

## 新型 1,2,3,4-四氢异喹啉类化合物的合成及抗真菌活性研究

朱 驹,周有骏\*,吕加国\*,李耀武,郑灿辉,陈 军,蒋庆锋

(第二军医大学药学院药物化学教研室,上海 200433)

**[摘要]** **目的:**设计合成新型四氢异喹啉类抗真菌化合物。**方法:**以 3,4,5-三甲氧基苯乙胺为起始原料,经 Pictet-Spengler 反应、中和反应、取代反应、酸性裂解等反应合成目标化合物,并进行体外抗真菌活性研究。**结果:**设计合成了 12 个新型四氢异喹啉类化合物,12 个目标化合物均为首次报道。所有目标化合物均有抗真菌活性,其中化合物 6~8、10~12 对 4 种测试菌的抗菌活性均强于或相当于氟康唑。**结论:**设计合成的目标分子是一类新型的抗真菌化合物。此类化合物具有进一步研究开发的價值。

**[关键词]** 四氢异喹啉类;抗真菌药;羊毛甾醇 14 $\alpha$ -去甲基化酶

**[中图分类号]** R 978.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)12-1299-05

### Synthesis of novel 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolines and study of their anti-fungal activities

ZHU Jü, ZHOU You-jun\*, LÜ Jia-guo\*, LI Yao-wu, ZHENG Can-hui, CHEN Jun, JIANG Qing-feng (Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To design and synthesize novel tetrahydroisoquinolines with anti-fungal activities. **Methods:** 3,4-dimethoxyphenylethylamine was taken as the template and the title compounds were synthesized through Pictet-Spengler reaction, neutralization reaction, substitution, hydrolysis, and acylation. **Results:** Twelve title compounds were obtained and all of them were firstly reported. Besides, all the target compounds had anti-fungal activities. The anti-fungal activities of compounds 6~8 and 10~12 were similar to or stronger than that of fluconazole's. **Conclusion:** Title compounds obtained in this study belong to a new type of anti-fungal agent, which deserves further study.

**[KEY WORDS]** tetrahydroisoquinolines; anti-fungal agents; lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(12): 1299-1303]

近年来,随着真菌病,尤其是深部真菌病发病率大幅度上升,抗真菌药物研究成为目前药物研究的热点领域。其中真菌羊毛甾醇 14 $\alpha$ -去甲基化酶(Lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase, CYP51)抑制剂的研究倍受关注。

真菌羊毛甾醇 14 $\alpha$ -去甲基化酶是细胞色素 P450 超家族蛋白质中一个成员。是真菌细胞膜生物合成过程中的关键酶,因而成为抗真菌药物设计的最重要的靶酶<sup>[1]</sup>。研究者围绕 CYP51 抑制剂的研究,成功地开发出一类用于治疗临床真菌病的抗真菌药物——氮唑类抗真菌药物。其中典型代表氟康唑、伊曲康唑为临床治疗深部真菌感染的首选药<sup>[2]</sup>。

氮唑类抗真菌药物通过分子中的氮唑环上 N<sub>3</sub> 或 N<sub>4</sub> 氮原子与 CYP51 的血红素辅基 Fe 原子配位结合,而发挥抗真菌作用<sup>[3]</sup>。由于人体内普遍存在细胞色素 P450 酶系,氮唑类药物也可与人体内 P450 酶系的血红素辅基 Fe 原子配位结合,尤其是与其中 CYP3A4 的血红素辅基 Fe 原子配位结合,

从而对人体产生毒性<sup>[4,5]</sup>。因而,氮唑类抗真菌药物存在较大的不良反应,尤其是普遍存在严重的肝毒性。氟康唑、伊曲康唑、酮康唑等均有药物引起的肝坏死或肝毒性致死的报道<sup>[6~9]</sup>。

