

· 综述 ·

## 抗肿瘤香豆素类化合物的研究进展

李林虎<sup>1</sup>, 陈莉<sup>1\*</sup>, 夏玉凤<sup>2</sup>(中国药科大学<sup>1</sup>天然药物化学教研室;<sup>2</sup>中药分析教研室, 南京 210009)

**摘要** 香豆素广泛存在于自然界, 具有抗肿瘤、抗感染、抗病毒及抗菌等多种生物活性, 且其抗肿瘤活性常具有肿瘤细胞高选择性和对正常细胞低毒性的特点; 但天然香豆素往往存在活性不理想、水溶性较差或生物利用度低等缺陷, 导致其临床应用受到限制, 因此对其进行结构修饰、改造及构效关系研究成为相关领域研究的热点。本文综述了近年来抗肿瘤香豆素类化合物的研究进展。

**关键词** 香豆素; 抗肿瘤; 结构修饰; 构效关系

**中图分类号** R285 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2013)04-0374-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20130417

## Progress in the study of coumarin derivatives as antitumor agents

LI Linhu<sup>1</sup>, CHEN Li<sup>1\*</sup>, XIA Yufeng<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Natural Medicinal Chemistry;<sup>2</sup>Department of Chinese Materia Medica Analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

**Abstract** Coumarins are a class of compounds with multiple biological activities such as antitumor, anti-inflammatory, anti-virus, and anti-bacterial properties. The anti-tumor activity is of high selectivity and low toxicity, however, the clinical use of natural coumarins is often restricted by their less bioactivity, poorer water-solubility and lower bioavailability. Therefore, the structural modification and structure-activity relationship of coumarins have become a research hotspot. The recent progress in the studies of coumarin derivatives with antitumor activities is reviewed in this paper.

**Key words** coumarin; antitumor; structural modification; structure-activity relationship

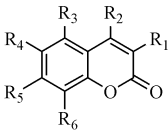
This study was supported by the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. JKZ2011016)

香豆素(coumarin)是一类具有苯并- $\delta$  吡喃内酯环的重要有机杂环化合物, 广泛分布于伞形科、芸香科、菊科、兰科、茄科、瑞香科、木樨科等高等植物及微生物代谢产物中。很多天然或合成的香豆素已被证实具有多种生物活性, 包括抗肿瘤、抗感染、抗氧化、抗过敏、抗血栓生成、抗病毒、抗菌及保肝作用等<sup>[1]</sup>。研究表明, 一些香豆素衍生物能够选择性作用于肿瘤细胞, 而对正常细胞毒性低, 这引起了药学研究者的广泛关注。然而, 天然香豆素往往存在活性不高、水溶性较差或生物利用度低等缺陷, 导致其临床应用受到限制。因此对天然香豆素进行结构修饰、改造, 从中寻找活性更显著的化合物已成为相关领域的

研究热点。Irena<sup>[2]</sup>已对 2005 年之前具有抗肿瘤活性的香豆素类化合物做了详尽的总结, 本文不再赘述。笔者仅对近几年报道的抗肿瘤香豆素衍生物的研究进展进行综述。

### 1 简单官能团取代的衍生物

表 1 中东茛菪素(1)、七叶内酯(2)、瑞香素(3)等为天然香豆素, 具有一定的抗肿瘤作用, 此类简单香豆素的取代基多为羟基、甲氧基等, 抗肿瘤活性与取代基种类和取代位置密切相关。近年来, 药学工作者对此类天然香豆素进行了一系列结构修饰、改造及构效关系研究工作。



