

新型乙酰基取代的磺胺叔胺巯基唑类和磺胺叔胺氨基唑类化合物的设计合成及相关抗微生物作用研究

冯丹阳, 祝刘雪, 杨士举, 颜 瑞, 张慧珍*, 王 颖

(临沂大学医学院, 山东 临沂 276000)

摘要: 磺胺类化合物作为重要的人工合成抗菌药, 在抗感染领域发挥重要作用。本文基于磺胺类药物研发现状, 突破磺胺经典结构, 设计合成一系列乙酰基取代的磺胺叔胺巯基唑类和磺胺叔胺氨基唑类化合物, 结构经¹H NMR、¹³C NMR和HRMS确认。测试了新化合物的体外抗微生物活性, 氨基三唑化合物**7a**的抗铜绿假单胞菌活性强于阳性对照药物诺氟沙星, 且其对金黄色葡萄球菌的抑制活性接近于诺氟沙星。初步研究了化合物**7a**与小牛胸腺DNA的相互作用, 并进行了化合物与DNA的对接实验研究。

关键词: 磺胺; 叔胺; 唑环; 抗细菌; 抗真菌

中图分类号: R284 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2024)12-3315-10

Design, synthesis and relational biological researches of novel acetyl-contained sulfanilamide tertiary amine thiol azole compounds and sulfanilamide tertiary amine amino azole compounds

FENG Dan-yang, ZHU Liu-xue, YANG Shi-ju, YAN Rui, ZHANG Hui-zhen*, WANG Ying

(School of Medicine, Linyi University, Linyi 276000, China)

Abstract: As an important synthetic antibacterial drug, sulfonamides play an important role in the anti-infection field. Based on the research and development status of sulfonamides, this paper broke the classical structure of sulfanilamide, and designed and synthesized a series of acetyl-contained sulfanilamide tertiary amine thiol azole compounds and sulfanilamide tertiary amine amino azole compounds. The structures were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS. The antimicrobial activity of synthesized compounds *in vitro* was tested. The antimicrobial activity of amino triazole compound **7a** gave stronger activity against *Pseudomonas aeruginosa* than that of positive control drug norfloxacin, and its inhibitory activity against *Staphylococcus aureus* was close to that of norfloxacin. The interaction between compound **7a** and calf thymus DNA was studied, and the docking experiment between this compound and DNA was also researched.

Key words: sulfonamide; tertiary amine; azole; antibacterial; antifungal

磺胺类药物的发展历史可以追溯到上世纪30年代, 是人类历史上最早的合成抗菌药, 磺胺类药物的发

现为化学治疗药物的发展奠定了坚实的基础, 使人类面对细菌感染所引起的疾病不再束手无策。磺胺类药物因其抗菌谱广、性质稳定、在体内吸收后分布广、用药方便等优点而备受关注^[1]。其在临床上主要用于治疗全身性感染, 如败血症、尿路感染、伤寒、骨髓炎等, 也可用于肠道感染如菌痢、肠炎等, 以及灼伤感染、化脓性创面感染、眼科疾病等^[2,3]。

收稿日期: 2024-05-28; 修回日期: 2024-07-17.

基金项目: 山东省自然科学基金(ZR2020QB167); 临沂大学本科一流课程(YLKC202318); 临沂大学实验教学与实验技术研究项目(2023); 临沂大学本科教学改革研究项目(2022).

*通讯作者 Tel: 15653972056, E-mail: zhanghuizhen@lyu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2024-0509

磺胺作为第一类人工合成抗菌药,在抗微生物领域发挥了重要作用。其在结构上与二氢叶酸类似,能够与其产生竞争性拮抗,抑制核酸类物质的合成,从而发挥抗菌作用^[4]。由于磺胺类药物在临床的广泛使用甚至滥用,导致磺胺类药物耐药性严重,已逐渐退出临床。因此,迫切需要设计开发新型磺胺类抗微生物活性分子^[5-8]。基于作者先前研究工作,磺胺1,2,4-三唑类化合物具有较好的抗微生物活性^[9],为了继续探讨杂原子和不同唑环^[10,11]对生物活性的影响,本文设计合成了一系列乙酰基取代的磺胺叔胺噻唑类和磺胺叔胺氨基唑类化合物,对合成的化合物进行了结构鉴定,测试了化合物的体外抗细菌抗真菌活性,研究了化合物与小牛胸腺DNA的相互作用^[12,13],并初步模拟了化合物与DNA的相互作用^[14,15]。

结果与讨论

1 化合物的合成及结构表征

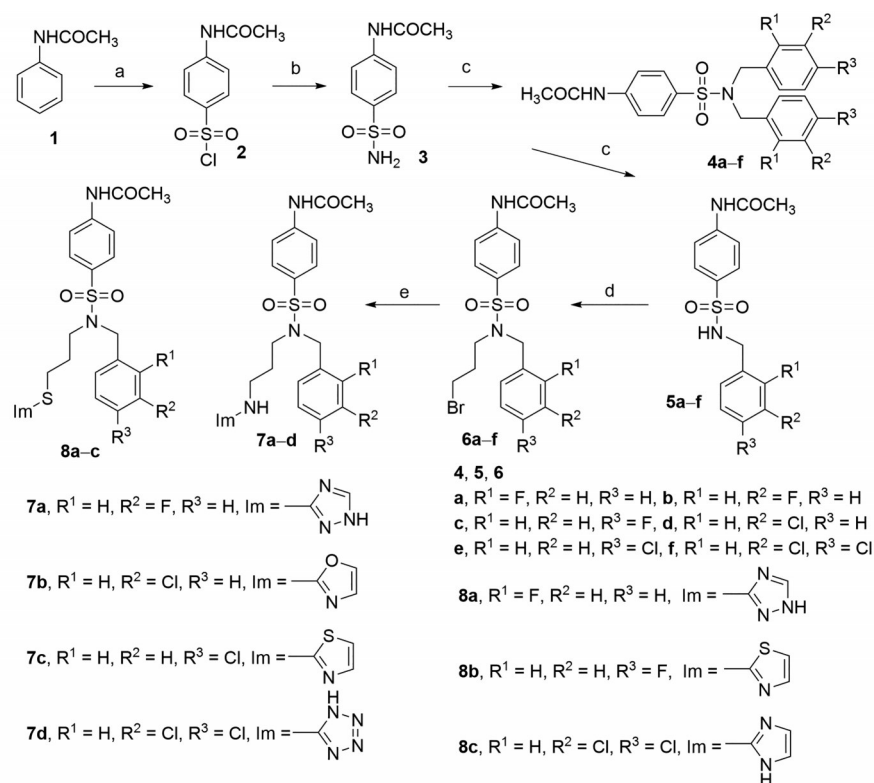
1.1 化学合成 新型乙酰基取代的磺胺叔胺噻唑类和磺胺叔胺氨基唑类化合物的合成见合成路线1。以乙酰苯胺为原料,冰浴条件下,逐滴加入氯磺酸,待乙酰苯胺完全溶解后,60 °C搅拌反应2 h,冷却至室温后,缓慢倾倒入碎冰中,析出白色固体后,抽滤。在冰

