



# 三唑类药物研究新进展

王艳, 周成合\*

西南大学化学化工学院, 重庆 400715

\*通讯作者, E-mail: zhouch@swu.edu.cn

谨以本文祝贺西南大学药学院成立五周年

收稿日期: 2010-11-15; 接受日期: 2010-12-17

doi: 10.1360/032010-843

**摘要** 三唑类化合物作为药物广泛应用于临床, 是目前药物研究开发的重点领域之一. 越来越多的高活性、低毒性、不良反应少、多药耐药性小、生物利用率高、药代动力学性质好、药物靶向性强、给药方式多样化、广谱、高疗效的三唑类化合物作为候选药物或药物用于临床医治多种疾病, 显示出了三唑类化合物在医药领域的巨大开发价值和潜在的广泛应用. 本文结合自己的工作, 参考国内外近五年文献系统地综述了三唑类化合物作为药物在整个医药领域的研究与开发近况, 包括抗真菌、抗细菌、抗结核、抗癌、抗病毒、抗炎镇痛、抗惊厥等, 并展望其发展趋势与前景. 希望该评论有助于为高活性低毒性三唑类医药合理设计提供新思路.

**关键词**

三唑  
抗真菌  
抗细菌  
抗结核  
抗癌  
抗病毒  
抗炎镇痛  
抗惊厥

## 1 引言

三唑类杂环化合物因其在医药、农药、材料、人工受体、超分子识别与仿生模拟等方面具有广泛的潜在应用而成为十分活跃的热点研究领域<sup>[1]</sup>. 三唑环中的三个氮原子及其独特的五元芳香氮杂环结构使三唑环易发生多种非共价键相互作用, 如氢键、与金属离子配位以及发生疏水作用、 $\pi$ - $\pi$ 堆积、静电作用等, 因此三唑环易与生物体内多种酶和受体结合, 表现出多种生物活性<sup>[1-3]</sup>. 此外, 三唑环自身所具有的这种特殊的多氮芳杂环结构也被广泛用于超分子识别研究, 通过多种非共价键力发生超分子相互作用产生超分子聚集体, 形成超分子药物<sup>[4-6]</sup>, 已显示出巨大的发展前景, 近来受到特别关注. 更为重要的是, 三唑环也常作为生物电子等排体, 广泛用于替代咪唑、苯并咪唑、噁唑、吡唑、噻唑、酰胺等基团设计开发新型药物, 在改善化合物的生物活性方面起重要作用. 正因如此, 三唑环被广泛用于构筑各种功能分子, 尤其在开发其医药应用方面研究广泛, 是目前

药物研究开发的重点领域之一. 作为抗真菌药物, 三唑类化合物发挥了特别重要的作用, 是临床首选的一类药物. 三唑类药物相关工作众多, 研究异常活跃, 发展十分迅速, 是一个充满活力的研究领域, 已取得了众多杰出成果, 更为重要的是有越来越多的高活性、低毒性、不良反应少、多药耐药性小、药代动力学性质好、生物利用率高、药物靶向性强、给药方式多样化、广谱、高疗效的三唑类化合物作为候选药物或药物用于临床, 显示出了三唑类化合物在医药领域的巨大开发价值和潜在的广泛应用. 鉴于此, 本文结合自己的工作, 参考国内外近五年文献系统地综述了三唑类化合物作为药物在整个医药领域的研究与开发近况, 包括抗真菌、抗细菌、抗结核、抗癌、抗病毒、抗炎镇痛、抗惊厥等, 并展望其发展趋势与前景. 希望该评论有助于为高活性低毒性三唑类医药合理设计提供新思路.

## 2 抗真菌

三唑类化合物作为抗真菌药物是其在医药方面

研究最深入、取得成果最多的领域之一。三唑类抗真菌药具有疗效显著、毒副作用小等优点,是目前抗真菌药物研发的主流,也是最活跃的研究领域。迄今已有众多三唑类抗真菌药应用于临床,在真菌感染的治疗中起着重要作用。但随着传统的三唑类抗真菌药的大量使用,耐药菌株频发严重,导致真菌感染死亡率日趋增加,给人类健康带来了严重威胁。因此,迫切需要开发新的高效抗真菌药物。近几年来,新的三唑类抗真菌药物的研究和开发,主要包括两个方面:一是对现有唑类抗真菌药物进行结构修饰和改造,目的是保留现有抗真菌药物的优势,有针对性地对其不足之处进行改善,开发出更好的抗真菌新药;二是开发新型结构的三唑类化合物,包括三唑与其他药效团结合、全新结构三唑化合物及超分子药物的研究,期望发现新的先导化合物,为抗真菌药物的研究与开发开辟新道路,以利于解决日趋严重的耐药性问题。

## 2.1 对现有唑类抗真菌药物的修饰和改造

唑类化合物如三唑类、咪唑类、苯并咪唑类等具有广泛的生物活性<sup>[1-3, 7-10]</sup>,在临床发挥了重要作用,如咪唑类药物咪康唑(Miconazole)、克霉唑(Clotrimazole)、益康唑(Econazole)、酮康唑(Ketoconazole)等和三唑类药物如氟康唑(Fluconazole)、伊曲康唑(Itraconazole)、伏立康唑(Voriconazole)以及泊沙康唑(Posaconazole)等都是临床广泛使用的一类合成抗真菌药。尽管唑类药物在临床有着不可替代的作用,但该类药物暴露出越来越多的不足,如抗菌谱窄、耐药性、毒副作用、使用剂型单一、药物相互作用等,开发新型的广谱、高效、低毒、给药方式多样化的抗真菌药物一直是该领域研究的重要课题,有效的方法之一是对现有的抗真菌药物进行结构修饰与改造,其中对氟康唑的修饰和改造是研究的热点。

### 2.1.1 对氟康唑的修饰和改造

氟康唑是第一个被世界卫生组织指定的治疗全身性真菌感染的首选三唑类药物,是抗真菌领域的一线药物。氟康唑抗菌能力强,肝毒性小,具有口服吸收好、生物利用度高、组织分布广等良好的药代动力学特性。但氟康唑在临床上的广泛使用,其耐药菌株不断出现,且对临床上非白色念珠菌如曲霉属的

治疗效果不明显、抗菌谱窄,加之氟康唑水溶性较差,给药方式受限,因此对氟康唑的进一步研究备受重视。已开发了较多具有良好抗真菌活性的氟康唑类似物,如雷夫康唑(Ravuconazole)、阿巴康唑(Albaconazole)以及艾莎康唑(Isavuconazole)等<sup>[11, 12]</sup>。纵观近些年来对氟康唑的研究,主要集中在以下三方面:一是氟康唑前药研究,提高生物利用度,进一步提高疗效;二是保留氟康唑的一个三唑环和醇羟基,对另一侧链进行改造,期望得到能高效地与真菌羊毛甾醇 14 $\alpha$ -去甲基化酶活性位点结合的衍生物;三是设计合成分子基本骨架与氟康唑类似的化合物,期望开发比氟康唑更有优势的新结构抗真菌药物。

#### 2.1.1.1 氟康唑前药研究

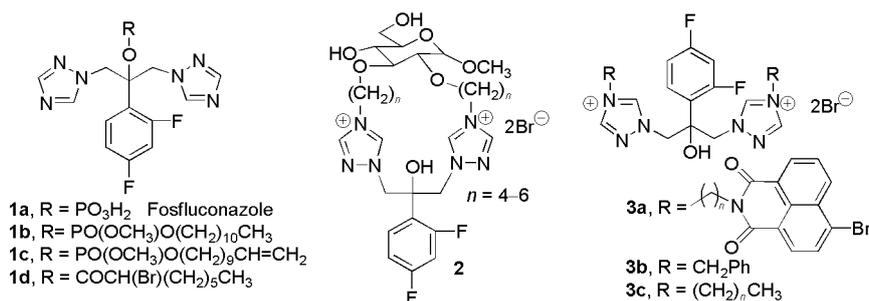
氟康唑前药是近些年来研究较为关注的课题之一,主要包括两个方面:

(1) 将氟康唑醇羟基酯化制备酯类前药,目的在于增加药物的化学稳定性,延长作用时间;改善药物的相溶性,增强吸收,提高生物利用度;降低细胞毒性,提高其安全性。

对氟康唑的醇羟基进行酯化修饰得到的前药磷氟康唑(**1a**, Fosfluconazole)已于2003年上市。磷氟康唑的成功大大推动了氟康唑酯类前药的深入研发。不仅对磷酸酯类前药进行了广泛探索,也对羧酸酯类进行了大量的研究。在氟康唑的羟基引入脂肪链、芳基或糖等基团可改善氟康唑酯类化合物的脂水分配系数,比氟康唑有更好的亲油性和渗透性。磷酸酯类化合物**1b**对白色念珠菌和**1c**对黑曲霉菌 ATCC16404 的抗真菌活性分别是氟康唑的36倍和3倍,而羧酸酯衍生物**1d**抗白色念珠菌 ATCC14055 的能力为氟康唑的4倍,对黑曲霉菌的抑制活性也强于氟康唑。该研究结果表明氟康唑酯类化合物为体表抗真菌药提供了希望。

(2) 利用氟康唑中三唑环 N 原子形成季铵盐类化合物,改善其水溶性,提高生物利用度,从而提高其疗效。

葡萄糖含有多个羟基,具有大的水溶性,常被广泛用于前药研究,改善药物的水溶性。将天然的葡萄糖引入氟康唑的结构中设计合成了一系列糖氟康唑**2**。由于双氮的季铵化和糖的多羟基存在很大程度地增加了此类化合物的水溶性,给药方式有望更灵活。此外由于糖的多羟基特性,易形成氢键,使目标分子



与靶点更能有效结合, 抗真菌活性增强<sup>[13]</sup>. 研究发现, 将唑环氮原子季铵化得到的唑鎓类化合物具有更强的抗真菌活性<sup>[14]</sup>. 电正性唑鎓环的引入, 有利于发挥静电相互作用, 增强分子的水溶性, 可有效提高其抗微生物活性. 我们进一步用多种烷基、芳烷基对氟康唑的三唑环季铵化, 得到的一系列氟康唑鎓化合物**3**<sup>[15]</sup>抗真菌活性普遍较好. 三唑环上萘酰亚胺修饰的氟康唑鎓**3a**表现强的抗真菌能力, 中间碳链为3个碳原子时抗真菌效果最好, 活性强于氟康唑. 这类氟康唑鎓化合物具有进一步研究开发的价值.

### 2.1.1.2 含三唑醇结构的氟康唑类似物

研究表明, 氟康唑分子中的三唑环、二氟苯基以及醇羟基是氟康唑发挥抗真菌效力的重要药效结构片段, 而侧链可以与靶酶活性位点通过疏水相互作用、氢键、 $\pi$ - $\pi$ 相互作用和范德华力等增强药物与靶酶活性位点的结合能力, 进一步提高化合物的抗真菌活性<sup>[16, 17]</sup>. 因此, 通过改变侧链可改善抗真菌潜力.

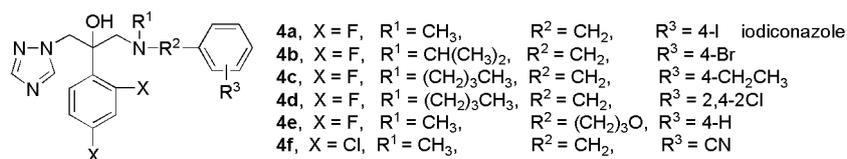
侧链含苯环时, 目标化合物与氨基酸残基结合能力较强, 芳环上取代基为吸电子基团有利于抗真菌能力提高, 具有这类 *N*-烷基侧链的分子抗真菌活性较好. 氨基上的取代基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、环丙基等短链烷基时可与靶酶的疏水部位发生有效的非共价键相互作用, 增强分子与靶点的结合能力, 从而提高化合物抗真菌活性. 化合物**4a**呈现广谱的抗真菌作用, 对念珠菌属、曲霉菌属、隐球菌属等多种真菌的抑制效果强于氟康唑、酮康唑和特比萘芬(Terbinafine), 尤其是对石膏样小孢子菌

(*Microsporum gypseum*)、紫色毛癣菌(*Trichophyton violaceum*)、羊毛状小孢子菌(*Microsporum lanosum*)、须疮癣菌(*Trichophyton mentagrophytes*)、絮状表皮癣菌(*Epidermophyton floccosum*)等多种皮肤真菌的 MIC<sub>80</sub> 值小于 0.0625  $\mu$ g/mL<sup>[18]</sup>, 有望在治疗皮肤真菌感染病方面发挥重要作用, 目前正在进行长期毒性等研究<sup>[19]</sup>.

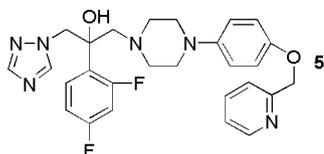
化合物**4b~d**对白色念珠菌、新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)等多种真菌的体外抑制作用也强于氟康唑等临床药物, MIC<sub>80</sub> 值在 0.0039~16  $\mu$ g/mL 之间, 尤其是抗白色念珠菌的活性是氟康唑的 128 倍(MIC = 0.0039  $\mu$ g/mL)<sup>[16]</sup>. 改变连接基 R<sup>2</sup> 为长链烷基, 随着分子柔性的增加, 抗真菌能力增强, 化合物**4e**抗白色念珠菌的 MIC 值小于氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑<sup>[20]</sup>.

此外, 苯环上的取代基 R<sup>3</sup> 是硝基、氰基、三氟甲基等吸电子基时, 可与 CYP51 靶酶氨基酸残基 S378 发生氢键作用, 增强其抗真菌活性. 化合物**4f**对白色念珠菌 CA98001 的 MIC<sub>80</sub> 值为 0.00037  $\mu$ g/mL, 抗真菌效果好于氟康唑和伊曲康唑<sup>[21]</sup>. 将苯环用吡啶、哌啶等杂环取代, 抗真菌活性减弱<sup>[22]</sup>.

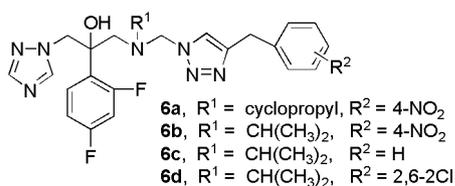
哌嗪环是药物化学研究中常用的一类氮杂环, 在药物分子中引入哌嗪环可有效调节化合物的理化性质, 改善药物的药代动力学性质<sup>[23-25]</sup>, 很多含哌嗪环的化合物表现出了强的抗真菌活性<sup>[26]</sup>. 侧链氨基用哌嗪环修饰的一系列衍生物显示良好的抗真菌作用, 如化合物**5**表现出宽的抗真菌谱, 对白色念珠菌 ATCC76615、新型隐球菌 ATCC32609、热带念珠菌(*Candida tropicalis*)、近平滑念珠菌(*Candida*



*parapsilosis*)、红色毛癣菌(*Trichophyton rubrum*)、羊毛状小孢子菌、紧密着色真菌(*Fonsecaea compacta*)以及烟曲霉菌(*Aspergillus fumigatus*)等 8 种真菌的抑制能力与伊曲康唑相当<sup>[27]</sup>, 这类含哌嗪环的氟康唑类似物值得进一步研究。

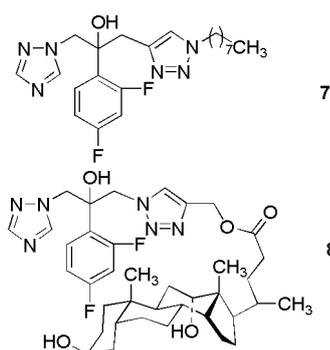


近些年来, 随着“点击化学”的引入使得 1,2,3-三唑类化合物的研究日益活跃. 在目标分子中引入 1,2,3-三唑环常常能够改善原有药物分子的溶解性、药效学和药代动力学性质, 且可通过形成氢键、偶极和偶极、 $\pi$ - $\pi$  堆积相互作用提高化合物的作用效果与作用的专属性<sup>[28, 29]</sup>. 用 1,2,3-三唑环替代氟康唑中的一个 1,2,4-三唑环得到的衍生物显示出巨大的开发潜力. 化合物 **6a~d** 及其类似物能良好地抑制白色念珠菌 *SC5314* 和 *Y0109*、乳酒念珠菌(*Candida kefyr*)等真菌的生长. 大部分化合物对白色念珠菌 *SC5314* 和 *Y0109* 的活性优于氟康唑、伏立康唑等参考药物. 其中化合物 **6a** 抗乳酒念珠菌的活性是氟康唑的 256 倍. 化合物 **6b** 和 **6c** 对白色念珠菌 *Y0109* 的抑制活性是氟康唑的 128 倍. 化合物 **6d** 对白色念珠菌 *SC5314* 的抑制活性也是氟康唑的 128 倍<sup>[30]</sup>, 但这些化合物抗烟曲霉菌的效果并不理想。

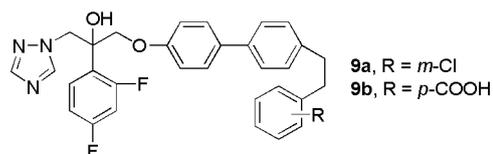


此外, 1,2,3-三唑环上有长链烷基取代的化合物 **7** 也呈现广谱的抗真菌活性<sup>[31]</sup>, 对白色念珠菌、新型隐球菌和近平滑念珠菌 *ATCC22019* 的抑制能力强于氟康唑、两性霉素 B 和酮康唑. 将化合物 **7** 以剂量为 50 mg/kg 对小鼠口服给药, 9 天后发现对白色念珠菌的抑制率达到 97%. 胆汁酸取代的三唑衍生物 **8** 对白色念珠菌、新型隐球菌、申克氏孢子丝菌(*Sporothrix schenckii*)以及近平滑念珠菌 *ATCC22019* 抑制活性也均强于氟康唑和两性霉素 B.

在氟康唑侧链引入不同的芳香取代基虽然可提高化合物的抗真菌活性, 但是疏水性的增加会导致



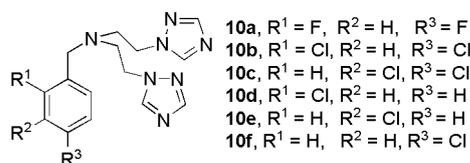
水溶性减弱, 从而限制他们的临床使用. 研究表明<sup>[32]</sup>, 在侧链引入羟基、氨基、羧基、酰胺基等亲水性取代基团可以增强化合物的水溶性, 从而提高其抗真菌活性. 化合物 **9a** 抗白色念珠菌、近平滑念珠菌和热带念珠菌的活性中等, 在其苯环对位引入水溶性强的羧基后, 得到的衍生物 **9b** 对 3 种念珠菌的抑制能力是氟康唑的 100~1000 倍. 由此可见, 水溶性基团的引入有利于改善化合物的抗真菌活性。



### 2.1.1.3 新结构的氟康唑类似物

对氟康唑类似物的研究已不仅仅局限于对其侧链的修饰和改造, 开发基本骨架与氟康唑类似的新结构化合物成为新的研究方向之一. 近来, 我们研究组从 3 方面考虑设计了一类新型的氟康唑类似物: (1) 用叔氨基作为生物电子等排体替代氟康唑中的叔醇. 与叔醇相比, 氨基不仅可以形成氢键, 也可以接受质子和季铵化形成季铵盐以提高化合物的水溶性, 氨基中的氮也易于与金属配位, 所有这些均有利于增强亲和性及选择性, 从而提高生物活性<sup>[33]</sup>; (2) 用不同的卤苄基替代氟康唑的 2,4-二氟苄基. 卤苄基团可以增强药物的脂溶性从而提高药物的吸收和转移速度, 改善分子的理化性质. 此外苄基比苯基具有更好的柔性, 也有利于目标分子与靶点的作用, 从而提高其生物活性; (3) 将氟康唑分子中的三唑环和叔醇之间的亚甲基用亚乙基代替. 连接基的增长可以增加分子的柔性, 从而提高分子与活性靶点的结合能力. 基于以上 3 方面的考虑, 设计合成的新型氟康唑类似物 **10a~f**<sup>[34]</sup>及其盐酸盐和硝酸盐<sup>[35]</sup>具有良好的抗真

菌活性, 其中化合物 **10b** 以及它的盐酸盐和硝酸盐抗白色念珠菌 *ATCC76615* 的活性是氟康唑的 2 倍, 双三唑 **10b** 的盐酸盐和硝酸盐对烟曲霉菌抑制能力强于氟康唑. 研究表明, 苯环上双卤取代时抗真菌活性最强, 盐酸盐和硝酸盐因水溶性增强其抗真菌活性有一定提高. 用咪唑或苯并咪唑替换三唑, 抗真菌活性明显降低, 说明三唑环对化合物抗真菌活性的发挥起至关重要的作用. 此外, 化合物 **10f** 中的苄亚甲基被苯环取代, 抗白色念珠菌活性仍较强, 但弱于氟康唑; 若 **10f** 中的一个三唑环用氯原子取代, 其抑制能力也与氟康唑相当<sup>[36]</sup>.