**Table 1** Simple coumarins with substituent groups and anti-tumor lines

Compd.	Substituent group	Tumor cell lines
<b>1</b> <sup>[3]</sup>	R <sub>4</sub> = OCH <sub>3</sub> , R <sub>5</sub> = OH	HL-60( IC <sub>50</sub> = 0. 5 mg/mL)
<b>2</b> <sup>[4]</sup>	R <sub>4</sub> = OH, R <sub>5</sub> = OH	U937( IC <sub>50</sub> = 42 μmol/L)
<b>3</b> <sup>[5]</sup>	R <sub>5</sub> = OH, R <sub>6</sub> = OH	A-498( IC <sub>50</sub> = 137 μmol/L)
<b>4</b> <sup>[6]</sup>	R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub> , R <sub>5</sub> = OH	DMBA induced skin cancer
<b>5</b> <sup>[7-12]</sup>	R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub> , R <sub>4</sub> = OH, R <sub>5</sub> = OH	U-937( IC <sub>50</sub> = 83. 2 μmol/L ), HL-60, NSCLC
<b>6</b> <sup>[13]</sup>	R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub> , R <sub>4</sub> = OH	HeLa-B75( IC <sub>50</sub> = 7. 52 μmol/L ), HL-60 ( IC <sub>50</sub> = 7. 60 μmol/L ), HEP-3B( IC <sub>50</sub> = 10. 00 μmol/L)
<b>7</b> <sup>[13]</sup>	R <sub>3</sub> = CH <sub>3</sub> , R <sub>5</sub> = OH	HeLa-B75( IC <sub>50</sub> = 7. 60 μmol/L ), HL-60 ( IC <sub>50</sub> = 17. 46μmol/L ), HEP-3B( IC <sub>50</sub> = 7. 64 μmol/L)
<b>8</b> <sup>[13]</sup>	R <sub>2</sub> = OH, R <sub>4</sub> = CH <sub>3</sub> , R <sub>5</sub> = CH <sub>3</sub>	HeLa-B75( IC <sub>50</sub> = 7. 61 μmol/L ), HL-60 ( IC <sub>50</sub> = 9. 80 μmol/L ), HEP-3B( IC <sub>50</sub> = 7. 90 μmol/L)
<b>9</b> <sup>[14]</sup>	R <sub>4</sub> = OH, R <sub>5</sub> = OH, R <sub>2</sub> = OH	MCF-7( IC <sub>50</sub> = 2. 1 μmol/L ), HL-60 ( IC <sub>50</sub> = 2. 0 μmol/L ), U937 ( IC <sub>50</sub> = 0. 21 μmol/L ), Neuro2a ( IC <sub>50</sub> = 0. 55 μmol/L)

文献报道合成了东莨菪素类似物(4),其对二甲基二苯蒽(DMBA)诱导的皮肤癌小鼠有效,其作用机制是通过上调细胞凋亡蛋白酶和肿瘤坏死因子等通路诱导肿瘤细胞凋亡。Anita 等<sup>[7-8]</sup>发现,4-甲基-7, 8-二羟基香豆素(DHMC,5)能引起非小细胞肺癌细胞(non-small cell lung carcinoma cells, NSCLC)凋亡,作用机制为部分抑制细胞外调节蛋白激酶/丝裂原活化蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases/mitogen activated protein kinases, ERK/MAPK)信号通路,而与活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)无关。此外还发现 DHMC 可以调节线粒体介导的激酶信号通路,包括激活 caspase-9、caspase-3 及释放线粒体细胞色素,下调 *Bcl-xl*、*Bax*、*p53*、*P21* 等细胞凋亡相关基因,下调环氧酶-2(COX-2),上调原癌基因 *c-Myc*。该化合物在杀死肿瘤细胞的同时却对正常细胞无毒性,这一特点优于现已上市的用于治疗非小细胞肺癌药物(多柔比星、5-氟尿嘧啶、顺铂等)。Adeline 等<sup>[9]</sup>报道称在 MCF-7 细胞中 DHMC 为良好的抗氧化剂,能消除多柔比星作用产生的活性氧,从而减轻其氧化应激不良反应,却不影响其效果。这一在不同细胞株内抗氧化活性的差异性值得进一步深入研究。Riveiro 等<sup>[10-11]</sup>发现, DHMC 对单核性白血病细胞(U-937)和髓样白血病细胞(HL-60)的生长有抑制作用,且初步研究发现,酚羟基是 DHMC 诱导细胞凋亡的活性基

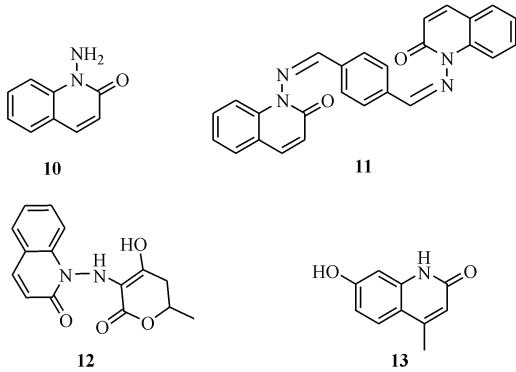
团。为进一步探究此类带有邻二酚羟基的香豆素衍生物(*o*-DHC)的构效关系<sup>[12]</sup>,该课题组合成了一系列 DHMC 衍生物及其相应的内酯开环类似物和  $\delta$ -内酯类似物,并测试了其诱导白血病细胞 U-937 分化和凋亡的活性。构效关系研究首次证明  $\delta$ -内酯为 *o*-DHC 的活性必须基团,该结构片段的存 在使 *o*-DHC 对白血病细胞的毒性高于正常血细胞;研究还表明香豆素母核的完整性对于 *o*-DHC 的生物活性起到重要作用。该研究为进一步设计 *o*-DHC 衍生物提供了理论依据。DHMC 或许会成为 一个理想的抗肿瘤药物研究 的先导化合物。

