

2-苯氨基喹啉衍生物抗肿瘤作用研究进展

李凤凤, 郭易华, 李荣东

(湖南中医药大学, 长沙 410208)

[摘要] 2-苯氨基喹啉是抗肿瘤药的特征结构,能够调控与肿瘤增殖、分化、迁移、凋亡有关的各种分子靶标。研究发现,对2-苯氨基喹啉环上C-3,C-4,C-5位以及氨基苯环进行修饰,将其与不同的基团连接,例如烷氧基、酰胺基、羰基等,可以提高药物的靶向性,增强抗肿瘤活性。本文重点介绍近年来2-苯氨基喹啉衍生物作为抗肿瘤类药物的结构修饰及研究进展,为之后的研究提供借鉴。

[关键词] 2-苯氨基喹啉;抗肿瘤活性;构-效关系

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)08-0817-09

Research progress in antitumor effects of 2-anilinoquinolines derivatives

LI Feng-feng, GUO Yi-hua, LI Rong-dong

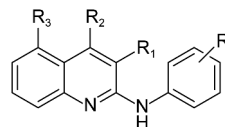
(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

[Abstract] 2-anilinoquinoline is a characteristic structure of anticancer drugs, which can regulate various molecular targets related to tumor proliferation, differentiation, migration and apoptosis. Studies found that modifying the C-3, C-4, C-5 positions on the 2-anilinoquinoline ring and the aminobenzene ring to connect them with different groups, such as alkoxy, amide, carbonyl etc., can improve the targeting effect of drugs and enhance cytotoxicity. This review focuses on the structural modification and research progress of 2-anilinoquinoline derivatives as antitumor drugs in recent years to provide reference for future research.

[Key words] 2-anilinoquinolines; anticancer activity; structure-activity relationship

苯氨基喹啉是一类重要的含氮杂环有机化合物,其通过氢键、 π - π 堆积、疏水等作用与靶点结合,发挥不同的生物活性。苯氨基喹啉广泛应用于抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗结核、抗疟等医药领域^[1-4]。许多具有抗肿瘤活性的4-苯氨基喹啉衍生物已经上市,例如:伯舒替尼(bosutinib)^[5]被批准治疗慢性髓系白血病;来那替尼(neratinib)^[6]、吡咯替尼(pyrotinib)^[7]用于治疗乳腺癌;培利替尼(pelitinib)^[8]可以治疗鳞状细胞癌等。由于4-苯氨基喹啉的显著药理特性,研究人员对2-苯氨基喹啉衍生物的药理

活性也产生了极大的兴趣。目前,有相关文献综述了4-苯氨基喹啉衍生物在药物领域的研究,但未见系统地报道2-苯氨基喹啉衍生物的抗肿瘤研究现状^[9-11]。本研究系统地总结近年来2-苯氨基喹啉衍生物(见图1)抗肿瘤活性的药效研究(见表1)及其结构修饰,讨论其构效关系,包括喹啉环上C-3,C-4,C-5位及氨基苯环上取代的研究进展,并展望新趋势下2-苯氨基喹啉衍生物的应用。



R₁:喹啉环C-3位取代;R₂:喹啉环C-4位取代;R₃:喹啉环C-5位取代;R:氨基苯环上取代

图1 2-苯氨基喹啉衍生物结构式

[基金项目] 湖南中医药大学药学一流学科开放基金重点资助项目(2021YX01)

[作者简介] 李凤凤,女,硕士研究生,研究方向:新药的研究与开发。E-mail: 1974487569@qq.com。

[通讯作者] 李荣东,男,教授,硕士生导师,研究方向:新药的研究与开发。E-mail: jjdhw12@163.com。

表 1 2-苯氨基喹啉衍生物抗肿瘤活性汇总表

编号	结构式	抗肿瘤活性	作用机制
1		MCF-7 ($IC_{50} = 2.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	对 ER α 结合亲和力高以及对 VEGFR-2 抑制活性强
2		MCF-7 ($IC_{50} = 1.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	对 ER α 结合亲和力高以及对 VEGFR-2 抑制活性强;降低 PGR mRNA 的表达,阻滞细胞的细胞周期,抑制细胞迁移
3		A-549 ($IC_{50} = 0.81 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) DU-145 ($IC_{50} = 0.91 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	抑制微管蛋白聚合($IC_{50} = 2.24 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)
4		A-549 ($IC_{50} = 0.77 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) DU-145 ($IC_{50} = 0.86 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	抑制微管蛋白聚合($IC_{50} = 2.10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)
5		A-549, H-460, HCT-116 野生型和 HCT-116-p53-($IC_{50} = 4.8 \sim 11.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	EGFR 依赖性生长抑制作用
6		EGFR 激酶($IC_{50} = 200 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), 并对一组可与厄洛替尼相媲美的肿瘤细胞株显示出优异的抗肿瘤活性	抑制 EGFR 激酶,选择性抑制 Topo II a
7		EGFR 激酶($IC_{50} = 210 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), 并对一组可与厄洛替尼相媲美的肿瘤细胞株显示出优异的抗肿瘤活性	抑制 EGFR 激酶和 Topo IIa,增加细胞内 ROS 浓度,改变肿瘤细胞线粒体膜电位,诱导细胞周期阻滞和 G1 期凋亡
8		在所检测的 60 种人类肿瘤细胞系中均显示出强大的生长抑制活性(平均 GP% 范围为 26.76% ~ 50.18%)	抑制 TrkA 激酶

