

1-{2-[(4-取代苯基)甲氧基]-2-(取代苯基)乙基}-1H-氮唑类化合物的合成及抗真菌活性

吴秋业 李科 刘超美 刘国相 王小燕

(第二军医大学药学院药化教研室, 上海 200433)

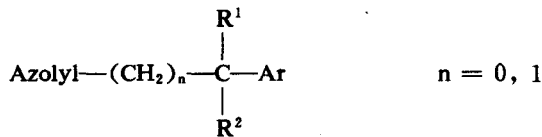
提要 根据氮唑类抗真菌化合物的构效关系和作用机理, 设计合成了 29 个 1-{2-[(4-取代苯基)甲氧基]-2-(取代苯基)乙基}-1H-氮唑类化合物, 其中九个为首次报道。初步体外抑菌试验结果表明, 大多数目标化合物对八种试验菌株都有不同程度的抗真菌活性。化合物 14 对白念珠菌的活性与克霉唑及益康唑相当, 对其它七种试验菌株的活性明显强于克霉唑及益康唑。化合物 4, 12 对白念珠菌活性差, 对其它七种试验菌株的活性也强于克霉唑和益康唑。化合物 5, 6 和 23 除对白念珠菌外, 对其它七种试验菌株, 也有较强活性。

关键词 氮唑类; 抗真菌活性

真菌引起皮肤、粘膜、皮下组织、内脏等的感染称为真菌病。它是一种常见病、多发病。特别是近几十年来, 由于临床广泛应用广谱抗生素、皮质激素、抗肿瘤药物等, 降低了机体抵抗力, 使真菌发病率大为提高。因此, 临床迫切需要高效低毒、抗菌谱广、选择性好的新抗真菌药。

在抗真菌药物的发展过程中, 氮唑类合成抗真菌药物的发展最为引人注目。自六十年代末合成克霉唑⁽¹⁾和咪康唑⁽²⁾以来, 至今已有二十多个药物用于临床或正在进行临床试验。此类化合物的主要特点: (1) 抗菌谱广, 抗真菌作用强, 其中对酵母菌的作用相对较强。(2) 低浓度时主要起抑菌作用, 高浓度时对真菌细胞膜有直接损害作用。

对大量有抗真菌活性的氮唑类化合物的构效关系分析表明⁽³⁾, 绝大多数氮唑类化合物都有如下基本结构:



分子中的氮唑环大多为咪唑环, 如现已用于临床的益康唑、噻康唑、咪康唑、硫康唑和酮康唑等。

近年来, 在氮唑类抗真菌药物发展过程中, 三唑类抗真菌药物的研究被日益重视, 发现了一些很好的抗真菌化合物, 如 fluconazole⁽⁴⁾, terconazole⁽⁵⁾, isoxazolidines⁽⁶⁾和 ICI153066⁽⁷⁾等。其中 fluconazole 已在很多国家上市。

根据氮唑类抗真菌化合物的构效关系和作用机理, 以益康唑为先导化合物, 变换分子中苯环上的取代基, 并考虑以三唑环替换咪唑环, 设计并合成了 29 个目标化合物。合成路线见图 1。