Rajesh 等<sup>[13]</sup>设计合成了一系列羟基取代的简单香豆素,并对其抗氧化和抗肿瘤活性进行评价,发现化合物 6 ~ 8 对 HeLa-B75、HL-60、HEP-3B 的活性突出。构效关系研究发现 4-、6-、7-的羟基取代能够明显增强香豆素对肿瘤细胞的抑制活性,化合物的量子化学参数分析发现,分子的刚性越强其活性越差,但其他参数并未显示出明显的量效关系。

Silvia 等<sup>[14]</sup>合成了一系列带有 4-氧代基团的香豆素衍生物,活性研究表明 5,7-二甲氧基-4-羟基香豆素(9),对数种肿瘤细胞 MCF-7、HL-60、U937、Neuro2a 均表现出明显的抑制活性。该研究结果进一步证实 4 位羟基的存在能增强香豆素的抗肿瘤活性。

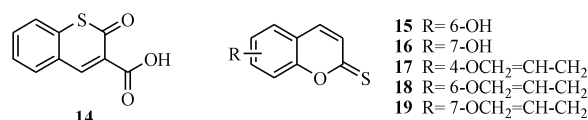
2 针对  $\delta$  吡喃内酯结构的改造

Ahmed 等<sup>[15]</sup>利用香豆素与水合肼反应得到其内酰胺类似物 *N*-氨基喹啉-2-酮(10),进而衍生化得到化合物 11 及 12。化合物 11、12 在 125 ~ 500 mg/L 高浓度时才能对 HepG2 细胞株表现出明显的毒性作用,化合物 10 无抑制活性;文献[12]中内酰胺衍生物 13 对肿瘤细胞 U-937 的 IC<sub>50</sub> 大于 200 μmol/L,活性较低,推测将香豆素内酯改造为内酰胺并不能明显的提高抗肿瘤活性。



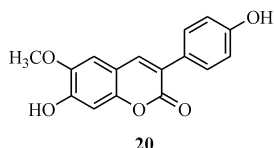
人们发现某些碳酸酐酶亚型(carbonic anhydrase, CAs)与肿瘤之间存在着密切的联系<sup>[16-17]</sup>,碳酸酐酶 II(CAII)在恶性脑瘤和胰腺细胞上高表达,碳酸酐酶亚型 IX(CAIX)、XII(CAXII)仅存在肿瘤细胞中。因此,寻找选择性的碳酸酐酶抑制剂成为抗肿瘤药物研究的新热点。Alfonso 等<sup>[18]</sup>首

次发现 1-硫代香豆素衍生物 **14** 是良好的碳酸酐酶抑制剂 (carbonic anhydrase inhibitor, CAI), 且具有良好的碳酸酐酶亚型选择性。Fabrizio 等<sup>[19]</sup> 利用劳森 (Lawesson) 试剂反应得到一系列 2-硫代香豆素衍生物 **15** ~ **19**, 并评价其对 hCA I、hCA II、hCA IX、hCA XII 的抑制活性, 结果表明此类衍生物对 hCA IX、hCA XII 的抑制活性明显高于 hCA I、hCA II, 而前两者与肿瘤细胞代谢相关。2-硫代香豆素类衍生物有可能成为靶向碳酸酐酶的抗肿瘤候选药物。

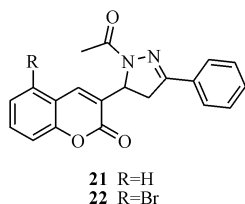


### 3 针对香豆素 3 位改造的衍生物

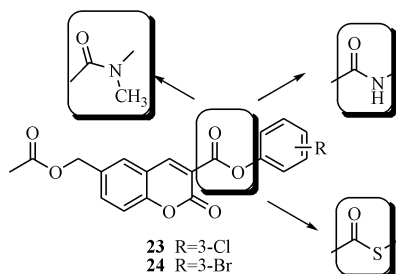
Yang 等<sup>[20]</sup> 以 3-苯基香豆素为母核, 合成了一系列乙酰氧基、甲氧基、羟基取代的衍生物。抗肿瘤活性评价结果显示, 这些衍生物对白血病细胞 HL-60 和人肺腺癌细胞 A549 均有明显的抑制活性, 其中, 6-甲氧基-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-香豆素 (**20**) 的毒性最强, IC<sub>50</sub> 分别为 5.2 和 7.5 μmol/L, 然而其抗氧化活性却最低; 作用机制研究发现, 化合物 **20** 通过影响细胞周期诱导细胞凋亡。构效关系研究表明在香豆素母核苯环上引入邻二酚羟基或邻羟基甲氧基能明显增强 3-苯基香豆素的抗肿瘤活性。



