

一类全新阿片样二肽的设计合成及镇痛活性研究

刘鑫^a 赵龙^a 王媛^a 牟凌云^a

张艺馨^a 周静静^a 王锐^{*,a,b}

(^a 兰州大学基础医学院 兰州 730000)

(^b 天津化学化工协同创新中心 天津 300072)

摘要 阿片系统是疼痛研究的重要靶点, 阿片肽作为一类内源性的神经递质参与诸多生理调节尤其是在痛觉方面的调节, 被视为潜在的可以替代吗啡的深层次痛觉调节药物。然而由于其固有的酶解稳定性差、镇痛作用不持久、难以透过血脑屏障等缺陷, 从而限制了其在临床方面的应用。我们从阿片肽构效关系的角度出发, 设计并合成了 4 个新型二肽化合物, 在多种疼痛模型中显示, 中枢系统注射这类化合物能够表现出明显的镇痛活性, 外周系统注射发现这类化合物可以通过血脑屏障在中枢神经系统发挥有效的镇痛作用。这一类二肽阿片化合物在多种实验模型中都表现出较好的药理学活性, 有可能发展为一类新型具有临床应用潜力的镇痛药物先导化合物。

关键词 阿片肽; 镇痛; 构效关系; 血脑屏障; 非天然氨基酸

Design and Synthesis of a Novel Series of Opioid Dipeptides and Evaluation of Their Analgesic Effect *in Vivo*

Liu, Xin^a Zhao, Long^a Wang, Yuan^a Mou, Lingyun^a

Zhang, Yixin^a Zhou, Jingjing^a Wang, Rui^{*,a,b}

(^a School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

(^b Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Engineering (Tianjin), Tianjin 300072)

Abstract The opioid system is one of the most studied pain relieving systems. Opioid peptides have been studied extensively since their discovery, and many efforts have been dedicated to the determination of their intrinsic nature. However, opioid peptides still suffer from serious limitations including lack of oral activity, short duration of action, poor metabolic stability, and relative inability to cross the blood-brain barrier (BBB). Inspired by the structure-activity studies of opioid peptides, four novel opioid dipeptides were synthesized by introduction of Tyr/Dmt to the N-terminus and novel unnatural α -methylene- β -amino acids (Map) to the C-terminus. Their *in vitro* and *in vivo* activities were determined and compared. The affinity and selectivity of these dipeptides were evaluated by radioligand binding assay in whole cell preparations from HEK293 cells expressing the μ opioid receptor (MOR) or δ opioid receptor (DOR), compound 4 exhibited the highest binding affinity toward MOR, and this compound also showed the most significant MOR selectivity over DOR. Pharmacological activities were evaluated *in vitro* using isolated guinea pig ileum (GPI) for MOR and mouse vas deferens (MVD) for DOR, and the results of GPI and MVD were in accordance with the binding affinity assays. The antinociceptive activities of the compound 4 were assessed in the mouse tail-flick and writhing test after intracerebroventricular (i.c.v.) administration. In the two tests, compound 4 showed good ability to reduce the thermal pain and the inflammatory pain, respectively. Naloxone significantly reversed the activity of the compound, indicating that opioid receptors were involved in its analgesic effects. The compound 4 was then administered intravenously (i.v.) to determine whether this dipeptide was able to cross the BBB. As a result, compound 4 was effective in both tail-flick and writhing test after i.v. administration. Furthermore, the peripherally restricted opioid antagonist naloxone methiodide did not alter the peptide-induced antinociception. Collectively, these results indicated that compound 4 was able to cross the highly selective BBB and might elicit an analgesic response via a central mechanism. Therefore, compound 4 may be a potential lead compound for future clinical development for pain management.

Keywords opioid peptide; antinociception; structure-activity relationship; blood-brain barrier; unnatural amino acid

* E-mail: wangrui@lzu.edu.cn

Received September 17, 2015; published October 27, 2015.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 91213302 and 21402076) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (Nos. lzujbky-2015-168, lzujbky-2015-275).

