

· 药学前沿 ·

选择性 PI3K δ 抑制剂的研究进展

辛敏行, 张三奇*

(西安交通大学药学院, 西安 710061)

摘要 磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)是 PI3K/AKT/mTOR 信号通路中的关键调节激酶,属于脂激酶家族成员,参与调控细胞的增殖、分化、凋亡以及血管生成过程。PI3K 异常激活与多种肿瘤的发生发展密切相关。PI3K δ (PI3K delta)是 PI3K 激酶的一种亚型,主要存在于免疫细胞和血液细胞中。近年来针对 PI3K δ 亚型开发选择性 PI3K δ 抑制剂用于血液肿瘤的治疗备受关注。本文综述了选择性 PI3K δ 抑制剂的研究进展,为合理开发选择性 PI3K δ 抑制剂提供启示。

关键词 PI3K δ ; 抑制剂; 血液肿瘤; 研究进展

中图分类号 R914.2 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2016)05-0503-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20160501

引用本文 辛敏行,张三奇. 选择性 PI3K δ 抑制剂的研究进展[J]. 中国药科大学学报,2016,47(5):503-510.

Cite this article as: XIN Minhang, ZHANG Sanqi. Advances in PI3K δ selective inhibitors[J]. J China Pharm Univ, 2016,47(5):503-510.

Advances in PI3K δ selective inhibitors

XIN Minhang, ZHANG Sanqi*

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

Abstract Phosphoinositide 3-kinase (PI3K), a key regulator in the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway, plays a critical role in regulation of cell growth, differentiation, metastasis apoptosis, and angiogenesis processes. Abnormal activation of PI3K is closely related to the development of many types of human cancers. PI3K δ is an important isoform of PI3K family, mainly expressed in leukocytes, which makes it an attractive target for the treatment of hematological malignancies. Great efforts in both industry and academia have been made to develop PI3K δ selective inhibitors as anti-cancer agents. This review attempts to provide an overview of recent advances in the research of PI3K δ selective inhibitors, fueling the progress of the ideal selective PI3K δ inhibitors in the future.

Key words PI3K δ ; inhibitors; hematological malignancies; advance

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81402792) and China Postdoctoral Science Foundation (No. 2014M560793, No. 2015T81038)

磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)是一种脂激酶家族成员,是 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的重要组成部分,能够介导体内的磷酸化过程从而影响细胞的生长、增殖、分化、迁移、凋亡等一系列过程。研究发现,PI3K 通路的异常激活与多种疾病的发生发展密切相关,不同类型的 PI3K 发挥着不同的功能。I 型 PI3K 主要包括 PI3K α 、PI3K β 、PI3K γ 和

PI3K δ 。其中 PI3K α 的突变与肿瘤的发生发展有关;PI3K β 能够激活血小板,与血栓性疾病的发展有关,并且在 PTEN 缺失的肿瘤中,PI3K β 会促进肿瘤的恶变;PI3K γ 和 PI3K δ 主要与免疫系统和造血系统有关,与免疫、血液肿瘤以及炎症的发生密切相关。II 型 PI3K 主要影响膜运输。III 型 PI3K 成员 Vps34 可影响细胞的胞吞作用和囊泡运输,调

节细胞自噬,也可通过 mTOR 来介导细胞的信号转导。以 PI3K 为靶点的 PI3K 抑制剂的开发已成为新药研发领域的热点^[1-2]。目前按照具体作用的靶点,PI3K 抑制剂分为泛 PI3K 抑制剂、亚型选择性 PI3K 抑制剂以及 PI3K/mTOR 双重抑制剂。PI3K δ 是 PI3K 的一种亚型,主要存在于白细胞中。近年来,选择 PI3K δ 为靶点,开发选择性 PI3K δ 抑制剂,可治疗与 B 细胞相关淋巴瘤、血液肿瘤。本文综述选择性 PI3K δ 抑制剂的研究进展。

1 PI3K δ 信号调控

PI3K δ 主要表达于免疫细胞和造血细胞中,参与 B 细胞中 BCR 的信号传导,控制机体内 B 细胞的发育和成熟过程。BCR 是一种膜型免疫球蛋白,当有抗原刺激机体时,BCR 表面的特异性表面免疫球蛋白 Ig 能与抗原结合,导致 Ig α /Ig β (CD79A/B) 复合物胞内段的 ITAM 磷酸化,磷酸化的 ITAM 能够募集并激活 SYK,并进一步激活 BTK 及其下游分子 PLC γ 2。活化的 SYK 能与 PI3K δ 的 p85 亚基结合,激活 PI3K δ ,促使生成

PIP3,生成的 PIP3 能够与 BTK 的 N 端结构域识别,并与之相互作用,介导 BTK 向膜上募集,从而激活 BTK 介导的 B 细胞信号传导,诱导众多相关基因的表达。另外,磷酸化的 CD19 也能募集细胞膜上 PI3K δ ,从而激活 PI3K δ ,催化 PIP2 生成 PIP3,促使 AKT 活化,调控细胞增殖、迁移、凋亡等过程(图 1)^[3]。

已有研究表明,抑制 PI3K δ 对治疗血液肿瘤有效,因此 PI3K δ 激酶成为治疗血液肿瘤[例如:慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、霍奇金淋巴瘤 (HL)、套细胞淋巴瘤 (MCL) 等]及其相关肿瘤的一个理想靶点。此外,鉴于 PI3K δ 是 B 细胞发育中非常关键的蛋白,阻断 PI3K δ 功能,就能影响 B 细胞的功能。近年来研究表明,PI3K δ 的突变与诱发性呼吸道感染、损伤有关,而且有研究证实抑制 PI3K δ 对治疗实验性关节炎有效,提示 PI3K δ 可能是治疗自身免疫性疾病的一个靶点。因此,抑制 PI3K δ 将在类风湿性关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)和哮喘等相关的自身免疫性疾病的治疗中发挥作用^[4-5]。

