

EP1 受体拮抗剂定量构效关系

闫玉莲, 李 燕, 杨银凤, 卢晓伟, 张述伟

(大连理工大学 化工学院, 116024 辽宁 大连)

摘 要: 为辅助开发高活性 EP1 受体拮抗剂, 探讨和研究 EP1 受体拮抗活性的关键影响因素, 选取 103 个 EP1 受体拮抗剂分子作为数据集, 采用多元线性回归 (MLR) 法和主成分分析 (PCA) 法分析每个分子的 254 个参数进行模拟建模. 结果表明, 应用 MLR 和 PCA 方法都得到了具有良好预测能力的定量构效关系模型. MLR 法所建模型结果为: 训练集 $R^2 = 0.77$, $S_{EE} = 0.83$, 检验集 $R^2 = 0.74$, $S_{EP} = 0.33$. PCA 所建模型为: 训练集 $R^2 = 0.72$, $S_{EE} = 0.45$, 检验集 $R^2 = 0.71$, $S_{EP} = 0.38$. 两种方法相比, MLR 法所建模型较优, 可靠性及预测性强. 这些模型及其确定的活性影响参数有助于辅助研发和筛选新型 EP1 受体拮抗剂.

关键词: EP1 受体拮抗剂; 定量构效关系; 多元线性回归; 主成分分析

中图分类号: R913 **文献标志码:** A **文章编号:** 0367-6234(2012)04-0121-05

Study on quantitative structure-activity relationship of EP1 receptor antagonists

YAN Yu-lian, LI Yan, YANG Yin-feng, LU Xiao-wei, ZHANG Shu-wei

(School of Chemical Engineering, Dalian University of Technology, 116024 Dalian, Liaoning, China)

Abstract: To develop EP1 receptor antagonists with higher activities, the key factors that affect the activities of EP1 antagonists were explored in this study. 103 EP1 antagonists were selected as data sets, and each molecule was calculated based on 254 parameters. Two regression methods of multiple linear regression (MLR) and principal component analysis (PCA) were used. The results show that the quantitative structure-activity relationship models using both the MLR and PCA exhibit good predictive ability. The statistical results by MLR show training set $R^2 = 0.77$, $S_{EE} = 0.83$, test set $R^2 = 0.74$, $S_{EP} = 0.33$, and those by PCA show training set $R^2 = 0.72$, $S_{EE} = 0.45$, test set $R^2 = 0.71$, $S_{EP} = 0.38$.

Key words: EP1 receptor antagonists; quantitative structure-activity relationship; multiple linear regression; principal component analysis

前列腺素是一类重要的具有多重生物活性的内源性天然产物, 是多种生理过程的重要介质^[1-3], 由机体通过花生四烯酸代谢产生^[4]. 前列腺素 E2 (prostaglandins E2) 是其中的一种, 主要作用于神经及其周边系统. EP1 是前列腺素 E2 的特异性受体, 在治疗炎症和神经痛方面具有优良特性^[5-6]. 结构上含酸性基团的甘氨酸磺胺类 EP1 受体拮抗剂对神经系统的作用往往受限^[4], 因此, 对结构上不含酸性基团的这类拮抗剂的研究可能会引起其对神经系统活性的改变. 目前, 国内外对结构上含酸性基团的

EP1 受体拮抗剂的研究已较深入, 对不含酸性基团的分子则研究较少. 本文拟对 103 个含酸性基团的 EP1 受体拮抗剂分子进行定量构效关系 (quantitative structure-activity relationship, QSAR) 研究, 以探讨影响其拮抗活性的关键结构参数. 目前还未发现此类分子的模拟研究报道, 因此, 在多年计算机模拟工作^[7-11]的基础上, 对这类分子进行了 QSAR 研究.

1 数据与方法

1.1 数据^[4-6]

共 103 个 EP1 受体拮抗剂 (如表 1, 骨架结构如图 1). 建模过程中随机选取 80 个分子作为训练集, 其余作为检验集, 拮抗剂分子活性采用 p_{IC50} .

