

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.01470

新型去甲斑蝥素衍生物的设计合成及体外抗肿瘤活性

董环文¹, 刘超美^{1*}, 李科¹, Lurong Zhang², Joanne Kim²

1. 第二军医大学药学院有机化学教研室, 上海 200433

2. Department of Radiation Oncology, URM, 601 Elmwood Ave., University of Rochester, Rochester, NY, USA., 14642

[摘要] **目的:**设计合成新型去甲斑蝥素衍生物,并研究其体外抗肿瘤活性。**方法:**以呋喃和马来酸酐为起始原料经多步反应合成去甲斑蝥素衍生物,化合物经¹H NMR、ESI-MS和元素分析确证结构;用MTT法,首先对所有化合物进行抗乳腺癌细胞株4T1体外活性筛选,然后对活性较好的化合物**7a**和**7c**进一步作抗肿瘤细胞株LLC和抗肝癌细胞株SK-HEP-1的活性检测,同时对这2种化合物进行对正常血管内皮细胞ABAE的损伤试验。**结果:**设计合成了18种新化合物。其中化合物**7a**和**7c**对肿瘤细胞株有一定的抑制作用,而对正常细胞的损伤程度较低。**结论:**化合物**7a**和**7c**对乳腺癌细胞株4T1、肺癌细胞株LLC和肝癌细胞株SK-HEP-1有一定的抑制作用,尤其是化合物**7c**对正常内皮细胞ABAE的损伤比对照药去甲斑蝥素小得多,有进一步研究的价值。

[关键词] 去甲斑蝥素;合成;抗肿瘤药

[中图分类号] R 979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)12-1470-05

Design, synthesis and anti-tumor activity of novel norcantharidin derivatives

DONG Huan-wen¹, LIU Chao-mei^{1*}, LI Ke¹, Lurong Zhang², Joanne Kim²

1. Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Radiation Oncology, URM, 601 Elmwood Ave., University of Rochester, Rochester, NY, USA., 14642

[ABSTRACT] **Objective:** To design and synthesize novel norcantharidin derivatives and to investigate their anti-tumor activities *in vitro*. **Methods:** Novel norcantharidin analogues were synthesized through several steps using furan and maleic anhydride as the starting material. All the target compounds were confirmed by ¹H NMR, ESI-MS and element analysis, and screened against 4T1 (breast cancer cell). The compound **7a** and **7c** with better activity were further screened against LLC (lung cancer cell), SK-HEP-1 (human hepatoma cell) and ABAE (vascular endothelial cell). **Results:** Totally 18 novel target compounds were obtained. The results of anti-cancer test showed that compounds **7a** and **7c** had anti-tumor activity and less damage to normal cells. **Conclusion:** Compounds **7a** and **7c** have inhibitory effect against 4T1 cells, LLC cells and SK-HEP-1 cells. Compound **7c** shows less damage to ABAE (normal vascular endothelial cells) than norcantharidin and is worth further studying.

[KEY WORDS] norcantharidin; synthesis; antineoplastic agents

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(12):1470-1474]

斑蝥素是我国传统中药斑蝥的活性成分^[1]。现代药理学研究^[2]表明,斑蝥素是丝氨酸(PP1A)和苏氨酸(PP2A)抑制剂,这两种氨基酸在细胞增殖和分化等活动中起着重要的调控作用。我国已经将斑蝥素作为抗肝癌和食管癌的重要药物应用于临床^[3]。与其他临床应用的抗癌药物比较,斑蝥素最大的特点是能够刺激骨髓产生白细胞,使外周血中白细胞数升高。但由于其肾毒性较强,斑蝥素的进一步临床应用受到限制。研究^[4]发现,斑蝥素的衍生物去

甲斑蝥素同样具有抗癌和升高白细胞数的活性,同时其肾毒性比斑蝥素低得多。因此,以去甲斑蝥素为先导化合物进行结构改造成为研究的热点^[5]。

本研究以呋喃和马来酸酐为起始原料,合成了18个去甲斑蝥素衍生物。首先将所有的化合物进行了体外抗乳腺癌细胞株4T1的活性研究,然后又对活性较好的化合物**7a**和**7c**进行了抗肺癌细胞株LLC、肝癌细胞株SK-HEP-1的活性研究以及对正常内皮细胞株ABAE的损伤实验研究。

