

炎症性肠病小分子免疫抑制剂的研发进展

李 美, 苗建壮, 许 述*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室,
活性物质发现与适药化研究北京市重点实验室, 北京 100050)

摘要: 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种慢性易复发的炎症性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD)。近年来 IBD 在我国的发病率逐年上升趋势明显, 已成为消化系统的常见病。IBD 的发病机制尚不清楚, 目前世界上还没有能够彻底治愈 IBD 的药物。相比于单克隆抗体类药物, 小分子药物具有生产成本低、容易制成口服制剂、不存在免疫原性等优势。本综述归纳总结了近年来 IBD 小分子免疫抑制剂的研发进展情况。

关键词: 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 免疫抑制剂; 小分子药物

中图分类号: R916

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 08-1289-13

Recent advances in research and development of new small molecule immunosuppressants for inflammatory bowel disease

LI Mei, MIAO Jian-zhuang, XU Shu*

(State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Beijing Key Laboratory of Active Substance Discovery and Druggability Evaluation, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic relapsing inflammatory disorder including mainly ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). In China, IBD has become a common disease of the digestive system with an dramatic increase in incidence in recent years. The pathogenesis of IBD is not yet clear, and no drugs can completely cure IBD. Compared with monoclonal antibody drugs, small molecule drugs have the advantages of low cost, easy development as oral agents, and absence of immunogenicity. This review summarizes the recent research and development of small molecule immunosuppressants for IBD.

Key words: inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; Crohn's disease; immunosuppressant; small molecule drug

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种慢性易复发的炎症性疾病, 症状主要为持续性的腹泻、腹痛、直肠出血、发热和体重下降, 且有

着明显的活动期和缓解期交替的现象^[1, 2]。IBD 在西方发达国家发病率最高, 我国近年来 IBD 发病率逐年上升趋势明显, 已成为消化系统的常见病^[3]。目前世界上还没有能够彻底治愈 IBD 的药物, 治疗的主要目的是减轻症状、延长缓解期、预防复发、提高患者的生活质量^[4]。

IBD 主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)^[5]和克罗恩病 (Crohn's disease, CD)^[6]。UC 是结肠黏膜层和黏膜下层的连续性炎症; 而 CD 可见于全

收稿日期: 2018-02-02; 修回日期: 2018-03-01.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21502234, 21672262); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程经费资助项目 (2016-I2M-3-009).

*通讯作者 Tel: 86-10-63165243, E-mail: xushu@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0126

消化道, 为非连续性的全层炎症, 最常见部位为末端回肠、结肠和肛周。IBD 的发病机制尚不清楚^[7], 一般认为与遗传基因、环境和免疫异常等因素有关: 基因和环境因素在肠道诱导激活免疫系统后, 引起了过度的不可控的炎症反应并一直持续, 进而破坏肠道管壁, 就可能产生 IBD 的临床症状。

目前已上市的用于治疗炎症性肠病的药物主要可分为四大类^[8]: ① 5-氨基水杨酸 (5-ASA) 类 (包括为避免 5-ASA 严重的首过消除效应而设计的各种前药), 是 IBD 的一线治疗药物, 但往往只对轻度至中度的患者有效, 且容易产生耐药性; ② 糖皮质激素, 适用于中重度 IBD 的治疗, 但由于其不良反应和耐受性, 往往只能短期使用; ③ 抗生素, 如环丙沙星、甲硝唑、万古霉素、利福昔明, 主要用于细菌引起的并发感染的 IBD, 使用范围有限; ④ 免疫抑制剂, 包括大分子的单克隆抗体和小分子免疫抑制剂, 主要用于 5-ASA 及糖皮质激素治疗不起作用或疗效不佳的患者。

免疫抑制剂中的单抗药物是目前最为有效的 IBD 药物, 但是这类药物均需注射使用, 而且生产和治疗成本高。另外, 长期使用易产生由于免疫原性而引起的耐药性及其他不良反应^[9,10]。传统的小分子免疫抑制剂 (如硫唑嘌呤、环孢霉素、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤、他克莫司) 都是上市已久的药物, 一般只用于病症缓解期的维持, 但常伴有显著的不良反, 而且往往在炎症突然复发时无效。事实上, 自从单抗药物上市以来, 还没有用于治疗 IBD 的小分子药物能够获批上市。但相比于单抗药物, 小分子药物具有生产成本低、容易制成口服制剂、不存在免疫原性等优势。因此, 针对 IBD 的小分子免疫抑制剂已成为近年来研发的热点^[11,12], 目前已有若干具有潜力的新分子处于临床 II、III 期研究阶段 (表 1)。本文将对

这方面的进展进行综述, 希望对读者有所启发。

炎症是免疫系统过度表达后的一种病理表现。炎症灶是大量免疫细胞不断积聚、增殖、滞留、浸润的结果。激活的免疫细胞可以释放大量的促炎性细胞因子, 这些促炎因子又可诱导细胞产生更多的促炎因子和黏性分子, 进而招募更多的免疫细胞向炎症部位聚集, 导致炎症反应加重。针对 IBD 炎症的新药研发, 目前主要集中在两个研究方向: 以免疫细胞向肠道的积聚过程为抑制靶点的方向和以促炎因子及其生成过程为抑制靶点的方向, 以下将分别进行归纳。

1 抑制免疫细胞积聚过程的小分子 IBD 新药研发进展

吸收更多的免疫细胞进入受损的肠上皮是 IBD 中炎症和组织损伤过程的关键步骤。免疫细胞需要由血液运输到炎症部位附近, 再穿过血管壁, 附着到受损组织细胞上, 发挥免疫功能。抑制此过程是 IBD 新药研发的一个重要方向^[13]。

1.1 S1P 受体激动剂

在淋巴细胞从次级淋巴器官进入血液的过程中, 1-磷酸鞘氨醇 (S1P, 图 1) 起到关键作用, 调控 S1P 参与的生理过程, 可以阻止淋巴细胞进入血液, 也就使其不能移动到炎症部位, 从而减轻炎症反应^[14,15]。

S1P 受体属于 G 蛋白偶联受体, 目前已知的有 5 种: S1P1~S1P5。S1P 受体激动剂可以持续激活细胞膜表面的 S1P 受体, 从而诱发其内陷到细胞浆中。在表面的 S1P 受体内陷消失后, 淋巴细胞就不能识别环境中的 S1P, 从而无法进入血液达到炎症部位。S1P1 激动剂芬戈莫德 (fingolimod, FTY720, 图 1) 就是基于此机制治疗多发性硬化症的上市药物, 但其在临床使用中发现患者有心律减慢的不良反, 这可能与其在激动 S1P1 的同时也激动其他 S1P 受体 (特别是 S1P3) 有关^[16]。在 IBD 的新药研制上,

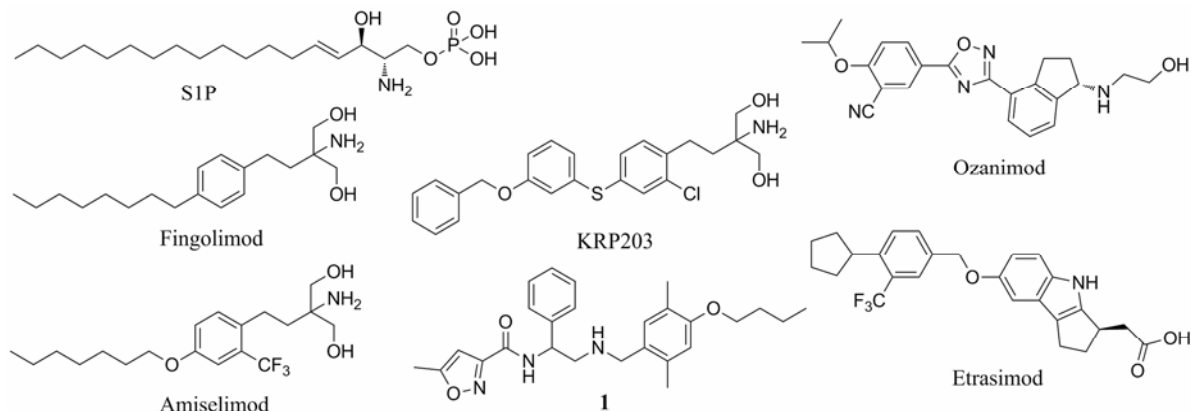


Figure 1 S1P, agonists of S1P receptors, and inhibitor of S1P lyase

Table 1 Phase II and III clinic trials of new small molecule immunosuppressants for IBD (2012 –2017). ¹With active skin extra-intestinal manifestations

