

## 黄酮苯并咪唑衍生物的合成及体外抗肿瘤活性研究

俞晨泽,袁昊,黄晓敏,郑瑰琼,邓湘萍,王哲,曹轩,唐国涛\*

(南华大学药物药理研究所,湖南省分子靶标新药研究协同创新中心,湖南 衡阳 421001)

**摘要:** 根据药效基团拼合原理,苯三甲氧基在黄酮B环上进行结构修饰,再与苯并咪唑类化合物衍生化得到9个全新的3'4'5-三甲氧基-7-羟基黄酮苯并咪唑衍生物。采用MTT法检测化合物的体外抗肿瘤活性。化合物4-12对MGC-803细胞株和MCF-7细胞株更为敏感。其中,化合物8的体外抗肿瘤活性最好,对胃癌细胞MGC-803、乳腺癌细胞MCF-7和肝癌细胞HepG-2的IC<sub>50</sub>值分别为20.47±2.07 μmol/L、43.42±3.56 μmol/L和35.45±2.03 μmol/L,均优于阳性对照药5-氟尿嘧啶。化合物8具有较强的抗肿瘤活性,值得进一步探究其抗肿瘤活性与活性机制。

**关键词:** 黄酮; 苯三甲氧基; 苯并咪唑类化合物; 合成; 抗肿瘤活性

中图分类号:R979.1 文献标识码:A

### Design, synthesis and in vitro anti-tumor evaluation of flavonoid benzimidazole derivatives

YU Chenze, YUAN Hao, HUANG Xiaomin, ZHENG Guiqiong,

DENG Xiangping, WANG Zhe, CAO Xuan, TANG Guotao

(Institute of Pharmacy and Pharmacology, Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study, University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China)

**Abstract:** In this study, the trimethoxy group was introduced into the B-ring of flavonoid and link benzimidazole and its derivatives to 7-OH with different chain alkanes. The anti-tumor activity of flavonoid benzimidazole derivatives 4-12 was studied by MTT colorimetric assay. On the whole, compounds 4-12 showed better anti-tumor activity against MGC-803 cells and MCF-7 cells. What's more, Compound 8 exhibited the most potent anti-proliferative activity against MGC-803 cells, MCF-7 cells and HepG2 cells and the IC<sub>50</sub> was 20.47±2.07 μmol/L, 43.42±3.56 μmol/L and 35.45±2.03 μmol/L, respectively. Compound 8 could be a novel anti-tumor leading compound to further evaluation and investigation.

**Key words:** Flavonoid; benzene trimethoxy; benzimidazole; synthesis; anti-tumor activity

黄酮是一类天然产物,广泛存在于自然界中,表现出广泛的生物学活性。在过去数十年中,大量天然、半合成和全合成的黄酮类化合物已被开发用于各种疾病的治疗,如抗肿瘤<sup>[1]</sup>,抗炎<sup>[2]</sup>,抗菌<sup>[3]</sup>,抗氧化<sup>[4]</sup>等。

苯三甲氧基在抗肿瘤药物的设计中具有较高的研究价值,特别是在血管阻断剂的设计中。目前处于临床研究的血管阻断剂候选药物中,CA4P<sup>[5]</sup>及其类似物OXi4503<sup>[6]</sup>和AVE8062<sup>[7]</sup>,以及秋水仙碱

类似物ZD6126<sup>[8]</sup>,BNC105<sup>[9]</sup>和CKD-516<sup>[10]</sup>(图1)结构中均含苯三甲氧基团。

此外,苯并咪唑类化合物也被广泛用于抗肿瘤药物的设计和开发。苯并咪唑及其衍生物通过抑制肿瘤细胞的有丝分裂和增殖,介导肿瘤细胞凋亡或抑制缺氧诱导因子的表达<sup>[11]</sup>。因此,在本文中,苯三甲氧基在黄酮B环上进行结构修饰,再与苯并咪唑类化合物衍生化得到9个全新的3'4'5-三甲氧基-7-羟基黄酮苯并咪唑衍生物,并初步评价其体外抗肿瘤活性。

收稿日期:2018-03-27;修回日期:2018-05-20

基金项目:湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划项目(编号0223-0002-00007).