编号	结构式	抗肿瘤活性	作用机制
9		同上	选择性抑制 TrkA 激酶,对高度同源的激酶 TrkB 没有任何抑制力
10		同上	抑制 TrkA 激酶
11		对多种血液病和实体肿瘤细胞系均表现出良好的细胞毒性作用(平均 GI% >100),其中对多种结肠癌细胞系的抗肿瘤效力(GI ₅₀ 为 0.654 ~ 0.950 μmol·L ⁻¹)远高于参考化合物伊马替尼	为双重 B-RAFV600E/C-RAF 激酶抑制剂;且以剂量和时间依赖性方式诱导 HCT-116 肿瘤细胞凋亡,以剂量依赖的方式诱导肿瘤细胞在 G0/G1 期停滞
12		同上	同上
13		Huh-7 (IC ₅₀ = 113 μmol·L ⁻¹)	降低 <i>PLK1</i> 基因的表达水平,并增加 <i>PLK3</i> 基因的表达水平
14		Huh-7 (IC ₅₀ = 13 μmol·L ⁻¹)	与 2-氯喹啉(IC ₅₀ = 205 μmol·L ⁻¹)相比,有较弱的抗肿瘤活性
15		Huh-7 (IC ₅₀ = 103 μmol·L ⁻¹)	降低 <i>PLK1</i> 基因的表达水平,并增加 <i>PLK3</i> 基因的表达水平
16		Huh-7 (IC ₅₀ = 100 μmol·L ⁻¹)	与 2-氯喹啉(IC ₅₀ = 205 μmol·L ⁻¹)相比,有较弱的抗肿瘤活性
17		Huh-7 (IC ₅₀ = 33 μmol·L ⁻¹)	同上
18		在 100 μmol·L ⁻¹ 时对 3 种人类肿瘤细胞(MCF-7, SK-BR3 和 HCT-116)均显示出较高的 GI 值(82.77% ~ 86.71%)	适度 RAF 激酶抑制活性,存在其他潜在机制负责其抗肿瘤活性
19		在 100 μmol·L ⁻¹ 时对 3 种人类肿瘤细胞(MCF-7, SK-BR3 和 HCT-116)均显示出较高的 GI 值(76.25% ~ 90.81%)	抑制 B-RafV600E 和 C-Raf 激酶

编号	结构式	抗肿瘤活性	作用机制
20		Caco-2 ($IC_{50} = 5.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	显示出可变的抗增殖活性,但其作用在统计学上无统计学意义
21		Caco-2 ($IC_{50} = 2.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	同上
22		对 Caco-2 肿瘤细胞在 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 下与阿霉素显示协同抗肿瘤活性	带环烯酮部分和乙酰基侧链的化合物有统计学意义,且其协同抗肿瘤活性可能被称为对肿瘤细胞药物外排蛋白 Pgp 的抑制作用,可增强耐药性和治疗效力

MCF-7:巨噬细胞趋化因子-7; ER α :雌激素受体 α ; VEGFR-2:血管内皮细胞生长因子受体-2 (vascular endothelial growth factor receptor 2); PGR:孕酮受体; EGFR:表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor); ROS:活性氧 (reactive oxygen species); Topo II a:人拓扑异构酶 II a; TrkA:酪氨酸激酶 A (tyrosine kinase A)

1 喹啉环 C-3 位上取代

选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulators, SERMs) 可竞争性结合 ER α 来阻断雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 信号转导,抑制肿瘤细胞的增殖^[12]。Hoekstra 等^[13]使用了多肽图谱分析从喹啉母核中识别潜在的第3代 SERMs,该母核显示了对子宫细胞增殖的低刺激。VEGFR-2 抑制剂可通过调节 Ras/MAPK 途径抑制乳腺癌的血管生成并延缓 SERMs 耐药性,其大多数结构 (如舒尼替尼) 包含芳香支架和在末端带有叔胺取代基的柔性侧链,与 SERMs 具有结构相似性^[14]。那么,同时靶向 ER α 和 VEGFR-2 的化合物可以显示出更好的乳腺癌疗效。因此,3-芳基喹啉支架有望模拟 SERMs 的结构,起到治疗乳腺癌的作用^[15-16]。

