

# 新型 5-HT 重摄取抑制剂的设计、合成及活性评价

杨 静, 王小芳, 杜冠华, 秦 芳, 文 辉, 杨光中  
(中国协和医科大学, 中国医学科学院药物研究所, 北京 100050)

**摘要** 在对已知各种结构类型的 5-HT 重摄取抑制剂分子结构全面分析的基础上, 建立了 SSRIs 药效团模型. 基于该模型应用 UNITY 程序对 NCI-3D 和 Maybridge-3D 数据库进行三维结构的限制性查询, 在获得的命中结构的信息指导下, 设计合成了 3 种全新结构类型的化合物, 并完成了初步的药理活性评价. 这些化合物均显示出不同程度的 5-HT 重摄取抑制活性, 其中 5 个化合物显示高抑制活性. 哌嗪取代的二苯胺类化合物的结构新颖, 较好地符合 5-HT 重摄取抑制剂药效团模型, 与 SSRIs 类化合物三维定量构效关系研究得到的 CoMFA 模型有较好的适配性.

**关键词** 选择性 5-HT 重摄取抑制剂(SSRIs); 抗抑郁; 药效团

中图分类号 O626 文献标识码 A 文章编号 0251-0790(2007)08-1503-05

抑郁症是常见的精神性疾病, 是 21 世纪影响人类健康的最重要的疾病之一<sup>[1]</sup>, 因此抗抑郁药成为最重要和需求量最大的精神类药物. 多年来的研究结果证明, 抑郁症可能涉及多种神经递质及其受体的复杂相互作用, 而各种神经递质的浓度和传递的减少是最终的病理表现<sup>[2]</sup>. 在 20 世纪 80 年代, 选择性 5-HT 重摄取抑制剂(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs)的出现是抑郁症药物治疗领域的一大突破<sup>[3]</sup>, 其中氟西汀和舍曲林可作为临床使用的代表<sup>[4,5]</sup>. SSRIs 选择性作用于 5-HT 转运蛋白, 抑制 5-HT 重摄取而提高其在突触间的浓度和传递, 从而达到治疗抑郁症的目的<sup>[6]</sup>. 但 SSRIs 类抗抑郁品种还存在不够丰富、毒副作用发生率高及起效滞后<sup>[7]</sup>等明显不足. 因此, 寻找新的结构类型、活性更好、毒副作用更小的 5-HT 重摄取抑制剂依然具有重要的意义<sup>[8]</sup>.

对已报道的 SSRIs 类化合物进行结构特征分析, 初步归纳出的药效团模型包括三个必需的结构单元: 两个芳香环(或一个芳香环和一个大的烷基)和一个 N 原子, 并按一定的空间要求排布, 通常由一个中心骨架支撑. 时煜等<sup>[9]</sup>采用比较分子力场分析法(Comparative Molecular Field Analysis, CoMFA)研究了 SSRIs 的三维定量构效关系, 所得到的 CoMFA 模型表明, 分子中的两个芳环及末端 N 原子是影响 5-HT 重摄取抑制活性的主要部位, 并且两个芳环的质心  $du_1$  和  $du_2$  之间及各自与末端 N 原子之间的距离( $d_1$ ,  $d_2$ )以及两个芳环之间的二面角( $\alpha$ )是有特定要求的. CoMFA 模型对化合物活性有较好的活性预测能力, 可用于指导新化合物的设计.

本文设计并合成了 3 类新结构类型的 5-HT 重摄取抑制剂分子, 均为新化合物, 并进行了初步的体外活性评价, 从中产生了先导物分子.

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

Yanaco 显微熔点仪; Vaariaan Mercury 300 和 500 型核磁共振仪, TMS 为内标; LC/MSD TOF 质谱仪(Agilent Technologies); Mac dip 2030K 面探测仪.

所用试剂均为化学纯, 购于北京化学试剂公司.

