

Физиологически активные соединения, взаимодействующие с серотониновыми (5-гидрокситриптаминавыми) рецепторами

О.Н.Зефирова, Н.С.Зефиров

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Химический факультет
119899 Москва, Ленинские горы, факс (095) 939–3026

Систематизированы данные по структурам органических соединений, проявляющим активность по отношению к рецепторам серотонина, и рассмотрены вопросы дизайна таких соединений.
Библиография — 296 ссылок.

Оглавление

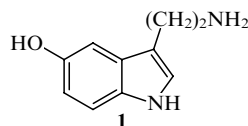
I. Введение	382
II. Классификация серотониновых рецепторов	382
III. Лиганды серотониновых рецепторов 5-HT _{1A} -подтипа	383
IV. Лиганды серотониновых рецепторов 5-HT _{1B} - и 5-HT _{1D} -подтипов	388
V. Лиганды серотониновых рецепторов других 5-HT ₁ -подтипов	392
VI. Лиганды серотониновых рецепторов 5-HT ₂ -подтипов	392
VII. Лиганды серотониновых рецепторов 5-HT ₃ -подтипа	397
VIII. Лиганды серотониновых рецепторов 5-HT ₄ -подтипа	400
IX. Лиганды серотониновых рецепторов других подтипов	402

I. Введение

Проблемы дизайна физиологически активных веществ обсуждаются в литературе на языке медицинской химии,[†] поэтому они, как правило, не очень хорошо известны широкому кругу химиков, занимающихся органическим синтезом. Задачей настоящего обзора является систематизация имеющихся в литературе данных по дизайну физиологически активных веществ, взаимодействующих с серотониновыми рецепторами, и анализ влияния химической структуры этих соединений на их активность.

Известно, что физиологическая роль серотонина (5-гидрокситриптамина (1), 5-HT) в головном мозге человека заключается в регуляции различных психоэмоциональных реакций. Кроме того, серотонин участвует в контроле терморегуляции, процессов сенсорного восприятия, в частности, чувствительности к боли и др. В последнее время было показано, что нарушения обмена серотонина и/или функций серотонино-

вых регуляторов имеют отношение к патогенезу шизофрении, депрессивных и тревожных состояний, алкоголизма, наркомании и т.п.



Эти факты явились причиной значительно возросшего в последнее десятилетие интереса к созданию химических соединений, так или иначе участвующих в процессе нейротрансмиссии с участием серотонина.

Мы надеемся, что настоящий обзор, в котором обобщаются структурные подходы к созданию соединений, взаимодействующих с серотониновыми рецепторами, вдохновит химиков-синтетиков внести принципиально новый вклад в развитие этой области медицинской химии.

II. Классификация серотониновых рецепторов

Серотонин (1) — биогенный амин с чрезвычайно широким спектром биологической активности по отношению к центральной нервной системе и другим органам и тканям. В центральной нервной системе человека он выполняет функции нейромедиатора, т.е. химического соединения, осуществляющего передачу информации от одной нервной клетки к другой.³ В процессе этой передачи молекулы нейромедиа-

О.Н.Зефирова. Кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии химического факультета МГУ.

Телефон: (095)939–4878, e-mail: olgaz@org.chem.msu.ru

Н.С.Зефиров. Академик, заведующий той же кафедрой, директор ИФАВ РАН. Телефон: (095)939–1620,

e-mail: zefirov@org.chem.msu.ru, zefirov@org.chem.msu.ru

Область научных интересов авторов: органическая и физическая органическая химия, медицинская химия, в частности, создание лигандов глутаматных, серотониновых и ацетилхолиновых рецепторов, а также разработка методов компьютерного моделирования и QSAR для дизайна физиологически активных веществ.

Дата поступления 22 января 2001 г.

[†] Предметом медицинской химии является поиск и структурный дизайн (drug design)^{1,2} физиологически активных веществ, выявление взаимосвязи между химической структурой и активностью и, наконец, решение обратной задачи структура–свойство, т.е. конструирование необходимых структур, обладающих заданным свойством.

тора высвобождаются в пространство, разделяющее мембраны контактирующих клеток, и связываются с рецепторами на поверхности клетки-мишени. Последнее и означает восприятие информации. Специфичность взаимодействия нейромедиатор–рецептор определяется строением как рецептора, так и медиатора.

Серотониновые рецепторы представляют собой белковые молекулы, встроенные в плазматические мембраны клеток и трансформирующие молекулярный сигнал серотонина и его аналогов в специфический ответ клетки. В основе действия химических веществ на серотонинэргическую передачу лежит их способность связываться с соответствующими рецепторами. Действие большинства соединений, используемых в настоящее время для лечения различных умственных расстройств, состояний тревоги, шизофрении, ожирения, мигрени и др., как полагают, основано на их участии в серотонинэргической передаче. Эти вещества выступают в роли агонистов (активаторов) или антагонистов (блокаторов) соответствующих рецепторов. Отметим, что взаимодействие химического соединения с рецептором рассматривается с точки зрения его аффинности, т.е. способности к связыванию, и внутренней активности, т.е. способности производить биологический ответ в результате изменения структуры или конформации рецептора. (Численным выражением аффинности является обратная величина равновесной константы диссоциации лиганд-рецепторного комплекса. Очевидно, что антагонисты не обладают внутренней активностью.) Возможно также существование частичных агонистов, т.е. агонистов, неспособных произвести максимальную активацию рецепторов и, следовательно, максимальный биологический ответ независимо от применяемого количества.

За последнее десятилетие было открыто большое количество различных подтипов серотониновых рецепторов, в связи с чем их классификация и номенклатура претерпели значительные изменения. Мы будем использовать классификацию, установленную специальной комиссией ИЮПАК, согласно которой к настоящему моменту известно 14 подтипов серотониновых рецепторов, которые подразделяются на семь групп (5HT₁–5HT₇) в зависимости от типа их аминокислотных последовательностей и аналогий в механизмах передачи сигнала.^{4–6} Активация серотониновых рецепторов приводит к иницированию механизма с участием цепочки мембранных белков, последовательно взаимодействующих друг с другом. На определенной стадии передача сигнала продолжается с помощью вторичных мессенджеров (messenger — посыльный) — молекул или ионов, которые в итоге вызывают изменения конформаций белков, участвующих в специфических клеточных процессах. Исключением является 5HT₃-рецептор, который образует ионный канал и передает сигнал непосредственно от нервных клеток за счет возникновения тока ионов.

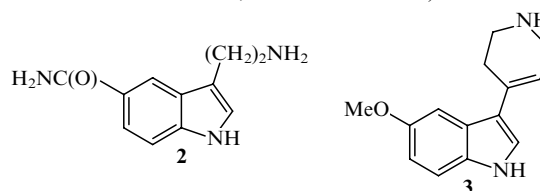
Открытие различных подтипов серотониновых рецепторов привело к осознанию того факта, что большинство из известных лекарственных соединений, влияющих на серотонинэргическую передачу, действуют одновременно на несколько подтипов 5-HT-рецепторов. Поэтому разработка селективных лигандов, приводящая к более эффективному лечению с меньшими побочными эффектами, была и остается исключительно важной задачей, не говоря уже о том, что разработка селективных лигандов может привести к созданию принципиально новых форм терапии.

III. Лиганды серотониновых рецепторов 5-HT_{1A}-подтипа

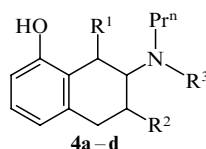
Серотониновые рецепторы 5-HT_{1A}-подтипа найдены в высоких концентрациях в коре головного мозга, где, как полагают, они играют существенную роль в процессах, связанных

с возникновением эмоций. В настоящее время показано, что рецепторы 5-HT_{1A}-подтипа участвуют в возникновении различных психических заболеваний, а лиганды (особенно агонисты), взаимодействующие с этими рецепторами, были предложены в качестве терапевтических средств для лечения состояний тревоги и страха, депрессии, болезни Альцгеймера (старческое слабоумие), как обезболивающие средства и т.п.^{7–9} Важно отметить также, что 5-HT_{1A}-рецепторы имеют высокую степень аналогии с другими рецепторными системами организма — адренэргическими и дофаминэргическими, что существенно усложняет задачу поиска для них селективных лигандов.

Простейшие структурные вариации молекулы серотонина — введение различных заместителей в бензольное кольцо или ограничение конформационной подвижности боковой цепи в молекуле — привели к нескольким высокоаффинным агонистам 5-HT_{1A}-рецепторов, например к аминам **2** и **3**. Однако указанные соединения, так же как и сам серотонин, не являются селективными и взаимодействуют с различными подтипами серотониновых рецепторов (в основном с подтипами 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} и 5-HT_{2C}).^{10, 11}



8-Гидрокси-2-дипропиламинотетралин (**4a**) оказался одним из первых наиболее активных и селективных агонистов 5-HT_{1A}-рецепторов,^{12, 13} причем полным агонистом является только (+)-(*R*)-энантиомер, который к тому же имеет приблизительно вдвое большую аффинность. Основные закономерности структура–активность для соединений типа **4** сводятся к следующим: наличие гидроксильной группы в положении 8 необходимо для связывания и обеспечивает 500-кратную селективность к серотониновым рецепторам по сравнению с дофаминовыми (сдвиг группы OH в положение 5 или 7 приводит к резкому снижению селективности); возможна замена гидроксильной группы в положении 8 на OMe, Ac и некоторые другие группы (но не на карбоксильную) без потери аффинности и селективности, хотя при этом иногда (например, при замене на Ac) заметно уменьшается агонистическая активность;¹⁴ оптимальным для аффинности, селективности и агонистической активности является наличие двух пропильных заместителей у атома азота, хотя некоторые вариации заместителей (например, замена одной группы Prⁿ на CH₂CH=CH₂ (соединение **4b**))¹⁵ могут приводить к значительному улучшению связывания полученного лиганда с рецептором.

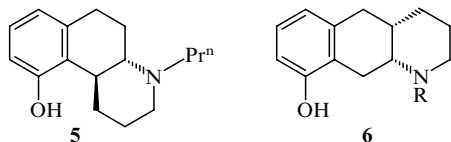


- R¹ = R² = H; R³ = Prⁿ (**a**),
CH₂CH=CH₂ (**b**);
R¹ = Me, R² = H, R³ = Prⁿ (**c**);
R¹ = H, R² = Me, R³ = Prⁿ (**d**).

Введение небольших заместителей (например, Me) в положение 1 (соединение **4c**)¹⁶ или 3 (соединение **4d**)¹⁷ алициклического фрагмента молекулы приводит к существенным различиям в активности полученных соединений. (1*S*,2*R*)-Изомер тетралина **4c** имеет почти такую же аффинность, как и соединение **4a**, однако заметно уступает последнему по внутренней активности, являясь слабым частичным агонистом. Производные, содержащие в положении 3 метильную группу, в целом хуже связываются 5-HT_{1A}-рецепто-

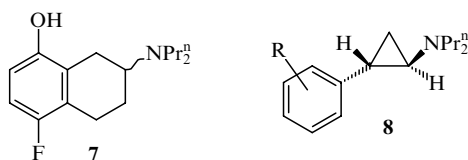
рами, хотя некоторые из них, например (2*S*,3*S*)-изомер тетралина **4d**, имеют высокую внутреннюю активность.¹⁸

Переход к трициклическим структурам привел к созданию нескольких сильных 5-HT_{1A}-агонистов (например, *транс*-изомера **5**),¹⁹ тогда как аналогичные попытки синтеза жестких октагидробензо[*g*]хинолинов привели лишь к слабым 5-HT_{1A}-антагонистам, из которых наиболее активным оказался амин **6**.¹⁷ Подчеркнем, что упомянутые циклические аналоги были использованы для создания фармакофорных моделей соединений, взаимодействующих с 5-HT_{1A}-рецепторами.[‡]



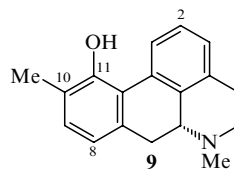
Наконец, важно отметить, что введение в пятое положение молекулы **4a** атома фтора с образованием структуры **7** приводит к неожиданному изменению профиля связывания: (*R*)-изомер тетралина **7** является полным агонистом, несколько менее активным, чем соединение **4a**, тогда как (*S*)-изомер **7** является сильным антагонистом 5-HT_{1A}-рецепторов с аффинностью примерно на порядок меньшей, чем у (*R*)-энантиомера.^{20–22}

Амин **4a** явился прототипом для создания другого структурного класса агонистов 5-HT_{1A}-рецепторов — *транс*-арилциклопропиламинов **8**.^{16,23} Изучение связи структура — активность в ряду этих соединений показало, что введение электроноакцепторных заместителей в фенильное кольцо снижает аффинность к 5-HT_{1A}-рецепторам, в то время как электронодонорные или ароматические (но не слишком объемные) заместители (например 2- или 3-тиенил) повышают ее. В отличие от аминотетралина **4a** соединения этого ряда являются высокостереоселективными, причем значительной активностью обладают только (1*R*,2*S*)-изомеры.

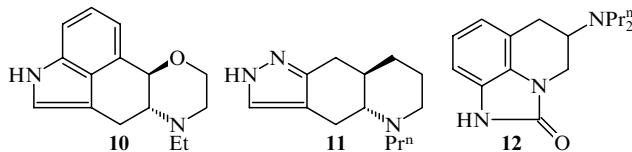


Существует еще один структурно близкий к аминотетралинам **4** класс агонистов 5-HT_{1A}-рецепторов: аналоги (*R*)-апоморфина. (*R*)-Апоморфин — неселективный агонист дофаминовых рецепторов. При изучении связи структура — активность его производных было найдено соединение **9**, не взаимодействующее с дофаминовыми рецепторами, но активное по отношению к серотониновым рецепторам. Самым сильным и селективным из них является 11-гидрокси-10-метилапоморфин (**9**), в котором в положении 10 молекулы апоморфина вместо гидроксильной группы имеется метильная. Отметим, что агонистическую активность проявляет только (*R*)-энантиомер, а варьирование заместителей в положениях 10, 11 и у атома азота приводит к уменьшению активности по сравнению с амином **9**. Эти факты позволили предположить, что между гидроксильной группой в положении 11 и остатком серина 168 в рецепторном белке образуется водородная связь и что существует «карман» для метильной группы в десятом положении в связывающем центре 5-HT_{1A}-рецептора.^{24,25}

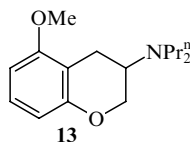
‡ Фармакофор — пространственное расположение связывающих групп, необходимых для обеспечения оптимальных взаимодействий с рецептором и произведения (или блокирования) биологического ответа. Фармакофор — чисто структурная концепция, не являющаяся реальной молекулой или реальной ассоциацией функциональных групп.



Из других аналогичных циклических систем, которые взаимодействуют с 5-HT_{1A}-рецепторами, можно отметить структуры **10–12**. Хотя эти соединения не являются селективными, поскольку проявляют активность также по отношению к другим рецепторам, их использовали для построения компьютерных моделей лигандсвязывающего участка 5-HT_{1A}-рецепторов.^{26–28}



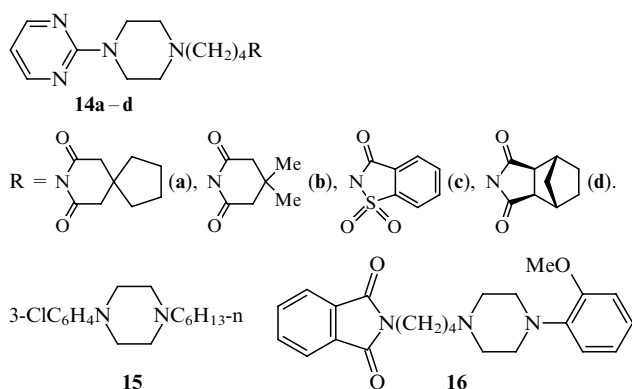
Из других вариаций структуры молекулы **4a** следует отметить введение различных гетероатомов в бициклический фрагмент. Например, 5-метоксипроизводное **13** так же высоко активно по отношению к 5-HT_{1A}-рецептору, как и аминотетралин (**4a**) и, что важно, более селективно.²⁹ Основные соотношения структура — аффинность для соединений этого типа сводятся к следующему: третичные амины обладают большей аффинностью к рецептору, чем вторичные и первичные, причем заместители у атома азота могут быть достаточно объемными, а наличие в положении 5 таких групп как MeO, CO₂Me и CONH₂ обеспечивает не только сильное связывание, но и селективность к рецепторам 5-HT_{1A}-подтипа.³⁰



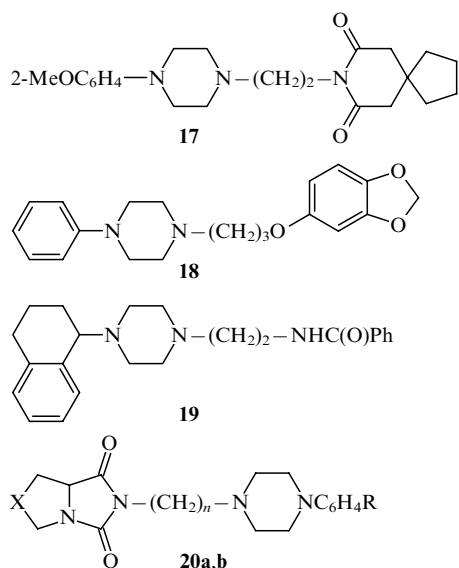
Большим и очень важным структурным классом лигандов 5-HT_{1A}-рецепторов являются производные буспирона.^{31–33} Буспирон (**14a**) — соединение с высокой аффинностью к 5-HT_{1A}-рецепторам, проявляющее агонистическую активность. Он является в настоящее время единственным действующим на этот подтип рецепторов препаратом, разрешенным к применению в клинике в качестве антидепрессанта. С целью поиска более активных и селективных аналогов буспирона проводили структурные модификации имидного и пиперазинового фрагментов, а также варьировали длину алкильной цепи. В результате было найдено, что имидный фрагмент может быть заменен на различные биоизостерические группировки,[§] например, такие как в гепироне (**14b**), ипсапироне (**14c**), тандоспироне (**14d**) и др.^{34–36} Показано, что эти группировки должны иметь липофильный характер,^{37–39} хотя есть предположение, что важную роль играют и стерические эффекты данного фрагмента.⁴⁰ Интересно, что некоторые соединения, в которых фрагмент циклического амина в боковой цепи вообще отсутствует (например, замещенный пиперазин (**15**)),⁴¹ также проявляют агонистическую активность к 5-HT_{1A}-рецепторам. Гетероциклический замес-

§ Биоизостер — соединение, получающееся путем замены атома или группы атомов (например, функциональной группы) на другие структурные фрагменты, но при «сохранении» биологической активности. Правила биоизостерической эквивалентности были найдены опытным путем и широко используются в медицинской химии.

тител у второго атома азота пиперазинового цикла молекулы буспирона и его аналогов может быть заменен на фенильный — незамещенный или (для большей аффинности) содержащий электроноакцепторный заместитель в *орто*- или *мета*-положении (например, соединение **16**).^{42, 43}



Для проявления максимальной аффинности аналогов буспирона к 5-HT_{1A}-рецепторам оптимальное число метиленовых групп в боковой цепи — четыре, хотя некоторые соединения проявляют заметную аффинность при наличии трех и даже (редко) двух метиленовых групп (соединение **17**).^{44–46} Более того, высокая аффинность может сохраняться и при замене некоторых метиленовых групп связующей цепи на гетероатомы, как в эфире **18**^{47, 48} или амиде **19**.⁴⁹ Вариации ее длины и строения существенным образом влияют также на селективность по отношению к серотониновым рецепторам в сравнении с адреналиновыми и дофаминовыми рецепторами.^{50, 51} Так, для бициклогидантоиновых производных **20a,b** селективность к 5-HT_{1A}-рецепторам можно существенно улучшить, уменьшив длину промежуточной алкильной цепи до одной метиленовой группы ($n = 1$), хотя такая модификация заметно снижает аффинность молекулы.⁵²

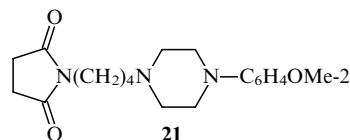


$n = 1–4$; X = CH₂ (**a**), (CH₂)₂ (**b**).

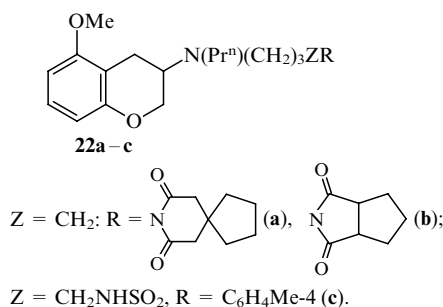
Для объяснения такого повышения селективности бициклогидантоиновых производных **20a,b** было проведено компьютерное моделирование,⁵³ показавшее, что соединения с $n = 1$ и $n = 4$ по-разному связываются с рецептором. Тот факт, что производные с $n = 1$ могут обладать (хотя и небольшой) агонистической активностью к 5-HT_{1A}-рецепторам, по мнению авторов работы⁵³, свидетельствует о нали-

чии у белковой молекулы «нефармакофорного» кармана (т.е. зоны в рецепторе, содержащей не фармакофор лиганда, а «несущественные» фрагменты его молекулы), который удерживает имидную группировку лигандов с одним метиленовым мостиком. Селективность объясняют тем, что такой карман отсутствует в адренорецепторе.

Важно отметить, что большинство упомянутых аналогов буспирона (включая и сам буспирон), несмотря на проявление высокой аффинности к 5-HT_{1A}-рецепторам, не обладают высокой внутренней активностью, являясь частичными агонистами. Более того, некоторые из них, например соединения **17**, **18** или сукцинимидный аналог **21**,^{54, 55} иногда классифицируют как антагонисты из-за их очень малой внутренней активности.



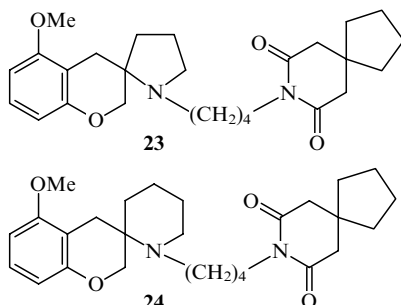
В последнее десятилетие получили широкое распространение работы по конструированию агонистов 5-HT_{1A}-рецепторов, в которых в одной молекуле находятся группировки, составляющие важные фрагменты двух основных классов 5-HT_{1A}-лигандов — аналогов аминотетралина **4a** и буспирона (**14a**). Для этого к бензопирановому фрагменту соединения **13** через алкильную цепочку присоединили имидную или биоизостерическую группу, например такую как заместитель R в буспироне (**14a**), гепироне (**14b**), ипсапироне (**14c**) и др. В результате были синтезированы соединения **22**. Изучение соотношения структура–аффинность для этих соединений показало, что наибольшую активность и селективность имеют соединения **22a–c**, содержащие имидо- или сульфаниламидные заместители, а предпочтительная длина боковой цепи — четыре метиленовых группы, хотя сульфаниламидные производные активны и при длине цепи в две метиленовых группы.⁵⁶



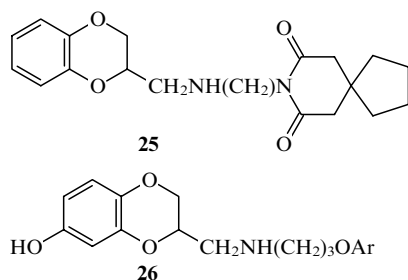
С помощью фармакофорной модели агонистов 5-HT_{1A}-рецепторов¹⁷ и QSAR[¶] была предсказана высокая активность и селективность для аналогов соединений **22** с ограниченной подвижностью боковой цепи за счет замыкания алкиламиногруппы в цикл. Следует отметить, что прием ограничения конформационной подвижности функциональных групп является классическим в медицинской химии, так как во многих случаях это позволяет зафиксировать конформацию, наиболее подходящую для взаимодействия с рецептором. Синтезированные спиропирролидин- и спироиперидинбензопираны **23**, **24** действительно обладают довольно высокой агонистической активностью и селективностью по отношению к 5-HT_{1A}-рецепторам, хотя и не превышают

¶ QSAR — количественное соотношение структура–активность. Это раздел медицинской химии, устанавливающий на количественном уровне взаимосвязь свойства (активности) и параметров структуры соединений (см., например,^{2, 57–59}).

