

• 综合评述 •

吲哚-3-乙醛酰胺类化合物的合成及生物活性研究进展

胡鸿雨¹, 王 飞², 赵胜贤³, 方美娟^{2*}

(1. 浙江师范大学 行知学院 浙江 金华 321004; 2. 厦门大学 药学院 福建 厦门 361102;
3. 浙江普洛得邦制药有限公司 浙江 东阳 322118)

摘要: 综述了吲哚-3-乙醛酰胺类化合物(ID)的合成及生物活性的研究进展。ID 具有抗肿瘤、抗病毒、抗菌、抗炎、腺苷受体功能调节、缓解疼痛和抗类风湿关节炎等多种生物活性,在药物化学领域有广泛应用。ID 的合成方法主要为:吲哚母核与乙酰氯在乙醚(或 THF)中于室温反应 1 h 制得含草酰氯结构的中间体;中间体与取代胺基化合物和二异丙基胺乙基胺反应合成 ID。并对 ID 未来的应用作了简要展望。参考文献 32 篇

关键词: 吲哚-3-乙醛酰胺; 生物活性; 合成; 研究进展; 综述

中图分类号: O626.13

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-4511.2017.02.16207

Research Progress on the Synthesis and Bioactivities of Indole-3-glyoxylamide Derivatives

HU Hong-yu¹, WANG Fei², ZHAO Sheng-xian³, FANG Mei-juan^{2*}

(1. Xingzhi College, Zhejiang Normal University, Jinhua 321004, China;

2. School of Pharmaceutical Sciences, Xiamen University, Xiamen 361102, China;

3. Zhejiang Prododebond Pharmaceutical Co., Ltd., Dongyang 322118)

Abstract: The synthesis and bioactivities of indole-3-glyoxylamide derivatives(ID) were reviewed with thirty two references. ID, which exhibited well bioactivities in antitumor, antiviral, antibacterial, anti-inflammatory, adenosine regulation, etc, were widely applied in pharmaceutical chemistry. The main method for synthesizing ID was as follows: the intermediate containing oxalyl chloride(M) was obtained by the reaction of indole nuclear parent with acetylchloride in diethyl ether(or THF) by reaction rt for 1h. ID were synthesized by the reaction of M with substituted amino compound and *N,N*-diisopropylethylamine. The forecast of the application of ID was briefly proposed.

Keywords: indole-3-glyoxylamide; biological activity; synthesis; research progress; review

吲哚类化合物是一类重要的天然杂环化合物,具有良好的生物活性。吲哚类次生代谢产物广泛存在于十字花科蔬菜和海洋生物中,大多具有生物活性,在农药、医药、染料、饲料、食品及添加剂中有较多应用^[1]。吲哚因其特有的化学结

构,在医药和农药等领域表现出独特的生理活性^[2-4],如 2-甲基吲哚、3-甲基吲哚等均为重要的医药和农药中间体。5-羟基吲哚衍生物是中成药六神丸中蟾酥的重要成分。诸多生物碱中也含有吲哚环系,如常用降压药物利血平。此外,吲哚类

收稿时间: 2016-08-12; 修订时间: 2016-11-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81302652)

作者简介: 胡鸿雨(1984-)男,汉族,浙江兰溪人,博士研究生,主要从事药物化学的研究。

通信联系人: 方美娟,副教授, E-mail: fangmj@xmu.edu.cn

化合物还具有较好的抗肿瘤活性。舒尼替尼、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、靛玉红等含吡啶结构的新药已上市投入使用。这些药物具有毒副作用小和选择性强等特点^[5]。

随着对吡啶研究的深入,吡啶-3-乙醛酰胺类化合物(ID)也逐渐引起了研究人员的关注。ID具有抗肿瘤、抗病毒、抗菌、抗炎、腺苷受体功能调节、缓解疼痛和抗类风湿关节炎等多种生物活性,在药物化学领域有广泛应用。本文对ID的合成方法和生物活性进行了综述。并对ID未来的应用作了简要展望。

