

白三烯 B₄受体拮抗剂的研究进展

赵甜甜, 沈珑瑛, 潘显道*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

摘要: 白三烯 B₄ (leukotriene B₄, LTB₄) 是一种促炎调节因子, 多数炎症细胞均可产生。LTB₄ 与其受体 BLT1 (leukotriene B₄ receptor 1) 结合后可通过趋化作用和黏附分子上调将嗜中性粒细胞和巨噬细胞迁移至炎症部位。大量研究表明 LTB₄-BLT1 轴与自身免疫性疾病及炎症的发生有关。因此, LTB₄ 受体拮抗剂对治疗这类疾病具有重要作用。本文简略描述了 LTB₄ 的作用, 综述了目前处于临床或临床前研究的 LTB₄ 受体拮抗剂的研究进展。

关键词: 白三烯 B₄; 拮抗剂; 构效关系

中图分类号: R914 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)10-3133-13

Research progress of leukotriene B₄ receptor antagonists

ZHAO Tian-tian, SHEN Long-ying, PAN Xian-dao*

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Leukotriene B₄ (LTB₄) is a proinflammatory lipid mediator that is synthesized by a number of inflammatory cells. Binding of LTB₄ to its receptor leukotriene B₄ receptor 1 (BLT1) can migrate neutrophils and macrophages to inflammatory sites through chemotaxis and up-regulation of adhesion molecules. Many researches have shown that LTB₄-BLT1 axis is related to the occurrence of autoimmune disorders and other inflammatory diseases. Receptor antagonists of LTB₄ are thus expected to be useful therapeutics for these diseases. In this review, we briefly describe the biological function of LTB₄ and summarize the preclinical and clinical developments of LTB₄ receptor antagonists.

Key words: leukotriene B₄; antagonist; structure-activity relationship

白三烯 B₄ (leukotriene B₄, LTB₄) 是一种促炎调节因子 (图 1), 由花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 经 5-脂氧合酶 (5-lipoxygenase, 5-LO) 代谢途径产生^[1,2]。

炎症刺激后, Ca²⁺ 内流, 激活胞浆型磷脂酶 A₂ (cytosolic phospholipase A₂, cPLA₂), 使其从胞质转移到细胞膜的磷脂层。在 cPLA₂ 催化下, AA 从膜磷脂中

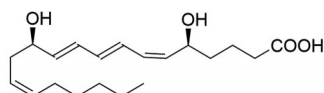


Figure 1 The structure of leukotriene B₄ (LTB₄) (I)

收稿日期: 2022-05-18; 修回日期: 2022-06-14.

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2021-1-12M-028).

*通讯作者 Tel: 86-10-63166764, E-mail: xdp@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-0602

释放出来^[3], 在 5-LO 作用下, 5 位氧化得到 5-羟基过氧化二十碳四烯酸 (5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid, 5-HPETE)。5-HPETE 随后转化为环氧化物 LTA₄, 水解后生成 LTB₄^[4,5] (图 2)。其主要功能是活化和募集嗜中性粒细胞、巨噬细胞等, 具有很强的生物活性^[6]。大量研究表明 LTB₄ 主要参与炎症、免疫反应等, 在类风湿性关节炎^[7] (rheumatoid arthritis, RA)、哮喘^[8] 等疾病中发挥了重要作用。

除 5-LO 代谢途径外, AA 也可以通过环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 途径代谢。在 COX 作用下, AA 代谢生成前列腺素 G₂ (prostaglandin G₂, PGG₂), 经前列腺素氢过氧化物酶催化生成 PGH₂ (prostaglandin H₂, PGH₂), 然后在各种特异性前列腺素合成酶作用下产生各种前列腺素, 或在凝血噁烷合成酶作用下生成血

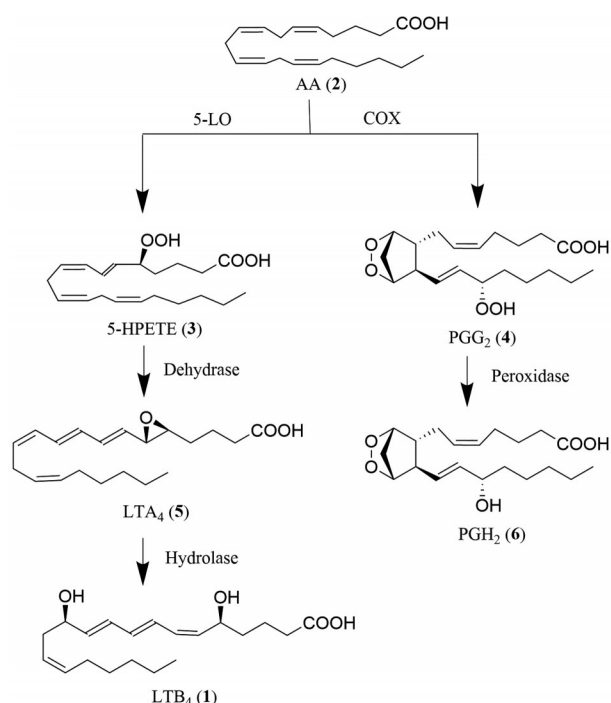


Figure 2 Overview of the arachidonic acid (AA) metabolism pathways

栓烷 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2)^[9]。

非甾体类抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 针对的靶点即为 COX^[10], 但此类化合物不良反应明显^[11,12]。非选择性 NSAIDs 轻则引起胃肠道不适, 重则引发胃溃疡和胃十二指肠穿孔、出血。此外, NSAIDs 会增加患心血管疾病的风险。研究发现 AA 的两种代谢途径之间存在拮抗作用。当抑制了环氧合酶途径后, 相应地会促进脂氧合酶代谢^[13,14], 导致促炎介质的产生, 引起不良反应^[15]。促进 5-LO 途径代谢进而会导致 LTB_4 增加, 而 LTB_4 在哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺炎等疾病的生成过程中发挥着重要作用。因此, 研发有效的 LTB_4 受体拮抗剂是非常有必要的。

本文综述了 LTB_4 及其受体的结构与功能, 以及目前处于临床或临床前研究的 LTB_4 受体拮抗剂的研究进展。

1 LTB_4 受体简介

LTB_4 一旦在细胞质中合成, 就会被释放到胞外, 与细胞表面受体结合, 以自分泌或旁分泌的方式发挥作用^[16]。 LTB_4 具有两个受体: BLT1 和 BLT2。两种受体均为 G 蛋白偶联受体, 其主要区别在于细胞分布及与 LTB_4 的亲合力^[17]。

1.1 BLT1

BLT1 是 LTB_4 的高亲和力受体, 主要在白细胞中

表达, 包括嗜中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等^[18]。此外, 在部分其他细胞中也有表达, 如内皮细胞^[19]、上皮细胞^[20]、纤维原细胞等。

1.1.1 BLT1 的结构 2018 年, Hori 等^[21]报道了 BLT1 抑制剂 BIIL260 与 gpBLT1 的共晶结构 (图 3)。晶体结构显示: BIIL260 与 BLT1 之间存在盐桥作用、氢键作用、 π -to-edge、CH-to- π 和疏水作用。大多数 G 蛋白偶联受体与 7 个跨膜结构域内保守的 Asp^{2,50} 形成以 Na^+ 为中心的水簇稳定在非活性状态。BIIL260 含有苜蓿的结构, 3 个苯环结合在正性结合位点, 苜蓿占据了 Na^+ 水簇的位置并与 D66^{2,50} 相互作用, 模拟了整个以 Na^+ 为中心的水簇, 从而抑制 BLT1 活化。

