

## · 综述 ·

## PI3K-mTOR 双重小分子抑制剂的研究进展

陈颖<sup>1</sup>, 韩进松<sup>1</sup>, 王重庆<sup>1</sup>, 宋云龙<sup>1</sup>, 周永刚<sup>2</sup>, 朱驹<sup>1</sup> (1. 第二军医大学药学院药物化学教研室, 上海 200433; 2. 解放军 81 医院药剂科, 江苏 南京 210002)

**[摘要]** PI3K 脂激酶家族介导的细胞信号转导通路, 调节细胞增殖、分化、凋亡等一系列活动, 已经成为治疗肿瘤、炎症等疾病的重要靶标。近来出现了多种结构类型的该通路抑制剂, 笔者总结了近年内进入临床研究的具有 PI3K-mTOR 双重抑制活性的小分子化合物。

**[关键词]** 磷脂酰肌醇 3 激酶-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 双重抑制剂; 小分子; 抗肿瘤

**[中图分类号]** R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)05-0332-06

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.05.004

## Review of research on dual PI3K-mTOR small molecular inhibitors

CHEN Ying<sup>1</sup>, HAN Jinsong<sup>1</sup>, WANG Chongqing<sup>1</sup>, SONG Yunlong<sup>1</sup>, ZHOU Yonggang<sup>2</sup>, ZHU Ju<sup>1</sup> (1. Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacy, No. 81 Hospital of PLA, Nanjing 210002, China)

**[Abstract]** **Objective** The phosphoinositide 3-kinase (PI3K) constituted an important family of lipid kinase enzymes that control a range of cellular proliferation, differentiation and apoptosis through their regulation of a network of signal transduction pathways, which had emerged as important therapeutic targets in the context of cancer and inflammation. Considerable progress had been made in the discovery and development of small molecular inhibitors targeting PI3K. Progress in dual PI3K-mTOR inhibitors, a number of which had entered early phase clinical trials over recent years was summarized.

**[Key words]** PI3K-mTOR; dual inhibitors; small molecules; anticancer

磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinases, PI3K) 是脂激酶家族成员之一, 其介导的信号通路在细胞生长、增殖、存活、凋亡和蛋白质的转录、翻译及血管生成中发挥重要的调控作用<sup>[1]</sup>。PI3K 通路与肿瘤的发生、发展、转归有密切关系。该通路已成为近年来广泛研究的药物靶点之一<sup>[2,3]</sup>, 尤其在近几年内, 许多 PI3K 小分子抑制剂进入临床研究, 其中磷脂酰肌醇 3 激酶-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K-mTOR) 双重抑制剂的研究成为该领域内的研究热点之一。因此, 本文就 11 个 PI3K-mTOR 双重抑制剂的构效关系及研究进展进行综述。

## 1 PI3K 的结构和分类

PI3K 是一类复杂的进化保守的酶家族, 在哺乳动物细胞内, PI3K 根据其结构和生物功能主要分为 3 型。I 型是受体调控的 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇 [PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>] 激酶, 可分为 IA 和 IB 两个亚型。IA 亚

型 (PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$  和 PI3K $\delta$ ) 是由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 组成的异质二聚体。IB 亚型即 PI3K $\gamma$ , 是由 p110 $\gamma$  催化亚基和 p101 调节亚基构成的异质二聚体<sup>[4]</sup>。IA 和 IB 两个亚型分别被受体酪氨酸激酶 (RTKs) 和 G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 激活。

II 型 PI3Ks 的 C 端为 C2 区域, 故称其为 PI3K-C2 激酶, 有 3 种亚型: PI3K-C2 $\alpha$ 、PI3K-C2 $\beta$  和 PI3K-C2 $\gamma$ , 目前关于 PI3K-C2s 在体内的催化底物还不是很明确, 但有研究表明 II 型 PI3Ks 可以生成 3-磷酸磷脂酰肌醇 [PtdIns(3)P], 也有可能生成 3,4-二磷酸磷脂酰肌醇 [PtdIns(3,4)P<sub>2</sub>]<sup>[5,6]</sup>。III 型 PI3Ks 由具有催化性的酶 Vps34 (Vacuolar protein sorting-associated protein 34) 和 p150 亚基构成的异质二聚体组成。虽然 Vps34 与 p110 $\alpha$  具有同源性, 但是其只利用磷脂酰肌醇 (PtdIns) 作为底物, 而非 PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>, 即具有磷脂酰肌醇特异性的 PI3K 活性。此外, 有些研究中将 PI3K 相关蛋白激酶 PIKK (其中包括哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 mTOR) 划分为 IV 型 PI3K<sup>[6]</sup>。目前, PI3K 的小分子抑制剂的研究主要集中于 I 型 PI3K。

