

FT·综述·

整合素 $\alpha_v \beta_3$ 拮抗剂的研究进展

倪广惠, 姜凤超*

(华中科技大学 同济医学院 药学院, 湖北 武汉 430030)

关键词: 整合素 $\alpha_v \beta_3$; 拮抗剂; 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸; 血管生成

中图分类号: R916.4 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2006)07-0577-06

Advances in the study of the integrin $\alpha_v \beta_3$ antagonists

NI Guang-hui, JIANG Feng-chao*

(School of Pharmacy, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Key words: integrin $\alpha_v \beta_3$; antagonists; Arg-Gly-Asp; angiogenesis

肿瘤生长初期没有新血管生成(无血管期),其生长到一定程度时依赖新生血管的维持。肿瘤血管生成是肿瘤生长和转移的形态学基础,它不仅向肿瘤提供营养,也向宿主输出大量的肿瘤细胞导致肿瘤的生长和转移。因此对以抑制肿瘤血管生成为目的的抗肿瘤药物的研究方兴未艾,有很多具有抑制肿瘤血管生成作用的化合物如大黄素^[1]与青蒿琥酯^[2]等被发现。整合素 $\alpha_v \beta_3$ 介导血管内皮细胞和肿瘤细胞的黏附,参与血管生成和肿瘤转移,在肿瘤生长中起重要作用。当其功能受到抑制时,血管内皮细胞出现凋亡,肿瘤生长受到抑制,甚至肿瘤消退。整合素 $\alpha_v \beta_3$ 受体拮抗剂作为抗新生血管肿瘤药物的同时,对骨质流失^[3]、血栓^[4]、风湿性关节炎^[5]的治疗也起了重要作用。

1 整合素 $\alpha_v \beta_3$ 的结构和配体

整合素是一类细胞表面受体家族,由 α 和 β 两条链通过非共价键连接而成的异源二聚体跨膜糖蛋白^[6]。这一类受体参与细胞与基质、细胞与细胞之间的黏附,在很多重要的生理过程中起重要作用,迄今为止发现 23 种整合素亚型。其中整合素 $\alpha_v \beta_3$ 在破骨细胞有高度表达,在骨质流失中起重要作用;此

外亦存在于血管平滑肌细胞、血管内皮细胞及某些肿瘤细胞中,尤其是肿瘤组织中的新生血管内皮细胞膜,在肿瘤生长、局部浸润、转移,特别是肿瘤诱导的血管生成过程中起重要作用。肿瘤新生血管内皮细胞属于遗传稳定的非恶性内皮细胞,其表面的 $\alpha_v \beta_3$ 受体将不发生突变。受体位于细胞表面,直接与血液接触,药物易于到达靶点。而且 $\alpha_v \beta_3$ 仅在受到血管新生促进因子刺激下的活化态内皮细胞才有大量表达,并引发血管新生的信息传递与内皮细胞的激活,在正常活体的血管中检测不到^[7]。因此, $\alpha_v \beta_3$ 受体拮抗剂是一种选择性很好的高效抗血管生成的抗肿瘤药物。

1.1 整合素的结构

整合素由胞外区、跨膜区和胞内区三个部分组成^[8]。胞外区含 8 个域,由 α 和 β 亚基的氨基末端折叠成球状帽子形状,是整合素与配体特异性结合的部位。 α 亚基的胞外区由 4 个结构域组成,含 1 000 ~ 1 150 个氨基酸残基。其 N 端的七重折叠区含 60 个氨基酸,形成 β 推动子,直接参与配体的识别。 β 亚基的胞外区由 8 个结构域组成,含 740 ~ 780 个氨基酸残基,其中 4 个富含半胱氨酸的重复序列单元 (EFG) 有 40% ~ 48% 的同源氨基酸序列结构域,可与特异性配体结合。其 N 端有空间结构高度卷曲插入样域 (I-domain like),由特异性识别环 (specificity determining loop, SDL) 和含金属离子依

收稿日期: 2005-09-08.

