

专论 Perspectives

5-HT 再摄取抑制 /5-HT 受体亚型多重作用抗抑郁药物研究进展

谷正松, 李建其*

(中国医药工业研究总院上海医药工业研究院, 化学制药新技术中心, 上海 201203)

摘要: 抑郁症是一种慢性、反复发作的精神疾病, 发病率呈逐年上升趋势。目前临床使用的抗抑郁药物存在有效率低、不良反应多及起效迟缓等缺陷, 因此亟需开发起效快、更加安全有效的新型抗抑郁制剂。具有 5-羟色胺 (5-HT) 再摄取抑制 (SSRI) 和 5-HT 受体亚型多重作用的抗抑郁药, 在有效性、安全性、起效时间及改善认知方面表现出较大优势, 是目前抗抑郁新药研究的重要方向。其中, SSRI 与 5-HT_{1A}、5-HT_{2A} 及 5-HT_{2C} 等受体组合的研究报道相对较多。本文对 SSRI/5-HT 受体亚型多靶点抗抑郁药的最新研究进展及本课题组的相关研究成果进行了综述。

关键词: 5-羟色胺再摄取抑制; 5-羟色胺受体亚型; 抗抑郁; 研究进展

中图分类号: R971⁺.43; R914.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-8255(2018)11-1481-11

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.001



【专家介绍】 李建其, 理学博士, 研究员, 博士生导师, 上海交通大学兼职教授。上海医药工业研究院化学制药新技术中心主任, 上海药学会药化专委会副主任委员, 上海药物合成工艺过程工程技术研究中心主任。1995年获国家科技进步三等奖, 1997年享受国务院特殊津贴, 2005年获上海首届优秀留学归国人员浦江计划资助, 2013年获“中央企业劳动模范”称号。近年来主要进行中枢神经系统、非细胞毒类抗肿瘤等原创性新药研究及重大医药品种的产业化开发。其研究团队在抗脑卒中、抗抑郁症、抗精神分裂、中枢镇痛及靶向抗肿瘤研究领域各有候选药物处于临床前研究阶段。已完成60多个药物品种的合成新技术和产业化研究。带领科研团队共承担国家科委和上海市科委重大科研项目45项。申请国内外发明专利160余项, 已获专利授权102项。Tel: 021-20572000×6011。E-mail: lijianqb@126.com。

抑郁症 (depression) 是临床常见的精神类疾病, 被心理学家称为人类的“精神感冒”, 具有持续时间长、易反复发作等特点。根据世界卫生组织 (WHO) 的报告, 抑郁症目前是世界第四大疾病, 全球已有超过 3 亿人罹患抑郁症。由于发病率呈逐年上升趋势, 预计到 2020 年, 抑郁症将成为仅次于心血管病的第二大疾病^[1]。自 20 世纪 50 年代首次发现三环类抗抑郁药以来, 已有多种抗抑郁药物被发现并广泛使用。目前临床使用的抗抑郁药物已发展到第 6 代^[2], 按药物作用机制主要分为以下几类 (表 1): ①单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs), 如异唑肼 (isocarboxazid); ②三环类抗抑郁剂 (TCAs), 如米帕明 (imipramine); ③选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRIs), 如氟西汀 (fluoxetine); ④选择性去甲肾上腺素 (NA) 再摄取抑制剂 (SNRIs), 如瑞波西汀 (reboxetine); ⑤ 5-HT/NA 双重再摄取抑制剂 (SSRI/SNRIs), 如文拉法辛 (venlafaxine); ⑥ NA/多巴胺 (DA) 双重再摄取抑制剂 (SNRI/SDARI), 如安非他酮 (bupropion)。虽然抗抑郁新药研究取得了很大进展, 但是目前临床使用的药物仍有许多不足之处, 如效率低、起效迟缓、不良反应多等^[3], 难以满足日益增多的抑郁患者的需求。

传统的抗抑郁药物 (如 SSRIs) 选择性抑制突触前膜对 5-HT 的再摄取, 增加突触间隙中 5-HT 含量, 进而达到抗抑郁作用。但大多数药物存在滞后效应, 且仅对部分抑郁患者有效, 说明抑郁症的发病机制不仅仅与单胺类神经递质水平低下有关。研究表明, 抑郁症患者脑内 5-羟色胺受体 (5-HTR) 数量较正常人低, 受体敏感性显著下降, 提示抑郁症的发生与 5-HTR 的数量及敏感性关系密切^[4]。目前已知的 5-HTR 至少有 7 种类型, 部分受体家

族还可分出多种亚型, 其中 5-HT_{1A}R、5-HT_{2A}R、5-HT_{2C}R、5-HT₃R、5-HT₆R、5-HT₇R 与抑郁症关系密切。因而, 组合 5-HT 再摄取抑制和 5-HT 受体亚型的策略, 被认为是能够加快起效、增强药效及减少不良反应的一种有效方法, 是目前抗抑郁新药研发的重要方向, 现已成功上市了维拉佐酮 (vilazodone) 和伏硫西汀 (vortioxetine) 两个新药, 并有多个药物处于临床试验阶段 (表 2)。

本文主要综述近年该研发方向的最新进展。

1 SSRI/5-HT_{1A} 多重作用抗抑郁药

Artigas 等报道了 5-HT_{1A} 受体部分激动药吡啶洛尔与 SSRIs 联合用药可缩短 SSRIs 的起效时间, 增强抗抑郁效果^[5]。文献报道 5-HT_{1A} 受体拮抗药 WAY-100635 与 SSRIs 联合用药也能显现出这种效果^[6]。Piñeyro 等提出, 5-HT_{1A} 受体可分为突触前膜 5-HT_{1A} 自身受体和突触后膜 5-HT_{1A} 受体; 突触前膜 5-HT_{1A} 自身受体被激活后, 可抑制 5-HT 神经元放电, 减少 5-HT 的合成和释放; 突触后膜 5-HT_{1A} 受体被激活, 可增强 5-HT 能神经传递。因此, 突触前膜 5-HT_{1A} 受体拮抗药和突触后膜 5-HT_{1A} 受体激动药均可产生快速的抗抑郁作用^[7]。受此启发, 具有 SSRI/5-HT_{1A} 受体双重作用机制的抗抑郁药研发受到越来越多的重视。

