

2024 年度江西省自然科学奖提名项目公示

项目名称：新型 c-Met 抑制剂的分子构建及其抗突变耐药活性研究

提名者：江西省教育厅

提名等级：一等奖

提名意见：本项目聚焦于泛c-Met抑制剂的设计、合成及其在抗突变耐药肿瘤治疗中的应用研究。针对现有抗肿瘤靶向药物选择性不足及易产生耐药性的挑战，项目将药物化学与肿瘤生物学前沿的新靶点、新策略和新技术相结合，创新性地引入肿瘤治疗领域。通过设计并合成了一系列以吡咯并吡啶、吡咯并嘧啶为核心骨架的泛c-Met激酶抑制剂，丰富了小分子酪氨酸激酶抑制剂的结构类型和科学内涵。进一步研究其在多种肿瘤细胞模型中的广谱靶向抑制机制及抗突变耐药活性，开拓了泛c-Met抑制剂在克服肿瘤耐药性中的应用新方向。最后，基于多靶点协同抑制和精准分子设计，提出了抗突变耐药肿瘤治疗的新策略，为开发高效低毒的靶向治疗药物奠定了坚实的科学基础，并提供了重要的实践指导。

项目简介： 本项目隶属于药物化学、肿瘤学及生物化学等多学科交叉领域。围绕 c-Met 激酶靶点及其在肿瘤治疗中的关键作用，针对现有靶向药物选择性不足、副作用显著及多药耐药性等问题，首次将小分子设计、新型抑制剂开发与前沿生物学相结合，开展了具有针对性的新药研发研究。项目的主要科学发现及意义如下：

1. 构建了 c-Met 激酶抑制剂的分子设计与生物活性调控规律

项目揭示了 c-Met 激酶抑制剂结构与抗癌活性之间的内在关系。以吡咯并吡啶、吡咯并嘧啶等杂环为基础，系统研究了不同电子供/吸基团对靶点亲和力及药物分子选择性的影响，丰富了小分子酪氨酸激酶抑制剂的结构类型和科学内涵。

2. 开发了多个系列高效靶向抗肿瘤化合物

创制了多种以 1,2,3-三唑片段、芳香酰胺及其他创新结构为核心的 c-Met 激酶抑制剂，筛选出多种候选分子表现出优异的 c-Met 激酶抑制活性和抗癌效应。多个化合物具有广泛、高效的抗肿瘤活性，其激酶抑制活性达到表现出与代表性药物 Foretinib 相当或更优的效果。

3. 揭示了分子结构与抗肿瘤作用的内在机制

通过分子对接及结构-活性关系（SAR）研究，明确了吡咯并吡啶和吡咯并嘧啶等杂环化合物中关键基团对酶靶点结合的贡献。研究表明，适当的电子吸引基团和空间构型能够显著提高 c-Met 抑制活性及抗癌选择性。

4. 开发了新型多靶点抗癌策略和应用模型

探索了候选化合物对多种酪氨酸激酶（如 Flt-3、VEGFR-2、EGFR 等）的选择性抑制作用，发现部分化合物具有较强的多靶点抑制能力。以最优化合物为代表，建立了多靶点协同抑制与分子选择性改进的抗癌策略，为精准药物开发提供了新方法。

5. 推动了靶向药物研发的技术进步与产业化应用

结合现代生物学检测方法，开发了基于酶活性筛选及细胞毒性评估的快速筛选技术，显著提升了药物发现效率。项目成果为靶向 c-Met 的小分子药物研发奠定了重要基础，极大推动了创新抗癌药物的产业化进程。

项目研究成果共发表 SCI 论文 64 篇，被全球 10 余个国家或地区的科研院所引用 1188 次；申请发明专利 13 项，授权 9 项。项目的实施极大加速了 c-Met 激酶靶向药物的研发进程，为精准肿瘤治疗提供了科学基础及技术支持，具有重要的科学意义和应用价值。

