

# 以抗血管生成为靶点的抗肿瘤药物研究进展

王钰艳 闫 瑞 宋明霞 邓先清

(井冈山大学 医学部,江西 吉安 343009)

**摘 要** 血管生成对肿瘤的生长和转移有着重要作用,抗血管生成药物通过阻断新血管的形成,杀死或破坏肿瘤血管,从而抑制肿瘤生长和转移.近年来靶向抗血管生成抗肿瘤药物的研发取得了很大进展.通过整理近年来一些具有良好抗血管生成效果的抗肿瘤活性化合物的研究进展,总结这些化合物结构上或者作用机制上存在的共性或特性及发展前景等信息,为后续筛选并合成具有优良抗血管生成抗肿瘤效果的活性化合物及结构优化工作提供思路.

**关键词** 癌症;抗肿瘤药物;抗血管生成;血管内皮生长因子;激酶抑制剂

**中图分类号** R979.1

**文献标识码** A

## 0 前言

根据世界卫生组织(WHO)统计,全世界有 3/5 的人死于癌症、糖尿病、心血管疾病、慢性呼吸系统疾病这四大类疾病,而癌症则是最主要的死因之一<sup>[1]</sup>.2018 年的全球癌症负担状况报告估计到 2018 年,将有 1810 万新癌症病例和 960 万癌症死亡<sup>[2]</sup>.虽然经过多年的发展,抗肿瘤药物的研发取得了许多重要进展.然而,面对威胁人类生命健康最严重的、占恶性肿瘤 90% 以上的实体瘤至今仍然缺乏高效、特异性强的药物,也反映了抗肿瘤药物研发的艰难.目前抗肿瘤药物研究呈现出多元化发展的趋势,其中以肿瘤血管生成作为靶点,开发血管新生抑制剂,逐渐成为抗肿瘤研究中一个重要的领域.

早在 1971 年,哈佛大学 Folkman 博士就提出了肿瘤的生长和转移具有血管依赖性的理论,并认为阻断肿瘤血管生成是有效策略<sup>[3]</sup>.血管生成这个术语通常指新生毛细血管从原有的血管生成系统中萌发或分裂的过程,它在肿瘤生长的几个环节中起关键作用并有助于肿瘤的生长和促进转移<sup>[4]</sup>.在血管生成过程中,内皮细胞获得独特的分子特征,并转化为血管生成表型,引起细胞行为和功能的各种变化.血管内皮生长因子(VEGFs)、表皮生长因子(EGFs)、血小板来源的内皮细胞生长因子(PDGFs)、酸性和碱性成纤维细胞生长因子是主要的血管生成介质以及较强的血管通透因子.最关键的因子血管内皮生长因子(VEGF)能促进血管通透性增加,并且血管内皮生长因子受体(VEGFR)的 5 个亚型中以 VEGFR-2 最重要.目前认为 VEGF-VEGFR 传导系统是肿瘤血管生成中主要的信号通路,VEGFR-2 信号传导通路是生理性和病理性血管生成的关键.另外据文献报道,研究 VEGFR-2 抑制剂时应用最广泛的内皮细胞模型是人脐静脉内皮细胞(HU-VEC)和鸡胚绒毛尿囊膜模型(CAM).

尽管由于抗血管生成药物广谱的抗肿瘤活性以及其相对较低的毒性,近年来发展较为迅速,但目前仍然存在一些问题.比如对晚期肿瘤患者疗效差、对不同肿瘤所用剂量存在较大的差异、长期使用易产生耐药性等<sup>[5]</sup>,所以抗血管生成药物仍有很大的发展空间.本文通过查阅近年来靶向抗血管生成抗肿瘤药物的研究进展,对具有较好抗血管生成效果的抗肿瘤活性小分子进行了综述.基于靶点和骨架结构分类的方式对其发展状况、特性和前景进行了详细分析和总结,旨在为后续新的抗血管生成活性分子的发现以及结构优化工作提供思路.

收稿日期:2019-07-26

基金项目:国家自然科学基金项目(21562028)资助

通讯作者:邓先清,男,汉,博士,副教授,研究方向:抗癫痫、抗肿瘤先导物的发现与修饰,E-mail:dengxianqing1121@126.com.

# 1 以血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)为靶点的抗肿瘤药物

## 1.1 一些通过 FDA 批准的 VEGFR-2 抑制剂

如今,许多小分子 VEGFR-2 抑制剂已被合成并被批准为有效的抗癌药物,如 Pazopanib、Sunitinib、Sorafenib、Axitinib、Cabozantinib 和 Foretinib 等. 临床经验表明,这些药物具有广谱抗肿瘤作用,不易产生耐药性. 然而,导致治疗中断和剂量减少的副作用可能会抵消这些药物延长寿命的作用,这也表明对更安全的高效 VEGFR-2 抑制剂的需求没有得到满足. 根据 Mai Adel<sup>[6]</sup>所述,血管内皮生长因子受体(VEGFR-2)的几种小分子酪氨酸激酶抑制剂已经被 FDA 及临床批准用于治疗几种类型的癌症,它们的结构式及相应的抑制 VEGFR-2 的  $IC_{50}$  值(见 Figure 1).

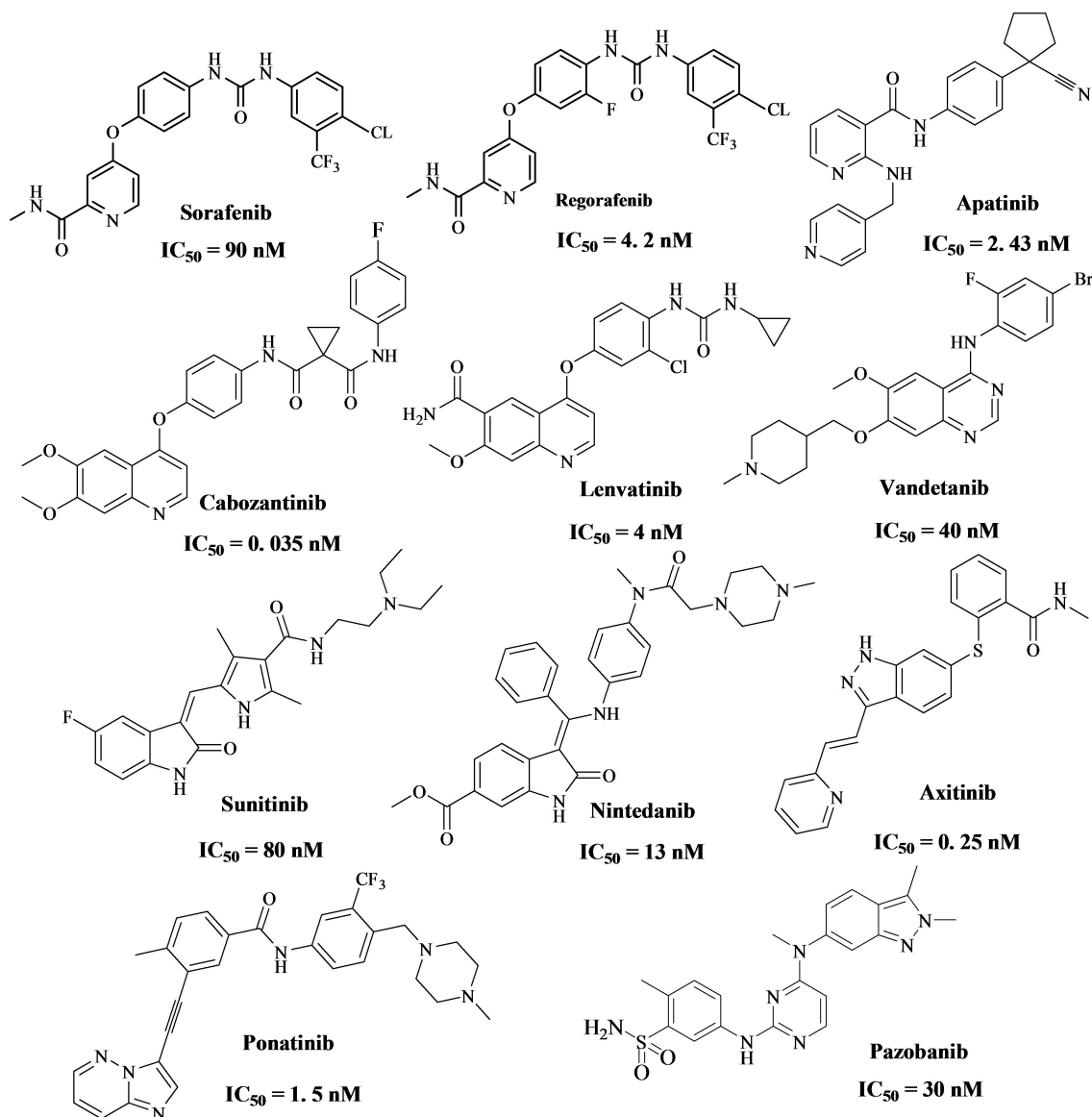


Figure 1 一些通过 FDA 批准的 VEGFR-2 抑制剂结构及相应  $IC_{50}$  值

## 1.2 以嘧啶、噻吩环为基本骨架的 VEGFR-2 抑制剂

2018 年, Mai Adel 团队<sup>[6]</sup>以 Sorafenib 和 2010 年 Yuya Oguro 团队<sup>[7]</sup>合成的吡咯并[3,2-d]嘧啶衍生物(I)为比较对象,利用 X 射线共晶体结构进行结合模式分析后发现化合物(I)通过嘧啶环 N 与 Cys919(半胱氨酸)的骨架-NH 形成氢键,但 Sorafenib 与 Cys919 的羰基氧之间存在一个额外的氢键. Mai Adel 团队合成的化合物不但可以保留基本氢键,而且重新排列吡咯-N 的位置,使其可以与 Cys919 形成一个额外的氢键,从而达到模拟 Sorafenib 的目的,最终合成出了三个系列的新吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物即化合物 1-3(见 Figure 2),其中化合物 1a 和 2a 活性最强,抑制 VEGFR-2 激酶的  $IC_{50}$  值分别为 11.9 nM 和 13.7 nM. Amna

