

The Development of Anti-Tumor Activity of Sulfonylurea Compounds

Jing Tian, Yu Qian, Xiaowei Chang, Junjie Ba*

College of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia
Email: [*bajunjie1982@sina.com](mailto:bajunjie1982@sina.com)

Received: Jul. 13th, 2015; accepted: Jul. 27th, 2015; published: Aug. 3rd, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

While the hypoglycemic and herbicidal activity of sulfonylurea is investigated, its anti-tumor activity has attracted special attention. Sulfonylurea compounds may be used in the medical field as a new class of promising anticancer drugs. In order to provide a reference for the application and development of anti-tumor sulfonylurea compounds, we summarize the domestic and foreign research progress of antitumor activity of the compounds.

Keywords

Sulfonylureas, Anti-Tumor, Development

磺酰脲类化合物抗肿瘤活性的研究进展

田 静, 钱 宇, 常霄巍, 巴俊杰*

内蒙古医科大学药学院, 内蒙古 呼和浩特
Email: [*bajunjie1982@sina.com](mailto:bajunjie1982@sina.com)

收稿日期: 2015年7月13日; 录用日期: 2015年7月27日; 发布日期: 2015年8月3日

摘 要

在进一步探讨磺酰脲类化合物除草作用和降糖活性的同时, 其抗肿瘤活性早已引起了人们的特别关注。

磺酰脲类化合物有可能作为一类新兴的具有前景的抗肿瘤药物应用于医药领域, 本文综述了国内外对该类化合物抗肿瘤活性的研究进展, 以期对磺酰脲类抗肿瘤化合物的应用发展提供参考。

关键词

磺酰脲, 抗肿瘤, 研究进展

1. 引言

恶性肿瘤是世界上最可怕的疾病之一, 尽管基础与临床研究领域取得了巨大的进步, 使得恶性肿瘤的治愈率提高了许多, 但是在发展与发达国家, 癌症仍然是继心脏病之后的第二大死亡原因[1]。治疗癌症的方法有手术治疗、放射治疗、化学治疗、生物治疗、基因治疗和中医药治疗, 其中, 化学治疗是最重要的方法之一[2]。目前临床常用的抗肿瘤药有 70 种左右, 已进入临床试验的抗肿瘤新药有 400 多种。抗肿瘤药物的数量虽多, 但理想的药物却很少, 所以寻找疗效好、毒副作用小的抗肿瘤药物有着深远的意义。

磺酰脲类化合物作为除草剂和降糖药已经广泛应用于农药和医药领域, 在对磺酰脲类降糖药的作用机制的研究过程中, 人们发现第二代降糖药如格列本脲等药物具有潜在的抑制肿瘤作用。

近年来, 国外学者研究发现二芳基磺酰脲类化合物不论在体外还是体内都表现出很强的抗肿瘤活性, 尤其是对结肠癌、卵巢癌、肺癌等实体肿瘤, 并且无明显的多药耐药性[3]。最早被报道的二芳基磺酰脲类抗肿瘤药物是磺氯苯脲(LY186641)(图 1)。磺氯苯脲在临床上主要用于肺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、胃癌以及横纹肌肉瘤等的治疗[4]-[6]。其剂量限制以及高蛋白粘合物导致了贫血和高铁蛋白血症, 这种副反应可能是磺氯苯脲的苯胺代谢物引起的。随后, 为了克服磺氯苯脲的这些严重不良反应, 一些咪唑烷酮衍生物的二芳基磺酰脲类被合成, 例如化合物 D(图 1)显示出比磺氯苯脲更高的细胞毒性, 但是没有类似的副作用[7]。至此, 二芳基磺酰脲类(DSU)化合物逐渐成为了人们研制新一代抗肿瘤药物的焦点。本文就磺酰脲类化合物的抗肿瘤机制以及活性研究进展进行综述。

2. 抗肿瘤机制

2.1. 磺酰脲类降糖药物

格列本脲作为第二代磺酰脲类药物, 具有很好的降糖作用。近年来, 一些研究表明格列本脲对不同类型的肿瘤细胞具有抑制作用。

2.1.1. K_{ATP} 通道抑制剂

越来越多的证据支持钾离子通道在癌症细胞的增殖和生存中起着调节作用。这表明该通道可能是潜在的治疗靶点。 K_{ATP} 通道在不同的组织(胰腺、心脏、骨骼肌和脑)和癌症细胞中表达, 而格列本脲的抗肿瘤作用就与 K_{ATP} 通道相关, 它能关闭血浆和线粒体膜中的 K_{ATP} 通道, 引起细胞损伤和细胞凋亡[8]。