## 2 PI3K 信号通路

**[作者简介]** 陈颖 硕士. Tel: 13641792782 E-mail: yingchen\_smmu@163.com.

**[通讯作者]** 朱驹. Tel: (021) 81871238 E-mail: zhuj@smmu.edu.cn.

PI3K-AKT-mTOR 信号通路可以被多种途径激活,包括酪氨酸激酶受体如表皮生长因子受体(EGFR)、胰岛素样生长因子受体(IGFR)、G蛋白偶联受体(GPCRs)。激活后的PI3K催化肌醇在D3位的磷酸化,磷酸化的产物3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇[PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>,PIP<sub>3</sub>]在磷脂酰肌醇依赖性激酶(PDK-1)的作用下直接与蛋白激酶B(AKT)的PH结构域结合,促进AKT的Thr308的磷酸化,在AKT的活化中,Thr308的磷酸化十分关键,但8年后发现哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物2(mTORC2)能使AKT的Ser473磷酸化,Thr308和Ser473的磷酸化是AKT活化的必要条件。

现已发现有100多种激活后的AKT底物,包括胰岛素信号通路中的糖原合成激酶3(glycogen synthase kinase 3, GSK3)、细胞周期调节因子p21以及叉头转录因子(FKHR),同时也能磷酸化BAD,使BCL-2或BCL-XL被释放,恢复其抗凋亡功能,促进细胞存活。其中mTOR是AKT的重要底物之一,具有丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白激酶活性。AKT激活mTOR是通过直接磷酸化mTOR,或者使AKT磷酸化后形成的结节性复合物2(tuberous sclerosis complex 2, TSC2)失活,达到mTOR的激活。mTORC1的下游效应子主要是核糖体p70S6激酶蛋白(S6R1, Ribosomal p70S61 kinase)和翻译抑制因子4EBP1,有调节蛋白质翻译和提高细胞增殖、存活及促血管生成的作用<sup>[7]</sup>。

### 3 PI3K的生物学作用

PI3K的小分子抑制剂的研究主要集中于I型PI3K,源于I型PI3K/AKT/mTOR通路在多种肿瘤中的失调。该通路通过PI3K的负调控因子蛋白磷酸酶(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome, PTEN)来调节和抑制PIP<sub>2</sub>向PIP<sub>3</sub>的转化。在恶性肿瘤中,常见PTEN的缺失或突变<sup>[8]</sup>。这些变异使细胞对生长因子的依赖减小,细胞凋亡变慢,促进肿瘤细胞的侵袭。同时编码p110 $\alpha$ 亚基

的基因PIK3CA过表达<sup>[9]</sup>。此外,几乎所有的I型PI3K都可由于p85调节亚基的突变而被激活。因而,PI3K通路的抑制成为近年来肿瘤治疗领域非常有前景的治疗策略。

### 4 PI3K抑制剂的研究进展

1957年,第一个PI3K抑制剂渥曼青霉素从真菌中提取出来,该化合物同时也显示出对mTOR有一定的抑制作用。20世纪90年代Lilly合成了PI3K抑制剂LY294002(图1,对于PI3Ks的IC<sub>50</sub> 3.8  $\mu$ mol/L)。但由于其药物代谢动力学性质不佳、毒性大且选择性差,限制了其被进一步开发为临床药物。随着近10年来相关研究的深入,多种类型的PI3K小分子抑制剂进入临床试验,包括I型广谱PI3K抑制剂(可同时抑制下游mTOR)和亚型选择性的PI3K抑制剂。最近研究已经表明,与mTOR抑制剂相比,PI3K-mTOR的双重抑制剂可以通过对该信号通路上的多个关键位点进行抑制,同时防止AKT介导的信号的增加,达到抗肿瘤效果增强的作用。另外,PI3K的p110亚基和mTOR的催化结构域之间的结构相似性极大地推动了该类双重抑制剂的发展<sup>[3]</sup>。

