

呋喃[2,3-*b*]喹啉衍生物的合成及其生物活性研究进展

汪明帆¹ 翟伯超¹ 雷淑鑫² 杨锐^{1*}

(¹材料与化学化工学院, ²生态环境学院, 成都理工大学, 成都 610059)

摘要 呋喃[2,3-*b*]喹啉骨架作为目前发现数目最为庞大的一类天然呋喃喹啉结构,因其丰富的结构与良好的生物活性,吸引了大量研究者的关注。近年来,不仅许多新的天然呋喃[2,3-*b*]喹啉不断从自然界中被发现,而且基于生物活性研究的衍生物制备也得到蓬勃发展。为了充分利用这一宝贵天然资源,为活性天然产物的结构改造提供一定指导与参考,本文对近二十年来呋喃[2,3-*b*]喹啉衍生物的合成以及相关生物活性研究进行了总结,并展望其前景。

关键词 呋喃[2,3-*b*]喹啉 呋喃喹啉 衍生物 合成 生物活性

Progress in the Synthesis and Bioactivity of Furo[2,3-*b*]quinoline Derivatives

Wang Mingfan¹, Zhai Bochao¹, Lei Shuxin², Yang Rui^{1*}

(¹College of Materials, Chemistry & Chemical Engineering, ²College of Ecology and Environment, Chengdu University of Technology, Chengdu, 610059)

Abstract Furo[2,3-*b*]quinolines, the most abundant natural furoquinolines, have attracted considerable attention due to their diverse chemical structures and bioactivities. In recent years, not only many new natural furo[2,3-*b*]quinolines have been isolated, but the preparation of its derivatives inspired by bioactivities has thrived. In order to make full use of this valuable natural resource and provide some guidance and reference for the structural modification of active natural products, herein, the synthesis and bioactivities of furo[2,3-*b*]quinoline derivatives in the recent 20 years are summarized, and their future development are prospected.

Keywords Furo[2,3-*b*]quinoline, Furoquinoline, Derivative, Synthesis, Bioactivity

生物碱是一大类富有吸引力的次生代谢产物,其化学结构和药理作用丰富多样。其中,呋喃喹啉是一类具有抗菌、抗疟疾和抗肿瘤等多种生物活性的天然喹啉生物碱,受到了研究者的广泛关注^[1-3]。在呋喃喹啉中,白鲜碱型呋喃[2,3-*b*]喹啉是数目最多、研究最广泛的类别,常见的有白鲜碱、吴茱萸春、香草木宁、马桔林、大叶桉亭、山刘碱、山油柑西定、巨盘木胺等(图式1)。自上世纪初白鲜碱被发现以来,越来越多的呋喃[2,3-*b*]喹啉为人们所报道,随之其生物活性也得到不断拓展。但由于本身存在含量低、提取困难、生物活性不够理想等缺陷,限制了其更广泛、更深入的研究。因此人们很早就开始注意到以其作为先导化

合物进行结构改造,以获得结构更多样、活性更强的衍生物。

本文主要对近二十年来白鲜碱型呋喃[2,3-*b*]喹啉衍生物的生物活性以及合成方法方面进行了总结,为进一步结构优化提供思路与参考。

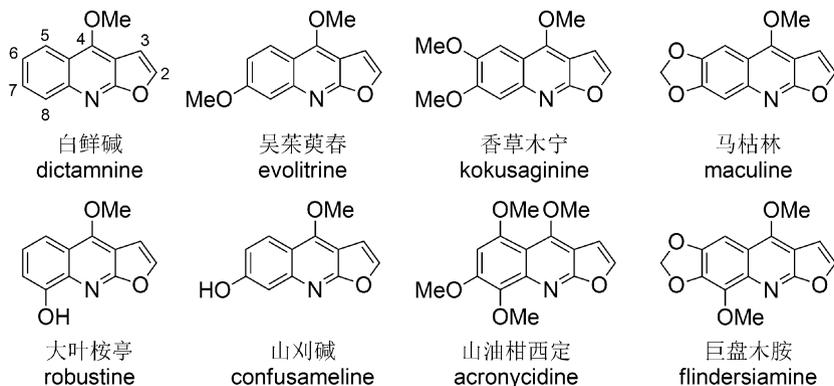
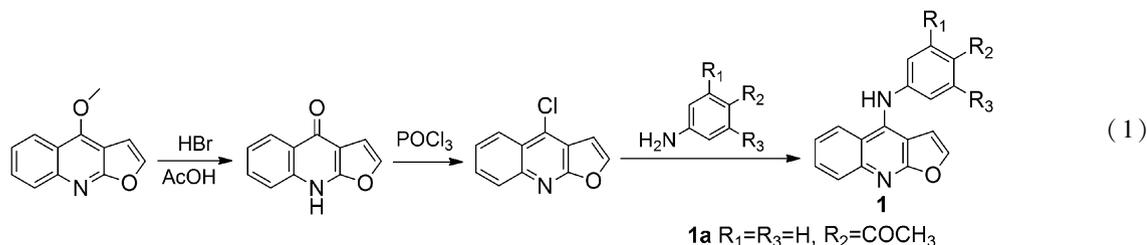
1 抗肿瘤活性

2002年,Chen等^[4]以白鲜碱为原料,采用半合成方法制备了一系列4-苯胺呋喃[2,3-*b*]喹啉衍生物(式(1)),并评价了它们对60种肿瘤细胞株的细胞毒活性。其中化合物**1a**的活性最强,对除了非小细胞肺癌外的所有测试细胞株的GI₅₀均低于0.04μmol/L,平均GI₅₀为0.025μmol/L,强于阳性药物安吡啶和正定霉素。