浴条件下,向滤饼中加入氨水,搅拌反应3 h,抽滤,得到白色固体化合物**3**。不同取代的苄卤和化合物**3**在丙酮中,60 °C搅拌反应,得到*N*-双取代化合物**4**和*N*-单取代化合物**5**,化合物**5**与1,3-二溴丙烷继续反应,得到叔胺化合物**6a~f**,继而与氨基唑环或噻唑基唑环反应,得到乙酰基取代的磺胺叔胺氨基唑类化合物**7a~d**和磺胺叔胺噻唑基唑类化合物**8a~c**。

1.2 结构表征 所合成乙酰基取代的磺胺类化合物的结构经¹H NMR、¹³C NMR和HRMS确认(结果见实验方法部分)。部分化合物**5a**(CCDC 2369854)、**5b**(CCDC 2369855)和**4b**(CCDC 2369856)的结构经X-射线单晶衍射证实。

2 抗微生物活性

乙酰基取代的磺胺类化合物**6~8**的抗细菌活性结果如表1。所合成的乙酰基取代的磺胺类化合物对所测试的细菌均有一定程度的抑制效果,且其抑制能力均强于参考药物磺胺(minimal inhibit concentration, MIC ≥ 2.977 μmol·mL⁻¹)。乙酰基取代的磺胺叔胺中间体**6a~f**显示中等强度的抑制活性(MIC = 0.072~0.578 μmol·mL⁻¹)。间氟取代的化合物**6b**对铜绿假单胞菌(MIC = 0.072 μmol·mL⁻¹)给出类似参考药物诺氟沙星(MIC = 0.050 μmol·mL⁻¹)的抑制活性。乙酰基取



Scheme 1 Synthetic route of novel acetyl-contained sulfonamide tertiary amine azole compounds. Reagents and reaction conditions: (a) chlorosulfuric acid, 0 °C; (b) ammonium hydroxide, 0 °C; (c) halobenzyl halide, potassium carbonate, acetone, 60 °C; (d) 1,3-dibromopropane, potassium carbonate, acetone, 60 °C; (e) amino or thiol azole, potassium carbonate, acetonitrile, 70 °C

Table 1 *In vitro* antibacterial activities of acetyl-contained sulfonamide tertiary amine azole compounds **6–8** expressed as MIC ($\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$). MIC: Minimal inhibit concentration; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus* (ATCC25923); *B. subtilis*: *Bacillus subtilis*; *M. luteus*: *Micrococcus luteus* (ATCC4698); *B. proteus*: *Bacillus proteus* (ATCC13315); *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *E. coli*: *Escherichia coli*; *S. typhimurium*: *Salmonella typhimurium*; *S. dysenteriae*: *Shigella dysenteriae*; *C. albicans*: *Candida albicans* (ATCC76615); *S. cerevisia*: *Saccharomyces cerevisia*; *C. utilis*: *Candida utilis*; *M. Ruber*: *Monascus Ruber*

Compd.	MIC/ $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$			MIC/ $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$				
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>M. luteus</i>	<i>B. proteus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. typhimurium</i>	<i>S. dysenteriae</i>
6a	0.289	0.578	0.578	0.289	0.144	0.289	0.289	0.578
6b	0.144	0.289	0.578	0.578	0.072	0.144	0.578	0.144
6c	0.578	0.289	0.578	0.144	0.144	0.289	0.289	0.289
6d	0.139	0.557	0.278	0.278	0.139	0.139	0.278	0.139
6e	0.278	0.139	0.557	0.278	0.139	0.278	0.139	0.139
6f	0.259	0.130	0.518	0.130	0.259	0.130	0.130	0.259
7a	0.036	0.072	0.143	0.143	0.036	0.072	0.143	0.143
7b	0.069	0.035	0.069	0.069	0.035	0.276	0.138	0.138
7c	0.134	0.134	0.067	0.033	0.033	0.067	0.134	0.067
7d	0.257	0.129	0.129	0.064	0.129	0.257	0.257	0.129
8a	0.138	0.069	0.035	0.035	0.069	0.069	0.138	0.138
8b	0.267	0.033	0.133	0.133	0.067	0.133	0.033	0.067
8c	0.069	0.069	0.035	0.138	0.035	0.035	0.138	0.138
Sulfanilamide	2.977	> 2.977	2.977	> 2.977	2.977	2.977	2.977	2.977
Norfloxacin	0.025	0.050	0.025	0.025	0.050	0.050	0.025	0.050

代的磺胺叔胺氨基唑类化合物 **7a~d** 对细菌的抑制活性 ($\text{MIC} = 0.043 \sim 0.276 \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$) 是中间体的 2~16 倍。氨基三唑化合物 **7a** 的抗铜绿假单胞菌活性 ($\text{MIC} = 0.036 \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$) 强于阳性对照药物诺氟沙星 ($\text{MIC} = 0.050 \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$), 且其对金黄色葡萄球菌的抑制活性接近于诺氟沙星。乙酰基取代的磺胺叔胺巯基唑类化合物 **8a~c** ($\text{MIC} = 0.033 \sim 0.267 \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的抗菌活性与氨基唑类化合物 **7a~d** 相当。乙酰基取代的磺胺噻唑硫醚 **8b** 对枯草芽孢杆菌的抑制活性为诺氟沙星 ($\text{MIC} = 0.050 \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的 2 倍。巯基三唑化合物 **8a** 对枯草芽孢杆菌、变形芽孢杆菌、藤黄微球菌、铜绿假单胞菌和大肠杆菌 ($\text{MIC} = 0.069, 0.035, 0.035, 0.069$ 和 $0.069 \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的抑制活性与诺氟沙星 ($\text{MIC} = 0.050, 0.025, 0.025, 0.050$ 和 $0.050 \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$) 类似。与磺胺烷基 1,2,4-三唑化合物相比^[9], 由于杂原子 N 和 S 原子的引入, 乙酰基取代的磺胺叔胺巯基唑类和磺胺叔胺氨基唑类化合物的抗微生物活性有一定的提高。

