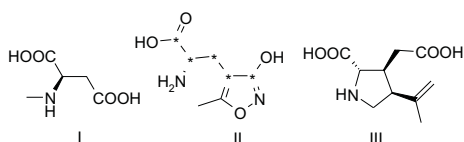


М. Г. Кадиева¹, Э. Т. Оганесян², О. Н. Зефирова³**АНТАГОНИСТЫ АМРА/КА И NMDA (ГЛИЦИНОВЫЙ САЙТ) ПОДТИПОВ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ**¹ Исследовательский институт химического разнообразия, Московская область, Химки, kadieva@ihr.ru;² Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск;³ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, olgaz@org.chem.msu.ru

В настоящем обзоре систематизированы работы последних лет по изучению соотношений структура — активность для антагонистов глицинового сайта NMDA-подтипа и антагонистов АМРА-каинатного подтипа глутаматных рецепторов. Известно, что чрезмерная активация ионотропных глутаматных рецепторов способствует развитию ряда социально значимых заболеваний, как, например, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. По этой причине конструирование ингибиторов этих рецепторов является одним из приоритетных направлений современной медицинской химии. Обзор может быть полезен для специалистов, занимающихся разработкой новых фармакологически активных веществ.

(S)-глутаминовая кислота является возбуждающим нейромедиатором центральной нервной системы (ЦНС) и участвует в механизме регулирования многих физиологических функций, главным образом, процессов обучения и памяти [1]. Ее физиологическая активность обусловлена взаимодействием с группой ионотропных (содержащих ионный канал) и метаботропных (G-белок связанных) глутаматных рецепторов. Ионотропные глутаматные рецепторы (iGluRs) в свою очередь делятся на NMDA- и АМРА-каинатный подтипы (названы согласно их селективным агонистам: NMDA-N-метил-D-аспарагиновая кислота, I; АМРА-(S)-2-амино-3-(3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-ил)пропионовая кислота, II; каиновая кислота, III) [1 – 6].



Чрезмерная активация ионотропных глутаматных рецепторов, вызывающая избыточный вход ионов кальция в нервную клетку, приводит в конечном счете к генерации свободных радикалов и гибели нейронов. Это способствует развитию ряда нейродегенеративных заболеваний: болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и др. [2, 7 – 10]. Возможность использования антагонистов (блокаторов) глутаматных рецепторов в качестве потенциальных нейропротекторов, а также антиэпилептических и анальгетических средств стала причиной того, что конструирование таких соединений стало одним из приоритетных направлений медицинской химии [1].

В начале 1990-х гг. особое внимание ученых привлекало создание антагонистов глутаматного сайта (области связывания глутаминовой кислоты) NMDA-рецептора [1]. Этот рецептор представляет собой комбинацию нескольких субъединиц (NR1-3) и активируется одновременно глутаминовой кислотой и глицином, которые взаимодействуют с соответствующими

сайтами связывания на рецепторе [2, 3, 11, 12]. В структуре NMDA-рецептора помимо глутаматного и глицинового, имеются фенциклидиновый, полиаминовый и другие сайты, для которых также разрабатывались селективные антагонисты [1, 3, 13, 14].

В последние годы увеличился интерес к разработке антагонистов глицинового сайта NMDA-рецептора (GluN), поскольку эти соединения, в отличие от блокаторов области связывания глутаминовой кислоты и фенциклидина, не вызывают галлюцинаций, головокружения, нейротоксических нарушений и психомиметических эффектов [3, 15]. Большое внимание стали привлекать и антагонисты АМРА-каинатных рецепторов, а также смешанные антагонисты Glu_N и АМРА [8, 16]. В настоящем обзоре систематизированы работы последних лет по изучению соотношений структура — активность для антагонистов глицинового сайта NMDA-подтипа и антагонистов АМРА-каинатного подтипа глутаматных рецепторов.

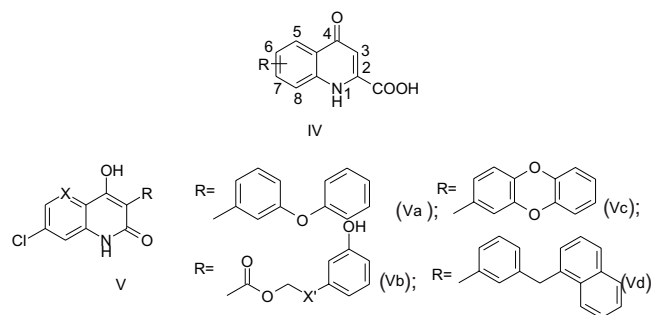
1. Антагонисты глицинового сайта NMDA-подтипа глутаматных рецепторов

Антагонисты глицинового сайта NMDA-подтипа глутаматных рецепторов представляют собой, главным образом, производные хинолина, хиноксалина, индола и бензазепин-2,5-диона [1, 17, 18]. В структуре всех этих соединений важно присутствие “анионного” и “катионного” центров взаимодействия. Последний представлен атомом азота в гетероцикле, замещение которого приводит к падению аффинности (связывающей способности) к рецептору [19].

1.1. Производные кинуреновой кислоты, хинолина и хиноксалина

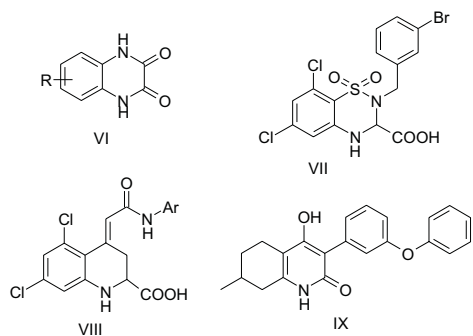
Одним из классических селективных антагонистов глицинового сайта NMDA рецепторов является кинуреновая кислота (XII, R = H) и ее более активные галогенпроизводные (например, IV, R = 5,7-Cl₂, R = 5-I,7-Cl) [1]. На основе этих структур был разработан целый ряд лигандов (общие формулы V и XIV),

содержащих, соответственно, хинолиновый и хиноксалиновый фрагменты [3].



Все изученные в последние годы модификации базовых структур IV – VI можно разделить на два типа. Первый включает в себя изменения, затрагивающие бициклическую систему, например, замену ароматических колец на неароматические или вариацию гетероциклических атомов. Так, показано, что насыщенные аналоги кинуреновой кислоты уступают по активности исходной молекуле, и только встраивание сульфамидного фрагмента в одно из колец приводит к аналогам (например, структура VII) с очень высокой активностью ($IC_{50} = 8 \text{ nM}$). Соединение VII, однако, обладает низкой биодоступностью и значительно уступает по фармакокинетическим характеристикам менее аффинному соединению VIII — весьма эффективному нейропротектору *in vivo* [20].

В структурах производных хинолинов замена ароматического кольца на пиридиновый фрагмент (V, X = N) несколько уменьшает активность, а насыщение бензольного фрагмента (структура IX) не изменяет аффинности по сравнению с родоначальным соединением. Это указывает на то, что наличие бициклической ароматической системы не является строго необходимым требованием для проявления данного вида активности [19].