* 联系人,杨锐 男,博士,副教授,主要从事药物化学研究,E-mail: yangrui15@cdut.edu.cn

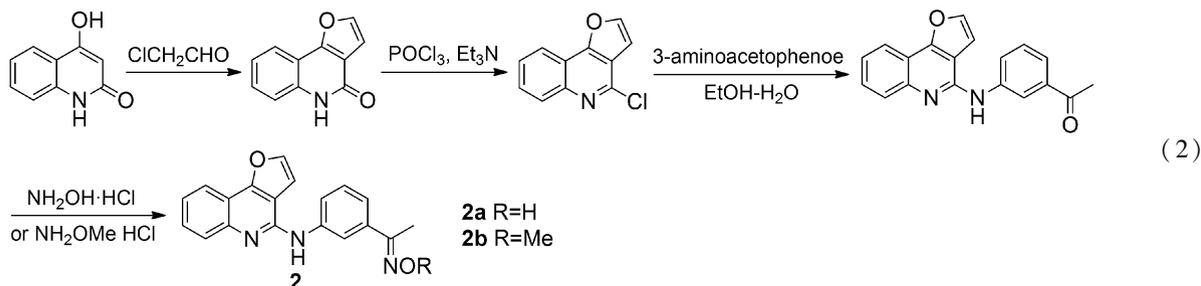
四川省自然科学基金项目(2022NSFC0624)资助

2023-03-26 收稿,2023-04-18 接受

图式 1 典型天然呔喃[2,3-*b*]喹啉化合物Scheme 1 Representative natural furo[2,3-*b*]quinolines

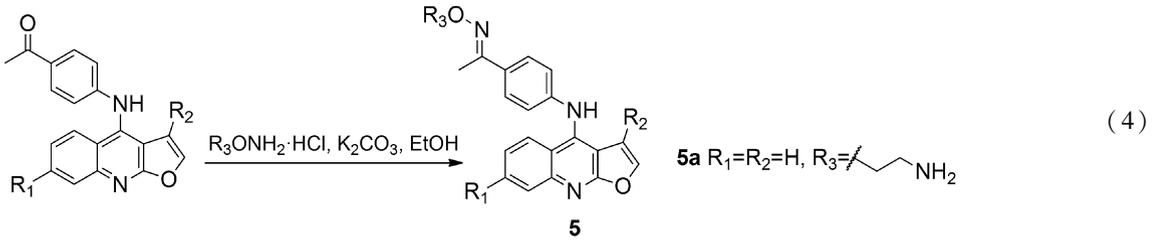
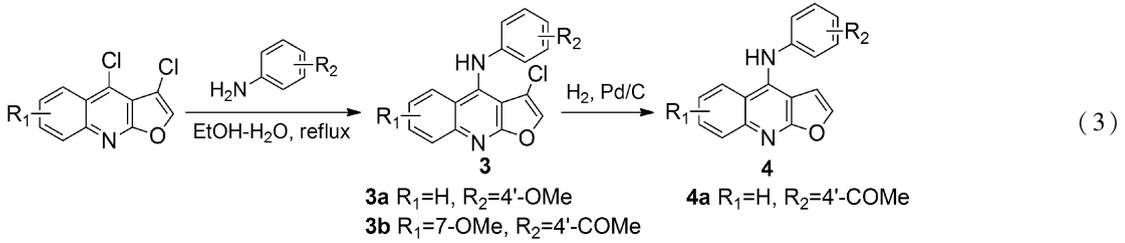
2005年,他们^[5]在原有基础上进一步研究发现,无论将化合物**1**的喹啉部分还是4-苯胺部分进行修饰都导致了活性的显著下降,但角型类似物(式(2))中化合物**2**表现出了对UO-31、UACC-257和UACC-62三个细胞株选择性的抑制作用,其中化合物**2a**对上述三个细胞株的GI₅₀分别为0.03 μmol/L、< 0.01 μmol/L和< 0.01 μmol/L;化合物**2b**的GI₅₀分别为< 0.01 μmol/L、0.04 μmol/L、< 0.01 μmol/L。同年,该课题组^[6]研究发现化合物**3a**和**4a**(式(3))也表现出优异的细胞毒活性,其对60个细胞株的平均GI₅₀为0.025 μmol/L。另外,如果将

呔喃环由并联方式变为2-呔喃基取代的类似物,细胞毒活性将显著下降。2008年,他们^[7]在化合物**3a**的基础上继续改造(式(3)),评价了27个4-苯胺呔喃[2,3-*b*]喹啉化合物对HeLa、SKHep1、SAS、AGS、A549和CE81T细胞株的抗增殖活性,发现其中活性最好的化合物**3b**对HeLa、SKHep和CE81T的IC₅₀分别为3.1、3.0和4.2 μmol/L。该化合物能诱导HeLa细胞周期阻滞在G2/M期,随后DNA被降解,最终导致细胞死亡。同时,构效研究表明7-OMe化合物比6-OMe异构体活性要好,苯胺部分对位取代活性也比间位取代活性高。

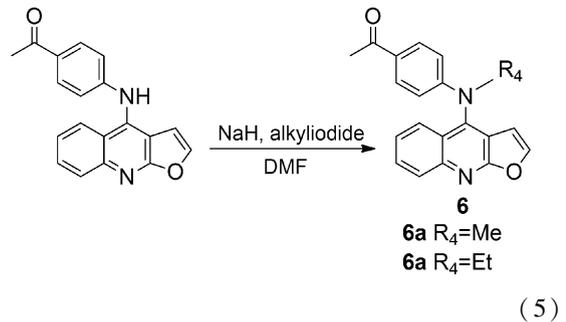


2011年,为了改善前期合成化合物所存在的选择性差、口服生物利用度低、水溶性差等缺点,该课题组^[8]又制备了一系列新的衍生物,发现化合物**5a**(式(4))对NCI-H460的生长具有选择性抑制作用(IC₅₀=0.63 μmol/L),且水溶性较好(63 μg/mL)。其盐酸盐不仅具

有更好的水溶性(1049 μg/mL),而且具有较高的口服生物利用度(57.1%)。用盐酸盐处理的裸鼠肿瘤大小明显低于对照组;在进一步原位肺癌模型评价中,该化合物盐酸盐可通过口服吸收,分布到肺组织,并表现出明显的抑制肺癌生长的作用。

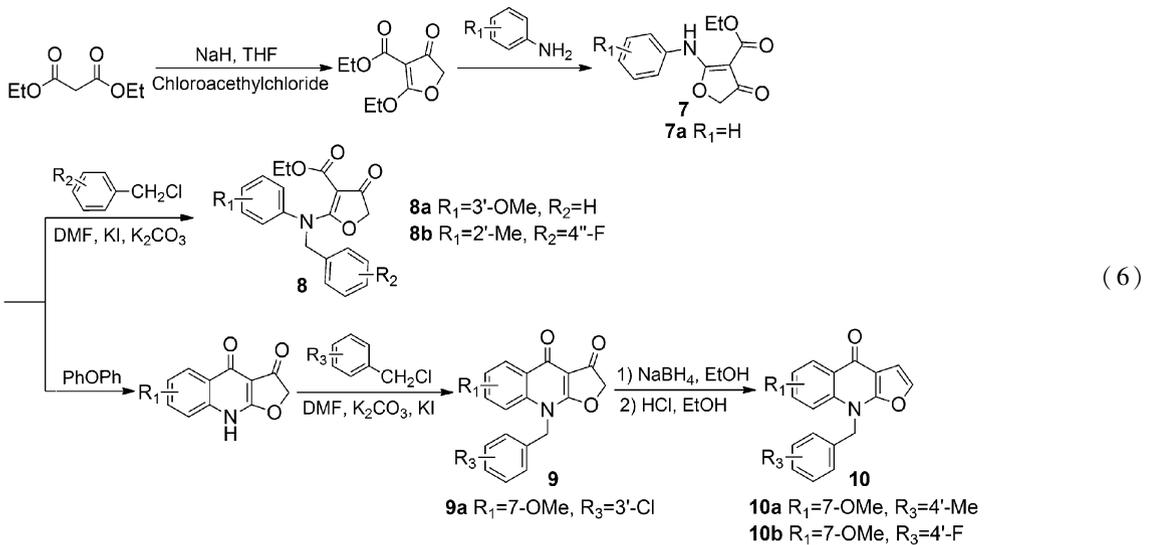


2015年,该课题组^[9]报道了在化合物**4a**的基础上将4-苯胺中N原子进行烷基化修饰合成的一系列新的N-烷基衍生物**6**(式(5))。其母体化合物**4a**对前列腺癌细胞株PC-3仅具有中等抑制活性($IC_{50}=2.69\mu\text{mol/L}$),但N-烷基衍生物**6a**和**6b**的 IC_{50} 分别降低到0.22和0.20 $\mu\text{mol/L}$,且化合物**6a**对正常细胞M-10的毒性较低($IC_{50}=7.74\mu\text{mol/L}$),能诱导PC-3细胞周期阻滞在G2/M期。



