

β -咔啉衍生物的抗肿瘤活性研究进展

王京, 余霞, 徐阳, 张磊*
(遵义医学院药学院, 遵义 563003)

摘要: β -咔啉是一种重要的三环吲哚生物碱, 广泛存在于多种生物中, 如植物、动物和海洋生物。研究表明, β -咔啉具有多种重要的药理作用, 其中包括抗肿瘤活性。为了提高 β -咔啉的抗肿瘤活性, 同时增强其水溶性和降低毒性, 人们通过化学合成的方法构建了 β -咔啉母核结构, 并对其进行了大量的修饰改造, 然后通过体内活性研究, 获得了一些具有显著抗肿瘤活性的先导化合物。本文主要综述了近年来 β -咔啉衍生物的抗肿瘤活性研究进展, 旨在为今后 β -咔啉的研究提供有益的帮助。

关键词: β -咔啉; 衍生物; 抗肿瘤活性

中图分类号: R979.1 文献标识码: A 文章编号: 1001-8751(2018)01-0074-06

Progress in Antitumor Activities of β -Carboline Derivatives

Wang Jing, She Xia, Xu Yang, Zhang Lei
(School of Pharmacy, Zunyi Medical College, Zunyi 563003)

Abstract: β -carboline is a kind of tricyclic indole alkaloids widely distributed in nature, such as plants, animals and marine life, which have important biological activities, especially potent anticancer activity. In order to improve the antitumor activity, increase solubility and decrease toxicity of β -carboline, the chemical synthesis of β -carboline nuclear structure was found, and a large number of structural modifications of β -carboline were prepared. Some potential lead compounds of β -carboline with excellent antitumor activity in vivo and in vitro were obtained in recent years. This paper reviewed the progress in anticancer activities of β -carbolines derivatives for further utilization of β -carbolines in future.

Keywords: β -carboline; derivative; antitumor activity

β -咔啉(1, 图1)是一种重要的三环吲哚生物碱^[1]。 β -咔啉的结构类似于咔唑, 侧环氮原子的位置处于 β 位, 因此称为 β -咔啉, 如图1所示。根据吡啶环的饱和度, 可以将 β -咔啉分为芳香性 β -咔啉、饱和四氢 β -咔啉和部分饱和二氢 β -咔啉。天然 β -咔啉在自然界中分布广泛, 如植物、动物和海洋生物中, 具有结构新颖、活性独特等特点。近年来, 由于 β -咔啉具有重要的药理活性, 人们通过化学合成的方法构建了 β -咔啉母核结构, 并对其进行了大量的修饰改造, 然后通过体内活性研究, 获得了一些具有潜在药理活性的先导化合物。

研究报道显示, β -咔啉类化合物具有多种生物

活性^[2], 如抗肿瘤、抗菌、抗虫、抗病毒和抗阿尔兹海默等。本文主要综述了近年来 β -咔啉衍生物的抗肿瘤活性研究进展, 旨在为今后 β -咔啉的研究提供有益的帮助。