Ghith 团队<sup>[8]</sup>同样基于 Sorafenib 和化合物 4, 引入了吡喃和吡啶并[2,3-d]噻吩并嘧啶骨架, 利用高极性基团来改善和增强药代动力学特性, 从而设计出多种具有良好生物活性的配体. 主要进行了两项结构修饰: 第一次是用硫代嘌呤嘧啶骨架取代 Sorafenib 的吡啶环, 用含氧同位素和氮同源衍生物取代非极性环己基. 第二次修饰中, 末端的芳香环被亲脂性基团(R)取代. 最终合成出了三个系列噻吩并[2,3-d]嘧啶衍生物 5-7 (见 Figure 2), 化合物 6a, 7a 和 7b 是最活跃的抑制剂, 抑制 VEGFR-2 酶 IC<sub>50</sub> 值分别为 2.5 μM, 5.48 μM 和 2.27 μM.

经过对比分析, 很显然 Mai Adel 团队合成的两个系列中化合物 1a, 2a 抑制 VEGFR-2 激酶的 IC<sub>50</sub> 值比 Sorafenib (IC<sub>50</sub> = 90 nM) 更低, 抑制效果很强, 相比之下 Amna Ghith 团队合成的系列衍生物 IC<sub>50</sub> 值均处于 μM 级别, 抑制效果没有前者突出, 但是药代动力学特性上不一定前者比后者效果更好, 可以进行后续的进一步研究来证明.

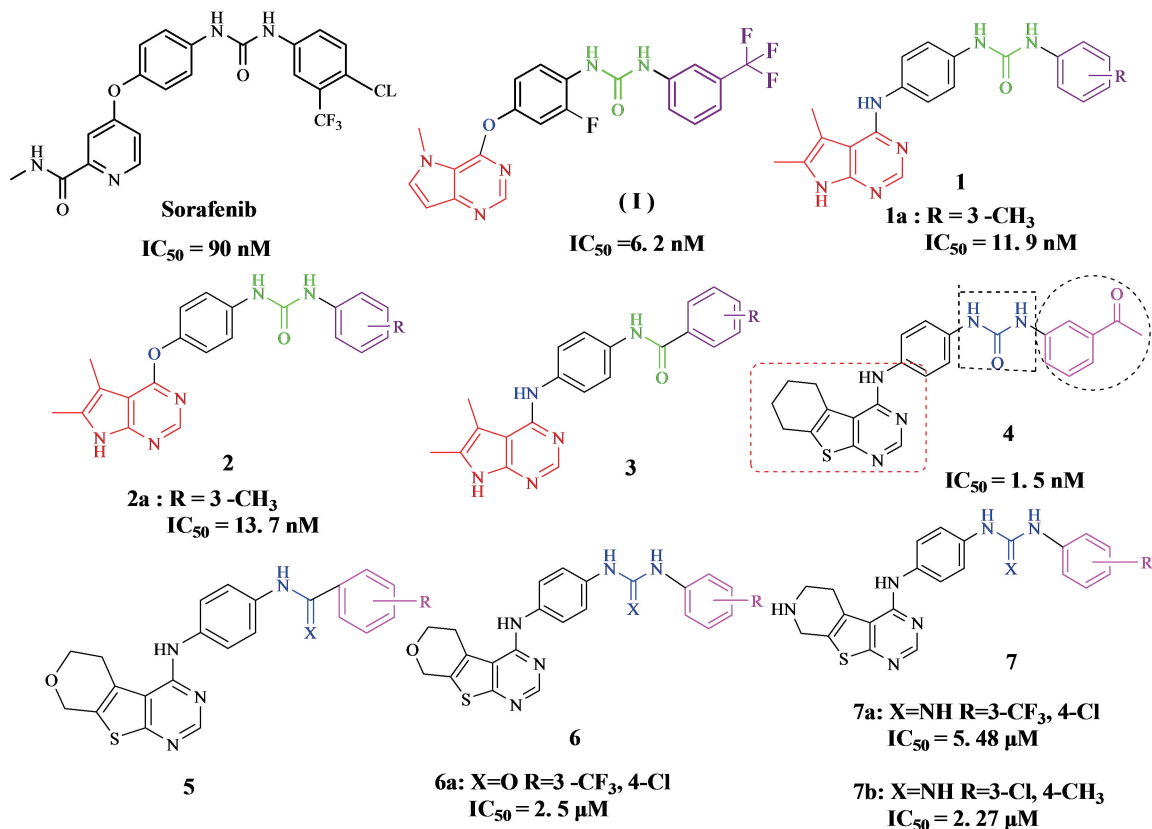


Figure 2 Mai Adel 团队、Amna Ghith 团队合成的系列衍生物

2016 年, Hao Qiang 团队<sup>[9]</sup>设计合成了一系列 4-氨基嘧啶-5-甲醛肟类化合物, 他们认为 c-Met 与 VEGFR-2 具有协同作用, 进而推测双重抑制 c-Met 和 VEGFR-2 的分子可能具有更广谱的优势. 基于噻唑啉骨架是一种已经被证明的活性骨架, 目前只报道为有效的 VEGFR-2 抑制剂<sup>[10]</sup>, 而 4-氨基嘧啶-5-甲醛肟因其分子内氢键形成了一个伪六元环被认为是噻唑啉的等立体结构. Cabozantinib 和 Foretinib 都是治疗甲状腺髓样癌的化合物, 此前有报道称它们同时抑制 c-Met 和 VEGFR-2<sup>[11]</sup>. 化合物 8a (见 Figure 3) 与蛋白 c-Met 和 VEGFR-2 对接, 可以作为进一步研究 c-Met 和 VEGFR-2 双抑制剂的先导分子.

2017 年, Jieming Li 团队<sup>[12]</sup>也设计合成了一系列噻吩[2,3-d]嘧啶衍生物作为新型双 c-Met 和 VEGFR-2 激酶抑制剂, 将噻吩并[2,3-d]嘧啶骨架引入侧链基合成了一系列化合物 9 (见 Figure 3), 其中化合物 9a (见 Figure 3) 抑制活性最强. 两个团队的设计思想很相近, 都插入了环丙烷-1,1-二羧基酰胺基结构, 但是 Jieming Li 团队的化合物系列抑制效果更强.

2018 年, Guoshun Luo 团队<sup>[13]</sup>和 Wuji Sun 团队<sup>[14]</sup>也各自相继合成出了活性较好的嘧啶衍生物. Guoshun Luo 团队着重于研究二取代嘧啶衍生物即化合物 10-12 (见 Figure 4) 的构效关系, 而 Wuji Sun 团队以 Pazopanib, Sorafenib, Axitinib 三种 VEGFR-2 抑制剂的结构片段为基础, 将它们的活性骨架组合成了三

个系列嘧啶衍生物即 13-15 (见 Figure 4).