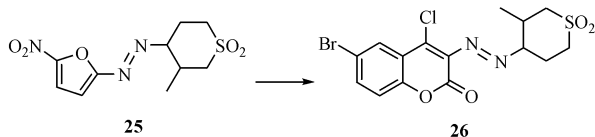
端粒和端粒酶与胃癌的发生密切相关, 寻找高选择性、高效的端粒酶抑制剂已成为新型抗胃癌药物研究的重要手段<sup>[21]</sup>。Liu 等<sup>[22]</sup> 在香豆素 3 位引入 4,5-二氢吡唑类基团合成了 9 种衍生物。其中, 化合物 **21** 的活性最高, 对人胃癌细胞系 SGC-7901 的 IC<sub>50</sub> 为 (2.69 ± 0.60) mg/L [阳性对照药 5-氟尿嘧啶 IC<sub>50</sub> = (7.38 ± 0.98) mg/L]。化合物 **21**, **22** 对端粒转移酶的 IC<sub>50</sub> 分别为 (2.0 ± 0.07) 和 (1.8 ± 0.35) mg/L [阳性对照药 Ethidium IC<sub>50</sub> = (2.5 ± 0.8) mg/L]。在计算机对接实验中作者模拟了化合物 **22** 与端粒酶 (3DU6) 活性位点的结合, 推测出两者的分子对接模型, 为化合物分子设计提供了更加直观的依据。



Kempen 等<sup>[23]</sup> 发现香豆素-3-羧酸芳酯衍生物 **23**, **24** 有较强的体外阻止肿瘤侵袭和体内诱导肿瘤凋亡的活性。为研究 3-取代香豆素的构效关系<sup>[24]</sup>, 该课题组将 3 羧酸酯改造成酰胺酯、N-甲基酰胺和硫酯。抑制纤维肉瘤 HT1080 细胞侵袭的活性评价结果显示, 上述改造产物的活性明显降低。该研究表明, 香豆素-3-羧酸芳酯对抗肿瘤活性更为重要。

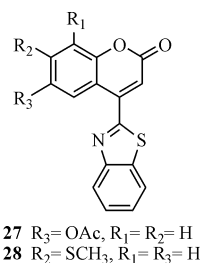


Rakesh 等<sup>[25]</sup> 对治疗神经细胞瘤的 II 期临床药物 Nifurtimox (**25**) 进行结构优化, 设计合成了一系列香豆素类似物。抗肿瘤活性评价结果显示化合物 **26** (RKS262) 对卵巢癌细胞 NCI<sub>60</sub> 及其他多种癌细胞的抑制活性高于顺铂、5-氟尿嘧啶、环磷酰胺等阳性对照药物, 其中, 几种白血病癌细胞对 RKS262 最为敏感 (半数生长抑制浓度 GI<sub>50</sub> 约为 10 nmol)。以卵巢癌细胞 OVCAR-3 为模型的作用机制研究表明, RKS262 影响细胞生长多个方面, 包括调节细胞周期、整合线粒体、诱导细胞凋亡和调节致肿瘤信号蛋白。目前, 该化合物正在进行体内抗肿瘤活性研究。

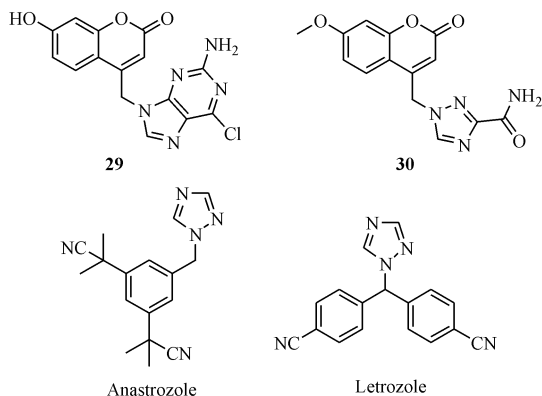


### 4 针对香豆素 4 位改造的衍生物

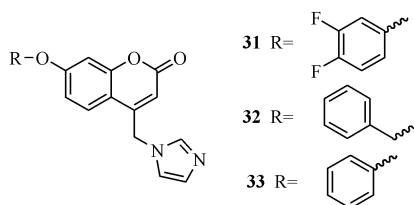
Suvarna 等<sup>[26]</sup> 将有抗肿瘤活性的苯并噻唑引入香豆素的 4 位, 获得 20 种结构全新的衍生物, 这些化合物对乳腺癌细胞 MCF-7 均表现出良好的抑制活性, 其中 R<sub>3</sub>-乙酰氧基取代和 R<sub>2</sub>-甲硫基取代的两个化合物 **27**, **28** 活性最好, IC<sub>50</sub> 分别为 50 和 59 mg/L, 但以酪氨酸激酶为受体的计算机模拟对接实验结果与实际活性并未显示出相关性。



