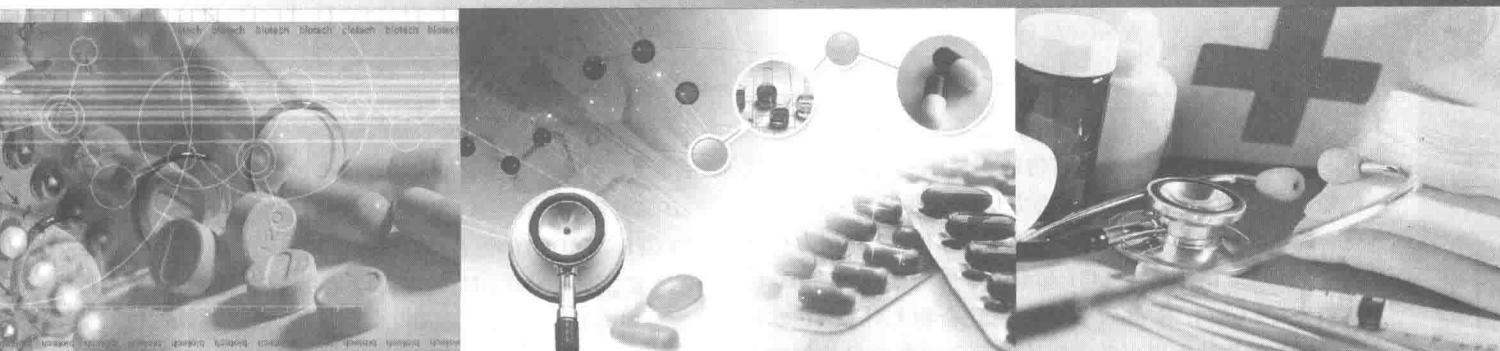


专论

Review



2014 年抗肿瘤药物研究进展

江 程, 姚爱红, 尤启冬

(中国药科大学药物化学教研室/江苏省药物分子设计与成药性优化重点实验室, 南京 210009)

通过对我国学者 2014 年在国内外发表的论文进行检索和整理发现, 我国药物化学工作者在抗肿瘤药物的研究领域进行了大量的研究与探索, 设计并合成了一大批具有抗肿瘤活性的小分子, 在多个方向取得了较大进展。

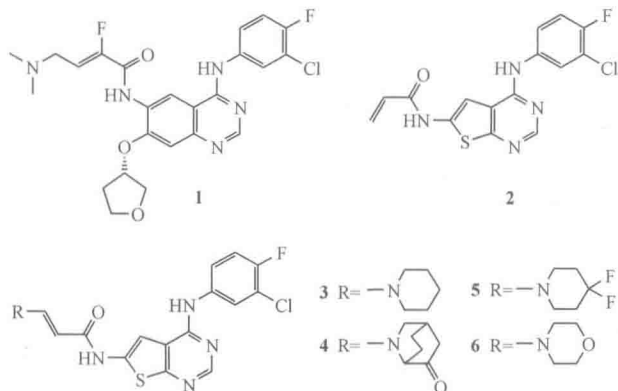
1 分子靶向抗肿瘤化合物

1.1 蛋白激酶抑制剂

1.1.1 酪氨酸蛋白激酶抑制剂

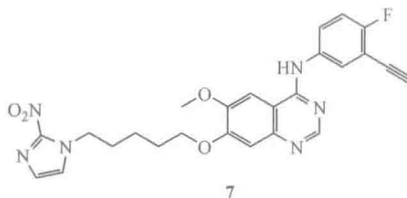
1.1.1.1 EGFR 抑制剂 设计合成了一系列新型不可逆 EGFR-TK 抑制剂, 在喹唑啉结构的侧链中引入氟原子取代的烯烃, 得到了安全性和药代动力学特点更优的化合物^[1]。化合物 **1** 对野生型 EGFR 和 EGFR^{T790M} 的 IC₅₀ 值分别为 0.16 和 5.52 nmol/L, 体外对 A431 和 H1975 肿瘤细胞株的 IC₅₀ 值分别为 0.13 和 1.24 μmol/L。另外, 化合物 **1** 对 EGFR 非依赖的肿瘤细胞株表现出低于阿法替尼和多柔比星的细胞毒作用。化合物 **1** 在荷 EGFR^{L858R/T790M} H1975 肺癌的裸鼠体内抗肿瘤活性评价显示, 每天 30mg/kg 剂量灌胃给药 9 d 后, 小鼠肿瘤的 T/C% 为 19.5%, 且无小鼠死亡或体重明显减轻。

设计合成了一系列 4-氨基嘧啶并[2,3-d]嘧啶的 6-羟酰胺衍生物, 大多数化合物表现出对野生型 EGFR 和 EGFR^{T790M/L858R} 强效的抑制活性^[2]。其中化合物 **2**~**6** 对 EGFR^{T790M/L858R} 的 IC₅₀ 值分别为 0.024、0.002、0.004、0.004、0.003 μmol/L, 在 1 μmol/L 浓度下几乎能完全阻断 A431 中 EGFR 的磷酸化。通过实验证实, 化合物 **2** 为 EGFR 的不可逆抑制剂。

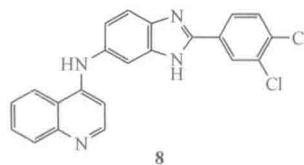


设计合成了一系列带有 2-硝基咪唑侧链的 4-氨基喹唑啉衍生物, 具有强效的 EGFR 抑制活性^[3]。其中化合物 **7** 对 EGFR 的 IC₅₀ 值为 0.47 nmol/L, 在常氧条件下对 A549 和 HT-

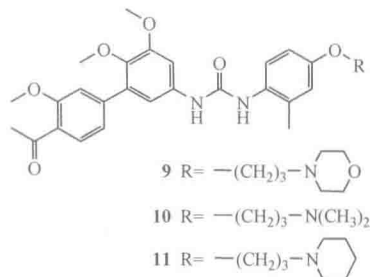
29 的 IC₅₀ 值分别为 0.77 和 1.31 μmol/L, 在缺氧条件下对 A549 和 HT-29 的 IC₅₀ 值分别为 0.18 和 0.28 μmol/L, 均优于吉非替尼和厄洛替尼。



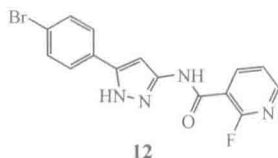
1.1.1.2 VEGFR 抑制剂 设计并合成了一系列 *N*-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)喹啉-4-氨基衍生物^[4], 体外表现出对 VEGFR-2 (KDR) 的强效抑制作用。其中化合物 **8** 对 VEGFR-2 的 IC₅₀ 值为 0.03 μM, 对 MCF-7 和 HepG2 肿瘤细胞的 IC₅₀ 值分别为 1.2 和 13.3 μmol/L。



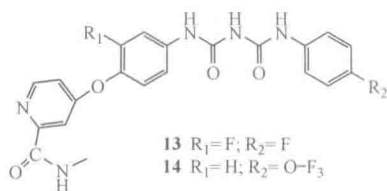
合成了一系列具有 VEGFR-2 抑制活性的联苯基脲衍生物^[5], 化合物 **9**~**11** 表现出显著的 VEGFR-2 抑制活性, IC₅₀ 值分别为 4.06、4.55 和 5.26 nmol/L。其中化合物 **9** 表现出对多种肿瘤细胞株的生长抑制活性, 对 SGC7901、K562、SH-SY5Y 和 LoVo 的 IC₅₀ 值分别为 80.9、2.23、10.4 和 11.1 μmol/L。构效关系研究表明, 联苯基脲的末端氨基上取代基的邻位引入甲基可以增强该类化合物的生物活性。



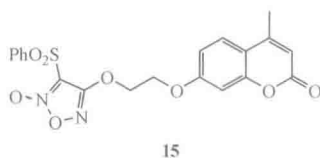
1.1.1.3 BRAF 抑制剂 设计并合成了一系列含有烟酰胺基团的 5-苯基-1*H*-吡唑衍生物, 对 BRAF^{V600E} 具有抑制作用^[6]。代表化合物 **12** 对 BRAF^{V600E} 的 IC₅₀ 值为 0.33 μmol/L, 体外对 WM266.4 和 A375 生长抑制的 IC₅₀ 值分别为 2.63 和 3.16 μmol/L。



通过分析索拉菲尼与 B-Raf 激酶的共结晶模型,在保留其药效团的基础上,设计了一系列 *N*-甲基-4-苯氧基吡啶-2-甲酰胺衍生物^[7]。采用 MTT 法,评价目标化合物对 H460、HT-29 和 MKN-45 三株肿瘤细胞株增殖的抑制活性。部分目标化合物显示出较好的抗肿瘤活性,活性优于或与索拉菲尼相当,其中化合物 **13** 对 H460 和 HT-29 的 IC_{50} 值分别为 1.1 和 2.3 $\mu\text{mol/L}$,化合物 **14** 对 H460 和 HT-29 的 IC_{50} 值分别为 2.3 和 1.7 $\mu\text{mol/L}$ 。



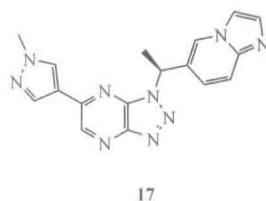
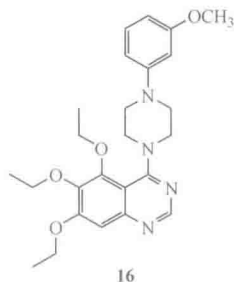
1.1.1.4 ERK 抑制剂 设计并合成了一系列具有 NO 释放作用的香豆素衍生物,通过阻断 MEK1 和 ERK1 的磷酸化产生抗肿瘤作用,对 A549、HeLa、A2780、A2780/CDDP 和 HUVEC 细胞的增值具有强效作用^[8]。其中化合物 **15** 活性最强,且对耐药肿瘤细胞株 A2780/CDDP、MDA-MB-231/Gem 和 SKOV3/CDDP 具有抑制活性, IC_{50} 值分别为 0.062、0.14 和 0.14 $\mu\text{mol/L}$ 。体内研究发现,化合物 **15** 对非肿瘤细胞 T29 作用较低,表现出对肿瘤细胞的选择性。



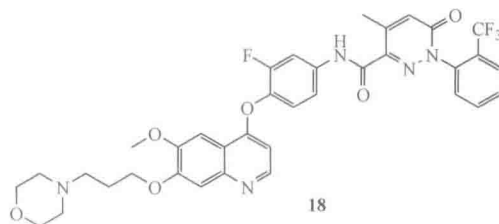
设计合成了一系列具有酪氨酸蛋白激酶抑制活性的 4-(4-取代哌嗪)-5,6,7-三烷氧基喹啉化合物,代表化合物 **16** 对 PC3、MGC803、A375 和 A549 的 IC_{50} 值分别为 1.8、2.8、1.3 和 2.9 $\mu\text{mol/L}$,优于阳性对照吉非替尼(对 PC3、MGC803、A375 和 A549 的 IC_{50} 值分别为 7.2、7.6、7.2 和 9.8 $\mu\text{mol/L}$)。化合物 **16** 对 NH3T3 的抑制活性很低,表现出对正常细胞低毒作用。研究发现,化合物 **16** 通过明显的浓度依赖特点抑制 ERK1/2 和 P38 的磷酸化,这可能是该化合物产生抗细胞增殖作用的主要途径^[9]。

1.1.1.5 c-Met 激酶抑制剂 设计合成了一系列三氮唑并吡啶结构的 c-Met 抑制剂,代表化合物 **17** 对 c-Met 激酶的 IC_{50} 值为 5 nmol/L,且在小鼠体内表现出较为满意的代谢动力学特点,清除率为 0.66 L/(h·kg),代谢半衰期为 1.7 h,口服生物利用度稍差,为 27.2%。荷 U87 MG 肿瘤的裸鼠体内

