新型二芳基- β -内酰胺类微管蛋白聚集抑制剂的结构改造及 肿瘤细胞增殖抑制活性研究

冯克昌[†] 梁玉茹[†] 周鹏飞 刘明明* 王 洋*

(复旦大学药学院 上海 201203)

摘要 前期研究发现, 二芳基- β -内酰胺类化合物(S)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**3a**)具有显著抗肿瘤活性, 作用机制研究证实为微管蛋白聚集抑制剂. 本文以 **3a** 为先导, 通过针对其 B 环酚羟基的结构改造, 合成了 22 个衍生物, 结构均经 ¹H NMR、¹³C NMR 和 HRMS 等确证. 采用噻唑蓝(MTT)法测试了目标化合物对人卵巢癌细胞 A2780 和 SKOV-3、人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和宫颈癌细胞 Hela 的增殖抑制活性. 结果表明, 大多数化合物显示了较好的增殖抑制活性, 其中化合物(S)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-对硝基苯甲酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5n**)活性明显优于化合物 **3a**, 对上述四种肿瘤细胞株均显示了较好的抑制活性, 相应 IC₅₀ 值分别为 0.055、0.084、0.105 和 0.102 μ mol/L, 说明该类化合物值得进一步深入研究.

关键词 二芳基- β -内酰胺类化合物; 微管蛋白聚集抑制剂; 抗肿瘤

Structural Modification and Inhibitory Activity on Tumor Cell Proliferation of Novel Diaryl- β -lactam Compounds as Tubulin Aggregation Inhibitors

Feng, Kechang[†] Liang, Yuru[†] Zhou, Pengfei Liu, Mingming* Wang, Yang*

(School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203)

Abstract Our previous studies have found that diaryl- β -lactam derivative (S)-4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-3-methylene-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)azetidin-2-one (**3a**) possesses potent antitumor activity and its mechanism of action was confirmed as a tubulin aggregation inhibitor. In this paper, 22 novel analogs were synthesized through modifications of the phenolic hydroxyl group in B ring of compound **3a**. The structures of all target compounds were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS data. The inhibition against proliferation of A2780, MDA-MB-231, SKOV-3 and Hela cells were tested by thiazolyl blue tetrazolium bromide (MTT) assay, and the bioassay results demonstrated that most of these derivatives showed good antiproliferative activities. Among them, (S)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4-(3-(4-nitrobenzoyloxy)-4-methoxyphenyl)-3-methylene-azetidin-2-one (**5n**) exhibited most potent activities against the above four cancer cells with the corresponding IC₅₀ values of 0.055, 0.105, 0.084 and 0.102 μ mol/L, respectively, indicating that these type of compounds merit further investigation.

Keywords diaryl- β -lactam; tubulin aggregation inhibitor; antitumor

微管蛋白存在于真核细胞中, 其重要功能是参与细胞有丝分裂中纺锤体的形成, 微管蛋白抑制剂可抑制快速增殖的肿瘤细胞有丝分裂, 是抗肿瘤药物研究领域的热点之一^[1]. 康普立停(Combretastatin A4, CA-4, **1**, 图 1)是一种从南非植物 *Combretum caffrum* 中分离得到的化合物, 它可以结合于秋水仙碱结合位点, 促进微管的解

聚, 表现出很强的肿瘤细胞增殖抑制活性^[2,3]. 其磷酸酯二钠盐(CA-4P, **2**)改善了水溶性, 在体内也表现出了较好的活性, 目前已进入临床 III 期试验^[4]. 但是, 由于 CA-4 在储藏或者体内过程中极易转变为反式构型而失去药效, 因此运用生物电子等排原理和骨架跃迁原理, 研究者的兴趣转向了构象限制的环状类似物^[5-13].

* Corresponding authors. E-mail: lmm@fudan.edu.cn, wangyang@shmu.edu.cn

Received October 13, 2016; revised November 25, 2016; published online November 28, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21472025, 81302257).

国家自然科学基金(Nos. 21472025, 81302257)资助项目.

