

## • 综述 •

## PI3K/mTOR 双重抑制剂的研究进展

宣 伟, 邵 藤, 李义平, 张三奇\*

西安交通大学 医学院 药理学系, 陕西 西安 710061

**摘 要:** 磷脂酰肌醇 3-激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phosphoinositide-3-kinase/the mammalian target of rapamycin, PI3K/mTOR) 双重抑制剂已经成为抗肿瘤药物研发的热点之一。本文介绍芳基脲类和 3-吡啶基杂环类等 PI3K/mTOR 双重抑制剂的化学结构, 根据其结构特点及其与 PI3K $\gamma$  共结晶模式, 剖析了两类抑制剂药效团的基本结构。

**关键词:** PI3K/mTOR 双重抑制剂; 药效团; 抗肿瘤药物

**中图分类号:** R979.1      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674 - 5515(2012)02 - 0133 - 05

## Research progress on PI3K/mTOR dual inhibitors

XUAN Wei, SHAO Teng, LI Yi-ping, ZHANG San-qi

Department of Pharmacy, School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

**Abstract:** phosphoinositide-3-kinase/the mammalian target of rapamycin (PI3K/mTOR) dual inhibitor is emerging as a hotspot in antitumor drugs research. This review introduces the chemical structures of PI3K/mTOR dual inhibitors which can be sorted into arylureas and 3-pyridinyl heterocycles. The basic pharmacophore structures were suggested according to the structure characteristics of dual inhibitor and its co-crystal structure with PI3K.

**Key words:** phosphoinositide-3-kinase/the mammalian target of rapamycin (PI3K/mTOR) dual inhibitor; pharmacophore; antitumor drugs

磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinases, PI3K) 是一个脂激酶家族, 在细胞的增殖、存活和翻译中发挥着关键作用。在人体中, PI3K $\alpha$  的突变或激活与多种肿瘤的生长密切相关。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 是 PI3K 相关激酶家族的一个成员, 是 PI3K 信号通路的一个关键节点。大约有 50% 的实体瘤的发生与磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 信号转导通路的活化有关<sup>[1-2]</sup>。与其他蛋白激酶抑制剂相比较, 选择性作用于 PI3K/mTOR 的双重抑制剂在抗肿瘤试验中具有使用剂量小、效价高等特点。从 2008 年至今, 国外有关 PI3K/mTOR 双重抑制剂专利申请不断增加, 设计、合成、筛选结构新颖的 PI3K/mTOR 双重抑制剂已经成为抗肿瘤药物研发的重大课题<sup>[3]</sup>。近年来,

通过计算机辅助药物设计和化合物的合成、活性评价研究, 发现了结构各异的 PI3K/mTOR 双重抑制剂, 其中具有代表性的结构类别为芳基脲类、3-吡啶基杂环类等。本文介绍了近年来文献报道的 PI3K/mTOR 双重抑制剂的结构类别和研究进展, 并剖析了其药效团结构。

### 1 芳基脲类

最早的 PI3K 激酶抑制剂是通过高通量筛选得到的吗啉嘧啶衍生物 PI-103<sup>[4]</sup>, 同时, 它对 mTOR 也有抑制活性, 被认为是 ATP-竞争性抑制剂。PI-103 对一些转移的细胞系, 如黑色素瘤、宫颈癌、肺癌及乳腺癌具有抗增殖活性。PI-103 分子中的吗啉环和酚羟基是其药效团的主要组成部分<sup>[5]</sup>, 它们能够与 PI3K 催化位点发生相互作用。PI-103 因为其血浆清除率很高和水溶性较差, 未能进入临床评价阶段。但是它被作为先导化合物用于研究其他的

收稿日期: 2012-01-03

作者简介: 宣 伟 (1986—), 男, 江苏扬州人, 药物化学专业硕士生, 研究方向: 激酶抑制剂合成和活性研究。E-mail: xuanwei@stu.xjtu.edu.cn

\*通讯作者 张三奇 (1962—), 男, 陕西扶风人, 教授, 博士, 研究方向: 激酶抑制剂的研究。E-mail: sqzhang@mail.xjtu.edu.cn

PI3K/mTOR 双重抑制剂<sup>[6]</sup>。

以 PI-103 为先导化合物, 设计、合成、评价了一系列 PI3K 和 mTOR 双重抑制剂, 包括 WAY-001、WYE-354、WAY-600、WYE-687、Wyeth-1、Wyeth-2、KU0063794 和 KU-2。

