新型含咔唑环酰肼衍生物的合成及 Cdc25B/PTP1B 抑制活性评价

李英俊^{*,a} 王思远^a 靳焜^b 高立信^c 盛丽^c
张楠^a 刘季红^d 李佳^{*,c}

(^a 辽宁师范大学化学化工学院 大连 116029)

(^b 大连理工大学精细化工国家重点实验室 大连 116012)

(^c 中国科学院上海药物研究所 国家新药筛选中心 药物研究国家重点实验室 上海 201203)

(^d 大连理工大学 化环生学部分析测试中心 大连 116023)

摘要 以咔唑和 4-氰基氯化苄为初始原料, 经多步反应合成出了一系列新型含咔唑基团的酰肼衍生物 **6**, 并利用 IR、¹H NMR、¹³C NMR 和元素分析对其进行了结构表征。对目标化合物进行了 Cdc25B/PTP1B 抑制活性评价, 结果显示, 目标化合物 **6** 对 Cdc25B/PTP1B 均具有较高的抑制活性, 其中 4-[(咔唑-9-基)甲基]-N'-(2-羟基-1-萘亚甲基)苯甲酰肼(**6g**) 对 Cdc25B 和 PTP1B 的抑制活性最高, IC₅₀ 值分别为(2.16±0.38)和(1.06±0.23) μg/mL。对化合物 **6g** 进行分子对接的研究结果表明, **6g** 能与 Cdc25B/PTP1B 酶形成稳定的复合物, 形成氢键和疏水等相互作用。

关键词 酰肼; 咔唑; 合成; Cdc25B 和 PTP1B 抑制剂; 分子对接

Synthesis and Cdc25B/PTP1B Inhibitory Activity Evaluation of Novel Acylhydrazone Derivatives Containing Carbazole Moity

Li, Yingjun^{*,a} Wang, Siyuan^a Jin, Kun^b Gao, Lixin^c Sheng, Li^c
Zhang, Nan^a Liu, Jihong^d Li, Jia^{*,c}

(^a College of Chemistry and Chemical Engineering, Liaoning Normal University, Dalian 116029)

(^b State Key Laboratory of Fine Chemicals, Dalian University of Technology, Dalian 116012)

(^c State Key Laboratory of Drug Research, National Center for Drug Screening, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203)

(^d Chemistry Analysis & Research Center, Faculty of Chemical, Environmental & Biological Science and Technology, Dalian University of Technology, Dalian 116023)

Abstract A series of novel acylhydrazone derivatives **6** containing carbazole moiety were synthesized by carbazole and 4-cyanobenzyl chloride as starting materials via multi-step reactions. Their structures were characterized by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spectra and elemental analysis. All synthesized target compounds were evaluated for the inhibitory activities against Cdc25B and PTP1B. The results show that the target compounds display significant inhibitory activities against Cdc25B/PTP1B. Among them, compound 4-((carbazol-9-yl)methyl)-N'-(2-hydroxy-1-naphthalenylmethylene)benzoyl hydrazide (**6g**) had the highest inhibitory activities against Cdc25B and PTP1B with IC₅₀ values of (2.16±0.38) and (1.06±0.23) μg/mL, respectively. The molecular docking results indicated that the hydrogen bond and hydrophobic interaction formed between compound **6g** and Cdc25B/PTP1B enzyme.

Keywords acylhydrazone; carbazole; synthesis; Cdc25B and PTP1B inhibitor; molecular docking

N-酰肼(NAH)衍生物因其具有 RCONHN=C(R/Ar) 生物活性药效团, 其衍生物具有广谱生物活性, 如抗癌^[1,2]、抗糖尿病^[3~5]、抗菌^[6~11]、抗病毒^[12]、抗结核^[13,14]

和杀锥虫^[15]等活性, 所以, 此类化合物已成为药物设计中常见的基团, 并已被广泛应用于制药行业。大量的文献报道显示, 咔唑(Cz)也是一种重要的药效团, 其衍生

* Corresponding author. E-mail: chemlab.lnnu@163.com

Received June 27, 2018; revised August 22, 2018; published online September 10, 2018.

Project supported by the Natural Science Foundation of Liaoning Province (No. 20102126).

辽宁省自然科学基金(No. 20102126)资助项目。

物具有广谱的生物活性, 如抗癌^[16~21]、抗糖尿病^[22,23]、抗结核^[24,25]、抗菌^[26~30]和杀虫^[31,32]等活性, 因而, 已引起合成化学家及药物化学家的广泛关注。

癌症已成为世界上主要的健康问题之一, 也是造成人类痛苦和死亡的主要原因。大量研究证明, 细胞分裂周期 25B 磷酸酶(Cdc25B)在不同的恶性肿瘤(如前列腺癌、乳腺癌、结直肠癌、卵巢癌、肝细胞癌和非小细胞肺癌)中都是过度表达的^[33]。Cdc25B 已成为治疗癌症的重要靶标^[34,35]。糖尿病是一种以高血糖为主要特征的慢性疾病, 有许多严重的并发症^[36]。蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B)是胰岛素信号通路中导致胰岛素抵抗的关键负调节因子, 该酶已成为治疗 2 型糖尿病(T2DM)的有效靶点。虽然已经研究出了大量的 Cdc25B/PTP1B 抑制剂^[37~39], 但是开发新的高效、选择性和安全的抑制剂仍然是一个挑战。

鉴于上述事实, 为了寻找在抗癌和抗糖尿病方面具有潜在应用价值的、高选择性和高活性的新型 Cdc25B 和 PTP1B 抑制剂, 并继续我们的研究工作^[40~44], 本工作设计将咔唑和酰肼这两个药效团杂交, 合成出一系列新型的含咔唑基团的酰肼衍生物, 并评价它们抑制 Cdc25B 和 PTP1B 的活性。目标化合物设计思想如图 1 所示。含咔唑环酰肼衍生物目前尚未见文献报道。目标化合物的合成路线见 Scheme 1。

