2-芳基-4-三氟甲基喹唑啉衍生物的合成及抗肿瘤活性研究

陈明秀[1,2,3] 程 莎[1,3] 代 兴[1,2,3] 孟雪玲[1,3] 徐广灿[1,3*] 徐必学[1,3*]

([1]贵州医科大学 省部共建药用植物功效与利用国家重点实验室 贵阳 550014;
[2] 贵州医科大学药学院 贵阳 550025; [3] 贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室 贵阳 550014)

摘 要 为寻找高效低毒的含三氟甲基取代的喹唑啉类新型抗肿瘤活性化合物,以 2-硝基-5-氯苯甲酸为原料,通过水解、还原、偶联、环合、三氟甲基加成消除等反应,合成了 14 个 2-芳基-4-三氟甲基喹唑啉衍生物,并通过^{1}H NMR、^{13}C NMR、^{19}F NMR 等进行了结构确证。采用 MTT 法评价了目标化合物对 PC3(前列腺癌细胞)、LNCaP(前列腺癌细胞)、K562(人慢性髓系白血病细胞)、HeLa(宫颈癌细胞)和 A549(人肺癌细胞)等肿瘤细胞株的生长抑制活性。结果显示,在 5μmol/L 浓度下,部分目标化合物对上述 5 种肿瘤细胞均具有较好的生长抑制活性,其中,化合物 **8c**、**13e** 对 LNCaP 细胞的 IC_{50}(半数抑制浓度)分别为 2.9 和 1.9 μmol/L,值得进一步深入研究。

关键词 喹唑啉 三氟甲基 抗肿瘤活性 MTT 法

Synthesis and Antitumor Activity of 2-Aryl-4-Trifluoromethylquinazoline Derivatives

Chen Mingxiu[1,2,3], Cheng Sha[1,3], Dai Xing[1,2,3], Meng Xueling[1,3],
Xu Guangcan[1,3*], Xu Bixue[1,3*]

([1] State Key Laboratory of Functions and Applications of Medicinal Plants, Guizhou Medical University, Guiyang, 550014; [2] School of Pharmaceutical Sciences, Guizhou Medical University, Guiyang, 550025; [3] The Key Laboratory of Chemistry for Natural Products of Guizhou Province and Chinese Academy of Sciences, Guiyang, 550014)

Abstract To find anti-tumor quinazoline compounds with high efficiency and low toxicity, a series of novel 2-aryl-4-trifluoromethylquinazoline derivatives were synthesized starting from 5-chloro-2-nitrobenzoic acid by hydrolysis, reduction, coupling, cyclization, trifluoromethyl addition, and elimination reactions. The structure of target compounds were characterized by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and ^{19}F NMR. Their antitumor activities *in vitro* against five human cancer cell lines (PC3, LNCaP, K562, HeLa and A549) were demonstrated by MTT assay. The results indicated that some target compounds show inhibitory effect on five human cancer cell lines at 5 μmol·L^{-1}. Among them, compounds **8c** and **13e** showed better activities against LNCaP with IC_{50} values of 2.9 μmol·L^{-1} and 1.9 μmol·L^{-1}, respectively. The results of this study will provide a basis for further research on the derivatives of 2-aryl-4-trifluoromethylquinazoline.

Keywords Quinazoline, Trifluoromethyl, Antitumor activity, MTT assays

癌症,已成为严重威胁人类身体健康、阻碍社会经济发展的主要疾病之一,癌症的攻克仍是世界性难题[1]。2021 年 1 月,国际癌症研究机构(IARC)发布的《全球癌症统计 2020》显示,2020 年全球癌症新发病例 1929 万例,死亡病例 996 万例,较 2018 年同比分别增长了 6.57%、3.61%。此外,到 2040 年,预计将有 2840 万例新发癌症患者,相比于 2020 年,增幅达 47%[2]。在世界范围

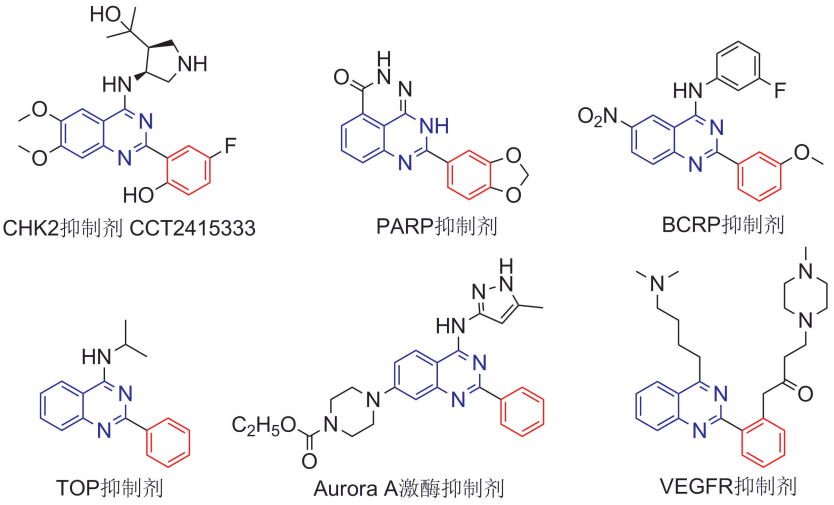
* 联系人,**徐广灿** 博士,助理研究员,E-mail:xgc0707@163.com;**徐必学** 博士,研究员,博士生导师,E-mail: bixue_xu@126.com

贵州省高层次创新型人才培养计划项目(黔科合平台人才[2016]5678)和贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZK[2021]一般 070,黔科中引地[2022]4015)资助

2022-10-13 收稿,2022-11-18 接受

内,癌症发病率和死亡率正呈逐年上升趋势,且中国的癌症新增病例和死亡病例均居世界首位。目前,手术治疗、放疗、化疗和免疫治疗是治疗癌症的主要方法,其中,化学药物治疗是目前针对恶性肿瘤治疗的重要有效手段之一[3]。但是,在肿瘤的发生发展过程中,随着肿瘤细胞特质的变化,现有临床药物多表现出易产生耐药和毒副作用大等缺陷,使其应用受到了极大的限制。因此,研究开发新型高效低毒的抗肿瘤药物具有十分重要的科学意义。

喹唑啉类化合物是广泛存在于自然界的苯并嘧啶氮杂环类生物碱,具有抗炎、抗菌、抗疟、抗病毒、抗肿瘤等广泛的生物活性[4-10]。喹唑啉作为优势骨架结构被广泛应用于药物化学研究领域,特别是抗肿瘤药物的研究开发[11]。近年来,对喹唑啉母核 2-位和 4-位的修饰已成为探索喹唑啉类化合物药用潜力的一大热点,其中,多种 2-位芳基取代的喹唑啉类抗肿瘤生物活性分子已被研究报道,如细胞周期检测点激酶 2(CHK2)抑制剂 CCT2415333[12]、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂[13]、乳腺癌耐药蛋白(BCRP)抑制剂[14]、拓扑异构酶(TOP)抑制剂[15]、Aurora A 激酶抑制剂[16]以及血管内表皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂[17](图式 1)等。



