

· 论著 ·

新型氮唑类化合物的合成及抗真菌活性研究

柯学峰¹, 李京哲^{1,2}, 付奔¹, 李良景¹, 柴晓云¹, 吴秋业¹ (1. 第二军医大学药学院有机化学教研室, 上海 200433; 2. 第二军医大学临床医学五年制学员旅学员十队, 上海 200433)

[摘要] 目的 设计合成含有1,3,4-二唑侧链的新型氮唑类化合物,并研究其体外抗真菌活性。方法 通过酰化、胺解、环合、亲核取代等多步反应合成了14个未见文献报道的目标化合物,其结构通过¹H NMR、MS确证,选择6种真菌为实验菌株,用微量液体稀释法检测目标化合物的体外抑菌活性。结果 所有目标化合物对实验菌株均有一定的抑制活性,尤其对白念珠菌活性较好。化合物10d、10i、10l、10n对白念珠菌的MIC₈₀值为0.003 9 μg/ml,是伊曲康唑(MIC₈₀: 0.062 5 μg/ml)的16倍,是氟康唑(MIC₈₀: 0.25 μg/ml)的64倍。结论 1,3,4-二唑侧链结构的引入对化合物的活性有影响,可能是侧链结构中二唑环与苯环能够与靶酶较好地结合,从而提高了化合物的活性。

[关键词] 1,3,4-二唑;合成;抗真菌活性

[中图分类号] R914.5;R978.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2017)01-0022-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.01.006

Synthesis and antifungal activity of the novel azole compounds

KE Xuefeng¹, LI Jingzhe^{1,2}, FU Ben¹, LI Liangjing¹, CHAI Xiaoyun¹, WU Qiuye¹ (1. Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Cadet Company 10th, Student Brigade, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To design and synthesize novel triazole antifungal derivatives with 1,3,4-oxadiazole side chain for the study of antifungal activities. **Methods** Fourteen title compounds were synthesized via acylation, aminolysis reaction, cyclization, nucleophilic substitution, etc. All the compounds were characterized by ¹H NMR, MS spectra. The *in vitro* antifungal activities were evaluated against six human pathogenic fungi through the micro-broth dilution method. **Results** The title compounds exhibited strong antifungal activities against all the tested fungi, especially against *Candida albicans*. Compounds 10d, 10i, 10l, and 10n were found to be the most effective, with a minimum inhibitory concentration (MIC₈₀) of 0.003 9 μg/ml. They are 16-fold more potent than ICZ (MIC₈₀ 0.062 5 μg/ml) and 64-fold more potent than FCZ (MIC₈₀ 0.25 μg/ml). **Conclusion** The 1,3,4-oxadiazole side chain could affect the antifungal activities. That could be due to the proper incorporation between the 1,3,4-oxadiazole substituted phenyl ring with the target enzyme.

[Key words] azole; 1,3,4-oxadiazole; synthesis; antifungal activity

近年来,由于恶性肿瘤、恶性血液病、艾滋病等的发病率迅速上升,广谱抗生素和免疫抑制剂的广泛使用,以及导管、插管和器官移植等新技术的开展,真菌感染的患病率和致死率在全球呈上升趋势,真菌感染越来越受到临床和科研工作者的关注^[1,2]。因此,研究开发更加安全、有效、符合临床抗真菌使用的药物迫在眉睫。目前,抗真菌感染药

物的研究方向主要集中在以下3个方面:研发新型氮唑类抗真菌药物、降低多烯类药物的毒副作用以及筛选具有新作用位点的抗真菌药物^[3]。临床上治疗深部真菌感染常用的药物是第三代氮唑类抗真菌药物氟康唑和伊曲康唑,其作用机制主要是通过抑制24-亚甲基双氢羊毛甾醇的14α去甲基化反应而抑制真菌甾醇的生物合成,从而达到抑制真菌生长的目的^[4]。该类物质是目前临床上治疗深部真菌感染的一线用药,但是存在抗菌谱窄(尤其是氟康唑对烟曲霉几乎无效)和耐药性严重两大主要问题^[5,6]。