[†]共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

图1 CA-4 (1)、CA-4P (2)和二芳基- β -内酰胺类化合物(3a~3b)的结构

Figure 1 The structures of CA-4 (1), CA-4P (2) and di-aryl- β -lactams (3a~3b)

我们课题组^[14,15]前期利用文献报道的不对称烯丙基胺化反应, 高收率和高对映选择性地制备了手性 α -亚甲基- β -取代氨基羧酸酯类化合物, 经过一步环化获得了一系列手性 α -亚甲基- N,β -二芳基- β -内酰胺类化合物, 并进行了体外抗肿瘤活性测试, 发现与 CA-4 结构相似的(S)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(3a)对肿瘤细胞 A2780、MDA-MB-231、SKOV3 和 Hela 有显著的增殖抑制活性, 而其对映异构体 3b 则没有抗肿瘤活性(表 1), 首次确定了二芳基- β -内酰胺类化合物环上手性碳的绝对构型与抗肿瘤活性之间的构效关系, 并且阐明了其结合于微管蛋白的秋水仙碱结合位点、强效抑制微管蛋白聚集的抗肿瘤作用机制^[16]。为了进一步研究 α -亚甲基- N,β -二芳基- β -内酰胺类化合物的 B 环酚羟基对抗肿瘤活性的影响, 考虑到酚羟基为药物易代谢位点^[17], 参考 CA-4 的

表1 化合物 3a~3b 对不同肿瘤细胞增殖的抑制活性

Table 1 *In vitro* antiproliferative activities of compounds 3a~3b on different cell lines

Compound	IC ₅₀ ^a /($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)			
	A2780 ^b	MDA-MB-231 ^c	SKOV-3 ^b	Hela ^d
3a	0.115	0.308	0.114	0.243
3b	4.6	>10	3.5	5.5
CA-4 (1)	0.006	0.008	0.012	0.010

^a The anti-proliferation activities of individual compound to tumor cells were determined by the MTT assay. The data are the mean of triplicate determinations. ^b A2780 and SKOV-3 are human ovarian cancer cell lines. ^c MDA-MB-231 is a human breast cancer cell line. ^d Hela is a human cervical carcinoma cell line.

B 环酚羟基已有结构改造基础^[18~20], 本文以 3a 为先导化合物, 对其 B 环酚羟基进行了醚化、酰化及磺酰化改造, 以进一步明确构效关系、获得活性更好的目标化合物。

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

先导化合物 3a 的合成按照文献[16]方法, 以 Morit-Baylis-Hillman (MBH)反应产物 4a 为起始原料, 通过不对称烯丙基胺化、环合和脱保护基制备得到(光学纯度 99%)。然后在碳酸钾或三乙胺碱性条件下, 化合物 3a 分别与卤代烷、酰卤和磺酰卤反应, 合成了其 B 环酚羟基分别被醚化、酰化及磺酰化的衍生物 5a~5v, 共计 22 个(Scheme 1), 结构均经 ¹H NMR、¹³C NMR 和 ESI-HRMS 确证。

1.2 体外抗肿瘤活性研究

以化合物 1 和 3a 为阳性对照, 采用噻唑蓝(MTT)法评价了目标化合物 5a~5v 对肿瘤细胞 A2780、MDA-MB-231、SKOV-3 和 Hela 的增殖抑制活性。目标化合物的半数抑制浓度 IC₅₀ 值如表 2 所示。

表2 目标化合物 5a~5v 对不同肿瘤细胞增殖的抑制活性

Table 2 *In vitro* antiproliferative activities of target compounds 5a~5v on different cell lines

