

1-(1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-(2, 4-二氟苯基)-3-(*N*-异丙基-*N*-取代氨基)-2-丙醇的合成及抗真菌活性

魏宁¹, 张松伟¹, 但志刚², 柴晓云², 俞世冲², 吴秋业² (1. 中国人民解放军空军总医院, 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:以氟康唑为先导化合物,设计合成新的三唑醇类化合物,并研究其抗真菌活性。方法:引入异丙基及取代氨基侧链结构,合成一系列目标化合物,所有化合物结构均经 MS、¹H-NMR 等谱确证;选择 8 种真菌为实验菌株,测定其体外抗真菌活性。结果:合成了 15 个目标化合物;所有化合物对所选真菌均表现出了一定的抑菌活性,其中化合物 (6c), (6d), (6e), (6f) 和 (6g) 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。结论:取代氨基侧链结构的引入对目标化合物的抗菌活性有一定的影响,侧链为取代苄基活性较好,且取代苄基侧链越短,抑菌活性越好。

关键词 三唑醇衍生物;合成;抗真菌活性

中图分类号:R914.5

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2009)05-0324-05

Synthesis and antifungal activity of 1-(1*H*-1, 2, 4-triazole-1-yl)-2-(2, 4-difluorophenyl)-3-(*N*-isopropyl-*N*-substituted amino)-2-propanols

WEINing¹, ZHANG Song-wei¹, DAN Zhi-gang², CHAI Xiao-yun², YU Shi-chong², WU Qiu-ye² (1. Airforce General Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100036 China; 2. Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Objective: Design and synthesis of novel triazole antifungal derivatives based on the structure of fluconazole. **Methods:** A isopropyl and substituted amino group were introduced and a series of title compounds were synthesized. All of them were confirmed by MS, ¹H-NMR, *et al*. The antifungal activities were also evaluated against the eight common pathogenic fungi. **Results:** Fifteen compounds were synthesized. All title compounds exhibited activity against fungi tested to some extent. Compounds (6c), (6d), (6e), (6f) and (6g) exhibited strong antifungal activities against eight test fungi comparable to the control drug itraconazole except *Aspergillus fumigatus*. **Conclusion:** A benzyl moiety with a group of shorter length substituted on 4-position is required for high activity.

KEY WORDS triazole; synthesis; antifungal activity

1 前言

近年来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免疫缺陷性疾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。

为进一步探索三唑类抗真菌化合物的构效关系,本文根据氮唑类化合物的抗真菌作用机制及前期构效关系研究结果^[3-6],以氟康唑为先导化合物,在保留基本药效团三唑环、叔醇羟基和 2, 4-二氟苯基结构的基础上,设计合成一系列化合物。前期研究中^[3,4],发现环丙基有利于提高抗真菌活性,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,因此本文引入与环丙基具有类似的空间构型的异丙基结构,以期得到活性较好的化合物。另外引入不同长度的侧链结构,通过改变

基金项目:国家自然科学基金资助项目(NO. 20772153),上海市重点学科资助项目(NO. B906)。

作者简介:魏宁(1961-),男,副主任药师。Tel: (010) 66928682。

通讯作者:吴秋业。Tel: (021) 81871225, E-mail: wuqysmmu@sohu.com。

侧链的长短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。本文设计合成了 15 个 1-

(1*H*-1,2,4三唑-1基)-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-异丙基-*N*-取代氨基)-2-丙醇类化合物,合成路线如图 1。