такую для соединений **22a–c**. Мы полагаем, что имеет смысл исследовать более детально и другие варианты ограничения конформационной подвижности боковой цепи в подобных молекулах. Подчеркнем также, что соединения **23** и **24**, являющиеся частичными агонистами 5-HT_{1A}-рецепторов, проявляли в тестах *in vivo* свойства антидепрессантов и анксиолитиков (уменьшающих состояние тревоги и страха).⁶⁰

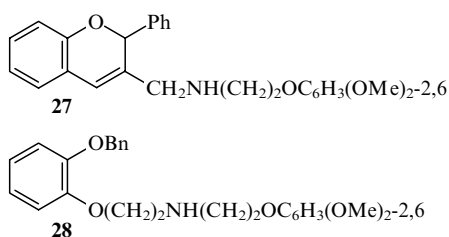


Интенсивно изучают и другой структурно-аналогичный класс эффективных лигандов 5-HT_{1A}-рецепторов — производные бензодиоксанов. Одним из наиболее сильных и селективных частичных агонистов является соединение **25**.^{61–63}

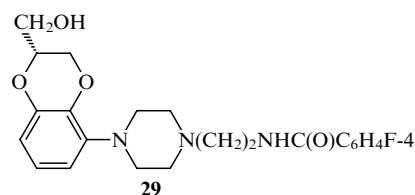


Ar = C₆H₄R, Het.

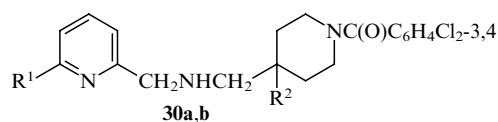
В подобных структурах, так же как и в других аналогах бупирона (**14a**), промежуточная цепочка может быть удлинена и модифицирована, как, например, в высокоаффинных частичных агонистах **26**, хотя такая модификация иногда приводит к существенному уменьшению селективности.⁶⁴ Поэтому проводили поиск структурных модификаций бензодиоксанов, которые позволили бы получить соединения, различающие связывающие центры адреналиновых и дофаминовых 5-HT_{1A}-рецепторов. Так, было обнаружено,⁶⁵ что ненасыщенный аналог бензодиоксанов — бензопиран (**27**) — обладает высокой аффинностью к 5-HT_{1A}-рецепторам и частичной агонистической активностью, причем наличие двойной связи в кольце и отсутствие атома кислорода в положении 1 заметно ухудшают связывание с адренорецепторами, делая это соединение более селективным по отношению к серотониновым рецепторам. Ациклический аналог бензодиоксана — соединение **28**, — наоборот, менее селективен по отношению к 5-HT_{1A}-рецепторам, чем соединения **26**, хотя высокая аффинность к этим рецепторам сохраняется.

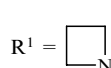
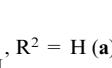


Высокой селективностью и агонистической активностью обладают производные бензодиоксанов с заместителями в бензольном кольце, например флесиноксан (**29**).⁶⁶ Изучение зависимости структура – аффинность молекулы **29** показало, что главный вклад в связывание с рецептором вносит липофильный заместитель у атома N(4) (4-фторфенильный фрагмент можно заменить на фенильный, тиофеновый или циклогексанный без потери активности, но не на полярные пяти- или шестичленные гетероциклические заместители). Кроме того, амидная группа вряд ли участвует в связывании с рецептором, а действует скорее всего как мостик, поэтому она может быть заменена на другие фрагменты. Возможны также структурные модификации и в арильном заместителе при N(1); они влияют не только на аффинность аналогов, но и на их селективность (по сравнению с дофаминовыми рецепторами).⁶⁶



В настоящее время ведется активный поиск лигандов 5-HT_{1A}-рецепторов с высоким уровнем внутренней активности, так как большинство известных лигандов — частичные агонисты. Примером нового класса соединений, среди которых найдены полные 5-HT_{1A}-агонисты, являются производные 6-замещенных пиридинилметиламинов **30**. Эти лиганды были выбраны на основе специальной модели активации 5-HT_{1A}-рецепторов, согласно которой внутренняя активность 5-HT_{1A}-лигандов зависит от их способности стабилизировать положительный заряд, генерируемый на рецепторном белке при связывании с агонистом. В качестве группировки, обладающей такой способностью, был выбран пиридиновый цикл. Поэтому с целью получения полных агонистов 5-HT_{1A}-рецепторов конструировали пиридиновые производные типа **30**.

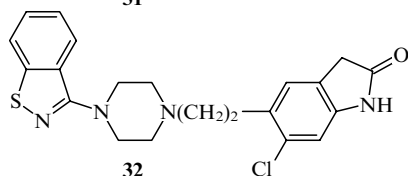
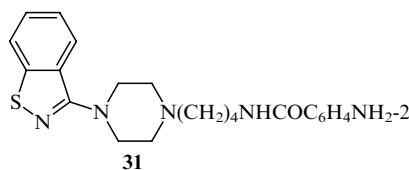


R¹ = , R² = H (a); R¹ = , R² = H (b).

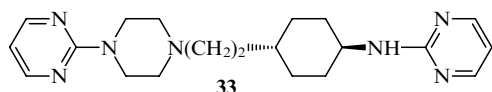
Изучение с помощью QSAR показало, что на способность соединений активировать соответствующие рецепторы наиболее сильно влияют природа и положение заместителей в пиридиновом кольце. В частности, необходимо наличие заместителя в положении 6, предпочтительно электронодонорного. В конечном итоге высокоаффинными и селективными полными агонистами 5-HT_{1A}-рецепторов оказались соединения **30a,b**.⁶⁷ Более того, агонистическая активность и селективность полученных соединений, а также некоторые их фармакологические характеристики могут быть улучшены введением в соединения **30** атома фтора (R² = F).⁶⁸

Как показано выше, исследования связи структура – активность среди лигандов 5-HT_{1A}-рецепторов в значительной степени направлены на поиск селективных соединений. Тем не менее нужно упомянуть и о других задачах в этой области, например о поиске структур, являющихся одновременно антагонистами дофаминовых и агонистами серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов. Эти соединения перспективны при лечении шизофрении и других психических расстройств, некото-

рые из них (например, производное пиперазина **31**) в настоящее время проходят клинические испытания.⁶⁹ Отметим, что некоторые структурно близкие соединения, например зипразидон (**32**), также проявляют антагонистическую активность к 5-HT₂-рецепторам.⁷⁰

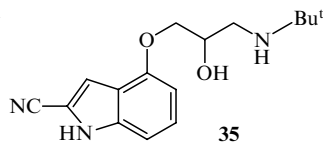
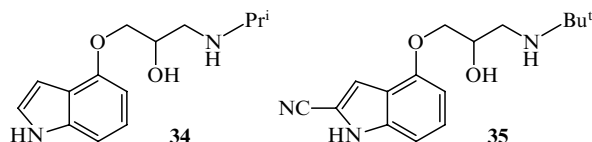


Поскольку в настоящем обзоре мы анализируем структуры лигандов серотониновых рецепторов, их аффинность, внутреннюю активность и селективность, мы не можем детально останавливаться на поиске лигандов к родственным типам рецепторов, хотя в ходе таких исследований также могут быть найдены 5-HT-селективные лиганды. Так, при поиске лигандов дофаминовых рецепторов было найдено соединение **33**, аффинное и селективное только к 5-HT_{1A}-рецепторам.⁷¹



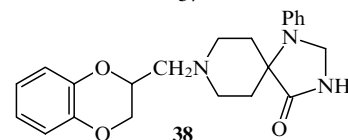
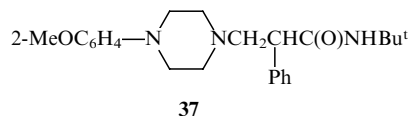
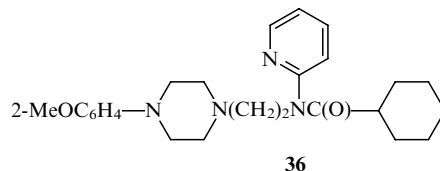
Завершая рассмотрение вопросов, связанных с конструированием 5-HT_{1A}-агонистов, нужно отметить, что хотя подобных лигандов в настоящее время известно очень много, все они принадлежат к ограниченному числу классов соединений. Кроме того, лишь немногие из них взаимодействуют с 5-HT_{1A}-рецепторами селективно, и существует очень мало лигандов, являющихся их полными агонистами. В связи с этим важной задачей является поиск агонистов среди новых классов соединений, чтобы лучше понять соотношение структура–свойство для лигандов, а также выяснить особенности структуры и функциональную роль соответствующих рецепторов.

Антагонисты 5-HT_{1A}-рецепторов изучены в значительно меньшей степени, хотя, в принципе, они также могли бы найти применение при лечении различных заболеваний центральной нервной системы. Несколько известных блокаторов β-адренорецепторов, таких как пиндолол (**34**),^{72,73} цинанидолол (**35**)^{74,75} и др., проявляют также антагонистическую активность по отношению к 5-HT_{1A}-рецепторам, причем (–)-(S)-энантиомеры более активны. Указанные соединения проявляют активность и по отношению к другим подтипам серотониновых рецепторов.

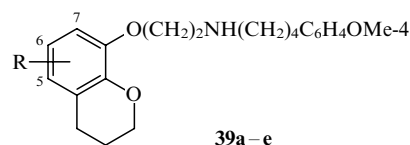


Многочисленные исследования по поиску селективных антагонистов 5-HT_{1A}-рецепторов привели к соединениям **7** и **36**.^{76,77} Обнаружилось также, что многие соединения, описанные прежде как антагонисты 5-HT_{1A}-рецепторов, например производное пиперазина **37**,⁷⁸ спирохатрин **38**^{79,80} и др., на самом деле являются не истинными антагонистами, а

частичными агонистами с низкой внутренней активностью.[†] Подчеркнем также, что основным прием, использованный при конструировании соединений **36–38**, — введение объемных липофильных заместителей в структуры агонистов 5-HT_{1A}-рецепторов. Этот прием очень часто используют в медицинской химии при создании антагонистов, так как наличие дополнительных гидрофобных взаимодействий лиганда и рецептора вблизи связывающего участка может повысить прочность связывания молекулы до такой степени, что это соединение полностью блокирует рецептор.



До недавнего времени в литературе практически не было данных, характеризующих различия в структурных требованиях между агонистами или антагонистами 5-HT_{1A}-рецепторов.¹⁸ В этой связи отметим исследования по влиянию заместителей на внутреннюю активность хроманов типа **39**, которые (так же как и подобные им бензодиоксаны **26**) являются высокоаффинными 5-HT_{1A}-лигандами.^{81,82} В результате модификаций бензольного кольца в боковой цепи было найдено, что *n*-метоксигруппа играет существенную роль в обеспечении и аффинности, и антагонистической активности соединения **39a**, а другие заместители ухудшают и связывание, и блокаторные свойства. Были проведены модификации в хромановом кольце и показано, что введение F, Cl и OMe (но не OH и Me) в положение 6 приводит к сильным антагонистам (соединения **39b,c,d**), в то время как введение аналогичных заместителей в положения 5 и 7 дает частичные агонисты. Объяснить различие в антагонистической активности в данном ряду соединений, опираясь на различия в распределении электронной плотности, оказывается невозможным, так как введение и электронодонорной (OMe), и электроноакцепторной (Cl) группировок приводит к полным антагонистам, в то время как соединение **39e** с гидроксильной группой проявляет свойства частичного агониста.



R = H (**a**), 6-F (**b**), 6-Cl (**c**), 6-OMe (**d**), 6-OH (**e**).

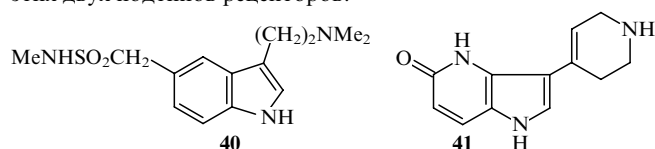
По всей вероятности, антагонистические свойства большинства структурных классов 5-HT_{1A}-лигандов являются функцией многих факторов и, возможно, во многом не зависят от факторов, которые определяют силу связывания лиганда с рецептором (аффинность). Это обстоятельство, как и то, что даже незначительные структурные модификации

[†] В связи с этим был даже введен термин «безмолвный антагонист» (silent antagonist), чтобы различить истинные антагонисты (лишенные какой-либо агонистической активности) и частичные агонисты.

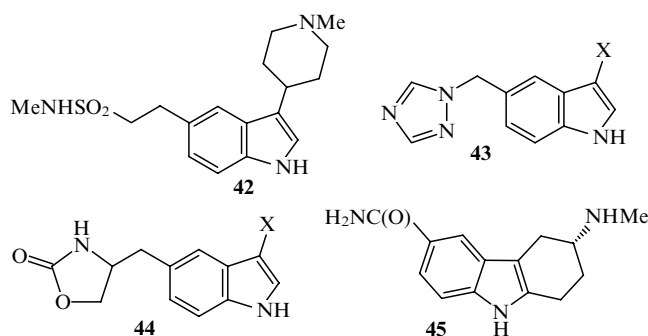
антагонистов 5-HT_{1A}-рецепторов часто приводят к существенному снижению их аффинности, селективности и антагонистической активности, обуславливает необходимость дальнейших исследований в этом направлении с привлечением методов компьютерного моделирования структуры рецептора и методов докинга лигандов (докинг — исследование с помощью молекулярного моделирования с целью поиска оптимального соответствия между лигандом и сайтом связывания).⁸³ В целом, задача поиска селективных антагонистов 5-HT_{1A}-рецепторов является сложной и очень актуальной, поскольку до сих пор ни один препарат этого класса не предложен для использования в клинике.

IV. Лиганды серотониновых рецепторов 5-HT_{1B}- и 5-HT_{1D}-подтипов

Серотониновые рецепторы подтипов 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D} имеют довольно высокую плотность локализации в головном мозге человека. Они содержат чрезвычайно близкие аминокислотные последовательности, несмотря на то что кодируются двумя различными генами. Два этих подтипа фармакологически могут быть разделены с помощью некоторых неселективных 5-HT₂-антагонистов (например, кетансерина, см. ниже),^{53, 84–86} однако установить точно их функцию в организме вплоть до настоящего момента не удастся в связи с тем, что селективных лигандов на эти рецепторы очень мало. Известно, что блокирование 5-HT_{1B}-рецепторов приводит к расширению коронарных сосудов,⁸⁷ поэтому их селективные антагонисты можно использовать для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний. Их активно предлагают также в качестве эффективных быстродействующих антидепрессивных средств.^{88, 89} Агонисты 5-HT_{1D}-рецепторов являются возможными средствами против мигрени, так как их активация приводит к сужению сосудов головного мозга, ослаблению их пульсации и др. В последнее время лиганды рассматриваемых подтипов привлекли к себе огромное внимание именно в связи с разработкой эффективного препарата для лечения мигрени — суматриптана (**40**), который является агонистом 5-HT_{1B/1D}-рецепторов.^{90–93} Суматриптан обладает малым количеством побочных эффектов, хотя вызывает сужение коронарных сосудов, управляемое, как было сказано выше, с помощью рецепторов 5-HT_{1B}-подтипа, что также диктует необходимость создания селективных агонистов этих двух подтипов рецепторов.



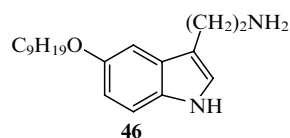
Довольно большая группа агонистов 5-HT_{1B}- и 5-HT_{1D}-рецепторов включает производные серотонина или триптамина. К ним относятся, например, упоминавшиеся выше амины **2** и **3** — неселективные агонисты рецепторов 5-HT_{1B/D}- и 5-HT_{1A}-подтипов. Интересно, что близкий аналог соединения **3** — амин **41**,^{94–96} существенно более активен и селективен по отношению к 5-HT_{1B}-рецептору. К близким аналогам серотонина можно отнести как сам суматриптан (**40**), так и его многочисленные производные, такие как наратриптан (**42**),^{97, 98} ризатриптан (**43**),^{97, 99, 100} золмитриптан (**44**),^{101, 102} элетриптан,¹⁰³ авитриптан,¹⁰⁴ алмотриптан,^{97, 105} фровотриптан (**45**).^{85, 106} Большинство этих соединений также предложены в качестве препаратов против мигрени и к настоящему моменту прошли клинические испытания или находятся в их завершающих стадиях. Их структура варьируется в основном за счет заместителей в индольном фрагменте или путем ограничения конформационной подвижности боковой цепи, содержащей аминогруппу.



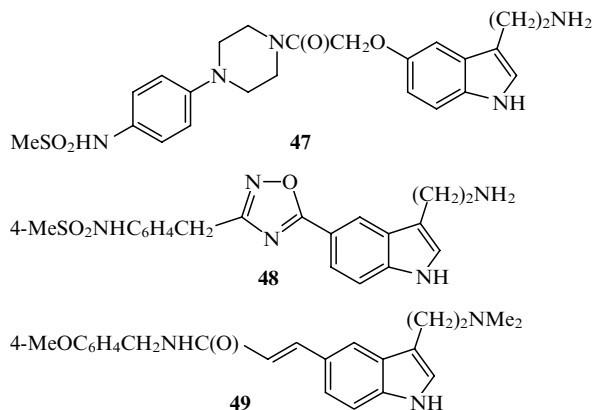
X = (CH₂)₂NMe₂.

Соединения **42–45** обладают высокой аффинностью к рецепторам 5-HT_{1D}-подтипа. Однако они не селективны и лишь в 1.5–3 раза менее активны по отношению к рецепторам 5-HT_{1B}-подтипа. Сравнение полученных структур привело к предположению, что ключевыми группами, необходимыми для эффективного связывания с рецептором, являются основной амин, индольный фрагмент и заместитель в положении 5, способный принимать участие в образовании водородной связи как акцептор или донор. Исследования количественных соотношений структура–активность с целью улучшения активности и селективности производных серотонина и триптамина к 5-HT_{1D}-рецепторам включали вариации заместителей при атоме C(5).

Установлено,⁴³ что в случае алкоксильных заместителей в положении 5 оптимальная для связывания с 5-HT_{1D/1B}-рецептором длина алкильной цепочки — восемь–девять атомов углерода: если их меньше, то теряется селективность, если больше — аффинность. Так, 5-(нонилокси)триптан (**46**) является высоко аффинным агонистом, несколько более селективным к рецепторам 5-HT_{1B}-, чем к 5-HT_{1D}-подтипа и практически неактивным по отношению к рецепторам 5-HT_{1A}-подтипа. Важно отметить, однако, что никакие вариации длины и разветвленности алкоксильных заместителей до сих пор не привели к соединениям, различающим 5-HT_{1B}- и 5-HT_{1D}-рецепторы с высокой степенью селективности.⁴³

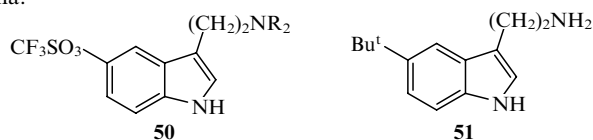


Вариации заместителя в положении 5 показали, что он может быть достаточно объемным, как, например, в соединениях **47**,^{88, 107} **48**^{108–110} и **49**,^{111–112} которые несколько более селективны к рецепторам 5-HT_{1D}-, чем к 5-HT_{1B}-подтипа. По-видимому, это свидетельствует о существовании глубокого кармана в связывающем сайте 5-HT_{1D/1B}-рецепторных



белков в области, близкой к положению молекулы C(5) серотонина. По некоторым данным, именно размером этой области отличаются рецепторы 5-HT_{1D/1B}- и 5-HT_{1A}-подтипов,¹¹³ хотя некоторые из указанных соединений, как и можно было бы ожидать, обладают небольшой аффинностью к последнему.

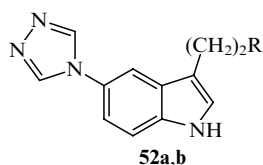
Отметим также, что введение трифлатной группы (соединения **50**), которая по данным работы¹¹⁴ биоизостерна карбоксильной или метоксильной группе приводит к 10–15-кратной селективности по отношению к рецепторам 5-HT_{1D}-подтипа по сравнению с рецепторами 5-HT_{1B}-подтипа.¹¹⁵



R = Me, Et.

Важно отметить, что вплоть до последнего времени предполагалось, что способность заместителя в положении 5 принимать участие в образовании водородной связи является необходимым фактором для обеспечения высокой аффинности, так как практически все известные агонисты 5-HT_{1D}-рецепторов содержали в этом положении по меньшей мере один гетероатом (N, O или S). Однако недавно были найдены 5-алкилтриптаминовые аналоги, не содержащие гетероатома в положении 5, но обладающие высокой аффинностью к 5-HT_{1D}-рецепторам. Аффинность увеличивается с увеличением размера липофильной группировки и достигает максимума у *tert*-бутильного производного **51**.⁸⁵ Полученные соединения не являются высокоселективными: максимально достигается четырехкратная селективность по отношению к рецепторам 5-HT_{1D}-подтипа по сравнению с рецепторами 5-HT_{1B}-подтипа. Однако то, что образование водородной связи с участием заместителя при C(5) не является необходимым условием проявления высокой аффинности к 5-HT_{1D}-рецепторам, приводит к заключению о гидрофобности упомянутого выше объемного кармана вблизи положения C(5) молекулы серотонина. Это открытие позволяет еще больше разнообразить круг возможных заместителей при атоме C(5).

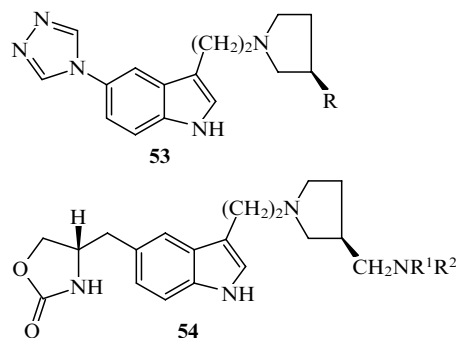
Работ по варьированию заместителей в положении 3 значительно меньше. Однако в последнее время появились указания на то, что именно усложнением заместителей в этом положении можно добиться селективности по отношению к рецепторам 5-HT_{1B}- и 5-HT_{1D}-подтипов. Так, было показано, что модифицированный у атома C(3) пирролидиновый аналог триптамина **52a** имеет на порядок более высокую аффинность к рецепторам 5-HT_{1D}-подтипа, чем к рецепторам 5-HT_{1B}-подтипа. В то же время аналогичное *N,N*-диметиламинопроизводное **52b** неселективно.^{116, 117}



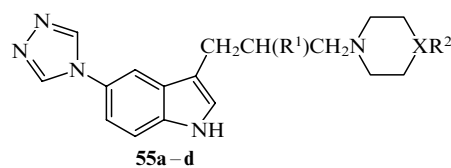
R = N-piperidine (a), NMe₂ (b).

Считается, что область рецептора, связывающая фрагмент при атоме C(3), содержит остаток аспарагиновой кислоты.¹¹⁷ Определение стерических требований для связывания с этим доменом в рецепторах обоих подтипов возможно с помощью модификации данного фрагмента.¹¹⁷ Исследование серий соединений **53** и **54** показало, что для 5-HT_{1D}-рецептора приемлемы довольно объемные группировки. На этом основании предполагают, что в домене присутствует

большой связывающий карман. В то же время с 5-HT_{1B}-рецептором лучше связываются соединения, содержащие небольшие заместители. Например, соединения **53** или **54**, являющиеся полными агонистами 5-HT_{1D}-рецептора, проявляют к нему соответственно в 100 и в 140 раз большую селективность. Таким образом, селективность по отношению к каждому из подтипов может быть обеспечена подбором подходящего заместителя в той области структуры, которая связывается с аспартатным остатком. Важно отметить, что наличие большого заместителя при атоме C(3) в принципе может приводить к повышению аффинности к 5-HT_{1A}-рецептору (см. выше). Однако в указанных сериях существуют соединения (например, **54**, R¹ = CH₂Ph, R² = H), селективные по отношению к 5-HT_{1B}- и к 5-HT_{1A}-подтипам.¹¹⁷

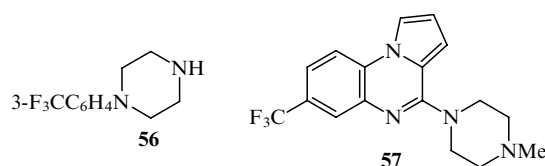


Высокую селективность к рецепторам 5-HT_{1D}-подтипа (до 200-кратной) по сравнению с рецепторами 5-HT_{1B}-подтипа могут проявлять и многие (3-пиперазинилпропил)индолы, например соединение **55a**.¹¹⁸ При введении гидроксильной группы или атома фтора в пропиловую цепь (соединение **55b**) селективность увеличивается до 300–500-кратной.¹¹⁹ Дистальный атом азота в пиперазине, по-видимому, не является необходимым для связывания с этим рецептором, так как соответствующие пиперидиновые аналоги, например соединение **55c**, также проявляют высокую аффинность.¹²⁰ Дистальный атом азота без потери аффинности может быть также передвинут в экзоциклическое положение, как в 4-аминопиперидиновом производном **55d**.¹¹⁶ Селективность лигандов **55a–d** к рецепторам 5-HT_{1D}-подтипа дает основание полагать, что несмотря на близкую гомологию двух белков, 5-HT_{1D}-рецептор менее чувствителен к изменению позиции атома азота, чем 5-HT_{1B}-рецептор. Это может быть использовано впоследствии в структурном дизайне.

