附件

**陕西省教育厅成果申报项目公示内容信息简介**

1. **项目名称**：具有优势活性骨架的抗肿瘤先导化合物的开发及应用
2. **完成单位**：陕西国际商贸学院
3. **完成人**：刘斌；唐文强；仝红娟；朱周静；问娟娟；胡亚刚

**4. 项目简介**：本项目属于药学学科中的药物化学研究领域

恶性肿瘤是当前严重影响人类健康、威胁人类生命的主要疾病之一。己知的癌症的种类有100多种，身体的任何部位均可能受到癌症的侵袭。目前，世界卫生组织和各国政府卫生部门都把攻克癌症列为一项重要任务。因此，开发具有高效抗肿瘤活性的先导化合物在抗肿瘤药物研发中具有重要的意义和作用，也已经成为药物化学领域研究的热点课题。目前，抗肿瘤创新药物研发领域面临先导化合物需求量大、淘汰率高等问题，因此寻找并开发结构部新颖、活性优异的先导化合物具有重要的意义。本项目在陕西省自然基金及省教育厅专项经费的支持下，开发了多个系列的具有优势骨架的抗肿瘤活性先导化合物。同时，在先导化合物的合成开发过程中，针对部分关键中间体及活性骨架进行了合成条件优化，并开发了其合成工艺技术。运用有机合成化学、计算化学、分子生物学等技术在细胞及动物活体水平上研究先导化合物在肿瘤活性方面的效果。主要内容有：

**一、基于含氮杂环骨架的抗肿瘤活性先导化合物的合成及活性研究：**

杂环化合物大多具有生理生物活性，尤其是含氮杂环骨架广泛存在于抗肿瘤上市药物及活性化合物中。因此，开发基于含氮杂环骨架的抗肿瘤活性先导化合物具有重要意义和价值。本项目通过合成的方法构建了多个系列结构新颖的含氮杂环骨架抗肿瘤先导化合物，包括5-芳基取代噁唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺衍生物、1,2,4-噁二唑-烟酰胺衍生物、2-芳基取代喹唑啉-4(3*H*)-酮衍生物、6,7-二甲氧基喹啉衍生物等，并将所合成的化合物用于抗肿瘤活性筛选，得到多个活性优异的具有开发潜力的先导化合。例如，我们合成的1,2,4-噁二唑-烟酰胺衍生物不仅在细胞实验中显示对人肝癌HepG2细胞具有优异的抑制活性，而且在动物体内能够明显的抑制肿瘤的生长，并且不影响实验室动物的体重，说明该结构不仅具有优秀的体内抗肿瘤活性，而且毒性较低，具有继续开发潜力，该研究已经获得授权专利。我们的这些研究成果对于后期的结构优化修饰提供了重要的研究基础。

**二、基于芳基甲/乙醇骨架的抗肿瘤活性先导化合物的合成及活性研究：**

芳基甲/乙醇类结构在药物分子中具有重要用途，可以改善药物的药理活性，因此，该结构已经被作为一种优势骨架应用于抗肿瘤药物的研究与开发。本项目通过构建系列芳基甲/乙醇类抗肿瘤活性先导化合物，包括杂环取代的5-取代-2-羟甲基苯酚衍生物以及2-二茂铁基乙醇，得到了具有开发潜力的抗肿瘤活性先导化合物。该研究中将二茂铁基团引入到该活性骨架中，不仅可以构建出结构新颖的先导化合物，同时可以改善药理活性，这为抗肿瘤活性先导化合物的开发提供了一条有效的策略。

