

· 实验研究 ·

含硼小分子固醇调控元件结合蛋白抑制剂的合成及其体外抗肿瘤活性研究

陈乐园¹, 勾文峰¹, 黄欢², 侯文彬^{1*}, 李祎亮^{1*}

1. 中国医学科学院 北京协和医学院 放射医学研究所, 天津 300192

2. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要: 目的 设计、合成固醇调控元件结合蛋白(SREBP)抑制剂BF-175的衍生物, 并对其稳定性和体外抗肿瘤活性进行研究。方法 以水杨醛为起始原料, 通过6步反应合成了一系列含硼小分子SREBP抑制剂, 通过高效液相色谱法分析其稳定性, 并采用RT-PCR实验评价其抗肿瘤活性。结果 合成了9个含硼小分子SREBP抑制剂, 并通过NMR和MS对其进行表征。其药理学稳定性均优于BF-175。RT-PCR检测表明目标化合物可以抑制人子宫内膜腺癌细胞(AN3CA)中SREBP靶基因硬脂酰辅酶A去饱和酶-1(SCD-1)的表达, 其中化合物7g的活性高于BF-175。结论 含硼小分子SREBP抑制剂具有较好的抗肿瘤活性, 为此类药物的作用机制研究奠定了基础。

关键词: BF-175; 固醇调控元件结合蛋白; 抑制剂; 稳定性; 抗肿瘤活性

中图分类号: R914; R966 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)07-1289-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.07.001

Synthesis of boron-containing sterol regulatory element binding protein inhibitors and their antitumor activities *in vitro*

CHEN Le-yuan¹, GOU Wen-feng¹, HUANG Huan², HOU Wen-bin¹, LI Yi-liang¹

1. Institute of Radiation Medicine, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To design and synthesize derivatives of sterol regulatory element-binding proteins (SREBP) inhibitor BF-175, and study their stabilities and antitumor activities *in vitro*. **Methods** Taking salicylaldehyde as the starting material, a series of SREBP inhibitors were synthesized by a six-step reaction. Their stabilities were analyzed by HPLC, and their antitumor activities were evaluated by RT-PCR. **Results** Nine SREBP inhibitors were synthesized. Their structures were characterized by NMR and MS, and their pharmaceutical stabilities were superior to BF-175. RT-PCR results showed that the compounds could inhibit the expression of SREBP target gene stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1), and compound 7g had higher activity than BF-175. **Conclusion** SREBP inhibitors have good antitumor activity, which laid the foundation for the study of the mechanism of these drugs.

Key words: BF-175; SREBP; inhibitors; stability; antitumor activity

脂质稳态失衡是肿瘤细胞主要代谢特征之一, 肿瘤细胞中脂肪酸、胆固醇合成相关的酶均呈高表达状态^[1]。如乙酰辅酶A羧化酶(ACC)、羟甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMGCR)、硬脂酰辅酶A去饱和酶(SCD)等, 参与肿瘤细胞快速增殖过程

细胞膜结构的构建, 并提供充足的能源^[1-2]。固醇调控元件结合蛋白(SREBP)是细胞脂质稳态的主要调控因子, 并且已成为潜在的抗代谢性疾病药物与抗肿瘤药物的靶标^[3-4]。目前已发现的SREBP抑制剂有3种, 分别为法图他汀^[5]、白桦脂醇和BF-175^[6-7]。

收稿日期: 2020-06-05

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助(3332018117); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目资助(2016-I2M-3-022、2017-I2M-3-019); 天津市科技计划项目资助(18ZXXYSY00110); 天津市自然科学基金项目资助(18JCQNJC09500)

作者简介: 陈乐园(1995—), 男, 在读硕士研究生。E-mail: 1207954768@qq.com

*通信作者 侯文彬(1969—), 研究员, 硕士生导师。E-mail: houwenbin@irm-cams.ac.cn

李祎亮(1975—), 研究员, 博士生导师。E-mail: liyiliang@irm-cams.ac.cn

法图他汀和白桦脂醇主要通过干扰 SREBP 前体由内质网向高尔基体的转运, BF-175 直接干扰 SREBP bHLH 结构域的核内转录活性^[5-7], 产生抑制作用, 因此受到业界关注。但该化合物因硼酸酯结构稳定性较差, 限制了其进一步的开发应用。如何提高该化合物的稳定性, 同时提高其活性是迫切需要解决的技术难题。本研究以 BF-175 为先导化合物设计、合成了一系列药性稳定的含硼 SREBP 抑制剂, 并通过 RT-PCR 实验初步评价目标化合物的体外抗肿瘤活性。