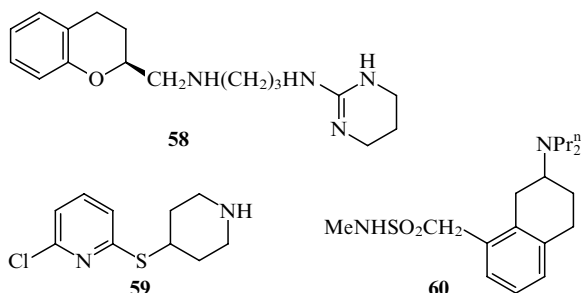


R¹ = H, X = N, R² = (CH₂)₂C₆H₄F-3 (a); R¹ = OH, F; X = N, R² = Ph, C₆H₄F-3 (b); R¹ = H, X = CH, R² = Bn (c); R¹ = H, X = CH, R² = N(Me)Bn (d).

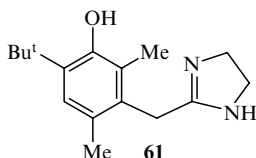
Среди агонистов и частичных агонистов рассматриваемых рецепторов, структурно отличающихся от триптамина, отметим арилпиперазины, например соединения **56**^{121, 122} и **57**,^{121, 123} которые имеют очень небольшую селективность по



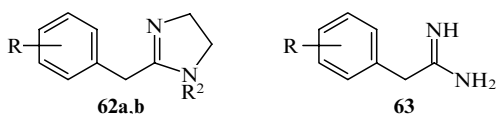
отношению к рецепторам 5-HT_{1B}-подтипа и, как и следовало ожидать, проявляют высокую аффинность к 5-HT_{1A}-рецептору. Среди более новых структур отметим алнидтан (**58**),¹²⁴ а также соединения **59**¹²⁵ и **60**.¹²⁶



Одним из перспективных соединений-лидеров[‡] для разработки 5-HT_{1D/1B}-агонистов является оксиметазолин (**61**), найденный среди агонистов адренорецепторов и проявляющий агонистическую активность и к 5-HT_{1D}-, и к 5-HT_{1B}-рецептору.¹²⁷



Однако исследование структурных требований для связывания бензимидазолинов общей формулы **62** с этими рецепторами показало, что не все заместители в ароматическом кольце соединения **61** нужны для проявления высокой аффинности. Так, гидроксильная группа в положении 3 в структурах **62** может отсутствовать без существенного снижения аффинности по отношению к рецепторам 5-HT_{1D}-подтипа. Однако такая модификация снижает аффинность к рецепторам 5-HT_{1B}-подтипа в 50 раз. Кроме того, вклад объемного заместителя при атоме C(4) в связывание с рецепторами 5-HT_{1D}-подтипа больше. Поэтому определенные модификации структуры соединений **62** (например, соединения **62a,b**) приводят к стократной селективности к рецепторам 5-HT_{1D}-подтипа. Соединения **62a,b** являются агонистами, причем у многих из них уменьшена аффинность к адренорецепторам по сравнению с соединениями **61**. Следует отметить, что переход к амидинам **63** снижает как аффинность в целом, так и селективность к рецепторам 5-HT_{1D}-подтипа.¹¹³

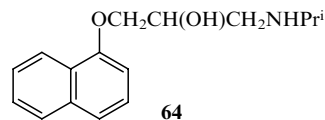


R¹ = 4-Bu^t (a), 6-Me (b).

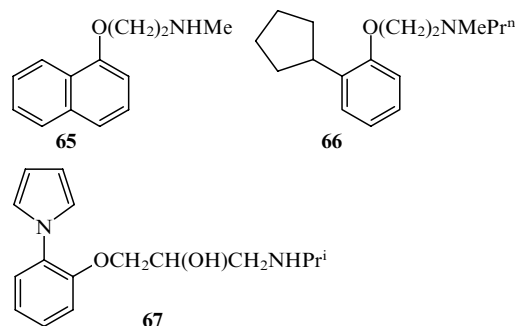
Таким образом, подавляющее большинство агонистов 5-HT_{1B}- и 5-HT_{1D}-рецепторов представляет собой аналоги триптофана, поэтому новые соединения-лидеры этого типа были бы полезны в поиске следующего поколения агонистов, которые различают рецепторы этих двух подтипов.

В поиске антагонистов усилия химиков были направлены, в первую очередь, на соединения, более селективные по отношению к рецепторам 5-HT_{1B/1D}-подтипов по сравнению

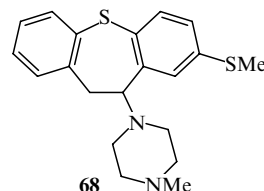
с другими серотониновыми рецепторами. Как уже упоминалось выше, некоторые арилоксиалкиламины, такие как известный антагонист β-адренорецепторов — пропранолол (**64**), проявляют также невысокую аффинность по отношению к 5-HT_{1A}- и 5-HT_{1B}-рецепторам и обычно являются антагонистами или очень слабыми частичными агонистами этих рецепторов.



Изучение связывания аналогов этих соединений с 5-HT_{1D/1B}-рецепторами¹²⁸ показало, что наличие гидроксильной группы в боковой цепи не является обязательным, в то время как замена атома кислорода эфирной группировки на CH₂-группу приводит к потере аффинности. Повысить аффинность к рецепторам 5-HT_{1B}-подтипа можно, уменьшив длину боковой цепи до двух групп CH₂ и используя первичный или вторичный амин с небольшими алкильными группами (например, соединение **65**). Замена нафталинового фрагмента на замещенный фенил возможна, но в общем снижает аффинность на порядок (например, соединения **66** и **67**).¹²⁹ На наш взгляд, структуры этих лидеров нельзя назвать очень удачными для создания антагонистов, так как полученные соединения взаимодействуют с адренорецепторами, практически не проявляют селективности к рецепторам 5-HT_{1B}-подтипа по сравнению с рецепторами 5-HT_{1D}-подтипа, и более того, некоторые из высокоаффинных соединений, например **65**, теряют антагонистические и начинают проявлять агонистические свойства к соответствующим рецепторам.



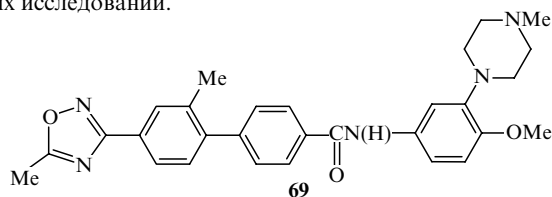
Важно отметить, что до недавнего времени практически не было селективных 5-HT_{1B/1D}-антагонистов, и для изучения рецептора использовали такие соединения, как, например, метиотепин (**68**), взаимодействующий с другими серотониновыми, а также дофаминовыми и адренорецепторами.



Бензанилид (**69**) является первым примером селективного 5-HT_{1D/1B}-антагониста, хотя и не различающего подтипы между собой. Это открытие сыграло важную роль в процессе характеристики 5-HT_{1D/1B}-рецепторов. Более поздние исследования на клонированных рецепторах человека показали, однако, что соединение **69** не является полным антагонистом, а действует как частичный агонист.^{130, 131} Поэтому задача

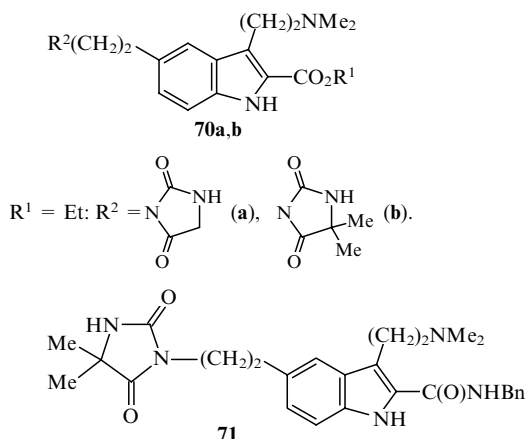
[‡] Соединение-лидер (lead compound) — одно из базовых понятий в медицинской химии, означающее своего рода структурный прототип будущего лекарства. Лидер — это соединение, обладающее определенной физиологической активностью, на основе структуры которого будет создаваться лекарство.²

создания селективных антагонистов потребовала дальнейших исследований.



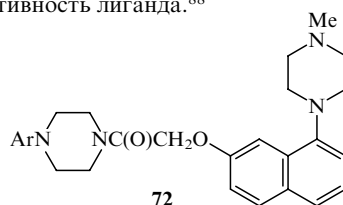
Одним из вариантов создания 5-HT_{1B/1D}-антагонистов стало конструирование их из соответствующих селективных агонистов, таких как суматриптан (**40**), золмитриптан (**44**) и другие триптаминовые аналоги. Исследование факторов (QSAR), влияющих на активность и селективность, а также моделирование с использованием фармакофорной модели 5-HT_{1B/1D}-рецепторов¹³² показали, что при определенных геометрических и конформационных ограничениях возможно смещение индольного ядра из области (условно называемой ароматическим связывающим сайтом), с которой связывается, например, золмитриптан (**44**). Количественные исследования этого эффекта показали, что возможно сохранение высокой аффинности при существенном уменьшении внутренней активности. Далее было показано, что в триптаминах для проявления антагонизма достаточно сместить не все индольное ядро, а лишь его пиррольный фрагмент. Иными словами, необходимо было провести такую модификацию структуры агониста, которая препятствовала бы взаимодействию пиррольной двойной связи с π-электронами рецептора в обычно занимаемом этой связью регионе и вследствие этого предотвращала агонистический ответ. С этой целью было предложено создать электронодефицитную ароматическую систему, для чего в структуру золмитриптана (**44**) в положение 2 вводили электроноакцепторные заместители. Следует отметить, что заместитель в положении 2 не только делает индольную систему электронодефицитной, но и ограничивает конформационную подвижность боковой цепи. В процессе дизайна антагонистов варьировали также алкильную цепочку в положении 5, чтобы придать большую подвижность этому заместителю.¹³²

Описанная тактика привела к успеху: полученные триптаминовые производные типа **70**, в которых заместители — гетероциклы, содержащие карбонильную группу R² (она необходима для проявления селективности по сравнению с 5-HT_{2A}-рецепторами),¹³³ являются высокоактивными полными антагонистами 5-HT_{1B}-рецепторов, селективными по отношению к другим серотониновым рецепторами, а в некоторых случаях (например, соединения **70a,b**) и по отношению к рецепторам 5-HT_{1D}-подтипа. Замена сложнэфирной группы в положении 2 на амидную привела к менее активным и менее селективным антагонистам, причем достаточно

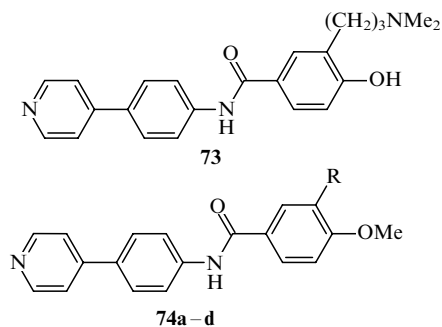


высокая аффинность и селективность восстанавливалась только при введении объемного заместителя к атому азота (например, соединение **71**). Полагают,¹³⁴ что этот заместитель может занимать ароматический связывающий сайт в рецепторе, выталкивая оттуда индольное ядро.

Еще один пример конструирования антагонистов 5-HT_{1D/1B}-рецепторов из соответствующих агонистов представлен в работе⁸⁸. Исходя из предположения, что в соединении **47** триптаминовый фрагмент отвечает за внутреннюю активность молекулы (по аналогии с серотином), а арилпиперазиновый в основном обеспечивает связывание с рецептором, было предложено заменить триптаминовый фрагмент молекулы **47** на какой-либо неселективный лиганд, проявляющий антагонистическую активность к 5-HT_{1D/1B}-рецепторам (в данном конкретном примере использовали фрагмент 1-нафтилпиперазина), и таким образом получить селективные антагонисты этих рецепторов, например соединение **72**. Исследование свойств производных типа **72** показало, что полученные соединения действительно селективны к рецепторам 5-HT_{1D/1B}-подтипа и многие из них являются полными антагонистами. Однако антагонистическая активность зависит от арильного заместителя арилпиперазиновой боковой цепи. Она максимальна, когда Ar = 2-MeC₆H₄ или 2,3-Me₂C₆H₃. Этот факт свидетельствует о том, что связывание этого фрагмента также вносит вклад во внутреннюю активность лиганда.⁸⁸

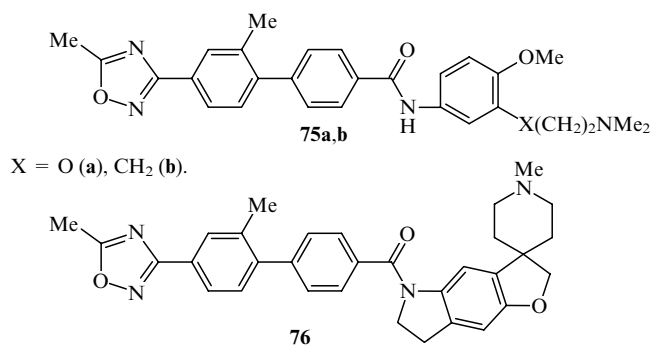


В последние годы был получен ряд антагонистов на основе упомянутого выше частичного агониста **69**, который с успехом использовали в качестве лидера для создания соединений, селективно блокирующих рецепторы 5-HT_{1D}- и 5-HT_{1B}-подтипов. К их числу, в первую очередь, относится структурный аналог соединения **69** — бензамид (**73**)^{112, 135} — сильный антагонист и существенно более селективный к рецепторам 5-HT_{1B}-подтипа. Варьирование природы заместителя R его метилированных аналогов **74a–d** показало, что хотя все они связываются с рецептором примерно одинаково (и так же, как соединение **73**) и все имеют низкую аффинность к рецепторам 5-HT_{1A}- и 5-HT_{1D}-подтипов, агонистическая активность существенным образом зависит от конформации боковой цепи. Соединение **74a** и (Z)-алкенильное производное **74b** действуют как сильные антагонисты (очень похожие на соединение **73**), в то время как алкинильное производное **74d** и (E)-алкенильное производное **74c** проявляют заметную агонистическую активность.⁸⁹

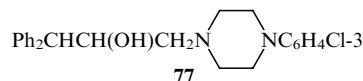


R = (CH₂)₃NMe₂ (a), (Z)-CH=CHCH₂NMe₂ (b), (E)-CH=CHCH₂NMe₂ (c), C≡CCH₂NMe₂ (d).

Следует отметить, что замена пиперазинового кольца в структуре **69** на гибкую аминоалкильную боковую цепь (соединения **75a,b**) приводит к уменьшению внутренней активности по отношению к 5-HT_{1B}-рецепторам.^{89, 136} Таким образом, эти данные демонстрируют важность пространственной ориентации аминоалкильного фрагмента при дизайне 5-HT_{1B}-антагонистов, хотя это пока невозможно описать в конформационных терминах, поскольку некоторые конформационно-жесткие аналоги соединения **69** также могут быть полными антагонистами. Так, соединение **76** — селективный 5-HT_{1B}-антагонист. Отметим, что для его дизайна использовали компьютерную модель 5-HT_{1B}-, 5-HT_{1D}-, 5-HT_{1E}-, 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-рецепторов.^{86, 137}



В заключение этого раздела приведем структуру соединения **77**, найденного недавно селективного антагониста 5-HT_{1D}-рецептора.¹³⁸ Это соединение в 60 раз более аффинно по отношению к рецепторам 5-HT_{1D}-подтипа, чем к рецепторам 5-HT_{1B}-подтипа, и практически неактивно по отношению к другим серотониновым рецепторам.

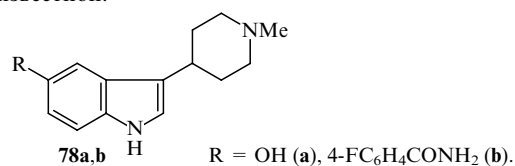


Подчеркнем еще раз, что вследствие близкого структурного сходства 5-HT_{1B}- и 5-HT_{1D}-рецепторов в настоящее время существует не так много соединений, взаимодействующих с каждым из подтипов с высокой селективностью. Однако в последнее время становятся более понятными структурные требования для конструирования таких лигандов, и, следовательно, их количество будет увеличиваться.

V. Лиганды серотониновых рецепторов других 5-HT₁-подтипов

Рецепторы подтипов 5-HT_{1E} и 5-HT_{1F} изучены в значительно меньшей степени, чем остальные 5-HT₁-подтипы. Известно, что они находятся в высокой концентрации в головном мозге и имеют между собой большое структурное сходство (аминокислотную последовательность). Неселективный агонист 5-HT₁-рецепторов — амин **2** — имеет приблизительно в 1000 раз меньшую аффинность к рецепторам 5-HT_{1E}-подтипа, чем к рецепторам 5-HT_{1B}-подтипа.^{139, 140} Этот факт объясняют наличием в связывающей области 5-HT_{1E}-рецепторного белка пары лизин–глутаминовая кислота вместо менее полярной пары изолейцин–серин (5-HT_{1B}) или валин–серин (5-HT_{1D}). Это, как полагают, приводит к образованию солевого мостика между лизином и собственным остатком аспарагиновой кислоты, играющим ключевую роль в связывании лигандов. Агонистом 5-HT_{1E/1F}-рецепторов, не различающим, однако, эти подтипы и имеющим невысокую аффинность, является соединение **78a**. Селективные, или высокоактивные лиганды 5-HT_{1E}-рецептора в настоящее время не

найжены, и функция этого рецептора до сих пор остается неизвестной.

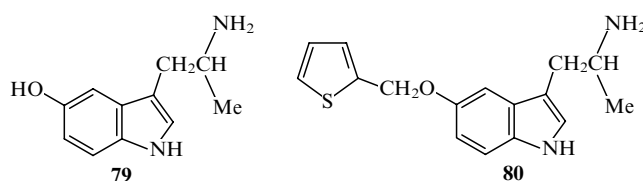


В последние годы в связи с выяснившимся фактом высокой аффинности суматриптана (**40**) к 5-HT_{1F}-рецепторам (приблизительно на порядок меньшей, чем к рецепторам 5-HT_{1D}-подтипа) изучение функций и лигандов 5-HT_{1F}-рецепторов привлекает внимание многих исследовательских групп. Возникло предположение, что некоторые, а возможно и все, эффекты суматриптана в ослаблении симптомов мигрени связаны с действием на этот рецептор. Первым (и пока единственным) селективным агонистом рецепторов этого подтипа является найденное недавно производное индола **78b**,^{141–143} антагонисты же 5-HT_{1F}-рецепторов не известны.

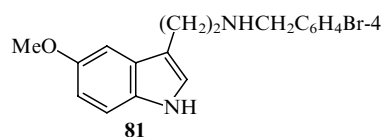
VI. Лиганды серотониновых рецепторов 5-HT₂-подтипов

Семейство 5-HT₂-серотониновых рецепторов включает в себя три подтипа: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} и 5-HT_{2C}. Два первых подтипа широко распространены в периферических тканях организма, где с их участием осуществляется регулирование процессов мышечного сокращения, в связи с чем их лиганды используют для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Рецептор 5-HT_{2C}-подтипа локализован исключительно в центральной нервной системе, а лиганды этого рецептора обладают различным психотропным действием, например его антагонисты могут использоваться в качестве анксиолитических и снотворных средств.

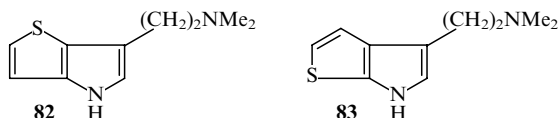
Ряд агонистов 5-HT₂-рецепторов получен с помощью простейших модификаций структуры серотонина. Так, α-метил-5-гидрокситриптамиин (**79**)^{48, 144, 145} является полным и высокоаффинным агонистом рецепторов 5-HT_{2B}-подтипа, проявляя при этом в 10 раз меньшую аффинность к 5-HT_{2C}- и в 100 раз меньшую аффинность к 5-HT_{2A}-рецепторам. Аналогичный профиль селективности сохраняется и при введении в положение 5 тиенилметоксильного заместителя (соединение **80**).^{146–148}



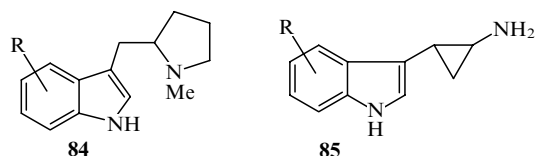
Большую аффинность к рецепторам 5-HT_{2B}-подтипа, чем к рецепторам 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-подтипов (в 25 и 400 раз соответственно), имеет 5-метокситриптамиин, хотя он неселективен по отношению к другим серотониновым рецепторам. Введение объемного бромбензильного заместителя в аминогруппу 5-метокситриптамина приводит к лиганду **81**, высокоаффинному и довольно селективному по отношению к 5-HT_{2A}-рецепторам,¹⁴⁹ но проявляющему свойства частичного агониста.



Интересной попыткой конструирования 5-HT₂-агонистов явилась биоизостерическая замена индольного ядра триптаминовой структуры на тиенопиррольные фрагменты. Полученные соединения **82** и **83** имели, однако, несколько меньшую активность по отношению к 5-HT₂-рецепторам, чем соответствующие индольные аналоги (соединение **82** приблизительно в 4 раза более селективно к рецепторам 5-HT_{2C}-подтипа, чем к рецепторам 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2B}-подтипов). Кроме того, указанная трансформация приводила к заметному возрастанию аффинности к 5-HT_{1A}-рецепторам.¹⁵⁰ В целом эти факты еще раз свидетельствуют о том, что различные подтипы серотониновых рецепторов очень чувствительны к малейшим изменениям электронных характеристик ароматических систем.

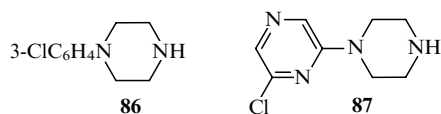


Исследования по ограничению конформационной подвижности аминоэтильной боковой цепи серотонина привели к *N*-метилпирролидиновому производному **84** ($R = 5\text{-OMe}$) и его аналогам — очень активным агонистам, несколько более селективным к рецепторам 5-HT_{2A}-подтипа. Активность этих соединений сильно зависит от их стереохимии: (*R*)-энантиомеры имеют приблизительно в 30 раз большую аффинность, чем (*S*)-энантиомеры.^{151, 152}



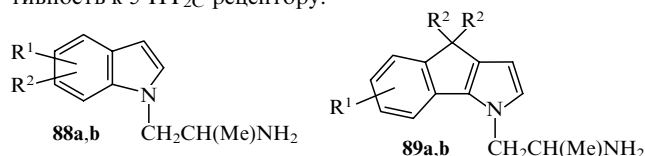
Интересно, что конформационно-жесткие аналоги серотонина (**85**) с циклопропановым фрагментом в боковой цепи проявляют несколько большую селективность к рецепторам 5-HT_{2C}-подтипа, причем наиболее активным из них является фторпроизводное (**85**, $R = 5\text{-F}$).^{153, 154} Важно отметить, что электроноакцепторный атом фтора в бензольном кольце не только уменьшает аффинность соединения к 5-HT_{1A}-рецепторам (см. выше), но и, по-видимому, обеспечивает селективность по отношению к рецепторам 5-HT_{2C}-подтипа по сравнению с 5-HT_{2A}-рецепторами. Аналогичная закономерность была показана и для других фтортриптаминов.¹⁵⁵

Агонисты, более селективные к рецепторам 5-HT_{2C}-подтипа, были найдены среди галогенпроизводных других структурных классов, например пиперазина. Наиболее распространенным из них является диамин (**86**),^{48, 156–159} являющийся частичным агонистом 5-HT_{2C}-рецептора и проявляющий в 10 раз меньшую аффинность к 5-HT_{2A}-рецепторам. Структурные вариации его молекулы показали, что замена бензольного кольца на пиазиновое приводит к существенному повышению селективности и внутренней активности, так что соединение **87**^{160, 161} является полным агонистом рецепторов 5-HT_{2C}-подтипа, в 25 раз более аффинным к ним по сравнению с рецепторами подтипа 5-HT_{2A}.



