



## 2013-2024 YILLARI ARASINDA FDA ONAYI ALMIŞ ANTİDEPRESANLAR VE YENİ ANTİDEPRESAN İLAÇ GELİŞTİRME ÇALIŞMALARI

*FDA APPROVED ANTIDEPRESSANTS AND NEW ANTIDEPRESSANT DRUG  
DEVELOPMENT STUDIES BETWEEN 2013-2024*

Mert KARACIK<sup>1</sup> , Begüm EVRANOS AKSÖZ<sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 32000, Isparta, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Depresyon, insan hayatının herhangi bir döneminde ortaya çıkabilecek, psikiyatrik bir hastalıktır. Antidepresanlar, depresyonun birinci basamak tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Depresyonun antidepresanlarla tedavisi, tedavi süresinin uzun olması, depresyonun tedaviye direnç geliştirmesi ve antidepresan kullandıktan sonra hastada yan etkilerin görülmesi nedeniyle olumsuz sonuçlanabilmektedir. Tedavide başarı oranının artması için mevcut antidepresanların geliştirilmesi şarttır.

**Sonuç ve Tartışma:** İlaç araştırma ve geliştirme çalışmalarının amaçlarından biri de ilaçların daha verimli kullanılmasını sağlamaktır. Son 11 yılda FDA tarafından onaylanan antidepresanlar incelendiğinde çoğunlukla daha önceden geliştirilmiş olan ilaçların farklı dozaj şekillerinin hazırlanmasıyla, spesifik bir izomer kullanılarak ya da steroid yapılı nöroaktif bir madde olan allopregnanolon benzeri maddeler geliştirilmesi şeklinde çalışmalar yapıldığı görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Antidepresan ilaçlar, Gıda ve İlaç Dairesi, ilaç geliştirme

### ABSTRACT

**Objective:** Depression is a psychiatric illness that can occur at any time of a person's life. Antidepressants are medications used in the first-line treatment of depression. Treatment of depression with antidepressants can be unfavorable due to the long duration of treatment, the development of resistance to treatment and the occurrence of side effects in the patient after taking antidepressants. Improvements to existing antidepressants are essential to increase the success rate of treatment.

**Result and Discussion:** One of the aims of drug research and development is to ensure more efficient use of drugs. When the antidepressants approved by the FDA in the last 11 years are analyzed, it is seen that most of the studies were carried out by preparing different dosage forms of previously developed drugs, using a specific isomer or developing allopregnanolone-like substances, which is a steroidal neuroactive substance.

**Keywords:** Antidepressant Drugs, drug development, Food and Drug Administration

\* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Begüm Evranos Aksöz  
e-posta / e-mail: begumevranos@gmail.com, begumaksoz@sdu.edu.tr, Tel. / Phone: +902462110343

## GİRİŞ

Depresyon, fiziksel (uyku ve iştah sorunları), duygusal (zevk alamama ve normalden fazla değersizlik hissi) ve bilişsel (hafıza ve motor fonksiyonlarında azalma) semptomlarla karakterize olan psikiyatrik bir bozukluktur [1].

Depresyonun bir insanın ömrü boyunca görülme oranının ortalama %15-17 arasında olduğu ve bunu cinsiyete oranladığımızda depresyonun görülme sıklığının kadınlarda erkeklere kıyasla neredeyse iki kat daha yaygın olduğu gözlenmiştir [2,3]. Özellikle COVID-19 salgınıyla birlikte Çin, Birleşik Krallık, Amerika ve İspanya'da yapılan çalışmalarda depresif dönem geçiren kişilerde belirgin bir artış olduğu belirlenmiştir [4].

Antidepresanlar, melankoli hali, uykusuzluk veya aşırı uyku durumu, kendine güven eksikliği ve ilgi kaybı gibi depresyon semptomlarını azaltmak amacıyla kullanılan ilaçlardır. Antidepresanlar, depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), anksiyete bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) gibi birçok psikiyatrik rahatsızlığı tedavi etmekte kullanılan en iyi psikofarmakolojik bileşiklerdir. Bu psikofarmakolojik bileşiklerin depresyon tedavisinde kullanıldığı sayısız klinik çalışma ve profesyonel gözlem ile ispatlanmıştır [5]. COVID-19 ile depresyon vakalarındaki artış yeni antidepresan onaylarına zemin hazırlamıştır [4]. Antidepresan ilaçlar; trisiklik antidepresanlar (TCA), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), dopamin-norepinefrin geri alım inhibitörleri, serotonerjik antidepresanlar, noradrenerjik ve spesifik serotonerjikler (NaSSA), noradrenalin geri alım inhibitörleri (NRI) olacak şekilde sınıflandırılmıştır [2]. TCA'lar serotonin ve noradrenalin geri alımını engellerken, MAOI'ler monoamin oksidaz enzimini inhibe ederek serotonin, dopamin ve noradrenalinin parçalanmasını önlemektedir. SSRI'lar, serotonin geri alımını spesifik olarak inhibe ederler, SNRI'lar ise hem serotonin hem de noradrenalin geri alımını inhibe ederler. Dopamin-norepinefrin geri alım inhibitörleri dopamin ve noradrenalin düzeylerini artırırken, serotonerjik antidepresanlar serotonin reseptörlerine direkt etki ederler. Bu mekanizmalar, depresyon ve diğer zihinsel bozuklukların tedavisinde beyindeki nörotransmitter dengesini yeniden sağlamayı amaçlar. NaSSA, hem noradrenalin hem de serotonin salınımını artırarak depresyon belirtilerini hafifletir, NRI ise noradrenalin geri alımını inhibe ederek bu nörotransmitterin seviyelerini yükseltir [6-8].

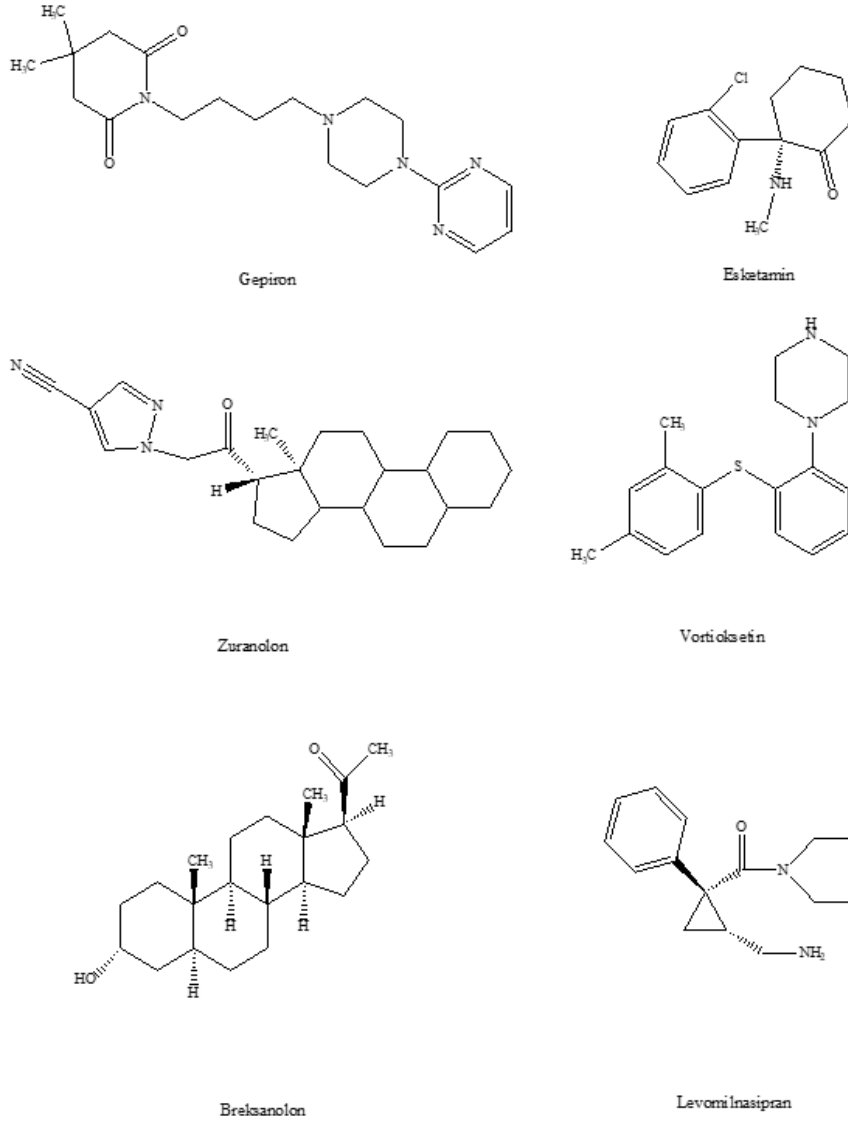
Depresyonun tedavisi için kullanılan antidepresanların istenilen yanıtı vermesi için birkaç hafta geçmesi gerekmektedir [9]. Kullanılan antidepresanlar tedaviye direnç geliştirebildiğinden, ayrıca bulantı, sindirim sorunları, ağız kuruluğu, cinsel işlev bozuklukları, kilo alımı ve/veya kilo kaybı gibi yan etki profilleri nedeniyle hastanın ilaca uyuncu azalabilmektedir [10]. Antidepresan tedavisinin başarı oranının artması ve yan etki profillerinin azaltılması için yeni antidepresan ilaç moleküllerinin keşfi ve mevcut tedavilerde kullanılan antidepresanların geliştirilmesi gerekir. Bu çalışmada, ilaç araştırma ve geliştirme çalışmalarına katkıda bulunmak amacıyla 2013-2024 yılları arasında FDA tarafından onay alan antidepresan molekülleri ve bu moleküller üzerinde yapılan çalışmalar incelenmiştir.