### 1.2 计算机 3D 数据库搜寻和分子设计

根据(1S,4S)-舍曲林、(R)-氟西汀和(S)-西酞普兰分子的晶体结构, 分别确定其药效构象的  $d_1$ ,

$d_2$ ,  $d_3$  和  $\alpha$ , 其平均值定义为  $d_1 = (46.9 \pm 15)$  nm,  $d_2 = (49.9 \pm 15)$  nm,  $d_3 = (69.4 \pm 15)$  nm 和  $\alpha = (74.01 \pm 15)^\circ$ , 并作为数据库搜索条件, 以上述 SSRI 药效团模型为模板, 利用 Tripos 公司提供的 Unity40 软件包对 NCI-3D 数据库和 Maybridge-3D 数据库进行了三维水平上的限制性查询. 从得到的 1500 多个命中结构中去除已知的 5-HT 重摄取抑制剂分子和重复结构类型, 再依据类药原则和基于药物化学知识的筛选策略, 最终筛选出 18 种新的化合物基本骨架. 考虑到原料的易得和化学合成的现实性, 设计了图 1 所示的 3 种结构类型化合物. 它们与命中结构分子不完全相同, 但分子的三维图形和基本骨架高度吻合, 具有 5-HT 重摄取抑制剂所必需的结构单元, 与 CoMFA 模型有较好的适配性.

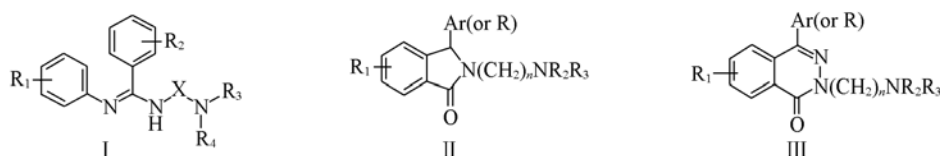
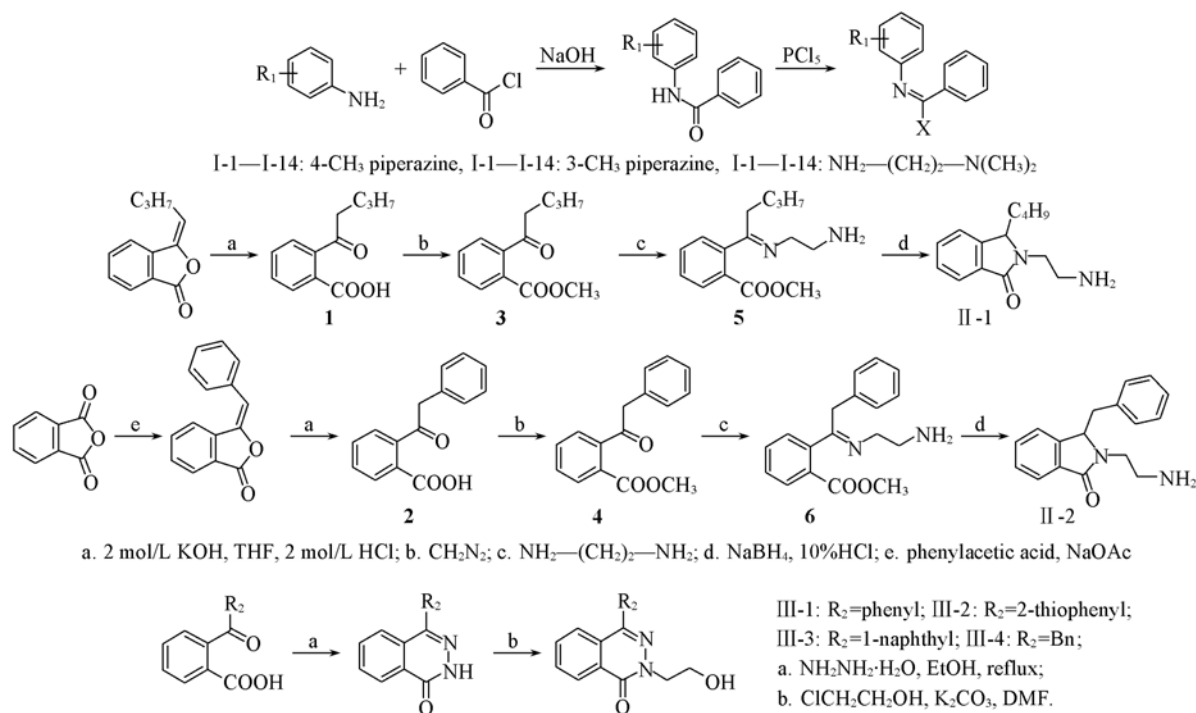


Fig. 1 Structures of three class new compound scaffolds

#### 1.4 化学合成

合成线路见 Scheme 1.



