

Supplementary Information: High-Throughput Screening for Modulators of Protein—Protein Interactions: Use of Photonic Crystal Biosensors and Complementary Technologies

James T. Heeres^a and Paul J. Hergenrother^{a,b,*}

^a*Department of Biochemistry, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, IL, USA*

^b*Department of Chemistry, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, IL, USA*

**To whom correspondence should be addressed*

- | | |
|--------------------------------------|------|
| 1. Figure S1: Drug Structures..... | 2-8 |
| 2. List of Drugs and References..... | 9-16 |

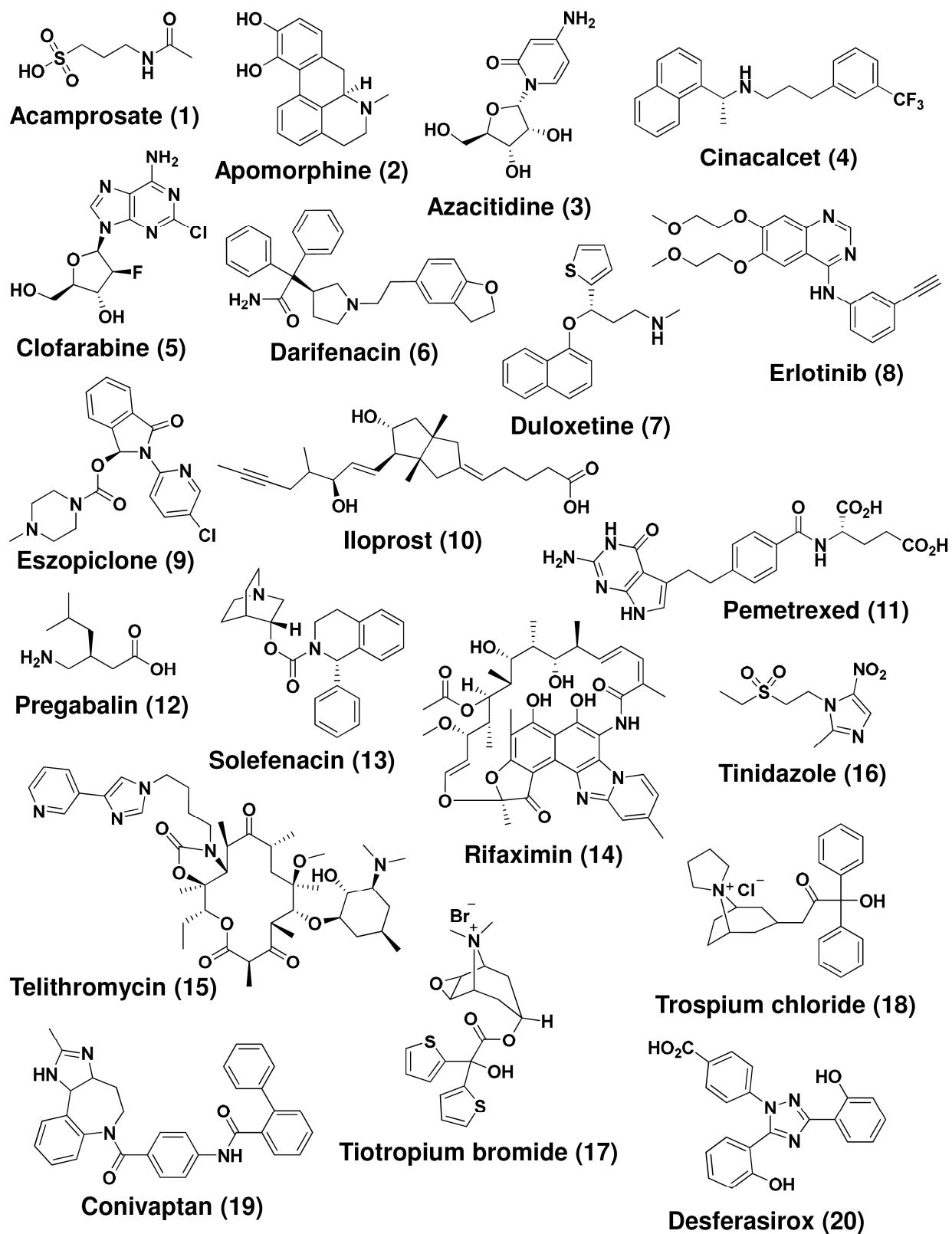


Figure S1. Chemical structures of drugs from Table 1.

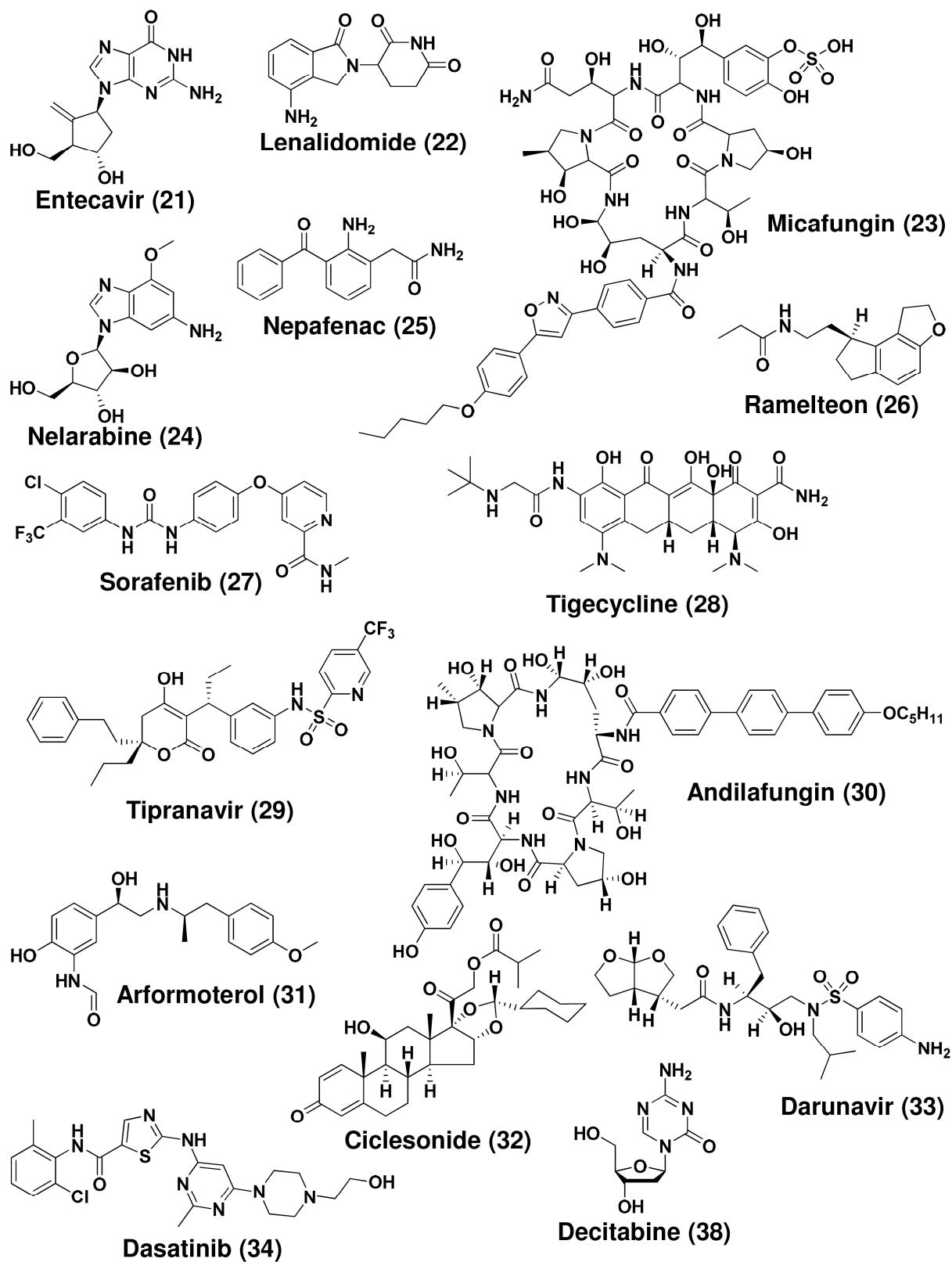


Figure S1. (continued)

