

新型苯并噻唑衍生物的合成、荧光性质及SHP2生物活性探究

朱隽威¹, 闫 薛¹, 高立信², 王文龙^{1*}

¹江南大学生命科学与健康工程学院, 江苏 无锡

²中国科学院上海药物研究所, 国家新药筛选中心, 上海

收稿日期: 2026年2月2日; 录用日期: 2026年2月13日; 发布日期: 2026年5月9日

摘要

本文设计并合成了一系列含水杨酸片段的新型苯并噻唑衍生物。然后对它们的光学性质和生物活性进行了评价。其中, 化合物Y5和Y7表现出了明显的抑制活性, 对SHP2的IC₅₀分别为32.3 ± 2.0 μM和3.46 ± 0.06 μM, 化合物Y7对其它PTPs表现出了良好的选择性。此外, 化合物Y7还表现出了优异的荧光性质。该研究为开发具有荧光特性和生物活性的SHP2分子提供了一条潜在的途径。

关键词

苯并噻唑, 水杨酸, SHP2, 光学性质, 选择性

Novel Benzothiazole Derivatives: Synthesis, Fluorescence Properties, Bioactivity for SHP2

Junwei Zhu¹, Xue Yan¹, Lixin Gao², Wenlong Wang^{1*}

¹School of Life Sciences and Health Engineering, Jiangnan University, Wuxi Jiangsu

²National Center for Drug Screening, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai

Received: February 2, 2026; accepted: April 13, 2026; published: May 9, 2026

Abstract

In this study, we designed and synthesized a series of novel benzothiazole-salicylic acid derivatives,

*通讯作者。

文章引用: 朱隽威, 闫薛, 高立信, 王文龙. 新型苯并噻唑衍生物的合成、荧光性质及 SHP2 生物活性探究[J]. 药物化学, 2026, 14(2): 97-106. DOI: 10.12677/hjmce.2026.142010

then their optical properties and biological activities were evaluated. Among them, compound Y5 and Y7 showed obvious inhibitory activities against SHP2, which were $32.3 \pm 2.0 \mu\text{M}$ and $3.46 \pm 0.06 \mu\text{M}$, respectively. Compound Y7 showed good selectivity against other PTPs. In addition, compound Y7 exhibited excellent fluorescence properties. This study provided a potential pathway for the development of SHP2 molecules with fluorescence properties and biological activity.

Keywords

Benzothiazole, Salicylic Acid, SHP2, Optical Properties, Selectivity

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

蛋白酪氨酸磷酸化是一种可逆的翻译后修饰，由蛋白酪氨酸激酶(PTKs)和蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPs)控制[1]。磷酸化和去磷酸化之间的平衡受到干扰，可导致对多种生物功能的控制中断，如细胞分裂、侵袭、生长、迁移和运输，进而导致人类各种疾病发生，如糖尿病、肥胖、感染、自身免疫性疾病和癌症[2][3]。蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP2 由 PTPN11 基因编码，是一种非受体 PTP，包含两个串联的 N 端 SH2 结构域(N-SH2 和 C-SH2)，一个经典的催化蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP)结构域和一个含有多个磷酸化位点的 C 端尾部[4]。它调节多种细胞信号通路，包括 PI3K/AKT、RAS/RAF/MEK/ERK 和 RAS/MAPK [5][6]。此外，研究发现 SHP2 和 PD-1 通过 PD-1/PD-L1 信号通路共同抑制免疫系统，这增加了在免疫肿瘤学中使用 SHP2 抑制的可能性[7]-[9]。同时，这种无处不在表达的酶在 Noonan 综合征(NS)、Leopard 综合征(LS)、少年髓单细胞白血病(JMML)、B 细胞急性淋巴细胞白血病(B-ALL)和其它类型的实体恶性肿瘤中发挥着积极作用[10]-[12]。由于 SHP2 的失调与多种人类疾病之间存在明显的相关性，因此把 SHP2 作为高度相关的生物学靶点可能会极大地促进抗癌治疗的发展。

有机小分子荧光探针具有高分辨率和灵敏度等特点，在分子成像上具有广泛的应用前景，并且在癌细胞成像引导诊断分析和癌症手术中发挥了重要的作用[13][14]。近年来，各种各样的荧光小分子被开发出来，但它们的核心支架仍然局限于几种类型(如香豆素、荧光素和罗丹明)。因此，需要开发一种新颖的荧光框架来可视化癌症的治疗。

我们团队前期开发了具有荧光特性和对 SHP1 有抑制生物活性的分子 A，但其抑制活性仅在抑制率水平，荧光性能也受到限制[15]。此外，还开发了噻二唑化合物 B，它具有 SHP2 抑制活性， IC_{50} 值为 $2.11 \pm 0.99 \mu\text{M}$ [16] (图 1)。在此基础上，我们继续对具有理想生物活性和荧光性质的杂环化合物的合成进行研究，通过文献调查发现，以 S 和 N 为杂原子的杂环融合衍生物由于其合成和有效的生物学价值，在药物化学领域获得了许多重要的成果。苯并噻唑杂环系统由与苯环稠合的五元噻唑环组成。它是一种非常有效的活性分子，因为它及其衍生物具有潜在的抗菌，止痛，抗炎，抗结核，抗病毒、抗癌和抗氧化剂等特性，使其成为不同杂环之间理想的支架。另外，苯并噻唑环由于其本身的荧光特性，常被用来检测各种金属离子。同时，水杨酸衍生物作为蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTPs)的抑制剂被广泛研究[17][18]。因此，在前人研究的基础上，我们开发了一系列苯并噻唑-水杨酸类衍生物，探索其结构光学性质，拓展其在特殊情况下的生物学应用(图 2)。其中代表化合物 Y7 具有优异的荧光特性，对 SHP2^{PTP} 具有显著的抑制作用($\text{IC}_{50} = 3.46 \pm 0.06 \mu\text{M}$)。

