

# 新型哌啶-查尔酮类衍生物的设计、合成及抗宫颈癌和逆转顺铂耐药活性

杨 争 吴文平 木合布力·阿布力孜\* 刘正叶 玉苏普瓦吉木·阿力木江  
赛力克阿拉·阿里汗

(新疆医科大学药学院 乌鲁木齐 830011)

**摘要** 本文采用活性亚结构拼接原理,设计并合成了 15 个新型含哌啶的查尔酮类衍生物,利用<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 和 HR-MS 对结构进行表征,并初步评价了其抗宫颈癌和抗顺铂耐药宫颈癌活性作用。结果表明,化合物 **6g** 具有一定的抗肿瘤活性和逆转顺铂耐药作用;并采用 Elisa 法、联合顺铂用药、Western Blot 和分子对接对化合物 **6g** 与 VEGFR-2 和 P-gp 靶点进行了初步的研究。本研究为基于 VEGFR-2 和 P-gp 双靶点新型分子靶向查尔酮类衍生物的设计提供了一条思路。

**关键词** 活性亚结构拼接 查尔酮类衍生物 宫颈癌 顺铂耐药宫颈癌 新型分子靶向

## Design, Synthesis, Anti-Cervical Cancer and Reversal of Cisplatin Resistance Activity of Novel Piperidine-Chalcone Derivatives

Yang Zheng, Wu Wenping, Mourboul Ablise\*, Liu Zhengye,  
Yusupuwajibu Alimujiang, Sailikeala Alihan  
(College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi, 830011)

**Abstract** In this paper, 15 novel piperidine-containing chalcone derivatives were designed and synthesized using the active substructure splicing principle, and their structures were characterized by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and HR-MS. Their active effects of anti-cervical cancer and anti-cisplatin-resistant cervical cancer were preliminarily evaluated. The results showed that compound **6g** has some antitumor activity and reversal effect on cisplatin resistance. The preliminary studies of compound **6g** with VEGFR-2 and P-gp targets were performed using Elisa assay, co-dosing with cisplatin, Western Blot and molecular docking. This study provides an idea for the design of novel molecularly targeted chalcone derivatives based on the dual targets of VEGFR-2 and P-gp.

**Keywords** Active substructure splicing, Chalcone derivatives, Cervical cancer, Cisplatin-resistant cervical cancer, Novel molecular targeting

宫颈癌是女性第四大常见恶性肿瘤,其 5 年生存率 < 20%,迫切需要寻找新的治疗方法<sup>[1]</sup>。目前顺铂仍是宫颈癌化疗的首选药,但存在选择性低、毒副作用大、肿瘤多药耐药和易复发等原因,最终导致治疗失败<sup>[2]</sup>。靶向化疗已被证明是一种新型抑癌手段<sup>[3]</sup>,VEGFR-2 在宫颈癌、卵巢癌和乳腺癌等实体肿瘤细胞中高表达,因此,抑制 VEGFR-2 途径将有利于抗血管生成和抗肿瘤反

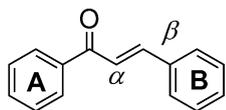
应<sup>[4,5]</sup>。肿瘤多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 较为明确的机制是肿瘤细胞过度表达 P-gp (P-糖蛋白)而引起<sup>[6]</sup>,P-gp 已被证实可将顺铂转运至细胞外,导致宫颈癌产生顺铂耐药现象<sup>[7,8]</sup>。

查尔酮类化合物可通过 VEGFR-2 激酶和 ABCG<sub>2</sub>/P-gp/BCRP 机制来抑制癌细胞的生长和抗肿瘤多药耐药作用<sup>[9]</sup>,其中抑制 P-gp 的转运功能是细胞内药物能够蓄积的主要原因<sup>[10,11]</sup>。虽

\* 联系人,木合布力·阿布力孜 男,博士,教授,主要从事天然药物活性成分的药用研究。E-mail: 1784383217@qq.com

国家自然科学基金项目(82160654,81960625)、新疆维吾尔自治区研究生科研创新项目(XJ2022G168)和新疆天然药物活性组分与释药技术重点实验室资助项目(XJDX1713)资助

然天然查尔酮具有一定的抗肿瘤活性,且结构简单、易于合成,但其生物利用度低、水溶性差等缺点限制了其成药性。查尔酮结构式如图式 1 所示。



图式 1 查尔酮的结构

Scheme 1 Chemical structures of chalcone

为了改善查尔酮类化合物的理化性质、生物活性及药动学特征,在查尔酮母核中引入含氮杂环已成为研究重点<sup>[12-14]</sup>。研究发现,许多 MDR 抑制剂至少有一个碱性氮,其中含氮杂环中哌嗪基较为常见<sup>[15]</sup>,另外,吗啉、吡咯烷、哌啶和吡啶等含氮杂环也是 VEGFR-2 抑制剂结构中的关键药效团<sup>[16]</sup>。将查尔酮母核与含氮杂环类抗癌基团进行拼接,在提高抗癌活性及克服肿瘤耐药方面具有研究潜力<sup>[17]</sup>。

目前化疗毒性和肿瘤多药耐药依然是宫颈癌治疗失败的主要原因,因此,以癌细胞信号通路中的潜在治疗靶点为干预目标,用天然先导化合物的结构优化途径,研究发现新型有效低毒的抗肿瘤药物是当前新药研究的一个热点<sup>[18]</sup>。本文采用活性亚结构拼接原理,以甘草查尔酮为先导化合物,在结构上引入 4-甲氧基哌啶、4-甲基哌啶及课题组前期研究的活性基团,设计、合成了 15 个新型哌啶查尔酮类衍生物,通过抗宫颈癌活性研究和构效关系分析,筛选出具有显著抗宫颈癌活性和逆转宫颈癌多药耐药作用特点的新型查尔酮类候选药物,为深入研究奠定重要基础。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

X-4 型显微熔点仪(上海精密科学仪器有限公司);ZF-7 型暗箱三用紫外分析仪(上海嘉鹏科技有限公司);Bruker Avance III 400 HD 型核磁共振波谱仪(美国 Bruker 公司);Scientific Q Exactive 型高分辨质谱仪(美国 Thermo 公司);SOPTOP 型倒置显微镜(宁波舜宇仪器公司);Victor nivo 多功能酶标仪(珀金埃尔默有限公司);200~300 目柱色谱硅胶(青岛海洋化工)。

顺铂对照品(上海 Macklin 公司);索拉菲尼对照品(上海 Aladdin 公司);实验室合成所用试

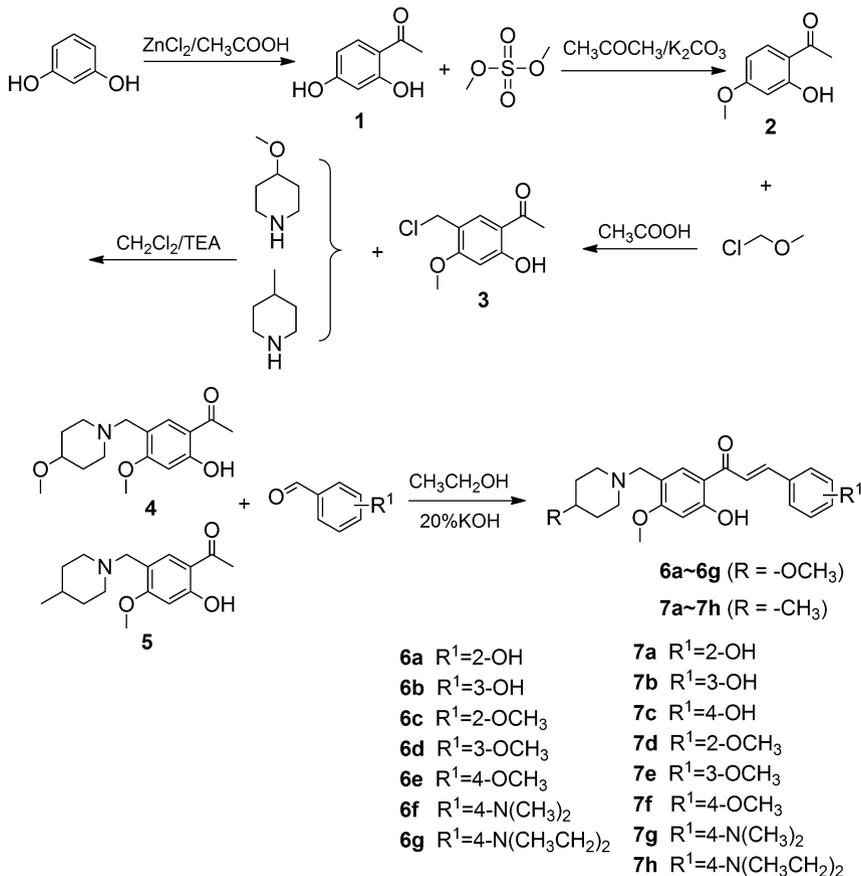
剂及原料药均用市售分析纯商品;胎牛血清(美国 Sigma 公司);青霉素/链霉素溶液、胰酶、DMEM 培养基(美国 HyClone 公司)、人(Human)磷酸化血管内皮细胞生长因子受体 2 (p-VEGFR<sub>2</sub>) ELISA 检测试剂盒(上海优选生物科技有限公司)。MDR1/ABCB1 (E1Y7B) Rabbit mAb #13342(CST), $\beta$ -Actin(13E5) Rabbit mAb #4970(CST),Goat Anti-Rabbit IgG (H+L) HRP-#S0001(Affinity),高效 RIPA 裂解液(北京 Solarbio 公司),BCA 测定试剂盒(北京 Solarbio 公司)。人宫颈癌细胞 HeLa 和 Siha、人正常宫颈上皮细胞 H8、人脐静脉内皮细胞 HUEVC 和人宫颈癌顺铂耐药细胞 HeLa/DDP 均由新疆医科大学中心实验室提供。

