

生化与药用试剂

吲哚类抗抑郁药物的研究进展

凌芳^{*1}, 柯德宏¹, 罗强², 许胜²

(1.上海沃凯生物技术有限公司, 上海 201507; 2.华东理工大学 化学与分子工程学院, 上海 200237)

摘要: 吲哚类化合物凭借其显著的生理活性而被广泛应用于靶向抗抑郁药物的研究。近年来, 对于吲哚类抗抑郁药物的研究取得了较大的进展, 这些新型抗抑郁药物主要针对单胺氧化酶、5-羟色胺转运体 (SERT) 和 5-羟色胺 (5-HT) 受体等靶点发挥作用。按照药物与靶点的作用机制的分类, 综述了近年来吲哚类抗抑郁药物的研究进展。

关键词: 抗抑郁; 新型药物; 吲哚类化合物; 靶点; 研究进展

中图分类号: R914 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2023)03-0037-10

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0868

Research Progress of Indole Antidepressants LING Fang^{*1}, KE De-Hong¹, LUO Qiang², XU Sheng² (1.Shanghai Our ChemBio-Technology Co., Ltd., Shanghai 201507, China; 2.School of Chemistry and Molecular Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

Abstract: Indoles have been widely used in the research of targeted antidepressants because of their significant physiological activities. In recent years, great progress has been made in the research of indole antidepressants. These new antidepressants mainly target monoamine oxidase, serotonin transporter (SERT) and serotonin (5-HT) receptor. According to the classification of the mechanism of action between drugs and targets, the progress of indole antidepressants in recent years have been reviewed.

Key words: antidepressant; new drugs; indoles; target; research progress

抑郁症严重威胁人类健康, 世界卫生组织 (WHO) 预测到 2030 年抑郁症将成为全球第二大疾病^[1]。研究发现抑郁症与 5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺等单胺类神经递质和谷氨酸、 γ -氨基丁酸等非单胺神经递质水平下降有关^[1]。吲哚骨架广泛存在于自然界, 具有抗炎、抗惊厥、抗高血压、抗抑郁、抗癌等多种药理活性, 吲哚类衍生物与 5-羟色胺 (5-HT) 内源性神经递质的结构相似, 在治疗抑郁症方面发挥了重要作用^[2], 如天然生物碱裸盖菇素 (图 1) 是非选择性 5-HT_{2A} 受体激动剂, 具有速效、长效的特点, 用于治疗难治性抑郁^[3]; 蛇根草甙 (Lyaloside, 2) 属于选择性单胺氧化酶 A (MAO-A) 抑制剂, 具有良好的抗抑郁作用^[4]; 伊博加因 (Ibogaine, 3) 是具有 5-HT 再摄取抑制等多重药理学机制的抗抑郁化合物^[5]。目前临床上抗抑郁药物西拉美新 (Siramesine, 4)、吲达品 (Indalpine, 5)、吡吲哚 (Pirlindol, 6)、美曲吲哚 (Metralindole, 7) 和维拉唑酮 (Vilazodone, 8) 等都含有吲哚核 (图 1), 其作用靶点为单胺氧化酶、5-羟色胺转运体和 5-HT 受体。吡吲哚和美曲

吲哚是可逆的 MAO-A 抑制剂, 是短效抗抑郁药物^[6]。西拉美新和吲达品是 5-HT 再摄取的抑制剂, 主要用于其他药物治疗无效的严重抑郁患者^[7]。维拉佐酮是 5-HT_{1A} 受体激动剂和选择性 5-HT 再摄取抑制剂的新型药物, 不良反应少、耐受性好并且起效快^[8]。但这些药物的疗效和有效性还不够理想^[1], 迫切需要开发更快、更安全、更有效和更耐受的新型抗抑郁药物。近年来吲哚类抗抑郁药物成为热点, 本文按照药物与靶点的作用机制分类综述了近十年来吲哚类抗抑郁药物的研究进展。

收稿日期: 2022-11-30; 网络首发日期: 2022-12-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (22071055)。

作者简介: 凌芳 (1984-), 女, 上海人, 硕士, 高级工程师, 主要从事精细化学品研究, E-mail: lingfang@sinopharm.com。

引用本文: 凌芳, 柯德宏, 罗强, 等. 吲哚类抗抑郁药物的研究进展 [J]. 化学试剂, 2023, 45 (3): 37-46。

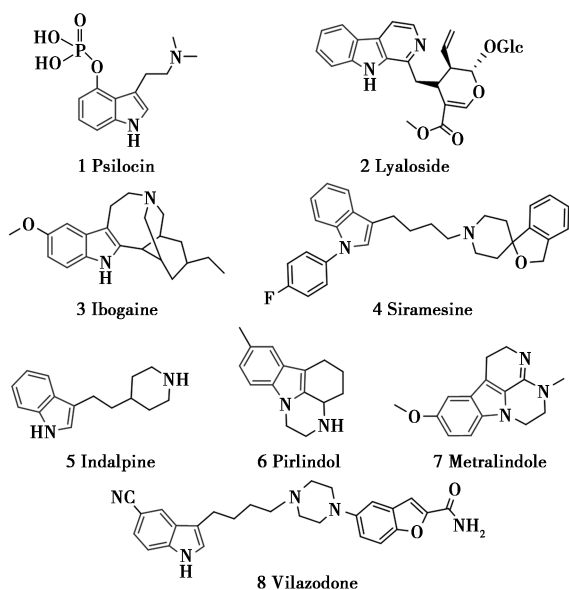


图 1 具有抗抑郁的天然吲哚类生物碱和临床吲哚类药物

Fig.1 Natural indole alkaloids and clinical indole drugs with antidepressants

1 吲哚类 MAO 抑制剂 (MAOIs)

