新型一枝蒿酮酸异噁唑衍生物的合成及其抗 A, B 型流感病毒活性研究

赵江瑜^{a,b} 阿吉艾克拜尔·艾萨^{*,a}^(a) 中国科学院新疆理化技术研究所 干旱区植物资源化学重点实验室 乌鲁木齐 830011)^(b) 中国科学院研究生院 北京 100039)

摘要 为了提高一枝蒿酮酸的生物活性,以一枝蒿酮酸和 3-取代苯基-5-氨基-异噁唑为原料,在偶合试剂 DCC, HOBt/ DMAP 的作用下,合成了 6 个未见文献报道的含异噁唑的一枝蒿酮酸酰胺衍生物 **3a~3f**. 所合成的化合物均经过 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, ESI-MS 等分析方法表征及初步体外抗 A (H3N2, H1N1)型和 B 型流感病毒活性研究. 初步实验结果表明:化合物 **3c** 同时具有抗 A (H3N2)型和 B 型流感病毒活性,化合物 **3c** 和 **3e** 表现出比母体化合物强的抗 B 型流感病毒活性.

关键词 一枝蒿酮酸; 异噁唑衍生物; 流感病毒; 活性研究

Synthesis of Novel Isoxazole Contained Rupestonic Acid Derivatives and *in vitro* Inhibitory Activity against Influenza Viruses A and BZhao, Jiangyu^{a,b} Aisa, Haji Akber^{*,a}^(a) Key Laboratory of Chemistry of Plant Resources in Arid Region, Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Urumqi 830011)^(b) Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039)

Abstract To improve biological activity of rupestonic acid, six rupestonic acid amide derivatives containing isoxazole were synthesized in the presence of DCC, HOBt/DMAP using the rupestonic acid and 3-aryl-5-isoxazole-methylamine as the starting materials. The synthesized compounds **3a~3f** were confirmed by the methods of ¹H NMR, ¹³C NMR, IR, ESI-MS techniques and preliminarily assayed *in vitro* against influenza viruses A and B. The results showed that compound **3c** showed better activity against both influenza viruses A (H3N2) and B, and compounds **3c** and **3e** had the higher inhibition against influenza B virus than the parent compound **1**.

Keywords rupestonic acid; isoxazole derivative; influenza virus; inhibitory activity

流感是流行性感冒的简称,是由流感病毒引起的急性呼吸道疾病,是一种造成人类及动物患流行性感冒的单链 RNA 病毒,具有流行面广、传染性强、发病率高等特点,在儿童、老人和高危人群中的死亡率较高. 仅 20 世纪就有 5 次大规模的流感疫情爆发,最大规模的一次流感大流行发生在 1918~1919 年,共造成 2100~4000 万人死亡,超过第一次世界大战的死亡人数. 据不完全统计,北半球每年约有 1 亿人感染流感,500 万次就诊,30 万次住院,1 万人死于流感,每年经济损失超过 100 亿美元.

目前应对流感病毒的主要方式是疫苗和药物治疗.

过去几十年的应用充分证明了接种流感疫苗对保护健康起到很大作用,疫苗对健康成年人的保护率高达 80%~90%,但是对老年人和婴儿的保护作用很小,而且疫苗预防的有效性是建立在疫苗的病毒株与正在流行的流感病毒株相似的基础上的^[1],因而疫苗的作用就非常有限;而 Oseltamivir(中文名:达菲)作为第一个口服有效的流感病毒神经氨酸酶(NA)抑制剂,在治疗 H5N1 禽流感病毒和 H1N1 甲型流感病毒过程中发挥着非常重要的作用^[2,3],但是最近 Mai 等^[4]研究发现禽流感病毒 H5N1 对达菲产生了一定的耐药性. 因此研究新的预防和治疗流感病毒的有效药物,尤其是从天然产物中发现

* E-mail: haji@ms.xjb.ac.cn

Received August 8, 2011; revised September 14, 2011; accepted November 1, 2011.

Project supported by the High-tech Research and Development Program of Xinjiang (No. 200910105), the National Natural Science Foundation of China (No. 20872174) and the China National Science Fund for Distinguished Young Scholars (No. 30925045).

新疆自治区高技术研究发展计划(No. 200910105)、国家自然科学基金(No. 20872174)和国家杰出青年基金科学(No. 30925045)资助项目.

