DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00754

·论 著·

1-(1H-1, 2,4-三唑-1-基)-2-(2, 4-二氟苯基)-3-取代-2-丙醇类化合物的合成及抗真菌活性

周 宇[1],俞世冲[2],王保刚[2],闫永正[2],吴秋业[2*]
1. 解放军 82 医院药剂科,淮安 223001
2. 第二军医大学药学院有机化学教研室,上海 200433

[摘要] **目的** 研究具有正丁基和三氮唑侧链结构的三唑醇类化合物的抗真菌活性。**方法** 设计合成了 16 个 1-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-2-(2, 4-二氟苯基)-3-取代-2-丙醇类化合物,其结构都经过 ^{1}HNMR 和 LC-MS 确证。选择 8 种临床常见的真菌为实验菌株,进行体外抑菌活性测试。**结果** 初步的体外抗真菌测试结果表明,所合成的化合物都有一定的抗真菌活性,其中化合物 **7b**、**7d**、**7e** 和 **7i** 对除薰烟曲霉菌外 7 种菌株的抑菌活性优于对照药氟康唑,与伊曲康唑相当。**结论** 引入正丁基和三氮唑侧链的目标化合物都具有一定的抗真菌活性。

[关键词] 合成;三唑类;抗真菌药
[中图分类号] R 978.5 [文献标志码] A [文章编号] 0258-879X(2011)07-0754-05

Synthesis and antifungal activity of 1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-substituted-2-propanol

ZHOU Yu[1], YU Shi-chong[2], WANG Bao-gang[2], YAN Yong-zheng[2], WU Qiu-ye[2*]
1. Department of Pharmacy, No. 82 Hospital of PLA, Huaian 223001, Jiangsu, China
2. Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[**Abstract**] **Objective** To study the antifungal activity of triazole alcohols by introduction of n-butyl and triazole as side chains. **Methods** A total of 16 compounds of 1-(1H-1, 2, 4-triazole-1-yl)-2-(2, 4-difluorophenyl)-3-substituted-2-propanol were synthesized and characterized by ^{1}HNMR and LC-MS. The *in vitro* antifungal activities of the compounds were determined by tests with 8 human pathogenic fungi. **Results** It was found that all the 16 title compounds exhibited antifungal activities, and compounds **7b**, **7d**, **7e** and **7i** had antifungal activities stronger than fluconazole, similar to itraconazole. **Conclusion** Introduction of n-butyl and triazole side chain can confer antifungal activities to the compounds.

[**Key words**] synthesis; triazoles; antifungal agents
[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(7): 754-758]

近几十年由于临床上广谱抗生素、化疗药物、免疫抑制剂的大量使用,以及艾滋病的流行,深部真菌感染率急剧上升,深部真菌感染已成为癌症及艾滋病患者死亡的主要原因之一[1-2]。三唑类药物是近年来临床应用最为广泛的一类新型抗真菌药物,但由于三唑类抗真菌药物在各类患者中长期大量地使用,使真菌的耐药性问题变得日益突出,临床上迫切需要高效、低毒、选择性好的新型抗真菌药物。

对氮唑类抗真菌化合物的构效关系分析表明:三唑环、叔醇羟基和 2, 4-二氟苯基是这类化合物具有抗真菌活性的必需基团。我们的前期研究[3-7]表明在氮原子上引入乙基、丙基、环丙基、烯丙基、异丙基等,化合物有较好的抗真菌活性,这些基团的引入能增强药物分子与靶酶活性位点 Tyr 118、Met 306、Leu 376 和 Ala 114 等残基的疏水相互作用[8]。本研究以氟康唑为先导化合物,设想在 N 原子上引入正丁基,再利用 Click 反应,引入含有不同 1-取代苄基-1, 2, 3-三唑侧链,合成系列新化合物,考察正丁基对目标化合物活性的影响,以期得到活性较好的化合物。本研究共设计合成了 16 个 1-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-2-(2, 4-二氟苯基)- 3-[N-正丁基-N-(1-取代苄基-1, 2, 3-三唑-4-基)甲基]氨基-2-丙醇类化合物,合成路线如图 1。