1 β -咔啉衍生物结构修饰改造

1.1 β -咔啉A环修饰衍生物

为了提高 β -咔啉的分子多样性, Kamal等^[3]对

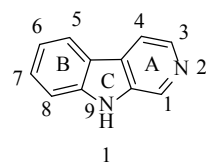


图1 β -咔啉的结构

收稿日期: 2017-11-20

作者简介: 王京, 硕士, 讲师, 主要从事药物化学研究。

通信作者: 张磊, 博士, 副教授, 主要从事抗肿瘤药物研究。

β -咔啉的1,3两个位置进行了修饰改造,引入吡唑和查尔酮片段,构建了新颖的 β -咔啉衍生物。体外抗肿瘤实验结果表明,该系列衍生物具有广泛的细胞毒活性,能够抑制多种肿瘤细胞株的生长。其中,化合物**2**和**3**(图2)具有显著的抗增殖活性,对人非小细胞肺癌细胞A549、人前列腺癌细胞DU-145、人乳腺癌细胞MCF-7、人宫颈癌细胞HeLa和人肾癌细胞ACHN五种肿瘤细胞株的 IC_{50} 值分别为 2.57 ± 0.08 、 3.31 ± 0.37 、 1.86 ± 0.18 、 2.75 ± 0.13 和 $2.13 \pm 2.23 \mu\text{mol/L}$; 2.39 ± 0.07 、 3.63 ± 0.69 、 1.94 ± 0.41 、 2.63 ± 0.30 和 $2.75 \pm 0.62 \mu\text{mol/L}$, 优于骆驼蓬碱,与阳性药多柔比星相当。化合物**2**和**3**还能诱导MCF-7细胞凋亡。此外,化合物**2**还能抑制拓扑异构酶TOPO I的活性,并保持DNA的超螺旋状态。

通过硝酸铜催化,该课题组^[4]合成了苯并咪唑和 β -咔啉缀合物,同时测试了目标产物的抗肿瘤活性。实验结果表明,部分目标分子显示出良好的抗肿瘤活性。其中,化合物**4**(图2)对60种肿瘤细胞株均有较强的抑制活性,例如,其对人宫颈癌细胞HeLa、人前列腺癌细胞DU145和人非小细胞肺癌细胞A549三种肿瘤细胞株的 IC_{50} 值分别为 1.8 ± 2.3 、 2.4 ± 1.8 和 $2.0 \pm 0.4 \mu\text{mol/L}$, 强于骆驼蓬碱。抗肿瘤机制研究表明,化合物**4**还能结合到DNA中而引起DNA的裂解。此外,化合物**4**还能抑制TOPO I的活性。上述研究表明,化合物**4**是一个具有深入研究价值的先导化合物。

为了增强 β -咔啉的水溶性,该课题组^[5]在 β -咔啉的3位引入了亲水性分子片段二硫代氨基。体外结果表明,目标产物具有不同程度的抗肿瘤作用。其中,9位甲基化的目标产物**5**(图2)显示出较强的细胞毒活性,对人乳腺癌细胞MCF-7、人非小细胞肺癌细胞A549、人前列腺癌细胞DU-145和人宫颈癌细胞HeLa的 IC_{50} 值分别为1.09、3.54、0.79和 $1.47 \mu\text{mol/L}$, 与多柔比星相当。构效关系显示,9位甲基化有利于提高分子的抗肿瘤活性。进一步研究还表明,化合物**5**能够诱导DU-145细胞凋亡,并抑制TOPO II的活性。

基于药效团拼合的设计原理,Ling等^[6]将羟肟酸基团引入到 β -咔啉结构中,同时将水溶性的脲结构片段也融合到目标产物分子中,合成了新颖的 β -咔啉衍生物。药理活性显示,目标产物不但能够显著抑制人结肠癌的增殖,还具有组蛋白乙酰化转移酶(HDAC)抑制活性。其中,化合物**6**(图2)对HDAC的 IC_{50} 值为 $0.27 \pm 0.05 \mu\text{mol/L}$, 是阳性药伏立诺他($IC_{50} =$

