

[Article]

www.whxb.pku.edu.cn

胆固醇酯转运蛋白抑制剂的 3D-QSAR 模型

颜琳芳 胡桂香* 徐 晶 赵文娜 俞庆森

(浙江大学宁波理工学院分子设计与营养工程系重点实验室, 浙江 宁波 315100)

摘要: 利用 VolSurf 参数和比较分子场分析(CoMFA)方法对 *N,N*-二取代三氟-3-氨基-2-丙醇衍生物类胆固醇酯转运蛋白抑制剂进行了三维定量构效关系(3D-QSAR)模型研究, 均得到较好的结果, 训练集模型具有良好的预测能力. VolSurf 参数分析表明抑制活性高的分子必须具有合适的亲水性、多的氢键给体和少的氢键受体; 在一定范围内, 分子量大、表面光滑且非球形高的分子抑制活性高; 高疏水性以及质量中心与疏水区中心的高不平衡性对活性是不利因素. CoMFA 结果表明, 立体作用对活性的影响较静电作用稍强, *N*-苯基取代基苯氧基的间位体积大且正电性强的基团对活性有利, *N*-苯基取代基的间位体积大且合适的电负性对活性有利, 而苯基的对位立体位阻的增加则对活性不利. VolSurf 参数提供了分子整体性质信息, CoMFA 提供了取代基信息, 两者互为补充, 对该类抑制剂新化合物的设计具有指导意义.

关键词: 胆固醇酯转运蛋白; 抑制剂; VolSurf; CoMFA; 3D-QSAR

中图分类号: O641

3D-QSAR Models on Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitors

YAN Lin-Fang HU Gui-Xiang* XU Jing ZHAO Wen-Na YU Qing-Sen

(Key Laboratory for Molecular Design and Nutrition Engineering of Ningbo City, Ningbo Institute of Technology, Zhejiang University, Ningbo 315100, Zhejiang Province, P. R. China)

Abstract: A three dimensional-quantitative structure activity relationship (3D-QSAR) study was performed on a series of CETP inhibitors *N,N*-disubstituted trifluoro-3-amino-2-propanol derivatives using VolSurf descriptors and the comparative molecular field analysis (CoMFA) method. Good results were obtained and the training set was predictable for the test set. VolSurf descriptor analysis showed that suitable hydrophilicity, more hydrogen bond donors and less acceptor were favorable to activity. To some extent, high molecular weight, a smooth surface and high non-globularity were also beneficial to activity. High hydrophobicity and an imbalance between the center of mass and the barycentre of its hydrophobic regions decreased the activity. The result of CoMFA demonstrated that the activity was influenced more by steric effect than electrostatic effect. At the phenoxy meta position in the *N*-phenyl substituent, groups that have a large volume and strong positive electricity increase the activity. At the meta position of the *N*-benzyl substituent, groups that have a large volume and suitable electronegativity were beneficial to activity. At the para position of the benzyl group, a large steric effect was detrimental to activity. VolSurf descriptors provided the integral property information of the molecules and CoMFA gave information on substituents. Both methods complemented each other, which can provide assistance to the design of new compounds belonging to this class of inhibitors.

Key Words: Cholesteryl ester transfer protein (CETP); Inhibitor; VolSurf; CoMFA; 3D-QSAR

心血管疾病如冠心病、动脉粥样硬化是严重威胁人类健康的一种疾病^[1]. 研究表明, 体内低密度脂

Received: July 8, 2008; Revised: October 8, 2008; Published on Web: November 4, 2008.

*Corresponding author. Email: hugx@nit.zju.edu.cn; Tel: +86574-88229517.