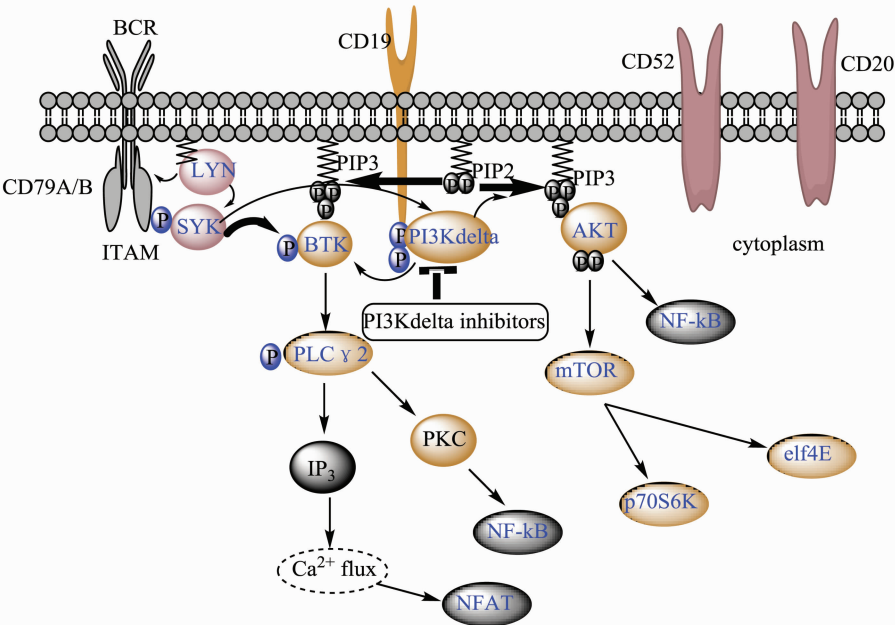


图 1 PI3K δ 参与 B 细胞受体 BCR 的信号传导示意图

2 选择性 PI3K δ 抑制剂

PI3K 与肿瘤等多种疾病密切相关^[6],目前许多制药公司将目光聚焦于 PI3K δ 亚型,试图开发有效的选择性 PI3K δ 抑制剂用于治疗血液肿瘤和自身

免疫疾病。由于 PI3K γ 主要在骨髓细胞中表达,所以选择性 PI3K δ 抑制剂允许存在一定的 PI3K γ 抑制活性。目前大约有 25 个小分子选择性 PI3K δ 抑制剂处于研发阶段,其中 13 种已进入临床研究(表 1),另外还有 12 种处于临床前研究阶段。

表 1 选择性 PI3Kδ 抑制剂研发情况^[7]

药物	靶点	研发公司	拟开发适应证	临床研究阶段
Idelalisib (CAL-101)	PI3Kδ	Gilead	CLL, FL, SLL 等	上市
Duvelisib (IPI-145)	PI3Kδ/γ	Infinity	CLL, FL, SLL 等	Ⅲ期
Acalisib (GS-9820)	PI3Kδ	Gilead	B 细胞淋巴瘤	Ⅱ期
GSK-2269557	PI3Kδ	GSK	哮喘;慢性阻塞性肺疾病	Ⅱ期
TGR-1202	PI3Kδ	TG Therapeutics Inc	B 细胞淋巴瘤	Ⅱ期
INCB-40093	PI3Kδ	Incyte Corp	B 细胞淋巴瘤	Ⅱ期
INCB-50465	PI3Kδ	Incyte Corp	B 细胞淋巴瘤	Ⅱ期
RV-1729	PI3Kδ/γ	RespiVert Ltd	哮喘;慢性阻塞性肺疾病	Ⅰ期
GS-9901	PI3Kδ	Gilead	肿瘤	Ⅰ期
AMG-319	PI3Kδ	Amgen	炎症,自身免疫性疾病	Ⅰ期
RP-6530	PI3Kδ/γ	Rhizen Pharmaceuticals	炎症	Ⅰ期
XL-499	PI3Kδ	Exelixis/Merck	B 细胞淋巴瘤	Ⅰ期
UCB-5857	PI3Kδ	UCB group	自身免疫疾病如银屑病等	Ⅰ期

上述临床研究药物,有些结构已经公布,还有些结构至今仍然没有公开。按结构类型可将选择性 PI3Kδ 抑制剂分为:喹唑啉酮类及其类似物、喹啉类及其类似物、噻吩并嘧啶类及其类似物、吡啶类和其他类。

2.1 喹唑啉酮类及其类似物

喹唑啉酮类结构是最早报道的高选择性 PI3Kδ 抑制剂。早在 2001 年,ICOS 公司(2006 年被 Lilly 收购)在筛选化合物库时发现喹唑啉酮类化合物对 PI3Kδ 亚型具有良好的选择性,如化合物 PIK-389(1),其对 PI3Kδ 的 IC₅₀ 达到 180 nmol/L,分别是其对 PI3Kα (IC₅₀ = 200 μmol/L)、PI3Kβ (IC₅₀ = 11 μmol/L)和 PI3Kγ (IC₅₀ = 17 μmol/L)的 1 110,61 和 94 倍,而对其他 PI3K 酶活性微弱。其高选择性的原因在于结构中的喹唑啉酮母核则能伸向 ATP 结合口袋外面;而巯嘌呤片段则作用于 ATP 结合口袋内部、并与 ATP 中腺嘌呤的位置成一定的角度。ICOS 公司利用生物电子等排原理将化合物 PIK-389 中巯嘌呤置换为腺嘌呤基团,PI3Kδ 的活性和选择性均能保持(或提高),例如化合物 IC87114(2),其对 PI3Kδ 的 IC₅₀ 为 130 nmol/L,分别是 PI3Kα (IC₅₀ = 200 μmol/L)、PI3Kβ (IC₅₀ = 16 μmol/L)和 PI3Kγ (IC₅₀ = 61 μmol/L)的 1 110、123 和 469 倍,且对Ⅱ型和Ⅲ型 PI3K 酶和其他 36 种蛋白激酶均无活性,具有较好的选择性。将 2 位的腺嘌呤变为吡唑并嘧啶时,PI3Kδ 的活性和选择性也能得到很好的保持。如化合物 PIK-293(3)和 PIK-294(4),其对 PI3Kδ 的 IC₅₀ 分别为 240 和 10 nmol/L,尽管 PIK-294 的 PI3Kδ 抑制活性很高,但对 PI3Kβ 和 PI3Kγ 的 IC₅₀ 分别为 490 和