本课题组多年来一直从事氮唑类抗真菌药物的研究工作,有着较好的研究基础和经验。本研究以氟康唑为先导化合物,保留基本药效基团三唑环、叔醇羟基和2,4-二氟苯基,通过酰化、胺解、环合、亲

[基金项目] 国家自然科学基金(20972188),上海科委重点攻关课题(09dZ1976700)

[作者简介] 柯学峰,学士。研究方向:抗真菌药物研究。E-mail: m13788973249@163.com

[通讯作者] 吴秋业,教授,博士生导师。研究方向:抗真菌、抗肿瘤药物研究。E-mail: wuqysmmu@hotmail.com

核取代等反应在侧链引入 1,2,4-三唑环结构,考察侧链结构对目标化合物活性的影响,以期得到活性较好的化合物,共设计合成了 14 个目标化合物。图 1 为关键中间体 **6** 的合成路线,目标化合物的合成路线见图 2。

1 仪器和试剂

核磁共振谱使用 Bruker Spectrospin AC-P 300 型核磁共振仪进行测定,CDCl₃ 为溶剂,TMS 为内

标;紫外分析仪为三用紫外分析仪 SHB-III A;LC-MS 为 Agilent 1100 系列液相质谱联用仪;低温循环(高压)泵使用上海豫康科教仪器设备有限公司 DLSB 低温循环(高压)泵;旋转蒸发仪为上海豫康科教仪器设备有限公司 R-型旋转蒸发器;循环水式真空泵使用上海豫康科教仪器设备有限公司生产的多用真空泵 ZF78;薄层色谱硅胶板和柱层析硅胶为烟台江友公司生产;所有试剂均为市售分析纯或化学纯。