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

以咔唑和 4-氰基氯化苄为原料, 经 *N*-烷基化、氰基

图 1 目标化合物的设计策略
Figure 1 Design strategy of target compounds

水解、酯化、腈解反应制得了重要的中间体化合物 4, 化合物 4 与 2-羟基芳醛或自行合成的 9-烷基-3-吡啶醛(5)进行缩合反应, 最终制得了目标化合物 6。

1.2 目标化合物的结构确定

1.2.1 目标化合物的 IR 谱

目标化合物 6 的 IR 数据显示, 在 3400~3405 cm^{-1} 处出现的峰为 OH 的伸缩振动吸收峰; 在 3234~3249 cm^{-1} 处出现的峰为 N—H 的伸缩振动吸收峰; 在 3044~3049 cm^{-1} 处出现的峰为不饱和 C—H 的伸缩振动吸收峰; 在 2852~2971 cm^{-1} 处出现的峰为饱和 C—H 的伸缩振动吸收峰; 在 1644~1647 cm^{-1} 处出现的强峰为 C=O 的伸缩振动吸收峰; 在 1622~1629 cm^{-1} 处出现的中等强度的峰为 C=N 伸缩振动吸收峰; 在 1460~1597 cm^{-1} 处出现的强峰为苯环骨架伸缩振动吸收峰; 在 1326~1351 处出现的强峰为 C—N 伸缩振动吸收峰; 在 1276~1279 cm^{-1} 处出现的强峰为 C—O 的伸缩振动吸

图式 1 目标化合物 6a~6h 的合成路线
Scheme 1 Synthetic route of target compounds 6a~6h

收峰; 在 $1518\sim1550\text{ cm}^{-1}$ 处出现的强峰为 NH 的弯曲振动吸收峰. C=N 伸缩振动吸收峰的出现, 表明目标化合物 **6** 已被合成出来.

1.2.2 目标化合物的 NMR 谱

根据文献[45, 46]可知, *N*-酰脲类化合物存在关于 C=N 双键的 *E/Z* 几何异构体及关于 -CONH-基团的 *cis/trans* 构象异构体. 在极性较大的溶剂中(如 DMSO- d_6), C=N 双键主要以 *E* 异构体的形式存在, 而 -CONH-基团在 *cis/trans* 旋转异构体之间相互转化, 存在着 *cis/trans* 两种形式的构象异构体. 由文献[47,48]可知, 含有 2-羟基萘或苯羟基的酰脲化合物主要存在着 *trans*_{C(O)-N} 和 *cis*_{C(O)-N} 两种异构体, 并且在 DMSO- d_6 中 *trans*_{C(O)-N} 异构体占主导(即化合物 **6g** 和 **6h**), 不含有羟基的酰脲化合物主要是 *cis*_{C(O)-N} 异构体占主导(即化合物 **6a~6f**)(见 Scheme 2).

由目标化合物 **6** 的 ^1H NMR 谱可知, 目标化合物 **6a~6f** 在 DMSO- d_6 中 *cis*_{C(O)-N} 异构体是唯一产物, 目标化合物 **6g~6h** 在 DMSO- d_6 中 *trans*_{C(O)-N} 异构体是唯一产物(见 Scheme 2). 对于目标化合物 **6a~6f**, 在低场 δ_{H} 11.65~11.66 之间出现的单峰为 CONH 质子的吸收峰; 在次低场 δ_{H} 8.53~8.55 之间出现的单峰为 CH=N 质子吸收峰; 在 δ_{H} 7.24~8.44 处出现的峰为芳环与咪唑环上的质子吸收峰; 在 δ_{H} 5.77~5.78 处出现的单峰为 CH₂ 的质子吸收峰; 在 δ_{H} 0.80~4.47 处出现的峰为咪唑环 N 原子上烷基链的质子吸收峰. 对于目标化合物 **6g~6h**, 在低场 δ_{H} 11.68~12.70 之间出现的单峰为 OH 质子的吸收峰; 在次低场 δ_{H} 11.42~12.10 之间出现的单峰为 CONH 质子的吸收峰; 在 δ_{H} 8.35~9.42 之间出现的单峰为 CH=N 质子吸收峰; 在 δ_{H} 6.11~8.21 处出现的峰为芳环与咪唑环上的质子吸收峰; 在 δ_{H} 5.76~5.79 处出现

的单峰为 CH₂ 的质子吸收峰; 在 δ_{H} 3.34 处出现的四重峰为 N(CH₂CH₃)₂ 中亚甲基的质子吸收峰, 在 δ_{H} 1.09 处出现的三重峰为 N(CH₂CH₃)₂ 中甲基的质子吸收峰.

由目标化合物 **6** 的 ^{13}C NMR 谱可知, 碳的吸收峰数目没有增加, 这进一步说明目标化合物 **6** 在 DMSO- d_6 中只存在一种异构体. 对于目标化合物 **6a~6f**, 在低场 δ_{C} 162.75~164.66 之间出现的峰为 CONH 的碳吸收峰; 在次低场 δ_{C} 149.00~150.91 之间出现的峰为 CH=N 的碳吸收峰; 在 δ_{C} 109.47~143.32 处出现的峰为芳环与咪唑环上的碳吸收峰; 在 δ_{C} 45.36~47.31 处出现的峰为 CH₂ 的碳吸收峰; 在 δ_{C} 13.82~42.87 处出现的峰为咪唑环 N 原子上烷基链的碳吸收峰. 对于目标化合物 **6g~6h**, 在低场 δ_{C} 161.98~162.80 之间出现的峰为 CONH 的碳吸收峰; 在 δ_{C} 147.20~149.90 之间出现的峰为 CH=N 的碳吸收峰; 在 δ_{C} 103.61~159.68 处出现的峰为芳环与咪唑环上的碳吸收峰; 在 δ_{C} 45.37~45.89 处出现的峰为 CH₂ 的碳吸收峰; 在 δ_{C} 43.74 处出现的峰为 N(CH₂CH₃)₂ 中亚甲基的碳吸收峰, 在 δ_{C} 12.50 处出现的峰为 N(CH₂CH₃)₂ 中甲基的碳吸收峰.