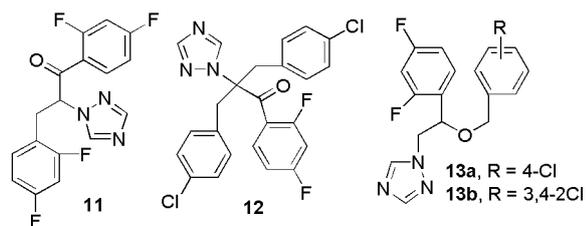


### 2.1.2 对其他唑类抗真菌药物的修饰和改造

对氟康唑的结构修饰取得了令人振奋的成果, 一些药物已经上市. 激励了研究人员对其他唑类抗真菌药物进行结构改造, 如克霉唑、咪康唑、伊曲康唑、泊沙康唑等.

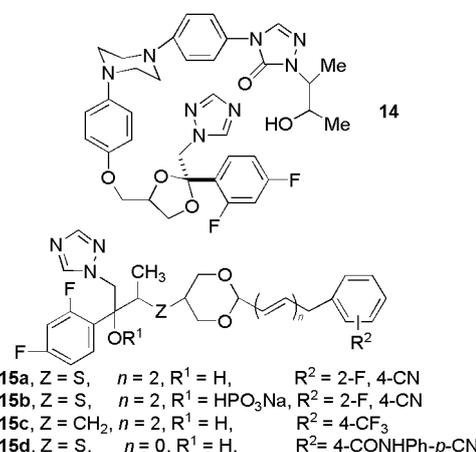
克霉唑是唑类抗真菌药物中最早用于临床的药物之一, 在体外对表皮癣菌、毛发癣菌、曲菌、着色真菌、隐球菌属和念珠菌属等浅部和深部真菌均有效. 我们用三唑环替代克霉唑中的咪唑环, 以一系列取代苯基替代克霉唑中的苯基合成了有一定柔性的克霉唑类似物<sup>[37]</sup>, 发现具有良好的抗微生物活性, 其中苯环上卤素取代的化合物 **11** 和 **12** 表现出最强的抗真菌能力, 不仅对白色念珠菌有效, 对烟曲霉菌也具有显著的抑制效果, 正在深入开发研究.

咪康唑也是上市较早的咪唑类抗真菌药物, 用三唑环替代咪康唑中的咪唑环, 再用 2,4-二氟苯基替换 2,4-二氯苯基得到的三唑类似物 **13**<sup>[38]</sup>, 对白色念珠菌和烟曲霉菌表现出显著的抑制效果, 其中 **13a** 抗白色念珠菌的 MIC<sub>50</sub> 和 MIC<sub>80</sub> 值分别为小于 0.25 和 8



μg/mL. 化合物 **13b** 抗白色念珠菌的活性优于氟康唑, 其 MIC<sub>50</sub> 和 MIC<sub>80</sub> 值均小于 0.25 μg/mL. 可见, 用三唑环替代咪唑环不仅提高了抗真菌能力还拓宽了抗真菌谱.

泊沙康唑是伊曲康唑的羟基代谢产物, 作为抗真菌药比伊曲康唑更有优势. Meerpoel 和 Odds 等<sup>[39]</sup> 合成了抗真菌药沙泊那唑(Saperconazole)的羟基代谢产物 **14**. 体外抗真菌活性显示该化合物对念珠菌、隐球菌、曲霉菌以及皮肤真菌都有强的抑制作用, 动物体内进行的烟曲霉菌感染试验显示 *S* 型异构体的活性强于 *R* 型异构体, 该化合物对白色念珠菌和烟曲霉菌角甾醇生物合成的半抑制浓度(IC<sub>50</sub>)值为 0.06~1.1 μg/mL, 活性稍弱于沙泊那唑和伊曲康唑.



三唑化合物(**15a**, CS-758)具有高效的抗真菌能力, 它对念珠菌的抑制活性强于氟康唑, 与伊曲康唑和两性霉素 B 接近, 对新型隐球菌和曲霉菌也有良好的疗效. 但 CS-758 水溶性差, 不能静脉注射, 将其制成酯类前药可有效改善化合物的吸收度<sup>[40]</sup>. 其磷酸酯前药 **15b** 在水中的溶解度大于 30 mg/mL, 注射给药后, 在人肝微体和小鼠体内快速转化为 CS-758, 小鼠体内生物利用度为 53%. 且体内对肾白色念珠菌感染和肝烟曲霉菌感染有很好的疗效, 抗真菌能力优于 CS-758<sup>[41]</sup>. 该化合物良好的抗真菌效果及药代动力学性质可望开发成为注射型抗真菌药.

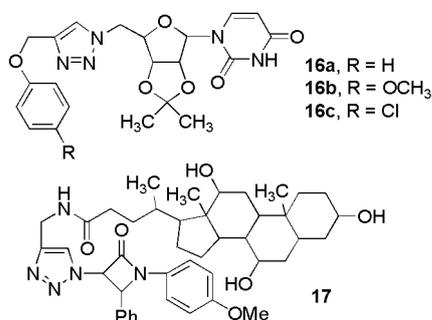
此外, 对 CS-758 侧链进行结构修饰得到的衍生物也有良好的抗真菌活性. 苯环上三氟甲基取代的双烯化合物 **15c**<sup>[42]</sup> 抗真菌活性强、抗真菌谱广, 对多种念珠菌和曲霉菌的抑制能力强于氟康唑和伊曲康唑. 构效关系表明, 在烯键个数相同的条件下, Z 为亚甲基时抗真菌效果更好. 侧链引入不饱和羰基、磺

酰基以及酰胺基等吸电子基团时可有效增强抗真菌能力, 如酰胺基取代的化合物 **15d** 对念珠菌属和曲霉菌属的抑制活性强于氟康唑、伊曲康唑以及 CS-758<sup>[43]</sup>. 由于吸电子基团的存在使化合物的稳定性显著增强, 解决了这类化合物在酸性环境下不稳定而导致生物利用度低的问题. 由此可见, 含强吸电子基侧链的 CS-758 衍生物具有重要的药用开发价值, 值得进一步研究.

## 2.2 三唑与其他药效团结合

利用药物拼接原理将三唑环与其他药效团结合是新型抗真菌药物开发的一个重要策略. 近几年, 已有不少工作致力于该领域研究, 得到了很多结构新颖、抗真菌活性好的化合物.

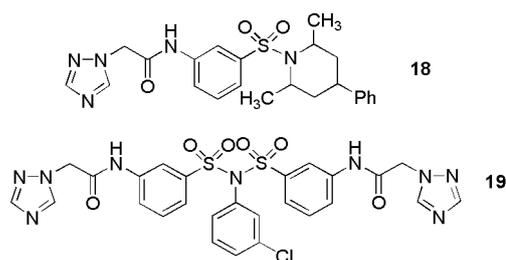
将尼柯霉素(Nikkomycin)中的肽键用三唑环取代, 得到的化合物 **16a**<sup>[44]</sup>对新型隐球菌的 MIC<sub>90</sub> 值为 8 μg/mL, 抑制活性强于尼柯霉素、氟康唑和两性霉素 B, 而苯基对位甲氧基取代的衍生物 **16b** 表现出更强地抑制白色念珠菌生长, 氯取代的化合物 **16c** 在浓度为 4 μg/mL 对几丁质合成酶的抑制能力达到 95%, 有望开发成为选择性抑制真菌几丁质合成酶的高效、低毒的抗真菌药物.



β-内酰胺是一类重要的抗生素, 在临床上应用广泛, 但并无明显的抗真菌活性. 用三唑环连接内酰胺和胆汁酸得到的化合物 **17** 显示良好的抗真菌效果, 能有效抑制白色念珠菌、新型隐球菌、尖孢镰刀菌 (*Fusarium oxysporum*)、解脂耶氏酵母 (*Yarrowia lipolytica*) 等多种真菌的生长. 构效关系表明, 分子中酯键、酰胺键以及内酰胺苯环上的取代基对抗真菌活性无明显影响<sup>[45]</sup>. 双内酰胺三唑化合物的活性则更强, 优于氟康唑, 一些与两性霉素 B 类似<sup>[46]</sup>. 由此看出, 三唑不仅起到连接基团的作用, 对提高抗真菌能力也有益, 此类三唑内酰胺化合物显示出具有作

为药物的开发价值.

磺胺是一类开发较早的抗菌药, 对细菌有良好的抑制效果, 但其抗真菌活性较差. 将三唑环引入磺酰胺中得到的一系列新型磺酰胺单、双三唑衍生物表现良好的抗真菌潜力<sup>[47]</sup>. 单三唑化合物 **18** 及其类似物和双三唑衍生物 **19** 对 4 种白色念珠菌的最低抑制浓度在 2~16 μg/mL 之间, 活性可比氟康唑. 表明三唑环引入磺酰胺化合物对增强其抗真菌能力起了重要作用, 拓宽了磺胺化合物的抗微生物谱.



## 2.3 其他三唑类抗真菌化合物

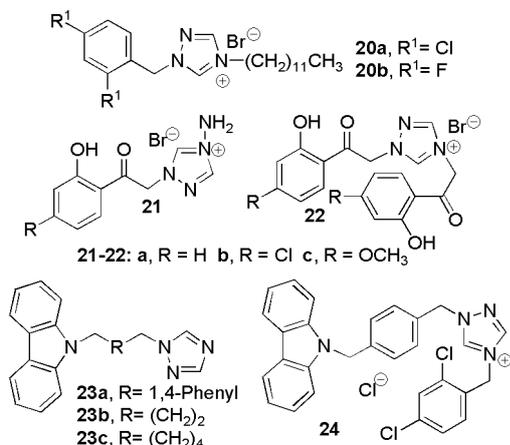
### 2.3.1 三唑鎧类抗真菌化合物

氟康唑鎧类化合物在水溶性方面得到改善, 作为抗真菌药也表现出明显的优势, 这吸引更多的努力对其他三唑鎧类衍生物的研究, 已取得了可喜的成果. 在三唑环上引入苯环和不同链长的烷基, 再将三唑环季铵化得到的一系列三唑鎧化合物抗真菌效果良好<sup>[48]</sup>, 其中十二烷基衍生物 **20a** 和 **20b** 对白色念珠菌 ATCC76615 和烟曲霉菌的最低抑制浓度分别为 2 到 4 μg/mL, 活性优于氟康唑.

羟基取代苯乙酮三唑鎧 **21** 和 **22** 抗白色念珠菌、酿酒酵母菌 (*Saccharomyces cerevisia*)、黑曲霉菌、石膏样小孢子菌的能力较强, 其中化合物 **21b**、**21c** 和 **22c** 对白色念珠菌以及 **21b**、**21c** 和 **22a-c** 对酿酒酵母菌的抑制活性优于氟康唑. 化合物 **21b** 对酿酒酵母菌的 MIC 值为 0.25 μg/mL, 也强于咪康唑和氟康唑. 但所有这些化合物对黑曲霉菌、石膏样小孢子菌的抑制能力均较弱<sup>[49]</sup>.

鉴于咪唑类化合物在医药领域尤其是在抗微生物方面广泛的潜在用途<sup>[50, 51]</sup>, 将三唑环引入咪唑芳香体系得到的新咪唑类衍生物 **23a-c** 及其鎧盐 **24** 抗真菌作用显著. 化合物 **23a-c** 抗白色念珠菌的 MIC<sub>50</sub> 值为 2~4 μg/mL, 活性与氟康唑相当, 但是对烟曲霉菌没有抑制效果, 而其鎧盐 **24** 对烟曲霉菌表现中等

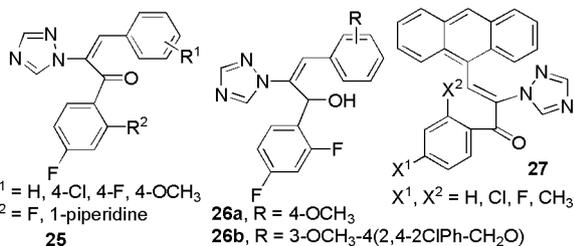
的抑制能力, MIC<sub>50</sub> 值为 64 μg/mL<sup>[52]</sup>.



可见, 将三唑类抗真菌化合物制备成其三唑鎓盐, 不仅水溶性得到一定程度改善, 提高了抗真菌活性, 而且拓宽了抗真菌谱. 随着研究的深入, 利用三唑鎓特殊的结构特点有望开发出新的三唑鎓类抗真菌药物.

### 2.3.2 三唑烯酮、醇类抗真菌化合物

很多烯酮烯醇类化合物具有良好的抗真菌作用, 引起药物化学工作者的异常关注<sup>[53]</sup>. 我们研究组新合成的查尔酮类三唑化合物 **25** 及其三唑烯醇 **26** 对白色念珠菌具有良好的抑制作用, 最低抑制浓度在



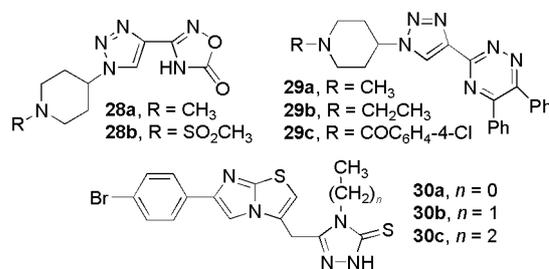
0.125~16 μg/mL 之间. 苯环上甲氧基取代的三唑烯醇 **26a** 和 **26b** 对白色念珠菌 MIC 值分别为 0.5 和 0.125 μg/mL, 活性强于氟康唑<sup>[54, 55]</sup>. 用具有大共轭体系的萘环替换苯环得到的三唑烯酮化合物 **27** 也表现出抗真菌能力<sup>[56-59]</sup>.

### 2.3.3 杂环类三唑抗真菌化合物

杂环化合物在材料<sup>[60]</sup>和药学等领域占有重要地位, 尤其在医药方面很多杂环都是重要的增效团. 将三唑与对生物活性有增效作用的杂环结合, 得到的一些新化合物具有良好的抗真菌能力, 显示出该领

域较大的发展潜力.

1,2,3-三唑连接的噁二唑 **28a** 抗白色念珠菌和黄曲霉菌 (*Aspergillus flavus*) 的作用优于咪康唑, 抑制尖孢镰刀菌和黑曲霉菌的生长能力可与咪康唑媲美. 在 **28a** 中插入磺酰基后的衍生物 **28b** 对黑曲霉菌的抑制能力则强于咪康唑, 抗尖孢镰刀菌的活性与咪康唑相似<sup>[61]</sup>. 三唑取代 **28a** 中噁二唑后的化合物 **29a** 对白色念珠菌、黑曲霉菌和新型隐球菌的最低抑制浓度与咪康唑差不多; 用乙基取代 **29a** 的甲基时, **29b** 表现出更广的抗真菌谱, 对所有测试菌株均有显著抑制作用, 再用对氯苯酰基取代后的衍生物 **29c** 对所测菌株的活性也与咪康唑类似<sup>[62]</sup>. 进一步研究发现, 在哌啶氮原子上引入短链烷基如甲基、甲磺酰基、苯甲酰基有利于增强目标分子的生物活性, 长链烷基则导致抗真菌能力降低.



一些三唑硫酮和三唑硫醇化合物也表现出好的抗真菌能力. 将含硫三唑与具有抗真菌增效作用的杂环结合得到的衍生物常常显示更强的抗真菌作用. 化合物 **30** 能良好地抑制白色念珠菌 ATCC10231、近平滑念珠菌 ATCC22019、克鲁斯氏念珠菌 ATCC6258、须疮癣菌 NCPF375 以及断发发癣菌 (*Trichophyton tonsurans* NCPF245) 的生长. 其中甲基取代的 **30a** 对须疮癣菌的抑制能力最强, 其 MIC 值为 8 μg/mL, 而乙基取代的 **30b** 和丙基取代的 **30c** 断发发癣菌效果最好, MIC 值也为 8 μg/mL<sup>[63]</sup>.

三唑与杂环结合形成的新化合物是目前抗真菌研发的新趋势之一, 该研究领域具有很大的发展空间.

### 2.3.4 三唑超分子抗真菌化合物

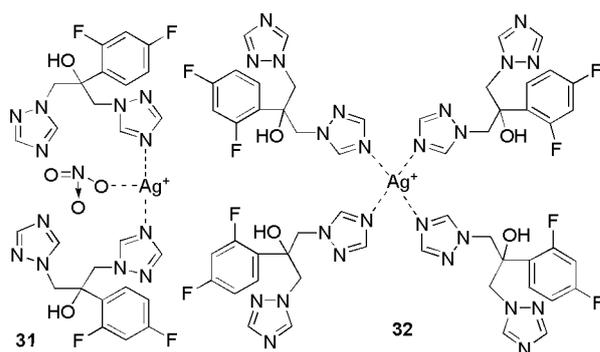
超分子化学药物是超分子化学在药学领域的新发展, 近来受到特别关注, 发展异常迅速<sup>[4-6]</sup>. 环糊精 (Cyclodextrin, CD) 具有“内疏水外亲水”的特殊分子结构特点, 能与药物分子在其疏水空腔中形成超分子包结物, 从而增强药物的水溶性、提高其生物利

用度. 将抗真菌药物与环糊精的包结物作为口服或静脉制剂使用, 曾取得了很大成功, 如伊曲康唑-环糊精口服制剂、伏立康唑-环糊精注射剂等. 氟康唑由于水溶性差, 用环糊精包结后形成超分子可提高其水溶性、增强其生物利用度. 但是近些年发现, 环糊精作为药物辅料, 经人体肾脏排出, 对肾功能衰竭者有害. 很多这类药物已逐渐被安全性更好的新药物代替.