### 1.2 实验过程

以间苯二酚为起始原料在氯化锌和冰乙酸反应条件下,经亲核取代得中间体 1;在碳酸钾和丙酮催化条件下,经酚羟基保护生成中间体 2;在冰乙酸和氯甲基甲醚条件下,经 Blanc 氯甲基化反应生成中间体 3;中间体 3 在二氯甲烷和三乙胺反应条件下与 4-甲氧基哌啶和 4-甲基哌啶经烷基化反应生成中间体 4 和 5;最后通过 Claisen-Schmidt 反应原理,将中间体 4 和 5 分别与苯甲醛类衍生物反应,得到新型哌啶-查尔酮类衍生物 6a~6g、7a~7h(图式 2)。

中间体 1 的合成<sup>[19]</sup>:将 11.10g(100mmol)间苯二酚和 7.8g(57mmol)无水 ZnCl<sub>2</sub> 粉末加入到盛有 15mL 冰乙酸的 100mL 三颈瓶中,加热搅拌,温度控制在 110~115℃,反应 3h,冷却后得到粘稠液体,用吸管将粘稠液体滴入 30mL 冰蒸馏水中,逐渐有橘红色晶体析出,抽滤,用冰蒸馏水洗涤,50℃干燥,得橘红色固体 9.2g,收率 61%,熔点 143.5~144.5℃;<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ :12.65(s, 1H, 2-OH), 10.57(s, 1H, 4-OH), 7.65(d, J = 8.8Hz, 1H, ArH), 6.37(dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H, ArH), 6.28(d, J = 2.4Hz, 1H, ArH), 2.53(s, 3H, -CH<sub>3</sub>);<sup>13</sup>C NMR(101MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ :202.9, 165.3, 164.8, 133.8, 113.2, 108.5, 102.8, 26.3;HRMS(ESI) m/z:理论值 C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>, [M+H]<sup>+</sup> 153.0546,实测值 153.0547。

中间体 2 的合成<sup>[20]</sup>:在 500mL 圆底烧瓶中加入 50.00g(329mmol)中间体 1、150mL 丙酮和 67.62g(490mmol)无水碳酸钾,充分搅拌后用滴液漏斗滴加 66.76g(530mmol)硫酸二甲酯。50℃



图式 2 查尔酮类衍生物 6a~6g 和 7a~7h 的合成

Scheme 2 Synthetic route of Chalcone derivatives 6a~6g and 7a~7h

恒温搅拌,逐渐析出白色固体。TLC 监测反应进程,6h 后停止反应。抽滤,取棕红色液体,旋蒸出丙酮,收集剩余反应液于 4℃ 析晶,抽滤,干燥,得 35.60g 橙黄色片状固体,收率 65%,熔点 47.9~48.8℃; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12.74 (s, 1H, 2-OH), 7.61 (d, J = 8.8Hz, 1H, ArH), 6.44 (d, J = 2.1Hz, 1H, ArH), 6.41 (dd, J = 8.2、2.2Hz, 1H, ArH), 3.86 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.54 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (101MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 202.5, 166.1, 165.2, 132.3, 113.8, 107.5, 101.1, 100.8, 55.5, 26.1; HRMS (ESI) m/z: 理论值 C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>, [M+H]<sup>+</sup> 167.0702, 实测值 167.0703。

中间体 3 的合成:在 100mL 圆底烧瓶中加入 25.0g(150mmol) 中间体 2 和 50mL 冰乙酸,然后滴加 25.0g(311mmol) 氯甲基甲醚,室温搅拌 3h,开始有白色固体析出,反应至 6h 时,反应液呈凝固状态,静置,抽滤,滤饼用冰无水乙醇洗涤,50℃ 干燥,得白色针晶状固体 15.99g,收率 50%,熔点 115.4~116.3℃; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12.84 (s, 1H, 2-OH), 7.68 (d, J = 1.2Hz, 1H,

ArH), 6.42 (s, 1H, ArH), 4.59 (d, J = 1.3Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.91 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.57 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (101MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 202.5, 165.7, 163.7, 133.0, 117.7, 113.3, 99.7, 56.0, 41.3, 26.2; HRMS (ESI) m/z: 理论值 C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClO<sub>3</sub>, [M+H]<sup>+</sup> 215.0469, 实测值 215.0468。

中间体 4 的合成:在 100mL 三颈瓶中加入 1.6g(7.45mmol) 中间体 3、25mL 二氯甲烷和 1.9g(14.9mmol) 4-甲氧基哌啶,滴加 2mL 三乙胺。45℃ 加热回流搅拌 6h,反应液颜色变深,析出白色固体,停止反应。用稀 HCl 调溶液 pH 至 2~3,分离取水层加碳酸钾,调 pH 至 9~10,用乙酸乙酯萃取 3 次,蒸干乙酸乙酯,放置得淡黄色油状物 1.89g,收率 69%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12.69 (s, 1H, 2-OH), 7.67 (s, 1H, ArH), 6.34 (s, 1H, ArH), 3.82 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.31 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.19 (tq, J = 9.2, 5.0, 4.4Hz, 1H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>NO), 2.75 (dt, J = 10.6、4.5Hz, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>NO), 2.54 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.18 (ddd, J = 12.3、9.8、2.9Hz, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>NO),

1. 90 (dq,  $J = 13.7, 3.8$  Hz, 2H,  $-C_6H_{12}NO$ ), 1. 60 (ddd,  $J = 12.8, 8.5, 3.5$  Hz, 2H,  $-C_6H_{12}NO$ );  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 202. 4, 164. 1, 164. 0, 132. 1, 118. 1, 113. 0, 98. 7, 76. 2, 55. 4, 55. 2, 54. 9, 50. 8 (2C), 30. 8 (2C), 26. 0; HRMS (ESI)  $m/z$ : 理论值  $C_{16}H_{24}NO_4$ ,  $[M+H]^+$  294. 1699, 实测值 294. 1704.

中间体 **5** 的合成: 合成方法与中间体 **4** 类似, 将 4-甲氧基哌啶换为 4-甲基哌啶, 产物为淡黄色固体, 收率 60%, 熔点 64. 9 ~ 65. 7 $^{\circ}C$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 12. 71 (s, 1H, 2-OH), 7. 68 (s, 1H, ArH), 6. 39 (s, 1H, ArH), 3. 84 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 3. 43 (s, 2H,  $-CH_2-$ ), 2. 88 (dt,  $J = 11.8, 3.4$  Hz, 2H,  $-C_6H_{12}NO$ ), 2. 57 (s, 3H,  $-CH_3$ ), 2. 00 (td,  $J = 11.5, 2.4$  Hz, 2H,  $-C_6H_{12}NO$ ), 1. 90 (td,  $J = 11.6, 2.5$  Hz, 2H,  $-C_6H_{12}NO$ ), 1. 38 ~ 1. 32 (m, 1H,  $-C_6H_{12}NO$ ), 1. 40 ~ 1. 12 (m, 2H,  $-C_6H_{12}NO$ ), 0. 92 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H,  $-CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 202. 8, 164. 3, 164. 2, 132. 4, 118. 5, 113. 2, 98. 9, 55. 6, 55. 6, 53. 9 (2C), 34. 3 (2C), 30. 7, 26. 3, 22. 0; HRMS (ESI)  $m/z$ : 理论值  $C_{16}H_{24}NO_3$ ,  $[M+H]^+$  278. 1750, 实测值 278. 1745.