收稿日期: 2010-07-09.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (10801025).

作者简介: 闫玉莲 (1984—), 女, 博士研究生.

通讯作者: 李 燕, yanli@dlut.edu.cn.

表 1 数据集分子结构及活性

序号	骨架	X	Y	Z	<i>p</i> _{IC50}	序号	骨架	X	Y	Z	<i>p</i> _{IC50}
1	A	Cl	H		8.1	53	E	2-F, 6-CF ₃			7.0
2 [*]	A	Br	H		8.1	54	F	Br	2,4-DiF	<i>m</i> -CONHSO ₂ Me	8.4
3 [*]	A	CF ₃	H		8.3	55 [*]	F	Cl	H	<i>m</i> -CONHSO ₂ Ph	8.6
4	A	SO ₂ Me	H		7.6	56	F	H	H	<i>m</i> -CONHSO ₂ Ph	8.6
5 [*]	A	H	H		7.7	57	F	H	H	<i>m</i> -CONHSO ₂ isoxc	8.3
6 [*]	A	Ph	H		6.4	58	F	Cl	H	<i>m</i> -SO ₂ NHCOPh	7.1
7	A	e	H		6.2	59	F	Cl	H	<i>p</i> -SO ₂ NHCOPh	8.1
8 [*]	B	Cl	H	H	8.0	60	F	Br	2,4-DiF	<i>m</i> -Tetrazole	8.2
9	B	Cl	4-F	CF ₃	6.7	61	F	H	2,4-DiF	<i>p</i> -C(CF ₃) ₂ OH	7.6
10	B	Cl	2,4-DiF	CF ₃	7.0	62	F	H	H	<i>m</i> -SO ₂ Me	<6
11	B	Cl	H	Cl	7.6	63	F	Cl	H	<i>m</i> -SO ₂ Me	6.9
12	B	Cl	H	Et	7.0	64	F	Br	H	<i>m</i> -SO ₂ Me	6.7
13	B	Br	H	Et	7.1	65	F	H	H	<i>p</i> -SO ₂ Me	6.3
14	B	Cl	4-F	Me	8.2	66 [*]	F	Cl	H	<i>p</i> -SO ₂ Me	7.7
15	B	Cl	2,4-DiF	Me	8.4	67	F	Br	H	<i>p</i> -SO ₂ Me	7.5
16	C	Cl			<6	68	F	Cl	H	<i>p</i> -SO ₂ NH ₂	7.7
17	C	Br			6.1	69 [*]	G	H	2,4-DiF	-NH ₂	6.3
18	C	Ph			<6	70	G	Cl	H	-NH ₂	7.2
19 [*]	D	Cl	CH ₂ Cyclohexyl		6.9	71	G	Br	2,4-DiF	-NHMe	7.7
20	D	Br	CH ₂ Cyclohexyl		7.4	72	G	Br	2,4-DiF	-NMe ₂	8.0
21	D	CF ₃	CH ₂ Cyclohexyl		7.5	73	G	Br	2,4-DiF	-NHPh	6.3
22	D	Cl	a		7.4	74	G	Cl	H	-NHCH ₂ Ph	7.6
23 [*]	D	Cl	CH ₂ Cyclohexyl		7.6	75 [*]	G	Cl	H	-NHCH ₂ -(2-pyridyl)	7.3
24	D	Br	CH ₂ Cyclohexyl		7.8	76	G	Cl	H	-NHCH ₂ -(3-pyridyl)	7.2
25 [*]	D	Cl	b		7.4	77	G	Cl	H	-NHCH ₂ -(4-pyridyl)	7.2
26	D	Cl	<i>i</i> -Bu		8.3	78	G	Cl	H	(S)-NHCH(Me)Ph	6.5
27	D	Br	<i>i</i> -Bu		8.3	79	H	Br	2,4-DiF	-NH ₂	8.1
28 [*]	D	Br	c		7.6	80	H	Br	2,4-DiF	-NHMe	8.4
29	D	Br	d		6.7	81	H	Br	2,4-DiF	-NMe ₂	7.8
30	E		2-Me		7.7	82	H	Br	2,4-DiF	-NEt ₂	7.3
31	E		4-Me		8.6	83	H	Br	2,4-DiF	-NHt-Bu	7.8
32	E		3-CF ₃		6.6	84	H	Cl	H	-NHCH ₂ Ph	7.6
33 [*]	E		4-CF ₃		7.4	85 [*]	H	Cl	H	-NHCH ₂ -(2-pyridyl)	8.6
34	E		3-OMe		7.3	86	H	Cl	H	-NHCH ₂ -(3-pyridyl)	7.9
35	E		4-OMe		7.3	87 [*]	H	Cl	H	-NHCH ₂ -(4-pyridyl)	7.2
36	E		3-OCHF ₂		7.1	88 [*]	H	Cl	H	(S)-NHCH(Me)Ph	8.3
37	E		4-OCF ₃		7.8	89	I	H	2,4-DiF		6.2
38	E		2-F		8.5	90	I	Cl	H		7.6
39	E		4-F		8.2	91	I	Cl	H		7.4
40	E		3,4-DiF		8.3	92	I	Cl	H		7.4
41	E		2,5-DiF		8.1	93	I	Br	2,4-DiF		6.9
42	E		2,3-DiF		8.2	94	I	Br	2,4-DiF		6.6
43	E		2,6-DiF		9.0	95	I	Br	2,4-DiF		6.9
44	E		2,4,6-TriF		8.8	96	I	Br	2,4-DiF		7.2
45	E		2-Cl		7.9	97	I	Br	2,4-DiF		7.4
46	E		3-Cl		8.0	98	I	Br	2,4-DiF		6.7
47	E		4-Cl		8.0	99	I	Cl	H		7.2
48	E		2,4-DiCl		8.3	100	I	Cl	H		7.2
49 [*]	E		3,4-DiCl		7.0	101	I	Br	2,4-DiF		7.4
50 [*]	E		2-Cl, 4-F		7.8	102	I	Cl	H		6.3
51 [*]	E		2-Cl, 6-F		7.9	103 [*]	I	Br	2,4-DiF		6.8
52	E		2-F, 4-CF ₃		7.9						