由上述 IR、 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 分析可知, 目标化合物 **6** 已被成功合成出来, 结构正确.

1.3 目标化合物的生物活性研究

对所合成的目标化合物 **6a~6h** 进行了 Cdc25B 和 PTP1B 抑制活性的筛选, 测试结果见表 1.

由表 1 的实验结果可知: 在测试浓度为 20 $\mu\text{g/mL}$ 时, 目标化合物 **6** 对 Cdc25B 均具有较高的抑制活性, 抑制率为 64.58%~95.98%, 其中化合物 **6g** 的抑制活性最高, $\text{IC}_{50}=(2.16\pm0.38)\text{ }\mu\text{g/mL}$. 研究结构与活性的关系发现, 化合物 **6** 对 Cdc25B 的抑制活性与 Ar 的结构

图式 2 目标化合物 **6** 的 *cis/trans* 构象异构
Scheme 2 Conformational isomerization of target compounds **6**

表 1 目标化合物 **6** 对 Cdc25B 和 PTP1B 的抑制活性^a
Table 1 Inhibitory activities of target compounds **6** against Cdc25B and PTP1B

Compd.	Ar	Cdc25B ^b		PTP1B ^c	
		Inhibition/%	IC ₅₀ /(μg•mL ⁻¹)	Inhibition/%	IC ₅₀ /(μg•mL ⁻¹)
6a		77.24 ± 0.47	3.97 ± 0.05	92.77 ± 1.17	2.32 ± 0.31
6b		76.55 ± 5.00	2.75 ± 0.51	95.50 ± 0.50	3.10 ± 0.11
6c		83.38 ± 2.62	2.90 ± 0.11	91.05 ± 0.35	2.42 ± 0.17
6d		85.65 ± 2.49	2.22 ± 0.36	96.86 ± 0.03	2.01 ± 0.30
6e		64.58 ± 5.92	2.93 ± 0.00	83.60 ± 10.50	1.91 ± 0.29
6f		84.44 ± 0.88	2.25 ± 0.69	92.36 ± 10.15	2.66 ± 0.84
6g		92.05 ± 4.22	2.16 ± 0.38	92.91 ± 7.86	1.06 ± 0.23
6h		95.98 ± 0.13	2.40 ± 0.45	91.77 ± 6.39	1.61 ± 0.03

^a The test concentration is 20 μg/mL. ^b Positive control: Na₃VO₄, IC₅₀ = (0.17 ± 0.05) μmol/L. ^c Positive control: oleanolic acid, IC₅₀ = (1.92 ± 0.02) μg/mL.

有关。单咪唑酰胺化合物 **6g** 和 **6h** 的活性高于双咪唑化合物的活性, 其抑制率分别为 92.05% 和 95.98%。在双咪唑酰胺化合物 **6a**~**6f** 中, 活性与咪唑环 N 原子上的烷基链的长度有关, 总的趋势是烷基链越长活性越高, 且含偶数碳链化合物(**6b**, **6d** 和 **6f**)的活性(除了 **6a** 外)高于含奇数碳链化合物(**6c** 和 **6e**)的活性。

由表 1 的实验结果还可看出, 在测试浓度为 20 μg/mL 时, 目标化合物 **6** 对 PTP1B 均具有较高的抑制活性, 抑制率为 83.60%~96.86%, 化合物 **6e**, **6g** 和 **6h** 的

活性均高于对照药物齐墩果酸[IC₅₀ = (1.92 ± 0.02) μg/mL], 其中化合物 **6g** 对 PTP1B 的抑制活性最高, IC₅₀ = (1.06 ± 0.23) μg/mL。研究结构与活性关系发现, 单咪唑酰胺化合物 **6g** 和 **6h** 的活性均高于双咪唑酰胺化合物的活性 **6a**~**6f**。在双咪唑酰胺化合物中, 化合物对 PTP1B 的抑制活性同样也与咪唑环 N 原子上的烷基链的长度有关, 烷基链太短(**6a**~**6c**)或太长(**6f**)的化合物其活性均较烷基链长度适中的化合物(**6d** 和 **6e**)的活性有所降低。

虽然目标化合物 **6a~6h** 对 Cdc25B/PTP1B 抑制活性的 IC_{50} 值差异不是很明显, 但上述所得构效关系分析的结果对此类化合物进一步的结构修饰和活性研究有一定的指导意义. 值得注意的是, 单咪唑酰胺化合物 **6g** 对 Cdc25B 和 PTP1B 均具有最高的抑制活性. 由文献调查可知, 含有单/双咪唑环的酰胺衍生物对 Cdc25B/PTP1B 的抑制活性的研究目前尚未见文献报道.

1.4 分子对接研究

为了研究目标化合物 **6** 在 Cdc25B/PTP1B 蛋白酶中可能的结合位点与结合能力, 选择对 Cdc25B 和 PTP1B 抑制活性最高目标化合物 **6g** 进行了分子对接研究. 目标化合物 **6g** 与 Cdc25B (PDB ID: 1QB0) 的分子对接结果见图 2 和表 2, 与 PTP1B (PDB ID: 1NNY) 的分子对接结果见图 3 和表 3.

图 2 化合物 **6g** 与 Cdc25B 的分子对接

Figure 2 Molecular docking of compound **6g** with Cdc25B

由图 2 可以看出, 目标化合物 **6g** 已进入到 Cdc25B 蛋白酶的活性位点 III 的部位, 具有较高的结合能, 起活性作用的主要是酰胺基团, 它与 Cdc25B 的氨

图 3 化合物 **6g** 与 PTP1B 的分子对接

Figure 3 Molecular docking of compound **6g** with PTP1B

基酸残基形成了 3 个氢键. 此外, 萘环上的 OH 也形成了 2 个氢键. 咪唑基团还存在着 π - π 和疏水等作用(表 2).

