



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114605352 B

(45) 授权公告日 2023. 04. 25

(21) 申请号 202210429334.5

A01P 13/00 (2006.01)

(22) 申请日 2022.04.22

A01P 7/00 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 114605352 A

(56) 对比文件

(43) 申请公布日 2022.06.10

CN 102675302 A, 2012.09.19

CN 112480031 A, 2021.03.12

(73) 专利权人 江苏海洋大学

CN 113788772 A, 2021.12.14

DE 2147025 A1, 1973.03.29

地址 222000 江苏省连云港市海州区苍梧路59号

齐志文等. 三甲氧基没食子酸1,2,4-噻二

(72) 发明人 刘玮炜 蒋凯俊 曹联攻 邵仲柏

吴玉宇 陈超 苏子钦 邱敏

高田田 梁馨文 郭雷

唑-3,5-二酮衍生物的合成及其对HL60 细胞增殖的抑制作用.《林产化学与工业》.2020,第40卷(第3期),第123-129页.

Yingjun Li et al..Synthesis and biological evaluation of novel thiadiazole amides as potent Cdc25B and PTP1B inhibitors.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2014,第4125-4128页.

(74) 专利代理机构 连云港润知专利代理事务所
32255

专利代理师 刘喜莲

审查员 袁喆

(51) Int. Cl.

C07D 285/135 (2006.01)

A01N 43/824 (2006.01)

A01P 1/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书9页

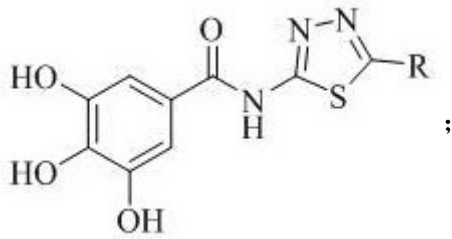
(54) 发明名称

含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物及制法与用途

(57) 摘要

本发明是一种含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物。本发明还涉及该类衍生物的合成方法:先将没食子酸制成3,4,5-三羟基苯甲酰异硫氰酸酯,然后与取代的芳香酰肼反应制成1-(取代芳香酰基)-4-(3,4,5-三羟基苯甲酰基)氨基硫脲,然后在酸性条件下成环得到N-(5-取代-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺类化合物。本发明原料易得,反应条件温和,合成方法操作简单安全、环境污染小、后处理方便。本发明合成出的此类化合物对副溶血弧菌和哈氏弧菌都有抑制作用。

1. 一种含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物,其特征在于,其结构式如下式:



式中:R选自4-ClC₆H₄⁻,4-FC₆H₄⁻,3-OCH₃C₆H₄⁻,4-BrC₆H₄⁻,C₄H₃S⁻,2-FC₆H₄⁻,C₆H₅⁻。

2. 一种如权利要求1所述的含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物的合成方法,其特征在于,其步骤如下:

(1) 先将没食子酸、三氯异氰尿酸、三苯基膦和硫氰酸钾进行反应,生成3,4,5-三羟基苯甲酰异硫氰酸酯;

(2) 将3,4,5-三羟基苯甲酰异硫氰酸酯与取代的芳香酰肼反应,得到1-(取代芳香酰基)-4-(3,4,5-三羟基苯甲酰基)氨基硫脲;取代的芳香酰肼的取代基选自4-ClC₆H₄⁻,4-FC₆H₄⁻,3-OCH₃C₆H₄⁻,4-BrC₆H₄⁻,C₄H₃S⁻,2-FC₆H₄⁻,C₆H₅⁻;

(3) 1-(取代芳香酰基)-4-(3,4,5-三羟基苯甲酰基)氨基硫脲在酸性条件下反应得到N-(5-取代-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺。

3. 根据权利要求2所述的合成方法,其特征在于:在步骤(1)中:反应用乙腈做溶剂,加入三氯异氰尿酸和三苯基膦,再加入没食子酸,最后加入硫氰酸钾,没食子酸、三氯异氰尿酸、三苯基膦和硫氰酸钾摩尔比为1:(1-1.5):(0.2-0.8):(1.2-1.8),反应温度为0℃-30℃,反应时间12-14h。

