

1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-取代-2-丙醇 的合成及抗真菌活性研究*

张大志 周廷森 吴义杰 刘超美 麻铭川 冯向庭

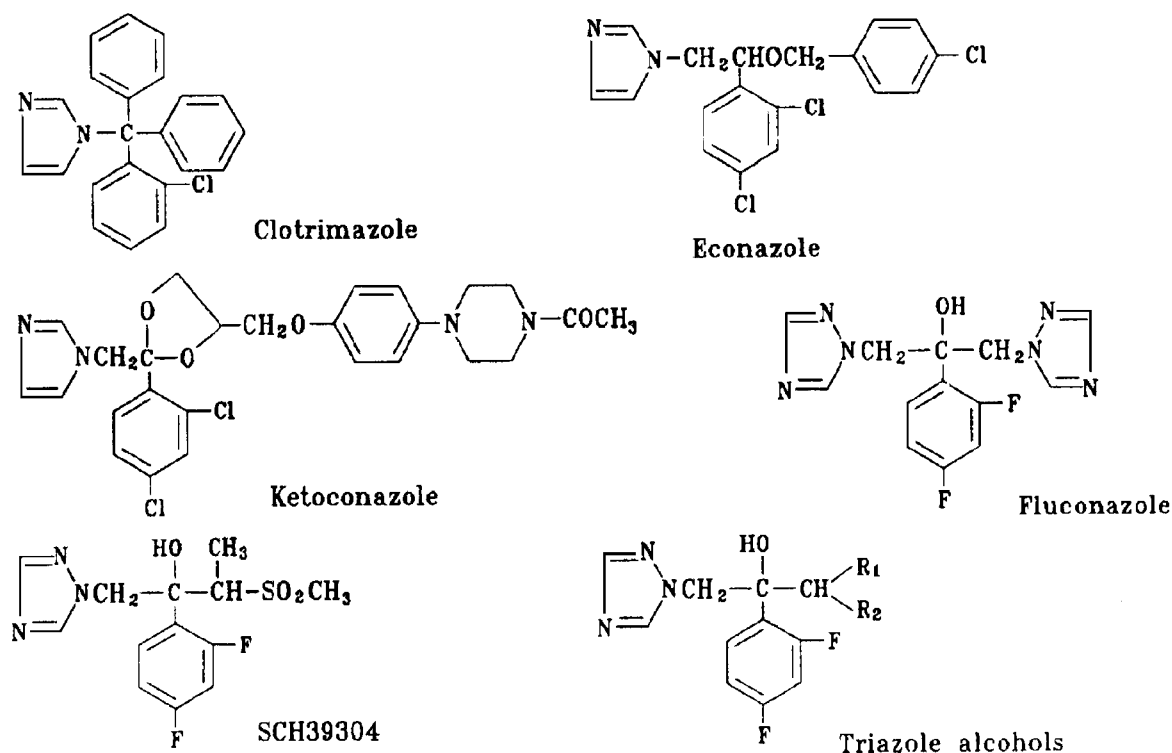
(第二军医大学药学院, 上海 200433)

氮唑类化合物是目前抗真菌药物研究最为活跃的领域之一。该类化合物可分为三代, 第一代以克霉唑 (Clotrimazole) 和益康唑 (Econazole) 等咪唑类药物的出现为标志^[1], 主要用于治疗浅部真菌感染; 第二代, 以酮康唑 (Ketoconazole) 的出现为标志, 曾以其广谱、高效的特点被广泛用于深部真菌感染, 后因其肝毒性, 现主要用于浅部真菌感染^[2]; 第三代属 1,2,4-三唑类化合物, 与前两代相比更具高效、广谱、低毒的特点, 如氟康唑 (Fluconazole) 和伊曲康唑 (Itraconazole)^[3,4] (见下图), 现已被广泛用于多种深部及浅部真菌感染的治疗和预防。三唑类化合物已发展成为氮唑类抗真菌药物的研究重点, 随后出现了许多有较强抗真菌活性的化学物, 如 Saperconazole、SCH39304、SDZ89-485、ICI195739^[5,6] 等, 而这类化合物中