[收稿日期] 2008-06-02 **[接受日期]** 2008-07-21

[作者简介] 董环文, 博士生. E-mail: donghuanwen@126.com

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-25070382-17, E-mail: liu_chaomei@hotmail.com

根据斑蝥素和去甲斑蝥素的药理活性及毒性的构效关系^[6], 选择了去甲斑蝥素为先导化合物, 这样既保留了斑蝥素的药效团(桥键氧原子), 又去掉了引起肾毒性的两个甲基。同时引入亲水性基团氨基吡啶, 将去甲斑蝥素改造成酰胺和酰亚胺, 进一步减

小了由于酸酐活性太高引起的毒副作用。另外, 引入了氮氧键和三元环氧基团, 期望其能够增加药物分子与受体的氢键结合, 提高药理活性。目标化合物的合成路线见图 1。

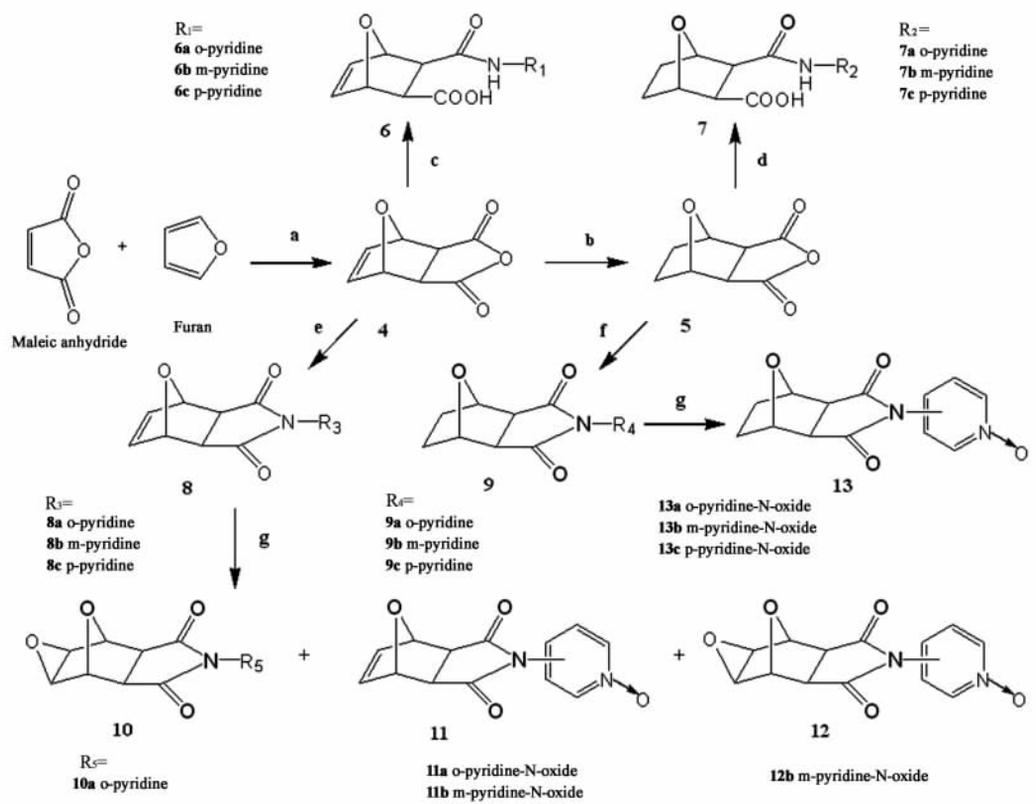


图 1 目标化合物的合成路线

Fig 1 Synthetic route of target compounds

a: Ethyl ether, room temperature 18 h; b: Pd/C(10%), methanol, room temperature, 344.74 kPa, 20 h; c: o-, m-, or p-pyridine, dichloromethane, room temperature, overnight; d: o-, m-, or p-pyridine, acetonitrile, room temperature, 6 h; e: o- or m-, pyridine, xylene, reflux, 20 h; f: o-, m-, or p-pyridine, xylene, reflux, 20 h; g: m-CBPA, dichloromethane, 0°C, 10 h

