

© Коллектив авторов, 2005

Т. А. Гудашева, Н. И. Зайцева

КОНСТРУИРОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ДИПЕПТИДНОГО НЕЙРОЛЕПТИКА ДИЛЕПТА*

ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва

Описана идеология создания дипептидного нейролептика, свободного от экстрапирамидных эффектов. На основании оригинальной гипотезы о пептидергическом механизме действия атипичного бензамидного нейролептика сульпирида с помощью метода пептидного дизайна был получен пептидный прообраз сульпирида дипептид Pro-Тур-NH₂, для которого на животных моделях была показана нейролептическая активность и отсутствие каталептогенных свойств. Анализ структур известных нейропептидов выявил, что последовательность Pro-Тур совпадает с последовательностью Pro¹⁰Тур¹¹ тридекапептида нейротензина, известного в литературе как нейропептид с нейролептическими свойствами. В результате дальнейшего конструирования с использованием данных о структуре обнаруженного активного дипептидного участка нейротензина и предполагаемой биологически активной β-поворотной конформации фрагмента нейротензина (8 – 13) получена новая группа потенциальных атипичных нейролептиков трипептоидных аналогов нейротензина, N-ацилпролилтирозинов, у которых N-ацильный радикал способен имитировать боковую цепь Leu¹³ нейротензина, важного для связывания с рецептором. Одно из этих соединений, метиловый эфир N-капроилпролилтирозина, получивший название Дилепт, было отобрано для расширенных фармакологических исследований как перспективный антипсихотик. Доклинические исследования показали, что Дилепт проявляет активность в дозах 0,4 – 4,0 мг/кг ip, сохраняет активность при пероральном применении, нетоксичен и не вызывает экстрапирамидных расстройств в дозах, в 1000 раз превышающих эффективные.

На сегодняшний день имеется около 40 лекарственных средств пептидной структуры, среди которых есть препараты с ноотропными, иммунотропными, противовоспалительными и другими свойствами. В то же время нет ни одного пептидного препарата для лечения такого тяжелого психического заболевания как шизофрения.

Короткие ди-трипептиды и их производные могут быть наиболее перспективными пептидергическими лекарствами в связи с тем, что они более доступны и менее полифункциональны по сравнению с олигопептидами [1]. Кроме того, короткие пептиды в некоторых случаях более энзиматически стабильны и способны проникать через гематоэнцефалический и гастроинтестинальный барьеры [2].

Для создания пептидных нейролептиков мы использовали стратегию пептидного дизайна, разработанную нами ранее на примере дипептидных ноотропов [3 – 5]. Эта стратегия исходит из предположения, что многие нейротропные лекарственные вещества являются лигандами нейропептидных рецепторов. Суть этой стратегии заключается в конструировании пептидов, имитирующих структуру непептидного лекарства. Основными ступенями этого подхода являются: 1) выбор непептидного лекарственного вещества для пептидного дизайна, исходя из его структурных особенностей и биологических свойств; 2) идентифика-

ция фрагментов боковых радикалов аминокислот и пептидной связи в структуре непептидного лекарства; 3) конструирование простейших пептидных аналогов непептидного лекарства; 4) изучение фармакологической активности этих пептидов; 5) определение стереоселективности наиболее активного пептида; 6) идентификация первичной структуры пептидного аналога в структурах известных нейропептидов; 7) модификация пептидных аналогов с использованием данных о трехмерной структуре родственного нейропептида; 8) отбор пептида для создания лекарства.

Для дизайна пептидных нейролептиков в качестве базовой структуры нами был выбран сульпирид. Он относится к ряду бензамидных нейролептиков и в клинике характеризуется как препарат с “регулирующим” влиянием на ЦНС, у которого умеренная антипсихотическая активность сочетается со стимулирующими свойствами [6]. Известно, что сульпирид преимущественно блокирует дофаминовые D₂, в меньшей степени D₃ и D₄ рецепторы, и не взаимодействует с адренергическими, холинергическими, ГАМК-ергическими и серотониновыми рецепторами [7]. Исходя из этих фактов, мы предположили, что антипсихотическое действие сульпирида может быть связано не только с блокадой дофаминовых рецепторов, но также с его возможным пептидергическим модуляторным механизмом действия [8].

* Памяти дорогого учителя и наставника Александра Петровича Сколдинова.

