

# 新型2-喹诺酮类衍生物作为SHP2抑制剂的 设计、合成及生物活性研究

张震轩, 曹 晴, 王文龙\*

江南大学生命科学与健康工程学院, 江苏 无锡

收稿日期: 2026年1月23日; 录用日期: 2026年1月30日; 发布日期: 2026年2月25日

## 摘 要

蛋白酪氨酸磷酸酶2 (SHP2)在RAS/MAPK、PI3K/AKT等信号通路起着关键调控作用, 其功能异常与多种肿瘤的发生发展密切相关, 是重要的抗肿瘤靶点。本研究基于喹诺酮类化合物的抗肿瘤活性及SHP2变构口袋的结构特征, 设计合成了一系列新型2-喹诺酮类衍生物, 并进行了结构表征及生物活性评价。其中, 代表化合物8b已通过分子对接初步探究了其SHP2蛋白变构位点的结合模式。本研究为后续开发基于2-喹诺酮骨架的SHP2变构抑制剂提供了先导化合物与理论基础。

## 关键词

SHP2抑制剂, 2-喹诺酮, 变构抑制剂

# Design, Synthesis, and Bioactivity Study of Novel 2-Quinolone Derivatives as SHP2 Inhibitors

Zhenxuan Zhang, Qing Cao, Wenlong Wang\*

School of Life Science and Health Engineering, Jiangnan University, Wuxi Jiangsu

Received: January 23, 2026; accepted: January 30, 2026; published: February 25, 2026

## Abstract

Protein tyrosine phosphatase 2 (SHP2) plays a key role in several signaling pathways such as RAS/MAPK and PI3K/AKT. As an important anti-tumor target, its abnormal expression is associated with the development of various tumors. Based on the antitumor activity of quinolone compounds and the

\*通讯作者。

文章引用: 张震轩, 曹晴, 王文龙. 新型2-喹诺酮类衍生物作为SHP2抑制剂的设计、合成及生物活性研究[J]. 药物化学, 2026, 14(1): 89-96. DOI: 10.12677/hjmce.2026.141009

characteristics of the SHP2 allosteric pocket, this work designed and synthesized a series of novel 2-quinolone derivatives, followed by structural characterization and bioactivity evaluation. Among these, the binding mode between the allosteric site of protein SHP2 and representative compound 8b was investigated by molecular docking. This work provides lead compounds and theoretical foundations for the subsequent development of 2-quinolone-based allosteric inhibitors of SHP2.

## Keywords

SHP2 Inhibitors, 2-Quinolone, Allosteric Inhibitors

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

SHP2 是由 PTPN11 基因编码的非受体蛋白酪氨酸磷酸酶，它包含两个 Src 同源 2 (SH2)结构域(N-SH2 和 C-SH2)、一个催化结构域(PTP)和一个 C 端尾部(图 1) [1]。在非活性状态下，N-SH2 结构域通过与 PTP 结构域相互作用，封闭催化活性中心，使 SHP2 处于自抑制状态，限制底物进入催化位点发挥催化作用[2]。当细胞受到生长因子或细胞因子刺激时，N-SH2 结构域与上游信号蛋白的磷酸化酪氨酸(pTyr)位点结合，解除自抑制，从而激活 SHP2 的活性[3]。激活的 SHP2 通过去磷酸化下游信号分子(如 GAB、IRS 等)，正调控 RAS/MAPK 等信号通路，进而影响细胞的增殖、分化与存活。SHP2 蛋白的过表达与 Noonan 综合征、幼年粒单核细胞白血病以及肺癌、乳腺癌、胃癌等多种实体瘤的发生发展密切相关[4]。因此，抑制 SHP2 的活性可有效治疗这些疾病。传统的 SHP2 抑制剂大多靶向其催化位点，但由于 PTP 家族催化位点具有高度保守性且带正电荷，此类抑制剂往往存在选择性差、细胞渗透性低等问题[5]。近年来，研究发现位于 PTP 结构域与 N-SH2/C-SH2 结构域交界处的一个疏水性变构口袋，是开发高选择性 SHP2 抑制剂的有效位点[6]。已有多个变构抑制剂(如 SHP099、TNO155、RMC-4630 等)进入临床研究阶段，验证了该策略的可行性[7]-[9]。然而，临床应用中仍可能出现耐药性或不良反应，因此探索具有新颖化学骨架的 SHP2 变构抑制剂具有重要科学意义和临床价值。