1 材料

核磁共振谱用 Bruker Spectrospin AC-P 300 型共振仪测定, CDCl₃、DMSO-d₆ 为溶剂, TMS 为内标; ESI-MS 由 Finnigan LCQ^{EDCA} 质谱仪测定, 熔点用 Yamato model MP-21 型熔点测定仪测定, 温度未经校正。所用试剂均为市售分析纯。乳腺癌细胞株 4T1、肺癌细胞株 LLC、肝癌细胞株 SK-HEP-1、正常血管内皮细胞 ABAE 及 MTT 购于 Sigma 公司, DMEM 和小牛血清购于 Gibco 公司。

2 方法和结果

2.1 不饱和去甲斑蝥素 4 的合成 将呋喃(20.0 g, 294.1 mmol)和马来酸酐(14.7 g, 150.0 mmol)依次加入到盛有 200 ml 无水乙醚的干燥 500 ml 单

口烧瓶中。在密闭条件下, 避光搅拌 2 d。反应完毕, 过滤得到浅黄色固体, 用乙醚洗 2 次, 得到白色固体, 即为不饱和去甲斑蝥素 4, 43.5 g, 产率 89.2%。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): 6.58(t, 2H, J=0.9 Hz CH=CH), 5.47(t, 2H, J=0.9 Hz, HCOCH), 3.18(d, 2H, J=0.9 Hz, HCCH)。m. p. 118~120°C。

2.2 去甲斑蝥素 5 的合成 向 500 ml 高压釜中依次加入不饱和去甲斑蝥素 4(20.0 g, 120.5 mmol), 甲醇(100 ml), Pd/C(10%, 1.0 g)。用氢气交换釜内的空气 3 次。用氢气将釜内压力增加到 344.74 kPa, 在室温条件下搅拌 20 h。从高压釜中吸出反应液, 并用甲醇洗净反应釜。过滤去除固体, 浓缩母液得到固体, 用无水乙醚洗涤得到白色固体, 即为去甲斑蝥素 5, 18.0 g, 产率 89.1%。¹H NMR(300 MHz,

CDCl₃): 3.38~3.42(m, 2H, HCOCH), 2.92~3.05(m, 2H, HCCH), 1.58~1.62(m, 4H, H₂CCH₂)。m. p. 113~116°C。

2.3 目标化合物 **6a**~**6c** 的合成 将 2-氨基吡啶(0.6 g, 6.1 mmol)和化合物 **4**(1.0 g, 6.02 mmol)依次加入盛有二氯甲烷(20 ml)的 50 ml 单口烧瓶中,该反应液在室温条件下搅拌过夜。过滤得到浅黄色固体,用无水乙醚洗涤(10 ml×2)得到白色固体即为化合物 **6a**,产率为 38.2%。用同样方法制得化合物 **6b** 和 **6c**,产率分别为 57.3%和 52.2%。

2.4 目标化合物 **7a**~**7c** 的合成 将 2-氨基吡啶(1.1 g, 11.9 mmol)和去甲斑蝥素 **5**(2.0 g, 11.9 mmol)依次加入盛有乙腈(20 ml)的 50 ml 单口烧瓶中,该反应液在室温条件下搅拌过夜。过滤得到浅黄色固体,用无水乙醚洗涤(10 ml×2)得到白色固体即为化合物 **7a**,产率为 82.3%。用同样方法制得化合物 **7b** 和 **7c**,产率分别为 76.4%和 85.1%。

2.5 化合物 **8a**、**8b** 的合成 装配回流分水装置。将不饱和和去甲斑蝥素 **4**(2.0 g, 11.9 mmol)和 2-氨基吡啶(1.1 g, 11.9 mmol)依次加入到无水二甲苯(100 ml)中。在回流状态下搅拌 20 h。减压蒸馏出溶剂,得到固体残留物,用无水乙醚洗涤,得到白色固体即为化合物 **8a**,产率为 81.5%。用同样方法制得化合物 **8b**,产率为 72.2%。