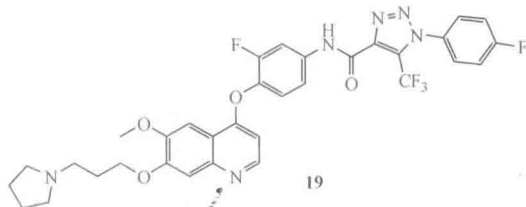
试验发现,在 1、2.5 和 10 mg/kg 口服给药剂量下,肿瘤 21 天生长的抑制率分别为 52.8%、76.6% 和 92.8%,呈剂量依赖性。在动物实验过程中,没有观察到小鼠体重减少现象^[10]。



设计合成了一系列含有哒嗪酮基的新型 4-苯氧基喹啉衍生物,其中代表化合物 **18** 对 c-Met 激酶的 IC_{50} 值为 2.15 nmol/L,并表现出对 HT-29、H460 和 A549 这几株肿瘤细胞株的显著细胞毒作用, IC_{50} 值分别为 0.10、0.13 和 0.05 $\mu\text{mol/L}$ ^[11]。



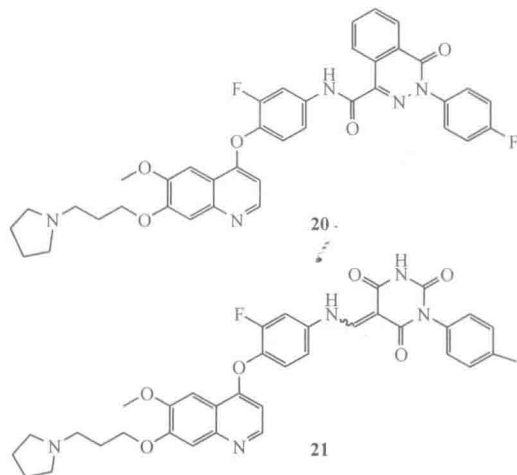
设计合成了一系列带有 1,2,3-三氮唑-4-甲酰胺基团的 6,7-取代的 4-(2-氟苯氧基)喹啉衍生物,其中代表化合物 **19** 对 c-Met 激酶的 IC_{50} 值为 1.04 nmol/L,并表现出对 MNK-45、U87 MG、HT-29、H460 和 A549 这几株肿瘤细胞株的显著细胞毒作用, IC_{50} 值分别为 0.021、0.85、0.12、0.15 和 0.08 $\mu\text{mol/L}$ ^[12]。



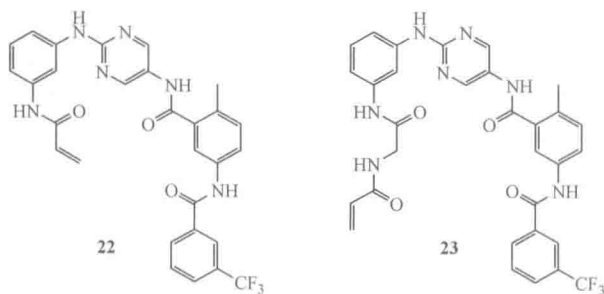
设计合成了一系列带有 4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-甲酰胺基团的 6,7-二取代-4-苯氧基喹啉衍生物^[13]。代表化合物 **20** 对 c-Met 激酶的 IC_{50} 值为 1.63 nmol/L,并表现出对 H460、MNK-45、HT-29 和 MDA-MB-231 这四株肿瘤细胞株的显著细胞毒作用, IC_{50} 值分别为 0.055、0.071、0.13 和 0.43 $\mu\text{mol/L}$ 。

设计合成了一系列带有 5-(氨基亚甲基)嘧啶-2,4,6-三酮基团的喹啉衍生物^[14]。代表化合物 **21** 对 c-Met 激酶的 IC_{50} 值为 1.15 nmol/L,相对于 5 种酪氨酸激酶 (VEGFR-2、Flt-3、PDGFR- β 、c-Kit 和 EGFR) 表现出高度选择性,并表现

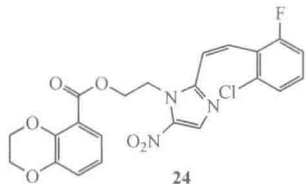
出对 HT-29、H460、MNK-45、A549 和 U87 MG 这五株肿瘤细胞株的显著细胞毒作用, IC_{50} 值分别为 0.13、0.051、0.057、0.072 和 0.64 $\mu\text{mol/L}$ 。



1.1.1.6 Bruton 酪氨酸激酶抑制剂 设计合成了一系列 2,5-二氨基嘧啶结构的共价型不可逆 Bruton 酪氨酸激酶 (Btk) 抑制剂, 其中化合物 **22** 和 **23** 对 Btk 的 IC_{50} 值为 5 nmol/L 和低于 4.4 nmol/L, 且均表现出较高的抗肿瘤细胞增殖活性^[15]。体内实验表明, 化合物 **22** 在小鼠移植瘤模型中表现出显著的抗肿瘤增殖活性, 优于阳性对照 Ibrutinib。

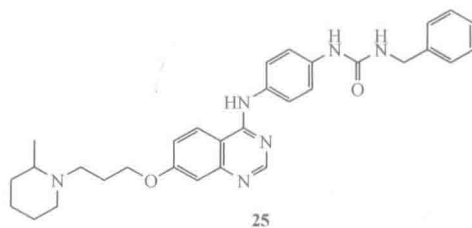


1.1.1.7 FAK 抑制剂 设计合成了一系列含有苯并二噁烷基团的 2-乙烯基-5-硝基咪唑衍生物, 这些化合物具有强效的 FAK 抑制活性和潜在的抗肿瘤活性^[16]。其中化合物 **24** 对 FAK 的 IC_{50} 值为 0.45 $\mu\text{mol/L}$, 体外对 A549 和 Hela 细胞的 IC_{50} 值分别为 3.11 和 2.54 $\mu\text{mol/L}$ 。

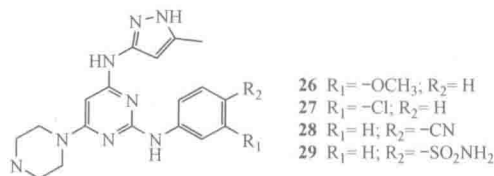


1.1.1.8 Aurora 激酶抑制剂 设计合成了一系列含有脲结构的 4-氨基喹啉衍生物并考察了它们的体外抗肿瘤活性^[17]。其中化合物 **25** 对 A549、NCI-H661、HT29 和 LoVo 的

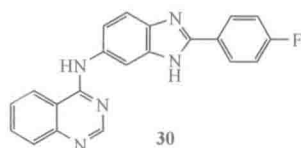
IC_{50} 值分别为 3.1、1.5、1.2 和 0.9 $\mu\text{mol/L}$, 对 Aurora A 的 IC_{50} 值为 61 nmol/L, 优于阳性对照 ZM447439。对接模型研究显示化合物 **25** 通过结合于 Aurora A 的 ATP 结合位点产生抑制作用。



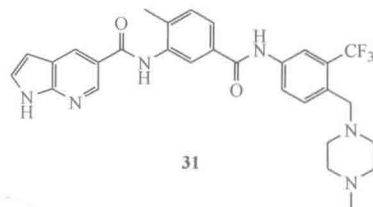
设计合成了一系列 *N*-三取代的嘧啶衍生物^[18], 其中化合物 **26-29** 对 Aurora A 的 IC_{50} 值分别为 22、10、8 和 5 nmol/L, 对多种肿瘤细胞系均具有强效的抗增殖作用。化合物 **26** 在 0.01 和 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 的浓度下可显著将 CNE-2 细胞阻滞于 G2/M 期。



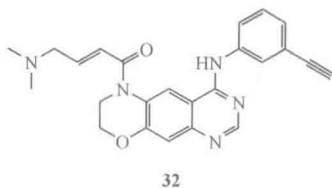
1.1.1.9 多靶点酪氨酸激酶抑制剂 设计并合成了一系列 *N*-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)喹啉-4-胺结构的 c-Met 和 VEGFR-2 双重抑制剂^[19]。其中化合物 **30** 对 c-Met 和 VEGFR-2 的 IC_{50} 值分别为 0.05 和 0.02 $\mu\text{mol/L}$, 体外对肿瘤细胞株 MCF-7 和 Hep-G2 的 IC_{50} 值分别为 1.5 和 8.7 $\mu\text{mol/L}$ 。



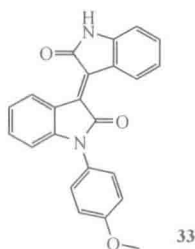
设计合成了一系列 1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-甲酰胺结构的 EGFR 和 B-Raf^{V600E} 突变体双重抑制剂^[20]。化合物 **31** 对 EGFR 和 B-Raf^{V600E} 的 IC_{50} 值分别为 8.0 和 51 nmol/L, 对原生性和获得性耐药的黑色素瘤和肠癌细胞的 IC_{50} 值均在亚微摩尔级别, 对 SK-MEL-28 和 SK-MEL-28 PR30 的 IC_{50} 值分别为 0.13 和 0.45 $\mu\text{mol/L}$ 。在耐药的 SK-MEL-28 PR30 黑色素瘤和 EGFR 过表达的 WiDr 肠癌细胞中, 化合物 **31** 能持续抑制 MAPK 信号途径的激活。



设计合成了一系列三环噁嗪和氮氧杂草并噻唑啉结构的 EGFR 和 HER2 双重抑制剂,其中氮氧杂草并噻唑啉结构的衍生物并没有表现出较好活性,而噁嗪并噻唑啉结构的衍生物表现出对肿瘤细胞增殖和 EGFR 以及 HER2 的高度抑制活性^[21]。化合物 **32** 对 EGFR 的 IC_{50} 值为 $0.046 \mu\text{mol/L}$, 对 N87、H1975、A431、BT474 和 Calu-3 肿瘤细胞株的 IC_{50} 值分别为 0.046 、 0.30 、 0.23 、 0.24 和 $0.14 \mu\text{mol/L}$ 。

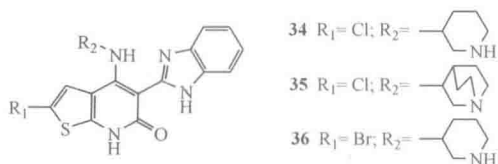


合成了一系列 *N*-烷基或 *N*-芳基取代的异噻衍生物^[22], 用 SRB 法测试了化合物的体外抗肿瘤增殖活性。化合物 **33** 对 K562 细胞表现出强效和选择性的抗增殖作用 (IC_{50} 值为 $7.8 \mu\text{mol/L}$), 且呈剂量依赖性地诱导 K562 细胞的凋亡。化合物 **33** 可以下调细胞周期素 A 和 CDK2 的表达, 而且可以下调 p-GSK-3 β (Ser9) 的表达, 抑制 Wnt/ β -catenin 信号转导途径而诱导 K562 细胞的凋亡。



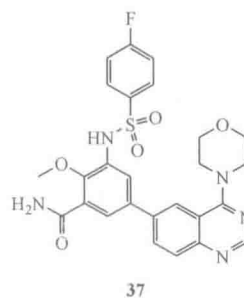
1.1.2 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶抑制剂