2021 年, Michaelian 等^[22]报道了 MK-D-046 与 hBLT1 的共晶结构 (图 4)。结果显示 R156、H94 均可以和 MK-D-046 形成氢键作用, 是结合的关键氨基酸。将 H94 突变为苯丙氨酸或酪氨酸, 活性丧失。除此之外, H94 对 hBLT1、hBLT2 的选择性至关重要。I271、C97、Y237 可与 MK-D-046 之间形成疏水作用。I271、Y237 突变导致 LTB_4 效价下降 250~400 倍, 因此推测 LTB_4 与氨基酸残基之间形成的疏水作用与 BLT1/2 的选择性有关。将 hBLT1 与 gpBLT1 进行比较后发现, 残基构象的差异可能会导致化合物针对两个不同物种 BLT1 的效价发生颠倒。MK-D-046 虽然没有向下延伸至 Na^+ 水簇的位置, 但 hBLT1 的 Na^+ 位点保留了与 gpBLT1 的 Na^+ 位点类似的构象。将 MK-D-046 类似物与 hBLT1 进行分子对接, 结果显示磺酰基部分的取代基越大, 越有利于将羰基磺酰胺固定在与 H94^{3,29} 和 R156^{4,64} 相互作用最佳的方向上。磺酰胺对位氟取代可深入到含有 F74^{2,60} 和 L78^{2,64} 的疏水口袋中, 将氟原子去除, 结合能力下降。改变 C-4 羟基手性, 活性显著下降。

2022 年, Wang 等^[23]报道了 LTB_4 -hBLT1 的共晶结构 (图 5), 揭示了 LTB_4 激活受体的机制。激动剂和拮抗剂结合的关键区别是直接和间接的极性相互作用。拮抗剂 MK-D-046 与 R156^{4,64}、H94^{3,29} 直接形成氢键作用, 而 LTB_4 则是通过水分子与 R156^{4,64}、H94^{3,29} 形成氢键网络。共晶结构显示水分子和关键极性残基的氢键作用是 LTB_4 与受体结合的决定因素。N268^{7,36} 与 C-1 羧基之间存在直接的极性相互作用, 以及连接 LTB_4 与受体关键残基的水分子簇。水分子 1 (W1) 通过氢键将 R156^{4,64}、R267^{7,35} 与 C-5 羟基连接起来。水分子 2 (W2) 与 R267^{7,35} 也形成氢键作用。水分子 6 (W6) 与 N268^{7,36}、水分子 7 (W7) 之间形成氢键。这些水分子将极性残基 N268^{7,36}、R156^{4,64}、R267^{7,35} 和 H94^{3,29} 与 LTB_4 通过氢键连接起来, 从而将配体锁在口袋里。

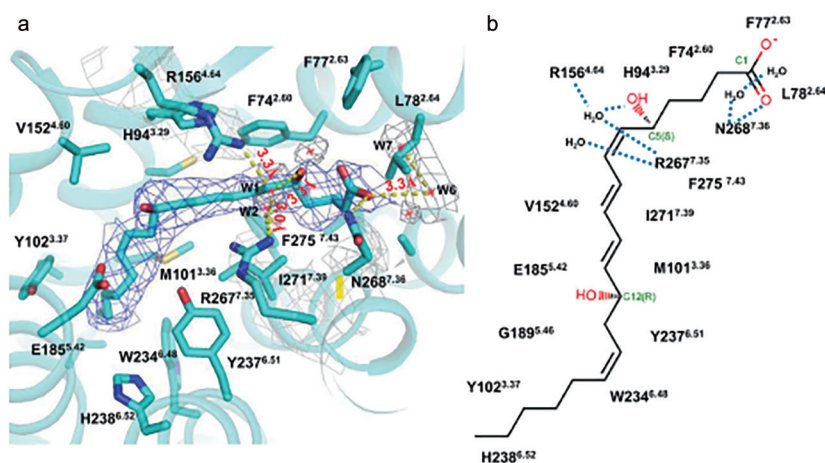


Figure 5 Ligand binding pocket of BLT1^[23]. a: BLT1 ligand binding pocket for LTB₄. The LTB₄ molecule is shown in magenta in the middle of the pocket, density map of LTB₄ (blue mesh) is set at contour level of 5.0, density map of water (grey mesh) is set at contour level of 4.0, density map of R156^{4.64} and R267^{7.35} is set at contour level of 4.0. Surrounding residues within 5.0 Å of LTB₄ are shown in sticks and colored in cyan; b: The scheme of the chemical structure of LTB₄ and surround residues

反应中, LTB₄-BLT1 轴可以介导效应 T 细胞到炎症组织^[25-28]。在调节 B 细胞功能方面, Nagatake 等^[29]发现在 B 细胞分化为 IgA(+) B 细胞和小肠固有层浆细胞时, BLT1 表达。BLT1 通过诱导髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 增强了共生菌依赖 IgA(+) 浆细胞的增殖, 从而在抗原特异性肠道 IgA 的产生中发挥关键作用。Subramanian 等^[30]研究了 LTB₄-BLT1 轴在血管内中性粒细胞免疫应答中传递趋化信号的机制。动物实验结果显示 LTB₄ 信号通路协调非肌球蛋白 IIA 和 β2-整合素的动态再分配, 从而促进中性粒细胞的阻滞和外渗。

在其他组织细胞中, LTB₄-BLT1 轴可以影响细胞的生理功能, 从而导致病理性炎症。因此, 阻断 LTB₄-BLT1 轴可抑制病理性炎症进程或缓解炎症反应。

LTB₄ 是导致慢性阻塞性肺炎的主要促炎介质。Zhang 等^[31]研究发现 BLT1 抑制剂 U75302 可降低小鼠肺泡巨噬细胞溶酶体和自噬体数量, 并可能增强转录因子 EB (transcription factor-EB, TFEB) 的转录激活表达, 通过诱导自噬改善炎症反应。Dong 等^[32]发现细胞因子信号转导抑制因子 1 (suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1) 在慢性阻塞性肺炎患者肺组织中表达显著降低, 而 BLT1 抑制剂在体外可恢复 SOCS1 的表达, 进而抑制炎症细胞因子的分泌。

Xiong 等^[20]研究发现, BLT1 在小鼠上皮细胞或正常人支气管上皮细胞 (normal human bronchial epithelial, NHBE) 中表达, 木瓜蛋白酶通过 NHBE 诱导 LTB₄ 释放, 进而通过 BLT1 激活蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 扩增白介素-33 (interleukin-33, IL-33)。致敏期

LTB₄-BLT1 轴中断显著降低 IL-33 的表达, 降低 2 型先天性淋巴细胞 (group II innate lymphoid cells, ILC2) 激活和树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 迁移, 从而削弱过敏辅助型 T 细胞 2 (T helper 2 cell, Th2) 反应。

Zhou 等^[33]发现 LTB₄-BLT1 轴通过控制树突状细胞促炎调节因子的产生及 Th1、Th17 的分化促进结肠炎的发展。机制研究显示 BLT1 通过 PLCβ-PKC 信号通路 (phospholipase C beta-protein kinase C signaling) 调节促炎细胞因子的产生。BLT1 抑制剂可减少人外周血中树突状细胞产生的促炎细胞因子。