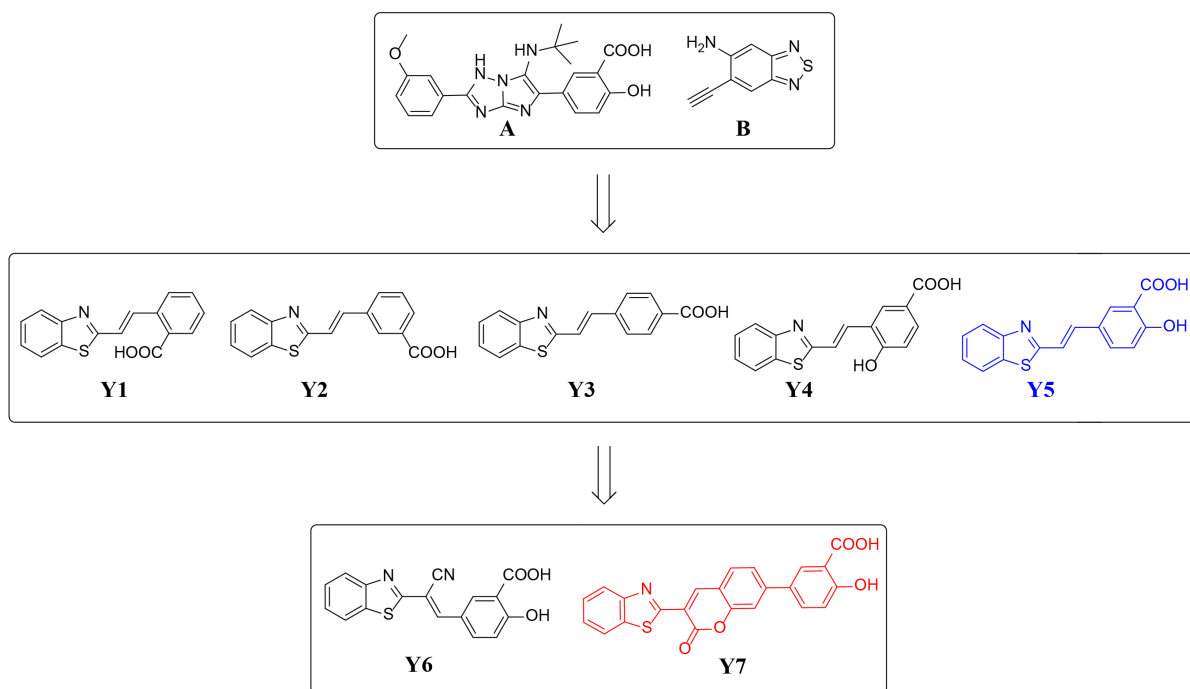
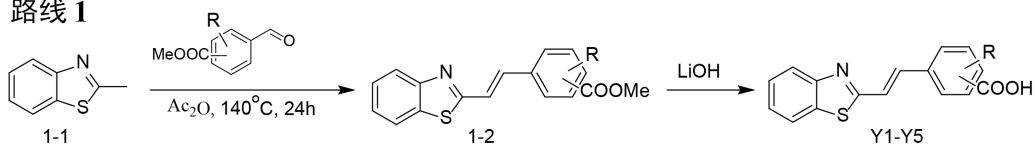


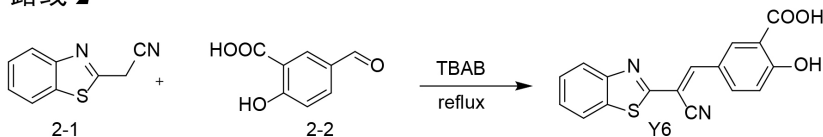
Figure 1. Molecular structures of benzothiazole derivatives