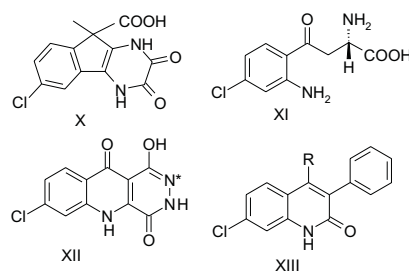


Интересной разработкой представляется аналог хинолина “со встроенным циклом” (X) который, несмотря на невысокую активность *in vitro*, по селективности и активности *in vivo* превышает соединение Va (X = CH) [21].

Вторая (наиболее многочисленная) категория изменений базовых структур IV – VI включает в себя варьирование заместителей в различных положениях бициклической системы, главным образом, в положениях 2 – 4 (нумерация здесь и далее для всех структур с

целью облегчения их сравнения дается аналогично таковой для структуры IV).

Большинство производных кинуреновой кислоты содержит в положении 2 кислотную группировку, необходимую для связывания с рецептором. Однако полярная карбоксильная группа снижает степень проникновения лигандов в головной мозг, что приводит к резкому уменьшению активности многих антагонистов *in vivo* [2, 4, 22]. Поэтому ряд исследований посвящен поиску путей увеличения биодоступности, в том числе, с помощью модификаций кислотной группировки при C2 с образованием эфиров глюкозы и галактозы [22] или ее своеобразной “маскировки” в случае применения биопредшественников — производных кинуренина. Так, L-4-хлоркинуренин (XI) легко пересекает ГЭБ при помощи аминокислотной транспортной системы и затем под действием кинуренин-аминотрансферазы мозга превращается в глициновый антагонист IV (R = 7-Cl) [8].



Производные хинолинов и хиноксалинов, содержащие в положении 2 карбонильную группу, в целом обладают более высокой биодоступностью, чем производные кинуреновой кислоты [7, 8].

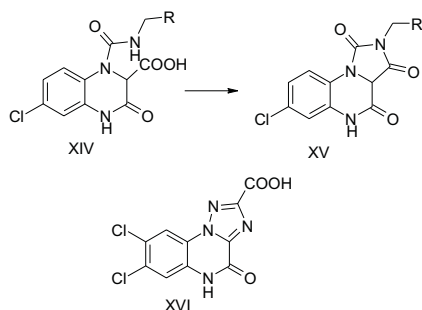
Очень большое число структурных модификаций хинолиновых производных связано с варьированием заместителя в положении 3. Экспериментально показано, что введение в это положение фенильной группы в 7-хлор-4-гидрокси-2-хинолоне (V, X = CH, R = Ph) на несколько порядков повышает аффинность к рецептору [7, 23]. Согласно данным компьютерного молекулярного моделирования, область, с которой взаимодействует заместитель в этом положении, представляет собой гидрофобный “карман”, и, соответственно, введение объемных липофильных заместителей в это положение должно усиливать взаимодействие с рецептором [19].

Введение в фенильное кольцо структуры V (X = CH, R = Ph) *мета*-заместителей, особенно арилоксигруппы, благоприятно сказывается на активности (для Va: X = CH $IC_{50} = 2 \text{ nM}$) [23, 24]. Замена же 3-фенильного заместителя на гетероциклический (например, фурановый, тиофеновый или индольный) фрагмент приводит к очень неоднозначным изменениям активности (как увеличивает, так и уменьшает ее) и не позволяет делать соответствующий прогноз [24].

Изменение степени “конформационной подвижности” заместителя при C3 в 7-хлор-4-гидрокси-2-хинолонах показало, что соединения Vб (X = CH) и Vb (X = CH = CH), которые фактически представляют собой аналоги структуры Va с одним “раскрытым” аро-

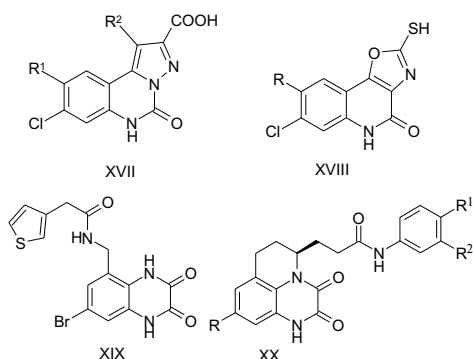
матическим кольцом, обладают, хотя и невысокой, но, тем не менее, заметной активностью [IC_{50} 226 ($X = CH = CH$) = 170 nM]. Аналог же соединения Va с “конформационно жестким” заместителем — Vc — практически неактивен, так же как и соединение Vd с очень объемным заместителем при C3 [7].

Некоторые структурные модификации в рядах хинолиновых аналогов включают одновременные вариации заместителей 2 и 3, главным образом, с образованием трициклических производных пиридино[4,5-*b*]хинолина, например, соединение XII. Было показано, что введение по одному из атомов азота (N^*) пиридилалкильного заместителя ($CH(Alk)Py$) приводит к селективному антагонисту, очень активному *in vivo* [25].



В работах по варьированию заместителя при C4 в молекуле 3-фенил-7-хлор-2-хинолона было показано, что в этом положении наиболее оптимальной является карбоксильная группа XIII ($R = CH_2COOH$), в том числе и присоединенная через “перемычку” (XIII, $R = (CH_2)_2COOH$). Аналогичные нитрилы и амиды [например, XIII ($R = (CH_2)_2CN$ или $NHCOCH_2Cl$)] или соединения с объемными группировками [например, XIII ($R = CH_2CH_2$ -тетразол или $OCOPh$ -*meta*- SO_2F)] обладают очень малой активностью. Отметим, что, согласно данным компьютерного моделирования, заместитель при C4 служит акцептором водорода [19].

Интересным примером одновременной модификации заместителей положений 3 и 4 в производных хиноксалина являются соединения XIV и продукты их последующего превращения XV. Соединения XIV ($R = Ph$) и XV ($R = Ph$), обладают весьма высокой активностью, причем активность трициклических аналогов XV сравнима с таковой для бициклических соединений XIV [26].



К той же группе структурных вариаций можно отнести и производные 4-оксо-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]хиноксалина, наиболее эффективным из которых является соединение XVI [27, 28, 29]. Отметим, что среди аналогичных соединений с оксазольным или пиразольным дополнительным циклом, найдено довольно много смешанных Glu_N и AMPA антагонистов. Увеличение селективности по отношению к Glu_N рецепторам в этих соединениях достигается введением атома хлора в положение 6, а также при Cl пиразола в случае соединений XVII (отсутствие заместителей в этих положениях также приводит к аналогам, более селективным к глициновому сайту (например, XVII, XVIII, $R = H, Cl$; $R^1 = H, Cl$) [16, 30].