Scheme 1 Synthesis routes for three class new compounds

1.4.1 二苯脒类化合物的合成 将苯甲酰氯和氢氧化钠在冰浴冷却状态下同时滴加到不同取代的苯胺溶液中, 所生成的酰胺再在五氯化磷作用下与 1,1-二甲基乙二胺或取代哌嗪反应生成二苯脒类化合物(I).

1.4.2 苯并内酰胺类化合物的合成 II-1 以 3-丁烯叉苯酐为原料, II-2 以邻苯二甲酸酐和苯乙酸为原料, 在无水乙酸钠和加热的条件下得到苄烯叉苯酐, 在四氢呋喃中与氢氧化钾回流, 酸化, 分别得苯甲酸中间体 1 和 2, 经重氮甲烷酯化后得化合物 3 和 4; 再分别与乙二胺反应得到化合物 5 和 6, 最后由硼氢化钠还原得到目的化合物.

1.4.3 酞嗪酮类化合物的合成 将邻位含有羰基取代的苯甲酸和水合肼反应生成 4 位不同取代的酞嗪酮中间体, 然后与氯乙醇反应得到目的化合物(III).

#### 1.5 药理活性评价

所有化合物通过大鼠脑突触体 [<sup>3</sup>H]-5-HT 重摄取抑制实验, 并进行了单一质量浓度水平(10

mg/L) 抑制百分率的测定. 将大鼠脑突触体与 [ $^3\text{H}$ ]-5-HT 共同孵育, 测定突触体内的 [ $^3\text{H}$ ]-5-HT 量, 可反映出突触体对 5-HT 的重摄取能力; 在突触体与 [ $^3\text{H}$ ]-5-HT 共同孵育时加入待测化合物, 再测定突触体内的 [ $^3\text{H}$ ]-5-HT 量, 即可反映出待测药物对突触体重摄取功能的影响. 该实验可用来检测化合物是否抑制大鼠脑突触体的重摄取功能, 作为 5-HT 重摄取抑制活性指标, 可用来评价化合物作为抗抑郁药的潜在价值<sup>[10]</sup>. 实验用已知药物氯丙咪嗪作阳性对照. 各样品对突触体重摄取 [ $^3\text{H}$ ]-5-HT 的抑制百分率的计算公式如下:

$$[{}^3\text{H}]\text{-5-HT 重摄取抑制百分率} = \left[ \frac{\text{最大摄取} - \text{样品测定值}}{\text{最大摄取} - \text{本底}} \right] \times 100\%$$

## 2 结果与讨论

采用上述路线合成的 27 个全新结构的化合物的物理数据和药理活性列于表 1, 化合物的波谱数据见表 2.

