

· 论著 ·

## 新型三唑类衍生物的合成及其抗真菌活性研究

吴茂诚, 李翔, 吴秋业 (第二军医大学药学院有机化学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 目的 研究具有萘苄结构的三唑醇类化合物的抗真菌活性。方法 设计合成了9个目标化合物;其结构通过<sup>1</sup>H NMR、MS确证,选择8种真菌为实验菌株,根据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,进行体外抑菌活性测试。结果 所有化合物对所选真菌均表现出了一定的抑菌活性,化合物1c对除烟曲霉菌以外的其他7种真菌的MIC<sub>80</sub>值<0.125 μg/ml,是伏立康唑活性的16倍。结论 引入萘环和烷基侧链的目标化合物都有抗真菌活性。

**[关键词]** 三唑类衍生物;化学合成;抗真菌活性

**[中图分类号]** R978.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2014)03-0186-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.03.006

## Synthesis and antifungal activities of novel triazole derivatives

WU Maocheng, LI Xiang, WU Qiuye (Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To synthesize a new series of triazole compounds with naphthalene benzyl as side chain and evaluate the antifungal activity. **Methods** Nine title compounds were synthesized and determined by the <sup>1</sup>H NMR and MS spectra. According to the method recommended by the national committee for clinical laboratory standards (NCCLS), the RPMI-1640 test medium was used, the antifungal activities of all the compounds were evaluated against eight human pathogenic fungi *in vitro*. **Results** The title compounds exhibited potent antifungal activities. Compound 1c showed high activities against 7 fungi except *Aspergillus fumigatus* with the MIC<sub>80</sub> values less than 0.125 μg/ml, which was 16 times higher than that of Voriconazole. **Conclusion** The title compounds with naphthalene and alkyl substituent showed potent antifungal activities.

**[Key words]** triazole derivatives; chemical synthesis; antifungal activity

近年来,深部真菌感染的发病率逐年上升,严重威胁人类健康<sup>[1]</sup>。三唑类药物是临床应用最为广泛的一类新型抗真菌药物,其代表药物氟康唑、酮康唑和伏立康唑已成为治疗深部真菌感染的一线用药。但也由于此类抗真菌药物在临床上的长期大量使用,使得真菌的耐药性问题日益突出,临床上迫切需要广谱、高效、低毒的新型抗真菌药物。因此,设计合成新型抗真菌药物成为研究中的热点,尤其是以氟康唑为先导化合物的衍生物的合成。氟康唑有很好的体内抗真菌活性,但是耐药性比较严重<sup>[2]</sup>。

以氮唑类化合物的抗真菌作用机制及构效关系为基础,本研究在设计时保留氟康唑的基本药效团二氟苯基、三唑环和叔醇结构<sup>[3,4]</sup>,同时引入萘环以及烷基等疏水基团,以增加脂溶性,调节油水分配系数,以期能够提高抗真菌活性,改善耐药性。

本研究共设计合成了9个未见文献报道的化合物,目标化合物的合成路线如图1、图2所示:

### 1 仪器和试剂

Yamato model MP-21型熔点测定仪(温度未经校正),Broker Spectrospin AC-P 300型核磁共振仪(CDCI<sub>3</sub>为溶剂,TMS为内标),Agilent 1100系列液相质谱联用仪,Heidolph LABOROTA 4000旋转蒸发仪,三用紫外分析仪 SHB-III A,循环水式多用真空泵 ZF78(上海豫康科教仪器有限公司)。薄层色谱硅胶板和柱层析硅胶(烟台江友公司),所有试剂均为市售分析纯或化学纯。

### 2 合成实验

**2.1 2-氯-2',4'-二氟苯乙酮(2)的制备** 取无水间二氟苯 150 g (1.30 mol)和三氯化铝 200 g (1.49 mol)置于1 000 ml三颈瓶中,室温下慢慢滴加氯乙酰氯 150 g (1.30 mol),滴加完毕后室温搅拌 30 min,升温至 45 °C,继续搅拌 4.5 h, TLC 监