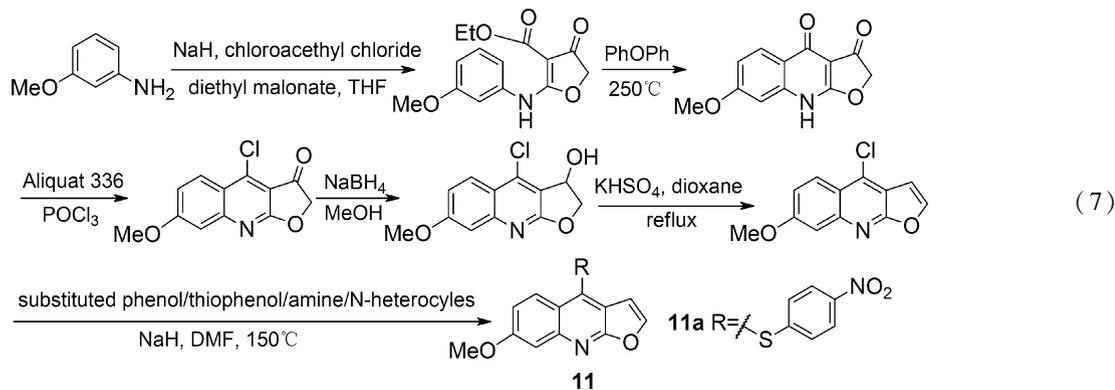
2007年,Huang等^[10]以丙二酸二乙酯、氯乙酰氯和苯胺(或取代苯胺)为原料制得了化合物**7**,其在不同条件下可分别生成化合物**8**与**9**,化合物**9**还原后脱水生成化合物**10**(式(6))。评价了所有化合物对小鼠白血病细胞WEHI-3的细胞

毒性,其中化合物**7a**、**8a**、**8b**、**9a**、**10a**和**10b**活性相对较好,在10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下**8a**、**8b**、**9a**、**10a**和**10b**处理的活细胞生存率仅0.3%~4%,构效分析表明N-苄基取代对化合物的细胞毒性来说是至关重要的。



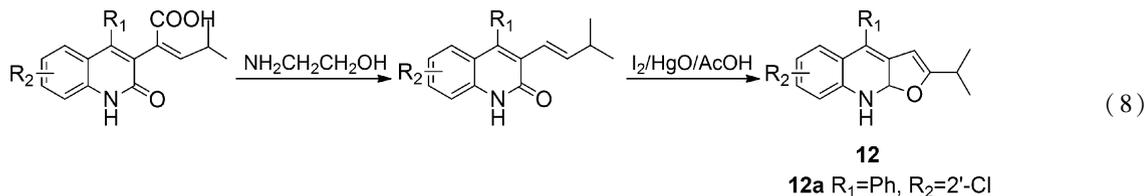
2008年,Lohar等^[11]报道了一系列吴茱萸春衍生物的PI3K/Akt-mTOR多靶标抑制剂作为潜在的抗肿瘤试剂(式(7))。以取代苯胺、氯乙酰氯、丙二酸二乙酯为原料经缩合、环合、单氯代、还原、脱水等步骤得到4-氯咪唑啉,然后

再与不同取代苯酚、苯硫酚、芳胺或杂环取代得到目标化合物**11**。其中,化合物**11a**活性最好,在10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下对PI3K和mTOR的抑制率分别达到48%和49%;同时它对缺氧诱导的HIF-1 α 蛋白的累积表现出强有力的抑制作用,



其 IC_{50} 为 $3\mu\text{mol/L}$, 优于阳性对照 YC-1 ($IC_{50} = 14.8\mu\text{mol/L}$)。

2015年, Satheeshkumara 等^[12]以2-喹啉酮为原料通过两步反应合成了数个2-异丙基-咪喃[2,3-*b*]喹啉化合物(式(8)), 通过与表皮生长因

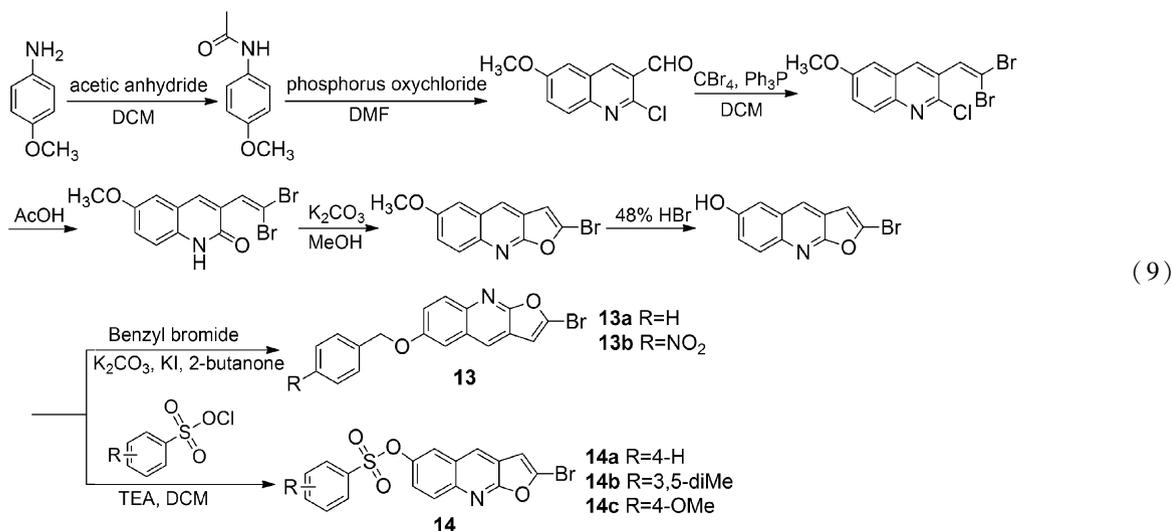


2018年, Wang 等^[13]通过在咪喃[2,3-*b*]喹啉的C-6位上引入苄醚、苯甲酸酯和苯磺酸酯, 合成了一系列2,6-二取代咪喃[2,3-*b*]喹啉衍生物(式(9))。化合物 **13a**、**13b**、**14a**、**14b** 和 **14c** 对 HCT-116、MCF-7、U2OS 均表现出较优的细胞毒

子受体(EGFR)对接研究发现, 所有合成的化合物都具有良好的结合能与配体效率, 其中化合物 **12a** 具有最好的对接能力, 其结合能为 -6.92kcal/mol , 配体效率为 -0.30kcal/mol , 能与受体 Met 793 形成氢键。

