

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

章杰兵¹, 但志刚², 柴晓云², 俞世冲², 古卓良¹, 周国华¹ (1. 南京军区联勤部药品仪器检验所, 江苏 南京 210002; 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 4 位羧酸酯取代的苄基侧链结构,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 个未见文献报道的目标化合物;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 (1), (2) 和 (3) 对除薰烟曲霉菌外的 7 种菌都表现出了较好的抑菌活性。结论:4 位羧酸酯取代的苄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,侧链越短,抑菌活性越好。

关键词 三唑醇类;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)02-0107-04

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

ZHANG Jie-bing¹, DAN Zhi-gang², CHAI Xiao-yun², YU Shi-chong², GU Zhuo-liang¹, ZHOU Guo-hua¹ (1. Institute of Drug and Instrument, Nanjing Military Area, Nanjing 210002, 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 4-carboxylic ester substituted benzyl group introduced and a series title compounds synthesized. All of them were confirmed by MS, ¹H-NMR, *et al*. The antifungal activities were also evaluated against the eight tested pathogenic fungi. **Results:** Fifteen title compounds were synthesized. All title compounds exhibited activity against fungi tested to some extent. Compounds (1), (2) and (3) exhibited strong antifungal activities against eight fungi comparable to the control drug itraconazole except *Aspergillus fumigatus*. **Conclusions:** 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^[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,但由于氮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。

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^[3,4],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,引入环丙基以及新的 4 位羧酸酯取代的苄基侧链结构,设计合成了 15 个 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,合成路线如图 1。

2 合成实验

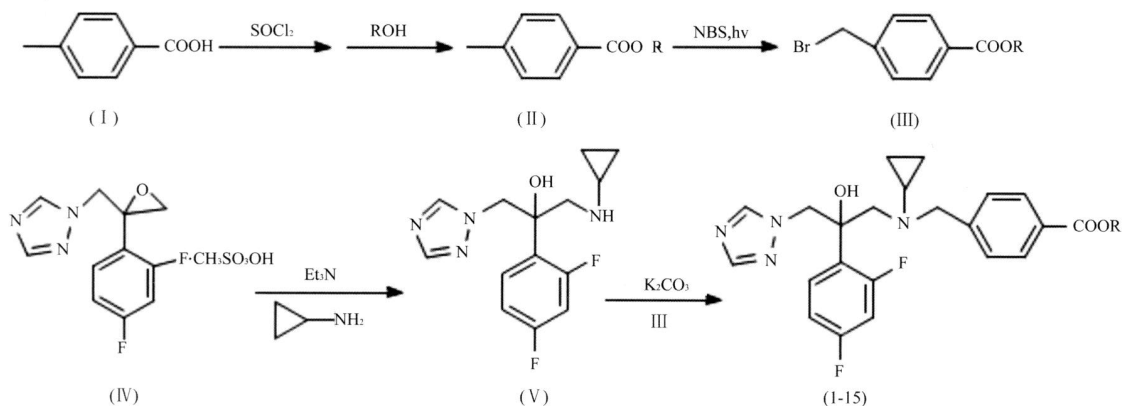
熔点用 YRT-3 熔点测定仪(温度未经校正)测定;质谱用安捷伦 1100 型质谱仪测定;核磁共振氢谱 Varian Inova-400 型核磁共振仪(CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标)测定。所用试剂均为市售分析纯。

2.1 对溴甲基苯甲酸甲酯()的制备 取甲基苯甲酸甲酯 5 g,加入四氯化碳 30 mL,搅拌加热回流,光照,加入少量过氧化苯甲酰,然后分批加入 N-溴代琥珀酰亚胺 6.3 g,回流 4 h,冷却,过滤,蒸干,得

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:章杰兵(1960-),男,副主任药师。E-mail: Jbz2007@yahoo.com.cn.

淡黄色针状晶体 7 g, mp 61 ~ 62 (文献^[5]: 58 ~ 59)。其他 () 类化合物同法合成。



R = 1. -CH₃; 2. -CH₂CH₃; 3. -(CH₂)₂CH₃; 4. -CH(CH₃)₂; 5. -(CH₂)₃CH₃
 6. -CH₂CH(CH₃)₂; 7. -CH₂(CH₂)₃CH₃; 8. -C₆H₅; 9. 4-ClC₆H₄; 10. 2-(COOCH₃)C₆H₄
 11. 4-(COOCH₃)C₆H₄; 12. 4-ClC₆H₄; 13. 3-NO₂C₆H₄; 14. 2-NO₂C₆H₄; 15. 4-C(CH₃)₃C₆H₄