MAO 是黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)依赖酶,存在于线粒体外膜上,有 A 和 B 两种亚型,主要存在于肝脏和大脑中,能够催化单胺类底物如血清素、去甲肾上腺素和多巴胺等氧化脱氨,尽管两者的氨基酸序列 70% 相同,16 个活性位点残基 10 个相同,但它们最重要的区别是 MAO-A 只有一个与 FAD 辅酶相对的底物腔,其空间约 $550 \text{ \AA}^3$,而 MAO-B 有二分腔($700 \text{ \AA}^3$),即入口腔($300 \text{ \AA}^3$)和底物腔($400 \text{ \AA}^3$),入口腔位于底物腔前面,在识别底物和抑制剂发挥了重要作用,显示出与 MAO-A 的不同特异性^[8]。5-羟色胺是 A 型的选择性底物,通过阻断 5-羟色胺的中枢代谢用于治疗抑郁症,而 MAO-B 优先与苄基胺和苯乙胺等体积小的胺相结合,是大脑中多巴胺代谢的关键酶,其抑制剂通过抑制多巴胺的代谢,提高大脑中的多巴胺水平,主要用于帕金森病的治疗^[9]。1950 年发展的第一代不可逆 MAO 抑制剂苯乙肼等对非典型和难治性的抑郁症有明显的疗效,但因为有心动过速、心悸、奶酪效应而出现高血压危象等问题,逐渐退出了市场^[10]。现有的选择性和可逆 A 型抑制剂(如玛氯贝胺、托洛沙酮等)更安全、耐受性更好、不良反应少,但疗效差、有副作用^[11],因此需要继续探索疗效好、选择性和可逆

A 型抑制剂。

2010 年, Samoylenko 等^[12]从植物通灵藤皮层中分离出 β -咔啉类化合物,其中肉叶芸香碱(Harmine, 9)和骆驼蓬碱(Harmaline, 10)对 A 型具有可逆的强抑制活性和高选择性, IC_{50} 值分别为 $0.002 \mu\text{mol/L}$ 和 $0.0025 \mu\text{mol/L}$, 是 B 型的 10 000 倍以上。2013 年, Passos 等^[13]从植物绿九节中分离出 β -咔啉类化合物,其中安吉斯汀(Angustine, 11)具有良好的选择性,且可逆抑制活性强, IC_{50} 值为 $1.10 \mu\text{mol/L}$, 共晶结构模拟揭示了化合物 11 与 A 型的连接方式, 化合物 11 的吲哚和吡啶基团通过其氮原子分别与 WAT-746 和 WAT-805 结构水分子建立氢键, 此外吡啶环还参与 Tyr-407 芳环 π 堆积相互作用, 可见 β -咔啉类生物碱是潜在的选择性 A 型抑制剂的先导化合物。

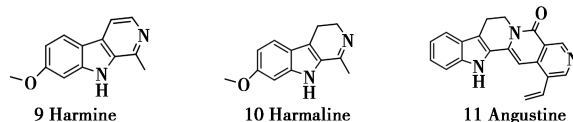


图 2 β -咔啉类化合物 9~11

Fig.2 Compounds 9~11 with β -carboline

2012 年, Lewellyn 等^[14]发展出海兔素类似物,表现出更大的抑制活性,咪唑啉酮部分二-N-甲基化对抑制活性和选择性尤为重要,其中化合物 12 表现出对 A 型强抑制活性和高选择性, IC_{50} 值为 $0.035 \mu\text{mol/L}$, 是 B 型的 290 倍。另外吲哚上 C-6 的溴化显著提高抑制活性,同时降低选择性,其中化合物 13 活性最强, IC_{50} 值为 $0.00059 \mu\text{mol/L}$, 是 B 型的 80 倍, 可以作为选择性 A 型抑制剂。

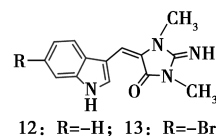


图 3 咪唑啉酮基吲哚类化合物 12、13

Fig.3 Imidazolinone indole compounds 12, 13

2015 年, Chirkova 等^[15]发展了吲哚-5,6-二腈衍生物,发现 3-氯-1H-吲哚-5,6-二腈衍生物对 A 型和 B 型都具有较强的抑制作用,当吲哚 N1 位甲基化时对 B 型抑制力几乎消除 ($IC_{50} > 100 \mu\text{mol/L}$),因此大大提高了对 A 型的选择性,吲哚 2 位含苯基、对甲氧基苯基和 2-噻吩基的化合物表现良好的抑制活性和高选择性,其中化合物 14 最有效, IC_{50} 值为 $0.035 \mu\text{mol/L}$, 选择性因子(SI)大于 2 800。2016 年, Chirkova 等^[16]扩展了其范

围,发现 3-甲酰基-1-甲氧基吲哚-5,6-二甲腈衍生物是另一种合适的选择性抑制剂,其 IC_{50} 值在亚微摩尔范围,尤其是化合物 15, IC_{50} 值为 0.147 $\mu\text{mol/L}$,对 B 型其 IC_{50} 值 > 100 $\mu\text{mol/L}$, SI > 680, 相同条件下临床上的托洛沙酮的 IC_{50} 值为 3.92 $\mu\text{mol/L}$, 化合物 15 可以作为可逆选择性 A 型抑制剂。

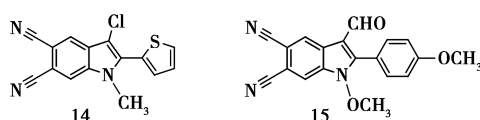


图 4 吲哚-5,6-二腈衍生物 14、15

Fig.4 Indole-5,6-dinitrile derivatives 14,15

2016 年, Tripathi 等^[17] 引入 3-羟基-3-苯甲酰吲哚衍生物, 对 A 型比对 B 型表现更好的抑制活性, N-苯基化比非取代的类似衍生物对 A 型的抑制活性更高, 其中化合物 16 具有最高的抑制活性和选择性, IC_{50} 值为 0.009 $\mu\text{mol/L}$, 是 B 型的 60.44 倍, 属于可逆 A 型抑制剂。分子对接揭示化合物 16 中苯甲酰苯环的 C2 原子与 FAD 形成 π - σ 相互作用, 羰基氧与 Tyr407 形成氢键, 对羟基与 Tyr444、Tyr197 和 Asn181 形成氢键。

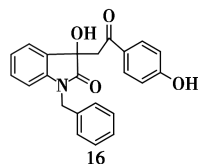


图 5 3-羟基-3-苯甲酰吲哚衍生物 16

Fig.5 3-Hydroxy-3-benzoyloxyindole derivatives 16

2018 年, Chirkova 等^[18] 发现大部分吡咯 [3,4-f] 吲哚-5,7-二酮衍生物具有更好的抑制活性, 其 IC_{50} 值在单位微摩尔范围内, 化合物 17 最有效, IC_{50} 值为 0.175 $\mu\text{mol/L}$, 是 B 型的 90 倍。2019 年, Chirkova 等^[19] 扩展了新的吡咯 [3,4-f] 吲哚-5,7-二酮衍生物, 对选择性有很大的改善, IC_{50} 值小于 1 $\mu\text{mol/L}$, 尤其是吲哚上 N-1 无取代、3 位为溴、氯、甲酰基取代基衍生物对 A 型表现出强抑制活性和高选择性, 其中化合物 18 最有效, IC_{50} 值为 0.011 $\mu\text{mol/L}$, 选择性 SI = 604。

