

含氮杂环的单羰基姜黄素类似物的合成及抗炎活性

王敏珊^{1,2}, 姜程曦^{2*}, 张亚利²

1. 浙江省宁波市第四医院 中药房, 浙江 宁波 315700

2. 温州医科大学药学院, 浙江 温州 325035

摘要: **目的** 设计合成一系列含氮杂环的单羰基姜黄素类似物并考察其抗炎活性。**方法** 以不同的含氮化合物与噻吩-2-丙烯酰氯反应得目标产物, 通过 ¹H-NMR 和 ESI-MS 确定了其结构; 以脂多糖 (LPS) 刺激小鼠巨噬细胞释放炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 考察其抗炎活性。**结果:** 共合成了 13 个目标化合物; 部分化合物能显著抑制炎症因子的释放, 尤其是化合物 **Z5** 表现出较强的抗炎活性。**结论:** 化合物 **Z1**、**Z5**、**Z9~Z13** 是未见报道的新化合物, **Z5** 可以作为抗炎类药物研发的候选化合物。

关键词: 噻吩-2-丙烯酰氯; 姜黄素类似物; 脂多糖; 巨噬细胞; 炎症因子

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2014)24-3532-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.24.006

Synthesis of mono-carbonyl curcumin analogues containing nitrogen heterocyclic ring and their anti-inflammatory activities

WANG Min-shan^{1,2}, JIANG Cheng-xi², ZHANG Ya-li²

1. Department of Chinese Materia Medica, Zhejiang Fourth Hospital of Ningbo City, Ningbo 315700, China

2. College of Pharmacy, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China

Abstract: Objective A series of mono-carbonyl curcumin analogues containing nitrogen heterocyclic ring were designed and synthesized and their anti-inflammatory activities were detected. **Methods** A mixture of thiophen-2-acyloyl chloride and compounds containing nitrogen heterocyclic ring reacted to yield the target compounds, and the structures were identified using ¹H-NMR and ESI-MS. The anti-inflammatory activity of these compounds was detected by mouse macrophages producing pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-6 induced by LPS. **Results** Thirteen target compounds were synthesized, and some of these compounds could significantly inhibit the production of inflammatory cytokines, especially compound **Z5** exhibited the most inhibitory activity. **Conclusion** Compounds **Z1**, **Z5**, and **Z9—Z13** are new compounds, and compound **Z5** could be used as the candidate of anti-inflammatory drug.

Key words: thiophen-2-acyloyl chloride; curcumin analogues; lipopolysaccharide; macrophages; pro-inflammatory cytokines

炎症是指机体对感染或化学因子所诱导损伤的一种复杂的生物学反应。大量报道指出炎症与多种疾病的发病机制有关, 如心血管疾病、癌症、动脉粥样硬化和糖尿病等^[1-4]。在炎症的发生发展过程中有大量的促炎因子的参与, 肿瘤坏死因子 (TNF)- α 和白细胞介素 (IL)-6 是 2 个主要的炎症因子, 并且参与多种病理生理学疾病的发生。在临床上抑制炎症因子尤其是 TNF- α 能有效地治疗癌症和类风湿

性关节炎^[5-6]。脂多糖 (LPS) 是革兰氏阴性菌细胞壁外膜的主要成分, 能够显著诱导肥大细胞、中性粒细胞和巨噬细胞释放炎症因子进而加剧炎症反应过程。抑制激活的巨噬细胞分泌炎症因子已经成为当今药物研发的焦点, 并且是一种评价药物生物活性的重要方法^[7-8]。

姜黄素是从姜科植物 (如药用植物温郁金) 的根茎中提取的一天然活性化合物, 在我国姜黄作为传统

收稿日期: 2014-06-26

基金项目: 国家“十二五”科技支撑计划 (2011BAI04B04); 浙江省自然科学基金 (LQ12H30002)

作者简介: 王敏珊 (1979—), 女, 浙江象山人, 主管中药师, 本科, 研究方向为中药学。Tel: 13906601995 E-mail: 996154995@qq.com