氮唑类药物的结构特征及其作用机制决定了该类药物的肝毒性的问题是不可避免的。因此,研究新结构类型、非氮唑类 CYP51 抑制剂对于研究开发高效、低毒的抗真菌药物具有重要意义。

季海涛等<sup>[10]</sup>采用同源模建方法构建了白念珠菌等 CYP51 活性位点的三维结构,并以构建的 CYP51 三维结构为靶点,设计合成了新型的真菌羊毛甾醇 14 $\alpha$ -去甲基化酶抑制剂——苯骈吡喃类抗真菌活性化合物<sup>[11]</sup>,虽然该类化合物抗真菌活性比较弱,但为深入研究开发新型非氮唑类药物打下了基

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30572257)。Supported by National Natural Science Foundation of China(30572257)。

**[作者简介]** 朱 驹,教授。E-mail: zhuju@smmu.edu.cn

\* Corresponding authors. E-mail: zhouyoujun2006@yahoo.com.cn; ljg20060508@yahoo.com.cn

础。在此基础上,我们进一步研究发现了新型四氢异喹啉类化合物(图1)<sup>[12]</sup>,抑菌实验显示该类化合物具有较强的抗真菌活性,是一类优良的抗真菌先导化合物。构效分析认为:化合物结构中苯环酚羟基与靶酶的氢键结合区结合,2位N上的侧链与靶酶的疏水区进行疏水结合。

本文以前期研究发现的四氢异喹啉类化合物为先导化合物,进行结构优化研究。我们在四氢异喹啉苯环上增加引入能形成氢键的基团,在2位N上引入不同的疏水基团,期望通过增强化合物与靶酶的氢键结合和疏水结合,获得高活性的抗真菌化合物。

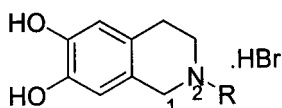


图1 新型四氢异喹啉类抗真菌化合物  
Fig 1 Novel tetrahydroisoquinoline anti-fungal compound

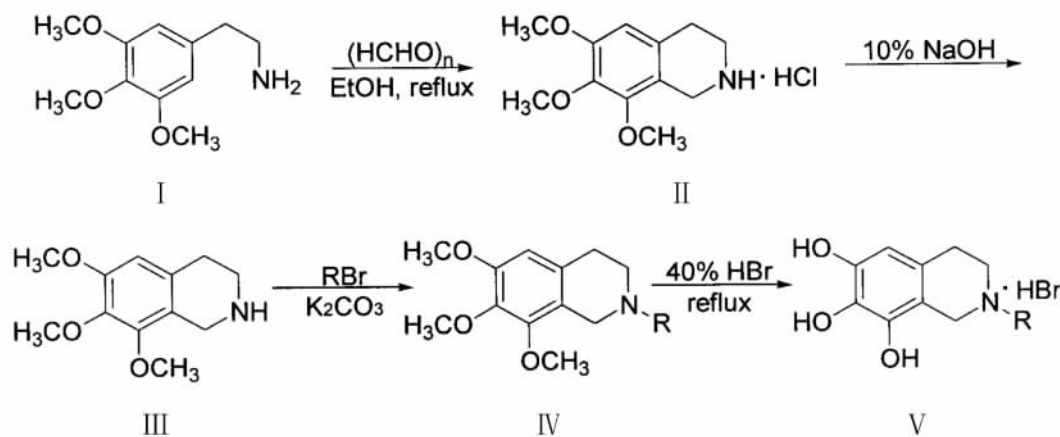


图2 目标化合物的合成路线  
Fig 2 Synthetic route for target compounds

1.2.3 6,7,8-三甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉(III)的制备 将化合物II 7.5 g(28.9 mmol)加入10% NaOH溶液100 ml,再加CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100 ml,振摇,分离CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>层,用无水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>干燥,过滤,减压除去溶剂,得6,7,8-三甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉(III)淡黄色固体5.8 g(26.0 mmol),收率89.9%。