图式 1 2-芳基喹唑啉类抗肿瘤活性分子

Scheme 1 Active antitumor compounds with 2-arylquinazoline skeleton

氟原子,具有与氢原子相近的原子半径和高电负性等特性,使得含氟基团在许多研究领域,尤其是医药领域得到了广泛的应用[18]。在抗肿瘤药物的设计过程中,含氟基团的引入使得药物分子代谢稳定性得到了提高、对生物膜和组织的穿透能力得到了增强[19]。三氟甲基(-CF_3)是一类常见的含氟基团,药物分子中引入三氟甲基可以显著提高化合物的代谢稳定性、亲脂性、生物膜通透性以及与蛋白酶的结合能力等[20]。2015 年至 2020 年 6 月,美国食品药品监督管理局(FDA)新批准上市的 49 种小分子抗肿瘤药物中,含氟药物分子有 23 种,约占 47%[21],可见含氟基团的引入为新型抗肿瘤药物研究开发提供了一个重要的突破点。因此,基于喹唑啉环上 2-和 4-位取代位点修饰在抗肿瘤药物研发中的重要性,以及结合药物分子设计中三氟甲基引入的优势,本文在 2-芳基喹唑啉类化合物的研究基础上,通过在其 4-位引入三氟甲基,设计合成了 14 个 2-芳基-4-三氟甲基喹唑啉衍生物,并以阿霉素和紫杉醇为阳性对照,采用 MTT 法测试了目标化合物对 5 种肿瘤细胞株的体外抗增殖活性。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

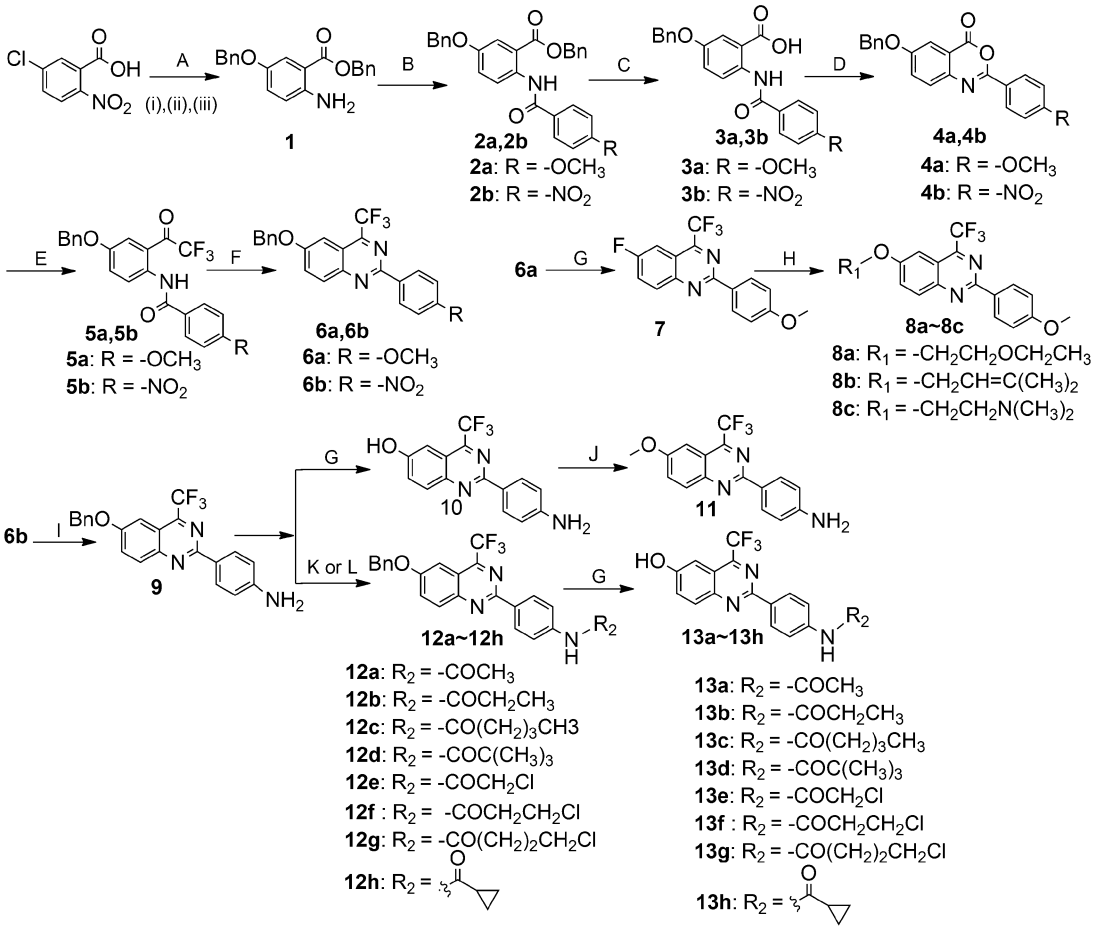
WRX-4 显微熔点仪(上海易测仪器设备有限公司);Bruker Avance NEO 600MHz 型核磁共振谱仪(DMSO-d_6、CD_3OD 或 $CDCl_3$ 为溶剂,TMS 为内标,瑞士 Bruker 公司)。

噻唑蓝(MTT,德国 Sigma 公司);前列腺癌(PC3)细胞、前列腺癌(LNCaP)细胞、人慢性髓系白血病(K562)细胞、人肺癌(A549)细胞、宫颈癌(HeLa)细胞(贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室);2-硝基-5-氯苯甲酸(99%,上海麦克林生化科技有限公司);$TMSCF_3$(98%,萨恩化学

技术有限公司)。所用试剂均为市售分析纯或化学纯级。

1.2 目标化合物的合成

采用如图式 2 所示合成路线,以 2-硝基-5-氯苯甲酸为原料,经过水解、苄基保护、还原等反应得中间体 **1**;中间体 **1** 与适宜的取代苯甲酸进行偶联后再经酯水解、酸催化环合、三氟甲基加成消除、樟脑磺酸催化闭环等系列反应得中间体 **6a**、**6b**;中间体 **6a** 经氢氧化钯脱苄基得目标化合物 **7**;化合物 **7** 经酚羟基烷基化反应得目标化合物 **8a~8c**;中间体 **6b** 经硝基还原、脱苄基保护得目标化合物 **10**;化合物 **10** 经酚羟基甲基化得目标化合物 **11**;中间体 **6b** 经硝基还原、氨基酰化和脱苄基保护等反应得目标化合物 **13a~13h**。



