

综述

抗癫痫 1,2,4-三氮唑类衍生物研究进展

耿延汝¹, 丁静¹, 黄龙江^{1,2*}

(1. 青岛科技大学 化工学院, 山东 青岛 266042; 2. 中国医学科学院北京协和医学院 药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050)

摘要: 根据含 1,2,4-三氮唑结构单元化合物的结构特点, 总结了并环类和非并环类抗癫痫药物活性方面的研究进展, 重点分析了不同结构类型与其抗癫痫活性以及神经毒性之间的关系。得出结论, 1,2,4-三氮唑并喹啉、喹啉衍生物和三氮唑硫酮衍生物因具有良好的活性、较低的毒性从而具有进一步研究和开发的價值; 在此基础上, 对 1,2,4-三氮唑类化合物抗癫痫活性未来的研究方向进行了展望。

关键词: 1,2,4-三氮唑; 抗癫痫活性; 神经毒性

中图分类号: TQ630 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214(2019)03-0361-07

Research Progress on 1,2,4-Triazole Derivatives with Antiepileptic Activity

GENG Yan-ru¹, DING Jing¹, HUANG Long-jiang^{1,2*}

(1. College of Chemical Engineering, Qingdao University of Science & Technology, Qingdao 266042, Shandong, China; 2. State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: According to the structural characteristics of compounds containing 1,2,4-triazole moiety, the research progress on antiepileptic activities of fused heterocyclic and non-fused heterocyclic compounds is summarized. The relationship between different structural types with antiepileptic activities and neurotoxicity is emphatically analyzed. It is concluded that 1,2,4-triazole fused quinoline derivatives, quinazoline derivatives and triazole thione derivatives are valuable for further research and development due to their good activity and low toxicity. Finally, the future research directions of 1,2,4-triazole derivatives with antiepileptic activity are prospected.

Key words: 1,2,4-triazole; antiepileptic activity; neurotoxicity

Foundation items: Opening Foundation of State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines (GTZK201805); Shandong Province Higher Educational Science and Technology Program (J16LC13)

癫痫是神经科仅次于头痛的第二大常见病, 影响着世界上 1%~2% 的人口; 癫痫给患者个人、家庭和社会都带来了极大危害。癫痫最主要的治疗手段是药物治疗, 而现有药物大都存在药效低、副作用大等缺点。因此, 研究和开发高效低毒的新型抗癫痫药物引起了研究者的广泛重视。1,2,4-三氮唑类化合物在多领域尤其是医药和农药领域有着广泛应用, 具有抗真菌^[1-6]、抗病毒^[7-9]、抗癫痫、杀虫^[10-11]、

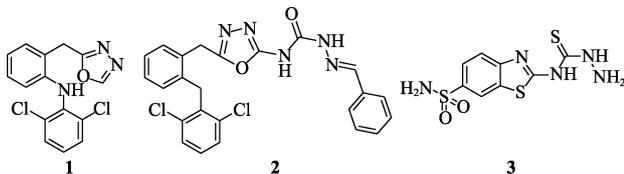
抗菌^[12-17]、抗肿瘤^[18-20]和抗抑郁^[21-23]等多方面的生物活性。虽然有多种不同结构(化合物 1、2、3)类型(如下所示)的抗癫痫化合物不断被发现^[24], 但含有 1,2,4-三氮唑结构单元的化合物研究最为广泛, 且在近十几年获得了重大进展。因此, 本文系统地总结了 1,2,4-三氮唑类化合物在抗癫痫活性方面的研究进展, 为进一步研究开发 1,2,4-三氮唑类抗癫痫化合物提供了借鉴。

收稿日期: 2018-06-27; 定用日期: 2018-11-26; DOI: 10.13550/j.jxhg.20180474

基金项目: 天然药物活性物质及与功能国家重点实验室开放课题资助项目(GTZK201805); 山东省高校科技计划项目资助项目(J16LC13)

作者简介: 耿延汝(1994—), 女, 硕士生, E-mail: 1274415571@qq.com。联系人: 黄龙江(1976—), 男, 副教授, 博士, E-mail: huanglj@qust.edu.cn。