1.1 1-芳氧基-3-哌啶基丙-2-醇类化合物

Lily 公司报道的系列 1-芳氧基-3-哌啶基丙-2-醇类化合物具有较好的 5-HT 再摄取抑制和 5-HT_{1A} 受体拮抗作用, 其中化合物 1 (结构式见图 1) 对 5-HT 转运体 (SERT) 和 5-HT_{1A} 受体具有较高亲和力 (K_i), 显示出较好的成药前景 [K_i (SERT): 0.86 nmol/L; K_i (5-HT_{1A}R): 14.35 nmol/L]^[8]。微量渗透法分析表明, 雄性大鼠口服化合物 1 (10 mg/kg) 后下丘脑胞外 5-HT 水平升高 7 倍, 氟西汀 (10 mg/kg) 和 WAY-100635 (1 mg/kg) 联合给药后升高 3 倍, 而单独服用氟西汀 (10 mg/kg) 仅升高 1.5 倍。

MIN-117 (2, 结构式见图 1) 是 Minerva Neurosciences 公司开发的另一类 1-芳氧基-3-哌啶基丙-2-醇类化合物, 目前处于 II 期临床阶段。该化合物具有 5-HT 再摄取抑制和 5-HT_{1A} 受体拮抗作

收稿日期: 2018-09-18

作者简介: 谷正松 (1988—), 男, 博士, 主要从事药物合成研究。

Tel: 15901695624

E-mail: gzsluayan@163.com

通信联系人: 李建其 (1957—), 男, 博士生导师, 研究员, 从事创新药物及药物合成工艺研究。

Tel: 021-20572000×6011

E-mail: lijianqb@126.com

用,同时对 5-HT_{2A}、肾上腺素能 α_{1a} 和 α_{1b}、DA 受体也有一定的亲和力。临床研究表明,MIN-117 在每日 0.5 和 2.5 mg 两个剂量下与安慰剂组相比均有显著性差异,同时耐受性好,无认知损伤和性功能障碍等不良反应^[9]。

1.2 吡啶脂肪胺类化合物

Wyeth 公司相继开发的系列吡啶脂肪胺类化合物对 SERT 和 5-HT_{1A} 受体均有较强的亲和活性。化合物 3~5 对 5-HT_{1A} 受体显示拮抗活性,化合物 6 则显示激动活性,其中化合物 3 具有较好的成药前景 [K_i (SERT): 1.5 nmol/L; K_i (5-HT_{1A}R): 1.2 nmol/L]。微量渗透分析法表明,小鼠口服给予化合物 3 后(30 mg/kg),前额皮质层的 5-HT 浓度快速显著上

升,与 SSRIs 给药 14 d 后的效果相当,提示该化合物 3~6 具有潜在的快速抗抑郁效果^[10-13]。化合物结构见图 2。

1.3 芳基(芳苄基)哌啶(四氢吡啶)类化合物

Wyeth 公司开发了一种吡啶四氢吡啶类化合物 7,其对 SERT 和 5-HT_{1A} 受体都具有较好的活性 [K_i (SERT): 19.8 nmol/L; K_i (5-HT_{1A}R): 83.6 nmol/L],但该化合物对 α₁ 肾上腺素能受体也具有较好的亲和力 (K_i : 4.1 nmol/L)^[14]。Venkatesan 等报道了另一种吡啶四氢吡啶类化合物 8,其对 SERT (K_i : 0.76 nmol/L) 和 5-HT_{1A} 受体 (K_i : 11 nmol/L) 亦具有较好的活性,且为 5-HT_{1A} 受体完全激动药^[15]。文献报道了一种吡啶哌啶类化合物 9 具有较强

表 1 基于单胺靶标的抗抑郁药物分类

Tab.1 Classification of Monoamine-based Antidepressants

单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs ^a)	三环类 TCAs ^b	选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRIs ^c)	选择性 NA 再摄取抑制剂 (SNRIs ^d)	5-HT/NA 双重再摄取抑制剂 (SSRI/SNRIs)	NA/DA 双重再摄取抑制剂 (SNRI/SDARI ^e)
异唑肼 isocarboxazid	米帕明 imipramine	氟西汀 fluoxetine	瑞波西汀 reboxetine	度洛西汀 duloxetine	安非他酮 bupropion
苯乙肼 phenelzine	地昔帕明 desipramine	西酞普兰 citalopram	维洛沙嗪 viloxazine	文拉法辛 venlafaxine	
	氯米帕明 clomipramine	氟伏沙明 fluvoxamine	阿托西汀 atomoxetine	米那普仑 milnacipran	
	多塞平 doxepin	舍曲林 setraline		去甲文拉法辛 desvenlafaxine	
	普罗替林 protriptyline	帕罗西汀 paroxetine			

注: ^a monoamine oxidase inhibitors; ^b tricyclic antidepressants; ^c selective serotonin reuptake inhibitors; ^d selective noradrenaline reuptake inhibitors; ^e selective dopamine reuptake inhibitor

表 2 上市及临床试验阶段的 SSRI/5-HT 受体亚型类抗抑郁药物

Tab.2 Antidepressants Acting on SSRI/5-HT Receptor Subtypes on the Market and in Clinical Test

研发公司	药物	时间	所处阶段
Merck KGaA	维拉佐酮 (vilazodone)	2011	上市
Lundbeck and Takeda	伏硫西汀 (vortioxetine)	2013	上市
Minerva Neurosciences	MIN-117	2015	临床 II 期
Fabre Kramer	FKB01MD	2009	临床 II 期
Huahai	YL-0919	2015	临床 I 期
Sumitomo and Sunovion	DSP-1053	2013	临床 I 期