1 仪器与试剂

1.1 实验仪器

Bruker AV 400 型核磁共振仪 (400 MHz) (瑞士 Bruker 公司); Rotarapor R-3 型旋转蒸发器 (瑞士 Buchi 公司); SHZ-D (III) 循环水式多用真空泵 (巩义市英峪高科仪器厂); DF-101s 集热式恒温加热磁力搅拌器 (巩义市予华仪器有限责任公司); ZF-20D 暗箱式紫外分析仪 (巩义市予华仪器有限责任公司); DZF-6050 型真空干燥箱 (巩义市英峪高科仪器厂); DLSB-5740 型低温冷却液循环泵 (郑州长城科工贸有限公司)。

1.2 实验试剂

3, 5-二氯苯甲醛 (质量分数 97%, 萨恩化学技术有限公司); 3-氟苯甲醛 (质量分数 99%)、3-氯苯甲醛 (质量分数 97%)、3-甲基苯甲醛 (质量分数 98%)、3-甲氧基苯甲醛 (质量分数 98%)、水杨醛 (质量分数 99%)、邻三氟甲基苯甲醛 (质量分数 95%)、三氟甲烷磺酸酐 (质量分数 99%)、联硼酸频哪醇 (质量分数 98%)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨(II) (质量分数 98%) (天津希恩思生化科技有限公司); 硼氢化钠 (质量分数 98%, 阿拉丁生化科技股份有限公司); BF-175 (质量分数 98%, 天津立博美华基因科技有限责任公司); AN3CA 细胞 (天津立博美华基因科技有限责任公司); 胰蛋白酶 (Macgene); Trizol (Thermo Fisher); PrimeScript™ RT reagent Kit (Takara); Power SYBR Green PCR Master Mix (Thermo Fisher)。

2 方法与结果

2.1 合成部分

2.1.1 5-(氯甲基)-2-羟基苯甲醛 (1) 的合成 将多聚甲醛 (24.40 g, 0.20 mol) 的浓盐酸 (80 mL) 溶液于室温下搅拌 10 min, 在 30 min 内分批滴加水杨醛 (17.95 g, 0.60 mol)。反应液于室温下搅拌 24 h,

得白色沉淀。滤过, 冷水洗涤滤饼, 干燥得粗产物。粗产物用正己烷 (310 mL) 重结晶得白色针状结晶 (16.80g, 49.4%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.91 (s, 1H, -OH), 10.27 (s, 1H, -CHO), 7.72 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, -Ph-H), 7.59 (dd, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1H, -Ph-H), 7.03 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, -Ph-H), 4.76 (s, 2H, -CH₂-)。

2.1.2 (3-甲酰基-4-羟基苯基)三苯基膦盐 (2) 的合成 在氮气的保护下, 将 5-(氯甲基)-2-羟基苯甲醛 (15.50 g, 0.91 mol) 和 PPh₃ (30.98 g, 0.12 mol) 溶于 220 mL 干燥乙腈, 将反应液于 80 °C 搅拌 3 h。旋除乙腈, 用石油醚 (100 mL×3) 打浆洗去剩余的 PPh₃, 滤过后得到白色粉末 (38.52 g, 97.80%)。

