

# 精细化工<sup>®</sup>

## FINE CHEMICALS

- ✔ 入选中国科技期刊卓越行动计划
- ✔ EI、CSCD、中文核心、北大核心等权威数据库收录
- ✔ 国内精细化工行业创刊最早的权威期刊
- ✔ 中国化工学会精细化工专业委员会会刊

### 知网首发

稿件一经录用，中国知网可查询，并由编辑部与知网共同出具网络首发证书。

### 报道范围

涵盖当代中国精细化工科学与工业的众多新兴领域。如：功能材料、能源化工、生物工程、中药现代化技术、环境保护、食品化学品、油田化学品、表面活性剂、医药与日化原料等。



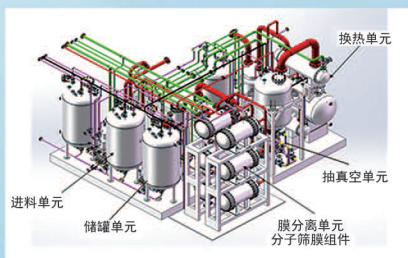
扫描二维码关注我们

## 《精细化工<sup>®</sup>》编辑部



浙江汇甬新材料有限公司

# 微波合成第二代脱水膜

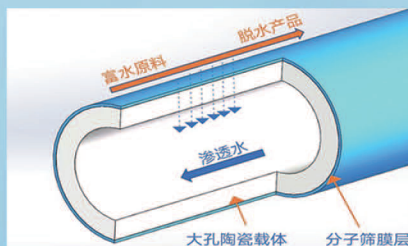


国家自然科学基金二等奖 成果转化

I ChemE全球 创新产品冠军

微波分子筛膜 脱水性能遥遥领先

共沸体系、热敏体系、含水有机物脱水精制换代技术



收率高、能耗低、连续脱水、无需再生

在如下领域的有机物脱水精制已有工业化应用

锂电池电解液溶剂及NMP生产、回收

BDO产业链、煤化工、石油化工精细化学品

制药行业、溶媒回收、燃料乙醇、超纯溶剂

广泛适用于醇类、醚类、酯类、酮类、苯系物、卤代烃的脱水精制



固定电话：0574-87648996

电话：13396592011

网址：[www.hymater.com](http://www.hymater.com)

地址：浙江省宁波市江北高新园区庆丰路联东U谷国际港56号楼

医药与日化原料

# $\beta$ -咔啉杂合咪唑类化合物的合成 及体外抗肿瘤活性

陈亮<sup>1</sup>, 郭亮<sup>1</sup>, 肖艳博<sup>1</sup>, 马芹<sup>2</sup>, 陈伟<sup>2</sup>, 张洁<sup>1\*</sup>

(1. 石河子大学 化学化工学院 新疆兵团化工绿色过程重点实验室, 新疆 石河子 832003; 2. 新疆华世丹药物研究有限责任公司, 新疆 乌鲁木齐 830011)

**摘要:** 以 L-色氨酸为原料, 经 Pictet-Spengler 环化反应、氧化脱羧、*N*<sup>9</sup>-烷基化等反应步骤, 合成了一系列  $\beta$ -咔啉杂合咪唑类化合物。目标化合物经 <sup>1</sup>HNMR、<sup>13</sup>CNMR 和 HRMS 确证结构。采用 MTT (噻唑蓝) 法检测了目标化合物对肺癌细胞 (A-549)、胃癌细胞 (BGC-823)、结肠癌细胞 (CT-26)、肝癌细胞 (Bel-7402) 和乳腺癌细胞 (MCF-7) 的体外抗肿瘤活性。结果表明, 大部分化合物对这 5 种肿瘤细胞株表现出了中等及优良的抑制活性。特别是 3-苄基-11-(3-苯基丙基)-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]吲哚 (V<sub>r</sub>) 对 CT-26、Bel-7402 和 MCF-7 细胞株的体外抗肿瘤活性较高, 对应的半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 分别为(9.5 ± 0.4)、(7.4 ± 0.3)和(8.8 ± 0.6) μmol/L。分子对接结果表明, 3-苄基-11-甲基-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]吲哚 (V<sub>a</sub>)、3-苄基-11-丁基-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]吲哚 (V<sub>f</sub>) 和 V<sub>r</sub> 与 VEGFR2 激酶的多个氨基酸残基具有良好的结合作用。

**关键词:**  $\beta$ -咔啉杂合咪唑; 合成; 抗肿瘤; 构效关系; 分子对接; 医药原料

中图分类号: O626; R979.1 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2024) 04-0881-09

## Synthesis and *in vitro* antitumor activity of $\beta$ -carboline hybrid imidazole derivatives

CHEN Liang<sup>1</sup>, GUO Liang<sup>1</sup>, XIAO Yanbo<sup>1</sup>, MA Qin<sup>2</sup>, CHEN Wei<sup>2</sup>, ZHANG Jie<sup>1\*</sup>

(1. Key Laboratory for Green Processing of Chemical Engineering of Xinjiang Bingtuan, School of Chemistry and Chemical Engineering, Shihezi University, Shihezi 832003, Xinjiang, China; 2. Xinjiang Huashidan Pharmaceutical Research Co., Ltd., Urumqi 830011, Xinjiang, China)

**Abstract:** A series of  $\beta$ -carboline hybrid imidazole compounds were synthesized from L-tryptophan by Pictet-Spengler cyclization, oxidative decarboxylation and *N*<sup>9</sup>-alkylation, and then characterized by <sup>1</sup>HNMR, <sup>13</sup>CNMR and HRMS. The *in vitro* antitumor activities of  $\beta$ -carboline hybrid imidazole derivatives against five cancer cell lines of lung cancer cells (A-549), stomach cancer cells (BGC-823), colon cancer cells (CT-26), liver cancer cells (Bel-7402), and breast cancer cells (MCF-7) were evaluated using thiazolylblue (MTT) method. The results showed that most of the compounds exhibited moderate to excellent activity against the tested cancer cell lines. Especially, 3-benzyl-11-(3-phenylpropyl)-11*H*-imidazo[1',5':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole (V<sub>r</sub>) showed the most potent anti-proliferative activity against CT-26, Bel-7402, and MCF-7 cell lines with corresponding median inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) of (9.5±0.4), (7.4±0.3), and (8.8±0.6) μmol/L, respectively. Molecular docking results revealed that 3-benzyl-11-methyl-11*H*-imidazo[1',5':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole (V<sub>a</sub>), 3-benzyl-11-butyl-11*H*-imidazo[1',5':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole (V<sub>f</sub>), and V<sub>r</sub> had a good binding effect on several amino acid residues of VEGFR2 enzyme.

**Key words:**  $\beta$ -carboline hybrid imidazoles; synthesis; antitumor; structure-activity relationship; molecular docking; drug materials

收稿日期: 2023-05-11; 定用日期: 2023-07-17; DOI: 10.13550/j.jxhg.20230386

基金项目: 国家自然科学基金项目 (22067017); 兵团指导性计划项目 (2022ZD019); 兵团第二师科技重大专项 (2021SFGG01)

作者简介: 陈亮 (1997—), 女, 硕士生, E-mail: chenliang9792@outlook.com. 联系人: 张洁 (1982—), 女, 教授, E-mail: zhangjie-xj@163.com.