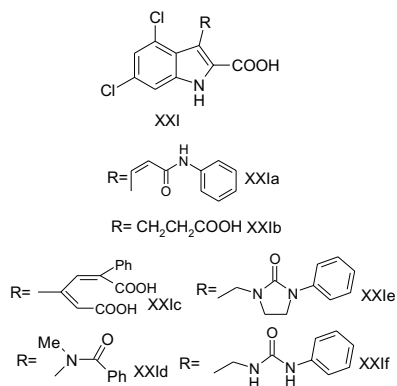
Вариации в положении 5 базовых структур хиноксалина обычно включают в себя введение объемного заместителя в это положение. Селективным Glu_N блокатором является соединение XIX, тиофеновый фрагмент которого, как полагают, взаимодействует с тем же “гидрофобным карманом” рецептора, что и заместители в положении 3 [31].

Путем одновременной модификации заместителей в положениях 4 и 5 в производных хиноксалина получают трициклические структуры XX, содержащие объемный заместитель, взаимодействующий с упомянутой гидрофобной областью рецептора [19]. Активными антагонистами этого ряда являются XX ($R = Br$, $R^1 = R^2 = H$) и высокоэффективное *in vivo* соединение XX ($R = Cl$, $R^1 = OCH_2COOH$, $R^2 = CH_2NH_2$) [7, 32].

1.2. Производные индола и бензодиазепина

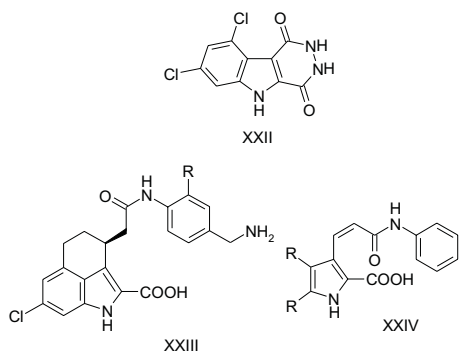
Наиболее известным антагонистом ряда индола является гавестинел XXIa. Он более активен *in vitro* и *in vivo*, чем соединения Va ($R = CH$) и XIV, и главное, проявляет более чем 1000-кратную селективность к глициновому сайту по сравнению с другими связывающими центрами глутаматных рецепторов [17, 33]. Интересно, что гавестинел почти не вызывает такого характерного для Glu_N антагонистов побочного эффекта, как нарушение координации движения [3, 7]. Несмотря на относительно высокую эффективность, это соединение не прошло все стадии клинических испытаний, но послужило “соединением-лидером” для поиска новых, более совершенных антагонистов [32]. Как и в случае аналогов хинолинов и хиноксалинов, этот поиск включал в себя вариации заместителей (с созданием конформационно ограниченных трициклических аналогов). Кроме того, были выполнены необычные модификации индольного фрагмента.

Как и в случае производных хинолина и хиноксалина, многие антагонисты ряда индола содержат в положении 2 индольного ядра карбоксильную группу [XXI ($R = COOH$)]. Ее замена на тетразол или другие классические биоизостерические аналоги карбоксильной группы (в том числе, амидные и сульфамидные фрагменты) приводит к снижению аффинности [34]. Многие высоко аффинные производные индола с карбоксильной группой в положении 2 имеют низкую биодоступность [34, 35], что стимулировало изучение вариаций заместителей в других положениях.



Важность заместителя в положении 3 для связывания с рецептором была показана еще на одном из ранних антагонистов XXIb, который в 50 раз более активен, чем его 3-незамещенный аналог. В настоящее время понятно, что в положении 3 производные индола должны содержать группировку, объединяющую свойства заместителей в положениях 3 и 4 хинолина и хиноксалина, то есть одновременно являться акцептором водородной связи и участвовать π -электронных взаимодействиях с рецептором. Эффективными антагонистами являются структуры типа XXIc и XXIId [7]. При чем замещение терминального ароматического кольца аминогруппой (PhNH_2 -мета) или замена его на гетероцикл (пиридил или 2-тиенил), приводит к повышению аффинности [36].

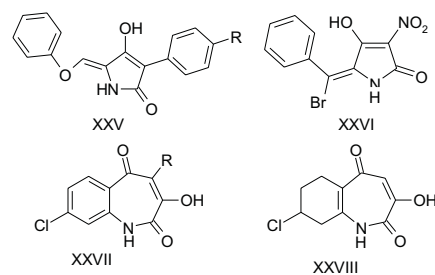
Введение остатка мочевины (через метиленовый мостик) в *para*-положение бензольного кольца заместителя при С3 соединения XXIa приводит к антагонисту, втрое более эффективному *in vivo* (при пероральном введении) по сравнению с гавестинелом, и проявляющему к тому же сильные анальгетические свойства [3, 7, 37]. К активному антагонисту приводит и введение остатка мочевины в “перемычку” между С3 и бензольным кольцом (структура XXIIf). Отметим, что соединение XXIIf и его циклический аналог XXIe практически не отличаются по активности (0,014 μM и 0,022 μM соответственно) [34, 38].



При создании Glu_N антагонистов ряд модификаций производных индола, так же как и в случае хинолиновых и хиноксалиновых структур, включал в себя получение трициклических соединений. Например, был синтезирован индольный аналог хинолинового производного XII — соединение XXII, которое обладало высокой антагонистической активностью [4, 7]. Эффек-

тивным антагонистом, более активным *in vivo*, чем гавестинел, является индольный аналог структуры XX — соединение XXIII ($\text{R} = \text{OCH}_2\text{COOH}$), а наиболее перспективным представителем данной серии является XXIII ($\text{R} = \text{OCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$), нейропротекторная и антиконвульсантная активность которого превосходят таковые многих индольных или хиноксалиновых Glu_N антагонистов [32, 39, 40].

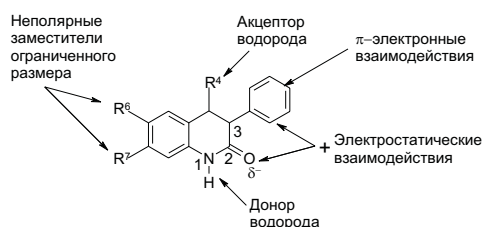
Необычной разработкой с использованием гавестинела в качестве соединения-лидера является удаление из его структуры индольного бензольного фрагмента. Весьма высокая активность полученных производных пиррола XXIV (например, $\text{R} = \text{Br}$, I , Me) дала возможность предположить, что наличие бензольного кольца не является ключевым фактором для связывания с рецептором. Достаточно высокую активность проявляют и соединения, содержащие сопряженную двойную связь вместо бензольного фрагмента, например, антагонисты ряда тетрамовой кислоты XXV и XXVI [1, 41].



Помимо Glu_N антагонистов ряда индола, которые фактически являются аналогами хиноксалиновых и хинолиновых производных с “суженным” азотсодержащим гетероциклом, в литературе описаны попытки “расширения” этого фрагмента, приводящие к бензодиазепиновым структурам. Было показано, что производные бензазепин-2,5-диона (XXVII, $\text{R} = \text{H}$ или 2'-пиридил) эффективны в экспериментах *in vivo*. Отметим, что некоторые насыщенные аналоги антагонистов XXVII, например XXVIII, сравнимы по аффинности с родоначальными соединениями [18].