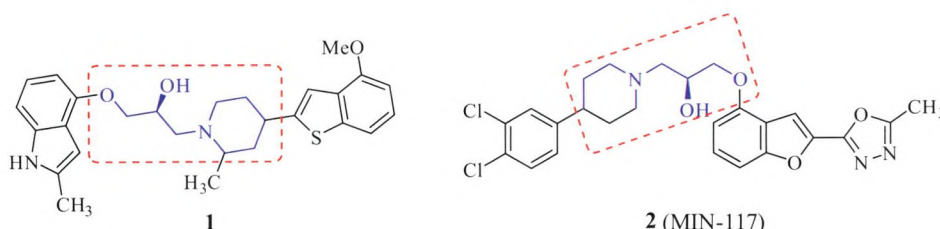


图 1 化合物 1 和 2 的结构

Fig.1 Structures of Compounds 1 and 2

的 5-HT 再摄取抑制活性 (K_i : 15.6 nmol/L), 对 5-HT_{1A} 受体活性 (K_i : 12.4 nmol/L) 也较强, 代谢稳定性较理想^[16]。化合物 7~9 结构见图 3。

GSK 公司结合哌啶洛尔/SSRIs 拼合及高通量筛选的方法, 发现一类芳苄基哌啶类化合物, 其中优选化合物为 10(图 3), 其对 5-HT_{1A} 受体和 SERT 的 K_i 值分别为 0.3 和 6.3 nmol/L, 同时该化合物对 5-HT_{1B} 受体和 5-HT_{1D} 受体也有一定亲和力, 且对 5-HT_{1A} 受体具有选择性^[17]。

文献报道了另一种芳苄基哌啶类化合物 DSP-1053(11, 图 3), 其具有 5-HT 再摄取抑制 (K_i : 1.02 nmol/L) 和 5-HT_{1A} 部分激动 (K_i : 5.05 nmol/L) 的双重活性^[18]。通过微透析法表明, 大鼠口服给

予 DSP-1053(3 和 10 mg/kg) 能剂量依耐性地增加细胞外 5-HT 水平。在大鼠强迫游泳试验中, 连续 2 周给予 DSP-1053(1 mg/kg) 能显著降低大鼠的游泳不动时间, 而 SSRIs 类药物帕罗西汀(10 mg/kg) 却需要给药 3 周才能达到相同效果, 提示该化合物具有抗抑郁起效快的潜在优势^[19]。

YL-0919(12, 图 3) 是浙江华海药业公司开发的新型 SSRI/5-HT_{1A} 受体部分激动剂类抗抑郁药, 目前处于临床 II 期试验阶段^[20]。YL-0919(1.25~5 mg/kg) 单次灌胃给药后, 在行为绝望模型(小鼠尾悬挂、大小鼠强迫游泳试验)及药理学模型上(5-羟色氨酸诱导小鼠甩头、利血平拮抗试验)具有显著的抗抑郁作用。

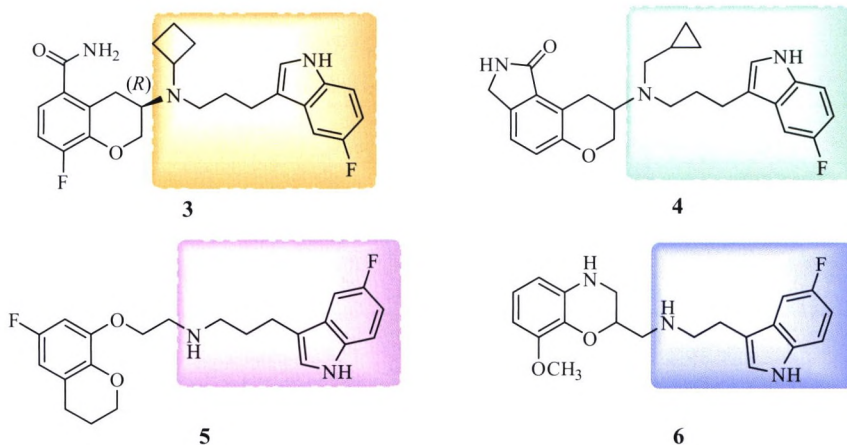


图 2 化合物 3~6 的结构
Fig.2 Structures of Compounds 3-6

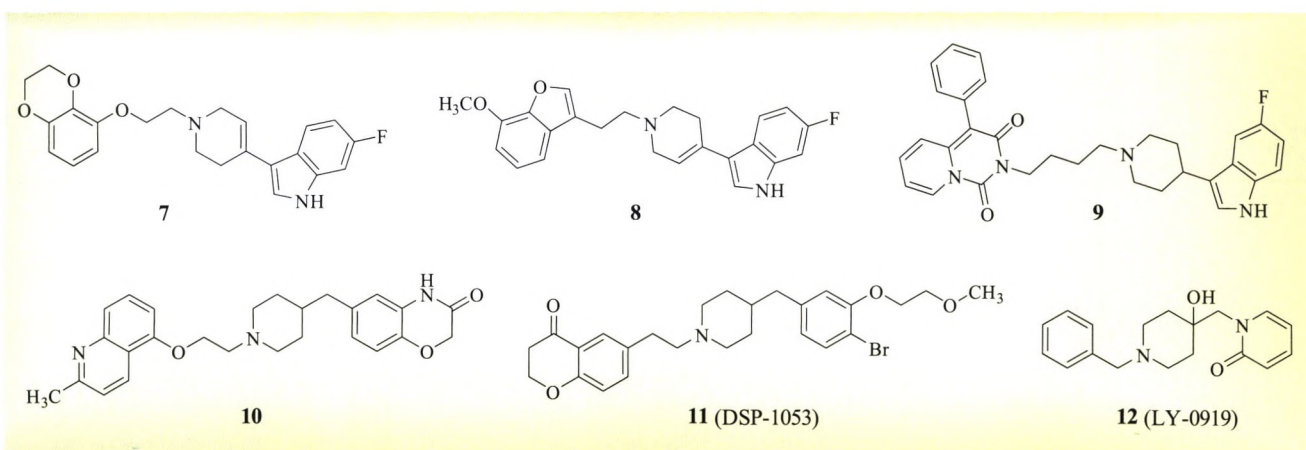


图 3 化合物 7~12 的结构
Fig.3 Structures of Compounds 7-12

1.4 芳基哌嗪类化合物

Lundbeck 公司通过将具有 SSRI 活性的吡啶烷胺片段和具有 5-HT_{1A} 受体活性的芳基哌嗪片段进行拼合得到系列新化合物^[21]。但最初该类化合物对 α_1 肾上腺素能受体和 D₂ 受体没有选择性, 后通过在苯并二噁烷环的 8-位引入氰基和吡啶环的 6-位引入氯, 得到具有选择性作用的化合物 Lu 36274 (**13**, 图 4), 该化合物经皮下注射 (18 mg/kg) 能使大鼠脑突触前的 5-HT 浓度增大 4 倍。