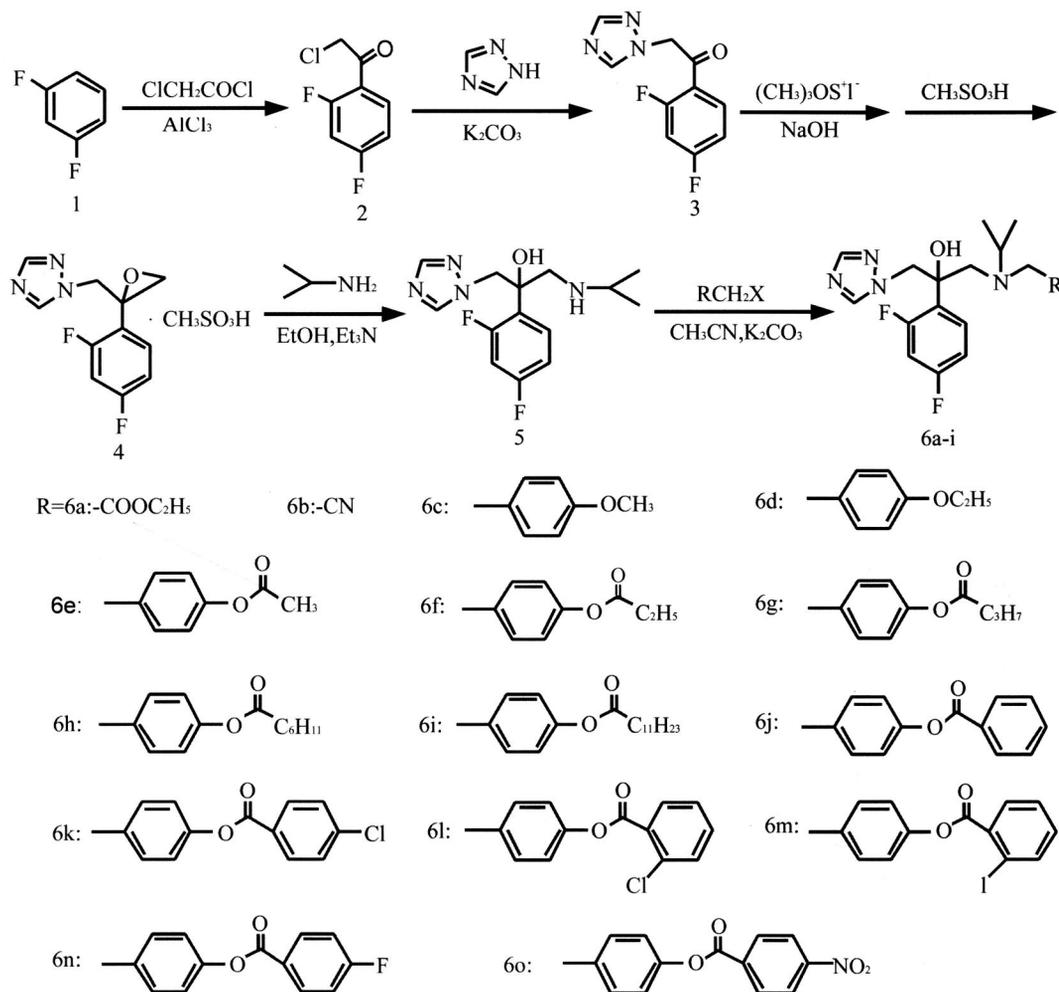


图 1 目标化合物的合成路线

2 合成实验

熔点用 YRT-3熔点测定仪(温度未经校正)测定;质谱用安捷伦 1100型质谱仪测定;核磁共振氢谱用 Varian INOVA-400型核磁共振仪($CDCl_3$ 为溶剂, TMS为内标)测定。所用试剂均为市售分析纯。
2.1 2-氯-2-(2,4-二氟苯基)丙酮(2)的制备 参照文献^[7]方法合成,收率 76.8%, mp. 47~49 (文献^[7]: 46.5)。

2.2 2-(2,4-二氟-2-(1*H*-1,2,4三唑-1基)苯基)丙酮(3)的制备 参照文献^[7]方法合成,收率 42.5%, mp. 104~106 (文献^[7]: 103~105)。

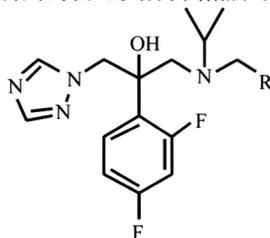
2.3 1-[-(2,4-二氟苯基)-2,3-环氧丙基]-1*H*-1,2,4三唑甲磺酸盐(4)的合成 参照文献^[7]方法合成,收率 56.7%, mp. 131~133 (文献^[7]: 128~129)。

2.4 1-(1*H*-1,2,4三唑-1基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-异丙基氨基)-2-醇(5)的合成 1-[-(2,4-二氟苯基)-2,3-环氧丙基]-1*H*-1,2,4三唑甲磺酸盐(4) 21 g, 异丙胺 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 $\times 2$ 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 $\times 3$ 萃取, 无水硫酸钠干燥, 蒸除乙酸乙酯, 得到产物 13.8 g, 收率 73.9%。