宁波市自然科学基金(2007A610081)资助项目

© Editorial office of Acta Physico-Chimica Sinica

蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平与心血管疾病密切相关^[2]. 最初治疗心血管疾病主要采用降低 LDL-C 水平的方法^[3], 但研究发现, 有时尽管 LDL-C 已经降至很低, 一些病人仍会发生心血管突发事件^[4]. 实验证明, HDL-C 对心血管有多重保护作用^[5,6], 如: 胆固醇逆向转运作用、抗氧化作用等. 因此心血管疾病的治疗从降低 LDL-C 水平步入到升高 HDL-C 水平阶段^[7]. 胆固醇酯转运蛋白(CETP)是由肝脏分泌的一种疏水性糖蛋白^[8], CETP 的增多会使血浆中 HDL-C 浓度降低, LDL-C 浓度升高, 血管的保护因子减少, 促进动脉硬化形成^[9,10]. 动物和临床实验^[11-13]已证明 CETP 抑制剂能够提高 HDL-C 的浓度, 降低 LDL-C 水平, 达到治疗心血管疾病的目的. VolSurf^[14-17]是一种较新的计算方法, 它通过计算分子的三维相互作用场, 并采用映像处理方法, 把读入或计算得到的三维分子相互作用场转化为容易理解和解释的简单分子参数. CoMFA 是近年来提出的三维定量构效关系(3D-QSAR)方法, 主要是应用探针原子进行立体场和静电场的场分析, 得出三维等值线图, 从而得到 3D-QSAR 模型. *N,N*-二取代三氟-3-氨基-2-丙醇衍生物是一类新型的 CETP 抑制剂^[18], 本文使用 VolSurf 和 CoMFA 两种方法研究该类抑制剂的三维结构-抑制活性关系, 并对结果进行讨论分析.

1 计算方法

N,N-二取代三氟-3-氨基-2-丙醇衍生物的抑制活性数据均来自文献[19,20], 共 85 个化合物, 其结构式列于表 1, 文中活性值以 $\lg(1/IC_{50})$ 表示.

1.1 动力学模拟退火及分子构建

所有结构式中连接羟基的碳原子为手性原子, 分子有 *R* 和 *S* 两种构型. 实验表明, 该类化合物具有抑制 CETP 活性的主要为 *R* 构型^[21-24], 因此, 本文所有分子均采用 *R* 构型构建分子.

选择活性最高的化合物 2 号分子为研究对象,

在 Sybyl 6.8 下构建其 *R* 构型, 简单优化后对其进行分子动力学模拟退火计算, 模拟退火条件为高温 1000 K, 低温 200 K, 各运行 1000 fs, 共运行 30 个循环.

从每一轮模拟退火计算中选出一个能量最低构象, 共 30 个构象, 对其进行优化. 以其中的能量最低构象作为模板, 在其基础上构建其余 84 个分子结构, 并进行优化. 所有计算采用 Tripos 力场, Gasteiger-Hückel 电荷, 介电常数为 78.4, 能量收敛标准为 $0.42 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{nm}^{-1}$. 本部分计算在 SGI O2 图形工作站上完成.

1.2 VolSurf 计算

采用 VolSurf 3.07A/GRID 软件计算优化好的 85 个化合物的三维分子场. 使用 4 个探针: 亲水探针 OH_2 , 疏水探针 DRY, 羧基氧原子探针 $\text{O}::$, 胺基氢探针 N1, 在八个不同的能量级计算探针与目标分子的相互作用, 结果产生与探针相关的 VolSurf 参数共 108 个, 加上平均分子极化率(POL)和分子量(MW)共 110 个参数. 参数的物理意义详见文献[25].

采用主成分分析(PCA)和偏最小二乘分析(PLS)方法对分子的三维结构参数以及它们与活性之间的关系进行研究. 模型的最佳主成分数用留一交叉验证方法得到, 共建立 2 个 PLS 模型: 模型 1 包括整个样本集; 模型 2 为 65 个化合物的训练集.