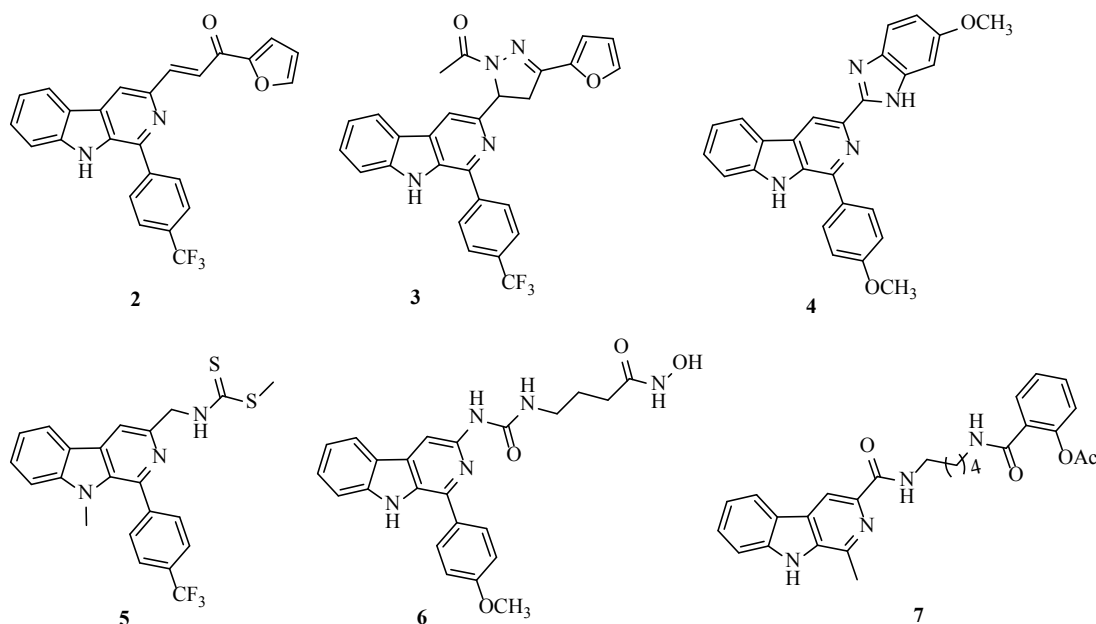
$0.56 \pm 0.06 \mu\text{mol/L}$)的2倍。同时,化合物**6**还能够抑制多种肠癌细胞的增殖,对人结肠癌细胞HCT116、人结肠癌细胞SW620、人大肠癌细胞LOVO和人结肠癌细胞SW480的 IC_{50} 值分别为 0.83 ± 0.18 、 0.94 ± 0.15 、 1.63 ± 0.31 和 $1.16 \pm 0.28 \mu\text{mol/L}$, 抗肿瘤活性也强于伏立诺他。流式细胞术显示,化合物**6**能够诱导HCT116细胞凋亡,分子机制包括上调凋亡相关因子Bax和下调Bax-2的表达,活化caspase-3和断裂PARP。此外,化合物**6**还能抑制HCT116荷瘤小鼠体内肿瘤的生长。上述研究表明,化合物**6**是一个具有深入研究价值的 β -咔啉衍生物。

研究表明水杨酸具有潜在的抗肿瘤活性,同时其还能协同抗肿瘤药抑制肿瘤细胞的增殖。基于前药和药效团融合的原理,该课题组^[7]设计并合成了一系列 β -咔啉和水杨酸的杂合物。活性研究显示,大部分杂合物分子对测试的5种肿瘤细胞株均具有显著的抗肿瘤活性,活性优于氟尿嘧啶和骆驼蓬碱。其中,化合物**7**(图2)的细胞毒活性最为显著,对人肝癌细胞SMMC-7721、人肝癌细胞HepG2、人结肠癌细胞HCT116、人膀胱癌细胞EJ和人大细胞肺癌细胞H460的 IC_{50} 值分别为6.97、7.12、8.25、7.89和 $13.1 \mu\text{mol/L}$, 强于阳性药氟尿嘧啶。此外,化合物**7**对人正常肝细胞L-O2的抑制率较低,表明其毒性较低。分子机制研究显示,化合物**7**能够诱导SMMC-7721细胞凋亡,这可能与调节凋亡相关蛋白的表达有关,例如上调Bax、下调Bcl-2、活化caspase-3和断裂PARP。构效关系研究显示,连接臂的长度影响分子的抗肿瘤活性。

1.2 β -咔啉多环修饰衍生物

Figueiredo等^[8]从Galianthe thalictroides的根部分离得到了一种 β -咔啉生物碱**8**(图3)活性研究显示,化合物**8**能够具有抑制TOPO I和TOPO II α 活性,表明其可能具有潜在的抗肿瘤活性,但深入的抗肿瘤研究还未见报道。