新的抗病毒先导化合物显得尤为重要。

新疆一枝蒿(*Artemisia rupestris* L.)在民间用药历史悠久,具有抗炎、抗过敏^[5-7]、增强免疫力、解蛇毒、保肝^[8]等活性。目前已有以新疆一枝蒿为主要成分的复方制剂复方一枝蒿颗粒用于临床。一枝蒿酮酸(Rupestonic acid, **1**)^[9]是从新疆一枝蒿中分离出的一种多官能团的单体倍半萜类化合物^[10],在新疆一枝蒿中的含量高达 1%左右。雍建平等^[11-13]率先对其进行结构改造,合成了 70 多个一枝蒿酮酸酰胺和酯类衍生物,并对它们进行了初步的体外抗流感病毒和单纯的 I, II 型疱疹病毒活性测试。结果发现 4-叔丁基苯基一枝蒿酮酸对叔丁基苯酯对甲型流感病毒具有明显的抑制活性($IC_{50}=0.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。

在以上工作的基础上,为了提高一枝蒿酮酸的生物活性,我们继续对一枝蒿酮酸进行修饰,以期发现活性高、副作用低的新型抗流感病毒先导化合物。本研究中,我们首次以一枝蒿酮酸和 3-取代苯基-5-氨基-异噁唑为原料,在偶合试剂 DCC, HOBt/DMAP 的作用下,合成了 6 个未见文献报道的一枝蒿酮酸异噁唑酰胺类衍生物 **3a~3f**。通过 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, ESI-MS 对所合成的目标化合物进行了结构表征,并初步测定了它们的体外抗 A 型(H3N2, H1N1)和 B 型流感病毒活性。合成路线见 Scheme 1。

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成与表征

本研究以取代苯甲醛为起始原料经过一系列反应,合成了 3-取代苯基-5-氨基-异噁唑衍生物 **2a~2f**,再在偶合试剂 DCC, HOBt/DMAP 的作用下,与一枝蒿酮酸(**1**)反应得到了 6 个新型的含异噁唑的一枝蒿酮酸酰胺类衍生物 **3a~3f**。并通过 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR,

ESI-MS 等分析方法对所合成的化合物进行了表征。在 IR 谱图中,所有的化合物在 3300 cm^{-1} 出现了酰胺 NH 键的吸收峰,在 1690 cm^{-1} 左右出现了共轭双键的羰基峰,在 1650 cm^{-1} 左右出现了酰胺键中羰基的吸收峰;在 ¹H NMR 谱图中,在 δ 5.6 和 6.2 左右出现了倍半萜骨架中端烯中的两个质子信号;在 ESI-MS 谱图中,所有的化合物均出现了 $[M+1]^+$ 峰和 $[M+Na]^+$ 峰。

1.2 体外抗病毒活性研究

对所合成的含异噁唑的一枝蒿酮酸酰胺类衍生物 **3a~3f** 进行了初步的体外抗流感病毒活性测试。活性数据见表 1 和表 2。

从表 1 可以看出,化合物 **3c** 显示出较强的抗 A (H3N2)型流感病毒活性,其 IC_{50} 值达到了 $1.09 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,具有和阳性对照药 Oseltamivir 相当的 IC_{50} 值($1.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。化合物 **3c** 和 **3e** 对 B 型流感病毒均显示出比母体化合物强的生物活性, IC_{50} 值分别为 3.25 和 $9.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

活性测试结果表明:在一枝蒿酮酸分子中引入异噁唑环后,和母体化合物相比,在一定程度上提高了抗流感病毒的活性,但同时化合物本身的毒性也相对较高;当苯环上的氢原子被电负性大的氟原子取代时,其抗流感病毒活性和母体化合物一枝蒿酮酸相比,活性增强而且毒性增大;但对于电负性和体积适中的氯原子而言,其抗流感病毒活性与含氟原子的一枝蒿酮酸衍生物相比,活性减弱而且毒性减小;对于苯环上不同位置被供电子基团甲基取代的化合物 **3d** 和 **3e**,活性与甲基在苯环上的位置有着紧密的联系,当甲基位于苯环的邻位时,其活性相比于甲基位于对位的化合物毒性减弱而且活性也减弱。化合物 **3c** 可作为抗流感病毒的先导化合物。此化合物正进行动物试验。