Compound	IC ₅₀ /($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)			
	A2780	MDA-MB-231	SKOV3	Hela
5a	0.409	0.608	0.864	0.887
5b	2.177	4.148	4.066	6.035
5c	1.253	0.883	1.476	1.149
5d	0.429	1.196	0.841	1.046
5e	0.344	0.845	0.832	0.925
5f	1.542	1.921	3.031	7.469
5g	>10	>10	>10	>10
5h	0.316	0.503	0.698	0.818
5i	0.328	0.565	0.522	0.49
5j	0.129	0.207	0.108	0.142
5k	>10	>10	>10	>10
5l	0.287	0.637	0.484	0.386
5m	0.169	0.223	0.114	0.075
5n	0.055	0.105	0.084	0.102
5o	0.125	0.284	0.258	0.139
5p	0.201	0.218	0.155	0.106
5q	0.112	0.151	0.075	0.115
5r	0.121	0.216	0.178	0.174
5s	5.322	7.293	10.202	14.023
5t	12.869	>20	15.597	19.324
5u	7.342	>20	8.656	>20
5v	12.321	13.422	15.234	12.343
3a	0.115	0.308	0.114	0.243
1	0.006	0.008	0.012	0.010

图式 1 目标化合物 5a~5v 的合成
Scheme 1 Synthesis of target compounds 5a~5v

体外抗肿瘤活性测试结果表明, 对于不同的肿瘤细胞, 大多数化合物表现出一定的抑制增殖活性。总的来说, 大部分酚羟基醚化产物活性优于磺酸酯类衍生物, 而羧酸酯类衍生物的活性又高于前两者。分析醚类衍生物发现, 5a、5d、5e 活性基本保持, 其中 5a 活性优于 5b、5e 活性优于 5f, 这说明酚羟基醚化的碳链以短为佳, 如果延长碳链活性下降; 分析磺酸酯类衍生物发现, 大体积的磺酸酯产物 5s、5t、5u 和 5v 均丧失活性, 只有小体积的氟磺酸酯产物 5r 活性保持; 羧酸酯类衍生物大都表现出与化合物 3a 相当的抑制活性, 比较 5l、5m、5n 和 5o 的活性可以看出, 苯环上电子云密度越低活性越好, 其中化合物 5n 的活性最好, 其抑制肿瘤细胞 A2780、MDA-MB-231、SKOV-3 和 Hela 的 IC₅₀ 值分别为 0.055、0.105、0.084 和 0.102 μmol/L。

2 结论

本文合成了 22 个新型手性二芳基-β-内酰胺类化合物, 结构均经 ¹H NMR、¹³C NMR 和 ESI-MS 确证。采用 MTT 法测试了目标产物对肿瘤细胞 A2780、MDA-MB-231、SKOV-3 和 Hela 的增殖抑制活性, 结果表明, 大多数目标化合物显示了较好的抑制肿瘤细胞增殖活性, 其中化合物 5n 活性明显优于化合物 3a, 对上述四种肿瘤细胞株均显示了较好的抑制活性, 相应 IC₅₀ 值分别为 0.055、0.084、0.105 和 0.102 μmol/L, 下一步可考虑用其他基团替代该酚羟基进行更深入的构效关系研究。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点用 XT-4 双目显微熔点测定仪测定, 温度计未

校正. 实验所用无水二氯甲烷是经 CaH_2 回流干燥后蒸馏获得, 三乙胺经 NaOH (或 KOH)干燥、蒸馏后使用. TLC 用板为 0.2 mm GF245 高效薄层层析硅胶板, 显色条件为紫外灯. 柱层析使用 300~400 目硅胶装柱. ^1H NMR 谱在 Varian Mercury 400 核磁共振仪上测定, 内标为 TMS; ^{13}C NMR 谱在 Varian Mercury 400 或 600 核磁共振仪上测定, 内标为 CDCl_3 ; HRMS 在 Bruker Daltonics, Inc. APEXIII. 7.0 TESLA FTMS (ESI)型仪器上测定.

3.2 实验方法

3.2.1 醚的合成

在 20 mL 茄形瓶中加入 DMF (1 mL)、化合物 **3a** (光学纯度 99%, 20 mg, 0.054 mmol)和碳酸钾(15 mg, 0.108 mmol), 室温搅拌 10 min 后加入不同的溴代烷(0.108 mmol), 室温过夜后, 加入 10 mL 乙酸乙酯, 分别以水 (10 mL $\times$ 2)和饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥. 过滤, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得纯品 **5a**~**5h**.

