

二氢吲哚-2,3-二酮衍生物抑菌活性研究进展

谭画元¹ 张广龙¹ 吉礼涛¹ 王 钦¹ 卢奕朵¹ 欧阳贵平¹ 王贞超^{1,2,3*} 李洙锐^{1,2*}

(¹贵州大学药学院; ²贵州大学绿色农药与农业生物工程教育部重点实验室; ³贵州省合成药物工程实验室 贵阳 550025)

摘 要 二氢吲哚-2,3-二酮是一种结构简单且应用广泛的药物小分子,其衍生物的合成、结构和药理活性等备受关注。已有报道表明二氢吲哚-2,3-二酮具有抗菌、抗衰老、降血脂、抗癫痫、抗病毒等多种生物活性。本文主要围绕抑菌生物活性,对国内外关于二氢吲哚-2,3-二酮类化合物的构效关系进行分析总结,为后期该类新型抗菌化合物的设计合成提供参考。

关键词 二氢吲哚-2,3-二酮 抑菌活性

Research Progress in Antibacterial Activity of Indoline-2,3-dione Derivatives

Tan Huayuan¹, Zhang Guanglong¹, Ji Litao¹, Wang Qin¹, Lu Yiduo¹,
Ouyang Guiping¹, Wang Zhenchao^{1,2,3*}, Li Zhurui^{1,2*}

(¹ School of Pharmaceutical Science, ² State Key Laboratory Breeding Base of Green Pesticide
and Agricultural Bioengineering/Key Laboratory of Ministry of Education, Guizhou University;

³ Guizhou Engineering Laboratory for Synthetic Drugs, Guiyang, 550025)

Abstract Indoline-2,3-dione is a small drug molecule with simple structure and wide application. The syntheses, structures and pharmacological activities of its derivatives have attracted much attention. It has been reported that indoline-2,3-dione has various biological activities such as antibacterial, antiaging, hypolipidemic, antiepileptic and antiviral activities. This paper mainly focuses on the antibacterial biological activity, and analyzes and summarizes the studies on structure-activity relationship of indoline-2,3-dione compounds at home and abroad, and provides a reference for the design and syntheses of such new antibacterial compounds in future.

Keywords Indoline-2,3-dione, Antibacterial activity

耐药细菌的出现及在全球范围内的传播已经对人类生命和生活环境构成了严重威胁,迫切需要开发新型高效的抗菌候选药物。二氢吲哚-2,3-二酮又名靛红,是一种应用广泛的天然药物小分子。它在伞形科植物当归和十字花科植物菘蓝的根、茎中大量存在^[1,2],也是寄生于海洋生物龙虾体内的一种菌株所产生的抗生物物质,是维持龙虾生存所必需的天然海洋抗生素^[3],并且还较高分布于人体器官内^[4]。

二氢吲哚-2,3-二酮及其衍生物具有广泛的生物活性,如抗菌、抗衰老、降血脂、抗癫痫、抗病毒等。多种具有生物学意义的杂环结构以二氢吲

哚-2,3-二酮为底物合成,且二氢吲哚-2,3-二酮廉价易得。因可在其 1,3 位及苯环上引入不同类型的基团获得高活性化合物,故该类化合物的合成和活性研究备受关注。鉴于二氢吲哚-2,3-二酮类化合物有着多种生物活性,具有很高的研究价值,本文按照各种不同的底物与二氢吲哚-2,3-二酮不同的位点反应进行分类,主要分为 *N*-取代吲哚酮化合物、C-3 取代吲哚酮化合物和其他取代吲哚酮化合物,并对国内外关于二氢吲哚-2,3-二酮化合物的抑菌活性研究及其构效关系进行综述。

* 联系人,王贞超 E-mail: wzc.4884@163.com;李洙锐 E-mail: li-zhurui@163.com

国家自然科学基金项目(21867004,22007022)、贵州省科技计划平台项目(黔科合平台人才 20185781)和贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZZK[2021]重点 034)资助

