



BIULETYN
Wydziału Farmaceutycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2015, 5, 28-39
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

LIGANDY RECEPTORA 5-HT_{1A} JAKO POTENCJALNE LEKI PRZECIWDEPRESYJNE

Martyna Z. Wróbel^{1*}, Monika Marciniak²

¹ Katedra i Zakład Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

² Studenckie Koło Naukowe „Synthesis” przy Katedrze i Zakładzie Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej

*autorka korespondująca, +48 22 5720 646, e-mail: martynawrobel.wum@gmail.com

Otrzymano 26.10.2015, zaakceptowany 3.12.2015, zamieszczony 15.12.2015

STRESZCZENIE

Choroby afektywne są grupą zaburzeń psychicznych, wyróżniającą się złożoną patogenezą i etiologią. Jednym z głównych biologicznych czynników wywołujących depresję są zaburzenia w neuroprzekaznictwie katecholamin w mózgu. Związki wpływające na poziom serotoniny wytyczają bardzo obiecujący kierunek poszukiwania nowych leków przeciwdepresyjnych. Poniższa praca stanowi przegląd i analizę modyfikacji struktury ligandów receptora serotoninowego 5-HT_{1A}. Receptor 5-HT_{1A} występuje jako receptor presynaptyczny (autoreceptor), ale także jako receptor postsynaptyczny. Za jego pośrednictwem, w zależności od lokalizacji, może dojść do zahamowania sekrecji endogennej serotoniny do przestrzeni synaptycznej, bądź do zwiększenia przekazywania w neuronach serotonergicznych. Receptor 5-HT_{1A} uważany jest za istotny czynnik w patogenezie i leczeniu depresji. Najważniejszymi ligandami dla tego receptora są pochodne arylopiperyzyny, tetraliny i indoloalkilaminy. W tej pracy szczególną uwagę zwrócono na modyfikacje struktury, które zwiększały powinowactwo i selektywność wymienionych związków względem receptora 5-HT_{1A}.

SŁOWA KLUCZOWE: leki przeciwdepresyjne, depresja, receptor 5-HT_{1A}, ligandy receptora 5-HT_{1A}, arylopiperyzyny

ABSTRACT

5-HT_{1A} RECEPTOR LIGANDS AS POTENTIAL ANTIDEPRESSANTS

Affective diseases belong to the group of mental disorders and are characterized by a complex pathogenesis and etiology. Some of the major biological factors that cause depression include disorders of catecholamine neurotransmission in the brain. Compounds that affect serotonin levels offer a very promising direction in the search for new antidepressants. This paper focuses on a review and structure modification analysis of serotonin 5-HT_{1A} receptor ligands. The 5-HT_{1A} receptor can function both as a presynaptic receptor (autoreceptor) and as a postsynaptic receptor. Its stimulation, depending on the localization, may result in the inhibition of endogenous serotonin secretion into the synaptic cleft or in an increased level of transmission in serotonergic neurons. 5-HT_{1A}R is recognized as a crucial factor in the pathogenesis and treatment of depression. The main ligands of this receptor are derivatives of arylpiperazines, tetralin and indolylalkylamines. In this review, particular attention has been given to structural modifications that increase affinity and selectivity of the above-mentioned molecules for 5-HT_{1A}R.

KEYWORDS: antidepressant drugs, depression, 5-HT_{1A} receptor, 5-HT_{1A} receptor ligands, arylpiperazines

1. Wstęp

Choroby afektywne są grupą zaburzeń psychicznych, których etiologia nie jest znana. Dużo więcej wiadomo na temat ich patogenezы. Proponowane w ciągu ostatnich dziesięcioleci koncepcje etiologii chorób afektywnych często były uznawane za sprzeczne ze sobą, konkurencyjne lub przeciwstawne. Współczesna wiedza z zakresu psycho-neuroendokrynologii i psycho-immunologii pozwala stworzyć pomost pomiędzy podejściem czysto biologicznym a psychologicznym. Istnieją dowody na to, że silne zmiany nastroju zależą nie tylko od zmian w neuroprzekaznictwie w OUN, ale także od zmian w układach neuroendokrynych oraz immunologicznych, które ostatecznie prowadzą do zmian strukturalnych w mózgu. W odniesieniu do dzisiejszej wiedzy można uważać, że koncepcje patogenezы chorób afektywnych nie są ze sobą konkurencyjne, ale przy całościowym rozpatrywaniu zagadnienia mogą tworzyć uzupełniającą się całość [1].

W patogenezie i etiologii chorób afektywnych (depresji) wymienia się kilka głównych biologicznych czynników. Są to: czynniki genetyczne; zmiany strukturalne w OUN [2]; zmiany hormonalne [3]; ogniska rozniecania w układzie limbicznym (hipoteza kindlingu) [4]; zaburzenia rytmów biologicznych i okołodobowych [5]; wpływ układu immunologicznego [6] oraz zaburzenia w neuroprzekaznictwie.

Obserwacje zaburzeń poziomu neuroprzekazników w mózgu chorych na depresję doprowadziły do sformułowania najważniejszych hipotez patogenezы depresji - teorii katecholaminowej i serotoninowej. Udowodniono, że stany depresyjne są ściśle związane z zaburzeniami w neuroprzekaznictwie katecholamin w mózgu.

1.1. Poszukiwanie leków przeciwdepresyjnych w grupie ligandów receptorów serotoninowych

Pierwsze badania nad rolą układu serotonergicznego u chorych na depresję były prowadzone przez Coppena [7]

ale dopiero obszerne prace Shopsina [8] i Delgado [9] pozwoliły zrozumieć rolę serotoniny w patomechanizmie depresji [4].

Badania nad związkami wpływającymi na poziom serotoniny pozostają bardzo obiecującym kierunkiem poszukiwania nowych leków. Świadczą o tym następujące fakty:

- większość skutecznych leków działa modulująco na przekąźnictwo 5-HT, NA lub DA;
- u chorych z niektórymi postaciami depresji obserwowany jest spadek stężenia 5-HIAA (kwas 5-hydroksyindoloocetowy - główny metabolit serotoniny) w płynie mózgowo-rdzeniowym i w moczu;
- u chorych na kliniczną depresję stwierdzono występowanie polimorfizmu w rejonie promotora genu transportera serotoniny - 5-HTTLPR. Cervilla i wsp. opublikowali wyniki dowodzące, że u chorych posiadających ten polimorfizm zapadalność na depresję, jako następstwo negatywnych zdarzeń życiowych, jest bardzo duża [10]. Badania potwierdził Pae i wsp. [11];
- udowodniona jest duża rola receptorów serotoninowych w zapadalności oraz rozwoju chorób afektywnych. Agoniści receptorów: 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆ oraz antagoniści receptorów: 5-HT_{1A/1B/1D}, 5-HT_{1B/1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₇ hamują symptomy chorób afektywnych [12-14];
- stosowanie diety bogatej w tryptofan lub przyjmowanie tryptofanu (aminokwasu, który jest prekursorem w syntezie serotoniny) zmniejsza objawy depresji [15];
- u chorych na depresję obserwuje się zmniejszoną ilość prekursorów serotoniny L-tryptofanu, co wiąże się z aktywacją układu immunologicznego, która towarzyszy depresji. Prowadzi to do aktywacji dioksygenazy indoloaminowej, która zwiększa degradację tryptofanu [16];
- efektem przyjmowania leków przeciwdepresyjnych są zmiany w funkcji, a czasem też liczbie receptorów serotoninowych - następuje wzrost aktywności postsynaptycznych receptorów 5-HT_{1A} oraz spadek aktywności receptorów 5-HT₂, oraz autoreceptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B}. Co ciekawe, podobnie dzieje się przy terapii elektrowstrząsami (inaczej jest tylko z receptorami 5-HT₂);
- inhibicja hydroksylazy tryptofanowej przez podanie p-chlorofenylalaniny (PCPA) powoduje nagły powrót symptomów depresji pacjentów, którzy wcześniej reagowali na leczenie TLPD [17];
- u chorych na depresję w badaniach *post-mortem* stwierdzono: zmniejszoną gęstość receptorów 5-HT_{1A} w obszarze hipokampów oraz zwiększoną gęstość receptorów 5-HT_{2A/2C}. W badaniach SPECT (ang. *single photon emission computed tomography*) zarejestrowano niższe stężenie białka SERT. Zaobserwowano także niższe stężenie 5-HT oraz kwasu 5-hydroksyindoloocetowego w szeregu struktur mózgowia [18-20];
- nowsze techniki obrazowe, jak pozytonowa tomografia emisyjna - PET (ang. *positron emission tomography*), pozwoliły stwierdzić zmniejszenie ilości 5-HT_{1A}R w mózgu u pacjentów z czynną ostrą postacią depresji, także u tych poddanych leczeniu [21].

Aktualnie prowadzone są zaawansowane badania zainspirowane poprawą stanu chorych i skrócenia czasu latencji

przez ko-administrację inhibitorów monoamin i leki działające bezpośrednio na receptor serotoninowy.

Zostało udowodnione, że jednorazowe podanie leków z grupy SSRI powoduje zmniejszenie ilości zewnątrzkomórkowej serotoniny w jądrach szwu pnia mózgu szczurów, a dalsze ciągłe podawanie tych leków prowadzi do normalizacji uwalniania serotoniny z neuronów serotoninowych w tych strukturach [22]. Jak pokazały dalsze badania nad tym zjawiskiem, powrót aktywności neuronów serotoninowych jest ściśle związany z desensytyzacją somatodendrytycznych autoreceptorów 5-HT_{1A} [23,24].

Obecnie prowadzone są wielośrodkowe badania nad grupą nowych leków przeciwdepresyjnych, zaplanowanych jako „*multitarget agents*”. Dużo uwagi poświęca się ligandom receptorów serotoninowych, które jednocześnie blokują SERT. Wynika to z udowodnionej roli tych receptorów w patomechanizmie depresji oraz poprawy działania leków SSRI przez jednoczesne podanie związków działających receptorowo.

Można dokonać podziału na kilka grup leków ze względu na rodzaj oddziaływań: SSRI/antagonista 5-HT_{1A}; SSRI/agonista 5-HT_{1A}; SSRI/antagonista 5-HT_{1A/1B/1D}; SSRI/antagonista 5-HT_{1B/1D}; SSRI/antagonista 5-HT_{2A}; SSRI/antagonista 5-HT₃; SSRI/antagonista 5-HT₇; SSRI/agonista 5-HT₆.