1.1.2.1 Chk1 抑制剂 利用生物电子等排原理, 设计并合成了一系列噻吩并嘧啶酮结构的 Chk1 抑制剂, 大多数化合物对 Chk1 表现出较好的抑制活性, 其中化合物 **34-36** 对 Chk1 的 IC_{50} 值分别为 4.05 、 6.23 和 2.33 nmol/L ^[23]。体外细胞水平测试表明, 这 3 个化合物与细胞毒药物美法仑联用, 表现出很好的协同作用。

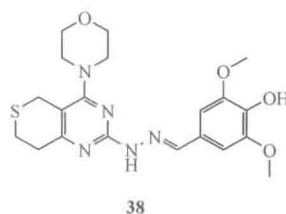


1.1.2.2 作用于 PI3K、mTOR 通路的抑制剂 设计合成了一系列 2-取代的 3-磺酰胺基-5-(噻唑啉-6-基或噻唑-6-基) 苯甲酰胺化合物, 这些新结构的化合物表现出 PI3K 抑制活性^[24]。代表化合物 **37** 对 PI3K α 、PI3K β 、PI3K γ 、PI3K δ 和 mTORC1 的 IC_{50} 值分别为 14 、 190 、 56 、 74 和 65 nmol/L 。体外肿瘤细胞生长抑制活性测试显示, 化合物 **37** 对 A549、HCT-

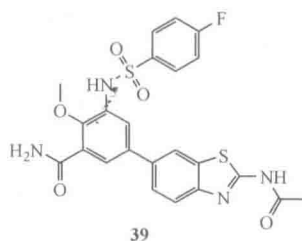
116、U87 MG 和 KB 细胞的 IC_{50} 值分别为 4.32 、 0.54 、 1.37 和 $4.45 \mu\text{mol/L}$ 。化合物 **37** 对裸鼠 U87 MG 移植瘤的体内活性评价显示, 20 mg/kg 或 50 mg/kg 的剂量下, 显著抑制肿瘤的生长, 抑制率分别达到 30.05% 和 57.20% 。



设计合成了一系列 7,8-二氢-5H-噻喃并[4,3-d]嘧啶衍生物, $10 \mu\text{mol/L}$ 浓度下均表现出对 mTOR 激酶的抑制活性, 其中化合物 **38** 对 mTOR、PI3K α 、H460 和 PC-3 的 IC_{50} 值分别为 0.80 、 12.0 、 7.43 和 $11.90 \mu\text{mol/L}$ ^[25]。

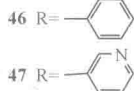
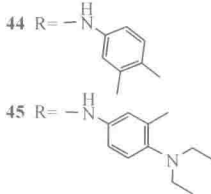
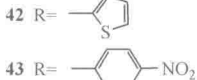


将 2-甲氧基-3-苯磺酰胺基苯甲酰胺和 2-氨基苯并噻唑这两个片段组合起来, 发现了一系列 PI3K 和 mTOR 双重抑制剂, 用 MTT 法测试了化合物对 HCT-116、A549、MCF-7 和 U-87 MG 的生长抑制活性, 其中化合物 **39** 对上述细胞株的 IC_{50} 值分别为 1.95 、 0.50 、 1.70 和 $4.75 \mu\text{mol/L}$, 且对 AKT 和 p-AKT⁴⁷³ 具有较好的抑制活性^[26]。化合物 **39** 对裸鼠 HCT-116 移植瘤的体内活性评价显示, 10 mg/kg 和 30 mg/kg 的剂量口服给药, 能显著抑制肿瘤的生长, 抑制率分别达到 40.06% 和 46.87% 。



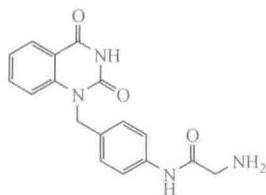
1.2 HDAC 抑制剂

设计合成了一系列含有羟肟酸的 HDAC 抑制剂, 其中化合物 **40** 对 I 型和 IIb 型的 HDACs 表现出纳摩尔级的 IC_{50} 值, 对多种乳腺癌细胞的生长抑制均表现出亚微摩尔级 IC_{50} 值^[27]。荷乳腺癌肿瘤 MDA-MB-231 的裸鼠体内实验表明, 化合物 **40** 在 10 mg/kg 和 30 mg/kg 剂量下, 能显著抑制肿瘤

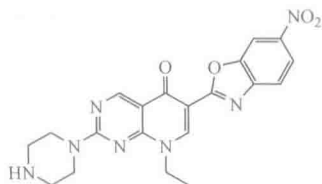


6

四株肿瘤细胞株的 IC_{50} 值分别为 0.13、0.84、0.22 和 0.35 $\mu\text{mol/L}$, 对 Top 1 的抑制活性与喜树碱相当^[35]。

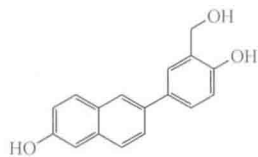


50



51

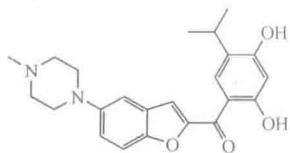
报道了一系列 2-苯基萘酚结构的衍生物, 体外对 MDA-MB-231、A549 和 HeLa 细胞具有较好的抑制活性^[36]。其中化合物 **52** 对 MDA-MB-231 的 IC_{50} 值为 1 $\mu\text{mol/L}$, 并表现出对 TopoII α 的强效抑制作用。体内抗肿瘤活性评价显示, 化合物 **52** 对裸鼠移植瘤 MDA-MB-231 的抑制作用稍逊于阳性对照依托泊苷, 但化合物 **52** 并未引起给药小鼠的体重减少, 这一点明显优于依托泊苷。



52

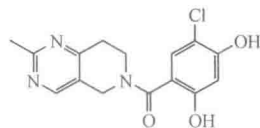
1.5 Hsp90 抑制剂

将来自天然产物骨架的优势母核结构苯并咪唑与 Hsp90 抑制剂的有效片段 2,4-二羟基-5-异丙基苯进行融合, 得到一系列新型骨架结构的 Hsp90 抑制剂^[37]。化合物 **53** 对 Hsp90 的 ATP 酶的 IC_{50} 值为 0.09 $\mu\text{mol/L}$, 对乳腺癌 MCF-7 肿瘤细胞株的 IC_{50} 值为 0.11 $\mu\text{mol/L}$, 且在 MCF-7 细胞内能呈剂量依赖性调节 Hsp90 的客户蛋白。



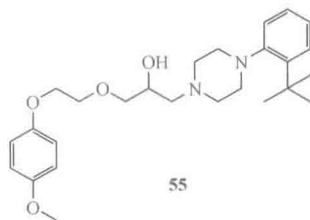
53

采用形状识别的手段, 发现并优化得到了一系列四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶母核的化合物, 其中化合物 **54** 对 Hsp90 的 IC_{50} 值为 0.10 $\mu\text{mol/L}$, 且在 Sk-Br-3 细胞内能有效地调节 Hsp90 客户蛋白的降解^[38]。



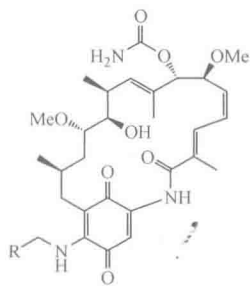
54

对前期发现的 1-苯基咪唑骨架的 Hsp90 抑制剂进行结构优化, 得到了一系列新的 1-苯基咪唑结构的衍生物^[39]。代表化合物 **55** 对 Hsp90 的 IC_{50} 值为 0.64 $\mu\text{mol/L}$, 对 Sk-Br-3、MCF-7 和 HCT116 的 IC_{50} 值分别为 1.04、0.83 和 1.01 $\mu\text{mol/L}$, 在 MCF-7 细胞内能呈剂量依赖性地下调 Hsp90 的客户蛋白, 并且呈剂量依赖性地上调 Hsp70。



55

合成了一系列 17-芳甲基格尔德霉素的衍生物, 体外抗肿瘤活性测试结果显示, 化合物 **56-58** 表现出较好的肿瘤细胞生长抑制活性, 对 LNCaP 的 IC_{50} 值分别为 0.05、0.51 和 0.35 $\mu\text{mol/L}$; 对 MDA-MB-231 的 IC_{50} 值分别为 0.17、0.08 和 0.10 $\mu\text{mol/L}$ ^[40]。小鼠肝脏毒性评价显示, 给药化合物 **58** 小鼠的 AST 和 ALT 水平低于对照药 17-烯丙氨基-17-去甲氧基格尔德霉素 (坦螺旋霉素、tanespimycin、17-AAG)。研究显示, 化合物 **58** 能显著下调 Hsp90 的客户蛋白 CDK4、Her2、EGFR 和 Raf。体内研究显示, 化合物 **58** 对裸鼠的 MDA-MB-231 移植瘤具有很好的抑制活性。



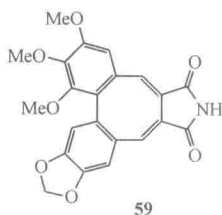
56 R = -C₆H₄-NH₂

57 R = -C₆H₄-Cl

58 R = -C₆H₄-CF₃

1.6 NF- κ B 通路抑制剂

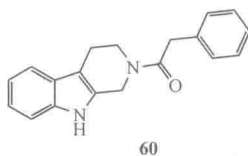
报道了一系列二苯并环辛烷和相关的联苯结构衍生物, 其中化合物 **59** 是一个二苯并环辛烷丁二酰亚胺化合物, 对多种人肿瘤细胞株具有显著的抗增殖作用 (GI_{50} 为 1.38 ~ 1.45 $\mu\text{mol/L}$), 化合物 **59** 还可抑制 RAW264.7 细胞中 LPS 诱导的 NF- κ B 的激活 (IC_{50} 为 0.52 $\mu\text{mol/L}$), 阻止 I κ B- α 的降解和 p65 的核转位, 并呈剂量相关性抑制 LPS 诱导的 NO 的生成^[41]。



59

1.7 TGFβ 信号通路抑制剂

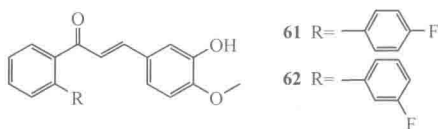
针对 TGFβ 通路,通过虚拟筛选手段,寻找到了系列四氢-β-咪啉结构的 TGFβ 信号通路抑制剂,通过结构改造,寻找到了相关的衍生物,其中化合物 **60** 对不同类型的肺癌细胞系均表现出强效的抑制作用,对 PC-9、H1299 和 A549 的 IC₅₀ 值分别为 5.87、8.07 和 7.90 μmol/L,且表现出显著的抗细胞迁移活性^[42]。体内抗肿瘤活性评价结果显示,在每天 5.0 mg/kg 剂量下,化合物 **60** 能显著抑制小鼠移植肺癌和乳腺癌的生长。



60

1.8 微管蛋白抑制剂

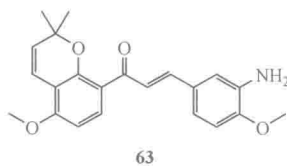
设计合成了一系列邻芳基取代的查尔酮化合物,大多数化合物对测试的肿瘤细胞株的 IC₅₀ 值均在 nmol/L 浓度级别,化合物 **61** 和 **62** 对多柔比星耐药的 MCF-7 肿瘤细胞株的 IC₅₀ 值分别为 7 和 2 nmol/L。这些化合物的抗肿瘤活性来源于化合物对微管的作用并抑制细胞的有丝分裂^[43]。体内活性评价显示,化合物 **62** 对裸鼠移植瘤 A549 具有显著抑制作用,给药 2 mg/kg,肿瘤的重量由对照组的 1.446 g 降低到 0.641 g,体积由对照组的 1 806.9 mm³ 降低到 965.6 mm³,且小鼠的体重稳定增加。