[收稿日期] 2011-03-04 [接受日期] 2011-04-15
[基金项目] 国家自然科学基金(20972188),上海市科委基础重点项目(09dZ1976700). Supported by the National Natural Science Foundation of China (20972188), and Key Program of Shanghai Science and Technology Commission (09dZ1976700).
[作者简介] 周 宇, 副主任药师. E-mail: zhouyu5599@sina.com
* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871225, E-mail: wuqy6439@sohu.com

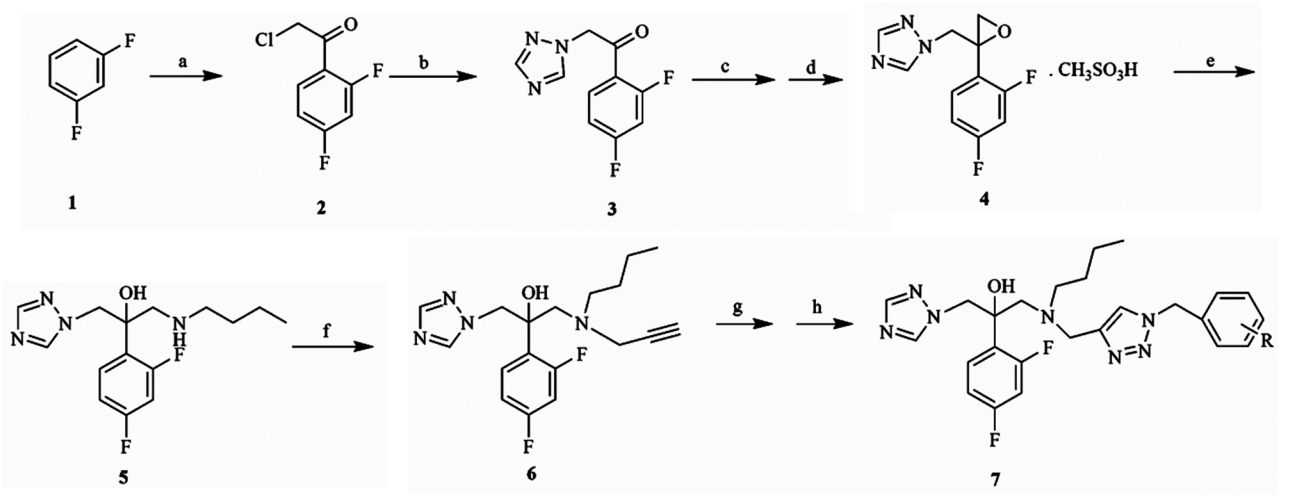


图 1　目标化合物的合成路线

Fig 1　Synthetic route of the title compounds

Conditions: (a) $ClCH_2COCl$, $AlCl_3$, 50℃, 5 h, in 80.0% yield; (b) $C_6H_5CH_3$, $NaHCO_3$, 1H-1,2,4-triazole, reflux, 5 h, in 41.7% yield; (c) $C_6H_5CH_3$, $(CH_3)_3SOI$, NaOH, cetyltrimethylammonium bromide, 60℃, 3 h; (d) CH_3SO_3H, 0℃, 1 h, in 52.6% yield; (e) CH_3CH_2OH, Et_3N, n-butylamine, reflux, 6 h, in 71.1% yield; (f) CH_3CN, propargyl bromide, rt, 6 h, in 62.2% yield; (g) DMSO, NaN_3, substituted benzyl bromide, rt, 12 h; (h) $CuSO_4.5H_2O$, sodium ascordate, rt, 5-6 h, in 90.0%-95.0% yield, two steps

1　仪器和试剂

核磁共振谱用 Broker Spcetrospin AC-P 300 型核磁共振仪测定, $CDCl_3$ 为溶剂, TMS 为内标。红外光谱用 Bruker Vector22 型红外光谱仪测定(KBr 压片法)。LC-MS 用 Agilent 1100 系列液相质谱联用仪测定。旋转蒸发仪用 Heodolph LABOROTA 4000, 紫外分析仪用三用紫外分析仪 SHB-Ⅲ A, 循环水式多用真空泵用上海豫康科教仪器设备有限公司循环水式多用真空泵 ZF78。薄层色谱硅胶板和柱层析硅胶为烟台江友公司产品, 所有试剂均为市售分析纯或化学纯。