化合物 **6a** 的合成: 在 100 mL 三颈瓶中加入 0. 586 g (2 mmol) 中间体 **4**、0. 733 g (6 mmol) 2-羟基苯甲醛和 20 mL 无水乙醇, 再加入 10 mL 20% 氢氧化钾溶液至反应体系, 60 $^{\circ}C$  加热搅拌 8 h。TLC 监测反应进程, 终止反应后, 蒸干无水乙醇, 用乙酸乙酯溶解剩余物, 乙酸乙酯层用饱和 NaCl 溶液洗涤 3 次后, 蒸干乙酸乙酯, 用无水乙醇重结晶, 得黄色块状固体 0. 54 g, 收率 68%; 熔点 71. 4 ~ 72. 2 $^{\circ}C$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 13. 56 (s, 1H, 2-OH), 10. 39 (s, 1H, 2'-OH), 8. 45 (s, 1H, ArH), 8. 19 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H,  $\beta$ -H), 8. 04 ~ 7. 94 (m, 2H,  $\alpha$ -H, ArH), 7. 29 (ddd,  $J = 8.5, 7.2, 1.7$  Hz, 1H, ArH), 6. 99 (dd,  $J = 8.4, 1.3$  Hz, 1H, ArH), 6. 88 (ddd,  $J = 8.4, 7.4, 1.3$  Hz, 1H, ArH), 6. 62 (s, 1H, ArH), 3. 89 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 3. 47 ~ 3. 42 (m, 1H,  $-C_6H_{12}NO$ ), 3. 34 (s, 2H,  $-CH_2-$ ), 3. 23 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 2. 97 (s, 2H,  $-C_6H_{12}NO$ ), 2. 72 (s, 2H,  $-C_6H_{12}NO$ ), 2. 00 ~ 1. 94 (m, 2H,  $-C_6H_{12}NO$ ), 1. 70 (s, 2H,  $-C_6H_{12}NO$ );  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 192. 6, 166. 2, 164. 7, 157. 9, 140. 0, 135. 2, 132. 9, 129. 1, 123. 1, 121. 7,

120. 1, 119. 8, 116. 8, 113. 8, 100. 0, 73. 5, 56. 7, 55. 5, 53. 7, 49. 3 (2C), 28. 6 (2C); HRMS (ESI)  $m/z$ : 理论值  $C_{23}H_{28}NO_5$ ,  $[M+H]^+$  398. 1962, 实测值 398. 1959.

采用同法合成化合物 **6b~6g** 和 **7a~7h**, 理化性质和光谱数据如下。

**6b**: 橘黄色油状物, 收率 54%;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 13. 54 (s, 1H, 2-OH), 8. 30 (s, 1H, 3'-OH), 7. 72 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H,  $\beta$ -H), 7. 55 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 7. 39 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, ArH), 7. 16 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, ArH), 6. 99 (s, 1H, ArH), 7. 00 ~ 6. 90 (m, 1H, ArH), 6. 74 (ddd,  $J = 7.9, 2.2, 1.2$  Hz, 1H, ArH), 6. 43 (s, 1H, ArH), 3. 85 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 3. 77 ~ 3. 70 (m, 1H,  $-C_6H_{12}NO$ ), 3. 47 ~ 3. 39 (m, 2H,  $-CH_2-$ ), 3. 32 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 2. 97 (td,  $J = 11.4, 3.5$  Hz, 2H,  $-C_6H_{12}NO$ ), 2. 75 ~ 2. 71 (m, 2H,  $-C_6H_{12}NO$ ), 2. 00 (dd,  $J = 15.5, 8.5$  Hz, 2H,  $-C_6H_{12}NO$ ), 1. 87 ~ 1. 83 (m, 2H,  $-C_6H_{12}NO$ );  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 191. 9, 166. 9, 164. 1, 157. 8, 144. 8, 135. 7, 135. 3, 129. 9, 123. 3, 122. 4, 119. 3, 118. 8, 114. 1, 112. 8, 99. 4, 72. 4, 58. 0, 55. 9, 55. 8, 48. 0 (2C), 27. 7 (2C); HRMS (ESI)  $m/z$ : 理论值  $C_{23}H_{28}NO_5$ ,  $[M+H]^+$  398. 1962, 实测值 398. 1958.

**6c**: 红黄色固体粉末, 收率 84%; 熔点 78. 1 ~ 79. 5 $^{\circ}C$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 13. 58 (s, 1H, 2-OH), 8. 19 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H,  $\beta$ -H), 7. 91 (s, 1H, ArH), 7. 75 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 7. 66 (dt,  $J = 7.7, 2.4, 1.9$  Hz, 1H, ArH), 7. 38 (ddt,  $J = 9.1, 7.5, 1.8$  Hz, 1H, ArH), 7. 02 (td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H, ArH), 6. 96 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H, ArH), 6. 44 (s, 1H, ArH), 3. 94 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 3. 86 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 3. 50 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H,  $-CH_2-$ ), 3. 34 (d,  $J = 1.7$  Hz, 3H,  $-OCH_3$ ), 3. 29 ~ 3. 19 (m, 1H,  $-C_6H_{12}NO$ ), 2. 81 (dd,  $J = 11.2, 5.3$  Hz, 2H,  $-C_6H_{12}NO$ ), 2. 24 (t,  $J = 10.5$  Hz, 2H,  $-C_6H_{12}NO$ ), 1. 93 (dd,  $J = 11.1, 5.9$  Hz, 2H,  $-C_6H_{12}NO$ ), 1. 65 (dd,  $J = 13.2, 9.4$  Hz, 2H,  $-C_6H_{12}NO$ );  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 192. 5, 165. 8, 164. 3, 158. 9, 139. 9, 131. 8, 131. 5, 129. 5, 123. 8, 121. 1, 120. 8, 117. 9, 113. 6, 111. 2, 99. 3, 76. 4, 55. 7, 55. 6, 55. 5, 55. 3, 50. 9 (2C), 30. 9 (2C); HRMS (ESI)  $m/z$ : 理论值  $C_{24}H_{30}NO_5$ ,  $[M+H]^+$  412. 2118, 实测值 412. 2117.

**6d**: 红黄色固体粉末, 收率 78%; 熔点 102.1 ~ 102.9 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.44 (s, 1H, 2-OH), 7.88 (s, 1H, ArH), 7.84 (d,  $J = 15.5\text{Hz}$ , 1H,  $\beta$ -H), 7.60 (d,  $J = 15.4\text{Hz}$ , 1H,  $\alpha$ -H), 7.35 (t,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7.26 (d,  $J = 1.7\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7.17 (t,  $J = 2.1\text{Hz}$ , 1H, ArH), 6.98 (dd,  $J = 8.1, 2.6\text{Hz}$ , 1H, ArH), 6.45 (s, 1H, ArH), 3.86 (d,  $J = 4.4\text{Hz}$ , 6H,  $2 \times \text{-OCH}_3$ ), 3.49 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.34 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.23 (tt,  $J = 8.6, 4.0\text{Hz}$ , 1H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$ ), 2.80 (dt,  $J = 10.8, 4.5\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$ ), 2.28 ~ 2.18 (m, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$ ), 1.93 (dq,  $J = 12.9, 4.0\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$ ), 1.74 ~ 1.56 (m, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 191.8, 165.8, 164.56, 159.9, 144.1, 136.2, 131.4, 130.0, 121.2, 120.8, 118.3, 116.5, 113.4, 113.3, 99.3, 76.5, 55.7, 55.5, 55.4, 55.2, 51.0 (2C), 31.0 (2C); HRMS (ESI)  $m/z$ : 理论值  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$  412.2118, 实测值 412.2115。

**6e**: 红黄色固体粉末, 收率 39%; 熔点 113.5 ~ 114.7 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.57 (s, 1H, 2-OH), 7.88 (s, 1H, ArH), 7.86 ~ 7.84 (m, 1H,  $\beta$ -H), 7.72 ~ 7.58 (m, 2H, ArH), 7.53 ~ 7.44 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 7.00 ~ 6.90 (m, 2H, ArH), 6.44 (s, 1H, ArH), 3.86 (d,  $J = 3.1\text{Hz}$ , 6H,  $2 \times \text{-OCH}_3$ ), 3.49 (d,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.42 ~ 3.32 (m, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.23 (dq,  $J = 8.7, 4.4\text{Hz}$ , 1H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$ ), 2.79 (dd,  $J = 11.5, 5.6\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$ ), 2.22 (t,  $J = 10.7\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$ ), 1.98 ~ 1.88 (m, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$ ), 1.70 ~ 1.56 (m, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 191.9, 165.7, 164.3, 161.7, 144.1, 131.3, 130.4 (2C), 127.6, 118.1, 118.0, 114.5 (2C), 113.5, 99.3, 76.5, 55.7, 55.5, 55.4, 55.3, 51.0 (2C), 31.0 (2C); HRMS (ESI)  $m/z$ : 理论值  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$  412.2118, 实测值 412.2119。