В заключение данного раздела следует отметить, что закономерности, связанные с вариациями заместителей в бензольном фрагменте, конденсированном с гетероциклом, являются общими для большинства описанных выше структур (хинолинов, хиноксалинов, индолов и бензодиазепинов). Введение электроотрицательных заместителей в положения 5 и 7 (например, хлора) способствует повышению Glu_N антагонистической активности, наличие же метильных групп в этих положениях уменьшает аффинность, но увеличивает активность *in vivo*. В положении 5 возможно наличие объемных групп, присоединенных через “перемычку”. Введение заместителя в положение 8 приводит к потере активности; с увеличением размера и полярности заместителя при С-6 наблюдается падение селективности и повышение аффинности к АМРА-рецепторам [7, 16, 19, 28, 30].

В целом, по данным компьютерного моделирования, для проявления антагонистической активности по отношению к глициновому сайту NMDA рецепторов в большинстве случаев важно наличие в замещенном бициклическом бензаннелированном гетероцикле следующих структурных элементов, реализующих определенные взаимодействия с рецептором (см. рис. на примере хинолина):



донора водородной связи в положении 1, карбоксила или карбонила (или биоизостерических групп) в положении 2, объемного заместителя в положении 3, акцептора водородной связи в положении 4, гидрофобных заместителей ограниченного размера в положениях 6 и 7 и отсутствие заместителя при C8 [19].

2. Лиганды AMPA/КА рецепторов

AMPA рецепторы, составляющие примерно 45 % от общего числа глутаматных рецепторов в головном мозге человека построены из GluR1-4 субъединиц, а рецепторы каиновой кислоты — из GluR5-7 и KA1,2 субъединиц. Помимо глутаминового сайта, с которым связываются конкурентные агонисты и антагонисты, AMPA рецептор содержит аллостерический сайт для неконкурентных антагонистов; полиаминовый сайт внутри ионного канала и другие области связывания лигандов [42].

Природные агонисты описываемых рецепторов — AMPA, каиновая кислота и другие при внутречерепном введении вызывают разрушение нейронов. Тем не менее, агонисты AMPA-каинатных рецепторов изучаются весьма интенсивно [см., например, 1, 43 – 49], и эти разработки используются при создании антагонистов рассматриваемых рецепторов [3, 50, 51].

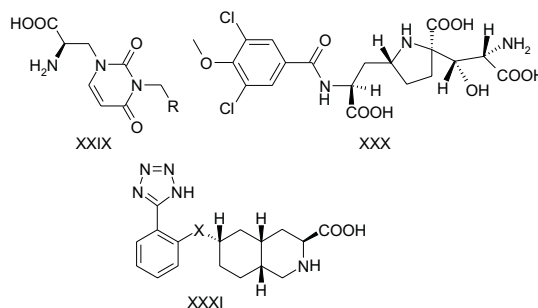
Особую группу лигандов представляют собой интенсивно изучаемые в последнее время модуляторы AMPA рецепторов — ампакины, которые взаимодействуют с определенными областями AMPA рецептора и ингибируют или стимулируют его десенситизацию (выступая, соответственно, в роли активаторов или блокаторов рассматриваемых рецепторов) [42, 52 – 55].

Из всех ионотропных глутаматных рецепторов, каинатные рецепторы изучены в наименьшей степени, и для них известно очень мало селективных лигандов [56].

2.1. Конкурентные антагонисты AMPA/КА рецепторов

Блокаторы AMPA/КА рецепторов, подобно Glu_N антагонистам являются потенциальными антиконвульсантами и нейропротекторными агентами [27, 57]. Хотя для AMPA подтипа найдены структурно специ-

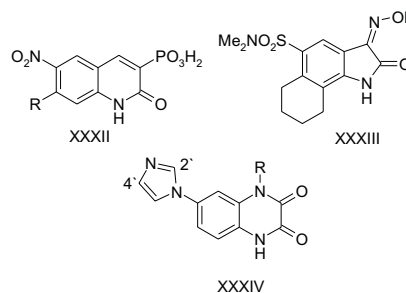
фические антагонисты (например, XXIX, R = CH₂COOH или XXX) [58 – 60], вследствие близкого строения связывающих центров глицинового сайта NMDA рецептора и AMPA рецептора среди их антагонистов есть много похожих структур, а именно производных хинолина, хиноксалина и других [27, 57, 61 – 63]. Некоторые из этих соединений являются смешанными Glu_N/AMPA/КА антагонистами [63 – 65], интерес к созданию которых в последние годы возрос [66].



2.1.1. Производные хинолона, изатиноксима, декагидроизохинолина и хиноксалина.

В основе конструирования ингибиторов ряда декагидроизохинолина лежит часто применяющийся при создании антагонистов принцип увеличения расстояния между двумя анионными центрами природного нейромедиатора (в данном случае глутаминовой кислоты) [67, 68]. Использование этой стратегии привело к получению ряда эффективных антагонистов AMPA рецептора, например, соединению XXXI (X=O или NH) [69]. Важную роль в данном случае играет стерео-конфигурация структур XXXI [70].

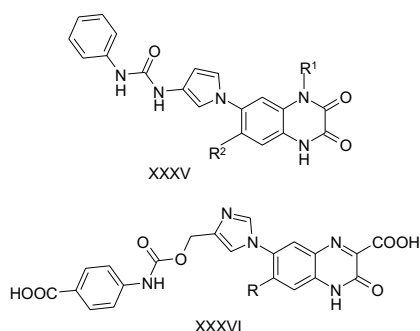
Среди антагонистов ряда хинолона максимальная степень активности, AMPA/КА селективности и водорастворимости достигается введением в положение 3 остатка фосфорной кислоты, как, например, в структуре XXXII (R = H или R = NO₂). Слабыми, но активными при пероральном введении блокаторами AMPA рецептора являются производные изатиноксима, например, XXXIII [69].



AMPA антагонисты ряда хиноксалина являются эффективными при церебральной и спинномозговой ишемии, эпилепсии, болезни Паркинсона и Альцгеймера. Однако плохие фармакокинетические характеристики и потенциальная нефротоксичность не позволяют применять многие из них в медицине [27, 61, 62, 71]. Более того, все подобные соединения в той или иной степени характеризуются сродством к Glu_N рецепторам. Как упоминалось в заключении к предыдущему разделу, основным структурным элементом,

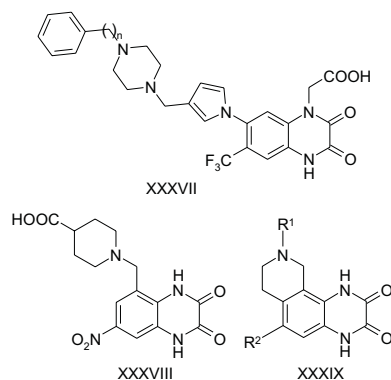
увеличивающим селективность по отношению к АМРА подтипу по сравнению с Glu_N рецепторами, является заместитель в положении 6 [30]. На основании результатов рентгеноструктурного анализа комплекса некоторых конкурентных антагонистов со связывающим центром АМРА рецептора было показано, что структуре АМРА рецептора, в отличие от Glu_N-рецептора, имеется “карман”, образуемый остатками Glu402, Tyr405, Tyr450 домена 1 и Glu705, Thr707, Met708, Tyr732 домена 2, и способный “принять” довольно объемный заместитель при С6 [19, 26, 72]. Так, соединения XXXIV (R = H) с имидазольным циклом в этом положении более эффективно взаимодействуют с АМРА рецепторами, чем аналоги с небольшими группировками (XXXIV, R = H, CN, Me и т.д.) [73].