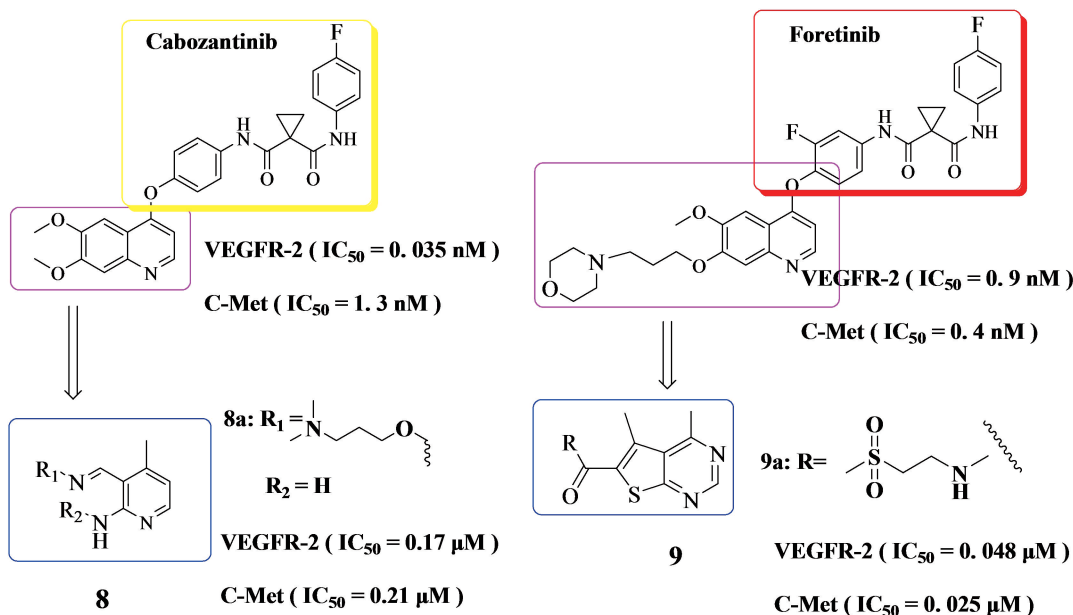


Figure 3 Hao Qiang 团队、Jieming Li 团队合成的系列衍生物

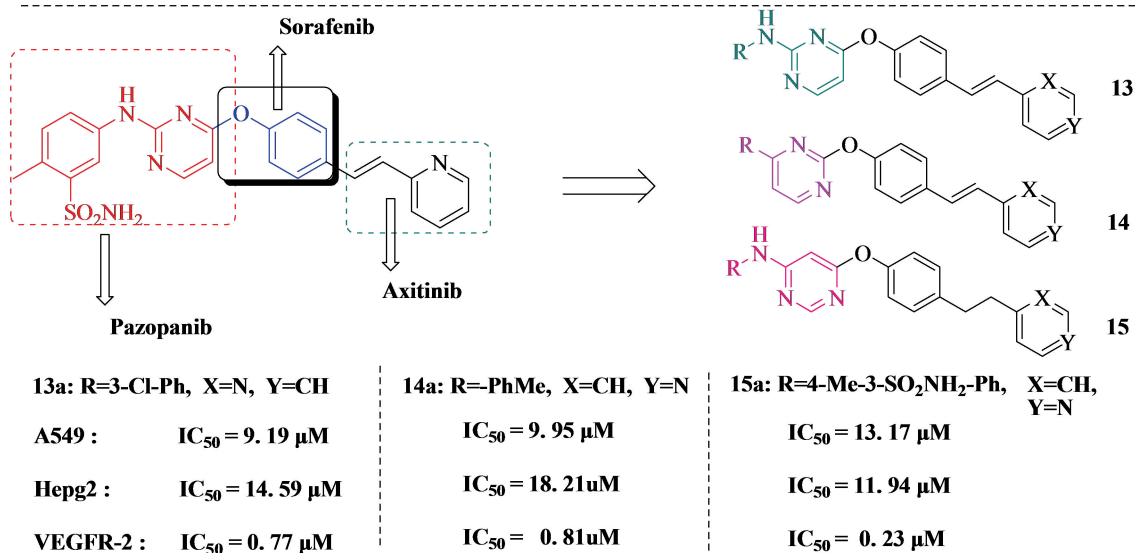
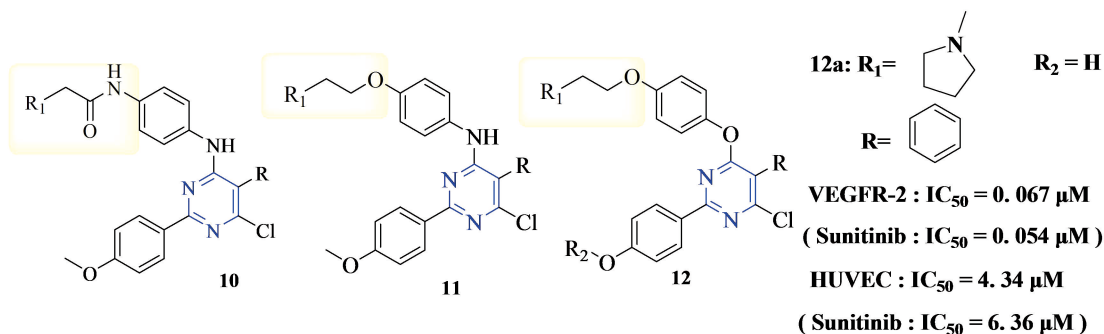


Figure 4 Guoshun Luo 团队、Wuji Sun 团队合成的系列衍生物

### 1.3 以喹啉、喹唑啉、吡嗪啉为骨架的 VEGFR-2 抑制剂

2016 年, Liang Lu 团队<sup>[15]</sup>基于 ZD4190 和 Tivozanib 中的 4-苯胺-喹唑啉和 4-羟基喹唑啉活性骨架, 将 4-芳基羟基引入喹唑啉骨架中, 得到了以 4-羟基喹唑啉为核心骨架的一系列喹唑啉衍生物. 并且他们还在 4-羟基喹唑啉核的基础上合成了一系列基于席夫碱骨架的喹唑啉类似物 16 (见 Figure 5). 其中化合物 16a 活性最好, HeLa ( $IC_{50} = 0.22 \mu\text{g/mL}$ ), A549 ( $IC_{50} = 0.15 \mu\text{g/mL}$ ), MCF-7 ( $IC_{50} = 0.24 \mu\text{g/mL}$ ). 2018 年,



Prateek Pathak 团队<sup>[16]</sup>也合成了一系列喹啉团簇 1,3,5 三嗪衍生物 17 (见 Figure 5). 据报道, 杂环 1,3,5-三嗪及其衍生物是多种治疗靶点的有效骨架. 单、二或三氨基取代的 1,3,5-三嗪偶联物如三胺嗪和 dioxadot 已经被报道为抗癌药物<sup>[17]</sup>. 化合物 17a, 17b, 17c 活性突出, 依次对 HeLa ( $IC_{50} = 1.94, 1.84, 1.82$  nM), MCF-7 ( $IC_{50} = 1.9, 1.84, 1.85$  nM), HL-60 ( $IC_{50} = 1.32, 1.25, 1.29$  nM), Hepg2 ( $IC_{50} = 0.98, 0.98, 0.63$  nM), 并且与 Vandatentinib 药品 ( $IC_{50} = 1.87, 1.87, 1.72, 0.33$  nM) 对比分析, 三个化合物对该四种细胞的活性均强于 Vandatentinib.

2015 年, Wagdy M. Eldehna 团队<sup>[18]</sup>受到 Sorafenib, Regorafenib, Sunitinib 三个抗肿瘤药物结构的启发, 合成了一系列以吡啶啉为结构的化合物 18 (见 Figure 5), 其中伊沙汀 (1H-吡啶-2,3-二酮) 是最有前途的一类杂环化合物, 具有多种有趣的活性特征, 在人体中具有良好的耐受性<sup>[19]</sup>. 最终实验数据表明当 R 基为 4-SO<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, X 为 Cl 原子时活性最强. 对 VEGFR-2 ( $IC_{50} = 0.31 \mu\text{M}$ ), Hepg2 ( $IC_{50} = 3.15 \mu\text{M}$ ), 而对照品 Sorafenib 对 VEGFR-2 ( $IC_{50} = 3.4 \mu\text{M}$ ), Hepg2 ( $IC_{50} = 0.1 \mu\text{M}$ ), 由此可见, 当 R 基为 4-SO<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, X 为 Cl 时的化合物确实对 VEGFR-2 的抑制作用甚至比 Sorafenib 强.