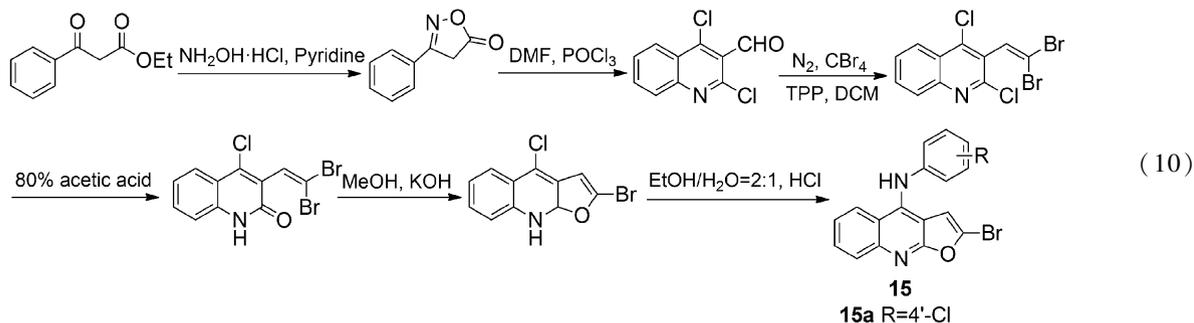
活性, 其中化合物 **14c** 活性最好, 对四个细胞株的 IC_{50} 值在 $4.32 \sim 24.96\mu\text{mol/L}$, 且对正常细胞毒性很低。构效关系分析表明, 引入苄醚和苯磺酸酯能显著提高化合物活性。

2021年, Wang 等^[14]报道了一系列2-溴代-



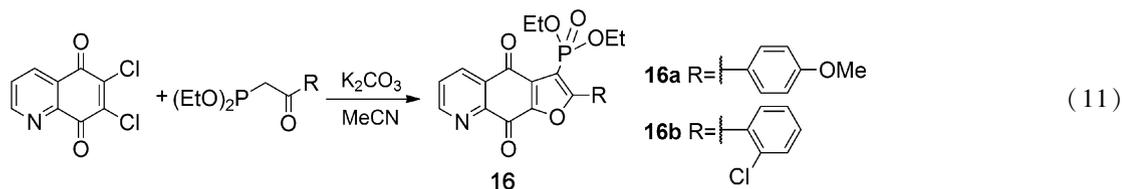
4-苯胺咪喃[2,3-*b*]喹啉衍生物的合成(式(10))及抗肿瘤活性。大多数衍生物对两种人乳腺癌细胞株(MCF-7和MDA-MB-231)均表现出明显的抑制活性。其中, 化合物 **15a** 对MDA-MB-231的活性最高($IC_{50} = 5.6\mu\text{mol/L}$), 同时该化合物对MCF-7的毒活性是对正常乳腺细胞MCF-10A的

2倍以上(IC_{50} : $16.07\mu\text{mol/L}$ vs $43.27\mu\text{mol/L}$), 说明其对正常细胞的毒性较小, 可作为进一步研究的理想候选物。另外, 作用机制研究表明其细胞毒活性与拓扑异构酶II密切相关, 可将MDA-MB-231细胞周期阻滞在G2/M期, 从而抑制细胞增殖。



2021年, Modranka等^[15]将6,7-二氯喹啉-5,8-二酮与 β -酮磷酸酯化合物反应得到化合物16(式(11)), 活性研究表明该系列化合物对多种肿瘤细胞具有优异的细胞毒活性, 部分化合物 IC_{50} 低于 $0.1\mu\text{mol/L}$ 。尤其是化合物16a和16b对肿瘤细胞和正常细胞表现出了最高的选择性, 它们

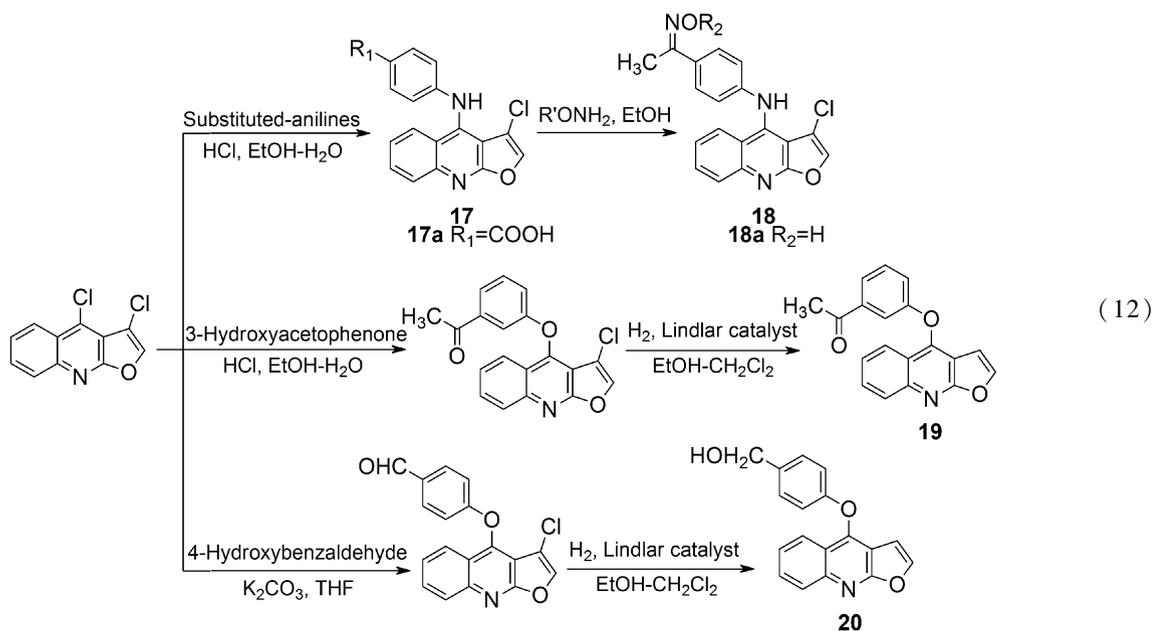
分别对HL-60细胞的毒性是对正常细胞HUVEC毒性的12倍和3倍; 另外对MCF-7也具有5倍以上的选择性。作用机制分析表明, 这些化合物增强了细胞内活性氧(ROS)的生成和NAD(P)H:醌氧化还原酶1(NQO1)的消耗, 使细胞周期停滞在S周期, 最终导致了肿瘤细胞凋亡。



2 抗炎活性

肥大细胞、中性粒细胞和巨噬细胞是重要的炎症细胞, 参与了慢性炎症疾病的发病机制。为探索新的抗炎药物, 2003年Chen等^[16]报道了一系列9-苯氧基吡啶和4-苯氧基咪唑[2,3-*b*]喹啉衍生物的合成与抗炎活性, 但情况不够理想。

为了改善其活性, 他们^[17]随后进行了相关的构效关系研究, 其中化合物18a和20(式(12))对大鼠腹膜肥大细胞脱粒的抑制作用强于阳性药物米帕林, 其 IC_{50} 分别为 6.5 和 $16.4\mu\text{mol/L}$ 。同时, 化合物17a、18a、19、20对中性粒细胞溶酶体酶和 β -葡萄糖醛酸酶的分泌也表现出较强的抑制活性, 其 IC_{50} 为 $7.2\sim 29.4\mu\text{mol/L}$ 。