*通信作者 姜程曦 (1971—), 男, 安徽青阳人, 副研究员, 博士, 研究方向为中药资源研究与开发。

Tel: 18969715696 E-mail: jiangchengxi@126.com

中药的应用已有两千多年的历史,但是对于其活性成分姜黄素的研究却是从 20 世纪开始,姜黄素具有多种生理药理学活性,例如抗炎、抗氧化、抗癌、抗菌、抗动脉粥样硬化和抗肥胖相关疾病^[9-11]。但是其结构中的 β -二酮基团使其表现出结构不稳定以及体内代谢快的特点,从而限制了其临床应用^[12-13]。本课题组前期通过去掉 β -二酮基团得到了结构稳定的单羰基姜黄素类似物,提高了其稳定性及改善了

代谢缺陷,并且表现出较好的抗炎活性^[14-15]。基于此本课题组通过保留姜黄素的单羰基基团,改变两边苯环的取代基得到了 13 个含氮杂环姜黄素类似物,合成路线及结构见图 1,其中化合物 **Z1**、**Z5**、**Z9**~**Z13** 是未见报道的新化合物;并且通过评价其抑制脂多糖(LPS)诱导的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 释放炎症因子的能力,得到了 1 个抗炎活性比较好的化合物 **Z5**, **Z5** 可能会成为抗炎类药物研发的候选化合物。

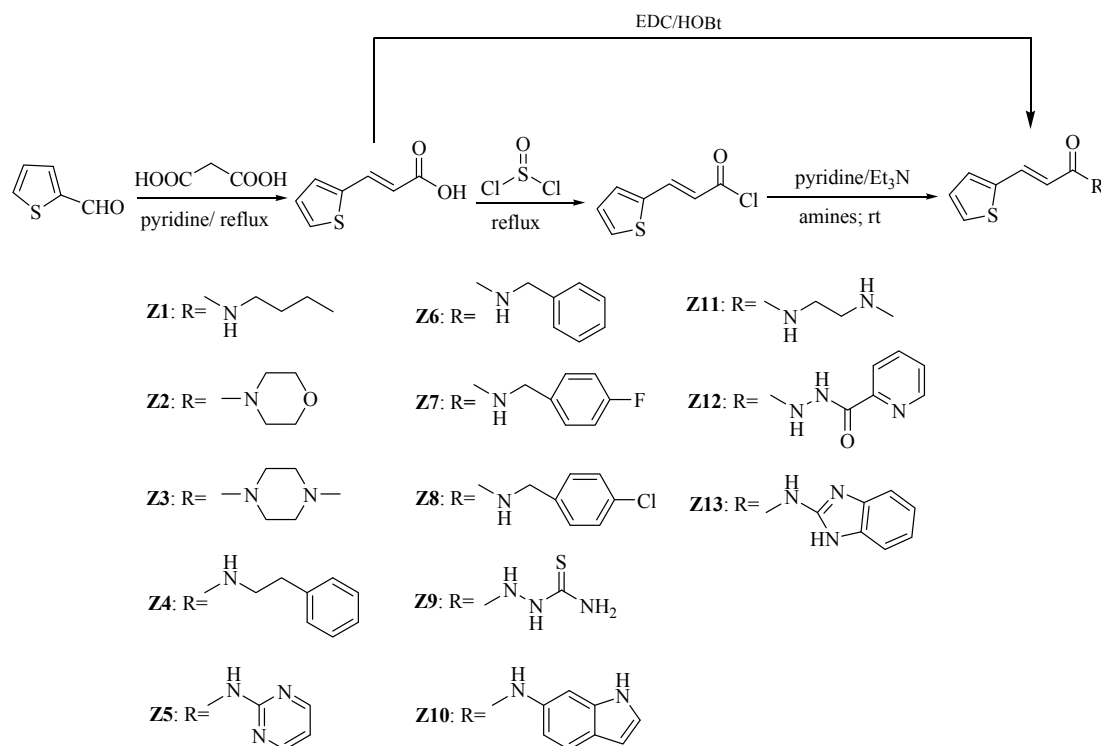


图 1 含氮杂环类姜黄素类似物的合成路径及结构式

Fig. 1 Synthesis and chemical structures of curcumin analogues with nitrogen heterocyclic ring

1 材料

1.1 仪器与试剂

Fisher-Johns 型显微熔点仪; Bruker AVANCE III 600 MHz 超导核磁共振仪; Bruker Esquire 3000 质谱仪; Forma3111 型 CO₂ 培养箱, NIKON TS100-F 倒置生物显微镜, Anthos Zenyth200rt 酶标仪, 所用试剂均为分析纯, 薄层色谱和柱色谱用硅胶均为青岛海洋化工厂产品。小鼠 TNF- α 和 IL-6 ELISA 试剂盒购自美国 eBioscience 公司; 蛋白浓度提取及测定试剂盒购买于美国 Bio-rad 公司。