**[基金项目]** 国家自然科学基金(20192188)。

**[作者简介]** 吴茂诚,男,硕士研究生。E-mail: wmc2004@126.com。

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

测,反应完毕,将反应液倒入冰水中,析出固体,过滤,滤液用 800 ml 二氯甲烷分两次萃取,合并二氯甲烷,水洗至中性,无水硫酸钠干燥,真空浓缩得

白色固体,合并两次得到固体用乙醇重结晶,得到 2-氯-2',4'-二氟苯乙酮 215 g,收率 88.0%, mp: 46 ~ 48 °C<sup>[5]</sup>。

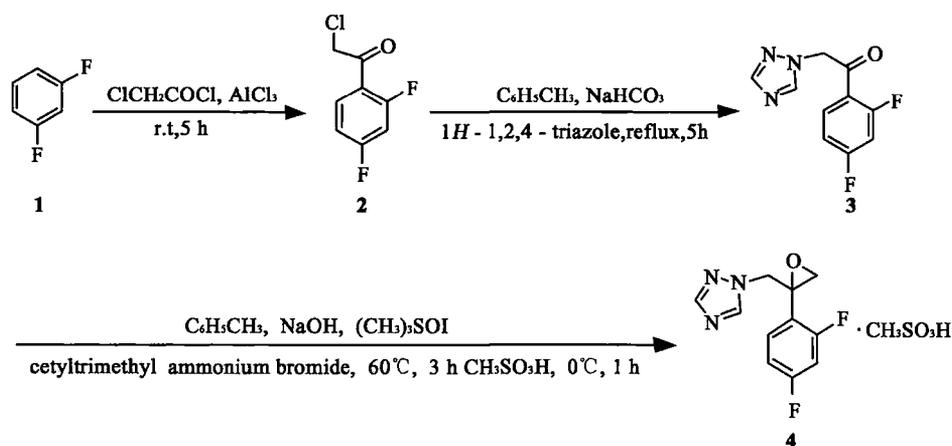


图 1 中间体的合成路线

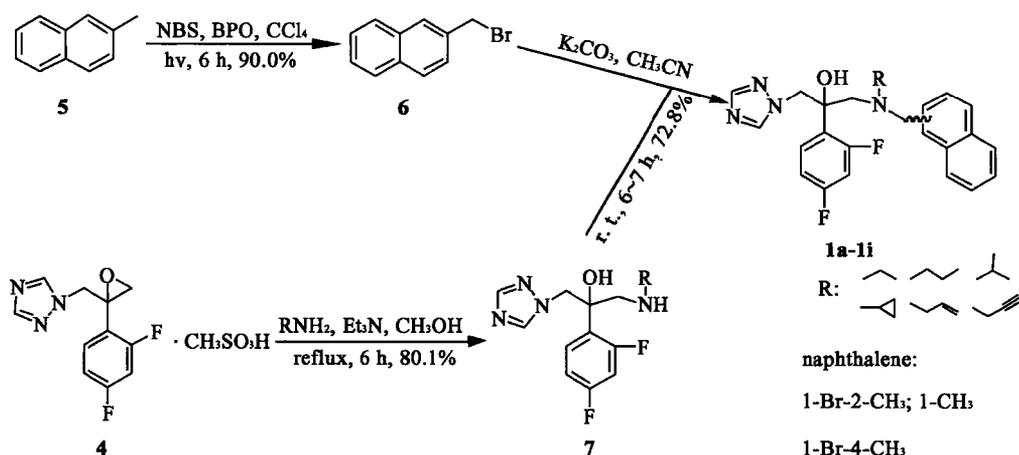


图 2 目标化合物的合成路线

**2.2 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2',4'-二氟苯乙酮 (3) 的制备** 取三氮唑 54 g (0.4 mol)、TEBA 0.8 g (0.003 5 mol),无水碳酸钾 82 g (0.3 mol),二氯甲烷 400 ml 置于 1 000 ml 三颈瓶中得悬浮液。将 2-氯-2',4'-二氟苯乙酮 76 g(0.4 mol)溶于 60 ml 二氯甲烷中,冰浴下滴入上述悬浮液中,0 ~ 5 °C 下反应 5 h 后,常温下继续反应 24 h。TLC 监测,反应完毕,过滤,滤饼用二氯甲烷洗数次,收集滤液,用水 100 ml × 3 萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,真空浓缩。将残留物溶于乙酸乙酯 200 ml 中,搅拌下滴加浓硝酸,至黄色固体不再析出为止;过滤,滤饼用少量乙酸乙酯洗 3 次,干燥,再溶于 200 ml 水中,用 30% 的氢氧化钠水溶液调 pH 至 9,析出固体,过滤,干燥得粗品,用正己烷:乙酸乙酯(V/V) 1:1 重结晶,得

