

· 前沿与进展 ·

ADVANCES IN
PHARMACEUTICAL SCIENCES

鞘氨醇-1-磷酸受体 1 选择性调节剂的研究进展

王茜茜, 江程*

(中国药科大学药学院, 江苏 南京 211198)

【摘要】 鞘氨醇-1-磷酸 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 是调节细胞内外多种生物学功能的重要信号分子。S1P 通过结合 5 种 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs) 亚型介导多重下游信号通路产生相关的细胞生理功能。近年来, 对选择性鞘氨醇-1-磷酸受体 1 (sphingosine-1-phosphate receptor 1, S1PR1) 调节剂的研究已成为发现免疫性疾病治疗药物的热点。综述总结了近年来 S1PR1 调节剂的研究进展, 对构效关系进行了讨论, 并在此基础上探讨了此类调节剂的发展方向。

【关键词】 鞘氨醇-1-磷酸; 鞘氨醇-1-磷酸受体 1 调节剂; 免疫性疾病; 构效关系

【中图分类号】 R914.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1001-5094 (2023) 08-0626-11

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.08.007

Research Progress of Sphingosine-1-Phosphate
Receptor 1 Selective Modulators

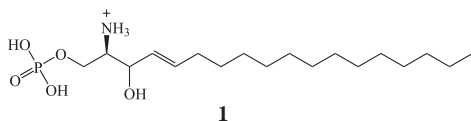
WANG Qianqian, JIANG Cheng

(School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

【Abstract】 Sphingosine-1-phosphate (S1P) is an important signaling molecule that regulates multiple biological functions inside and outside cells. It mediates multiple downstream signaling pathways through binding to five G protein-coupled receptor subtypes to produce related physiological functions of cells. In recent years, the study of selective sphingosine-1-phosphate receptor 1 (S1PR1) modulators has become a hot spot in the discovery of therapeutic drugs against immune diseases. This review summarizes the research progress of S1PR1 modulators in recent years, and discusses the structure-activity relationship and the development direction of such modulators.

【Key words】 sphingosine-1-phosphate; sphingosine-1-phosphate receptor 1 modulator; immune disease; structure-activity relationship

近年来, 鞘氨醇-1-磷酸 (sphingosine-1-phosphate, S1P, **1**) 受体调节剂作为一类新型免疫抑制剂受到广泛关注, 它通过影响机体免疫应答和免疫病理反应而抑制机体异常免疫反应, 在临床上主要用于自身免疫性疾病以及器官移植排斥反应的治疗。



S1P 为简单的膜衍生溶血磷脂^[1], 来源于鞘氨

醇 (sphingosine, Sph, 大多数鞘脂的主干)^[2]。鞘氨醇由软脂酰辅酶 A 及丝氨酸在磷酸吡哆醛、还原型辅酶 II 及黄素腺嘌呤二核苷酸等辅酶参与下合成, 也可由神经酰胺在神经酰胺酶作用下脱酰胺键生成。鞘氨醇合成的关键酶是鞘氨醇激酶 (sphingosine kinase, SphK), Sph 在 SphK 催化下与磷酸通过磷酸酯键相连生成 S1P^[3]。SphK 也是限速酶, 从而调节 S1P 的体内平衡。在哺乳动物中, SphK 存在 SphK1 和 SphK2 亚型, 这 2 种亚型由不同基因转录和翻译生成, 其基因具有高度同源性^[4]。

接受日期: 2022-06-22

*** 通信作者:** 江程, 教授, 博士生导师;

研究方向: 新药设计与合成研究、多肽药物研究;

Tel: 025-86185220; **E-mail:** jc@cpu.edu.cn

1 鞘氨醇-1-磷酸受体的分类及生物学功能

S1P 通过与 5 种已知的 G 蛋白偶联鞘氨醇-1-

磷酸受体(sphingosine-1-phosphate receptor, S1PR)中的任何1种结合来调节一系列细胞过程,这5种受体亚型通过激动各自的细胞内信号途径而发挥作用^[5]。S1PR₁主要与Gi蛋白偶联以抑制环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的产生;S1PR₂和S1PR₃与Gi, Gq和G12/13偶联;S1PR₄和S1PR₅则通过Gi和G12/13发出信号^[6]。尽管S1PR中各亚型的蛋白序列高度保守,但其结构仍有不同,如S1PR中被成为ICL2和ICL3的2个区域显示出相当大的结构和序列多样性,这些区域在单个受体中的动态构象对G蛋白偶联特异性有贡献^[7];S1PR₁和S1PR₃的结构显示有1个通向外部的空腔,然而,类似该空腔的位置在S1PR₂中是闭合的^[8];与S1PR₁-Gi和S1PR₅-Gi复合物结构的比较表明,S1PR₃中的ICL2区域折叠成明显的延伸构象^[9]。各亚型结构和序列的不同是造成其功能不同的主要原因,同时也为研究具有选择性的S1PR调节剂提供了重要依据。

1.1 S1PR₁

S1PR₁可以调控胸腺、次级淋巴器官和骨髓中的淋巴细胞排出,起到调节免疫的作用。这种调节作用依赖于S1P浓度变化,在组织中S1P裂解酶降解S1P使S1P浓度降低,而外周血中不存在这种作用,从而产生了从组织到血液/淋巴的S1P浓度梯度,淋巴细胞依靠在细胞表面表达的S1PR₁,通过感受S1P浓度的变化,从淋巴结和次级淋巴器官中移出,使血液中的淋巴细胞浓度增加,增强了免疫作用。然而,当淋巴细胞表面的S1PR₁受到调节剂的刺激时会被细胞内吞作用迅速内化,淋巴细胞就会失去感受S1P浓度的能力,而被淋巴器官“扣留”,不能够进入淋巴循环,从而降低了血液中淋巴细胞的浓度,起到了免疫抑制作用^[10-11]。S1PR₁选择性调节剂就是通过这种机制来达到调控淋巴细胞的作用,对多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)^[12]、炎症肠病(inflammatory bowel disease, IBD)^[13]及移植抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)^[12]等免疫相关疾病具有潜在治疗作用。

除调节免疫的作用外,S1PR₁也具有参与树突状细胞募集、调节血管通透性^[14-15]、参与星形胶

质细胞增殖、保护神经、调节心率、保护内皮完整性^[16-17]等作用。研究表明,在人体内S1PR₁选择性调节剂具有通过激活G蛋白门控内向整流钾离子通道(G protein gated inwardly rectifying K⁺ channels, GIRKs)而导致心动过缓的副作用^[18-19]。由此可见,这些不同的生物学效应是各种疾病的潜在治疗靶点,也可能产生脱靶的不良反应。

1.2 S1PR₂和S1PR₃

S1PR₂可能具有与S1PR₁相反的功能^[20],具有促炎作用。S1PR₂和S1PR₃介导了血管、肠、支气管和膀胱平滑肌等收缩反应^[21]。对啮齿类动物的研究表明,S1PR调节剂引起心动过缓是由于对S1PR₃的激动作用^[22]。且有研究表明,S1PR₃与高血压有关^[23],S1PR₂和S1PR₃与促纤维化反应相关^[24]。此外,S1PR₂和S1PR₃还参与了一些病理生理过程,包括炎症、腹胀、癌细胞生长和血管生成^[21]。