2　方法和结果

2.1　2-氯-2′, 4′-二氟苯乙酮(**2**)的制备　参照文献[9]方法合成, 收率 80.0%。

2.2　2′, 4′ 二氟-2-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)苯乙酮(**3**)的制备　参照文献[9]方法合成, 收率 41.7%。

2.3　1-[-(2, 4-二氟苯基)-2, 3-环氧丙基]-1H-1, 2, 4-三唑甲烷磺酸盐(**4**)的合成　参照文献[9]方法合成, 收率 52.6%。

2.4　1-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-2-(2, 4-二氟苯基)-3-(N-正丁基氨基)-2-醇(**5**)的合成　1-[-(2, 4-二氟苯基)-2, 3-环氧丙基]-1H-1, 2, 4-三唑甲烷磺酸盐(**4**) 21 g, 正丁胺 10 ml, 三乙胺 20 ml, 在乙醇 300 ml 中加热搅拌, 回流反应 8 h, 反应完蒸除溶剂, 乙酸乙酯溶解, 用水 100 ml×2 洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸除部分乙酸乙酯, 通入 HCl 气体, 过滤, 滤饼用 5%NaOH 溶液调 pH 8～9, 乙酸乙酯 60 ml×3 萃取, 无水硫酸钠干燥, 蒸除乙酸乙酯, 得到产物 13.9 g, 收率 71.1%。

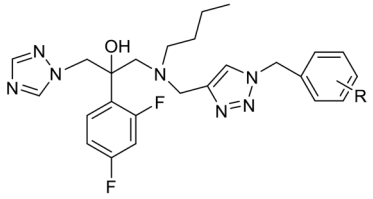
2.5　1-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-2-(2, 4-二氟苯基)-3-(N-正丁基-N-丙炔基)-氨基-2-醇(**6**)的合成　1-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-2-(2, 4-二氟苯基)-3-(N-正丁基氨基)-2-醇(**5**)13.9 g, 溴丙炔 17 ml, K_2CO_3 5.6 g, 在乙腈 300 ml 中常温搅拌 12 h, 反应完后滤去 K_2CO_3, 乙酸乙酯溶解, 用水 100 ml×3 洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸除部分乙酸乙酯, 硅胶柱($CHCl_3$: CH_3OH =40 : 1)分离, 得到产物 9.7 g, 收率 62.2%。

2.6　目标化合物 **7a** 的合成　将叠氮钠 50 mg 与取代溴苄 100 mg 加入 DMSO 中反应 12 h, 之后将 500 mg 中间体 **6** 加入反应体系中, 同时将 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ 与抗坏血酸钠的水溶液 0.5 ml 加入反应体系中, 反应 5～6 h, 反应完后用乙酸乙酯溶解 50 ml×2 氨水洗 2 次, 再用 30 ml×2 的 4 mol/L 盐酸洗, 将水层的 pH 调至 7～8, 用乙酸乙酯 30 ml×2 萃取, 无水硫酸钠干燥, 蒸除乙酸乙酯, 得到产物 **7a** (681 mg, 92.0%)。