1.3 CoMFA 计算

以活性最高的 2 号分子为模板分子, 用 fit atoms 法叠合所有分子, 叠合位置对应点如图 1(a)所示, 叠合结果见图 1(b). 将叠合后的分子置于一个三维网格中, 格点间距为 0.20 nm. 用带正电的 sp^3 C 原子探针计算分子在每个格点上的立体场和静电场, 其立体作用能与静电作用能的阈值均采用默认值. 用 PLS 方法对每个格点上的分子场进行留一交叉验证确定最佳主成分数及交叉验证的回归系数值, 用非交叉验证方法确定模型的相关系数. 共建立 2 个 PLS 模型: 模型 3 包括整个样本集; 模型 4 为

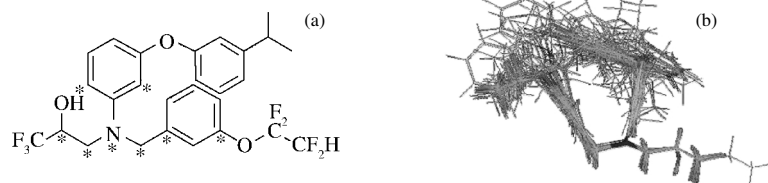


图 1 模板分子——2 号化合物(a)和 CoMFA 叠合图(b)

Fig.1 Template molecule—compound 2 (a) and superimposition diagram of CoMFA(b)

Ones marked "*" are superimposition parts.

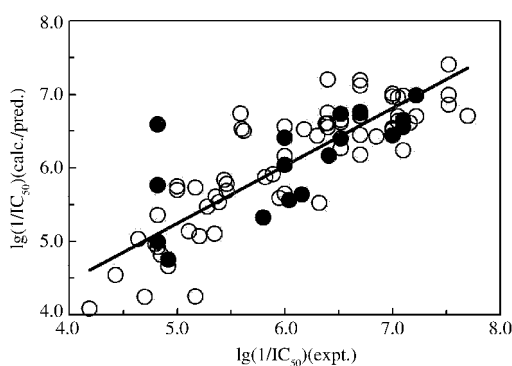


图2 模型2中实验值与计算值/预测值之间相关性
Fig.2 Relationship between experimental and calculated/predicted values in model 2

○: training set, ●: test set; The line is fitted with the training set.

个低能构象进一步优化后结果显示其能量范围在 $-7.098 - 2.738$ kJ 之间. 选择能量最低的构象作为模板, 在其基础上构建其余 84 个化合物结构并优化. 为了模拟药物的水环境, 计算中将介电常数设置为 78.4.

2.2 VolSurf 计算

首先对整个样本集 85 个化合物建立模型, PLS 分析表明, 在主成分数为 6 的情况下, 回归系数 r^2 和交叉验证系数 q^2 分别为 0.737 和 0.602, 且其中三个化合物 46、68、77 偏差很大. 考虑到 VolSurf 参数较多, 有些参数甚至对预测结果产生负影响, 为了提高模型的相关性与预测能力, 删除三个偏差大的化合物, 且利用程序自带的部分因子设计(FFD)技术选择有效变量, 得到模型 1. 结果显示, 参数数目从 110 减少到 10 个, 模型最佳主成分数为 8, $r^2=0.834$, $q^2=0.784$, 计算标准偏差(SDEC)为 0.358, 预测标准偏差(SDEP)为 0.408, 结果明显优于文献 2D-QSAR 模型^[9]. 主成分分析显示变量信息主要集中在前四个

主成分里, 可以解释 83.46% 的信息量, 从第一到第四主成分信息量分别为 37.95%、19.27%、15.48%、10.76%, 其中第一主成分所包含的信息量最丰富. 模型 1 中化合物 $\lg(1/IC_{50})$ 实验值和计算值见表 2.

为了验证模型的预测能力, 将模型 1 中的 82 个化合物采用程序自带的 MDC(most descriptive compound)^[20] 方法选择训练集. 该方法能够从所有化合物中选择最具描述性的化合物作为代表. 从 82 个化合物中选出 65 个分子作为训练集(模型 2), 其余 17 个作为预测集. 首先采用与模型 1 相同的方法对训练集的 65 个化合物建立模型, 参数减少至 14 个, 最佳主成分数为 5, $r^2=0.810$, $q^2=0.739$, SDEC 为 0.389, SDEP 为 0.456. 利用模型 2 对 17 个化合物的预测集进行预测, SDEP 为 0.318. 化合物实验值与计算值/预测值结果列于表 2, 模型 2 对预测集的预测结果如图 2 所示. 从图和表中可以看出, 所建立的训练集对预测集有较好的预测能力.