61 R = -F

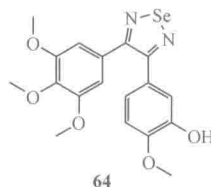
62 R = -F

设计合成了 21 个 millepachine 衍生物,其中 8 个化合物对多株肿瘤细胞的 IC₅₀ 值在 8 ~ 27 nmol/L 之间,且对多药耐药的肿瘤细胞株保持原有抑制活性^[44]。化合物 **63** 对 HepG2 的 IC₅₀ 值为 8 nmol/L,对耐药的 A2780 和 MCF-7 细胞的 IC₅₀ 值分别为 14 和 17 nmol/L。微管动力学研究表明,化合物 **63** 具有抑制微管聚合的作用,将细胞周期阻滞于 G2/M 期,将化合物 **63** 制备成盐酸盐,生物利用度达到 47% 且保持原有活性。小鼠体内实验发现,化合物 **63** 的盐酸盐能显著抑制四种移植瘤的生长,其中包括耐药瘤株,不引起小鼠体重的明显降低。



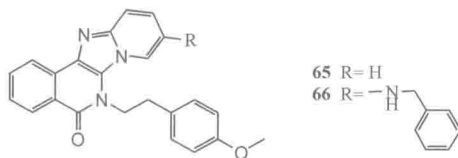
63

设计合成了一系列含硒的考布他汀 A4 类似物,所有的化合物均表现出强效的体外抗肿瘤活性,多个化合物对多种肿瘤细胞株的 IC₅₀ 值均在 nmol/L 水平^[45]。化合物 **64** 对 SGC-7901 和 KB 细胞的 IC₅₀ 值分别为 0.019 和 0.0039 μmol/L。进一步研究表明化合物通过结合于秋水仙碱结合位点,抑制微管聚合而起作用,将细胞阻滞于 G2/M 期。



64

设计并合成了一系列 6H-吡啶并[2',1':2,3]咪唑并[4,5-c]异喹啉-5(6H)-酮化合物,其中化合物 **65** 和 **66** 体外对 HeLa 的 IC₅₀ 值分别为 0.07 和 0.06 μmol/L^[46]。化合物通过结合于秋水仙碱结合位点,抑制微管聚合而起作用,将细胞阻滞于 G2/M 期并破坏有丝分裂纺锤体的形成。

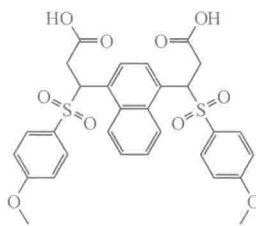


65 R = H

66 R = -NH-CH2-phenyl

1.9 Keap1-Nrf2 相互作用抑制剂

设计合成了 Keap1-Nrf2 之间蛋白-蛋白相互作用的抑制剂,化合物 **67** 对 Keap1 的结合 KD 值为 3.59 nmol/L,为目前文献报道最低值^[47]。化合物 **67** 可以干扰 Keap1-Nrf2 之间的蛋白-蛋白相互作用,EC₅₀ 值为 28.6 nmol/L;基于细胞的 ARE 荧光素酶报告方法显示化合物 **67** 可以激活 Nrf2 的转录活性。

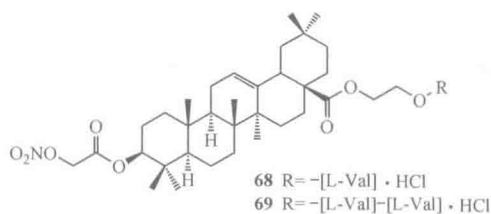


67

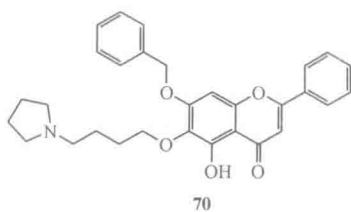
2 天然产物结构改造

设计合成了一系列带有一氧化氮供体的齐墩果酸衍生物前药^[48],化合物 **68** 和 **69** 表现出更好的细胞毒作用,对

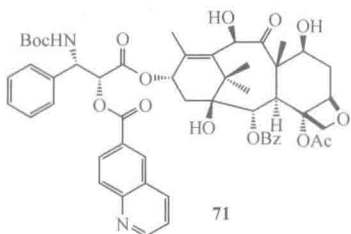
PepT1 表达的 A549 细胞的 IC_{50} 值分别为 2.4 和 7.5 $\mu\text{mol/L}$, 与齐墩果酸相比, **68** 和 **69** 的水溶性提高了 1 000 倍。



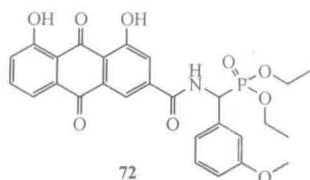
设计合成了一系列 C7 羟基和 C6 羟基修饰的黄芩素衍生物^[49], 测试了其 HepG2、A549 和 BCG-823 三株肿瘤细胞株的生长抑制活性, 其中活性最好的化合物 **70** 对三株细胞株的 IC_{50} 值分别为 2.0、0.8 和 3.2 $\mu\text{mol/L}$, 进一步研究发现, 化合物 **70** 通过诱导细胞凋亡而发挥抗肿瘤作用。



在多烯紫杉醇的 C2' 位羟基上引入喹啉基团, 得到一系列喹啉-多烯紫杉醇类似物, 测试了化合物对 HeLa、A549、A2780、MCF-7 和两株耐药细胞株 A2780-MDR、MCF-7-MDR 的活性。其中化合物 **71** 对 MCF-7-MDR 的 IC_{50} 值为 8.8 nmol/L, 多烯紫杉醇的 IC_{50} 值为 180 nmol/L^[50]。

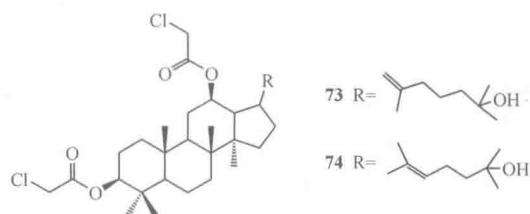


设计合成了一系列大黄酸 α -氨基磷酸酯偶联物, 测试了其在体外对 HepG2、CNE、Spc-2、HeLa 和 HCT-116 细胞的生长抑制活性。代表化合物 **72** 对 HCT-116 的活性最好, IC_{50} 值为 5.32 $\mu\text{mol/L}$, 所有化合物对 HUVEC 细胞均表现出低毒^[51]。

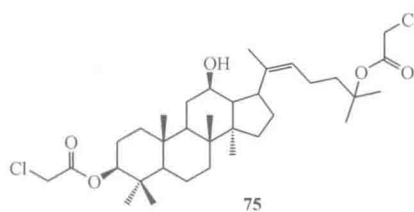


设计合成了一系列 25-羟基人参二醇衍生物^[52], 化合物 **73-75** 对所测试的细胞株表现出较高生长抑制活性, 其中化合物 **73** 对 MCF-7、HCT-116 和 LoVo 细胞的 IC_{50} 值分别为

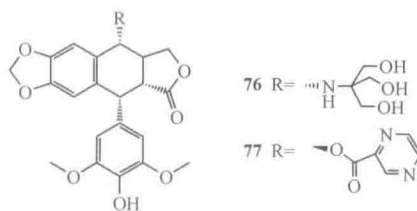
1.7、1.6 和 2.1 $\mu\text{mol/L}$, 化合物 **74** 对 MCF-7 的 IC_{50} 值为 1.6 $\mu\text{mol/L}$, 化合物 **75** 对 HCT-116 的 IC_{50} 值为 1.2 $\mu\text{mol/L}$ 。



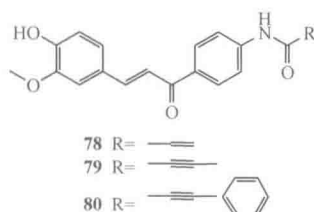
对 4'-去甲基鬼臼毒素进行酯化或者胺基取代得到一系列衍生物, 其中化合物 **76** 对三株肿瘤细胞株 BGC-823、HeLa 和 A549 的 IC_{50} 值分别为 5.35、160.48 和 13.95 $\mu\text{mol/L}$, 与依托泊苷相比, 活性分别提高了 706%、31% 和 900%; 化合物 **76** 对正常细胞 HK-2 的 IC_{50} 值为 16.3 $\mu\text{mol/L}$, 比依托泊苷低 78%^[53]。



报道了一系列酯化或者胺基取代的 4'-去甲基鬼臼毒素衍生物, 其中化合物 **77** 对四株肿瘤细胞株 HeLa、A549、HepG2 和 BGC-823 的 IC_{50} 值分别为 0.60、3.83、1.21 和 4.15 $\mu\text{mol/L}$, 与依托泊苷相比, 活性分别提高了 66、16、12 和 6 倍; 化合物 **77** 通过强烈减少 Topo II-DNA 复合物的解螺旋而阻滞细胞周期于 G2/M 期, 并进一步诱导细胞凋亡^[54]。



设计合成了一系列姜黄素类似物, 并测试了它们对 5 种肿瘤细胞株的体外抗增殖活性。其中化合物 **78-80** 对多种肿瘤细胞株的 IC_{50} 值低于 5 $\mu\text{mol/L}$, 活性优于姜黄素^[55]。



