

## 磺酰基在药物分子设计中的应用

赵飞<sup>a,b</sup> 王江<sup>a</sup> 丁晓<sup>a</sup> 舒双杰<sup>a</sup> 柳红<sup>\*,a</sup><sup>a</sup>中国科学院上海药物研究所 受体结构与功能重点实验室 上海 201203)<sup>b</sup>成都大学 四川抗菌素工业研究所抗生素研究与再评价四川省重点实验室 成都 610052)

**摘要** 含磺酰基药物在临床治疗药物中占有相当比重, 将磺酰基引入到小分子中是药物分子结构改造的重要策略之一, 综述了磺酰基在药物分子设计中的应用。就结构而言, 磺酰基和羰基、羧基、四氮唑、磷酸基具有相似的大小和电荷分布, 可以作为它们的生物电子等排体而引入到小分子中, 从而保持或增强小分子的生物活性; 磺酰基具有独特的物理化学性质, 磺酰基的引入可以调节小分子的溶解性和酸碱性; 磺酰基能提供两个氢键受体, 合理的引入磺酰基可以通过增加小分子和作用靶标的氢键相互作用而提高化合物的生物活性; 磺酰基结构较稳定, 引入磺酰基可以通过阻断易代谢位点而提高药物代谢稳定性, 延长其作用时间, 提高其生物利用度, 从而改善小分子的药代动力学性质; 磺酰基属于极性基团, 磺酰基的引入还可以增加小分子的极性从而降低 hERG 毒性。

**关键词** 磺酰基; 药物设计; 结构优化

## Application of Sulfonyl in Drug Design

Zhao, Fei<sup>a,b</sup> Wang, Jiang<sup>a</sup> Ding, Xiao<sup>a</sup> Shu, Shuangjie<sup>a</sup> Liu, Hong<sup>\*,a</sup><sup>a</sup> Key Laboratory of Receptor Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203)<sup>b</sup> Antibiotics Research and Re-evaluation Key Laboratory of Sichuan Province, Sichuan Industrial Institute of Antibiotics, Chengdu University, Chengdu 610052)

**Abstract** Sulfonyl-containing compounds comprise a substantial proportion in the therapeutic drugs. It is an important strategy to introduce sulfonyl group into the small molecules for structure-based medicinal chemistry, the application of sulfonyl group in drug design is reviewed in this paper. Structurally, sulfonyl group has similar properties in molecular size and charge distribution with carbonyl, carboxyl, tetrazolium and phosphate group, so it can be introduced into the drug molecules as their bioisostere in order to remain or improve activity. Sulfonyl group possesses unique physicochemical properties, and the introduction of sulfonyl group can also modulate the solubility and acid-base property of the drug molecules. Sulfonyl group can offer two hydrogen-bond receptors, and reasonable introduction of sulfonyl group can enhance the binding affinity of the drug molecules with the targeted proteins to improve activity through hydrogen bond interactions. What's more, sulfonyl group is relatively stable in terms of structure, the introduction of sulfonyl group can increase the metabolic stability of drugs to prolong the duration of action by blocking metabolically labile sites, improve the pharmacokinetic properties of the drug molecules to elevate the bioavailability. Sulfonyl group belongs to polar groups, which can also increase the polarity of the drug molecules to diminish hERG activity.

**Keywords** sulfonyl; drug design; lead optimization

目前, 许多临床使用的药物中都含有磺酰基基团。磺酰基结构较稳定, 极性较大且具有较强的吸电子性质, 磺酰基本身可以提供两个氢键受体, 而单取代磺酰胺基不仅能提供两个氢键受体还能提供一个氢键供体。磺酰基的结构决定了其独特的性质。磺酰基可以作为羰

基、羧基、四氮唑和磷酸基的生物电子等排体而引入到小分子中, 从而保持或增强小分子的生物活性; 磺酰基的引入可以调节小分子的溶解性和酸碱性; 合理地引入磺酰基可以通过增加小分子和作用靶标的氢键相互作用而提高化合物的生物活性; 引入磺酰基可以通过阻断

\* E-mail: hliu@mail.shcnc.ac.cn

Received October 9, 2015; revised November 13, 2015; published online December 4, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21372235).

国家自然科学基金(No. 21372235)资助项目。

易代谢位点而提高药物代谢稳定性, 延长其作用时间, 提高其生物利用度, 从而改善小分子的药代动力学性质; 磺酰基的引入可以增加小分子的极性从而降低 hERG 毒性. 临床应用的含磺酰基代表药物有非甾体抗炎药塞来昔布(Celecoxib, **1**)<sup>[1]</sup>、治疗良性前列腺增生药物坦索罗辛(Tamsulosin, **2**)<sup>[2]</sup>、治疗男性勃起功能障碍药物西地那非(Sildenafil, **3**)<sup>[3]</sup>、抗心律失常药多菲利特(Dofetilide, **4**)<sup>[4]</sup>、抗菌药物磺胺嘧啶(Sulfadiazine, **5**)<sup>[5]</sup>、利尿药托拉塞米(Toraseamide, **6**)<sup>[6]</sup>、长效抗糖尿病药物格列美脲(Glimepiride, **7**)<sup>[7]</sup>、治疗急性骨髓性白血病药物安吡啶(Amsacrine, **8**)<sup>[8]</sup>、抗高血压药物甲氯噻嗪(Methyclothiazide, **9**)<sup>[9]</sup>、治痛风药物丙磺舒(Probenecid, **10**)<sup>[10]</sup>、抗溃疡药物法莫替丁(Famotidine, **11**)<sup>[11]</sup>、止吐药

舒必利(Sulpiride, **12**)<sup>[12]</sup>等(图 1).

## 1 磺酰基在药物分子设计中的应用

### 1.1 作为羰基、羧基、四氮唑、磷酸基生物电子等排体

磺酰基和羰基具有相似的大小和电荷分布, 但是它们又有所不同, 如羰基仅能提供一个氢键受体而磺酰基可以提供两个氢键受体. 此外, 羰基和磺酰基的构象也不同. 图 2 显示了含羰基和磺酰基分子(化合物 **13** 和 **14**) 在构象上的差别. 通常而言, 磺酰基可以作为羰基的生物电子等排体而引入到小分子中, 从而产生相似甚至更好的药理活性.

