

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01052

· 论 著 ·

1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(N-正丁基-N-取代苄基氨基)-2-丙醇的合成及其抗真菌活性

魏 宁¹, 赵小忠¹, 柴晓云², 管忠俊², 但志刚², 俞世冲², 吴秋业^{2*}

1. 解放军空军总医院门诊部, 北京 100036

2. 第二军医大学药学院有机化学教研室, 上海 200433

[摘要] **目的:** 研究具有正丁基和取代苄基侧链结构的三唑醇类化合物的抗真菌活性。**方法:** 设计并合成了 14 个 1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(N-正丁基-N-取代苄基氨基)-2-丙醇化合物, 其结构都经过 ¹H NMR、IR 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:** 体外抑菌测试结果表明, 所有化合物对除熏烟曲霉菌外的所有菌株均有一定程度的抑制活性, 对深部真菌的抑制活性明显优于浅部真菌。其中化合物 **6a**, **6d** 和 **6j** 对石膏样小孢子菌的抑制活性(MIC₈₀ 0.015 6 μg/ml)是氟康唑的 16 倍; 化合物 **6m** 和 **6n** 对白念珠菌的抑制活性(MIC₈₀ 0.003 9 μg/ml)是氟康唑的 128 倍, 比其他对照药活性都高。**结论:** 引入正丁基和取代苄基侧链的目标化合物都具有一定的抗真菌活性。

[关键词] 合成; 正丁基; 取代苄基; 抗真菌药; 构效关系**[中图分类号]** R 978.5**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2009)09-1052-06

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

WEI Ning¹, ZHAO Xiao-zhong¹, CHAI Xiao-yun², GUAN Zhong-jun², DAN Zhi-gang², YU Shi-chong², WU Qiu-ye^{2*}

1. Outpatient Department, Airforce General Hospital of PLA, Beijing 100036, China

2. Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433

[ABSTRACT] **Objective:** To study the antifungal activity of triazole alcohols by introducing *N*-butyl and substituted benzyl as side chain. **Methods:** Fourteen title compounds were synthesized and characterized by ¹H NMR, IR, and LC-MS. The MICs of the compounds were determined by *in vitro* test using 8 clinical pathogenic fungi. **Results:** The title compounds exhibited potent antifungal activities against nearly all fungi tested (except for *Aspergillus fumigatus*), especially for the deep infection ones. Compounds **6a**, **6d**, and **6j** showed a 16-fold activity (with a MIC₈₀ value of 0.015 6 μg/ml) as that of fluconazole against *Microsporum gypseum*. Compounds **6m** and **6n** showed a 128-fold activity (with a MIC₈₀ value of 0.003 9 μg/ml) as that of fluconazole against *Candida albicans*, and their activities were higher than those of other positive controls. **Conclusion:** The title compounds with *N*-butyl and substituted benzyl all have antifungal activities.

[KEY WORDS] synthesis; *N*-butyl; substituted benzyl; antifungal agents; structure-activity relationship

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(9):1052-1057]

近年来,随着临床上广谱抗生素的大量使用,肿瘤放疗、化疗、插管和器官移植患者人数的增加,皮质激素和免疫抑制剂的广泛使用,以及艾滋病的迅速蔓延,深部真菌感染率急剧上升^[1]。深部真菌感染在临床上已上升为第三大传染性疾,严重威胁着人类的生命健康。常见的深部真菌感染有念珠

菌、曲霉菌和新生隐球菌引起的内脏器官和血液循环系统感染,致残率和致死率一直居高不下。然而,目前临床常用药物存在抗菌谱窄、不良反应大和易产生耐药等问题,远不能满足临床治疗需要。以氟康唑为代表的三唑醇类化合物是目前临床治疗深部真菌感染的一线用药,该类药普遍具有一定的肝、

[收稿日期] 2009-06-11 **[接受日期]** 2009-07-13**[基金项目]** 国家自然科学基金(20772153),上海市重点学科资助项目(B906)。Supported by National Natural Science Foundation of China (20772153) and Key Subject of Shanghai(B906)。**[作者简介]** 魏 宁,副主任药师。E-mail:weining1961@sina.com