1.2 细胞

小鼠巨噬细胞 RAW264.7 购买于中国科学院上海细胞库, 培养于含有 10% FBS、1% 青链霉素混合液的 DMEM 高糖培养基中, 并放在 37 °C、5% CO₂

的恒温培养箱培养。

2 方法与结果

2.1 姜黄素类似物的合成

以化合物 **Z5** 的合成条件为例: 在冰浴条件下, 取 0.17 g (1.80 mmol) 2-氨基嘧啶溶于适量二氯甲烷中, 搅拌 5 min 后, 向体系中滴加 0.36 g (3.6 mmol) 三乙胺, 搅拌 10 min 后, 加入 0.31 g (1.80 mmol) 噻吩-2-丙烯酰氯, 冰浴中反应 1 h 后, 转到室温反应, TLC 监测反应过程。反应完毕。加入饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤 3 次, 15 mL 饱和食盐水洗涤 1 次, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 二氯甲烷层旋转蒸发浓缩后得粗产物, 再经硅胶柱色谱纯化得棕色粉末 (**Z**)-*N*-(嘧啶-2-基)-3-(噻吩-2-基) 丙烯酰胺 (**Z5**), 产率 45.8%, mp 135.0~136.9 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 6.52 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-a), 7.04 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-4), 7.21 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H-3), 7.37 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H-5), 7.42 (1H, m, H-5'), 7.88 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-b), 8.82 (2H, d, $J = 4.8$ Hz, H-4', 6')。ESI-MS m/z : 231.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

按照类似方法合成 **Z1**~**Z4** 及 **Z6**~**Z13**。

(Z)-*N*-丁基-3-(噻吩-2-基) 丙烯酰胺 (**Z1**), 黄色粉末, 产率 81.5%, mp 74.0~75.8 °C。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (3H, t, $J = 5.4$ Hz, $-\text{CH}_3$), 1.35 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.55 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 3.3 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, NH-CH_2-), 5.9 (1H, s, CO-NH-), 6.25 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-a), 7.0 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-4), 7.17 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-3), 7.28 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-5), 7.75 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-b)。ESI-MS m/z : 210.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 231.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

(Z)-1-吗啉-3-(噻吩-2-基)-2-烯-1-酮 (**Z2**), 黄色粉末, 产率 82.3%, mp 119.5~121.0 °C。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 3.63 (8H, t, $J = 7.8$ Hz, $4\times-\text{CH}_2$), 6.6 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-a), 7.03 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, H-4), 7.22 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-3), 7.31 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-5), 7.82 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-b)。ESI-MS m/z : 224.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 245.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

(Z)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(噻吩-2-基)-2-烯-1-酮 (**Z3**), 橙色糖浆, 产率 79.2%, mp 138.6~140.2 °C。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.27 (3H, s, $-\text{NCH}_3$), 2.44 (4H, t, $J = 7.2$ Hz, $2\times-\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3.71 (4H, t, $J = 7.2$ Hz, $2\times-\text{CH}_2\text{NCO}$), 6.67 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-a), 7.03 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-4), 7.17 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-3), 7.28 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-5), 7.75 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-b)。ESI-MS m/z : 236.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(Z)-*N*-苄乙基-3-(噻吩-2-基) 丙烯酰胺 (**Z4**), 白色粉末, 产率 68.9%, mp 126.3~127.6 °C。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.88 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 3.65 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, $\text{NH-CH}_2-\text{CH}_2$), 5.61 (1H, s, $-\text{NH}$), 6.12 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-a), 7.01 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-4), 7.19 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-3), 7.21 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, Ar-H-2, 6), 7.24 (1H, s, Ar-H-4), 7.29 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-5), 7.32 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, Ar-H-3, 5), 7.75 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-b)。ESI-MS m/z : 258.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 279.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

