

选择性 mGluR1 拮抗剂的研究进展

杨依磊[†], 孙 薇[†], 彭 诚, 张晓叶, 杨晓虹*

(吉林大学药学院药物化学教研室, 吉林 长春 130021)

摘要: 代谢型谷氨酸受体 1 (mGluR1) 作为代谢型谷氨酸受体的重要成员之一, 在中枢神经系统的信号传导中起着重要作用。选择性 mGluR1 拮抗剂可以阻断 mGluR1 介导的信号通路, 发挥镇痛、抗焦虑、抗抑郁等一系列生理功能。目前, 选择性 mGluR1 拮抗剂的发现和优化成为人们研究的热点。本文对近 10 年选择性 mGluR1 拮抗剂的结构和构效关系进行综述。

关键词: 代谢型谷氨酸受体 1; 选择性拮抗剂; 构效关系; 进展

中图分类号: R916 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870 (2011) 10-1167-06

Research progress of selective mGluR1 antagonists

YANG Yi-lei[†], SUN Wei[†], PENG Cheng, ZHANG Xiao-ye, YANG Xiao-hong*

(Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract: As an important member of metabotropic glutamate receptors (mGluR), metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) plays an important role in the signal transduction of central nervous system. Selective mGluR1 antagonists can block the signaling pathway activated by mGluR1 and exert a series of physiological actions including analgesia, antianxiety, antidepression, etc. Currently, the discovery and modification of selective mGluR1 antagonists have become a hot research focus. This paper reviews the structural catalogs of selective mGluR1 antagonists and their structure-activity relationships in the last decade.

Key words: mGluR1; selective antagonist; structure-activity relationship; progress

L-谷氨酸 (L-Glu) 是存在于哺乳动物中枢神经系统中最为显著的兴奋性神经递质之一, 在疼痛、神经退行性病变、神经分裂症和癫痫等许多病理生理过程中发挥重要作用。谷氨酸受体 (GluR) 主要分为两种类型: 离子型谷氨酸受体 (iGluRs) 和代谢型谷氨酸受体 (mGluRs)。iGluRs 与离子通道偶联, 形成受体通道复合物, 介导快速神经传递。mGluRs 是 G 蛋白偶联受体超家族 3 的成员, 通过与细胞内 G 蛋白效应酶和脑内第二信使等组成的信号转导系统相互作用发挥缓慢的调节作用。mGluRs 包括 8 种不同亚

型, 按其基本序列相似性、信号转导的联系以及药理学特征又可分为 I (mGluR1 和 5)、II (mGluR2 和 3)、III (mGluR4、6、7 和 8) 组^[1]。

广义的 I 组 mGluRs 拮抗剂对 mGluR1 和 mGluR5 均有一定的拮抗活性, 但效力均较低 (IC₅₀ 为 μmol·L⁻¹ 级)。相比之下, 选择性 mGluR1 拮抗剂具有较高的拮抗活性 (IC₅₀ 为 nmol·L⁻¹ 级)。有研究发现, 一些有效的变构拮抗剂能选择性阻断 mGluR1, 在体外和体内模型中发挥神经保护作用, 并在疼痛、焦虑、抑郁、癫痫及神经退行性疾病 (阿尔茨海默病和帕金森病等) 的治疗中显示出一定的潜力^[2]。本文对近年来选择性 mGluR1 拮抗剂的结构类型和构效关系研究进展进行综述。

1 mGluR1 的结构

mGluR1 主要有 1a、1b、1c 和 1d 4 种不同的剪接

收稿日期: 2011-04-18.

[†]并列第一作者

*通讯作者 Tel / Fax: 86-431-85619660,

E-mail: xiaohongyang88@126.com

变体, 分布在锥体神经元树突和树突棘的突触后膜, 并通过 Gq 蛋白与磷脂酶 C (PLC) 相偶联。mGluR1 结构如图 1 所示, 包括 N 末端胞外域 (ECD)、跨膜区 (7TMD) 和膜内区 (ICD), 此外在 ECD 和 7TMD 连接处还有一个半胱氨酸富集区。ECD 为细胞外的氨基端, 其结构与细菌胞质蛋白 (PBRs) 类似, 由两个球形亚基通过铰链区连接组成, 并通过铰链区实现开放和闭合构象的转换。其中铰链区为谷氨酸的结合位点, 相邻的两个 ECD 通过二硫键形成二聚体。7TMD 由 7 个跨膜螺旋以及连接这些螺旋的交替分布于细胞内外的环路组成。ICD 包括羧基端和 G 蛋白作用位点^[2-5]。