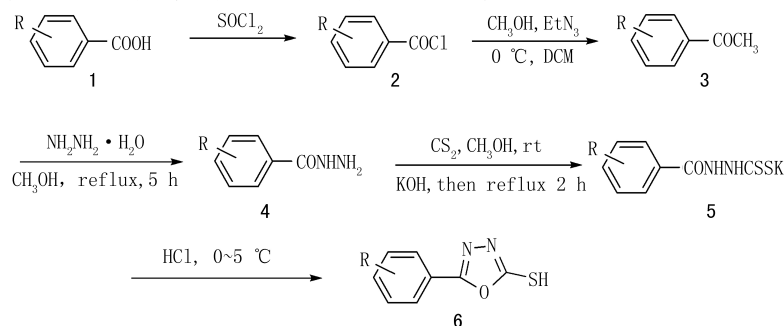


图 1 关键中间体 **6** 的合成路线

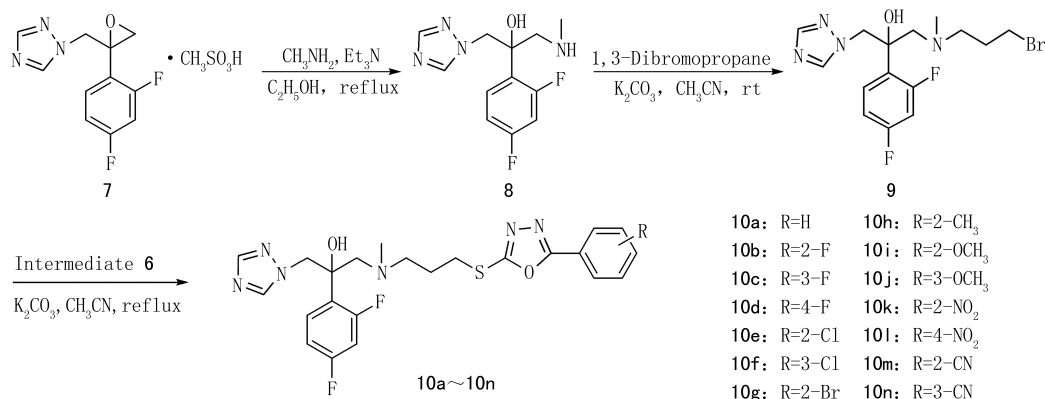


图 2 目标化合物的合成路线

2 合成实验

2.1 苯甲酰肼二硫代酸钾(5)的制备 按照文献[7]的方法制备。

2.2 2-巯基-5-苯基-1,3,4-二唑(6)的制备 将中间体苯甲酰肼二硫代酸钾(5) 2.50 g (10 mmol) 加入盛有 5% 盐酸溶液的圆底烧瓶中,冰浴下搅拌反应 2 h,然后慢慢倒入 50 ml 碎冰中,过滤析出的固体,滤饼用水洗,用乙醇/二氯甲烷重结晶得白色固体 2-巯基-5-苯基-1,3,4-二唑(6) 0.94 g,收率 53%^[7]。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.66 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 3H)。其他中间体(6)的合成参照中间体 2-巯基-5-苯基-1,3,4-二唑的制备。

2.3 1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(N-甲基)氨基-2-醇(8)的制备 将 1-[2-(2,4-二氟苯基)-2,3-环氧丙基]-1H-1,2,4-三唑甲磺酸盐(7) 5.00 g (15 mmol)、甲胺醇溶液 6 ml (60 mmol)、三乙胺 10 ml,依次加入盛有 100 ml 乙醇的圆底烧瓶中,加热回流 8 h,反应完毕后蒸除溶剂,用 100 ml 乙酸乙酯萃取,100 ml×2 水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸除乙酸乙酯,柱层析纯化得油状物 1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(N-甲基)氨基-2-醇(8) 2.50 g,收率 62%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (1H, s, triazole-H), 7.75 (1H, s, triazole-H), 7.02 (3H, m, Ar-H), 4.49 (2H, d, J=14.4 Hz, triazole-CH₂-), 3.41 (2H, d, J=13.6 Hz, NCH₂-), 2.75

(3H, s, NCH₃)。

2.4 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-甲基-*N*-溴丙基)胺基-2-醇 (**9**) 的制备 将中间体 (**8**) 2.50 g (9.3 mmol)、1,3-二溴丙烷 1.90 g (18.6 mmol)、无水碳酸钾 1.70 g (12.1 mmol), 依次加入盛有 50 ml 乙腈的茄形瓶中, 室温反应过夜, 反应完毕后过滤, 蒸除溶剂, 用 50 ml 乙酸乙酯萃取, 50 ml×2 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸除乙酸乙酯, 柱层析纯化得油状物 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(*N*-甲基-*N*-溴丙基)胺基-2-醇 (**9**) 2.10 g, 收率 57%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (1H, s, triazole-H), 7.73 (1H, s, triazole-H), 7.01 (3H, m, Ar-H), 4.46 (2H, d, *J* = 14.4 Hz, triazole-CH₂-), 3.66 (2H, m, BrCH₂-), 3.42 (2H, d, *J* = 13.6 Hz, NCH₂-), 2.77 (2H, m, NCH₂CH₂-), 2.73 (3H, s,

NCH₃), 1.89 (2H, m, NCH₂CH₂-)。

2.5 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-[*N*-丙基-*N*-丙基-3-(5-苯基-1,3,4-二唑-2-基)]2-醇 (**10a**) 的制备 将中间体 (**9**) 200 mg (0.5 mmol)、2-巯基-5-苯基-1,3,4-二唑 (**6**) 107 mg (0.6 mmol)、无水碳酸钾 138 g (1.0 mmol), 依次加入盛有 20 ml 乙腈的茄形瓶中, 加热回流反应 8 h, 反应完毕后过滤, 蒸除溶剂, 用 30 ml 乙酸乙酯萃取, 30 ml×2 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸除乙酸乙酯, 柱层析纯化得 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-[*N*-丙基-*N*-丙基-3-(5-取代苯基-1,3,4-二唑-2-基)]2-醇 (**10a**) 138 mg, 收率 55%。其余 13 个目标化合物 **10b**~**10n** 均参照此法制备。