由图 3 可以看出, 目标化合物 **6g** 已进入到 PTP1B 蛋白酶的活性位点中心部位, 具有较高的结合能, 起活性作用的主要是咪唑基团, 它与 PTP1B 的氨基酸残基形成了 2 个氢键. 此外, 酰胺基团和萘环上的 OH 也分别形成了 1 个氢键, 还存在着极性和疏水等作用(表 3).

分子对接研究结果表明, 目标化合物 **6g** 能与 Cdc25B/PTP1B 酶形成稳定的复合物, 除了形成氢键作用外, 还存在着疏水/极性/ π - π 等相互作用.

2 结论

以咪唑和 4-氰基氯化苄为起始原料, 经多步反应合成出了一系列新型含咪唑基团的酰胺衍生物 **6a~6h**. 对所合成的目标化合物 **6a~6h** 进行了 Cdc25B 和 PTP1B 抑制活性的评价. 实验结果显示, 目标化合物对 Cdc25B 和 PTP1B 均表现出较高的抑制活性, 其中化合物 **6g** 对 Cdc25B/PTP1B 的抑制活性最高. 分子对接的

表 2 目标化合物 **6g** 与 Cdc25B 的分子对接结果

Table 2 Molecular docking results of compound **6g** with Cdc25B (PDB ID:1QB0)

Est. free energy of binding/(kcal·mol ⁻¹)	Number of H-bond	H-bond	H-bond length/Å	Hydrophobic	Hydrophobic length/Å	π - π	π - π length/Å
-4.93	5	N(2)—SER499	2.72	C(2)—PRO460	3.67	C(6)—TYR501	3.81
		N(3)—SER499	2.76	C(7)—ALA459	3.55		
		O(2)—SER499	2.94	C(8)—ALA459	3.62		
		H(15)—SER499	3.09	C(9)—LEU463	3.21		
		H(23)—SER499	3.35	C(9)—PRO460	3.07		
				C(10)—LEU463	3.72		
				C(10)—PRO460	3.38		
				C(21)—PRO498	3.65		
				C(22)—PRO498	3.46		
				C(27)—PRO498	3.45		

表3 目标化合物 **6g** 与 PTP1B 的分子对接结果
Table 3 Molecular docking results of compound **6g** with PTP1B (PDB ID: 1NNY)

Est. free energy of binding/(kcal·mol ⁻¹)	Number of H-bond	H-bond	H-bond length/Å	Polar	Polar length/Å	Hydrophobic	Hydrophobic length/Å
-5.48	4	N(1)—HIS208	3.38	H(23)-GLN102	2.37	C(18)-PRO210	3.01
		N(1)—PRO206	3.39	N(2)-GLN102	3.60	C(19)-PRO210	3.09
		N(3)—GLN102	3.50	O(1)-GLN102	3.54	C(28)-LEU71	3.02
		O(2)—GLN102	3.23			C(29)-LEU71	3.46

研究结果显示, 目标化合物 **6g** 进入到了 Cdc25B/PTP1B 蛋白酶的活性位点, 对 Cdc25B/PTP1B 的抑制作用主要是由氢键引起。咪唑和酰胺基团的引入是产生抑制活性的主要原因, 萘环上的 OH 对活性也具有影响。目标化合物 **6** 是潜在的 Cdc25B 和 PTP1B 抑制剂, 在癌症和糖尿病的治疗方面具有潜在的应用价值。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

X-5 显微熔点测定仪(温度计未经校正); 德国 TENSOR 27 型 FT-IR 红外光谱仪, KBr 压片; 德国 BRUKER 400/500 MHz 核磁共振仪, DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标; 德国 Elementar 公司 Vario EL 型元素分析仪。所用试剂均为分析纯。

3.2 中间体化合物的合成

中间体化合物 **1**~**5** 按参考文献[43, 49~52]方法合成。

3.3 目标化合物的合成通法

在 30 mL 干燥的单口圆底烧瓶中加入 0.3 mmol 中间体酰肼和 5 mL 乙醇, 加热至固体溶解后, 再加入 0.3 mmol 9-烷基-3-咪唑啉或 2-羟基芳醛(**5**)、几滴冰醋酸和 5 mL 乙醇, 加热回流反应 8 h, 冷却至室温, 抽滤, 用少量冰乙醇冲洗滤饼多次, 干燥后即得到纯品目标化合物 **6**。它们均为新化合物。

4-[(咪唑-9-基)甲基]-*N'*-(9-乙基-3-咪唑基)亚甲基苯甲酰肼(**6a**): 乳白色固体粉末, 产率 97.0%。m.p. > 270 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.65 (s, 1H, CONH), 8.53 (s, 1H, CH=N), 8.44 (s, 1H, Cz-H⁵), 8.23 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Cz-H⁷), 8.20 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, ArH), 7.87 (d, *J*=9.0 Hz, 1H, Cz-H⁴), 7.81 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Cz-H⁴, H⁵), 7.68 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, Cz-H⁸), 7.58~7.67 (m, 3H, Cz-H², H¹, H⁸), 7.50 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, Cz-H¹), 7.46 (t, *J*=7.8 Hz, 2H, Cz-H², H⁷), 7.29 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.24 (t, *J*=7.5 Hz, 3H, Cz-H³, H³, H⁶), 5.78 (s, 2H, CH₂), 4.47 (s, 2H, CH₂), 1.33 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 164.66 (C=O), 150.91 (CH=N), 143.32, 142.55, 142.04, 141.91, 134.85, 129.83,

128.59, 128.09, 127.78, 127.17, 126.49, 124.27, 124.22, 124.03, 122.53, 122.27, 122.00, 121.22, 121.04, 111.44, 111.40, 111.33, 47.31, 39.04, 15.60; IR (KBr) ν: 3234, 3047, 2971, 2892, 1647, 1628, 1597, 1542, 1485, 1474, 1460, 1333 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₂H₁₉N₃OS: C 80.74, H 5.42, N 10.76; found C 80.49, H 5.60, N 10.54.