另一个吡啶烷基哌嗪化合物是由 Merck 公司开发的维拉佐酮 (vilazodone, **14**, 图 4), 该药于 2011 年 1 月 21 日获美国 FDA 批准上市。该药具有 5-HT 再摄取抑制作用和 5-HT_{1A} 受体部分激动作用 (K_i 值分别为 0.5 和 0.2 nmol/L), 但在动物体内却表现出 5-HT_{1A} 受体拮抗作用, 使大鼠脑突触前的 5-HT 浓度增大 2 ~ 3 倍^[22]。

化合物 VN2222 (**15**, 图 4) 是由 Tordera 等研发的芳基哌嗪衍生物中最具潜力的化合物^[23]。在小鼠体内外试验中, 本品不仅对 5-HT_{1A} 受体具有较高的亲和性, 且对小鼠大脑的皮质树突及中脑部位的 5-HT 具有良好的重摄取抑制作用。全身给药后, VN2222 对 5-HT 的重摄取抑制作用随着给药剂量的增加呈现先升高后降低的趋势; 对突触前的 5-HT_{1A} 自主受体, 在高剂量 (5 mg/kg) 时表现为弱的激动作用, 低剂量时 (0.01 ~ 0.5 mg/kg) 具有部

拮抗作用。因此, VN2222 对细胞外 5-HT 浓度的影响在低剂量 (0.01 ~ 0.1 mg/kg) 时显著升高, 而高剂量时没有变化。

Serafinowska 等报道了另一种芳基哌嗪类化合物 SB-744185 (**16**, 图 4), 其对 SERT、5-HT_{1A} 受体、5-HT_{1B} 受体和 5-HT_{1D} 受体均具有较高的亲和力 (pK_i 分别为 8.4、9.6、9.3 和 9.7)^[24]。该化合物对 5-HT_{1A} 受体、5-HT_{1B} 受体和 5-HT_{1D} 受体均显示出拮抗活性, 具有较理想的药代特性 (生物利用度 72%, 透脑率 1.0)。

2 SSRI/5-HT_{2A} 拮抗药

相关研究表明, 阻断 5-HT_{2A} 受体能够提高 SSRIs 类药物的治疗效果^[25]。同时, 阻断 5-HT_{2A} 受体还能减少 SSRIs 类药物对性欲和睡眠方面的不良反应^[26]。因此, 融合 SSRIs 和 5-HT_{2A} 受体拮抗药有望提高抗抑郁活性及减轻不良反应。

萘法唑酮 (nefazodone, **17**, 图 5) 是 Bristol-Myers Squibb 公司研发的新型抗抑郁药, 于 1994 年在加拿大上市。其 5-HT 再摄取抑制活性相对较弱 ($K_i=181$ nmol/L), 但对 5-HT_{2A} 受体的拮抗作用较强 ($K_i=32$ nmol/L)^[26]; 同时萘法唑酮还对 5-HT_{1A} 和 α_1 等受体具有亲和活性。但由于肝毒性较大, 该药于 2011 年停止销售。

文献报道了一种具有 SERT 及 5-HT_{2A} 受体拮抗双重作用的新型抗抑郁药 YM-992 [**18**, 图 5,

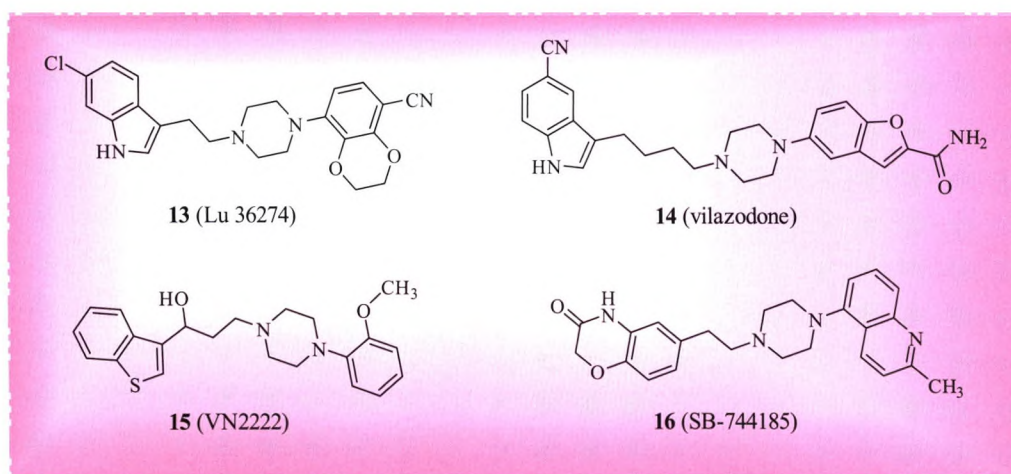


图 4 化合物 13 ~ 16 的结构
Fig.4 Structures of Compounds 13-16

$K_i(\text{SERT}) : 21 \text{ nmol/L}$, $K_i(5\text{-HT}_{2A}\text{R}) : 86 \text{ nmol/L}$ [27]。

Lilly 公司开发的 LY367265 (**19**, 图 5) 是一种新型的 5-HT_{2A} 受体拮抗和 SSRI 双重作用机制的化合物, 其对 SERT 和 5-HT_{2A} 受体的 K_i 值分别为 2.3 和 0.81 nmol/L [28]。

3 SSRI/5-HT_{2C} 拮抗药

研究表明, 5-HT_{2C} 受体拮抗药能增强 SSRI 类药物的抗抑郁效果 [29]。同时 5-HT_{2C} 受体拮抗药还可以减轻 SSRI 类药物所导致的焦虑、食欲降低、失眠等不良反应 [30]。因此, 组合 SSRI 和 5-HT_{2C} 受体拮抗作用的抗抑郁药有望增强药效及减轻不良反应。