以含有叔醇结构的三唑醇类化合物更为引人注目^[7], 对这类化合物的构效关系研究表明, 结构中的 2,4-二氟苯基、三唑-1-基、叔醇羟基对其抗真菌活性及吸收分布有较大影响。

近年来抗真菌药物研究已取得较大进步, 目前用于临床的药物还存在一些不足, 如: 氟康唑对曲霉菌效果较差; 特比萘芬对酵母菌效果较差; 伊曲康唑不易透过血脑屏障, 毒副作用发生率较高。因此, 寻找高效、低毒、广谱抗真菌药物仍是一个重要课题。

为寻找更好的抗真菌化合物, 我们依据三唑醇类化合物的构效关系及 Klopman 运用计算机辅助设计系统的计算结果^[7], 以氟康唑和 SCH39304 为先导化合物设计了系列含硫的三唑醇类化合物 (IV) 和 (V), 其合成路线见图 1, 其理化性质见表 1。



以间二氟苯为起始原料,经 Friedel-Crafts 反应、三唑烷基化、环氧化,得到化合物 1-[2-(2,4-二氟苯基)-2,3-环氧丙基]-1H-1,2,4-三唑甲磺酸盐,再与取代苯硫酚发生开环反应,形成目标化合物 IV,进一步氧化为目标化合物 V,两种目标化合物共计 23 个,用沙氏(Sabourand's)液法^[8]测定 23 个化合物的体外抗真菌活性(MIC),并与氟康唑和酮康唑作对照。