本文根据 1,2,4-三氮唑类化合物的结构特点,将其分为并环类和非并环类两大类。



1 并环类

1.1 1,2,4-三氮唑并喹啉及喹啉衍生物

2005 年, Cui^[25]等合成了一系列 1 位为烷基或芳基取代的 7-苄基氧基-4,5-二氢-[1,2,4]三氮唑[4,3- α]喹啉类化合物 **4** (如下所示), 采用最大电休克 (MES) 和皮下注射戊四唑 (sc-PTZ) 实验对其抗癫痫活性进行了研究, 同时采用旋转棒法 (Rotarod test) 考察了其神经毒性。在所合成的 14 个化合物中, 三氮唑环上无取代基的化合物 **4a** 的抗癫痫活性最好, 其在上述两种癫痫模型上的半数有效剂量 (ED_{50}) 依次为 17.3 和 24.0 mg/kg, 在 MES 模型上, 其抗癫痫活性低于常用抗癫痫药物卡马西平 (8.8 mg/kg) 和苯妥因 (9.5 mg/kg), 稍高于苯巴比妥 (21.8 mg/kg); 三氮唑环上为苯环取代的化合物 **4b** 安全性最好, 其半数中毒剂量 (TD_{50}) 和保护指数 ($PI=TD_{50}/ED_{50}$) 分别为 300 mg/kg 和 13, 安全性高于常用抗癫痫药物卡马西平 ($PI=8.1$)、苯妥因 ($PI=6.9$) 和苯巴比妥 ($PI=3.2$)。初步的构效关系研究表明, 当 R 为直链烷基时, 其抗癫痫活性随着碳链的增长而下降; R 为苯环时, 其抗癫痫活性明显高于带取代基的苯环和杂芳环类, 该类化合物的抗癫痫活性略低于常用抗癫痫药物, 而安全性却远远高于它们。鉴于该类化合物较高的安全性。因此, 进一步研究和开发的重点是提高其抗癫痫活性。

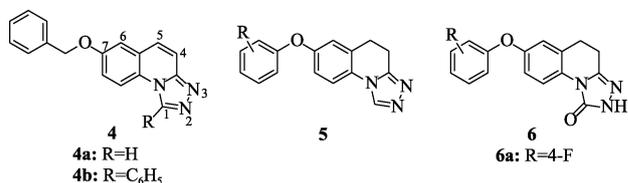
2007 年, 金云哲^[26]等合成了 7-取代苯氧基-4,5-二氢-[1,2,4]三氮唑[4,3- α]喹啉类化合物 **5** 和 7-取代苯氧基-4,5-二氢-[1,2,4]三氮唑[4,3- α]喹啉-1-(2H)-酮类衍生物 **6** (如下所示)。化合物 **6a** 在 MES 和 Rotarod 模型上显示出非常强的抗癫痫作用和低的神经毒性, 其 ED_{50} 为 6.8 mg/kg, TD_{50} 为 88.0 mg/kg, PI 为 12.9, 其活性明显优于且安全性也远高于对照药苯妥英钠、卡马西平以及苯妥因。研究发现, 含羰基的喹啉酮衍生物 **6** 的活性明显优于不含羰基的喹啉衍生物 **5**, 可见该类化合物在三氮唑环上引入羰基能显著增强其抗癫痫活性。基于其良好的抗癫痫活性以及优异的安全性, 进一步的研究与开发有望获得一类活性高、毒性低的新颖抗癫痫药物。

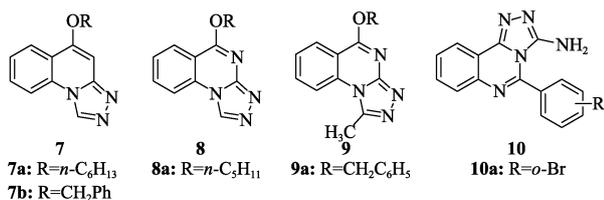
2009 年, Guo^[27]等合成了 5-烷氧基-[1,2,4]三氮唑[4,3- α]喹啉类衍生物 **7** (如下所示), 化合物 **7a**

在 MES 模型上具有一定的抗癫痫活性, 其 ED_{50} 为 19 mg/kg, PI 为 5.8, 化合物 **7b** 的抗癫痫活性 (ED_{50} 为 22.8 mg/kg) 虽然略低于 **7a**, 但其神经毒性远低于 **7a**, PI 为 12.0, 综合考虑活性和毒性, 化合物 **7b** 明显优于 **7a**, 也优于常用的抗癫痫药物。作用机制研究表明, **7b** 是通过激活脑内 GAD (谷氨酸脱羧酶合成酶) 或抑制 GABA-T (α -氧戊二酸转氨酶) 而影响 GABA (γ -氨基丁酸) 神经能传递, 从而起到抗癫痫的作用。构效关系研究发现, 5 位上直链烷基的长度直接影响抗癫痫活性, 随烷基链长度的增加, 其活性呈现先增加后降低的趋势; 当烷基链为 6 个碳时活性最高, 有趣的是, 当 5-位为苄氧基时化合物毒性最低, 安全性最好。在此基础上, 邓先清^[28]等对该结构进行变换, 在喹啉环上增加一个氮原子得到了 5-取代-[1,2,4]三氮唑[4,3- α]喹啉类衍生物 **8** (如下所示), 其中活性最好的化合物 **8a** 在 MES 模型上的 ED_{50} 为 19.7 mg/kg, PI 为 6.2。其虽然有一定的抗癫痫作用, 但总体来说活性和安全性都没有明显改善, 其有限的抗癫痫活性可能是通过增强 γ -氨基丁酸神经能系统和活化谷氨酸脱羧酶或抑制转氨酶来实现的。2011 年, 李元春^[29]等在化合物 **8** 的 2 位上引入甲基, 设计了 1,2,4-三氮唑[4,3- α]喹啉类衍生物 **9** (如下所示), 活性最好的化合物 **9a** 在 MES 模型上的 ED_{50} 为 18.0 mg/kg, TD_{50} 为 142.0 mg/kg, PI 为 7.9, 相比化合物 **8**, 甲基的引入不仅增加了抗癫痫活性且降低了毒性, 但活性增加以及毒性降低的幅度并不大。总体来说, 虽然该类化合物具有一定的抗癫痫作用, 但其活性偏低且毒性较大, 与现有抗癫痫药物相比没有优势。