为了发现抗肿瘤活性更为优异的先导化合物,郭亮等^[9]以色氨酸为原料,经过Pictet-Spengler等反应制备了一系列 β -咔啉烷基衍生物。通过MTT法测试目标产物分子的体外细胞毒活性,结果表明,目标产物具有广泛的抗肿瘤活性,能够抑制多种肿瘤细胞的增殖。其中,化合物**9**(图3)对人胃癌细胞BGC-823、人肾癌细胞786-0、人皮肤黑色素瘤细胞A375和人肾癌细胞769-P的 IC_{50} 值均 $< 10 \mu\text{mol/L}$, 强于阳性药顺铂。小鼠体内实验表明,化合物**9**能够显

图2 β -咔啉A环修饰衍生物

著抑制Lewis肿瘤的生长,抑瘤率为51.65%,深入的药代动力学和作用机制研究还有待进一步开展。

最近,该课题组^[10]经过消除和烷基化等反应合成了一系列 β -咔啉的二聚体衍生物,并采用MTT法测试目标产物的体外抗肿瘤活性。实验结果表明,二聚体衍生物对多种肿瘤细胞株具有不同程度的抗肿瘤活性,部分目标产物的活性较为突出。其中,化合物**10**和**11**(图3)的活性较强。化合物**10**对人肾透明细胞腺癌细胞769-P的 IC_{50} 值为0.8 μ mol/L,而**11**对人前列腺癌细胞22RV1的 IC_{50} 值为0.6 μ mol/L,均优于阳性药顺铂,具有进一步的研究价值。初步的构效关系显示,2-噻吩基引入到 β -咔啉的1位,以及连接臂为5个亚甲基有利于提高分子的抗肿瘤活性。

为了进一步丰富 β -咔啉的结构,Lunagariya等^[11]对 β -咔啉的1、3和6三个位点进行了修饰改造。体外实验结果表明,衍生物**12**(图3)的细胞毒活性最强,对人非小细胞肺癌细胞A54、人宫颈癌细胞HeLa、人肝癌细胞HepG2和人乳腺癌细胞MCF-7四种细胞的 IC_{50} 值分别为4.72、3.59、3.65和4.17 μ mol/L,与阳性药多西他赛相当。同时,衍生物**12**还能够诱导A-549和MCF-7细胞凋亡,表明其可能作为潜在的抗肿瘤先导化合物。

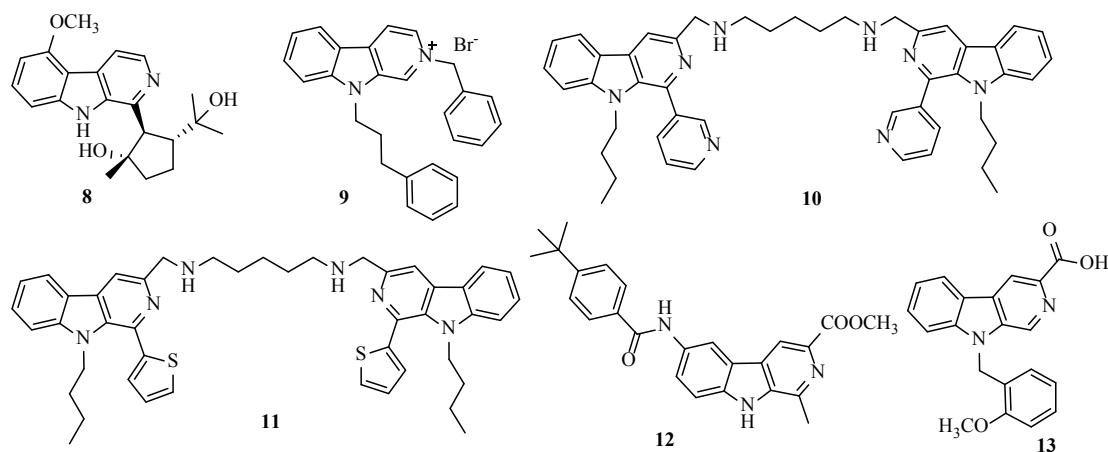
Chen等^[12]对 β -咔啉的3位和9位进行了修饰,制备得到了一系列结构新颖的 β -咔啉衍生物,并研究其抗肿瘤活性。细胞毒活性显示,部分目标产物具有显著的抗肿瘤活性。其中,化合物**13**(图3)的活性