图 1. 苯并噻唑衍生物分子结构

路线 1



路线 2



路线 3

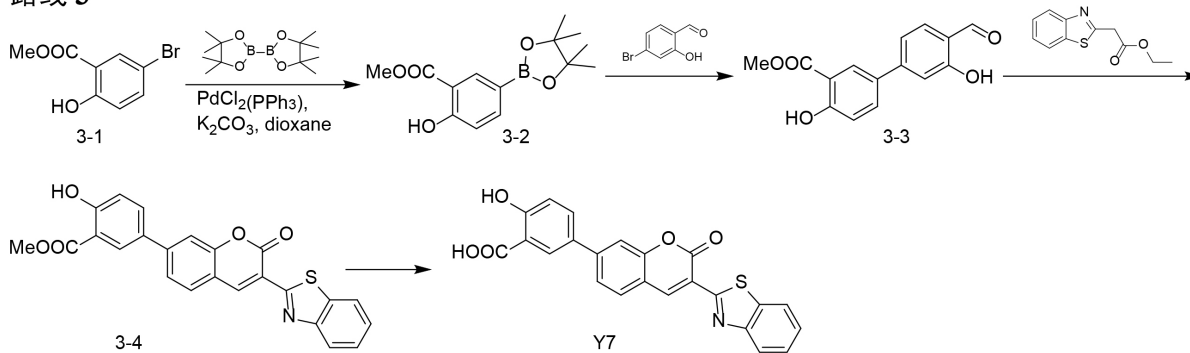


Figure 2. General route for the preparation of Y1-Y7

图 2. Y1-Y7 的常规制备路线

2. 实验部分

所有化学试剂均为试剂级, 除特别说明外, 一般不经纯化直接使用。¹H NMR 在 Bruker a VIII 600 MHz 核磁仪(Bruker, Billerica, MA, USA)上记录。以 DMSO-*d*₆ (¹H NMR/¹³C NMR)的 2.50/39.52 为内标, 以百万分之一(ppm)为单位报道了化学位移。紫外吸收光谱和吸光度用 SHIMADZU 2550 紫外可见分光光度计测定。校正后的荧光发射光谱在 SHIMADZU RF-6000 荧光仪上记录。

2.1. 化学合成

路线 1, 取化合物 **1-1** (1.0 eq)和相应的醛(1.2 eq)溶于乙酸中, 加热回流 24 h, 冷却后, 滴入水中过滤得粗品 **1-2**, 接下来用乙酸乙酯萃取, 水, 饱和食盐水洗涤, 旋干, 过柱分离纯化得到纯品 **1-2**。把化合物 **1-2** 溶于甲醇中, 加入 2M LiOH 溶液, 加热回流 2 h, 用盐酸调 pH = 1, 抽滤干燥, 得产品 **Y1-Y5**。

路线 2, 取化合物 **2-1** (1.0 eq)和醛 **2-2** (1.2 eq)溶于 DMF 中, 加入 TBAB (1.2 eq), 加热回流 1 h, 冷却后, 滴入水中过滤得 **Y6**。

路线 3, 取化合物 **3-1** (1.0 eq)和二硼烷频哪酯(1.2 eq)溶于 1,4-二氧六环中, 加入 PdCl₂P(Ph)₃(0.1 eq)、碳酸钾(3.0 eq), N₂ 置换三次, 加热回流 1 h, 冷却后, 用乙酸乙酯萃取, 水, 饱和食盐水洗涤, 旋干, 过柱分离纯化得到 **3-2**。接下来, 把化合物 **3-2** (1.2 eq)、4 溴-水杨醛(1.0 eq)、PdCl₂P(Ph)₃(0.1 eq)、碳酸钾 (3.0 eq)加入到 1,4-二氧六环中, N₂ 置换三次, 80℃下反应。待监测反应完成后, 用乙酸乙酯萃取, 水, 饱和食盐水洗涤, 旋干, 过柱分离纯化得到 **3-3**。把化合物 **3-3** (1.0 eq)溶于甲醇中, 加入催化量哌啶和 2-(2-苯并噻唑)乙酸乙酯(1.5 eq), 室温反应 2 h, 固体析出后, 抽滤得产物 **3-4**。把化合物 **3-4** 加入 2M LiOH 溶液, 加热回流 2 h, 用盐酸调 pH = 1, 抽滤干燥, 得产品 **Y7**。

2.2. 化合物 Y1-Y7 的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR

(E)-2-(2-(苯并[d]噻唑-2-基)乙烯基)苯甲酸(Y1)

采用路线 1 合成 **Y1**。得到白色固体。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.43 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 3H), 7.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 168.40, 166.50, 153.49, 135.97, 135.68, 134.08, 132.13, 130.63, 130.56, 129.14, 127.26, 126.60, 125.62, 123.79, 122.72, 122.26.

(E)-3-(2-(苯并[d]噻唑-2-基)乙烯基)苯甲酸(Y2)

采用路线 1 合成 **Y2**。得到白色固体。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 13.17 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 30.0, 8.0 Hz, 2H), 7.97 (dd, *J* = 29.1, 8.1 Hz, 2H), 7.82 - 7.67 (m, 2H), 7.55 (dt, *J* = 29.1, 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 167.09, 166.21, 153.43, 136.47, 135.62, 134.22, 131.85, 131.34, 130.06, 129.23, 128.62, 126.57, 125.57, 122.85, 122.64, 122.24.

(E)-4-(2-(苯并[d]噻唑-2-基)乙烯基)苯甲酸(Y3)

采用路线 1 合成 **Y3**。得到白色固体。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 15.3, 8.0 Hz, 3H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 167.33, 166.10, 153.46, 138.72, 136.36, 134.23, 132.85, 129.76, 127.59, 126.63, 125.66, 123.66, 122.72, 122.26.

(E)-3-(2-(苯并[d]噻唑-2-基)乙烯基)-4-羟基苯甲酸(Y4)

采用路线 2 合成 **Y4**。得到白色固体, 产率为 32%。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.66 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 - 7.64 (m, 3H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 167.01, 166.95,

160.09, 153.52, 134.05, 132.35, 131.98, 130.09, 126.53, 125.38, 122.53, 122.34, 122.18, 122.14, 121.73, 116.10.