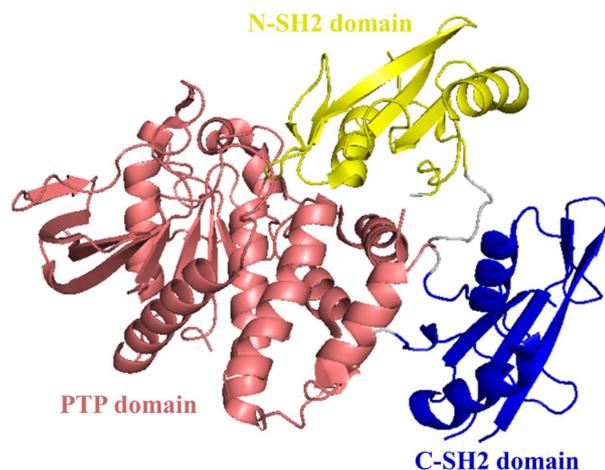


Figure 1. The structure of protein SHP2 (PDB ID: 5EHR)

图 1. SHP2 蛋白的结构(PDB ID: 5EHR)

2-喹诺酮是一类重要的含氮杂环化合物,其结构易于修饰,具有良好的药物化学性质[10]。以2-喹诺酮为母核的化合物在抗菌、抗病毒、抗炎等领域也展现出良好的生物活性[11]-[14]。在抗肿瘤方面,某些2-喹诺酮衍生物已被报道可作为激酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂等[15][16]。因此,我们认为2-喹诺酮是一个极具潜力的 SHP2 抑制剂骨架,对其进行合理的结构衍生化,有望获得活性优异新型抑制剂。

本研究以2-喹诺酮母核为研究起点,通过 Sonogashira 偶联反应、取代反应以及水解反应,合成了含12个化合物的分子库(图2)。通过体外酶水平抑制实验系统评价目标化合物的生物活性,初步探讨化合物的构效关系(SAR),并选取最优化合物进行分子对接研究。本研究期望为后续开发新型 SHP2 抑制剂提供先导化合物与理论基础。

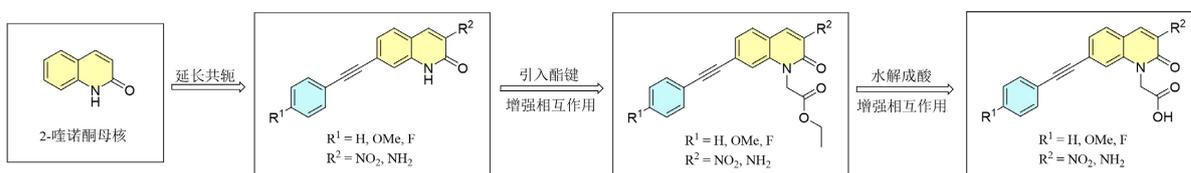


Figure 2. The design strategy of 2-quinolone compounds

图 2. 2-喹诺酮类化合物的设计策略

## 2. 材料与方法

### 2.1. 仪器与试剂

本研究所使用的化学试剂均为直接购买且为分析纯或化学纯。目标化合物的核磁共振氢谱( $^1\text{H}$  NMR)与碳谱( $^{13}\text{C}$  NMR)由布鲁克 AVIII 600 MHz 核磁共振仪测定,以氘代二甲亚砜(DMSO- $d_6$ )的 2.50 信号( $^1\text{H}$  NMR)和 39.50 信号( $^{13}\text{C}$  NMR)为内标。质谱(MS)数据由安捷伦 1260 Infinity II 液质联用仪测定。

