

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

吴玮峰<sup>1</sup>,杨志辉<sup>2</sup>,但志刚<sup>1</sup>,薛云云<sup>1</sup>,胡宏岗<sup>1</sup>,柴晓云<sup>1</sup>,俞世冲<sup>1</sup>,吴秋业<sup>1</sup> (1. 第二军医大学药学院有机化学教研室,上海 200433; 2. 空军总医院药学部,北京 100142)

**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:引入环己基侧链结构,合成一系列目标化合物,所有化合物结构均经 MS、<sup>1</sup>H-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 11 个未见文献报道的目标化合物,部分化合物对所选真菌均表现出了一定的抑菌活性。结论:引入环己基对抗真菌活性影响较大。

**关键词** 三唑醇衍生物;合成;环己基;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)04-0266-04

## Synthesis and antifungal activity of 1-(1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(*N*-cyclopropyl-*N*-benzylamino)-2-propanols

WU Wei-feng<sup>1</sup>, YANG Zhi-hui<sup>2</sup>, DAN Zhi-gang<sup>1</sup>, XUE Yun-yun<sup>1</sup>, HU Hong-gang<sup>1</sup>, CHAI Xiao-yun<sup>1</sup>, YU Shi-chong<sup>1</sup>, WU Qiu-ye<sup>1</sup> (1. Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacy, Air force general hospital, Beijing 100142, China)

**ABSTRACT Objective:** Design and synthesis of novel triazole antifungal derivatives based on the structure of fluconazole. **Methods:** A cyclohexyl group introduced and a series title compounds synthesized. All of them were confirmed by MS, <sup>1</sup>H-NMR, *et al*. The antifungal activities were also evaluated against the eight common pathogenic fungi. **Results:** Eleven title compounds were synthesized. Some of the title compounds exhibited activity against fungi tested to some extent. **Conclusion:** A cyclohexyl group introduced to the side chain affected the antifungal activity.

**KEY WORDS** triazole; synthesis; cyclohexyl; antifungal activity

### 1 前言

人类真菌感染分浅部和深部两类,浅部真菌感染是一种常见病、多发病,深部真菌感染严重时可危及生命。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<sup>[1]</sup>。氟康唑和伊曲康唑等氮唑类抗真菌药物由于其高效、低毒等特点,广泛应用于真菌感染的治疗和预防。但由于氮唑类抗真菌药物目前还存在抗菌谱相对较窄,肝肾毒性等诸多缺陷<sup>[2]</sup>,以及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,迫切需要开发出新

一代广谱、低毒、高效的氮唑类抗真菌药物。

本文根据氮唑类化合物的抗真菌作用机制及构效关系研究结果,结合本教研室的前期工作<sup>[3~6]</sup>,以氟康唑为先导化合物保留基本药效团三唑环、叔醇羟基和 2,4-二氟苯基,引入环己基以及各种苄基侧链结构,设计合成了 11 个 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-环己基-*N*-4-取代氨基)-2-丙醇类化合物,合成路线如图 1。

### 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 Bruker Spectm spin AC-P300 型核磁共振仪(CDCl<sub>3</sub> 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',4-二氟苯乙酮(2)的制备** 参照文献<sup>[7]</sup>方法合成,收率 76.8%, m. p. 47~49 (文

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:吴玮峰(1984-),男,硕士研究生。Tel: 13916789060, E-mail: wuweifeng\_217@163.com。