两个模型中参数的相关系数见图 3. 图中(a)为全集化合物模型 1 结果, (b)为训练集模型 2 结果. (a) 中 10 个参数依次意义如下: 1-4 为水探针(OH_2)产生的参数, 分别是 R , G , $Iw6$, $Iw7$; 5, 6 分别为疏水探针(DRY)产生的参数: $D6$, $ID1$; 7, 8 分别为羧基氧原子探针($O::$)产生的参数 $W8O::$ 和 $HB8O::$; 9 为胺基氢探针($N1$)产生的参数 $HB4N1$; 另外还产生一个与探针无关的参数分子量(MW), 即参数 10. IC_{50} 值越小, 即 $\lg(1/IC_{50})$ 越大, 表示化合物对 CETP 的抑制活性越高; 反之, $\lg(1/IC_{50})$ 越小, 活性越低. R 为分子体积与表面积的比值, 反映了分子表面褶皱程度, R 值越小, 表明分子表面褶皱程度越高. G 为分子表面积与相同体积时的球形表面积的比值, 反映了分子的球形性, 完美球形分子 G 值为 1, G 值越大, 表明

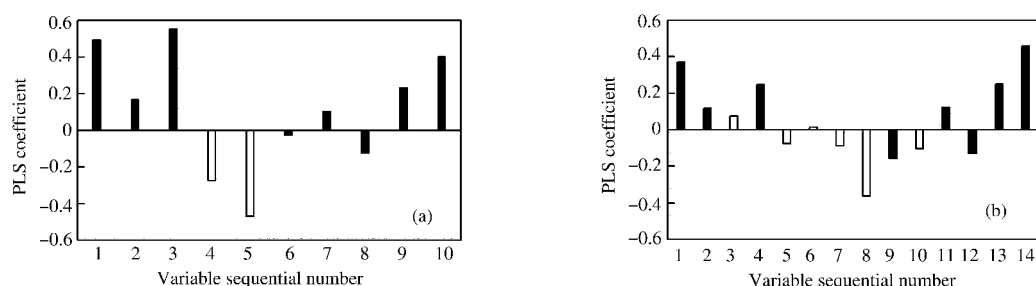


图3 VolSurf 参数在 PLS 模型中的相关系数

Fig.3 PLS coefficients for VolSurf descriptors

(a) model 1, 1-4 denote R , G , $Iw6$, and $Iw7$ parameters from OH_2 probe, 5,6 denote $D6$, $ID1$ parameters from DRY probe, 7,8 denote $W8O::$, $HB8O::$ from $O::$ probe, 9 denotes $HB4N1$ parameter from $N1$ probe, and 10 denote MW parameter. (b) model 2, 1-7 denote R , G , $Iw5$, $Iw6$, $Cw1$, $Cw2$, and $Emin2OH_2$ parameters from OH_2 probe, 8-10 denote $D5$, $ID1$, and $Emin3DRY$ parameters from DRY probe, 11, 12 denote $W8O::$, $HB8O::$ from $O::$ probe, 13 denotes $HB4N1$ parameter from $N1$ probe, and 14 denote MW parameter. Filled bars represent the descriptors which exist in two models.

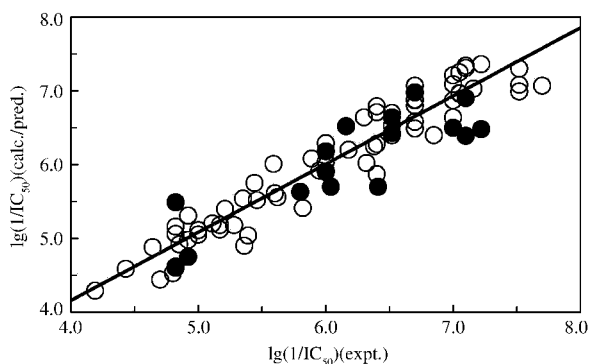


图4 模型4中实验值与计算值/预测值之间相关性
Fig.4 Relationship between experimental and calculated, predicted values in model 4

○: training set, ●: test set; The line is fitted with the training set.