* 通讯作者(Corresponding author)。Tel:021-81871225, E-mail:wuqy6439@sohu.com

肾毒性;而且氟康唑耐药菌株不断增多,其疗效也不甚理想。因此临床上迫切需要广谱、高效、低毒的新一代三唑醇类抗真菌药物。

近十年来,氟康唑衍生物的合成已成为抗真菌药物研究中的热点,国内外许多科研机构都在进行这方面的研究。目前,已合成数以千计的衍生物,并发现了一些抗真菌活性优于氟康唑的化合物,其中部分化合物已上市或进入临床试验阶段。Saperconazole(R-66905)^[2]是伊曲康唑的类似物,抗菌谱广,活性优于氟康唑。泊沙康唑(positaconazole)^[3]是一个带手性侧链的广谱抗真菌药物,2006年9月15日美国FDA批准,是第一个被美国FDA批准的用于预防由侵袭性曲霉菌引起病变的抗菌药物,对包括念珠菌、隐球菌和曲霉菌在内的多数致病真菌的活性均优于两性霉素B和伊曲康唑。活力康唑(voriconazole)^[4-5]用于致死性深部真菌感染治疗,被认为是氟康唑结构改造中最成功的一个,它对包括耐氟康唑菌株如克柔念珠菌、近平滑念珠菌等深部致病真菌均有较强的活性。拉夫康唑(ravuconazole)^[6-7]对念珠菌的活性高于氟康唑和伊曲康唑,并且对氟康唑耐药的白念珠菌、克鲁氏念珠菌等具有较高活性。这些新化合物的发现,使得氮唑类抗真菌药物的研究得到进一步的发展。

氮唑类抗真菌药物主要是通过竞争性抑制细胞色素P450-14 α (CYP51)羊毛甾醇去甲基化,从而阻断真菌细胞膜麦角甾醇的生物合成,引起细胞膜功能紊乱,最终导致真菌细胞的死亡^[8]。前期构效关系研究表明,三唑环、叔醇羟基和2,4-二氟苯基是三唑醇类化合物的基本药效基团^[9]。本研究依据三唑醇类化合物的作用机制和构效关系,在已有工作基础上,以氟康唑为先导化合物设计合成化合物。本设计中引入了正丁基,希望其有利的空间构型能增强药物与靶酶活性位点Tyr 118、Met 306、Leu 376和Ala 114等残基的疏水相互作用,提高抗真菌活性。前期研究^[9-10]发现苄基侧链有利于提高抗真菌活性,因此我们通过引入不同取代的苄基侧链,来改变目标化合物的理化性质,考察目标化合物的抗真菌活性。本研究共设计合成了14个1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-正丁基-*N*-取代苄基氨基)-2-丙醇化合物,目标化合物的合成路线见图1。

1 仪器和试剂

熔点用Yamato model MP-21型熔点测定仪测定,温度未经校正。核磁共振谱用Broker Spectro-

spin AC-P 300型核磁共振仪测定,CDCl₃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。