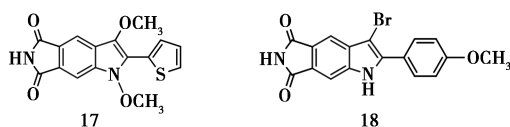


图 6 吡咯 [3,4-f] 吲哚-5,7-二酮衍生物 17、18

Fig.6 Pyrrole [3,4-f] indole-5,7-dione derivatives 17,18

2021 年, 朱勃等^[20] 发展出 N-2-嘧啶基-3-氟吲哚类衍生物 19 和 20, 具有较强抑制活性和选择性, IC_{50} 值分别为 231.66、90.32 $\mu\text{mol/L}$, 对 B 型无抑制活性。

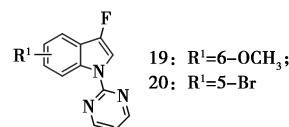


图 7 N-2-嘧啶基-3-氟吲哚类衍生物 19、20

Fig.7 N-2-pyrimidin-3-fluoroindole derivatives 19,20

2021 年, Kumar 等^[21] 介绍了吲哚-3-哌嗪基衍生物, R^2 为联苯苄基的衍生物具有较高的抑制活性, 其 IC_{50} 值均小于 1 $\mu\text{mol/L}$, 其中化合物 21 抑制活性最强, IC_{50} 值为 0.11 $\mu\text{mol/L}$, 是 B 型的 193 倍; 另外亚甲基的间隔长度 n 为 3 时, R^2 位为苯基取代的化合物 22 也表现出强的抑制活性和选择性, 其 IC_{50} 值为 0.14 $\mu\text{mol/L}$, 对 B 型无活性。采用稀释法研究表明化合物 21 和 22 均是可逆 A 型抑制剂。FST 和 TST 法显示化合物 21 具有氟西汀相当的抗抑郁活性。共晶结构模拟显示化合物 21 很好地占据了 FAD 辅因子附近 MAO-A 的活性位点, 化合物 21 有望开发为治疗抑郁症候选药。

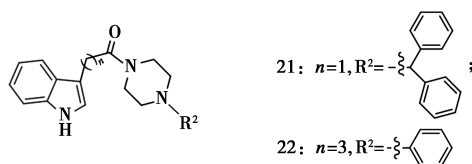


图 8 吲哚-3-哌嗪基衍生物 21、22

Fig.8 Indole-3-piperazinyl derivatives 21,22

2 吲哚类选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRIs)

5-羟色胺转运体 (SERT) 属于神经递质钠转运体家族的一员。由 12 个跨膜螺旋 (TM) 组成, 其中 TM1-TM5 和 TM6-TM10 通过伪二重轴连接, TM1 和 TM6 具有非螺旋构象区域, 包围中心位点, 暴露与抑制剂结合以及钠或氯离子配位的残基。选择性 5-HT 再摄取抑制剂通过嵌入由 TM1、TM3、TM6、TM8 和 TM10 的残基组成的空腔, 与中心位点结合, 将其固定在向外开放的构象中, 阻断 SERT 与血清素的结合, 抑制 SERT 突触前对 5-HT 的再摄取, 从而增加突触后膜的 5-HT 含量, 起到抗抑郁的作用^[22]。多年来 SSRIs 一直是治疗抑郁症的首选药物, 疗效好、耐受性和安全性好, 但存在延迟性、抗治疗以及其他副作用 (如

性功能障碍、焦虑、肠道不耐症)等问题^[23]。

2010 年, King 等^[24]通过将吲哚和烷基胺基以 1,3 取代的方式排列在环戊烷上, 发展出构象限制性衍生物, 吲哚上 5-CN 和 5-F 取代且端侧链胺二甲基化的衍生物是有效纳摩尔级的人体 5-羟色胺转运体 (hSERT) 抑制剂, 其中顺式 (1*R*, 3*S*) 的化合物 23 和 24 对 hSERT 具有高亲和性和选择性, 其 IC_{50} 值分别为 0.22、0.63 nmol/L, 比各自对映体强 2~4 倍, 比反式对映体强 4~9 倍。化合物 23 表现类似帕罗西汀的药代动力学性质, 而化合物 24 的口服生物利用度差。因此化合物 23 具有治疗抑郁症前景。

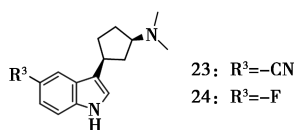


图 9 3-(3-烷基氨基环戊基)-5-取代吲哚衍生物 23、24

Fig.9 3-(3-Alkylaminocyclopentyl)-5-substituted indole derivatives 23, 24

2013 年, Ditta 等^[25]介绍了构象限制 5-(2-氨基甲基环烷基)-3-取代吲哚衍生物, 3-氰基是具有 hSERT 亲和力的必要基团, 5 位取代基末端烷基胺上的小基团更有利于对 hSERT 的结合, 反式比顺式异构体有更好的亲和性和选择性。化合物 25 表现良好, IC_{50} 值为 6.0 nmol/L。环戊基吲哚衍生物比相应的环丙基衍生物具有更高的 hSERT 亲和性, 化合物 26 和 27 的 IC_{50} 值分别为 3.8、4.3 nmol/L, 因此是 hSERT 抑制活性的有效分子。

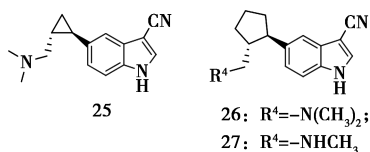


图 10 5-(2-氨基甲基环烷基)-3-取代吲哚衍生物 25~27

Fig.10 5-(2-Aminomethylcycloalkyl)-3-substituted indole derivatives 25~27

2021 年, Xu 等^[26]发展了 3-(4-(2(1*H*)-酮-吡啶-1-基)苯基)-哌嗪-1-烷基)-5-氰基吲哚衍生物, 结构类似维拉唑酮, 对 SERT 有优异的抑制活性, 其 IC_{50} 值在 0.98~12 nmol/L 之间, 三碳链的衍生物具有最佳的 5-HT 再摄取抑制活性, 化合物 28 的 IC_{50} 值为 0.98 nmol/L。在 2(1*H*)-酮-吡啶的 3,4 位并入 2,3 位吡啶和呋喃, 发现四碳链的类似物比三碳链表现出更强的 5-HT 再摄取抑