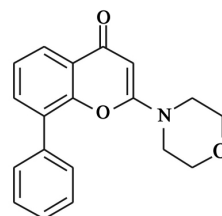


图1 LY294002化学结构式

4.1 GDC0980 GDC0980是具有噻吩[3,2-d]嘧啶骨架的吗啉芳基衍生物(结构见图2)。结构与GDC0941很类似,用2-氨基嘧啶替代GDC0941(结构见图2)结构中的吡啶基团后,GDC0980具有PI3K-mTOR双重抑制活性(对于PI3K $\alpha$ 、PI3K $\beta$ 、PI3K $\delta$ 、PI3K $\gamma$ 的IC<sub>50</sub>值分别为5、27、7、14 nmol/L;对于mTOR, Ki值为17 nmol/L)。

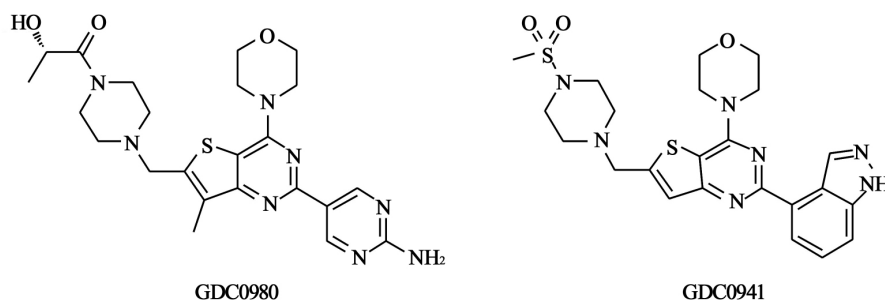


图2 GDC0980和GDC0941化学结构式

**4.2 XL765** 该化合物(结构见图3)对PI3K $\alpha$ 、PI3K $\beta$ 、PI3K $\delta$ 、PI3K $\gamma$ 的IC<sub>50</sub>值分别为39、113、43、9 nmol/L;对mTORC1和mTORC2的IC<sub>50</sub>值分别为190、908 nmol/L。目前对其构效关系和结合模式的报道较少<sup>[11]</sup>。

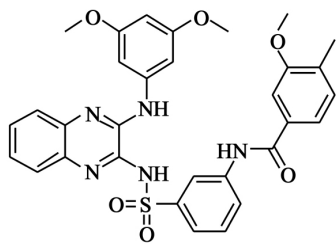


图3 XL765 化学结构式

**4.3 SF1126** 在化合物LY294002的基础上研究前药,发现了化合物SF1126(结构见图4)。由于LY294002的选择性较低,可溶性较差,药效较低,故将LY294002与血管靶向的四肽SF1174结合,用于抗癌治疗。SF1126对于PI3K $\alpha$ 、PI3K $\beta$ 、PI3K $\delta$ 、PI3K $\gamma$ 以及mTOR的IC<sub>50</sub>值分别为356、736、3 225、1 774、1 060 nmol/L,能够通过特异性整合素结合而聚集在肿瘤新生血管周围,并选择性在肿瘤组织中释放LY294002<sup>[12]</sup>。LY294002的水溶性较差,半衰期较短,而SF1174水溶性好,并显示出较好的药代动力学特性,且该化合物在多种动物模型中具有较好的耐受性,对多种人类肿瘤具有较强的体内抑瘤活性<sup>[13]</sup>。