1.2.4 2-十二烷基-6,7,8-三羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉氢溴酸盐(V)的制备 将上述制得化合物III 1 g(4.48 mmol)、1-溴代正十二烷0.6 g(2.41 mmol),K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 g溶于30 ml无水乙醇中,搅

## 1 材料和方法

1.1 仪器 熔点采用天津市分析仪器厂RY-2熔点仪测定(温度计未经校正);红外光谱采用Bruker Vector22型仪器测定;核磁共振氢谱采用Bruker AC-500P型仪器测定(溶剂为DMSO,500 MHz)。

### 1.2 化学合成

1.2.1 合成路线 参照文献<sup>[12]</sup>设计了目标化合物的合成路线(图2)。

1.2.2 6,7,8-三甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(II)的制备 将3,4,5-三甲氧基苯乙胺(I)20 ml(85.2 mmol)与多聚甲醛3.60 g(120 mmol)在无水乙醇中室温下反应2 h,用盐酸调节溶液pH至2左右,加热回流4 h,冷却,析出固体,过滤得6,7,8-三甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(II)白色晶体16.5 g(63.5 mmol),收率74.5%。<sup>1</sup>HNMR(D<sub>2</sub>O): 3.29(t,2H), 3.64(t,2H), 3.72(s,3H), 3.76(s,3H), 3.81(s,3H), 4.57(s,2H), 6.15(s,1H)。

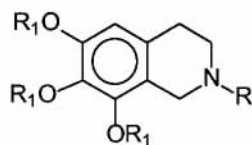
拌回流8 h,放冷,过滤,减压蒸去溶剂。将残留物溶于冰醋酸及40% HBr溶液中,回流搅拌10 h,减压蒸去溶剂,所得固体用无水乙醇重结晶,得目标化合物V白色固体0.8 g(1.86 mmol),收率77.1%。