(*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-[3-(2-氯乙氧基)-4-甲氧基苯基]-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5a**): 淡黄色固体, 收率 73%. m.p. 91~92 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 36.4$ (c 0.33, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.05 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.90~6.88 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.22 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 161.2, 153.7, 150.6, 149.9, 148.5, 134.9, 134.0, 129.1, 121.4, 112.7, 112.3, 111.2, 95.0, 69.7, 64.0, 61.2, 56.3, 42.0; MS (ESI) m/z (%): 434.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClNO}_6$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 434.1365, found 434.1366.

(*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-[3-(3-氯丙氧基)-4-甲氧基苯基]-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5b**): 白色固体, 收率 77%. m.p. 72~73 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 20.1$ (c 0.15, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.01 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.88~6.86 (m, 2H), 6.60 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.18~4.01 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76~3.73 (m, 11H), 2.27~2.22 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 161.2, 153.7, 150.3, 150.0, 149.0, 134.8, 134.0, 129.0, 120.6, 112.0, 111.6, 111.1, 95.0, 65.9, 64.1, 61.2, 56.3, 56.2, 41.7, 32.4; MS (ESI) m/z (%): 448.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClNO}_6$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 448.1521, found 448.1523.

(*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-烯丙氧基)-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5c**): 白色固体, 收率 98%. m.p. 92~93 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 40.0$ (c 0.39, CHCl_3); ^1H

NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.99 (dd, $J=8.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.00 (ddd, $J=17.4, 10.5, 5.5$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.33 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.22 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.55 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 161.0, 153.5, 150.1, 149.8, 148.6, 134.7, 133.8, 132.8, 128.7, 120.1, 118.3, 111.7, 111.5, 110.7, 94.9, 69.9, 64.0, 61.0, 56.1, 56.0; MS (ESI) m/z (%): 412.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_6$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 412.1755, found 412.1756.

(*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-炔丙氧基)-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5d**): 白色固体, 收率 85%. m.p. 106~107 $^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 50.5$ (c 0.33, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.04 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.73 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 2.34 (t, $J=2.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 160.9, 153.5, 150.3, 149.8, 147.2, 134.7, 133.8, 128.7, 121.0, 112.9, 111.9, 110.8, 95.0, 78.0, 76.0, 63.8, 60.96, 56.9, 56.1, 56.0; MS (ESI) m/z (%): 410.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_6$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 410.1598, found 410.1600.

(*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟乙氧基)-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5e**): 无色油状物, 收率 54%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 22.0$ (c 0.25, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.03 (dd, $J=4.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.58 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.05 (t, $J=4.0$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J=4.0$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 2.81 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 160.3, 152.9, 149.7, 149.1, 148.2, 134.1, 133.2, 128.4, 120.2, 111.6, 111.1, 110.3, 94.2, 70.7, 63.2, 60.5, 60.3, 55.4, 55.3; MS (ESI) m/z (%): 416.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_7$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 416.1704, found 416.1704.

(*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-羟丙氧基)-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5f**): 无色油状物, 收率 95%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 18.7$ (c 0.27, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.01 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.91~6.79 (m, 2H), 6.61 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.14 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.86~3.84 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 2.59 (brd, 1H), 2.08~2.03 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 160.4, 152.9, 149.4, 149.2, 148.3, 134.1, 133.2, 128.2, 119.8, 110.7, 110.2, 110.1, 94.2, 67.7, 63.3, 60.7, 60.3, 55.5, 55.3, 31.0, 29.1; MS (ESI) m/z (%): 430.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_7$ [$\text{M}+$

$\text{H}]^+$ 430.1860, found 430.1861.

(*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-二甲氨基乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5g**): 白色固体, 收率 88%. m.p. 87~88 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 45.8$ (*c* 0.17, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.99 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.86~6.84 (m, 2H), 6.58 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.05 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 2.75 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 160.9, 153.5, 150.2, 149.9, 148.9, 134.8, 133.8, 128.9, 120.4, 111.7, 111.6, 110.7, 94.9, 67.3, 63.9, 60.9, 58.0, 56.1, 55.9, 45.9; MS (ESI) *m/z* (%): 443.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 443.2177, found 443.2178.