中国恶性肿瘤发病、死亡数持续上升, 每年恶性肿瘤所致的医疗花费超过 2200 亿元。研究表明, 2020 年全球死亡人数已经超过 996 万, 预计到 2030 年, 全球死亡人数将升至 1500 万<sup>[1]</sup>。虽然, 癌症治疗取得了一些进展, 但化疗仍是大多数癌症最重要的治疗方法。尽管, 近年在癌症治疗方面取得了巨大进步, 但抗癌药物的消耗仍然居高不下<sup>[2]</sup>, 且在治疗过程中会受到系统毒性、低选择性和耐药性等因素的限制<sup>[3-4]</sup>。因此, 开发出具有更好疗效的新型抗癌药物迫在眉睫。

$\beta$ -咪啉生物碱是一类结构多样的天然和合成化合物<sup>[5]</sup>, 这种骨架化合物具有多种药理活性, 如抗肿瘤、抗焦虑、抗疟疾、抗艾滋病病毒 (HIV)、抗菌和抗利什曼原虫等<sup>[6-17]</sup>。这些生物碱大部分通过与 DNA 结合, 抑制拓扑异构酶 I 和 II、细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK)、驱动蛋白样蛋白 (Eg5)、polo-like 激酶 (PLK1) 和细胞周期素依赖性激酶 4 (CDK4) 等, 而表现出强大的抗癌活性<sup>[18-22]</sup>。DIGHE 等<sup>[23]</sup>报道, 基于  $\beta$ -咪啉的 *N*-杂环卡宾对人类乳腺癌 MDA-MB-231 细胞具有显著的抗增殖活性。CHANIYARA 等<sup>[24]</sup>发现, 双(羟甲基)中氮茛并[6,7-*b*]咪啉通过 DNA 交联和抑制拓扑异构酶 I、II 表现出强大的抗肿瘤活性。此外, 咪啉并[1,2-*a*]吡啶是药物化学中的一种特殊骨架, 具有广泛的生物活性<sup>[25-26]</sup>。具有烷基/烯基或苄基取代基的官能化咪啉[1,2-*a*]吡啶类化合物的生物特征也被广泛研究<sup>[27]</sup>。最近, DENG 等<sup>[28]</sup>设计并合成了一系列咪啉并[1,2-*a*]吡啶衍生物作为 Gαq/11 抑制剂, 发现咪啉并[1,2-*a*]吡啶衍生物 GQ352 对葡萄膜黑色素瘤 (UM) 细胞具有选择性抗增殖活性。

研究表明, 在  $\beta$ -咪啉环的 1 位引入取代基会增强其抗肿瘤能力,  $N^2$ -烷基化的  $\beta$ -咪啉衍生物显示出特异的细胞毒性活性。在本课题组之前的工作中, 已合成了一系列苯并咪啉- $\beta$ -咪啉、苯并咪啉桥连的双- $\beta$ -咪啉衍生物、苯并咪啉- $\beta$ -咪啉化合物和 5-氯-6-烷氨基- $\beta$ -咪啉等化合物, 并表现出很好的生物活性<sup>[29-31]</sup>。因此, 为了考察在  $\beta$ -咪啉环的 1 位和 2 位引入取代基对抗肿瘤活性的影响, 本文在前期研究基础上, 在 1 位和 2 位形成一个咪啉环, 合成了一系列  $\beta$ -咪啉  $N^2$ -杂合咪啉衍生物, 并探究了它们对 MCF-7 (乳腺癌)、A-549 (肺癌)、BGC-823 (胃癌)、CT-26 (结肠癌) 和 Bel-7402 (肝癌) 5 种癌细胞的体外抗增殖活性, 以期从中能够发现高效、低毒、结构相对简单且又具优良活性的  $\beta$ -咪啉衍生物。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

溴化苄、碘甲烷、碘代正丁烷、1-溴-3-苯基丙烷、二氧化硒 (SeO<sub>2</sub>)、氢化钠 (NaH)、碘 (I<sub>2</sub>)、L-色氨酸、L-苯丙氨酸、L-缬氨酸、L-甲硫氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸、L-苏氨酸、L-苯甘氨酸, 上海泰坦科技股份有限公司; 乙醛、二氧化锰 (MnO<sub>2</sub>), 分析纯, 上海麦克林生化科技股份有限公司; 浓硫酸 (质量分数 98%)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砜 (DMSO), 化学纯, 国药集团化学试剂有限公司; 3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐 (MTT), Sigma Aldrich 公司。其余所用试剂均为市售化学纯或分析纯。

细胞株: Bel-7402、A-549、CT-26、MCF-7, 中科院上海细胞库; BGC-823, 新疆医科大学赠送。

Bruker Avance III HD 400 型核磁共振波谱仪、Bruker D8 Venture 型单晶 X 射线衍射仪, 瑞士 Bruker 公司; Q Exactive 型高分辨质谱仪, 美国 Thermo Scientific 公司; RV-8 型旋转蒸发器, 艾卡(广州)仪器设备有限公司; X-5 型显微熔点测定仪, 北京泰克仪器有限公司; iMark 型酶标仪, 美国 BIO-RAD 公司。

### 1.2 化合物合成

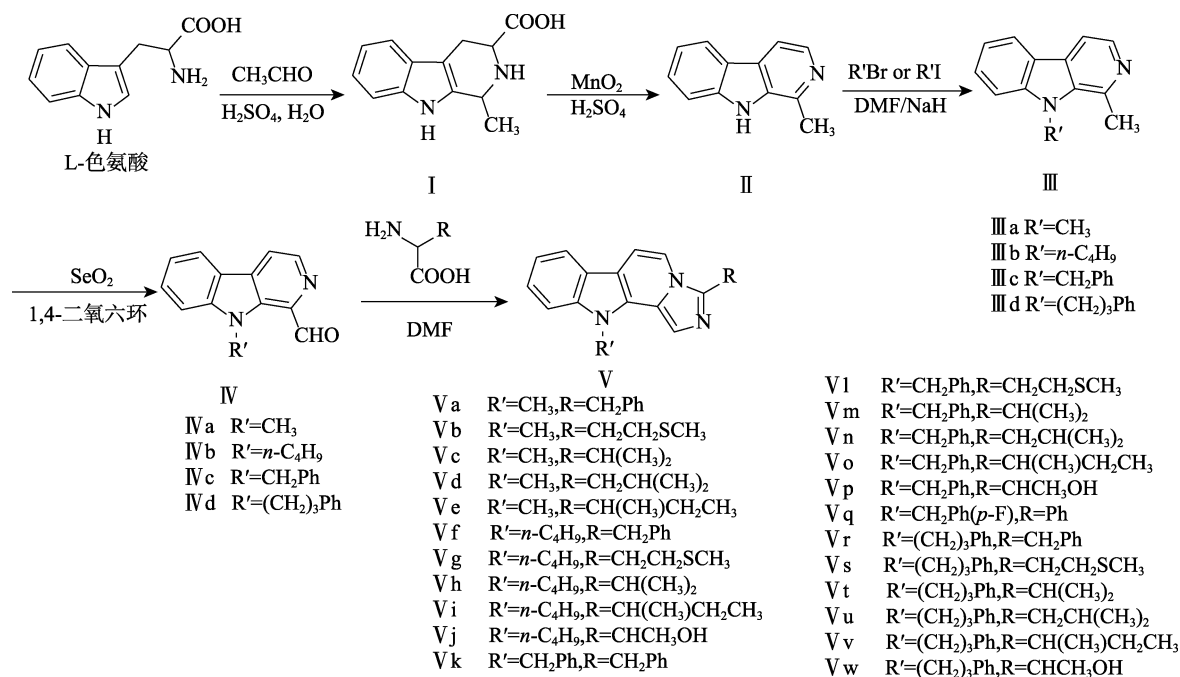
#### 1.2.1 中间体的制备

中间体化合物 II、III a~d (用碘甲烷、碘代正丁烷合成 III a~b, 用溴化苄、1-溴-3-苯基丙烷合成 III c~d) 和 IV a~d 的合成方法参考文献[29-31]。