* :检验集; a. CH₂ tetrahydropyran-4-yl; b. CH₂ tetrahydrofuran-2-yl; c. (5-Methyl-3-isoxazolyl) methyl; d. (3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl) methyl; e. Thiophen-3-yl.

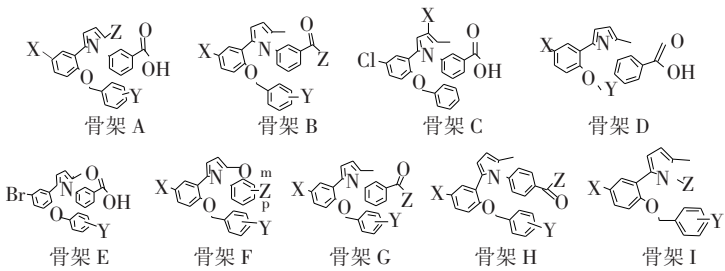


图 1 分子骨架结构

采用 Dragon 软件为每个分子计算得到 254 种理化及结构参数,包括 kappa 形状、电 - 拓扑等价以及总拓扑指数等,然后分别利用多元线性回归 (multiple linear regression, MLR) 和主成分分析法 (principal component analysis, PCA) 分析处理这些参数,反复训练与检验模型,最终确立最优模型.

