

氨基苯甲酸衍生物抑制SHP2 活性研究

孟祥东, Rajendran Satheeshkumar, 王文龙

江南大学药学院, 江苏 无锡
Email: 173499067@qq.com, wwenlong2011@163.com

收稿日期: 2021年5月6日; 录用日期: 2021年5月21日; 发布日期: 2021年5月28日

摘要

目前, SHP2抑制剂还存在着生物利用度低等问题, 需要一些结构新颖的SHP2抑制剂。本文为拓展SHP2抑制剂的结构多样性, 合成了18个氨基苯甲酸衍生物, 其中3-(5-甲基呋喃-2-羧酰胺基)苯甲酸(化合物15)在50 mM浓度下表现了48.51%的抑制率, 构效关系分析结果表明, 羧基有利于抑制SHP2活性, 为基于片段的SHP2抑制剂研究工作奠定了一定的基础。

关键词

SHP2, 抑制剂, 氨基苯甲酸, 构效关系

Biological Evaluation of Aminobenzoic Acid Derivatives against SHP2

Xiangdong Meng, Rajendran Satheeshkumar, Wenlong Wang

School of Pharmacy, Jiangnan University, Wuxi Jiangsu
Email: 173499067@qq.com, wwenlong2011@163.com

Received: May 6th, 2021; accepted: May 21st, 2021; published: May 28th, 2021

Abstract

SHP2 inhibitors also have problems such as low bioavailability, and SHP2 inhibitors with novel structures are needed. In order to expand the structural diversity of SHP2 inhibitors, 18 aminobenzoic acid derivatives were synthesized. Among them, 3-(5-methylfuran-2-carboxamido)benzoic acid (Compound 15) showed 48.51% inhibitory rate at the concentration of 50 mM. The struc-

ture-activity relationship analysis results show that the carboxyl group has positive influence on the activity against SHP2 and can be used as small fragments for subsequent development of SHP2 inhibitors.

Keywords

SHP2, Inhibitors, Aminobenzoic Acid, Structure-Activity Relationships (SARs)

Copyright © 2021 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

蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPs)与蛋白酪氨酸激酶(PTKs)一起协同作用许多细胞活动[1] [2]。目前, 已有多种靶向 PTKs 的小分子抑制剂被 FDA 批准上市, 而且还有许多小分子抑制剂正处于临床阶段。可惜的是尚未有靶向 PTPs 的抑制剂的药物上市。随着对 PTPs 家族酶及其抑制剂的研究, 对 PTPs 调控的信号通路进一步了解, 为相关疾病的治疗提供新的思路[3]。

由 PTPN11 编码的 SHP2, 是一种在体内广泛存在的蛋白酪氨酸磷酸酶, 调控细胞内的蛋白磷酸化水平, 参与细胞生命活动[4] [5]。位于细胞质中的 SHP2 可以被各种受体酪氨酸激酶募集来诱导细胞信号传导, 并参与多个细胞内致癌信号传导级联反应, 例如 Jak/STAT [6] [7]、PI3K/AKT [8] [9]、RAS/Raf/MAPK [10] [11] [12]、PD-1/PD-L1 [13] [14]和 mTOR 通路[15]。SHP2 的异常活化和突变与多种恶性肿瘤的发生、发展密切相关, 此外对于血液瘤疾病的治疗药物尤其是对青少年粒单细胞白血病(JMML)和急性髓系白血病(AML)等罕见病缺乏有效的临床治疗手段。目前已被证实在白血病中的 SHP2 可作为肿瘤启动子[16] [17], 是一种潜在的富有前景的癌症治疗靶点[18]。目前 SHP2 抑制剂取得重要进展[19] [20], 现在至少有三个抑制剂已在进行临床试验, 包括 Novartis 公司的 TNO155 [21], Revolution 公司和 Sanofi 公司的 RMC-463025 [22]和 Jacobio Pharmaceuticals 公司的 JAB-3068 [23]。对于许多与疾病密切相关突变型 SHP2, 仍然缺乏特异性抑制剂[24] [25] [26] [27] [28]。因此, 发现新型 SHP2 抑制剂, 丰富 SHP2 抑制剂的多样性是十分有必要的。