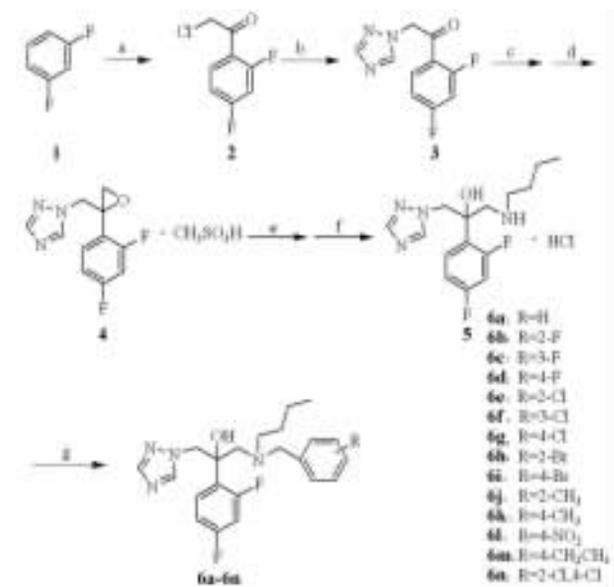


图 1 目标化合物的合成路线

Fig 1 Synthetic route of title compounds

Conditions: (a) ClCH₂COCl, AlCl₃, 50°C, 5 h, in 80.0% yield; (b) C₆H₅CH₃, NaHCO₃, 1*H*-1,2,4-triazole, reflux, 5 h, in 41.7% yield; (c) C₆H₅CH₂Cl, (CH₃)₃SOI, NaOH, centylmethylammonium bromide, 60°C, 3 h; (d) CH₃SO₃H, 0°C, 1 h, in 52.6% yield; (e) CH₃CH₂OH, Et₃N, *N*-butylamine, reflux, 6 h; (f) HCl, in 78.0% yield; (g) CH₃CN, KI, K₂CO₃, substituted benzyl bromide, room temperature, 5-6 h, in 50.0%-70.0% yield

2 方法和结果

2.1 中间体 1-[2-(2,4-二氟苯基)-2,3-环氧丙基]-1*H*-1,2,4-三唑甲磺酸盐(4)的制备 参照文献^[11]合成。

2.2 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-正丁基氨基)-2-醇(5)制备 化合物(4)21 g,与正丁胺 10 ml,三乙胺 20 ml,在乙醇 300 ml 中加热回流 6~8 h,反应完毕后蒸除溶剂,用 200 ml 乙酸乙酯提取,100 ml × 2 水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩乙酸乙酯至 50 ml,向乙酸乙酯中通入 HCl 气体,过滤析出类白色粉末,得 13.6 g,收率 78.0%。

2.3 目标化合物 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-正丁基-*N*-取代苄基氨基)-2-丙醇 (**6a-6n**)的制备 取 0.30 g(1 mmol)化合物(**5**)溶于 30 ml 乙腈中,加入溴苄 0.20 g(1.2 mmol),1.0 g K_2CO_3 ,于室温搅拌反应约 12 h。反应结束后,过滤,浓缩滤液,用乙酸乙酯萃取(60 ml \times 3)。合并萃

取液,水洗 2 次(30 ml \times 2),无水硫酸钠干燥过夜,过滤,浓缩,柱层析分离(展开剂为石油醚/乙酸乙酯,体积比 8:1,得目标化合物 **6a**。其他目标化合物 **6b-6n**均按此法合成。

