

# 2025第1季度 全球潜力靶点及FIC产品调研报告

智慧芽生物医药  
2025年03月



# 目录

## 第一章 潜力靶点及FIC品种概览回顾

### 1.1 2024年美国FDA批准新药及FIC品种回顾

## 第二章 潜力单靶点及FIC品种特点

- |               |                 |
|---------------|-----------------|
| 2.1 PRMT5抑制剂  | 2.5 ENPP1抑制剂    |
| 2.2 HPK1抑制剂   | 2.6 BMX抑制剂      |
| 2.3 GPR119激动剂 | 2.7 CDK9抑制      |
| 2.4 LTC4S抑制剂  | 2.8 hCES2A共价抑制剂 |

## 第三章 潜力双靶点及FIC品种特点

- 3.1 CDK12-CDK13双靶点抑制剂
- 3.2 LSD1-EGFR<sup>L858R/T790M</sup>双靶点抑制剂
- 3.3 PDL1-HDAC6双靶点抑制剂

# 第一章

## 潜力靶点及FIC品种概览

本部分整体概览2024年度总况。



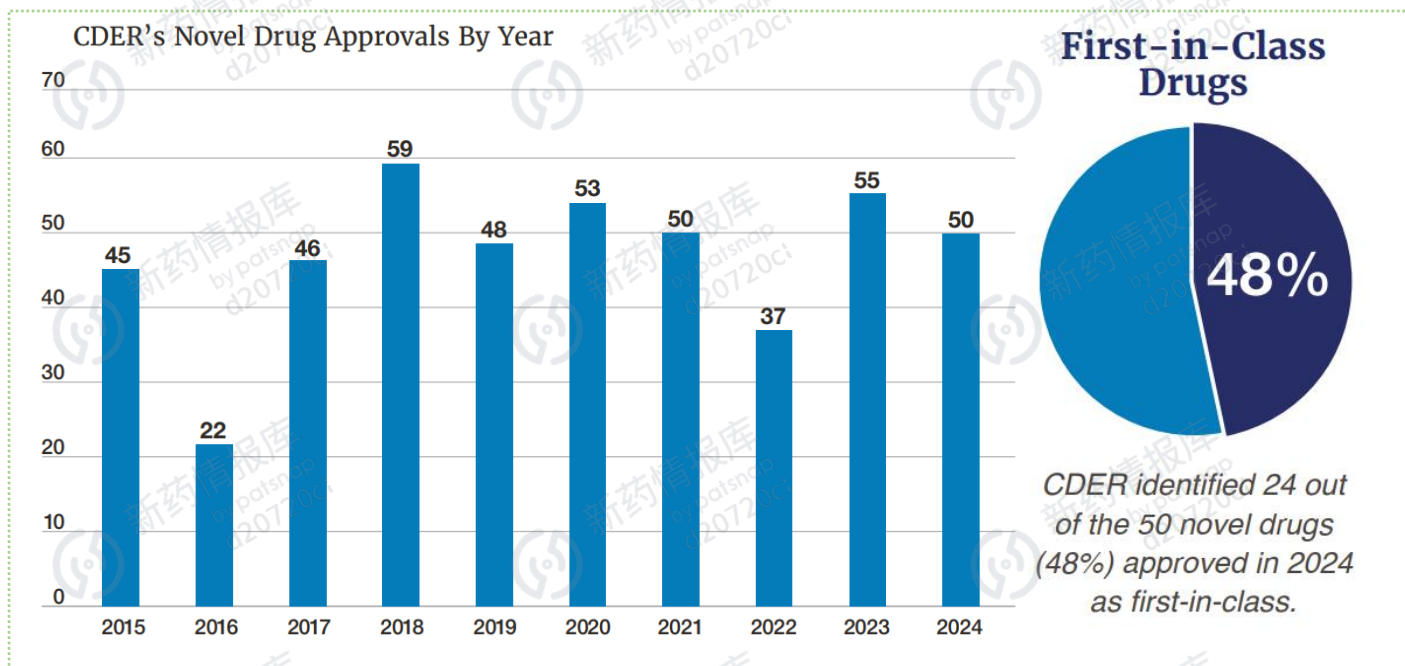
微信扫一扫

免费查全球海量新药数据



## 1.1 2024年美国FDA批准新药及FIC品种回顾

- 2025年1月，美国FDA发布了2024年批准上市的新药报告《New Drug Therapy Approvals 2024》。
- 报告中介绍，在过去的一年中CDER批准了50种新药，包含新药申请（NDA）下的新分子实体和生物制剂许可申请（BLA）下的新治疗生物制剂。
- 其中，共计24款（48%）为first-in-class 药物，这些药物具有不同于现有疗法的作用机制。



这些品种具体为： Anktiva, Aqneursa, Bizengri, Cobenfy, Crenessity, Duvyzat, Hympavzi, Imdelltra, Iqirvo, Lumisight, Miplyffa, Nemludio, Niktimvo, Revuforj, Rezdiffra, Rytelo, Tryngolza, Tryvio, Voydeya, Vyloy, Winrevair, Xolremdi, Zelsuvmi, Ziihera 。



# 第二章

## 潜力单靶点及FIC品种特点

2025年第1季度，可关注的单靶点潜力靶点及相应的FIC潜力品种主要为**PRMT5抑制剂、HPK1抑制剂、GPR119激动剂、LTC4S抑制剂、ENPP1抑制剂、BMX抑制剂、CDK9抑制剂和hCES2A共价抑制剂。**



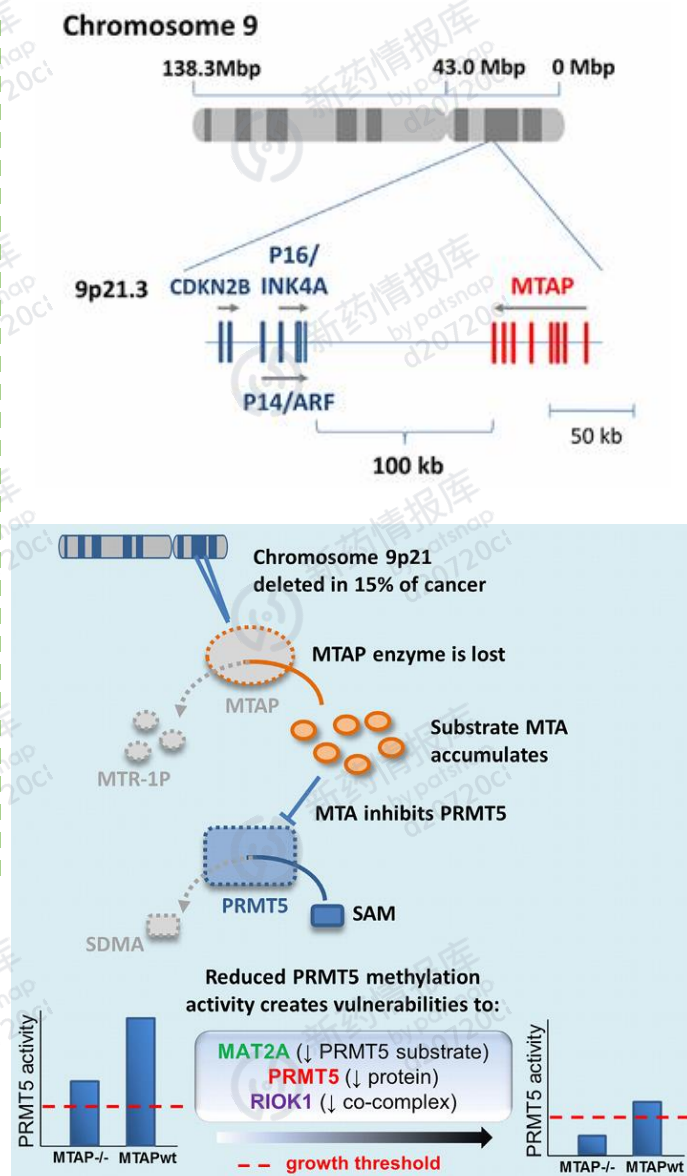
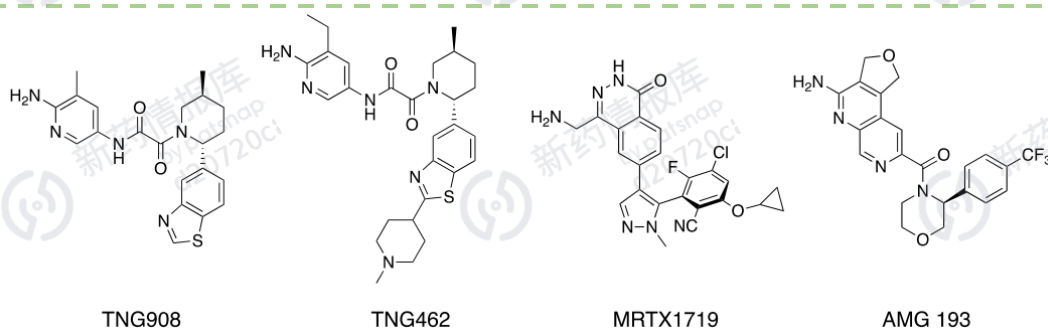
微信扫一扫

免费查全球海量新药数据



## 2.1 PRMT5作用机制

- PRMT5 (Protein Arginine Methyltransferase 5, 蛋白质精氨酸甲基转移酶5) 是一种重要的表观遗传修饰酶, 广泛参与基因转录调控、细胞周期调控、干细胞分化等多种生物学过程
- MTAP基因与肿瘤抑制基因CDKN2A相邻, MTAP基因是癌症中最常见的缺失基因之一, 大约占人类癌症总数的10-15%。
- MTAP 基因的缺失导致MTAP蛋白底物甲基硫代腺苷 (MTA) 的积累。MTA与S-腺苷-L-蛋氨酸 (SAM) 竞争性结合PRMT5, 相对于PRMT5•SAM复合物, PRMT5•MTA复合物的选择性抑制可导致MTAP缺失癌细胞的选择性杀伤。
- 相比第一代PRMT5抑制剂, 新一代抑制剂 (PRMT5•MTA 抑制剂) 在机制上进行了优化, 能够区分PRMT5-MTA复合物与游离PRMT5, 从而降低毒性并拓宽治疗窗口, 如TNG908、TNG462、MRTX1719和AMG193等。

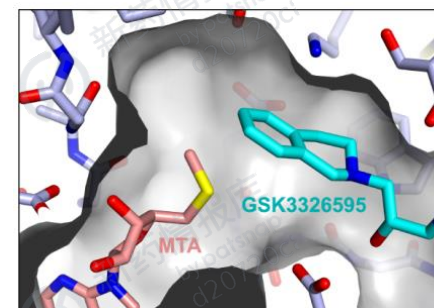
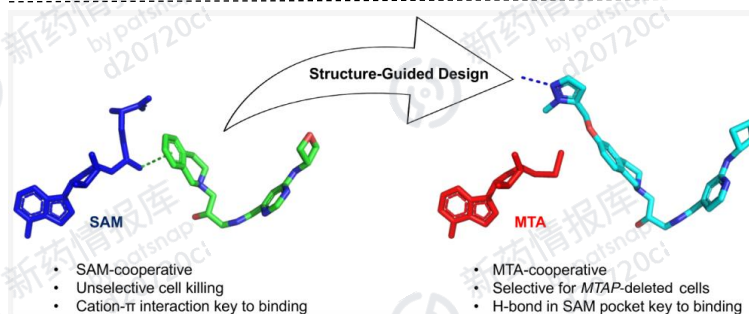


## 2.1 PRMT5抑制剂

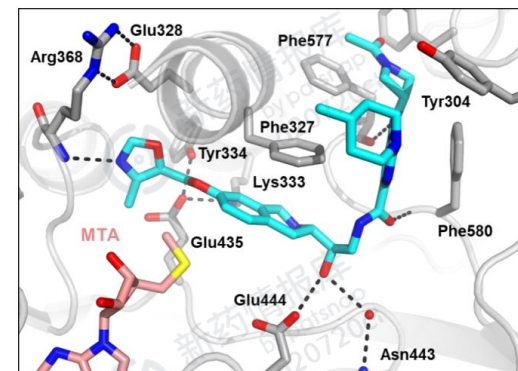
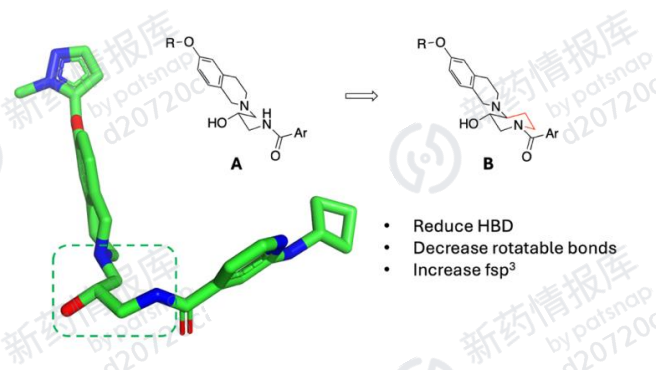
- 2025年1月,《Journal of Medicinal Chemistry》期刊发表题为《MTA-Cooperative PRMT5 Inhibitors: Mechanism Switching Through Structure-Based Design》的文章。

- 在这篇JMC中, Cottrell等人报道基于GSK3203591 (MTAP无选择性的PRMT5抑制剂GSK3326595类似物) 结构进行结构优化得到MTAP选择性PRMT5抑制剂。
- 这些化合物旨在通过修饰SAM协同PRMT5抑制剂来实现这一特征, 使它们能够填充SAM辅因子结合口袋的部分, 该部分通常容纳SAM的蛋氨酸侧链, 并且在MTA结合时空。通过将抑制剂生长到这个口袋中并与Arg368实现氢键, 提高了对PRMT5•MTA的效力, 并且与SAM的竞争导致了选择性的转换。

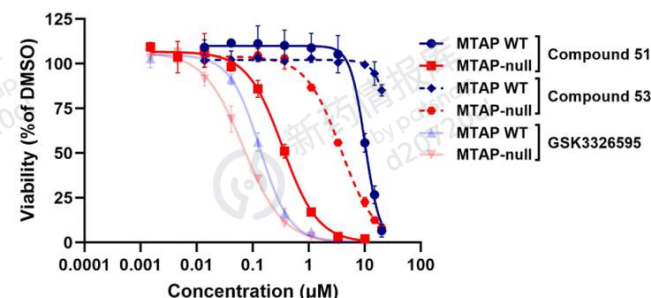
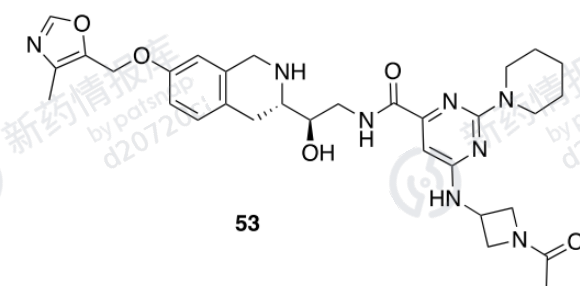
从PRMT5-SAM抑制剂优化成PRMT5-MTA抑制剂



从柔性连接链优化成刚性连接链以及化合物51的晶体结构



化合物53的结构以及51和53的细胞活性



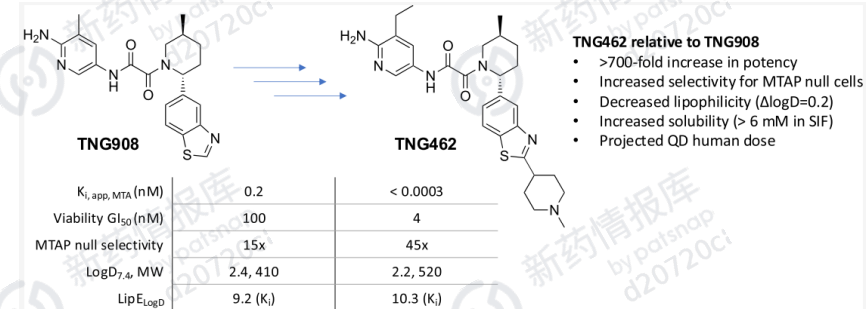


## 2.1 PRMT5抑制剂

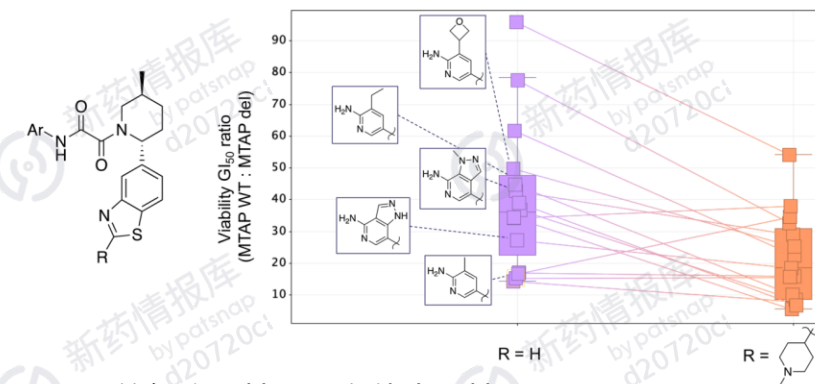
- 2025年2月,《Journal of Medicinal Chemistry》期刊发表题为《Discovery of TNG462: A Highly Potent and Selective MTA Cooperative PRMT5 Inhibitor to Target Cancers with *MTAP* Deletion》的文章。

- 继1月份报道的PRMT5-MTA抑制剂之后, Cottrell等人又报道了TNG462的发现,与TNG908相比, TNG462是一种更有效和选择性更强的MTA合作PRMT5抑制剂,具有改进的DMPK特性,对MTAP缺失的癌症具有选择性, **目前处于 I/II 期临床试验中** (NCT05732831)。
- TNG462 在临床前物种中具有中等清除率和生物利用度以及高分布容积,导致预测的人类半衰期>24 小时,支持QD给药并提供C<sub>max</sub>/C<sub>trough</sub>比值能够覆盖GI<sub>90</sub>。
- TNG462在一组细胞来源和患者来源的异种移植模型中均具有很强的疗效,包括代表胰腺癌、非小细胞肺癌、间皮瘤和膀胱癌的模式,这些模型均具有较高的MTAP缺失的患病率。

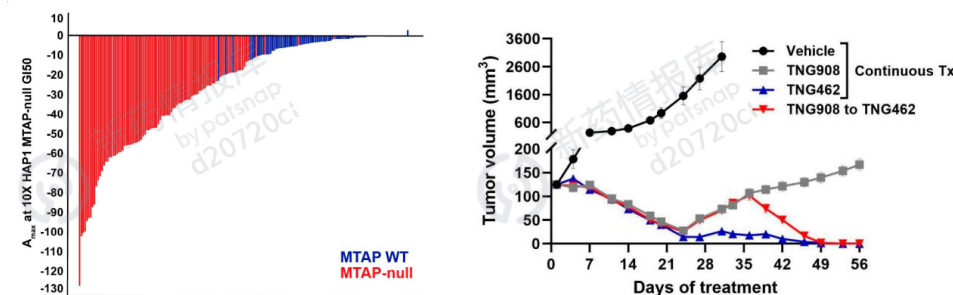
### 从TNG908优化至TNG0462



### 芳香环和噻唑环上取代基的SAR



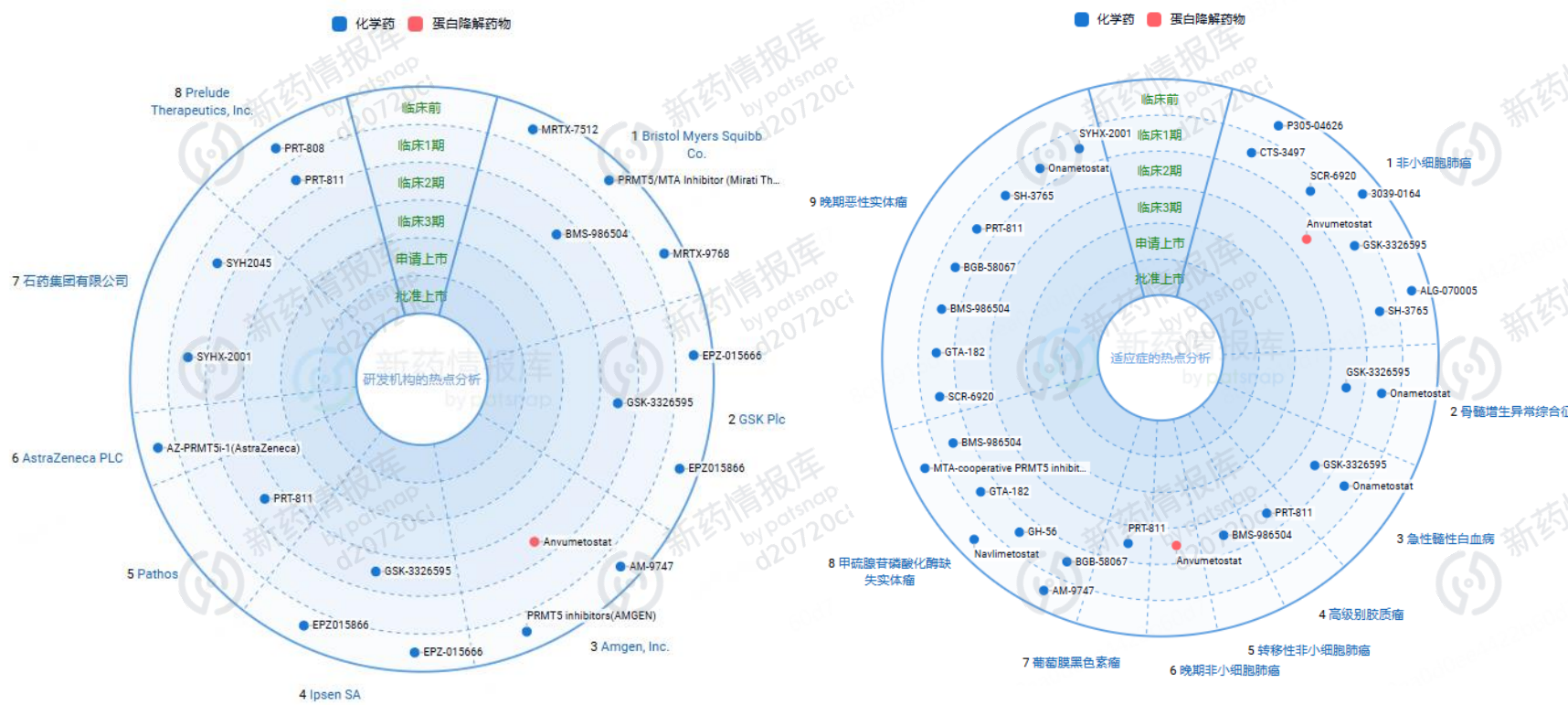
### TNG0462的细胞活性和小鼠体内活性





# 2.1 PRMT5抑制剂相关专利申请特点

- 通过智慧芽新药情报库进入到专利检索模块，语义检索输入“PRMT5”，共获得248组申请，受理局申请数量依次为美国、欧洲专利局、中国、日本、世界知识产权组织、韩国、加拿大、俄罗斯、巴西、中国台湾等。
- 通过智慧芽新药情报库进入到专利检索模块，靶点输入“PRMT5”，发现尚无PRMT5小分子抑制剂获批上市，药物研究主要集中在化学药、蛋白降解药物等。