* 通讯作者 Tel: 86 - 27 - 83692749,

E-mail: fengchao@mails.tjmu.edu.cn

附位点 (metal ion-dependent adhesion site, MIDAS), ADMIDAS (adjacent to MIDAS) 和 LIMBS (ligand-associated metal binding site) 的环组成。

胞内区部分与细胞骨架结构相连,使细胞成型并具活动能力,许多磷酸化位点分布于此,是细胞激酶调节细胞间反应和信号传导的重要区域。跨膜区域相对保守,近膜区域侧却变异多样。多种细胞因子及可溶性调节因子通过与此作用调节整合素的功能。胞内区羧基末端形态多样,与细胞骨架蛋白连接可引起细胞的形态变化,与连接蛋白结合而激活胞内酶链系统,引起信号转导。

1.2 $\alpha_v\beta_3$ 的配体

$\alpha_v\beta_3$ 与配体结合后通过丝裂原激活的蛋白激酶途径使内皮细胞增殖、分化和迁移形成血管。 α 亚基与配体黏附时打开铰链样结构使 β 亚基展开,暴露 MIDAS 以结合二价阳离子 Ca^{2+} , Mg^{2+} 和 Mn^{2+} 等。 β 推动子与插入样域的界面上有一位点,可特异性识别精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (Arg-Gly-Asp, RGD) 序列并通过非共价键与之结合^[9]。Asp 的羧基直接调节 β 亚基上的 MIDAS, Arg 侧链连接 α 亚基上的 β 推动子,从而介导肿瘤细胞黏附和移行 (图 1)。 $\alpha_v\beta_3$ 与配体结合后形成复合体在细胞膜表面积聚成簇,其 β 亚基的胞浆部分与细胞骨架蛋白相连,在细胞浆中聚集形成肌动蛋白丝。后者结构重组形成体积更大的张力纤维,反过来又刺激整合素的聚集。这种正反馈机制在细胞膜两边构成复合体,是细胞黏附于细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的基础,也是整合素介导信号传导的结构基础。ECM 中多种糖蛋白如纤维连接蛋白、玻璃连接蛋白、骨桥蛋白、血栓骨髓蛋白等含有 RGD 序列^[10]。而竞争性拮抗剂与 $\alpha_v\beta_3$ 受体结合后,其功能被抑制,不能结合配体,则 P53 基因被激活, P21 表达上升,诱导内皮细胞凋亡。

2 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗剂

实验证明, RGD 类似物在抑制肿瘤细胞黏附与迁移、诱导肿瘤细胞凋亡和抑制肿瘤血管形成等环节中发挥对肿瘤的抑制作用,如 RGD 类似物修饰的阿霉素在与体外细胞结合的试验^[11]。当前研究的方向之一是设计并合成含 RGD 序列的小分子肽和拟肽化合物,另一方向是模仿 RGD 三肽结构,设计并合成相应的非肽分子。 $\alpha_{11b}\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ 和 $\alpha_5\beta_1$ 亦能识别 RGD 三肽序列,故设计 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗剂时不仅要考虑其对 $\alpha_v\beta_3$ 受体的拮抗活性,还需注意选择性。

2.1 小分子肽及拟肽化合物

与含 RGD 序列的多肽的生物活性相关的 3 个量化指标是: 胍基和羧基的间距、胍基和羧基上的净电荷、分子前线轨道能级差。Kessler 指出, RGD 构型中 Arg 与 Asp 的 C 端相聚 700 pm 的 β 折叠比 α 螺旋更适宜与 $\alpha_v\beta_3$ 受体结合。实验表明,和 RGD 序列相连的第四位的氨基酸对其活性的影响较大。

