

· 论著 ·

新型含喹啉和噻吩结构的抗真菌化合物的设计与合成

庞磊^{1,2}, 赵晶^{1,2}, 倪廷峻², 臧成旭², 丁子超², 张大志^{1,2}, 姜远英² (1. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122; 2. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 目的 基于喹啉类和噻吩类抗真菌化合物的构效关系, 设计合成含喹啉和噻吩结构片段的新颖抗真菌化合物, 并测试其对白念珠菌的抑制活性。方法 以5-氰基噻吩-2-甲醛或者5-氰基噻吩-3-甲醛为起始原料, 经还原氨化、氰基还原、与喹啉甲酸或异喹啉甲酸的酰胺化等反应, 合成13个目标化合物, 并通过¹H NMR和MS确证其化学结构, 以微量液基稀释法测定这些化合物体外抗白念珠菌SC5314活性。结果 目标化合物均具有一定的抗真菌活性, 其中化合物6k显示很好的抗真菌活性, MIC₅₀值为0.5 μg/ml, 与对照药氟康唑相当。结论 所设计合成的含喹啉和噻吩结构片段的新颖化合物具有较好的体外抗真菌活性, 值得深入研究。

[关键词] 喹啉; 抗真菌; 噻吩; 合成; 白念珠菌

[中图分类号] R914.5; R978.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2017)01-0017-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.01.005

Design and synthesis of novel antifungal compounds bearing quinoline and thiophene moieties

PANG Lei^{1,2}, ZHAO Jing^{1,2}, NI Tingjunhong², ZANG Chengxu², DING Zichao², ZHANG Dazhi^{1,2}, JIANG Yuanying² (1. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350112, China; 2. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** Based on the structure-activity relationships on the reported antifungal agents bearing quinoline or thiophene moieties, novel compounds bearing both quinoline and thiophene were designed, synthesized, and evaluated for *in vitro* antifungal activity against *Candida albicans*. **Methods** With 5-cyanothiophene-2-carbaldehyde or 5-cyanothiophene-3-carbaldehyde as starting materials, 13 compounds were synthesized via reductive amination, reduction of cyano group and amidation of quinoline-or isoquinoline-carboxylic acid. Their chemical structures were characterized by ¹H NMR and MS. *In vitro* antifungal screening against *Candida albicans* SC5314 was performed with the microbroth dilution method. **Results** All the compounds exhibited potent antifungal activities against *Candida albicans*. Among them, compound 6k showed the highest antifungal activity with MIC₅₀ value of 0.5 μg/ml, which is same potent as fluconazole. **Conclusion** The designed compounds bearing both quinoline and thiophene exhibited potent antifungal activities, and deserve further research.

[Key words] quinoline; antifungal; thiophene; synthesis; *Candida albicans*

近几十年来,随着广谱抗生素和免疫制剂的大量使用、化疗放疗的广泛开展、真菌感染早期诊断的缺乏、耐药菌株的不断出现,侵袭性真菌感染的死亡率呈现快速增长的趋势^[1]。临床上常见的侵袭性致病菌包括白念珠菌、新生隐球菌、曲霉菌等,文献报道白念珠菌的感染已成为医院血液感染的第三位。

侵袭性真菌感染已成为 AIDS 和癌症等病人致死的主要原因^[2]。在恶性肿瘤死亡人数中,有超过一半的人感染白念珠菌,因此,侵袭性真菌感染的防治在临床上面临很大压力。

当前,抗侵袭性真菌感染的药物面临种类偏少、抗菌谱窄、毒副作用大等问题,难以很好满足临床的治疗需求^[3]。用于治疗侵袭性真菌感染的药物主要有3类:多烯类(两性霉素B)、唑类(氟康唑和伏立康唑)和棘白菌素类(卡泊芬净和米卡芬净)。多烯类的代表药物两性霉素B,主要通过破坏真菌细胞膜上的麦角固醇结合,从而破坏细胞膜的完整性来发挥药效,但因严重的毒副作用而限制了其临床应用。

[基金项目] 国家自然科学基金(81573473; 21272270)

[作者简介] 庞磊,硕士研究生,研究方向:药物设计与合成。E-mail: pangleim@163.com

[通讯作者] 张大志,博士,教授,博士生导师。研究方向:抗真菌药物的设计与合成。Tel: (021)81871226; E-mail: zdzhang_yjhx@smmu.edu.cn