受理局			
<input type="checkbox"/>		美国	84
<input type="checkbox"/>		欧洲	35
<input type="checkbox"/>		中国	34
<input type="checkbox"/>		日本	30
<input type="checkbox"/>		世界知识产权组织	23
<input type="checkbox"/>		韩国	7
<input type="checkbox"/>		加拿大	6
<input type="checkbox"/>		俄罗斯	5
<input type="checkbox"/>		巴西	4
<input type="checkbox"/>		中国台湾	4

## 2.1 PRMT5抑制剂相关专利举例

- 以专利 CN111825656B为例，原始申请（专利权）人为 南京药石科技股份有限公司，发明名称为“蛋白质精氨酸甲基转移酶5(PRMT5)的抑制剂、其药学产品及其方法”。
- 摘要为“本发明提供式(I)的PRMT5抑制剂，其中R<sub>1</sub>是非氢单价基团；W是直接键或-NH-；T、U和V彼此独立地选自C和N；R<sub>2</sub>是H或卤素；m是1或2；X是碳、氮或氧；Y是C或N；Z是直接键或碳；R<sub>3</sub>是H、非氢单价基团、氧代基、二价螺环形成基团或二价桥形成基团；n是1或2；并且代表单键或双键。还提供包含PRMT5抑制剂的药物产品及其在治疗增殖性病症例如癌症、代谢病症、血液病症、自身免疫疾病和炎性疾病中的用途。”。

专利时间轴

2019-04-15

申请日

CN201910297684.9

当前专利

申请号

2020-10-27

首次公开日

CN111825656A

公开(公告)号

2023-03-31

公开(公告)日, 授权日

CN111825656B

当前专利

公开(公告)号

2039-04-15

预估到期日

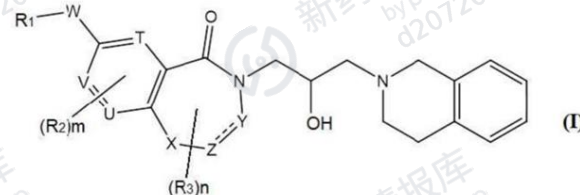
专利类型/受理局

授权发明 (中国)

价值评估 (USD)

\$ 100,000

1. 一种由式 (I) 表示的化合物, 或其药学上可接受的盐, 或立体异构体:



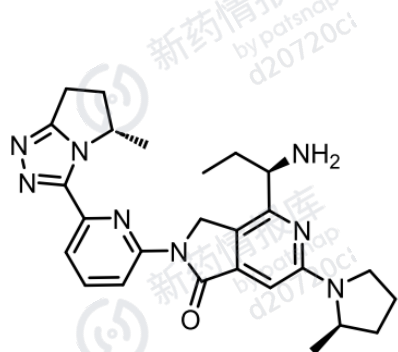
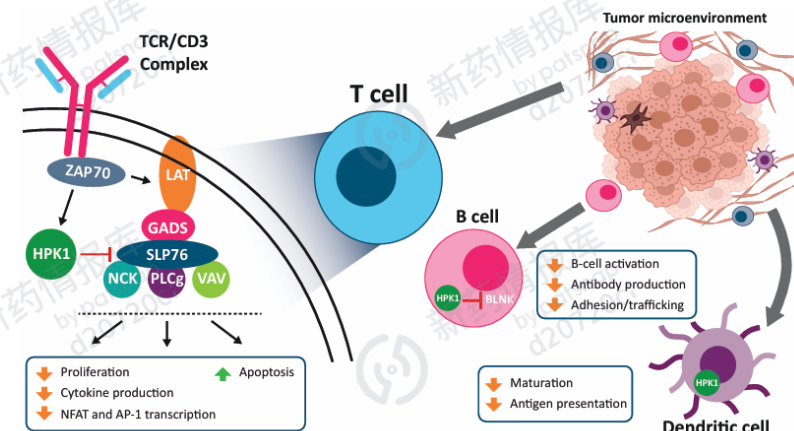
	IC50 (μM)		
	Z-138	U-251	MIA PaCa2
参考 1 (EPZ-015666a)	0.11, 0.16	1.2	2.0
EPZ-015666b	9.1	28.3	12.1
参考 2 (EPZ-015938a)	0.07	0.17	0.15
EPZ-015938b	0.6	14.4	6.0
2a	0.041		0.024
12a	0.13	0.48	0.66
24a	0.014	0.097	0.13
28a	0.029	0.50	0.68
29a	0.073	0.14	0.40
30a	0.018	0.18	0.23
52a	0.014	0.293	0.114
52b	0.137	5.8	0.83

化合物	IC50 (nM)	化合物	IC50 (nM)	化合物	IC50 (nM)
C1	85	19	623	36	10.3
C2	794	20	132	37	9.9
C3	38	21	480	38	13.6
1	97	22	21	39	22.5

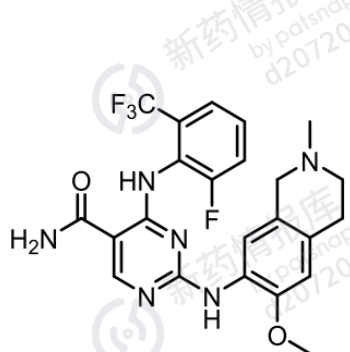
2a	57	23	61	40	12.2
2b	159	24	14	41	9.9
3	568	24a	13	42	20.2
4	303	24b	19	43	51.7
5	131	25	10	44	6.9
6	77	26	487	45	9.6
7	236	27	21	46	138
8	232	28	11.4	47	56.3
9	2441	28a	4.9	48	15.8
10	1012	28b	296	49	690
11	462	29	39	50	7.7
12	29	29a	8.4	51	6.5
12a	12	29b	126	52a	80
12b	235	30	13	52b	108

## 2.2 HPK1作用机制

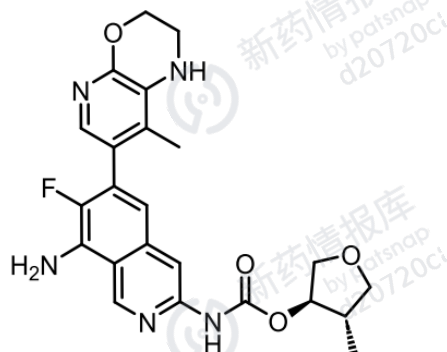
- HPK1 (Hematopoietic Progenitor Kinase 1, 造血祖细胞激酶1) 是一种造血特异性蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶, 属于Ste20相关蛋白激酶MAP4K家族。
- HPK1 诱导肿瘤浸润性T细胞障碍, 减弱T 细胞、B细胞和树突状细胞的免疫应答, 是一个潜在的肿瘤免疫治疗靶点。
- 作为免疫因子, HPK1在免疫反应中发挥重要作用, 能够将MAPK家族中的MAP3K信号转导至MAP2K, 引起JNK 的活化。
- 抑制HPK1可以解除其对T细胞的负调节作用, 增强免疫反应, 从而提高抗肿瘤效果, 具体机制包括增强T细胞活性、促进细胞因子分泌以及联合PD-1抗体等。
- 在研的HPK1抑制剂包括PF-07265028、GNE-6893、PRJ1-3024和BGB-15025等。



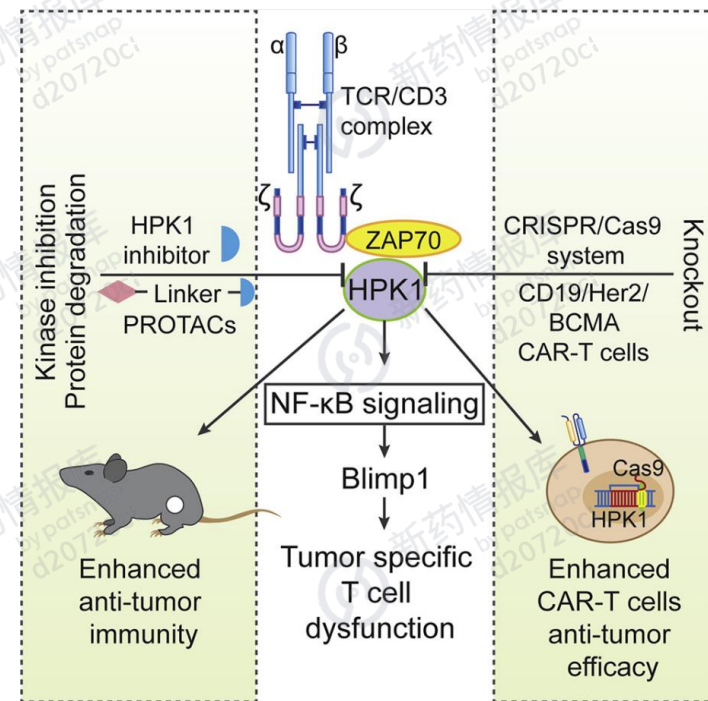
PF-07265028  
1



Compound 27  
2



GNE-6893  
3



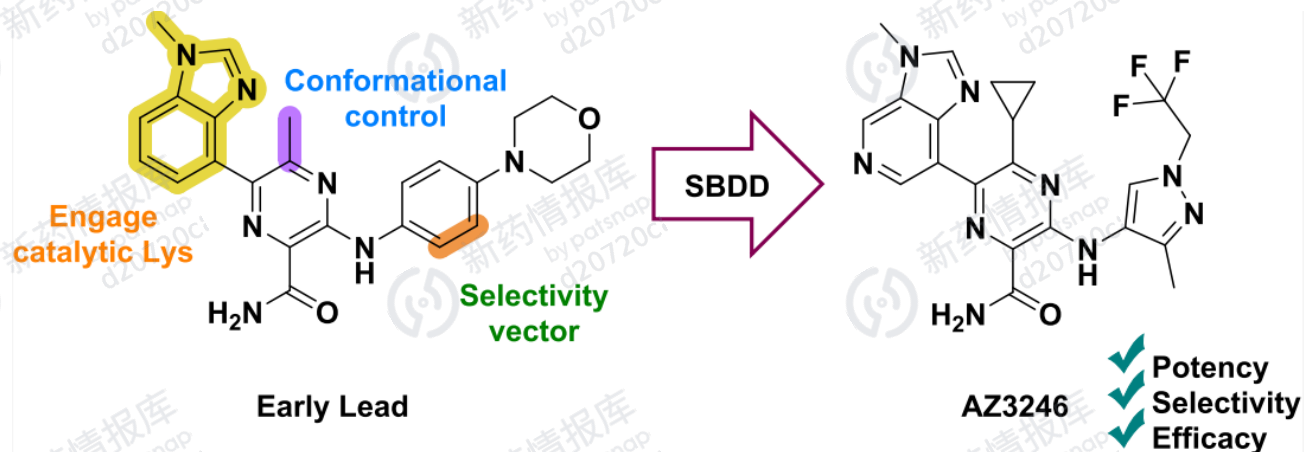


## 2.2 HPK1抑制剂

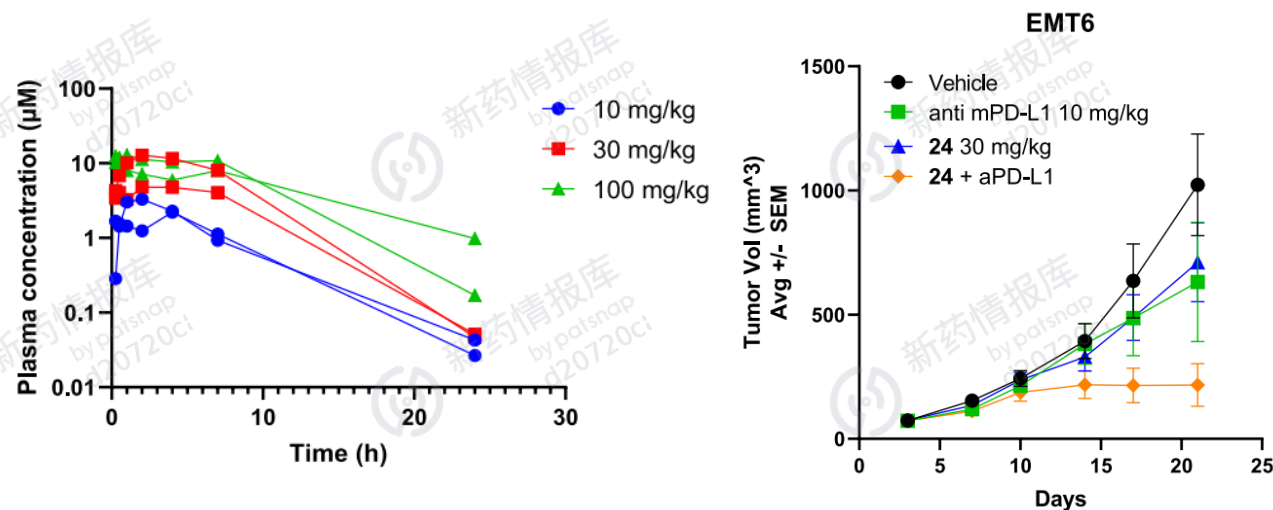
- 2025年1月,《Journal of Medicinal Chemistry》期刊发表题为《Discovery and Optimization of Pyrazine Carboxamide AZ3246, a Selective HPK1 Inhibitor》的文章。

- 在这篇JMC中, Shields 等人通过高通量筛选得到异吡啶酮和吡嗪羧酰胺为 HPK1 抑制剂, 通过对吡嗪羧酰胺进行构效关系优化, 不断改善HPK1 活性、GLK 和 LCK 选择性、IL-2 在 T 细胞中诱导的浓度反应、结晶溶解度和微粒体稳定性得到AZ3246 (24)。
- 化合物24的EC<sub>50</sub>为90nM, 此外, 24 显示出与人类口服剂量一致的特性, 并且在 EMT6 小鼠同基因模型中被证明作为单一疗法和与 PD-L1 抑制联合使用均有效。

结构优化得到AZ3246 (24)



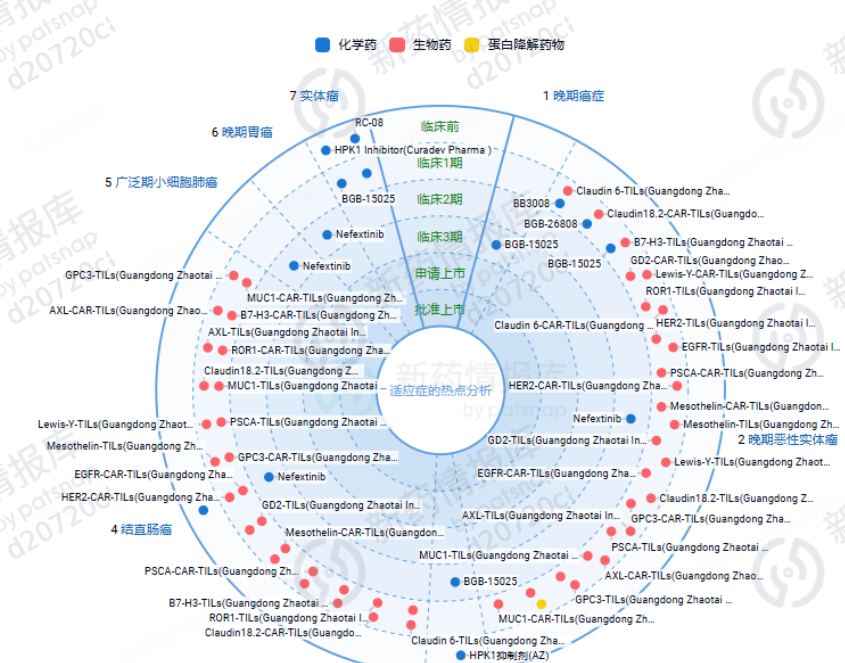
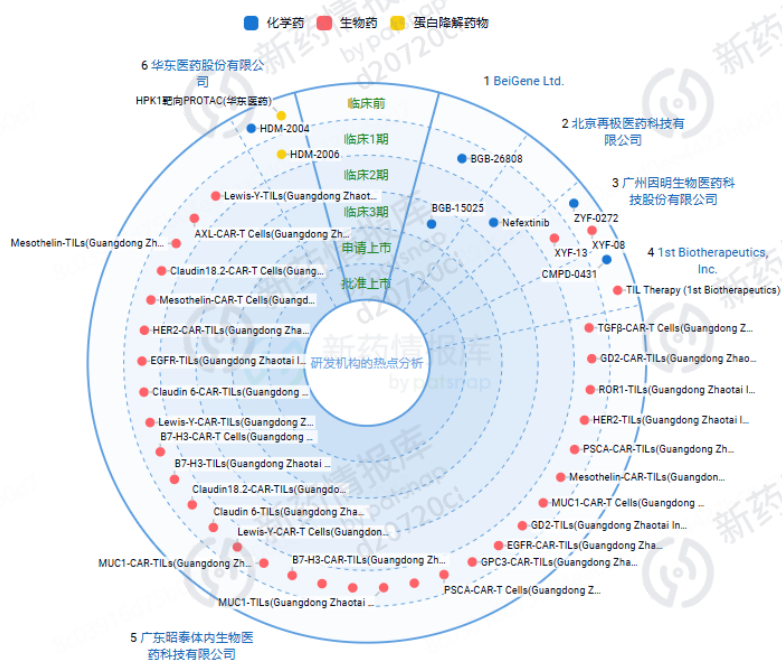
化合物24的药代药效性质





# 2.2 HPK1抑制剂相关专利特点

- 通过智慧芽新药情报库进入到专利检索模块，语义检索输入“HPK1”，共获得277组申请，受理局申请数量依次为日本、中国、美国、欧洲专利局、世界知识产权组织、俄罗斯、中国台湾等。
- 通过智慧芽新药情报库，竞争格局输入“HPK1”，发现尚无HPK1小分子抑制剂获批上市，药物研究主要集中在化学药、生物药、蛋白降解药物等。



受理局			
<input type="checkbox"/>		日本	119
<input type="checkbox"/>		中国	42
<input type="checkbox"/>		美国	39
<input type="checkbox"/>		欧洲	38
<input type="checkbox"/>		世界知识产权组织	11
<input type="checkbox"/>		俄罗斯	3
<input type="checkbox"/>		中国台湾	3
<input type="checkbox"/>		澳大利亚	2
<input type="checkbox"/>		欧亚专利局	2
<input type="checkbox"/>		英国	2

## 2.2 HPK1抑制剂相关专利举例

- 以专利 CN118344358A为例，专利权人为丽珠医药/中国科学院上海有机化学研究所，发明名称为“HPK1抑制剂及其制备法和用途”。
- 摘要为“本发明提供了一种具有式(I)所示骨架结构的化合物或者其药学上可接受的盐、同位素衍生物、溶剂化物，或者其立体异构体、几何异构体、互变异构体，或者其前药分子、代谢产物，及其药用组合物和应用。本发明涉及的化合物可以高效地抑制HPK1的激酶活性，对其下游通路有较强的信号抑制作用，可用于制备抗肿瘤药物，并且可以用于制备防治炎症性疾病的药物。”

专利时间轴

2023-01-16

●

CN202310055823.3

申请日

当前专利

申请号

2024-07-16

●

CN118344358A

首次公开日

当前专利

公开(公告)号

专利类型/受理局

发明申请 (中国)

价值评估 (USD)

\$ 3,500

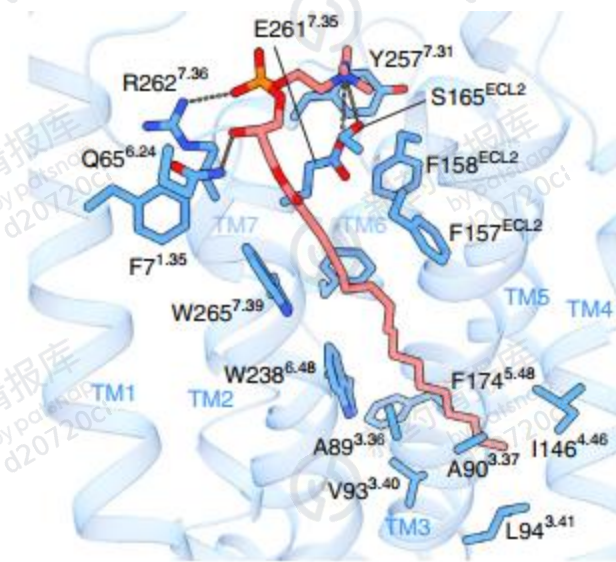
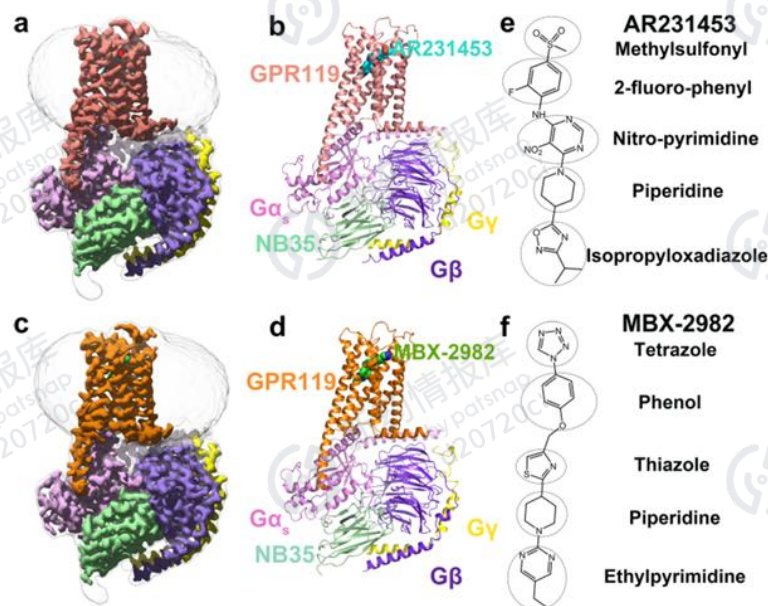
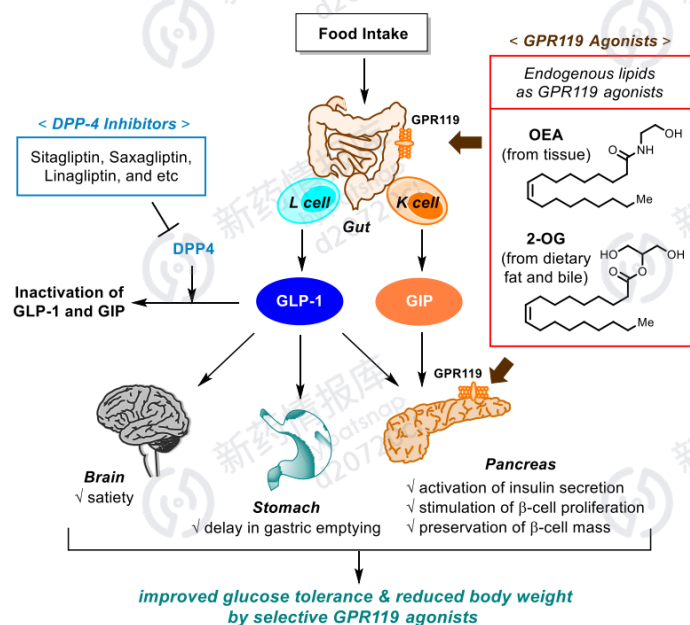