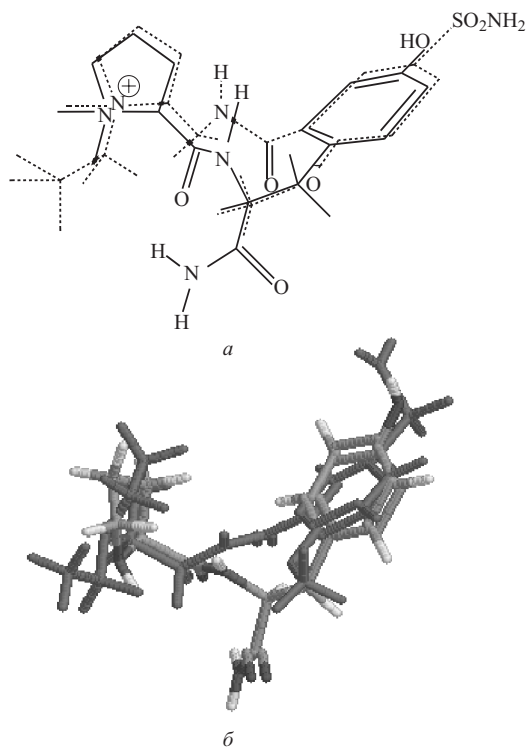
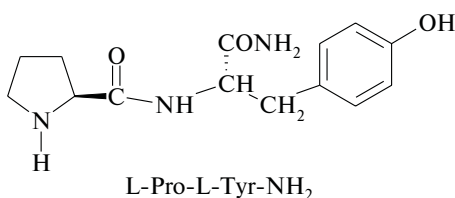
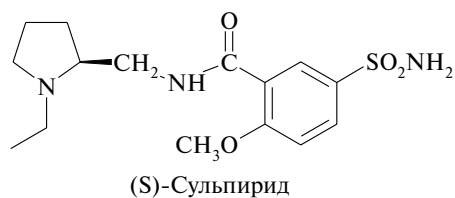


Рис. 1. Наложение молекул сульпирида (пунктир) и Pro-Tyr-NH₂ (сплошная линия) а) в моделях Дрейдинга и б) с использованием программы PCMODEL версия 3.2.

Молекула сульпирида содержит структурные элементы, присутствующие в природных пептидах. Это пятичленный пирролидиновый цикл с положительно заряженным в физиологических условиях атомом азота, подобный боковому радикалу N-концевого пролина, и замещенное бензольное ядро, которое может имитировать фенольную группу тирозина. Амидная группа сульпирида может играть роль пептидной связи. Отсюда простейшим пептидным аналогом сульпирида может быть дипептид Pro-Tyr-NH₂.



Кроме структурного сходства, в пользу пептидергического механизма действия сульпирида говорит U-образная форма зависимости доза – эффект [8], характерная для большинства нейропептидов и отражающая их нейромодуляторные свойства.

Наложение молекул сульпирида и Pro-Tyr-NH₂ в моделях Дрейдинга показало, что хорошее совмещение

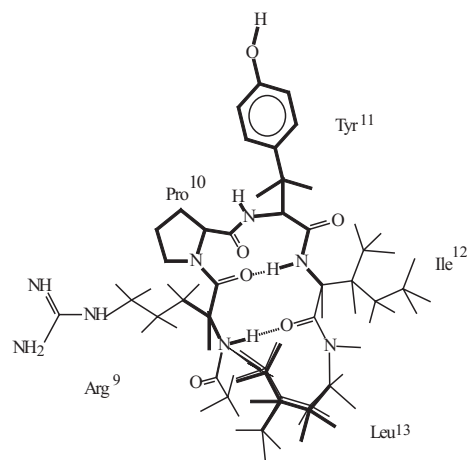


Рис. 2. Наложение нейротезина (9 – 13) и его трипептидного аналога N-капроил-L-Pro-L-Tyr-NH₂ (жирная линия). Изображена β-поворотная конформация типа I.

фенильных ядер, пирролидиновых циклов, включая атомы азота, а также удовлетворительное совмещение азотов амидной и пептидной групп наблюдается в ненапряженных конформациях (рис. 1).

