

# Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Г. Б. Лапа, 2011

Г. Б. Лапа

## ТРОЙНЫЕ ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОВЫХ ТРАНСПОРТЕРОВ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА: ПЕРВЫЕ ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР)

Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Гаузе РАМН, Москва, Россия

В обзоре рассмотрены основные направления развития экспериментальной фармакологии и медицинской химии тройных ингибиторов пресинаптических транспортеров обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина. Ингибиторы сгруппированы на основе общих структурных фрагментов, проявляющих фармакологическую активность. Обсуждаются 3 наиболее вероятных области применения: антидепрессанты с более эффективным действием, средства помощи при избыточном весе с антидепрессивной активностью, а так же антидепрессанты с анальгезирующими свойствами.

**Ключевые слова:** тройные ингибиторы, моноаминовый транспортер, антидепрессанты, серотонин, норадреналин, дофамин.

С тех пор, как была установлена роль мембранных белков-транспортеров моноаминов в процессе синаптической передачи нервного импульса, они превратились в важную мишень психотропных препаратов и в особенности антидепрессантов. Многочисленные обзоры и монографии приводят данные об участии моноаминовых транспортеров в патологических процессах, при депрессии в первую очередь, а также некоторых форм шизофрении, болезни Паркинсона и Альцгеймера, при гиперактивности и дефиците внимания, ожирении, зависимости к наркотикам — стимулянтам [1 – 5].

Данный обзор посвящен экспериментальной фармакологии и медицинской химии сравнительно небольших химических групп тройных ингибиторов транспортеров обратного захвата (ТОЗ) моноаминовых нейромедиаторов.

Малочисленность этих групп обоснована, во-первых, сложностью химического и биологического скрининга молекул, проявляющих активность сразу на 3 мишени одновременно, а во-вторых, тем, что нейрофармакология и психиатрия не полностью определились с концепцией “тройного ингибирования” ТОЗ. Появляющиеся в последнее время обзоры дают повод предположить, что данная группа вызывает интерес как источник потенциальных лекарств [2 – 4].

Структура и функции транспортеров обратного захвата серотонина (ТОЗС), норадреналина (ТОЗН), и дофамина (ТОЗД) подробно рассмотрены в ряде обзоров, например [6] и схематично изображены на рис. 1. Строение структурно родственных бактериальных транспортеров лейцина и лактозы были установлены кристаллографически [7]. Более того, удалось получить кристаллографическую модель лейцинового транспортера бактерии *Aquifex aeolicus* с трициклическим

антидепрессантом имипрамином или кломипрамином (I) в активном центре [8, 9]. На этих данных базируется моделирование моноаминовых транспортеров человека для виртуального скрининга [10].

Как известно, депрессия — это следствие дефицита не только норадреналина и серотонина [1 – 4, 11], но и дофамина [12 – 14], однако скрининг антидепрессантов велся в основном лишь у двойных ингибиторов ТОЗС и ТОЗН. Это слабо селективные ингибиторы ТОЗ — трициклические антидепрессанты (ТЦА —

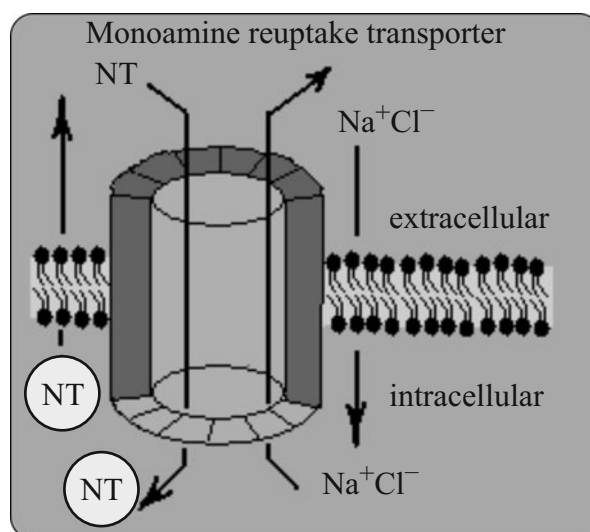
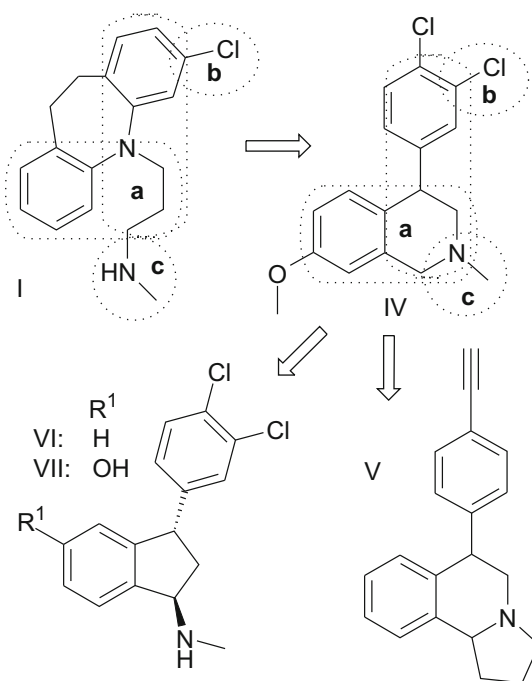