参考文献

- Xia GX, Chen WT, Zhang J, *et al.* A chemical tuned strategy to develop novel irreversible EGFR-TK inhibitors with improved safety and pharmacokinetic profiles [J]. *J Med Chem*, 2014, 57 (23): 9889-9900.
- Ji X, Peng T, Zhang X, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of novel 6-alkenylamides substituted of 4-anilinothieno[2,3-d]pyrimidines as irreversible epidermal growth factor receptor inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(7): 2366-2378.
- Cheng WY, Yuan YT, Qiu N, *et al.* Identification of novel 4-anilinoquinazoline derivatives as potent EGFR inhibitors both under normoxia and hypoxia [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(24): 6796-6805.
- Shi L, Wu TT, Wang Z, *et al.* Discovery of *N*-(2-phenyl-1*H*-benzo[d]imidazol-5-yl) quinolin-4-amine derivatives as novel VEGFR-2 kinase inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 84: 698-707.
- Wang C, Gao HP, Dong JY, *et al.* Biphenyl derivatives incorporating urea unit as novel VEGFR-2 inhibitors: design, synthesis and biological evaluation [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(1): 277-284.
- Wang SF, Zhu YL, Zhu PT, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of novel 5-phenyl-1*H*-pyrazole derivatives as potential BRAF^{V600E} inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22 (21): 6201-6208.
- 王昱, 秦铭泽, 胡钢, 等. *N*-甲基-4-苯氧基吡啶-2-甲酰胺衍生物的合成及其抗肿瘤活性研究 [J]. *中国药物化学杂志*, 2014, 24(5): 345-350.
- Liu MM, Chen XY, Huang YQ, *et al.* Hybrids of phenylsulfonfyluroxan and coumarin as potent antitumor agents [J]. *J Med Chem*, 2014, 57 (22): 9343-9356.
- Zhang Y, Huang YJ, Xiang HM, *et al.* Synthesis and anticancer activities of 4-(4-substituted piperazin)-5, 6, 7-trialkoxy quinazoline derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 78: 23-34.
- Jia H, Dai GX, Weng JY, *et al.* Discovery of (S)-1-(1-(Imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl) ethyl)-6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazine (Volitinib) as a highly potent and selective mesenchymal-epithelial transition factor (c-Met) inhibitor in clinical development for treatment of cancer [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(18): 7577-7589.
- Zhou SG, Liao HM, He C, *et al.* Design, synthesis and structure-activity relationships of novel 4-phenoxyquinoline derivatives containing pyridazinone moiety as potential antitumor agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 83: 581-593.
- Zhou SG, Liao HM, Liu M, *et al.* Discovery and biological evaluation of novel 6,7-disubstituted-4-(2-fluorophenoxy) quinoline derivatives possessing 1,2,3-triazole-4-carboxamide moiety as c-Met kinase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(22): 6438-6452.
- Liu ZJ, Wang R, Guo RM, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of novel 6,7-disubstituted-4-phenoxyquinoline derivatives bearing 4-oxo-3,4-dihydrophthalazine-1-carboxamide moieties as c-Met kinase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22 (14): 3642-3653.
- Tang QD, Zhang GC, Du XM, *et al.* Discovery of novel 6,7-disubstituted-4-phenoxyquinoline derivatives bearing 5-(aminomethylene) pyrimidine-2,4,6-trione moiety as c-Met kinase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(4): 1236-1249.
- Li XT, Zuo YY, Tang GH, *et al.* Discovery of a series of 2,5-diaminopyrimidine covalent irreversible inhibitors of Bruton's tyrosine kinase with in vivo antitumor activity [J]. *J Med Chem*, 2014, 57 (12): 5112-5128.
- Duan YT, Yao YF, Huang W, *et al.* Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of novel 2-styryl-5-nitroimidazole derivatives containing 1,4-benzodioxan moiety as FAK inhibitors with anticancer activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22 (11): 2947-2954.
- Cai J, Li LL, Hong KH, *et al.* Discovery of 4-aminoquinazoline-urea derivatives as Aurora kinase inhibitors with antiproliferative activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(21): 5813-5823.
- Luo Y, Deng YQ, Wang J, *et al.* Design, synthesis and bioevaluation of *N*-trisubstituted pyrimidine derivatives as potent aurora A kinase inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 78: 65-71.
- Shi L, Wu TT, Wang Z, *et al.* Discovery of quinazolin-4-amines bearing benzimidazole fragments as dual inhibitors of c-Met and VEGFR-2 [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22 (17): 4735-4744.
- Cheng HM, Chang Y, Zhang LW, *et al.* Identification and optimization of new dual inhibitors of B-Raf and epidermal growth factor receptor kinases for overcoming resistance against vemurafenib [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(6): 2692-2703.
- Chen XF, Du YG, Sun HL, *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel tricyclic oxazine and oxazepine fused quinazolines. Part 1: Erlotinib analogs [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(3): 884-887.
- Zhao P, Li YZ, Gao GW, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of *N*-alkyl or aryl substituted isoindigo derivatives as potential dual cyclin-dependent kinase 2 (CDK2)/glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β) phosphorylation inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 86: 165-174.
- Song PR, Peng P, Han MM, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of thienopyridinones as Chk1 inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(17): 4882-4892.
- Shao T, Wang J, Chen JG, *et al.* Discovery of 2-methoxy-3-phenylsulfonamino-5-(quinazolin-6-yl or quinolin-6-yl) benzamides as novel PI3K inhibitors and anticancer agents by bioisostere [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 75: 96-105.
- Zhu WF, Sun CY, Xu S, *et al.* Design, synthesis, anticancer activity and docking studies of novel 4-morpholino-7,8-dihydro-5*H*-thiopyrano[4,3-*d*]pyrimidine derivatives as mTOR inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(24): 6746-6754.
- Li H, Wang XM, Wang J, *et al.* Combination of 2-methoxy-3-phenylsulfonaminobenzamide and 2-aminobenzothiazole to discover novel anticancer agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(14): 3739-3748.
- Yang FF, Zhang T, Wu HG, *et al.* Design and optimization of novel hydroxamate-based histone deacetylase inhibitors of Bis-substituted

- aromatic amides bearing potent activities against tumor growth and metastasis[J]. *J Med Chem*, 2014, 57 (22): 9357-9369.
- 28 Tang GZ, Wong JC, Zhang WX, *et al.* Identification of a novel aminotetralin class of HDAC6 and HDAC8 selective inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2014, 57 (19): 8026-8034.
- 29 Han LQ, Wang L, Hou XB, *et al.* Design, synthesis and preliminary bioactivity studies of 1,2-dihydrobenzo[d]isothiazol-3-one-1,1-dioxide hydroxamic acid derivatives as novel histone deacetylase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22 (5): 1529-1538.
- 30 Yang W, Li LX, Ji X, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of 4-anilinothieno[2,3-d]pyrimidine-based hydroxamic acid derivatives as novel histone deacetylase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22 (21): 6146-6155.
- 31 陈颖涵, 张振沛, 乔梁, 等. 新型苯磺酰胺类组蛋白去乙酰化酶抑制剂的合成及其抗肿瘤活性研究[J]. *中国药物化学杂志*, 2014, 24 (3): 176-182.
- 32 Wang LX, Zhou XB, Xiao ML, *et al.* Synthesis and biological evaluation of substituted 4-(thiophen-2-ylmethyl)-2H-phthalazin-1-ones as potent PARP-1 inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24 (16): 3739-3743.
- 33 Wang BL, Qian H, Yiu SM, *et al.* Platinated benzonaphthyrindione is a stronger inhibitor of poly (ADP-ribose) polymerase-1 and a more potent anticancer agent than is the parent inhibitor. *Eur J Med Chem*, 2014, 71: 366-373.
- 34 姚海平, 朱枝祥, 季鸣, 等. N-1 位含取代苯基的喹唑啉-2,4 (1H,3H)-二酮类 PARP-1 抑制剂的设计、合成及活性评价[J]. *药学报*, 2014, 49 (4): 497-503.
- 35 Zhang JP, Huang J, Liu C, *et al.* Discovery of a series of pyridopyrimidine derivatives as potential topoisomerase I inhibitors[J]. *Chinese chemical letters*, 2014, 25 (7): 1025-1028.
- 36 Chen W, Shen Y, Li ZY, *et al.* Design and synthesis of 2-phenylnaphthalenoids as inhibitors of DNA topoisomerase II α and antitumor agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 86: 782-796.
- 37 Jia JM, Xu XL, Liu F, *et al.* Hybrids of the benzofuran core from natural products and the 2,4-dihydroxy-5-isopropylbenzene fragment as potent Hsp90 inhibitors: the design, synthesis and bioevaluation[J]. *Mol Inf*, 2014, 33: 495-502.
- 38 Sun HP, Jia JM, Jiang F, *et al.* Identification and optimization of novel Hsp90 inhibitors with tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidines core through shape-based screening[J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 79: 399-412.
- 39 Jia JM, Liu F, Xu XL, *et al.* Synthesis and evaluation of a novel class Hsp90 inhibitors containing 1-phenylpiperazine scaffold[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24 (6): 1557-1561.
- 40 Li ZY, Jia LJ, Wang JF, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of 17-arylmethylamine-17-demethoxygeldanamycin derivatives as potent Hsp90 inhibitors[J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 85: 359-370.
- 41 Yu FL, He XY, Gu CP, *et al.* Discovery of novel antitumor dibenzocyclooctatetraene derivatives and related biphenyls as potent inhibitors of NF- κ B signaling pathway[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22 (1): 325-333.
- 42 Zheng C, Fang YZ, Tong WG, *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel tetrahydro-beta-carboline derivatives as antitumor growth and metastasis agents through inhibiting the transforming growth factor-beta signaling pathway[J]. *J Med Chem*, 2014, 57 (3): 600-612.
- 43 Zhu CG, Zuo YL, Wang RM, *et al.* Discovery of potent cytotoxic ortho-aryl chalcones as new scaffold targeting tubulin and mitosis with affinity-based fluorescence[J]. *J Med Chem*, 2014, 57 (15): 6364-6382.
- 44 Yang Z, Wu WS, Wang JJ, *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel millepachine derivatives as a new class of tubulin polymerization inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2014, 57 (19): 7977-7989.
- 45 Guan Q, Yang FS, Guo DD, *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel 3,4-diaryl-1,2,5-selenadiazol analogues of combretastatin A-4[J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 87: 1-9.
- 46 Meng T, Wang W, Zhang ZX, *et al.* Synthesis and biological evaluation of 6H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-c]isoquinolin-5 (6H)-ones as antimitotic agents and inhibitors of tubulin polymerization[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22 (2): 848-855.
- 47 Jiang ZY, Lu MC, Xu LL, *et al.* Discovery of potent Keap1-Nrf2 Protein-Protein Interaction inhibitor based on molecular binding determinants analysis[J]. *J Med Chem*, 2014, 57: 2736-2745.
- 48 Fang L, Wang M, Gou SH, *et al.* Combination of amino acid/dipeptide with nitric oxide donating oleanolic acid derivatives as PepT1 targeting antitumor prodrugs[J]. *J Med Chem*, 2014, 57 (3): 1116-1120.
- 49 Luo R, Wang JB, Zhao L, *et al.* Synthesis and biological evaluation of baicalein derivatives as potent antitumor agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24 (5): 1334-1338.
- 50 Chen M, Chen H, Ma JW, *et al.* Synthesis and anticancer activity of novel quinoline-docetaxel analogues[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24 (13): 2867-2870.
- 51 Yao GY, Ye MY, Huang RZ, *et al.* Synthesis and antitumor activities of novel rhein alpha-aminophosphonates conjugates[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24 (2): 501-507.
- 52 Qu FZ, Liu YF, Cao JQ, *et al.* Novel 25-hydroxyprotopanaxadiol derivatives incorporating chloroacetyl chloride and their anti-tumor evaluation[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24 (23): 5390-5394.
- 53 Xiao L, Zhao W, Li HM, *et al.* Design and synthesis of the novel DNA topoisomerase II inhibitors: esterification and amination substituted 4'-demethylepipodophyllotoxin derivatives exhibiting anti-tumor activity by activating ATM/ATR signaling pathways[J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 80: 267-277.
- 54 Zhao W, Chen L, Li HM, *et al.* A rational design strategy of the novel topoisomerase II inhibitors for the synthesis of the 4-O-(2-pyrazine-carboxylic)-4-demethylepipodophyllotoxin with antitumor activity by diminishing the relaxation reaction of topoisomerase II-DNA decatenation[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22 (11): 2998-3007.
- 55 王永成, 李玉山, 杨瀚泽, 等. 新型姜黄素类似物的合成及初步抗肿瘤活性研究[J]. *药学报*, 2014, 49 (7): 1022-1028.