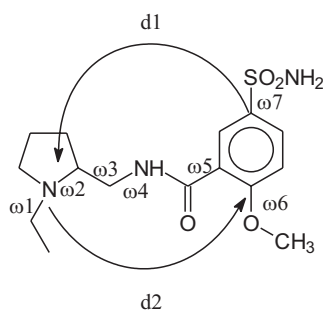
Этот качественный результат был усилен компьютерным конформационным анализом молекул сульпирида и Pro-Tyr-NH₂, проведенным методом молекулярной механики с использованием силового поля MMX при помощи программы PCMODEL 3.2. Налагаемая конформация сульпирида превосходила по энергии глобальный минимум, рассчитанный с помощью метода “Simulated annealing”, на 4,55 ккал/моль, а налагаемая конформация дипептида Pro-Tyr-NH₂ была всего на 2,21 ккал/моль выше своего глобального минимума (табл. 1, 2). По литературным данным такая разница может составлять до 10 ккал/моль [9]. Таким образом, рассчитанные нами фармакофорные конформации как сульпирида, так и дипептида, являются энергетически допустимыми, что свидетельствует в пользу гипотезы о сульпириде как миметике пептида, содержащего фрагмент Pro-Tyr.

Для экспериментальной проверки нашей гипотезы в качестве простейшего пептидного аналога сульпирида был синтезирован амид пролилтирозина [8]. Нейролептическая активность синтезированного пептида определялась с помощью классического теста ослабления апоморфиновой вертикализации у мышей и теста экстраполяционного избавления из экстремальной ситуации у крыс на фоне мадопара (L-ДОФА + бензеразид).

Установлено, что дипептид Pro-Tyr-NH₂ при внутривенном введении ослабляет апоморфиновую вертикализацию, превосходя по активности сульпирид. В тесте экстраполяционного поведения это соединение также более активно, чем сульпирид (табл. 3). При этом зависимость доза – эффект как для амида пролилтирозина, так и для сульпирида, имеет куполообразный вид.

Амид пролилтирозина не вызывает катаlepsии в дозах, превышающих действующую (нейролептичес-

Торсионные углы, межатомные расстояния и относительная энергия молекулы сульпирида



Конформация	Торсионные углы, градусы							Межатомные расстояния		Относительная энергия, ккал/моль
	ω1	ω2	ω3	ω4	ω5	ω6	ω7	d1	d2	
в глобальном минимуме	-173,79	-52,04	-173,09	-83,46	-38,26	-175,88	111,07	8,35	6,36	26,45
в наложении	-172,57	-48,63	-74,47	-122,68	42,76	179,82	65,60	7,74	5,87	31,00

скую) дозу более чем в 100 раз. Для сравнения, широта терапевтического эффекта сульпирида меньше десяти.

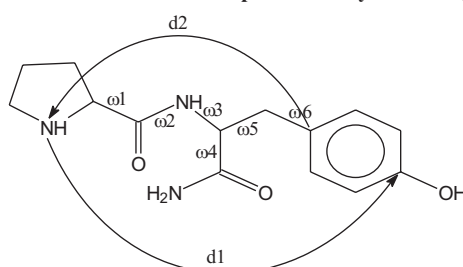
Изучение влияния конфигурации аминокислот на активность Pro-Тур-NH₂ показало, что замена L-Тур на D-Тур (L-Pro-D-Тур-NH₂ и D-Pro-D-Тур-NH₂) приводит к полной потере активности в обоих тестах. В то же время замена L-Pro на D-Pro (D-Pro-L-Тур-NH₂) не оказывает влияния на активность (табл. 3). Таким образом, только конфигурация остатка тирозина важна для проявления биологической активности Pro-Тур-NH₂.

Изучение влияния природы аминокислотных остатков в простейшем пептидном аналоге сульпирида показало, что замена остатка пролина на остаток глицина (Gly-L-Тур-NH₂) (остаток глицина можно рассматривать как общий фрагмент природных аминокислот, лишенный бокового радикала) приводит к потере нейролептической активности [8]. Это свидетельствует об участии бокового радикала пролина во взаимодействии с предполагаемым рецептором. Замена остатка ти-

розина на близкий по строению остаток фенилаланина (соединение L-Pro-L-Phe-NH₂) сопровождается сохранением нейролептической активности, а замена на другую ароматическую аминокислоту триптофан (соединение L-Pro-L-Trp-NH₂), приводит к потере активности (табл. 3). Эти данные указывают на ограничения размера сайта рецептора для бокового радикала второй аминокислоты.