\*通信作者,E-mail:tgtzq@163.com.

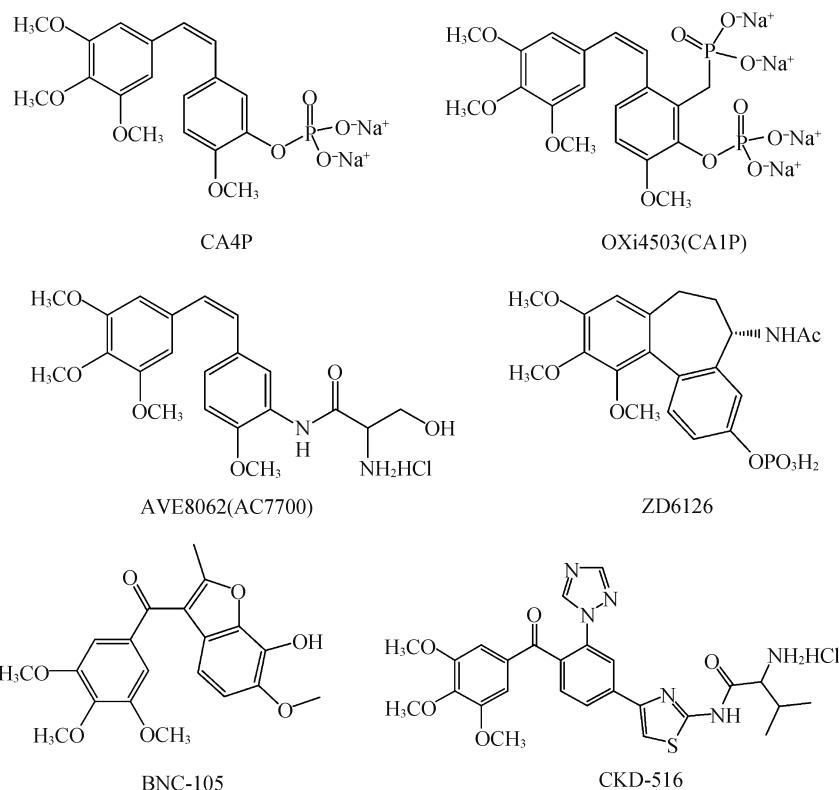


图 1 CA4P, OXi4503, AVE8062, ZD6126, BNC-105 和 CKD-516 的结构

## 1 材料与方法

**1.1 主要试剂** 间苯二酚(98%)、3,4,5-三甲氧基苯甲醛(98%)、氯乙腈(98%)、1,2-二溴乙烷(98%)、1,3-二溴丙烷(98%)、1,4-二溴丁烷(98%)、2-甲基苯并咪唑(98%)、2-氯苯并咪唑(98%)、2-三氟甲基苯并咪唑(98%)购于阿拉丁试剂;胎牛血清 FBS、RPMI-1640 培养基、DMEM 培养基(Gibco 公司);柱层析硅胶板(安徽跃化硅材料有限公司);其他试剂均为市售分析纯。

**1.2 主要仪器** Thermo Scientific Electrothermal Digital 熔点测定仪(美国 Thermo 公司), Bruker AV-400 型光谱仪(美国 Bruker 公司), Waters GCT 质谱仪(英国 Waters 公司), WellscanMK-2 酶标仪(芬兰 Labsystems 公司)。

### 1.3 方法

**1.3.1 化学合成** 目标化合物 4-12 采用的合成路线如图 2 所示。*3'4'5'-三甲氧基-7-羟基黄酮(2)* 的合成:将间苯二酚(2.5 g, 0.023 mol)置于 100 mL 的三颈瓶中,加入无水乙醚 30 mL,冰浴冷却,原料溶解完全后加入氯乙腈(2 mL, 0.032 mol)与催化量的无水氯化锌,充分混匀,通入干燥氯化氢,3 h 后将