4-[(咪唑-9-基)甲基]-*N'*-(9-丁基-3-咪唑基)亚甲基苯甲酰肼(**6b**): 浅橘色固体粉末, 产率 99.4%。m.p. > 270 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.66 (s, 1H, CONH), 8.54 (s, 1H, CH=N), 8.44 (s, 1H, Cz-H⁵), 8.23 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Cz-H⁷), 8.21 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, ArH), 7.87 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, Cz-H⁴), 7.81 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, Cz-H⁴, H⁵), 7.68 (d, *J*=9.0 Hz, 1H, Cz-H⁸), 7.65 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, Cz-H¹), 7.64 (t, *J*=8.5 Hz, 1H, Cz-H²), 7.63 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, Cz-H⁸), 7.49 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, Cz-H¹), 7.46 (t, *J*=7.5 Hz, 2H, Cz-H², H⁷), 7.29 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.24 (t, *J*=7.5 Hz, 3H, Cz-H³, H⁶, H³), 5.78 (s, 2H, CH₂), 4.42 (t, *J*=6.8 Hz, 2H, CH₂), 1.68~1.83 (m, 2H, NCH₂CH₂), 1.23~1.38 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 0.88 (t, *J*=7.5 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 163.32 (C=O), 149.56 (CH=N), 141.97, 141.61, 140.95, 140.58, 133.27, 128.40, 127.19, 126.69, 126.40, 125.64, 125.09, 122.76, 122.70, 122.46, 121.03, 120.87, 120.58, 119.82, 119.66, 110.23, 110.11, 109.96, 45.83, 42.66, 31.16, 20.22, 14.15; IR (KBr) ν: 3249, 3047, 2953, 2870, 1647, 1629, 1597, 1539, 1485, 1474, 1460, 1326 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₃H₂₁N₃OS: C 80.99, H 5.88, N 10.21; found C 80.71, H 5.68, N 10.48.

4-[(咪唑-9-基)甲基]-*N'*-(9-戊基-3-咪唑基)亚甲基苯甲酰肼(**6c**): 白色固体粉末, 产率 82.5%。m.p. > 270 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.66 (s, 1H, CONH), 8.55 (s, 1H, CH=N), 8.44 (s, 1H, Cz-H⁵), 8.22 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Cz-H⁷), 8.20 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, ArH), 7.87 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, Cz-H⁴), 7.82 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Cz-H⁴, H⁵), 7.67 (d, *J*=9.5 Hz, 1H, Cz-H⁸), 7.66 (t, *J*=9.0 Hz, 1H, Cz-H²), 7.65 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, Cz-H¹), 7.62 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, Cz-H⁸), 7.49 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, Cz-H¹), 7.45 (t, *J*=7.5 Hz, 2H, Cz-H², H⁷), 7.30 (d, *J*=8.5 Hz, 2H,

ArH), 7.24 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, Cz-H³, H⁶, H^{3'}), 5.77 (s, 2H, CH₂), 4.40 (t, $J=7.0$ Hz, 2H, CH₂), 1.67~1.88 (m, 2H, NCH₂CH₂), 1.14~1.43 [m, 4H, NCH₂CH₂(CH₂)₂], 0.80 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 163.24 (C=O), 149.46 (CH=N), 141.94, 141.60, 140.96, 140.61, 133.40, 128.42, 127.19, 126.66, 126.38, 125.70, 125.04, 122.78, 122.72, 122.48, 121.08, 120.87, 120.57, 119.79, 119.63, 110.23, 110.10, 110.00, 45.87, 42.82, 29.09, 28.72, 22.37, 14.32; IR (KBr) ν : 3238, 3047, 2924, 2856, 1647, 1626, 1597, 1550, 1485, 1474, 1460, 1333 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₃H₂₁N₃O₂S: C 81.11, H 6.09, N 9.96; found C 81.30, H 5.96, N 9.79.

4-[(咪唑-9-基)甲基]-*N'*-(9-己基-3-咪唑基)亚甲基]苯甲酰肼(**6d**): 白色固体粉末, 产率 86.8%. m.p. > 270 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.66 (s, 1H, CONH), 8.55 (s, 1H, CH=N), 8.44 (s, 1H, Cz-H^{5'}), 8.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Cz-H⁷), 8.20 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, Cz-H⁴), 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Cz-H⁴, H⁵), 7.67 (d, $J=9.5$ Hz, 1H, Cz-H⁸), 7.66 (t, $J=9.0$ Hz, 1H, Cz-H²), 7.65 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, Cz-H¹), 7.62 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, Cz-H⁸), 7.49 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, Cz-H¹), 7.45 (t, $J=7.3$ Hz, 2H, Cz-H², H⁷), 7.30 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.24 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, Cz-H³, H⁶, H^{3'}), 5.77 (s, 2H, CH₂), 4.40 (t, $J=7.0$ Hz, 2H, CH₂), 1.65~1.85 (m, 2H, NCH₂CH₂), 1.10~1.39 [m, 6H, NCH₂CH₂(CH₂)₃], 0.80 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 163.24 (C=O), 149.46 (CH=N), 141.60, 140.95, 140.61, 133.40, 128.42, 127.19, 126.65, 126.37, 125.69, 125.02, 122.78, 122.72, 122.48, 121.07, 120.87, 120.58, 119.79, 119.63, 110.24, 110.11, 110.00, 45.87, 42.87, 31.40, 28.96, 26.56, 22.47, 14.29; IR (KBr) ν : 3249, 3047, 2924, 2852, 1647, 1626, 1597, 1546, 1481, 1474, 1460, 1333, cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₃H₂₁N₃O₂S: C 81.22, H 6.29, N 9.71; found C 81.42, H 6.05, N 9.94.