160 nmol/L,选择性有所下降。ICOS 公司还对喹唑啉酮类结构进行了深入探索,研究了其构效关系。他们对喹唑啉酮的 5 位上的取代基进行研究,发现 5 位为氟、氯、甲基等一些小基团取代时,活性和选择性效果最好,例如 Idelalisib(5);接着他们对喹唑啉酮 3 位上取代基进行研究,发现 3 位苯环基至关重要,当苯环基置换为烷基或者杂环烷基时,活性几乎丧失;此外 3 位苯环上可被继续一些小基团取代(如氟、氯、甲基、甲氧基),活性保持;他们还喹唑啉酮 2 位上的取代基进行研究,发现 2 位甲基上存在各种嘌呤基(如巯嘌呤、腺嘌呤)或者嘌呤基的生物电子等排体(如吡唑并嘧啶),还可允许 1 ~ 2 个的碳链存在,活性依然能保持^[8](图 2)。

Gilead 公司将 Idelalisib 结构 5 位的氟原子变换至 6 位,得到了化合物 Acalisib(6),其对 PI3Kδ 的活性是 IC₅₀ = 12.7 nmol/L,尽管活性较 Idelalisib 降低,但对 PI3Kα (IC₅₀ = 200 μmol/L)、PI3Kβ (IC₅₀ = 16 μmol/L)和 PI3Kγ (IC₅₀ = 61 μmol/L)的选择性均超过了 100 倍,目前 Acalisib 处在Ⅱ期临床试验阶段^[9](图 2)。

RespiVert 公司在 PIK-294 结构的基础上在喹唑啉酮的 3 位与苯环之间插入一个亚甲基并在 5 位引入一个己炔酰胺基团得到化合物 RV-1729(7),其对 PI3Kδ 的 IC₅₀ 为 12 nmol/L,对 PI3Kγ 的 IC₅₀ 为 25 nmol/L,对 PI3Kα 的 IC₅₀ 为 193 nmol/L,目前正在进行Ⅰ期临床试验,目标适应证是哮喘、慢性阻塞性肺疾病^[10](图 2)。

Gilead 公司报道了一类新的喹唑啉酮类结构,将 Idelalisib 结构的嘌呤环的五元环打开变成 2-位

取代嘧啶结构的喹唑啉酮结构,其中代表性化合物 **8**,对 PI3K δ 的 IC_{50} 达到了 0.45 nmol/L,显著强于 Idelalisib,同时对 PI3K α (IC_{50} = 6300 nmol/L)、PI3K β (IC_{50} = 87 nmol/L) 和 PI3K γ (IC_{50} = 210 nmol/L) 的选择性均超过了 190 倍^[11] (图 2)。

Idelalisib 是喹唑啉酮类选择性 PI3K δ 抑制剂,2014 年 7 月 23 日正式被 FDA 批准上市,用于治疗复发性慢性淋巴细胞白血病(CLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)和小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)^[12]。Idelalisib 最早是由 ICOS 公司发现,而后在 2008 年卖给 Calistoga 制药公司,在完成 I 期临床试验后,在 2011 年 Calistoga 制药公司又将 Idelalisib 卖给 Gilead 公司,并由 Gilead 公司开发上市。Idelalisib 对 PI3K δ 亚型表现出很好的活性和选择性(PI3K δ : IC_{50} = 2.5 nmol/L), (PI3K α : IC_{50} = 820 nmol/L), (PI3K β : IC_{50} = 565 nmol/L), (PI3K γ : IC_{50} = 89 nmol/L),在酶水平上,Idelalisib 对其他超过 400 种激酶几乎没有活性;在细胞水平上,Idelalisib 能够阻断 p110 δ 介导的 CD63 的表达 (EC_{50} = 8 nmol/L),能够抑制 B

细胞的增殖 (EC_{50} = 6 nmol/L)。Idelalisib 在大鼠和狗的体内生物利用度分别为 39% 和 79%。在用以评估 Idelalisib 安全性与药代动力学性质的 I 期临床试验中,Idelalisib 在每天两次、150 mg 的剂量下具有较好的耐受性,未见剂量依赖性毒性,最常见的不良反应为腹泻、疲乏、恶心、咳嗽。在一组单臂、开放的 II 期临床中,Idelalisib 在患有难治性非霍奇金淋巴瘤的患者中获得了 57% 的总应答率 (ORR)。其中 6% 的患者获得完全响应,50% 的患者获得部分响应,1% 的患者得到轻微响应,平均响应持续时间达 12.5 个月,平均无进展生存期为 11.0 个月,平均总生存期为 20.3 个月,90% 的患者淋巴结缩小。在一组多中心、随机、双盲的 Idelalisib 联合美罗华治疗 CLL 患者的 III 期临床试验中,Idelalisib 联合美罗华组的中位无进展生存期 (mPFS) 大于 12 个月,显著高于美罗华联合安慰剂组 (mPFS = 5.5 个月); Idelalisib 联合美罗华组与美罗华联合安慰剂组的响应率分别为 81% 和 13%,12 个月的总生存期分别为 92% 和 80%^[13]。