在前期的工作中, 我们发现了芳酰胺类 SHP2 抑制剂[29]。如图 1 所示, 为拓展 SHP2 抑制剂的多样性, 我们设计并合成了 18 个化合物氨基苯甲酸衍生物, 其结构经 ^1H NMR 分析测试确认, 合成路线如图 2 所示。活性测试结果表明, 部分化合物对 SHP2 在 50 mM 浓度下显示了一定强度的抑制活性。其中化合物 15 对在 50 mM 浓度下 SHP2 显示了 48.51%抑制活性, 可以作为后续 SHP2 抑制剂开发的活性片段分子。

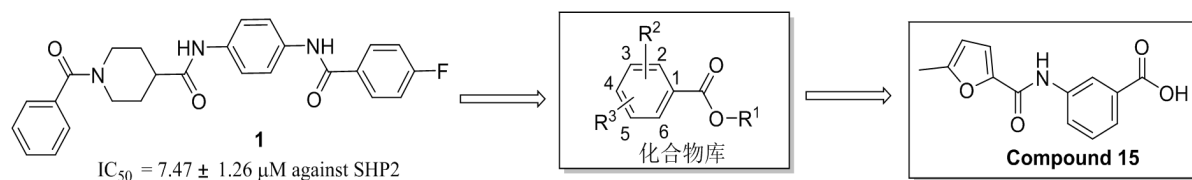
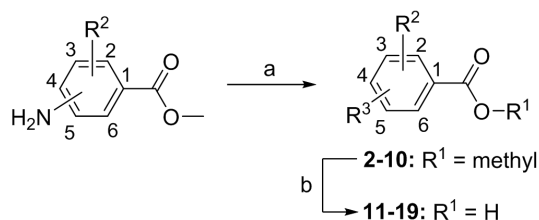


Figure 1. The design of target compounds

图 1. 目标化合物的设计



- 2, 11:** $R^2 = H, R^3 = 3\text{-(furan-2-carboxamido)}$
3, 12: $R^2 = 2\text{-methyl}, R^3 = 3\text{-(furan-2-carboxamido)}$
4, 13: $R^2 = 4\text{-methyl}, R^3 = 3\text{-(furan-2-carboxamido)}$
5, 14: $R^2 = 6\text{-methyl}, R^3 = 3\text{-(furan-2-carboxamido)}$
6, 15: $R^2 = H, R^3 = 3\text{-(5-methylfuran-2-carboxamido)}$
7, 16: $R^2 = H, R^3 = 3\text{-(furan-3-carboxamido)}$
8, 17: $R^2 = H, R^3 = 3\text{-(thiophen-2-carboxamido)}$
9, 18: $R^2 = H, R^3 = 3\text{-(benzamido)}$
10, 19: $R^2 = H, R^3 = 4\text{-(furan-2-carboxamido)}$

试剂和条件: (a) RCOOH, HATU, DIPEA, DMF, rt; (b) NaOH, MeOH, rt.

Figure 2. Synthetic route for compounds 2~19

图 2. 化合物 2~19 的合成路线

2. 材料与方方法

2.1. 材料

所有化学品均为购买且未有特殊说明均为化学纯。在 Varian MR-400 光谱仪上记录 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz)光谱, 使用 DMSO($^1\text{H-NMR}$)的 2.50 信号作为内标。SHP2 催化域蛋白由国家新药筛选中心实验室纯化。

2.2. 化合物 2-19 的合成

将 HATU (4.07 g, 10.71 mmol)和 DIPEA (2.30 g, 17.86 mmol)加入 2-呋喃甲酸(1.00 g, 8.93 mmol)在 DMF (10 mL)中的溶液, 在氮气保护下在室温反应 1 小时。然后将间氨基苯甲酸甲酯(1.48 g, 9.82 mmol)在氮气保护下在室温下添加到溶液中过夜。反应完成后, 加入乙酸乙酯稀释, 并用 1 M HCl 溶液和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。最后用饱和氯化钠洗涤多次, 浓缩有机相, 得到化合物 **2** (2.1 g, 8.11 mmol, 产率 90.8%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.40 (s, 1H), 8.42 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.06~8.02 (m, 1H), 7.96 (dd, $J = 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.71~7.67 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 3.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)。