2019年, Li 等^[17]制备了一系列 2-苯氨基-3-芳基喹啉衍生物。评估所合成的化合物对乳腺癌

MCF-7 细胞系的细胞毒性。结果表明,化合物 1 和化合物 2 (见图 2) 对 MCF-7 表现出优异的抗增殖活性 (IC_{50} 值分别为 2.8 和 1.8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 优于参考化合物他莫昔芬和雷洛昔芬 ($IC_{50} = 16.7$ 和 12.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 且它们都表现出 ER α 高结合亲和力以及 VEGFR-2 强抑制活性。不同的氨基取代基活性有所不同,侧链上小尺寸化合物比大尺寸化合物有更好的 ER α 结合亲和力。此外,OMe 在 C-7 处的化合物比在 C-6 处化合物的亲和力强,而侧链末端连接 2-甲基哌嗪的化合物 1 和化合物 2 恰好相反。与他莫昔芬和雷洛昔芬相比,化合物 1 和化合物 2 能够消除对子宫内膜的不良反应。进一步研究证实,化合物 2 不仅可以降低 PGR mRNA 的表达,阻滞 MCF-7 乳腺肿瘤细胞的细胞周期,还可以抑制细胞迁移,具有进一步研究的潜力。

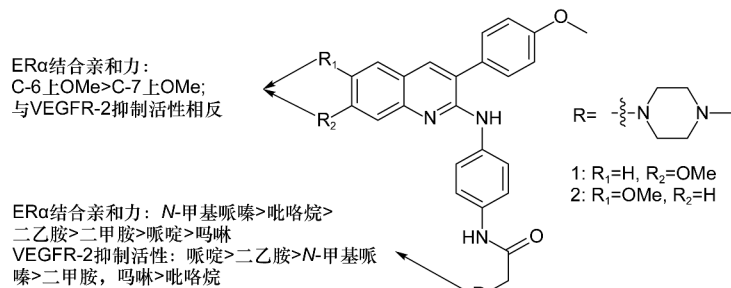


图 2 2-苯氨基-3-芳基喹啉衍生物构效关系和化合物 1~2 结构式

2016年, Srikanth等^[18]用喹啉取代E7010的吡啶以及羰基取代磺酰胺部分合成了一系列新颖的2-苯氨基-3-芳酰基喹啉衍生物,并对所得化合物的细胞毒性进行了评估。结果显示,这些化合物能够将细胞周期阻滞在G2/M期,促使细胞凋亡,其 IC_{50} 值范围为 $0.77 \sim 23.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。其中化合物**3**和化合物**4**(见图3)对人肺癌细胞系A-549(IC_{50} 值分别为 0.81 和 $0.77 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)和前列腺癌细胞系DU-145(IC_{50} 值分别为 0.91 和 $0.86 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)表现出显著的抗增殖活性。此外,进一步研究发现去除任意一个侧链苯环上的取代会引起细胞毒性下降2

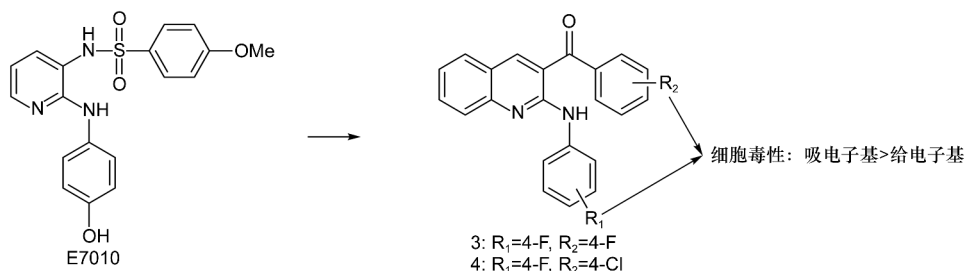


图3 2-苯氨基-3-芳酰基喹啉衍生物构效关系和化合物**3**~**4**结构式

2 喹啉环C-4位上取代

EGFR抑制剂耐药性问题急需解决,研究者发现用卤素、氨基烷基或芳基部分取代4-苯氨基喹啉环上C-2位的氢,可以形成稳定的蛋白质-配体复合物占据突变体EGFR的ATP结合袋的额外空间,增强了EGFR的抑制作用,从而解决耐药性的问题^[19-22]。

2015年, Chauhan等^[23]报道了微波辅助合成的新型2,4-二苯氨基喹啉衍生物,测试了新合成的化

倍,去除所有侧链苯环上的取代将导致细胞毒性降低约10倍,且在侧链苯环之一或两者上都存在供电子取代基时,其细胞毒性下降10~15倍。分子对接研究显示,这些化合物通过羰基氧原子以及4-氟苯氨基基团的氟原子在秋水仙碱结合位点上与 β -微管蛋白的氨基酸残基形成氢键,进行有效结合。其中化合物**3**和化合物**4**对微管蛋白聚合的抑制作用远高于阳性对照物E7010, IC_{50} 值分别为 2.24 和 $2.10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。优秀的抗肿瘤活性使得化合物**3**和化合物**4**具有进一步研究的价值。

合物对EGFR过度表达的人肺(A-549和H-460)和结肠(HCT-116野生型和HCT-116-p53-)癌细胞系的抗增殖活性。结果表明,化合物**5**(见图4)的 IC_{50} 值在 $4.8 \sim 11.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,且对人类腔细胞没有明显的细胞毒性。与其他肿瘤细胞系相比,这些化合物对EGFR低表达的乳腺纤维腺瘤肿瘤细胞系MCF-7的抗增殖能力较弱,表明这些化合物具有EGFR依赖性生长抑制作用。因此,新型2,4-二苯氨基喹啉衍生物具备进一步的开发前景。