Podsumowując wielu autorów wskazuje, że strategia poszukiwania nowych leków w grupie związków oddziałujących na system serotoninergiczny daje duże szanse na otrzymanie skutecznych antydepresantów [1]. Potwierdzeniem tego są wszystkie trzy wprowadzone do lecznictwa w XXI w. leki przeciwdepresyjne, które wpływają na neurotransmisję serotoniny; są to agomelatyna [25], vilazodon [26] i wortioksetyna [27] (Ryc. 1).

1.2. Receptor 5-HT_{1A}

Receptor 5-HT_{1A} należy do receptorów sprzężonych z białkiem G_{i/o} (jego pobudzenie powoduje inhibicję cyklicznej adenylowej i zmniejszenie ilości cAMP). Jego największą koncentrację u człowieka obserwujemy w układzie limbicznym (np. hipokamp, ciało migdałowate i przegroda boczna) i jądrach szwu pnia mózgu. Znajduje się on także w korze mózgowej, wzgórzu, podwzgórzu i jądrach podstawy (np. w prążkowie) [28].

Receptor 5-HT_{1A} występuje jako receptor presynaptyczny (autoreceptor), ale także jako receptor postsynaptyczny. Układ serotoninergiczny jest pobudzany tonicznie w pniu mózgu. Receptor 5-HT_{1A} jako autoreceptor jest zlokalizowany w ciałach neuronów (somatodendrytycznie) i dendrytach w obszarach jąder szwu pnia mózgu. Pobudzenie tej puli receptorów powoduje zahamowanie sekrecji endogennej serotoniny do przestrzeni synaptycznej przez sprzężenie zwrotne. Efektem jest osłabienie przekąźnictwa w neuronach serotoninergicznych [29,30].

Z drugiej strony pobudzenie postsynaptycznych receptorów 5-HT_{1A} zlokalizowanych somatodendrytycznie w nerwach terminalnych (heteroreceptory) w obszarach korowolimbicznych (OUN prowadzi do zwiększenia przekąźnictwa w neuronach serotoninergicznych, co wpływa hamująco na inne neurony zlokalizowane w różnych obszarach mózgu. To działanie reguluje liczne procesy fizjologiczne, takie jak procesy psychoemocjonalne, autonomiczne, czuciowe i motoryczne [31]. Aktywność receptora wiązana jest z ta-

kimi chorobami jak depresja, stany lękowe, choroba Parkinsona, schizofrenia a także choroba Alzheimera.

1.3. Rola receptora 5-HT_{1A} w patogenezie depresji

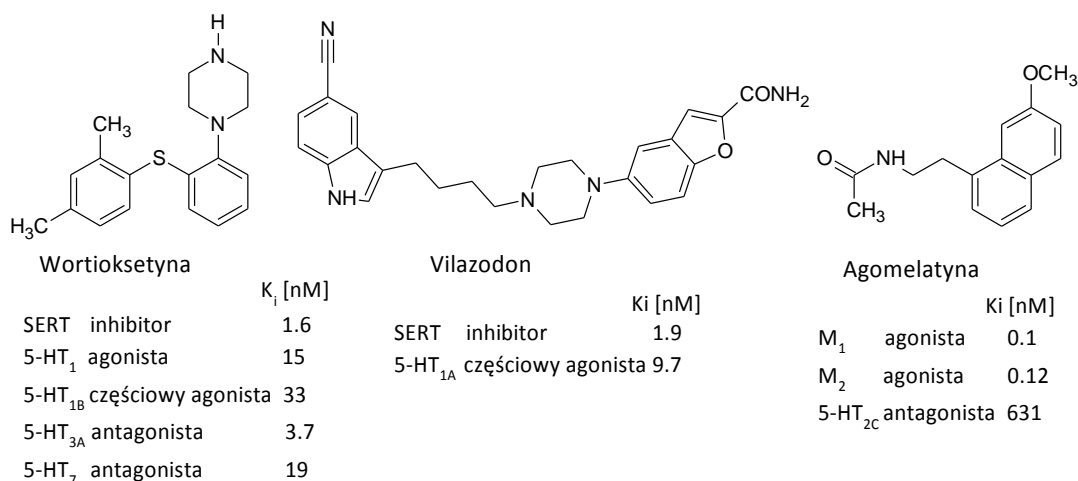
5-HT_{1A}R jest receptorem odgrywającym najistotniejszą w patogenezie i leczeniu depresji oraz lęku, o czym świadczą m.in. następujące fakty:

- myszy pozbawione genu odpowiedzialnego za ekspresję 5-HT_{1A} wykazują podwyższony poziom lęku i są niewrażliwe na podanie leków SSRI [32];
- nadmierna ekspresja genów 5-HT_{1A}R w wieku rozwojowym powoduje zmniejszenie zachowań lękowych u osobników dorosłych myszy [33];
- myszy ze zwiększoną o 30% ekspresją autoreceptorów 5-HT_{1A} wykazują mniejszą aktywność układu serotoniner-gicznego, zmniejszenie uwalniania serotoniny i zwiększoną częstość epizodów depresyjnych. Nie wykazują jednak zwiększonej częstości zachowań lękowych [34];

- u ludzi chorych na depresję stwierdzono zmniejszoną ilość receptorów postsynaptycznych 5-HT_{1A} w obszarze przedczołowej i skroniowej kory mózgu [35];

- u ofiar samobójstw chorych na depresję stwierdzono zwiększoną ilość autoreceptorów 5-HT_{1A} w obszarze jąder szwu pnia mózgu. Odnotowano także mniejszą ilość tych receptorów, może jednak być to związane z redukcją ilości neuronów serotoninowych w tym rejonie mózgu u chorych na MDD (ang. *major depressive disorder*) [36];
- najnowsze badania wskazują na powiązanie skuteczności leczenia lekami przeciwdepresyjnymi oraz podatności na zachorowanie na depresję z polimorfizmem pojedynczego nukleotydu (C(-1019)G) w regionie promotorowym genu receptora 5-HT_{1A} [32,34].

Najważniejsze leki i związki w zaawansowanej fazie badań klinicznych, wykazujące działanie w chorobach afektywnych przez receptor 5-HT_{1A} zostały przedstawione w Tabeli 1.



Ryc. 1. Leki przeciwdepresyjne o nowym mechanizmie działania, wprowadzone do leczenia w XXI w.

Tabela 1. Zastosowanie wybranych, nowych leków o mechanizmie działania na receptor 5-HT_{1A} w chorobach afektywnych.

Działanie	Związek	Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny	Mechanizm działania	Bibliografia
Przeciwłękowe	bupiron	Buspar	Bristol-Myers Squibb	5-HT _{1A} częściowy agonista	[37]
Przeciwłękowe	tandospiron	Sediel	Dainippon Sumitomo	5-HT _{1A} częściowy agonista	[38]
Przeciwłękowe	osemozotan (MN-305, MKC-242)	Faza II	MediciNova/Mitsubishi	5-HT _{1A} częściowy agonista	[39]
Przeciwdepresyjne	vilazodon	Viibryd	Forest/Merck KGa	SSRI/5-HT _{1A} częściowy agonista	[40]
Przeciwdepresyjne	wortiooksetyna (LU-AA21004)	Brintellix	Lundbeck/Takeda	SSRI/5-HT _{1A} częściowy agonista	[41]
Przeciwdepresyjne	flibanserin	Faza III	Boehringer Ingelheim	5-HT _{1A} agonista, 5-HT _{2A} antagonist, D ₄ częściowy agonista	[42]
Przeciwdepresyjne	F15599	Faza I	Pierre Fabre	5-HT _{1A} agonista	[43]
Przeciwdepresyjne (schizofrenia)	kwetiapina SR	Seroquel SR	Stada	antagonista D ₂ /5-HT _{1A} i SNRI	[44]
Przeciwdepresyjne (przeciwłękowe)	naluzotan (PRX00023)	Faza II	Proximagen	częściowy agonista 5-HT _{1A}	[45]
Przeciwdepresyjne (terapia wspomagająca)	pindolol	Visken	Novartis	5-HT _{1A} częściowy agonista, β-bloker	[46]
Przeciwdepresyjne	OPC 14523	Faza I	Otsuka	SSRI, agonista σ ₁ i 5-HT _{1A}	[47]
Przeciwdepresyjne	VPI-013	Faza II	Otsuka	SSRI, agonista σ ₁ i 5-HT _{1A}	[49]

2. Metodologia

Dokonano systematycznego przeglądu literatury w bazach Web of Science, ScienceDirect, PubMed i EMBASE. Zastosowano hasła: Depressive disorder[MeSH] OR depression[MeSH]; Indoleamines OR serotonin[MeSH] OR 5-hydroxytryptamine[TW] OR 5-HT[TW]; Receptor, Serotonin, 5-HT_{1A}[MeSH] AND 'ligands'; Antidepressive Agents[MeSH] AND Receptor, Serotonin, 5-HT_{1A}[MeSH]. Wyselekcjonowano 780 dokumentów, jako kryterium przyjęto dostępność wzorów strukturalnych a także pożądany profil farmakologiczny molekuł (agoniści lub antagoniści receptora 5-HT_{1A} o spodziewanym działaniu przeciwdepresyjnym). Następnie pogrupowano związki w zależności od ich budowy chemicznej. Zawężono pulę molekuł do związków będących pochodnymi arylopiperazyny, tetraliny i indoloalkiloaminy oraz wykazujących powinowactwo $K_i < 100$ nM. Według ChEMBLdb v 5 ilość aktywnych ligandów receptora 5-HT_{1A} należąca do tych grup chemicznych stanowi zdecydowaną większość (dane z sierpnia 2010), na 3616 aktywnych ligandów receptora 5-HT_{1A} należało do nich 3244 [50].

Następnie analizowano wpływ dokonanych modyfikacji chemicznych na selektywność i powinowactwo do 5-HT_{1A}R wybranych ligandów.

3. Wyniki i omówienie

3.1. Wybrane ligandy receptora 5-HT_{1A}

Uwzględniając liczbę ligandów 5-HT_{1A}R, najważniejsze grupy chemiczne dla tego receptora to pochodne arylopiperazyny, tetraliny i indoloalkiloaminy. Wybrane związki należące do tych grup zostaną po kolei omówione w poniższym rozdziale. Szczególną uwagę w tym przeglądzie zwrócono na modyfikacje struktury, które zwiększały powinowactwo i selektywność względem 5-HT_{1A}R opisywanych molekuł.

wactwo i selektywność względem 5-HT_{1A}R opisywanych molekuł.