2022-07-29 收稿,2022-09-15 接受

1 *N*-取代二氢吡啶-2,3-二酮化合物

与相应的单药效团药物分子相比,具有多个药效团的杂合体药物分子往往具有高生物活性、低毒副作用、抗菌广谱和低耐药性等优点。Shaikh 等^[5]合成制备了一系列 1,2,3-三氮唑-吡啶-2,3-二酮杂合体分子 **1** (图式 1)。但遗憾的是,体外抗结核分枝杆菌 H37Ra 活性和抗真菌活性测试结果表明,它们的半数抑制浓度 (IC₅₀) 在 7.56~29.05 mol/L 范围之内,与对照药利福平和异烟肼 (IC₅₀ 分别为 0.043 和 0.075 mol/L) 相比,抗结核分枝杆菌活性较弱^[5]。对其构效关系进行研究发现,没有连接子 ($n=0$) 的杂合体分子的抗结核分枝杆菌活性优于相应的次甲基 ($n=1$) 连接的杂合体分子的抗结核分枝杆菌活性,例如杂合体分子 **1h**、**1i** (IC₅₀ 分别为 26.65 和 7.56 μmol/L) 的抗结核分枝杆菌活性比 **1a**、**1b** (IC₅₀ > 30 μmol/L) 的高。

在 *N*-取代吡啶酮衍生物的合成及活性研究中发现,双吡啶-2,3-二酮杂合体分子比单吡啶-2,3-二酮分子具有的生物活性会更加广泛^[6~9]。通过对双吡啶-2,3-二酮杂合体分子进行合理的设计合成,可能会获得具有较高抗结核分枝杆菌活性的杂合体分子。

Hu 等^[10]设计合成了选用丙基链作连接子连接的双吡啶-2,3-二酮杂合体分子 **2a~2i** 系列 (图式 1),并对它们的体外抗结核分枝杆菌 H37Rv 和耐多药结核分枝杆菌的活性进行了测试。结果表明,所有双吡啶-2,3-二酮杂合体分子都显示出弱或者中等强度的抗结核分枝杆菌活性,最小抑菌浓度 (MIC) 在 25~128 μg/mL 的范围^[10]。对其构效关系研究发现,在吡啶二酮的 C-5 位置上引入氯原子,杂合体分子的抗结核活性在同系列里面是比较高的,而在相同位置上引入供电子基团,如甲基、乙基或其它烷基等,则对提高衍生物的抗结核分枝杆菌活性不利;研究还发现处于吡啶-2,3-二酮分子结构单元 C-3 位上的取代基种类对提高衍生物的抗结核分枝杆菌活性也有重要影响,抗结核分枝杆菌活性按照甲胍>乙胍>羰基的顺序减弱。**2f** 的抗结核分枝杆菌 H37Rv 的最小抑菌浓度为 25 μg/mL, **2e** (MIC = 32 μg/mL) 的抗耐多药结核分枝杆菌活性与对照药物利福平 (MIC = 32 μg/mL) 的活性处于同一水平,这表明对双核化合物进行优化可以获得优异的抗结核分

枝杆菌活性。

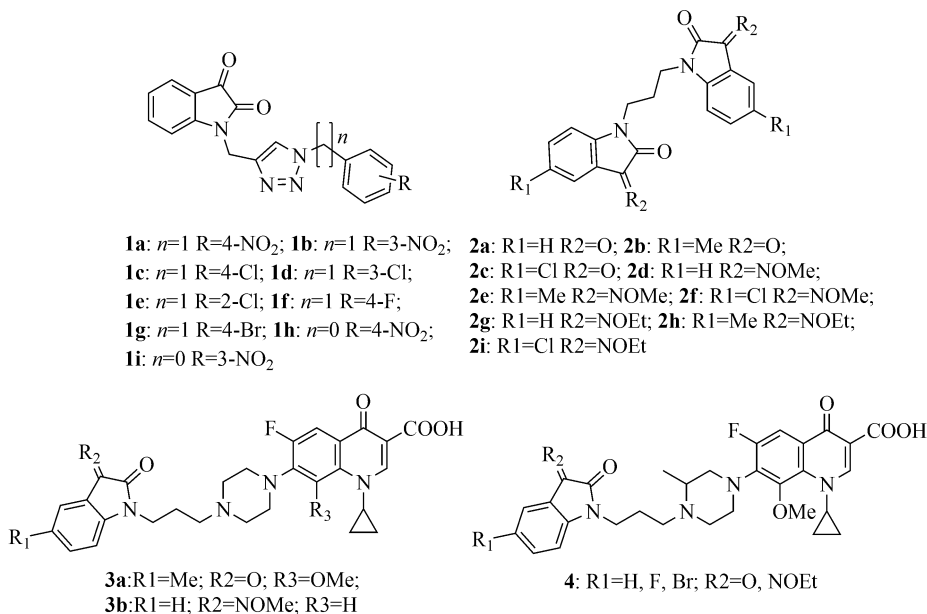
通过引入上市药物的药效团,来提高吡啶二酮类衍生物的抗菌活性,也是备受关注的。喹啉/喹诺酮类/喹啉啉/喹啉啉酮衍生物是丝状温度敏感蛋白 Z (FtsZ)、DNA 回旋酶和拓扑异构酶 IV 的潜在抑制剂,它们是具有优异抗菌活性的潜在优势杂环骨架^[11~14]。此外,数十种基于喹啉/喹诺酮类/喹啉啉/喹啉啉酮的抗菌剂,例如诺氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星和莫西沙星,已被用于治疗各种细菌感染^[15,16]。因此,二氢吡啶-2,3-二酮-喹啉/喹诺酮类/喹啉啉/喹啉啉酮类化合物是新型抑制剂的潜在候选药物,以对抗药物敏感和耐药生物体。