#### 1.2.2 目标化合物 (V) 的制备

以 Va 合成为例, 将 I<sub>2</sub> 0.26 g (1.0 mmol) 加入盛有 DMF (15 mL) 的三口瓶中, 室温下搅拌 15 min 后, 加入碳酸氢钠 0.22 g (2.0 mmol)、L-苯丙氨酸 0.18 g (1.1 mmol) 和 9-甲基-1-甲酰基- $\beta$ -咪啉 0.21 g (1.0 mmol)。升温至 60 °C, 将混合物置于空气中搅拌反应, 同时用薄层色谱法监测反应过程, 展开剂为 *V* (二氯甲烷) : *V* (甲醇) = 10 : 1, 254 nm 紫外灯下观察反应斑点位置。反应完成后, 将溶液冷却至室温, 倒入水中 (100 mL), 生成黄色沉淀, 过滤, 将沉淀溶解在乙酸乙酯 (50 mL) 中。有机相用水和饱和食盐水洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 所得滤液减压蒸除溶剂, 得到粗产物。经硅胶柱层析纯化, 以 *V* (乙酸乙酯) : *V* (正己烷) = 3 : 1~1 : 1 为洗脱液, 减压浓缩, 得到目标产物 Va。替换不同溴代物或碘代物与不同取代基的氨基酸, 按照上述合成方法进行反应, 获得化合物 V b~V w。

目标化合物 Va~V w 的合成路线如下所示。



3-苄基-11-甲基-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]吡啶 (Va): 棕色固体, 收率 51%, m.p. 167.1~168.4 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 7.97 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (t,  $J$  = 3.6 Hz, 2H), 7.66 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.38~7.33 (m, 2H), 7.32~7.25 (m, 4H), 7.24~7.18 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.15 (s, 3H)。<sup>13</sup>CNMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 139.5, 139.0, 137.7, 129.8, 128.9, 128.8, 126.9, 123.8, 122.9, 122.7, 120.4, 119.5, 117.2, 115.0, 110.3, 108.6, 107.4, 32.9, 31.9。HRMS (ESI), C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>,  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>理论值 312.1495, 测试值 312.1492。

3-[2-(甲硫基)乙基]-11-甲基-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]吡啶 (Vb): 棕色固体, 收率 52%, m.p. 145.7~146.9 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 7.99 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.38~7.33 (m, 1H), 7.22 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.34 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.99 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H)。<sup>13</sup>CNMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 139.4, 139.0, 129.7, 123.7, 123.0, 122.5, 120.4, 119.6, 116.9, 115.1, 110.3, 108.5, 107.2, 31.9, 31.4, 27.1, 15.2。HRMS (ESI), C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>S,  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>理论值 296.1215, 测试值 296.1218。

3-异丙基-11-甲基-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]吡啶 (Vc): 黄色固体, 收率 76%, m.p. 175.1~177.4 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 8.00 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.38~7.33 (m, 1H), 7.25~7.20 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.58~3.47 (m, 1H), 1.37 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H)。<sup>13</sup>CNMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 145.4, 139.0, 129.9, 123.6, 123.0, 122.3, 120.3, 119.5, 116.6,

114.9, 110.3, 108.4, 107.1, 31.9, 25.9, 21.1。HRMS (ESI), C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>,  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>理论值 264.1495, 测试值 264.1496。

3-异丁基-11-甲基-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]吡啶 (Vd): 棕色固体, 收率 52%, m.p. 100.0~102.3 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 8.00 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.38~7.33 (m, 1H), 7.25~7.20 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.94 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.25~2.15 (m, 1H), 0.97 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 6H)。<sup>13</sup>CNMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 140.4, 139.0, 129.9, 123.7, 123.0, 122.3, 120.4, 119.5, 116.8, 115.2, 110.3, 108.3, 107.1, 35.4, 31.9, 27.6, 22.8。HRMS (ESI), C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>,  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>理论值 278.1651, 测试值 278.1651。

3-仲丁基-11-甲基-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]吡啶 (Ve): 棕色固体, 收率 73%, m.p. 97.9~99.2 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 8.00 (dd,  $J$  = 7.6, 3.6 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.37~7.32 (m, 1H), 7.22 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.41~3.33 (m, 1H), 1.99~1.64 (m, 2H), 1.34 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H)。<sup>13</sup>CNMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 144.8, 139.0, 129.9, 123.6, 123.0, 122.2, 120.3, 119.5, 116.8, 115.0, 110.3, 108.3, 107.1, 32.4, 31.9, 28.5, 19.0, 12.1。HRMS (ESI), C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>,  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>理论值 278.1651, 测试值 278.1647。

3-苄基-11-丁基-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]吡啶 (Vf): 黄色固体, 收率 71%, m.p. 86.1~87.4 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 7.99 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.36~7.34 (m, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 4H),

7.25~7.18 (m, 2H), 4.60 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 1.85~1.74 (m, 2H), 1.44~1.32 (m, 2H), 0.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)。 $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 139.5, 138.6, 137.7, 128.9, 128.9, 128.9, 126.9, 123.9, 123.0, 122.3, 120.4, 119.6, 117.0, 115.1, 110.5, 108.9, 107.3, 44.5, 32.9, 32.4, 20.0, 14.2。HRMS (ESI),  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3$ ,  $m/Z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 354.1964, 测试值 354.1962。

3-[2-(甲硫基)乙基]-11-丁基-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]吡啶 (Vg): 黄色固体, 收率 71%, m.p. 86.1~87.4 °C。 $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 8.03 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.38~7.33 (m, 1H), 7.25~7.20 (m, 1H), 4.59 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.35 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.00 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.83~1.75 (m, 2H), 1.42~1.32 (m, 2H), 0.89 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H)。 $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 139.5, 138.6, 128.9, 123.8, 123.1, 122.1, 120.4, 119.7, 116.8, 115.3, 110.5, 108.9, 107.2, 44.5, 32.4, 31.3, 27.1, 19.9, 15.2, 14.2。HRMS (ESI),  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{S}$ ,  $m/Z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 338.1685, 测试值 338.1685。

3-异丙基-11-丁基-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]吡啶 (Vh): 黄色固体, 收率 78%, m.p. 141.8~143.1 °C。 $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 8.02 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.37~7.33 (m, 1H), 7.25~7.20 (m, 1H), 4.59 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.58~3.50 (m, 1H), 1.84~1.76 (m, 2H), 1.44~1.33 (m, 2H), 1.38 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 0.90 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。 $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 145.4, 138.6, 129.0, 123.7, 123.1, 122.0, 120.4, 119.6, 116.3, 115.1, 110.4, 108.8, 107.1, 44.5, 32.4, 25.9, 21.1, 20.0, 14.2。HRMS (ESI),  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3$ ,  $m/Z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 306.1964, 测试值 306.1962。