制活性, 化合物 29 和 30 的 IC_{50} 值分别为 0.23、0.53 nmol/L, 是维拉唑酮的 (IC_{50} = 0.67 nmol/L) 的 3 倍。体内研究表明化合物 29 具有维拉唑酮更好的药代动力学和代谢稳定性, FST 实验显示其在体内具有良好的抗抑郁活性, 可作为潜在的治疗抑郁症药物。

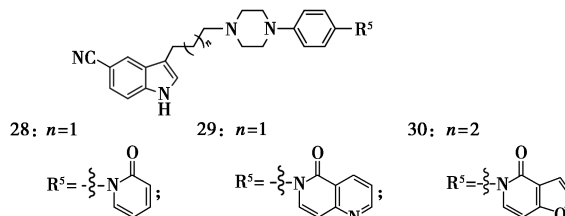


图 11 3-(取代苯基哌嗪烷基)-5-氰基吲哚衍生物 28~30

Fig.11 3-(Substituted phenylpiperazinyl)-5-cyanoindole derivatives 28~30

3 吲哚类选择性 5-HT_{1A} 受体激动剂

5-羟色胺受体也被称为血清素受体, 分为 5-HT₁~7 等七大类, 14 个亚型, 除 5-HT₃ 受体属于配体门控离子通道家族, 其他的受体都属于七跨膜结构域 G 蛋白偶联受体超家族 (GPCRs)。5-羟色胺受体主要位于神经细胞的细胞膜上, 机制为共同调节兴奋性和抑制性神经递质物质的传导^[27]。

5-HT_{1A} 受体 (5-HT_{1A}R) 是含量最丰富、脑内分布最广的 5-HT 受体亚型, 主要存在于边缘脑区 (海马体)、皮质区 (额前皮质) 和中缝核, 属于 Gi/o 偶联的受体家族。长期以来 5-HT_{1A} 受体一直被认为是抗抑郁药物的靶点, 主要作为突触前 5-HT_{1A} 受体和突触后 5-HT_{1A} 受体发挥作用, 突触前膜 5-HT_{1A} 自身受体的激活不利于抗抑郁作用, 突触后膜 5-HT_{1A} 异质受体的激活有利于抗抑郁作用^[28]。目前多数 5-HT_{1A} 受体激动剂表现出对突触前 5-HT_{1A} 受体的优先激活, 导致对突触后 5-HT_{1A} 受体的活性降低, 少数的突触后 5-HT_{1A} 受体激动剂表现出有限的临床疗效以及胃肠道副作用^[29], 因此应针对突触后 5-HT_{1A} 受体激动剂研究和发展新的抗抑郁药物。

2013 年, Xu 等^[30]基于动态药效团的虚拟筛选方法发现具有 5-HT_{1A}R 激动活性的化合物。化合物 31 (FW01) 具有良好的亲和性, 其 K_i 值为 51.9 nmol/L, 表现出最强的激动活性, EC_{50} = 7 nmol/L, 与 5-HT 相当。共晶模拟揭示了 5-HT_{1A}R

5-HT_{1A}R 选择性的 1480 倍以上。化合物 35 具有 5-HT₇R 拮抗剂的特性, TST 和 FST 实验化合物 35 表现出显著的体内抗抑郁活性。分子对接揭示化合物 35 的吲哚酮部分伸展至细胞外入口, 吲哚酮部分的羰基与 R6. 58 形成氢键, 而吲哚部分的芳环与 R7. 36 形成阳离子- π 相互作用, 细胞外入口的作用是提高了对 5-HT₇R 的亲亲和性和选择性的关键位点。化合物 35 有潜力成为 5-HT₇R 拮抗剂候选药物。

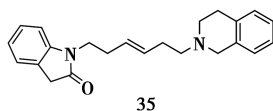


图 14 氢化异喹啉吲哚-2-酮衍生物 35

Fig.14 Hydroisoquinoline indole-2-one derivative 35

2014 年, Sagnes 等^[37] 设计和合成了 1-芳基-3-哌嗪吲哚衍生物, 除了哌嗪的 N1 位取代基为烷基, 吲哚 N1 位为联苯或 2-萘基等大体积取代基的化合物以外, 都对 5-HT₇R 表现出纳摩尔的亲合力, 化合物 36 最好, 其 K_i 值为 4.5 nmol/L, 对 5-HT₇ 受体具有中等的选择性, 是 5-HT_{1A}R 选择性的 15 倍, 有 5-HT₇R 拮抗剂的特性。

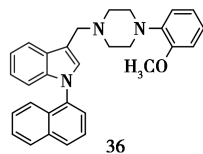


图 15 1-芳基-3-哌嗪吲哚衍生物 36

Fig.15 1-Aryl-3-piperazine indole derivative 36

2014 年, Spadoni 等^[38] 合成了 5-羟基-3-芳基哌嗪乙基吲哚类衍生物, 具有血清素类似的结构, 发现 α -萘基的衍生物对 5-HT₇ 受体具有较高的亲和性, 其中吲哚 2 位乙基取代的化合物 37 亲和性最高, 其 K_i 值为 6.6 nmol/L, 有 5-HT₇ 受体拮抗剂的特性。

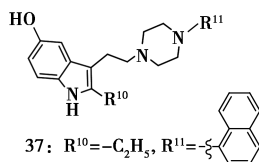


图 16 5-羟基-3-芳基哌嗪乙基吲哚衍生物 37

Fig.16 5-Hydroxy-3-aryl piperazine ethyl indole derivative 37

2020 年, Kulaga 等^[39] 合成了吲哚乙氨基三嗪二氨基衍生物, 三嗪核上 3 位氨基对 5-HT₇R 亲和性是必需基团, 其中 5 位苯乙胺基取代的

化合物 38 对 5-HT₇R 具有高亲和性和选择性, 其 K_i 值为 8.0 nmol/L, 是其他化合物的 80~1400 倍。但是, 化合物 38 不能透过血脑屏障, 代谢稳定性差。

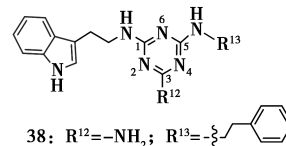


图 17 吲哚乙氨基三嗪二氨基衍生物 38

Fig.17 Indole ethylamino triazine diamine derivative 38

5 吲哚类多重靶点抗抑郁药

越来越多的研究证明多靶点机制可能在治疗抑郁症方面更有效、更耐受和起效更快^[40]。近年来 SERT 抑制与各种 5-HT 受体亚型的结合逐渐成为多靶点抗抑郁药物的研究热点。