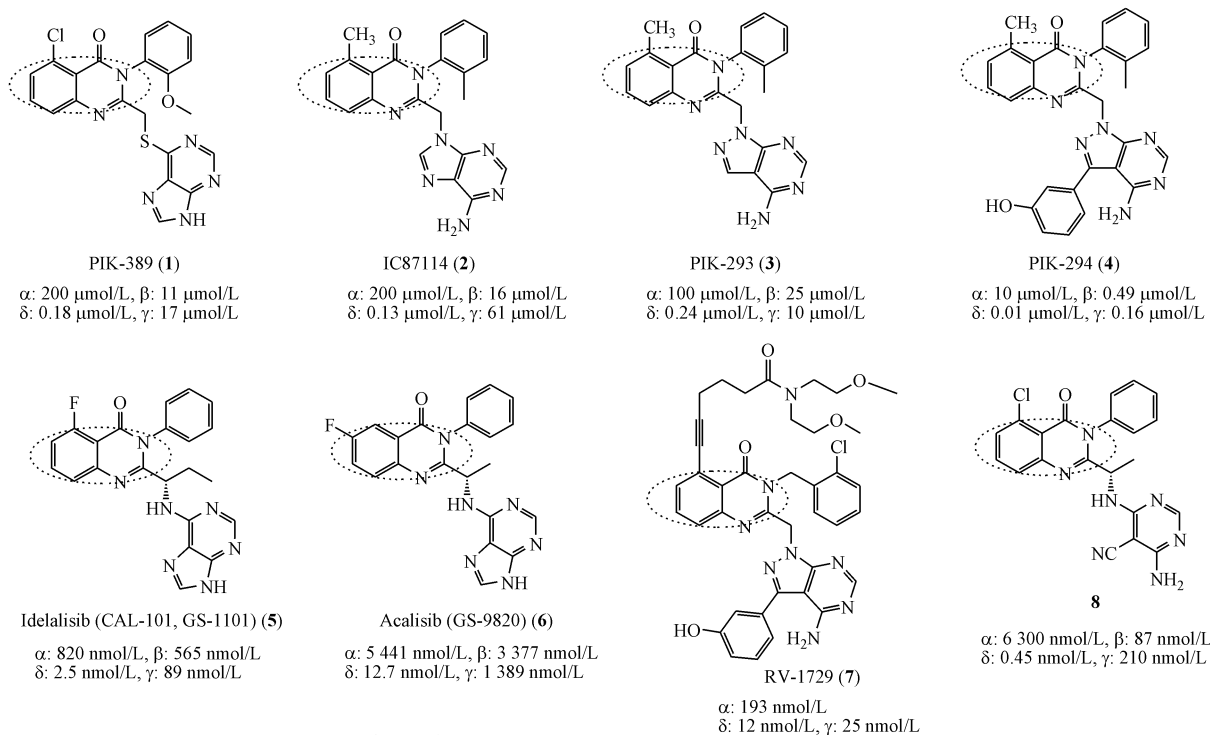


图 2 喹唑啉酮类选择性 PI3K δ 抑制剂的代表化合物

Intellikine 公司(隶属于 Takeda 公司)在 2009 年得到一类二氢异喹唑啉酮类的 PI3K δ 抑制剂,结构与喹唑啉酮类结构相似,其代表性结构是 Duvelisib (**9**,图 3),该化合物最初由 Intellikine 公司研发,

2011 年被 Infinity 公司以 2 000 万美元收购,由于出色的临床结果,2014 年 9 月又被 Abbvie 公司以 8.05 亿美元收购,目前由 Abbvie 和 Infinity 公司联合开发,处于 III 期临床试验阶段。Duvelisib 对

PI3K δ 有很好的抑制活性 ($IC_{50} = 1.3 \text{ nmol/L}$), 对 PI3K γ 也具有较强的活性 ($IC_{50} = 50 \text{ nmol/L}$), 而对 PI3K α 和 PI3K β 的活性非常弱 (PI3K α : $IC_{50} = 2\,200 \text{ nmol/L}$; PI3K β : $IC_{50} = 565 \text{ nmol/L}$)。Duvelisib 对 PI3K δ 选择性分别是 PI3K α 、PI3K β 和 PI3K γ 的 1 692、434 和 38 倍^[14]。

Lilly 公司利用电子等排原理将喹唑啉酮环改造为噻吩并嘧啶酮结构, 得到噻吩并嘧啶酮类 PI3K δ 抑制剂, 其活性保持 (或略弱)。代表性结构为化合物 **10** 和 **11** (图 3), 其中化合物 **10** 对 PI3K δ 活性为 40 nmol/L, 分别是 PI3K α 、PI3K β 和 PI3K γ 的 1 447、126 和 187 倍, 化合物 **11** 对 PI3K δ 活性为 6 nmol/L, 分别是 PI3K α 、PI3K β 和 PI3K γ 的 528、123 和 28 倍。随后 ICOS 公司在 Lilly 公司的基础上又将喹唑啉酮变化为其他五元环并嘧啶酮的结构, 如呋喃并嘧啶酮、吡唑并嘧啶酮、异噻唑并嘧啶酮、噻唑并嘧啶酮、吡啶并嘧啶酮, 然而 PI3K δ 的活

性均大大降低^[7]。

TG 公司正在开发口服有效的选择性 PI3K δ 抑制剂, 用于治疗 B 细胞相关的血液肿瘤如 NHL、MCL、CLL 等。该类抑制剂以色酮为基本骨架, 可以看成是将喹唑啉酮环改造为苯并吡喃酮结构, 代表结构为 TGR-1202 (**12**, 图 3), 该药最初由 Rhizen 公司研究, 代号为 RP-5264, 后转让给 TG 公司。该化合物对 PI3K δ 的活性为 22 nmol/L, 并具有较强的 PI3K δ 选择性。2015 年 ASCO 会议报道了 TGR-1202、依鲁替尼和 Ublituximab 联合应用的部分临床结果, 结果显示该联合疗法耐受性良好, 初步 ORR 达到 86%, 目前该药正在开展 II 期临床研究^[15]。此外 Rhizen 公司目前还在开发另一个色酮结构 RP-6530 (**13**, 图 3), 该药物对 PI3K δ 活性为 25 nmol/L, 是 PI3K α 和 PI3K β 分别超过 300 倍和 100 倍, 对 PI3K γ 活性为 33 nmol/L, 是一个 PI3K δ/γ 的双重抑制剂, 目前处于 I 期临床阶段^[16]。