Drugs	Indication	Phase	Status	Notes and refs
KRP203	UC	III	Terminated	NCT01375179
	CD	II	Completed	JapicCTI-132108
Amiselimod (MT-1303)	CD	II	Completed	NCT02378688
			Completed	NCT02389790
Ozanimod (RPC-1063)	UC	II	Active, not recruiting	NCT01647516
		III	Recruiting	NCT02435992
			Recruiting	NCT02531126
Etrasimod (APD334)	CD	II	Active, not recruiting	NCT02531113
	UC	II	Recruiting	NCT02447302
GLPG0974	IBD ¹	II	Recruiting	NCT02536404
		II	Completed	NCT03139032
GLPG1205	UC	IIa	Completed	NCT01829321
AJM300	UC	III	Active, not recruiting	NCT02337608
	CD	II/III	Completed	JapicCTI-152862
E6007	UC	II	Completed	JapicCTI-090756
TRK-170	UC	II	Recruiting	NCT03018054
Vercimon (CCX282-B)	CD	II	Completed	NCT01345799
		II	Terminated	NCT01658605
		III	Completed	NCT01277666
			Terminated	NCT01316939
VB-201	UC		Terminated	NCT01318993
			Terminated	NCT01536418
		II	Completed	NCT01839214
		III	Completed	NCT01458574
Tofacitinib (CP-690550)	UC		Completed	NCT01458951
			Completed	NCT01465763
			Recruiting	NCT01470612
			Recruiting	NCT03281304
		II	Completed	NCT01393626
			Completed	NCT01393899
			Completed	NCT01470599
		II	Recruiting	NCT02819635
		III	Enrolling by invitation	NCT03006068
		II	Completed	NCT02365649
Upadacitinib (ABT-494)	CD		Active, not recruiting	NCT02782663
		III	Enrolling by invitation	NCT03345823
			Recruiting	NCT03345836
			Recruiting	NCT03345849
Peficitinib	UC	II	Completed	NCT01959282
Filgotinib (GLPG0634)	UC	II	Recruiting	NCT03201445
		III	Recruiting	NCT02914522
			Recruiting	NCT02914535
		III	Recruiting	NCT02914561
			Recruiting	NCT02914600
PF-06651600	SBCD	II	Recruiting	NCT03046056
	UC	II	Recruiting	NCT02958865
PF-06700841	CD	II	Not yet recruiting	NCT03395184
	UC	II	Recruiting	NCT02958865
GSK2982772	CD	II	Not yet recruiting	NCT03395184
	CD	II	Recruiting	NCT02903966

Continued

Drugs	Indication	Phase	Status	Notes and refs
KAG-308	UC	II	Active, not recruiting	JapicCTI-153009
ABX464	UC	II	Recruiting	NCT03093259
			Recruiting	NCT03368118
Masitinib	CD	IIb/III	BE (ongoing)	EudraCT2012-004222-25
			SK (suspended by CA)	
			GR (prematurely ended)	
Sotrastaurin	UC	II	Completed	NCT00572585
V565	CD	II	Recruiting	NCT02976129
LYC-30937-EC	UC	II	Active, not recruiting	NCT02762500
			Recruiting	NCT02764229

KRP203^[17]和 amisolimod (MT-1303)^[18]也都是进入 II 期临床的 S1P 受体激动剂, 其结构与芬戈莫德类似, 但是诺华已经终止了 KRP203 的 II 期 UC 临床试验 (原因未公开), 而 Biogen 出于研发优先级的考虑也暂停了 amisolimod 对 CD 的继续研究。Ozanimod (RPC-1063) 是选择性的以 S1P1 和 S1P5 为靶标的激动剂^[19], 目前正由 Celgene 公司同时推进 UC 和 CD 的 II 期临床试验。其中针对中重度成年 UC 患者的阶段性治疗结果显示, 与安慰剂组相比 ozanimod 只取得了略高的临床缓解率, 但这被认为可能与试验规模有限或者观察时间不够长有关^[20], 目前此 II 期临床试验仍在继续中。而其 CD 的 II 期临床试验尚未有结果披露。另外, etrasimod (APD334) 是 S1P1、S1P4、S1P5 的选择性激动剂^[21], 正由 Arena Pharmaceuticals 公司进行 II 期临床研究。

1.2 S1P 裂解酶抑制剂 淋巴细胞从次级淋巴器官外排的过程中, 不仅需要通过 S1P 受体识别环境中的 S1P, 还需要依照 S1P 的浓度梯度牵引, 才能从输出淋巴管排出。S1P 裂解酶可以通过降解 S1P 来维持其浓度梯度。抑制 S1P 裂解酶就破坏了 S1P 的浓度梯度, 从而能将淋巴细胞关在次级淋巴器官中, 无法进入血液。2016 年, Dinges 等^[22]报道了一种尚处于早期研究阶段的新型 S1P 裂解酶抑制剂 (1, 图 1), 但其代谢稳定性还有待提高。

1.3 FFA 受体抑制剂 FFA2 (free fatty acid receptor 2, GPR43) 是肠道产生的短链脂肪酸的受体之一, 免疫细胞可以表达 FFA2, 特别是嗜中性粒细胞可以通过识别短链脂肪酸, 实现向肠道的转移。GLPG0974 (图 2) 是 Galapagos 公司研发的 FFA2 抑制剂^[23], 已经完成了一项针对轻中度 UC 的 IIa 期临床试验, 结果显示相对于安慰剂组尽管其可以抑制嗜中性粒细胞的增殖, 但患者的症状并没有与安慰剂组表现出显著性的差别^[24]。与其相似的, Galapagos 还开发了

另一个 FFA 受体 GPR84 的抑制剂 GLPG1205 (无具体结构报道), 并进行了中重度 UC 的 IIa 期临床试验, 尽管其药代动力学、安全性及耐受性良好, 但与安慰剂组相比未表现出显著性差异。Galapagos 已经终止了 GLPG1205 对 UC 适应证的开发^[25]。

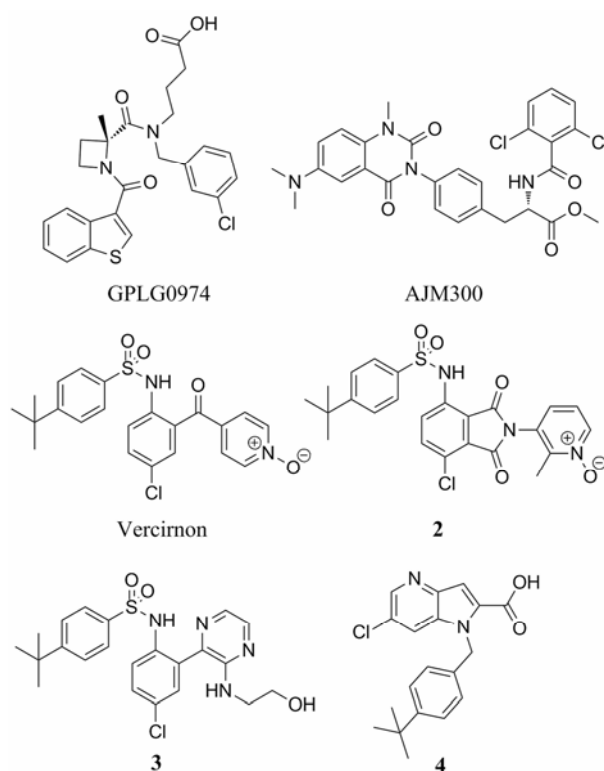


Figure 2 IBD immunosuppressants targeting FFA, $\alpha 4\beta 1/\alpha 4\beta 7$ integrin, and CCR9