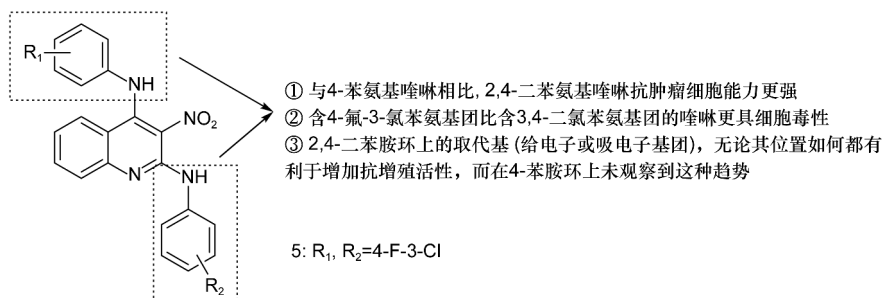


图4 2,4-二苯氨基喹啉衍生物构效关系和化合物**5**结构式

2016年, Chauhan等^[24]以喹啉类EGFR抑制剂为基础,合成了34个以喹啉为骨架的化合物,并对其体外EGFR激酶抑制活性和抗肿瘤细胞增殖活性进行了评价。化合物**6**和化合物**7**(见图

5)是最有效的EGFR激酶抑制剂(IC_{50} 值分别为 200 和 $210 \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$),且化合物**7**在最高浓度为 $25 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时对人外周血单个核细胞没有明显的细胞毒性作用,而阳性对照物厄洛替尼表现出急性

细胞毒性。此外,化合物 6 和化合物 7 选择性抑制 Topo II a,不与 DNA 嵌合,且化合物 7 能增加细胞内 ROS 浓度,改变肿瘤细胞线粒体膜电位,且通过诱导细胞周期阻滞和 G1 期凋亡而延迟细胞周期进程。这些观察结果表明,2,4-双取代喹啉衍生物的

抗肿瘤活性是多种途径参与的结果,包括自由基生成、EGFR 和 Topo II a 抑制而导致肿瘤细胞死亡。那么,化合物 6 和化合物 7 有待进一步先导优化,以及深入挖掘其抗肿瘤潜力。

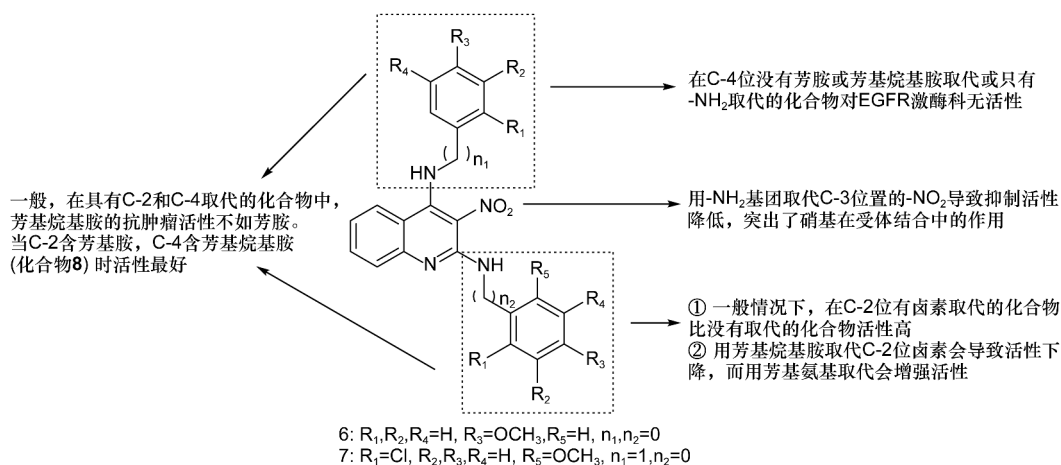


图5 2,4-双取代喹啉衍生物构效关系和化合物 6~7 结构式

3 喹啉环 C-5 位上取代

2016年,El-Damasy等^[25]利用一锅法将3-(吗啉代或4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基片段连接在2-苯氨基喹啉的C-5位上合成一系列新型2-苯氨基喹啉衍生物。他们评估所有化合物在10 μmol·L⁻¹浓度下对60种人类肿瘤细胞系的抗增殖活性,并与参考化合物吉非替尼进行比较,其中有9种化合物在所检测的细胞系中均显示出强大的生长抑制活性(平均GP范围为26.76%~50.18%)。构效关系研究结果揭示了3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基部分比3-(吗啉)-丙氧基类似物具有更强的抗肿瘤活性。此外,在4-甲基哌嗪化合物中,双取代的2-苯氨基喹啉衍生物显示出比单取代的2-苯氨基喹啉衍生物更好的抗增殖活性。这可归因于化合物亲脂性的增加,从而加强对肿瘤细胞的渗透作用。而具有4-氯-3-三氟甲基苯