**Table 1 Physical data and inhibition data of 5-HT reuptake for three class new compounds**

Compd.	R <sub>1</sub>	Formula	Yield (%)	m. p. / °C	Inhibition rate (%)	HRMS, <i>m/z</i>
						Target (M + H) (calcd.)
I-1	H	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub>	53	81—82	73.08	280.1807 (280.1808)
I-2	4-F	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> F	51	82—83	3.37	298.1724 (298.1714)
I-3	4-CF <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> F <sub>3</sub>	61	111—113	1.39	348.1686 (348.1682)
I-4	4-Br	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> Br	90	80—82	41.41	358.0914 (358.0918)
I-5	4-Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> Cl	79	73—75	33.62	314.1418 (314.1418)
I-6	4-OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O	61	74—76	37.23	310.1913 (310.1919)
I-7	4-OEt	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O	50	79—81	52.26	324.2088 (324.2075)
I-8	3-F	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> F	85	73—75	23.90	298.1722 (298.1714)
I-9	4- <i>t</i> -Bu	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub>	75	100—102	3.11	336.2440 (336.2439)
I-10	2-Br	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> Br	44	87—89	6.72	358.0924 (358.0913)
I-11	3-Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> Cl	79	66—68	20.73	314.1411 (314.1418)
I-12	3-CN	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub>	88	82—84	40.40	305.1765 (305.1766)
I-13	2-OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O	52	29—30	13.62	310.1915 (310.1919)
I-14	2, 3-Ph	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub>	91	105—107	49.44	330.1968 (330.1970)
I-15	H	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub>	29	59—60	3.22	280.1811 (280.1813)
I-16	4-CF <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> F <sub>3</sub>	34	57—58	16.98	348.1677 (348.1682)
I-17	4-Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> Cl	41	82—84	24.93	314.1424 (314.1418)
I-18	4-Br	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> Br	73	93—96	38.84	358.0915 (358.0918)
I-19	2, 3-Ph	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub>	60	122—124	104.01	330.1967 (330.1964)
I-20	4-CF <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> F <sub>3</sub>	67	83—84	36.12	336.1680 (336.1682)
I-21	4-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O	60	47—50	58.57	298.1920 (298.1919)
II-1	—	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	24	152—154	41.73	233.1657 (233.1648)
II-2	—	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	23	279—282	73.33	267.1495 (267.1491)
III-1	—	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	99	157—159	37.90	267.1133 (267.1128)
III-2	—	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	70	156—157	15.65	273.0694 (273.0697)
III-3	—	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	46	129—131	15.65	317.1298 (317.1290)
III-4	—	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	89	129—131	14.10	281.1285 (281.1290)

从表 1 可以看出, 抑制率在 70% 以上的化合物有 3 个, 有 2 个是二苯胺类, 1 个是苯并内酰胺类. 而酰胺类化合物的活性明显低于其它两类. 对于二苯胺类化合物可以进一步归纳出一些构效关系信息: 在其它取代基相同时, 哌嗪的 4 位 N 上没有甲基取代的化合物活性要高于有甲基取代的化合物. 这与 CoMFA 模型得出的结论: 末端 N 原子上可能存在电荷-电荷相互作用或氢键相互作用, 而且对 N 上取代基也有一定的体积限制是一致的. 而化合物 I-19 显示出很高的抑制率, 其结构中 R<sub>1</sub> 为并联的苯环, 也进一步验证了 CoMFA 模型的另一个结论: 分子中芳环 A 的间位和对位的大体积取代基团对提高活性有正贡献. 化合物 I-14 的抑制率高于 I-9 (R<sub>1</sub> 为叔丁基), 可以推测 A 环上接近于平面结构的大疏水取代基更有利于活性的提高.

5-HT 重摄取抑制剂药效团模型显示对各结构单元在空间排布上有特定要求, 因此二苯胺类化合物中的两个芳环要求必须是顺式构型. 为了确定所合成的二苯胺类化合物的构型, 对化合物 I-10 进行

Table 2  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz) data ( $\delta$ ) of the representative compounds