(*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-氨基甲酰甲氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5h**): 无色油状物, 收率 95%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 20.9$ (*c* 0.29, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.08 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.92~6.90 (m, 3H), 6.57 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 170.5, 160.1, 153.0, 149.7, 149.0, 147.1, 134.2, 133.0, 128.7, 121.2, 113.1, 111.6, 110.3, 94.3, 68.7, 62.8, 60.3, 55.5, 55.3; MS (ESI) *m/z* (%): 429.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NaO}_7$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 451.1476, found 451.1476.

3.2.2 酯的合成

化合物 **3a** (光学纯度 99%, 20 mg, 0.054 mmol)溶于 1.5 mL 无水二氯甲烷中, 0 °C 搅拌条件下, 依次加入三乙胺(11 mg, 0.108 mmol)和酰氯(0.081 mmol) (氟磺酰氟则过量), 后升至室温反应 1 h. 停止反应, 用 1 mL 水淬灭, 加入 10 mL 二氯甲烷, 分别以水(10 mL $\times$ 2)、饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥. 过滤, 减压蒸除溶剂, 拌硅胶柱层析分离纯化, 收集对应的洗脱液, 蒸干溶剂得纯品 **5i**~**5v**.

(*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-丙烯酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5i**): 白色固体, 收率 74%. m.p. 109~110 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 52.1$ (*c* 0.26, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.26 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.61~6.57 (m, 3H), 6.32 (dd, *J*=17.6, 10.4 Hz, 1H), 6.02 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 163.8, 160.8, 153.6, 151.7, 149.6, 140.0, 134.8, 133.8, 132.9, 128.9, 127.4, 125.3, 121.8, 112.9, 111.1, 94.8, 63.3, 61.0, 56.1, 56.0; MS (ESI) *m/z* (%): 426.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NNaO}_7$

[$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 448.1367, found 448.1369.

(*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-环丙酰甲氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5j**): 白色固体, 收率 84%. m.p. 68~69 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 12.4$ (*c* 0.44, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.23 (dd, *J*=8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.95 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 1.91~1.78 (m, 1H), 1.20~1.12 (m, 2H), 1.07~0.98 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 161.0, 153.6, 150.0, 149.8, 148.9, 133.8, 128.9, 120.4, 111.4, 110.9, 110.8, 94.9, 68.3, 64.0, 61.3, 61.0, 56.1, 56.0, 31.7; MS (ESI) *m/z* (%): 440.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NNaO}_7$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 462.1523, found 462.1526.

(*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-[3-(4-吗啉碳酰氧基)-4-甲氧基苯基]-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5k**): 白色固体, 收率 84%. m.p. 82~83 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 30.0$ (*c* 0.16, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.23 (dd, *J*=8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.95 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.75~3.73 (m, 10H), 3.67 (s, 2H), 3.54 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 160.2, 153.0, 152.5, 151.5, 149.0, 140.2, 134.1, 133.1, 128.2, 124.3, 121.3, 112.0, 110.5, 94.3, 66.0, 62.8, 60.3, 55.5, 55.4, 44.5, 43.7; MS (ESI) *m/z* (%): 485.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_8$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 507.1738, found 507.1739.

(*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-苯甲酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5l**): 白色固体, 收率 90%. m.p. 151~152 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 22.2$ (*c* 0.34, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.18 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.66~7.62 (m, 1H), 7.53~7.49 (m, 2H), 7.30 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.5, 160.9, 153.6, 151.9, 149.6, 140.5, 134.8, 133.8, 133.7, 130.3, 129.1, 129.0, 128.6, 125.3, 121.9, 113.0, 111.1, 94.9, 63.4, 61.0, 56.1, 56.0; MS (ESI) *m/z* (%): 476.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{NO}_7$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 476.1704, found 476.1705.