2014 年抗感染药物研究进展

朱 炎, 周伟澄

(中国医药工业研究总院上海医药工业研究院/创新药物与制药工艺国家重点实验室, 上海 201203)

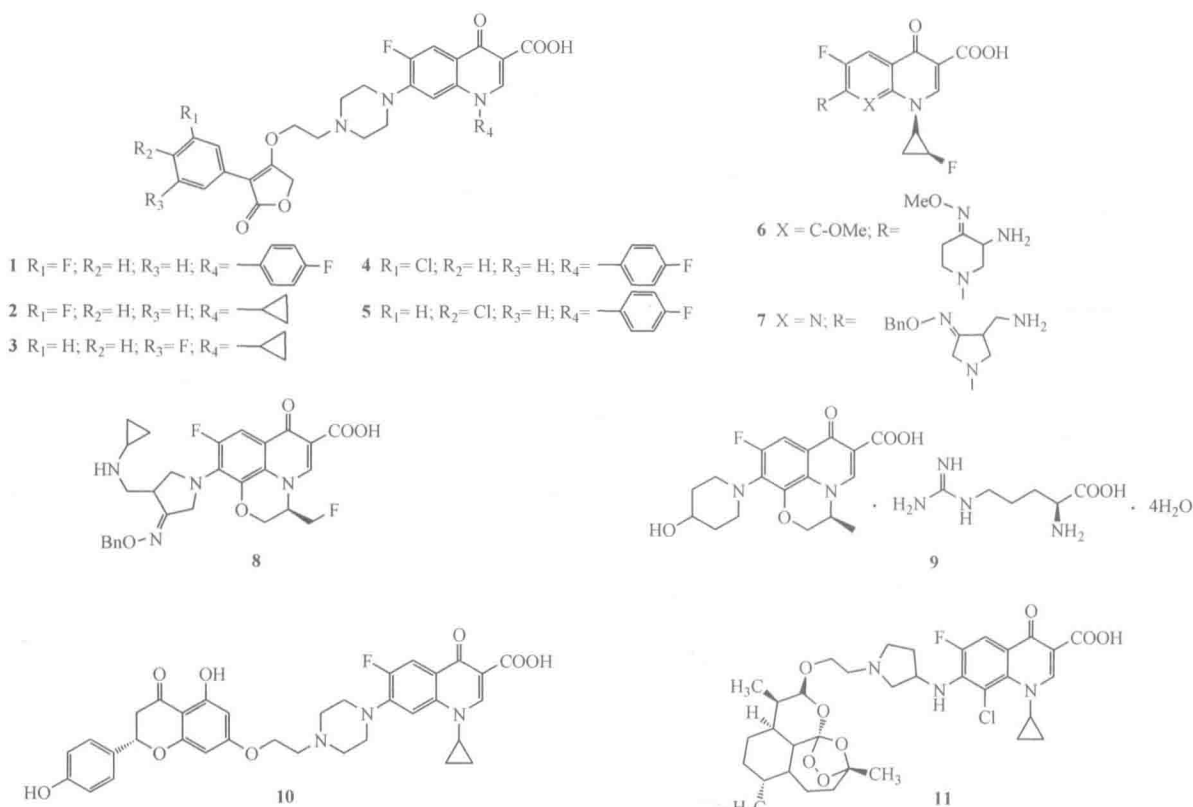
抗感染药物临床应用十分广泛, 本文总结了我国学者近年来, 在抗感染药物的研究方面取得的主要进展, 包括抗菌新药、抗病毒新药和抗真菌新药的发现, 以及某些抗菌药物、抗病毒药物的合成工艺改进等。在新药研究方面, 围绕氟喹诺酮类、唑啉酮类、糖肽类、大环内酯类、三唑类等结构类型, 发现了许多抗菌、抗病毒和抗真菌活性较好且结构新颖的化合物, 有待进一步研究; 在工艺改进方面, 对瑞他莫林和西他沙星等品种的合成方法进行了优化, 显示了良好的应用前景。

1 抗菌药物

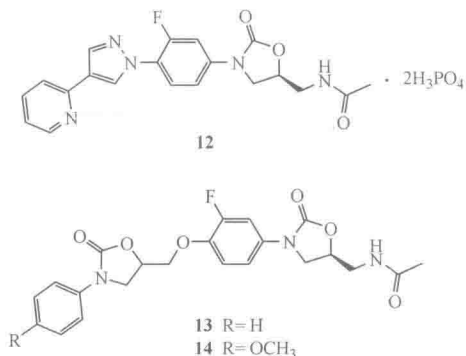
1.1 新药研究

喹诺酮类是一类临床广泛使用的全合成抗菌药物, 研发抗耐药菌的新型氟喹诺酮类对满足临床用药需求具有重要现实意义。在氟喹诺酮母核 7 位引入 3-芳基-2(5H)-咪唑啉酮片段, 设计合成了 27 个氟喹诺酮衍生物, 其中化合物 1-5 对多种耐药菌表现出良好的体外抑菌活性, 化合物 2 活性最强, 对多药耐药的大肠杆菌、耐四环素枯草杆菌的抗菌活性

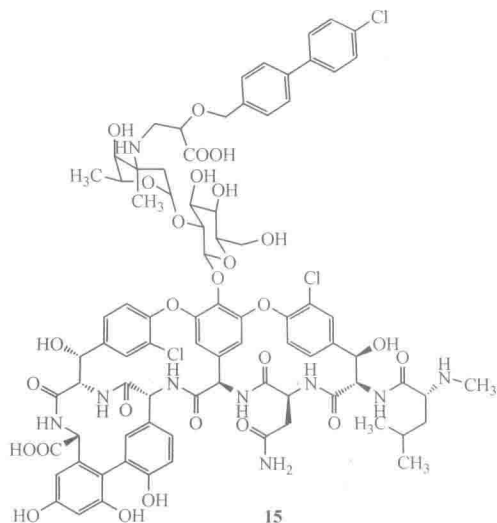
分别是环丙沙星的 51 倍、30 倍^[1]。将烷氧亚胺基及氨基/氨基取代的氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶引入母核 7 位, 设计制备了 27 个新型氟喹诺酮类化合物, 化合物 6 和 7 对多株耐甲氧西林金葡菌的抑制活性分别是环丙沙星的 16~32 倍、32~64 倍, 与莫西沙星相当^[2]。化合物 8 则表现出较好的耐甲氧西林表葡萄活性, 对多株耐甲氧西林表葡萄的活性分别是环丙沙星和左氧氟沙星的 32~64 倍和 16~32 倍^[3]。7 位引入 3-羟基氮杂环丁烷、3-羟基吡咯烷、4-羟基哌啶, 设计合成了 14 个氟喹诺酮化合物, 多数对革兰阴性菌和阳性菌均有较好的抑制作用, 化合物 9 对耐甲氧西林金葡菌、耐左氧氟沙星金葡菌、耐青霉素肺炎链球菌的体外活性比环丙沙星提高 128 倍、128 倍、32 倍, 优于莫西沙星^[4]。此外, 天然产物与氟喹诺酮的拼合研究也取得良好进展。黄酮与氟喹诺酮的拼合物 10 对耐四环素枯草杆菌、耐两性霉素 B 白色念珠菌的体外活性分别是环丙沙星的 43 倍和 88 倍^[5]。双氢青蒿素与氟喹诺酮的拼合物 11 则表现出突出的抗结核活性, 对临床分离的多株敏感性及多药耐药性结核杆菌表现出与莫西沙星相当的抑制活性^[6]。



以利奈唑胺为代表的噁唑烷酮类药物具有良好的抑制耐药革兰阳性菌活性。将利奈唑胺的 C 环改造为芳基吡唑基,设计合成了 35 个三芳基噁唑烷酮衍生物,多数化合物对金葡菌、耐甲氧西林金葡菌表现出较好的抑制活性,吡唑环 4 位为吡啶结构的化合物 **12** 体内外活性最强,对多株金葡菌及耐甲氧西林金葡菌的抑制活性是利奈唑胺的 2 倍,对感染耐甲氧西林金葡菌小鼠的体内活性优于利奈唑胺^[7]。C 环以噁唑烷酮结构替换,设计制备了一系列双噁唑烷酮类化合物,其中化合物 **13**、**14** 对结核杆菌的活性是利奈唑胺的 2 倍,但低于异烟肼^[8]。

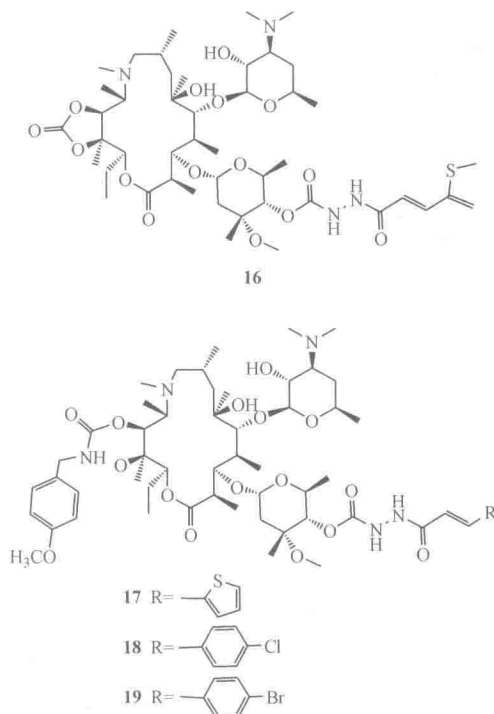


作为糖肽类抗生素的代表药物,万古霉素是临床上治疗由耐甲氧西林金葡菌引起的严重感染的首选药物。我国学者以亲水性的甘油酸作为连接臂,在万古霉素糖基的氨基上引入脂肪族或芳香族侧链,设计合成了 8 个 *N*-烷基化万古霉素衍生物,其中化合物 **15** 活性最强,对金葡菌及耐万古霉素金葡菌的活性分别是万古霉素的 16 倍和 4 倍^[9]。

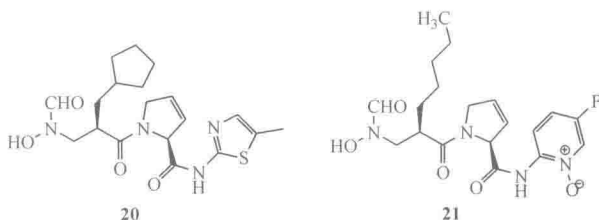


以阿奇霉素为代表的大环内酯类抗生素具有抗菌谱广、抗菌疗效好、安全性高的特点,在治疗呼吸道感染方面发挥重要作用。在阿奇霉素的 4'-OH 引入(反式-β-芳基烯丙酰胺)氨基甲酰基,同时在 C-11 位连接芳烷基氨基甲酸酯侧链或在 C-11,12 位引入碳酸酯环,设计合成了 29 个 4'-O-(反

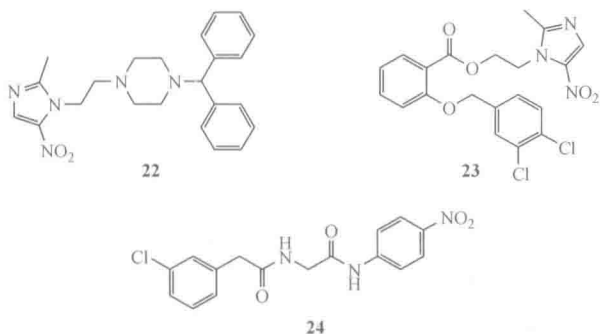
式-β-芳基烯丙酰胺)氨基甲酰基阿奇霉素类似物。体外抑菌实验表明,大部分化合物对金葡菌、化脓性链球菌、肺炎链球菌及其耐药菌均有较好的抑制活性,其中化合物 **16** 对耐红霉素肺炎链球菌 A22072 的抑制活性是阿奇霉素的 256 倍,红霉素的 512 倍,化合物 **17**、**18**、**19** 对耐红霉素肺炎链球菌 B1 的抑制活性分别是阿奇霉素的 256 倍、512 倍、256 倍^[10]。



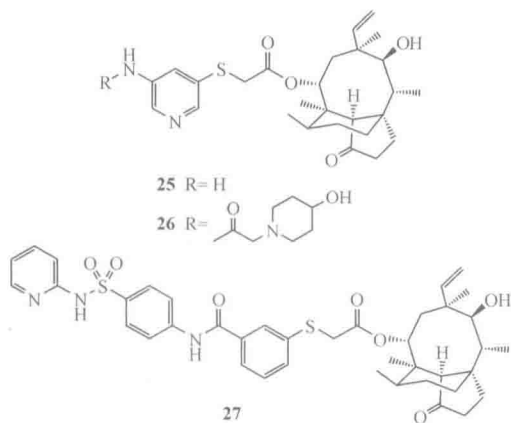
肽脱甲酰基酶(PDF)在细菌蛋白质生物合成中起着关键作用,由 PDF 所催化的肽脱甲酰基过程是细菌蛋白质合成的必须途径,因此 PDF 抑制剂对研发具有新作用机制的抗菌药物具有积极意义。以 LBM-415 为先导物,在 P1 位引入正戊基和环戊甲基,P2 位以 2,5-二氢-1*H*-吡咯、4-亚甲基吡咯、八氢-1-吲哚、3-氟吡咯烷、3-甲基吡咯烷替代吡咯烷,同时在 P3 位引入芳香环及芳杂环,设计合成了 43 个新化合物。构效关系研究表明,P2 为 2,5-二氢-1*H*-吡咯,P3 为芳杂环的化合物活性较好,其中化合物 **20** 体外抗菌活性最强,对金葡菌、耐甲氧西林金葡菌、表皮葡萄球菌的抑制活性比 LBM-415 提高 4~8 倍。化合物 **21** 对上述细菌的体外活性及对感染耐甲氧西林金葡菌小鼠的体内活性与 LBM-415 相当^[11]。