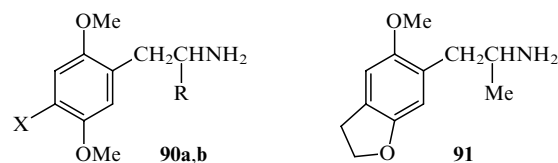
Недавно среди производных индола были найдены агонисты 5-HT_{2C}-рецепторов с довольно высокой селективностью по отношению к рецепторам 5-HT_{2A}-подтипа. Ранее было установлено,¹⁶² что по отношению к связыванию с

серотониновыми рецепторами *N,N*-диметилизотриптамина (**88**), в которых 2-аминопропильная боковая цепь присоединена к атому азота, биоизостеричны соответствующим *N,N*-диметилтриптаминам. Исследование аффинности ряда изотриптаминов **88** и их аналогов — инденопирролов **89** — к рецепторам 5-HT_{2C}-подтипа показало,¹⁵⁵ что многие из полученных соединений, например **88a,b** и **89a,b**, являются высокоаффинными полными агонистами 5-HT_{2C}-рецепторов с 20–100-кратной селективностью по отношению к рецепторам 5-HT_{2A}-подтипа. При этом (*S*)-изомеры обладают большей селективностью, чем соответствующие (*R*)-изомеры.¹⁵⁵ Следует отметить, что триптаминовые структурные изомеры некоторых из полученных производных имеют приблизительно ту же аффинность, но существенно меньшую селективность к 5-HT_{2C}-рецептору.

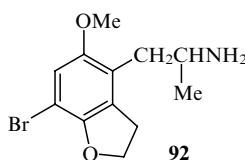


$R^1 = 5\text{-F}$; $R^2 = \text{H}$ (**a**), 6-Cl (**b**). $R^1 = 7\text{-OMe}$; $R^2 = \text{H}$ (**a**), Me (**b**).

Большую группу высокоаффинных агонистов 5-HT_{2A/2C}-рецепторов составляют фенилизопропиламины **90a** и фенилэтиламины **90b**,^{163–165} которые являются объектами интенсивного изучения соотношений структура–активность с целью выяснения топологии связывающего центра указанных подтипов серотониновых рецепторов (см., например,^{166–169}). В результате этих исследований было установлено, что для проявления высокой аффинности к рецепторам 5-HT_{2A/2C}-подтипов важно выполнение следующих структурных требований: двухуглеродная цепочка между аминогруппой и фенильным кольцом; наличие метоксигрупп в положениях 2 и 5 ароматического кольца; наличие гидрофобного заместителя *X* в положении 4. Исходя из предположения, что метоксигруппы в соединениях **90a,b** связываются с двумя остатками серина в рецепторном белке, с целью изучения геометрии этого связывания были синтезированы циклические производные **91–94**.^{166, 170} Показано, что соединения **91**, которое имеет *син*-расположение тетрагидрофуранового цикла по отношению к аминоалкильной цепи, практически не активно по отношению к 5-HT_{2A/2C}-рецепторам, в то время как аналогичное соединение **92** с *анти*-ориентацией этих фрагментов имеет такую же активность, как и ациклический аналог **90a**.

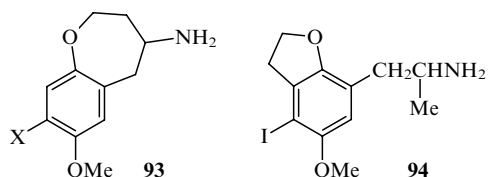


$R = \text{Me}$ (**a**), H (**b**);
 $X = \text{Alk}$, Hal , AlkS , F_3C и др.

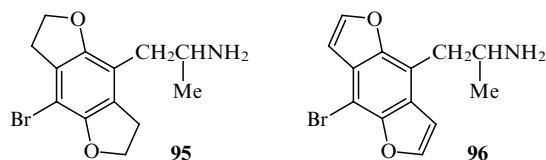


При замене метоксигруппы в положении 2 на кислородсодержащий гетероцикл наблюдается обратная картина: *анти*-аналоги типа соединения **93** малоактивны, а соединение **94** — сильный агонист. Как и следовало ожидать, соединения с жесткой структурой, например **95**, в котором два дигидрофурановых фрагмента эффективно моделируют активные

связывающие конформации метоксигрупп соединений **90a,b**, оказались высокоаффинными агонистами 5-HT_{2A/2C}-рецепторов. Таким образом, в данном случае бензодигидрофурановые структуры являются эффективными, конформационно ограниченными биоизостерами ароматических метоксигрупп.¹⁶⁹



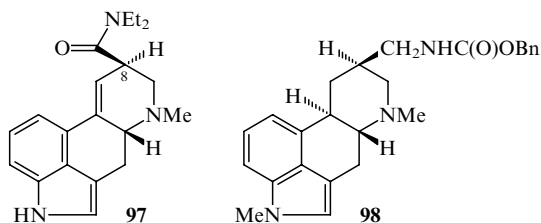
Замена дигидрофурановых фрагментов на фурановые (например, соединение **96**)¹⁶⁹ позволила повысить агонистическую активность на порядок и по отношению к рецепторам 5-HT_{2A/2C}-подтипа. Соединения типа **96** являются наиболее аффинными среди известных к настоящему моменту лигандов. К сожалению, ни одно из упомянутых соединений не различает 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-подтипы рецепторов и проявляет лишь в несколько раз меньшую аффинность по отношению к 5-HT_{2B}-рецепторам вследствие большого сходства связывающих доменов соответствующих рецепторов.



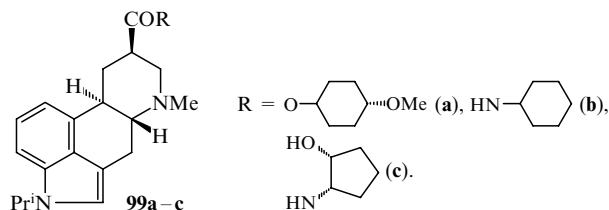
Попытки фиксации геометрии аминопропильной боковой цепи в соединениях **90a,b** показали, что ее включение в аминотетралиновое или амининдановое кольцо приводит к потере активности к 5-HT_{2A/2C}-рецепторам, в то время как введение в боковую цепь циклопропанового кольца, как в *транс*-2,5-диметокси-4-метилфенилциклопропиламин, повышает активность.^{154, 171}

Как видно из сказанного выше, структурные классы агонистов 5-HT₂-рецепторов не отличаются большим разнообразием, и работ по их конструированию немного. Возможно, это связано с сильным галлюциногенным действием таких агонистов,¹⁷² что делает их непригодными в качестве терапевтических средств. Антагонисты рецепторов 5-HT₂-подтипов, как уже указывалось выше, могут использоваться в качестве препаратов против ишемии и других сосудистых нарушений.¹⁷³

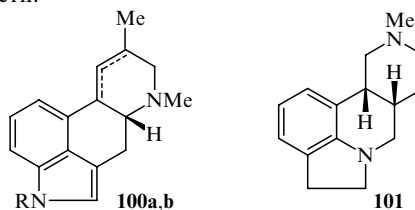
К настоящему моменту найдено несколько структурных классов 5-HT₂-антагонистов. Важное место среди них занимают эрголины и родственные им соединения, проявляющие по отношению к соответствующим рецепторам свойства частичных агонистов или антагонистов¹⁷⁴ (к первым относится и классический галлюциногенный агент — диэтилмид лизергиновой кислоты (ЛСД, **97**)).^{174–176} На основе эрголинов и близких к ним структур были созданы многочисленные антагонисты 5-HT₂-рецепторов, причем исследователи придерживались в основном тактики введения в молекулу заместителей различной природы (чаще всего у восьмого углеродного атома), полагая, что это приведет к усилению



антагонистической активности за счет дополнительного связывания с рецептором. В результате были получены сильные 5-HT₂-антагонисты, такие как соединения **98**,^{177, 178} **99a–c** и др.^{176, 179–182}



Проведенное впоследствии компьютерное моделирование связывания эрголинов с 5-HT₂-рецептором¹⁷⁴ показало, что важным структурным фрагментом для обеспечения высокоаффинного связывания за счет π- или гидрофобного взаимодействия является наличие ароматического кольца в области рецептора рядом с 340-м фенилаланиновым аминокислотным остатком. В соответствии с этими данными были синтезированы соединения эрголиновой и родственных структур **100a,b** с полностью удаленным ацильным фрагментом у атома C(8). Они действительно оказались высокоаффинными 5-HT₂-антагонистами и, кроме того, довольно селективными по отношению к другим подтипам серотониновых рецепторов. Таким образом, при создании 5-HT₂-антагонистов эрголиновая структура, в принципе, может быть упрощена до тетрациклической индолохинолиновой системы без потери аффинности и антагонистической активности.¹⁸²



R = H (**a**), Prⁱ (**b**).

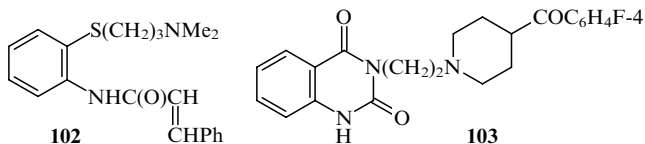
Другие структурные модификации аналогов эрголинов заключались в вариации заместителей у атома азота индольного ядра. Оказалось, что возможно введение небольших алкильных заместителей, в том числе разветвленных, в это положение.[§] В некоторых случаях антагонистическую активность повышает также наличие двойной связи в положениях 9, 10 (как в лизергиновой кислоте).¹⁸² Относительно роли заместителей в положении 4 циклогексанового кольца в литературе имеются противоречивые данные: в одних случаях метоксигруппа у атома C(4) существенно повышает антагонистическую активность,¹⁸⁷ а в других не влияет¹⁸² на нее.

Большинство производных эрголинов проявляют также активность к серотониновым рецепторам 5-HT₁-подтипа, адреналиновым и другим рецепторам; кроме того, они не селективны по отношению к рецепторам 5-HT₂-подтипов. Однако в последнее время систематический скрининг родственных эрголинам структур выявил нафтиридин (**101**)^{188–190} — селективный антагонист рецепторов

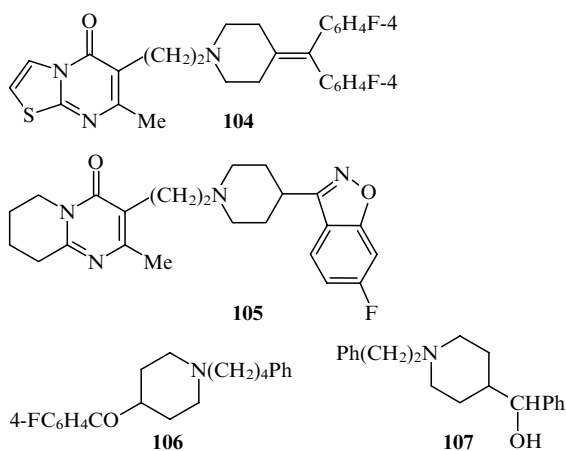
§ Следует отметить, что незамещенные при атоме N(1) эрголины имеют более высокую аффинность к человеческим 5-HT₂-рецепторам, чем к аналогичным рецепторам у крыс,^{183, 184} хотя единственное различие в структуре этих рецепторов заключается в 242-м аминокислотном остатке (серин у человека и аланин у крыс).^{185, 186} По-видимому, серин и NH-группа индола в незамещенных эрголинах образуют водородную связь, в то время как между аланином и алкильной группой замещенных эрголинов возможны гидрофобные взаимодействия.

5-HT_{2B/C}-подтипов, не взаимодействующий с рецепторами 5-HT₁-подтипов. Он, вероятно, послужит прототипом для создания новых селективных лигандов.

Другим большим структурным классом антагонистов 5-HT₂-рецепторов являются далекие аналоги давно известного неселективного лиганда **102**,^{191, 192} такие как кетансерин (**103**),^{193, 194} и его производные, обладающие некоторой селективностью по отношению к рецепторам 5-HT_{2A}-подтипа. В настоящее время кетансерин (**103**) используют в качестве антигипертензивного средства в клинической практике.

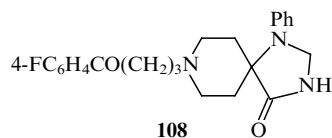


Соотношения структура–активность для производных кетансерина выглядят следующим образом: карбонильная группа в положении 2 хинаязолина может быть заменена на тиокарбонильную, а в положение 6 можно ввести фенольную гидроксильную группу. Двухуглеродная боковая цепь может быть увеличена до (CH₂)₄, но не до (CH₂)₃, так как это приводит к уменьшению активности в 100 раз.¹⁹⁵ К снижению аффинности приводит раскрытие пиперидинового кольца. Хотя 4-фторбензоильная группировка характерна для большинства аналогов кетансерина, она может быть заменена на бензильденую (как в ритансерине (**104**)) или похожую группировку. Однако бензильный атом углерода должен быть *sp*²-гибридизованным (в кетансерине (**103**) — это карбонильная группа, в ритансерине (**104**) или рисперидоне (**105**) — атом углерода принадлежит двойной связи). Хотя фрагмент хинаязолин-2,4-диона вносит определенный вклад в аффинность к рецепторам 5-HT_{2A}-подтипа,¹⁹⁵ он может быть заменен на фрагмент пиридопиримидина или тиазопиримидина¹⁹⁶ или структурно упрощен, как, например, в соединении **106**.¹⁹⁷ Последняя модификация является удачной также и потому, что приводит к 120-кратной селективности к рецепторам 5-HT₂-подтипа по сравнению с рецепторами 5-HT_{1C}-подтипа (к последнему кетансерин обладает довольно высокой аффинностью). Следует отметить, что некоторые аналоги кетона **106** с укороченной промежуточной цепью, (например, соединение **107**)¹⁹⁸ также являются сильными и селективными 5-HT₂-антагонистами. Однако все упомянутые соединения практически не различают рецепторы 5-HT₂-подтипов между собой.

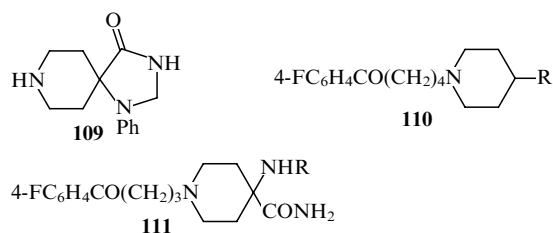


Вариации фрагмента хинаязолинона кетансериновых аналогов привели к целому семейству 5-HT₂-антагонистов — триазаспиродеканонам, классическим представителем которых является спиперон (**108**).^{197, 199} Он проявляет

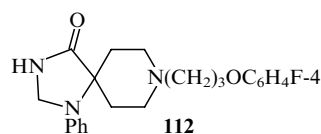
довольно высокую аффинность к дофаминовым и 5-HT_{1A}-рецепторам, но при этом является одним из немногих лигандов, который более селективно (приблизительно в 1000 раз лучше) связывается с рецепторами 5-HT_{2A}-подтипа, чем с рецепторами 5-HT_{2C}-подтипа.



Разделение его молекулярной структуры на два основных компонента показало, что 1,3,8-триазаспиродеканон (**109**) абсолютно неактивен по отношению к 5-HT₁- и 5-HT₂-рецепторам, а пиперидиновое производное **110** (R = H) проявляет умеренную аффинность к рецепторам 5-HT_{2A}-подтипа (в 150 раз меньшую, чем спиперон (**108**)) и неактивно к рецепторам 5-HT₁- и 5-HT_{2C}-подтипов. Введение фениламиногруппы в положение 4 пиперидина (**110**, R = NHPh) увеличивает аффинность к 5-HT_{2A}-рецепторам, однако селективность полученного соединения по отношению к рецепторам 5-HT_{2C}-подтипа в 150 раз меньше, чем у спиперона (**108**).²⁰⁰ Эти факты свидетельствуют о важной роли имидазолидинового фрагмента для обеспечения активности и селективности спиперона (**108**). Этот вывод подтверждается также тем фактом, что производные спиперона **111**, в которых вместо имидазольного кольца присутствуют геминальные amino- и амидная группы, проявляют меньшую селективность к 5-HT_{2A}-рецепторам. Кроме того, аффинность некоторых аналогов спиперона резко снижается при удалении лактамной карбонильной группировки, что свидетельствует о ее важной роли в связывании с рецептором.

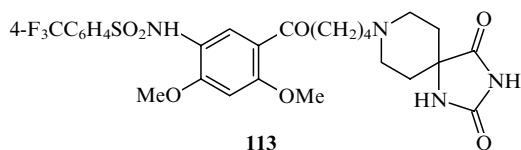


Другие вариации структуры спиперона (**108**) показали, что замена фенильного заместителя при атоме N(1) на циклогексильный приводит к двукратному повышению аффинности, в то время как замещение на алкильные группировки уменьшает аффинность. Однако селективность к рецепторам 5-HT_{2A}-подтипа увеличивается не только по сравнению с рецепторами 5-HT_{2C}-подтипа, но и по сравнению с рецепторами 5-HT_{1A}-подтипа и с дофаминовыми рецепторами.²⁰¹ Аналогичные заместители при атоме N(3), наоборот, существенно снижают селективность.^{201, 202} Показано также, что карбонильная группа в молекуле спиперона (**108**) может быть заменена на эфирную (соединение **112**) с сохранением активности и небольшим повышением селективности по отношению к рецепторам 5-HT_{2A}-подтипа по сравнению с рецепторами 5-HT_{2C}-подтипа. Такие аналоги могут служить новыми структурными прототипами для дальнейших поисков лигандов, аффинных к рецепторам 5-HT_{2A}-подтипа.^{200, 201}

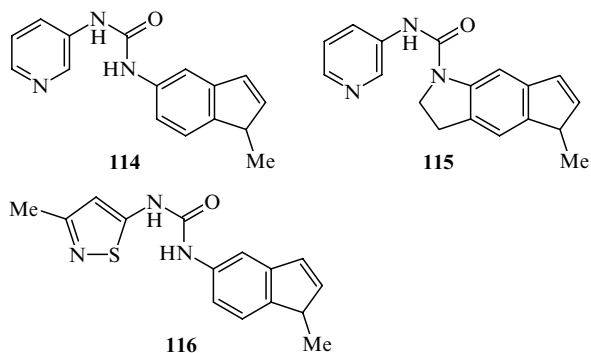


Недавно среди аналогов спиперона (**108**) было найдено сульфаниламидное производное **113**, интересное тем, что в отличие от соединения **108**, оно оказалось антагонистом, в

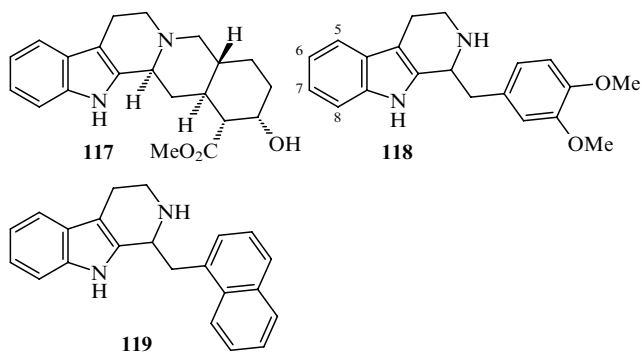
100 раз более селективным к рецепторам 5-HT_{2C}-подтипа, чем к рецепторам 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2B}-подтипов. Кроме того, оно практически не связывается с другими серотониновыми рецепторами.^{203, 204}



Имеются также успехи в конструировании селективных 5-HT_{2B}-антагонистов. Так, было показано, что производное индола **114** проявляет в 150 раз большую аффинность к рецепторам 5-HT_{2B}-, чем 5-HT_{2A}-подтипа, однако при этом неселективно к 5-HT_{2C}-рецепторам.²⁰⁵ Селективность к последним практически не повышается при частичном ограничении конформационной подвижности промежуточной цепи (соединение **115**), но этот прием позволяет повысить аффинность к рецепторам 5-HT_{2B}-подтипа и понизить ее к рецепторам 5-HT_{2A}-подтипа. Высокоселективный антагонист 5-HT_{2B}-рецепторов получен при замене пиридинового фрагмента соединения **114** на фрагмент метилизотиазола (соединение **116**). Однако активность полученного соединения не слишком высока.^{206, 207}



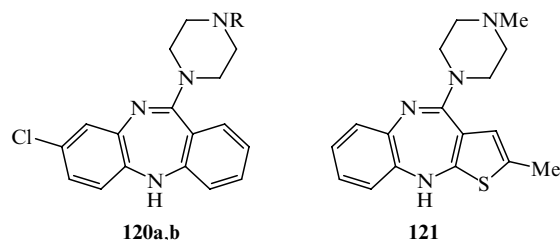
Соединения более активные и селективные к рецепторам 5-HT_{2B}-подтипа удалось получить на основе алкалоида иохимбина (**117**). Сам иохимбин обладает малой аффинностью к рассматриваемым рецепторам. С целью выяснения ключевых элементов, важных для антагонистической активности к 5-HT_{2B}-рецепторам, проводили последовательное упрощение его структуры, в результате чего были найдены высокоаффинные производные **118** и **119**. Полученные соединения, а также некоторые их аналоги проявляют в 100–200 раз большую аффинность к рецепторам 5-HT_{2B}-подтипа, чем к рецепторам 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-подтипов и, кроме того, практически неактивны по отношению к адреналиновым рецепторам (в отличие от исходного алкалоида **117**).¹⁷³ При исследовании связи структура–активность этих соединений обнаружен интересный и необычный факт:



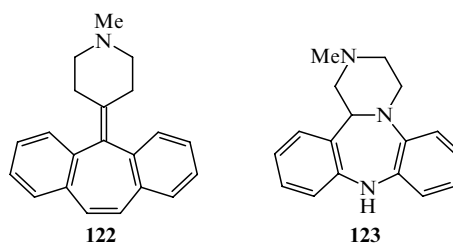
введение метоксильного заместителя в положение С(6) соединения **118** (оно соответствует положению С(5) молекулы серотонина) понижает аффинность, в то же время введение двух метильных заместителей в положения С(7) и С(8) повышает аффинность до уникальной величины.¹⁷³ Этот факт свидетельствует о том, что прямая аналогия структуры серотонина и структур аналогичных фрагментов соединений **118**, **119** не отражает их реальной ориентации при связывании с рецептором, и требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

В последнее время найден новый структурный класс 5-HT₂-антагонистов на основе упомянутых выше 5-HT_{2A}-агонистов типа **90a**. Первым представителем этого класса стало соединение **90a** (X = CH₂CH₂CH₂Ph) с фенилпропильным заместителем в положении 4. При изучении соотношений структура–активность ряда его аналогов был обнаружен удивительный факт: для высокой аффинности полученных соединений не обязательно наличие метоксигрупп в основном кольце. Однако указанная закономерность наблюдается только среди антагонистов данного структурного ряда (для агонистов см. выше). Этот факт свидетельствует о том, что фенилпропильный заместитель, возможно, изменяет профиль связывания с рецептором.^{165, 208} По-видимому, в ближайшее время следует ожидать развития работ в данной области.