唑类药物是羊毛甾醇 14 α 去甲基化酶(CYP51)抑制剂,以其高效、广谱、低毒的优势,被广泛用于临床^[4]。但随着药物的长期使用,真菌耐药性日趋严重,对唑类抗真菌药物的耐药性尤为严重,这成为抗真菌治疗失败的主要原因^[5]。棘白菌素类药物如卡泊芬净等产生抗真菌活性是通过抑制真菌细胞壁 1,3- β 葡聚糖的合成,破坏真菌细胞壁,致使胞内物质外漏,导致细胞死亡。但该类药常引起过敏反应,且面临耐药性问题^[6]。因此,研究新型的抗真菌药物具有重要意义。

喹啉作为一种稠杂环,被广泛用于药物研究,如抗细菌^[7]、抗真菌^[8]、抗肿瘤^[9]、抗 HIV^[10]等药物。近年来,喹啉类化合物的抗真菌研究屡见报道^[11-14],

如图 1 所示的喹啉类抗真菌化合物中,不同取代基在喹啉的 2、3、4、6、8 位上的衍生物,均显示了不同程度的抗真菌活性,有的甚至表现出广谱的特性。此类化合物的作用机制和靶点并不清楚,但喹啉结构是这些化合物发挥抗真菌作用的重要药效基团。

噻吩类化合物广泛分布于自然界中,对多种生物化学过程都起着极为重要的作用,在抗真菌、抗肿瘤等方面,有着广泛的生物活性^[15],作为新药设计重要的结构片段,被普遍应用于药物设计与合成。近年来,含有噻吩结构的抗真菌化合物也屡见报道^[16-19](图 2)。这些化合物均表现出一定的抗真菌活性,噻吩环是这些化合物不可或缺的药效基团。

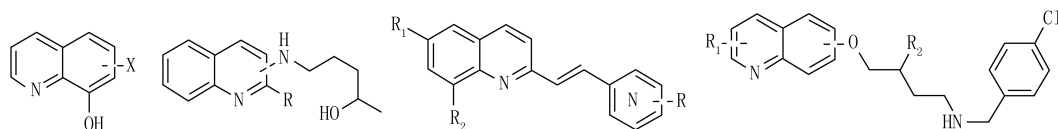


图 1 文献报道的喹啉类抗真菌化合物

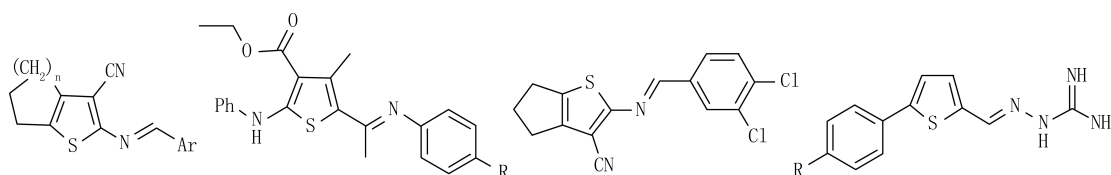


图 2 文献报道的噻吩类抗真菌化合物

结合上述喹啉类和噻吩类化合物抗真菌作用的构效关系,我们利用生物电子等排原理和拼合原理,设计合成了一类含有喹啉环和噻吩杂环的化合物 6a~6m(图 3),所有的目标化合物经¹H NMR、MS 进行了结构确认,均未见文献报道。随后进行了体外抗白念珠菌的活性筛选,大部分化合物表现了一定的体外抗白念珠菌活性,其中化合物 6k 具有很好的抗白念珠菌活性, MIC₈₀ 值为 0.5 μ g/ml,与对照药氟康唑相当。

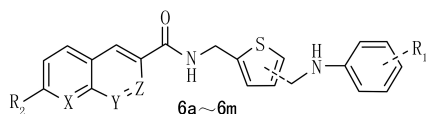


图 3 目标化合物 6a~6m 的基本结构

1 仪器和试剂

Bruker DRX-300 型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司);Agilent 6120 型液-质联用仪(美国 Agilent 公司);氟康唑(fluconazole)注射液(大连辉瑞药业有限公司)。部分原料和溶剂分别购于阿拉丁试剂

上海公司、百灵威试剂公司、安耐吉试剂公司、泰坦试剂公司和中国医药集团上海化学试剂责任有限公司。所有试剂均为分析纯。

2 合成实验

起始原料为 5-氰基噻吩-2-甲醛或者 5-氰基噻吩-3-甲醛 1,与取代苯胺 2 进行还原氨化,得到中间体 3,用四氢铝锂将 3 的氰基还原,得到氨类中间体 4,将取代的喹啉甲酸或异喹啉甲酸与中间体 4 进行酰胺化缩合反应,得到目标化合物 6a~6m(图 4)。