Miyabe 等^[7]研究发现 C5a-C5aR 通路 (complement component 5a-complement 5a receptor pathway) 诱导中性粒细胞产生 LTB₄, 而免疫复合物 (immune complexes, ICs) 通过 Fcγ 受体 (Fc receptor gamma, FcγR) 活化诱导中性粒细胞产生白介素 1β (interleukin-1β, IL-1β)。在 RA 发生的早期阶段, BLT1 介导第一批中性粒细胞进入关节。动物实验表明, BLT1 或 5-LO 缺陷大鼠对 RA 完全耐受。用 CP-105696 (BLT1 抑制剂) 或 L-739010 (5-LO 抑制剂) 预处理可显著抑制 RA 的发生。治疗给药也可显著改善 RA 大鼠关节的破坏程度。

Bouchareychas 等^[34]研究了 LTB₄-BLT1 轴在滑膜炎及破骨细胞分化中的作用。结果显示, BLT1 缺乏导致破骨细胞相关基因上调, 并增加能够形成 F-actin 环的巨型多核 TRAP(+) 细胞的形成。此外, BLT1 缺乏使破骨细胞中磷酸化的 NF-κB 和 IκB 水平升高。数据显示, LTB₄-BLT1 轴在体内加剧滑膜炎症状。

Lv 等^[35]实验发现 LTB₄-BLT1 轴在博来霉素诱导的肺纤维化急性损伤期发挥了关键作用, 早期中断

LTB₄-BLT1轴可以防止组织纤维化的后期发展。BLT1抑制剂U75302在小鼠急性损伤期处理后,可显著减弱肺纤维化,并伴有早期浸润中性粒细胞、晚期浸润CD4⁺T细胞显著减少。

Asahara等^[36]发现BLT1的缺失可减轻足底福尔马林损伤后的外周炎症和脊髓伤害性感受过程。数据表明,LTB₄-BLT1轴不仅参与外周炎症反应,还参与足底注射福尔马林诱导的脊髓神经元激活。LTB₄-BLT1信号是治疗干预组织损伤引起的急性和持续性疼痛的潜在靶点。

1.2 BLT2

BLT2是LTB₄的低亲和力受体,普遍分布于白细胞、脾脏、肝、卵巢等。研究发现12-HHT [12(S)-hydroxyheptadeca-5Z,8E,10E-trienoic acid]与BLT2的亲和力远高于LTB₄,是BLT2的高亲和力内源性配体^[17,37]。目前,BLT2的结构尚不清楚。因为BLT2与LTB₄的亲和力远小于BLT1与LTB₄的亲和力,因此BLT2对LTB₄发挥作用的影响远小于BLT1。

2 LTB₄受体拮抗剂

目前报道的LTB₄受体拮抗剂的设计思路均是基于配体的药物设计,骨架均与LTB₄具有相似之处。根据其结构可分为两类: 苜脒类和羧酸类。

2.1 苜脒类

2.1.1 BIIL-260 BIIL-284是前药,在体内可代谢为具有活性的BIIL-260、BIIL-315(图6)。两个代谢活化产物均对LTB₄受体具有高亲和力。BIIL-260是BLT1和BLT2双重抑制剂。

体外实验表明,BIIL-260和BIIL-315可以抑制LTB₄介导的人中性粒细胞的趋化性,也可以抑制由LTB₄诱导的Ca²⁺释放(表1)。动物实验表明,BIIL-284是一种有效的长效口服LTB₄受体拮抗剂(表2)^[38]。

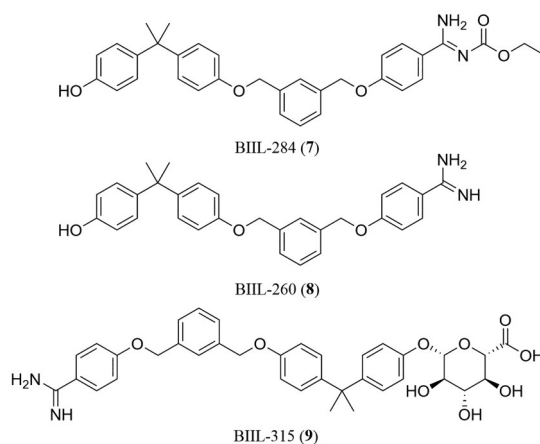


Figure 6 Structures of BIIL-284 (7), BIIL-260 (8) and BIIL-315 (9)

但在临床试验中,BIIL-284的表现不佳。2004年,Alten等^[39]探讨了口服BIIL-284对RA患者外周血白细胞中LTB₄诱导的Mac-1(CD11b/CD18)表达的抑制作用。试验共有26名RA患者参与,分为3组,分别给予BIIL-284 25、150 mg或安慰剂。结果显示25和150 mg剂量的BIIL-284均能安全有效地抑制中性粒细胞Mac-1的表达。因此,较长时间的BIIL-284治疗可能会给RA患者带来临床效益。2007年,Diaz-Gonzalez等^[40]使用BIIL-284治疗RA,研究对象为持续3个月的RA患者,共有342名患者随机接受了5、25、75 mg BIIL-284或安慰剂治疗。结果显示治疗组与安慰剂组之间并无明显的统计学差异。该临床试验表明,口服BIIL-284的RA患者,炎症只能得到适度改善。2014年Konstan等^[41]报道了BIIL-284 BS治疗囊性纤维症(cystic fibrosis, CF)的II期临床试验结果。中期分析显示接受BIIL-284 BS的成人肺部相关严重不良事件的发生率显著增加,试验终止。该结果表明过度抑

Table 1 Inhibition of LTB₄ binding to receptors, LTB₄-induced elevation of intracellular calcium levels and chemotaxis by BIIL-260, BIIL-315 and BIIL-284. ^aInhibition of LTB₄ binding to receptors on human polymorphonuclear leukocytes (PMNLs); ^bInhibition of LTB₄ binding to receptors on human PMNLs membranes; ^cEffect on LTB₄-induced elevation of intracellular calcium levels in human neutrophils; ^dInhibition of LTB₄-induced chemotaxis (CTX) of human PMNLs; ^eNot tested

Compound	PMNLs $K_{app}/nmol \cdot L^{-1}$		Ca ²⁺ Level ^c IC ₅₀ /nmol·L ⁻¹	CTX ^d IC ₅₀ /nmol·L ⁻¹
	Vital cells ^a	Membranes ^b		
BIIL-260	1.7 ± 0.72	1.4 ± 0.16	0.82	2.90 ± 1.33
BIIL-315	1.9 ± 0.14	1.1 ± 0.32	0.75	0.65 ± 0.43
BIIL-284	230 ± 98	221 ± 19	- ^e	-

Table 2 Inhibition of LTB₄-induced mouse ear inflammation, transdermal chemotaxis, neutropenia and Mac 1-expression *in vivo* models. ^aInhibition of LTB₄-induced mouse ear inflammation; ^bInhibition of LTB₄-induced transdermal chemotaxis in guinea pigs; ^cInhibition of LTB₄-induced neutropenia in monkeys; ^dInhibition of LTB₄-induced Mac 1-expression in monkeys

Compound	Mouse ear inflammation ^a	Transdermal chemotaxis ^b	Neutropenia ^c	Mac1-expression ^d
	ED ₅₀ /mg·kg ⁻¹	ED ₅₀ /mg·kg ⁻¹	ED ₅₀ /mg·kg ⁻¹	ED ₅₀ /mg·kg ⁻¹
BIIL-284	0.008	0.03	0.004	0.05