14 个目标化合物经光谱确证其结构,物理数据见表 1。

表 1 目标化合物的物理数据
Tab 1 Physical data of target compounds

Compd	m. p. $\theta/^\circ C$	Yield (%)	LC-MS [M+H] ⁺	IR(cm ⁻¹)	¹ HNMR (CDCl ₃) δ
6a	71.4-73.6	61.6	401.2	3 105,3 085, 3 063,2 957, 2 862,1 616, 1 497,1 272, 1 113,743	8.05(1H, s, triazole-H), 7.72(1H, s, triazole-H), 6.74-7.61(8H, m, Ar-H), 5.42(1H, br, OH), 4.35-4.46(2H, dd, $J=14.4$ Hz, triazole-CH ₂ -), 3.29-3.51(2H, dd, $J=13.6$ Hz, Ar-CH ₂ -), 2.83-3.17(2H, dd, $J=13.6$ Hz, CCH ₂ N), 2.25-2.29(2H, t, NCH ₂ ⁺ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.20-1.26(2H, m, NCH ₂ CH ₂ ⁺ CH ₂ CH ₃), 1.04-1.13(2H, m, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ ⁺ CH ₃), 0.73-0.77(3H, t, CH ₃)
6b	72.2-74.7	58.4	419.2	3 218,3 105, 3 063,2 997, 2 854,1 637, 1 518,1 433, 1 042,955	8.06(1H, s, triazole-H), 7.73(1H, s, triazole-H), 6.74-7.61(7H, m, Ar-H), 5.37(1H, br, OH), 4.36-4.50(2H, dd, $J=14.4$ Hz, triazole-CH ₂ -), 3.42-3.55(2H, dd, $J=13.6$ Hz, Ar-CH ₂ -), 2.84-3.19(2H, dd, $J=14.0$ Hz, CCH ₂ N), 2.23-2.28(2H, t, NCH ₂ ⁺ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.22-1.27(2H, m, NCH ₂ CH ₂ ⁺ CH ₂ CH ₃), 1.03-1.12(2H, m, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ ⁺ CH ₃), 0.73-0.77(3H, t, CH ₃)
6c	69.8-72.0	61.5	419.2	3 203,3 117, 3 025,2 993, 2 824,1 615, 1 547,1 426, 770,695	8.06(1H, s, triazole-H), 7.74(1H, s, triazole-H), 6.74-7.61(7H, m, Ar-H), 5.25(1H, br, OH), 4.37-4.51(2H, dd, $J=14.0$ Hz, triazole-CH ₂ -), 3.31-3.49(2H, dd, $J=13.6$ Hz, Ar-CH ₂ -), 2.82-3.17(2H, dd, $J=14.0$ Hz, CCH ₂ N), 2.25-2.29(2H, t, NCH ₂ ⁺ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.20-1.26(2H, m, NCH ₂ CH ₂ ⁺ CH ₂ CH ₃), 1.05-1.13(2H, m, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ ⁺ CH ₃), 0.74-0.78(3H, t, CH ₃)
6d	71.4-73.1	66.8	419.2	3 187,3 112, 3 005,2 965, 2 822,1 657, 1 558,1 437, 1 062,789	8.06(1H, s, triazole-H), 7.73(1H, s, triazole-H), 6.73-7.60(7H, m, Ar-H), 5.35(1H, br, OH), 4.36-4.49(2H, dd, $J=14.4$ Hz, triazole-CH ₂ -), 3.28-3.45(2H, dd, $J=13.2$ Hz, Ar-CH ₂ -), 2.81-3.15(2H, dd, $J=14.0$ Hz, CCH ₂ N), 2.23-2.27(2H, t, NCH ₂ ⁺ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.20-1.25(2H, m, NCH ₂ CH ₂ ⁺ CH ₂ CH ₃), 1.03-1.12(2H, m, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ ⁺ CH ₃), 0.73-0.76(3H, t, CH ₃)
6e	73.3-74.9	67.5	435.1	3 178,3 112, 3 005,2 965, 2 822,1 657, 1 558,1 437, 1 062,789	8.00(1H, s, triazole-H), 7.71(1H, s, triazole-H), 6.73-7.55(7H, m, Ar-H), 5.15(1H, br, OH), 4.30-4.44(2H, dd, $J=14.4$ Hz, triazole-CH ₂ -), 3.52-3.63(2H, dd, $J=14.4$ Hz, Ar-CH ₂ -), 2.81-3.20(2H, dd, $J=13.2$ Hz, CCH ₂ N), 2.23-2.29(2H, t, NCH ₂ ⁺ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.26-1.32(2H, m, NCH ₂ CH ₂ ⁺ CH ₂ CH ₃), 1.02-1.11(2H, m, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ ⁺ CH ₃), 0.73-0.77(3H, t, CH ₃)
6f	72.9-74.5	66.1	435.1	3 178,3 106, 3 034,2 978, 2 853,1 627, 1 532,1 429, 1 020,765	8.05(1H, s, triazole-H), 7.74(1H, s, triazole-H), 6.75-7.59(7H, m, Ar-H), 5.27(1H, br, OH), 4.37-4.51(2H, dd, $J=14.4$ Hz, triazole-CH ₂ -), 3.30-3.48(2H, dd, $J=13.6$ Hz, Ar-CH ₂ -), 2.81-3.17(2H, dd, $J=14.0$ Hz, CCH ₂ N), 2.26-2.29(2H, t, NCH ₂ ⁺ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.23-1.27(2H, m, NCH ₂ CH ₂ ⁺ CH ₂ CH ₃), 1.06-1.14(2H, m, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ ⁺ CH ₃), 0.75-0.79(3H, t, CH ₃)