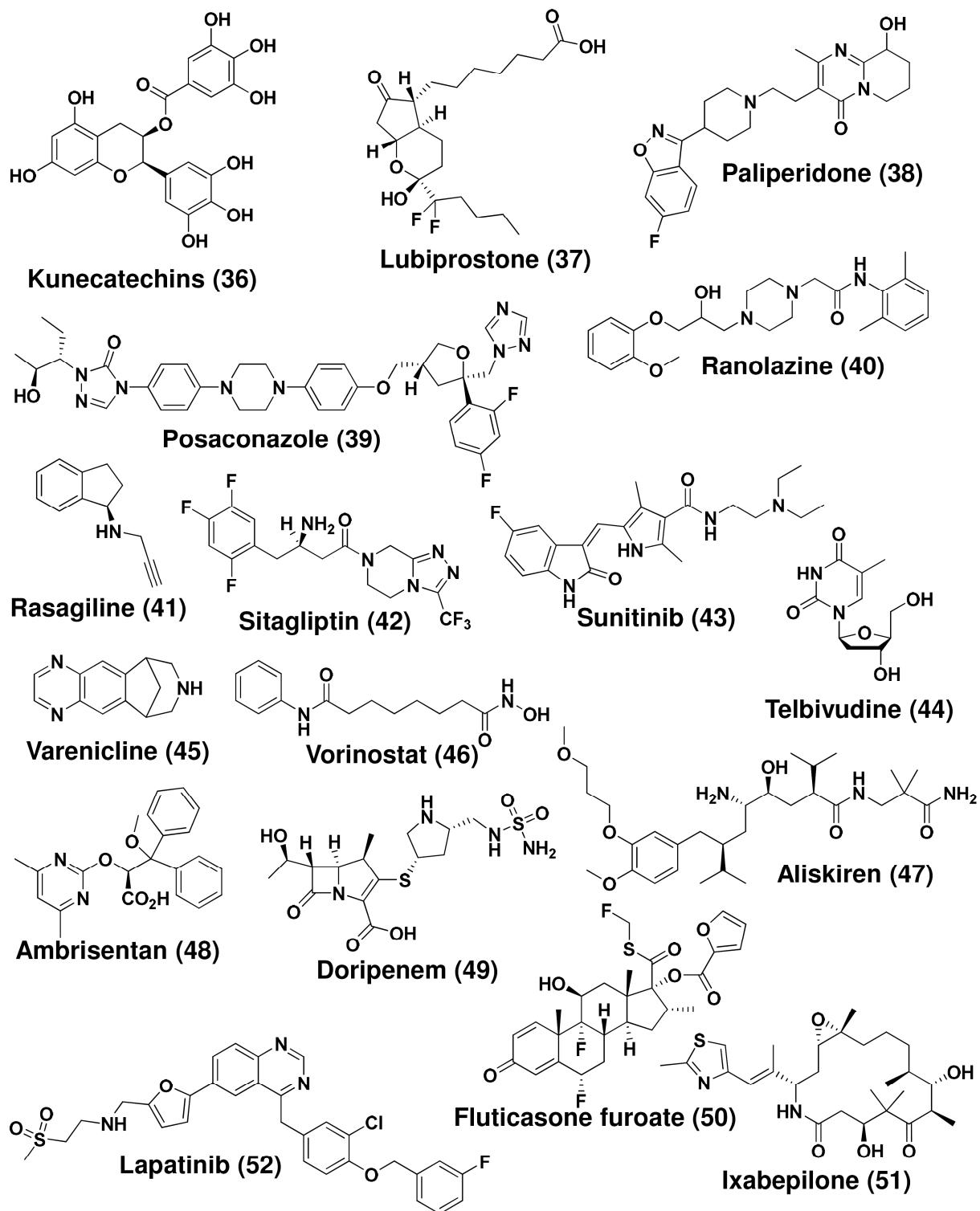


Figure S1. (continued)

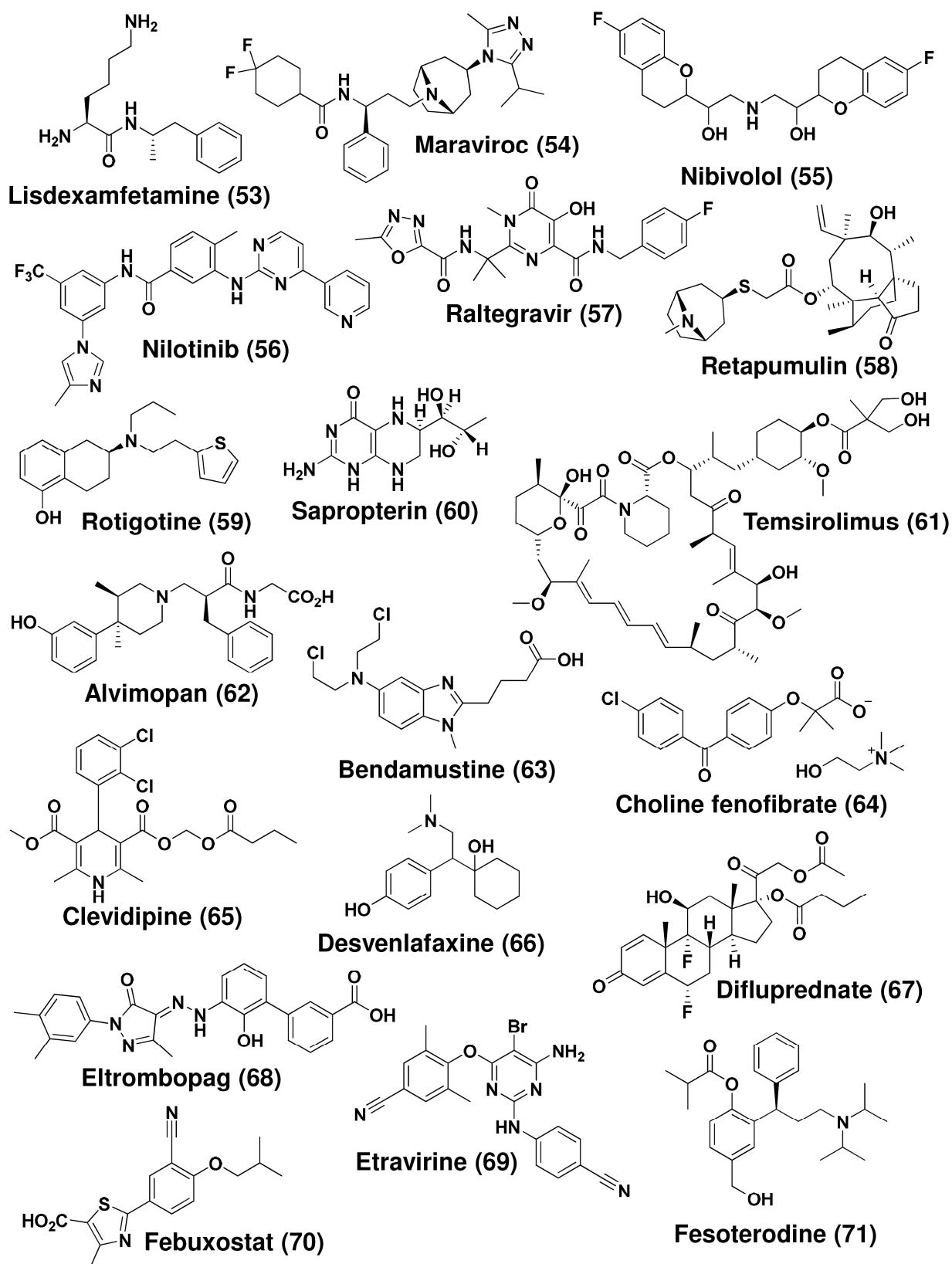


Figure S1. (continued)