### 2013-2024 Yılları Arasında FDA Tarafından Onaylanan İlaçlar

2013-2024 yılları arasında sırasıyla; gepiron, zuranolon, breksanolon, esketamin, vortiooksetin ve levomilnasipran FDA tarafından antidepresan ilaç olarak onaylanmıştır. 2013-2024 yılları arasında FDA'dan onay alarak depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar Şekil 1'de verilmiştir.

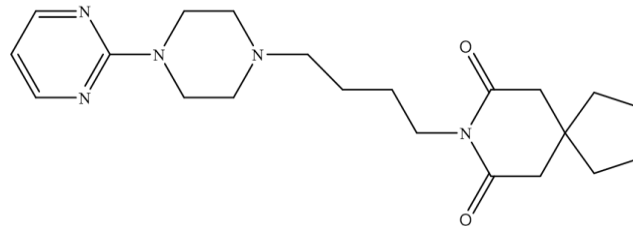
#### Gepiron

Gepiron (4,4-dimetil-1-{4-[4-(pirimidin-2-il) piperazin-1-il]butil}piperidin-2,6-dion), 1986 yılında Bristol-Myers Squibb firması tarafından sentezlenmiş olan, uzatılmış salınımlı formülasyonu geliştirilmeden önce, yeni bir antidepresan olarak potansiyel bir aday olamayan bir bileşiktir. Fabre-Kramer Pharmaceuticals, tarafından uzatılmış salınımlı formu geliştirildikten sonra, Gepirone HCL uzatılmış salınımlı (EXXUA®), psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır [11-13]. Gepiron, post sinaptik 5-HT1A reseptörüne seçici etkili ve kısmi agonist aktiviteye sahip, azapiron türevi bir bileşiktir [13] (Şekil 1).



**Şekil 1.** 2013-2024 yılları arasında FDA onayı alan antidepresan ilaçlar

Gepiron, bupirionun (Şekil 2) farmakolojik bir türevidir. Bu iki bileşik kimyasal yapıları (Şekil 1, Şekil 2) ve farmakolojik profilleri açısından benzerdir. Her ikisi de azapiron sınıfına ait olup, başlıca serotonin 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin kısmi agonistleri olarak işlev görmektedir. Gepironun antikolinergik ve sedatif aktiviteye sahip olmaması ve kullanımına bağlı belirgin bir kilo artışı oluşturmaması, gepirona diğer antidepresan ilaçlara karşı üstünlük sağlamıştır [14]. Bileşik, 28 Eylül 2023'te majör depresif bozukluğu olan yetişkin hastaların tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır [11].



**Şekil 2.** Bupirion'un yapısı

## Zuranolon

Zuranolon (1-[2-[(3*R*,5*R*,8*R*,9*R*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3-hidroksi-3,13-dimetil-2,4,5,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16,17-tetradekahidro-1*H*-siklopenta[*a*]fenantren-17-il]-2-oksoetil]pirazo-4-karbonitril), piyasa Zuzavae markasıyla çıkan, steroid yapılı nöroaktif bir bileşiktir.  $\gamma$ -Amino-bütirik asit (GABA), merkezi sinir sistemindeki (MSS) birincil inhibitör nörotransmitterdir ve beynin nöronal dengesinin korunmasında kritik bir rol oynamaktadır [15].

Zuranolon (Şekil 1), organizmada progesterondan hareketle sentezi gerçekleştirilen allopregnanolonu (Şekil 3) taklit etmek üzere tasarlanmış bir bileşiktir ve allopregnanolon gibi endojen nöroaktif steroidler, GABA reseptörleri üzerinde modülatör etki gösterirler [16]. Nöroaktif steroid yapısı taşıyan bileşiklerin (Şekil 3) GABA-A reseptörlerinin güçlü aktivatörleri olarak öncü bileşik olma potansiyeli yüksektir [12]. Zuranolon, GABA-A reseptörünün pozitif allosterik modülatörüdür [16]. Zuranolon, FDA tarafından 4 Ağustos 2023 tarihinde onay almış, doğum sonrası depresyon tedavisinde kullanılan bir ilaç molekülüdür [13].

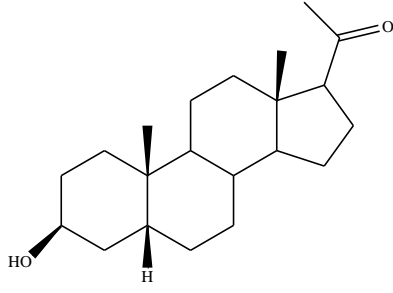
## Allopregnanolon

Allopregnanolon (1-[(3*R*,5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3-hidroksi-10,13-dimetil-2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-tetradekahidro-1*H*-siklopenta[*a*]fenantren-17-il]etanon) (Şekil 3.), hem sinaptik hem de ekstrasinaptik GABA-A reseptörlerinin pozitif allosterik modülatörü olan steroid yapılı nöroaktif bir bileşiktir [17]. Allopregnanolon, 3 $\alpha$ -hidroksi-pregnan türevi olan bir nörosteroiddir ve insan vücudunda 5 $\alpha$ -redüktaz ve 3 $\alpha$ -hidroksisteroid oksidoredüktaz (3 $\alpha$ -HSOR) tarafından sıralı olarak indirgenerek üretilir [18]. Allopregnanolon, GABA-A reseptörleri güçlendirir ve ekstrasinaptik GABA-A reseptör ekspresyonunu artırır [19]. Güncel çalışmalar, allopregnanolon seviyesindeki değişikliklerin depresif ve anksiyete benzer davranışlarla ilişkili olabileceğini ve etkili bir antidepresan tedavisinden sonra allopregnanolon seviyesinin normale döndüğünü göstermiştir [20]. Bu nedenle, allopregnanolonun depresyon ve anksiyetede terapötik potansiyeli bulunmaktadır. Breksanolon (1[(3*R*,5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3-hidroksi-10,13-dimetil-2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-tetradekahidro-1*H* siklopenta[*a*]fenantren-17-il]etanon), nöronal uyarılabilirliği modüle eden steroid yapılı nöroaktif bir bileşik olan allopregnanolonun (Şekil 3) enjekte edilebilir, çözünür ve tescilli formülasyonudur [21]. Breksanolon (Şekil 1), Mart 2019'da yetişkin kadınlarda depresyonun tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır [16].