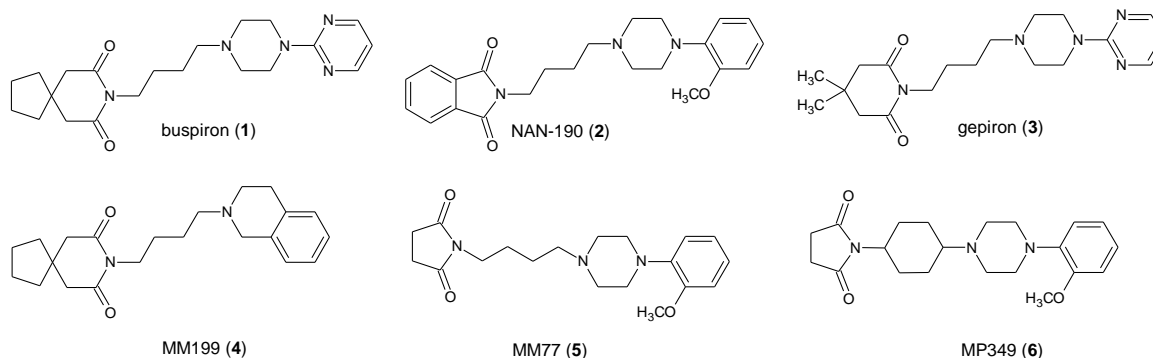
3.1.1. Arylopiperazyny

1-arylopiperazyny (LCAPs) to najważniejsza grupa ligandów receptora 5-HT_{1A}. Z 3616 ligandów tego receptora w ChEMBLdb v 5 aż 1894 należy do tej grupy pochodnych [50]. Buspiron (1), częściowy agonista receptora 5-HT_{1A}, jest prototypem leków będących ligandami dla tego białka [51,52].

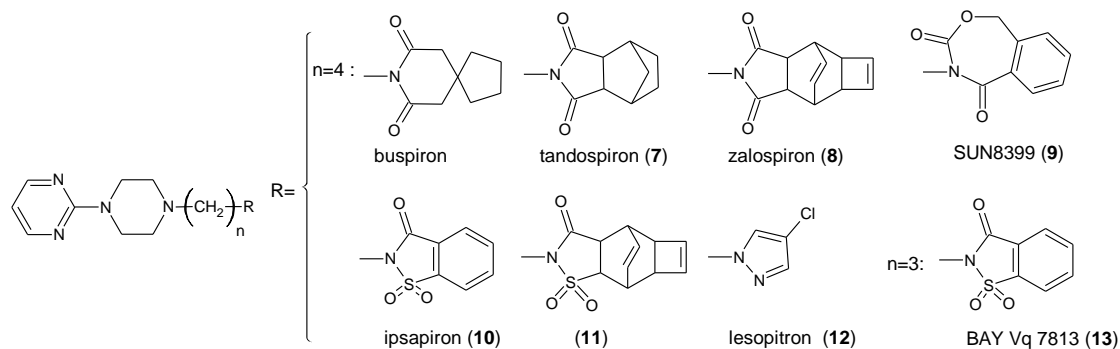
W wyniku przeprojektowań struktury buspironu otrzymano wiele związków o powinowactwie do receptora 5-HT_{1A}. Wybrane analogi buspironu (1) przedstawiono na Ryc. 2, 3 i 5. Modyfikacje struktury buspironu obejmowały wprowadzenie różnych reszt imidowych lub amidowych w miejsce piperydino-2,6-dionu (Ryc. 3 i 5) oraz różnych reszt w obszarze arylopiperazyny (najważniejsze z reszt przedstawiono na Ryc. 4) i miały na celu poprawę selektywności i wiązalności z 5-HT_{1A}R [53].

Przeprojektowanie obszaru imidu buspironu doprowadziło do otrzymania nowych ligandów i leków działających na receptor 5-HT_{1A}. Przykładem mogą być badania Mokrosza, Paluchowskiej i wsp., którzy opisali serię pochodnych 4-(4-sukcynimidobutylo)piperazyny analogów buspironu (1) i NAN-190 (2), z których najważniejszymi związkami są MM-199 (4), MM-77 (5) i MP-359 (6) - Ryc. 2 [54-61].

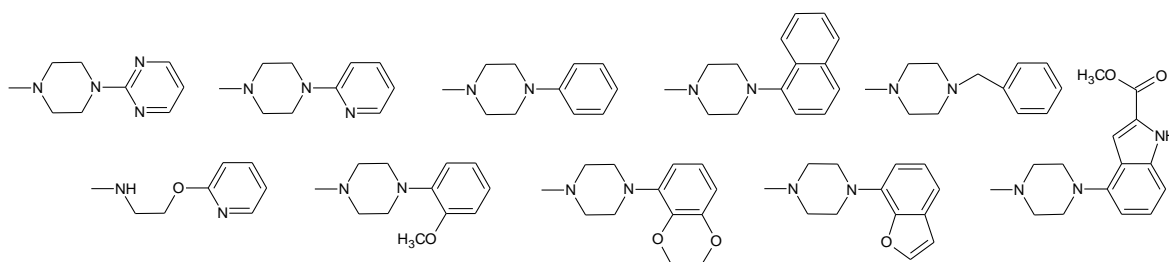
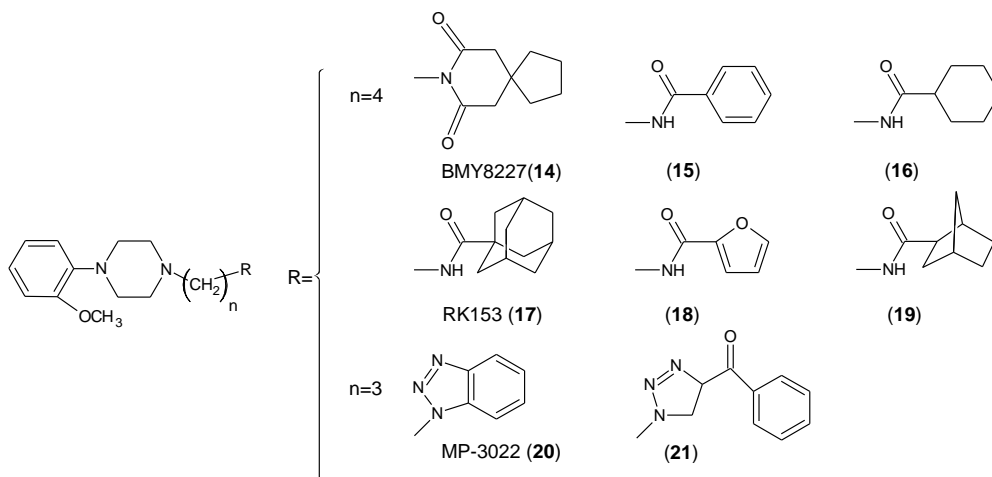
Inne związki otrzymane na drodze przeprojektowania części imidu to m.in. tandospiron (7) [62], zalospiron (8), SUN8399 (9) [63], ipsapiron (10), pochodne 1,2-benzisotiazol-3-ono-1,1-dioksydu (11) [64], lesopitron (12) [65] i BAY Vq7813 (13) [66] - Ryc. 3.



Ryc. 2. Przykłady leków z grupy LCAPs - buspiron (1), NAN-190 (2), gepiron (3), MM199 (4), MM77 (5), MP349 (6).



Ryc. 3. Wybrane pochodne buspironu. Tandospiron (7) [62], zalospiron (8), SUN8399 (9) [63], ipsapiron (10), pochodna 1,2-benzisotiazol-3-ono-1,1-dioksydu (11) [64], lesopitron (12) [65], BAY Vq7813 (13) [66].

Ryc. 4. Najważniejsze reszty w obszarze arylopiperazyny LCAPs ligandów 5-HT_{1A}.Ryc. 5. Ligandy 5-HT_{1A}, pochodne 1-(2-metoksyfenylo)piperazyny: BMY8227 (14); pochodne amidowe (15), (16), (17) RK153 [68], (18), (19) [69]; pochodne benzotriazolu i 4-benzyl-1,2,3-triazolu MP-3022 (20), (21) [70].

Efektorem kolejnych przeprojektowań w grupie pochodnych 1-(2-metoksyfenylo)piperazyny była otrzymana przez Mokrosza i wsp. [71] seria pochodnych benzotriazolu. Najciekawszym okazał się ligand MP-3022 (20), antagonistą pre- i postsynaptyczny 5-HT_{1A}R. Badania nad tą grupą pochodnych kontynuowali Caliendo i wsp. oraz Boido i wsp. [70]. Zsyntetyzowali oni m.in. serię pochodnych hydroksybenzotriazolu. Okazało się, że wprowadzenie podstawnika 4-benzyl-1,2,3-triazolo-metanonu (21) w znaczny sposób zwiększa selektywność tych związków względem 5-HT_{1A}R.

Późniejsze badania tego zespołu doprowadziły do otrzymania pochodnych z układem 1,2,3-benzotriazyn-4-onu (22), chinazolidyn-4(3H)-onu (23), 2-fenyl-2,3-dihydroftalazyno-1,4-dionu (24) i 1-fenyl-1,2-dihydropirydazyno-3,6-dionu (25) [72] - Ryc. 6.

Badania nad poszukiwaniem selektywnego ligandu 5-HT_{1A}R prowadzone przez Cliffe'a i wsp. doprowadziły do otrzymania związków WAY 100135 (26) [73] i WAY 100635 (27), selektywnych antagonistów zarówno post jak i presynaptycznych [74]. Zsyntetyzowano wiele analogów WAY 100635, ale to WAY 100635 pozostaje najważniejszym narzędziem farmakologicznym w grupie selektywnych antagonistów 5-HT_{1A}R [72]. Warto zauważyć, że pierwszymi selektywnymi antagonistami receptora 5-HT_{1A}, pozbawionymi aktywności względem α_1 , były związek SDZ 216-525 (28) [75] oraz DU125530 (29) [76], analogi ipsapiryonu (10) (Ryc. 7).

Bardzo ciekawe badania nad otrzymaniem selektywnego ligandu receptora 5-HT_{1A} w grupie pochodnych bicyklohydantoiny prowadzili Lopez i wsp. Opisali oni serię pochodnych, których wzór ogólny przedstawiono na Ryc. 8 -

związki (30), (31) i (32) [77-83]. Struktura tych związków została zaprojektowana przez analogię do buspironu (1) i NAN-190 (2).