**6f**: 暗红色固体粉末, 收率 80%; 熔点 127.1 ~ 128.3 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.83 (s, 1H, 2-OH), 7.88 (s, 1H, ArH), 7.91 ~ 7.76 (m, 1H,  $\beta$ -H), 7.63 ~ 7.53 (m, 2H, ArH), 7.42 (d,  $J = 15.3$ , 1H,  $\alpha$ -H), 6.73 ~ 6.69 (m, 2H, ArH), 6.43 (s, 1H, ArH), 3.84 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.51 (d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.35 (d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.29 ~ 3.19 (m, 1H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$ ), 3.05

(s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3.04 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.82 (dt,  $J = 11.1, 4.3\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$ ), 2.24 (t,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$ ), 1.98 ~ 1.90 (m, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$ ), 1.71 ~ 1.61 (m, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 192.0, 165.6, 163.9, 152.1, 145.3, 131.3, 130.6 (2C), 122.6, 117.5, 114.7, 113.7, 111.8 (2C), 99.3, 76.5, 55.7, 55.5, 55.3, 50.9 (2C), 40.1 (2C), 30.9 (2C); HRMS (ESI)  $m/z$ : 理论值  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$  425.2434, 实测值 425.2430。

**6g**: 红黑色油状物, 收率 95%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.89 (s, 1H, 2-OH), 7.92 (s, 1H, ArH), 7.87 (d,  $J = 16.0\text{Hz}$ , 1H,  $\beta$ -H), 7.57 ~ 7.55 (m, 2H, ArH), 7.42 (d,  $J = 16.0\text{Hz}$ , 1H,  $\alpha$ -H), 6.74 ~ 6.61 (m, 2H, ArH), 6.43 (s, 1H, ArH), 3.85 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.54 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.45 ~ 3.39 (m, 4H,  $-\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.35 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.26 (td,  $J = 8.2, 3.9\text{Hz}$ , 1H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$ ), 2.83 (dt,  $J = 10.8, 4.5\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$ ), 2.30 ~ 2.21 (m, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$ ), 1.96 (dq,  $J = 13.4, 3.8\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$ ), 1.66 (dtd,  $J = 12.8, 8.8, 3.7\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$ ), 1.21 (p,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 6H,  $2 \times \text{-CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 192.0, 165.6, 163.8, 149.8, 145.4, 131.5, 131.0 (2C), 129.4, 121.8, 117.1, 114.1, 111.3 (2C), 99.3, 76.3, 55.6, 55.5, 55.2, 50.8 (2C), 44.5 (2C), 30.7 (2C), 12.6 (2C); HRMS (ESI)  $m/z$ : 理论值  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$  453.2747, 实测值 453.2743。

**7a**: 亮黄色油状物, 收率 42%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.55 (s, 1H, 2-OH), 12.64 (s, 1H,  $2'$ -OH), 8.14 (d,  $J = 15.5\text{Hz}$ , 1H,  $\beta$ -H), 8.09 (s, 1H, ArH), 7.92 (d,  $J = 15.6\text{Hz}$ , 1H,  $\alpha$ -H), 7.88 ~ 7.81 (m, 1H, ArH), 7.28 (ddd,  $J = 8.5, 7.3, 1.3\text{Hz}$ , 1H, ArH), 6.98 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H, ArH), 6.89 (ddd,  $J = 7.6, 6.7, 1.3\text{Hz}$ , 1H, ArH), 6.55 (s, 1H, ArH), 3.87 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.84 (d,  $J = 0.9\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.87 (t,  $J = 14.7\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$ ), 2.07 (s, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$ ), 1.60 (d,  $J = 12.9\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$ ), 1.40 ~ 1.30 (m, 1H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$ ), 1.28 ~ 1.11 (m, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$ ), 0.90 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 3H,  $-\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (101MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 192.5, 166.6, 164.7, 157.9, 140.2, 132.6, 129.5, 127.3, 121.7, 120.3, 119.7, 119.4,

116. 7, 113. 5, 99. 7, 56. 4, 55. 4, 53. 4 (2C), 34. 1 (2C), 30. 5, 22. 1; HRMS (ESI)  $m/z$ : 理论值  $C_{23}H_{28}NO_4$ ,  $[M+H]^+$  382. 2012, 实测值 382. 2012。

**7b**: 棕红色油状物, 收率 54%;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13. 50 (s, 1H, 2-OH), 9. 48 (s, 1H, 3'-OH), 8. 27 (s, 1H, ArH), 7. 89 (d,  $J = 15. 4$  Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 7. 73 (d,  $J = 15. 4$  Hz, 1H,  $\beta$ -H), 7. 49~7. 31 (m, 1H, ArH), 7. 26 (t,  $J = 7. 9$  Hz, 1H, ArH), 6. 94 (t,  $J = 2. 2$  Hz, 1H, ArH), 6. 79 (ddd,  $J = 8. 1$ 、 $2. 3$ 、 $1. 3$  Hz, 1H, ArH), 6. 59 (s, 1H, ArH), 3. 87 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3. 46 (d,  $J = 0. 9$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2. 97 (d,  $J = 12. 1$  Hz, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 2. 28 (t,  $J = 11. 9$  Hz, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 1. 59 (t,  $J = 14. 6$  Hz, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 1. 43 ~ 1. 34 (m, 1H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 1. 22 (dt,  $J = 35. 3$ 、 $15. 3$ 、 $7. 7$  Hz, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 1. 06 (d,  $J = 7. 0$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>);  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 192. 2, 164. 3, 162. 8, 157. 9, 144. 8, 136. 2, 130. 3, 129. 9, 121. 5, 120. 4, 118. 5, 117. 4, 115. 9, 114. 1, 99. 9, 56. 6, 56. 5, 52. 8 (2C), 33. 1 (2C), 29. 9, 21. 9; HRMS (ESI)  $m/z$ : 理论值  $C_{23}H_{28}NO_4$ ,  $[M+H]^+$  382. 2012, 实测值 382. 2009。

**7c**: 橘黄色油状物, 收率 90%;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13. 65 (s, 1H), 10. 34 (s, 1H, 2-OH), 8. 71 (s, 1H, 4'-OH), 7. 97 (d,  $J = 15. 3$  Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 7. 84 (d,  $J = 8. 3$  Hz, 2H), 7. 79 (d,  $J = 15. 3$  Hz, 1H,  $\beta$ -H), 6. 88 (d,  $J = 8. 4$  Hz, 2H, ArH), 6. 62 (s, 1H, ArH), 4. 06 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3. 90 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2. 76 (dd,  $J = 8. 0$ 、 $5. 2$  Hz, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 1. 92 (dd,  $J = 8. 1$ 、 $5. 3$  Hz, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 1. 72 (d,  $J = 12. 5$  Hz, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 1. 62 ~ 1. 52 (m, 1H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 1. 50 (d,  $J = 11. 8$  Hz, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 0. 91 (d,  $J = 5. 5$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>);  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 192. 4, 166. 4, 164. 6, 161. 0, 145. 4, 136. 2, 131. 9 (2C), 126. 1, 118. 1, 116. 3 (2C), 113. 8, 108. 4, 100. 1, 56. 8, 52. 9, 51. 9 (2C), 31. 3 (2C), 28. 5, 21. 5; HRMS (ESI)  $m/z$ : 理论值  $C_{23}H_{28}NO_4$ ,  $[M+H]^+$  382. 2012, 实测值 382. 2012。

**7d**: 红黄色固体粉末, 收率 70%; 熔点 85. 5 ~ 86. 1  $^{\circ}C$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 13. 60 (s, 1H, 2-OH), 8. 18 (d,  $J = 15. 6$  Hz, 1H,  $\beta$ -H), 7. 98 (s, 1H, ArH), 7. 79 (d,  $J = 15. 6$  Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 7. 69 (dd,  $J = 7. 7$ 、 $1. 7$  Hz, 1H, ArH), 7. 36 (ddd,  $J =$