其他目标化合物 **7b～7p** 均按此法合成, 其结构、产率、LC-MS 和 ^{1}HNMR 数据见表 1。

表 1　目标化合物的通式及物理数据

Tab 1　Structure and physical data of the target compounds



Compd.	R	Yield (%)	LC-MS $[M+1]^+$	^{1}HNMR($CDCl_3$)
7a	2-F	68.4	499.21	8.06(1H,s,triazole-H),7.87(1H,s,triazole-H),7.58(1H,s,triazole-H),6.70-7.36(7H,m,Ar-H),5.54(2H,s,Ar-CH_2-),4.51(1H,d,J=14.2 Hz,triazole-CH_2-),4.41(1H,d,J=14.2 Hz,triazole-CH_2-),3.63(1H,d,J=14.3 Hz,triazole-CH_2-),3.47(1H,d,J=14.3 Hz,triazole-CH_2-),2.73(1H,d,J=13.9 Hz,CH_2),2.65(1H,d,J=13.9 Hz,CH_2),2.36(2H,t,NCH_2),1.39-1.33(4H,m,2×CH_2),0.96(3H,t,CH_3)
7b	3-F	67.1	499.03	8.09(1H,s,triazole-H),7.77(1H,s,triazole-H),7.68(1H,s,triazole-H),6.72-7.38(7H,m,Ar-H),5.57(2H,s,Ar-CH_2-),4.47(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),4.43(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),3.53(1H,d,J=14.2 Hz,triazole-CH_2-),3.41(1H,d,J=14.2 Hz,triazole-CH_2-),2.83(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.75(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.34(2H,t,NCH_2),1.39-1.31(4H,m,2×CH_2),0.95(3H,t,CH_3)
7c	4-F	72.3	499.12	8.07(1H,s,triazole-H),7.87(1H,s,triazole-H),7.67(1H,s,triazole-H),6.71-7.44(7H,m,Ar-H),5.48(2H,s,Ar-CH_2-),4.46(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),4.43(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),3.53(1H,d,J=14.1 Hz,triazole-CH_2-),3.42(1H,d,J=14.1 Hz,triazole-CH_2-),2.87(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.69(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.35(2H,t,NCH_2),1.38-1.32(4H,m,2×CH_2),0.97(3H,t,CH_3)
7d	3-Cl	65.9	516.31	8.07(1H,s,triazole-H),7.68(1H,s,triazole-H),7.54(1H,s,triazole-H),6.77-7.41(7H,m,Ar-H),5.76(2H,s,Ar-CH_2-),4.48(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),4.31(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),3.54(1H,d,J=13.7 Hz,triazole-CH_2-),3.41(1H,d,J=13.7 Hz,triazole-CH_2-),2.76(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.73(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.29(2H,t,NCH_2),1.31-1.24(4H,m,2×CH_2),0.91(3H,t,CH_3)
7e	4-Cl	70.0	516.14	8.09(1H,s,triazole-H),7.97(1H,s,triazole-H),7.68(1H,s,triazole-H),6.72-7.38(7H,m,Ar-H),5.57(2H,s,Ar-CH_2-),4.47(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),4.43(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),3.54(1H,d,J=14.2 Hz,triazole-CH_2-),3.41(1H,d,J=14.2 Hz,triazole-CH_2-),2.83(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.75(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.37(2H,t,NCH_2),1.35-1.33(4H,m,2×CH_2),0.96(3H,t,CH_3)
7f	2-Br	71.2	570.32	8.13(1H,s,triazole-H),7.76(1H,s,triazole-H),7.61(1H,s,triazole-H),6.73-7.46(7H,m,Ar-H),5.54(2H,s,Ar-CH_2-),4.45(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),4.32(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),3.44(1H,d,J=14.1 Hz,triazole-CH_2-),3.41(1H,d,J=14.1 Hz,triazole-CH_2-),2.84(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.75(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.37(2H,t,NCH_2),1.42-1.31(4H,m,2×CH_2),0.97(3H,t,CH_3)
7g	3-Br	75.4	570.16	8.16(1H,s,triazole-H),7.87(1H,s,triazole-H),7.58(1H,s,triazole-H),6.70-7.46(7H,m,Ar-H),5.54(2H,s,Ar-CH_2-),4.51(1H,d,J=14.2 Hz,triazole-CH_2-),4.41(1H,d,J=14.2 Hz,triazole-CH_2-),3.62(1H,d,J=14.3 Hz,triazole-CH_2-),3.47(1H,d,J=14.3 Hz,triazole-CH_2-),2.73(1H,d,J=13.9 Hz,CH_2),2.64(1H,d,J=13.9 Hz,CH_2),2.41(2H,t,NCH_2),1.37-1.23(4H,m,2×CH_2),0.98(3H,t,CH_3)
7h	4-Br	66.3	570.23	8.14(1H,s,triazole-H),7.86(1H,s,triazole-H),7.61(1H,s,triazole-H),6.71-7.41(7H,m,Ar-H),5.56(2H,s,Ar-CH_2-),4.47(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),4.32(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),3.54(1H,d,J=14.1 Hz,triazole-CH_2-),3.41(1H,d,J=14.1 Hz,triazole-CH_2-),2.83(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.75(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.36(2H,t,NCH_2),1.37-1.33(4H,m,2×CH_2),0.96(3H,t,CH_3)