(续后表)

(接上表)

Compd	m. p. $\theta/^\circ\text{C}$	Yield (%)	LC-MS [$\text{M}+\text{H}$] ⁺	IR(cm^{-1})	¹ HNMR (CDCl_3) δ
6g	75.8-77.6	58.3	435.1	3 295,3 110, 3 007,2 963, 2 814,1 648, 1 532,1 416, 1 003,780	8.06(1H, s, triazole-H), 7.74(1H, s, triazole-H), 6.74-7.60(7H, m, Ar-H), 5.30(1H, br, OH), 4.37-4.51(2H, dd, $J=14.0$ Hz, triazole- CH_2^-), 3.30-3.45(2H, dd, $J=13.6$ Hz, Ar- CH_2^-), 2.82-3.16(2H, dd, $J=14.0$ Hz, CCH_2N), 2.24-2.27(2H, t, $\text{NCH}_2^* \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.19-1.26(2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2^* \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.04-1.13(2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^* \text{CH}_3$), 0.74-0.78(3H, t, CH_3)
6h	73.2-75.4	60.2	479.0	3 165,3 100, 3 014,2 982, 2 836,1 657, 1 539,1 413, 1 025,765	7.99(1H, s, triazole-H), 7.71(1H, s, triazole-H), 6.71-7.53(7H, m, Ar-H), 5.20(1H, br, OH), 4.29-4.44(2H, dd, $J=14.0$ Hz, triazole- CH_2^-), 3.52-3.63(2H, dd, $J=13.6$ Hz, Ar- CH_2^-), 2.81-3.21(2H, dd, $J=14.4$ Hz, CCH_2N), 2.25-2.30(2H, t, $\text{NCH}_2^* \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.26-1.34(2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2^* \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.02-1.11(2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^* \text{CH}_3$), 0.73-0.77(3H, t, CH_3)
6i	69.6-71.3	68.0	481.1	3 120,3 067, 3 002,2 958, 2 843,1 616, 1 572,1 495, 1 070,847	8.07(1H, s, triazole-H), 7.75(1H, s, triazole-H), 6.74-7.59(7H, m, Ar-H), 5.28(1H, br, OH), 4.37-4.51(2H, dd, $J=14.0$ Hz, triazole- CH_2^-), 3.28-3.43(2H, dd, $J=14.0$ Hz, Ar- CH_2^-), 2.82-3.16(2H, dd, $J=13.6$ Hz, CCH_2N), 2.23-2.27(2H, t, $\text{NCH}_2^* \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.19-1.26(2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2^* \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.04-1.15(2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^* \text{CH}_3$), 0.75-0.78(3H, t, CH_3)
6j	65.8-67.1	61.6	415.2	3 187,3 103, 3 009,2 975, 2 808,1 644, 1 527,1 407, 1 030,748	7.97(1H, s, triazole-H), 7.70(1H, s, triazole-H), 6.72-7.50(7H, m, Ar-H), 5.25(1H, br, OH), 4.27-4.37(2H, dd, $J=14.4$ Hz, triazole- CH_2^-), 3.36-3.54(2H, dd, $J=13.2$ Hz, Ar- CH_2^-), 2.83-3.15(2H, dd, $J=13.6$ Hz, CCH_2N), 2.26-2.29(2H, t, $\text{NCH}_2^* \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.23(3H, s, Ar- CH_3), 1.24-1.32(2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2^* \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.03-1.12(2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^* \text{CH}_3$), 0.74-0.77(3H, t, CH_3)