(E)-5-(2-(苯并[d]噻唑-2-基)乙烯基)-2-羟基苯甲酸(Y5)

采用路线 2 合成 Y5。得到白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 170.94, 170.70, 158.35, 153.59, 138.40, 133.77, 131.43, 130.39, 130.37, 127.92, 126.32, 124.96, 123.19, 122.12, 122.00, 117.38. MS (ESI⁺) m/z calcd. for C₁₆H₁₂NO₃S [M + H]⁺ 298.05, found 298.00.

(E)-5-(2-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-氰基乙烯基)-2-羟基苯甲酸(Y6)

采用路线 2 合成 Y6。得到黄色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 170.98, 163.68, 152.92, 147.45, 147.29, 136.85, 136.72, 134.19, 133.81, 133.73, 127.02, 126.09, 122.94, 122.37, 118.47, 118.42, 116.40.

5-(3-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-氧代-2H-色烯-7-基)-2-羟基苯甲酸(Y7)

采用路线 3 合成 Y7。得到黄色固体, 产率为 30%。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.28 (s, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 171.33, 159.93, 159.64, 154.15, 151.99, 146.31, 144.84, 141.78, 135.92, 130.75, 128.79, 126.69, 125.38, 125.37, 122.93, 122.49, 122.26, 118.44, 117.85, 117.34, 113.55, 113.45, 112.82. MS (ESI⁺) m/z calcd. for C₂₃H₁₂NO₅S [M-H]⁻ 414.04, found 413.90.

2.3. 体外 SHP2 及相关 PTPs 生物检测

采用比色法测定 384 孔板对 SHP2 和相关 PTPs 的抑制作用。简单地说, 将被测试的化合物溶解在 DMSO 中, 并连续稀释到抑制测试的浓度, 并通过监测底物 6,8-二氟-4-甲基伞形酮磷酸酯(DiFMUP)的去磷酸化, 在室温下测定 SHP2 和相关 PTPs 的酶活性, 然后通过 EnVision 多标签板读取器在 355 nm 激发波长和 460 nm 发射波长下检测产物。在终体积为 50 μ L、含 60 mM HEPES、pH 7.2、75 mM NaCl、75 mM KCl、1 mM EDTA、0.05% Tween-20、5 mM DTT、2 nM 酶和 20 μ M 底物(DiFMUP)的条件下进行 SHP2 和相关 PTPs 测定。将 10 μ L 的化合物加入 20 μ L 的酶中, 孵育 20 min, 然后加入 20 μ L 的底物(DiFMUP)。通过酶促反应动力学曲线的早期线性区表征了去磷酸化的初始速率, 并对化合物的抑制活性进行了连续监测。采用归一化 IC₅₀ 回归曲线拟合, 对照归一化, 分析抑制剂剂量 - 反应曲线。

3. 结果与讨论

3.1. 化合物的合成

根据路线 1 合成了新型苯并噻唑-水杨酸衍生物 Y1-Y5。以乙酸作为溶剂, 将化合物 1-1 与取代苯甲醛进行合环化得到了重要的化合物 1-2。最终产物 Y1-Y5 经碱性水解得到化合物 Y1-Y5。接下来, 根据路线 2 合成了衍生物 Y6。化合物 2-1 和化合物 2-2 在 TBAB 的催化下直接得到了化合物 Y6。最后, 根据路线 3 合成了衍生物 Y7。化合物 3-1 在钼催化条件下与二硼烷频哪酯反应, 经色谱分离得到的中间体 3-2。化合物 3-2 在指定的 Suzuki 条件下与溴代化合物反应, 经色谱分离得到的中间体 3-3。然后, 化合物 3-3 经过环化, 水解得到最终产物 Y7。

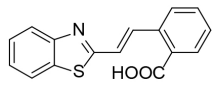
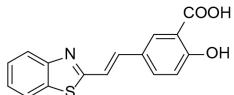
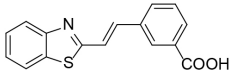
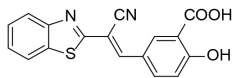
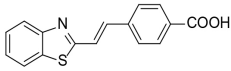
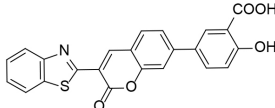
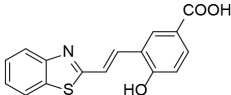
3.2. 活性评价

以 6,8-二氟-4-甲基伞形酮磷酸酯(DiFMUP)为底物, 对所合成的衍生物进行活性测试。如表 1 所示。

从化合物 **Y1-Y5** 的初筛结果可以看出, 化合物 **Y1-Y4** 均无明显的 SHP2 抑制活性, 化合物 **Y2** 表现出了最高的抑制率。羟基是重要的药物活性基团, 把羟基引入进去, 抑制率水平有所提升, 尤其是羟基在苯环对位时(**Y5**), 对 SHP2 表现出了明显的抑制活性($IC_{50} = 32.3 \pm 2.0$), 这些结果说明衍生物上的羟基对抑制 SHP2 活性有重要作用。通过化合物 **Y6** 和化合物 **Y7** 的筛选结果可以看出来, 在双键上引入氰基对于活性是不利的, 而当双键被香豆素环取代时, 活性有了明显提升, 相对于化合物 **Y5** 大致提高了 9.3 倍。这可能与香豆素具有一定的生物活性有关。