项目受国家自然科学基金(Nos. 91213302, 21402076)和中央高校基础研究基金(Nos. lzujbky-2015-168, lzujbky-2015-275)资助。

1 引言

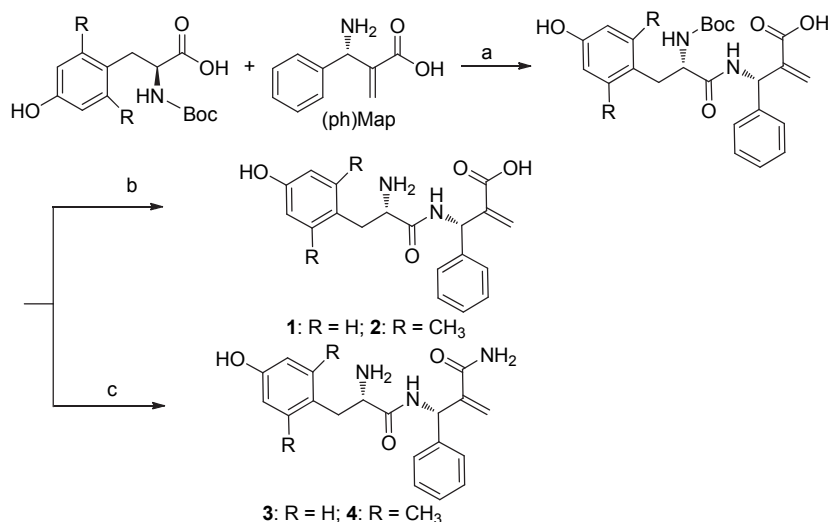
阿片类药物用于疼痛的治疗已经有数千年的历史。时至今日,吗啡仍然广泛用于中度至重度疼痛的治疗。阿片类药物主要通过与其已知的三种经典阿片受体 μ , δ 和 κ 受体相互结合而发挥生理作用,这三种受体都是 G 蛋白偶联受体超家族的一员,在中枢神经系统有大量的分布^[1]。这三种阿片受体在结构上具有一定的同源性,临床上强效的阿片类药物主要通过 μ 阿片受体的作用发挥镇痛效果^[2]。然而,传统的阿片类药物(如吗啡)在长期使用后会产生多种副作用^[3],例如耐受、依赖和呼吸抑制以及对胃肠运动的影响等,这些副作用严重限制了阿片类药物在临床上的广泛应用^[4]。随着现代社会生活工作压力的不断增大和老年社会的到来,对疼痛的药物治疗已经成为了重大的公共卫生健康课题^[4],从而寻找具有高镇痛活性且低毒副作用的新型阿片类药物具有重要的科学及社会意义^[6]。

多肽类阿片药物的开发逐渐成为新型镇痛药物研发中备受瞩目的方向。研究发现,人体内广泛存在着一些内源性阿片类多肽物质,如脑啡肽、内吗啡肽、强啡肽等,这些阿片肽通过中枢给药可以起到较为理想的镇痛作用^[7]。重要的是,这些阿片肽有效镇痛的同时,并不会诱发耐受、呼吸抑制和血压下降等常见的副作用^[8]。多肽类药物这种高效低毒的特点吸引了众多药物化学工作者对其进行大量的化学改造和构效关系研究^[9]。然而,阿片肽的临床应用仍然面临着很大的问题,由于人体内存在着大量的蛋白质水解酶,天然阿片肽在人体内会被迅速降解,大大降低了药物作用的半衰期^[10]。同时,由于自身化学组成和结构的限制,阿片肽很难透过血脑屏障到达中枢神经系统,从而降低了药物在其作用

靶点的有效浓度^[11]。为了克服阿片肽的这种缺陷,大量化学修饰的方法被应用于阿片肽的改造优化中,以期能提高它们的生物利用度^[12]。

通过对阿片肽构效关系的研究发现,所有阿片肽序列中最为保守的是其 N 末端第一位的 Tyr 残基,例如皮啡肽 (Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser-NH₂)、脑啡肽 (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met/Leu-NH₂) 和内吗啡肽 (Tyr-Pro-Trp/Phe-Phe-NH₂) 等^[13]。以此为基础 Temussi 等^[14]设计合成了先导化合物 Tyr-Tic-NH₂ 序列,并进一步扩展了多种新型阿片样镇痛肽,其中 Tic (L-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸) 是一类结构限制性的芳香族非天然氨基酸。研究显示,对 Tyr 微小的化学修饰都有可能引起阿片肽活性的丧失,构效关系研究发现 Tyr 侧链芳香环的 2 位和 6 位是潜在的改造位点^[15]。针对这两个位点的官能团修饰,如单甲基、2,6-二甲基、2-乙基-6-甲基、2-异丙基-6-甲基、2,6-二乙基、2,6-二异丙基等,都会不同程度导致多肽类似物活性的改变。其中 2,6-二甲基修饰酪氨酸得到的结构,是将其引入阿片肽最优的氨基酸砌块^[9]。除了 Tyr 残基外,富含具有芳香性侧链的疏水氨基酸 (Phe, Trp, Tyr 等) 也是其重要的药效基团,这些基团会调节阿片肽的受体亲和能力及选择性^[16]。