4. 根据权利要求2所述的合成方法,其特征在于:在步骤(2)中:反应溶剂为二氧六环,3,4,5-三羟基苯甲酰异硫氰酸酯与取代的芳香酰肼摩尔比为1:(0.5-1),反应温度为50℃-70℃,反应时间为6-8h。

5. 根据权利要求2所述的合成方法,其特征在于:在步骤(3)中:反应以无水乙醇做溶剂,H₂SO₄催化,pH为1-5,反应温度为70℃-90℃,反应时间为4-6h。

6. 根据权利要求2所述的合成方法,其特征在于:步骤(1)中:反应完成后,将反应液抽滤,浓缩,得到3,4,5-三羟基苯甲酰异硫氰酸酯粗品。

7. 根据权利要求2中所述的合成方法,其特征在于:步骤(2)中:反应毕,浓缩除去部分二氧六环,边搅拌边加入二氯甲烷,析出固体,抽滤,固体用石油醚:乙酸乙酯=(1-25):1打浆1-3h,抽滤,得到1-(取代芳香酰基)-4-(3,4,5-三羟基苯甲酰基)氨基硫脲。

8. 根据权利要求2中所述的合成方法,其特征在于:步骤(3)中:反应毕,将反应液滴入水中,搅拌,析出大量固体,抽滤,固体用水洗1-3次,再用无水乙醇重结晶,得到N-(5-取代-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺。

9. 权利要求1所述的含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物或者权利要求2-8中任何一项方法所合成的含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物用途,其特征在于:所述的用途为含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物在制备抑菌药物的用途,所抑的菌为副溶血弧菌和哈氏弧菌。

含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物及制法与用途

技术领域

[0001] 本发明涉及药用化合物的制备领域,具体涉及含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物,本发明还涉及其制备方法和用于抑制副溶血弧菌和哈氏弧菌的用途。

背景技术

[0002] 副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)和哈氏弧菌(*Vibrio harveyi*)是一种革兰氏阴性杆菌,广泛分布于水生环境、海洋动物的体表以及海洋沉积物中,是水产养殖过程中导致鱼类、虾类、贝类等死亡的常见致病菌。副溶血弧菌也是一种高发性食源性致病菌,可通过污染水产品导致人类食物中毒,人类感染后主要临床症状为恶心、腹泻、呕吐和低烧,严重患者甚至出现脱水、休克昏迷。哈氏弧菌是发光性弧菌病的主要病原,能够感染多种海洋脊椎动物和无脊椎动物,发病的症状和病理随种类的不同而有所差异,但其典型症状为角膜不透明和眼球突出。目前防治细菌病仍以抗生素等化学合成药为主,然而长期使用抗生素会导致耐药菌株不断出现。因此,海水养殖生产对新型抗菌药的需求日益加剧,寻找新的先导化合物或化合物骨架并开发出新型水产抗菌药已成为当前水产病害防控研究的热点。

[0003] 五倍子是我国传统中药材之一,具有抑菌、止泻和止血等作用,对水产病原菌的抑菌活性良好稳定。没食子酸是五倍子的主要有效成分,是化学结构最简单的天然多酚类化合物,生物活性丰富,如抗菌、抗氧化、抗肿瘤、抗病毒、抗炎等,对革兰氏阴性菌和阳性菌均具有广泛的抑制作用,有望成为新一代抑菌药物。

[0004] 1,3,4-噻二唑类化合物是一类重要的五元杂环化合物,其“N-C-S”的结构骨架能够与生物体内的金属离子形成配合物,表现出良好的生物活性,尤其在抗菌方面,目前已经成功研发出多种杀菌剂。酰胺结构同样存在于很多抗菌药物中,如双炔酰胺、氟吡菌胺和噻唑菌胺等。众多含1,3,4-噻二唑酰胺结构的化合物被合成出来,相关研究表明该类化合物具有很好的生物活性,包括抗菌、除草、杀虫以及抗病毒等,目前临床上含有1,3,4-噻二唑酰胺结构的药物主要包括杀菌剂甲噻诱胺和抗生素头孢唑啉等。所以研发含1,3,4-噻二唑酰胺结构的新的化合物具有重要的意义。

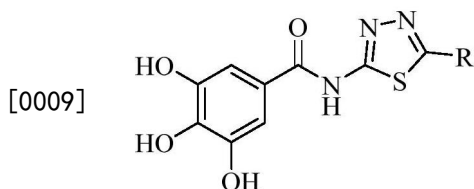
发明内容

[0005] 本发明所要解决的技术问题是针对现有技术的不足,提供一种新的含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物。