2.6 化合物 **9a**~**9c** 的合成 装配回流分水装置。将去甲斑蝥素 **5**(2.0 g, 11.9 mmol)和 2-氨基吡啶(1.12 g, 11.9 mmol)依次加入到无水二甲苯(100 ml)中。在回流状态下搅拌 20 h。减压蒸馏出溶剂,得到固体残留物,用无水乙醚洗涤得到白色固体即为化合物 **9a**,产率为 81.3%。用同样方法制得化合物 **9b** 和 **9c**,产率分别为 72.4%和 89.2%。

2.7 化合物 **10a**、**11a**、**11b** 和 **12b** 的合成 将间氯过氧苯甲酸(1.9 g, 11.5 mmol)加入盛有干燥过的二氯甲烷(20 ml)的单口瓶中,用冰盐浴冷却反应体系到 0°C 以下。将化合物 **8a** 或 **8b**(1.0 g, 4.1 mmol)溶解在二氯甲烷(10 ml)中,从恒压滴液漏斗滴加到反应体系中。滴加完毕,体系升高到室温,搅拌过夜。向反应体系中加入饱和亚硫酸氢钠溶液(20 ml),搅拌 0.5 h。加入水 50 ml,用二氯甲烷萃取(30 ml×3),合并有机相,依次用饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水和水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,母液蒸干得到粗产品。用硅胶柱层析分离提纯(淋洗液:二氯甲烷:甲醇 = 50:1),分别得到化合物 **10a**、**11a**、**11b** 和 **12b**。产率分别为 42.3%、23.5%、

35.2%和 38.1%。

2.8 化合物 **13a**~**13c** 的合成 将间氯过氧苯甲酸(1.7 g, 9.8 mmol)加入盛有干燥过的二氯甲烷(20 ml)的单口瓶中,用冰盐浴冷却反应体系到 0°C 以下。将化合物 **9a**、**9b** 或 **9c**(2.0 g, 8.2 mmol)溶解在二氯甲烷(10 ml)中,从恒压滴液漏斗滴加到反应体系中。滴加完毕,体系升高到室温,搅拌过夜。向反应体系中加入饱和亚硫酸氢钠溶液(20 ml),搅拌 0.5 h。加入水 50 ml,用二氯甲烷萃取(30 ml×3),合并有机相,依次用饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水和水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,母液蒸干得到粗产品。用硅胶柱层析分离提纯(淋洗液:二氯甲烷:甲醇 = 50:1),得到化合物 **13a**、**13b** 和 **13c**。产率分别为 62.3%、73.1%和 68.2%。

目标化合物的物理性质和波谱特性见表 1。

2.9 合成化合物体外抗肿瘤活性实验 采用美国国家临床实验室标准委员会(NCCLS)推荐的标准抗肿瘤实验方法(MTT)检测目标化合物的体外抗肿瘤活性,以目标化合物抑制所选瘤株 50%生长的浓度(IC₅₀)作为判断终点。首先将所有化合物做了抗乳腺癌细胞株 4T1 的活性检测,结果见表 2。接着又将活性较好的化合物 **7a** 和 **7c** 进行了抗肺癌细胞株 LLC、肝癌细胞株 SK-HEP-1 的活性检测以及对正常内皮细胞株 ABAE 的损伤检测(表 3)。

2.9.1 MTT 法测定合成化合物细胞增殖抑制率 收集对数生长期的乳腺癌细胞株 4T1,种入 96 孔培养板,每孔 100 μl,培养 24 h 后细胞贴壁,分别按设计加入不同浓度药液,阴性对照用相应培养液取代,置 37°C CO₂ 培养箱中继续培养 48 h。处理后的细胞,移去 DMEM 培养基, D-Hank 液洗 2 次,每孔加入 100 μl DMEM 培养基和 10 μl MTT(5 mg/ml), 37°C 孵育 4 h。弃去液体,每孔加入 100 μl DMSO,放置数分钟,使 MTT 结晶溶解,在酶标仪上 540 nm 处测光密度值(D)。