合成的 14 个目标化合物的收率及波谱数据见表 1。

表 1 目标化合物的收率及波谱数据

化合物	收率 (%)	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ(ppm)
10a	55	487.32	8.05 (1H, s, triazole-H), 7.72 (1H, s, triazole-H), 7.15 (8H, m, Ar-H), 4.40 (2H, m, triazole-CH ₂ -), 3.40 (2H, m, -NCH ₂ -), 3.01 (2H, m, SCH ₂), 2.78 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -), 2.71 (3H, s, NCH ₃), 1.83 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -).
10b	51	505.25	8.02 (1H, s, triazole-H), 7.71 (1H, s, triazole-H), 7.20 (7H, m, Ar-H), 4.41 (2H, m, triazole-CH ₂ -), 3.43 (2H, m, -NCH ₂ -), 3.06 (2H, m, SCH ₂), 2.74 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -), 2.67 (3H, s, NCH ₃), 1.80 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -).
10c	48	505.12	8.01 (1H, s, triazole-H), 7.73 (1H, s, triazole-H), 7.18 (7H, m, Ar-H), 4.42 (2H, m, triazole-CH ₂ -), 3.42 (2H, m, -NCH ₂ -), 3.11 (2H, m, SCH ₂), 2.73 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -), 2.65 (3H, s, NCH ₃), 1.81 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -).
10d	57	505.18	8.03 (1H, s, triazole-H), 7.72 (1H, s, triazole-H), 7.18 (7H, m, Ar-H), 4.40 (2H, m, triazole-CH ₂ -), 3.41 (2H, m, -NCH ₂ -), 3.12 (2H, m, SCH ₂), 2.73 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -), 2.67 (3H, s, NCH ₃), 1.83 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -).
10e	54	521.38	8.01 (1H, s, triazole-H), 7.77 (1H, s, triazole-H), 7.13 (7H, m, Ar-H), 4.42 (2H, m, triazole-CH ₂ -), 3.40 (2H, m, -NCH ₂ -), 3.20 (2H, m, SCH ₂), 2.74 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -), 2.64 (3H, s, NCH ₃), 1.88 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -).
10f	47	521.21	8.01 (1H, s, triazole-H), 7.73 (1H, s, triazole-H), 7.16 (7H, m, Ar-H), 4.40 (2H, m, triazole-CH ₂ -), 3.41 (2H, m, -NCH ₂ -), 3.17 (2H, m, SCH ₂), 2.76 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -), 2.65 (3H, s, NCH ₃), 1.89 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -).
10g	61	565.20	8.01 (1H, s, triazole-H), 7.75 (1H, s, triazole-H), 7.19 (7H, m, Ar-H), 4.42 (2H, m, triazole-CH ₂ -), 3.42 (2H, m, -NCH ₂ -), 3.18 (2H, m, SCH ₂), 2.73 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -), 2.64 (3H, s, NCH ₃), 1.86 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -).
10h	56	501.15	8.00 (1H, s, triazole-H), 7.76 (1H, s, triazole-H), 7.13 (7H, m, Ar-H), 4.40 (2H, m, triazole-CH ₂ -), 3.38 (2H, m, -NCH ₂ -), 3.18 (2H, m, SCH ₂), 2.72 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -), 2.65 (3H, s, NCH ₃), 2.50 (3H, s, Ar-CH ₃), 1.76 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -).
10i	58	517.22	8.03 (1H, s, triazole-H), 7.79 (1H, s, triazole-H), 7.15 (7H, m, Ar-H), 4.40 (2H, m, triazole-CH ₂ -), 3.85 (3H, s, OCH ₃), 3.41 (2H, m, -NCH ₂ -), 3.18 (2H, m, SCH ₂), 2.78 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -), 2.67 (3H, s, NCH ₃), 1.86 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -).
10j	62	517.30	8.02 (1H, s, triazole-H), 7.78 (1H, s, triazole-H), 7.18 (7H, m, Ar-H), 4.40 (2H, m, triazole-CH ₂ -), 3.86 (3H, s, OCH ₃), 3.41 (2H, m, -NCH ₂ -), 3.15 (2H, m, SCH ₂), 2.76 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -), 2.66 (3H, s, NCH ₃), 1.83 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -).
10k	45	532.20	8.03 (1H, s, triazole-H), 7.79 (1H, s, triazole-H), 7.17 (7H, m, Ar-H), 4.42 (2H, m, triazole-CH ₂ -), 3.42 (2H, m, -NCH ₂ -), 3.16 (2H, m, SCH ₂), 2.77 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -), 2.65 (3H, s, NCH ₃), 1.84 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -).