图 1 目标化合物的合成路线

2.2 1-(1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-2-(2, 4-二氟苯基)-3-(*N*-环丙基)-2-醇的制备 此中间体参照文献^[4,6]方法制备。

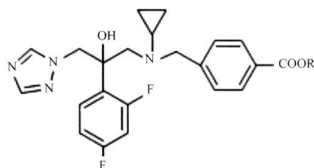
2.2.1 1-[-(2, 4-二氟苯基)-2, 3-环氧丙基]-1*H*-1, 2, 4-三唑甲烷磺酸盐 () 的合成 参照文献^[6]方法合成, 收率 57.3%, m. p. 131 ~ 133 (文献^[6]: 128 ~ 129)。

2.2.2 1-(1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-2-(2, 4-二氟苯基)-3-(*N*-环丙基)-2-醇 () 的合成 1-[-(2, 4-二氟苯基)-2, 3-环氧丙基]-1*H*-1, 2, 4-三唑甲烷磺酸盐 () 21 g, 环丙胺 10 mL, 三乙胺 20 mL, 在乙醇 300

mL 中搅拌加热回流 8 h, 反应完蒸除溶剂, 用乙酸乙酯 200 mL 萃取, 水 100 mL × 2 洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸除乙酸乙酯, 得到油状产物 14.1 g, 收率 80.8%。

2.3 目标化合物 1-15 的合成 取化合物 () 0.30 g (1 mmol) 溶于乙腈 30 mL 中, 加入对溴甲基苯甲酸甲酯 1 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, 用乙酸乙酯提取 (60 mL × 3)。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 1。其它目标化合物均按此法合成, 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 (%)	m. p. (/)	MS(M+) ⁺	¹ H NMR, (CDCl ₃)
1	-CH ₃	82.6	oil	443.66	7.62, 7.27 (ss, 2H, triazole-H), 6.28-7.43 (m, 7H, Ar-H), 3.93-4.00 (d, 2H, triazole-CH ₂), 3.39 (s, 3H, -OCH ₃), 2.98-3.10 (dd, 2H, CH ₂), 2.50-2.95 (dd, 2H, CH ₂), 1.45 (m, 1H, cyclopropane), 0.15-0.36 (m, 4H, cyclopropane)
2	-CH ₂ CH ₃	85.4	oil	457.63	7.77, 8.08 (ss, 2H, triazole-H), 6.77-7.93 (m, 7H, Ar-H), 4.42-4.52 (d, 2H, triazole-CH ₂), 4.34-4.40 (m, 2H, -OCH ₂), 3.49-3.62 (dd, 2H, CH ₂), 3.00-3.42 (dd, 2H, CH ₂), 1.94 (m, 1H, cyclopropane), 1.38 (t, 3H, CH ₃), 0.12-0.37 (m, 4H, cyclopropane)
3	-(CH ₂) ₂ CH ₃	78.3	oil	471.28	7.77, 8.08 (ss, 2H, triazole-H), 6.77-7.94 (m, 7H, Ar-H), 4.47-4.48 (d, 2H, triazole-CH ₂), 4.26-4.30 (t, 2H, -OCH ₂), 3.00-3.60 (dd, 2H, CH ₂), 1.94 (m, 1H, cyclopropane), 1.75-1.84 (m, 2H, CH ₂), 1.04 (t, 3H, CH ₃), 0.12-0.37 (m, 4H, cyclopropane)
4	-CH(CH ₃) ₂	70.8	oil	471.47	7.72, 8.08 (ss, 2H, triazole-H), 6.71-7.88 (m, 7H, Ar-H), 5.18 (m, 1H, -OCH), 4.43-4.45 (d, 2H, triazole-CH ₂), 3.43-3.58 (dd, 2H, CH ₂), 2.95-3.36 (dd, 2H, CH ₂), 1.90 (m, 1H, cyclopropane), 1.32 (d, 6H, CH ₃), 0.10-0.33 (m, 4H, cyclopropane)