乙酰基取代的磺胺类化合物的抗真菌活性结果显示 (表 2), 制备的化合物均有中等的抗真菌活性, 其活性均强于参考药物磺胺 ($\text{MIC} > 2.977 \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$)。然而总体来说, 其抗真菌能力弱于抗菌能力。特别是所有乙酰基取代的磺胺类化合物对红曲霉菌的抑制活性 ($\text{MIC} = 0.065 \sim 0.578 \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$) 均强于参考药物氟康唑 ($\text{MIC} = 0.837 \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$)。乙酰基取代的磺胺氨基三唑化合物 **7a** 对红曲霉菌的抑制活性是氟康唑的 5.9 倍, 乙酰基取代的磺胺氨基噻唑 **7c** 对红曲霉菌

的抑制活性是氟康唑的 12.5 倍。因此, 乙酰基取代的磺胺类化合物作为抗微生物活性分子具有潜在的应用价值, 值得进一步研究。

Table 2 *In vitro* antifungal activities of acetyl-contained sulfonamide tertiary amine azole compounds **6–8**

Compd.	MIC/ $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$			
	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisia</i>	<i>C. utilis</i>	<i>M. Ruber</i>
6a	0.289	0.144	0.289	0.578
6b	0.289	0.144	0.578	0.289
6c	0.289	0.289	0.144	0.144
6d	0.278	0.139	0.139	0.069
6e	0.557	0.139	0.278	0.139
6f	0.259	0.259	0.130	0.065
7a	0.287	0.287	0.143	0.143
7b	0.138	0.276	0.069	0.276
7c	0.267	0.134	0.134	0.067
7d	0.129	0.257	0.064	0.129
8a	0.138	0.276	0.069	0.276
8b	0.133	0.267	0.267	0.133
8c	0.277	0.069	0.138	0.277
Sulfanilamide	> 2.977	> 2.977	> 2.977	> 2.977
Fluconazole	0.026	0.052	0.052	0.837

3 与小牛胸腺 DNA 的相互作用研究

DNA 作为重要的生物大分子在遗传信息的翻译、转录、复制起着非常重要的作用, 是众多药物在体内的重要作用靶点, 在生命科学领域引起广泛关注。活性小分子与 DNA 的相互作用研究对新型 DNA 靶点药物的研发具有非常重要的指导意义。小牛胸腺 DNA 由于价格低廉、简单易用, 被广泛作为研究 DNA 相互作用的模型。本文采用紫外-可见光谱法初步研究了活性化合物 **7a** 和小牛胸腺 DNA 的相互作用^[16]。

在紫外-可见吸收光谱中,小分子与DNA的嵌插作用通常会导致DNA吸收光谱出现减色红移现象,而化合物导致DNA双链的二级结构被破坏会使光谱显示增色性^[17]。如图1所示,随着化合物7a的加入,DNA在260 nm处的吸光度值逐渐增大,吸收峰出现红移,可能是化合物7a中的芳香环结构与DNA的碱基对之间产生了相互作用使共轭体系增大导致。通过分析在260 nm处,DNA和化合物7a混合体系的吸光度值明显小于游离的DNA和化合物7a的吸光度之和,混合体系出现减色性(图2),初步说明化合物7a可能和DNA发生了嵌插作用^[18,19]。

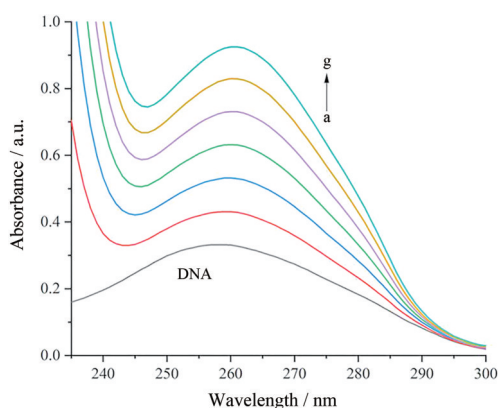


Figure 1 UV absorption spectra of DNA with different concentrations of compound 7a (pH = 7.4, room temperature) [$c(\text{DNA}) = 5.76 \times 10^{-8} \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$, and $c(7\text{a}) = 0-12 \times 10^{-9} \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ for curves a-g respectively at increment 2×10^{-9}]

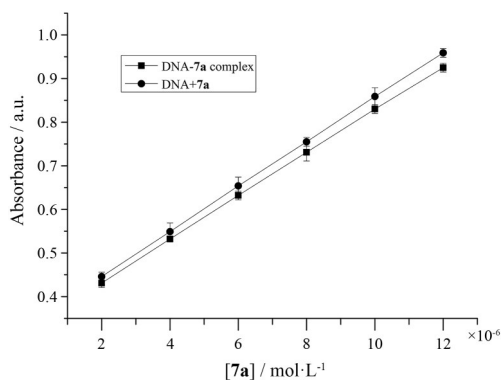


Figure 2 Comparison of absorption at 260 nm between the 7a-DNA complex and the sum values of free DNA and free compound 7a [$c(\text{DNA}) = 5.76 \times 10^{-8} \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$, and $c(7\text{a}) = 0-12 \times 10^{-9} \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ for curves a-g respectively at increment 2×10^{-9}]

基于DNA吸收光谱加入化合物7a时的变化,用方程(1)分析计算DNA与化合物的结合常数K。

$$\frac{A_0}{A - A_0} = \frac{\zeta_c}{\zeta_{D-c} - \zeta_c} + \frac{\zeta_c}{\zeta_{D-c} - \zeta_c} \times \frac{1}{K[Q]} \quad (1)$$

A_0 和A分别代表无和有化合物7a存在下的DNA

吸光度值, ζ_c 和 ζ_{D-c} 表示化合物7a和7a-DNA体系的吸收系数,根据方程和吸收滴定拟合曲线图(图3),可计算出相应的结合常数 $K = 6.64 \times 10^7 \text{ mL}\cdot\mu\text{mol}^{-1}$, $R = 0.999$, $SD = 0.02$, $P < 0.01$ (R代表相关性系数,SD是标准偏差,P是显著性差异)。

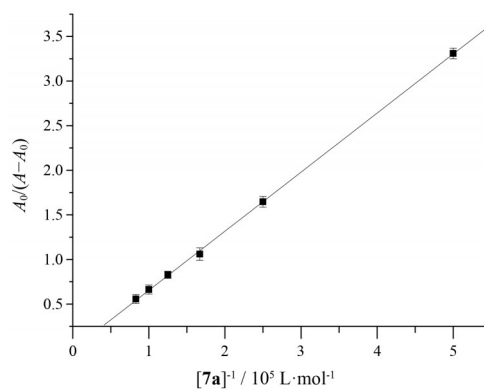


Figure 3 Plot of $A_0/(A-A_0)$ versus $1/[7a]$

中性红(neutral red, NR)能够与DNA发生嵌插作用,且其水溶液可长时间稳定存在,因此,选用NR作为探针初步研究化合物7a与DNA可能的相互作用模式。NR在460 nm处有特征吸收峰,随着DNA的加入,其在460 nm处的吸光度值逐渐降低,在550 nm处出现一个新的吸收峰,说明随着DNA的加入,游离的NR逐渐减少,并形成了新的DNA-NR复合物,且复合物在550 nm左右具有吸收峰(图4)^[20]。