利用非天然氨基酸对多肽序列原有残基进行替换一直是多肽药物化学的重要研究方向^[17],使用非天然氨基酸替换的方法可以提高多肽药物的稳定性,同时也会改变其药物活性和生物利用度^[12a,18]。最近,我们课题组开发了一种新型的非天然 β 氨基酸 (Map, 图式 1), 与经典的 β 氨基酸不同, Map 在 C- α 的位置引入了 C=C 的结构,从而一定程度上限制了氨基酸的柔性,固定了氨基酸的主链构象^[19]。基于此类氨基酸,我们将其 N 末



Reagent and conditions: (a) EDCI, HOBT, DIEA, DCM, r.t.; (b) TFA, DCM, r.t.; (c) (i) NH₃·H₂O, EDCI, HOBT, DIEA, DCM, r.t.; (ii) TFA, DCM, r.t. Abbreviation used: Boc, *tert*-butoxycarbonyl; DCM, dichloromethane; DIEA, *N,N*-diisopropylethylamine; EDCI, *N*-ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide; HOBT, 1-hydroxybenzotriazole; TFA, Trifluoroacetic acid.

图式 1 二肽化合物的合成

Scheme 1 Syntheses of compounds

端连接阿片肽序列中保守的 Tyr 残基, 设计并合成了一类全新的阿片类二肽先导化合物. 这些化合物通过放射性配体亲和实验检测其与阿片受体的结合能力, 离体器官功能性实验确定化合物的激动活性, 并使用侧脑室及尾静脉给药的方式, 在鼠温浴甩尾疼痛模型和醋酸扭体模型中检测化合物的在体镇痛活性.

2 结果与讨论

2.1 药物设计及合成

在设计的这一类新型阿片肽化合物中, 第一位氨基酸我们保留了高度保守的 Tyr, 并尝试了 Tyr 的 2、6 位二甲基化修饰产物 Dmt (2,6-二甲基酪氨酸), Dmt 被广泛应用于阿片肽的构效关系研究中, 被认为是可以提高阿片肽生物活性的有效替换方式^[12a,12b]. 苯基取代的 Map^[19], 简称(ph)Map, 作为二位氨基酸为化合物与阿片受体的亲和提供芳香基团, 同时其特殊的结构也降低了化合物的柔性. 这一类二肽化合物通过经典的多肽液相合成方法得到, 其合成步骤见图式 1.

2.2 离体活性检测

2.2.1 放射性配体亲和实验

我们在稳定表达 μ 和 δ 阿片受体的 HEK293 细胞中, 通过放射性配体亲和实验检测二肽化合物对阿片受体的亲和力和选择性. 如表 1 所示, C 末端为羧酸的化合物 **1** 对 μ 和 δ 的亲和能力都很弱, 当对酪氨酸进行甲基化修饰后的化合物 **2** 表现出一定的对 μ 阿片受体的亲和能力. 当 C 末端羧酸进行酰胺化后, 化合物 **3** 相比于 **1** 表现出 μ 阿片受体亲和能力的提高, 进一步使用甲基化修饰的 Dmt 取代原有 Tyr 得到的化合物 **4** 则表现出了最好的 μ 阿片受体亲和能力($106 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)和一定的 δ 阿片受体亲和能力, 而且具有 182 倍的 μ/δ 阿片受体选择性. 研究发现当 C 末端是酰胺结构时, 多肽分子更倾向于同 μ 阿片受体中关键的保守氨基酸形成氢键, 而羧酸结构更容易使多肽分子远离 μ 阿片受体的配体结合中心, 放射性配体亲和实验的结果与已有报道的阿片肽构效关系相吻合^[12a,12b,15b,19].