2.5 目标化合物 6a-1 的合成 取化合物(5) 0.30 g (1 mmol) 溶于乙腈 30 mL 中, 加入溴乙酸乙酯 1.2 mmol 以及碳酸钾 1 g, 于室温搅拌反应 24 h。反应结束后, 过滤, 浓缩滤液, 用乙酸乙酯 (60 mL $\times 3$) 提取。合并提取液, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离(展开剂为氯仿/甲醇, 体积比 80:1), 得

目标化合物 6a, 其它目标化合物 6b-1均按此法合成, 其结构、产率、熔点、MS和¹H NMR数据见表 1。

表 1 目标化合物的结构、熔点和光谱数据



编号	R	收率(%)	mp./°C	MS(M+1) ⁺	¹ H NMR, (CDCl ₃)
6a	-COOC ₂ H ₅	61.7	74.6-76.2	383.23	8.19 (1H, s, triazole-H), 7.75 (1H, s, triazole-H), 6.74-7.61 (3H, m, Ar-H), 4.46-4.60 (2H, dd, J=14.0Hz, triazole-CH ₂ -), 4.07-4.12 (2H, m, OCH ₂), 3.10-3.26 (2H, dd, J=14.0Hz, -CH ₂ CO-), 2.73-2.97 (2H, dd, J=14.0Hz, CCH ₂ N), 2.52-2.56 (1H, m, NCH), 1.20-1.25 (3H, t, OCH ₂ CH ₃ [*]), 0.83-0.90 (6H, m, 2×CH ₃)
6b	-CN	64.2	oil	336.08	7.99 (1H, s, triazole-H), 7.80 (1H, s, triazole-H), 6.77-7.55 (3H, m, Ar-H), 4.81 (1H, s, OH), 4.65 (2H, s, triazole-CH ₂ -), 3.47-3.57 (2H, dd, J=13.6Hz, -CH ₂ CN), 2.98-3.13 (2H, dd, J=14.0Hz, CCH ₂ N), 2.90-2.94 (1H, m, NCH), 0.82-0.89 (6H, m, 2×CH ₃)
6c		71.8	108.7-110.3	417.23	8.08 (1H, s, triazole-H), 7.78 (1H, s, triazole-H), 6.75-7.58 (7H, m, Ar-H), 4.35-4.52 (2H, dd, J=14.0Hz, triazole-CH ₂ -), 3.92 (3H, s, -OCH ₃), 3.23-3.41 (2H, dd, J=13.6Hz, Ar-CH ₂ -), 2.88-3.10 (2H, dd, J=13.6Hz, CCH ₂ N), 2.62-2.65 (1H, m, NCH), 0.83-0.90 (6H, m, 2×CH ₃)
6d		68.9	97.3-98.9	431.19	8.10 (1H, s, triazole-H), 7.79 (1H, s, triazole-H), 6.74-7.56 (7H, m, Ar-H), 4.36-4.50 (2H, dd, J=14.0Hz, triazole-CH ₂ -), 4.00-4.11 (2H, m, -OCH ₂), 3.21-3.45 (2H, dd, J=13.6Hz, Ar-CH ₂ -), 2.85-3.08 (2H, dd, J=13.6Hz, CCH ₂ N), 2.62-2.65 (1H, m, NCH), 1.45-1.49 (2H, t, OCH ₂ CH ₃ [*]), 0.83-0.90 (6H, m, 2×CH ₃)
6e		76.8	80.6-81.9	445.18	8.08 (1H, s, triazole-H), 7.77 (1H, s, triazole-H), 6.74-7.55 (7H, m, Ar-H), 5.43 (1H, s, OH), 4.34-4.48 (2H, dd, J=14.0Hz, triazole-CH ₂ -), 3.27-3.39 (2H, dd, J=14.0Hz, Ar-CH ₂ -), 2.69-3.08 (2H, dd, J=14.4Hz, CCH ₂ N), 2.65-2.69 (1H, m, NCH), 2.82 (3H, s, COCH ₃), 0.83-0.89 (6H, m, 2×CH ₃)