化合物 76 g,收率 42.0%, mp: 104 ~ 105 °C<sup>[6]</sup>。

**2.3 1-[2-(2,4-二氟苯基)-2,3-环氧丙基]-1H-1,2,4-三唑甲磺酸盐 (4) 的制备** 取 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2',4'-二氟苯乙酮 58 g (0.23 mol)、三甲基氧硫化碘 50 g(0.23 mol)、十六烷基三甲基溴化铵 3.2 g (0.008 8 mol) 置于 1 000 ml 三颈瓶中,加入甲苯 400 ml 和 20% 氢氧化钠水溶液 450 ml,60 °C 加热 3 h,反应结束后,分离出甲苯层,水层再用甲苯 200 ml × 2 萃取,合并甲苯层,水洗至中性,回收绝大部分甲苯后,残留液加乙酸乙酯 240 ml 稀释,0 °C 下滴加溶有甲磺酸 16 g 的乙酸乙酯 5 ml,析出淡黄色固体,过滤,乙醇重结晶,得化合物 1-[2-(2,4-二氟苯基)-2,3-环氧丙基]-1H-1,2,4-三唑甲磺酸盐 44 g,收率 58.0%, mp: 128 ~ 129 °C。

**2.4** 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-正丙基氨基)-2-醇的制备 取 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 21 g (0.06 mol) 置于 500 ml 三颈瓶中,加入乙醇 300 ml 溶解,加入正丙胺 10 ml,缚酸剂三乙胺 20 ml,加热回流 8 h,TLC 监测,反应完毕后减压蒸除溶剂,用乙酸乙酯 200 ml 萃取,水 100 ml × 2 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸除乙酸乙酯,得油状 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-正丙基氨基)-2-醇 13.6 g,收率 68.0%。

**2.5** 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-醇的制备 取 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 21 g (0.06 mol),加入乙醇 300 ml 溶解于 500 ml 三颈瓶中,加入异丙胺 10 ml,缚酸剂三乙胺 20 ml,加热回流 8 h,TLC 监测,反应完毕后蒸除溶剂,用乙酸乙酯 200 ml 萃取,水 100 ml × 2 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸除乙酸乙酯,得油状 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 15.6 g,收率 72.0%。

**2.6** 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-环丙基氨基)-2-醇的制备 取 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 21 g (0.06 mol),加入乙醇 300 ml 溶解于 500 ml 三颈瓶中,加入环丙胺 10 ml,缚酸剂三乙胺 20 ml,加热回流 8 h,TLC 监测,反应完毕后减压蒸除溶剂,用乙酸乙酯 200 ml 萃取,水 100 ml × 2 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸除乙酸乙酯,得油状 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-环丙基氨基)-2-醇 14.4 g,收率 70.0%。

**2.7** 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-烯丙基氨基)-2-醇的制备 取 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 21 g (0.06 mol) 置于 500 ml 三颈瓶中,加入乙醇 300 ml 溶解,随后加入烯丙胺 10 ml,缚酸剂三乙胺 20 ml,加热回流 8 h,TLC 监测,反应完毕后减压蒸除溶剂,用乙酸乙酯 200 ml 萃取,水 100 ml × 2 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸除乙酸乙酯,得油状 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-烯丙基氨基)-2-醇 12.9 g,收率 64.2%。

**2.8** 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-炔丙基氨基)-2-醇的制备 取 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 21 g (0.06 mol) 置于 500 ml 三颈瓶中,加入乙醇 300 ml 溶解,随后加入炔丙胺 10 ml,缚酸剂三乙胺 20 ml,加热回流 8 h,TLC 监测,反应完毕后减压蒸

除溶剂,用乙酸乙酯 200 ml 萃取,水 100 ml × 2 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸除乙酸乙酯,得油状 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-炔丙基氨基)-2-醇 12.8 g,收率 62.0%。