Badali oni wpływ modyfikacji struktury otrzymanych pochodnych hydantoiny na ich selektywność 5-HT_{1A}/ α_1 i powinowactwo do 5-HT_{1A}R. Najważniejsze rezultaty, jakie otrzymali to:

a) najlepszą wiązalność z 5-HT_{1A}R wykazywały pochodne z układem 1-(2-metoksyfenylo)piperazyny - niestety były one nieselektywne, a poprawę selektywności obserwowano w wyniku podstawienia pozycji meta pierścienia benzenowego grupą trifluorometylową;

b) długość łańcucha alkilowego pomiędzy resztą hydantoiny a arylopiperazyną odgrywa kluczową rolę dla selektywności i wiązalności z 5-HT_{1A}R. Najlepszą wiązalność wykazywały pochodne z łańcuchem trzy i czterowęglowym, a skrócenie go powodowało spadek powinowactwa do 5-HT_{1A}R i α_1 (odwrotny wniosek niż w przypadku analogów BMY8227 (14). Co ciekawe, związki o krótszym łączniku były przez to najbardziej selektywne względem 5-HT_{1A}R;

c) modyfikacje w ugrupowaniu hydantoiny nie powodowały istotnych zmian w wiązalności i selektywności [82,83];

d) zredukowanie grup karbonylowych w związkach serii (31) doprowadziło do nieznacznej poprawy wiązalności względem 5-HT_{1A}R, ale jednocześnie znacznie poprawiło selektywność względem tego receptora, zwłaszcza dla pochodnych o łączniku trzywęglowym [81].

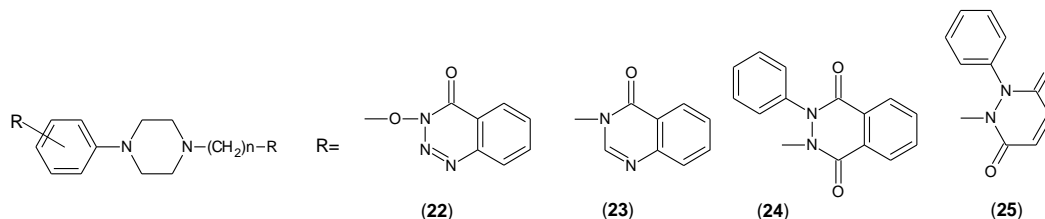
Badania nad związkami w grupie pochodnych hydantoiny prowadzili także Czopek i wsp. Niedawno opublikowali

oni dane o serii związków LCAPs, analogów hydantoiny, opisanych jako ligandy 5-HT_{1A}R (33) i (34) [84,85], ale też inhibitory SERT.

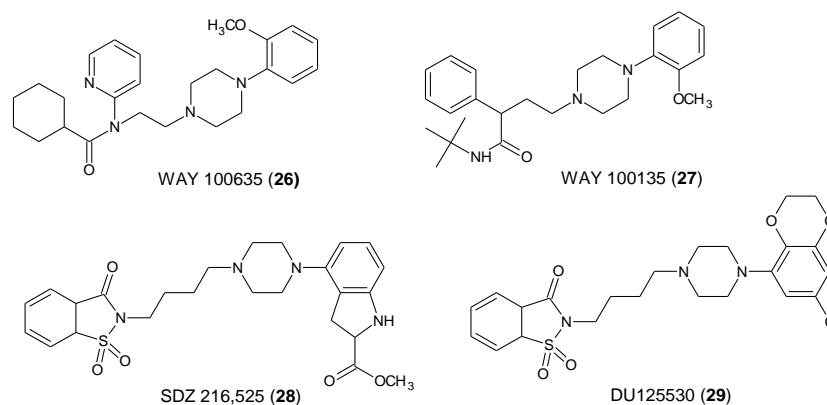
Kolejną modyfikacją, której poddano LCAP, było wprowadzenie pierścienia pirolidyno-2,5-dionu (35) i N-acyloprolinamidu (36) w części imidowej. Badania nad tą grupą prowadzili Zajdel i wsp. [86,87]. Modyfikacje te zaplanowano w oparciu o właściwości aminokwasów, jako neurotransmiterów kontrolujących funkcję m.in. OUN. Wprowadzono w terminalnej części imidowej/amidowej układy N-acylowe aminokwasów (Asp, Glu, Asn, Pro, Pip). Efektem tych badań były związki pochodne 3-N-acyloamino-pirolidyno-2,5-dionu (35) oraz N-acyloprolinamidu (36). Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono, że

fragmenty N-acylowanych aminokwasów zmieniły profil funkcjonalny testowanych pochodnych LCAP [87]. Struktura wiodąca pochodnych (35) to związki będące pre- i postsynaptycznymi agonistami receptorów 5-HT_{1A} oraz antagonistami receptorów 5-HT_{2A} o działaniu przeciwdepresyjnym. Stwierdzono także, że łącznik dwuwęglowy w badanych pochodnych jest niekorzystny dla wiązalności z receptorem.

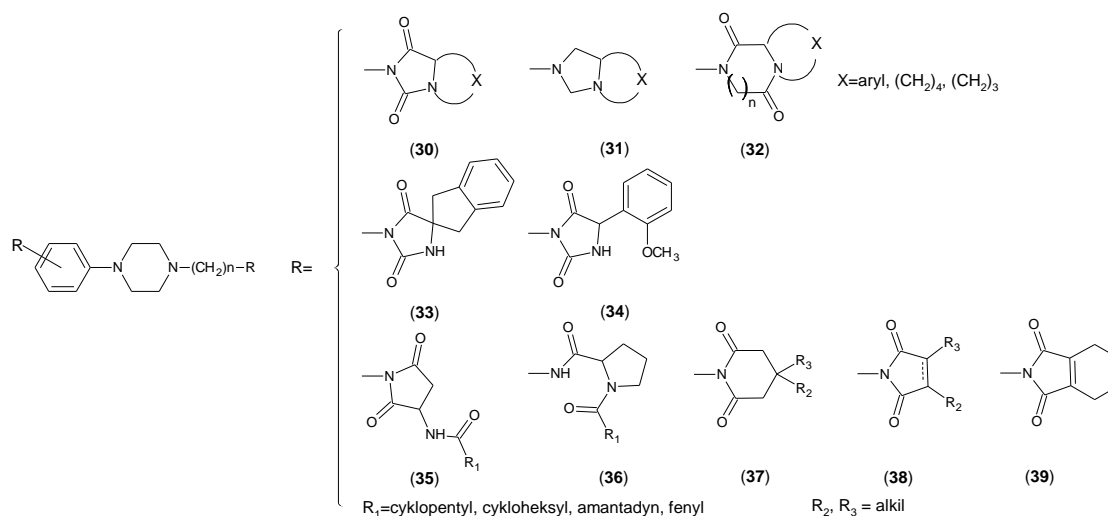
Paluchowska i wsp. kontynuowali swoje wcześniejsze prace nad otrzymaniem bardziej selektywnego ligandu receptora 5-HT_{1A}, wybierając do swoich dalszych badań grupę pochodnych pirolidyno-2,5-dionu. Efektem są zsyntetyzowane przez nich serie agonistów 5-HT_{1A}R, związków (37),



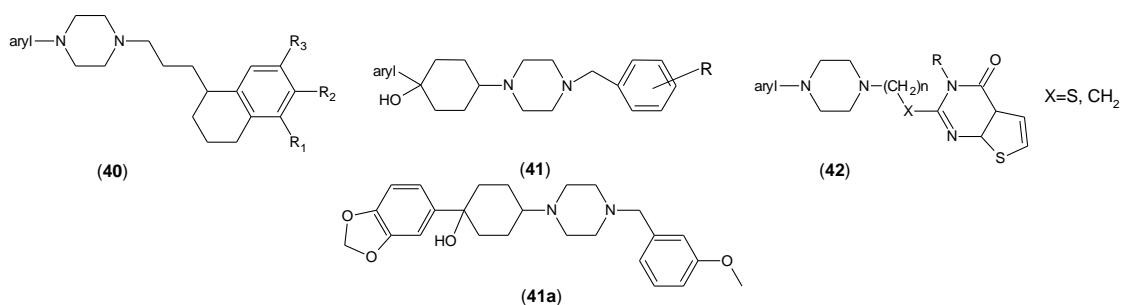
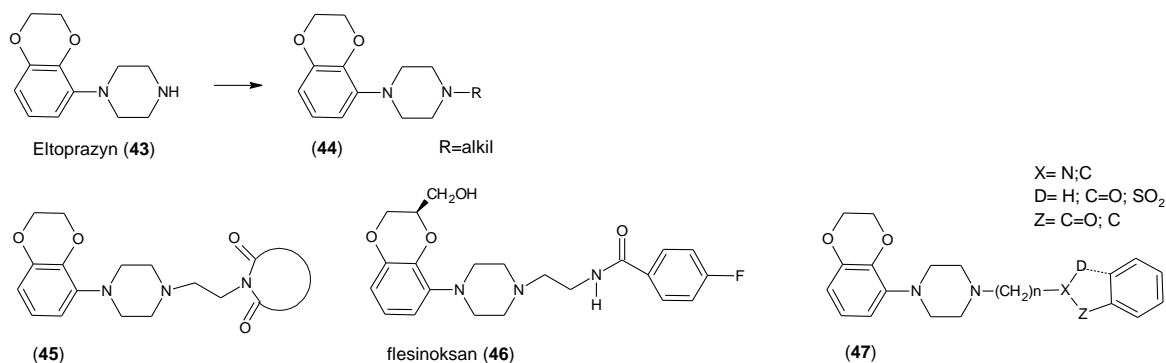
Ryc. 6. LCAPs, ligandy 5-HT_{1A} pochodne: benzotriazyn-4-onu (22), chinazolidyn-4-onu (23), dihydrofthalazin-1,4-dionu (24), dihydropirydazyno-3,6-dionu (25).



Ryc. 7. Przykłady selektywnych antagonistów 5-HT_{1A} w grupie LCAPs: WAY 100635 (26), WAY 100135 (27), SDZ 216-525 (28), DU125530 (29).



Ryc. 8. Ogólne wzory związków będących przedmiotem badań nad poszukiwaniem selektywnego ligandu w grupie pochodnych hydantoiny (30 - 34), pirolidyno-2,5-dionu (35), (38), (39), N-acylopirolidyny (36) i piperidyno-2,6-dionu (37) [88].