Наконец, существует большой класс соединений с приблизительно одинаковой антагонистической активностью к серотониновым рецепторам 5-HT₂-подтипа и к дофаминовым рецепторам, пригодных для лечения шизофрении. Классическим представителем этих соединений является нейролептик клозапин (**120a**).^{165, 209, 210} Клозапин имеет несколько большую селективность к серотониновым рецепторам 5-HT_{2A}-подтипа, в то время как его деметилированное производное **120b** имеет большую аффинность к рецепторам 5-HT_{2C}-подтипа.^{211, 212} К настоящему времени известно довольно много аналогов этих соединений, также содержащих в своих структурах липофильную трициклическую систему.²¹³ При этом трициклическая система может содержать дополнительные гетероатомы, как в соединении **121**, или не содержать их вовсе, как в соединении **122**.^{214, 215} Существуют и тетрациклические аналоги, подобные миансерину (**123**).^{216, 217} Как уже отмечалось выше, мы не рассматриваем подробно работы по конструированию соединений, подобных **120**–**123**, а также антипсихотических средств других структурных классов со смешанной активностью, поскольку целью настоящего обзора являются только соединения, селективные по отношению к серотониновым рецепторам.



R = Me (a), H (b).



Важно, однако, подчеркнуть, что добиться селективности антагонистов к серотониновым рецепторам 5-HT₂-подтипа по сравнению с дофаминовыми (D₂) рецепторами непросто, и этому вопросу посвящены некоторые специальные исследования, сравнивающие строение связывающих центров обоих рецепторов (см., например,²¹⁸). Несмотря на то, что структурные требования для проявления аффинности к обоим рецепторам очень близки, эти рецепторы имеют определенные стерические различия, позволяющие предсказывать селективность тех или иных структур к рецепторам 5-HT₂-подтипа.

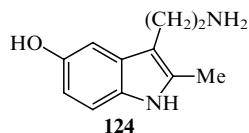
В заключение этого раздела нужно сказать, что в целом работы по поиску лигандов рецепторов 5-HT₂-подтипов проводили путем простого скрининга, без широкого привлечения компьютерного моделирования и даже без выдвижения фармакофорных гипотез. Тем не менее конструирование таких лигандов содержит в себе рациональные структурные подходы. Более того, появившиеся в последние годы фармакофорные и рецепторные модели, а также современные QSAR-подходы,^{174, 218, 219} позволяют надеяться на прогресс в этой области.

VII. Лиганды серотониновых рецепторов 5-HT₃-подтипа

Рецептор 5-HT₃-подтипа является единственным серотониновым рецептором, образующим ионный канал, проницаемый для одновалентных катионов и ионов кальция. Лиганды, взаимодействующие с рецепторами этого подтипа, в последнее десятилетие привлекают к себе огромное внимание, главным образом в связи с разработкой антагонистов: некоторые из них показали себя как эффективные противорвотные средства. Антагонисты рецепторов 5-HT₃-подтипа также могут быть использованы в качестве средств для лечения шизофрении и других психических расстройств. Потенциальная терапевтическая роль 5-HT₃-агонистов базируется на их способности модулировать выделение в мозгу нейромедиатора ацетилхолина, что делает эти соединения перспективными для лечения различных нейродегенеративных заболеваний, при которых нарушается холинэргическая передача. Кроме того, 5-HT₃-агонисты могут найти применение в качестве антидепрессивных и обезболивающих средств.

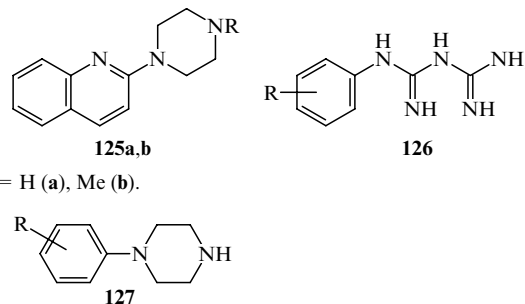
Поскольку 5-HT₃-рецептор имеет механизм передачи сигнала, отличный от других подтипов серотониновых рецепторов, его лиганды часто имеют уникальные структуры и взаимодействуют достаточно селективно. Так, кватернизованные амины типа *N,N,N*-триметил-5-гидрокситриптамина не связываются с серотониновыми рецепторами никаких других подтипов.

Агонисты 5-HT₃-подтипа изучены в меньшей степени, чем антагонисты, и их количество ограничено. Наиболее известным является 2-метил-5-гидрокситриптамиин (**124**), который, имея несколько меньшую аффинность, чем серотонин, обладает существенно большей селективностью к 5-HT₃-подтипу и сохраняет при этом агонистическую активность.^{145, 220, 221}

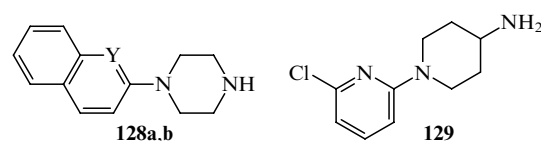


Две другие структурные группы агонистов 5-HT₃-подтипа включают в себя арилпиперазины и арилбигуанидины, классическими представителями которых являются квипазин (**125a**)^{222, 223} и 1-фенилбигуанидин (**126**, R = H).²²⁴ Эти классы соединений в течение долгого времени не привлекали большого внимания, по-видимому, в связи с тем, что фенилбигуанидин обладает высокой селективностью к 5-HT₃-рецепто-

рам, но имеет к ним низкую аффинность. В то же время арилпиперазины общей формулы **127** имеют большую аффинность к рецепторам 5-HT₂-подтипа, однако они менее селективны и проявляют активность также по отношению к целому ряду других рецепторов серотонина (см. выше). В последние десять лет количество работ по созданию аналогов арилпиперазинов и арилбигуанидинов существенно возросло, причем, как и следовало ожидать, их конструирование развивалось в направлении повышения аффинности арилбигуанидинов и повышения селективности арилпиперазинов.



Ключевая гипотеза исследований по первому направлению заключалась в том, что соединения обоих указанных классов занимают один и тот же ароматический связывающий центр на 5-HT₃-рецепторе, и тем самым можно экстраполировать зависимости структура–активность для арилпиперазинов **127** на арилбигуанидины. Основные закономерности структура–активность для арилпиперазинов **127** заключаются в том, что единственным из исследованных заместителей R, существенно повышающим аффинность, является атом хлора в *мета*-положении бензольного кольца. Он не может быть заменен на другой электроноакцепторный заместитель (например, CF₃). К высокоаффинным соединениям приводит также замена фенильного заместителя на нафтильный (соединение **128a**), введение атома азота в бензольный или нафталиновый фрагменты (соединение **128b**) и превращение группы NH пиперазина в экзоциклическую аминогруппу (соединение **129**).^{225–227} Следует отметить, что большинство из этих соединений, как выяснилось, проявляют значительную антагонистическую активность, т.е., по-видимому, являются частичными агонистами.[¶]

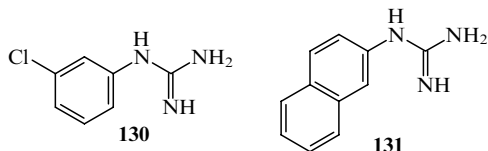


Y = CH (a), N (b).

Все исследованные производные арилбигуанидинов, напротив, являются полными агонистами 5-HT₃-рецепторов и обладают к ним высокой селективностью. Так же как и в случае соединений пиперазинового ряда, введение атома хлора в *мета*-положение приводит к высокоаффинному производному (**126**, R = 3-Cl), а 2-нафтилбигуанидин связывается в 100 раз лучше, чем 1-фенилбигуанидин.^{229–233} Эти данные, безусловно, свидетельствуют в пользу высказанной выше гипотезы о близком типе связывания (или близком сайте связывания) арилпиперазинов **127** и арилбигуанидинов

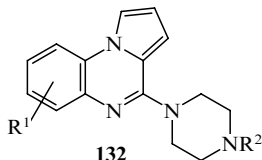
¶ Некоторые производные арилпиперазинов имеют сложный профиль активности по отношению к рецепторам 5-HT₃-подтипа. Так, внутренняя активность квипазина (**125a**) зависит от конкретного вида клеток, в которых локализованы указанные рецепторы. Квипазин, таким образом, является агонистом для одних из них и антагонистом для других.²²⁸

126. Важно отметить, что среди аналогично построенных арилгуанидинов, также являющихся агонистами 5-HT₃-рецепторов, наиболее аффинными (на 1–2 порядка) являются тоже 3-хлорфенил- (**130**) и 2-нафтилгуанидины (**131**).²³³ Эти соединения можно считать представителями нового структурного класса агонистов серотониновых рецепторов.

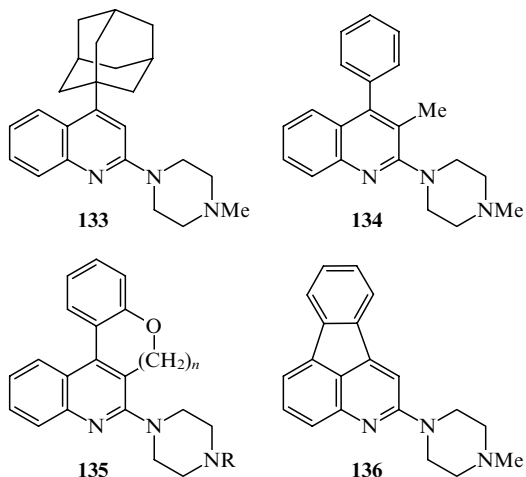


Исследования, направленные на повышение селективности арилпиперазинов к рецепторам 5-HT₃-подтипа, привели к созданию целого ряда эффективных лигандов с широким спектром внутренней активности — от полных агонистов до полных антагонистов. В большинстве исследований структурным лидером выступал квиапин (**125a**), простейшие модификации которого показали, что его *N*-метилированный аналог **125b**²²⁵ имеет приблизительно ту же аффинность к рецепторам 5-HT₃-подтипа, однако при этом практически не связывается с 5-HT_{1B}-рецептором (как было показано позже, *N*-метильный заместитель является оптимальным для многих аналогов квиапина²³⁴).

Ранее было показано, что лиганд 5-HT_{1B}-рецептора **57**, содержащий пиррольный цикл и неактивный по отношению к рецепторам 5-HT₃-подтипа, при удалении трифторметильной группировки начинает проявлять к ним высокое сродство. Поэтому большое число работ по модификации структуры квиапина посвящено введению в хинолиновую систему конденсированного пиррольного кольца.^{234–236} Производные с максимальной аффинностью к рецепторам 5-HT₃-подтипа среди соединений общей формулы **132** проявляют свойства частичных ($R^1 = \text{H}$, 6-, 7- или 9-F; $R^2 = \text{H}$, Alk, $\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2$) и полных ($R^1 = 9\text{-Me}$, $R^2 = \text{Me}$; $R^1 = 7\text{-OH}$, $R^2 = \text{Me}$) агонистов, причем последние являются наиболее сильными агонистами 5-HT₃-рецептора, известными к настоящему времени.²³⁷



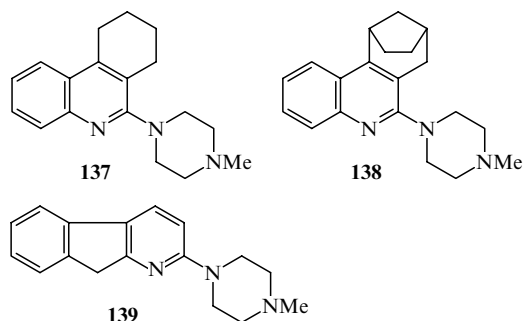
Введение липофильных группировок в молекулу квиапина с образованием производных **133–135** приводит к анта-



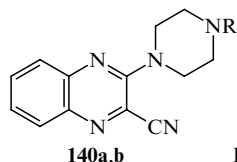
$n = 0-2$, $R = \text{H}$, Alk.

гонистам соответствующих рецепторов или к частичным агонистам с низкой внутренней активностью (например, соединение **136**).²²⁸

Исследования количественных соотношений структура – активность в производных квиапина с различными гетероароматическими фрагментами выявили несколько соединений (например, соединения **137–139**) с высокой активностью, высокой селективностью и различной внутренней активностью к рецепторам 5-HT₃-подтипа (соединение **137** — частичный агонист, **138** — антагонист, **139** — агонист соответствующих рецепторов).²³⁸



Это позволило создать модель связывания в 5-HT₃-рецепторе производных квиапина — агонистов и антагонистов.^{238, 239} Согласно этой модели, высокоаффинное взаимодействие с рецептором включает в себя образование водородной связи между протонированным терминальным атомом азота пиперазина и карбоксилат-анионом аминокислотного остатка в рецепторах (при этом существуют ограничения объема заместителя у этого атома азота); образование водородной связи между атомом азота гетероцикла и соответствующим донором водородной связи рецептора; наконец, специфическое взаимодействие между ароматическим кольцом и подходящим аминокислотным остатком в рецепторе (существует ограничение размера заместителей в области сочлененных ароматических колец). По-видимому, первые два взаимодействия вносят больший вклад в аффинность.²⁴⁰ Кроме того, в области рецептора, соответствующей хинолиновому фрагменту, возможны благоприятные ван-дер-ваальсовы взаимодействия, которые, как предполагают,²³⁸ играют существенную роль в модулировании внутренней активности по отношению к 5-HT₃-рецептору (ср. структуры **137–139**). Однако на самом деле структурные детерминанты, ответственные за внутреннюю активность производных квиапина, более сложны, так как к изменению активности могут приводить любые, даже кажущиеся незначительными, изменения в гетероциклическом скелете квиапина. Например, соединения **140a,b**, не содержащие в ядре ни объемных, ни липофильных заместителей, тем не менее являются 5-HT₃-антагонистами.^{240, 241}

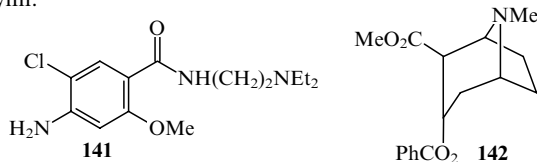


$R = \text{H}$ (a), $\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2$ (b).

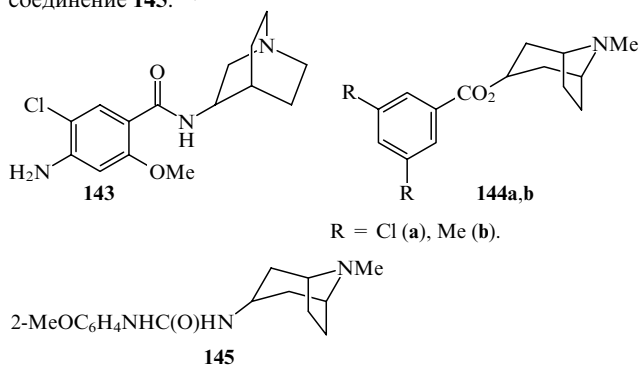
Таким образом, QSAR-исследования по созданию эффективных 5-HT₃-агонистов и антагонистов на основе квиапина дают представление о молекулярных фрагментах, необходимых для сильного связывания лигандов с рецептором и позволяют предсказывать новые высокоаффинные соединения. Однако определение структурных требований для проявления ими агонистической и антагонистической активности вряд ли возможно без детального компьютерного моделирования.

Как указывалось выше, основные успехи в создании лигандов 5-HT₃-рецептора связаны с созданием его селективных антагонистов; некоторые из них уже применяются в клинике. Большинство 5-HT₃-антагонистов являются арили или гетариламидами производными. Мы кратко суммируем основные идеи и результаты исследований по соотношению структура – активность 5-HT₃-антагонистов, останавливаясь более подробно на работах самых последних лет.

Первые сильные и селективные 5-HT₃-антагонисты были разработаны на основе неселективного лиганда дофаминовых рецепторов — метоклопрамида (**141**), применявшегося в качестве противорвотного препарата в течение долгого времени. В начале 1980-х годов было показано, что метоклопрамид, а также некоторые аналоги кокаина (**142**), обладают относительно слабой антагонистической активностью к одному из подтипов серотониновых рецепторов,²⁴² впоследствии идентифицированному как 5-HT₃-подтип.²⁴³ Именно с этим связано противорвотное действие метоклопрамида. Последующие модификации его структуры, а также структур его аналогов и некоторых других соединений-лидеров включали конформационные ограничения боковой цепи, модификации амидного фрагмента и циклизацию *орто*-алкокси групп.

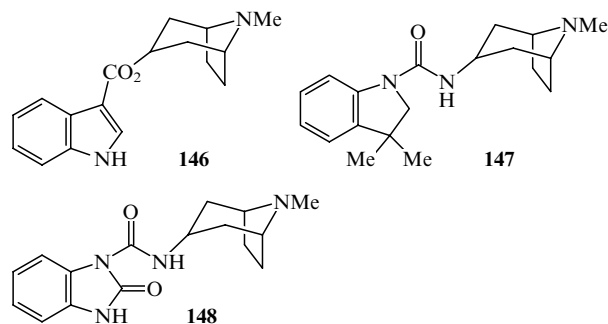


Введение в основную боковую цепь метоклопрамида (**141**) хинуклидиновой группировки привело к сильному и селективному 5-HT₃-антагонисту — закоприду (**143**).^{244, 245} Модификация с введением тропанового фрагмента и вариацией заместителей в кольце привела к соединению **144a** — также сильному и селективному антагонисту указанного подтипа.²⁴⁶ Его аналог **143b** с двумя метильными группами имеет практически такую же активность. Следует отметить, что модификации боковой цепи включали в себя также вариации ее «подвижной» части. Так, высокую антагонистическую активность проявляли аналоги фенилмочевины, содержащие алкоксигруппу в *орто*-положении, например соединение **145**.²⁴⁷

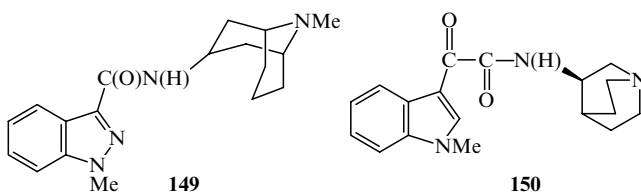


В полученных соединениях проводили структурные изменения, связанные с вариациями бензольного фрагмента. Так, замена дизамещенного бензольного кольца в структурах **144a, b** на индольное, приводящая к трописетрону (**146**),¹⁴⁴ существенно повышает аффинность. Аналогичный эффект оказывает замена арильного заместителя в производном мочевины **145** на гетарильные (соединения **147, 148**).^{248, 249}

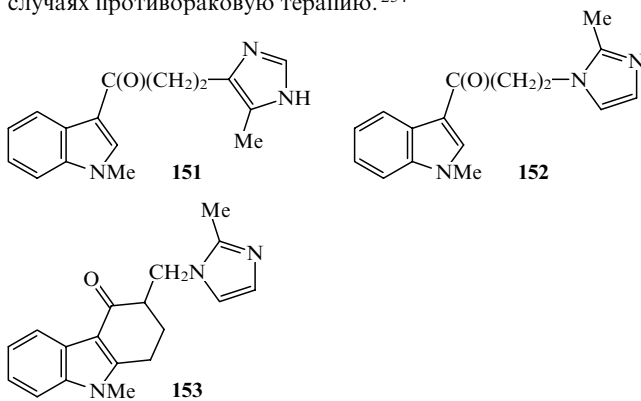
Трописетрон (**146**) является селективным 5-HT₃-лигандом и в настоящее время используется в клинике как противорвотное средство, так же как и его более активный структурный аналог гранисетрон (**149**), содержащий фрагмент 9-азабицикло[3.3.1]нонана в боковой цепи.²⁵⁰



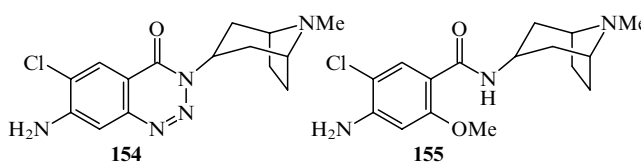
Модификация «подвижной» части боковой цепи в этих случаях привела к кетоамиду (**150**), который является высокоаффинным и селективным 5-HT₃-лигандом, проявляющим, однако, свойства частичного агониста.²⁵¹



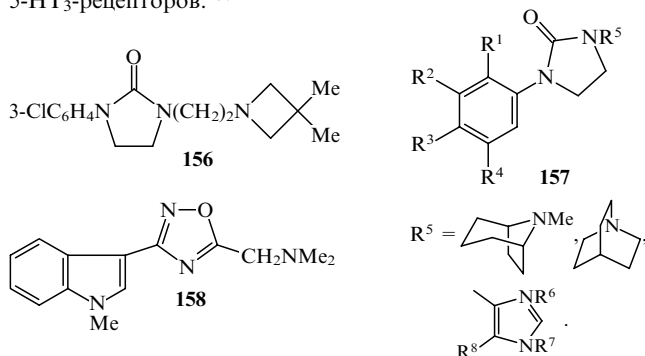
Важно отметить, что одновременно проводили поиск эффективных 5-HT₃-лигандов среди производных индола, в результате чего были найдены соединения **151, 152** с имидазольным фрагментом в боковой цепи,²⁵² а также конформационно-жесткий аналог соединения **152** — ондансетрон (**153**),²⁵³ являющийся сильным и селективным антагонистом 5-HT₃-рецепторов. Ондансетрон (**153**) — наиболее известный в настоящее время 5-HT₃-антагонист, широко используемый для лечения тошноты и рвоты, сопровождающих во многих случаях противораковую терапию.²⁵⁴



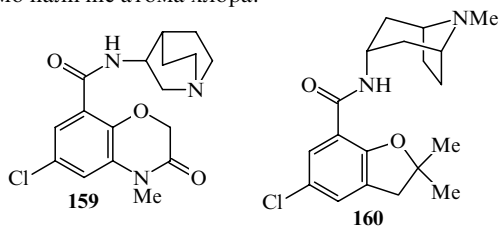
Один из вариантов модификации амидной группировки метоклопрамида (**141**) включал образование бензотриазинового фрагмента (структура **154**). Поскольку это приводит к повышению активности по сравнению с «открытыми» аналогами типа **155**, полагают, что в активной конформации бензамидов в 5-HT₃-рецепторе должно быть планарное расположение карбонильной группы.²⁵⁵ Аналогичные результаты получены для серии аналогов ондансетрона (**153**), в которых кетоны, сконденсированные с индольным фрагментом, были в 4 раза более активны, чем нециклический аналог **152**.²⁵⁵



Еще один вариант циклизации — включение амидной группы в новый цикл в боковой цепи. Эта идея возникла на основании предположения о биоизостеричности фрагментов бензамида и фенилимидазолидин-2-она. Сравнение структур метоклопрамида (**141**) и зетидолина (**156**) — также антагониста дофаминового рецептора — навело на мысль о введении в фенилимидазолидиноалкильную группировку азабициклических и родственных структурных фрагментов, присутствующих в различных упомянутых выше 5-HT₃-антагонистах. Действительно, среди полученных серий соединений общей формулы **157** были найдены несколько высокоаффинных антагонистов 5-HT₃-рецептора, среди которых соединение с R¹ = R³ = R⁶ = R⁷ = H, R² = R⁴ = Cl, R⁸ = Me имеет уникально высокую аффинность.²⁵⁶ Отметим также, что не содержащее бициклического заместителя производное индола **158** с оксадиазольным фрагментом, моделирующим амидную группу, является специфическим антагонистом 5-HT₃-рецепторов.²⁵⁷

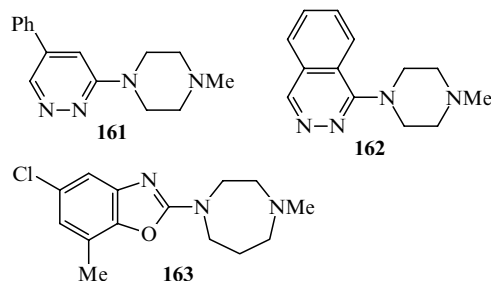


Еще одним подходом к модификации структуры метоклопрамида (**141**) является замена *орто*-алкоксигруппы конденсированным кислородным гетероциклом. В результате такой модификации получены несколько высокоаффинных и селективных 5-HT₃-антагонистов, например производное хинуклидина **159**^{258, 259} и затосетрон **160**.²⁶⁰ Во всех случаях для проявления соединениями высокой активности необходимо наличие атома хлора.



В настоящее время предложено много фармакофорных моделей для антагонистов 5-HT₃-рецепторов. Различия между этими моделями связаны с тем, что для их построения использовали разные методы и разные 5-HT₃-лиганды. На основании критического анализа пяти фармакофорных моделей^{247, 248, 251, 261–263} выявлены следующие необходимые компоненты для проявления высокой аффинности: ароматическое кольцо, карбонильная группа, непосредственно присоединенная к ароматическому кольцу, и основной амин. Ароматическое кольцо может являться структурным элементом бензоата, бензамида, индольного или имидазольного фрагмента. Карбонильная группа, как указывалось выше, может быть заменена эквивалентной биоизостерической функцией (например, фрагментом 1,2,4-оксадиазола или имидазолидин-2-она). В ряде моделей важную роль играет наличие и доступность аминного азота,^{261–263} хотя детали связывания до сих пор не ясны.²⁶⁴ Следует, однако, подчеркнуть, что некоторые структуры антагонистов (например, соединения **157**) не укладываются в рамки упомянутых моделей.