制炎症反应可能会增加感染相关不良反应的发生。

2.1.2 CGS-25019C CGS-25019C (图7) 是一种有效的 LTB_4 受体可逆拮抗剂, 是一种高度特异性的中性粒细胞功能拮抗剂。体外研究表明 CGS-25019C 选择性结合 BLT1, 可以抑制 LTB_4 受体结合 ($IC_{50} = 4 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), 也可以有效抑制中性粒细胞脱粒 ($IC_{50} = 0.04 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[42]。体内实验结果显示, CGS-25019C 抑制小鼠耳水肿形成和髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 引起的中性粒细胞内流的 ED_{50} 分别为 1.4 和 $1.2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。单次口服 18 h 后测定小鼠水肿情况和 MPO 活性, 其 ED_{50} 分别为 5.7 和 $7.7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。口服给药后测定不同时间段 CGS-25019C 对 LTB_4 诱导的大鼠中性粒细胞减少症的抑制作用, 前 4 h 其 ED_{50} 为 $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 18 h 后 ED_{50} 为 $11 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ^[43]。

2007 年 II 期临床试验采用 CGS-25019C 治疗慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD), 共有 24 名患者参与。结果显示治疗组和安慰剂组之间痰中性粒细胞百分比、总细胞计数、MPO、IL-8 和 TNF- α 水平无显著差异^[42]。

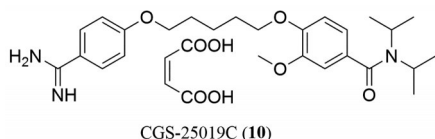


Figure 7 The structure of CGS-25019C (10)

2.1.3 DW-1350 和 DW-1352 DW-1350 和 DW-1352 (图8) 均为 LTB_4 受体抑制剂。研究发现 LTB_4 可以通过产生破骨细胞刺激骨吸收^[44]。3-氨基-1,2-苯并异噁唑衍生物在对 LTB_4 受体发挥拮抗作用的同时, 对骨质疏松症的预防和治疗是有效的。体外实验表明, DW-1350 和 DW-1352 抑制破骨细胞增殖的 IC_{50} 分别为 19.87 、 $1.25 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 抑制破骨细胞融合的 IC_{50} 分别为 0.81 、 $0.74 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 抑制破骨细胞的骨重吸收的 IC_{50} 分别为 0.075 、 $0.131 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。DW-1350 和 DW-1352 均能影响成骨细胞的分化和形成, 可用于治疗骨质疏松^[45]。体内实验结果显示, DW-1350MSA 对于预防固定性骨质疏松具有良好的作用, 对卵巢切除术引起的雌激素缺乏性骨质疏松具有良好的预防作用^[46]。目前尚未开展临床试验。

2.2 羧酸类

2.2.1 CP-105696 和 CP-195543 CP-105696 (图9) 是一种结构新颖、对 BLT1 具有高选择性亲和力的 LTB_4 受体拮抗剂。体外实验表明, CP-105696 显著抑制 [^3H] LTB_4 与人嗜中性粒细胞的 LTB_4 受体结合, 抑制人嗜中性粒细胞的趋化性 (表3)^[47]。动物实验显示,

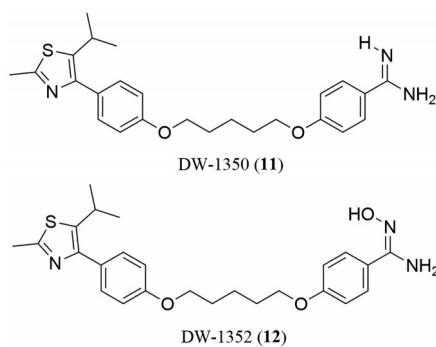


Figure 8 Structures of DW-1350 (11) and DW-1352 (12)

CP-105696 抑制 LTB_4 诱导的小鼠皮肤中性粒细胞内流的 ED_{50} 为 $4.2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。CP-105696 在 $0.3\sim 10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量下对 RA 小鼠的临床症状和组织学变化均有显著影响。如果在 RA 发作前或整个实验过程中开始药物治疗, 同样有效^[48]。

临床研究表明 CP-105696 在低蛋白环境中表现出对 LTB_4 受体的高亲和力。但在全血中, 与血浆蛋白的结合力强, 使得给药剂量大幅增加。I 期临床试验共有 48 名受试者参与, 在受试者尿液中检测到小于 1% 的原药, 表明该化合物的主要排泄方式是胆汁排泄。因此 CP-105696 半衰期过长的可能原因是高蛋白结合率和肝肠循环相结合^[49]。

CP-105696 的构效关系研究显示 (图10): 吡喃环替换为环己烷后, 活性下降, 水溶性降低; 替换为环戊烷后, 活性显著降低。3 位 4-苯基苄基取代活性最强, 4' 位其他取代基取代活性均显著下降; 联苯基与吡喃环之间的距离变远后, 活性下降。3,4 位相对构型为反式时具有活性, 右旋体活性高于左旋体。7 位酸性基团是活性必需基团。除羧基外, 四氮唑取代也具有活性。

Pfizer 对 C-7 位环状羧基和链状羧基进行计算, 结果显示, 羧基处于平面的上方或下方更有优势。因此,

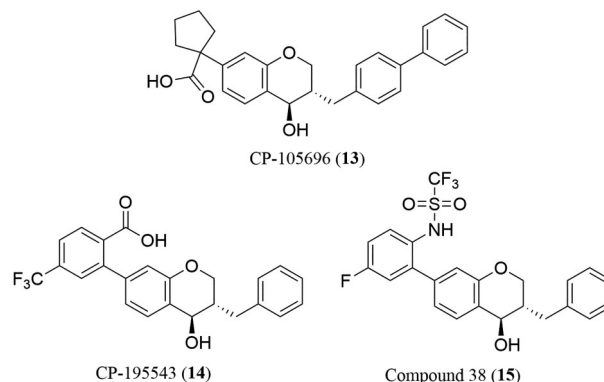


Figure 9 Structures of CP-105696 (13), CP-195543 (14) and Compd. 38 (15)

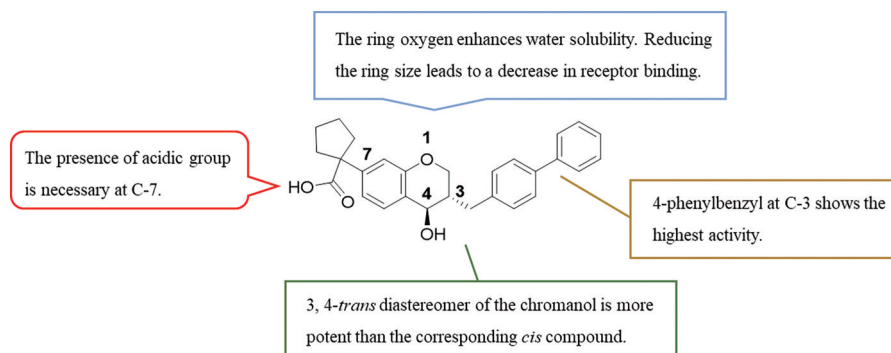


Figure 10 Structure-activity relationship of CP-105696

采用苯甲酸将羧基的空间位置固定, 得到化合物 CP-195543^[50]。

与 CP-105696 相比, CP-195543 体外活性略有提高, 在全血中与血浆蛋白的结合率较 CP-105696 显著下降。但 CP-195543 失去了对受体的选择性, 是 BLT1 和 BLT2 的双重抑制剂。动物实验表明, CP-195543 在大鼠和猴体内的半衰期为 10~15 h, 代谢途径主要有两种: 葡萄糖醛酸化、氧化^[51]。在 II 期临床试验中, 将