质量中心与疏水区中心之间的不平衡性. 两者与活性负相关, 表明分子的高疏水性以及质量中心与疏水区中心之间的高不平衡性对活性不利. O :: 为羧基氧原子探针, 反映目标分子氢键情况. W8O :: 表示在第八能量级上目标分子氢键给体区域, HB8O :: 则反映了相同情况下目标分子氢键受体区域. W8O :: 与活性正相关, 而 HB8O :: 与活性负相关, 表明目标分子内较多的氢键给体和较少的氢键受体对活性有利. HB4N1 表示在第四能量级上目标分子氢键给体区域, 正相关表明目标分子内较多的氢键给体对活性有利, 这一点与 O :: 探针结果一致. MW 与活性呈正相关, 说明分子量越大, 分子的抑制活性越高.

图3(b)中14个参数依次意义如下: 1-7为水探针(OH₂)产生的参数, 分别是 R, G, Iw5, Iw6, Cw1, Cw2, Emin2OH₂; 8-10为疏水探针(DRY)产生的参数, 依次是 D5, ID1, Emin3DRY; 11, 12为羧基氧探针(O ::)产生的参数 W8O ::, HB8O ::; 13为胺基氢

探针(N1)产生的参数 HB4N1; 14为参数 MW. 其中, Cw 参数描述分子亲水性表面积与整个分子表面积的比值, 即单位面积上的亲水区域大小. Cw1 为负相关而 Cw2 为正相关, 表明合适的亲水性对分子的抑制活性有利. 这一点与模型1结果一致. Emin 参数代表局部相互作用能量最小值, 即水探针(OH₂)或疏水探针(DRY)和靶标分子之间的三个最小相互作用能. Emin2OH₂ 为水探针和抑制剂分子之间的第二最小作用能, Emin3DRY 为疏水探针与小分子之间的第三最小相互作用能. 两者均与活性负相关, 表明最小相互作用能量值越高, 抑制活性越低. 在图3中, 填充的柱形表示参数在两个模型中均存在, 空白柱形表示参数仅在一个模型中存在, 柱形越长, 表明参数与活性之间相关性越高. 比较图3中的(a)与(b), 可以看出, 八个参数在两个模型中同时出现, 分别为 R, G, Iw6, ID1, W8O ::, HB8O ::, HB4N1, MW. 在两个模型中, 这些参数与抑制活性不仅正负相关性一致, 而且相关性的大小也基本一致. 模型1中, 空白柱形相关性最高的参数为 D6, 而模型2中, 空白柱形相关性最高的参数为 D5, 这两个参数都与活性呈高的负相关, 两个都为疏水探针产生的参数, 且作用能级相近. 从以上分析可以看出, 全集化合物和训练集化合物所建立的模型一致性较高.

2.3 CoMFA 计算

在 CoMFA 计算中, 8, 46, 68 三个化合物显示出较大的偏差, 因此在建立模型时删除了这三个化合物. 对全集 82 个化合物(模型3)进行 PLS 分析, 结果显示, 模型的最佳主成分数为 4, 非交叉验证系数 $r^2=0.906$, 留一交叉验证系数 $q^2=0.659$, 标准偏差 $S=0.280$, 显著性检验值 $F=186$. 其中立体场所占分数为 0.527, 静电场所占分数为 0.473.

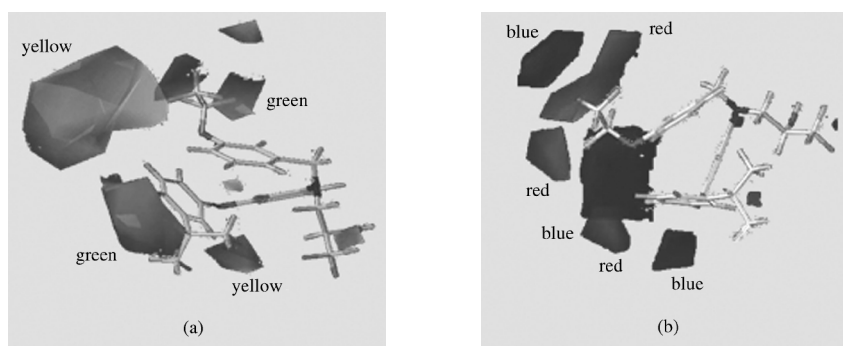


图5 模型3的CoMFA三维等值线图

Fig.5 3D contour plot of the CoMFA for model 3

(a): steric field, (b): electrostatic field; Compound 2 is shown as the reference molecule.

