

The Research Progress of PI3K Inhibitors

Zijian Zhao¹, Ming Zhang², Chi Li¹, Xin Wang^{1,2*}

¹School of Pharmaceutical Sciences, Liaoning University, Shenyang Liaoning

²Liaoning Key Laboratory of New Drug Research & Development, Shenyang Liaoning

Email: shgjxmb@163.com, *xinw521@163.com

Received: Jul. 13th, 2020; accepted: Jul. 27th, 2020; published: Aug. 3rd, 2020

Abstract

PI3K signaling pathway refers to the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. In this review, we briefly summarized the classification of PI3K inhibitors, and the interaction between PI3K inhibitors and PI3K active sites. We also introduced the research progress of PI3K inhibitors in detail, and then revealed the structure-activity relationship and design ideas of PI3K inhibitors in order to find drugs with high activity, good selectivity and small side effects, and bring hope for the cancer therapy. PI3K signaling pathway plays an important role in human development and is closely related to the occurrence and development of a variety of tumors. In different treatment methods for PI3K signaling pathway, small molecule PI3K inhibitors have great potential in molecular targeted anti-tumor treatment. Currently, the main known PI3K inhibitors are Copanlisib, Idelalisib, Dactolisib, Omipalisib, etc.

Keywords

PI3K Signaling Pathway Inhibitors, Structural, Targets, Research Progress

PI3K信号通路抑制剂研究进展

赵咨鉴¹, 张明², 李驰¹, 王欣^{1,2*}

¹辽宁大学药学院, 辽宁 沈阳

²辽宁省新药研发重点实验室, 辽宁 沈阳

Email: shgjxmb@163.com, *xinw521@163.com

收稿日期: 2020年7月13日; 录用日期: 2020年7月27日; 发布日期: 2020年8月3日

摘要

PI3K信号通路是指PI3K/AKT/mTOR信号通路。在本篇综述中, 详细介绍了PI3K信号通路抑制剂的不同通讯作者。

同分类, PI3K信号通路抑制剂与其活性位点的结合模式, 以及PI3K抑制剂的研究进展, 揭示了PI3K抑制剂的构效关系和设计思路, 以期找到活性高、选择性好、副作用小的药物, 为癌症治疗带来希望。PI3K信号通路在人类发育过程中起着重要作用, 与多种肿瘤的发生发展密切相关。在PI3K信号通路的不同治疗方法中, 小分子PI3K抑制剂在分子靶向抗肿瘤方面具有很大的潜力治疗。目前已知的PI3K抑制剂主要有Copanlisib、Idelalisib Dactolisib、Omipalisib等。

关键词

PI3K信号通路抑制剂, 结构类型, 靶点, 研究进展

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

PI3K 信号通路是癌细胞中常见的异常表达信号通路, 其中 PI3K, 磷脂酰肌醇 3-激酶, 作为中间信号分子介导了 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的发生, 受多种致癌基因和生长因子受体的调控, 现在普遍认为, PI3K 信号通路的异常激活与人类癌症、免疫紊乱、神经紊乱等有密切关系。磷脂酰肌醇 3-激酶蛋白家族参与多种细胞生理调节活动, 如增殖、分化、代谢、迁移、分泌等[1]。PI3K 在具有磷脂酰肌醇激酶活性的同时, 也具有丝氨酸和苏氨酸的活性。到目前为止, 所发现的 PI3K 的亚型主要如(图 1)所示, 共分为三类, 其中 I 类研究最为广泛, I 类 PI3Ks 为异质二聚体, 可细分为 IA 和 IB 两个类型, 在结构上, 由一个调节亚基 p85 和一个催化亚基 p110 共同组成, 其中催化亚基 p110 还有四种亚型结构, 分别为 p110 α 、p110 β 、p110 δ 以及 p110 γ 。根据文献报道, p110 α 分布于各组织器官, 与癌症密切相关。p110 β 也分布于各组织器官, 与血栓的形成有关。p110 δ 分布于髓系, 与肺部气道炎症疾病有关。p110 γ 也分布于髓系, 与肾小球、肾炎、类风湿性关节炎有关[4]。II 类 PI3Ks 存在三种类型, 分别为 PI3KC2 α 、PI3KC2 β 和 PI3KC3 γ 。III 类 PI3Ks 为异二聚体蛋白。PI3K 信号通路的异常激活主要有三个途径, 一是 PI3K 催化亚基的突变或扩增, 二是脂质磷酸酶 PTEN 的失活, 三是受体扩增或者突变[2]。

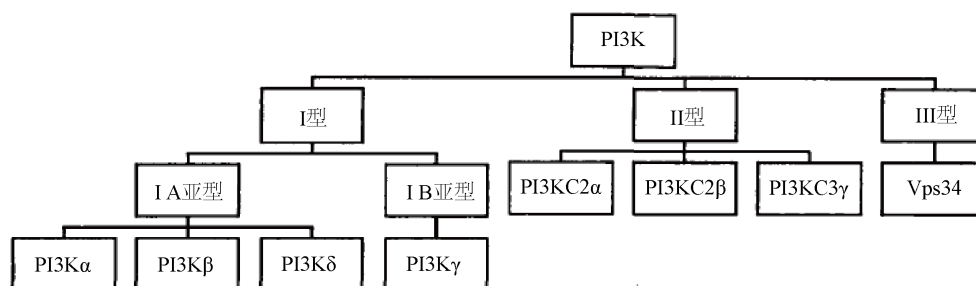


Figure 1. The classification of PI3K [3]

图 1. PI3K 的亚型分类[3]

目前最为常见的 PI3K 抑制剂按照结构类型划分主要有十类, 分别为甾类、苯并吡喃类、咪唑并喹啉类、喹啉类、喹啉类、噻吩并嘧啶类、咪唑并吡啶类、三嗪类、喹唑酮类以及其他类。