化合物编号	HPK1
	IC <sub>50</sub> (nM)
LC16-15P	B
LC16-16P	A
LC16-17P	A
LC16-18P	A
LC16-19P	C
LC16-20P	A
LC16-21P	C
LC16-22P	B

IC<sub>50</sub> ≤ 10nM 以 A 表示；  
10nM < IC<sub>50</sub> < 100nM 以 B 表示；  
IC<sub>50</sub> ≥ 100nM 以 C 表示。

## 2.3 GPR119激动剂作用机制

- GPR119 (G蛋白偶联受体119) 是一种A类 (视紫红质型) GPCR家族成员, 主要在胰岛β细胞和胃肠道肠内分泌L细胞中高表达, 可以调节葡萄糖稳态和摄食行为, 被认为是治疗2型糖尿病、肥胖症和代谢相关脂肪性肝病 (MAFLD) 的潜在靶点
- GPR119通过与内源性配体结合激活, 包括油酰乙醇酰胺 (OEA)、N-油酰多巴胺 (OLDA)、1-油酰溶血磷脂酰胆碱 (LPC) 和2-油酰甘油 (2-OG) 等, 从而通过刺激胰岛素分泌、促进肠促胰岛素激素分泌以及调节摄食行为, 抑制食欲等来发挥降糖减肥作用: GPR119激活后可促进胰岛β细胞的葡萄糖依赖性胰岛素分泌。
- 2022年, Qian等人在《Nature Communications》发表了通过冷冻电镜技术解析了GPR119与激动剂 (如AR231453和MBX-2982) 结合的高分辨率结构, 揭示了其激活和信号传导的分子机制的研究。



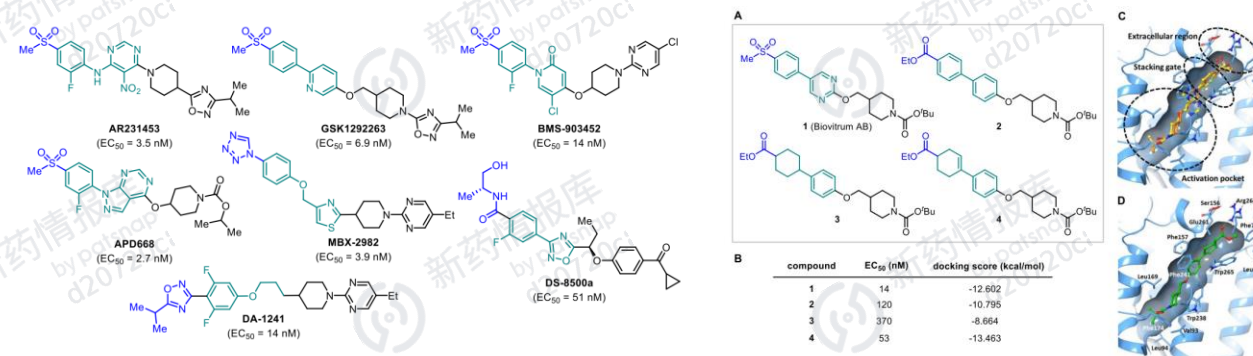


## 2.3 GPR119激动剂

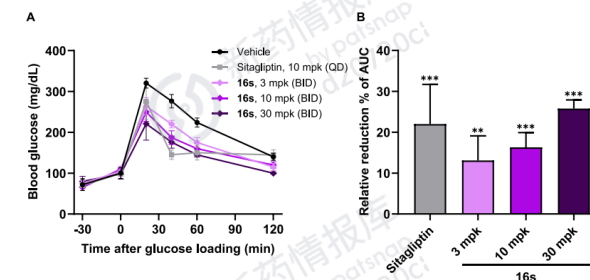
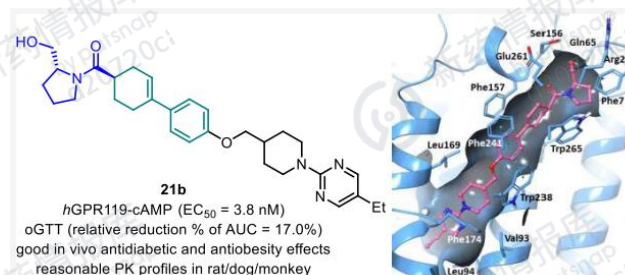
- 2025年1月,《Journal of Medicinal Chemistry》期刊发表题为《Discovery of 1,4-Disubstituted Cyclohexene Analogues as Selective GPR119 Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes》的文章。

- 在这篇JMC中, La等人描述了含有 1,4-二取代环己烯骨架的新型 GPR119 激动剂的设计和合成。化合物 21b 对 hGPR119 显示出纳摩尔效力 ( $EC_{50} = 3.8 \text{ nM}$ ) 激活,并在口服葡萄糖耐量试验中显示出 17.0% 的降糖疗效。
- 与西格列汀(一种 DPP-4 抑制剂)相比,化合物 21b 在 FATZO 和 db/db 小鼠中均显示出相对较高的疗效。
- 化合物 21b 在雌性饮食诱导的肥胖大鼠模型中表现出体重的显着降低,与二甲双胍相当,表明化合物 21b 具有治疗 2 型糖尿病和肥胖症的潜力。

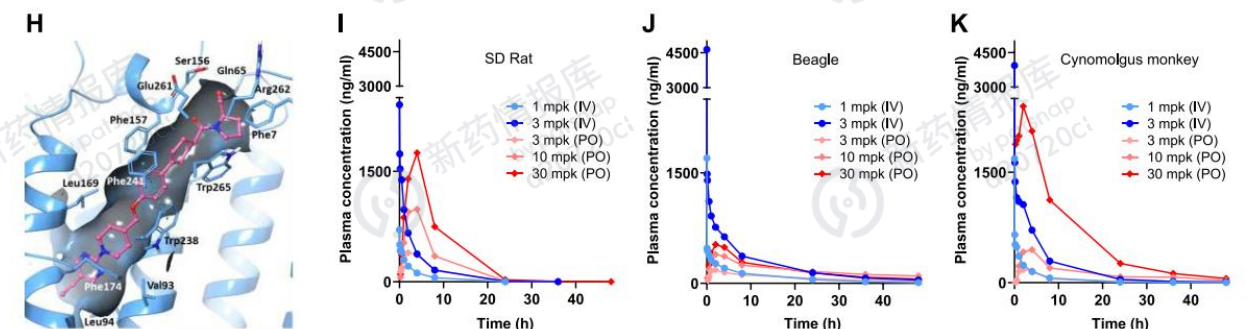
### 临床在研和具有双环酯核心的新型 GPR119 激动剂的设计 (PDB ID: 7XZ6)



### 21b具有降糖作用



### 21b的分子对接结构以及PK性质





## 2.3 GPR119激动剂相关专利特点

- 通过智慧芽新药情报库进入到专利检索模块，语义检索输入“GPR119”，共获得199组申请，受理局申请数量依次为美国、欧洲专利局、世界知识产权组织、日本、加拿大、澳大利亚、中国。
- 申请（专利权）人，美国地区依次为PROSIDION LIMITED、勃林格殷格翰、Merck、阿斯利康、BMS、CADILA HEALTHCARE LIMITED等；中国地区依次为普洛希典有限公司、卡迪拉保健有限公司、IRM责任有限公司、上海恒瑞医药有限公司。

受理局	申请专利数
美国	195
欧洲专利局	153
世界知识产权组织	100
日本	70
加拿大	60
澳大利亚	58
中国	39
韩国	33
中国台湾	30
巴西	26

	非在研	药物发现	临床前	临床申请	临床申请批准	临床阶段不明	早期临床1期	临床1期	临床1/2期	临床2期
总计	31	1	19					1		1
Dong-A ST Co., Ltd.	1									1
EPIRUS Biopharma...										1
Mankind Pharma L...								1		
Astellas Pharma, Inc.	4		3							
同济大学			3							
Wake Forest Schoo...			3							
Hyundai Pharmace...			2 ↑							
Merck & Co., Inc.	2		1							
GSK Plc	1		1							
Niigata University			1							
四川大学华西医院 (...)			1							
Japan Tobacco, Inc.			1							
Pharvis Korea Pha...			1							
Taisho Pharmaceut...			1							
Abilita Therapeut...			1							
中国医学科学院药物...			1							
Medical Guidance ...		1								

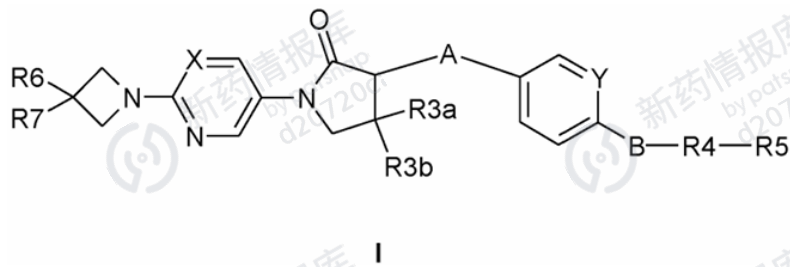
## 2.3 GPR119激动剂相关专利举例

- 以专利 WO2018153849A1 (EP3585775B1) 为例，专利权人为赛诺菲，发明名称为“氮杂环丁烷化合物作为 gpr119 调节剂用于治疗糖尿病、肥胖症、血脂异常和相关疾病”。
- 摘要为“本发明涉及氮杂环丁烷化合物。氮杂环丁烷化合物是 GPR119 调节剂,可用于预防和/或治疗糖尿病、肥胖症、血脂异常和相关疾病。本发明还涉及氮杂环丁烷化合物在药物中作为活性成分的用途,以及包含它们的药物组合物。”。

EP3585775B1 授权

Azetidine compounds as GPR119 modulators for the treatment of diabetes, obesity, dyslipidemia and related disorders

[0001] The present invention relates to compounds of formula I



in which A, B, X, Y, R3a, R3b, R4, R5, R6 and R7 are defined as indicated below. The compounds of formula I are GPR119 modulators and useful for the prevention and/or treatment of diabetes, obesity, dyslipidemia and related disorders. The invention furthermore relates to the compounds of the formula I for use as active ingredients in pharmaceuticals, and pharmaceutical compositions comprising them.

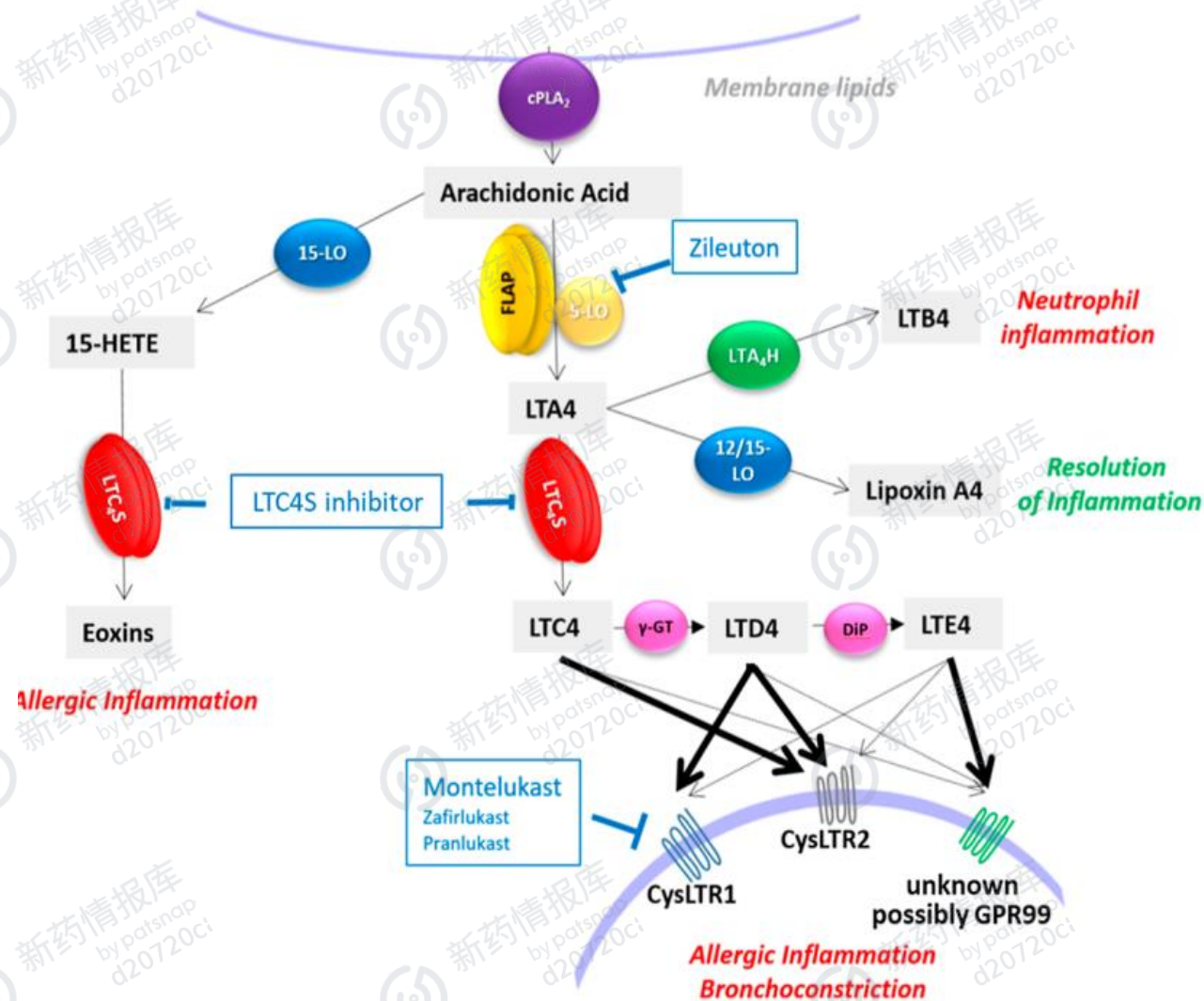
Comp.	EC <sub>50</sub> [μM]	Comp.	EC <sub>50</sub> [μM]	Comp.	EC <sub>50</sub> [μM]	Comp.	EC <sub>50</sub> [μM]	Comp.	EC <sub>50</sub> [μM]
1-01	0.057	1-22	0.872	1-43	0.116	2-10	0.213	4-16	0.213
1-02	0.206	1-23	0.189	1-44	0.138	2-11	0.470	4-17	0.261
1-03	0.255	1-24	0.335	1-45	0.203	3-01	4.920	4-18	0.398
1-04	0.070	1-25	0.292	1-46	0.411	3-02	0.391	4-19	0.085
1-05	0.061	1-26	0.448	1-47	1.630	3-03	6.050	4-20	0.082
1-06	0.170	1-27	2.210	1-48	0.752	3-04	9.160	4-21	0.245
1-07	0.030	1-28	0.290	1-49	1.360	4-01	2.060	4-22	0.116
1-08	0.092	1-29	0.016	1-50	0.321	4-02	6.710	4-23	0.956
1-09	0.064	1-30	0.334	1-51	0.093	4-03	4.040	4-24	1.350
1-10	0.044	1-31	0.129	1-52	0.012	4-04	5.880	4-25	0.088
1-11	0.421	1-32	0.195	1-53	0.351	4-05	1.680	4-26	0.101
1-12	0.050	1-33	0.664	1-54	1.660	4-06	0.665	4-27	0.122
1-13	0.257	1-34	0.369	2-01	0.218	4-07	0.283	5-01	0.458
1-14	2.070	1-35	0.181	2-02	0.137	4-08	1.280	5-02	1.030
1-15	0.248	1-36	0.158	2-03	0.324	4-09	1.520	5-03	0.663
1-16	0.058	1-37	0.071	2-04	0.926	4-10	0.437	5-04	0.146

专利时间轴

2017-02-21	●	EP2017305189	申请日	优先权
2018-02-20	●	PCT/EP2018/054133	申请日	PCT 申请
		EP2018707874		当前专利 申请号
2018-08-30	●	WO2018153849A1	公开(公告)日	PCT 公开
2020-01-01	●	EP3585775A1	首次公开日	公开(公告)号
2022-04-06	●	EP3585775B1	公开(公告)日, 授权日	当前专利 公开(公告)号
2038-02-20	●		预估到期日	
专利类型/受理局		授权发明 (欧洲专利局)		
价值评估 (USD)		\$ 440,000		

## 2.4 LTC4S作用机制

- 白三烯C4合酶(Leukotriene C4 synthase, LTC4S)能够催化白三烯A4 (LTA4) 与谷胱甘肽 (GSH) 结合, 生成白三烯C4 (LTC4), 这是半胱氨酰白三烯 (CysLTs) 生物合成的第一步。
- CysLTs是一类强效的炎症介质, 与过敏反应、支气管哮喘和其他炎症性疾病密切相关。
- LTC4S也是跨膜蛋白MAPEG家族的一员, LTC4S的异常表达与多种疾病相关, 如哮喘和过敏性疾病、炎症性疾病、肥胖以及肾小球肾炎和周围神经系统疾病等。
- 迄今为止, 只有阿斯利康的一款选择性LTC4S抑制剂 AZD9898进入1期临床试验,
- 然而, AZD9898在1期研究的 SAD 中因疗效达不到预期而停止。具体来说, 即使在最高测试剂量下, 肌酐正常化的尿 LTE4 水平也没有显示出所需的变化。剂量进一步增加显然是受狭窄的安全窗限制。

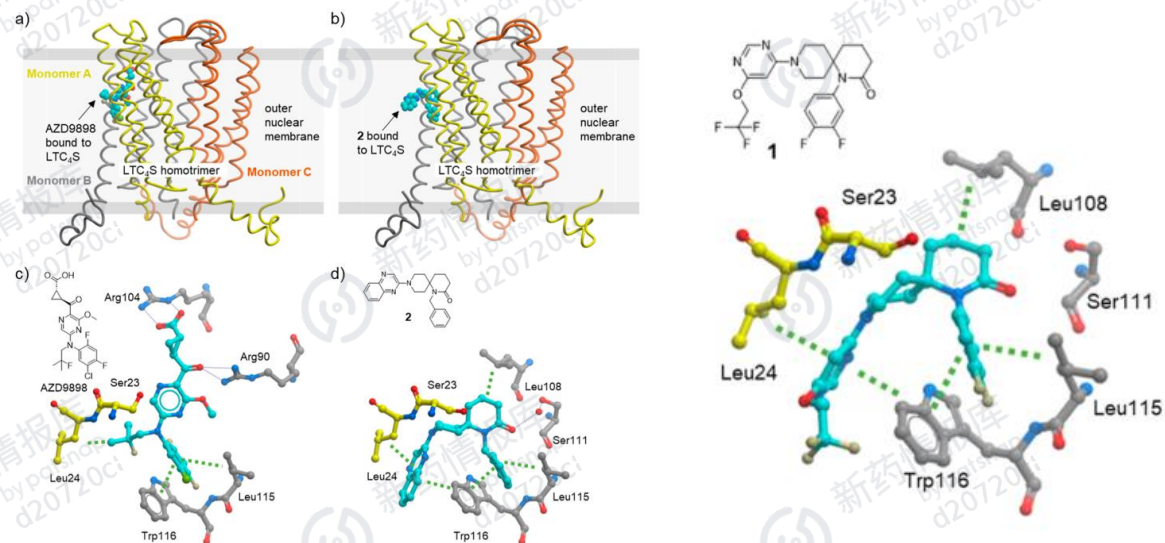




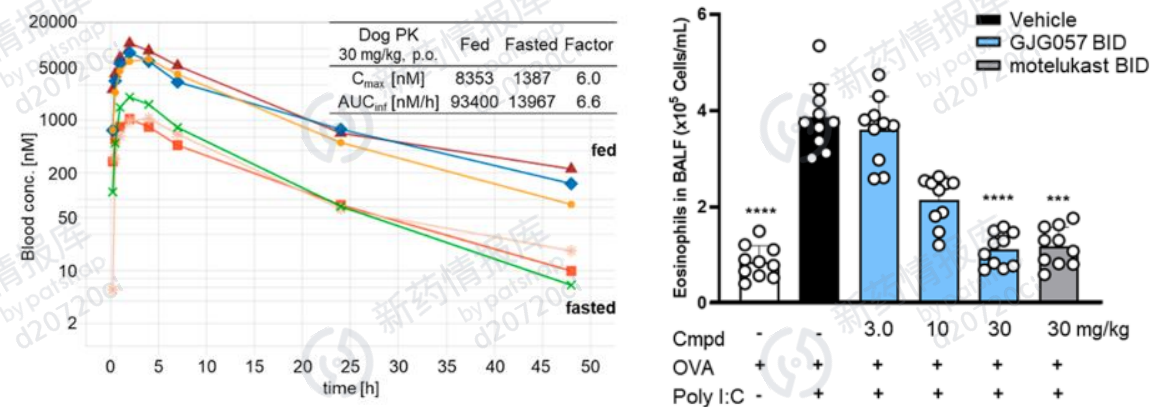
## 2.4 LTC4S抑制剂

- 2025年2月,《Journal of Medicinal Chemistry》期刊发表题为《Discovery of GJG057, a Potent and Highly Selective Inhibitor of Leukotriene C4 Synthase》的文章。
- 在这篇JMC中, Thoma等人描述了一类高效和选择性口服LTC<sub>4</sub>S抑制剂设计、合成以及生物学评价, 与AZD9898相比 ( $IC_{50} = 900 \text{ nM}$ ), GJG057 (化合物1) 效力提高了20倍 ( $IC_{50} = 44 \text{ nM}$ )。
- GJG057在小鼠哮喘恶化模型以及乳房注射诱导的皮肤挑战PK/PD模型中显示出疗效。
- 然而, 尽管GJG057具有很好的特性, 但由于基于16周GLP毒理学研究的治疗指数有限, 因此并未作为口服药物进入临床试验。
- GJG057还可以用作进一步体内验证LTC<sub>4</sub>S作为治疗靶点, 目前正在评估其作为外用药物的潜力。