基部分的化合物比相应的4-氯-3-氟苯衍生物更有效。这可能是三氟甲基相对于氟的电子和/或空间效应的差异所导致的。另外,3,4-二氟苯胺衍生物均显示出比氯化衍生物低的活性。因此,想要获得良好的抗增殖活性,氯比氟更优先。使用MTT分析法在人包皮成纤维细胞(HFF-1)正常细胞系上测试了化合物8、化合物9、化合物10(见图6)。结果显示,化合物8、化合物9、化合物10均表现出较高的GI₅₀值(>10.0 μmol·L⁻¹),因此它对肿瘤细胞而非正常细胞系有差异性生长抑制活性。此外,化合物9在测试浓度下显示出对TrkA显著的抑制活性(抑制率达到96%),而且对高度同源的激酶TrkB没有任何抑制力,这表明化合物9对TrkA有选择性。因此化合物9可以作为有前途的先导化合物,用于进一步开发有效的广谱抗肿瘤药。

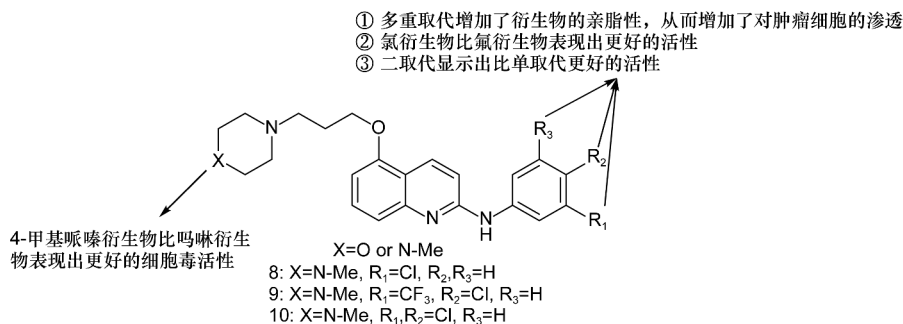


图6 2-苯氨基-5-丙氧基喹啉衍生物构效关系和化合物 8~10 结构式

4 氨基苯环上取代

在氨基苯环上进行单取代或多取代酰胺、烷氧基、烯酮、羰基等基团进行结构修饰,研究其构效关系,得到系列 2-苯氨基喹啉衍生物,可达到增强肿瘤细胞抑制活性,作用多种受体靶点的目的。

酰胺是具有优势结构特征的抗肿瘤生物活性小分子,它能调节与肿瘤形成有关的各种分子靶标^[26-28]。伊马替尼是一种经美国 FDA 批准用于治疗慢性粒细胞白血病(CML)的酰胺 Bcr-Abl 激酶抑制剂^[29]。2020 年,El-Damasy 等^[30]用 2-苯氨基喹啉取代较大的芳基酰胺芳香部分,并将酰胺与 2-苯氨

基喹啉的间位或对位连接,合成了 3 个系列的基于 2-苯氨基喹啉的芳基酰胺喹啉衍生物。体外机制研究表明,化合物 **11** 和化合物 **12**(见图 7)可以触发 HCT-116 结肠肿瘤细胞的形态变化,使其细胞周期停滞并凋亡。此外,化合物 **12** 以与紫杉醇相似的方式改变了微管聚合模式并且对 B-RAFV600E 和 C-RAF 激酶显示出抑制活性,IC₅₀ 值分别为 0.888 和 0.229 μmol·L⁻¹。因此,化合物 **11** 和化合物 **12** 视为具有前景的广谱有效抗肿瘤候选物,研究人员考虑将其用于进一步开发新的抗肿瘤药物。

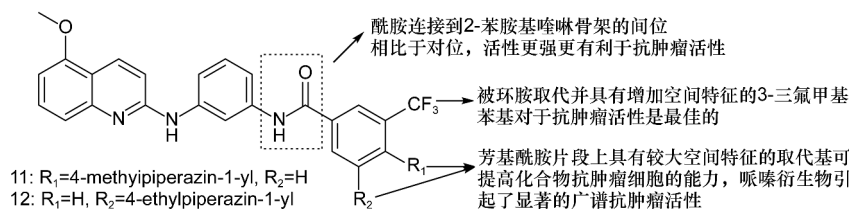


图 7 2-苯氨基喹啉衍生物构效关系和化合物 **11** ~ **12** 结构式

烷氧基片段是激酶抑制剂的主要药效基团^[31-32],其与靶点结合能力强,可以通过改善药物的水溶性来增强药物效力,其中吉非替尼^[33](EGFR 抑制剂)和伯舒替尼^[34](Src/Abl 抑制剂)已被美国 FDA 批准为强效抗肿瘤药物。2014 年,Peng 等^[35]以 2-氯喹啉为原料与各种苯胺进行亲核取代反应,合成了一系列 2-苯氨基喹啉衍生物。通过 MTT 法检测了所有衍生物对人 Huh-7 肝细胞的细胞毒性,与 2-氯喹啉(IC₅₀ = 205 μmol·L⁻¹)相比,化合物 **13**、化合物 **14**、化合物 **15**、化合物 **16** 和化合物 **17**(见图 8)具有较强的抗肿瘤活性,IC₅₀ 值分别为 113,13,103,100 和 33 μmol·L⁻¹。尤其是化合物 **13** 对 Huh-7 细胞的细胞毒性与阿霉素相当(IC₅₀ = 11 μmol·L⁻¹),且是 2-氯喹啉的 15 倍以上。