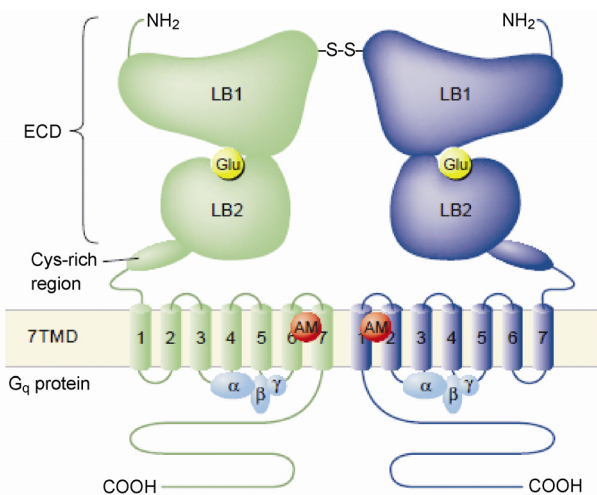


Figure 1 The structure of mGluR1^[4]

2 mGluR1 的信号传导途径

谷氨酸盐作为 mGluR1 的天然配体, 与受体的结合位点是胞外氨基末端。谷氨酸盐配体与受体结合后, 激活与受体偶联的 PLC。PLC 能促进磷脂酰肌醇二磷酸 (PIP₂) 转变为二酰甘油 (DAG) 和肌醇三磷酸 (IP₃), 其中 DAG 能激活膜结合的蛋白激酶 C (PKC) 进而使 iGluRs 磷酸化, IP₃ 能引发一系列细胞内效应, 如刺激细胞内钙库中钙离子的释放^[4] (图 2)。

3 选择性 mGluR1 的作用机制

选择性 mGluR1 拮抗剂与受体结合后, 可阻断天然配体谷氨酸盐与受体结合后引起的一系列生物效应。根据抑制方式, 选择性 mGluR1 拮抗剂可以分为竞争性拮抗剂和非竞争性拮抗剂两种。竞争性拮抗剂可与谷氨酸盐竞争位于受体胞外氨基末端的结合位点; 非竞争性拮抗剂作用位点是位于 7TMD 区胞内环路的重叠结合口袋^[1]。

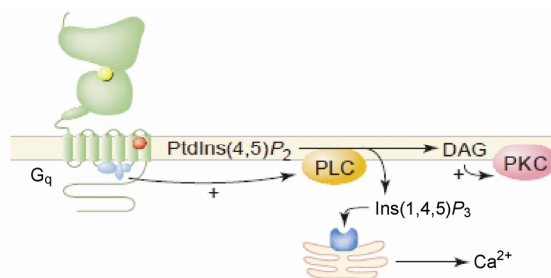


Figure 2 Overview of mGluR1 activation and downstream signaling^[4]

4 选择性 mGluR1 拮抗剂

4.1 三氮杂芴酮类化合物

三氮杂芴酮类化合物母核包括 3 个基本部分: 取代的嘧啶酮环 (P1)、噻吩环 (P2) 和氨基吡啶环 (P3) (图 3)。此类化合物可选择性与 mGluR1 的 7TMD 结合, 从而抑制 mGluR1 的信号传导。P1 部分 N3 位的苯基对化合物的活性和选择性至关重要, 苯环的对位取代为优势结构。此外, P1 部分的 C2 位引入直链烷基时, 活性和选择性均随烷基链的延长而降低。P2 部分的噻吩环被呋喃环替换时, 活性保持。P3 部分的吡啶环若换成苯环或改变吡啶环中氮原子的位置, 活性降低。吡啶环上的二甲氨基用各种单氨基、二氨基或 N-氧化物基团替换时, 活性均降低。在合成的一系列衍生物中, 化合物 1 活性最高 [$IC_{50} = (3 \pm 0.9) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$], 选择性也较高。同时化合物 1 在动物实验中还显示出较好的镇痛作用, 且无明显副作用 ($< 300 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$)^[6]。

