

• 综述 •

氮唑类抗真菌剂的进展

浙江省药品检验所(杭州, 310009) 张敏波

浙江医科大学药学院(杭州, 310006) 李光华

前言

近二十年来,对真菌感染疾病的治疗已取得了很大的进展,但全身性的深部真菌病如内脏真菌病的治疗药物仍为数极少。目前临床上所用的主要药物两性霉素B,由于其必须静注给药,且毒性大以及难以透过血脑屏障,其应用受到限制。近年来,广谱抗生素的广泛使用,破坏了真菌与细菌之间的正常依存关系;皮质激素、抗肿瘤药物等免疫制剂的大量应用,导致机体对真菌的抵抗力下降,以上这些因素都使得深部真菌病的发病率日益增加,因此临床上迫切需要高效低毒、选择性好的抗真菌药物。

自70年代克霉唑(Clotrimazole, I)问世以来,抗真菌药物的发展比较迅速,涌现出许多效果更佳的唑类药物。三唑类药物是目前最有前途的新型全身性抗真菌剂,其抗真菌作用强,抗菌谱广,毒性小,因此越来越受到人们的重视。本文拟对国外近年来对唑类抗真菌剂的研究进展作一简单综述。

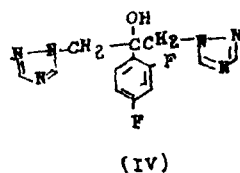
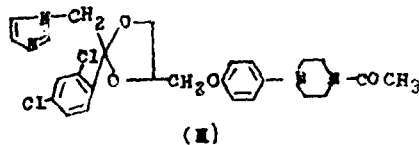
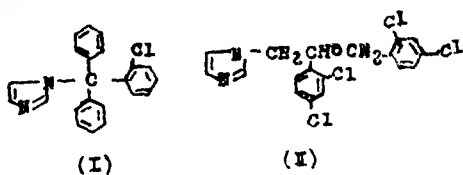
发展概况

早在1944年, Wooley 证实了苯咪唑能抑制真菌生长^[1],这在当时并未引起人们的注意,到了1967年, Godefroi 等人在研究1-四氢萘基咪唑羧酸乙酯的催眠作用时,发现其并没催眠作用,却具有显著的抗真菌作用^[2]。此后,唑类化合物成为抗真菌药物非常活跃的研究领域,开发出许多不同类型的

咪唑类和三唑类抗真菌剂,并对唑类药物治疗全身性真菌感染的作用给予了肯定而广泛的评价。

根据唑类药物的发展进程,可将其分为三代:

第一代咪唑类衍生物,已合成的有克霉唑(I)、咪康唑(Miconazole, II)、益康唑(Econazole)、异康唑(Isoconazole)、硫康唑(sulconazole)和噻康唑(Tioconazole)等,这些化合物均已用于临床,且都为外用药。咪康唑^[3]为广谱抗真菌剂,对皮癣菌、念珠菌、酵母菌、曲霉菌和隐球菌等都具有抑制作用。本品局部应用效果良好,但口服血浓度低,吸收差,易排出,故无效,且本品具有贫血、血小板减少、视力障碍等中枢神经副作用。



第二代唑类衍生物,以酮康唑⁽⁴⁾(Ketoconazole, III)为代表,口服有效,胃肠道吸收良好,抗菌谱广,对多种致病真菌都有效。口服治疗粘膜念珠菌病、阴道念珠菌病及皮肤真菌病如犬小孢子菌、须发癣菌和鼠球孢子菌感染都效果良好,但其难以透过血脑屏障,故对脑深部感染治疗不佳,且本品有恶心、呕吐、血清转氨酶升高等副作用,部分还有男性乳房增生和抗雄激素等特殊副作用。因此临床应用时受到了一定的限制。