Scheme 1

表1 化合物 3a~3f 抑制 A (H3N2 和 H1N1) 型流感病毒活性测试结果

Table 1 The results of the rupestonic acid derivatives 3a~3f against influenza A (H3N2 and H1N1) viruses

Compd.	TC ₅₀ /(μmol·L ⁻¹) ^a	Against influenza H3N2 virus		Against influenza H1N1 virus	
		IC ₅₀ /(μmol·L ⁻¹) ^b	SI ^c	IC ₅₀ /(μmol·L ⁻¹) ^b	SI ^c
1 ^d	4653	25.77	180.6	>1344	— ^e
3a	30.6	10.2	3.00	27.5	1.11
3b	107.9	>9.4	— ^e	>0.94	— ^e
3c	22.7	1.09	20.83	>0.97	— ^e
3d	768.0	>85.3	— ^e	230.4	3.33
3e	66.22	>9.5	— ^e	>0.94	— ^e
3f	6.8	>3.3	— ^e	>3.3	— ^e
Ribavirin	1278	3.88	329.4	1.92	665.6
Oseltamivir ^f	1260	1.11	1135.1	15.5	81.29

^a 50% cytotoxic concentration; ^b 50% virus-inhibitory concentration, determined by CPE inhibition assay; ^c selectivity index (TC₅₀/IC₅₀); ^d parent compound; ^e the SI can not be calculated, since the highest concentration tested was less than IC₅₀; ^f the positive drug, orally more active for anti-influenza virus in clinical to today.

表2 化合物 3a~3f 抑制 B 型流感病毒活性测试结果

Table 2 The results of the rupestonic acid derivatives 3a~3f against influenza B virus

Compd.	TC ₅₀ /(μmol·L ⁻¹) ^a	Against influenza B virus	
		IC ₅₀ /(μmol·L ⁻¹) ^b	SI ^c
1 ^d	>4032	>4032	— ^e
3a	30.6	>10.2	— ^e
3b	107.9	>9.4	— ^e
3c	22.7	3.25	6.99
3d	768.0	>85.3	— ^e
3e	66.22	9.5	6.98
3f	6.8	>3.3	— ^e
Ribavirin	1278	14.7	86.9
Oseltamivir ^f	1260	>500	— ^e

^a 50% cytotoxic concentration; ^b 50% virus-inhibitory concentration, determined by CPE inhibition assay; ^c selectivity index (TC₅₀/IC₅₀); ^d parent compound; ^e the SI can not be calculated, since the highest concentration tested was less than the IC₅₀; ^f the positive drug, orally more active for anti-influenza virus in clinical to today.

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

X-4 数字显示显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司生产); Varian Inova-400 核磁共振仪; Shimadzu FTIR-8400S 红外光谱仪(日本岛津制作所生产); 质谱在 HP1100LC/MS(ESI 源)上测定。

一枝蒿酮酸[自己分离制备, HPLC 纯度: 98%; 其它试剂均为市售的分析纯, 在使用前未进一步纯化, 四氢呋喃(THF)使用前进行严格的无水处理。

2.2 化合物的合成与表征

2.2.1 3-取代苯基-5-氨基-异噁唑 2a~2f 的合成

合成方法参考文献[14, 15]。

2.2.2 N-[(3-取代苯基-异噁唑-5-基)-甲基]-一枝蒿酮酸酰胺衍生物 3a~3f 合成的一般过程

将 0.125 g (0.50 mmol) 一枝蒿酮酸和 0.11 g (0.55 mmol) *N,N*-二环己基碳二酰亚胺(DCC)溶解于 8 mL 干

燥的四氢呋喃中, 室温搅拌 10 min 后, 将 0.08 g (0.60 mmol) 的 HOBt 和 0.07 g (0.55 mmol) DMAP 溶解在 3 mL 干燥的四氢呋喃中, 冰浴搅拌下加入上述体系中, 搅拌 30 min 后, 将 0.75 mmol 3-取代苯基-5-氨基-异噁唑 2a~2f 加入反应体系中, 冰浴搅拌 30 min 后, 自然升至室温继续反应, TLC 检测反应完全后, 滤掉沉淀 DCU, 减压蒸去溶剂, 残渣用二氯甲烷溶解, 依次用 5% 的碳酸氢钠溶液、5% 的柠檬酸溶液和水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱色谱分离, *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=5:1~2:1, 即得目标产物 3a~3f^[12,13]。