Наиболее же эффективными являются представители третьего поколения АМРА-антагонистов, фенильный заместитель которых связан с пятичленным гетероциклом через карбамидный (XXV) или, что предпочтительней, уретановый мостик (XXV, R = NO₂, CF₃). Соединения XXV (R = NO₂, CF₃) характеризуются высокой аффинностью *in vitro* и демонстрируют нейропротекторные свойства *in vivo* [73 – 76].

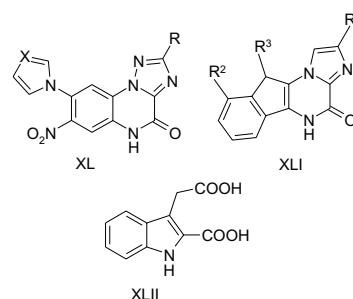


Следует отметить, что увеличение объема заместителя при С6 может усиливать сродство не только к АМРА, но и к КА рецепторам. Так, активными, селективными КА/Glu5 и малотоксичными антагонистами являются соединения XXXVII (*n* = 1 или 2) [70, 76].

Помимо производных хиноксалина, содержащих в положении 6 пятичленный азотсодержащий заместитель, были разработаны эффективные АМРА антагонисты и путем определенных вариаций заместителя в положении 5. Примером активного *in vivo* антагониста является соединение XXXVIII. Вероятно, гетероциклический заместитель, благодаря подвижной перемычке, взаимодействует с тем же доменом рецепторного белка, что и имидазольный радикал в структуре XXXVI [65]. Отметим, что одновременная модификация заместителей в положениях 5 и 6 хиноксалин-2,3-диона с образованием трициклических структур XXXIX (R² = Br или NO₂) привела, в целом, к менее активным соединениям по сравнению с бициклическими структурами типа XXXIV (R = H).



Ряд работ по созданию АМРА антагонистов был связан с одновременными вариациями заместителей в положениях 3, 4 и 6. После установления факта повышения активности соединения XXXIV (R = H) введением гидроксильной группы к атому азота (за счет формирования внутримолекулярной водородной связи), были синтезированы многочисленные трициклические антагонисты XL (X = N или CH), активность которых выше, чем у многих бициклических производных [27, 28, 57, 61, 62, 71]. Одной из наиболее удачных структур является XL (X = CH-COOH, R = COOH) [6, 16, 29, 64, 77].



В серии тетрациклических аналогов XL с одним дополнительным “встроенным” циклом наиболее сильным антиконвульсантным и нейропротекторным действием характеризуются соединения XLI, R¹ = R² = CH₂COOH, R³ = H (IC₅₀ = 4 nM) [61, 62] и производные фосфорной кислоты XLI, R¹ = PO₃H₂, R² = тетразолил, R³ = H (IC₅₀ = 13 nM) [63]. Отметим, что наличие карбоксильной группы (или ее биоизостерического аналога, например, тетразола) в заместителе R² важно для активности. Более того, структуры XLI с R² = H, но содержащие в качестве заместителя R³ карбоксильную группу на гибкой “перемычке” (например, R³ = CHCH₂COOH) также обладают высокой активностью, в то время как аналогичные соединения с конформационно менее гибкой перемычкой (R³ = CH = CHCOOH) малоактивны [71].

Для антагонистов АМРА рецепторов ряда хиноксалина и его полициклических аналогов в положении 7 желательным наличием электроакцепторного заместителя, причем для усиления АМРА селективности предпочтительней наличие в этом положении нитро-, трифторметильной или цианогруппы, а для КА селективности — брома. Наличие атома хлора в этом поло-

жении, как указывалось выше, увеличивает селективность к Glu_N рецепторам [19, 64, 73, 74].

Данные о селективных КА антагонистах в литературе немногочисленны. Из последних разработок следует упомянуть об индольном производном XLII и его аналогах, содержащих структурные фрагменты каиновой кислоты [56].

2.2. Неконкурентные AMPA/КА антагонисты

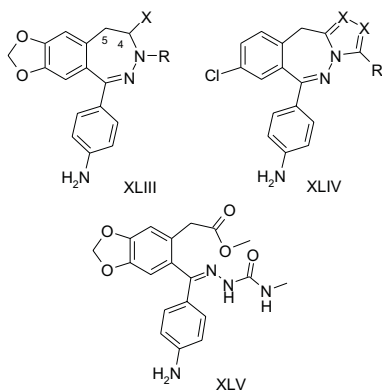
По мнению некоторых исследователей, аллостерические ингибиторы AMPA/КА рецепторов, в отличие от конкурентных, характеризуются меньшим числом побочных эффектов и, в частности, в терапевтических дозах не вызывают локомоторных нарушений. Вместе с тем, они гораздо менее изучены, чем конкурентные ингибиторы. Описанные к настоящему времени аллостерические AMPA/КА ингибиторы являются производными бензодиазепина, фталазина, хиназолин-4-она [78 – 80].

2.2.1. Производные бензодиазепина и фталазина

Классическим селективным антагонистом бензодиазепинового ряда является XLIII ($X = \text{Me}$, R отс.), обладающий антиконвульсантным и нейропротекторным действием и не проявляющий седативного эффекта, несмотря на сходство с диазепамом. Из-за не слишком высокой активности и плохой растворимости в воде он оказался неперспективным в качестве терапевтического агента, но послужил “соединением-лидером” для разработки более эффективных аналогов [81].

Повышение антиконвульсантной активности аналогов XLIII было достигнуто вариацией заместителя при N-3 [81 – 84]. Так, талампанель XLIII ($X = \text{H}$, CH_3 , $R = \text{COCH}_3$), содержащий в положении 3 ацетильный фрагмент, обладает очень высокой активностью [62, 85]. Введение к N-3 метилкарбамоильной группы (соединение LXXXVI, $X = \text{H}$, CH_3 , $R = \text{CONHCH}_3$), также повышает селективность и активность. Падение активности наблюдается при введении в положение 3 ароматического заместителя [82, 83].

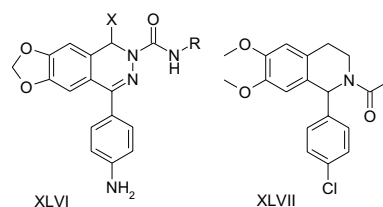
Отметим, что метильная группа при C4 соединения XLIII ($X = \text{Me}$, R отс.) должна находиться именно в этом положении, но может быть заменена на карбонильную группу (XLIII, $X = \text{O}$, $R = \text{CONHCH}_3$) без потери активности [81 – 83].