为了验证模型的预测能力,将 VolSurf 计算中模型 2 的预测集同样作为 CoMFA 模型 4 中的预测集,其余 65 个化合物作为训练集建立模型.结果显示,模型的最佳主成分数为 4,非交叉验证系数 $r^2=0.921$,留一交叉验证相关系数 $q^2=0.652$, $S=0.264$, $F=176$.其中立体场所占分数为 0.532,静电场所占分数为 0.468.用所建立的模型对预测集进行预测,计算值/预测值列于表 2,实验值与计算值/预测值的相关图见图 4.从表和图中可以看出,采用 CoMFA 方法所建立的模型对预测集具有良好的预测能力.

从立体场与静电场所占分数比 0.527/0.473 可以看出,立体场对化合物活性的影响较静电场稍强.图 5 给出了模型 3 的 CoMFA 三维等值线图,(a)为立体场,(b)为静电场.在立体场图中,绿色区域表示增加取代基的体积有利于化合物生物活性的提高,黄色区域表示在该区域增加立体位阻将降低化合物的生物活性.从图中可以看出,*N*-苄基取代基的间位即 R_2 基团的尾端有绿色区域,表明增加 R_2 取代基的体积可提高化合物的生物活性.在苄基取代基的对位有一个大的黄色区域,表明在该位置体积大的取代基对活性不利.在 *N*-苄基取代基上,尤其是苯氧基的邻位,有一个较小的黄色区域,表明该位置小体积的取代基对活性有利,在间位和对位,有一个较大的绿色区域,表明在这两个位置大体积的取代基对活性有利.如活性最高的 2 号分子和活性最低的 73 号分子,2 号分子 *N*-苄基的间位为体积较大的 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{H}$ 基团,对位为体积小的 H 原子,而 73 号分子的 *N*-苄基的间位为体积小的 H 原子,对位则为体积稍大的 $-\text{CH}_3$ 基团.在 *N*-苄基取代基上,2 号分子为苯氧基且其间位为异丙基,体积大,而 73 号分子 *N*-苄基取代基上仅间位为 F 原子,体积小.这些因素使得 2 号分子具有高的生物活性,而 73 号分子则具有低的生物活性.

在静电场图 5(b)中,红色区域表示电负性强的取代基有利于提高化合物的生物活性,蓝色区域表示正电性强的取代基有利于提高生物活性.从图中可以看出,*N*-苄基取代基的间位即 R_2 基团附件有一个较大的红色区域,而稍远处则有一个蓝色区域,这表明只有具有合适电负性的 R_2 取代基才对生物活性有利.*N*-苄基取代基苯氧基的间位和对位为蓝色区域,其中间位的蓝色区域大,表明这些位置尤其是间位正电性强的基团对活性有利,苯氧基的邻位有一小的红色区域,表明该位置负电性强的取代基对

活性有利.如化合物 2、14、18、22,其 *N*-苄基上苯氧基的间位取代基均为脂肪烃基,体积大且正电性相对较强,因此化合物活性较高(活性值为 7.00–7.70),而化合物 12、35 间位取代基分别为 F、 CF_3 ,负电性强,因此化合物活性较低(活性值为 6.52 和 6.70).

综合 VolSurf 参数和 CoMFA 方法的结果,设计虚拟分子如下:*N*-苄基取代基的对位最合适的基团莫过于 H 原子,其间位可为 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 或类似的体积大且具有合适电负性的基团.在 *N*-苄基取代基苯氧基的邻位最合适的基团莫过于体积小且电负性强的 F 原子,间位可为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 等体积大且正电性强的基团,对位可为 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 等基团.为了避免基团间的立体效应,苯氧基的间位基团为必要基团,邻位和对位基团选其一进行搭配.这些分子有望获得较高的 CETP 抑制活性.