### 2.2. 化合物 5a~8c 的合成

将含 2-氨基-4-溴苯甲醛(化合物 1) (5 g, 25.13 mmol)和硝基乙酸乙酯(10 g, 75.19 mmol)的乙酸与水(1:1, 50 mL)溶液置于 70 $^\circ\text{C}$ 油浴锅中回流反应过夜。薄层色谱法(TLC)监测反应进程。反应完成后,将反应液加入冰水中,析出固体,抽滤得固体,经打浆纯化后得黄色固体化合物 2 (5.18 g, 收率 77%)。接着,以 THF (15 mL)溶液为溶剂,将化合物 2 (1.2 g, 4.48 mmol)、化合物 3a (0.55 g, 5.39 mmol)、CuI (0.034 g, 0.18 mmol)、Pd(PPh $_3$ ) $_2$ Cl $_2$  (0.063 g, 0.09 mmol)和 TEA (3 mL)依次加入烧瓶中。N $_2$ 置换 3 次后,将反应液置于 70 $^\circ\text{C}$ 油浴锅中回流反应 2 h。TLC 监测反应完成后,旋蒸除去溶剂,经打浆纯化得黄色固体化合物 4a (1.07 g, 收率 82%)。化合物 4b 和 4c 的合成方法与化合物 4a 相同(图 3)。

将含化合物 4a (0.8 g, 2.76 mmol)、溴乙酸乙酯(0.5 g, 3.01 mmol)和 K $_2$ CO $_3$  (1.14 g, 8.26 mmol)的 DMF 溶液于室温下反应 5 h, TLC 监测反应进程,反应完成后,用水(3  $\times$  50 mL)洗涤,经打浆纯化后得黄色固体,乙基 2-(3-硝基-2-氧代-7-(苯乙炔基)喹啉-1(2H)-基)乙酸酯(5a) (0.91 g, 收率 88%)。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.10 (s, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (dd,  $J$  = 6.3, 2.7 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.50~7.48 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 4.20 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H),  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168.17, 154.13, 153.84, 147.70, 140.81, 137.79, 132.14, 129.43, 126.87, 121.90, 118.33, 61.89, 45.31, 14.50; MS (ESI):  $m/z$  calcd for C $_{21}$ H $_{16}$ N $_2$ O $_5$  [M+H] $^+$  377.1, found 377.1。化合物 5b 和 5c 的合成方法与化合物 5a 相同(图 3)。

乙基 2-(7-((4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-硝基-2-氧代喹啉-1(2H)-基)乙酸酯(5b), 黄色固体, 收率 82%;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.07 (s, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H),

7.57~7.55 (m, 1H), 7.04 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.21 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.25 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168.17, 160.70, 154.14, 140.88, 139.37, 137.88, 133.87, 132.48, 129.28, 126.72, 117.93, 117.03, 115.09, 113.75, 94.70, 88.27, 61.89, 55.85, 45.27, 14.50; MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  407.1, found 407.3。

乙基 2-(7-((4-氟苯基)乙炔基)-3-硝基-2-氧代喹啉-1(2H)-基)乙酸酯(**5c**), 黄色固体, 收率 78%;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.07 (s, 1H), 8.06 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71~7.69 (m, 2H), 7.59 (dd,  $J=8.4, 1.1$  Hz, 1H), 7.36~7.33 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.21 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.25 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168.15, 163.80, 162.16, 154.11, 139.62, 137.78, 134.63, 134.57, 132.53, 128.59, 126.81, 118.29, 117.36, 116.83, 116.68, 93.01, 89.03, 61.91, 45.29, 14.50; MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  395.1, found 395.2。

将含 NaOH (0.09 g, 2.25 mmol)的水(2 ml)溶液在冰浴下滴入含化合物 **5a** (0.2 g, 0.53 mmol)的甲醇(4 ml)溶液中, 室温反应 8 h, TLC 监测反应进程。反应完成后, 旋蒸除去溶剂, 将烧瓶内残余物溶于水(50 mL), 搅拌混匀, 用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液调 pH 至 10, 析出固体, 抽滤干燥后得橙色固体, 2-(3-硝基-2-氧代-7-(苯乙炔基)喹啉-1(2H)-基)乙酸(**6a**) (0.16 g, 收率 86%)。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.38 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.05 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.58 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.49 (s, 3H), 5.15 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.43, 140.84, 139.77, 137.52, 132.45, 132.17, 130.11, 129.40, 128.59, 126.73, 118.34, 117.29, 89.28, 45.17; MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  349.0, found 349.0。化合物 **6b** 和 **6c** 的合成方法与化合物 **6a** 相同(图 3)。