2.1 中间体 4 的合成 将化合物 1(137 mg, 1.0 mmol)溶于 20 ml 甲醇中,滴加一滴稀盐酸,室温搅拌 10 min 后,加入不同取代的苯胺 2(1.0 mmol),再加入氰基硼氢化钠(189 mg, 3.0 mmol),室温搅拌 3 h,TLC 监测,待原料反应完全,加入水淬灭反应,乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和氯化钠水溶液洗涤 3 次,无水硫酸钠干燥后旋干,得产物 3,直接用于下一步反应。将化合物 3,溶于 10 ml 四氢呋喃中,加入四氢铝锂(152 mg, 4.0 mmol),室温搅拌 3 h,TLC 监测,待反应完

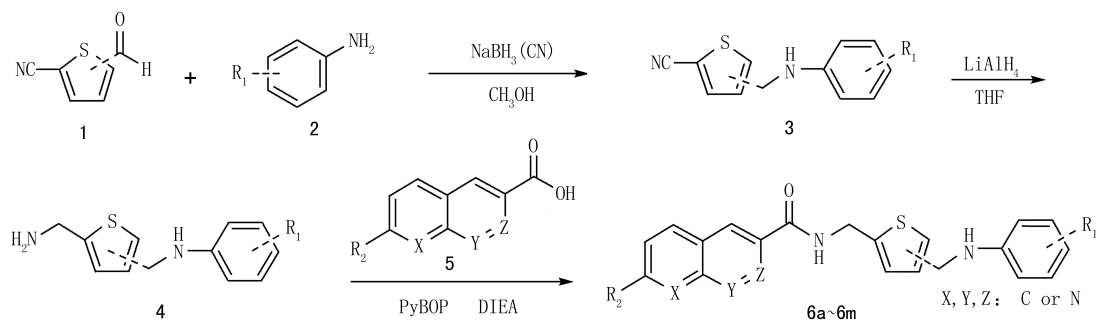


图4 目标化合物6a~6m的合成路线

全,依次分别向反应液中加入水0.15 ml、15%氢氧化钠溶液0.15 ml、水0.45 ml,析出固体后过滤,取滤液旋干,得到系列化合物4,直接用于下一步反应。

2.2 化合物6a~6m的合成 将化合物4溶于*N,N*-二甲基甲酰胺(5 ml)中,加入不同取代的喹啉甲酸原料5(1.0 mmol),六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基(PyBOP, 572 mg, 1.1 mmol)和*N,N*-

二异丙基乙胺(DIEA, 155 mg, 1.2 mmol),室温搅拌反应过夜,LC-MS监测,待反应完全,将反应液倒入水中淬灭,乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干溶剂,柱层析纯化,甲醇和水重结晶,得到终产物6a~6m,其¹H NMR及MS数据见表1,目标产物的收率按原料5计算。

表1 目标化合物6a~6m的结构、¹H NMR、MS及收率

编号	结构	收率 (%)	MS: (M+H)	¹ H NMR
6a		76	406.18	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.34 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 6.99-6.83 (m, 4H), 6.61 (dd, <i>J</i> =9.0, 4.6 Hz, 2H), 6.18 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 4.36 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H).
6b		82	406.13	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.32 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.11-6.83 (m, 4H), 6.74 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 4.46 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H).
6c		87	406.11	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.34 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> =8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> =15.2, 8.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.58 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 6.51-6.22 (m, 3H), 4.63 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H), 4.39 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H).
6d		73	388.14	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.33 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.13-6.99 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 6.62 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 6.54 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 4.38 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H).
6e		84	424.13	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.28 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> =8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 6.98-6.84 (m, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> =3.4 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> =3.4 Hz, 1H), 6.64 (ddd, <i>J</i> =14.3, 8.3, 6.0 Hz, 1H), 5.79 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 4.48 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H).
6f		82	424.18	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.28 (t, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.16-8.03 (m, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.14-6.97 (m, 1H), 6.93-6.61 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 4.41 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H).