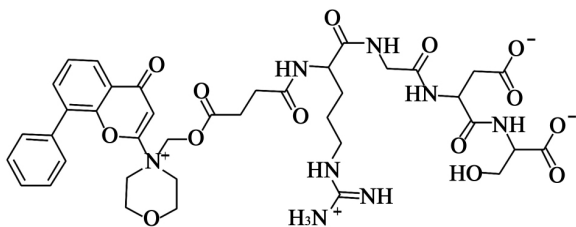


图4 SF1126 化学结构式

**4.4 BEZ235** 该化合物是以咪唑并[4,5-c]喹啉酮为骨架的双重抑制剂(结构见图5),对PI3K $\alpha$ 、PI3K $\beta$ 、PI3K $\delta$ 、PI3K $\gamma$ 以及mTOR的IC<sub>50</sub>值分别为4、75、7、5、21 nmol/L,能有效抑制突变的PI3K $\alpha$ 。对于VEGFR、c-Src、PKA、AKT和PDK1等一系列蛋白激酶活性较差<sup>[14]</sup>。另外,BEZ235对恶性胶质母细胞瘤(U87MG)和PC3M肿瘤异种移植有显著的抑瘤活性。以咪唑喹啉为骨架的先导化合物通过以结构为基础的设计方法得到BEZ235,以期模仿与

ATP的腺嘌呤部分的氢键结合<sup>[14]</sup>。利用同源模建PI3K $\alpha$ 来进行对接研究,结果显示,BEZ235与Val851、Asp933、Ser774之间存在复杂的氢键结合,与ATP结合位点的一些保守的疏水残基之间存在范德华力。通过mTOR同源模建后进行对接,发现BEZ235具有类似的结合模式<sup>[14]</sup>。

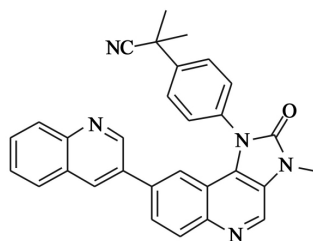


图5 BEZ235 化学结构式

**4.5 PF04691502** 该化合物具有优秀的激酶选择性,良好的ADMET性质和体内抗肿瘤活性,对于PI3K $\alpha$ 和mTOR的K<sub>i</sub>值分别为0.57和16 nmol/L(结构见图6)。该化合物通过基于结构的设计方法从一系列4-甲基吡啶嘧啶酮类(MPPs)化合物中得到。在这系列MPPs中,PF00271897(结构见图6)因其对PI3K $\alpha$ 的K<sub>i</sub>值为1.4 nmol/L,对mTOR的K<sub>i</sub>值为840 nmol/L,以及其较高的配体效率(LE=0.48)而被作为进一步物理性质优化筛选的候选化合物。这两个化合物与PI3K $\gamma$ 的共晶结构显示,两个化合物的氨基嘧啶部分都能与PI3K $\gamma$ 铰链区的Val882残基形成氢键结合。在晶体复合物中,PF04691502结构中嘧啶环的氮原子与一个结合水分子能在亲水口袋形成水桥,而在PF00271897-PI3K $\gamma$ 复合物中,苯甲醇基团占据了该位点。同时,这两个化合物的母环吡啶嘧啶酮结构能在铰链区形成疏水口袋。该口袋特异性地存在于PI3Ks和mTOR,与化合物存在激酶选择性有关<sup>[10]</sup>。

**4.6 GSK2126458** 葛兰素史克公司在化合物GSK1059615的化学结构基础上,利用基于结构的设计方法得到GSK2126458,其具有高活性、高选择性和良好的药代动力学特性(结构见图7)<sup>[15]</sup>。该化合物最初的设计策略是将GSK1059615(结构见图7)中的噻唑烷二酮结构替换为更大的片段以便更紧密结合于酶口袋。后续的结构修饰将着眼于提高化合物的水溶性,改善药代动力学特性。通过对该化合物与PI3K $\gamma$ 的共晶结构分析,可知化合物在生理pH条件下,结构中的磺酰胺的-NH部分与Lys833形成静电作用,这有可能解释了其活性普遍优于已报道的PI3K抑制剂的原因。此外,化合物结构中吡啶环的氮原子通过水分子的桥连作用形成氢键,喹啉