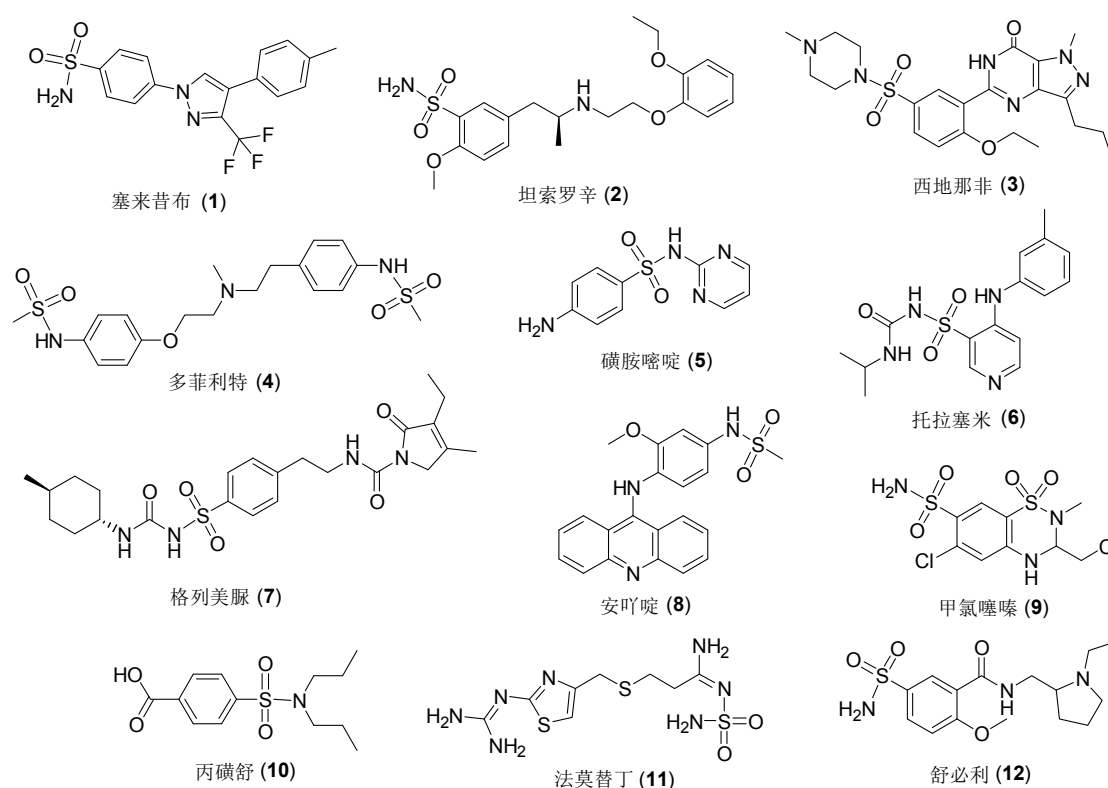


图 1 含磺酰基代表药物

Figure 1 Representative examples of sulfonyl-containing drugs

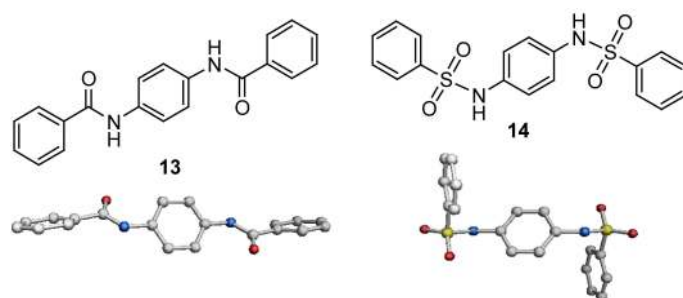


图 2 化合物 **13** 和 **14** 在构象上的差别

Figure 2 The difference of conformation between compounds **13** and **14**

磺胺异噁唑(15)<sup>[13]</sup>、磺胺嘧啶(16)<sup>[5]</sup>、磺胺噻唑(17)<sup>[14]</sup>(图3)等磺胺类抗菌药的发现,开创了化学治疗的新纪元,使死亡率很高的细菌性传染病得到控制。磺胺类抗菌药的发现亦是磺酰基作为羰基的生物电子等排体的一个经典案例。磺胺类药物能与细菌生长所必需的对氨基苯甲酸(PABA)产生竞争性拮抗,干扰细菌的酶系统对PABA的利用,而PABA是叶酸的组成部分,叶酸是细菌生长所必需的物质,也是构成体内叶酸辅酶的基本原料。磺胺类药物之所以能和PABA竞争性拮抗是由于它们的分子大小和电荷分布极为相似的缘故(图4)。磺胺药的化学结构与PABA类似,能与PABA竞争性结合二氢叶酸合成酶,影响了二氢叶酸的合成,从而使细菌生长和繁殖受到抑制。

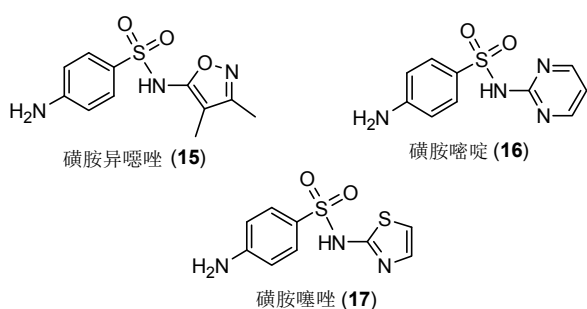


图3 磺胺类抗菌药代表药物

Figure 3 Representative drugs of sulfonamides

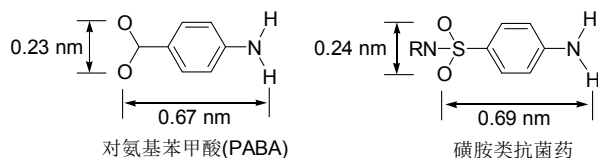


图4 磺胺类药物与对氨基苯甲酸(PABA)分子大小和电荷分布比较

Figure 4 Comparison of molecular size and charge distribution between sulfonamides and PABA

化合物18(图5)具有较好的HCV NS5B聚合酶抑制活性<sup>[15]</sup>,其 $IC_{50}$ 为74 nmol/L,但其 $EC_{50}$ 仅为400 nmol/L。为提高化合物活性,研究人员利用生物电子等排原理,用磺酰基替换羰基得到化合物19,其 $IC_{50}$ 和 $EC_{50}$ 较化合物18分别提高了近3倍和14倍。

法尼基转移酶抑制剂是目前抗肿瘤药物研发的重要方向之一,其作用的靶分子是细胞信号转导通路中的Ras蛋白,而Ras蛋白是参与细胞信号转导、调节细胞增殖和分化的关键分子。法尼基转移酶抑制剂可使Ras蛋白不能被法尼基化而不能结合于细胞膜,从而产生抗肿瘤作用。研究人员发现化合物20具有较好的法尼基转移酶抑制活性(图6),其 $IC_{50}$ 为8.8 nmol/L,将化合物20结构中的乙酰基生物电子等排置换为甲烷磺酰基得

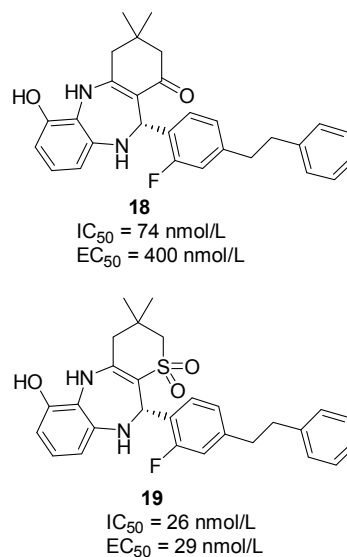


图5 磺酰基作为羰基生物电子等排体在HCV NS5B聚合酶抑制剂中的应用

Figure 5 The application of sulfonyl acting as the bioisostere of carbonyl in HCV NS5B polymerase inhibitors

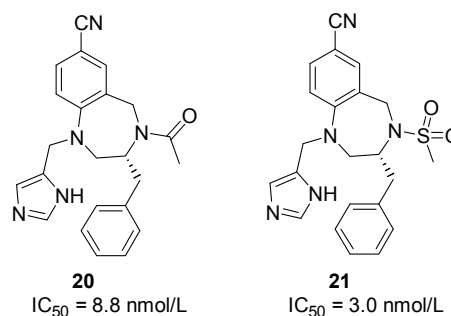


图6 磺酰基作为羰基的生物电子等排体在法尼基转移酶抑制剂中的应用

Figure 6 The application of sulfonyl acting as the bioisostere of carbonyl in farnesyl transferase inhibitors

到化合物21,与化合物20相比,化合物21对法尼基转移酶抑制活性提高近3倍<sup>[16]</sup>。

在一类孕激素受体部分激动剂的研发中,研究人员发现化合物22(图7)具有较强的孕激素受体激动活性<sup>[17]</sup>,其 $IC_{50}$ 为30 nmol/L,利用生物电子等排原理将乙酰基替换为甲烷磺酰基而得到化合物23,与化合物22相比,化合物23对孕激素受体激动活性进一步提高,其 $IC_{50}$ 为13 nmol/L。

磺酰基作为羰基的生物电子等排体在抗癌药物研发中也得到了应用(图8),化合物24对K1耐药菌株和NF54敏感菌株的抗菌活性较好, $IC_{50}$ 均为74 nmol/L,将羰基等排置换为甲烷磺酰基所得化合物25对K1耐药菌株和NF54敏感菌株的抗菌活性均提高1倍左右<sup>[18]</sup>。

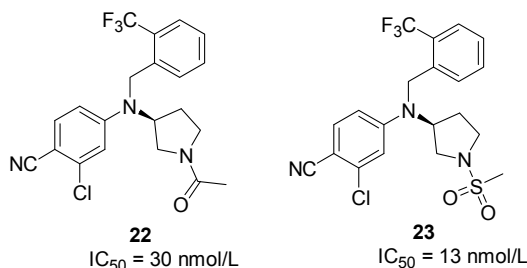


图 7 磺酰基作为羰基的电子等排体在孕激素受体部分激动剂中的应用

Figure 7 The application of sulfonyl acting as the bioisostere of carbonyl in progesterone receptor partial agonists

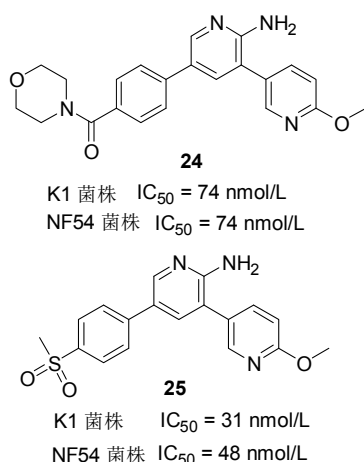


图 8 磺酰基作为羰基电子等排体在抗疟疾药物中的应用

Figure 8 The application of sulfonyl acting as the bioisostere of carbonyl in antimalarial drugs