2-(7-((4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-硝基-2-氧代喹啉-1(2H)-基)乙酸(**6b**), 黄色固体, 收率 90%;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.34 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.03 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60~7.58 (m, 2H), 7.55 (dd,  $J=8.4, 1.1$  Hz, 1H), 7.05~7.03 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.82 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.45, 160.70, 139.53, 137.62, 133.90, 132.41, 129.17, 126.59, 117.95, 116.99, 115.07, 113.77, 94.65, 55.85, 55.39; MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  379.1, found 379.3。

2-(7-((4-氟苯基)乙炔基)-3-硝基-2-氧代喹啉-1(2H)-基)乙酸(**6c**), 橙色固体, 收率 88%;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.36 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.05 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73~7.70 (m, 2H), 7.59~7.57 (m, 1H), 7.34 (t,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.14 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  163.78, 162.14, 154.07, 140.81, 139.76, 137.49, 134.65, 134.59, 132.43, 128.46, 126.66, 118.31, 117.30, 116.79, 116.64, 92.95, 89.04, 49.06, 45.16; MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  367.1, found 367.1。

将化合物 **5a** (0.4 g, 1.06 mmol)和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0.56 g, 10.57 mmol)溶于乙醇与水(1:1, 6 ml)溶液中, 逐步升温至  $90^\circ\text{C}$ , 回流反应 30 min。随后向反应液中加入锌粉(0.4 g, 1.06 mmol), 继续在  $90^\circ\text{C}$  温度下回流反应 2 h。TLC 监测反应完成后, 趁热过滤, 用乙酸乙酯( $3 \times 50$  ml)萃取, 有机相旋蒸后得橙色固体, 乙基 2-(3-氨基-2-氧代-7-(苯乙炔基)喹啉-1(2H)-基)乙酸酯(**7a**) (0.32 g, 收率 87%)。  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.56 (dd,  $J=7.8, 1.7$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.46~7.41 (m, 3H), 7.31 (dd,  $J=8.2, 1.5$  Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.19 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.24 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168.78, 158.24, 138.07, 133.03, 131.72, 129.25, 129.13, 125.99, 125.93, 123.60, 122.92, 118.02, 117.17, 106.49, 90.68, 89.78, 61.54, 44.80, 14.54; MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  347.1, found 347.1。化合物 **7b** 和 **7c** 的合成方法与化合物 **7a** 相同(图 3)。

乙基 2-(3-氨基-7-((4-甲氧基苯基)乙炔基)-2-氧代喹啉-1(2H)-基)乙酸酯(**7b**), 橙色固体, 收率 85%;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.51~7.48 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.46 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J=7.8,$

1.2 Hz, 1H), 7.01~6.98 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.19 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  168.80, 159.94, 137.91, 133.31, 133.08, 125.92, 125.86, 123.28, 118.55, 116.93, 114.90, 106.60, 89.95, 89.26, 61.53, 55.76, 44.78, 14.55; MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  377.1, found 377.3。

乙基 2-(3-氨基-7-((4-氟苯基)乙炔基)-2-氧代喹啉-1(2H)-基)乙酸酯(7c), 橙色固体, 收率 95%;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.63~7.60 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.31~7.27 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.19 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  168.76, 161.58, 158.24, 134.06, 134.01, 133.02, 125.93, 123.63, 119.41, 117.89, 117.16, 116.59, 116.44, 106.47, 88.72, 61.54, 44.79, 40.40, 14.54; MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  365.1, found 365.1。