AZD9898以及GJG057 (化合物 1) 的结合模式



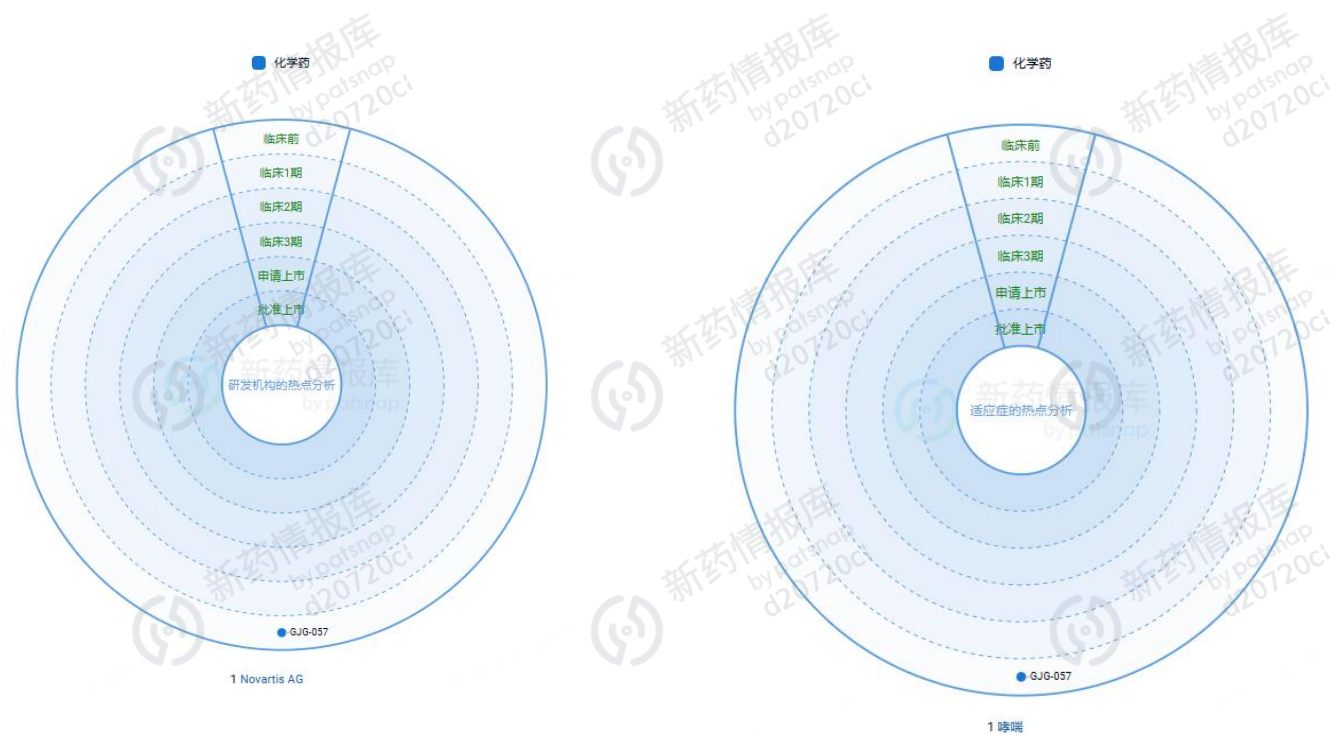
GJG057体内药动和药效





## 2.4 LTC4S抑制剂相关专利特点

- 通过智慧芽新药情报库进入到专利检索模块，语义检索输入“LTC4S”，共获得272组申请，受理局申请数量依次为欧洲专利局、美国、世界知识产权组织、日本、澳大利亚、加拿大、中国等。
- 通过智慧芽新药情报库进入到专利检索模块，竞争格局输入“LTC4S”，发现目前仅有GJG057在研。

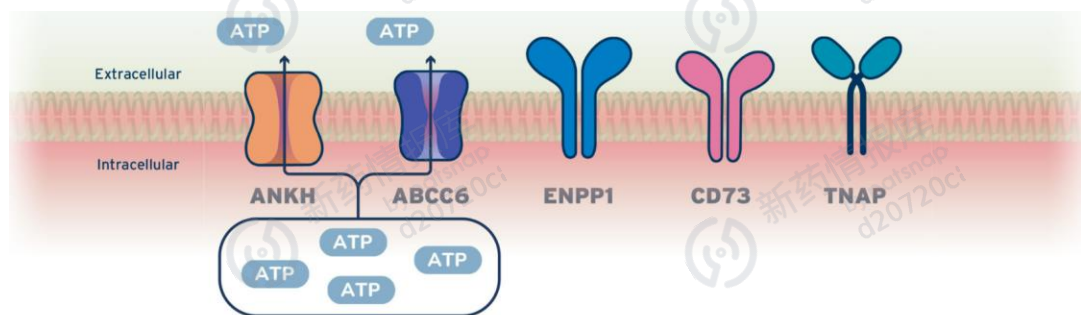
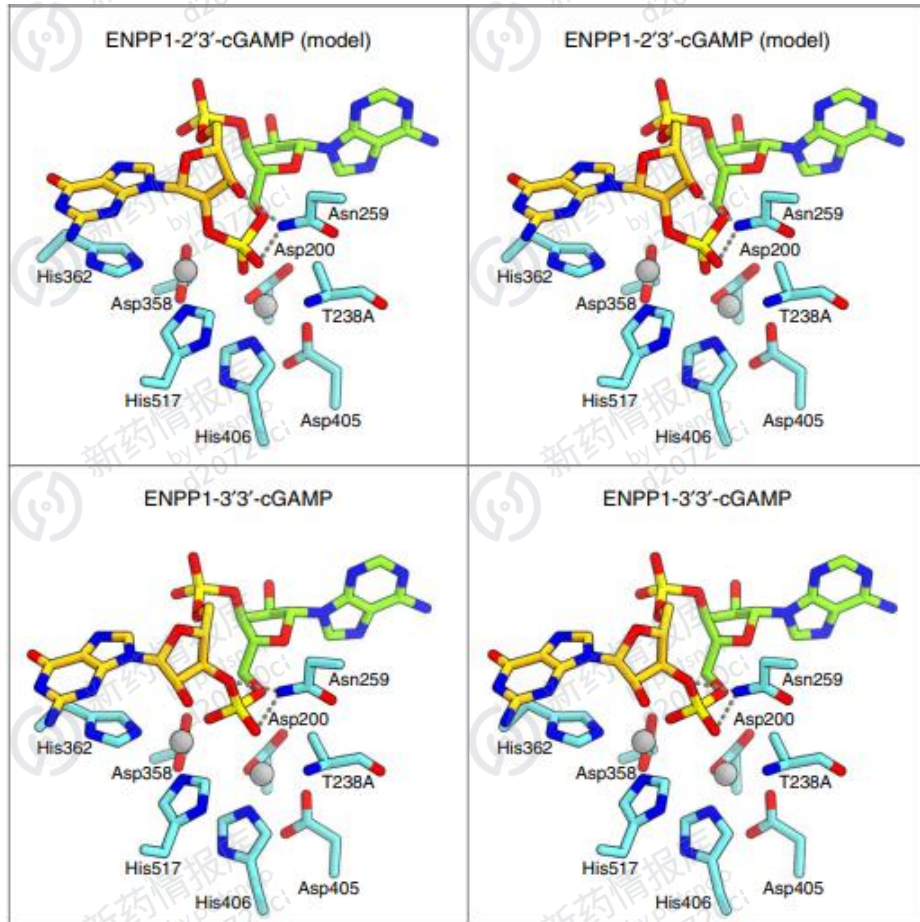


### 受理局

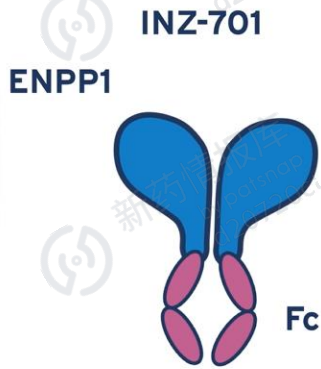
<input type="checkbox"/>		欧洲	75
<input type="checkbox"/>		美国	62
<input type="checkbox"/>		世界知识产权组织	53
<input type="checkbox"/>		日本	49
<input type="checkbox"/>		澳大利亚	6
<input type="checkbox"/>		加拿大	4
<input type="checkbox"/>		中国	3
<input type="checkbox"/>		德国	3
<input type="checkbox"/>		韩国	3
<input type="checkbox"/>		奥地利	2

## 2.5 ENPP1作用机制

- ENPP1 (Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1) 是胞外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶家族的一员，主要参与胞外核苷酸的水解，对嘌呤能信号传导、细胞外基质代谢和免疫调节等过程至关重要。
- ENPP1能够水解2',3'-cGAMP，调节cGAS-STING通路，影响免疫反应和肿瘤免疫逃逸。
- 研究表明，ENPP1可以通过水解胞外核苷酸三磷酸盐 (NTPs) 产生PPi，进而调节骨骼和其它矿化组织的钙化过程。
- 目前，针对ENPP1的靶向药物研发正在推进。例如，Inozyme Pharma正在开展一项III期临床试验 (ENERGY 3)，评估ENPP1靶向药物INZ-701在ENPP1缺乏症儿童中的有效性和安全性。



LEGEND: ATP = Adenosine Triphosphate, AMP = Adenosine Monophosphate, Ca<sup>2+</sup> = Calcium, PPi = Inorganic Pyrophosphate, ADO = Adenosine, P = Phosphate



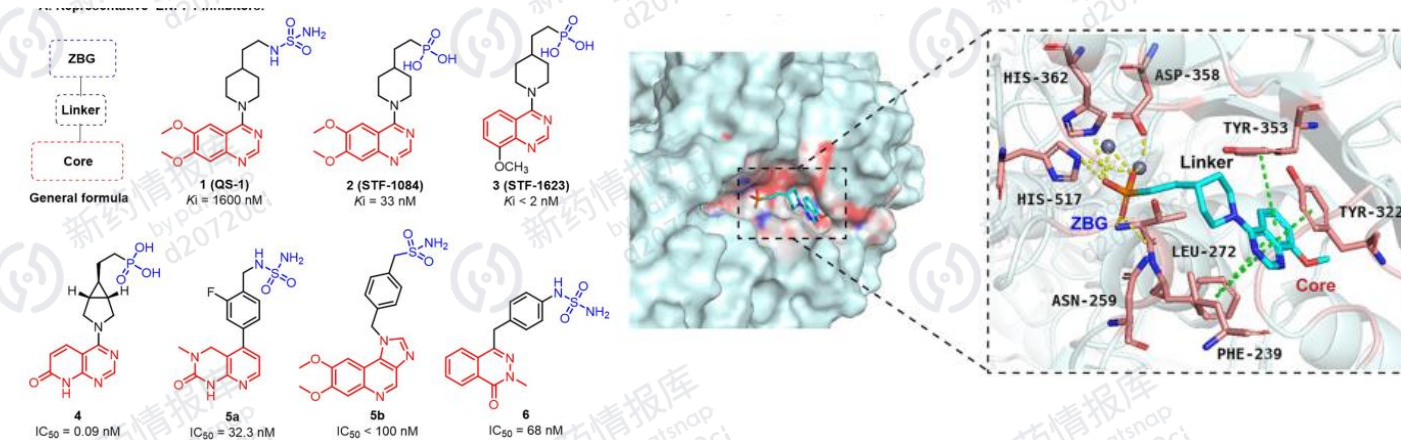


## 2.5 ENPP1抑制剂

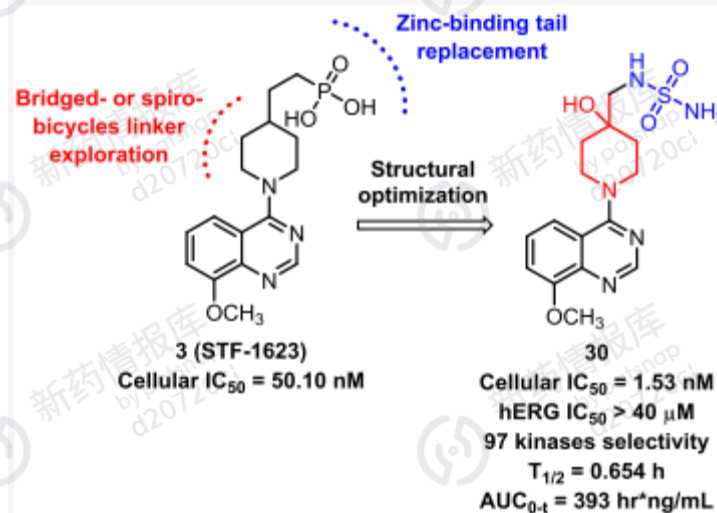
➤ 2025年2月,《Journal of Medicinal Chemistry》期刊发表题为《Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of Quinazoline and Quinoline Derivatives as Potent ENPP1 Inhibitors for Cancer Immunotherapy》的文章。

- 在这篇JMC中, He等人报道了一类有效的ENPP1抑制剂, 其中以(4-羟基哌啶-4-基)甲基为连接链的8-甲氧基喹唑啉30被确定为有前途的ENPP1抑制剂。
- 化合物30对ENPP1的 $IC_{50}$ 值为8.05nM, 在乳腺癌MDA-MB-231细胞中 $IC_{50}$ 为1.53 nM, 对hERG和一组97种激酶测试没有显著的抑制作用。
- 化合物30在小鼠中有一个可接受的iv PK, 并在小鼠CT-26结肠肿瘤模型中协同增强抗PD-L1抗体的抗肿瘤疗效。

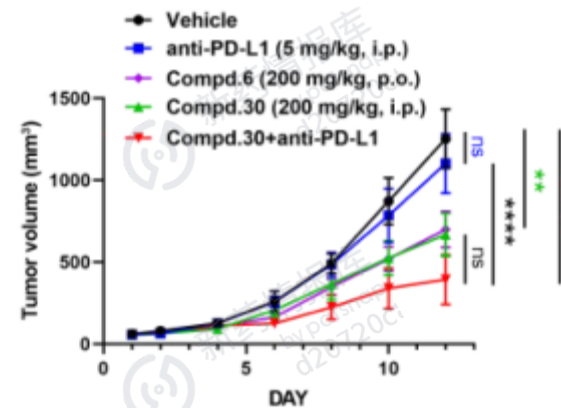
代表性非核苷ENPP1抑制剂以及化合物30的对接模型



化合物30的优化以及体内药效



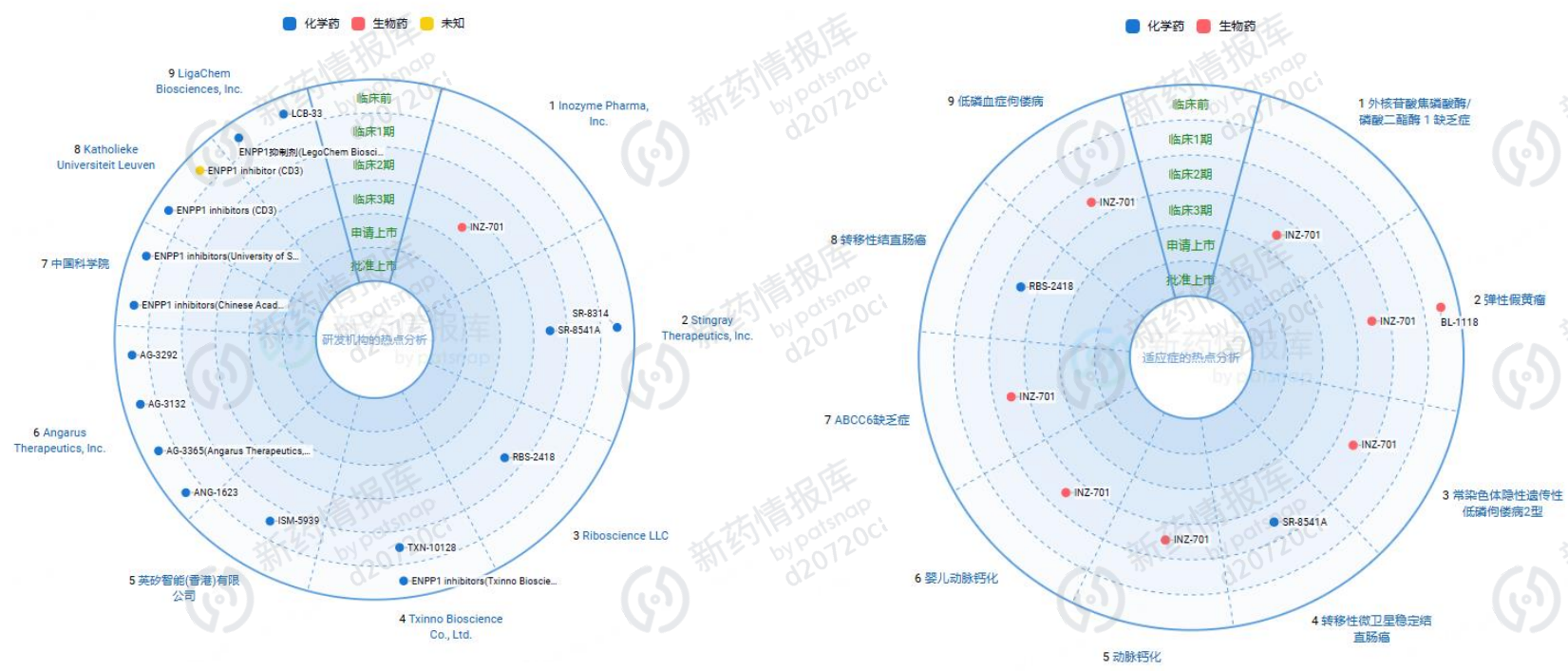
CT-26 syngeneic model





# 2.5 ENPP1抑制剂相关专利特点

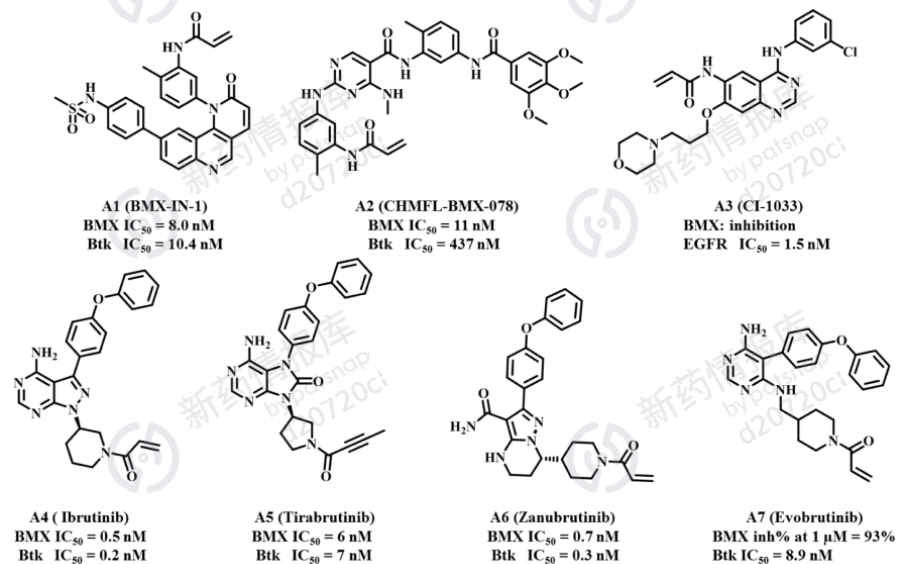
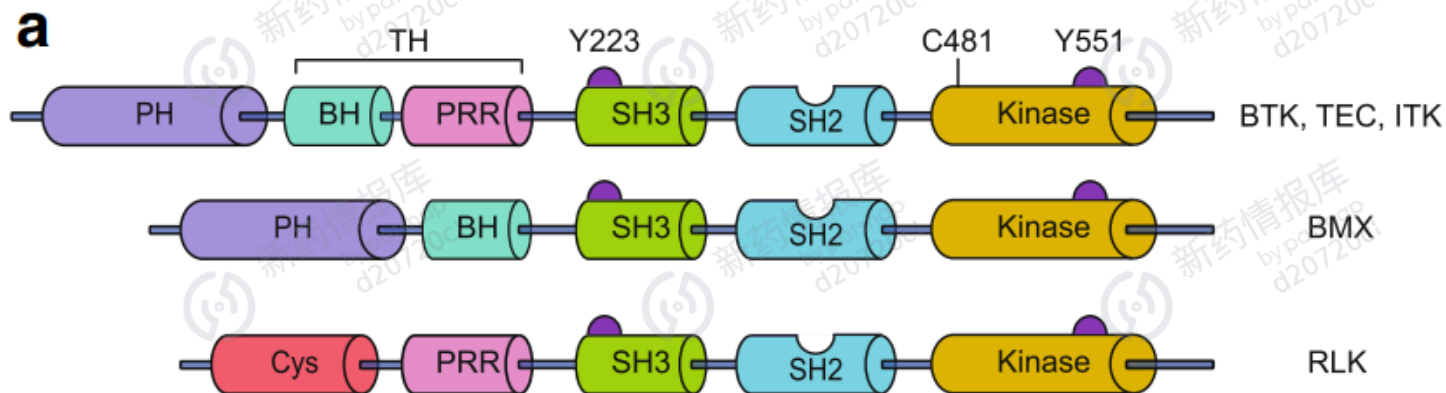
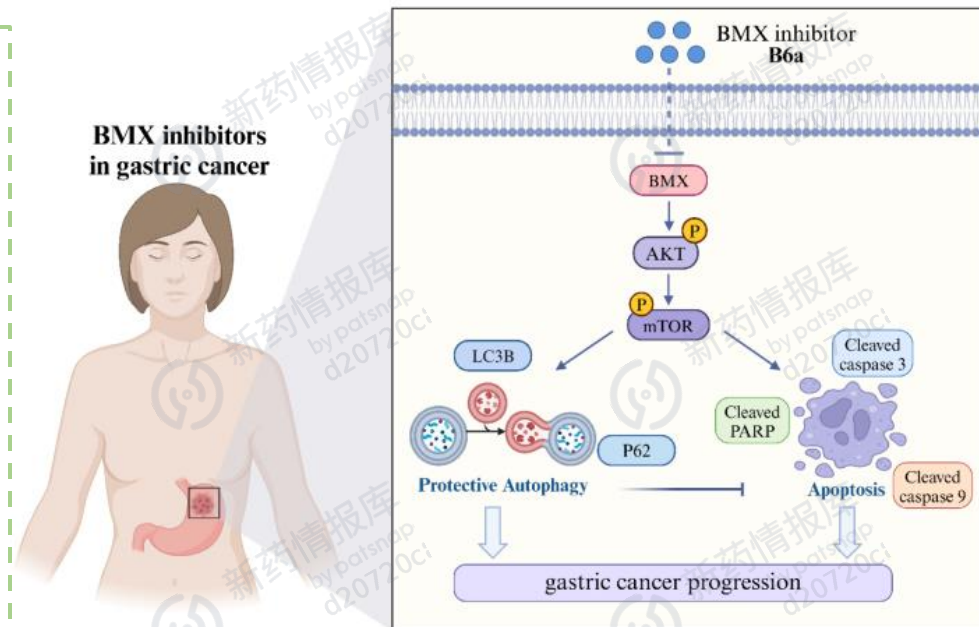
- 通过智慧芽新药情报库进入到专利检索模块，语义检索输入“ENPP1”，共获得218组申请，受理局申请数量依次为日本、美国、欧洲专利局、世界知识产权组织、中国、俄罗斯、澳大利亚、韩国、保加利亚等。
- 通过智慧芽新药情报库，竞争格局模块输入“ENPP1”，发现目前尚无ENPP1抑制剂获批上市，药物研发类型主要集中在化学药和生物药等。



受理局			
<input type="checkbox"/>		日本	76
<input type="checkbox"/>		美国	40
<input type="checkbox"/>		欧洲	34
<input type="checkbox"/>		世界知识产权组织	16
<input type="checkbox"/>		中国	14
<input type="checkbox"/>		俄罗斯	7
<input type="checkbox"/>		澳大利亚	6
<input type="checkbox"/>		韩国	5
<input type="checkbox"/>		保加利亚	3
<input type="checkbox"/>		巴西	2
<input type="checkbox"/>		加拿大	2
<input type="checkbox"/>		捷克	2
<input type="checkbox"/>		挪威	2
<input type="checkbox"/>		波兰	2
<input type="checkbox"/>		阿根廷	1