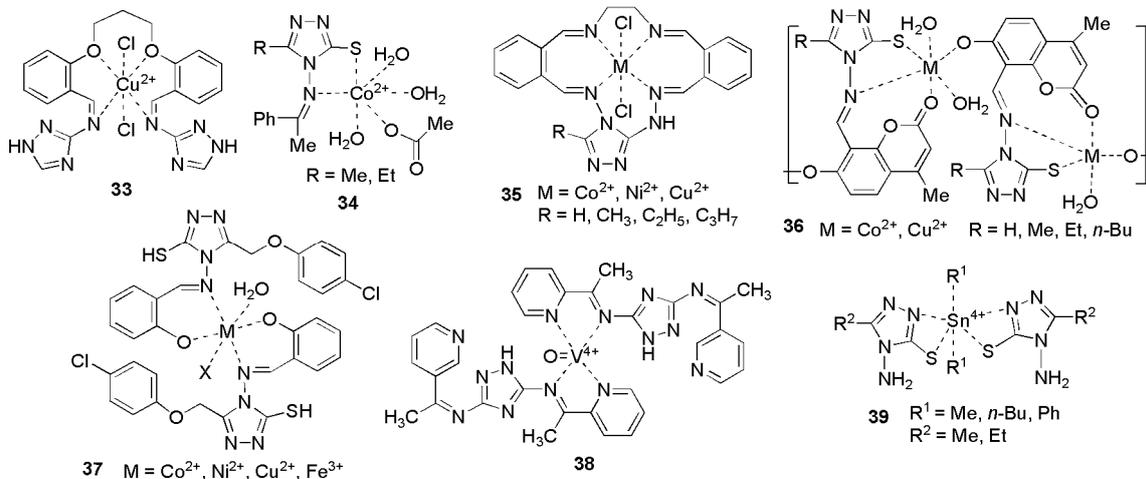
含 N、O、F 等供体的小分子被广泛用于构筑人工酶和受体, 进行仿生超分子识别与催化<sup>[64-67]</sup>, 探讨超分子药物的形成, 显示出巨大的发展潜力<sup>[68-71]</sup>. 含三个氮原子的芳香杂环三唑, 在形成超分子化学药物方面表现出巨大的优势. 三唑类超分子药物因其兼具三唑的独特药理学活性以及超分子药物的优点, 显示出独特的药理学价值. 近几年, 基于三唑的超分子抗真菌药物的研究较多.

氟康唑的双三唑结构以及广谱的抗真菌活性, 近年来备受不同领域科学家的关注. 从配位化学的角度看, 氟康唑是一个理想的配体, 它含有 5 个潜在的配位原子, 结构对称, 配位能力强, 有许多潜在的配位模式如两个三唑环上 4-和 2-位 N 原子以及羟基上的 O 原子都可以与金属离子络合等, 因此该配体广泛用于形成超分子. 氟康唑与 Ag(I)盐形成的两种 Ag 络合物超分子 **31** 和 **32**, 其抗真菌能力比氟康唑和 AgNO<sub>3</sub> 强. 络合物 **31** 抗黑曲霉菌和青霉菌 (*Penicillium*) 的活性分别是氟康唑的 128 和 64 倍. 络合物 **32** 显示类似的抗真菌效果, 但对黑曲霉菌的活性相对较弱<sup>[72]</sup>.

三唑席夫碱超分子是三唑类超分子中研究得较



多的一类. 三唑席夫碱强的配位能力以及本身的抗微生物活性为其超分子抗微生物药物开发提供了先天优势. 三唑席夫碱主要是通过 O、N、S 等杂原子与金属进行配位, 形成的超分子常常显示出比原配体更强的抗真菌活性. 如三唑铜超分子 **33**<sup>[73]</sup> 在浓度为 100 μg/mL 时对黑曲霉菌的抑菌圈 (ZI) 大于 10 mm, 但活性弱于氟康唑. 该超分子也有强的抗氧化能力, 其超氧游离基清除活性 IC<sub>50</sub> 值为 3.5 μg/mL, 强于 BHA、BHT 以及 trolox. 三唑钴超分子 **34**<sup>[74]</sup> 对多种阳性菌、阴性菌和真菌抑制效果明显. 大环类三唑席夫碱与钴、镍和铜的超分子 **35**<sup>[75]</sup> 比其配体抗真菌活性强. 其中三唑环上是氢、甲基、乙基等小分子基团取代的超分子对黄曲霉菌的抑菌圈达到 80% 以上, 三唑环上丙基取代时对黑曲霉菌抑制作用最强, ZI 超过 85%. 香豆素三唑与钴和铜的超分子 **36**<sup>[76]</sup> 能良好地抑制烟曲霉菌、黄曲霉菌和分支孢子菌 (*Cladosporium*) 等真菌的生长, 且优于相应的配体. 而三唑席夫碱与铜、钴、镍、铁络合物超分子 **37**<sup>[77]</sup> 对黑曲霉菌的抑制活性强于克霉唑. 钪的超分子 **38**<sup>[78]</sup> 对白色念珠菌、黄曲霉菌等多种真菌的抑制能力



与咪康唑类似,同时对多种细菌也有显著抑制作用。由此可见,超分子的形成对抗微生物活性有重要作用。三唑席夫碱的超分子有望在抗微生物领域发挥作用。

其他三唑化合物的金属超分子也有良好的抗真菌活性。金属锡三唑超分子 **39**<sup>[79]</sup>对烟曲霉菌、白色念珠菌 ATCC10231、克鲁斯念珠菌(*Candida krusei* GO<sub>3</sub>)和光滑念珠菌 HO<sub>5</sub>等真菌具有不同程度的抑制作用。其中对克鲁斯念珠菌 GO<sub>3</sub>和光滑念珠菌 HO<sub>5</sub>的抑制能力与氟康唑相当,具有进一步开发的潜力。双锡和三锡超分子与单锡超分子相比其抗真菌能力并无明显增强,说明锡的个数似乎对抗真菌活性影响不大。

总的来说,三唑类化合物在超分子化学领域的研究目前还处于起步阶段,要寻找高活性、低毒性、广谱抗微生物三唑类超分子药物还任重而道远,但目前的研究已经显示出三唑类超分子药物的发展潜力。可以预见,该领域将成为三唑类药物研发的新方向。

### 3 抗细菌

抗生素等抗菌药的大量使用导致耐药性已成为全球性的问题。特别是2010年在英国、美国、日本、瑞典、荷兰、澳大利亚、中国等多个国家爆发的新型超级病菌 NDM-1,几乎能抵御所有抗菌药,对人类造成严重威胁,目前已有因超级细菌引起感染而致死的报道,且具有全球蔓延的趋势。因此,开发新的抗菌药是全球性的迫切任务<sup>[80-82]</sup>。随着磺胺嘧啶(Sulfadiazine)、利奈唑胺(Linezolid)等杂环类抗菌药物的成功开发,许多研究将各种杂环如噁唑环、异噁唑环等引入到抗菌药物中。尽管三唑类抗真菌药物的开发获得了巨大成功,但三唑类抗细菌药物的研究相对较晚。近来发现,将三唑环引入抗菌药物中,可有效降低耐药性,增强化合物的抗菌能力。尤其是通过1,2,3-三唑环构筑的新型抗菌化合物,受到特别关注,成为抗菌药物开发的新方向。

#### 3.1 1,2,3-三唑类抗菌化合物

“点击化学”的迅速发展为1,2,3-三唑在医药领域的应用提供了可靠的合成基础。近些年来对1,2,3-三唑在医药领域的研究与开发工作众多,十分活跃,取

得了许多重要的成果。1,2,3-三唑环被广泛用于构筑新药物分子,呈现出多种生物活性<sup>[29]</sup>,特别是在抗菌领域,凸显出较大的开发潜力。其中利用1,2,3-三唑环对现有抗菌药物进行结构修饰,以改善药物的理化性质、提高药物的生物活性方面取得了重要进展,成为抗菌药物开发的热点之一。此外,基于1,2,3-三唑环新结构抗菌化合物的研究,也趋于活跃。近五年来对抗菌化合物的开发许多是基于1,2,3-三唑的衍生物。

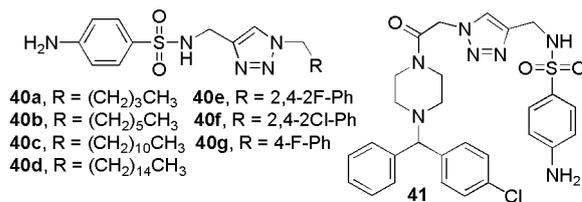
#### 3.1.1 1,2,3-三唑环修饰现有抗菌药物

作为1,2,4-三唑环、噁唑环和异噁唑环的生物电子等排体,1,2,3-三唑环被广泛用于修饰现有抗菌药物,尤其是1,2,3-三唑环作桥链基团,构筑药物杂合体,成为解决耐药性问题的有效手段之一。

##### 3.1.1.1 1,2,3-三唑环引入药物单体或药物片段

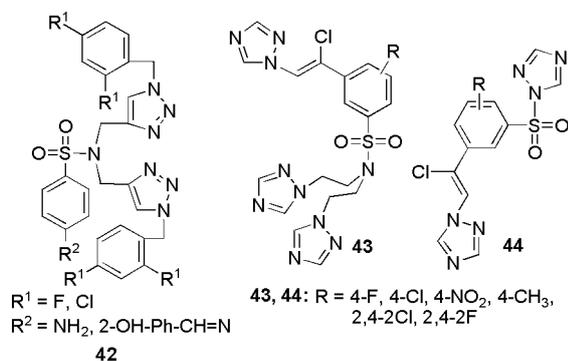
很多研究表明,将1,2,3-三唑环作为酰胺键等的电子等排体引入抗菌药物或药物片段中可以增强抗菌效果。磺胺类药物是一类使用较早的抗菌药,在治疗人体细菌感染方面发挥重要作用,但是近十年来,耐药性成为磺胺类药物最严重的问题。对磺胺进行结构改造是解决其耐药性的途径之一。我们研究组将1,2,3-三唑环引入磺胺得到化合物**40**<sup>[83]</sup>,其体外对金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus* ATCC25923)、大肠杆菌(*Escherichia coli* JM109)、枯草杆菌(*Bacillus subtilis* ATCC6633)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhi*)、痢疾志贺菌(*Shigella dysenteriae*)以及耐药性的耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(*Meticillin resistant Staphylococcus aureus* N315, MRSA)等7种细菌表现明显的抑制作用。与磺胺相比,抗菌能力显著提高。研究发现,三唑环上碳链及苯环上取代基对抗菌活性有重要影响。其中十二烷基、2,4-二氯苄基、2,4-二氟苄基取代的化合物**40c**、**40e**和**40f**对细菌抑制作用最强。

一些研究发现二苯基对抗微生物有增效作用,



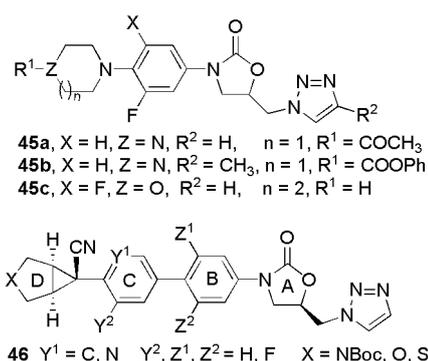
哌嗪环也是重要的增效基团, 将二苯基哌嗪基团引入磺胺 1,2,3-三唑得到的化合物 **41**<sup>[84]</sup>显示良好的抗菌活性, 与前体磺胺相比抗菌能力增强. 且对所测的细菌除了 MRSA 外均优于不含三唑环的化合物, 这说明 1,2,3-三唑桥链结构的引入增强了化合物的抗菌能力. 我们近期发现, 双三唑衍生物 **42** 也具有显著的抗菌作用, 抗金黄色葡萄球菌、枯草杆菌和变形杆菌(*Bacillus proteus*)的活性优于测试的其他菌株, 其中对变形杆菌的抑制效果最好.

将磺酰胺与叔胺双三唑连接得到的一系列新型氯乙炔类磺酰胺三唑化合物 **43** 也具有强的抗菌能力. 进一步用三唑环与磺酰基直接键连得到的磺酰胺 **44** 对铜绿假单胞菌、变形杆菌和大肠杆菌 ATCC8099 的抑制作用强于参考药物氯霉素(Chloromycin)<sup>[85]</sup>. 这些化合物作为新型抗菌药的开发正在进行中.



噁唑烷酮类化合物是一类治疗细菌性感染的化学全合成药物, 主要杀菌对象是革兰氏阳性菌和厌氧菌. 将利奈唑胺中的酰胺键用 1,2,3-三唑环替代, 合成的衍生物 **45** 抗菌作用显著. 三唑环 C-4 位为溴、甲基或乙炔基等小基团取代时, 抗菌活性更好<sup>[86, 87]</sup>. 苯环上为酰基哌嗪取代的化合物 **45a** 抗菌能力最强<sup>[88]</sup>, 对耐药的阳性菌的抑制活性是利奈唑胺的 2~8 倍<sup>[89, 90]</sup>. 其他杂环取代时同样表现出强的抗菌效果, 如与吗啉环形态相似的七元杂环化合物 **45c**, 抗金黄色葡萄球菌 UC-76 SA-1、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae* SVI SP-3)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis* MGH-2 EF1-1)和酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes* C-203)的活性可媲美利奈唑胺<sup>[91]</sup>.

将杂环用芳香环取代, 合成的化合物 **46** 对 MRSA、耐盘尼西林的肺炎链球菌和耐万古霉素的粪肠球菌等耐药性细菌有较好的抑制作用, MIC 值为 0.06~0.5 μg/mL<sup>[92]</sup>, 活性强于利奈唑胺.



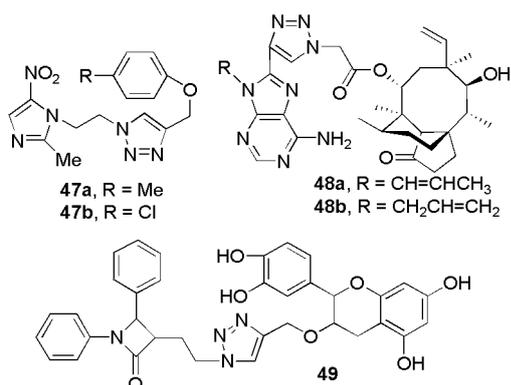
甲硝唑(Metronidazole)是临床上广泛使用的抗菌和杀虫药, 主要用于治疗厌氧菌引起的感染, 对好氧细菌抑制能力低. 将 1,2,3-三唑引入甲硝唑后的衍生物 **47** 对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌等好氧细菌表现出强的抑制作用, 其中化合物 **47a** 和 **47b** 对 3 种细菌的抑制效果可与参考药物四环素(Tetracycline)媲美. 尤其是氯原子取代的 **47b** 对大肠杆菌的 MIC 值(0.003 μg/mL)远小于四环素<sup>[93]</sup>. 可以看出, 三唑环的引入明显提高了化合物的抗菌能力, 进一步表明三唑环对抗菌活性的重要作用.

截短侧耳素(Pleuromutilin)是一种二萜烯类兽用抗生素, 结构修饰后可用作人药. 侧链对其抗菌效果有重要影响<sup>[94]</sup>, 将 1,2,3-三唑环引入截短侧耳素侧链得到的衍生物 **48** 与靶点核糖体肽基转移酶的结合能力强于原药, 其中三唑环上丙烯基腺嘌呤取代的化合物 **48a** 和其异构体 **48b** 与核糖体的结合能力最好, 强于截短侧耳素.

β-内酰胺类抗生素是治疗感染性疾病的重要药物, 具有杀菌能力强、毒性低等优点. 但是其耐药性也较严重. 若将本身无活性的一些分子片段引入β-内酰胺类抗生素, 可在一定程度上解决其耐药性问题. 用 1,2,3-三唑环将无抗菌能力的表儿茶精与单环β-内酰胺结合的衍生物 **49** 对大肠杆菌的抑制效果与氨苄西林(Ampicillin)差不多, 对核糖核酸酶 A 表现出中等的抑制效果<sup>[95]</sup>. 三唑环的引入不仅改善了其理化性质, 还很大程度上增强化合物的抗菌活性.

### 3.1.1.2 1,2,3-三唑环桥链的双抗菌分子

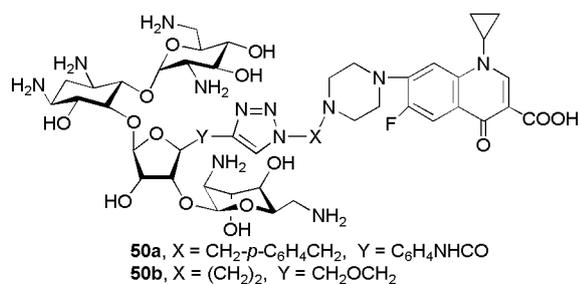
最近几年, “药物杂合体(medical hybrids)”在抗菌新药开发中受到广泛关注. 通过共价键将不同生物功能的药物分子或药物结构片段结合到同一分子中, 得到的杂合体可通过双作用靶点或药物协同作用克



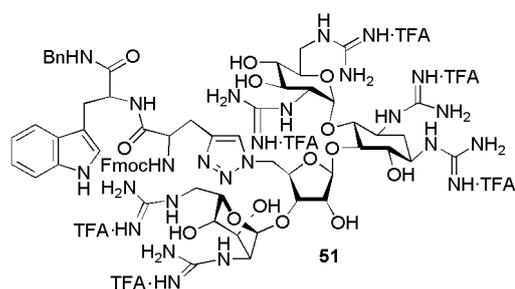
服耐药性问题,是目前抗菌新药开发具有创新性的重要方法. 1,2,3-三唑环的“点击”合成方法可方便地将不同的药物分子杂合到一起,同时三唑环也有利于提高抗菌活性. 该方法显示出 1,2,3-三唑在抗菌药物研究中的优势.

氨基糖苷类药物是临床广泛使用的一类抗生素,用于治疗阴性菌所致全身感染,但很多阴性菌如大肠杆菌 *AG100B* 和 *AG100A* 已对其产生耐药性,导致其治疗由阴性菌引起的感染如败血症等效果不佳. 喹诺酮类药物对阴性菌作用较强,但是对阳性菌活性差. 由 1,2,3-三唑环桥链的新霉素 B (Neomycin B)-环丙沙星 (Ciprofloxacin) 杂合体 **50**<sup>[96]</sup> 抗大肠杆菌等多种细菌的活性显著强于新霉素 B. 其中化合物 **50a** 和 **50b** 对所测细菌表现出广谱的抗菌能力,对 MRSA 的 MIC 值分别为 3 和 6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 小于新霉素 B. 它们对蛋白酶合成的抑制作用也好于新霉素 B, 对氟喹诺酮类药物的靶酶 DNA 螺旋酶和拓扑异构酶 IV 的抑制活性是环丙沙星的 32 倍. 更为重要的是,它们对大肠杆菌和枯草杆菌产生耐药性的可能性均小于新霉素 B、环丙沙星和其 1:1 的混合物. 说明用三唑环偶连的杂合分子不仅增强了抗菌效力,也有利于克服原药物的耐药性问题.

阳离子抗菌肽是一类带正电荷、两亲性、分子量较小的抗菌多肽,存在于多种生物体中. 利用 1,2,3-



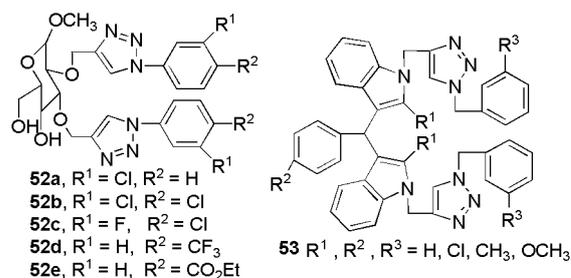
三唑环将短链的阳离子肽与新霉素 B 和卡那霉素 A (Kanamycin A) 杂合, 得到两亲性的化合物对多种耐药菌有良好的抑制作用<sup>[97]</sup>. 其中阳离子肽氨基上 Fmoc 保护的化合物 **51** 对 MRSA 和耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (*Meticillin-resistant Staphylococcus epidermidis*, MRSE) 的最低抑制浓度分别是 8 和 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 活性强于新霉素 B. 体外细胞毒性显示大部分化合物毒副作用较低, 即使浓度为 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时对哺乳动物红细胞也没有明显的毒性, 当浓度达到 500~1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时才发生溶血现象, 表明具有开发成为新抗菌药物的潜力.



### 3.1.1.3 其他 1,2,3-三唑类抗菌化合物

为寻找具有高活性、高疗效、高生物利用度的抗菌化合物, 我们研究组将含多羟基的糖引入三唑中, 意在改善其水溶性、提高生物相容性, 从而有望改善分子的药代动力学性质. 制备的一系列糖三唑衍生物<sup>[98]</sup> 中发现苯环取代的化合物 **52a-e** 抑菌效果比烷基取代的强, 且对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、枯草杆菌、变形杆菌、铜绿假单胞菌等 5 种细菌具有较好的抑制作用, 其中苯环间位氯取代的化合物 **52a** 对金黄色葡萄球菌抑制活性可媲美氯霉素<sup>[99]</sup>.