化合物 8a、8b 和 8c 与化合物 6a 采用类似的合成方法(图 3)。

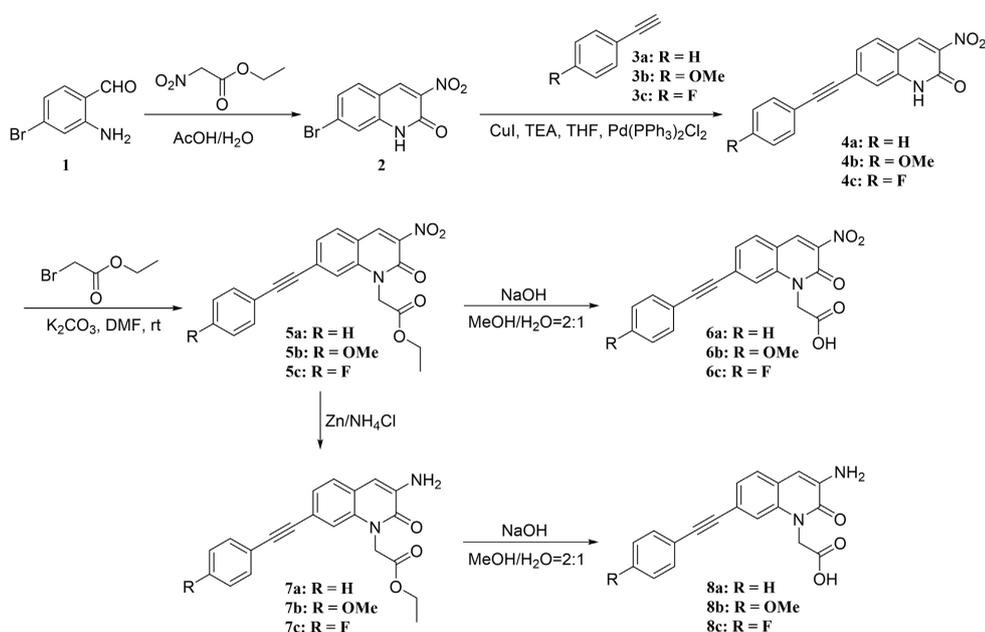


Figure 3. The synthesis routes of compounds 5a~8c  
图 3. 化合物 5a~8c 的合成路线

2-(3-氨基-2-氧代-7-(苯乙炔基)喹啉-1(2H)-基)乙酸(8a), 黄色固体, 收率 95%;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.59~7.57 (m, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46~7.42 (m, 3H), 7.32 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.11 (s, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.05, 158.21, 133.47, 131.78, 129.26, 129.18, 126.21, 125.95, 123.26, 122.87, 118.48, 117.23, 90.60, 44.66; MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  319.1, found 319.1。

2-(3-氨基-7-((4-甲氧基苯基)乙炔基)-2-氧代喹啉-1(2H)-基)乙酸(8b), 黄色固体, 收率 57%;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.53~7.49 (m, 2H), 7.47 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.02~6.97 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.09, 159.96, 158.23, 137.44, 133.35, 133.31, 126.03, 125.78, 123.07, 116.94, 114.89, 114.81, 107.42, 90.05, 44.62; MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  349.1, found 349.3。

2-(3-氨基-7-((4-氟苯基)乙炔基)-2-氧代喹啉-1(2H)-基)乙酸(8c), 黄色固体, 收率 94%;  $^1\text{H}$  NMR (600

MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.13 (s, 1H), 7.65~7.62 (m, 2H), 7.48~7.46 (m, 2H), 7.31~7.27 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.09 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.41, 154.09, 140.82, 139.78, 137.52, 134.66, 134.61, 132.46, 128.48, 126.68, 118.33, 117.32, 116.81, 116.66, 92.97, 55.39, 45.15; MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  337.1, found 337.1。

### 2.3. SHP2 抑制活性研究

采用比色法对合成的 2-喹诺酮类化合物 **5a~8c** 进行 SHP2<sup>PTP</sup> 的抑制活性的测定。本实验以 DiFMUP 为荧光底物, 并在 384 孔板中检测酶活。首先将 SHP2<sup>PTP</sup> 蛋白(终浓度为 2 nM)与待测化合物(溶于含 1% DMSO 的缓冲液中)于 25°C 共孵育 15 min, 随后加入 DiFMUP 底物。反应产生的荧光信号通过 Envision 多功能酶标仪在激发波长 340 nm 和发射波长 450 nm 的通道下检测, 并计算反应初速度。随后加入所合成的 2-喹诺酮类衍生物, 通过产物的吸光度值来确定化合物对 SHP2<sup>PTP</sup> 的抑制活性。