1.2 方法

多元线性回归方法是一种研究变量之间相互关系的统计分析方法,其最基本原理就是最小二乘法. 重点是根据变量组 $(x_1, x_2, \cdots, x_m; y)$ 得到 k 组观测数据 $(x_{1j}, x_{2j}, \cdots, x_{mj}; y)$, $j = 1, 2, \cdots, k$, $k > m$. 对 m 元线性回归方程 $y = \beta_0 + \sum_{i=1}^m \beta_i x_i + \varepsilon_0$ 进行最佳拟合,研究因变量 y 和自变量 $x_1, x_2, \cdots, x_m$ 之间的关系,并预测 y 的取值. y 代表分子活性 (p_{IC50}), $x_1, x_2, \cdots, x_m$ 为分子的结构参数, $\beta_1, \beta_2, \cdots, \beta_m$ 为回归系数, ε 为随机扰动项. β_j 代表在自变量不变情况下, x_j 发生一个单位变化后 y 平均变动的单位数.

为了与 MLR 法进行比较,采用主成分分析方法进行数据研究. PCA 法是利用数学上处理降维的思想,将实际问题中的多个参数重新组合成一组新的几个综合参数,并用其代替原来参数的一种多元统计方法. 其数学模型为:若有 n 个分子,每分子共有 p 个参数 (变量) 描述,则这些参数构成了一个 $n \times p$ 阶矩阵,即

$$X = (X_1, X_2, \cdots, X_p) = \begin{bmatrix} X_{11} & X_{12} & \cdots & X_{1p} \\ X_{21} & X_{22} & \cdots & X_{2p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ X_{n1} & X_{n2} & \cdots & X_{np} \end{bmatrix}.$$

其中 $X_1 = (X_{11}, X_{21}, \cdots, X_{n1})^T$, 将 $(X_1, X_2, \cdots, X_p)$ 线性拟合,得到新的参数 factor1, factor2, ..., 然后将这些参数对其分子活性 p_{IC50} 做 MLR,得到新的 MLR 方程.

2 结 果

2.1 MLR 法

采用 5 种 MLR 法进行数据预测,其中逐步筛

选法 (stepwise) 所得的结果最优,最终确立一个数学模型 A,即

$$Y = 18.948 + 0.304n_N + 1.929D_{ECC} - 0.549R_{BN} - 1.657M_s - 4.717H_{Nar} + 0.352n_{R06}.$$

(1)

该模型统计结果良好: $R^2 = 0.77, S_{EE} = 0.83, N = 6$. 将该模型用于预测检验集分子活性,其 $R^2 = 0.74, S_{EP} = 0.33$, 预测能力良好,充分证实了该模型的可靠性. 此外,检验集和训练集分子预测值与实验值吻合较好,如图 2 所示.

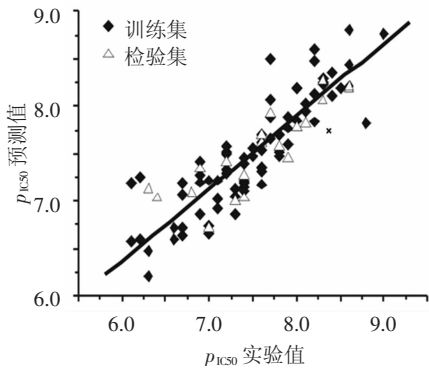


图 2 模型 A 实验值与预测值的对比

模型采用了分属两类的 6 个参数,即结构参数 (n_N : 氮原子个数; D_{ECC} : 偏心性质; R_{BN} : 旋转键个数; n_{R06} : 6 元环个数) 和拓扑状态指数 (M_s : 平均电性状态; H_{Nar} : 鸣海谐波拓扑指数), 由式 (1) 可见模型 A 中 D_{ECC} 、 M_s 及 H_{Nar} 系数相对较大,证明其为影响分子活性的主要因素.

2.2 PCA 法

用 PCA 法得到 9 个主成分 (principal component, 以 P 表示), 共包含了原数据 95.61% 的信息,主成分的变量值和累计值见表 2. 然后利用 MLR 法对其分析,最终得到一个包含前 8 个主成分的数学模型 B,其相关系数 $R^2 = 0.72, S_{EE} = 0.45$,应用于检验集得到了 $R^2 = 0.71, S_{EP} = 0.38$ 的结果. 模型 B 实验值与预测值的对比见图 3. 该模型如下:

$$Y = 1.82P_1 + 0.0065P_2 + 0.0042P_3 - 0.0083P_4 - 0.0169P_5 + 0.0014P_6 + 0.0101P_7 - 0.0093P_8.$$

(2)