Krešimir 等<sup>[27]</sup>在香豆素 4 位分别引入三氮唑、氨基咪唑和嘌呤等含氮杂环,合成了 18 种新型香豆素衍生物。抗肿瘤活性评价结果表明,化合物 **29** 对人宫颈癌细胞 HeLa、人肝癌细胞 HepG2 和人结肠癌细胞 SW620 都表现出一定的抑制作用,IC<sub>50</sub> 分别为 33, 25 和 35 μmol/L, 化合物 **30** 则选择性作用于 HeLa, IC<sub>50</sub> 为 35 μmol/L, 且这些衍生物对正常的成纤维细胞未显示出明显的毒性作用。



选择性芳香化酶抑制剂 Anastrozole 和 Letrozole 是 FDA 批准的治疗乳腺癌的一线药物。Angela 课题组<sup>[28]</sup>模拟这两个药物的结构,将咪唑基团连接到香豆素的 4 位,合成了多个新型香豆素衍生物。芳香化酶抑制活性评价结果显示多个化合物对芳香化酶 CYP17 的选择性抑制活性达到纳摩尔级,其中化合物 **31** 的活性最为突出,IC<sub>50</sub> 达到 47 nmol/L (阳性药物 Ketoconazole 的 IC<sub>50</sub> 为 4.5 μmol/L)。而且该课题组通过计算机模拟软件推测出化合物 **32**, **33** 与酶活性区域对接的可能情况,为进行合理的药物分子设计提供了科学依据。

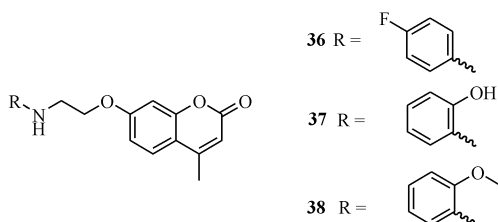
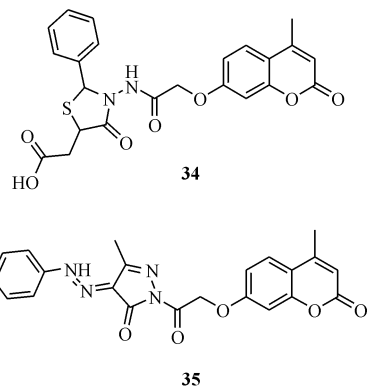


## 5 针对香豆素 7 位改造的衍生物

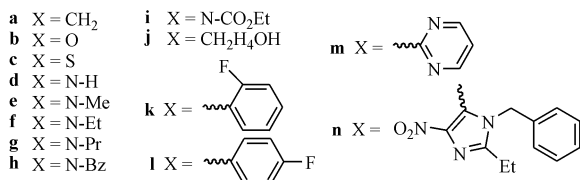
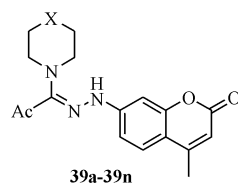
Parameswaran 等<sup>[29]</sup>在 4-甲基-7-羟基香豆素 7 位引入杂环侧链,合成了一系列衍生物。抗肿瘤活性评价结果显示,化合物 **34**, **35** 对淋巴瘤细胞 DLA 和腹水肿瘤细胞 EAC 作用较强,质量浓度为 100 mg/L 时对 DLA 细胞的抑制率分别为 90.8% 和 42%,质量浓度为 50 mg/L 时对 EAC 抑制率分别为 97.5% 和 97.3%。

Patel 等<sup>[30]</sup>在 4-甲基-7-羟基香豆素的 7-羟基上连接氨基侧链,化合物的水溶性得到了很大改善。活性研究表明,化合物 **36** ~ **38** 对 HepG2 的生长抑制活性高于阳性对照氨甲喋呤,且化合物 **38** 对正常细胞的毒性低于氨甲喋呤。这