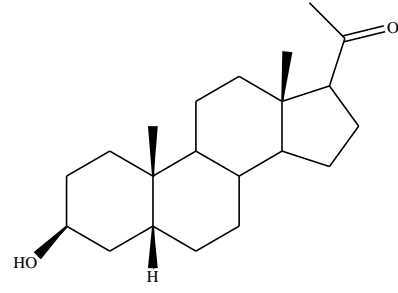
## Esketamin

Tedaviye Dirençli Depresyon (TDD), majör depresif bozukluğu olan kişilerin yaklaşık %30'unun bulunduğu, birden fazla antidepresanın kullanılmasına rağmen iyileşme gözlenmeyen ve maluliyete neden olan bir hastalıktır [22]. Günümüzde, TDD için çok az müdahale imkânı olduğundan yeni tedavi yaklaşımları gerekmektedir [23]. TDD tedavisinde, devam eden tedavide kullanılan antidepresanın değiştirilmesi veya başka bir antidepresanla kombinasyonu ve ikinci nesil antipsikotiklere başlanması gibi seçenekler bulunmaktadır [22,23].

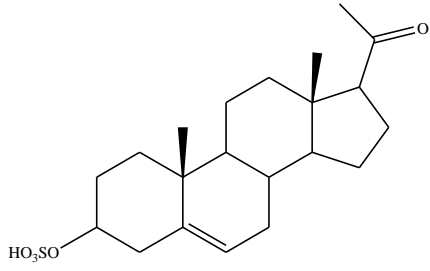
FDA tarafından ilk kez 1970 yılında onaylanan ketamin, rasemik karışımdır ve temelde anestezi ajanı olarak kullanımı olmasına rağmen düşük dozlarda antidepresan etkinliği vardır [24]. *R*-ketamin, *S*-ketamine (Şekil 4) kıyasla güçlü ve daha uzun süreli antidepresan etki göstermektedir [25]. Ketamin rasemik formda antidepresan olarak ana endikasyonu dışında kullanılırken, *S*-enantiyomeri (esketamin) ((2*S*)-2-(2-klorofenil)-2-(metilamino)sikloheksan-1-on), burun spreyi preparatı halinde Janssen Pharmaceuticals tarafından formüle edilmiş ve TDD'li yetişkinlerin tedavisi için FDA tarafından Mart 2019'da onay almıştır [26] (Şekil 1).



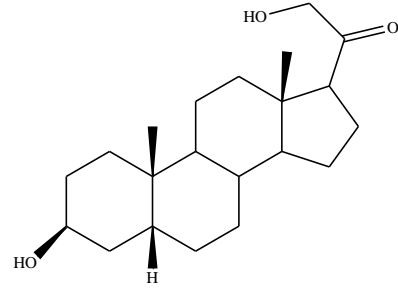
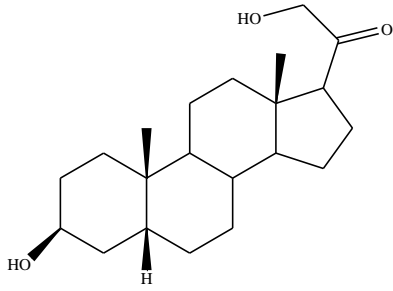
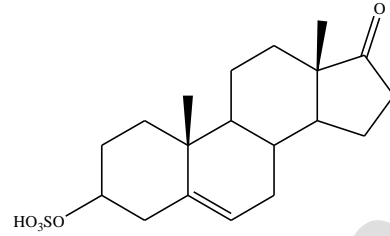
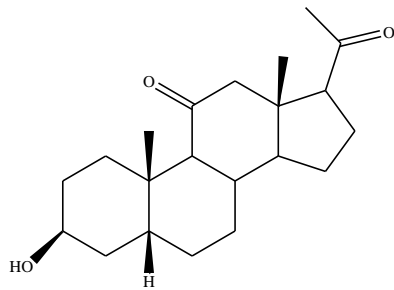
Allopregnanolon



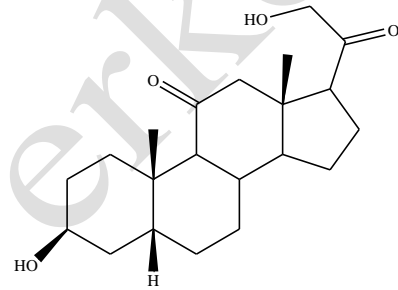
Pregnanolon



Pregnanolon Sülfat

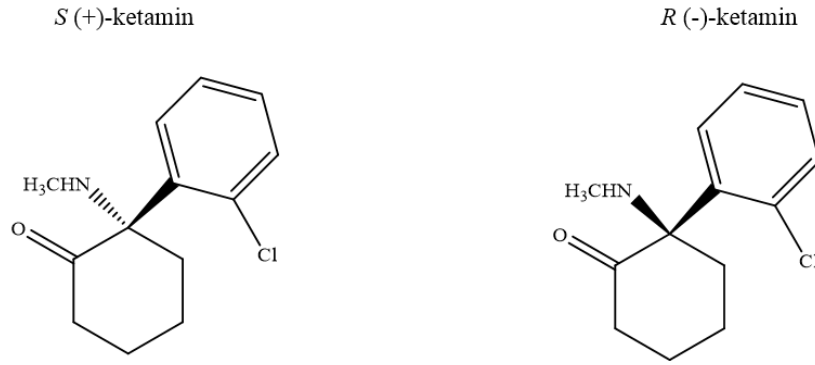
Allotetrahidro 11-  
deoksi-kortikosteronTetrahidro 11-  
deoksi-kortikosteronDehidroepandrasteron  
sülfat

Alfaksalon



Alfadalon

Şekil 3. Endojen nöroaktif steroidlerin yapısı



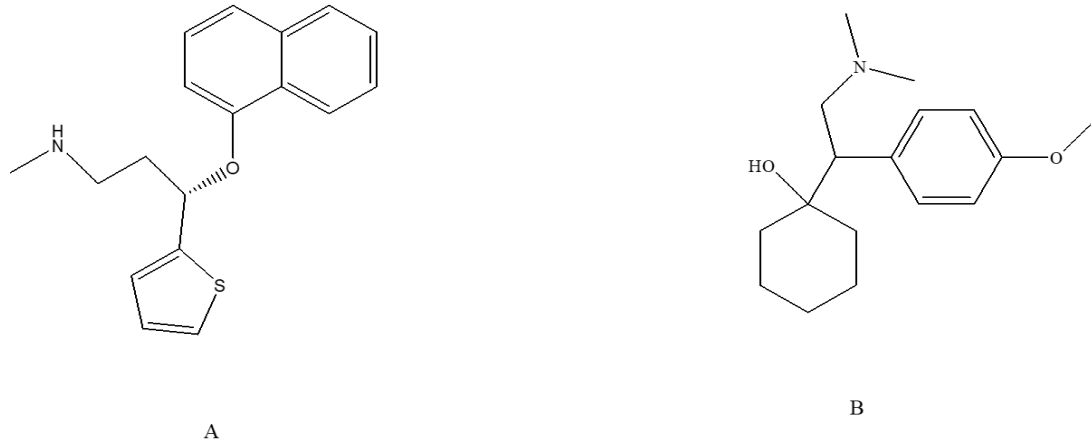
**Şekil 4.** Ketamin: *R* ve *S* izomerlerinin formülleri

### Vortioksetin

Vortioksetin (1-[2-(2,4-dimetilfenil)sülfanilfenil]piperazin), Eylül 2013'te FDA tarafından yetişkinlerde majör depresif bozukluğun tedavisi için onay almış bir moleküldür (Şekil 1). Vortioksetin, 5-HT<sub>3</sub> (5-hidroksitriptamin 3), 5-HT<sub>7</sub> ve 5-HT<sub>1D</sub> antagonisti, 5-HT<sub>1A</sub> agonisti ve 5-HT<sub>1B</sub> kısmi agonisti olan çoklu etki profiline sahip bir ilaçtır [27,28]. Vortioksetinin etki mekanizması tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, etkilediği reseptörler sayesinde serotonin, histamin, asetilkolin, dopamin ve noradrenalin seviyelerini arttırmaktadır [27,29]. Vortioksetin, çeşitli serotonin reseptörlerini etkilediği için diğer antidepressanlardan farmakolojik olarak farklıdır ve bu durum avantaj sağlamıştır [27]. 5-HT reseptörleri öğrenme ve bilişsel aktiviteler üzerinde belirgin bir role sahiptir. Vortioksetinin 5-HT<sub>3</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> reseptörleri üzerindeki antagonist etkisi, bu ilacı kullanan majör depresif bozukluğu bulunan hastaların bilişsel aktivitelerinin iyileşmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir [30]. Vortioksetin, tedaviye dirençli depresyonda yardımcı tedavi için kullanılabilir [31]. Vortioksetin, tedaviye dirençli depresyon tedavisinde kullanılırken tercih edilen bir ilaçtır; ancak, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler) ile birlikte kullanılmamalıdır. Çünkü MAOI'leri, serotonin, dopamin ve noradrenalin düzeylerini artırarak etki gösterir ve bu kombinasyon, serotonin sendromu riskini artırabilmektedir. Serotonin sendromu, vücutta olması gerekenden fazla serotonin bulunması ile karakterize olup, zihinsel durum değişiklikleri, kas sertliği, titreme ve ateş gibi potansiyel olarak hayatı tehdit eden semptomlarla kendini gösteren bir durumdur. Bu nedenle, vortioksetin tedavisi sırasında MAOI kullanımından kaçınılması gerekmektedir [29].