反应瓶 4 ℃放置 1 天,再通氯化氢 2 h,4 ℃放置 1 天,过滤,无水乙醚洗涤橘黄色沉淀,适量热水将洗涤后的橘黄色沉淀溶解于圆底烧瓶中,水浴加热回流 1 h,4 ℃静置过夜,抽滤,即得到化合物 2'-羟基-2-氯苯乙酮(1)。将化合物 1(2.2 g, 0.012 mol)与 3,4,5-三甲氧基苯甲醛(2.0 g, 0.01 mol)混合,加入 20 mL 95% 乙醇溶解,摇匀,慢慢加入 10 mL 10% NaOH,室温下搅拌 2 天,用 10% HCl 调节 pH 至有黄色沉淀析出,抽滤,沉淀用无水乙醇溶解,缓慢滴加蒸馏水直至有结晶出现,静置过滤即得到化合物 3'4'5'-三甲氧基-7-羟基黄酮(2)。*7-(2-溴乙氧基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4H-色烯-4-酮(3a)* 的合成:在 250 mL 圆底烧瓶依次加入化合物 2(0.1 mol)、1,2-二溴乙烷(0.4 mol)和少量的无水碳酸钾,丙酮溶液中(100mL)回流 9 h(反应用薄层色谱法监测)。反应完全后减压蒸干丙酮,通过硅胶柱分离纯化,洗脱剂为二氯甲烷-甲醇(100 : 1)。化合物 7-(3-溴丙氧基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4H-色烯-4-酮(3b)和 7-(4-溴丁氧基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4H-色烯-4-酮(3c)的合成:与化合物 2a 合成方法类似。*7-(2-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙氧基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4H-色烯-4-酮(4)*:在 100 mL 圆底烧瓶依次加入化合物 2a

(0.01 mol)、2-甲基苯并咪唑(0.02 mol)和碳酸钾(0.02 mol),溶解于30 mL丙酮,加热回流约12 h。反应完全后减压蒸于丙酮,通过硅胶柱分离纯化。