CP-195543 与塞来昔布合用治疗 RA, 最终因耐受性差和停药率高提前终止试验。

初步构效关系研究显示, 将 CP-195543 羧基替换为磺酰胺基后得到的 Compound 38 活性保持且与血浆蛋白的结合率显著下降。据此, Han 等^[52,53]合成了一系列磺酰胺类(表 4)及羧基磺酰胺类(表 5)化合物。

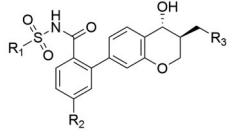
CP-195543 的构效关系研究显示(图 11): 2'位-COOH 被-NHSO₂CF₃取代后, 活性可以维持, 血浆蛋白










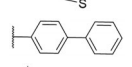

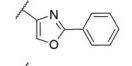

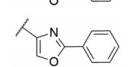
Table 3 Inhibition of LTB₄ binding to receptors and LTB₄-induced chemotaxis, CD11b up-regulation on isolated human neutrophils and in whole blood by CP-105696, CP-195543 and Compd. 38. ^aInhibition of LTB₄ binding to receptors on isolated human neutrophils; ^bInhibition of LTB₄-induced chemotaxis of isolated human neutrophils; ^cInhibition of LTB₄-induced CD11b up-regulation on isolated human neutrophils; ^dInhibition of LTB₄-induced CD11b up-regulation in whole blood

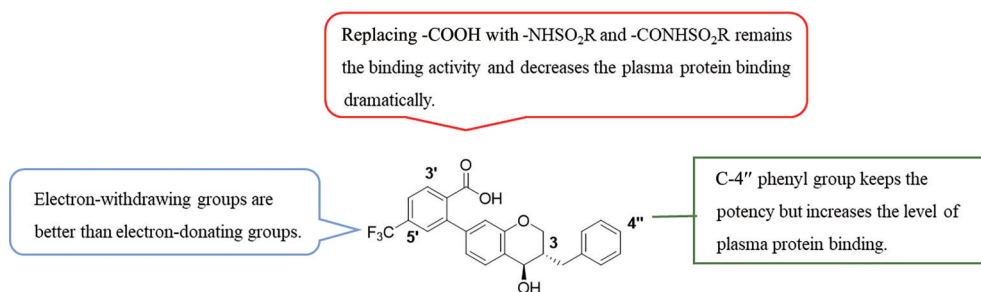
Compound	PMN ^a	CTX ^b	CD11b (IC) ^c	CD11b (WB) ^d
	IC ₅₀ /nmol·L ⁻¹	IC ₅₀ /nmol·L ⁻¹	IC ₅₀ /nmol·L ⁻¹	IC ₅₀ /nmol·L ⁻¹
CP-105696	8.4 ± 0.3	5.0 ± 2.0	430 ± 130	76 700 ± 104
CP-195543	6.8 ± 0.75	2.4 ± 1.6	280 ± 60	660 ± 60
Compd. 38	3.8 ± 3.4	15 ± 11	360 ± 0	330 ± 15

Table 4 EC₅₀ values of aryl sulfonamides in the BLT1 cAMP assay

Compound	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	BLT1 cAMP assay EC ₅₀ /nmol·L ⁻¹	Isomer
16	CF ₃	H		H	5.3	3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> or 3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>
17	CF ₃	H		H	9	Rac- <i>trans</i>
18	CF ₃	H		H	1	3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> or 3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>
19	CF ₃	H		CH ₃	6	3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>
20	CF ₃	F		H	4	3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> or 3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>
21	CF ₃	H		H	8	3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> or 3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>
22	CF ₃	H		H	5	3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> or 3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>
23	CF ₃	H		H	4	3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> or 3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>
24	CF ₃	H		H	4	3,4- <i>trans</i>

Table 5 EC_{50} values of aryl acylsulfonamides in the BLT1 cAMP assay


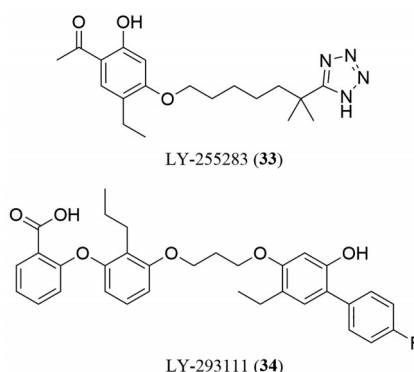
Compound	R ₁	R ₂	R ₃	BLT1 cAMP assay $EC_{50}/\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	Isomer
25	CF ₃	F		6	3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> or 3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>
26		F		4	3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> or 3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>
27		F		4	3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> or 3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>
28		F		2	3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> or 3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>
29		H		9	3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> or 3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>
30	CF ₃	F		9	Rac- <i>trans</i>
31		H		3	3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> or 3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>
32		H		5	3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> or 3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>

**Figure 11** Structure-activity relationship of CP-195543

结合率较CP-195543进一步下降。磺酰基上大基团取代有利于磺酰胺固定在与蛋白结合的最佳取向。5'位吸电子基取代较给电子基取代活性显著提高。4''位苯环取代后,活性显著提高,血浆蛋白结合率也随之提高,其他取代基取代活性下降。

2.2.2 LY-293111 LY-293111 (图12) 是BLT1受体抑制剂,也是5-LO抑制剂和过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptor- γ , PPAR γ)激动剂。体外实验表明,LY-293111具有抑制人类嗜中性粒细胞趋化的作用($IC_{50} = 17.6 \pm 4.8 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$),也可以抑制LTB₄诱导的Ca²⁺释放($IC_{50} = 20 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。动物实验表明LY-293111具有潜在的抗炎活性。

I期临床结果表明LY-293111可安全口服,不良反应轻微^[54]。II期临床试验主要针对抗炎和抗癌两个方面。抗炎方面,在银屑病的临床试验中发现LY-293111并不能有效地防止银屑病的复发。抗癌方面,IIIB/IV期非小细胞肺癌患者被随机分为3组,接受LY293111

**Figure 12** Structures of LY-255283 (33) and LY-293111 (34)

(200 mg 每日两次、600 mg 每日两次) 或安慰剂治疗7天,同时服用顺铂和吉西他滨。结果显示各治疗组的中位存活期(progression-free survival, PFS)无显著差异。LY-293111联合吉西他滨-顺铂与安慰剂联合吉西他滨-顺铂相比,未增加非小细胞肺癌患者的中位PFS^[55]。LY-293111与吉西他滨联用治疗晚期胰腺癌,

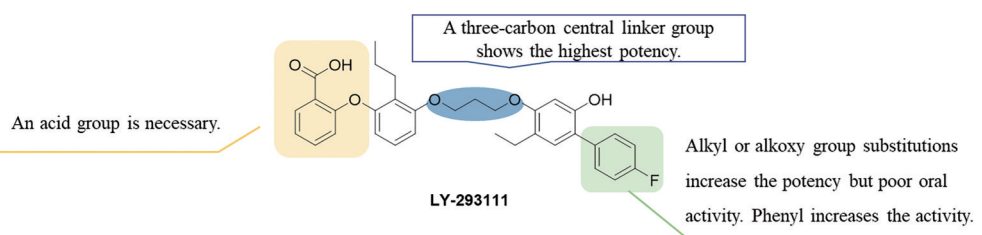


Figure 13 Structure-activity relationship of LY-293111

133 位患者随机分为两组, 接受 LY-293111 与吉西他滨联用治疗或安慰剂与吉西他滨治疗。结果显示两组 6 个月存活率无明显差异。LY-293111 与吉西他滨联用对治疗晚期胰腺癌无益^[56]。