1 生物活性

1.1 抗肿瘤活性

高效低毒的抗癌药物是近年来新药研发的热点。微管微丝抑制剂通过干扰微管微丝的形成和解聚使肿瘤细胞的增殖受到抑制,影响与凋亡有关的信号通路,最终导致肿瘤细胞凋亡^[6]。自20世纪90年代末紫杉醇、长春碱类微管微丝抑制剂抗癌药上市后,此类药物引起了研究者的兴趣。Knaack等^[7-9]报道了一类新型的小分子微管蛋白抑制剂——吡啶-3-草酰胺类化合物的合成与应用。此类微管蛋白抑制剂中最具代表性的化合物为吡地布林[D-24851(1), Chart 1]。1在体内和体外抗肿瘤实验中均显示出很强的抗肿瘤活性^[10]。如对Hela, A549等细胞的 IC_{50} 均为 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 级,与阳性药紫杉醇和长春新碱的活性相近,现已作为抗肿瘤候选药物进入临床研究阶段。

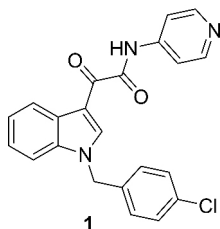


Chart 1

Oostendorp等^[11]通过一期临床研究确定了治疗晚期实体瘤的1的最大耐受量,剂量限制毒性(DLT)药代动力学,安全性和耐受性。共有28例患者参加研究,患者服用1后,一般耐受性良好,剂量超过 $1\ 200\ \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 也未达到最大耐受量。药物给药剂量超过 $250\ \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$,观察到血浆浓度时间曲线不随剂量增加成比例增加,在达

到DLT之前,血药浓度已达高峰平台,持续增加1剂量,血药浓度不再提高。

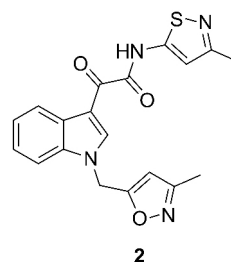


Chart 2

Hu^[12]等发现1的类似物BPROC261(2, Chart 2)也具有较好的抗肿瘤活性。2阻断细胞周期转化在G2/M阶段,并具有诱导凋亡作用。秋水仙碱结合实验表明 $5\ \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $20\ \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的2都会竞争性地结合到微管蛋白,强烈影响秋水仙碱与微管蛋白结合。对于人脐静脉内皮细胞,其 IC_{50} 为 $1.6\ \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。2在小鼠模型中显示出抑制血管生成的作用。小鼠可口服吸收,对于狗也有较好的口服生物利用度(43%)。此外2可与顺铂产生协同作用,延长患白血病小鼠的寿命。

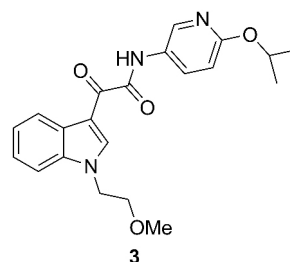


Chart 3

2015年,Oostendorp等^[13]发现吡啶-3-乙醛酰胺(3, Chart 3)作为微管蛋白抑制剂在小鼠模型中显示出对头颈部肿瘤的生长具有抑制作用。对于3,他们通过减少芳环数量和增大饱和度的策略,保留了有效的微管蛋白聚合活性。3对于人咽鳞癌细胞的 LC_{50} 为 $55\ \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,微管聚合蛋白的 IC_{50} 为 $6.6\ \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在小鼠头颈瘤的动物实验中,3表现出显著的抗肿瘤活性。