咪唑及其衍生物在医学领域是一类重要的含氮杂环抗生素, 其中双咪唑甲烷及其衍生物是陆地和海洋生物产生的具有生物活性的代谢产物. 对咪唑环的 1 位进行修饰得到的双咪唑双三唑类化合物 **53** 对革兰氏阳性菌表现出较好的抑制能力而对阴性菌



无活性, 一些化合物对金黄色葡萄球菌 ATCC25923 的抑制作用良好, 与环丙沙星差不多<sup>[100]</sup>. 由此可见, 取代双三唑的引入改善了抗菌活性, 值得进一步研究.

### 3.2 1,2,4-三唑类抗菌化合物

虽然 1,2,4-三唑类化合物在抗真菌领域的研究和开发取得了重大突破, 但是在抗菌领域起步相对较晚. 直到近些年发现 1,2,3-三唑类化合物在抗菌领域显示的潜力才鼓励着许多研究者从事 1,2,4-三唑类化合物的抗菌开发. 现已发现许多 1,2,4-三唑环单、双、多取代的分子表现显著的抗菌效力, 显示出 1,2,4-三唑类化合物作为抗细菌药物的希望.

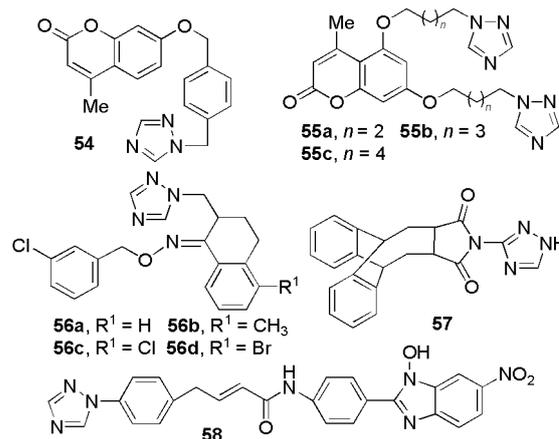
#### 3.2.1 1,2,4-三唑环单取代的抗菌化合物

近些年研究发现, 很多 1,2,4-三唑环单取代的衍生物具有抗菌能力. 香豆素类化合物是一类具有苯并 $\alpha$ -吡喃酮母核结构的分子, 作为喹诺酮类抗感染药物的类似物显示出较大的潜力. 用不同连接基团将 1,2,4-三唑环引入香豆素, 得到的香豆素单、双三唑化合物 **54** 和 **55**<sup>[101, 102]</sup> 可有效抑制 MRSA、金黄色葡萄球菌等多种细菌的生长. 特别是对 MRSA 的最低抑制浓度在 2~64  $\mu\text{g/mL}$  之间, 可媲美氯霉素. 双三唑衍生物的抗菌活性强于单三唑化合物, 其三唑环用溴取代后抑菌效果降低或消失, 表明三唑环对其抗菌活性起了重要作用. 此外, 烷基链长短对其抗菌效力也有影响, 含 4 个碳原子烷基链的双三唑 **55a** 及其盐酸盐给出最强的抗菌活性(MIC 1~4  $\mu\text{g/mL}$ ), 强于氯霉素.

奥昔康唑(Oxiconazole)是一种外用抗真菌药, 本身没有抗菌活性. 将奥昔康唑中的亚乙基用六元环固定, 并用 1,2,4-三唑环替代咪唑环, 得到的衍生物 **56** 抗真菌作用消失<sup>[103]</sup>, 而其对肺炎克雷伯氏杆菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌等细菌却具有良好的抑制效果. 其中化合物 **56b**、**56c** 和 **56d** 对大肠杆菌的最低抑制浓度分别为 6.25、6.25、3.125  $\mu\text{g/mL}$ , **56b** 和 **56d** 对金黄色葡萄球菌的 MIC 值为 6.25  $\mu\text{g/mL}$ , 后者与庆大霉素(Gentamycin)相当. 研究发现, 限制奥昔康唑中亚乙基链的自由可导致奥昔康唑抗真菌活性降低, 三唑环的引入有助于抗菌能力增强. 此外, 将 1,2,3-三唑环引入异吡啶环得到的化合物 **57** 对苏芸金杆菌

(*Bacillus thuringiensis*) 和大肠杆菌有中等抑制活性<sup>[104]</sup>.

抑制细菌生长的抗菌药有的可导致众多体内毒性反应, 限制了其临床使用. 以细菌 MAR 蛋白为靶点的抗菌药物, 其作用机理是抑制 MAR 蛋白产生, 为解决该问题提供了希望. 三唑衍生物 **58** 是一类直接抑制 MAR 转录蛋白 LcrF 的小分子, 其抑制 LcrF 的 IC<sub>50</sub> 值为 35.7  $\mu\text{g/mL}$ , 小于相应的咪唑类似物<sup>[105]</sup>. 该类化合物可望开发成为 MAR 蛋白抑制剂.



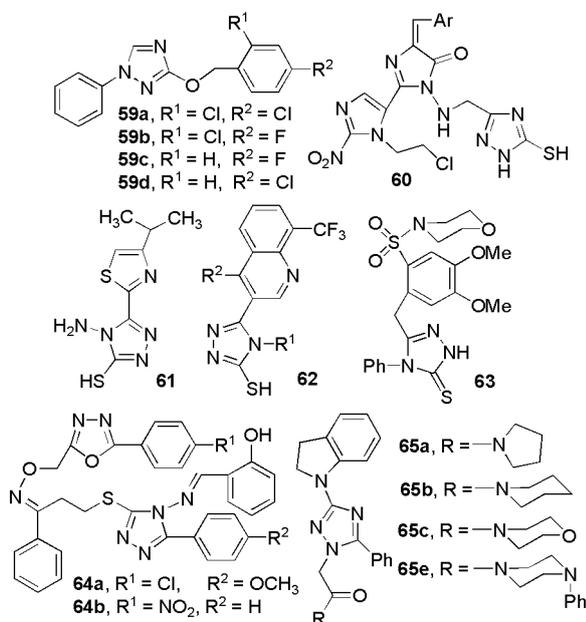
#### 3.2.2 1,2,4-三唑环多取代的抗菌化合物

研究表明<sup>[106]</sup>, 将非极性的烷基引入不同杂环体系可以有效调控整个分子的理化性质, 从而降低药物的毒性, 改善其药动学性质, 达到增强药物生物活性的目的. 鉴于此, 我们将不同取代的烷氧基和卤苄氧基引入 1,2,4-三唑环上得到的三唑衍生物表现出不同程度的抗菌作用. 卤苄氧基取代的三唑化合物能良好地抑制枯草杆菌、铜绿假单胞菌等细菌的生长, 将其制备成盐酸盐后效果更佳<sup>[107]</sup>, 如苯环上氟原子取代的 **59b** 的盐酸盐对枯草杆菌和铜绿假单胞菌的活性是氯霉素的 15~30 倍, 对大肠杆菌 ATCC25922 的抑制能力与氯霉素类似, 尤其是对耐药菌 MRSA 也有效, 具有开发价值. 相应的烷氧基取代三唑则表现弱的抗菌活性, 说明三唑环 N 原子上芳香基团取代更有利于抗菌能力.

单独的咪唑、噻唑等杂环通常呈现弱的或不表现抗菌活性, 但在药物分子中常起增效作用. 将三唑环与其他杂环结合得到的新化合物常常具有良好的抗菌活性. 含硝基咪唑的双取代三唑 **60** 对金黄色葡萄球菌、变形杆菌以及大肠杆菌的抑制作用强于噻二唑等其他杂环取代物<sup>[108]</sup>. 含噻唑的三唑化合物 **61** 对多

种阴性菌和阳性菌的最低抑制浓度在 8~32.5  $\mu\text{g/mL}$  之间<sup>[109]</sup>. 喹啉三唑 **62** 中当喹啉环上 8 位用三氟甲基、4 位由氨基取代以及三唑环上有巯基、甲氧乙基和苯基等基团时活性较强, 对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌以及肺炎克雷伯氏杆菌的 MIC 值小于 6.25  $\mu\text{g/mL}$ , 抑菌效果与诺氟沙星(Norflaxacin)相当<sup>[110]</sup>. 一些其他取代的喹啉三唑衍生物也表现良好的抗菌潜力<sup>[111, 112]</sup>. 磺酰胺三唑 **63** 对大肠杆菌、蜡样芽胞杆菌(*Bacillus cereus*)、黄色微球菌(*Micrococcus flavus*)、表皮葡萄球菌等多种细菌也具有强的抑制作用, 活性强于氯霉素, 且抗革兰氏阴性菌能力普遍强于阳性菌<sup>[113]</sup>.

很多三取代三唑化合物也具有好的抗菌作用. 含亚胺席夫碱的脲醚类三唑 **64a** 及其类似物对金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌(*Bacillus aeruginosus*)、大肠杆



菌和肺炎链球菌均显示较强的抗菌效果<sup>[114]</sup>, 用氢替代甲氧基得到的化合物 **64b** 抗金黄色葡萄球菌 ATCC25923 的 MIC 值为 6  $\mu\text{g/mL}$ , 活性与诺氟沙星类似<sup>[115]</sup>. 三唑化合物 **65a** 和 **65c** 抗大肠杆菌、**65b** 抗铜绿假单胞菌和 **65d** 抗金黄色葡萄球菌 MTCC96 的能力与环丙沙星相当<sup>[116]</sup>.

## 4 抗结核

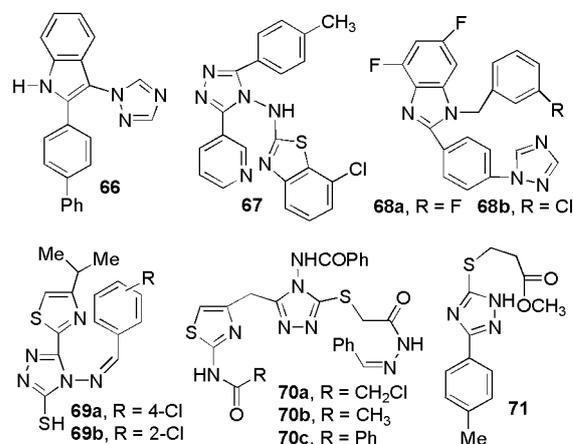
结核病(Tuberculosis, TB)是死亡率较高的感染性疾病之一. 虽然过去几十年人类在与结核病的斗

争中取得巨大成功, 开发的异烟肼(Isoniazide)、利福平(Rifampin)等高效抗结核药对结核分支杆菌有良好的杀菌作用. 但是这些药物的耐药性出现, 尤其是艾滋病(HIV)引起的免疫系统功能损害大大增加了感染结核病的几率. 再加上目前使用的抗结核药物大多对潜伏型的结核杆菌无疗效, 导致结核病治疗周期长. 因此开发新结构抗结核病药物成为具有重要意义的迫切课题. 近几年随着喹啉类、硝基咪唑类、吡咯类等新型抗结核化合物的成功开发, 从事杂环类化合物作为抗结核药物的研究增多. 近来发现, 很多含三唑的化合物也具有好的抗结核活性.

### 4.1 1,2,4-三唑抗结核化合物

1,2,4-三唑环与很多其他杂环键连得到的化合物具有抗结核能力. 吡啶上三唑环取代的分子 **66** 表现良好的抗结核杆菌作用, 但活性稍弱于利福平<sup>[117]</sup>. 三唑环上吡啶环取代, 并将吡啶环用苯并噻唑替换得到的衍生物 **67** 对结核分支杆菌 H<sub>37</sub>Rv 的抑制活性强于利福平<sup>[118]</sup>. 含苯并咪唑的三唑化合物 **68** 苯环上 R 取代基为电负性基团时抗结核杆菌活性更好, 其中卤素取代的化合物 **68a** 和 **68b** 对结核杆菌的 MIC 值分别是 0.36 和 0.58  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[119]</sup>.

一些三唑硫醇和三唑硫酮也具有好的抗结核杆菌活性. 三唑硫醇席夫碱 **69** 显示强的抗结核分支杆菌能力<sup>[120]</sup>, 苯环上氯取代化合物 **69a** 和 **69b** 对结核分支杆菌的 MIC 值分别为 4  $\mu\text{g/mL}$ . 巯基被取代后的硫醚衍生物 **70** 和 **71** 活性增强, 其中化合物 **70a**、**70b**、**70c** 对结核杆菌的 MIC 值分别是 0.78、1.56 和 0.39  $\mu\text{g/mL}$ , 与利福平差不多<sup>[121]</sup>. 酯基取代硫醚 **71** 对结核分支杆菌芳香胺 N-乙酰转移酶抑制剂的 IC<sub>50</sub> 值为



$0.244 \pm 0.030 \mu\text{mol/L}$ <sup>[122]</sup>, 有望开发成为具有新型作用靶点的抗结核病药物。

#### 4.2 1,2,3-三唑抗结核化合物

1,2,3-三唑类化合物作为抗结核药物的研究为开发新抗结核药物提供了希望. 含咪唑环的 1,2,3-三唑衍生物 **72** 具有显著抗结核的能力, 其 *R* 构型对结核分枝杆菌的抑制效果较好, 活性与益康唑相似, 强于克霉唑, 而其 *S* 型异构体的抗结核能力较弱<sup>[123]</sup>. 将 1,2,3-三唑环与苯并咪唑结合得到的多氟化合物 **73** 在浓度为  $6.25 \mu\text{g/mL}$  时, 对结核杆菌的抑制率达到 96% 以上, 构效关系表明氟原子对抗结核活性有重要影响<sup>[124]</sup>.

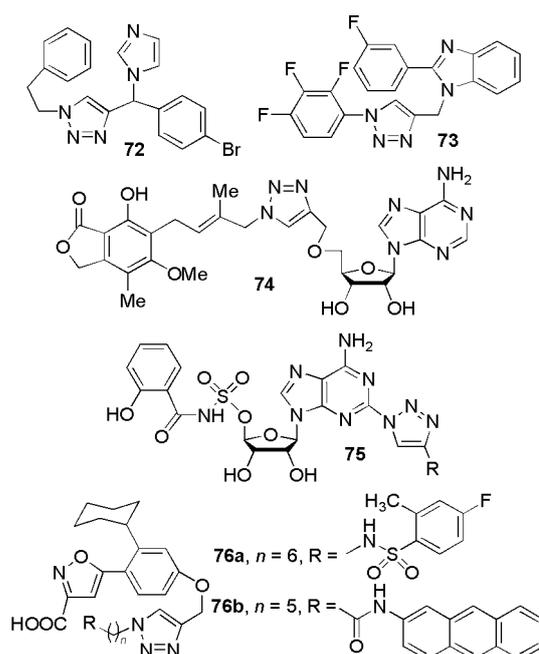
近来, 以结核杆菌次黄嘌呤核苷酸脱氢酶 (IMPDH) 为靶点的新型抗结核化合物受到关注. 该类分子是细菌胞内辅酶 I (NAD) 的类似物, 其作用机理是抑制次黄嘌呤核苷酸转化成黄嘌呤核苷酸, 从而抑制细菌的增殖, 达到抗菌的目的<sup>[125]</sup>. 基于此作用靶点的化合物大多具有良好的抗结核杆菌活性<sup>[126]</sup>. 如用 1,2,3-三唑环替换焦磷酸酯基团得到的衍生物 **74** 对结核分枝杆菌 IMPDH 的抑制能力  $K_i^{\text{app}}$  为  $1.5 \mu\text{mol/L}$ , 是该类化合物中活性最强的抗结核分子<sup>[127]</sup>.

阿糖腺苷是一类重要的核苷类抗病毒药物, 具有广谱的抗病毒作用, 但无抗菌活性. 将 1,2,3-三唑环引入阿糖腺苷得到的衍生物 **75** 表现出明显的抗结核杆菌作用<sup>[128]</sup>. 该化合物具有选择性高、细胞毒性低以及脂溶性好等优点. 这表明 1,2,3-三唑环的引入对抗结核起了重要作用.

以结核分支杆菌蛋白质酪氨酸磷酸酶 B (MptpB) 为作用靶点的 1,2,3-三唑类化合物 **76a** 和 **76b** 具有非常好的抑制 MptpB 能力以及高的选择性, 其  $K_i$  分别为  $0.15$  和  $0.17 \mu\text{mol/L}$ , 是目前抑制 MptpB 能力最强的分子<sup>[129]</sup>, 有望成为新的抗结核病药物.

## 5 抗癌

癌症的发病率持续上升, 死亡率日趋增加, 已成为当今人类健康的最大威胁之一. 尽管现有抗肿瘤药种类众多, 如烷化剂<sup>[130, 131]</sup>、唑类<sup>[3, 9, 132]</sup>、卟啉类<sup>[133-135]</sup>、金属铂类<sup>[4-6]</sup>等<sup>[136, 137]</sup>, 但仍难以满足临床要求, 开发高效、低毒、高选择性的抗肿瘤药物是全



世界药物化学工作者的重要任务. 三唑类化合物作为抗癌药物已有不少用于临床, 如来曲唑 (Letrozole)、阿那曲唑 (Anastrozole)、伏氯唑 (Vorozole) 等, 在癌症的治疗中发挥着重要作用. 近几年, 对现有抗癌药物进行结构修饰, 提高其活性与疗效, 是开发抗癌新药十分活跃的重要方法.

### 5.1 对现有药物的结构修饰

#### 5.1.1 三唑环修饰的热激蛋白抑制剂

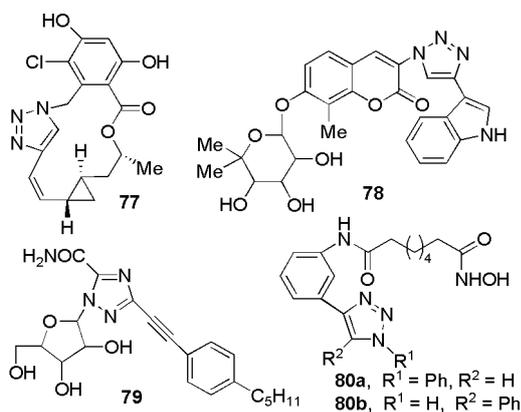
热激蛋白 90 (Hsp90) 是真核细胞中最丰富的蛋白质之一, 是一种 ATP 依赖性伴侣蛋白, 在调节真核细胞内蛋白质的稳定性、活性以及降解方面起重要作用. 近几年, 热激蛋白作为新的抗癌作用靶点而受到广泛关注, 其作用机理是通过抑制 Hsp90, 使很多致癌蛋白发生构象异常或降解, 从而抑制癌细胞的生长而达到抗癌的目的. 目前已有一些热激蛋白 90 抑制剂作为抗癌药物进入临床试验阶段, 如根赤壳菌素 (Redicicol)、新生霉素 (Novobiocin) 等<sup>[138]</sup>. 将三唑环引入这些热激蛋白 90 抑制剂得到的新结构分子抗癌活性显著增强. 如用三唑环修饰根赤壳菌素的内酯大环得到的衍生物<sup>[139]</sup>中发现化合物 **77** 具有良好的抑制 Hsp90 的能力, 其  $\text{IC}_{50}$  值为  $0.4 \mu\text{mol/L}$ <sup>[140]</sup>, 而且体外抑制非白血性白细胞株的效果也较显著, 其  $\text{IC}_{50}$  值为  $0.65 \mu\text{mol/L}$ , 强于抗癌药物 17-AAG<sup>[141]</sup>. 三唑

环作为酰胺的电子等排体引入新生霉素中得到的一系列化合物对乳房癌细胞株 SKBr-3 和 MCF-7 也有良好的抑制作用, 其中三唑环上双芳基、吡啶环(78)取代时抗癌活性强于新生霉素<sup>[142]</sup>.