磺酰基除了可以作为羰基的生物电子等排体以外,还可以作为羧基和四氮唑的生物电子等排体而应用到药物的结构优化中。阿斯利康公司在研发一类用于治疗哮喘的趋化因子 3 (CCR3)和组胺受体 H1 双重拮抗剂时(表 1),利用生物电子等排原理将化合物 26 结构中的羧基和化合物 27 结构中的四氮唑替换为甲烷磺酰基而得到化合物 28,与化合物 26 和 27 相比,化合物 28 对 CCR3 和 H1 的亲合力均提高了 3~5 倍<sup>[19]</sup>。

在一类醛糖还原酶抑制剂的结构优化中(图 9),化合物 29 在 100  $\mu\text{mol/L}$  浓度时对醛糖还原酶抑制率为 23.8%,将化合物 29 结构中的四氮唑替换为磺酰胺基得到的化合物 30 对醛糖还原酶抑制率提高至 32.9%<sup>[20]</sup>。

磺酰基还可以作为磷酸基的生物电子等排体而应用到药物的结构改造中,化合物 31 是蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B (PTP-1B)的抑制剂(图 10),其  $IC_{50}$  为 1.75  $\mu\text{mol/L}$ 。将化合物 31 结构中的磷酸基等排置换为磺酰胺基得到化合物 32,与化合物 31 相比,化合物 32 的活性提高了近 10 倍<sup>[21]</sup>。

表 1 磺酰基作为羧基和四氮唑的生物电子等排体在 CCR3 和 H1 双重拮抗剂中的应用

Table 1 The application of sulfonyl acting as the bioisostere of carboxyl and tetrazolium in CCR3/H1 dual antagonists

化合物	R	$pK_i$	
		CCR3	H1
26		6.6	7.6
27		6.7	7.5
28		7.3	8.1

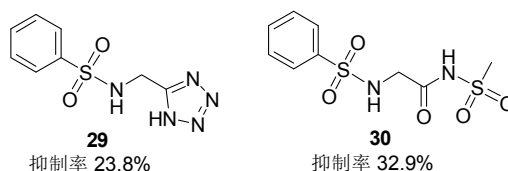


图 9 磺酰基作为四氮唑的生物电子等排体在醛糖还原酶抑制中的应用

Figure 9 The application of sulfonyl acting as the bioisostere of tetrazolium in aldose reductase inhibitors

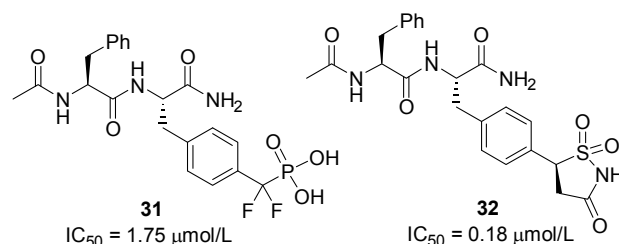


图 10 磺酰基作为磷酸基的生物电子等排体在 PTP-1B 抑制剂中的应用

Figure 10 The application of sulfonyl acting as the bioisostere of phosphate group in PTP-1B inhibitors

## 1.2 改变药物的理化性质

### 1.2.1 改变脂溶性

生物膜体系主要由磷脂双分子层构成,药物分子从胃肠道吸收进入血液,从细胞外转移至细胞内均需要经过生物膜体系。药物分子透过生物膜的能力大小与其脂溶性大小密切相关,脂溶性主要衡量参数是  $\log P$ 。考虑到不同 pH 条件下化合物的存在状态不同,引入了  $\log D$  来描述所有存在形式的化合物在油相与水相的分配平

衡,  $\log D$  由化合物的  $\log P$  与  $pK_a$  计算而得,  $\log D$  越大亲脂性越好. 药物在体内的溶解、吸收、分布、转运与药物的水溶性和脂溶性密切相关. 通常而言, 引入磺酰胺基可以降低化合物的  $\log P$ . Discovery studio 软件预测表明, 在正戊烷分子中引入一个磺酰胺基得到二乙基砜, 其  $\log P$  降低 4(图 11); 在环戊烷中引入一个磺酰胺基得到环丁砜, 其  $\log P$  降低 3.8(图 12).

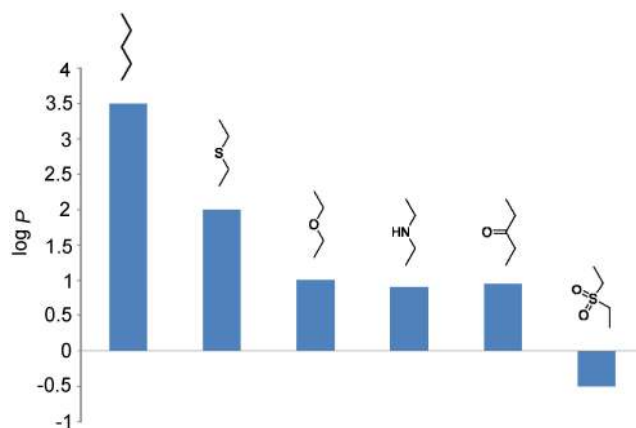


图 11 杂原子和极性基团的引入对正戊烷  $\log P$  的影响

Figure 11 The influence of the introduction of heteroatoms and polar groups on  $\log P$  of pentane

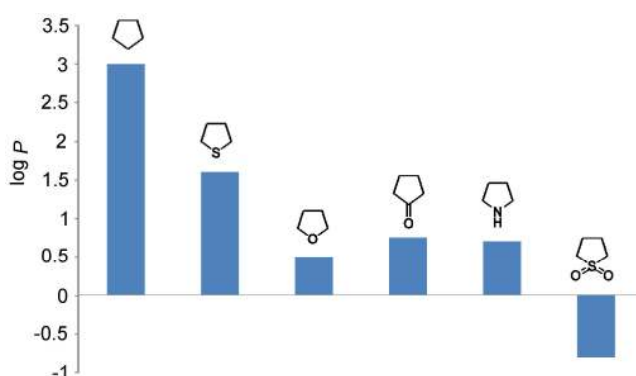


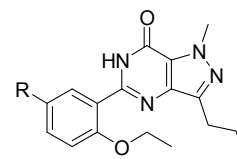
图 12 杂原子和极性基团的引入对环戊烷  $\log P$  的影响

Figure 12 The influence of the introduction of heteroatoms and polar groups on  $\log P$  of cyclopentane

表 2 显示了在西地那非研发过程中, R 取代基的类型对化合物  $\log D$  的影响<sup>[3]</sup>. 化合物 33 (R 为氢时)对 PDE5 抑制活性较好( $IC_{50}=27$  nmol/L), 其  $\log D$  为 4.0. 当引入不同类型的磺酰胺基取代时(化合物 34~37), 化合物的脂溶性降低, 对 PDE5 抑制活性大幅度提高, 其  $IC_{50}$  提高至 1.9~5.7 nmol/L. 其中化合物 35(西地那非)由于具有较强的药理活性和良好的成药性而进入了临床研究, 最终于 1998 年被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市, 用于治疗男性勃起功能障碍.

表 2 磺酰胺基的引入对 PDE5 抑制剂  $\log D$  的影响

Table 2 The influence of the introduction of sulfonamides on  $\log D$  of PDE5 inhibitors



Compd.	R	$IC_{50}/(nmol \cdot L^{-1})$			$\log D$
		PDE1	PDE3	PDE5	
33	H	790	$>10^5$	27	4.0
34		390	$>10^5$	5.7	1.5
35		260	65000	3.6	2.7
36		460	62000	1.9	2.0
37		110	34000	2.1	2.3

### 1.2.2 改变 $pK_a$

绝大部分药物都含有可离子化基团, 大部分药物呈碱性, 一些呈酸性, 仅 5% 不能离子化.  $pK_a$  是表征分子酸碱性的参数, 随着  $pK_a$  的增加, 碱性化合物的碱性增强; 酸性化合物的酸性则随着  $pK_a$  降低而增强.  $pK_a$  表示化合物的离子化能力, 而离子化能力是决定溶解度和渗透性的主要因素. 药物化学家通过修饰药物骨架的酸性或碱性亚结构以获得理想的  $pK_a$ , 从而改变其溶解度和渗透性. 通常而言, 引入吸电子基团如三氟甲基、氰基、磺酰胺基可以降低化合物的  $pK_a$ . 图 13 显示了在  $N,N$ -二甲基正丙胺的  $\beta$  位、 $\gamma$  位分别引入三氟甲基、氰基、磺酰胺基后对  $pK_a$  的影响. Discovery studio 软件预测表明, 在  $N,N$ -二甲基正丙胺的  $\beta$  位引入三氟甲基、氰基、磺酰胺基后,  $pK_a$  分别降低 2.1、2.5、2.7; 在  $N,N$ -二甲基正丙胺的  $\gamma$  位引入三氟甲基、氰基、磺酰胺基后,  $pK_a$  分别降低 0.7、0.9、1.0. 无论是在  $N,N$ -二甲基正丙胺的  $\beta$  位还是  $\gamma$  位引入吸电子取代基, 磺酰胺基对  $pK_a$  的降低能力均强于三氟甲基和氰基, 即磺酰胺基较三氟甲基和氰基而言具有更强的吸电子能力. 此外, 图 14 显示了磺酰胺基的引入对环状胺  $pK_a$  的影响, 在吡咯烷氮  $\beta$  位引入苯磺酰胺基时,  $pK_a$  从 10.2 降低至 6.8; 在哌啶氮对位引入磺酰胺基时,  $pK_a$  从

11.1 降低至 5.3. 因此, 当需要降低化合物的  $pK_a$  时, 可以考虑在化合物的适当位置合理引入吸电子基团如磺酰基等, 以获得理想的  $pK_a$ .

