

2016 年度广东省科学技术奖项目公示

项目名称	蛋白激酶小分子抑制剂及其抗肿瘤机制研究
主要完成单位	中国科学院广州生物医药与健康研究院
主要完成人 (职称、完成单位、工作单位、贡献证明材料)	<p>1. 丁克 研究员 工作单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 完成单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 主要贡献：研究团队负责人，担任项目的总体设计和进度跟踪工作，是项目《重要科学发现》中全部三项研究成果的主要完成人，是 10 篇代表论文的通讯作者（含共同通讯作者），是 6 项授权专利的第一发明人。</p> <p>主要工作为：（1）设计芳基炔类高效 Bcr-Abl T315I 突变体抑制剂；（2）设计吡啶并嘧啶酮类选择性 EGFR T790M 突变体抑制剂；（3）设计世界首个选择性 DDR1 小分子抑制剂。</p> <p>支撑材料：代表性论文 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10</p> <p style="text-align: center;">授权专利 1、2、3、4、5、6</p>
	<p>2. 陆小云 副教授 工作单位：暨南大学 完成单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 主要贡献：研究团队第二负责人，负责项目《重要科学发现》中全部三项研究成果所设计分子的结构优化和合理性研究，通过计算机模拟研究化合物与靶标的结合，分析化合物与靶标的结合关系，进一步指导结构优化工作。是第2项科学发现中关于EGFR 790M突变体小分子抑制剂代表性论文（2）的共同通讯作者，是代表性论文（1、3、4、5、6、7、8）的作者。</p> <p>支撑材料：代表性论文1、2、3、4、5、6、7、8</p>
	<p>3. 任小梅 助理研究员 工作单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 完成单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 主要贡献：主要负责项目《重要科学发现》中第1项Bcr-Abl T315I抑制剂的机制研究和第2项EGFR T790M突变体抑制剂化合物机制研究，从而明确化合物的作用机制。是第1项科学发现中的代表性论文（3）的共同第一作者，其他代表性论文（1、2、4、5、6、7、8）的作者。是第5项授权专利的发明人。</p> <p>支撑材料：代表性论文1、2、3、4、5、6、7、8</p> <p style="text-align: center;">授权专利 5</p>
	<p>4. 蔡倩 教授 工作单位：暨南大学 完成单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 主要贡献：主要负责项目《重要科学发现》中第1项Bcr-Abl T315I抑制剂合成</p>

	<p>的方法学设计，发展了三氮唑合成方法学，该方法条件温和，收率高，选择性很好，在药物合成中具有很好的应用前景。是代表性论文（9）的共同通讯作者，是代表性论文（10）的第一作者和共同通讯作者，是代表性论文（2）的作者。是第6项授权专利的发明人。</p> <p>支撑材料：代表性论文2、9、10</p> <p style="text-align: center;">授权专利6</p>
	<p>5. 张章 助理研究员 工作单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 完成单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 主要贡献：主要负责项目《重要科学发现》中第1项Bcr-Abl T315I抑制剂和第3项选择性DDR抑制剂的药理学研究工作。是第1项科学发现中关于BCR-Ab1T315I突变体抑制剂的代表论文（3）的共同第一作者，代表性论文（4、5、6、7、8）的作者。是第1、3、5项授权专利的发明人。</p> <p>支撑材料：代表性论文3、4、5、6、7、8</p> <p style="text-align: center;">授权专利1、3、5</p>
	<p>6. 张连文 助理研究员 工作单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 完成单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 主要贡献：主要负责项目《重要科学发现》中第2项EGFR 选择性抑制剂的机理研究和活性测试。是第2项科学发现中关于EGFR790M突变体小分子抑制剂的代表性论文（1、2、8）的共同第一作者，其他代表性论文（4、5、7）作者。</p> <p>支撑材料：代表性论文1、2、4、5、7、8</p>
	<p>7. 徐石林 助理研究员 工作单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 完成单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 主要贡献：主要负责项目《重要科学发现》中第2项 EGFR T790M 抑制剂的合成及结构优化，获得一系列活性较好的嘧啶嘧啶酮类抑制剂。是代表性论文（4、7）的第一作者，代表性论文 2、8 的作者。</p> <p>支撑材料： 代表性论文 2、4、7 、8</p>
	<p>8. 徐田锋 助理研究员 工作单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 完成单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 主要贡献：主要负责项目《重要科学发现》中第2项EGFR T790M 抑制剂的合成及结构优化，获得一系列三环嘧啶类高选择性抑制剂。是代表性论文（2）的共同第一作者，代表性论文4、8、10的作者。</p>