3-仲丁基-11-丁基-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]吡啶 (Vi): 黄色固体, 收率 76%, m.p. 95.0~96.3 °C。 $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 8.01 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.37~7.32 (m, 1H), 7.22 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.58 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.42~3.34 (m, 1H), 1.96~1.87 (m, 1H), 1.85~1.75 (m, 2H), 1.73~1.64 (m, 1H), 1.44~1.36 (m, 2H), 1.35 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.90 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.84 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。 $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 144.8, 138.6, 129.0, 123.7, 123.1, 121.8, 120.4, 119.6, 116.6, 115.1, 110.4, 108.7, 107.0, 44.5, 32.5, 32.4, 28.5, 20.0, 19.0, 14.2, 12.1。HRMS (ESI),  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3$ ,  $m/Z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 320.2121, 测试值 320.2120。

1-(11-丁基-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]吡啶-3-基)乙烷-1-醇 (Vj): 黄色固体, 收率 68%,

m.p. 131.5~132.8 °C。 $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 8.18 (dd,  $J = 7.2, 0.8$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.39~7.34 (m, 1H), 7.26~7.21 (m, 1H), 5.57 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.27~5.20 (m, 1H), 4.62 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.84~1.76 (m, 2H), 1.68 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.42~1.32 (m, 2H), 0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。 $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 143.0, 138.6, 128.7, 123.9, 123.0, 122.7, 120.4, 119.7, 116.2, 116.1, 110.5, 109.3, 106.9, 62.3, 44.5, 32.4, 21.7, 19.9, 14.2。HRMS (ESI),  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}$ ,  $m/Z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 308.1757, 测试值 308.1755。

3,11-二苄基-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]吡啶 (Vk): 黄色固体, 收率 69%, m.p. 167.8~169.1 °C。 $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 8.04 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.36~7.32 (m, 1H), 7.30~7.19 (m, 9H), 7.14~7.10 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 4.47 (s, 2H)。 $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 139.5, 139.0, 138.1, 137.6, 129.2, 129.1, 128.9, 128.9, 127.7, 126.9, 126.7, 124.2, 123.2, 122.2, 120.8, 119.8, 117.3, 115.5, 110.7, 109.3, 107.3, 47.9, 32.8。HRMS (ESI),  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_3$ ,  $m/Z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 388.1808, 测试值 388.1809。

3-[2-(甲硫基)乙基]-11-苄基-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]吡啶 (Vl): 黄色固体, 收率 73%, m.p. 134.6~135.8 °C。 $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 8.08 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.37~7.32 (m, 1H), 7.30~7.23 (m, 3H), 7.23~7.18 (m, 1H), 7.13~7.08 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 3.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.96 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.11 (s, 3H)。 $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 139.5, 139.0, 138.1, 129.2, 129.1, 127.6, 126.7, 124.1, 123.3, 122.0, 120.8, 119.8, 117.0, 115.7, 110.7, 109.3, 107.2, 47.8, 31.2, 27.1, 15.2。HRMS (ESI),  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{S}$ ,  $m/Z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 372.1528, 测试值 372.1529。

3-异丙基-11-苄基-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]吡啶 (Vm): 黄色固体, 收率 74%, m.p. 202.1~203.3 °C。 $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 8.07 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.36~7.32 (m, 1H), 7.30~7.18 (m, 4H), 7.15~7.09 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 3.57~3.46 (m, 1H), 1.35 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。 $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 145.4, 139.0, 138.2, 129.3, 129.1, 127.6, 126.7, 124.0, 123.3, 121.8, 120.8, 119.7, 116.7, 115.4, 110.6, 109.1, 107.1, 47.8, 25.9, 21.1。HRMS (ESI),  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3$ ,  $m/Z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 340.1808, 测试值 340.1807。

3-异丁基-11-苄基-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]咪唑 (Vn): 黄色固体, 收率 69%, m.p. 197.6~199.0 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 8.06 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.6(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.35~7.30 (m, 1H), 7.30~7.18 (m, 4H), 7.15~7.08 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 2.91 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.18 (m, 1H), 0.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。<sup>13</sup>CNMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 140.4, 139.0, 138.2, 129.3, 129.1, 127.6, 126.7, 124.0, 123.3, 121.8, 120.8, 119.7, 117.0, 115.7, 110.7, 109.1, 107.0, 47.8, 35.4, 27.4, 22.8。HRMS (ESI), C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>,  $m/Z$ : [M+H]<sup>+</sup>理论值 354.1964, 测试值 354.1962。

3-仲丁基-11-苄基-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]咪唑 (Vo): 黄色固体, 收率 70%, m.p. 168.1~169.4 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 8.06 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.72~7.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.36~7.31 (m, 1H), 7.30~7.19 (m, 4H), 7.15~7.10 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 3.40~3.30 (m, 1H), 1.92~1.61 (m, 2H), 1.31 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。<sup>13</sup>CNMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 144.8, 139.0, 138.2, 129.4, 129.1, 127.7, 126.7, 124.0, 123.3, 121.7, 120.8, 119.7, 117.0, 115.4, 110.6, 109.1, 107.0, 47.8, 32.4, 28.4, 18.9, 12.1。HRMS (ESI), C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>,  $m/Z$ : [M+H]<sup>+</sup>理论值 354.1964, 测试值 354.1962。

1-(11-苄基-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]咪唑-3-基)乙烷-1-醇 (Vp): 黄色固体, 收率 69%, m.p. 197.6~199.0 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 8.20 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.39~7.33 (m, 1H), 7.28~7.24 (m, 3H), 7.23~7.17 (m, 1H), 7.10 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.92 (s, 2H), 5.55 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.24~5.17 (m, 1H), 1.64 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。<sup>13</sup>CNMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 143.0, 139.0, 138.1, 129.1, 129.0, 127.6, 126.7, 124.2, 123.2, 122.6, 120.8, 119.8, 116.6, 116.4, 110.7, 109.6, 106.9, 62.2, 47.8, 21.6。HRMS (ESI), C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O,  $m/Z$ : [M+H]<sup>+</sup>理论值 342.1600, 测试值 342.1600。

3-苄基-11-(4-氟苄基)-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]咪唑 (Vq): 黄色固体, 收率 75%, m.p. 203.9~205.1 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 8.25 (dd,  $J = 7.2$ 、0.8 Hz, 1H), 8.10 (dt,  $J = 7.6$ 、0.8 Hz, 1H), 7.92~7.83 (m, 3H), 7.76 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.62~7.56 (m, 2H), 7.55~7.48 (m, 2H), 7.41~7.36 (m, 1H), 7.31~7.26 (m, 1H), 7.21~7.16 (m, 2H), 7.16~7.09 (m, 2H), 5.96 (s, 2H)。<sup>13</sup>CNMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 160.6 (d,  $J = 241.7$  Hz), 139.7, 139.2, 134.3 (d,  $J = 2.9$  Hz), 130.7, 129.4, 129.1, 129.0, 128.8, 128.7, 128.5, 124.5, 123.2 (d,  $J = 7.1$  Hz), 121.0, 120.0, 119.1, 116.1 (d,  $J = 21.4$  Hz), 115.7,

110.8, 110.2, 108.3, 47.2。HRMS (ESI), C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>3</sub>,  $m/Z$ : [M+H]<sup>+</sup>理论值 392.1557, 测试值 392.1557。