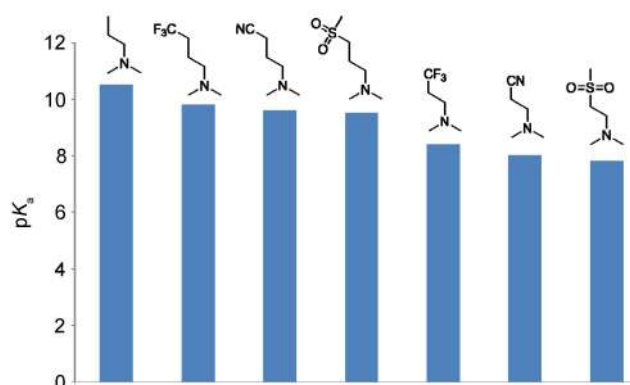


图 13 极性基团的引入对脂肪胺  $pK_a$  的影响

Figure 13 The influence of the introduction of polar groups on  $pK_a$  of aliphatic amines

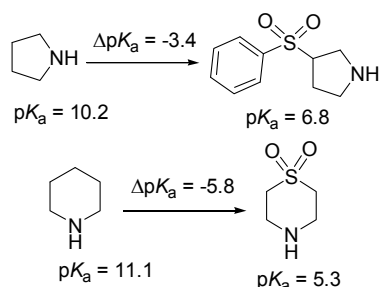


图 14 磺酰基的引入对吡咯烷和哌啶  $pK_a$  的影响

Figure 14 The influence of the introduction of sulfonyl on  $pK_a$  of pyrrolidine and piperidine

化合物 **38** 是大麻 CB2 受体激动剂(图 15), 其  $EC_{50}$  为 2.5 nmol/L,  $pK_a$  为 8.9, 在化合物 **38** 的苯环上引入一

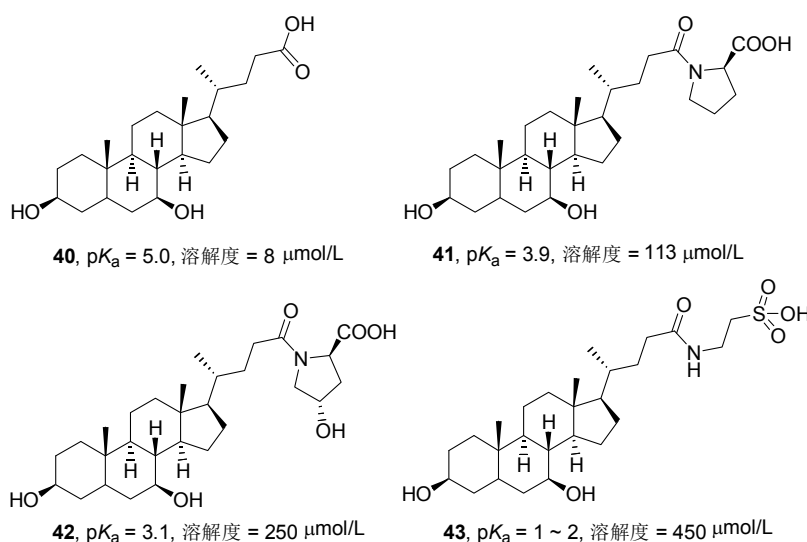


图 16 磺酸基对胆酸类化合物  $pK_a$  及水溶性的影响

Figure 16 The influence of the introduction of sulfonic acid on  $pK_a$  and water solubility of cholic acids

个氟原子同时在哌啶环上引入一个磺酰基得到化合物 **39**, 化合物 **39** 活性与 **38** 相当, 但是  $pK_a$  降低到 3. 由此可见, 磺酰基的引入对整个分子的  $pK_a$  改变非常大.

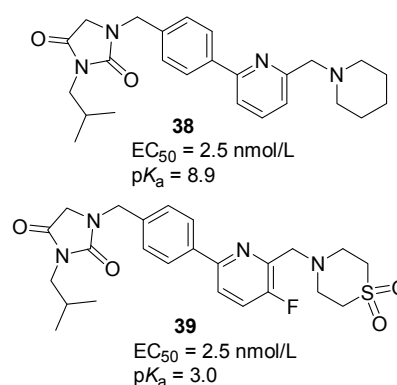


图 15 磺酰基的引入对 CB2 受体激动剂  $pK_a$  的影响

Figure 15 The influence of the introduction of sulfonyl on  $pK_a$  of CB2 receptor agonists

胆酸(**40**)是一种具有类固醇结构的有机酸, 能乳化脂肪, 促进其消化作用. 胆酸  $pK_a$  为 5.0, 水溶性较差, 在水中溶解度仅为 8  $\mu\text{mol/L}$ . Roda 等<sup>[22]</sup>发现, 随着胆酸系列化合物酸性的增加, 其  $pK_a$  逐渐降低, 水溶性也依次增强(图 16). 尤其是引入强酸性基团磺酸基(**43**)时, 其  $pK_a$  降低至 1~2, 其水溶性也大幅度增加至 450  $\mu\text{mol/L}$ , 较胆酸提高了 56 倍.

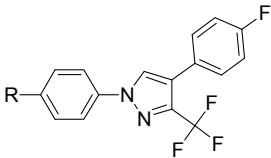
### 1.3 提高药物的活性

将磺酰基引入到药物小分子中, 可以通过增加氢键相互作用而增强蛋白-配体相互作用而提高其生物活性. 因此, 在药物分子中引入磺酰基已成为先导化合物结构优化的重要改造策略之一.

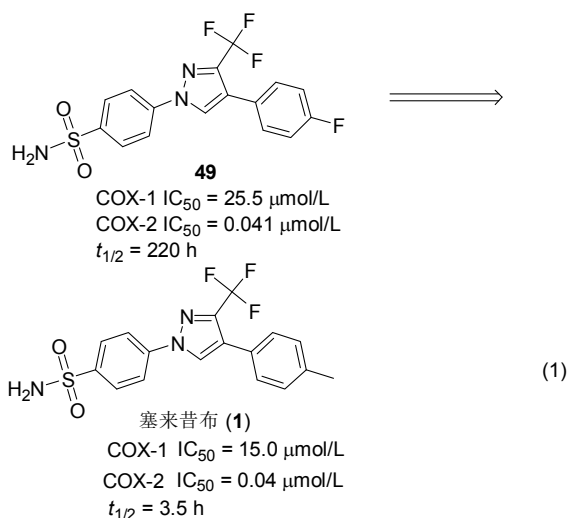
塞来昔布(Celecoxib, **1**)是最早上市的 COX-2 选择性抑制剂. 在其先导化合物的研发过程中, 研究人员发现磺酰胺基对其活性至关重要<sup>[1]</sup>. 如表 3 所示, 当 R 取代基为硝基(**44**)、三氟乙酰基(**45**)时, 化合物活性基本丧失; 当 R 取代基为单取代或双取代的磺酰胺基(化合物 **46** 和 **47**)时, 化合物对 COX-2 亦无活性; 但是当 R 取代基为甲磺酰基和磺酰胺基时, 化合物活性分别提高至 100(化合物 **48**)和 41 nmol/L(化合物 **49**), 磺酰胺的引入大幅度提高了化合物的活性. 值得一提的是, 对 **49** 进行进一步的药代动力学评价时发现其在大鼠体内半衰期为 220 h, 其在体内难以消除而不适合应用于临床. 研究发现将化合物 **49** 苯环上的氟原子替换为甲基(Eq. 1)能有效地降低化合物的半衰期, 从而得到了风湿性关节炎的一线治疗药物——塞来昔布(**1**).

