

• 综 述 •

吲哚类生物碱的生物活性研究进展*

古 虹¹, 李俊辉¹, 庞茗月², 陈 坤³, 张成义^{1△}

(1. 达州中医药职业学院, 四川 达州 635000; 2. 北华大学药学院, 吉林 吉林 132013)

[摘要] 吲哚是一种具有特殊骨架结构和突出功能的杂环化合物, 根据不同的作用机制发挥其广泛的药理活性。该文根据吲哚类生物碱, 如螺环吲哚、桥环吲哚等化学结构的不同, 对近 4 年来的最新研究进展展开论述, 包括吲哚类生物碱的药理活性、结构-活性关系、作用机制等, 期望为设计新型吲哚类药物方面的研究提供参考价值。

[关键词] 螺环吲哚; 桥环吲哚; 杂环; 生物活性; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.01.039

中图法分类号: O626

文章编号: 1009-5519(2025)01-0181-06

文献标识码: A

Research progress* on biological activity of indole alkaloid*GU Hong¹, LI Junhui¹, PANG Mingyue², CHEN Kun³, ZHANG Chengyi^{1△}

(1. Dazhou Vocational College of Traditional Chinese Medicine, Dazhou, Sichuan 635000, China;

2. College of Pharmacy, Beihua University, Jilin, Jilin 132013, China)

[Abstract] Indole is a heterocyclic compound with special structure and prominent function, which exerts its extensive pharmacological activities according to different action mechanisms. According to the different chemical structures of indole alkaloids, such as spiro indole and bridged indole, this paper reviewed the latest research progress in recent four years, including pharmacological activities, structure-activity relationship and mechanism of action of indole alkaloids. The information compiled in this paper can provide reference value for the design of new indole drugs.

[Key words] Spiro indole; Bridged indole; Heterocyclic ring; Biological activity; Review

吲哚是由苯环与吡咯环并合而成的芳杂环化合物, 其在自然界中分布广泛, 主要存在于文卡生物碱、真菌代谢产物和海洋天然产物等^[1]。吲哚生物碱如色胺、白杨、利血平、麦角胺和长春新碱^[2], 分别以神经递质、抗精神病药、降血压、偏头痛和癌症化学疗法而闻名^[3]。吲哚结构被引入许多药物分子中, 包括抗炎药、抗人类免疫缺陷病毒(HIV)药、抗结核药、抗微生物药、抗癌药、抗氧化药、抗肿瘤药、抗真菌药、抗糖尿病药、抗惊厥药、微管蛋白抑制剂、除草剂和杀虫剂等^[4]。2017 年获美国 FDA 批准上市的 GHSR 激动剂 Macimorelin Acetate^[5], 用于治疗成人生长激素缺乏症; 2016 年由辉瑞公司生产并上市的 PARP 抑制剂 Rucaparib Camsylate^[6], 可用于治疗原发性腹膜癌、输卵管癌和卵巢癌等; 1994 年由皮尔法伯公司原产上市用于治疗非小细胞肺癌和乳腺癌的 Tubulin 抑制剂 Vinorelbine^[7]; 2006 年经 FDA 批准上市小分子激酶抑制剂 Sunitinib^[8]。本文根据吲哚类生物碱不同的骨架结构, 对近年来螺环吲哚、桥环吲哚、杂环与

吲哚偶联衍生物及其相关的生物活性研究进展进行分析总结, 以期对药物设计提供参考。

1 螺环吲哚衍生物

2016 年, TIWARI 等^[9]报道了一种从靛红与苯甲酰胺、苯氧基乙酰肼出发, 合成了两系列含有苯甲酰胺结构的 3-螺[吲哚啉-3, 2'-噁唑]-2-酮衍生物, 该方法具备反应条件简单、产率较高等优点。随后对这些化合物进行初步的抗细菌和抗真菌活性筛选, 测定化合物的最小抑制浓度(MIC)、最小杀菌浓度(MBC)和最小杀真菌浓度(MFC)。试验结果表明, 化合物 1、2、6 显示出良好的抗细菌活性, 而化合物 3~5 显示出更好的抗真菌活性。

2018 年, LOTFY 等^[10]通过偶氮甲碱叶立德与烯炔的 1,3-偶极环加成, 合成了一系列含有环己酮结构的螺[吲哚啉-3, 3'-吡咯嗪]-2-酮衍生物, 反应具有区域和立体选择性, 产率较高。体外评价了目标化合物对乳腺癌细胞(MCF-7)和白血病细胞(K562)的抗增殖活性。研究结果表明, 与标准药物 5-氟尿嘧啶