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

献<sup>[7]</sup>: 46.5 )。

2.2.2 2,4-二氟-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯乙酮

(3)的制备 参照文献<sup>[7]</sup>方法合成,收率 42.5%,

m. p. 104~106 (文献<sup>[7]</sup>: 103~105 )。

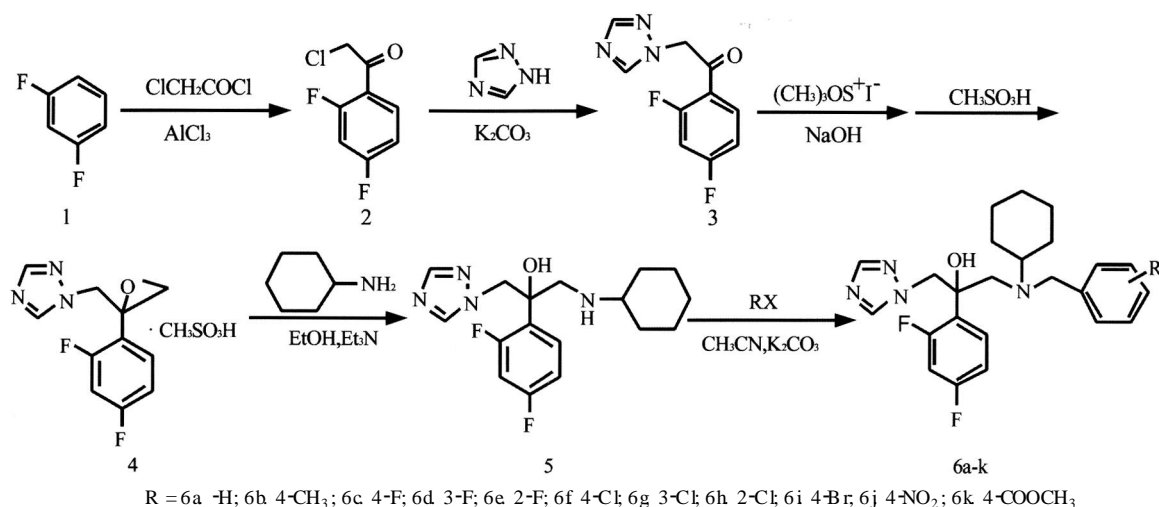


图 1 目标化合物的合成路线

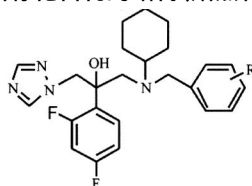
2.3 1-[-(2,4-二氟苯基)-2,3-环氧丙基]-1H-1,2,4-三唑甲磺酸盐 (4)的合成 参照文献<sup>[7]</sup>方法合成,收率 56.7%, m. p. 131-133 (文献<sup>[7]</sup>: 128-129 )。

2.4 1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(N-环己基)-2-醇 (5)的合成 1-[-(2,4-二氟苯基)-2,3-环氧丙基]-1H-1,2,4-三唑甲磺酸盐 (4) 21 g,环己胺 10 mL,三乙胺 20 mL,在乙醇 300 mL中搅拌加热回流 8小时,反应完蒸除溶剂,用乙酸乙酯 200 mL萃取,水 100 mL x2洗,无水硫酸钠干燥,

蒸除乙酸乙酯,得到油状产物 13.5 g,收率 77.4%。

2.5 目标化合物 6 a-k的合成 取化合物 (5) 0.30g (1 mmol)溶于乙腈 30 mL中,加入溴苄 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 x3)提取。合并提取液,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱色谱分离 (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-k均按此法合成,其结构、产率、熔点、MS和<sup>1</sup>H 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 (%)	m. p. /	MS(M+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR, (CDCl <sub>3</sub> )
6a	H	67.5	74.6-77.1	427.22	6.70-7.66 (10H, m, Ar-H), 4.60-4.72 (2H, dd, J = 15.0 Hz, triazole-CH <sub>2</sub> -), 4.06-4.25 (2H, dd, J = 14.4 Hz, Ar-CH <sub>2</sub> -), 3.06-3.17 (2H, dd, J = 13.6 Hz, CCH <sub>2</sub> N), 2.24-2.27 (1H, m, CH), 1.54-1.84 (4H, m, cyclohexyl-H), 0.97-1.28 (6H, m, cyclohexyl-H)
6b	4-CH <sub>3</sub>	61.4	69.3-71.5	441.24	8.05, 7.75 (2H, ss, triazole-H), 6.71-7.50 (7H, m, Ar-H), 5.52 (1H, s, OH), 4.32-4.41 (2H, dd, J = 13.6 Hz, triazole-CH <sub>2</sub> -), 3.29-3.43 (2H, dd, J = 12.8 Hz, Ar-CH <sub>2</sub> -), 2.86-3.15 (2H, dd, J = 13.8 Hz, CCH <sub>2</sub> N), 2.31 (3H, s, CH <sub>3</sub> -), 2.05-2.11 (1H, m, CH), 1.52-1.79 (4H, m, cyclohexyl-H), 0.97-1.26 (6H, m, cyclohexyl-H)
6c	4-F	68.3	75.9-78.1	445.21	8.06, 7.76 (2H, ss, triazole-H), 6.73-7.60 (7H, m, Ar-H), 5.62 (1H, s, OH), 4.33-4.47 (2H, dd, J = 14.2 Hz, triazole-CH <sub>2</sub> -), 3.29-3.46 (2H, dd, J = 13.4 Hz, Ar-CH <sub>2</sub> -), 2.84-3.15 (2H, dd, J = 13.8 Hz, CCH <sub>2</sub> N), 2.03-2.08 (1H, m, CH), 1.53-1.80 (4H, m, cyclohexyl-H), 0.95-1.11 (6H, m, cyclohexyl-H)