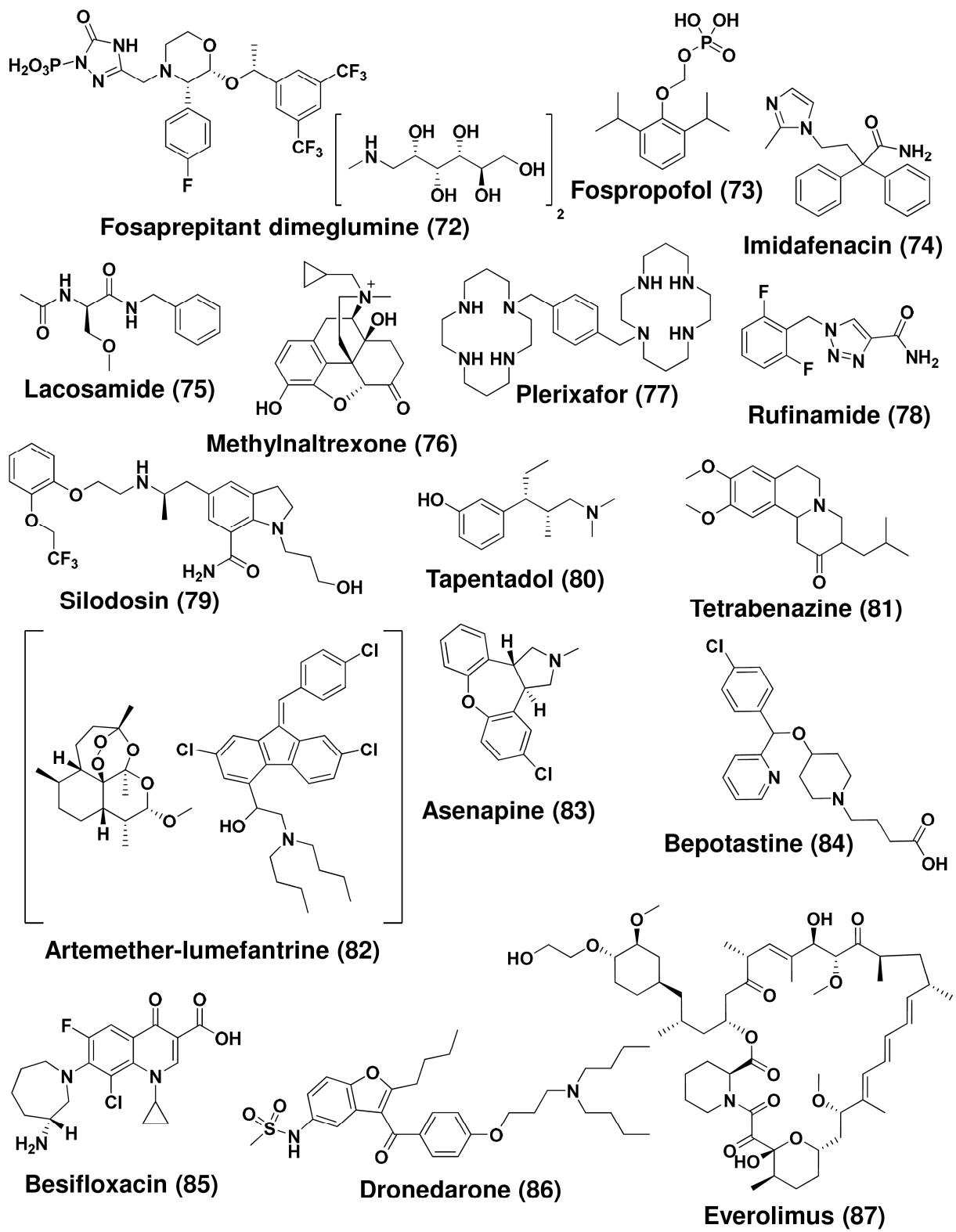


Figure S1. (continued)

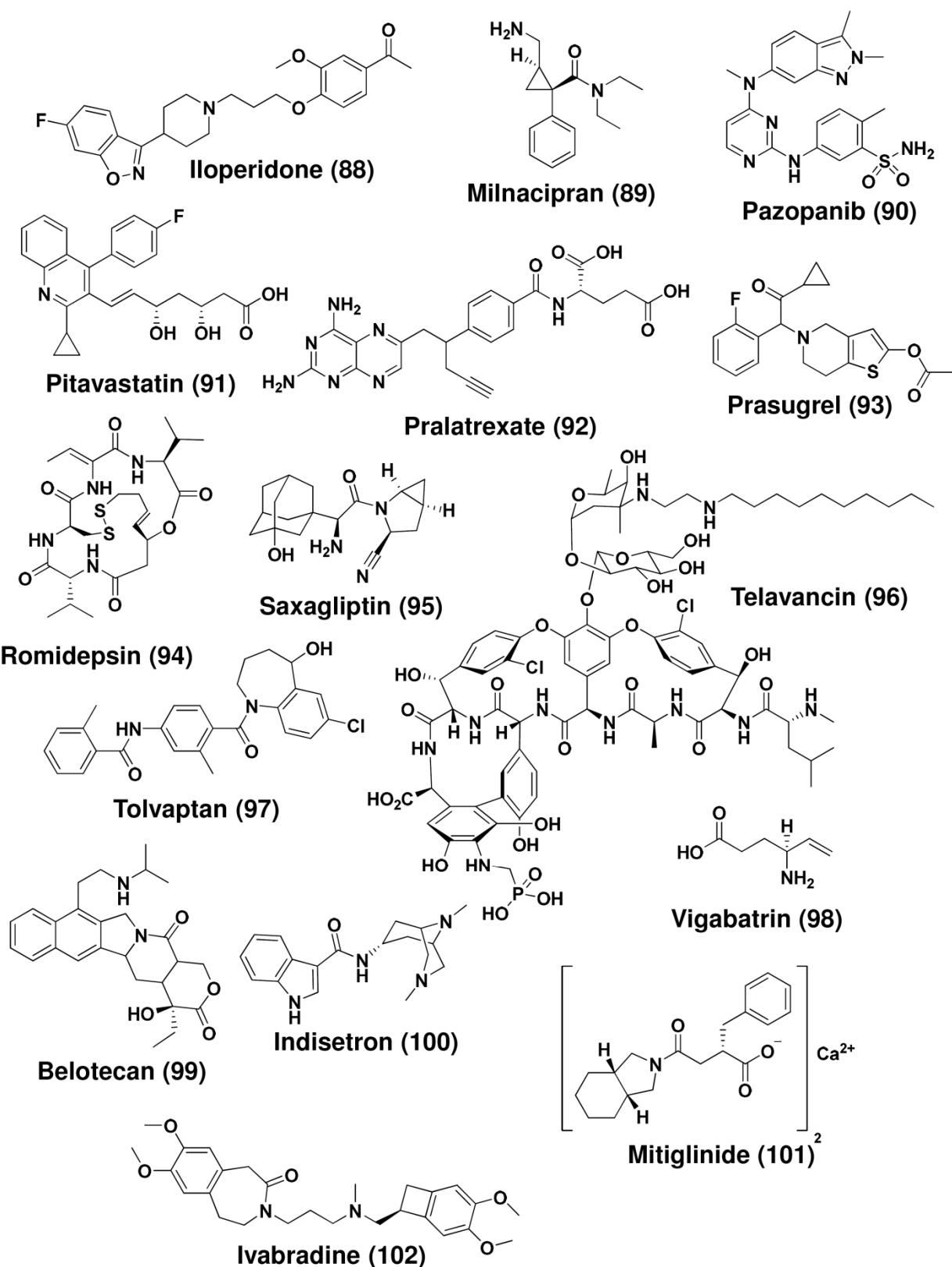


Figure S1. (continued)