* 基金项目: 吉林省科技发展计划项目(20190304048YY)。

△ 通信作者, E-mail: zhchyl@163.com。

[MCF-7: 半抑制浓度 (IC_{50}) 为 (78.28 ± 0.20) $\mu\text{mol/L}$; K562: IC_{50} 为 (38.58 ± 0.02) $\mu\text{mol/L}$] 对比, 化合物 7 [IC_{50} 为 (15.49 ± 0.04) $\mu\text{mol/L}$] 对 MCF-7 表现出最高抑制活性, 化合物 8 [IC_{50} 为 (13.38 ± 0.14) $\mu\text{mol/L}$] 表现出对 K562 最高的抗增殖活性。此外, 研究了 7 对正常乳腺细胞 (MCF-12) 的凋亡作用^[11], 与未处理细胞相比, 发现化合物 7 的细胞毒性与任何坏死诱导无关。分子对接研究显示: 化合物 7 吡啶中的羰基和对溴苯基, 通过氢键与疏水-疏水相互作用与必需氨基酸结合, 进一步证实化合物 7 可以作为 MDM2-p53 抑制剂的可能性。2018 年, BARAKAT 等^[9]以靛红和 L-脯氨酸为原料, 通过 1,3-偶极环加成合成一系列螺[吡啶啉-3,3'-吡咯啉]-2-酮衍生物, 与 LOTFY 等^[10]不同的是, BARAKAT 等^[9]利用硫代噻唑烷酮替换了环己酮结构, 并使用 X 射线单晶衍射测定了化合物 9 和 10 的结构, 还报道了 Hirshfeld 表面分析。在生物活性实验中, 2 种化合物均显示出比所选对照药更好的抗微生物(对照药为氨苄青霉素和庆大霉素)和抗真菌活性(对照药为两性霉素 A 和氟康唑)。分子对接试验研究表明, 化合物 10 通过疏水-疏水和氢键相互作用与氨基糖苷磷酸转移酶对接, 而化合物 9 仅有疏水-疏水相互作用。此外, 还发现苯基在靶蛋白与化合物的相互作用中起重要作用。

LOTFY 等^[10]由靛红和噻唑烷羧酸为原料, 通过 1,3-偶极环加成反应得到一系列含有环己酮结构的螺[吡啶啉-3,5'-吡咯并[1,2-c]噻唑]-2-酮衍生物, 部分分子的结构通过 X 射线衍射得到证实。新合成的化合物对 MCF-7 和 K562 进行体外抗增殖活性筛选, 结果发现化合物 11 是该系列中最有效的化合物, IC_{50} 分别为 (15.32 ± 0.02)、(14.74 ± 0.70) $\mu\text{mol/L}$ 。2019 年, ISLAM 等^[12]以相同的方法合成一系列吡啶-3-甲酰基结构的螺[吡啶啉-3,5'-吡咯并[1,2-c]噻唑]-2-酮衍生物。在体外评估了目标化合物对结肠癌细胞 (HCT-116)、肝癌细胞 (HepG₂) 和前列腺癌细胞 (PC-3) 的抗增殖作用, 结果表明: 化合物 12 对 HCT-116 [IC_{50} 为 (7.00 ± 0.27) $\mu\text{mol/L}$] 和 HepG₂ [IC_{50} 为 (5.5 ± 0.2) $\mu\text{mol/L}$] 保持较高细胞毒活性和选择性, 对 PC-3 表现出优于顺铂更高的选择性。分子对接研究表明: 化合物 12 对 p53 的 MDM2 结合位点具有较高亲和力。此外, 通过配体效率 (LE) 和配体亲脂效率 (LLE) 分析表明: 化合物 12 和 13 可作为抗癌药物的良好候选药。同一年, BARAKAT 等^[13]合成含有 α, β 不饱和酮结构的螺[吡啶啉-3,5'-吡咯并[1,2-c]噻唑]-2-酮衍生物。通过 X 射线晶体学分析, 确定目标化合物的绝对立体构型。所合成的化合物测试了对 HCT-116、PC-3 和 HepG₂ 癌细胞系的抗癌活性。分

子模拟显示: 化合物 14 通过疏水-疏水相互作用与 p53 中的必需氨基酸 (LEU: 57, GLY: 58, ILE: 61 和 HIS: 96) 结合。此外, 进一步评价了化合物 14 的抗癌机制, 研究表明化合物 14 抑制集落形成、细胞迁移, 阻止 G₂/M 时期的癌细胞生长, 进而诱导细胞凋亡。最后通过流式细胞术确认化合物 14 对 p53 的反式激活, 增加活化的 p53 水平, 并诱导细胞周期抑制剂 p21 的 mRNA 水平, 进一步证实新合成的螺环氧化吡啶 14 可作为标准 p53-MDM2 抑制剂。