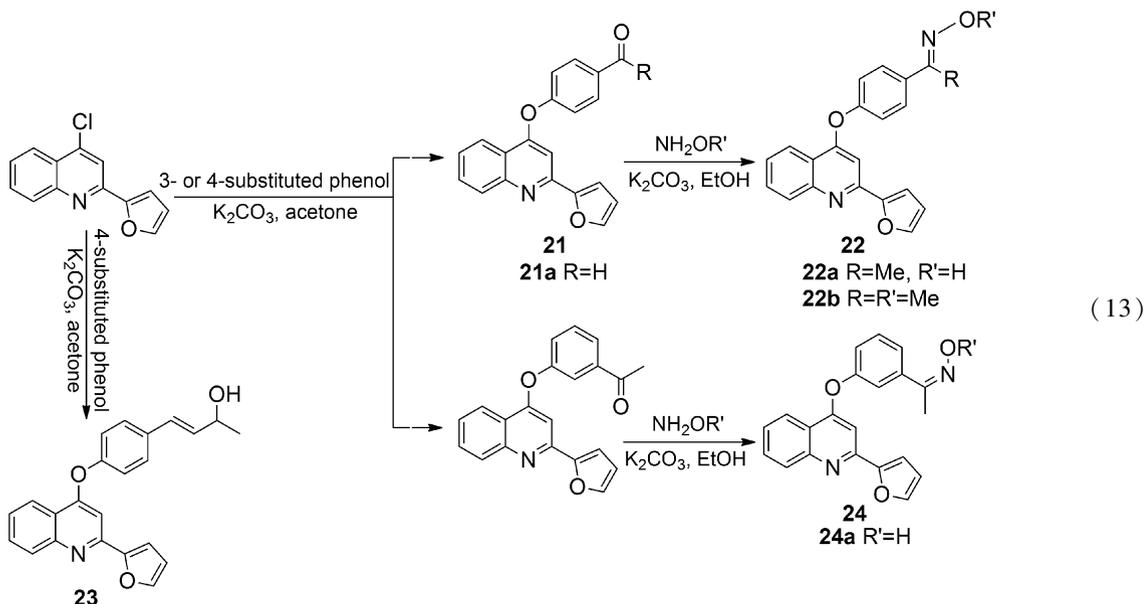


另外, 该课题组^[18]于2006年报道了一系列可看作咪唑[2,3-*b*]喹啉类似物的2-咪唑基-4-苯

氧喹啉化合物的合成(式(13)), 并评价其抗炎活性。当咪唑环由骈和形式变为2-取代后展现出

相似甚至更高的抗炎活性,如化合物 **21a** 对 β -葡萄糖醛酸酶释放的抑制、化合物 **22a** 和 **22b** 对溶菌酶释放的抑制均比与其对应的咪喃[2,3-*b*]喹啉类似物更有效。其中,化合物 **21a** 和 **23** 分别对

β -葡萄糖醛酸酶和溶菌酶的释放具有最高的抑制活性,其 IC_{50} 分别为 5.0 和 4.6 $\mu\text{mol/L}$ 。另外,化合物 **24a** 对 β -葡萄糖醛酸酶和溶菌酶均有较优抑制活性,其 IC_{50} 分别为 9.5 和 7.1 $\mu\text{mol/L}$ 。

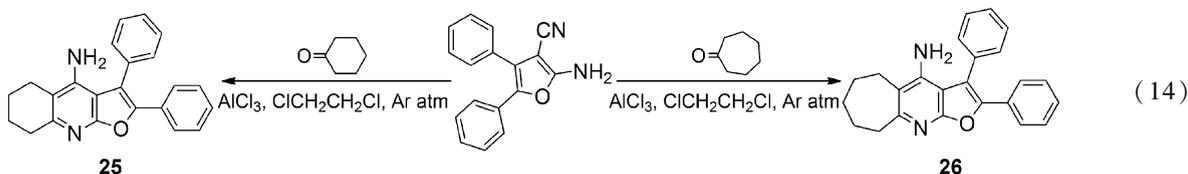


2005 年, Lal 等^[19] 研究了以吴茱萸春为原料半合成得到的系列化合物的抗炎活性,发现无论是在吡啶还是苯环进行取代均未实现活性的显著提升,反而是吴茱萸春本身在 20mg/kg 浓度对大鼠足趾肿胀有 57% 的抑制作用,且对大鼠无明显毒性。

3 胆碱酯酶抑制活性

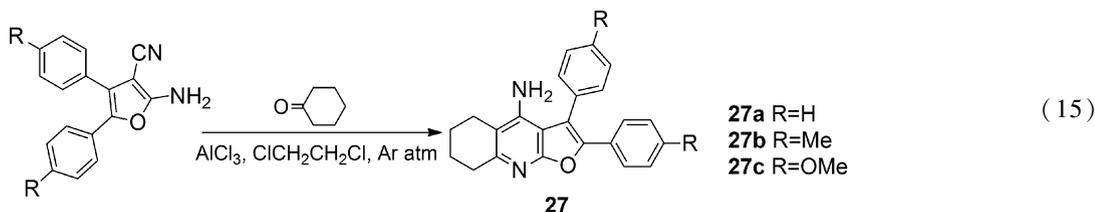
基于胆碱能假说开发新的抗阿尔茨海默症药

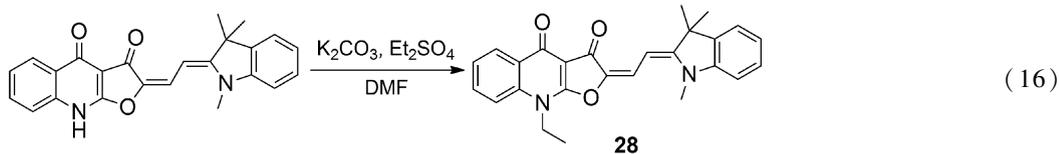
物是富有成效的常用策略之一。2002 年, Marco 等^[20] 报道了一系列他克林类似物的胆碱酯酶抑制活性。他们将 2-氨基-3-氰基-4,5-二芳基咪喃与环己酮或环庚酮通过 Friedländer 缩合得到他克林类似物(式(14))。其中,化合物 **25** 和 **26** 可作为胆碱酯酶优良的竞争性抑制剂,其对乙酰胆碱酯酶的 IC_{50} 分别为 4.38×10^{-7} 和 3.18×10^{-7} mol/L,对丁酰胆碱酯酶的 IC_{50} 分别为 3.66×10^{-7} 和 7.72×10^{-7} mol/L,但均比阳性药物他克林稍弱。



2003 年, Marco 等^[21] 设计将 2-氨基-3-氰基-4,5-二芳基咪喃与环己酮通过 Friedländer 缩合合成了一系列新的他克林类似物(式(15))。化合物 **27a**、**27b**、**27c** 均表现出较强的乙酰胆碱酯酶抑制活性,其 IC_{50} 分别为 0.44、0.38 和 0.46 $\mu\text{mol/L}$; 但仅化合物 **27a** 对丁酰胆碱酯酶表现出抑制活