2.1.3 (E)-5-(3,5-二氯苯乙烯基)-2-羟基苯甲醛 (4a) 的合成 在氮气保护下, 将钠 (0.19 g, 8.26 mmol) 溶于无水乙醇 (30 mL) 形成 NaOEt 溶液。将化合物 3 (1.20 g, 2.78 mmol) 加入上述 NaOEt 溶液中, 至反应液变为深黄色, 加入 3, 5-二氯苯甲醛 (0.57 g, 3.26 mmol)。反应液于 75 °C 搅拌 3 h。停止反应, 冷至室温, 加水先澄清再浑浊, 用稀盐酸调 pH 至酸性, 析出黄色固体。滤过, 干燥, 将黄色固体通过柱色谱除去部分 Ph₃PO 后用四氢呋喃重结晶两次, 得到黄色晶体 (0.387 g, 44.4%)。LC-MS *m/z*: 291.27 [M-H]⁻。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.97 (s, 1H, -OH), 10.31 (s, 1H, -CHO), 7.87 (d, *J*=2.2 Hz, 1H, -Ph-H), 7.79 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz, 1H, -Ph-H), 7.67 (d, *J*=1.8 Hz, 2H, -Ph-H), 7.46 (d, *J*=16.5 Hz, 1H, -CH=CH-), 7.45 (t, *J*=1.8 Hz, 1H, -Ph-H), 7.13 (d, *J*=16.5 Hz, 1H, -CH=CH-), 7.06 (d, *J*=8.6 Hz, 1H, -Ph-H)。¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 191.36, 161.36, 141.55, 134.83, 134.65, 131.03, 128.44, 127.77, 126.67, 125.12, 124.47, 122.89, 118.31。以类似的方法合成化合物 4b~4j。

2.1.4 (E)-4-(3, 5-二氯苯乙烯基)-2-甲酰基苯基三氟甲磺酸酯 (5a) 的合成 将化合物 4a (0.52 g, 1.78 mmol) 和吡啶 (0.71 g, 8.90 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (25 mL) 中, 并将反应液于冰浴下搅拌。滴加三氟甲磺酸酐 (0.76 g, 2.69 mmol) 的二氯甲烷溶液。将反应液在冰浴下搅拌 40 min 以后, 薄层色谱监控, 直至原料消耗完。反应液投入冰水中, 用稀盐酸调 pH 值至 2 左右, 饱和食盐水洗 3 次, 有机相 (CH₂Cl₂) 用无水硫酸钠/无水硫酸镁

($\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{MgSO}_4$)干燥后旋干,残余物通过柱色谱分离,以石油醚-醋酸乙酯(4:1)洗脱得白色固体(0.72 g, 96.10%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.11 (s, 1H, -CHO), 8.28 (s, 1H, -Ph-H), 8.03 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, -Ph-H), 7.71 (s, 2H, -Ph-H), 7.65 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, -Ph-H), 7.60 (d, $J=16.5$ Hz, 1H, -CH=CH-), 7.50 (s, 1H, -Ph-H), 7.41 (d, $J=16.5$ Hz, 1H, -CH=CH-)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 189.15, 147.29, 140.62, 138.38, 134.99, 134.27, 131.74, 129.48, 129.21, 128.85, 127.78, 125.79, 123.84, 123.43, 120.24, 117.06, 113.87。以类似的方法合成化合物 **5b**~**5j**。

2.1.5 (*E*)-5-(3,5-dichlorostyryl)benzo[*c*][1,2]oxaborol-1(3*H*)-ol (**7a**)的合成 在氮气氛围下,将联硼酸频哪醇酯(0.87 g, 3.43 mmol)和醋酸钾(0.51 g, 5.19 mmol)加入无水1,4-二氧六环中(18 mL),并脱气10 min。加入化合物 **5a**(0.72 g, 1.71 mmol)和Pd(dppf) Cl_2 (0.14 g, 0.17 mmol),再次脱气两次。将混合物于80 °C搅拌2 h。减压旋除二氧六环后,残余物通过快速柱色谱纯化,得到粗产物 **6a**,此粗产物直接用于下一步反应。