编号	R	收率 (%)	m. p. /	MS(M+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR, (CDCl <sub>3</sub> )
6d	3-F	57.8	73.6-75.8	445.21	8.05, 7.76 (2H, ss, triazole-H), 6.71-7.52 (7H, m, Ar-H), 5.66 (1H, s, OH), 4.33-4.47 (2H, dd, J=14.2Hz, triazole-CH <sub>2</sub> -), 3.30-3.47 (2H, dd, J=13.7Hz, Ar-CH <sub>2</sub> -), 2.83-3.15 (2H, dd, J=14.2Hz, CCH <sub>2</sub> N), 1.99-2.08 (1H, m, CH), 1.52-1.80 (4H, m, cyclohexyl-H), 0.96-1.33 (6H, m, cyclohexyl-H)
6e	2-F	62.4	77.5-78.9	445.21	8.04, 7.75 (2H, ss, triazole-H), 6.70-7.51 (7H, m, Ar-H), 5.34 (1H, s, OH), 4.31-4.45 (2H, dd, J=14.2Hz, triazole-CH <sub>2</sub> -), 3.36-3.58 (2H, dd, J=13.8Hz, Ar-CH <sub>2</sub> -), 2.86-3.16 (2H, dd, J=14.0Hz, CCH <sub>2</sub> N), 2.00-2.07 (1H, m, CH), 1.52-1.82 (4H, m, cyclohexyl-H), 0.95-1.26 (6H, m, cyclohexyl-H)
6f	4-Cl	61.7	80.2-81.8	461.18	8.06, 7.76 (2H, ss, triazole-H), 6.72-7.49 (7H, m, Ar-H), 5.19 (1H, s, OH), 4.33-4.48 (2H, dd, J=14.4Hz, triazole-CH <sub>2</sub> -), 3.27-3.46 (2H, dd, J=13.8Hz, Ar-CH <sub>2</sub> -), 2.86-3.14 (2H, dd, J=14.2Hz, CCH <sub>2</sub> N), 2.02-2.08 (1H, m, CH), 1.53-1.79 (4H, m, cyclohexyl-H), 0.95-1.26 (6H, m, cyclohexyl-H)
6g	3-Cl	53.9	82.7-84.3	461.18	8.05, 7.77 (2H, ss, triazole-H), 6.71-7.58 (7H, m, Ar-H), 5.64 (1H, s, OH), 4.33-4.48 (2H, dd, J=14.2Hz, triazole-CH <sub>2</sub> -), 3.26-3.49 (2H, dd, J=14.0Hz, Ar-CH <sub>2</sub> -), 2.85-3.16 (2H, dd, J=14.4Hz, CCH <sub>2</sub> N), 2.04-2.10 (1H, m, CH), 1.54-1.80 (4H, m, cyclohexyl-H), 0.88-1.33 (6H, m, cyclohexyl-H)
6h	2-Cl	55.4	81.4 - 83.1	461.18	8.01, 7.74 (2H, ss, triazole-H), 6.67-7.42 (7H, m, Ar-H), 4.29-4.41 (2H, dd, J=14.0Hz, triazole-CH <sub>2</sub> -), 3.42-3.70 (2H, dd, J=13.8Hz, Ar-CH <sub>2</sub> -), 2.86-3.19 (2H, dd, J=14.0Hz, CCH <sub>2</sub> N), 1.96-2.01 (1H, m, CH), 1.53-1.86 (4H, m, cyclohexyl-H), 0.97-1.12 (6H, m, cyclohexyl-H)
6i	4-Br	58.1	85.2-87.7	505.13	8.08, 7.78 (2H, ss, triazole-H), 6.72-7.48 (7H, m, Ar-H), 4.33-4.49 (2H, dd, J=14.0Hz, triazole-CH <sub>2</sub> -), 3.20-3.44 (2H, dd, J=13.8Hz, Ar-CH <sub>2</sub> -), 2.84 - 3.12 (2H, dd, J=14.2Hz, CCH <sub>2</sub> N), 1.98-2.05 (1H, m, CH), 1.54 - 1.79 (4H, m, cyclohexyl-H), 0.87-1.24 (6H, m, cyclohexyl-H)
6j	4-NO <sub>2</sub>	50.6	90.7-92.2	472.21	8.09, 7.88 (2H, ss, triazole-H), 6.67-7.58 (7H, m, Ar-H), 4.31-4.45 (2H, dd, J=14.0Hz, triazole-CH <sub>2</sub> -), 3.22-3.46 (2H, dd, J=13.8Hz, Ar-CH <sub>2</sub> -), 2.86-3.14 (2H, dd, J=14.2Hz, CCH <sub>2</sub> N), 1.99-2.08 (1H, m, CH), 1.55 - 1.89 (4H, m, cyclohexyl-H), 0.89-1.28 (6H, m, cyclohexyl-H)
6k	4-COOCH <sub>3</sub>	59.6	83.7-85.6	485.23	8.05, 7.92 (2H, ss, triazole-H), 6.68-7.90 (7H, m, Ar-H), 5.29 (1H, s, OH), 4.35-4.49 (2H, dd, J=14.2Hz, triazole-CH <sub>2</sub> -), 3.91 (3H, s, CH <sub>3</sub> -), 3.35 - 3.57 (2H, dd, J=13.6Hz, Ar-CH <sub>2</sub> -), 2.88-3.17 (2H, dd, J=14.0Hz, CCH <sub>2</sub> N), 2.05-2.12 (1H, m, CH), 1.52-1.81 (4H, m, cyclohexyl-H), 0.95-1.26 (6H, m, cyclohexyl-H)