第三代为三唑类衍生物,国外已用于临床的有依曲康唑(Itraconazole)和氟康唑(Fluconazole, KU-49858, VI)。依曲康唑⁽¹⁾肠道吸收率高,对念珠菌、隐球菌以及曲霉属有较强的抗菌活性,其肝毒性和副作用均明显低于酮康唑。氟康唑^(1,5,6)是一含氟的水溶性广谱抗真菌剂,可以口服和静注,抗真菌作用极强,能渗入脑脊液,口服吸收好,代谢稳定,在尿中以原型排泄,血药浓度维持时间长,在体内对白色念珠菌、须发癣菌、犬小孢子菌、絮状表皮癣菌、芽生菌、鼠球孢子菌、荚膜组织胞浆菌、新型隐球菌及烟曲霉菌等均有极强的抑制和杀灭作用。本品蛋白结合率极低,生物利用度高,体内游离药物浓度高,且分布广,故可广泛用于胃肠道、泌尿道、生殖道及中枢神经系统等各种真菌感染的治疗,大大改善了以往咪唑类药物的不足,且毒性小,对胃肠道及肝功能几乎无影响。与酮康唑相比,本品能透过脑脊液,这是其最显著的特性之一,同时本品血清半衰期长(22 hr)故可成为日服一次的抗真菌药物。本品已于1988年先后在法国和英国上市。

近来,各国学者又相继开发了一些结构上和药理作用上很有特色的新化合物,其中最令人感兴趣的是由日本住友药厂最新合成

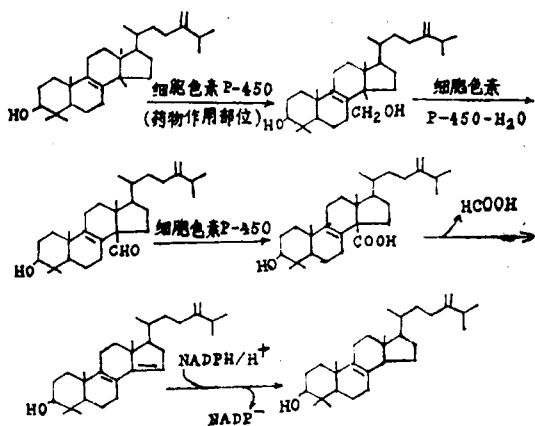
的三唑类化合物 SM-8668(Sch 39304, [7]),它是在氟康唑的基础上经结构修饰而得,据报道该化合物在动物模型内的抗真菌作用比氟康唑强,并具有优良的药代动力学特性^[8],半衰期约为氟康唑的二倍,毒性小,因此很有希望进入临床使用。

作用机制

三唑类化合物的分子作用机理与咪唑类抗真菌剂相似,其主要作用方式是抑制真菌细胞膜上麦角甾醇的合成。

麦角甾醇是由24-甲叉双氢羊毛甾醇 C_{24} 位脱甲基而成,该反应依赖于细胞色素 P-450 的激活。从分子水平看,唑类药物的氮原子(咪唑类为 N_3 , 三唑类为 N_4)与细胞色素 P-450 的血红素铁相结合,从而抑制了细胞色素 P-450 的激活功能,使麦角甾醇生物合成受阻,麦角甾醇前体 14 α -甲基甾醇的积蓄,进而改变了细胞膜的结构和功能。但是咪唑类药物在高浓度时可迅速杀灭真菌,这种作用不能单独用抑制麦角甾醇的合成来解释,据认为是药物直接与细胞膜的磷脂质发生相互作用,增大膜流动性,破坏各种代谢物质的膜输送,同时由细胞内释出 K^+ 及其它成分,从而引起膜障碍,以咪康唑为代表的脂溶性咪唑类化合物主要以上述机制生效,而水溶性咪唑类药物和三唑类药物则很少对细胞膜发生直接作用^[1,9,10]。此外,唑类抗真菌剂也可抑制细胞色素 C 氧化酶和过氧化酶^[1]。