[0006] 本发明所要解决的另一个技术问题在于提供了一种快速、高效合成含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物的方法。

[0007] 本发明另一个目的在于提供上述含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物在抑制哈氏弧菌和副溶血弧菌方面的应用。

[0008] 为了解决以上技术问题,本发明提供了一种含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物,其结构式如下式所示:



[0010] R选自4-ClC₆H₄- , 4-FC₆H₄- , 3-OCH₃C₆H₄- , 4-BrC₆H₄- , C₄H₃S- , 2-FC₆H₄- , C₆H₅- , 4-OHC₆H₄- , 或者4-CH₃C₆H₄-。

[0011] 本发明所要解决的技术问题还可以通过以下的技术方案来进一步实现。本发明还公开了一种如以上技术方案所述的含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物的合成方法,其步骤如下:

[0012] (1) 先将没食子酸、三氯异氰尿酸、三苯基膦和硫氰酸钾进行反应,生成3,4,5-三羟基苯甲酰异硫氰酸酯;

[0013] (2) 将3,4,5-三羟基苯甲酰异硫氰酸酯与取代的芳香酰肼反应,得到1-(取代芳香酰基)-4-(3,4,5-三羟基苯甲酰基)氨基硫脲;取代的芳香酰肼的取代基选自4-ClC₆H₄- , 4-FC₆H₄- , 3-OCH₃C₆H₄- , 4-BrC₆H₄- , C₄H₃S- , 2-FC₆H₄- , C₆H₅- , 4-OHC₆H₄- , 4-CH₃C₆H₄-

[0014] (3) 1-(取代芳香酰基)-4-(3,4,5-三羟基苯甲酰基)氨基硫脲在酸性条件下反应得到N-(5-取代-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺。

[0015] 以上所述的合成方法,进一步优选的技术方案如下:

[0016] 1、在步骤(1)中:反应用乙腈做溶剂,低温加入三氯异氰尿酸和三苯基膦,再加入没食子酸,最后加入硫氰酸钾,没食子酸、三氯异氰尿酸、三苯基膦和硫氰酸钾摩尔比为1:(1-1.5):(0.2-0.8):(1.2-1.8),反应温度为0℃-30℃,反应时间12-14h。

[0017] 2、在步骤(2)中:反应溶剂为二氧六环,3,4,5-三羟基苯甲酰异硫氰酸酯与取代的芳香酰肼摩尔比为1:(0.5-1),反应温度为50℃-70℃,反应时间为6-8h。

[0018] 3、在步骤(3)中:反应以无水乙醇做溶剂,H₂SO₄催化,pH为1-5,反应温度为70℃-90℃,反应时间为4-6h。

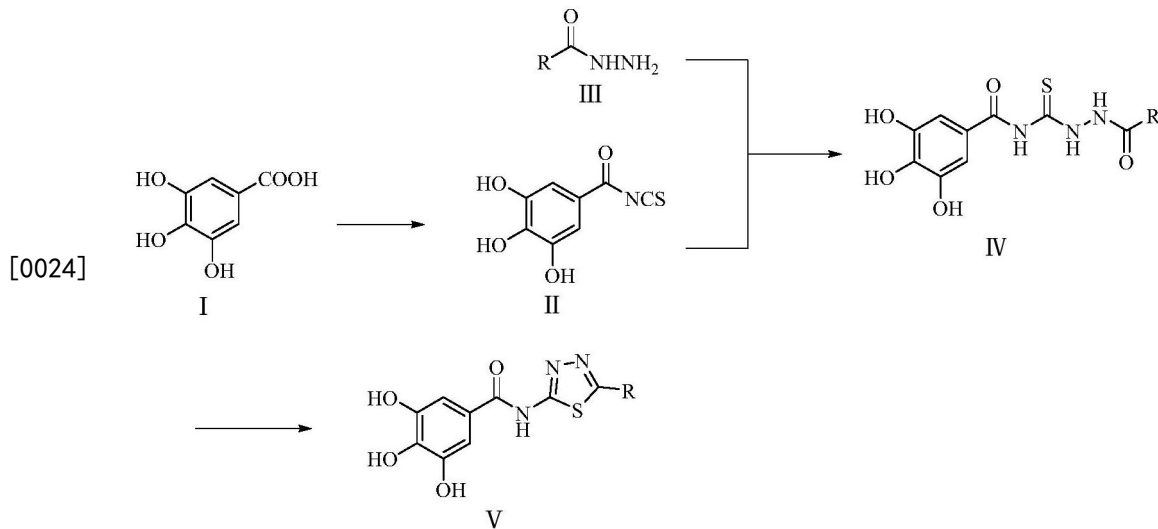
[0019] 4、步骤(1)中:反应完成后,将反应液抽滤,浓缩,得到3,4,5-三羟基苯甲酰异硫氰酸酯粗品。