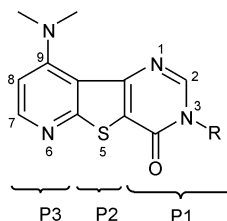


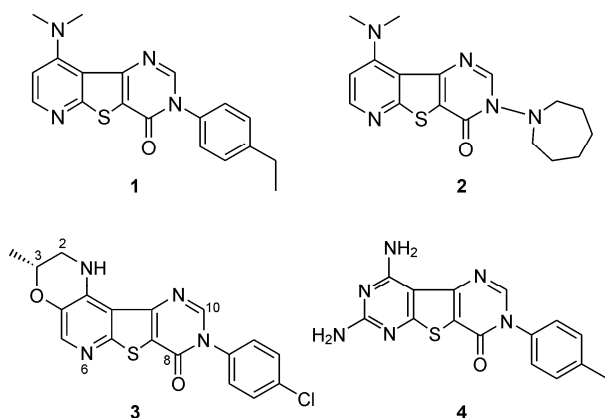
Figure 3 The basic structure of triazafluorenone compounds^[6]

药代动力学和药效学研究结果表明, 三氮杂芴酮化合物的脑/血浆比值与其在神经性疼痛模型中的活性显著相关, 即只有脑/血浆比值较高时, 化合物才能在神经性疼痛模型中显示出较高的活性。化合物 1 在不同的动物疼痛模型中均有较高的活性, 同时能够透过血脑屏障, 但对神经性疼痛的活性较低 (脑/血浆比值为 0.34)。将化合物 1 中 N3 位苯环换成 1-氮杂环庚基时, 得到化合物 2 [$IC_{50} = (1 \pm 0.5) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$], 可更好的穿透血脑屏障, 对神经性疼痛的活性最高 (脑/血浆比值为 2.70)^[7]。

在三氮杂茚酮类化合物的母核中, 代谢不稳定的二甲氨基基团可以用一系列杂环替换, 其中以吡咯环、咪唑环或吗啉环替换时活性较高, 尤其是二甲氨基替换为吗啉环得到的化合物 **3** ($IC_{50} = 2.2 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), 活性和选择性均较高, 同时药代动力学特征最好^[8]。

Sasikumar 等^[9]将三氮杂茚酮类化合物母核中的吡啶环换成四氢吡啶环或吡啶环时, 活性均显著降低甚至消失, 而将吡啶环换成噻啶环时, 得到的化合物 **4** 活性最高 ($IC_{50} = 2.1 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 且选择性较高, 同时药代动力学性质较好, 由此可见母核中吡啶环的不饱和度和环的大小对活性影响较大, 而环中氮原子个数对活性影响不大。

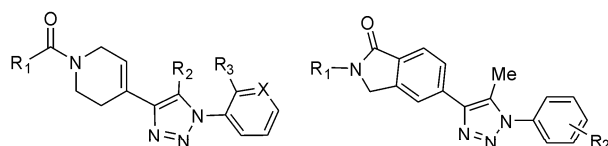
化合物 **1~4** 的活性数据总结于表 1。



4.2 三氮唑类化合物 Ito 等^[10]合成了具有 mGluR1 拮抗活性的三氮唑类化合物, 并以化合物 **5** [$IC_{50} = (9.8 \pm 0.88) \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$] 为先导化合物进行了构效关系研究。尽管化合物 **5** 的活性较高, 但亲脂性强, 溶解度差。在化合物 **5** 苯环的邻、间、对位分别引入氟原子时, 只有邻位氟取代的化合物活性有所提高。若用吡啶环替换苯环, 化合物的水溶性提高, 但活性降低。进一步在吡啶环上引入氟原子, 得到化合物 **6** [$IC_{50} = (2.6 \pm 0.54) \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$], 活性和选择性均有较大提高, 且水溶性也得到改善。在化合物 **6** 中三氮唑环 R_2 位引入甲基时, 化合物的水溶性提高, 但选择性显著降低, 说明三氮唑氮原子芳杂环取代以及 R_2 位甲基取代是提高水溶性的关键。若化合物 **6** 结构中的叔丁氧基替换为甲基异丙基氨基, 同时 R_2 位甲基取代, 得到化合物 **7** [$IC_5 = (5.8 \pm 0.49) \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$], 活性保持且选择性高, 同时脂水分配系数和水溶性均较好, 口服生物利用度适中 ($F = 18\%$)。