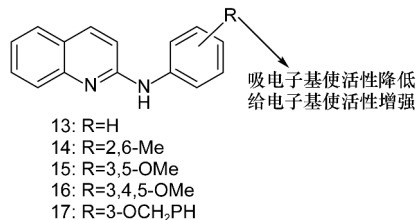


图 8 2-苯氨基喹啉衍生物构效关系和化合物 **13** ~ **17** 结构式

另外,通过 qRT-PCR 检测分析 polo 样激酶 1 (PLK1) 和 polo 样激酶 3 (PLK3) 基因在 2-苯氨基喹啉衍生物治疗中的表达,化合物 **13** 和化合物 **15** 都可以降低与肿瘤侵袭性正相关的 *PLK1* 基因的表达水平,并增加抑癌基因 *PLK3* 的表达水平,化合物 **13** 和化合物 **15** 有望成为新型的调节 PLK 分子。

2017 年,El-Damasy 等^[36]将索拉非尼(RAF 激酶抑制剂)中心脲基苯基部分更改为 2-苯氨基喹啉结构,合成了一系列含有 *N*-甲基吡啶甲基酰胺部分的新型 2-苯氨基喹啉衍生物。化合物 **18** 和化合物 **19**(见图 9)在 100 μmol·L⁻¹ 时对 3 种人类肿瘤细胞(MCF-7, SK-BR3 和 HCT116)均显示出较高的 GI 值(分别为 82.77% ~ 86.71% 和 76.25% ~ 90.81%),并且其效价优于参考化合物索拉非尼。通过分子对接研究证明,化合物 **19** 的吡啶甲酰胺部分通过 2 个氢键与铰链区残基 Cys532 (B-RafV600E)/Cys424 (C-Raf) 结合,且其喹啉支架与 gatekeeper 区域的各种氨基酸残基[如 Lys483 和 Thr529 (B-RafV600E)]进行了多次疏水和静电作用,所以化合物 **19** 可作为有效的 B-RafV600E 和 C-Raf 激酶抑制剂。接下来可对化合物 **19** 的分子靶标进一步筛选研究。

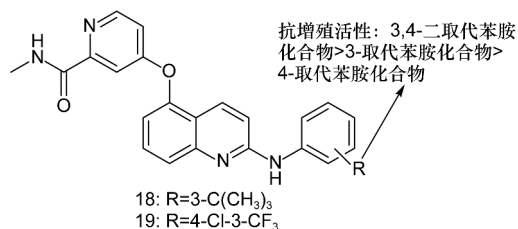


图9 2-苯氨基喹啉衍生物构效关系和化合物 18~19 结构式

含羰基结构的苯司他汀(phenstatin)及其衍生物可以通过在微管的秋水仙碱结合位点的相互作用来抑制微管蛋白聚合,并阻止细胞周期 G2/M 期,从而表现出显著的抗肿瘤活性^[37-38]。查尔酮的烯酮特征结构可以通过靶向特定的宿主酶来激发查尔酮

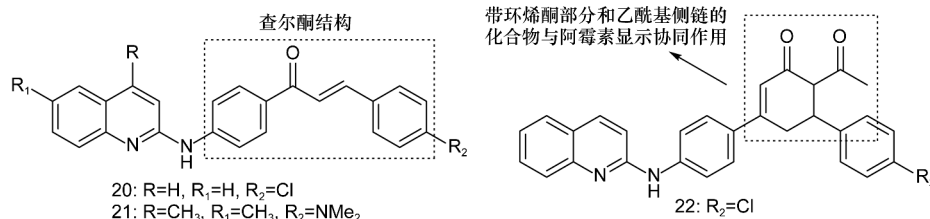


图10 2-苯氨基喹啉衍生物构效关系和化合物 20~22 结构式

5 展望

2-苯氨基喹啉是一类重要的抗肿瘤衍生物,其通过不同的作用机制发挥抗肿瘤作用。对 2-苯氨基喹啉的结构进行修饰,使其具有广谱抗肿瘤作用,甚至产生抗肿瘤、抗疟双重效果,这也丰富了该领域的构效关系,为进一步研究打下基础。并且随着对 2-苯氨基喹啉衍生物构效关系和作用机制的不断深入研究,以 2-苯氨基喹啉为母核,设计合成出新型蛋白激酶抑制剂、微管蛋白抑制剂、DNA 甲基转移酶抑制剂等抗肿瘤药物有广阔前景,相信将会有越来越多高效、低毒的 2-苯氨基喹啉衍生物应用于临床,为研发新型的抗肿瘤药物提供新思路。

[参 考 文 献]

- [1] ASQUITH CRM, FLECK N, TORRICE CD, *et al.* Anti-tubercular activity of novel 4-anilinoquinolines and 4-anilinoquinazolines[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2019, 29(18): 2695-2699.
- [2] HADNI H, ELHALLAOUI M. Molecular docking and QSAR studies for modeling the antimalarial activity of hybrids 4-anilinoquinoline-triazines derivatives with the wild-type and mutant receptor pf-DHFR[J]. *Heliyon*, 2019, 5(8): e02357.
- [3] PENG HK, LIN CK, YANG SY, *et al.* Synthesis and anti-HCV activity evaluation of anilinoquinoline derivatives[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(2): 1107-1110.