[0020] 5、步骤(2)中:反应毕,浓缩除去部分二氧六环,边搅拌边加入二氯甲烷,析出固体,抽滤,固体用石油醚:乙酸乙酯=(1-25):1打浆1-3h,抽滤,得到1-(取代芳香酰基)-4-(3,4,5-三羟基苯甲酰基)氨基硫脲。

[0021] 6、步骤(3)中:反应毕,将反应液滴入水中,搅拌,析出大量固体,抽滤,固体用水洗1-3次,再用无水乙醇重结晶,得到N-(5-取代-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺。

[0022] 本发明还公开了所述的含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物或者以上合成方法技术方案中任何一项方法所合成的含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物用途,所述的用途为含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物在制备抑菌药物的用途,所抑的菌为海洋弧菌中的哈氏弧菌和副溶血弧菌。

[0023] 本发明合成方法的合成路线如下:



[0025] 与现有技术相比,本发明具有以下有益效果:

[0026] 1、本发明提供了一种具有海洋弧菌抑菌活性的化合物含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物。其生物活性更高,对海洋弧菌有较好抑制作用。

[0027] 2、本发明所述的合成方法操作简便,安全,反应条件温和;原料易得,反应采用传统控温,实验步骤简单,后处理较方便,拓宽了适用范围。

具体实施方式

[0028] 以下进一步描述本发明的具体技术方案,以便更好地理解本发明,而不构成对其权利的限制。

[0029] 实施例1,含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物的合成方法,其步骤如下:

[0030] (1) 1-(取代芳香酰基)-4-(3,4,5-三羟基苯甲酰基)氨基硫脲制备:先将没食子酸、三氯异氰尿酸、三苯基膦和硫氰酸钾进行反应,生成3,4,5-三羟基苯甲酰异硫氰酸酯;反应用乙腈做溶剂,低温加入三氯异氰尿酸和三苯基膦,再加入没食子酸,最后加入硫氰酸钾,没食子酸、三氯异氰尿酸、三苯基膦和硫氰酸钾摩尔比为1:1.1:0.3:1.3,反应温度为15℃,反应时间14h。

[0031] 3,4,5-三羟基苯甲酰异硫氰酸酯与取代的芳香酰肼反应,得到1-(取代芳香酰基)-4-(3,4,5-三羟基苯甲酰基)氨基硫脲;反应溶剂为二氧六环,3,4,5-三羟基苯甲酰异硫氰酸酯与取代的芳香酰肼摩尔比为1:0.5,反应温度为55℃,反应时间为8h。取代的芳香酰肼的取代基选自4-ClC₆H₄-, 4-FC₆H₄-, 3-OCH₃C₆H₄-, 4-BrC₆H₄-, C₄H₃S-, 2-FC₆H₄-, C₆H₅-, 4-OHC₆H₄-, 4-CH₃C₆H₄-。

[0032] (2) N-(5-取代-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺类化合物制备:1-(取代芳香酰基)-4-(3,4,5-三羟基苯甲酰基)氨基硫脲在酸性条件下反应得到N-(5-取代-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺;反应以无水乙醇做溶剂,H₂SO₄催化,pH为3,反应温度为70℃,反应时间为6h。

[0033] 实施例2,含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物的合成方法,其步骤如下:

[0034] (1) 1-(取代芳香酰基)-4-(3,4,5-三羟基苯甲酰基)氨基硫脲制备:先将没食子酸、三氯异氰尿酸、三苯基膦和硫氰酸钾进行反应,生成3,4,5-三羟基苯甲酰异硫氰酸酯;反应用乙腈做溶剂,低温加入三氯异氰尿酸和三苯基膦,再加入没食子酸,最后加入硫氰酸