LY-293111 是由 LY-255283 经过结构优化获得的。LY-255283 的结构可分为 3 部分: 亲脂部位、亲水部位和中间连接链。对亲脂部位研究发现, 将 LY-255283 的甲基酮替换为烷氧基或烷基, 活性提高, 但口服活性不佳。亲脂部位倾向于取共平面结构。苯环取代时, 苯环上有吸电子基或供电子基均具有活性。亲水部位进行结构改造发现 LY-255283 的丙酸结构对活性具有重要影响。在具有酸性基团的同时其他部位含有碱性基团对活性没有太大影响(图 13)。有趣的是, 当亲水性部位有两个羧基取代时, 特异性作用于肺部, 吸入给药最佳。对中间连接原子的研究发现 3 个碳原子活性最佳^[57]。

LY-293111 的主要代谢途径为羟基和羧基的葡萄糖醛酸化, 口服生物利用度小于 25%, 会发生肝肠循环^[58]。

2.2.3 Biomed-101 Biomed-101 (图 14) 是 BLT1 和 BLT2 的双重抑制剂。用于减轻肾癌和黑色素瘤患者使用 IL-2 后的不良反应, 临床试验已验证其安全性, 其他试验尚未开展。

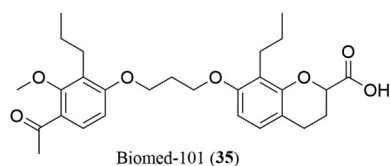


Figure 14 The structure of Biomed-101 (35)

2.2.4 ONO-4057 ONO-4057 (图 15) 是 BLT1 和 BLT2 的双重抑制剂。体外实验显示 ONO-4057 抑制 LTB₄ 与受体结合的 K_i 为 $3.7 \pm 0.9 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 抑制 LTB₄ 诱导的游离钙值升高的 IC_{50} 为 $0.7 \pm 0.3 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 抑制人中性粒细胞聚集、趋化或脱颗粒的 IC_{50} 分别为 3.0 ± 0.1 、 0.9 ± 0.1 和 $1.6 \pm 0.1 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在体内研究中, 口服 ONO-4057 可防止豚鼠 LTB₄ 诱导的瞬时中性粒细胞减少或

皮内中性粒细胞迁移 ($\text{ED}_{50} = 25.6$ 或 $5.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)^[59]。ONO-4057 联合他克莫司预处理对大鼠肝脏缺血再灌注损伤模型具有叠加作用^[60]。

I 期临床研究显示 ONO-4057 可抑制 LTB₄ 诱导的 Ca^{2+} 释放, 可用来治疗溃疡性结肠炎、牛皮癣和哮喘等^[61]。1997 年, 该药物停止 II 期临床研究。

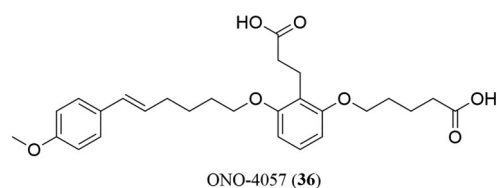


Figure 15 The structure of ONO-4057 (36)

2010 年, Goodnow 等^[62]进一步优化并研究其构效关系发现, Ar 与 Ar₁ 的大小对活性具有重要影响, 苯并亚甲二氧基取代可能存在其特殊的结合作用(表 6)。

3 临床试验效果不佳的原因

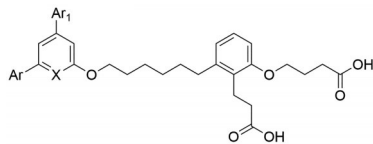
目前大多数的 LTB₄ 受体拮抗剂在临床前研究中均表现出良好的药理活性, 但在临床试验中均表现不佳(表 7^[42,49,54,63-66])。其可能的原因有: ① 部分化合物缺乏特异性, BLT1 与 BLT2 的功能可能相反, 因此 BLT1 和 BLT2 的双重抑制剂在体内缺乏作用; ② 临床患者的选择不当。大多数炎症人群是异质性的, 有多种调节因子参与。因此, LTB₄ 可能并不在所有的患者中起作用。

4 总结与展望

LTB₄ 是一种强有力的诱导剂和细胞趋附剂, 作为炎症的重要介质, 其作用已经越来越受到重视。在组织细胞中, LTB₄-BLT1 轴可导致 RA、哮喘等多种疾病产生。

大量的研究工作已经证明 BLT1 抑制剂对 RA 等疾病具有明显的治疗作用。此外, 有研究发现 LTB₄ 受体拮抗剂与抗癌药物联用, 可增强抗癌药物的有效性^[67-69]。但目前已发现的化合物在临床试验中均效果不佳, 目前尚未有理想的药物上市。

在 BLT1 结构报道之前, LTB₄ 受体拮抗剂的设计均为基于配体的药物设计, 缺乏特异性, 这可能是导致

Table 6 Antagonists activity at BLT1 receptors expressed in an HL-60 cell line, LTB₄-evoked chemotaxis of human neutrophils and Ca²⁺ mobilization assay by compounds with X, R₁ and R₂ modifications. ^aNot tested

Compound	Ar	Ar ₁	X	HL-60 IC ₅₀ /nmol·L ⁻¹	Neutrophil chemotaxis IC ₅₀ /nmol·L ⁻¹	Ca ²⁺ mobilization IC ₅₀ /nmol·L ⁻¹	
						hBLT1	hBLT2
37			N	0.48	1.8	205.0	3 060.0
38			CH	0.21	- ^a	38.5	628.0
39			CH	0.07	-	71.0	143.0
40			CH	0.44	0.10	114.0	164.0
41			CH	1.19	3.68	129.0	194.0

Table 7 Summary of LTB₄ receptor antagonists in clinical trials. COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

Compound	Phase	Condition or disease	Clinical trial ID & status
BIIL-284	I	Healthy	NCT02265302 (1998.12)
			NCT02266550 (1999.10)
			NCT02273414 (1999.12)
			NCT02265653 (1999.12)
			NCT02273427 (2000.03)
			NCT02268149 (2000.07)
			NCT02273440 (2000.07)
			NCT02265640 (2000.12)
			NCT02265666 (2001.11)
			NCT02247375 (2000.05)
			NCT02265627 (2000.09)
			NCT02265679 (2002.07)
			NCT02269189 (2002.11)
			NCT02249338 (2000.04)
NCT02249247 (2002.08)			
CGS-25019C	II	COPD ^[42]	No Clinical trial ID
			Preclinical ^[44]
DW-1350	I	Healthy ^[49]	No Clinical trial ID
DW-1352			
CP-105696	II	Rheumatoid arthritis	NCT00424294 (2008.02)
CP-195543			
LY-293111	I	Unspecified adult solid tumor ^[54]	NCT00006375 (2003.02)
			II
	Non-small cell lung cancer ^[64]	NCT00069875 (2005.12)	
		Stable plaque psoriasis ^[65]	No Clinical trial ID
Biomed-101	I	Kidney cancer	NCT00004890 (2002.12)
ONO-4057			I ^[66]

之前药物设计失败的原因之一。随着对 LTB₄ 及其受体研究的不断深入, 目前内源性配体 LTB₄-hBLT1 的共晶结构, LTB₄ 受体拮抗剂 BIIL260-gpBLT1 和 MK-D-046-hBLT1 的共晶结构均已被报道。激动剂结合与拮抗剂结合的共晶结构对比发现, M101^{3,36} 和 I271^{7,39} 在二

者结合时处于不同的位置, 这是化合物发挥激动作用或拮抗作用的关键。此外, 拮抗剂可以与 BLT1 直接形成氢键作用, 而 LTB₄ 通过水分子与受体形成动态氢键网络。