Формирование из заместителей при C3 и C4 структуры XLIII пятичленных гетероциклов (например, XLIV, $X = \text{N}$) привело к некоторому ослаблению антиконвульсантного и нейропротекторного действия. Изучение влияния заместителей пятичленного цикла на активность показало, что в рассматриваемом фрагменте желательнее наличие небольшого заместителя (Me, Et) (например, XLIV, $X = \text{N}$, R = Me). Некоторые аналоги данной серии проявили большую аффинность и нейропротекторную активность, чем “соединение-лидер” XLIII ($X = \text{Me}$, R отс.) [85, 86]. Отметим, что антиконвульсантное действие “открытого” аналога производных бензодиазепина-4,5-метилendioксибензилуксусной кислоты XLV сравнимо с таковым для трициклических производных XLIII [84].

Новые антагонисты ряда бензодиазепина, несмотря на их высокую аффинность, характеризуются не очень хорошими фармакокинетическими свойствами, что стимулировало расширение структурных классов в поиске неконкурентных AMPA-ингибиторов среди производных других гетероциклов [87]. Как аналоги бензодиазепина, лишенные одного метиленового фрагмента, можно рассматривать производные 1,2-дигидрофталазина [81, 88].

Позитивное влияние оказывает формирование фрагмента мочевины в структуре XLVI ($X = \text{Me}$ или $X = \text{O}$), причем, в отличие от производных бензодиазепина, оптимальными в ряду соединений XLVI являются структуры с бутильным радикалом (XLVI, $R = n\text{-Bu}$). Отметим, что по способности ингибировать AMPA/КА рецепторы наиболее активные представители производных фталазина превосходят производные бензодиазепина, но уступают хиноксалиновым производным [88].

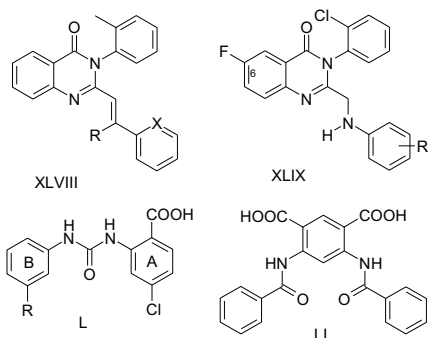


Большинство разработанных к настоящему времени AMPA/КА антагонистов — производных бензодиазепина или фталазина — содержат ядро диоксола, которое может быть без потери активности заменено на две метоксигруппы или два атома галогена (фтор, хлор, бром), но не на диоксановое кольцо [83, 89]. В *para*-положении фенильного заместителя производных бензодиазепина (XLIII) и фталазина (XLVI) наличие аминогруппы важно для высокой активности [85, 88].

На основе структур бензодиазепиновых и фталазиновых структур в последние годы был разработан новый класс более эффективных ингибиторов N-ацетил-1-арил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины, например, XLVII [79].

2.2.2. Производные хиназолин-4-она

Примером аллостерических АМРА-антагонистов-производных хиназолин-4-она может служить противосудорожный препарат пириксалон XLVIII (X = N, R = H) [90].



В результате молекулярного моделирования различных аналогов общей структуры XLVIII (X = CH) было выявлено, что для лиганд-рецепторного взаимодействия важна плоская конформация заместителя при C2. Кроме того, важным является также наличие в этом заместителе донора протона (образующего внутримолекулярную связь с N1), который может быть представлен гидроксильной группой (например, XLVIII, X = CH, R = OH) или, что приводит к более активным аналогам, вторичной аминогруппой (например, XLIX) [78, 91].

Замена фенильного заместителя соединений XLVIII (X = CH) пиридиновым XLVIII (X = N) повышает активность [78]. А введение в пиридиновый фрагмент электронодонорных алкильных заместителей более удачно, чем электроноакцепторных с точки зрения фармакотерапевтических и фармакокинетических свойств [90]. В структурах XLIX важен также *o*-замещенный фенильный радикал при N3. Заместитель обычно представлен атомом хлора (XLIX, R = Cl), а его замена на метильную группу, трифторметильную группу или другой галоген приводит к небольшому падению активности [90].

2.2.3. Селективные аллостерические КА антагонисты

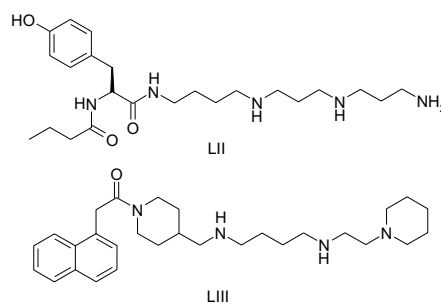
В последние годы разработано несколько селективных аллостерических GluR5-антагонистов, в основном, представленных производными 2-арилуреидо-бензойной кислоты (L). Наличие в этих соединениях электроноакцепторных заместителей (L, R = Cl или Br) в *para*-положении колец A и B важно для проявления активности, так же как и присутствие карбоксильной группы (или биоизостерической ей) в кольце A [70, 92]. Наибольшей активностью в данной серии обладает соединение L (R = Cl) и его аналоги, в которых кольцо B заменено на нафталиновый или индольный фрагменты [70].

Недавно был описан эффективный аллостерический КА/GluR5-антагонист LI [93].

2.2.4. АМРА/КА антагонисты, взаимодействующие с полиаминовым сайтом ионного канала рецептора.

Описано небольшое число АМРА антагонистов, взаимодействующих с полиаминовым сайтом ионного канала рецептора, изначально обнаруженных при скрининге ядов некоторых животных (например, LI) [94, 95].

Структуры антагонистов этого сайта обычно содержат четыре аминогруппы полиаминовой цепи [95]. Изучение соотношения структура — активность в ряду подобных соединений показало, что аналоги, в которых присутствует двухуглеродный мостик между терминальным и соседним с ним атомом азота, а также группа, создающая стерические препятствия вокруг терминального атома азота (например, структура LII), обладают высокой активностью и отсутствием гипотензивного действия (характерного для природных соединений) [94].



Замена терминального пиперидинового фрагмента в соединениях типа LIII на циклогексановый, приводящая к уменьшению числа аминогрупп, позволяет повысить липофильность аллостерических АМРА антагонистов и сделать их активными *in vivo* [96].

В целом, однако, в рядах всех описанных аллостерических антагонистов АМРА/КА рецепторов требуется дальнейшее изучение соотношений структура-активность с тем, чтобы уточнить и усовершенствовать их фармакотерапевтические характеристики.