钾,没食子酸、三氯异氰尿酸、三苯基膦和硫氰酸钾摩尔比为1:1.25:0.4:1.5,反应温度为20℃,反应时间13h。

[0035] 3,4,5-三羟基苯甲酰异硫氰酸酯与取代的芳香酰肼反应,得到1-(取代芳香酰基)-4-(3,4,5-三羟基苯甲酰基)氨基硫脲;反应溶剂为二氧六环,3,4,5-三羟基苯甲酰异硫氰酸酯与取代的芳香酰肼摩尔比为1:0.6,反应温度为60℃,反应时间为8h。取代的芳香酰肼的取代基选自4-ClC₆H₄-,4-FC₆H₄-,3-OCH₃C₆H₄-,4-BrC₆H₄-,C₄H₃S-,2-FC₆H₄-,C₆H₅-,4-OHC₆H₄-,4-CH₃C₆H₄-。

[0036] (2) N-(5-取代-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺类化合物制备:1-(取代芳香酰基)-4-(3,4,5-三羟基苯甲酰基)氨基硫脲在酸性条件下反应得到N-(5-取代-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺;反应以无水乙醇做溶剂,H₂SO₄催化,pH为2,反应温度为85℃,反应时间为4h。

[0037] 实施例3,含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物的合成方法,其步骤如下:

[0038] (1) 1-(取代芳香酰基)-4-(3,4,5-三羟基苯甲酰基)氨基硫脲制备:先将没食子酸、三氯异氰尿酸、三苯基膦和硫氰酸钾进行反应,生成3,4,5-三羟基苯甲酰异硫氰酸酯;反应用乙腈做溶剂,低温加入三氯异氰尿酸和三苯基膦,再加入没食子酸,最后加入硫氰酸钾,没食子酸、三氯异氰尿酸、三苯基膦和硫氰酸钾摩尔比为1:1.35:0.5:1.7,反应温度为25℃,反应时间12h。

[0039] 3,4,5-三羟基苯甲酰异硫氰酸酯与取代的芳香酰肼反应,得到1-(取代芳香酰基)-4-(3,4,5-三羟基苯甲酰基)氨基硫脲;反应溶剂为二氧六环,3,4,5-三羟基苯甲酰异硫氰酸酯与取代的芳香酰肼摩尔比为1:0.7,反应温度为65℃,反应时间为8h。取代的芳香酰肼的取代基选自4-ClC₆H₄-,4-FC₆H₄-,3-OCH₃C₆H₄-,4-BrC₆H₄-,C₄H₃S-,2-FC₆H₄-,C₆H₅-,4-OHC₆H₄-,4-CH₃C₆H₄-。

[0040] (2) N-(5-取代-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺类化合物制备:1-(取代芳香酰基)-4-(3,4,5-三羟基苯甲酰基)氨基硫脲在酸性条件下反应得到N-(5-取代-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺;反应以无水乙醇做溶剂,H₂SO₄催化,pH为4,反应温度为76℃,反应时间为6h。

[0041] 实施例4,含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物的合成试验一:

[0042] 50mL圆底烧瓶中依次加入无水乙醇4mL,化合物IV(化合物的代号与前述反应路线一致,下同)0.15g,即1-(苯甲酰基)-4-(3,4,5-三羟基苯甲酰基)氨基硫脲,再滴入H₂SO₄,至pH为2,反应温度为85℃,反应时间为4h。反应毕,将反应液滴入15mL水中,搅拌30min,析出固体,抽滤,固体用水洗3次,再用无水乙醇重结晶,得到化合物V,即N-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺,白色固体,产率70%。m.p.>310℃;IR(KBr),v/cm⁻¹:3625,3601,3407,3288,2979,1676,1604,1542,1033,752;¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆),δ=12.72(s,1H,NH),9.30(s,2H,OH),9.11(s,1H,OH),7.96(d,J=5.5Hz,2H,Ar-H),7.54(s,1H,Ar-H),7.52(d,J=1.3Hz,2H,Ar-H),7.14(s,2H,Ar-H);HRMS(ESI):m/z[M-H]⁻calcd for:C₁₅H₁₀N₃O₄S⁻:328.0392;Found:328.0399。