<p>支撑材料：代表性论文2、4、8、10</p>
<p>9. 程辉敏 助理研究员 工作单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 完成单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 主要贡献：主要负责项目《重要科学发现》中第2项发现 EGFR 和 B-Raf 双重抑制剂的合成，获得新型 EGFR 和 B-Raf 抑制剂。是代表性论文（1）的共同第一作者。</p> <p>支撑材料： 代表性论文 1</p>
<p>10. 潘小芬 助理研究员 工作单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 完成单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 主要贡献：主要负责项目《重要科学发现》中第1项科学发现中化合物的机理研究，明确了BCR-Ab1T315I突变体抑制剂的选择性。是代表性论文（3）的共同第一作者， 代表性论文6的作者。</p> <p>支撑材料： 代表性论文3 、6</p>
<p>11. 罗金凤 助理研究员 工作单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 完成单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 主要贡献：负责项目《重要科学发现》中全部三项研究项目所设计分子激酶活性筛选研究。是代表性论文 1、2、3、4、5、6、7、8 的作者。</p> <p>支撑材料： 代表性论文 1、2、3、4、5、6、7、8</p>
<p>12. 李宇鹏 助理研究员 工作单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 完成单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 主要贡献：主要负责项目《重要科学发现》中第1项科学发现BCR-Ab1T315I突变体抑制剂的合成，获得新型三氮唑衍生物。是代表性论文（6）的共同第一作者， 代表性论文3的作者。</p> <p>支撑材料： 代表性论文3、6</p>
<p>13. 沈梦婕 助理研究员 工作单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 完成单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 主要贡献：主要负责项目《重要科学发现》中第1项科学发现BCR-Ab1T315I突变体抑制剂的合成，获得新型三氮唑衍生物。是代表性论文（6）的共同第一作者。是第1项授权专利的发明人。</p> <p>支撑材料： 代表性论文6</p> <p style="text-align: center;">授权专利1</p>
<p>14. 严佳杰 助理研究员 工作单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 完成单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 主要贡献：主要负责项目《重要科学发</p>

	<p>现》中第1项Bcr-Abl T315I抑制剂合成的方法学合成，发展了三氮唑合成方法学，该方法条件温和，收率高，选择性很好，在药物合成中具有很好的应用前景。是代表性论文（9）的第一作者。</p> <p>支撑材料：代表性论文9</p>
项目简介	<p>本项目属于生物医药技术领域中的创新小分子药物发现研究，属于应用基础研究范畴。</p> <p>研究重点围绕肿瘤临床耐药这一重大临床问题，以与耐药密切相关的 Stat3 通路中关键蛋白激酶（Bcr-Abl, EGFR 和 DDR 等）为靶标，设计和合成了一系列全新的具有良好成药性的活性先导化合物，为创新药物研究奠定化学物质基础。代表性成果主要包括：</p> <p>1、设计和合成了芳基炔类高效 Bcr-Abl^{T315I} 突变体抑制剂，可有效克服慢性粒细胞白血病（CML）病人对 imatinib 的临床获得性耐药。 化合物 GZD824 以 pM 的 IC₅₀ 值抑制 Bcr-Abl^{WT} 及 Bcr-Abl^{T315I} 等耐药突变体的激酶活性（分别为 0.34 和 0.68 nM），并对激酶 P-loop 区突变 (E255K/V) 等有效。化合物在多种细胞和动物模型中表现出优异抗肿瘤活性。相关专利权转让至广州顺健生物医药科技有限公司，候选药物 GZD824（耐克替尼）于 2016 年 2 月 1 日获 CFDA 临床研究批文，将于 2016 年 6 月正式开展临床研究。</p> <p>2、设计和合成了吡啶并嘧啶酮类选择性 EGFR^{T790M} 突变体抑制剂，可有效克服非小细胞肺癌（NSCLC）病人对 Gefitinib 等的临床获得性耐药。 代表性化合物 D101 以 1.3 和 2.6 nM 的 K_d 值与 EGFR^{T790M} 突变体和 EGFR^{L858R/T790M} 双突变体结合，对 EGFR^{WT} 的 K_d 值则为 310 nM，选择性分别达 240 和 120 多倍。据文献检索，该分子是目前选择性最好的 EGFR^{T790M} 突变体小分子抑制剂之一。目前正在进行规范的临床前研究。</p> <p>3、设计和合成了世界首个选择性 DDR1 小分子抑制剂（国际同行评价），作为治疗胰腺癌和肺癌等的全新机制候选药物。 代表性化合物 7rh 可以以 0.6 nM 的 K_d 值与 DDR1 结合并抑制其功能，而对 Bcr-Abl, c-Kit 等 465 种激酶不产生明显影响。通过美国 Ambit Bioscience 公司检测，该化合物在 100 nM (其针对 DDR1 的 K_d 值的 160 倍) 的 S(35) and S(10) 选择性评分分别为 0.035 和 0.008，是目前特异性最强的 DDR1/2 小分子抑制剂。</p>