表 3 磺酰胺基对 COX-2 选择性抑制剂活性的影响

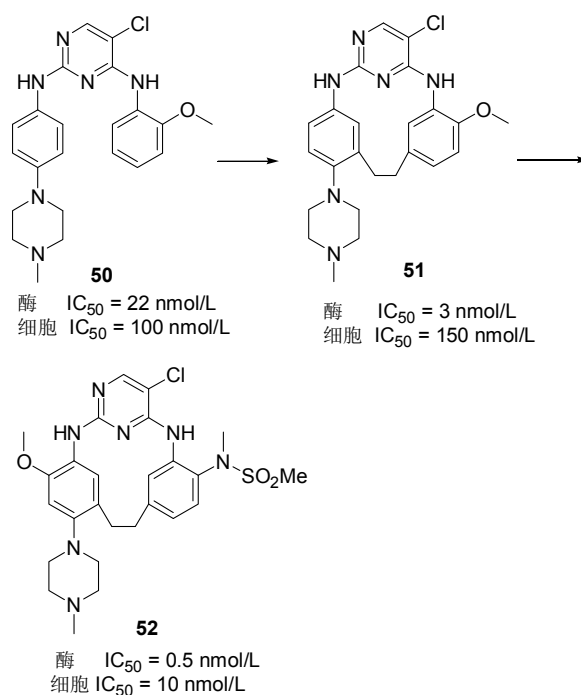
Table 3 The influence of the introduction of sulfonamides on activity of selective COX-2 inhibitors



化合物	R	IC <sub>50</sub> /(μmol·L <sup>-1</sup> )	
		COX-1	COX-2
<b>44</b>	NO <sub>2</sub>	1.75	>100
<b>45</b>	COCF <sub>3</sub>	>100	>100
<b>46</b>	SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	>100	>100
<b>47</b>	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	>100	>100
<b>48</b>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	>1000	0.10
<b>49</b>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	25.5	0.041



瘤和炎症性肌纤维母细胞瘤. 因此, ALK 已经成为一个重要的抗肿瘤靶点, 开发高效的 ALK 抑制剂已经成为抗肿瘤药物研发的一个热点. Breslin 等<sup>[23]</sup>在研发一类大环类 ALK 抑制剂时(Scheme 1), 最初发现双氨基嘧啶类化合物 **50**(酶 IC<sub>50</sub>=20 nmol/L, 细胞 IC<sub>50</sub>=100 nmol/L)在酶水平和细胞水平都具有较好的 ALK 抑制活性, 将化合物 **50** 的两个苯环用乙基连接, 可以使化合物的构象锁定为“U”型构象, 而当化合物以“U”型构象与 ALK 活性口袋结合时会结合得更加紧密, 化合物的抑制活性提高. 因此, 化合物 **51**(酶 IC<sub>50</sub>=3 nmol/L, 细胞 IC<sub>50</sub>=150 nmol/L)对 ALK 酶的抑制活性提高了 7 倍, 细胞活性基本保持不变. 将化合物 **51** 中的甲氧基替换为 *N*-甲基-甲磺酰胺基得到化合物 **52**. 与化合物 **51** 相比, 化合物 **52**(酶 IC<sub>50</sub>=0.5 nmol/L, 细胞 IC<sub>50</sub>=10 nmol/L)对 ALK 酶抑制活性提高了 6 倍, 细胞活性提高了 10 倍. 这是因为磺酰胺基的引入增加了化合物与靶标蛋白的氢键相互作用, 增强了化合物与 ALK 的结合能力. 分子模拟结果证明: 化合物 **52** 结构中的甲磺酰胺基与 ALK 活性口袋中氨基酸残基 Lys-1150 形成了氢键相互作用(图 17).



图式 1 磺酰胺基在 ALK 抑制剂中的应用

Scheme 1 The application of sulfonfyl in ALK inhibitors

间变性淋巴瘤激酶(ALK)是一种受体型酪氨酸激酶, 与肿瘤发生发展密切相关, 其异常存在于多种肿瘤中, 如间变性大细胞淋巴瘤、横纹肌肉瘤、神经母细胞

固醇调节元件结合蛋白(SREBPs)是调节动物体内脂肪合成的一个极重要的因子, 它通过调节与脂肪生成相关酶的基因转录而调节这些酶的活性, 从而调节脂肪合成. 研究人员对 SREBPs 的研究揭开了一个复杂的脂代谢调控系统, SREBPs 可参与胰岛素抵抗和 II 型糖尿

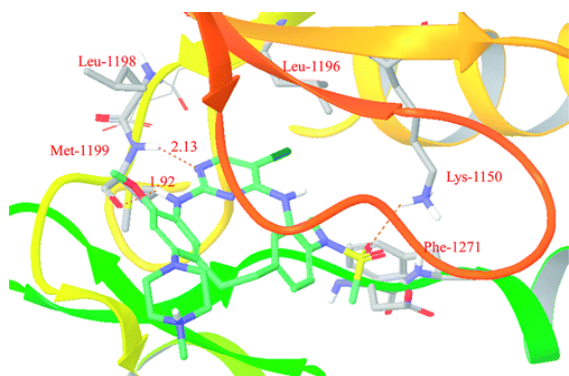


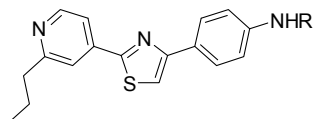
图 17 化合物 52 与 ALK 结合示意图

Figure 17 Binding mode of compound 52 and ALK

病的发生过程, 已成为目前糖尿病研究的热点, 科研人员希望通过对 SREBPs 的研究进一步揭示胰岛素抵抗和糖尿病发生的新机制以及治疗脂代谢紊乱的新途径。在一类双芳基噻唑类 SREBPs 抑制剂的研发过程中, 研究人员发现 R 取代基的类型对化合物的活性影响较大<sup>[24]</sup>。如表 4 所示, 当 R 为氢(53)、异丙基(54)、苄基(55)、甲基环丙基(56)、乙酰基(57)时, 化合物活性在 2~10  $\mu\text{mol/L}$ ; 而当 R 为含磺酰基基团如甲磺酰基(58,  $\text{IC}_{50}=0.7 \mu\text{mol/L}$ )和噻吩磺酰基(59,  $\text{IC}_{50}=0.9 \mu\text{mol/L}$ )时, 活性大幅度提高。最终化合物 58 作为候选化合物进入了后续深入的药效学研究。

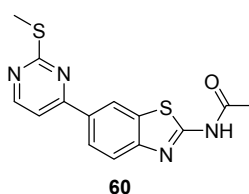
表 4 R 取代基对 SREBPs 抑制剂活性的影响

Table 4 The influence of R group on activities of SREBPs inhibitors

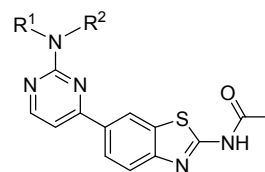
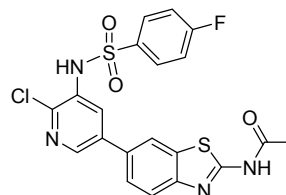


化合物	R	$\text{IC}_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$
53	H	8.6
54		2.8
55		3.0
56		4.9
57		7.1
58		0.7
59		0.9

PI3K/Akt/mTOR 信号通路在肿瘤细胞生长、增殖、侵袭和转移中起关键作用, 阻断细胞内相应的信号通路能抑制肿瘤细胞生长甚至促进肿瘤细胞凋亡, 已经成为肿瘤治疗的热门靶点。研究人员在研发一类苯并噻唑类 PI3K $\alpha$  和 mTOR 双重抑制剂时<sup>[25]</sup>, 通过高通量筛选得到化合物 60(表 5), 该化合物具有较强的 PI3K $\alpha$  抑制活性(PI3K $\alpha$   $K_i=53 \text{ nmol/L}$ )和较弱的 mTOR 抑制活性(mTOR  $\text{IC}_{50}>6 \mu\text{mol/L}$ )。通过电子等排原理将化合物 60 结构中的巯基替换为取代氨基后得到化合物 61~66, 研究结果表明: 当氨基取代基为取代的苯磺酰胺基时, 化合物对 PI3K $\alpha$  抑制活性保持, 而其对 mTOR 抑制活性显著提高。引入对氟苯基磺酰胺取代得到化合物 67, 该化合物对 PI3K $\alpha$  和 mTOR 均具有较强的抑制活性(PI3K $\alpha$   $K_i=1.2 \text{ nmol/L}$ ; mTOR  $\text{IC}_{50}=2.0 \text{ nmol/L}$ ), 且具有清除率低和口服生物利用度高等特点。

表 5 磺酰基在 PI3K $\alpha$  和 mTOR 双重抑制剂中的应用Table 5 The application of sulfonyl in PI3K $\alpha$ /mTOR dual inhibitors