进入临床试验的 $\alpha_v\beta_3$ 受体拮抗剂环五肽 cRGDFy ($IC_{50} = 50 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), cRGDFv [$IC_{50} = (6.41 \pm 0.49) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$] 与 cRGDFk ($IC_{50} = 1000 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 常被用来结构改造和作为新化合物的活性对照品^[12]。cRGDFy 的 N 端被甲基化后产生一系列的单甲基细胞周期肽,活性最高者 $IC_{50} = 3 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。化合物 1 [$IC_{50} = (0.71 \pm 0.08) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$] 是模拟 RGD 三肽序列的线性小肽,活性强于对照品 cRGDFv^[13]。环肽的结构刚性及其在体内代谢稳定,故更广泛应用于药物。已进入临床试验的化合物 2 [$IC_{50} = (18.9 \pm 3.1) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$]、化合物 3 [$IC_{50} = (1.4 \pm 0.5) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$] 就是含 RGD 三肽的环状分子^[14],亦用来进行结构修饰,如改变环的大小、合成并测定其光学异构体的活性等^[15]。含 6 胍嘧啶-3 羧基 (HYNIC) 的化合物 RGD-HYNIC

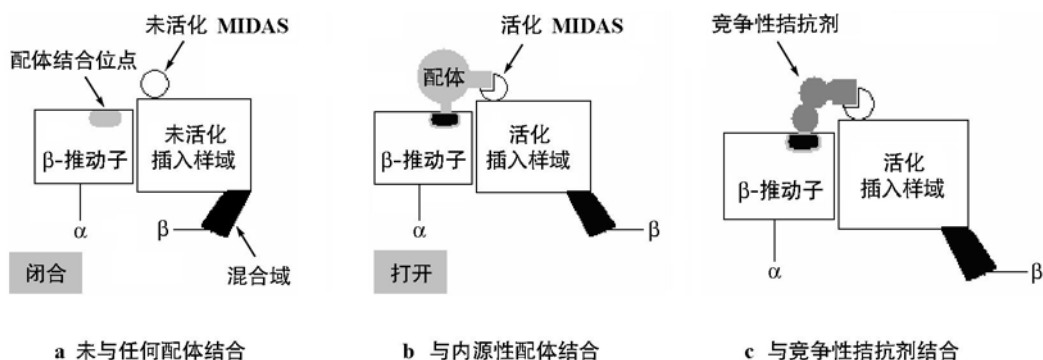
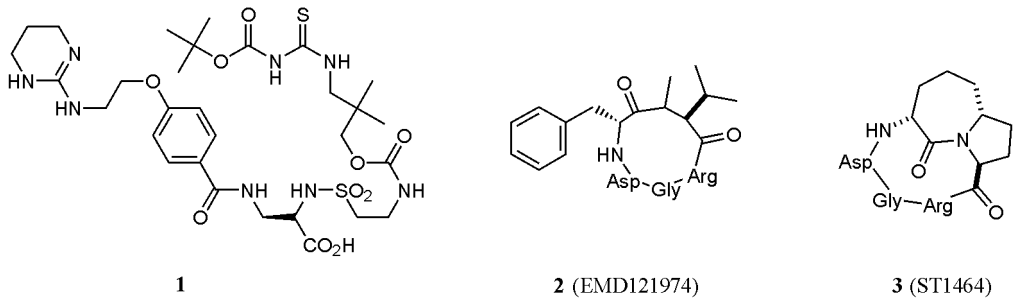


图 1 $\alpha_v\beta_3$ 与配体、拮抗剂结合简单示意图

图 2 进入临床试验的 $\alpha_v\beta_3$ 受体拮抗剂

($IC_{50} = 7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 由于含两个二硫键形成环肽, 对肿瘤新生血管内皮细胞的抑制活性增强^[16]。

2.2 非肽类

起源于 RGD 配基的非肽类衍生物由三个部分组成(图 3): (1) 模拟 RGD 序列 C 端的 Asp 残基部分, 一般为 β 取代丙酸 (A); (2) 模拟 RGD 序列 N 端的 Arg 的胍基部分, 一般为 2-氨基吡啶、四氢-1, 8-二氮杂萘等碱性基团 (B); (3) 连接部分 (L)。根据中间连接部分结构的不同, 将其分为: 以哌嗪、哌啶、 γ -内酰胺、苯并多元杂环和烷基酰胺等为中间连接部分的化合物。