DEYAB 等^[14]和 KUMAR 等^[15]通过在离子液体 [bmim]Br 中的三组分 1,3-偶极环加成反应合成了 4'-硝基螺[吡啶啉-3,2'-吡咯烷]-2-酮衍生物, 在化合物的抗癌活性实验中, DEYA 等^[14]发现化合物 15 通过增强癌细胞凋亡途径对人上皮细胞系 (FaDu) 具有良好抗增殖活性 (IC_{50} 为 30 $\mu\text{mol/L}$); KUMAR 等^[15]对目标化合物进行构效关系分析, 发现化合物的生物活性明显受取代基类型的影响, 即在吡啶和芳基环上分别具有 $-OCF_3$ 和 $-CH_3$ 的化合物 16 显示出非常强的治疗活性, 在抑制癌细胞时具有最小的 IC_{50} 浓度, 同时对非癌细胞没有丧失活力。进一步分析癌细胞的死亡机制, 结果表明化合物主要是通过由 caspase-3 蛋白酶介导的细胞凋亡途径诱导癌细胞凋亡。2019 年, TUMSKIY 等^[16]通过 1,3-偶极环加成反应获得了一系列螺[吡啶啉-3,2'-吡咯烷]衍生物, 产率为 42%~63%。与 DEYA 等^[14]和 KUMAR 等^[15]所设计的化合物相比较, TUMSKIY 等^[16]取消了吡咯烷环 4' 位的硝基以降低化合物对正常细胞的毒性, 以非洲绿猴肾细胞 (Vero) 健康细胞和人宫颈癌细胞 (HeLa) 为测试对象, 对化合物的细胞毒性进行实验。在已合成化合物中, 化合物 17 的细胞毒性最大 (2 种细胞系均为 $IC_{50} < 20 \mu\text{g/mL}$)。此外, 化合物 17 对 HeLa 癌细胞的毒性比 Vero 健康细胞系高出 3 倍 (IC_{50} 为 70 $\mu\text{g/mL}$)。化合物 17 和 18 的细胞毒性测试表明: 分子的细胞毒性取决于 C-4 原子上苯环的取代性质, 化合物 18 可用作新型抗癌药物的来源。同一年, HUANG 等^[17]通过甘氨酸乙酯盐酸盐和乙炔二甲酸二甲酯的反应, 生成新型甲亚胺叶立德, 然后与 3-亚甲基基吡啶通过 [3+2] 环加成反应, 得到多取代的螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]衍生物。通过 MTT 法测试所合成的化合物对小鼠乳腺癌细胞 (4T1)、小鼠结肠癌细胞 (CT26)、HepG₂ 和 A549 的抗增殖活性。研究结果表明: 8 种化合物对 HepG₂ 细胞具有细胞毒性, 其中化合物 29 对 CT26 细胞具有良好的细胞毒性, 24 h 内 IC_{50} 约为 50 $\mu\text{g/mL}$ 。这些化合物的初步生物测定将启发在螺[吡啶啉-3,2'-噻

LIU 等^[18]设计合成一类新的螺[吡啶啉-3,2'-噻

喃]衍生物,对 A549、MCF-7、HCT116 具有体外抑制活性,其中化合物 20 显示出比对照药(甲氨蝶呤)更高的抗肿瘤活性。分子机制研究表明:此类化合物结构对 MDM2 表现出中等抑制活性,以此诱导癌细胞凋亡,并在 G₀/G₁ 期停滞细胞周期,这可能是体外抗肿瘤抑制的原因。

由上述研究可以看出,通过 1,3-偶极环加成反应,可以构建螺杂环吡啶骨架,反应过程通常具有区域和立体选择性,以此为骨架设计的化合物在抗肿瘤、抗菌领域研究广泛,特别是抗肿瘤药物的研发。此类药物对 HeLa、HepG₂ 和 HCT-116 等癌细胞具有明显的抗增殖活性,并且主要通过 MDM2-p53 通路对癌细胞起抑制作用。

2 桥环吡啶衍生物

2016 年和 2017 年,PSARRA 等^[19]和 FATAHALA 等^[20]通过分子内 Heck 偶联反应,分别合成含有内酰胺环结构六氢氮杂并[4,3-b]吡啶和二氢嘧啶并[4,5-b]吡啶衍生物。氮杂环酮结构被许多蛋白激酶抑制剂所引入,PSARRA 等^[19]所合成的新化合物对 MCF-7 癌细胞没有显著的抗增殖活性。有趣的是,衍生物 21 表现出对 TAK1 转化生长因子 β 活化激酶 1 的抑制活性,由此可作为潜在的新型 TAK1 抑制剂^[21];FATAHALA 等对合成的 14 种衍生物测试其体内抗炎活性,其中化合物 22 显示出与抗炎药(吡唑美辛和布洛芬)相当的抗炎活性。化合物的构效关系研究表明:具有对位取代苯基的吡咯并嘧啶衍生物生物活性较好。通过分子对接研究解释了化合物的生物活性,对接结果与生物调查阶段相辅相成,并证实了其生物效应。2019 年,RHODES 等^[22]使用二氢吡啶-2-硫酮和丙炔酸酯为原料,合成[1,3]噻嗪并[3,2-a]吡啶-4-酮衍生物。使用 MTT 法对合成的化合物进行细胞毒性筛选,发现这些化合物显示出对三阴性乳腺癌(TNBC)、人乳腺癌细胞(MDA 231 和 MDA 468)细胞系的良好抗增殖活性,其中化合物 23 和 24 抑制活性最高。因此,三环杂环[1,3]噻嗪并[3,2-a]吡啶-4-酮结构,可作为抑制 TNBC 的潜在治疗药物。