Отсутствие корреляции в этом случае побудило модифицировать картину связывания с рецептором: в частности, были определены два новых гидрофобных сайта связывания в области, окружающей ароматическое кольцо.^{257, 265} Фармакофорные модели явились полезным инструментом для рационального дизайна 5-HT₃-антагонистов. Так, высокая аффинность к рецепторам 5-HT₃-подтипа для 3-аминопиридазинов **161** и **162**, содержащих пиперазиновый фрагмент, была предсказана на основании этих моделей.²⁶⁵

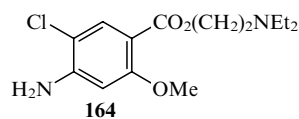


В заключение этого раздела нужно отметить, что в последние годы число работ по дизайну 5-HT₃-антагонистов несколько уменьшилось; возможно, это объясняется уже достигнутыми успехами. Тем не менее поиск новых структурных классов 5-HT₃-антагонистов является важной задачей, поскольку до сих пор не удается выйти за рамки триптаминовых, метоклопрамидных и арилпиперазиновых производных. В новых структурах (например, соединение **163** содержит семичленный цикл) модифицируют те же фрагменты. Соединение **163** — высокоаффинный частичный агонист 5-HT₃-рецепторов с низкой внутренней активностью.^{266, 267}

VIII. Лиганды серотониновых рецепторов 5-HT₄-подтипа

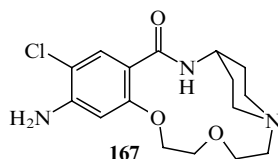
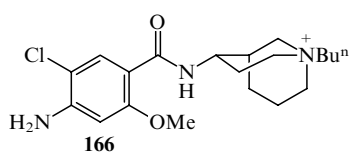
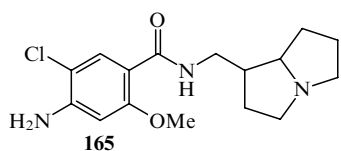
Серотониновые рецепторы 5-HT₄-подтипа были открыты в конце 1980-х годов, клонированы в 1995 г.,²⁶⁸ а их молекулярная структура и некоторые функциональные характеристики были описаны только в последние годы.²⁶⁹ Основываясь на локализации этого рецептора в желудочно-кишечных тканях, тканях предсердия, мочевого пузыря, а также в центральной нервной системе, были предложены различные варианты терапевтического применения их агонистов и антагонистов, например, в качестве средств для лечения кишечных расстройств, аритмий, заболеваний, связанных с утратой когнитивной (познавательной) способности.

Невысокой частичной агонистической активностью к рецепторам 5-HT₄-подтипа обладают некоторые неселективные антагонисты серотониновых рецепторов, в основном 5-HT₃-подтипа (например, метоклопрамид (**141**)). Поэтому метоклопрамид (**141**), а также его эфирный аналог **164**,²⁷⁰ проявляющий свойства слабого антагониста, в 30 раз более селективного к рецепторам 5-HT₄-подтипа, чем к рецепторам 5-HT₃-подтипа, послужили соединениями-лидерами для создания более селективных 5-HT₄-лигандов.

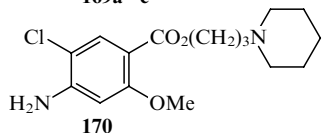
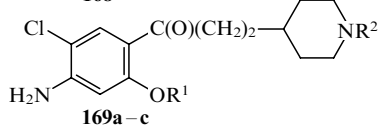
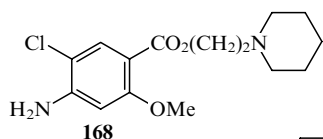


Общая схема конструирования этих лигандов во многом напоминает схему создания 5-HT₃-антагонистов и включает, в первую очередь, различные варианты ограничения конформационной подвижности и модификации аминной боковой цепи. Одними из первых соединений, несколько более селек-

тивных к рецепторам 5-HT₄-подтипа, чем к рецепторам 5-HT₃-подтипа, оказались агонист **165**²⁷¹ и антагонист **166** — кватернизованный бутильный аналог рензаприда (частичного агониста 5-HT₃-рецептора). Такая модификация основана на данных о существенном снижении активности четвертичных солей 5-HT₃-антагонистов с заместителями при азоте, большими, чем метильный.^{272, 273} Следует отметить также оригинальный макроциклический бензамид (**167**) — частичный агонист, который является вдвое более селективным к рецепторам 5-HT₄-подтипа, чем к рецепторам 5-HT₃-подтипа, однако не взаимодействует с другими рецепторами организма.²⁷⁴



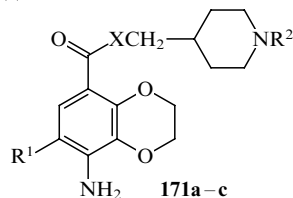
Близкие структурные аналоги соединения **164** — пиперидиновые производные **168**, **169a,b** — также являются сильными и селективными частичными агонистами 5-HT₄-рецептора (внутренняя активность 50–60%).^{275–277} Классический способ уменьшения внутренней активности соединения **169b** с помощью введения в молекулу объемных липофильных заместителей увенчался успехом: так, производное **169c**^{275, 278} проявляет сильную антагонистическую активность и при этом в 100 раз более селективно к рецепторам 5-HT₄-подтипа, чем к другим серотониновым рецепторам. Интересно, что в случае соединения **168** изменение активности с агонистической до антагонистической достигается уже с помощью существенно меньших структурных изменений, а именно введения двух метильных групп в положения 3 и 5 пиперидинового кольца. В случае производного **169a** уменьшение внутренней активности происходит при помощи упрощающей структурной модификации, так как аналог **170**, содержащий дополнительный атом углерода в боковой цепи, но лишенный липофильного бутильного заместителя, является полным 5-HT₄-антагонистом, высокоаффинным и достаточно селективным.^{279, 280}



R¹ = Me; R² = Bu (a),
(CH₂)₂NHSO₂Me (b);
R¹ = CH₂C₆H₃(OMe)₂-3,5,
R² = (CH₂)₂NHSO₂Me (c).

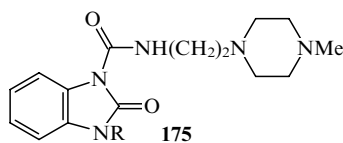
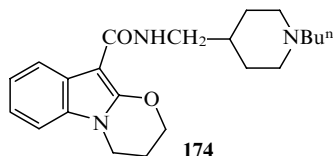
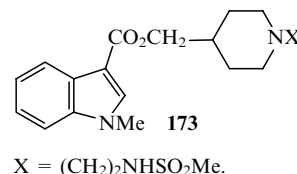
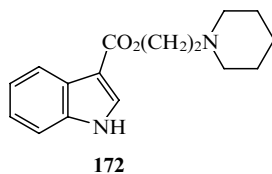
факта была выдвинута гипотеза о существовании в 5-HT₄-рецепторе двух связывающих сайтов.²⁷⁷

При создании антагонистов 5-HT₄-рецептора, как и при создании 5-HT₃-антагонистов, успешной оказалась тактика замены *орто*-алкоксигруппы в пиперидинамещенных производных метоклопрамида (**141**) на гетероциклы. Так, хлорзамещенные бензодиоксаны **171a,b**²⁸¹ и иодиопроизводное **171c**^{282, 283} оказались селективными 5-HT₄-антагонистами с аффинностью, в 1000 и более раз превышающей аффинность соединения **164**.



R¹ = Cl, R² = Buⁿ,
X = O (a); R¹ = Cl,
R² = (CH₂)₃C₆H₃(OMe)₂-3,4,
X = CH₂ (b); R¹ = I,
R² = Buⁿ, X = O (c).

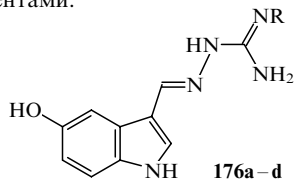
Удачной оказалась также замена бензольного кольца многих из упомянутых выше производных метоклопрамида на индольный фрагмент. Соединения **172**, **173**^{284, 285} и их трициклический аналог **174**²⁸⁵ оказались высокоаффинными и селективными 5-HT₄-антагонистами. Попытки проведения различных модификаций в индольном фрагменте показали, что бензоимидазолы типа **175**, содержащие пиперазиновый фрагмент в боковой цепи, проявляют довольно высокую аффинность к рецепторам 5-HT₄-подтипа. Интересно, что соединение **175**, где R = cyclo-C₃H₅, оказалось антагонистом, а с R = Prⁱ — частичным агонистом с очень высокой внутренней активностью.²⁸⁶ Это еще один пример обращения фармакологического профиля структурно близких соединений, который может служить подтверждением упомянутой выше гипотезы о наличии двух связывающих центров в 5-HT₄-рецепторе.



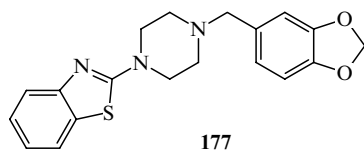
Среди производных индола — близких аналогов серотонина — были найдены очень сильные и селективные 5-HT₄-агонисты. На основе конформационного изучения серотонина и закоприда (**143**), также проявляющего агонистическую активность к указанному рецептору, была предложена модель сайта связывания 5-HT₄-агонистов, в которую укладывался аналог серотонина **176a**. Соединение **176a** оказалось высокоаффинным полным агонистом, более селективным к рецептору 5-HT₄-подтипа, чем к другим серотониновым и дофаминовым рецепторам.^{287, 288} Аффинность этого соединения может быть повышена введением липофильных заместителей в боковую цепь. Так, производные **176b,c** являются полными агонистами с аффинностью в несколько раз большей, чем у серотонина. Соединение **176d** связывается с рецептором в 300 раз лучше, чем серотонин, но проявляет уже

свойства частичного агониста. Среди известных к настоящему времени 5-HT₄-агонистов указанные соединения являются одними из наиболее сильных и селективных.^{287, 288}

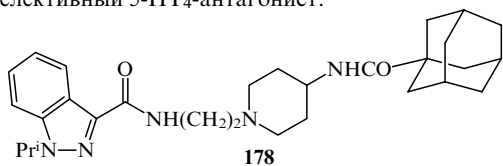
Некоторые 5-HT₄-лиганды были найдены среди производных квипина (125a) — тоже 5-HT₃-лиганда. Большинство таких соединений, например 177, обладая частичной агонистической активностью к 5-HT₄-рецептору, одновременно являются 5-HT₃-антагонистами²⁸⁹ и такой профиль активности делает их потенциальными гастрокинетическими агентами.



R = H (a), C₅H₁₁ (b), (CH₂)₂Ph (c), (CH₂)₂C₆H₃Cl₂-3,4 (d).



В заключение этого раздела подчеркнем, что несмотря на создание довольно большого числа сильных и достаточно селективных лигандов 5-HT₄-рецепторов, они в основном проявляют антагонистическую активность. Селективных полных агонистов найдено немного, хотя пока именно они представляют большую терапевтическую ценность. Кроме того, очень многие из найденных 5-HT₄-лигандов не обладают хорошими фармакодинамическими характеристиками, необходимыми для их использования в клинике. Именно поэтому в последнее время уделяют большое внимание таким модификациям структур указанных лигандов, которые улучшали бы фармакодинамические характеристики. Для этого, например, в соединения типа 170 в боковую цепь вместо сложноэфирных групп вводят амидные, карбаматные или кетонные группировки.^{290, 291} Из веществ с улучшенными фармакодинамическими параметрами следует отметить упомянутые выше соединения 171b и 174, а также найденное недавно соединение 178^{290, 292} — долгодействующий сильный и селективный 5-HT₄-антагонист.

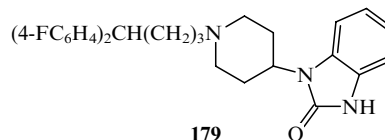


IX. Лиганды серотониновых рецепторов других подтипов

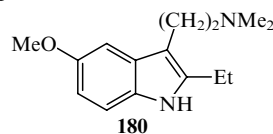
Наименее изученными из всех подтипов серотониновых рецепторов являются 5-HT₅- (разделяемый на 5-HT_{5A} и 5-HT_{5B}), 5-HT₆- и 5-HT₇-подтипы. В настоящее время неизвестны высокоселективные лиганды к рецепторам 5-HT₅- и 5-HT₆-подтипов, в связи с чем функция этих рецепторов мало изучена, так же как и их возможная терапевтическая ценность. Предполагается, что 5-HT₇-рецепторы принимают участие в патофизиологии некоторых нарушений сна, депрессии и шизофрении, кроме того, их стимуляция приводит к расширению кровеносных сосудов.

Изучение действия на рассматриваемые подтипы многих классических лигандов серотониновых рецепторов показало, что 5-карбоксамидотриптами (2) и ЛСД (97) обладают высокой, а соединение 4a — умеренной аффинностью к

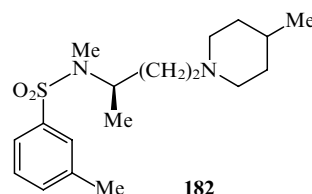
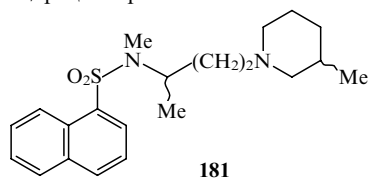
рецепторам 5-HT_{5A}- и 5-HT₇-подтипов.²⁹³ Многие неселективные 5-HT₂-антагонисты, такие как метитетепин (68), метерголин (98), ритансерин (104) и другие соединения, связываются с 5-HT₆- и 5-HT₇-рецепторами с высокой или умеренной аффинностью. Очень высокая прочность связывания достигается при взаимодействии с указанными рецепторами некоторых антипсихотических средств смешанного действия, например клозапина (120a) и пимозиды (179).²⁹⁴



Лишь в последнее время появилось несколько работ по созданию селективных лигандов некоторых из указанных рецепторных групп.^{295, 296} Так, было найдено, что 5-HT₆-рецепторы могут вмещать небольшие алкильные заместители в положении 2 индольного цикла молекулы серотонина. Наибольшую аффинность проявляет этильное производное 180, которое является полным агонистом 5-HT₆-подтипа и связывается с ним приблизительно в 5 раз сильнее серотонина. Соединение 180 обладает лишь умеренной аффинностью к некоторым другим подтипам серотониновых рецепторов, являясь, таким образом, наиболее селективным 5-HT₆-агонистом, известным к настоящему моменту. Замена этильного заместителя на фенильную группу не уменьшает аффинности, но ведет к резкому уменьшению внутренней активности. Это дает основание полагать, что на основе 2-замещенных триптами возможно создание не только селективных агонистов, но и антагонистов 5-HT₆-рецепторов.²⁹⁶



Селективный лиганд 5-HT₇-подтипа был получен на основе сульфида 181, найденного методом широкого скрининга и проявляющего умеренную аффинность и некоторую селективность к 5-HT₇-рецептору, причем (R,R)-конфигурация этого соединения оказалась важной для связывания. Вариации структуры 181 показали, что метильная группа в пиперидиновом кольце может быть сдвинута в положение 4, а нафталиновое кольцо заменено на другие ароматические заместители. Так, сульфамид 182 оказался на два порядка более селективным к рецепторам 5-HT₇-подтипа по сравнению с другими серотониновыми рецепторами. И хотя аффинность соединения 182 не слишком высока, это первый успешный пример селективного лиганда — антагониста 5-HT₇-рецептора.²⁹⁵



* * *

Таким образом, к настоящему времени с помощью методов медицинской химии создано довольно большое число соединений, взаимодействующих с серотониновыми рецепторами с высокой аффинностью. Основной проблемой в дизайне новых лигандов является обеспечение селективности, так как семейство серотониновых рецепторов характеризуется широким набором структурно похожих подклассов. И хотя для некоторых 5НТ-подтипов эта задача решается успешно, для других, в особенности для рецепторов 5-НТ_{1E}-, 5-НТ_{1F}-, 5-НТ_{5A}-, 5-НТ_{5B}-, 5-НТ₆-, 5-НТ₇-подтипов, конструирование селективных лигандов представляет серьезную проблему, важность решения которой диктуется также необходимостью лучшего понимания функций этих рецепторов в организме. Очевидно, что прогресс в области поиска лигандов серотониновых рецепторов будет зависеть от достижений рентгеноструктурного анализа. Данные РСА могут служить базисом для уточнения компьютерных моделей и проведения исследований по докингу лигандов различных структурных классов.

Литература

- О.Н.Зефирова, Н.С.Зефиров. *Вестн. МГУ. Сер. 2. Химия*, **41**, 43 (2000)
- О.Н.Зефирова, Н.С.Зефиров. *Вестн. МГУ. Сер. 2. Химия*, **41**, 103 (2000)
- О.Н.Зефирова, Н.С.Зефиров. *Журн. орг. химии*, **36**, 1273 (2000)
- D.Hoyer, G.R.Martin. *Behav. Brain Res.*, **73**, 263 (1996)
- D.Hoyer, G.Martin. *Neuropharmacology*, **36**, 419 (1997)
- L.Uphouse. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **21**, 679 (1997)
- P.Blier, C.de Montigny. *Trends Pharmacol. Sci.*, **15**, 220 (1994)
- A.Fletcher, I.A.Cliffe, C.T.Dourish. *Trends Pharmacol. Sci.*, **14**, 41 (1993)
- M.Hamon. *Trends Pharmacol. Sci.*, **15**, 36 (1994)
- M.S.Beer, J.A.Stanton, Y.Bevan, N.S.Chauhan, D.N.Middlemiss. *Eur. J. Pharmacol.*, **213**, 193 (1992)
- E.Zifa, G.Fillion. *Pharmacol. Rev.*, **44**, 401 (1992)
- D.N.Middlemiss, J.R.Fozard. *Eur. J. Pharmacol.*, **90**, 151 (1983)
- D.R.Helton, W.E.Colbert. *J. Pharm. Pharmacol.*, **46**, 902 (1994)
- H.Yu, Y.Liu, U.Hacksell, T.Lewander. *Eur. J. Pharmacol.*, **231**, 69 (1993)
- Z.-P.Zhuang, M.-P.Kung, H.F.Kung. *J. Med. Chem.*, **36**, 3161 (1993)
- L.-E.Arvidsson, A.M.Johansson, U.Hacksell, J.L.Nilsson, K.Svensson, S.Hjorth, T.Magnusson, A.Carlsson, B.Andersson, H.Wikström. *J. Med. Chem.*, **30**, 2105 (1987)
- C.Mellin, J.Vallgarda, D.L.Nelson, L.Björk, H.Yu, N.-E.Anden, I.Csöreg, L.-E.Arvidsson, U.Hacksell. *J. Med. Chem.*, **34**, 497 (1991)
- L.J.Cornfield, G.Lambert, L.E.Arvidsson, C.Mellin, J.Vallgarda, U.Hacksell, D.L.Nelson. *Mol. Pharmacol.*, **39**, 780 (1991)
- H.Wikström, B.Andersson, T.Elebring, J.Jacyno, N.L.Allinger, K.Svensson, A.Carlsson, S.Sundell. *J. Med. Chem.*, **30**, 1567 (1987)
- B.B.Höök, L.Cortizo, A.M.Johansson, A.Westlind-Danielsson, N.Mohell, U.Hacksell. *J. Med. Chem.*, **39**, 4036 (1996)
- L.Björk, L.J.Cornfield, D.L.Nelson, S.E.Hillver, N.E.Anden, T.Lewander, U.Hacksell. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **258**, 58 (1991)
- S.-E.Hillver, L.Björk, Y.-L.Li, B.Svensson, S.Ross, N.-E.Anden, U.Hacksell. *J. Med. Chem.*, **33**, 1541 (1990)
- J.Vallgarda, U.Appelberg, L.E.Arvidsson, S.Hjorth, B.E.Svensson, U.Hacksell. *J. Med. Chem.*, **39**, 1485 (1996)
- M.H.Hedberg, T.Linnanen, J.M.Jansen, G.Nordvall, S.Hjorth, L.Unelius, A.M.Johansson. *J. Med. Chem.*, **39**, 3503 (1996)
- M.H.Hedberg, J.M.Jansen, G.Nordvall, S.Hjorth, L.Unelius, A.M.Johansson. *J. Med. Chem.*, **39**, 3491 (1996)
- G.S.Baxter, D.A.Craig, D.E.Clark. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **343**, 439 (1991)
- R.D.Titus, E.C.Kornfeld, N.D.Jones, J.A.Clemens, E.B.Smalstig, R.W.Fuller, R.A.Hahn, M.D.Hynes, N.R.Mason, D.T.Wong, M.M.Foreman. *J. Med. Chem.*, **26**, 1112 (1983)
- R.F.Heier, L.A.Dolak, J.N.Duncan, D.K.Hyslop, M.F.Lipton, I.J.Martin, M.A.Mauragis, M.F.Piercey, N.F.Nichols, P.J.K.D.Schreur, M.W.Smith, M.W.Moon. *J. Med. Chem.*, **40**, 639 (1997)
- J.M.Cossery, H.Gozlan, U.Spampinato, C.Perdicakis, G.Guillaumet, L.Pichat, M.Hamon. *Eur. J. Pharmacol.*, **140**, 143 (1987)
- E.Hammarberg, G.Nordvall, R.Leideborg, M.Nylof, S.Hanson, L.Johansson, S.-O.Thorberg, B.R.Tolf, E.Jerning, G.T.Svantesson, N.Mohell, C.Ahlgren, A.Westlind-Danielsson, I.Csöreg, R.Johansson. *J. Med. Chem.*, **43**, 2837 (2000)
- K.L.Goa, A.Ward. *Drugs*, **32**, 114 (1986)
- A.Gobert, J.-M.Rivet, L.Cistarelli, C.Melon, M.J.Millan. *Neuroscience*, **93**, 1251 (1999)
- B.J.Cao, R.J.Rodgers. *Psychopharmacology (Berlin)*, **139**, 185 (1998)
- D.P.Taylor, S.L.Moon. *Neuropeptides*, **19** (Suppl.), 15 (1991)
- K.Ishizumi, A.Kojima, F.Antoku. *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2288 (1991)
- I.van Wijngaarden, M.T.M.Tulp, W.Soudijn. *Eur. J. Pharmacol.*, **188**, 301 (1990)
- M.Abou-Gharbia, U.R.Patel, M.B.Webb, J.A.Moyer, T.H.Andree, E.A.Muth. *J. Med. Chem.*, **31**, 1382 (1988)
- R.K.Raghupathi, L.Rydelek-Fitzgerald, M.Teitler, R.A.Glennon. *J. Med. Chem.*, **34**, 2633 (1991)
- B.J.van Steen, I.van Wijngaarden, M.T.M.Tulp, W.Soudijn. *J. Med. Chem.*, **36**, 2751 (1993)
- B.J.van Steen, I.van Wijngaarden, M.T.M.Tulp, W.Soudijn. *J. Med. Chem.*, **37**, 2761 (1994)
- J.L.Mokrosz, M.Pietrasiewicz, B.Duszynska, M.T.Cegla. *J. Med. Chem.*, **35**, 2369 (1992)
- R.A.Glennon, S.-S.Hong, M.Dukat, M.Teitler, K.Davis. *J. Med. Chem.*, **37**, 2828 (1994)
- R.A.Glennon, S.S.Hong, M.Bondarev, H.Law, M.Dukat, S.Rakhit, P.Power, E.Fan, D.Kinneau, R.Kamboj, M.Teitler, K.Herrick-Davis, C.Smith. *J. Med. Chem.*, **39**, 314 (1996)
- J.M.Greuel, T.Glaser. *Eur. J. Pharmacol.*, **211**, 211 (1992)
- T.Sharp, L.I.Backus, S.Hjorth, S.R.Bramwell, D.G.Grahame-Smith. *Eur. J. Pharmacol.*, **176**, 331 (1990)
- H.T.Yang, M.Endoh. *Br. J. Pharmacol.*, **122**, 1541 (1997)
- T.Matsuda, Y.H.Seong, H.Aono, T.Kanda, A.Baba, K.Saito, A.Tobe, H.Iwata. *Eur. J. Pharmacol.*, **170**, 75 (1989)
- G.Baxter, G.Kennett, F.Blaney, T.Blackburn. *Trends Pharmacol. Sci.*, **16**, 105 (1995)
- Y.El Ahmad, E.Laurent, P.Maillet, A.Talab, J.F.Teste, R.Dokhan, G.Tran, R.Ollivier. *J. Med. Chem.*, **40**, 952 (1997)
- A.Orjales, L.Alonso-Cires, L.Labeaga, R.Corcostegui. *J. Med. Chem.*, **38**, 1273 (1995)
- J.-L.Peglion, H.Canton, K.Bervoets, V.Audinot, M.Brocco, A.Gobert, S.Le Marouille-Girardon, M.J.Millan. *J. Med. Chem.*, **38**, 4044 (1995)
- M.L.Lopez-Rodriguez, M.L.Rosado, B.Benhamu, M.J.Morcillo, A.M.Sanz, L.Orensanz, M.E.Beneitez, J.A.Fuentes, J.Manzanares. *J. Med. Chem.*, **39**, 4439 (1996)
- M.L.Lopez-Rodriguez, M.J.Morcillo, T.K.Rovat, E.Fernandez, B.Vicente, A.M.Sanz, M.Hernandez, L.Orensanz. *J. Med. Chem.*, **42**, 36 (1999)
- G.Griebel, R.J.Rodgers, G.Perrault, D.J.Sanger. *Psychopharmacology (Berlin)*, **144**, 121 (1999)
- G.Griebel, R.J.Rodgers, G.Perrault, D.J.Sanger. *Neuropharmacology*, **39**, 1848 (2000)
- T.Podona, B.Guardiola-Lemaitre, D.-H.Caignard, G.Adam, B.Pfeiffer, P.Renard, G.Guillaumet. *J. Med. Chem.*, **37**, 1779 (1994)
- R.T.Kroemer, E.Koutsilieris, P.Hecht, K.R.Liedl, P.Riederer, J.Kornhuber. *J. Med. Chem.*, **41**, 393 (1998)
- H.Kubinyi. *QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches*. (Eds R.Mannhold, P.Krogsgaard-Larsen, H.Timmerman). VCH, Weinheim, 1993