### Levomilnasipran

Levomilnasipran, ((1*S*,2*R*)-2-(aminometil)-*N,N*-dietyl-1-fenilsiklopropan-1-karboksamid), Temmuz 2013'te FDA tarafından yetişkinlerde majör depresif bozukluğun tedavisi amacıyla onay alan milnasipranın aktif enantiyomeridir. Levomilnasipran seçici bir serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörüdür (SNRI), fakat norepinefrin geri alımını inhibe etme özelliği serotonin geri alımını inhibe etme özelliğinden daha fazla seçicidir (Şekil 1). Bu özelliği levomilnasipranı diğer SNRI ilaç moleküllerinden farklı kılmaktadır. Duloksetin veya venlafaksin (Şekil 5) ile karşılaştırıldığında norepinefrin ve serotonin geri alım inhibisyonuna seçiciliği 15 kat daha fazladır [32]. Ayrıca Duloksetin ve venlafaksin her ne kadar SNRI sınıfı ilaçlar olsalarda, düşük dozda alındıklarında yalnızca 5-HT geri alım inhibisyonu sağlarlar, norepinefrin geri alımını inhibe etmek için ise daha yüksek dozlarda duloksetin ve venlafaksin kullanımı gerekmektedir [33,34]. Son çalışmalar, levomilnasipranın güçlü antidepressan aktivite gösterdiğini ve bu etkinliğini, beyinden türeyen sinirsel büyüme faktörü/tirosin kinaz B reseptörü (BDNF/TrkB) aracılı fosfatidilinozitol 3 kinaz (PI3K) yolağını düzenleyerek gerçekleştirebileceğini düşündürmektedir [35].



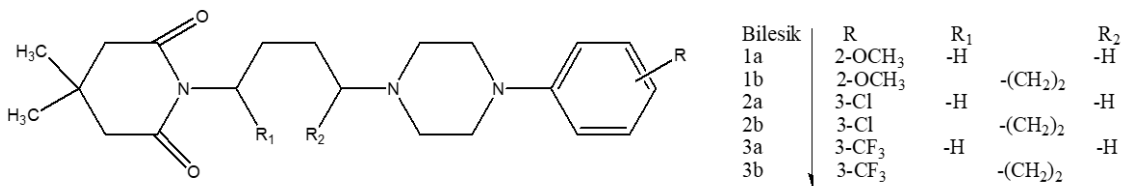
Şekil 5. Duloksetin (A) ve venlafaksinin (B) yapısı

## Son 11 Yılda FDA'dan Onay Almış Antidepresanlar Kullanılarak Yapılan Yeni İlaç Geliştirme Çalışmaları

### Gepiron Benzeri Türevlerin Geliştirilmesi

Paluchowska ve ark. (2005) aril piperazin iskeletini kullanarak (Şekil 6) gepiron benzeri türevler sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerin *in vitro* koşullar altında 5-hidroksitriptamin 1A, 5-hidroksitriptamin 2A ve dopamin D2 reseptörleri ve *in vivo* koşullar altında 5-hidroksitriptamin 1A reseptörü üzerindeki aktivitelerini değerlendirmişlerdir. *İn vitro* deneylerde, 5-HT1A reseptörleri için sıçanların hipokampus dokusu ve 5-HT2A reseptörleri için korteks dokusu kullanılmış, ayrıca dopaminerjik D2 aktivitesi için sıçanların striatal membranları kullanılmıştır. *İn vivo* deneylerde ise, Wistar sıçanları (250-300 g) veya erkek Albino Swiss fareleri (24-28 g) kullanılmıştır. Yapılan çalışmada sentez edilen tüm bileşikler *in vitro* koşullarda gepirona kıyasla daha yüksek 5-HT1A reseptör afinitesi göstermiştir. Gepironun yapısında bulunan tetrametilen yapısı uzatıldığında ise bileşiklerin 5HT2-A reseptörlerine bağlandığı gözlenmiştir. Paluchowska ve arkadaşlarının geliştirdikleri tüm bileşikler D2 reseptör tiplerinde zayıf seçici etki sergilemiştir. Sentez edilen bileşiklerin tamamı *in vivo* koşullarda presinaptik sinirler üzerinde 5-HT1A reseptörleri üzerinde agonist etki gösterirken, postsinaptik sinirler üzerindeki 5-HT1A reseptörleri üzerinde sadece 1b bileşiği (Şekil 6) antagonist etki göstermiştir [36].

Chilmonczyk ve ark (2002), “trans-8-aza-8-[4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)sikloheksil]spiro [4.5]dekan-7,9-dion” (Bileşik 6), “trans-4,4-dimetil-1-[4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)sikloheksil] piperidin-2,6-dion” (Bileşik 7) ve “cis-4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)sikloheksan-1-ol” (Bileşik 8) olmak üzere üç tane gepironun rijit analogunu sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin 5-HT1A ve 5-HT2A reseptörleri üzerindeki afiniteleri karşılaştırılmıştır. Bileşiklerin 5-HT1A ve 5-HT2A reseptörleri üzerindeki afiniteleri, *in vitro* ortamda sırasıyla [3H] 8-OH-DPAT ve [3H] ketanserin radyoligandları kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada, Bileşik 8'in herhangi bir reseptöre afinite göstermediği, Bileşik 7'nin ise Bileşik 6'ya kıyasla 5-HT1A reseptörüne daha iyi bir afinite gösterdiği bulunmuştur [37].

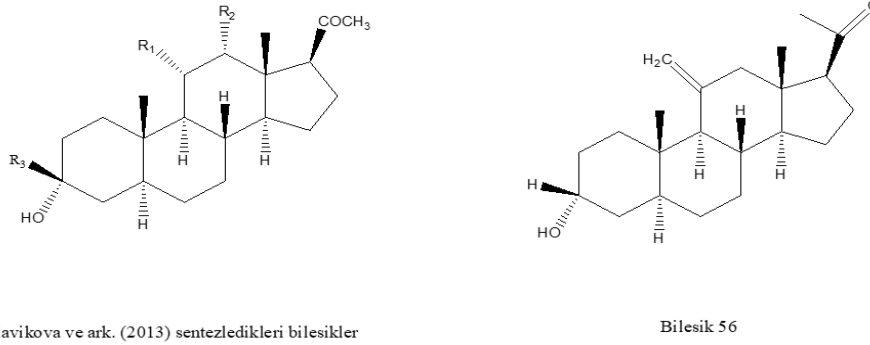


Şekil 6. Paluchowska ve ark. (2005) tarafından sentezlenen bileşikler [36]

### Zuranolon Benzeri Türevlerin Geliştirilmesi

Zuranolon (Şekil 1), bir endojen nöroaktif steroiddir Allopregnanolon'u taklit ederek GABA-A reseptörünü pozitif modüle ederler. Nörosteroidler, androstanlar, pregnanlar ve sülfatlı türevler (Şekil 6) olmak üzere sınıflandırılabilirler [38]. Pregnanlar ve androstanlar genellikle GABA-A reseptör fonksiyonlarını artırırken, sülfatlı türevlerin baskılayıcı etkilere sahip olabileceği belirtilmiştir [39]. GABA-A reseptörlerinin modülasyonu antidepresan aktivite gösterdiği çalışmalarla kanıtlanmıştır [13,15,17]. Zuranolonun yapısında steroid iskeleti bulunması, GABA-A reseptörlerini pozitif allosterik olarak modüle etmesini sağlarken, C19 numaralı konumuna bağlı pirazol halkasının bulunması antidepresan aktivitesini artırmıştır [40].