1.3 S1PR₄和S1PR₅

目前对于S1PR₄的了解最少,但已知S1PR₄在免疫细胞迁移和某些免疫细胞的分化中发挥作用^[25-26]。S1PR₅可使自然杀伤细胞从骨髓和淋巴结转移到组织中^[27]。此外,它还能调节脑内皮屏障的功能、紧密连接和通透性^[28],并通过降低黏附分子、炎症性趋化因子和细胞因子^[26]的表达来降低脑内皮细胞上核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)的激活。然而,目前尚不确定S1PR₁调节剂与S1PR₅的相互作用是否有助于S1PR₁调节剂发挥对MS的临床疗效。

2 鞘氨醇-1-磷酸受体1调节剂

作为新兴的口服免疫抑制剂,目前已有4个S1PR₁调节剂上市,多个S1PR₁调节剂处于临床研究阶段(见表1)。以下按化学结构分类介绍各S1PR₁调节剂的研究进展。

2.1 氨基醇类化合物

2.1.1 芬戈莫德 在S1PR₁激动剂出现之前,MS患者的药物治疗选择包括免疫调节剂、免疫抑制剂和抗炎药,如醋酸格拉替拉末、环孢素A、他克莫司(FK506)、米托蒽醌等,这些药物虽有一定的疗效,但具有安全性差、不良反应多的缺陷。20世纪

80 年代末至 90 年代初, Kiuchi 等^[29]在真菌 *Isaria sinclairii* 的提取物中分离出具有免疫抑制活性的化合物 ISP-I (2)。小鼠同种异体混合淋巴细胞反应 (mixed lymphocyte reaction, MLR) 试验结果显示, ISP-I 的抑制活性是环孢素 A 的 5~10 倍 (IC_{50} 分别为 3~8 和 14 $nmol \cdot L^{-1}$), 但 ISP-I 在 1.0 $mg \cdot kg^{-1}$ 的剂量下对大鼠有毒性作用, 而环孢素 A 在 100 $mg \cdot kg^{-1}$ 时才产生毒性, 且 ISP-I 溶解性差。为了改善 ISP-I 的安全性和溶解性, 他们对 ISP-I 进行了一系列结构修饰: 首先将 ISP-I 的双键还原成单键, 并将羧酸和酮羰基还原成醇, 得到毒性降低且可溶

性提高的 ISP-I-28 (3), 但 ISP-I-28 的抑制活性相对较弱 ($IC_{50}=1\ 630\ nmol \cdot L^{-1}$); 进一步将 ISP-I-28 结构中 3 个羟基去除, 留下 1 个 18 碳烷基链, 得到化合物 ISP-I-36 (4), 其抑制活性提高 ($IC_{50}=12\ nmol \cdot L^{-1}$); 再将 ISP-I-36 的烷基链从 18 个碳缩短到 14 个碳, 得到 ISP-I-55 (5), 抑制作用进一步加强 ($IC_{50}=5.9\ nmol \cdot L^{-1}$); 最后通过限制构象来降低毒性并提高活性, 引入 1 个芳香族部分, 得到理化性质更理想、毒性更小的芬戈莫德 (fingolimod, 6, $IC_{50}=6.1\ nmol \cdot L^{-1}$)。

表 1 鞘氨醇-1-磷酸受体 1 选择性调节剂临床研究进展与上市情况

Table 1 Progress of clinical research on and marketing of sphingosine-1-phosphate receptor 1 selective modulators

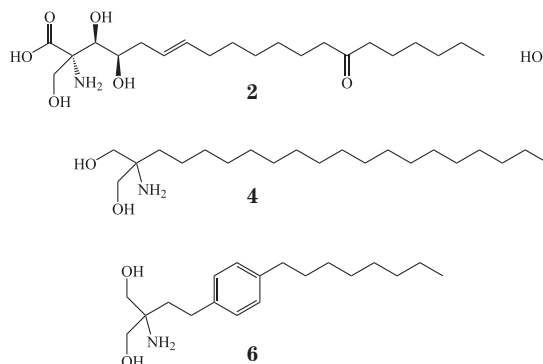
名称	原研公司	适应证	作用靶点	研究阶段
BMS-986104	百时美施贵宝	类风湿关节炎	S1PR ₁	I 期临床
塞拉利莫德 (ceralifimod)	小野制药	多发性硬化症	S1PR ₁ S1PR ₅	II 期临床
阿米莫德 (amiselimod)	博士康	多发性硬化症; 克罗恩病; 银屑病; 溃疡性结肠炎	S1PR ₁ S1PR ₄ S1PR ₅	II 期临床
西奈莫德 (cenerimod)	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	系统性红斑狼疮; 肾脏疾病; 肝功能衰退	S1PR ₁	II 期临床
艾曲莫德 (etrasimod)	Arena Pharmaceuticals	克罗恩病; 溃疡性结肠炎; 特应性皮炎; 腹腔感染; 嗜酸性粒细胞性食管炎; 斑秃	S1PR ₁ S1PR ₄ S1PR ₅	III 期临床
芬戈莫德 (fingolimod)	诺华	复发-缓解型多发性硬化症; 多发性硬化症	S1PR ₁ S1PR ₃ S1PR ₄ S1PR ₅	2010 年上市
辛波莫德 (siponimod)	诺华	慢性进行性多发性硬化症; 多发性硬化症; 复发-缓解型多发性硬化症	S1PR ₁ S1PR ₅	2019 年上市
奥扎莫德 (ozanimod)	百时美施贵宝	溃疡性结肠炎; 复发-缓解型多发性硬化症; 多发性硬化症	S1PR ₁ S1PR ₅	2020 年上市
波西莫德 (ponesimod)	爱可泰隆	复发-缓解型多发性硬化症; 多发性硬化症	S1PR ₁	2021 年上市

S1PR: sphingosine-1-phosphate receptor (鞘氨醇-1-磷酸受体)

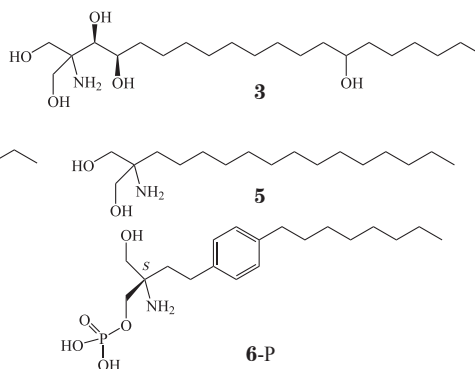
芬戈莫德由诺华制药公司研制而成, 2010 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准该药以商品名 Gilenya 上市, 作为一线药物治疗复发型 MS。Gilenya 是首个适用于复发型 MS 的口服治疗药物。一旦摄入, 即被 SphK2 迅速磷酸化, 形成芬戈莫德-P (6-P)。芬戈莫德-P 作用机制的新颖之处在于该化合物能够重新分配血液中循环的淋巴细胞, 而不会减少淋巴细胞总数。芬戈莫德-P 对 S1PR₁ 的结合亲和力最高 ($EC_{50}=0.087\ nmol \cdot L^{-1}$), 对 S1PR₃, S1PR₄ 和 S1PR₅ 的亲和力稍低 (EC_{50} 分别为 5.1, 66.3 和 0.24 $nmol \cdot L^{-1}$), 对 S1PR₂ 则没有亲和力^[30]。