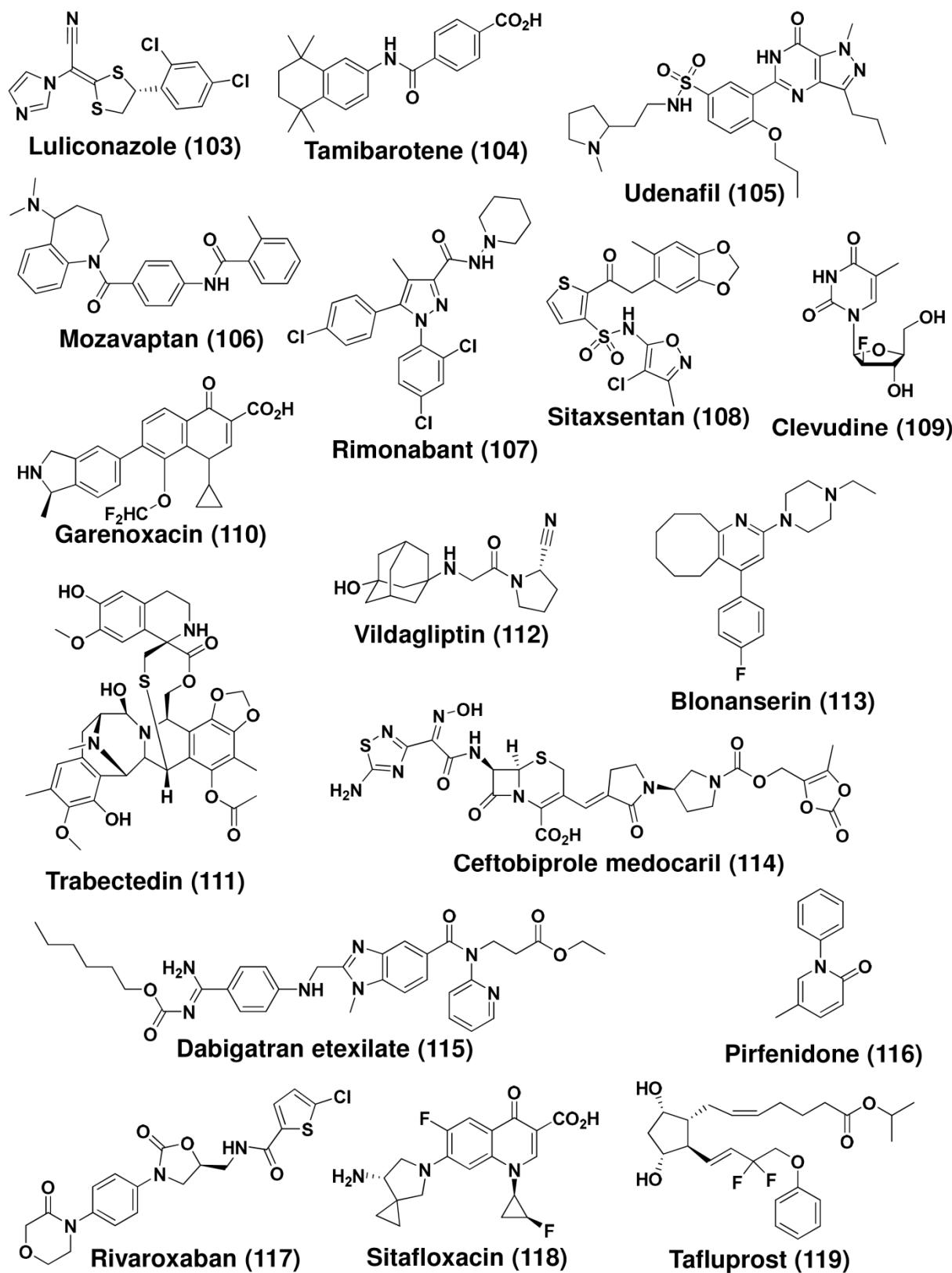


Figure S1. (continued)

Acamprosate (1, SM, [S]) ¹	Tigecycline (28, NP-derived) ²⁸
Apomorphine (2, NP-derived) ²	Tipranavir (29, SM, HTS) ²⁹
Azacitidine (3, SM, [S]) ³	Andilafungin (30, NP-derived) ³⁰
Cinacalcet (4, SM, FL) ⁴	Arformoterol (31, SM, S) ³¹
Clofarbine (5, SM, [S]) ⁵	Ciclesonide (32, SM, [S]) ³²
Darifenacin (6, SM, S) ⁶	Darunavir (33, SM, FL) ³³
Duloxetine (7, SM, S) ⁷	Dasatinib (34, SM, FL) ³⁴
Erlotinib (8, SM, HTS) ⁸	Decitabine (35, SM, [S]) ³
Eszopiclone (9, SM, S) ⁹	Kunecatechins (36, NP-derived) ³⁵
Iloprost (10, SM, [S]) ¹⁰	Lubiprostone (37, SM, [S]) ³⁶
Pemetrexed (11, SM, [S]) ¹¹	Paliperidone (38, SM, FL) ³⁷
Pregabalin (12, SM, [S]) ¹²	Posaconazole (39, SM, FL) ³⁸
Solefenacin (13, SM, FL) ¹³	Ranolazine (40, SM, S) ³⁹
Rifaximin (14, NP-derived) ¹⁴	Rasagiline (41, SM, FL) ⁴⁰
Telithromycin (15, NP-derived) ¹⁵	Sitagliptin (42, SM, FL) ⁴¹
Tinidazole (16, NP-derived) ¹⁶	Sunitinib (43, SM, FL) ⁴²
Tiotropium bromide (17, NP-derived) ¹⁷	Telbivudine (44, SM, [S]) ⁴³
Trospium chloride (18, NP-derived) ¹⁸	Varenicline (45, SM, [S]) ⁴⁴
Conivaptan (19, SM, FL) ¹⁹	Vorinostat (46, SM, FL) ⁴⁵
Deferasirox (20, SM, FL) ²⁰	Aliskiren (47, SM, SBD) ⁴⁶
Entecavir (21, SM, [S]) ²¹	Ambrisentan (48, SM, HTS) ⁴⁷
Lenalidomide (22, SM, S) ²²	Doripenem (49, NP-derived) ⁴⁸
Micafungin (23, NP-derived) ²³	Fluticasone furoate (50, SM, [S]) ⁴⁹
Nelarabine (24, SM, [S]) ²⁴	Ixabepilone (51, NP-derived) ⁵⁰
Nepafenac (25, SM, S) ²⁵	Lapatinib (52, SM, HTS) ⁵¹
Ramelteon (26, SM, FL) ²⁶	Lisdexamfetamine (53, SM, [S]) ⁵²
Sorafenib (27, SM, HTS) ²⁷	Maraviroc (54, SM, HTS) ⁵³