V,两种目标化合物共计 23 个,用沙氏(Sabourand's)液法^[8]测定 23 个化合物的体外抗真菌活性(MIC),并与氟康唑和酮康唑作对照。

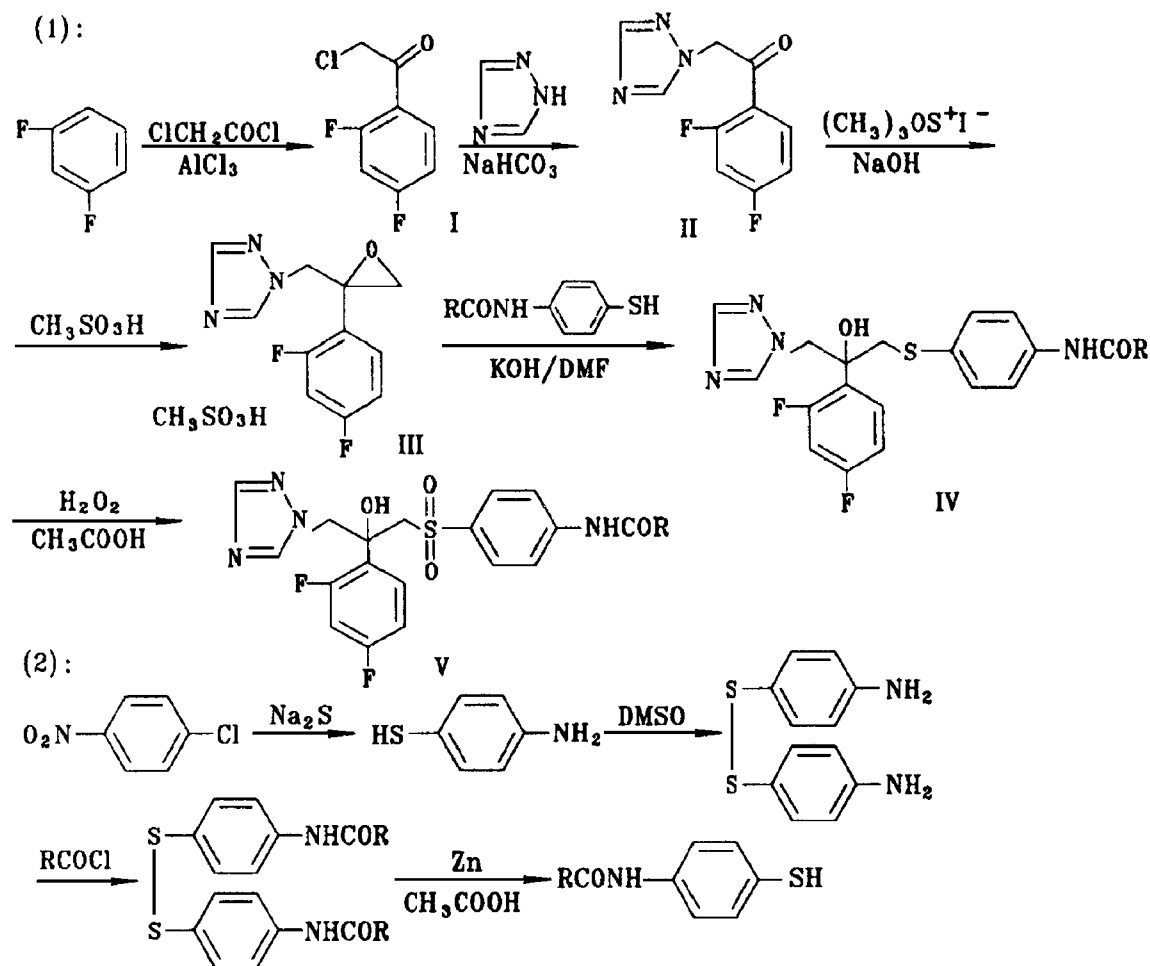


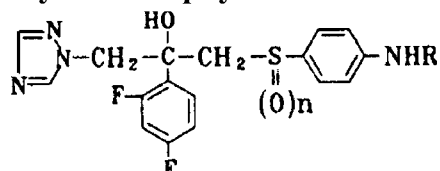
Fig 1 Route of synthesis of the title compounds.

三唑烷基化反应的产率较低,我们参照有关文献设计以下四种方法:a. 钠盐法:乙醇钠/DMF;b. 液-液相转移催化:NaOH/甲苯/溴化三乙基苄胺;c. 固-液相转移催化:碳酸钾/甲苯/聚乙二醇 600;d. 碳酸氢钠法:碳酸氢钠/甲苯。这四种方法的收率分别为 10.2%,5.6%,9.1%和 33.0%。d 法收率好,产品纯度高,故

采用此法。

文献^[9]报道,对氨基苯硫酚制备过程中,用减压蒸馏进行纯化,产品易被氧化,损失较大,收率为 69.0%。我们采用向乙酸乙酯提取液中通入 HCl,使其成盐析出的方法,产品纯度高,收率高,为 75.7%。不需进一步纯化,即可用于下一步反应。