**三、基于中药活性成分的抗肿瘤活性先导化合物的合成及活性研究：**

从中药活性成分中发现潜在的天然候选先导药物是中药新药开发的关键。而将分子对接技术和分子动力学方法应用于中药复杂体系，筛选并发现天然活性成分，这一策略具有更加高效和便捷的优势。本项目研究中草药活性成分在抑制GSK-3*β*（肿瘤治疗的重要靶点）中的作用和机理，筛选发现芦丁、杨酶酮、二氢丹参酮I和人参皂苷Rb1均能与GSK-3*β*良好地结合，其中芦丁、杨酶酮和二氢丹参酮I主要结合于GSK-3β的ATP结合口袋区域，人参皂苷Rb1主要结合于GSK-3*β*的T-loop区域。基于这些有效成分进行结构设计可能获得GSK-3*β*的高效抑制剂。另外，本项目根据活性亚结构拼接原理将天然活性成分齐墩果酸与苯甲醛拼接，得到一种结构新颖的齐墩果酸-苯甲醛缀合物，体外细胞活性显示该缀合物对HepG2、MCF-7、PC3和HeLa细胞均有明显的抑制活性，并强于先导化合物齐墩果酸和苯甲醛，此外，缀合物对正常的MCF-10A细胞没有毒性。我们的这些研究为中药活性成分的抗肿瘤先导化合物的开发提供依据和研究基础。

本项目工作累计发表了国内外学术期刊论文20余篇，其中北大核心及以上10余篇，已获授权发明专利2项，实用新型专利8项。8篇代表性成果发表在Organic Preparations and Procedures International (1篇)、化学通报 (2篇)、精细化工 (1篇)、化学研究与应用 (2篇)、天然产物研究与开发（1篇）、化学工程师（1篇），其中SCI收录1篇、EI收录1篇，北大核心或CSCD收录5篇。项目成果被硕、博士论文及学术期刊多次引用和评述。本项目成果可为抗肿瘤活性分子的开发研究提供必要的理论和技术支撑，同时为多个药物中间体的合成工艺开发提供了技术参考及理论基础。例如，西安都创医药科技有限公司参考了我们的基于分子影像技术的抗肿瘤靶向药物工艺开发及应用，在2018-2019年为公司累计创收近30余万元人民币。

**5. 主要知识产权产权目录**：

1. 具有抗肿瘤活性的2-甲氧基烟酰胺衍生物制备方法及用途,发明专利(ZL201811566504.4),授权时间: 2018年12月19日.
2. 用于催化合成查尔酮类化合物的催化剂及其用途, 发明专利(ZL201910504939.4), 授权时间: 2019年06月12日.
3. **代表性论文目录**

[1] Liu B, Xu X N, Tong H J, Zhu Z J, Tang W Q, Zhang Y M, Tang C\*. Synthesis and Antiproliferative Evaluation of Novel 5-Aryl Substituted Oxazolo[4,5-b]pyridin-2-amine Derivatives[J]. Organic Preparations and Procedures International, 2021, 53(6): 528-536.

[2] 刘斌\*, 徐小娜, 朱周静, 仝红娟, 张彦民, 唐文强. N-[2,6-二氯-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-2-甲氧基烟酰胺的合成、晶体结构及抗肿瘤活性研究（英文）[J]. 化学通报, 2021, 84(4): 383-387.

[3] 仝红娟\*, 刘斌. 2-芳基取代喹唑啉-4(3H)-酮的合成及体外抗肿瘤活性研究[J]. 化学研究与应用, 2020, 32(2): 233-238.

[4] 胡亚刚, 刘斌\*, 王娟, 何志鹏, 晋小军\*. 6,7-二甲氧基喹啉衍生物的合成及体外抗肿瘤活性研究[J].化学研究与应用, 2021, 33(8): 1480-1484.

[5] 朱周静, 仝红娟, 张彦民, 刘斌\*. 5-取代-2-羟甲基苯酚衍生物的合成及体外抗肿瘤活性研究[J]. 化学通报, 2021, 84(9): 942-946.

[6] 问娟娟, 刘斌\*, 赵新红, 刘浪浪, 仝红娟. 2-二茂铁基乙醇的合成及其抗肿瘤活性[J]. 精细化工, 2020, 37(11): 2320-2324.

[7] 唐文强, 张静晓\*, 张丽雷\*. 基于中草药活性成分的GSK-3β抑制剂的分子模拟[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(12): 2070-2076.

[8] 鲁丹, 蔡瑞雪, 李雪枫, 祝婷婷, 方芙容, 刘斌\*. 齐墩果酸-苯甲醛缀合物的合成及抗肿瘤活性研究[J]. 化学工程师, 2020, 34(8): 11-14.