

· 论著 ·

新型含哌嗪侧链三唑类化合物的设计、合成和抗真菌活性研究

徐波^{1,2}, 时园³, 张万年¹, 盛春泉¹ (1. 第二军医大学药学院药物化学教研室, 上海 200433; 2. 上海市食品药品监督管理局崇明分局, 上海 202150; 3. 上海市崇明县第三人民医院, 上海 202150)

[摘要] 目的 基于唑类药物与靶酶相互作用模式, 设计新型三唑类化合物, 并测试其对常见致病真菌的抑制活性。方法 采用酰化反应合成目标化合物, 通过¹H NMR 和 MS 确证其化学结构, 经微量液基稀释法测试体外抗真菌活性。结果 合成了 12 个含 C1 甲基和哌嗪侧链的新型唑类化合物, 它们均显示了中度至良好的抗真菌活性。结论 部分目标化合物对白色念珠菌的活性优于对照药氟康唑, 值得进一步深入构效关系研究。

[关键词] 三唑, 哌嗪侧链, 化学合成, 抗真菌活性

[中图分类号] R914.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2013)03-0176-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.03.004

Design, synthesis and antifungal activity of novel triazole derivatives with piperazine side chain

XU Bo^{1,2}, SHI Yuan³, ZHANG Wan-nian¹, SHENG Chun-quan¹ (1. Department of Medicinal Chemistry, Second Military Medicinal University, Shanghai 200433, China; 2. Chongming Substation, Shanghai Food and Drug Administration, Shanghai 202150, China; 3. Third People's Hospital of Chongming, Shanghai 202150, China)

[Abstract] **Objective** To design novel diazole derivatives on the basis of the binding mode of azole antifungal agents with the target enzyme and test their in vitro antifungal activities. **Methods** Acylation reaction of the oxidants was used to synthesize the target compounds, whose chemical structures were confirmed by ¹H NMR and MS. Serial dilution method was used to determine the in vitro antifungal activities. **Results** Twelve novel azole compounds containing C1 methyl group and piperazine side chains were synthesized, which showed moderate to good antifungal activity. **Conclusion** Several target compounds showed better antifungal activity against *Candida albicans* than the positive drug fluconazole, which were worth to further investigating the structure-activity relationship.

[Key words] triazole, piperazine side chain, chemical synthesis, antifungal activities

近年来,深部真菌感染的发生率和死亡率大幅度上升。主要原因是广谱抗菌素、抗肿瘤药、免疫抑制剂的大量应用,放射治疗和器官移植的广泛进行,导管和插管的普遍开展,以及免疫缺陷患者尤其是艾滋病患者的急速增加。目前临床上治疗深部真菌感染的药物主要有三唑类羊毛甾醇 14 α -去甲基化酶抑制剂(例如氟康唑,伊曲康唑,伏立康唑)和环六脂肽类-1,3-葡聚糖合成酶抑制剂(例如卡泊芬净,米卡芬净等)。其中三唑类抗真菌药物是临床上一线用药,但是其广泛使用导致产生了严重的耐药性。因此,临床上迫切需要研发出新一代更有效的唑类抗真菌药物^[1]。

目前,三唑醇类抗真菌药物的结构优化主要集

中于对 C3 侧链进行改造,发现了多类抗真菌活性优于氟康唑的先导化合物^[1]。但是对 C1 位置的结构修饰还未见文献报道。本课题组前期针对羊毛甾醇 14 α -去甲基化酶开展了系列同源建模工作,并采用分子对接和分子动力学手段研究了唑类药物与 CYP51 的相互作用模式^[2-5]。基于分子模拟的研究结果,本文设计并合成了一类新型三唑醇类化合物(见图 1),并测试其对常见致病真菌的抑制活性。

1 仪器与试剂

所有试剂皆为市售分析纯或化学纯。核磁共振仪为 Bruker AC-300p 型, TMS 为内标, CDCl₃ 为溶剂。质谱仪为 MAT-212 型, 熔点用毛细管法测定, 温度未经校正。