酪氨酰 tRNA 合成酶(TyrRS)是一类潜在的抗感染药物靶标,具有催化酪氨酸连接到相应 tRNA 上的功能,在细菌蛋白质的合成过程中起着至关重要的作用。将芳香环通过哌嗪与甲硝唑拼接,设计合成了 15 个甲硝唑衍生物,大多数化合物对革兰阳性菌具有良好的抑制活性,化合物 **22** 对金葡菌、枯草芽孢杆菌的 MIC 值为 0.003 ~ 0.011 $\mu\text{g/mL}$,优于青霉素和氯霉素^[12]。水杨酸与甲硝唑的拼合物 **23** 有效提高了对革兰阴性菌的抗菌活性,对大肠杆菌、绿脓杆菌的抑制作用是青霉素的 2 ~ 4 倍^[13]。将具有 TyrRS 抑制活性的 3-芳基-2(5H)-咪唑酮片段开环,设计合成了一系列 N2-(芳基乙酰基)苯胺酰甘氨酸衍生物,其中化合物 **24** 活性最强,对金葡菌的抑菌活性是青霉素的 4 倍^[14]。



截短侧耳素是从侧耳菌分离获得的一种具有抗菌活性的二萜类化合物,其独特的结构及作用机制使其成为人们关注的焦点。在 C14 位引入芳杂环硫醚侧链,设计合成了 51 个截短侧耳素衍生物,其中化合物 **25** 对金葡菌、耐甲氧西林金葡菌、耐甲氧西林表皮菌和耐青霉素肺炎链球菌的 MIC 值为 0.031 ~ 0.063 $\mu\text{g/mL}$,活性相当或优于瑞他莫林。以亲水性的对羟基哌啶进一步对 **25** 修饰制得 **26**,其对感染耐甲氧西林金葡菌小鼠的体内活性是利奈唑胺的 3 倍^[15]。C14 位包含磺胺结构的衍生物 **27** 对金葡菌、耐甲氧西林金葡菌的 MIC 值为 0.016 ~ 0.063 $\mu\text{g/mL}$,活性强于沃尼妙林^[16]。



1.2 工艺研究

瑞他莫林是葛兰素史克公司开发的第一个局部人用截

短侧耳素类抗生素,临床用于治疗金葡菌或化脓性链球菌引起的皮肤感染。以内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基甲磺酸酯为起始原料,与 *N,N*-二乙基二硫代氨基甲酸钠三水合物缩合,水解后与截短侧耳素-22-甲磺酸酯反应制得瑞他莫林,总收率为 45.9%,所涉及的中间体易于质控,保证了药物的质量^[17]。

西他沙星是日本第一制药公司研发的氟喹诺酮类抗菌药,临床用于治疗严重细菌感染。以 2,4,5-三氟-3-氯苯乙酸乙酯为原料,经缩合、取代、水解,一锅法制得中间体 8-氯-6,7-二氟-1-[(1*R*,2*S*)-*cis*-2-氟-1-环丙基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸,再与 (*S*)-(-)-7-叔丁氧羰基氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷取代、脱保护基得西他沙星,总收率约 60%,所用工艺条件温和,操作简单^[18]。

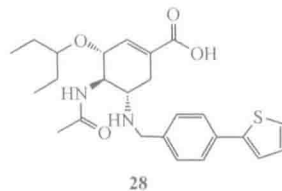
头孢妥仑匹酯是日本明治株式会社开发的口服第 3 代头孢烯类抗生素,具有广泛的抗菌作用。以 7-氨基头孢烷酸(7-ACA)为原料,经三甲基硅基取代、碘代、Wittig 反应、脱保护,一锅法制得中间体 (6*R*,7*R*)-7-氨基-3-[(*Z*)-2-(4-甲基-5-噻唑基)乙烯基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]-辛-2-烯-2-羧酸(7-ATCA),再经酰化、成钠盐和酯化得头孢妥仑匹酯,总收率为 35%,该工艺简化了噻唑环侧链的引入方式,合成路线简洁,反应条件温和^[19]。

4-[4-(3-吡啶基)-1*H*-咪唑基]-1-丁胺是酮内酯类抗生素泰利霉素的关键中间体。以 3-乙酰基吡啶为原料,经二溴代、环合制得 4-(3-吡啶基)-1*H*-咪唑,再经缩合、胍解制得该中间体,总收率约 41%,环合时避免使用苛刻的反应条件,简化操作^[20]。

2 抗病毒药物

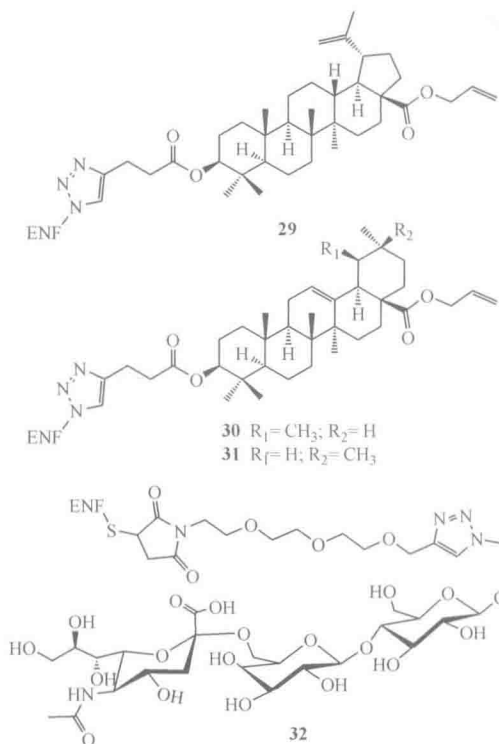
2.1 新药研究

对奥司他韦的 C5 位氨基进行烷基化修饰,设计合成了一系列奥司他韦的 *N*-单烷基化衍生物。抗病毒活性研究表明,*N* 上为对噻吩基苄基的化合物 **28** 表现出良好的抗流感病毒活性,对 H5N1 敏感株及耐药株的 IC₅₀ 值分别为 2.1 nmol/L、160 nmol/L,比奥司他韦提高 8 倍和 12 倍^[21]。

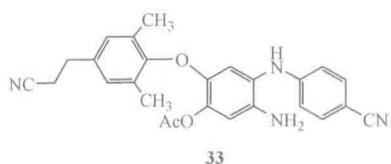


恩夫韦肽(ENF)为第一个合成肽类 HIV 融合抑制剂,我国学者在恩夫韦肽的化学修饰方面做出了有益尝试。通过叠氮-炔基环加成反应,合成了 14 个五环三萜与恩夫韦肽的拼合衍生物,其中化合物 **29**、**30**、**31** 对 HIV-1 的 EC₅₀ 值为 2.18 ~ 4.25 nmol/L,优于恩夫韦肽,**29** 还对多种耐恩夫韦肽 HIV-1 表现出很强的抑制活性^[22]。在恩夫韦肽中引入不同

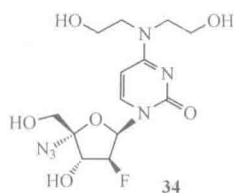
结构的糖基片段,设计合成了一系列恩夫韦肽糖基化衍生物,化合物 **32** 保留了恩夫韦肽的抗 HIV-1 活性,同时半衰期延长至 23.1h,是恩夫韦肽的 15 倍^[23]。



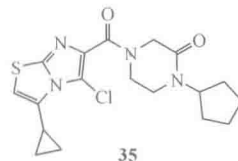
二芳基苯胺(DAAN)是一类新型非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTIs)骨架结构,具有良好的抗野生型和耐药型 HIV-1 活性。B 环为乙酰氧基取代、C 环对位为氰乙基的化合物 **33** 活性最强,对 HIV-1 敏感及耐药株的 EC_{50} 值为 0.96 ~ 4.92nmol/L,活性相当或优于利匹韦林^[24]。



以胞嘧啶核苷类似物为母核,在 N^4 引入多种结构类型(烷氧基、羟烷基、芳香基)取代基,设计制备了 12 个衍生物,其中化合物 **34** 的抗 HBV 活性最强,可显著抑制 HepG2. 2. 15 细胞 HBsAg 和 HBeAg 的释放,对 HBsAg 和 HBeAg 的 EC_{50} 值分别为 9nmol/L、250nmol/L,同时对 HBV 的 DNA 复制表现出较强的抑制作用^[25]。



利用骨架跃迁原理,设计合成了 24 个新型咪唑[2,1-b]噻唑类 HCV NS4B 抑制剂,多数化合物表现出不同程度的抗 HCV 活性,其中化合物 **35** 活性最好,对 HCV 的 EC_{50} 值为 16 nmol/L,在与多种 NS3/4A、NS5A、NS5B 抑制剂联合使用时表现出良好的协同作用^[26]。



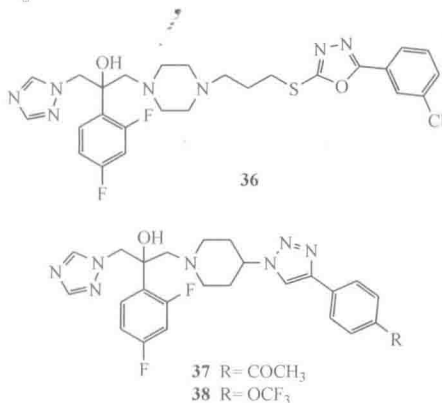
2.2 工艺研究

埃替格韦是美国吉利德科学公司研制的首个喹诺酮类抗 HIV 药物,以 2,4-二氟苯甲酸为原料,经碘代、酰化、缩合、与 *L*-缬氨酸环合、羟基保护制得中间体[(*S*)-1-叔丁基二甲氧基硅氧甲基-2-甲基丙基]-7-氟-6-碘-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯,与 3-氯-2-氟苄锌溴发生 Negishi 偶联反应后经脱保护、水解和甲氧基化反应一锅法制得埃替格韦,总收率约 42%,所用工艺条件温和,后处理简便^[27]。

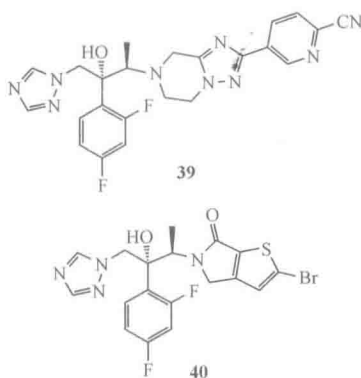
盐酸缬更昔洛韦是瑞士罗氏公司研发的口服抗巨细胞病毒感染药物,以更昔洛韦为原料,经三苯甲基保护、与 *N*-苄氧羰基-*L*-缬氨酸缩合、酸性脱三苯甲基、催化氢化脱苄氧羰基制得盐酸缬更昔洛韦,总收率 34%,所用原料价廉易得,降低了成本^[28]。