4-[(咪唑-9-基)甲基]-*N'*-(9-庚基-3-咪唑基)亚甲基]苯甲酰肼(**6e**): 白色固体粉末, 产率 95.2%. m.p. > 270 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.66 (s, 1H, CONH), 8.55 (s, 1H, CH=N), 8.44 (s, 1H, Cz-H^{5'}), 8.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Cz-H⁷), 8.20 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.87 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, Cz-H⁴), 7.81 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Cz-H⁴, H⁵), 7.67 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, Cz-H⁸), 7.66 (t, $J=8.8$ Hz, 1H, Cz-H²), 7.65 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, Cz-H¹), 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Cz-H⁸), 7.49 (d, $J=7.0$ Hz, 1H, Cz-H¹), 7.45 (t, $J=7.3$ Hz, 2H, Cz-H², H⁷), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.24 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, Cz-H³, H⁶, H^{3'}), 5.77 (s, 2H,

CH₂), 4.40 (t, $J=7.0$ Hz, 2H, CH₂), 1.63~1.85 (m, 2H, NCH₂CH₂), 1.05~1.40 [m, 8H, NCH₂CH₂(CH₂)₄], 0.80 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ : 162.75 (C=O), 149.00 (CH=N), 141.43, 141.11, 140.45, 140.10, 132.86, 127.90, 126.68, 126.15, 125.87, 125.17, 124.53, 122.28, 122.21, 121.98, 120.54, 120.36, 120.06, 119.29, 119.13, 109.72, 109.60, 109.47, 45.36, 42.37, 31.13, 28.48, 28.35, 26.37, 21.90, 13.82; IR (KBr) ν : 3249, 3047, 2924, 2852, 1647, 1626, 1597, 1542, 1481, 1474, 1460, 1333 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₃H₂₁N₃O₂S: C 81.32, H 6.48, N 9.48; found C 81.06, H 6.63, N 9.59.

4-[(咪唑-9-基)甲基]-*N'*-(9-辛基-3-咪唑基)亚甲基]苯甲酰肼(**6f**): 白色固体粉末, 产率 82.6%. m.p. > 270 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.66 (s, 1H, CONH), 8.55 (s, 1H, CH=N), 8.44 (s, 1H, Cz-H^{5'}), 8.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Cz-H⁷), 8.20 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, Cz-H⁴), 7.81 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Cz-H⁴, H⁵), 7.67 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, Cz-H⁸), 7.66 (t, $J=8.5$ Hz, 1H, Cz-H²), 7.65 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Cz-H¹), 7.62 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, Cz-H⁸), 7.49 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, Cz-H¹), 7.45 (t, $J=7.3$ Hz, 2H, Cz-H², H⁷), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.24 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, Cz-H³, H⁶, H^{3'}), 5.77 (s, 2H, CH₂), 4.40 (t, $J=7.0$ Hz, 2H, CH₂), 1.65~1.85 (m, 2H, NCH₂CH₂), 1.09~1.40 [m, 10H, NCH₂CH₂(CH₂)₅], 0.80 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 163.23 (C=O), 149.46 (CH=N), 141.94, 141.60, 140.95, 140.60, 133.39, 128.41, 127.19, 126.65, 126.38, 125.68, 125.00, 122.77, 122.71, 122.48, 121.07, 120.88, 120.58, 119.79, 119.63, 110.25, 110.12, 110.00, 45.86, 42.87, 31.60, 29.16, 29.05, 28.97, 26.90, 22.46, 14.36; IR (KBr) ν : 3242, 3047, 2921, 2852, 1647, 1629, 1597, 1539, 1481, 1474, 1460, 1333 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₂H₁₈Cl-N₃O₂S: C 81.42, H 6.67, N 9.26; found C 81.65, H 6.55, N 9.07.

4-[(咪唑-9-基)甲基]-*N'*-(2-羟基-1-萘亚甲基)苯甲酰肼(**6g**): 淡黄色固体粉末, 产率 89.3%. m.p. > 270 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.70 (s, 1H, OH), 12.10 (s, 1H, CONH), 9.42 (s, 1H, CH=N), 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, naphthyl-H), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, naphthyl-H), 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Cz-H⁴, H⁵), 7.65 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, 1H, naphthyl-H), 7.60 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, naphthyl-H), 7.45 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, Cz-H², H⁷), 7.40 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, naphthyl-H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.19~7.28 (m, 3H, Cz-H³, H⁶, naphthyl-H), 5.79 (s, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100

MHz) δ : 162.80 (C=O), 158.46 (ArOH), 147.20 (CH=N), 142.53, 140.61, 133.22, 132.32, 132.06, 129.46, 128.44, 128.28, 128.25, 127.36, 126.39, 124.01, 122.79, 121.08, 120.89, 119.66, 119.37, 109.99, 108.97, 45.89; IR (KBr) ν : 3400, 3239, 3044, 2927, 2854, 1644, 1622, 1597, 1575, 1535, 1481, 1460, 1326, 3400, 1279 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{OS}$: C 79.30, H 4.94, N 8.95; found C 79.44, H 5.20, N 8.74.

4-[(咪唑-9-基)甲基]- N' -(2-羟基-4- N,N' -二乙基苯亚甲基)苯甲酰胺(**6h**): 黄色固体粉末, 产率 86.4%. m.p. > 270 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.68 (s, 1H, OH), 11.42 (s, 1H, CONH), 8.35 (s, 1H, CH=N), 8.20 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, ArH), 7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, C $_z$ -H 4 , H 5), 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, C $_z$ -H 1 , H 8), 7.44 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, C $_z$ -H 2 , H 7), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.23 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.16 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, ArH), 6.24 (dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H, ArH), 6.11 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, ArH), 5.76 (s, 2H, CH $_2$), 3.34 (q, $J=7.0$ Hz, 4H, NCH $_2\times 2$), 1.09 (t, $J=7.0$ Hz, 6H, CH $_3\times 2$); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) δ : 161.98 (C=O), 159.68 (ArOH), 150.13 (ArN), 149.90 (CH=N), 141.51, 140.10, 132.35, 131.55, 127.80, 126.70, 125.86, 122.28, 120.36, 119.12, 109.47, 106.39, 103.61, 97.49, 45.37, 43.74, 12.50; IR (KBr) ν : 3405, 3248, 3049, 2967, 2870, 1647, 1629, 1593, 1518, 1503, 1485, 1460, 1351, 1276 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{OS}$: C 75.89, H 6.16, N 11.42; found C 75.65, H 5.95, N 11.27.