(Z)-*N*-苄甲基-3-(噻吩-2-基) 丙烯酰胺 (**Z6**), 白色粉末, 产率 75.4%, mp 119.3~120.8 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 4.5 (2H, s, NH-CH_2), 6.23 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-a), 7.02 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-4), 7.19 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-3), 7.23 (2H, m, H-5, Ar-H-4), 7.24 (2H, m, Ar-H-2, 6), 7.30 (2H, m, Ar-H-3, 5), 7.75 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-b), 7.90 (1H, s, NH-CH_2)。ESI-MS m/z : 243.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 265.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

(Z)-*N*-(4-氟苯)-3-(噻吩-2-基) 丙烯酰胺 (**Z7**), 白色粉末, 产率 78.8%, mp 99.6~101.4 °C。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 4.51 (2H, s, NH-CH_2), 5.93 (1H, s, $-\text{NH}$), 6.22 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-a), 7.02 (1H, m, H-4), 7.20 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-3), 7.27 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, Ar-H-2, 6), 7.29 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-5), 7.31 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, Ar-H-3, 5), 7.78 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-b)。ESI-MS m/z : 261.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 283.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

(Z)-*N*-(4-氯苯)-3-(噻吩-2-基) 丙烯酰胺 (**Z8**), 黄色粉末, 产率 83.1%, mp 148.5~150.6 °C。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 4.51 (2H, s, NH-CH_2), 5.96 (1H, s, $-\text{NH}$), 6.22 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-a), 7.03 (1H, t, $J = 3.6$ Hz, H-4), 7.20 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-3), 7.23 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, Ar-H-2, 6), 7.29 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-5), 7.31 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, Ar-H-3, 5), 7.78 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-b)。ESI-MS m/z : 278.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 299.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

(Z)-2-[3-(噻吩-2-基) 丙烯酰基] 氨基硫脲 (**Z9**), 黄色粉末, 产率 53.8%, mp 187.4~189.8 °C。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.5 (1H, s, $-\text{NH}$), 6.28 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-a), 7.12 (1H, t, $J = 3.6$ Hz, H-4), 7.42 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-3), 7.63 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-5), 7.68 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-b), 7.84 (1H, s, CO-NH), 9.28 (2H, s, CS-NH_2)。ESI-MS m/z : 249.6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}_2$: 227.02。

(Z)-*N*-(1-氢-吡啶-6-基)-3-(噻吩-2-基) 丙烯酰胺 (**Z10**), 棕色粉末, 产率 45.6%, mp 223.4~224.9 °C。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 6.39 (1H, s, H-3'), 6.61 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-a), 7.13 (1H, t, $J = 1.8$ Hz, H-2'), 7.28 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-7'), 7.32 (1H, m, H-4'), 7.33 (1H, m, H-5'), 7.42 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H-4), 7.63 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, H-3), 7.70 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-b), 8.01 (1H, s, H-5), 9.99 (1H, s, NH-), 11.01 (1H, s, CO-NH)。ESI-MS m/z : 268.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 290.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$: 268.07。

(E)-*N*-[2-(甲氨基)乙基]-3-(噻吩-2-基) 丙烯酰

胺 (**Z11**), 黄色粉末, 产率 68.4%, mp 230.0~231.4 °C。¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.26 (2H, t, *J* = 3.0 Hz, -CH₂-CH₂), 6.37 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, H-a), 7.09 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-4), 7.10 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-3), 7.36 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-5), 7.60 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, H-b), 7.57 (1H, s, CO-NH)。ESI-MS *m/z*: 322.9 [M+H]⁺, 354.8 [M+Na]⁺, calcd for C₁₆H₁₆N₂O₂S₂: 332.07。

(*Z*)-*N*'-[3-(噻吩-2-基) 丙烯酰基]-2-吡啶甲酰胺 (**Z12**), 黄色粉末, 产率 54.3%, mp 226.6~228.9 °C。¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 6.61 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, H-a), 7.10 (1H, m, H-4), 7.11 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-3), 7.32 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-5), 7.63 (1H, m, H-5'), 7.78 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, H-b), 8.20 (1H, t, *J* = 4.2 Hz, H-4'), 8.39 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, H-3'), 8.79 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, H-6')。ESI-MS *m/z*: 273.9 [M+H]⁺, 295.8 [M+Na]⁺, calcd for C₁₃H₁₁N₃O₂S: 273.06。