洗脱剂为二氯甲烷:甲醇(150:1)。化合物 5-12 的合成,与化合物 4 合成方法类似。

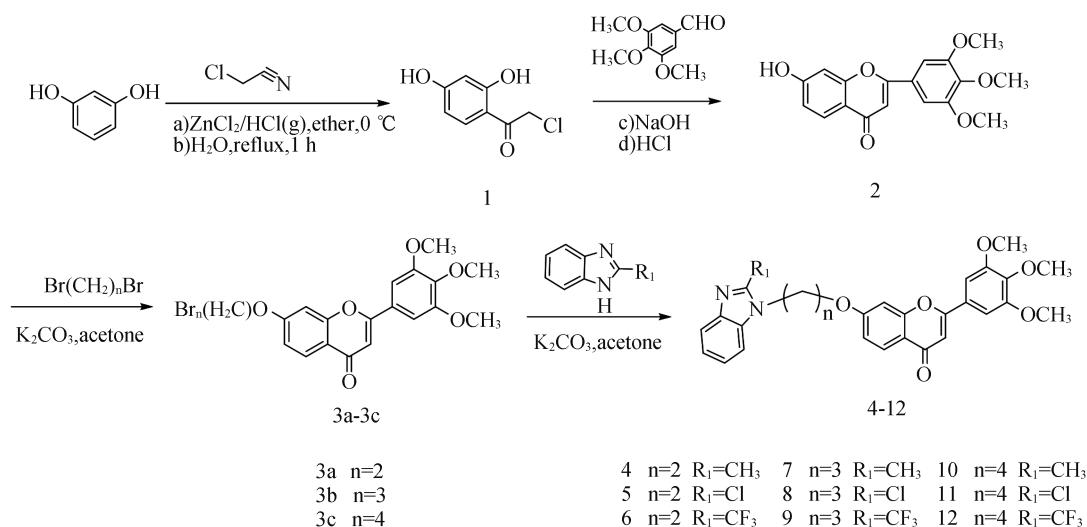


图 2 黄酮苯并咪唑衍生物 4-12 的合成路线

1.3.2 体外抗肿瘤活性评价 采用 MTT 法研究化合物 4-12 对胃癌细胞 MGC-803、乳腺癌细胞 MCF-7 和肝癌细胞 HepG-2 的体外抗增殖活性, 以 5-氟尿嘧啶作为阳性对照。胃癌细胞 MGC-803 培养在含 10% 胎牛血清 (FBS) 的 RPMI-1640 培养基中, 乳腺癌细胞 MCF-7 和肝癌细胞 HepG-2 培养在含 10% 胎牛血清 (FBS) 的 DMEM 培养基中。细胞均在 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中培育。取对数生长期的肿瘤细胞接种于 96 孔板, 接种密度为 8×10<sup>3</sup>/孔, 24 h 后用不同浓度 (256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2 μmol/L) 的化合物进行了处理。48 h 后, 每孔加入 20 μL 的 MTT 溶液 (5 mg/mL)。4 h 后, 每个孔加入 150 μL 的 DMSO 溶解晶体, 并在 490 nm 处测量吸光度。50% 细胞的抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 是由 Logit 法测定的。所有实验均操作三次。

2 结 果

2.1 目标化合物的表征 7-(2-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙氧基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4H-色烯-4-酮(4): 橘黄色粉末, 产率: 53%, Mp: 192-193°C。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71-7.67 (m, 1H), 7.66(s, 1H), 7.37-7.32(m, 1H), 7.27-7.25(m, 2H), 7.10(s, 1H), 6.73(s, 1H), 6.68(d, J=2.0 Hz, 1H), 6.66(d, J=2.1 Hz, 1H), 6.60

(d, J=2.0 Hz, 1H), 4.59(t, J=5.3 Hz, 2H), 4.39(t, J=5.2 Hz, 2H), 3.92(t, J=8.8 Hz, 9H), 2.72(s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182.69 (s), 167.90 (s), 165.30 (s), 153.28 (s), 152.04 (s), 147.09 (s), 142.65 (s), 139.89 (s), 134.82 (s), 127.63 (s), 126.01 (s), 122.38 (s), 122.30 (s), 119.36 (s), 115.55 (s), 112.63 (s), 111.98 (s), 108.83 (s), 108.75 (s), 97.29 (s), 66.71 (s), 61.02 (s), 56.22 (s), 42.97 (s), 14.11 (s). MS (ESI): 486.1 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ , [M+H $^+$ ]).

7-(2-(2-氯-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙氧基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4H-色烯-4-酮(5):黄色粉末,产率:78%,Mp:153-156℃。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 7.70(d, J=7.1 Hz, 1H), 7.66(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.44(d, J=7.4 Hz, 1H), 7.37-7.26(m, 2H), 7.11(s, 1H), 6.73(s, 1H), 6.68(d, J=2.1 Hz, 1H), 6.66(d, J=2.1 Hz, 1H), 6.63(d, J=2.0 Hz, 1H), 4.66(t, J=5.4 Hz, 2H), 4.41(dd, J=10.6, 5.1 Hz, 2H), 3.92(t, J=8.7 Hz, 9H). <sup>13</sup>C NMR(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 182.69(s), 167.92(s), 165.23(s), 153.31(s), 147.11(s), 141.74(s), 140.49(s), 140.14-139.67(m), 135.28(s), 127.65(s), 126.03(s), 123.52(s), 123.09(s), 119.73(s), 115.62(s), 112.60(s), 112.06(s), 109.55(s), 108.77(s), 97.34(s), 66.46(s), 61.03(s),

56.24(s), 43.51(s). MS(ESI): 507.1( $C_{27}H_{23}ClN_2O_6$ , [M+H<sup>+</sup>] )。

7-(2-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙氧基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4H-色烯-4-酮(6): 黄色粉末, 产率: 77%, Mp: 207-208°C。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 7.91(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.67(t, J=8.3 Hz, 2H), 7.51(t, J=7.5 Hz, 1H), 7.42(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.12(s, 2H), 6.74(s, 1H), 6.71-6.58(m, 2H), 4.82(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.94(t, J=8.2 Hz, 9H). <sup>13</sup>C NMR(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 182.70(s), 167.93(s), 165.11(s), 153.32(s), 147.08(s), 141.08(s), 139.97(s), 135.82(s), 127.62(s), 126.04(s), 125.71(s), 124.07(s), 121.84(s), 115.66(s), 112.69(s), 112.11(s), 110.89(s), 108.81(s), 97.20(s), 66.95(s), 61.03(s), 56.25(s), 44.08(s). MS(ESI): 540.1( $C_{28}H_{23}F_3N_2O_6$ , [M+H<sup>+</sup>] )。