表 2 主成分的变量值和累计值

PC	主要变量	总信息值	变量值/%	累积值/%
P_1	$M_W, Z_{M1V}, W_{\text{help}}, S_{\text{RW06}}, I_{\text{DET}}, I_{\text{DMT}}$	132.24	57.75	57.75
P_2	$M_W, n_F, Z_{M1V}, H_{\text{Nar}}, B_{\text{IC2}}, A_{\text{TS3m}}$	31.75	13.87	71.61
P_3	$M_p, A_{\text{RR}}, I_{\text{VDE}}, S_{\text{IC5}}, C_{\text{IC5}}, B_{\text{IC5}}$	23.23	10.15	81.76
P_4	$n_{\text{CIR}}, T_{(\text{N.O.})}, M_{\text{W06}}, M_{\text{PC07}}, C_{\text{IC5}}, B_{\text{IC5}}$	9.79	4.28	86.03
P_5	$A_{\text{MW}}, M_p, J_{\text{help}}, B_{\text{Li}}, X_{\text{Iv}}, X_{\text{Iol}}, A_{\text{TS1m}}$	7.36	3.21	89.25
P_6	$N_{\text{CIR}}, M_{\text{SD}}, D/D_{05}, T_{(\text{N.O.})}, S_{\text{RW09}}, I_{\text{AC}}$	5.41	2.36	91.61
P_7	$M_v, M_p, A_{\text{RR}}, n_{\text{AB}}, n_{\text{O}}, M_{\text{SD}}, I_{\text{C2}}$	4.02	1.76	93.36
P_8	$M_p, n_{\text{O}}, M_{\text{AXDN}}, T_{(\text{N.O.})}, T_{(\text{O.O.})}$	3.06	1.34	94.70
P_9	$A_{\text{RR}}, M_{\text{AXDN}}, P_{\text{J12}}, T_{(\text{N.O.})}, S_{\text{RW09}}$	2.09	0.91	95.61

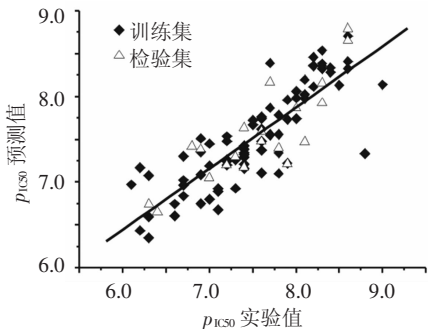


图 3 模型 B 实验值与预测值的对比

如表 2 所示, P_1 到 P_8 反映了原始数据 94.70% 的信息,包含了分子的结构、拓扑、连接、二维自相关等多种结构信息。

3 讨 论

3.1 MLR 和 PCA 方法比较

由表 3 可见,在 MLR 建模过程中,由逐步筛选法和向前筛选法(forward)所建模型的统计结果一致.且模型的可靠性和预测能力良好(训练集 $R^2 = 0.77$,验证集 $R^2 = 0.74$),其散点图中的训练集和检验集的趋势线几乎重合,数据点大部分分布在趋势线的两侧(图 2),且近似线性,证明了该模型的合理性.此外,直接进入法(enter)、强制去除法(remove)和向后筛选法(backward)所得模型的统计结果相同.但这些模型的训练集与检验集 R^2 相差较大,说明出现过度拟合现象,其散

点图中训练集与检验集的趋势线成很大角度,且数据点分散,所建模型不可靠。

表 3 各种建模方法结果对比

模型	方法	R_1^2	R_2^2	S_{EE}	S_{EP}	N
1	直接进入法	0.99	0.41	0.50	0.24	71
2	逐步筛选法	0.77	0.74	0.83	0.33	6
3	强制去除法	0.99	0.41	0.50	0.24	71
4	向后筛选法	0.99	0.41	0.50	0.24	71
5	向前筛选法	0.77	0.74	0.83	0.33	6
6	PCA	0.72	0.71	0.45	0.38	7

R_1^2 :训练集 R^2 ; R_2^2 :检验集 R^2 ; N :参数个数.