Tab 1 Structure, yield and physical data of the title compounds



Compd ⁽¹⁾	R	n	MP (°C)	Yield (%)	IR (KBr, cm ⁻¹)	¹ HNMR (δ : ppm, J: Hz, DMSO-d ₆)
IVa	-H•H ₂ O•HCl	0	130~142	48.2	1650, 1230, 820	9.32(1H, s, triazole C ₅ -H); 8.43(1H, s, triazole C ₃ -H), 7.38~6.56(7H, m, Ar-H), 5.00~4.80(2H, m, -CH ₂ -), 4.03(1H, d, J = 14.8, C ₁ -Ha), 3.46(1H, d, J = 14.7, C ₁ -Hb); (2)
IVb	CH ₃ CO-	0	108~110	58.5	1685, 1215, 815	9.98(1H, s, -CONH-), 8.30(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.78(1H, s, triazole C ₃ -H), 7.48~6.95(7H, m, Ar-H), 6.20(1H, s, -OH), 4.60(2H, s, -CH ₂ -), 3.62(1H, d, J = 13.4, C ₁ -Ha), 3.34(1H, J = 13.4, C ₁ -Hb), 2.03(3H, s, -CH ₃)
Vb	CH ₃ CO-	2	209~211	90.2	1700, 1220, 835	10.39(1H, s, -CONH-), 8.24(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.77(1H, s, triazole C ₃ -H), 7.69~6.91(7H, m, Ar-H), 6.16(1H, s, -OH), 4.52(2H, s, -CH ₂ -), 4.09(1H, d, J = 13.3, C ₁ -Ha), 3.74(1H, d, J = 13.3, C ₁ -Hb), 3.40(3H, s, -CH ₃)
IVc	CH ₃ CH ₂ CO-	0	126~128	54.3	1660, 1250, 820	9.87(1H, s, -CONH-), 8.28(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.75(1H, s, triazole C ₃ -H), 7.47~6.93(7H, m, Ar-H), 6.15(1H, s, -OH), 4.58(2H, s, -CH ₂ -), 3.59(1H, d, J = 13.4, C ₁ -Hb), 3.34(1H, d, J = 13.4, C ₁ -a), 2.28(2H, q, -CH ₂ -), 1.05(3H, t, -CH ₃)
Vc	CH ₃ CH ₂ CO-	2	217~219	94.3	1715, 1220, 810	10.29(1H, s, -CONH-), 8.24(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.76(1H, s, triazole C ₃ -H), 7.71~6.90(7H, m, Ar-H), 6.13(1H, s, -OH), 4.52(2H, s, -CH ₂ -), 4.08(1H, d, J = 15.2, C ₁ -Hb), 3.74(1H, d, J = 15.2, C ₁ -Ha), 2.38(2H, q, -CH ₂ -), 1.09(3H, t, -CH ₃)
IVd	C ₆ H ₅ CO-	0	107~109	91.3	1650, 1240, 820	10.30(1H, s, -CONH-), 8.32(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.77(1H, s, triazole C ₃ -H), 7.97~6.96(12H, m, Ar-H), 6.23(1H, s, -OH), 4.63(2H, s, -CH ₂ -), 3.66(1H, d, J = 11.6, C ₁ -Hb), 3.39(1H, d, J = 11.6, C ₁ -Ha)
Vd	C ₆ H ₅ CO-	2	219~220	85.1	1680, 1260, 840	10.67(1H, s, -CONH-), 8.37(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.92(1H, s, triazole C ₃ -H), 7.99~6.92(12H, m, Ar-H), 6.19(1H, s, -OH), 4.54(2H, s, -CH ₂ -), 4.13(1H, d, J = 15.2, C ₁ -Hb), 3.78(1H, d, J = 15.2, C ₁ -Ha)
IVe	p-BrC ₆ H ₄ CO-	0	165~167	42.5	1680, 1140, 820	10.36(1H, s, -CONH-), 8.32(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.79(1H, s, triazole C ₃ -H), 7.10~6.96(11H, m, Ar-H), 6.23(1H, s, -OH), 4.63(2H, s, -CH ₂ -), 3.66(1H, d, J = 13.4, C ₁ -Hb), 3.39(1H, d, J = 13.3, C ₁ -Ha)
Ve	p-BrC ₆ H ₄ CO-	2	136~138	87.3	1695, 1240, 810	10.71(1H, s, -CONH-), 8.25(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.95(1H, s, triazole C ₃ -H), 7.94~6.92(11H, m, Ar-H), 6.18(1H, s, -OH), 4.54(2H, s, -CH ₂ -), 4.12(1H, d, J = 15.2, C ₁ -Hb), 3.78(1H, d, J = 15.2, C ₁ -Ha)
IVf	p-ClC ₆ H ₄ CO-	0	158~159	34.2	1660, 1240, 820	10.36(1H, s, -CONH-), 8.32(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.97(1H, s, triazole C ₃ -H), 8.00~6.97(11H, m, Ar-H), 6.23(1H, s, -OH), 4.63(2H, s, -CH ₂ -), 3.67(1H, d, J = 13.4, C ₁ -Hb), 3.39(1H, d, J = 12.3, C ₁ -Ha)
Vf	p-ClC ₆ H ₄ CO-	2	152~154	86.8	1695, 1310, 840	10.70(1H, s, -CONH-), 8.24(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.89(1H, s, triazole C ₃ -H), 8.02~6.91(11H, m, Ar-H), 6.17(1H, s, -OH), 4.53(2H, s, -CH ₂ -), 4.12(1H, d, J = 15.2, C ₁ -Hb), 3.77(1H, d, J = 15.2, C ₁ -Ha)

