

基于碎片方法的 N-异噁唑-5-酰胺类 HSP90 抑制剂的发现

陈丹琦^{1*}, 沈爱军^{2*}, 李健^{3*}, 石峰¹, Wuyan Chen⁴, 任景¹, 黄敏², 刘红椿², 许叶春^{4*}, 王昕¹,
陈奕², 杨敏³, 何建华³, 王月琴², 王丽萍², 耿美玉^{2*}, 熊兵^{1*}, 沈竞康^{1*}

¹中国科学院上海药物研究所新药研究国家重点实验室药物化学研究室, 上海市祖冲之路 555 号, 201203

²中国科学院上海药物研究所新药研究国家重点实验室肿瘤药理研究室, 上海市祖冲之路 555 号, 201203

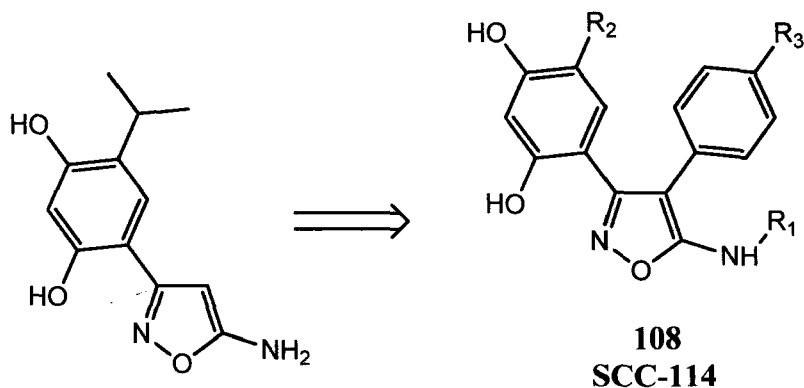
³中国科学院上海应用物理研究所, 上海市张衡路 239 号, 201204

⁴中国科学院上海药物研究所药物发现与设计研究中心, 上海市祖冲之路 555 号, 201203

*共同第一作者

摘要: 分子伴侣 HSP90 在多种癌症中功能异常, 使得 HSP90 成为癌症治疗中一个很有前途的靶点。我们从基于片段的设计出发, 设计合成了一类包含 4, 5-二芳基异噁唑母核结构的小分子化合物, 并进行了构效关系的研究。这类化合物在荧光偏振检测法中显示较强的结合力, 对 A549 细胞有较强的增殖抑制作用。其中 108 (SCC-114) 的 $IC_{50}=0.030 \mu M$, 在多种肿瘤细胞上显示抑制作用, 平均 GI_{50} 90 nM。另外化合物 108 (SCC-114) 能通过抑制 HSP90 降低其客户蛋白的水平同时对 HSP70 和 27 无影响。体内实验显示化合物 108 (SCC-114) 有较好的药代性质, 对 U87 肿瘤模型的抑制 $T/C = 18.35\%$ (50mg/kg q3w/2.5w)。因此化合物 108 (SCC-114) 是一个有研发前景的 HSP90 抑制剂。

Keywords: HSP90; 抑制剂; 基于碎片的药物发现; 晶体学。



Fragment

FP $IC_{50}=30$ nM

GI_{50} A549= 90 nM

hERG inhibition@1 μ M 20.83%

T/C 18.35% at 50 mg/kg

Fragment-based Discovery of Potent N-(isoxazol-5-yl)amides as HSP90 Inhibitors

Danqi Chen^{1*}, Aijun Shen^{2*}, Jian Li^{3*}, Feng Shi¹, Wuyan Chen⁴, Jing Ren¹, Min Huang², Hongchun Liu², Yechun Xu^{4*}, Xin Wang¹, Yi Chen², Min Yang³, Jianhua He³, Yueqin Wang², Liping Wang², Meiyu Geng^{2*}, Bing Xiong^{1*}, Jingkang Shen^{1*}

¹Department of Medicinal Chemistry, State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica,

Chinese Academy of Sciences, 555 Zuchongzhi Road, Shanghai 201203, China

²Division of Anti-tumor Pharmacology, State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, 555 Zuchongzhi Road, Shanghai 201203, China

³Shanghai Institute of Applied Physics, Chinese Academy of Sciences, 239 Zhangheng Road, Shanghai 201204, China

⁴Drug Discovery and Design Center, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, 555 Zuchongzhi Road, Shanghai 201203, China

#these authors contributed equally

Abstract

The aberrant function of molecular chaperone HSP90 is ubiquitously involved in a broad spectrum of human cancers which supporting HSP90 as a promising and attractive target for cancer treatment. Here, we describe the fragment-based design, synthesis and structure-activity relationships of potent small-molecule inhibitors of HSP90 based on the 4,5-diarylisoxazole scaffold. Analogues from this series have high affinity for HSP90, as measured by fluorescence polarization (FP) competitive binding assay, and inhibit the proliferation of A549 cells. Compound 108(SCC-114), one of them, is potent in the HSP90 FP binding assay ($IC_{50}=0.030 \mu M$) and inhibits proliferation of various human cancer cell lines in vitro, with averaging GI_{50} 90 nM. Moreover, Compound 108(SCC-114) exhibits a characteristic profile of depletion of oncogenic proteins and concomitant elevation of HSP70 and HSP27, correlated to the inhibition of HSP90. Further in vivo studies showed that compound 108(SCC-114), having good pharmacokinetic properties, can strongly inhibit the tumor growth of a human glioblastoma xenograft model U-87MG with T/C =18.35% at 50mg/kg q3w/2.5w. Together, it was shown that compound 108(SCC-114) is a promising HSP90 inhibitor in cancer treatment.

Keywords: HSP90; inhibitor; fragment-based drug discovery; crystallography.

柳珊瑚来源真菌 *Aspergillus* sp. 中丁内酯类化合物及其生物活性

陈敏 王长云*

中国海洋大学医药学院 海洋药物教育部重点实验室 山东青岛 266003

摘要: 【目的】对一株柳珊瑚来源真菌 *Aspergillus* sp. 中丁内酯类化合物进行研究, 从中寻找活性次级代谢产物。

【方法】采用多种色谱方法进行分离纯化, 利用NMR、MS等波谱学方法并结合文献, 鉴定化合物的结构; 利用抗菌及抗污损活性模型, 评价化合物的生物活性。【结果】从乙酸乙酯相中分离得到 6 个丁内酯类化合物, 其中 1 和 2 为新化合物。【结论】化合物 1-6 对四株致病菌显示较强抗菌活性; 1, 3-6 显示较强抗污损活性。

关键词: 柳珊瑚来源真菌; 曲霉 *Aspergillus* sp.; 丁内酯; 抗污损活性

海洋来源真菌是获得结构新颖、活性独特的次级代谢产物的重要来源。其中曲霉属真菌 *Aspergillus* 的次级代谢产物极为丰富, 结构类型主要包括内酯类、聚酮类、生物碱类、肽类、萜类等[1]。丁内酯类化合物因其显著的生物活性, 引起了研究者的关注[2]。近年来, 本课题组已从海洋来源真菌中获得了一系列结构新颖的活性次级代谢产物[3-5]。在菌株活性筛选中, 一株柳珊瑚来源真菌曲霉 *Aspergillus* sp. 的乙酸乙酯萃取物显示了较强的抗污损活性。

基金项目: 国家自然科学基金(81172977)。

作者简介: 陈敏 (1984~), 女, 中国海洋大学博士研究生。

* **通讯作者:** 王长云 (1965~), 男, 中国海洋大学教授, 博士生导师。E-mail: changyun@ouc.edu.cn