Ahmed 等^[17]通过活性拼接,得到二氢吡啶-2,3-二酮-环丙沙星/8-甲氧基环丙沙星/加替沙星。单从衍生物 **3** 和 **4** (图式 1) 的抗菌构效关系来看,氟喹诺酮部分对抗菌活性有很大影响,相对贡献顺序为:环丙沙星>加替沙星>8-甲氧基环丙沙星^[17~19]。相关构效关系研究表明,在二氢吡啶-2,3-二酮部分的 C-3 位置含有烷氧基亚胺与在 C-5 位置含有甲基的衍生物可以提高活性。值得注意的是二氢吡啶-2,3-二酮-环丙沙星衍生物 **3a** (MIC ≤ 0.03~8 μg/mL) 不低于环丙沙星和左氧氟沙星 (MIC ≤ 0.03~128 μg/mL) 对抗革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌的抑菌活性。

综上,在 *N*-取代吡啶酮化合物中,主要是通过烷烃链连接活性基团来获得高活性抗菌化合物,例如引入三氮唑、亚甲基连接的三氮唑,以提高抗结核杆菌活性;选用丙基链作连接桥连接双吡啶-2,3-二酮杂合体分子以获得更高的生物活性;或是直接引入环丙沙星/加替沙星/8-甲氧基环丙沙星等上市药来提高抗革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌的活性。

2 C-3 取代二氢吡啶-2,3-二酮化合物

亚胺类衍生物包括脲类、碳酰肼类、半卡巴酮类和氨基硫脲类等,具有多种生理特性和抗菌活性^[20,21],对临床上的革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌显示出良好的活性,是新药开发中重要的药效团。相关机理研究表明,这些衍生物可抑制 DNA GyrB^[22],诱导 DNA 损伤^[23],因此,吡啶-2,3-二酮与亚胺连接可能提供多靶点抗菌候选化合物。