2. 甾类

2.1. Wortmannin (图 2)

渥曼青霉素(Wortmannin)又名沃氏篮酶素或奥特曼宁,是一种在真菌中提取分离得到的天然产物,作为第一代 PI3K 抑制剂,在后期实验中,苏畅等[5]发现,由于 Wortmannin 对 PI3K 同工酶几乎没有选择性,所以它的毒性很大,并且 Wortmannin 的呋喃环在水中易开环水解而失活[6]。基于 Wortmannin 的毒性大,水溶性差,结构不稳定等缺点,研究人员停止了对 Wortmannin 的临床开发。在分子模拟对接模型图中(图 3),Wortmannin 通过与 ATP 的 C 端和 N 端结合[7],与参与磷酸盐结合反应的保守赖氨酸残基以共价键形式结合,是不可逆的 PI3K 抑制剂[8]。Wortmannin 与 PI3K 活性位点是紧密结合的,既有疏水作用也有氢键作用,10 位和 13 位上的甲基与其疏水口袋相连,这些疏水小囊在 ATP 结构中不被占据。Wortmannin 与 PI3K 可以形成五种氢键的结合形式,主体甾环 B 环上的酮氧与 PI3K-ATP 结合位点的 Asp-964 的主链以及 Ser-806 的羟基形成作用力,B 环上的羟基与 Asp-964 相互作用(该羟基是呋喃环上还未反应的醚氧),A 环的酮氧与 Ser-806 的羟基相互作用,D 环的酮氧与 Val-882 的主链氮原子与羟基上的氢形成附加的氢键;在 16 位引入溴、羟基、乙酰基等基团,会显著降低 PI3K 的亲合力;在 11 位上取代更多的亲脂基团,可以增加对 PI3K 的亲合力;当呋喃环被吡喃环取代时,与 PI3K 的亲合力下降[7]。通过 Wortmannin 的结构改造可以发现,若想与 PI3K 紧密连接,可以选择性的引入亲脂性基团,

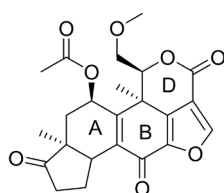


Figure 2. The chemical structure of Wortmannin
图 2. 渥曼青霉素的化学结构式

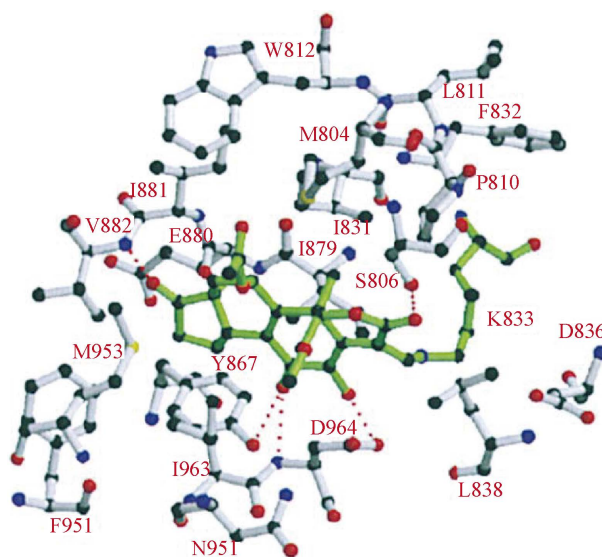


Figure 3. Predicted binding mode of compound Wortmannin to PI3K [7]

图 3. Wortmannin 与 PI3K 分子模拟对接模型图[7]

避免亲水性基团的引入。若以不具有芳香性的吡喃环取代呋喃环,可能会干扰整个结构的共轭体系,降低抑制活性。

2.2. PX-866 (图 4)

PX-866 又名 Sonolisib, 是 Filip Janku 等人[9]根据 Wortmannin 结构研发的半合成 I 型 PI3K 抑制剂。目前 I 期临床的实验数据已被公布。PX-866 是 Wortmannin 在仲胺的作用下,呋喃环开环而成的渥曼青霉素衍生物[6],呋喃环的消失使其结构更加稳定[3]。PX-866 对 PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 、PI3K γ 四种亚型均有抑制活性,且相对于 Wortmannin 来说, PX-866 降低了毒性,增大了抗肿瘤活性[10],根据相关研究报告, PX-866 的主要活性位置在 20 位碳原子上的二烯丙基取代基[11]。

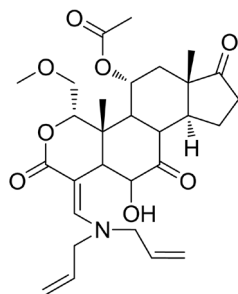


Figure 4. The chemical structure of PX-866
图 4. PX-866 的化学结构式

2.3. PWT-458 (图 5)

PWT-458 是 Wortmannin 中引入聚乙二醇侧链得到的聚乙二醇化的 17-羟基麦芒素的衍生物,水溶性与稳定性均有提高[6]。静脉注射给药后,聚乙二醇分子在体内被降解,释放出活性基团 17-HWT (17-羟基麦芒素),达到抗肿瘤的活性[8]。根据相关的研究报告,17-HWT 比 Wortmannin 对人类 PI3K α 的抑制活性更强,无论是单独使用还是作为联合用药使用,都具有良好的抗肿瘤活性[12]。

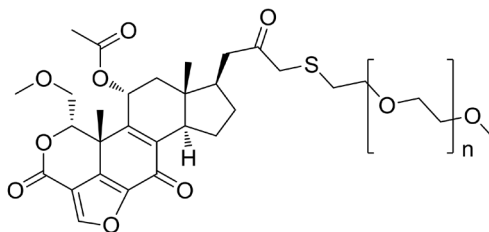


Figure 5. The chemical structure of PWT-458
图 5. PWT-458 的化学结构式

3. 苯并吡喃类

3.1. LY294002 (图 6)

LY294002 与 Wortmannin 同为第一代 PI3K 抑制剂,是以黄酮类槲皮素为结构基础设计的含有吗啉环取代的苯并吡喃类化合物,在体内对肿瘤诱导生长的血管和肿瘤生长具有明显的抑制作用[13],但是由于 LY294002 溶解性差,半衰期短,以及相关的不良毒性,因此未能进入临床试验[14]。在分子模拟对接模型图中(图 7),LY294002 的吗啉环与 ATP 酶复合物中的腺嘌呤部分重合,吗啉氧与残基 Val-882 的酰