N-[(3-苯基-异噁唑-5-基)-甲基]-一枝蒿酮酸酰胺 (3a): 产率 56%, 白色固体. m.p. 150~152 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.65 (d, *J*=6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.63~1.66 (m, 4H, 2CH₂), 1.82 (s, 3H, CH₃), 2.01~2.05 (m, 1H), 2.11~2.12 (m, 1H), 2.43~2.54 (m, 1H), 2.56~2.60 (m, 1H), 2.84~2.89 (m, 1H), 2.92~2.98 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 4.67~4.68 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.27~7.77 (m, 5H, PhH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 208.4, 174.4, 169.2, 169.1, 162.9, 151.2, 151.0, 138.0, 130.4, 129.2, 128.9, 126.9, 116.2, 100.8, 46.0, 41.6, 38.8, 38.3, 36.7, 35.6, 35.5, 31.5, 12.3, 8.2; IR (KBr) ν: 3357 (NH), 2930, 1674 (C=O), 1619 (NH—C=O), 1522, 1443, 1382, 1251, 1174, 944 cm⁻¹; ESI-MS (70 eV) *m/z* (%): 405 ([M+1]⁺, 10), 427 ([M+Na]⁺, 40)。

N-[(3-对氯苯基-异噁唑-5-基)-甲基]-一枝蒿酮酸酰胺 (3b): 产率 60%, 白色固体. m.p. 168~170 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.65 (d, *J*=6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.62~1.68 (m, 4H, 2CH₂), 1.83 (s, 3H, CH₃), 2.02~2.06 (m, 1H), 2.13~2.18 (m, 1H), 2.44~2.50 (m, 1H), 2.52~2.62 (m, 1H), 2.84~2.89 (m, 1H), 2.92~2.98 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 4.67~4.69 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.42~7.73 (m, 4H, PhH);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 208.4, 174.3, 169.5, 169.1, 162.0, 151.2, 138.1, 136.5, 129.5, 128.2, 127.4, 116.3, 100.7, 46.1, 41.6, 38.9, 38.3, 36.8, 35.6, 35.5, 34.1, 31.5, 25.8, 25.1, 12.3, 8.2; IR (KBr) ν : 3324 (NH), 2927, 1688 ($\text{C}=\text{O}$), 1623 (NH— $\text{C}=\text{O}$), 1526, 1429, 1383, 1178, 1093, 921 cm^{-1} ; ESI-MS (70 eV) m/z (%): 439 ($[\text{M}+1]^+$, 15), 461 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 10).

N-[(3-对氟苯基-异噻唑-5-基)-甲基]-一枝蒿酮酸酰胺(**3c**): 产率 63%, 白色固体. m.p. 174~176 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.65 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.63~1.68 (m, 4H, 2CH_2), 1.82 (s, 3H, CH_3), 2.01~2.05 (m, 1H), 2.13~2.16 (m, 1H), 2.48~2.52 (m, 1H), 2.56~2.61 (m, 1H), 2.85~2.89 (m, 1H), 2.92~2.95 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 4.66~4.68 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.14~7.78 (m, 4H, PhH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 208.4, 174.4, 169.2, 169.1, 165.3, 162.8, 151.2, 138.0, 128.9, 125.1, 116.4, 116.2, 100.6, 46.0, 41.6, 38.8, 38.3, 36.7, 35.6, 35.5, 31.5, 12.3, 8.2; IR (KBr) ν : 3349 (NH), 2930, 1672 ($\text{C}=\text{O}$), 1619 (NH— $\text{C}=\text{O}$), 1525, 1434, 1384, 1231, 1153, 944 cm^{-1} ; ESI-MS (70 eV) m/z (%): 423 ($[\text{M}+1]^+$, 15), 445 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