化合物 **7** 结构中的吡啶环替换为苯环, 同时四氢吡啶环替换为稠合环时, 活性有所提高。当稠合环为异吲哚酮环时得到的化合物 **8** 活性最高 [$IC_{50} = (2.6 \pm 0.12) \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$]。若稠合环为喹啉环时也具有很高的活性, 而换成萘环时活性几乎消失。化合物 **8** 中环丙基替换为异丙基, 同时苯环间位引入双氟取代时, 得到的化合物 **9** [$IC_{50} = (3.6 \pm 0.68) \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$] 具有较高的选择性, 且经大鼠口服后具有较高的生物利用度 ($F = 46\%$), 由此推断, 三氮唑氮原子上的芳环氟取代可能对化合物的生物利用度起着重要作用^[11]。

化合物 **5~9** 的活性数据总结于表 1。



- 5** $R_1 = t\text{-BuO}$ $R_2 = \text{H}$ $R_3 = \text{H}$ $X = \text{CH}$ **8** $R_1 = \text{cyclopropyl}$ $R_2 = \text{H}$
6 $R_1 = t\text{-BuO}$ $R_2 = \text{H}$ $R_3 = \text{F}$ $X = \text{N}$ **9** $R_1 = i\text{-Pr}$ $R_2 = 3,5\text{-difluoro}$
7 $R_1 = i\text{-PrNMe}$ $R_2 = \text{Me}$ $R_3 = \text{F}$ $X = \text{N}$

4.3 酰胺类化合物 为了寻找结构新颖且口服有效的 mGluR1 拮抗剂, Satoh 等^[12]应用荧光成像酶标仪 (fluorometric imaging plate reader, FLIPR) 对一系列靶标化合物进行拮抗活性的研究, 发现了具有中等拮抗活性和良好选择性的化合物 **10** ($IC_{50} = 210 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。将化合物 **10** 中酰胺氮原子上的甲基换成氢原子或其他烷基时, 活性降低, 可见酰胺氮原子甲基取代为活性保持的有利因素。吡啶基替换为烷基或苯基时, 活性较差; 若苯环对位的溴原子替换为氟原子, 同时改变吡啶基氮原子位置或替换为噻啶基, 活性较好; 尤其当吡啶基替换为 4-噻啶基且噻啶基 6-位引入不同的氨基时, 活性有所提高。最具代表性的是噻啶环 6-位引入异丙氨基的化合物 **11** [$IC_{50} = (5.1 \pm 2.0) \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$], 该化合物活性较好且选择性高, 代谢稳定性较好, 口服生物利用度也较高 ($F = 53\%$), 同时显示出抗精神病样活性, 具有潜在的开发价值。由此可知, 此类衍生物中六元芳杂环中杂原子的位置及个数对活性和代谢稳定性具有关键性作用。

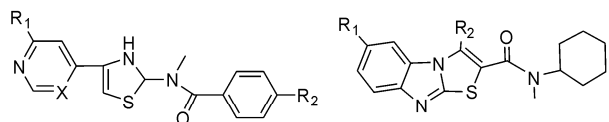
Kohara 等^[13]设计合成了化合物 **12** (YM-298198) [$IC_{50} = (16 \pm 5.8) \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$], 该化合物是非竞争性的 mGluR1 拮抗剂, 受体亲和力和选择性均较高, 且在链霉素诱导的小鼠痛觉过敏模型实验中显示出明显的镇痛作用。将化合物 **12** 中噻啶环上甲基换成氢原子, 同时苯环上的氨基换成叔胺基取代的亚甲基

Table 1 The activities and characteristic parameters of compounds **1-21**. ^a*In vitro* metabolic stability expressed as a percentage of converted parent compound (30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) after 30 min