8. 7、 $5. 2$ 、 $1. 6$  Hz, 1H, ArH), 7. 00 (t,  $J = 7. 5$  Hz, 1H, ArH), 6. 93 (d,  $J = 8. 4$  Hz, 1H, ArH), 6. 42 (s, 1H, ArH), 3. 91 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3. 83 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3. 52 (d,  $J = 1. 1$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2. 94 (d,  $J = 10. 9$  Hz, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 2. 14 ~ 2. 01 (m, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 1. 64 (d,  $J = 11. 3$  Hz, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 1. 35 (dt,  $J = 11. 8$ 、 $4. 5$  Hz, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 1. 33 ~ 1. 14 (m, 1H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 0. 93 (d,  $J = 5. 6$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>);  $^{13}C$  NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 192. 6, 165. 8, 164. 3, 158. 8, 139. 7, 132. 0, 131. 8, 129. 5, 123. 8, 121. 2, 120. 8, 117. 3, 113. 6, 111. 2, 99. 2, 55. 7, 55. 5, 55. 5, 53. 6 (2C), 34. 1 (2C), 30. 6, 21. 8; HRMS (ESI)  $m/z$ : 理论值  $C_{24}H_{30}NO_4$ ,  $[M+H]^+$  396. 2169, 实测值 396. 2172。

**7e**: 红黄色块状固体, 收率 67%; 熔点 80. 1 ~ 80. 7  $^{\circ}C$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 13. 47 (s, 1H, 2-OH), 7. 96 (s, 1H, ArH), 7. 80 (d,  $J = 15. 4$  Hz, 1H,  $\beta$ -H), 7. 64 (d,  $J = 15. 5$  Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 7. 30 (td,  $J = 7. 8$ 、 $1. 7$  Hz, 1H, ArH), 7. 23 (dt,  $J = 7. 8$ 、 $1. 5$  Hz, 1H, ArH), 7. 18 (t,  $J = 2. 1$  Hz, 1H, ArH), 6. 93 (ddd,  $J = 8. 4$ 、 $2. 8$ 、 $1. 4$  Hz, 1H, ArH), 6. 40 (s, 1H, ArH), 3. 83 (d,  $J = 10. 0$  Hz, 6H, 2  $\times$  -OCH<sub>3</sub>), 3. 48 (d,  $J = 1. 1$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2. 93 (dd,  $J = 8. 1$ 、 $5. 3$  Hz, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 2. 07 (t,  $J = 11. 7$  Hz, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 1. 64 (dt,  $J = 7. 9$ 、 $5. 2$  Hz, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 1. 42 ~ 1. 35 (m, 1H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 1. 33 (dt,  $J = 11. 5$ 、 $5. 7$  Hz, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 0. 91 (d,  $J = 6. 3$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>);  $^{13}C$  NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 191. 8, 165. 8, 164. 4, 159. 9, 143. 9, 136. 2, 131. 9, 129. 8, 121. 5, 120. 8, 117. 6, 116. 5, 113. 5, 113. 0, 99. 2, 55. 6, 55. 4, 55. 2, 53. 6 (2C), 34. 1 (2C), 30. 6, 21. 8; HRMS (ESI)  $m/z$ : 理论值  $C_{24}H_{30}NO_4$ ,  $[M+H]^+$  396. 2169, 实测值 396. 2170。

**7f**: 红黄色块状固体, 收率 77%; 熔点 126. 0 ~ 127. 1  $^{\circ}C$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 13. 55 (s, 1H, 2-OH), 7. 87 ~ 7. 77 (m, 2H,  $\beta$ -H, ArH), 7. 62 (d,  $J = 8. 6$  Hz, 2H, ArH), 7. 51 (d,  $J = 15. 4$  Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 6. 98 ~ 6. 86 (m, 2H, ArH), 6. 44 (s, 1H, ArH), 3. 85 (d,  $J = 1. 5$  Hz, 6H, 2  $\times$  -OCH<sub>3</sub>), 3. 48 (d,  $J = 1. 1$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2. 90 (dt,  $J = 12. 1$ 、 $3. 3$  Hz, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 2. 03 (td,  $J = 11. 5$ 、 $2. 4$  Hz, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 1. 67 ~ 1. 59 (m, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 1. 41 ~ 1. 37 (m, 1H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 1. 29 (pd,  $J = 11. 5$ 、 $10. 7$ 、 $3. 1$  Hz, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 0. 93 (d,  $J = 6. 2$  Hz, 3H,

$-\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 192.0, 165.7, 164.4, 161.7, 143.9, 131.6, 130.3 (2C), 127.6, 118.2, 118.2, 114.4 (2C), 113.5, 99.2, 55.8, 55.7, 55.4, 53.8 (2C), 34.4 (2C), 30.7, 21.9. HRMS (ESI)  $m/z$ : 理论值  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$  396.2169, 实测值 396.2171。

**7g**: 红褐色油状物, 收率 80%;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.84 (s, 1H, 2-OH), 8.05 (s, 1H, ArH), 7.87 (d,  $J = 15.1\text{Hz}$ , 1H,  $\beta$ -H), 7.62 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H, ArH), 7.51 (d,  $J = 15.2\text{Hz}$ , 1H,  $\alpha$ -H), 6.71 (d,  $J = 2.1\text{Hz}$ , 2H, ArH), 6.43 (s, 1H, ArH), 3.84 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.59 (d,  $J = 1.1\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.04 (s, 6H,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.97 (dd,  $J = 12.4/4.2\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$ ), 2.14 (dd,  $J = 12.4/4.2\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$ ), 1.65 (dt,  $J = 7.9/5.2\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$ ), 1.42 ~ 1.37 (m, 1H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$ ), 1.32 (dd,  $J = 12.4/4.2\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$ ), 0.94 ~ 0.88 (d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 3H,  $-\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 192.1, 165.8, 163.9, 152.1, 145.3, 132.4, 130.8 (2C), 129.0, 124.1, 122.7, 115.0, 113.8 (2C), 99.3, 55.7, 55.4, 53.4 (2C), 40.1 (2C), 33.8 (2C), 30.5, 21.7; HRMS (ESI)  $m/z$ : 理论值  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$  409.2485, 实测值 409.2481。

**7h**: 红褐色固体粉末, 收率 84%; 熔点 108.2 ~ 109.3  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.87 (s, 1H, 2-OH), 7.97 (s, 1H, ArH), 7.86 (d,  $J = 15.1\text{Hz}$ , 1H,  $\beta$ -H), 7.65 ~ 7.55 (m, 2H, ArH), 7.45 (d,  $J = 15.1\text{Hz}$ , 1H,  $\alpha$ -H), 6.69 ~ 6.66 (m, 2H, ArH), 6.43 (s, 1H, ArH), 3.85 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.56 (d,  $J = 1.1\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.42 (qd,  $J = 7.1/2.1\text{Hz}$ , 4H,  $-\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.96 (d,  $J = 11.7\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$ ), 2.10 (t,  $J = 11.2\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$ ), 1.65 (d,  $J = 11.3\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$ ), 1.40 (d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$ ), 1.38 (d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$ ), 1.21 (td,  $J = 7.1/2.1\text{Hz}$ , 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ), 0.94 (d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 3H,  $-\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 192.0, 165.7, 163.9, 149.8, 145.3, 132.0, 131.1 (2C), 129.4, 121.9, 114.3, 113.8, 111.3 (2C), 99.3, 55.7, 55.6, 53.6 (2C), 44.5 (2C), 34.0 (2C), 30.6, 21.8, 12.6 (2C); HRMS (ESI)  $m/z$ : 理论值  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$  437.2798, 实测值 437.2799。

## 1.3 活性测试方法

### 1.3.1 抗宫颈癌活性测试

采用 MTT 法测试目标化合物对 HeLa、SiHa 和 H8 细胞的抑制活性, 根据细胞生长周期快慢程度, 将这三种细胞分别以  $1.5\times 10^4$ 、 $2.5\times 10^4$  个/mL 和  $4\times 10^4$  个/mL 的密度接种于 96 孔板中, 以每孔 200 $\mu\text{L}$  (3000 ~ 8000 个/孔), 在 37 $^\circ\text{C}$  含 5%  $\text{CO}_2$  培养箱培养 24h, 此时三种细胞的密度均在 70% 左右。将旧培养液置换成浓度梯度为 1、6.25、12.5、25、50、100  $\mu\text{mol/L}$  的化合物和阳性药的培养基, 每孔 200 $\mu\text{L}$ , 培养 48h。加入 5mg/mL MTT 溶液, 每孔 20 $\mu\text{L}$ , 培养 4h, 弃去旧液, 加入 DMSO 溶液, 每孔 150 $\mu\text{L}$ , 摇振 10min, 在 490nm 条件下测定 OD 值, 计算抑制率。抑制率 =  $[(\text{OD}_{\text{对照}} - \text{OD}_{\text{药物}}) / (\text{OD}_{\text{对照}} - \text{OD}_{\text{空白}})] \times 100\%$ 。统计抑制率, 并计算  $\text{IC}_{50}$  值, 实验结果用  $\bar{x} \pm \text{SD}$  表示。以顺铂和索拉菲尼为阳性对照, 目标化合物和阳性药对同一种细胞都是在同一细胞数量水平上进行测试。