目前临床使用的同时具有 SSRI 和 5-HT_{2C} 受体拮抗作用的抗抑郁药物包括 (*R*)-氟西汀 (*R*-fluoxetine, **20**, 图 6) [$K_i(\text{SERT}) : 7.7 \text{ nmol/L}$, $K_i(5\text{-HT}_{2C}\text{R}) : 68 \text{ nmol/L}$] 和曲唑酮 (trazodone, **21**, 图 6) [$K_i(\text{SERT}) : 115 \text{ nmol/L}$, $K_i(5\text{-HT}_{2C}\text{R}) : 224 \text{ nmol/L}$] 等 [31-32]。此外, 曲唑酮还对 5-HT_{2A} 和 α_1 受体具有较强活性。

Sumitomo 公司开发的系列吡唑胺类化合物具有较强的 5-HT 再摄取抑制和 5-HT_{2C} 受体拮抗双重作用, 其中化合物 **22** (图 6) 对 SERT 和 5-HT_{2C} 受体的 K_i 值分别为 0.34 和 2.9 nmol/L [33]。

4 SSRI 与其他 5-HT 受体亚型组合的抗抑郁药

4.1 SSRI/5-HT_{1B/1D} 拮抗药

Lily 公司开发的 LY393558 (**23**, 图 7) 具有较强的 5-HT 再摄取抑制和 5-HT_{1B/1D} 受体拮抗的多重作用 [34]。药理试验结果显示, 该化合物可以快速提高细胞间 5-HT 的浓度, 而 SSRI 类药物氟西汀需要连续给药后才能达到相同水平, 提示其具有潜在的快速抗抑郁作用。

4.2 SSRI/5-HT_{1A/1B/1D}/5-HT_{3A}/5-HT₇ 多重作用抗抑郁药

选择性 5-HT₃ 受体拮抗药昂丹司琼 (ondansetron) 临床上主要用于预防恶心呕吐, 同时还具有潜在的抗抑郁作用。研究表明, 在小鼠强迫游泳模型中, 昂丹司琼可增强 SSRIs 和 SNRIs 的抗抑郁活性 [35]。因此, 将 SSRI 与 5-HT₃ 受体拮抗药进行融合有望增强药效。

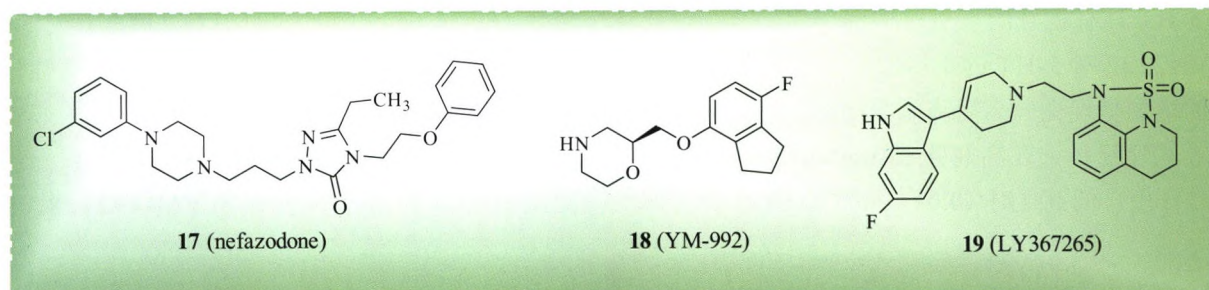


图 5 化合物 17 ~ 19 的结构
Fig.5 Structures of Compounds 17-19

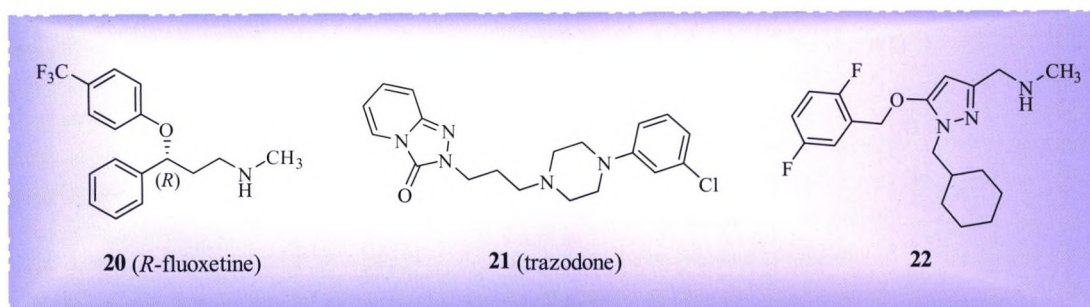


图 6 化合物 20 ~ 22 的结构
Fig.6 Structures of Compounds 20-22

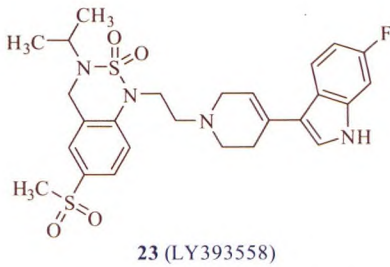
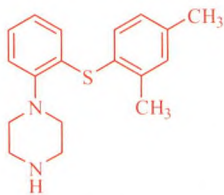


图 7 化合物 23 的结构

Fig.7 Structures of Compound 23

Lundbeck 和 Takeda 公司联合开发的伏硫西汀 (vortioxetine, 24, 图 8) 于 2013 年获得 FDA 与 EMA 批准, 用于治疗重度抑郁症, 该药具有较强的 5-HT 再摄取抑制和 5-HT_{3A} 受体拮抗作用 [$K_i(\text{SERT}) : 1.6 \text{ nmol/L}$; $K_i(5\text{-HT}_{3A}\text{R}) : 3.7 \text{ nmol/L}$], 此外其对 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT₇ 及 β_1 等受体亦有较强作用^[36]。临床研究表明, 伏硫西汀抗抑郁活性较好, 同时还具有改善认知功能的作用, 与目前市售的抗抑郁药物相比, 具有较大的竞争优势。



24 (vortioxetine)