值得关注,其对急性粒细胞白血病细胞HL-60、人肝癌细胞Hep3B、人大细胞肺癌细胞H460和人肾癌细胞A498的 IC_{50} 值均 $<10\mu$ mol/L,分别为4.0、6.7、8.0和7.5 μ mol/L。构效关系研究显示,衍生物分子中,3位游离羧基有利于抗肿瘤活性,酯化不利于活性;9位取代基对活性的影响较小。此外,化合物**13**还能够影响HL-60细胞形态,并诱导其凋亡,这与活化caspase3、-9和PARP有关。此外,western blot实验还显示,死亡受体通路并未参与化合物**13**的抗肿瘤作用。

2 四氢 β -咔啉结构修饰衍生物

Zheng等^[13]合成了一系列四氢 β -咔啉2位酰胺衍生物,体外活性表明,化合物**14**(图4)对多种肿瘤细胞株均显示出抑制活性,其中对人肺腺癌细胞PC-9、人肺腺癌细胞H1299和人非小细胞肺癌A549三种肿瘤细胞的 IC_{50} 值分别为5.87、8.07和7.90 μ mol/L。进一步的实验结果表明,化合物**14**能够显著抑制H1299, A549细胞的迁移和侵袭,这可能与抑制转化生长因子 β 信号通路有关。体内实验表明,化合物**14**能够显著抑制A549荷瘤小鼠体内肿瘤的生长,同时对小鼠的体重无影响。

Zhou等^[14]合成了全新的N-取代四氢 β -咔啉-咪唑盐类衍生物,并研究目标产物的抗肿瘤活性。体外细胞毒结果显示,部分衍生物具有较强的抗肿瘤活性。例如,化合物**15**(图4)的抗肿瘤活性最强,对人急性粒细胞白血病细胞HL-60、人非小细胞肺

图3 β -咔啉多环修饰衍生物

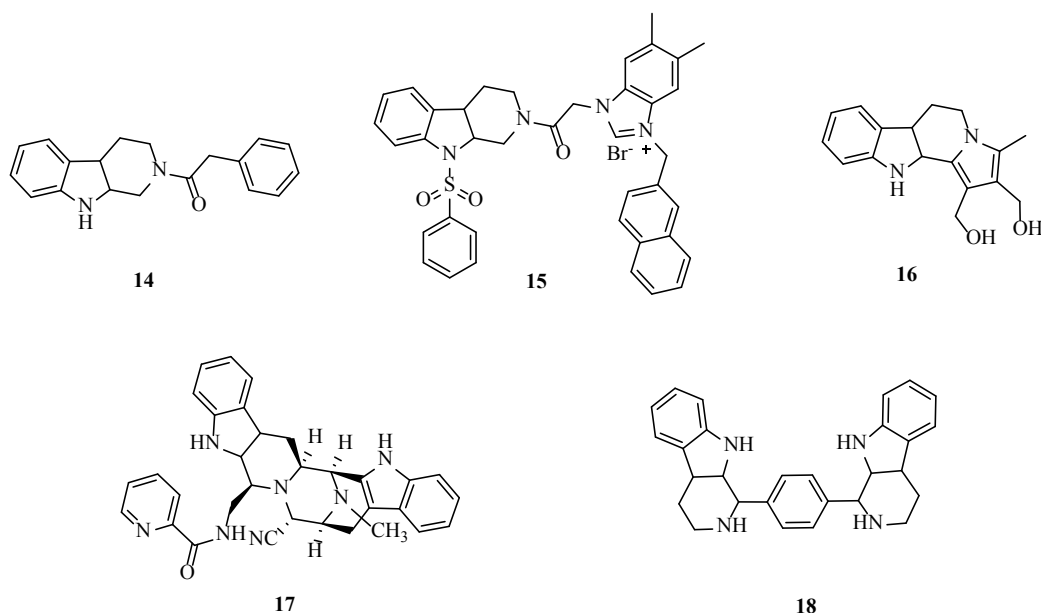
癌A549、人肝癌细胞SMMC-7721、人乳腺癌细胞MCF-7和人结肠癌细胞SW480的 IC_{50} 值分别为2.61、14.15、17.13、2.79和 $9.46 \mu\text{mol/L}$ ，与阳性药顺铂相当。初步的构效关系显示，分子中咪唑环的种类对活性影响较大。另外，与顺铂相比，化合物15对正常细胞的抑制活性较弱。机制研究显示，化合物15能浓度依赖性地诱导MCF-7细胞周期阻滞在G1期，并诱导细胞凋亡。