### 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 (*Microporum gypseum*, M. gyp);紧密着色真菌 (*Fonsecaea compacta*, F. com);薰烟曲霉 (*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)和两性霉素 B (*Amphotericin B*, AMB)。

采用美国 NCCLS 推荐的标准化抗真菌敏感性实验方法<sup>[8]</sup>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<sub>80</sub>)。当药物的 MIC<sub>80</sub> 值超过测定浓度范围时,按以下方法进行统计: MIC<sub>80</sub> 值高于最高

浓度 64 μg/mL 时,计为 “ > 64 μg/mL ”; MIC<sub>80</sub> 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。

### 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 6b 对热带念珠菌的抑菌活性较好 (0.25 μg/mL),是康唑的 4 倍; 6a 和 6e 对红色毛癣菌有很好的抑菌作用 (0.25 μg/mL),是氟康唑的 16 倍,与伊曲康唑相当。与侧链引入环丙基、异丙基等小基团相比<sup>[3-6]</sup>,侧链引入环己基其抗真菌活性较差,可能是由于环己基空间位阻较大,不利于药物与靶酶活性位点的残基的疏水相互作用,影响了化合物的抗真菌活性。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。

表 2 目标化合物的体外抗真菌活性 [MIC<sub>50</sub> (μg/mL)]