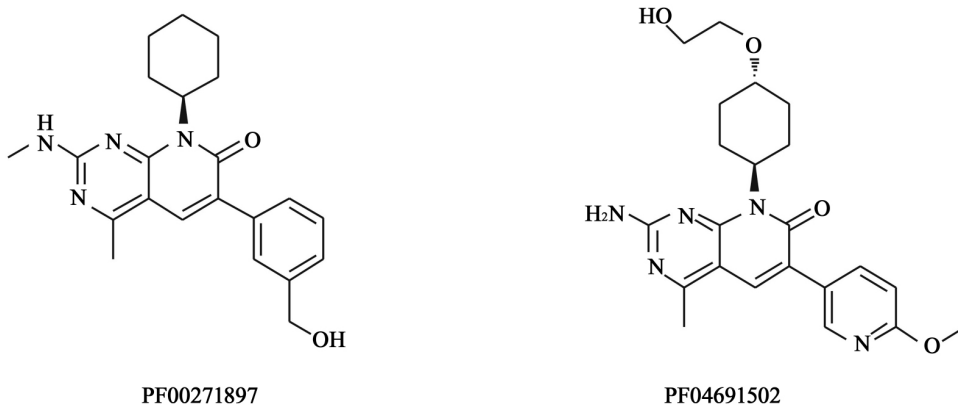


图 6 PF00271897 和 PF04691502 化学结构式

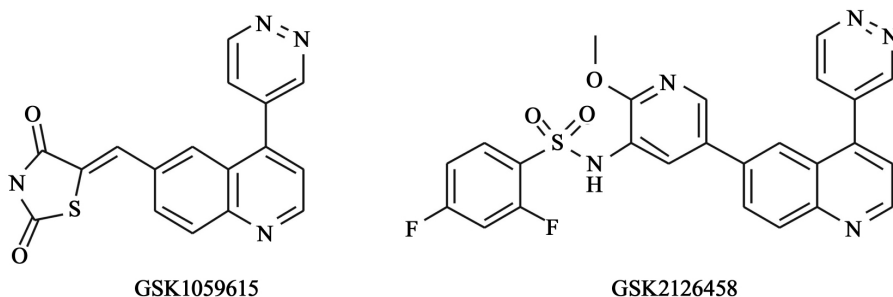


图 7 GSK1059615 和 GSK2126458 化学结构式

环的氮原子与 Val882 形成氢键,二氟苯基基团在 Asp964 附近填充疏水区域(其与 PI3K $\gamma$  的结合模式见图 8<sup>[15]</sup>)。

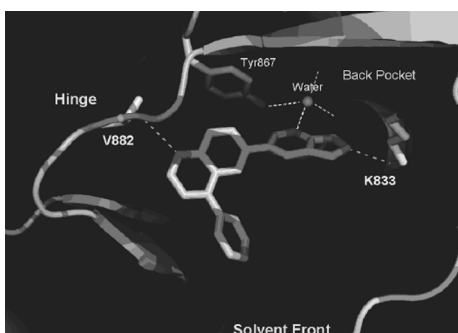


图 8 GSK2126458 与 PI3K $\gamma$  的结合模式

该化合物对于常见的突变型 PI3K $\alpha$  显示皮摩尔(pmol)级活性(对于 PI3K $\alpha$  的 Glu542、Glu545 和 His1047 突变型的  $K_i$  值分别为 0.008、0.008、0.009 nmol/L),对 mTOR (对 mTORC1 和 mTORC2 的  $K_i$  值分别为 0.18、0.30 nmol/L) 之外的蛋白激酶有很高的选择性。该化合物不仅酶活性高,细胞活性也

很强,同时体内抗肿瘤活性优异。

4.7 PKI587 该化合物是近来出现的另一个 PI3K-mTOR 双重抑制剂(对 PI3K $\alpha$ 、PI3K $\gamma$ 、mTOR 的  $IC_{50}$  值分别为 0.4、5.4、1.6 nmol/L) (结构见图 9)<sup>[16]</sup>。与先前报道的以三唑并嘧啶为骨架的化合物 PKI402 (结构见图 9) (对 PI3K $\alpha$ 、PI3K $\gamma$ 、mTOR 的  $IC_{50}$  值分别为 1.4、9.2、1.7 nmol/L) 结构相似性很高,将母核中的嘧啶环替换为 1,3,5-三嗪来提高 PKI587 的溶解度。在化合物中引入两个吗啉基团的目的是即使其中一个吗啉环在体内发生氧化代谢,还有另一个能与铰链区的缬氨酸残基发生氢键相互作用<sup>[16,17]</sup>。PKI587 对于乳腺癌、结肠癌、肺癌及神经胶质瘤的异体移植模型具有显著抗癌活性<sup>[18]</sup>。