用类似方法合成化合物 **3~10**。

3-(呋喃-2-甲酰胺基)-2-甲基苯甲酸甲酯(**3**), 收率 90.2%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.97 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.37~7.26 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H)。

3-(呋喃-2-甲酰胺基)-4-甲基苯甲酸甲酯(**4**), 收率 85.4%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.89 (s, 1H), 8.01~7.90 (m, 2H), 7.75 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 3.2, 0.8$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 3.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

5-(呋喃-2-羧酰胺基)-2-甲基苯甲酸甲酯(**5**), 收率 97.7%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.29 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H),

7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 3.84 (s, 4H), 2.48 (s, 4H)。

3-(5-甲基咪喃-2-羧酰胺基)苯甲酸甲酯(**6**)，收率 91.1%； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.23 (s, 1H), 8.40 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.07~8.02 (m, 1H), 7.69~7.65 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 3.6, 1.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

3-(咪喃-3-甲酰胺基)苯甲酸甲酯(**7**)，收率 97.8%； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.13 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.09~8.00 (m, 1H), 7.81 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)。

3-(噻吩-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯(**8**)，收率 89.1%； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.43 (s, 1H), 8.39 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.13~8.02 (m, 2H), 7.87 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.71~7.67 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 4.8, 3.6$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)。

3-苯甲酰氨基苯甲酸甲酯(**9**)，收率 81.8%； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.46 (s, 1H), 8.47 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.09~8.05 (m, 1H), 8.02~7.96 (m, 2H), 7.72~7.68 (m, 1H), 7.64~7.47 (m, 4H), 3.87 (s, 3H)。

4-(咪喃-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯(**10**)，收率 93.2%； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.47 (s, 1H), 7.98~7.89 (m, 5H), 7.40 (dd, $J = 3.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H)。

将化合物 **2** (1.00 g, 4.08 mmol)完全溶解在甲醇(50 mL)中，在冰浴下加入氢氧化钠(816 mg, 20.41 mmol)室温下过夜。反应完成后，减压蒸馏除去甲醇后加入水完全溶解，向溶液中滴加 1M HCl 溶液至弱酸性。抽滤，固体真空干燥得到化合物 **11** (750 mg, 3.25 mmol, 产率 79.5%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.93 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.38 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.02~7.98 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.69~7.65 (m, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz, 1H)。

用类似方法合成化合物 **12~19**。

3-(咪喃-2-甲酰胺基)-2-甲基苯甲酸(**12**)，收率 76.6%； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.95 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.94~7.92 (m, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.50~7.42 (m, 1H), 7.34~7.24 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H)。

3-(咪喃-2-甲酰胺基)-4-甲基苯甲酸(**13**)，收率 80.1%； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.88 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.95~7.91 (m, 2H), 7.73 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H)。

5-(咪喃-2-羧酰胺基)-2-甲基苯甲酸(**14**)，收率 88.7%； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.84 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.94~7.92 (m, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 2.48 (s, 4H)。

3-(5-甲基咪喃-2-羧酰胺基)苯甲酸(**15**)，收率 66.3%； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.94 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.36 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.02~7.98 (m, 1H), 7.67~7.63 (m, 1H), 7.45 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.34~6.32 (m, 1H), 2.39 (s, 3H)。

3-(咪喃-3-甲酰胺基)苯甲酸(**16**)，收率 69.4%； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.11 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H)。

3-(噻吩-2-甲酰胺基)苯甲酸(**17**)，收率 76.8%； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.99 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.34 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 4.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.93~7.84 (m, 1H), 7.74~7.64 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz, 1H)。

3-苯甲酰氨基苯甲酸(**18**)，收率 63.6%； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.97 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.05~8.03 (m, 1H), 8.01~7.95 (m, 2H), 7.73~7.64 (m, 1H), 7.65~7.43 (m, 4H)。