3-苄基-11-(3-苄基丙基)-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]咪唑 (Vr): 黄色固体, 收率 73%, m.p. 186.3~188.7 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 7.99 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.37~7.32 (m, 1H), 7.31~7.26 (m, 6H), 7.24~7.18 (m, 5H), 4.60 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.78 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.15~2.07 (m, 2H)。<sup>13</sup>CNMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 141.6, 139.5, 138.5, 137.6, 128.9, 128.8, 128.7, 126.9, 126.4, 123.9, 123.1, 122.2, 120.5, 119.7, 116.8, 115.1, 110.3, 108.9, 107.3, 44.3, 32.9, 32.7, 31.9。HRMS (ESI), C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>,  $m/Z$ : [M+H]<sup>+</sup>理论值 416.2121, 测试值 416.2122。

3-[2-(甲硫基)乙基]-11-(3-苄基丙基)-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]咪唑 (Vs): 黄色固体, 收率 60%, m.p. 131.2~132.5 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 8.04 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.39~7.34 (m, 1H), 7.32~7.23 (m, 3H), 7.22~7.18 (m, 3H), 4.61 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.35 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.98 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.76 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.14~2.06 (m, 2H), 2.12 (s, 3H)。<sup>13</sup>CNMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 141.6, 139.4, 138.6, 128.8, 128.7, 128.7, 126.4, 124.0, 123.1, 122.1, 120.6, 119.8, 115.9, 115.4, 110.4, 109.1, 107.6, 44.3, 32.6, 32.0, 31.2, 27.0, 15.2。HRMS (ESI), C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>S,  $m/Z$ : [M+H]<sup>+</sup>理论值 400.1841, 测试值 400.1843。

3-异丙基-11-(3-苄基丙基)-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]咪唑 (Vt): 黄色固体, 收率 63%, m.p. 123.5~124.8 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 8.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.37~7.32 (m, 1H), 7.32~7.26 (m, 2H), 7.25~7.19 (m, 4H), 4.59 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.55~3.47 (m, 1H), 2.77 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.15~2.06 (m, 2H), 1.36 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。<sup>13</sup>CNMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 145.5, 141.5, 138.5, 128.9, 128.8, 128.7, 126.4, 123.8, 123.1, 121.9, 120.4, 119.7, 116.2, 115.1, 110.3, 108.8, 107.0, 44.3, 32.7, 31.9, 25.9, 21.1。HRMS (ESI), C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>,  $m/Z$ : [M+H]<sup>+</sup>理论值 368.2121, 测试值 368.2121。

3-异丁基-11-(3-苄基丙基)-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]咪唑 (Vu): 黄色固体, 收率 61%, m.p. 98.3~99.6 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 8.00 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.36~7.31 (m, 1H), 7.30~7.25 (m, 2H), 7.24~7.17 (m, 4H), 4.58 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.91 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J =$

7.6 Hz, 2H), 2.23~2.16 (m, 1H), 2.15~2.05 (m, 2H), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。<sup>13</sup>CNMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 141.5, 140.5, 138.5, 128.9, 128.8, 128.7, 126.4, 123.8, 123.1, 121.8, 120.5, 119.6, 116.5, 115.3, 110.3, 108.7, 107.1, 44.3, 35.4, 32.6, 31.9, 27.5, 22.8。HRMS (ESI), C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>,  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> 理论值 382.2277, 测试值 382.2275。

3-仲丁基-11-(3-苯基丙基)-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]吡啶 (Vv): 黄色固体, 收率 75%, m.p. 116.1~117.4 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 8.01 (dd,  $J = 7.6, 5.2$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.37~7.31 (m, 1H), 7.30~7.27 (m, 2H), 7.25~7.18 (m, 4H), 4.59 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.40~3.31 (m, 1H), 2.78 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.15~2.07 (m, 2H), 1.94~1.63 (m, 2H), 1.33 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.86 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。<sup>13</sup>CNMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 144.8, 141.6, 138.5, 129.0, 128.8, 128.7, 126.4, 123.8, 123.1, 121.7, 120.4, 119.7, 116.5, 115.1, 110.3, 108.7, 107.05, 44.3, 32.7, 32.4, 32.0, 28.5, 19.0, 12.1。HRMS (ESI), C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>,  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> 理论值 382.2277, 测试值 382.2276。

1-{11-(3-苯基丙基)-11*H*-咪唑并[1',5':1,2]吡啶并[3,4-*b*]吡啶-3-基}乙烷-1-醇 (Vw): 黄色固体, 收率 74%, m.p. 167.5~169.8 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 8.16 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.47~7.42 (m, 2H), 7.39~7.34 (m, 1H), 7.32~7.27 (m, 2H), 7.26~7.18 (m, 4H), 5.55 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.25~5.18 (m, 1H), 4.62 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.76 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.14~2.06 (m, 2H), 1.66 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。<sup>13</sup>CNMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 143.0, 141.6, 138.5, 128.8, 128.7, 128.6, 126.4, 124.0, 123.1, 122.6, 120.5, 119.8, 116.2, 115.9, 110.4, 109.3, 106.9, 62.3, 44.3, 32.7, 32.0, 21.7。HRMS (ESI), C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O,  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> 理论值 370.1913, 测试值 370.1914。

### 1.3 体外抗肿瘤活性测试

将 Bel-7402、A-549、CT-26、MCF-7 和 BGC-823 5 株细胞作为待测细胞株, 用 MTT 法对目标化合物进行体外抗肿瘤活性测试, 以顺铂和索拉非尼作为阳性对照组<sup>[30]</sup>。实验分为空白组 (无细胞的等量 RPMI-1640 培养基)、对照组 (未经处理的细胞和含体积分数 1% DMSO 的 RPMI-1640 培养基) 和样品组 (药物浓度为 0.3125、0.625、1.25、2.5、5、10、20  $\mu\text{mol/L}$ )。取对数生长期细胞接种于 96 孔板, 置于 CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 24 h。加入 60  $\mu\text{L}$  RPMI-1640 培养液, 然后按预设的浓度梯度加入待测样品 40  $\mu\text{L}$ 。对照组加入等体积的质量分数为 4% 的 DMSO。继续培养 48 h 后, 每孔加入 20  $\mu\text{L}$  的 MTT (质量浓度为 5 g/L), 然后置于 37 °C 温育 4 h。小心除去上清液后, 每孔加入 100  $\mu\text{L}$  DMSO, 振荡约 10 min 溶解沉

淀, 随后用酶标仪检测溶液在波长 490 nm 处的光密度 (OD) 值。并通过式 (1) 求出每个样品浓度下的细胞存活率。

$$\text{细胞存活率}/\% = (\text{样品组平均 OD 值} - \text{空白孔 OD 值}) / (\text{对照组平均 OD 值} - \text{空白孔 OD 值}) \times 100 \quad (1)$$

以细胞存活率与药物质量浓度的对数作图, 按作图法求出每个样品的药物半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>)。

## 2 结果与讨论

### 2.1 化合物的合成

首先, 以 L-色氨酸为原料, 经过 Pictet-Spengler 反应、氧化脱羧脱氢得到 1-甲基- $\beta$ -咪唑 (II), 然后在 DMF 为溶剂、NaH 存在下发生 *N*<sup>9</sup>-烷基化反应, 得到中间体 III a-d; 然后在无水 1,4-二氧六环中被 SeO<sub>2</sub> 氧化, 得到关键中间体 1-甲酰基- $\beta$ -咪唑 (IV a-d)<sup>[32]</sup>。上述中间体的制备反应条件温和, 且产率颇高, 后处理相对简单。目标化合物 V a-w 的合成过程中, 尝试采用不同溶剂和催化剂进行, 最后在 I<sub>2</sub> 和碳酸氢钠存在下, 与  $\alpha$ -氨基酸反应, 可以在  $\beta$ -咪唑环的 1-位和 2-位形成一个咪唑环, 得到一系列  $\beta$ -咪唑 *N*<sup>2</sup>-杂合咪唑衍生物, 反应收率在 50%~80% 之间。