表 1 阿片受体亲和活性

Table 1 Opioid receptor binding affinities

Compd.	$K_i^\mu / (\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1})^{a,d}$	$K_i^\delta / (\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1})^{b,d}$	K_i^δ / K_i^μ
1	>10000	ND	—
2	684 ± 57	69600 ± 2330	102
3	3660 ± 220	ND	—
4	106 ± 11	19300 ± 970	182

^a Displacement of [³H]DAMGO ($K_d = 0.6 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$). ^b Displacement [³H]DPDPE ($K_d = 2.8 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$). Displacement was done using whole cell preparations from transfected HEK293 cells expressing μ -opioid receptor and δ -opioid receptor, respectively. K_i values were calculated according to the Cheng-Prusoff equation: $K_i = \text{EC}_{50} / (1 + [\text{ligand}] / K_d)$, where the shown K_d values were taken from isotope saturation experiments. Data are expressed as the mean $\pm$ S.E.M., each performed in triplicate.

2.2.2 离体器官功能实验

富含 μ 阿片受体的豚鼠回肠纵形肌(GPI)和富含 δ 受体的小鼠输精管(MVD)被用于检测化合物的离体功能活性. 通过比较药物在离体标本的作用效果, 可以判断与其相互作用的阿片受体类型. 如表 2 所示, C 末端以羧酸结尾时, 二肽化合物 **2** 在 GPI 实验中表现出一定的 μ 阿片受体激动活性; C 末端以酰胺结尾时, 化合物 **3** 和 **4** 在 GPI 实验中都表现出一定的 μ 阿片受体激动特性, 其中化合物 **4** 在 MVD 实验中也表现出一定的 δ 阿片受体激动特性. 这一结果与上述亲和实验结果趋势类似.

表 2 离体器官功能活性

Table 2 *In vitro* pharmacological activity^a

Compd.	$\text{IC}_{50} / (\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1})$	
	GPI	MVD
1	>1000	>1000
2	122 ± 13.5	>1000
3	899 ± 57	>1000
4	18.9 ± 2.2	511 ± 39

^a Data were means $\pm$ SEM, values represent the average of 8~10 measurements.

2.3 在体活性检测

2.3.1 温浴甩尾实验

温浴甩尾实验是一类经典的急性伤害性知觉疼痛的测痛方法, 主要在脊髓水平进行整合, 是非常有效的中枢镇痛药药效评价手段. 我们首先通过侧脑室给药(i.c.v.)的方式在鼠温浴甩尾实验中检测二肽化合物 **4** 在动物体内的镇痛活性, 实验结果如图 1 所示, 化合物 **4** 能够剂量-依赖性的表现出明显的镇痛效果, 在 3 nmol 浓度下可以达到 63.4% MPE, 在不同浓度下侧脑

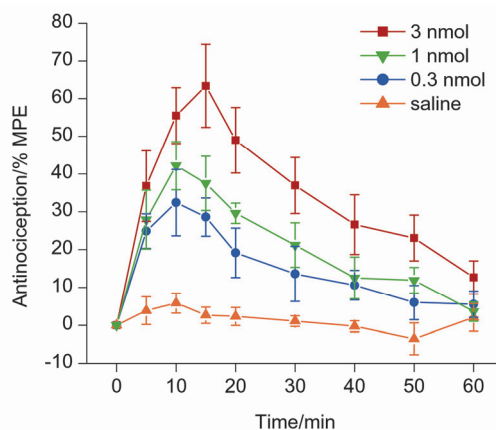


图 1 侧脑室注射化合物 **4** 在温浴甩尾实验中的镇痛效应曲线

Figure 1 Tail-flick test versus time curves of the antinociceptive effect of compound **4** after i.c.v. administration. Groups of mice were administered an icv injection of saline or different doses of compound. The doses used are shown in the figure. The tail-flick responses were measured at 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, and 60 min after the injection. Each value represents the mean $\pm$ SEM for 8~10 mice.

室注射后 10~15 min 范围内镇痛作用最强, 大约 60 min 后达到生理盐水水平。

随后我们考察了二肽化合物的血脑屏障通透能力, 如图 2 所示, 化合物 **4** 通过尾静脉给药(i.v.)的方式注射到小鼠体内, 同样能够剂量-依赖性表现出明显的镇痛效果, 在 1.6 mg 时可以达到 67.6% MPE。