Continued

Compd ⁽¹⁾	R	n	MP (°C)	Yield (%)	IR (KBr, cm ⁻¹)	¹ HNMR (δ : ppm, J: Hz, DMSO-d ₆)
IVg	p-FC ₆ H ₄ CO-	0	143~145	36.1	1650, 1230, 810	10.30(1H, s, -CONH-), 8.31(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.79(1H, s, triazole C ₃ -H), 8.05~6.96(11H, m, Ar-H), 6.22(1H, s, -OH), 4.62(2H, s, -CH ₂ -), 3.65(1H, d, J = 13.4, C ₁ -Hb), 3.38(1H, d, J = 12.9, C ₁ -Ha)
Vg	p-FC ₆ H ₄ CO-	2	231~233	78.8	1680, 1240, 840	10.67(1H, s, -CONH-), 8.26(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.78(1H, s, triazole C ₃ -H), 8.10~6.93(11H, m, Ar-H), 6.19(1H, s, -OH), 4.55(2H, s, -CH ₂ -), 4.13(1H, d, J = 15.2, C ₁ -Hb), 3.79(1H, d, J = 15.1, C ₁ -Ha)
IVh	o-FC ₆ H ₄ CO-	0	115~116	26.7	1660, 1240, 830	10.40(1H, s, -CONH-), 8.29(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.76(1H, s, triazole C ₃ -H), 7.63~6.95(11H, m, Ar-H), 6.19(1H, s, -OH), 4.60(2H, s, -CH ₂ -), 3.62(1H, d, J = 13.2, C ₁ -Hb), 3.35(1H, d, J = 13.2, C ₁ -Ha)
Vh	o-FC ₆ H ₄ CO-	2	171~172	80.7	1700, 1140, 810	10.86(1H, s, -CONH-), 8.25(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.77(1H, s, triazole C ₃ -H), 7.85~6.95(11H, m, Ar-H), 6.16(1H, s, -OH), 4.54(2H, s, -CH ₂ -), 4.12(1H, d, J = 15.2, C ₁ -Hb), 3.78(1H, d, J = 15.2, C ₁ -Ha)
IVi	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CO-	0	182~184	32.8	1650, 1250, 820	10.14(1H, s, -CONH-), 8.32(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.79(1H, s, triazole C ₃ -H), 7.98~6.96(11H, m, Ar-H), 6.23(1H, s, -OH), 4.63(2H, s, -CH ₂ -), 3.84(3H, s, -CH ₃), 3.66(1H, d, J = 13.5, C ₁ -Hb), 3.39(1H, d, J = 13.3, C ₁ -Ha)
Vi	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CO-	2	176~178	89.1	1690, 1240, 820	10.50(1H, s, -CONH-), 8.26(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.78 (1H, s, triazole C ₃ -H), 8.01~6.92(11H, m, Ar-H), 6.19 (1H, s, -OH), 4.54(2H, s, -CH ₂ -), 4.12(1H, d, J = 15.2, C ₁ -Hb), 3.85(3H, s, -CH ₃), 3.78(1H, d, J = 15.2, C ₁ -Ha)
IVj	p-CH ₃ C ₆ H ₄ CO-	0	143~144	26.5	1650, 1240, 820	10.20(1H, s, -CONH-), 8.32(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.79 (1H, s, triazole C ₃ -H), 7.96~6.97(11H, m, Ar-H), 6.23 (1H, s, -OH), 4.63(2H, s, -CH ₂ -), 3.66(1H, d, J = 13.3, C ₁ -Hb), 3.39(1H, d, J = 13.4, C ₁ -Ha), 2.39(3H, s, -CH ₃)
Vj	p-CH ₃ C ₆ H ₄ CO-	2	177~178	84.3	1680, 1280, 810	10.58(1H, s, -CONH-), 8.26(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.78 (1H, s, triazole C ₃ -H), 7.95~6.92(11H, m, Ar-H), 6.20 (1H, s, -OH), 4.55(2H, s, -H ₂ -), 4.13(1H, d, J = 15.2, C ₁ -Hb), 3.78(1H, d, J = 15.2, C ₁ -Ha), 2.40(3H, s, -CH ₃)
IVk	p-CH ₃ O-o-F-C ₆ H ₃ CO-	0	145~146	20.1	1660, 1270, 840	10.06(1H, s, -CONH-), 8.30(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.77(1H, s, triazole C ₃ -H), 7.71~6.88(10H, m, Ar-H), 6.18(1H, s, -OH), 4.61(2H, s, -CH ₂ -), 3.90(3H, s, -CH ₃), 3.63(1H, d, J = 13.2, C ₁ -Hb), 3.36(1H, d, J = 13.3, C ₁ -Ha)
Vk	p-CH ₃ O-o-F-C ₆ H ₃ CO-	2	205~207	75.3	1680, 1260, 840	10.47(1H, s, -CONH-), 8.65(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.77 (1H, s, triazole C ₃ -H), 7.85~6.90(10H, m, Ar-H), 6.16 (1H, s, -OH), 4.54(2H, s, -CH ₂ -), 4.11(1H, d, J = 15.1, C ₁ -Hb), 3.92(3H, s, -CH ₃), 3.77(1H, d, J = 15.1, C ₁ -Ha)
IVl	m-CH ₃ C ₆ H ₄ CO-	0	157~158	23.5	1660, 1240, 840	10.20(1H, s, -CONH-), 8.32(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.79 (1H, s, triazole C ₃ -H), 7.76~6.95(12H, m, Ar-H), 6.21 (1H, s, -OH), 4.63(2H, s, -CH ₂ -), 3.66(1H, d, J = 13.4, C ₁ -Hb), 3.39(1H, d, J = 13.1, C ₁ -Ha), 2.40(3H, s, -CH ₃)
VI	m-CH ₃ C ₆ H ₄ CO-	2	194~196	80.2	1695, 1260, 840	10.59(1H, s, -CONH-), 8.24(1H, s, triazole C ₅ -H), 7.77 (1H, s, triazole C ₃ -H), 7.92~6.92(11H, m, Ar-H), 6.16 (1H, s, -OH), 4.54(2H, s, -CH ₂ -), 4.11(1H, d, J = 15.2, C ₁ -Hb), 3.77(1H, d, J = 15.2, C ₁ -Ha), 2.42(3H, s, -CH ₃)