[0043] 实施例5,含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物的合成试验二:

[0044] 50mL圆底烧瓶中依次加入无水乙醇4mL,化合物IV0.2g,即1-(2-F-苯甲酰基)-4-(3,4,5-三羟基苯甲酰基)氨基硫脲,再滴入H₂SO₄,至pH为3,反应温度为80℃,反应时间为

5h。反应毕,将反应液滴入15mL水中,搅拌30min,析出固体,抽滤,固体用水洗3次,再用无水乙醇重结晶,得到化合物V,即N-(5-(2-F-苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺,淡黄色固体,产率71%。m.p.>310°C;IR(KBr), ν/cm^{-1} :3625,3602,3401,3288,2982,1682,1607,1542,1027,780;¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆), δ =12.79(s,1H,NH),9.31(s,2H,OH),9.12(s,1H,OH),8.26(t,J=7.0Hz,1H,Ar-H),7.60(td,J=7.3,1.7Hz,1H,Ar-H),7.47(dd,J=11.2,8.4Hz,1H,Ar-H),7.40(t,J=7.6Hz,1H,Ar-H),7.15(s,2H,Ar-H);HRMS(ESI):m/z[M-H]⁻calcd for:C₁₅H₉FN₃O₄S⁻:346.0298;Found:346.0294。

[0045] 实施例6,含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物的合成方法实验三:合成方法参照实施例4和5,制备化合物的取代基结构、反应时间和产物收率如下表所示:

编号	R	产物	时间	产率	
		V	小时	%	
[0046]	1	4-ClC ₆ H ₄ -	a	4	60
	2	4-FC ₆ H ₄ -	b	6	61
	3	3-OCH ₃ C ₆ H ₄ -	c	5	62
	4	4-BrC ₆ H ₄ -	d	6	70
[0047]	5	C ₄ H ₃ S-	e	6	55
	6	2-FC ₆ H ₄ -	f	5	71
	7	C ₆ H ₅ -	g	4	70
	8	4-OHC ₆ H ₄ -	h	6	62
	9	4-CH ₃ C ₆ H ₄ -	i	6	74

[0048] 实施例7,含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物的抗菌活性测试实验:

[0049] 抗菌活性测试物为合成的目标化合物含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物;抗菌活性测试采用菌株为哈氏弧菌和副溶血弧菌。

[0050] 采用牛津杯法鉴定测试物抗菌活性,牛津杯法是一种药剂扩散法,将加有牛津杯的双层平板置于培养箱中,一方面病原菌开始生长繁殖,另一方面抗菌化合物呈球面扩散,形成递减的浓度梯度。药物周围的病原菌被杀死或者受到抑制,形成透明的抑菌圈,抑菌圈的大小反应抑菌物质对指示菌的抑制程度。对于活性较好的化合物,进一步测定最小抑菌浓度(MIC)。

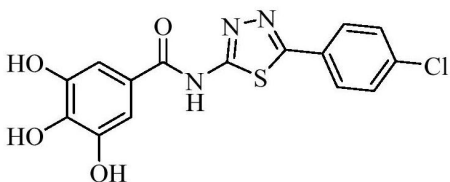
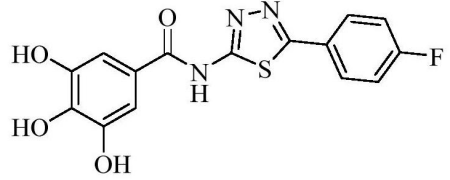
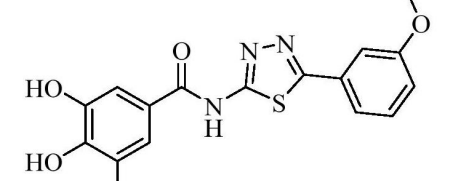
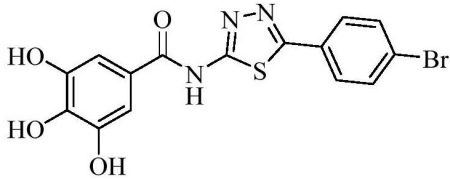
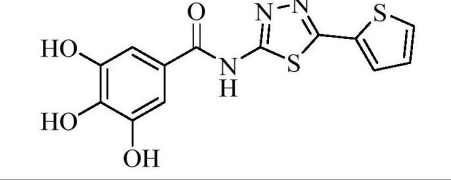
[0051] 测试物抗菌活性测定:无菌环境下,向平板中倒入约20mL已灭菌的牛肉膏蛋白胨