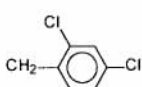
表1中所有目标化合物均按此法制备。

1.3 抗真菌活性实验 参照美国国家临床试验标准化委员会(NCCLS)提出的药敏实验方案,采用微量液基稀法,测定目标化合物对5种常见致病真菌的体外抗真菌活性。

表 1 目标化合物的结构及物理特点

Tab 1 Structures and properties of target compounds



No.	R	R <sub>1</sub>	IR( $\sigma/\text{cm}^{-1}$ )	<sup>1</sup> HNMR
1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	H	3 320( $\nu_{\text{O-H}}$ ); 3 040( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 29 65( $\nu_{\text{C-H/CH}_3}$ ); 2 871( $\nu_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 1 610, 1 533( $\nu_{\text{C=C}}$ ); 1 447, 1 361( $\delta_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 1 276( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 1 104( $\nu_{\text{C-N}}$ )	0.88(t,3H), 1.24-1.37(m,4H), 1.71(t,2H), 2.81-3.02(m,2H), 3.16-3.68(m,4H), 4.14-4.32(d,2H), 6.17(s,1H), 8.37(s,1H), 8.87(s,1H), 9.24(s,1H), 9.42(s,1H),
2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	H	3 210( $\nu_{\text{O-H}}$ ); 3 006( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2 943( $\nu_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 2 847( $\nu_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 1 610, 1 521( $\nu_{\text{C=C}}$ ); 1 452, 1 349( $\delta_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 1 280( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 1 155( $\nu_{\text{C-N}}$ )	0.89(t,3H), 1.29(s,6H), 1.74(s,2H), 2.93(t,2H), 3.15-3.62(m,4H), 4.11-4.32(d,2H), .21(s,1H), 8.12(s,1H), 8.45(s,1H), 9.11(s,1H), 9.39(s,1H),
3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	H	3 322( $\nu_{\text{O-H}}$ ); 3 091( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2 930( $\nu_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 2 843( $\nu_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 1 619, 1 532( $\nu_{\text{C=C}}$ ); 1 460, 1 360( $\delta_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 1 278( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 1 111( $\nu_{\text{C-N}}$ )	0.87(t,3H), 1.28-1.31(m,8H), 1.72(s,2H), 2.80-2.97(m,2H), 3.14-3.62(m,4H), 4.07-4.35(dd,2H), 6.09(s,1H), 8.29(s,1H), 8.57(s,1H), 9.13(s,1H), 9.42(s,1H),
4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	H	3 240( $\nu_{\text{O-H}}$ ); 3 065( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2 917( $\nu_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 2 8495( $\nu_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 1 615, 1 528( $\nu_{\text{C=C}}$ ); 1 461, 1 360( $\delta_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 1 270( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 1 111( $\nu_{\text{C-N}}$ )	0.84(t,3H), 1.27-1.79(m,12H), 2.95-3.11(m,2H), 3.22-3.73(m,4H), 4.11-4.4(dd,2H), 6.17(s,1H), 8.19(s,1H), 8.48(s,1H), 9.10(s,1H), 9.39(s,1H),
5	(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	H	3 239( $\nu_{\text{O-H}}$ ); 3 108( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2 936( $\nu_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 2 849( $\nu_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 1 614, 1 531( $\nu_{\text{C=C}}$ ); 1 450, 1 3 59( $\delta_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 1 268( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 1 111( $\nu_{\text{C-N}}$ )	0.89(t,3H), 1.27(s,12H), 1.72(s,2H), 2.85-2.97(m,2H), 3.14-3.65(m,4H), 4.07-4.36 (dd,2H), 6.11(s,1H), 8.24(s,1H), 8.51(s,1H), 9.17(s,1H), 9.36(s,1H),
6	(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	H	3 241( $\nu_{\text{O-H}}$ ); 3 046( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2 919( $\nu_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 2 849( $\nu_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 1 620, 1 536( $\nu_{\text{C=C}}$ ); 1 460, 1 349( $\delta_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 1 269( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 1 123( $\nu_{\text{C-N}}$ )	0.87(t,3H), 1.26(s,14H), 1.73(s,2H), 2.73-2.83(m,2H), 2.96-3.58(m,4H), 4.02-4.33 (dd,2H), 6.21(s,1H), 8.29(s,1H), 8.48(s,1H), 9.14(s,1H), 9.41(s,1H),
7	(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	H	3 233( $\nu_{\text{O-H}}$ ); 3 098( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2 920( $\nu_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 2 850( $\nu_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 1 619, 1 531( $\nu_{\text{C=C}}$ ); 1 461, 1 374( $\delta_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 1 268( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 1 111( $\nu_{\text{C-N}}$ )	0.89(t,3H), 1.25-1.73(m,20H), 2.80(t,2H), 2.96(t, $J=5.8\text{Hz}$ , 2H), 3.15-3.65(m,2H), 4.09-4.36(dd,2H), 6.11(s,1H), 8.19(s,1H), 8.32(s,1H), 9.17(s,1H), 9.46(s,1H),
8	(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH <sub>3</sub>	H	3 271( $\nu_{\text{O-H}}$ ); 3 016( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2 822( $\nu_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 2 840( $\nu_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 1 619, 1 523( $\nu_{\text{C=C}}$ ); 1 458, 1 361( $\delta_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 1 272( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 1 111( $\nu_{\text{C-N}}$ )	0.85(t,3H), 1.25(s,22H), 1.72(s,2H), 2.85-2.97(m,2H), 3.14-3.61(m,4H), 4.09-4.36(dd,2H), 6.17(s,1H), 8.13(s,1H), 8.46(s,1H), 9.19(s,1H), 9.51(s,1H),
9	(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>	H	3 305( $\nu_{\text{O-H}}$ ); 3 106( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2 932( $\nu_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 2 846( $\nu_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 1 620, 1 530( $\nu_{\text{C=C}}$ ); 1 459, 1 352( $\delta_{\text{C-H/CH}_2}$ ); 1 266( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 1 110( $\nu_{\text{C-N}}$ )	0.87(t,3H), 1.24-1.72(m,28H), 2.81-2.84(m,2H), 3.14(s,2H), 3.34(s,2H), 4.06-4.35(dd,2H), 6.09(s,1H), 8.21(s,1H), 8.54(s,1H), 9.20(s,1H), 9.49(s,1H),
10		H	3 325( $\nu_{\text{O-H}}$ ); 3 051( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2 911( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 1 621, 1540( $\nu_{\text{C=C}}$ ) 1 455, 1342( $\delta_{\text{C-H}}$ ); 1 270( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 1 110( $\nu_{\text{C-N}}$ )	2.80-2.95(t,2H), 3.45-3.58(t,2H) 4.24(s,2H), 4.63(s,2H), 6.17(s,1H), 7.62(d,1H), 7.81(d,2H), 8.39(s,1H), 8.87(s,1H), 9.26(s,1H), 9.99(s,1H)
11	(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3 080( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2 941( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 1 619, 1529( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1 446, 1 350( $\delta_{\text{C-H}}$ ); 1 266( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 1 111( $\nu_{\text{C-N}}$ )	0.86(t,3H), 1.25-1.31(m,14H), 1.76(s,2H), 2.89-2.96(m,2H), 3.13-3.26(m,4H), 3.73(s,3H), 3.79(s,3H), 3.82(s,3H), 4.02-4.30(m,2H), 6.69(s,1H), 10.58(s,1H)
12	(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3 087( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2 938, 2 840( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 1 621, 1537( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1 438, 1 350( $\delta_{\text{C-H}}$ ); 1 258( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 1 111( $\nu_{\text{C-N}}$ )	0.85(t,3H), 1.24-1.34(m,18H), 1.74(s,2H), 2.91-2.98(m,2H), 3.09-3.30(m,4H), 3.73(s,3H), 3.79(s,3H), 3.82(s,3H), 4.06-4.30(m,3H), 6.70(s,1H), 9.98(s,1H)