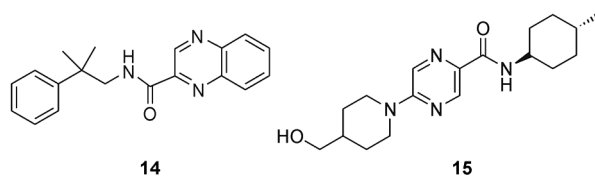
Compd.	mGluR1 IC ₅₀ /nmol·L ⁻¹	mGluR5 IC ₅₀ /nmol·L ⁻¹	Brain/Plasma ratios	AUC	LogD _{7.4}	Met.stab. ^a	K _i /nmol·L ⁻¹	logD	logP	Solubility /μmol·L ⁻¹
1	3 ± 0.9	442 ± 93	0.34 ± 0.08							
2	1 ± 0.5	> 10 000	2.70 ± 0.4							
3	2.2	> 1 000		8 434 nmol·L ⁻¹						
4	2.1	> 3 000		965 ngh·mL ⁻¹						
5	9.8 ± 0.88	820 ± 170			> 4.0					
6	2.6 ± 0.54	4 300 ± 1 600			3.1					
7	5.8 ± 0.49	6 200 ± 520			2.1					
8	2.6 ± 0.12									
9	3.6 ± 0.68	1 500 ± 170								
10	210	>10 000								
11	5.1 ± 2.0	7 000 ± 1 900				40				
12	16 ± 5.8	> 10 000								
13	8.6 ± 0.9	> 10 000								
14							3	4.0		
15							9	3.3		
16	94					43				
17	0.55					77				
18	167									
19	127 ± 6	> 100 000						2.70	42	
20	50 ± 6.5	> 10 000								
21	13 ± 2.4	> 10 000								

时, 得到化合物 **13** (YM-202074) [IC₅₀ = (8.6 ± 0.9) nmol·L⁻¹], 活性和选择性均有所提高, 且在动物实验中能降低脑梗死面积并发挥神经保护作用, 显示出治疗中风的潜力^[14]。

喹噁啉-2-羧酸部分可以作为活性 mGluR1 拮抗剂的片段, 如化合物 **14** (K_i = 3 nmol·L⁻¹)。该化合物虽活性较高, 但肝微粒体代谢稳定性差, 因此对其进行结构改造。在苯环对位引入氟原子时, 活性保持但代谢速度降低; 苯环换成含氮杂环时活性降低; 结构中酰胺键 N 端引入环己基, 同时喹噁啉环换成吡啶环取代的吡嗪环时, 得到化合物 **15** (K_i = 9 nmol·L⁻¹), 活性保持, 同时代谢稳定性也有所提高^[15]。研究结果表明, 酰胺键 N 端连有脂肪环是代谢稳定性的有利因素, 而连有支链的链状结构是代谢稳定性的不利因素。



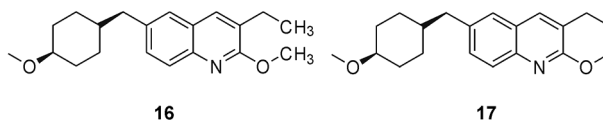
10 R₁=H R₂=Br X=CH **12** R₁=NH₂ R₂=Me
11 R₁=*i*-PrNH R₂=F X=N **13** R₁=CH₃O(CH₂)₂N(Me)CH₂ R₂=H



化合物 **10~15** 的活性数据总结于表 1。

4.4 喹啉类化合物 Mabire 等^[16]合成了一系列喹啉类化合物, 得到先导化合物 **16** (IC₅₀ = 94 nmol·L⁻¹)。该化合物环己基上的取代基为顺式时活性较高; 环己基替换为空间位阻大的基团或亲脂性高的基团时活性较高; 而替换为苄基时, 活性则降低。此外, 化合物 **16** 代谢稳定性差。若喹啉环 2, 3 位成环, 活性提高, 其中咪唑并喹啉化合物 **17** (IC₅₀ = 0.55 nmol·L⁻¹) 活性最高, 且代谢稳定性提高。此结果表明, 结构中喹啉环 2, 3 位的侧链取代基对代谢稳定性具有较大的负面影响。

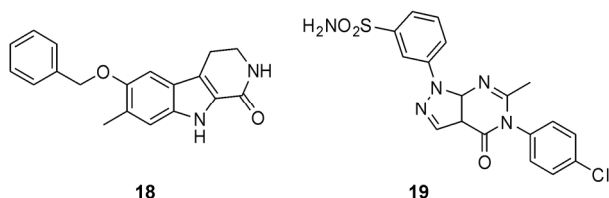
化合物 **16** 和 **17** 的活性数据总结于表 1。



4.5 其他化合物 Di Fabio 等^[17]通过母核结构替换的方式得到化合物 **18** ($IC_{50} = 167 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), 该化合物具有很好的脑组织渗透性, 且口服生物利用度较高 ($F = 36\%$)。