2.1.2. 诱导活性氧(ROS)

Qian X 等于 2008 年在胃癌细胞株 MGC-803 中研究格列本脲的抗肿瘤活性, 发现其能诱导活性氧生成, 通过激活浆液中的 C-Jun NH₂ 氨基端激酶和抑制凋亡 AKT 激酶能够降低线粒体膜蛋白电位, 最后释放线粒体色素 p450c 以及凋亡诱导因子进入细胞液, 从而导致肿瘤细胞凋亡[9]。

2.1.3. TRAIL 增敏剂

日本学者 Suzuki Y 在 2012 年报道称, 格列本脲能够增加肿瘤细胞坏死因子诱导凋亡配体(TRAIL)的敏感性, 从而导致肿瘤细胞凋亡。具体机理可能与增加等离子体膜电位的去极化, 激活效应凋亡蛋白 3 和 7, 同时激活了内质网压力诱导凋亡蛋白酶 12 有关[10]。

2.2. 二芳基磺酰脲类化合物

二芳基磺酰脲类化合物作为潜在的抗肿瘤药物已经进入了临床, 但是此类药物的详细作用机制目前尚不完全清楚, 但是明显不同于其他抗肿瘤药物。目前研究发现可能存在多种抗癌机制, 主要的有 4 种: 一是作用于线粒体解耦联蛋白。二是与微管蛋白的位点结合, 干扰微管的聚合和解聚, 进而影响肿瘤细胞有丝分裂, 导致细胞凋亡。三是通过 JNK 介导的转录激活上调 RhoB。四是抑制肿瘤细胞的 NADH 环氧化酶。

2.2.1. 作用于线粒体解耦联蛋白

Antonio Mastrolorenzo 等在 2000 年报道了一系列对甲基苯磺酰脲的氨基酸(a)和二肽衍生物(b)(图 2), 在体外对白血病, 非小细胞肺癌, 卵巢癌, 黑色素瘤, 结肠癌等肿瘤细胞都具有抑制作用。其抗肿瘤机理也可能是通过线粒体解耦联线粒体氧化磷酸化来降低肿瘤细胞的 ATP, 进而抑制肿瘤细胞生长[11]。

2.2.2. 作用于微管蛋白聚合物

Hwang 等在 1999 年报道了二芳基磺酰脲类衍生物 DW2282 (图 3), DW2282 体内与体外都对人体肿瘤细胞都表现出很强的抑制活性。其机理是抑制微管蛋白聚合活性, 作用于细胞有丝分裂 G2/M 期, 从而诱导癌细胞凋亡[12]。Semi Kim 等在 2004 年合成了一系列 DW2282 的衍生物, 它们都是微管蛋白聚合抑制剂。通过在人类结肠癌细胞以及非小细胞性肺癌细胞中的药理实验发现, 这些衍生物的抗肿瘤活性弱于或者等同于 DW2282。其中, 化合物 1a (图 3)表现出了比 DW2282 更强的抗肿瘤活性[13]。

2.2.3. 通过 JNK 介导的转录激活上调 RhoB

Dong-Myung Kim 等在 2010 年报道了一种新的二芳基磺酰脲衍生化合物 LB2A (图 4), 他们通过免疫印迹、逆转录聚合酶链反应、促进剂荧光素酶等方法发现 LB2A 通过 JNK 介导的转录激活增加 RhoB,