（续下表）

(接上表)

Compd.	R	Yield (%)	LC-MS $[M+1]^+$	^{1}HNMR($CDCl_3$)
7i	4-CH_3	69.2	496.37	8.13(1H,s,triazole-H),7.75(1H,s,triazole-H),7.61(1H,s,triazole-H),6.73-7.46(7H,m,Ar-H),5.53(2H,s,Ar-CH_2-),4.45(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),4.32(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),3.54(1H,d,J=14.1 Hz,triazole-CH_2-),3.41(1H,d,J=14.1 Hz,triazole-CH_2-),2.84(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.75(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.33(3H,s,CH_3),2.33(2H,t,NCH_2),1.36-1.29(4H,m,2×CH_2),0.94(3H,t,CH_3)
7j	2-NO_2	63.8	527.10	8.16(1H,s,triazole-H),7.87(1H,s,triazole-H),7.58(1H,s,triazole-H),6.70-7.26(7H,m,Ar-H),5.54(2H,s,Ar-CH_2-),4.53(1H,d,J=14.2 Hz,triazole-CH_2-),4.41(1H,d,J=14.2 Hz,triazole-CH_2-),3.61(1H,d,J=14.3 Hz,triazole-CH_2-),3.47(1H,d,J=14.3 Hz,triazole-CH_2-),2.73(1H,d,J=13.9 Hz,CH_2),2.65(1H,d,J=13.9 Hz,CH_2),2.36(2H,t,NCH_2),1.38-1.33(4H,m,2×CH_2),0.91(3H,t,CH_3)
7k	3-NO_2	67.5	527.24	8.17(1H,s,triazole-H),7.69(1H,s,triazole-H),7.54(1H,s,triazole-H),6.77-7.46(7H,m,Ar-H),5.76(2H,s,Ar-CH_2-),4.38(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),4.21(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),3.54(1H,d,J=13.7 Hz,triazole-CH_2-),3.41(1H,d,J=13.7 Hz,triazole-CH_2-),2.78(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.73(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.35(2H,t,NCH_2),1.39-1.31(4H,m,2×CH_2),0.91(3H,t,CH_3)
7l	4-NO_2	72.4	527.18	8.02(1H,s,triazole-H),7.77(1H,s,triazole-H),7.58(1H,s,triazole-H),6.71-7.38(7H,m,Ar-H),5.57(2H,s,Ar-CH_2-),4.46(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),4.43(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),3.53(1H,d,J=14.2 Hz,triazole-CH_2-),3.41(1H,d,J=14.2 Hz,triazole-CH_2-),2.81(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.74(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.33(2H,t,NCH_2),1.37-1.31(4H,m,2×CH_2),0.92(3H,t,CH_3)
7m	2-CN	77.1	507.13	8.12(1H,s,triazole-H),7.75(1H,s,triazole-H),7.61(1H,s,triazole-H),6.71-7.46(7H,m,Ar-H),5.54(2H,s,Ar-CH_2-),4.46(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),4.32(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),3.42(1H,d,J=14.1 Hz,triazole-CH_2-),3.41(1H,d,J=14.1 Hz,triazole-CH_2-),2.84(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.75(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.35(2H,t,NCH_2),1.39-1.33(4H,m,2×CH_2),0.97(3H,t,CH_3)
7n	3-CN	74.3	507.08	8.17(1H,s,triazole-H),7.68(1H,s,triazole-H),7.54(1H,s,triazole-H),6.76-7.41(7H,m,Ar-H),5.76(2H,s,Ar-CH_2-),4.47(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),4.31(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),3.55(1H,d,J=13.7 Hz,triazole-CH_2-),3.41(1H,d,J=13.7 Hz,triazole-CH_2-),2.76(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.72(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.35(2H,t,NCH_2),1.38-1.31(4H,m,2×CH_2),0.94(3H,t,CH_3)
7o	2,4-Cl	69.8	550.31	8.15(1H,s,triazole-H),7.83(1H,s,triazole-H),7.61(1H,s,triazole-H), 6.73-7.41(6H,m,Ar-H),5.56(2H,s,Ar-CH_2-),4.45(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),4.32(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),3.53(1H,d,J=14.1 Hz,triazole-CH_2-),3.41(1H,d,J=14.1 Hz,triazole-CH_2-),2.81(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.75(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.37(2H,t,NCH_2),1.34-1.26(4H,m,2×CH_2),0.96(3H,t,CH_3)
7p	2,6-Cl	66.7	550.19	8.15(1H,s,triazole-H),7.83(1H,s,triazole-H),7.61(1H,s,triazole-H), 6.73-7.41(6H,m,Ar-H),5.56(2H,s,Ar-CH_2-),4.45(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),4.32(1H,d,J=14.4 Hz,triazole-CH_2-),3.53(1H,d,J=14.1 Hz,triazole-CH_2-),3.41(1H,d,J=14.1 Hz,triazole-CH_2-),2.81(1H,d,J=13.8 Hz,CH_2),2.75(1H,d,J =13.8 Hz,CH_2),2.35(2H,t,NCH_2),1.34-1.21(4H,m,2×CH_2),0.91(3H,t,CH_3)