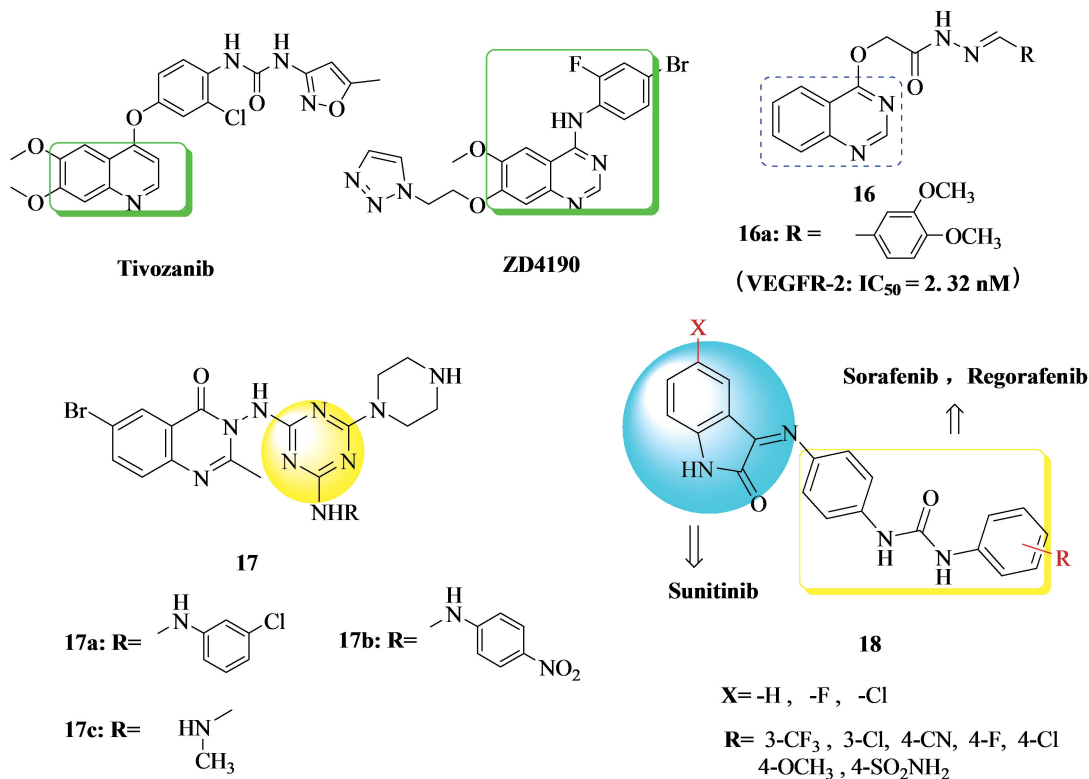


Figure 5 Liang Lu, Prateek Pathak, Wagdy M. Eldehna 团队合成的系列衍生物

## 2 以成纤维细胞生长因子受体(FGFR)为靶点的抗肿瘤药物

成纤维细胞生长因子受体(FGFR1-4)是酪氨酸受体激酶(RTKs)的一个亚家族, 参与许多细胞过程, 如血管生成、胚胎生成、组织稳态、伤口修复和癌症等. 大量证据表明, FGF/FGFR 信号的激活在肿瘤的进展和生长中起着关键作用<sup>[20]</sup>. 此外, FGF/FGFR 信号异常在多种癌症中频繁出现, 使 FGFR 成为抗癌药物开发的热点靶点之一.

### 2.1 以吡咯并吡嗪、吡唑并吡啶环为基本骨架的 FGFR 抑制剂

2018 年, Alan Jiang 团队<sup>[21]</sup>合成了一系列 5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪 FGFR 激酶抑制剂. 在这之前他们报道过几个化合物作为 c-Met 抑制剂的生物活性, 以 1-磺基吡啶[4,3-b]吡啶为骨架的化合物具有较好的活性<sup>[22]</sup>. 经过构象分析, 发现其中化合物 19 的整体结合构象是反向的, 这说明甲基吡啶指向 FGFR1 的 ATP 位点的后囊, 与其它的有显著的差异. 在接下来的工作中, 将 1H-吡啶并[4,3-b]吡啶骨架改为 5H-吡咯并[2,3-b]吡啶从而合成了化合物 20 和 21 (见 Figure 6)<sup>[23]</sup>, 发现可以增加与 FGFR1 结合的活性. 不过最终他们选择 5H-吡咯并[2,3-b]吡啶作为进一步修饰的骨架, 于是合成了一系列 5H-吡咯并[2,3-b]吡啶衍生物.



2017年,该团队<sup>[27]</sup>还继续合成了一系列吡啶唑类 FGFR1 和 HDAC 双重抑制剂 25(见 Figure 7). 组蛋白去乙酰化酶(HDAC)也是肿瘤治疗的重要靶点. 虽然双 HDAC 药物载体联合酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)已取得成功,但双 HDAC/FGFR1 抑制剂尚未见报道. 因此他们设计了一系列带有 1H-吡啶唑-3-胺和苯并羟肟酸骨架的杂化产物. 据报道,有许多关于苯并羟肟酸作为选择性 HDAC6 抑制剂,比如 Nexturstat<sup>[28]</sup>, 其中化合物 25a 对 HDAC6 和 MCF-7 的抑制作用最强,IC<sub>50</sub> 为 34 nM 和 9 μM. 同时,该化合物还表现出一定程度的 FGFR1 抑制活性,为进一步探索双 HDAC/FGFR1 抑制提供了基础.

### 3 以表皮生长因子受体(EGFR)为靶点的抗肿瘤药物

表皮生长因子受体(EGFR)是一类跨膜生长因子受体 PTKs. EGFR 家族有四个成员:HER2(人表皮生长因子受体-2)及其近亲 HER1,HER3 和 HER4. EGFR 的表达与许多上皮性肿瘤(如结肠癌、乳腺癌、卵巢癌和 NSC 肺癌)的产生有关<sup>[29]</sup>. 它将通过与 ATP 竞争其目标酶催化域的结合而发挥作用. 许多小分子 EGFR 激酶抑制剂已在癌症临床试验中得到评价. 例如,已批准用于晚期非小肺癌化疗治疗的含苯胺喹唑啉化合物厄洛替尼和吉非替尼.

#### 3.1 以喹唑啉、噻唑啉为基本骨架的 EGFR 抑制剂

EGFR 和 HER2 在乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌等多种肿瘤中均有表达,但是患者愈后效果差<sup>[30]</sup>. 因此,双靶点 EGFR/HER2 比单抑制 EGFR 更有效. 因为 EGFR/HER2 抑制剂可阻断酪氨酸激酶磷酸化,抑制肿瘤细胞内信号上调,导致肿瘤调控功能丧失. 已经有多种与 ATP 竞争的 EGFR/HER2 RTK 双抑制剂与不同骨架相关的报道,许多目前正在市场或临床试验中用于治疗癌症.

Ahmed Elkamhawy 团队<sup>[31]</sup>于 2017 年就合成了一系列具有 6-取代-4-苯胺喹唑啉核的新化合物 26(见 Figure 8). EGFR/HER2 双抑制剂的一个重要先导核是 4-苯胺喹唑啉,先导化合物拉帕替尼已被 FDA 批准用于治疗 HER2 过度表达转移性乳腺癌患者<sup>[32]</sup>. 尽管拉帕替尼已被证明是治疗有效的,但还是有许多患者治疗无效果或变得更耐药. 新化合物在取代的 4-苯胺喹唑啉的 C-6 上引入新的基团或改变 C-4 苯胺基团来提高效果和选择性. 他们报道的化合物 26a,26b,26c(见 Figure 8)活性突出,对 BT-474 细胞毒性依次为(IC<sub>50</sub> = 2.70, 1.82, 1.95 μM),抑制 EGFR 和 HER2 的 IC<sub>50</sub> 值依次为 27a(IC<sub>50</sub> = 0.003, 0.016 μM),27b(IC<sub>50</sub> = 0.035, 0.126 μM),27c(IC<sub>50</sub> = 0.227, 1.390 μM).

同一年,Yu-Jia Ren 团队<sup>[33]</sup>也合成了含有吡啶、吡唑和噻唑啉酮的新型抗癌衍生物(见 Figure 8). 近年来,噻唑啉酮类化合物以其抗肿瘤活性成为新的研究热点,如包含苯并噻唑结构的噻唑啉酮其抗癌活性已被证明<sup>[34]</sup>. 许多吡啶、吡唑或噻唑啉酮的衍生物也被报道过有强大的生物活性以及低毒性<sup>[35]</sup>. 化合物 26a 的活性最为突出,抑制 EGFR(IC<sub>50</sub> = 0.099 μM),HER2(IC<sub>50</sub> = 3.26 μM),对 B16-F10, HeLa 和 MCF-7 三种细胞的抑制活性依次为(IC<sub>50</sub> = 0.09 μM, 0.29 μM, 0.56 μM).

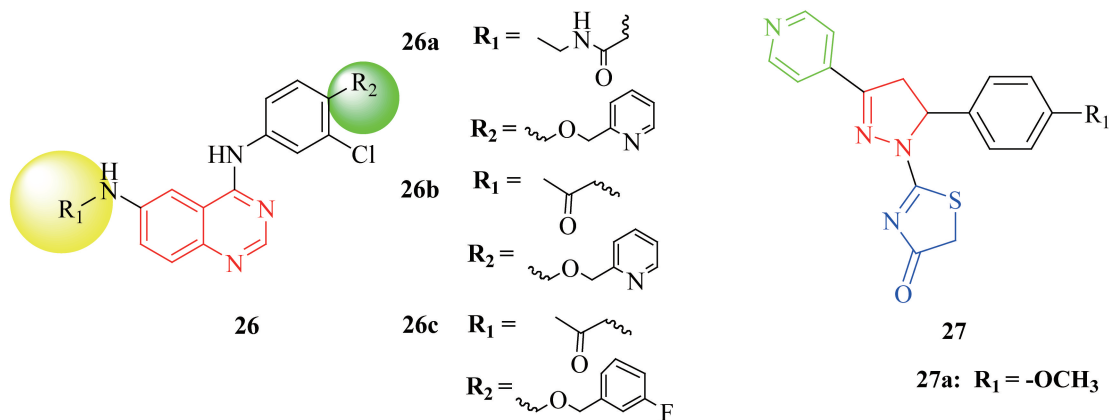


Figure 8 Ahmed Elkamhawy 团队、Yu-Jia Ren 团队合成的 EGFR 抑制剂值

#### 3.2 以吡唑、吡嗪环为基本骨架的 EGFR 抑制剂

2015年,Mohamed A 团队<sup>[36]</sup>合成了一系列新型吡唑并[3,4-d]嘧啶衍生物 EGFR-TK 抑制剂 28(见 Figure 9). 该吡唑并[3,4-d]嘧啶衍生物被认为是嘌呤核的同分异构体,具有良好的抗肿瘤活性,因此受到广

泛关注,而希夫碱也被发现是一种很有前途的新型抗癌药物骨架<sup>[37]</sup>.该团队对含苯胺噻唑啉化合物的一般特征进行了化学修饰.这些修饰包括用吡唑基取代噻唑啉骨架中的苯环部分,以增强细胞毒性.另一种修饰是在吡唑啉嘧啶核的 C-4 上引入席夫碱,目的是利用基于碎片的药物设计方法来开发更有效的靶向分子.实验结果显示,化合物 28c、28d、28g 活性最强,三个化合物对 EGFR(表皮生长因子受体)的抑制活性(见 Figure 9).对 MCF-7 细胞的抑制活性依次为( $IC_{50}=7.22 \mu\text{M}$ 、 $8.74 \mu\text{M}$ 、 $6.14 \mu\text{M}$ );对 A549 细胞的抑制活性依次为( $IC_{50}=13.59 \mu\text{M}$ 、 $14.42 \mu\text{M}$ 、 $1.17 \mu\text{M}$ );对 HT-29 细胞的抑制活性则依次为( $IC_{50}=8.20 \mu\text{M}$ 、 $7.35 \mu\text{M}$ 、 $5.36 \mu\text{M}$ ).