1.3.1 实验菌株 本实验采用 5 种常见的深部及浅表致病真菌为测试菌:白念珠菌、近平滑念珠菌、新生隐球菌、烟曲霉菌、羊毛状小孢子菌(第二军医大学药学院真菌室提供)。

1.3.2 菌液制备 球菌在 YEPD 液体培养基 35℃ 培养 16 h,活化 2 次,用血细胞计数板计数,以 RPMI 1640 液体培养基调整至  $1 \times 10^3 \sim 1 \times 10^5$  个/ml;丝菌接种至 SDA 斜面,35℃,培养 1 周,活化 2 次,使菌落覆盖 SDA 斜面,加适量 RPMI 1640 培养液,用吸管吹打菌落,使孢子游离于 RPMI 1640 培养液中,然后经四层无菌纱布过滤。培养液经血细胞计数板计数后,加 RPMI 1640 培养液调整孢子浓度至  $1 \times 10^3 \sim 1 \times 10^5$  个/ml。

1.3.3 药液制备 受试药物分别用 DMSO 配成。对照药物为氟康唑。

1.3.4 接种 无菌 96 孔板,于每排 1 号孔加 RPMI 1640 培养液 100 ml 作空白对照,2~6 号孔含不同浓度的药物,7 号孔不含药物,作阳性对照。

1.3.5 培养及检测 念珠菌属真菌培养 24 h 测定,丝状真菌培养 7 d 后测定,用酶标分析仪于 620 nm 处测各孔 D 值,并与阳性对照孔比,计算 MIC<sub>80</sub>。