Ryc. 9. Przykłady ogólnych wzorów związków będących ligandami 5-HT_{1A} w grupie LCAPs.Ryc. 10. Wybrane ligandy 5-HT_{1A}, LCAPs w grupie pochodnych benzodioxanu.

(38), (39) [88]. Stwierdzili oni, że wprowadzenie różnych reszt w obszarze imidu nie ma wpływu na wiązalność z receptorem 5-HT_{1A} otrzymanych pochodnych. Wpływ miało natomiast wprowadzenie w miejsce łańcucha butylowego pierścienia cykloheksanowego - zmiana ta spowodowała wzrost powinowactwa do 5-HT_{1A}R i znaczny wzrost selektywności 5-HT_{1A}/5-HT₇ [88].

W grupie LCAP opisano wiele pochodnych, które zostały otrzymane przez przeprojektowanie części arylopiiperazynewej.

Perrone i wsp. zsyntetyzowali nową grupę ligandów 5-HT_{1A} wprowadzając pochodne tetraliny [89,90] w miejsce układu imidowego/amidowego oraz różne grupy aryłowe w pozycję N4-piperazynewej - wzór ogólny związków (40), Ryc. 9. Najlepsze wiązalności do receptora 5-HT_{1A} otrzymano dla związków, w których aryłową grupą jest układ N-4-(2-pirydylo)piperazynewej.

Z kolei Mattson i wsp. w swoich pracach zaproponowali grupę pochodnych benzylopiiperazynewej, będących presynaptycznymi antagonistami 5-HT_{1A}R. Ciekawą modyfikacją było wprowadzenie przez nich w pozycji N1 piperazynewej, w miejsce łańcucha alifatycznego, podstawionego pierścienia cykloheksanowego z grupą hydroksylową - związki (41) [91,92]. Są to analogi BMY-14802, częściowego agonisty presynaptycznego 5-HT_{1A}R, niemniej najlepszy z otrzymanych związków (41a) okazał się być selektywnym pre- i postsynaptycznym antagonistą (IC₅₀=2.2nM), a nie agonistą [92].

Warto wspomnieć o badaniach Modica i wsp., którzy otrzymali ligandy 5-HT_{1A} w grupie pochodnych tieno[2,3-d]pirymidynonu (42) [93]. Wyniki tych badań dały początek całej grupie nowych LCAP.

Ważną grupą związków LCAP są pochodne otrzymane przez przeprojektowanie części arylopiiperazynewej, gdzie w miejsce pirymidyny wprowadzono układy bicykliczne ben-

zodioxanu lub benzofuranu. Przedstawicielem tej grupy jest eltoprazyn (DU-28,253) (43), Ryc. 10.

Van Steen, Soudijn i wsp. opublikowali serię związków N4-alkilowych analogów eltoprazynu (44), agonistów 5-HT_{1A}R [94]. Kolejnym etapem badań nad tą grupą związków było otrzymanie pochodnych sukcyminido-, maleimido- i glutarimido-etylowych (45) [95] oraz benzamidowych, co w wyniku przeprojektowania doprowadziło do syntezy flesinoksanu (46) [96].

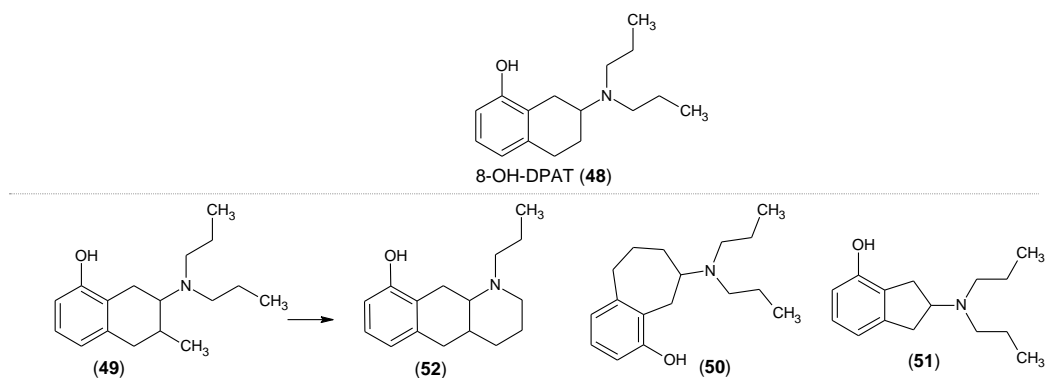
Badania nad tą grupą związków prowadzili Soudijn i wsp. Otrzymali oni serię związków pochodnych 1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-5-yl)piperazynewej (47), które miały aktywność porównywalną z WAY 100635 [97].

3.1.2. Tetraliny

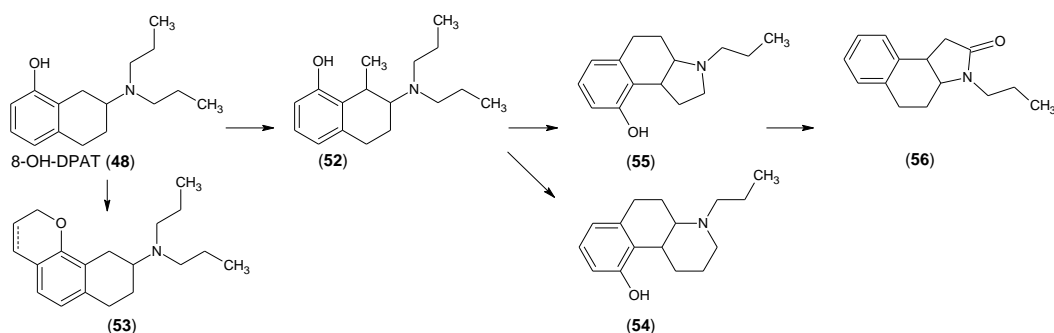
W grupie związków - pochodnych tetraliny, nie zsyntetyzowano żadnego wprowadzonego do leczenia leku przeciwdepresyjnego. Niemniej badania nad strukturą tych pochodnych pozwoliły zaprojektować wiele molekuł o podwójnej wiązalności 5-HT_{1A}R/SSRI.

3.1.2.1. Aminotetraliny

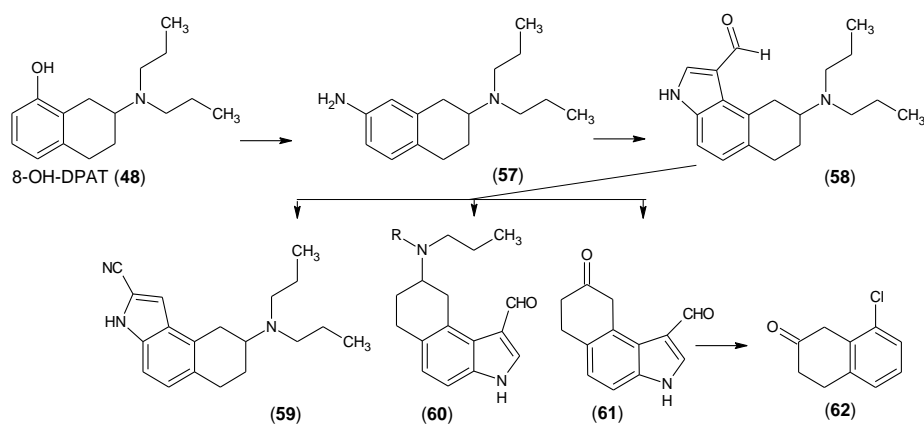
Pochodne 2-aminotetraliny były oryginalnie zaprojektowane jako ligandy receptora dopaminowego. Obecnie wiadomo, że reprezentują obiecujący kierunek poszukiwania związków działających na układ 5-HT, jako potencjalni antydepresanci [72]. Związek 8-OH-DPAT (8-hydroksy-2-(N,N-di-n-propyloamino)tetralina) (48), agonista 5-HT_{1A}R opisany przez Arvidssona i wsp. [98], pozostaje jednym z najlepszych narzędzi farmakologicznych do charakteryzowania aktywności ligandów receptora 5-HT_{1A}. Przeprojektowanie struktury 8-OH-DPAT pozwoliło zsyntetyzować wiele nowych ligandów 5-HT_{1A} (49 - 51) - Ryc. 11.



Ryc. 11. Wybrane ligandy receptorów 5-HT_{1A}; pochodne 8-OH-DPAT (8-hydroksy-2-(N,N-di-n-propyloamino)tetraliny) (48) oraz analogi (50 - 52).



Ryc. 12. Wybrane ligandy 5-HT_{1A}, pochodne 8-OH-DPAT: pochodne 8-OH-1-metylo-2-(dipropyloamino)tetraliny (52), naphto[1,2-b]piranu (53) oraz 2-aminotetraliny (54), (55) i (56).



Ryc. 13. Wybrane ligandy 5-HT_{1A}, pochodne 2-aminotetraliny w grupie związków z układem benz[e]indolamin (58 - 61); pochodna tetralonu (62).

Prace nad optymalizacją struktury 8-OH-DPAT w kierunku poprawy wiązalności i selektywności względem 5-HT_{1A}R prowadzili m.in. Hacksell i wsp. Efektem tych badań było otrzymanie pochodnych 8-hydroksy-1-metylo-2-(dipropyloamino)tetraliny (52) i nafto[1,2-b]piranu (53), agonistów 5-HT_{1A} [99,100] - Ryc. 12.

Z kolei Lin i wsp. w swoich późniejszych pracach skupili się na układzie trójcyklicznych analogów 2-aminotetraliny (54) i (55). Otrzymali oni grupę pochodnych 2,3,3a,4,5,9b-heksahydro-1H-benzo[e]indolu (56), ligandów receptora 5-HT_{1A} [101,102].

Pochodne 7-amino-2-(N,N-di-n-propyloamino)tetraliny (57) badali Stjernlöf i wsp. Zsyntetyzowali oni enancjome-

ry (S,R) tetrahydro-N,N-di-n-propylo-3H-benz[e]indolo-8-aminy (58) i jej analogu (R,S) 1-formylowego. Związki te były pełnymi agonistami 5-HT_{1A}R - Ryc. 13 [103].

Dalsze badania nad związkami w tej grupie pochodnych doprowadziły do syntezy opisanych przez Romero i wsp. pochodnych 2-podstawionych tetrahydro-3H-benz[e]indolamin (59) [104]. Badania kontynuowali Ennis i wsp. W badaniach SAR nad układem benz[e]indolamin wytypowali ligandy o wysokim powinowactwie, agonistów receptora 5-HT_{1A}: pochodne indolowe (60) i (61). Co ciekawe, charakteryzowały się one małą selektywnością względem receptorów D₂ [105]. Zsyntetyzowana przez nich pochodna tetralo-

nu (62) wykazywała aktywność porównywalną z 8-OH-DPAT.