В заключение следует отметить, что к настоящему времени синтезировано и изучено большое количество лигандов Glu_N и АМРА/КА рецепторов. Полученные экспериментальные данные и результаты компьютерного молекулярного моделирования позволяют выявить фундаментальные закономерности взаимосвязей структура — активность в рядах рассматриваемых соединений с целью последующего развития данного направления медицинской химии, имеющего несомненную терапевтическую значимость. Очень перспективным направлением является изучение неконкурентных антагонистов АМРА рецепторов, а также разработка высокоселективных лигандов Glu_N и различных подклассов АМРА\КА рецепторов. Полученные данные будут способствовать созданию высокоэффективных лекарственных препаратов, взаимодействующих с глутаматными рецепторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. О. Н. Зефирова, Н. С. Зефилов, *Ж. орган. химии*, **36**(9), 1273 – 1300 (2000).
2. H. Braüner-Osborne, J. Egebjerg, E. Ø. Nielsen, et al., *J. Med. Chem.*, **43**(14), 2609 – 2645 (2000).
3. M. Jansen, G. Dannhardt, *Eur. J. Med. Chem.*, **38**(7–8), 661 – 670 (2003).
4. M. J. Fray, D. J. Bull, C. L. Carr, et al., *J. Med. Chem.*, **44**(12), 1951 – 1962 (2001).
5. M. J. Marino, O. Valenti, P. J. Conn, *Drugs Aging*, **20**(5), 377 – 397 (2003).
6. V. Colotta, D. Catarzi, F. Varano, et al., *Med. Chem. Lett.*, **14**(9), 2345 – 2349 (2004).
7. W. Danysz, C. G. Parsons, *Pharmacol. Rev.*, **50**(4), 597 – 664 (1998).
8. B. K. Kohl, G. Dannhardt, *Curr. Med. Chem.*, **8**(11), 1275 – 1289 (2001).
9. A. L. Sherwin, *Neurochem. Res.*, **24**, 1387 – 1395 (1999).
10. G. Vetter, G. Geisslinger, I. Tegeder, *Pain*, **92**, 213 – 218 (2001).
11. J. A. Kemp, R. M. McKernan, *Nature Neurosci.*, **5**, 1039 – 1042 (2002).
12. J. E. Chatterton, M. Awobuluyi, L. S. Premkumar, et al., *Nature*, **415**, 793 – 798 (2002).
13. G. Klopman, A. Sedykh, *BMC Pharmacology*, **2**:8 (2002); <http://www.biomedcentral.com/1471-2210/2/8>.
14. R. M. Schelkun, Po-wai Yuen, K. Serpa, et al., *J. Med. Chem.*, **43**(9), 1892 – 1897 (2000).
15. R. Richardson, L. Ledgerwood, J. Cranney, *Learn Mem.*, **11**(5), 510 – 516 (2004).
16. F. Varano, D. Catarzi, V. Colotta, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **13**(19), 5536 – 5549 (2005).
17. M. Mugnaini, G. Dal Forno, M. Corsi, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **391**(3), 233 – 241 (2000).
18. R. Di Fabio, F. Micheli, D. Baraldi, et al., *Il Farmaco*, **58**(9), 723 – 738 (2003).
19. I. G. Tikhonova, I. I. Baskin, V. A. Palyulin, et al., *J. Med. Chem.*, **46**(9), 1609 – 1616 (2003).
20. R. Di Fabio, E. Tranquillini, B. Bertani, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**(21), 3863 – 3866 (2003).
21. P. Jimonet, Y. Ribeill, G. A. Bohme, et al., *J. Med. Chem.*, **43**(12), 2371 – 2381 (2000).
22. F. P. Bonina, L. Arenare, R. Ippolito, et al., *Int. J. Pharmaceutics.*, **202**(1–2), 79 – 88 (2000).
23. A. Kreimeyer, B. Laube, M. Sturgess, et al., *J. Med. Chem.*, **42**(21), 4394 – 4404 (1999).
24. Z.-L. Zhou, J. M. Navratil, S. X. Cai, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **9**(8), 2061 – 2071 (2001).
25. D. G. Brown, R. A. Urbanek, T. M. Bare, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**(20), 3553 – 3556 (2003).
26. F. Varano, D. Catarzi, V. Colotta, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **36**(2), 203 – 209 (2001).
27. J.-M. Stutzmann, G. A. Bohme, A. Boireau, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**(10), 1133 – 1137 (2000).
28. F. Varano, D. Catarzi, V. Colotta, et al., *J. Med. Chem.*, **45**(5), 1035 – 1044 (2002).
29. D. Catarzi, V. Colotta, F. Varano, et al., *J. Med. Chem.*, **44**(19), 3157 – 3165 (2001).
30. F. R. Calabri, V. Colotta, D. Catarzi, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **40**(9), 897 – 907 (2005).
31. P. Acklin, H. Allgeier, Y. P. Auberson, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**(5), 493 – 498 (1998).
32. S. Katayama, N. Ae, T. Kodo, et al., *J. Med. Chem.*, **46**(5), 691 – 701 (2003).
33. F. Micheli, R. Di Fabio, D. Baraldi, et al., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **332**, 271 – 278 (1999).
34. M. Jansen, G. Dannhardt, *Eur. J. Med. Chem.*, **38**(10), 855 – 865 (2003).
35. R. J. Cregge, R. A. Farr, D. Friedrich, et al., *Tetrah. Lett.*, **42**, 1407 – 1409 (2001).
36. B. M. Baron, R. J. Cregge, R. A. Farr, et al., *J. Med. Chem.*, **48**(4), 995 – 1018 (2005).
37. R. Di Fabio, N. Conti, E. De Magistris, et al., *J. Med. Chem.*, **42**(18), 3486 – 3493 (1999).
38. M. Jansen, H. Potschka, C. Brandt, et al., *J. Med. Chem.*, **46**(1), 64 – 73 (2003).
39. K. Ohtani, H. Tanaka, Y. Yoneda, et al., *Brain Res.*, **944**(1–2), 165 – 173 (2002).
40. S. Katayama, N. Ae, R. J. Nagata, *J. Org. Chem.*, **66**(10), 3474 – 3483 (2001).
41. H. Poschenrieder, H.-D. Stachel, G. Höfner, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **40**(4), 391 – 400 (2005).
42. C. Sansom, *Drug Discovery Today*, **5**(10), 441 – 442 (2000).
43. E. J. Bjerrum, A. S. Kristensen, D. S. Pickering, et al., *J. Med. Chem.*, **46**(11), 2246 – 2249 (2003).
44. L. Brehm, J. R. Greenwood, K. B. Hansen, et al., *J. Med. Chem.*, **46**(8), 1350 – 1358 (2003).
45. J. Valgeirsson, J. K. Christensen, A. S. Kristensen, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **11**(20), 4341 – 4349 (2003).
46. D. Braghiroli, G. Puia, G. Cannazza, et al., *J. Med. Chem.*, **45**(12), 2355 – 2357 (2002).
47. S. Kertész, G. Kapus and G. Lévy, *Brain Res.*, **1025**(1–2), 123 – 129 (2004).
48. A. C. Arai, Y.-F. Xia and E. Suzuki, *Neuroscience*, **123**(4), 1011 – 1024 (2004).
49. F. Bourasset, K. Bernard, C. Munoz, et al., *Drug Metab. Dispos.*, **33**(8), 1137 – 1143 (2005).
50. T. N. Johansen, J. R. Greenwood, K. Frydenvang, et al., *Chirality*, **15**, 167 – 179 (2003).
51. B. Bang-Andersen, H. Ahmadian, S. M. Lenz, et al., *J. Med. Chem.*, **43**(25), 4910 – 4918 (2000).
52. A. C. Arai, M. Kessler, G. Rogers, et al., *Mol. Pharmacol.*, **58**(4), 802 – 813 (2000).
53. P. L. Ornstein, D. M. Zimmerman, M. B. Arnold, et al., *J. Med. Chem.*, **43**(23), 4354 – 4358 (2000).
54. H. Jourdi, T. Yanagihara, U. Martinez, et al., *Neurochem. Int.*, **46**(1), 31 – 40 (2005).
55. V. Suppiramaniam, B. A. Bahr, S. Sinnarajah, et al., *Synase*, **40**(2), 154 – 158 (2001).
56. X. Shou, R. Miledi and A. R. Chamberlin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**(17), 3942 – 3947 (2005).
57. J.-M. Stutzmann, G. A. Bohme, A. Boireau, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**(9), 1205 – 1210 (2001).
58. J. C. A. More, H. M. Troop, N. P. Dolman, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **138**(10), 1093 – 1100 (2003).
59. J. C. A. More, R. Nistico, N. P. Dolman, et al., *Neuropharmacology*, **47**(1), 46 – 64 (2004).
60. N. P. Dolman, H. M. Troop, J. C. A. More, et al., *J. Med. Chem.*, **48**(24), 7867 – 7881 (2005).
61. S. Mignani, G. A. Bohme, G. Birraux, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **12**(5), 1627 – 1637 (2002).
62. J. Pratt, P. Jimonet, G. A. Bohme, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**(24), 2749 – 2754 (2000).
63. P. Jimonet, G. A. Bohme, J. Bouquerel, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**(2), 127 – 132 (2001).
64. D. Catarzi, V. Colotta, F. Varano, et al., *J. Med. Chem.*, **47**(1), 262 – 272 (2004).
65. Y. P. Auberson, P. Acklin, S. Bischoff, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**(2), 249 – 254 (1999).
66. P. Conti, M. De Amici, G. Grazioso, et al., *J. Med. Chem.*, **47**(27), 6740 – 6748 (2004).
67. S. A. Filla, M. A. Winter, K. W. Johnson, et al., *J. Med. Chem.*, **45**(20), 4383 – 4386 (2002).
68. C. N. Sang, N. M. Ramadan, R. G. Wallihan, et al., *Cephalalgia*, **24**(7), 596 – 602 (2004).
69. E. Dominguez, S. Iyengar, H. E. Shannon, et al., *J. Med. Chem.*, **48**(13), 4200 – 4203 (2005).
70. J. Valgeirsson, E. Ø. Nielsen, D. Peters, et al., *J. Med. Chem.*, **46**(26), 5834 – 5843 (2003).
71. S. Mignani, G. A. Bohme, A. Boireau, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**(6) 591 – 596 (2000).