(续表 1)

化合物	收率 (%)	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ(ppm)
10l	48	532.17	8.01 (1H, s, triazole-H), 7.77 (1H, s, triazole-H), 7.15 (7H, m, Ar-H), 4.40 (2H, m, triazole-CH ₂ -), 3.41 (2H, m, -NCH ₂ -), 3.18 (2H, m, SCH ₂), 2.75 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -), 2.64 (3H, s, NCH ₃), 1.82 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -).
10m	43	512.15	8.02 (1H, s, triazole-H), 7.78 (1H, s, triazole-H), 7.18 (7H, m, Ar-H), 4.42 (2H, m, triazole-CH ₂ -), 3.41 (2H, m, -NCH ₂ -), 3.16 (2H, m, SCH ₂), 2.76 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -), 2.65 (3H, s, NCH ₃), 1.84 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -).
10n	47	512.26	8.02 (1H, s, triazole-H), 7.79 (1H, s, triazole-H), 7.19 (7H, m, Ar-H), 4.41 (2H, m, triazole-CH ₂ -), 3.42 (2H, m, -NCH ₂ -), 3.18 (2H, m, SCH ₂), 2.75 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -), 2.67 (3H, s, NCH ₃), 1.87 (2H, m, NCH ₂ CH ₂ -).

3 药理实验

药理活性实验选用 6 种实验真菌菌株,均由第二军医大学附属长征医院真菌室提供。所选菌株为白念珠菌(*Candida albicans*, *C. alb.* Y0109)、白念珠菌(*Candida albicans*, *C. alb.* SC5314)、新生隐球菌(*Cryptococcus neoformans*, *C. neo*)、近平滑念珠菌(*Candida parapsilosis*, *C. par*)、红色毛癣菌(*Trichophyton rubrum*, *T. rub*)和熏烟曲霉菌(*Aspergillus fumigatus*, *A. fum*)。阳性对照药为氟康唑 (fluconazole, FCZ)、伊曲康唑 (itraconazole, ICZ)和特比萘芬 (terbinafine, TRB)。实验方法选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^[8]。药理活性数据见表 2。

表 2 目标化合物的药理活性数据(MIC₈₀, μg/ml)