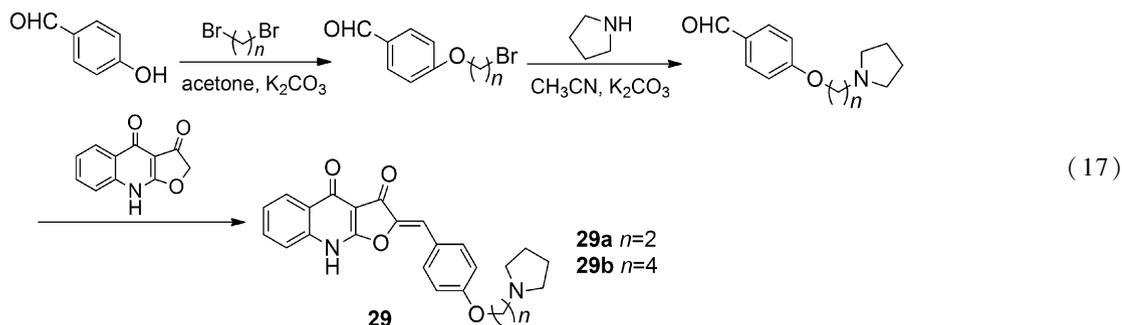
性,其 IC_{50} 为 0.37 $\mu\text{mol/L}$ 。2020 年, 罗稳等^[22] 利用 (*E*)-2-(2-((*Z*)-1,3,3-三甲基咪唑-2-亚乙基)亚乙基)咪喃[2,3-*b*]喹啉-3,4-(2*H*,9*H*)-二酮、无水 K_2CO_3 、硫酸二乙酯在 DMF 中采用一锅法制备了化合物 **28**(式(16))。生物活性研究表明,化合物 **28** 对乙酰胆





碱酯酶的 IC_{50} 为 $0.24 \mu\text{mol/L}$, 抑制剂活性是卡巴拉汀的 27 倍, 另外对丁酰胆碱酯酶的 IC_{50} 为 $120.35 \mu\text{mol/L}$, 表明化合物 **28** 能够选择性抑制乙酰胆碱酯酶。

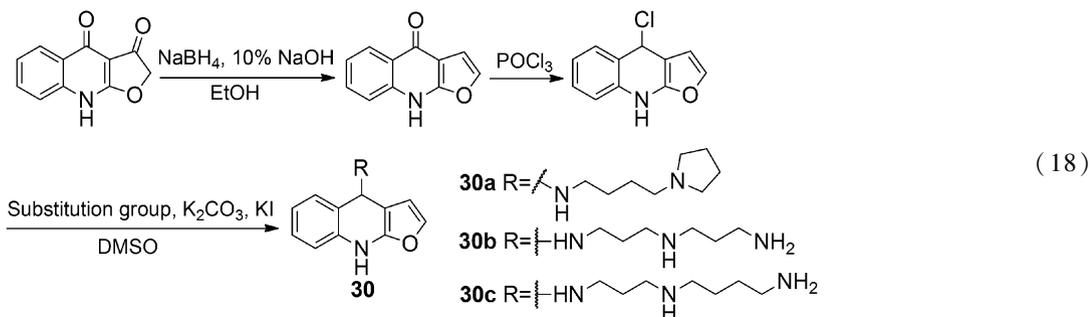
2021 年, 罗稳等^[23] 以咪喃[2,3-*b*]喹啉-3,4(2*H*,9*H*)-二酮为母核, 在咪喃环 2 位引入侧链, 设计合成一系列咪喃并喹啉衍生物(式(17)), 并



同年, 他们^[24] 以咪喃[2,3-*b*]喹啉-3,4(2*H*,9*H*)-二酮为原料, 通过还原、氯代等反应合成了一系列 4-氨基咪喃并喹啉衍生物(式(18)), 并对其生物活性进行了评价。结果表明, 大部分衍生物对乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶具有优良的抑制作用, 强于对照药品酒石酸利斯的明。其中, 化

评价其生物活性。研究表明, 大部分化合物对乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶均具有较好的抑制活性, 其中化合物 **29a** 对两种胆碱酯酶的 IC_{50} 分别为 0.57 和 $2.71 \mu\text{mol/L}$, **29b** 的 IC_{50} 分别为 1.13 和 $1.82 \mu\text{mol/L}$ 。另外, 所有化合物在 $30 \mu\text{mol/L}$ 浓度下对肝癌细胞也表现出一定的细胞毒性, 且对正常肝细胞毒性较低。

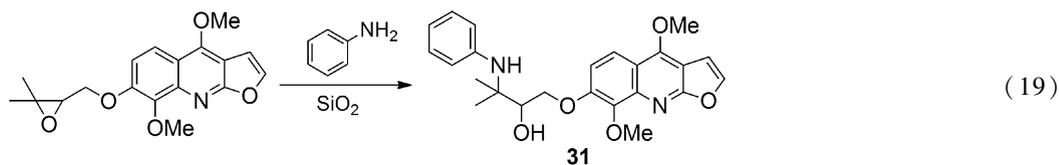
合物 **30a** 对两种胆碱酯酶表现出最高的抑制活性, 其 IC_{50} 值分别为 0.4 和 $0.63 \mu\text{mol/L}$ 。另外, 化合物 **30b** 和 **30c** 对多个肿瘤细胞株表现出明显抑制活性, 特别是对 SMMC-7721、HCT-116、MCF-7、K562 细胞的 IC_{50} 为 $5 \sim 10 \mu\text{mol/L}$, 且对正常细胞毒性较低。



4 抗菌活性

2019 年, Kouam 等^[25] 研究发现脱水吴茱萸素本身对藤黄微球菌和大肠杆菌仅具有微弱抑

制活性, 但环氧片段与苯胺亲核开环后得到的化合物 **31**(式(19))的抗菌活性大大提高, 对以上两种细菌的最低抑菌浓度(MIC)均为 $15.3 \mu\text{g/mL}$ 。

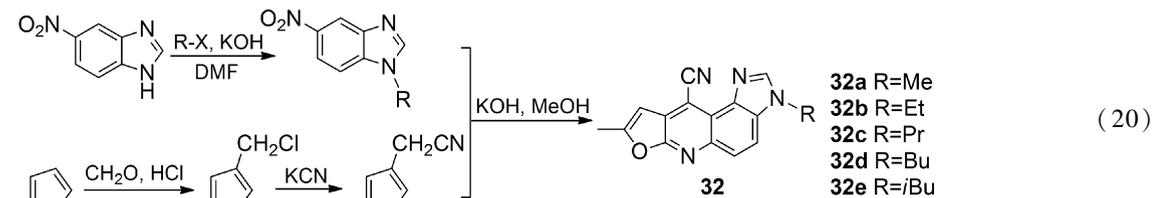


2022 年, Toosi 等^[26] 以 1-烷基-5-硝基-1*H*-苯并咪唑为原料, 与 2-甲基-4-乙腈咪喃反应合成一

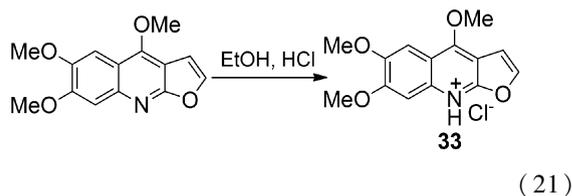
系列 3*H*-咪喃[2,3-*b*]咪唑[4,5-*f*]喹啉衍生物(式(20)), 并对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌进

行生物活性评价。研究发现,化合物 **32a**~**32e** 对革兰氏阳性菌均表现出较强的抑制活性, MIC 在 15~35 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 其中化合物 **32d** 表现出最强抑制

活性, MIC 为 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 同时, 该系列化合物对革兰氏阴性菌也表现出一定抑制活性, MIC 在 65~125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