72. A. Hogner, J. R. Greenwood, T. Liljefors, et al., *J. Med. Chem.*, **46**(2), 214 – 221 (2003).
73. Y. Takano, F. Shiga, J. Asano, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **14**(4), 776 – 792 (2006).
74. Y. Takano, F. Shiga, J. Asano, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**(20), 5107 – 5111 (2004).
75. Y. Takano, F. Shiga, J. Asano, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**(20), 3521 – 3525 (2003).
76. W. Lubisch, B. Behl, C. Henn, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**(16), 2113 – 2116 (2002).
77. D. Catarzi, V. Colotta, F. Varano, et al., *J. Med. Chem.*, **43**(21), 3824 – 3826 (2000).
78. B. L. Chenard, F. S. Menniti, M. J. Pagnozzi, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**(11), 1203 – 1205 (2000).
79. R. Gitto, M. L. Barreca, L. De Luca, et al., *J. Med. Chem.*, **46**(1), 197 – 200 (2003).
80. A. Macchiarulo, L. De Luca, G. Constantino, et al., *J. Med. Chem.*, **47**(7), 1860 – 1863 (2004).
81. T. Hámori, S. Sólyom, P. Berzsenyi, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**(9), 899 – 902 (2000).
82. S. Grasso, G. De Sarro, A. De Sarro, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**(4), 463 – 466 (2001).
83. S. Grasso, G. De Sarro, A. De Sarro, et al., *J. Med. Chem.*, **42**(21), 4414 – 4421 (1999).
84. N. Micale, M. Zappalá, S. Grasso, et al., *J. Med. Chem.*, **45**(20), 4433 – 4442 (2002).
85. G. Ábrahám, S. Sólyom, E. Csuzdi, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **8**(8), 2127 – 2143 (2000).
86. M. Zappalá, R. Gitto, F. Bevacqua, et al., *J. Med. Chem.*, **43**(25), 4834 – 4839 (2000).
87. B. Elger, A. Huth, R. Neuhaus, et al., *J. Med. Chem.*, **48**(14), 4618 – 4627 (2005).
88. S. Grasso, G. De Sarro, A. De Sarro, et al., *J. Med. Chem.*, **43**(15), 2851 – 2859 (2000).
89. M. Zappala, A. Pellicano, N. Micale, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**(1), 167 – 170 (2006).
90. W. M. Welch, F. E. Ewing, J. Huang, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**(2), 177 – 181 (2001).
91. B. L. Chenard, W. M. Welch, J. F. Blake, et al., *J. Med. Chem.*, **44**(11), 1710 – 1717 (2001).
92. J. Valgeirsson, E. O. Nielsen, D. Peters, et al., *J. Med. Chem.*, **47**(27), 6948 – 6957 (2004).
93. J. K. Christensen, T. Varming, P. K. Ahring, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **309**(3), 1003 – 1010 (2004).
94. Y. Yoneda, S. Kawajiri, A. Hasegawa, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**(10), 1261 – 1264 (2001).
95. M. R. Jørgensen, C. A. Olsen, I. R. Mellor, et al., *J. Med. Chem.*, **48**(1), 56 – 70 (2005).
96. Y. Yoneda, S. Kawajiri, M. Sugimura, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**(19), 2663 – 2666 (2001).

Поступила 21.09.06

ANTAGONISTS OF NMDA (GLYCINE SITE) AND AMPA/KA TYPES OF GLUTAMATE RECEPTORS

M. G. Kadieva¹, E. T. Oganessian², and O. N. Zefirova^{3*}

¹ Chemical Diversity Research Institute, Khimki, Moscow oblast, Russia;

² Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk, Russia;

³ Moscow State University, Moscow, Russia

* olgaz@org.chem.msu.ru

Recent findings in the study of structure – activity relationships for NMDA (glycine site) and AMPA/KA receptor antagonists are reviewed and systematized. It is known, that hyperactivity of the ion channel glutamate receptors promotes neurodegeneration (for example, Alzheimer's and Parkinson's diseases). Therefore, the design of such antagonists is among the most important directions of research in the modern medicinal chemistry. The review can be useful to the scientists engaged in the development of new pharmacologically active compounds.