胺之间存在氢键。LY294002 的苯并吡喃-4-酮与 ATP 腺嘌呤近似共平面[7]。

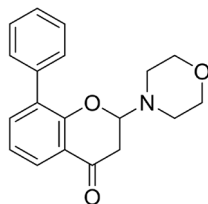


Figure 6. The chemical structure of LY294002

图 6. LY294002 的化学结构式

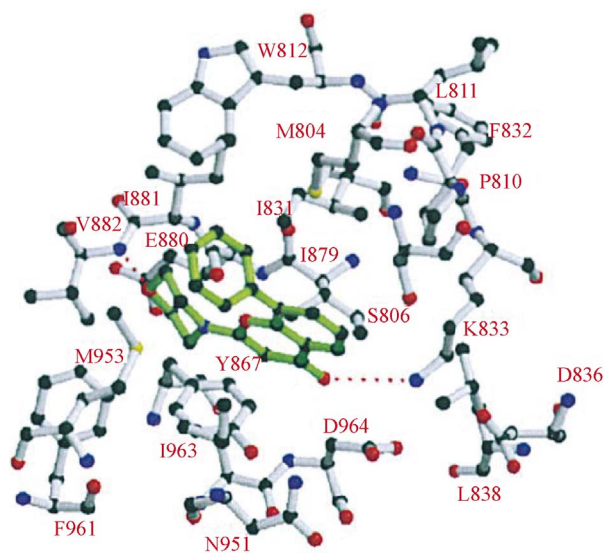


Figure 7. Predicted binding mode of compound LY294002 to PI3K [7]

图 7. LY294002 与 PI3K 分子模拟对接模型图[7]

3.2. AZD8186 (图 8)

AZD8186 是阿斯利康公司研发的一种强效的 PI3K 选择性抑制剂，可以有效的抑制前列腺癌和三重阴性乳腺癌，AZD8186 对 PI3K α 的 IC₅₀ 值为 35 nM，对 PI3K β 的 IC₅₀ 值为 4 nM，对 PI3K δ 的 IC₅₀ 值为 12 nM，对 PI3K γ 的 IC₅₀ 值为 675 Nm [15]。因此 AZD8186 对 PI3K β 和 PI3K δ 有较好的选择性。目前仍在临床 I 期。

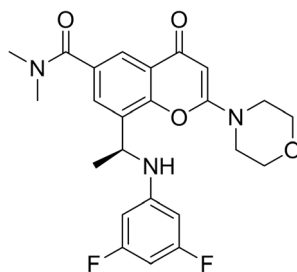


Figure 8. The chemical structure of AZD8186

图 8. AZD8186 的化学结构式

4. 咪唑并喹啉类

4.1. Copanlisib (库潘尼西) (图 9)

Copanlisib 又名 BAY80-6946, 是一种静脉注射的 PI3K 抑制剂, 已经被证明了在各种细胞系和异种移植模型中具有强大的抗肿瘤功能以及促进细胞凋亡的活性[9]。Copanlisib 对 PI3K α 和 PI3K δ 都有可逆的抑制作用, Copanlisib 会抑制 Akt 活化, 增加肿瘤细胞凋亡。已批准上市。Copanlisib 对骨髓瘤细胞有明显的凋亡诱导和生长抑制作用, 也调节了骨髓瘤细胞周期减少骨髓瘤细胞的增殖[16]。

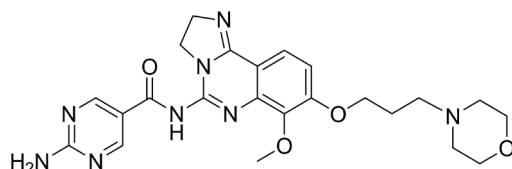


Figure 9. The chemical structure of Copanlisib
图 9. Copanlisib 的化学结构式

4.2. Dactolisib (图 10)

Dactolisib 又名 NVP-BEZ235, Dactolisib 是诺华制药研发的一种低分子量的咪唑并喹啉类化合物, 通过与 ATP 结合位点竞争, 可以有效的抑制 PI3K 的催化活性[17]。现仍在临床 II 期。根据文献报道, 作用机理是 Dactolisib 与该通路中的两种关键激酶 PI3K 和 mTOR 竞争性地结合 ATP, 进而影响 PI3K/Akt/mTOR 信号通路下游相关分子的表达水平, 抑制肿瘤的增殖[18]。还有研究表明, Dactolisib 能有效的阻断血管生成因子 VEGF 诱导的血管内皮细胞增殖, 因此也有效地抑制 PI3K。还能抑制正常组织中的 VEGF 的渗透性以及肿瘤组织中的血管渗漏[19], 降低肿瘤的 IFP 值。综上所述, Dactolisib 有成为未来靶向 PI3K 抑制剂的潜力。

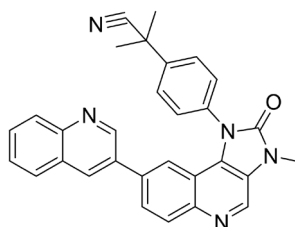


Figure 10. The chemical structure of Dactolisib
图 10. Dactolisib 的化学结构式

5. 喹喔啉类

5.1. Pilaralisib (图 11)

Pilaralisib 又名 XL147 或 SAR245408, 是一种有苯磺酰胺取代的喹喔啉类, 主要作用于 PI3K α 、PI3K δ 和 PI3K γ 受体。目前仍在临床 II 期阶段。Pilaralisib 主要用于细胞增殖并阻止 AKT 的磷酸化[20]。