60

61  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Bn}$ 62  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{CMe}_2\text{Ph}$ 63  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{CO}-4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ 64  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{SO}_2\text{-4-MeOC}_6\text{H}_4$ 65  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{SO}_2\text{-4-MeC}_6\text{H}_4$ 66  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{SO}_2\text{-4-MeC}_6\text{H}_4$ 

67

化合物	PI3K $\alpha$ $K_i/(\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1})$	mTOR $\text{IC}_{50}/(\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1})$
60	53	>6000
61	85	>6000
62	24	>6000
63	3130	>6000
64	117	57
65	82	65
66	38	269
67	1.2	2.0

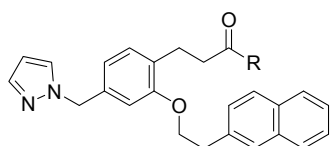
在一类吡唑类 EP3 受体拮抗剂研发中(表 6), 研究人员发现化合物 68 ( $K_i=21 \text{ nmol/L}$ )具有较好的 EP3 受体拮抗活性, 当引入苯磺酰胺基得到化合物 69 ( $K_i=0.5 \text{ nmol/L}$ )时, EP3 受体拮抗活性提高了 40 倍, 但是化合物 69 在细胞上活性较差,  $\text{IC}_{50}$  仅为 140  $\text{nmol/L}$ 。对化合物 69 进一步的结构优化得到化合物 70, 化合物 70 在分子



水平和细胞水平上的活性较化合物 **69** 分别提高了 6 倍和 117 倍<sup>[26]</sup>。

表 6 磺酰基在 EP3 受体拮抗剂中的应用

Table 6 The application of sulfonyl in EP3 receptor antagonists

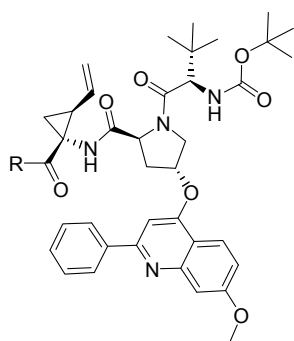


化合物	R	$K_i$ /(nmol·L <sup>-1</sup> )	IC <sub>50</sub> /(nmol·L <sup>-1</sup> )
<b>68</b>	OH	21	580
<b>69</b>	NHSO <sub>2</sub> Ph	0.5	140
<b>70</b>	NHSO <sub>2</sub> -3,4-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	0.086	1.2
<b>71</b>	NHSO <sub>2</sub> -3-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.065	18

Scola 等<sup>[27]</sup>在一类基于三肽结构的 HCV NS3 蛋白酶抑制剂研发过程中发现, R 取代基的类型与活性密切相关(表 7)。当 R 为羟基时, 化合物 **72** 对 HCV NS3 蛋白酶抑制活性 IC<sub>50</sub> 仅为 54 nmol/L, 而当在 R 位引入磺酰胺基时(**73**, **74**, **75**), 活性大幅度提高, 尤其是当 R 为环丙磺酰胺取代时(化合物 **73**), 化合物 **73** 对 HCV NS3 蛋白酶抑制活性为 1 nmol/L, 较化合物 **72** 提高了 54 倍。研究证明: 磺酰胺基的引入之所以能够大幅度提高化合物对 HCV NS3 蛋白酶抑制活性是因为较大的磺酰胺基能够很好的占据 HCV NS3 蛋白酶活性口袋, 并且磺酰胺基的一个氧作为氢键供体与 HCV NS3 蛋白酶形成氢键相互作用(图 18)。

表 7 磺酰基在 HCV NS3 蛋白酶抑制剂中的应用

Table 7 The application of sulfonyl in HCV NS3 protease inhibitors



化合物	R	IC <sub>50</sub> /(nmol·L <sup>-1</sup> )
<b>72</b>	OH	54
<b>73</b>	NHSO <sub>2</sub> - <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	1
<b>74</b>	NHSO <sub>2</sub> - <i>i</i> -Pr	19
<b>75</b>	NHSO <sub>2</sub> - <i>c</i> -C <sub>4</sub> H <sub>7</sub>	4

## 1.4 改善药物代谢性质

### 1.4.1 延长药物在体内的作用时间

Chakravarty 等<sup>[28]</sup>在研究一类血管紧张素受体拮抗

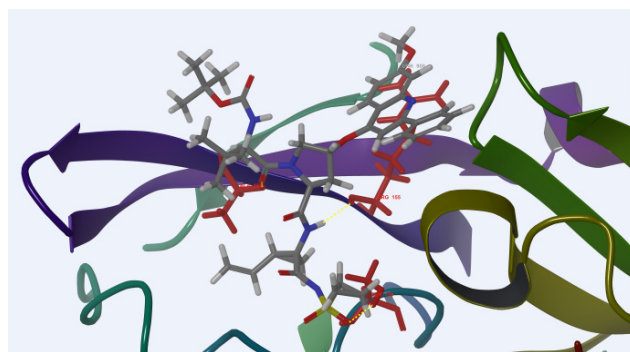


图 18 化合物 **73** 与 HCV NS3 蛋白酶结合示意图

Figure 18 Binding mode of compound **73** and HCV NS3 protease

剂时, 最初发现化合物 **76**(图 19)具有较强的血管紧张素受体拮抗活性(IC<sub>50</sub>=0.3 nmol/L), 具有潜在的抗高血压活性。但是犬静脉注射 1.0 mg/kg 时, 发现其作用时间非常短, 只有 1.5 h, 这是因为化合物 **76** 结构中的四氮唑基团很容易通过葡萄糖醛酸化而被清除。将四氮唑替换为磺酰胺而得到化合物 **77**, 化合物 **77** 不仅具有更强的血管紧张素受体拮抗活性(IC<sub>50</sub>=0.2 nmol/L), 而且磺酰胺基的引入, 提高了化合物的代谢稳定性, 使其作用时间延长至 4 h。

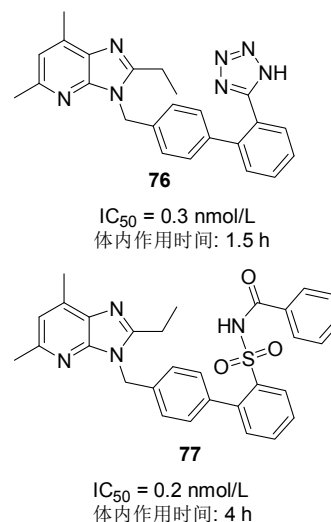


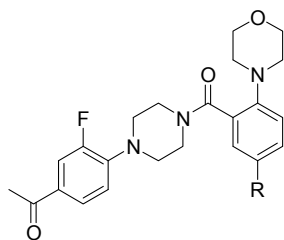
图 19 磺酰基在延长药物在体内作用时间中的应用

Figure 19 The application of sulfonyl in extending action time *in vivo*

在一类表 8 所示的甘氨酸转运体 1 (GlyT1) 抑制剂的研发过程中, 研究人员发现 R 取代基的类型对化合物在大鼠和人肝微粒体中的清除速率影响较大, 当 R 为 (**78**) 时, 化合物在大鼠和人肝微粒体中的清除速率较快; 当用甲磺酰基替代硝基时(**79**), 可以大幅度降低化合物在大鼠和人肝微粒体中的清除速率, 从而延长在体内的作用时间<sup>[29]</sup>。

表 8 磺酰基在降低一类 GlyT1 抑制剂清除速率中的应用

**Table 8** The application of sulfonyl in lowering plasma clearance of GlyT1 inhibitors



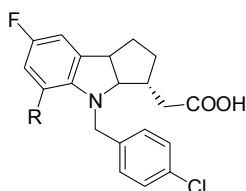
化合物	R	清除速度/( $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$ )	
		大鼠肝微粒体	人肝微粒体
78	NO <sub>2</sub>	106	35
79	SO <sub>2</sub> Me	40	26

#### 1.4.2 提高药物的生物利用度

Sturino 等<sup>[30]</sup>在研发一类吲哚类 D<sub>2</sub> 前列腺素受体拮抗剂时,发现化合物 **80**(表 9)具有较强的活性( $K_i=1.1$  nmol/L),生物利用度为 52%,但是半衰期较短( $T_{1/2}=4$  h).利用电子等排原理将乙酰基替换为甲磺酰基得到化合物 **81**,化合物 **81** 的半衰期达到 7 h,生物利用度提高到 79%,对 D<sub>2</sub> 前列腺素受体拮抗活性达到 0.57 nmol/L.