### 2.4. 分子对接研究

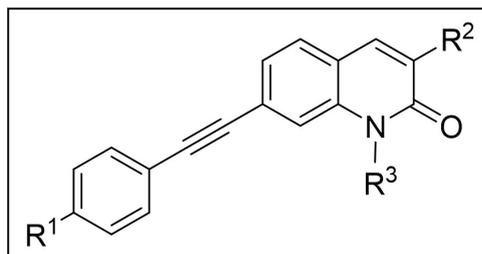
用 Schrödinger 软件对 SHP2 蛋白和配体进行预处理。接着以蛋白原有分子为中心生成对接盒子(20 Å × 20 Å × 20 Å)。对接采用标准精度模式并使用默认参数。以半柔性对接的方式将 SHP2 蛋白与配体分子进行对接, 并通过 Schrodinger 软件分析二者的结合状态, 选取最优构象进行结果解析。

## 3. 结果与讨论

### 3.1. SHP2 抑制活性评价

**Table 1.** Inhibitory activity of compounds **5a~8c** against SHP2<sup>PTP</sup>

**表 1.** 化合物 **5a~8c** 对 SHP2<sup>PTP</sup> 的抑制活性

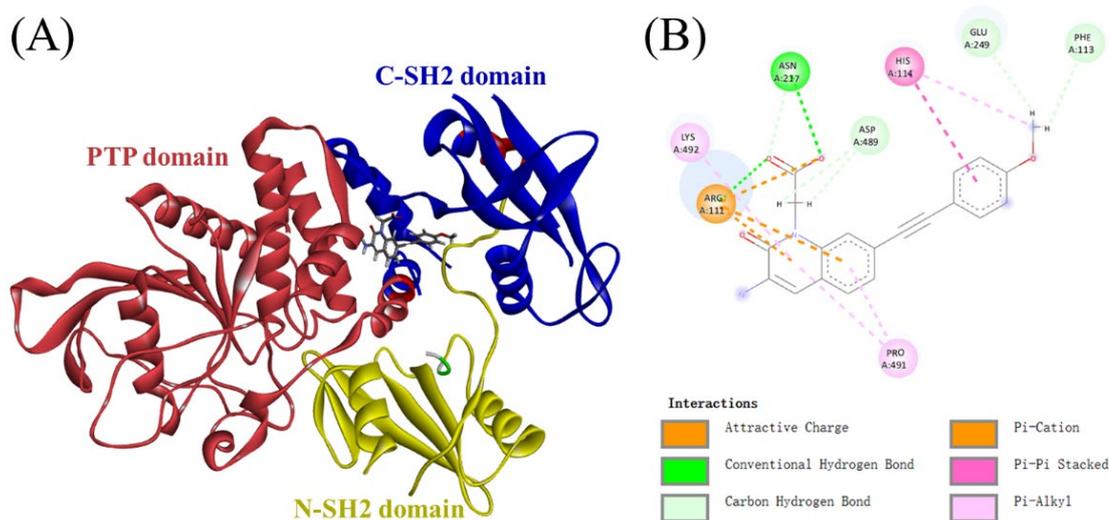


Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Inhibition Rate% (50 μM)
<b>5a</b>	-H	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> COOEt	8.23 ± 2.04
<b>5b</b>	-OMe	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> COOEt	6.59 ± 10.66
<b>5c</b>	-F	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> COOEt	9.44 ± 3.82
<b>6a</b>	-H	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> COOH	14.93 ± 3.50
<b>6b</b>	-OMe	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> COOH	14.30 ± 10.37
<b>6c</b>	-F	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> COOH	21.47 ± 2.49
<b>7a</b>	-H	-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> COOEt	7.68 ± 5.23
<b>7b</b>	-OMe	-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> COOEt	15.18 ± 0.78
<b>7c</b>	-F	-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> COOEt	2.67 ± 8.04
<b>8a</b>	-H	-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> COOH	20.05 ± 1.24
<b>8b</b>	-OMe	-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> COOH	42.02 ± 0.45
<b>8c</b>	-F	-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> COOH	15.29 ± 1.65