由 PCA-MLR 组合模拟得到模型 6,如表 3 所示.其训练集 $R^2 = 0.72$,验证集 $R^2 = 0.71$,预测能力良好.对比其和 MLR 所建模型 2、5 可知,两者模型结果均较好,因此,采用逐步筛选和向前筛选两 MLR 法及 PCA 法所建模型为最优.虽然采用 PCA 法所建模型预测能力良好,但该法消除了各参数间的相关性,且所得的主成分只映射了全部信息的 94.70%,应用参数也较多,不能较直观地影响分子活性的关键参数.而 MLR 法可以较直观地解释活性与结构关系,综合考虑,多元线性回归(MLA)法对研发和筛选 EP1 受体拮抗剂更为适合。

3.2 PCA 法相关讨论

表 4 为 PCA-MLR 联用所建模型预测能力与其所用主成分个数的关系.其中, N 表示模型所用 P 的个数, R_1^2 和 R_2^2 分别表示训练集和验证集的相关系数。

表 4 选择主成分个数与模型预测能力关系

N	R_1^2	R_2^2	模型方程
5	0.29	0.47	$Y = 3.446 + 0.004P_1 - 0.002P_3 - 0.002P_4 + 0.002P_5$
6	0.59	0.58	$Y = 3.801 + 0.007P_2 + 0.003P_4 + 0.003P_5 + 0.003P_6$
7	0.64	0.63	$Y = 3.864 + 0.007P_2 + 0.002P_4 + 0.004P_5 + 0.003P_6 - 0.001P_7$
8	0.72	0.71	$Y = 1.820 + 0.006P_2 + 0.004P_3 - 0.008P_4 - 0.017P_5 + 0.001P_6 + 0.010P_7 - 0.009P_8$
9	0.72	0.72	$Y = 3.691 + 0.065P_2 - 0.027P_3 + 0.017P_4 + 0.005P_6 + 0.006P_7 - 0.017P_8 + 0.01P_9$

由表 4 可知,当用 5 个 P 时(只表达出 89.25% 的原始信息,见表 2)所得模型较差,训练集和检验集 R^2 较小.随着模型所用 P 数目的增加,模型训练集和检验集 R^2 都变大.当使用 9 个或 8 个 P 建模时,得到的两模型训练集和检验集

R^2 基本一致,说明使用 8 个主成分已经可以很好地建立有良好预测能力的模型。

3.3 对未知分子的活性预测

为验证所建模型的推广性,另外选择了文献[12]中的 4 个与本文所研究的结构类似的分子

作为第二验证集,利用上述模型 A 和 B 分别对其对 EP1 受体的拮抗活性 (p_{IC50}) 进行了预测,并与其实验值进行了比较. 结果如图 4 所示.

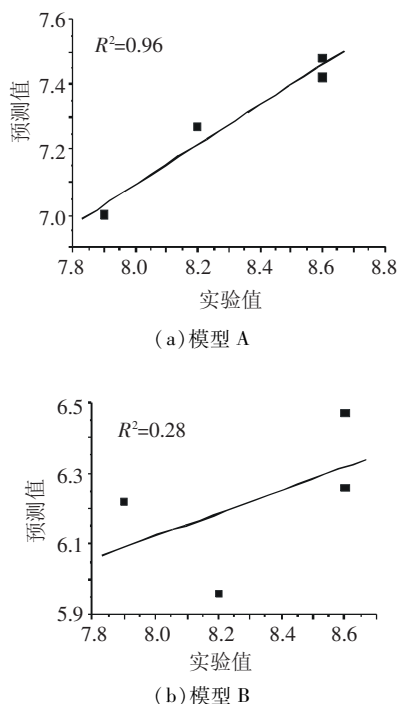


图 4 利用 A,B 模型检测相似分子活性

由图 4 可见,数据点呈线性且均匀分布在趋势线两侧,所得 $R^2 = 0.96$,再次证明了模型 A 的良好预测能力. 但模型 B 的 R^2 仅有 0.28,预测能力较差. 因此,模型 A 为较优模型. 此外,若能进一步增加模型数据集中分子数目及多样化结构,扩大所研究分子的实验活性范围,本文所建模型的预测能力必将具有更好的推广性. 对这一工作的研究仍在进行中.