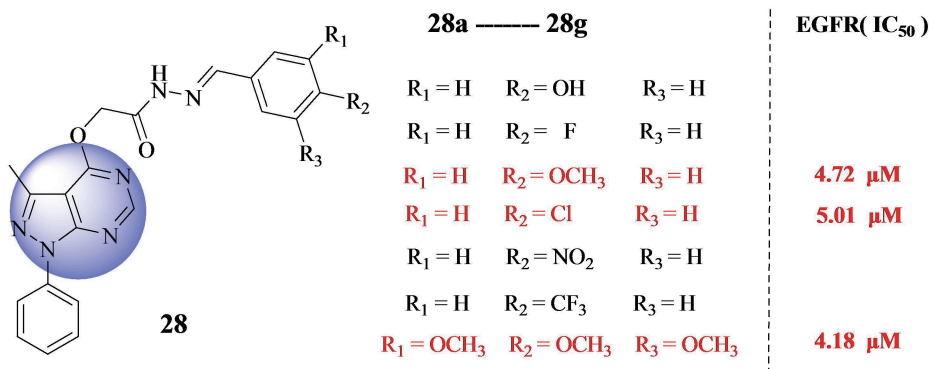


Figure 9 Mohamed A 团队合成的新型吡唑并[3,4-d]噻唑类 EGFR 抑制剂

## 4 以蛋白激酶(Akt)为靶点

Akt(蛋白激酶 B)是 PI3K/Akt/mTOR 信号级联的关键连接,调控细胞生长、增殖、存活和凋亡.磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K) / Akt 通路是人类癌症中最常见的信号通路之一. Akt 是这一通路的关键成分,在多种人类癌症中过度表达或激活,包括胶质瘤、肺癌、乳腺癌等.抑制 Akt 信号通路能使 Akt 的活性升高从而导致肿瘤细胞凋亡.因此, Akt 已被证实是一种可行的抗癌药物靶点,目前有几种有前景的 Akt 抑制剂正处于不同的临床评估阶段<sup>[38]</sup>.

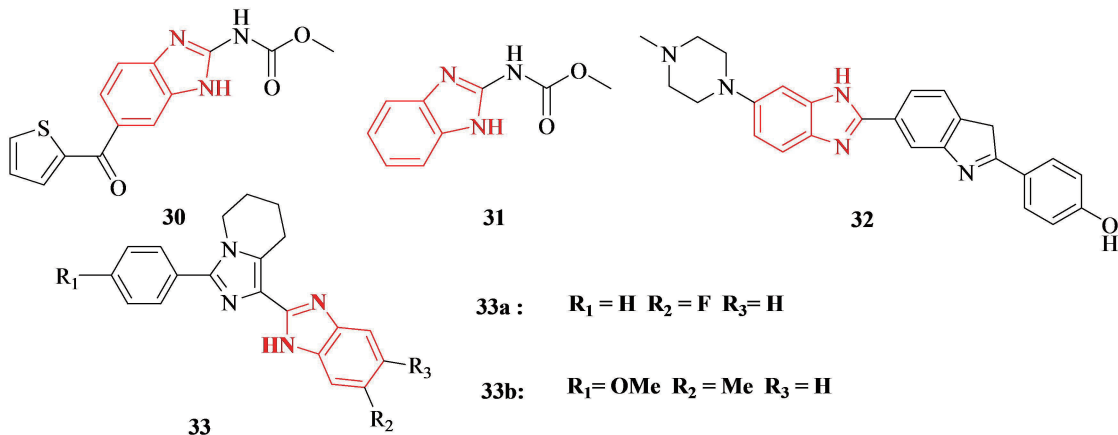
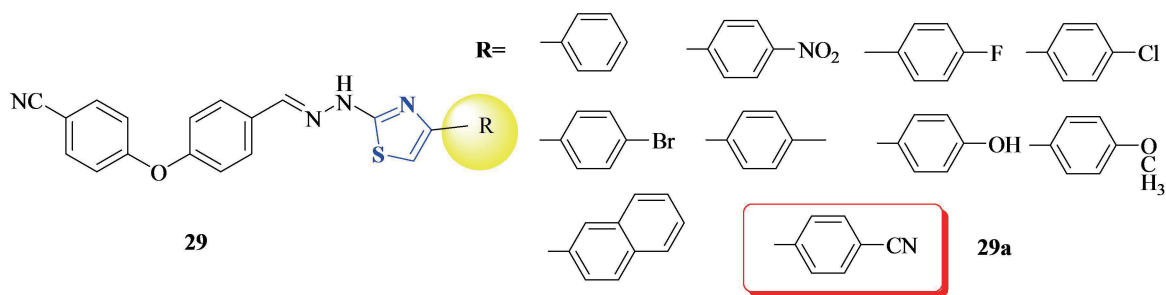


Figure 10 Mehlika Dilek Altinto、Ahmed Kamal 团队合成的噻唑及苯并咪唑类 Akt 抑制剂

### 4.1 噻唑、咪唑类 Akt 抑制剂

2018 年, Mehlika Dilek Altinto 团队<sup>[39]</sup>为了开发针对 Akt 的高效抗癌药物,合成了新的噻唑衍生物 29(见 Figure 10).噻唑作为一种多用途骨架材料,因其在先导物鉴定和优化方面的重要作用而受到广泛关注.



含有多种官能团的异取代噻唑衍生物广泛存在于许多天然化合物中,如硫胺素和商业合成药物中.最有希望的抗癌药物化合物 29a(见 Figure 10),其选择性抑制 A549 和 C6 细胞的  $IC_{50}$  值分别为  $12.0 \mu\text{g/mL}$  和  $3.83 \mu\text{g/mL}$ .

2014 年早期,Ahmed Kamal 团队<sup>[40]</sup>也合成过一系列咪唑-[1,5-a]吡啶-苯并咪唑衍生物 33(见 Figure 10)作为 PI3K/Akt 通路的抑制剂.含咪唑环的氮-桥头融合杂环是具有重要药理作用的分子中常见的结构,对多种靶点具有广泛的活性.应用最广泛的杂环系统之一咪唑吡啶类化合物,具有广泛的生物活性如芳香化酶抑制剂、雌激素生成抑制剂、血小板聚集抑制剂等.咪唑吡啶通过抑制血管内皮生长因子受体和诱导细胞凋亡等不同的分子机制表现出抗癌活性.NSC-238189(30)、FB642(31)和 Hoechst-33258(32)等化合物<sup>[41]</sup>都是具有苯并咪唑结构的抗肿瘤药物.实验结果表明化合物 33a 和 33b 显示明显的细胞毒性其  $GI_{50}$  值分别从  $1.06 - 14.9 \mu\text{M}$  和  $0.43 - 7.73 \mu\text{M}$ .对乳腺癌细胞的  $IC_{50}$  值分别为  $1.79 \mu\text{M}$ ,  $2.85 \mu\text{M}$ .流式细胞术分析表明,这些化合物在 G2/M 期阻滞细胞周期,并通过凋亡机制诱导细胞死亡.