(*Z*)-*N*-(1 氢-苯并 [d] 咪唑-2-基)-3-(噻吩-2-基) 丙烯酰胺 (**Z13**), 黄绿色粉末, 产率 76.7%, mp 205.8~208.0 °C。¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6.16 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, H-a), 7.19 (2H, d, *J* = 3.6 Hz, H-4', 7'), 7.32 (2H, d, *J* = 1.8 Hz, H-5', 6'), 7.42 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H-4), 7.63 (1H, d, *J* = 5.4 Hz, H-3), 7.88 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, H-b), 8.01 (1H, s, H-5)。ESI-MS *m/z*: 269.8 [M+H]⁺, calcd for C₁₄H₁₁N₃OS: 269.32。

2.2 蛋白样品的收集

药物作用于细胞 2 h 后加 LPS (0.5 μg/mL), 继续孵育 22 h 后收集细胞培养液, 加入 1 mL 的 PBS 润洗, 吸去 PBS 后, 加入 65 μL 的细胞裂解液, 用

刮刀将培养板上的细胞轻轻刮下, 置于 1.5 mL 的 EP 管中。4 °C 下涡旋振荡 3~5 次 (1 min/次) 充分裂解细胞后, 于 4 °C 低温离心机中以 12 000 r/min 离心 10 min, 取上清液测蛋白浓度。

2.3 化合物抑制 LPS 诱导的 TNF-α 和 IL-6 的释放

为了评估所合成的化合物对 LPS 诱导的巨噬细胞 RAW264.7 释放炎症因子 TNF-α 和 IL-6 的影响, 细胞用化合物 (10 μmol/L) 及 DMSO (作为对照) 预孵育 2 h 后加入 LPS (0.5 μg/mL) 刺激 22 h, 收集细胞培养基和总蛋白。培养基内的 TNF-α 和 IL-6 的总量用酶联免疫吸附试验法 (ELISA) 检测, 同时用同一培养皿的总蛋白浓度作为标准。图 2 所示为姜黄素及合成的 13 个化合物对炎症因子 TNF-α 和 IL-6 的抑制能力, 可以看出化合物能明显抑制炎症因子的释放, 并且化合物 **Z5** 和 **Z10** 的抗炎活性明显优于先导物姜黄素, 说明本实验合成的化合物具有一定的抗炎能力。

2.4 活性化合物 Z5 剂量依赖性抑制炎症因子的释放

为了进一步验证化合物的抗炎活性, 选择活性最好的化合物 **Z5** 进行剂量关系 (1、5、10 μmol/L) 的研究, 结果如图 3 所示, 化合物 **Z5** 剂量依赖性地抑制 LPS 诱导的炎症因子的释放, 尤其是对 IL-6 的抑制效果非常突出, 在低浓度 5 μmol/L 时抑制效果已经达到了 57%, 并且具有明显的统计学差异, 说明化合物 **Z5** 具有较好的抗炎活性, 可以作为新型的候选抗炎类药物。