59. H.Kubinyi. In *The Quantitative Analysis of Structure-Activity Relationships. Vol. 1.* (Ed. M.E.Wolff). Wiley, New York, 1995. P. 497
60. C.Comoy, C.Marot, T.Podona, M.-L.Baudin, L.Morin-Allory, G.Guillaumet, B.Pfeiffer, D.-H.Caignard, P.Renard, M.-C.Rettori, G.Adam, B.Guardiola-Lemaitre. *J. Med. Chem.*, **39**, 4285 (1996)
61. S.Buisson-Defferier, M.van den Buuse. *Eur. J. Pharmacol.*, **223**, 133 (1992)
62. S.E.Gartside, P.J.Cowen, S.Hjorth. *Eur. J. Pharmacol.*, **191**, 391 (1990)
63. P.van den Hooff, M.Galvan. *Eur. J. Pharmacol.*, **196**, 291 (1991)
64. R.E.Mewshaw, J.Kavanagh, G.Stack, K.L.Marquis, X.Shi, M.Z.Kagan, M.B.Webb, A.H.Katz, A.Park, Y.H.Kang, M.Abou-Gharbia, R.Scerni, T.Wasik, L.Cortes-Burgos, T.Spangler, J.A.Brennan, M.Piesla, H.Mazandarani, M.I.Cockett, R.Ochalski, J.Coupet, T.H.Andree. *J. Med. Chem.*, **40**, 4235 (1997)
65. W.Quaglia, M.Pigini, A.Piergentili, M.Giannella, G.Marucci, E.Poggesi, A.Leonardi, C.Melchiorre. *J. Med. Chem.*, **42**, 2961 (1999)
66. W.Kuipers, C.G.Kruse, I.van Wijngaarden, P.J.Standaar, M.T.M.Tulp, N.Veldman, A.L.Spek, A.P.Ijzerman. *J. Med. Chem.*, **40**, 300 (1997)
67. B.Vacher, B.Bonnaud, P.Funes, N.Jubault, W.Koek, M.-B.Assie, C.Cosi. *J. Med. Chem.*, **41**, 5070 (1998)
68. B.Vacher, B.Bonnaud, P.Funes, N.Jubault, W.Koek, M.-B.Assie, C.Cosi, M.Kleven. *J. Med. Chem.*, **42**, 1648 (1999)
69. A.M.Birch, P.A.Bradley, J.C.Gill, F.Kerrigan, P.L.Needham. *J. Med. Chem.*, **42**, 3342 (1999)
70. H.R.Howard, J.A.Lowe III, T.F.Seeger, P.A.Seymour, S.H.Zorn, P.R.Maloney, F.E.Ewing, M.E.Newman, A.W.Schmidt, J.S.Furman, G.L.Robinson, E.Jackson, C.Johnson, J.Morrone. *J. Med. Chem.*, **39**, 143 (1996)
71. D.Wustrow, T.Belliotti, S.Glase, S.R.Kesten, D.Johnson, N.Colbry, R.Rubin, A.Blackburn, H.Akunne, A.Corbin, M.D.Davis, L.Georgic, S.Whetzel, K.Zoski, T.Heffner, T.Pugsley, L.Wise. *J. Med. Chem.*, **41**, 760 (1998)
72. E.M.Clifford, S.E.Gartside, V.Umbers, P.J.Cowen, M.Hajos, T.Sharp. *Br. J. Pharmacol.*, **124**, 206 (1998)
73. R.Corraddetti, N.Laaris, N.Hanoun, A.M.Laporte, E.Le Poul, M.Hamon, L.Lanfume. *Br. J. Pharmacol.*, **123**, 449 (1998)
74. H.Giles, S.J.Lansdell, M.L.Bolofo, H.L.Wilson, G.R.Martin. *Br. J. Pharmacol.*, **117**, 1119 (1996)
75. A.Hoey, C.Jackson, G.Pegg, M.Sillence. *Br. J. Pharmacol.*, **117**, 712 (1996)
76. A.Fletcher, E.A.Forster, D.J.Bill, G.Brown, I.A.Cliffe, J.E.Hartley, D.E.Jones, A.McLenachan, K.J.Stanhope, D.J.Critchley, K.J.Children, V.C.Middlefell, L.Lanfume, R.Corraddetti, A.M.Laporte, H.Gozlan, M.Hamon, C.T.Dourish. *Behav. Brain Res.*, **73**, 337 (1996)
77. E.A.Forster, I.A.Cliffe, D.J.Bill, G.M.Dover, D.Jones, Y.Reilly, A.Fletcher. *Eur. J. Pharmacol.*, **281**, 81 (1995)
78. I.A.Cliffe, C.I.Brightwell, A.Fletcher, E.A.Forster, H.L.Mansell, Y.Reilly, C.Routledge, A.C.White. *J. Med. Chem.*, **36**, 1509 (1993)
79. D.B.Bylund, H.S.Blaxall, L.J.Iversen, M.G.Caron, R.J.Lefkowitz, J.W.Lomasney. *Mol. Pharmacol.*, **42**, 1 (1992)
80. D.L.Nelson, E.W.Taylor. *Eur. J. Pharmacol.*, **124**, 207 (1986)
81. T.Yasunaga, R.Naito, T.Kontani, S.Tsukamoto, T.Nomura, T.Yamaguchi, T.Mase. *J. Med. Chem.*, **40**, 1252 (1997)
82. T.Yasunaga, T.Kimura, R.Naito, T.Kontani, F.Wanibuchi, H.Yamashita, T.Nomura, S.Tsukamoto, T.Yamaguchi, T.Mase. *J. Med. Chem.*, **41**, 2765 (1998)
83. M.J.Mokrosz, B.Duszynska, A.J.Bojarski, J.L.Mokrosz. *Bioorg. Med. Chem.*, **3**, 533 (1995)
84. J.M.Zgombick, L.E.Schechter, S.A.Kucharewicz, R.L.Weinshank, T.A.Branchek. *Eur. J. Pharmacol.*, **291**, 9 (1995)
85. Y.-C.Xu, J.M.Schaus, C.Walker, J.Krushinski, N.Adham, J.M.Zgombick, S.X.Liang, D.T.Kohlman, J.E.Audia. *J. Med. Chem.*, **42**, 526 (1999)
86. L.M.Gaster, F.E.Blaney, S.Davies, D.M.Duckworth, P.Ham, S.Jenkins, A.J.Jennings, G.F.Joiner, F.D.King, K.R.Mulholland, P.A.Wyman, J.J.Hagan, J.Hatcher, B.J.Jones, D.N.Middlemiss, G.W.Price, G.Riley, C.Roberts, C.Routledge, J.Selkirk, P.D.Slade. *J. Med. Chem.*, **41**, 1218 (1998)
87. J.Longmore, C.M.Boulanger, B.Desta, R.G.Hill, W.N.Schofield, A.A.Taylor. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **42**, 431 (1996)
88. C.Jorand-Lebrun, P.J.Pauwels, C.Palmier, C.Moret, P.Chopin, M.Perez, M.Marien, S.Halazy. *J. Med. Chem.*, **40**, 3974 (1997)
89. M.Lamothe, P.J.Pauwels, K.Belliard, P.Schambel, S.Halazy. *J. Med. Chem.*, **40**, 3542 (1997)
90. M.D.Ferrari, P.R.Saxena. *Trends Pharmacol. Sci.*, **14**, 129 (1993)
91. K.L.Dechant, S.P.Clissold. *Drugs*, **43**, 776 (1992)
92. C.M.Perry, A.Markham. *Drugs*, **55**, 889 (1998)
93. K.W.Weitzel, M.L.Thomas, R.E.Small, J.V.Goode. *Pharmacotherapy*, **19**, 957 (1999)
94. R.N.Iyer, C.W.Bradberry. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **277**, 40 (1996)
95. M.D.Lee, V.J.Aloyo, S.J.Fluhart, K.J.Simansky. *Psychopharmacology (Berlin)*, **136**, 304 (1998)
96. A.C.Trillat, I.Malagie, K.Scearce, D.Pons, M.C.Anmella, C.Jacquot, R.Hen, A.M.Gardier. *J. Neurochem.*, **69**, 2019 (1997)
97. M.J.Gawel. *Can. J. Clin. Pharmacol.*, **6**, 20A (1999)
98. R.Salonen. *Int. J. Clin. Pract.*, **53**, 552 (1999)
99. L.J.Street, R.Baker, W.B.Davey, A.R.Guiblin, R.A.Jelley, A.J.Reeve, H.Routledge, F.Sternfeld, A.P.Watt, M.S.Beer, D.N.Middlemiss, A.J.Noble, J.A.Stanton, K.Scholey, R.J.Hargreaves, B.Sohal, M.I.Graham, V.G.Matassa. *J. Med. Chem.*, **38**, 1799 (1995)
100. D.Deleu, Y.Hanssens. *J. Clin. Pharmacol.*, **40**, 687 (2000)
101. C.M.Spencer, N.S.Gunasekara, C.Hills. *Drugs*, **58**, 347 (1999)
102. R.M.Gallagher, G.Dennish, E.L.Spierings, R.Chitra. *Headache*, **40**, 119 (2000)
103. A.Al Sheklee, R.Reed. *Neurology*, **55**, 735 (2000)
104. P.R.Saxena, P.De Vries, W.Wang, J.P.Heiligers, v.A.Maassen, W.A.Bax, F.D.Yocca. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **355**, 295 (1997)
105. H.C.Diener, H.Kaube, V.Limmroth. *J. Neurol.*, **246**, 515 (1999)
106. A.A.Parsons, R.Valocik, P.Koster, P.Raval, R.Gagnon, N.Tilford, G.Feuerstein. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **32**, 995 (1998)
107. M.Perez, C.Fourrier, I.Sigogneau, P.J.Pauwels, C.Palmier, G.W.John, J.-P.Valentin, S.Halazy. *J. Med. Chem.*, **38**, 3602 (1995)
108. M.S.Beer, J.A.Stanton, Y.Bevan, A.Heald, A.J.Reeve, L.J.Street, V.G.Matassa, R.J.Hargreaves, D.N.Middlemiss. *Br. J. Pharmacol.*, **110**, 1196 (1993)
109. A.Heald, J.A.Stanton, S.A.Osborne, D.N.Middlemiss, M.S.Beer. *Eur. J. Pharmacol.*, **264**, 213 (1994)
110. L.J.Street, R.Baker, J.L.Castro, M.S.Chambers, A.R.Guiblin, S.C.Hobbs, V.G.Matassa, A.J.Reeve, M.S.Beer, D.N.Middlemiss, A.J.Noble, J.A.Stanton, K.Scholey, R.J.Hargreaves. *J. Med. Chem.*, **36**, 1529 (1993)
111. S.J.Starkey, M.Skingle. *Neuropharmacology*, **33**, 393 (1994)
112. J.W.Clitherow, D.I.Scopes, M.Skingle, C.C.Jordan, W.Feniuk, I.B.Campbell, M.C.Carter, E.W.Collington, H.E.Connor, G.A.Higgins, D.Beattie, H.A.Kelly, W.C.Mitchell, A.W.Oxford, A.H.Wadsworth, M.B.Tyers. *J. Med. Chem.*, **37**, 2253 (1994)
113. H.Law, M.Dukat, M.Teitler, D.K.H.Lee, L.Mazzocco, R.Kamboj, V.Rampersad, T.Prisinzano, R.A.Glennon. *J. Med. Chem.*, **41**, 2243 (1998)
114. C.Sonesson, T.Barf, J.Nilsson, D.Dijkstra, A.Carlsson, K.Svensson, M.W.Smith, I.J.Martin, J.N.Duncan, L.J.King, H.Wikström. *J. Med. Chem.*, **38**, 1319 (1995)
115. T.A.Barf, P.de Boer, H.Wikström, S.J.Peroutka, K.Svensson, M.D.Ennis, N.B.Ghazal, J.C.McGuire, M.W.Smith. *J. Med. Chem.*, **39**, 4717 (1996)
116. J.L.Castro, L.J.Street, A.R.Guiblin, R.A.Jelley, M.G.Russell, F.Sternfeld, M.S.Beer, J.A.Stanton, V.G.Matassa. *J. Med. Chem.*, **40**, 3497 (1997)
117. F.Sternfeld, A.R.Guiblin, R.A.Jelley, V.G.Matassa, A.J.Reeve, P.A.Hunt, M.S.Beer, A.Heald, J.A.Stanton, B.Sohal, A.P.Watt, L.J.Street. *J. Med. Chem.*, **42**, 607 (1999)
118. M.S.Chambers, L.J.Street, S.Goodacre, S.C.Hobbs, P.Hunt, R.A.Jelley, V.G.Matassa, A.J.Reeve, F.Sternfeld, M.S.Beer, J.A.Stanton, D.Rathbone, A.P.Watt, A.M.MacLeod. *J. Med. Chem.*, **42**, 691 (1999)

119. M.B.van Niel, I.Collins, M.S.Beer, H.B.Broughton, S.K.F.Cheng, S.C.Goodacre, A.Heald, K.L.Locker, A.M.MacLeod, D.Morrison, C.R.Moyes, D.O'Connor, A.Pike, M.Rowley, M.G.N.Russell, B.Sohal, J.A.Stanton, S.Thomas, H.Verrier, A.P.Watt, J.L.Castro. *J. Med. Chem.*, **42**, 2087 (1999)
120. J.L.Castro, I.Collins, M.G.N.Russell, A.P.Watt, B.Sohal, D.Rathbone, M.S.Beer, J.A.Stanton. *J. Med. Chem.*, **41**, 2667 (1998)
121. P.Schoeffter, D.Hoyer. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **339**, 675 (1989)
122. F.Chaoulloff, S.Aguerre, P.Mormede. *Neuropharmacology*, **37**, 1159 (1998)
123. R.F.Neale, S.L.Fallon, W.C.Boyar, J.W.Wasley, L.L.Martin, G.A.Stone, B.S.Glaesser, C.M.Sinton, M.Williams. *Eur. J. Pharmacol.*, **136**, 1 (1987)
124. J.E.Leysen, W.Gommeren, L.Heylen, W.H.Luyten, I.van de Weyer, P.Vanhoeacker, G.Haegeman, A.Schotte, P.van Gompel, R.Wouters, A.S.Lesage. *Mol. Pharmacol.*, **50**, 1567 (1996)
125. E.Schlicker, U.Werner, M.Hamon, H.Gozlan, B.Nickel, I.Szelenyi, M.Gothert. *Br. J. Pharmacol.*, **105**, 732 (1992)
126. M.A.Petty, J.Elands, M.P.Johnson, M.D.Linnik, E.Hamel, M.A.Moskowitz, W.S.Lee, D.R.McCarty, M.Hibert, B.M.Baron. *Eur. J. Pharmacol.*, **336**, 127 (1997)
127. P.Schoeffter, D.Hoyer. *Eur. J. Pharmacol.*, **196**, 213 (1991)
128. A.M.Ismail, M.Dukat, H.Law, R.Kamboj, E.Fan, D.K.H.Lee, L.Mazzocco, D.Buekschens, M.Teitler, M.E.Pierson, R.A.Glennon. *J. Med. Chem.*, **40**, 4415 (1997)
129. P.C.Waldmeier, M.Williams, P.A.Baumann, S.Bischoff, M.A.Sills, R.F.Neale. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **337**, 609 (1988)
130. P.J.Pauwels, F.C.Colpaert. *Neuropharmacology*, **34**, 235 (1995)
131. J.M.Watson, M.J.Burton, G.W.Price, B.J.Jones, D.N.Middlemiss. *Eur. J. Pharmacol.*, **314**, 365 (1996)
132. R.C.Glen, G.R.Martin, A.P.Hill, R.M.Hyde, P.M.Woollard, J.A.Salmon, J.Buckingham, A.D.Robertson. *J. Med. Chem.*, **38**, 3566 (1995)
133. G.P.Moloney, A.D.Robertson, G.R.Martin, S.MacLennan, N.Mathews, S.Dodsworth, P.Y.Sang, C.Knight, R.Glen. *J. Med. Chem.*, **40**, 2347 (1997)
134. G.P.Moloney, G.R.Martin, N.Mathews, A.Milne, H.Hobbs, S.Dodsworth, P.Y.Sang, C.Knight, M.Williams, M.Maxwell, R.C.Glen. *J. Med. Chem.*, **42**, 2504 (1999)
135. M.R.MacLean, R.A.Clayton, A.G.Templeton, I.Morecroft. *Br. J. Pharmacol.*, **119**, 277 (1996)
136. C.Roberts, G.W.Price, L.Gaster, B.J.Jones, D.N.Middlemiss, C.Routledge. *Neuropharmacology*, **36**, 549 (1997)
137. I.T.Forbes, S.Dabbs, D.M.Duckworth, P.Ham, G.E.Jones, F.D.King, D.V.Saunders, F.E.Blaney, C.B.Naylor, G.S.Baxter, T.P.Blackburn, G.A.Kennett, M.D.Wood. *J. Med. Chem.*, **39**, 4966 (1996)
138. E.Schlicker, K.Fink, G.J.Molderings, G.W.Price, M.Duckworth, L.Gaster, D.N.Middlemiss, J.Zentner, J.Likungu, M.Gothert. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **356**, 321 (1997)
139. S.Leonhardt, K.Herrick-Davis, M.Titeler. *J. Neurochem.*, **53**, 465 (1989)
140. E.M.Parker, D.G.Izzarelli, L.Lewis-Higgins, D.Palmer, R.A.Shapiro. *J. Neurochem.*, **67**, 2096 (1996)
141. S.Shepherd, L.Edvinsson, M.Cumberbatch, D.Williamson, G.Mason, J.Webb, S.Boyce, R.Hill, R.Hargreaves. *Cephalgia*, **19**, 851 (1999)
142. D.S.Dupuis, F.C.Colpaert, P.J.Pauwels. *Br. J. Pharmacol.*, **124**, 283 (1998)
143. K.W.Johnson, J.M.Schaus, M.M.Durkin, J.E.Audia, S.W.Kaldor, M.E.Flaugh, N.Adham, J.M.Zgombick, M.L.Cohen, T.A.Branchek, L.A.Phebus. *Neuroreport*, **8**, 2237 (1997)
144. B.P.Richardson, G.Engel, P.Donatsch, P.A.Stadler. *Nature (London)*, **316**, 126 (1985)
145. H.Wilson, W.J.Coffman, M.L.Cohen. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **252**, 683 (1990)
146. M.S.Duxon, G.A.Kennett, S.Lightowler, T.P.Blackburn, K.C.Fone. *Neuropharmacology*, **36**, 601 (1997)
147. G.A.Kennett, K.Ainsworth, B.Trail, T.P.Blackburn. *Neuropharmacology*, **36**, 233 (1997)
148. G.A.Kennett, B.Trail, F.Bright. *Neuropharmacology*, **37**, 1603 (1998)
149. R.A.Glennon, M.Dukat, M.El-Bermawy, H.Law, J.De los Angeles, M.Teitler, A.King, K.Herrick-Davis. *J. Med. Chem.*, **37**, 1929 (1994)
150. J.B.Blair, D.Marona-Lewicka, A.Kanthasamy, V.L.Lucaites, D.L.Nelson, D.E.Nichols. *J. Med. Chem.*, **42**, 1106 (1999)
151. M.Gerasimov, D.Marona-Lewicka, D.M.Kurrasch-Orbaugh, A.M.Qandil, D.E.Nichols. *J. Med. Chem.*, **42**, 4257 (1999)
152. J.E.Macor, J.Blake, C.B.Fox, C.Johnson, B.K.Koe, L.A.Lebel, J.M.Morrone, K.Ryan, A.W.Schmidt, D.W.Schulz, S.H.Zorn. *J. Med. Chem.*, **35**, 4503 (1992)
153. S.Vangveravong, D.E.Nichols. *J. Org. Chem.*, **60**, 3409 (1994)
154. S.Vangveravong, A.Kanthasamy, V.L.Lucaites, D.L.Nelson, D.E.Nichols. *J. Med. Chem.*, **41**, 4995 (1998)
155. M.Bös, F.Jenck, J.R.Martin, J.L.Moreau, A.J.Sleight, J.Wichmann, U.Widmer. *J. Med. Chem.*, **40**, 2762 (1997)
156. G.Curzon, G.A.Kennett. *Trends Pharmacol. Sci.*, **11**, 181 (1990)
157. K.C.Fone, R.H.Austin, I.A.Topham, G.A.Kennett, T.Punhani. *Br. J. Pharmacol.*, **123**, 1707 (1998)
158. I.Lucki, H.R.Ward, A.Frazer. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **249**, 155 (1989)
159. Y.Sugimoto, J.Yamada, T.Yoshikawa, K.Horisaka. *Eur. J. Pharmacol.*, **307**, 75 (1996)
160. P.J.Conn, E.Sanders-Bush. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **242**, 552 (1987)
161. S.K.Hemrick-Luecke, R.W.Fuller. *Eur. J. Pharmacol.*, **311**, 207 (1996)
162. R.A.Glennon, J.M.Jacyno, R.Young, J.D.McKenney, D.Nelson. *J. Med. Chem.*, **27**, 41 (1984)
163. R.A.Glennon, R.Raghupathi, P.Bartyzel, M.Teitler, S.Leonhardt. *J. Med. Chem.*, **35**, 734 (1992)
164. D.E.Nichols, S.Frescas, D.Marona-Lewicka, X.Huang, B.L.Roth, G.A.Gudelsky, J.F.Nash. *J. Med. Chem.*, **37**, 4346 (1994)
165. M.R.Seggel, M.Y.Yousif, R.A.Lyon, M.Titeler, B.L.Roth, E.A.Suba, R.A.Glennon. *J. Med. Chem.*, **33**, 1032 (1990)
166. A.P.Monte, D.Marona-Lewicka, M.A.Parker, D.B.Wainscott, D.L.Nelson, D.E.Nichols. *J. Med. Chem.*, **39**, 2953 (1996)
167. A.P.Monte, S.R.Waldman, D.Marona-Lewicka, D.B.Wainscott, D.L.Nelson, E.Sanders-Bush, D.E.Nichols. *J. Med. Chem.*, **40**, 2997 (1997)
168. A.P.Monte, D.Marona-Lewicka, M.M.Lewis, R.B.Mailman, D.B.Wainscott, D.L.Nelson, D.E.Nichols. *J. Med. Chem.*, **41**, 2134 (1998)
169. M.A.Parker, D.Marona-Lewicka, V.L.Lucaites, D.L.Nelson, D.E.Nichols. *J. Med. Chem.*, **41**, 5148 (1998)
170. D.E.Nichols, S.E.Snyder, R.Oberlender, M.P.Johnson, X.Huang. *J. Med. Chem.*, **34**, 276 (1991)
171. M.P.Johnson, C.A.Mathis, A.T.Shulgin, A.J.Hoffman, D.E.Nichols. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **35**, 211 (1990)
172. R.A.Glennon, M.Titeler, J.D.McKenney. *Life Sci.*, **35**, 2505 (1984)
173. J.E.Audia, D.A.Evrard, G.R.Murdoch, J.J.Droste, J.S.Nissen, K.W.Schenck, P.Fludzinski, V.L.Lucaites, D.L.Nelson, M.L.Cohen. *J. Med. Chem.*, **39**, 2773 (1996)
174. M.S.Choudhary, N.Sachs, A.Uluer, R.A.Glennon, R.B.Westkaemper, B.L.Roth. *Mol. Pharmacol.*, **47**, 450 (1995)
175. R.A.Glennon. *Neuropsychopharmacology*, **3**, 509 (1990)
176. M.L.Cohen, C.J.Parli, R.W.Fuller. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **251**, 1006 (1989)
177. C.S.Aulakh, J.L.Hill, D.L.Murphy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **263**, 588 (1992)
178. G.Bagdy, A.F.Sved, D.L.Murphy, K.Szemerédi. *Eur. J. Pharmacol.*, **210**, 285 (1992)
179. M.L.Cohen, R.W.Fuller, K.D.Kurz, C.J.Parli, N.R.Mason, D.B.Meyers, J.K.Smallwood, R.E.Toomey. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **244**, 106 (1988)
180. M.L.Cohen, D.W.Robertson, W.E.Bloomquist, H.C.Wilson. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **261**, 202 (1992)
181. J.W.Misner, W.L.Garbrecht, G.Marzoni, K.R.Whitten, M.L.Cohen. *J. Med. Chem.*, **33**, 652 (1990)
182. H.H.Pertz, H.-C.Milhahn, E.Eich. *J. Med. Chem.*, **42**, 659 (1999)
183. M.P.Johnson, J.E.Audia, J.S.Nissen, D.L.Nelson. *Eur. J. Pharmacol.*, **239**, 111 (1993)
184. D.L.Nelson, V.L.Lucaites, J.E.Audia, J.S.Nissen, D.B.Wainscott. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **265**, 1272 (1993)