5.2. XL765 (图 12)

对比 XL765 和 XL147 的化学结构, XL765 结构中多了一个芳磺酰胺基, 增强了与 mTOR 的竞争活性[21]。现已进入临床 II 期阶段。

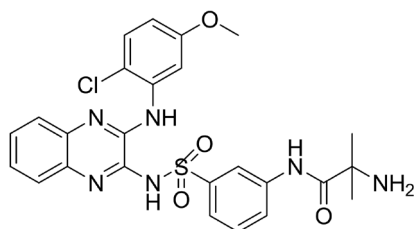


Figure 11. The chemical structure of Pilaralisib
图 11. Pilaralisib 的化学结构式

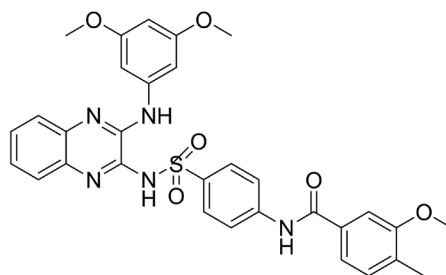


Figure 12. The chemical structure of XL765
图 12. XL765 的化学结构式

6. 喹啉类

6.1. NVP-BGT226 (图 13)

有相关研究表明, 在异种动物移植模型中, NVP-BGT226 以剂量依赖性的方式显著延缓肿瘤生长。NVP-BGT226 通过凋亡独立通路诱导癌细胞死亡, 在体内和体外都有较强的抗头颈癌细胞的活性[22]。

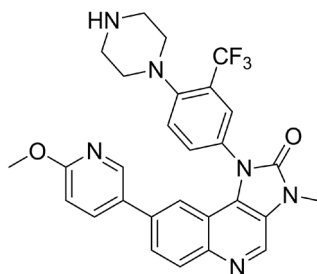


Figure 13. The chemical structure of NVP-BGT226
图 13. NVP-BGT226 的化学结构式

6.2. Omipalisib (图 14)

Omipalisib 又名 GSK2126458 或 GSK458, 是一种含有苯磺酰胺的喹啉类 PI3K 抑制剂, 同时也对 mTOR 具有一定的亲和作用。根据分子模拟对接模型图(图 15), Omipalisib 与 PI3K 的结合中有几个作用点, 在喹啉母核环上氮原子与 PI3K γ 的 Val1882 以及 PI3K α 的 Val851 (图 16)在氢键力的相互作用下连接。取代基吡啶环的氮原子通过一个水分子与 PI3K γ 的 Tyr867 以及 PI3K α 的 Tyr836, PI3K γ 的 Asp841 以及 PI3K α 的 Asp810 在氢键作用下连接。磺酰胺基团上的氮原子与 PI3K γ 的 Lys833 以及 PI3K α 的 Lys802 在氢键的作用力下连接。根据以上的研究可以发现喹啉环、磺酰胺基、吡啶都与 PI3K γ 以及 PI3K α 形成氢键, 为活性片段[23]。有研究人员对此进行了结构改造, 保留了喹啉母核以及磺酰胺基团, 在母核喹啉

环的 4 位引入亲水性基团或引入 α,β -不饱和酰胺, 在喹啉母核的 3 位引入亲水性侧链, 并且替换了 2,4-二氟苯基上的取代片段。经过虚拟分子与 PI3K α 的分子模拟对接模型图显示, 所改造的片段均与 PI3K α 上的残基形成了新的氢键。且与 mTOR 进行了分子模拟对接模型图也形成了新的氢键。吕晓庆等人[21] 据此设计了 70 个喹啉类的衍生物, 经试验表明, 大多衍生物对 PI3K α 均有一定的抑制活性, 甚至半数衍生物超过了 Omipalisib 对 PI3K α 的抑制活性。目前 Omipalisib 已进入临床 I 期阶段。

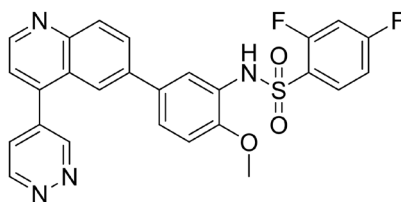


Figure 14. The chemical structure of Omipalisib
图 14. Omipalisib 的化学结构式

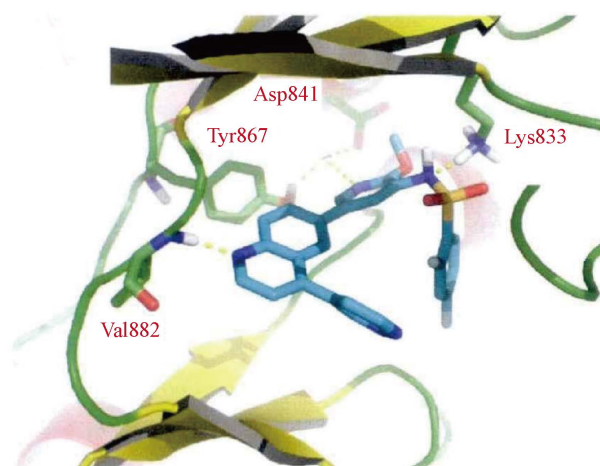


Figure 15. Predicted binding mode of compound Omipalisib to PI3K γ [21]
图 15. Omipalisib 与 PI3K γ 分子模拟对接模型图[21]