5.1 吲哚类 SERT 和 5-HT_{1A} 双靶点抗抑郁药物

5-HT_{1A} 自身受体的负反馈机制被认为是导致 SSRIs 抗抑郁药物临床疗效有限和延迟的原因, 而 5-HT_{1A} 受体拮抗剂能够阻断 SSRI 诱导的 5-HT_{1A} 自身受体介导的负反馈, 增强 5-HT 的释放, 使 5-HT_{1A} 自身受体脱敏, 从而提高抗抑郁药的临床疗效, 但大多数 5-HT_{1A} 受体拮抗剂非选择性地阻断突触前和突触后受体, 对治疗抑郁症不利^[41]。5-HT_{1A} 受体激动剂的作用极其复杂, 有效的 5-HT_{1A} 激动剂不仅使 5-HT_{1A} 自身受体快速脱敏, 同时刺激突触后 5-HT_{1A} 受体, 加速 5-羟色胺的传递, 从而缩短潜伏期^[29]。经 FDA 批准的 SSRI/5-HT_{1A} 激动剂维拉唑酮和伏硫西汀, 具有疗效快、副作用小的优点, 在美国先后上市^[8]。开发同时作用于双靶点的新型抗抑郁药物势在必行。

2013 年, Pessoa-Mahana 等^[42] 发展了哌嗪烷基双吲哚衍生物, 对 SERT 均表现出纳摩尔级的亲和力, 吲哚上 5 位单卤代 (F、Br) 的衍生物对 5-HT_{1A}R 上表现出高亲和力。其中化合物 39 对 SERT 和 5-HT_{1A}R 表现出相似的高亲和力, 其 IC_{50} 值分别为 26、16 nmol/L。共晶结构模拟揭示化合物 39 的吲哚环 F 与 SERT 中的 Leu563 形成额外的氢键, 与 5-HT_{1A} 受体的 Asn386 之间形成了氢键。化合物 39 可作为双重作用的先导结构, 以开发出新型的抗抑郁药物。

2013 年, Wrobel 等^[43] 合成了含有 3-(哌啶-4-

基)-1*H*-吲哚(HHPI)或 3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1*H*-吲哚(THPI)的 3-(1*H*-吲哚-3-基)吡咯烷-2,5-二酮衍生物,发现含 THPI 的化合物对 SERT 表现出更高的亲和力,而含 HHPI 的化合物与 5-HT_{1A} 受体的亲和力更好,四碳链的衍生物对 5-HT_{1A} 具有较好的亲和力,同时对 5-HT_{1A} 受体和 SERT 表现出最佳的亲和力,其中吲哚 5 位无取代的化合物 40 和 41 对 SERT 和 5-HT_{1A} 具有类似的高亲和力,化合物 40 的 *K_i* 值分别为 11.3、12.5 nmol/L,而化合物 41 的 *K_i* 值分别为 15.7、5.7 nmol/L。通过计算模拟发现化合物 40 与活性位点上最重要的氨基酸 Asp116 (5-HT_{1A}) 和 Tyr 95 (SERT) 形成了非常强的氢键。体内研究表明化合物 40 和 41 表现出 5-HT_{1A} 受体激动剂的特性,是很有前途的抗抑郁候选药物。

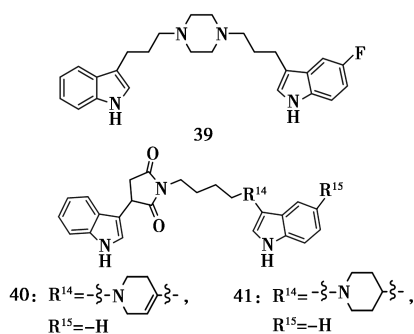


图 18 双吲哚类化合物 39~41

Fig.18 Bisindoles 39~41

2014 年, Wang 等^[44] 发展了 3-(2-(4-(2,3-(二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-3-基)甲基)哌嗪-1-基)烷基)-*H*-吲哚衍生物,研究发现 1,4-二噁烷环无取代基 ($R^{16} = \text{H}$) 对 SERT 具有较高的亲和力,吲哚 3 位与哌嗪之间的二碳链是具有 5-HT_{1A} 和 SERT 双重亲和性的最佳连接,其中化合物 42 对 SERT 表现出较强的亲和性和对 5-HT_{1A} 表现出中等的亲和力,其 *K_i* 值分别为 9.8、96 nmol/L,另外 1,4-二噁烷环甲基化和吲哚 5 位氟化的化合物 43 对 SERT 和 5-HT_{1A} 受体上均具有较高的亲和力,其 *K_i* 值分别为 1.7 和 40 nmol/L。用 TST 和

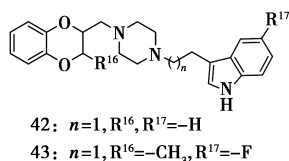


图 19 苯并二噁英哌嗪基吲哚衍生物 42、43

Fig.19 Benzodioxin piperazinyl indole derivatives 42,43

FST 法显示化合物 42 比化合物 43 和氟西汀具有更好的体内抗抑郁活性。化合物 42 是一种双重 5-HT 再摄取抑制剂和 5-HT_{1A} 受体激动剂,具有治疗抑郁症的药物治疗潜力。

2014 年,张英俊等^[45] 制备了 3-(3-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)烷基)-1*H*-吲哚衍生物,对 SERT 和 5-HT_{1A} 表现出高亲和性,其 *IC₅₀* 值和 *K_i* 值分别在 0.32~10 nmol/L、0.28~5 nmol/L 范围内。其中,在三碳链的衍生物中化合物 44 对 5-HT 再摄取抑制活性和 5-HT_{1A} 亲和性表现最佳,其 *IC₅₀* 和 *K_i* 值分别为 0.63 nmol/L、1.4 nmol/L,而在四碳链的衍生物中化合物 45 表现最佳,其 *IC₅₀* 和 *K_i* 值分别为 0.32 nmol/L、2.3 nmol/L。与同类化合物相比,化合物 44 和 45 具有更好的药效、药代性质和毒理特性,具有较好的临床应用前景。

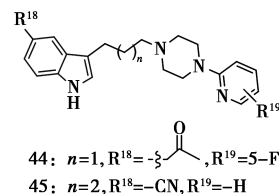
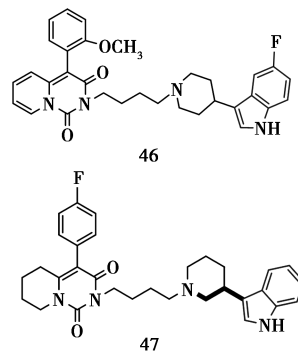