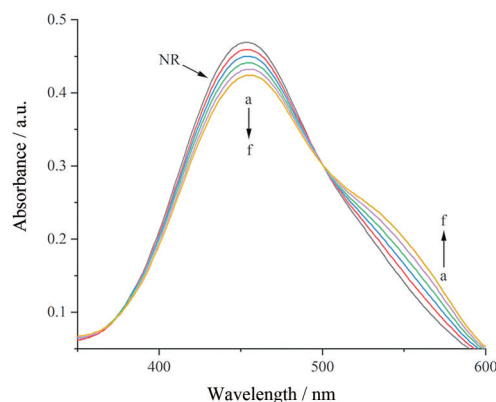


Figure 4 UV absorption spectra of neutral red (NR) in the presence of DNA at pH 7.4 and room temperature [$c(\text{NR}) = 2 \times 10^{-8} \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$, and $c(\text{DNA}) = 0-5.76 \times 10^{-8} \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ for curves a-f respectively at increment of $1.15 \times 10^{-8} \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$]

随着化合物7a加入DNA-NR体系中,在550 nm左右的DNA-NR复合物的吸光度逐渐下降,460 nm处游离的NR的特征吸收峰强度逐渐升高,与图4中的吸收光谱显示出相反的过程(图5)。结果表明,化合物

7a 可以竞争性嵌入到 DNA 的双螺旋结构中, 代替 NR, 与 DNA 发生络合, 形成了 **7a**-DNA 络合物。因此, 化合物可能是通过嵌入微生物 DNA 的双螺旋结构中, 抑制 DNA 的复制、转录等过程, 阻碍微生物的复制, 从而发挥抗微生物活性。

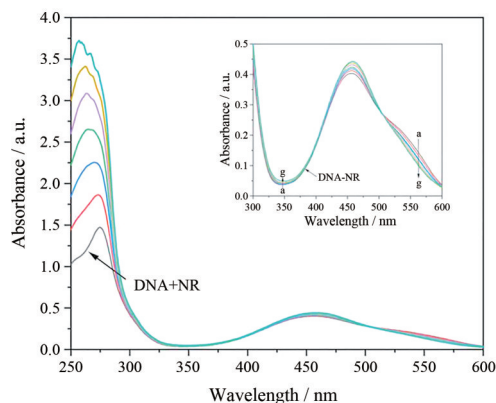


Figure 5 UV Absorption spectra of the competitive reaction between **7a** and NR with DNA [$c(\text{DNA}) = 5.76 \times 10^{-8} \mu\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1}$, $c(\text{NR}) = 2 \times 10^{-8} \mu\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1}$, and $c(\mathbf{7a}) = 0-12 \times 10^{-9} \mu\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1}$ for curves a-g respectively at increment $2 \times 10^{-9} \mu\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1}$]

4 与 DNA 的对接作用研究

分子对接研究被广泛用于研究小分子与 DNA 的结合模式^[21,22]。本研究选择 CT-DNA 序列 (PDB code: 3FT6) 作为受体模型, 进行化合物 **7a** 与 DNA 六聚体双螺旋结构的分子对接研究, 以初步了解化合物与 DNA 可能的相互作用模式。实验结果表明, 化合物 **7a** 可能通过氢键与 DNA 的残基 DG-5 发生相互作用形成络合物, 从而抑制 DNA 复制 (图 6), 对接结果与光谱实验结果一致。

5 结论

本文以乙酰苯胺和氯磺酸为原料, 经过磺酰化、

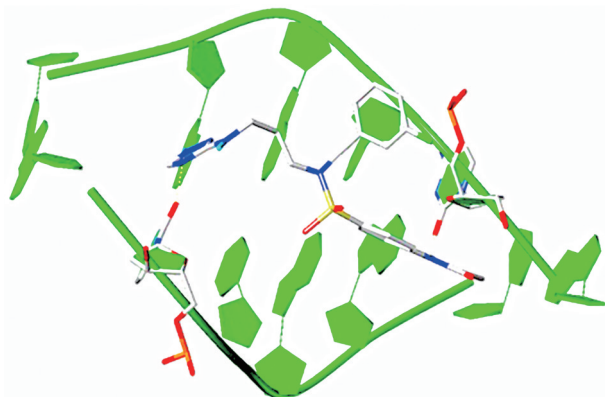


Figure 6 Molecular modeling of compound **7a** and DNA hexamer duplex (PDB: 3FT6)

氨解、烷基化等多步反应合成了一系列乙酰基取代的磺胺叔胺巯基唑类和磺胺叔胺氨基唑类化合物, 其结构经 $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 和 HRMS 证实, 其中重要中间体结构经 X-射线单晶衍射证实。合成化合物对所测试的细菌、真菌均显示一定的抑制活性, 且其抑制能力均强于参考药物磺胺 ($\text{MIC} \geq 2.977 \mu\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1}$)。氨基三唑化合物 **7a** ($\text{MIC} = 0.036 \mu\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的抗铜绿假单胞菌活性强于阳性对照药物诺氟沙星 ($\text{MIC} = 0.050 \mu\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1}$), 且其对金黄色葡萄球菌的抑制活性接近于诺氟沙星。乙酰基取代的磺胺噻唑硫醚 **8b** ($\text{MIC} = 0.033 \mu\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1}$) 对枯草芽孢杆菌的抑制活性是诺氟沙星 ($\text{MIC} = 0.050 \mu\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的 2 倍。特别是所有乙酰基取代的磺胺类化合物对红曲霉菌的抑制活性均强于参考药物氟康唑。与磺胺烷基 1,2,4-三唑化合物相比, 由于杂原子 N 和 S 原子的引入, 乙酰基取代的磺胺叔胺巯基唑类和磺胺叔胺氨基唑类化合物的抗微生物活性有一定的提高。化合物 **7a** 与小牛胸腺 DNA 的相互作用结果表明, 化合物可能是通过嵌入 DNA 双螺旋结构, 抑制 DNA 复制, 发挥抗微生物活性。化合物与 DNA 的对接实验结果显示, 化合物可能是通过形成氢键, 与 DNA 络合, 从而抑制 DNA 的复制和转录, 显示抗微生物活性。因此, 乙酰基取代的磺胺叔胺巯基唑类和磺胺叔胺氨基唑类化合物作为抗微生物活性分子具有进一步研究开发的潜力, 化合物的体内活性测试、毒性研究和抗微生物作用机制的进一步阐明正在进行中。