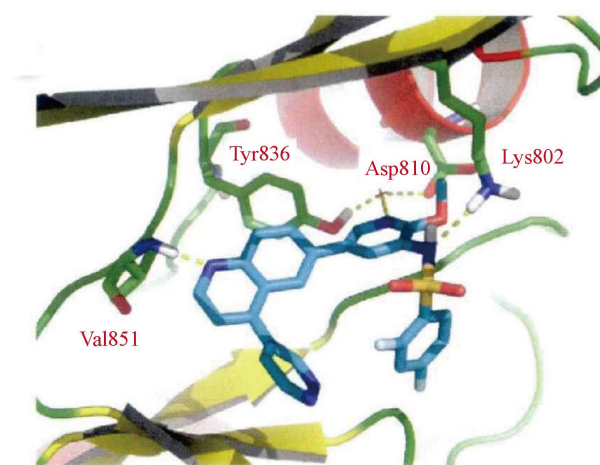


Figure 16. Predicted binding mode of compound Omipalisib to PI3K α [21]
图 16. Omipalisib 与 PI3K α 分子模拟对接模型图[21]

7. 噻吩并嘧啶类

7.1. Pictilisib (图 17)

Pictilisib 又名 GDC-0941, Pictilisib 作为一种单一药物或者于其他药物在联合用药过程中, 已被证明对人类的胶质母细胞瘤、小肠胃肠道间质瘤、乳腺癌等具有强大的抗肿瘤活性[2]。Pictilisib 还可以诱导人的肿瘤细胞株的凋亡, 在携带 p110 α 突变体的细胞中更为常见[8]。Pictilisib 与 PI3K γ 结合的分子模拟对接结构图表明: 母核噻吩并嘧啶的取代基咪唑环上的氧原子与 Val-882 骨架中的酰胺相互作用形成氢键, N 端和 C 端之间的缝隙可以将母核噻吩并嘧啶结构放入。母核噻吩并嘧啶上的吡啶取代基插入到 Ile-879 和 Asp-964 所形成的口袋中, 其中吡啶的两个氮原子与 Tyr-867 的苯酚基团之间也存在着作用力。母核噻吩并嘧啶环的 6 位上的取代基 4-甲基磺酰基哌嗪甲基中的磺酰氨基上氧原子可以延伸到 Lys-802 的侧链与 Ala-805 的酰胺基团的氮原子形成的氢键[11]。对 Pictilisib 进行结构改造中, 发现用 2-氨基嘧啶替代咪唑基时, 对 PI3K α 的抑制活性得以保存, 并且还发现对 mTOR 也有一定的抑制作用, 之前 Pictilisib 对 mTOR 的 IC₅₀ 值为 570 nM, 用 2-氨基嘧啶替代之后的化合物对 mTOR 的 IC₅₀ 值为 29 nM [24]。

Yamanouchi 与 Pieamed [6]的专利申请表明, 噻吩并嘧啶类结构有较好的化学性质。

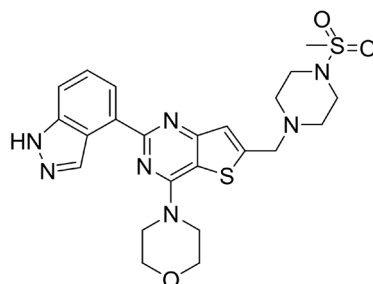


Figure 17. The chemical structure of Pictilisib
图 17. Pictilisib 的化学结构式

7.2. GDC0980 (图 18)

其结构与 Pictilisib 很类似, 用 2-氨基嘧啶替代 Pictilisib 结构中的咪唑基团后, GDC0980 具有 PI3K-mTOR 双重抑制活性[25]。目前仍在临床 II 期。张睿等人[26]发现, 在体外应用人早幼粒白血病细胞治疗白血病的实验中, 将阿糖胞苷与 GDC0980 结合, 再和阿糖胞苷联合用药, 这种协同作用最强。

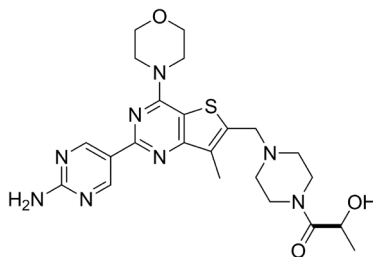


Figure 18. The chemical structure of GDC0980
图 18. GDC0980 的化学结构式

7.3. GNE477 (图 19)

GNE477 是在对 Pictilisib 的结构改造中发现的一种对 PI3K α 和 mTOR 都有抑制作用的噻吩并嘧啶类

化合物, GNE477 对 PI3K α 和 mTOR 的 IC₅₀ 值分别为 2 nM 和 29 nM。GNE477 是以 2-氨基嘧啶取代 Pictilisib 的吡啶基团, 研究人员发现其活性基团是有吗啉基取代的噻吩并嘧啶结构。化合物 GNE477 在其母环 7 位引入甲基可以提高口服生物利用度[24]。

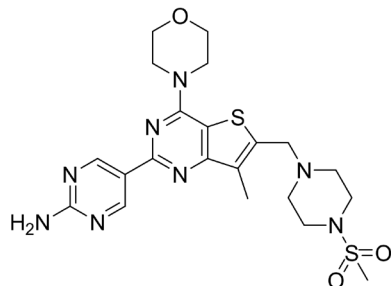


Figure 19. The chemical structure of GNE477
图 19. GNE477 的化学结构式

8. 咪唑并吡啶类

8.1. VS5584 (图 20)

VS5584 又名 SB2343, 是一种 mTORC1/mTORC2 双重选择性抑制剂, 有研究表明, 相比于非肿瘤干细胞, VS5584 能够通过抑制 PI3K/mTOR 信号通路, 更优先选择以体内干细胞为靶点来发挥抑制作用[35]。目前仍在临床 I 期。