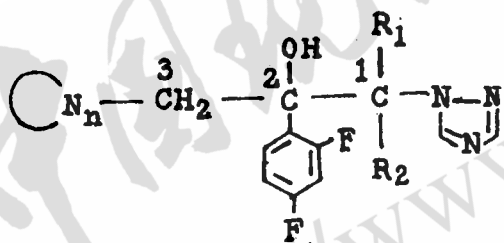
某些唑类药物严重的肝副作用,主要是由于药物对肝脏细胞色素 P-450 的抑制或诱导作用^[11],与咪康唑和酮康唑相反,三唑类药物依曲康唑与哺乳类肝脏细胞色素 P-450 的结合较弱,而对真菌 P-450 的亲合力很高,因此表现为高效低毒^[1]。



24-甲叉双羊毛甾醇C₁₄脱甲基反应步骤

构效关系

根据氮唑类抗真菌剂的作用机制,咪唑环和三唑环是药物发生抗真菌作用的基本结构,不可置换,因此这类药物虽然结构类型多样,但大多保留了五元唑环结构和分子形态。以下仅以氟康唑的结构类型为例,对构效关系作一简单阐述。



C₁位咪唑环或1,2,4-三唑环对抗真菌活性至关重要,它是与细胞色素P-450的结合部位,咪唑基和三唑基都通过氮原子与C₂中心碳原子相连。当C₃位取代基为非五元唑环时,C₁位若用其它基团取代氮唑基,则活性丧失,比较用咪唑环和三唑环取代的化合物的活性,后者活性更强。

C₁位除氮唑基外,也可用—CH₃、—F、—OCH₃等小体积单取代或双取代,但取代后的活性变化与C₂位芳香环上的取代基有关^[21],这是否由于R₁或R₂基团的存在和具有邻位取代的芳核产生立体排斥,致使苯

平面发生旋转,从而影响了与P-450的结合。

C₂位一般为—OH和芳环取代,芳环上多为卤素F、Cl取代,其中以F取代作用最强,而且双取代优于单取代,以2,4-二氟苯基为效果较好。因此有可能苯核和受体间产生一个相互作用点。C₂位具有一OH活性较强,这可能是一OH和受体发生氢键之故,若用卤素—F、—Cl、—Br取代^[13,14],则活性明显下降。

C₃取代基变化较多,没有严格的局限性,具有取代或无取代的五元唑环(咪唑基、三唑基、噻唑基等)衍生物都有一定的抗真菌活性。用四氮唑取代的化合物也具有很强的抗真菌活性^[16]。最近有文献^[7]报导,C₃位用—CH₃和—SO₂CH₃同时取代的化合物Sch 39304具有比1,2,4-三氮唑取代的氟康唑更好的活性。

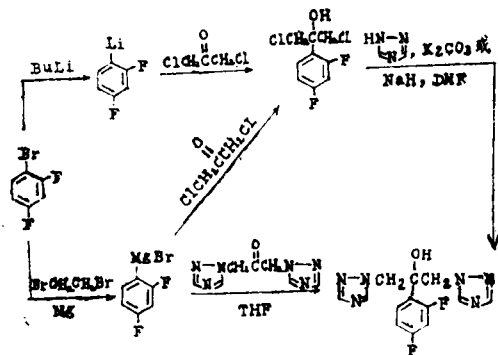
三唑类抗真菌剂体内外抗真菌活性不平行,往往体外活性较低,这可能与它们在试验介质中的溶解度较低有关。

合成途径

不同氮唑类化合物的合成途径不同,往往由于目标化合物结构上的差异而采用不同的合成路线,即使是同一化合物也有不同的合成路线,在此仅对三唑类药物氟康唑及其不对称类似物的合成方法作一归纳:

1. 一步法

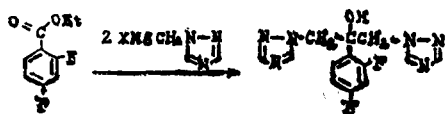
A法:以2,4-二氟溴苯为原料,主要经



格氏试剂^[13,16,17,18]