**2.9** 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-乙基氨基)-2-醇的制备 取 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 21 g (0.06 mol) 置于 500 ml 三颈瓶中,加入乙醇 300 ml 溶解,加入原料乙胺 10 ml,缚酸剂三乙胺 20 ml,加热回流 8 h,TLC 监测,反应完毕后减压蒸除溶剂,用乙酸乙酯 200 ml 萃取,水 100 ml × 2 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸除乙酸乙酯,得油状 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-乙基氨基)-2-醇 14.4 g,收率 70.0%。

**2.10** 1-溴甲基萘的制备 取 1-甲基萘 1 g (7 mmol) 置于 100 ml 单颈瓶中,加入四氯化碳 12 ml 溶解,加入 BPO 0.1 g (0.000 4 mol),分多次加入 NBS 1.5 g (8.4 mmol),光照条件下加热回流 6 h。TLC 监测 (PE 为展开剂),反应结束后冷却,过滤,CCl<sub>4</sub> 洗涤,蒸干滤液,得 1-溴甲基萘 1.4 g,收率 90.0%。

**2.11** 目标化合物 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-烯丙基-*N*-萘苄基氨基)-2-醇 (**1a**) 的制备 取 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-烯丙基氨基)-2-醇 306 mg (0.9 mmol)、1-溴甲基萘 221 mg (1.0 mmol)、无水碳酸钾 150 mg (1.1 mmol) 置于 50 ml 茄型瓶中,加入乙腈 20 ml,室温反应 24 h,反应结束后,过滤,蒸干溶剂,先加入少量水,随后用乙酸乙酯 (50 ml × 3) 萃取,合并乙酸乙酯层,无水硫酸钠干燥、浓缩,柱层析 [展开剂:石油醚:乙酸乙酯 (V/V) 4:1],最后得 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-烯丙基-*N*-萘苄基氨基)-2-醇 287 mg,收率 62.0%。化合物 **1b-li** 制备方法同上。

合成的 9 个目标化合物的理化常数及波谱数据见表 1。

### 3 药理实验

8 种实验真菌菌株由第二军医大学药学院真菌室提供,目标化合物对 8 种致病菌 (*C. alb.* SC5314, *C. alb.* Y0109, *C. neo.*, *C. par.*, *C. tro.*, *T. rub.*, *C. kef.*, *A. fum.*) 的体外抑菌活性测试结果如表 2 所示。阳性对照药为伊曲康唑 (ICZ)、特比萘芬 (TBF)、酮康唑 (KCZ)、两性霉素 B (AMB)、伏立康唑 (VCZ) 和氟康唑 (FCZ)。采用美国国家临床实验室标准委员会 (NCCLS) 提出的标准化抗真菌敏感性实验方法<sup>[7]</sup>测试了化合物的体外抑菌活性。