3 讨论

本实验合成了 13 个含氮杂环的姜黄素类似物, 并且评价了其抗炎活性。非甾体类抗炎药能够很好的治疗多种炎症性疾病, 然而在临床应用中发现存

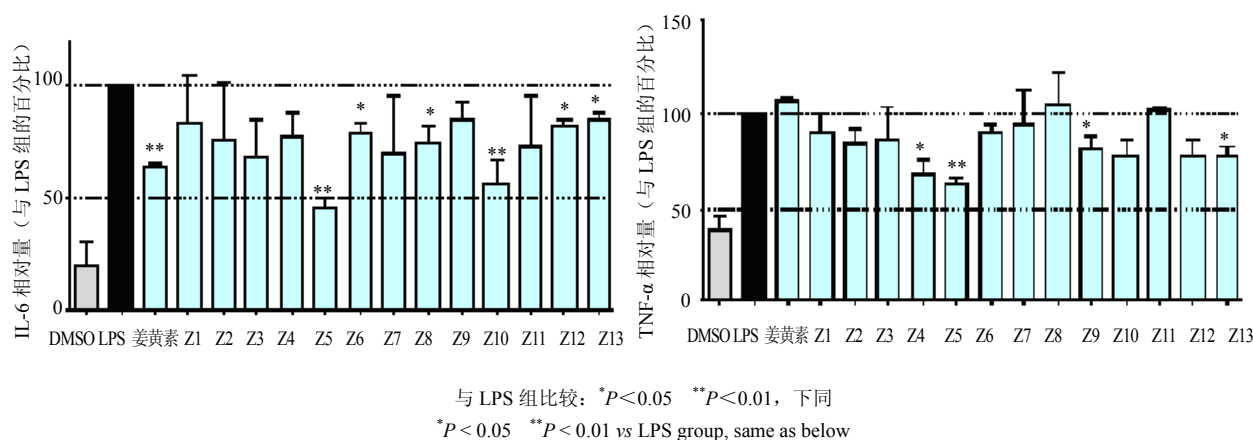


图 2 各化合物抑制 LPS 诱导 RAW264.7 分泌 TNF-α 和 IL-6 的能力 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 2 Inhibitory ability of compounds on LPS-induced production of TNF-α and IL-6 in RAW 264.7 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

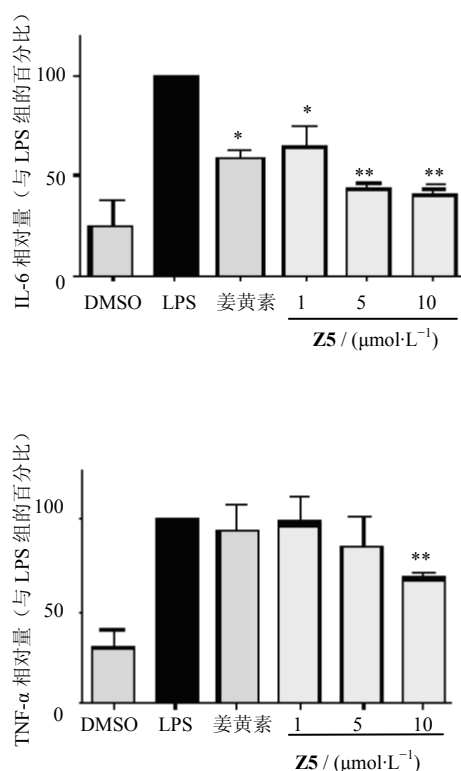


图3 Z5剂量依赖性抑制LPS诱导TNF- α 和IL-6的分泌 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 3 Inhibition of compound Z5 on LPS-induced production of TNF- α and IL-6 in a dose-dependent manner ($\bar{x} \pm s, n=3$)

在严重的胃肠道副反应^[16]。姜黄素以其广泛的药理活性受到研究者的追捧，为了获得稳定性和生物活性均优于姜黄素的类似物，对姜黄素的结构进行修饰改造。根据课题组之前合成姜黄素类似物的经验，主要合成了噻吩环取代的单羰基姜黄素类似物。其中化合物Z1~Z4、Z6~Z9、Z11的合成，直接由噻吩-2-丙烯酸和各种取代胺类在EDC、HOBt的作用下可以顺利缩合得到目标产物，但当合成Z5、Z10、Z12、Z13时，用以上条件下反应，结果产率低且副反应多。而后采用比羧酸活性更强的酰氯，以三乙胺/吡啶作催化剂，最终得到目标产物。

在炎症反应过程中伴随着多种炎症介质的释放，主要有血管活性胺、花生四烯酸代谢产物、白细胞产物、细胞因子和血小板激活因子等，这些介质具有引起血管扩张、通透性增加和白细胞渗出的功能^[17]。其中主要由免疫细胞合成的细胞因子，在健康人体内表达量很低甚至检测不到，但是当机体受到病原体刺激后细胞因子被大量表达并释放出来^[18]。大量报道指出通过检测药物对炎症因子释放的影响

来反映药物的抗炎活性^[19-20]。本研究通过观察化合物对LPS诱导的TNF- α 和IL-6的影响来评估其抗炎能力。从抗炎药理活性筛选的结果可以看出，大部分化合物在10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下均表现出抗炎活性，且和模型LPS组相比具有统计学差异。在所筛选的姜黄素类似物中化合物Z5表现出最强的抗炎活性且明显优于其先导物姜黄素。从化合物的结构可以看出Z5与仲氨基相连的是嘧啶基团。戚繁等^[21]报道指出咪唑并[1, 2-a]嘧啶类化合物能够缓解二甲苯诱导的小鼠耳肿胀，并且能选择性抑制COX-2的活性。这些结果暗示含嘧啶环的化合物可以表现出一定的抗炎活性，为了进一步确证嘧啶环的作用，本课题组将会在后续的研究中设计更多的化合物进行验证。这也预示着可以通过改变嘧啶环的取代基设计合成一系列新的化合物，为抗炎类药物的研发及药物选择提供更大的空间。