## 2.6 BMX作用机制

- BMX蛋白 (Bone Marrow eXpressor, 也称为Etk) 是一种非受体酪氨酸激酶, 属于Tec激酶家族, 该家族其它成员包括其主要成员包括 BTK、ITK、TEC和TXK (RLK)。
- BMX蛋白包含以下结构域: C端激酶结构域、SH3结构域、SH2结构域和N端羧基残基激酶结构域。
- 通过结合磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸 (PIP3), BMX蛋白可以介导膜靶向性, 并在信号转导中发挥作用
- 尚无有BMX抑制剂获批上市, 被报道的BMX抑制剂有BMX-IN-1、CHFML-BMX-078以及CI-1033等。

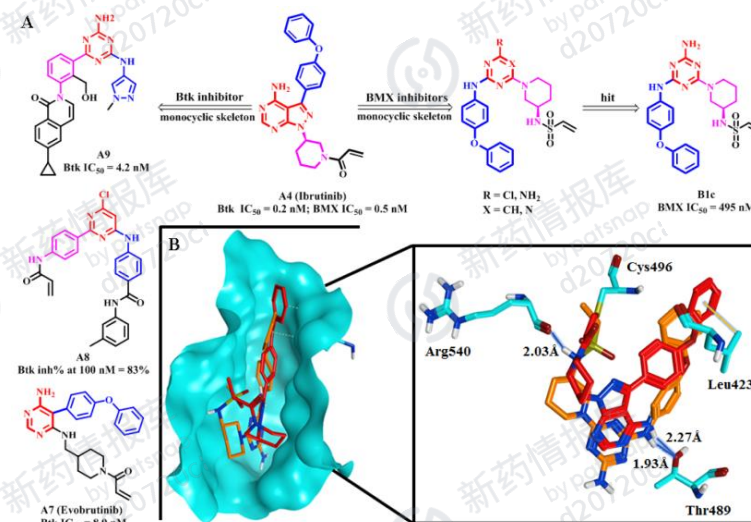




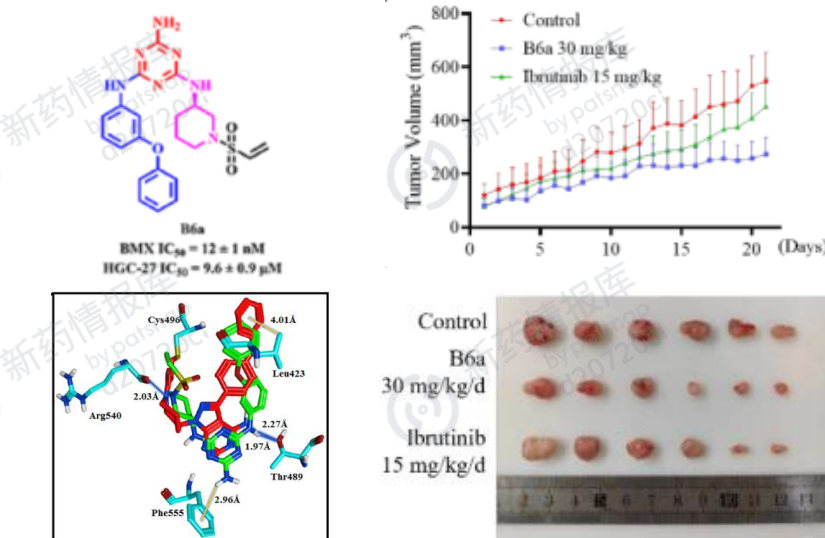
## 2.6 BMX抑制剂

- 2025年2月,《Journal of Medicinal Chemistry》期刊发表题为《Design, Synthesis, and Mechanism Study of Novel BMX Inhibitors Based on the Core of 1,3,5-Triazin-2-Amine for the Treatment of Gastric Carcinoma》的文章。
- 在这篇JMC中, Wang等人报道了一系列以 1,3,5-三嗪-2-胺为骨架的新型 BMX 不可逆抑制剂。
- 经过不断地优化, 最终发现B6a和B6c是最佳化合物, 对BMX具有优异的酶抑制作用, 对许多癌细胞系具有有效的抗增殖活性, 其结构在链上几乎没有差异 (分别为 3-苯氧基和 3-苄氧基苯基)。
- 但遗憾的是, B6c 还有效抑制了正常细胞GES-1的生长, 这可能归因于其细胞毒性, 因此, 仅选择化合物B6a进行进一步研究。
- 从机制上讲, 化合物 B6a 可以增加LC3B表达 并降低p62的表达, 导致细胞周期停滞和凋亡, 以及凋亡蛋白表达的增加。
- B6a在30 mg/kg/d剂量时显着抑制HGC-27异种移植小鼠模型中肿瘤生长。

### BMX共价抑制剂设计策略



### B6a结构以及体内药效





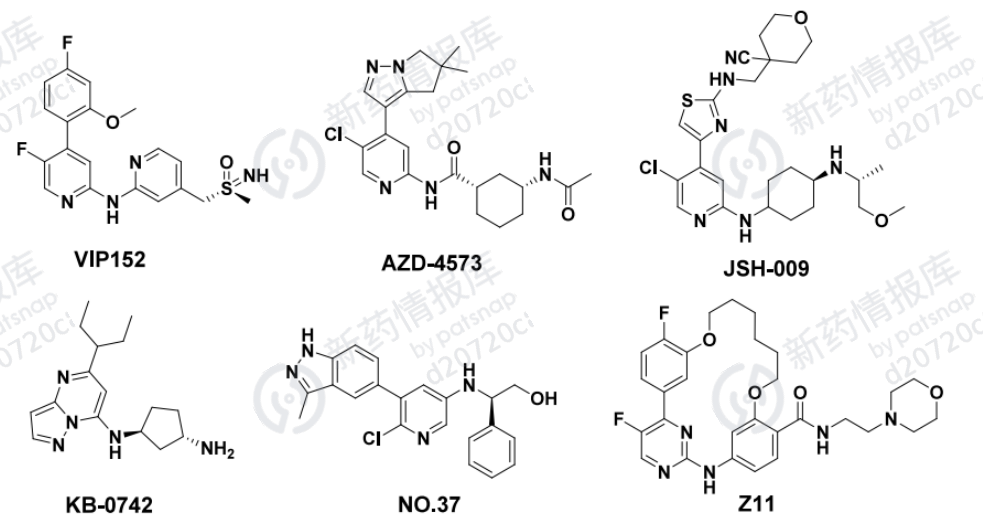
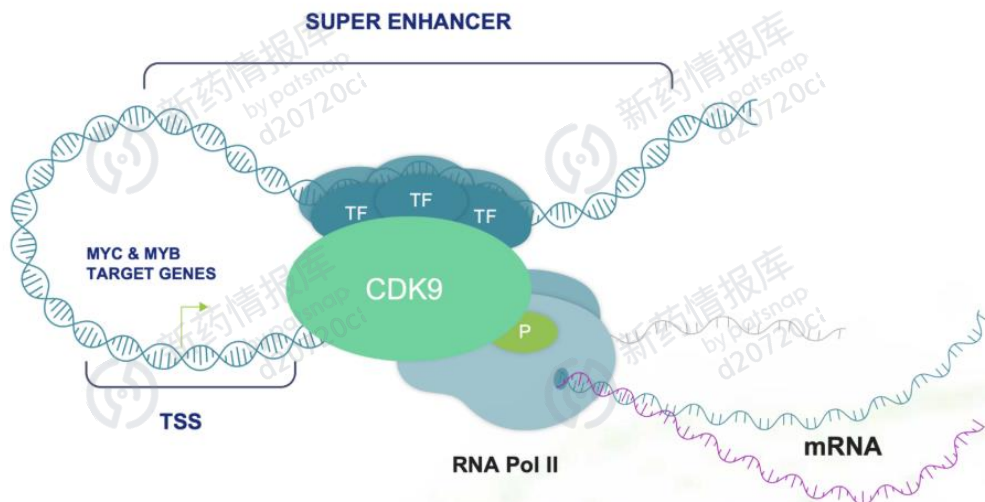
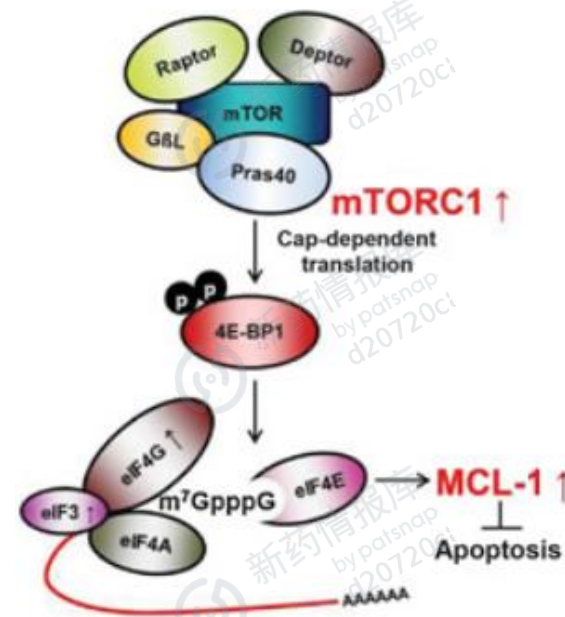
## 2.6 BMX抑制剂相关专利特点

- 通过智慧芽新药情报库进入到专利检索模块，语义检索输入“BMX”，共获得392组申请，受理局申请数量依次为日本、欧洲专利局、世界知识产权组织、美国、中国、韩国、澳大利亚、德国等。
- 通过智慧芽新药情报库，竞争格局模块输入“BMX”，发现目前BMX抑制剂处于早期开发阶段，没有抑制剂获批进入临床。



## 2.7 CDK9抑制剂

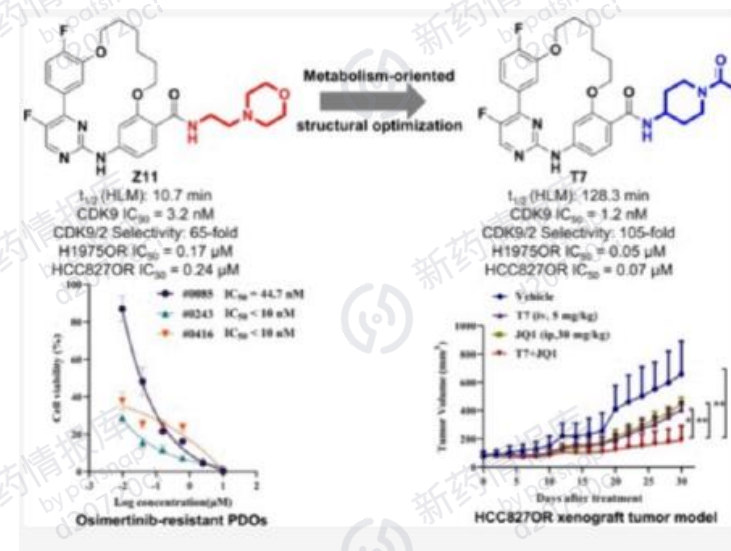
- CDK9（细胞周期蛋白依赖性激酶9）是细胞周期蛋白依赖性激酶家族的一员，主要在转录调控中发挥作用，而不直接影响细胞周期。
- CDK9是RNA转录的关键调节因子，可促进通过磷酸化 RNA聚合酶II（p-RNAPII）实现高效的转录延伸。
- 这种磷酸化至关重要调节髓系细胞白血病-1（Mcl-1）的表达，Mcl-1是一种与多药耐药密切相关的下游抗凋亡蛋白，包括 NSCLC 的耐药性。
- 研究表明，CDK9在各种肿瘤细胞中广泛失调，抑制CDK9通过下调Mcl-1水平显示出强大的抗肿瘤作用。



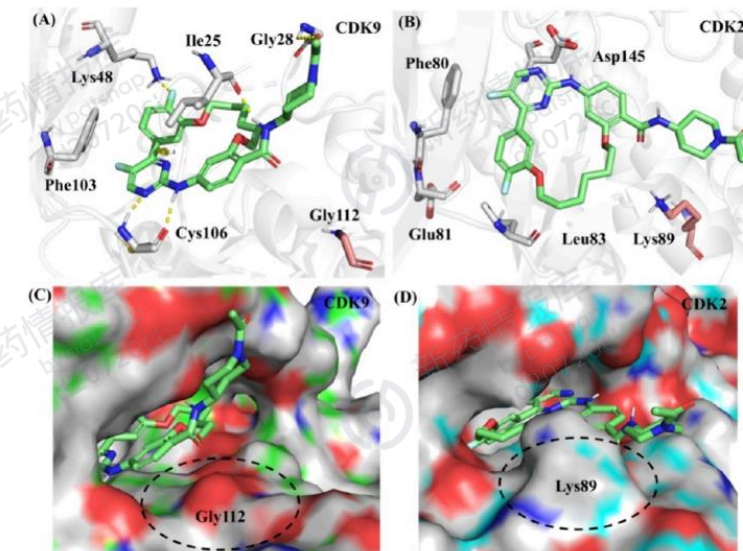
## 2.7 CDK9抑制剂

- 2025年2月,《Journal of Medicinal Chemistry》期刊发表题为《Rational Design of a Potent, Selective, and Metabolically Stable CDK9 Inhibitor to Counteract Osimertinib Resistance through Mcl-1 Suppression and Enhanced BRD4 Co-Targeting》的文章。
- 在这篇JMC中, Wu等人报道了利用代谢特性驱动的结构优化策略开发了T7, 这是一种大环CDK9抑制剂, 其特点是代谢稳定性增强、选择性高和肿瘤抑制活性提高。
- 针对217激酶组的综合激酶分析证实了T7对CDK9的特殊特异性。在功能上, T7有效抑制奥希替尼耐药NSCLC细胞的增殖, 并通过Mcl-1下调诱导稳健的细胞凋亡。
- T7 在人肝微粒体中保持出色的稳定性, 并显示出良好的药代动力学参数。
- 在体内, T7有效抑制了奥希替尼耐药患者来源的类器官和异种移植模型中的肿瘤生长。
- 值得注意的是, T7与BRD4抑制剂JQ1的共同给药显着提高了治疗效果, 强调了扩大治疗范围的协同方法。

T7的优化思路



T7与CDK9和CDK2对接结构



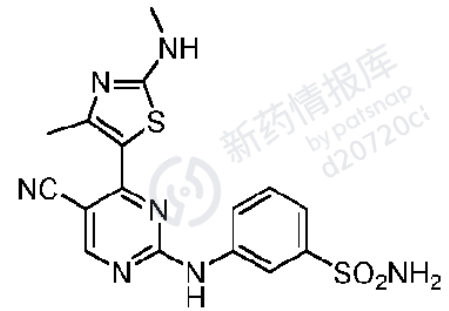
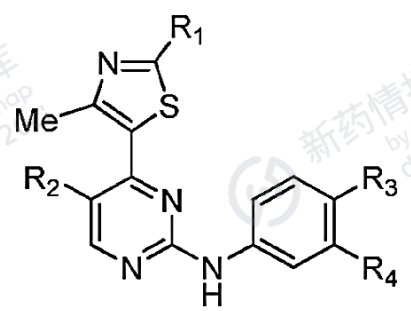


# 2.7 CDK9抑制剂相关专利特点及举例

- 通过智慧芽新药情报库进入到专利检索模块，语义检索输入“CDK9”，共获得198组申请，受理局申请数量依次为美国、欧洲专利局、巴西、世界知识产权组织、加拿大、墨西哥、中国、以色列等。
- 申请（专利权）人，美国地区依次为默克、阿斯利康、CYCLACEL LIMITED、UNIVERZITA PALACKEHO V OLOMOUCI等；中国地区依次为中国医学科学院医药生物技术研究所以、密执安州立大学董事会、拜耳制药股份公司等。

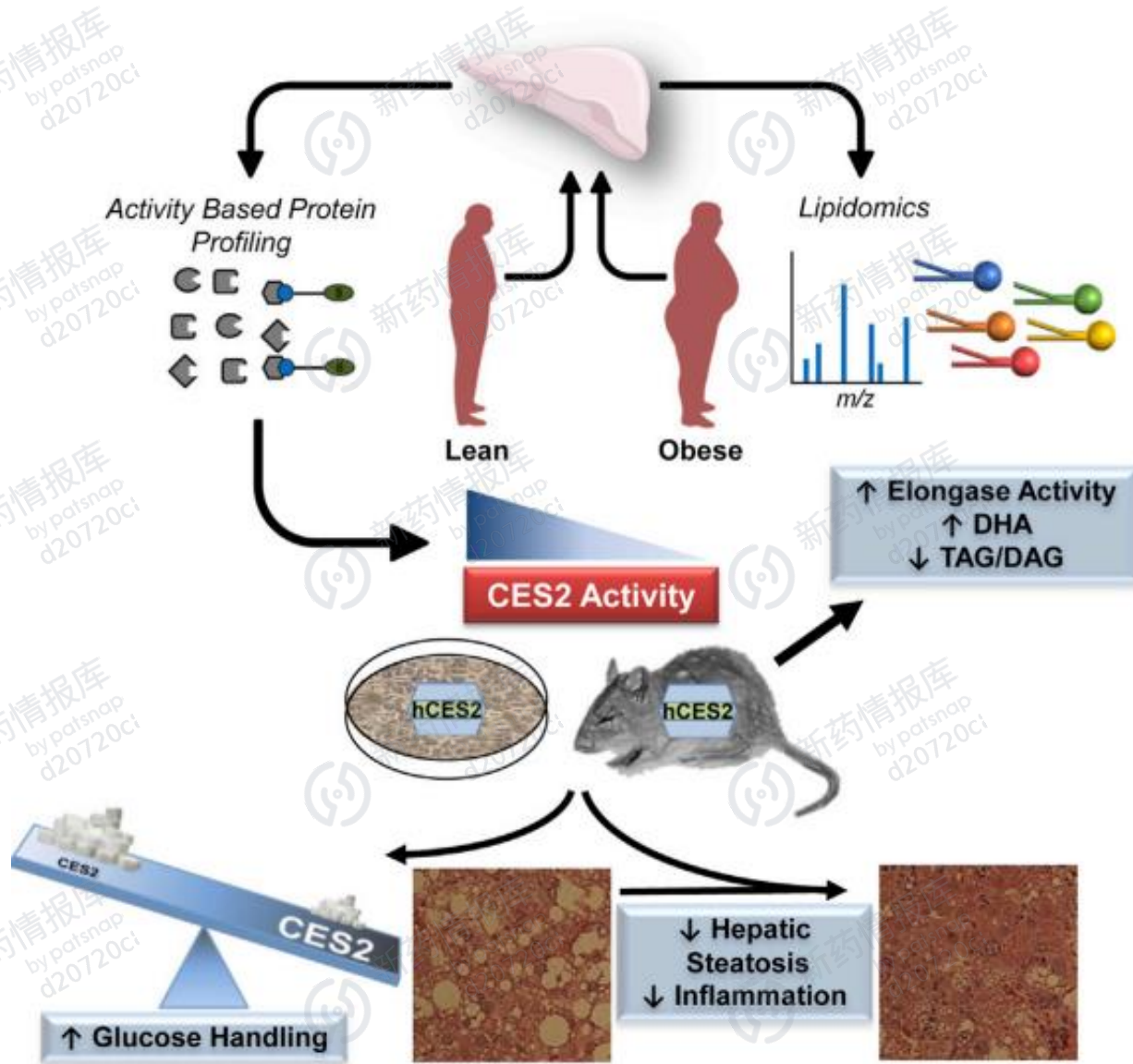
- 以专利WO2013156780A1为例，专利权人为常州英诺升康生物医药科技有限公司，发明名称为“治疗化合物”。
- 摘要为“本发明涉及式(I)的化合物：其中R1是NH2或NHMe；R2是晕；R3或R4之一是氢，另一个选自-SO2NH2、-SO2NHMe或-SO2NMe2、-SO2NHMe或-SO2NEt2；或其药学上可接受的盐或溶剂化物。式(I)的化合物是蛋白激酶的抑制剂，尤其是循环依赖性激酶(CDK)例如CDK9。本发明还涉及这些化合物的制备方法、包含它们的药物组合物、以及它们在治疗增生性疾病如癌症以及其中蛋白激酶/CDK活性受抑制的其他疾病或病症中的用途。”

	非在研	药物发现	临床前	临床申请	临床申请批准	临床阶段不明	早期临床1期	临床1期	临床1/2期	临床2期	临床2/3期	临床3期
总计	41	5	65		1		1	11	6	7		1
Daiichi Sankyo Co...												1
Cyclacel Pharmace...	3		1				1	2	1	1		
AstraZeneca PLC	2		1		1			1	1	1		
健登奥莱(香港)有...								1	1	1		
Edgewood Oncolo...								1		1		
ManRos Therapeut...	1									1		
Centre National d...										1		
常州千红生化制药股...										1		
北京智康博药肿瘤医...										1		
Cedars-Sinai Heal...										1		
KinoPharma, Inc.										1		
Vincerox Pharma, Inc.	1		2					1	1			
SELLAS Life Scien...			1						1			
National Institut...	2								1			
石药集团有限公司	1								1			
Aucentra Therapeu...			1					1				



## 2.8 hCES2A作用机制

- 作为一种市售的注射前药，伊立替康可被宿主肝羧酸酯酶（CES）激活，释放活性代谢物拓扑异构酶 I 抑制剂 SN-38
- 然而，人肝 CES 对伊立替康的转化率极低（2% ~ 8%）。注射后，大部分伊立替康可通过胆汁排泄到肠道中，并经肠道 CES（也称为人羧酸酯酶 2A、hCES2A）催化，释放出高细胞毒性代谢物 SN-38，在肠道中，SN-38 的过度积累会引发严重的迟发性腹泻和肠道炎症，导致护理成本和治疗时间急剧增加。
- 越来越多的证据表明，抑制肠道 hCES2A 是一种可行且有效的减轻伊立替康触发的肠道毒性（ITGT）的方法。
- 而且，Ruby et al. 利用基于活动的蛋白质分析以发现肥胖人类肝脏中芳乙酰胺脱乙酰酶和羧酸酯酶 2 活性降低。羧酸酯酶 2 控制人类肥胖症中脂质网络失调，以逆转肝脂肪变性、葡萄糖耐量异常和减少高脂肪喂养小鼠的炎症。