芬戈莫德-P 与 S1PR₁ 结合后会导致 S1PR₁ 内化和降解, 导致细胞表面的 S1PR₁ 下降, 细胞表面 S1PR₁ 恢复需要较长的时间, 这使得芬戈莫德具有长时间的免疫抑制作用^[31]。在体内活化后的芬戈莫德-P 含有 2 个负电荷, 容易与体内蛋白发生非特异性结合, 导致半衰期过长、分布容积过大。而且芬戈莫德对 S1PR₁, S1PR₃, S1PR₄ 和 S1PR₅ 均具有激动作用, 选择性较低, 从而导致感染、神经系统紊乱、胃肠道疾病、血管收缩、支气管收缩等不良反应^[32]。目前, 正在进行芬戈莫德用于消除肾移植后间质纤维化和肾小管萎缩的 II 期临床试验 (临床试验编号: NCT05285878) 和考察芬戈莫德 (Gilenya,

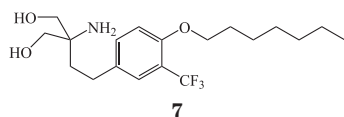
0.5 mg) 在中国复发型 MS 患者中的疗效和安全性



的Ⅳ期临床试验(临床试验编号: NCT04667949)等。



2.1.2 阿米莫德 传统的 2-氨基丙烷-1, 3-二醇化合物会造成短暂的心动过缓, 为了解决这个问题, Kiuchi 等^[33] 决定对氨基丙烷头部和长烷基链尾部进行改造, 并在苯环上引入其他取代基以提高选择性, 最终得到阿米莫德(7)。

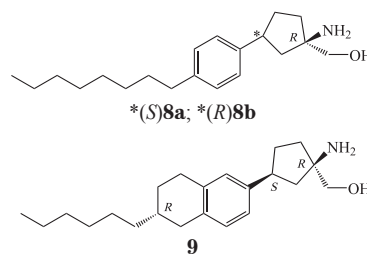


与芬戈莫德一样, 阿米莫德在体内磷酸化为阿米莫德-P 后发挥作用。阿米莫德是第 2 代 S1PR₁ 调节剂, 具有优异的免疫抑制和排斥反应抑制效果等。在 GIRK 活性测试中, 阿米莫德-P 的活性仅为芬戈莫德-P 活性的 1/5, 表明阿米莫德-P 减少了心动过缓的不良反应; 在对人 S1PR 激动活性的测试中, 阿米莫德-P 对 S1PR₁ 和 S1PR₅ 都有较好的选择性 (EC_{50} 分别为 0.075 和 0.47 nmol·L⁻¹), 对 S1PR₄ 的激动作用较弱 (EC_{50} = 122.3 nmol·L⁻¹), 对 S1PR₂ 或 S1PR₃ 则无明显的激动作用 (EC_{50} > 10 000 nmol·L⁻¹)^[30]。目前, 正在进行一项考察阿米莫德治疗轻中度溃疡性结肠炎的疗效和安全性的Ⅱ期临床试验(临床试验编号: NCT04857112)。

2.1.3 VPC 01091 和 BMS-986104 仅消除对 S1PR₃ 的激动作用不足以消除芬戈莫德或选择性 S1PR₁ 全激动剂在啮齿类动物中所引起的急性和慢性肺毒性。Zhu 等^[34] 以芬戈莫德为模板, 通过限制氨基取代碳“头基”和辛基苯基“尾基”的构象, 得到化合物 VPC 01091(8)。该化合物在啮齿类动物中引起了明显的、持久的淋巴细胞减少, 而未导致心率降低。VPC 01091 有 4 种光学异构体, 其中 8a 和 8b 被磷

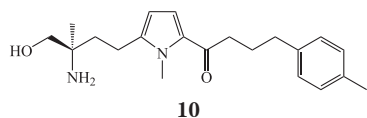
酸化后是 S1PR₁ 受体的有效部分激动剂 (EC_{50} 分别为 6.56 和 5.17 nmol·L⁻¹)。VPC 01091 尚未进入临床研究。

基于对 VPC 01091 的研究, Dhar 等^[35] 决定探索功能性构象上以四氢萘环系统的形式限制 VPC 01091 的侧链的效果, 得到 BMS-986104(9)。在鸟苷 5'-O-(3-硫代三磷酸)[guanosine 5'-[γ-thio]triphosphate, GTPγS] 结合试验中, BMS-986104-P 对 S1PR₁ 显示出较强活性 (EC_{50} = 0.901 nmol·L⁻¹), 而对 S1PR₃ 未显示出活性。此外, BMS-986104 对心血管和肺有较好的安全性, 且在 T 细胞转移性结肠炎模型中与化合物 3 显示出同等的疗效。目前已完成一项评估 BMS-986104 在健康男性受试者中的安全性、耐受性、药代动力学和药效学的随机、安慰剂对照、双盲、单次给药剂量递增Ⅰ期临床试验(临床试验编号: NCT02211469)。

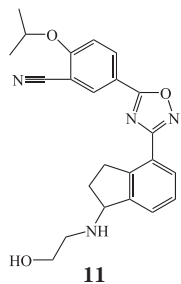


2.1.4 CS-0777 已有研究表明, 以五元杂环为连接臂的化合物可能比以苯环为连接臂的化合物对 S1PR₁ 有更高的选择性, 日本 Daiichi Sankyo 公司设计出结构新颖的 S1PR₁ 选择性调节剂 CS-0777(10)^[36]。在 GTPγS 结合试验中, 观察到 CS-0777-P(体内磷酸化产物) 对人 S1PR₁ 具有较强的激动作用 (EC_{50} = 1.1 nmol·L⁻¹), 对 S1PR₃ 的激

动作用则较弱 ($EC_{50} = 350 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)。大鼠模型试验表明, CS-0777 可降低外周血淋巴细胞, 并能抑制试验性过敏性脑脊髓炎 (experimental allergic encephalomyelitis, EAE) 的发展, 且有良好的药代动力学性质^[37]。目前已完成 MS 患者口服 CS-0777 的 12 周安全性评估的 I 期临床试验 (临床试验编号: NCT00616733)。