图 20 吡啶基哌嗪烷基吲哚衍生物 44、45

Fig.20 Pyridinyl piperazine alkyl indole derivative 44,45

2015 年, Chodkowski 等^[46] 合成含 HHPI 或 THPI 结构的两个系列 4-芳基-2*H*-吡啶[1,2-*c*]嘧啶衍生物,发现在 HHPI 的 5 位氟化衍生物对两种受体均表现出高的亲和性,其中化合物 46 最有效,其 *K_i* 值分别为 20.7 和 5.6 nmol/L。2019 年, Slifirski 等^[47] 用 3-(哌啶-3-基)-1*H*-吲哚部分替换 HHPI 部分和对吡啶[1,2]嘧啶上的吡啶氢化,发现它们对两种受体的亲和力明显提高。其中化合物 47 对两种受体表现出最有效的亲和力,其

图 21 (4-芳基-2*H*-吡啶并嘧啶基)吲哚衍生物 46、47Fig.21 (4-Aryl-2*H*-pyrimidinyl) indole derivatives 46,47

K_i 值分别为 8.0、13.0 nmol/L。体内研究表明化合物 47 具有突触前 5-HT_{1A} 受体拮抗剂的特性, 5,6,7,8-四氢吡啶[1,2-*c*]嘧啶比 2*H*-吡啶[1,2-*c*]嘧啶类似物具有更好的代谢稳定性, 具有潜在的双重的抗抑郁药物。

5.2 吲哚类 SERT/5-HT_{1A}/5-HT₇ 三靶点抗抑郁药物

目前国内外针对 SERT/5-HT_{1A}/5-HT₇ (三受体) 的三靶点作用新型抗抑郁药的研究报道较少。2018 年, Gu 等^[48] 发展了 3-(3-(4-([1,1'-联苯]-2-基) 哌嗪-1-基) 烷基)-5-氟-1*H*-吲哚衍生物, 对三受体均具有高亲和性, 其中化合物 48 最佳, 其对 SERT 的 IC_{50} 值为 13 nmol/L, 对 5-HT_{1A} 和 5-HT₇ 的 K_i 值分别为 1.1、7.6 nmol/L。化合物 49 稍低, 其对 SERT 的 IC_{50} 值为 28 nmol/L, 对 5-HT_{1A} 和 5-HT₇ 的 K_i 值分别为 3.3、25 nmol/L, 代谢稳定性更高。FST 和 TST 实验显示化合物 49 具有伏硫西汀相当的体内抗抑郁活性, 可作为进一步研究作用于三靶点向抗抑郁药物的先导化合物。

2019 年, Wang 等^[49] 推出 5-氟-3-(2-(1-(2-((5-氟-[1,1'-联苯]-2-基) 氧基) 烷基) 哌啶-4-基) 烷基)-1*H*-吲哚衍生物, 发现吲哚环与哌啶环直接连接对 5-HT_{1A} 受体的亲和力更好, 其中化合物 50 对 SERT 的 IC_{50} 值为 177 nmol/L, 对 5-HT_{1A} 和 5-HT₇ 的 K_i 值分别为 12、25 nmol/L。同年, 李建其等^[50] 发展了芳烷哌啶吲哚类衍生物, 对三受体均具有良好的抑制活性, 其中化合物 51 最好, 对 SERT 的 IC_{50} 值为 0.15 nmol/L, 对 5-HT_{1A} 和 5-HT₇ 的 K_i 值分别为 0.56、0.32 nmol/L。在 FST 和 TST 实验中显示化合物 51 比伏硫西汀和维拉佐酮具有更优的体内抗抑郁活性。药代实验表明化合物 51 的口服生物利用度 (OB) 为 26.25%, 半衰期 ($t_{1/2}$) 为 6.0 h, 具有较好的靶向性, 且化合物 51 毒副作用低, 因此可作为三靶点作用的新型抗抑郁化合物。

2021 年, 李建其等^[51] 发明了一类杂环芳基哌嗪烷基吲哚类衍生物, 对三受体均具有良好的抑制活性, 其中吲哚 5 位和苯基的对位取代为氟, 苯的邻位杂环取代基为噻吩-3-基和吗啉基的化合物 52 和 53 对三受体的抑制活性均小于 1 nmol/L, 化合物 52 对 SERT 的 IC_{50} 值为 0.98 nmol/L, 对 5-HT_{1A} 和 5-HT₇ 的 K_i 值分别为 0.54、0.21 nmol/L, 而化合物 53 对 SERT 的 IC_{50}

值为 0.54 nmol/L, 对 5-HT_{1A} 和 5-HT₇ 的 K_i 值分别为 0.12、0.09 nmol/L。2022 年, 李建其等^[52] 扩展其范围, 发现它们对三受体均具有良好的抑制活性, 其中化合物 54 和 55 对三受体均表现出单位纳摩尔级的抑制活性, 化合物 54 对 SERT 的 IC_{50} 值为 1.1 nmol/L, 对 5-HT_{1A} 和 5-HT₇ 的 K_i 值分别为 1.6、2.2 nmol/L, 而化合物 54 对 SERT 的 IC_{50} 值为 1.8 nmol/L, 对 5-HT_{1A} 和 5-HT₇ 的 K_i 值分别为 0.9、1.3 nmol/L。FST 和 TST 实验显示化合物 53、54 分别比伏硫西汀和维拉佐酮具有相当、更好的体内抗抑郁活性。药代实验表明化合物 53、54 的 OB 值均为 23.3%, $t_{1/2}$ 分别为 5.1、2.1 h。且毒副作用低, 是潜在的三靶点作用新型抗抑郁化合物。