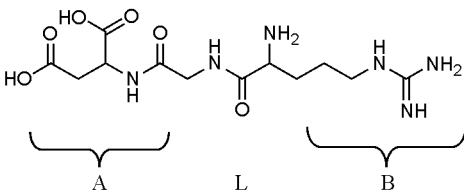
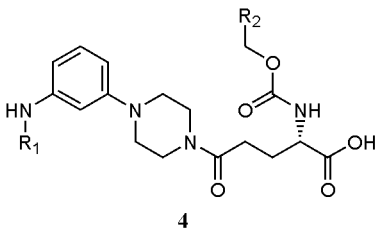


图 3 RGD 的结构

2.2.1 以哌嗪为中间连接部分 哌嗪是闭合的二元胺, 该类化合物中一个氮原子与羰基相连形成酰胺键, 另一个则与碱基部分相连。化合物 4 为 S 构

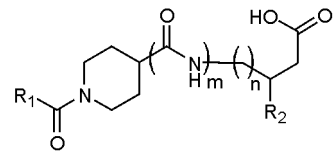


	R ₁	R ₂	$\alpha_v\beta_3$ /nmol·L ⁻¹	$\alpha_{IIb}\beta_3$ /mol·L ⁻¹
4-1			0.056	>1 000
4-2			0.55	>1 000
4-3			0.16	720

图 4 以哌嗪为中间连接部分的化合物

型, Arg 残基拟似部分 R₁ 为六元环时活性与选择性最高^[17]。

2.2.2 以哌啶为中间连接部分 哌啶为闭合的一元胺, 该类化合物的活性与口服吸收利用度较高。下图中 a~e 为羧基端 β 位取代基团, f~j 为系列化合物 5 结构中的碱基部分。实验结果表明, 含一个酰胺键的 5-5~5-8 比含两个酰胺键的 5-1~5-4 活性更高^[18,19]。



5

	m	n	R ₁	R ₂	$\alpha_v\beta_3$ /nmol·L ⁻¹	$\alpha_{IIb}\beta_3$ /nmol·L ⁻¹
5-1	1	0	f	a	45.7 ± 16	1 810 ± 86
5-2	1	0	f	b	3.6 ± 0.9	170 ± 30
5-3	1	0	g	c	10.4 ± 2.0	209 ± 93
5-4	1	0	i	b	2.6 ± 0.5	2 850 ± 314
5-5	0	2	h	b	1.7 ± 0.5	1 578 ± 1 056
5-6	0	1	i	b	1.1 ± 0.2	2 515 ± 295
5-7	0	1	i	d	0.7 ± 0.3	965 ± 75
5-8	0	0	j	e	3.7 ± 1.5	13 000

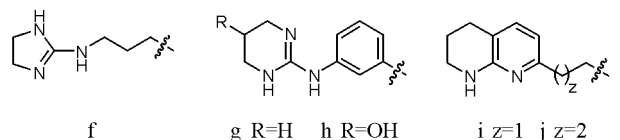
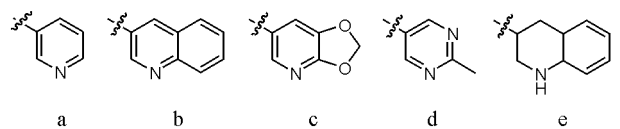
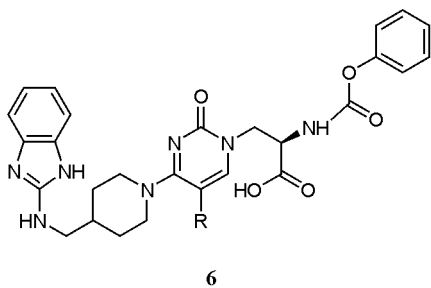


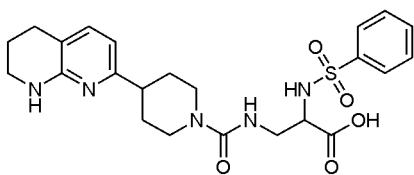
图 5 以哌啶为中间连接部分的化合物

化合物 6^[20] 的中间部分由哌啶环与 1H 咪唑-2-酮构成, R 为甲基或 2-苯乙基取代时 IC_{50} 值为 $1.3 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, R 为正丙基或苄基时 IC_{50} 值为 $1.5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。苯磺酰胺结构的化合物 7 [$IC_{50}(\alpha_v\beta_3) = 0.07 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $IC_{50}(\alpha_{IIb}\beta_3) = 260 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$] 为