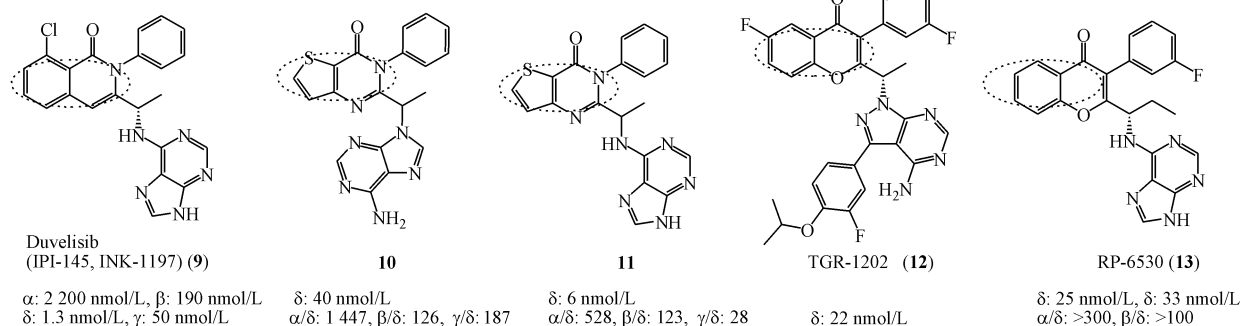


图 3 喹唑啉酮类似物选择性 PI3K δ 抑制剂的代表化合物

2.2 喹啉类及其类似物

Amgen 公司报道了一类喹啉类结构的选择性 PI3K δ 抑制剂并研究了其构效关系。他们对 3 位连接基团进行了研究, 发现嘌呤 (或其相似结构) 的存在及连接的杂原子对化合物的活性非常重要, 研究发现 O 和 N 的活性要比 S 和 CH_2 强 (如化合物 **14**, **15**, 图 4); 2 位苯环的邻位或间位引入 F 或 Cl, 化合物能保持较好的活性和选择性 (如化合物 **15**, **16**, **17**, 图 4), 将喹啉母核变成喹喔啉时, 活性能够保持 (如化合物 **17**), 将 2 位苯环替换为 2-吡啶基, 活性和选择性均亦能保持。该类结构最终优化得到 AMG-319 (化合物 **18**, 图 4), 其 PI3K δ 有较好的抑制活性 ($IC_{50} = 18 \text{ nmol/L}$), 而对 PI3K α 、PI3K β 和 PI3K γ 的活性非常弱 (PI3K α : $IC_{50} = 33\,000 \text{ nmol/L}$; PI3K β : $IC_{50} = 2\,700 \text{ nmol/L}$; PI3K γ :

$IC_{50} = 850 \text{ nmol/L}$)。在细胞中其对于 B 细胞增殖的抑制活性 IC_{50} 达到了 8.6 nmol/L, 且能够较好抑制 AKT 的磷酸化 ($IC_{50} = 1.5 \text{ nmol/L}$)。AMG-139 的理化性质以及成药性均比较突出, 大鼠体内的药代动力学性质十分良好, 也显示出良好的体内 IgG-IgM 反应, 具有良好的治疗炎症和自身免疫性疾病的前景, 目前 AMG-319 化合物正在 I 期临床试验中。此外 Amgen 公司对喹啉类结构 N 原子的位置进行调换, 获得了一类新的喹啉类选择性 PI3K δ 抑制剂。该类结构将嘌呤基团变换为 4-氨基-5-氰基-6-氨基的嘧啶基团, 同时研究了在 4 位引入脂肪族和芳香基团的构效关系, 发现在 4 位引入卤素、脂肪胺或者芳基均能获得很好的 PI3K δ 抑制活性和选择性 (如化合物 **19**, **20**, **21**, 图 4)^[16-17]。