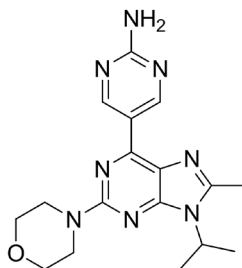


Figure 20. The chemical structure of VS5584
图 20. VS5584 的化学结构式

8.2. PKI402 (图 21)

PKI402 是惠氏公司研发的一种 PI3K 抑制剂, 而且对 mTOR 也具有一定的抑制作用。具有抑制活性强, 结构稳定等特点[27]。

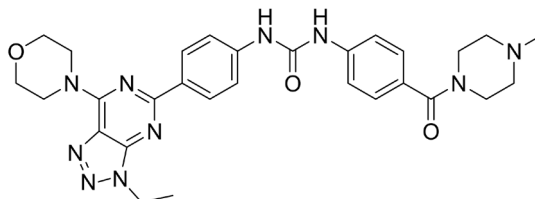


Figure 21. The chemical structure of PKI402
图 21. PKI402 的化学结构式

8.3. HS173 (图 22)

HS173 是一种咪唑并吡啶结构的选择性 PI3K α 抑制剂, 可以抑制 PI3K 信号转导通路, 有明显的抗癌细胞增殖作用。HS173 还会降低 HIF-1 α 和 VEGF 的表达, 这对于抑制肿瘤细胞诱导血管的生成起着重要的作用。因此 HS173 被认为是一种新型的抗癌药。在 HS173 与 PI3K α 分子模拟对接模型图中(图 23), HS173 与残基 Val-851、Tyr-863、Asp-810 以及 Lys-802 以疏水键形式相互作用。HS173 与 PI3K α 之间的强亲和力是由于在 ATP 结合位点上同时建立了多个氢键和疏水键[28]。

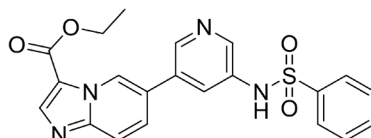


Figure 22. The chemical structure of HS173
图 22. HS173 的化学结构式

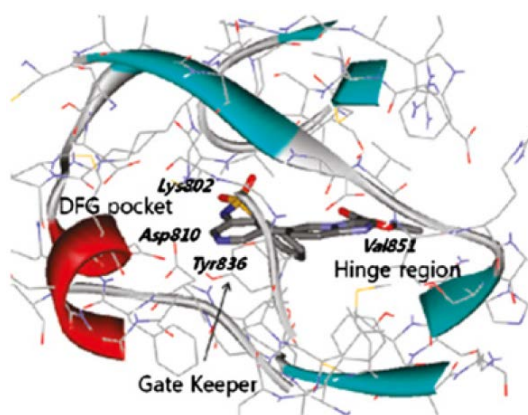


Figure 23. Predicted binding mode of compound HS173 to PI3K α [28]

图 23. HS173 与 PI3K α 分子模拟对接模型图[28]

9. 三嗪类

9.1. ZSTK474 (图 24)

ZSTK474 为三嗪类 PI3K 抑制剂。正处于临床 II 期。有研究表明, ZSTK474 可以抑制 A375 细胞的增殖, 抑制强度与浓度成正比[29]。根据有关文献, ZSTK474 与 GDC-0941 在 JFCR39 (是 Shingo Dan 之前利用 39 个人类癌细胞系建立的信息型药物活性数据库)上表达了更多相似的指纹。因此 ZSTK474 与 GDC-0941 抑制谱高度相似[14]。分子模拟对接模型图中, ZSTK-474 与 PI3K 的活性位点形成 3 个氢键结合位点: 三嗪结构 2 位的取代基苯并咪唑硝基与 Val-882 上的主链酰胺氮结合; 三嗪结构 6 位的取代基吗啉环上的氧与 Lys-802 的侧链-NH 结合; 而另一侧吗啉环上的氧与 Ser-806 的-OH 结合[6]。

9.2. Gedatolisib (图 25)

Gedatolisib 又名 PKI587 或 PF-05212384, 是新型 PI3K/mTOR 抑制剂, 对 PI3K α 和 PI3K γ 具有较高的抑制活性[30]。现已进入临床 III 期。根据有关文献, 吗啉环上的氧与 PI3K α 催化域的 Val-851 以氢键形式结合, 这也是吗啉氧致使化合物失去活性的主要原因之一, 为代谢失活[31]。

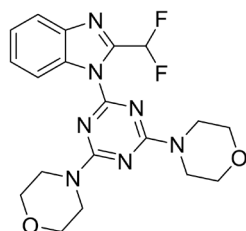


Figure 24. The chemical structure of ZSTK474
图 24. ZSTK474 的化学结构式

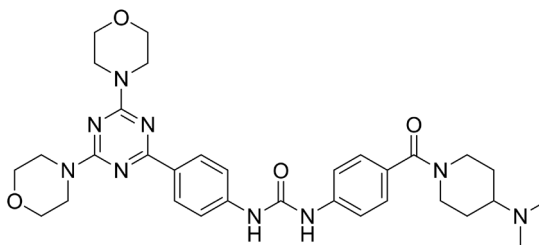


Figure 25. The chemical structure of Gedatolisib
图 25. Gedatolisib 的化学结构式

10. 喹唑酮类

10.1. Idelalisib (艾代拉里斯) (图 26)

Idelalisib 又名 CAL-101 或 GS-1101, 该药是 FDA 批准的首个选择性口服阻断磷脂酰肌醇-3 激酶的抗癌药物, 作用于 PI3K δ 受体[32] [33]。虽然 Idelalisib 对正常免疫细胞没有细胞毒性, 但是改变了细胞因子的产生, 这些细胞因子往往是单抗在体内初始给药后形成的可能会危及生命的细胞因子[34]。重要的是, Idelalisib 不会加速正常 T/NK 细胞的凋亡, 也不会阻碍抗体依赖性细胞的细胞毒性。相关研究表明, Idelalisib 与利妥昔单抗的联合应用或者是与苯达莫司汀的联合应用, 这样联合用药的策略用来治疗慢性淋巴细胞白血病, 似乎比利妥昔单抗与苯达莫司汀的联合用药效果要更好[2]。