(1) Elemental analyses for C, H, N of all compounds are within 0.5% of calculated values; (2) The solvent is D₂O.

本文所做的化合物均为三唑醇类化合物,属于氟康唑及 SCH39304 的类似物,因此以氟康唑作为对照药;由于氟康唑的体内活性较高,而体外活性较低,因而,本题又以体外活性较强的咪唑类药物酮康唑作为另一个对照药。体外抑菌试验表明:IV_{e,f,i,j}四个化合物对某些真菌的抑制作用与酮康唑相当或更优,其中 IV_e对

球拟酵母菌的 MIC 为 0.625 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$,是酮康唑的 8 倍;IV_i对羊毛状小孢子菌的 MIC 为 1.25 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$,是酮康唑的 4 倍;IV_j对白色念珠菌的 MIC 为 10 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$,是酮康唑的 4 倍。而化合物 IV_{d~h}, IV_{j,l}对六种真菌的 MIC 值均小于或相当于氟康唑,见表 2。

Tab 2 Antifungal activity of the title compounds *in vitro*

Compd	MIC ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)					
	<i>Candida albicans</i>	<i>Saccharomyces torulopsis</i>	<i>Cladosporium carrionii</i>	<i>Microsporium lanosum</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
	931103	920228	9008138	9503045	9406204	9404100
IVa	80	40	80	>80	>80	80
IVb	>80	>80	>80	>80	>80	>80
Vb	>80	>80	40	>80	>80	>80
IVc	>80	>80	>80	>80	>80	>80
Vc	>80	>80	>80	>80	>80	>80
IVd	40	5	20	10	20	5
Vd	40	>80	>80	>80	>80	>80
IVe	20	0.625	2.5	2.5	2.5	1.25
Ve	>80	40	>80	>80	>80	>80
IVf	20	5	5	5	2.5	2.5
Vf	>80	40	>80	>80	>80	>80
IVg	80	5	20	20	20	20
Vg	>80	>80	>80	>80	>80	>80
IVh	80	80	2.5	5	10	10
Vh	40	>80	>80	40	>80	>80
IVi	40	2.5	2.5	1.25	>80	>80
Vi	>80	40	>80	>80	>80	>80
IVj	10	5	2.5	1.25	2.5	0.625
Vj	>80	>80	>80	>80	>80	>80
IVk	80	>80	>80	>80	>80	>80
Vk	40	>80	>80	40	>80	>80
IVl	40	40	1.25	10	10	20
VI	>80	>80	80	>80	>80	>80
KCZ*	40	5	0.625	5	2.5	0.625
FCZ*	>80	>80	80	>80	40	>80

* KCZ = ketoconazole; FCZ = fluconazole.