1.2 抗病毒活性

(1) 抗朊病毒

传染性海绵状脑病是由朊病毒引起的一种亚急性、渐进性、致死性中枢神经系统变性疾病,又

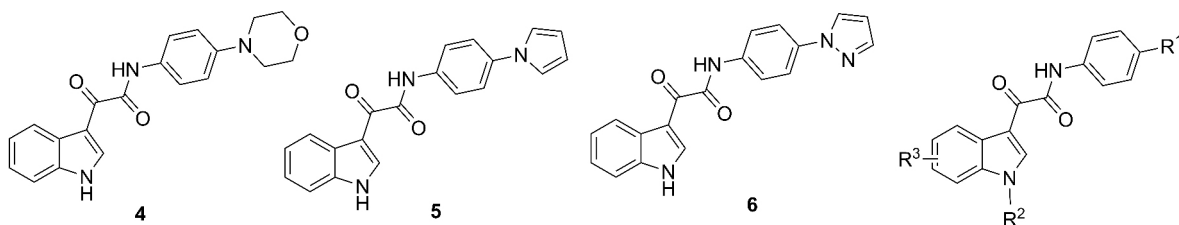


Chart 4

称脱病毒病,目前尚无有效治疗方法。Tompson 等^[14]报道了 ID 具有抗脱病毒活性,化合物 4~6 (Chart 4) 的 EC_{50} 分别为 $0.009 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $0.006 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $0.001 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,在脱病毒疾病的细胞模型中显示出亚微摩尔级活性。

Tompson 等^[15]通过结构-活性关系研究发现, R^1 为五元杂环是最佳取代基,杂环部分含有两个以上杂原子,活性更强。进一步研究 6 的构效关系发现 6 的辛醇缓冲分配系数较低,对微粒体代谢有较强的阻碍作用, EC_{50} 较低。6 单独用药还可治愈经过多次传代后脱病毒感染的细胞。Tompson^[16]通过分析吡啶环取代的构效关系还发现 β -位取代的 ID ($R^3 = 6\text{-Me}$, 6-CN 或 6-NO_2) 作抗脱病毒剂,具有增强细胞活性,提高微粒稳定性和低毒等优点。

(2) 抗 HIV 活性

高活性抗逆转录病毒疗法可将 HIV 感染个体转换为一种慢性病^[17]。但长期的鸡尾酒疗法会导致的耐药性成为该疗法的主要问题。Tao 等^[18]发现,在实验菌株的 HIV-1 筛选中, β -氮杂吡啶-3-乙醛酰胺化合物 (7, Chart 5) 的 EC_{50} 为 $36.5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,活性较好。BMS-488043 (5) 是一种新型口服抗 HIV 附着抑制剂,可与 gp120 选择性和可逆性结合,防止 gp120 结合到 CD4 受体上。初步临床表明,使用 5 单一治疗 8 d,每日服用剂量 800 mg 的患者中,58% 的患者病毒量下降大于 $1.0 \log_{10}$,说明 5 可显著减少感染者病毒血症。

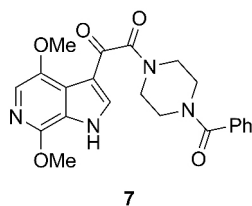
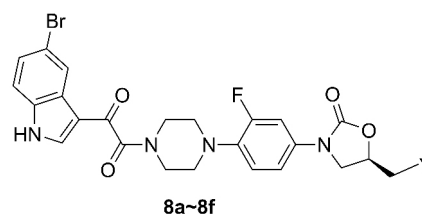


Chart 5

1.3 抗菌活性

细菌和真菌耐药性的增强导致许多抗生素和化疗药物效果减弱。开发新型抗菌药物有助于克服耐药性,改善抗微生物效力。Takhi 等^[19]报道了一系列含有吡啶-3-乙醛酰胺结构的新型噁唑烷酮衍生物 (8a~8f, Chart 6) 的合成和生物活性。该类化合物中 C^5 -位为乙酰氨基,与利奈唑胺相比,有效性提高了 1~2 倍。 C^5 侧链引入卤代酰胺、硫代酰胺和 1,2,3-三唑化合物,对提高生物活性作用明显。8a, 8c, 8e 和 8f 具有良好的抗革兰氏阳性菌活性,并对耐利奈唑胺的金黄色葡萄球菌和肠球菌也有抗菌活性 ($MIC = 2 \sim 4 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$)。



8a~8f

a: $Y = \text{NHC(S)Me}$; b: $Y = \text{NHC(O)OMe}$
c: $Y = \text{NHC(S)OMe}$; d: $Y = \text{NHC(O)cyclopropyl}$
e: $Y = \text{NHC(O)CHF}_2$; f: $Y = \text{NHC(O)CHCl}_2$