1.4 $\alpha 4\beta 1/\alpha 4\beta 7$ 整合素抑制剂 黏附分子在免疫细胞从脉管系统到局部组织的转移过程中起到关键作用。其中, 位于免疫细胞表面的整合素, 可以介导其与内皮细胞及黏膜上皮细胞的紧密黏附。通过抑制整合素的活性, 能够抑制免疫细胞向病原附近移动积聚的过程, 进而使炎症得到改善。Biogen 开发的

那他珠单抗 (natalizumab) 是 FDA 批准上市的中重度 CD 治疗药物。作用机制是识别并抑制含 $\alpha 4$ 亚基的整合素,但在 $\alpha 4\beta 1$ (存在于血脑屏障)和 $\alpha 4\beta 7$ (存在于肠道) 亚型整合素间没有选择性。临床使用后,发现那他珠单抗有并发进行性多灶性白质脑病的风险,这被认为与抑制脑部的 $\alpha 4\beta 1$ 整合素导致脑部感染有关。针对这一问题,武田制药开发了 $\alpha 4\beta 7$ 的选择性抗体维多珠单抗 (vedolizumab),并且已经被 FDA 批准上市,用于中重度 UC 和 CD 的治疗^[9]。

$\alpha 4$ 整合素的口服小分子抑制剂 AJM300 (carotegrast methyl, 图 2)^[26]已经在日本完成了针对既往使用美沙拉嗪或糖皮质激素不敏感或不耐受的活动期中度 UC 成年患者的 II 期临床试验,据报道比安慰剂组表现出显著性的疗效,并且尚未发现任何严重不良反应 (如进行性多灶性白质脑病等)^[27]。目前正由 EA Pharma 推进 III 期临床研究。之前, AJM300 也针对活动期 CD 完成了 II/III 期临床试验,但没有详细的试验结果披露^[28],其后也没有开展 CD 的进一步临床试验。处在 II 期临床阶段的小分子 α 整合素抑制剂还有 EA Pharma 的另一个化合物 E6007,以及 Toray Industries 的 TRK-170,但这两个分子的结构信息等都没有具体的报道。对于以治疗 IBD 为目的的小分子整合素抑制剂的开发也还有一些尚处于早期研究阶段的报道^[29-32]。

1.5 CCR9 抑制剂 CCL25 是主要在胸腺细胞和肠道上皮细胞中表达的细胞因子。在肠部发生炎症时,其表达显著增高,通过与其受体 CCR9 (位于淋巴细胞表面) 的相互作用驱动淋巴细胞向肠道组织的移动。CCR9 抑制剂可以阻断 CCR9-CCL25 相互作用,防止淋巴细胞向肠道组织的移动,进而缓解肠道炎症^[33]。

Vercirnon (GSK-1605786, CCX282-B, 图 2) 是 CCR9 抑制剂^[34],尽管其在中重度 CD 的 II 期临床中获得成功^[35],但在 III 期临床上相比安慰剂组并没有表现出显著疗效^[36],这使得葛兰素史克公司停止了对其的后续研发 (包括其对 UC 的临床试验)。尽管如此,仍有很多新的 CCR9 抑制剂正在研发当中。

Vercirnon 失败的原因,一般被认为是其较差的物理化学性质导致的口服和皮下注射的药代动力学问题,从而不能对 CCR9 进行持续性抑制。目前已有一些研究以此为着眼点,筛选新的 CCR9 抑制剂,或者对 vercirnon 进行进一步的结构改造,并且发现了几个相比 vercirnon 具有优势的化合物 (图 2, **2**^[37]、**3**^[38]、**4**^[39]),但这些化合物尚处于早期临床前研究阶段。

2 抑制促炎因子及其生成过程的小分子 IBD 新药研发进展

IBD 作为慢性的炎症性疾病,与体内长期分泌过量的促炎细胞因子 (proinflammatory cytokine) 相关。促炎因子包括 IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、IL-17、IL-23、IFN- γ 、肿瘤坏死因子 TNF- α 、巨噬细胞移动抑制因子 (MIF) 等,其过量生成打破了体内与抗炎细胞因子 (anti-inflammatory cytokine, 如 IL-10、TGF- β_1 、PGE₂ 等) 的平衡,从而导致炎症的产生。抑制与促炎因子相关的通路也是 IBD 新药研发的一个重要方向。

2.1 TNF- α 抑制剂 肿瘤坏死因子 TNF- α 是 IBD 中主要的促炎因子,由单核细胞和结肠上皮细胞分泌,可以在结肠上皮上诱导产生更多其他的促炎因子和黏性分子,使炎症过程一直持续。TNF- α 抑制剂通过抑制其诱导的促炎因子和吸附性分子的表达,达到治疗慢性炎症性疾病的目的^[40]。抗 TNF- α 抗体是目前为止最有效的 IBD 治疗药物,如已上市的英夫利昔单抗 (infliximab)、阿达木单抗 (adalimumab)、赛妥珠单抗 (certolizumab)、戈利木单抗 (golimumab)。但针对 TNF- α 的小分子 IBD 药物开发还没有进入临床研究的例子,这可能是由于 TNF- α 的作用机制比较复杂,不易找到单一的小分子化合物抑制其在 IBD 中的多种促炎途径。2017 年, Kim 等^[41]在他们前期研究的基础上,发现化合物 **5** (图 3) 可以抑制 TNF- α 诱导的一系列生化过程 (如: ROS 生成、NF- κ B 和 AP-1 的转录活性、ICAM-1 和 MCP-1 表达、单核细胞对结肠上皮细胞的粘附),还能抑制 LPS 诱导的 TNF- α 基因表达,并缓解 TNBS 诱导的大鼠肠道溃疡^[42]。

2.2 IL-12、IL-23 抑制剂 IL-12、IL-23 是促炎因子,可以促进 T 细胞的活化,加重炎症反应。优特克诺单抗 (ustekinumab) 是已上市的治疗银屑病的药物,2016 年被 FDA 批准也可用于中重度 CD 的治疗。其可以与 IL-12 及 IL-23 的 p40 亚基结合,从而抑制 IL-12 及 IL-23 诱导的一系列下游通路。2014 年,味之素公司报道了小分子化合物 APY0201 (图 3),可以抑制 IL-12 及 IL-23 的上游靶标分子 PIKfyve (protein phosphoinositide kinase, FYVE finger-containing),并且在 IBD 小鼠模型上表现出显著缓解效果^[43]。