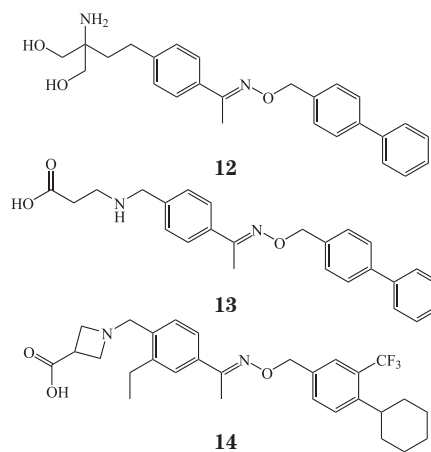
2.1.5 奥扎莫德 由于使用芬戈莫德治疗后需要超过 5 周淋巴细胞才能完全恢复, 可能增加感染的风险, 因此需要寻找消除半衰期短的新药物^[38]。研究表明 3, 5-二芳基-1, 2, 4-噁二唑类化合物对 $S1PR_1$ 表现出良好的激动作用, 对 $S1PR_3$ 的选择性也进一步提升^[39]。奥扎莫德 (**11**) 是以 3, 5-二芳基-1, 2, 4-噁二唑为骨架设计而成的小分子 $S1PR_1$ 和 $S1PR_5$ 选择性激动剂 (EC_{50} 分别为 0.41 和 11 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)。该药口服有效, 具有较好的受体选择性和良好的药代动力学性质, 包括循环半衰期短、淋巴细胞可以快速再增殖^[40], 以及避免因长时间的淋巴细胞减少而造成的免疫功能下降。与芬戈莫德相比, 奥扎莫德的安全性有所提高, 然而, 由于 $S1PR_1$ 存在于心房肌细胞上, 首次给药后仍可能出现心脏副作用, 但仅限于治疗开始时心率的短暂降低, 可通过滴定疗法得到缓解^[41]。目前, 正在进行的临床试验包括奥扎莫德对新型冠状病毒感染的干预研究 (II 期, 临床试验编号: NCT04405102) 和口服奥扎莫德治疗中重度活动性克罗恩病的扩展研究 (III 期, 临床试验编号: NCT03467958) 等。



2.2 氨基酸类化合物

2.2.1 辛波莫德 Pan 等^[42] 设想在芬戈莫德的亲脂性

烷基链中增加刚性的修饰可能会提高 $S1PR$ 亚型选择性, 发现了含有取代烯丙基部分的取代苄氧基脒的类似物 **12**。小鼠模型试验结果显示, 经口给药时, 化合物 **12** 在诱导淋巴细胞再分配方面与芬戈莫德等效。然而, 其相应磷酸盐的体内消除半衰期仍然很长 ($t_{1/2} > 30 \text{ h}$), 且分布体积很大 ($V_{ss} = 36.9 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$), 造成这种药代动力学行为的原因可能是体内产生的带电荷的磷酸部分与组织中脂蛋白高度非特异性结合。为此, Pan 等^[42] 决定用羧酸取代磷酸部分以减少非特异性结合, 从而减少分布体积并缩短消除半衰期。为了有效地确定最佳羧酸基团, 他们采用还原胺化策略, 将不同的氨基酸与化合物 **12** 的“疏水尾”对应的醛片段进行结合, 得到具有不同羧酸头部的化合物, 其中活性最好的为化合物 **13**, 且在 $GTP\gamma S$ 结合试验中, 化合物 **13** 对 $S1PR_1$ 的 EC_{50} 为 300 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。将该化合物作为新先导化合物, 进一步修饰羧酸头部, 最终得到辛波莫德 (**14**)。



2019 年 3 月 26 日, 美国 FDA 批准辛波莫德以 Mayzent 为商品名上市, 用于治疗成人复发型 MS, 包括临床孤立综合征 (clinical isolated syndrome, CIS)、复发缓解型 MS (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) 和继发进展型 MS (secondary progressive multiple sclerosis, SPMS)。Mayzent 是首款获 FDA 批准的能有效缓解 SPMS 的药物。辛波莫德是新型烷氧基氨基衍生物, 是 $S1PR_1$ ($EC_{50} = 0.39 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 和 $S1PR_5$ ($EC_{50} = 0.98 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的选择性激动剂, 在选择性、安全性和药代动力学性

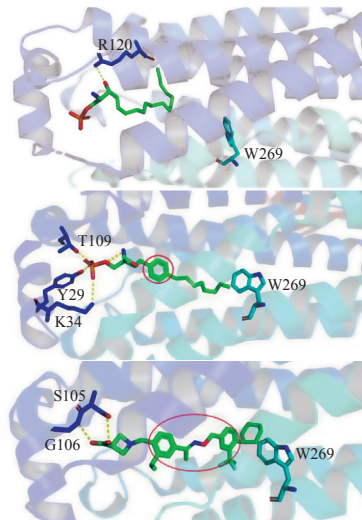
质等方面均有明显的优势。与需要在体内转化为磷酸化活性代谢物的前药相比, 直接作用的 S1PR₁ 激动剂可更准确地控制其体内药理活性^[42]。目前, 正在进行的临床试验包括评估 Mayzent 对 SPMS 患者小胶质细胞疗效的研究 (Ⅳ期, 临床试验编号: NCT04925557), 以及考察奥法木单抗和辛波莫德 (阳性对照药: 芬戈莫德) 分别在儿童 MS 患者中的疗效和安全性的研究 (Ⅲ期, 临床试验编号: NCT04926818) 等。

为了探究激动剂配体激活受体的机制以及内源性配体和治疗性配体之间的构象差异, Xu 等^[43] 研究了 S1PR₁ 与平衡配体和偏爱性配体的复合物的结构。一般来说, G 蛋白偶联受体的配体可以结合并激活 G 蛋白和 β -arrestin (β -arrestin 是一类介导受体脱敏的重要可溶性蛋白质, 对绝大部分与受体偶联 G 蛋白介导的信号转导具有重要调节作用^[44]) 两条途径, 优先结合其中之一而不是都结合的药物可以在保留一条途径的有益作用的同时, 选择性地避免另一条途径所引起的不必要的副作用。S1P、芬戈莫德-P 和辛波莫德 3 个化合物与 S1PR 结合的晶体结构如图 1 所示 (黄色虚线为氢键)。与 S1P 和芬戈莫德-P 相比, 辛波莫德的柔性烷基链被刚性苯氧基脂肪部分取代, 磷酸头被氨基羧酸取代, 其结合结构的配体密度 (ligand density) 最好。在配体结合口袋中, 最显著的差异是关键氨基酸 W269 的位置和取向, 其翻转会激活 S1PR₁ 并触发 β -arrestin 途径。从配体结构的角度来看, β -arrestin 偏爱性配体芬戈莫德-P 和辛波莫德都有较短的尾部和较大的中间部分, 二者距 W269 较 S1P 更近, 优先与 W269 互动; 同时, 它们较大的中间部分可能有助于增加配体口袋的大小, 以促进 W269 与关键残基的相互作用并最终激活 β -arrestin 途径, 是有利于 β -arrestin 相互作用的配体构象。

2.2.2 AMG 369 及类似苯并噻唑类化合物 自苯丙酸类 S1PR₁ 选择性激动剂问世后, 科学家又先后开发出了氮 (杂) 环丁烷-3-羧酸衍生物, 大多数氮 (杂) 环丁烷-3-羧酸衍生物对 S1PR₁/S1PR₃ 基本上没有相对选择性。Frohn 等^[45] 在对苯并环化化合物的构效关系 (structure-activity relationship, SAR) 进行研究后首次制备了苯并噻唑 **15**, 该化合物可产