Compl. (solvent)	$^1\text{H NMR}, \delta$
I-1 ( $\text{CDCl}_3$ )	2.48 (s, 3H, $\text{NCH}_3$ ), 2.67 [br, 4H, $\text{CH}_2-(\text{NCH}_3)-\text{CH}_2$ ], 3.64 (br, 4H, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$ ), 6.60 (d, 2H, $J=7.8$ Hz, ArH), 6.79 (t, 1H, ArH), 7.01 (t, 2H, $J=7.8$ Hz, ArH), 7.12 (m, 2H, ArH), 7.25 (3H, m, ArH)
I-6 ( $\text{CDCl}_3$ )	2.40 (s, 3H, $\text{NCH}_3$ ), 2.56 [br, 4H, $\text{CH}_2-(\text{NMe})-\text{CH}_2$ ], 3.56 (br, 4H, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$ ), 3.66 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 6.55 (m, 4H, ArH), 7.12 (m, 2H, ArH), 7.25 (m, 3H, ArH)
I-8 ( $\text{CDCl}_3$ )	2.40 (s, 3H, $\text{NCH}_3$ ), 2.51 [br, 4H, $\text{CH}_2-(\text{NMe})-\text{CH}_2$ ], 3.50 (br, 4H, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$ ), 6.30 (m, 2H, ArH), 6.45 (m, 1H, ArH), 6.91 (m, 1H, ArH), 7.11 (m, 2H, ArH), 7.25 (m, 3H, ArH)
I-9 ( $\text{CDCl}_3$ )	1.18 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 2.43 (s, 3H, $\text{NCH}_3$ ), 2.63 [br, 4H, $\text{CH}_2-(\text{NMe})-\text{CH}_2$ ], 3.57 (br, 4H, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$ ), 6.55 (m, 2H, ArH), 7.15 (m, 2H, ArH), 7.19 (m, 2H, ArH), 7.25 (m, 3H, ArH)
I-13 ( $\text{CDCl}_3$ )	2.34 (s, 3H, $\text{NCH}_3$ ), 2.47 [br, 4H, $\text{CH}_2-(\text{NMe})-\text{CH}_2$ ], 3.48 (br, 4H, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$ ), 3.66 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 6.51 (m, 1H, ArH), 6.61 (m, 2H, ArH), 6.75 (m, 1H, ArH), 7.15 (m, 4H, ArH), 7.25 (m, 1H, ArH)
I-14 ( $\text{CDCl}_3$ )	2.45 (s, 3H, $\text{NCH}_3$ ), 2.61 [br, 4H, $\text{CH}_2-(\text{NMe})-\text{CH}_2$ ], 3.64 (br, 4H, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$ ), 6.33 (m, 1H, ArH), 7.10 (m, 7H, ArH), 7.42 (m, 2H, ArH), 7.76 (m, 1H, ArH), 8.19 (m, 1H, ArH)
I-15 (Acetone- $d_6$ )	0.96 (d, 3H, $J=6.0$ Hz, $\text{CH}_3$ ), 2.43 (q, 1H, $\text{C}3-\text{H}$ ), 2.85 (m, 5H, $\text{C}5-2\text{H}$ , $\text{C}6-2\text{H}$ , $\text{C}3-\text{H}$ ), 3.76 (br, 1H, $\text{C}2-\text{H}$ ), 6.45 (m, 2H, ArH), 6.62 (m, 1H, ArH), 6.89 (2H, m, ArH), 7.12 (2H, m, ArH), 7.22 (3H, m, ArH)