试剂和条件:A:(i)20% NaOH 水溶液、四正丁基溴化铵(TBAB),110℃;(ii)溴苄(BnBr)、碳酸钾、无水 DMF,室温;(iii)铁粉、氯化铵、甲醇,90℃;B:对甲氧基苯甲酸或对硝基苯甲酸、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)、4-二甲氨基吡啶(DMAP)、*N*,*N*-二异丙基乙胺(DIPEA)、无水 DCM,室温;C:TBAB、10mol/L NaOH 水溶液、THF,50℃;D:乙酸酐、THF,50℃;E:三氟甲基三甲基硅烷($TMSCF_3$)、四正丁基氟化铵(TBAF)、无水 DCM,室温;F:氯化铵、樟脑磺酸、吡啶、DMF,135℃;G:H_2、$Pd(OH)_2$(15%)、THF,室温;H:溴代烷、碳酸钾、DMF,室温;I:氯化铵、铁粉、甲醇、水,90℃;J:碘甲烷、碳酸钾、DMF,室温;K:酸酐、吡啶、室温;L:酰氯、碳酸钾、无水 DCM,室温。

图式 2 目标化合物的合成路线

Scheme 2 Synthetic route of target compounds

1.2.1 中间体 **1** 的合成

称取 10.0g(49.6mmol)2-硝基-5-氯苯甲酸和 1.6g(5.0mmol)TBAB 于反应瓶中,加入 65.0mL(396.9mmol)20% NaOH 水溶液,110℃搅拌下回流 31h,待反应体系冷却至室温后加入 40.0mL 水,搅拌下加入浓盐酸调节反应液 pH 至酸性(pH≈5),加入乙酸乙酯萃取。有机相依次以水、饱和 NaCl 溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩得 8.1g 黄色固体 2-硝基-5-羟基苯甲酸,产物未经纯化直接用于下一步反应。

称取 2-硝基-5-羟基苯甲酸 8.1g(44.1mmol)于反应瓶中,加入 60.0mL 无水 DMF 溶解。氩气置换,再依次加入 14.6g(105.9mmol)碳酸钾、11.1mL(90.5mmol)BnBr,室温搅拌 12.5h,将反

应液分散于乙酸乙酯和水中,萃取,有机相依次以水、饱和NaCl溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩得12.9g黄色固体5-苄氧基-2-硝基苯甲酸苄酯,产物未经纯化直接用于下一步反应。

称取6.0g(16.5mmol)5-苄氧基-2-硝基苯甲酸苄酯于反应瓶中,加入36.0mL甲醇和9.0mL水溶解,氩气置换,再依次加入13.3g(247.7mmol)氯化铵、9.3g(165.1mmol)铁粉后于90℃搅拌下回流10.5h,用300~400目硅胶垫趁热过滤,并以甲醇少量多次洗涤,再将滤液分散于乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液中,萃取,有机相依次以水、饱和NaCl溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩得5.4g黄色固体中间体**1**,未经纯化直接用于下一步反应。

1.2.2 中间体**2a**、**2b**的合成(以**2a**为例)

称取5.4g(16.2mmol)中间体**1**、3.7g(24.3mmol)对甲氧基苯甲酸、9.4g(48.7mmol)EDCI和2.0g(16.2mmol)DMAP于反应瓶中,加入40.0mL无水DCM溶解,氩气置换,加入8.1mL(48.7mmol)DIPEA,室温搅拌12h,将反应液分散于水中,用1mol/L HCl调节至酸性(pH≈5),加入乙酸乙酯萃取,有机相依次以饱和碳酸氢钠、水、饱和NaCl溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩后经柱层析纯化得化合物**2a**。参照此方法,将对甲氧基苯甲酸换为对硝基苯甲酸合成化合物**2b**。

2a:淡黄色固体,收率78.4%。^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ:11.69(s,1H),8.86(d,J=9.2Hz,1H),8.00(d,J=8.8Hz,2H),7.69(d,J=3.1Hz,1H),7.46~7.40(m,6H),7.40~7.36(m,3H),7.33(t,J=7.2Hz,1H),7.25(dd,J=9.3、3.1Hz,1H),7.00(d,J=8.8Hz,2H),5.39(s,2H),5.07(s,2H),3.88(s,3H)。

2b:黄色固体,收率87.7%。^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ:11.97(s,1H),8.83(d,J=9.2Hz,1H),8.35(d,J=8.8Hz,2H),8.17(d,J=8.8Hz,2H),7.72(d,J=3.1Hz,1H),7.46~7.36(m,9H),7.34(t,J=7.2Hz,1H),7.27(d,J=3.1Hz,1H),5.40(s,2H),5.09(s,2H)。

1.2.3 中间体**3a**、**3b**的合成(以**3a**为例)

称取5.9g(12.7mmol)中间体**2a**和820.6mg(2.6mmol)TBAB于反应瓶中,加入25.0mL THF,氩气置换,加入6.4mL(63.6mmol)10mol/L NaOH溶液,50℃搅拌6.5h,将反应液分散于水中,用1mol/L HCl调节至酸性(pH≈5),有大量固体析出,抽滤,滤饼减压干燥得化合物**3a**。参照此方法,以**2b**为原料合成化合物**3b**。

3a:淡黄色固体,收率98.7%。^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ:11.79(s,1H),8.59(d,J=9.1Hz,1H),7.89(d,J=8.8Hz,2H),7.60(d,J=3.1Hz,1H),7.46(d,J=7.4Hz,2H),7.39(t,J=7.5Hz,2H),7.36~7.30(m,2H),7.09(d,J=8.9Hz,2H),5.13(s,2H),3.83(s,3H)。

3b:黄色固体,收率91.6%。^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ:11.88(s,1H),8.46(d,J=9.1Hz,1H),8.40(d,J=8.8Hz,2H),8.14(d,J=8.8Hz,2H),7.60(d,J=3.1Hz,1H),7.47(d,J=7.0Hz,2H),7.40(t,J=7.6Hz,2H),7.38~7.32(m,2H),5.15(s,2H)。

1.2.4 中间体**4a**、**4b**的合成[22](以**4a**为例)

称取4.7 g(12.4mmol)中间体**3a**于反应瓶中,加入35.0mL THF溶解,氩气置换,加入17.8mL(168.8mmol)乙酸酐,50℃搅拌45min,将反应液分散于DCM和饱和碳酸氢钠溶液中,萃取,有机相依次以水、饱和NaCl溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩得化合物**4a**。参照此方法,以**3b**为原料合成化合物**4b**粗品,直接用于下一步反应。

4a:白色固体,收率97.0%。^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ:8.22(d,J=8.9Hz,2H),7.68(d,J=2.8Hz,1H),7.59(d,J=8.8Hz,1H),7.48~7.40(m,5H),7.36(t,J=7.3Hz,1H),6.98(d,J=9.0Hz,2H),5.15(s,2H),3.88(s,3H)。

1.2.5 中间体**5a**、**5b**的合成[23](以**5a**为例)

称取4.2g(11.8mmol)中间体**4a**于反应瓶中,加入40.0mL无水DCM溶解,氩气置换,加入1.6mL(5.9mmol)TBAF,0℃搅拌下缓慢滴加4.4mL(29.6mmol)$TMSCF_3$,室温搅拌10h,加入15.0mL甲醇搅拌20min,将反应液分散于乙酸乙酯和水中,萃取,有机相依次以水、饱和NaCl溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩后经柱层析纯化得化合物**5a**。参照此方法,以**4b**为原料合成化合物**5b**,所得粗品直接用于下一步反应。