Slaviskova ve ark. (2013) hekojenin ve 11 $\alpha$ -hidroksiprogesteron başlangıç maddelerini kullanarak, 5 $\xi$ -pregnanolonun 11- ve 12-substitüe türevlerini moleküler dokinglerle tasarlamış ve daha sonrasında sentezlerini yapmıştır (Şekil 7). Sentezlenen bileşiklerin GABA-A reseptörü üzerindeki etkileri *in vitro* koşullarda klorür anyonun ortama girişi ile [<sup>3</sup>H] flunitrazepam radyoligandı kullanılarak ölçülmüştür. Steroid halkasının C11 numaralı konumuna küçük nonpolar substitüentlerin eklenmesi, bileşikler etkin hale getirmiştir. 5 $\alpha$ -steroidlerin yapısına 11 $\alpha$ -OH veya polar gurupların eklenmesinin, etkinliği azalttığı bulunmuştur. 3 $\alpha$ -Hidroksi-11-metilen-5 $\alpha$ -pregnan-20-on bileşiğinin (Bileşik 56) GABA-A reseptörü üzerinde en yüksek aktivite gösterdiği bulunmuştur (Şekil 7) [41].

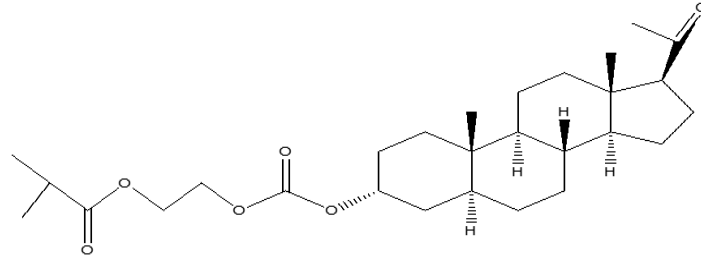


Şekil 7. Slavikova ve ark. (2013) sentezlediği bileşikler [41]

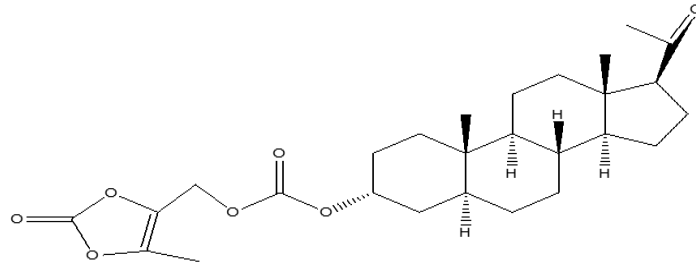
### Breksanolon Benzeri Türevlerin Geliştirilmesi

Xu ve ark. (2023), metabolitleri breksanolona dönüşebilen ön ilaçlar tasarlamıştır (Şekil 8). Yapılan çalışmanın amacı, breksanolonun aşırı sedasyona yol açma ve doğum sonrası depresyon hastalarında ciddi ani bilinç kaybı ortaya çıkarma riskini azaltmak, düşük olan suda çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını artırmak, ayrıca yarılanma ömrünü uzatmaktır. Sentezlenen ön ilaçlar *in vitro* ve *in vivo* koşullar altında insan plazmasında ve karaciğer S9 hücrelerinde test edilmiştir. Breksanolonun C3 hidroksiline bağlanmak üzere yağ asidi esterleri, karbonat ve karbamat türevleri geliştirilmiştir. C3 hidroksile bağlı yağ asidi esteri yapısındaki breksanolon ön ilaçları, breksanolonun konformasyonu ve steroid iskeleti tarafından korunması nedeniyle esterlerin breksanolondan ayrılmasını ve ardından breksanolonun salınmasını gerçekleştirememiştir. C3 hidroksile bağlı karbonat ve karbamat grubu varlığı breksanolonun karaciğerde veya insan plazmasında belirgin artışına neden olmuştur. Fakat bu ön ilaçların insan plazmasında stabil kalırken, karaciğer hücrelerinde stabil kalmadığı gözlenmiştir. Bu problemi çözmek için, sentezlenen bileşiklere terminal ester içeren karbonat eklenmiş (Bileşik 16) ve karaciğer S9 hücrelerinde daha verimli bir salınım gözlenmiştir (Şekil 8). C3 hidroksile bağlı medoksomil karbamat grubunun varlığında elde edilen bileşiğin (Bileşik 11) ise karaciğer S9 hücrelerinde daha yavaş bir salınım gösterdiği görülmüştür [42].





Bileşik 11



Bileşik 16

Şekil 8. Xu ve ark. (2023) sentezlediği bileşikler [42]

### Ketamin Benzeri Türevlerin Geliştirilmesi

Ketamin, (*S*)-ketamin ve (*R*)-ketamin enantiyomerlerinden oluşan rasemik karışımdır. (*S*+) ve (*R*-)ketaminin birbirinden farklı farmakokinetik profilleri ve etki mekanizmaları vardır [43] (Şekil 4). Ketamin, *N*-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün fenilsiklidin bağlanma bölgesine (MK-801) bağlanarak NMDA reseptörünü nonkompetitif olarak antagonize eder ve böylece analjezik, psikomimetik, anestezi, dissosiyatif ve antidepresan etkiler gösterir [44]. Ketaminin çoğu (80%), *N*-demetilasyon yoluyla hızlı bir şekilde norketamine metabolize olur. Diğer metabolitler ise dehidronorketamin (DHNK) ve hidrosinorketamindir (HNK) [45].

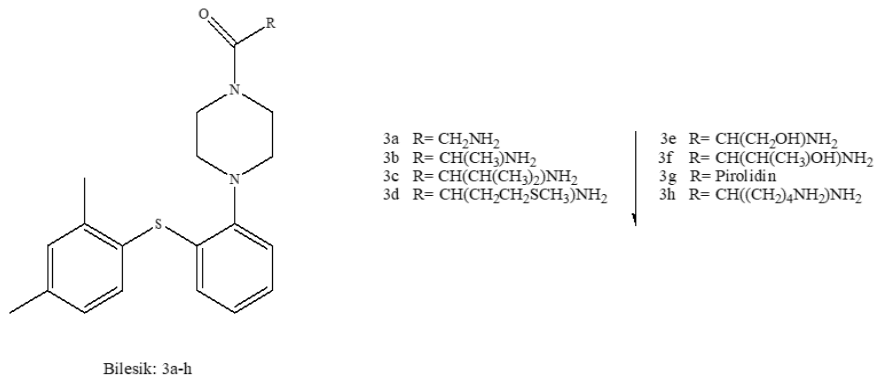
Morris ve ark. (2017) ketamini başlangıç maddesi kullanarak hidrosinorketamin türevleri sentezlemiştir [46]. Ketaminin depresyon tedavisi için büyük bir potansiyeli bulunsa da sedatif ve dissosiyatif yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır [47]. Yapılan çalışmanın amacı ketaminin yan etkilerinden kaçınılması için kullanımını arttırmak olmuştur. Bu amaçla ketaminin metabolitleri üzerinde çalışılmıştır. Bu çalışmada sentezlenen HNK'lar *in vitro* koşullarda NMDA reseptörünün MK-801 bağlanma bölgesine karşı test edilmiş ve her bir metabolitin bu bölgeye olan bağlanma gücü belirlenmiştir. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerden sadece (*2S,6S*) HNK, NMDA reseptörünün MK-801 bölgesi üzerinde anlamlı etki göstermiştir. Yapılan bir başka çalışmada Chen ve ark. (2020) ketamin metabolitlerinin enantiyomerlerinin klinik çalışmalarda farklı terapötik etkilerinin bulunabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada HNK'lar fareler üzerinde stres modeli kullanılarak test edilmiştir. Yapılan çalışmada, (*2R,6R*)-HNK'nın cinsiyet fark etmeksizin farelerde depresyon benzeri davranışları önlediği, (*2S,6S*)-HNK'nın ise erkek farelerde öğrenilmiş korku tepkisini azalttığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada ketaminin metabolitlerinin enantiyomerleri arasında yan etki profilleri de incelenmiştir. (*2S,6S*)-HNK'nın farelerde 25 mg/kg dozunda NMDA reseptörü inhibisyonuna bağlı yan etkilere neden olduğu, (*2R,6R*)-HNK'nın ise rasemik ketamin'den daha az yan etkiye sahip olduğu saptanmıştır [48]. Fakat, klinik olarak yüksek konsantrasyonda (*2R,6R*)-HNK düzeylerinin daha zayıf antidepresan yanıtı ile ilişkilendirildiği ve düşük konsantrasyonda ise daha iyi antidepresan yanıtı ile ilişkilendirildiği bulunmuştur [46,48]. Bu bulgu bize, (*2R,6R*)-HNK'nın antidepresan aktivitesinin doza bağlı olduğunu göstermektedir.