2.9.2 化合物 **7a** 和 **7c** 体外抑瘤活性及对正常细胞株 ABAE 损伤试验 分别收集对数生长期的肺癌细胞株 LLC、肝癌细胞株 SK-HEP-1 和正常内皮细胞 ABAE, MTT 法测化合物 **7a**~**7c** 的细胞增殖抑制率,方法同 2.9.1 项下。

体外抗肿瘤实验结果表明,化合物 **7a** 和 **7c** 对乳腺癌细胞株 4T1、肺癌细胞株 LLC 和肝癌细胞株 SK-HEP-1 有较好的抑制活性,尤其是化合物 **7c** 对正常内皮细胞 ABAE 的损伤比对照药去甲斑蝥素小得多,值得进一步研究。

表 1 目标化合物的物理性质及波谱特征

Tab 1 Physical and spectral data of target compounds

Compd.	¹ HNMR(CDCl ₃)	Anal. Calcd(found, %)	ESI-MS (M+H ⁺)	m. p. T/°C
6a	12.2(bs, 1H, COOH), 8.32-8.49(m, 2H, Py-H), 7.18-7.36(m, 2H, Py-H), 6.9(s, 1H, NH), 5.78(m, 2H, 2CH), 4.61-4.73(m, 2H, CHCH), 2.9-3.2(m, 2H, CHCH)	C 60.00(59.92), H 4.65(4.68), N 10.76(10.55), O 24.59(25.01)	261	156-158
6b	11.6(bs, 1H, COOH), 8.52-8.69(m, 2H, Py-H), 7.96-8.16(m, 2H, Py-H), 6.2(s, 1H, NH), 5.78(m, 2H, 2CH), 4.61-4.73(m, 2H, CHCH), 2.9-3.2(m, 2H, CHCH)	C 60.00(59.97), H 4.65(4.58), N 10.76(10.75), O 24.59(25.06)	261	163-165
6c	11.3(bs, 1H, COOH), 8.65(d, J=4.5 Hz, 2H, Py-H), 7.78(d, J=4.5 Hz, 2H, Py-H), 6.2(s, 1H, NH), 5.78(m, 2H, 2CH), 4.61-4.73(m, 2H, CHCH), 2.9-3.2(m, 2H, CHCH)	C 60.00(60.02), H 4.65(4.61), N 10.76(10.72), O 24.59(24.56)	261	146-147
7a	12.7(bs, 1H, COOH), 8.32-8.49(m, 2H, Py-H), 7.18-7.36(m, 2H, Py-H), 6.9(s, 1H, NH), 3.2-4.73(m, 4H, 4CH), 1.48-1.52(m, 4H, 2CH ₂)	C 59.54(59.86), H 5.38(5.31), N 10.68(10.70), O 24.40(24.46)	263	154-155
7b	12.1(bs, 1H, COOH), 8.92(s, 1H, Py-H), 8.32-8.49(m, 2H, Py-H), 7.18-7.36(m, 1H, Py-H), 6.9(s, 1H, NH), 3.2-4.73(m, 4H, 4CH), 1.48-1.52(m, 4H, 2CH ₂)	C 59.54(59.72), H 5.38(5.33), N 10.68(10.62), O 24.40(24.38)	263	156-158
7c	12.3(bs, 1H, COOH), 8.68(d, J=4.5 Hz, 2H, Py-H), 7.36(d, J=4.5 Hz, 2H, Py-H), 6.68(s, 1H, NH), 3.2-4.73(m, 4H, 4CH), 1.48-1.52(m, 4H, 2CH ₂)	C 59.54(59.56), H 5.38(5.42), N 10.68(10.65), O 24.40(24.42)	263	170-173
8a	8.35-8.42(m, 2H, Py-H), 7.22-7.36(m, 2H, Py-H), 5.78(m, 2H, 2CH), 4.68-4.75(m, 2H, CHCH), 3.1-3.5(m, 2H, CHCH)	C 64.46(64.42), H 4.16(4.12), N 11.56(11.61), O 19.82(19.76)	243	136-139