(续表 1)

编号	结构	收率 (%)	MS: (M+H)	¹ H NMR
6g		87	473.20	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.28 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> =8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 6.84 (q, <i>J</i> =3.5 Hz, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.53 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 5.76 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 4.30 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 3.73-3.58 (m, 4H), 2.90-2.79 (m, 4H), 2.67 (s, 3H).
6h		84	406.13	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.30 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.16-6.96 (m, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.55 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 6.49-6.17 (m, 3H), 4.61 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H), 4.37 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H).
6i		73	406.14	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.29 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> =8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.06-6.82 (m, 4H), 6.72 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> =13.1, 7.1 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.69 (s, 3H).
6j		86	406.15	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.31 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> =8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.04-6.80 (m, 4H), 6.72 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, <i>J</i> =13.2, 7.0 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.68 (s, 3H).
6k		73	392.12	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.34 (t, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, <i>J</i> =1.4, 4.1 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> =4.2, 8.2 Hz, 1H), 6.87-7.02 (m, 4H), 6.71 (t, <i>J</i> =15.7 Hz, 1H), 6.48-6.55 (m, 1H), 6.16 (t, <i>J</i> =10.3 Hz, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H), 4.44 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H).
6l		84	392.12	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.43 (t, <i>J</i> =12.6 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> =7.8, 15.7 Hz, 2H), 7.77-7.89 (m, 2H), 6.82-7.00 (m, 4H), 6.69 (t, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 6.47-6.54 (m, 1H), 6.13 (t, <i>J</i> =10.2 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 2H), 4.41 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 2H).
6m		82	392.12	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.45 (t, <i>J</i> =11.5 Hz, 1H), 9.28 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.84-7.90 (m, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> =14.9 Hz, 1H), 6.87-7.02 (m, 4H), 6.72 (t, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 6.49-6.56 (m, 1H), 6.16 (t, <i>J</i> =10.5 Hz, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H), 4.45 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H).

3 体外抗真菌活性研究

采用微量液基稀释法 (Microbroth Dilution, 美国 Clinical and Laboratory Standards Institute 推荐), 测定目标化合物抑制 80% 白念珠菌细胞生长的最低抑菌浓度 (MIC₈₀) (见表 2)。试验用菌株 (白念珠菌标准菌株 SC5314) 由第二军医大学药学院新药研究中心提供。对照药物为氟康唑注射液。

3.1 真菌悬液的配制 实验前, 用接种圈从 4 °C 保存的沙氏琼脂培养基 (SDA) 上挑取少量白念珠菌, 接种至 1 ml YEPD 培养液, 于 30 °C, 200 r/min 振荡培养, 活化 16 h, 使真菌处于指数生

长期后期。取该菌液至 1 ml YEPD 培养液中, 用上述方法再次活化, 16 h 后, 用血细胞计数板计数, 以 RPMI 1640 培养液调整菌液浓度至 (1~5) × 10³ CFU/ml。

3.2 药敏反应板的制备 取无菌 96 孔板, 于每排 1 号孔加 RPMI 1640 培养液 100 μl 作空白对照; 3~12 号孔各加新鲜配制的菌液 100 μl; 2 号孔分别加菌液 200 μl 和受试化合物溶液 2 μl; 12 号孔不含药物, 只加菌液 100 μl 作阳性生长对照。2~11 号孔进行倍比稀释, 使各孔的最终药物浓度分别为 64、32、16、8、4、2、1、0.5、0.25 和 0.125 μg/ml, 各孔中 DMSO 含量均低于 1%。

3.3 最低抑菌浓度(MIC₈₀)的判定 在30℃恒温箱中,白念珠菌培养24 h后用酶标分析仪于620 nm处测各孔OD值。阳性对照孔的OD值控制在0.2左右,与阳性对照孔比,以OD值下降80%以上的最低浓度孔中的药物浓度为MIC₈₀(真菌生长80%被抑制时的药物浓度)。上述实验均平行操作2到3次,当MIC₈₀值能准确重复或只差一个浓度时才被接受,并以较高浓度作为MIC₈₀值;当MIC₈₀值相差两个浓度以上时,则需重新实验,直到符合要求为止。

4 结果与讨论

作为一种新结构类型的化合物,大部分目标化合物表现了不同程度的体外抗白念珠菌活性,见表2;其中,化合物**6k**的活性最强,MIC₈₀值为0.5 μg/ml,与对照药氟康唑的MIC₈₀值相当。化合物**6b**、**6c**、**6h**、**6i**的MIC₈₀均为4.0 μg/ml,化合物**6a**的MIC₈₀为8.0 μg/ml,均表现了较好的体外抗白念珠菌活性。其他化合物的MIC₈₀均等于或大于32.0 μg/ml。