2013 年, Zheng^[30]等合成了 5-取代苯基-[1,2,4]-三氮唑并[4,3- c]喹啉-3-胺衍生物 **10** (如下所示), 在 MES 模型上活性最好的溴代衍生物 **10a** 的 ED_{50} 为 27.4 mg/kg, PI 为 5.8。作用机制研究发现, GABA 系统介导的机制可能参与了其抗癫痫活性。相比于常用的抗癫痫药物, 该类化合物的活性偏低, 毒性较大。

总体来说, 上述 1,2,4-三氮唑并喹啉及喹啉衍生物研究的类型较多, 已获得了一些抗癫痫活性较现有药物优异且毒性远远低于现有药物的化合物, 但这类化合物的构效关系尚不够明确, 且其抗癫痫作用机制研究不充分, 成药性研究尚未开展。这些问题的解决仍然需要大量的基础研究工作。



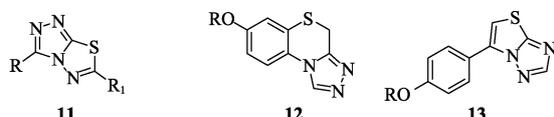


1.2 1,2,4-三氮唑并噻唑衍生物

2009年, Husain^[31]等合成了3,6-二取代-[1,2,4]-三氮唑并-1,3,4-噻唑二噻唑衍生物 **11** (如下所示), 在MES模型上, 化合物 **11a**、**11b**、**11c** 在30 mg/kg剂量下与阳性对照药苯妥英钠和卡马西平的抗癫痫活性相当, 初步构效关系表明, 噻唑环6-位的溴苯基对其活性起着至关重要的作用; 但作者未进行抗癫痫活性的剂量关系测试, 所以明确的ED₅₀尚不清楚。

2010年, Zhang^[32]等合成了7-烷氧基-[1,2,4]-三氮唑[4,3-*d*]苯并[*b*][1,4]噻唑衍生物 **12** (如下所示)。其中, 在MES模型上活性最好的化合物 **12a** 的ED₅₀为17.0 mg/kg, TD₅₀为243.9 mg/kg, PI为14.3, 其活性虽然略低于卡马西平, 但其神经毒性远远低于卡马西平。2014年, Deng^[33]等设计并合成了一类6-取代苯基噻唑并[3,2-*b*][1,2,4]-三氮唑衍生物 **13** (如下所示), 化合物 **13a** 在sc-PTZ模型上具有较高的活性, 其ED₅₀为63.4 mg/kg, 远低于阳性对照药卡马西平 (ED₅₀>100 mg/kg), TD₅₀为105.6 mg/kg, PI为1.7 (卡马西平在sc-PTZ模型上的PI<0.76); 其活性和安全性都远高于卡马西平。

总体来看, 1,2,4-三氮唑并噻唑类衍生物的研究尚处于起始阶段, 化合物类型较少, 构效关系也不清晰。从仅有的几类化合物活性结果来看, 引入噻唑环对于提高三氮唑类化合物抗癫痫活性是否有效, 尚无明确结论。