Схема моноаминового транспортера обратного захвата, где NT – нейромедиатор. Нервный импульс увеличивает концентрацию ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  внутри нервной клетки. Ионы устремляются по “солевым мостикам” вдоль доменов ТОЗ наружу, тем самым изменяя конформацию полипептидных цепей ТОЗ, что приводит к транспорту нейромедиаторов или структурно родственных веществ внутрь клетки.

Схема 1



5H-дibenzo[a,d]циклогептены, 5H-дibenzo[b,f]азепины — например I) и селективные ингибиторы транспортеров серотонина и норадреналина (ИТСН) или селективный ингибитор транспортера серотонина (СИТС) [1, 3, 15]. Существующие серьезные проблемы с побочными эффектами у ТЦА и эффективностью лечения ТЦА, ИТСН и СИТС открывают перспективы к расширению поиска новых ингибиторов ТОЗ в качестве потенциальных лекарств. Сегодня только около 65 % пациентов, лечившихся антидепрессантами, испытывают терапевтический эффект [11, 13, 16], по другим данным до 30 % не испытывают эффекта [1]. К тому же действие антидепрессантов не проявляется приблизительно в течение первых 2–4 недель [3, 4]. Однако все эти очевидные недостатки не помешали стать антидепрессантам хитами продаж на фармацевтическом рынке [17].

Как отмечалось выше, фармакология и медицинская химия антидепрессантов были сконцентрированы на регуляции функций ТОЗС и ТОЗН. Меньшее внимание было уделено тому, чтобы затронуть дофаминовую передачу при депрессии, хотя данные указывают на важную роль мезолимбического дофамина в поведении, относящемся к мотивации и поощрению, которые типично снижаются при депрессии [3, 4, 18].

Но является ли расширенное ингибирование лучше селективности? Опубликованы данные, говорящие о противоположных тенденциях в этом вопросе [3, 19]. Однако клиническое изучение сложных заболеваний и таких разнородных, как рак и шизофрения, показало, что “неселективные” лекарства, воздействующие на множество мишеней, имеют склонность к большей эффективности [4, 20, 21]. Например, менее селективный антидепрессант венлафаксин (II ИТСН) показал выгодную эффективность и относительно короткий

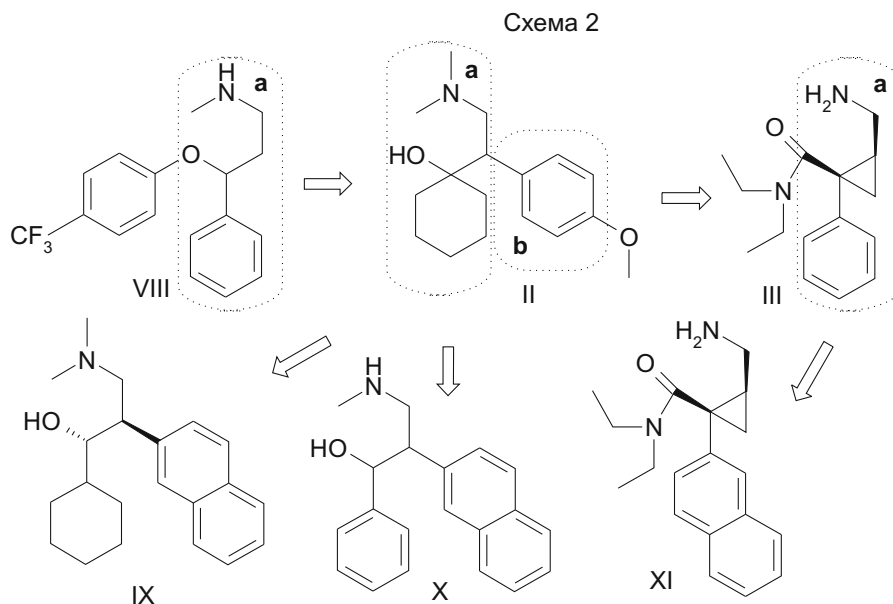
период наступления эффекта по сравнению с ТЦА [22]. Другой современный, менее селективный антидепрессант, чем II, — милнаципран (III) блокирует обратный захват серотонина и норадреналина эквивалентно, в то время как II более селективен к серотонину в 30 раз [3]. Таким образом, очевидно, что серотонино-, норадреналино- и дофаминовые системы вместе имеют отношение к патофизиологии депрессии, и поэтому являются мишенями для одновременного фармакологического воздействия.