3.1.2.2. Benzopirany

Analog 8-OH-DPAT (48), pochodna benzopiranu (63), był pierwszym związkiem nowej grupy ligandów 5-HT_{1A}R (Ryc. 14). Johansson i wsp. [106] zsyntetyzowali robalzotan (NAD-299) (64), antagonistę 5-HT_{1A}. Struktura tego związku dała początek całej grupie pochodnych, które aktualnie znajdują się w fazie badań przedklinicznych. Są to np. zsyntetyzowany przez Hammarberga i wsp. NDL-259 (65) [107]. Dalsze badania nad samym robalzotaniem, z powodu braku zadowalających efektów, zostały porzucone w II fazie badań klinicznych [17].

Guillaumet i wsp. [108,109] rozpoczęli pracę nad pochodnymi 3,4-dihydro-3-amino-2H-benzopiranu - seria związków (analogi 66) (Ryc. 15). Ich badania nad optymalizacją struktury związków (66) doprowadziły do następujących wniosków: najlepszą wiązalność z 5-HT_{1A}R miały pochodne z pierścieniem imidowym lub sulfonamidowym oraz czterowęglowym łańcuchem alkilowym. Dalsze prace dotyczyły wprowadzenia układu spirobenzopiranu [110,111]; rezultatem tych badań jest grupa pochodnych (analogi 67). Wprowadzenie układu spirobenzopiranu zmieniło profil funkcjonalny związków (67) w porównaniu ze związkami serii (66). Pochodne serii (67) okazały się być pełnymi agonistami 5-HT_{1A}, niestety miały mniejszą selektywność międzyreceptorową 5-HT_{1A} / 5-HT_{2A}.

Ciekawą grupą ligandów 5-HT_{1A}R były pochodne 8-hydroksybenzopiranu (63), otrzymane przez Yasunaga i wsp. - są to związki serii (68) [112]. Są one antagonistami 5-HT_{1A} (K_i = 0.22 nM).

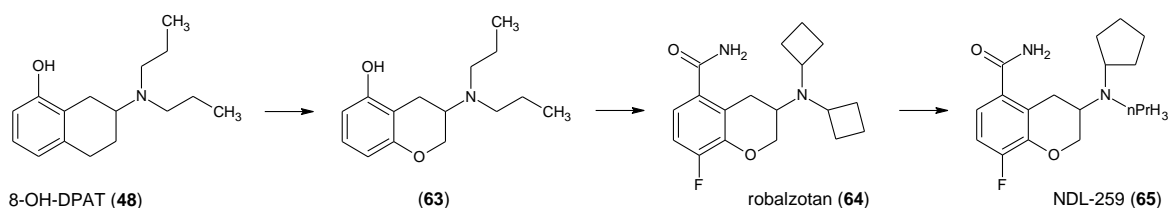
3.1.3. Indoloalkiloaminy

Prototypem tej grupy ligandów 5-HT_{1A}R jest serotonina (69), nieselektywny agonista receptorów 5-HT_{1A}. Grupa hydroksylowa w pozycji C5 pierścienia indolu jest konieczna dla uzyskania związku o dużym powinowactwie. Można ją zastąpić grupą metoksyową lub karboksamidową (70) bez wpływu na wiązalność.

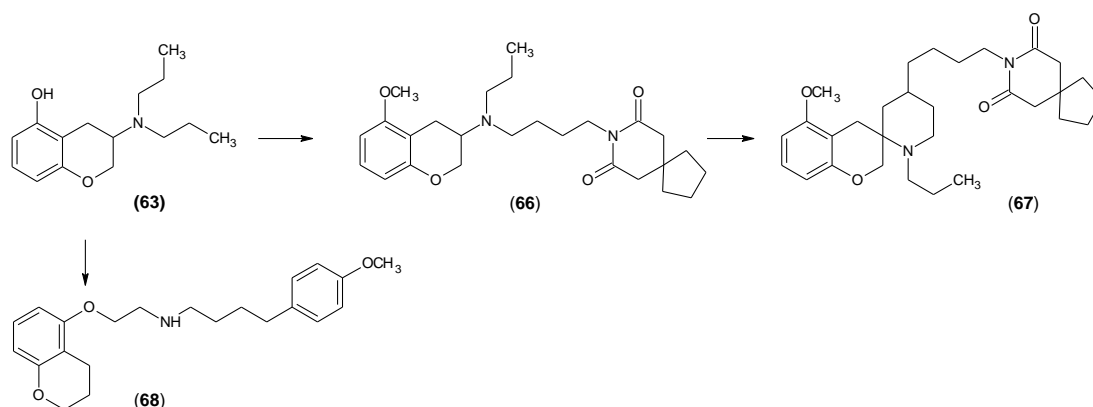
Prace nad pochodnymi serotoniny prowadzili m.in. Naiman, Glennon i wsp. Wynikiem tych badań było otrzymanie wielu analogów serotoniny (70 - 73), Ryc. 16. Jednym z nich jest związek RU-24969 (74), selektywny agonista 5-HT_{1A} [113].

W grupie ligandów 5-HT_{1A}R, analogów indoloalkiloamin, jest wiele związków o bardziej rozbudowanej strukturze. Przykładem mogą być serie pochodnych otrzymane przez Kang i wsp. - związki (75) oraz Mewshaw i wsp. - związki (76), które zostały opisane w pracy przeglądowej Caliendo i wsp. [72].

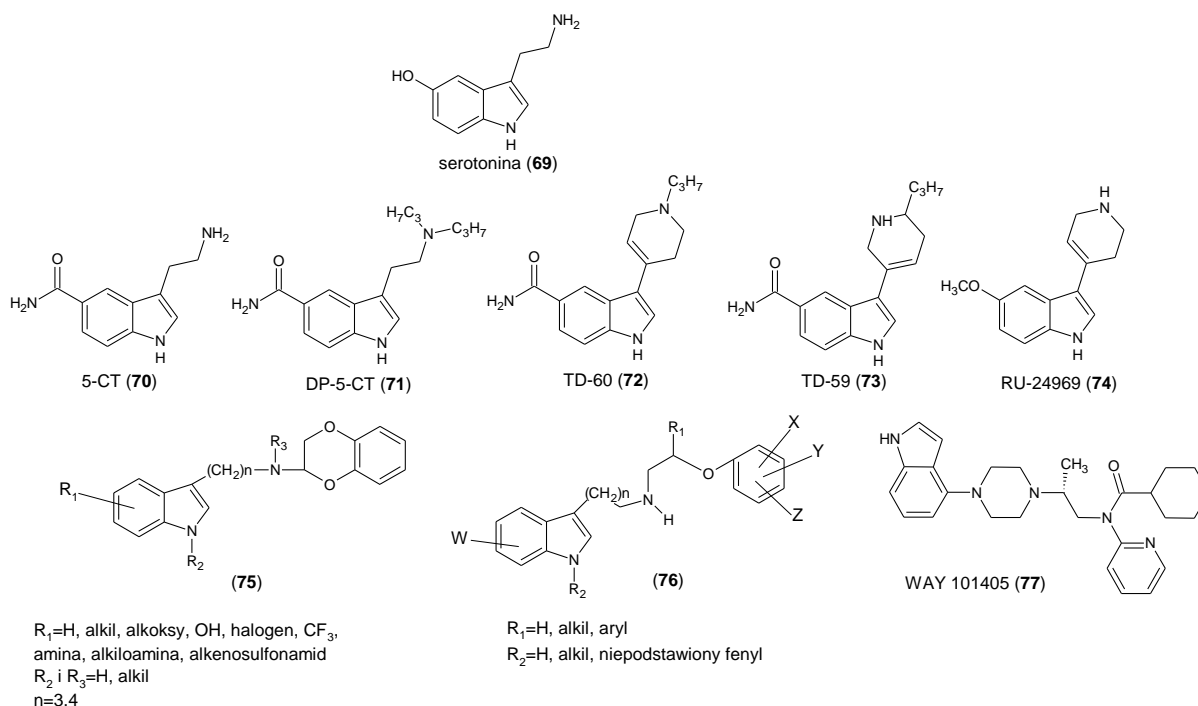
Także godny uwagi jest otrzymany przez Hirst i wsp. związek WAY101405 (77), antagonistą receptora 5-HT_{1A}, mający zastosowanie w terapii chorób OUN [114]. Charakteryzuje się on bardzo dobrą biodostępnością oraz łatwo przechodzi przez barierę krew-mózg.



Ryc. 14. Wybrane ligandy 5-HT_{1A}, pochodne 8-OH-DPAT: pochodne benzopiranu (63); robalzotan (64) i NDL-259 (65).



Ryc. 15. Wybrane ligandy 5-HT_{1A}, pochodne benzopiranu: 3,4-dihydro-3-amino-2H-benzopiranu (66), spirobenzopiranu (67), 8-hydroksybenzopiranu (68).



Ryc. 16. Analogi serotoniny: 5-CT (70), DP-5-CT (71), TD-60 (72), TD-59 (73), RU-24969 (74), pochodne indoloalkiloaminy ligandy 5-HT_{1A} (75 - 77).

4. Podsumowanie

Badania opisane w publikacji wskazują na konieczność indywidualnego podejścia przy planowaniu modyfikacji struktury ligandów receptora 5-HT_{1A} w celu zwiększenia ich powinowactwa i selektywności, ze względu na różne wyniki w zależności od grupy związków. Niemniej wskazują one na kluczową rolę przeprojektowań w obszarze długości łańcucha alkilowego i grupy farmakoforowej opisanych molekuł.

Szacuje się, że w trakcie pracy nad jednym syntetycznym lekiem, który zostaje zarejestrowany, otrzymuje się 10 000 nowych związków chemicznych. W świetle tych danych racjonalne podejście do projektowania nowych leków cały czas zyskuje na znaczeniu - tym bardziej, że po okresie entuzjastycznego przyjęcia przez badaczy HTS i chemii kombinatorycznej szybko okazało się, że należy stosować bardziej ukierunkowane przeszukiwanie bibliotek związków chemicznych i projektowanie w oparciu o metody „klasyczne” poszukiwania leków. Metody te opierają się głównie na projektowaniu nowych substancji leczniczych przez analogie budowy chemicznej ze znanymi, dobrze opisanymi lekami, które następnie poddaje się licznym modyfikacjom struktury w celu poprawy właściwości - strategia „*me too*” - „ja też” oraz zintegrowane poszukiwanie struktury wiodącej, czyli synergizm strategii projektowania leków w oparciu o znaną budowę miejsca wiążącego celu molekularnego (ang. *target based design*) i znaną strukturę ligandów dla tego celu (ang. *ligand based design*).