5a:黄色固体,收率73.4%。^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ:11.59(s,1H),8.98(d,J=9.4Hz,1H),8.00(d,J=8.5Hz,2H),7.52(s,1H),7.45(d,J=7.4Hz,2H),7.43~7.39(m,3H),7.35(t,J=7.2Hz,1H),7.05~6.99(m,

2H),5.12(s,2H),3.89(s,3H)。

1.2.6 中间体 **6a**、**6b** 的合成(以 **6a** 为例)

称取 1.0g(2.3mmol)中间体 **5a**、0.5g(9.3mmol)氯化铵和 0.7g(1.2mmol)樟脑磺酸于耐压反应管中,再依次加入 10.0mL DMF 和 0.8mL(9.3mmol)吡啶后于 135℃密闭搅拌 9.5h,将反应液分散于乙酸乙酯和水中,萃取,有机相依次以水、饱和 NaCl 溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩后经柱层析纯化得化合物 **6a**。参照此方法,以 **5b** 为原料合成化合物 **6b**,所得粗品直接用于下一步反应。

6a:黄色固体,收率 60.3%。^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ:8.56(d,J=8.8Hz,2H),8.05(d,J=9.2Hz,1H),7.66(dd,J=9.3、2.7Hz,1H),7.51(d,J=7.3Hz,2H),7.47(d,J=2.1Hz,1H),7.44(t,J=7.5Hz,2H),7.38(t,J=7.3Hz,1H),7.04(d,J=8.9Hz,2H),5.22(s,2H),3.90(s,3H)。

1.2.7 目标化合物 **7** 的合成

称取 0.5g(1.4mmol)中间体 **6a** 于反应瓶中,加入 6.0mL THF 溶解,加入 63.3mg(67.6μmol)氢氧化钯,氢气置换,室温搅拌 11h,用 300~400 目硅胶垫滤除氢氧化钯,滤液减压浓缩后经柱层析纯化得化合物 **7**。

7:黄色固体,收率 60.2%。熔点 186.9~190.8 ℃。^{1}H NMR(600MHz,CD_3OD)δ:8.40(d,J=8.8Hz,2H),7.95(d,J=9.2Hz,1H),7.56(dd,J=9.2、2.6Hz,1H),7.36(d,J=2.2Hz,1H),6.98(d,J=8.8Hz,2H),3.85(s,3H);^{13}CNMR(151MHz,CD_3OD)δ:163.38,158.78,158.04,153.25(q,J=34.2Hz),149.50,131.81,130.76,130.69,129.09,123.11(q,J=276.7Hz),120.78,114.90,105.38(q,J=2.9Hz),55.80;^{19}F NMR(565MHz,CD_3OD)δ:−66.95。

1.2.8 目标化合物 **8a~8c** 的合成(以 **8a** 为例)

称取 30.0mg(97.7μmol)化合物 **7** 和 15.5mg(112.4μmol)碳酸钾于反应瓶中,加入 1.0mL DMF 溶解,氩气置换,加入 13.0μL(112.4μmol)2-溴乙基乙醚,室温搅拌 25h,将反应液分散于乙酸乙酯和水中,萃取,有机相依次以水、饱和 NaCl 溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩后经柱层析纯化得化合物 **8a**。参照此方法合成化合物 **8b** 和 **8c**。

8a:白色固体,收率 60.0%。熔点 123.2~124.8 ℃。^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ:8.56(d,J=8.8Hz,2H),8.03(d,J=9.3Hz,1H),7.64(dd,J=9.3、2.7Hz,1H),7.40(d,J=2.3Hz,1H),7.03(d,J=8.9Hz,2H),4.33~4.26(m,2H),3.90(s,3H),3.89~3.87(m,2H),3.64(q,J=7.0Hz,2H),1.27(t,J=7.0Hz,3H);^{13}C NMR(151MHz,$CDCl_3$)δ:162.09,157.98,157.90,152.90(q,J=34.3Hz),149.53,130.94,130.11,129.85,128.41,121.79(q,J=277.6Hz),119.51,114.18,102.37(q,J=3.0Hz),68.78,68.24,67.14,55.53,15.27;^{19}FNMR(565MHz,$CDCl_3$)δ:−65.29。

8b:淡黄色固体,收率 72.4%。熔点 115.4~116.6 ℃。^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ:8.56(d,J=8.9Hz,2H),8.03(dd,J=9.3、1.6Hz,1H),7.59(d,J=10.3Hz,1H),7.37(d,J=3.2Hz,1H),7.03(d,J=8.9Hz,2H),5.51(t,J=6.7Hz,1H),4.69(d,J=6.7Hz,2H),3.90(s,3H),1.83(s,6H);^{13}C NMR(151MHz,$CDCl_3$)δ:162.05,157.89,157.75,152.77(q,J=34.3Hz),149.41,139.50,130.90,130.08,129.90,128.56,121.84(q,J=277.6Hz),119.57,118.84,114.17,102.41(q,J=2.8Hz),65.61,55.52,25.98,18.43;^{19}F NMR(565MHz,$CDCl_3$)δ:−65.29。

8c:淡黄色固体,收率 77.8%。熔点 121.0~121.4 ℃。^{1}H NMR(600MHz,CD_3OD)δ:8.44(d,J=8.9Hz,2H),7.99(d,J=9.3Hz,1H),7.66(dd,J=9.3、2.7Hz,1H),7.35(d,J=2.1Hz,1H),7.02(d,J=8.9Hz,2H),4.22(t,J=5.4Hz,2H),3.87(s,3H),2.83(t,J=5.4Hz,2H),2.37(s,6H);^{13}C NMR(151MHz,CD_3OD)δ:163.65,159.29,158.90,153.73(q,J=34.3Hz),150.55,131.93,130.91,130.57,129.37,123.07(q,J=276.7Hz),120.38,115.02,67.29,103.08(q,J=2.9Hz),58.81,55.87,45.87;^{19}F NMR(565MHz,CD_3OD)δ:−66.78。

1.2.9 中间体 **9** 的合成

称取 0.5g(1.2mmol)中间体 **6b** 于反应瓶中,加入 8.0mL 甲醇和 2.0mL 水溶解,再依次加入 0.9g(17.6mmol)氯化铵和 0.7g(11.8mmol)铁粉,90℃回流搅拌 18h,趁热用 300~400 目硅胶垫滤除铁粉,并用甲醇少量多次洗涤,将滤液分散于乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液中,萃取,有机相依

次以水、饱和NaCl溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩后经柱层析纯化得化合物**9**,从化合物**4b**到化合物**9**,四步总收率为45.5%。

9:黄色固体。^{1}H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ: 8.43(d, J=8.6Hz,2H),8.01(d, J=9.3Hz,1H),7.63(dd, J=9.2、2.7Hz,1H),7.50(d, J=7.3Hz,2H),7.48~7.40(m,3H),7.37(t, J=7.3Hz,1H),6.78(d, J=8.6Hz,2H),5.21(s,2H)。