Что же считать именно тройными ингибиторами ТОЗ? Как показывают эксперименты с конкурентным связыванием и ингибированием транспортеров *in vitro*, и более селективные и менее селективные ингибиторы в той или иной степени ингибируют все 3 протеина-транспортера. Клинические последствия этих тонких различий селективности *in vitro* плохо понимаемы [1, 3, 4]. По всей видимости, к тройным ингибиторам относят соединения, не существенно (в диапазоне одного – двух порядков) различающиеся по активности *in vitro* и имеющие свой специфический профиль *in vivo*, связанный с ускоренным наступлением антидепрессивного эффекта [3, 4, 23].

Хотелось бы подчеркнуть, что подразделение на фрагменты и “активные фрагменты” в этом обзоре является чисто условным и сделано для лучшей систематизации материала и упрощения. Почти все группы тройных ингибиторов ТОЗ находятся на различных стадиях разработки, и текущее обсуждение препаратов не является исчерпывающим, а представляется взглядом на первые результаты. Некоторые обобщенные данные описываемых соединений отображены в таблице.

При поиске новых соединений, отличающихся от ТЦА (I), были синтезированы 4-фенилтетрагидроизохинолины — номифензин и диклофензин (IV), которые вошли в практику как антидепрессанты. Дальнейшее развитие этой схемы соединения “активных фрагментов” (схема 1) с 2 ароматическими циклами (фрагмент **a** на схеме 1) и алифатической аминогруппой (фрагмент **c** на схеме 1), но с отсутствием “эффекта бабочки”, как у ТЦА, привели к синтезу серии 6-арилпипероло[2,1-*a*]изохинолинов [24, 25]. Исследование соотношения структуры и активности установило, что для проявления селективности к ТОЗ фрагмент **b** (схема 1) не является важным. Вначале искали селективные ингибиторы ТОЗС и ТОЗН, но затем с расширением фармакологии антидепрессивного механизма действия и роли ингибиторов ТОЗ переключились на поиски тройных ингибиторов [26]. Одно из наиболее перспективных соединений JNJ-7925476 (V) было охарактеризовано *in vitro* (см. таблицу) и *in vivo* в биохимических и поведенческих моделях депрессии на мышах [26].

К этой же схеме “активных фрагментов” примыкает известный ингибитор ТОЗ — индатралин (VI), который имеет более равномерную аффинность ко всем трем ТОЗ *in vitro* (таблица) и мог бы рассматриваться как перспективное соединение [27, 28]. Однако авто-



радиографические исследования показали различную эффективность связывания VI и VII с транспортерами в тканях мозга. Гидроксииндатралин (VII) проявляет большую однородность в связывании с ТОЗ в тканях [29].

Открытие 1-фенил-пропанол-3-амина как “активного фрагмента” (фрагмент **a** на схеме 2) для СИТС привело впоследствии к разработке сразу нескольких улучшенных антидепрессантов и менее селективных ингибиторов ИТСН, таких как II и III. На схеме 2 изображена “химическая эволюция” тройного ингибитора ТОЗ. Логика авторов синтеза была направлена на изменение структуры селективного ингибитора СИТС флуоксетина (VIII) и расширенного аналога II ИТСН для поиска тройных ингибиторов [30]. Рацемические соединения PRC025 (IX) и PRC050 (X) были отобраны как высокоактивные по отношению к ТОЗС, ТОЗН и ТОЗД в синапсомозгах мозга крысы [31]. Эти свойства были достигнуты при увеличении объема фрагмента **b** (схема 2). Оба соединения проявляют антидепрессивно-подобные характеристики, равные имипрамину на крысах [31].

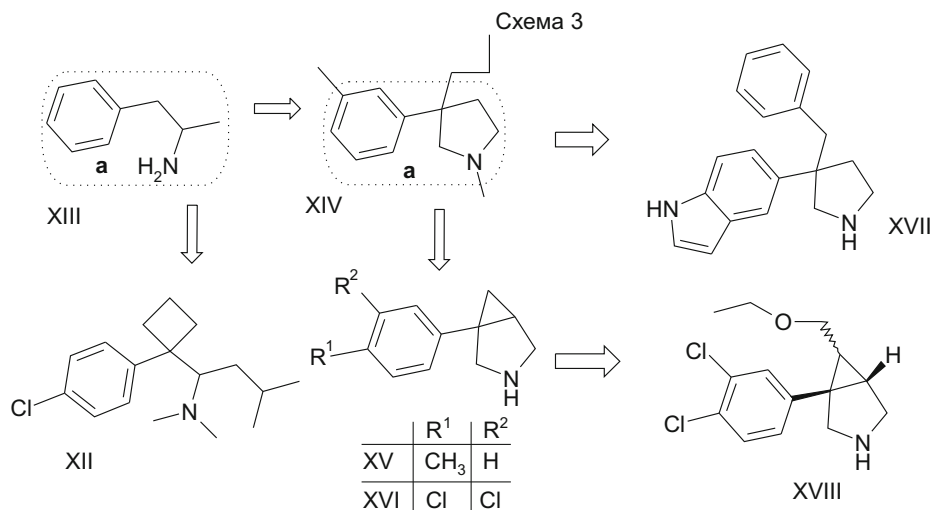
Этот же прием — “увеличение объема” отдельного фрагмента — использовался для синтеза нафтильного аналога III (-)8h (XI), который функционировал как тройной ингибитор *in vitro* [32]. На схеме 2 видно, что был увеличен размер ароматической части фрагмента **a**, по сравнению с исходным соединением III. Селективность к ТОЗ для этой химической группы, по-видимому, не является перспективной. Некоторые производные III были разработаны по направлению к отбору молекул с большей активностью как антагонистов NMDA [33].