**表 9** 磺酰基在提高一类 D<sub>2</sub> 前列腺素受体拮抗剂生物利用度中的应用

**Table 9** The application of sulfonyl in improving bioavailability of prostaglandin D<sub>2</sub> receptor antagonist

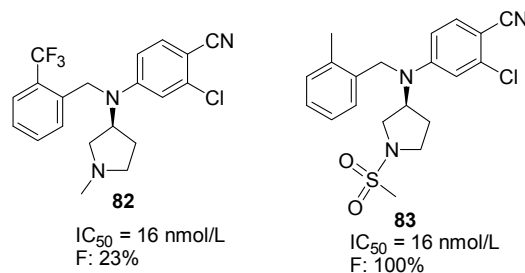


化合物	R	$K_i$ /(nmol·L <sup>-1</sup> )	$T_{1/2}$ /h	F/%
80	CH <sub>3</sub> CO	1.1	4	52
81	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	0.57	7	79

化合物 **82**(图 20)具有较好的孕激素受体激动活性,其 IC<sub>50</sub> 为 16 nmol/L,生物利用度为 23%,在化合物 **82** 结构中引入一个甲烷磺酰基得到化合物 **83**,化合物 **83** 活性与 **82** 相当,生物利用度可达 100%<sup>[17]</sup>.

#### 1.5 降低 hERG 毒性

近年来,hERG 毒性已经成为 FDA 批准的上市药物退市的主要原因之一.制药公司在药物发现阶段就应对这种潜在的问题进行研究,如何降低药物的 hERG 毒性已经成为人们的关注焦点. Jamieson 等<sup>[31]</sup>总结了降低药物 hERG 毒性的几种常见修饰策略,如引入酸性基团、降低碱性、引入极性基团降低亲脂性等.而磺酰基作为一种常见的极性基团,通常情况下引入磺酰基可以降低



**图 20** 磺酰基在提高一类孕激素受体激动剂生物利用度中的应用

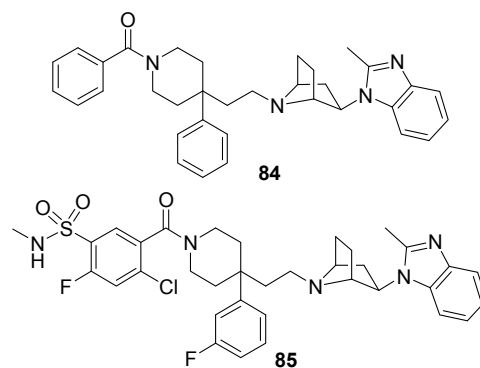
**Figure 20** The application of sulfonyl in improving bioavailability of progesterone receptor agonists

药物分子的亲脂性而降低 hERG 毒性.因此,引入磺酰基已经成为降低药物的 hERG 毒性重要策略之一.

趋化因子 CCR5 是属于 G 蛋白偶联受体家族成员的一类重要细胞膜蛋白,是 HIV-1 入侵机体细胞的主要辅助受体之一. CCR5 拮抗剂可以阻断 HIV-1 与细胞膜蛋白结合,从而起到抗感染作用.研究表明<sup>[32]</sup>,化合物 **84**(表 10)具有较好的 CCR5 拮抗活性,具有潜在的抗 HIV-1 应用价值,但是其对 hERG 钾离子通道阻滞作用较强( $\text{pIC}_{50}=5.7$ ),对 QT 间期延长较长(9.4%),且暴露量低( $\text{AUC}=16$  ng·h·mL<sup>-1</sup>).在化合物 **84** 结构中引入极性基团磺酰胺基得到化合物 **85**,化合物 **85** 对 hERG 钾离子通道阻滞作用有了明显减弱( $\text{pIC}_{50}=4.7$ ),且对 QT 间期延长较小(1.2%).磺酰胺基的引入减弱了化合物对 hERG 钾离子通道阻滞作用,增加了化合物的安全性.值得一提的是,磺酰胺基的引入还使化合物活性提高了近 4 倍,暴露量提高了 17 倍( $\text{AUC}=272$  ng·h·mL<sup>-1</sup>).

**表 10** 磺酰基在降低 CCR5 拮抗剂 hERG 毒性中的应用

**Table 10** The application of sulfonyl in lowering hERG toxicity of CCR5 antagonists



化合物	pIC <sub>50</sub>		QTc/%	AUC/(ng·h·mL <sup>-1</sup> )
	CCR5	hERG		
84	7.8	5.7	9.4	16
85	8.37	4.7	1.2	272

Shu 等<sup>[33]</sup>在研发一类多环类 CCR5 拮抗剂时(图 21),发现化合物 **86** 具有非常好的 CCR5 拮抗活性( $\text{IC}_{50}=1$

nmol/L), 但是其 hERG 阻断作用很强( $IC_{50}=1 \mu\text{mol/L}$ ). 研究人员试图通过引入极性基团来降低亲脂性从而降低 hERG 毒性. 最终, 在化合物 **86** 氰基位引入甲磺酰基得到化合物 **87**, 化合物 **87** 的计算机预测的疏水常数 (clogP) 较 **86** 降低 1, 活性保持. 值得注意的是, 化合物 **87** 对 hERG 已经无阻断作用, 磺酰基的引入在保持活性的同时还成功的改善了 hERG 毒性.

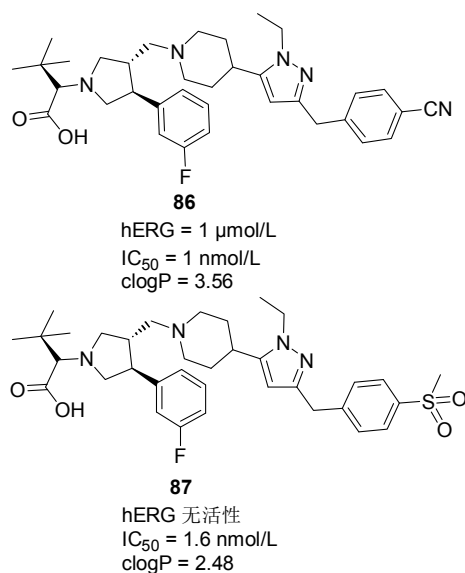


图 21 磺酰基在降低 CCR5 拮抗剂 hERG 毒性中的应用

Figure 21 The application of sulfonyl in lowering hERG toxicity of CCR5 antagonists

## 2 结论

结构丰富、种类多样的含磺酰基药物已经广泛用于临床, 磺酰基由于其独特的理化性质而在药物化学领域占有重要的地位. 磺酰基可以作为羰基、羧基、四氮唑、磷酸基的生物电子等排体而引入到小分子中, 从而开发 me-too 药物, 提高新药开发的速度, 节约成本; 磺酰基的引入可以调节小分子的溶解性和酸碱性等理化性质; 合理的引入磺酰基可以通过增加小分子和作用靶标的氢键相互作用而提高化合物的生物活性; 引入磺酰基可以通过阻断易代谢位点而提高药物代谢稳定性, 延长其作用时间, 提高其生物利用度, 改善小分子的药代动力学性质; 磺酰基的引入还可以增加小分子的极性从而降低 hERG 毒性. 综上所述, 在小分子中引入磺酰基已经成为先导化合物结构优化的重要策略之一, 相信其在未来的药物研发中会发挥更多的作用.

## References

[1] Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. W.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C.

M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347.

[2] Takenaka, T.; Honda, K.; Fujikura, T. *J. Pharm. Pharmacol.* **1984**, *36*, 539.

[3] Terrett, N. K.; Bell, A. S.; Brown, D.; Ellis, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1819.

[4] Cross, P. E.; Arrowsmith, J. E.; Thomas, G. N.; Gwilt, M.; Burges, R. A.; Higgins, A. J. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1151.

[5] Quesnel, L. B.; Al-Najjar, A. R.; Buddhavudhikrai, P. *J. Appl. Bacteriol.* **1978**, *45*, 397.

[6] Uchida, T.; Hayashi, K.; Kido, H.; Watanabe, M. *J. Pharm. Pharmacol.* **1992**, *44*, 39.

[7] Grell, W.; Hurnaus, R.; Griss, G.; Sauter, R.; Rupprecht, E.; Mark, M.; Luger, P.; Nar, H.; Wittneben, H.; Müller, P. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5219.

[8] Baguley, B. C.; Denny, W. A.; Atwell, G. J.; Cain, B. F. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 520.

[9] Colas, B.; Slama, M.; Masson, H.; Colas, J. L.; Collin, T.; Arnould, M. L.; Hary, L.; Safar, M.; Andrejak, M. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2000**, *14*, 363.

[10] Sharghi, N.; Lalezari, N. S.; Niloofari, G.; Golgolab, H. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 696.