N-[(3-对甲氧基苯基-异噻唑-5-基)-甲基]-一枝蒿酮酸酰胺(**3d**): 产率 68%, 白色固体. m.p. 160~162 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.65 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.61~1.68 (m, 4H, 2CH_2), 1.83 (s, 3H, CH_3), 2.01~2.06 (m, 1H), 2.12~2.18 (m, 1H), 2.47~2.55 (m, 1H), 2.57~2.63 (m, 1H), 2.84~2.89 (m, 1H), 2.92~2.97 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.86 (s, 3H, CH_3O), 4.66~4.67 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.96~7.72 (m, 4H, PhH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 208.4, 174.4, 174.3, 169.1, 168.9, 168.8, 162.5, 161.3, 151.3, 138.0, 128.4, 121.4, 116.2, 114.6, 100.5, 55.6, 46.1, 41.6, 38.9, 38.3, 36.8, 35.6, 35.5, 31.5, 29.9, 12.3, 8.2; IR (KBr) ν : 3340 (NH), 2924, 2853, 1691 ($\text{C}=\text{O}$), 1616 (NH— $\text{C}=\text{O}$), 1529, 1433, 1385, 1253, 1179, 913 cm^{-1} ; ESI-MS (70 eV) m/z (%): 435 ($[\text{M}+1]^+$, 70), 457 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

N-[(3-邻甲氧基苯基-异噻唑-5-基)-甲基]-一枝蒿酮酸酰胺(**3e**): 产率 52%, 白色固体. m.p. 167~169 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.65 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.25 (s, 1H), 1.61~1.63 (m, 4H, 2CH_2), 1.83 (s, 3H, CH_3), 2.01~2.05 (m, 1H), 2.11~2.12 (m, 1H), 2.13~2.18 (m, 1H), 2.51~2.56 (m, 1H), 2.59~2.63 (m, 1H), 2.89~2.95 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.88 (s, 3H, OCH_3),

4.68~4.69 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.01~7.85 (m, 4H, PhH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 208.4, 174.4, 169.1, 167.7, 160.6, 157.4, 151.3, 138.0, 131.6, 129.6, 121.1, 117.8, 116.0, 111.6, 104.2, 55.7, 54.0, 46.0, 41.6, 38.9, 38.3, 36.8, 35.6, 35.5, 31.4, 29.5, 12.3, 8.2; IR (KBr) ν : 3329 (NH), 2923, 1691 ($\text{C}=\text{O}$), 1624 (NH— $\text{C}=\text{O}$), 1527, 1470, 1359, 1250, 1181, 921 cm^{-1} ; ESI-MS (70 eV) m/z (%): 435 ($[\text{M}+1]^+$, 30), 457 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

N-[(3-对甲基苯基-异噻唑-5-基)-甲基]-一枝蒿酮酸酰胺(**3f**): 产率 70%, 白色固体. m.p. 185~187 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.65 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.62~1.67 (m, 4H, 2CH_2), 1.82 (s, 3H, CH_3), 1.91~1.92 (m, 1H), 2.01~2.06 (m, 1H), 2.13~2.17 (m, 1H), 2.40 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.42~2.51 (m, 1H), 2.55~2.60 (m, 1H), 2.61~2.62 (m, 1H), 2.84~2.95 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.66~4.68 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.24~7.67 (m, 4H, PhH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 208.4, 174.3, 169.1, 168.9, 162.9, 151.3, 140.6, 138.1, 129.9, 126.9, 126.0, 116.2, 100.7, 46.1, 41.6, 38.9, 38.3, 36.8, 35.6, 35.5, 34.1, 31.5, 25.8, 25.1, 21.6, 12.3, 8.2; IR (KBr) ν : 3329 (NH), 2926, 2855, 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 1624 (NH— $\text{C}=\text{O}$), 1529, 1432, 1384, 1226, 1184, 915 cm^{-1} ; ESI-MS (70 eV) m/z (%): 419 ($[\text{M}+1]^+$, 50), 441 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 40).

2.3 抗病毒活性测试

2.3.1 测试样品溶液的配制

将各样品溶于适量的 DMSO, 再用培养液配制成 1000 $\mu\text{g/mL}$ 的初始浓度, 然后用培养液做 3 倍稀释, 各 8 个稀释度(浓度依次为 250, 62.5, 15.6, 3.9, 1.0, 0.2, 0.06, 0.02 $\mu\text{g/mL}$).