2.3 Toll 样受体相关的抑制剂 Toll 样受体是免疫细胞膜上用于识别疾病相关分子的一类受体,其活化后可以激活细胞内促炎因子的产生。VB-201 (图 3) 是 VBL 公司研发的氧化卵磷脂类似物,用醚键替换了

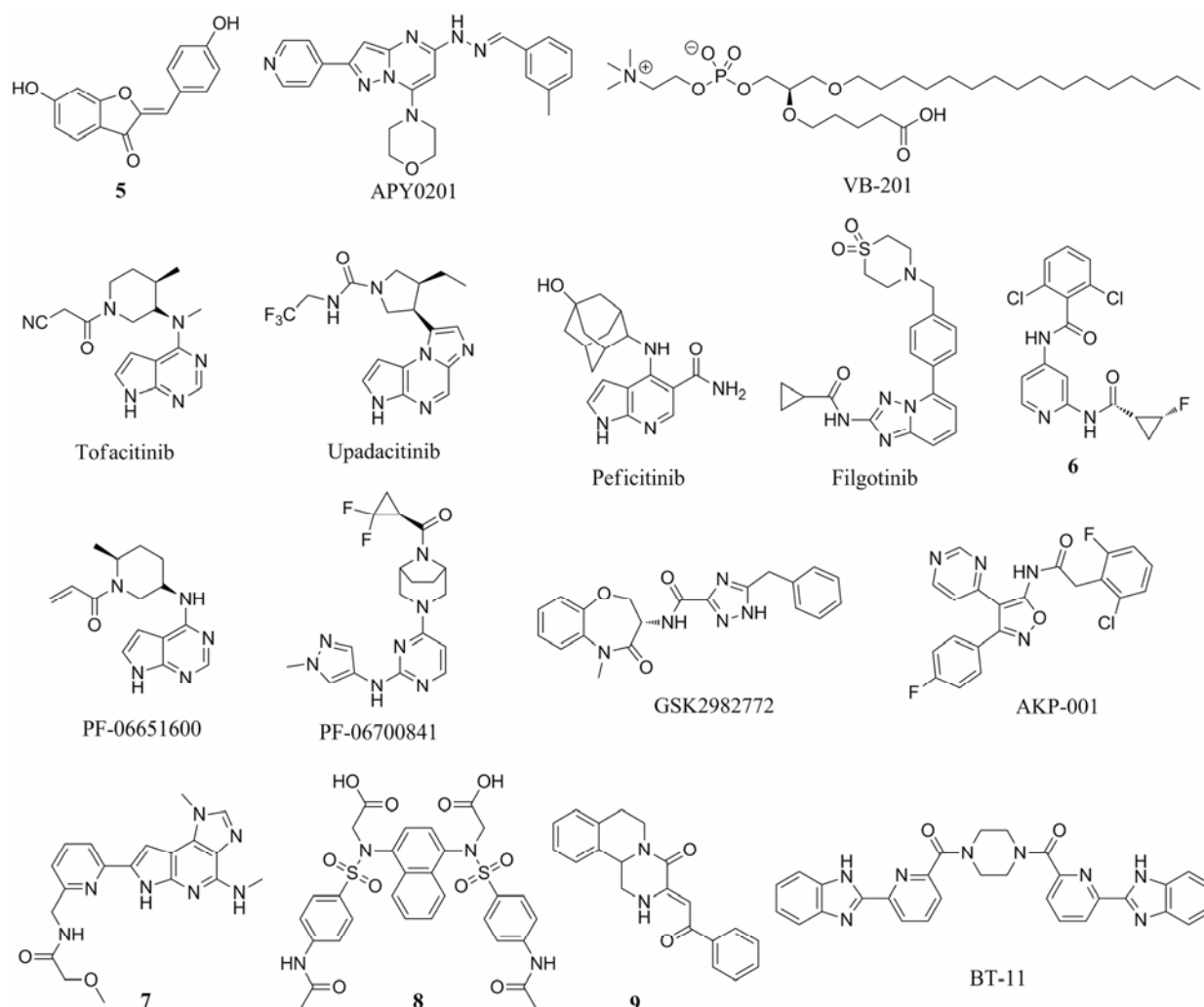


Figure 3 IBD immunosuppressants targeting pathways of proinflammatory cytokines

与甘油片段连接的酯键，增加了对体内酯水解酶的稳定性^[44]。研究发现 VB-201 对炎症具有双重抑制机制：既可以抑制 Toll 样受体 4 的共受体和 Toll 样受体 2，并调控下游的一系列可诱导促炎因子产生的信号通路^[45]；还可以抑制单核细胞向炎症部位的趋化移动^[46]（具体的分子机制尚未明确^[47]）。2014 年，VB-201 完成了一项针对 UC 的 II 期临床试验，目前还没有公开具体的结果，也没有进一步开展临床试验的报道。

2.4 Janus 激酶 (JAKs) 抑制剂 促炎因子诱导炎症产生时，并不直接进入细胞，而是在细胞表面与相应的受体结合，再通过细胞内的 JAK-STAT 通路将信号传递给细胞核，引发炎症。存在于细胞质中的 Janus 激酶 (JAK) 参与了这一过程。抑制 JAK 的活性，就能够抑制 JAK-STAT 通路，从而对炎症进行调控^[48, 49]。JAK 家族由 4 种非受体型酪氨酸蛋白激酶组成的，分别是 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。

托法替布 (tofacitinib, 图 3) 是 2012 年 FDA 批

准上市的治疗中重度活动期类风湿性关节炎的药物，由辉瑞公司研发，用于对甲氨蝶呤不敏感或不耐受的成人患者。托法替布对 JAK1 和 JAK3 有较强抑制作用，对 JAK2 的抑制作用稍弱，因此可以干扰相应的 JAK-STAT 信号通路，进而影响 DNA 的转录过程。在 2012 至 2016 年间，辉瑞也开展了 3 个托法替布针对中重度 UC 的 III 期临床试验，试验结果显示相对于安慰剂组，托法替布确实有显著性的疗效^[50]；目前正在招募开展另两个 III 期临床试验，研究长期用药疗效和弹性的用药计量。另外，托法替布也进行了中重度 CD 的 II 期临床试验，尽管在高给药剂量组中患者的一些理化指标有所改善，但是病情的治疗效果并没有与安慰剂组有显著性的差异^[51]；2015 年辉瑞宣布放弃推进托法替布对 CD 的 III 期临床试验。

如果能够得到 FDA 的批准，托法替布将成为治疗中重度 UC 的首个 JAK 抑制剂。但其在临床试验中表现出了高于安慰剂组的不良反应，如严重感染、

肿瘤等,这可能与其对 JAK1-3 的抑制选择性不高、全面抑制免疫有关。例如,抑制 JAK2 被认为可能导致贫血、血小板减少症、中性粒细胞减少症等不良反应。这也就促使产学研开发新一代的 JAK 抑制剂用于 IBD 的治疗,其中的一些已经进入了临床试验阶段(图 3)。Upadacitinib (ABT-494) 是 JAK1 的选择性抑制剂,正由艾伯维公司推进临床试验,在一项新近完成的针对中重度 CD 的 II 期临床试验中^[52],对于既往接受传统免疫抑制剂或 TNF- α 抑制剂疗法不敏感或不耐受的中重度 CD 成年患者,与安慰剂相比 upadacitinib 表现出显著性的疗效,且其治疗 CD 的安全属性与该药治疗类风湿性关节炎相关临床中的安全属性一致。目前,upadacitinib 同时还在招募和进行多个 CD、UC、类风湿性关节炎、特应性皮炎、强直性脊椎炎的 II、III 期临床试验。Peficitinib (ASP015K, JNJ-54781532) 是 JAK3 的选择性抑制剂,已经完成了一项 UC 的 II 期临床试验,但是没有继续进行后续的 III 期临床研究,目前正由 Astellas 公司推进其在类风湿性关节炎的 III 期临床研究^[53]。Filgotinib (GLPG0634) 是 JAK1 的选择性抑制剂^[54],已经完成了一项针对中重度 CD 的 II 期临床试验,与安慰剂相比 filgotinib 表现出显著性的病情缓解,并且其产生的不良反应也被认为在可接受范围内^[55]。目前正由 Galapagos 公司与吉利德公司合作开展 CD、UC、类风湿性关节炎等疾病的 II、III 期临床实验。PF-06651600 和 PF-06700841 是辉瑞在托法替布的基础上研发的,都刚刚进入 UC 和 CD 的 II 期临床研究,其中 PF-06651600 是 JAK3 的选择性抑制剂^[56],PF-06700841 是 TYK2/JAK1 的选择性抑制剂^[57,58]。对于只选择性抑制 TYK2 的化合物也有处于早期临床前研究的报道(化合物 6,图 3),希望能够取得比 JAK1-3 选择性抑制剂更好的临床安全性^[59,60]。

2.5 RIP1 抑制剂 RIP1 是受体丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的一种,在 TNF 等诱导的细胞死亡和促炎因子产生的信号通路上起关键作用。GSK2982772 (图 3) 是 2017 年葛兰素史克报道的 RIP1 选择性抑制剂,在小鼠炎症模型上表现出显著的缓解效果,目前正在进行 CD 的 II 期临床试验^[61]。

2.6 p38 MAPK 抑制剂 p38 MAPK 也是丝/苏氨酸蛋白激酶的一种,其受激活后,可以诱导表达如 TNF- α 、IL-1 β 等多种促炎因子。但由于 p38 MAPK 在全身不同系统中都有表达,对其长期抑制可能导致不良反应的发生。2014 年,Hasumi 等^[62]报道了 p38 α 亚型的 MAPK 选择性抑制剂 AKP-001 (图 3),在