图 8 化合物 24 的结构

Fig.8 Structure of Compound 24

4.3 SSRI/5-HT_{1A}/5-HT₇ 多重作用抗抑郁剂

5-HT₇ 受体分布在大脑边缘系统, 属于 G 蛋白偶联受体, 与神经系统联系密切。有关研究表明, 相对于维拉佐酮, 伏硫西汀能够改善患者的认知功能, 这与其同时对 5-HT₇ 受体有较强的拮抗作用有关^[37]。一些抗精神病药, 如氨磺必利和鲁拉西酮具有抗抑郁作用, 也与其对 5-HT₇ 受体的拮抗相关^[38]。文献报道 SSRI 类抗抑郁药西酞普兰与 5-HT₇ 受体拮抗药 SB269970 联合用药, 在抗抑郁动物模型中显示出更好的活性^[39]。研究还表明,

SB269970 能比氟西汀 (SSRI) 产生更快的抗抑郁效应^[40]。因此, 具有 SSRI/5-HT_{1A}/5-HT₇ 三靶点作用的化合物具有潜在的抗抑郁活性强、起效快、更好改善认知功能等优势。但目前此类靶点的抗抑郁活性分子的研究鲜有报道。

本课题组长期从事多靶点抗抑郁活性分子的设计、合成及成药性研究, 已发现 5-HT/NA/DA 三重再摄取抑制剂类抗抑郁候选新药结构, 及 SSRI/5-HT 受体亚型双重作用的抗抑郁优化化合物。在此基础上, 组合 SSRI/5-HT 受体亚型作用的药效团及作用于 5-HT₇ 受体的药效团, 借助计算机辅助药物设计技术, 设计合成了如图 9 所示的系列化合物。体外受体试验表明, 图 9 中多个化合物具有较强的 SSRI/5-HT_{1A}/5-HT₇ 三靶点作用 (对 3 个靶点的 K_i 值均达 nmol/L 级)。初步成药性研究表明, 该类化合物 (5 ~ 10 mg) 对多个动物抗抑郁模型均显示出较好的抗抑郁作用, 且呈量效关系; 具有改善认知功能作用; 药代特性较理想, 透脑率高 (大于 5); 急性毒性及两周亚急性毒性试验结果显示其安全性较高, 为未见文献报道的新作用机制的多靶点作用抗抑郁活性分子^[41-42], 其中, 优选化合物 SIPI8292 正进行临床前系统研究工作。同时, SIPI8292 梯队化合物的设计合成及药理活性筛选亦在进行中, 以发现抗抑郁活性更强、安全性更高、改善认知功能更好的候选新药结构。该类化合物的合成经优化后, 合成路线较短 (如图 10 所示), 操作简便, 质量可控, 利于临床前系统研究样品的大量制备。

上述研究工作已获得国家十三·五重大新药创

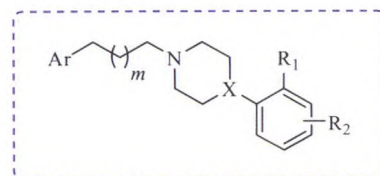


图 9 SSRI/5-HT_{1A}/5-HT₇ 类化合物的结构通式
Fig.9 The General Structural Formula of SSRI/5-HT_{1A}/5-HT₇ Compounds

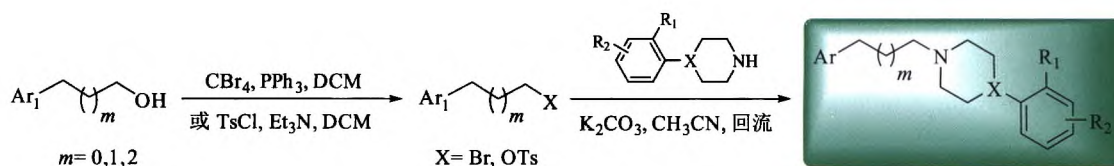


图 10 SSRI/5-HT_{1A}/5-HT₇ 类化合物的合成路线
Fig.10 Synthetic Route of SSRI/5-HT_{1A}/5-HT₇ Compounds

制项目“SIPI7569 类化合物作为新型多靶点抗抑郁候选新药的研究”(2018ZX09711002-002-009)、国家自然科学基金“选择性 SSRI/5-HT_{1A}/5-HT₇ 多靶点活性分子设计合成及抗抑郁作用研究”(81703358)、上海市自然科学基金“SIPI7900 类新作用机制抗抑郁化合物的设计、合成及活性研究”(18ZR1437700)、上海市科研计划项目“SIPI6116 作为新型多靶点抗抑郁 I 类新药的临床前研究”(16431903400) 的立项资助。

5 小结与展望

随着抑郁症发病率的增加,临床对抗抑郁药物的研发提出了更高的要求,开发疗效更好、不良反应更少、起效快且可改善认知功能的新型抗抑郁药物更为迫切。目前,国内外对新作用机制的抗抑郁药研究日渐增多,其中具有 5-HT 再摄取抑制和 5-HT 受体亚型多重作用的抗抑郁药的开发取得了较大的进展。鉴于 5-HT 受体亚型种类较多,作用机制较复杂,往往同一种受体亚型、不同的作用机制(激动、拮抗或部分激动等)可与不同的疾病相关联,如何获得靶点选择性强、作用机制明确的活性分子,在提高药效和起效速度的同时,不仅减少潜在的不良反应,且能改善记忆功能,是该类药物研发的科学与技术难题。目前上市的维拉佐酮和伏硫西汀较传统的抗抑郁药物虽有较大的进步,但仍有多不足,如:维拉佐酮与临床一线药物相比药效偏低,不能改善抑郁患者的认知功能障碍;伏硫西汀虽然药效增强,且可改善患者的认知功能障碍,但治疗初期会增加青少年自杀倾向,同时仍有性功能障碍等不良反应。因此,临床亟需兼备维拉佐酮和伏硫西汀的优点,且能避免各自缺点的多靶点新作用机制的抗抑郁药问世。