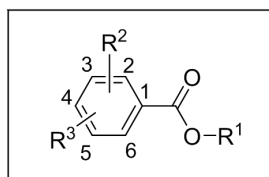
4-(呋喃-2-甲酰胺基)苯甲酸(**19**), 收率 91.4%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.71 (s, 1H), 8.00~7.86 (m, 5H), 7.40 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz, 1H)。

3. 结果与讨论

本研究以 Na_3VO_3 作为阳性对照, 表 1 中汇总了评价氨基苯甲酸衍生物(**2~19**)对 SHP2^{PTP} 的抑制活性数据[29]。实验结果表明, 含有酯基的化合物(**2~8**)对 SHP2 的抑制活性明显弱于含羧基的化合物(**11~17**), 这些结果表明, 羧基对于抑制酶的活性起到积极的作用。在氨基苯甲酸的苯环上引入甲基(化合物 **12~14**), 活性弱于未被取代的化合物 **11**, 这些结果说明, 在苯环上引入甲基, 不利于抑制活性的提高。通过改变 R^3 取代基的结构类型(化合物 **15~19**), 化合物 **15** (含 5-甲基呋喃-2-甲酰胺基), 化合物 **16** (呋喃-3-甲酰胺基)和化合物 **17** (噻吩-2-甲酰胺基)也显示出与化合物 **11** (含呋喃-2-甲酰胺基)近似的活性, 而化合物 **18** (含苯甲酰氨基)对 SHP2 的抑制活性明显下降。这些结果说明酰胺键连接的芳环类型对该类化合物的抑制活性产生一定的影响。将化合物 **11** 的 3 位呋喃-2-甲酰胺基更换到 4 位上得到化合物 **19**, 化合物对 SHP2 的抑制活性有一定程度的下降。遗憾的是, 该化合物对 SHP2 催化域的抑制活性明显低于阳性对照 Na_3VO_3 。

Table 1. SHP2^{PTP} inhibitory activities of compounds **2~19**

表 1. 化合物 **2~19** 对 SHP2^{PTP} 的抑制活性



Comp	R_1	R_2	R_3	Inhibition ^a (%)
2	methyl	H	3-(furan-2-carboxamido)	20.13 ± 2.52
3	methyl	2-methyl	3-(furan-2-carboxamido)	1.13 ± 0.93
4	methyl	4-methyl	3-(furan-2-carboxamido)	3.72 ± 0.83
5	methyl	6-methyl	3-(furan-2-carboxamido)	-0.32 ± 1.43
6	methyl	H	3-(5-methylfuran-2-carboxamido)	19.21 ± 0.43
7	methyl	H	3-(furan-3-carboxamido)	10.32 ± 1.92
8	methyl	H	3-(thiophen-2-carboxamido)	6.82 ± 0.89
9	methyl	H	3-(benzamido)	2.54 ± 0.32
10	methyl	H	4-(furan-2-carboxamido)	25.63 ± 1.54
11	H	H	3-(furan-2-carboxamido)	41.32 ± 2.91
12	H	2-methyl	3-(furan-2-carboxamido)	13.43 ± 0.74
13	H	4-methyl	3-(furan-2-carboxamido)	9.23 ± 2.10
14	H	6-methyl	3-(furan-2-carboxamido)	6.12 ± 1.11
15	H	H	3-(5-methylfuran-2-carboxamido)	48.51 ± 1.54
16	H	H	3-(furan-3-carboxamido)	43.61 ± 1.51
17	H	H	3-(thiophen-2-carboxamido)	39.12 ± 2.41
18	H	H	3-(benzamido)	9.23 ± 1.65
19	H	H	4-(furan-2-carboxamido)	35.59 ± 0.87
$\text{Na}_3\text{VO}_3^{\text{b}}$				90.18 ± 0.91

a Values tested at 50 μM concentration; b Positive control.