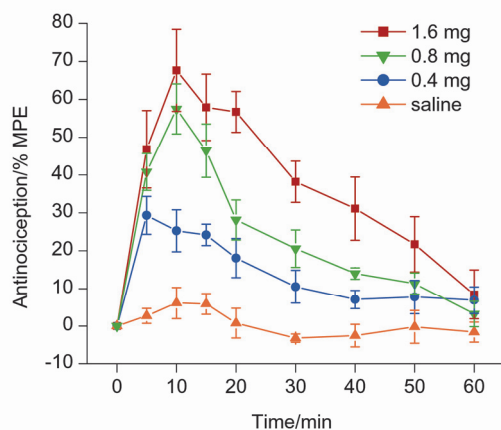


图 2 尾静脉注射化合物 **4** 在温浴甩尾实验中的镇痛效应曲线
Figure 2 Tail-flick test versus time curves of the antinociceptive effect of compound **4** after i.v. administration

Groups of mice were administered an iv injection of saline or different doses of compound. The doses used are shown in the figure. The tail-flick responses were measured at 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, and 60 min after the injection. Each value represents the mean $\pm$ SEM for 8~10 mice

阿片受体拮抗剂检测可以发现, 侧脑室注射化合物 **4** 产生的镇痛效果能够被阿片受体拮抗剂纳洛酮所拮抗, 如图 3 所示, 这说明我们的化合物会通过阿片受体介导其镇痛效果。尾静脉注射化合物 **4** 后, 纳洛酮能够拮抗其镇痛作用, 但使用不能透过血脑屏障的甲碘化纳洛酮则不能阻断该效果, 说明我们的化合物发挥镇痛作用主要是由中枢系统阿片受体所介导。

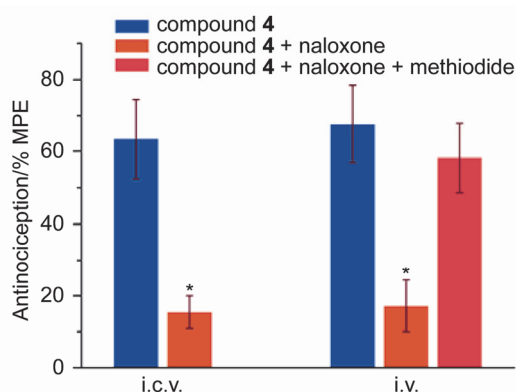


图 3 化合物 **4** 在温浴甩尾实验中的阿片受体拮抗剂检测
Figure 3 The analgesic effect of compound **4** when co-administered with antagonist in the tail-flick test

Antagonism of antinociception elicited by 3 nmol (icv) or 1.6 mg (iv) compound **4** in the tail-flick assay by naloxone (10 mg/kg ip, administered 10 min before drugs) and by naloxone methiodide (10 mg/kg ip, administered 10 min before drugs). The error bar indicates the SEM of the mean, and the asterisk indicates that the response is significantly different from control

2.3.2 醋酸扭体实验

醋酸扭体实验模拟腹腔炎症所导致的病理性腹痛症状, 是研究内脏痛最为常见的动物模型。醋酸溶液注入动物体腹腔, 刺激腹膜引起大面积的疼痛刺激, 继而诱发腹膜炎造成肌肉紧张和炎性疼痛从而出现小鼠扭体反应, 醋酸浓度为 0.6% 时扭体次数和小鼠状态较为适宜。我们首先采用 i.c.v. 给药方式检测化合物 **4** 在小鼠醋酸扭体实验中的镇痛活性, 如图 4 所示, 化合物 **4** 能够剂量-依赖性对醋酸导致的内脏痛产生镇痛作用, 在 3 nmol 剂量下能有效降低小鼠扭体反应次数, 较对照组生理盐水表现出较好的抑制水平, 拮抗剂检测其镇痛能力会被阿片受体拮抗剂纳洛酮所抑制。

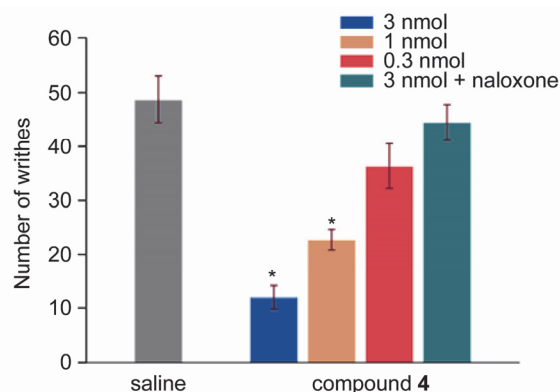


图 4 侧脑室注射化合物 **4** 在醋酸扭体实验中的镇痛效应
Figure 4 Dose-related analgesic effects of i.c.v. administration of compound **4** in the mouse writhing test