吡啶并脂肪环也同样是桥环吡啶类衍生物的常见设计方式^[23],YAN 等^[24]设计并合成一系列新型环庚并吡啶衍生物,所设计的化合物对来自不同组织和器官的 7 种人癌细胞系具有抗增殖活性。化合物 25 显示出高于阳性对照药考布他汀 A-4(CA-4)(对 7 种癌细胞系的 IC₅₀ 为 0.010~0.026 μmol/L)的抗增殖活性,如对 7 种癌细胞系的 IC₅₀ 为 22~56 nmol/L,抑制微管蛋白聚合的 IC₅₀ 为(0.15±0.07) μmol/L。有研究还观察到化合物 25 对人正常细胞和癌细胞的高选择性比(9.68~7.61)。免疫荧光测定表明,化合

物 25 破坏细胞内微管网络,干扰细胞有丝分裂。细胞机制研究表明,化合物 25 使细胞周期停滞在 G₂/M 期,并以剂量和时间依赖性的方式诱导细胞凋亡。总之,化合物 25 有希望成为新的微管蛋白抑制剂,值得进一步体内抗肿瘤评价。2018 年,MANDAL 等^[25]以吡啶基炔丙基醚为原料,使用 Garratt-Braverman 环化反应作为关键步骤,开发了一种合成 3,4-吡啶稠合二氢吡啶衍生物的方法,产率达到 70%~82%。一些吡啶衍生物显示出良好的抗真菌活性。其中化合物 26 和 27 显示出显著的抗真菌活性,尤其是对念珠菌病原体显现出最高的抑制活性(MIC 分别为化合物 26:15.62 μg/mL;化合物 27:81 μg/mL)。2019 年,KHUSNUTDINOVA 等^[26]通过修饰桦木酮酸的 C2、C3、C20 和 C28 位点,获得了一系列含氮三萜稠合吡啶类化合物,大多数化合物显示出对 α-葡萄糖苷酶较高的抑制活性(IC₅₀ 范围为 76.00~0.04 μmol/L),其中甘氨酸酰胺 28 和 L-苯丙氨酸酰胺 29 具有最高的抑制活性(IC₅₀ 分别为 0.04、0.05 μmol/L)。结构-活性关系表明,当 2,3-吡啶桦木酸的羧基转化为相应的酰胺时,酶抑制活性显著增加(高达 4 730 倍)。该研究还表明,2,3-吡啶乙酸的活性比母体三萜类物质高 4.5 倍,IC₅₀ 为 0.4 μmol/L。分子模拟研究表明,分子的 C28 侧链和 α-葡萄糖苷酶变构位点的亚袋之间形成极性相互作用。

嘧啶、三嗪和氮唑芳杂环结构被引入到许多药物分子中,2018 年,ALI 等^[27]从 3-氨基-[1,2,4]三嗪并[5,6-b]吡啶开始合成一系列多环杂环化合物。使用元素分析和光谱数据(IR、¹H-NMR、¹³C-NMR 和质谱)进行结构确认。针对 HepG₂、HCT-116 和 MCF-7 癌细胞系,测试了化合物的抗癌活性。抗癌筛选结果表明,化合物 30 表现出良好的活性,比参照药物顺铂更有效。化合物 30 的有效性可能是由于八-CH₂ 链分离了 2 个庞大的环系。分子对接显示,化合物 30 与前列腺癌 2q7k 和乳腺癌 3hb5 受体之间结合。结构-活性关系(SAR)结果说明:增加化合物体积对于加强抗癌活性不一定有效。同一年,GHOSH 等^[28]通过 Negishi 交叉偶联反应,合成了 2 个系列嘧啶并[4,5-b]吡啶衍生物。测试所合成的化合物对癌细胞系和病毒的抗增殖活性,一些衍生物 31 和 32 显示对癌细胞具有微摩尔细胞毒活性,对丙型肝炎病毒显示出中度活性。

总之,根据桥环吡啶骨架的设计来看,桥环吡啶主要有 1,2 桥环、2,3 桥环等,其中以 2,3 桥环吡啶为骨架设计的药物更广泛。含有杂原子的饱和环或芳杂环相比单纯的脂肪环,具有更有效的药理活性。在桥环上设计新颖的药效结构衍生出新型的药物分子,可作为新药研发的一个有希望的方向。