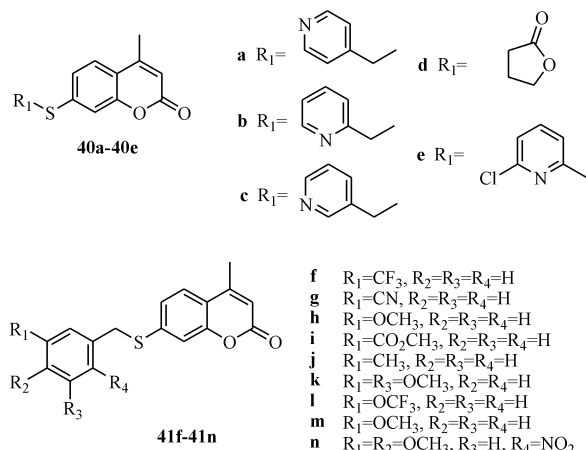
3 个化合物的侧链末端都具有取代苯胺,并通过乙基连接基团与香豆素的 7 位氧原子连接,而改变苯环上取代基极性及脂肪链的长度均会降低其抗肿瘤活性。该研究结果表明在香豆素的 7 位连接适当长度的带有亲脂性基团的氨基侧链能够显著增强抗肿瘤活性。



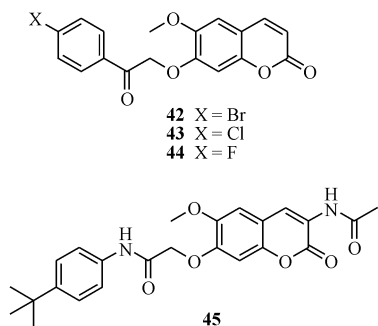
Mohammad 等<sup>[31]</sup>将 4-甲基香豆素与哌嗪衍生物拼合,设计合成了一系列化合物 **39a** ~ **39n**。抗肿瘤活性评价结果表明,化合物 **39n** 活性较好,对 MCF-7 的 IC<sub>50</sub> 为 20.2 μmol/L,对慢性髓原白血病细胞 K562 的 IC<sub>50</sub> 为 9.2 μmol/L,化合物 **39i**, **39m** 对 MCF-7 的 IC<sub>50</sub> 分别为 47.8 和 39.7 μmol/L。构效关系表明与 X 连接基团的亲核性越强,抑制 MCF-7 的活性越高;化合物 **39n** 对 K562 的独特活性可能与其庞大体积有关,而其他衍生物对这两种肿瘤细胞株几乎无抑制活性。这一结果进一步验证了上述 Patel 等<sup>[30]</sup>总结的构效关系,化合物 **39a** ~ **39m** 中大部分化合物可能由于其 7-氨基侧链的亲水性太强,造成了细胞穿透力减弱,活性降低。



Chen 等<sup>[32]</sup>设计合成了多个7位硫代衍生物 **40a~40e**, **41f~41n**。抗肿瘤活性评价结果表明化合物 **40e** 对人口腔癌细胞 KB 和 KB-vin、肺癌细胞 A549、前列腺癌细胞 DU145 均有非常显著的抑制活性,  $GI_{50}$  为 0.92 ~ 2.11  $\mu\text{mol/L}$ , 化合物 **41i** 的  $GI_{50}$  为 2.06 ~ 14.07  $\mu\text{mol/L}$ 。以 A549 细胞为模型的初步作用机制研究发现, 化合物 **40e** 使大量细胞停留在  $G_2/M$  期而引起细胞凋亡。构效关系研究显示, 改变7位硫代侧链芳香环上取代基的位置及电性特征都会使抗肿瘤活性降低。



周金培等<sup>[33-34]</sup>以东莨菪素(**1**)为先导物进行结构修饰, 在7位羟基上连接带有苯环的侧链, 获得了一些抗肿瘤活性明显高于东莨菪素的化合物, 其中化合物 **42~44** 对 MCF-7 的  $IC_{50}$  都低于 18  $\mu\text{mol/L}$ ; 此外, 在3位引入乙酰胺基的同时, 将乙酰苯胺类抗炎小分子拼合到东莨菪素的7位羟基上, 合成了一系列衍生物, 抗肿瘤活性评价结果表明, 化合物 **45** 对 MCF-7、MDA-MB231、HT-29 的  $IC_{50}$  分别为 3.9、4.5 和 4.3  $\mu\text{mol/L}$ , 明显高于阳性对照 5-氟尿嘧啶 ( $IC_{50}$  分别为 4.7、9.6 和 7.3  $\mu\text{mol/L}$ )。



## 6 小结

恶性肿瘤是危害人类健康的严重疾病之一。目前, 临床所用的抗肿瘤药物普遍存在对实体瘤疗效较差、不良反应较大且易产生耐药性等缺陷。因此, 研制疗效好、不良反

应低的抗肿瘤药物仍是新药研究拟解决的关键问题。一些天然香豆素具有选择性作用于肿瘤细胞且对正常细胞毒性低的特点; 然而天然香豆素往往也存在生物活性不够理想、生物利用度低等缺陷, 临床应用受到限制。因此, 以这些天然香豆素为先导化合物, 对其进行结构修饰研究具有重要的意义。