## 2 结果和讨论

共设计合成了 12 个目标化合物,所有目标化合物均为首次报道(表 1)。我们考察了目标化合物的体外抗真菌活性(表 2)。结果显示:所有测试化合物均具有抗真菌活性;其中化合物 6~8、10~12 除了对白念珠菌外,对其他 4 种测试真菌的抗真菌活性均强于或相当于对照药品氟康唑,显示出较强的广谱抗真菌活性。

表 2 目标化合物的抗真菌活性(MIC<sub>80</sub>)  
Tab 2 Anti-fungal activities of target compounds(MIC<sub>80</sub>)

No.	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Aspergillus fumigillus</i>	<i>Microsporium canis</i>
1	>200	100	100	200	200
2	100	100	50	200	50
3	50	25	25	50	50
4	25	6.25	25	12.5	25
5	12.5	25	25	6.25	50
6	12.5	25	6.25	3.125	25
7	25	25	6.25	12.5	12.5
8	25	25	25	25	25
9	>200	50	25	25	25
10	12.5	25	6.25	6.25	50
11	50	6.25	12.5	200	12.5
12	200	12.5	6.25	200	12.5
Fluconazole	1.562	50	6.25	>200	100

我们将化合物 6 与靶酶的活性部位对接研究显示(图 3):化合物分子与靶酶活性腔中氨基酸功能残基以非共价键相结合,分子中 6、7、8 位 3 个酚羟基分别与靶酶活性腔中的 Tyr69 和 Ser378 残基以氢键相结合;2 位疏水侧链与靶酶活性腔中的 Cys134、Ile304 及 Leu300 等残基构成的疏水腔发生疏水相互作用;四氢异喹啉骨架位于活性腔中离血红素辅基较远的上方,与靶酶进行疏水结合;化合物分子与血红素辅基 Fe 原子不发生配位结合。因此有可能避免氮唑类药物的肝毒性等问题。

化合物分子与靶酶作用模式及抗真菌活性实验

结果显示:化合物分子 2 位侧链疏水基团的大小与对抗真菌活性有较大的影响;2 位疏水侧链短,化合物与靶酶疏水结合力弱,则抗真菌活性弱;2 位疏水侧链过长,则可与活性腔中氨基酸残基发生碰撞,导致活性减弱。提示在进行四氢异喹啉类化合物结构优化时应引起充分注意;化合物与靶酶作用模式提示在苯环增加羟基、胺基等氢键形成基团,有可能提高化合物与靶酶的亲和力,有利于提高抗真菌活性。