Dlatego przedstawiony w publikacji systematyczny przegląd ligandów receptora 5-HT_{1A} może być pomocą przy planowaniu struktury nowych leków przeciwdepresyjnych.

5. Indeks skrótów

5-HT_{1A}R receptor serotoninowy 5-HT_{1A}
8-OH-DPAT 8-hydrokso-2-(N,N-di-n-propyloamino)tetralina

OUN	ośrodkowy układ nerwowy
5-HT	5-hydroksotryptamina; serotonina
NA	noradrenalina
DA	dopamina
TLPD	trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (leki trójpierścieniowe)
SERT	białko transportera serotoniny
SSRI	selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i>)
SNRI	inhibitory wychwytu NA i 5-HT
LCAPs	1-arylopiiperazyny
Asp	kwask asparaginowy
Glu	kwask glutaminowy
Asn	asparagina
Pro	prolina
Pip	homoprolina
SAR	analiza zależności struktura - aktywność; ang. <i>structure-activity relationship</i>
HTS	wysokowydajny skryning biologiczny; ang. <i>high-throughput screening</i>

6. Podziękowania

Powyższa publikacja powstała przy wsparciu finansowym z grantu Opus 5 NCN nr 2013/09/B/NZ7/00748 „Synteza i biologiczna aktywność pochodnych pirolidyno-2,5-dionu o potencjalnym działaniu przeciwdepresyjnym” pod kierunkiem dr. Andrzeja Chodkowskiego.

7. Bibliografia

1. Pużyński S., Depresje i Zaburzenia Afektywne. PZWL 2009.

2. Adell A., Castro E., Celada P., Bortolozzi A., Pazos A., Artigas F., *Drug Discov. Today* 2005, 10, 578-585.
3. Fornaro M., *Journal of Psychopathology*, 2012, 18, 226-233.
4. Willner P., Scheel-Krüger J., Belzung C., *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013, 37, 2331-2371.
5. Jarema M., *Psychiatria podręcznik dla studentów medycyny*, PZWL 2011, 171-198.
6. Ufnal M., Wolynczyk-Gmaj D., *Postępy Hig. Med. Doświadczalnej* 2011, 65, 228-235.
7. Coppen A., Shaw D. M., Malleon A., Eccleston E., Gundy G., *Br. J. Psychiatry* 1965, 111, 993-998.
8. Shopsin B., *Neuropsychobiology* 1978, 4, 188-192.
9. Delgado P. L., Charney D., Price L., Aghajanian G., Landis H., *Arch. Gen. Psychiatry* 1990, 47, 411.
10. Cervilla J., Molina E., Rivera M., Torres-González F., Bellón, J., Moreno B., Luna J. D., Lorente J., Mayoral F., King M., Nazareth I., Gutiérrez B., *Mol. Psychiatry* 2007, 12, 748-755.
11. Pae C.U., Serretti A., Mandelli L., De Ronchi D., Patkar A., Jun T.Y., Kim J.J., Lee C.U., Lee S.J., Lee C., Paik I.H., *Pharmacogenet. Genomics* 2007, 17, 69-75.
12. Nichols D. E., Nichols C. D., *Chem. Rev.* 2008, 108, 1614-1641.
13. Elhwuegi A. S., *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2004, 28, 435-451.
14. Pytliak M., Vargová V., Mechírová V., Felšöci M., *Physiol. Res.* 2011, 60, 15-25.
15. Ruhé H. G., Mason N. S., Schene H., *Mol. Psychiatry* 2007, 12, 331-359.
16. Maes M., Leonard B. E., Myint A. M., Kubera M., Verkerk R., *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2011, 35, 702-721.
17. Dawson L. A., Bromidge S. M., *Curr. Top. Med. Chem.* 2008, 8, 1008-1023.
18. Berman R. M., Charney D. S., *J. Clin. Psychiat.* 1999, 60, 16-20.
19. Savitz J., Lucki I., Drevets W. C., *Prog. Neurobiol.* 2009, 88, 17-31.
20. Barnes N. M., Sharp T., *Neuropharmacology* 1999, 38, 1083-1152.
21. Sargent P. A., Kjaer K. H., Bench C. J., Rabiner E. A., Messa C., Meyer J., Gunn R. N., Grasby P. M., Cowen P. J., *Arch. Gen. Psychiatry* 2000, 57, 174-180.
22. Arborelius L., Nomikos G. G., Grillner P., Hertel P., Höök B. B., Hacksell U., Svensson T. H., *Arch. Pharmacol.* 1995, 352, 157-165.
23. Invernizzi R., Bramante M., Samanin R., *Eur. J. Pharmacol.* 1994, 260, 243-246.
24. Pérez V., Gilaberte I., Faries D., Alvarez E., Artigas F., *Lancet* 1997, 349, 1594-1597.
25. De Bodinat C., Guardiola-Lemaitre B., Mocaër E., Renard P., Muñoz C., Millan M. J., *Development. Nat. Rev. Drug Discov.* 2010, 9, 628-642.
26. Dawson L. A., *Expert Opin. Drug Discov.* 2013, 8, 1529-1539.
27. Berhan A., Barker A., *BMC Psychiatry* 2014, 14, 276.
28. Ohno Y., *CNS Neurosci. Ther.* 2011, 17, 58-65.
29. Chilmonczyk Z., Bojarski A. J., Pilc A., Sylte I., *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, 16, 18474-18506
30. Fiorino F., Severino B., Magli E., Ciano A., Caliendo G., Santagada V., Frecentese F., Perissutti E., *J. Med. Chem.* 2014, 57 (11), 4407-4426.
31. Artigas F., *European Neuropsychopharmacology*, 2015, 25, 657-670
32. Albert P. R., François B. Le., *Front. Neurosci.* 2010, 4, 35.
33. Kusserow H., Davies B., Hörtnagl H., Voigt I., Stroh T., Bert B., Deng D. R., Fink H., Veh R. W., Theuring F., *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2004, 129, 104-116.
34. Richardson-Jones J. W., Craige C. P., Guiard B. P., Stephen A., Metzger K. L., Kung H. F., Gardier A. M., Dranovsky A., David D. J., Beck S. G., Hen R., Leonardo E. D., *Neuron* 2010, 65, 40-52.
35. Moses-Kolko E. L., Wisner K. L., Price J. C., Berga S. L., Drevets W. C., Hanusa B. H., Loucks T. L., Meltzer C. C., *Fertil. Steril.* 2008, 89, 685-692.
36. Boldrini M., Underwood M. D., Mann J. J., Arango V., *J. Psychiatr. Res.* 2008, 42, 433-442.
37. Akimova E., Lanzenberger R., Kasper S., *Biol. Psychiatry* 2009, 66, 627-635.
38. Newman-Tancredi A., *Neuropsychiatry* 2011, 1, 149-164.
39. Ago Y., Koyama Y., Baba A., Matsuda T., *Neuropharmacology* 2003, 45, 1050-1056.
40. Dawson L., Watson J. M., *CNS Neurosci. Ther.* 2009, 15, 107-117.
41. Bang-Andersen B., Ruhland T., Jørgensen M., Smith G., Frederiksen K., Jensen K. G., Zhong H., Nielsen S. M., Hogg S., Mørk A., *J. Med. Chem.* 2011, 54, 3206-3221.
42. Stahl S. M., Sommer B., Allers K. A., *J. Sex. Med.* 2011, 8, 15-27.
43. Assié M.-B., Bardin L., Auclair A. L., Carilla-Durand E., Depoortère R., Koek W., Kleven M. S., Colpaert F., Vacher B., Newman-Tancredi A., *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010, 13, 1285-1298.
44. Pae C.-U., Sohi M. S., Seo H.-J., Serretti A., Patkar A., Steffens D. C., Masand P. S., *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2010, 34, 1165-1173.
45. Rickels K., Mathew S., Banov M. D., Zimbroff D. L., Oshana S., Parsons E. C., Donahue S. R., Kauffman M., Iyer G. R., Reinhard J. F., *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008, 28, 235-239.
46. Artigas F., Adell A., Celada P., *Curr. Drug Targets* 2006, 7, 139-147.
47. Fishback J. A., Robson M. J., Xu Y.-T., *Pharmacol. Ther.* 2010, 127, 271-282.
48. Maguire M. J., Weston J., Singh J., Marson A. G., *Cochrane database Syst. Rev.* 2014, 12, CD010682.
49. Warszycki D., Mordalski S., Kristiansen K., Kafel R., Sylte I., Chilmonczyk Z., Bojarski A. J., *PLoS One* 2013, 8, 1-13.
50. <https://www.ebi.ac.uk/chemblidb/>.
51. Oh S. J., Ha H. J., Chi D. Y., Lee H. K., *Curr. Med. Chem.* 2001, 8, 999-1034.
52. Bojarski A. J., Mokrosz M. J., Duszyńska B., Koziol A., Bugno R., *Molecules* 2004, 9, 170-177.
53. Chilmonczyk Z., Les A., Wozniakowska A., Cybulski J., Koziol AS, Gdaniec M., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 1701-1710
54. Wesolowska A., Borycz J., Paluchowska M. H., Chojnacka-Wójcik E., *Pol. J. Pharmacol.* 2002, 54, 391-399.
55. Bojarski A. J., Paluchowska M. H., Duszyńska B., Kłodzińska A., Tatarczyńska E., Chojnacka-Wójcik E., *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 2293-2303.
56. Mokrosz J. L., Paluchowska M. H., Kłodzińska A., Charakchieva-Minol S., Chojnacka-Wójcik E., *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 1995, 328, 770-774.
57. Paluchowska M. H., Mokrosz M. J., Charakchieva-Minol S., Duszyńska B., Koziol A., Wesolowska A., Stachowicz K., Chojnacka-Wójcik E., *Pol. J. Pharmacol.* 2003, 55, 543-552.
58. Boksa J., Mokrosz M. J., Charakchieva-Minol S., Tatarczyńska E., Kłodzińska A., Wesolowska A., Misztal S., *Pol. J. Pharmacol.* 2001, 53, 501-508.
59. Pawłowski M., Chłoń G., Obniska J., Zejc A., Charakchieva-Minol S., Mokrosz M. J., *Farmaco* 55, 461-468.
60. Byrtus H., Pawłowski M., Charakchieva-Minol S., Duszyńska B., Mokrosz M. J., Mokrosz J. L., Zejc A., *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 1996, 329, 283-290.
61. Mokrosz J. L., Bojarski A. J., Charakchieva-Minol S., Duszyńska B., Mokrosz M. J., Paluchowska M. H., *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 328, 604-608.
62. Ishizumi K., Kojima A., Antoku F., *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 1991, 39, 2288-2300.
63. Kuribara H., *Jpn. J. Pharmacol.* 1994.
64. Abou-Gharbia M., Moyer J. A., Patel U., Webb M., Schiehsler G., Andree T., Haskins J. T., *J. Med. Chem.* 1989, 32, 1024-1033.
65. Haj-Dahmane S., Jolas T., Laporte A. M., Gozlan H., Farré A. J., Hamon M., Lanfumey L., *J. Pharmacol.* 1994, 255, 185-196.
66. Löscher W., Witte U., Fredow G., Traber J., Glaser T., *Arch. Pharmacol.* 1990, 342, 271-277.