将粗产物 **6a**溶于4 mL甲醇和3 mL四氢呋喃的混合溶液中,在0 °C分批加入硼氢化钠(0.28 g, 7.41 mmol)。混合物搅拌1 h以后,减压除去部分溶剂,加入15 mL水,并用稀盐酸将pH值调至3。醋酸乙酯萃取,有机相通过无水硫酸钠干燥,减压蒸干,残余物首先通过柱色谱纯化,以石油醚-醋酸乙酯(4:1)洗脱,然后再用甲苯重结晶,得到0.25 g白色固体。两步总收率48.20%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.23 (s, 1H, -B-OH), 7.76 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, -Ph-H), 7.72 (d, $J=1.7$ Hz, 2H, -Ph-H), 7.65~7.57 (m, 2H, -Ph-H), 7.54 (d, $J=16.5$ Hz, 1H, -CH₂=CH₂-), 7.50 (s, 1H, -Ph-H), 7.33 (d, $J=16.4$ Hz, 1H, -CH=CH-), 5.04 (s, 2H, -CH₂-)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 155.02, 141.25, 139.06, 134.92, 132.22, 131.27, 127.20, 127.15, 126.26, 125.47, 119.81, 70.29。以类似的方法合成化合物 **7b**~**7j**。

化合物 **7b**: 收率52.3%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.21 (s, 1H, -B-OH), 7.75 (d, $J=7.3$ Hz, 1H, -Ph-H), 7.66~7.56 (m, 2H), 7.50 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, -Ph-H), 7.46~7.32 (m, 4H), 7.12 (s, 1H, -Ph-H), 5.03 (s, 2H, -CH₂-)。

化合物 **7c**: 收率68.7%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.22 (s, 1H, -B-OH), 7.75 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, -Ph-H), 7.71 (s, 1H, -Ph-H), 7.59 (dd, $J=13.9, 6.6$ Hz, 3H), 7.46~7.37 (m, 2H), 7.37~7.30 (m, 2H), 5.02 (s, 2H, -CH₂-)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 155.04, 139.70, 139.40, 134.09, 131.26, 130.97, 130.62, 128.48, 127.92, 126.51, 126.14, 125.77, 119.65, 70.29。

化合物 **7d**: 收率47.6%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.20 (s, 1H, -B-OH), 7.74 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, -Ph-H), 7.64~7.54 (m, 2H), 7.47~7.38 (m, 2H), 7.33~7.22 (m, 3H), 7.10 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, -Ph-H), 5.02 (s, 2H, -CH₂-), 2.33 (s, 3H, -CH₃)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 155.07, 139.84, 138.27, 137.25, 131.23, 130.09, 129.08, 128.71, 127.56, 125.95, 124.39, 119.39, 70.30, 21.48。

化合物 **7e**: 收率38.4%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.21 (s, 1H, -B-OH), 7.74 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, -Ph-H), 7.66~7.55 (m, 2H), 7.37~7.26 (m, 3H), 7.20 (d, $J=6.3$ Hz, 2H, -Ph-H), 6.87 (dd, $J=8.0, 1.8$ Hz, 1H, -Ph-H), 5.02 (s, 2H, -CH₂-), 3.80 (s, 3H, -OCH₃)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 160.08, 155.06, 139.75, 138.80, 131.24, 130.19, 129.97, 129.21, 126.00, 119.67, 119.46, 114.11, 112.19, 70.29, 55.53。

化合物 **7f**: 收率34.8%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.21 (s, 1H, -B-OH), 7.75 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, -Ph-H), 7.60 (dd, $J=12.1, 7.7$ Hz, 4H), 7.38 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, -Ph-H), 7.35~7.24 (m, 3H), 5.01 (s, 2H, -CH₂-)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 155.07, 139.78, 137.33, 131.25, 130.02, 129.21, 128.91, 128.34, 127.09, 125.98, 119.45, 70.31。

化合物 **7g**: 收率52.3%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.22 (s, 1H, -B-OH), 7.94 (dd, $J=12.7, 8.8$ Hz, 2H, -Ph-H), 7.76 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, -Ph-H), 7.62 (dd, $J=14.5, 8.9$ Hz, 4H, -Ph-H), 7.51 (d, $J=16.5$ Hz, 1H, -CH=CH-), 7.45 (d, $J=16.5$ Hz, 1H, -CH=CH-), 5.03 (s, 2H, -CH₂-)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 155.05, 139.36, 138.56, 131.27, 130.99, 130.72, 130.21, 130.11 (q, $^2J_{\text{C-F}}=31.4$ Hz), 128.42, 126.18, 124.69 (q,