已进入临床试验的 $\alpha_v\beta_3$ 受体拮抗剂,用于治疗骨质疏松症^[21]。



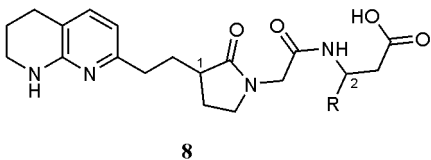
6



7 (WO9818461-A1)

图 6 化合物 6 和 7 的结构式

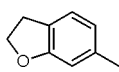
2.2.3 以 γ -内酰胺为中间连接部分化合物 γ -内酰胺是五元含氮环,该类化合物含两个手性碳^[22,23]。化合物 8 中 N 原子与 A 部分连接, α -C 与碱基部分相连。下图中 a ~ c 为化合物 8 羧基末端 β 位取代基团, 3 个取代基团对化合物活性的影响区别不大, 而手性碳原子的构型不同活性也不同。化合物 8-1 与 8-2 为光学异构体, (1S, 2R) 构型的活性明显小于 (1S, 2S) 构型。



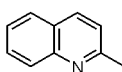
8



a

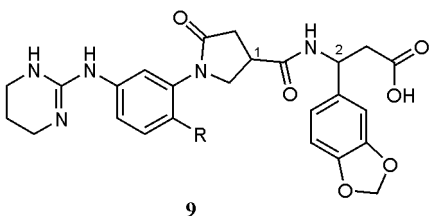


b



c

构型	R	$\alpha_v\beta_3$ / nmol • L ⁻¹	$\alpha_{IIb}\beta_3$ / nmol • L ⁻¹	
8-1	1S, 2R	a	0.35	>10 000
8-2	1S, 2S	a	0.04	776
8-3	1R, 2R	b	0.39	
8-4	1S, 2R	b	0.22	
8-5	1R, 2R	c	0.13	
8-6	1S, 2R	c	0.25	

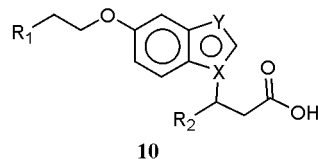


9

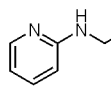
图 7 以 γ -内酰胺为中间连接部分的化合物

化合物 9 的 γ -内酰胺环中 N 与 Arg 拟似部分连接, 结构中 R 为氢时, (1R, 2S) 构型 [$IC_{50}(\alpha_v\beta_3) = (0.1 \pm 0.2) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $IC_{50}(\alpha_{IIb}\beta_3) = (2\ 100 \pm 400) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$] 与 (1R, 2R) 异构体 [$IC_{50}(\alpha_v\beta_3) = (0.7 \pm 0.3) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $IC_{50}(\alpha_{IIb}\beta_3) > 25\ 000 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$] 比较, 活性更高但选择性较低。R 为氟时 [$IC_{50}(\alpha_v\beta_3) = (0.5 \pm 0.6) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$] 活性介于二者之间。

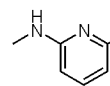
2.2.4 以苯并多元杂环为中间连接部分化合物 该类化合物的中间连接部分为桥环, 主要为吲哚、苯并咪唑、苯并噻吩和苯并七元杂环等^[24-27]。下图中 a ~ c 为碱基部分取代基团, 系列化合物 10 碱基部分为 a 或 b 可作为 $\alpha_v\beta_3$ 与 $\alpha_v\beta_3$ 受体的双重拮抗