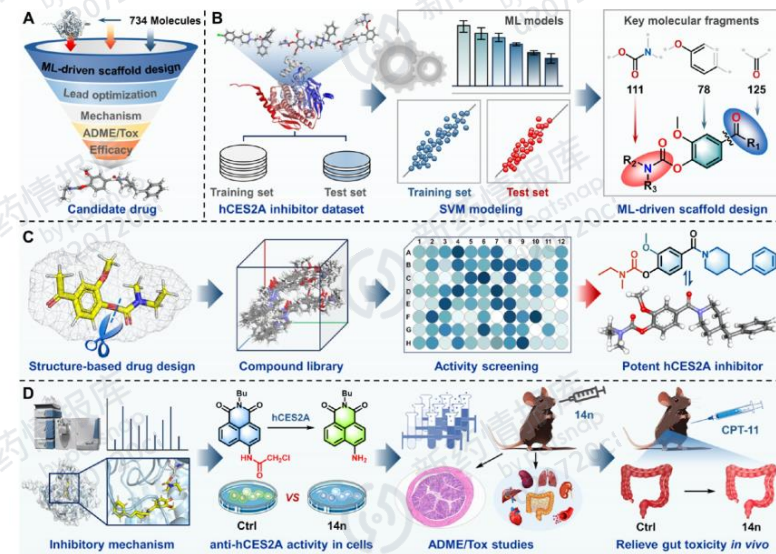




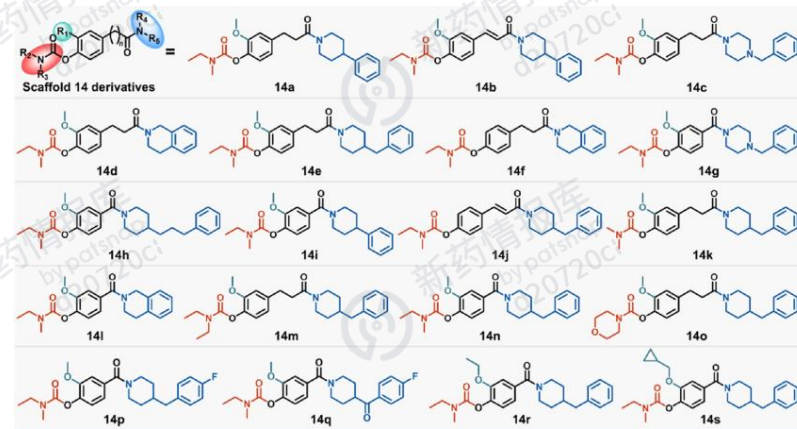
## 2.8 hCES2A共价抑制剂

- 2025年3月,《Journal of Medicinal Chemistry》期刊发表题为《AI-Driven Discovery of Highly Specific and Efficacious hCES2A Inhibitors for Ameliorating Irinotecan-Triggered Gut Toxicity》的文章。
- 在这篇JMC中, Sang等人报道了利用人工智能(AI)技术通过整合机器学习、对接模拟、跨物种验证和生化测定成功从头设计和开发高度特异性和有效的hCES2A共价抑制剂。
- 在构建了 hCES2A 抑制剂的综合数据集后, 提出了一系列基于ML的QSAR模型, 用于预测 hCES2A 抑制剂并进行了实验验证。
- 通过分析有助于优化模型的关键分子片段, 骨架14 被确定为一种具有较高抗 hCES2A 潜力的有前途的苗头化合物。
- 经过三轮结构优化和SAR研究, 发现一种非常有效的的时间依赖性hCES2A抑制剂 14n, 预孵育 33 分钟后的  $IC_{50}$  值为 0.04 nM。
- 体内测试显示14n是一种口服活性剂, 显示出独特的组织分布(高度暴露于胃肠道但对循环系统的暴露量极低), 有利改善荷瘤小鼠ITGT的安全性和令人印象深刻的治疗效果。

开发有效的 hCES2A 候选抑制剂的整个工作流程



以骨架14进行构效关系探索





## 2.8 CES2激动剂相关专利特点

- 通过智慧芽新药情报库进入到专利检索模块，语义检索输入“CES2”，共获得255组申请，受理局申请数量依次为日本、美国、欧洲专利局、世界知识产权组织、中国、乌克兰、巴西、俄罗斯等。
- 通过智慧芽新药情报库，竞争格局模块输入“CES2”，发现目前尚无CES2抑制剂获批上市，只有一款处于临床1期。



受理局			
<input type="checkbox"/>		日本	114
<input type="checkbox"/>		美国	48
<input type="checkbox"/>		欧洲	29
<input type="checkbox"/>		世界知识产权组织	17
<input type="checkbox"/>		中国	15
<input type="checkbox"/>		乌克兰	4
<input type="checkbox"/>		巴西	3
<input type="checkbox"/>		加拿大	3
<input type="checkbox"/>		俄罗斯	3
<input type="checkbox"/>		奥地利	2
<input type="checkbox"/>		马来西亚	2
<input type="checkbox"/>		挪威	2
<input type="checkbox"/>		中国台湾	2
<input type="checkbox"/>		阿根廷	1
<input type="checkbox"/>		澳大利亚	1

# 第三章

## 潜力双靶点及FIC品种特点

2025年第1季度，可关注的双靶点潜力靶点及相应的FIC潜力品种主要为**CDK12-CDK13双靶点抑制剂、LSD1-EGFR<sup>L858R/T790M</sup>双靶点抑制剂、PDL1-HDAC6双靶点抑制剂**。



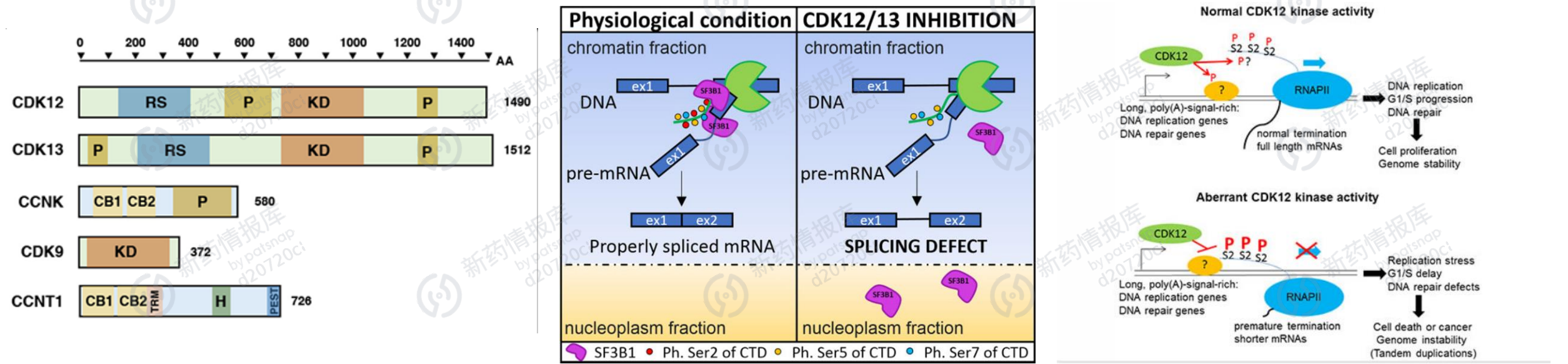
微信扫一扫

免费查全球海量新药数据



# 3.1 CDK12-CDK13双靶点作用机制

- CDK12和CDK13是细胞周期依赖性激酶（CDK）家族的成员，主要通过调节基因转录过程中的RNA聚合酶II（RNA Pol II）的磷酸化来维持基因组稳定性。
- CDK12和CDK13通过与细胞周期蛋白K（Cyclin K）结合，形成复合物，进而调控RNA聚合酶II（RNAP II）的磷酸化。它们主要作用于RNAP II的羧基末端结构域（CTD），通过磷酸化Ser2和Ser5位点，促进转录起始、延伸和终止。
- CDK12和CDK13参与RNA剪接过程，通过调控内含子的剪接，促进前体mRNA向成熟mRNA的转变，如CDK12/13通过增强RNA聚合酶II与剪接因子SF3B1互作促进近端内含子的剪接。
- CDK12-Cyclin K复合物参与DNA损伤应答，通过调控DNA损伤修复基因的表达，维持基因组稳定性。



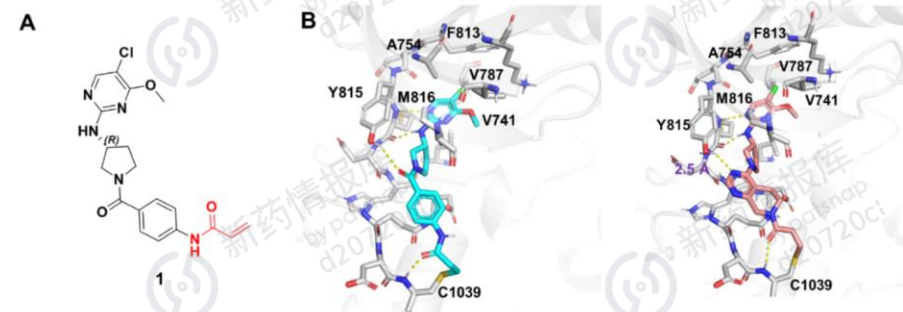


## 3.1 CDK12-CDK13双靶点抑制剂

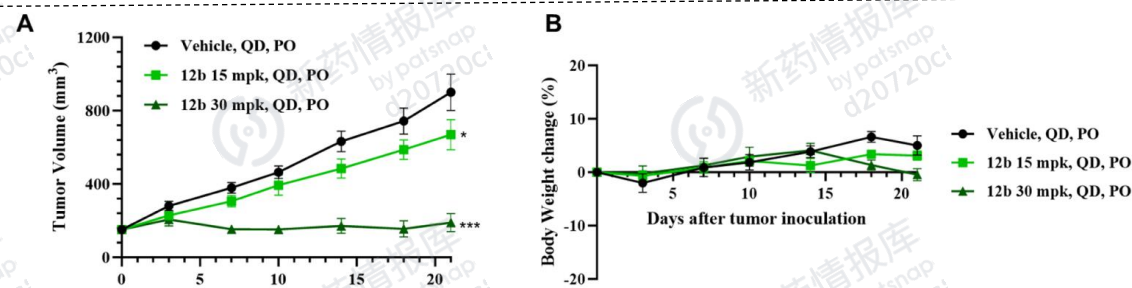
- 2025年2月,《Journal of Medicinal Chemistry》期刊发表题为《Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Orally Available Covalent CDK12/13 Dual Inhibitors for the Treatment of Tumors》的文章。

- 在这篇JMC中, Lu等人报道了通过对化合物1进行构效关系优化得到一种新型、有效、口服共价 CDK12/13 双重抑制剂化合物 12b。
- 化合物12b表现出纳摩尔酶和细胞效力, 并且CDK12/13在体外的靶向抑制作用通过 RNA pol II CTD 在 Ser 2上的磷酸化剂量依赖性减少和随之而来的 DDR 基因下调得到证实。
- 化合物12b在乳腺癌和AML小鼠模型中显示强大抗肿瘤活性。
- 化合物1观察到的剂量限制性毒性(可能源于其强共价弹头反应性)在化合物12b中减弱, 其表现出良好的耐受性、令人鼓舞的 PK 特征, 特别是良好的口服生物利用度和良好的安全性。

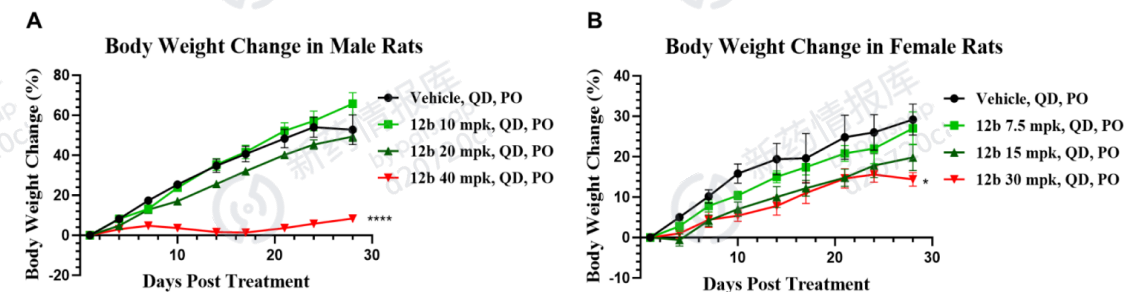
化合物1和化合物12的结构与结合模式



12b 在 MV4-11 异种移植模型中的抗肿瘤功效



12b 在大鼠中 28 天重复给药毒性研究的体重变化

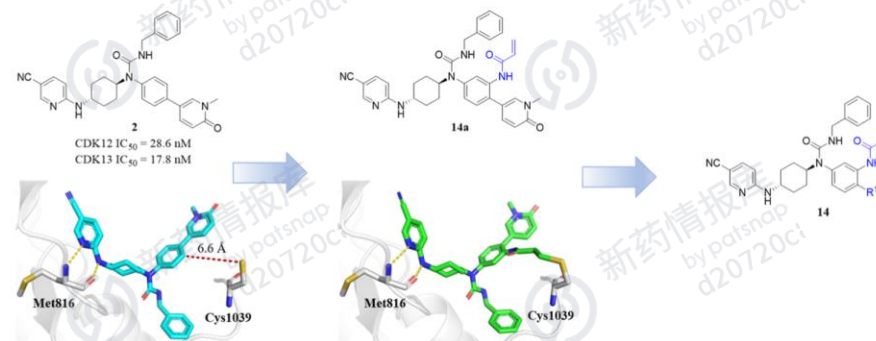


## 3.1 CDK12-CDK13双靶点抑制剂

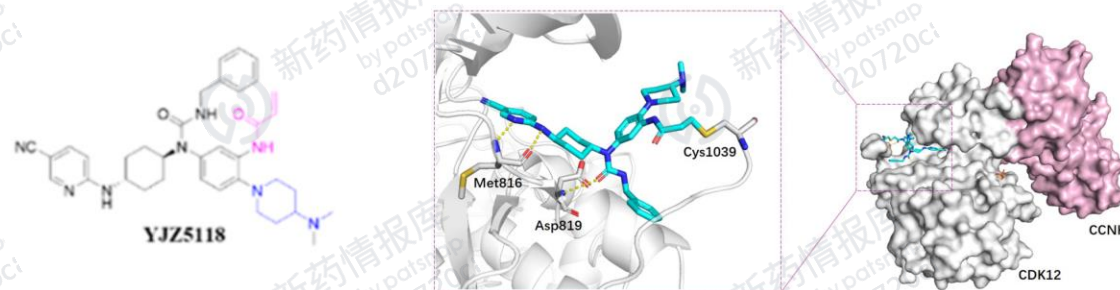
- 2025年3月,《Journal of Medicinal Chemistry》期刊发表题为《Discovery of YJZ5118: A Potent and Highly Selective Irreversible CDK12/13 Inhibitor with Synergistic Effects in Combination with Akt Inhibition》的文章。

- 在这篇JMC中, Yang等人报道了通过对可逆抑制剂1进行构效关系优化得到一种新型、有效、口服共价 CDK12/13 双重抑制剂化合物 YJZ5118 (14k)。
- YJZ5118 显示出显著增强的抗增殖活性和更高的靶标特异性。通过质谱分析、共晶结构研究和 Pulldown蛋白质组学全面验证了YJZ5118与 CDK12/13 的共价结合模式。
- YJZ5118 有效抑制 RNA 聚合酶 II Ser2 磷酸化, 抑制 DNA 损伤反应基因的转录, 并诱导 DNA 损伤和细胞凋亡。
- YJZ5118 显著抑制多种肿瘤细胞系的增殖, 而正常和非肿瘤细胞的敏感性较低。

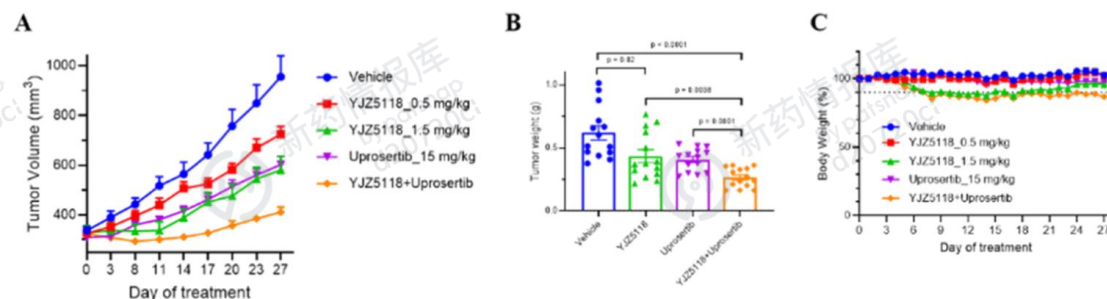
### CDK12/CDK13共价抑制剂优化思路



### YJZ5118 (14k) 结构以及其与CDK12的共晶结构



### YJZ5118的体内药效



### 3.1 CDK12相关专利特点

- 通过智慧芽新药情报库进入到专利检索模块，语义检索输入“CDK12”，共获得293组申请，受理局申请数量依次为欧洲专利局、世界知识产权组织、美国、澳大利亚、加拿大、以色列、韩国等。
- 申请（专利权）人，美国地区依次为DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.、百济神州、LES LABORATOIRES SERVIER、VERNALIS (R&D) LIMITED、LEAD DISCOVERY CENTER GMBH、诺华、BMS等；中国地区依次为恒瑞医药、百济神州、信诺维医药、昂睿医药、瑞捷医药等。

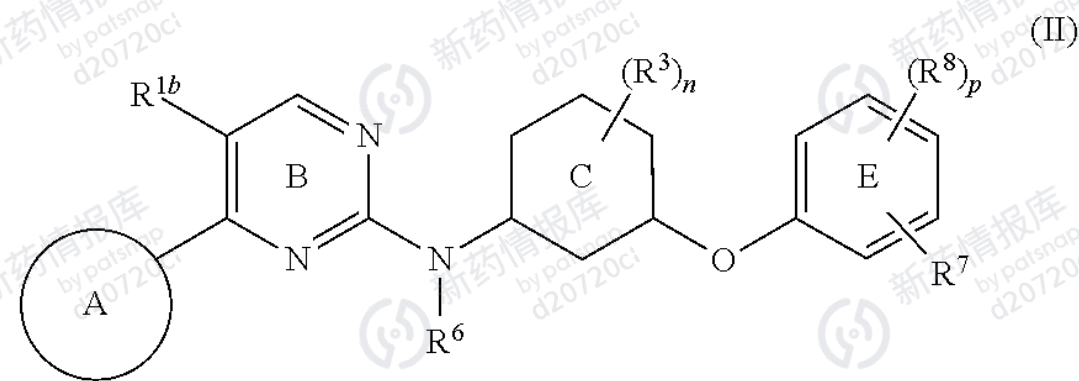
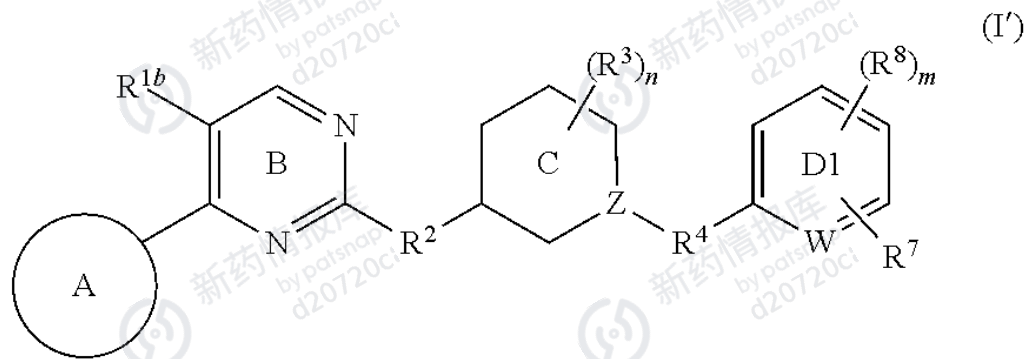
受理局	申请专利数
欧洲专利局	184
世界知识产权组织	125
美国	77
澳大利亚	65
加拿大	54
韩国	52
以色列	52
中国	48
墨西哥	35
巴西	25

	非在研	药物发现	临床前	临床申请	临床申请批准	临床阶段不明	早期临床1期	临床1期	临床1/2期
总计	6	5	43		1			1	1
Carrick Therapeut...			2		1				1
University Of Dun...								1	
Harvard University	1		9						
Dana-Farber Cance...	2		8						
Promega Corp.			8						
北京协和医学院			5						
平安医疗健康管...			5						
浙江大学			4						
英矽智能(香港)有限...		2 ↑	3						
Dr. Reddy's Labor...			3						
Chordia Therapeut...			2						
University of Mic...			2						
Bayer AG	1		1						
Syros Pharmaceuti...	1		1						
楚浦创制(武汉)医...			1						
上海交通大学医学院...			1						



### 3.1 CDK12相关专利举例

- 以专利US11932625B2为例，专利权人为达纳法伯癌症研究所股份有限公司，发明名称为“细胞周期蛋白依赖性激12(CDK12)抑制剂及其用途”。
- 摘要为“本发明提供式(I')和(II)的新化合物,及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、前药和组合物。还提供了涉及本发明化合物或组合物的方法和试剂盒,其用于治疗 and/或预防增殖性疾病(例如,癌症(例如,白血病、急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、黑素瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌、尤文肉瘤、骨肉瘤) 受试者中的癌症、脑癌、卵巢癌、神经母细胞瘤、肺癌、结直肠癌)、良性肿瘤、与血管生成相关的疾病、炎症性疾病、自身炎症性疾病和自身免疫性疾病)。使用本发明的化合物或组合物治疗患有增殖性疾病的受试者可以抑制激酶例如细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)(例如CDK12)的异常活性,并且因此诱导细胞凋亡和/或 抑制受试者体内的转录。”

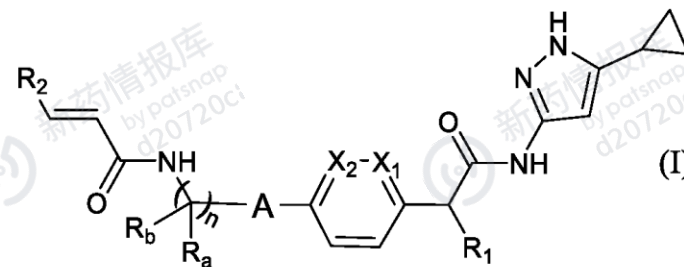


### 3.1 CDK13相关专利特点及举例

- 通过智慧芽新药情报库进入到专利检索模块，语义检索输入“CDK13”，共获得220组申请，受理局申请数量依次为欧洲专利局、美国、巴西、德国、日本、世界知识产权组织、加拿大等。
- 申请（专利权）人，美国地区依次为阿斯利康、F. HOFFMANN-LA ROCHE、VERTEX PHARMACEUTICALS、GLAXO GROUP LIMITED、勃林格殷格翰、辉瑞等；中国地区依次为IRM责任有限公司、同济大学青岛高等研究院、轩竹医药等。