8b	8.90(s, 1H, Py-H), 8.35-8.42(m, 2H, Py-H), 7.28-7.35(m, 1H, Py-H), 5.78(m, 2H, 2CH), 4.68-4.75(m, 2H, CHCH), 3.1-3.5(m, 2H, CHCH)	C 64.46(64.41), H 4.16(4.13), N 11.56(11.51), O 19.82(19.85)	243	132-133
9a	8.37-8.43(m, 2H, Py-H), 7.26-7.39(m, 2H, Py-H), 3.2-4.73(m, 4H, 4CH), 1.48-1.55(m, 4H, 2CH ₂)	C 63.93(63.96), H 4.95(4.90), N 11.47(11.51), O 19.65(19.67)	245	145-148
9b	8.92(s, 1H, Py-H), 8.37-8.43(m, 2H, Py-H), 7.28-7.35(m, 1H, Py-H), 3.2-4.73(m, 4H, 4CH), 1.48-1.55(m, 4H, 2CH ₂)	C 63.93(63.91), H 4.95(4.92), N 11.47(11.43), O 19.65(19.61)	245	132-136
9c	8.66(d, J=4.5 Hz, 2H, Py-H), 7.32(d, J=4.5 Hz, 2H, Py-H), 7.28-7.35(m, 1H, Py-H), 3.2-4.73(m, 4H, 4CH), 1.48-1.55(m, 4H, 2CH ₂)	C 63.93(63.89), H 4.95(4.92), N 11.47(11.45), O 19.65(19.62)	245	129-131
10a	8.35-8.40(m, 2H, Py-H), 7.32-7.39(m, 2H, Py-H), 3.32-3.39(m, 2H, CHCH), 3.18-3.23(m, 2H, 2CH), 2.75-2.83(m, 2H, CHCH)	C 60.47(60.51), H 3.90(3.92), N 10.85(10.91), O 24.78(24.76)	259	141-143
11a	8.37-8.43(m, 2H, Py-H), 7.13-7.16(m, 1H, Py-H), 7.91-7.93(m, 1H, Py-H), 5.78(m, 2H, 2CH), 4.68-4.75(m, 2H, CHCH), 3.1-3.5(m, 2H, CHCH)	C 60.47(60.45), H 3.90(3.86), N 10.85(10.89), O 24.78(24.75)	259	145-147
11b	8.40-8.45(m, 2H, Py-H), 7.23-7.26(m, 1H, Py-H), 7.91-7.93(m, 1H, Py-H), 5.61(m, 2H, 2CH), 4.58-4.61(m, 2H, CHCH), 3.3-3.6(m, 2H, CHCH)	C 60.47(60.50), H 3.90(3.94), N 10.85(10.91), O 24.78(24.77)	259	142-146
12b	8.93(s, 1H, Py-H), 8.32-8.46(m, 3H, Py-H), 3.42-3.46(m, 2H, 2CH), 3.23-3.28(m, 2H, CHCH), 2.86-2.91(m, 2H, CHCH)	C 56.94(56.96), H 3.68(3.70), N 10.22(10.25), O 29.17(29.14)	275	132-135
13a	8.89(m, 1H, Py-H), 8.35-8.40(m, 3H, Py-H), 3.2-4.73(m, 4H, 2CH ₂), 1.48-1.55(m, 4H, 4CH)	C 60.00(59.96), H 4.65(4.62), N 10.76(10.80), O 24.59(24.61)	261	142-145
13b	8.89(m, 1H, Py-H), 8.35-8.40(m, 3H, Py-H), 2.8-3.2(m, 4H, 2CH ₂), 1.46-1.50(m, 4H, 4CH)	C 60.00(60.02), H 4.65(4.63), N 10.76(10.78), O 24.59(24.62)	261	141-143
13c	8.86(d, J=4.5 Hz, 2H, Py-H), 8.12(d, J=4.5 Hz, 2H, Py-H), 2.7-3.2(m, 4H, 2CH ₂), 1.48-1.52(m, 4H, 4CH)	C 60.00(60.03), H 4.65(4.63), N 10.76(10.71), O 24.59(24.57)	261	150-153