I-16 ( $\text{CDCl}_3$ )	1.06 (m, 3H, $\text{CH}_3$ ), 2.54 (m, 1H, $\text{C}3-\text{H}$ ), 2.90 (m, 5H, $\text{C}5-2\text{H}$ , $\text{C}6-2\text{H}$ , $\text{C}3-\text{H}$ ), 3.54 (1H, m, $\text{C}2-\text{H}$ ), 6.60 (2H, m, ArH), 7.09 (2H, m, ArH), 7.23 (5H, m, ArH)
I-19 ( $\text{CDCl}_3$ )	1.14 (d, 3H, $J=5.7$ Hz, $\text{CH}_3$ ), 2.33 (br, 1H, NH), 2.72 (q, 1H, $\text{C}3-\text{H}$ ), 3.06 (m, 5H, $\text{C}5-2\text{H}$ , $\text{C}6-2\text{H}$ , $\text{C}3-\text{H}$ ), 4.01 (m, 1H, $\text{C}2-\text{H}$ ), 6.29 (m, 1H, ArH), 7.02—7.17 (m, 6H, ArH), 7.29 (m, 1H, ArH), 7.38—7.48 (m, 2H, ArH), 7.70 (m, 1H, ArH), 8.17 (m, 1H, ArH)
I-21 ( $\text{CDCl}_3$ )	2.29 [s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.62 [m, 2H, $\text{CH}_2-(\text{NMe}_2)$ ], 3.62 [m, 2H, $(\text{NH})-\text{CH}_2$ ], 3.70 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 6.63 (m, 4H, ArH), 7.26 (m, 5H, ArH)
II-1 (DMSO- $d_6$ )	0.53—2.09 (m, 9H, $\text{C}_4\text{H}_9$ ), 3.03 [m, 2H, $\text{CH}_2-(\text{NH}_2)$ ], 3.34 (m, 1H, NCH), 4.01 (m, 1H, NCH), 4.80 (t, 1H, $J=4.2$ Hz, $\text{C}3-\text{H}$ ), 7.50 (m, 1H, ArH), 7.61—7.70 (m, 3H, ArH)
II-2 (DMSO- $d_6$ )	2.91—3.16 [m, 2H, $\text{CH}_2-(\text{NH}_2)$ ], 3.44—3.70 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.04—4.16 (m, 2H, $\text{NCH}_2$ ), 5.04 (q, 1H, $J=4.2$ Hz, $J=6.0$ Hz, $\text{C}3-\text{H}$ ), 6.82—6.92 (m, 2H, ArH), 7.12—7.27 (m, 2H, ArH), 7.49 (m, 4H, ArH), 7.76 (m, 1H, ArH)
III-1 (DMSO- $d_6$ )	3.80 [t, 2H, $J=6$ Hz, $\text{CH}_2-(\text{OH})$ ], 4.27 (t, 2H, $J=6$ Hz, $\text{N}-\text{CH}_2$ ), 7.56—7.64 (m, 5H, ArH), 7.72 (m, 1H, ArH), 7.90 (m, 2H, ArH), 8.38 (m, 1H, ArH)
III-2 (DMSO- $d_6$ )	3.76 [t, 2H, $J=6$ Hz, $\text{CH}_2-(\text{OH})$ ], 4.23 (t, 2H, $J=6$ Hz, $\text{N}-\text{CH}_2$ ), 7.25 (m, 1H, ArH), 7.61 (m, 1H, ArH), 7.76 (m, 1H, ArH), 7.91—7.99 (m, 2H, ArH), 8.13 (m, 1H, ArH), 8.35 (m, 1H, ArH)
III-3 (DMSO- $d_6$ )	3.80 [t, 2H, $J=6$ Hz, $\text{CH}_2-(\text{OH})$ ], 4.29 (t, 2H, $J=6$ Hz, $\text{N}-\text{CH}_2$ ), 7.61 (m, 2H, ArH), 7.72—7.82 (m, 2H, ArH), 7.92 (m, 2H, ArH), 8.02—8.18 (m, 3H, ArH), 8.38 (m, 1H, ArH), 8.41 (m, 1H, ArH)
III-4 ( $\text{CDCl}_3$ )	4.05 (t, 2H, $J=4.5$ Hz, $\text{CH}_2$ ), 4.32 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.45 (t, 2H, $J=4.5$ Hz, $\text{CH}_2$ ), 7.21—7.35 (m, 5H, ArH), 7.6 (m, 3H, ArH), 8.45 (m, 1H, ArH)