Nebivolol (55, SM, S) ⁵⁴	Artemether-lumefantrine (82, NP-derived) ⁸²
Nilotinib (56, SM, FL, SBD) ⁵⁵	Asenapine (83, SM, S) ⁸³
Raltegravir (57, SM, S) ⁵⁶	Bepotastine (84, SM, S) ⁸⁴
Retapamulin (58, NP-derived) ⁵⁷	Besifloxacin (85, SM, S) ⁸⁵
Rotigotine (59, SM, [S]) ⁵⁸	Dronedarone (86, SM, [S]) ⁸⁶
Sapropterin (60, NP-derived) ⁵⁹	Everolimus (87, NP-derived) ⁸⁷
Temsirolimus (61, NP-derived) ⁶⁰	Iloperidone (88, SM, FL) ⁸⁸
Alvimopan (62, SM, FL) ⁶¹	Milnacipran (89, SM, S) ⁸⁹
Bendamustine (63, SM, S) ⁶²	Pazopanib (90, SM, HTS) ⁹⁰
Choline fenofibrate (64, SM, [S]) ⁶³	Pitavastatin (91, SM, [S]) ⁹¹
Clevidipine (65, SM, S) ⁶⁴	Pralatrexate (92, SM, [S]) ⁹²
Desvenlafaxine (66, SM, FL) ⁶⁵	Prasugel (93, SM, S) ⁹³
Difluprednate (67, SM, [S]) ⁶⁶	Romidepsin (94, NP-derived) ⁹⁴
Eltrombopag (68, SM, S) ⁶⁷	Saxagliptin (95, SM, [FL]) ⁹⁵
Etravirine (69, SM, FL, SBD) ⁶⁸	Telavancin (96, NP-derived) ⁹⁶
Febuxostat (70, SM, [S]) ⁶⁹	Tolvaptan (97, SM, FL) ⁹⁷
Fesoterodine (71, SM, [S]) ⁷⁰	Vigabatrin (98, SM, [S]) ⁹⁸
Fosaprepitant dimeglumine (72, SM, FL) ⁷¹	Belotecan (99, NP-derived) ⁹⁹
Fospropofol (73, SM, S) ⁷²	Indisetron (100, SM, S) ¹⁰⁰
Imidafenacin (74, SM, FL) ⁷³	Mitiglinide (101, SM, S) ¹⁰¹
Lacosamide (75, SM, FL) ⁷⁴	Ivabradine (102, SM, S) ¹⁰²
Methylnaltrexone (76, NP-derived) ⁷⁵	Luliconazole (103, SM, S) ¹⁰³
Plerixafor (77, SM, S) ^{76, 77}	Tamibarotene (104, SM, [S]) ¹⁰⁴
Rufinamide (78, SM, S) ⁷⁸	Udenafil (105, SM, S) ¹⁰⁵
Silodosiin (79, SM, S) ⁷⁹	Mozavaptan (106, SM, FL) ¹⁰⁶
Tapentadol (80, SM, [S]) ⁸⁰	Rimonabant (107, SM, HTS) ¹⁰⁷
Tetrabenazine (81, NP-derived) ⁸¹	Sitaxsentan (108, SM, FL) ¹⁰⁸

- Clevudine (109, SM, [S])¹⁰⁹
Garenoxacin (110, SM, S)¹¹⁰
Trabectedin (111, NP-derived)¹¹¹
Vildagliptin (112, SM, [FL])¹¹²
Blonanserin (113, SM, S)¹¹³
Ceftobiprole medocaril (114, NP-derived)¹¹⁴
Dabigatran etexilate (115, SM, SBD)¹¹⁵
Pirfenidone (116, SM, S)¹¹⁶
Rivaroxaban (117, SM, HTS)¹¹⁷
Sitaflloxacin (118, SM, S)¹¹⁸
Tafluprost (119, SM [S])¹¹⁹

- 1 F. Boismare, M. Daoust, N. Moore, C. Saligaut, J. P. Lhuintre, P. Chretien, and J. Durlach, *Pharmacol Biochem Behav*, 1984, **21**, 787.
- 2 C. D. Obering, J. J. Chen, and D. M. Swope, *Pharmacotherapy*, 2006, **26**, 840.
- 3 P. A. Jones and S. M. Taylor, *Cell*, 1980, **20**, 85.
- 4 E. F. Nemeth, M. E. Steffey, L. G. Hammerland, B. C. Hung, B. C. Van Wagenen, E. G. DelMar, and M. F. Balandrin, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, **95**, 4040.
- 5 J. A. Montgomery, A. T. Shortnacy-Fowler, S. D. Clayton, J. M. Riordan, and J. A. Sechrist, 3rd, *J Med Chem*, 1992, **35**, 397.
- 6 V. A. Alabaster, *Life Sci*, 1997, **60**, 1053.
- 7 D. T. Wong, D. W. Robertson, F. P. Bymaster, J. H. Krushinski, and L. R. Reid, *Life Sci*, 1988, **43**, 2049.
- 8 G. W. Rewcastle, W. A. Denny, A. J. Bridges, H. Zhou, D. R. Cody, A. McMichael, and D. W. Fry, *J Med Chem*, 1995, **38**, 3482.
- 9 L. Julou, M. C. Bardone, J. C. Blanchard, C. Garret, and J. M. Stutzmann, *Int Pharmacopsychiatry*, 1982, **17 Suppl 2**, 46.
- 10 K. Schror, H. Darius, R. Matzky, and R. Ohlendorf, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1981, **316**, 252.
- 11 E. C. Taylor, D. Kuhnt, C. Shih, S. M. Rinzel, G. B. Grindey, J. Barredo, M. Jannatipour, and R. G. Moran, *J Med Chem*, 1992, **35**, 4450.
- 12 J. S. Bryans and D. J. Wustrow, *Med Res Rev*, 1999, **19**, 149.
- 13 R. Naito, Y. Yonetoku, Y. Okamoto, A. Toyoshima, K. Ikeda, and M. Takeuchi, *J Med Chem*, 2005, **48**, 6597.
- 14 E. Marchi, L. Montecchi, A. P. Venturini, G. Mascellani, M. Brufani, and L. Cellai, *J Med Chem*, 1985, **28**, 960.
- 15 C. Agouridas, A. Denis, J. M. Auger, Y. Benedetti, A. Bonnefoy, F. Bretin, J. F. Chantot, A. Dussarat, C. Fromentin, S. G. D'Ambrieres, S. Lachaud, P. Laurin, O. Le Martret, V. Loyau, and N. Tessot, *J Med Chem*, 1998, **41**, 4080.
- 16 L. Watt and R. F. Jennison, *Br Med J*, 1960, **2**, 902.
- 17 G. Strietzel, *Prax Pneumol*, 1974, **28**, 681.
- 18 S. Beckmann-Knopp, S. Rietbrock, R. Weyhenmeyer, R. H. Bocker, K. T. Beckurts, W. Lang, and U. Fuhr, *Pharmacol Toxicol*, 1999, **85**, 299.
- 19 T. Yatsu, Y. Tomura, A. Tahara, K. Wada, J. Tsukada, W. Uchida, A. Tanaka, and T. Takenaka, *Eur J Pharmacol*, 1997, **321**, 225.
- 20 C. Hershko, A. M. Konijn, H. P. Nick, W. Breuer, Z. I. Cabantchik, and G. Link, *Blood*, 2001, **97**, 1115.
- 21 S. F. Innaimo, M. Seifer, G. S. Bisacchi, D. N. Standring, R. Zahler, and R. J. Colombo, *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, **41**, 1444.
- 22 L. Tsanova, B. Mangaliso, G. Muller, Y. Chen, V. H. Freedman, D. Stirling, and G. Kaplan, *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, **46**, 1887.
- 23 M. Tomishima, H. Ohki, A. Yamada, H. Takasugi, K. Maki, S. Tawara, and H. Tanaka, *J Antibiot (Tokyo)*, 1999, **52**, 674.
- 24 C. U. Lambe, D. R. Averett, M. T. Paff, J. E. Reardon, J. G. Wilson, and T. A. Krenitsky, *Cancer Res*, 1995, **55**, 3352.
- 25 L. F. Sancilio, D. L. Reese, S. Cheung, and R. S. Alphin, *Agents Actions*, 1977, **7**, 133.
- 26 O. Uchikawa, K. Fukatsu, R. Tokunoh, M. Kawada, K. Matsumoto, Y. Imai, S. Hinuma, K. Kato, H. Nishikawa, K. Hirai, M. Miyamoto, and S. Ohkawa, *J Med Chem*, 2002, **45**, 4222.