4.8 BGT226 该化合物与 BEZ235 具有相同的咪唑并[4,5-c]喹啉酮骨架(结构见图 10)。BGT226 能抑制乳腺癌细胞和经放疗后的肿瘤细胞中的 Akt 和 S6 的磷酸化。实验表明,该化合物对于若干肿瘤细胞株显示出纳摩尔级的活性。BGT226 在临床一期剂量递增研究中,显示出快速吸收,且半衰期在 6~9 h<sup>[19,20]</sup>。

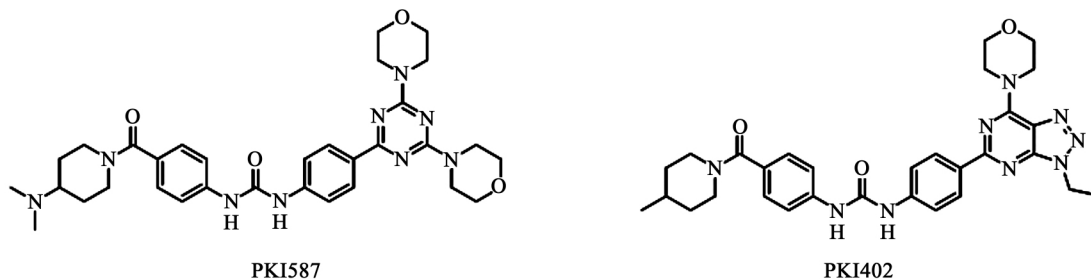


图 9 PKI587 和 PKI402 化学结构式

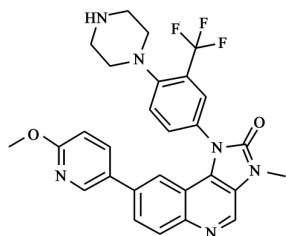


图 10 BGT226 化学结构式

4.9 GNE477 研究人员在对噻吩嘧啶类衍生物 GDC0941 进行一系列结构修饰时,发现双重抑制剂 GNE477(对 PI3K $\alpha$  的 IC<sub>50</sub> 值为 2 nmol/L,对 mTOR 的 Ki 值为 29 nmol/L),对肿瘤细胞 PC3 的活性优

良 药代动力学性质理想(结构见图 11)。构效关系研究表明,GDC0941 结构中的吡啶基团被 2-氨基嘧啶替换后活性保持(结构见图 11 中化合物 1),对 PI3K $\alpha$  的 IC<sub>50</sub> 值为 3 nmol/L,该化合物同时显示出对 mTOR 的抑制活性(Ki 值为 29 nmol/L)。在噻吩嘧啶母环的 6 位无取代时,化合物 2(结构见图 11)同样显示出对 PI3K-mTOR 的双重抑制活性(对 PI3K $\alpha$  的 IC<sub>50</sub> 值为 5 nmol/L,对 mTOR 的 Ki 值为 42 nmol/L),由此可知,活性的保持主要是由于吗啉取代的噻吩嘧啶部分的存在。化合物 GNE477 在化合物 1 母环 7 位引入甲基以达到打破平面结构降低熔点以及提高口服生物利用度的目的<sup>[21]</sup>。