PKI-402<sup>[7]</sup>、PKI-587<sup>[8]</sup>和 PKI-179<sup>[9]</sup>是由惠氏公司开发的一系列高效的 mTOR/PI3K 双重抑制剂, 它们都以二芳基脲为基本母核, 含有 1 个或 2 个吗啉环。从 PKI-402 与 PI3K $\gamma$  结晶对接模型中可以看出吗啉环的氧原子与 Val851 关键的铰链区形成 1 个氢键, 脲结构的 2 个-NH 基团与 Asp810 分别形成 1 个氢键, 脲的羰基氧与催化的 Lys802 形成 1 个氢键。

PKI-587 在体内外的生物活性均比 PKI-402 好, 而且它的水溶性好, 血浆清除率低, 体内分布容积大, 半衰期长, 具有很好的成药性。在 MDA-361 裸鼠异种移植癌模型实验中, 于第 1、5、9 天静脉给药 20 mg/kg, 肿瘤的体积明显减小。但是 PKI-402 和 PKI-587 只能通过静脉给药, 口服给药基本无效, 而 PKI-179 与前两者相比, 在维持化合物活性的同时增大了 *ClogP* 值, 减小了相对分子质量, 使其具有很好的口服生物利用度 (其中裸鼠为 98%, 大鼠为 46%, 猴子为 38%, 狗为 61%), 同时也延长了药物作用的半衰期。一些代表性化合物的结构式见图 1。