实验部分

本文化合物的 $^1\text{H NMR}$ 及 $^{13}\text{C NMR}$ 使用核磁共振仪 [Bruker AV 600 核磁共振仪 (TMS 内标)]; 高分辨质谱仪 (Bruker Daltonics); 电热鼓风干燥箱 (DHG-9023A, 郑州长城科工贸有限公司); 台式恒温振荡器 (THZ-D/THZ-C 太仓市实验设备厂); 立式压力蒸汽灭菌器 (LDZX-50KB, 上海申安医疗器械厂); 紫外-可见分光光度计 (P5 型, 上海美谱达仪器有限公司)。硅胶 (青岛海洋化工厂); 乙酰苯胺、氯磺酸、苄卤、烷基二溴化物、唑环、诺氟沙星、氟康唑 (上海麦克林生化科技股份有限公司); 牛肉膏、蛋白胨、琼脂、葡萄糖、酵母浸膏等 (国药集团化学试剂有限公司); 小牛胸腺 DNA、中性红、三(羟甲基)氨基甲烷 (北京索莱宝科技有限公司)。所有试剂均为市售分析纯或化学纯, 除特别说明外, 一般不经纯化直接使用。

1 化学合成

1.1 对乙酰氨基苯磺酰胺 3 的合成 在冰水浴条件下, 向 150 mL 圆底烧瓶中加入乙酰苯胺 (10.055 g,

3.73×10⁴ μmol), 置于磁力搅拌器上, 逐滴加入氯磺酸 (25 mL, 1.88×10⁵ μmol), 用带有干燥管的尾气吸收装置将反应产生的酸雾导入碱液中。待圆底烧瓶中固体完全溶解后, 将其转移至 60 °C 温水浴中搅拌反应 2 h, 冷却至室温。在充分搅拌下缓慢将反应液倒入盛有约 75 g 碎冰的 250 mL 烧杯中, 用玻璃棒将大块固体捣碎使成均匀的白色小颗粒, 抽滤, 以少量甲醇多次洗涤, 晾干, 得到淡粉色固体。将得到的固体转入 250 mL 烧杯中, 在搅拌下缓慢滴加 17.5 mL 浓氨水, 滴加完毕后搅拌反应 3 h。抽滤, 用冰水洗涤除去过量的氨水, 干燥得到 7.550 g 白色固体, 产率为 75.3%, m.p. 215~217 °C (文献^[5]: m.p. 216~218 °C)。

1.2 *N*-(4-(*N,N*-双(2-氟苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 4a 的合成 化合物 4a 的合成参考文献^[9]方法, 得白色固体 4a, 产率为 34.2%, m.p. 133~135 °C, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.72 (s, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.17 (d, *J* = 20.6 Hz, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.88 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 4.45 (s, 4H), 2.23 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ_C: 168.64, 161.55, 159.91, 141.95, 130.68, 129.49, 128.41, 124.09, 122.79, 119.28, 115.03, 45.43, 24.70。HRMS (TOF) calcd. for C₂₂H₂₀F₂N₂O₃S [M+Na]⁺, 453.105 5; found, 453.108 3。

1.3 *N*-(4-(*N,N*-双(3-氟苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 4b 的合成 化合物 4b 的合成参考文献^[9]方法, 得白色固体 4b, 产率为 31.6%, m.p. 113~115 °C, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.79 (s, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.20 (d, *J* = 21.7 Hz, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.79 (s, 2H), 4.32 (s, 4H), 2.25 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ_C: 168.67, 163.62, 161.99, 142.14, 138.11, 130.00, 128.45, 124.04, 119.45, 115.26, 114.72, 50.74, 24.7。HRMS (TOF) calcd. for C₂₂H₂₀F₂N₂O₃S [M+Na]⁺, 453.105 5; found, 453.107 3。

1.4 *N*-(4-(*N,N*-双(4-氟苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 4c 的合成 化合物 4c 的合成参考文献^[9]方法, 得白色固体 4c, 产率为 33.4%, m.p. 117~119 °C, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.78 (s, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.03 (s, 4H), 6.91 (s, 4H), 4.27 (s, 4H), 2.24 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ_C: 168.68, 163.13, 161.49, 142.03, 131.31, 130.17, 128.42, 115.41, 50.37, 29.29。HRMS (TOF) calcd. for C₂₂H₂₀F₂N₂O₃S [M+Na]⁺, 453.105 5; found, 453.106 7。

1.5 *N*-(4-(*N,N*-双(3-氯苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 4d 的合成 化合物 4d 的合成参考文献^[9]方法, 得白色固体 4d, 产率为 38.9%, m.p. 155~157 °C, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.79 (s, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.18 (d,

J = 30.5 Hz, 4H), 7.00 (s, 4H), 4.29 (s, 4H), 2.26 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ_C: 168.52, 142.12, 137.52, 134.78, 134.42, 129.73, 128.55, 128.44, 128.03, 126.60, 119.45, 24.75。HRMS (TOF) calcd. for C₂₂H₂₀Cl₂N₂O₃S [M+Na]⁺, 485.046 4; found, 485.045 9。

1.6 *N*-(4-(*N,N*-双(4-氯苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 4e 的合成 化合物 4e 的合成参考文献^[9]方法, 得白色固体 4e, 产率为 35.6%, m.p. 177~179 °C, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.81~7.77 (m, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.03 (s, 4H), 6.91 (s, 4H), 4.27 (s, 4H), 2.24 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ_C: 168.77, 142.09, 134.84, 131.29, 130.22, 128.40, 119.46, 115.27, 50.40, 24.68。HRMS (TOF) calcd. for C₂₂H₂₀Cl₂N₂O₃S [M+Na]⁺, 485.046 4; found, 485.046 1。

1.7 *N*-(4-(*N,N*-双(3,4-二氯苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 4f 的合成 化合物 4f 的合成参考文献^[9]方法, 得白色固体 4f, 产率为 31.7%, m.p. 183~185 °C, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.33 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.21 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ_C: 169.15, 142.72, 133.80, 130.65, 130.38, 129.77, 129.57, 128.37, 127.14, 125.94, 119.23, 45.25, 24.75。HRMS (TOF) calcd. for C₁₅H₁₄Cl₂N₂O₃S [M+Na]⁺, 394.999 4; found, 394.999 6。

1.8 *N*-(4-(*N*-(2-氟苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 5a 的合成 化合物 5a 的合成参考文献^[9]方法, 得白色固体 5a, 产率为 40.2%, m.p. 122~124 °C, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.79 (s, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.24 (s, 3H)。HRMS (TOF) calcd. for C₁₅H₁₅FN₂O₃S [M+Na]⁺, 345.067 9; found, 345.068 8。