- 27 R. A. Smith, J. Barbosa, C. L. Blum, M. A. Bobko, Y. V. Caringal, R. Dally, J. S. Johnson, M. E. Katz, N. Kennure, J. Kingery-Wood, W. Lee, T. B. Lowinger, J. Lyons, V. Marsh, D. H. Rogers, S. Swartz, T. Walling, and H. Wild, *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, **11**, 2775.
- 28 P. E. Sum and P. Petersen, *Bioorg Med Chem Lett*, 1999, **9**, 1459.
- 29 S. R. Turner, J. W. Strohbach, R. A. Tommasi, P. A. Aristoff, P. D. Johnson, H. I. Skulnick, L. A. Dolak, E. P. Seest, P. K. Tomich, M. J. Bohanon, M. M. Horng, J. C. Lynn, K. T. Chong, R. R. Hinshaw, K. D. Watenpaugh, M. N. Janakiraman, and S. Thaisrivongs, *J Med Chem*, 1998, **41**, 3467.
- 30 M. S. Bartlett, W. L. Current, M. P. Goheen, C. J. Boylan, C. H. Lee, M. M. Shaw, S. F. Queener, and J. W. Smith, *Antimicrob Agents Chemother*, 1996, **40**, 1811.
- 31 H. Ida, *Arzneimittelforschung*, 1976, **26**, 1337.
- 32 D. A. Taylor, M. W. Jensen, V. Kanabar, R. Engelstatter, V. W. Steinijans, P. J. Barnes, and B. J. O'Connor, *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, **160**, 237.
- 33 D. L. Surleraux, A. Tahri, W. G. Verschueren, G. M. Pille, H. A. de Kock, T. H. Jonckers, A. Peeters, S. De Meyer, H. Azijn, R. Pauwels, M. P. de Bethune, N. M. King, M. Prabu-Jeyabalan, C. A. Schiffer, and P. B. Wigerinck, *J Med Chem*, 2005, **48**, 1813.
- 34 L. J. Lombardo, F. Y. Lee, P. Chen, D. Norris, J. C. Barrish, K. Behnia, S. Castaneda, L. A. Cornelius, J. Das, A. M. Doweyko, C. Fairchild, J. T. Hunt, I. Inigo, K. Johnston, A. Kamath, D. Kan, H. Klei, P. Marathe, S. Pang, R. Peterson, S. Pitt, G. L. Schieven, R. J. Schmidt, J. Tokarski, M. L. Wen, J. Wityak, and R. M. Borzilleri, *J Med Chem*, 2004, **47**, 6658.
- 35 A. E. Bradfield, M. Penny, and W. B. Wright, *J Chem Soc*, 1947, 32.
- 36 J. Cuppoletti, D. H. Malinowska, K. P. Tewari, Q. J. Li, A. M. Sherry, M. L. Patchen, and R. Ueno, *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, **287**, C1173.
- 37 J. T. Strupczewski, R. C. Allen, B. A. Gardner, B. L. Schmid, U. Stache, E. J. Glamkowski, M. C. Jones, D. B. Ellis, F. P. Huger, and R. W. Dunn, *J Med Chem*, 1985, **28**, 761.
- 38 F. Bennett, A. K. Saksena, R. G. Lovey, Y. T. Liu, N. M. Patel, P. Pinto, R. Pike, E. Jao, V. M. Girjavallabhan, A. K. Ganguly, D. Loebenberg, H. Wang, A. Cacciapuoti, E. Moss, F. Menzel, R. S. Hare, and A. Nomeir, *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, **16**, 186.
- 39 M. C. Allely and B. J. Alps, *Br J Pharmacol*, 1988, **93**, 375.
- 40 C. F. Huebner, E. M. Donoghue, A. J. Plummer, and P. A. Furness, *J Med Chem*, 1966, **9**, 830.
- 41 D. Kim, L. Wang, M. Beconi, G. J. Eiermann, M. H. Fisher, H. He, G. J. Hickey, J. E. Kowalchick, B. Leiting, K. Lyons, F. Marsilio, M. E. McCann, R. A. Patel, A. Petrov, G. Scapin, S. B. Patel, R. S. Roy, J. K. Wu, M. J. Wyvratt, B. B. Zhang, L. Zhu, N. A. Thornberry, and A. E. Weber, *J Med Chem*, 2005, **48**, 141.
- 42 L. Sun, C. Liang, S. Shirazian, Y. Zhou, T. Miller, J. Cui, J. Y. Fukuda, J. Y. Chu, A. Nematalla, X. Wang, H. Chen, A. Sistla, T. C. Luu, F. Tang, J. Wei, and C. Tang, *J Med Chem*, 2003, **46**, 1116.
- 43 M. L. Bryant, E. G. Bridges, L. Placidi, A. Faraj, A. G. Loi, C. Pierra, D. Dukhan, G. Gosselin, J. L. Imbach, B. Hernandez, A. Juodawlkis, B. Tenant, B. Korba, P. Cote, P. Marion, E. Cretton-Scott, R. F. Schinazi, and J. P. Sommadossi, *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, **45**, 229.
- 44 J. W. Coe, P. R. Brooks, M. G. Vetelino, M. C. Wirtz, E. P. Arnold, J. Huang, S. B. Sands, T. I. Davis, L. A. Lebel, C. B. Fox, A. Shrikhande, J. H. Heym, E. Schaeffer, H. Rollema, Y. Lu, R. S. Mansbach, L. K. Chambers, C. C. Rovetti, D. W. Schulz, F. D. Tingley, 3rd, and B. T. O'Neill, *J Med Chem*, 2005, **48**, 3474.
- 45 V. M. Richon, S. Emiliani, E. Verdin, Y. Webb, R. Breslow, R. A. Rifkind, and P. A. Marks, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, **95**, 3003.
- 46 J. M. Wood, J. Maibaum, J. Rahuel, M. G. Grutter, N. C. Cohen, V. Rasetti, H. Ruger, R. Goschke, S. Stutz, W. Fuhrer, W. Schilling, P. Rigollier, Y. Yamaguchi, F. Cumin, H. P. Baum, C. R. Schnell, P. Herold, R. Mah, C. Jensen, E. O'Brien, A. Stanton, and M. P. Bedigian, *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, **308**, 698.