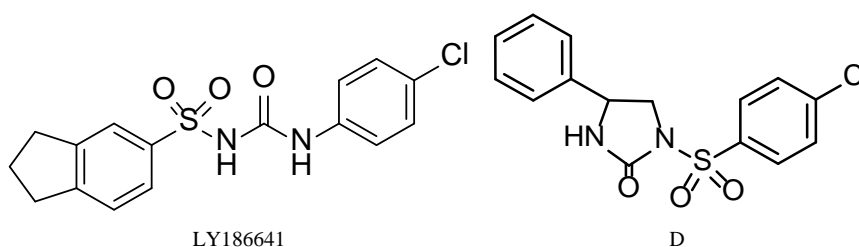


Figure 1. Structure of LY186641 and D

图 1. LY186641 和 D 的结构

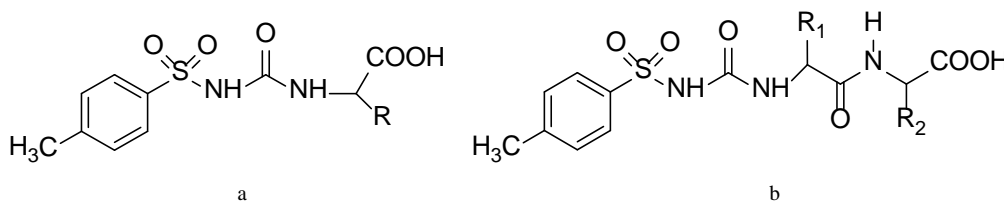


Figure 2. Structure of a and b

图 2. a 和 b 的结构

从而诱导人类结肠癌 HCT-116 细胞的凋亡。具体机制为 LB2A 减少组蛋白去乙酰化酶, 增加乙酰化组蛋白 H3 抗体, 使 RhoB 启动子活化, RhoB 的异位表达诱导使结肠癌细胞死亡。同时在大鼠异位移植的体外实验中也进一步验证了该活性。因此 LB2A 可以作为结肠癌的潜在治疗化合物[14]。

2.2.4. NADH 氧化酶抑制剂

D.JamesMorre 等在 1995 年通过人工培养宫颈癌细胞, 研究二芳基磺酰脲类化合物 LY181984 (图 5) 的活性, 结果表明人宫颈癌细胞质膜表面上的 34KDa 结合蛋白具有 NADH 氧化酶活性, 而 LY181984 则能与之结合从而抑制 NADH 氧化酶活性[15]。研究表明 LY181984 仅能抑制肿瘤细胞血清中的 NADH 氧化酶, 而对正常人和其他非肿瘤患者血清的 NADH 氧化酶无作用[16]。并且其对细胞表面的 NADH 氧化酶活性是抑制还是促进与氧化还原环境有关[17]。

此外, 有研究表明, LY181984 具有抑制人宫颈癌细胞的蛋白质二硫化物-硫醇交换的活性, 并且该活性在还原型谷胱甘肽存在时达到最大[18]。

Chinpal Kim 等人于 1997 年研究发现 LY181984 的类似物 LY237868 (图 5)及其 α -环糊精共轭物同样具有抑制人宫颈癌细胞 NADH 氧化酶的作用[19]。

3. 抗肿瘤活性研究进展

最早对磺酰脲类化合物进行抗肿瘤活性研究的是外国学者, 因为二芳基磺酰脲类化合物表现出了较好的抗肿瘤活性以及无明显的多药耐药性, 所以该类化合物成为了目前的主要研究对象。国内对于磺酰脲类抗肿瘤化合物的研究甚少, 鲜有报道。近年来, 逐渐有学者开始关注该类化合物及其抗肿瘤活性,