了单晶 X 射线衍射分析 (图 2). I-10 为淡黄色透明柱状晶体, 晶体大小为  $0.05 \text{ mm} \times 0.40 \text{ mm} \times 0.50 \text{ mm}$ , 属三斜晶系, 空间群为  $P-1$ , 晶胞参数:  $a = 84.15(10) \text{ nm}$ ,  $b = 94.36(10) \text{ nm}$ ,  $c = 120.27(10) \text{ nm}$ .  $\alpha = 93.664(5)^\circ$ ,  $\beta = 109.005(5)^\circ$ ,  $\gamma = 107.237(4)^\circ$ , 晶胞体积  $V = 8487(10) \text{ nm}^3$ , 晶胞内分子数  $Z = 2$ . 由此结果确证了化合物 I-10 的分子结构和构型. 分子中苯环 A 与邻溴苯环 B 位于碳氮双键的同侧, 二者的二面角为  $66.8(3)^\circ$ , 为 *cis* 构型.

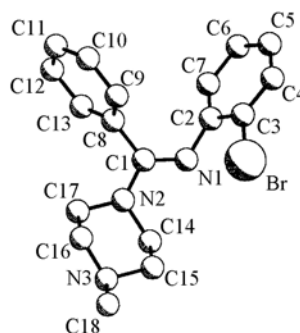


Fig. 2 X-ray crystal diffraction analysis of compound I-10

### 3 结 论

采用计算机辅助技术建立了 5-HT 重摄取抑制剂药效团模型, 总结出了 SSRI 类化合物中共有的结构单元及其空间排布规律. 以此药效团模型为模板, 利用 UNITY 程序对 NCI-3D 和 Maybridge-3D 两个小分子化合物数据库进行了限制性查询, 限制条件为药效团模型中两个芳环质心  $du_1$ ,  $du_2$  和末端 N 原子三者相互之间的距离  $d_1 = (46.9 \pm 15)$  nm,  $d_2 = (49.9 \pm 15)$  nm,  $d_3 = (69.4 \pm 15)$  nm 以及两个芳环之间的二面角  $\alpha = (74.01 \pm 15)^\circ$ . 从 17 万多种结构中共产生 1499 个命中结构, 并从中筛选出 18 种全新的化合物基本骨架. 在此结构信息的指导下, 从原料的易得性和合成难易程度的实际出发, 设计了二苯脒、苯并内酰胺和酞嗪酮三种结构类型化合物, 合成了 27 个化合物并完成了初步的药理活性评价. 其中哌嗪取代二苯脒类化合物 I-19 显示出很强的 5-HT 重摄取抑制活性和抗抑郁活性, 证明是一种新结构的先导物.

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Musselman D. L., Evans D. L., Neweroff C. B. Arch. Gen. Psychiatry[J], 1998, **55**: 580—592
- [ 2 ] Goodwin G. M. J. Clin. Psychiatry[J], 1996, **57**(Suppl. 4): 9—13
- [ 3 ] Alan F. Schatzberg. J. Clin. Psychiatry[J], 2000, **61**(Suppl. 11): 9—17
- [ 4 ] Fuller R. W. J. Clin. Psychiatry[J], 1986, **47**(4): 4—8
- [ 5 ] Pacher P., Kecskemeti V. Curr. Med. Chem. [J], 2004, **11**: 925—943
- [ 6 ] Broekkamp C. L. E., Leysen D., Peeters B. W. M. M., et al. J. Med. Chem. [J], 1995, **38**(23): 4615—4633
- [ 7 ] Vaswani M., Linda F. K., Ramech S. Prog. Neuro-Psycopa. [J], 2003, **27**: 85—102
- [ 8 ] Spinks D., Spinks G. Curr. Med. Chem. [J], 2002, **9**, 799—810
- [ 9 ] SHI Yu(时煜), WANG Xiao-Fang(王小芳), YANG Guang-Zhong(杨光中). Computers and Applied Chemistry(计算机与应用化学) [J], 2002, **19**(1): 35—40
- [ 10 ] Gerhard Vogel H., Wolfgang H. Vogel. Drug Discovery and Evaluation-Pharmacological Assays, 2nd Edition[M], New York: Springer, 1997: 390—391

## Design, Synthesis and Activity Evaluation of Novel Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

YANG Jing, WANG Xiao-Fang, DU Guan-Hua, QIN Fang, WEN Hui, YANG Guang-Zhong\*

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**Abstract** Depression is a kind of common and severe mental illness. During the past two decades, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have been proved to be a safer and more effective resistance than the first-generation antidepressants (TCAs and MAOIs), and have gained incredible popularity. Based on the conformation analysis and pharmacophore information of SSRIs, flexible database searching from the NCI-3D and Maybridge-3D database was performed. Three classes of the new compounds structures were designed and 27 analogues were prepared and evaluated as potential antidepressant agents. Biphenylbenzamide derivative I-19 showed good activity of affinity to the 5-HT transporter. It can be used as the lead structure for drug design with the objective of making more potent inhibitors against 5-HT transporter.

**Keywords** Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs); Antidepressants; Pharmacophore

(Ed.: H, J, Z)