编号	R	收率 (%)	m. p. (/)	MS(M+1) ⁺	¹ H NMR, (CDCl ₃)
5	-(CH ₂) ₃ CH ₃	72.8	oil	485.32	7.75, 8.10 (ss, 2H, triazole-H), 6.75-7.93 (m, 7H, Ar-H), 4.46-4.47 (d, 2H, triazole-CH ₂), 4.27 (t, 2H, -OCH ₂), 3.44-3.58 (dd, 2H, CH ₂), 3.03-3.39 (dd, 2H, CH ₂), 1.94 (m, 1H, cyclopropane), 1.72 (m, 2H, CH ₂), 1.46 (m, 2H, CH ₂), 0.95 (t, 3H, CH ₃), 0.16-0.33 (m, 4H, cyclopropane)
6	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	70.5	oil	485.64	7.75, 8.10 (ss, 2H, triazole-H), 6.75-7.96 (m, 7H, Ar-H), 4.45-4.47 (d, 2H, triazole-CH ₂), 4.10 (d, 2H, -OCH ₂), 3.47-3.63 (dd, 2H, CH ₂), 3.03-3.39 (dd, 2H, CH ₂), 2.05 (m, 1H, CH), 1.94 (m, 1H, cyclopropane), 1.02 (d, 6H, CH ₃), 0.15-0.34 (m, 4H, cyclopropane)
7	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	71.9	oil	499.91	7.75, 8.06 (ss, 2H, triazole-H), 6.75-7.91 (m, 7H, Ar-H), 4.45-4.47 (d, 2H, triazole-CH ₂), 4.30 (t, 2H, -OCH ₂), 3.41-3.61 (dd, 2H, CH ₂), 3.02-3.40 (dd, 2H, CH ₂), 1.95 (m, 1H, cyclopropane), 1.75 (m, 2H, CH ₂), 1.40 (m, 4H, CH ₂), 0.91 (t, 3H, CH ₃), 0.10-0.35 (m, 4H, cyclopropane)
8	-C ₆ H ₅	80.2	113-115	505.23	8.08 (m, 3H, triazole-H, Ar-H), 7.78 (s, 1H, triazole-H), 6.78-7.59 (m, 10H, Ar-H), 4.48-4.50 (d, 2H, triazole-CH ₂), 3.55-3.64 (dd, 2H, CH ₂), 3.06-3.41 (dd, 2H, CH ₂), 1.95 (m, 1H, cyclopropane), 0.12-0.39 (m, 4H, cyclopropane)
9	4-ClC ₆ H ₄	78.9	134-136	539.79	8.08 (m, 3H, triazole-H, Ar-H), 7.78 (s, 1H, triazole-H), 6.78-7.59 (m, 9H, Ar-H), 4.48-4.50 (d, 2H, triazole-CH ₂), 3.56-3.68 (dd, 2H, CH ₂), 3.06-3.44 (dd, 2H, CH ₂), 1.97 (m, 1H, cyclopropane), 0.15-0.37 (m, 4H, cyclopropane)
10	2-(COOCH ₃)C ₆ H ₄	74.8	oil	563.62	8.09 (m, 4H, triazole-H, Ar-H), 7.78 (s, 1H, triazole-H), 6.79-7.61 (m, 8H, Ar-H), 4.48-4.50 (d, 2H, triazole-CH ₂), 3.73 (s, 3H, CH ₃), 3.55-3.67 (dd, 2H, CH ₂), 3.06-3.45 (dd, 2H, CH ₂), 1.97 (m, 1H, cyclopropane), 0.16-0.40 (m, 4H, cyclopropane)
11	4-(COOCH ₃)C ₆ H ₄	76.2	oil	563.46	8.11 (m, 5H, triazole-H, Ar-H), 7.79 (s, 1H, triazole-H), 6.79-7.59 (m, 8H, Ar-H), 4.48-4.51 (d, 2H, triazole-CH ₂), 3.75 (s, 3H, CH ₃), 3.56-3.68 (dd, 2H, CH ₂), 3.06-3.44 (dd, 2H, CH ₂), 1.96 (m, 1H, cyclopropane), 0.13-0.37 (m, 4H, cyclopropane)
12	4-NO ₂ C ₆ H ₄	81.9	oil	550.34	8.32 (d, 2H, Ar-H), 8.08 (m, 3H, triazole-H, Ar-H), 7.79 (s, 1H, triazole-H), 6.79-7.59 (m, 7H, Ar-H), 4.48-4.51 (d, 2H, triazole-CH ₂), 3.58-3.70 (dd, 2H, CH ₂), 3.06-3.44 (dd, 2H, CH ₂), 1.97 (m, 1H, cyclopropane), 0.15-0.37 (m, 4H, cyclopropane)
13	3-NO ₂ C ₆ H ₄	75.8	oil	550.68	8.15 (m, 4H, triazole-H, Ar-H), 7.79 (s, 1H, triazole-H), 6.78-7.63 (m, 8H, Ar-H), 4.48-4.52 (d, 2H, triazole-CH ₂), 3.58-3.70 (dd, 2H, CH ₂), 3.06-3.44 (dd, 2H, CH ₂), 1.96 (m, 1H, cyclopropane), 0.13-0.40 (m, 4H, cyclopropane)
14	2-NO ₂ C ₆ H ₄	69.7	oil	550.57	8.12-8.14 (d, 1H, Ar-H), 8.08 (m, 3H, triazole-H, Ar-H), 7.79 (s, 1H, triazole-H), 6.79-7.71 (m, 8H, Ar-H), 4.49-4.51 (d, 2H, triazole-CH ₂), 3.57-3.68 (dd, 2H, CH ₂), 3.06-3.45 (dd, 2H, CH ₂), 1.97 (m, 1H, cyclopropane), 0.16-0.40 (m, 4H, cyclopropane)
15	4-C(CH ₃) ₃ C ₆ H ₄	71.5	125-127	561.29	8.08 (m, 3H, triazole-H, Ar-H), 7.79 (s, 1H, triazole-H), 6.79-7.59 (m, 9H, Ar-H), 4.49-4.51 (d, 2H, triazole-CH ₂), 3.54-3.67 (dd, 2H, CH ₂), 3.06-3.44 (dd, 2H, CH ₂), 1.97 (m, 1H, cyclopropane), 1.35 (s, 9H, CH ₃), 0.15-0.37 (m, 4H, cyclopropane)