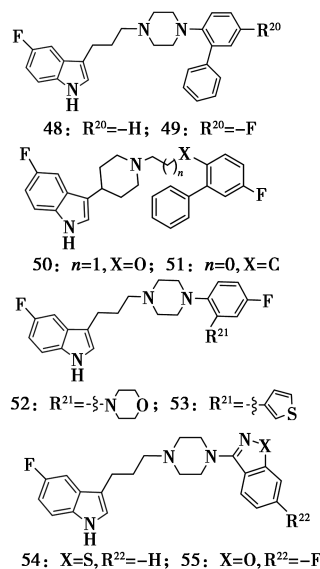


图 22 芳环哌嗪 (哌啶) 基吲哚衍生物 48~55

Fig.22 Aryl piperazine (piperidinyl) indole derivatives 48~55

6 总结与展望

目前的抗抑郁药物由于副作用和疗效有限, 还不能完全满足临床需求, 吲哚结构广泛存在于自然界, 具有各种药理活性, 被广泛用于抗抑郁活性研究, 针对不同靶点设计了选择性可逆 MAO-A 抑制剂 (MAO-AIs)、选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSIRs)、5-HT_{1A} 受体激动剂或拮抗剂、5-HT₇ 受体拮抗剂、SERT/5-HT_{1A} 双重靶点和 SSRI/5-HT_{1A}/5-HT₇ 多重靶点等吲哚类抗抑郁药物, 展现出良好的抗抑郁活性, 特别是双重或多重作用的药物满足抑郁症临床需求, 显著改善了传统药物起效延迟、抗治疗性和不良反应等缺点, 但仍

存在代谢稳定性差、血脑屏障透过性差和生物利用度低等众多问题,因此开发安全、不良反应少、快速且高效的新型吲哚类先导化合物依然要继续努力。

参考文献:

- [1] YAO C, JIANG X, XIE T, et al. Antidepressant drug discovery and development: Mechanism and drug design based on small molecules [J]. *Advanced Therapeutics*, 2022, **5**(5): 2 200 007.
- [2] SRAVANTHI T V, MANJU S L. Indoles-promising scaffold for drug development [J]. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2016, **91**: 1-10.
- [3] FRICKE J, LENZ C, WICK J, et al. Production options for psilocybin: Making of the magic [J]. *Chemistry*, 2019, **5**(4): 897 903.
- [4] OMAR F, TAREQ A M, ALQAHTANI A M, et al. Plant-based indole alkaloids: A comprehensive overview from a pharmacological perspective [J]. *Molecules*, 2021, **26**(8): 2 297.
- [5] COLEMAN J A, YANG D, ZHAO Z, et al. Serotonin transporter-ibogaine complexes illuminate mechanisms of inhibition and transport [J]. *Nature*, 2019, **569**: 141-145.
- [6] CHADHA N, SILAKARI O. Indoles as therapeutics of interest in medicinal chemistry: Bird's eye view [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, **134**: 159-184.
- [7] KAUSHIK N K, KAUSHIK N, ATTRI P, et al. Biomedical importance of indoles [J]. *Molecules*, 2013, **18**(6): 6 620-6 662.
- [8] WAGNER G, SCHULTES M T, TITSCHER V, et al. Efficacy and safety of levomilnacipran, vilazodone and vortioxetine compared with other second-generation antidepressants for major depressive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis [J]. *J. Affect. Disord.*, 2018, **228**: 1-12.
- [9] DUARTE P, CUADRADO A, LEON R. Monoamine oxidase inhibitors: From classic to new clinical approaches [J]. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2021, **264**: 229-259.
- [10] KUMAR B, SHEETAL S, MANTHA A K, et al. Recent developments on the structure-activity relationship studies of MAO inhibitors and their role in different neurological disorders [J]. *RSC Adv.*, 2016, **6**(48): 42 660-42 683.
- [11] SHULMAN K I, HERRMANN N, WALKER S E. Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression [J]. *CNS. Drugs*, 2013, **27**(10): 789-797.
- [12] SAMOYLENKO V, RAHMAN M M, TEKWANI B L, et al. A unique combination of MAO inhibitory and antioxidative constituents for the activities relevant to neurodegenerative disorders and Parkinson's disease [J]. *J. Ethnopharmacol.*, 2010, **127**(2): 357-367.
- [13] PASSOS C S, SIMOES-PIRES C A, NURISSO A, et al. Indole alkaloids of Psychotria as multi functional cholinesterases and monoamine oxidases inhibitors [J]. *Phytochemistry*, 2013, **86**: 8-20.
- [14] LEWELLYN K, BIALONSKA D, CHAURASIYA N D, et al. Synthesis and evaluation of aplysinopsin analogs as inhibitors of human monoamine oxidase A and B [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**(15): 4 926-4 929.
- [15] CHIRKOVA Z V, KABANOVA M V, FILIMONOV S I, et al. Inhibition of monoamine oxidase by indole-5,6-dicarbonitrile derivatives [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, **25**(6): 1 206-1 211.
- [16] CHIRKOVA Z V, KABANOVA M V, FILIMONOV S I, et al. An evaluation of synthetic indole derivative as inhibitors of monoamine oxidase [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, **26**(9): 2 214-2 219.
- [17] TRIPATHI R K, AYYANNAN S R. Discovery of 3-hydroxy-3-phenacyloxindole analogues of isatin as potential monoamine oxidase inhibitors [J]. *Chem. Med. Chem.*, 2016, **11**(1): 119-132.
- [18] CHIRKOVA Z V, KABANOVA M V, FILIMONOV S I, et al. An investigation of the monoamine oxidase inhibition properties of pyrrolo [3,4-f] indole-5,7-dione and indole-5,6-dicarbonitrile derivatives [J]. *Drug. Dev. Res.*, 2018, **79**(2): 81-93.
- [19] CHIRKOVA Z V, KABANOVA M V, FILIMONOV S I, et al. Optimization of pyrrolo [3,4-f] indole-5,7-dione and indole-5,6-dicarbonitrile derivatives as inhibitors of monoamine oxidase [J]. *Drug. Dev. Res.*, 2019, **80**(7): 970-980.
- [20] 朱勃, 王磊. N-2-嘧啶基-3-氟吲哚类化合物及其制备方法与应用: CN 112 574 180B [P]. 2021-10-15.
- [21] KUMAR R R, KUMAR V, KAUR D, et al. Investigation of indole-3-piperazinyl derivatives as potential antidepressants: Design, synthesis, in-vitro, in-vivo and in-silico analysis [J]. *ChemistrySelect*, 2021, **6**(41): 11 276-11 284.
- [22] COLEMAN J A, GREEN E M, GOUAUX E. X-ray structures and mechanism of the human serotonin transporter [J]. *Nature*, 2016, **532**(7 599): 334-339.
- [23] MAGNI L R, PURGATO M, GASTALDON C, et al. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression [J]. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013, (7): CD004 185.
- [24] KING H D, MENG Z, DESKUS J A, et al. Conformationally restricted homotryptamines. Part 7: 3-cis-(3-aminocyclopentyl) indoles as potent selective serotonin reuptake inhibitors [J]. *J. Med. Chem.*, 2010, **53**(21): 7 564-7 572.
- [25] DITTA J L, DENHART D J, GAO Q, et al. Conformationally restricted homotryptamines. Part 6: Indole-5-cycloalkyl methyl amines as selective serotonin reuptake inhibi-