编号	C. alb	M. gyp	C. tro	F. com	C. neo	C. par	T. rub	A. fum
6a	1	4	4	>64	1	16	0.25	>64
6b	1	4	0.25	>64	1	16	1	>64
6c	4	1	16	>64	4	16	1	>64
6d	1	1	1	>64	1	16	1	>64
6e	16	4	16	>64	1	16	0.25	>64
6f	>64	1	64	>64	64	>64	>64	>64
6g	>64	64	64	>64	64	>64	>64	>64
6h	4	>64	>64	16	16	>64	>64	>64
6i	>64	16	>64	>64	>64	>64	>64	>64
6j	16	16	>64	>64	>64	>64	>64	>64
6k	>64	16	4	>64	>64	>64	>64	>64
FCZ	0.25	1	1	1	16	1	4	>64
ICZ	0.0625	0.0625	0.25	0.25	0.5	0.125	0.125	0.5
TRB	4	4	0.0625	16	0.25	1	0.0625	0.0625
AMB	2	2	2	2	2	2	2	64

参考文献:

[1] Nuccil M, Marr KA. Emerging fungal diseases[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41: 521.  
 [2] ODDS FC. Resistance of yeasts to azole-derivative antifungals [J]. J Antimicrob Chemother, 1993, 31(4): 463.  
 [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 H. G, 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 14α-demethylase (CYP51) [J]. Chemistry & Biodiversity, 2007, 4: 1472.  
 [5] Chai XY, Zhang J, Yu SC, et al. Design, synthesis, and bio-

logical 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取代苯基)]-2丙醇的合成及抗真菌活性[J]. 药学实践杂志, 2009, 27(2): 107.  
 [7] 赵庆杰, 宋 琰, 胡宏岗, 等. 1-(1H-1, 2, 4三唑-1基)-(2, 4-二氟苯基)-3取代-2丙醇类化合物的合成及其抗真菌活性[J]. 中国药物化学杂志, 2006, 16: 150.  
 [8] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, Approved standard [J]. Document M27-A2 [s], PA: Wayne: 2002.

收稿日期: 2009-04-29

(上接第 265页)

作的难点之一。总部监管部门可以借鉴美军利用 JMAR 监控主供货商制实施情况的做法, 在开发全军药材供应管理信息系统的过程中增加统筹统供监管的功能模块。系统应尽可能详细地记录每天的药材供应保障活动中所产生的数据。详实、准确的数据, 是实施精细化监管的重要依据, 也是找出药材统筹统供推行困难之真正原因的关键。

4 小结

JMAR 整合了美军四军种的医疗物资管理信息系统的功能, 储存了美军全部医药资产信息, 用户在全球任何一个地方, 使用任何一台计算机, 都可通过互联网方便地查询 JMAR 中的信息。JMAR 对美军的药材供应管理产生诸多积极影响, 改善了药材供应链, 增强了美军的应急药材保障能力。借鉴美军应用 JMAR 的经验, 改进药材供应管理信息系统, 提高药材保障信息化建设水平, 提升军队药材供应保障效能。

参考文献:

[1] Joint Medical Asset Repository [EB/OL]. http://jmar.detrick.amy.mil.  
 [2] David B. Stratton, Mark W. Dick. Joint Medical Asset Repository [J]. Army Logistician, 2004, 36(2): 14.  
 [3] Mary P. Govekar, Gerard F. LoSardo. Developing a Joint Medical Asset Repository. Army Logistician, 2000, 32(5): 10.  
 [4] Bruce Duncan, Chelsea Nesbitt, Dean George. Joint Medical Asset Repository (JMAR) Implementation at MHPCC [R]. MHPCC Application Briefs 2002. Maui High Performance Computing Center, 2002: 8.  
 [5] Elliot B. Sbane, Eric Rosow, Joe Adam. Strategic Graphic Dashboards for Improved Healthcare Technology Management Decisions [C]. IEEE Engineering in Medicine And Biology Society 2003 Annual Conference Cancun, Mexico, September 17-21, 2003.  
 [6] Joint Medical Asset Repository [EB/OL]. www.tricare.mil/dm/Downoads/Product\_Description/JMAR3.pdf.  
 [7] 储文功, 魏水易. 主供货商制在军队药材供应中的应用 [J]. 军队医药, 2002, 12(2): 9.  
 [8] Defense Medical Logistics Standard Support Joint Medical Asset Repository [C]. AHRMM's 41st annual conference and exhibition: setting the standard San Diego, CA, August 17-20, 2003.

收稿日期: 2009-12-03