已有化合物的构效关系研究、BLT1 结构及其激动

机制的揭示为基于结构的LTB₄受体拮抗剂的设计提供了基础。但是, 由于BLT2的结构及其功能的研究目前还较为有限, 因此, 发现特异性的BLT1抑制剂仍面临一定的挑战。对BLT2的结构生物学研究将有利于进一步区别BLT1与BLT2, 发现理想的LTB₄受体拮抗剂需要多学科共同努力。

作者贡献: 赵甜甜撰写论文初稿; 沈珑璞、潘显道修改论文并定稿。

利益冲突: 本文无相关利益冲突。

References

- [1] Choi JM, Baek SE, Kim JO, et al. 5-LO-derived LTB₄ plays a key role in MCP-1 expression in HMGB1-exposed VSMCs *via* a BLTR1 signaling axis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11: 11100.
- [2] Mehrabian M, Allayee H. 5-Lipoxygenase and atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2003, 14: 447-457.
- [3] Das UN. Arachidonic acid as mechanotransducer of renin cell baroreceptor [J]. *Nutrients*, 2022, 14: 749.
- [4] Powell WS, Rokach J. Biosynthesis, biological effects, and receptors of hydroxyicosatetraenoic acids (HETEs) and oxoeicosatetraenoic acids (oxo-ETEs) derived from arachidonic acid [J]. *BBA-Mol Cell Biol Lipids*, 2015, 1851: 340-355.
- [5] Samuelsson B, Dahlen SE, Lindgren JA, et al. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects [J]. *Science*, 1987, 237: 1171-1176.
- [6] Lee EKS, Gillrie MR, Li L, et al. Leukotriene B₄-mediated neutrophil recruitment causes pulmonary capillaritis during lethal fungal sepsis [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23: 121-133. e124.
- [7] Miyabe Y, Miyabe C, Luster AD. LTB₄ and BLT1 in inflammatory arthritis [J]. *Semin Immunol*, 2017, 33: 52-57.
- [8] Gelfand EW. Importance of the leukotriene B₄-BLT1 and LTB₄-BLT2 pathways in asthma [J]. *Semin Immunol*, 2017, 33: 44-51.
- [9] Wang B, Wu L, Chen J, et al. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6: 94.
- [10] Marsico F, Paolillo S, Filardi PP. NSAIDs and cardiovascular risk [J]. *J Cardiovasc Med*, 2017, 18: e40.
- [11] Domper Arnal MJ, Hijos-Mallada G, Lanas A. Gastrointestinal and cardiovascular adverse events associated with NSAIDs [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21: 373-384.
- [12] Ghlichloo I, Gerriets V. *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)* [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
- [13] McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies [J]. *PLoS Med*, 2011, 8: e1001098.
- [14] Baigent C, Bhala N, Emberson J, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials [J]. *Lancet*, 2013, 382: 769-779.
- [15] Pereira-Leite C, Nunes C, Jamal SK, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory therapy: a journey toward safety [J]. *Med Res Rev*, 2017, 37: 802-859.
- [16] Majumdar R, Tameh AT, Parent CA. Exosomes mediate LTB₄ release during neutrophil chemotaxis [J]. *PLoS Biol*, 2016, 14: e1002331.
- [17] Saeki K, Yokomizo T. Identification, signaling, and functions of LTB₄ receptors [J]. *Semin Immunol*, 2017, 33: 30-36.
- [18] Kim ND, Chou RC, Seung E, et al. A unique requirement for the leukotriene B₄ receptor BLT1 for neutrophil recruitment in inflammatory arthritis [J]. *J Exp Med*, 2006, 203: 829-835.
- [19] Qiu H, Johansson AS, Sjöström M, et al. Differential induction of BLT receptor expression on human endothelial cells by lipopolysaccharide, cytokines, and leukotriene B₄ [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103: 6913-6918.
- [20] Xiong Y, Cui X, Li W, et al. BLT1 signaling in epithelial cells mediates allergic sensitization *via* promotion of IL-33 production [J]. *Allergy*, 2019, 74: 495-506.
- [21] Hori T, Okuno T, Hirata K, et al. Na⁺-mimicking ligands stabilize the inactive state of leukotriene B₄ receptor BLT1 [J]. *Nat Chem Biol*, 2018, 14: 262-269.
- [22] Michaelian N, Sadybekov A, Besserer-Offroy É, et al. Structural insights on ligand recognition at the human leukotriene B₄ receptor 1 [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 2971.
- [23] Wang N, He X, Zhao J, et al. Structural basis of leukotriene B₄ receptor 1 activation [J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 1156.
- [24] He R, Chen Y, Cai Q. The role of the LTB₄-BLT1 axis in health and disease [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 158: 104857.
- [25] Taube C, Miyahara N, Ott V, et al. The leukotriene B₄ receptor (BLT1) is required for effector CD8⁺ T cell-mediated, mast cell-dependent airway hyperresponsiveness [J]. *J Immunol*, 2006, 176: 3157-3164.
- [26] Tager AM, Bromley SK, Medoff BD, et al. Leukotriene B₄ receptor BLT1 mediates early effector T cell recruitment [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4: 982-990.
- [27] Ott VL, Cambier JC, Kappler J, et al. Mast cell-dependent migration of effector CD8⁺ T cells through production of leukotriene B₄ [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4: 974-981.
- [28] Goodarzi K, Goodarzi M, Tager AM, et al. Leukotriene B₄ and BLT1 control cytotoxic effector T cell recruitment to inflamed tissues [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4: 965-973.
- [29] Nagatake T, Hirata SI, Koga T, et al. BLT1 mediates commensal bacteria-dependent innate immune signals to enhance antigen-specific intestinal IgA responses [J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12: 1082-1091.
- [30] Subramanian BC, Melis N, Chen D, et al. The LTB₄-BLT1 axis