## 7 课题组研究进展

笔者所在课题组开展了相关的研究工作, 已经对东莨菪素抗肿瘤血管生成作用机制进行了较深入的研究<sup>[35-36]</sup>。近期, 本课题组以东莨菪素为母体化合物, 基于抗肿瘤香豆素类构效关系的研究基础, 采用拼合原理设计目标分子的结构, 在其3位和7位引入不同的疏水基团、亲水基团或活性杂环结构片段, 合成了60个结构全新、分子多样的东莨菪素衍生物, 其结构确证及生物活性筛选研究正在进行中。

## 参考文献

- [1] Wu JZ, Kong LY. *Medicinal chemistry of natural products* [M]. China Medical Science Press, 2008: 269 - 278.
- [2] Irena K. Synthetic and natural coumarins as cytotoxic agents [J]. *Curr Med Chem Anticancer Agents*, 2005, **5**(1): 29 - 46.
- [3] Kim EK, Kwon KB, Shin BC, *et al.* Scopoletin induces apoptosis in human promyeloleukemic cells, accompanied by activations of nuclear fact or KB and caspase-3 [J]. *Life Sci*, 2005, **77**(7): 824 - 836.
- [4] Park C, Jin CY, Kim GY, *et al.* Induction of apoptosis by esculetin in human leukemia U937 cells through activation of JNK and ERK [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, **227**(2): 219 - 228.
- [5] Finn GJ, Creaven BS, Egan DA. Daphnetin induced differentiation of human renal carcinoma cells and its mediation by p38 mitogen-activated protein kinase [J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, **67**(9): 1 778 - 1 779.
- [6] Soumya SB, Saili P, Sushil KM, *et al.* A synthetic coumarin (4-methyl-7-hydroxy coumarin) has anti-cancer potentials against DMBA-induced skin cancer in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, **614**(1/2/3): 128 - 136.
- [7] Anita G, Ashok KP, Virinder SP, *et al.* 7,8-Dihydroxy-4-methylcoumarin induces apoptosis of human lung adenocarcinoma cells by ROS-independent mitochondrial pathway through partial inhibition of ERK/MAPK signaling [J]. *FEBS Lett*, 2007, **581**(13): 2 447 - 2 454.
- [8] Anita G, Ashok KP, Virinder SP, *et al.* Apoptogenic effect of 7,8-diacetoxy-4-methylcoumarin and 7,8-diacetoxy-4-methyl thiocoumarin in human lung adenocarcinoma cell line; role of NF- $\kappa$ B, Akt, ROS and MAP kinase pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2009, **179**(1): 363 - 374.
- [9] Adeline B, Juan-Carlos RD, Gilbert K. Synthesis and protective effects of coumarin derivatives against oxidative stress induced by doxorubicin [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, **18**(3): 1 102 -