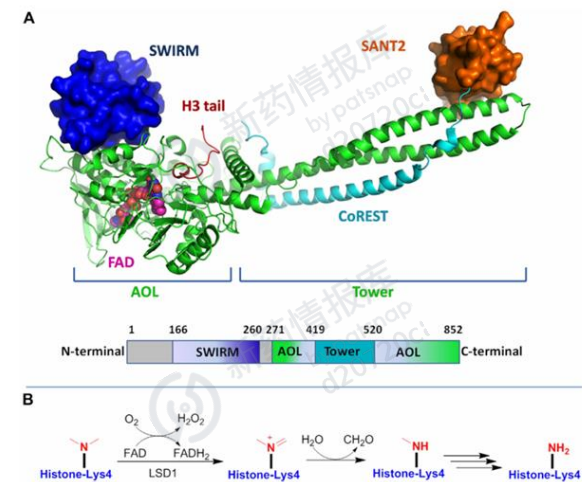
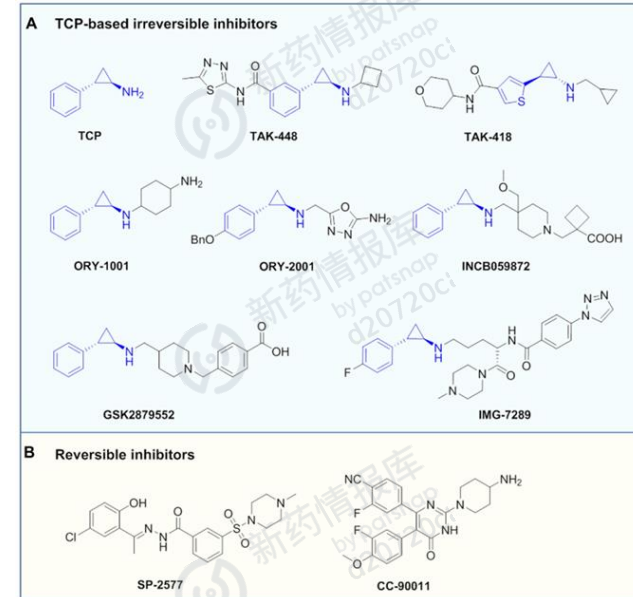
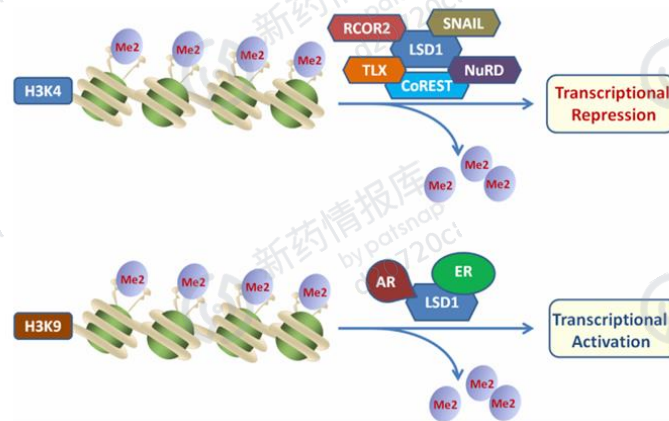
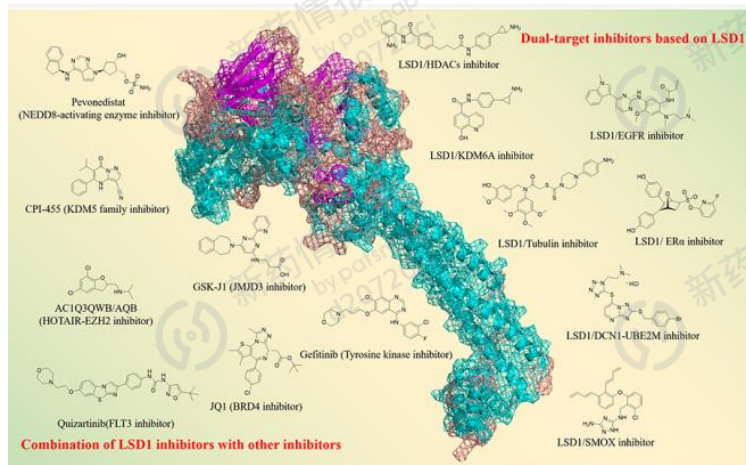
	非在研	药物发现	临床前	临床申请	临床申请批准	临床阶段不明	早期临床1期	临床1期	临床1/2期
总计	4	2	13		1				1
Carrick Therapeut...			2		1				1
英矽智能(香港)有...		1	2						
University of Mic...			2						
Dr. Reddy's Labor...			2						
Harvard University	1		1						
Chordia Therapeut...			1						
上海交通大学医学院			1						
南开大学			1						
复旦大学			1						
University of Tokyo			1						
中国科学院		1							
Dana-Farber Cance...		2							
Bayer AG	1								

- 以专利WO2020202001A1为例，专利权人为奥瑞基尼探索技术有限公司，发明名称为“作为选择性cdk12/13抑制剂的取代5-cyclopropyl-1h-pyrazol-3-yl-amine 衍生物”。
- 摘要为“本发明提供式(I)的5-环丙基-1H-吡唑-3-基-胺衍生物,其治疗上可用作选择性CDK12/13抑制剂。这些化合物可用于治疗和/或预防哺乳动物中与CDK12/13相关的疾病和/或病症。本发明还提供了包含式(I)的5-环丙基-1H-吡唑-3-基-胺衍生物或其药学上可接受的盐、N-氧化物或立体异构体中的至少一种的化合物和药物组合物的制备 其中。”。



## 3.2 LSD1作用机制

- LSD1（赖氨酸特异性去甲基化酶1）是一种黄素腺嘌呤二核苷酸（FAD）依赖的单胺氧化酶，能够特异性去除组蛋白H3第4位赖氨酸（H3K4）和第9位赖氨酸（H3K9）上的单甲基化和二甲基化修饰。
- LSD1包含多个功能结构域，包括SWIRM结构域、AOD（胺氧化酶）催化结构域和TOWER结构域。
- LSD1是转录共抑制复合体CoREST的核心组分，可以抑制基因表达，LSD1也可以与ER/AR结合，激活基因表达。
- 已经报道了许多LSD1抑制剂，如TCP、ORY-1001、GSK-2879552、INCB059872等。LSD1多靶点抑制剂也有报道，如LSD1/HDAC抑制剂4SC-202和JBI-802等。

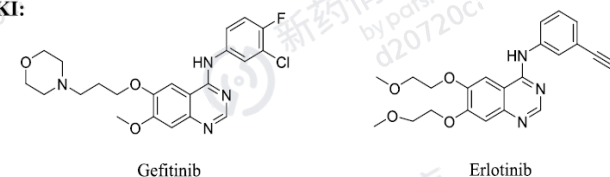




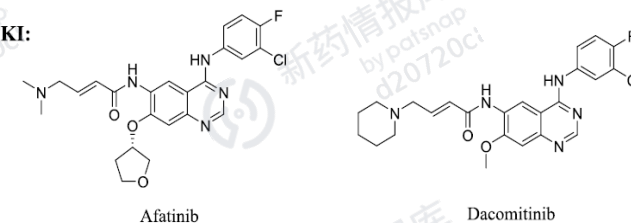
## 3.2 EGFR作用机制

- EGFR是受体酪氨酸激酶中的表皮生长因子受体（HER）家族中的一员，是一类重要的跨膜受体，在人上皮细胞的信号转导途径中起关键作用，并参与细胞增殖、侵袭、凋亡和血管生成。
- EGFR是一个非常容易突变蛋白，最常见的突变位点位于18-21外显子，包括18外显子上G719X突变、19外显子上E19del突变、20外显子上T790M、C797X、S768I和Exon20ins突变以及21外显子上L858R和G834L突变等，其中L858R和19DEL突变占据EGFR 90%以上的突变类型。
- 围绕EGFR的药物开发有很多，包括小分子抑制剂、单抗、双抗、ADC和PROTACs等，其中小分子抑制剂已开发到第四代。

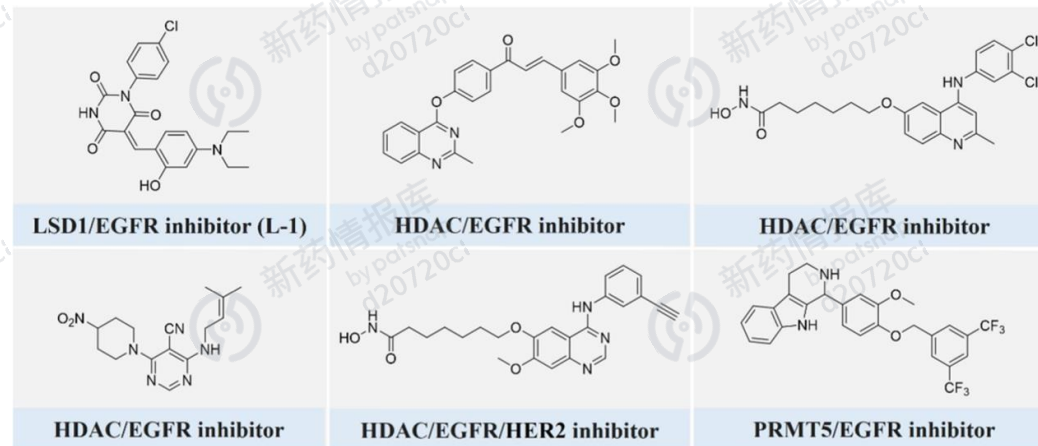
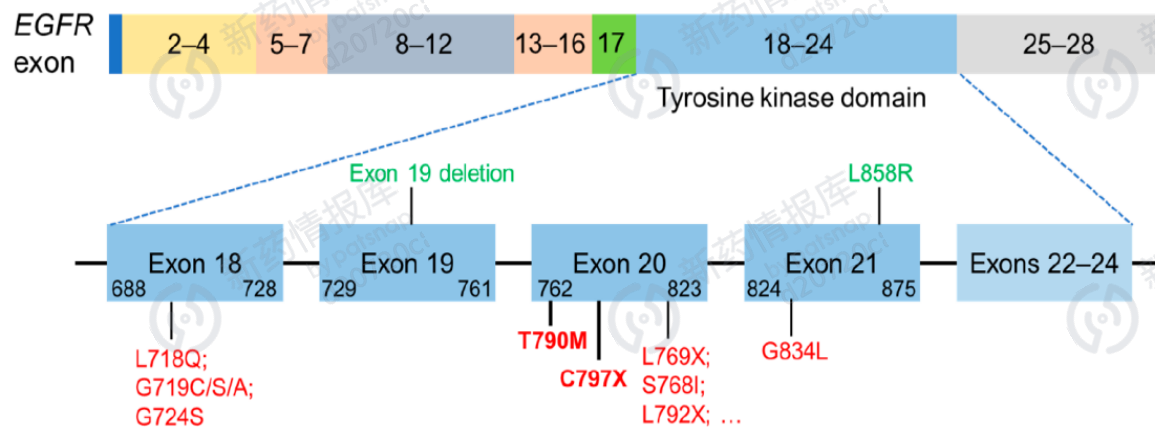
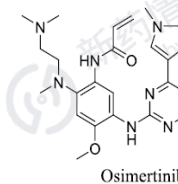
1<sup>st</sup>-generation TKI:



2<sup>nd</sup>-generation TKI:



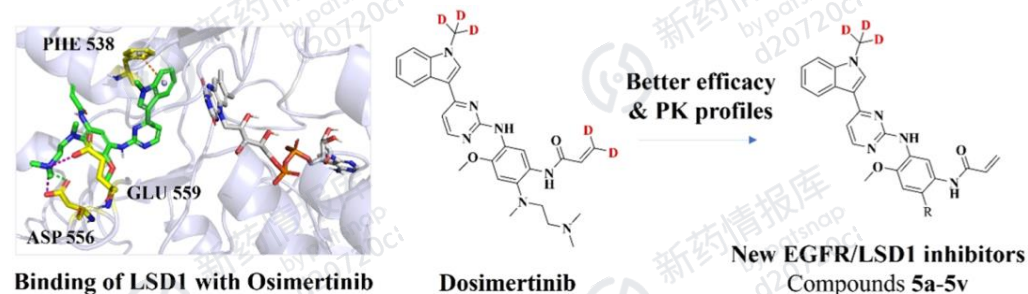
3<sup>rd</sup>-generation TKI:



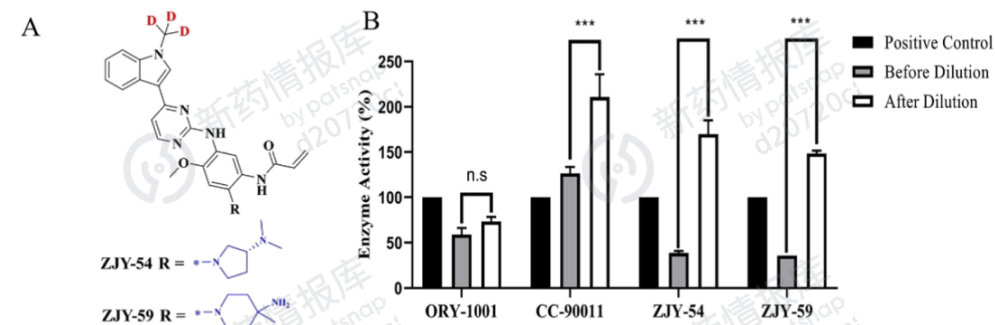
## 3.2 LSD1-EGFR双靶点抑制剂

- 2025年2月,《Journal of Medicinal Chemistry》期刊发表题为《Structure-Based Design of New LSD1/EGFR Dual Inhibitors for Treating EGFR Mutant NSCLC Cancers》的文章。  
L858R/T790M
- 此前,人们通过利用 H/D 交换编辑策略,将Osimertinib优化成Dosimertinib, Dosimertinib 是第三代靶向 EGFR 的肺癌候选药物治疗。目前在中国正进行 I/II 期临床NSCLC 治疗。
- 在这篇JMC中,Zhang等人报道了基于Osimertinib 和Dosimertinib 开发的新LSD1/EGFR<sup>L858R/T790M</sup> 双重抑制剂,经过广泛的SAR研究,最终发现两个活性和选择性且具有独特的双重作用模式(即不可逆地结合 EGFR 但可逆地结合 LSD1) 抑制剂 ZJY-54和ZJY-59。
- ZJY-54有效抑制野生型和TKI耐药的NSCLC细胞的生长。在 H1975 细胞中,ZJY-54诱导H3K4me2和H3K9me2的积累,以及抑制EGFR 信号传导的磷酸化。ZJY-54在H1975异种移植模型中显示出良好的 PK 谱并有效抑制肿瘤生长。

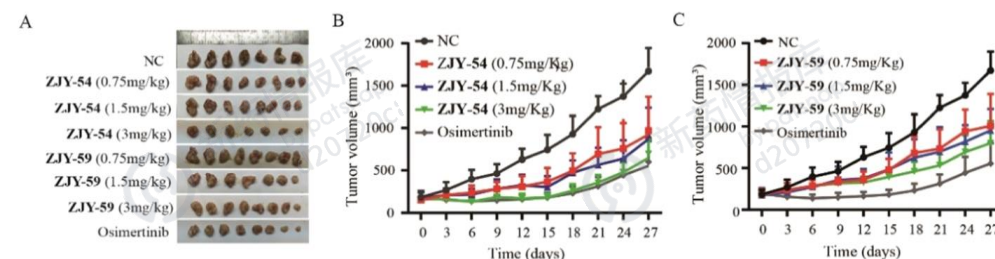
### LSD1和EGFR双重抑制剂设计策略



### ZJY-54和ZJY-59结构以及酶活性

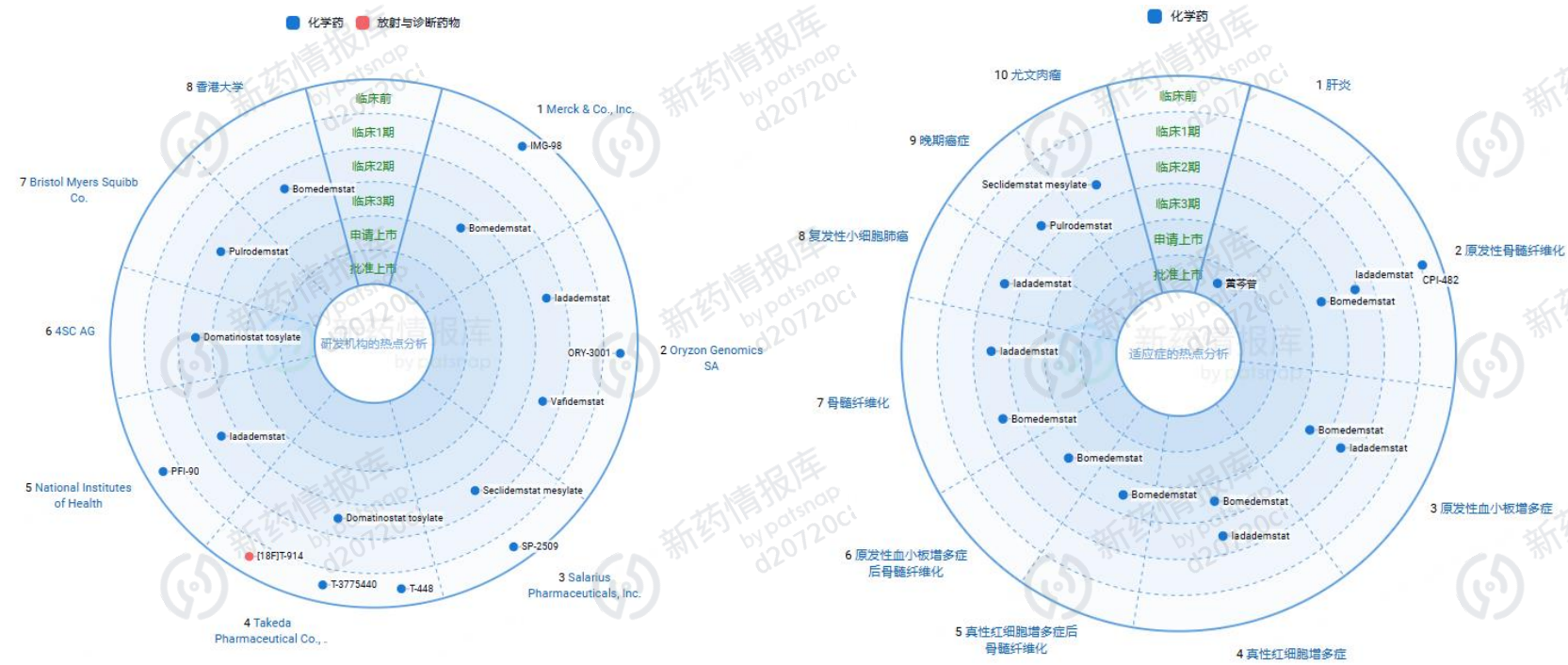


### ZJY-54和ZJY-59小鼠体内药效



## 3.2 LSD1双靶点相关专利特点

- 通过智慧芽新药情报库进入到专利检索模块，语义检索输入“LSD1双靶点”，共获得303组申请，受理局申请数量依次为中国、世界知识产权组织、日本、中国台湾、欧洲专利局、美国、澳大利亚、韩国、加拿大等。
- 通过智慧芽新药情报库，竞争格局模块输入“LSD1”，发现尚无LSD1小分子抑制剂获批上市，药物研究主要集中在化学药等。

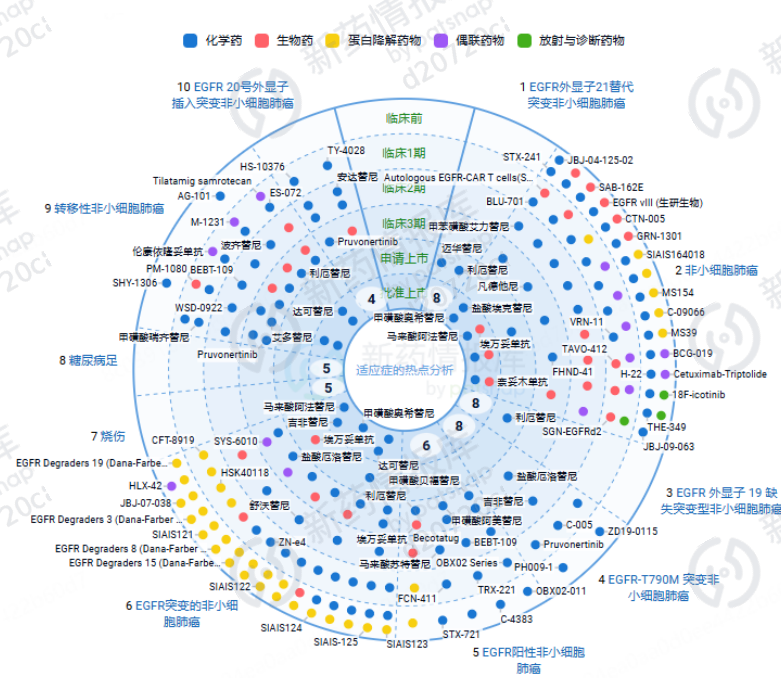
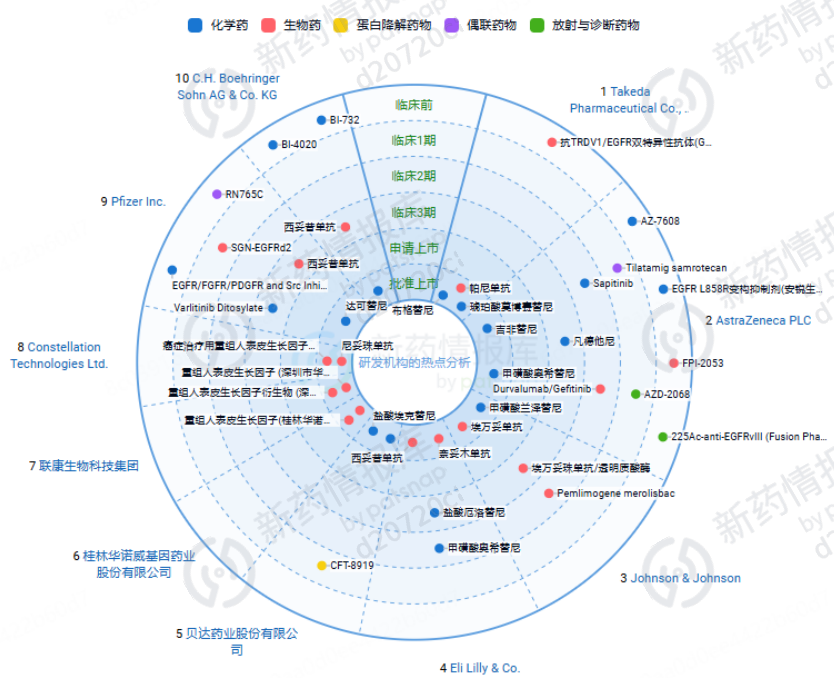


受理局			
<input type="checkbox"/>		中国	144
<input type="checkbox"/>		日本	50
<input type="checkbox"/>		美国	32
<input type="checkbox"/>		世界知识产权组织	31
<input type="checkbox"/>		欧洲	18
<input type="checkbox"/>		中国台湾	5
<input type="checkbox"/>		奥地利	4
<input type="checkbox"/>		澳大利亚	3
<input type="checkbox"/>		加拿大	3
<input type="checkbox"/>		以色列	3
<input type="checkbox"/>		巴西	2
<input type="checkbox"/>		德国	2
<input type="checkbox"/>		克罗地亚	1



## 3.2 EGFR双靶点相关专利特点

- 通过智慧芽新药情报库进入到专利检索模块，语义检索输入“EGFR双靶点”，共获得431组申请，受理局申请数量依次为中国、世界知识产权组织、日本、中国台湾、欧洲专利局、美国、澳大利亚、韩国、加拿大等。
- 通过智慧芽新药情报库，竞争格局模块输入“EGFR”，发现EGFR研究火热，有多款药物上市，药物类型包括化学药、生物药、蛋白降解药物、偶联药物以及放射与诊断药物等。