2018 yılında yapılan bir tez çalışmasında, (2R,6R)-HNK'nin antidepresan etkinliği hakkında literatür taraması yapılmıştır. Bu tez çalışmasında, (2R,6R)-HNK'nin tedaviye dirençli depresyon popülasyonlarında oldukça etkili olabileceği belirtilmiştir [49].

Li ve ark. (2024) moleküler doking yöntemiyle bir dizi ketamin türevini tasarlamıştır. Tasarlanan moleküller daha sonrasında sentezlenmiştir. Sentezlenen ketamin analoglarının NMDA reseptörü üzerindeki aktiviteleri, elektrofizyolojik deneyler aracılığıyla tespit edilmiştir. Ketamin analoglarının etkinliği, HEK293 hücreleri üzerinde test edilmiştir. Yapılan çalışmada 2-(2-klorofenil)-2-(etilamino)sikloheptan-1-on hidroklorür ve 2-(2-klorofenil)-2-(metilamino)sikloheptan-1-on'un ketamine kıyasla NMDA reseptörü üzerinde daha iyi bir aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir [50].

### Vortioksetin Benzeri Türevlerin Geliştirilmesi

Mo ve ark. (2021), vortioksetinden hareketle amino asitle modifiye edilmiş ön ilaçları tasarlamış ve daha sonrasında sentezlenmiştir [51] (Şekil 9). Vortioksetin, 5-hidroksitriptamin reseptörlerini inhibe eden çoklu etki profili olan, antidepresan bir bileşiktir ve 5-hidroksitriptamin reseptörleri, beyin hücrelerinde bulunmakla birlikte barsak epitel hücrelerinde de bulunmaktadır. 5-Hidroksitriptamin reseptörlerinin gastrointestinal motiliteyi etkilediği çeşitli çalışmalarla ispat edilmiştir [52,53]. Vortioksetinin, gastrointestinal sistem üzerinde çeşitli yan etkileri bulunur ve buradaki en yaygın yan etkisi mide bulantısıdır [51]. Bu yan etkilerin vortioksetinin 5-hidroksitriptamin reseptörleri üzerindeki etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir [53]. Mo ve ark. (2021) yaptıkları çalışmada, vortioksetinin ön ilaçlarını sentezleyerek, vortioksetinin gastrointestinal sistem içerisindeki 5-hidroksitriptamin reseptörlerine bağlanmasını engellemeyi, böylece vortioksetinin gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkilerini azaltarak hasta uyuncunu arttırmayı amaçlamışlardır [51]. Yapılan çalışmada sentezlenen bileşiklerin, serotonin taşıyıcı inhibitör (SERT) aktivitelerini test etmek için *in vitro* ortamda RBL-2H3 hücre kültürleri ve gastrointestinal sistem üzerindeki stabilitesini test etmek için ise simüle edilmiş mide sıvısı (pH 2.0) ve simüle edilmiş bağırsak sıvısı (pH6.8) kullanılmıştır. Vortioksetin zayıf bir çözünürlüğe sahiptir. Yapılan çalışmada, sentezlenen tüm ön ilaçlar, vortioksetinle kıyaslandığında çözünürlüğünde hafif bir iyileşme gözlenmiştir. Mo ve ark. (2021) bileşiklerin SERT inhibitör aktivitelerini kıyasladığında, bileşik 3h'nin SERT inhibisyon aktivitesinin vortioksetine kıyasla daha iyi olduğunu, bileşik 3a, 3b, 3c ve 3e'nin (Şekil 9) ise SERT inhibisyon aktivitesinin vortioksetine benzer aktivite sergilediğini gözlemlemişlerdir. Sentezlenen tüm ön ilaçlar simüle edilmiş mide sıvısı ve simüle edilmiş bağırsak sıvısı içerisinde test edilmiştir ve test süresi boyunca ön ilaçların %90'ından fazlasının korunduğu görülmüştür. Böylece, sentezlenen bileşiklerin gastrointestinal sistemde yeterince kararlı olduğu sonucuna varılmıştır [51].

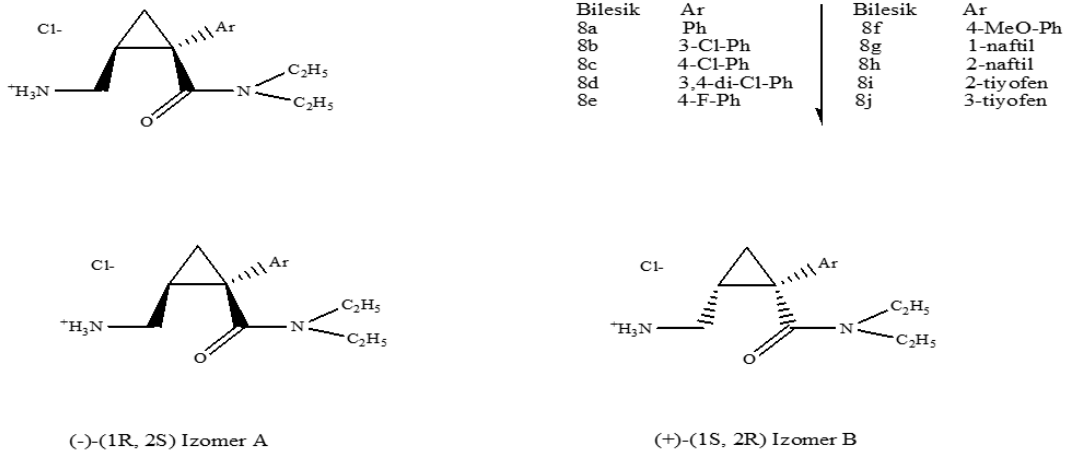


Şekil 9. Mo ve ark. (2021) tarafından sentezlenen bileşikler [51]

### Milnaspiran Benzeri Türevlerin Geliştirilmesi

Milnaspiran bir serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü ve zayıf NMDA reseptör antagonisti olarak antidepresan aktivite gösterir [54–56]. Roggen ve ark. (2007) milnaspiran analoglarını enantiyometrik olarak sentezlemiş ve bu bileşiklerin serotonin taşıyıcı proteini (SERT), noradrenalin

taşıyıcı proteini (NET) ve dopamin taşıyıcı proteini (DAT) inhibe edici etkilerini incelemişlerdir [57] (Şekil 10). Sentezlenen bileşiklerin SERT, NET ve DAT inhibe etme özelliklerini test etmek için sıçan kortikal sinaptozomlarında [ $^3\text{H}$ ]-5-HT alımının ölçüldüğü bir prosedür kullanılmıştır [58]. Yapılan çalışmada, 6a bileşiğinin enantiyomerleri arasında belirgin potens farkı gözlenmiştir. NET inhibe etme özelliği izomer B serisinin, izomer A serisine kıyasla 20 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir. (-)-(1*R*,2*S*) naftil analogunun (8h) sentezlenen bileşikler arasında en yüksek etkinlik gösterdiği ve SERT, NET ve DAT'ın üçlü geri alım inhibitörü olduğu belirlenmiştir [57].