### 1.3.2 抗 HUEVC 细胞活性测试

采用 MTT 法对查尔酮、化合物 **6g** 和阳性药索拉菲尼进行体外抗 VEGF 刺激的人脐静脉内皮细胞系 HUVEC 研究, 以 50ng/mL 的 VEGF 作为 HUVEC 细胞膜表面 VEGFR-2 受体的启动引子, 测定它们对 VEGFR-2 的抑制作用, 实验方法同 1.3.1。

### 1.3.3 体外 VEGFR-2 抑制试验<sup>[21]</sup>

采用人 p-VEGFR-2 ELISA (酶联免疫吸附试验) 试剂盒 (Human p-VEGFR2 ELISA Kit instruction) 以 HeLa 细胞为体外实验模型, 对化合物 **6g** 和索拉菲尼进行体外抑制 VEGFR-2 活性评价, 用于检测 p-VEGFR-2 的表达。按照试剂盒说明书操作, 最后用酶标仪在 450nm 波长下测定吸光度 (OD 值)。抑制率 =  $[(\text{OD}_{\text{对照}} - \text{OD}_{\text{药物}}) / (\text{OD}_{\text{对照}} - \text{OD}_{\text{空白}})] \times 100\%$ 。统计抑制率, 并计算  $\text{IC}_{50}$  值, 实验结果用  $\bar{x} \pm \text{SD}$  表示。以索拉菲尼为阳性对照。

### 1.3.4 体外抗 HeLa/DDP 细胞活性

取化合物 **6g** 对 HeLa/DDP 细胞的抑制活性小于 10% 的浓度范围 0.75、1.5 和 2  $\mu\text{mol/L}$  分别与联合顺铂进行抗 HeLa/DDP 细胞活性测定, 实验方法同 1.3.1。Western Blot 实验步骤为: (1) 蛋白提取: 取对数生长期的 HeLa/DDP 细胞以  $3\times 10^5$  个/mL 的密度均匀接种于六孔板, 置于细

胞培养箱 24h 后,用所合成的化合物 **6g** 处理细胞 48h,提取蛋白。(2)蛋白定量:按照 BCA 试剂盒说明书进行蛋白定量,绘制标准曲线,根据所测样品的吸光值,计算样品实际蛋白浓度。(3)上样蛋白制备、制胶、电泳(80V,30min;120V,60min),湿转(300mA,3.5h)、封闭(BSA,2h)、洗膜(10min/次,3次)、抗体孵育(一抗过夜,二抗 1h)和显色(30s)的流程完成实验。

### 1.3.5 分子对接实验

将查尔酮和 **6g** 与 VEGFR-2 和 P-gp 蛋白靶点分别进行分子对接研究,蛋白晶体结构主要从 RCSBProtein Data Bank 数据库中获取,小分子由 ChemOffice 18.0 绘制成 3D 格式,经 MM-2 能量优化后保存为“.pdb”格式备用。应用 Autodock Tools 1.5.6 软件进行格式转化和选择活性口袋,以查尔酮和化合物 **6g** 为配体,与 VEGFR-2 和 P-gp 晶体结构进行分子对接,蛋白晶体用 PyMoL 1.7.6 软件去除原文件中的水分子和配体,加上极性氢原子和电荷,最后通过软件显示结果图谱。

## 2 结果与讨论

### 2.1 目标化合物的合成

本研究以间苯二酚为起始原料,经亲核取代、酚羟基保护、氯甲基化、氮烷基化和 Claisen-Schmidt 反应得到化合物 **6a~6g** 和 **7a~7h**。纯化分离中间体 **1** 时,应向反应液中加入 2~3 倍量的蒸馏水,太多会影响产物的析出速率和最终产率;在中间体 **3** 的合成过程中,加入冰乙酸的量能够使中间体 **2** 溶解即可,量过多将使产物无法正常析出,使产率较低,影响后续合成实验。在 Claisen-Schmidt 反应中加入苯甲醛类衍生物的量是中间体 **4** 和 **5** 的 3 倍量较合适,可以使中间体充分反应,加快反应速率,且便于后续的纯化分离。

### 2.2 目标化合物的抗宫颈癌活性

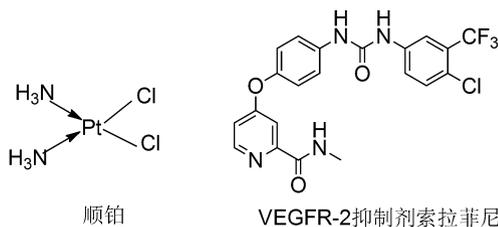
根据 MTT 结果(表 1)显示,化合物 **6a~6g** 和 **7a~7h** 对 HeLa 和 SiHa 均有一定的增殖抑制活性,且对 H8 细胞的毒性较小。化合物 **6g** 对 HeLa 和 SiHa 细胞的增殖抑制活性较显著,强于先导化合物查尔酮和阳性药顺铂( $P < 0.05$ ),且对正常 H8 细胞的毒性较小。阳性药索拉菲尼(图式 3)为临床应用的 VEGFR-2 抑制剂,具有显著的抗宫颈活性作用,而 **6g** 的抗宫颈细胞活性与索拉菲尼相当,且毒性较小。本次实验结果说明查尔酮母核上引入 4-甲氧基哌啶、4-甲基哌啶和 4-N

( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ )<sub>2</sub> 等基团后,显著增强了抗宫颈癌活性作用,这可能与 VEGFR-2 的抑制有关,还需要进一步实验证明。

表 1 化合物 **6a~6g** 和 **7a~7h** 的抗癌活性( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

化合物	IC <sub>50</sub> / (μmol/L)		
	HeLa	SiHa	H8
<b>6a</b>	60.43±4.34	56.84±2.89	75.24±2.85
<b>6b</b>	>100	>100	>100
<b>6c</b>	45.15±0.88	27.83±0.82	63.45±3.34
<b>6d</b>	>100	>100	88.63±9.39
<b>6e</b>	>100	>100	>100
<b>6f</b>	32.67±1.98	27.02±3.90	>100
<b>6g</b>	<b>9.69±0.24*<sup>#</sup></b>	<b>13.05±2.02*<sup>#</sup></b>	<b>27.19±3.80*<sup>#</sup></b>
<b>7a</b>	29.56±0.26	31.20±0.28	46.69±0.44
<b>7b</b>	24.58±1.52	27.65±3.11	67.43±2.36
<b>7c</b>	>100	>100	>100
<b>7d</b>	26.99±1.14	30.69±0.42	34.89±1.59
<b>7e</b>	38.75±1.06	42.22±1.84	36.27±2.12
<b>7f</b>	41.70±0.21	43.00±4.66	43.68±5.13
<b>7g</b>	28.72±2.13	31.57±3.09	41.96±1.66
<b>7h</b>	18.46±0.66	20.60±0.97	23.57±1.53
查尔酮	74.01±4.48	66.45±2.88	77.71±6.85
顺铂	13.60±1.63	20.70±1.85	24.75±1.37
索拉菲尼	10.78±0.15	14.99±1.20	18.41±1.04

Note: \*  $P < 0.05$ , compared with Chalcone. <sup>#</sup>  $P < 0.05$ , compared with Cisplatin. ,  $P < 0.05$ , compared with Sorafenib group.



图式 3 阳性药顺铂和索拉菲尼的化学结构式

Scheme 3 Chemical structure formula of the positive drugs cisplatin and sorafenib

### 2.3 构效关系分析

本研究在查尔酮 A 环上引入 4-甲氧基哌啶和 4-甲基哌啶杂环后,又在 B 环 2,3,4 号位引入 -OH、-OCH<sub>3</sub>、4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 和 4-N(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> 活性基团,现将目标化合物的抗宫颈癌构效关系总结如下。

化合物 **6a~6g** 的 A 环被 4-甲氧基哌啶取代、B 环被不同基团取代后,对 HeLa 和 SiHa 细胞的活性强弱为:4-N(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> > 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> > 2-OCH<sub>3</sub> > 2-OH。化合物 **7a~7h** 的 A 环被 4-甲基哌啶环取代后,抗宫颈癌活性要显著高于 **6a~6g**。**7a~7h** 对 HeLa 细胞的抑制活性较 SiHa 细胞显著,其中,抗 HeLa 细胞的活性强弱为:4-N(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> > 3-OH > 2-OCH<sub>3</sub> > 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。以上

结果说明,在固定 A 环不变时,B 环上引入 4-N(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> 后抗宫颈癌活性较先导化合物显著增强,其中 A 环为 4-甲氧基哌啶取代的 **6g** 活性最显著。在后期结构修饰中可将 **6g** 作为先导化合物,为新型抗肿瘤化合物的设计提供思路。

## 2.4 体外抗 HUEVC 细胞活性

结果显示(表 2),化合物 **6g** 对 HUEVC 细胞的 IC<sub>50</sub> 为 13.87±0.74 μmol/L 接近于阳性药索拉菲尼,但显著强于先导物查尔酮( $P < 0.05$ ),这可能与 **6g** 抑制了 HUEVC 细胞上的 VEGFR-2 受体有关,这需要进一步实验验证。

表 2 体外抗 HUEVC 活性作用

Tab. 2 In vitro HUEVC inhibitory assay

化合物	IC <sub>50</sub> /(μmol/L)
查尔酮	77.51±4.20
化合物 <b>6g</b>	13.87±0.74*
索拉菲尼	9.20±1.22

Note: \*  $P < 0.05$ , compared with Chalcone.