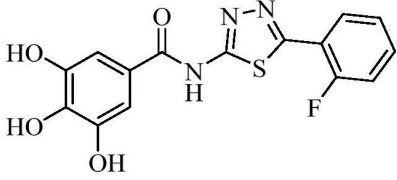
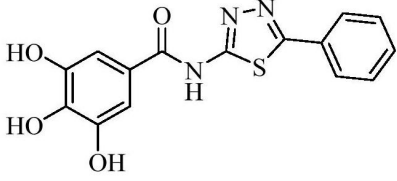
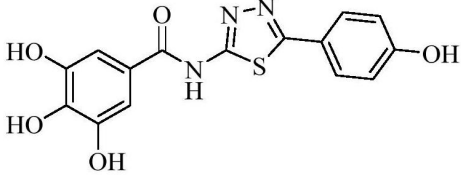
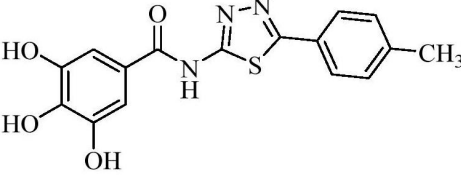
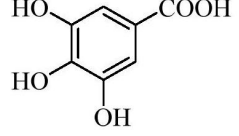
琼脂培养基,凝固后,加入200 μ L的菌悬液,涂布棒涂布均匀,静置10min。将牛津杯垂直均匀放置于培养基上,在杯中加入200 μ L的待测样品,每个样品进行3次平行实验,移至37 $^{\circ}$ C恒温培养箱培养18h后,用电子数显卡尺测定抑菌圈直径。结果取三次测量结果的平均值。

[0052] 测试液浓度为1mg/mL的浓度下化合物对哈氏弧菌和副溶血弧菌的抑菌圈直径,表示为平均值 \pm 标准差,n=3。

[0053] 该系列化合物均用DMSO配置成1mg/mL的溶液,对于抑菌圈直径大于13mm的化合物进一步测定其MIC,具体测试结果见下表1:

[0054] 表1目标化合物体外抑制哈氏弧菌活性测试结果

编号	结构	抗哈氏弧菌活性	
		抑菌圈直径 (mm)	MIC (mg/mL)
1		13.11 \pm 0.12	0.0625
2		14.78 \pm 0.27	0.0313
3		13.67 \pm 0.21	0.0625
4		11.56 \pm 0.09	-
5		14.46 \pm 0.18	0.0625

6		13.01 ± 0.13	0.0625
7		13.65 ± 0.31	0.0625
8		11.91 ± 0.07	-
9		11.72 ± 0.25	-
I		7.80 ± 0.05	-
DMSO	-	10.76 ± 0.06	-
硫酸链霉素	-	-	0.0160

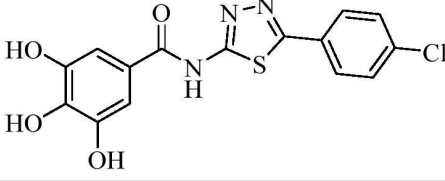
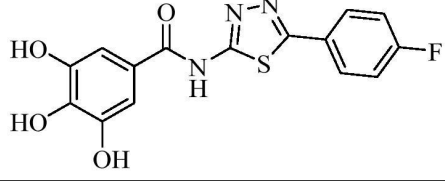
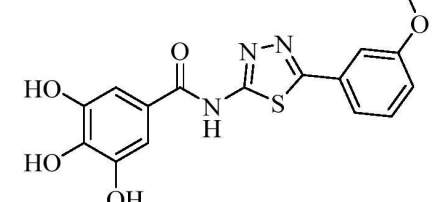
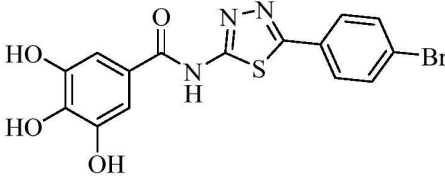
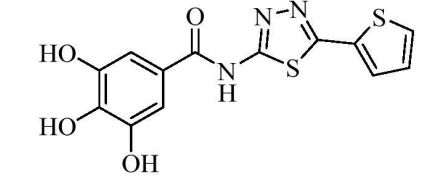
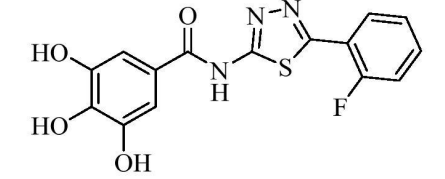
[0057] 注：牛津杯的直径为7.80mm。