小鼠和大鼠的 IBD 模型上都有显著的缓解效果,而且其在代谢上具有软药的特性,被认为有益于避免全身性不良反应。

2.7 IKK2 抑制剂 NF- κ B 家族是可以调节众多蛋白表达的转录因子,特别是促炎因子的表达。正常情况下,NF- κ B 与 I κ B 抑制蛋白以一种复合物的形式在细胞质中存在,不具有转录活性。炎症环境下,I κ B 激酶 (IKK) 被活化,促进催化 I κ B 的磷酸化和降解,从而释放激活 NF- κ B,进而促进促炎因子的表达。IKK 包括 IKK1、IKK2、IKK β 三种激酶。其中 IKK2 主要由炎症信号激活。因此,IKK2 的抑制剂可能抑制促炎因子的表达。2012 年,Watterson 等^[63]报道了一种新型 IKK2 选择性抑制剂 7 (图 3),具有良好的物理化学和药代动力学性质,并能够在 IBD 小鼠模型上表现出显著的缓解效果。

2.8 Nrf2 激动剂 炎性小体是蛋白寡聚体,在受到炎性刺激后,可以促使促炎因子 IL-1 β 、IL-18 等的成熟,从而引发后续的一系列的炎症反应。激活 Nrf2 有助于减少病灶周围的 ROS,进而抑制 NLRP3 炎性小体的活化,缓解炎症的症状^[64]。尤启冬课题组发现小分子化合物 8^[65-67]和 9^[68,69] (图 3) 都可以激活 Nrf2,并且在小鼠 IBD 模型上表现出显著缓解效果。

2.9 LANCL2 激动剂 LANCL2 (Lanthionine synthetase C-like 2) 是非跨膜的蛋白受体,其引发的信号通路和抗炎因子/促炎因子平衡密切相关。小分子化合物 BT-11^[70] (图 3) 被报道可以与 LANCL2 结合,从而活化其下游信号通路,进而提高抗炎因子 IL-10 水平,同时抑制促炎因子 MCP-1 和 TNF- α 。BT-11 在小鼠 IBD 模型上表现出显著缓解效果,目前正由 Landos Biopharma 公司申报 CD 的临床研究^[71]。

3 其他小分子免疫抑制剂 IBD 新药研究进展

在上述两大类研究方向以外,还有一些小分子化合物也被用于 IBD 的新药研发(图 4),但都或多或少还处于作用机制方面不完全明确的阶段。ORE1001 (GL1001, MLN4760) 是血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 抑制剂^[72],clinicaltrials.gov 检索显示早已进入了轻中度 UC 的 I/II 期临床试验 (NCT01039597, 2009 年开始),但文献中没有其抑制靶点与 UC 症状间关联的具体分子机制的报道^[73],而其 II 期临床状态也检索显示为“未知”(unknown status)。KAG-308 是前列腺素 E₂ 的受体 EP₄ 的激动剂,被报道体外细胞实验可以抑制 LPS 诱导的 TNF- α ,并且在 IBD 小鼠模型上显示出肠黏膜愈合效果(无具体机制报道)^[74]。目前正由 Kaken 制药公司在日本开展 UC 的 II 期临床

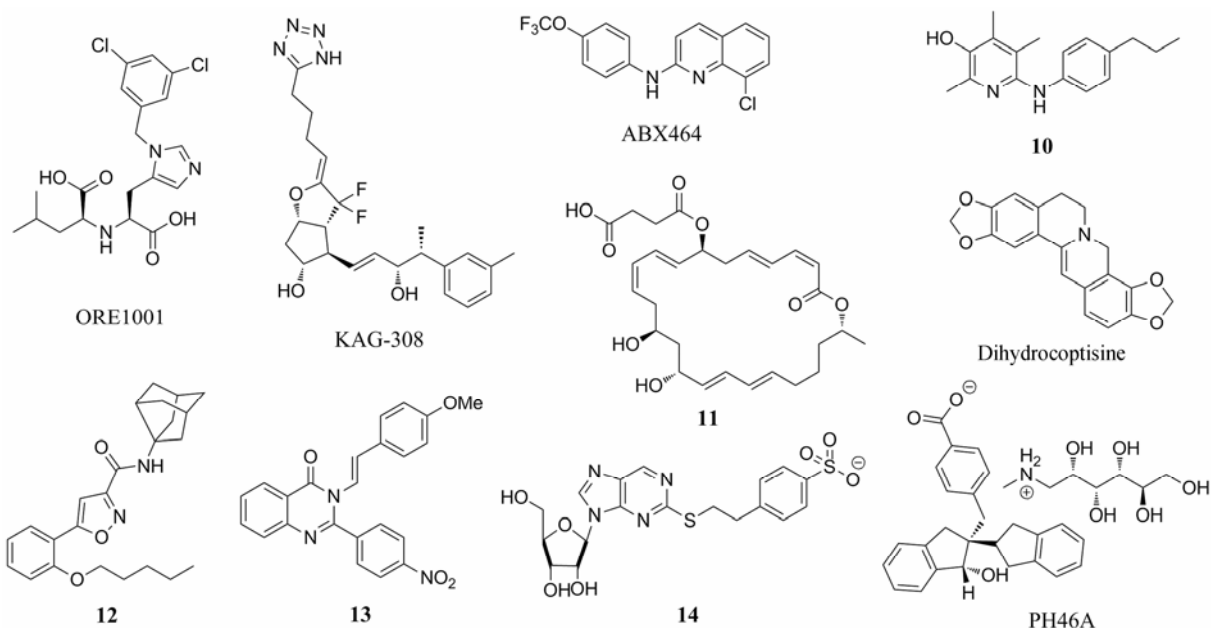


Figure 4 Other small molecule IBD immunosuppressants

试验。ABX464 是 ABIVAX 公司开发的处于 II 期临床阶段的抗 HIV 病毒的药物, 具有调节 RNA 合成等作用^[75], 近期发现其还可以诱导巨噬细胞中的抗炎因子 IL-22 的过量表达, 并且在小鼠 IBD 模型上表现出显著的缓解效果^[76], 目前已经开始了 UC 的 II 期临床试验。

其他在早期研发阶段的小分子化合物, 如血管生成抑制剂 **10**^[77]、与雷帕霉素结构类似的大环内酯 **11**^[78]、转录因子 xpb1 激动剂二氢黄连碱及其衍生物^[79–83]、内源性大麻素 CB2 受体激动剂 **12** 及其类似物^[84]、磷脂酶 A2 (PLA2) 抑制剂 **13** 及其类似物^[85]、A_{2A} 型腺苷受体 (A_{2A}AR) 激动剂 **14**^[86], 也都有报道在小鼠或大鼠 IBD 模型上表现出对溃疡的显著性缓解效果。另外, 还有没有明确靶标报道的化合物 PH46A 在 IL-10 敲除的小鼠炎症模型和 DSS 诱导的小鼠急性 IBD 模型上都表现出显著的缓解效果^[87]。

4 总结与展望

IBD 作为一种慢性复发性消化系统常见疾病, 目前病因尚不明确, 也没有可以根治的药物。尽管抗体药物的兴起在 IBD 治疗上取得了很大成功, 但是由于其存在的诸多问题, 开发小分子 IBD 药物也就成为了患者、医生、医药企业、科研工作者共同关注的问题, 但是近 20 年来尚未有新的小分子 IBD 药物上市。本文总结了近年来小分子免疫抑制剂在 IBD 治疗药研发方面的进展。