Таким образом, нами впервые получена группа высокоактивных дипептидных аналогов сульпирида, которые могут стать базовыми структурами для создания новых нейролептиков. Изучение связи структуры и активности в ряду этих дипептидов показало, что их нейролептическая активность зависит как от природы первой аминокислоты, так и от природы и конфигурации второй аминокислоты. Наиболее активным среди исследованных дипептидных аналогов сульпирида оказался Pro-Тур-NH₂, эффекты которого являются стереоселективными.

Таблица 2

Торсионные углы, межатомные расстояния и относительная энергия молекулы Pro-Тур-NH₂

Конформация	Торсионные углы, град						Межатомные расстояния		Относительная энергия, ккал/моль
	ω1	ω2	ω3	ω4	ω5	ω6	d1	d2	
транс-изомера в глобальном минимуме	122,94	176,81	-80,49	74,53	-63,17	-84,78	6,22	5,55	19,10
в наложении	-50,32	175,38	-75,17	84,12	-71,52	-167,64	7,81	5,87	21,31

Нейролептическая активность дипептидных аналогов сульпирида^а

Соединение	Доза, мг/кг (внутрибрюшинно)	Апоморфиновая вертикализация (мышь ^б)		Экстраполяционное извлечение на фоне мадопара (крысы ^б)	
		Вертикализация ^в , %	Активность ^г , %	Количество подныр- нувших крыс, %	Активность ^д в %
Интактный контроль (NaCl)	0	0	100	80	100
Контроль (апоморфин, 5 мг/кг, подкожно)	0	100	0	—	—
Контроль (100 мг/кг L-ДОФА + 25 мг/кг бензеразида, внутрибрюшинно)	0	—	—	20	0
L-Pro-L-Tyr-NH ₂	1,0	99	1	40	33
	2,0	85	15	64*	73*
	3,0	52*	48*
	4,0	37*	63*	67*	78*
	8,0	52*	48*
	16,0	66*	34*
L-Pro-D-Tyr-NH ₂	2,0	20	0
	3,0	40	33
	4,0	98	2
	8,0	97	3
D-Pro-L-Tyr-NH ₂	4,0	33*	67*	50*	50*
	6,0	58*	42*
	8,0	49*	51*	60*	67*
D-Pro-D-Tyr-NH ₂	1,0	20	0
	2,0	92	8
	3,0	20	0
	4,0	103	-3
Gly-L-Tyr-NH ₂	8,0	81	19	50	50
L-Pro-L-Phe-NH ₂	8,0	65*	35*	78*	97*
L-Pro-L-Trp-NH ₂	4,0	85	15
Сульпирид	4,0	20	0
	8,0	79	21	60*	67*
	16,0	63*	37*	75*	91*
	32,0	70*	30*	40	33
	64,0	69*	31*

^а) Соединения в виде трифторацетатных солей. ^б) В каждой группе 10 животных; * $p < 0,05$ (U-тест по сравнению с контролем). ^в) Параметр, определяемый по числу лапок животного на стене (баллы) в течение времени наблюдения. Общее количество баллов в контроле принимали за 100%. ^г) Ослабление вертикализации, вызванной апоморфином. ^д) Увеличение количества поднырнувших крыс под действием вещества на фоне ДОФА. Интактный контроль принимался за 100%, контроль в присутствии ДОФА принимался за 0%. “; ...” нет данных.

Последовательность простейшего дипептидного аналога сульпирида Pro-Tyr-NH₂ соответствует фрагменту нейротензина (10 – 11), присутствующему также в биологически активном фрагменте нейротензина (8 – 13). Нейротензин (pGlu¹-Leu²-Tyr³-Glu⁴-Asn⁵-Lys⁶-Pro⁷-Arg⁸-Arg⁹-Pro¹⁰-Tyr¹¹-Ile¹²-Leu¹³), эндогенный тридекапептид, при центральном введении проявляет фармакологические свойства, подобные свойствам атипичных нейролептиков [10]. По-видимому, последовательность Pro-Tyr является наименьшим фрагментом нейротензина, ответственным за его нейролептические свойства. Сам сульпирид является в таком случае непептидным миметиком активного участка нейротензина. Нами было проведено изучение молекулярного сходства нейротензина и сульпирида с помощью моделей Дрейдинга и с помощью программы HyperChem 5 [11]. Оказалось, что молекула сульпирида налагается на дипептидный фрагмент нейротензина Pro¹⁰-Tyr¹¹ в ненапряженной конформации. Это открывает пути для рационального конструирования

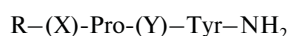
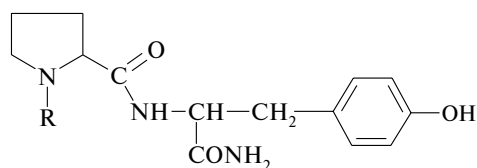
аналогов нейротензина с потенциальными нейролептическими свойствами.