6k	69.4-71.7	59.5	415.2	3 205,3 117, 3 003,2 985, 2 800,1 638, 1 534,1 414, 1 029,793	8.06(1H, s, triazole-H), 7.72(1H, s, triazole-H), 6.73-7.60(7H, m, Ar-H), 5.41(1H, br, OH), 4.35-4.45(2H, dd, $J=14.0$ Hz, triazole- CH_2^-), 3.26-3.45(2H, dd, $J=13.2$ Hz, Ar- CH_2^-), 2.82-3.15(2H, dd, $J=14.0$ Hz, CCH_2N), 2.32(3H, s, Ar- CH_3), 2.23-2.27(2H, t, $\text{NCH}_2^* \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.21-1.26(2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2^* \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.04-1.13(2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^* \text{CH}_3$), 0.74-0.77(3H, t, CH_3)
6l	70.2-72.3	54.1	446.2	3 105,2 984, 2 833,1 615, 1 518,1 497, 1 260,1 109, 960,845	8.04(1H, s, triazole-H), 7.76(1H, s, triazole-H), 6.75-8.14(7H, m, Ar-H), 5.35(1H, br, OH), 4.42-4.57(2H, dd, $J=14.4$ Hz, triazole- CH_2^-), 3.49-3.61(2H, dd, $J=14.4$ Hz, Ar- CH_2^-), 2.85-3.19(2H, dd, $J=14.0$ Hz, CCH_2N), 2.27-2.31(2H, t, $\text{NCH}_2^* \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.22-1.34(2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2^* \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.06-1.14(2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^* \text{CH}_3$), 0.75-0.79(3H, t, CH_3)
6m	69.2-71.4	67.7	429.3	3 207,3 115, 3 038,2 976, 2 834,1 632, 1 519,1 461, 1 277,1 083, 970,856	8.09(1H, s, triazole-H), 7.74(1H, s, triazole-H), 6.73-7.72(7H, m, Ar-H), 5.38(1H, br, OH), 4.33-4.42(2H, dd, $J=14.4$ Hz, triazole- CH_2^-), 3.29-3.51(2H, dd, $J=13.2$ Hz, Ar- CH_2^-), 2.82-3.16(2H, dd, $J=13.2$ Hz, CH_2), 2.54-2.66(2H, m, Ar- $\text{CH}_2^* \text{CH}_3$), 2.23-2.28(2H, m, $\text{NCH}_2^* \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.25-1.29(2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2^* \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.12-1.23(3H, t, Ar- CH_2CH_3^*), 1.02-1.11($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^* \text{CH}_3$), 0.73-0.78(3H, t, CH_3)
6n	68.6-71.0	65.1	469.1	3 233,3 120, 3 050,2 957, 2 847,1 615, 1 507,1 420, 965,861	8.03(1H, s, triazole-H), 7.74(1H, s, triazole-H), 6.73-7.52(6H, m, Ar-H), 5.14(1H, br, OH), 4.32-4.49(2H, dd, $J=14.0$ Hz, triazole- CH_2^-), 3.28-3.45(2H, dd, $J=14.0$ Hz, Ar- CH_2^-), 2.82-3.19(2H, dd, $J=14.4$ Hz, CCH_2N), 2.23-2.28(2H, t, $\text{NCH}_2^* \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.26-1.32(2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2^* \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.04-1.12(2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^* \text{CH}_3$), 0.75-0.79(3H, t, CH_3)