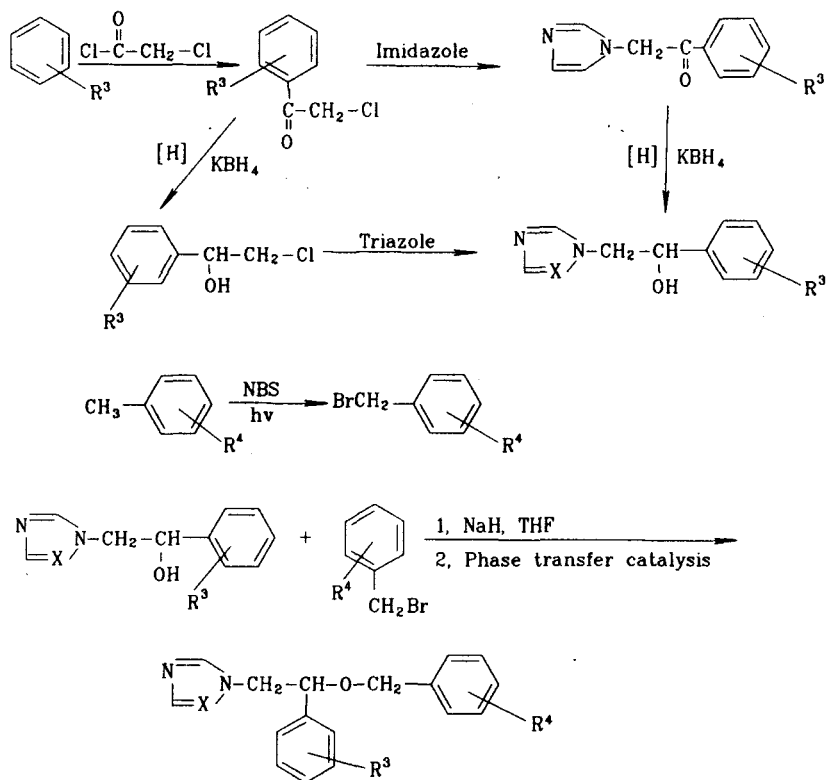


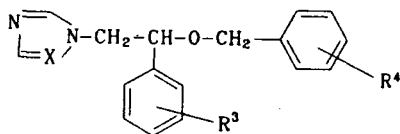
Fig 1 Route of synthesis of the title compounds

中间体 2-(1H-咪唑基)-1-(4-取代苯基)乙醇参考 Godefroi⁽⁸⁾方法合成。化合物 1~20 为已知化合物,曾有抗血小板聚集方面的报道⁽⁹⁾,没有抗真菌活性的报道。化合物 21~29 首次报道。其理化数据见表 1。

制备目标化合物在进行 Williamson 反应时,控制无水条件十分重要,操作要求较高,反应最终产物为红棕色粘稠油状物,需柱层析分离。我们在合成部分目标化合物时,改用相转移催化法,反应条件温和,产率较高,最后将反应产物置二氯甲烷中与硝酸成盐,以重结晶方法纯化,避免了层析,使操作简化。

初步体外抑菌试验结果(表 2)表明,大多数目标化合物都有不同程度的抗真菌活性。化合物 14 的抗真菌活性最强,它对白念珠菌的活性与克霉唑及益康唑相当,对其它七种试验菌株的活性明显比克霉唑和益康唑强;化合物 4 和 12 除对白念珠菌的活性较差外,对其它七种试验菌株的活性也比克霉唑及益康唑强;化合物 2, 5, 6, 13 和 23 等除对白念珠菌活性较差外,对其它试验菌株也有较强抗真菌活性。

Tab 1 Structure, yields and physical data of 1-{2-[(4-substituted-phenyl)methoxy]-2-(substituted-phenyl)ethyl}-1H-azoles