实 验 部 分

熔点由 ZDM-1 型电热熔点测定仪测定,温度计未校正。元素分析仪为 MD-1106 型;红外光谱仪为 HITACHI 270-50 型, KBr 压片;核磁共振仪为 Bruker Spectrospin AC-P300 型, D₂O 和 DMSO-d₆ 为溶剂。

1 2-氯-2',4'-二氟苯乙酮(I)

间二氟苯 113 g (1.0 mol) 与三氯化铝 146.6 g (1.1 mol) 室温下混合,滴加氯乙酰氯 113 g (1.0 mol), 搅拌 3 h, 反应物倒入冰水中,析出结晶,过滤,用环己烷重结晶,得(I) 150.0 g (78.5%), mp 46 ~ 48°C; (文献^[10] mp 46.5°C)。

2 2',4'-二氟-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯乙酮(II)

碳酸氢钠 16.8 g(0.20 mol)与 1,2,4-三唑 27.6 g(0.40 mol)于甲苯 180 ml 中回流,滴加 2-氯-2',4'-二氯苯乙酮 38.1 g(0.20 mol)溶于甲苯 45 ml 的溶液,反应过程除水,回流搅拌 5 h,水洗分层,回收甲苯,得 II 粗品,乙酸乙酯—环己烷重结晶,得产品 17.0 g(33.0%), mp 104~106°C。文献^[10] mp 103~105°C。

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(III)

取(II) 51.5 g(0.20 mol)、三甲基亚硫酸碘化物 44.0 g(0.21 mol)、三甲基十六烷基溴化铵 2.0 g,加入到 350 ml 甲苯中,再加入 NaOH 70 g 溶于水 350 ml 的溶液,60°C 搅拌 3 h,分离甲苯层,水洗,浓缩至 110 ml,用乙醇 150 ml 稀释,加入甲磺酸 12 ml 溶于乙醇 20 ml 的溶液,析出结晶,过滤,干燥,甲醇重结晶,得产品(III) 29.0 g(37.7%) mp 130~132°C。文献^[10] mp 128~129°C。

4 对氨基苯硫酚

对氯硝基苯 25.6 g(0.16 mol)、硫化钠(9 结晶水)96 g、水 400 ml,回流 8 h,冷却,乙醚提取,分出水层,水层酸化,乙酸乙酯提取,无水硫酸钠干燥,向乙酸乙酯中通入干燥氯化氢,析出白色结晶,过滤,干燥。得 4-氨基苯硫酚盐酸盐 19.8 g(75.7%), mp 187~189°C。文献 mp 197°C。

5 二(4-氨基苯基)二硫化物

对氨基苯硫酚盐酸盐 25.0 g(0.20 mol)溶于二甲亚砜 100 ml,回流 16 h,倒入水中,析出黄色粘稠物,放置固化,过滤,稀 NaOH 溶液洗涤,乙醇—水重结晶,得浅黄色固体 21.0 g, mp 75~76°C(85.0%)。文献^[11] mp 78°C。

6 4-酰胺基苯硫酚的合成

二(4-氨基苯基)二硫化物 2.50 g(0.1 mol)溶于二氧六环 50 ml,加入三乙胺 10 ml,滴加酰氯 0.75 mol,约 1 h 加完,室温搅拌 1 h,70~80°C 加热 2 h,倒入 100 ml 水中,过滤,依次用盐酸和 NaOH 水溶液及水洗涤,干燥,得

二(取代酰胺苯基)二硫化物,不需纯化,溶于乙酸 30 ml,加入 Zn 粉 0.4 mol,回流 4 h,倒入水 100 ml 中,过滤得固体,将固体溶于 NaOH 溶液,滤去不溶物,加盐酸至 pH 1~2,过滤,水洗,得固体,用乙醇重结晶,即为 4-酰胺基苯硫酚。

7 1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(4-酰胺基苯硫基)-2-丙醇(IV)