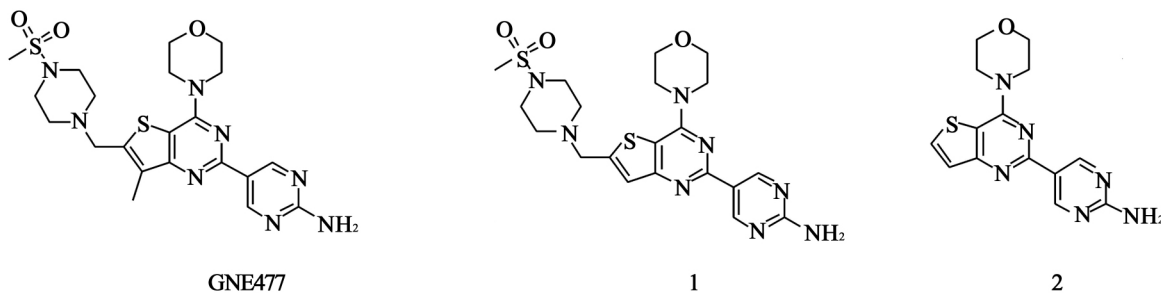


图 11 GNE477 及化合物 1、2 化学结构式

4.10 PWT33597 和 DS7423 化合物 PWT33597 在体外显示出高度的选择性,同时对于肿瘤组织分布较好,通路抑制有效,在多种遗传背景的异体移植肿瘤模型中显示优良的口服有效性。该化合物药代动力学性质良好,正在进行临床 I 期试验。化合物 DS7423 目前也在进行临床 I 期试验<sup>[22]</sup>。

## 5 总结

笔者综述了近年来进入临床研究的 PI3K-mTOR 双重小分子抑制剂。该通路上的关键靶酶已成为抗肿瘤治疗领域很有前景的药物靶点,对于药物化学工作者来说,既是机遇,也是挑战,如何开发出高活性、药动力学性质良好的 PI3K-mTOR 小分子抑制剂,并正确使用于临床,将有许多难题需要克服。

如目前出现的耐药问题以及临床上的联合用药方案都有待进一步研究。

自 2006 年随着小分子抑制剂 BEZ235 进入临床研究,接下来的六七年中,10 多个很有治疗前景的双重 PI3K-mTOR 小分子抑制剂陆续进入不同阶段的临床研究。这些研究也揭示了该靶点的一些普遍特征。例如通过对一系列文献报道的化合物分子的晶体复合物结构的分析,笔者发现很多结构类型小分子与铰链区的缬氨酸残基存在氢键作用,与亲水口袋的赖氨酸与天冬氨酸残基形成氢键。这些缔合上的特点,为深入研究新型高效、高选择性的 PI3K-mTOR 双重小分子抑制剂提供了有效的研究指导。

(下转第 359 页)

## 【参考文献】

- [1] 金 宏. 山莨菪碱的药理和临床应用研究进展 [J]. 求医问药 2012 ,10(6) : 800-801.
- [2] 国家药典委员会, 中华人民共和国药典 2010 年版二部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 866-868.
- [3] 卜媛媛. HPLC 法测定盐酸消旋山莨菪碱注射液含量 [J]. 药物与临床 2010 5(5) : 76.
- [4] 丁 燕, 修 虹. HPLC 法测定盐酸消旋山莨菪碱注射液主

药的含量 [J]. 中国药房 2009 20(7) : 540-541.

- [5] 金 鸣, 胡 敏, 池文杰, 等. 近红外漫反射光谱法快速检测维 C 银翘片中的对乙酰氨基酚 [J]. 中国药师 2011 ,14(8) : 1145-1147.
- [6] 吴 翔, 韩 莹. 应用近红外光谱法快速检测药品白加黑真伪的研究 [J]. 北方药学 2011 8(7) : 10-11.
- [收稿日期] 2013-12-30 [修回日期] 2013-10-29  
[本文编辑] 陈 静

(上接第 336 页)