- 47 H. Riechers, H. P. Albrecht, W. Amberg, E. Baumann, H. Bernard, H. J. Bohm, D. Klinge, A. Kling, S. Muller, M. Raschack, L. Unger, N. Walker, and W. Wernet, *J Med Chem*, 1996, **39**, 2123.
- 48 Y. Iso, T. Irie, Y. Nishino, K. Motokawa, and Y. Nishitani, *J Antibiot (Tokyo)*, 1996, **49**, 199.
- 49 M. Salter, K. Biggadike, J. L. Matthews, M. R. West, M. V. Haase, S. N. Farrow, I. J. Uings, and D. W. Gray, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, **293**, L660.
- 50 F. Y. Lee, R. Borzilleri, C. R. Fairchild, S. H. Kim, B. H. Long, C. Reventos-Suarez, G. D. Vite, W. C. Rose, and R. A. Kramer, *Clin Cancer Res*, 2001, **7**, 1429.
- 51 D. W. Rusnak, K. Affleck, S. G. Cockerill, C. Stubberfield, R. Harris, M. Page, K. J. Smith, S. B. Guntrip, M. C. Carter, R. J. Shaw, A. Jowett, J. Stables, P. Topley, E. R. Wood, P. S. Brignola, S. H. Kadwell, B. R. Reep, R. J. Mullin, K. J. Alligood, B. R. Keith, R. M. Crosby, D. M. Murray, W. B. Knight, T. M. Gilmer, and K. Lackey, *Cancer Res*, 2001, **61**, 7196.
- 52 J. Elia, C. Easley, and P. Kirkpatrick, *Nat Rev Drug Discov*, 2007, **6**, 343.
- 53 P. Dorr, M. Westby, S. Dobbs, P. Griffin, B. Irvine, M. Macartney, J. Mori, G. Rickett, C. Smith-Burchnell, C. Napier, R. Webster, D. Armour, D. Price, B. Stammen, A. Wood, and M. Perros, *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, **49**, 4721.
- 54 A. Van de Water, W. Janssens, J. Van Neuten, R. Xhonneux, J. De Cree, H. Verhaegen, R. S. Reneman, and P. A. Janssen, *J Cardiovasc Pharmacol*, 1988, **11**, 552.
- 55 E. Weisberg, P. W. Manley, W. Breitenstein, J. Bruggen, S. W. Cowan-Jacob, A. Ray, B. Huntly, D. Fabbro, G. Fendrich, E. Hall-Meyers, A. L. Kung, J. Mestan, G. Q. Daley, L. Callahan, L. Catley, C. Cavazza, M. Azam, D. Neuberg, R. D. Wright, D. G. Gilliland, and J. D. Griffin, *Cancer Cell*, 2005, **7**, 129.
- 56 M. Markowitz, J. O. Morales-Ramirez, B. Y. Nguyen, C. M. Kovacs, R. T. Steigbigel, D. A. Cooper, R. Liporace, R. Schwartz, R. Isaacs, L. R. Gilde, L. Wenning, J. Zhao, and H. Teppeler, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, **43**, 509.
- 57 R. N. Jones, T. R. Fritzsche, H. S. Sader, and J. E. Ross, *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, **50**, 2583.
- 58 J. Van der Weide, J. B. De Vries, P. G. Tepper, and A. S. Horn, *Eur J Pharmacol*, 1986, **125**, 273.
- 59 A. C. Muntau, W. Roschinger, M. Habich, H. Demmelmair, B. Hoffmann, C. P. Sommerhoff, and A. A. Roscher, *N Engl J Med*, 2002, **347**, 2122.
- 60 M. B. Atkins, M. Hidalgo, W. M. Stadler, T. F. Logan, J. P. Dutcher, G. R. Hudes, Y. Park, S. H. Liou, B. Marshall, J. P. Boni, G. Dukart, and M. L. Sherman, *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 909.
- 61 D. M. Zimmerman, J. S. Gidda, B. E. Cantrell, D. D. Schoepp, B. G. Johnson, and J. D. Leander, *J Med Chem*, 1994, **37**, 2262.
- 62 L. M. Leoni, B. Bailey, J. Reifert, H. H. Bendall, R. W. Zeller, J. Corbeil, G. Elliott, and C. C. Niemeyer, *Clin Cancer Res*, 2008, **14**, 309.
- 63 G. F. Blane, *Am J Med*, 1987, **83**, 26.
- 64 T. Takenaka, S. Usuda, T. Nomura, H. Maeno, and T. Sado, *Arzneimittelforschung*, 1976, **26**, 2172.
- 65 J. P. Yardley, G. E. Husbands, G. Stack, J. Butch, J. Bicksler, J. A. Moyer, E. A. Muth, T. Andree, H. Fletcher, 3rd, M. N. James, and et al., *J Med Chem*, 1990, **33**, 2899.
- 66 T. D. Spies, R. E. Stone, G. Garcia Lopez, C. M. Diaz Tellechea, R. Lopez Toca, A. Reboreda, and R. M. Suarez, Sr., *J Am Med Assoc*, 1955, **159**, 645.
- 67 J. M. Jenkins, D. Williams, Y. Deng, J. Uhl, V. Kitchen, D. Collins, and C. L. Erickson-Miller, *Blood*, 2007, **109**, 4739.
- 68 B. L. De Corte, *J Med Chem*, 2005, **48**, 1689.
- 69 K. Okamoto, B. T. Eger, T. Nishino, S. Kondo, E. F. Pai, and T. Nishino, *J Biol Chem*, 2003, **278**, 1848.
- 70 L. Nilvebrant, K. E. Andersson, P. G. Gillberg, M. Stahl, and B. Sparf, *Eur J Pharmacol*, 1997, **327**, 195.