6f		71.4	83.4-84.7	459.26	8.08 (1H, s, triazole-H), 7.77 (1H, s, triazole-H), 6.73-7.56 (7H, m, Ar-H), 4.34-4.48 (2H, dd, J=14.4Hz, triazole-CH ₂ -), 3.27-3.39 (2H, dd, J=13.6Hz, Ar-CH ₂ -), 2.83-3.08 (2H, dd, J=13.2Hz, CCH ₂ N), 2.65-2.69 (1H, m, NCH), 2.54-2.60 (2H, m, COCH ₂), 1.24-1.28 (3H, t, CH ₂ CH ₃ [*]), 0.82-0.89 (6H, m, 2×CH ₃)
6g		72.5	85.1-86.8	473.21	8.08 (1H, s, triazole-H), 7.77 (1H, s, triazole-H), 6.74-7.56 (7H, m, Ar-H), 4.34-4.48 (2H, dd, J=14.4Hz, triazole-CH ₂ -), 3.26-3.39 (2H, dd, J=13.6Hz, Ar-CH ₂ -), 2.83-3.07 (2H, dd, J=14.0Hz, CCH ₂ N), 2.65-2.69 (1H, m, NCH), 2.50-2.54 (2H, t, COCH ₂), 1.75-1.81 (2H, m, COCH ₂ CH ₂ [*]), 1.02-1.06 (3H, t, CH ₂ CH ₃ [*]), 0.82-0.88 (6H, m, 2×CH ₃)
6h		68.3	76.5-78.0	515.19	8.09 (1H, s, triazole-H), 7.77 (1H, s, triazole-H), 6.74-7.57 (7H, m, Ar-H), 5.45 (1H, s, OH), 4.35-4.49 (2H, dd, J=14.4Hz, triazole-CH ₂ -), 3.27-3.40 (2H, dd, J=14.0Hz, Ar-CH ₂ -), 2.83-3.08 (2H, dd, J=14.0Hz, CCH ₂ N), 2.66-2.69 (1H, m, NCH), 2.52-2.56 (2H, t, COCH ₂), 1.71-1.79 (2H, m, COCH ₂ CH ₂ [*]), 1.27-1.43 (6H, m, 3×CH ₂), 0.83-0.95 (9H, m, 3×CH ₃)
6i		61.9	56.8-58.1	585.64	8.09 (1H, s, triazole-H), 7.77 (1H, s, triazole-H), 6.74-7.57 (7H, m, Ar-H), 5.44 (1H, s, OH), 4.34-4.49 (2H, dd, J=14.0Hz, triazole-CH ₂ -), 3.27-3.39 (2H, dd, J=14.4Hz, Ar-CH ₂ -), 2.83-3.07 (2H, dd, J=14.0Hz, CCH ₂ N), 2.66-2.69 (1H, m, NCH), 2.51-2.55 (2H, t, COCH ₂), 1.71-1.78 (2H, m, OCH ₂ CH ₂ [*]), 1.28-1.42 (16H, m, 8×CH ₂), 0.84-0.90 (9H, m, 3×CH ₃)
6j		73.8	119.5-121.8	507.12	8.18-8.20 (3H, m, triazole-H, Ar-H), 7.78 (1H, s, triazole-H), 6.76-7.65 (10H, m, Ar-H), 5.45 (1H, s, OH), 4.36-4.50 (2H, dd, J=14.0Hz, triazole-CH ₂ -), 3.30-3.43 (2H, dd, J=13.6Hz, Ar-CH ₂ -), 2.85-3.09 (2H, dd, J=14.0Hz, CCH ₂ N), 2.69-2.72 (1H, m, NCH), 0.84-0.91 (6H, m, 2×CH ₃)