图式 1 *N*-取代二氢吲哚-2,3-二酮化合物Scheme 1 *N*-substituted indoline-2,3-dione compounds

Salem 等^[24]设计合成了碳酰肼类化合物 **5** ($\text{MIC} = 3.9 \sim 83.3 \mu\text{g/mL}$) (图式 2), 其与四环素 ($\text{MIC} = 15.6 \sim 62.5 \mu\text{g/mL}$) 对金黄色葡萄球菌、枯草杆菌、大肠杆菌和铜绿假单胞菌具有相似的活性。研究表明, 化合物 **5a** (IC_{50} 为 $19.3 \mu\text{mol/L}$) 对金黄色葡萄球菌 DNA 旋转酶的抑制活性与环丙沙星 (IC_{50} 为 $26.4 \mu\text{mol/L}$) 相当。通过构效关系研究发现, C-5 位置的磺酰胺片段对该衍生物活性的贡献很小, 是非必需基团, 化合物 **6a**、**6b** (IC_{50} 为 30 和 $50 \mu\text{mol/L}$) (图式 2) 显示出比青霉素 (IC_{50} 为 $631 \mu\text{mol/L}$) 更高的抗金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和铜绿假单胞菌的活性^[25]。在吲哚部分的 *N*-1 位置引入哌啶-1-基甲基并不能提高抗菌活性^[26]。所设计的化合物 **7** (图式 2) 对部分受试的大肠杆菌、伤寒沙门氏菌、枯草杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和霍乱弧菌具有活性, MIC 值为 $12.5 \sim 100 \mu\text{g/mL}$, 但弱于阳性药阿奇霉素 ($\text{MIC} = 6.25 \sim 12.5 \mu\text{g/mL}$) 的抑菌活性。在吲哚部分的 *N*-1 位置引入苄基也可以提高活性, 化合物 **8a**、**8b** ($\text{MIC} = 16.2 \sim 32.3 \mu\text{g/mL}$) (图式 2) 比氯霉素 ($\text{MIC} = 193 \mu\text{g/mL}$) 对金黄色葡萄球菌和蜡样芽胞杆菌的作用更强。

此外, 噻唑/噻唑烷酮是一种含有硫原子和氮原子的五元杂环, 有可能改善分子的药理学、药代动力学和物理化学特性^[27,28]。噻唑/噻唑烷酮基团存在于超过 18 种 FDA 批准的药物和 70 多种

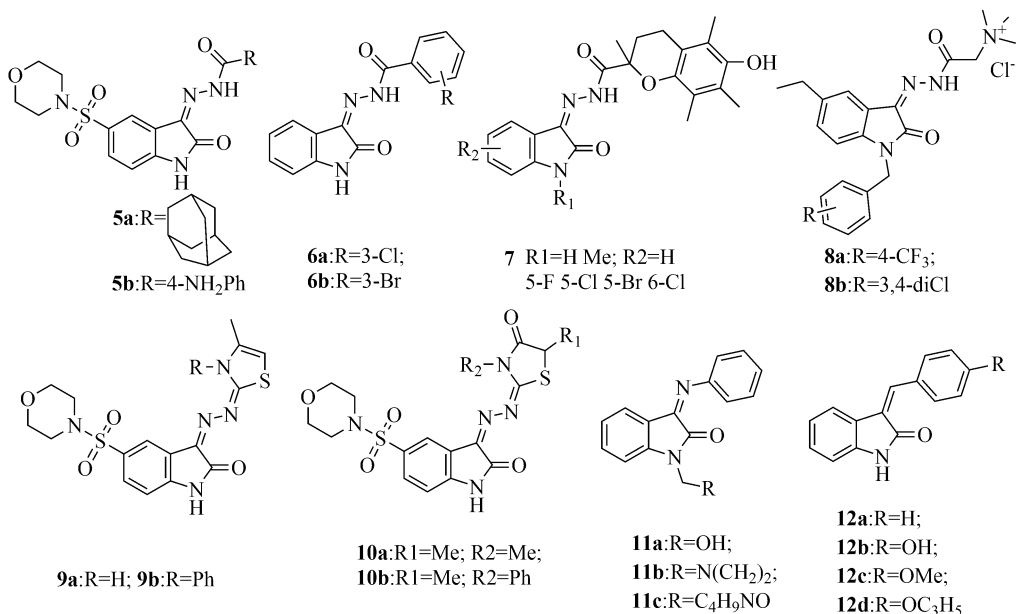
实验药物分子结构中, 证明噻唑/噻唑烷酮衍生物是药物和药物先导物的丰富来源^[29]。几种噻唑/噻唑烷酮衍生物对药物敏感和耐药细菌都具有很好的活性^[30,31]。