67. Yocca F. D., Hyslop D. K., Smith D. W., Maayani S., *Eur. J. Pharmacol.* 1987, 137, 293-294.
68. Caliendo G., Fiorino F., Perissutti E., Severino B., Scolaro D., Gessi S., Cattabriga E., Borea P. A., Santagada V., *Eur. J. Pharm. Sci.* 2002, 16, 15-28.
69. Orjales A., Alonso-Cires L., Labeaga L., Corcóstegui R., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 1273-1277.
70. Boido A., Boido C. C., Sparatore F., *Farmaco* 2001, 56, 263-275.
71. Mokrosz J. L., Paluchowska M. H., Chojnacka-Wójcik E., Filip M., Charakchieva-Minol S., Dereń-Wesołek A., Mokrosz M. J., *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2754-2760.
72. Caliendo G., Santagada V., Fiorino F., *Curr. Med. Chem.* 2005, 12, 1721-1753.
73. Cliffe I. A., Brightwell C. I., Fletcher A., Forster E. A., Mansell H. L., Reilly Y., Routledge C., White A. C., *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1509-1510.
74. Pessoa-Mahana H., Araya-Maturana R., Saitz C., Pessoa-Mahana B., Pessoa-Mahana C. D., *Mini Rev. Med. Chem.* 2003, 3, 77-93.
75. Schoeffter P., Fozard J. R., Stoll A., Siegl H., Seiler M. P., Hoyer D., *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 244, 251-257.
76. Mos J., Van Hest A., Van Drimmelen M., Herremans A. H., Olivier B., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 325, 145-153.
77. López-Rodríguez M. L., Morcillo M. J., Fernández E., Porras E., Orensanz L., Beneytez M. E., Manzanares J., Fuentes J., *J. Med. Chem.* 2001, 44, 186-197.
78. López-Rodríguez M. L., Morcillo M. J., Fernández E., Rosado M. L., Pardo L., Schaper K., *J. Med. Chem.* 2001, 44, 198-207.
79. López-Rodríguez M. L., Benhamú B., Morcillo M. J., Tejada I., Avila D., Marco I., Schiapparelli L., Frechilla D., Río J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 3177-3180.
80. López-Rodríguez M. L., Morcillo M. J., Fernández E., Benhamú B., Tejada I., Ayala D., Viso A., Campillo M., Pardo L., Delgado M., Manzanares J., Fuentes J., *J. Med. Chem.* 2005, 48, 2548-2558.
81. López-Rodríguez M. L., Morcillo M. J., Fernandez E., Porras E., Murcia M., Sanz A. M., Orensanz L., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2653-2656.
82. López-Rodríguez M. L., Rosado M. L., Benhamú B., Morcillo M. J., Fernandez E., Schaper K.-J., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1648-1656.
83. López-Rodríguez M. L., Rosado M. L., Benhamú B., Morcillo M. J., Sanz A. M., Orensanz L., Beneitez M. E., Fuentes J. A., Manzanares J., *J. Med. Chem.* 1996, 2623, 4439-4450.
84. Czopek A., Kołaczowski M., Bucki A., Byrtus H., Pawłowski M., Siwek A., Bojarski A. J., Bednarski M., Wróbel, D., Wesołowska A., *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 2013, 346, 98-109.
85. Czopek A., Byrtus H., Kołaczowski M., Pawłowski M., Dybała M., Nowak G., Tatarczyńska E., Wesołowska A., Chojnacka-Wójcik E., *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 1295-1303.
86. Zajdel P., Subra G., Bojarski A. J., Duszyńska B., Tatarczyńska E., Nikiforuk A., Chojnacka-Wójcik E., Pawłowski M., Martinez J., *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 2907-2919.
87. Zajdel P., Subra G., Verdie P., Bojarski A. J., Duszyńska B., Basista K., Obniska J., Martinez J., Pawłowski M., *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 800-808.
88. Paluchowska M. H., Bugno R., Duszyńska B., Tatarczyńska E., Nikiforuk A., Lenda T., Chojnacka-Wójcik E., *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 7116-7125.
89. Perrone R., Berardi F., Colabufo N., Leopoldo M., Tortorella V., Fiorentini F., Olgiati V., Ghiglieri A., Govoni S., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 942-949.
90. Perrone R., Berardi F., Leopoldo M., Tortorella V., *J. Med. Chem.* 1996, 39, 3195-3202.
91. Mattson R. J., Yevich J., Yuan J., Eison A. S., Denhart D. J., W00143740A1, 2001.
92. Mattson R. J., Catt J. D., Sloan C. P., Gao Q., Carter R. B., Gentile A., Mahle C. D., Matos F. F., MCGovern R., Vandermaelen C. P., Yocca F. D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 285-288.
93. Modica M., Santagati M., Russo F., Parotti L., De Gioia L., Selvaggini C., Salmona M., Mennini T., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 574-585.
94. Van Steen B. J., van Wijngaarden I., Tulp M. T., Soudijn W., *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2751-2760.
95. Van Steen B. J., van Wijngaarden I., Tulp M. T., Soudijn W., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4303-4308.
96. Kuipers W., Kruse C. G., van Wijngaarden I., Standaar P. J., Tulp M. T., Veldman N., Spek A. L., IJzerman A. P., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 300-312.
97. Van Steen B. J., van Wijngaarden I., Ronken E., Soudijn W., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 2457-2462.
98. Arvidsson L. E., Hacksell U., Nilsson J. L., Hjorth S., Carlsson A., Lindberg P., Sanchez D., Wikstrom H., *J. Med. Chem.* 1981, 24, 921-923.
99. Liu Y., Yu H., Svensson B. E., Cortizo L., Lewander T., Hacksell U., *J. Med. Chem.* 1993, 36, 4221-4229.
100. Liu Y., Yu H., Mohell N., Nordvall G., Lewander T., Hacksell U., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 150-160.
101. Lin C. H., Haadsma-Svensson S. R., Lahti R. A., McCall R. B., Piercey M. F., Schreur P. J., Von Voigtlander P. F., Smith M. W., Chidester C. G., *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1053-1068.
102. Lin C. H., Haadsma-Svensson S. R., Phillips G., McCall R. B., Piercey M. F., Smith M. W., Svensson K., Carlsson A., Chidester C. G., Von Voigtlander P. F., *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2208-2218.
103. Stjernlöf P., Gullme M., Elebring T., Andersson B., Wikström H., Lagerquist S., Svensson K., Ekman A., Carlsson A., Sundell S., *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2059-2065.
104. Romero A. G., Leiby J. A., McCall R. B., Piercey M. F., Smith M. W., Han F., *J. Med. Chem.* 1993, 36(15), 2066-2074.
105. Ennis M. D., Stjernlöf P., Hoffman R. L., Ghazal N. B., Smith M. W., Svensson K., Wikström H., Haadsma-Svensson S. R., Lin C. H., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 2217-2230.
106. Johansson L., Sohn D., Thorberg S. O., Jackson D. M., Kelder D., Larsson L. G., Rényi L., Ross S. B., Wallsten C., Eriksson H., Hu P. S., Jerning E., Mohell N., Westlind-Danielsson A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 283, 216-225.
107. Hammarberg E., Nordvall G., Leideborg R., Nylöf M., Hanson S., Johansson L., Thorberg S.-O., Tolf B.-R., Jerning E., Svantesson G.T., Mohell N., Ahlgren C., Westlind-Danielsson A., Csöregi I., Johansson R., *J. Med. Chem.* 2000, 43(15), 2837-2850.
108. Podona T., Guardiola-Lemaître B., Caignard D. H., Adam G., Pfeiffer B., Renard P., Guillaumet G., *J. Med. Chem.* 1994, 37, 1779-1793.
109. Rezaie R., Joseph B., Bremner J. B., Delagrange P., Kopp C., Misslin R., Pfeiffer B., Renard P., Guillaumet G., *J. Pharm. Pharmacol.* 2001, 53, 959-968.
110. Comoy C., Marot C., Podona T., Baudin M. L., Morin-Allory L., Guillaumet G., Pfeiffer B., Caignard D. H., Renard P., Rettori M. C., Adam G., Guardiola-Lemaître B., *J. Med. Chem.* 1996, 39, 4285-4298.
111. Comoy C., Guérin V., Pfeiffer B., Rettori M. C., Renard P., Guillaumet G., *Bioorg. Med. Chem.* 2000, 8, 483-495.
112. Yasunaga T., Naito R., Kontani T., Tsukamoto S., Nomura T., Yamaguchi T., Mase T., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1252-1257.
113. Naiman N., Lyon R. A., Bullock A. E., Rydelek L. T., Titeler M., Glennon R. A., *J. Med. Chem.* 1989, 32, 253-256.
114. Hirst W. D., Andree T. H., Aschmies S., Childers W. E., Comery T. A., Dawson L. A., Day M., Feingold I. B., Grauer S. M., Harrison B. L., Hughes Z. A., Kao J., Kelly M. G., van der Lee H., Rosenzweig-Lipson S., Saab A. L., Smith D. L., Sullivan K., Rizzo S. J. S., Tio C., Zhang M.-Y., Schechter L. E., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008, 325, 134-145.