3 杂环-吡啶偶联衍生物

将吡啶与具有药效的杂环结构连接以提高生物活性,这一策略广泛用于药物结构的设计中,其中吡啶 3 位更是被修饰的最多位点。2019 年, SIGALAPHLI 等^[29]和 LIU 等^[30]分别将噻唑烷酮和硫代噻唑烷酮引入吡啶 3 位, SIGALAPHLI 等^[29]通过 MTT 法在体外测试了对 A549、NCI-H460(肺癌), MDA-MB-231(乳腺癌)、HCT-29 和 HCT-15(结肠癌)细胞系的抗增殖活性,实验结果发现:在所有合成的化合物中,化合物 33 对结肠癌细胞系 HCT-15、HCT-29 显示出最高的细胞毒性[IC₅₀ 分别为(0.92±0.12)和(2.80±0.02)μmol/L]。另外,化合物 33 显著抑制微管蛋白聚合, IC₅₀ 为(2.92±0.23)μmol/L。此外,正常细胞测试表明:化合物 33 对人肺上皮细胞(L132 细胞),较 HCT-15 细胞安全。细胞周期分析发现:化合物 33 在 HCT-15 细胞中显示出明显的 G₂/M 期阻滞。研究推断化合物 33 使细胞内 ROS 水平升高,导致线粒体膜电位丧失,从而诱导 HCT-15 细胞凋亡。分子模拟研究推断,化合物 33 在 α/β-微管蛋白的活性口袋处与秋水仙碱结合位点以氢键的方式结合;LIU 等^[31]评价其对 PTP1B 的抗菌活性。在这些化合物中,发现化合物 34 对 PTP1B 具有最佳的体外抑制活性[IC₅₀ 为(0.36±0.02)μmol/L]。该化合物还显示出对 CDC25B 的有效抑制。化合物 34 的分子对接研究表明:位于 PTP1B 的催化位点的色氨酸部分和亲脂性 5-亚芳基部分,同时占据催化位点附近的疏水性口袋。另外,该化合物还显示出对革兰阳性菌株、革兰阴性菌株大肠杆菌 1924 和多药抗性革兰阳性菌株的更高抑制活性。这些结果为进一步设计和开发新型 PTP1B 抑制剂和抗菌剂提供了基础。

LIU 等^[31]设计合成了一系列新的二氢咪喃酮-吡啶衍生物。在合成的化合物中,化合物 35 抑制组蛋白去甲基化酶(LSD1, IC₅₀ 为 1.230 μmol/L),并在单核巨噬细胞(THP-1)中显示出良好的抗增殖活性。此外,化合物 35 可显著增加 CD86 的表达,并诱导 THP-1 的细胞分化。该抑制剂并非衍生自单胺氧化酶抑制剂,是第一种不可逆的 LSD1 抑制剂。因此,化合物 35 的发现可以作为设计和合成靶向 LSD1 不可逆抑制剂的良好起点。同一年, CHEN 等^[32]将杂环换成吡咯环,设计合成一系列 3-[(1-甲基-¹H-吡咯-2-基)亚甲基]二氢吡啶-2-酮衍生物,通过¹H NMR、¹³C NMR 和 HRMS 进行表征,并评价了对 4 种肿瘤细胞的体外抑制活性。抗肿瘤实验表明,一些化合物对人肝癌细胞(SMMC-7721)具有显著的抑制活性。特别是化合物 36 和 37[IC₅₀ 为(8.08±0.95)μmol/L, IC₅₀ 为(3.01±0.61)μmol/L],表现出比阳性药物舒尼替尼[IC₅₀ 为(8.27±0.40)μmol/L]更好

的抗肿瘤活性。化合物的 SAR 表明:具有 5-氯吡啶的化合物和含有给电子基团,如甲基或甲氧基的酰胺结构,具有良好的抗增殖活性。鉴于上述结果,化合物 36 和 37 作为新的抗肿瘤药物具有进一步的研究价值。