- 71 J. J. Hale, S. G. Mills, M. MacCoss, S. K. Shah, H. Qi, D. J. Mathre, M. A. Cascieri, S. Sadowski, C. D. Strader, D. E. MacIntyre, and J. M. Metzger, *J Med Chem*, 1996, **39**, 1760.
- 72 A. Concas, G. Santoro, M. P. Mascia, M. Serra, E. Sanna, and G. Biggio, *J Neurochem*, 1990, **55**, 2135.
- 73 H. Miyachi, H. Kiyota, H. Uchiki, and M. Segawa, *Bioorg Med Chem*, 1999, **7**, 1151.
- 74 D. Choi, J. P. Stables, and H. Kohn, *J Med Chem*, 1996, **39**, 1907.
- 75 R. D. Heilman, E. F. Hahn, and J. Fishman, *J Med Chem*, 1975, **18**, 259.
- 76 G. A. Donzella, D. Schols, S. W. Lin, J. A. Este, K. A. Nagashima, P. J. Madden, G. P. Allaway, T. P. Sakmar, G. Henson, E. De Clercq, and J. P. Moore, *Nat Med*, 1998, **4**, 72.
- 77 E. De Clercq, N. Yamamoto, R. Pauwels, M. Baba, D. Schols, H. Nakashima, J. Balzarini, Z. Debyser, B. A. Murrer, D. Schwartz, and et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, **89**, 5286.
- 78 M. A. Rogawski, *Epilepsy Res*, 2006, **69**, 273.
- 79 K. Shibata, R. Foglar, K. Horie, K. Obika, A. Sakamoto, S. Ogawa, and G. Tsujimoto, *Mol Pharmacol*, 1995, **48**, 250.
- 80 T. M. Tzschenk, T. Christoph, B. Kogel, K. Schiene, H. H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand, U. Jahnel, T. I. Cremers, E. Friderichs, and J. De Vry, *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, **323**, 265.
- 81 G. P. Quinn, P. A. Shore, and B. B. Brodie, *J Pharmacol Exp Ther*, 1959, **127**, 103.
- 82 M. V. Vugt, P. Wilairatana, B. Gemperli, I. Gathmann, L. Phaipun, A. Brockman, C. Luxemburger, N. J. White, F. Nosten, and S. Looareesuwan, *Am J Trop Med Hyg*, 1999, **60**, 936.
- 83 C. L. Broekkamp, J. S. De Graaf, and A. M. van Delft, *Arzneimittelforschung*, 1990, **40**, 544.
- 84 N. Yato, T. Murata, N. Saito, A. Sakai, M. Kikuchi, K. Tsuzurahara, and H. Narita, *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 1997, **110**, 19.
- 85 K. W. Ward, J. F. Lepage, and J. Y. Driot, *J Ocul Pharmacol Ther*, 2007, **23**, 243.
- 86 O. Finance, A. Manning, and P. Chatelain, *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, **26**, 570.
- 87 R. Sedrani, S. Cottens, J. Kallen, and W. Schuler, *Transplant Proc*, 1998, **30**, 2192.
- 88 J. T. Strupczewski, K. J. Bordeau, Y. Chiang, E. J. Glamkowski, P. G. Conway, R. Corbett, H. B. Hartman, M. R. Szewczak, C. A. Wilmot, and G. C. Helsley, *J Med Chem*, 1995, **38**, 1119.
- 89 R. M. Gendreau, M. D. Thorn, J. F. Gendreau, J. D. Kranzler, S. Ribeiro, R. H. Gracely, D. A. Williams, P. J. Mease, S. A. McLean, and D. J. Clauw, *J Rheumatol*, 2005, **32**, 1975.
- 90 P. A. Harris, A. Boloor, M. Cheung, R. Kumar, R. M. Crosby, R. G. Davis-Ward, A. H. Epperly, K. W. Hinkle, R. N. Hunter, 3rd, J. H. Johnson, V. B. Knick, C. P. Laudeman, D. K. Luttrell, R. A. Mook, R. T. Nolte, S. K. Rudolph, J. R. Szewczyk, A. T. Truesdale, J. M. Veal, L. Wang, and J. A. Stafford, *J Med Chem*, 2008, **51**, 4632.
- 91 M. Kitahara, T. Kanaki, K. Toyoda, C. Miyakoshi, S. Tanaka, T. Tamaki, and Y. Saito, *Jpn J Pharmacol*, 1998, **77**, 117.
- 92 J. I. DeGraw, W. T. Colwell, J. R. Piper, and F. M. Sirotnak, *J Med Chem*, 1993, **36**, 2228.
- 93 C. Gachet, A. Stierle, J. P. Cazenave, P. Ohlmann, F. Lanza, C. Bouloux, and J. P. Maffrand, *Biochem Pharmacol*, 1990, **40**, 229.
- 94 H. Ueda, H. Nakajima, Y. Hori, T. Goto, and M. Okuhara, *Biosci Biotechnol Biochem*, 1994, **58**, 1579.
- 95 D. J. Augeri, J. A. Robl, D. A. Betebenner, D. R. Magnin, A. Khanna, J. G. Robertson, A. Wang, L. M. Simpkins, P. Taunk, Q. Huang, S. P. Han, B. Abbo-Offei, M. Cap, L. Xin, L. Tao, E. Tozzo, G. E. Welzel, D. M. Egan, J. Marcinkeviciene, S. Y. Chang, S. A. Biller, M. S. Kirby, R. A. Parker, and L. G. Hamann, *J Med Chem*, 2005, **48**, 5025.
- 96 M. R. Leadbetter, S. M. Adams, B. Bazzini, P. R. Fatheree, D. E. Karr, K. M. Krause, B. M. Lam, M. S. Linsell, M. B. Nodwell, J. L. Pace, K. Quast, J. P. Shaw, E. Soriano, S. G. Trapp, J. D. Villena, T. X. Wu, B. G. Christensen, and J. K. Judice, *J Antibiot (Tokyo)*, 2004, **57**, 326.
- 97 K. Kondo, H. Ogawa, H. Yamashita, H. Miyamoto, M. Tanaka, K. Nakaya, K. Kitano, Y. Yamamura, S. Nakamura, T. Onogawa, T. Mori, and M. Tominaga, *Bioorg Med Chem*, 1999, **7**, 1743.

- 98 G. P. Tell, P. J. Schechter, J. Koch-Weser, P. Cantiniaux, J. P. Chabannes, and P. A. Lambert, *N Engl J Med*, 1981, **305**, 581.
- 99 J. H. Lee, J. M. Lee, J. K. Kim, S. K. Ahn, S. J. Lee, M. Y. Kim, S. S. Jew, J. G. Park, and C. I. Hong, *Arch Pharm Res*, 1998, **21**, 581.
- 100 F. Mule, *IDrugs*, 2002, **5**, 278.
- 101 H. Ohnota, T. Koizumi, N. Tsutsumi, M. Kobayashi, S. Inoue, and F. Sato, *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, **269**, 489.
- 102 W. Kobinger and C. Lillie, *Eur J Pharmacol*, 1984, **104**, 9.
- 103 Y. Niwano, N. Kuzuhara, H. Kodama, M. Yoshida, T. Miyazaki, and H. Yamaguchi, *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, **42**, 967.
- 104 T. Oikawa, I. Okayasu, H. Ashino, I. Morita, S. Murota, and K. Shudo, *Eur J Pharmacol*, 1993, **249**, 113.
- 105 T. Y. Oh, K. K. Kang, B. O. Ahn, M. Yoo, and W. B. Kim, *Arch Pharm Res*, 2000, **23**, 471.
- 106 Y. Yamamura, H. Ogawa, H. Yamashita, T. Chihara, H. Miyamoto, S. Nakamura, T. Onogawa, T. Yamashita, T. Hosokawa, T. Mori, and et al., *Br J Pharmacol*, 1992, **105**, 787.
- 107 B. F. Thomas, Y. Zhang, M. Brackeen, K. M. Page, S. W. Mascarella, and H. H. Seltzman, *Aaps J*, 2006, **8**, E665.
- 108 C. Wu, M. F. Chan, F. Stavros, B. Raju, I. Okun, S. Mong, K. M. Keller, T. Brock, T. P. Kogan, and R. A. Dixon, *J Med Chem*, 1997, **40**, 1690.
- 109 H. Marquardt, J. Westendorf, and H. Marquardt, *Carcinogenesis*, 1982, **3**, 593.
- 110 J. C. Fung-Tomc, B. Minassian, B. Kolek, E. Huczko, L. Aleksunes, T. Stickle, T. Washo, E. Gradelski, L. Valera, and D. P. Bonner, *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, **44**, 3351.
- 111 R. Sakai, K. L. Rinehart, Y. Guan, and A. H. Wang, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, **89**, 11456.
- 112 E. B. Villhauer, J. A. Brinkman, G. B. Naderi, B. F. Burkey, B. E. Dunning, K. Prasad, B. L. Mangold, M. E. Russell, and T. E. Hughes, *J Med Chem*, 2003, **46**, 2774.
- 113 M. Oka, Y. Noda, Y. Ochi, K. Furukawa, T. Une, S. Kurumiya, K. Hino, and T. Karasawa, *J Pharmacol Exp Ther*, 1993, **264**, 158.
- 114 E. Azoulay-Dupuis, J. P. Bedos, J. Mohler, A. Schmitt-Hoffmann, M. Schleimer, and S. Shapiro, *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, **48**, 1105.
- 115 N. H. Hauel, H. Nar, H. Priepke, U. Ries, J. M. Stassen, and W. Wienen, *J Med Chem*, 2002, **45**, 1757.
- 116 S. N. Iyer, J. S. Wild, M. J. Schiedt, D. M. Hyde, S. B. Margolin, and S. N. Giri, *J Lab Clin Med*, 1995, **125**, 779.
- 117 S. Roehrig, A. Straub, J. Pohlmann, T. Lampe, J. Pernerstorfer, K. H. Schlemmer, P. Reinemer, and E. Perzborn, *J Med Chem*, 2005, **48**, 5900.
- 118 K. Sato, K. Hoshino, M. Tanaka, I. Hayakawa, and Y. Osada, *Antimicrob Agents Chemother*, 1992, **36**, 1491.
- 119 T. Nakajima, T. Matsugi, W. Goto, M. Kageyama, N. Mori, Y. Matsumura, and H. Hara, *Biol Pharm Bull*, 2003, **26**, 1691.