与热激蛋白 90 不同, 热激蛋白 27 是一种 ATP 独立的小分子伴侣蛋白, 可使癌细胞对药物产生耐药性, 因此抑制热激蛋白 27 可提高癌细胞对抗癌药物的灵敏度, 从而克服耐药性问题. 三唑化合物 79 是第一个热激蛋白 27 抑制剂, 对耐药性的胰腺癌细胞具有高效的体外及体内抗增殖活性, 而且对人体正常细胞无毒性作用<sup>[143]</sup>.

### 5.1.2 含三唑的氧肟酸类抗癌化合物

组蛋白脱乙酰基酶抑制剂(HDACI)是一类重要的抗癌药物, 其中最具代表性的是小分子氧肟酸类, 如已上市的抗癌药物 SAHA, 对皮肤 T 细胞淋巴瘤具有良好的细胞毒性. 在 SAHA 苯环上引入三唑环得到的衍生物 80 及其类似物抗胰腺癌细胞活性强于 SAHA<sup>[144, 145]</sup>, 其中三唑环 N 原子上苯环取代的化合物 80a 对胰腺癌细胞 MiaPaca-2 的体外抑制 IC<sub>50</sub> 值为 0.02 μmol/L, 且也具有良好的体内活性. 三唑环碳原子上苯环取代的化合物 80b 对胰腺癌细胞 HupT3 的 IC<sub>50</sub> 值为 0.05 μmol/L, 强于 SAHA. 这表明三唑环的存在可明显增强这类分子对组蛋白脱乙酰基酶的抑制能力, 具有应用开发潜力.

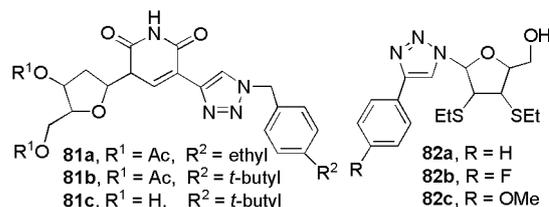


### 5.1.3 核苷三唑类抗癌化合物

核苷类药物具有良好的水溶性、口服吸收好、稳定的药代动力学性质, 该类抗癌药物研究已成为开发热点之一. 目前已有多种核苷类抗癌药物用于临床, 如克拉屈滨(Cladrabine)、地西他滨(Decitabine)、去

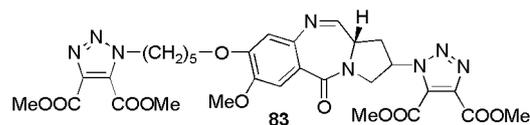
氧氟尿苷(Doxifluridine)等. 将去氧氟尿苷中的氟原子用三唑环替代, 得到的衍生物 81 显示强的体外抗癌活性<sup>[146]</sup>. 其中乙酰基保护的核苷三唑 81a、81b 抗增殖能力优于脱保护的核苷三唑 81c. 苯环上乙基取代的化合物 81a 在浓度达到 300 μmol/L 时, 对人体正常细胞也无毒性作用. 此外, 这些化合物还具有较好的脂水分布系数, 值得深入开发.

咪唑环上硫取代的核苷三唑 82 对人肝癌细胞 HepG2、人肺癌细胞 A549 和 LAC 以及人宫颈癌细胞 Hela 具有良好的抗增殖能力, 其中对肝癌和肺癌的抗增殖活性强于抗癌药物氟苷(Floxuridine)<sup>[147]</sup>.



### 5.1.4 含三唑的苯二氮草类抗癌化合物

苯二氮草类化合物是临床上应用最广泛的镇定剂. 研究工作者发现天然的吡咯并苯二氮草类化合物(PBDs)可以与 DNA 通过共价键结合, 是一种潜在的抗癌剂和基因靶向剂. 在吡咯并苯二氮草分子上引入 1,2,3-三唑得到的系列化合物中发现双三唑类衍生物 83 对人体乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌和宫颈癌细胞具有广谱的抗癌效果<sup>[148]</sup>, 有望成为新一代抗癌药物.



### 5.1.5 含三唑的薰草菌素抗癌化合物

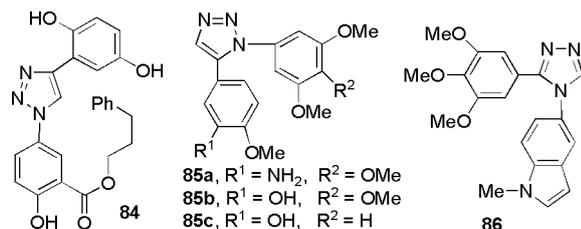
薰草菌素(Lavendustin)的抗癌靶点是蛋白质酪氨酸激酶, 但由于强极性和弱的细胞渗透性难以体现抗肿瘤效果. 将薰草菌素分子中的亚氨基连接子用三唑环替换后的化合物 84 对 CCRF-CEM 非白血病性白细胞株的 GI<sub>50</sub> 值为 0.9 μmol/L, 与临床药物阿霉素(Adriamycin)差不多<sup>[149]</sup>, 可见三唑环的引入增强了薰草菌素的抗癌活性.

### 5.1.6 含三唑的考布他汀抗癌化合物

考布他汀(Combretastatin)是从南非 Combretum

caffrum 植物中分离出来的一种抗有丝分裂剂, 该药对人体的正常细胞具有高毒性, 临床应用受到限制. 用三唑环替换考布他汀分子中的烯键得到的化合物 **85** 表现出强的抗增殖效果<sup>[150]</sup>. 苯环上氨基取代的衍生物 **85a** 对非白血性癌细胞 K562 具有显著的抗增殖作用, 对微管蛋白聚合酶的半抑制浓度为 4.8  $\mu\text{mol/L}$ , 活性与考布他汀差不多. 含羟基化合物 **85b** 和 **85c** 能良好地抑制神经母细胞瘤 SHSY 的生长, 其中苯环氢取代化合物 **85c** 活性最强,  $\text{IC}_{50}$  值为 0.001  $\mu\text{mol/L}$ , 抗癌能力远远强于考布他汀. 构效关系表明三唑环的引入使分子保持顺式结构, 避免了考布他汀中烯键转化成活性差的反式异构体.

微管蛋白聚合酶抑制剂具有高效的抗癌活性, 但是现有的很多微管蛋白聚合酶抑制剂存在水溶性差、合成和纯化过程复杂、毒副作用以及多药耐药性等问题, 限制了这类药物在临床上的使用. Welsh 等<sup>[151]</sup>合成的三唑考布他汀类似物是一种新的微管蛋白聚合酶抑制剂, 具有广谱的强抗癌活性. 其中咪唑取代的化合物 **86** 具有最强的抗癌效果, 在纳摩尔浓度时仍然能高效抑制直肠癌细胞、前列腺癌细胞等多种癌细胞的生长, 对耐药性癌细胞也有显著的抗增殖作用, 且对正常的人体皮肤成纤维细胞没有毒性, 表现出良好的安全性, 而且具有很高的耐受剂量, 最大耐受剂量为 400 mg/kg. 鼠体内抗癌活性发现该化合物在静脉注射给药后能显著抑制癌细胞的生长, 目前正处于临床前研究阶段, 且有望成为新的抗癌候选药.



### 5.1.7 含三唑的鬼臼毒素抗癌化合物

鬼臼毒素(Podophyllotoxin)是一种天然提取的植物抗肿瘤药, 将三唑引入鬼臼毒素 C 环得到的鬼臼毒素三唑化合物对肺癌细胞 A-549、肝癌细胞 HEP-2、结肠癌细胞 HCT-15 和 502713、前列腺癌细胞 DU-145 和 PC-3 以及 CNS 癌细胞 SF-295 等多种癌细胞的细胞毒性显著, 抗癌能力强于鬼臼毒素<sup>[152]</sup>. 苯环上为吸电子硝基取代的化合物 **87** 对结肠癌、前列腺癌和

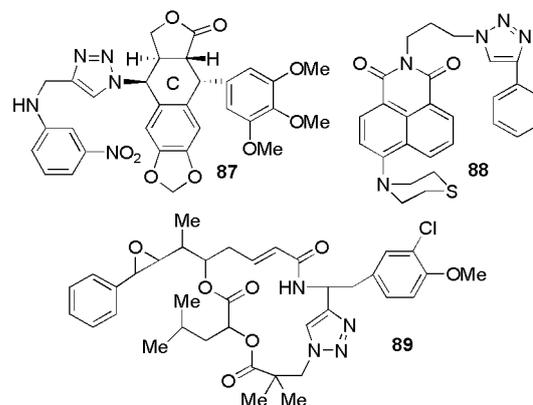
CNS 癌细胞的半抑制浓度在 0.04~0.74  $\mu\text{mol/L}$  之间.

### 5.1.8 萘酰亚胺三唑类抗癌化合物

在具有抗癌活性的萘酰亚胺中引入三唑的衍生物可显著抑制肝癌、乳腺癌等癌细胞的生长<sup>[153]</sup>. 其中含咪唑环、硫代咪唑环的化合物表现出更强的抗肿瘤效果, 特别是含有硫代咪唑环的 **88** 在浓度为 10  $\mu\text{mol/L}$  时对 7722 肝癌细胞抑制率高达 100%, 其他多个化合物在此浓度下对 7721 肝癌细胞的抑制率也高达 85%. 同时, 该类化合物对 7721 肝癌细胞抑制活性高于对 MCF-7 乳腺癌细胞的抑制能力, 表现出良好的选择性.

### 5.1.9 含三唑的缩酚酸肽类抗癌化合物

Cryptophycin-52 是一种高效的缩酚酸肽类抗肿瘤药, 具有广谱的抗肿瘤活性. 用 1,2,3-三唑环取代 Cryptophycin-52 中的酰胺基, 得到的新化合物 **89** 与 Cryptophycin-52 效果相当<sup>[154]</sup>. 说明三唑环作为酰胺基的电子等排体在开发抗癌药物方面表现出重要的实际应用价值.



### 5.1.10 三唑修饰的青蒿素抗癌化合物

青蒿素(Artemisinin)是含有过氧基团的倍半萜内酯, 是一类高效速效抗疟药物, 本身无抗癌活性. 在青蒿素羰基位置引入三唑环的衍生物具有抗癌活性<sup>[155]</sup>. 构效关系表明, 苯环上烷基取代有利于增强抗癌能力, 如苯环上戊基取代化合物 **90** 对人体结肠癌细胞株 DLD-1、神经胶质瘤细胞株 U-87 和 A172DLD-1、宫颈癌细胞株 HeLa 和 SiHa、小鼠黑素瘤细胞株 (B16)等均表现强的细胞毒性, 活性可媲美抗癌药物紫杉醇(Paclitaxel). 可见, 三唑环的嵌入开拓了青蒿

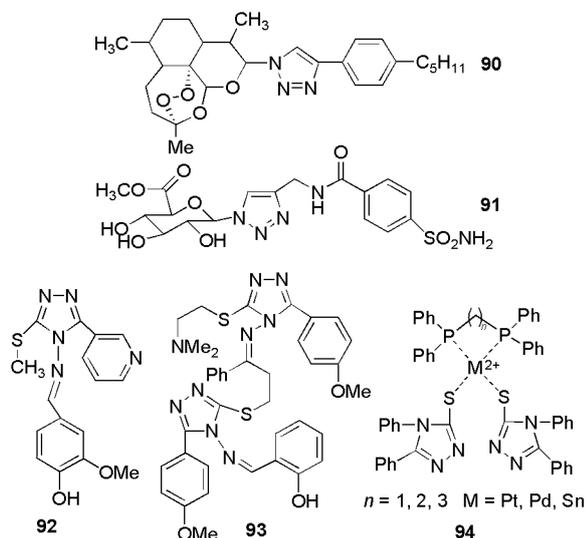
素的新用途, 同时表明三唑环对抗癌活性起了重要作用.

## 5.2 新结构的三唑类抗癌化合物

糖三唑化合物 **91** 是一种高效和选择性强的碳酸酐酶 IX(CA IX)抑制剂<sup>[156]</sup>, 该化合物对 CA IX 的抑制常数是  $0.23 \mu\text{mol/L}$ , 同时, 糖基的引入大大地增强了化合物的水溶性, 有利于改善其生物利用度.

很多含硫的三唑化合物尤其是一些席夫碱类<sup>[157, 158]</sup>也表现出良好的抗肿瘤活性, 研究发现席夫碱的引入对抗癌能力有重要影响. 硫原子上甲基取代的化合物 **92** 对人肝癌细胞株 SMMC-7721 和 Bel-7402 具有显著的抑制能力, 其半抑制浓度分别为 1.3 和  $1.1 \mu\text{mol/L}$ <sup>[159]</sup>. 含双三唑的化合物 **93** 对中国仓鼠卵巢细胞株 CHO、人白血病细胞株 HL60 及鼠白血病细胞株 L1210 的半抑制浓度小于  $2.0 \mu\text{mol/L}$ , 活性与对照药物比山群(Bisantrene)相当<sup>[160]</sup>.

金属铂类超分子抗癌药物的巨大成功推动了新型超分子抗癌药物的研究与开发<sup>[6]</sup>. 三唑类超分子在抗肿瘤方面也显示出良好的前景. 很多金属与三唑类化合物形成的超分子比其配体的抗肿瘤活性强. 如三唑与金属铂、钯和锡形成的络合物超分子 **94**<sup>[161]</sup>对人体癌细胞 MT-4、非白血性白血病细胞 CCRF-CEM 和 CCRF-SB、脾脏淋巴样干细胞 WIL-2NS、皮



肤黑色素瘤细胞 SK-MEL-28 以及前列腺癌细胞 DU145 都呈现强的抗增殖能力, 其  $CC_{50}$  值在  $0.4\sim 0.9 \mu\text{mol/L}$  之间.

氟康唑是 WHO 指定的治疗真菌感染首选药物,

但近年来发现其与  $\text{Co}^{2+}$ 、 $\text{Ni}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Ag}^{+}$  等金属离子的络合物超分子也具有显著的抗癌活性<sup>[162]</sup>. 此类研究开拓了抗真菌药氟康唑的新用途.

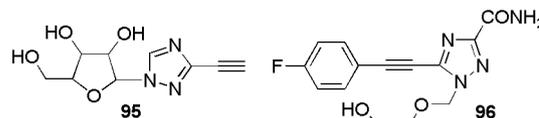
## 6 抗病毒

病毒感染是威胁人类健康的常见疾病. 传统的核苷类抗病毒药物具有疗效好、生物利用度高、口服给药安全性好、药物相互作用小等优点, 但这类药物由于耐药性使其在临床上的作用越来越有限. 因此开发新的广谱、高效的抗病毒药物具有重要意义. 三唑在开发抗病毒新药物方面已显示出巨大的发展潜力, 现在临床使用的三唑类抗病毒药物具有广谱、强效的抗病毒能力, 可用于流感、肺炎、肝炎、麻疹等的防治, 这激励着众多工作者从事三唑类抗病毒药物开发, 相关研究工作较多<sup>[2]</sup>.

### 6.1 核苷三唑类抗病毒化合物

自从强活性的核苷三唑类抗病毒药物病毒唑(Ribavirin)问世, 人们意识到了三唑环在抗病毒领域的潜力. 随后开发了很多具有良好抗病毒作用的核苷三唑类抗病毒药物<sup>[2]</sup>, 现作为常用药广泛地用于临床处理病毒感染性疾病. 近几年, 该领域研究仍较活跃, 发现了很多新的核苷三唑类抗病毒化合物.

用炔基取代病毒唑中的酰胺基团得到的核苷三唑 **95**<sup>[163]</sup>对多种虫媒病毒的抑制能力均强于病毒唑, 体外毒性与病毒唑类似. 该化合物的作用靶点与病毒唑相同, 都是作为次黄嘌呤核苷酸脱氢酶抑制剂. 此外, 化合物 **95** 对登革热病毒血清亚型 2(DENV-2) 的有效抑制浓度  $EC_{50}$  低于病毒唑, 对登革热病毒血清亚型 1、3 和 4, 兰加特病毒(Langat virus)、摩多克鼠病毒(Modoc virus)等多种虫媒病毒抗增殖活性也良好, 而且对汉坦病毒(Hantaan virus)和 andes 病毒的抑制作用较强<sup>[164]</sup>, 有望成为治疗出血热肾病综合征的新药物.



非环状核苷抗病毒化合物也是研究较多的领域之一, 很多含三唑的非环状核苷化合物表现出良好的抗病毒性能. 用苯炔基取代三唑环 5 位得到的核苷三唑 **96**<sup>[165]</sup>具有显著的体外抗丙型肝炎病毒 HCV 作

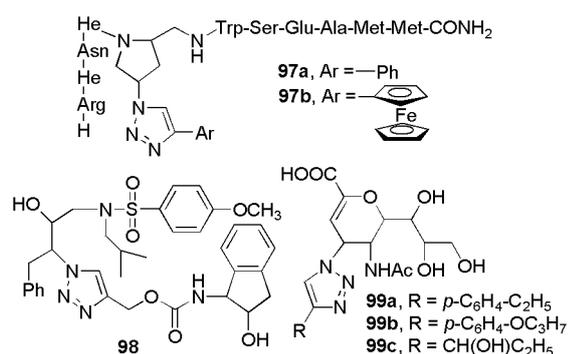
用, 半有效浓度  $EC_{50}$  值为  $22 \mu\text{g/mL}$ , 且浓度在  $50 \mu\text{g/mL}$  时不会抑制宿主正常细胞的增殖. 构效关系显示, 芳香环与三键形成的刚性结构对抗丙型肝炎病毒起了重要作用, 若将芳香炔基用芳香巯基替代, 抗病毒活性丧失<sup>[166]</sup>.

## 6.2 非核苷三唑类抗病毒化合物

非核苷三唑类化合物抗病毒活性的研究越来越多. 新近发现, 缩氨酸三唑类化合物抗病毒作用良好, 尤其是对人免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)的抑制效果相当强, 其作用机理是与 HIV-1 的外膜 gp120 结合, 干扰病毒的生长, 达到抗病毒的目的. 2008 年报道的缩氨酸三唑 HNG-156(**97a**)<sup>[167]</sup>是一种新型的 HIV-1 双受体结合位点抑制剂, 可与 HIV-1 gp120 在 CD4 和复合受体位点结合, 对 HIV-1 抑制显著, 半抑制浓度  $IC_{50}$  值为  $0.09 \mu\text{mol/L}$ , 其活性是二茂铁衍生物 **97b**<sup>[168]</sup> 的 15 倍. 有望开发成为新型的抗 HIV-1 药物.

利用电子等排原理, 用三唑环替换磺酰胺类抗病毒药物安泼那韦(Amprenavir)中的酰胺基团, 得到的化合物 **98**<sup>[169]</sup>对正常及突变的 HIV-1 蛋白酶具有很强的抑制作用, 活性优于安泼那韦. 进一步的研究表明该化合物对多重耐药的 HIV-1 蛋白酶(HIV-1<sub>wt</sub>, HIV-1<sub>6x</sub>)及其突变体 PR<sub>6x</sub> 显示很强的抑制作用, 目前正处于临床试验阶段<sup>[170]</sup>.