表1 目标化合物结构、熔点和波谱数据

化合物	R	-CH <sub>2</sub>	Br	波谱数据
<b>1a</b>	propynyl	1	-	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7.95 (1H, s, triazole-H), 7.82 ~ 7.85 (1H, m, triazole-H), 6.64 ~ 7.79 (10H, m, Ar-H), 4.21 ~ 4.42 (2H, dd, J = 14.1 Hz, triazole-CH <sub>2</sub> ), 3.94 ~ 4.15 (2H, dd, J = 12.6 Hz, CH <sub>2</sub> -Naphthalene), 2.89 ~ 3.41 (2H, dd, J = 14.1 Hz, -CH <sub>2</sub> -N), 3.05 ~ 3.28 (2H, dd, J = 17.4 Hz, -CH <sub>2</sub> C≡CH), 2.29 ~ 2.30 (1H, m, -CH <sub>2</sub> C≡CH), ESI-MS, m/z: 432.18 [M + H]
<b>1b</b>	-Et	1	-	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7.98 ~ 8.01 (1H, m, triazole-H), 7.83 ~ 7.86 (1H, m, triazole-H), 6.62 ~ 7.75 (10H, m, Ar-H), 4.17 ~ 4.18 (2H, m, -triazole-CH <sub>2</sub> ), 3.87 ~ 4.06 (2H, dd, J = 12.9 Hz, CH <sub>2</sub> -Naphthalene), 2.83 ~ 3.21 (2H, dd, J = 14.1 Hz, -CH <sub>2</sub> -N), 2.40 ~ 2.46 (2H, m, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 0.83 ~ 1.02 (3H, m, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), ESI-MS, m/z: 422.19 [M + H]
<b>1c</b>		2	1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.07 (1H, s, triazole-H), 7.74 ~ 7.83 (1H, m, triazole-H), 6.71 ~ 7.83 (9H, m, Ar-H), 4.136 ~ 4.50 (2H, dd, J = 14.1 Hz, triazole-CH <sub>2</sub> ), 3.48 ~ 3.62 (2H, dd, J = 13.2 Hz, CH <sub>2</sub> -Naphthalene), 2.87 ~ 3.24 (2H, dd, J = 13.8 Hz, -CH <sub>2</sub> -N), 2.35 ~ 2.41 (1H, m, <sup>H</sup> -C), 0.85 ~ 0.96 (4H, m,  ) , ESI-MS, m/z: 512.10 [M + H]
<b>1d</b>	n-Pr	2	1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.27 ~ 8.30 (1H, m, triazole-H), 7.98 (1H, s, triazole-H), 6.56 ~ 7.82 (9H, m, Ar-H), 4.28 ~ 4.45 (2H, dd, J = 14.1 Hz, triazole-CH <sub>2</sub> ), 3.75 ~ 3.91 (2H, dd, J = 13.5 Hz, CH <sub>2</sub> -Naphthalene), 2.88 ~ 3.29 (2H, dd, J = 14.1 Hz, -CH <sub>2</sub> -N), 2.22 ~ 2.32 (2H, m, -CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 1.33 ~ 1.42 (2H, m, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 0.68 ~ 0.73 (3H, m, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), ESI-MS, m/z: 514.12 [M + H]
<b>1e</b>	i-Pr	2	1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.22 ~ 8.25 (1H, m, triazole-H), 8.02 (1H, s, triazole-H), 6.41 ~ 7.80 (9H, m, Ar-H), 4.29 ~ 4.46 (2H, dd, J = 14.1 Hz, triazole-CH <sub>2</sub> ), 3.56 ~ 3.98 (2H, dd, J = 13.5 Hz, CH <sub>2</sub> -Naphthalene), 2.87 ~ 3.21 (2H, dd, J = 14.1 Hz, -CH <sub>2</sub> -N), 2.56 ~ 2.60 (1H, m, -CHMe <sub>2</sub> ), 0.83 ~ 1.04 (6H, m, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), ESI-MS, m/z: 514.12 [M + H]
<b>1f</b>	allyl	2	1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.27 ~ 8.30 (1H, m, triazole-H), 7.96 (1H, s, triazole-H), 6.59 ~ 7.82 (9H, m, Ar-H), 5.73 ~ 5.82 (1H, m, -CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 4.98 ~ 5.16 (2H, m, -CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 4.29 ~ 4.47 (2H, dd, J = 14.1 Hz, triazole-CH <sub>2</sub> ), 3.84 ~ 3.92 (2H, dd, CH <sub>2</sub> -Naphthalene), 3.00 ~ 3.01 (2H, dd, J = 14.1 Hz, -CH <sub>2</sub> -N), 2.89 ~ 2.93 (2H, m, -CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), ESI-MS, m/z: 512.10 [M + H]
<b>1g</b>	-Et	2	1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.26 ~ 8.30 (1H, m, triazole-H), 7.99 (1H, s, triazole-H), 6.54 ~ 7.81 (9H, m, Ar-H), 4.29 ~ 4.45 (2H, dd, J = 14.1 Hz, triazole-CH <sub>2</sub> ), 3.73 ~ 3.91 (2H, dd, J = 13.2 Hz, CH <sub>2</sub> -Naphthalene), 2.88 ~ 3.29 (2H, dd, J = 14.1 Hz, -CH <sub>2</sub> -N), 2.37 ~ 2.44 (2H, m, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 0.88 ~ 0.96 (3H, m, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), ESI-MS, m/z: 500.37 [M + H]
<b>1h</b>	propynyl	1	4	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.25 ~ 8.29 (1H, m, triazole-H), 7.97 ~ 7.99 (1H, m, triazole-H), 6.64 ~ 7.96 (9H, m, Ar-H), 4.29 ~ 4.49 (2H, dd, J = 14.1 Hz, triazole-CH <sub>2</sub> ), 3.95 ~ 4.11 (2H, dd, J = 12.6 Hz, CH <sub>2</sub> -Naphthalene), 2.92 ~ 3.40 (2H, dd, J = 14.1 Hz, -CH <sub>2</sub> -N), 2.05 ~ 2.33 (2H, dd, J = 17.4 Hz, -CH <sub>2</sub> C≡CH), 1.24 ~ 1.45 (1H, m, -CH <sub>2</sub> C≡CH), ESI-MS, m/z: 510.09 [M + H]
<b>1i</b>	n-Pr	1	4	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.25 ~ 8.28 (1H, m, triazole-H), 7.98 ~ 8.00 (1H, m, triazole-H), 6.57 ~ 7.85 (9H, m, Ar-H), 4.16 ~ 4.36 (2H, dd, J = 14.1 Hz, triazole-CH <sub>2</sub> ), 3.82 ~ 3.99 (2H, dd, J = 12.9 Hz, CH <sub>2</sub> -Naphthalene), 2.85 ~ 3.22 (2H, dd, J = 14.1 Hz, -CH <sub>2</sub> -N), 2.28 ~ 2.325 (2H, m, -CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 1.26 ~ 1.53 (2H, m, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 0.72 ~ 0.77 (3H, m, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), ESI-MS, m/z: 514.12 [M + H]