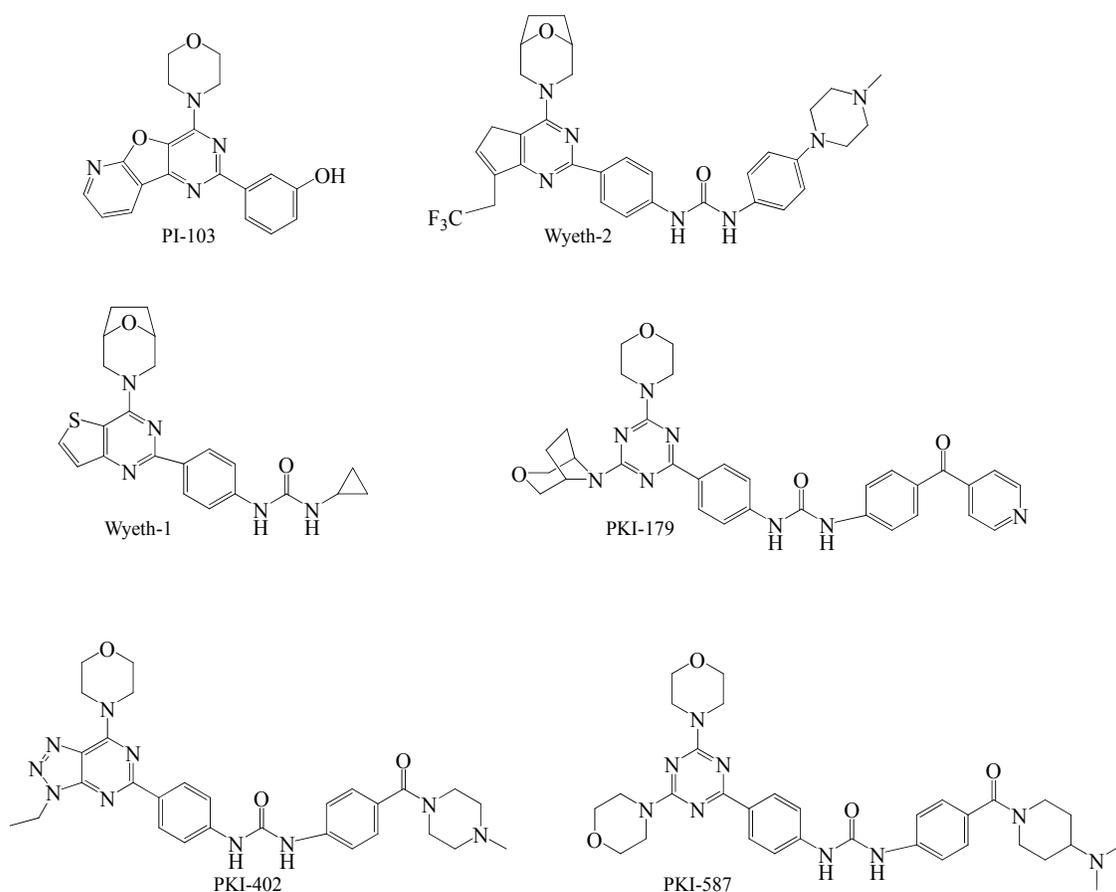


图 1 芳基脲类 PI3K/mTOR 双重抑制剂的化学结构

Fig. 1 Arylurea structures of PI3K/mTOR dual inhibitors

分析各化合物的化学结构特点及其与 PI3K $\gamma$  共结晶模式, 可以剖析出此类抑制剂药效团的基本结构为芳基脲和吗啉环的氧原子。

## 2 3-吡啶基杂环类

3-吡啶基或 3-喹啉基杂环类是另一类重要的

PI3K/mTOR 双重抑制剂。NVP-BEZ235 含有 6-(3-喹啉基)喹啉的骨架结构, 由诺华公司开发, 其右侧喹啉环上的氮原子与激酶的铰链区可形成 1 个氢键。体内活性研究表明, NVP-BEZ235 能够同时抑制 mTOR 和 PI3K, 具有良好的抗增殖活性和治

疗异种移植瘤的活性<sup>[10]</sup>。NVP-BEZ235 目前处于临床 II 期试验，它对多种肿瘤都有治疗效果。

GSK2126458 含有 6-(3-吡啶基)喹啉的基本结构，是一种泛 PI3K 家族激酶抑制剂<sup>[11]</sup>。它对 PI3K 家族激酶 DNA-PK 和 VPS34 同样具有很高的抑制活性。GSK2126458 与 PI3K $\gamma$  共结晶模型中可以看出，吡啶环的氮原子与保守区通过水分子介导形成氢键，磺酰胺的氮原子与 Lys833 形成 1 个氢键，二氟苯基伸入到酶后口袋的疏水区，喹啉环的氮原子与铰链区 Val882 形成 1 个氢键。GSK2126458 抑制 PI3K $\alpha$  的活性是 NVP-BEZ235 的 100 倍，对 HCC1954 和 T-47D 肿瘤细胞显示时间和浓度相关的抗增殖作用。目前，GSK2126458 已经进入 I 期临床试验，它主要用于治疗实体瘤和淋巴瘤。

新近报道的苯并噻唑衍生物 A 具有与 GSK2126458 相似的结构，也是一种 mTOR/PI3K 双重抑制剂。3 种移植瘤动物实验表明，该化合物具有很好的抗肿瘤活性，其 ED<sub>50</sub> 仅为 0.5 mg/kg<sup>[12]</sup>。化合物 A 中，2-乙酰基氨基上的乙酰基在体内易被代谢和水解，其产物活性降低。经改变苯并噻唑的结构，获得了哒嗪并咪唑杂环，其 2-乙酰基氨基在人体内是稳定的。化合物 B 在酶水平、细胞水平和动物抗肿瘤试验中均显示出很高的活性<sup>[13]</sup>。同样化合物 C 也是一个不错的候选药物<sup>[14]</sup>。辉瑞公司采用基于药物结构的药物设计法，设计、合成、筛选了一系列化合物，发现的 PF-04691502 是很好的 PI3K/mTOR 双重抑制剂<sup>[15]</sup>。目前，PF-04691502 已经进入 I 期临床试验。各化合物结构式见图 2。