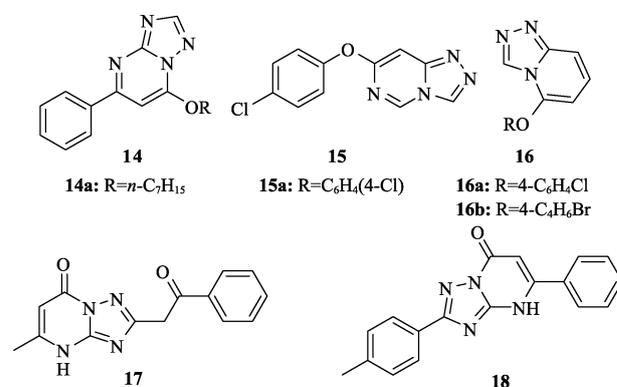


1.3 1,2,4-三氮唑并嘧啶和 1,2,4-三氮唑并吡啶衍生物

2012年, Jiang^[34]等合成了一类7-取代-5-苯基-[1,2,4]-三氮唑并[1,5-*α*]嘧啶类化合物 **14** (如下所示), 以卡马西平和丙戊酸钠为阳性对照药物, 在MES模型中活性最好的化合物 **14a** 的ED₅₀为84.9 mg/kg, 活性虽然低于卡马西平 (ED₅₀=11.8 mg/kg), 但高于丙戊酸钠 (ED₅₀=272 mg/kg), 更为有价值的是, 其TD₅₀ (TD₅₀=509.2 mg/kg) 高于卡马西平 (TD₅₀=76.1 mg/kg) 和丙戊酸钠 (TD₅₀=426 mg/kg), 其PI为6.0与卡马西平 (PI=6.4) 相近, 却远高于丙戊酸

钠 (PI=1.6)。初步构效关系表明, 烷氧基取代物中烷氧基链的长度对其抗癫痫活性有明显影响, 当烷基链为直链且不高于7个碳时, 抗癫痫活性随链长度的增加而提高, 当烷基链为7个碳的正庚基时, 化合物活性最高, 继续增加碳链的长度, 抗癫痫活性逐渐降低。

2012年, Guan^[35]等设计并合成一类7-取代-[1,2,4]-三氮唑并[4,3-*f*]嘧啶类衍生物 **15** (如下所示), 在MES模型上活性最好的化合物 **15a** 的ED₅₀为34.7 mg/kg, TD₅₀为262.9 mg/kg, PI为7.6, 其活性略低于卡马西平, 而安全性与卡马西平相当; 更为重要的是, 该化合物口服给药时能明显抑制癫痫发作, 同时具有很低神经毒性, 表明该类化合物具有合适的脂水分配系数, 能顺利通过血脑屏障, 具有很好的类药性。同年, Guan^[36]等在此基础上, 设计和合成一类5-烷氧基-[1,2,4]-三氮唑并[4,3-*α*]吡啶衍生物 **16** (如下所示), 化合物 **16a** 和 **16b** 在MES模型上的ED₅₀分别为13.2和15.8 mg/kg, 保护指数PI分别为4.8和6.9, 初步构效关系表明, 在分子结构中引入卤素原子可显著提高其抗癫痫活性。2016年, 黄龙江^[37]等在开发1,2,4-三氮唑类抗癫痫化合物时, 基于海洋天然产物 Essramycin **17** (如下所示) 的结构特征, 设计并合成了一系列[1,2,4]-三氮唑并[1,5-*α*]嘧啶酮类化合物, 并在细胞水平上测试了其抗癫痫活性 (神经元钙振荡模型和4-AP诱导的癫痫模型), 该类化合物大都具有良好的抗癫痫作用, 其中活性最好的化合物 **18** (如下所示) 对4-AP (4-氨基吡啶) 诱导的癫痫模型半数有效抑制浓度 (IC₅₀) 为2.2 μmol/L, 远远高于阳性对照药卡马西平 (IC₅₀为35 μmol/L), 该类化合物结构较为新颖, 对其进一步的研究和开发有望发现一类新型的抗癫痫化合物^[37]。

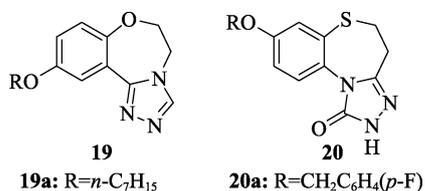


1,2,4-三氮唑并嘧啶和并吡啶衍生物在抗癫痫方面的研究同样处于起始阶段, 化合物的种类和类型都较少, 虽然黄龙江课题组基于天然产物进行结构改造, 获得了一类活性优于卡马西平的三氮唑类

化合物,但是活性研究还仅仅局限于细胞水平,需要大量动物实验结果的验证。此外,该类化合物的构效关系和作用机制也都不明确。

1.4 1,2,4-三氮唑并苯并氧氮卓和硫氮卓衍生物

2010年,Deng^[38]等合成了一类10-烷氧基-5,6-二氢-[1,2,4]-三氮唑[4,3-*d*]苯并[*f*][1,4]噻唑衍生物**19**(如下所示),活性最好的化合物**19a**的ED₅₀为6.9 mg/kg,保护指数PI为9.5,其在MES模型上的活性明显优于且毒性低于卡马西平和苯妥英,作用机制研究发现,该化合物是通过GABA介导的机制发挥抗癫痫作用。初步构效关系表明,烷基链长度对抗癫痫活性有直接影响,抗癫痫活性随着烷基链长度的增加而提高,当烷基链为7个碳原子时,化合物的抗癫痫活性最好。在此基础上,Deng^[39]等在对现有抗癫痫药物及活性化合物结构进行分析总结的基础上,采用定向药物设计策略,设计并合成了一类8-烷氧基-4,5-二氢-苯并[*b*][1,2,4]三氮唑并[4,3-*d*][1,4]硫氮卓类衍生物**20**(如下所示),所设计的化合物在MES模型上均具有一定的抗癫痫活性。其中,化合物**20a**活性最好,其ED₅₀为26.3 mg/kg,PI为12.6,且OSIRIS软件对该化合物的评估结果显示,该化合物无致癌性、无诱变性、无生殖毒性且有非常好的类药性。