### 2.2 化合物 V q 的晶体结构测定

课题组前期的研究中发现,  $\beta$ -咪唑 *N*<sup>9</sup> 位有 4-氟苄基取代时, 能提高该类型化合物的抗肿瘤活性<sup>[30]</sup>。而化合物 V q 的 *N*<sup>9</sup> 位连接了 4-氟苄基, 因此, 将该化合物溶于丙酮, 微孔滤膜过滤, 室温下挥发结晶, 得到无色块状晶体。选择晶体尺寸为 0.19 mm×0.17 mm×0.14 mm, 将晶体置于单晶 X 射线衍射仪上, 用石墨单色器单色化的 Mo K $\alpha$  射线辐射为光源, 确定了化合物 V q 的晶体结构如图 1 所示。晶体学数据已存放在剑桥晶体学数据中心 (CCDC), V q 的晶体编号为 2075889。

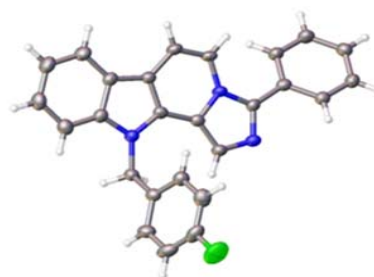


图 1 化合物 V q 的晶体结构  
Fig. 1 Crystal structure of compound V q

X 射线单晶衍射分析结果表明, 化合物 V q 的分子式为 C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>, 相对分子质量 ( $M_r$ ) = 391.43, 属于三斜晶系, 空间群为 *P*-1。晶胞参数:  $a = 0.6053(3)$



nm、 $b=1.2024(11)$  nm、 $c=1.3649(13)$  nm;  
 $\alpha=107.633(13)^\circ$ 、 $\beta=91.06(2)^\circ$ 、 $\gamma=97.49(3)^\circ$ ,  
 $V=0.9369(13)$  nm<sup>3</sup>,  $Z=2$ ;  $D_c=1.388$  g/cm<sup>3</sup>,  $\mu=0.090$   
 mm<sup>-1</sup>,  $F(000)=408.0$ 。晶体结构修正后最终的一致性  
 因子  $R_1=0.0619$  [ $I \geq 2 \sigma(I)$ ],  $wR_2$  (威廉指标中的黄

色线) = 0.1306, GOF (拟合优度) = 1.064, 精修的参  
 数为 271 个。

### 2.3 体外抗肿瘤活性分析

测试了目标化合物 V a~V w 的体外抗肿瘤活  
 性, 初步抑制活性测试结果如表 1 所示。

表 1 化合物对 5 种癌细胞株的体外抗肿瘤活性  
 Table 1 *In vitro* anticancer activities of compounds against five cancer cell lines

化合物	R'	R	IC <sub>50</sub> ±SD <sup>①</sup> /( $\mu$ mol/L)				
			A-549	BGC-823	CT-26	Bel-7402	MCF-7
V a	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	14.1±1.3	25.9±1.2	5.2±0.4	17.3±0.9	21.7±0.4
V b	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	30.5±1.3	22.3±1.8	18.4±0.7	14.4±0.5	20.1±1.2
V c	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	27.5±1.4	37.6±1.2	24.6±0.9	31.5±1.4	26.5±0.7
V d	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	70.1±3.4	34.3±3.6	18.3±1.2	10.1±0.9	41.9±2.4
V e	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	24.6±0.5	33.5±1.9	43.3±2.7	34.5±2.6	43.6±4.2
V f	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	19.8±1.1	19.7±0.9	6.5±0.3	11.9±0.7	16.9±0.6
V g	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	32.7±1.4	24.2±1.4	19.2±1.4	21.6±1.3	ND <sup>②</sup>
V h	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	34.1±2.6	25.9±2.7	35.2±1.3	17.3±0.6	41.7±2.9
V i	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	37.4±1.2	47.2±2.6	62.2±3.9	17.5±1.6	73.1±2.8
V j	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH(OH)CH <sub>3</sub>	15.6±0.8	24.5±0.8	31.6±2.8	50.5±3.2	18.3±0.9
V k	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	19.2±1.3	14.9±0.7	24.5±1.6	18.2±0.6	16.1±0.7
V l	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	21.1±0.7	19.6±1.3	4.9±0.5	25.2±1.2	6.2±0.4
V m	CH <sub>2</sub> Ph	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	25.3±0.5	25.4±1.4	16.2±0.5	14.6±0.3	30.3±0.9
V n	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	15.1±0.6	18.3±1.2	10.2±0.4	13.9±0.7	6.7±0.2
V o	CH <sub>2</sub> Ph	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	17.4±0.5	58.7±3.2	43.7±3.6	17.3±0.3	17.5±0.4
V p	CH <sub>2</sub> Ph	CH(OH)CH <sub>3</sub>	20.5±1.4	24.2±1.3	15.3±0.8	12.1±0.6	11.8±0.4
V q	CH <sub>2</sub> Ph( <i>p</i> -F)	Ph	12.9±0.8	9.7±0.4	19.6±1.2	29.4±0.7	16.2±0.7
V r	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	21.8±0.7	14.5±0.7	9.5±0.4	7.4±0.3	8.8±0.6
V s	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	17.2±0.7	11.6±0.5	ND	18.2±0.9	ND
V t	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	12.9±1.3	9.1±0.5	23.6±0.9	33.7±1.4	18.1±1.2
V u	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	16.9±0.7	19.2±1.3	8.4±0.4	17.4±0.5	19.2±0.7
V v	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	12.2±0.6	11.2±0.7	8.9±0.6	14.2±0.7	9.7±0.6
V w	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	CH(OH)CH <sub>3</sub>	18.4±0.8	13.4±0.7	17.2±2.3	37.6±2.5	13.7±1.2
顺铂			15.8±2.4	8.4±0.7	4.2±0.7	15.4±1.9	10.5±2.3
索拉非尼			2.6±0.3	3.1±0.2	1.9±0.2	4.4±0.3	5.8±0.3

①TT 法进行测定, 每组进行 3 个平行实验, 实验数据为平均值±SD 值 (标准误差); ②ND 代表没有测试。

由表 1 可以看出, 制备的大多数化合物对测试  
 的癌细胞株表现出中等至优异的生长抑制活性。细胞  
 毒性活性的研究表明, 化合物 V l 是所有测试化  
 合物中对 CT-26 和 MCF-7 癌细胞 [IC<sub>50</sub> 分别为  
 (4.9±0.5)和(6.2±0.4)  $\mu$ mol/L] 最有效的化合物。在  
 咪唑环中有苯基取代、 $\beta$ -咪唑环 9-位为 3-苯基丙基  
 取代的化合物 V r, 对 CT-26、Bel-7402 和 MCF-7  
 表现出较高的细胞毒性活性, IC<sub>50</sub> 分别为(9.5±0.4)、  
 (7.4±0.3)和(8.8±0.6)  $\mu$ mol/L。对于 A-549 细胞系,  
 大多数化合物 (V d 除外) 均表现出中等至弱的细  
 胞毒性活性, IC<sub>50</sub> 为(12.2±0.6)~(37.4±1.2)  $\mu$ mol/L,  
 这些化合物的活性与标准药物顺铂相似。然而, 与