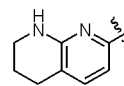
10



a

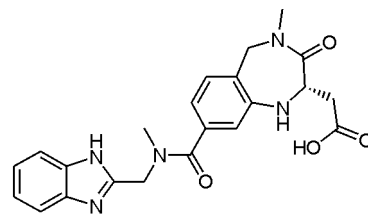


b

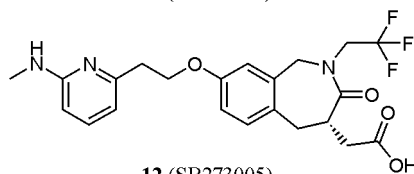


c

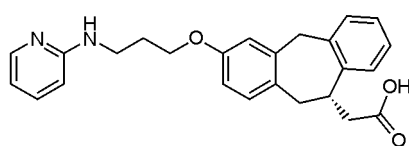
	X	Y	R ₁	R ₂	$\alpha_v\beta_3$ / nmol • L ⁻¹	$\alpha_{IIb}\beta_3$ / nmol • L ⁻¹
10-1	C	N	a	H	470 ± 30	2.5 ± 0.7
10-2	C	N	b	H	33 ± 2	420 ± 240
10-3	S	C	b	H	49 ± 12	21 ± 4
10-4	O	C	b	H	30 ± 3	140 ± 50
10-5	C	N	c	H	6.0	
10-6	C	N	c	正丙基	0.25	
10-7	C	N	c	苯基	1.0	
10-8	C	N	c	3-噻啉基	0.38	
10-9	C	N	c	3-吡啶基	0.25	



11 (SB223245)



12 (SB273005)



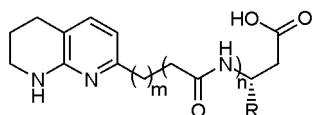
13 (SB265123)

图 8 以苯并多元杂环为中间连接部分的化合物

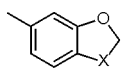
剂,碱基部分为 c 时化合物对 $\alpha_v\beta_3$ 受体的选择性与拮抗活性大大提高。

该类化合物口服生物利用度高,如化合物 11 [$IC_{50}(\alpha_v\beta_3) = (2 \pm 0.1) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $IC_{50}(\alpha_{11b}\beta_3) = (30\ 000 \pm 2\ 000) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$], 化合物 12 [$IC_{50}(\alpha_v\beta_3) = 0.15 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $IC_{50}(\alpha_{11b}\beta_3) > 10\ 000 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$] 与化合物 13 [$IC_{50}(\alpha_v\beta_3) = (4 \pm 1) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $IC_{50}(\alpha_{11b}\beta_3) = (9\ 000 \pm 2\ 000) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$] 已进入临床试验。

2.2.5 以烷基酰胺为中间连接部分 中间连接部分是碳链的化合物的活性不及上述几类化合物,但其口服生物利用度较高^[28]。下图中 a, b 为羧基末端 β 位取代基团,结构中 m 为系列化合物 14 中碳原子数目, n 为氨基乙酰胺单元数目。其中 14-1 的口服生物利用度达 94%; 14-2 则更高,为 99%。



14

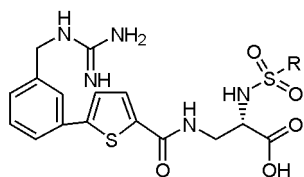


a X=O b X=C

	m	n	R	$\alpha_v\beta_3 / \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	$\alpha_{11b}\beta_3 / \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$
14-1	3	1	a	1.5	>10 000
14-2	3	1	b	3.0	>10 000
14-3	3	1	3 喹啉基	1.6	4 440
14-4	2	2	3 吡啶基	8.8	>10 000
14-5	2	2	H	111	>10 000

图 9 以烷基酰胺为中间连接部分的化合物

2.2.6 其他 不属于上述分类的化合物 15 活性亦较高,其中化合物 15-1 (BCH-14661) 与化合物 15-2 (BCH-15046) 已进入临床试验^[29]。



15

	R	$\alpha_v\beta_3 / \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	$\alpha_v\beta_5 / \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	$\alpha_5\beta_1 / \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$
15-1	苯基	0.033 ± 0.016	72 ± 37	640 ± 265
15-2		3.5 ± 0.9	11 ± 4	71 ± 11