Chang等^[15]在四氢 β -咔啉的1和2位引入了吡咯片段，通过多步反应制备得到了新颖的四氢 β -咔啉衍生物。活性结果显示，目标产物分子具有广泛的抗肿瘤活性，而在测试的多种肿瘤细胞株中，小细胞肺癌细胞对目标产物分子最敏感。例如，化合物16(图4)能够显著抑制人小细胞肺癌H211细胞的增殖， IC_{50} 值为 $0.22 \pm 0.03 \mu\text{mol/L}$ ，强于阳性药顺铂

($IC_{50}=0.66 \pm 0.09 \mu\text{mol/L}$)。分子机制显示，化合物16能够阻滞人大细胞肺癌细胞H460细胞周期在G2/M期，诱导细胞产生凋亡，并抑制TOPO II的活性。体内实验结果表明，化合物16能够抑制人小细胞肺癌细胞H526荷瘤小鼠体内肿瘤的生长，而且对小鼠体重没有显著的影响，表明其毒性较低。

Lu等^[16]合成了一系列含有四氢 β -咔啉结构的海鞘素和番红霉素类似物，该系列衍生物具有强烈的抗肿瘤活性，对多种肿瘤细胞均有抑制作用。其中，化合物17(图4)的活性较强，对HCT-116和HT-29细胞的 IC_{50} 值分别为 0.04 ± 0.03 、 0.07 ± 0.01 和 $0.07 \pm 0.01 \mu\text{mol/L}$ ，强于阳性药环磷酰胺。分子对接研究显示，化合物17能够结合到DNA双链的小沟槽部位，并形成3根氢键。

以苯基为连接臂，Samundeeswari等^[17]合成了

图4 四氢 β -咔啉衍生物

一系列 β -咔啉二聚体衍生物,并测试其体外抗肿瘤活性。化合物**18**对60种肿瘤细胞均有较强的抑制活性,其中对人乳腺癌细胞MCF-7、人前列腺癌细胞LnCap和人肝癌细胞HepG2的 IC_{50} 值分别为 3.34 ± 0.54 、 5.52 ± 0.34 和 $4.43 \pm 0.57 \mu\text{mol/L}$,与阳性药环磷酰胺和阿霉素相当。此外,化合物**18**的两种对映异构体细胞毒活性相似。进一步研究显示,化合物**18**能够与小牛胸腺DNA相结合。

3 展望

近年来,人们对 β -咔啉进行了大量的结构修饰改造工作,如利用药物化学领域的药效团拼合、引入水溶性结构片段和骨架迁移等原理,以期能够增强 β -咔啉的抗肿瘤活性及其水溶性。研究结果表明,部分结构衍生物显示出优于母体 β -咔啉的体内外抗肿瘤活性,甚至优于临床药物。经过分子生物学等方法,人们获得了一些 β -咔啉衍生物抗肿瘤的作用机制和靶点信息,例如诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞细胞周期、调节周期、凋亡相关蛋白和激酶的表达、作用于DNA和TOPO酶等,同时也获得了一些初步的构效关系,上述研究结果对 β -咔啉的进一步修饰改造具有指导作用。但是,这些机制研究还不够全面和系统,有待于通过基因芯片和分子探针等生物技术进一步研究探索。此外,目前 β -咔啉衍生物还处于临床前基础研究阶段,动物急毒性和药物代谢动力学等研究鲜有报道。