$^1J_{C-F}=273.4$ Hz), 124.53 (d, $^3J_{C-F}=3.5$ Hz), 123.48 (d, $^3J_{C-F}=3.7$ Hz), 119.71, 70.28。

化合物 **7h**: 收率 61.5%。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.24 (s, 1H, -B-OH), 8.00 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.74 (dt, $J=20.2$ 、7.7 Hz, 3H), 7.62 (s, 1H, -Ph-H), 7.57 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, -Ph-H), 7.54~7.47 (m, 1H), 7.41 (t, $J=14.1$ Hz, 2H), 5.03 (s, 2H, -CH $_2$ -)。 ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 155.18, 139.00, 135.91, 133.76, 133.25, 131.44, 128.48, 127.86, 126.39 (q, $^2J_{C-F}=29.7$ Hz), 126.36, 125.40 (q, $^1J_{C-F}=182.7$ Hz), 119.74, 70.33。

化合物 **7i**: 收率 62.2%。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.24 (s, 1H, -B-OH), 7.95~7.31 (m, 9H), 5.02 (s, 2H, -CH $_2$ -)。 ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 155.05, 141.43, 139.18, 131.76, 131.28, 128.42, 128.17 (q, $^2J_{C-F}=31.1$ Hz), 127.55,

126.28, 126.01, 119.83, 70.28。

目标化合物 **7a~7j** 的合成路线见图 1。

2.2 化合物稳定性研究

分别移取 1 mg/mL BF-175 和 **7a** 乙腈储备液 20 μ L 于 10 mL 容量瓶中, 各加入 4 mL 0.1 mol/L 盐酸, 37 $^{\circ}$ C 水浴保温, 分别于 0、5 min 及 1、2、19 h 取出, 用乙腈定容至刻度, 混匀, 滤过, 进样。色谱柱为 XAqua Ph 100A (250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m); 柱温 35 $^{\circ}$ C; 流动相为乙腈-水 (70:30); 体积流量 1.0 mL/min; BF-175 和 **7a** 的检测波长分别为 315、313 nm。

高效液相色谱分析结果提示 BF-175 于 0.1 mol/L HCl 中放置 5 min 即可出现大量分解, 见图 2。化合物 **7a** 在 0.1 mol/L HCl 中 37 $^{\circ}$ C 水浴保温放置 19 h 仍然未发生降解, 见图 3。因此, 化合物 **7a** 在 pH 约为 1 的酸性条件下具有较好的稳定性。

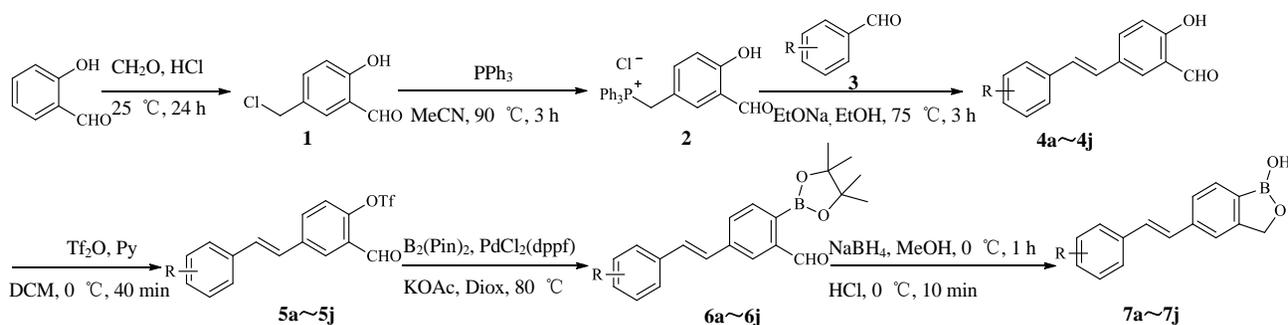


图 1 化合物 **7a~7j** 的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of compounds **7a — 7j**