3 抗真菌药物

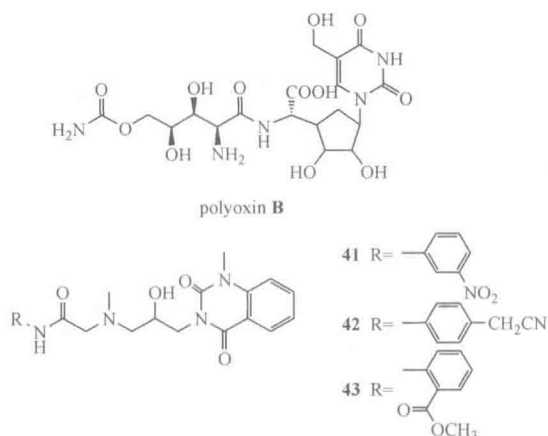
三唑类抗真菌药物是目前治疗真菌感染应用最广泛的药物之一,但仍难以满足对深部真菌感染有效治疗的临床需求,这也成为当前抗真菌药物研究的重点方向,在结构中引入含噻二唑结构片段的侧链,所得化合物对白色念珠菌、新型隐球菌、光滑念珠菌和红色毛癣菌表现出强的抑制活性,其中化合物 **36** 对白色念珠菌的抑制活性最强,分别是伊曲康唑的 64 倍、伏立康唑的 16 倍^[29]。将三唑基哌啶环引入 C3 位,制备了 24 个三唑类化合物,化合物 **37**、**38** 对白色念珠菌的 MIC_{80} 值为 0.012 5 ~ 0.062 5 $\mu\text{g/mL}$,强于伊曲康唑和氟康唑^[30]。



对阿巴康唑 C3 侧链进行结构改造,以五元芳杂环并哌啶或哌嗪结构取代喹唑啉酮,同时在杂环上引入芳香取代基,设计合成了一系列阿巴康唑类似物,其中化合物 **39** 的体外抗真菌活性最强,对新型隐球菌及多种念珠菌表现出与阿巴康唑相当的抑制活性,对感染白色念珠菌的小鼠的体内活性与氟康唑相当^[31]。将喹唑啉酮替换为噻吩并吡咯烷酮的化合物 **40** 对烟曲霉活性有所提高, MIC₅₀ 值为 0.25 μg/mL,与阿巴康唑相当^[32]。

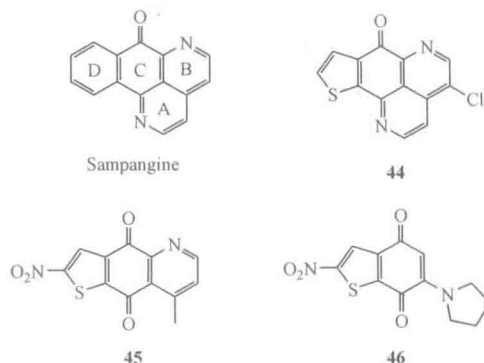


几丁质是真菌细胞壁的主要成分之一,由几丁质合酶 (CHS) 催化的几丁质合成对维持真菌存活至关重要,这使得 CHS 抑制剂成为近年来抗真菌药物研究领域的热点。以 2,4-喹唑啉二酮替换多氧霉素 B (polyoxin B) 的核苷部分,同时在母核 3 位引入末端为酰胺的侧链,设计合成了 19 个 2,4-喹唑啉二酮类化合物,体外抗真菌活性实验表明:所有化合物表现出不同程度的抗真菌活性,其中化合物 **41**、**42** 对白色念珠菌的抑制活性比氟康唑提高 8 倍,化合物 **41**、**43** 对黄曲霉的抑制活性比氟康唑提高 16 倍^[33]。



Sampangine 是一种提取自依兰树茎皮的生物碱,具有广谱的体外抗真菌活性,但存在水溶性差,无体内抗真菌活性的缺点。我国学者在改善 Sampangine 的成药性方面做出重要贡献。运用骨架跃迁原理,将 Sampangine 的 D 环替换为芳杂环,获得了一系列具有较好抗真菌活性的 Sampangine 衍生物,

其中 D 环为噻吩的化合物 **44** 对新型隐球菌和烟曲霉的 MIC₈₀ 值分别为 0.5 μg/mL 和 2 μg/mL,优于氟康唑^[34]。进一步将 Sampangine 噻吩类似物母核的 A 环与 B 环分别打开,得到三环简化物 **45** 和二环简化物 **46**,两者在白色念珠菌感染的线虫模型中表现出显著的体内抗真菌活性,同时它们的水溶性也得到明显改善,分别是 Sampangine 的 3 倍和 5 倍^[35]。



参考文献

- Wang XD, Wei W, Wang PF, et al. Novel 3-aryl-furan-2(5H)-one-fluoroquinolone hybrid; Design, synthesis and evaluation as antibacterial agent [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22: 3620-3628.
- Liu HM, Huang J, Wang JY, et al. Synthesis, antimycobacterial and antibacterial evaluation of 1-[(1R,2S)-2-fluorocyclopropyl] fluoroquinolone derivatives containing an oxime functional moiety [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 86: 628-638.
- Zhang TT, Shen WY, Liu ML, et al. Synthesis, antimycobacterial and antibacterial activity of fluoroquinolone derivatives containing a 3-alkoxyimino-4-(cyclopropylamino) methylpyrrolidine moiety [J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 104: 73-85.
- Huang XG, Bao YX, Zhu SX, et al. Synthesis and biological evaluation of levofloxacin core-based derivatives with potent antibacterial activity against resistant Gram-positive pathogens [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 3928-3932.
- Xiao ZP, Wang XD, Wang PF, et al. Design, synthesis, and evaluation of novel fluoroquinolone-flavonoid hybrids as potent antibiotics against drug-resistant microorganisms [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 80: 92-100.
- Zhou FW, Lei HS, Fan L, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of dihydroartemisinin-fluoroquinolone conjugates as a novel type of potential antitubercular agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 1912-1917.
- Yang T, Chen G, Sang ZT, et al. Discovery of a teraryl oxazolidinone compound (S)-N-((3-(3-Fluoro-4-(4-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl) phenyl)-2-oxooxazolidin-5-yl)-methyl) acetamide phosphate as a novel antimicrobial agent with enhanced safety profile and efficacies [J]. *J Med Chem*, 2015, 58: 6389-6409.
- Ang W, Ye WW, Sang ZT, et al. Discovery of novel bis-oxazolidinone compounds as potential potent and selective antitubercular agents

- [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 1496-1501.
- 9 Gu W, Chen B, Ge M. Design and synthesis of new vancomycin derivatives[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 2305-2308.
- 10 Yan M, Ma XD, Dong RQ, *et al.* Synthesis and antibacterial activity of 4'-O-(trans- β -arylacrylamido) carbamoyl azithromycin analogs[J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 103: 506-515.
- 11 Yang SN, Shi W, Xing D, *et al.* Synthesis, antibacterial activity, and biological evaluation of formylhydroxyamino derivatives as novel potent peptide deformylase inhibitors against drug-resistant bacteria[J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 86: 133-152.
- 12 Wang SF, Yin Y, Qiao F, *et al.* Synthesis, molecular docking and biological evaluation of metronidazole derivatives containing piperazine skeleton as potential antibacterial agents[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22: 2409-2415.
- 13 Guo ZH, Yin Y, Wang C, *et al.* Design, synthesis and molecular docking of salicylic acid derivatives containing metronidazole as a new class of antimicrobial agents[J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23: 6148-6156.
- 14 Xiao ZP, Wei W, Wang PF, *et al.* Synthesis and evaluation of new tyrosyl-tRNA synthetase inhibitors as antibacterial agents based on a N2-(arylacetyl) glycinanilide scaffold[J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 102: 631-638.
- 15 Ling CY, Fu LQ, Gao S, *et al.* Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of novel thioether Pleuromutilin derivatives as potent antibacterial agents[J]. *J Med Chem*, 2014, 57: 4772-4795.
- 16 Chen LZ, Yang DX, Pan ZK, *et al.* Synthesis and antimicrobial activity of the hybrid molecules between sulfonamides and active antimicrobial Pleuromutilin derivative[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2015, 86: 239-245.
- 17 黄火明, 郝群, 李鸿雁, 等. 瑞他莫林的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(12): 1101-1103.
- 18 陈令武, 张海波, 梁慧兴, 等. 西他沙星的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(1): 1-4.
- 19 戴伟中, 谢斌, 范钢, 等. 头孢妥仑匹酯的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(8): 803-805.
- 20 靳龙龙, 雷平生. 泰利霉素侧链的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(7): 617-619.
- 21 Xie YC, Xu DQ, Huang B, *et al.* Discovery of N-substituted oseltamivir derivatives as potent and selective inhibitors of H5N1 influenza neuraminidase[J]. *J Med Chem*, 2014, 57: 8445-8458.
- 22 Wang C, Lu L, Na HY, *et al.* Conjugation of a nonspecific antiviral sapogenin with a specific HIV fusion inhibitor: a promising strategy for discovering new antiviral therapeutics[J]. *J Med Chem*, 2014, 57: 7342-7354.
- 23 Cheng SH, Chang XS, Wang Y, *et al.* Glycosylated enfuvirtide: a long-lasting glycopeptide with potent anti-HIV activity[J]. *J Med Chem*, 2015, 58: 1372-1379.
- 24 Liu N, Qin BJ, Sun LQ, *et al.* Physicochemical property-driven optimization of diarylaniline compound as potent HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 3719-3723.
- 25 Lv ZG, He W, Tian XH, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of new N⁴-Substituted 2'-deoxy-2'-fluoro-4'-azido cytidine derivatives as potent anti-HBV agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 101: 103-110.
- 26 Wang NY, Xu Y, Zuo WQ, *et al.* Discovery of imidazo[2,1-b]thiazole HCV NS4B inhibitors exhibiting synergistic effect with other direct-acting antiviral agents[J]. *J Med Chem*, 2015, 58: 2764-2778.
- 27 马帅, 赵俊, 杜伟宏, 等. 埃替格韦的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(1): 5-8.
- 28 赵士魁, 马康, 郭庆明, 等. 盐酸缬更昔洛韦的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(2): 120-122.
- 29 Li LJ, Ding H, Wang BG, *et al.* Synthesis and evaluation of novel azoles as potent antifungal agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 192-194.
- 30 Jiang ZG, Gu JL, Wang C, *et al.* Design, synthesis and antifungal activity of novel triazole derivatives containing substituted 1,2,3-triazole-piperidine side chains[J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 82: 490-497.
- 31 Cao XF, Sun ZS, Cao YB, *et al.* Design, Synthesis, and structure-activity relationship studies of novel fused heterocycles-linked triazoles with good activity and water solubility[J]. *J Med Chem*, 2014, 57: 3687-3706.
- 32 Cao XF, Xu YY, Cao YB, *et al.* Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of novel thienopyrrolidone derivatives with strong antifungal activity against *Aspergillus fumigatus*[J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 102: 471-476.
- 33 Ji QG, Yang D, Wang X, *et al.* Design, synthesis and evaluation of novel quinazoline-2,4-dione derivatives as chitin synthase inhibitors and antifungal agents[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22: 3405-3413.
- 34 Jiang ZG, Liu N, Dong CQ, *et al.* Scaffold hopping of sampangine: discovery of potent antifungal lead compound against *Aspergillus fumigatus* and *Cryptococcus neoformans*[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 4090-4094.
- 35 Jiang ZG, Liu N, Hu DD, *et al.* The discovery of novel antifungal scaffolds by structural simplification of the natural product sampangine[J]. *Chem Commun*, 2015, 51: 14648-14651.