Compd ^a	X	R ³	R ⁴	MP °C	Yield % ^b	IR(KBr) cm ⁻¹	MS m/z	¹ HNMR ^c (CDCl ₃ , ppm)
1	CH	H	4-COOC ₂ H ₅	oil	33.45	1725, 820, 760	350(M ⁺), 163(100%)	7.35(m, 5H, Ph-H)
2 ^d	CH	4-Br	4-COOC ₂ H ₅	oil	22.60	1720, 820	430/428(M ⁺)	7.33(m, 4H, Ph-H)
3	CH	2-Cl	4-COOC ₂ H ₅	oil	18.53	1720, 820, 760		
4	CH	4-Cl	4-COOC ₂ H ₅	oil	13.01	1725, 820		
5	CH	2,4-2Cl	4-COOC ₂ H ₅	oil	10.82	1720, 900, 860		
6	CH	4-F	4-COOC ₂ H ₅	oil	25.26	1725, 840		
7	CH	4-OCH ₃	4-COOC ₂ H ₅	oil	11.45	1720, 835		
8	CH	4-CH ₃	4-COOC ₂ H ₅	oil	26.48	1725, 820		
9 ^e				oil	42.34	1727, 870, 744		
10	CH	4-Br	4-COOCH ₃	oil	18.26	1725, 820		
11	CH	4-Br	4-COOPr	oil	12.14	1720, 825	444/442(M ⁺), 177(100%)	4.27(t, 2H, J = 6.6 Hz, -OCH ₂ Et)
12	CH	4-Br	4-COOBu	oil	12.28	1720, 825		
13 ^f	CH	4-Br	4-CN	oil	40.78	2240, 820	383/381(M ⁺), 116(100%)	7.40(m, 4H, Ph-H)
14	CH	4-Cl	4-COOCH ₃	oil	15.78	1730, 835		
15	CH	2,4-2Cl	4-COOCH ₃	oil	30.42	1730, 870, 827		3.91(s, 3H, -OCH ₃)
16	CH	2,4-2Cl	4-COOH	171~172	43.68	1705, 870, 840	390(M ⁺), 135(100%)	
17	CH	4-Br	4-COOH	232~233	54.35	1710, 840		
18	CH	4-F	4-COOH	196~198	65.87	1690, 835		
19	CH	4-CH ₃	4-COOH	207~209	62.46	1710, 820		
20	CH	4-Cl	4-COOH	224~225	73.92	1690, 840, 820		
21	N	2,4-2Cl	H	159~160	50.24	860, 830, 790, 752		7.30(m, 5H, Ph-H)
22	N	2,4-2Cl	2,4-2Cl	169~170	52.30	860, 840, 828		
23	N	2,4-2Cl	4-Cl	165~166	40.27	845, 823, 805		
24	N	2,4-2Cl	4-COOC ₂ H ₅	140~141	41.41	1725, 875, 830		1.35(t, 3H, J = 7.0 Hz, -OCH ₂ CH ₃)
25	N	2,4-2Cl	4-CH ₃	174~175	53.46	870, 858, 830, 815		2.30(s, 3H, Ph-CH ₃)
26	N	2,4-2Cl	4-NO ₂	168~169	51.40	880, 860, 840, 830		
27 ^g	N	2,4-2Cl		160~161	63.24	875, 860, 845, 790		
28	N	2,4-2Cl	4-CN	173~174	74.39	2240, 870, 835		
29	N	2,4-2Cl	2-F	164~165	52.84	870, 828, 780, 763		

a. C, H, N analyses were within 0.5% of calculated values. MP of compounds 21~29 were for their nitrates. b. Yield not optimized. c. ¹HNMR of compounds 21, 24 and 25 were in CD₃COCD₃ solvent. d. ¹HNMR; H in bromophenyl group. e. Compd 9; 1H-imidazol-1-yl group replaced by 1H-benzimidazol-1-yl group in compd 5. f. ¹HNMR; H in cyanophenyl group. g. Compd 27; Phenyl group replaced by 1-naphthyl group.

Tab 2 Antifungal activity of the title compounds

Compd	MIC($\mu\text{g/ml}$)							
	<i>Candida</i>	<i>Trichophyton</i>	<i>Epidermophyton</i>	<i>Trichophyton</i>	<i>Microsporium</i>	<i>Trichophyton</i>	<i>Microsporium</i>	<i>Microsporium</i>
	<i>albicans</i>	<i>gypsum</i>	<i>floccosum</i>	<i>violaceum</i>	<i>ferrugineum</i>	<i>rubrum</i>	<i>gypsum</i>	<i>botri</i>
1	>80	5	>80	0.63	>80	>80	>80	20
2	>80	5	80	1.25	40	10	0.63	10
3	>80	>80	>80	20	>80	80	80	>80
4	>80	<0.16	10	<0.16	2.5	10	0.63	5
5	>80	10	>80	<0.16	40	5	0.63	5
6	>80	10	40	0.31	20	5	0.63	0.31
7	>80	20	>80	0.63	>80	80	1.25	80
8	>80	5	>80	0.63	10	10	0.63	20
9	>80	40	>80	>80	>80	>80	>80	>80
10	80	5	80	1.25	80	80	0.63	2.5
11	>80	1.25	>80	<0.16	>80	>80	1.25	1.25
12	>80	1.25	20	<0.16	0.16	<0.16	<0.16	<0.16
13	>80	5	>80	2.5	80	10	1.25	20
14	40	2.5	2.5	0.31	1.25	0.63	0.63	40
15	>80	<0.16	>80	<0.16	>80	>80	<0.16	0.31
16	>80	10	>80	>80	>80	>80	>80	>80
17	>80	5	>80	80	>80	>80	80	1.25
18	>80	>80	>80	80	>80	>80	20	>80
19	>80	20	>80	80	>80	>80	>80	>80
20	>80	80	>80	40	>80	>80	80	>80
21	>80	0.31	>80	<0.16	<0.16	10	1.25	>80
22	>80	<0.16	0.31	<0.16	<0.16	80	1.25	80
23	>80	<0.16	0.63	<0.16	<0.16	0.63	20	80
24	>80	20	>80	1.25	40	>80	0.16	10
25	>80	10	>80	<0.16	<0.16	20	2.5	>80
26	>80	<0.16	40	<0.16	<0.16	10	20	>80
27	>80	10	40	0.63	<0.16	>80	1.25	40
28	>80	0.16	>80	1.25	1.25	10	10	40
29	>80	0.16	>80	1.25	1.25	80	2.5	40
Clotrimazole	10	0.16	5	0.16	0.16	2.5	20	>80
Econazole	20	0.63	20	0.16	20	20	0.16	40