1.9 *N*-(4-(*N*-(3-氟苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 5b 的合成 化合物 5b 的合成参考文献^[9]方法, 得白色固体 5b, 产率为 29.8%, m.p. 126~128 °C, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.83 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 54.0 Hz, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.25 (s, 3H)。HRMS (TOF) calcd. for C₁₅H₁₅FN₂O₃S [M+Na]⁺, 345.067 9; found, 345.068 9。

1.10 *N*-(4-(*N*-(4-氟苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 5c 的合成 化合物 5c 的合成参考文献^[9]方法, 得白色固体 5c, 产率为 33.4%, m.p. 120~122 °C, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.83 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。HRMS (TOF) calcd. for C₁₅H₁₅FN₂O₃S [M+Na]⁺, 345.067 9; found, 345.068 7。

1.11 *N*-(4-(*N*-(3-氯苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 5d 的合成 化合物 **5d** 的合成参考文献^[9]方法, 得白色固体 **5d**, 产率为 37.2%, m.p. 145~147 °C, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.82 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.55 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。HRMS (TOF) calcd. for C₁₅H₁₅ClN₂O₃S [M+Na]⁺, 361.038 4; found, 361.039 4。

1.12 *N*-(4-(*N*-(4-氯苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 5e 的合成 化合物 **5e** 的合成参考文献^[9]方法, 得白色固体 **5e**, 产率为 30.2%, m.p. 190~192 °C, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.83 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。HRMS (TOF) calcd. for C₁₅H₁₅ClN₂O₃S [M+Na]⁺, 339.056 5; found, 339.056 2。

1.13 *N*-(4-(*N*-(3,4-二氯苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 5f 的合成 化合物 **5f** 的合成参考文献^[9]方法, 得白色固体 **5f**, 产率为 27.3%, m.p. 184~186 °C, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.33 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.21 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ_C: 169.15, 142.72, 133.80, 130.65, 130.38, 129.77, 129.57, 128.37, 127.14, 125.94, 119.23, 45.25, 24.75。HRMS (TOF) calcd. for C₁₅H₁₄Cl₂N₂O₃S [M+Na]⁺, 394.999 4; found, 394.999 6。

1.14 *N*-(4-(*N*-(3-溴丙基)-*N*-(2-氟苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 6a 的合成 化合物 **6a** 的合成参考文献^[9]方法, 得黄色糖浆状化合物 **6a**, 产率为 70.1%, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.77 (s, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.28 (s, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (s, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ_C: 168.71, 161.65, 160.01, 142.09, 130.95, 129.91, 128.48, 124.57, 123.18, 119.45, 115.41, 47.46, 45.79, 31.52, 30.08, 24.70。HRMS (TOF) calcd. for C₁₈H₂₀BrFN₂O₃S [M+Na]⁺, 465.025 4; found, 465.025 8。

1.15 *N*-(4-(*N*-(3-溴丙基)-*N*-(3-氟苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 6b 的合成 化合物 **6b** 的合成参考文献^[9]方法, 得白色固体 **6b**, 产率为 73.5%, m.p. 153~155 °C, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.79 (s, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.31 (d, *J* = 21.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 25.9 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.25 (d, *J* = 22.6 Hz, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (d, *J* = 27.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ_C: 168.68, 163.80, 162.17, 142.13, 138.83, 130.34, 128.46, 123.86, 119.53, 115.12, 114.98, 52.51, 47.40, 31.55, 30.10, 24.70。HRMS (TOF) calcd. for C₁₈H₂₀BrFN₂O₃S [M+Na]⁺, 465.025 4; found, 465.025 1。

1.16 *N*-(4-(*N*-(3-溴丙基)-*N*-(4-氟苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 6c 的合成 化合物 **6c** 的合成参考文献^[9]方法, 得白色固体 **6c**, 产率为 72.4%, m.p. 91~93 °C, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.76 (s, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.29~7.25 (m, 2H), 7.01 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.21 (d, *J* = 16.0 Hz, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.88 (d, *J* = 27.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ_C: 168.70, 161.73, 142.08, 134.02, 131.91, 130.10, 128.44, 119.53, 115.61, 52.32, 47.18, 31.61, 30.15, 24.70。HRMS (TOF) calcd. for C₁₈H₂₀BrFN₂O₃S [M+Na]⁺, 465.025 4; found, 465.025 8。

1.17 *N*-(4-(*N*-(3-溴丙基)-*N*-(3-氯苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 6d 的合成 化合物 **6d** 的合成参考文献^[9]方法, 得黄色糖浆化合物 **6d**, 产率为 75.7%, m.p. 88~90 °C, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.78 (s, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.25 (d, *J* = 17.1 Hz, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (d, *J* = 27.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ_C: 168.64, 142.13, 138.29, 134.67, 133.99, 130.03, 128.46, 128.37, 128.27, 126.44, 119.52, 52.40, 47.35, 31.56, 30.10, 24.72。HRMS (TOF) calcd. for C₁₈H₂₀BrClN₂O₃S [M+Na]⁺, 480.995 9; found, 480.996 7。

1.18 *N*-(4-(*N*-(3-溴丙基)-*N*-(4-氯苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 6e 的合成 化合物 **6e** 的合成参考文献^[9]方法, 得白色固体 **6e**, 产率为 78.3%, m.p. 102~104 °C, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.81 (s, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.31 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 4.26 (s, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 4H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ_C: 168.45, 135.67, 132.71, 132.15, 130.36, 129.79, 128.45, 127.71, 119.47, 50.64, 46.13, 31.86, 30.34, 24.79。HRMS (TOF) calcd. for C₁₈H₂₀BrClN₂O₃S [M+Na]⁺, 480.995 9; found, 480.997 7。

1.19 *N*-(4-(*N*-(3-溴丙基)-*N*-(3,4-二氯苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 6f 的合成 化合物 **6f** 的合成参考文献^[9]方法, 得黄色糖浆状化合物 **6f**, 产率为 80.1%, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.79 (s, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.36 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 79.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.27 (d, *J* = 39.2 Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.93 (d, *J* = 31.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ_C: 168.74, 142.16, 136.63, 133.81, 132.88, 130.33, 129.64, 128.50, 127.25, 119.54, 51.89, 49.90, 47.91, 30.52, 24.70。HRMS (TOF) calcd. for C₁₈H₁₉BrCl₂N₂O₃S [M+Na]⁺, 514.956 9; found, 514.957 5。

1.20 *N*-(4-(*N*-(3-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)氨基)丙基)-*N*-(3-氟苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 7a 的合成 向装有乙腈的圆底烧瓶中加入 3-氨基-1,2,4-三唑 (0.050 g,