Table 1. SHP2 inhibitory activities of compounds **Y1-Y7**

表 1. 化合物 **Y1-Y7** 的 SHP2 抑制活性

Structure	Comp.	Inhibition (%) at 50 μ M	Structure	Comp.	Inhibition (%) at 50 μ M	IC_{50} (μ M)
	Y1	25.6 \pm 2.9		Y5	65.1 \pm 2.1	32.3 \pm 2.0
	Y2	31.5 \pm 7.5		Y6	13.8 \pm 2.7	-
	Y3	5.2 \pm 1.3		Y7	93.4 \pm 2.9	3.46 \pm 0.06
	Y4	47.8 \pm 4.3	NSC-87877			20.95 \pm 0.33

我们还研究了化合物 **Y5** 和 **Y7** 对 SHP1、PTP1B 和 TCPTP 的选择性。如表 2 所示, 化合物 **Y5** 对 SHP2 的选择性是 SHP1 的 1.43 倍, 化合物 **Y7** 对 SHP2 的选择性分别是 SHP1、PTP1B 和 TCPTP 的 1.65 倍、1.69 倍和 2.65 倍。化合物 **Y7** 的选择性稍微强于化合物 **Y5**, 但是它们的活性和选择性均优于阳性对照 NSC-87877。

Table 2. The IC_{50} values of compound **Y5** and **Y7** against SHP1^{PTP}, SHP2^{PTP}, PTP1B and TCPTP

表 2. 化合物 **Y5** 和 **Y7** 对 SHP1^{PTP}、SHP2^{PTP}、PTP1B 和 TCPTP 的 IC_{50} 值

Comp.	IC_{50} (μ M)		SHP2/SHP1	IC_{50} (μ M)	
	SHP1 ^{PTP}	SHP2 ^{PTP}		PTP1B	TCPTP
Y5	46.2 \pm 1.32	32.3 \pm 2.0	1.43	>50	>50
Y7	5.71 \pm 0.61	3.46 \pm 0.06	1.65	5.85 \pm 0.05	9.18 \pm 0.15
NSC-87877	20.95 \pm 0.33	27.17 \pm 4.12		42.34 \pm 0.03	53.26 \pm 0.68

化合物 **Y5** 和 **Y7** 表现出较好的 SHP2^{PTP} 抑制活性, 为进一步探究化合物 **Y5** 和 **Y7** 与 SHP2^{PTP} 蛋白间相互作用的本质关系, 分别将化合物 **Y5** 和 **Y7** 与 SHP2^{PTP} 蛋白(PDB code: 3O5X)进行分子对接。首先,

对接结果显示 **Y7-SHP2^{PTP}** 系统(-8.15 kcal/mol)具有比 **Y5-SHP2^{PTP}** 系统(-6.7 kcal/mol)数值更低的对接结合能,表明化合物 **Y7** 与 **SHP2^{PTP}** 蛋白的亲合力更强。接下来,分别采用 **Y7-SHP2^{PTP}** 和 **Y5-SHP2^{PTP}** 的最优构象分析分子与蛋白的初始结合模式及相互作用。通过图 3 可以看出,化合物 **Y7** 对接在 **SHP2^{PTP}** 的活性位点附近,而化合物 **Y5** 对接在 **SHP2^{PTP}** 的非活性区域,这表明化合物 **Y7** 可能比 **Y5** 有更强的 **SHP2^{PTP}** 抑制作用。另外, **Y7-SHP2^{PTP}** 复合物表现出比 **Y5-SHP2^{PTP}** 复合物更多的相互作用。化合物 **Y7** 结构中香豆素部分的氧原子分别与 Gln506 和 Asn281 形成了氢键相互作用,香豆素整体与残基 Ile282 和 Ala461 分别发生 π - σ 和 π -烷基相互作用,这可能增强了化合物 **Y7** 与 **SHP2^{PTP}** 的相互作用。这些相互作用可能是造成化合物 **Y7** 对 **SHP2^{PTP}** 的抑制活性较化合物 **Y5** 增强的重要原因。