SSRI/5-HT_{1A}/5-HT₇ 选择性多靶点作用的新化合物虽具有起效快、不良反应少且可改善认知功能等潜在优势,但能否成为替代 SSRIs 类药物及临床现有药物的新一代广谱抗抑郁药,还有较多悬而未决的问题需要探索解决,诸如各靶点强度的平衡关系、靶点作用与药效及不良反应的关系、靶点作用的机制、是否发生体内脱靶及活性化合物的成药性等。本课题组针对 SSRI/5-HT_{1A}/5-HT₇ 多靶点作用抗抑郁活性分子进行了多年的研发工作,已取得了较大的突破,先后发现一批体外靶点作用强且选择性好,体内抗抑郁活性显著,药代特性理想,安全性较高的优化化合物,并在优化化合物成药性比较试验的基础上,获得了较理想的 SSRI/5-HT_{1A}/5-HT₇ 多靶点作用抗抑郁优化化合物 SIPI8292,该化合物目前正在临床前系统研究工作,如能开发上市,将为日益增多的抑郁患者带来新的希望。

参考文献:

- [1] WHITEFORD H A, DEGENHARDT L, REHM J, *et al.* Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2013, **382**(9904): 1575-1586.
- [2] GELENBERG A J, HOPKINS H S. Assessing and treating depression in primary care medicine [J]. *Am J Med*, 2007, **120**(2): 105-108.
- [3] FOURNIER J C, DERUBEIS R J, HOLLON S D, *et al.* Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis [J]. *J Am Med Assoc*, 2010, **303**(1): 47-53.
- [4] YATHAM L N, LIDDLE P F, SHIAH I S, *et al.* Brain serotonin 2 receptors in major depression: a positron emission tomography study [J]. *Arch Gen Psychiat*, 2000, **57**(9): 850-859.

- [5] ARTIGAS F, ROMERO L, DE MONTIGNY C, *et al.* Acceleration of the effect of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HT_{1A} antagonists [J]. *Trends Neurosci*, 1996, **19**(9): 378-383.
- [6] ROMERO L, ARTIGAS F. Preferential potentiation of the effects of serotonin uptake inhibitors by 5-HT_{1A} receptor antagonists in the dorsal raphe pathway: role of somatodendritic autoreceptors [J]. *J Neurochem*, 1997, **68**(6): 2593-2603.
- [7] PIÑEYRO G, BLIER P. Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action [J]. *Pharmacol Rev*, 1999, **51**(3): 533-591.
- [8] TAKEUCHI K, KOHN T J, HONIGSCHMIDT N A, *et al.* Advances toward new antidepressants beyond SSRIs: 1-Aryloxy-3-piperidinylpropan-2-ols with dual 5-HT_{1A} receptor antagonism/SSRI activities. Part 5 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, **16**: 2347-2351.
- [9] SAIJO T, MAEDA J, OKAUCHI T, *et al.* Presynaptic selectivity of a ligand for serotonin 1A receptors revealed by *in vivo* pet assays of rat brain [J]. *PLoS One*, 2012, **7**(8): e42589.
- [10] HATZENBUHLER N T, EVRARD D A, HARRISON B L, *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel compounds within a class of 3-aminochroman derivatives with dual 5-HT_{1A} receptor and serotonin transporter affinity [J]. *J Med Chem*, 2006, **49**(15): 4785-4789.
- [11] SHEN Z, SIVA R P, HATZENBUHLER N T, *et al.* Synthesis and structure-activity relationship of novel lactam-fused chroman derivatives having dual affinity at the 5-HT_{1A} receptor and the serotonin transporter [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, **20**(1): 222-227.
- [12] MEWSHAW R E, ZHOU D, ZHOU P, *et al.* Studies toward the discovery of the next generation of antidepressants. 3. Dual 5-HT_{1A} and serotonin transporter affinity within a class of *N*-aryloxyethylindolylalkylamines [J]. *J Med Chem*, 2004, **47**(15): 3823-3842.
- [13] ZHOU D, HARRISON B L, SHAH U, *et al.* Studies toward the discovery of the next generation of antidepressants. Part 5: 3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazine derivatives with dual 5-HT_{1A} receptor and serotonin transporter affinity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, **16**(5): 1338-1341.
- [14] MEWSHAW R E, MEAGHER K L, ZHOU P, *et al.* Studies toward the discovery of the next generation of antidepressants. Part 2: Incorporating a 5-HT_{1A} antagonist component into a class of serotonin reuptake inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, **12**(3): 307-310.
- [15] VENKATESAN A M, SANTOS O D, ELLINGBOE J, *et al.* Novel benzofuran derivatives with dual 5-HT_{1A} receptor and serotonin transporter affinity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, **20**(3): 824-827.
- [16] CHODKOWSKI A, WRÓBEL M Z, TURŁO J, *et al.* Novel 4-aryl-pyrido[1,2-*c*]-pyrimidines with dual SSRI and 5-HT_{1A} activity. Part 4 [J]. *Eur J Med Chem*, 2015, **90**(27): 21-32.
- [17] ATKINSON P J, BROMIDGE S M, DUXON M S, *et al.* 3,4-Dihydro-2*H*-benzoxazinones are 5-HT_{1A} receptor antagonists with potent 5-HT reuptake inhibitory activity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, **15**(3): 737-741.
- [18] YOSHINAGA H, NISHIDA T, SASAKI I, *et al.* Discovery of DSP-1053, a novel benzylpiperidine derivative with potent serotonin transporter inhibitory activity and partial 5-HT_{1A} receptor agonistic activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, **26**(8): 1614-1627.
- [19] KATO T, MATSUMOTO Y, YAMAMOTO M, *et al.* DSP-1053, a novel serotonin reuptake inhibitor with 5-HT_{1A} partial agonistic activity, displays fast antidepressant effect with minimal undesirable effects in juvenile rats [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2015, **3**(3): e00142.
- [20] CHEN H X, JIN Z L, ZHANG L M, *et al.* Antidepressant-like activity of YL-0919: A novel combined selective serotonin reuptake inhibitor and 5-HT_{1A} receptor agonist [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(12): e83271.
- [21] MOLTZEN E, BANG-ANDERSEN B. Serotonin reuptake inhibitors: the corner stone in treatment of depression for half a century—a medicinal chemistry survey [J]. *Curr Top Med Chem*, 2006, **6**(17): 1801-1823.
- [22] HUGHES Z A, STARR K R, LANGMEAD C J, *et al.* Neurochemical evaluation of the novel 5-HT_{1A} receptor partial agonist/serotonin reuptake inhibitor, vilazodone [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, **510**(1/2): 49-57.
- [23] TORDERA R M, MONGE A, DEL R J, *et al.* Antidepressant-like activity of VN2222, a serotonin reuptake inhibitor with high affinity at 5-HT_{1A} receptors [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, **442**(1/2): 63-71.
- [24] SERAFINOWSKA H T, BLANEY F E, LOVELL P J, *et al.* Novel 5-HT_{1A/1B/1D} receptors antagonists with potent 5-HT reuptake inhibitory activity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, **18**(20): 5581-5585.