3.4 目标化合物的生物活性测试

目标化合物对 Cdc25B 和 PTP1B 的抑制活性筛选按照参考文献[53, 54]的方法进行。

References

- [1] Ommis, V.; Demurtas, M.; Deplano, A.; Balboni, G.; Baldisserotto, A.; Manfredini, S.; Pacifico, S.; Liekens, S.; Balzarini, J. *Molecules* **2016**, *21*, 579.
- [2] Temirak, A.; Shaker, Y. M.; Ragab, F. A. F.; Ali, M. M.; Soliman, S. M.; Mortier, J.; Wolber, G.; Ali, H. I.; Diwani, H. I. E. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2014**, *347*, 291.
- [3] Wu, D. Y.; Jin, F. F.; Lu, W. Q.; Zhu, J.; Li, C.; Wang, W.; Tang, Y.; Jiang, H. L.; Huang, J.; Liu, G. X.; Li, J. *Chem. Biol. Drug Des.* **2012**, *79*, 897.
- [4] Taha, M.; Ismail, N. H.; Jamil, W.; Rashwan, H.; Kashif, S. M.; Sain, A. A.; Adenan, M. I.; Anouar, E. H.; Ali, M.; Rahim, F.; Khan, K. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 731.
- [5] Bouhadir, K. H.; Koubeissi, A.; Mohsen, F. A.; El-Harakeh, M. D.; Cheaib, R.; Younes, J.; Azzi, G.; Eid, A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1020.
- [6] Uppal, G.; Bala, S.; Kamboj, S.; Saini, M. *Pharma Chem.* **2011**, *3*, 250.
- [7] He, H.; Xia, H.; Xia, Q.; Ren, Y.; He, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 5652.
- [8] Feng, Y. X.; Xue, L. W.; Zhang, C. X. *J. Chil. Chem. Soc.* **2014**, *59*, 2555.
- [9] Maddela S.; Ajitha M.; Venugopal M.; Maddela R. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2014**, *6*, 254.
- [10] Kumar, V.; Basavarajaswamy, G.; Rai, M. V.; Poojary, B.; Pai, V. R.; Shruthi, N.; Bhat, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 1420.
- [11] Mentese, E.; Bekircan, O.; Islamoglu, F.; Beris, F. S. *Rev. Chim. (Bucharest, Rom.)* **2015**, *66*, 25.
- [12] Burgeson, J. R.; Gharaibeh, D. N.; Moore, A. L.; Larson, R. A.; Amberg, S. M.; Bolken, T.; Hruby, D. E.; Dai, D. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5840.
- [13] Eldehna, W. M.; Fares, M.; Abdel-Aziz, M. M.; Abdel-Aziz, H. A. *Molecules* **2015**, *20*, 8800.
- [14] Velezhova, V.; Brenman, P.; Ivanov, P.; Kornienko, A.; Lyubimov, S.; Kazarian, K.; Nikonenko, B.; Majorov, K.; Apt, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 978.
- [15] Torre, S. M. D. D. L.; Vázquez C.; González-Chávez, Z.; Yépez-Mulia, L.; Nieto-Meneses, R.; Jasso-Chávez, R.; Saavedra, E.; Hernández-Luis, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 3403.
- [16] Murali, K.; Sparkes, H. A.; Prasad, K. J. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *128*, 319.
- [17] Sun, L. Q.; Wu, Y. B.; Liu, Y. H.; Chen, X. F.; Hu, L. X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 261.
- [18] Kato, A.; Nagatsuka, Y.; Hitratsuka, T.; Kiuchi, S.; Iwase, Y.; Okuno, Y.; Tsukamoto, T.; Kiran, Y. B.; Sakai, N.; Konakahara, T. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4258.
- [19] Mahapatra, D. K.; Das, D.; Shihhare, R. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* **2017**, *9*, 139.
- [20] Itoh, T.; Hatae, N.; Nishiyama, T.; Choshi, T.; Hibino, S.; Yoshimura, T.; Ishikura, M. *Med. Chem. Res.* **2017**, *128*, 319.
- [21] Arun, A.; Patel, O. P. S.; Saini, D.; Yadav, P. P.; Konwar, R. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, *93*, 510.
- [22] Wang, G. C.; Wang, J.; He, D. X.; Li, X.; Li, J.; Peng, Z. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2806.
- [23] Iqbal, S.; Khan, M. A.; Javaid, K.; Sadiq, R.; Fazal-ur-Rehman, S.; Choudhary, M. I.; Basha, F. Z. *Bioorg. Chem.* **2017**, *74*, 72.
- [24] Börger, C.; Brütting, C.; Julich-Gruner, K. K.; Hesse, R.; Kumar, P.; Kutz, S. K.; Rönnefahrt, M.; Thomas, C.; Wan, B. J.; Franzblau, S. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6167.
- [25] Chirke, S. S.; Krishna, J. S.; Rathod, B. B.; Bonam, S. R.; Khedkar, V. M.; Rao, B. V.; Kumar, H. M. S.; Shetty, P. R. *Med. Chem. Drug Discovery* **2017**, *2*, 7309.
- [26] Kong, X. Q.; Zhang, H. Z.; Cao, C. S.; Zhou, S. L.; Pang, G. S.; Shi, Y.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 1376.
- [27] Sadiq, Z.; Akbar, E.; Naz, A. N. *Int. J. Pharma Bio Sci.* **2014**, *5*, 455.
- [28] Salih, N.; Salimon, J.; Yousif, E. *Arabian J. Chem.* **2016**, *9*, S781.
- [29] Wang, P.-Y.; Fang, H.-S.; Shao, W.-B.; Zhou, J.; Chen, Z.; Song, B.-A.; Yang, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 4294.
- [30] Clausen, J. D.; Kjellerup, L.; Cohrt, K. O.; Hansen, J. B.; Dalby-Brown, W.; Winther, A. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 4564.
- [31] Wang, W. S.; Li, Q.; Wei, Y. F.; Xue, J.; Sun, X.; Yu, Y.; Chen, Z.; Li, S. Z.; Duan, L.-P. *Int. J. Parasitol.: Drugs Drug Resist.* **2017**, *7*, 191.
- [32] Wang, W. S.; Li, J.; Yao, J. M.; Wang, T.; Li, S. Z.; Zheng, X. T.; Duan, L. P.; Zhang, W.-B. *J. Antimicrob. Chemother.* **2017**, *72*, 3122.
- [33] Rostom, S. A. F.; Badr, M. H.; Razik, H. A. A. E.; Ashour, H. M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *139*, 263.
- [34] Sarkis, M.; Miteva, M. A.; Lang, M. C. D.; Jaouen, M.; Sari, M. A.; Galcéra, M. O.; Ethève-Quellequejeu, M.; Garbay, C.; Bertho, G.; Braud, E. *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.* **2013**, *21*, 7165.
- [35] Lavecchia, A.; Cosconati, S.; Limongelli, V.; Novellino, E. *ChemMedChem* **2006**, *1*, 540.
- [36] Wang, G. C.; Chen, M.; Qiu, J.; Xie, Z. Z.; Cao, A. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 113.
- [37] Lavecchia, A.; Coluccia, A.; Giovanni, C. D.; Novellino, E. *Anti-cancer Agents Med. Chem.* **2008**, *8*, 843.
- [38] Ge, Y.; Kamp, M. V. D.; Malaisree, M.; Liu, D.; Liu, Y.; Mulhol-