图 10 其他类型的化合物

3 小结与展望

目前,整合素 $\alpha_v\beta_3$ 在医学领域中得到广泛而深入的研究。 $\alpha_v\beta_3$ 介导血管内皮细胞之间和细胞与细胞间质之间的黏附,在肿瘤的血管生成中起着重要作用,其作用机制和结构已基本清楚。含 RGD 序列的外源性肽通过该位点与 $\alpha_v\beta_3$ 受体结合,阻止内源性配体与之结合,从而抑制肿瘤血管的生成,已有一些含 RGD 序列的环肽作为 $\alpha_v\beta_3$ 受体拮抗剂进入临床试验。通过对 RGD 序列进行结构修饰与改造,可得到能与 $\alpha_v\beta_3$ 受体结合抑制肿瘤血管生成的非肽分子,其活性、选择性和稳定性比肽更好,将成为主要的 $\alpha_v\beta_3$ 受体拮抗剂。这些非肽分子模拟 RGD 序列的结构与电性分布,主要由 β 取代丙氨酸部分、碱基部分和中间连接部分组成。

从这些化合物的结构看来, β 取代丙氨酸部分的手性碳原子 β -C 为 (S) 构型时活性一般高于 (R) 构型,四氢氮杂萘取代其他碱性基团时活性增加,中间连接部分为环状结构时活性、选择性以及口服利用度优于链状结构。

作者利用已知的整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体拮抗剂的数据, Catalyst 计算机辅助药物设计程序处理,得到了整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体拮抗剂的药效团模型 (相关系数值为 0.9027)。该药效团结构含两个氢键受体、一个疏水中心和一个芳环中心。药效团模型显示的结果表明,碱性基团对于整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体拮抗剂的活性影响不是很强,有关工作正在进行中。

整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体拮抗剂处于研发阶段,其构效关系有待进一步研究。随着针对于血管生成的新一代抗肿瘤药物相继上市,整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体拮抗剂亦会在不久的将来进入市场。

References

- [1] Wang XH, Wu SY, Zhen YS. Inhibitory effects of emodin on angiogenesis [J]. Acta Pharm Sin (药理学报), 2004, 39: 254 - 258.
- [2] Chen HH, Zhou HJ. Inhibitory effects of artesunate on angiogenesis [J]. Acta Pharm Sin (药理学报), 2004, 39: 29 - 33.
- [3] Wang D, Miller SC, Kopeckova P, et al. Bone-targeting macromolecular therapeutics [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2005, 57: 1049 - 1076.
- [4] Ruegg C, Domond O, Mariotti A. Endothelial cell integrins and COX-2: mediators and therapeutic targets of tumor angiogenesis [J]. Biochim Biophys Acta, 2004, 1654: 51 - 67.
- [5] Stupack DG, Storgard CM, Cheresch DA. A role for angiogenesis in rheumatoid arthritis [J]. Braz J Med Biol