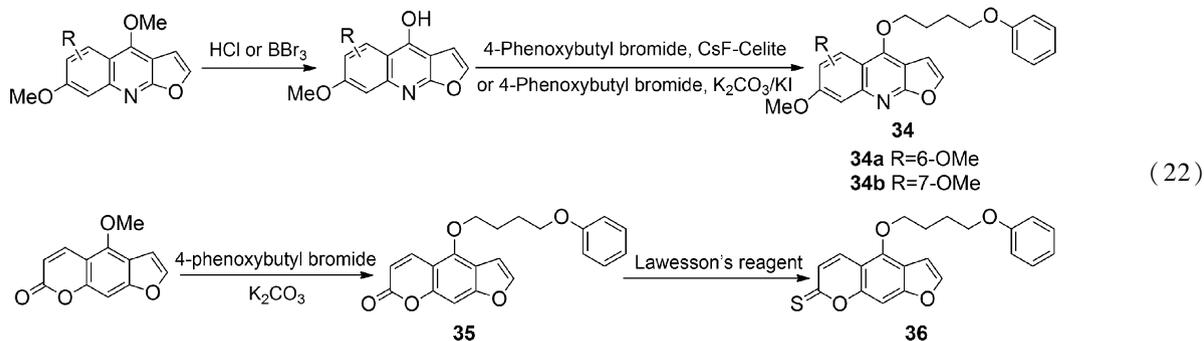


2022 年, Jian 等^[27] 以香草木宁为原料, 在乙醇和 HCl 水溶液中反应得到香草木宁盐酸盐 **33** (式(21)), 并对其进行生物活性评价。在 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度下化合物 **33** 对立枯丝核菌 (*R. solani*) 抑制率为 69.81%, 比香草木宁更高 (抑制率为 45.04%)。



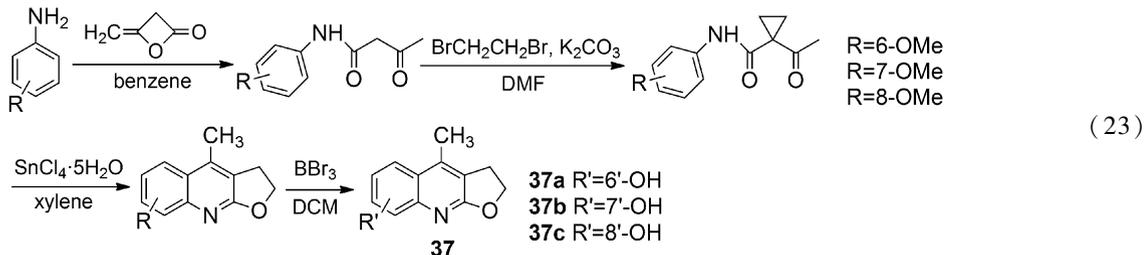
5 其他

电压门控钾离子通道 Kv1.3 是治疗效应记忆 T 细胞介导的自身免疫性疾病 (如多发性硬化症和银屑病) 的一个有吸引力的靶标。2009 年 Bodendiek 等^[28] 将天然 4-甲氧基咪唑啉去甲基化后合成了一系列 4-氧代咪唑啉化合物 (式(22))。其中, 化合物 **34a** 与 **34b** 是 Kv1.3 有效的阻滞剂, 其 IC_{50} 分别为 0.15 和 0.2 $\mu\text{mol}/\text{L}$; 同时也发现化合物 **35** 的硫代类似物 **36** 阻滞效果更佳 ($\text{IC}_{50} = 0.017 \mu\text{mol}/\text{L}$)。



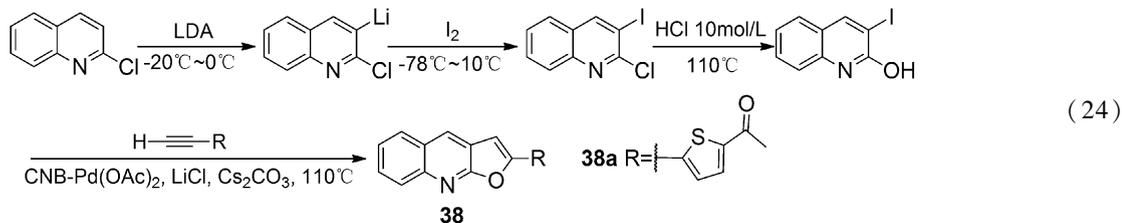
2012 年, Wang 等^[29] 以取代苯胺为原料, 通过 4 步反应合成了 2,3-二氢咪喃 [2,3-*b*] 喹啉衍生物 **37** (式(23)), 并评价其抗氧化能力。在 400 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 浓度下, 化合物 **37a**、**37b** 和 **37c** 均能够保护 DNA 免受 $\text{Cu}^{2+}/\text{GSH}$ 和羟自由基的氧化,

其 DNA 氧化产物硫代巴比妥酸反应物 (TBARS) 的含量从空白对照的 100% 降低了 5%~15%; 另外, 化学动力学分析表明 6-OH 和 8-OH 能够通过稳定自由基中的单电子从而增强咪唑啉的抗氧化能力。



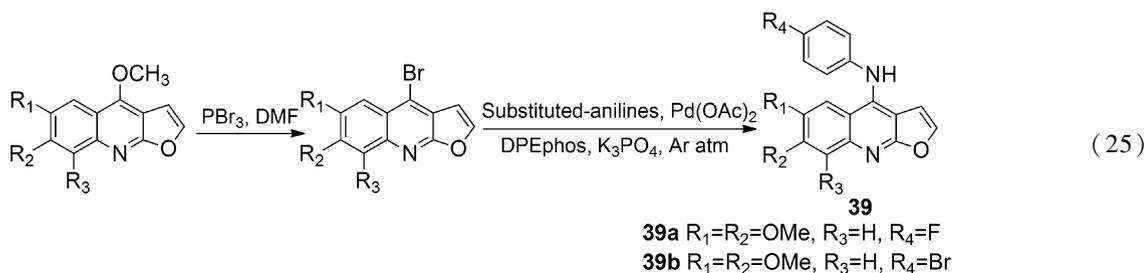
2016 年, Park 等^[30] 通过非均相钼催化杂环化合成了一系列 2-取代咪喃 [2,3-*b*] 喹啉衍生物 (式(24))。2021 年, Ahn 等^[31] 进一步探究其生物活性, 发现化合物 **38a** 可以有效抑制中东呼吸

综合冠冠状病毒 (MERS-CoV) 程序性-1 位核糖体移码, 从而阻断病毒在细胞中的传播。此外, 该化合物还能够一定程度上抑制 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 的核糖体移码。