Farag 等^[32,33]发现, 含有吗啉磺酰基的二氢吲哚-2, 3-二酮-噻唑化合物 **9** ($\text{MIC} = 0.06 \sim 31.25 \mu\text{g/mL}$) 和噻唑啉酮化合物 **10** ($\text{MIC} = 0.03 \sim 31.25 \mu\text{g/mL}$) (图式 2) 对金黄色葡萄球菌、化脓性葡萄球菌、枯草杆菌、寻常芽胞杆菌、肺炎克雷伯菌、福氏葡萄球菌、烟熏菌、棒状芽胞杆菌和白色念珠菌表现出良好的活性, 而且噻唑烷化合物 **10** 比对应的噻唑类化合物 **9** 更有效。对于噻唑啉酮化合物 **10**, 在 R_1 位置引入甲基可以在一定程度上增强活性。化合物 **10b** ($\text{MIC} = 0.03 \sim 3.9 \mu\text{g/mL}$) 对受试细菌和真菌具有高度活性, 对细菌和真菌的 MIC 与氨苄西林 ($\text{MIC} = 0.007 \sim 1.95 \mu\text{g/mL}$) 和两性霉素 B ($\text{MIC} = 0.48 \sim 1.95 \mu\text{g/mL}$) 相当。

除上述抗细菌活性外, 陈刚等^[34]以二氢吲哚-2,3-二酮为原料合成了系列 3-亚胺基/亚甲基-吲哚-2-酮化合物及其 Mannich 碱衍生物, 研究了它们在抗稻瘟菌方面的活性, 发现了这两种类型的若干化合物有较好的抑制稻瘟菌孢子萌发的活性, 亚胺类化合物 **11a**~**11c** (图式 2) 的半数最大效应浓度 (EC_{50}) 分别为 102.61、65.48 和 $61.18 \mu\text{g/mL}$ 。Mannich 碱衍生物 **12a**~**12d** 中 (图

式 2), 化合物 **12a** (EC_{50} 为 $17\mu\text{g/mL}$) 和 **12c** (EC_{50} 为 $70.10\mu\text{g/mL}$) 同样也具有活性。作者认为 1 位的羟甲基和胺甲基、3 位的亚甲基是药效团, 芳

基亚甲基苯环上对位取代基、羟基取代基和吸电子取代基不利于活性的提高, 邻位的供电子取代基有利于活性的提高。



图式 2 C-3 取代二氢吲哚-2,3-二酮化合物

Scheme 2 C-3 Substituted indoline-2,3-dione compounds

陈刚等^[34,35]还对吲哚-2,3-二酮席夫碱化合物的生物活性进行了多方面的研究。对一系列席夫碱类化合物及其 $\text{Cu}(\text{II})$ 和 $\text{Zn}(\text{II})$ 配合物的抗稻瘟菌研究发现, 吲哚-2,3-二酮并没有抑制活性, 而其席夫碱类化合物有一定的抑制稻瘟菌孢子萌发的活性, 对应的 $\text{Cu}(\text{II})$ 、 $\text{Zn}(\text{II})$ 配合物也具有较好的活性, 其中双吲哚-2,3-二酮席夫碱 $\text{Cu}(\text{II})$ 的活性接近了 N -(2-苯并咪唑基) 氨基甲酸甲酯 (EC_{50} 为 $70.10\mu\text{g/mL}$) 的抑制水平^[35]。

综上, 在二氢吲哚-2,3-二酮 C-3 位的改变方式主要是通过亲核加成生成一系列亚胺类衍生物, 其具有的多种生理特性和抗菌活性, 是一个重要的活性位点。此外, 此类衍生物不仅在抗细菌和真菌上有着较高活性, 而且对抑制稻瘟菌同样有着不可忽略的活性表现, 也说明二氢吲哚-2,3-二酮类化合物有着巨大研究价值。