1.2.10 目标化合物**10**的合成

参照化合物**7**的合成方法,将**6a**换为**9**合成化合物**10**。

10:黄色固体,收率96.1%。熔点196.9~198.3 ℃。^{1}H NMR (600MHz, CD_3OD) δ:8.28(d, J=8.7Hz,2H),7.95(d, J=9.2Hz,1H),7.57(dd, J=9.2、2.6Hz,1H),7.37(t, J=2.3Hz,1H),6.78(d, J=8.6Hz,2H);^{13}C NMR (151MHz, CD_3OD) δ:159.00,158.27,153.28(q, J=34.0Hz),152.32,149.62,131.48,130.69,128.96,127.11,123.15(q, J=276.6Hz),120.40,115.51,105.46(q, J=2.7Hz);^{19}F NMR (565MHz, CD_3OD) δ:-67.04。

1.2.11 目标化合物**11**的合成

称取20.0mg(65.5μmol)化合物**10**和55.8mg(393.1μmol)碳酸钾于反应瓶中,加入1.0mL DMF溶解,氩气置换,加入7.0μL(104.8μmol)碘甲烷,室温搅拌5h,将反应液分散于乙酸乙酯和水中,萃取,有机相依次以水、饱和NaCl溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩后经柱层析纯化得化合物**11**。

11:黄色固体,收率74.3%。熔点160.9~163.4 ℃。^{1}H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ:8.43(d, J=8.6Hz,2H),8.00(d, J=9.3Hz,1H),7.56(dd, J=9.3、2.7Hz,1H),7.35(d, J=2.2Hz,1H),6.79(d, J=8.6Hz,2H),3.96(s,3H);^{13}C NMR (151MHz, $CDCl_3$) δ:158.38,158.29,152.76(q, J=34.3Hz),149.59,149.23,130.83,130.10,127.97,127.46,121.85(q, J=277.3Hz),119.33,114.93,101.40(q, J=3.0Hz),55.86;^{19}F NMR (565MHz, $CDCl_3$) δ:-65.34。

1.2.12 中间体**12a~12c**的合成(以**12a**为例)

称取80.0mg(202.3μmol)中间体**9**于反应瓶中,加入2.0mL吡啶溶解,氩气置换,加入48.0μL(505.8μmol)乙酸酐,室温搅拌7h,将反应液分散于水中,用1mol/L HCl调节至酸性(pH≈5),加入乙酸乙酯萃取,有机相依次以水、饱和NaCl溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩后经柱层析纯化得化合物**12a**。参照此方法合成**12b**、**12c**。

12a:白色固体,收率96.1%。^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ:10.21(s,1H),8.38(d, J=8.8Hz,2H),8.08(d, J=9.3Hz,1H),7.83(dd, J=9.3、2.7Hz,1H),7.76(d, J=8.7Hz,2H),7.52(d, J=6.9Hz,2H),7.44~7.38(m,3H),7.36(t, J=7.4Hz,1H),5.28(s,2H),2.08(s,3H)。

12b:黄色固体,收率98.0%。^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ:10.15(s,1H),8.39(d, J=8.7Hz,2H),8.09(d, J=9.3Hz,1H),7.84(dd, J=9.3、2.6Hz,1H),7.79(d, J=8.7Hz,2H),7.52(d, J=7.3Hz,2H),7.44~7.39(m,3H),7.36(t, J=7.3Hz,1H),5.29(s,2H),2.37(q, J=7.5Hz,2H),1.10(s,3H)。

12c:黄色固体,收率98.4%。^{1}H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ:8.56(d, J=8.6Hz,2H),8.05(d, J=9.3Hz,1H),7.69(d, J=8.3Hz,2H),7.66(dd, J=9.3、2.7Hz,1H),7.50(d, J=7.4Hz,2H),7.46(s,1H),7.45~7.41(m,3H),7.37(t, J=7.3Hz,1H),5.21(s,2H),2.41(t, J=7.6Hz,2H),1.75(m,2H),1.43(m,2H),0.96(t, J=7.4Hz,3H)。

1.2.13 中间体**12d~12h**的合成(以**12d**为例)

称取100.0mg(252.9μmol)中间体**9**和69.9mg(505.8μmol)碳酸钾于反应瓶中,加入2.0mL无水DCM溶解,氩气置换,加入37.0μL(303.5μmol)新戊酰氯,室温搅拌10min,将反应液分散于乙酸乙酯和水中,萃取,有机相依次以水、饱和NaCl溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩后经柱层析纯化得化合物**12d**。参照此方法合成**12e~12h**。

12d:黄色固体,收率87.6%。^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ:9.48(s,1H),8.41(d, J=8.8Hz,2H),8.11(d, J=9.2Hz,1H),7.88(d, J=8.9Hz,2H),7.86(dd, J=9.3、2.7Hz,1H),7.53(d, J=7.3Hz,2H),7.44~7.40(m,3H),7.36(t, J=7.4Hz,1H),5.31(s,2H),1.25(s,9H)。

12e:黄色固体,收率97.7%。^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ:10.65(s,1H),8.44(d,

J=8.8Hz,2H),8.12 (d,J=9.3Hz,1H),7.86 (dd,J=9.3、2.7Hz,1H),7.80 (d,J=8.7Hz,2H),7.53 (d,J=7.0Hz,2H),7.44~7.40 (m,3H),7.36 (t,J=7.4Hz,1H),5.31 (s,2H),4.31 (s,2H)。

12f:白色固体,收率 74.5%。^{1}H NMR (600MHz,DMSO-d_6) δ:10.36 (s,1H),8.42 (d,J=8.3Hz,2H),8.10 (d,J=9.3Hz,1H),7.85 (dd,J=9.3、2.7Hz,1H),7.81 (d,J=8.4Hz,2H),7.53 (d,J=7.5Hz,2H),7.45~7.40 (m,3H),7.35 (t,J=7.4Hz,1H),5.31 (s,2H),3.91 (t,J=6.2Hz,2H),2.88 (t,J=6.2Hz,2H)。

12g:黄色固体,收率 70.9%。^{1}H NMR (600MHz,DMSO-d_6) δ:10.26 (s,1H),8.40 (d,J=8.4Hz,2H),8.09 (d,J=9.3Hz,1H),7.87~7.82 (m,1H),7.79 (d,J=8.5Hz,2H),7.53 (d,J=7.4Hz,2H),7.45~7.39 (m,3H),7.36 (t,J=7.2Hz,1H),5.30 (s,2H),3.72 (t,J=6.5Hz,2H),2.53 (t,J=7.2Hz,2H),2.06 (m,2H)。

12h:黄色固体,收率 84.2%。^{1}H NMR (600MHz,DMSO-d_6) δ:10.49 (s,1H),8.41 (d,J=8.4Hz,2H),8.12 (d,J=9.2Hz,1H),7.87 (d,J=9.3,2.7Hz,1H),7.80 (d,J=8.4Hz,2H),7.53 (d,J=7.4Hz,2H),7.48~7.39 (m,3H),7.36 (t,J=7.3Hz,1H),5.32 (s,2H),1.85 (m,1H),0.83 (m,4H)。

1.2.14 目标化合物 **13a~13h** 的合成(以 **13a** 为例)