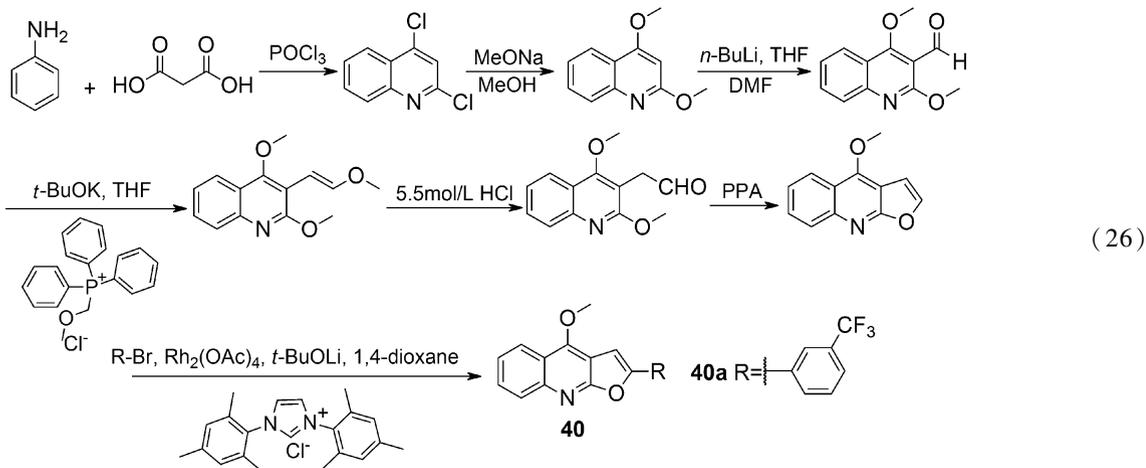
2022年, Belen Valdez等^[32]以天然吡喃唑啉香草木宁和巨盘木胺为原料,在DMF中与PBr₃反应得到4-溴代中间体,再通过Buchwald-Hartwig反应合成了一系列新的衍生物(式(25)),并评价了它们对克氏锥虫的杀虫活性。结果表明,化合

物**39a**和**39b**对锥鞭毛体具有比阳性药物苜硝唑和硝咪莫司更强的抑制作用,其IC₅₀均小于4 μmol/L,且细胞毒性很低。同时,化合物**39a**对有繁殖能力的无鞭毛体同样具有类似于硝咪莫司的优良抑制活性。



2022年, Du等^[33]首先以苯胺为原料合成白鲜碱,然后在C-2位引入芳基合成了一系列2-芳基白鲜碱衍生物**40**(式(26)),并探究了它们对

蛙离体心脏活动的影响。在浓度为160 μg/mL时,化合物**40a**更能促进心脏收缩,其收缩变化率为62.15%。



6 总结与展望

天然产物因其丰富的结构类型、广泛的生物活性和良好的环境相容性,给有机化学、药物化学、农药化学等领域研究者提供了非常宝贵的灵感与思路,基于天然产物的新药物研发也已取得了一系列丰硕的成果。以天然吡喃[2,3-*b*]喹啉为先导,开展多样化的结构改造与生物活性研究也备受青睐,但当前关于该类结构的研究还有一些问题亟待解决。其一是虽然衍生物的合成方法已经较为丰富,但大多存在一些

缺点,例如使用强腐蚀性的酸、反应条件苛刻、催化剂昂贵以及污染环境等。因此,开发出一类绿色环保、简便高效的合成吡喃[2,3-*b*]喹啉衍生物的方法尤为重要。此外,现有的吡喃[2,3-*b*]喹啉衍生物的研究主要聚焦于抗肿瘤、抗炎、抗菌等方面,在抗微生物、杀虫、抗神经退行性疾病方面虽然也有所涉及,但还很不充分,仍然有巨大的研究潜力。特别是与合理药物设计相结合,或在构效关系指导下不断拓展其在多方面的应用,对开发新的高活性吡喃喹啉衍生物具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Lv M, Xu P, Tian Y, et al. *J. Ethnopharmacol.*, 2015, 171: 247~263.
- [2] Shang X F, Morris-Natschke S L, Liu Y Q, et al. *Med. Res. Rev.*, 2018, 38(3): 775~828.
- [3] Muthyala R, El-Sawy E R, Abdelwahab A B, et al. *ARKIVOC*, 2020, 2020(7): 82~93.
- [4] Chen I L, Chen Y L, Tzeng C C, et al. *Helv. Chim. Acta*, 2002, 85(7): 2214~2221.
- [5] Chen Y L, Chen I L, Wang T C, et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2005, 40(9): 928~934.
- [6] Zhao Y L, Chen Y L, Tzeng C C, et al. *Chem. Biodivers.*, 2005, 2(2): 205~214.
- [7] Chen Y L, Lin H C, Yang C N, et al. *Chem. Biodivers.*, 2008, 5(2): 267~278.
- [8] Chen Y W, Chen Y L, Tseng C H, et al. *J. Med. Chem.*, 2011, 54(13): 4446~4461.
- [9] Lo W F, Chou Y W, Tseng C H, et al. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 2015, 15(4): 493~500.
- [10] Huang A C, Chung J G, Kuo S C, et al. *In Vivo*, 2007, 21(2): 227~236.
- [11] Lohar M V, Mundada R, Bhone M, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, 18(12): 3603~3606.
- [12] Satheshkumara R, Kavithaa C, Muthusankar A, et al. *Indian J. Chem. B*, 2015, 54B(8): 988~998.
- [13] Wang B, Li Q, Shi W, et al. *Chem. Biol. Drug Des.*, 2018, 91(4): 957~961.
- [14] Wang Y, Li N, Jiang N, et al. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 2021, 21(12): 1482~1489.
- [15] Modranka J, Drogosz-Stachowicz J, Pietrzak A, et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021, 219: 113429.
- [16] Chen Y L, Chen I L, Lu C M, et al. *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, 11(18): 3921~3927.
- [17] Chen Y L, Chen I L, Lu C M, et al. *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, 12(2): 387~392.
- [18] Chen Y L, Zhao Y L, Lu C M, et al. *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, 14(13): 4373~4378.
- [19] Lal B, Bhise N B, Gidwani R M, et al. *ARKIVOC*, 2005, (2): 77~97.
- [20] Marco J L, De Los Rios C, Carreiras M C, et al. *Arch. Pharm.*, 2002, 335(7): 347~353.
- [21] Marco J L, Carmo Carreiras M. *Mini-Rev Med. Chem.*, 2003, 3(6): 518~524.
- [22] 罗稳, 李景华, 黄抗, 等. CN:112480134A, 2021.
- [23] 罗稳, 吕剑伍, 黄抗, 等. CN:112608326A, 2021.
- [24] 罗稳, 吕剑伍, 赵永梅. CN:112608327A, 2021.
- [25] Kouam A D K, Kenmogne S B, Lobe J S, et al. *Fitoterapia*, 2019, 135: 9~14.
- [26] Toosi M R, Pordel M, Bozorgmehr M R. *Pharm. Chem. J.*, 2022, 56(2): 206~214.
- [27] Jian J-Y, Fan Y-M, Liu Q, et al. *Chem. Biodivers.*, 2022, 20(2): e202201097.
- [28] Bodendiek S B, Mahieux C, Hansel W, et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, 44(5): 1838~1852.
- [29] Wang R, Liu Z-Q. *Med. Chem. Res.*, 2013, 22(4): 1563~1569.
- [30] Park H J, Yang O-K, Park Y C, et al. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2016, 37(6): 958~961.
- [31] Ahn D-G, Yoon G Y, Lee S, et al. *Viruses*, 2021, 13(8): 1639.
- [32] Belen Valdez M, Bernal Gimenez D M, Raquel Fernandez L, et al. *ChemMedChem*, 2022, 17(5): e202100784.
- [33] Du Y F, Huang L Y, Wang N, et al. *Adv. Synth. Catal.*, 2022, 364(5): 1002~1008.