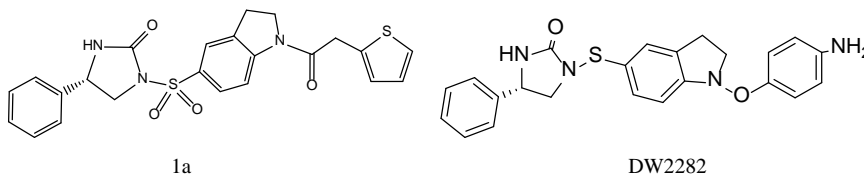


Figure 3. Structure of 1a and DW2282

图 3. 1a 和 DW2282 的结构

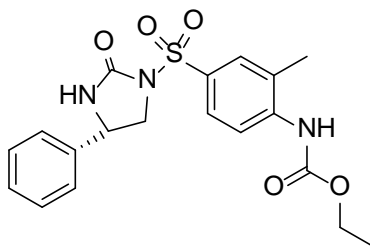


Figure 4. Structure of LB2A

图 4. LB2A 的结构

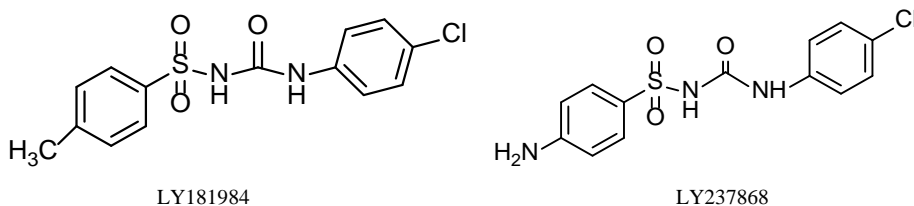


Figure 5. Structure of LY181984 and LY237868

图 5. LY181984 和 LY237868 的结构

并进行了一系列结构改造, 以求获得新的潜在抗肿瘤药物。

3.1. 国外

Houghton PJ 等在 1996 年首先报道了一种新的二芳基磺酰脲类化合物 LY295501 [20] (图 6)。Ehlhardt WJ 等在 1997 年进一步研究了该种化合物的抗肿瘤活性, 证实了它在晚期难治性肿瘤中具有一定的抑制活性[21]。该化合物已经进入了临床试验阶段, 后期发现它具有脊髓毒性和血液毒性, 但是作为最早进入临床的药物之一, 它的贡献意义非凡。

Gil MJ 等在 1999 年报道了一些 N-2-吡啶基取代的二芳基磺酰脲衍生物, 他们通过三维建模等研究手段发现其中的化合物 6c (图 7) 对人结肠癌细胞(HT-29)、白血病细胞(K-562)和人肺癌细胞(HTB-54)具有很好的拮抗作用。而化合物 6d 和 6e 则对人急性淋巴细胞白血病 T 淋巴细胞(CCRF-CEM)具有更高的毒性[22]。

Lee CW 等在 2002 年报道了两种具有立体构象的磺酰脲类化合物 DW2282 和 DW2143 (图 8)。其中 DW2143 为外消旋体混合物, DW2282 为 S-异构体。经过一系列的药理实验, 发现 DW2143 对人类结肠癌细胞和肺癌细胞的生长抑制率分别为 87% 和 67%。而 DW2282 则具有比 DW2143 更好的抗肿瘤活性和更低的毒性[23]。

El-Deeb IM 等在 2010 年设计合成了 3a-r, 6a-l, 8a-l (图 9) 三个系列的环脲芳基磺酰脲化合物, 通过对来自 9 种器官的 60 多种细胞株进行体外活性实验, 证实了这三个系列的化合物分别抑制肾脏癌细胞、卵巢癌细胞和黑素瘤细胞。其中化合物 3q 对卵巢癌细胞 IGROV1 和肾癌细胞 RXF393 具有很强的抑制活性, 在测试浓度 10 μM 时对黑素瘤细胞的抑制百分率达到了 199.62% [24]。

Vinay K 等在 2011 年合成并报道了一系列咪唑啉酮基磺酰脲类衍生物, 其中化合物 c 及其类似物 d (图 10) 在体外表现出强有力的抑制肿瘤生长作用。化合物 c 具有抑制微管蛋白聚合的作用, 并对一些多