2 非并环类

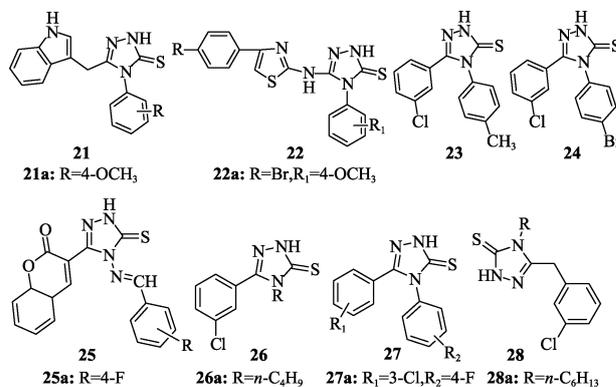
2.1 1,2,4-三氮唑硫酮衍生物

2008年,Siddiqui^[40]等在吡啶母核结构上引入不同的杂环结构,发现含有1,2,4-三氮唑-3-硫酮结构的衍生物**21**(如下所示)在MES模型中大都具有很好的抗癫痫活性,当R为甲氧基(**21a**)时抗癫痫活性最好,其活性明显优于卡马西平,而其毒性则远远低于卡马西平。在此基础上,2010年Siddiqui^[41]等依据苯妥英和卡马西平的结构特征,设计并合成了一类苯基噻唑-[1,2,4]三氮唑-5-硫酮化合物**22**(如下所示),其中化合物**22a**有较好的抗癫痫活性,其在MES模型中的ED₅₀为13.4 mg/kg,接近目前使用的抗癫痫药物苯妥英和卡马西平,优于苯巴比妥和丙戊酸钠,但更令人振奋的是其神经毒性特别低,PI达到51.0,其用药安全性远远高于现有的抗癫痫药物。2012年,Luszczki^[42-43]等在此基础上进一步对化合物**22**进行结构修饰时

发现,化合物**23**和**24**(如下所示)虽然自身抗癫痫作用不强,但是它们具有增强4种经典药物(卡马西平、苯巴比妥、苯妥英和丙戊酸钠)抗癫痫活性的作用。在MES癫痫模型中,化合物**23**和**24**增强卡马西平和丙戊酸钠的抗癫痫作用与增加小鼠脑中的药物浓度有关,而化合物**24**增强苯巴比妥的抗癫痫作用则可能是协同作用所致。

2011年,Bhat^[44]等将香豆素和1,2,4-三氮唑-3-硫酮环相结合,设计并合成了一类新型的化合物**25**(如下所示)。该类化合物在sc-PTZ模型中具有一定的抗癫痫活性。其中,化合物**25a**在30 mg/kg剂量下的抗癫痫活性与卡马西平和苯妥英相当,更为重要的是该化合物神经毒性低。2013年,Plech^[45]等设计并合成了4-烷基-[1,2,4]-三氮唑-3-硫酮衍生物**26**(如下所示),其中化合物**26a**在MES模型上具有较好的抗癫痫活性,其ED₅₀为38.5 mg/kg,TD₅₀为397.9 mg/kg,PI为10.3,安全性高于临床常用药物;作者在此基础上进行结构修饰获得了新型衍生物**27**(如下所示),发现大部分化合物在MES模型中都表现出不同程度的抗癫痫活性^[46]。其中,**27a**活性较好,ED₅₀为35.2 mg/kg。作用机制研究表明,该化合物不是直接或间接地变构GABA受体而起到抗癫痫作用。为进一步研究该类化合物的抗癫痫作用,作者稍微改变了**27**的结构得到了相似结构的化合物**28**(如下所示),发现化合物**28a**具有优异的抗癫痫活性且作用机制与**27a**相同^[47]。

在非并环类化合物中,三氮唑-5-硫酮类衍生物研究的较多,该类化合物大多数具有良好的抗癫痫作用和非常低的神经毒性,若成药后,用药安全性较高。部分化合物(如**23**、**24**)可以与现有的药物发挥协同作用,从而改善现有药物的抗癫痫活性。1,2,4-三氮唑-5-硫酮类化合物是一类具有进一步研究价值的抗癫痫化合物。