Отдельно необходимо обсудить субитрамин (N-1-{[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутил}-NN-диметиламин (XII), который является единственным из тройных ингибиторов ТОЗ, введенных в практику в качестве препарата для лекарственной помощи при

ожирении [34]. В своей структуре XII не содержит 1-фенилпропаноламинового фрагмента **a** (на схеме 2) и его проще всего отнести к расширению структуры метамfetамина (XIII) (схема 3). Однако очевидное сходство со структурой II и расположение циклобутильного фрагмента относительно фрагмента **b** (схема 2) позволяет сделать предположение о некоторой близости структуры XII к модели “активных фрагментов” на схеме 2. Хотя N-мометильное производное XII (BTS 54 354) и производное XII с незамещенной аминогруппой (BTS 54 505) были более активны как ингибиторы ТОЗ (с  $K_i$  нМ ТОЗС/ТОЗН/ТОЗД 17, 2,7, 24 и 25, 4, 9, 31 соответственно) [35], именно XII был отобран как антидепрессант [36]. Дальнейшие исследования показали, что XII активен и как ингибитор ТОЗД, хотя и не имеет ярко выраженных психостимулирующих свойств, присущих амфетамину. Однако снижение субъективных ощущений потребности в пище позволило использовать это соединение для лечения ожирения [35].

Во время использования ТЦА и ИТСН были накоплены данные об их анальгетических эффектах, и это инициировало исследования по поиску антидепрессантов-ингибиторов ТОЗ среди анальгетиков [3]. Структура известного обезболивающего профадола — арилпирролидина (XIV) — послужила отправной точкой для синтеза и разработки тройных ингибиторов ТОЗ из класса арил-3-азабицикло[3.1.0]гексанов [37, 38] (схема 3).

Три соединения — бицифадин (1-толил-3-азабицикло[3.1.0]гексан) (XV), DOV21947 (+)-изомер (XVI-(+)) и DOV102677 (-)-изомер (XVI-(-)) — блокируют человеческие рекомбинантные ТОЗС, ТОЗН и ТОЗД с активностями, представляющими клинический интерес [13, 23, 39, 40]. Все эти три соединения продемонстрировали антидепрессивные свойства на грызунах [13, 23, 40]. XV в доклинических исследованиях по анальгетическим свойствам, сравним с XIV



при острой, персистирующей или хронической боли, включая воспаление, боль висцерального и центрального происхождения [39]. Рацемат DOV216303 XVI(±) переносится в клинических дозах с минимальными желудочно-кишечными побочными эффектами [41]. Одно из доклинических исследований описывает “сбалансированный” тройной ингибитор ТОЗ DOV 102677 XVI(-) в отношении сокращения добровольного потребления алкоголя “высокопотребляющих алкоголь” линии крыс одновременно с сокращением потребления воды и пищи [42].

Дальнейшим развитием темы арилпирролидинов является исследование, описывающее синтез и скрининг (+)-3-(5-индолил)пирролидина (XVII). Соединение отбиралось не только по равномерной аффинности к ТОЗ, но и фармакокинетическим параметрам: стабильность к биотрансформации и биодоступности. Соединение XVII показало антидепрессивную активность на крысах [43].

Интересная экспериментальная работа, посвященная дальнейшему развитию модели фармакофора для арил-3-азабицикло[3.1.0]гексанов, представляет этилосиметильное производное XVIII как наиболее перспективный тройной ингибитор ТОЗ [44]. Помимо равномерной аффинности (таблица) ингибиторов ТОЗ, данная работа интересна еще и тем, что в ней впервые однозначно очерчена концепция тройного ингибирования. Авторы подчеркивают, что они отбирали соединения с возрастанием аффинности в ряду ТОЗС > ТОЗН > ТОЗД. Таким образом, они еще раз подчеркнули роль ТОЗД для поиска современных антидепрессантов [44].