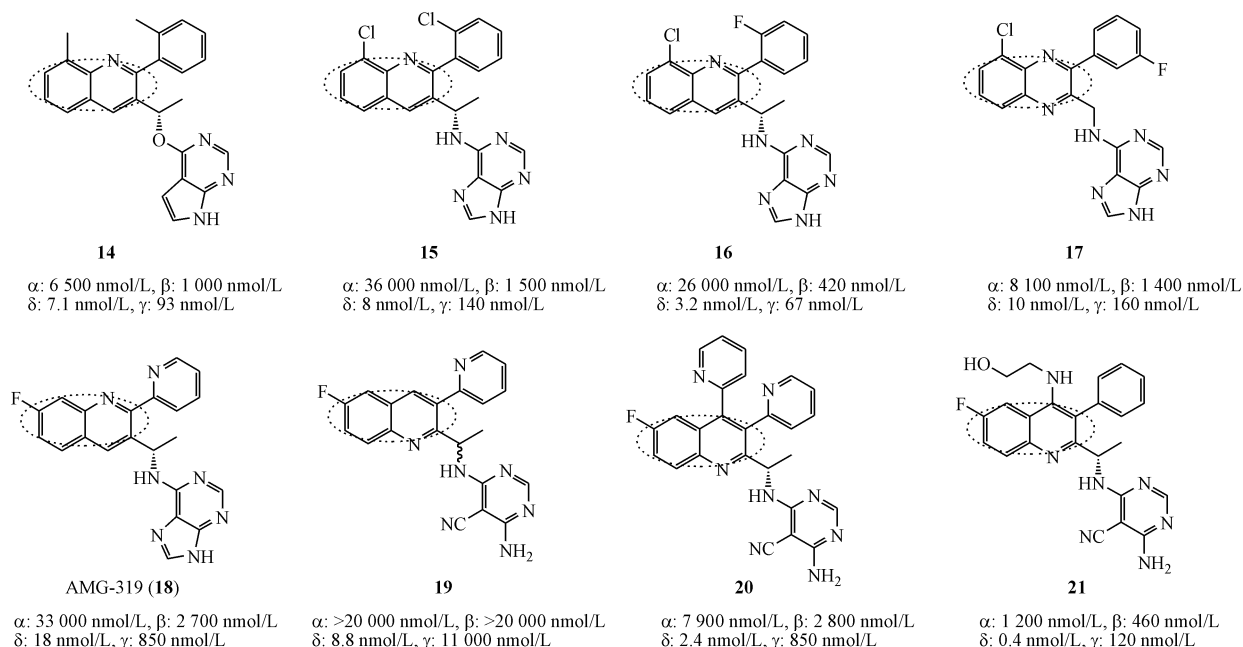


图 4 喹啉类及其类似物选择性 PI3K δ 抑制剂的代表化合物

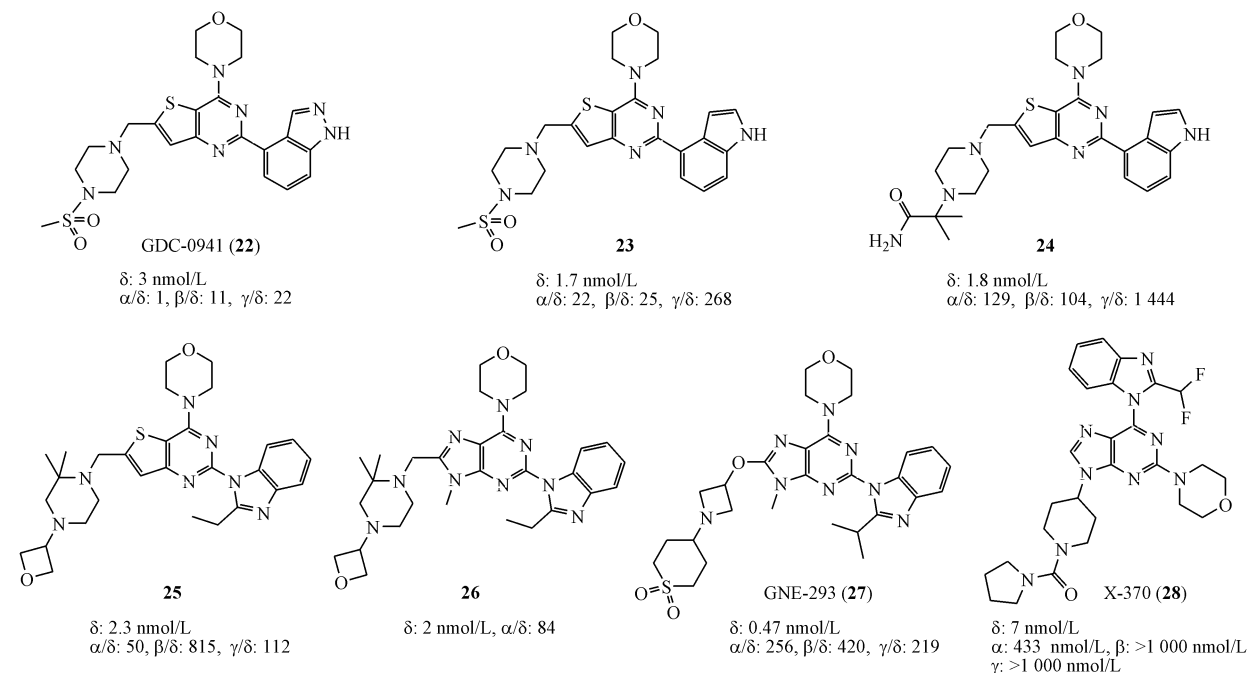
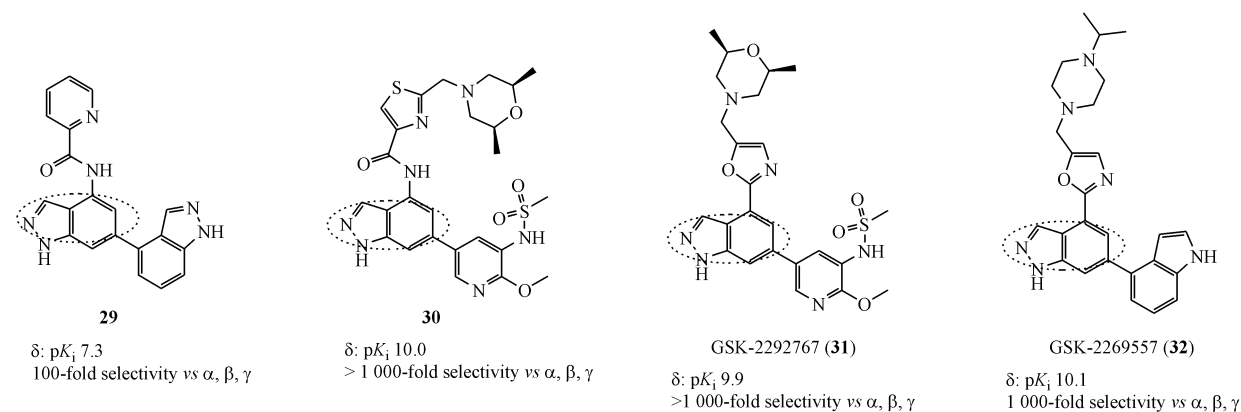
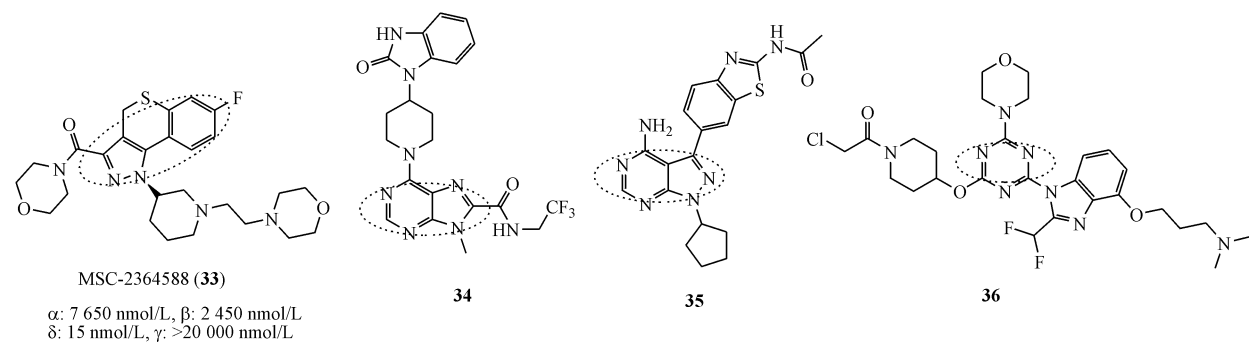
2.3 噻吩并嘧啶类及其类似物