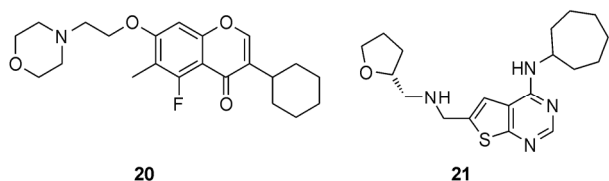
Wang 等^[18]合成了吡唑并嘧啶酮类化合物 **19** [$IC_{50} = (127 \pm 6) \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$], 该化合物活性保持, 且选择性和理化性质均较好。

Fukuda 等^[19]合成的色原酮类化合物 **20** [$IC_{50} = (50 \pm 6.5) \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$] 具有非竞争性的 mGluR1 拮抗活性, 且选择性较高。



化合物 **21** (YM-230888) [$IC_{50} = (13 \pm 2.4) \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$] 是具有变构效应的 mGluR1 拮抗剂, 且选择性较高, 该化合物通过与 mGluR1 变构部位结合以及抑制 mGluR1 介导的磷酸肌醇产生而发挥作用, 同时对各种不同的慢性疼痛模型均有较好的止痛效果^[20]。

化合物 **18~21** 的活性数据总结于表 1。



5 结论与展望

目前人们对选择性 mGluR1 拮抗剂的关注日益增加, 然而一些问题的出现也限制了这类拮抗剂的进一步开发, 使得到目前为止尚无选择性 mGluR1 拮抗剂进入临床试验。其中竞争性拮抗剂由于极性过大, 导致口服吸收差和血脑屏障穿透力弱。而非竞争性拮抗剂由于亲脂性强以及包含有过多的代谢位点, 造成口服首过效应过强而引起血浆和脑部浓度低^[5]。

mGluR1 是神经性疾病的重要靶标, 选择性 mGluR1 拮抗剂的出现对帕金森病、癫痫等神经性疾病的治疗提供了新的思路。随着研究的深入, 相信活性好、选择性高且药代动力学性质好的 mGluR1 拮抗剂的出现必将为中枢神经疾病患者带来新的希望。

References

- [1] Gasparini F, Floersheim P, Flor PJ, et al. Discovery and characterization of non-competitive antagonists of group I metabotropic glutamate receptors [J]. *Farmaco*, 2001, 56: 95–99.
- [2] Noeske T, Trifanova D, Kauss V, et al. Synergism of virtual screening and medicinal chemistry: identification and optimization of allosteric antagonists of metabotropic glutamate receptor 1 [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17: 5708–5715.
- [3] Gasparini F, Kuhn R, Pin JP. Allosteric modulators of group I metabotropic glutamate receptors: novel subtype-selective ligands and therapeutic perspectives [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2002, 2: 43–49.
- [4] Pellegrini-Giampietro DE. The distinct role of mGlu1 receptors in post-ischemic neuronal death [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2003, 24: 461–470.
- [5] Schkeryantz JM, Kingston AE, Johnson MP. Prospects for metabotropic glutamate 1 receptor antagonists in the treatment of neuropathic pain [J]. *J Med Chem*, 2007, 50: 2563–2568.
- [6] Zheng GZ, Bhatia P, Daanen J, et al. Structure-activity relationship of triazafluorenone derivatives as potent and selective mGluR1 antagonists [J]. *J Med Chem*, 2005, 48: 7374–7388.
- [7] Zheng GZ, Bhatia P, Kolasa T, et al. Correlation between brain/plasma ratios and efficacy in neuropathic pain models of selective metabotropic glutamate receptor 1 antagonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 4936–4940.
- [8] Wu WL, Burnett DA, Domalski M, et al. Discovery of orally efficacious tetracyclic metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) antagonists for the treatment of chronic pain [J]. *J Med Chem*, 2007, 50: 5550–5553.
- [9] Sasikumar TK, Qiang L, Burnett DA, et al. A-ring modifications on the triazafluorenone core structure and their mGluR1 antagonist properties [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20: 2474–2477.
- [10] Ito S, Satoh A, Nagatomi Y, et al. Discovery and biological profile of 4-(1-aryltriazol-4-yl)-tetrahydropyridines as an orally active new class of metabotropic glutamate receptor 1 antagonist [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16: 9817–9829.
- [11] Ito S, Hirata Y, Nagatomi Y, et al. Discovery and biological profile of isoindolinone derivatives as novel metabotropic glutamate receptor 1 antagonists: a potential treatment for psychotic disorders [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19: 5310–5313.
- [12] Satoh A, Nagatomi Y, Hirata Y, et al. Discovery and *in vitro* and *in vivo* profiles of 4-fluoro-N-[4-[6-(isopropylamino) py-