化合物	<i>C. alb.</i> Y0109	<i>C. alb.</i> SC5314	<i>C. neo</i>	<i>C. par</i>	<i>T. rub</i>	<i>A. fum</i>
10a	0.062 5	0.062 5	0.5	0.25	0.125	>64
10b	0.062 5	0.062 5	4	4	0.25	>64
10c	0.015 6	0.062 5	16	1	1	>64
10d	0.003 9	0.003 9	0.25	16	0.25	>64
10e	0.015 6	0.062 5	0.25	0.25	2	>64
10f	0.062 5	0.062 5	0.125	0.125	2	>64
10g	0.062 5	0.015 6	1	0.125	1	>64
10h	0.015 6	0.062 5	0.125	4	1	>64
10i	0.015 6	0.003 9	0.125	0.25	1	>64
10j	0.015 6	0.062 5	2	4	0.25	>64
10k	0.062 5	0.062 5	2	0.25	1	>64
10l	0.003 9	0.015 6	0.125	4	1	>64
10m	0.062 5	0.015 6	4	4	4	>64
10n	0.003 9	0.003 9	4	1	1	>64
FCZ	0.25	0.25	0.25	4	1	>64
ICZ	0.062 5	0.062 5	0.062 5	0.062 5	0.062 5	0.062 5
TRB	1	4	2	2	4	16

4 结果与讨论

本研究以取代苯甲酸为原料,按照文献[7]报道的方法合成取代苯甲酰肼二硫代酸钾(**5**),然后在盐酸作用下环合生成二唑关键中间体(**6**)。再以环氧化合物中间体(**7**)为原料,通过开环,两步亲核取代反应得到目标化合物。本实验共合成 14 个目标化合物,经文献检索,所有化合物均为首次报道。所得化合物结构都经过¹H NMR 和 MS 确证。

在化合物的合成中,中间体(**8**)与 1,3-二溴丙烷的亲核取代反应较难,且收率较低。我们摸索了几种反应条件:若采用加热的方法,则主要生成 1,3-二溴丙烷与两分子中间体(**8**)亲核取代的产物;若采用室温条件,中间体(**8**)与 1,3-二溴丙烷按 1:1 投料,则收率仅有 30% 左右;若选用中间体(**8**)与 1,3-二溴丙烷按 1:2 投料,收率达到 50%~60%,再调整投料比(1:3 或 1:4)或延长反应时间,反应收率也不会有大的提高。因此,最终选用中间体(**8**)与 1,3-二溴丙烷按 1:2 的投料比,室温反应过夜作为合成中间体(**9**)的条件。

据文献[9-14]报道,氮唑类化合物的侧链对于化合物的活性具有重要意义。我们在 3 位引入 2-巯基-5-取代苯基-1,3,4-二唑侧链结构,通过改变苯环上取代基 R 来考察化合物的活性。活性数据显示,所合成的化合物对除烟曲霉菌外的实验菌株均具有一定的体外抗真菌活性,尤其对白念珠菌活性较好。其中化合物 **10d**、**10i**、**10l**、**10n** 对白念珠菌的 MIC₈₀ 值是 0.003 9 μg/ml,是伊曲康唑 (MIC₈₀: 0.062 5 μg/ml) 的 16 倍,是氟康唑 (MIC₈₀: 0.25 μg/ml) 的 64 倍。其他化合物对白念珠菌的活性与伊曲康唑相当或略优于伊曲康唑。所合成化合物对其他菌株的活性较伊曲康唑差,但部分化合物活性较氟康唑和特比萘芬活性好。分析目标化合物的结构和体外抑菌活性数据,认为侧链 2-巯基-5-

从特性相似研发项目获得的数据外推而得到的,因此,风险因素评估指标的准确性和可行性上还有待进一步考量。

本研究的基础数据来源于“军队科技重大专项”,大部分项目在研发过程中,不需要考虑药品进入市场的风险因素,因此,本指标体系在实际运用中,还需要根据新药研发项目的目的不断进行调整。

【参考文献】

[1] 美国项目管理协会.项目管理知识体系指南[M].王勇,张斌,译.3版.北京:电子工业出版社,2005:4.
[2] 中国(双法)项目管理研究委员会.中国项目管理知识体系(CPMBOK2006)[M].北京:电子工业出版社,2008:3.
[3] 金泉源,连柱玉,黄泰康.新药研发项目风险及其应对策略研究[J].药业论坛,2005,15(15):14-15.
[4] 盛可晴,冯国忠.新药研发项目投资风险综合评价模型的建立

[J].中国医药技术经济与管理,2007,1(7):78-82.