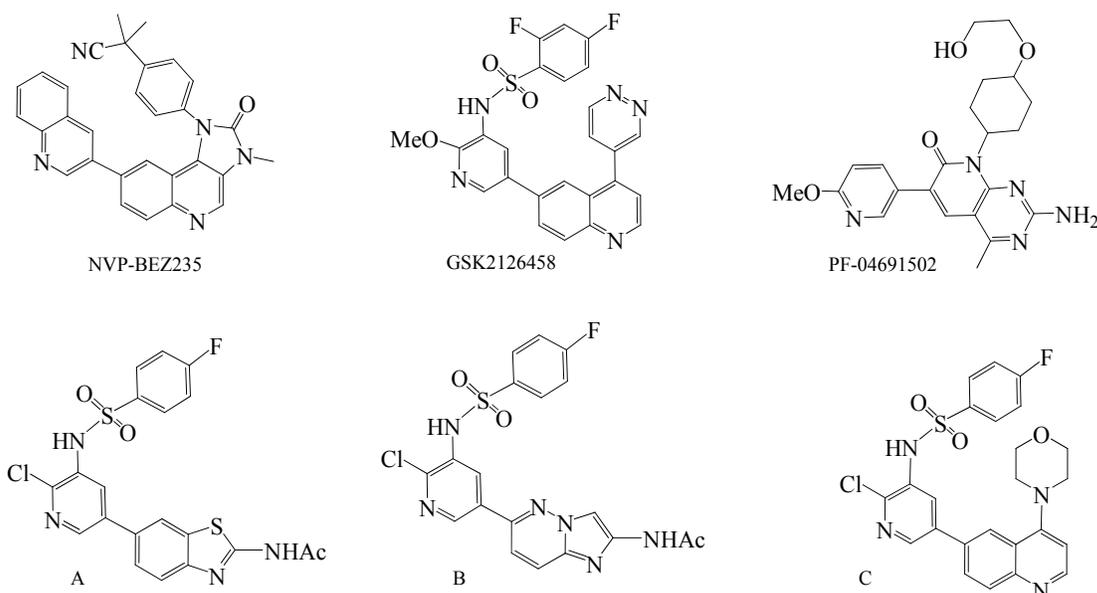


图 2 3-吡啶基杂环类 PI3K/mTOR 双重抑制剂的结构

Fig 2 Structures of 3-pyridinyl heterocycle of PI3K/mTOR dual inhibitors

分析各化合物的化学结构特点及其与 PI3K $\gamma$  共结晶模式，可以剖析出此类抑制剂的药效团的基本结构为 6-(3-吡啶基)喹啉或喹啉或苯并噻唑，活性构象中两个杂环基本处在一个平面内，两个氮原子之间的距离为 0.76~0.80 nm。

### 3 其他类型

除前面两类 PI3K/mTOR 双重抑制剂外，处于临床试验中的 PI3K/mTOR 双重抑制剂还有 SF1126<sup>[16]</sup>、GDC0980<sup>[17]</sup>、XL-765<sup>[18]</sup>、BGT226、BAY80-6946 等。其中 GDC0980 与芳基脲类有相同的药效团，BGT226 和 BAY80-6946 的化学结构还

未公开。各化合物结构式见图 3。

### 4 结语

恶性肿瘤的发生是一个多因素、多途径的过程，目前临床上使用的单靶点药物在治疗上尚不能达到令人满意的效果。而多靶点药物正逐渐引起人们的重视，已经成为当前抗肿瘤药物研究的热点。本文介绍的小分子化合物能够同时作用于 PI3K 和 mTOR 两个靶点，属于一药多靶点药物。国际上许多大型的制药公司都将这类化合物作为自己抗肿瘤药物研发的重点。目前已经有 10 余种 PI3K/mTOR 双重抑制剂进入临床试验。未来几年，将会有多种

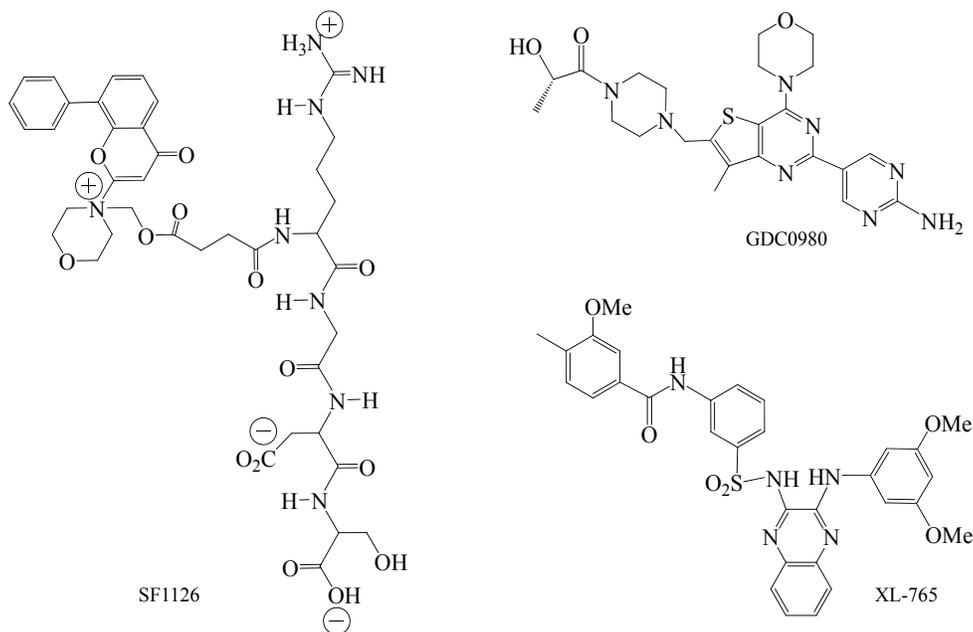


图 3 其他 PI3K/mTOR 双重抑制剂的结构

Fig 3 Structures of other PI3K/mTOR dual inhibitors

PI3K/mTOR 双重抑制剂作为肿瘤分子靶向治疗的抗肿瘤药物应用于临床, 给肿瘤的药物治疗提供更多的选择。

药物的各种属性寓于药物的化学结构之中, 化学结构的创新是药物化学创新研究的根本。在充分阐明 PI3K/mTOR 双重抑制剂药效团的基础上, 采用基于结构的药物设计法, 基于片段的药物设计法、骨架迁跃法等药物分子设计的方法进行模拟创新, 研究开发新的 PI3K/mTOR 双重抑制剂, 是一条适合我国国情的新药研发之路。