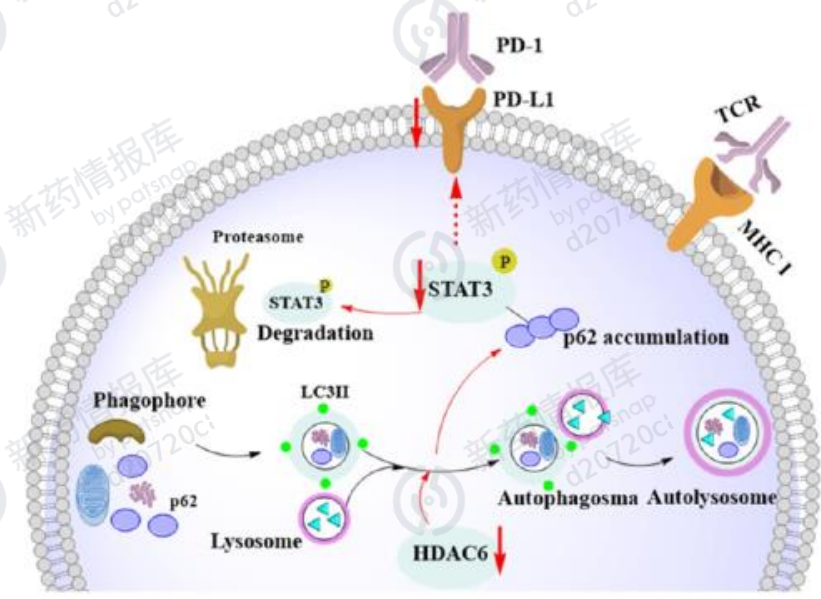
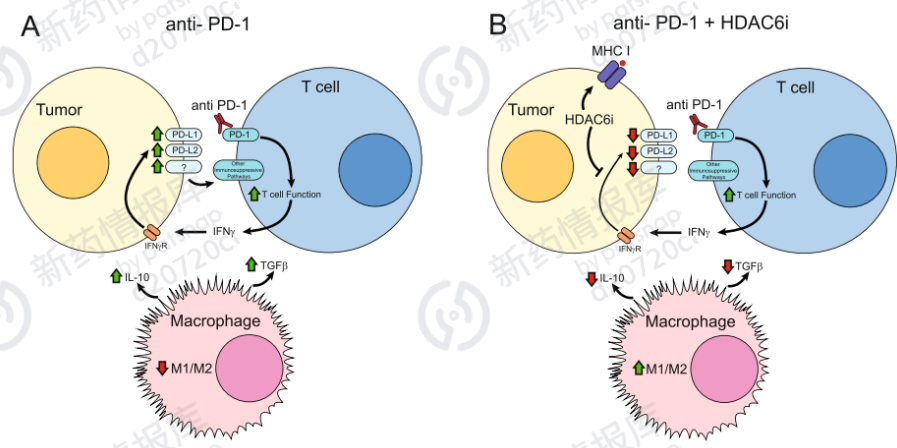


受理局			
<input type="checkbox"/>		中国	248
<input type="checkbox"/>		世界知识产权组织	64
<input type="checkbox"/>		日本	30
<input type="checkbox"/>		中国台湾	29
<input type="checkbox"/>		欧洲	16
<input type="checkbox"/>		美国	15
<input type="checkbox"/>		澳大利亚	11
<input type="checkbox"/>		韩国	9
<input type="checkbox"/>		加拿大	5
<input type="checkbox"/>		俄罗斯	2
<input type="checkbox"/>		西班牙	1
<input type="checkbox"/>		英国	1

### 3.3 PDL1-HDAC6双靶点作用机制

- PD-L1（程序性死亡配体1，CD274）是一种免疫检查点蛋白，主要表达于巨噬细胞、树突状细胞、T细胞、B细胞等免疫细胞以及多种肿瘤细胞表面。它通过与PD-1结合，抑制T细胞的激活，从而发挥免疫抑制作用
- HDAC6（组蛋白去乙酰化酶6）是HDAC家族中的一员，属于IIb类组蛋白去乙酰化酶。它具有两个催化结构域和一个锌指泛素结合结构域（ZnF-UBP），主要存在于细胞质中
- PD-L1和HDAC6在肿瘤免疫逃逸和肿瘤微环境调控中发挥重要作用。

- PD-L1和通过与PD-1结合抑制T细胞活性，促进肿瘤免疫逃逸，用抗 PD-1 抗体处理可增强 T 细胞功能和促发病细胞因子的释放，选择性 HDAC6抑制剂 的添加中和 IFN $\gamma$  诱导的负反馈并停用免疫抑制检查点信号。
- HDAC6则通过调控STAT3等信号通路，影响PD-L1的表达。机制研究表明，HDAC6抑制剂 显着增强联合组肿瘤组织中细胞毒性（CD3+CD8+）T 细胞的浸润率，通过下调肿瘤细胞表面PD-L1的表达，有效激活肿瘤的免疫微环境。
- 因此，同时靶向PD-L1和HDAC6有望增强抗肿瘤免疫反应。

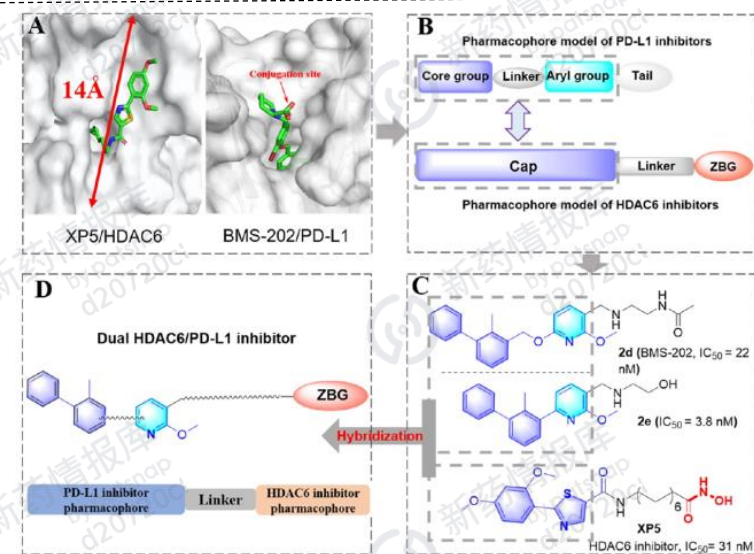




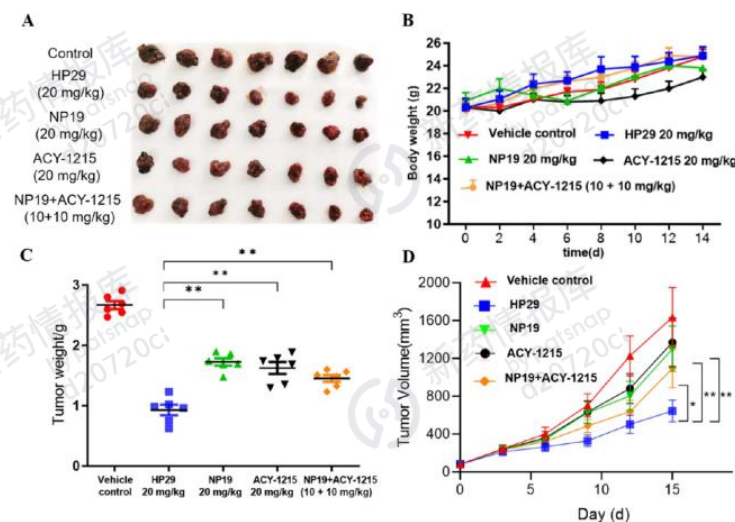
### 3.3 PDL1-HDAC6双靶点抑制剂

- 2025年2月,《Journal of Medicinal Chemistry》期刊发表题为《Discovery of Novel and Highly Potent Dual PD-L1/Histone Deacetylase 6 Inhibitors with Favorable Pharmacokinetics for Cancer Immunotherapy》的文章。
- 在这篇JMC中, Hu等人报道了一系列新型 PD-L1/HDAC6 双重抑制剂, 化合物 HP29 被确定为最有效的候选药物, 表现出优异的选择性 HDAC6 抑制活性 ( $IC_{50} = 78 \text{ nM}$ ,  $SI > 1282$ ) 和高抗PD-1/PD-L1活性 ( $IC_{50} = 26.8 \text{ nM}$ )。
- HP29具有良好的体内药代动力学特性, 如良好的口服生物利用度 ( $F = 15.3\%$ )。
- HP29 在黑色素瘤肿瘤模型中表现出显著的体内抗肿瘤功效, 其肿瘤生长抑制 (TGI) ( $65.5\%$ ) 高于NP19 ( $43.2\%$ )、ACY-1215 ( $45.6\%$ ) 和联合组 ( $53.9\%$ )。
- 从机制上讲, HP29处理的肿瘤组织中肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 的百分比显著高于联合治疗组或PD-L1抑制剂单药治疗组, 表明潜在的协同抗肿瘤免疫作用。

PD-L1/HDAC6双重抑制剂设计策略



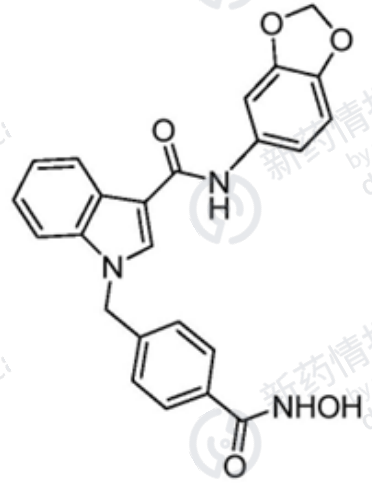
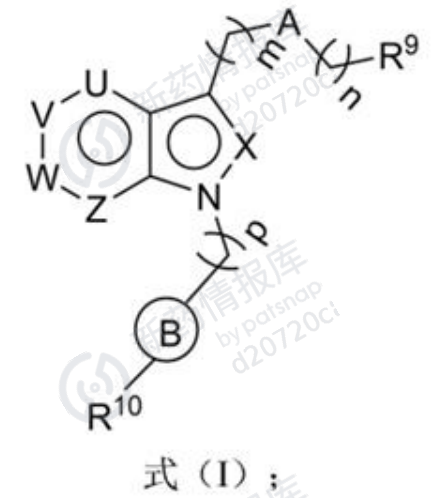
化合物HP29体内药效





### 3.3 HDAC6双靶点相关专利特点及举例

- 通过智慧芽新药情报库进入到专利检索模块，语义检索输入“HDAC6双靶点”，共获得322组申请，受理局申请数量依次为中国、日本、欧洲专利局、世界知识产权组织、美国、中国台湾、俄罗斯等。
- 以专利CN110668992B为例，专利权人为邦耀生物/华东师范大学，发明名称为“IDO/HDAC双靶点化合物及其合成方法和应用”。
- 本发明公开了一种IDO/HDAC双靶点化合物，及其药用衍生物、水合物、含有所述化合物的组合物，及其制备方法。本发明还公开了所述化合物作为IDO和HDAC的双靶点抑制剂，用于治疗恶性肿瘤，提高目前IDO和HDAC单靶点小分子抗癌药物的疗效，并减少其毒副作用。本发明还公开了所述化合物用于具有IDO介导的色氨酸代谢途径的病理性特征的疾病，包括自身免疫性疾病、阿尔兹海默症、抑郁症、焦虑症、病毒感染等。



BE014

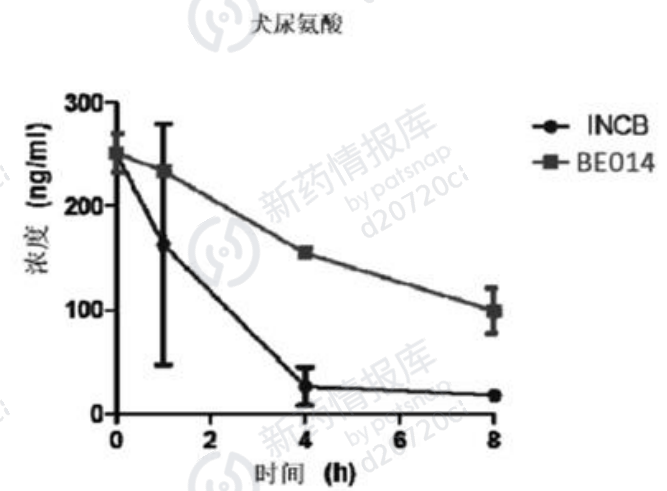
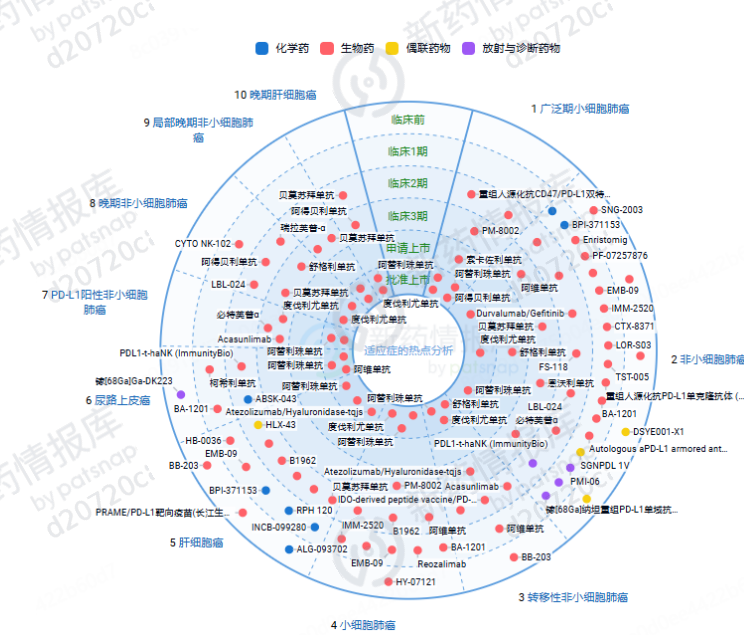
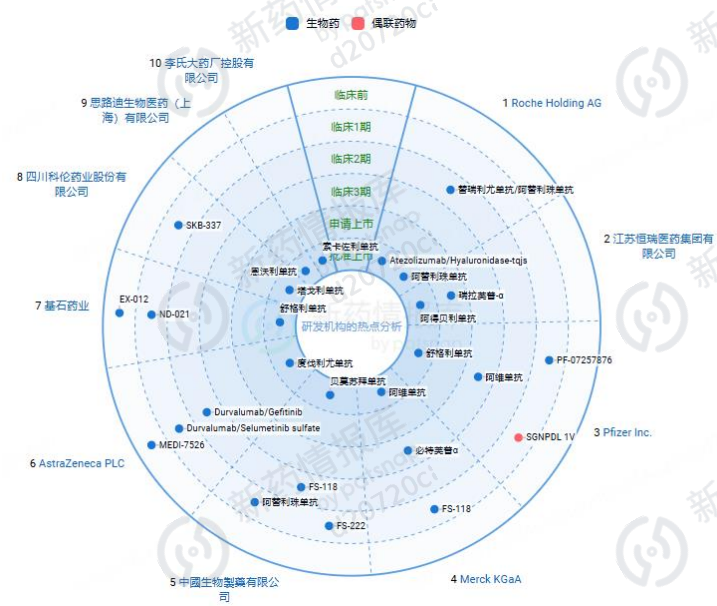


图2

### 3.3 PD-L1双靶点抑制剂相关专利特点

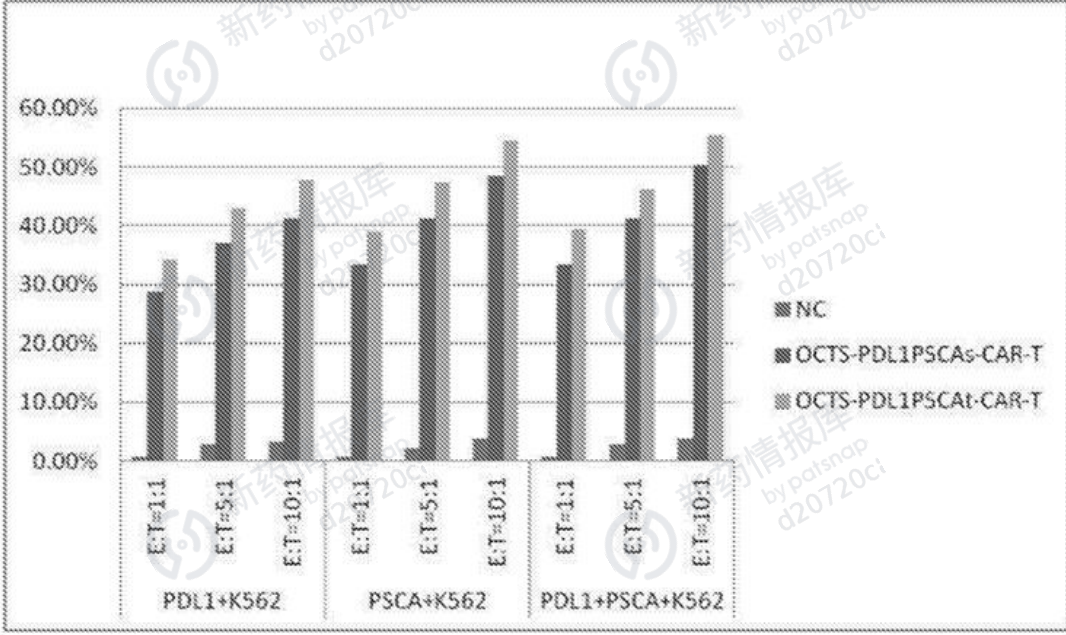
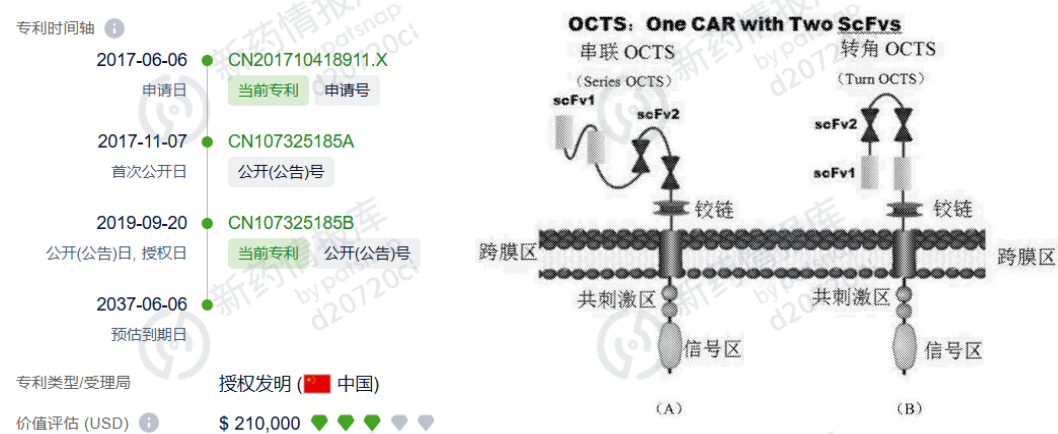
- 通过智慧芽新药情报库进入到专利检索模块，语义检索输入“PD-L1双靶点”，共获得605组申请，受理局申请数量依次为中国、世界知识产权组织、日本、美国、欧洲专利局、中国台湾、澳大利亚等。
- 申请（专利权）人，美国地区依次为天广实生物、米克罗麦特股份公司、泽达生物等；中国地区依次为恒润达生生物、宾德生物、北恒生物、上海细胞治疗集团股份有限公司等。





### 3.3 PD-L1抑制剂相关专利举例

- 以专利CN107325185B为例，专利权人为上海优卡迪生物医药科技有限公司，发明名称为“基于OCTS-CAR的抗PSCA及PDL1双靶向嵌合抗原受体、编码基因及表达载体”。
- 摘要“本发明提供了一种基于OCTS-CAR的PSCA及PDL1双靶向嵌合抗原受体、编码基因、OCTS-CAR-T重组表达载体及其构建方法 和应用。该抗PSCA及PDL1双靶向嵌合抗原受体包括依次串联连接的CD8 leader膜受体信号肽、双抗原结合区、CD8 Hinge嵌合受体 铰链、CD8 Transmembrane嵌合受体跨膜区、CD28嵌合受体共刺 激因子、OX40嵌合受体共刺激因子以及TCR嵌合受体T细胞激活域， 其中，双抗原结合区包括以串联或转角连接方式连接的PSCA以及 PDL1单链抗体的重链VH和轻链VL、抗体内铰链Inner-Linker以及 单链抗体间铰链Inter-Linker。此外，还提供了编码该抗PSCA及 PDL1双靶向嵌合抗原受体的基因，重组表达载体及其构建方法和应 用。”





# 智慧互联，决策加速



## 关于智慧芽生物医药

智慧芽生物医药作为行业的创新先锋，精心构建了由Synapse新药情报库、Bio生物序列数据库、Chemical化学结构数据库和Hiro-LS芽仔生物医药四大核心产品组成的综合SaaS产品矩阵，同时提供数据服务串联各维度数据，组成综合数据服务平台。这一平台旨在为生物医药领域的全产业链条提供全面、精确、实时且遵循统一标准的全生命周期数据服务，以支持行业内的科研、开发、生产和商业决策。

通过运用前沿的大数据和人工智能技术，结合生物医药领域专家的深入洞察和严格审核，智慧芽生物医药实现了对产业链数据的高效集成和精准处理。我们的生物医药产品系列已经建立了一个全球范围内的实时数据更新机制，能够从广泛的网络资源中提取关键的原始数据，确保为生物医药行业的各个环节提供全面、深入的数据支持和解决方案。



### 新药情报库

- ✓ 寻找新药研发机会
- ✓ 评估引进项目价值
- ✓ 竞争情报监控
- ✓ 优化产品管线布局

[synapse.zhihuiya.com](http://synapse.zhihuiya.com)



### 生物序列数据库

- ✓ 序列FTO检索分析
- ✓ 序列专利动态跟踪
- ✓ 特定序列研发调研
- ✓ 序列化学修饰分析

[bio.zhihuiya.com](http://bio.zhihuiya.com)



### AI芽仔-生物医药

- ✓ 医药竞争格局
- ✓ 临床试验与循证医学
- ✓ 序列/化合物专利
- ✓ 政策与准入

[hiro-ls.zhihuiya.com](http://hiro-ls.zhihuiya.com)



### 化学结构数据库

- ✓ 化学结构FTO检索分析
- ✓ 研发专利调研
- ✓ IP尽调及竞对监控
- ✓ 马库什结构专利检索

[chemical.zhihuiya.com](http://chemical.zhihuiya.com)



### 个性化数据集服务

- ✓ 药物管线实时监控
- ✓ AI制药模型训练数据
- ✓ 生物医药智能数据治理
- ✓ 科创情报分析平台

[open.zhihuiya.com](http://open.zhihuiya.com)





# 连接创新 突破边界

Connecting innovation · Breaking Boundaries

启发人类  
勇于创新

—  
Inspire humanity  
to innovate

人人创新  
时刻连接

—  
Democratize  
innovation



智慧芽

助力智慧  
成就创新

—  
Amplify intelligence,  
Achieve innovation