Данный обзор будет неполным, если не упомянуть второе большое направление — медицинская химия ингибиторов ТОЗД, которое также развернулось в сторону тройных ингибиторов ТОЗ. Исторически сложилось так, что это направление было нацелено на создание психостимулянтов (кокаина XIX и XIII), как средств помощи при заболеваниях наркоманией, а также болезни Паркинсона, Альцгеймера и гиперактивности с потерей внимания [5, 45, 46]. Однако это на-

правление существовало в одно и то же время с работой по развитию ИТСН/СИТС. На основе тропанового цикла (фрагмент **a** на схеме 4) была разработана модель “активных фрагментов”, которая в дальнейшем принесла ряд селективных ингибиторов ТОЗД: 3-фенилтропаны WIN 35428 (β-CFT) (XX) и 3-арилокси-тропаны, 4-фенилпиперидины [5, 45 – 47] и 4-арилоксипиперидины [5, 48]. Эти исследования установили, что для проявления селективности к ТОЗД необходим ряд “активных фрагментов”: во-первых, пиперидин, как “гибкий” аналог тропана (фрагмент **a** на схеме 4), и во-вторых, ароматический цикл (фрагмент **c** на схеме 4). Фрагмент **b** не является обязательным, однако его наличие облегчает задачу поиска селективности, биодоступности, а также патентных преимуществ [5, 45 – 47]. Интересно отметить, что именно *para*-замещенные арилы (фрагмент **d** на схеме 4) проявляют больший аффинитет при ингибировании ТОЗ [5, 45 – 48], хотя рациональное объяснение этому не найдено. Новый тройной ингибитор ТОЗ — тесофензин (NS2330) (XXI) 2,3-*транс*-замещенный тропан — был систематически изучен как антидепрессант. По аналогии с антидепрессантами это соединение продемонстрировало нейропротекторный эффект [49]. Однако изучение XXI и близкого аналога — брасофензина — не смогло продемонстрировать преимуществ для использования при болезни Паркинсона, хотя эти соединения имеют выраженный дофаминэргический профиль [5, 50].

В противоположность этому при проведении фазы II клинического исследования XXI для лечения болезни Паркинсона нашли, что оно приводит к улучшению когнитивных функций [50]; физиологический механизм его действия не ясен, хотя было предложено, что тесофензин не прямо стимулирует холинэргическую нейротрансмиссию [3, 50]. При изучении тесофензина наблюдалось снижение массы тела, этот эффект был исследован для лечения ожирения, и установлено, что XXI является эффективным средством для снижения массы тела при лечении ожирения [50].

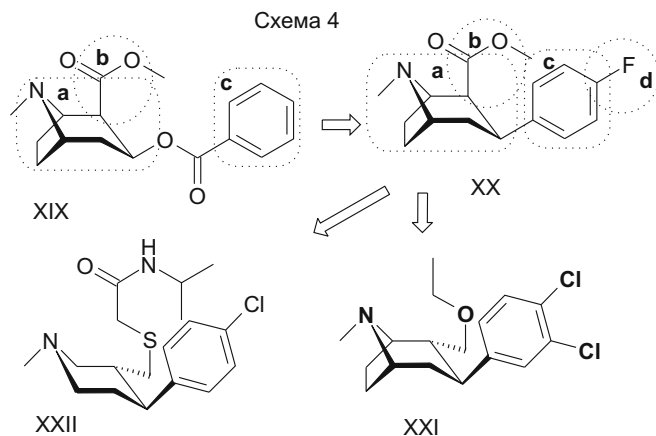


Арилпиперидин (+)trans-5с (XXII) имеет хорошо заметные черты сходства с “активными фрагментами”, отображенными на схеме 4. XXII имеет ту же *trans*-конфигурацию заместителей в пиперидиновом цикле, что и XXI. Кажется логичным, что соединения на основе XXII было отобрано как обладающее тройной селективностью к ТОЗ и имеющее перспективы для доклинического исследования [51].

Еще одна группа исследователей проводила большой объем работ по поиску аналогов селективного ингибитора арилалкилпиперазина ТОЗД GBR12,909 (XXIII) для использования в качестве средства снятия симптомов зависимости от психостимулянтов (схема 5). Бензгидрильные производные 5-аминопирана XXIV и XXV содержат в общем виде все 4 “активных фрагмента” **a-d**, отображенных на схеме 5, и были синтезированы вначале как селективные ингибиторы ТОЗД [52]. Однако новые тенденции в фармакологии ингибиторов ТОЗ, обсуждаемые ранее, позволили предложить 5-аминопираны D-161 (XXIV) и D-185 (XXV) в качестве антидепрессантов [53, 54].