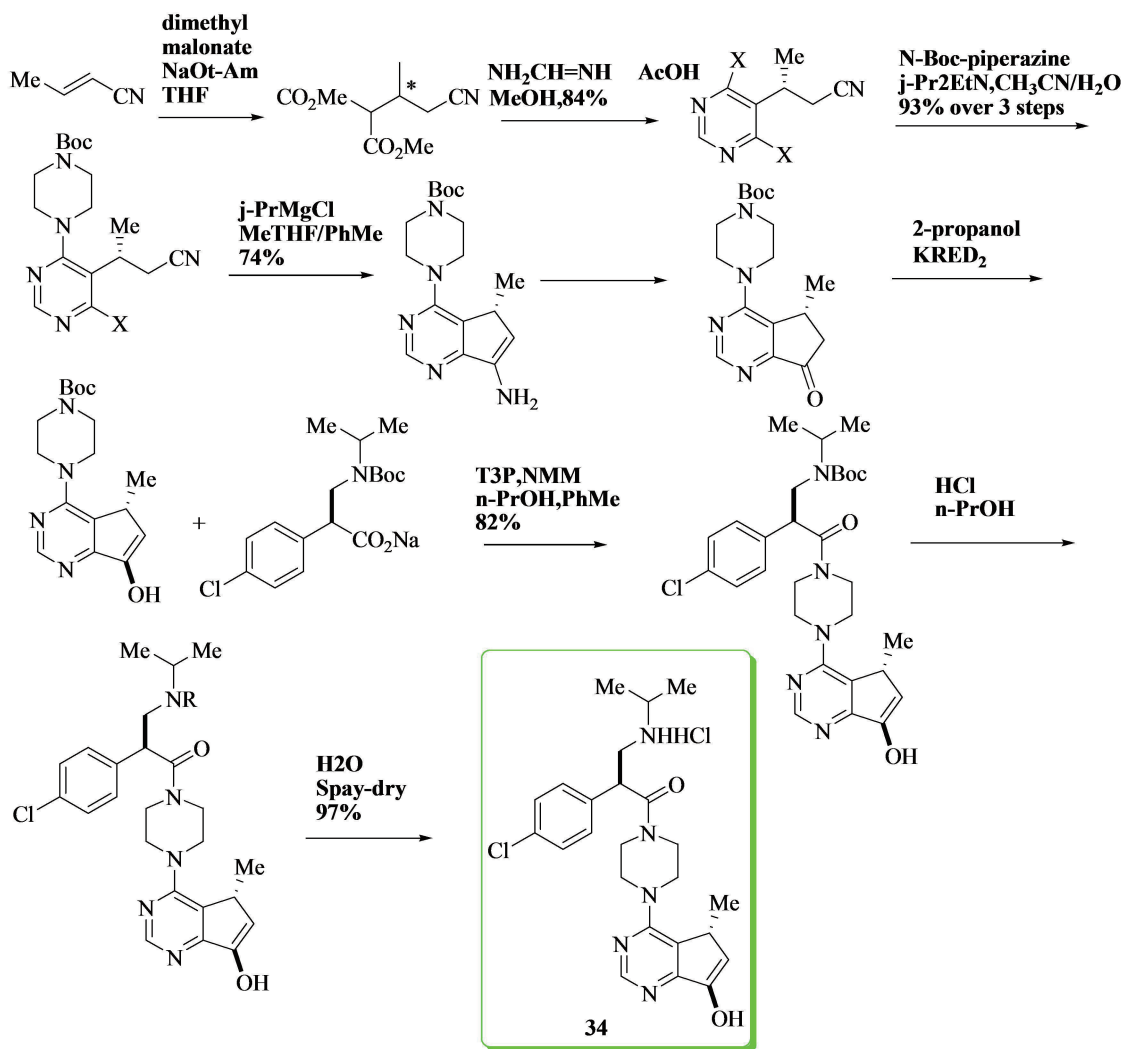


Figure 11 Chong Han 团队进行不对称合成 Ipatasertib 最佳反应工艺路线

#### 4.2 第一代 Akt 抑制剂:临床期药物 Ipatasertib 的合成

Chong Han 团队<sup>[42]</sup>于 2017 年进行不对称合成的药物 GDC-0068(Ipatasertib)是一种新型有效的抑制剂,可以靶向所有 Akt 激酶三种亚型的 ATP 结合裂解. Ipatasertib 即化合物 34(见 Figure 11)目前正在进行 III 期临床试验,用于治疗转移性去势性前列腺癌和三阴性转移性乳腺癌.活性药物成分(API)是一个复杂的 6,7-二氢-5H-环戊烷[d]噻唑哌嗪酰胺类化合物,包含三个手性中心的组装手性双环噻唑和手性  $\alpha$ -芳基- $\beta$ -氨基酸.为了进一步挑战工艺化学,该团队选择了具有高度吸湿性和潮解性的原料药单盐类化合物进行开发.通过摸索众多反应条件其最佳反应工艺(见 Figure 11)



## 5 以局灶性粘附激酶 (FAK) 为靶点

局灶性粘附激酶(FAK)是一种定位于局灶性粘连的细胞质酪氨酸激酶和骨架蛋白,同时也是肿瘤微环境中细胞信号传递的重要功能调控因子.这种蛋白质正在成为一个有前途的治疗目标,因为它在转录和翻译水平过度表达于各种癌症,包括胰腺癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺肿瘤、头颈部鳞状细胞癌、胶质母细胞瘤、结肠癌、乳腺癌、肺癌和肾癌等.并且大量证据表明,FAK 信号通路通过调控细胞迁移、侵袭和血管生成,可以调控肿瘤的进展和转移形成<sup>[43]</sup>.

2013 年早期,Pascal Dao 团队<sup>[44]</sup>先合成了一系列 1,3,5-三嗪类局部粘附激酶抑制剂 35 (见 Figure 12),并且最近被证明对 HUVEC 细胞具有抗血管生成活性,对多种癌细胞具有抗癌作用.他们研究了诺华制药公司设计的 TAE-226 对 HUVEC 细胞的活性,发现最有效的化合物 35a (见 Figure 12) 的共晶结构的 x 射线结晶学分析表明,该化合物与 FAK 激酶结构域的相互作用模式与在 TAE-226 络合物中观察到的非常相似.

之后 2017 年,Pascal Dao 团队<sup>[45]</sup>再次设计并合成了一系列含 1,2,4-三嗪核的新化合物 36 (见 Figure 12) 作为 FAK 抑制剂,活性最好的化合物对 FAK 酶(FRET)的抑制活性  $IC_{50}$  值为  $0.23 \mu\text{M}$ .在实验操作中他们以诺华制药公司设计的 1,2,4-三嗪类抑制剂 TAE-226 为对照品,发现这些化合物对癌细胞株 (U87-MG 和 HCT-116) 表现出较弱的细胞毒性作用,但是具有较强的抗肿瘤作用.总结所有数据的结果后,该团队强调了芳香环插入催化口袋中所产生的氢的数量和位置以及氢键和疏水相互作用的重要性.此外,活性位点内极化水分子的势效应可能在配体与大分子相互作用中会起重要作用<sup>[46]</sup>.

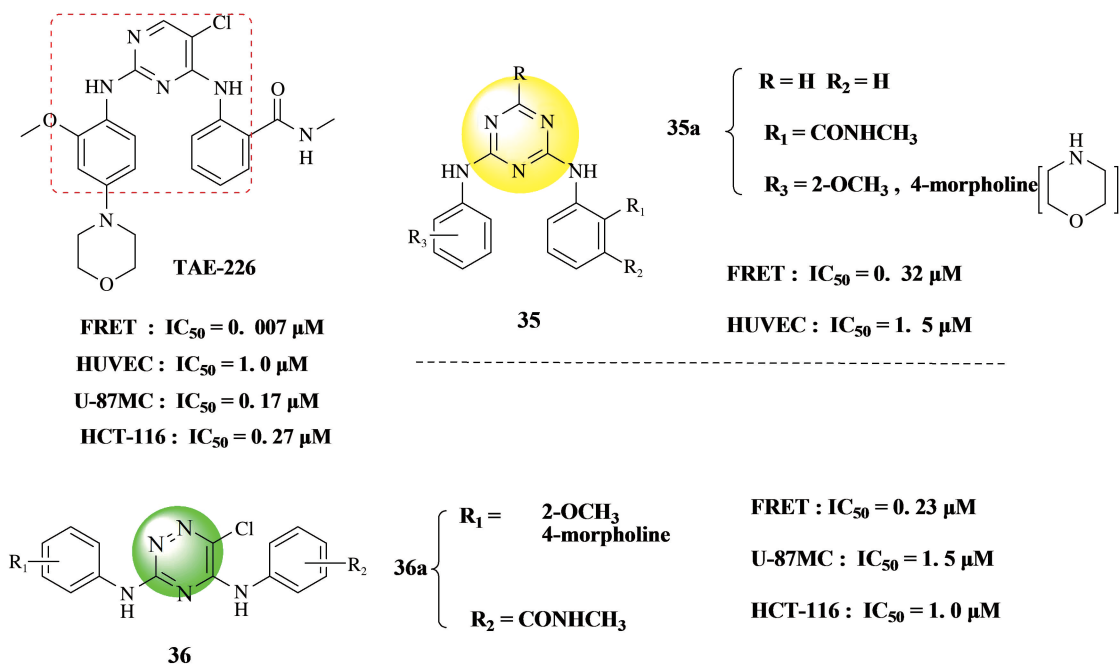


Figure 12 Pascal Dao 团队合成的三嗪类 FRET 酶抑制剂

## 6 其它作用靶点

### 6.1 以原肌凝蛋白受体激酶(Trk)为靶点

原肌球蛋白受体激酶(Trk)是一种通过染色体重排激活的癌基因. Trk 共存在三种亚型: TrkA、TrkB、TrkC,均能与具有不同特异性和亲和性的神经营养因子结合. 激活的 Trk 受体信号通过 RAS、AKT 或 PLC-g 诱导神经突生长、细胞生长存活. 因此, Trk 家族已经成为治疗癌症和疼痛的重要药物靶点. 此外, TrkA 的药理调节也为治疗癌症以及癌症相关的疼痛和化疗耐药提供了一种新的方法<sup>[47]</sup>. 2014 年期间, Brendan Frett 团队<sup>[48]</sup>就设计合成了一系列吡嗪类 TrkA 抑制剂 37、38、39 (见 Figure 13), 3 类化合物中 39a 活性最突出. 2017 年期间, Vadim Bernard-Gauthier 团队<sup>[49]</sup>也合成出了一系列氟喹唑啉类 Trk 抑制剂 40 (见 Figure 13), 其中化合物 40a 抑制原肌球蛋白受体激酶(Trk)的活性最好.