3 其他类二氢吲哚-2,3-二酮化合物

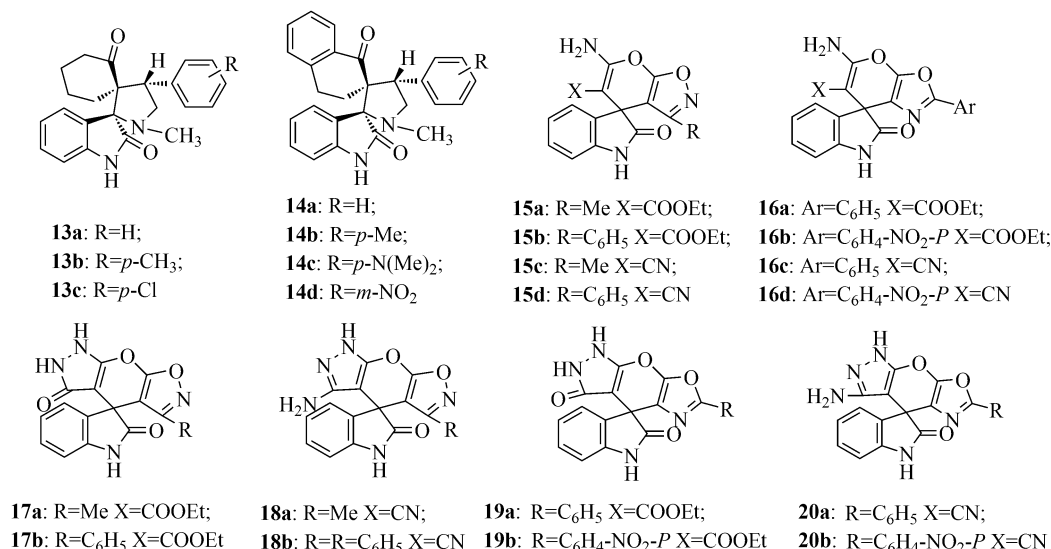
吡咯、吡唑、噻唑等结构经常被作为抗菌药物的药效官能团使用。Raj 等^[36]以和肌氨酸或氮丙啶为原料, 通过区域选择性 1,3-偶极环加成反应合成了螺环吡咯烷类化合物, 并通过了并扩散法测定抗菌活性。在抗真菌筛选的化合物 **13a**~

13b (图式 3) 中, 化合物 **13b** 显示出 100% 的抑制活性, 其中所有皮肤癣菌的生长均为零。因此, 在芳环中引入氯取代基可以增强抗真菌活性。从化合物 **14a**~**14d** (图式 3) 的抗真菌筛选结果来看, 化合物 **14a**、**14b** 对吉普赛姆小孢子菌和红色毛癣菌表现出 100% 的抑制作用, 而对其他皮肤癣菌表现出中等活性。化合物 **14c**、**14d** 对除微小微孢子菌外的所有皮肤癣菌均有 100% 的抑制作用。与 **14a**、**14b**、**14d** 相比, 化合物 **14c** 表现出良好的活性。很明显, 给电子基团 $-\text{N}(\text{Me})_2$ 的引入增强了该系列药物的抗真菌活性。一系列具有抗菌和抗真菌活性的新型螺环吡咯烷类化合物对一些病原体和皮肤真菌表现出良好至中等的活性。

Abdel Rahman 等^[37]合成了许多新的吲哚酮螺环化合物, 它们的分子中还包含如噁唑、异噁唑和吡唑等结构单元。这些化合物对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、黑曲霉和米曲霉有一定的抑制作用, 优于氨苄西林、氯霉素和氟康唑。虽然制备的大多数螺环-3H-吲哚-3,4'-吡喃 (3',2'-d) 噁唑衍生物 (**15a**~**15d** 和 **16a**~**16d**) (图式 3) 具有类似的活性, 与氨苄西林、氯霉素和氟康唑相比, 螺环-3H-吲哚-3,4'-吡唑 (3',4'-b) 吡喃 (3',2'-d) 噁唑衍生物 (**17a**、**17b**、**18a**、**18b**、**19a**、