- [25] MAREK G, MARTIN-RUIZ R, ABO A, *et al.* The selective 5-HT_{2A} receptor antagonist M100907 enhances antidepressant-like behavioral effects of the SSRI fluoxetine [J]. *Neuropsychopharmacol*, 2005, **30**(12): 2205-2215.
- [26] DAVIS R, WHITTINGTON R, BRYSON H M. Nefazodone. A review of its pharmacology and clinical efficacy in the management of major depression [J]. *Drugs*, 1997, **53**(4): 608.
- [27] HATANAKA K, NOMURA T, HIDAKA K, *et al.* Biochemical profile of YM992, a novel selective serotonin reuptake inhibitor with 5-HT_{2A} receptor antagonistic activity [J]. *Neuropharmacology*, 1996, **35**(11): 1621-1626.
- [28] PULLAR I A, CARNEY S L, COLVIN E M, *et al.* LY367265, an inhibitor of the 5-hydroxytryptamine transporter and 5-hydroxytryptamine (2A) receptor antagonist: a comparison with the antidepressant, Nefazodone [J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, **407**(1/2): 39-46.
- [29] CREMERS T I, GIORGETTI M, BOSKER F J, *et al.* Inactivation of 5-HT_{2C} receptors potentiates consequences of serotonin reuptake blockade [J]. *Neuropsychopharmacol*, 2004, **29**: 1782-1789.
- [30] MILLAN M J. Serotonin 5-HT_{2C} receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies [J]. *Therapie*, 2005, **60**(5): 441-460.
- [31] MARCOLI M, MAURA G, TORTAROLO M, *et al.* Trazodone is a potent agonist at 5-HT_{2C} receptors mediating inhibition of the *N*-methyl-*D*-aspartate/nitric oxide/cyclic GMP pathway in rat cerebellum [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, **285**(3): 983-986.
- [32] CHEN Y, PENG L, ZHAN X H, *et al.* Further evidence that fluoxetine interacts with a 5-HT_{2C} receptor in glial cells [J]. *Brain Res Bull*, 1995, **38**(2): 153-159.
- [33] IZUMI S, TOMOHIRO T, HIDEFUMI Y, *et al.* Pyrazole compound: WO, 2012008528 A1 [P]. 2012-01-19.
- [34] PULLAR I A, BOOT J R, CARNEY S L, *et al.* *In vitro* activity of LY393558, an inhibitor of the 5-hydroxytryptamine transporter with 5-HT(1B/1D/2) receptor antagonist properties [J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, **432**(1): 9-17.
- [35] COSTALL B, NAYLOR R J. 5-HT₃ receptors [J]. *Curr Drug Targets*, 2004, **3**(1): 27-37.
- [36] BANGANDERSEN B, RUHLAND T, JØRGENSEN M, *et al.* Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)-phenyl]piperazine (Lu AA21004): A novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder [J]. *J Med Chem*, 2011, **54**(9): 3206-3221.
- [37] WESTRICH L, HADDJERI N, DKHISSI-BENYAHY O, *et al.* Involvement of 5-HT₇ receptors in vortioxetine's modulation of circadian rhythms and episodic memory in rodents [J]. *Neuropharmacology*, 2015, **89**: 382-390.
- [38] CATES L N, ROBERTS A J, HUITRON-RESENDIZ S, *et al.* Effects of lurasidone in behavioral models of depression. Role of the 5-HT₇ receptor subtype [J]. *Neuropharmacology*, 2013, **70**: 211-217.
- [39] BONAVENTURE P, DIEGO S. Combination of 5-HT₇ receptor antagonist and serotonin reuptake inhibitor therapy: US, 20090275563 A1 [P]. 2009-11-05.
- [40] MNIE-FILALI O, FAURE C, LAMBÁS-SEÑAS L, *et al.* Pharmacological blockade of 5-HT₇ receptors as a putative fast acting antidepressant strategy [J]. *Neuropsychopharmacol*, 2011, **36**(6): 1275-1288.
- [41] GU Z S, ZHOU A N, LI J Q, *et al.* Synthesis and antidepressant-like activity of novel aralkyl piperazine derivatives targeting SSRI/5-HT_{1A}/5-HT₇ [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, **144**: 701-715.
- [42] GU Z S, XIAO Y, ZHANG Q W, *et al.* Synthesis and antidepressant activity of a series of arylalkanol and aralkyl piperazine derivatives targeting SSRI/5-HT_{1A}/5-HT₇ [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, **27**(24): 5420-5423.

Research Progress of Multi-target Antidepressants with SSRI and 5-HT Receptor Subtypes Activity

GU Zhengsong, LI Jianqi*

(Novel Technology Center of Pharmaceutical Chemistry, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203)

ABSTRACT: Depression is a chronic and recurrent mental disorder, and its incidence is increasing year by year. At present, antidepressants used in clinic show some defects, such as low effective rate, high side effects and delayed onset. Therefore, it is urgent to bring out a new type of antidepressants which are safer, more effective and rapid onset. Antidepressants with multiple effects of 5-HT reuptake inhibition and 5-HT receptor subtypes have shown great advantages in efficacy, safety, onset of action and cognition improvement, which is an important direction for the current research of antidepressant drugs. Many studies have focused on the combination of an SSRI with 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor ligands respectively. This article reviews the latest research progress of SSRI/5-HT receptor subtype multi-target antidepressants and the corresponding research results of our group.

Key Words: 5-HT reuptake inhibitor; 5-HT receptor subtype; anti-depression; research progress

