

上海药物所发现靶向酪氨酸激酶ALK的二代小分子抑制剂

文章来源：上海药物研究所

发布时间：2014-06-04

【字号：小 中 大】

以蛋白激酶为靶标的分子靶向抗肿瘤药物由于重点针对肿瘤发生发展机制中的关键酶或蛋白，具有选择性好、安全性较高等优点，基于蛋白激酶的分子靶向药物已成为目前抗肿瘤药物研究的前沿领域，至今已有二十余个蛋白激酶小分子抑制剂获批上市。

渐变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 是蛋白激酶家族重要成员，2007年在非小细胞肺癌中首次发现的ALK融合基因EML4-ALK，引发了靶向ALK 抑制剂的研发热潮。针对ALK 融合基因的第一代药物—克唑替尼 (Crizotinib) 已于2011年上市，成为标志性的个性化治疗药物，在ALK阳性患者中获得良好的无进展生存和客观有效率。然而，克唑替尼治疗有效的患者通常在用药1年后，因产生耐药而失去疗效。因此，针对ALK基因突变开发第二代ALK抑制剂是目前ALK抑制剂研究的前沿热点。

中国科学院上海药物研究所张翔、耿美玉和丁健研究团队，近年来通过紧密合作率先在国内开展靶向ALK第二代抑制剂研究，在前期开展的靶向c-Met特异性抑制剂 (*J. Med. Chem.*, 2011, 54, 2127 - 2142) 和双向c-Met/ALK抑制剂 (*ACS Med. Chem. Lett.*, 2014, 5, 304 - 308) 基础上，对2, 4-二氨基嘧啶骨架进行了理性的药物设计和生物活性评价，从数百个化合物中发现了一类含氨基酸侧链的新型ALK抑制剂，与目前文献报道的ALK抑制剂相比，溶剂作用区结构更柔韧。先导化合物对野生型ALK和L1196M突变型抑制活性分别为2.7和15.3 nM，对ALK依赖细胞具有显著增殖抑制活性，但不抑制ALK不敏感细胞增殖。更重要的是，这一化合物对ALK二次突变 (L1196M、F1174L) 的细胞增殖也具有较弱的细胞增殖抑制活性。在ALK依赖的SUP-M2裸小鼠模型上，先导化合物在30和50mg/kg显示100%以上的肿瘤生长抑制活性，值得进一步研究。

该项工作药物化学研究主要由科研人员宋子兰、刘志清和郭俊峰完成，药理学部分主要由艾菁、彭霞、杨艳红等完成。研究结果于5月8日在线发表在美国化学会药物化学期刊 *Journal of Medicinal Chemistry* (*J. Med. Chem.*) 上。

[文章链接](#)

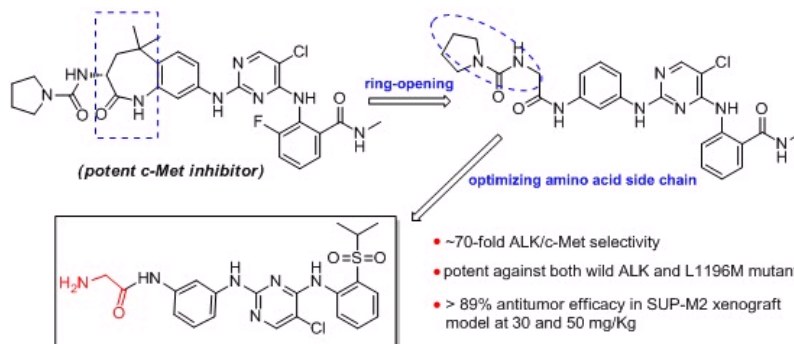


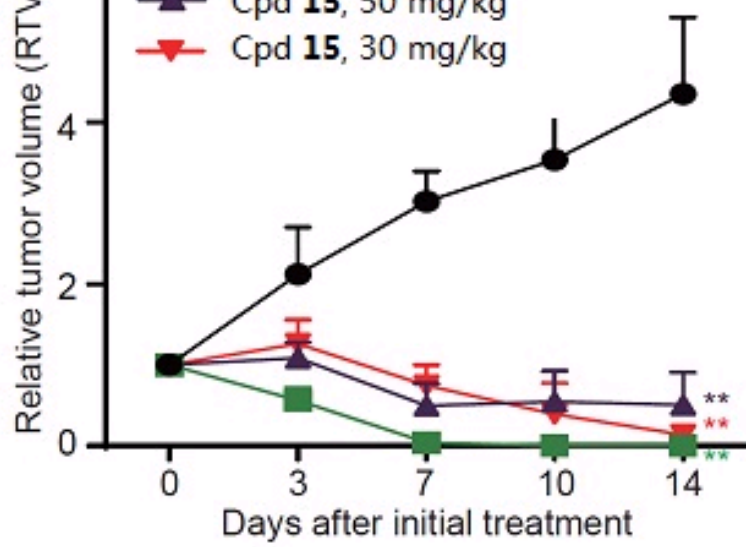
Figure. Proposed new DAAPalogue containing an amino acid side chain.

SUP-M2 (NPM-ALK)

● vehicle

■ crizotinib, 100 mg/kg

▲ Gnd 15, 50 mg/kg



Antitumor activity of compound 15 in SUP-M2 xenograft model.

打印本页

关闭本页