表2 目标化合物的体外抗真菌活性 (MIC<sub>80</sub>, μg/ml)

化合物	<i>C. alb</i> SC5314	<i>C. alb</i> Y0109	<i>C. tro</i>	<i>C. par</i>	<i>C. kef</i>	<i>C. neo</i>	<i>T. rub</i>	<i>A. fum</i>
<b>1a</b>	4	4	16	16	16	64	16	>64
<b>1b</b>	0.000 97	0.000 24	4	4	0.003 90	0.015 60	0.003 90	>64
<b>1c</b>	0.000 24	0.000 24	0.015 6	0.000 24	0.000 24	0.000 24	0.000 24	>64
<b>1d</b>	64	16	>64	>64	>64	>64	16	>64
<b>1e</b>	>64	>64	>64	>64	>64	>64	64	>64
<b>1f</b>	1	0.25	4	1	1	1	1	>64
<b>1g</b>	1	1	>64	64	16	16	1	>64
<b>1h</b>	4	4	16	16	16	64	16	>64
<b>1i</b>	4	16	>64	64	4	16	16	>64
ICZ	0.062 50	0.062 50	0.062 50	0.062 50	0.062 50	0.062 50	0.062 50	0.062 50
TBF	4	0.25	0.062 50	0.25	0.062 50	0.25	0.015 60	0.015 60

续表 2

化合物	<i>C. alb</i> SC5314	<i>C. alb</i> Y0109	<i>C. tro</i>	<i>C. par</i>	<i>C. kef</i>	<i>C. neo</i>	<i>T. rub</i>	<i>A. fum</i>
KCA	0.015 6	0.003 9	0.003 9	0.003 9	0.000 97	0.015 6	0.015 6	0.015 6
AMB	0.25	0.25	1	0.25	0.25	1	4	1
VCZ	0.003 9	0.003 9	0.003 9	0.003 9	0.003 9	0.003 9	0.015 6	0.003 9
FCZ	0.25	0.25	1	0.25	4	1	1	>64

注：*C. alb*:白念珠菌；*C. par*:假丝酵母菌；*C. tro*:热带假丝酵母菌；*C. kef*:乳酒假丝酵母菌；*C. neo*:新型隐球菌；*T. nru*:红色毛癣菌；*A. fumi*:曲霉菌；ICZ:伊曲康唑；TBF:特比萘芬；KCZ:酮康唑；VCZ:伏立康唑；AMB:两性霉素 B；FCZ:氟康唑