2.4 抗真菌活性实验 本研究选用8种常见的人体致病真菌菌株为试验菌株,其中2种为ATCC标准株,其余6种为临床株。8种真菌分别为:白念珠菌(*Candida albicans*, ATCC76615)、新生隐球菌(*Cryptococcus neoformans*, ATCC32609)、热带念珠菌(*Candida tropicalis*)、近平滑念珠菌(*Candida parapsilosis*)、红色毛癣菌(*Trichophyton rubrum*)、克鲁氏念珠菌(*Candida krusei*)、薰烟曲霉菌(*Aspergillus fumigatus*)、石膏样小孢子菌(*Microsporum gypseum*)。ATCC标准株由第二军医大学长征医院菌种保存中心赠送,临床株由第二军医大学长海医院真菌室提供,分别采自长海医院

不同科室临床样本,并经形态学和生化学鉴定。对照药选用氟康唑、酮康唑、伊曲康唑和特比萘酚。采用美国国家临床实验室标准委员会(NCCLS)推荐的标准化抗真菌敏感性实验方法^[12]测试体外抗真菌活性,以目标化合物抑制所选真菌80%生长的浓度(MIC₈₀)作为判断终点。结果见表2。其中化合物**6a**、**6d**和**6j**对石膏样小孢子菌的抑制活性(MIC₈₀为0.015 6 μg/ml)是氟康唑的16倍;化合物**6m**和**6n**对白念珠菌的抑制活性(MIC₈₀为0.003 9 μg/ml)是氟康唑的128倍,比其他对照药的活性都高。

表2 目标化合物的体外抗真菌活性

Tab 2 *In vitro* antifungal activities of title compounds(MIC₈₀)

[$\rho_B/(\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1})$]

Compd	<i>C. alb</i>	<i>C. neo</i>	<i>C. par</i>	<i>C. tro</i>	<i>T. nru</i>	<i>C. kru</i>	<i>M. gyp</i>	<i>A. fum</i>
6a	0.062 5	0.062 5	0.062 5	0.062 5	0.25	0.25	0.015 6	>64
6b	0.062 5	0.25	0.25	0.25	1	0.25	0.25	16
6c	0.015 6	0.25	0.25	0.25	1	1	0.062 5	>64
6d	0.25	0.25	0.062 5	0.25	1	1	0.015 6	>64
6e	1	0.25	0.25	0.25	1	1	0.25	>64
6f	1	0.25	0.25	1	1	1	0.25	>64
6g	1	1	1	1	1	1	1	>64
6h	1	0.25	0.25	0.25	1	1	0.25	>64
6i	4	0.25	0.25	1	0.25	1	1	>64
6j	1	0.25	0.25	0.25	1	1	0.015 6	>64
6k	4	0.25	1	1	1	1	0.25	>64
6l	0.015 6	0.062 5	0.25	0.062 5	0.25	1	0.062 5	>64
6m	0.003 9	0.25	4	1	4	1	1	>64
6n	0.003 9	1	4	1	16	16	0.25	>64
ICZ	0.062 5	0.125	0.125	0.125	0.125	0.5	0.062 5	0.5
KCZ	0.015 6	0.062 5	0.062 5	0.062 5	0.062 5	0.25	0.015 6	1
FCZ	0.5	1	1	1	4	4	0.25	>64
TRB	4	1	0.25	0.062 5	0.062 5	16	4	0.062 5

C. alb:*Candida albicans*; *C. neo*:*Cryptococcus neoformans*; *C. par*:*Candida parapsilosis*; *C. tro*:*Candida tropicalis*; *T. rub*:*Trichophyton rubrum*; *C. kui*:*Candida Krusei*; *M. gyp*:*Microsporum gypseum*; *A. fum*:*Aspergillus fumigatus*. ICZ: Itraconazole; KCZ: Ketoconazole; FCZ: Fuconazole; TRB: Terbinafine

3 讨论

本研究的初步体外抗真菌活性测试结果(表2)表明,所有化合物对除薰烟曲霉菌外的所有菌株均有一定程度的抑制活性,对深部真菌的抑制活性明显优于浅部真菌。分析目标化合物的结构与活性测试结果,可以初步得到以下构效关系:侧链引入正丁基和取代苄基的目标化合物都具有一定的抗真菌活性。正丁基的引入有利于化合物活性的提高,其有利的空间构型能增强化合物与靶酶活性位点 Tyr

118、Met 306、Leu 376 和 Ala 114 等氨基酸残基的疏水相互作用。取代苄基的引入对化合物活性的提高也是有利的,这可能是因为取代苄基的疏水作用以及取代苄基中的芳环结构与靶酶氨基酸残基 Tyr 118 相互作用,进一步增强化合物与靶酶的相互作用,使化合物更容易与靶酶结合,因此活性较高。由于化合物数量有限,更深入的构效关系探讨有待于进一步研究。

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

[2] Sugar A M,Salibian M,Goldani L Z. Saperconazole therapy of murine disseminated candidiasis: efficacy and interactions with amphotericin B[J]. Antimicrob Agents Chemother,1994,38:371.