生 S1PR₁ 激动作用 ($EC_{50}=0.041 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 且对 S1PR₃ 有选择性 ($EC_{50}=1.21 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 但其较低的总极性表面积 ($t\text{PSA}=52.9 \text{ \AA}^2$) 和相对较高的亲脂性 ($\text{clogP}=3.92$) 降低了安全性^[45]。为了提供有效、选择性, 且具有较高体内淋巴细胞增殖活性、较低亲脂性和较高总极性表面积的 S1PR₁ 激动剂, Frohn 等^[45] 在化合物 **15** 的基础上进行结构改造, 在其“核心”区域引入极性, 最终得到 S1PR₁ 激动剂 AMG 369 (**16**, $EC_{50}=0.002 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 该化合物对 S1PR₃ 有选择性 ($EC_{50}=0.888 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。

随后, Frohn 等^[45] 在 AMG 369 基础上继续进行了结构修饰: 以氮 (杂) 环丁烷-3-羧酸为极性头, 苯并噻唑为连接臂, 主要考察增加疏水侧链部分的极性对化合物活性和选择性的影响。结果发现, 引入疏水侧链甲酰胺基对化合物的活性和选择性有很大的提升。所得化合物中, (+)-**17** 的活性最好, 且对 S1PR₁ 的选择性是对 S1PR₃ 的 23 倍 (EC_{50} 分别为 0.017 和 $0.39 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。由此证明以苯并噻唑类的稠环作为连接臂是可行的, 且极性较大的甲酰胺的疏水侧链打破了大多数的 S1PR₁ 选择性激动剂的疏水侧链都是烷基或烷氧基的常规模式, 这一结构修饰具有非常大的创新性。

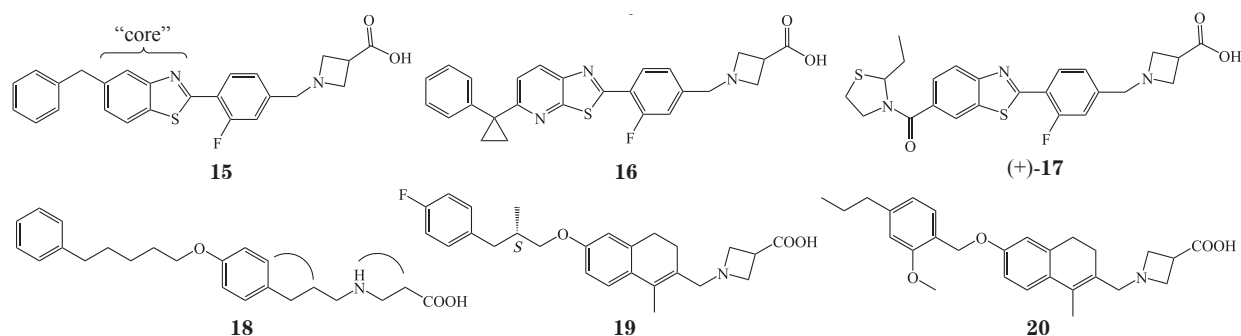


注: PDB ID 分别为 7WF7, 7EO2, 7EO4

图 1 鞘氨醇-1-磷酸、芬戈莫德-P 和辛波莫德分别与鞘氨醇-1-磷酸受体 1 结合的蛋白晶体结构

Figure 1 Protein crystal structures of sphingosine-1-phosphate, fingolimod-P and siponimod binding, respectively, to sphingosine-1-phosphate receptor 1

2.2.3 塞拉利莫德 Kurata 等^[46]通过筛选他们的化合物库最终得到了亲水性头部区域含有 β -丙氨酸部分, 亲脂性尾部区域含有 5-苯基戊基部分的化合物 **18**。在钙离子内流试验中, 化合物 **18** 对 S1PR_1 的选择性是对 S1PR_3 的 26 倍, 在小鼠外周淋巴细胞降低 (peripheral lymphocyte lowering, PLL) 试验中, ED_{50} 为 $26 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (经口给药后 4 h)。随后, 在化合物 **18** 的中心区域和亲水性氨基酸区域引入双键和闭合环来限制构象, 最终得到具有中心二氢萘核的选择性的先导化合物 **19**。化合物 **19** 对 S1PR_1 的选择性是对 S1PR_3 的 26 000 倍, 且在小鼠 PLL 试验中有良好疗效 ($\text{ED}_{50}=0.22 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 经口给药



2.2.4 艾曲莫德 Buzard 等^[47]早期着重优化 5-苯基-1, 2, 4-噁二唑类化合物 (如化合物 **21**), 尽管发现了几种有效且有选择性的类似物, 但在小鼠 PLL 试验中, 该类化合物未能显示良好活性。此外, 静脉注射 24 h 后, 在大鼠大脑和脑脊液中检测不到化合物 **21**, 然而中枢暴露被认为是成功治疗 MS 的必要条件^[48]。为了提高化合物的中枢暴露, Buzard 等^[49]将连接臂噁二唑替换为苄氧基 (**22**), 发现 R_1 和 R_2 双取代的化合物活性更好, 最终得到了艾曲莫德 (**23**), 对 S1PR_1 表现较强激动作用 ($\text{EC}_{50}=6.10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 对 S1PR_4 和 S1PR_5 表现出较弱激动作用 (EC_{50} 分别为 147 和 $24.4 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)。2022 年 3 月 24 日辉瑞 (Pfizer) 公布了艾曲莫德一项 III 期临床研究 ELEVATE 12 (临床试验编号: NCT03996369) 的阳性顶线结果, 数据显示艾曲莫德在治疗中度至重度活动性溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 中有显著疗效。

2.2.5 SEW2871 和 AUY954 前期研究中, 通常将 S1PR_1 激动剂的结构分为极性头、连接臂和疏水侧

后 24 h)。随后, 在化合物 **19** 基础上进一步优化二氢萘系列中的亲脂性尾部区域, 从而发现了比化合物 **19** 更有效的临床候选药物塞拉利莫德 (**20**)。化合物 **20** 是选择性、高效的 S1PR_1 和 S1PR_5 激动剂 (EC_{50} 分别为 27.3 和 $334 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)。该化合物在钙离子内流试验中对 S1PR_1 的选择性是对 S1PR_3 的 30 000 倍, 在小鼠 PLL 试验中非常有效 ($\text{ED}_{50}=0.029 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 经口给药后 24 h)。塞拉利莫德治疗 RRMS 患者 (临床试验编号: NCT01226745) 的 II 期临床扩展试验已完成, 研发公司已决定不再进行塞拉利莫德的第 3 阶段开发, 该决定与任何安全性和有效性调查结果无关。

链 3 部分。通过高通量药物筛选发现的 SEW2871 (**24**) 及其衍生物是第 1 类没有极性头部的选择性 S1PR_1 激动剂^[50], SEW2871 对 S1PR_1 的 EC_{50} 为 $0.27 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 而且对 S1PR_3 的选择性也较好^[51]。科学家对这类化合物与 S1PR_1 受体的相互作用方式进行了分子模拟, 认为 SEW2871 结构中的三氟甲基相当于极性头部, 分子中的三环刚性侧链是这类化合物具有选择性的原因。然而, 作为早期发现的先导化合物, 其活性与芬戈莫德相比不甚理想^[52]。