В литературе есть данные в пользу того, что биологически активной конформацией активного фрагмента нейротензина (8 – 13) является β -поворотная конформация. В частности, замена фрагмента Pro¹⁰-Tyr¹¹ на миметик β -поворота сопровождается сохранением способности связываться с нейротензиновыми рецепторами [12, 13].

Было естественным предположить, что усиление нейролептической активности производных дипептида Pro-Tyr-NH₂ может быть достигнуто путем использования дополнительных взаимодействий, которые реализуются в молекуле нейротензина (8 – 13). Исследование строения активного центра рецептора нейротензина показало, что он содержит несколько гидрофобных участков [14]. В то же время проведенный нами анализ пространственной структуры молекулярной модели нейротензина (8 – 13) в β -конформации с головой β -поворота в положении Pro¹⁰-Tyr¹¹

Таблица 4

Нейролептическая активность замещенных пролилтирозинов в тесте апоморфиновой вертикализации у мышей



R	X	Y	ЭД ₅₀ мг/кг внутри- брюшинно
H	L	L	3,4 (2,2 – 5,3)
H	D	L	3,6 (2,7 – 4,7)
H	L	D	>16
(CH ₃) ₃ CO	L	L	2,5 (2,0 – 3,1)
(CH ₃) ₃ CO	D	L	0,4 (0,3 – 0,5)
C ₆ H ₅ CH ₂ C(O)	L	L	2,2 (1,7 – 2,8)
C ₆ H ₅ CH ₂ C(O)	D	L	4,9 (3,2 – 7,5)
C ₆ H ₅ CH ₂ C(O)	L	D	>8
CH ₃ (CH ₂) ₃ C(O)	L	L	3,2 (2,1 – 5,1)
CH ₃ (CH ₂) ₄ C(O)	L	L	0,5 (0,4 – 0,7)
CH ₃ (CH ₂) ₇ C(O)	L	L	0,5 (0,4 – 0,7)
(–)Сульпирид			17,5 (11,3 – 27,1)

^{a)} ЭД₅₀ — эффективная доза, при которой наблюдается эффект, равный 50 % максимального эффекта в тесте ослабления апоморфиновой вертикализации у мышей. В скобках указаны доверительные границы ЭД₅₀ с достоверностью 0,05.

(рис. 2) показывает, что с азотом Pro¹⁰ сближен гидрофобный боковой радикал Leu¹³, который отстоит на расстояние, эквивалентное 6 σ-связям, в то время как боковой радикал Ile¹² (менее важный по литературным данным) отстоит на 8 σ-связей.

В связи с этим были синтезированы N-ацильные производные амида пролилтирозина с N-ацильными радикалами различной длины и природы, так называемые “трипептоидные” аналоги, в которых N-ацильный радикал может имитировать боковую цепь третьей аминокислоты (Leu¹³), отдаленную по пептидной цепи, но сближенную в пространстве с Pro¹⁰ [15].

Действительно, во всех случаях введение N-ацильного радикала не уменьшает, а в некоторых случаях увеличивает активность в тесте апоморфиновой вертикализации (табл. 4). Была найдена критическая длина нормального алифатического N-ацильного радикала. Активность соединения с N-валерильным радикалом такая же, как у незамещенного Pro-Tyr-NH₂. Увеличение длины радикала на одну CH₂-группу (N-капроильный радикал) приводит к увеличению активности. Дальнейшее увеличение длины на 3 CH₂-группы (N-наноильный радикал) не сопровождается существенным увеличением активности. Амиды N-ацилпролилтирозина с разветвленными и ароматическими радикалами имеют активность на уровне незамещенного амида пролилтирозина.