#### 参考文献

- [1] Liu P X, Cheng H L, Roberts T M, *et al.* Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(8): 627-644.
- [2] Mazzoletti M, Bortolin F, Brunelli L, *et al.* Combination of PI3K/mTOR inhibitors: antitumor activity and molecular correlates [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(13): 4573-4584.
- [3] Zask A, Verheijen J C, Richard D J. Recent advances in the discovery of small-molecule ATP competitive mTOR inhibitors: a patent review [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2011, 21(7): 1109-1127.
- [4] Hayakawa M, Kaizawa H, Moritomo H, *et al.* Synthesis and biological evaluation of pyrido[3',2':4,5] furo [3,2-d] pyrimidine derivatives as novel PI3 kinase p110 alpha inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(9): 2438-2442.
- [5] Large J M, Torr J E, Raynaud F I, *et al.* Preparation and evaluation of trisubstituted pyrimidines as phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors. 3-hydroxyphenol analogues and bioisosteric replacements [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19(2): 836-851.
- [6] Folkes A J, Ahmadi K, Alderton W K, *et al.* The identification of 2-(1H-Indazol-4-yl)-6-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[3,2-d] pyrimidine (GDC-0941) as a potent, selective, orally bioavailable inhibitor of class I PI3 kinase for the treatment of cancer [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(18): 5522-5532.
- [7] Dehnhardt C M, Venkatesan A M, Delos Santos E, *et al.* Lead optimization of N-3-substituted 7-morpholinotriazolopyrimidines as dual phosphoinositide 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitors: discovery of PKI-402 [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(2): 798-810.
- [8] Venkatesan A M, Dehnhardt C M, Delos Santos E, *et al.* Bis (morpholino-1,3,5-triazine) derivatives: potent adenosine 5-triphosphate competitive phosphatidylinositol-3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitors: discovery of compound 26 (PKI-587), a highly efficacious dual Inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(6): 2636-2645.
- [9] Venkatesan A M, Chen Z C, Dos Santos O, *et al.* PKI-179: an orally efficacious dual phosphatidylinositol-

- 3-kinase (PI3K)/mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(19): 5869-5873.
- [10] Serra V, Markman B, Scaltriti M, *et al.* NVP-BEZ235, a Dual PI3K/mTOR inhibitor, prevents PI3K signaling and inhibits the growth of cancer cells with activating PI3K mutations [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(19): 8022-8030.
- [11] Knight S D, Adams N D, Burgess J L, *et al.* Discovery of GSK2126458, a highly potent inhibitor of PI3K and the mammalian target of rapamycin [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2010, 1(1): 39-43.
- [12] D'Angelo N D, Kim T S, Andrews K, *et al.* Discovery and optimization of a series of benzothiazole phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/mammalian target of rapamycin (mTOR) dual inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(6): 1789-1811.
- [13] Stec M M, Andrew K L, Booker S K, *et al.* Structure-activity relationships of phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/ mammalian target of rapamycin (mTOR) dual inhibitors: investigations of various 6,5-heterocycles to improve metabolic stability [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(14): 5174-5184.
- [14] Nishimura N, Siegmund A, Liu L B, *et al.* Phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/ mammalian target of rapamycin (mTOR) dual inhibitors: discovery and structure-activity relationships of a series of quinoline and quinoxaline derivatives [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(13): 4735-4751.
- [15] Cheng H M, Bagrodia S, Bailey S, *et al.* Discovery of the highly potent PI3K/mTOR dual inhibitor PF-04691502 through structure based drug design [J]. *MedChemComm*, 2010, 1(2): 139-144.
- [16] Garlich J R, De P, Dey N, *et al.* A vascular targeted pan phosphoinositide 3-kinase inhibitor prodrug, SF1126, with antitumor and antiangiogenic activity [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(1): 206-215.
- [17] Sutherlin D P, Bao L, Berry M, *et al.* Discovery of a potent, selective, and orally available class I phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase inhibitor (GDC-0980) for the treatment of cancer [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(21): 7579-7587.
- [18] Markman B, Lorusso P M, Patnaik A, *et al.* A phase I dose-escalation study of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of XL-765, a novel inhibitor of PI3K and mTOR, administered orally to patients with solid tumors [J]. *Eur J Cancer Suppl*, 2008, 6(12): 68-69.