Clotrimazole was imported from Italy.

Econazole was synthesized in our laboratory.

分析这29个化合物的抗真菌活性,可初步得如下构效关系:分子中苯环上有卤素取代时抗真菌活性较强,尤以卤素在4-位取代时活性较强;分子中苯环上的卤原子、羧酸酯基被强极性羧酸基取代后,抗真菌活性大为下降;化合物4,12和14等活性较强,可能是羧酸酯基取代益康唑分子中苯环上的部分卤原子,使分子末端极性增强,从而增强了药物分子与真菌细胞色素P-450受体的作用力,使其抗真菌活性增强。

实验部分

熔点用 ZMD83-1 型熔点测定仪测定, 温度计未校正; 元素分析仪为 MOD-1106 型; 红外光谱仪为 Hitachi 270-50 型, KBr 压片; 质谱仪为 JMD-D300 型; 核磁共振仪为 AC-300P 型, TMS 作内标, CDCl_3 和 DMSO 为溶剂; 薄层层析用硅胶 GF₂₅₄ 和柱层析用硅胶 H(10~40 μ) 均为青岛海洋化工厂产。

1-{2-[(4-羧酸乙酯基苯基)甲氧基]-2-(4-氯苯基)乙基}-1H-咪唑(4)⁽⁹⁾

取 2-(1H-咪唑基)-1-(4-氯苯基)乙醇 2.2 g (0.01 mol) 和 80% NaOH 0.5 g, 加入无水四氢呋喃 (THF) 20 ml, 室温搅拌 1 h, 滴加含对溴甲基苯甲酸乙酯 3.0 g 的四氢呋喃溶液 20 ml, 0.5 h 内加毕, 继续室温搅拌 16 h, 回收四氢呋喃, 残留物用饱和 NH_4Cl 水溶液酸化至 pH 6, 乙酸乙酯 (25 ml \times 4) 萃取, 合并萃取液, 无水 MgSO_4 干燥过夜, 回收乙酸乙酯, 残留物为红棕色粘稠油状物。经硅胶柱层析 [乙酸乙酯-乙醇 (9:1)] 得红棕色油状物 0.5 g, 产率 13.01%。元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}$, 理论值%: C 65.53, H 5.46, N 7.28; 实测值%: C 65.29, H 5.51, N 7.29。

化合物 1~20 按化合物 4 的制备方法合成。

1-{2-[(4-氟基苯基)甲氧基]-2-(2,4-二氯苯基)乙基}-1H-1,2,4-三唑硝酸盐(28)

取 2-(1H-1,2,4-三唑基)-1-(2,4-二氯苯基)乙醇 5.2 g (0.02 mol), 加入 50% NaOH 水溶液 2.0 g, 二氯甲烷 40 ml, 四丁基溴化铵 0.3 g, 回流搅拌 5 min, 室温滴加含对溴甲基苯甲氧 4.3 g 的二氯甲烷溶液 30 ml, 滴毕, 室温搅拌 30 min, 再回流 3 h, 过滤, 滤液中加浓 HNO_3 2.5 g, 搅拌, 冷却, 滤集, 洗涤得粗品, 无水乙醇-丙酮 (1:1) 重结晶, 得白色固体 6.5 g, mp 173~174°C, 产率 74.39%。元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ON}_3\text{Cl}_2\text{HNO}_3$, 理论值%: C 49.54, H 3.44, N 16.06; 实测值%: C 49.22, H 3.38, N 15.93。

