鼠抗凝血作用[J].中国公共卫生,2013,29(1):86-87.
- [15] 汤晓蓉.蓝萼甲素对缺氧缺血性脑损伤保护作用的研究[D].苏州大学,2013.
- [16] Hasegawa Y, Suzuki H, Sozen T, et al. Activation of sphingosine 1-phosphate receptor-1 by FTY720 is neuroprotective after ischemic stroke in rats[J]. Stroke, 2010, 41(2):368-374.
- [17] Zhou Y, Lekic T, Fathali N, et al. Isoflurane posttreatment reduces neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats by the sphingosine-1-phosphate/ phosphatidylinositol-3-kinase/ Akt pathway[J]. Stroke, 2010, 41(7): 1521-1527.
- [18] 刘洪川,项昭保,金永生,等.蓝萼香茶菜化学成分与结构修饰及抗肿瘤和抗乙肝病毒作用研究[C].2013中国药学会暨第十三届中国药师周论文集,2014.
- [19] 王伟超.核仁蛋白 EBP2 反馈调控转录因子 c-Myc 影响 rDNA 转录、细胞增殖以及肿瘤形成[D].华东师范大学,2015.
- [20] 应娜,徐长亮,张健,等.蓝萼甲素对入肝癌细胞 HepG2 细胞株的作用[J].海峡药学,2012,24(1):235-238.
- [21] 李梦姣,顾振纶,董丽霞,等.蓝萼甲素对人肺癌 A549 细胞的作用及其机制[J].中国药理学通报,2013,29(6):882.
- [22] Gao LW, Zhang J, Yang WH. Glaucoalexin A induces apoptosis in human leukemia HL-60 cells through mitochondria-mediated death pathway[J]. Toxicol in vitro, 2011, 25(1): 51-63.
- [23] 刘学忠,薛彬,袁燕,等.乐果引起大鼠肝细胞凋亡的机理[J].中国兽医学报,2010,30(1):98-101.
- [24] Xiong XX, Liu JM, Qiu XY, et al. Piperlongumine induces apoptotic and autophagic death of the primary myeloid leukemia cells from patients via activation of ROS-p38/JNK pathways[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(3):362-374.
- [25] 杨文华,张健,高立文,等.蓝萼甲素诱导 K562 细胞毒作用机制的初步研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(19): 181-184.
- [26] 黄敬敬,王修珍,蒋小岗,等.蓝萼甲素对宫颈 HeLa 细胞的作用及其相关机制研究[J].中国药理学通报,2012,28(3):421-424.
- [27] 夏维,王修珍,蒋小岗,等.蓝萼甲素对人宫颈鳞癌 SiHa 细胞株生长抑制作用[J].中国药理学通报,2011,27(7):1035-1036.
- [28] 陈子珺,李云森,周吉燕,等.蓝萼甲素对小鼠脾细胞 Th1/Th2 型 5 种细胞因子水平的影响[J].中国中药杂志,2006,31(15):1257-1260.
- [29] 陈子珺,李云森,周吉燕,等.蓝萼甲素对小鼠脾细胞内游离钙离子浓度的影响[J].中草药,2006,37(6):908-910.
- [30] 崔婷婷,赵丽娟,刘岩,等.蓝萼香茶菜的毒理学研究[J].中国医药指南,2010,08(19):246-249.
- [31] 沈晓丹,曹莉,董霞,等.蓝萼甲素体外细胞毒活性研究[J].中华中医药学刊,2011,29(6):1334-1335.

[收稿日期] 2015-10-28 [修回日期] 2016-01-25  
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 113 页)

- [20] Na YM. Synthesis and activity of novel 1-halogenobenzylindole linked triazole derivatives as antifungal agents [J]. Bull Korean Chem Soc, 2011, 32(1): 307-310.
- [21] Zhao JX, Cao YY, Quan H, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of HQQ-3, a new triazole antifungal agent [J]. Biol Pharm Bull, 2006, 29(10): 2031-2034.
- [22] Xu JM, Cao YB, Zhang J, et al. Design, synthesis and antifungal activities of novel 1,2,4-triazole derivatives [J]. Eur J Med Chem, 2011, 46(7): 3142-3148.
- [23] Jiang YW, Zhang J, Cao YB, et al. Synthesis, *in vitro* evaluation and molecular docking studies of new triazole derivatives as antifungal agents [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2011, 21(15): 4471-4475.
- [24] Tron GC, Pirali T, Billing RA, et al. Click chemistry reaction in medicinal chemistry: applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes [J]. Med Res Rev, 2008, 28(2): 278-308.
- [25] Wei JJ, Wang Y, Wang XL, et al. Recent advances of 1,2,3-triazole compounds in medicinal chemistry [J]. Chin Pharm J, 2011, 46: 481-485.
- [26] Wang BG, Yu SC, Chai XY, et al. Design synthesis and biological evaluation of 3-substituted triazole derivatives [J]. Chin Chem Lett, 2011, 22(5): 519-522.
- [27] Fang B, Zhou CH, Rao XC. Synthesis and biological activities of novel amine-derived bis-azoles as potential antibacterial and antifungal agents [J]. Eur J Med Chem, 2010, 45(9): 4388-4398.
- [28] Zhou CH, Fang B, Gan LL. Benzyl chloride tertiary amine double azole antimicrobial compounds, preparation and medical use thereof; China, 101323594 (B) [P]. 2011.
- [29] Bendaha H, Yu L, Touzani R, et al. New azole antifungal agents with novel modes of action: synthesis and biological studies of new tridentate ligands based on pyrazole and triazole [J]. Eur J Med Chem, 2011, 46(9): 4117-4124.

[收稿日期] 2015-01-04 [修回日期] 2015-04-24  
[本文编辑] 李睿旻