代表性论文专著目录：

序号	论文（专著）名称/刊名	作者（按发表顺序）	年卷页码 (××年××卷 ××页)	发表时间 (年月 日)
1	Discovery of novel pyrrolo[2,3-b]pyridine derivatives bearing 1,2,3-triazole moiety as c-Met kinase inhibitors (发现新型吡咯并[2,3-b]吡啶衍生物，含有 1,2,3-三唑基团作为 c-Met 激酶抑制剂) BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS (生物有机与医药化学通讯)	Tang QD (唐启东), Wang LX (王林啸), Tu YY (涂雅怡), Zhu WF (朱五福), Luo R (罗荣), Tu, QD (涂其冬), Wang P (王平), Wu CJ (武春江), Gong P (宫平), Zheng PW (郑鹏武)	2016 年, 26 卷,1680-1684 页	2016-4-1
2	Discovery of novel 7-azaindole derivatives bearing dihydropyridazine moiety as c-Met kinase inhibitors (发现新型 7-亚胺吡啶衍生物，其含有二氢吡啶并嘧啶基团，可作为 c-Met 激酶抑制剂) EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (欧洲药物化学)	Tang QD (唐启东), Wang LX (王林啸), Duan YL (段永丽), Wang WH (王文慧), Huang SM (黄顺敏), Zhi J (支佳), Jia S (贾双), Zhu, WF (朱五福), Wang, P (王平), Luo R (罗荣), Zheng PW (郑鹏武)	2017 年, 133 卷, 97-106 页	2017-6-16
3	Design, synthesis, and docking studies of phenylpicolinamide derivatives bearing 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine moiety as c-Met inhibitors (含有 1H-吡咯[2,3-b]吡啶基团的 c-Met 抑制剂苯吡咯烷衍生物的设计、合成与对	Zhu Wufu (朱五福), Wang Wenhui (王文慧), Xu Shan (徐珊), Tang Qidong (唐启东), Luo Rong (罗荣), Wang Min (王敏), Gong Ping (宫平),	2016 年, 24 卷, 812-819 页	2015-2-15

	接研究) BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY (生物有机与药物化学)	Zheng Pengwu 郑鹏武)		
4	Synthesis and bioevaluation and doking study of 1H-pyrrolo[2,3-b] pyridine derivatives bearing aromatic hydrazone moiety as c-Met inhibitors (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶衍生物的合成、生物评价为 c-Met 抑制剂的活性研究) European Journal of Medicinal Chemistry (欧洲药物化学杂志)	Wang Wenhui 王文惠, Xu Shan 徐珊; Duan Yongli (段永丽), Liu Xiaobo (刘晓博), Wang Caolin (王操林), Zhao Bingbing (赵兵兵), Zheng Pengwu (郑鹏武), Zhu Wufu (朱五福)	2018 年, 145 卷, 315-327 页	2017-12-27
5	Discovery of novel pyrrolopyrimidine/pyrazolopyrimidine derivatives bearing 1,2,3-triazole moiety as c-Met kinase inhibitors (发现含有 1,2,3-三唑基团的新型吡咯并吡咯二氮杂卓/吡唑并吡咯二氮杂卓衍生物作为 c-Met 激酶抑制剂) Chemical Biology & Drug Design (化学生物学与药物设计)	Wang Linxiao (王林啸), Liu Xiaobo(刘晓博) Duan Yongli (段永丽) Zhao Bingbing (赵兵兵) Wang Caolin (王操林), Xiao Zhen (肖珍), Zheng Pengwu (郑鹏武), Tang Qidong (唐启东), Zhu Wufu (朱五福)	2018 年, 92 卷, 1301-1314 页	2018-3-25

完成人情况:

排名	姓名	职称	工作单位	完成单位	对本项目贡献
1	郑鹏武	教授	江西科技师范大学	江西科技师范大学	(1) 总体研究方案设计并组织实施。 (2) 为本项成果的主要发现点 1-5 做出了重要贡献, 分别是代表性论文 1-5 的通讯作者
2	徐珊	副教授	江西科技师范大学	江西科技师范大学	(1) 参与了总体研究方案设计和组织实施。(2) 为本项成果主要发现点 1-5 做出了重要贡献, 分别是代表性论文 3-5 的其他排序作者。
3	王林啸	讲师	江西科技师范大学	江西科技师范大学	为本项成果的主要发现为本项成果的主要发现点 1-5 做出了重要贡献, 是代表性论文 5 的第一作者, 是论文 1-2 的其他排序作者。
4	唐启东	研究员	温州医科大学	江西科技师范大学	为本项成果的主要发现为本项成果的主要发现点 1-5 做出了重要贡献, 是代表性论文 1-2 的第一作者, 是论文 3 和 5 的其他排序作者。

5	王操林	讲师	江西科技师范大学	江西科技师范大学	为本项成果的主要发现为本项成果的主要发现点 1-5 做出了重要贡献，是代表性论文 4-5 的其他排序作者。
---	-----	----	----------	----------	---