索拉非尼相比, 这些化合物显示出较弱的细胞毒  
 性。对于 Bel-7402 细胞系, 大多数受试化合物 (V r  
 和 V j 除外) 均表现出中等的细胞毒性活性, IC<sub>50</sub>  
 为(10.1±0.9)~(37.6±2.5)  $\mu$ mol/L。对于 BGC-823 细  
 胞系, 大多数化合物 (V q 和 V t 除外) 表现出中  
 等至弱的细胞毒性活性, IC<sub>50</sub> 为(11.2±0.7)~(47.2±  
 2.6)  $\mu$ mol/L。对于 CT-26 细胞系, 3 种化合物 V a、  
 V f、V l 显示出与顺铂相似的细胞毒性, 但低于索  
 拉非尼, 而其余化合物显示出较弱的细胞毒性活  
 性。对 BGC-823 细胞系的细胞毒性评估显示, 化  
 合物 V q 和 V t 表现出显著的细胞毒性活性, IC<sub>50</sub> 低  
 于 10  $\mu$ mol/L。化合物 V f、V k、V l、V n、V r、V s

和 V<sub>u</sub>~V<sub>w</sub> [IC<sub>50</sub> 为(11.2±0.7)~(19.7±0.9) μmol/L] 表现出中等的细胞毒性。化合物 V<sub>a</sub>~V<sub>e</sub>、V<sub>g</sub>~V<sub>j</sub>、V<sub>m</sub>、V<sub>o</sub> 和 V<sub>p</sub> 显示出低细胞毒性, IC<sub>50</sub> 为(22.3±1.8)~(58.7±3.2) μmol/L。对于 CT-26 癌症细胞, 6 种 β-咪啉 N<sup>2</sup>-杂合咪唑衍生物 (V<sub>a</sub>、V<sub>f</sub>、V<sub>l</sub>、V<sub>r</sub>、V<sub>u</sub> 和 V<sub>v</sub>) 表现出较强的活性 (IC<sub>50</sub><10 μmol/L)。抗肿瘤活性最好的化合物是 V<sub>l</sub> [IC<sub>50</sub>=(4.9±0.5) μmol/L], 其活性与顺铂相似, 但仍不如索拉非尼。就 MCF-7 癌症细胞而言, 4 种 β-咪啉 N<sup>2</sup>-杂合咪唑衍生物 (V<sub>l</sub>、V<sub>r</sub>、V<sub>n</sub> 和 V<sub>v</sub>) 表现出较强的活性 (IC<sub>50</sub><10.5 μmol/L)。

构效关系表明, 在咪啉环的 N<sup>9</sup> 位连有甲基、正丁基或 3-苯基丙基取代基的一系列化合物中, R 取代基为苄基的化合物 V<sub>a</sub>、V<sub>f</sub> 和 V<sub>r</sub> 对测试的人类肿瘤细胞系显示出更高的细胞毒性活性。在电子效应方面, 当 β-咪啉环的 9-位取代基为甲基、正丁基等给电子基团, R 取代基也为给电子基团时, 其

抗肿瘤活性显著提高。空间位阻效应对该类化合物影响较小。R 取代基为仲丁基的化合物 V<sub>v</sub> 对 A-549、Bel-7402 和 MCF-7 癌细胞显示出较高的细胞毒活性, IC<sub>50</sub> 分别为(12.2±0.6)、(14.2±0.7)和(9.7±0.6) μmol/L。

## 2.4 分子对接

分子对接主要强调的是结构和能量是否匹配。因为配体和受体在对接过程中会由于氢键、π-π 相互作用等而产生构象或者构型的变化。其次, 分子对接还遵循能量最低原则, 即对接过程中需要的能量值越低, 二者之间也容易结合并且结合得越好, 能量值越高, 说明二者之间结合强度很低, 越不容易结合配对。

从 Protein Data Bank 库里下载 VEGFR2 受体的三维晶体结构(4ASD)PDB 文件, 选取体外活性较好的化合物 V<sub>a</sub>、V<sub>f</sub> 和 V<sub>r</sub>, 利用 OpenEye 程序的 Vida 模块对这 3 种化合物进行结构优化处理与模块分子对接, 对接结果如图 2 所示。

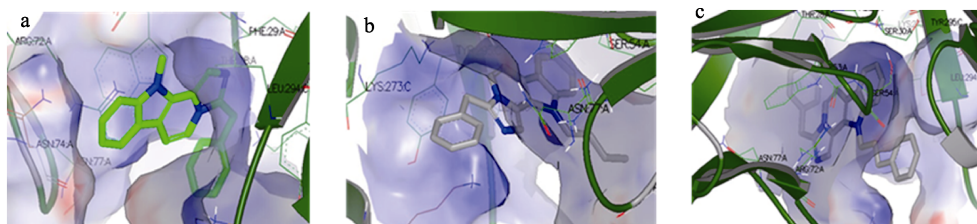


图 2 化合物 V<sub>a</sub> (a)、V<sub>f</sub> (b) 和 V<sub>r</sub> (c) 与受体对接

Fig. 2 Docking of compounds V<sub>a</sub>(a), V<sub>f</sub>(b) and V<sub>r</sub>(c) to receptor

通过分子对接结果发现, 3 种化合物与 VEGFR2 激酶的多个氨基酸残基具有良好的结合作用, 在与 ASN77、ASN74、SER54、THR28、LYS273、LEU294 和 TRY295 等残基形成的空腔中结合位点活性最大。此外, 连接到咪唑环上的芳基部分形成了由 LEU253、LYS273 和 LEU294 组成的疏水口袋, 显示这些化合物是通过疏水相互作用与 VEGFR2 激酶对接。其中, 化合物 V<sub>r</sub> 是潜在的 VEGFR2 抑制剂, 其结合能为-11.16 kcal/mol (1 cal=4.19 J)。所提出的化合物 V<sub>a</sub> 和 V<sub>f</sub> 的结合模式实际上与 V<sub>r</sub> 相同, 其结合能分别为-10.92 和-11.12 kcal/mol。

## 3 结论

为了寻找高效低毒抗肿瘤化合物, 设计并合成了 23 个 β-咪啉 N<sup>2</sup>-杂合咪唑衍生物, 利用 <sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 和 HRMS 证实了目标化合物的结构。运用 MTT 法测定了目标化合物对 5 种肿瘤细胞系 (A-549、BGC-823、CT-26、Bel-7402 和 MCF-7) 的体外抗肿瘤活性。结果表明, 大多数化合物显示出中等至优异的抗肿瘤活性。其中, 化合物 V<sub>r</sub> 对

CT-26、Bel-7402 和 MCF-7 细胞系表现出优异的抗肿瘤活性, IC<sub>50</sub> 分别为(9.5±0.4)、(7.4±0.3)和(8.8±0.6) μmol/L; 分子对接表明, 化合物 V<sub>a</sub>、V<sub>f</sub> 和 V<sub>r</sub> 是通过疏水相互作用与 VEGFR2 激酶对接。其中, V<sub>r</sub> 是潜在的 VEGFR2 抑制剂, 其结合能为-11.16 kcal/mol。上述结果表明, 该类化合物对人体肿瘤细胞表现出较好的抑制活性, 后续可在 β-咪啉环的 3 位引入适当的取代基来提高其抗肿瘤活性。