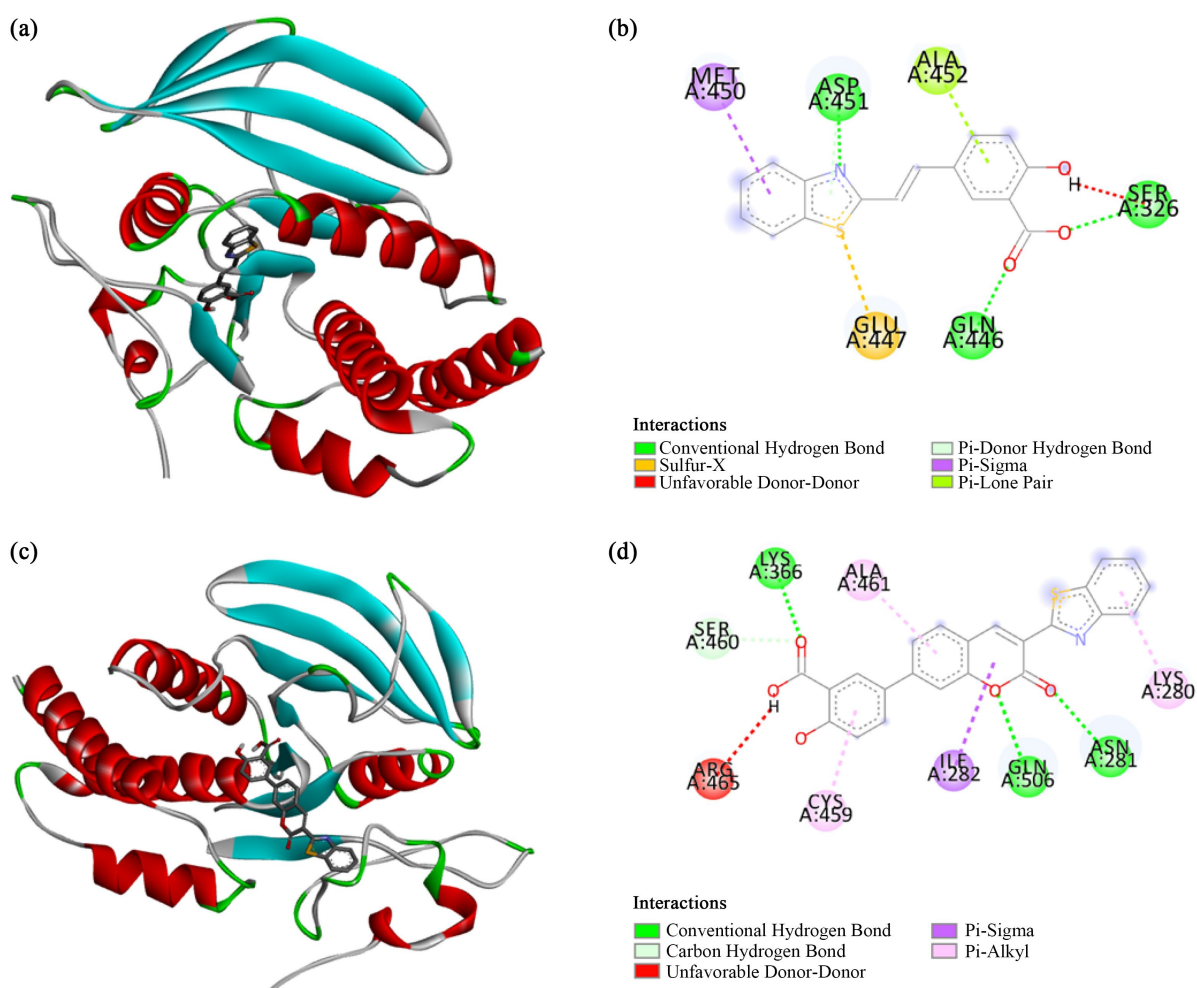


Figure 3. (a), (c) The initial binding mode of ligand **Y5**, **Y7** and **SHP2^{PTP}** protein. (b), (d) The interactions between ligand **Y5**, **Y7** and **SHP2^{PTP}** protein

图 3. (a), (c)配体 **Y5**、**Y7** 与 **SHP2^{PTP}** 蛋白的初始结合模式。(b), (d)配体 **Y5**、**Y7** 与 **SHP2^{PTP}** 蛋白之间的相互作用

3.3. 光学评价

我们研究了衍生物 **Y1-Y7** 在 DMSO 和 PBS:DMSO (9:1)中的紫外吸收/荧光发射光谱。如图 4 所示。通过图 4(a)可以看出来,当苯环上只有羧基取代时(**Y1-Y3**),羧基取代在苯环对位的最大吸收波长最强(**Y3**: 350 nm)。当引入羟基后(**Y4-Y5**),最大吸收波长继续红移(**Y4**: 350 nm, **Y5**: 360 nm)。当引入氰基或者把双

键替换成香豆素环后(Y6-Y7), 最大吸收波长有了明显的提升, 化合物 Y7 的最大吸收波长红移到了 405 nm。接下来, 以最大吸收波长作为激发波长来测试 Y1-Y7 的荧光发射光谱。如图 4(c)所示, 带有羟基的化合物(Y1-Y3)比不带有羟基的化合物(Y4-Y7)具有较长的最大发射波长, 这说明了羟基对于荧光性质具有重要作用。另外, 化合物 Y7 的在 510 nm 和 640 nm 处有两个明显的发射波长, 这可能是由于 π - π 跃迁导致的较短的发射和较大的分子内电荷转移(ICT)。但是, 当引入羟基后, 荧光强度有所下降, 这可能是由于羟基和羧基形成分子内氢键, 从而影响了电子转移导致的。

为了进一步评估 Y1-Y7 在生物系统中的潜在应用能力, 我们在 90%磷酸盐缓冲盐水(PBS)中测定了它们的荧光特性。从图 4(b)可以看出, 化合物 Y1-Y7 在 90% PBS 中的最大吸收波长基本上相较于 DMSO 都有所蓝移。通过图 4(d)可以看出, 除了化合物 Y4, 化合物 Y1-Y3, Y5-Y7 在 90% PBS 中的最大发射波长基本上和在 DMSO 的最大发射波长一致。但是, 荧光发射强度下降非常明显, 这可能是因为化合物在 PBS 中的溶解性不好导致的。