Chart 6

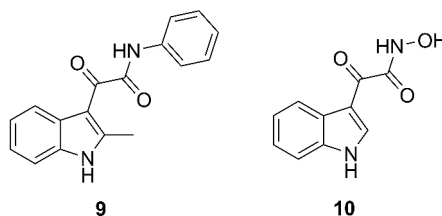


Chart 7

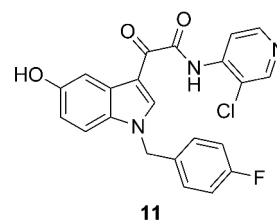


Chart 8

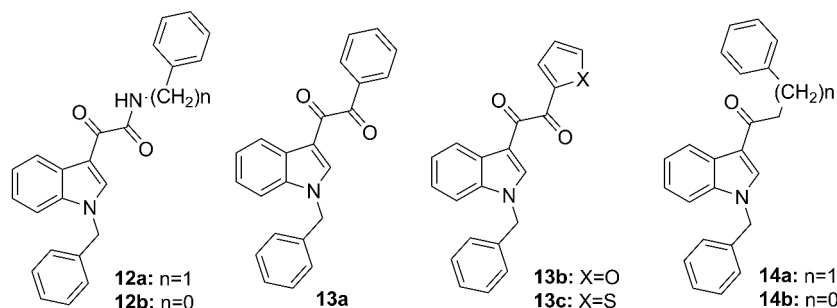


Chart 9

分选酶 A (SrtA) 普遍存在于革兰氏阳性细菌 (如金黄色葡萄球菌) 中, 是一类膜结合的转肽酶, 负责将表面蛋白共价结合到细胞壁的肽聚糖上。SrtA 一直被认为是一个潜在的高效抗菌剂靶点。Lee 等^[20] 发现化合物 **9** ($IC_{50} = 17 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $61 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 和 **10** ($IC_{50} = 13 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $60 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) (Chart 7) 对 SrtA 酶具有抑制活性, 其抑制能力是阳性对照药物 p-HMB ($IC_{50} = 42 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $124 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的两倍。

1.4 抗炎活性

磷酸二酯酶 (PDE) 是负责水解环磷酸腺苷 (cAMP) 的主要蛋白质, 细胞内 cAMP 水平升高可以激活 cAMP 依赖的蛋白激酶, 从而减轻炎症反应和免疫效应。PDE4 主要存在于炎症细胞中, 动物模型研究表明 PDE4 选择性抑制剂能产生强抗炎作用, 临床可用于治疗慢性阻塞性肺病和哮喘。

AWD12-281 (**11**, Chart 8) 为吸入型给药的 PDE-4 抑制剂, 用于治疗慢性阻塞性肺炎、哮喘和过敏性鼻炎, 现已经进入 II 期临床试验。Draheim 等^[21] 发现 **11** 对 PDE4 的 IC_{50} 为 $9.7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对 TNF- α 的 EC_{50} 为 $110 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。此外, **11** 与 HPDE-4 (PDE4 存在两种同工酶, 即 HPDE-4 与 LPDE-4, 抑制 HPDE-4 会导致胃肠道不良反应, 抑制 LPDE-4 才是所需的抗炎作用) 的作用低于阳性对照组咯利普兰, 不良反应较小。

1.5 腺苷受体功能调节

腺苷是一种内源性嘌呤核苷, 通过触发腺苷受体 (ARS) 的特定细胞膜 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 来调节一系列生理过程。腺苷受体广泛分布于哺乳动物组织, 被分为四个亚类: A_1 , A_{2A} , A_{2B} 和 A_3 。

2013 年, Taliani 等^[22] 发现了一系列对人体 A_{2B} 腺苷受体有调节作用的 1-苄基-3-酮基吲哚衍生物 (**12a**, **12b**, **13a** ~ **13c** 和 **14a**, **14b**)。该类化合物对 A_{2A} 和 A_3 的腺苷受体无活性, 对 A_1 腺苷受体亲和力较弱 (**13a**, **13b**) 或无亲和力 (**12a**, **12b**, **13c**, **14a**, **14b**, Chart 9)。在 A_{2B} 腺苷受体转染的中国仓鼠卵巢细胞模型实验中, **12a**, **12b** 和 **13a** 表现正向调节, **13b**, **13c**, **14a** 和 **14b** 表现出负向调节, 分别对应强化或者减弱腺苷受体激动剂 (NECA) 诱导的 cAMP 的增长水平。因此, **12** ~ **14** 可以作为生物或药理学工具来探索 A_{2B} 腺苷受体的潜在调节, 其 3-酮基吲哚结构可作为设计新类似物的参考。