Şekil 10. Roggen ve ark. (2007) sentezledikleri bileşikleri [57]

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Depresyon küresel çapta yaygınlaşan bir hastalıktır. Erken dönemde tedavi edilmezse, klasik depresyonun, tedaviye dirençli depresyona ve majör depresif bozukluğa dönme olasılığı yükselmektedir. Depresyon, kişiyi intihara sürüklenme, sekonder hastalıklara sebebiyet verme ve kişinin bilişsel fonksiyonlarına zarar verme gibi olumsuz etkiler söz konusu olduğunda hızlıca tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır.

Covid-19 ile birlikte dünya genelinde depresyonun artması FDA'nın antidepresanlara yönelik bakış açısını değiştirmiştir. 2019 yılı sonrasında onay almış antidepresanlar genel anlamda geleneksel antidepresanlara kıyasla daha hızlı etki göstermektedir. Ayrıca GABA-A reseptörünün antidepresan aktivitesinin keşfedilmesiyle birlikte farklı depresyon tiplerine (doğum sonrası depresyon) müdahale için ilaç geliştirme çalışmaları hızlanmıştır.

Genel anlamda antidepresanların, yan etki profilleri benzerlik göstermektedir ve bu yan etkiler hasta uyuncunu azaltmaktadır. İncelenen literatürlerde çoğunlukla bilinen ilaçların ön ilaçları veya metabolitleri üzerinden çalışmalar yapıldığı ve mevcut ilaçların yan etki profillerini azaltmanın ana amaç olduğu görülmüştür.

Esketamin ve levomilnasipran antidepresan aktivite açısından aktif enantiyomerler olmasına rağmen incelenen literatürlerde yapılan çalışmalarda her iki bileşiğin diğer enantiyomerleride etkileri açısından değerlendirilmiştir.

İlaç geliştirme çalışmaları, temel araştırmalar, klinik öncesi araştırmalar, klinik araştırmalar ve tedavi onayı olacak şekilde sınıflandırılabilir. Bu derlemede, temel araştırmalar ve klinik öncesi araştırmalarla ilgili literatür çalışması yapılmıştır. Burada verilen ilaçların ve özelliklerinin yeni ilaç geliştirilme çalışmalarında faydalı olabileceği düşünülmektedir.

## YAZAR KATKILARI

Kavram: M.K., B.E.A.; Tasarım: M.K.; Denetim: M.K, B.E.A.; Kaynaklar: M.K., B.E.A.; Malzemeler: - ; Veri Toplama ve/veya İşleme: M.K., B.E.A.; Analiz ve/veya Yorumlama: M.K., B.E.A.;

Literatür Taraması: M.K., B.E.A.; Makalenin Yazılması: M.K., B.E.A.; Kritik İnceleme: B.E.A.; Diğer: -

## ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Dean, J., Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*, 27, 101-111. [\[CrossRef\]](#)
2. Yüzbaşıoğlu, D., Avuloğlu, Y.E., Ünal, F. (2016). Antidepresan ilaçlar ve genotoksisite. *TÜBAV Bilim Dergisi*, 9(1), 17-28.
3. Uluğ, B., Özyüksel, B. (2007). Depresyon tanısı alan hastalarda kalıntı belirtilerin yetiyitimi ile ilişkisi: 3 aylık izlem çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 18(4), 23-329.
4. Zheng, Y., Chang, X., Huang, Y., He, D. (2023). The application of antidepressant drugs in cancer treatment. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 157, 113985. [\[CrossRef\]](#)
5. Temel, M.K. (2019). Modern psikososyoklinik etmenlerin eseri “Antidepresan kullanım bozukluğu” tıp etiğince sorun teşkil eden bir olgu. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, 24(3), 206-216.
6. Erdoğan, Ç., Rezaki, Ö.H., Koçak, M.O., Buturak, V.Ş. (2020). Farklı etki mekanizmasına sahip antidepresanların etkinlik, bilişsel işlevler ve yan etki açısından karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 31(2), 90-98.
7. Artigas, F., Nutt, D.J., Shelton, R. (2002). Mechanism of action of antidepressants. *Psychopharmacology Bulletin*, 36(2), 123-132.
8. Jaime, B.H., Sánchez-Salcedo, J.A., Estevez-Cabrera, M.M., Jiménez, T.M., Cortes-Altamirano, J.L., Rodríguez, A.A. (2022). Depression and pain: Use of antidepressants. *Current Neuropharmacology*, 20(2), 384-402. [\[CrossRef\]](#)
9. de Oliveira Costa, J., Gillies, M.B., Pearson, S.A. (2022). Changes in antidepressant use in Australia: A nationwide analysis (2015–2021). *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 57(1), 49-57. [\[CrossRef\]](#)
10. Kornhuber, J., Gulbins, E. (2021). New molecular targets for antidepressant drugs. *Pharmaceuticals*, 14(9), 894. [\[CrossRef\]](#)
11. Voineskos, D., Daskalakis, Z.J., Blumberger, D.M. (2020). Management of treatment-resistant depression: Challenges and strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 221-234. [\[CrossRef\]](#)
12. Keam, S.J. (2023). Gepirone extended-release: First approval drugs. *Adis Journals*, 83(18), 1723-8. [\[CrossRef\]](#)
13. Yocca, F.D. (1990). Neurochemistry and neurophysiology of buspirone and gepirone: Interactions at presynaptic and postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 10(3), 6-12. [\[CrossRef\]](#)
14. Wang, Y.T., Yang, P.C., Zhang, Y.F., Sun, J.F. (2024). Synthesis and clinical application of new drugs approved by FDA in 2023. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 265, 116124. [\[CrossRef\]](#)
15. Shin, C., Ko, Y.H., Shim, S.H., Kim, J.S., Na, K.S., Hahn, S.W., Lee, S.H. (2020). Efficacy of buspirone augmentation of escitalopram in patients with major depressive disorder with and without atypical features: A randomized, 8 week, multicenter, open-label clinical trial. *Psychiatry Investigation*, 17(8), 796-803. [\[CrossRef\]](#)
16. Engin, E., Benham, R.S., Rudolph, U. (2018). An emerging circuit pharmacology of GABA<sub>A</sub> receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 39(8), 710-732. [\[CrossRef\]](#)
17. Frieder, A., Fersh, M., Hainline, R., Deligiannidis, K.M. (2019). Pharmacotherapy of postpartum depression: Current approaches and novel drug development. *CNS Drugs*, 33(3), 265-282. [\[CrossRef\]](#)
18. Hosie, A.M., Wilkins, M.E., Da Silva, H.M.A., Smart, T.G. (2006). Endogenous neurosteroids regulate GABA<sub>A</sub> receptors through two discrete transmembrane sites. *Nature*, 444, 486-489. [\[CrossRef\]](#)
19. Reddy, D.S. (2010). Neurosteroids: Endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. *Progress in Brain Research*, 186, 113-137. [\[CrossRef\]](#)
20. Bäckström, T., Das, R., Bixo, M. (2022). Positive GABA<sub>A</sub> receptor modulating steroids and their antagonists: Implications for clinical treatments. *Journal Neuroendocrinology*, 34(2), e13013. [\[CrossRef\]](#)