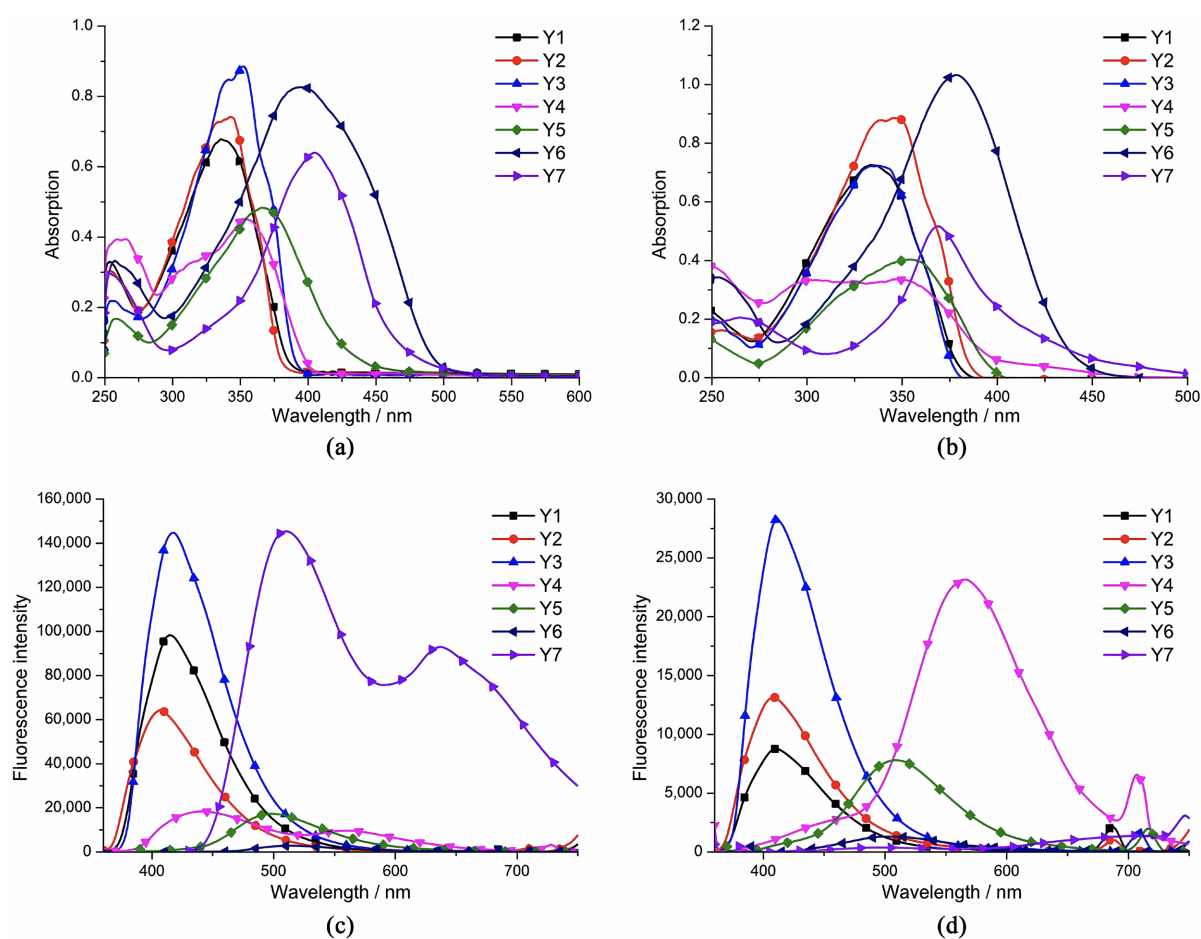


Figure 4. Absorption spectra of compounds Y1-Y7 in DMSO (a) and PBS: DMSO (9:1) (b) at room temperature (100 μ M). Emission spectra of compounds Y1-Y7 in DMSO (c) and PBS: DMSO (9:1) (d) at room temperature (100 μ M).

图 4. 室温下(100 μ M), 化合物 Y1-Y7 在 DMSO (a)和 PBS:DMSO (9:1) (b)中的吸收光谱。室温下(100 μ M), 化合物 Y1-Y7 在 DMSO (c)和 PBS:DMSO (9:1) (d)中的发射光谱, 于室温下(100 μ M)

4. 结论

综上所述, 为了发现具有良好生物活性和荧光性质的含氮、硫杂环化合物的合成, 我们设计并合成

了一系列苯并噻唑衍生物，并对其对 SHP2 的抑制活性和光物理性质进行了评价。结果表明，化合物 **Y7** 对 SHP2 表现出了最高的抑制活性($IC_{50} = 3.46 \pm 0.06 \mu M$)，对其它 PTPs 表现出了良好的选择性。分子对接研究表明，化合物 **Y7** 作用于 SHP2^{PTP} 的催化活性区，形成了关键的氢键相互作用。另外，化合物 **Y7** 还表现出了优异的荧光性质。我们希望这些研究能为开发具有生物活性的可视化分子提供研究基础。