2 实验方法

2.1 化合物 4 的合成 中间体 1-3 的合成方法与

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(30930107)。

[作者简介] 徐波(1978-),男,硕士研究生。Tel:(021)69615766, E-mail:xubo9166@sina.com。

[通讯作者] 盛春泉。Tel:(021)81871239, E-mail:shengcq@hotmail.com。

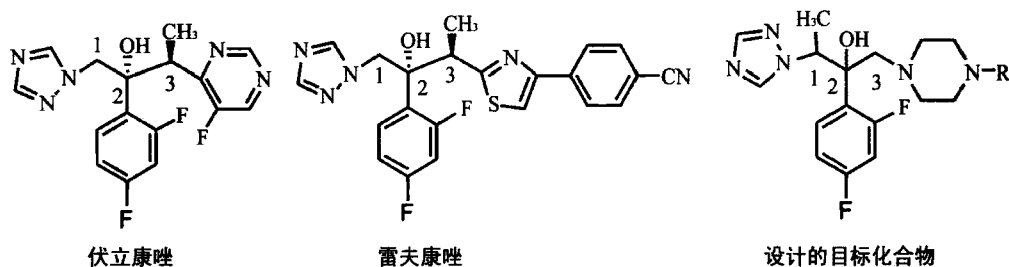


图1 伏立康唑、雷夫康唑和所设计目标化合物的化学结构

文献^[5]相同。将1-(2,4-二氟苯基)丙酮(中间体3, 44.9 g, 0.264 mol)溶于无水乙醚150 ml中搅拌,先在室温下滴加几滴溴,褪色后,在冰浴冷却下滴加溴(42.2 g, 0.264 mol),30 min内滴完,继续搅拌反应3 h。将反应液分别用水、饱和NaHCO₃水溶液和水洗,无水Na₂SO₄干燥,蒸去乙醚得2-溴-1-(2,4-二氟苯基)-1-丙酮粗品(减压蒸馏即得无色油状物,70~71℃/0.9 mmHg),直接用于下一步反应。

将1,2,4-三唑(27.3 g, 0.396 mol),三乙胺(40.0 g, 0.396 mol)和N,N-二甲基甲酰胺(120 ml),于冰浴冷却下搅拌,滴加上述制得的2-溴-1-(2,4-二氟苯基)-1-丙酮粗品于N,N-二甲基甲酰胺的溶液(30 ml),约1 h滴完。滴加完毕后,继续搅拌反应3 h。将反应液倾入300 ml水中,用二氯甲烷提取(200 ml×2),无水Na₂SO₄干燥,过滤,蒸干溶剂。残留物中加入乙醚200 ml,滴加浓硝酸使反应产物成盐,过滤,用少量乙酸乙酯洗数次,挥干有机溶剂后将其溶于水,用30% NaOH溶液调pH值为9。过滤,干燥得粗品46.69 g,用乙酸乙酯-环己烷重结晶,得1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酮39.7 g,白色晶体,产率63.42%, m. p. 45~46℃。¹HNMR(CDCl₃): 8.32(1H, s, Triazole C₅-H), 7.99~7.92(2H, m, Triazole C₃-H, Ar-H), 7.05~6.88(2H, m, Ar-H), 5.97(1H, q, J=7.21 Hz, -CH-CH₃), 1.84(2H, dd, J₁=7.21 Hz, J₂=0.89 Hz, CH-CH₃)。

2.2 化合物5的合成 取中间体4(5 g, 0.021 mol),哌嗪(2.18 g, 0.025 3 mol),碘化三甲基氧硫(5.65 g, 0.025 3 mol),氢氧化钾(2.83 g, 0.050 6 mol)加入蒸馏水20 ml,异丙醇20 ml,回流搅拌1 h。反应液倾入80 ml水中,用乙酸乙酯提取(80 ml×2),水洗(50 ml×2),无水Na₂SO₄干燥,减压蒸干溶剂,即得中间体5粗品,用硅胶柱层析纯化,甲醇/氯仿(1:1, v/v)洗脱剂洗脱,得1-哌嗪基-2-(2,4-二氟苯基)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇5.62 g,无色油状液体,放置凝固得固体, m. p. 69~71℃,

产率79.05%。¹HNMR(CDCl₃): 8.38(1H, s, Triazole C₅-H), 7.91(1H, s, Triazole C₃-H), 7.79~7.71(1H, m, Ar-H), 6.96~6.66(2H, m, Ar-H), 5.37(1H, br, OH), 4.99(1H, q, J=7.15 Hz, -CH-CH₃), 2.98(1H, d, J=13.73 Hz, C-CHa-N), 2.47~2.04(9H, m, C-CHb-N, N(CH₂)₄N), 1.27(3H, d, J=7.15 Hz, CH-CH₃)。