19b、**20a** 和 **20b**) (图式 3) 显示出非常高的活性。另一方面,几乎制备的所有化合物与阳性

对照药对比都表现出有趣的高抗真菌活性,其结构中的吡唑结构单元可以发挥重要作用。



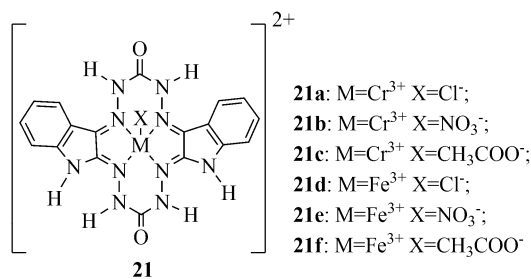
图式 3 吲哚酮螺环化合物的结构

Scheme 3 Structures of indoleone spiral ring compounds

大环配合物的抗病毒、抗癌^[38]和抗生育^[39]生物活性已经引起了人们的关注,现在已经成为一个新兴的研究领域。

Kamboj 等^[40]在甲醇体系中,采用碳酰肼和二氢吲哚-2,3-二酮在三价金属离子存在下模板缩合形成 $[M(C_{18}H_{14}N_{10}O_2)X]X_2$ 型大环配合物**21**(图式 4),其中 $M=Cr(III)$ 和 $Fe(III)$; $X=Cl^-$, NO_3^- , CH_3COO^- 。所有测试的配合物对革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌,枯草芽孢杆菌)和革兰氏阴性菌(大肠杆菌,铜绿假单胞菌)均显示不同的抗菌活性。使用抗菌素环丙沙星比较了所合成的配合物的抗菌活性。衍生物**21f**对革兰氏阳性菌株(金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌)的 MIC 均为 $8\mu\text{mol/L}$,最为有效。有趣的是,衍生物**21d**对枯草芽孢杆菌(*B. subtilis*)的 MIC 为 $8\mu\text{g/mL}$,也同样有着较高的生物活性。在整个系列中,**21a**和**21d**对金黄色葡萄球菌的 MIC 为 $32\mu\text{g/mL}$,**21a**、**21b**和**21e**对 *B. subtilis* 的 MIC 为 $32\mu\text{g/mL}$,**21d**和**21f**对大肠杆菌(*E. coli*)的 MIC 为 $64\mu\text{g/mL}$,**21f**对铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*)的 MIC 为 $32\mu\text{g/mL}$ 。

综上,虽然螺氧吲哚酮衍生物与大环配合物在抗菌方面的应用不是非常广泛,但从活性数据来看,螺氧吲哚酮类化合物所展现出的高抗菌活性,使得该类化合物具有较大的研究价值。



图式 4 吲哚酮大环配合物的结构

Scheme 4 Structures of indoleone macrocyclic complexes

4 结论与展望

本文主要对国内外关于二氢吲哚-2,3-二酮类结构化合物的研究及其构效关系进行了总结,发现 *N*-取代二氢吲哚-2,3-二酮化合物中三氮唑的引入在抗结核杆菌方面发挥重要作用,双吲哚-2,3-二酮化合物同样也有不错的活性,喹啉/喹诺酮类/喹唑啉/喹唑啉酮结构的引入对对抗革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌有着不错的表现。亚胺类衍生物包括脲类、碳酰肼类、半卡巴酮类等,在 C-3 位上的改造,有利于改善化合物的抗菌活性;吡咯、吡唑、噻唑等结构通过环加成的方式被引入到吲哚酮骨架中,也表现出高抗菌活性。

总的来说,二氢吲哚-2,3-二酮在抗菌上的优异表现,主要集中在 1,3 位的改变,在 N-1 位主要是与不同的活性基团通过拼接的方式来筛选高活性化合物;亚胺类衍生物和螺氧吲哚酮

衍生物是通过 C-3 位上的改造而获得,两类衍生物展现出的高活性抗菌活性,一直是研究的重点。此外,二氢吡啶-2,3-二酮衍生物在抑制细菌活性领域的研究早已成为药物化学领域的研究热点之一。目前的问题是,二氢吡啶-2,3-二酮衍生物虽然有较为丰富的反应位点,但近年来关于其生物活性的研究并不全面。因此,这一领域还需要深度挖掘,以便后续能够发现新型高活性化合物。