整体而言, β -咔啉是一个具有潜在药理活性的母核,基于该母核,人们获得了一些具有抗肿瘤活性的先导化合物。增强 β -咔啉的抗肿瘤活性,提高水溶性和降低毒性,并通过系统的分子生物学研究,越来越多活性优异的 β -咔啉衍生物将会被人们发现。

参考文献

- [1] Ashok P, Ganguly S, Murugesan S. Review on in-vitro anti-malarial activity of natural β -carboline alkaloids[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2013, 13(12): 1778-1791.
- [2] Cao R, Peng W, Wang Z, *et al.* β -Carboline alkaloids: biochemical and pharmacological functions[J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(4): 479-500.
- [3] Kamal A, Srinivasulu V, Nayak VL, *et al.* Design and synthesis of C3-pyrazole/chalcone-linked beta-carboline hybrids: antitopoisomerase I, DNA-interactive, and apoptosis-inducing anticancer agents[J]. *Chem Med Chem*, 2014, 9(9): 2084-2098.
- [4] Kamal A, Rao MPN, Swapna P, *et al.* Synthesis of β -carboline-benzimidazole conjugates using lanthanum nitrate as a catalyst and their biological evaluation[J]. *Org Biomol Chem*, 2014, 12(15): 2370-2387.
- [5] Kamal A, Sathish M, Nayak VL, *et al.* Design and synthesis of dithiocarbamate linked β -carboline derivatives: DNA topoisomerase II inhibition with DNA binding and apoptosis inducing ability[J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23(17): 5511-5526.
- [6] Ling Y, Xu C, Luo L, *et al.* Novel β -carboline/hydroxamic acid hybrids targeting both histone deacetylase and DNA display high anticancer activity via regulation of the p53 signaling pathway[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(23): 9214-9227.
- [7] Xu QB, Chen XF, Feng J, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of hybrids of β -carboline and salicylic acid as potential anticancer and apoptosis inducing agents[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36238.
- [8] Oliveira FP, Perdomo RT, Garcez FR, *et al.* Further constituents of galianthe thalictroides(Rubiaceae) and inhibition of DNA topoisomerases I and IIa by its cytotoxic β -carboline alkaloids[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(5): 1358-1361.
- [9] Guo L, Fan WX, Chen XM, *et al.* Synthesis and antitumor activities of β -carboline derivatives[J]. *Chin J Org Chem*, 2013, 33: 332-338.
- [10] Guo L, Xie J, Fan W, *et al.* Synthesis and antitumor activities of novel bivalent 1-heterocyclic- β -carbolines linked by alkylamino spacer[J]. *Chin J Org Chem*, 2017, 37(7): 1741-1747.
- [11] Lunagariya NA, Gohil VM, Kushwah V, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of 1, 3, 6-trisubstituted β -carboline derivatives for cytotoxic and anti-leishmanial potential[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(3): 789-794.
- [12] Chen YF, Lin YC, Chen JP, *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel 3, 9-substituted β -carboline derivatives as anticancer agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(18): 3873-3877.
- [13] Zheng C, Fang Y, Tong W, *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel tetrahydro- β -carboline derivatives as antitumor growth and metastasis agents through inhibiting the transforming growth factor- β signaling pathway[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(3): 600-612.
- [14] Zhou B, Liu ZF, Deng GG, *et al.* Synthesis and antitumor activity of novel N-substituted tetrahydro- β -carboline-imidazolium salt derivatives[J]. *Org Biomol Chem*, 2016,

- 14(39): 9423-9430.
- [15] Chang SM, Christian W, Wu MH, *et al.* Novel indolizino[8,7-b]indole hybrids as anti-small cell lung cancer agents: Regioselective modulation of topoisomerase II inhibitory and DNA crosslinking activities[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 127, 235-249.
- [16] Lu X, Pan X, Yang Y, *et al.* Synthesis and cytotoxicity of a novel series of saframycin-ecteinascidin analogs containing tetrahydro- β -carboline moieties[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 135: 260-269.
- [17] Samundeeswari S, Chougala B, Holiyachi M, *et al.* Design and synthesis of novel phenyl-1, 4-beta-carboline-hybrid molecules as potential anticancer agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 128: 123-139.