21. Agis-Balboa, R.C., Guidotti, A., Pinna, G. (2014). 5 $\alpha$ -reductase type I expression is downregulated in the prefrontal cortex/brodman's area 9 (BA9) of depressed patients. *Psychopharmacology*, 231(17), 3569-3580. [CrossRef]
22. Patatianian, E., Nguyen, D.R. (2022). Brexanolone: A novel drug for the treatment of postpartum depression. *Journal Pharmacy Practice*, 35(3), 431-436. [CrossRef]
23. Erol, A. (2013). Tedaviye dirençli tek uçlu depresyonda ilaç seçimini etkileyen etmenler. *Journal of Mood Disorders*, 3(1), 7-8.
24. Ionescu, D.F., Rosenbaum, J.F., Alpert, J.E. (2015). Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues Clinical Neuroscience*, 17(2), 111-126. [CrossRef]
25. Sanacora, G., Frye, M.A., McDonald, W., Mathew, S.J., Turner, M.S., Schatzberg, A.F., Summergard, P., Nemeroff, C.B. (2017). A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders. *JAMA Psychiatry*, 74(4), 399-405. [CrossRef]
26. Zhang, J.C., Li, S. X., Hashimoto, K. (2014). R (-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 116, 137-41. [CrossRef]
27. Kim, J., Farchione, T., Potter, A., Chen, Q., Temple, R. (2019). Esketamine for treatment-resistant depression—first FDA-approved antidepressant in a new class. *The New England Journal of Medicine*, 381(1), 1-4. [CrossRef]
28. D'Agostino, A., English, C.D., Rey, J.A. (2015). Vortioxetine (Brintellix): A new serotonergic antidepressant. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 36-40.
29. Pearce, E.F., Murphy, J.A. (2014). Vortioxetine for the treatment of depression. *Annals of Pharmacotherapy*, 48(6), 758-765. [CrossRef]
30. Bang-Andersen, B., Ruhland, T., Jørgensen, M., Smith, G., Frederiksen, K., Jensen, K.G., Zhong, H., Nielsen, S.M., Hogg, S., Mørk, A., Stensbøl, T.B. (2011). Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): A novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(9), 3206-3221. [CrossRef]
31. Schatzberg, A.F., Blier, P., Culpepper, L., Jain, R., Papakostas, G.I., Thase, M.E. (2014). An overview of vortioxetine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 75(12), 1411-1418. [CrossRef]
32. U.S. Food and Drug Web site. (2024). Erişim adresi: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=204168>. Erişim tarihi: 26.01.2024.
33. Asnis, G.M., Henderson, M.A. (2015). Levomilnacipran for the treatment of major depressive disorder: A review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 125-135. [CrossRef]
34. Kishi, T., Ikuta, T., Sakuma, K., Okuya, M., Hatano, M., Matsuda, Y., Iwata, N. (2023). Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: A systematic review and network meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 28(1), 402-409. [CrossRef]
35. Saraceni, M.M., Venci, J.V., Gandhi, M.A. (2014). Levomilnacipran (fetzima): A new serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder. *Journal of Pharmacy Practice*, 27(4), 389-395. [CrossRef]
36. Wu, Y., Zhu, Z., Lan, T., Li, S., Li, Y., Wang, C., Feng, Y., Mao, X., Yu, Ş. (2023). Levomilnacipran improves lipopolysaccharide-induced dysregulation of synaptic plasticity and depression-like behaviors via activating BDNF/TrkB mediated PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Molecular Neurobiology*, 61(7), 4102-4115. [CrossRef]
37. Chilmonczyk Z., Krajewski K., Cybulski J. (2002). Rigid analogues of buspirone and gepirone, 5-HT1A receptors partial agonists. *Il Farmaco*, 57(11), 917-923. [CrossRef]
38. Paluchowska, M.H., Bugno, R., Bojarski, A.J., Charakchieva-Minol, S., Duszyńska, B., Tatarczyńska, E., Kłodzińska, A., Stachowicz, K., Chojnacka-Wójcik, E. (2005). Novel, flexible, and conformationally defined analogs of gepirone: Synthesis and 5-HT1A, 5-HT2A, and D2 receptor activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13(4), 1195-1200. [CrossRef]
39. Paul, S.M., Purdy, R.H. (1992). Neuroactive steroids. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 6(6), 2311-2322. [CrossRef]
40. Lambert, J.J., Beelli, D., Harney, S.C., Peters, J.A., Frenguelli, B.G. (2001). Modulation of native and recombinant GABAA receptors by endogenous and synthetic neuroactive steroids. *Brain Research Reviews*, 37(1-3), 68-80. [CrossRef]
41. de la Torre, B.G., Albericio, F. (2023). The pharmaceutical industry in 2022: An analysis of FDA drug approvals from the perspective of molecules. *Molecules*, 28(3), 1038. [CrossRef]
42. Slavíková, B., Bujons, J., Matyáš, L., Vidal, M., Babot, Z., Křištofiková, Z., Sunol, C., Kasal, A. (2013). Allopregnanolone and pregnanolone analogues modified in the C ring: Synthesis and activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(6), 2323-2336. [CrossRef]

43. Xu, L., Ma, J., Shi, L., Li, F. (2023). Design, synthesis and characterizations of prodrugs of brexanolone. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 90, 129344. [\[CrossRef\]](#)
44. Rafał-Ulińska, A., Brański, P., Pałucha-Poniewiera, A. (2022). Combined administration of (R)-ketamine and the mGlu2/3 receptor antagonist LY341495 induces rapid and sustained effects in the CUMS model of depression via a TrkB/BDNF-dependent mechanism. *Pharmaceuticals*, 15(2), 125. [\[CrossRef\]](#)
45. Zhang, K., Yao, Y., Hashimoto, K. (2023). Ketamine and its metabolites: Potential as novel treatments for depression. *Neuropharmacology*, 222, 109305. [\[CrossRef\]](#)
46. Johnston, J.N., Henter, I.D., Zarate, C.A. (2023). The antidepressant actions of ketamine and its enantiomers. *Pharmacology and Therapeutics*, 246, 108431. [\[CrossRef\]](#)
47. Morris, P.J., Moaddel, R., Zanos, P., Moore, C.E., Gould, T., Zarate, C.A., Thomas, C.J. (2017). Synthesis and *N*-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptor activity of ketamine metabolites. *Organic Letters Journal*, 19(17), 4572. [\[CrossRef\]](#)
48. Chen, B.K., Luna, V.M., La Gamma, C.T., Xu, X., Deng, S.X., Suckow, R.F., Cooper, T.B., Şah, A., Brachman, R.A., Mendez-David, I., David, D.J., Gradier, A.M., Landry, D.W., Denny, C.A. (2020). Sex-specific neurobiological actions of prophylactic (*R,S*)-ketamine, (2*R,6R*)-hydroxynorketamine, and (2*S,6S*)-hydroxynorketamine. *Neuropsychopharmacology*, 45(9), 1545-1556. [\[CrossRef\]](#)
49. Fairley S. (2018). Honors thesis. Synthesis of (2*R,6R*)-Hydroxy-norketamine for evaluation of antidepressant effects. Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Mississippi, Mississippi, USA.
50. Li S., Wen B., Zhao W., Wang L., Chen X. (2024). Design, synthesis and biological evaluation of novel ketamine derivatives as NMDAR antagonists. *Molecules*, 29(11), 2459. [\[CrossRef\]](#)
51. Mo, X., Li, Y., Zhu, X., Li, X., Zhou, H., Bi, X., Li, J. (2021). Vortioxetine derivatives with amino acid as promoiety: Synthesis, activity, stability and preliminary pharmacokinetic study. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(8), 3011-3019. [\[CrossRef\]](#)
52. Gershon, M.D. (2004). Review article: Serotonin receptors and transporters-roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacology and Therapeutics*, 20(7), 3-14. [\[CrossRef\]](#)
53. Oliva, V., Lippi, M., Paci, R., Del Fabro, L., Delvecchio, G., Brambilla, P., De Ronchi, D., Fanelli, G., Serretti, A. (2021). Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 109, 110266. [\[CrossRef\]](#)
54. Kishi, T., Ikuta, T., Sakuma, K., Okuya, M., Hatano, M., Matsuda, Y., Iwata, N. (2023). Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: A systematic review and network meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 28(1), 402-409. [\[CrossRef\]](#)
55. Kasper, S., Pail, G. (2010). Milnacipran: A unique antidepressant? *Neuropsychiatric disease and treatment*, 6 (Supplement 1), 23-31. [\[CrossRef\]](#)
56. Stasiuk, W., Szopa, A., Serefko, A., Wyska, E., Świąder, K., Dudka, J., Wlaż, P., Poleszak, E. (2017). Influence of the selective antagonist of the NR2B subunit of the NMDA receptor, traxoprodil, on the antidepressant-like activity of desipramine, paroxetine, milnacipran, and bupropion in mice. *Journal of Neural Transmission*, 124(3), 387-396. [\[CrossRef\]](#)
57. Roggen, H., Kehler, J., Stensbøl, T.B., Hansen, T. (2007). Synthesis of enantiomerically pure milnacipran analogs and inhibition of dopamine, serotonin, and norepinephrine transporters. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17(10), 2834-2837. [\[CrossRef\]](#)
58. Kehler, J., Juhl, K., Sejberg, J., Norgaard, M.B. (2005). 2-(1*H*-İndolylsulfanyl)-benzyl amine derivatives as SSRI. WO 2005061455 A1.