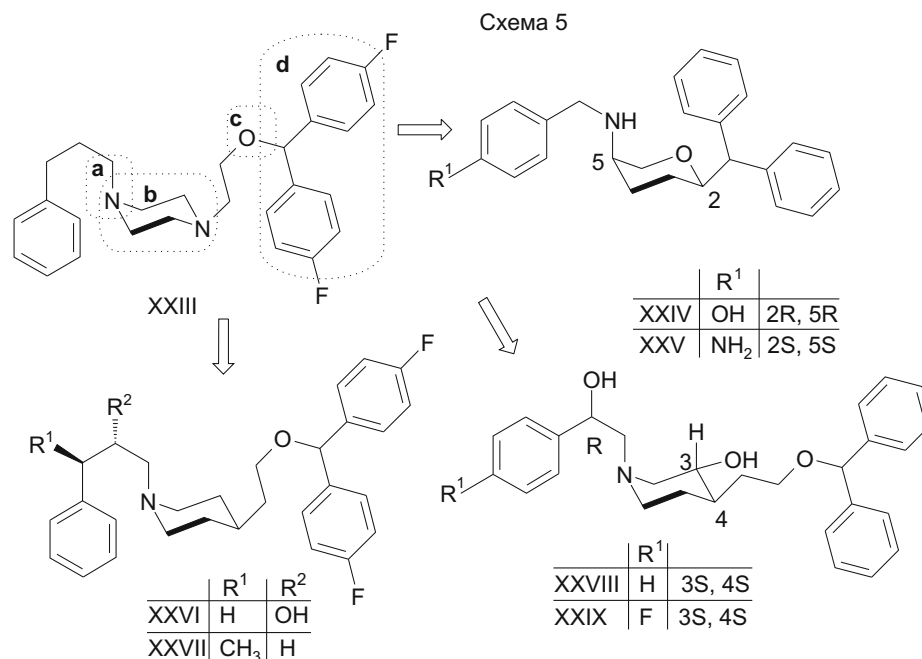
Тот же пиперазин XXIII послужил исходной точкой для ряда работ по синтезу и определению *in vitro* селективности его аналогов [5, 45, 47]. Некоторые из этих аналогов могли бы быть использованы как неселективные ингибиторы ТОЗ — например пиперидины XXVI и XXVII, имеющие *para*-замещенный бензгидрильный фрагмент **d** (схема 5). Изменяя стереоположение заместителей фрагмента **a**, получили соединения, обладающие сравнительно равной ингибирующей активностью для всех 3 ТОЗ (таблица) [55, 56].

При синтезе и скрининге производных пиперидин-3-ола XXVIII и XXIX исследователи использовали существующие стереоцентры (R)-2-гидрокси-2-фенилэтильного фрагмента, а также положение 3 и 4 пиперидинола для увеличения равномерной аффинности ко всем 3 ТОЗ (схема 5). Хотя заместитель фрагмента



**a** (схема 5) и был выбран более коротким, по сравнению с исходным соединением XXIII, это не помешало химикам получить высокую ингибирующую активность (таблица) [57].

В заключение стоит резюмировать, что идеальное соотношение активности по отношению к сайтам транспортеров, которое тройные ингибиторы ТОЗ должны проявлять, остается пока невыясненным [3, 4, 23]. Рациональный дизайн лекарств позволяет настраивать потенциальные соединения-антидепрессанты в соответствии с желаемым профилем рецепторов и одновременно нацеливать их специфически на транспортеры обратного захвата [20, 21, 40]. Таким образом, выделяются 3 вероятные области применения этих ингибиторов: во-первых, антидепрессанты с расширенной эффективностью и ускоренным воздействием; во-вторых, антидепрессанты, применяемые при лечении ожирения (субитрамин, тесофензин) и, в-третьих, антидепрессанты с анальгетическими свойствами (производные арилпирролидина).



## Константы связывания ингибиторов с ТОЗ К<sub>1</sub> нМ

Структура	Название	ТОЗС	ТОЗН	ТОЗД	Литература
V	JNJ-7925476	0,9	17	5,2	[26]
VI	Индатралин	0,4	6	1,7	[27]
VII	5-гидроксииндатралин	3,0	24	11	[27]
IX	PRC025	6	10	53	[31]
X	PRC050	12	1,2	43	[31]
XI	8h	18	5	140	[32]*
XII	Субитрамин	1811	283	2309	[35]
XV	Бицифадин	2400	5000	5200	[39]
XVI(+)	DOV 21,947	99	262	213	[40]
XVI(-)	DOV 102,677	740	1030	222	[13]
XVII	–	6	1	11	[43]
XVIII	–	9,8	9,3	8,1	[44]
XXI	NS2330	1,7	11	65	[49]*
XXII	(+)- <i>транс</i> -5с	1,1	0,8	1	[51]
XXIV	D-161	37,7	5,1	85	[54]
XXV	D-185	16,1	12,6	62,4	[54]
XXVI	–	19	79	1,4	[55]
XXVII	–	75	40	2,1	[55]
XXVIII	–	155	78,4	2,29	[57]
XXVIX	–	259	14,1	1,55	[57]

\* – данные IC<sub>50</sub>, нМ.