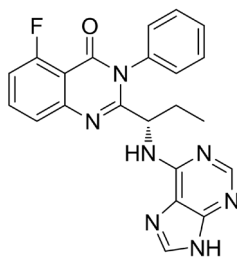


Figure 26. The chemical structure of Idelalisib
图 26. Idelalisib 的化学结构式

10.2. IPI145 (图 27)

IPI145 的化学结构与 Idelalisib 的化学结构很相似, 在 Idelalisib 结构的基础上对氟原子和乙基进行了改造得到了 IPI145。IPI145 是 p110 δ 选择性抑制剂, 在较高的浓度下对 p110 γ 也有一定的抑制作用。IPI145 主要作用于人类 T 细胞, 抑制其增殖[30]。已在 2018 年批准上市。

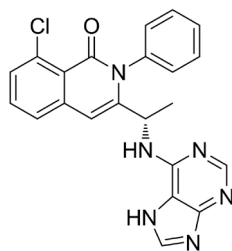


Figure 27. The chemical structure of IPI145

图 27. IPI145 的化学结构式

11. 其他类

除了上述罗列的几类之外，还有大环内酯类(Temsirolimus 西罗莫司、Everolimus 依维莫司)、丙酰胺类(Taselisib GD7C-0032)、苯并咪唑类(GSK2636771)、噻唑类(Alpelisib BYL719)、噻吩并吡啶类(GNE493)、二氢吡咯并嘧啶类(CH5132799)、咪唑并嘧啶类(PKI402)、吡啶并吡啶(IPI-549)、吡啶并嘧啶类(PF-04691502、AZD6482)等。

12. 前景与展望

通过上述 PI3K 信号通路抑制剂的结构以及与受体的结合位点，可以总结出一些经验，我们在进行结构改造的同时，可以考虑以下几个方面：1) 适当的引入亲脂性基团；2) 保持整个体系的共轭结构；3) 可以尝试利用聚乙二醇技术(能够增大稳定性、靶向性，延长半衰期，减少刺激性)；4) 苯并吡喃-4-酮、吗啉环、噻吩并嘧啶都与 ATP 结构有部分的重合，可以作为 PI3K 抑制剂的一个潜在母核或取代片段；5) 噻吩并嘧啶结构与 PI3K γ 的缝隙正好嵌合；6) 2-氨基嘧啶似乎是一个对 mTOR 具有一定抑制活性的取代基；7) 取代基与 PI3K-ATP 可以形成氢键的位点：① Asp-964 与酮氧键及羟基的氧原子；② Ser-806 与酮氧键及吗啉的氧原子；③ Val-882 与酮氧键、羟基、吗啉、喹啉、硝基；④ Lys-833 与吡啶的氮原子；⑤ Val-851 与喹啉、吗啉；⑥ Tyr-836 与吡啶的氮原子；⑦ Lys-802 与磺酰胺、吗啉等。我们可以根据以上经验对 PI3K 信号通路抑制剂进行开发，增大活性，减小毒性，增加其靶向性。不难发现，随着 PI3K 信号通路抑制剂的发展，许多 PI3K 信号通路抑制剂已经进入了临床，但只有少数获批上市，比如说去年获批的库潘尼西，以及今年获批的 Duvelisib，现在已经证实了 PI3K 信号通路一直积极是拥有巨大潜力的抗肿瘤药物，与此同时，PI3K/mTOR 双靶点抑制剂也成为研究的热点。相信在不久的将来，单一药物治疗癌症会越来越普遍。

参考文献

- [1] Fruman, D.A., Chiu, H., Hopkins, B.D., Bagrodia, S., Cantley, L.C. and Abraham, R.T. (2017) The PI3K Pathway in Human Disease. *Cell*, **170**, 605-635. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.029>
- [2] Akinleye, A., Avvaru, P., Furqan, M., et al. (2013) Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) Inhibitors as Cancer Therapeutics. *Journal of Hematology & Oncology*, **6**, 88. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-88>
- [3] PI3K 抑制剂类抗肿瘤药 Sonolisib[J]. *药学进展*, 2013, 37(8): 407-408.
- [4] Kong, D. and Yamori, T. (2010) Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitors: Promising Drug Candidates for Cancer Therapy. *Cancer Science*, **99**, 1734-1740.
- [5] 苏畅, 时小燕, 等. 以磷酸肌醇 3 激酶通路为靶点的抗肿瘤药物[J]. *国际药理学杂志*, 2010, 37(1): 60-63.
- [6] 王宇驰, 姚瑜. 抗癌药物磷脂酰肌醇 3 激酶抑制剂[J]. *国外医药: 抗生素分册*, 2008, 29(5): 206-212.
- [7] Walker, E.H., Pacold, M.E., Perisic, O., et al. (2000) Structural Determinants of Phosphoinositide 3-Kinase Inhibition by Wortmannin, LY294002, Quercetin, Myricetin, and Staurosporine. *Molecular Cell*, **6**, 909-919.