禽流感是近几年全世界高度关注的高致死率病毒性感染疾病, 相关抗家禽流感病毒药物的研究开发备受重视. 扎那米韦(Zanamivir)是目前临床上少数用于治疗此疾病的药物之一, 它通过抑制禽流感的

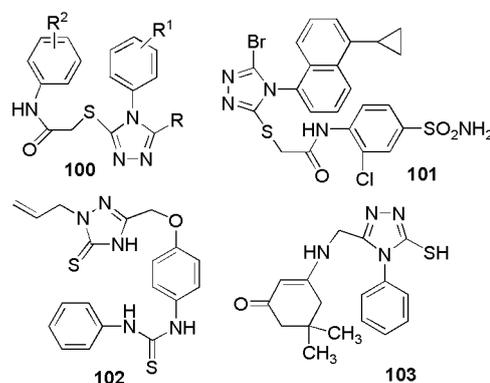


神经氨酸酶从而改变流感病毒在被感染细胞内的聚集和释放作用, 达到抗病毒的目的. 将扎那米韦结构中的胍基用取代的 1,2,3-三唑替换得到衍生物 **99**<sup>[171]</sup> 的抗病毒实验表明, 芳环上连有烷基(**99a**)或烷氧基

(**99b**)的化合物抗病毒能力更强, 而较大的芳环体系或卤素取代基的引入不利于活性的改善, 在各类烷基取代的三唑中羟基丙烷取代的化合物 **99c** 抑制效果最好,  $EC_{50}$  值为  $6.4 \mu\text{mol/L}$ , 活性弱于扎那米韦 ( $EC_{50} = 2.8 \mu\text{mol/L}$ ). 用 1,2,3-三唑将两分子或四分子的神经氨酸偶连, 得到的双神经氨酸和四神经氨酸三唑化合物, 其抑制能力并无明显增强<sup>[172]</sup>.

三唑硫醇和三唑硫酮化合物也具有好的抗病毒作用. 如三唑硫醇 **100** 抗 HIV-1 病毒能力较强, 对 HIV-1 野生型以及突变型 K103N-Y181C 和 Y188L 也具有较弱的抑制作用. 三唑环 1 位为苯环时对野生型和突变型 K103N-Y181C 活性较好, 对突变型 Y188L 几乎无抑制效果, 将苯环替换成萘环或吡啶环, 则对突变型 Y188L 具有显著的抑制能力<sup>[173]</sup>. 其中, 苯环对位是磺酰胺基取代的化合物 VRX-480773(**101**)活性更好, 在  $1 \text{ nmol/L}$  浓度下即可有效抑制 HIV-1 型病毒的复制<sup>[174]</sup>. 可见, 这类硫三唑化合物作为抗 HIV-1 病毒药物具有较大的潜力.

此外, 三唑硫酮化合物 **102**<sup>[175]</sup>对柯萨奇病毒 B4 有中等抑制活性, 最低抑制浓度 MIC 值为  $16 \mu\text{g/mL}$ , 还对胸腺嘧啶核苷激酶正性水痘-带状疱疹病毒 (TK<sup>+</sup>VZV) 有强的抑制作用. 三唑硫醇化合物 **103**<sup>[176]</sup> 也具有一定的抗甲型肝炎病毒活性, 在浓度为  $20 \mu\text{g/mL}$  时抑制率为 30.1%.



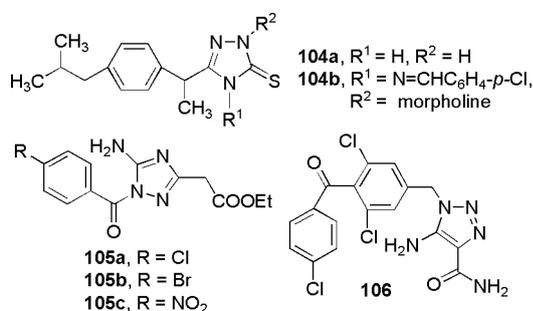
## 7 抗炎镇痛

抗炎镇痛药是一类具有解热镇痛、抗炎、抗风湿作用的药物, 长期服用此类药物的患者中大约有 10%~25% 的人可发生消化性溃疡, 还可能出现其他严重的并发症, 如消化道出血或穿孔. 因此开发低毒性的抗炎镇痛药意义重大. 近几年来, 大量工作致力

于对非甾体类化合物作为抗炎镇痛药的研究与开发, 其中对三唑类非甾体化合物的研究异常活跃, 得到了很多具有良好抗炎镇痛活性的三唑类化合物。

布洛芬(Ibuprofen)是一种兼具抗炎镇痛、抗风湿功效的药物, 具有疗效显著、不良反应较小等优点, 是常用的抗炎镇痛药。将布洛芬中的羧基用三唑环替代得到的一系列布洛芬三唑衍生物抗炎活性强于布洛芬, 有的强于双氯芬酸(Diclofenac)。如布洛芬三唑席夫碱衍生物 **104b** 抗炎能力强于布洛芬和双氯芬酸, 镇痛活性与双氯芬酸类似<sup>[177]</sup>。用联苯<sup>[178]</sup>、卤苯<sup>[179]</sup>及其他杂环<sup>[180]</sup>替换布洛芬中苯环得到的一系列含硫三唑化合物也具有有良好的抗炎镇痛活性。以上表明三唑的引入对消炎镇痛具有重要的增效作用, 体现出三唑在抗炎镇痛药物中大的发展潜力。

三唑环上氨基取代的化合物 **105a-c** 对角叉藻聚糖诱导的小鼠爪浮肿有良好的生物活性( $P < 0.05$ ), 抗炎能力强于吲哚美辛(Indomethacin), 且胃溃疡反应比吲哚美辛更小<sup>[181]</sup>。羧胺三唑(CAD)(**106**)是一种众所周知的抗癌药物, 近来文献<sup>[182]</sup>报道化合物 **106** 具有较强的抗炎镇痛效果, 对急、慢性炎症均有显著的抑制作用, 也可有效治疗外周炎性疼痛, 是一种极具开发价值的抗炎镇痛化合物。这些均表明三唑类化合物有望开发成为一类新型的抗炎镇痛药物。



## 8 抗惊厥

惊厥是一种中枢神经系统疾病。目前临床上治疗惊厥的药物主要有乙琥胺(Ethosuximide)、苯妥英钠(Phenytoin sodium)等, 但这些传统的药物很多具有疗效不明显、神经毒性大等缺点, 限制了其在临床上的使用。近几年开发的三唑类抗惊厥药物因具有抗惊厥作用强、神经毒性低等优点而受到关注。

苯并噁唑三唑化合物 **107** 的抗惊厥活性良好, 抗 MES 的半有效剂量  $ED_{50}$  值为 29.5 mg/kg, 半毒性剂

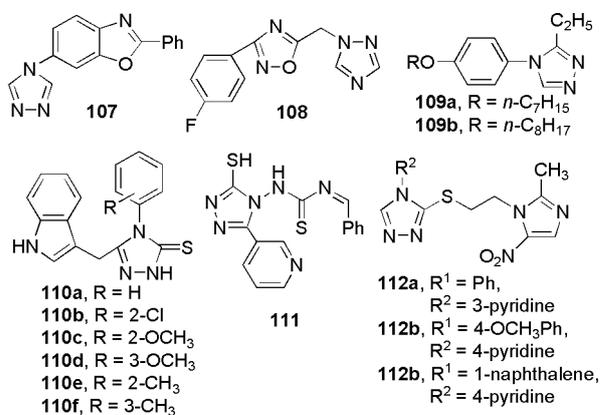
量( $TD_{50}$ )为 285 mg/kg, 保护指数(PI)达到 9.7, 高于参考药物卡马西平(Carbamazepine)( $PI = 6.4$ )<sup>[183]</sup>。

噁二唑类三唑化合物 **108** 及其类似物抗惊厥活性显著<sup>[184]</sup>, 这些化合物具有双作用机制, 既可作为 GABA 受体阻滞剂又可以作为 Na 离子通道阻滞剂。化合物 **108** 在小鼠体内抗 PTZ 的半有效剂量  $ED_{50}$  为 25.5 mg/kg, 抗 MES 的  $ED_{50}$  为 14.6 mg/kg。神经毒性的半有效剂量  $ED_{50}$  为 335 mg/kg, 表现出高活性低毒性, 有望开发成为抗惊厥药物。

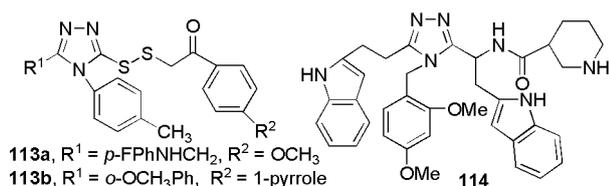
三唑环上苯环取代的化合物 **109a** 抗惊厥作用强, 半有效剂量  $ED_{50}$  为 8.3 mg/kg, 保护指数  $PI(PI = TD_{50}/ED_{50})$  为 5.5, 化合物 **109b** 的保护指数强于 **109a**, 达到 9.3, 比抗癫痫药物苯妥英钠更高<sup>[185]</sup>。

三唑硫酮化合物 **110** 也表现好的抗惊厥效果, 化合物 **110b**、**110e** 和 **110f** 抗 MES 的活性与苯妥英钠和卡马西平相当, 而化合物 **110a**、**110c** 和 **110d** 比苯妥英钠的神经毒性低<sup>[186]</sup>。三唑硫醇化合物 **111** 也有抗 MES 能力, 其总恢复时间和后肢延长复苏时间都短于苯妥英钠<sup>[187]</sup>。这类化合物作为抗惊厥药物值得进一步研究。

此外, 三唑类化合物在医药领域还有许多其他应用, 如抗寄生虫、抗高血压等。如将三唑环引入抗寄生虫药物甲硝唑中, 得到的化合物 **112**<sup>[188]</sup> 抗痢疾内变形虫和肠兰伯氏鞭毛虫的能力强, 其中化合物 **112a** 对肠兰伯氏鞭毛虫  $IC_{50}$  值为 0.76  $\mu\text{mol/L}$ , 小于甲硝唑。化合物 **112b** 和 **112c** 抗痢疾内变形虫的活性较好,  $IC_{50}$  值分别为 0.48 和 0.79  $\mu\text{mol/L}$ , 活性强于甲硝唑。由此表明, 三唑环的引入有利于增强抗寄生虫效果。含硫三唑化合物 **113**<sup>[189, 190]</sup> 对  $Ca^{2+}$  离子表现出良好的离子拮抗活性。其中化合物 **113a** 在体外对  $Ca^{2+}$  拮抗能力的半抑制浓度为 0.456  $\mu\text{mol/L}$ , 化合物



**113b** 在 HEK-293T/17 细胞内对  $\text{Ca}^{2+}$  的拮抗活性最强,  $\text{IC}_{50}$  值为  $0.378 \mu\text{mol/L}$ . 这类化合物有望在治疗  $\text{Ca}^{2+}$  离子调节的高血压等疾病方面发挥作用. 此外, 咪唑环等杂环取代的均三唑化合物 **114** 及其类似物是一类重要的 G-蛋白偶合受体(GPCR)配体<sup>[19]</sup>. 其体外对 GPCR 具有良好的调节作用, 可望开发成为用于治疗由 GPCR 调控的如肥胖症、高脂血症、食欲过盛等多种生理疾病.



## 9 结语

综上所述, 三唑类化合物作为医药的研发备受重视, 十分活跃, 发展迅速, 工作众多, 在抗真菌、抗菌、抗结核、抗癌、抗病毒、抗炎镇痛、抗惊厥等多个领域得到了广泛研究, 取得了众多重要的成果, 已有大量三唑类药物应用于临床或作为候选药物开发, 显示出三唑类化合物具有广阔的应用前景和巨大的发展潜力. 1,2,4-三唑类化合物在抗真菌方面优势明显, 可以预见在未来相当长的时间仍是研发的重点

领域. 1,2,3-三唑环构筑的分子在抗细菌、抗结核、抗癌领域异军突起, 逐渐成为这些领域药物开发的新方向, 具有不可估量的发展潜力. 此外, 三唑类超分子作为药物也初见曙光, 特别是利用现有的三唑类药物形成超分子药物以改善其现有的不足, 可能成为三唑类化合物研究与开发的新热点. 可以预料, 在未来很长一段时间, 三唑类药物的研究与开发必将成为医药领域最重要的课题之一.

此外, 如何寻找具有全新结构的高效、低毒的三唑类化合物作为药物仍是重要挑战, 也是迫切需要解决的重点和难点问题. 目前的研究主要还是集中于简单地将三唑环引入众多药物分子中或将三唑环与药效团进行简单拼接, 这样的方式势必会导致研发盲目性强, 效率低下. 另外, 对三唑类超分子作为药物的研究仍然处于起步阶段, 开发出具有良好药用价值的三唑类超分子药物仍任重道远. 因此, 未来更多的研究工作还应致力于研究三唑类化合物作为药物的作用机制问题, 从分子水平对三唑类药物进行深入的研究, 找到具有高活性、高疗效的三唑类先导药物.

总之, 随着越来越多的研究工作者从事三唑类药物的研究与开发, 必将开发出更多疗效好、毒副作用低、药代动力学性质优良的三唑类化学药物应用于临床, 为保障人类身体健康做出卓越贡献.

**致谢** 感谢西南大学人才引进基金(SWUB2006018)、西南大学高新技术培育基金(XSGX0602)、重庆市自然科学基金(CSTC2007BB5369 & CSCT2009BB5296)和国家人事部回国人员重点项目(2002-99)资助, 特此致谢.

## 参考文献

- 白雪, 周成合, 米佳丽. 三唑类化合物研究与应用. 化学研究与应用, 2007, 19(7): 721-729
- 米佳丽, 周成合, 白雪. 含三唑的抗微生物药物研究进展. 中国抗生素杂志, 2007, 32(10): 587-593
- 米佳丽, 吴俊, 周成合. 三唑类抗肿瘤药物的研究进展. 华西药理学杂志, 2008, 23(1): 84-86
- 周成合, 张飞飞, 甘淋玲, 张奕奕, 耿蓉霞. 超分子化学药物研究. 中国科学 B 辑: 化学, 2009, 39(3): 208-252
- Zhou CH, Gan LL, Zhang YY, Zhang FF, Wang GZ, Jin L, Geng RX. Review on supermolecules as chemical drugs. *Sci China Ser-B: Chem*, 2009, 52(4): 415-458
- Zhou CH, Zhang YY, Yan CY, Wan K, Gan LL, Shi Y. Recent researches in metal supramolecular complexes as anticancer agents. *Anti-Cancer Agents Med Chem*, 2010, 10(5): 371-395
- 黄静, 周成合. 硝基咪唑类药物研究进展. 中华中西医临床杂志, 2007, 7(7): 538-542
- 吴俊, 米佳丽, 周成合. 组胺  $\text{H}_3$  受体配体研究进展. 中国药理学杂志, 2007, 42(6): 404-409
- 孟江平, 卢一卉, 海力且木·依不那音, 周成合. 苯并咪唑酶抑制剂研究进展. 中国生化药物杂志, 2008, 29(6): 422-425
- 孟江平, 耿蓉霞, 周成合, 甘淋玲. 苯并咪唑类药物研究进展. 中国新药杂志, 2009, 18(16): 1505-1514
- Pasqualotto AC, Thiele KO, Goldani LZ. Novel triazole antifungal drugs: focus on isavuconazole, ravuconazole and albaconazole. *Curr Opin Invest Drugs*, 2010, 11(2): 165-174

- 12 Fera MT, La Camera E, De Sarro A. New triazoles and echinocandins: Mode of action, *in vitro* activity and mechanisms of resistance. *Expert Rev Anti-Infect Ther*, 2009, 7(8): 981–998
- 13 周成合, 白雪, 李潭清, 袁勇. 新型水溶性唑类糖氟康唑的合成及抗真菌活性研究. *有机化学*, 2005, 25(增刊): 574–575
- 14 周成合, 于克贵, 孟江平, 方波, 罗燕, 张飞飞, 李潭清, 李桔. 双苯并咪唑及其唑类化合物、制备方法及其医药用途. 中国专利, 101397276(A), 2009-04-01
- 15 周成合, 米佳丽, 吴俊, 罗燕, 白雪, 甘淋玲, 耿蓉霞. 具抗微生物活性的三唑唑类化合物及制备方法和医药用途. 中国专利, 101391985(A), 2009-03-25
- 16 Chai XY, Zhang J, Yu SC, Hu HG, Zou Y, Zhao QJ, Dan ZG, Zhang DZ, Wu QY. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 1-(1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-substituted benzylamino-2-propanols. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(6): 1811–1814
- 17 陈双红, 盛春泉, 徐晓辉, 姜远英, 张万年, 何成. CYP51 靶酶氨基酸残基 Y118、S378 与新型唑类药物作用机制研究. *中国药理学通报*, 2009, 25(9): 1188–1192
- 18 Sheng CQ, Zhang WN, Ji HT, Zhang M, Song YL, Xu H, Zhu J, Miao ZY, Jiang QF, Yao JZ, Zhou YJ, Zhu J, Lue JG. Structure-based optimization of azole antifungal agents by CoMFA, CoMSIA, and molecular docking. *J Med Chem*, 2006, 49(8): 2512–2525
- 19 曹安民. 酮康唑和艾迪康唑肝毒性研究. 硕士学位论文. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2006, 16–79
- 20 Wang WY, Sheng Q, Che XY, Ji HT, Miao ZY, Yao JZ, Zhang WN. Design, synthesis, and antifungal activity of novel conformationally restricted triazole derivatives. *Arch Pharm (Weinheim, Ger)*, 2009, 342(12): 732–739
- 21 Giraud F, Loge C, Pagniez F, Crepin D, Le Page P, Le Borgne M. Design, synthesis, and evaluation of 1-(*N*-benzylamino)-2-phenyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ols as antifungal agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(6): 1820–1824
- 22 Giraud F, Guillon R, Loge C, Pagniez F, Picot C, Le Borgne M, Le Page P. Synthesis and structure-activity relationships of 2-phenyl-1-[(pyridinyl-and piperidinylmethyl)amino]-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ols as antifungal agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(2): 301–304
- 23 甘淋玲, 蔡佳利, 周成合. 含哌嗪化合物作为受体配体的研究进展. *中国药学杂志*, 2009, 44(18): 1361–1368
- 24 甘淋玲, 卢一卉, 周成合. 哌嗪化合物作为酶抑制剂的研究进展. *中国生化药物杂志*, 2009, 30(2): 127–131
- 25 蔡佳利, 卢一卉, 甘淋玲, 张奕奕, 周成合. 含哌嗪类抗微生物药物研究进展. *中国抗生素杂志*, 2009, 34(8): 454–462
- 26 Gan LL, Zhou CH. Synthesis of azole-containing piperazine derivatives and evaluation of their antibacterial, antifungal and cytotoxic activities. *Bull Korean Chem Soc*, 2010, 31(12): 3684–3692
- 27 何秋琴, 刘超美, 李科, 曹永兵. 含哌嗪环的三唑醇类化合物的合成及体外抗真菌活性. *中国药物化学杂志*, 2007, 17(1): 8–12
- 28 Tron GC, Pirali T, Billington RA, Canonico PL, Sorba G, Genazzani AA. Click chemistry reactions in medicinal chemistry: applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes. *Med Res Rev*, 2008, 28(2): 278–308
- 29 魏金建, 王艳, 王宪周, 周成合, 吉庆刚. 1,2,3-三唑类化合物在医药领域的研究新进展. *中国药学杂志*, 2011, 46(7): 481–485
- 30 Yu SC, Chai XY, Hu HG, Yan YZ, Guan ZJ, Zou Y, Sun QY, Wu QY. Synthesis and antifungal evaluation of novel triazole derivatives as inhibitors of cytochrome P450 14 $\alpha$ -demethylase. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(10): 4435–4445
- 31 Aher NG, Pore VS, Mishra NN, Kumar A, Shukla PK, Sharma A, Bhat MK. Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(3): 759–763
- 32 Liu P, Zhu SL, Li P, Xie W J, Jin YS, Sun QY, Wu QY, Sun P, Zhang YJ, Yang XH, Jiang YY, Zhang DZ. Synthesis and SAR studies of biaryloxy-substituted triazoles as antifungal agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(11): 3261–3265
- 33 周成合, 方波. 卤苄叔胺类双溴抗微生物化合物的医药用途. 中国专利, 申请号: 201010104781.0, 2010-2-3
- 34 Fang B, Zhou CH, Rao XC. Synthesis and biological activities of novel amine-derived bis-azoles as potential antibacterial and antifungal agents. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(9): 4388–4398
- 35 周成合, 方波, 甘淋玲. 卤苄叔胺类双唑抗微生物化合物及其制备方法和医药用途. 中国专利, 101323594(A), 2008-12-17
- 36 周成合, 张文泰. 具生物活性的双芳基叔胺唑类化合物及制备方法和医药用途. 中国专利, 申请号: 20101010604761.X, 2010-12-24
- 37 周成合, 罗燕. 具有抗微生物活性的三唑酮、三唑醇类化合物及其盐、合成方法及用途. 中国专利, 101323600(B), 2010-08-25
- 38 周成合, 米佳丽. 具抗微生物活性的氟三唑醚类衍生物及盐、制备方法及其用途. 中国专利, 101391986(A), 2009-03-25
- 39 Meerpoel L, Heeres J, Backx LJJ, Van der Veken LJE, Hendrickx R, Corens D, De Groot A, Leurs S, Van der Eycken L, Weerts J, Luyts P, Van Gerven F, Woestenborghs FAA, Van Breda A, Oris M, Van Dorsselaer P, Willemsens GHM, Bellens D, Marichal PJMG, Vanden Bossche HF, Odds FC. Synthesis and *in vitro* and *in vivo* antifungal activity of the hydroxy metabolites of saperconazole. *ChemMedChem*, 2010, 5(5): 757–769
- 40 Kagoshima Y, Mori M, Suzuki E, Kobayashi N, Shibayama T, Kubota M, Kamai Y, Konosu T. Design, synthesis and antifungal activity of the novel water-soluble prodrug of antifungal triazole CS-758. *Chem Pharm Bull*, 2010, 58(6): 794–804