2.3 化合物6a的合成 取化合物5(0.4 g, 1.1 mmol)和吡啶(1 ml)溶于5 ml二氯甲烷中,冰浴下滴加2-甲氧基苯甲酰氯(0.25 g, 1.5 mmol)。滴加完毕后在0℃下搅拌1 h,然后加入甲醇0.7 ml继续反应0.5 h。反应结束后,将反应物倾入20 ml水中,二氯甲烷提取(10 ml×2),回收二氯甲烷,得黄色油状物。将油状物经硅胶柱层析纯化,乙酸乙酯-石油醚(2:1, v/v)洗脱,得1-(2-甲氧基苯甲酰基)哌嗪基-2-(2,4-二氟苯基)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇0.31 g,白色固体,收率60.64%, m. p. 188~190℃。¹HNMR(CDCl₃, TMS): 8.37(1H, s, Triazole C₅-H), 7.92(1H, s, Triazole C₃-H), 7.84~6.80(7H, m, Ar-H), 5.13(1H, s, -OH), 5.01(1H, q, J=7.13 Hz, -CH-CH₃), 3.77(3H, s, OCH₃), 3.58(2H, br, -NCH₂-), 3.04~3.00(3H, m, -NCH₂, C-CHa-N), 2.31~1.72(5H, m, -N(CH₂)₂, C-CHb-N), 1.27(3H, d, J=7.13 Hz, -CH-CH₃)。

2.4 化合物6b的合成 1-(苯甲酰基)哌嗪基-2-(2,4-二氟苯基)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇的合成方法同化合物6a,收率76.3%, m. p. 108~110℃。¹HNMR(CDCl₃, TMS): 8.38(1H, s, Triazole C₅-H), 7.93(1H, s, Triazole C₃-H), 7.77~6.81(8H, m, Ar-H), 5.01(1H, q, J=7.18 Hz, -CH-CH₃), 3.51~3.06(5H, m, -N(CH₂)₂, C-CHa-N), 2.31~2.04(5H, m, -N(CH₂)₂, C-CHb-N), 1.27(3H, d, J=7.16 Hz, CH-CH₃)。

2.5 化合物6c的合成 1-(4-甲基苯甲酰基)哌嗪基-2-(2,4-二氟苯基)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇的合成方法同化合物6a,收率71.6%, m. p.

190 ~ 193 °C。¹H NMR (CDCl₃, TMS) : 8.32 (1H, s, Triazole C₅-H), 7.93 (1H, s, Triazole C₃-H), 7.86 ~ 6.77 (7H, m, Ar-H), 4.94 (1H, q, J = 7.18 Hz, CH-CH₃), 3.66 (4H, br, -N-(CH₂)₂), 2.89 (1H, d, J = 13.35 Hz, C-CHa-N), 2.43 (3H, s, Ar-CH₃), 1.96 (1H, d, J = 13.53 Hz, C-CHb-N), 1.28 (3H, d, J = 7.18 Hz, -CH-CH₃)。

2.6 化合物 6d 的合成 1-(苯乙酰基)哌嗪基-2-(2,4-二氟苯基)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇的合成方法同化合物 6a, 收率 60.6%, m. p. 115 ~ 117 °C。¹H NMR (CDCl₃, TMS) : 8.36 (1H, s, Triazole C₅-H), 7.93 (1H, s, Triazole C₃-H), 8.34 ~ 6.70 (7H, m, Ar-H), 4.97 (1H, q, J = 7.14 Hz, -CH-CH₃), 3.73 ~ 3.12 (6H, m, -N-(CH₂)₂, -COCH₂-), 3.05 (1H, d, J = 13.45 Hz, C-CHa-N), 2.29 ~ 2.05 (5H, m, -N-N-(CH₂)₂, -C-CHb-N), 1.27 (3H, d, J = 7.15 Hz, CH-CH₃)。