#### 4 结果与讨论

从化合物的体外抑菌活性数据可以看出,1b 和 1c 对除烟曲霉菌以外的其他真菌都有较强的抑制活性。1b 对克柔念珠菌、红色毛癣菌和新型隐球菌的抑制活性和伏立康唑相当,对白念珠菌(*SC5314*, *Y0109*)的抑制活性则是伏立康唑的 4 倍和 16 倍,对红色毛癣菌的抑制活性是伏立康唑的 4 倍。而化合物 1c 对除烟曲霉菌以外的其他 7 种真菌的抑制活性几乎都是伏立康唑的 16 倍,酮康唑的 65 倍,伊曲康唑的 260 倍,两性霉素 B 和氟康唑的 1 000 倍。化合物 1c 侧链中含有环丙基,其对除烟曲霉菌以外的其他 7 种真菌的抑制活性特别突出,比其他侧链中含有其他取代基的化合物活性要高出很多,分析可能是环丙基作为疏水基团与靶酶的疏水腔结合较好,证明环丙胺开环后 N 原子上引入环丙基大大提高了化合物的抗真菌活性,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的研究。

#### 【参考文献】

[1] Zou Y, Yu S, Li R, *et al.* Synthesis, antifungal activities and molecular docking studies of novel 2-(2,4-difluorophenyl)-2-hy-

droxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propyl dithiocarbamates[J]. *Eur J Med Chem*, 2014,74(3):366-374.

[2] Tang H, Zheng CH, Ren XH, *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel triazole derivatives as antifungal agents[J]. *Chin Chem Lett*, 2013,24(3):219-222.

[3] Wang S, Jin G, Wang W, *et al.* synthesis and structure-activity relationships of new triazole derivatives containing N-substituted phenoxypropylamino side chains[J]. *Eur J Med Chem*, 2012,53(4):292-299.

[4] Zou Y, Zhao Q, Liao J, *et al.* New triazole derivatives as antifungal agents: synthesis *via* click reaction, *in vitro* evaluation and molecular docking studies[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012,22(8):2959-2962.

[5] Jiang Y, Zhang J, Cao Y, *et al.* Synthesis, *in vitro* evaluation and molecular docking studies of new triazole derivatives as antifungal agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(15):4471-4475.

[6] Chai X, Zhang J, Cao Y, *et al.* Design, synthesis and molecular docking studies of novel triazole as antifungal agent[J]. *Eur J Med Chem*, 2011, 46(7):3167-3176.

[7] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts approved standard[S]. Document M27-A2, Wayne, PA, 2002.

[收稿日期] 2014-04-16 [修回日期] 2014-04-29

[本文编辑] 顾文华

(上接第 180 页)

[30] Koal T, Schmiederer D, Rauh M. Standardized LC-MS/MS based steroid hormone profile-analysis[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2012,129(3-5):129-138.

[31] Naessen T, Sjogren U, Bergquist J, *et al.* Endogenous steroids measured by high-specificity liquid chromatography-tandem mass spectrometry and prevalent cardiovascular disease in 70-year-old men and women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(4):1889-1897.

[32] Rossi C, Calton L, Hammond G, *et al.* Serum steroid profiling for congenital adrenal hyperplasia using liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(3-4):222-228.

[33] Kulle AE, Riepe FG, Melchior D, *et al.* A novel ultrahigh pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of androstenedione, testosterone, and dihydrotestosterone in pediatric blood samples; age- and sex-specific reference data[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(5):

2399-2409.

[34] Rousu T, Tolonen A. Comparison of unit resolution SRM and TOF-MS at 12,000 mass resolution for quantitative bioanalysis of 11 steroids from human plasma[J]. *Bioanalysis*, 2012, 4(5):555-563.

[35] Ceglarek U, Kortz L, Leichtle A, *et al.* Rapid quantification of steroid patterns in human serum by on-line solid phase extraction combined with liquid chromatography-triple quadrupole linear ion trap mass spectrometry[J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 401(1-2):114-118.

[36] Higashi T, Shimada K. Derivatization of neutral steroids to enhance their detection characteristics in liquid chromatography-mass spectrometry[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2004, 378(4):875-882.

[37] Maidana P, Bruno OD, Mesch V. A critical analysis of cortisol measurements; an update[J]. *Medicina (B Aires)*, 2013, 73(6):579-584.

[收稿日期] 2013-08-28 [修回日期] 2014-01-14

[本文编辑] 陈静