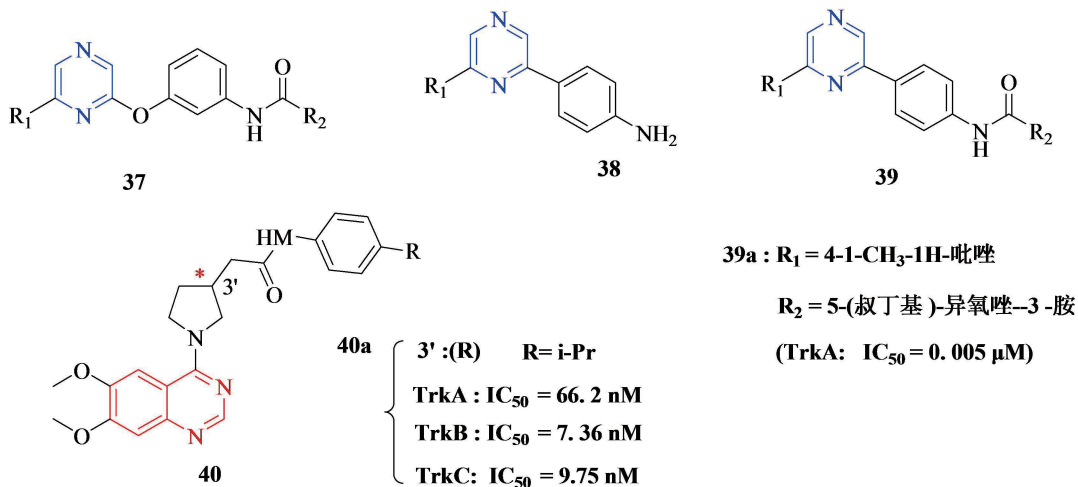


Figure 13 Frett 团队和 Vadim 团队合成的吡啶类和噻唑啉类 Trk 抑制剂

## 6.2 以受体酪氨酸激酶(RTK)为靶点

受体酪氨酸激酶 (RTKs) 已成为癌症发展的各个方面的关键调控因子,包括增殖、侵袭、血管生成和转移,RTK 家族是抗癌药物开发的一个重要治疗靶点. 成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 就是受体酪氨酸激酶 (RTK) 超家族的一个亚家族,参与调节细胞增殖和迁移、血管生成、器官发育等过程. 例如: Gaozhi Chen 团队<sup>[50]</sup> 就于 2014 年合成了两个系列新型咪唑类 RTK 抑制剂 41 和 42 (见 Figure 14), 它们之间的主要区别在于连接剂之间的羟咪唑和疏水基团的差别. 其中化合物 42a 和 42b (见 Figure 14) 对许多癌细胞系表现出很强的活性, 并对受体酪氨酸激酶 c-Kit 表现出明显的抑制作用, 此外, 细胞周期分析也证明了激酶抑制活性.

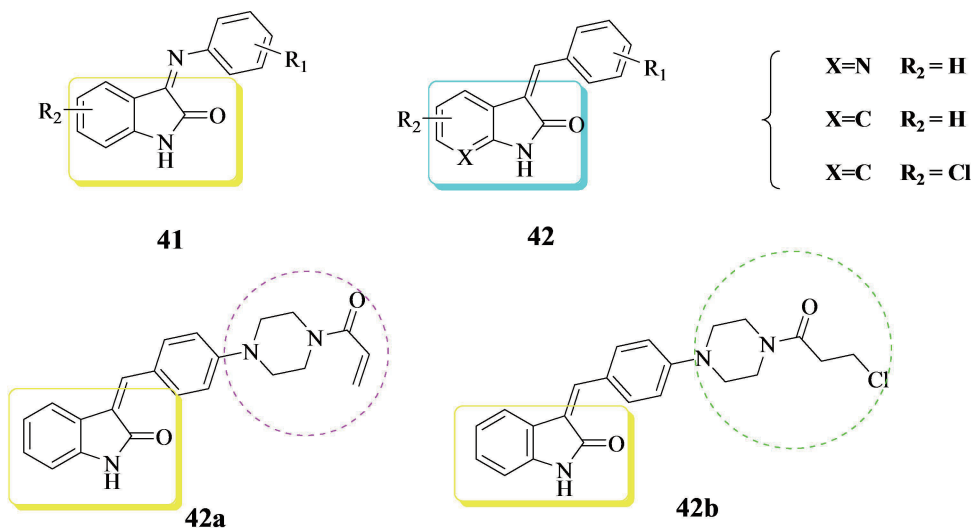


Figure 14 Gaozhi Chen 团队合成的咪唑类 RTK 抑制剂

## 7 结论

本文通过查阅靶向抗血管生成的抗肿瘤药物近年来的研究进展,对具有较好抗血管生成效果的抗肿瘤活性小分子进行了综述. 基于靶点和骨架结构分类的方式对其发展状况、特性和前景进行了分析和总结,旨在为后续新的抗血管生成活性分子的发现及结构优化工作提供思路. 文中主要整理并列举了 VEGFR-2 (血管内皮生长因子受体-2), FGFR (成纤维细胞生长因子受体), EGFR (表皮生长因子受体), Akt (蛋白激酶), FAK (局灶性粘附激酶), Trk (原肌凝蛋白相关激酶), RTK (受体酪氨酸激酶) 等 7 个主要靶点, 并且以结构分类为依据, 进一步对许多研究团队合成的小分子分别进行了阐述. 综述表明了噻唑环、噻吩环、吡啶环等都是具有特征活性的杂环, 并且是在开发抑制剂方面利用比较多的重要骨架.