2.7 化合物 6e 的合成 1-(1-萘甲酰基)哌嗪基-2-(2,4-二氟苯基)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇的合成方法同化合物 6a, 收率 79.4%, m. p. 103 ~ 105 °C。¹H NMR (CDCl₃, TMS) : 8.26 ~ 6.78 (12H, m, Ar-H, Triazole-H), 4.92 (1H, q, J = 7.43 Hz, -CH-CH₃), 4.76 (1H, s, -OH), 2.97 (1H, d, C-CHa-N), 2.85 (4H, br, -N-(CH₂)₂), 2.21 ~ 2.12 (5H, m, C-CHb-N, -N-(CH₂)₂), 1.21 (3H, d, J = 7.16 Hz, CH-CH₃)。

2.8 化合物 6f 的合成 1-{4-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羟基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-哌嗪-1-基}-2,2-二苯基乙酮的合成方法同化合物 6a, 收率 76.8%, m. p. 103 ~ 105 °C。¹H NMR (CDCl₃, TMS) : 8.34 (1H, s, Triazole C₅-H), 7.90 (1H, s, Triazole C₃-H), 7.76 ~ 6.79 (13H, m, Ar-H), 5.05 (1H, s, -OH), 5.01 (1H, q, J = 7.34 Hz, -CH-CH₃), 3.49 ~ 3.22 (5H, m, -CO-CH, -N-(CH₂)₂), 2.60 (2H, d, J = 13.73 Hz, C-CHa-N), 2.18 (2H, d, J = 13.73 Hz, C-CHb-N), 2.09 ~ 1.83 (4H, m, -N-(CH₂)₂), 1.25 (3H, d, J = 7.34 Hz, CH-CH₃)。

2.9 化合物 6g 的合成 1-{4-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羟基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]哌嗪-1-基}-2-甲基-3-(4-叔戊基苯基)-丙烷-1-酮的合成方法同化合物 6a, 收率 72.5%, m. p. 78 ~ 80 °C。¹H NMR (CDCl₃, TMS) : 8.34 (1H, s, Triazole C₅-H), 7.91 (1H, s, Triazole C₃-H), 7.75 ~ 6.79 (7H, m, Ar-H), 4.98 (1H, q, J = 7.14 Hz, -CH-CH₃), 3.52 (1H, m, -CO-CH), 3.00 ~ 2.97 (2H, m, Ar-CHa, C-CHa-N), 2.97 ~ 2.81 (4H, m, N-(CH₂)₂),

2.59 (1H, m, Ar-CHb), 2.21 ~ 1.82 (5H, m, C-CHb-N, N-(CH₂)₂), 1.61 (2H, q, J = 7.43 Hz, CH₂-CH₃), 1.27 ~ 1.09 (9H, m, CH-CH₃, C(CH₃)₂), 1.10 ~ 1.07 (3H, m, CO-CH-CH₃), 0.67 (3H, t, J = 7.43 Hz, CH₂-CH₃)。

2.10 化合物 6h 的合成 1-{4-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羟基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]哌嗪-1-基}-3-苯基丙烷-2-烯-1-酮的合成方法同化合物 6a, 收率 74.6%, m. p. 98 ~ 100 °C。¹H NMR (CDCl₃, TMS) : 8.39 (1H, s, Triazole C₅-H), 7.94 (1H, s, Triazole C₃-H), 7.82 ~ 6.70 (10H, m, Ar-H, -CH=CH-), 5.09 ~ 4.95 (2H, m, -OH, -CH-CH₃), 3.50 ~ 3.42 (4H, m, N-(CH₂)₂), 3.06 (1H, d, J = 13.72 Hz, C-CHa-N), 2.17 (1H, d, J = 13.72 Hz, C-CHb-N), 2.17 ~ 2.14 (4H, m, -N-(CH₂)₂), 1.28 (3H, d, J = 7.10 Hz, -CH-CH₃)。

2.11 化合物 7a 的合成 1-苯磺酰基-哌嗪基-2-(2,4-二氟苯基)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇的合成方法同化合物 6a, 收率 76.8%, m. p. 170 ~ 172 °C。¹H NMR (CDCl₃, TMS) : 8.29 (1H, s, Triazole C₅-H), 7.89 (1H, s, Triazole C₃-H); 7.70 ~ 6.80 (8H, m, Ar-H), 4.99 ~ 4.92 (1H, m, -CH-CH₃), 4.85 (1H, br, -OH), 2.98 (1H, d, J = 13.97 Hz, N-CHa-Ar), 2.79 (4H, s, N-(CH₂)₂), 2.29 ~ 2.05 (5H, m, N-(CH₂)₂, C-CHb-N), 1.22 (3H, d, J = 7.12 Hz, -CH-CH₃)。