## 2.5 体外抗 VEGFR-2 活性

VEGFR-2 激酶被认为是开发潜在的抗癌候选药物的一个重要靶点<sup>[22]</sup>。因此,以人 VEGFR-2 ELISA(酶联免疫吸附试验)和索拉菲尼为参考药物的比色法,进一步研究了查尔酮和 **6g** 对 HeLa 细胞中 VEGFR-2 的抑制能力。结果(表 3)显示,**6g** 抑制 VEGFR-2 激酶的 IC<sub>50</sub> 值为 1.39±0.21 μmol/L,弱于索拉菲尼,但显著强于先导化合物查尔酮( $P < 0.05$ )。这些结果提示查尔酮经结构修饰后所得衍生物 **6g** 对 VEGFR-2 的抑制活性显著增强,这为基于 VEGFR-2 靶点的新型化合物的设计提供了思路。

表 3 体外 VEGFR-2 激酶抑制实验

Tab. 3 In vitro VEGFR-2 inhibitory assay

化合物	IC <sub>50</sub> /(μmol/L)
查尔酮	>20
化合物 <b>6g</b>	1.39±0.21*
索拉菲尼	0.56±0.04

Note: \*  $P < 0.05$ , compared with Chalcone.

## 2.6 体外抗 HeLa/DDP 细胞活性

MDR 是指化疗过程中长期使用 1 种抗肿瘤药物后对正在使用的抗肿瘤药物和其他结构类型和作用机制各不同的抗肿瘤药物同时产生交叉耐药性<sup>[23]</sup>。本研究进一步考察了阳性药紫杉醇和阿霉素对 HeLa/DDP 细胞株的增殖抑制活性;另外,为了减少耐药性逆转剂固定的不良反应,在进行细胞株逆转耐药实验时,常选用的联用浓度为

对抑制肿瘤细胞增殖率不超过 10% 时的浓度<sup>[24]</sup>。因此,选取化合物 **6g** 对 HeLa/DDP 细胞的抑制活性小于 10% 的浓度范围 0.75、1.5 和 2 μmol/L 联合顺铂进行抗 HeLa/DDP 细胞活性测定。

结果(表 4)显示,顺铂、紫杉醇和阿霉素对 HeLa/DDP 细胞株产生了低度到中度的耐药性,耐药指数 RI 分别为 7.36、6.21 和 3.93,说明 HeLa/DDP 细胞除对顺铂耐药外,对紫杉醇和阿霉素也产生了一定的耐药性,具备了一定的多药耐药宫颈癌细胞特性。**6g** 对 HeLa 和 HeLa/DDP 细胞株的 IC<sub>50</sub> 值分别为 9.69±0.24 和 11.33±0.34 μmol/L,活性较其他化合物显著,RI 值为 1.17,几乎无耐药性产生。

化合物 **6g** 在无细胞毒性浓度范围内与顺铂联合使用后,顺铂的 RI 分别降低为 6.05、2.58 和 1.62,这与单用顺铂的 RI 7.36 相比,有较明显的逆转效果。当 P-gp 抑制剂维拉帕米以 6 μmol/L 浓度与顺铂联用后,顺铂的 RI 降低到 2.51,但弱于化合物 **6g** 在 2 μmol/L 时的逆转效果,这可能是 **6g** 抑制 HeLa/DDP 细胞膜表面 P-gp 蛋白的转运功能更强,导致顺铂在细胞内的蓄积浓度较高,从而增强了抗宫颈癌活性作用。从 Western Blot 实验结果得到化合物 **6g** 在不同浓度范围内与空白组相对 P-gp 的蛋白表达量无显著性差异( $P > 0.05$ ),这说明 **6g** 逆转宫颈癌顺铂耐药的原因可能是因为抑制了 P-gp 的活性,使顺铂能够在细胞内蓄积,从而发挥抗肿瘤作用。化合物 **6g** 对 HeLa/DDP 细胞中 P-gp 表达量的影响见图 1;阳性对照药紫杉醇、阿霉素和维拉帕米的化学结构式见图式 4。

## 2.7 分子对接研究

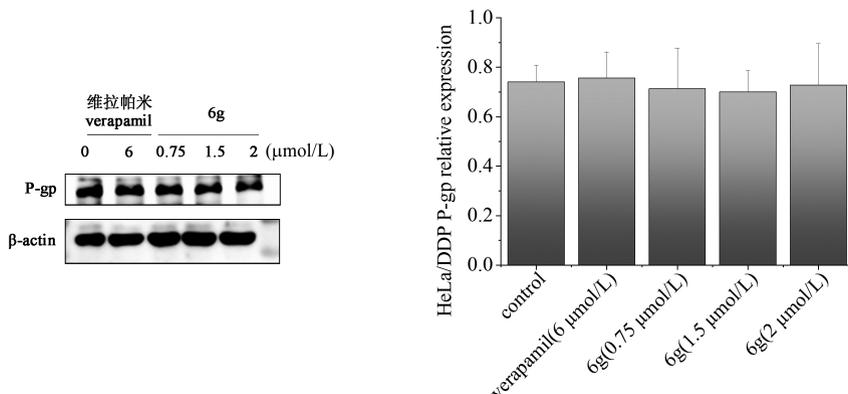
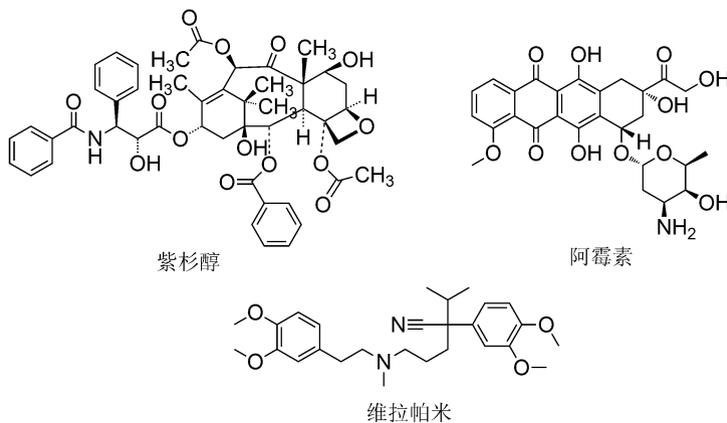
分子对接结果(表 5)显示,查尔酮母核、化合物 **6g** 与 VEGFR-2 和 P-gp 蛋白结合的最低能量分别为 -9.179、-8.507、-8.856、-8.704 kcal/mol。从对接示意图中可以看出化合物 **6g** 能较好地结合于 VEGFR-2 和 P-gp 蛋白的活性口袋内,并与周围氨基酸产生疏水相互作用力。化合物 **6g** A 环上的 4-甲氧基哌啶环、苯环和 B 环上的 4-N(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> 基团能够与 VEGFR-2 活性口袋内的 ALA-55(C)、PHE-52(C)、LEU-34(B) 等氨基酸残基形成疏水性相互作用力,其中羰基氧和 CYS-113(B) 形成氢键作用力;在 P-gp 蛋白活性口袋内,化合物 **6g** B 环上的 4-甲氧基和哌啶环上的甲氧基分别与 ASN-149(D) 和 TRP-129(C) 形