Таблица 5

Антиапоморфинная активность и средство к нейротензиновым рецепторам трипептоидных аналогов в зависимости от C-замещения



Соединение			Антиапоморфинная активность в тесте вертикализации		Аффинность к гNT ₁
X	Y	R	пороговая доза, мг/кг, внутри- брюшинно	вертикализация, %	K _d , μM
L	L	OH	0,8	64*	32
L	L	OCH ₃	0,4	79*	13
L	D	OCH ₃	0,4	109	...
D	L	OCH ₃	0,4	96	...
D	D	OCH ₃	0,4	149*	...
L	L	NH ₂	0,4	77*	...
L	L	NHCH ₃	0,8	65*	...

**p* < 0,05 (U-тест по сравнению с контролем). Вертикализация в контроле (апоморфин 5 мг/кг, подкожно) принималась за 100 %. K_d была определена в экспериментах конкурентного связывания [¹²⁵I]NT (концентрация 20 пМ) с рекомбинантным крысиным нейротензиновым рецептором. “...” — нет данных.

Изучение стереоспецифичности нейролептической активности трипептоидных аналогов на примере амида N-фенилацетилпролилтирозина показало, что, как и в случае дипептидного аналога сульпирида, активность строго зависит от конфигурации тирозина (активны только диастереомеры с L-Tyr) и не зависит от конфигурации Pro (активны диастереомеры как с L-Pro, так и с D-Pro) (табл. 4) [16].

На примере наиболее активного трипептоидного аналога нейротензина амида N-капроил-L-пролил-L-тирозина было изучено влияние природы C-замещения на нейролептическую активность [15]. В ряду кислота – эфир – амид – алкиламид все соединения активны (табл. 5). Кислота и замещенный амид менее активны, чем незамещенный амид и эфир. Фармакологическая активность кислоты и эфира *in vivo* (величины пороговых доз) коррелирует с аффинностью этих соединений к нейротензиновым рецепторам (по данным радиолигандного связывания, любезно проведенного проф. E. Richelson (Mayo Foundation, Jacksonville, Florida)) (табл. 5).

Полученные данные указывают на то, что трипептоидные аналоги связываются с нейротензиновыми рецепторами и являются миметиками нейротензина. Уменьшение апоморфиновой вертикализации под действием трипептоидных аналогов составляет 20 – 30 % (табл. 5), что соответствует литературным данным по сходному уменьшению аффинности D₂-дофаминовых рецепторов в результате модуляторного действия нейротензина на эти рецепторы [17]. Следовательно, эти соединения как и нейротензин, должны проявлять свойства атипичных нейролептиков. Действительно, трипептоидные аналоги нейротензина даже в дозах, в 1000 раз превышающих антипсихотические, не вызы-

вали каталепсии, миорелаксации и других побочных эффектов [18].

Таким образом, N-ацилпролилтирозины, N-ацильная часть которых играет роль третьей аминокислоты, удаленной по первичной структуре от дипептида, являются трипептоидными аналогами нейротензина с нейролептической активностью. Эти соединения образуют группу препаративно доступных, стабильных в физиологических условиях, перорально активных [19], нетоксичных и не вызывающих экстрапирамидных побочных эффектов потенциальных атипичных нейролептиков [18]. В настоящее время в Институте фармакологии РАМН ведутся расширенные фармакологические исследования наиболее перспективного трипептоидного аналога нейротензина, метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина (Дилепт) [20 – 22] и изучается его биологически активная конформация [23, 24].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 02-04-48817).