编号	R	收率 (%)	mp. / °C	MS(M+1) ⁺	¹ H NMR, (CDCl ₃) ⁺
6k		70.2	106.7-108.4	541.20	8.09-8.13 (3H, m, triazole-H, Ar-H), 7.78 (1H, s, triazole-H), 6.75-7.58 (9H, m, Ar-H), 5.40 (1H, s, OH), 4.35-4.50 (2H, dd, J = 14.0Hz, triazole-CH ₂ -), 3.01-3.43 (2H, dd, J = 14.0Hz, Ar-CH ₂ -), 2.85-3.09 (2H, dd, J = 13.6Hz, CCH ₂ N), 2.67-2.71 (1H, m, NCH), 0.84-0.90 (6H, m, 2 × CH ₃)
6l		66.9	51.4-53.1	541.14	8.11 (1H, s, triazole-H), 8.00-8.03 (1H, m, Ar-H), 7.78 (1H, s, triazole-H), 6.75-7.58 (10H, m, Ar-H), 4.36-4.51 (2H, dd, J = 14.0Hz, triazole-CH ₂ -), 3.29-3.43 (2H, dd, J = 14.0Hz, Ar-CH ₂ -), 2.88-3.09 (2H, dd, J = 14.0Hz, CCH ₂ N-), 2.68-2.71 (1H, m, NCH), 0.83-0.90 (6H, m, 2 × CH ₃)
6m		65.7	53.8-55.6	633.07	8.01-8.13 (3H, m, triazole-H, Ar-H), 7.80 (1H, s, triazole-H), 6.77-7.58 (9H, m, Ar-H), 4.38-4.53 (2H, dd, J = 14.4Hz, triazole-CH ₂ -), 3.31-3.45 (2H, dd, J = 14.0Hz, Ar-CH ₂ -), 2.87-3.10 (2H, dd, J = 14.0Hz, CCH ₂ N-), 2.72 (1H, m, NCH), 0.85-0.92 (6H, m, 2 × CH ₃)
6n		73.1	109.5-111.4	525.24	8.09-8.22 (5H, m, triazole-H, Ar-H), 7.78 (1H, s, triazole-H), 6.75-7.56 (9H, m, Ar-H), 5.41 (1H, s, OH), 4.35-4.50 (2H, dd, J = 14.0Hz, triazole-CH ₂ -), 3.31-3.43 (2H, dd, J = 14.0Hz, Ar-CH ₂ -), 2.85-3.09 (2H, dd, J = 14.0Hz, CCH ₂ N-), 2.68-2.71 (1H, m, NCH), 0.84-0.90 (6H, m, 2 × CH ₃)
6o		66.2	117.7-119.6	552.41	8.34-8.39 (3H, m, Ar-H), 8.09 (1H, s, triazole-H), 7.79 (1H, s, triazole-H), 6.76-7.59 (7H, m, Ar-H), 4.36-4.51 (2H, dd, J = 14.0Hz, triazole-CH ₂ -), 3.34-3.45 (2H, dd, J = 13.6Hz, Ar-CH ₂ -), 2.86-3.12 (2H, dd, J = 13.6Hz, CCH ₂ N-), 2.67-2.71 (1H, m, NCH), 0.87-0.92 (6H, m, 2 × CH ₃)

3 药理实验

体外抑菌实验 8种实验真菌菌株:白色念珠菌 (*Candida albicans*, *C. alb*) 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 neoformans*, *C. neo*) ATCC32609、红色毛癣菌 (*Trichophyton rubrum*, *T. rub*)、石膏样小孢子菌 (*Microsporum gypseum*, *M. gyp*)、紧密着色真菌 (*Fonsecaea compacta*, *F. can*)、薰烟曲霉菌 (*Aspergillus fumigatus*, *A. fum*)。对

照药物:氟康唑 (Fluconazole, FCZ)、伊曲康唑 (Itraconazole, ICZ)、特比萘酚 (Terbinafine, TRB)。采用美国 NCCLS推荐的标准化抗真菌敏感性实验方法^[8]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 (MIC₈₀)。当药物的 MIC₈₀值超过测定浓度范围时,按以下方法进行统计:MIC₈₀值高于最高浓度 64 μg/mL时,计为“>64 μg/mL”;MIC₈₀值为最低浓度或在最低浓度以下时,不作区别,均计为“0.000 24 μg/mL”。体外抑菌活性测试数据见表 2。

表 2 目标化合物的体外抗真菌活性 [MIC₈₀ (μg/mL)]

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

(下转第 392页)

诱导耐药菌产生的风险,因此对这应限制使用,严格掌握适应证,规范用药方法。类切口手术涉及下消化道,建议联用具抗厌氧菌活性的硝基咪唑类药物,这在表 2、表 3 中也得到了体现。