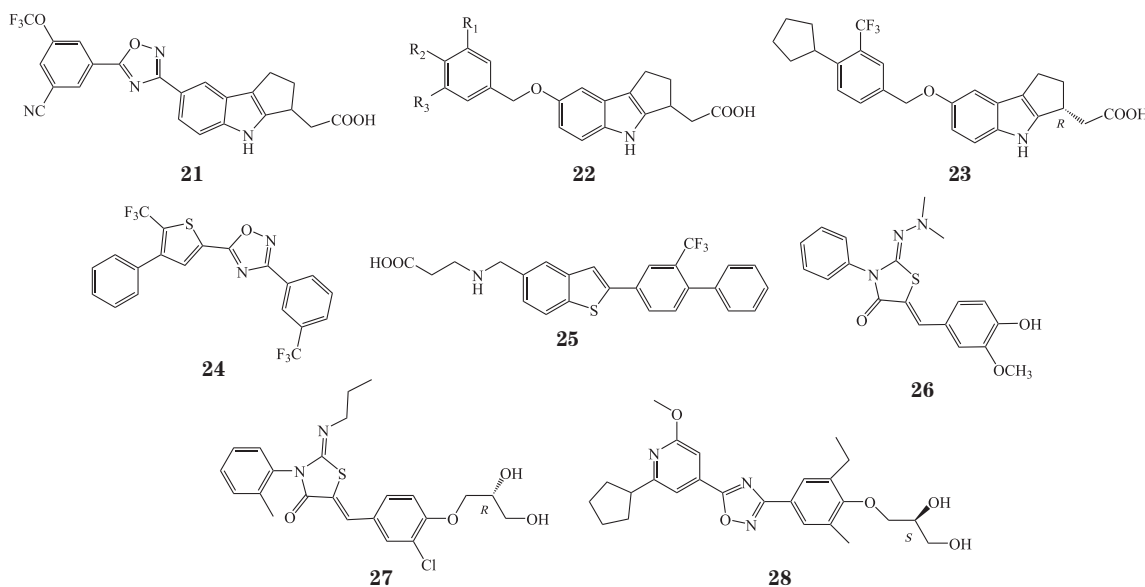
AUY954 (**25**) 的研发灵感来源于将高通量药物筛选中获得的线索和与 SEW2871 相关的筛选线索结合后所得出的结构特征。AUY954 是将不同的氨基酸“头基”安装到具有三氟甲基联苯药效团的各种苯并稠杂环上获得的有效且选择性好的 S1PR_1 激动剂 ($\text{EC}_{50}=1.2 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 对 S1PR_1 的亲和力是其他受体亚型的 280 倍。AUY954 在大鼠体内可引起长时间的、可逆的外周淋巴细胞减少, 且具有良好的药代动力学性质^[53]。目前, SEW2871 和 AUY954 均未进入临床。

2.3 以甘油为头部的化合物

2.3.1 波西莫德 Bolli 等^[54]通过高通量筛选得到具有 S1PR₁ 激动作用的含 2-亚氨基-4-噻唑烷酮骨架的化合物 **26**, 该化合物对 S1PR₁ 和 S1PR₃ 的 EC₅₀ 分别为 200 nmol·L⁻¹ 和 1 μmol·L⁻¹。进一步以化合物 **26** 为先导物进行结构改造, 发现以 *R*-甘油为头部的波西莫德 (**27**) 无论在与 ³³P-S1PR 的结合试验 (IC₅₀ = 6.0 nmol·L⁻¹) 中, 还是在 GTPγS 结合试验 (EC₅₀ = 5.7 nmol·L⁻¹) 中, 都表现出对 S1PR₁ 较高的选择性。波西莫德的心脏安全性良好, 在优化治疗方案后, 该药可以最大限度地减少与 S1PR₁ 对心肌细胞的调节相关的首剂效应^[55]。目前已完成波西莫德在有症状的慢性 GVHD 受试者中的生物活性、安全性、耐受性和药代动力学的 II 期临床研究 (临床试验编号: NCT02461134); 正在进行波西莫德 (20 mg) 在复发型 MS 患者中的安全性、耐受性和疾病控制的 III 期临床试验 (临床试验编号:

NCT03232073)。

2.3.2 西奈莫德 Bolli 等^[56]创新性地提出以 3-苯基-5-(吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑为化合物骨架进行结构改造, 这类结构具有强大且持久的免疫调节作用, 最终得到高效的选择性 S1PR₁ 激动剂西奈莫德 (**28**, EC₅₀ = 1 nmol·L⁻¹)。西奈莫德在表达重组 S1PR₁ 的细胞和非重组人内皮细胞中显示出明显的 S1PR₁ 介导的通路偏爱性, 导致细胞内钙离子动员反应显著减弱。芬戈莫德、阿米莫德、辛波莫德和天然配体 SIP 均未显示出这种通路偏爱性, 这表明西奈莫德显示出独特的 S1PR₁ 信号特性。与芬戈莫德不同, 西奈莫德在体内和体外均没有血管收缩和支气管收缩的潜力, 这可能是由于 S1PR₁ 选择性和 S1PR₁ 信号传导偏爱性的独特组合^[57]。目前, 正在进行西奈莫德的多项临床试验, 其中一项 II 期临床试验 (临床试验编号: NCT03742037) 考察了 4 种剂量的西奈莫德对活动性系统性红斑狼疮成年受试者的疗效和安全性。



3 总结与展望

S1P 及其受体参与许多生理和病理过程, 通过调节免疫细胞迁移、驱动免疫细胞分化、改变其功能表型, 在免疫应答中发挥关键作用。目前, 有临床前证据支持 S1PR 调节剂在重症肌无力、帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病、胃癌、1 型糖尿病、自身免疫性心肌炎和扩张型心肌病、肥厚型心肌病、败血症等疾病中存在潜在治疗作用^[58]。此外, 有证

据显示对 S1P 合成、降解和转运途径的调节也可能代表了新的药物靶点。例如, 在 IBD 患者的肠道中观察到 S1P 通路的失调; SphK1 上调与结肠炎相关性癌症和其他癌症 (弥漫性 B 细胞淋巴瘤、乳腺癌、结直肠癌、食管癌、胃癌和前列腺癌) 有关^[59]。这些临床前研究结果为进一步研究 S1PR 调节剂及发现新的治疗靶点提供了证据支持。

目前, 对于 S1PR₁ 调节剂的研发依旧主要是提

高 S1PR₁ 调节剂的选择性及改善药代动力学性质, 通过结构修饰和改造得到选择性更好、副作用更小的 S1PR₁ 选择性调节剂。本文列举了不同类别的 S1PR₁ 选择性调节剂, 包括已经上市的药物和正在