5.89×10² μmol) 和化合物 **6b** (0.256 g, 5.77×10² μmol) 60 °C 搅拌反应 30 min, 冷却至室温后向反应体系中加入碳酸钾 (0.095 g, 6.88×10² μmol), 升温至 70 °C 继续搅拌反应, 薄层色谱 (TLC 展开剂: 二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 跟踪反应。反应结束后, 旋干溶剂, 加水溶解体系中的碳酸钾, 二氯甲烷萃取 (3×30 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析 [洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇 = 20:1 (v/v)] 得黄色糖浆状化合物 **7a**, 产率为 67.2%, ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H: 14.03 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.36~7.32 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 29.8 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.90 (t, δ_C: *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.65 (d, *J* = 28.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C: 169.52, 161.53, 159.90, 143.73, 132.75, 131.11, 130.21, 128.62, 124.95, 124.28, 119.22, 115.70, 55.35, 47.74, 45.91, 28.61, 24.62。HRMS (TOF) calcd. for C₂₀H₂₃FN₆O₃S [M+Na]⁺, 469.142 8; found, 469.144 6。

1.21 *N*-(4-(*N*-(3-氯苄基)-*N*-(3-((噁唑-2-基)胺基)丙基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 **7b 的合成** 化合物 **7b** 的合成参考化合物 **7a** 的制备方法, 以化合物 **6d** (0.450 g, 9.79×10² μmol)、2-氨基噁唑 (0.083 g, 9.89×10² μmol) 和碳酸钾 (0.164 g, 1.19×10³ μmol) 为原料, 得黄色糖浆状化合物 **7b**, 产率为 65.1%, ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H: 10.35 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.48~7.09 (m, 6H), 6.49 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.30~3.16 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.40 (s, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C: 169.51, 161.98, 143.71, 140.75, 133.53, 133.22, 131.98, 130.74, 128.56, 127.99, 127.80, 126.97, 119.25, 58.57, 51.24, 46.50, 31.61, 24.62。HRMS (TOF) calcd. for C₂₁H₂₃ClN₄O₄S [M+H]⁺, 463.120 2; found, 463.120 9。

1.22 *N*-(4-(*N*-(4-氯苄基)-*N*-(3-((噁唑-2-基)胺基)丙基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 **7c 的合成** 化合物 **7c** 的合成参考化合物 **7a** 的制备方法, 以化合物 **6e** (0.500 g, 1.09×10³ μmol)、2-氨基噁唑 (0.112 g, 1.12×10³ μmol) 和碳酸钾 (0.185 g, 1.34×10³ μmol) 为原料, 得白色固体 **7c**, 产率为 70.3%, m.p. 121~123 °C, ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H: 10.39 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.11 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.12 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C: 169.55, 162.76, 144.07, 138.27, 132.54, 131.17, 130.69, 130.62, 130.41, 129.02, 128.71, 119.34, 51.81, 36.24, 31.25, 24.64, 23.02。HRMS (TOF) calcd. for C₂₁H₂₃ClN₄O₃S₂ [M+Na]⁺, 501.079 2; found,

501.078 8。

1.23 *N*-(4-(*N*-(3-((1H-四唑-5-基)胺基)丙基)-*N*-(3,4-二氯苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 **7d 的合成** 化合物 **7d** 的合成参考化合物 **7a** 的制备方法, 以化合物 **6f** (0.415 g, 8.40×10² μmol)、5-氨基四唑 (0.072 g, 8.45×10² μmol) 和碳酸钾 (0.139 g, 1.01×10³ μmol) 为原料, 得白色固体 **7d**, 产率为 52.4%, m.p. 104~106 °C, ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H: 10.37 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 45.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 50.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.13 (d, *J* = 28.9 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.76~1.67 (m, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C: 169.55, 167.47, 143.88, 139.10, 134.71, 132.85, 131.14, 130.57, 129.84, 128.63, 127.83, 119.30, 50.93, 49.78, 46.57, 28.26, 24.63。HRMS (TOF) calcd. for C₁₉H₂₁Cl₂N₇O₃S [M+Na]⁺, 520.069 6; found, 520.070 4。

1.24 *N*-(4-(*N*-(3-((1H-1,2,4-三唑-3-基)巯基)丙基)-*N*-(2-氟苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 **8a 的合成** 向含有 20 mL 乙腈的 100 mL 圆底烧瓶中加入 3-巯基-1,2,4-三唑 (0.080 g, 7.96×10² μmol)、化合物 **6a** (0.350 g, 7.90×10² μmol) 和碳酸钾 (0.132 g, 9.55×10² μmol) 在 70 °C 下搅拌反应 (期间随时 TLC 跟踪反应, 展开剂: 二氯甲烷: 甲醇 = 20:1)。反应结束后, 冷却至室温, 减压蒸馏。加水溶解反应体系中的固体, 二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱色谱纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇 = 20:1 (v/v)], 得黄色固体 **8a**, 产率为 53.4%, m.p. 178~180 °C, ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H: 10.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.35 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (tdd, *J* = 7.5, 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.16~7.08 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.24 (s, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C: 169.42, 161.18, 159.56, 143.23, 134.60, 130.68, 129.84, 128.10, 124.93, 124.70, 119.04, 115.56, 51.42, 47.78, 30.19, 28.33, 24.59。HRMS (TOF) calcd. for C₂₀H₂₂FN₅O₃S₂ [M+Na]⁺, 486.104 0; found, 486.104 2。

1.25 *N*-(4-(*N*-(4-氟苄基)-*N*-(3-((噁唑-2-基)巯基)丙基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 **8b 的合成** 化合物 **8b** 的合成参考化合物 **8a** 的制备方法, 以 **6c** (0.415 g, 9.36×10² μmol)、2-巯基噁唑 (0.111 g, 9.45×10² μmol) 和碳酸钾 (0.156 g, 1.13×10³ μmol) 为原料, 得白色固体 **8b**, 产率为 64.2%, m.p. 94~96 °C, ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H: 10.34 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 4.27

(s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 28.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ_{c} : 169.51, 163.75, 162.88, 161.27, 143.74, 143.25, 132.91, 130.59, 128.58, 115.78, 51.51, 47.50, 31.23, 28.15, 24.62。HRMS (TOF) calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 480.088 0; found, 480.087 6。

1.26 *N*-(4-(*N*-(3-((1*H*-咪唑-2-基)巯基)丙基)-*N*-(3,4-二氯苄基)磺酰胺基)苯基)乙酰胺 **8c** 的合成 化合物 **8c** 的合成参考化合物 **8a** 的制备方法, 以 **6f** (0.419 g, 8.48×10^2 μmol)、2-巯基咪唑 (0.085 g, 8.53×10^2 μmol) 和碳酸钾 (0.141 g, 1.02×10^3 μmol) 为原料, 得黄色固体 **8c**, 产率为 49.2%, m.p. 102~104 °C, ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} : 10.36 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.15 (s, H, imidazole-4-*H*), 7.24 (s, H, imidazole-5-*H*), 4.29 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.55 (d, $J = 28.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ_{c} : 169.52, 143.88, 139.31, 132.67, 131.55, 131.12, 130.57, 130.28, 128.69, 128.62, 125.47, 122.96, 119.29, 51.20, 48.01, 34.90, 27.95, 24.62。HRMS (TOF) calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 513.058 3; found, 513.058 5。