## 参 考 文 献

- [1] 于元元,冯柳,刘京京,等. 抗肿瘤药物全球市场分析[J]. 中国药学杂志,2013,48(2):155-158.
- [2] Freddie B, Jacques F, Isabelle S, 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.
- [3] Folkman J. Proceedings: tumor angiogenesis factor[J]. Cancer Research, 1974, 34(8): 2109-2113.
- [4] Reinhartking C A. Endothelial cell adhesion and migration[J]. Methods in Enzymology, 2008, 443(8): 45-64.
- [5] Jain R K, Duda D G, Clark J W, et al. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer[J]. Nature Clinical Practice Oncology, 2006, 3(1): 24-40.
- [6] Adel M, Serya R A T, Lasheen D S, et al. Identification of new pyrrolo[2,3-d]pyrimidines as potent VEGFR-2 tyrosine kinase inhibitors: Design, synthesis, biological evaluation and molecular modeling[J]. Bioorganic Chemistry, 2018, 81: 612-629.
- [7] Oguro Y, Miyamoto N, Okada K, et al. Design, synthesis, and evaluation of 5-methyl-4-phenoxy-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine derivatives: novel VEGFR2 kinase inhibitors binding to inactive kinase conformation[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2010, 18(20): 7260-7273.
- [8] Amna G, Khairia M Y, Nasser S M I, et al. Design, synthesis and molecular modeling study of certain VEGFR-2 Inhibitors based on thienopyrimidine scaffold as cancer targeting agents[J]. Bioorganic Chemistry, 2018, 83: 111-128.
- [9] Qiang H, Gu W J, Huang D D, Shi W, et al. Design, synthesis and biological evaluation of 4-aminopyrimidine-5-cabaldehyde oximes as dual inhibitors of c-Met and VEGFR-2[J]. Bioorg Med Chem, 2016, 24(16): 3353-3358.
- [10] Hennequin L F, Andrew P. T, Craig J, et al. ChemInform abstract: design and structure—activity relationship of a new class of potent VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors[J]. Cheminform, 1999, 42(26): 5369-5389.
- [11] Kurzrock R, Sherman S I, Ball D W, et al. Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer[J]. Journal of Clinical Oncology, 2011, 29(19): 2660-2666.
- [12] Li J M, Gu W J, Bi X Z, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of thieno [2,3-d]pyrimidine derivatives as novel dual c-Met and VEGFR-2 kinase inhibitors [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2017, 25(24): 6674-6679.
- [13] Luo G S, Tang Z Z, Lao K J, et al. Structure-activity relationships of 2,4-disubstituted pyrimidines as dual ER $\alpha$ /VEGFR-2 ligands with anti-breast cancer activity [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2018, 150: 783-795.
- [14] Wu J Sun, Sheng Q H, Shu B F, et al. Design, synthesis and biological evaluation of pyrimidine-based derivatives as VEGFR-2 tyrosine kinase inhibitors [J]. Bioorganic Chemistry, 2018, 78: 393-405.
- [15] Lu L, Zhao T T, Liu T B, et al. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of 4-alkoxyquinazoline derivatives as novel inhibitors of VEGFR-2[J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2016, 64(11): 1570-1575.
- [16] Pathak P, Shukla, P K, Kumar V, et al. Quinazoline clubbed 1,3,5-triazine derivatives as VEGFR2 kinase inhibitors: design, synthesis, docking, in vitro cytotoxicity and in ovo antiangiogenic activity[J]. Inflammopharmacol, 2018, 26(1441): 0925-4692.
- [17] Hiroko I, Kenichi G S, Takuma M, et al. High-efficiency organic electrophosphorescent diodes using 1,3,5-triazine electron transport materials[J]. Chemistry of Materials, 2004, 16(7): 1285-1291.
- [18] Wagdy M E, Mohamed F, Hany S I, et al. Indoline ureas as potential anti-hepatocellular carcinoma agents targeting VEGFR-2: Synthesis, in vitro biological evaluation and molecular docking [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 100: 89-97.
- [19] Kidwai M, Chauhan R, Bhatnagar D, et al. Catalyzed efficient condensation of indoles with aromatic aldehydes in PEG-water solvent system: A green approach[J]. Arabian Journal of Chemistry, 2014, 9: 2004-2010.
- [20] Li J J, Yan S, Pan Y Q, et al. FGFR gene mutation is an independent prognostic factor in squamous non-small cell lung cancer and associated with lymph node metastasis[J]. Cancer biology & therapy, 2018, 19(12): 1108-1116.
- [21] Alan J, Qiufeng L, Ruifeng W, et al. Structure-based discovery of a series of 5H-Pyrrolo [2,3-b]pyrazine FGFR kinase inhibitors[J]. Molecules, 2018, 23(3): 698-716.
- [22] Ma Y, Sun G, Chen D, et al. Design and optimization of a series of 1-sulfonylpyrazolo [4,3-b]pyridines as selective c-met Inhibitors [J]. Med Chem, 2015, 58, 2513-2529.
- [23] Zhang Y, Liu H, Zhang Z, et al. Discovery and biological evaluation of a series of pyrrolo[2,3-b]pyrazines as Novel FGFR Inhibitors[J]. Molecules, 2017, 22(4): 583-595.
- [24] Zhao B, Li Y, Xu P, et al. Discovery of Substituted 1H-Pyrazolo[3,4-b]pyridine Derivatives as potent and selective FGFR kinase Inhibitors [J]. ACS Medicinal Chemistry Letters, 2016, 7(6): 629-634.
- [25] Liu J, Peng X, Dai Y, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel FGFR inhibitors bearing an indazole scaffold. [J]. Organic & Biomolecular Chemistry, 2015, 13(28): 7643-7654.
- [26] Guagnano V, Furet P, Spanka C, et al. Discovery of 3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-(6-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl)-1-methyl-urea (NVP-BGJ398), a potent and selective inhibitor of the fibroblast growth factor receptor family of receptor tyrosine kinase[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54(20): 7066-7083.
- [27] Liu J, Qian C, Zhu Y, et al. Design, synthesis and evaluate of novel dual FGFR1 and HDAC inhibitors bearing an indazole scaffold[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2017; 26: 747-757.
- [28] Bergman J A, Woan K, Perez-Villarrol P, et al. Selective histone deacetylase 6 inhibitors bearing substituted urea linkers inhibit melanoma cell growth[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2012, 55(22): 9891-9899.
- [29] Cheng J H, Hung C F, Yang S C, et al. Synthesis and cytotoxic, anti-inflammatory, and anti-oxidant activities of 2',5'-dialkoxylchalcones as cancer chemopreventive agents[J]. Bioorg Med Chem, 2008, 16(15): 7270-7276.

- [30] Reid A, Vidal L, Shaw H, et al. Dual inhibition of ErbB1 (EGFR/HER1) and ErbB2 (HER2/neu)[J]. *European Journal of Cancer*, 2007, 43(3):481-489.
- [31] Ahmed E, Ahmed K F, Ambily I V, et al. Targeting EGFR/HER2 tyrosine kinases with a new potent series of 6-substituted 4-anilinoquinazoline hybrids: Design, synthesis, kinase assay, cell-based assay, and molecular docking [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 25(22):5147-5154.
- [32] Johnston S R. Lapatinib: a novel EGFR/HER2 tyrosine kinase inhibitor for cancer[J]. *Drugs of Today*, 2006, 42(7):441-453.
- [33] Ren Y J, Wang Z C, Zhang X, et al. EGFR/HER-2 inhibitors; synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR analysis of dihydropyridine-containing thiazolinone derivatives [J]. *RSC Adv*. 2015, 5(28):21445-21454.
- [34] L T Webster, A Gilman, T W Rall, et al. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*[M], New York: Pergamon Press, 1990.
- [35] Dayam R, Aiello F, Deng J, et al. Discovery of small molecule integrin alphavbeta3 antagonists as novel anticancer agents[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, 49(15):4526-4534.
- [36] Abdelgawad M A, Bakr R B, Alkhoja O A, et al. Design, synthesis and antitumor activity of novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives as EGFR-TK inhibitors[J]. *Bioorganic Chemistry*, 2016, 66:88-96.
- [37] Ren S, Wang R, Komatsu K, et al. Synthesis, biological evaluation, and quantitative structure-activity relationship analysis of new Schiff bases of hydroxysemicarbazide as potential antitumor agents[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2002, 45(2):410-419.
- [38] Nitulescu G M, Margina D, Juzenas P, et al. Akt inhibitors in cancer treatment: The long journey from drug discovery to clinical use (Review)[J]. *International Journal of Oncology*, 2016, 48(3):869-885.
- [39] Mehlika A, Belgin S, Gülsen A Ç, et al. Design, synthesis, and evaluation of a new series of thiazole-based anticancer agents as potent akt inhibitors[J]. *Molecules*, 2018, 23(6):1318-1334.
- [40] Kamal A, Rao A V, Nayak V L, et al. Synthesis and biological evaluation of imidazo[1,5-a]pyridine-benzimidazole hybrids as inhibitors of both tubulin polymerization and PI3K/Akt pathway. [J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2014, 12(48):9864-9880.
- [41] Tolner B, Hartley J A, Hochhauser D. Transcriptional regulation of topoisomerase II alpha at confluence and pharmacological modulation of expression by bis-benzimidazole drugs[J]. *Molecular Pharmacology*, 2001, 59(4):699-706.
- [42] Han C, Savage S, Al-Sayah M, et al. Asymmetric synthesis of akt kinase inhibitor ipatasertib[J]. *Organic Letters*, 2017, 19(18):4806-4809.
- [43] Tai Y L, Chen L C, Shen T L, et al. Emerging roles of focal adhesion kinase in cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015(11):1-13.
- [44] Dao P, Jarray R, Le Coq J, et al. Synthesis of novel diarylamino-1,3,5-triazine derivatives as FAK inhibitors with anti-angiogenic activity [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2013, 23(16):4552-4556.
- [45] Dao P, Lietha D, Etheve-Quellejeu M, et al. Synthesis of novel 1,2,4-triazine scaffold as FAK inhibitors with antitumor activity[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2017, 27(8):1727-1730.
- [46] De C B, Piquemal J P, Garbay C, et al. Polarizable water molecules in ligand-macromolecule recognition. Impact on the relative affinities of competing pyrrolopyrimidine inhibitors for FAK kinase[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132(10):3312-20.
- [47] Smeyne R J, Schnapp A, Long L K, et al. Severe sensory and sympathetic neuropathies in mice carrying a disrupted Trk/NGF receptor gene. [J]. *Nature*, 1994, 368(6468):246-249.
- [48] Frett B, McConnell N, Wang Y, et al. Identification of pyrazine-based TrkA inhibitors; design, synthesis, evaluation, and computational modeling studies[J]. *Medicinal Chemistry Communication*, 2014, 5(10):1507-1514.
- [49] Bernard-Gauthier V, Mahringer A, Vesnaver M, et al. Design and synthesis of a fluorinated quinazoline-based type-II Trk inhibitor as a scaffold for PET radiotracer development[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2017, 27:2771-2775.
- [50] Chen G, Weng Q, Fu L, et al. Synthesis and biological evaluation of novel oxindole-based RTK inhibitors as anti-cancer agents[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2014, 22(24):6953-6960.

# Progress in Anti-tumor Angiogenesis Drugs-A Review

WANG Yu-yan   YAN Rui   SONG Ming-xia   DENG Xian-qing

(School of Medical, Jinggangshan University, Ji'an 343009, China)

**Abstract** Angiogenesis plays a significant role in tumor growth and metastasis. Anti-angiogenesis drugs inhibit tumor growth and metastasis by blocking the formation of new blood vessels and killing or destroying tumor blood vessels. In recent years, the research of anti-tumor drugs targeting angiogenesis has made great progress. Many angiogenesis inhibitors have reported to be effective by inducing tumor cell apoptosis in addition to reducing metastasis and angiogenesis. In this review, we give updates on the design, synthesis and structure-activity relationship analysis of small molecule angiogenesis inhibitors. By review and analysis the mechanism, characteristics and development prospects of these molecules, we hope it could provide some ideas and references for the subsequent research of new antitumor agents target angiogenesis.

**Key words** cancer; anti-tumor drugs; anti-angiogenesis; VEGF; kinase inhibitors