7-(3-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙氧基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4H-色烯-4-酮(7): 黄色粉末, 产率: 57%, Mp: 169-171°C。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 7.62(t, J=8.8 Hz, 2H), 7.19(t, J=12.3 Hz, 2H), 7.11(td, J=14.2, 6.7 Hz, 3H), 6.67(d, J=11.4 Hz, 2H), 6.56(s, 1H), 4.30(t, J=6.3 Hz, 2H), 3.90(dd, J=12.8, 7.5 Hz, 2H), 3.83(d, J=3.5 Hz, 9H), 2.44(d, J=42.5 Hz, 2H), 2.28(dd, J=11.8, 5.7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 182.74(s), 168.14(s), 165.86(s), 153.29(s), 151.52(s), 147.19(s), 142.44(s), 139.89(s), 134.88(s), 127.69(s), 126.02(s), 122.32(s), 122.15(s), 119.12(s), 115.32(s), 112.50(s), 112.32(s), 109.01(s), 108.76(s), 97.19(s), 64.76(s), 61.00(s), 56.21(s), 40.07(s), 28.84(s). MS(ESI): 500.1( $C_{29}H_{28}N_2O_6$ , [M+H<sup>+</sup>] )。

7-(3-(2-氯-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙氧基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4H-色烯-4-酮(8): 黄色粉末, 产率: 66%, Mp: 140-142°C。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 7.72(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.37-7.29(m, 2H), 7.14(s, 2H), 7.07(s, 1H), 6.76(d, J=6.8 Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 4.49(t, J=5.7 Hz, 2H), 4.09(d, J=20.6 Hz, 2H), 3.93(d, J=6.5 Hz, 9H), 2.40(s, 2H). <sup>13</sup>C NMR(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 182.89(s), 168.18(s), 165.98(s), 153.31(s), 147.24(s), 141.59(s), 140.51(s),

139.87(s), 135.03(s), 128.92(s), 127.73(s), 126.04(s), 123.52(s), 123.10(s), 123.03(s), 119.53(s), 115.29(s), 112.59(s), 112.36(s), 109.27(s), 108.77(s), 97.22(s), 64.90(s), 61.05(s), 56.25(s), 41.00(s), 29.28(s), 28.76(s). MS(ESI): 521.1( $C_{28}H_{25}ClN_2O_6$ , [M+H<sup>+</sup>] )。

7-(3-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙氧基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4H-色烯-4-酮(9): 黄色粉末, 产率: 72%, Mp: 175-178°C。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 7.91(d, J=6.4 Hz, 1H), 7.75(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.40(dd, J=15.9, 8.3 Hz, 3H), 7.15(s, 2H), 6.78(d, J=6.8 Hz, 2H), 6.68(s, 1H), 4.62(t, J=6.8 Hz, 2H), 4.14(s, 2H), 3.95(t, J=10.9 Hz, 9H), 2.45(d, J=5.6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 182.89(s), 168.17(s), 165.94(s), 153.31(s), 147.23(s), 141.00(s), 139.88(s), 135.45(s), 127.72(s), 126.03(s), 125.69(s), 123.99(s), 123.64(s), 121.72(s), 115.32(s), 112.64(s), 112.31(s), 110.30(s), 108.78(s), 97.22(s), 65.17(s), 61.04(s), 56.21(s), 41.80(s), 29.57(s). MS(ESI): 554.1( $C_{29}H_{25}F_3N_2O_6$ , [M+H<sup>+</sup>] )。

7-(4-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁氧基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4H-色烯-4-酮(10): 黄色粉末, 产率: 61%, Mp: 160-163°C。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 7.71(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.31(s, 1H), 7.25(d, J=3.2 Hz, 2H), 7.15(s, 2H), 6.77-6.65(m, 3H), 4.23(t, J=6.9 Hz, 2H), 4.10(dd, J=14.1, 8.6 Hz, 2H), 3.94(t, J=10.4 Hz, 9H), 2.64(s, 3H), 2.15-1.99(m, 2H), 1.89(d, J=6.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 182.77(s), 168.20(s), 166.39(s), 153.32(s), 151.32(s), 147.29(s), 142.71(s), 135.06(s), 127.78(s), 125.95(s), 122.10(s), 121.93(s), 119.23(s), 115.07(s), 112.27(s), 112.20(s), 109.04(s), 108.76(s), 97.21(s), 68.17(s), 61.04(s), 56.25(s), 43.49(s), 26.60(s), 26.45(s), 14.05(s). MS(ESI): 514.1( $C_{30}H_{30}N_2O_6$ , [M+H<sup>+</sup>] )。