称取 85.0mg(194.3μmol)中间体 **12a** 于反应瓶中,加入 2.0mL THF 溶解,加入 10.6mg (9.72μmol)氢氧化钯,氢气置换,室温搅拌 9.5h,用 300~400 目硅胶垫滤除氢氧化钯,滤液减压浓缩后经柱层析纯化得化合物 **13a**。参照此方法合成 **13b~13h**。

13a:淡黄色固体,收率 79.3%。熔点 265.4~267.9 ℃。^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ: 10.20 (s,1H),8.39 (d,J=8.8Hz,2H),8.05 (dd,J=9.2、1.2Hz,1H),7.77 (d,J=8.8Hz,2H),7.67 (dd,J=9.2、2.6Hz,1H),7.39~7.34 (m,1H),2.09 (s,3H);^{13}C NMR (151MHz,DMSO-d_6) δ: 168.72,157.58,155.66,151.12 (q,J=33.7Hz),147.70,141.82,131.03,130.91,128.71,128.39,121.53 (q,J=277.5Hz),119.24,118.88,103.86 (q,J=2.8Hz),24.16;^{19}F NMR (565MHz,DMSO-d_6) δ:-64.64。

13b:黄色固体,收率 66.1%。熔点 222.6~224.8 ℃。^{1}H NMR (600MHz, CD_3OD) δ: 8.42 (d,J=8.3Hz,2H),7.98 (d,J=8.9Hz,1H),7.68 (d,J=8.3Hz,2H),7.58 (d,J=9.1Hz,1H),7.37 (s,1H),2.43 (q,J=7.6Hz,2H),1.23 (t,J=7.6Hz,3H);^{13}C NMR (151MHz, CD_3OD) δ: 175.48,159.08,157.66,153.27 (q,J=35.4,34.3Hz), 149.47, 142.39, 133.59, 131.96, 129.73, 129.21, 123.10 (q, J=276.6Hz), 121.01,120.59,105.39 (q,J=3.0Hz),31.12,10.16;^{19}F NMR (565MHz,CD_3OD) δ:-66.94。

13c:黄色固体,收率 72.0%。熔点 109.1~112.3 ℃。^{1}H NMR (600MHz, CD_3OD) δ: 8.42 (d,J=8.5Hz,2H),8.02~7.93 (m,1H),7.68 (d,J=7.9Hz,2H),7.59 (d,J=9.4Hz,1H),7.38 (d,J=3.3Hz,1H),2.41 (t,J=6.1Hz,2H),1.70 (m,2H),1.43 (m,2H),0.98 (t,J=7.4Hz,3H);^{13}C NMR (151MHz, CD_3OD) δ: 173.47, 157.68,156.29,151.91 (q,J=34.1Hz),148.11, 140.97, 132.27, 130.59, 128.36, 127.82, 121.72 (q,J=276.6Hz),119.64,119.28,104.02 (q,J=2.9Hz), 36.48, 27.64, 22.06, 12.79;^{19}F NMR (565MHz,CD_3OD) δ:-66.93。

13d:黄色固体,收率 88.2%。熔点 197.0~198.8 ℃。^{1}H NMR (600MHz,DMSO-d_6) δ:10.88 (s,1H),9.46 (s,1H),8.41 (d,J=8.7Hz,2H),8.07 (d,J=9.1Hz,1H),7.88 (d,J=8.7Hz,2H),7.68 (dd,J=9.2、2.6Hz,1H),7.43~7.32 (m,1H),1.25 (s,9H),^{13}C NMR (151MHz,DMSO-d_6) δ:176.77,157.59,155.65,151.11 (q,J=34.1Hz), 147.69, 141.99, 131.00, 130.97, 128.72, 128.05, 121.52 (q, J=277.4Hz), 119.99,119.25,103.85 (q,J=2.9Hz),27.14;^{19}F NMR (565MHz,DMSO-d_6) δ:-64.61。

13e:淡黄色固体,收率 75.7%。熔点 260.0~263.4 ℃。^{1}H NMR (600MHz, CD_3OD) δ: 8.42 (d,J=8.7Hz,2H),7.96 (d,J=9.1Hz,1H),7.68 (d,J=8.7Hz,2H),7.57 (dd,J=9.2、2.6Hz,1H),7.36 (d,J=2.3Hz,1H),4.22 (s,2H);^{13}C NMR (151MHz, CD_3OD) δ: 167.45, 159.17, 157.45,153.27 (q,J=34.4Hz),149.45,141.60, 134.32,132.01,129.77,129.26,123.08 (q,J=276.7Hz), 121.08, 120.85, 105.39 (q, J=

2.8Hz), 44.12; ^{19}F NMR (565MHz, CD_3OD) δ: −66.94。

13f:淡黄色固体,收率92.4%。熔点209.2~213.6 ℃。^{1}H NMR (600MHz, CD_3OD) δ: 8.44 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.99 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 9.2、2.6Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.2Hz, 1H), 3.89 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.89 (t, J=6.4Hz, 2H); ^{13}C NMR (151MHz, CD_3OD) δ: 170.85, 159.21, 157.57, 153.26 (q, J= 34.3Hz), 149.46, 142.04, 133.90, 131.97, 129.76, 129.29, 123.10 (q, J = 276.6Hz), 121.06, 120.70, 105.40 (q, J = 2.9Hz), 40.84, 40.83; ^{19}F NMR (565MHz, CD_3OD) δ: −66.94。

13g:红色固体,收率77.2%。熔点224.1~228.9 ℃。^{1}H NMR (600MHz, CD_3OD) δ: 8.45 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.01 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 9.2、2.6Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.68 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.60 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.17 (m, 2H); ^{13}C NMR (151MHz, CD_3OD) δ: 173.30, 158.92, 157.72, 153.35 (q, J=34.4Hz), 149.54, 142.30, 133.69, 132.01, 129.77, 129.15, 123.09 (q, J = 276.5Hz), 121.01, 120.66, 105.38 (q, J = 2.8Hz), 45.15, 34.91, 29.52; ^{19}F NMR (565MHz, CD_3OD) δ: −63.00。

13h:淡黄色固体,收率65.1%。熔点269.1~272.6 ℃。^{1}H NMR (600MHz, CD_3OD) δ: 8.44 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.99 (d, J = = 9.2Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 9.2、2.6Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.2Hz, 1H), 1.81 (m, 1H), 0.98 (dt, J = 6.5, 3.3Hz, 2H), 0.88 (dt, J = 8.0, 3.4Hz, 2H); ^{13}C NMR (151MHz, CD_3OD) δ: 175.05, 159.27, 157.65, 153.24 (q, J = 34.3Hz), 149.47, 142.50, 133.53, 131.94, 129.77, 129.34, 123.12 (q, J = 276.7Hz), 121.06, 120.54, 105.41 (q, J = 2.8Hz), 15.74, 8.19; ^{19}F NMR (565MHz, CD_3OD) δ: −66.96。