2-噻诺酮类衍生物 **5a~8c** 对 SHP2<sup>PTP</sup> 的抑制活性如表 1 所示。结果表明, 羧酸类化合物(**6a~6c**, **8a~8c**) 的抑制活性普遍高于其对应的酯类化合物(**5a~5c**, **7a~7c**), 这可能是由于羧酸基团在生理 pH 条件下以负离子形式呈现, 更易与蛋白形成较强的相互作用。此外, 氨基取代的化合物(**7a~8c**)较硝基取代的化合物(**5a~6c**)活性略有提升。有趣的是, R<sup>1</sup> 取代基的电子效应对活性的影响略有不同。当 R<sup>2</sup> 为硝基时(**5a~6c**), R<sup>1</sup> 为吸电子基活性提升, 为给电子基则活性下降; 而 R<sup>2</sup> 为氨基时(**7a~8c**), R<sup>1</sup> 为给电子基活性更高, 为吸电子基则活性降低。由此我们推测, 具有强吸电子性质的硝基与具有强供电子性质的氨基可能会改变噻诺酮母核的电子云分布, 进而影响侧链与结合口袋的相互作用模式。在以上 2-噻诺酮类衍生物中, 化合物 **8b** 表现出最优的抑制活性(抑制率% = 42.02% ± 0.45%), 因此选择化合物 **8b** 进行初步分子作用机制研究。

### 3.2. 分子对接

通过分子对接进一步探究化合物 **8b** 与 SHP2 蛋白间的作用机制。对接结果显示化合物 **8b** 结合在 SHP2 蛋白的变构位点(图 4(A)), 并且数值更低的对接打分(-6.572), 可能是 SHP2 的变构抑制剂。接下来, 对化合物 **8b** 与 SHP2 蛋白产生的相互作用做具体分析。如图 4(B)所示, 化合物 **8b** 与 SHP2 蛋白产生了 15 个相互作用。正如之前所推测的结果, 化合物 **8b** 的羧酸部分与 SHP2 蛋白产生了多个氢键相互作用, 有助于分子与蛋白的结合。此外, 化合物 **8b** 的甲氧基与 SHP2 蛋白的 GLU249 和 PHE113 形成了碳氢键相互作用, 与 HIS114 形成了  $\pi$ -烷基相互作用。这些额外的相互作用的形成, 有利于增强化合物 **8b** 与 SHP2 蛋白的亲和力, 使其稳定在 SHP2 蛋白的变构位点, 以具有更强的抑制活性。



**Figure 4.** (A) Molecular docking results of compound **8b** with protein SHP2 (PDB ID: 5EHR). (B) Interactions between compound **8b** and protein SHP2 (PDB ID: 5EHR)

**图 4.** (A) 化合物 **8b** 与 SHP2 蛋白(PDB ID: 5EHR)的分子对接结果。(B) 化合物 **8b** 与 SHP2 蛋白(PDB ID: 5EHR)之间的相互作用

## 4. 结论

本研究设计合成了一系列 2-噻诺酮类衍生物, 并进行 SHP2<sup>PTP</sup> 蛋白抑制活性研究。其中化合物 **8b** 对 SHP2<sup>PTP</sup> 表现出较优的抑制率(42.02% ± 0.45%)。分子对接模拟表明化合物 **8b** 能够结合在 SHP2 的变构口袋, 形成多个氢键相互作用和疏水相互作用。本研究为后续开发基于 2-噻诺酮骨架的 SHP2 变构抑制剂提供了先导化合物与理论基础。