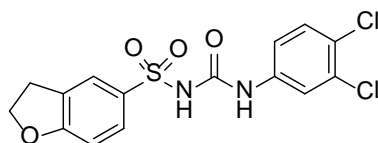


Figure 6. Structure of LY295501

图 6. LY295501 的结构

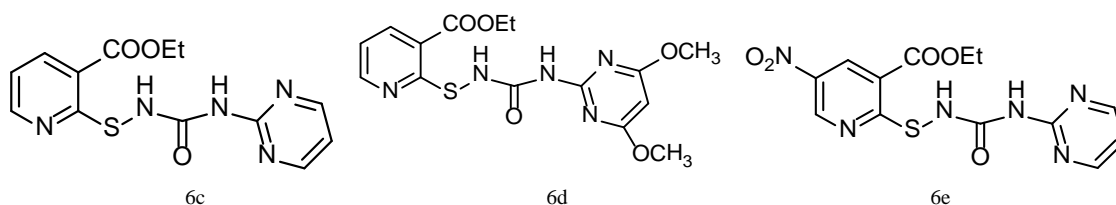


Figure 7. Structure of 6c, 6d, 6e

图 7. 6c、6d、6e 的结构

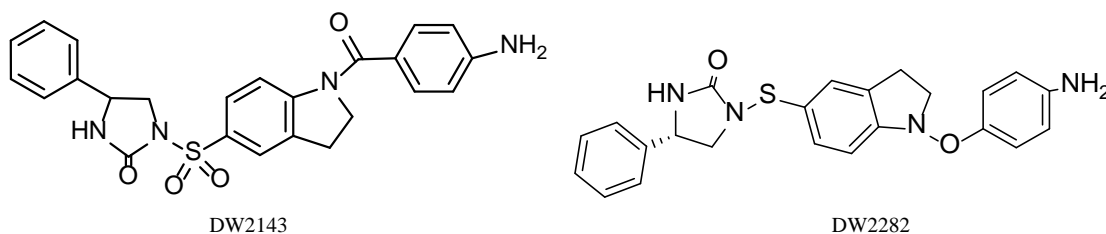


Figure 8. Structure of DW2143 and DW2282

图 8. DW2143 和 DW2282 的结构

耐药肿瘤细胞具有毒性。化合物 d 则能很好地抑制结肠癌(HCT-116)细胞、肺癌(A549)细胞和非小细胞肺癌(NCI-H460)细胞株[25]。

Pooja Rathore 等在 2014 年设计合成了一系列新的吡唑啉取代的苯磺酰脲衍生物 2a-z, 对筛选的 14 个化合物进行人体肿瘤细胞活性测试, 发现它们显示出了很好的抗恶性肿瘤细胞增生的活性。其中化合物 2i、2n、2v 和 2x (图 11)表现出广谱的抗肿瘤活性, 对白血病、黑色素瘤、肺癌、结肠癌、中枢神经系统、卵巢、肾、前列腺癌和乳腺癌均有很强的抑制作用[26]。