- 1 105.
- [10] Riveiro ME, Moglioni A, Vazquez R, *et al.* Structural insights into hydroxycoumarin-induced apoptosis in U-937 cells [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, **16**(5): 2 665 – 2 675.
- [11] Riveiro ME, Vazquez R, Moglioni A. Biochemical mechanisms underlying the pro-apoptotic activity of 7, 8-dihydroxy-4-methylcoumarin in human leukemic cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, **75**(3): 725 – 736.
- [12] Ramiro V, María ER, Mónica V, *et al.* Structure-anti-leukemic activity relationship study of ortho-dihydroxycoumarins in U-937 cells; key role of the d-lactone ring in determining differentiation-inducing potency and selective pro-apoptotic action [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, **20**(18): 5 537 – 5 549.
- [13] Rajesh NG, Sharad GJ. Antioxidant activities and cytotoxicity of selected coumarin derivatives: preliminary results of a structure activity relationship study using computational tools [J]. *J Exp Clin Med*, 2012, **4**(3): 165 – 169.
- [14] Silvia S, Andrea C, Giovanna D, *et al.* Synthesis and cytotoxic activity of non-naturally substituted 4-oxycoumarin derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, **22**(18): 5 791 – 5 794.
- [15] Ahmed AA, Redha IH, Kawkab YS, *et al.* Cytotoxicity, antioxidant, and antimicrobial activities of novel 2-quinolone derivatives derived from coumarin [J]. *Res Chem Intermed*, 2012, **38**(2): 559 – 569.
- [16] Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors and activators for novel therapeutic applications [J]. *Future Med Chem*, 2011, **3**(9): 1 165 – 1 180.
- [17] Supuran CT, Scozzafava A. Carbonic anhydrases as targets for medicinal chemistry [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, **15**(13): 4 336 – 4 350.
- [18] Alfonso M, Claudia T, Lionel P, *et al.* Deciphering the mechanism of carbonic anhydrase inhibition with coumarins and thiocoumarins [J]. *J Med Chem*, 2010, **53**(1): 335 – 344.
- [19] Fabrizio C, Alfonso M, Andrea S, *et al.* Novel coumarins and 2-thioxo-coumarins as inhibitors of the tumor-associated carbonic anhydrases IX and XII [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, **20**(7): 2 266 – 2 273.
- [20] Yang J, Liu GY, Dai F, *et al.* Synthesis and biological evaluation of hydroxylated 3-phenylcoumarins as antioxidants and anti-proliferative agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, **21**(12): 6 420 – 6 425.
- [21] Andrew JG, Anthony PS, Emmanuel S. Structure of the tribolium castaneum telomerase catalytic subunit TERT-free access [J]. *Nature*, 2008, **455**: 627 – 633.
- [22] Liu XH, Liu HF, Chen J, *et al.* Synthesis and molecular docking study of novel coumarin derivatives containing 4, 5-dihydropyrazole moiety as potential antitumor agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, **20**(19): 5 705 – 5 708.
- [23] Kempen I, Papapostolou D, Thierry N, *et al.* 3-Bromophenyl 6-acetoxymethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxylate inhibits cancer cell invasion *in vitro* and tumor growth *in vivo* [J]. *Br J Cancer*, 2003, **88**(7): 1 111 – 1 118.
- [24] Kempen I, Hemmer M, Counerotte S, *et al.* 6-Substituted 2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid derivatives in a new approach of the treatment of cancer cell invasion and metastasis [J]. *Eur J Med Chem*, 2008, **43**(12): 2 735 – 2 750.
- [25] Rakesh KS, Thilo SL, Kyu KK, *et al.* A coumarin derivative (RKS262) inhibits cell-cycle progression, causes pro-apoptotic signaling and cytotoxicity in ovarian cancer cells [J]. *Invest New Drugs*, 2011, **29**(1): 63 – 72.
- [26] Suvarna GK, Shivani C, Muhammad M, *et al.* Synthesis, docking study and anticancer activity of coumarin substituted derivatives of benzothiazole [J]. *J Comput Meth Mol Des*, 2012, **2**(1): 51 – 60.
- [27] Krešimir B, Leo M, Tomislav S, *et al.* Novel coumarin derivatives containing 1, 2, 4-triazole, 4, 5-dicyanoimidazole and purine moieties: synthesis and evaluation of their cytostatic activity [J]. *Molecules*, 2012, **17**(9): 11 010 – 11 025.
- [28] Angela S, Angelo DF, Orazio N, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of imidazolyl derivatives of 4, 7-disubstituted coumarins as aromatase inhibitors selective over 17- $\alpha$ -hydroxylase/C17-20 lyase [J]. *J Med Chem*, 2011, **54**(6): 1 613 – 1 625.
- [29] Parameswaran M, Thengungal K, Gopalakrishnan S. Synthesis of coumarin heterocyclic derivatives with antioxidant activity and *in vitro* cytotoxic activity against tumour cells [J]. *Acta Pharm*, 2009, **59**(2): 159 – 170.
- [30] Patel RM, Sharma RN, Patel NJ. *In vitro* cytotoxic screening of 4-methyl-2H-chromen-2-one derivatives against Hep2 cell line [J]. *Asian J Phar Biol Res*, 2011, **2**(1): 2 231 – 2 560.
- [31] Mohammad SM, Mustafa ME, Malek AZ, *et al.* Synthesis, and antitumor activity of some N1-(coumarin-7-yl) amidrazones and related congeners [J]. *Molecules*, 2011, **16**(5): 4 305 – 4 317.
- [32] Chen Y, Liu HR, Liu HS, *et al.* Antitumor agents 292. Design, synthesis and pharmacological study of S- and O-substituted 7-mercapto- or hydroxyl coumarins and chromones as potent cytotoxic agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2012, **49**(3): 74 – 85.
- [33] Zhou JP, Wang L, Wei LJ, *et al.* Synthesis and antitumor activity of scopoletin derivatives [J]. *Lett Drug Des Discov*, 2012, **9**(4): 397 – 401.
- [34] Liu WK, Hua J, Zhou JP, *et al.* Synthesis and *in vitro* antitumor activity of novel scopoletin derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, **22**(15): 5 008 – 5 012.
- [35] Pan R, Dai Y, Yang J, *et al.* Anti-angiogenic potential of scopoletin is associated with the inhibition of ERK1/2 activation [J]. *Drug Develop Res*, 2009, **70**(3): 214 – 219.
- [36] Pan R, Dai Y, Gao XH, *et al.* Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis by scopoletin through interrupting the autophosphorylation of VEGF receptor 2 and its downstream signaling pathways [J]. *Vasc Pharmacol*, 2011, **54**(1): 18 – 28.