除了上文提到的例子以外, 还有从其他各种角度入手开发 IBD 治疗药的报道^[88]。如从研究 IBD 的

病因出发通过大样本精细化定位 IBD 相关的基因位点^[89], 针对 CD 的可能病因之一的副结核分枝杆菌而开发的 RHB-104 抗生素联合疗法^[90], 针对肠黏膜屏障功能障碍而开发的 LT-02 卵磷脂^[91], 分子量介于小分子和抗体药物之间的反义寡核苷酸类化合物 GED-0301 (mongersen)^[92]、cobitolimod (kappaproct)^[93]、TOP1288^[94]和口服多肽 PTG-100、PTG-200^[95], 以及以炎症消退机制为出发点的消退素治疗 IBD 的研究^[96]。5-ASA 的类似物 GED-0507-34-Levo^[97]和衍生物 darsalazine sodium (UR-12746)^[98]也都进行了 UC 的 II 期临床试验。另外, 传统中药、益生菌、干细胞注射等疗法也在 IBD 治疗上进行了有益尝试^[99, 100]。

很多已经上市的其他疾病的药物 (特别是作用于免疫系统的药物), 考虑到与 IBD 发病机制的相似点也被积极地用于 IBD 适应证的临床研究, 如抗真菌药氟康唑及克霉唑、抗溃疡药洛派丁胺、麻风病药物沙利度胺、皮肤 T 细胞淋巴瘤药物伏立诺他、银屑病药物阿普斯特、以及前文提到的托法替布等。而很多目前在研的自身免疫性疾病药物也往往同时进行着包括 IBD 在内的多个不同病种的临床实验研究, 如 upadacitinib、马赛替尼 (masitinib)、SRT2104^[101]等。

从本文所举的实例来看, 当前小分子 IBD 新药的研发具有以下的特点和问题: ① 抗体药物的成功为小分子药物的研发提供了有效靶点的参考, 如整合素、TNF- α 等靶点和相关机制都成为了小分子 IBD 药物研发的热点, 但由于生物大分子和小分子的特点不同, 在这些靶点上, 目前小分子并没有形成突破

的趋势。② 对于其他自身免疫性疾病有治疗效果的药物和靶点,也往往成为 IBD 药物研究的重要参考,但可能是由于不同自身免疫性疾病间的差异,除单抗以外,目前尚未有一个上市的自身免疫性小分子药物被批准用于 IBD。检索可见很多的小分子免疫抑制剂的适应证开发具有一定的盲目性,常常对包括 IBD 在内的几种甚至十几种自身免疫性疾病都开展临床研究。如诺华的索曲妥林^[102] (sotrastaurin, protein kinase C 抑制剂,抑制炎症因子的生成,曾首先用于肾移植术后研究等)和葛兰素史克的 elubrixin^[103] (SB-656933, CXCR2 抑制剂,抑制趋化和血管生成,曾首先用于治疗囊性纤维化研究),这两个化合物的 II 期 IBD 临床都早已结束,但试验结果一直都没有公开,也没有开展后续进一步试验的报道,推测是没有取得成功。

IBD 小分子新药的研发尽管有上述的一些问题,但确实是正在向成功迈进。从文中实例可见其发展趋势之一就是正逐渐重视靶点的选择性,包括靶点蛋白的亚型选择性抑制剂开发(如 JAK 抑制剂)、针对肠道特异性靶点的开发(如 CCR9 抑制剂),以及对 UC 和 CD 的不同点分别进行新药开发,这都有助于避免药物分子可能的不良反应,符合精准医学的要求。可以预期在不久的将来就会有成功的口服小分子药物被开发出来,造福于 IBD 患者。

References

- [1] Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology [J]. *Lancet*, 2007, 369: 1627–1640.
- [2] Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies [J]. *Lancet*, 2017, 390: 2769–2778.
- [3] Qian JM, Yang H. History, current situation and progress of inflammatory bowel disease in China [J]. *Chin J Pract Intern Med (中国实用内科学杂志)*, 2015, 35: 727–730.
- [4] Allen PB, Gower-Rousseau C, Danese S, et al. Preventing disability in inflammatory bowel disease [J]. *Ther Adv Gastroenterol*, 2017, 10: 865–876.
- [5] Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1713–1725.
- [6] Cheifetz AS. Management of active Crohn disease [J]. *JAMA*, 2013, 309: 2150–2158.
- [7] Ananthkrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, et al. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15: 39–49.
- [8] Kondamudin PK, Malayandi R, Eaga C, et al. Drugs as causative agents and therapeutic agents in inflammatory bowel disease [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2013, 3: 289–296.
- [9] Amiot A, Peyrin-Biroulet L. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases [J]. *Ther Adv Gastroenterol*, 2015, 8: 66–82.
- [10] Zhao CX, Hu ZW, Cui B. Recent advances in monoclonal antibody-based therapeutics [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2017, 52: 837–847.
- [11] Nielsen OH, Seidelin JB, Ainsworth M, et al. Will novel oral formulations change the management of inflammatory bowel disease? [J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2016, 25: 709–718.
- [12] Zhou Y, Shen J, Ran ZH. Advances in study on novel oral biological agents in treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Chin J Gastroenterol (胃肠病学)*, 2017, 22: 498–501.
- [13] Villablanca EJ, Cassani B, von Andrian UH, et al. Blocking lymphocyte localization to the gastrointestinal mucosa as a therapeutic strategy for inflammatory bowel diseases [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140: 1776–1784.
- [14] Peyrin-Biroulet L, Christopher R, Behan D, et al. Modulation of sphingosine-1-phosphate in inflammatory bowel disease [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16: 495–503.
- [15] Mi JQ, Zhao MM, Yang S, et al. Pharmacokinetics of H002, a novel S1PR1 modulator, and its metabolites in rat blood using liquid chromatography–tandem mass spectrometry [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6: 576–583.
- [16] Zhou WQ, Zhang HJ, Jin J, et al. Immunosuppressive effect of S1P1 receptor agonist FTY720 [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2012, 47: 546–550.
- [17] Song J, Matsuda C, Kai Y, et al. A novel sphingosine 1-phosphate receptor agonist, 2-amino-2-propanediol hydrochloride (KRP-203), regulates chronic colitis in interleukin-10 gene-deficient mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324: 276–283.
- [18] Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Safety and efficacy of amiselimod in relapsing multiple sclerosis (MOMENTUM): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 1148–1159.
- [19] Scott FL, Clemons B, Brooks J, et al. Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P₁) and receptor-5 (S1P₅) agonist with autoimmune disease modifying activity [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173: 1778–1792.
- [20] Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al. Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374: 1754–1762.
- [21] Buzard DJ, Kim SK, Lopez L, et al. Discovery of APD334:

- design of a clinical stage functional antagonist of the sphingosine-1-phosphate-1 receptor [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2014, 5: 1313–1317.
- [22] Dinges J, Harris CM, Wallace GA, et al. Hit-to-lead evaluation of a novel class of sphingosine 1-phosphate lyase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26: 2297–2302.
- [23] Pizzonero M, Dupont S, Babel M, et al. Discovery and optimization of an azetidine chemical series as a free fatty acid receptor 2 (FFA2) antagonist: from hit to clinic [J]. *J Med Chem*, 2014, 57: 10044–10057.
- [24] Vermeire S, Kojecký V, Knoflíček V, et al. GLPG0974, an FFA2 antagonist, in ulcerative colitis: efficacy and safety in a multicenter proof-of-concept study [J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9: S39.
- [25] Galapagos press release: Galapagos reports results with GLPG1205 in ulcerative colitis [EB/OL]. Mechelen, Belgium: Galapagos NV, January 26, 2016 [2018-01-30]. <http://www.glp.com/docs/view/56a70f4ad23cf-en>.
- [26] Sugiura T, Kageyama S, Andou A, et al. Oral treatment with a novel small molecule alpha 4 integrin antagonist, AJM300, prevents the development of experimental colitis in mice [J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7: e533–e542.
- [27] Yoshimura N, Watanabe M, Motoya S, et al. Safety and efficacy of AJM300, an oral antagonist of 4 integrin, in induction therapy for patients with active ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149: 1775–1783.
- [28] Takazoe M, Watanabe M, Kawaguchi T, et al. Oral alpha-4 integrin inhibitor (AJM300) in patients with active Crohn's disease – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136: A181.
- [29] Semko CM, Chen L, Dressen DB, et al. Discovery of a potent, orally bioavailable pyrimidine VLA-4 antagonist effective in a sheep asthma model [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21: 1741–1743.
- [30] Xu YZ, Konradi WA, Bard F, et al. Arylsulfonamide pyrimidines as VLA-4 antagonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23: 3070–3074.
- [31] Xu YZ, Smith JL, Semko CM, et al. Orally available and efficacious $\alpha 4\beta 1/\alpha 4\beta 7$ integrin inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23: 4370–4373.
- [32] Papst S, Noisier AFM, Brimble MA, et al. Synthesis and biological evaluation of tyrosine modified analogues of $\alpha 4\beta 7$ integrin inhibitor biotin-R_sERY [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20: 5139–5149.
- [33] Wendt E, Keshav S. CCR9 antagonism: potential in the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2015, 8: 119–130.
- [34] Walters MJ, Wang Y, Lai N, et al. Characterization of CCX282-B, an orally bioavailable antagonist of the CCR9 chemokine receptor, for treatment of inflammatory bowel disease [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 335: 61–69.
- [35] Keshav S, Vaňásek T, Niv Y, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of CCX282-B, an orally-administered blocker of chemokine receptor CCR9, for patients with Crohn's disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e60094.
- [36] Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, et al. Randomised clinical trial: vécirnon, an oral CCR9 antagonist, vs. placebo as induction therapy in active Crohn's disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42: 1170–1181.
- [37] Kalindjian SB, Kadnur SV, Hewson CA, et al. A new series of orally bioavailable chemokine receptor 9 (CCR9) antagonists; possible agents for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *J Med Chem*, 2016, 59: 3098–3111.
- [38] Zhang J, Romero J, Chan A, et al. Biarylsulfonamide CCR9 inhibitors for inflammatory bowel disease [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 3661–3664.
- [39] Pandya BA, Baber C, Chan A, et al. Discovery of indole inhibitors of chemokine receptor 9 (CCR9) [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26: 3322–3325.
- [40] Cohen BL, Sachar DB. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease [J]. *BMJ*, 2017, 357: j2505.
- [41] Park SY, Ku SK, Lee ES, et al. 1,3-Diphenylpropanone ameliorates TNBS-induced rat colitis through suppression of NF- κ B activation and IL-8 induction [J]. *Chem Biol Interact*, 2012, 196: 39–49.
- [42] Kadayat TM, Banskota S, Gurung P, et al. Discovery and structure-activity relationship of 2-benzylidene-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one and benzofuran-3(2*H*)-one derivatives as a novel class of potential therapeutics for inflammatory bowel disease [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 137: 575–597.
- [43] Hayakawa N, Noguchi M, Takeshita S, et al. Structure-activity relationship study, target identification, and pharmacological characterization of a small molecular IL-12/23 inhibitor, APY0201 [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22: 3012–3029.
- [44] Mendel I, Shoham A, Propheta-Meirani O, et al. A lecinoxoid, an oxidized phospholipid small molecule, constrains CNS autoimmune disease [J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 226: 126–135.
- [45] Mendel I, Feige E, Yacov N, et al. VB-201, an oxidized phospholipid small molecule, inhibits CD₁₄⁺ and Toll-like receptor-2-dependent innate cell activation and constrains atherosclerosis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 175: 126–137.

- [46] Feige E, Yacov N, Salem Y, et al. Inhibition of monocyte chemotaxis by VB-201, a small molecule lecinoxoid, hinders atherosclerosis development in *ApoE^{-/-}* mice [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229: 430–439.
- [47] Mendel I, Yacov N, Salem S, et al. Identification of motile sperm domain-containing protein 2 as regulator of human monocyte migration [J]. *J Immunol*, 2017, 198: 2125–2132.
- [48] Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects [J]. *Drugs*, 2017, 77: 521–546.
- [49] Yin Y, Zhang TT, Zhang DY. Research progress of JAK-3 kinase and its inhibitors [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2016, 51: 1520–1529.
- [50] Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376: 1723–1736.
- [51] Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12: 1485–1493.
- [52] Sandborn WJ, Feagan BG, Panes J, et al. Safety and efficacy of ABT-494 (upadacitinib), an oral JAK1 inhibitor, as induction therapy in patients with Crohn's disease: results from CELEST [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152: S1308–S1309.
- [53] Takeuchi T, Tanaka Y, Iwasaki M, et al. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor peficitinib (ASP015K) monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Japan: a 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75: 1057–1064.
- [54] Menet CJ, Fletcher SR, Lommen GV, et al. Triazolopyridines as selective JAK1 inhibitors: from hit identification to GLP0634 [J]. *J Med Chem*, 2014, 57: 9323–9342.
- [55] Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 389: 266–275.
- [56] Telliez JB, Dowty ME, Wang L, et al. Discovery of a JAK3-selective inhibitor: functional differentiation of JAK3-selective inhibition over pan-JAK or JAK1-selective inhibition [J]. *ACS Chem Biol*, 2016, 11: 3442–3451.
- [57] Fensome A, Gopalsamy A, Gerstenberger BS, et al. Preparation of aminopyrimidinyl derivatives as inhibitors of JAK kinases useful in therapy of diseases: WO, 2016027195 [P]. 2016-02-25.
- [58] Banfield C, Scaramozza M, Zhang W, et al. The safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a TYK2/JAK1 inhibitor (PF-06700841) in healthy subjects and patients with plaque psoriasis [J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58: 434–447.
- [59] Liang J, Tsui V, van Abbema A, et al. Lead identification of novel and selective TYK2 inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 67: 175–187.
- [60] Liang J, van Abbema A, Balazs M, et al. Lead optimization of a 4-aminopyridine benzamide scaffold to identify potent, selective, and orally bioavailable TYK2 inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2013, 56: 4521–4536.
- [61] Harris PA, Berger SB, Jeong JU, et al. Discovery of a first-in-class receptor interacting protein 1 (RIP1) kinase specific clinical candidate (GSK2982772) for the treatment of inflammatory diseases [J]. *J Med Chem*, 2017, 60: 1247–1261.
- [62] Hasumi K, Sato S, Saito T, et al. Design and synthesis of 5-[(2-chloro-6-fluorophenyl)acetylamino]-3-(4-fluorophenyl)-4-(4-pyrimidinyl)isoxazole (AKP-001), a novel inhibitor of p38 MAP kinase with reduced side effects based on the antedrug concept [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22: 4162–4176.
- [63] Watterson SH, Langevine CM, Kirk KV, et al. Novel tricyclic inhibitors of IKK2: discovery and SAR leading to the identification of 2-methoxy-*N*-((6-(1-methyl-4-(methylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-*d*]pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-7-yl)pyridine-2-yl)methyl) acetamide (BMS-066) [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21, 7006–7012.
- [64] Lu MC, Ji JA, Jiang ZY, et al. The Keap1-Nrf2-ARE pathway as a potential preventive and therapeutic target: an update [J]. *Med Res Rev*, 2016, 36: 924–963.
- [65] Jiang ZY, Lu MC, Xu LL, et al. Discovery of potent Keap1-Nrf2 protein-protein interaction inhibitor based on molecular binding determinants analysis [J]. *J Med Chem*, 2014, 57: 2736–2745.
- [66] Jiang ZY, Xu LL, Lu MC, et al. Structure-activity and structure-property relationship and exploratory *in vivo* evaluation of the nanomolar Keap1-Nrf2 protein-protein interaction inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2015, 58: 6410–6421.
- [67] Lu MC, Ji JA, Jiang YL, et al. An inhibitor of the Keap1-Nrf2 protein-protein interaction protects NCM460 colonic cells and alleviates experimental colitis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26585.
- [68] Xi MY, Jia JM, Sun HP, et al. 3-Aroylmethylene-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazino[2,1-*a*]isoquinolin-4(1*bH*)-ones as potent Nrf2/ARE inducers in human cancer cells and AOM-DSS treated mice [J]. *J Med Chem*, 2013, 56: 7925–7938.
- [69] Wang Y, Wang H, Qian C, et al. 3-(2-Oxo-2-phenyle-