Стоит упомянуть, что до сих пор тройные ингибиторы ТОЗ намного лучше исследованы относительно моделей на животных, чем клинически у человека. Будущие клинические исследования тройных ингибиторов ТОЗ без сомнения определяют, являются ли существенными какие-либо их преимущества по отношению к используемым антидепрессантам, а именно эффективность, быстрота наступления эффекта или снижение побочных эффектов. Последующие клинические исследования в этом направлении также установят возможный потенциал для тройных ингибиторов ТОЗ при лечении заболеваний, связанных с алкогольной и наркотической зависимостью, а также перспективы в лечении болезни Паркинсона и ожирения. Обзоры, публикующие современные тренды, поддерживают ту идею, что антидепрессанты эволюционируют умеренно в различных аспектах, касающихся эффективности [1 – 4, 23]. До сих пор нет четкости в понимании: “широкий спектр” или же высокая серотонинэргическая селективность предоставляют наилучшую эффективность [3, 4, 19].

Открытие нейромедиаторных возможностей протонов и исследования регуляции их концентрации в межнейрональном пространстве отдела мозга, влияющего на настроение и поведение (депрессию в том числе) [58, 59], возможно уже в ближайшем будущем, что еще больше расширит понятие “широкий спектр” для ингибиторов ТОЗ и антидепрессантов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. К. С. Раевский, *Психиатрия и психофармакол.*, **3**(5), 163 – 171 (2001).
2. L. Iversen, *Brit. J. Pharmacol.*, **147**, 82 – 88 (2006).
3. D. M. Marks, C-U. Pae, A. A. Patkar, *Cur. Neuropharmacol.*, **6**, 338 – 343, (2008).
4. M. J. Millan, *Neurotherap.*, **6**, 53 – 77 (2009).
5. S. P. Runyon, F. I. Carroll, *Cur. Topics in Med. Chem.*, **6**, 1825 – 1843 (2006).
6. G. E. Torres, R. R. Gainetdinov, M. G. Caron, *Nat. Rev. Neurosci.*, **1**, 13 – 25 (2003).
7. J. Abramson, I. Smirnova, V. Kasho, et al., *Science*, **301**(5633), 610 – 615 (2003).
8. S. K. Singh, A. Yamashita, E. Gouaux, *Nature*, **448**(7156), 952 – 956 (2007).
9. Z. Zhou, J. Zhen, N. K. Karpowich, et al., *Science*, **317**(5843), 1390 – 1393 (2007).
10. A. W. Ravna, I. Sylte, K. Kristiansen, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 666 – 675 (2006).
11. R. C. Shelton, *J. Clin. Psychiatry*, **65**(17), 5 – 10 (2004).
12. P. S. D’Aquila, M. Collu, G. L. Gessa, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **405**, 365 – 373 (2000).
13. P. Popik, M. Krawczyk, K. Golembiowska, et al., *Cell. Mol. Neurobiol.*, **26**, 857 – 873 (2006).
14. P. Willner, A. S. Hale, S. Argyropoulos, *J. Affect Disord.*, **86**(1), 37 – 45 (2005).
15. P. L. Delgado, *J. Clin. Psychiatry*, **65** (Suppl 4), 25 – 30 (2004).
16. D. C. Steffens, K. R. R. Krishnan, M. J. Helms, *Depress Anxiety*, **6**, 10 – 18 (1997).
17. M. Braddock, *Chem & Eng News*, June 20, 104 (2005).
18. C. Naranjo, L. K. Tremblay, U. E. Busto, *Prog. Neuropsychopharmacol., Biol. Psychiatry*, **25**, 781 – 823 (2001).
19. S. Kasper, C. Spadone, P. Verpillat, *J. Angst, Int. Clin. Psychopharmacol.*, **21**(2), 105 – 110 (2006).
20. S. Frantz, *Nature*, **437**, 942 – 943 (2005).
21. R. Morphy, Z. Rankovic, *J. Med. Chem.*, **48**, 6523 – 6543 (2005).
22. M. E. Thase, A. R. Entsuah, R. L. Rudolph, *Brit. J. Psychiatry*, **178**, 234 – 241 (2001).
23. P. Skolnick, P. Popik, A. Janowsky, et al., *Life Sci.*, **73**, 3175 – 3179 (2003).
24. B. E. Maryanoff, D. F. McComsey, J. F. Gardocki, et al., *J. Med. Chem.*, **30**, 1433 – 1454 (1987).
25. B. E. Maryanoff, J. L. Vaught, R. P. Shank, et al., *J. Med. Chem.*, **33**, 2793 – 2797 (1990).