1.3 抗肿瘤活性测试

以阿霉素和紫杉醇为阳性对照,目标化合物和阳性对照药物用DMSO完全溶解后以无血清的培养基稀释至浓度为5μmol/L,采用MTT法[24]测试目标化合物对PC3、LNCaP、K562、HeLa和A549等5种肿瘤细胞株的体外抗增殖活性。分别取上述5种处于对数生长期的肿瘤细胞株,接种于96孔板中,培养24h,随后每孔加入目标化合物或阳性对照药物100μL,每组设3个平行孔,在孵箱中继续培养36h。再加入20μL浓度为5mg/mL MTT溶液继续培养4h。离心,弃掉上清液,加入150μL DMSO,避光、低速振荡至完全溶解。在570nm波长处用酶标仪测量吸光度(OD)值,计算抑制率,结果见表1。根据初步体外抗增殖活性测试结果,选取抑制率大于50%的目标化合物**8c**、**13d**和**13e**进行对应肿瘤细胞株的浓度梯度实验,并用GraphPad Prism软件进行半数抑制浓度(IC_{50}值,平行3次实验,取平均值)计算,结果见表2。

表1 目标化合物对5种肿瘤细胞的体外抗增殖活性

Tab.1 Antiproliferation activities of target compounds against five cancer cell lines

Compd.	Inhibition/%				
	PC3	LNCaP	K562	HeLa	A549
7	10.17±2.08	−16.53±1.96	20.47±0.93	12.29±5.61	−21.35±2.80
8a	17.18±0.26	28.29±4.96	−2.57±0.18	24.33±2.80	−1.12±1.11
8b	3.81±0.39	24.43±0.92	−9.11±5.73	12.51±2.45	−2.9±3.35
8c	18.46±2.83	87.80±0.13	52.54±3.51	16.75±1.17	8.26±0.55
10	−17.64±2.95	−30.49±5.53	23.20±4.17	−6.25±9.71	4.92±2.56
11	−2.08±4.55	−13.57±6.98	30.14±1.81	8.43±3.67	6.16±4.16
13a	5.13±2.06	4.54±5.18	12.33±8.22	8.37±1.61	−5.88±0.083
13b	−1.92±2.05	−12.03±8.15	15.02±4.77	16.18±4.36	10.31±0.74
13c	0.40±2.44	−14.76±3.36	29.21±3.18	19.49±0.21	−4.6±3.91
13d	−15.02±3.40	−16.44±2.12	52.21±2.61	18.33±8.76	−16.45±3.83
13e	58.94±6.51	80.40±3.40	51.52±4.33	56.26±6.75	32.19±2.24
13f	−15.68±4.45	−19.25±4.42	35.7±0.30	−2.34±2.74	−18.08±0.89
13g	2.29±2.53	−24.70±2.33	18.04±0.43	39.91±1.87	−2.56±2.27
13h	−6.45±0.84	−23.22±3.38	39.77±3.85	−6.20±2.97	−13.84±2.45
紫杉醇	47.82±3.96	66.84±0.39	53.55±2.66	69.10±5.01	51.80±9.1

2 结果与讨论

2.1 合成部分

本文以 2-硝基-5-氯苯甲酸为原料,通过水解、还原、偶联、闭环等反应,共设计合成了 14 个 2-芳基-4-三氟甲基喹唑啉类化合物。在目标化合物合成过程中,部分中间体的制备仅需简单的后处理,未经柱层析纯化即可直接用于下一步反应,操作简便,收率较高。在中间体 **5a** 和 **5b** 的合成过程中,反应温度和 $TMSCF_3$ 滴加速度均对该反应结果影响较大,本研究前期曾尝试过-50℃和室温条件下缓慢滴加 $TMSCF_3$,但均未得到所需目标产物,仅当在冰水浴条件下才能得到目标物,且收率较高。若 $TMSCF_3$ 滴加速度过快则有过多的副产物生成。此外,在中间体 **6a** 和 **6b** 的合成过程中,曾尝试了乙酸铵、135℃以及乙酸铵、甲酰胺、135℃条件[25],但均未得到目标产物,后续通过条件优化,最终确定该反应优化条件为氯化铵、吡啶、樟脑磺酸、135℃密闭体系反应。

2.2 药理部分

在 5μmol/L 浓度下,以 MTT 法对所得目标化合物进行了体外抗肿瘤活性测试。结果显示(表 1),部分化合物对 PC3、LNCaP、K562、HeLa 和 A549 等 5 种肿瘤细胞表现出较好的生长抑制作用:其中,化合物 **13e** 对 PC3、LNCaP、K562 和 HeLa 细胞的抑制活性分别为 58.9%、80.4%、51.5%和 56.2%,对 PC3 和 LNCaP 细胞的抑制活性高于阳性对照紫杉醇(47.8%、66.8%);化合物 **8c** 对 LNCaP 和 K562 细胞的抑制活性分别为 87.7%、52.5%,对 LNCaP 细胞的抑制活性高于阳性对照紫杉醇(66.8%);化合物 **13d** 对 K562 细胞的抑制活性为 52.2%,与阳性对照紫杉醇(53.5%)活性相当。根据初步抑制活性结果,选取抑制率大于 50%的化合物 **8c**、**13d** 和 **13e** 进行 IC_{50} 测定。测试结果显示(表 2),化合物 **8c**、**13e** 对 LNCaP 抑制作用明显,IC_{50} 分别为 2.9 和 1.9 μmol/L。

表 2 化合物 8c、13d、13e 的体外抗肿瘤活性

Tab. 2 Antitumor activities of compounds 8c, 13d, 13e *in vitro*

Comp.	IC_{50}/μmol·L^{-1}			
	PC3	LNCaP	K562	HeLa
8c	/	2.941±0.425	7.182±0.374	/
13d	/	/	5.068±0.495	/
13e	2.886±0.174	1.913±0.245	3.355±0.220	6.914±0.461
紫杉醇	0.275±0.223	0.058±0.034	0.302±0.089	0.006±0.006

"/":未检测

根据所合成目标化合物的体外抗肿瘤活性数据及其结构特征可得出以下结论:(1)通过比较化合物 **7**、**8a~8c**,喹唑啉 6-位酚羟基的进一步修饰有利于抗肿瘤活性的提高,其中,引入 *N*,*N*-二甲氨基乙基时活性最好(化合物 **8c**);(2)通过比较化合物 **10** 和 **11**,喹唑啉 6-位酚羟基的甲基化有益于抗肿瘤活性的提升;(3)通过比较化合物 **10**、**13a~13c**、**13d** 和 **13h**,化合物 **10** 中游离氨基进一步烷基酰化时,对于 PC3、LNCaP、和 HeLa 肿瘤细胞来说,直链烷烃的酰化产物(**13a~13c**)有利于活性的提升,且当为乙酰胺时活性最佳(化合物 **13a**);对于 K562 细胞株,支链(或环)烷烃的酰化产物(**13d** 和 **13h**)有利于活性的提升,且 **13d** 的抑制率最高,与阳性对照紫杉醇相近(52.21% *vs* 53.55%);(**4**)对比化合物 **10**、**13a**、**13e~13g**,化合物 **10** 中游离氨基的乙酰化有利于活性的提升(**10 < 13a**);当乙酰基替换为乙酰氯时,活性得到了较好的提升(**10 < 13a << 13e**);但是,在 **13e** 的基础上,随着碳链的增长,目标化合物抗肿瘤活性有明显下降趋势(**13e > 13f > 13g**)。综上,在此类喹唑啉化合物中,将 6-位酚羟基醚化和 2-位苯环上氨基酰化均有利于抗肿瘤活性的提高,后续将以此构效关系为基础,进行更多样化结构修饰和衍生,以期发现高效低毒的喹唑啉抗肿瘤候选药物。

参 考 文 献

[1] Wu C C, Li M N, Meng H B, et al. Sci. China Life Sci., 2019, 62(5): 640~647.