- thylidene)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazino[2,1-*a*] isoquinolin-4(11*bH*)-one (compound 1), a novel potent Nrf2/ARE inducer, protects against DSS-induced colitis via inhibiting NLRP3 inflammasome [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 101: 71–86.
- [70] Carbo A, Gandour RD, Hontecillas R, et al. An *N,N*-bis(benzimidazolylpicolinoyl)piperazine (BT-11): a novel lanthionine synthetase C-like 2-based therapeutic for inflammatory bowel disease [J]. *J Med Chem*, 2016, 59: 10113–10126.
- [71] Landos Biopharma: expansible therapeutic pipeline [EB/OL]. Blacksburg, VA, USA: Landos Biopharma, 2017 [2018-01-30]. <https://landosbiopharma.com/products>.
- [72] Dales NA, Gould AE, Brown JA, et al. Substrate-based design of the first class of angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) inhibitors [J]. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 11852–11853.
- [73] Byrnes JJ, Gross S, Ellard C, et al. Effects of the ACE2 inhibitor GL1001 on acute dextran sodium sulfate-induced colitis in mice [J]. *Inflamm Res*, 2009, 58: 819–827.
- [74] Watanabe Y, Murata T, Amakawa M, et al. KAG-308, a newly-identified EP₄-selective agonist shows efficacy for treating ulcerative colitis and can bring about lower risk of colorectal carcinogenesis by oral administration [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 754: 179–189.
- [75] Campos N, Myburgh R, Garcel A, et al. Long lasting control of viral rebound with a new drug ABX464 targeting Rev – mediated viral RNA biogenesis [J]. *Retrovirology*, 2015, 12: 30.
- [76] Chebli K, Papon L, Paul C, et al. The anti-HIV candidate Abx464 dampens intestinal inflammation by triggering Il-22 production in activated macrophages [J]. *Sci Rep*, 2011, 7: 4860.
- [77] Banskota S, Kang H, Kim DG, et al. *In vitro* and *in vivo* inhibitory activity of 6-amino-2,4,5-trimethylpyridin-3-ols against inflammatory bowel disease [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26: 4587–4591.
- [78] Park S, Regmi SC, Park SY, et al. Protective effect of 7-*O*-succinyl macrolactin A against intestinal inflammation is mediated through PI3-kinase/Akt/mTOR and NF- κ B signaling pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 735: 184–192.
- [79] Zhang ZH, Zhang HJ, Deng AJ, et al. Synthesis and structure-activity relationships of quaternary coptisine derivatives as potential anti-ulcerative colitis agents [J]. *J Med Chem*, 2015, 58: 7557–7571.
- [80] Zhang ZH, Wu LQ, Deng AJ, et al. New synthetic method of 8-oxocoptisine starting from natural quaternary coptisine as antiulcerative colitis agent [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16: 841–846.
- [81] Ren J, Wang YG, Wang AG, et al. Cembranoids from the gum resin of *Boswellia carterii* as potential antiulcerative colitis agents [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78: 2322–2331.
- [82] Xie M, Zhang HJ, Deng AJ, et al. Synthesis and structure-activity relationships of *N*-dihydrocoptisine-8-ylidene aromatic amines and *N*-dihydrocoptisine-8-ylidene aliphatic amides as antiulcerative colitis agents targeting XBP1 [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79: 775–783.
- [83] Zhang ZH, Li J, Zhang HJ, et al. Versatile methods for synthesizing organic acid salts of quaternary berberine-type alkaloids as anti-ulcerative colitis agents [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2016, 18: 576–589.
- [84] Tourteau A, Andrzejak V, Body-Malapel M, et al. 3-Carboxamido-5-aryl-isoxazoles as new CB₂ agonists for the treatment of colitis [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 21: 5384–5394.
- [85] Alafeefy AM, Awaad AS, Abdel-Aziz HA, et al. Synthesis and biological evaluation of certain 3-substituted benzylideneamino-2-(4-nitrophenyl)quinazolin-4(3*H*)-one derivatives [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2015, 30: 270–276.
- [86] El-Tayeb A, Michael S, Abdelrahman A, et al. Development of polar adenosine A_{2A} receptor agonists for inflammatory bowel disease: synergism with A_{2B} antagonists [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2011, 2: 890–895.
- [87] Frankish N, Sheridan H. 6-(Methylamino)hexane-1,2,3,4,5-pentanol 4-(((1*S*,2*S*)-1-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*,1'*H*-[2,2-biinden]-2-yl)methyl)benzoate (PH46A): a novel small molecule with efficacy in murine models of colitis [J]. *J Med Chem*, 2012, 55: 5497–5505.
- [88] Torres J, Danese S, Colombel JF. New therapeutic avenues in ulcerative colitis: thinking out of the box [J]. *Gut*, 2013, 62: 1642–1652.
- [89] Huang H, Fang M, Jostins L, et al. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution [J]. *Nature*, 2017, 547: 173–178.
- [90] Alcedo KP, Thanigachalam S, Naser SA. RHB-104 triple antibiotics combination in culture is bactericidal and should be effective for treatment of Crohn's disease associated with *Mycobacterium paratuberculosis* [J]. *Gut Pathog*, 2016, 8: 32.
- [91] Karner K, Kocjan A, Stein J, et al. First multicenter study of modified release phosphatidylcholine “LT-02” in ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled trial in mesalazine-refractory courses [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109: 1041–1051.
- [92] Monteleone G, Sabatino AD, Ardizzone S, et al. Impact of patient characteristics on the clinical efficacy of mongersen

- (GED-0301), an oral Smad7 antisense oligonucleotide, in active Crohn's disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43: 717–724.
- [93] Kuznetsov NV, Zargari A, Gielen AW, et al. Biomarkers can predict potential clinical responders to DIMS0150 a toll-like receptor 9 agonist in ulcerative colitis patients [J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14: 79.
- [94] Solanke Y, Foster M, Fyfe MC, et al. The narrow spectrum kinase inhibitor (NSKI) TOP1288 demonstrates potent anti-inflammatory effects in a T cell adoptive transfer colitis model through a topical mode of action [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152: S31.
- [95] Protagonist therapeutics pipeline [EB/OL]. Newark, CA, USA: Protagonist therapeutics, January 26, 2017 [2018-01-30]. <http://www.protagonist-inc.com/randd-pipeline.php#ptg100>.
- [96] Lee CH. Resolvins as new fascinating drug candidates for inflammatory diseases [J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35: 3–7.
- [97] Speca S, Rousseaux C, Dubuquoy C, et al. Novel PPAR γ modulator GED-0507-34 Levo ameliorates inflammation-driven intestinal fibrosis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22: 279–292.
- [98] Pontes C, Vives R, Torres F, et al. Safety and activity of darsalazine sodium in patients with mild-to-moderate active colitis: double-blind randomized proof of concept study [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20: 2004–2012.
- [99] Chen F, Yan CK. Recent progress in drug therapy of ulcerative colitis [J]. *World Chin J Digestol* (世界华人消化杂志), 2016, 24: 1840–1845.
- [100] Wang FD, Wang YL, Wang YW, et al. Effect of Huangqin Tang on the function of regulatory TLR4/MyD88 signal pathway in rats with ulcerative colitis [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2016, 51: 1558–1563.
- [101] Hoffmann E, Wald J, Lavu S, et al. Pharmacokinetics and tolerability of SRT2104, a first-in-class small molecule activator of SIRT1, after single and repeated oral administration in man [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 75: 186–196.
- [102] Pascherl A, Simone De P, Pratschke J, et al. Protein kinase C inhibitor sotrastaurin in *de novo* liver transplant recipients: a randomized phase II trial [J]. *Am J Transpl*, 2015, 15: 1283–1292.
- [103] Moss RB, Mistry SJ, Konstan MW, et al. Safety and early treatment effects of the CXCR2 antagonist SB-656933 in patients with cystic fibrosis [J]. *J Cyst Fibros*, 2013, 12: 241–248.