26. L. Aluisio, B. Lord, A. J. Barbier, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **587**, 141 – 146 (2008).
27. X. H. Gu, H. Yu, A. E. Jacobson, et al., *J. Med. Chem.*, **43**, 4868 – 4876 (2000).
28. H. Yu, I. J. Kim, J. E. Folk, et al., *J. Med. Chem.*, **47**, 2624 – 2634 (2004).
29. R. B. Rothman, J. S. Partilla, M. H. Baumann, et al., *Synapse*, **35**, 222 – 227 (2000).
30. P. R. Carlier, M. M. Lo, P. C. Lo, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**(5), 487 – 492 (1998).
31. A. M. Shaw, M. Boules, Y. Zhang, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **555**, 30 – 36 (2007).
32. H. Roggen, J. Kehler, T. B. Stensbol, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 2834 – 2837 (2007).
33. S. Shuto, S. Ono, H. Imoto, et al., *J. Med. Chem.*, **41**, 3507 – 3510 (1998).
34. Патент Британии GB2098602; *Chem. Abstr.*, 1983 98:71544q.
35. D. J. Heal, S. C. Cheetham, M. R. Prow, et al., *Brit. J. Pharmacol.*, **125**, 301 – 308 (1998).
36. D. J. King, N. Devaney, *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, **26**, 607 – 611 (1988).
37. J. W. Epstein, H. J. Brabander, W. J. Fanshawe, et al., *J. Med. Chem.*, **24**, 481 – 490 (1981).
38. F. Xu, J. A. Murry, B. Simmons, et al., *Org. Lett.*, **8**, 3885 – 3888 (2006).
39. A. S. Basile, A. Janowsky, K. Golembiowska, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **321**(3), 1208 – 1225 (2007).
40. P. Skolnick, P. Popik, A. Janowsky, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **461**, 99 – 104 (2003).
41. B. Beer, J. Stark, P. Krieter, et al., *J. Clin. Pharmacol.*, **44**, 1360 – 1367 (2004).
42. B. A. McMillen, J. E. Shank, K. B. Jordan, et al., *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **31**(11), 1866 – 1871 (2007).
43. L. M. Bannwart, D. S. Carter, H. Y. Cai, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 6062 – 6066 (2008).
44. F. Micheli, P. Cavanni, R. Arban, et al., *J. Med. Chem.*, **53**, 2534 – 2551 (2010).
45. F. I. Carroll, L. L. Howell, M. J. Kuhar, *J. Med. Chem.*, **42**, 2721 – 2736 (1999).
46. S. Singh, *Chem. Rev.*, **100**(3), 925 – 1024 (2000).
47. C. Jin, H. A. Navarro, F. I. Carroll, *J. Med. Chem.*, **51**(24), 8048 – 8056 (2008).
48. G. B. Lapa, G. B. Byrd, A. A. Lapa, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**(22), 4915 – 4918 (2005).
49. M. H. Larsen, H. Rosenbrock, F. Sams-Dodd, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **555**, 115 – 121 (2007).
50. U. Thatte, *Cur. Opin. Investig. Drugs*, **2**, 1592 – 1594 (2001).
51. R. He, T. Kurome, K. M. Giberson, et al., *J. Med. Chem.*, **48**(25), 7970 – 7979 (2005).
52. S. Zhang, J. Zhen, M. E. Reith, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 6301 – 6315 (2004).
53. A. K. Dutta, B. Ghosh, S. Biswas, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **589**, 73 – 79 (2008).
54. S. Zhang, F. Fernandez, S. Hazeldine, et al., *J. Med. Chem.*, **49**(14), 4239 – 4247 (2006).
55. E. Greiner, T. L. Boos, T. E. Prisinzano, et al., *J. Med. Chem.*, **49**, 1766 – 1772 (2006).
56. L. W. Hsin, L. T. Chang, R. B. Rothman, et al., *J. Med. Chem.*, **51**, 2795 – 2806 (2008).
57. P. S. Kharkar, A. M. Batman, J. Zhen, et al., *Chem. Med. Chem.*, **4**(7), 1075 – 1085 (2009).
58. S. Rovner, *Chem. Eng. News*, **86**(2), 10 (2008).
59. S. Rovner, *Chem. Eng. News*, **87**(18), 8 (2009).

Поступила 19.04.10

## TRIPLE INHIBITORS OF MONOAMINE REUPTAKE TRANSPORTERS: FIRST RESULTS AND OUTLOOK

G. B. Lapa

Gauze Institute of New Antibiotics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 119867, Russia

The main trends in pharmacology and medicinal chemistry of triple reuptake inhibitors of monoamine transporters (serotonin, norepinephrine, dopamine) are reviewed. Inhibitors are grouped on the basis of common structural fragments that favor the given pharmacological activity. The most probable fields of applications, including antidepressants with broader efficacy and quicker onset of action, the agents to treat obesity and antidepressants with analgesic effects are considered.

**Key words:** triple reuptake inhibitors, antidepressants, monoamine transporters, serotonin, norepinephrine, dopamine