185. M.P.Johnson, R.J.Loncharich, M.Baez, D.L.Nelson. *Mol. Pharmacol.*, **45**, 277 (1994)
186. H.T.Kao, N.Adham, M.A.Olsen, R.L.Weinshank, T.A.Branchek, P.R.Hartig. *FEBS Lett.*, **307**, 324 (1992)
187. W.L.Garbrecht, G.Marzoni, K.R.Whitten, M.L.Cohen. *J. Med. Chem.*, **31**, 444 (1988)
188. H.O.Kalkman, V.Neumann, J.Nozulak, M.D.Tricklebank. *Eur. J. Pharmacol.*, **343**, 201 (1998)
189. P.O.Mora, C.F.Netto, F.G.Graeff. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **58**, 1051 (1997)
190. J.Nozulak, H.O.Kalkman, P.Floersheim, D.Hoyer, P.Schoeffter, H.R.Buerki. *J. Med. Chem.*, **38**, 28 (1995)
191. J.E.Leysen, F.Awouters, L.Kennis, P.M.Laduron, J.Vandenberk, P.A.Janssen. *Life Sci.*, **28**, 1015 (1981)
192. P.A.Pierce, J.Y.Kim, S.J.Peroutka. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **346**, 4 (1992)
193. Z.Razzaque, J.Longmore, R.G.Hill. *Eur. J. Pharmacol.*, **283**, 199 (1995)
194. J.M.Van Nueten, P.A.Janssen, J.Van Beek, R.Xhonneux, T.J.Verbeuren, P.M.Vanhoutte. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **218**, 217 (1981)
195. Y.Watanabe, H.Usui, S.Kobayashi, H.Yoshiwara, T.Shibano, T.Tanaka, Y.Morishima, M.Yasuoka, M.Kanao. *J. Med. Chem.*, **35**, 189 (1992)
196. F.Darchen, D.Scherman, P.M.Laduron, J.P.Henry. *Mol. Pharmacol.*, **33**, 672 (1988)
197. J.L.Herndon, A.Ismail, S.P.Ingher, M.Teitler, R.A.Glennon. *J. Med. Chem.*, **35**, 4903 (1992)
198. C.J.Schmidt, V.L.Taylor, G.M.Abbate, T.R.Nieduzak. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **256**, 230 (1991)
199. P.Seeman, H.H.van Tol. *Trends Pharmacol. Sci.*, **15**, 264 (1994)
200. A.M.Ismail, J.De los Angeles, M.Teitler, S.Ingher, R.A.Glennon. *J. Med. Chem.*, **36**, 2519 (1993)
201. K.A.Metwally, M.Dukat, C.T.Egan, C.Smith, A.DuPre, C.B.Gauthier, K.Herrick-Davis, M.Teitler, R.A.Glennon. *J. Med. Chem.*, **41**, 5084 (1998)
202. R.H.Mach, J.R.Jackson, R.R.Luedtke, K.J.Ivins, P.B.Molinoff, R.L.Ehrenkaufer. *J. Med. Chem.*, **35**, 423 (1992)
203. D.W.Bonhaus, K.K.Weinhardt, M.Taylor, A.DeSouza, P.M.McNeeley, K.Szczepanski, D.J.Fontana, J.Trinh, C.L.Rocha, P.M.Dawson, L.A.Flippin, R.M.Eglen. *Neuropharmacology*, **36**, 621 (1997)
204. D.W.Bonhaus, C.L.Rocha, M.W.Dawson, R.M.Eglen. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **861**, 269 (1998)
205. I.T.Forbes, G.A.Kennett, A.Gadre, P.Ham, C.J.Hayward, R.T.Martin, M.Thompson, M.D.Wood, G.S.Baxter, A.Glen, O.E.Murphy, B.A.Stewart, T.P.Blackburn. *J. Med. Chem.*, **36**, 1104 (1993)
206. I.T.Forbes, P.Ham, D.H.Booth, R.T.Martin, M.Thompson, G.S.Baxter, T.P.Blackburn, A.Glen, G.A.Kennett, M.D.Wood. *J. Med. Chem.*, **38**, 2524 (1995)
207. I.T.Forbes, G.E.Jones, O.E.Murphy, V.Holland, G.S.Baxter. *J. Med. Chem.*, **38**, 855 (1995)
208. C.S.Dowd, K.Herrick-Davis, C.Egan, A.DuPre, C.Smith, M.Teitler, R.A.Glennon. *J. Med. Chem.*, **43**, 3074 (2000)
209. A.Y.Deutch, B.Moghaddam, R.B.Innis, J.H.Krystal, G.K.Aghajanian, B.S.Bunney, D.S.Charney. *Schizophr. Res.*, **4**, 121 (1991)
210. H.Y.Meltzer. *Psychopharmacology (Berlin)*, **99** (Suppl.), S18 (1989)
211. S.Fox, J.Brotchie. *Eur. J. Pharmacol.*, **301**, 27 (1996)
212. M.Kuoppamaki, E.Syvalahti, J.Hietala. *Eur. J. Pharmacol.*, **245**, 179 (1993)
213. G.Campiani, V.Nacci, S.Bechelli, S.M.Ciani, A.Garofalo, I.Fiorini, H.Wikström, P.de Boer, Y.Liao, P.G.Tepper, A.Cagnotto, T.Mennini. *J. Med. Chem.*, **41**, 3763 (1998)
214. D.Hoyer, D.E.Clark, J.R.Fozard, P.R.Hartig, G.R.Martin, E.J.Mylecharane, P.R.Saxena, P.P.Humphrey. *Pharmacol. Rev.*, **46**, 157 (1994)
215. A.Moran, C.Velasco, T.Salvador, M.L.Martin, L.San Roman. *Br. J. Pharmacol.*, **113**, 1358 (1994)
216. B.E.Leonard. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, **31**, 301 (1982)
217. R.A.Newton, J.M.Elliott. *J. Neurochem.*, **69**, 1031 (1997)
218. K.Andersen, T.Liljefors, K.Gundertofte, J.Perregaard, K.P.Bögesö. *J. Med. Chem.*, **37**, 950 (1994)
219. T.Borowski, M.Krol, E.Broclawik, T.C.Baranowski, L.Strekowski, M.J.Mokrosz. *J. Med. Chem.*, **43**, 1901 (2000)
220. A.M.Ismail, M.Titeler, K.J.Miller, T.S.Smith, R.A.Glennon. *J. Med. Chem.*, **33**, 755 (1990)
221. D.A.Craig, R.M.Eglen, L.K.Walsh, L.A.Perkins, R.L.Whiting, D.E.Clark. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **342**, 9 (1990)
222. S.J.Peroutka, A.Hamik. *Eur. J. Pharmacol.*, **148**, 297 (1988)
223. N.A.Sharif, E.H.Wong, D.N.Loury, E.Stefanich, A.D.Michel, R.M.Eglen, R.L.Whiting. *Br. J. Pharmacol.*, **102**, 919 (1991)
224. S.J.Ireland, M.B.Tyers. *Br. J. Pharmacol.*, **90**, 229 (1987)
225. R.A.Glennon, A.M.Ismail, B.G.McCarthy, S.J.Peroutka. *Eur. J. Pharmacol.*, **168**, 387 (1989)
226. A.Bachy, M.Heaulme, A.Giudice, J.C.Michaud, I.A.Lefevre, J.Souilhac, L.Manara, M.B.Emerit, H.Gozlan, M.Hamon. *Eur. J. Pharmacol.*, **237**, 299 (1993)
227. E.Edwards, E.Hampton, C.R.Ashby, J.Zhang, R.Y.Wang. *Brain Res.*, **733**, 21 (1996)
228. M.Anzini, A.Cappelli, S.Vomero, G.Giorgi, T.Langer, M.Hamon, N.Merahi, B.M.Emerit, A.Cagnotto, M.Skorupska, T.Mennini, J.C.Pinto. *J. Med. Chem.*, **38**, 2692 (1995)
229. G.J.Kilpatrick, A.Butler, J.Burridge, A.W.Oxford. *Eur. J. Pharmacol.*, **182**, 193 (1990)
230. M.I.Sepulveda, S.C.Lummis, I.L.Martin. *Br. J. Pharmacol.*, **104**, 536 (1991)
231. F.G.Boess, M.I.Sepulveda, S.C.Lummis, I.L.Martin. *Neuropharmacology*, **31**, 561 (1992)
232. M.I.Niemeyer, S.C.Lummis. *Br. J. Pharmacol.*, **123**, 661 (1998)
233. M.Dukat, A.A.Abdel-Rahman, A.M.Ismail, S.Ingher, M.Teitler, L.Gyermek, R.A.Glennon. *J. Med. Chem.*, **39**, 4017 (1996)
234. G.Campiani, A.Cappelli, V.Nacci, M.Anzini, S.Vomero, M.Hamon, A.Cagnotto, C.Fracasso, C.Uboldi, S.Caccia, S.Consolo, T.Mennini. *J. Med. Chem.*, **40**, 3670 (1997)
235. H.Prunier, S.Rault, J.-C.Lancelot, M.Robba, P.Renard, P.Delagrange, B.Pfeiffer, D.-H.Caignard, R.Misslin, B.Guardiola-Lemaitre, M.Hamon. *J. Med. Chem.*, **40**, 1808 (1997)
236. S.Rault, J.-C.Lancelot, H.Prunier, M.Robba, P.Renard, P.Delagrange, B.Pfeiffer, D.-H.Caignard, B.Guardiola-Lemaitre, M.Hamon. *J. Med. Chem.*, **39**, 2068 (1996)
237. G.Campiani, E.Morelli, S.Gemma, V.Nacci, S.Butini, M.Hamon, E.Novellino, G.Greco, A.Cagnotto, M.Goegan, L.Cervo, F.D.Valle, C.Fracasso, S.Caccia, T.Mennini. *J. Med. Chem.*, **42**, 4362 (1999)
238. A.Cappelli, M.Anzini, S.Vomero, L.Mennini, F.Makovec, E.Doucet, M.Hamon, G.Bruni, M.R.Romeo, M.C.Menziani, P.G.de Benedetti, T.Langer. *J. Med. Chem.*, **41**, 728 (1998)
239. A.Cappelli, A.Donati, M.Anzini, S.Vomero, P.G.de Benedetti, M.C.Menziani, T.Langer. *Bioorg. Med. Chem.*, **4**, 1255 (1996)
240. A.Cappelli, M.Anzini, S.Vomero, L.Canullo, L.Mennini, F.Makovec, E.Doucet, M.Hamon, M.C.Menziani, P.G.de Benedetti, G.Bruni, M.R.Romeo, G.Giorgi, A.Donati. *J. Med. Chem.*, **42**, 1556 (1999)
241. A.Monge, J.A.Palop, J.C.Del Castillo, J.M.Caldero, J.Roca, G.Romero, J.Del Rio, B.Lasheras. *J. Med. Chem.*, **36**, 2745 (1993)
242. J.R.Fozard, A.T.Mobarok Ali. *Eur. J. Pharmacol.*, **49**, 109 (1978)
243. V.Derkach, A.Surprenant, R.A.North. *Nature (London)*, **339**, 706 (1989)
244. W.L.Smith, R.S.Alphin, C.B.Jackson, L.F.Sancilio. *J. Pharm. Pharmacol.*, **41**, 101 (1989)
245. W.W.Smith, L.F.Sancilio, J.B.Owera-Atepo, R.J.Naylor, L.Lambert. *J. Pharm. Pharmacol.*, **40**, 301 (1988)
246. J.R.Fozard. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **326**, 36 (1984)
247. J.Bermudez, S.Dabbs, F.D.King. *J. Med. Chem.*, **33**, 1932 (1990)
248. J.Bermudez, S.Dabbs, K.A.Joiner, F.D.King. *J. Med. Chem.*, **33**, 1929 (1990)
249. M.Turconi, M.Nicola, M.G.Quintero, L.Maiocchi, R.Micheletti, E.Giraldo, A.Donetti. *J. Med. Chem.*, **33**, 2101 (1990)

250. J.Bermudez, C.S.Fake, G.F.Joiner, K.A.Joiner, F.D.King, W.D.Miner, G.J.Sanger. *J. Med. Chem.*, **33**, 1924 (1990)
251. R.D.Clark, J.M.Muchowski, K.K.Weinhardt, M.P.Dillon, C.-H.Lee, K.R.Bley, D.W.Bonhaus, E.H.F.Wong, R.M.Eglen. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 1853 (1995)
252. G.J.Kilpatrick, K.T.Bunce, M.B.Tyers. *Med. Res. Rev.*, **10**, 441 (1990)
253. A.Butler, J.M.Hill, S.J.Ireland, C.C.Jordan, M.B.Tyers. *Br. J. Pharmacol.*, **94**, 397 (1988)
254. M.A.Liberman, S.Howe, M.Lane. *Am. J. Surg.*, **179**, 60 (2000)
255. *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*. (Ed. F.D.King.). Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1994
256. F.Heidempergher, A.Pillan, V.Pincirol, F.Vaghi, C.Arrigoni, G.Bolis, C.Caccia, L.Dho, R.McArthur, M.Varasi. *J. Med. Chem.*, **40**, 3369 (1997)
257. C.J.Swain, R.Baker, C.Kneen, J.Moseley, J.Saunders, E.M.Seward, G.Stevenson, M.Beer, J.Stanton, K.Watling. *J. Med. Chem.*, **34**, 140 (1991)
258. T.Fukuda, M.Setoguchi, K.Inaba, H.Shoji, T.Tahara. *Eur. J. Pharmacol.*, **196**, 299 (1991)
259. K.Haga, K.Inaba, H.Shoji, Y.Morimoto, T.Fukuda, M.Setoguchi. *Jpn. J. Pharmacol.*, **63**, 377 (1993)
260. D.W.Robertson, W.B.Lacefield, W.Bloomquist, W.Pfeifer, R.L.Simon, M.L.Cohen. *J. Med. Chem.*, **35**, 310 (1992)
261. T.Rosen, A.A.Nagel, J.P.Rizzi, J.L.Ives, J.B.Daffeh, A.H.Ganong, K.Guarino, J.Heym, S.McLean, J.T.Nowakowski, A.W.Schmidt, T.F.Seeger, C.J.Sick, L.A.Vincent. *J. Med. Chem.*, **33**, 2715 (1990)
262. A.W.Schmidt, S.J.Peroutka. *Mol. Pharmacol.*, **36**, 505 (1989)
263. C.J.Swain, R.Baker, C.Kneen, R.Herbert, J.Moseley, J.Saunders, E.M.Seward, G.I.Stevenson, M.Beer, J.Stanton, K.Watling, R.G.Ball. *J. Med. Chem.*, **35**, 1019 (1992)
264. R.D.Clark, A.B.Miller, J.Berger, D.B.Repke, K.K.Weinhardt, B.A.Kowalczyk, R.M.Eglen, D.W.Bonhaus, C.H.Lee, A.D.Michel. *J. Med. Chem.*, **36**, 2645 (1993)
265. Y.Rival, R.Hoffmann, B.Didier, V.Rybaltchenko, J.-J.Bourguignon, C.G.Wermuth. *J. Med. Chem.*, **41**, 311 (1998)
266. Y.Sato, M.Yamada, S.Yoshida, T.Soneda, M.Ishikawa, T.Nizato, K.Suzuki, F.Konno. *J. Med. Chem.*, **41**, 3015 (1998)
267. M.Yamada, Y.Sato, K.Kobayashi, F.Konno, T.Soneda, T.Watanabe. *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 445 (1998)
268. C.Gerald, N.Adham, H.T.Kao, M.A.Olsen, T.M.Laz, L.E.Schechter, J.A.Bard, P.J.Vaysse, P.R.Hartig, T.A.Branchek. *EMBO J.*, **14**, 2806 (1995)
269. O.Blondel, M.Gastineau, Y.Dahmoune, M.Langlois, R.Fischmeister. *J. Neurochem.*, **70**, 2252 (1998)
270. K.H.Buchheit, R.Gamse, H.J.Pfannkuche. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **345**, 387 (1992)
271. D.L.Flynn, D.L.Zabrowski, D.P.Becker, R.Nosal, C.I.Villamil, G.W.Gullikson, C.Moumami, D.-C.Yang. *J. Med. Chem.*, **35**, 1486 (1992)
272. T.P.Blackburn, G.S.Baxter, G.A.Kennet, F.D.King, D.C.Piper, G.I.Sanger, D.R.Thomas, N.Upton, M.D.Wood. *Psychopharmacology*, **110**, 357 (1993)
273. F.D.King, M.S.Hadley, K.T.Joiner, R.T.Martin, G.J.Sanger, D.M.Smith, G.E.Smith, P.Smith, D.H.Turner, E.A.Watts. *J. Med. Chem.*, **36**, 683 (1993)
274. M.Langlois, D.Yang, B.Bremont, S.Shen. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 795 (1995)
275. R.M.Eglen, D.W.Bonhaus, L.G.Johnson, E.Leung, R.D.Clark. *Br. J. Pharmacol.*, **115**, 1387 (1995)
276. S.Elz, A.Keller. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **328**, 585 (1995)
277. D.Yang, J.-L.Soulier, S.Sicsic, M.Mathe-Allainmat, B.Bremont, T.Croci, R.Cardamone, G.Aureggi, M.Langlois. *J. Med. Chem.*, **40**, 608 (1997)
278. S.S.Hegde, D.W.Bonhaus, L.G.Johnson, E.Leung, R.D.Clark, R.M.Eglen. *Br. J. Pharmacol.*, **115**, 1087 (1995)
279. R.M.Eglen, E.H.Wong, A.Dumuis, J.Bockaert. *Trends Pharmacol. Sci.*, **16**, 391 (1995)
280. R.M.Eglen, K.Bley, D.W.Bonhaus, R.D.Clark, S.S.Hegde, L.G.Johnson, E.Leung, E.H.F.Wong. *Br. J. Pharmacol.*, **110**, 119 (1993)
281. R.D.Clark, A.Jahangir, L.A.Flippin, J.A.Langston, E.Leung, D.W.Bonhaus, E.H.Wong, L.G.Johnson, R.M.Eglen. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 2119 (1995)
282. A.J.Kaumann, L.M.Gaster, F.D.King, A.M.Brown. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **349**, 546 (1994)
283. L.M.Gaster, A.J.Jennings, G.F.Joiner, F.D.King, K.R.Mulholland, S.K.Rahman, S.Starr, P.A.Wyman, K.A.Wardle, E.S.Ellis, K.J.Sanger. *J. Med. Chem.*, **36**, 4121 (1993)
284. J.D.Gale, C.J.Grossman, J.W.Whitehead, A.W.Oxford, K.T.Bunce, P.P.Humphrey. *Br. J. Pharmacol.*, **111**, 332 (1994)
285. L.M.Gaster, G.F.Joiner, F.D.King, P.A.Wyman, J.M.Sutton, S.Bingham, E.S.Ellis, G.J.Sanger, K.A.Wardle. *J. Med. Chem.*, **38**, 4760 (1995)
286. I.Tapia, L.Alonso-Cires, P.L.Lopez-Tudanca, R.Mosquera, L.Labeaga, A.Innerarity, A.Orjales. *J. Med. Chem.*, **42**, 2870 (1999)
287. K.-H.Buchheit, R.Gamse, R.Giger, D.Hoyer, F.Klein, E.Klöpner, H.-J.Pfannkuche, H.Mattes. *J. Med. Chem.*, **38**, 2326 (1995)
288. K.-H.Buchheit, R.Gamse, R.Giger, D.Hoyer, F.Klein, E.Klöpner, H.-J.Pfannkuche, H.Mattes. *J. Med. Chem.*, **38**, 2331 (1995)
289. A.Monge, M.del Carmen Pena, J.A.Palop, J.M.Caldero, J.Roca, E.Garcia, G.Romero, J.del Rio, B.Lasheras. *J. Med. Chem.*, **37**, 1320 (1994)
290. J.M.Schaus, D.C.Thompson, W.E.Bloomquist, A.D.Sussemich, D.O.Calligaro, M.L.Cohen. *J. Med. Chem.*, **41**, 1943 (1998)
291. J.-L.Soulier, D.Yang, B.Bremont, T.Croci, U.Guzzi, M.Langlois. *J. Med. Chem.*, **40**, 1755 (1997)
292. M.-L.Cohen, W.Bloomquist, J.M.Schaus, D.C.Thompson, A.D.Sussemich, D.O.Calligaro, I.Cohen. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **277**, 97 (1996)
293. M.Wood, M.Chaubey, P.Atkinson, D.R.Thomas. *Eur. J. Pharmacol.*, **396**, 1 (2000)
294. B.L.Roth, S.C.Craig, M.S.Choudhary, A.Uluer, F.J.Monsma Jr., Y.Shen, H.Y.Meltzer, D.R.Sibley. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **268**, 1403 (1994)
295. I.T.Forbes, S.Dabbs, D.M.Duckworth, A.J.Jennings, F.D.King, P.J.Lovell, A.M.Brown, L.Collin, J.J.Hagan, D.N.Middlemiss, G.J.Riley, D.R.Thomas, N.Upton. *J. Med. Chem.*, **41**, 655 (1998)
296. R.A.Glennon, M.Lee, J.B.Rangisetty, M.Dukat, B.L.Roth, J.E.Savage, A.McBride, L.Rausser, S.Hufeisen, D.K.H.Lee. *J. Med. Chem.*, **43**, 1011 (2000)

PHYSIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS INTERACTING WITH SEROTONIN (5-HYDROXYTRYPTAMINE) RECEPTORS

O.N.Zefirova, N.S.Zefirov

Department of Chemistry, M.V.Lomonosov Moscow State University
Leninskie Gory, 119899 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)939-3026

Structural data on the organic compounds exhibiting activity with respect to serotonin receptors are described systematically. Problems of the design of these compounds are considered.

Bibliography — 296 references.

Received 22nd January 2001