- rimidin-4-yl]-1, 3-thiazol-2-yl]-*N*-methylbenzamide as novel class of an orally active metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) antagonist [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19: 5464-5468.
- [13] Kohara A, Toya T, Tamura S, et al. Radioligand binding properties and pharmacological characterization of 6-amino-*N*-cyclohexyl-*N*, 3-dimethylthiazolo [3, 2-*a*] benzimidazole-2-carboxamide (YM-298198), a high-affinity, selective, and noncompetitive antagonist of metabotropic glutamate receptor type 1 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 315: 163-169.
- [14] Kohara A, Takahashi M, Yatsugi S, et al. Neuroprotective effects of the selective type 1 metabotropic glutamate receptor antagonist YM-202074 in rat stroke models [J]. *Brain Res*, 2008, 1191: 168-179.
- [15] Owen DR, Dodd PG, Gayton S, et al. Structure-activity relationships of novel non-competitive mGluR1 antagonists: a potential treatment for chronic pain [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 486-490.
- [16] Mabire D, Coupa S, Adelinet C, et al. Synthesis, structure-activity relationship, and receptor pharmacology of a new series of quinoline derivatives acting as selective, noncompetitive mGluR1 antagonists [J]. *J Med Chem*, 2005, 48: 2134-2153.
- [17] Di Fabio R, Micheli F, Alvaro G, et al. From pyrroles to 1-oxo-2, 3, 4, 9-tetrahydro-1*H*- β -carbolines: a new class of orally bioavailable mGluR1 antagonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 2254-2259.
- [18] Wang XQ, Kolasa T, El Kouhen OF, et al. Rapid hit to lead evaluation of pyrazolo[3, 4-*d*]pyrimidin-4-one as selective and orally bioavailable mGluR1 antagonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 4303-4307.
- [19] Fukuda J, Suzuki G, Kimura T, et al. Identification of a novel transmembrane domain involved in the negative modulation of mGluR1 using a newly discovered allosteric mGluR1 antagonist, 3-cyclohexyl-5-fluoro-6-methyl-7-(2-morpholin-4-ylethoxy)-4*H*-chromen-4-one [J]. *Neuropharmacology*, 2009, 57: 438-445.
- [20] Kohara A, Nagakura Y, Kiso T, et al. Antinociceptive profile of a selective metabotropic glutamate receptor 1 antagonist YM-230888 in chronic pain rodent models [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 571: 8-16.

《药物评价研究》杂志 2012 年征订启事

《药物评价研究》杂志是由中国药学会和天津药物研究院共同主办的国家级期刊，双月刊，国内外公开发行。

办刊宗旨：报道药物评价工作实践，推动药物评价方法研究，开展药物评价标准或技术探讨，促进药物评价与研究水平的提高，为广大药物研究人员提供交流平台。

内容与栏目：针对药物及其制剂的评价规范以及药学评价、安全性评价、药效学评价、药物代谢动力学评价、临床评价、上市药物评价等评价研究的内容，设置论坛、综述、方法学研究、试验研究（论著）、审评规范、国外信息、专题 7 个栏目。

读者对象：药品管理、新药研发、药物临床应用、药学教育等相关的高等院校、科研院所、CRO 组织、生产企业、药品管理与审评机构的研究人员、管理人员、临床医生和研究生等。

本刊的创办填补了药物评价领域期刊的空白，为我国广大药物研究人员提供一个交流的平台，通过交流药物评价工作的实践经验，发展和完善评价的方法学，探讨评价相关的国际标准或指南，提高我国的总体评价研究水平。

欢迎广大作者积极投稿，广大读者踊跃订阅！本刊自办发行，订阅请直接与编辑部联系！本刊热忱与中外制药企业合作，宣传推广、刊登广告（包括处方药品广告）。

编辑部地址：天津市南开区鞍山西道 308 号

邮 编：300193

电 话：(022) 23006822

传 真：(022) 23006822

电子信箱：DER@tiprpress.com

网 址：www.中草药杂志社.中国

www.tiprpress.com