合成氟康唑，本路线可将两个1,2,4-三氮唑一次引入，故只适合于对称结构化合物的合成。

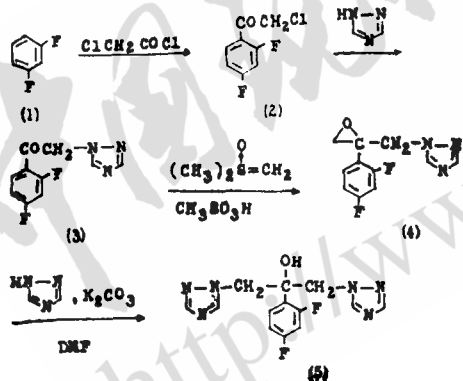
B法：以2,4-二氟苯甲酸酯为原料



本法由西班牙专利^[19,20]报导，一步合成氟康唑，但原料不易得。

2. 分步法^[16,21]

以间二氟苯(1)为原料，行Friedel-Craft反应得中间体(2)，然后将一分子1,2,4-三氮唑接上得(3)，再用亚甲基二甲亚砜(由碘化三甲基亚砷碱化分介而得)对羰基行亚甲基转移反应得关键中间体环氧化物(4)，然后再用1,2,4-三氮唑开环环氧化物得产物。



上述路线将两个1,2,4-三氮唑分次引入，虽然步骤较多，但适用于合成不对称结构类似物，本法也适用于在三氮唑 α 位具有一F^[22]、—CH₃^[12]或—F、—CH₃二取代^[22]化合物的合成。

结 语

氮唑类抗真菌药物发展异常迅速，目前用来治疗全身性真菌感染的药物氟康唑等新

一代三唑类抗真菌药物已进入临床应用。结果表明，这类药物具有非常广阔的前景，随着对氮唑类化合物的作用机制、构效关系、药代动力学以及合成方法的不断深入研究，相信会涌现出抗真菌活性更强、毒副作用更小、作用更广的抗真菌药物。

参 考 文 献

- [1] M. S. Saag et al, Antimicrob. Agents Chemother. 1988, 32(1):1-8
- [2] Godefroi EF et al, J Med Chem 1967, 10(6):1180
- [3] Moody NR et al, Antimicrob Agents Chemother 1980, 17(6):871
- [4] Heeres J et al, J Med Chem 1979, 22(8):1003
- [5] K. Richardson et al, Antimicrob Agents Chemother 1985, 27(5):832
- [6] M. J. Humphrey et al, Antimicrob Agents Chemother 1985, 28(5):648
- [7] T. Tanio et al, Antimicrob Agents Chemother 1990, 34(6):980
- [8] J. W. Lee et al, Antimicrob Agents Chemother 1989, 33:1932-35
- [9] 山口世英, 真菌志 1985, 26(3):116
(国外医学, 药学分册 1987, 14(4):197-200)
- [10] 渡边一功, ASM News 1988, 54(8):413-421
(国外医药抗生素分册 1989, 10(5):377)
- [11] Berg D et al, TIPS 1986, 6:233
(国外药学会合成药生化药制剂分册 1987, 8(2):72)
- [12] 日本公开特许公报: 昭59-176266
(CA 1985, 102:132042)
- [13] Eur Pat. 1983:96569 (CA 1984, 100:139122)
- [14] 日本公开特许公报: 昭61-100572
(CA 1986, 104:224904)
- [15] US Pat 1984:4483863 (CA 1985, 102:113505)
- [16] Pfizer Ltd, Brit UK Pat 2099818 相应专利号为 US 4404216 (CA 1983, 99:38467)
- [17] 李永福等, 中国医药工业杂志 1990, 21(4):152
- [18] Span 1986:549020 (CA 1987, 106:67325)
- [19] Span 1986:549021 (CA 1987, 106:67324)
- [20] Span 1986:549684 (CA 1987, 107:39829)
- [21] 日本公开特许公报: 昭58-32868
(CA 1983, 99:38467)
- [22] 日本公开特许公报: 昭59-193877
(CA 1985, 102:45953)