在 VolSurf 参数和 CoMFA 方法的模型中均删除了三个样本,其中两个样本 46 和 68 在所有模型中均删除.观察对比表 1 中化合物结构发现,46 与 12、16 结构比较接近,46 为 4-氟苯氧基,12 为 3-氟苯氧基,16 为 3-甲基-4-氟苯氧基.12 的活性为 6.52,16 的活性为 7.10,根据 CoMFA 结果,16 中甲基的存在对活性有利,如果没有甲基基团,即 46 化合物,活性应较 7.10 更低.但其实测活性为 7.52,因此出现了较大偏差.对于化合物 68,其结构与 80 非常类似,但两者活性相差却很大,68 活性仅 4.60,而 80 的活性为 6.00,因此,建模时化合物 68 也出现了较大偏差.这提示我们,化合物 46 和 68 可能采取与其它化合物不一样的作用方式发挥抑制作用.

3 结论

分别采用 VolSurf 参数和 CoMFA 方法对 85 种 *N,N*-二取代三氟-3-氨基-2-丙醇衍生物类胆固醇酯转运蛋白抑制剂进行了 3D-QSAR 研究,两种方法均得到较好的结果,65 个化合物所建立的训练集模型均对其余分子具有良好的预测能力. VolSurf 参数给出了分子整体性质方面的信息,抑制剂分子具有合适的亲水性、较多的氢键给体和较少的氢键受体对抑制活性有利;对该类抑制剂分子,分子量大、表面光滑且非球形高的分子抑制活性也比较高;但分子具有高的疏水性以及质量中心与疏水区中心的高不平衡性对活性不利. CoMFA 方法提供了取代基的信息,结果显示化合物立体作用对活性的影响较

静电作用稍强, 三维等值线图表明 *N*-苯基取代基苯氧基的间位体积大且正电性强的基团对活性有利, *N*-苄基取代基的间位体积大且合适的电负性对活性有利, 而苄基的对位立体位阻的增加则对活性不利. 根据两种方法的结果, 对新的具有高抑制活性的化合物进行了设计, 为后期该类抑制剂的合成提供了信息.