[3] Keating G M. Posaconazole[J]. Drugs,2005,65:1553-1567.

[4] Van Epps H L,Feldmesser M,Pamer E G. Voriconazole inhibits fungal growth without impairing antigen presentation or T-cell activation[J]. Antimicrob Agents Chemother,2003,47:1818-1823.

[5] Gunderson S M,Jain R,Danziger L H. Voriconazole:a novel antifungal[J]. J Pharm Tech,2003,19:97-108.

[6] Fung-Tomc J C,Huczko E,Minassian B. *In vitro* activity of a new oral triazole,BMS-207147(ER-30346)[J]. Antimicrob Agents Chemother,1998,42:313-318.

[7] Moore C B,Walls C M,Denning D W. *In vitro* activity of the new triazole BMS-207147 against *Aspergillus* species in comparison with itraconazole and amphotericin B[J]. Antimicrob Agents Chemother,2000,44:441-443.

[8] Albertson G D,Niimi M,Cannon R D. Multiple efflux mecha-

nisms are involved in *Candida albicans* fluconazole resistance [J]. Antimicrob Agents Chemother,1996,40:2835.

[9] Zhao Q J,Hu H G,Li Y W,Song Y,Wu Q Y,Jiang Y Y,et al. Design,synthesis,and antifungal activities of novel 1H-triazole derivatives based on the structure of the active site of fungal lanosterol 14a-demethylase(CYP51)[J]. Chem Biodiv,2007,4:1472.

[10] Zhao Q J ,Song Y,Hu H G,Yu S C,Wu Q Y. Design,synthesis and antifungal activity of novel triazole derivatives[J]. Chin Chem Let,2007,18:670.

[11] 路小娟,赵庆杰,叶光明,邹 燕,胡宏岗,吴秋业,等. 1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(N-环丙基-N-取代氨基)-2-丙醇的合成及其抗真菌活性[J]. 第二军医大学学报,2008,29:1380-1383.

Lu X J,Zhao Q J,Ye G M,Zou Y,Hu H G,Wu Q Y,et al. Synthesis of 1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-2-(2,4-difluoro-phenyl)-3-(N-cyclopropyl-N-substituted amino)-2-propanols and its antifungal activity[J]. Acad J Sec Mil Med Univ,2008,29:1380-1383.

[12] National Committee for Clinical Laboratory Standards, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts Approved standard[S]. Document M27-A2, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA,2002.

[本文编辑] 尹 茶

· 书 讯 ·

《肿瘤分子诊断与靶向治疗》已出版

本书由孙晓杰、李琨主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-81060-729-2,16开,定价:80.00元。

肿瘤发病率逐年上升,死亡率居高不下。分子诊断和靶向治疗将肿瘤的诊治推向了一个前所未有的高度,引发了抗癌治疗理念的变革,探索肿瘤的发生、发展本质成为肿瘤诊断治疗的方向和动力。

本书系统地介绍了:(1)肿瘤的发病因素、癌基因、抑癌基因、细胞周期、细胞凋亡、信号转导、肿瘤侵袭转移以及肿瘤分子标记物等;(2)肿瘤分子诊断技术、靶向治疗、基因治疗和RNA干扰在肿瘤治疗中的应用等;(3)各种常见肿瘤最新的分子诊断和生物治疗方法。它既反映了分子肿瘤学当今的研究成果和理论,也阐述了新的肿瘤分子诊断技术、肿瘤靶向治疗和基因治疗的技术和策略,以及这些成果在临床上的应用,特别对常见肿瘤的分子诊断和靶向治疗状况作了比较详细的描述。

本书内容丰富、新颖,信息量大,描述了肿瘤研究的热点问题,力求触及肿瘤分子诊断的前沿,帮助临床工作者更快地将领先技术应用于实践。适用于医学院校高年级本科生、研究生以及与临床肿瘤学相关的研究生和医疗工作者使用。

通讯地址:上海市翔殷路800号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595 65493093

http://www.smmup.cn