参考文献

- [1] Bardini G, Dicembrini I, Cresci B, *et al.* Inflammation markers and metabolic characteristics of subjects with 1-H plasma glucose levels [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(2): 411-413.
- [2] Coussens L M, Werb Z. Inflammation and cancer [J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860-867.
- [3] Goldschmidt-Clermont P J, Seo D M, Wang L, *et al.* Inflammation, stem cells and atherosclerosis genetics [J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2010, 12(6): 712-723.
- [4] Berg A H, Scherer P E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2005, 96: 939-949.
- [5] Bharadwaj U, Marin-Muller C, Li M, *et al.* Mesothelin confers pancreatic cancer cell resistance to Tnf- α -Induced apoptosis through Akt/Pi3k/Nf-Kappab activation and Il-6/Mcl-1 overexpression [J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 106-119.
- [6] Simsek I. Tnf Inhibitors for rheumatoid arthritis-a year in review [J]. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2011, 69(3): 220-224.
- [7] Duffield J S. Macrophages and immunologic inflammation of the kidney [J]. *Semin Nephrol*, 2010, 30(3): 234-254.
- [8] Moore K J, Tabas I. Macrophages in the Pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Cell*, 2011, 145(3): 341-355.
- [9] Dudas J, Fullar A, Romani A, *et al.* Curcumin targets fibroblast-tumor cell interactions in oral squamous cell carcinoma [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(6): 800-809.
- [10] Hegge A B, Andersen T, Melvik J E, *et al.* Formulation and bacterial phototoxicity of curcumin loaded alginate

- foams for wound treatment applications: Studies on curcumin and curcuminoids Xlii [J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(1): 174-185.
- [11] Soetikno V, Sari F R, Lakshmanan A P, *et al.* Curcumin alleviates oxidative stress, inflammation, and renal fibrosis in remnant kidney through the Nrf2-Keap1 pathway [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(9): 1649-1659.
- [12] Anand P, Kunnumakkara A B, Newman R A, *et al.* Bioavailability of curcumin: problems and promises [J]. *Mol Pharm*, 2007, 4(6): 807-818.
- [13] Gupta S C, Prasad S, Kim J H, *et al.* Aggarwal multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies [J]. *Nat Prod Rep*, 2011, 28(12): 1937-1955.
- [14] Wang Y, Yu C C, Pan Y, *et al.* A novel synthetic Mono-carbonyl analogue of curcumin, A13, exhibits anti-inflammatory effects *in vivo* by inhibition of inflammatory mediators [J]. *Inflammation*, 2012, 35(2): 594-604.
- [15] Zhang X, Zhang H Q, Zhu G H, *et al.* A novel mono-carbonyl analogue of curcumin induces apoptosis in ovarian carcinoma cells via endoplasmic reticulum stress and reactive oxygen species production [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(3): 739-744.
- [16] Voilley N. Acid-sensing ion channels (ASICs): new targets for the analgesic effects of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2004, 3(1): 71-79.
- [17] Feghali C A, Wright T M. Cytokines in acute and chronic inflammation [J]. *Front Biosci*, 1997, 2:12-26.
- [18] Rubio-Perez J M, Morillas-Ruiz J M. A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines [J]. *Sci World J*, 2012, 2012: 756357.
- [19] Kim M J, Kadayat T, Kim D E, *et al.* TI-I-174, a synthetic chalcone derivative, suppresses nitric oxide production in murine macrophages via heme oxygenase-1 induction and inhibition of AP-1 [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2014, 22(5): 390-399.
- [20] Shin J S, Choi H E, Kim S D, *et al.* Anti-inflammatory effects of 7-hydroxyl-1-methylindole-3-acetonitrile, a synthetic arvelexin derivative, on the macrophages through destabilizing mPGES-1 mRNA and suppressing NF- κ B activation [J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 19(224C): 68-77.
- [21] 戚 繁, 周金培, 丁一为, 等. 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶类化合物的合成和抗炎活性 [J]. 中国药科大学学报, 2009, 40(1): 16-20.