除了吡啶 3 位与杂环相连的方式外,吡啶 5 位同样是研究热点。2019 年, CHENG 等^[33]在吡啶 5 位引入异噻唑。酶促测定显示合成的化合物显示出有效的组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制活性,以及对溴结构域蛋白 4(BRD4)中等的抑制活性。其中,化合物 38 是最有效的 HDAC3 抑制剂, IC₅₀ 为 5 nmol/L。浓度在 10 μmol/L 时,化合物对 BRD4 的抑制率为 88%。所有化合物均显示出对人急性单核细胞白血病(THP-1)细胞系的优良抗增殖活性, IC₅₀ 值为 7.82~24.21 μmol/L。通过蛋白质印迹分析,证实化合物 38 可以上调 Ac-H3 的表达,并降低 c-Myc 的表达。分子对接分析表明,异羟肟酸基团与 HDAC 和 BRD4 的残基形成氢键,吡啶环和苯基也与靶蛋白之间形成疏水相互作用。这些结果均表明:化合物 38 是一种有效的双重 HDAC/BRD4 抑制剂。同一年, LI 等^[34]在吡啶 5 位引入喹啉,并深入研究了这些化合物的 SAR。结果发现化合物 39 和 40 对 5 种癌细胞系表现出最有效的活性, IC₅₀ 范围为 2~11 nmol/L,与考布他汀 CA-4 的 IC₅₀ 相当。化合物 39 和 40 对人正常肝细胞(LO₂)也显示出中等选择性,这表明它们的毒性较低。此外,化合物 39 和 40 有效抑制微管蛋白聚合为 MDA, IC₅₀ 分别为 2.54、2.09 μmol/L。进一步的机制研究表明:化合物 39 和 40 通过与微管蛋白的秋水仙碱位点结合,而有效地抑制了微管聚合。进一步的细胞机制研究阐明:化合物 40 破坏细胞微管网络,阻止 G₂/M 期细胞周期,诱导细胞凋亡。此外,化合物 40 在伤口愈合和管形成测定中,显示出有效的抗血管活性。最后,在小鼠肝癌细胞(H22)异种移植小鼠模型中,验证了化合物 39 和 40 的体内抗肿瘤活性,而没有明显的毒性,这比考布他汀 A4 磷酸酯(CA-4 和 CA-4P)更有效。总的来说,这些结果突出了化合物 39 和 40 可作为新型抗微管蛋白药物,具有治疗癌症的临床潜力,值得进一步研究。同一年, WU 等^[35]在吡啶 5 位引入苯并咪唑,大多数合成的化合物可以与 AT1 受体结合并显著降低血压,其中化合物 41 对 AT1 受体具有最高的特异性亲和力, IC₅₀ 为(2.3±0.9)nmol/L, Ki 值为(1.9±0.8)nmol/L。值得注意的是,化合物 41 可明显降低 MBP 的剂量依赖性,口服 MBP(规格 10 mg/kg)后,化合物 41 的最大反应降低(57.9±2.3)mm Hg,抗高血压作用持续 24 h 以上,优于氯沙坦。这些结果表明化合物 41 是有效且持久的抗高血压候选药物,值得

进一步研究。

SHERYN 等^[36]在吡啶 2 位引入苯酐, 并评价了其对于 HL-60(原髓白血病细胞)和 HepG₂ 细胞系的体外抗增殖活性。结果显示在 100 μmol/L 的终浓度下, 大多数化合物对所测试的细胞系均显示出中等效力, 其中化合物 42 对 HL-60 和 HepG₂ 细胞系具有最好的效力, IC₅₀ 分别为 45.4、57.7 μmol/L。将二氢吡啶替换为吡啶后, 化合物对 HL-60 细胞的抗增殖活性提高了近 2 倍。形态学观察证明, 化合物可诱导细胞凋亡。分子对接研究预测所选化合物通过氢键与抗凋亡蛋白 Bcl-2 的 P2 位点结合。总之, 苯酐-吡啶具有新型抗肿瘤药物的潜力。

由上述研究可以看出, 在吡啶的 2、3 或 5 位与吡咯、噁唑、噻唑、咪唑或喹啉等杂环连结, 构建一系列吡啶-杂环骨架结构, 并在此基础上衍生出新型药物分子, 对 SMMC-7721、HL-60、HCT-29 等癌细胞抑制作用明显。同时, 在抗菌、抗病毒和抗高血压等治疗领域也广泛应用。吡啶-杂环骨架结构作为最常见的吡啶类药物的设计方式, 有待进一步研发。

4 结论与展望

吡啶作为药物的结构骨架, 以其高效的生物活性在药物研发中发挥重要作用, 具有吡啶结构的市售药物已有 100 多个。本文总结了近 5 年来报道的具有吡啶结构的药物分子, 并从吡啶类药物的 3 种常见的结构设计展开论述, 包括所报道药物的药理活性、SAR、作用机制及动物模型研究。近代研究发现, 靶向药物已经成为最有效的吡啶类生物碱的药物设计方式, 根据已报道的文章及上市药物, 吡啶类生物碱的主要作用靶点有 5-HT、GnRHR、ADR、SSRT、DRS、Tubulin 和小分子激酶等, 广泛分布在抗癌、抗病毒、抗炎、抗菌等多个治疗领域。通过分子修饰靶向先导化合物的官能团, 可以继续寻找有效并具有选择性的吡啶类药物。此外, 以螺环吡啶、桥环吡啶或杂环结构与吡啶偶联的方式为基本结构设计药物, 同样具有十分广泛的研究前景。虽然以螺环吡啶、桥环吡啶或杂环结构与吡啶偶联的方式为基本结构设计药物在各个领域显示出多种多样的治疗活性, 但多数研究都停留在细胞水平或酶水平, 药物在生物体内具体的代谢过程, 与蛋白酶作用靶点的对接上的研究不是太明确, 在生物活性的探究中针对抗癌、抗菌、抗炎及农药等领域广泛, 在抗 HIV 药、抗结核药、抗糖尿病药等领域相对较少, 在结构探究上, 吡啶类药物的修饰位点普遍在 1, 2, 3 位, 但在 4, 5 位引入螺杂环或桥环结构研究同样具有十分广泛的研究前景。