- [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(05\)00089-4](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(05)00089-4)
- [8] Garciaecheverria, C. and Sellers, W.R. (2008) Drug Discovery Approaches Targeting the PI3K/Akt Pathway in Cancer. *Oncogene*, **27**, 5511. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.246>
- [9] Janku, F. (2017) Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) Pathway Inhibitors in Solid Tumors: From Laboratory to Patients. *Cancer Treatment Reviews*, **59**, 93. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.07.005>
- [10] 殷勇. 以 PI3K 为靶点的抗肿瘤化合物的设计、合成及生物活性评价[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京大学, 2015.
- [11] 吴成军, 赵金龙, 周志旭, 等. 选择性 PI3K 抑制剂的研究进展[J]. 中南药学, 2014(4): 305-310.
- [12] Yu, K., Lucas, J., Zhu, T., *et al.* (2005) PWT-458, a Novel Pegylated-17-hydroxywortmannin, Inhibits Phosphatidylinositol 3-Kinase Signaling and Suppresses Growth of Solid Tumors. *Cancer Biology & Therapy*, **4**, 538-545. <https://doi.org/10.4161/cbt.4.5.1660>
- [13] Garlich, J.R., De, P., Dey, N., *et al.* (2008) A Vascular Targeted Pan Phosphoinositide 3-Kinase Inhibitor Prodrug, SF1126, with Antitumor and Antiangiogenic Activity. *Cancer Research*, **68**, 206-215. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-0669>
- [14] Kong, D., Dan, S., Yamazaki, K., *et al.* (2010) Inhibition Profiles of Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitors against PI3K Superfamily and Human Cancer Cell Line Panel JFCR39. *European Journal of Cancer*, **46**, 1111-1121. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.01.005>
- [15] Urs, H., Sabina, C., Lyndsey, H., *et al.* (2015) Inhibition of PI3K β Signaling with AZD8186 Inhibits Growth of PTEN-Deficient Breast and Prostate Tumors Alone and in Combination with Docetaxel. *Molecular Cancer Therapeutics*, **14**, 48. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0406>
- [16] Glauer, J., Pletz, N., Schön, M., *et al.* (2013) A Novel Selective Small-Molecule PI3K Inhibitor Is Effective against Human Multiple Myeloma *in Vitro* and *in Vivo*. *Blood Cancer Journal*, **3**, e141. <https://doi.org/10.1038/bcj.2013.37>
- [17] Serra, V., Markman, B., Scaltriti, M., *et al.* (2008) NVP-BEZ235, a Dual PI3K/mTOR Inhibitor, Prevents PI3K Signaling and Inhibits the Growth of Cancer Cells with Activating PI3K Mutations. *Cancer Research*, **68**, 8022-8030. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1385>
- [18] 刘珍, 高丰厚. NVP-BEZ235 抗肿瘤效应及其机制的研究进展[J]. 肿瘤, 2015, 35(12): 1395-1400.
- [19] Schnell, C.R., Stauffer, F., Allegrini, P.R., *et al.* (2008) Effects of the Dual Phosphatidylinositol 3-Kinase/Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor NVP-BEZ235 on the Tumor Vasculature: Implications for Clinical Imaging. *Cancer Research*, **68**, 6598-6607. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1044>
- [20] Chakrabarty, A., Sánchez, V., Kuba, M.G., *et al.* (2012) Feedback Upregulation of HER3 (ErbB3) Expression and Activity Attenuates Antitumor Effect of PI3K Inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **109**, 2718-2723. <https://doi.org/10.1073/pnas.1018001108>
- [21] 吕晓庆. 基于喹啉类及喹喔啉类 PI3K/mTOR 双重抑制剂的设计、合成与生物活性评价[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [22] Chang, K.Y., Tsai, S.Y., Wu, C.M., *et al.* (2011) Novel Phosphoinositide 3-Kinase/mTOR Dual Inhibitor, NVP-BGT226, Displays Potent Growth-Inhibitory Activity against Human Head and Neck Cancer Cells *in Vitro* and *in Vivo*. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **17**, 7116. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0796>
- [23] Knight, S.D., Adams, N.D., Burgess, J.L., *et al.* (2010) Discovery of GSK2126458, a Highly Potent Inhibitor of PI3K and the Mammalian Target of Rapamycin. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **1**, 39-43. <https://doi.org/10.1021/ml900028r>
- [24] Heffron Timothy, P., *et al.* (2010) Identification of GNE-477, a Potent and Efficacious Dual PI3K/mTOR Inhibitor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20**, 2408-2411. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.03.046>
- [25] 陈颖, 韩进松, 宋云龙, 等. PI3K-mTOR 双重小分子抑制剂的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2014(5): 332-336.
- [26] Zhang, R., Yang, J., Zhou, Y., *et al.* (2016) N-(2-Hydroxypropyl)methacrylamide Copolymer-Drug Conjugates for Combination Chemotherapy of Acute Myeloid Leukemi. *Macromolecular Bioscience*, **16**, 121-128. <https://doi.org/10.1002/mabi.201500193>
- [27] 孙成钰, 周勇, 周红英, 等. 小分子 PI3K/mTOR 双重抑制剂研究进展[J]. 江西科技师范大学学报, 2016(6): 61-69.
- [28] Lee, H., Jung, K.H., Jeong, Y., *et al.* (2013) HS-173, a Novel Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) Inhibitor, Has Anti-Tumor Activity through Promoting Apoptosis and Inhibiting Angiogenesis. *Cancer Letters*, **328**, 152-159. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.08.020>
- [29] 张蕾, 邱玉玲, 应莺, 等. PI3K 抑制剂 ZSTK474 对人黑素瘤 A375 细胞增殖和细胞周期的影响[J]. 国际药学研究

-
- 杂志, 2017, 44(12): 1118-1124.
- [30] 史鑫生, 刘晓蓉, 尤启冬. PI3K 抑制剂抗肿瘤临床研究进展[J]. 药学进展, 2017(2): 151-157.
- [31] 唐琰, 贡岳松, 徐云根, 等. mTOR 抑制剂的研究概况[J]. 有机化学, 2011, 31(7): 1144-1154.
- [32] 张亚鲁, 孙铁民. Idelalisib[J]. 中国药物化学杂志, 2015(1): 78.
- [33] 王永, 郭壮, 孙晓庆, 等. 特异性 PI3K 亚型抑制剂抗肿瘤作用研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2016(3): 236-243.
- [34] Johnson, A.J. (2010) Phosphatidylinositol 3-Kinase-D Inhibitor CAL-101 Shows Promising Preclinical Activity in Chronic Lymphocytic Leukemia by Antagonizing Intrinsic and Extrinsic Cellular Survival Signals. *Blood*, **116**, 2078. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-271171>
- [35] 刘夏玲. 抗肿瘤干细胞药物研究-mTOR 抑制剂的设计与合成[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 武汉工程大学, 2017.