2.7　抗真菌活性实验　体外抑菌实验选用 8 种实验真菌菌株:白念珠菌(*Candida albieans*, *C. alb* SC5314) ATCC76615、近平滑念珠菌(*Candida parapsilosis*, *C. par*)、热带念珠菌(*Candida tropicalis*, *C. tro*)、新生隐球菌(*Cryptococcus neoformarts*, *C. neo*)ATCC32609、红色毛癣菌(*Trichophyton rubrum*, *T. rub*)、白念珠菌(*Candida albicans*, *C. alb* Y0109)、克柔念珠菌(*Candida kefyr*, *C. kef*)、薰烟曲霉菌(*Aspergillus fumigatus*, *A. fum*)。对照药物:氟康唑(fluconazole, FCZ)、伊曲康唑(itraconazole, ICZ)。采用美国 NCCLS 推荐的标准化抗真菌敏感性实验方法[10]测试其体外抗真菌活性,以目标化合物抑制所选真菌 80%生长率的浓度作为判断终点(MIC_{80})。体外抑菌活性结果见表 2。

表 2　化合物体外抗真菌活性测试表

Tab 2　*In vitro* antifungal activity of title compounds

[ρ_B/($\mu g \cdot ml^{-1}$)]

Compd.	ATCC		*C. alb* Y0109	*C. par*	*C. tro*	*T. rub*	*C. kef*	*A. fum*
	C. alb SC5314	*C. neo*						
7a	1	8	16	2	2	4	1	>64
7b	<0.125	1	4	0.25	<0.125	1	0.015 6	>64
7c	<0.125	2	0.062 5	0.25	0.5	1	0.625	>64
7d	<0.125	1	16	0.25	<0.125	0.25	0.015 6	>64
7e	<0.125	2	16	<0.125	<0.125	<0.125	0.003 9	>64
7f	4	64	0.5	8	0.5	4	0.015 6	>64
7g	4	>64	1	>64	32	8	>64	>64
7h	4	>64	1	8	8	0.5	>64	>64
7i	<0.125	2	<0.125	<0.125	<0.125	2	0.25	>64
7j	2	64	4	4	2	4	16	>64
7k	4	64	4	8	8	8	0.062 5	>64
7l	2	64	4	4	8	32	0.062 5	>64
7m	1	64	16	4	1	16	0.062 5	>64
7n	4	64	16	16	>64	16	4	>64
7o	4	>64	4	8	32	32	16	>64
7p	16	>64	8	64	8	32	16	>64
ICZ	<0.062 5	0.125	0.625	0.062 5	<0.062 5	0.062 5	0.062 5	2
FCZ	0.5	8	0.5	<0.125	<0.125	2	1	>64