## 【参考文献】

- [1] Vivanco I, Sawyers CL, The phosphatidylinositol 3 kinase AKT pathway in human cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(7) : 489-501.
- [2] Bjornsti MA, Houghton PJ, The TOR pathway: a target for cancer therapy [J]. Nat Rev Cancer, 2004 4(5) : 335-348.
- [3] Workman P, Clarke PA, Raynaud FI *et al.* Drugging the PI3 kinase: from chemical tools to drugs in the clinic [J]. Cancer Res, 2010 70(6) : 2146-2157.
- [4] Denley A, Kang S, Karst U *et al.* Oncogenic signaling of class I PI3K isoforms [J]. Oncogene, 2008, 27(18) : 2561-2574.
- [5] Falasca M, Maffucci T, Role of class II phosphoinositide 3-kinase in cell signalling [J]. Biochem Soc Trans, 2007 35(Pt 2) : 211-214.
- [6] Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer [J]. Cancer Cell, 2007, 12(1) : 9-22.
- [7] Bunney TD, Katan M. Phosphoinositide signalling in cancer: beyond PI3K and PTEN [J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(5) : 342-352.
- [8] Bussink J, van der Kogel AJ, Kaanders JH, Activation of the PI3 K/AKT pathway and implications for radioresistance mechanisms in head and neck cancer [J]. Lancet Oncol, 2008 9(3) : 288-296.
- [9] Massion PP, Kuo WL, Stokoe D *et al.* Genomic copy number analysis of non-small cell lung cancer using array comparative genomic hybridization: implications of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway [J]. Cancer Res, 2002 62(13) : 3636-3640.
- [10] Sutherlin DP, Bao L, Berry M *et al.* Discovery of a potent, selective, and orally available class I phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) /mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase inhibitor (GDC-0980) for the treatment of cancer [J]. J Med Chem, 2011 54(21) : 7579-7587.
- [11] Wu P, Hu YZ. Small molecules targeting phosphoinositide 3-kinases [J]. Med Chem Comm, 2012 3(11) : 1337-1355.
- [12] Garlich JR, De P, Dey N *et al.* A vascular targeted pan phosphoinositide 3-kinase inhibitor prodrug, SF1126, with antitumor and antiangiogenic activity [J]. Cancer Res, 2008 68(1) : 206-215.

- [13] Ozbay T, Durden DL, Liu T *et al.* *In vitro* evaluation of pan-PI3-kinase inhibitor SF1126 in trastuzumab-sensitive and trastuzumab-resistant HER2-over-expressing breast cancer cells [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010 65(4) : 697-706.
- [14] Stauffer F, Maira SM, Furet P *et al.* Imidazo[4,5-c]quinolines as inhibitors of the PI3K/PKB-pathway [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2008 18(3) : 1027-1030.
- [15] Knight SD, Adams ND, Burgess JL *et al.* Discovery of GSK2126458, a highly potent inhibitor of PI3K and the mammalian target of rapamycin [J]. ACS Med Chem Lett, 2010 1(1) : 39-43.
- [16] Venkatesan AM, Dehnhardt CM, Delos SE *et al.* Bis(morpholino-1,3,5-triazine) derivatives: potent adenosine 5'-triphosphate competitive phosphatidylinositol-3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitors: discovery of compound 26 (PKI-587), a highly efficacious dual inhibitor [J]. J Med Chem, 2010, 53(6) : 2636-2645.
- [17] Dehnhardt CM, Venkatesan AM, Delos SE *et al.* Lead optimization of N-3-substituted 7-morpholinotriazolopyrimidines as dual phosphoinositide 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitors: discovery of PKI-402 [J]. J Med Chem, 2010, 53(2) : 798-810.
- [18] Mallon R, Feldberg LR, Lucas J, *et al.* Antitumor efficacy of PKI-587, a highly potent dual PI3K/mTOR kinase inhibitor [J]. Clin Cancer Res, 2011 17(10) : 3193-3203.
- [19] Cheng HM, Bagrodia S, Bailey S *et al.* Discovery of the highly potent PI3K/mTOR dual inhibitor PF-04691502 through structure based drug design [J]. Med Chem Comm, 2010, 1(2) : 139-144.
- [20] Markman B, Tabernero J, Krop I *et al.* Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of the oral phosphatidylinositol-3-kinase and mTOR inhibitor BGT226 in patients with advanced solid tumors [J]. Ann Oncol, 2012 23(9) : 2399-2408.
- [21] Heffron TP, Berry M, Castanedo G *et al.* Identification of GNE-477, a potent and efficacious dual PI3K/mTOR inhibitor [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2010 20(8) : 2408-2411.
- [22] Kashiwayama T, Oda K, Ikeda Y *et al.* Antitumor efficacy of DS-7423, a novel PI3K/mTOR dual inhibitor, in ovarian clear cell adenocarcinoma [J]. Eur J Cancer, 2012 48: 110-111.

[收稿日期] 2013-03-18 [修回日期] 2013-04-08  
[本文编辑] 陈 静