2.3.2 抗流感病毒活性测试

将狗肾(MDCK)细胞接种于 96 孔培养板, 置于 5% CO_2 , 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 24 h, MDCK 细胞分别加入 A 型流感病毒(H3N2/江西东湖/312/2006, H1N1/广东罗湖 219/2006) $1 \times 10^{-3.3}$ (50 倍 TCID_{50}), B 型流感病毒(济防 97-13) 1×10^{-2} (10 倍 TCID_{50}), 37 $^{\circ}\text{C}$ 吸附 2 h 后移出病毒液, 然后分别加入不同稀释度的药物. 设病毒对照、细胞对照和阳性药对照, 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 36 h, 观察结果, 纪录细胞病变程度 CPE, 用 Reed-Muench 法分别计算各样品半数中毒浓度(TC_{50})值和对流感病毒半数抑制浓度(IC_{50})值, 实验结果见表 1 和表 2.

致谢 活性筛选试验由中国医学科学院医药生物技术研究所以协助测定, 在此对他们的帮助表示诚挚的谢意.

References

- [1] Tosh, P. K.; Poland, G. A. *Expert Opin. Emerg. Drugs* **2008**, *13*, 21.
- [2] Moscona, A. *New Engl. J. Med.* **2005**, *353*, 1363.
- [3] Russell, R. J.; Haire, L. F.; Stevens, D. J.; Collins, P. J.; Lin, Y. P.; Blackburn, G. M.; Hay, A. J.; Gamblin, S. J.; Skehel, J. J. *Nature* **2006**, *443*, 45.
- [4] Mai, L. Q.; Maki, K.; Kazuhiko, S.; Sakai, Y. T.; Hien, N. T.; Nguyen, K. H. L.; Pham, N. D.; Negyn, H. H. *Nature* **2005**, *437*, 1108.
- [5] Chen, X. Y.; Wang, S. H. *Chin. Trad. Herb. Drugs* **1981**, *12*, 25 (in Chinese).
(陈希元, 王绍华, 中草药, **1981**, *12*, 25.)
- [6] Zhang, B. H.; Wang, Y. N.; Zhang, Y. Q. *Chin. J. Modren Med.* **2005**, *15*, 1968 (in Chinese).
(张炳华, 王亚男, 张彦琼, 中国现代医学杂志, **2005**, *15*, 1968.)
- [7] Sirafil; Gulnar; Liu, F. *J. Med. Chin. Minorities* **1996**, *2*, 35 (in Chinese).
(斯拉甫, 古力娜, 刘发, 中国民族医药杂志, **1996**, *2*, 35.)
- [8] Sirafil; Abdiryim; Gulnar *Chin. J. Integr. Trad. Western Med.* **2002**, *22*, 126 (in Chinese).
(斯拉甫, 阿不都热依木, 古力娜, 中国中西医结合杂志, **2002**, *22*, 126.)
- [9] Aisa, H. A.; Yong, J. P.; Lv, Q. Y.; Wu, T. *Acta Crystallogr. E* **2008**, *64*, o479.
- [10] Ma, Y. M.; Aisa, H. A.; Liao, L. X.; Aibai, S.; Zhang, T.; Ito, Y. *J. Chromatogr. A* **2005**, *1076*, 198.
- [11] Yong, J. P.; Aisa, H. A. *Chem. Nat. Compd.* **2008**, *44*, 311.
- [12] Yong, J. P.; Aisa, H. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1807 (in Chinese).
(雍建平, 阿吉艾克拜尔·艾萨, 有机化学, **2008**, *28*, 1807.)
- [13] Yong, J. P.; Lv, Q. Y.; Aisa, H. A. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 435.
- [14] Tang, L. D.; Wang, J. W.; Zhang, S. J.; Yong, J. P. *Chin. Trad. Herb. Drugs* **2006**, *37*, 332 (in Chinese).
(汤立达, 王建武, 张士俊, 雍建平, 中草药, **2006**, *37*, 332.)
- [15] Liu, L. J.; Yong, J. P.; Wang, J. W.; Wang, X. Z.; Jia, J. *Chem. J. Chin. Univ.* **2006**, *27*, 1669 (in Chinese).
(刘利军, 雍建平, 王建武, 王西照, 贾炯, 高等学校化学学报, **2006**, *27*, 1669.)

(Zhao, X.; Lu, Z.)