Py: Pyridine

表 2 目标化合物的抗乳腺癌细胞株 4T1 活性

Tab 2 Cytotoxicity of target compounds against breast cancer cell 4T1

($\times 10^{-3}$ mol/L)

Compd.	IC ₅₀	Compd.	IC ₅₀
6a	0.14	9c	>0.36
6b	>0.19	10a	>0.19
6c	0.17	11a	>0.19
7a	0.09	11b	>0.19
7b	>0.19	12b	>0.18
7c	0.05	13a	>0.19
8a	0.17	13b	>0.19
8b	>0.20	13c	>0.19
9a	>0.36	Norcantharidin	0.05
9b	>0.36	Taxinol	8.2×10^{-4}

3 讨论

分析目标化合物的结构与抗肿瘤活性结果,可以初步得到以下构效关系:当保留五元酸酐环结构时,由于其化学活性高,导致药物毒副作用强;当五元酸酐环变为五元酰亚胺环结构时,可能因为酰亚胺环稳定而使药物活性大大降低;只有当五元酸酐环变为酰胺结构,保留一个羧酸基团时,才能使药物分子既能保留一定的抗肿瘤活性,又具有较低的毒副作用。由于本实验化合物数量有限,该类化合物抗肿瘤的构效关系还需进一步研究。

表 3 化合物 7a 和 7c 的抗肺癌细胞株 LLC 和肝癌细胞株 SK-HEP-1 的活性及对正常细胞 ABAE 的毒性

Tab 3 Cytotoxicity of compounds 7a and 7c against lung cancer cell line LLC, human hepatoma cell line SK-HEP-1 and vascular endothelial cell line ABAE

Compd.	IC ₅₀ ($\times 10^{-3}$ mol/L)			TI ₁	TI ₂
	ABAE	SK-HEP-1	LLC		
7a	0.09	0.005	0.002	18.00	45.00
7c	0.19	0.004	0.001	47.5	190.00
Norcantharidin	0.09	0.002	7.14×10^{-4}	45.00	128.00
Taxinol	0.009	1.17×10^{-4}	9.36×10^{-5}	77	100.00

TI₁ = IC₅₀ (ABAE) / IC₅₀ (SK-HEP-1); TI₂ = IC₅₀ (ABAE) / IC₅₀ (LLC). TI: Treatment index; ABAE: Vascular endothelial cell ABAE; SK-HEP-1; Human hepatoma cell SK-HEP-1; LLC: Lung cancer cell LLC

(志谢 感谢第二军医大学药学院仪器分析中心及美国 Rochester 大学放射肿瘤学研究中心对本研究的帮助!)

[参考文献]

[1] Huh J E, Kang K S, Chae C, Kin H M, Ahn K S, Kim S H. Roles of p38 and JNK mitogen-activated protein kinase pathways during cantharidin-induced apoptosis in U937 cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 67: 1811-1818.

[2] McCuskey A, Keane M A, Mudgee L M, Sim A T, Sakoff J, Quinn R J. Anhydride modified cantharidin analogues. Is ring opening important in the inhibition of protein phosphatase 2A [J]? *Eur J Med Chem*, 2000, 35: 957-964.

[3] Hill T A, Stewart S G, Ackland S P, Gilbert J, Sauer B, Sakoff J A, et al. Norcantharimides, synthesis and anticancer activity;

synthesis of new norcantharidin analogues and their anticancer evaluation[J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15: 6126-6134.

[4] McCluskey A, Bowyer M C, Collins E, Sim A T, Sakoff J A, Baldwin M L. Anhydride modified cantharidin analogues: synthesis, inhibition of protein phosphatases 1 and 2A and anticancer activity[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2000, 10: 1687-1690.

[5] Stewart S G, Hill T A, Gilbert J, Ackland S P, Sakoff J A, McCluskey A. Synthesis and biological evaluation of norcantharidin analogues, towards PP1 selectivity[J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15: 7301-7310.

[6] Baba Y, Hirukawa N, Sodeoka M. Optically active cantharidin analogues possessing selective inhibitory activity on Ser/Thr protein phosphatase 2B(calcineurin): implications for the binding mode[J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13: 5164-5170.

[本文编辑] 尹 茶