[5] 吴红雁,冯国忠.新药研发过程中的风险管理[J].中国药业,2008,17(2):2-3.
[6] 周硕,徐琳,芮国忠.新药研发项目风险评估方法的应用[J].中国医药技术经济与管理,2008,4(2):71-76.
[7] 冯晓颖.浅谈药品研发项目的风险识别[J].吉林画报(教育百家B),2013,7:104
[8] 袁源,骆国军,周静,等.药品研发中的风险控制[J].2014,28(4):595-597.
[9] 尚鹏辉,刘佳,刘继同,等.中国药品安全综合评价指标体系研究[J].中国卫生政策研究,2013,6(10):41-47.
[10] 徐哲,冯允成,鲁大伟.武器装备研制项目的技术风险评估[J].系统工程与电子技术,2005,27(6):1123-1125.
[11] 阮铤,章国栋.工程系统的规划与设计[M].北京:北京航空航天大学出版社,1991:143,145.

[收稿日期] 2014-12-17 [修回日期] 2015-02-03

[本文编辑] 陈静

(上接第25页)

取代苯基-1,3,4-二唑结构的引入对白念珠菌的活性有影响,可能是侧链二唑环与苯环使目标化合物有效地嵌入靶酶的空腔中,通过与靶酶较好结合而影响化合物活性。因此,推测适当大小的侧链以及重要的化学基团与靶酶的相互作用会对化合物的活性产生重要影响,值得做进一步研究。

【参考文献】

[1] Nuccil M, Marr KA. Emerging fungal diseases[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(4): 521-526.
[2] Boschman CR, Bodnar UR, Tornatore MA, et al. Thirteen-year evolution of azole resistance in yeast isolates and prevalence of resistant strains carried by cancer patients at a large medical center[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(4): 734-738.
[3] 冷萍,郭秀丽,姜红祥.真菌耐药的分子机制及新型抗真菌药物[J].生理科学进展,2005,36(4):325-328.
[4] Koltin Y, Hitchcock CA. Progress in the search for new triazole antifungal agents[J]. Curr Opin Chem Biol, 1997, 1(2): 176-182.
[5] Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience[J]. Rev Infect Dis, 1990, 12(2): 308-329.
[6] Gallis HA. Amphotericin B: a commentary on its role as an antifungal agent and as a comparative agent in clinical trials[J]. Clin Infect Dis, 1996, 22(Suppl 2): S145-S147.
[7] Li LJ, Ding H, Wang BG, et al. Synthesis and evaluation of novel azoles as potent antifungal agents[J]. Bioorg Med

Chem Lett, 2014, 24(1):192-194.

[8] 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.
[9] Chai XY, Zhang J, Hu HG, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel triazole derivatives as inhibitors of cytochrome P450 14 α -demethylase [J]. Eur J Med Chem, 2009, 44(5): 1913-1920.
[10] 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): 1811-1814.
[11] Chai XY, Zhang J, Cao YB, et al. Design, synthesis and molecular docking studies of novel triazole as antifungal agent [J]. Eur J Med Chem, 2011, 46(7): 3167-3176.
[12] Chai XY, Yang G, Zhang J, et al. Synthesis and biological evaluation of triazole derivatives as potential antifungal agent [J]. Chem Biol Drug Des, 2012, 80(3): 382-387.
[13] Yu SC, Chai XY, Wang YW, et al. Triazole derivatives with improved *in vitro* antifungal activity over azole drugs [J]. Drug Des Devel Ther, 2014, 8: 383-390.
[14] Zou Y, Yu SC, Li RW, et al. Synthesis, antifungal activities and molecular docking studies of novel 2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)propyl dithiocarbamates [J]. Eur J Med Chem, 2014, 74(4): 366-374.

[收稿日期] 2016-11-10 [修回日期] 2016-12-21

[本文编辑] 顾文华