的生物学多样性^[39-40]。2012年, Aly 等^[41]首先合成了 2-(4-乙酰基苯氨基)喹啉衍生物,接着与一组芳香醛合成开放查尔酮类似物。再将查尔酮衍生物进一步处理成环状 α, β -不饱和酮或脱乙酰基羧化反应得到环己酮,从而形成一个 α, β -不饱和酮微型化合物库,用于研究它们与阿霉素的抗肿瘤和协同抗肿瘤作用。2种开放的烯酮化合物 20 和化合物 21(见图 10)虽然表现出显著的抗肿瘤活性, IC₅₀ 值分别为 5.0 和 2.5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 但仅带环烯酮部分和乙酰基侧链的化合物有统计学意义,且与阿霉素显示协同作用,其中化合物 22(见图 10)与阿霉素混合使用时,阿霉素的抗增殖作用增加了 10% 的效力,被提高到 84%。这表明化合物 22 有望成为未来开发活性抗肿瘤药物的先导分子。

- [4] SENEROVIC L, OPSENIC D, MORIC I, *et al.* Quinolines and quinolones as antibacterial, antifungal, anti-virulence, antiviral and anti-parasitic agents[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1282: 37-69.
- [5] ISFORT S, BRÜMMENDORF TH. Bosutinib in chronic myeloid leukemia: patient selection and perspectives[J]. *J Blood Med*, 2018, 9: 43-50.
- [6] DEEK ED. Neratinib: first global approval[J]. *Drugs*, 2017, 77(15): 1695-1704.
- [7] BLAIR HA. Pyrotinib: first global approval[J]. *Drugs*, 2018, 78(16): 1751-1755.
- [8] ARAVINDAN N, ARAVINDAN S, HERMAN TS, *et al.* EGFR tyrosine kinase inhibitor pelitinib regulates radiation-induced p65-dependent telomerase activation in squamous cell carcinoma[J]. *Radiat Res*, 2013, 179(3): 304-312.
- [9] TABASSUM R, ASHFAQ M, OKU H. Current pharmaceutical aspects of synthetic quinoline derivatives[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2021, 21(10): 1152-1172.
- [10] MUSIOL R. An overview of quinoline as a privileged scaffold in cancer drug discovery[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2017, 12(6): 583-597.
- [11] SOLOMON VR, LEE H. Quinoline as a privileged scaffold in cancer drug discovery[J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(10): 1488-1508.
- [12] LIU LY, TANG ZC, WU CZ, *et al.* Synthesis and biological evaluation of 4, 6-diaryl-2-pyrimidinamine derivatives as anti-breast cancer agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(6): 1138-1142.
- [13] HOEKSTRA WJ, PATEL HS, LIANG X, *et al.* Discovery of novel quinoline-based estrogen receptor ligands using peptide interaction profiling[J]. *J Med Chem*, 2005, 48(6): 2243-2247.
- [14] PATEL RR, SENGUPTA S, KIM HR, *et al.* Experimental treat-