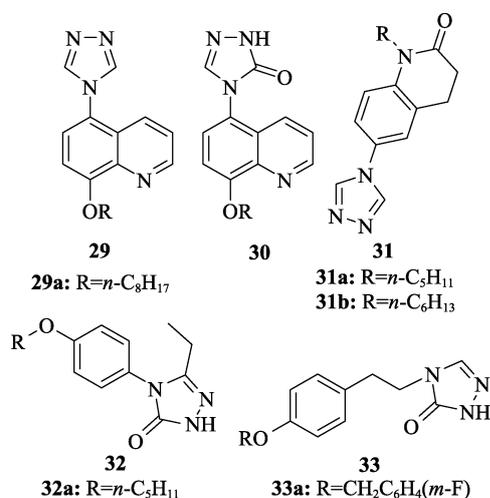
2.2 4-位取代的1,2,4-三氮唑和三氮唑-3-酮衍生物

2013年,Wang^[48]等合成了8-烷氧基-5-(4-氢-[1,2,4]-三氮唑)喹啉**29**和含三氮唑酮结构的喹啉衍

生物 **30** (如下所示), 在 MES 模型上活性最好的化合物 **29a** 的 ED_{50} 为 8.80 mg/kg, TD_{50} 为 176.03 mg/kg, PI 为 20.0, 其活性与卡马西平相当, 但神经毒性低于现有的抗癫痫药物, 值得进一步的研究和开发。在 **29** 的三氮唑环上引入羰基, 所得三氮唑酮化合物 **30** 的抗癫痫活性明显降低, 可能是因为羰基的强亲水性影响了整个化合物的脂水分配系数, 进而降低药物分子对血脑屏障的穿透性, 从而降低了药物的活性。

2014 年, Deng^[49] 等合成了一系列新型 4-位芳基取代的三氮唑化合物 **31** (如下所示), 化合物 **31a** 和 **31b** 具有一定的抗癫痫活性, 且小鼠腹腔注射 100 mg/kg 剂量时无任何神经毒性。同年, 崔军^[50] 等合成 4-(4-烷氧基苄基)-3-乙基-1*H*-[1,2,4]-三氮唑-5-4*H*-酮类化合物 **32** (如下所示), 发现在 MES 模型上, 化合物 **32** 在不同剂量下均显示出抗癫痫活性, 尤其化合物 **32a** 的抗癫痫活性最强, 其 ED_{50} 为 26.9 mg/kg, PI 为 11.0, 虽然该化合物的活性低于对照药卡马西平, 但其 PI 优于卡马西平 (PI=6.4), 具有进一步优化和研究的空间。2015 年, 智华^[51] 等合成一系列 4-(4-烷氧基苄基/苄乙基)-2*H*-[1,2,4]-三氮唑-3-4*H*-酮类化合物 **33** (如下所示), 在 MES 模型上活性最好的化合物 **33a** 的 ED_{50} 为 19.5 mg/kg, PI 为 5.1, 该化合物的安全性高于阳性对照药丙戊酸钠, 但低于卡马西平。

三氮唑酮衍生物具有良好抗癫痫活性, 较低的神经毒性, 化合物 **29**、**31** 的活性和安全性要高于现有的抗癫痫药物。化合物 **32** 的活性虽然较低, 但安全性良好, 而化合物 **33** 的抗癫痫活性良好, 安全性较低。



2.3 其他类型的 1,2,4-三氮唑衍生物

2004 年, Küçükgülzel^[52] 等在研究开发抗癫痫药物时, 合成了 3,4-二取代-1,2,4-三氮唑类衍生物 **34**

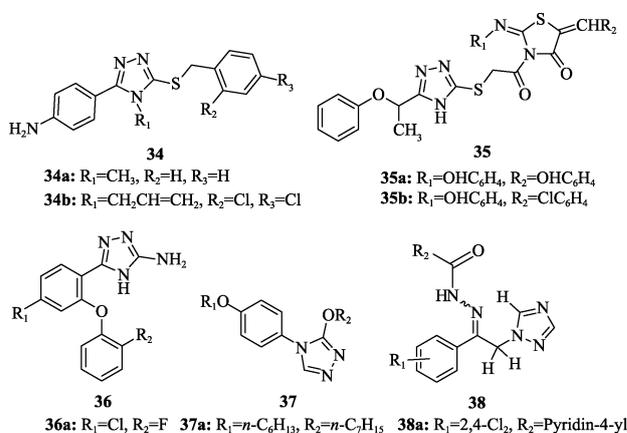
(如下所示), 发现化合物 **34a** 和 **34b** 具有一定抗癫痫活性, 当以 30 mg/kg 的剂量口服给药时, 这两个化合物能明显抑制 MES 诱导的癫痫发作, 且在该剂量下无神经毒性。