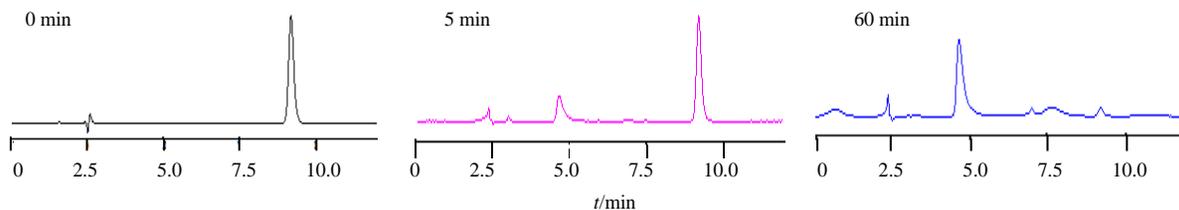


图 2 BF-175 在酸中放置 0、5、60 min 的高效液相色谱图

Fig. 2 HPLC of BF-175 placed in acid for 0, 5, and 60 min

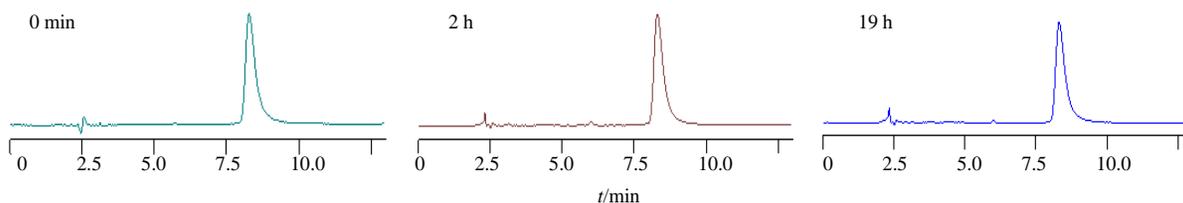


图 3 化合物 **7a** 在酸中放置 0、2、19 h 的高效液相色谱图

Fig. 3 HPLC of compound **7a** placed in acid for 0, 2, and 19 h

2.3 活性评价实验

2.3.1 细胞培养 AN3CA 细胞复苏及培养 (MEM 培养基 10% 血清, 1% 青链霉素), 按照 1:2 传代。

2.3.2 RT-PCR 检测实验 待细胞状态好时铺 6 孔板, 密度为 5×10^5 个/孔, 培养过夜。用培养基稀释药物终浓度为 $10 \mu\text{mol/L}$, 2 mL/孔 。药物作用 48 h 后收集细胞提取总 RNA, 去除培养基后每孔加入 0.5 mL Trizol 裂解细胞, 5 min 后用移液枪反复吹打完全裂解移到无 RNA 酶的 EP 管内, 静置 5 min。加 $200 \mu\text{L}$ 氯仿震荡混匀, $12\ 000 \text{ r/min}$ 离心 15 min。取出上清液移至 EP 管内加同体积的异丙醇, 颠倒混匀静置, $12\ 000 \text{ r/min}$ 离心 10 min。去除上清, 加 1 mL 乙醇洗涤 1 次, $8\ 000 \text{ r/min}$ 离心 5 min, 去除上清, 室温放置 10 min 让乙醇挥发干净, 等沉淀变成透明状时加 $40 \mu\text{L}$ DEPC 处理水溶解。利用 DEPC 处理水将浓度统一稀释成 $100 \text{ ng}/\mu\text{L}$, 测 RNA 浓度。

2.3.3 RT-PCR 检测实验结果 由 RT-PCR 实验结

果可知, 化合物 **7a**~**7g** 可抑制 SREBP 靶基因 SCD-1 的表达。其中, 化合物 **7g** 可将 SCD-1 的表达量抑制 61%。A 环取代基的空间效应对化合物活性的影响较大: 只有间位取代的化合物 (**7g**) 具有 SREBP 抑制活性, 邻位 (**7h**) 和对位 (**7i**) 取代没有活性。间位取代的 $-\text{CH}_3$ (**7d**)、 $-\text{CF}_3$ (**7g**) 等活性较好, $-\text{H}$ (**7f**)、 $-\text{F}$ (**7b**) 等空间体积较小的基团活性较差。化合物 **7a**~**7i** 的母核结构图见图 4, 其对 AN3CA 细胞中 SCD-1 表达的抑制见表 1。