- regulates actomyosin and β 2-integrin dynamics during neutrophil extravasation [J]. *J Cell Biol*, 2020, 219: e201910215.
- [31] Zhang L, Huang J, Dong R, et al. Therapeutic potential of BLT1 antagonist for COPD: involvement of inducing autophagy and ameliorating inflammation [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2019, 13: 3105-3116.
- [32] Dong R, Xie L, Zhao K, et al. Cigarette smoke-induced lung inflammation in COPD mediated via LTB4/BLT1/SOCS1 pathway [J]. *Int J Chronic Obstr*, 2016, 11: 31-41.
- [33] Zhou J, Lai W, Yang W, et al. BLT1 in dendritic cells promotes Th1/Th17 differentiation and its deficiency ameliorates TNBS-induced colitis [J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15: 1047-1056.
- [34] Bouchareychas L, Grossinger EM, Kang M, et al. Critical role of LTB4/BLT1 in IL-23-induced synovial inflammation and osteoclastogenesis via NF-kappaB [J]. *J Immunol*, 2017, 198: 452-460.
- [35] Lv J, Xiong Y, Li W, et al. BLT1 mediates bleomycin-induced lung fibrosis independently of neutrophils and CD4⁺ T cells [J]. *J Immunol*, 2017, 198: 1673-1684.
- [36] Asahara M, Ito N, Yokomizo T, et al. The absence of the leukotriene B4 receptor BLT1 attenuates peripheral inflammation and spinal nociceptive processing following intraplantar formalin injury [J]. *Mol Pain*, 2015, 11: 11.
- [37] Okuno T, Iizuka Y, Okazaki H, et al. 12(S)-Hydroxyheptadeca-5Z,8E,10E-trienoic acid is a natural ligand for leukotriene B4 receptor 2 [J]. *J Exp Med*, 2008, 205: 759-766.
- [38] Birke FW, Meade CJ, Anderskewitz R, et al. *In vitro* and *in vivo* pharmacological characterization of BIIL 284, a novel and potent leukotriene B4 receptor antagonist [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 297: 458-466.
- [39] Alten R, Gromnica-Ihle E, Pohl C, et al. Inhibition of leukotriene B4-induced CD11B/CD18 (Mac-1) expression by BIIL 284, a new long acting LTB4 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63: 170-176.
- [40] Diaz-Gonzalez F, Alten RH, Bensen WG, et al. Clinical trial of a leukotriene B4 receptor antagonist, BIIL 284, in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66: 628-632.
- [41] Konstan MW, Doring G, Heltshe SL, et al. A randomized double blind, placebo controlled phase 2 trial of BIIL 284 BS (an LTB4 receptor antagonist) for the treatment of lung disease in children and adults with cystic fibrosis [J]. *J Cyst Fibros*, 2014, 13: 148-155.
- [42] Gronke L, Beeh KM, Cameron R, et al. Effect of the oral leukotriene B4 receptor antagonist LTB019 on inflammatory sputum markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008, 21: 409-417.
- [43] Raychaudhuri A, Kotyuk B, Pellas TC, et al. Effect of CGS 25019C and other LTB4 antagonists in the mouse ear edema and rat neutropenia models [J]. *Inflamm Res*, 1995, 44: S141-S142.
- [44] Garcia C, Boyce BF, Gilles J, et al. Leukotriene B4 stimulates osteoclastic bone resorption both *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Bone Miner Res*, 1996, 11: 1619-1627.
- [45] Suh HS, Lee JS, Kim PS, et al. 4-[(4-Thiazolyl)phenoxy]alkoxy-benzamidine derivatives for treatment of osteoporosis: US, 8227496 [P]. 2012-06-24.
- [46] Suh HS, Lee JS, Kim PS, et al. Use of 4-[(4-thiazolyl)phenoxy]alkoxy-benzamidine derivatives for the prophylaxis and treatment of osteoporosis: US, 20100160394 [P]. 2010-06-24.
- [47] Showell HJ, Pettipher ER, Cheng JB, et al. The *in vitro* and *in vivo* pharmacologic activity of the potent and selective leukotriene B4 receptor antagonist CP-105696 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 273: 176.
- [48] Griffiths RJ, Pettipher ER, Koch K, et al. Leukotriene B4 plays a critical role in the progression of collagen-induced arthritis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92: 517-521.
- [49] Liston TE, Conklyn MJ, Houser J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the leukotriene B4 receptor antagonist CP-105696 in man following single oral administration [J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 1998, 45: 115-121.
- [50] Reiter LA, Koch K, Piscopio AD, et al. *Trans*-3-benzyl-4-hydroxy-7-chromanylbenzoic acid derivatives as antagonists of the leukotriene B4 (LTB4) receptor [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1998, 8: 1781-1786.
- [51] Dalvie DK, O'Donnell JP. Metabolism of CP-195,543, a leukotriene B4 receptor antagonist, in the Long-Evans rat and Cynomolgus monkey [J]. *Xenobiotica*, 1999, 29: 1123-1140.
- [52] Han Y, Lim J, Siliphaivanh P, et al. Preparation of hydroxychromanylarylsulfonamide derivatives for use as BLT1 antagonists: US, 20180305342 [P]. 2018-10-25.
- [53] Han Y, Siliphaivanh P, Spencer K, et al. Preparation of hydroxychromanylarylsulfonamide derivatives for use as BLT1 antagonists: US, 20180291017 [P]. 2018-10-11.
- [54] Schwartz GK, Weitzman A, O'Reilly E, et al. Phase I and pharmacokinetic study of LY293111, an orally bioavailable LTB4 receptor antagonist, in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 5365-5373.
- [55] Janne PA, Paz-Ares L, Oh Y, et al. Randomized, double-blind, phase II trial comparing gemcitabine-cisplatin plus the LTB4 antagonist LY293111 versus gemcitabine-cisplatin plus placebo in first-line non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9: 126-131.
- [56] Saif MW, Oettle H, Vervenne WL, et al. Randomized double-blind phase II trial comparing gemcitabine plus LY293111 versus gemcitabine plus placebo in advanced adenocarcinoma of the pancreas [J]. *Cancer J*, 2009, 15: 339-343.
- [57] Sawyer JS, Bach NJ, Baker SR, et al. Synthetic and structure/activity studies on acid-substituted 2-arylphenols: discovery of 2-[2-propyl-3-[3-[2-ethyl-4-(4-fluorophenyl)-5-hydroxyphenoxy]propoxy]phenoxy]benzoic acid, a high-affinity leukotriene B4 receptor antagonist [J]. *J Med Chem*, 1995, 38: 4411-4432.
- [58] Perkins EJ, Cramer JW, Farid NA, et al. Preclinical characteriza-

- tion of 2-[3-[3-[(5-ethyl-4'-fluoro-2-hydroxy[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propoxy]-2-propylphenoxy]benzoic acid metabolism: *in vitro* species comparison and *in vivo* disposition in rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31: 1382-1390.
- [59] Kishikawa K, Tateishi N, Maruyama T, et al. ONO-4057, a novel, orally active leukotriene B₄ antagonist: effects on LTB₄-induced neutrophil functions [J]. *Prostaglandins*, 1992, 44: 261-275.
- [60] Takeichi T, Uemoto S, Minamiguchi S, et al. Effect of ONO-4057 and tacrolimus on ischemia-reperfusion injury of the liver [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 5712-5715.
- [61] Sawyer JS. Section Review: Pulmonary-allergy, dermatological, gastrointestinal & arthritis: leukotriene B₄ receptor antagonists: recent clinical developments [J]. *Expert Opin Invest Drug*, 1996, 5: 73-77.
- [62] Goodnow RA Jr, Hicks A, Sidduri A, et al. Discovery of novel and potent leukotriene B₄ receptor antagonists. Part 1 [J]. *J Med Chem*, 2010, 53: 3502-3516.
- [63] Bedos-Belval F, Rouch A, Vanucci-Bacque C, et al. Diaryl ether derivatives as anticancer agents - a review [J]. *MedChemComm*, 2012, 3: 1356-1372.
- [64] Jala VR, Bodduluri SR, Satpathy SR, et al. The yin and yang of leukotriene B₄ mediated inflammation in cancer [J]. *Semin Immunol*, 2017, 33: 58-64.
- [65] Van P, Jong DE, Seijger, et al. Investigation on a novel and specific leukotriene B₄ receptor antagonist in the treatment of stable plaque psoriasis [J]. *Brit J Dermatol*, 1998, 139: 396-402.
- [66] Kishikawa K, Nakao S, Matsumoto S, et al. Estimation of antagonistic activity of ONO-4057 against leukotriene B₄ in humans [J]. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res*, 1995, 23: 279.
- [67] Sawyer JS, Teicher BA. Oncolytic combinations of radiotherapy and leukotriene B₄ antagonists for the treatment of cancer: WO, 2001034199 [P]. 2001-05-17.
- [68] Sawyer JS, Teicher BA. Oncolytic combinations of antitumor agents and leukotriene antagonists for the treatment of cancer: WO, 2001034133 [P]. 2001-05-17.
- [69] Sawyer JS, Teicher BA, Benjamin RS. Pharmaceutical preparations containing synergistic oncolytic combinations for the treatment of cancer: WO, 2001034134 [P]. 2001-05-17.