- 41 Kagoshima Y, Mori M, Suzuki E, Shibayama T, Lida T, Kamai Y, Konosu T. Synthesis, cleavage, and antifungal activity of a number of novel, water-soluble ester prodrugs of antifungal triazole CS-758. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(13): 3559–3563
- 42 Uchida T, Somada A, Kagoshima Y, Konosu T, Oida S. Carbon analogs of antifungal dioxane-triazole derivatives: synthesis and *in vitro* activities. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(24): 6538–6541
- 43 Uchida T, Kagoshima Y, Konosu T. Amide analogs of antifungal dioxane-triazole derivatives: Synthesis and *in vitro* activities. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(7): 2013–2017
- 44 Chaudhary PM, Chavan SR, Shirazi F, Razdan M, Nimkar P, Maybhate SP, Likhite AP, Gonnade R, Hazara BG, Deshpande MV, Deshpande SR. Exploration of click reaction for the synthesis of modified nucleosides as chitin synthase inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(6): 2433–2440
- 45 Vatmurge NS, Hazra BG, Pore VS, Shirazi F, Chavan PS, Deshpande MV. Synthesis and antimicrobial activity of  $\beta$ -lactam-bile acid conjugates linked via triazole. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(6): 2043–2047
- 46 Vatmurge NS, Hazra BG, Pore VS, Shirazi F, Deshpande MV, Kadreppa S, Chattopadhyay S, Gonnade RG. Synthesis and biological evaluation of bile acid dimers linked with 1,2,3-triazole and bis- $\beta$ -lactam. *Org Biomol Chem*, 2008, 6(20): 3823–3830
- 47 Qandil AM, Hassan MA, Al -Shar'i NA. Synthesis and anticandidal activity of azole-containing sulfonamides. *Arch Pharm (Weinheim, Ger)*, 2008, 341(2): 99–112
- 48 Luo Y, Lu YH, Gan LL, Zhou CH, Wu J, Geng RX, Zhang YY. Synthesis, antibacterial and antifungal activities of novel 1,2,4- triazolium derivatives. *Arch Pharm (Weinheim, Ger)*, 2009, 342(7): 386–393
- 49 Emami S, Foroumadi A, Falahati M, Lotfali E, Rajabalian S, Ebrahimi S-A, Farahyar S, Shafiee A. 2-Hydroxyphenacyl azoles and related azolium derivatives as antifungal agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(1): 141–146
- 50 周成合, 张飞飞. 基于咪唑的唑类查尔酮衍生物及其制备方法. 中国专利, 申请号: 200910104628.5, 2009-8-14
- 51 张飞飞, 周成合, 颜建平. 咪唑类化合物研究新进展. 有机化学, 2010, 30(6): 783–796
- 52 Zhang FF, Gan LL, Zhou CH. Synthesis, antibacterial and antifungal activities of some carbazole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(6): 1881–1884
- 53 金磊, 闫聪彦, 甘淋玲, 周成合. 查尔酮类化合物生物活性研究新进展, 中国生化药物杂志, 2010, 31(5): 358–361
- 54 周成合, 吴俊, 金磊, 米佳丽, 张飞飞, 江扬. 具抗微生物活性的三唑类化合物及制备方法和医药用途. 中国专利, 101445488(A), 2009-06-03
- 55 周成合, 闫聪彦. 2'-氨基查尔酮唑类化合物及其咪唑啉和环丙基唑类衍生物、制备方法与用途. 中国专利, 申请号: 20101010604739. 5, 2010-12-24
- 56 王光舟. 新型噁唑类化合物的合成与结构表征及其生物活性与超分子药物化学研究. 硕士学位论文. 重庆: 西南大学, 2010. 19–49
- 57 Wang GZ, Su M, Zhou CH. (E)-3-(9-anthryl)-1-(4-fluorophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl) prop-2-en-1-one. *Acta Crystallogr E*, 2009, E65(11): o2598–u2302
- 58 Wan K, Fang B, Wang GZ, Zhou CH. 2-Bromo-2-(5-bromo-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1-(2,4-difluorophenyl)ethanone. *Acta Crystallogr E*, 2010, E66(4): o986–u3593
- 59 Wang GZ, Shi Y, Wan K, Zhou CH. (E)-3-(9-anthryl)-1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)prop-2-en-1-one. *Acta Crystallogr E*, 2009, E65(11): o2631–u2590
- 60 耿蓉霞, 周成合. 稠合噁吩: 噁吩并噁吩的合成研究. 有机化学, 2008, 28(1): 163–168
- 61 Sangshetti JN, Nagawade RR, Shinde DB. Synthesis of novel 3-(1-(1-substituted piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-one as antifungal agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(13): 3564–3567
- 62 Sangshetti JN, Shinde DB. One pot synthesis and SAR of some novel 3-substituted 5,6-diphenyl-1,2,4-triazines as antifungal agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(2): 742–745
- 63 Guzaldemirci NU, Kucukbasmaci O. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-b]thiazole moiety. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(1): 63–68
- 64 Jiang HY, Zhou CH, Luo K, Chen H, Lan JB, Xie RG. Chiral imidazole metalloenzyme models: synthesis and enantioselective hydrolysis for  $\alpha$ -amino acid esters. *J Mol Catal A: Chem*, 2006, 260(1-2): 288–294
- 65 Wei X, Liu J, Zhang GL, Jiang ZL, Zhou CH, Luo K, Xie RG. An effective methodology to novel larger imidazolium cyclophanes. *Lett Org Chem*, 2005, 2(6): 507–511
- 66 李硕, 周成合, 陈稼轩, 向清祥. 双大环多胺 Zn(II)配合物及其与 DNA 作用的溴乙锭荧光探针. 应用化学, 2009, 26(12): 1461–1465
- 67 李硕, 向清祥, 陈稼轩, 周成合. 苯并咪唑大环四胺金属配合物的超分子识别与催化水解作用. 化学研究与应用, 2009, 21(10): 1375–1380

- 68 白雪. 新型三唑鎓的合成及其阴离子识别与生物活性研究. 硕士学位论文. 重庆: 西南大学, 2007. 27-57
- 69 于克贵, 周成合, 李东红. 大环类药物研究进展. 中国药学杂志, 2008, 43(7): 481-488
- 70 孟江平, 于克贵, 甘淋玲, 周成合, 李东红. 大环类超分子药物研究. 西北师范大学学报(自然科学版), 2008, 44(增刊): 242-245
- 71 Yu KG, Li DH, Zhou CH, Lu J, Diao JL. Study on the synthesis and antimicrobial activity of novel cationic porphyrins. *Chin Chem Lett*, 2009, 20(4): 411-414
- 72 Zhang L, Ling Y, Du M. Synthesis, crystal structures and *in vitro* anti-fungal activities of two silver(I) coordination polymers with fluconazole. *Inorg Chim Acta*, 2007, 360(10): 3182-3188
- 73 Elmali F T, Peksel A, Demirhan N. Synthesis in solvent-free conditions, characterization and biological activity of a new Schiff-base ligand and its Cu(II) complex. *J Coord Chem*, 2009, 62(15): 2548-2555
- 74 Singh K, Barwa MS, Tyagi P. Synthesis, characterization and biological studies of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with bidentate Schiff bases derived by heterocyclic ketone. *Eur J Med Chem*, 2006, 41(1): 147-153
- 75 Kamble UV, Patil SA, Badami PS. DNA cleavage and antimicrobial studies of 17-membered Schiff base macrocyclic triazoles: Synthesis and spectroscopic approach. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*, 2010, 68(3-4): 347-358
- 76 Bagihalli GB, Avaji PG, Patil SA, Badami P S. Synthesis, spectral characterization, *in vitro* antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with 1,2,4-triazole Schiff bases. *Eur J Med Chem*, 2008, 43(12): 2639-2649
- 77 Reddy V, Patil N, Reddy T, Angadi S D. Synthesis, characterization and biological activities of Cu(II), Co(II), Ni(II), Mn(II) and Fe(III) complexes with Schiff base derived from 3-(4-chlorophenoxymethyl)-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole. *E-J Chem*, 2008, 5(3): 529-538
- 78 Chohan ZH, Sumrra SH, Youssoufi MH, Hadda TB. Metal based biologically active compounds: Design, synthesis, and antibacterial/antifungal/cytotoxic properties of triazole-derived Schiff bases and their oxovanadium(IV) complexes. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(7): 2739-2747
- 79 Nath M, Sulaxna, Song XQ, Eng G, Kumar A. Synthesis and spectral studies of organotin(IV) 4-amino-3-alkyl-1,2,4-triazole-5-thionates: *in vitro* antimicrobial activity. *Spectrochim Acta, Part A*, 2008, 70A(4): 766-774
- 80 袁勇, 周成合, 刘媪, 宋春泽. 新型合成抗菌药物研究新进展. 中国新药杂志, 2007, 16(5): 343-350
- 81 方波, 周成合, 周向东. 黄连素类抗微生物化合物研究进展. 国际药学研究杂志, 2010, 37(2): 105-109, 113
- 82 王小玲, 王宪龙, 耿蓉霞, 周成合. 含磺胺结构的抗微生物药物研究. 中国新药杂志, 2010, 19(22): 30-39
- 83 Wang XL, Wan K, Zhou CH. Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1,2,3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(8): 4631-4639
- 84 王宪龙, 甘淋玲, 周成合. 二苯基哌嗪磺胺新化合物的设计合成及其抗微生物活性研究. 中国科学: 化学, 2011, 41(3): 451-460
- 85 周成合, 王艳, 宋春泽. 具有抗微生物活性的新型磺酰氯乙炔烯类化合物及其制备方法和医药用途. 中国专利, 申请号: 200910191659.9, 2009-11-30
- 86 Reck F, Zhou F, Girardot M, Kern G, Eyermann CJ, Hales NJ, Ramsay RR, Gravestock MB. Identification of 4-substituted 1,2,3-triazoles as novel oxazolidinone antibacterial agents with reduced activity against monoamine oxidase A. *J Med Chem*, 2005, 48(2): 499-506
- 87 Hauck SI, Cederberg C, Doucette A, Grosser L, Hales N J, Poon G, Gravestock MB. New carbon-linked azole oxazolidinones with improved potency and pharmacokinetics. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(2): 337-340
- 88 Phillips OA, Udo EE, Abdel -Hamid ME, Varghese R. Synthesis and antibacterial activity of novel 5-(4-methyl-1H-1,2,3-triazole)methyl oxazolidinones. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(8): 3217-3227
- 89 Phillips OA, Udo EE, Ali AAM, Samuel SM. Synthesis and antibacterial activity of new N-linked 5-triazolymethyl oxazolidinones. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(12): 4113-4123
- 90 Phillips OA, Udo EE, Ali AAM, Samuel SM. Structure-antibacterial activity of arylcarbonyl- and arylsulfonyl-piperazine 5-triazolymethyl oxazolidinones. *Eur J Med Chem*, 2007, 42(2): 214-225
- 91 Kim J-Y, Boyer FE, Choy AL, Huband MD, Pagano PJ, Vara Prasad JVN. Synthesis and structure-activity studies of novel homomorpholine oxazolidinone antibacterial agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(2): 550-553
- 92 Komine T, Kojima A, Asahina Y, Saito T, Takano H, Shibue T, Fukuda Y. Synthesis and structure-activity relationship studies of highly potent novel oxazolidinone antibacterials. *J Med Chem*, 2008, 51(20): 6558-6562
- 93 Beena, Kumar N, Rohilla RK, Roy N, Rawat DS. Synthesis and antibacterial activity evaluation of metronidazole-triazole conjugates. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(5): 1396-1398
- 94 Lolk L, Pohlsgaard J, Jepsen AS, Hansen LH, Nielsen H, Steffansen SI, Sparving L, Nielsen AB, Vester B, Nielsen P. A click chemistry approach to pleuromutilin conjugates with nucleosides or acyclic nucleoside derivatives and their binding to the bacterial ribosome. *J Med Chem*, 2008, 51(16): 4957-4967

- 95 Roy B, Chakraborty A, Ghosh SK, Basak A. Design, synthesis and bioactivity of catechin/epicatechin and 2-azetidinone derived chimeric molecules. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(24): 7007–7010
- 96 Pokrovskaya V, Belakhov V, Hainrichson M, Yaron S, Baasov T. Design, synthesis, and evaluation of novel fluoroquinolone-aminoglycoside hybrid antibiotics. *J Med Chem*, 2009, 52(8): 2243–2254
- 97 Bera S, Zhanel GG, Schweizer F. Evaluation of amphiphilic aminoglycoside-peptide triazole conjugates as antibacterial agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(10): 3031–3035
- 98 周成合, 魏金建. 抗微生物活性的新型糖双芳基三唑类化合物、合成方法及医药用途. 中国专利, 申请号: 200910191773.1, 2009-12-7
- 99 Wei J J, Jin L, Wan K, Zhou CH. Synthesis of novel D-glucose-derived benzyl and alkyl 1,2,3-triazoles as potential antifungal and antibacterial agents. *Bull Korean Chem Soc*, 2011, 32(1): 229–238
- 100 Damodiran M, Muralidharan D, Perumal PT. Regioselective synthesis and biological evaluation of bis(indolyl)methane derivatized 1,4-disubstituted 1,2,3-bistriazoles as anti-infective agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(13): 3611–3614
- 101 周成合, 时园, 万昆. 具抗微生物活性的香豆素唑类化合物、制备方法和医药用途. 中国专利, 申请号: 200910191097.8, 2009-10-10
- 102 Shi Y, Zhou CH. Synthesis and evaluation for a class of new coumarin triazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(3): 956–960
- 103 Bhandari K, Srinivas N, Shiva Keshava GB, Shukla PK. Tetrahydronaphthyl azole oxime ethers: the conformationally rigid analogues of oxiconazole as antibacterials. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(1): 437–447
- 104 Khalil AM, Berghot MA, Gouda MA. Synthesis and study of some new 1,3-isoindole-dione derivatives as potential antibacterial agents. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(4): 1552–1559
- 105 Kim OK, Garrity-Ryan LK, Bartlett VJ, Grier MC, Verma AK, Medjanis G, Donatelli JE, Macone AB, Tanaka SK, Levy SB, Aleksun MN. N-Hydroxybenzimidazole inhibitors of the transcription factor LcrF in Yersinia: Novel antivirulence agents. *J Med Chem*, 2009, 52(18): 5626–5634
- 106 Rezaei Z, Khabnadideh S, Pakshir K, Hossaini Z, Amiri F, Assadpour E. Design, synthesis, and antifungal activity of triazole and benzotriazole derivatives. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(7): 3064–3067
- 107 Wan K, Zhou CH. Synthesis of novel halobenzyloxy and alkoxy 1,2,4-triazoles and evaluation for their antifungal and antibacterial activities. *Bull Korean Chem Soc*, 2010, 31(7): 2003–2010
- 108 Atia AJK. Synthesis and antibacterial activities of new metronidazole and imidazole derivatives. *Molecules*, 2009, 14(7): 2431–2446
- 109 Mallikarjuna BP, Sastry BS, Kumar GVS, Rajendraprasad Y, Chandrashekar SM, Sathisha K. Synthesis of new 4-isopropylthiazole hydrazide analogs and some derived clubbed triazole, oxadiazole ring systems: A novel class of potential antibacterial, antifungal and antitubercular agents. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(11): 4739–4746
- 110 Eswaran S, Adhikari AV, Shetty NS. Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(11): 4637–4647
- 111 Thomas KD, Adhikari AV, Shetty NS. Design, synthesis and antimicrobial activities of some new quinoline derivatives carrying 1,2,3-triazole moiety. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(9): 3803–3810
- 112 Kategaonkar AH, Shinde PV, Kategaonkar AH, Pasale SK, Shingate BB, Shingare MS. Synthesis and biological evaluation of new 2-chloro-3-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl) methyl) quinoline derivatives via click chemistry approach. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(7): 3142–3146
- 113 Ezabadi IR, Camoutsis C, Zoumpoulakis P, Geronikaki A, Sokovic M, Glamocilija J, Ciric A. Sulfonamide-1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(3): 1150–1161
- 114 胡国强, 姚素梅, 李省, 杜钢军, 黄文龙, 张惠斌. 含噁二唑脲醚取代的均三唑水杨醛席夫碱的合成及抗菌活性. 有机化学, 2007, 27(5): 636–639
- 115 李省, 胡国强, 谢松强, 黄文龙, 张惠斌. 二唑脲醚取代的均三唑水杨醛席夫碱衍生物的合成及抗菌活性. 应用化学, 2007, 24(3): 310–313
- 116 Parmar K, Suthar B, Prajapati S, Suthar A. Synthesis and biological activity of novel 1,3,5-trisubstituted 1,2,4-triazole derivatives. *J Heterocycl Chem*, 2010, 47(1): 156–161
- 117 Zampieri D, Mamolo MG, Laurini E, Scialino G, Banifi E, Vio L. 2-Aryl-3-(1H-azol-1-yl)-1H-indole derivatives: a new class of antimycobacterial compounds-conventional heating in comparison with MW-assisted synthesis. *Arch Pharm (Weinheim, Ger)*, 2009, 342(12): 716–722