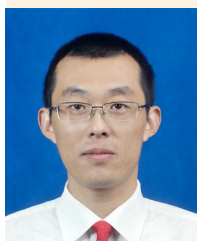
进行临床研究的药物, 以期对 S1PR₁ 选择性调节剂的研究提供大致的思路, 对进一步研究 S1PR₁ 调节剂提供参考价值。

【参考文献】

- [1] Park S J, Im D S. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators and drug discovery[J]. *Biomol Ther*, 2017, 25(1): 80-90.
- [2] Spiegel S, Milstien S. Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signalling lipid[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(5): 397-407.
- [3] Limaye V. The role of sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate in the regulation of endothelial cell biology[J]. *Endothelium*, 2008, 15(3): 101-112.
- [4] Alvarez S E, Milstien S, Spiegel S. Autocrine and paracrine roles of sphingosine-1-phosphate[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2007, 18(8): 300-307.
- [5] Braetz J, Becker A, Geissen M, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 1 regulates neointimal growth in a humanized model for restenosis[J]. *J Vasc Surg*, 2018, 68(6S): 201S-207S.
- [6] Bryan A M, Del Poeta M. Sphingosine-1-phosphate receptors and innate immunity[J/OL]. *Cell Microbiol*, 2018, 20(5): e12836[2022-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5893408/>. DOI: 10.1111/cmi.12836.
- [7] Yuan Y, Jia G, Wu C, et al. Structures of signaling complexes of lipid receptors S1PR₁ and S1PR₅ reveal mechanisms of activation and drug recognition[J]. *Cell Res*, 2021, 31(12): 1263-1274.
- [8] Chen H, Chen K, Huang W, et al. Structure of S1PR₂-heterotrimeric G₁₃ signaling complex[J/OL]. *Sci Adv*, 2022, 8(13): eabn0067[2022-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8967229/>. DOI: 10.1126/sciadv.abn0067.
- [9] Zhao C, Cheng L, Wang W, et al. Structural insights into sphingosine-1-phosphate recognition and ligand selectivity of S1PR₃-Gi signaling complexes[J]. *Cell Res*, 2022, 32(2): 218-221.
- [10] Cyster J G. Chemokines, sphingosine-1-phosphate, and cell migration in secondary lymphoid organs[J/OL]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 127-59[2022-05-20]. <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115628>. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115628.
- [11] Tarrasón G, Aulí M, Mustafa S, et al. The sphingosine-1-phosphate receptor-1 antagonist, W146, causes early and short-lasting peripheral blood lymphopenia in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(11): 1773-1779.
- [12] McGinley M P, Cohen J A. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis and other conditions[J]. *Lancet*, 2021, 398(10306): 1184-1194.
- [13] Song J, Matsuda C, Kai Y, et al. A novel sphingosine 1-phosphate receptor agonist, 2-amino-2-propanediol hydrochloride (KRP-203), regulates chronic colitis in interleukin-10 gene-deficient mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324(1): 276-283.
- [14] Pérez-Jeldres T, Tyler C J, Boyer J D, et al. Targeting cytokine signaling and lymphocyte traffic via small molecules in inflammatory bowel disease: JAK inhibitors and S1PR agonists[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 212[2022-05-20]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.00212/full>. DOI:10.3389/fphar.2019.00212.
- [15] Karuppuachamy T, Tyler C J, Lundborg L R, et al. Sphingosine-1-phosphate lyase inhibition alters the S1P gradient and ameliorates crohn's-like ileitis by suppressing thymocyte maturation[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(2): 216-228.
- [16] Karuppuachamy T, Behrens E H, González-Cabrera P, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P₁) is expressed by lymphocytes, dendritic cells, and endothelium and modulated during inflammatory bowel disease[J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(1): 162-171.
- [17] Jung B, Obinata H, Galvani S, et al. Flow-regulated endothelial S1P receptor-1 signaling sustains vascular development[J]. *Dev Cell*, 2012, 23(3): 600-610.
- [18] Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, et al. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 167(5): 1035-1047.
- [19] Bigaud M, Guerini D, Billich A, et al. Second generation S1P pathway modulators: research strategies and clinical developments[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841(5): 745-758.

- [20] Blankenbach K V, Schwalm S, Pfeilschifter J, *et al.* Sphingosine-1-phosphate receptor-2 antagonists: therapeutic potential and potential risks[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 167[2022-05-20]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2016.00167/full>. DOI: 10.3389/fphar.2016.00167.
- [21] Argollo M, Furfaro F, Gilardi D, *et al.* Modulation of sphingosine-1-phosphate in ulcerative colitis[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(4): 413–420.
- [22] Forrest M, Sun S Y, Hajdu R, *et al.* Immune cell regulation and cardiovascular effects of sphingosine 1-phosphate receptor agonists in rodents are mediated via distinct receptor subtypes[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 309(2): 758–768.
- [23] Moberly J B, Ford D M, Zahir H, *et al.* Pharmacological effects of CS-0777, a selective sphingosine 1-phosphate receptor-1 modulator: results from a 12-week, open-label pilot study in multiple sclerosis patients[J]. *J Neuroimmunol*, 2012, 246(1/2): 100–107.
- [24] Sobel K, Menyhart K, Killer N, *et al.* Sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor agonists mediate pro-fibrotic responses in normal human lung fibroblasts via S1P₂ and S1P₃ receptors and Smad-independent signaling[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(21): 14839–14851.
- [25] Wang W, Graeler M H, Goetzl E J. Type 4 sphingosine 1-phosphate G protein-coupled receptor (S1P₄) transduces S1P effects on T cell proliferation and cytokine secretion without signaling migration[J]. *FASEB J*, 2005, 19(12): 1731–1733.
- [26] Kunkel G T, Maceyka M, Milstien S, *et al.* Targeting the sphingosine-1-phosphate axis in cancer, inflammation and beyond[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(9): 688–702.
- [27] Jenne C N, Enders A, Rivera R, *et al.* T-bet-dependent S1P₅ expression in NK cells promotes egress from lymph nodes and bone marrow[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(11): 2469–2481.
- [28] van Doorn R, Lopes Pinheiro M A, Kooij G, *et al.* Sphingosine 1-phosphate receptor 5 mediates the immune quiescence of the human brain endothelial barrier[J/OL]. *J Neuroinflamm*, 2012, 9: 133[2022-05-20]. <https://jneuroinflamm.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-9-133>. DOI: 10.1186/1742-2094-9-133.
- [29] Kiuchi M, Adachi K, Kohara T, *et al.* Synthesis and immunosuppressive activity of 2-substituted 2-aminopropane-1, 3-diols and 2-aminoethanols[J]. *J Med Chem*, 2000, 43(15): 2946–2961.
- [30] Sugahara K, Maeda Y, Shimano K, *et al.* Amiselimod, a novel sphingosine 1-phosphate receptor-1 modulator, has potent therapeutic efficacy for autoimmune diseases, with low bradycardia risk[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(1): 15–27.
- [31] Oo M L, Thangada S, Wu M T, *et al.* Immunosuppressive and anti-angiogenic sphingosine 1-phosphate receptor-1 agonists induce ubiquitinylation and proteasomal degradation of the receptor[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(12): 9082–9089.
- [32] Cohen J A, Barkhof F, Comi G, *et al.* Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(5): 402–415.
- [33] Kiuchi M, Marukawa K, Kobayashi N, *et al.* Amine compound and use thereof for medical purposes: US2009137530A1[P/OL]. 2007-06-21[2022-05-20]. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/038163014/publication/US2009137530A1?q=pn%3DUS2009137530A1>.
- [34] Zhu R, Snyder A H, Kharel Y, *et al.* Asymmetric synthesis of conformationally constrained fingolimod analogues—discovery of an orally active sphingosine 1-phosphate receptor type-1 agonist and receptor type-3 antagonist[J]. *J Med Chem*, 2007, 50(25): 6428–6435.
- [35] Dhar T G, Xiao H Y, Xie J, *et al.* Identification and preclinical pharmacology of BMS-986104: a differentiated S1P₁ receptor modulator in clinical trials[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2016, 7(3): 283–288.
- [36] Nishi T, Onuki T, Moriguchi T. Method for producing phosphoric acid ester: JP20040203737[P/OL]. 2005-02-24[2022-05-20]. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/034277261/publication/JP2005046141A?q=JP20040203737>.
- [37] Nishi T, Miyazaki S, Takemoto T, *et al.* Discovery of CS-0777: a potent, selective, and orally active S1P₁ agonist[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2011, 2(5): 368–372.
- [38] Kovarik J M, Schmouder R, Barilla D, *et al.* Multiple-dose FTY720: tolerability, pharmacokinetics, and lymphocyte responses in healthy subjects[J]. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44(5): 532–537.
- [39] Martinborough E, Boehm M F, Yeager A R, *et al.* Selective sphingosine 1 phosphate receptor modulators and methods of chiral synthesis: WO2010US56760[P/OL]. 2011-05-19[2022-05-20]. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/043992106/publication/EP2498610A1?q=WO2010US56760>.
- [40] Scott F L, Clemons B, Brooks J, *et al.* Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P₁) and receptor-5 (S1P₅) agonist with autoimmune disease-modifying activity[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(11): 1778–1792.