4. 结论

本文为拓展 SHP2 抑制剂的结构多样性, 设计并合成了 18 个氨基苯甲酸衍生物, 其中 3-(5-甲基咪唑-2-羧酰胺基)苯甲酸(化合物 **15**)表现了一定的抑制活性, 通过构效关系分析, 结果表明羧基对于活性有重要影响。同时, 在氨基上引入的杂环的类型以及芳环上取代基的类型, 对化合物的活性产生一定的影响。该类化合物分子量小, 易于衍生化, 可以作为活性片段应用于后续的 SHP2 抑制剂的开发。

基金项目

本文为江苏省自然科学基金 BK20190608 资助。

参考文献

- [1] Tonks, N.K. (2013) Protein Tyrosine Phosphatases—From Housekeeping Enzymes to Master Regulators of Signal Transduction. *The FEBS Journal*, **280**, 346-378. <https://doi.org/10.1111/febs.12077>
- [2] Hunter, T. (2009) Tyrosine Phosphorylation: Thirty Years and Counting. *Current Opinion in Cell Biology*, **21**, 140-146. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.01.028>
- [3] He, Y., Liu, S., Menon, A., et al. (2013) A Potent and Selective Small-Molecule Inhibitor for the Lymphoid-Specific Tyrosine Phosphatase (LYP), a Target Associated with Autoimmune Diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*, **56**, 4990-5008. <https://doi.org/10.1021/jm400248c>
- [4] Li, L., Modi, H., McDonald, T., et al. (2011) A Critical Role for SHP2 in STAT5 Activation and Growth Factor-Mediated Proliferation, Survival, and Differentiation of Human cd34⁺ Cells. *Blood*, **118**, 1504-1515. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-288910>
- [5] Hu, Z., Jia, L., Gao, Q., et al. (2017) Shp2 Overexpression Enhances the Invasion and Metastasis of Ovarian Cancer *in Vitro* and *in Vivo*. *Oncotargets and Therapy*, **10**, 3881-3891. <https://doi.org/10.2147/OTT.S138833>
- [6] You, M., Yu, D.H. and Feng, G.S. (1999) Shp-2 Tyrosine Phosphatase Functions as a Negative Regulator of the Interferon-Stimulated Jak/Stat Pathway. *Molecular and Cellular Biology*, **19**, 2416-2424. <https://doi.org/10.1128/MCB.19.3.2416>
- [7] Zhang, E., Chapeau, E., Hagihara, K. and Feng, G.S. (2004) Neuronal Shp2 Tyrosine Phosphatase Controls Energy Balance and Metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **101**, 16064-16069. <https://doi.org/10.1073/pnas.0405041101>
- [8] Wu, C.J., O'Rourke, D.M., Feng, G.S., et al. (2001) The Tyrosine Phosphatase SHP-2 Is Required for Mediating Phosphatidylinositol 3-Kinase/akt Activation by Growth Factors. *Oncogene*, **20**, 6018-6025. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204699>
- [9] Zhang, S.Q., Tsiaras, W.G., Araki, T., et al. (2002) Receptor-Specific Regulation of Phosphatidylinositol 3'-Kinase Activation by the Protein Tyrosine Phosphatase Shp2. *Molecular and Cellular Biology*, **22**, 4062-4072. <https://doi.org/10.1128/MCB.22.12.4062-4072.2002>
- [10] Cunnick, J.M., Meng, S., Ren, Y., et al. (2002) Regulation of the Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway by Shp2. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 9498-9504. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110547200>
- [11] Maroun, C.R., Naujokas, M.A., Holgado-Madruga, M., et al. (2000) The Tyrosine Phosphatase Shp-2 Is Required for Sustained Activation of Extracellular Signal-Regulated Kinase and Epithelial Morphogenesis Downstream from the Met Receptor Tyrosine Kinase. *Molecular and Cellular Biology*, **20**, 8513-8525. <https://doi.org/10.1128/MCB.20.22.8513-8525.2000>
- [12] Shi, Z. Q., Yu, D.H., Park, M., et al. (2000) Molecular Mechanism for the Shp-2 Tyrosine Phosphatase Function in Promoting Growth Factor Stimulation of Erk Activity. *Molecular and Cellular Biology*, **20**, 1526-1536. <https://doi.org/10.1128/MCB.20.5.1526-1536.2000>
- [13] Li, J., Jie, H.B., Lei, Y., et al. (2015) Pd-1/SHP-2 Inhibits Tc1/Th1 Phenotypic Responses and the Activation of t Cells in the Tumor Microenvironment. *Cancer Research*, **75**, 508-518. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1215>
- [14] Hui, E., Cheung, J., Zhu, J., et al. (2017) T Cell Costimulatory Receptor CD28 Is a Primary Target for PD-1-Mediated Inhibition. *Science*, **355**, 1428-1433. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1292>
- [15] Tartaglia, M. and Gelb, B.D. (2005) Germ-Line and Somatic *PTPN11* Mutations in Human Disease. *European Journal of Medical Genetics*, **48**, 81-96. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2005.03.001>
- [16] Mohi, M.G. and Neel, B.G. (2007) The Role of Shp2 (*PTPN11*) in Cancer. *Current Opinion in Genetics & Develop-*