(*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-对氟苯甲酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5m**): 白色固体, 收率 91%. m.p. 185~186 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 38.5$ (*c* 0.15, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.22~8.14 (m, 2H), 7.30 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=2.2 Hz,

1H), 7.19~7.15 (m, 2H), 7.02 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.86 (t, $J=1.7$ Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 166.4 (d, $J=255$ Hz), 163.6, 161.0, 153.7, 152.0, 149.7, 140.4, 134.8, 133.9, 133.1 (d, $J=10.1$ Hz), 129.1, 125.6, 125.5 (d, $J=3.2$ Hz), 122.0, 115.9 (d, $J=22.2$ Hz), 113.0, 111.4, 95.0, 63.5, 61.1, 56.3, 56.2; MS (ESI) m/z (%): 494.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FNO}_8$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 494.1610, found 494.1611.

(*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-对硝基苯甲酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5n**): 淡黄色固体, 收率 96%. m.p. 88~89 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +45.2$ (c 0.31, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.35 (s, 4H), 7.34 (dd, $J=8.5$, 2.1 Hz, 1H), 7.24 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 162.6, 160.7, 153.6, 151.6, 151.0, 149.6, 140.0, 134.9, 134.5, 133.7, 131.4, 129.2, 125.9, 123.7, 121.4, 113.0, 111.2, 94.9, 63.3, 61.0, 56.2, 56.1; MS (ESI) m/z (%): 521.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_9$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 521.1555, found 521.1554.

(*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-对甲氧基苯甲酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5o**): 无色油状物, 收率 93%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +31.7$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.95 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.11~7.05 (m, 3H), 6.84~6.78 (m, 3H), 6.43 (s, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.59~3.58 (m, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 163.5, 163.3, 160.2, 153.0, 151.3, 149.0, 139.9, 134.1, 133.1, 131.8, 128.3, 124.5, 121.4, 120.8, 113.2, 112.3, 110.4, 94.2, 62.8, 60.3, 55.5, 55.4, 54.9; MS (ESI) m/z (%): 506.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NNaO}_8$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 528.1629, found 528.1631.

(*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-[3-(2-甲氧基)苯甲酰氧基-4-甲氧基苯基]-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5p**): 无色油状物, 收率 84%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +22.2$ (c 0.11, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.15~8.11 (m, 2H), 7.35~7.32 (m, 1H), 7.28 (dd, $J=8.7$, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.02~6.95 (m, 3H), 6.91~6.87 (m, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 171.3, 164.2, 164.0, 160.9, 160.3, 153.6, 152.0, 149.6, 140.6, 134.8, 133.8, 132.4, 129.5, 128.9, 128.2, 127.2, 125.2, 122.0, 121.4, 113.9, 113.7,

112.9, 111.1, 94.9, 92.8, 69.9, 66.9, 63.4, 60.9, 56.1, 56.1, 55.5, 55.3, 10.6; MS (ESI) m/z (%): 506.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NNaO}_8$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 528.1629, found 528.1630.

(*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-[3-(3-吡啶甲酰氧基-4-甲氧基苯基)]-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5q**): 白色固体 16 mg, 收率 62%. m.p. 113~114 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +44.9$ (c 0.35, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.37 (s, 1H), 8.85 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.0$, 4.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=8.4$, 1.7 Hz, 1H), 7.24 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 163.2, 160.8, 154.0, 153.6, 151.7, 151.5, 149.6, 140.0, 137.7, 134.9, 133.7, 129.1, 125.7, 125.3, 123.5, 121.7, 113.0, 111.2, 94.9, 63.3, 61.0, 56.1; MS (ESI) m/z (%): 477.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 477.1656, found 477.1659.

(*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-氟磺酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5r**): 淡黄色油状液体, 收率 86%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +30.0$ (c 0.34, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.39 (br s, 2H), 7.13~7.00 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 159.9, 153.1, 151.0, 148.6, 138.3, 134.4, 132.7, 129.0, 127.2, 120.8, 113.6, 110.8, 94.2, 62.0, 60.3, 55.8, 55.4; MS (ESI) m/z (%): 454.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FNO}_8\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 454.0966, found 454.0968.