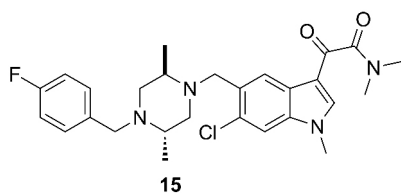
1.6 缓解疼痛和抗类风湿关节炎

(1) P38 激酶抑制剂

MAP 激酶的 P38 亚家族包括四个亚型 ($p38\alpha$, $p38\beta$, $p38\gamma$ 和 $p38\delta$), $p38\alpha$ 作为有丝分裂原激活蛋白家族丝氨酸/苏氨酸激酶中的一员, 广泛表达于内皮, 免疫和炎症细胞, 在促炎细胞因子产生, TNF-R, IL-1 β 和 IL-6 调节中发挥较重要作用。这些细胞因子与生物制剂的选择性阻断作用, 已被证明对炎症疾病 [类风湿关节炎 (RA), 牛皮癣和肠炎等] 有效。

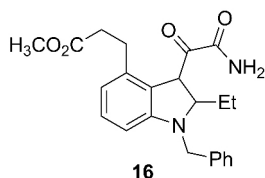
Cottrell 等^[23] 报道了一种高效的 ID 型镇痛剂 SCIO-469 (**15**, Chart 10)。骨折愈合实验中, 经 **15** 处理的大鼠没有出现不良反应; 免疫测试结果显示, $p38\alpha$ 激酶在骨折首天就被大量激活。因此, **15** 作为 $p38\alpha$ 激酶抑制剂, 可有效治疗骨折导致的疼痛。

近年来, 通过引入 TNF α , IL-1 和 IL-6 细胞因子抑制剂, RA 的治疗效果已经显著提高。以蛋白激酶抑制剂作潜在靶点对。Cohen 等^[24] 发现, $p38\alpha$ 丝裂原活化蛋白激酶被认为是有效抑制细



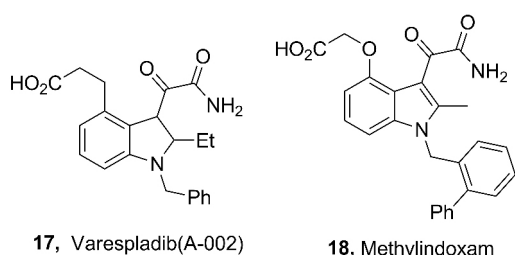
15

Chart 10



16

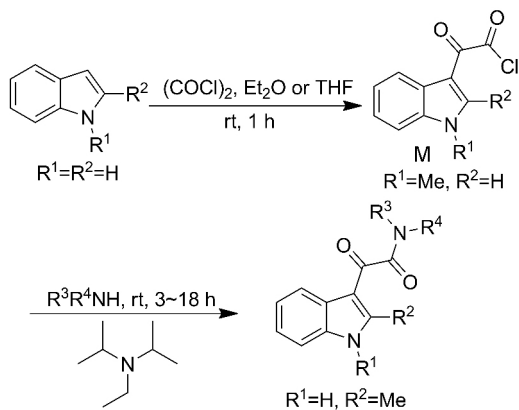
Chart 11



17, Varespladib(A-002)

18, Methylindoxam

Chart 12



Scheme 1

胞因子产生的靶点。15, Pamapimod 和 VX-702 以 P38 α 同种型为靶点,具有抗类风湿关节炎的活性。但遗憾的是,上述化合物虽然在动物模型中作为 p38 激酶抑制剂用于 RA 治疗有一定疗效,但在人体二期临床实验中几乎没有效果,且发现了剂量相关毒性。