7-(4-(2-氯-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁氧基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4H-色烯-4-酮(11): 黄色粉末, 产率: 60%, Mp: 163-166°C。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 7.61(q, J=8.0 Hz, 3H), 7.33-7.12(m, 4H), 6.75-6.50(m, 3H), 4.24(t, J=6.7 Hz, 2H), 4.01(t, J=5.5 Hz, 2H), 3.85(t, J=9.3 Hz, 9H),

2.13–1.92 (m, 2H), 1.89–1.74 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182.78 (s), 168.19 (s), 166.40 (s), 153.31 (s), 147.29 (s), 141.79 (s), 140.45 (s), 139.85 (s), 134.94 (s), 127.78 (s), 125.93 (s), 123.27 (s), 122.80 (s), 119.63 (s), 115.04 (s), 112.26 (s), 112.23 (s), 109.35 (s), 108.75 (s), 97.21 (s), 69.53 (s), 68.06 (s), 61.03 (s), 56.23 (s), 53.80 (s), 53.47 (s), 44.11 (s), 31.76 (s), 29.28 (s), 26.24 (s), 26.18 (s). MS (ESI): 534.1 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_6$ , [M+H $^+$ ] )。

7-(4-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁氧基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4H-色烯-4-酮(12):黄色粉末,产率:63%,Mp:153–156°C。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.72 (t,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.48 (q,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.42 (dd,  $J=14.8, 7.5$  Hz, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.81–6.68 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.47 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 4.15 (t,  $J=5.1$  Hz, 2H), 3.96 (t,  $J=10.3$  Hz, 9H), 2.25–2.09 (m, 2H), 1.98 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182.79 (s), 168.20 (s), 166.33 (s), 153.32 (s), 147.28 (s), 141.21 (s), 139.87 (s), 135.31 (s), 127.78 (s), 125.96 (s), 125.46 (s), 123.78 (s), 121.87 (s), 115.13 (s), 112.29 (s), 112.22 (s), 110.42 (s), 108.76 (s), 97.22 (s), 68.03 (s), 61.03 (s), 56.23 (s), 53.45 (s), 44.77 (s), 26.86 (s), 26.26 (s). MS (ESI): 568.2 ( $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6$ , [M+H $^+$ ] )。

**2.2 体外抗肿瘤活性** 化合物4–12的体外抗肿瘤活性实验结果见表1。化合物4–12对MGC-803细胞株和MCF-7细胞株更为敏感,IC<sub>50</sub>值基本小于100  $\mu\text{mol/L}$ 。化合物8和11对胃癌细胞MGC-803的抑制作用优于阳性对照药5-氟尿嘧啶。其中,化合物8的体外抗肿瘤活性最好,对胃癌细胞MGC-803、乳腺癌细胞MCF-7和肝癌细胞HepG-2的IC<sub>50</sub>值分别为 $20.47 \pm 2.07$   $\mu\text{mol/L}$ 、 $43.42 \pm 3.56$   $\mu\text{mol/L}$ 和 $35.45 \pm 2.03$   $\mu\text{mol/L}$ ,均优于阳性对照药5-氟尿嘧啶。

### 3 讨 论

近年来,恶性肿瘤的发病率呈上升趋势,是当前严重威胁人类健康的疾病之一,常用治疗以化疗为主。但大多数化疗药物毒性大、不良反应多等原因限制了其在临床方面的应用。黄酮类化合物因其潜在的肿瘤治疗效果和可靠的治疗安全性已受