KOH 2.1 g(0.03 mol)、4-酰胺基苯硫酚 0.015 mol,加入 DMF 50 ml,搅拌,一次加入 III 3.33 g(0.010 mol),90°C 加热 8 h,加水 150 ml,乙酸乙酯提取,无水硫酸钠干燥,回收溶剂,用乙酸乙酯—石油醚重结晶,得目标化合物(V)。

8 1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(4-酰胺基苯磺酰基)-2-丙醇(V)

取 IV 0.5 g 加入乙酸 10 ml,30% 双氧水 0.5 ml,回流 4 h,加水析出结晶,过滤,甲醇重结晶,得(V)。

致谢 本课题得到周明德副教授的指点和帮助;抑菌活性试验由长海医院封维阳、顾美芳、张丽娟同志指导完成;有关光谱由本院测试中心徐卫民、王勇、杨根金代测。

关键词 抗真菌活性;构效关系;1,2,4-三唑;硫醚;砒

参 考 文 献

- Godefroi EF, Heeres J, Cutsum JV, *et al.* The preparation and antimycotic properties of derivatives of 1-phenylimidazole. *J Med Chem*, 1969, **12**:784
- Heeres J, Backx LJJ, Mostmans JH, *et al.* Antimycotic imidazole. Part 4. Synthesis and antifungal activity of ketoconazole, a new potent orally active broad-spectrum antifungal agent. *J Med Chem*, 1979, **22**: 1003
- Pasko MT, Piscitelli SC, Slooten ADV. Fluconazole: a new triazole antifungal agent DICP. *Ann Pharm*, 1990, **24**:860

- 4 Heeres J, Backx LJJ, Cutsem JV. Antimycotic azoles. 7. Synthesis and antifungal properties of a series of novel triazol-3-ones. *J Med Chem*, 1984, **27**:894
- 5 Hector RF, Yee E. Evaluation of Bay R 3783 in rodent models of superficial and systemic *Candidiasis*, Meningeal *Cryptococcosis* and Pulmonary *Aspergillosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990, **34**:448
- 6 Cacciapuoti A, Loebenbery D, Pharmegiani R, et al. Comparison of Sch39304, fluconazole, and ketoconazole for treatment of systemic infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992, **36**:64
- 7 Gilles K, Dmitri P. Antifungal triazole alcohols: a comparative analysis of structure-activity, structure-teratogenicity and structure-therapeutic index relationships using the Multiple Computer-Automated Structure Evaluation (Multi-CASE) methodology. *J Comput-Aided Mol Des*, 1993, **7**:349
- 8 席丽艳, 郭宁如, 沈永年, 等. 丝状真菌在抗真菌药物敏感试验中菌量对抑菌浓度的影响. 中华皮肤科杂志, 1995, **28**:34
- 9 Gilman H, Gainer GC. Some 6-quinolyl sulfides and sulfones. *J Am Chem Soc*, 1949, **71**:1749
- 10 Richardson K. Antifungal 1,3-bis-triazolyl-2-propanol derivative. USP 4,404,216(1983). (CA 1983; **99**:38467q)
- 11 Braun CE, Ludwig BJ. Guanidine structure and hypoglycemia: some sulfur-containing diguanidine. *J Org Chem*, 1938, **3**:16

SYNTHESIS AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF 1-(1H-1,2,4-TRIAZOLE-1-YL)-2-(2,4-DIFLUOROPHENYL)-3-SUBSTITUTED-2-PROPANOLS

DZ Zhang, TS Zhou, YJ Wu, CM Liu, MC Ma and XT Feng

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

ABSTRACT Twenty-three 1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-substituted-2-propanols were synthesized and evaluated for antifungal activities *in vitro*. The synthetic methods of the intermediates are also reported. The compounds belong to two kinds: sulfones and sulfides. All of the compounds are new. The results of preliminary antifungal test showed that most of the sulfide derivatives exhibited potent activities against six kinds of common pathogenic fungi such as *Microsporium lanosum*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium carrionii*, and *Saccharomyces torulopsis in vitro*. Compounds IV_{e,f,i,j} showed equal or more potent activities when compared with ketoconazole and were markedly superior to fluconazole. The sulfone derivatives showed lower antifungal activity.

KEY WORDS Antifungal activity; Sulfide; 1,2,4-Triazole; Structure-activity relationship; Sulfone