(2) sPLA2 抑制剂

PLA2 是一种促使多种炎症因子产生的关键性酶,包括涉及信号传导的 3 种细胞亚型 (cPLA2) 和十种分泌亚型分泌型磷脂酶 A2 (sPLA2)。sPLA2 代表了一个脂蛋白磷脂水解酶家族,可激活验证通路。体内试验显示 II 型

sPLA2 有促炎症反应和 RA 的发病有关,关节滑液中 sPLA2 的水平与 RA 的严重程度相关。在早期的临床研究中,Lilly 公司生产的 sPLA2 抑制剂 LY333013 (16, Chart 11) 在单药注射 3 d 后,与安慰剂组相比,16 能显著减轻患者关节疼痛和肿胀。Bradley 等^[25]发现,16 用于 RA 治疗 12 w,作为传统缓解疾病的抗性药物的辅助药物,耐受性良好,但是疗效欠佳。

sPLA2 还具有促进巨噬细胞通过非清道夫受体介导的途径导致胆固醇增加的生理功能。在未来的研究中,高的 sPLA2-IIA 水平可能被用于预测急性冠脉综合征和稳定性冠心病患者中的主要不良心血管事件。

Rosenson 等^[26]发现,sPLA2 抑制剂 Varespladib [A-002 (17), Chart 12] 可用于急性冠脉综合征 (ACS) 的治疗,目前已经通过了二期临床实验。Rosenson 等^[27]还发现,与 ACS 患者常规疗法的药物 (阿托伐他汀, 80 mg · d⁻¹) 相比,17 可有效降低低密度脂蛋白胆固醇和炎症标志物。

此外,Hui 等^[28]发现,PLA₂ 抑制剂 methyl indoxam (18) 可抑制小鼠饮食诱导肥胖和葡萄糖不耐症。这表明 18 可作为一种潜在的治疗肥胖和糖尿病的药物。

2 ID 的合成

ID 的合成方法主要为^[29-32]: 吲哚母核与乙酰氯在乙醚 (或 THF) 中,于室温反应 1 h,制得含草酰氯结构的中间体 (M); M 与取代胺基化合物和二异丙基胺乙基胺反应 3 ~ 18 h 合成 ID (Scheme 1)。

3 结论

吲哚-3-乙醛酰胺类化合物 (ID) 在抗肿瘤、抗病毒、抗菌、抗炎、腺苷受体功能调节、缓解疼痛和抗类风湿关节炎等方面均具有较好的生物活性。ID 作为微管蛋白抑制剂成为近年制药技术领域的热点。

参考文献

- [1] Liu X Y, Ouyang G P. Research advance on indoles as anticancer drugs [J]. *Fine Chemical Intermediates*, 2010, **40** (5): 1-8.
- [2] 刘雄伟,周根,姚震,等. 异噻唑拼接吡咯螺环氧化吲哚化合物的合成及其抗肿瘤活性 [J]. *合成化学*,