到国内外学者的广泛关注<sup>[12–13]</sup>。而苯并咪唑类化合物具有广泛的生物活性,近些年其抗肿瘤活性方面的研究和开发活跃,进展迅速<sup>[14–15]</sup>。根据药效基团拼合原理,在本研究中共合成了9个黄酮苯并咪唑衍生物,通过体外抗肿瘤活性评价发现,黄酮苯并咪唑衍生物具有良好的抗肿瘤作用。由于碳链数的差异并不大,在本研究中链长的增加对体外抗肿瘤活性的影响并不显著。其中化合物8体外抗肿瘤活性较好,优于阳性对照药5-氟尿嘧啶,值得进一步探究其抗肿瘤活性与活性机制,为寻找新型的靶向抗肿瘤药物提供新的思路。

表1 化合物对肿瘤细胞体外抗活性的测定

compound	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{mol/L}$ )		
	MGC-803	MCF-7	HepG-2
4	94.47 $\pm$ 5.21	>100	84.32 $\pm$ 3.54
5	75.12 $\pm$ 3.47	87.34 $\pm$ 4.39	82.53 $\pm$ 3.28
6	75.43 $\pm$ 3.12	84.71 $\pm$ 4.17	>100
7	77.52 $\pm$ 3.71	91.46 $\pm$ 4.36	>100
8	20.47 $\pm$ 2.07	43.42 $\pm$ 3.56	35.45 $\pm$ 2.03
9	77.27 $\pm$ 4.76	92.37 $\pm$ 3.62	86.83 $\pm$ 4.73
10	73.62 $\pm$ 4.73	81.43 $\pm$ 2.57	>100
11	63.51 $\pm$ 2.64	78.34 $\pm$ 3.53	76.82 $\pm$ 5.39
12	76.27 $\pm$ 3.74	62.37 $\pm$ 2.35	>100
5-Fu	74.39 $\pm$ 2.03	57.09 $\pm$ 3.17	63.37 $\pm$ 2.52

### 参考文献:

- [1] QIAN JZ, WANG BC, FAN Y, et al. QSAR study of flavonoid-metal complexes and their anticancer activities [J]. *J Struct Chem*, 2015, 56(2):338–65.
- [2] LEE JH, AHN J, KIM JW, et al. Flavonoids from the aerial parts of *Houttuynia cordata* attenuate lung inflammation in mice [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(7):1304–11.
- [3] DONGAMANTI A, AAMATE VK, DEVULAPALLY MG, et al. Synthesis, antimicrobial activity and molecular docking of novel tetracyclic scaffolds incorporating a flavonoid framework with medium sized oxygen heterocycles [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(4):898–903.
- [4] KANG JT, MOON JH, CHOI JY, et al. Effect of antioxidant flavonoids (quercetin and taxifolin) on in vitro maturation of porcine oocytes [J]. *Asian-Australas J Anim Sci*, 2016, 29(3):352–8.
- [5] PETTIT GR, LIPPERT JW, HERALD DL, et al. Dynamic bioluminescence and fluorescence imaging of the effects of the antivascular agent Combretastatin-A4P (CA4P) on brain tumor xenografts [J]. *Cancer Lett*, 2015, 356:462–9.

(下转第391页)