2 抗微生物活性测试

化合物的体外抗微生物活性测试采用美国临床实验室标准协会 (CLSI) 推荐的药敏实验方法^[23]。化合物和参考药物均用二甲基亚砷 (DMSO) 溶解, 配成 $6.4 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 溶液。取无菌 96 孔板, 在每一孔中加入 0.1 mL 菌液。取 0.1 mL 用无菌肉汤稀释好的受试药液于 1 号孔中, 混匀后取 0.1 mL 于 2 号孔中, 依次倍比稀释至 11 号孔, 使各孔中 DMSO 含量均低于 1%, 排除溶剂 DMSO 对体外抗细菌抗真菌活性测试的影响, 12 号孔不含药物, 作阴性对照, 各药敏板在 37 °C 于恒温摇床上培养 24 h。

3 统计学方法

对每组数据平行测试 3 次, 平均值 \pm 标准差表示, 使用 origin75 软件作图, 通过单因素分析计算显著性差异, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

作者贡献: 冯丹阳负责化合物合成及文章的撰写; 祝刘雪负责化合物波谱数据解析和体外活性实验; 杨士举、颜瑞参与了部分合成和体外活性实验; 张慧珍负责课题规划, 指导化合物的设计及合成, 论文的修改、校对; 王颖负责实验技术指导。

利益冲突: 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

References

- [1] He SC, Jeyakkumar P, Rao AS, et al. Recent advance in sulfonamide-based medicinal chemistry [J]. *Sci Sin Chim (中国科学: 化学)*, 2016, 46: 823-847.
- [2] Yin WW, Chen Z, Tang YB, et al. SAR of benzoyl sulfathiazole derivatives as PTP1B inhibitors [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2014, 49: 632-638.
- [3] Yang DC, Yan JF, Xu J, et al. Synthesis and investigation on antidiabetic activity of 4-(1-aryl-3-oxo-5-phenylpentylamino) benzenesulfonamide [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2010, 45: 66-71.
- [4] Li YQ, Fan L, Wang W, et al. Synthesis and antimicrobial activity of sulfonamide derivatives of spectinomycin [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2024, 59: 1313-1326.
- [5] Ibrahim NM, Fahim SH, Hassan M, et al. Design and synthesis of ciprofloxacin-sulfonamide hybrids to manipulate ciprofloxacin pharmacological qualities: potency and side effects [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 228: 114021.
- [6] Gómez AC, Horgan C, Yero D, et al. Synthesis and evaluation of aromatic BDSF bioisosteres on biofilm formation and colistin sensitivity in pathogenic bacteria [J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 261: 115819.
- [7] Bonardi A, Nocentini A, Giovannuzzi S, et al. Development of penicillin-based carbonic anhydrase inhibitors targeting multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* [J]. *J Med Chem*, 2024, 67: 9613-9627.
- [8] Scheuplein NJ, Bzdyl NM, Lohr T, et al. Analysis of structure-activity relationships of novel inhibitors of the macrophage infectivity potentiator (Mip) proteins of *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Burkholderia pseudomallei* [J]. *J Med Chem*, 2023, 66: 8876-8895.
- [9] Liu QL, Fang PJ, Zhao ZL, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel sulfonamide 1,2,4-triazoles and their interaction with calf thymus DNA [J]. *Chin J Org Chem (有机化学)*, 2017, 37: 3146-3154.
- [10] Zhang HZ, Zhao ZL, Zhou CH. Recent advance in oxazole-based medicinal chemistry [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 144: 444-492.
- [11] Zhang HZ, Gan LL, Wang H, et al. New progress in azole compounds as antimicrobial agents [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2017, 17: 122-166.
- [12] He SC, Zhang HZ, Zhang HJ, et al. Design and synthesis of novel sulfonamide-derived triazoles and bioactivity exploration [J]. *Med Chem*, 2020, 16: 104-118.
- [13] Ning ZW, Zhang HZ, Zhou CH. Design, synthesis and antimicrobial evaluation of novel benzimidazole-incorporated naphthalimide derivatives as *Salmonella typhimurium* DNA intercalators, and combination researches [J]. *Med Chem*, 2022, 18: 544-557.
- [14] Wang HG, Zhang HZ. Emodin alcohols: design, synthesis, biological evaluation and multitargeting studies with DNA, RNA, and HSA [J]. *Curr Med Chem*, 2024, 31: 2788-2808.
- [15] Zhou YH, Wang Y, Zhang HZ. Synthesis, antimicrobial evaluation, and interaction of emodin alkyl azoles with DNA and HSA

- [J]. *Med Chem*, 2024, 20: 422-433.
- [16] Berdis AJ. DNA polymerases as therapeutic targets [J]. *Biochemistry*, 2008, 47: 8253-8260.
- [17] Rahban M, Divsalar A, Saboury AA, et al. Nanotoxicity and spectroscopy studies of silver nanoparticle: calf thymus DNA and K562 as targets [J]. *J Phys Chem C*, 2010, 114: 5798-5803.
- [18] Li XL, Hu YJ, Wang H, et al. Molecular spectroscopy evidence of berberine binding to DNA: comparative binding and thermodynamic profile of intercalation [J]. *Biomacromolecules*, 2012, 13: 873-880.
- [19] Zhang GW, Fu P, Wang L, et al. Molecular spectroscopic studies of farrerol interaction with calf thymus DNA [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59: 8944-8952.
- [20] Ni Y, Du S, Kokot S. Interaction between quercetin-copper (II) complex and DNA with the use of the neutral red dye fluorophore probe [J]. *Anal Chim Acta*, 2007, 584: 19-27.
- [21] Cui SF, Addla D, Zhou CH. Novel 3-aminothiazolquinolones: design, synthesis, bioactive evaluation, SARs, and preliminary antibacterial mechanism [J]. *J Med Chem*, 2016, 59: 4488-4510.
- [22] Wang LL, Battini N, Bheemanaboina RRY, et al. Design and synthesis of aminothiazolyl norfloxacin analogues as potential antimicrobial agents and their biological evaluation [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 167: 105-123.
- [23] Yang HX, Cui AL, Wang YJ, et al. Synthesis and antibacterial activity evaluation of octapeptin derivatives [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2024, 59: 152-160.