参 考 文 献

- [1] Glover V, Halket J M, Watkins P J, et al. J. Neurochem. , 1989, 246(4926) : 116~118.
- [2] Gil-Turnes M S, Hay M E, Fenical W. Science, 1989, 246(4926) : 116~118.
- [3] Kalinovskaya N I, Ivanova E P, Alexeeva Y V, et al. Curr. Microbiol. , 2004, 48(6) : 441~446.
- [4] Glover V, Sandler M. Tribulin and Isatin: An Update. Monoamine Oxidase: Basic and Clinical Frontiers, 1993: 61~71.
- [5] Shaikh M H, Subhedar D D, Khan F A K, et al. J. Heterocycl. Chem. , 2017, 54: 413~421.
- [6] Sahar A, Khan Z A, Ahmad M, et al. Trop. J. Pharm. Res. , 2017, 16: 203~210.
- [7] Feng L S, Hong S L, Rong J, et al. J. Am. Chem. Soc. , 2013, 135: 9244~9247.
- [8] Ibrahim H S, Abou-seri S M, Ismail N S M, et al. Eur. J. Med. Chem. , 2016, 108: 415~422.
- [9] Singh A, Nisha, Bains T, et al. MedChemComm, 2017, 8: 1982~1992.
- [10] Hu Y Q, Song X F, Fan J. J. Heterocycl. Chem. , 2018, 55: 265~268.
- [11] Feng G, Peng W, Hua Y, et al. Eur. J. Med. Chem. , 2018, 157: 1223~1248.
- [12] Zhang G F, Zhang S, Pan B, et al. Eur. J. Med. Chem. , 2018, 143: 710~723.
- [13] Feng L, Xu Z, Chang L, et al. Med. Res. Rev. , 2020, 40(3) : 931~971.
- [14] Carro L J. Antibiotics, 2019, 8(4) : 217.
- [15] Zhang G F, Liu X, Zhang S, et al. Eur. J. Med. Chem. , 2018, 146: 599~612.
- [16] Dhiman P, Arora N, Thanikachalam P V, et al. Bioorg. Chem. , 2019, 92: 103291.
- [17] Naglah A M, Ahmed A F, Wen Z H, et al. Molecules, 2016, 21(4) : 498.
- [18] Wang R, Yin X, Zhang Y, et al. Eur. J. Med. Chem. , 2018, 156: 580~586.
- [19] Wang H D, Fan Y L, Zhou J, et al. J. Heterocycl. Chem. , 2018, 55(8) : 1991~1996.
- [20] Popiolek L. Med. Chem. Res. , 2017, 26: 287~301.
- [21] Namiecinska E, Sobiesiak M, Malecka M, et al. Curr. Med. Chem. , 2019, 26(4) : 664~693.
- [22] Kartsev V, Shikhaliev K S, Geronikaki A, et al. Eur. J. Med. Chem. , 2019, 175: 201~214.
- [23] Czubatka-Bieñkowska A, Sarnik J, Macieja A, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. , 2017, 27(12) : 2713~2720.
- [24] Salem M A, Ragab A, El-Khalafawy A, et al. Bioorg. Chem. , 2020, 96: 103619.
- [25] Lian Z M, Sun J, Zhu H L, et al. J. Mol. Struct. , 2016: 1117: 8~16.
- [26] Jabbar S S. Orient J. Chem. , 2018, 34(4) : 2026~2030.
- [27] Sharma P C, Bansal K K, Sharma A, et al. Eur. J. Med. Chem. , 2019, 118: 112016.
- [28] Kumar S, Aggarwal R. Mini-Rev. Org. Chem. , 2019, 16(1) : 463~480.
- [29] Singh I P, Gupta S, Kumar S. Med. Chem. , 2020, 16(1) : 4~23.
- [30] Gumus M, Yakan M, Koca İ. Future Med. Chem. , 2019, 11(15) : 1979~1998.
- [31] Kashyap A, Adhikari N, Das A, et al. Curr. Drug Discov. Technol. , 2017, 15(3) : 214~228.
- [32] Farag A A. Drug Res. , 2015, 65: 373.
- [33] Hussain A Z, Meeran M N, Sankar A. Der. Pharm. Chem. , 2016, 8: 292.
- [34] 陈刚, 汪诒, 何红平, 等. 植物分类与资源学报, 2007, 29(6) : 717~721.
- [35] 陈刚, 汤颖, 周立刚, 等. 化学通报, 2009, 72(5) : W09003.
- [36] Raj A A, Raghunathan R, Sridevikumari M R, et al. Bioorg. Med. Chem. , 2003, 11(3) : 407~419.
- [37] Abdel Rahman A H, Keshk E M, Hanna M A, et al. Bioorg. Med. Chem. , 2004, 12(9) : 2483~2488.
- [38] Chandra S, Pundir M. Spectrochim. Acta A, 2008, 69(1) : 1~7.
- [39] Chandra S, Gupta N, Gupta R, et al. Transit. Metal Chem. , 2006, 31(5) : 696~696.
- [40] Kamboj M, Singh D P, Singh A K, et al. J. Mol. Struct. , 2020, 1207: 127602.