- land, A. J. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2017**, *31*, 995.
- [39] Cai, J. Y.; Zhao, L.; Tao, W. Y. *Pharm. Biol.* **2015**, *53*, 1030.
- [40] Li, Y. J.; Yu, Y.; Jin, K.; Gao, L. X.; Luo, T. C.; Sheng, L.; Shao, X.; Li, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 4125.
- [41] Li, Y.-J.; Shi, X.-L.; Gao, L.-X.; Jin, K.; Sheng, L.; Wu, J.-H.; Peng, L.-N.; Li, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 191 (in Chinese).
(李英俊, 史相玲, 高立信, 靳焜, 盛丽, 吴疆红, 彭丽娜, 李佳, 有机化学, **2015**, *35*, 191.)
- [42] Li, Y.-J.; Yu, Y.; Jin, K.; Gao, L.-X.; Luo, T.-C.; Sheng, L.; Shao, X.; Li, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 129 (in Chinese).
(李英俊, 于洋, 靳焜, 高立信, 罗潼川, 盛丽, 邵欣, 李佳, 有机化学, **2015**, *35*, 129.)
- [43] Li, Y.-J.; Li, J.-Y.; Peng, L.-N.; Gao, L.-X.; Jin, K.; Sheng, L.; Zhang, N.; Wang, S.-Y.; Li, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 485 (in Chinese).
(李英俊, 李继阳, 彭丽娜, 高立信, 靳焜, 盛丽, 张楠, 王思远, 李佳, 有机化学, **2017**, *37*, 485.)
- [44] Li, Y.-J.; Wang, S.-Y.; Jin, K.; Gao, L.-X.; Sheng, L.; Zhang, N.; Yang, K.-D.; Zhao, Y.; Li, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 1242 (in Chinese).
(李英俊, 王思远, 靳焜, 高立信, 盛丽, 张楠, 杨凯栋, 赵月, 李佳, 有机化学, **2018**, *38*, 1242.)
- [45] Kahveci, B.; Yilmaz, F.; Menteşe, E.; Özil, M.; Karaoğlu, Ş. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 982.
- [46] Bayrak, H.; Demirbas, A.; Karaoglu, S. A.; Demirbas, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1057.
- [47] Zhou, M.; Eun, Y. J.; Guzei, I. A.; Weibel, D. B. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 880.
- [48] Li, Y.-J.; Li, J.-Y.; Jin, K.; Cao, X. *Chin. J. Magn. Reson.* **2017**, *34*, 25 (in Chinese).
(李英俊, 李继阳, 靳焜, 曹欣, 波谱学杂志, **2017**, *34*, 25.)
- [49] Li, Y.-J.; Li, J.-Y.; Xu, Y.-T.; Jin, K.; Cao, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 896 (in Chinese).
(李英俊, 李继阳, 许永廷, 靳焜, 曹欣, 有机化学, **2017**, *37*, 896.)
- [50] Guo, D. C.; Li, P. L.; Wang, X.; Wang, L. Y.; Wu, P. L. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 3315.
- [51] Li, Y.-J.; Sun, S.-Q. *Semimicro Organic Chemistry Experiment*, Chemical Industry Press, Beijing, **2009**, pp. 114~115 (in Chinese).
(李英俊, 孙淑琴, 半微量有机化学实验, 化学工业出版社, 北京, **2009**, pp. 114~115.)
- [52] Li, Y.-J.; Zhang, N.; Jin, K.; Xu, Y.-T.; Wang, S.-Y.; Zhou, X.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2640 (in Chinese).
(李英俊, 张楠, 靳焜, 许永廷, 王思远, 周晓霞, 有机化学, **2017**, *37*, 2640.)
- [53] Huang, W. G.; Jiang, Y. Y.; Li, Q.; Li, J.; Li, J. Y.; Lu, W.; Cai, J. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1863.
- [54] Sun, L. P.; Shen, Q.; Piao H. H.; Ma, W. P.; Gao, L. X.; Zhang, W.; Nan, F. J.; Li, J.; Piao, H. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3630.

(Cheng, F.)