- Res, 1999, 32: 573 - 581.
- [6] Humphries MJ, Mould AP. Structure. An anthropomorphic integrin [J]. Science, 2001, 294: 316 - 317.
- [7] Shimaoka M, Springer TA. The therapeutic antagonists and conformational regulation of integrin function [J]. Nat Rev Drug Discov, 2003, 2: 703 - 716.
- [8] Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines [J]. Cell, 2002, 110: 673 - 687.
- [9] Xiong JP, Stehle T, Zhang R, et al. Crystal structure of the extracellular segment of integrin α V β 3 in complex with an Arg-Gly-Asp ligand [J]. Science, 2002, 296: 151 - 155.
- [10] Amaout MA, Goodman SL, Xiong JP. Coming to grips with integrin binding to ligands opinion [J]. Curr Opin Cell Biol, 2002, 14: 641 - 651.
- [11] Xiong XB, Huang Y, Lü WL, et al. Preparation of doxorubicin-loaded stealth liposomes modified with RGD mimetic and cellular association *in vivo* [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2005, 40: 203 - 206.
- [12] Dai X, Su Z, Liu JO. An improved synthesis of a selective $\alpha_v\beta_3$ -integrin antagonist cyclo(-RGDK) [J]. Tetrahedron Lett, 2000, 41: 6295 - 6298.
- [13] Bumett CA, Xie J, Quijano J, et al. Synthesis, *in vitro*, and *in vivo* characterization of an integrin $\alpha(v)\beta(3)$ -targeted molecular probe for optical imaging of tumor [J]. Bioorg Med Chem, 2005, 13: 3763 - 3771.
- [14] Casiraghi G, Rassa G, Auzzas L, et al. Grafting aminocyclopentane carboxylic acids onto the RGD tripeptide sequence generates low nanomolar α V β 3/ α V β 5 integrin dual binders [J]. J Med Chem, 2005, 48: 7675 - 7687.
- [15] Belvisi L, Bernardi A, Checchia A, et al. Potent integrin antagonists from a small library of RGD-including cyclic pseudopeptides [J]. Org Lett, 2001, 3: 1001 - 1004.
- [16] Su ZF, Liu G, Gupta S, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of a technetium-99m-labeled cyclic RGD peptide as specific marker of $\alpha(v)\beta(3)$ integrin for tumor imaging [J]. Bioconj Chem, 2002, 13: 561 - 570.
- [17] Iwama S, Kitano T, Fukuya F, et al. Discovery of a potent and selective α V β_3 integrin antagonist with strong inhibitory activity against neointima formation in rat balloon injury model [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14: 2567 - 2570.
- [18] De Corte BL, Kinney WA, Liu L, et al. Piperidine-containing β -arylpropionic acids as potent antagonists of α V β 3/ α V β 5 integrins [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14: 5227 - 5232.
- [19] Ghosh S, Santulli RJ, Kinney WA, et al. 1, 2, 3, 4-Tetrahydroquinoline-containing α V β 3 integrin antagonists with enhanced oral bioavailability [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14: 5937 - 5941.
- [20] Zechel C, Backfisch G, Delzer J, et al. Highly potent and selective α V β 3-receptor antagonists: solid-phase synthesis and SAR of 1-substituted 4-amino-1H-pyrimidin-2-ones [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2003, 13: 165 - 169.
- [21] Feuston BP, Culberson JC, Duggan ME, et al. Binding model for nonpeptide antagonists of $\alpha(v)\beta(3)$ integrin [J]. J Med Chem, 2002, 45: 5640 - 5648.
- [22] Perkins JJ, Duong LT, Fernandez-Metzler C, et al. Nonpeptide $\alpha(v)\beta(3)$ antagonists: identification of potent, chain-shortened RGD mimetics that incorporate a central pyrrolidinone constraint [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2003, 13: 4285 - 4288.
- [23] Xi N, Arvedson S, Eisenberg S, et al. *N*-Aryl-gammlactams as integrin α V β 3 antagonists [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14: 2905 - 2909.
- [24] Managan JJ, Manthey C, Anaclerio B, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel potent and selective α V β 3/ α V β 5 integrin dual inhibitors with improved bioavailability. Selection of the molecular core [J]. J Med Chem, 2005, 48: 926 - 934.
- [25] Lenoard K, Pan W, Anaclerio B, et al. Non-peptidic $\alpha(v)\beta(3)$ antagonists containing indo-1-yl propionic acids [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2005, 15: 2679 - 2684.
- [26] Kling A, Backfisch G, Delzer J. Design and synthesis of 1, 5- and 2, 5-substituted tetrahydrobenzazepinones as novel potent and selective α V β 3 antagonists [J]. Bioorg Med Chem, 2003, 11: 1319 - 1341.
- [27] Perron-Sierra F, Saint Dizier D, Bertrand M, et al. Substituted benzocycloheptenes as potent and selective α v integrin antagonists [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2002, 12: 3291 - 3296.
- [28] Coleman PJ, Askew BC, Hutchinson JH, et al. Nonpeptide $\alpha(v)\beta(3)$ antagonists. Part 4: potent and orally bioavailable chain-shortened RGD mimetics [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2002, 12: 2463 - 2465.
- [29] Meerovitch K, Bergeron F, Leblond L, et al. A novel RGD antagonist that targets both α V β 3 and α 5 β 1 induces apoptosis of angiogenic endothelial cells on type I collagen [J]. Vasc Pharmacol, 2003, 40: 77 - 89.