2.12 化合物 7b 的合成 1-(4-叔丁基苯磺酰基)-哌嗪基-2-(2,4-二氟苯基)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇的合成方法同化合物 6a, 收率 77.6%, m. p. 180 ~ 181 °C。¹H NMR (CDCl₃, TMS) : 8.29 (1H, s, Triazole C₅-H), 7.89 (1H, s, Triazole C₃-H), 7.71 ~ 6.80 (7H, m, Ar-H), 4.97 ~ 4.90 (2H, m, -CH-CH₃, -OH), 2.99 (1H, d, J = 13.78 Hz, C-CHa-N), 2.80 (4H, br, -N-(CH₂)₂), 2.31 (1H, d, J = 13.78 Hz, C-CHb-N), 2.25 ~ 2.11 (4H, m, -N(CH₂)₂), 1.37 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.27 (3H, d, J = 7.17 Hz, CH-CH₃)。

2.13 化合物 7c 的合成 1-(4-硝基苯磺酰基)-哌嗪基-2-(2,4-二氟苯基)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇的合成方法同化合物 6a, 收率 77.6%, m. p. 180 ~ 181 °C。¹H NMR (CDCl₃, TMS) : 8.51 ~ 8.47 (2H, m, Ar-H), 8.28 (1H, s, Triazole C₅-H), 8.03 ~ 7.99 (1H, m, Ar-H), 7.90 (1H, s, Triazole C₃-H), 7.81 ~ 6.80 (4H, m, Ar-H), 4.96 (1H, q, J = 7.13 Hz, -CH-CH₃), 4.75 (1H, s, -OH), 3.02 (1H, d, J = 14.39 Hz, C-CHa-N), 2.86 (4H, s, -

N-(CH₂)₂), 2.47 ~ 2.29 (5H, m, -N-(CH₂)₂, C-CHb-N), 1.27 (3H, d, J = 7.13 Hz, CH-CH₃)。

2.14 化合物 7d 的合成 1-(4-氟苯磺酰基)-哌嗪基-2-(2,4-二氟苯基)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇的合成方法同化合物 6a, 收率 65.6%, m. p. 115 ~ 117 °C。¹H NMR (CDCl₃, TMS): 8.29 (1H, s, Triazole C₅-H), 7.89 (1H, s, Triazole C₃-H), 7.69 ~ 6.79 (7H, m, Ar-H), 4.96 (1H, q, J = 7.14 Hz, -CH-CH₃), 4.88 (1H, s, -OH), 2.99 (1H, d, J = 12.68 Hz, C-CHa-N), 2.78 (4H, s, -N-(CH₂)₂), 2.29 ~ 2.05 (5H, m, -N-(CH₂)₂-, -C-CHb-N), 1.22 (3H, d, J = 7.15 Hz, CH-CH₃)。

2.15 体外抗真菌活性测试方法 试验菌株: 以下9种常见的人体致病真菌株作为试验菌测试所有化合物。①白色念珠菌 (*Candida albicans*); ②近平滑念珠菌 (*Candida parapsilosis*); ③热带念珠菌 (*Candida tropicalis*); ④新型隐球菌 (*Cryptococcus neoformans*); ⑤烟曲霉菌 (*Aspergillus fumigatus*); ⑥裴氏着色真菌 (*Fonsecaea pedrosoi*); ⑦红色毛癣菌 (*Trichophyton rubrum*); ⑧石膏状小孢子菌 (*Microsporum gypseum*); ⑨申克氏孢子丝菌 (*Sporothrix schenckii*)。

试验方法: 采用美国临床实验室标准化协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 所推荐的微量液基稀释法测试活性, 抗真菌活性表述为最低抑菌浓度值 (Minimal inhibitory concentration, MIC), 具体操作方法参见文献^[5]。

