
合肥研究院发现针对慢性阻塞性肺疾病的高选择性PI3K δ 抑制剂

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/11885.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

近日，中国科学院合肥物质科学研究院健康与医学技术研究所研究员刘青松和刘静药学团队研发出一种针对慢性阻塞性肺疾病（简称慢阻肺，COPD）的新型高选择性PI3K δ 抑制剂IHMT-PI3K δ -372。

慢阻肺是一种以持续气流受限为特征的呼吸道疾病，主要表现为肺气肿、气道纤维化和慢性支气管炎。目前，针对慢阻肺的治疗主要依赖于支气管扩张剂，即针对平滑肌细胞的调节，可减轻慢阻肺症状及发作频率，但不能预防和逆转肺功能的逐步丧失。慢阻肺主要表现为复杂的呼吸道慢性炎症，因此，针对炎症的治疗才是最直接的治疗方式。多项研究表明，主要在白细胞中表达的脂质激酶PI3K δ 与呼吸道炎症密切相关，靶向PI3K δ 的药物可能是一种潜在的减轻气道炎症的策略。因此，研发出安全、高效的PI3K δ 抑制剂以满足日益增长的临床需求，具有重要意义。

该研究中，研究人员基于已上市的PI3K δ 抑制剂CAL-101和处于pre-NDA阶段的PI3K δ 抑制剂TGR-1202，结合计算机辅助药物设计方法，采用片段杂交组合策略，对与PI3K δ 疏水区域及亲和口袋结合的片段，进行了构效关系研究；通过酶学活性检测和选择性评价，发现了先导化合物IHMT-PI3K δ -372。该抑制剂在蛋白和细胞层次表现出高活性及高选择性，在激酶组中也显示出较好的选择性；该化合物对hERG钾离子通道无明显抑制作用，初步说明其不会导致潜在的心脏毒性。IHMT-PI3K δ -372的药代动力学性质表明其适合吸入给药。已有研究表明，对于呼吸道疾病，通过吸入给药的方式可能减少药物使用剂量，直达病灶，从而减少或避免药物导致的系统性毒副作用，临床上慢阻肺的主要治疗手段也是通过吸入药物进行治疗。

在大鼠的慢阻肺模型上，IHMT-PI3K δ -372通过雾化吸入给药，以剂量依赖的方式改善了大鼠的肺部功能。前期的安全性评价、药代动力学研究及药理学研究表明，IHMT-PI3K δ -372可能成为治疗慢阻肺的临床前候选化合物。相关研究成果在线发表在Journal of Medicinal Chemistry

上，研究工作得到国家自然科学基金、“重大新药创制”科技重大专项、中科院前沿科学重点研究计划等的支持。目前，相关研究成果已分别申请了中国发明专利和PCT知识产权保护，该化合物正在进行全面的临床前药物评价。

[论文链接](#)

研究团队单位：合肥物质科学研究院

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发