- ment of oestrogen receptor (ER) positive breast cancer with tamoxifen and brivanib alaninate, a VEGFR-2/FGFR-1 kinase inhibitor; a potential clinical application of angiogenesis inhibitors[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(9): 1537 – 1553.
- [15] TANG ZC, NIU SX, LIU F, *et al.* Synthesis and biological evaluation of 2, 3-diaryl isoquinolinone derivatives as anti-breast cancer agents targeting ER α and VEGFR-2 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(9): 2129 – 2133.
- [16] TANG ZC, WU CZ, WANG TL, *et al.* Design, synthesis and evaluation of 6-aryl-indenoisoquinolone derivatives dual targeting ER α and VEGFR-2 as anti-breast cancer agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 118: 328 – 339.
- [17] LI XY, WU CZ, LIN X, *et al.* Synthesis and biological evaluation of 3-aryl-quinolin derivatives as anti-breast cancer agents targeting ER α and VEGFR-2 [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 161: 445 – 455.
- [18] SRIKANTH PS, NAYAK VL, SURESH BABU K, *et al.* 2-anilino-3-arylquinolines as potent tubulin polymerization inhibitors [J]. *ChemMedChem*, 2016, 11(18): 2050 – 2062.
- [19] WILCKEN R, ZIMMERMANN MO, LANGE A, *et al.* Principles and applications of halogen bonding in medicinal chemistry and chemical biology[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(4): 1363 – 1388.
- [20] NOBLE MEM, ENDICOTT JA, JOHNSON LN. Protein kinase inhibitors; insights into drug design from structure[J]. *Science*, 2004, 303(5665): 1800 – 1805.
- [21] WESTOVER D, ZUGAZAGOITIA J, CHO BC, *et al.* Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl_1): i10 – i19.
- [22] TRIPATHI SK, PANDEY K, RENGASAMY KRR, *et al.* Recent updates on the resistance mechanisms to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and resistance reversion strategies in lung cancer[J]. *Med Res Rev*, 2020, 40(6): 2132 – 2176.
- [23] CHAUHAN M, RANA A, ALEX JM, *et al.* Design, microwave-mediated synthesis and biological evaluation of novel 4-aryl (alkyl) amino-3-nitroquinoline and 2, 4-diaryl (dialkyl) amino-3-nitroquinolines as anticancer agents[J]. *Bioorg Chem*, 2015, 58: 1 – 10.
- [24] CHAUHAN M, JOSHI G, KLER H, *et al.* Dual inhibitors of epidermal growth factor receptor and topoisomerase II α derived from a quinoline scaffold [J]. *RSC Adv*, 2016, 6(81): 77717 – 77734.
- [25] EL-DAMASY AK, CHO NC, PAE AN, *et al.* Novel 5-substituted-2-anilinoquinolines with 3-(morpholino or 4-methylpiperazin-1-yl) propoxy moiety as broad spectrum antiproliferative agents: Synthesis, cell based assays and kinase screening [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(14): 3307 – 3312.
- [26] EL-DAMASY AK, SEO SH, CHO NC, *et al.* Design, synthesis, *in-vitro* antiproliferative activity and kinase profile of new picolinamide based 2-amido and ureido quinoline derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 101: 754 – 768.
- [27] ZHU DS, HUANG HC, PINKAS DM, *et al.* 2-amino-2, 3-dihydro-1H-indene-5-carboxamide-based discoidin domain receptor 1 (DDR1) inhibitors: design, synthesis, and *in vivo* antipancreatic cancer efficacy [J]. *J Med Chem*, 2019, 62(16): 7431 – 7444.
- [28] WANG Z, BIAN H, BARTUAL SG, *et al.* Structure-based design of tetrahydroisoquinoline-7-carboxamides as selective discoidin domain receptor 1 (DDR1) inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(12): 5911 – 5916.
- [29] CAPDEVILLE R, BUCHDUNGER E, ZIMMERMANN J, *et al.* Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1(7): 493 – 502.
- [30] EL-DAMASY AK, HAQUE MM, PARK JW, *et al.* 2-Anilinoquinoline based arylamides as broad spectrum anticancer agents with B-RAFV600E/C-RAF kinase inhibitory effects: Design, synthesis, *in vitro* cell-based and oncogenic kinase assessments [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 208: 112756.
- [31] MIRZAEI S, EISVAND F, HADIZADEH F, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of novel 5, 6, 7-trimethoxy-N-aryl-2-styrylquinolin-4-amines as potential anticancer agents and tubulin polymerization inhibitors [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 98: 103711.
- [32] AKO E, YAMASHITA Y, OHIRA M, *et al.* The pan-erbB tyrosine kinase inhibitor CI-1033 inhibits human esophageal cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncol Rep*, 2007, 17(4): 887 – 893.
- [33] COHEN MH, WILLIAMS GA, SRIDHARA R, *et al.* FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets [J]. *Oncologist*, 2003, 8(4): 303 – 306.
- [34] TARPLEY M, ABDISSA TT, JOHNSON GL, *et al.* Bosutinib reduces the efficacy of Dasatinib in triple-negative breast cancer cell lines [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(4): 1629 – 1635.
- [35] PENG HK, LIN IL, LEE CC, *et al.* Synthesis and antitumor activity evaluation of anilinoquinoline derivatives by the effect on the expression of polo-like kinase [J]. *Med Chem Res*, 2014, 23(3): 1437 – 1446.
- [36] EL-DAMASY AK, SEO SH, CHO NC, *et al.* Design and synthesis of new 2-anilinoquinolines bearing N-methylpicolinamide moiety as potential antiproliferative agents [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2017, 89(1): 98 – 113.
- [37] CHEN X, WANG SM, KUMAR GB, *et al.* Recent developments on phenstatins as potent antimitotic agents [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(20): 2329 – 2352.
- [38] PETTIT GR, GREALISH MP, HERALD DL, *et al.* Antineoplastic agents. 443. Synthesis of the cancer cell growth inhibitor hydroxyphenstatin and its sodium diphosphate prodrug [J]. *J Med Chem*, 2000, 43(14): 2731 – 2737.
- [39] DONG XW, WANG L, HUANG XQ, *et al.* Pharmacophore identification, synthesis, and biological evaluation of carboxylated Chalcone derivatives as CysLTI antagonists [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(15): 5519 – 5527.
- [40] SHARMA A, CHAKRAVARTI B, GUPT MP, *et al.* Synthesis and anti breast cancer activity of biphenyl based chalcones [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(13): 4711 – 4720.
- [41] ALY MR, IBRAHIM ELSI, EL SHAHED FA, *et al.* Synthesis of some quinolinyl Chalcone analogues and investigation of their anticancer and synergistic anticancer effect with doxorubicin [J]. *Bioorg Khim*, 2012, 38(4): 489 – 495.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-04-12