参考文献

[1] CHEN H, ZHENG H, CAI C, et al. New indole derivatives from endophytic fungus *Colletotrichum* sp. HK-08

originated from leaves of *Nerium indicum*[J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(2): 235-238.

- [2] ZHOU W, CHEN X, LU L, et al. Recent advances in electrocatalytic Generation of indole-derived radical cations and their applications in organic synthesis[J]. *Chin Chem Lett*, 2024, 35(4): 132-149.
- [3] LI X, LIANG J, WEI H, et al. Arbuscular mycorrhizal fungi inoculation and exogenous indole-3-acetic acid application induce antioxidant defense response to alleviate Cadmium toxicity in *Broussonetia papyrifera*[J]. *Pedosphere*, 2024, 34(2): 447-459.
- [4] KAR A, RANA G, SAHOO R, et al. Design and synthesis of indazole-indole hybrid via tert-butyl nitrite mediated cascade diazotization/isomerization/cyclization[J]. *J Org Chem*, 2024, 89(10): 7295-7302.
- [5] INTROS N P. Andexanet alfa, autologous pancreatic islets, condoliase, danoprevir, darvadstrocel, elagolix Sodium, macimorelin acetate, patisiran[first-in-class], pegvaliase-pqpz, pemafibrate[J]. *Drug Tod*, 2018, 54(9): 577.
- [6] FANG L, ZHANG Y Z, ZANG Y W, et al. HP-1 inhibits the progression of ccRCC and enhances sunitinib therapeutic effects by suppressing EMT[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 223: 115109.
- [7] CFAO, TAZIA I, KABIR M, et al. Vinorelbine after prior treatment with eribulin for advanced breast cancer: a single-centre experience suggesting cross-resistance[J]. *Clin Breast Cancer*, 2022, 22(7): e825-e831.
- [8] KAIHUA X, YIFAN J, JIYU B, et al. Melatonin suppresses Akt/mTOR/S6K activity, induces cell apoptosis, and synergistically inhibits cell growth with sunitinib in renal carcinoma cells via reversing warburg effect[J]. *Redox Rep*, 2023, 28(1): 2251234.
- [9] TIWARI S, PATHAK P, SAGAR R. Efficient synthesis of new 2,3-dihydrooxazole-spirooxindoles hybrids as antimicrobial agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(10): 2513-2516.
- [10] LOTFY G, EL ASHRY E S H, SAID M M, et al. Regio- and stereoselective synthesis of new spirooxindoles via 1, 3-dipolar cycloaddition reaction: anticancer and molecular docking studies[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2018, 180: 98-108.
- [11] CHEN X H, GAO M C, XIA Y Z, et al. Phase separation of Nur77 mediates XS561-induced apoptosis by promoting the formation of Nur77/Bcl-2 condensates[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(3): 1204-1221.
- [12] BARAKAT A, SOLIMAN S M, Al-Majid A M, et al. New spiro-oxindole constructed with pyrrolidine/thioxothiazolidin-4-one derivatives: regioselective synthesis, X-ray crystal structures, Hirshfeld surface analysis, DFT, docking and antimicrobial studies [J]. *J Mol Struct*, 2018, 1152: 101-114.
- [13] ISLAM M S, GHAWAS H M, EL-SENDUNY F F, et al.