3　讨　论

所有目标化合物对所选 8 种真菌均表现出了一定的抑菌活性。化合物 **7b**、**7d**、**7e** 对白念珠菌 SC5314 和克柔念珠菌的抑菌活性优于对照药氟康唑和伊曲康唑。化合物 **7b**、**7d**、**7e**、**7f** 的 MIC_{80} 值优于氟康唑，与伊曲康唑相当。对除薰烟曲霉菌外的 7 种菌株都表现出了较好的抑菌活性，优于氟康唑、伊曲康唑，有进一步研究的价值。研究还证明，含有长侧链 1，4-二取代-1，2，3 三氮唑可以提高目标化合物的抗真菌活性。此外，末端苯环上不同的取代基 R 对化合物的抗真菌活性有很大的影响。目标化合物上含有强吸电子基团如-CN、-NO_2 或卤素的化合物抗真菌活性要低于其他组，而取代位置对化合物抗真菌活性影响也很大。末端苯环上 3 位或 4 位上连有疏水取代基能增进化合物的抗菌活性，可能是因为疏水基与 CYP51 酶作用增加了疏水作用。

（**志谢**　感谢第二军医大学药学院仪器测试中心和上海医药工业研究院仪器室在化合物结构鉴定方面给予的大力帮助！）

[参 考 文 献]

[1] Nuccil M，Marr K A. Emerging fungal diseases[J]. Clin Infect Dis，2005，41：521-526.

[2] Kauffman C A，Hedderwick S A. Treatment of systemic fungal infections in older patients：achieving optimal outcomes[J]. Drugs Aging，2001，18：313-323.

[3] Zhao Q J，Hu H G，Li Y W，Song Y，Cai I Z，Wu Q Y，et al. Design，synthesis，and antifungal activities of novel triazole derivatives based on the structure of lanosterol 14α-demethylase (CYP51)of fungi[J]. Chem Biodivers，2007，4：1472-1479.

[4] Zhao Q J，Song Y，Hu H G，Sun Q Y，Wu Q Y. Design，synthesis，and antifungal activities of novel triazole derivatives[J]. Chin Chem Lett，2007，18：670-672.

[5] Chai X Y，Zhang J，Hu H G，Yu S C，Sun Q Y，Wu Q Y，et al. Design，synthesis，and biological evaluation of novel triazole derivatives as inhibitors of cytochrome P450 14α-demethylase[J]. Euro J Med Chem，2009，44：1913-1920.

[6] Chai X Y，Zhang J，Yu S C，Hu H G，Zou Y，Wu Q Y，et al. Design，synthesis，and biological evaluation of novel 1-(1H-1，2，4-triazole-1-yl)-2-(2，4-difluorophenyl)-3-substituted benzylamino-2-propanols[J]. Bioorga Med Chem Lett，2009，19：1811-1814.

[7] Yu S C，Chai X Y，Hu H G，Yan Y Z，Guan Z J，Wu Q Y，et al. Synthesis and antifungal evaluation of novel triazole derivatives as inhibitors of cytochrome P450 14a-demethylase[J]. Euro J Med Chem，2010，45：4435-4445.

[8] Ji H T，Zhang W N，Zhou Y J，Zhang M，Zhu J，Song Y L，et al. A three-dimensional model of lanosterol 14-demethylase of candida albicans and its interaction with azole antifungals[J]. J Med Chem，2000，43：2493-2505.

[9] 章杰兵，但志刚，柴晓云，俞世冲，古卓良，周国华. 1-(1H-1，2，4-三唑-1-基)-(2，4-二氟苯基)-3-[N-环丙基-N-(4-取代苄基)]-2-丙醇的合成及抗真菌活性[J]. 药学实践杂志，2009，27：107-110.

[10] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts，Approved Standard. Document M27-A[S]. Lancaster Avenue，Villanova. Pennsylvania：NCCLS，1997. 1-12.

[本文编辑]　尹　荼