- tors[J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, **23**(10): 2 948-2 950.
- [26] XU T, XUE Y, LU J. Synthesis and biological evaluation of 1-(4-(piperazin-1-yl) phenyl) pyridin-2(1H)-one derivatives as potential SSRIs[J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021, **223**: 113 644.
- [27] CHILMONCZYK Z, BOJARSKI A J, PILC A, et al. Functional selectivity and antidepressant activity of serotonin 1A receptor ligands[J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, **6**(8): 18 474-18 506.
- [28] YOHN C N, GERGUES M M, SAMUELS B A. The role of 5-HT receptors in depression[J]. *Mol. Brain.*, 2017, **10**(1): 28.
- [29] CELADA P, ARTIGAS F. Serotonin 5-HT_{1A} receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: Rationale and current status of research[J]. *CNS. Drugs*, 2013, **27**(9): 703-716.
- [30] XU L, ZHOU S, YU K, et al. Molecular modeling of the 3D structure of 5-HT(1A)R: Discovery of novel 5-HT(1A)R agonists via dynamic pharmacophore-based virtual screening[J]. *J. Chem. Inf. Model.*, 2013, **53**(12): 3 202-3 211.
- [31] 付伟, 彭伟青. 一种吡啶烷基哌嗪苯甲酰胺类化合物及其应用: CN 110 511 173A[P]. 2019-11-29.
- [32] WANG W, ZHENG L, LI W, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of novel indolylalkylpiperazine derivatives as selective 5-HT_{1A} receptor agonists[J]. *J. Chem. Inf. Model.*, 2020, **60**(1): 235-248.
- [33] ZHU C, LI X, PENG W, et al. Discovery of novel indole-alkylpiperazine derivatives as potent 5-HT_{1A} receptor agonists for the potential future treatment of depression[J]. *Molecules*, 2020, **25**(21): 5 078.
- [34] NAUMENKO V S, POPOVA N K, LACIVITA E, et al. Interplay between serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors in depressive disorders[J]. *CNS. Neurosci. Ther.*, 2014, **20**(7): 582-590.
- [35] MNIE-FILALI O, FAURE C, LAMBAS-SENAS L, et al. Pharmacological blockade of 5-HT₇ receptors as a putative fast acting antidepressant strategy[J]. *Neuropsychopharm.*, 2011, **36**: 1 275-1 288.
- [36] MEDINA R A, VAZQUEZ-VILLA H, BENHAMU B, et al. The extracellular entrance provides selectivity to serotonin 5-HT₇ receptor antagonists with antidepressant-like behavior in vivo[J]. *J. Med. Chem.*, 2014, **57**(15): 6 879-6 884.
- [37] SAGNES C, FOURNET G, SATALA G, et al. New 1-arylindoles based serotonin 5-HT₇ antagonists. Synthesis and binding evaluation studies[J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, **75**: 159-168.
- [38] SPADONI G, BEDINI A, BARTOLUCCI S, et al. Towards the development of 5-HT(7) ligands combining serotonin-like and arylpiperazine moieties[J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, **80**: 8-35.
- [39] KULAGA D, JASKOWSKA J, SATALA G, et al. Aminotriazines with indole motif as novel 5-HT₇ receptor ligands with atypical binding mode[J]. *Bioorg. Chem.*, 2020, **104**: 104 254.
- [40] MARK J, MILLA N. Dual- and triple-acting agents for treating core and co-morbid symptoms of major depression: Novel concepts, new drugs[J]. *Neurotherapeutics*, 2009, **6**(1): 53-77.
- [41] ARTIGAS F. Serotonin receptors involved in antidepressant effects[J]. *Pharmacol. Ther.*, 2013, **137**(1): 11-131.
- [42] PESSOA-MAHANA H, GONZALEZ-LIRA C, FIERRO A, et al. Synthesis, docking and pharmacological evaluation of novel homo- and hetero-bis 3-piperazinylpropylindole derivatives at SERT and 5-HT_{1A} receptor[J]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, **21**(24): 7 604-7 611.
- [43] WROBEL M Z, CHODKOWSKI A, HEROLD F, et al. Synthesis and biological evaluation of novel pyrrolidine-2,5-dione derivatives as potential antidepressant agents. Part 1[J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, **63**: 484-500.
- [44] WANG S, CHEN Y, LIU X, et al. Synthesis and evaluation of novel 2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4] dioxin- and indolealkylamine derivatives as potential anti-depressants[J]. *Arch. Pharm.*, 2014, **347**(1): 32-41.
- [45] 张英俊, 金传飞, 李静, 等. 取代的吡啶化合物及其使用方法和用途: CN 104 163 813A[P]. 2014-11-26.
- [46] CHODKOWSKI A, WROBEL M Z, TURLO J, et al. Novel 4-aryl-pyrido[1,2-c] pyrimidines with dual SSRI and 5-HT_{1A} activity. Part 4[J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, **90**: 21-32.
- [47] SLIFIRSKI G, KROL M, KLEPS J, et al. Synthesis of new 5,6,7,8-tetrahydropyrido[1,2-c] pyrimidine derivatives with rigidized tryptamine moiety as potential SSRI and 5-HT_{1A} receptor ligands[J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, **180**: 383-397.
- [48] GU Z S, ZHOU A N, XIAO Y, et al. Synthesis and antidepressant-like activity of novel aralkyl piperazine derivatives targeting SSRI/5-HT_{1A}/5-HT₇[J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, **144**: 701-715.
- [49] WANG W T, QIAN H, WU J W, et al. Synthesis and antidepressant-like activity of novel alkoxy-piperidine derivatives targeting SSRI/5-HT_{1A}/5-HT₇[J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2019, **29**(24): 126 769.
- [50] 李建其, 谷正松, 张庆伟, 等. 芳烷哌啶类衍生物及其在多靶点抗抑郁症中的应用: CN 110 498 789A[P]. 2019-11-26.
- [51] 李建其, 王文韬, 周爱南, 等. 杂环取代苯基哌嗪或苯基哌啶类衍生物在抗抑郁药物中的应用: CN 112 209 917B[P]. 2021-09-24.
- [52] 李建其, 谷正松, 周爱南, 等. 吡啶芳杂环哌嗪(啶)类衍生物及其在抗抑郁症中的应用: CN 10 946 754B[P]. 2022-05-10.