- 2016 **24**(5): 389 – 392.
- [3] 彭礼军, 周根, 韩朔楠, 等. 新型芳姜黄酮拼合吡咯螺环氧化吲哚类化合物的合成及其抗肿瘤活性 [J]. 合成化学 2016 **24**(8): 669 – 672.
- [4] 张文会, 王丹丹, 刘欢欢, 等. 新型六氢吡啶-2, 3-并吲哚化合物的合成及其抗肿瘤活性 [J]. 合成化学, 2016 **24**(5): 380 – 383.
- [5] Tan Y J, Cao J. Study on antitumor activity mechanism of indole derivatives [J]. Qilu Pharmaceutical affairs 2009 **28**(7): 422 – 424.
- [6] Polizzi D, Pratesi G, Tortoreto M, *et al.* A novel taxane with improved tolerability and therapeutic in a panel of human tumor xenografts [J]. Cancer Research, 1999 **59**(5): 1036 – 1340.
- [7] Kuppens M. Current state of the art of new tubulin inhibitors in the clinic [J]. Current Clinical Pharmacology 2006 **1**: 57 – 70.
- [8] Bacher G, Becjers T, Emig P, *et al.* New small molecule tubulin inhibitors [J]. Pure and Applied Chemistry 2001 **73**(9): 1459 – 1464.
- [9] Knaack M, Emig P, Bats J W, *et al.* Synthesis and characterization of the biological active 2-[1-(4-chlorobenyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxo-N-pyridin-4-yl acetamide [J]. European Journal Organic Chemistry, 2001 **20**: 3843 – 3847.
- [10] Bacher G, Nickel B, Emig P, *et al.* D-24851 a novel synthetic microtubule inhibitor, exhibits curative antitumoral activity *in vivo* show efficacy toward multidrug-resistant tumor cells, and lacks neurotoxicity [J]. Cancer Research 2001 **61**: 392 – 399.
- [11] Oostendorp R L, Witteveen P O, Schwartz B, *et al.* Dose-finding and pharmacokinetic study of orally administered indibulin (D-24851) to patients with advanced solid tumors [J]. Investigational New Drugs, 2010 **28**: 163 – 170.
- [12] Hu C B, Chen C P, Yeh T K, *et al.* BPROC261 is a novel orally active antitumor agent with antimetabolic and anti-angiogenic activities [J]. Cancer science, 2011 **102**(1): 182 – 191.
- [13] Colley H E, Muthana M, Danson S J, *et al.* An orally bioavailable, indole-3-glyoxylamide based series of tubulin polymerization inhibitors showing tumor growth inhibition in a mouse xenograft model of head and neck cancer [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2015 **58**(23): 9309 – 9333.
- [14] Thompson M J, Borsenberger V, Louth J C, *et al.* Design synthesis and structure-activity relationship of indole-3-glyoxylamide libraries possessing highly potent activity in a cell line model of prion disease [J]. Journal of Medicinal Chemistry 2009 **52**: 7503 – 7511.
- [15] Thompson M J, Louth J C, Freeara S, *et al.* Structure-activity relationship refinement and further assessment of indole-3-glyoxylamides as a lead series against prion disease [J]. ChemMedChem 2011 **6**: 115 – 130.
- [16] Thompson M J, Louth J C, Freeara S, *et al.* Discovery of 6-substituted indole-3-glyoxylamides as lead antiprion agents with enhanced cell line activity, improved microsomal stability and low toxicity [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2011 **46**: 4125 – 4132.
- [17] Xing S F, Siliciano R F. Targeting HIV latency: Pharmacologic strategies toward eradication [J]. Drug Discovery Today 2013 **18**: 541 – 551.
- [18] Wang T, Yin Z W, Zhang Z X, *et al.* Inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) attachment. 5. an evolution from indole to azaindoles leading to the discovery of 1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-(4,7-dimethoxy-1H-pyrrolo [2,3-c] pyridin-3-yl) ethane-1,2-dione (BMS488043), a drug candidate that demonstrates antiviral activity in HIV-1 infected subjects [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2009 **52**: 7778 – 7787.
- [19] Takhi M, Singh G, Murugan C, *et al.* Novel and potent oxazolidinone antibacterials featuring 3-indolylglyoxamide substituents [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2008 **18**: 5150 – 5155.
- [20] Lee Y J, Han Y R, Park W K, *et al.* Synthetic analogs of sortase A and isocitrate lyase [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2010 **20**: 6882 – 6885.
- [21] Draheim R, Egerland U, Rundfeldt C. Antiinflammatory potential of the selective phosphodiesterase-4 inhibitor N-(3,5-dichloro-pyrid-4-yl)-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-indole-3-yl]-glyoxylic acid amide (AWD12-281) in human cell preparations [J]. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2004 **308**(2): 555 – 563.
- [22] Taliani S, Trincavelli M L, Cosimelli B, *et al.* Modulation of A2B adenosine receptor by 1-benzyl-3-ke-toindole derivatives [J]. European Journal of Medicinal Chemistry 2013 **69**: 331 – 337.
- [23] Cottrell J A, Meyenhofer M, Medicherl A S, *et al.* Analgesic effects of p38 kinase inhibitor treatment on bone fracture healing [J]. PAIN 2009 **142**: 116 – 126.
- [24] Cohen S, Fleischmann R. Kinase inhibitors: A new approach to rheumatoid arthritis treatment [J]. Cur-