Genentech 公司报道了一类噻吩并嘧啶类结构的选择性 PI3K δ 抑制剂,该类结构与喹啉酮、喹啉类在结构上有较大差别,是在 PI3K α/δ 抑制剂 GDC-0941 (化合物 **22**, 图 4) (PI3K α : IC₅₀ = 3 nmol/L; PI3K δ : IC₅₀ = 30 nmol/L) 的结构基础上不断优化而得。他们发现通过对 GDC-0941 噻吩并嘧啶环的 2 位和 8 位进行取代基变化,可获得对 PI3K δ 的选择性(如化合物 **23**, **24**, 图 4),其中化合物 **24** 的 PI3K δ 的 IC₅₀ = 1.8 nmol/L,分别是 PI3K α 、PI3K β 和 PI3K γ 的 129、104 和 1 444 倍。但是这些结构对 CYP3A4 具有较强的抑制作用,具有潜在的药物相互作用风险,随后继续结构优化,发现当 2 位取代基为苯并咪唑时,能显著降低对 CYP3A4 的抑制作用,如化合物 **25** (图 5) 具有较强的 PI3K δ 活性和选择性,同时对 CYP3A4 的 IC₅₀ 大于 10 μ mol/L。接着他们对噻吩并嘧啶母核中的噻吩环进行了置换,发现当噻吩环替换为咪唑环时对 PI3K δ 活性和选择性表现最为突出(如化合物 **26**),随后又对该类嘌呤母核的 2 位和 8 位进行了较为系统的构效关系研究和结构优化,并获得了化合物 GNE-293 (化合物 **27**),GNE-293 对 PI3K δ 有非常好的抑制活性(IC₅₀ = 0.47 nmol/L),分别是 PI3K α 、PI3K β 和 PI3K γ 的 256、420 和 219 倍。另外 GNE-293 还表现出很好的药代性质,GNE-293 在大鼠和狗体内的生物利用度分别为 96.2% 和

82.6%,目前 GNE-293 正在进行系统的临床前研究。另外 Xcovery 公司报道了另一个嘌呤类选择性 PI3K δ 抑制剂 X-370 (化合物 **28**),该化合物结构与 GNE-293 相似,可认为是将 GNE-293 的 1 位吗啉和 3 位的苯并咪唑基团进行互换,同时将 8 位基团变化并移至 9 位。X-370 对 PI3K δ 有较好的抑制活性(IC₅₀ = 7 nmol/L),而对 PI3K α 、PI3K β 和 PI3K γ 的活性均较弱(PI3K α : IC₅₀ = 433 nmol/L; PI3K β : IC₅₀ > 1 000 nmol/L; PI3K γ : IC₅₀ > 1 000 nmol/L)^[18–20] (图 5)。

2.4 吡唑类

GSK 公司最近报道了一系列吡唑类的选择性 PI3K δ 抑制剂^[21]。其中化合物 **29** 其该类结构的先导化合物,具有不同于已报道的 PI3K δ 抑制剂的结构特征(如图 6),其对 PI3K δ 的活性达到了约 50 nmol/L,是 PI3K α 、PI3K β 和 PI3K γ 活性的约 100 倍,随后 GSK 公司对吡唑的 4 位和 6 位进行了结构优化,最终得到了活性最好的化合物 **30**, **31** 和 **32**,其中化合物 **31** 和 **32** 均作为候选药物进入了开发阶段。化合物 **31** (GSK-2292767) 和化合物 **32** (GSK-2269557) 对 PI3K δ 的活性均达到了约 0.1 nmol/L,是 PI3K α 、PI3K β 和 PI3K γ 活性的甚至超过 1 000 倍。目前 GSK-2269557 正在开展用于治疗哮喘的 II 期临床试验。

图 5 噻吩并嘧啶类及其类似物选择性 PI3K δ 抑制剂的代表化合物图 6 吡唑类选择性 PI3K δ 抑制剂的代表化合物图 7 其他结构类型的选择性 PI3K δ 抑制剂的代表化合物

2.5 其他结构类型

除了以上所述的结构类型,还有其他结构类型的 PI3K δ 抑制剂(图 7),Merck Serono 公司公布了

三环类 PI3K δ 抑制剂如化合物 **33**,对 PI3K δ 有较好的抑制活性 ($IC_{50} = 15$ nmol/L),而对 PI3K α 、PI3K β 和 PI3K γ 的活性均较弱 (PI3K α : $IC_{50} =$

7 650 nmol/L; PI3K β : IC₅₀ = 2 450 nmol/L; PI3K γ : IC₅₀ > 20 000 nmol/L)^[22]; Exelixis 公司公布的嘌呤类抑制剂如化合物 **34**, Takeda 公司公布的吡唑并嘧啶类如化合物 **35**, Auckland Uniservices 公司公布的三氮唑类衍生物 **36**, 但是这些化合物的具体活性数据未见报道^[23]。