由表 2、3 可知,在单品种抗菌药 DDDs 排序中,内酰胺抗菌药物仍是抗菌治疗的主流药物,临床各科广泛的使用。DDDs 排序中前 10 位有 9 种属于内酰胺抗菌药物及其复方制剂。由于头孢菌素类品种多,且普遍具有高效、广谱、耐酶、低毒、临床疗效好,所以临床使用频率高,加上价格的因素,从品种和用药金额上都居首位。青霉素类品种仅次于头孢菌素类,近年来由于增加了与内酰胺酶抑制剂组成的复方制剂,使青霉素类药物的应用得到了进一步的提高。

3.5.3 在胆道感染中,常见的致病菌为大肠埃希菌或变形菌等肠道革兰阳性菌和脆弱类杆菌等厌氧菌混合感染。常用的为青霉素或头孢菌素类、氨基糖苷类、喹诺酮类联合抗厌氧菌的甲硝唑,这些药物在胆汁和血液中都可达到有效抗菌浓度,从而能较好地控制感染。表 3 中显示用药频度 DDDs 排序前 10 位中硝基咪唑类占到一定比例。肝胆外科手术使用

的抗菌药物符合这个原理,基本合理。

综上所述,我院抗菌药物的使用基本合理。但也有值得关注的地方,如选用价格高的广谱抗菌药及三代头孢菌素类药物用药频度较高,用药量较大。合理使用抗菌药物是进行有效抗感染治疗的前提,对抗菌药物的供应管理及指导临床合理使用具有重要意义。

参考文献:

- [1] 卫生部,国家中医药管理局,总后卫生部 抗菌药物临床应用指导原则 [S]. 2004.
- [2] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].15 版.北京:人民卫生出版社,2004:105,57.
- [3] 朱文娟,邓渝林,樊成辉,等.我院 1999 年 9 月 - 2003 年 3 月抗菌药物应用状况的调查与分析[J].中国药房,2001,12(10):602.
- [4] 应用抗菌药物防治外科感染的指导意见撰写协作组.应用抗菌药物防治外科感染的指导意见(草案)[J].中华外科杂志,2003,41(7):552.
- [5] 刘振声,金大鹏,陈增辉.医院感染管理学[M].北京:军事医学科学出版社,2000:456,490.

收稿日期:2009-05-11

(上接第 327 页)

4 结果与讨论

初步体外抗真菌活性测试结果(表 2)表明,所有目标化合物对所选真菌均表现出了一定的抑菌活性,其中化合物(6c),(6d),(6e),(6f)和(6g)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,明显优于对照药氟康唑、与伊曲康唑、特比萘酚相当,有进一步研究的价值。异丙基以及取代氨基侧链结构的引入对目标化合物的抗菌活性有一定的影响,其中 4 取代苄基抑菌活性较好,且苄基 4 位取代基为较短的酯、醚侧链时有较好的抑菌作用,酯、醚侧链越长,其抑菌活性越差,表明抑菌活性与空间立体化学有关,酯、醚侧链越长,影响了与靶酶之间的结合,从而影响了抑菌活性。由于化合物数量有限,该类化合物抗真菌活性与侧链取代基之间的构效关系还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, *et al* Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis[J]. Clin Infect Dis, 1999, 29(2): 234.
- [2] NuccilM, Marr KA. Emerging fungal diseases[J]. Clin Infect

Dis, 2005, 41: 521.

- [3] Zhao QJ, Song Y, Hu HG, *et al* Design, synthesis and antifungal activity of novel triazole derivatives[J]. Chinese Chemical Letters, 2007, 18: 670.
- [4] Zhao QJ, Hu HG, Li YW, *et al* Design, Synthesis, and antifungal activities of novel 1H-triazole derivatives based on the structure of the active site of fungal lanosterol 14 α -demethylase (CYP51) [J]. Chemistry & Biodiversity, 2007, 4: 1472.
- [5] Chai XY, Zhang J, Yu SC, *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]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(6): 1811.
- [6] 章杰兵,但志刚,柴晓云,等. 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(2): 107.
- [7] 孙青龔,刘超美,赵红兵,等. 1-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3 含硫侧链-2-丙醇类化合物的合成及抗真菌活性[J]. 第二军医大学学报, 2001, 22(9): 871.
- [8] National Committee for Clinical Laboratory Standards Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, Approved standard [J]. Document M27-A2, PA: Wayne: 2002.

收稿日期:2009-06-02