[11] Miyashita, M.; Matsumoto, T.; Matsukubo, H.; Iinuma, F.; Taga, F.; Sekiguchi, H.; Hamada, K.; Okamura, K.; Nishino, K. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2446.

[12] Högberg, T.; Bengtsson, S.; Depaulis, T.; Johansson, L.; Ström, P.; Hall, H.; Ogren, S. O. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1155.

[13] Roushdi, I. M.; Mikhail, A. A.; Chaaban, I. *Pharmazie* **1977**, *32*, 269.

[14] Leston, S.; Nebot, C.; Nunes, M.; Cepeda, A.; Pardal, M. A.; Ramos, F. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2015**, *39*, 77.

[15] Vandyck, K.; Cummings, M. D.; Nyanguile, O.; Boutton, C. W.; Vendeville, S.; McGowan, D.; Devogelaere, B.; Amssoms, K.; Last, S.; Rombauts, K.; Tahri, A.; Lory, P.; Hu, L.; Beauchamp, D. A.; Simmen, K.; Raboisson, P. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4099.

[16] Hunt, J. T.; Ding, C. Z.; Batorsky, R.; Bednarz, M.; Bhide, R.; Cho, Y.; Chong, S.; Chao, S.; Gullo-Brown, J.; Guo, P.; Kim, S. H.; Lee, F. Y.; Leftheris, K.; Miller, A.; Mitt, T.; Patel, M.; Penhallow, B. A.; Ricca, C.; Rose, W. C.; Schmidt, R.; Slusarchyk, W. A.; Vite, G.; Manne, V. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3587.

[17] Kallander, L. S.; Washburn, D. G.; Hoang, T. H.; Frazee, J. S.; Stoy, P.; Johnson, L.; Lu, Q.; Hammond, M.; Barton, L. S.; Patterson, J. R.; Azzarano, L. M.; Nagilla, R.; Madauss, K. P.; Williams, S. P.; Stewart, E. L.; Duraiswami, C.; Grygielko, E. T.; Xu, X.; Laping, N. J.; Bray, J. D.; Thompson, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 371.

[18] Cabrera, D. G.; Douelle, F.; Younis, Y.; Feng, T. S.; Manach, C. L.; Nchinda, A. T.; Street, L. J.; Scheurer, C.; Kamber, J.; White, K. L.; Montagnat, O. D.; Ryan, E.; Katneni, K.; Zabiulla, K. M.; Joseph, J. T.; Bashyam, S.; Waterson, D.; Witty, M. J.; Charman, S. A.; Wittlin, S.; Chibale, K. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 11022.

[19] Bahl, A.; Barton, P.; Bowers, K.; Brough, S.; Evans, R.; Luckhurst, C. A.; Mochel, T.; Perry, M. W.; Rigby, A.; Riley, R. J.; Sangane, H.; Sisson, A.; Springthorpe, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6688.

[20] Alexiou, P.; Demopoulos, V. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7756.

[21] Combs, A. P.; Yue, E. W.; Bower, M.; Ala, P. J.; Wayland, B.; Douty, B.; Takvorian, A.; Polam, P.; Wasserman, Z.; Zhu, W.; Crawley, M. L.; Pruitt, J.; Sparks, R.; Glass, B.; Modi, D.; McLaughlin, E.; Bostrom, L.; Li, M.; Galya, L.; Blom, K.; Hillman, M.; Gonneville, L.; Reid, B. G.; Wei, M.; Becker-Pasha, M.; Klabe, R.; Huber, R.; Li, Y.; Hollis, G.; Burn, T. C.; Wynn, R.; Liu, P.;

- Metcalf, B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6544.
- [22] Roda, A.; Cerrè, C.; Manetta, A. C.; Cainelli, G.; Umani-Ronchi, A.; Panunzio, M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2270.
- [23] Breslin, H. J.; Lane, B. M.; Ott, G. R.; Ghose, A. K.; Angeles, T. S.; Albom, M. S.; Cheng, M.; Wan, W.; Haltiwanger, R. C.; Wells-Knecht, K. J.; Dorsey, B. D. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 449.
- [24] Kamisuki, S.; Shirakawa, T.; Kugimiya, A.; Abu-Elheiga, L.; Choo, H. Y.; Yamada, K.; Shimogawa, H.; Wakil, S. J.; Uesugi, M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4923.
- [25] Dangelo, N. D.; Kim, T. S.; Andrews, K.; Booker, S. K.; Caenepeel, S.; Chen, K.; Damico, D.; Freeman, D.; Jiang, J.; Liu, L.; McCarter, J. D.; Miguel, T. S.; Mullady, E. L.; Schrag, M.; Subramanian, R.; Tang, J.; Wahl, R. C.; Wang, L.; Whittington, D. A.; Wu, T.; Xi, N.; Xu, Y.; Yakowec, P.; Yang, K.; Zalameda, L. P.; Zhang, N.; Hughes, P.; Norman, M. H. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1789.
- [26] Asada, M.; Obitsu, T.; Kinoshita, A.; Nakai, Y.; Nagase, T.; Sugimoto, I.; Tanaka, M.; Takizawa, H.; Yoshikawa, K.; Sato, K.; Narita, M.; Ohuchida, S.; Nakai, H.; Toda, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2639.
- [27] Scola, P. M.; Sun, L.-Q.; Chen, J.; Wang, A. X.; Sit, S.-Y.; Chen, Y.; D'Andrea, S. V.; Zheng, Z.; Sin, N.; Venables, B. L.; Cocuzza, A.; Bilder, D.; Carini, D.; Johnson, B.; Good, A. C.; Rajamani, R.; Klei, H. E.; Friborg, J.; Barry, D.; Levine, S.; Chen, C.; Sheaffer, A.; Hernandez, D.; Falk, P.; Yu, F.; Zhai, G.; Knipe, J. O.; Mosure, K.; Shu, Y.-Z.; Phillip, T.; Arora, V. K.; Loy, J.; Adams, S.; Schartman, R.; Browning, M.; Levesque, P. C.; Li, D.; Zhu, J. L.; Sun, H.; Pilcher, G.; Bounous, D.; Lange, R. W.; Pasquinelli, C.; Eley, T.; Colonno, R.; Meanwell, N. A.; McPhee, F. Presented at the 239th National Meeting and Exposition of the American Chemical Society, San Francisco, CA, March 21~25, **2010**; MEDI-38.
- [28] Chakravarty, P. K.; Naylor, E. M.; Chen, A.; Chang, R. S.; Chen, T. B.; Faust, K. A.; Lotti, V. J.; Kivlighn, S. D.; Gable, R. A.; Zingaro, G. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4068.
- [29] Pinard, E.; Alberati, D.; Borroni, E.; Fischer, H.; Hainzl, D.; Jolidon, S.; Moreau, J. L.; Narquizian, R.; Nettekoven, M.; Norcross, R. D.; Stalder, H.; Thomas, A. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5134.
- [30] Sturino, C. F.; O'Neill, G.; Lachance, N.; Boyd, M.; Berthelette, C.; Labelle, M.; Li, L.; Roy, B.; Scheiget, J.; Tsou, N.; Aubin, Y.; Bateman, K. P.; Chauret, N.; Day, S. H.; Lévesque, J. F.; Seto, C.; Silva, J. H.; Trimble, L. A.; Carriere, M. C.; Denis, D.; Greig, G.; Kargman, S.; Lamontagne, S.; Mathieu, M. C.; Sawyer, N.; Slipetz, D.; Abraham, W. M.; Jones, T.; McAuliffe, M.; Piechuta, H.; Nicoll-Griffith, D. A.; Wang, Z.; Zamboni, R.; Young, R. N.; Metters, K. M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 794.
- [31] Jamieson, C.; Moir, E. M.; Rankovic, Z.; Wishart, G. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5029.
- [32] Kazmierski, W. M.; Anderson, D. L.; Aquino, C.; Chauder, B. A.; Duan, M.; Ferris, R.; Kenakin, T.; Koble, C. S.; Lang, D. G.; McIntyre, M. S.; Peckham, J.; Watson, C.; Wheelan, P.; Spaltenstein, A.; Wire, M. B.; Svolto, A.; Youngman, M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3756.
- [33] Shu, M.; Loebach, J. L.; Parker, K. A.; Mills, S. G.; Chapman, K. T.; Shen, D. M.; Malkowitz, L.; Springer, M. S.; Gould, S. L.; DeMartino, J. A.; Siciliano, S. J.; Salvo, J. D.; Lyons, K.; Pivnichny, J. V.; Kwei, G. Y.; Carella, A.; Carver, G.; Holmes, K.; Schleif, W. A.; Danzeisen, R.; Hazuda, D.; Kessler, J.; Lineberger, J.; Miller, M. D.; Emini, E. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 947.

(Cheng, F.)