化合物 21~29 的合成方法同化合物 28。

药理实验

试验菌株有白念珠菌 (*Candida albicans*)、石膏样毛癣菌 (*Trichophyton gypsum*)、絮状表皮菌 (*Epidermophyton floccosum*)、紫色毛癣菌 (*Trichophyton violaceum*)、红色毛癣菌 (*T. rubrum*)、铁锈小孢子菌 (*Microsporum ferrugineum*)、石膏样小孢子菌 (*M. gypsum*)、犬小孢子菌 (*M. bodini*)。试验方法按文献方法⁽¹⁰⁾。在试管中用葡萄糖蛋白胨琼脂培养基测定最低抑菌浓度 (minimal inhibitory concentrations, MIC)。

试验化合物先溶于少量 DMSO, 用刚配好的热的培养基溶液将试验化合物稀释为如下浓度梯度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$): 80, 40, 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.31 和 0.16, 分别接种试验菌种, 37°C 培养, 隔一定时间看结果。最低抑菌浓度为与对照管相比, 没有真菌生长的试验化合物的浓度。

致谢 抑菌试验在长征医院廖万清教授指导下进行, 元素分析、红外光谱、核磁共振由本院精密仪器中心祁占喜、王勇、杨根金提供, 质谱由海军医学研究所提供。

参 考 文 献

- 1 Buckel KH, et al. *N*-Tritylimidazoles as antimycotics. *S Afr Pat* 6805392; *CA* 1969;71:91473m
- 2 Holt RJ, et al. Laboratory and clinical studies on antifungal drugs of the imidazole series. *Adv Antimicrob Antineoplast Chemother* 1972;1:243.
- 3 Plempel M, Experience, recognitions and questions in azole antimycotics. *Jpn J Med Mycol* 1982; 23:17.
- 4 Richardson K, et al. Activity of UK—49858, a bis-triazole derivative, against experimental infections with *Candida albicans* and *Trichophyton mentagrophytes*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:832.
- 5 Heeres J, et al. Antimycotic azole 6. Synthesis and antifungal properties of terconazole, a novel triazole ketal. *J Med Chem* 1983;26:611.
- 6 Mullen GB, et al. Studies on antifungal agents 23. *Ibid* 1988;31:2008.
- 7 Sobel JD, et al. Comparison of ketoconazole, bay N 7133, and bay L 9139 in the treatment of experimental vaginal candidosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24:434.
- 8 Godefroi EF, et al. The preparation and antimycotic properties of derivatives of 1-phenethylimidazole. *J Med Chem* 1969;12:784.
- 9 Yang JQ, et al. Synthesis and platelet aggregation inhibitory activity of analogues of 4- { [2-(1H-imidazol-1-yl)-1-(4-substituted-phenyl) ethoxy] methyl } benzoic acids. *Acta Pharm Sin* 1991;26:741.
- 10 Stutz A, et al. Synthesis and antifungal activity of SF—86—327 and related allylamine derivatives with enhanced oral activity. *J Med Chem* 1984;27:1539.

SYNTHESIS AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF 1-{2-[(4-SUBSTITUTED-PHENYL) METHOXY]-2-(SUBSTITUTED-PHENYL) ETHYL}-1H-AZOLES

QY Wu, K Li, CM Liu, GX Liu and XY Wang

(Department of Medicinal Chemistry, College of Pharmacy,
Second Military Medical University, Shanghai 200433)

ABSTRACT Twenty nine 1-{2-[(4-substituted-phenyl) methoxy]-2-(substituted-phenyl) ethyl}-1H-azoles were synthesized for searching of more potent and less toxic antimycotic agents. Nine of the title compounds are first reported.

Results of preliminary biological tests showed that most of the title compounds exhibited activity against the common pathogenic fungi such as *Candida albicans*, *Microsporium bodii*, *Trichophyton gypsum*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton violaceum*, *Microsporium ferrugiacum*, *Trichophyton rubrum* and *Microsporium gypsum*. The antifungal activity of compound 14 was roughly comparable to clotrimazole and econazole against *Candida albicans*, but was more active against other test fungi than clotrimazole and econazole. Compounds 4, 5, 6, 12, 23 also have good antifungal activity, but are less active against *Candida albicans*.

Key words Azoles; Antifungal activity