Chetna Kharbanda 等在 2014 年报道合成了一些新的含有苯硫基吡唑啉结构的苯磺酰脲化合物, 筛选

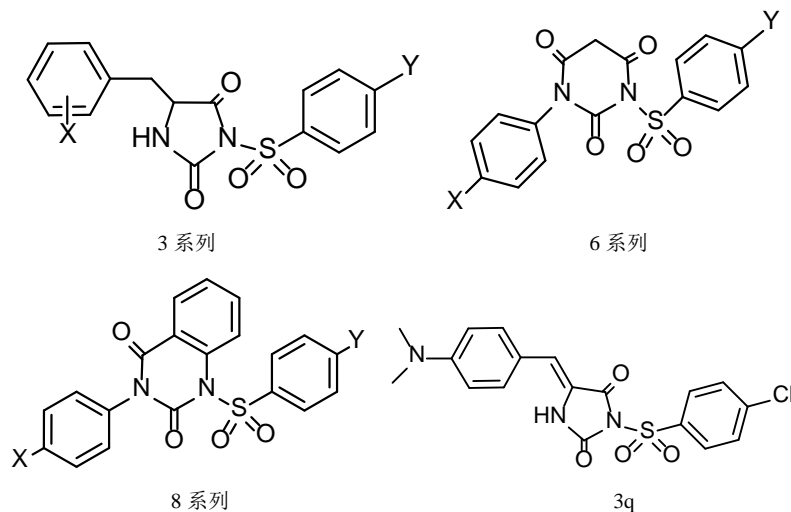


Figure 9. Structure of series 3, 6, 8 and 3q
图 9. 3、6、8 系列和 3q 的结构

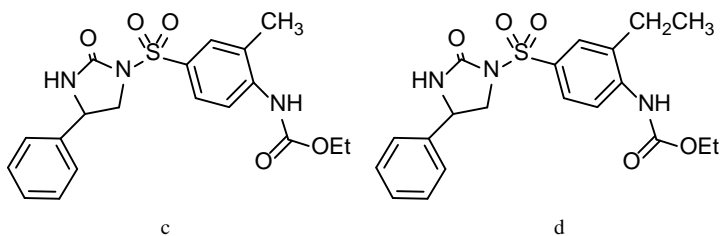


Figure 10. Structure of c and d
图 10. c 和 d 的结构

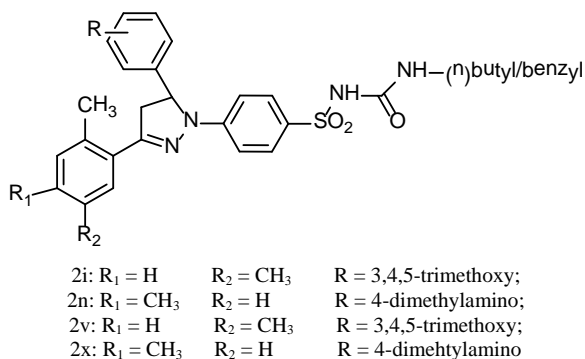


Figure 11. Structure of 2i, 2n, 2v and 2x
图 11. 2i、2n、2v 和 2x 的结构

了其中的 2 种(3h 和 3i) (图 12)进行了体外活性试验, 表明这两种化合物对肿瘤细胞尤其是黑素瘤细胞具有较为敏感的抑制活性[27]。

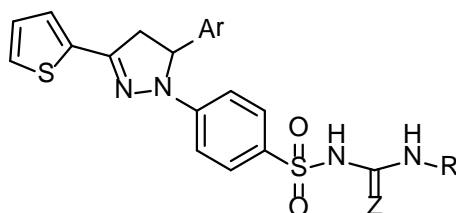
3.2. 国内

贾心语等于 2013 年报道合成了一系列的 N'-取代苯基-2-苯并噻唑磺酰脲类化合物(图 13), 并以人非小细胞肺癌 A-549 细胞为测试细胞株, 对所合成的化合物进行了初步抗肿瘤活性试验。筛选结果显示, 与阳性对照顺铂($IC_{50} = 117 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)相比较, 目标化合物 6b ($IC_{50} = 135 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、6e ($IC_{50} = 216 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和 6n ($IC_{50} = 184 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)具有一定的抗肿瘤活性[28]。其进一步的活性测试还在进行中。

钱宇等在 2015 年报道合成 30 个新型的 N-取代苯基-9-烷基-3-咪唑磺酰脲类化合物(图 14), 并对其进行细胞周期分裂蛋白(Cdc25B)抑制活性筛选。结果表明, 在用药浓度为 $20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 其中 12 个化合物对 Cdc25B 具有良好的抑制活性, 抑制率大于 90% [29]。

4. 结语

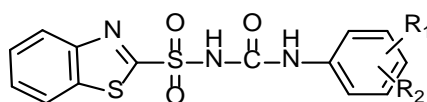
近 20 年来, 我国恶性肿瘤的发生率和死亡率明显上升, 在 35~59 岁的中年人群中, 肿瘤已列居各类死因之首[30]。寻找新颖的、高效的抗肿瘤药物势在必行。磺酰脲类化合物对各种人体实体瘤均有体外抑制作用, 有望成为一类潜在的抗肿瘤药物。目前投入临床的药物有 LY186641 以及 LY295501, 但是在实



3h: Ar = 5-methylthiophenyl R = p- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$; Z=O;
3i: Ar = 5-methylthiophenyl R = p- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_5$; Z=O

Figure 12. Structure of 3h and 3i

图 12. 3h 和 3i 的结构



6b: $R_1=\text{H}$ $R_2=4\text{-Cl}$;
6e: $R_1=3\text{-Cl}$ $R_2=4\text{-Cl}$;
6n: $R_1=\text{H}$ $R_2=4\text{-OCH}_3$

Figure 13. Structure of 6b、6e、6n

图 13. 6b、6e、6n 的结构

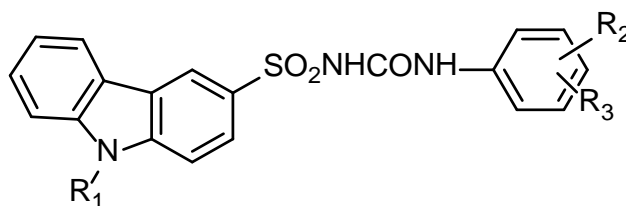


Figure 14. Structure of N-substituted phenyl-9-alkyl-3-carbazole sulfonyl ureas

图 14. N-取代苯基-9-烷基-3-咪唑磺酰脲的结构

际应用中,发现前者具有贫血和高铁蛋白血症等副作用,后者具有脊髓毒性和肾毒性。因此需要对该类化合物进行结构改造和修饰以合成更多活性强,毒性低的二芳基磺酰脲类抗肿瘤药物。

磺酰脲类化合物对肿瘤的治疗作用是通过多环节、多靶点共同协调完成的。这对于从多途径发现抗肿瘤药物具有重大的意义。二芳基磺酰脲类化合物的合成和抗肿瘤活性研究正在成为抗肿瘤药物研究的热点之一。

参考文献 (References)