[2] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. CA. Cancer J. Clin., 2021, 71(3): 209~224.

[3] Miao L, Guo S T, C Lin M, et al. Adv. Drug Deliv. Rev., 2017, 115: 3~22.

[4] Shang X F, Morris-Natschke S L, Liu Y Q, et al. Med. Res. Rev., 2018, 38(3): 775~828.

(下转第 597 页)

[4] Kamal A, Rahim A, Riyaz S, et al. Org. Biomol. Chem., 2015, 13: 1347~1357.
[5] Cieslik W, Musiol R, Nycz J E, et al. Bioorg. Med. Chem., 2012, 20: 6960~6968.
[6] Zouhiri F, Danet M, Bénard C, et al. Tetrahed. Lett., 2005, 46: 2201~2205.
[7] Musiol R. Curr. Pharmaceut. Des., 2013, 19: 1835~1849.
[8] Szczepaniak J, Cieslik W, Romanowicz A, et al. Int. J. Antimicrob. Agents, 2017, 50: 171~176.
[9] Podeszwa B, Niedbala H, Polanski J, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17: 6138~6141.
[10] Dhanawat M, Mehta D K, Das R. Mini-Rev. Med. Chem., 2021, 21: 1849~1864.
[11] Prameela S, Khan F N. Eur. J. Org. Chem., 2020, 33: 5394~5410.
[12] Balamurugan G, Ramesh R. ChemCatChem, 2022, 14: e202101455.
[13] Satyanarayana N, Sathish K, Nagaraju S, et al. New J. Chem., 2022, 46: 1637~1642.
[14] Leonard J T, Roy K. Eur. J. Med. Chem., 2008, 43: 81~92.
[15] Kumar D, Kumar A, Qadri M M, et al. RSC Adv., 2015, 5: 2920~2927.
[16] Dabiri M, Salehi P, Baghbanzadeh M, et al. Tetrahed. Lett., 2008, 49: 5366~5368.
[17] Sarma P, Saikia S, Borah R. Synth. Commun., 2016, 46: 1187~1196.
[18] Li Y, Xu Q, Li Z, et al. Mol. Divers., 2020, 24: 167~178.
[19] Zhang H, He Y H, Li Y, et al. Huaxue Tongbao, 2020, 83: 828~836.
[20] Chang M Q, Xi Q, Ji M, et al. Huaxue Tongbao, 2021, 84: 154~161.
[21] Li Y, Dong S, Tang B, et al. Res. Chem. Intermed., 2020, 46: 2215~2228.
[22] Li Y, Wang Y, Zou H T. Mol. Divers., 2017, 21: 463~473.
[23] Zhang H, Liu J, Huang W Y, et al. Chem. Res Appl., 2021, 33: 975~984.
[24] Lu L, Zhou P, Hu B, et al. Tetrahed. Lett., 2017, 58: 3658~3661.
[25] Chang F S, Chen W, Wang C, et al. Bioorg. Med. Chem., 2010, 18: 124~133.
[26] Rajeshwaran G G, Nandakumar M, Sureshbabu R, et al. Org. Lett., 2011, 13: 1270~1273.
[27] Kobayashi K, Tanaka K, Kogen H. Tetrahed. Lett., 2018, 59: 568~582.
[28] Golla M, Syed R, Katla V R, et al. J. Chem. Sci., 2014, 126: 117~125.
[29] Balthazor T M, Grabiak R C. J. Org. Chem., 1980, 45: 5425~5426.
[30] Diez-Barra E, Garcia-Martinez J C, Rodríguez-López J. Tetrahed. Lett., 1999, 40: 8181~8184.
[31] Flaherty D P, Walsh S M, Kiyota T, et al. J. Med. Chem., 2007, 50: 4986~4992.
[32] Ayad F, Tilley L, Deady L W. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11: 2075~2077.

(上接第606页)

[5] Shang X F, Morris-Natschke S L, Liu Y Q, et al. Med. Res. Rev., 2018, 38(5): 1614~1660.
[6] Alagarsamy V, Meena S, Ramaseshu K V, et al. Chem. Biol. Drug Des., 2007, 70: 254~260.
[7] Li Y, Ouyang Y, Wu H, et al. Eur. J. Med. Chem., 2022, 228: 113979.
[8] Verhaeghe P, Azas N, Gasquet M, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18: 396~401.
[9] Alagarsamy V, Chitra K, Saravanan G, et al. Eur. J. Med. Chem., 2018, 151: 628~685.
[10] Xie D D, Shi J, Zhang A W, et al. Bioorg. Chem., 2018, 80: 433~443.
[11] Hameed A, Al-Rashida M, Uroos M, et al. Expert. Opin. Ther. Pat., 2018, 28(4): 281~297.
[12] Anderson V E, Walton M I, Eve P D, et al. Cancer Res., 2011, 71(2):463~472.
[13] Wang J, Tan H, Sun Q, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2015, 25(11): 2340~2344.
[14] Krapf M K, Gallus J, Namasivayam V, et al. J. Med. Chem., 2018, 61: 7952~7976.
[15] Le T N, Yang S H, Khadka D B, et al. Bioorg. Med. Chem., 2011, 19: 4399~4404.
[16] Long L, Wang Y H, Zhuo J X, et al. Eur. J. Med. Chem., 2018, 157: 1361~1375.
[17] Li Z, Wang B, Tang L, et al. Iran. J. Basic Med. Sci., 2016, 19: 411~416.
[18] Johnson B M, Shu Y Z, Zhuo X, et al. J. Med. Chem., 2020, 63(12): 6315~6386.
[19] Müller K, Faeh C, Diederich F. Science, 2007, 317(5846): 1881~1886.
[20] Meanwell N A. J. Med. Chem., 2018, 61(14): 5822~5880.
[21] Bhutani P, Joshi G, Raja N, et al. J. Med. Chem., 2021, 64(5): 2339~2381.
[22] Bozdog M, Alafeefy A M, Vullo D, et al. Bioorg. Med. Chem., 2015, 23(24): 7751~7764.
[23] Belligund K, Mathew T, Hunt J R, et al. J. Am. Chem. Soc., 2019, 141(40): 15921~15931.
[24] Moghadam E S, Hamel E, Shahsavari Z, et al. DARU J. Pharm. Sci., 2019, 27(1): 179~189.
[25] Bolteau R, Descamps F, Ettaoussi M, et al. Eur. J. Med. Chem., 2020, 189: 112078.