	<p>研究结果在 <i>Angew. Chem. Int. Edit, J. Med. Chem.</i>等国际专业权威期刊上发表SCI论文 10 篇。多项工作被 <i>Nature</i> 旗下的 <i>SciBX: Science-Business eXchange</i> 作为生命科学研究中的"distillery"亮点专题报道。论文总被引用 154 次，他引 123 次；单篇最高引用 38 次。项目还催生了系列技术突破，获得授权专利 6 项。</p> <p>项目针对 NSCLC 和 CML 病人临床获得性耐药等重大临床需求，发明了具有完全自主知识产权和良好开发价值的成药性抗肿瘤候选药物，有望为肿瘤的临床治疗提供新的有效药物，具有较大的潜在社会效益和经济效益。</p>
<p>代表性论文专著目录</p>	<p>论文 1: Huimin Cheng, Yu Chang, Lianwen Zhang, Jinfeng Luo, Zhengchao Tu, Xiaoyun Lu, Qingwen Zhang, Jibu Lu, Xiaomei Ren, and Ke Ding*. Identification and Optimization of New Dual Inhibitors of B-Raf and Epidermal Growth Factor Receptor Kinases for Overcoming Resistance against Vemurafenib. <i>J. Med. Chem.</i> 2014, <i>57</i>, 2692–2703.</p>
	<p>论文 2: Tianfeng Xu, Lianwen Zhang, Shilin Xu, Chao-Yie Yang, Jinfeng Luo, Fang Ding, Xiaoyun Lu, * Yingxue Liu, Zhengchao Tu, Shiliang Li, Duanqing Pei, Qian Cai, Honglin Li, Xiaomei Ren, Shaomeng Wang, and Ke Ding*. Pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-one derivatives as Selective Inhibitors of EGFR Threonine790→Methionine790 (T790M) Mutants, <i>Angew. Chem. Int. Edit.</i>, 2013, <i>52</i>, 8387-8390</p>
	<p>论文 3: Xiaomei Ren, Xiaofen Pan, Zhang Zhang, Deping Wang, Xiaoyun Lu, Yupeng Li, Donghai Wen, Huoyou Long, Jinfeng Luo, Yubing Feng, Xiaoxi Zhuang, Fengxiang Zhang, Jianqi Liu, Fang Leng, Xingfen Lang, Yang Bai, Miaoqin She, Zhengchao Tu, Jingxuan Pan, and Ke Ding *. Identification of GZD824 as an orally bioavailable inhibitor that targets phosphorylated and non-phosphorylated Bcr-Abl and overcomes clinically acquired mutation-induced resistance against imatinib. <i>J. Med. Chem.</i> 2013, <i>56</i>, 879-894.</p>
	<p>论文 4: Shilin Xu, Tianfeng Xu, Lianwen Zhang, Zhang Zhang, Jinfeng Luo, Yingxue Liu, Xiaoyun Lu, Zhengchao Tu, Xiaomei Ren, and Ke Ding* Design, Synthesis and Biological Evaluation of 2-Oxo-3,4-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidinyl Derivatives as New Irreversible Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors with Improved Pharmacokinetic Properties. <i>J. Med. Chem.</i>, 2013, <i>56</i>, 8803–8813</p>
	<p>论文 5: Mingshan Gao , Lei Duan , Jinfeng Luo , Lianwen Zhang , Xiaoyun Lu , Yan Zhang , Zhang Zhang , Zhengchao Tu*, Yong Xu , Xiaomei Ren , and Ke Ding *. Discovery and Optimization of 3-(2-(Pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-6-yl)ethynyl)benzamides as Novel Selective and Orally Bioavailable Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) Inhibitors. <i>J. Med. Chem.</i> 2013, <i>56</i>, 3281 - 3295.</p>
	<p>论文 6: Yupeng Li, Mengjie Shen, Zhang Zhang, Jinfeng Luo, Xiaofen Pan, Xiaoyun Lu, Huoyou Long, Donghai Wen, Fengxiang Zhang, Fang Leng, Yingjun Li, Zhengchao Tu, Xiaomei Ren, and Ke Ding *. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 3-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)benzamide Derivatives as Potent Pan Bcr-Abl Inhibitors Including the Threonine315→Isoleucine315 Mutant. <i>J. Med. Chem.</i>, 2012, <i>55</i>, 10033–</p>