- 118 Patel NB, Khan IH, Rajani SD. Pharmacological evaluation and characterizations of newly synthesized 1,2,4-triazoles. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(9): 4293–4299
- 119 Jadhav GR, Shaikh MU, Kale RP, Shiradkar MR, Gill CH. SAR study of clubbed[1,2,4]-triazolyl with fluorobenzimidazoles as antimicrobial and antituberculosis agents. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(7): 2930–2935
- 120 Suresh Kumar GV, Rajendraprasad Y, Mallikarjuna BP, Chandrashekar SM, Kistayya C. Synthesis of some novel 2-substituted-5-[isopropylthiazole] clubbed 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazoles as potential antimicrobial and antitubercular agents. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(5): 2063–2074
- 121 Wujec M, Swatko -Ossor M, Mazur L, Rzaczyńska Z, Siwek A. Synthesis, structure and investigations of tuberculosis inhibition activities of new 4-methyl-1-substituted-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thione. *J Heterocycl Chem*, 2008, 45(6): 1893–1896
- 122 Westwood IM, Bhakta S, Russell AJ, Fullam E, Anderton MC, Kawamura A, Mulvaney AW, Vickers RJ, Bhowruth V, Besra GS, Lalvani A, Davies S G, Sim E. Identification of arylamine *N*-acetyltransferase inhibitors as an approach towards novel anti-tuberculars. *Protein Cell*, 2010, 1(1): 82–95
- 123 Castagnolo D, Radi M, Dessi F, Manetti F, Saddi M, Meleddu R, De Logu A, Botta M. Synthesis and biological evaluation of new enantiomerically pure azole derivatives as inhibitors of mycobacterium tuberculosis. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(8): 2203–2205
- 124 Gill C, Jadhav G, Shaikh M, Kale R, Ghawalkar A, Nagargoje D, Shiradkar M. Clubbed [1,2,3] triazoles by fluorine benzimidazole: a novel approach to H<sub>3</sub>Rv inhibitors as a potential treatment for tuberculosis. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(23): 6244–6247
- 125 Shu QN, Nair V. Inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) as a target in drug discovery. *Med Res Rev*, 2008, 28(2): 219–232
- 126 Chen LQ, Gao GY, Felczak K, Bonnac L, Patterson SE, Wilson D, Bennett EM, Jayaram HN, Hedstrom L, Pankiewicz KW. Probing binding requirements of type I and type II isoforms of inosine monophosphate dehydrogenase with adenine-modified nicotinamide adenine dinucleotide analogues. *J Med Chem*, 2007, 50(23): 5743–5751
- 127 Chen LQ, Wilson DJ, Xu YL, Aldrich CC, Felczak K, Sham YY, Pankiewicz KW. Triazole-linked inhibitors of inosine monophosphate dehydrogenase from human and mycobacterium tuberculosis. *J Med Chem*, 2010, 53(12): 4768–4778
- 128 Gupte A, Boshoff HI, Wilson DJ, Neres J, Labello NP, Somu RV, Xing CG, Barry CE, Aldrich CC. Inhibition of siderophore biosynthesis by 2-triazole substituted analogues of 5'-*o*-[*N*-(salicyl)sulfamoyl] adenosine: antibacterial nucleosides effective against mycobacterium tuberculosis. *J Med Chem*, 2008, 51(23): 7495–7507
- 129 Tan LP, Wu H, Yang PY, Kalesh KA, Zhang XH, Hu MY, Srinivasan R, Yao SQ. High-throughput discovery of mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase B (MptpB) inhibitors using click chemistry. *Org Lett*, 2009, 11(22): 5102–5105
- 130 庄雅云, 周成合, 王渝芳, 李东红. 氮芥类抗肿瘤药物研究进展. 中国药学杂志, 2008, 44(17): 1281–1287
- 131 Tang YD, Geng RX, Zhou CH. *N*<sub>2</sub>,*N*<sub>2</sub>,*N*<sub>5</sub>,*N*<sub>5</sub>-tetrakis(2-chloroethyl)-3,4-dimethylthiophene-2,5-dicarboxamide. *Acta Crystallogr E*, 2010, E66(1): o100–u1907
- 132 蔡佳利, 李硕, 周成合, 甘淋玲, 吴俊. 咪唑类抗癌药物研究进展. 中国新药杂志, 2009, 18(7): 598–608
- 133 于克贵, 周成合, 李东红. 卟啉类抗癌药物研究新进展. 化学研究与应用, 2007, 19(12): 1296–1303
- 134 Li DH, Diao JL, Yu KG, Zhou CH. Synthesis and anticancer activities of porphyrin induced anticancer drugs. *Chin Chem Lett*, 2007, 18(11): 1331–1334
- 135 于克贵, 刘建仓, 周成合, 刁俊林, 胥婷, 李东红. 卟啉硝基咪唑类衍生物的合成及放射增敏作用. 中国药物化学杂志, 2008, 18(6): 414–419
- 136 宋春泽, 周成合, 袁勇. 磺胺类碳酸酐酶抑制剂研究进展. 中国新药杂志, 2007, 16(18): 1438–1444
- 137 蔡佳利, 陈朝晖, 耿蓉霞, 周成合. 抗癌药西曲瑞克应用研究进展. 中国实用医药, 2008, 3(3): 1–3
- 138 Taldone T, Sun W, Chiosis G. Discovery and development of heat shock protein 90 inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(6): 2225–2235
- 139 Day JEH, Sharp SY, Rowlands MG, Aherne W, Workman P, Moody CJ. Targeting the Hsp90 chaperone: synthesis of novel resorcylic acid macrolactone inhibitors of Hsp90. *Chem-Eur J*, 2010, 16(9): 2758–2763
- 140 Lei XG, Danishefsky SJ. Efficient synthesis of a novel resorcyclide as anticancer agent based on Hsp90 inhibition. *Adv Synth Catal*, 2008, 350(11+12): 1677–1681
- 141 Yu WJ, Rao Q, Wang M, Tian Z, Lin D, Liu XR, Wang JX. The Hsp90 inhibitor 17-allylamide-17-demethoxygeldanamycin induces apoptosis and differentiation of Kasumi-1 harboring the Asn822Lys KIT mutation and down-regulates KIT protein level. *Leukemia Res*, 2006, 30(5): 575–582
- 142 Peterson LB, Blagg Brian SJ. Click chemistry to probe Hsp90: Synthesis and evaluation of a series of triazole-containing novobiocin analogs. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(13): 3957–3960
- 143 Xia Y, Liu Y, Wan JQ, Wang MH, Rocchi P, Qu FQ, Iovanna JL, Peng L. Novel triazole ribonucleoside down-regulates heat shock protein

- 27 and induces potent anticancer activity on drug-resistant pancreatic cancer. *J Med Chem*, 2009, 52(19): 6083–6096
- 144 He R, Chen YF, Chen YH, Ougolkov AV, Zhang JS, Savoy DN, Billadeau DD, Kozikowski AP. Synthesis and biological evaluation of triazol-4-ylphenyl-bearing histone deacetylase inhibitors as anticancer agents. *J Med Chem*, 2010, 53(3): 1347–1356
- 145 Chen PC, Patil V, Guerrant W, Green P, Oyelere AK. Synthesis and structure-activity relationship of histone deacetylase (HDAC) inhibitors with triazole-linked cap group. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(9): 4839–4853
- 146 Lee Y-S, Park SM, Kim HM, Park S-K, Lee K, Lee CW, Kim BH. C<sub>5</sub>-Modified nucleosides exhibiting anticancer activity. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(16): 4688–4691
- 147 Yu JL, Wu QP, Zhang QS, Liu YH, Li YZ, Zhou ZM. Synthesis and antitumor activity of novel 2',3'-dideoxy- 2',3'-diethanethionucleosides bearing 1,2,3-triazole residues. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(1): 240–243
- 148 Kamal A, Shankaraiah N, Devaiah V, Reddy KL, Juvekar A, Sen S, Kurian N, Zingde S. Synthesis of 1,2,3-triazole-linked pyrrolobenzodiazepine conjugates employing 'click' chemistry: DNA-binding affinity and anticancer activity. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(4): 1468–1473
- 149 Yoon J, Ryu J-S. A rapid synthesis of lavendustin-mimetic small molecules by click fragment assembly. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(13): 3930–3935
- 150 Odlo K, Hentzen J, Fournier J, Ducki S, Gani OABSM, Sylte I, Skrede M, Florenes VA, Hansen TV. 1, 5-Disubstituted 1,2,3-triazoles as cis-restricted analogues of combretastatin A-4: Synthesis, molecular modeling and evaluation as cytotoxic agents and inhibitors of tubulin. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(9): 4829–4838
- 151 Arora S, Wang XI, Keenan SM, Andaya C, Zhang Q, Peng YY, Welsh WJ. Novel microtubule polymerization inhibitor with potent antiproliferative and antitumor activity. *Cancer Res*, 2009, 69(5): 1910–1915
- 152 Bhat BA, Reddy PB, Agrawal SK, Saxena AK, Kumar HMS, Qazi GN. Studies on novel 4β-[(4-substituted)-1,2,3-triazol-1-yl] podophyllotoxins as potential anticancer agents. *Eur J Med Chem*, 2008, 43(10): 2067–2072
- 153 李晓莲, 赵雯雯. 一类抗肿瘤含三氮唑杂环结构的化合物及其应用. 中国专利, 101628912A, 2010-01-20
- 154 Nahrwold M, Bogner T, Eissler S, Verma S, Sewald N. "Clicktophycin-52": A bioactive cryptophycin-52 triazole analogue. *Org Lett*, 2010, 12(5): 1064–1067
- 155 Oh S, Shin W-S, Ham J, Lee S. Acid-catalyzed synthesis of 10-substituted triazolyl artemisinins and their growth inhibitory activity against various cancer cells. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(14): 4112–4115
- 156 Winum J-Y, Rami M, Scozzafava A, Montero J-L, Supuran C. Carbonic anhydrase IX: A new druggable target for the design of antitumor agents. *Med Res Rev*, 2008, 28(3): 445–463
- 157 胡国强, 王海燕, 毋小魁, 王新, 张智强, 谢松强, 黄文龙. 含多(硫/氧)醚侧链吡啶均三唑席夫碱的合成与抗癌活性. 中国药学杂志, 2009, 44(19): 1511–1514
- 158 胡国强, 董秀丽, 谢松强, 黄文龙. 含羧酸侧链萘醛缩氨基均三唑席夫碱衍生物的合成及抗肿瘤活性. 药学学报, 2008, 43(1): 50–53
- 159 杨锐生, 胡国强, 谢松强, 黄文龙. 3-甲硫基-4-氨基-5-(吡啶-3-基)-1,2,4-三唑席夫碱的合成及抗肿瘤活性. 应用化学, 2008, 25(7): 784–786
- 160 胡国强, 侯莉莉, 谢松强, 杜钢军, 黄文龙, 张惠斌. 非对称双(均三唑席夫碱)衍生物的合成及抗肿瘤活性. 有机化学, 2008, 28(4): 700–704
- 161 Al-Masoudi NA, Abdullah BH, Essa AH, Loddio R, LaColla P. Platinum and palladium-triazole complexes as highly potential antitumor agents. *Arch Pharm (Weinheim, Ger)*, 2010, 343(4): 222–227
- 162 Li SL, Lan YQ, Ma JF, Yang J, Wang XH, Su ZM. Syntheses and structures of organic-inorganic hybrid compounds based on metal-fluconazole coordination polymers and the-Mo<sub>8</sub>O<sub>26</sub> anion. *Inorg Chem*, 2007, 46(20): 8283–8290
- 163 McDowell M, Gonzales SR, Kumarapperuma SC, Jeselnik M, McDowell M, Arterburn JB, Hanley KA. A novel nucleoside analog, 1-β-D-ribofuranosyl-3-ethynyl-[1,2,4] triazole (ETAR), exhibits efficacy against a broad range of flaviviruses *in vitro*. *Antiviral Res*, 2010, 87(1): 78–80
- 164 Chung D-H, Kumarapperuma SC, Sun Y J, Li QJ, Chu Y-K, Arterburn JB, Parker WB, Smith J, Spik K, Ramanathan H N, Schmaljohn CS, Jonsson C B. Synthesis of 1-β-D-ribofuranosyl-3-ethynyl-[1,2,4] triazole and its *in vitro* and *in vivo* efficacy against Hantavirus. *Antiviral Res*, 2008, 79(1): 19–27
- 165 Zhu RZ, Wang MH, Xia Y, Qu FQ, Neyts J, Peng L. Arylethynyltriazole acyclonucleosides inhibit hepatitis C virus replication. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(11): 3321–3327
- 166 Liu Y, Xia Y, Li W, Cong M, Maggiani A, Leyssen P, Qu FQ, Neyts J, Peng L. S-Aryltriazole acyclonucleosides: synthesis and biological evaluation against hepatitis C virus. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(12): 3610–3613

- 167 Gopi H, Cocklin S, Pirrone V, McFadden K, Tuzer F, Zentner I, Ajith S, Baxter S, Jawanda N, Krebs FC, Chaiken IM. Introducing metallocene into a triazole peptide conjugate reduces its off-rate and enhances its affinity and antiviral potency for HIV-1 gp120. *J Mol Recognit*, 2009, 22(2): 169–174
- 168 Cocklin S, Gopi H, Querido B, Nimmagadda M, Kuriakose S, Cicala C, Ajith S, Baxter S, Arthos J, Martin-Garcia J, Chaiken IM. Broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus (HIV) potential of a peptide HIV type 1 entry inhibitor. *J Virol*, 2007, 81(7): 3645–3648
- 169 Brik A, Alexandratos J, Lin YC, Elder JH, Olson AJ, Wlodawer A, Goodsell DS, Wong C-H. 1,2,3-Triazole as a peptide surrogate in the rapid synthesis of HIV-1 protease inhibitors. *ChemBioChem*, 2005, 6(7): 1167–1169
- 170 Giffin MJ, Heaslet H, Brik A, Lin YC, Cauvi G, Wong C-H, McRee DE, Elder JH, Stout CD, Torbett BE. A copper(I)-catalyzed 1,2,3-triazole azide-alkyne click compound is a potent inhibitor of a multidrug-resistant HIV-1 protease variant. *J Med Chem*, 2008, 51(20): 6263–6270
- 171 Li J, Zheng MY, Tang W, He PL, Zhu WL, Li TX, Zuo JP, Liu H, Jiang HL. Syntheses of triazole-modified zanamivir analogs via click chemistry and anti-AIV activities. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(19): 5009–5013
- 172 Weiwer M, Chen CC, Kemp MM, Linhardt RJ. Synthesis and biological evaluation of non-hydrolyzable 1,2,3-triazole-linked sialic acid derivatives as neuraminidase inhibitors. *Eur J Org Chem*, 2009, 2009(16): 2611–2620
- 173 Zhang ZJ, Xu W, Koh Y-H, Shim JH, Girardet J-L, Yeh L-T, Hamatake RK, Hong Z. A novel nonnucleoside analogue that inhibits human immunodeficiency virus type 1 isolates resistant to current nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(2): 429–437
- 174 De La Rosa M, Kim HW, Gunic E, Jenket C, Boyle U, Koh Y-H, Korboukh I, Allan M, Zhang WJ, Chen HM, Xu W, Nilar S, Yao NH, Hamatake R, Lang SA, Hong Z, Zhang ZJ, Girardet J-L. Tri-substituted triazoles as potent non-nucleoside inhibitors of the HIV-1 reverse transcriptase. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(17): 4444–4449
- 175 Kucuekguezel I, Tatar E, Kucuekguezel SG, Rollas S, De Clercq E. Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. *Eur J Med Chem*, 2008, 43(2): 381–392
- 176 El -Sabbagh OI, Rady HM. Synthesis of new acridines and hydrazones derived from cyclic  $\beta$ -diketone for cytotoxic and antiviral evaluation. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(9): 3680–3686
- 177 Sujith KV, Rao JN, Shetty P, Kalluraya B. Regioselective reaction: Synthesis and pharmacological study of Mannich bases containing ibuprofen moiety. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(9): 3697–3702
- 178 Kumar H, Javed S A, Khan S A, Amir M. 1,3,4-Oxadiazole/thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives of biphenyl-4-yloxy acetic acid: synthesis and preliminary evaluation of biological properties. *Eur J Med Chem*, 2008, 43(12): 2688–2698
- 179 Tozkoparan B, Kupeli E, Yesilada E, Ertan M. Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory-analgesic activity. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(4): 1808–1814
- 180 Salgin-Goeksen U, Goekhan-Kelekci N, Goektas O, Koeysal Y, Kilic E, Isik S, Aktay G, Oezalp M. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(17): 5738–5751
- 181 Abdel-Megeed AM, Abdel -Rahman HM, Alkaramany G-ES, El -Gendy MA. Design, synthesis and molecular modeling study of acylated 1,2,4-triazole-3-acetates with potential anti-inflammatory activity. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(1): 117–123
- 182 郭磊, 李娟, 叶华, 郑茹, 郝晓健, 陈文颖, 鞠瑞, 姚伊人, 杨惠芬, 于晓丽, 叶菜英, 张德昌. 抗肿瘤药物羧胺三唑的抗炎镇痛作用. *中国医学科学院学报*, 2009, 31(3): 315–321
- 183 Wei CX, Guan LP, Jia JH, Chai KY, Quan ZS. Synthesis of 2-substituted-6-(4H-1,2,4-triazol-4-yl) benzo[d] oxazoles as potential anticonvulsant agents. *Arch Pharmacol Res*, 2009, 32(1): 23–31
- 184 Lankau H-J, Unverferth K, Grunwald C, Hartenhauer H, Heinecke K, Bernoester K, Dost R, Egerland U, Rundfeldt C. New GABA-modulating 1,2,4-oxadiazole derivatives and their anticonvulsant activity. *Eur J Med Chem*, 2007, 42(6): 873–879
- 185 Chen JS, Sun XY, Chai KY, Lee J-S, Song MS, Quan ZS. Synthesis and anticonvulsant evaluation of 4-(4-alkoxyphenyl)-3-ethyl-4H-1,2,4-triazoles as open-chain analogues of 7-alkoxyl-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinolines. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(21): 6775–6781
- 186 Siddiqui N, Alam MS, Ahsan W. Synthesis, anticonvulsant and toxicity evaluation of 2-(1H-indol-3-yl) acetyl-N-(substituted phenyl) hydrazine carbothioamides and their related heterocyclic derivatives. *Acta Pharm (Zagreb, Croatia)*, 2008, 58(4): 445–454
- 187 Kshirsagar A, Toraskar MP, Kulkarni VM, Dhanashire S, Kadam V. Microwave-assisted synthesis of potential anti-infective and

- anticonvulsant thiosemicarbazones. *Int J Chem Tech Res*, 2009, 1(3): 696–701
- 188 Saadeh HA, Mosleh IM, Al-Bakri AG, Mubarak MS. Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole-3-thiol metronidazole derivatives. *Monatsh Chem*, 2010, 141(4): 471–478
- 189 Zelle R, Galullo VP. 5-Thioxo-4,5-dihydro-[1,2,4] triazole ion channel modulators, their preparation, and their therapeutic use. WO patent, 2005097112(A2), 2005-10-20
- 190 Zelle R, Gallullo VP, Baker CT, Will P, Frazee WJ. Triazole derivative ion channel modulators, and their therapeutic use. WO patent, 2005087750(A1), 2005-9-22
- 191 Demange L, Boeglin D, Moulin A, Mousseaux D, Ryan J, Berge G, Gagne D, Heitz A, Perrissoud D, Locatelli V, Torsello A, Galleyrand J-C, Fehrentz J-A, Martinez J. Synthesis and pharmacological *in vitro* and *in vivo* evaluations of novel triazole derivatives as ligands of the Ghrelin receptor 1. *J Med Chem*, 2007, 50(8): 1939–1957

## Recent advances in the researches of triazole compounds as medicinal drugs

WANG Yan & ZHOU ChengHe

School of Chemistry and Chemical Engineering, Southwest University, Chongqing 400715, China

**Abstract:** Triazole compounds as medicinal drugs are extensively used in clinic, and are currently one of the most important fields in the researches and developments of drugs. More and more triazole compounds, with strong pharmacological activity, low toxicity, less adverse effects, fewer multi-drug resistances, high bioavailability, good pharmacokinetics property and drug-targeting, diversity of drug administration, broad spectrum, better curative effect etc. are frequently employed as candidates or clinical drugs for the therapy of various types of diseases, which have showed their large development value and wide potential as medicinal agents. Combining with authors' researches and referring other works from literatures in recent 5 years, this work systematically reviewed the new researches and developments of the whole range of triazole compounds as medicinal drugs for the first time, including antifungal, antibacterial, anti-tuberculosis, anticancer, antiviral, anti-inflammatory, anti-convulsion and so on. The perspectives of the foreseeable future in the research and development of triazole compounds as medicinal drugs are also presented.

**Keywords:** triazole, antifungal, antibacterial, anti-tuberculosis, anticancer, antiviral, anti-inflammatory, anti-convulsion