研究表明,本文设计合成的目标化合物是一类抗真菌谱广、活性强的新型抗真菌化合物。此类化合物具有进一步研究开发的价值。

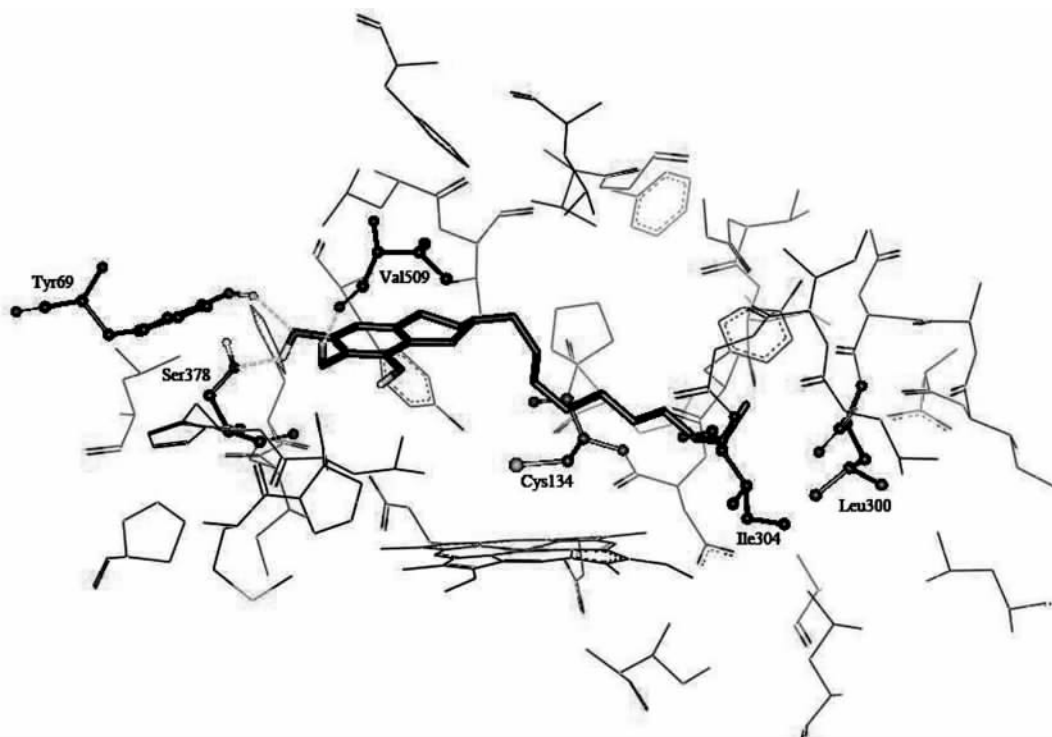


图 3 化合物 6 与 CYP51 活性部位的结合图

Fig 3 Binding of compound 6 with the active site of CYP51

## [参考文献]

- [1] Podust LM, Yermalitskaya LV, Lepesheva GI, et al. Estriol bound and ligand-free structures of sterol 14 $\alpha$ -demethylase[J]. Structure, 2004, 12:1937-1945.
- [2] Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of candida species infections in critically ill patients[J]. Lancet Infect Dis, 2003, 3:772-784.
- [3] Lupetti A, Denesl R, Campa M, et al. Molecular basis of resistance to azole antifungals[J]. Trends Mol Med, 2002, 8:76-81.
- [4] Wulff H, Miller MJ, Hansel W, et al. Design of a potent and selective inhibitor of the intermediate conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channel, IK-Ca1: a potential immunosuppressant[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97:8151-8156.
- [5] Cupp-Vickery JR, Garcia C, Hofacre A, et al. Ketoconazole induced conformational changes in the active site of cytochrome P450 ery F[J]. J Mol Biol, 2001, 311:101-110.
- [6] Legra SA, Bergemer-Fouquet AM, Jonville-Bera AP. Fatal hepatitis with leflunomide and itraconazole[J]. Am J Med, 2002, 113:352-353.
- [7] Su FW, Perumalswami P, Grammer LC. Acute hepatitis and rash to fluconazole[J]. Allergy, 2003, 58:1215-1216.
- [8] Linnebur SA, Parnes BL. Pulmonary and hepatic toxicity due to nitrofurantoin and fluconazole treatment[J]. Ann Pharmacother, 2004, 38:612-616.
- [9] Wolf R, Wolf D, Kuperman S. Focal nodular hyperplasia of the liver after itraconazole treatment[J]. J Clin Gastroenterol, 2001, 33:418-420.
- [10] Ji HT, Zhang WN, Zhou YJ, et al. A three-dimensional model of lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase of *Candida albicans* and its interaction with azole anti-fungals[J]. J Med Chem, 2000, 43:2493-2505.
- [11] Ji HT, Zhang WN, Zhang M, et al. Structure-based de novo design, synthesis and biological evaluation of non-azole inhibitors specific for lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase of fungi[J]. J Med Chem, 2003, 46:474-485.
- [12] Zhu J, Lü JG, Zhou YJ, et al. Design, synthesis and antifungal activities *in vitro* of novel tetrahydroisoquinoline compounds based on the structure of lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase (CYP51) of fungi[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16:5285-5289.

[收稿日期] 2006-09-04

[修回日期] 2006-10-30

[本文编辑] 尹 茶