4 结 语

首次对不含酸性基团的一系列 EP1 受体拮抗剂进行了 QSAR 模拟研究,并建立了具有良好预测能力的数学模型. 在建模过程中用到了 5 种 MLR 和 PCA 统计方法,其中 MLR 所建模型优于 PCA,易于直观解释,而由 stepwise 和 forward MLR 法所建模型最优. 这些模型和信息为后续非酸性 EP1 受体拮抗剂的开发提供了一定理论指导.

参考文献:

[1] MATLHAGELA K, TAUB M. Involvement of EP1 and EP2 receptors in the regulation of the Na, K-ATPase by prostaglandins in MDCK cells [J]. Prostaglandins & other Lipid Mediators, 2006, 79(1/2): 101 – 113.

[2] RAO T S, SETH S D, MANCHANDA S C, *et al.* Anti-arrhythmic effects of prostaglandins E2 and I2 on ouabain-induced cardiac arrhythmias in cats: effect of vagoto-

my and adrenergic neuron blockade [J]. Pharmacological Research, 1990, 22(2): 151 – 160.

[3] CHI M S, HAWKINS K. Effects of dietary sodium intake on blood pressure and urinary excretion of prostaglandins in normotensive and hypertensive subjects [J]. Nutrition Research, 1998, 8(11): 1237 – 1249.

[4] MCKEOWN S C, HALL A, BLUNT R, *et al.* Identification of novel glycine sulfonamide antagonists for the EP1 receptor [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17(6): 1750 – 1754.

[5] HALL A, ATKINSON S, BROWN S H, *et al.* Discovery of novel, non-acidic 1,5-biaryl pyrrole EP1 receptor antagonists [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17(5): 1200 – 1205.

[6] HALL A, ATKINSON S, BROWN S H, *et al.* Structure – activity relationships of 1,5-biaryl pyrroles as EP1 receptor antagonists [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, 16(14): 3657 – 3662.

[7] LIU Jianling, WANG Fangfang, MA Zhi, *et al.* Structural determination of three different series of compounds as Hsp90 inhibitors using 3D-QSAR modeling, molecular docking and molecular dynamics methods [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2011, 12(2): 946 – 970.

[8] LIU Jianling, ZHANG Hong, XIAO Zhengtao, *et al.* Combined 3D-QSAR, molecular docking and molecular dynamics study on derivatives of peptide epoxyketone and tyropeptin-boronic acid as inhibitors against the $\beta 5$ subunit of human 20S proteasome [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2011, 12(3): 1807 – 1835.

[9] WEI Shaopeng, JI Zhiqin, ZHANG Huixiao, *et al.* Isolation, biological evaluation and 3D – QSAR studies of insecticidal/narcotic sesquiterpene polyol esters [J]. J Mol Model, 2011, 17: 681 – 693.

[10] WANG Xia, XU Xue, MA Ming, *et al.* pH-dependent channel gating in connexin26 hemichannels involves conformational changes in N-terminus [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2012, doi: 10.1016/j. bbamem. 2011 – 12 – 27.

[11] XU Xue, LI Ruibin, MA Ming, *et al.* Multidrug resistance protein P-glycoprotein does not recognize nanoparticle C60: experiment and modeling [J]. Soft Matter, 2012, 8: 2915 – 2923.

[12] HALL A, BROWN S H, IAIN P, *et al.* 1,5-Biaryl pyrrole derivatives as EP1 receptor antagonists. Structure – activity relationships of 6-substituted and 5,6-disubstituted benzoic acid derivatives [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17(4): 916 – 920.

(编辑 刘 彤)