文献报道的吡啶乙烯基喹啉类^[13]化合物中活性最好的化合物的MIC₈₀为62 μg/ml;文献报道的氨基丁基氧喹啉类^[14]化合物的抗白念珠菌的MIC为250 μg/ml;文献报道的5CN05^[19]的MIC为270 μg/ml;与上述化合物相比,本研究中含喹啉和噻吩的目标化合物表现出更好的活性。

表2 化合物**6a**~**6m**对白念珠菌SC5314的MIC₈₀值(μg/ml)

化合物	MIC ₈₀	化合物	MIC ₈₀
6a	8.0	6h	4.0
6b	4.0	6i	4.0
6c	4.0	6j	32.0
6d	32.0	6k	0.5
6e	32.0	6l	32.0
6f	64.0	6m	32.0
6g	32.0	氟康唑	0.5

目标化合物的结构可分为3个结构片段:喹啉或异喹啉甲酰胺片段、噻吩二甲基片段和苯胺片段。本研究重点变换了喹啉或异喹啉的取代位置和取代基、噻吩的二甲基取代位置、苯胺上的取代基。

比较化合物**6b**和**6i**,二者结构的不同之处在

于噻吩环上2个亚甲基的取代位置分别是2,5-二取代和3,5-二取代,而其他基团相同,二者的MIC₈₀均为4.0 μg/ml。比较化合物**6c**和**6h**的结构和药效,结果类似。说明噻吩环上的2,5-二取代和3,5-二取代位置对化合物活性没有影响。

化合物**6a**、**6b**、**6c**、**6h**、**6i**、**6k**的MIC₈₀为0.5~8.0 μg/ml,活性强于其他化合物。而化合物**6l**为3-位甲酰基的异喹啉衍生物,**6m**为3-位甲酰基喹啉衍生物,其MIC₈₀均为32.0 μg/ml,活性相对较弱,从化合物的喹啉片段分析,结果提示喹啉-6-甲酰基优于喹啉-3-甲酰基、异喹啉-3-甲酰基。

从化合物的苯环取代基来分析,六个高活性化合物**6a**、**6b**、**6c**、**6h**、**6i**、**6k**的苯环上为氟原子单取代,而化合物**6e**和**6f**上的苯环为二氟取代,MIC₈₀分别为32.0、64.0 μg/ml,化合物**6g**为吗啉取代,MIC₈₀为32.0 μg/ml,3个化合物的活性均较弱,结果提示苯环上单取代氟有利于提高药效。其中**6b**、**6i**和**6k**的苯环上均为邻位氟取代,其MIC₈₀分别为4.0、4.0、0.5 μg/ml,活性较高,提示邻位氟代苯环有利于提高活性。

5 结论

本研究设计合成了系列含喹啉和噻吩的新型抗真菌化合物,大多表现了较好的体外抗白念珠菌活性,其中化合物**6k**的抗白念珠菌活性最强,与对照药氟康唑相当。构效关系分析提示,6-喹啉甲酰基、邻位单氟取代苯环和噻吩构成了该类化合物的重要药效基团。目前,临床抗真菌药物种类偏少,现有药物存在抗菌谱窄、毒副作用大等问题,且真菌对现有药物的耐药性越来越广泛、严重,因此迫切需要研发新型抗真菌药物。该类化合物值得进一步深入研究。

【参考文献】

- [1] Martín-Peña A, Aguilar-Guisado M, Cisneros JM. Does the current treatment of invasive fungal infection need to be reviewed[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2014, 32(8): 523-528.
- [2] Groll AH, Lumb J. New developments in invasive fungal disease[J]. Future Microbiol, 2012, 7(2): 179-184.
- [3] Pfaller MA, Hata K, Jones RN, et al. In vitro activity of a novel broad-spectrum antifungal, E1210, tested against Candida spp. as determined by CLSI broth microdilution method[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011, 71(2): 167-70.