3 结果与讨论

3.1 设计思想 伏立康唑、雷夫康唑等新一代三唑醇类抗真菌药物在其 C3 位置均含有甲基 (图 2)。根据本课题组前期建立的分子对接模型, 发现该 C3 甲基可以转移到 C1 位置, 因此在与氮唑相连的碳原子上引入甲基, 考查其对抑菌活性的影响。在侧链设计方面, 笔者首先引入了哌嗪基, 因为哌嗪环在药物分子中常做为碱性基团或限制构象的乙二胺单位。在沙哌康唑、Syn2869 等新型抗真菌药物中都具有哌嗪环, 本课题组前期研究也发现哌嗪侧链对提升抗真菌活性有明显作用。此外, 哌嗪溶于水, 可调节药物的脂水分配系数, 它的碱性还可以调节药物的 pKa 值。在哌嗪 R 取代基上设计了具有芳环结构的酰基和磺酰基, 目的在于与靶酶底物进出通道形成疏水相互作用。

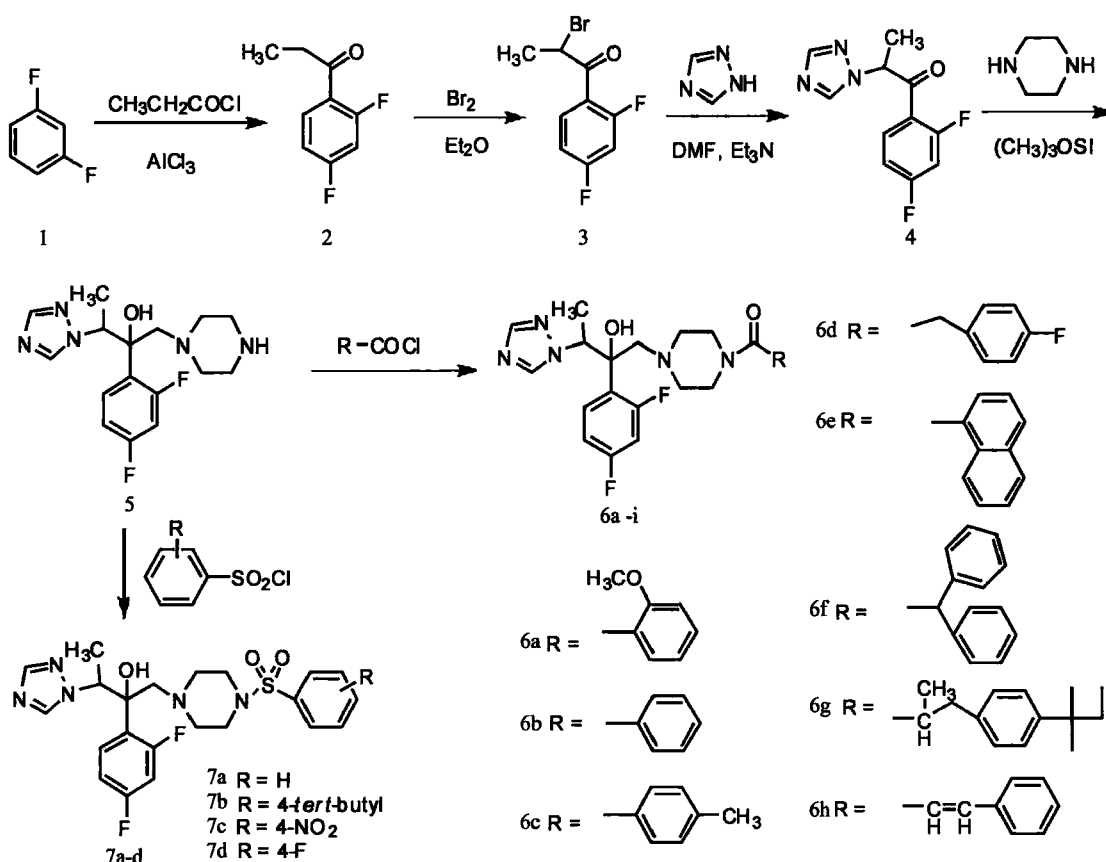


图 2 目标化合物的合成路线

3.2 体外抗真菌活性和构效关系 所有目标化合物对所测真菌均显示不同程度的抗真菌活性, 化合物对念珠菌及新隐菌的活性强于其它菌株(表 1)。化合物 6d 和 6h 对白念珠菌的活性优于阳性对照药氟康唑。所有目标化合物对烟曲霉菌及浅部真菌(石膏状孢子菌和红色毛癣菌)的活性都较差。化合物 6d, 6g, 6h 显示了广谱抗真菌活性, 对所测试的 9 种致病真菌具有中度至良好的