动力学指标。

**参考文献:**

- [1] 胡雁南, 张浩, 郎希龙. 生物心脏起搏器治疗缓慢型心律失常的研究进展 [J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(7):905-9.
- [2] 贺文奇, 楚英杰. 临时心脏起搏器抢救心血管急危重症患者的临床观察 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(33):2644-7.
- [3] 陈芝蔷, 白峰. 起搏器植入术后感染及其诊治进展 [J]. 山东医药, 2016, 56(12):102-4.
- [4] 杨天睿, 张彤, 穆宁晖, 等. 心脏起搏技术在 COPD 合并缓慢型心律失常中的应用研究 [J]. 重庆医学, 2017, 46(15):2125-9.
- [5] 金惠仙. 永久性心脏起搏器安置术后囊袋感染与出血的护理 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(S1):205-7.
- [6] 陈瑶, 郝艳丽. 植入式人工心脏起搏器: 材料及材料相关并发症 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(6):975-9.
- [7] TJONG FV, REDDY VY. Permanent leadless cardiac pacemaker therapy: a comprehensive review [J]. Circulation, 2017, 135(15):1458-70.
- [8] 何永铭, 李平, 胡建波, 等. 双腔心脏起搏器对缓慢型心律失常患者的效果及对心功能的影响研究 [J]. 国际心血管病杂志, 2017, 22(a01):186-7.
- [9] LOOMBA RS, WILLES RJ, KOVACH JR, et al. Chronic arrhythmias in the setting of heterotaxy: differences between right and left isomerism [J]. CHD, 2016, 11(1):7-18.
- [10] 陈嘉龙. 西宁地区慢性心律失常老年患者植入心脏起搏器的 47 例疗效探究 [J]. 中国医疗设备, 2016, 19(C00):293-3. 看这个期是不是有问题
- [11] SWIRYN S, ORLOV MV, BENDITT DG, et al. Clinical implications of brief device-detected atrial tachyarrhythmias in a cardiac rhythm management device population: results from the registry of atrial tachycardia and atrial fibrillation episodes [J]. Circulation, 2016, 134(16):1130.
- [12] 刘景, 陈俊婷, 周佳莉, 等. 连续性干预护理在老年糖尿病合并心律失常患者心脏起搏器置入术后的应用效果 [J]. 广西医学, 2016, 38(5):742-5.
- [13] GARWEG C, ECTOR J, OOSTERLINCK W, et al. Successful repositioning of leadless cardiac pacemaker during open heart surgery [J]. ACTA, 2017, 72(4):1.
- [14] 刘景, 陈俊婷, 周佳莉, 等. 连续性干预护理在老年糖尿病合并心律失常患者心脏起搏器置入术后的应用效果 [J]. 广西医学, 2016, 38(5):742-5.
- [15] 白敏. 血浆 NT-proBNP 水平对急性冠状动脉综合征合并 2 型糖尿病患者短期预后结局的诊断价值 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(5):510-2.
- [16] 张雪梅, 冯晶, 汤喜红. 传导阻滞与窦房结功能不良患者双腔起搏器置入后动态心电图的表现及其意义 [J]. 中国医药, 2016, 11(1):22-5.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第 372 页)

- [6] HORSMAN MR. Therapeutic potential of using the vascular disrupting agent OXi4503 to enhance mild temperature thermoradiation [J]. Int J Hyperthermia, 2015, 31(5):453-9.
- [7] BAHLED A R, SESSA C, DEL CONTE G, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of ombrabulin (AVE8062) combined with cisplatin/docetaxel or carboplatin/paclitaxel in patients with advanced solid tumors [J]. Invest New Drugs, 2014, 32(6):1188-96.
- [8] LI J, JAMIN Y, BOULT JK, et al. Tumour biomechanical response to the vascular disrupting agent ZD6126 in vivo assessed by magnetic resonance elastography [J]. Br J Cancer, 2014, 110(7):1727-32.
- [9] INGLIS DJ, LAVRANOS TC, BEAUMONT DM, et al. The vascular disrupting agent BNC105 potentiates the efficacy of VEGF and mTOR inhibitors in renal and breast cancer [J]. Cancer Biol Ther, 2014, 15(11):1552-60.
- [10] MOON CH, LEE SJ, LEE HY, et al. CKD-516 displays vascular

disrupting properties and enhances anti-tumor activity in combination with chemotherapy in a murine tumor model [J]. Invest New Drugs, 2014, 32(3):400-11.

- [11] 罗琦, 丁育凡, 李继勇. 苯并咪唑类药物治疗肿瘤的机制 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(21):6832-3.
- [12] SINGH M, KAUR M, SILAKARI O. Flavones: an important scaffold for medicinal chemistry [J]. Eur J Med Chem, 2014, 84: 206-39.
- [13] HUANG W, CHEN Q, YANG WC, et al. Efficient synthesis and antiproliferative activity of novel thioether-substituted flavonoids [J]. Eur J Med Chem, 2013, 66:161-70.
- [14] BLASZCZAK-SWIATKIEWICZ K, OLSZEWSKA P, MIKICIUK-OLASIK E. Biological approach of anticancer activity of new benzimidazole derivatives [J]. Pharmacol Rep, 2014, 66:100-6.
- [15] SALAHUDDIN, SHAHARYAR M, MAZUMDER A. Benzimidazoles: a biologically active compounds [J]. Arab J Chem, 2017, 10:S157-73.

(本文编辑:蒋湘莲)