## 参考文献

- [1] Song, Z., Wang, M., Ge, Y., Chen, X., Xu, Z., Sun, Y., *et al.* (2021) Tyrosine Phosphatase SHP2 Inhibitors in Tumor-Targeted Therapies. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **11**, 13-29. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.07.010>
- [2] Hof, P., Pluskey, S., Dhe-Paganon, S., Eck, M.J. and Shoelson, S.E. (1998) Crystal Structure of the Tyrosine Phosphatase SHP-2. *Cell*, **92**, 441-450. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80938-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80938-1)
- [3] Pluskey, S., Wandless, T.J., Walsh, C.T. and Shoelson, S.E. (1995) Potent Stimulation of SH-PTP2 Phosphatase Activity by Simultaneous Occupancy of Both SH2 Domains. *Journal of Biological Chemistry*, **270**, 2897-2900. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.7.2897>
- [4] Frankson, R., Yu, Z., Bai, Y., Li, Q., Zhang, R. and Zhang, Z. (2017) Therapeutic Targeting of Oncogenic Tyrosine Phosphatases. *Cancer Research*, **77**, 5701-5705. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-1510>
- [5] He, R., Zeng, L., He, Y., Zhang, S. and Zhang, Z. (2012) Small Molecule Tools for Functional Interrogation of Protein Tyrosine Phosphatases. *The FEBS Journal*, **280**, 731-750. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08718.x>
- [6] Marsh-Armstrong, B., Fajnzylber, J.M., Korntner, S., Plaman, B.A. and Bishop, A.C. (2018) The Allosteric Site on SHP2's Protein Tyrosine Phosphatase Domain Is Targetable with Druglike Small Molecules. *ACS Omega*, **3**, 15763-15770. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02200>
- [7] Gao, J., Wu, Z., Zhao, M., Zhang, R., Li, M., Sun, D., *et al.* (2022) Allosteric Inhibition Reveals SHP2-Mediated Tumor Immunosuppression in Colon Cancer by Single-Cell Transcriptomics. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **12**, 149-166. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.08.006>
- [8] Ou, S.I., Koczywas, M., Ulahannan, S., Janne, P., Pacheco, J., Burris, H., *et al.* (2020) A12 the SHP2 Inhibitor RMC-4630 in Patients with Kras-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Preliminary Evaluation of a First-In-Man Phase 1 Clinical Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, S15-S16. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.12.041>
- [9] Chai, A.W.Y., Tan, Y.H., Ooi, S., Yee, P.S., Yee, S.M. and Cheong, S.C. (2024) TNO155 Is a Selective SHP2 Inhibitor to Target PTPN11-Dependent Oral Squamous Cell Carcinoma. *Heliyon*, **10**, e39677. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e39677>
- [10] Dube, P.S., Legoabe, L.J. and Beteck, R.M. (2022) Quinolone: A Versatile Therapeutic Compound Class. *Molecular Diversity*, **27**, 1501-1526. <https://doi.org/10.1007/s11030-022-10581-8>
- [11] Singh, V.K., Kumari, P., Som, A., Rai, S., Mishra, R. and Singh, R.K. (2023) Design, Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Quinoline Derivatives: An *in Silico* and *in Vitro* Study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **42**, 6904-6924. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2236716>
- [12] Torres Suarez, E., Granados-Falla, D.S., Robledo, S.M., Murillo, J., Upegui, Y. and Delgado, G. (2020) Antileishmanial Activity of Synthetic Analogs of the Naturally Occurring Quinolone Alkaloid N-Methyl-8-Methoxyflindersin. *PLOS ONE*, **15**, e0243392. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243392>
- [13] Valencia, J., Rubio, V., Puerto, G., Vasquez, L., Bernal, A., Mora, J.R., *et al.* (2022) QSAR Studies, Molecular Docking, Molecular Dynamics, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Quinolone-Based Thiosemicarbazones against Mycobacterium Tuberculosis. *Antibiotics*, **12**, Article 61. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010061>
- [14] Mugnaini, C., Brizzi, A., Ligresti, A., Allarà, M., Lamponi, S., Vacondio, F., *et al.* (2016) Investigations on the 4-Quinolone-3-Carboxylic Acid Motif. 7. Synthesis and Pharmacological Evaluation of 4-Quinolone-3-Carboxamides and 4-Hydroxy-2-Quinolone-3-Carboxamides as High Affinity Cannabinoid Receptor 2 (CB2R) Ligands with Improved Aqueous Solubility. *Journal of Medicinal Chemistry*, **59**, 1052-1067. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01559>
- [15] Iqbal, J., Ejaz, S.A., Khan, I., Ausekle, E., Miliutina, M. and Langer, P. (2019) Exploration of Quinolone and Quinoline Derivatives as Potential Anticancer Agents. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, **27**, 613-626. <https://doi.org/10.1007/s40199-019-00290-3>
- [16] Deric, A., Tahvili, S., Leanderson, T. and Ivars, F. (2016) The Anti-Tumor Effect of the Quinolone-3-Carboxamide Tasquinimod: Blockade of Recruitment of CD11b<sup>+</sup> Ly6C<sup>hi</sup> Cells to Tumor Tissue Reduces Tumor Growth. *BMC Cancer*, **16**, Article No. 440. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2481-0>