抑制活性。构效关系结果显示, 在唑类抗真菌药物 C1 位置上引入甲基是可行的。酰胺类化合物活性强于磺酰胺类。在酰胺类化合物中, 芳香基脂肪族酰胺类化合物活性优于芳香酰胺类化合物。对氟苄基取代衍生物 6e 具有最好的活性和抗真菌谱。某些真菌的抑菌活性优于或相当于氟康唑。目标化合物有待于结构进一步改造, 以提高其抗真菌活性。

表 1 目标化合物的体外抗真菌活性 (MIC, g/ml)

化合物	白色念珠菌	近平滑念珠菌	热带念珠菌	新型隐球菌	烟曲霉菌	裴氏着色真菌	红色毛癣菌	石膏状小孢子菌	申克氏孢子丝菌
6a	32	>64	32	>64	>64	>64	32	>64	32
6b	8	16	>64	16	32	32	8	32	16
6c	16	>64	32	>64	>64	32	32	>64	16
6d	2	8	2	32	32	32	8	32	8
6e	16	>64	>64	>64	>64	4	8	32	32
6f	>64	>64	32	>64	>64	>64	16	>64	>64
6g	16	32	32	32	32	32	8	16	16
6h	4	16	8	32	32	32	2	16	16
7a	32	32	32	>64	>64	>64	16	32	32
7b	>64	>64	32	>64	>64	>64	16	>64	>64
7c	>64	>64	>64	16	32	>64	8	32	>64
7d	32	>64	>64	>64	32	>64	32	>64	32
氟康唑	8	16	8	8	32	8	4	8	32

4 结论

基于三唑类抗真菌药物与靶酶的作用模式, 合理设计并合成了 12 个 C1 位置甲基取代并含酰基哌嗪侧链的新型三唑醇类化合物, 并测试其抗真菌活性。目标化合物均显示了中度至优良的抗真菌活性, 部分化合物对白色念珠菌的活性优于对照药氟康唑, 值得进一步深入构效关系研究。

【参考文献】

- [1] Sheng C, Zhang W. New lead structures in antifungal drug discovery[J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(5): 733.
 [2] Sheng C, Zhang W, Zhang M, et al. Homology modeling of lanosterol 14-demethylase of *Candida albicans* and *Aspergillus fu-*

migatus and insights into the enzyme-substrate interactions[J]. *J Biomol Struct & Dyn*, 2004, 22(1):91.

- [3] Sheng C, Wang W, Che X, et al. Improved model of lanosterol 14 α -demethylase by ligand-supported homology modeling: validation by virtual screening and azole optimization. *ChemMedChem*[J]. 2010, 5(3): 390.
 [4] Sheng C, Miao Z, Ji H, et al. Three-dimensional model of lanosterol 14 α -demethylase from *Cryptococcus neoformans*: active-site characterization and insights into azole binding[J]. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009, 53(8):3487.
 [5] Sheng C, Zhang W, Ji H, et al. Structure-based optimization of azole antifungal agents by CoMFA, CoMSIA and molecular docking[J]. *J Med Chem*, 2006, 49(8):2512.

[收稿日期]2012-09-08

[修回日期]2012-11-14

(上接第 172 页)

- [19] 祝宝东, 孟静, 王鉴, 等. PVA/淀粉接枝 P(AA-AM) 互穿网络水凝胶的合成与性能研究[J]. *科学技术与工程*, 2011, 11(10): 2234.
 [20] Qi BW, Yu AX, Zhu SB, et al. The preparation and cytocompatibility of injectable thermosensitive CS/PVA hydrogel[J]. *Med Sci*, 2010, 30(1): 89.
 [21] Tang YF, Du YM, Li Y, et al. A thermosensitive CS/PVA hydrogel containing hydroxyapatite for protein delivery[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2009, 91(4): 953.

[22] 陈丽如. CS/PVA 温敏性水凝胶给药系统的研究[D]. 河北大学, 2011.

[23] 史林峰. PVA/AM 接枝共聚物水凝胶的制备及表征[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(21): 3919.

[22] Zhang NY, Shen YG, Li XQ, et al. Synthesis and characterization of thermoand pH-sensitive PVA/poly(N, N-diethylacrylamide-co-itaconic acid) semi-IPN hydrogels[J]. *Biomed Mater*, 2012, 7:1.

[收稿日期]2012-09-17

[修回日期]2013-01-25