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. 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^[7]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 mg/L 时,计为“>64 mg/L”;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 mg/L”。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 [MI_{80} ($\mu\text{g/mL}$)]

编号	C. alb	M. gyp	C. neo	F. com	C. tro	C. par	T. rub	A. fum
1	0.015 6	0.015 6	0.25	0.25	0.25	0.062 5	0.062 5	>64
2	0.062 5	0.062 5	0.25	0.25	1	0.25	0.062 5	>64
3	0.125	0.25	1	0.25	1	0.25	0.125	>64
4	0.25	0.25	1	1	16	0.25	1	>64
5	0.25	0.25	4	1	4	1	1	>64
6	0.015 6	1	4	0.25	16	1	1	>64
7	0.062 5	0.062 5	4	1	64	4	0.25	>64
8	0.25	1	1	4	16	0.062 5	16	>64
9	0.25	1	1	4	>64	1	1	>64
10	1	1	4	1	64	4	16	>64
11	0.062 5	0.25	1	1	16	0.25	4	>64
12	1	1	4	1	>64	1	4	>64
13	1	0.25	1	1	>64	4	4	>64
14	1	1	4	4	>64	>64	16	>64
15	1	4	1	4	>64	16	4	>64
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
AMB	0.25	8	2	2	8	2	2	64

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(1),(2)和(3)对除薰烟曲霉菌外的 7 种菌都表现出了较好的抑菌活性,明显优于对照药氟康唑、两性霉素 B,与伊曲康唑、特比萘酚相当,有进一步研究开发的价值。4 位羧酸酯取代的苯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,酯侧链越短,抑菌活性越好,且 4 位为苯环取代的酯侧链结构的引入并没有较好的抑菌作用,表明抑菌活性与空间立体化学有关,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] Nuccil M, 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] 吴秋业,杨济秋. 4-[2-(1H咪唑基)-1-(4取代苯基)乙氧基]甲基苯甲酸类化合物的合成及其抑制血小板聚集的作用[J]. 药学学报, 1991, 26(10): 741.
- [6] 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.
- [7] 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: 2009-02-20

(上接第 106 页)

参考文献:

- [1] Timmemans J. Factors controlling the buoyancy and gastric retention capabilities of floating matrix capsules: new data for reconsidering the controversy [J]. Pharm Sci J, 1994, 83(1): 18.
- [2] Sangekar S Evaluation of the effect of good and specific gravity of tablets on gastric retention time [J]. Int Pharm J, 1987, 35: 187.

- [3] 吴伟. 尼莫地平胃内滞留漂浮型控释片的研究 [D]. 上海市: 第二军医大学药学院硕士学位论文, 1996.
- [4] 李丽华. 复方白芨胃内滞留漂浮型缓释片的研究 [D]. 吉林省延吉市: 延边大学药学院硕士学位论文, 2006.
- [5] 刘莹. 复方去甲斑蝥素胃内漂浮片的研究 [D]. 吉林省延吉市: 延边大学药学院硕士学位论文, 2008.

收稿日期: 2008-12-01