Groups of mice were administered an icv injection of saline or different doses of compound. The doses used are shown in the figure. The compound were administered 5 min before i.p. injection of 0.6% acetic acid. The number of writhes was cumulatively counted for 20 min. Antagonism of antinociception elicited by 3 nmol (icv) compound **4** by naloxone (10 mg/kg ip, administered 10 min before drugs). Each value represents the mean $\pm$ SEM for 8~10 mice. The error bar indicates the SEM of the mean, and the asterisk indicates that the response is significantly different from the salinetreated group ($p < 0.05$)

通过 i.v. 方式将化合物 **4** 注射到小鼠体内后, 结果如图 5 所示, 化合物 **4** 同样能够剂量-依赖性对醋酸导致的内脏痛产生镇痛作用。在 1.6 mg 剂量下表现出与 i.c.v. 注射时近似的抑制扭体次数能力, 进一步的拮抗剂检测显示这一镇痛能力会被纳洛酮所抑制, 但不会被甲碘化纳洛酮所拮抗。

尽管现在已经有大量阿片肽结构改造的报道, 但是增强阿片肽透过血脑屏障的能力一直是提高其生物利用度亟待解决的问题。我们合成的这一类二肽镇痛先导化合物通过外周给药, 在多种疼痛模型中都能够表现出明显的镇痛作用, 说明其能够透过血脑屏障, 在中枢神经系统发挥镇痛作用, 这个结果对研究新型阿片肽镇痛药物具有重要意义。

3 结论

我们设计并合成的阿片肽二肽先导化合物, 特别是

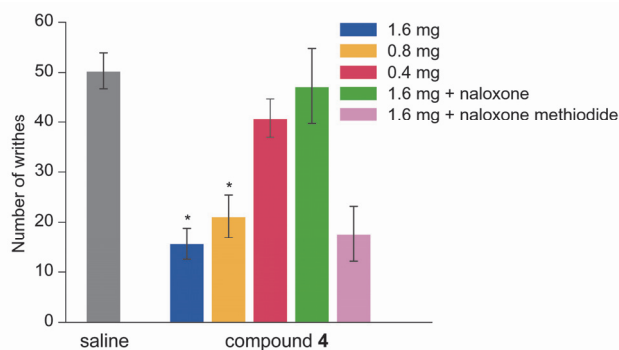


图5 尾静脉注射化合物4在醋酸扭体实验中的镇痛效应

Figure 5 Dose-related analgesic effects of i.v. administration of compound 4 in the mouse writhing test

Groups of mice were administered an iv injection of saline or different doses of compound. The doses used are shown in the figure. The compound were administered 5 min before i.p. injection of 0.6% acetic acid. The number of writhes was cumulatively counted for 20 min. Antagonism of antinociception elicited by 1.6 mg (iv) compound 4 by naloxone (10 mg/kg ip, administered 10 min before drugs) and by naloxone methiodide (10 mg/kg ip, administered 10 min before drugs). Each value represents the mean $\pm$ SEM for 8~10 mice. The error bar indicates the SEM of the mean, and the asterisk indicates that the response is significantly different from the salinetreated group ($p < 0.05$)

化合物4, 具有较好的 μ 阿片受体亲和能力, 在离体实验中这些化合物以激动剂的方式对 μ 阿片受体发挥作用. 不同给药方式的在体镇痛实验表明, 化合物4可以在动物体内发挥良好的镇痛作用且具有较高的稳定性. 我们认为本文设计合成的二肽化合物, 可以作为一种全新的阿片肽类先导化合物, 用于进一步多肽类镇痛药物的开发.

References

- [1] (a) Lord, J. A.; Waterfield, A. A.; Hughes, J.; Kosterlitz, H. W. *Nature* **1977**, 267, 495. (b) Holden, J. E.; Jeong, Y.; Forrest, J. M. *AACN Clin. Issues* **2005**, 16, 291.
- [2] Pert, C. B.; Snyder, S. H. *Science* **1973**, 179, 1011.
- [3] Benyamin, R.; Trescot, A. M.; Datta, S.; Buenaventura, R.; Adlaka, R.; Sehgal, N.; Glaser, S. E.; Vallejo, R. *Pain Physician* **2008**, 11,