	10046.
	论文 7: Shilin Xu, Lianwen Zhang, Shaohua Chang, Jinfeng Luo, Xiaoyun Lu, Zhengchao Tu, Yingxue Liu, Zhang Zhang, Yong Xu, Xiaomei Ren, Ke Ding*. Design, synthesis and biological evaluation of new molecules inhibiting epidermal growth factor receptor threonine790[rightarrow] methionine790 mutant. <i>MedChemComm</i> 2012 , 3, 1155-1159.
	论文 8: Shaohua Chang, Lianwen Zhang, Shilin Xu, Jinfeng Luo, Xiaoyun Lu, Zhang Zhang, Tianfeng Xu, Yingxue Liu, Zhengchao Tu, Yong Xu, Xiaomei Ren, Meiyu Geng, Jian Ding, Duanqing Pei and Ke Ding *.Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Conformationally Constrained Inhibitors Targeting Epidermal Growth Factor Receptor T790M mutant. <i>J. Med. Chem.</i> 2012 , 55, 2711-2723.
	论文 9: Jiajie Yan, Fengtao Zhou, Dongguang Qin, Tong Cai, Ke Ding*, and Qian Cai*. Synthesis of [1,2,3]Triazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-ones through Copper-Catalyzed Tandem Reactions of N-(2-Haloaryl)propiolamides with Sodium Azide. <i>Org. Lett.</i> , 2012 , 14, 1262-1265.
	论文 10: Qian Cai, Fengtao Zhou, Tianfeng Xu, liangbing Fu, Ke Ding*. Copper-Catalyzed Tandem Reactions of 1-(2-Iodoaryl) -2-yn-1-ones with Isocyanides for the Synthesis of 4-Oxo-indeno[1,2-b]pyrroles. <i>Org. Lett.</i> 2011 , 13, 340-343.
知识产权名称	专利1: 丁克、王德平、裴端卿、张章、沈梦婕、罗坤、冯玉冰, 杂环炔苯类化合物及其药用组合物和应用, 专利号: ZL 201010216603.7。
	专利2: 丁克、王德平, 2-吡啶-β酮类化合物的应用 专利号: ZL 200810219057.5。
	专利3: 丁克、王德平、裴端卿、潘景轩、张章、冯玉冰、罗坤、甘继荣、庄晓曦、段磊, 吡啶基噻唑胺类化合物及其应用, 专利号: ZL 200910193571.0。
	专利4: 丁克、刘秀洁、王东业、惠晓艳、徐爱民、吴东海, 一种吡啶类化合物及其组合物和应用专利号: ZL 201019050010.5。
	专利5: 丁克、裴端卿、王德平、段磊、任小梅、周净、甘继荣、周凤涛、张章, 二芳基脲类化合物及其在抗肿瘤药物制备中的应用, 专利号: ZL200810029024.4。
	专利6: 丁克、李正球、蔡倩, 一种吡啶衍生物的合成方法, 专利号: ZL200910214457.1。