(*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-丁磺酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5s**): 白色固体, 收率 82%. m.p. 99~100 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +18.6$ (c 0.35, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.39 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=8.5$, 2.1 Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.29 (td, $J=6.9$, 1.6 Hz, 2H), 2.00~1.92 (m, 2H), 1.54~1.45 (m, 2H), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 160.7, 153.6, 151.9, 149.5, 138.2, 134.8, 133.6, 129.4, 126.0, 124.0, 113.6, 111.2, 94.8, 62.9, 61.0, 56.1, 51.6, 29.7, 25.5, 21.5, 13.5; MS (ESI) m/z (%): 492.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NNaO}_8\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 514.1506, found 514.1508.

(*S*)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-吗啉磺酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮(**5t**): 白色固体,

收率 71%. m.p. 134~135 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 24.7$ (c 0.11, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.43 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.86 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76~3.73 (m, 13H), 3.38 (t, $J=4.8$ Hz, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 160.0, 153.0, 151.3, 148.9, 138.5, 134.2, 132.9, 128.6, 125.1, 122.1, 113.0, 110.6, 94.2, 65.3, 62.4, 60.3, 55.6, 55.5, 46.3; MS (ESI) m/z (%): 521.2 (M+H)⁺; HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₉N₂O₉S [M+H]⁺ 521.1588, found 521.1590.

(S)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(3-苄基磺酰氧基-4-甲氧基苯基)-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮 (**5u**): 白色固体, 收率 88%. m.p. 58~59 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 0.7$ (c 0.14, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.46~7.36 (m, 5H), 7.26 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.58 (q, $J=14.0$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 160.0, 153.0, 151.4, 148.8, 137.9, 134.2, 132.9, 130.3, 128.7, 128.3, 126.8, 125.5, 122.9, 112.9, 110.6, 94.2, 62.4, 60.3, 57.3, 55.6, 55.5; MS (ESI) m/z (%): 526.1 (M+H)⁺; HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₃₁N₂O₈S [M+NH₄]⁺ 543.1796, found 543.1797.

(S)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-[3-(3,4-二甲氧基)苯磺酰氧基-4-甲氧基苯基]-3-亚甲基氮杂环丁烷-2-酮 (**5v**): 白色固体 27 mg, 收率 87%. m.p. 70~71 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 29.3$ (c 0.14, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.30~7.26 (m, 2H), 7.24 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.63 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 159.9, 153.3, 153.0, 151.8, 148.9, 148.4, 138.1, 134.2, 132.9, 128.4, 126.6, 125.5, 122.2, 122.2, 112.7, 110.4, 110.0, 109.5, 94.2, 62.3, 60.3, 55.7, 55.5, 55.3; MS (ESI) m/z (%): 572.2 (M+H)⁺; HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₉NNaO₁₀S [M+Na]⁺ 594.1404, found 594.1405.

3.3 抗肿瘤活性测试

3.3.1 试剂耗材和仪器

实验中所用的肿瘤细胞 A2780、MDA-MB-231、SKOV-3 和 HeLa 均购自美国模式培养物集存库(ATCC); 细胞培养基 RPMI-1640、DMEM 和胎牛血清(FBS)购自美国 Thermo Scientific 公司; 细胞培养皿(板)购自上海 NEST 公司; MTT 购自 Sigma 公司, 为分析纯. 本研究所使用的主要仪器有 CO₂ 培养箱(Thermo)、显微镜

(Olympus)、细胞计数仪(Beckman)和自动酶标仪(Biotek-H4)等.

3.3.2 体外抑制细胞增殖实验

取对数生长期的细胞, 弃去培养基, PBS 洗涤 2 次, 0.25%胰酶消化, 终止消化, 重悬细胞, 计数. 按 5×10^3 个细胞每孔接种于 96 孔板, 每孔 100 μ L 培养基, 置于 37 °C、5% CO₂ 的细胞培养箱中培养 24 h, 待细胞贴壁后, 加入不同浓度的化合物, 处理细胞 48 h. 弃去培养基, 加入 200 μ L 含 0.5 mg/mL MTT 的培养基, 细胞培养箱中孵育 4 h. 弃去培养基, 每孔加入 150 μ L DMSO, 低速震荡 10 min. 酶标仪上测定 570 nm 处的吸光度减去 490 nm 处的吸光度. 每个受试化合物设置 6 个浓度梯度, 并设阴性对照组(加入空白溶剂). 抑制率按如下公式计算:

$$\text{抑制率}(\%) = (\text{OD}_{\text{DMSO}} - \text{OD}_{\text{Compd}}) / (\text{OD}_{\text{DMSO}} - \text{OD}_{\text{Blank}}) \times 100\%$$