3 展 望

自从发现 PI3K δ 在 B 细胞中具有重要作用以来, 开发选择性 PI3K δ 抑制剂作为治疗血液肿瘤和自身免疫性疾病的药物越来越受重视。2013 年 9 月 Idelalisib 作为第一个选择性 PI3K δ 抑制剂被 FDA 授予突破性疗法认定, 2014 年 Idelalisib 被 FDA 批准上市。除此之外仍有多个 PI3K δ 抑制剂进入临床研究, 尽管如此, 目前 PI3K δ 抑制剂的药用价值并未被完全开发。被批准的 PI3K δ 抑制剂 Idelalisib 毒性较大伴有黑框标记, 且适应证较为狭窄。因此仍然需要开发新的 PI3K δ 抑制剂, 以充分拓展其临床适应证, 并降低其毒性。

参 考 文 献

- [1] Fruman DA, Rommel C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities[J]. *Nat Rev Drug Disc*, 2014, **13**(2): 140–156.
- [2] Thorpe LM, Yuzugullu H, Zhao JJ. PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, **15**(1): 7–24.
- [3] Puri KD, Di Paolo JA, Gold MR. B-cell receptor signaling inhibitors for treatment of autoimmune inflammatory diseases and B-cell malignancies[J]. *Int Rev Immunol*, 2013, **32**(4): 397–427.
- [4] Puri KD, Gold MR. Selective inhibitors of phosphoinositide 3-kinase delta: modulators of B-cell function with potential for treating autoimmune inflammatory diseases and B-cell malignancies[J]. *Front Immunol*, 2012, **3**: 256.
- [5] Angulo I, Vadas O, Garcon F. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage[J]. *Science*, 2013, **342**(6160): 866–871.
- [6] Shao T, Wang J, Chen JG, et al. Discovery of 2-methoxy-3-phenylsulfonamino-5-(quinazolin-6-yl or quinolin-6-yl) benzamides as novel PI3K inhibitors and anticancer agents by bioisostere[J]. *Eur J Med Chem*, 2014, **75**: 96–105.
- [7] Wei M, Wang X, Song Z, et al. Targeting PI3K δ : emerging therapy for chronic lymphocytic leukemia and beyond[J]. *Med Res Rev*, 2015, **35**(4): 720–752.
- [8] Venable JD, Ameriks MK. Small molecule inhibitors of phosphoinositide 3-kinase (PI3K) δ and γ [J]. *Curr Top Med Chem*, 2009, **9**(8): 738–753.
- [9] Norman P. Selective PI3K δ inhibitors, a review of the patent literature[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2011, **21**(11): 1773–1790.
- [10] Norman P. Evaluation of WO201313136076: two crystalline forms of the phosphatidylinositol 3-kinase- δ inhibitor RV-1729[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2013, **24**(4): 471–475.
- [11] Norman P. Evaluation of WO2013116562A, an orally active PI3K δ inhibitor for the treatment of asthma[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2014, **24**(5): 603–607.
- [12] Markham A. Idelalisib: first global approval[J]. *Drugs*, 2014, **74**(14): 1701–1707.
- [13] Fruman DA, Cantley LC. Idelalisib a PI3K δ inhibitor for B-cell cancers[J]. *N Engl J Med*, 2014, **370**(11): 1061–1062.
- [14] Okkenhaug K. Two birds with one stone: dual p110 δ and p110 γ inhibition[J]. *Chem Biol*, 2013, **20**(11): 1309–1310.
- [15] TG Therapeutics. TG-1101 (Ublituximab) references[EB/OL]. <http://www.tgtherapeutics.com/pipeline/publications.cfm>.
- [16] Vakkalanka S, Viswanadha S, Gaudio E, et al. Dual PI3K δ/γ inhibition by RP6530 induces apoptosis and cytotoxicity in B-lymphoma cells[J]. *Blood*, 2013, **122**(21): 4411.
- [17] Cushing TD, Hao X, Shin Y, et al. Discovery and *in vivo* evaluation of (S)-N-(1-(7-fluoro-2-(pyridine-2-yl)quinolin-3-yl)ethyl)-9H-purin-6-amine (AMG319) and related PI3K δ inhibitors for inflammation and autoimmune disease[J]. *J Med Chem*, 2015, **58**(1): 480–511.
- [18] Safina BS, Baker S, Baumgardner M, et al. Discovery of novel PI3-kinase δ specific inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: taming CYP3A4 time-dependent inhibition[J]. *J Med Chem*, 2012, **55**(12): 5887–5900.
- [19] Murray JM, Sweeney ZK, Chan BK, et al. Potent and highly selective benzimidazole inhibitors of PI3-kinase delta[J]. *J Med Chem*, 2012, **55**(17): 7686–7695.
- [20] Safina BS, Sweeney ZK, Li J, et al. Identification of GNE-293, a potent and selective PI3K δ inhibitor: navigating *in vitro* genotoxicity while improving potency and selectivity[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, **23**(17): 4953–1959.
- [21] Down K, Amour A, Baldwin IR, et al. Optimization of novel indazoles as highly potent and selective inhibitors of phosphoinositide 3-kinase δ for the treatment of respiratory disease[J]. *J Med Chem*, 2015, **58**(18): 7381–7399.
- [22] Haselmayer P, Camps M, Muzerelle M. Characterization of novel PI3K δ inhibitors as potential therapeutics for SLE and lupus nephritis in pre-clinical studies[J]. *Front Immunol*, 2014, **5**: 233.
- [23] Cushing TD, Metz DP, Whittington DA, et al. PI3K δ and PI3K γ as targets for autoimmune and inflammatory diseases[J]. *J Med Chem*, 2012, **55**(20): 8559–8581.