表 4 化合物体外抗 HeLa/DDP 细胞活性作用

Tab. 4 *In vitro* antitumor activities of the compounds against HeLa/DDP Cells

化合物	IC <sub>50</sub> /( $\mu\text{mol/L}$ )		
	HeLa	HeLa/DDP	RI
顺铂	13.60 $\pm$ 1.63	100.03 $\pm$ 7.94	7.36
紫杉醇	20.10 $\pm$ 1.05	124.87 $\pm$ 5.30	6.21
阿霉素	10.60 $\pm$ 0.50	41.63 $\pm$ 2.05	3.93
索拉菲尼	10.78 $\pm$ 0.15	12.40 $\pm$ 0.54	1.15
查尔酮	74.01 $\pm$ 4.48	91.00 $\pm$ 6.22	1.23
化合物 <b>6g</b>	<b>9.69<math>\pm</math>0.24</b>	<b>11.33<math>\pm</math>0.34</b> <sup>*#</sup>	1.17
顺铂+维拉帕米(6 $\mu\text{mol/L}$ )	13.97 $\pm$ 0.73	35.12 $\pm$ 4.14 <sup>*#</sup>	2.51
顺铂+ <b>6g</b> (0.75 $\mu\text{mol/L}$ )	14.72 $\pm$ 1.20	89.07 $\pm$ 5.29 <sup>#</sup>	6.05
顺铂+ <b>6g</b> (1.5 $\mu\text{mol/L}$ )	13.76 $\pm$ 0.38	35.54 $\pm$ 2.45 <sup>*#</sup>	2.58
顺铂+ <b>6g</b> (2 $\mu\text{mol/L}$ )	13.71 $\pm$ 0.66	22.17 $\pm$ 1.56 <sup>*#</sup>	1.62

Note: \*  $P < 0.05$ , compared with Chalcone, #  $P < 0.05$ , compared with cisplatin group

图 1 化合物 **6g** 对 HeLa/DDP 细胞中 P-gp 表达量的影响Fig. 1 Effect of compound **6g** on the expression of P-gp in HeLa/DDP cells

图式 4 阳性药紫杉醇、阿霉素和维拉帕米的化学结构式

Scheme 4 Chemical structure formulae of the positive drugs paclitaxel, adriamycin and verapamil

成氢键作用力, 4-N(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> 基团与 PHE-39(D)、PHE-233(C)、PHE-290(D) 等氨基酸残基形成疏水性相互作用力。化合物 **6g** 与 VEGFR-2 和 P-gp 靶点的氨基酸残基形成的各种相互作用力, 有助于提高它们的结合稳定性。

### 3 结论

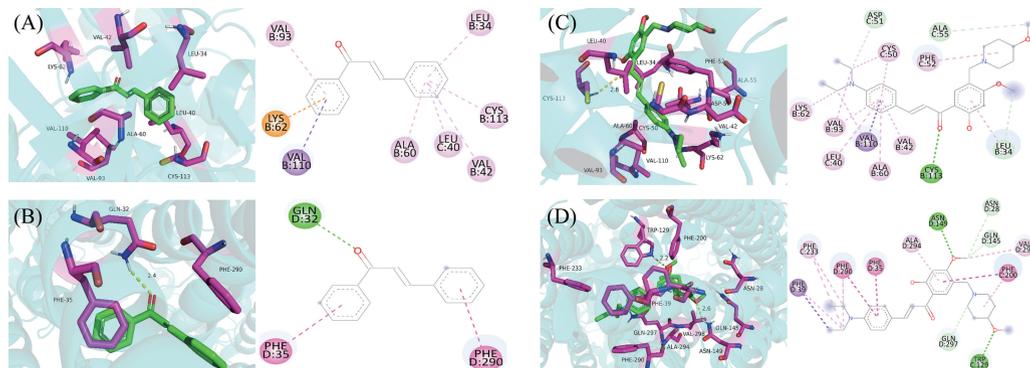
本文采用活性亚结构拼接原理, 设计并合成

了 15 个新型含哌啶的查尔酮类衍生物。通过体外抗宫颈癌活性测定和初步的构效关系分析发现, 化合物 **6g** 对 HeLa 和 SiHa 细胞的增殖抑制活性显著高于其他化合物和阳性药顺铂, 并与 VEGFR-2 抑制剂索拉菲尼相当, 且对 H8 细胞的毒性较小。这说明 4-甲氧基哌啶环和 4-N(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> 基团的引入, 显著增强了抗宫颈癌的活性作用。

表 5 蛋白质的基本信息和对接预测的最小结合能

Tab. 5 Basic protein information and minimum binding energy for docking prediction

配体	蛋白	PDB ID	最小结合能/( kcal/mol)	氢键数
查尔酮	VEGFR-2	4ASD	-9.179	-
	P-gp	7O9W	-8.507	1
化合物 <b>6g</b>	VEGFR-2	4ASD	-8.856	1
	P-gp	7O9W	-8.704	2

图 2 查尔酮与 VEGFR-2(A) 和 P-gp(B) 蛋白的分子对接示意图;化合物 **6g** 与 VEGFR-2(C) 和 P-gp(D) 蛋白的分子对接示意图Fig. 2 Schematic molecular docking of chalcone with VEGFR-2 (A) and P-gp (B) proteins; schematic molecular docking of compound **6g** with VEGFR-2 (C) and P-gp (D) proteins

初步研究表明 **6g** 的抗宫颈癌活性可能与抑制了 VEGFR-2 激酶活性有关。**6g** 对 HeLa/DDP 细胞的增殖抑制活性与 HeLa 细胞相当,此外,**6g** 在 0.75、1.5 和 2  $\mu\text{mol/L}$  浓度范围内与顺铂联合应用,能够不同程度地逆转 HeLa/DDP 细胞对顺铂的耐药性,且对 P-gp 蛋白的表达量无影响。这说明 **6g** 可能抑制了 P-gp 对顺铂的外排转运功能,从而使顺铂在细胞内大量蓄积产生抗肿瘤活性作用。在分子对接中,**6g** 能够与 VEGFR-2 和 P-gp 靶点的氨基酸残基形成氢键力和强烈的疏水性相互作用力。本研究为基于 VEGFR-2 和 P-gp 靶点的新型分子靶向查尔酮类抗宫颈癌和抗肿瘤多药耐药创新药物研究提供了新思路 and 初步实验基础。

## 参 考 文 献

[ 1 ] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. CA Cancer J. Clin., 2018, 68(1):7~30.

[ 2 ] Liu X, Xing Y, Li M, et al. J. Ethnopharmacol., 2021, 273: 113989.

[ 3 ] Kerbel R S. Carcinogenesis, 2000, 21(3): 505~515.

[ 4 ] Rodríguez-Antona C, Pallares J, Montero-Conde C, et al. Endocr. Relat. Cancer, 2010, 17(1):7~16.

[ 5 ] Qiu H, Li J, Liu Q, et al. Cell Cycle, 2018, 17(10): 1235~1244.

[ 6 ] Yun U J, Lee J H, Koo K H, et al. Biochem. Pharmacol., 2013, 85(10): 1441~1453.

[ 7 ] Doherty B, Lawlor D, Gillet J-P, et al. Anticancer Res., 2014, 34(1): 503~507.

[ 8 ] Wagner W, Kania K D, Blauz A, et al. J. Physiol.

Pharmacol., 2017, 68(4): 555~564.

[ 9 ] Patil S, Bhandari S. Mini Rev. Med. Chem., 2022, 22(5): 805~820.

[ 10 ] Robey R W, Pluchino K M, Hall M D, et al. Nat. Rev. Cancer, 2018, 18(7): 452~464.

[ 11 ] Vasan N, Baselga J, Hyman D M. Nature, 2019, 575(7782): 299~309.

[ 12 ] 陈建忠. 中国药房, 2014, 25(5): 467~470.

[ 13 ] Vergelli C, Ciciani G, Cilibrizzi A, et al. Bioorg. Med. Chem., 2015, 23(19): 6237~6245.

[ 14 ] Safraygin A V, Irgashev R A, Slepukhin P A, et al. Tetrahedron, 2016, 47(6): 8535~8543.

[ 15 ] Yin H, Dong J, Cai Y, et al. Eur. J. Med. Chem., 2019, 180: 350~366.

[ 16 ] Gao F, Huang G, Xiao J. Med. Res. Rev., 2020, 40(5): 2049~2084.

[ 17 ] Ouyang Y, Li J, Chen X, et al. Biomolecules, 2021, 11(6): 894.

[ 18 ] de Souza P S, Bibá G C C, Melo E D d N, et al. Nat. Prod. Res., 2022, 36(18): 4809~4826.

[ 19 ] 凌新龙, 黄初升, 刘红星, 等. 广西大学学报(自然科学版), 2011, 36(03): 137~139.

[ 20 ] 林晓明, 李祎亮, 石玉, 等. 合成化学, 2010, 18(4): 460~461.

[ 21 ] Ahmed M F, Santali E Y, El-Haggag R. J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 2021, 36(1): 307~318.

[ 22 ] Rizvi S U F, Siddiqui H L, Nisar M, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2012, 22(2): 942~944.

[ 23 ] Li X, Li M, Huang M, et al. Biomed. Pharmacother., 2022, 150: 113064.

[ 24 ] 张圣村, 马敏, 徐丽丽. 肿瘤防治研究, 2018, 45(4): 210~214.