- [1] Sherif, A. and Rostom, F. (2006) Synthesis and *in vitro* antitumor evaluation of some indeno[1,2-c]-pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea(-thiourea)pharmacophores, and some derived thiazole ring systems. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**, 6475-6485. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2006.06.020>
- [2] 方家椿 (2006) 分子靶点和分子靶向抗肿瘤药研究进展. *北京大学报*, **38**, 575-578.
- [3] Grindey, G.B. (1988) Identification of diarylsulfonylureas as novel anticancer drugs. *Proceedings of the American Association for Cancer Research*, **29**, 535-536.
- [4] Charles, W., Taylor, D., Alberts, S. and Peng, Y.-M. (1992) Antitumor activity and clinical pharmacology of sulofener in ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, **84**, 1798-1802. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/84.23.1798>
- [5] Houghton, P., Sosinski, J., Thakar, J. and Houghton, J. (1991) Diarylsulfonylureas: New anticancer agents with novel activities, toxicities and mechanism of action. *Proceedings of the 3rd International Congress on Neo-Adjuvant Chemotherapy*, 405-408. http://dx.doi.org/10.1007/978-2-8178-0782-9_98
- [6] Houghton, P.J., Houghton, J.A., Myers, L. and Cheshire, P. (1989) Evaluation of N-(5-indanylsulfonyl)-N'-(4-chlorophenyl)-urea against xenografts of pediatric rhabdomyosarcoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **25**, 84-88. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00692344>
- [7] Howbert, J.J., Grossman, C.S., Crowell, T.A., Harper, B.J.R.W. and Grindey, G.B. (1990) Novel agents effective against solid tumors: The diarylsulfonylureas. Synthesis, activities, and analysis of quantitative structure-activity relationships. *Journal of Medicinal Chemistry*, **33**, 2393-2407. <http://dx.doi.org/10.1021/jm00171a013>
- [8] Ardehali, H. and O'Rourke, B. (2005) Mitochondrial K(ATP) channels in cell survival and death. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **39**, 7-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2004.12.003>
- [9] Qian, X., Li, J., Ding, J., et al. (2008) Glibenclamide exerts an antitumor activity through reactive oxygen species-c-jun NH₂-terminal kinase pathway in human gastric cancer cell line MGC-803. *Biochemical Pharmacology*, **76**, 1705-1715. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2004.12.003>
- [10] Suzuki, Y., Inoue, T., Murai, M., et al. (2012) Depolarization potentiates TRAIL-induced apoptosis in human melanoma cells: Role for ATP-sensitive K⁺ channels and endoplasmic reticulum stress. *International Journal of Oncology*, **41**, 465-475. <http://dx.doi.org/10.3892/ijo.2012.1483>
- [11] Mastrolorenzo, A., Scozzafava, A. and Supuran, C.T. (2000) 4-Toluenesulfonylureido derivatives of amines, amino acids and dipeptides: A novel class of potential antitumor agents. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **11**, 325-332. [http://dx.doi.org/10.1016/S0928-0987\(00\)00122-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0928-0987(00)00122-6)
- [12] Hwang, H.S. and Moon, E.Y. (1999) Characterization of the anticancer activity of DW2282, a new anticancer agent. *Anticancer Research*, **19**, 5087-5093.
- [13] Kim, S., Park, J.H., Koo, S.-Y., Kim, J.I., Kim, M.-H., Kim, J.E., et al. (2004) Novel diarylsulfonylurea derivatives as potent antimetabolic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **14**, 6075-6078. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.09.069>
- [14] Kim, D.-M., Won, M., Chung, C.-S., Kim, S., Yim, H.J., Jung, S.-H. and Jeong, S.W. (2010) JNK-mediated transcriptional upregulation of RhoB is critical for apoptosis of HCT-116 colon cancer cells by a novel diarylsulfonylurea derivative. *Apoptosis*, **15**, 1540-1548. <http://dx.doi.org/10.1007/s10495-010-0531-7>
- [15] Morré, D.J., Wu, L.Y. and Morré, D.M. (1995) The antitumor sulfonylurea N-(4-methylphenylsulfonyl)-N'-(4-chlorophenyl)urea (LY181984) inhibits NADH oxidase activity of HeLa plasma membranes. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1240**, 11-17. [http://dx.doi.org/10.1016/0005-2736\(95\)00164-7](http://dx.doi.org/10.1016/0005-2736(95)00164-7)
- [16] Morré, D.J. and Reust, T. (1997) A circulating form of NADH oxidase activity responsive to the antitumor sulfonylurea N-(4-methylphenylsulfonyl)-N'-(4-chlorophenyl)urea (LY181984) specific to sera from cancer patients. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, **29**, 281-289. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1022466212083>
- [17] Morré, D.J., Wu, L.-Y. and Morre, D.M. (1998) Response of a cell-surface NADH oxidase to the antitumor sulfonylurea N-(4-methylphenylsulfonyl)-N'-(4-chlorophenyl)urea (LY181984) modulated by redox. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1369**, 185-192. [http://dx.doi.org/10.1016/S0005-2736\(97\)00202-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0005-2736(97)00202-2)