- [41] Rasche L, Paul F. Ozanimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(18): 2073–2086.
- [42] Pan S, Gray N S, Gao W, *et al.* Discovery of BAF312 (siponimod), a potent and selective S1P receptor modulator[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, 4(3): 333–337.
- [43] Xu Z, Ikuta T, Kawakami K, *et al.* Structural basis of sphingosine-1-phosphate receptor 1 activation and biased agonism[J]. *Nat Chem Biol*, 2022, 18(3): 281–288.
- [44] 汪庆童, 魏伟. β -arrestin 的生物学研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2008, 39(2): 162–164.
- [45] Frohn M, Cee V J, Lanman B A, *et al.* Novel 5- and 6-substituted benzothiazoles with improved physicochemical properties: potent S1P₁ agonists with *in vivo* lymphocyte-depleting activity[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(1): 628–633.
- [46] Kurata H, Kusumi K, Otsuki K, *et al.* Discovery of a 1-methyl-3, 4-dihydronaphthalene-based sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor agonist ceralifimod (ONO-4641). A S1P₁ and S1P₃ selective agonist for the treatment of autoimmune diseases[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(23): 9508–9530.
- [47] Buzard D J, Han S, Lopez L, *et al.* Fused tricyclic indoles as S1P₁ agonists with robust efficacy in animal models of autoimmune disease[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(13): 4404–4409.
- [48] Demont E H, Arpino S, Bit R A, *et al.* Discovery of a brain-penetrant S1P₃-sparing direct agonist of the S1P₁ and S1P₃ receptors efficacious at low oral dose[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(19): 6724–6733.
- [49] Buzard D J, Kim S H, Lopez L, *et al.* Discovery of APD334: design of a clinical stage functional antagonist of the sphingosine-1-phosphate-1 receptor[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2014, 5(12): 1313–1317.
- [50] Jo E, Sanna M G, Gonzalez-Cabrera P J, *et al.* S1P₁-selective *in vivo*-active agonists from high-throughput screening: off-the-shelf chemical probes of receptor interactions, signaling, and fate[J]. *Chem Biol*, 2005, 12(6): 703–715.
- [51] Cee V J, Frohn M, Lanman B A, *et al.* Discovery of AMG 369, a thiazolo[5,4-*b*]pyridine agonist of S1P₁ and S1P₃[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2010, 2(2): 107–112.
- [52] Sanna M G, Liao J, Jo E, *et al.* Sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor subtypes S1P₁ and S1P₃, respectively, regulate lymphocyte recirculation and heart rate[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(14): 13839–13848.
- [53] Pan S, Mi Y, Pally C, *et al.* A monoselective sphingosine-1-phosphate receptor-1 agonist prevents allograft rejection in a stringent rat heart transplantation model[J]. *Chem Biol*, 2006, 13(11): 1227–1234.
- [54] Bolli M H, Abele S, Binkert C, *et al.* 2-imino-thiazolidin-4-one derivatives as potent, orally active S1P₁ receptor agonists[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(10): 4198–4211.
- [55] D'Ambrosio D, Freedman M S, Prinz J. Ponesimod, a selective S1P₁ receptor modulator: a potential treatment for multiple sclerosis and other immune-mediated diseases[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2016, 7(1): 18–33.
- [56] Bolli M, Lescop C, Mathys B, *et al.* Pyridin-4-yl derivatives: WO2011007324[P/OL]. 2011-01-20[2022-05-20]. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/042734812/publication/WO2011007324A1?q=WO2011007324>.
- [57] Piali L, Birker-Robaczewska M, Lescop C, *et al.* Cenerimod, a novel selective S1P₁ receptor modulator with unique signaling properties[J/OL]. *Pharmacol Res Perspect*, 2017, 5(6): e00370[2022-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5723703/>. DOI: 10.1002/prp.2370.
- [58] McGinley M P, Cohen J A. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis and other conditions[J]. *Lancet*, 2021, 398(10306): 1184–1194.
- [59] Pérez-Jeldres T, Alvarez-Lobos M, Rivera-Nieves J. Targeting sphingosine-1-phosphate signaling in immune-mediated diseases: beyond multiple sclerosis[J]. *Drugs*, 2021, 81(9): 985–1002.



【专家介绍】江程：中国药科大学教授，博士生导师，教务处副处长。江苏省“青蓝工程”中青年学术带头人，中国药学会会员，江苏省高等学校医药教育研究会理事，江苏省药物研究与开发协会会员，江苏省药品注册现场核查专家，国家重点出版工程多媒体《中华医学百科全书》药物化学卷编委，人民卫生出版社《药物化学》（第9版）编委，高等教育出版社《药物设计学》（第4版）编委。

江程教授主要从事新药设计与合成研究、多肽药物研究，主持国家自然科学基金3项、江苏省自然科学基金1项，在 *J Med Chem*, *Eur J Med Chem* 等期刊发表 SCI 论文 40 余篇，授权国家发明专利 3 件。获第十一届中国药学会—施维雅青年药物化学奖（2008）、全国高等学校药学专业青年教师微课教学大赛特等奖（2019）等。