- ment, **17**, 23-30. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2006.12.011>
- [17] Qiu, W., Wang, X., Romanov, V., *et al.* (2014) Structural Insights into Noonan/Leopard Syndrome-Related Mutants of Protein-Tyrosine Phosphatase SHP2 (*PTPN11*). *BMC Structural Biology*, **14**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/1472-6807-14-10>
- [18] Yuan, X., Bu, H., Zhou, J., Yang, C.Y., *et al.* (2020) Recent Advances of shp2 Inhibitors in Cancer Therapy: Current Development and Clinical Application. *Journal of Medicinal Chemistry*, **63**, 11368-11396. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00249>
- [19] Fodor, M., Price, E., Wang, P., *et al.* (2018) Dual Allosteric Inhibition of shp2 Phosphatase. *ACS Chemical Biology*, **13**, 647-656. <https://doi.org/10.1021/acschembio.7b00980>
- [20] Butterworth, S., Overduin, M. and Barr, A.J. (2014) Targeting Protein Tyrosine Phosphatase SHP2 for Therapeutic Intervention. *Future Medicinal Chemistry*, **6**, 1423-1437. <https://doi.org/10.4155/fmc.14.88>
- [21] (2021) Dose Finding Study of TNO155 in Adult Patients with Advanced Solid Tumors. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03114319>
- [22] (2021) Dose-Escalation and Dose-Expansion of RMC-4630 and Cobimetinib in Relapsed/Refractory Solid Tumors. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03989115>
- [23] (2021) A First in Human, Dose Escalation Study of JAB-3068 (SHP2 Inhibitor) in Adult Patients with Advanced Solid Tumors. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03518554>
- [24] Sarver, P., Acker, M., Bagdanoff, J.T., *et al.* (2019) 6-Amino-3-Methylpyrimidinones as Potent, Selective, and Orally Efficacious SHP2 Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, **62**, 1793-1802. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01726>
- [25] Wu, X., Xu, G., Li, X., Xu, W., *et al.* (2019) Small Molecule Inhibitor That Stabilizes the Autoinhibited Conformation of the Oncogenic Tyrosine Phosphatase SHP2. *Journal of Medicinal Chemistry*, **62**, 1125-1137. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00513>
- [26] Pádua, R.A.P., Sun, Y., Marko, I., *et al.* (2018) Mechanism of Activating Mutations and Allosteric Drug Inhibition of the Phosphatase SHP2. *Nature Communication*, **9**, Article No. 4507. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06814-w>
- [27] Xie, J., Si, X., Gu, S., *et al.* (2017) Allosteric Inhibitors of SHP2 with Therapeutic Potential for Cancer Treatment. *Journal of Medicinal Chemistry*, **60**, 10205-10219. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01520>
- [28] Wang, R.R., Liu, W.S., Zhou, L., *et al.* (2019) Probing the Acting Mode and Advantages of RMC-4550 as an Src-Homology 2 Domain-Containing Protein Tyrosine Phosphatase (SHP2) Inhibitor at Molecular Level through Molecular Docking and Molecular Dynamics. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **38**, 1525-1538. <https://doi.org/10.1080/07391102.2019.1613266>
- [29] Wang, W., Luo, H., Gao, Y., *et al.* (2016) Synthesis of Aromatic Amide Derivatives and Their Biological Evaluation against Protein Tyrosine Phosphatase 1B and Src Homology-2 Domain Containing Protein Tyrosine Phosphatase-2. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, **36**, 2142-2149. <https://doi.org/10.6023/cjoc201603045>