Chemoselective synthesis, antiproliferative activities, and SAR study of 1H-pyrazol-5-yl-N,N-dimethylformamidines and pyrazolyl-2-azadienes

溫國山

Abstract: Chemoselective microwave-assisted amidination was successfully developed to synthesize 1*H*-pyrazol-5-yl-*N*,*N*-dimethylformamidines and pyrazolyl-2-azadi-enes. All of the starting materials and resulting products were tested against NCI-H226, NPC-TW01, and Jurkat cancer cells to evaluate their antiproliferative activities.
1*H*-Pyrazol-5-yl-*N*,*N*-dimethylformamidines 2b, 2c, and 2d were most potent with IC_{50} values in low micromolar range. The formyl group at C-4 position and the grafted amidinyl group in the main core of pyrazolic molecule were necessary for the inhibitory activity.

Upregulating Noxa by ER stress, Celastrol exerts synergistic anti-cancer activity in combination with ABT-737 in human hepatocellular carcinoma cells

杨　溦，郑　琳，丁婉婧，蔡天宇，刘晓文，吴也平，朱　虹，何俏军*，杨　波*
浙江大学药学院药理毒理与生化药学研究所 杭州 310058

肝细胞癌是一种恶性程度较高、易发生耐药的肿瘤，严重威胁病人的生命。Bcl-2 抑制剂 ABT-737 现处于临床研究 II 期，由于其和抗凋亡蛋白 Mcl-1 的低亲和力，往往在 Mcl-1 过表达的肿瘤（包括肝细胞癌）中疗效欠佳。本研究将 ABT-737 与天然来源的抗肿瘤活性化合物雷公藤红素合用，发现其具有协同抑制人肝癌细胞 Bel-7402 和 HepG2 生长的作用，合用指数（CI）均小于 0.7；采用 DAPI 染色、PI 单染、JC-1 染色结合流式细胞术发现 ABT-737 和雷公藤红素能协同诱导 Bel-7402 和 HepG2 细胞凋亡的发生，伴随着 Caspase 级联反应的激活和细胞色素 C 从线粒体中释放。机制研究显示雷公藤红素能诱导促凋亡蛋白 Noxa 的 mRNA 和蛋白表达的增加，且该上调作用的发生早于细胞凋亡；免疫共沉淀实验显示雷公藤红素能显著促进 Noxa 与 Mcl-1 的结合；而将 Noxa 敲除后，则显著减少合用后导致的肿瘤细胞增殖抑制以及凋亡发生，提示 Noxa 的上升能阻断 Mcl-1 的抗凋亡活性，是发挥协同抗肿瘤作用的重要原因之一。进一步研究发现，雷公藤红素能诱导 Bel-7402 和 HepG2 细胞内 Ub 上调，HSP90 客户蛋白 p-ERK, CDK4 降解，HSP70 蛋白累积，具有 HSP 抑制活性，与文献报道一致；进而我们发现雷公藤红素能够引发内质网应激反应，诱导 p-eIF2a 和 ATF4 上调；敲除 ATF4 基因以后，与未敲除的细胞相比，雷公藤红素上调 NOXA mRNA 表达的作用明显减弱，提示雷公藤红素是通过其 HSP90 靶向作用，导致内质网应激的发生，从而通过 ATF4 调节 Noxa 表达的。因此我们的研究为将雷公藤红素和 ABT-737 作为治疗肝细胞癌的有效合用组合提供了