- [18] Morré, D.J., Jacobs, E. and Sweeting, M. (1997) A protein disulfide-thiol interchange activity of HeLa plasma membranes inhibited by the antitumor sulfonylurea *N*-(4-methylphenylsulfonyl)-*N'*-4-chlorophenylurea (LY181984). *Biochimica et Biophysica Acta*, **1325**, 117-125.
- [19] Kim, C., MacKellar, W.C., Cho, N.M., Byrn, S.R. and Morré, D.J. (1997) Impermeant antitumor sulfonylurea conjugates that inhibit plasma membrane NADH oxidase and growth of HeLa cells in culture. Identification of binding proteins from sera of cancer patients. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1324**, 171-181. [http://dx.doi.org/10.1016/S0005-2736\(96\)00219-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0005-2736(96)00219-2)
- [20] Houghton, P.J. and Houghton, J.A. (1996) Antitumor diarylsulfonylureas: Novel agents with unfulfilled promise. *Investigational New Drugs*, **14**, 271-280. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00194530>
- [21] Ehlhardt, W.J., Woodland, J.M., Toth, J.E., Ray, J.E. and Martin, D.L. (1997) Disposition and metabolism of the sulfonylurea oncolytic agent LY295501 in mouse, rat, and monkey. *Drug Metabolism and Disposition*, **25**, 701-708.
- [22] Gil, M.J., Mañú, M.A., Arteaga, C., Migliaccio, M., Encío, I., González, A. and Martínez-Merino, V. (1999) Synthesis and cytotoxic activity of *N*-(2-pyridylsulfonyl)urea derivatives. A new class of potential antineoplastic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **9**, 2321-2324. [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-894X\(99\)00373-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-894X(99)00373-X)
- [23] Lee, C.W., Hong, D.H., Han, S.B., Jung, S.H., Kim, H.C., Fine, R.L., Lee, S.H. and Kim, H.M. (2002) A novel stereoselective sulfonylurea, 1-[1-(4-aminobenzoyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-sulfonyl]-4-phenyl-imidazolidin-2-one, has antitumor efficacy *in vitro* and *in vivo* tumor models. *Biochemical Pharmacology*, **64**, 473-480. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-2952\(02\)01105-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-2952(02)01105-X)
- [24] El-Deeb, I.M., Bayoumi, S.M., El-Sherbeny, M.A. and Abdel-Aziz, A.A.M. (2010) Synthesis and antitumor evaluation of novel cyclic arylsulfonylureas: ADME-T and pharmacophore prediction. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 2516-2530. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.02.038>
- [25] Sharma, V.K., Lee, K.-C. and Venkateswararao, E. (2011) Structure-activity relationship study of arylsulfonylimidazolidinones as anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **21**, 6829-6832.
- [26] Rathore, P., Yaseen, S., Ovais, S., Bashir, R., Yaseen, R., Hameed, A.D., et al. (2014) Synthesis and evaluation of some new pyrazoline substituted benzenesulfonylureas as potential antiproliferative agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **24**, 1685-1691. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.02.059>
- [27] Kharbanda, C., Alam, M.S., Hamid, H., Javed, K., Shafi, S., Ali, Y., et al. (2014) Novel benzenesulfonylureas containing thiophenylpyrazoline moiety as potential antidiabetic and anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **24**, 5298-5303. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.09.044>
- [28] 贾心语, 苗娜, 马丽娟, 钱宇 (2013) *N'*-取代苯基-2-苯并噻唑磺酰脲类化合物的合成. *中国药物化学杂志*, **6**, 467-472.
- [29] 钱宇, 田静, 常霄巍, 巴俊杰 (2015) 新型 *N*-取代苯基-9-烷基-3-咪唑磺酰脲类化合物的合成及其抗肿瘤活性. *合成化学*, **5**, 369-375.
- [30] 杨眉, 李钰, 徐冬燕, 侯长军, 法焕宝 (2014) 靶向型药物载体在抗肿瘤治疗中的研究进展. *材料导报*, **3**, 60-64.