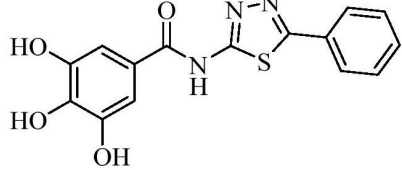
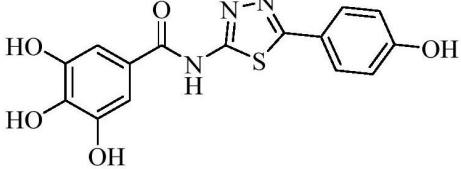
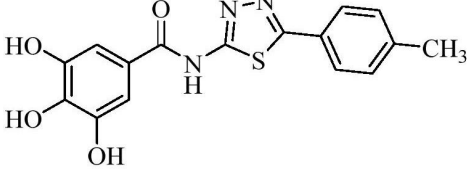
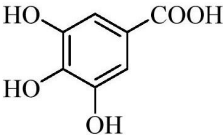
[0058] 结果测得合成的目标化合物1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物对哈氏弧菌均有不同程度的抑制作用,当苯环上的取代基为4-F时活性普遍比其他取代要高;当取代基为噻吩环时,活性与苯环取代的相当。当化合物取代基为4-FC₆H₄- (化合物2)时,抑制率最佳,进一步测定MIC为0.0313mg/mL。

[0059] 该系列化合物均用DMSO配置成1mg/mL的溶液,对于抑菌圈直径大于12mm的化合物进一步测定其MIC,具体测试结果见下表2:

[0060] 表2目标化合物体外抑制副溶血弧菌活性测试结果

[0061]

编号	结构	抗副溶血弧菌活性	
		抑菌圈直径 (mm)	MIC (mg/mL)
1		14.95 ± 0.26	0.0625
2		12.90 ± 0.12	0.1250
3		-	-
4		12.36 ± 0.09	0.1250
5		11.81 ± 0.12	-
6		11.78 ± 0.07	-

		11.11 ± 0.18	-
		-	-
[0062]		11.91 ± 0.23	-
I		7.80 ± 0.05	-
DMSO	-	10.39 ± 0.08	-
硫酸链霉 素	-	-	0.0625

[0063] 注:牛津杯的直径为7.80mm。

[0064] 结果测得合成的目标化合物1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物对副溶血弧菌有不同程度的抑制作用,当苯环上的取代基在对位时活性普遍比其他位置的取代要高。当化合物取代基为4-ClC₆H₄- (化合物1)时,抑制率最佳,进一步测定MIC为0.0625mg/mL。

[0065] 由表1和表2可知,合成的目标化合物含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物对哈氏弧菌和副溶血弧菌均有不同程度的抑制作用,当取代基为4-FC₆H₄- (化合物2)时对哈氏弧菌有最佳抑制效果,MIC为0.0313mg/mL;当取代基为4-ClC₆H₄- (化合物1)时对副溶血弧菌有最佳抑制效果,MIC为0.0625mg/mL。

[0066] 综上所述,本发明方法操作简单安全、经济性高、适用范围广且此方法后处理简便,是一种快速有效的合成方法;原料易得且价格不高。同时合成出的含1,3,4-噻二唑酰胺的没食子酸类衍生物对哈氏弧菌和副溶血弧菌有不同程度的抑制作用,且优于原料没食子酸,因而此类结构化合物具有较大的实施价值和潜在社会经济价值。

[0067] 以上所述仅为本发明的实施例,并非因此限制本发明的专利范围,凡是利用本发明说明书所作的各种变化、修改、替换和变型等,均同理包括在本发明的专利保护范围内。