- S105.
- [4] Aldrich, J. V.; McLaughlin, J. P. *Drug Discov. Today Technol.* **2012**, 9, e23.
- [5] (a) Liu, G.-Z.; Han, D.-E.; Wang, P.; Liu, H.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 1674. (刘改枝, 韩德恩, 王鹏, 刘宏民, 有机化学, **2013**, 33, 1674.) (b) Li, W.; Xiao, B.; Zhou, Y.; Liu, H.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 30, 898. (李雯, 肖博, 周游, 刘宏民, 有机化学, **2010**, 30, 898.)
- [6] Dalal, S.; Bruera, E. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2013**, 10, 108.
- [7] (a) Benarroch, E. E. *Neurology* **2012**, 79, 807. (b) Bodnar, R. J. *Peptides* **2011**, 32, 2522.
- [8] Hayes, A. G.; Arendt-Nielsen, L.; Tate, S. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2014**, 14, 11.
- [9] (a) Hruby, V. J.; Balse, P. M. *Curr. Med. Chem.* **2000**, 7, 945. (b) Liu, X.; Wang, Y.; Xing, Y.; Yu, J.; Ji, H.; Kai, M.; Wang, Z.; Wang, D.; Zhang, Y.; Zhao, D.; Wang, R. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 3102.
- [10] Janecka, A.; Perlikowska, R.; Gach, K.; Wyrebska, A.; Fichna, J. *Curr. Pharm. Des.* **2010**, 16, 1126.
- [11] Gentilucci, L. *Curr. Top Med. Chem.* **2004**, 4, 19.
- [12] (a) Gentilucci, L.; Tolomelli, A. *Curr. Top Med. Chem.* **2004**, 4, 105. (b) Schiller, P. W. *Life Sci.* **2010**, 86, 598. (c) Wang, Y.; Liu, X.; Wang, D.; Yang, J.; Zhao, L.; Yu, J.; Wang, R. *Neuropharmacology* **2015**, 97, 312. (d) Wang, X.-B.; Wang, X.-L.; Hu, J.; Wang, Z.-Y.; Pimpalpalpe Tukaram, M.; Torsten, L.; Yin, J. *Acta Chim. Sinica* **2015**, 73, 699. (汪学彬, 王晓丽, 胡静, 王兆亚, Pimpalpalpe Tukaram, M., Torsten, L., 尹健, 化学学报, **2015**, 73, 699.)
- [13] Sperling, E.; Kosson, P.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Ronsisvalle, G.; Carr, D. B.; Lipkowski, A. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2467.
- [14] (a) Tancredi, T.; Salvadori, S.; Amodeo, P.; Picone, D.; Lazarus, L. H.; Bryant, S. D.; Guerrini, R.; Marzola, G.; Temussi, P. A. *Eur. J. Biochem.* **1994**, 224, 241. (b) Zhang, Y.; Fang, H.; Xu, W. *Curr. Protein Pept. Sci.* **2010**, 11, 752.
- [15] (a) Fichna, J.; do-Rego, J. C.; Chung, N. N.; Costentin, J.; Schiller, P. W.; Janecka, A. *Peptides* **2008**, 29, 633. (b) Koda, Y.; Del Borgo, M.; Wessling, S. T.; Lazarus, L. H.; Okada, Y.; Toth, I.; Blanchfield, J. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 6286.
- [16] (a) Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; DeGrado, W. F. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3219. (b) Tomboly, C.; Kover, K. E.; Peter, A.; Tourwe, D.; Biyashev, D.; Benyhe, S.; Borsodi, A.; Al-Khrasani, M.; Ronai, A. Z.; Toth, G. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 735.
- [17] (a) Cheng, Y.-N.; Xie, G.-Y.; Sun, S.-J.; You, X.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 630. (程绎南, 谢桂英, 孙淑君, 游秀峰, 有机化学, **2013**, 33, 630.) (b) Peng, P.; Xiong, J.-F.; Li, B.; Mo, G.-Z.; Chen, R.-H.; Wang, C.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 1891. (彭湃, 熊金锋, 李豹, 莫广珍, 陈任宏, 汪朝阳, 有机化学, **2013**, 33, 1891.)
- [18] Liu, W. X.; Wang, R. *Med. Res. Rev.* **2012**, 32, 536.
- [19] Wang, Y.; Xing, Y.; Liu, X.; Ji, H.; Kai, M.; Chen, Z.; Yu, J.; Zhao, D.; Ren, H.; Wang, R. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 6224.

(Zhao, C.)