- rent Opinion in Rheumatology 2010 **22**: 330 – 335.
- [25] Bradley J D , Dmitrienko A A , Kivitz A J , *et al.* A randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial of LY333013 a selective inhibitor of group II secretory phospholipase A2 in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Journal of Rheumatol 2005 **32**: 417.
- [26] Rosenson R S , Hislop C , McConnell D , *et al.* Effects of 1-*H*-indole-3-glyoxamide (A-002) on concentration of secretory phospholipase A2 (PLASMA study): A phase II double-blind , randomised , placebo-controlled trial [J]. Lancet 2009 **373**: 649 – 658.
- [27] Rosenson R S , Hislop C , Elliott M , *et al.* Effects of varespladib methyl on biomarkers and major cardiovascular events in acute coronary syndrome patients [J]. Journal of the American college of cardiology , 2010 **56**: 1079 – 1088.
- [28] Hui D Y , Cope M J , Labonté , *et al.* The phospholipase A2 inhibitor methyl indoxam suppresses diet-induced obesity and glucose intolerance in mice [J]. British Journal of Pharmacology 2009 **157**: 1263 – 1269.
- [29] Thompson M J , Borsenberger V , Louth J C , *et al.* Design synthesis and structure-activity relationship of indole-3-glyoxylamide libraries possessing highly potent activity in a cell line model of prion disease [J]. Journal of medicinal chemistry 2009 **52**(23): 7503 – 7511.
- [30] Hélio A , Stefani , Stanley N S V , *et al.* One-pot three-component synthesis of indole-3-glyoxyl derivatives and indole-3-glyoxyl triazoles [J]. Tetrahedron Letters 2013 **54**(43): 5821 – 5825.
- [31] Yeon J L , Yu R H , Wanki P , *et al.* Synthetic analogs of indole-containing natural products as inhibitors of sortase A and isocitrate lyase [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2010 **20**(23): 6882 – 6885.
- [32] Sabrina T , Maria L T , Barbara C , *et al.* Modulation of A2B adenosine receptor by 1-benzyl-3-ketoindole derivatives [J]. European Journal of Medicinal Chemistry 2013 **69**: 331 – 337.

(上接第 177 页)

- [14] Su Q , Li P , He M N , *et al.* Facile synthesis of acridine derivatives by ZnCl₂-promoted intramolecular cyclization of *o*-arylamino phenyl Schiff bases [J]. Org Lett 2014 **16**(1): 18 – 21.
- [15] Rogness D C , Larock R C. Synthesis of acridines by the [4 + 2] annulation of arynes and 2-aminoaryl ketones [J]. J Org Chem 2010 **75**: 2289 – 2295.
- [16] Huang Z X , Yang Y , Xiao Q , *et al.* Auto-tandem catalysis: Synthesis of acridines by Pd-catalyzed C = C bond formation and C(sp²)-N cross-coupling [J]. Eur J Org Chem 2012 **33**: 6586 – 6593.
- [17] Lian Y J , Hummel J R , Bergman R G , *et al.* Facile synthesis of unsymmetrical acridines and phenazines by a Rh(III)-catalyzed amination/cyclization/aromatization cascade [J]. J Am Chem Soc , 2013 , **135**(34): 12548 – 12551.
- [18] Pang X L , Lou Z B , Li M , *et al.* Tandem arylation/Friedel – Crafts reactions of *o*-acylanilines with diaryliodonium salts: A modular synthesis of acridine derivatives [J]. Eur J Org Chem 2015 **15**: 3361 – 3369.
- [19] Wang T J , Chen W W , Li Y , *et al.* Facile synthesis of acridines via Pd(0)-diphosphine complex-catalyzed tandem coupling/cyclization protocol [J]. Org Biomol Chem 2015 **13**: 6580 – 6586.

热烈祝贺《合成化学》再次入选中国科技核心期刊

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《合成化学》被收录为 2016 年“中国科技核心期刊”(中国科技论文统计源期刊),有效期至 2017 年 12 月 这也是《合成化学》连续第 12 次入选中国科技核心期刊。

《合成化学》编辑部