参考文献

- [1] Tonks, N.K. (2013) Protein Tyrosine Phosphatases—From Housekeeping Enzymes to Master Regulators of Signal Transduction. *The FEBS Journal*, **280**, 346-378. <https://doi.org/10.1111/febs.12077>
- [2] Lee, H., Yi, J., Lawan, A., Min, K. and Bennett, A.M. (2015) Mining the Function of Protein Tyrosine Phosphatases in Health and Disease. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **37**, 66-72. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.09.021>
- [3] Hendriks, W.J.A.J., Elson, A., Harroch, S., Pulido, R., Stoker, A. and den Hertog, J. (2012) Protein Tyrosine Phosphatases in Health and Disease. *The FEBS Journal*, **280**, 708-730. <https://doi.org/10.1111/febs.12000>
- [4] Chan, R.J. and Feng, G. (2006) PTPN11 Is the First Identified Proto-Oncogene That Encodes a Tyrosine Phosphatase. *Blood*, **109**, 862-867. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-028829>
- [5] Asmamaw, M.D., Shi, X., Zhang, L. and Liu, H. (2022) A Comprehensive Review of SHP2 and Its Role in Cancer. *Cellular Oncology*, **45**, 729-753. <https://doi.org/10.1007/s13402-022-00698-1>
- [6] Sodir, N.M., Pathria, G., Adamkewicz, J.I., Kelley, E.H., Sudhamsu, J., Merchant, M., et al. (2023) SHP2: A Pleiotropic Target at the Interface of Cancer and Its Microenvironment. *Cancer Discovery*, **13**, 2339-2355. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-23-0383>
- [7] Yang, W., Klamann, L.D., Chen, B., Araki, T., Harada, H., Thomas, S.M., et al. (2006) An Shp2/SFK/Ras/Erk Signaling Pathway Controls Trophoblast Stem Cell Survival. *Developmental Cell*, **10**, 317-327. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2006.01.002>
- [8] Chen, D., Barsoumian, H.B., Yang, L., Younes, A.I., Verma, V., Hu, Y., et al. (2020) SHP-2 and PD-L1 Inhibition Combined with Radiotherapy Enhances Systemic Antitumor Effects in an Anti-PD-1-Resistant Model of Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Immunology Research*, **8**, 883-894. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-19-0744>
- [9] Christofides, A., Katopodi, X., Cao, C., Karagkouni, D., Aliazis, K., Yenyuwadee, S., et al. (2022) SHP-2 and PD-1-SHP-2 Signaling Regulate Myeloid Cell Differentiation and Antitumor Responses. *Nature Immunology*, **24**, 55-68. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01385-x>
- [10] Tartaglia, M., Kalidas, K., Shaw, A., Song, X., Musat, D.L., van der Burgt, I., et al. (2002) PTPN11 Mutations in Noonan Syndrome: Molecular Spectrum, Genotype-Phenotype Correlation, and Phenotypic Heterogeneity. *The American Journal of Human Genetics*, **70**, 1555-1563. <https://doi.org/10.1086/340847>
- [11] Loh, M.L., et al. (2004) Mutations in PTPN11 Implicate the SHP-2 Phosphatase in Leukemogenesis. *Blood*, **103**, 2325-2331. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-09-3287>
- [12] Miyamoto, D., Miyamoto, M., Takahashi, A., Yomogita, Y., Higashi, H., Kondo, S., et al. (2008) Isolation of a Distinct Class of Gain-of-Function SHP-2 Mutants with Oncogenic RAS-Like Transforming Activity from Solid Tumors. *Oncogene*, **27**, 3508-3515. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1211019>
- [13] Adhikari, D.P., Biener, G., Stoneman, M.R., Badu, D.N., Paprocki, J.D., Eis, A., et al. (2021) Comparative Photophysical Properties of Some Widely Used Fluorescent Proteins under Two-Photon Excitation Conditions. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **262**, Article ID: 120133. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.120133>
- [14] Dai, Z.R., Ge, G.B., Feng, L., Ning, J., Hu, L., Jin, Q., et al. (2015) A Highly Selective Ratiometric Two-Photon Fluorescent Probe for Human Cytochrome P450 1a. *Journal of the American Chemical Society*, **137**, 14488-14495. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b09854>
- [15] Yan, X., Zhang, C., Gao, L., Liu, M., Yang, Y., Yu, L., et al. (2024) Novel Imidazo[1,2,4] Triazole Derivatives: Synthesis, Fluorescence, Bioactivity for SHP1. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **265**, Article ID: 116027. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.116027>
- [16] Wang, W., Chen, X., Gao, Y., Gao, L., Sheng, L., Zhu, J., et al. (2017) Benzo[c][1,2,5]thiadiazole Derivatives: A New Class of Potent Src Homology-2 Domain Containing Protein Tyrosine Phosphatase-2 (SHP2) Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **27**, 5154-5157. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.10.059>
- [17] Gobert, R.P., van den Eijnden, M., Szyndralewicz, C., Jorand-Lebrun, C., Swinnen, D., Chen, L., et al. (2009) GLEPP1/Protein-Tyrosine Phosphatase Φ Inhibitors Block Chemotaxis *In Vitro* and *In Vivo* and Improve Murine Ulcerative Colitis. *Journal of Biological Chemistry*, **284**, 11385-11395. <https://doi.org/10.1074/jbc.m807241200>

- [18] He, Y., Liu, S., Menon, A., Stanford, S., Oppong, E., Gunawan, A.M., *et al.* (2013) A Potent and Selective Small-Molecule Inhibitor for the Lymphoid-Specific Tyrosine Phosphatase (LYP), a Target Associated with Autoimmune Diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*, **56**, 4990-5008. <https://doi.org/10.1021/jm400248c>