- Synthesis of new thiazolo-pyrrolidine-(spirooxindole) tethered to 3-acylindole as anticancer agents[J]. *Bioorg Chem*, 2019, 82:423-430.
- [14] DEYAB M A, GUO L, MOHSEN Q. The efficacy of ammonium ionic liquid to inhibit the parasitic process for Al-air battery[J]. *J Energy Storage*, 2024, 89:111707.
- [15] KUMAR R S, ALMANSOUR A I, ARUMUGAM N, et al. Spirooxindole-pyrrolidine heterocyclic hybrids promotes apoptosis through activation of caspase-3 [J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(12):2487-2498.
- [16] TUMSKIY R S, BURYGIN G L, ANIS' KOV A A, et al. Synthesis of novel spirooxindole-pyrrolidines and evaluation of their cytotoxic activity[J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(2):357-360.
- [17] HUANG Y, HUANG Y X, SUN J, et al. A [3+2] cycloaddition reaction for the synthesis of spiro[indoline-3, 3'-pyrrolidines] and evaluation of cytotoxicity towards cancer cells[J]. *New J Chem*, 2019, 43:8903-8910.
- [18] LIU W, CHEN S Q, ZHANG F, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel antitumor spirodihydrothiopyran-oxindole derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2019, 29(13):1636-1642.
- [19] PSARRA V, FOUSTERIS M A, HENNIG L, et al. Identification of azepinone fused tetracyclic heterocycles as new chemotypes with protein kinase inhibitory activities [J]. *Tetrahedron*, 2016, 72(19):2376-2385.
- [20] FATAHALA S S, KHEDR M A, MOHAAMED M S. Synthesis and structure activity relationship of some indole derivatives as potential anti-inflammatory agents[J]. *Acta Chim Slov*, 2017, 64(4):865-876.
- [21] MIAO R, JIAHAO C, HAOWEN X, et al. Ergolide covalently binds NLRP3 and inhibits NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120:110292.
- [22] RHODES S, SHORT S, SHARMA S, et al. One-pot mild and efficient synthesis of [1, 3]thiazino[3, 2-a]indol-4-ones and their anti-proliferative activity[J]. *Org Biomol Chem*, 2019, 17(16):3914-3920.
- [23] ZOU R, LI X, CHEN X C, et al. Chemical and biosynthetic potential of *Penicillium shentong* XL-F41[J]. *Beilstein J Org Chem*, 2024, 20:597-606.
- [24] YAN J, HU J, AN B, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of cyclic-indole derivatives as anti-tumor agents via the inhibition of tubulin polymerization [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 125:663-675.
- [25] MANDAL A, MANDAL S M, JANA S, et al. Synthesis of furan-fused 1,4-dihydrocarbazoles via an unusual Garratt-Braverman Cyclization of indolyl propargyl ethers and their antifungal activity [J]. *Tetrahedron*, 2018, 74(27):3543-3556.
- [26] KHUSNUTDINOVA E F, PETROVA A V, THU H N T, et al. Structural modifications of 2, 3-indolobetulinic acid; design and synthesis of highly potent α -glucosidase inhibitors [J]. *Bioorg Chem*, 2019, 88:102957.
- [27] ALI R, SAAD H. Synthesis of Some novel fused pyrimido [4'', 5'': 5', 6']-[1, 2, 4]triazino[3', 4': 3, 4][1, 2, 4]triazino[5, 6-b]indoles with expected anticancer activity[J]. *Molecules*, 2018, 23(3):693.
- [28] GHOSH K, PERLIKOVA P, HAVLICEK V, et al. Isomeric naphtho - fused 7 - deazapurine nucleosides and Nucleotides; synthesis, biological activity, photophysical properties and enzymatic incorporation to nucleic acids [J]. *Eur J Org Chem*, 2018(37):5092-5108.
- [29] SIGALAPALLI D K, POOLADANDA V, SINGH P, et al. Discovery of certain benzyl/phenethyl thiazolidinone-indole hybrids as potential anti-proliferative agents; Synthesis, molecular modeling and tubulin polymerization inhibition study[J]. *Bioorg Chem*, 2019, 92:103188.
- [30] LIU H Y, SUN D W, DU H, et al. Synthesis and biological evaluation of tryptophan-derived rhodanine derivatives as PTP1B inhibitors and anti-bacterial agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 172:163-173.
- [31] LIU H M, SUO F Z, LI X B, et al. Discovery and synthesis of novel indole derivatives-containing 3-methylenedihydrofuran-2(3H)-one as irreversible LSD1 inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 175:357-372.
- [32] CHEN J, HU W N, WANG Z C, et al. Synthesis and Biological Evaluation of 3-((1-Methyl-¹H-pyrrol-2-yl)methylene)indolin-2-one derivatives as potent anticancer active agents[J]. *Heterocycles*, 2019, 98:1031-1043.
- [33] CHENG G L, WANG Z, YANG J Y, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel indole derivatives as potential HDAC/BRD4 dual inhibitors and anti-leukemia agents[J]. *Bioorg Chem*, 2019, 84:410-417.
- [34] LI W, SHUAI W, SUN H, et al. Synthesis and biological evaluation of quinoline-indole derivatives as anti-tubulin agents targeting the colchicine binding site[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 163:428-442.
- [35] WU Z, ANH N T P, YAN Y J, et al. Design, synthesis and biological evaluation of AT1 receptor blockers derived from 6-substituted aminocarbonyl benzimidazoles [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 181:111553.
- [36] SHERYN W, NINOMIYA M, KOKETSU M, et al. In-vitro cytotoxicity of synthesized phthalide-fused indoles and indolines against HL-60 and HepG2 cells [J]. *Arab J Chem*, 2019:2-10.