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Е. Клуша, *Пептиды-регуляторы функций мозга*, Рига (1984).
2. Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Эксперим. клин. фармакол.*, **65**(5), 66 – 72 (2002).
3. Т. А. Гудашева, Р. У. Островская, С. С. Трофимов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **19**(11), 1322 – 1324 (1985).
4. Т. А. Gudasheva, T. A. Voronina, R. U. Ostrovskaya, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **31**(2), 151 – 157 (1996).
5. Т. А. Гудашева, А. П. Сколдинов, *Эксперим. клин. фармакол.*, **66**(2), 15 – 19 (2003).
6. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства (14-е издание)*, Т. 1, Новая Волна, Москва (2001), с. 73.
7. C. F. Caley and S. S. Weber, *Ann. Pharmacother.*, **29**(2), 152 – 160 (1995).
8. Т. А. Гудашева, Н. И. Зайцева, Н. А. Бондаренко и др., *Хим.-фарм. журн.*, **31**(11), 10 – 16 (1997).
9. N. C. Cohen (ed.), *Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design*, Academic Press, London (1996), p. 252.
10. C. B. Nemeroff, *Biol. Psychiatry*, **15**(2), 283 – 302 (1980).
11. I. I. Baskin, N. I. Zaitseva and T. A. Gudasheva, *Abstrs. of the International Symposium Computer Assistance to Chemical Research*, Moscow (1996), p. 61.
12. M. T. Garcia-Lopez, M. J. Dominguez, R. Gonzalez-Muniz, et al., in: *Peptides 1992: Proceedings of the Twenty-Second European Peptide Symposium*, C. H. Schneider and A. N. Eberle, (eds.), ESCOM Sci. Pub., Leiden (1993), pp. 623 – 624.
13. Y.-P. Pang, J. Zaidi, A. P. Kozikowski, et al., *J. Comp.-Aided Mol. Design*, **8**(4), 433 – 440 (1994).
14. Y.-P. Pang, B. Cusack, K. Groshan, et al., *J. Biol. Chem.*, **271**(25), 15060 – 15068 (1996).
15. Т. А. Gudasheva, T. A. Voronina, R. U. Ostrovskaya, et al., *J. Med. Chem.*, **41**(3), 284 – 290 (1998).
16. Н. И. Зайцева, Т. А. Гудашева, В. К. Брилинг и др., *Хим.-фарм. журн.*, **34**(8), 20 – 22 (2000).
17. K. Fuxe, G. Von Euler, L. F. Agnati, et al., *Ann. N Y Acad. Sci.*, **668**, 186 – 204 (1992).
18. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Т. А. Гудашева и др., Патент РФ № 2091390 (1997); *Chem. Abstr.*, **125**, 453a (1998).
19. Н. А. Бондаренко, М. В. Ретюнская, Т. А. Гудашева и др., *Сборник тезисов 2-го Съезда Российского Научного Общества фармакологов*, Ч.1, Москва (2003), с. 73.
20. L. S. Asmakova, T. S. Kalinina, R. U. Ostrovskaya, et al., *Pharm. Biochem. Behavior.*, **64**(2), 359 – 362 (1999).
21. Л. С. Гувевых, Р. У. Островская, Т. А. Гудашева и др., *Эксперим. клин. фармакол.*, **65**(1), 3 – 6 (2002).
22. R. Ostrovskaya, T. Gudasheva, L. Guzevatich, et al., *Behav. Pharmacol.*, **14**(Suppl. 1), S 32 (2003).
23. Н. И. Зайцева, В. П. Лезина, А. Н. Игнашин и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(7), 35 – 38 (2001).
24. Н. И. Зайцева, Т. А. Гудашева, Р. У. Островская и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(5), 3 – 6 (2003).

Поступила 30.03.04.

DESIGN OF NEUROTENSINERGIC DIPEPTIDE NEUROLEPTIC DILEPT

T. A. Gudasheva and N. I. Zaitseva

Zakusov State Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

An approach to the design of dipeptide neuroleptics free of extrapyramidal effects is described. Proceeding from an original hypothesis about the peptidergic mechanism of action of the atypical neuroleptic drug sulpiride and using the method of drug-based peptide synthesis, a peptide prototype of sulpiride — Pro-Tyr-NHb dipeptide — was obtained whose neuroleptic activity and the absence of cataleptogenic properties were revealed by tests on experimental animals. An analysis of the structures of known neuropeptides showed that the Pro-Tyr dipeptide sequence coincides with a Pro10Tyr11 fragment of the tridecapeptide neurotensin referred to in literature as a neuropeptide with neuroleptic properties. Further design based on the obtained active dipeptide structure and the supposed bioactive β -rotational conformation of the neurotensin 8 – 13 sequence, led to a group of new potential atypical neuroleptics, N-acylprolyltyrosines. The structure of these tripeptide analogs of neurotensin contains an N-acyl group imitating the Leu 13 side chain of neurotensin, which plays an important role in receptor binding. One of these compounds, N-caproyl-E-prolyl-E-tyrosine methyl ester, was named Dilept and chosen for more extensive pharmacological characterization as a potential antipsychotic agent. Preclinical investigations showed that Dilept is effective in doses 0.4 – 4.0 mg/kg (i.p.) and retains activity upon peroral administration. The drug is nontoxic and does not induce extrapyramidal disorders even when administered in amounts 1000 times higher than the effective dose.