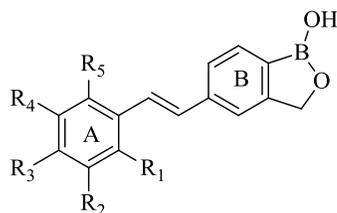


图 4 化合物 **7a**~**7i** 的母核结构图

Fig. 4 Parent nucleus structure diagram of compound **7a** — **7i**

表 1 化合物 **7a**~**7i** 对 AN3CA 细胞中 SCD-1 表达的抑制

Table 1 Inhibition of Compound **7a** — **7i** on SCD-1 expression in AN3CA cells

化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	SCD-1 相对表达量
7a	H	Cl	H	Cl	H	0.46
7b	H	F	H	H	H	0.72
7c	H	Cl	H	H	H	0.56
7d	H	CH ₃	H	H	H	0.52
7e	H	OCH ₃	H	H	H	0.62
7f	H	H	H	H	H	0.71
7g	H	CF ₃	H	H	H	0.39
7h	CF ₃	H	H	H	H	1.05
7i	H	H	CF ₃	H	H	1.07
BF-175						0.45
DMSO						1.00

3 讨论

本课题设计合成了 9 个全新的含硼小分子 SREBP 抑制剂, 所有目标化合物及关键中间体都通过核磁等分析手段进行结构鉴定。高效液相色谱分析表明, 此类化合物稳定性优于 BF-175。通过 RT-PCR 对 SREBP 靶基因的检测发现, 该类化合物可以抑制靶基因 SCD-1 的表达, 且化合物 **7g** 活性高于 BF-175。本研究获得二苯乙烯类 SREBP 抑制剂的构效关系, 对新型 SREBP 抑制剂的设计具有指导作用。

脂质代谢稳态失衡与肿瘤发生发展的关系正逐渐被揭示, 通过切断肿瘤细胞能源通路开发抗肿瘤药物具有重要意义^[8-10]。目前, SREBP 抑制剂的研究多集中于代谢性疾病, 而针对 SREBP 靶点的抗肿瘤药物研究还很少^[11]。在未来的工作中, 本课题将进一步拓展 SREBP 抑制剂的结构多样性, 并对优选化合物进行体内抗肿瘤活性研究。

参考文献

[1] Abramson H N. The lipogenesis pathway as a cancer target [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(16): 5615-5638.

- [2] Rohrig F, Schulze A. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(11): 732-749.
- [3] Michael S B, Goldstein J L. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor [J]. *Cell*, 1997, 89: 331-340.
- [4] Joseph L, Russell A D, Michael S B. Protein sensors for membrane sterols [J]. *Cell*, 2006, 124(1): 135-146.
- [5] Kamisuki S, Mao Q, Lutfi A E, *et al.* A small molecule that blocks fat synthesis by inhibiting the activation of SREBP [J]. *Chem Biol*, 2009, 16: 882-892.
- [6] Tang J J, Li J G, Qi W, *et al.* Inhibition of SREBP by a small molecule, betulin, improves hyperlipidemia and insulin resistance and reduces atherosclerotic plaques [J]. *Cell Metab*, 2011, 13: 44-56.
- [7] Zhao X, Li X, Zong H, *et al.* Inhibition of SREBP transcriptional activity by a boron-containing compound improves lipid homeostasis in diet-induced obesity [J]. *Diabetes*, 2014, 63: 2464-2473.
- [8] Guo D, Bell E H, Mischel P S, *et al.* Targeting SREBP-1-driven lipid metabolism to treat cancer [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(15): 2619-2626.
- [9] Zhang Y, Li C, Hu C, *et al.* Lin28 enhances de novo fatty acid synthesis to promote cancer progression via SREBP-1 [J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(10): e48115.
- [10] Dorotea D, Koya D, Ha H. Recent insights into SREBP as a direct mediator of kidney fibrosis via lipid-independent pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 265.
- [11] 崔鹤, 陈乐园, 魏会强, 等. 固醇调节元件结合蛋白抑制剂的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(8): 2560-2566.