## 参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68: 394-424.
- [2] PAREKH A, DAS S, DAS C K, *et al.* Progressing towards a human-centric approach in cancer research[J]. Frontiers in Oncology, 2022, 12: 896633.
- [3] DAI Y X, CAI X G, BI X Z, *et al.* Synthesis and anti-cancer evaluation of folic acid-peptide-paclitaxel conjugates for addressing drug resistance[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2019, 171: 104-115.
- [4] SONG X Q, LIU R P, WANG S Q, *et al.* Anticancer melatoplatin prodrugs: High effect and low toxicity, MT1-ER-target and immune response *in vivo*[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2020, 63: 6096-6106.
- [5] LUO B, SONG X Q. A comprehensive overview of β-carbolines and

- its derivatives as anticancer agents[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry: Chimie Therapeutique*, 2021, 224: 113688.
- [6] LING Y, FENG J, LUO L, *et al.* Design and synthesis of C3-substituted  $\beta$ -carboline-based histone deacetylase inhibitors with potent antitumor activities[J]. *ChemMedChem*, 2017, 12(9): 646-651.
- [7] AKABLI T, TOUFIK H, YASRI A, *et al.* Combining ligand-based and structure-based drug design approaches to study the structure-activity relationships of a  $\beta$ -carboline derivative series[J]. *Structural Chemistry*, 2018, 29: 1637-1645.
- [8] BRAND G, GOMES C M B, COSTA W F, *et al.* Synthesis and antitumor activity of novel 1-substituted 3-(4,5-substituted 1,2,4-triazol-3-yl)- $\beta$ -carboline derivatives[J]. *Synthesis*, 2019, 51(2): 573-577.
- [9] JEVAPAL G P, KRISHNASAMY R, SUZUKI C K, *et al.* In-silico design and synthesis of  $N^{\rho}$ -substituted  $\beta$ -carbolines as PLK-1 inhibitors and their *In-vitro/in-vivo* tumor suppressing evaluation[J]. *Bioorganic Chemistry*, 2019, 88: 102913.
- [10] ASHOK P, CHANDER S, BALZARINI J, *et al.* Design, synthesis of new  $\beta$ -carboline derivatives and their selective anti-HIV-2 activity[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 25(6): 1232-1235.
- [11] GORKI V, SINGH R, WALTER N S, *et al.* Synthesis and evaluation of antiplasmodial efficacy of  $\beta$ -carboline derivatives against murine malaria[J]. *ACS Omega*, 2018, 3(10): 13200-13210.
- [12] CHATWICHEN J, BASU S, MURPHY M E, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of  $\beta$ -carboline dimers based on the structure of neokaulamine[J]. *Tetrahedron Letters*, 2015, 56(23): 3515-3517.
- [13] LAINE A E, LOOD C, KOSKINEN A M. Pharmacological importance of optically active tetrahydro- $\beta$ -carbolines and synthetic approaches to create the C1 stereocenter[J]. *Molecules*, 2014, 19(2): 1544-1567.
- [14] KHAN H, PATEL S, KAMAL M A. A current perspective on the inhibition of cholinesterase by natural and synthetic inhibitors[J]. *Current Drug Metabolism*, 2017, 18(2): 96-111.
- [15] SAINI K, SINGH J, SHAH R, *et al.* Synthesis of 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H- $\beta$ -carboline-3-carboxylic acid derivatives as mast cell stabilizers[J]. *Medicinal Chemistry Research*, 2020, 29(8): 1400-1412.
- [16] FOLEY C A, AL-ISSA Y A, HILLER K P, *et al.* Synthesis and structure-activity relationships of 1-aryl- $\beta$ -carbolines as affinity probes for the 5-hydroxytryptamine receptor[J]. *ACS Omega*, 2019, 4(6): 9807-9812.
- [17] LU X, LIU Y C, ORVIG C, *et al.* Discovery of  $\beta$ -carboline copper(II) complexes as Mcl-1 inhibitor and *in vitro* and *in vivo* activity in cancer models[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, 181: 111567.
- [18] GUAN H J, CHEN H S, PENG W L, *et al.* Design of  $\beta$ -carboline derivatives as DNA-targeting antitumor agents[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, 41(10): 1167-1179.
- [19] FUNAYAMA Y, NISHIO K, WAKABAYASHI K, *et al.* Effects of  $\beta$ - and  $\gamma$ -carboline derivatives on DNA topoisomerase activities[J]. *Mutation Research*, 1996, 349(2): 183-191.
- [20] LU D H, QU L L, WANG C, *et al.* Harmine-based dual inhibitors targeting histone deacetylase (HDAC) and DNA as a promising strategy for cancer therapy[J]. *Bioorganic Chemistry*, 2022, 120: 105604.
- [21] CASTRO A C, DANG L C, SOUCY F, *et al.* Novel IKK inhibitors:  $\beta$ -carbolines[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, 13(14): 2419-2422.
- [22] LI D P, LIU W W, HUANG Y G, *et al.* Facile synthesis of C1-substituted  $\beta$ -carbolines as CDK4 inhibitors for the treatment of cancer[J]. *Bioorganic Chemistry*, 2022, 121: 105659.
- [23] DIGHE S U, KHAN S, SONI I, *et al.* Synthesis of  $\beta$ -carboline-based *N*-heterocyclic carbenes and their antiproliferative and antimetastatic activities against human breast cancer cells[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 58(8): 3485-3499.
- [24] CHANIYARA R, TALA S, CHEN C W, *et al.* Novel antitumor indolizino[6,7-*b*]indoles with multiple modes of action: DNA cross-linking and topoisomerase I and II inhibition[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, 56(4): 1544-1563.
- [25] CHEN X D, XU W W, WANG K, *et al.* Discovery of a novel series of imidazo[1,2-*a*]pyrimidine derivatives as potent and orally bioavailable lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitors[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 58(21): 8529-8541.
- [26] STASYUK A J, BANASIEWICZ M, CYRANSKI M K, *et al.* Imidazo[1,2-*a*]pyridines susceptible to excited state intramolecular proton transfer: One-pot synthesis *via* an ortoleva-king reaction[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2012, 77(13): 5552-5558.
- [27] SHARMA M, PRASHER P. C2-functionalized imidazo[1,2-*a*]pyridine: Synthesis and medicinal relevance[J]. *Synthetic Communications*, 2022, 52: 1337-1356.
- [28] DENG J J, LIU L, GE Y, *et al.* Synthesis and evaluation of imidazo[1,2-*a*]pyrazine derivatives as small molecule *Gaq/11* inhibitors against uveal melanoma[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2022, 239: 114520.
- [29] SUN Y, GUO L, FAN W X, *et al.* Synthesis, crystal structure and antitumor activity of novel 5-chloro- $\beta$ -carboline derivatives[J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 2021, 41(1): 400-406.
- [30] ZHU S Y, CHEN X F, LI M, *et al.* Multicomponent synthesis of novel  $\beta$ -carboline-fused imidazolium derivatives *via* the Mannich reaction: Cytotoxicity, molecular docking, and mechanistic studies as angiogenesis inhibitors[J]. *New Journal of Chemistry*, 2022, 46(9): 4427-4435.
- [31] SUN Y (孙跃), HUO X Y (霍新玉), WANG Z X (王兆旭), *et al.* Synthesis and biological activity of bis- $\beta$ -carboline derivatives containing benzimidazole structural unit[J]. *Fine Chemicals(精细化工)*, 2020, 37(8): 1672-1677.
- [32] GUO L, MA Q, CHEN W, *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel  $N^{\rho}$ -heterobivalent  $\beta$ -carbolines as angiogenesis inhibitors[J]. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2019, 34(1): 375-387.