- lenge chemotherapy in patients with sensitive relapsed small cell lung cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2015, 38(1):28-32.
- [9] Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K, *et al.* Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(33):5401-5406.
- [10] Inoue A, Sugawara S, Maemondo M, *et al.* Randomized phase II trial comparing amrubicin with re-challenge of platinum doublet in patients with sensitive-relapsed small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group trial 0702[J]. *Lung Cancer*, 2015, 89(1):61-65.
- [11] Jotte R, Conkling P, Reynolds C, *et al.* Randomized phase II trial of single-agent amrubicin or topotecan as second-line treatment in patients with small-cell lung cancer sensitive to first-line platinum-based chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(3):287-293.
- [12] von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, *et al.* Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(35):4012-4019.
- [13] Tani N, Yabuki M, Komuro S, *et al.* Characterization of the enzymes involved in the *in vitro* metabolism of amrubicin hydrochloride[J]. *Xenobiotica*, 2005, 35(12):1121-1133.
- [收稿日期] 2016-03-07 [修回日期] 2016-07-18
[本文编辑] 顾文华

(上接第21页)

- [4] Maebashi K, Kudoh M, Nishiyama Y, *et al.* A novel mechanism of fluconazole resistance associated with fluconazole sequestration in *Candida albicans* isolates from a myelofibrosis patient[J]. *Microbiol Immunol*, 2002, 46(5): 317-326.
- [5] Jia XM, Wang Y, Jia Y, *et al.* RTA2 is involved in calcineurin-mediated azole resistance and sphingoid long-chain base release in *Candida albicans* [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(1): 122-34.
- [6] Espinel-Ingroff A, Pfaller M, Cantón E, *et al.* Emerging resistance to azoles and echinocandins: clinical relevance and laboratory detection[J]. *Curr Fungal Infect Rep*, 2010, 4(3): 186-195.
- [7] Xia Lk, Idhayadhulla A, Lee YR, *et al.* Microwave-assisted synthesis of diverse pyrrolo [3,4-c]quinoline-1,3-diones and their antibacterial activities [J]. *ACS Comb Sci*, 2014, 16(7): 333-341.
- [8] Musiol R, Serda M, Hensel-Bielowka S, *et al.* Quinoline-based antifungals[J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(18): 1960-1973.
- [9] Chen M, Chen H, Ma JW, *et al.* Synthesis and anticancer activity of novel quinoline-docetaxel analogues [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(13): 2867-2870.
- [10] Musiol R. Quinoline-based HIV integrase inhibitors[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(10): 1835-1849.
- [11] Zuo R, Garrison AT, Basak A, *et al.* *In vitro* antifungal and antibiofilm activities of halogenated quinolone analogues against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48(2): 208-211.
- [12] Vandekerckhove S, Herreweghe SV, Willems J, *et al.* Synthesis of functionalized 3-, 5-, 6- and 8-aminoquinolines via intermediate (3-pyrroline-1-yl)- and (2-oxopyrrolidin-1-yl) quinolones and evaluation of their antiplasmodial and antifungal activity[J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 92(6): 91-102.
- [13] Kouznetsov VV, Gómez CMM, Derita MG, *et al.* Synthesis and antifungal activity of diverse C-2 pyridinyl and pyridinyl-vinyl substituted quinolines[J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20(21): 6506-6512.
- [14] Vandekerckhove S, Tran HG, Desmet T, *et al.* Evaluation of (4-aminobutyloxy)quinolines as a novel class of antifungal agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(16): 4641-4643.
- [15] Mohammad AIC, Satyendra D, Apurba T, *et al.* Synthesis and antimicrobial screening of some novel substituted thiophenes[J]. *Hygeia*, 2012, 4(1): 112-118.
- [16] Scotti L, Scotti MT, Lima EO, *et al.* Experimental Methodologies and evaluations of computer-aided drug design methodologies applied to a series of 2-aminothiophene derivatives with antifungal activities[J]. *Molecules*, 2012, 17(3): 2298-2315.
- [17] Mabkhot YN, Kaal NA, Alterary S, *et al.* Synthesis, *In vitro* antibacterial, antifungal, and molecular modeling of potent anti-microbial agents with a combined pyrazole and thiophene pharmacophore[J]. *Molecules*, 2015, 20(5): 8712-8729.
- [18] Ajdacic V, Senerovic L, Vranic M, *et al.* Synthesis and evaluation of thiophene-based guanyldiazones (iminoguanidines) efficient against panel of voriconazole-resistant fungal isolates[J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24(6): 1277-1291.
- [19] Guimarães GP, Reis MYFA, Silva DTC, *et al.* Antifungal activity of topical microemulsion containing a thiophene derivative[J]. *Braz J Microbiol*, 2014, 45(2): 545-550.
- [收稿日期] 2016-10-08 [修回日期] 2016-11-29
[本文编辑] 顾文华