根据不同浓度的抑制率, 使用 Graphpad Prism 软件计算系列化合物对 4 种肿瘤细胞株的半数抑制浓度(IC₅₀).

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **5a**~**5v** 的 ¹H NMR、¹³C NMR 和 HRMS 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- Jordan, A.; Hadfield, J. A.; Lawrence, N. J.; McGown, A. T. *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 259.
- Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Boyd, M. R.; Hamel, E.; Pettit, R. K.; Schmidt, J. M.; Hogan, F. J. *Med. Chem.* **1995**, *38*, 1666.
- Mikstacka, R.; Stefanski, T.; Rozanski, J. *Cell. Mol. Biol. Lett.* **2013**, *18*, 368-397.
- Monk, B. J.; Minion, L. E.; Coleman, R. L. *Ann. Oncol.* **2016**, *27*, i33.
- Carr, M.; Greene, L. M.; Knox, A. J.; Lloyd, D. G.; Zisterer, D. M.; Meegan, M. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5752.
- Lu, Y.; Chen, J.; Xiao, M.; Li, W.; Miller, D. D. *Pharm. Res.* **2012**, *29*, 2943.
- Kaur, R.; Kaur, G.; Gill, R. K.; Soni, R.; Bariwal, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *87*, 89.
- Zheng, S.; Zhong, Q.; Mottamal, M.; Zhang, Q.; Zhang, C.; Lemelle, E.; McFerrin, H.; Wang, G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3369.
- Chaudhary, V.; Venghateri, J. B.; Dhaked, H. P.; Bhoyar, A. S.; Guchhait, S. K.; Panda, D. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 3439.
- O'Boyle, N. M.; Carr, M.; Greene, L. M.; Bergin, O.; Nathwani, S. M.; McCabe, T.; Lloyd, D. G.; Zisterer, D. M.; Meegan, M. J. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8569.
- Tripodi, F.; Pagliarin, R.; Fumagalli, G.; Bigi, A.; Fusi, P.; Orsini, F.; Frattini, M.; Coccetti, P. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2112.
- Greene, T. F.; Wang, S.; Greene, L. M.; Nathwani, S. M.; Pollock, J. K.; Malebari, A. M.; McCabe, T.; Twamley, B.; O'Boyle, N. M.; Zisterer, D. M.; Meegan, M. J. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 90.
- Perez-Perez, M. J.; Priego, E. M.; Bueno, O.; Martins, M. S.;

- Canela, M. D.; Liekens, S. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8685.
- [14] Wang, X.; Meng, F.; Wang, Y.; Han, Z.; Chen, Y. J.; Liu, L.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51* (37), 9276.
- [15] Wang, X.; Guo, P.; Han, Z.; Wang, X.; Wang, Z.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (1), 405.
- [16] Zhou, P.; Liu, Y.; Zhou, L.; Zhu, K.; Feng, K.; Zhang, H.; Liang, Y.; Jiang, H.; Luo, C.; Liu, M.; Wang, Y. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 10329.
- [17] Franklin, T. J.; Jacobs, V.; Jones, G.; Plé, P.; Bruneau, P. *Cancer Res.* **1996**, *56*, 984.
- [18] Pettit, G. R.; Toki, B.; Herald, D. L.; Verdier-Pinard, P.; Boyd, M. R.; Hamel, E.; Pettit, R. K. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1688.
- [19] Coggiola, B.; Pagliai, F.; Allegrone, G.; Genazzani, A. A.; Tron, G. *C. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3551.
- [20] Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Bellini, B.; Miglierini, G. *Carbohydr. Res.* **1997**, *301*, 95.

(Cheng, F.)