References

- 1 Abildstrom, S. Z.; Rasmussen, S.; Rosen, M.; Madsen, M. *Heart*, **2003**, **89**: 507
- 2 Barter, P. J.; Kastelein, J. J. P. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **2006**, **47**: 492
- 3 Ong, H. T. Q. *QJM -An Int. J. Med.*, **2005**, **98**: 599
- 4 Shinkai, H. *Mini Rev. Med. Chem.*, **2002**, **2**: 271
- 5 Carlquist, J.; Anderson, J. L. *Curr. Opin. Cardiol.*, **2007**, **22**: 352
- 6 Chapman, M. J. *Pharmacol. Therapeut.*, **2006**, **111**: 893
- 7 Milani, R. V.; Lavie, C. J. O. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **2006**, **48**: 1791
- 8 Qiu, X.; Mistry, A.; Ammirati, M. J.; Chrnyk, B. A.; Clark, R. W.; Cong, Y.; Culp, J. S.; Griffor, M. C.; Hawrylik, S. J.; Hayward, C. M.; Hensley, P.; Hoth, L. R.; Karam, G. A.; Lira, M. E.; Lloyd, D. B.; Mcgrath, K. M.; Stutzman-Engwall, K. J.; Subashi, A. K.; Subashi, T. A.; Thompson, J. F.; Wang, I. K.; Zhao, H.; Seddon, A. P. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **2007**, **14**: 106
- 9 Suzuki, M.; Wada, H.; Maeda, S.; Saito, K.; Minatoguchi, S.; Saito, K.; Seishima, M. *Clin. Chem.*, **2005**, **51**: 132
- 10 Jain, K. S.; Kathiravan, M. K.; Somani, R. S.; Shishoo, C. J. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, **15**: 4674
- 11 Hope, H. R.; Heuvelman, D.; Duffin, K.; Smith, C.; Zablocki, J.; Schilling, R.; Hegde, S.; Lee, L.; Witherbee, B.; Baganoff, M.; Bruce, C.; Tall, A. R.; Krul, E.; Glenn, K.; Connolly, D. T. *J. Lip. Res.*, **2000**, **41**: 1604
- 12 Kushwaha, R.; McGill, H. C. *Atheroscler. Suppl.*, **2003**, **4**: 220
- 13 Morton, R. E.; Greene, D. J. *J. Lip. Res.*, **2003**, **44**: 2287
- 14 Alifrangis, L. H.; Christensen, I. T.; Berglund, A.; Sandberg, M.; Hovgaard, L.; Frokjaer, S. *J. Med. Chem.*, **2000**, **43**: 103
- 15 Cruciani, G.; Pastor, M.; Guba, W. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2000**, **11** (suppl. 2): S29
- 16 Filippini, E.; Cruciani, G.; Tabarrini, O.; Cecchetti, V.; Fravolini, A. *J. Comput. -Aided Mol. Des.*, **2001**, **15**: 203
- 17 Hu, G. X.; Zou, J. W.; Jiang, Y. J.; Wang, Y. H.; Yu, Q. S. *Acta Phys. -Chim. Sin.*, **2004**, **20**: 512 [胡桂香, 邹建卫, 蒋勇军, 王艳花, 俞庆森. 物理化学学报, **2004**, **20**: 512]
- 18 Kelkar, M. A.; Pednekar, D. V.; Pimple, S. R.; Akamanchi, K. G. *Med. Chem. Res.*, **2004**, **13**: 590
- 19 Castilho, M. S.; Guido, R. V. C.; Andricopulo, A. D. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, **15**: 6242
- 20 Massa, M. A.; Spangler, D. P.; Durley, R. C.; Hickory, B. S.; Connolly, D. T.; Witherbee, B. J.; Smith, M. E.; Sikorski, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, **11**: 1625
- 21 Connolly, D. T.; Witherbee, B. J.; Melton, M. A.; Durley, R. C.; Grapperhaus, M. L.; Mckinnis, B. R.; Vernier, W. F.; Babler, M. A.; Shieh, J. J.; Smith, M. E.; Sikorski, J. A. *Biochemistry*, **2000**, **39**: 13870
- 22 Durley, R. C.; Grapperhaus, M. L.; Massa, M. A.; Mischke, D. A.; Parnas, B. L.; Fobian, Y. M.; Rath, N. P.; Honda, D. D.; Zeng, M.; Connolly, D. T.; Heuvelman, D. M.; Witherbee, B. J.; Glenn, K. C.; Krul, E. S.; Smith, M. E.; Sikorski, J. A. *J. Med. Chem.*, **2000**, **43**: 4575
- 23 Durley, R. C.; Grapperhaus, M. L.; Hickory, B. S.; Massa, M. A.; Wang, J. L.; Spangler, D. P.; Mischke, D. A.; Parnas, B. L.; Fobian, Y. M.; Rath, N. P.; Honda, D. D.; Zeng, M.; Connolly, D. T.; Heuvelman, D. M.; Witherbee, B. J.; Melton, M. A.; Glenn, K. C.; Krul, E. S.; Smith, M. E.; Sikorski, J. A. *J. Med. Chem.*, **2002**, **45**: 3891
- 24 Reinhard, E. J.; Wang, J. L.; Durley, R. C.; Fobian, Y. M.; Grapperhaus, M. L.; Hickory, B. S.; Massa, M. A.; Norton, M. B.; Promo, M. A.; Tollefson, M. B.; Vernier, W. F.; Connolly, D. T.; Witherbee, B. J.; Melton, M. A.; Regina, K. J.; Smith, M. E.; Sikorski, J. A. *J. Med. Chem.*, **2003**, **46**: 2152
- 25 Cruciani, G.; Crivori, P.; Carrupt, P. A.; Testa, B. J. *Mol. Struct. - Theochem*, **2000**, **503**: 17
- 26 Hudson, B. D.; Hyde, R. M.; Rahr, E.; Wood, J. *Quant. Struct. -Act. Relat.*, **1996**, **15**: 285