2007 年, Shiradkar^[53] 等设计合成了连有噻唑啉酮结构片段的 1,2,4-三氮唑衍生物 **35** (如下所示), 发现化合物 **35a** 和 **35b** 在 MES 和 sc-PTZ 两种癫痫动物模型中均表现出良好的抗癫痫作用。构效关系研究发现疏水单元、氢键和电子给体基团对抗癫痫活性有一定影响。

2010 年, Mahdavi^[54] 等合成了 3-氨基-5-[4-氯-2-苯氧基苄基]-4*H*-[1,2,4]三氮唑类衍生物 **36** (如下所示), 发现化合物 **36a** 在 sc-PTZ 癫痫模型上具有优异的抗癫痫活性, 其 ED_{50} 达到了惊人的 1.4 mg/kg。该类化合物在抗癫痫活性方面有很大研究前景, 但作者未对其毒性进行研究, 初步的作用机制研究表明, 该化合物是通过调节苯并二氮卓受体而起效。

2015 年, Fang^[55] 等合成了 3-烷氧基-4-[4-(己氧基/庚氧基)苄基]-[1,2,4]-三氮唑类化合物 **37** (如下所示), 在 MES 癫痫模型上活性最好的化合物 **37a** 的 ED_{50} 为 37.3 mg/kg, TD_{50} 为 422.5 mg/kg, PI 为 11.3, 其活性略低于但安全性高于卡马西平 (PI 为 6.4)。

2018 年, Dehestani^[56] 等设计合成了苯甲酰基三氮唑酮 **38** (如下所示), 通过 MES 和 sc-PTZ 实验发现, 化合物 **38a** 在这两种模型中均表现出一定的抗癫痫活性, 其在两种模型下的 ED_{50} 依次为 50 和 300 mg/kg, 该化合物在 100 mg/kg 的剂量下无神经毒性。初步的作用机制研究发现, 化合物 **38a** 可能是通过 GABA 受体而发挥抗癫痫作用。在对该分子成药性性质预测中, 该化合物可能具有良好的口服生物利用度和血脑屏障通透性。



3 结语与展望

近年来, 新型低毒 1,2,4-三氮唑类抗癫痫化合物

的研制引起了广泛关注。作为并环类和非并环类 1,2,4-三氮唑衍生物的代表, 1,2,4-三氮唑并唑啉、唑啉衍生物和三氮唑硫酮衍生物因普遍具有良好的抗癫痫活性、较低的神经毒性、优良的安全性, 具有进一步研究和开发的價值。

虽然 1,2,4-三氮唑类抗癫痫化合物的研究取得一定进展, 但仍存在以下不足: (1) 对于 1,2,4-三氮唑抗癫痫化合物, 虽然所研究的结构类型比较多, 但是对大多数结构类型的化合物, 研究工作仍然处于初始阶段且不够深入和细致; (2) 虽然绝大多数新型 1,2,4-三氮唑类化合物的毒性低于常用阳性对照药卡马西平, 但只有少数化合物的活性高于卡马西平, 因此, 探索和开发高活性的 1,2,4-三氮唑抗癫痫化合物仍然任重道远; (3) 现有的研究集中于化合物的活性和毒性, 深入的构效关系研究较少, 作用机制方面研究严重不足, 活性分子的成药性研究几乎空白。因此, 在未来 1,2,4-三氮唑类抗癫痫化合物研究中, 在寻求高活性、低毒性化合物的同时更要注重其作用机制、构效关系及可成药性方面的研究。

参考文献:

- [1] Tan C X, Shi Y X, Weng J Q, *et al.* Synthesis and antifungal activity of novel 1,2,4-triazole derivatives containing 1,2,3-thiadiazole moiety[J]. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2014, 51(3): 690-694.
- [2] Joshi R, Pandey N, Yadav S K, *et al.* Synthesis, spectroscopic characterization, DFT studies and antifungal activity of (*E*)-4-amino-5-[*N'*-(2-nitro benzylidene)-hydrazino]-2,4-dihydro-[1,2,4] triazol-3-thione[J]. *Journal of Molecular Structure*, 2018, 1164: 386-403.
- [3] Nagesh J, Nagaraju T, Radha K P, *et al.* I₂-mediated oxidative C-N and N-S bond formation in water: A metal-free synthesis of 4,5-disubstituted/*N*-fused 3-amino-1,2,4-triazoles and 3-substituted-5-amino-1,2,4-thiadiazoles[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2018, 83: 5715-5723.
- [4] Zhang Y, Zhan Y Z, Ma Y, *et al.* Synthesis, crystal structure and 3D-QSAR studies of antifungal (bis-) 1,2,4-triazole mannich bases containing furyl and substituted piperazine moieties[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2018, 29(3): 441-446.
- [5] Szafránki K, Ślawniński J, Kędzia A, *et al.* Syntheses of novel 4-substituted *N*-(5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine-3-sulfonamide derivatives with potential antifungal activity[J]. *Molecules*, 2017, 22(11): 1926-1942.
- [6] Somagond S M, Kamble R R, Kattimani P P, *et al.* Design, synthesis, docking and in vitro antifungal study of 1,2,4-triazolehybrids of 2-(aryloxy) quinolines[J]. *Heterocyclic Communications*, 2017, 23(4): 317-324.
- [7] Kharb R, Yar M S, Sharma P C. New insights into chemistry and anti-infective potential of triazole scaffold[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2011, 18(21): 3265-3297.
- [8] Chudinov M V, Matveev A V, Prutkov A N, *et al.* Novel 5-alkyl(aryl)-substituted ribavirin analogues: Synthesis and antiviral evaluation[J]. *Mendeleev Communications*, 2016, 26(3): 214-216.
- [9] El-Sayed H A. Synthesis, antiviral and antimicrobial activity of 1,2,4-triazole thioglycoside derivatives[J]. *Phosphorus Sulfur & Silicon & the Related Elements*, 2013, 188(5): 649-662.
- [10] Chai B, Xu H Q, Cao S, *et al.* Synthesis and insecticidal activity of 1,2,4-triazole derivatives[J]. *Arhivoc*, 2003, 36(3): 141-145.
- [11] Worthington P A. Synthesis of 1,2,4-triazole compounds related to the fungicides flutriafol and hexaconazole[J]. *Pest Management Science*, 2010, 31(4): 457-498.
- [12] Ji D, Lu J, Lu B, *et al.* Efficient synthesis and antimicrobial activity of some novel *s*- β -*d*-glucosides of 5-aryl-1,2,4-triazole-3-thiones derivatives[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2013, 23(7): 1997-2000.
- [13] Shingare R M, Patil Y S, Sangshetti J N, *et al.* Synthesis, antimicrobial evaluation and docking study of some pyrazole bearing [1,2,4]triazolo [3, 4-*b*][1, 3, 4]thiadiazole derivatives[J]. *Chemistry Select*, 2018, 3(14): 3899-3903.
- [14] Gichumbi J M, Friedrich H B, Omondi B, *et al.* Synthesis, characterization, anticancer and antimicrobial study of arene ruthenium(II) complexes with 1,2,4-triazole ligands containing an α -diimine moiety[J]. *Zeitschrift Für Naturforschung B*, 2018, 73(3): 167-178.
- [15] Dehar M, Ould-Kada S, Fortas Z, *et al.* Effect of the chemical structure of *m*- and *p*-*N*-vinylbenzylidene of 5-methyl-thiazole and 1,2,4-triazole on antimicrobial activity[J]. *Oriental Journal of Chemistry*, 2016, 32(4): 2043-2049.
- [16] Bayrak H, Demirbas A, Karaoglu S A, *et al.* Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their mannich and schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 44(3): 1057-1066.
- [17] Eswaran S, Adhikari A V, Shetty N S. Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 44(11): 4637-4647.
- [18] Alsoud Y A, Almasoudi N A, Aclr F. Synthesis and properties of new substituted 1,2,4-triazoles potential antitumor agents[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2003, 11(8): 1701-1708.
- [19] Hou Y P, Sun J, Pang Z H, *et al.* Synthesis and antitumor activity of 1,2,4-triazoles having 1, 4-benzodioxan fragment as a novel class of potent methionine aminopeptidase type II inhibitors[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2016, 19(20): 5948-5954.
- [20] Salahuddin N, Elbarbary A A, Salem M L, *et al.* Antimicrobial and antitumor activities of 1,2,4-triazoles/polypyrrole chitosan core shell nanoparticles[J]. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 2017, 30(12): 3702-3714.
- [21] Chelamalla R, Venkatesham A, Sarangapani M, *et al.* Synthesis and antidepressant activity of some novel 1,2,4-triazole derivatives[J]. *Journal of Pharmacy Research*, 2012, 5(9): 4739-4742.
- [22] Radhika C, Venkatesham A, Sarangapani M. Synthesis and antidepressant activity of disubstituted-5-aryl-1,2,4-triazoles[J]. *Medicinal Chemistry Research*, 2012, 21(21): 3509-3513.
- [23] Joshi N, Goyal A. Antidepressant activity of some novel 1,2,4-triazole substituted quinazoline derivatives[J]. *Original Research Article*, 2016, 3(3): 162-167.
- [24] Mohammad A. Anticonvulsant activities of various series of heterocyclic compounds containing triazole, thiadiazine, benzotriazole, benzothiazole, oxadiazole ring systems[J]. *American Journal of Current Organic Chemistry*, 2014, 1: 37-59.
- [25] Cui L J, Xie Z F, Piao H R, *et al.* Synthesis and anticonvulsant activity of 1-substituted-7-benzyl-oxy-4, 5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4, 3-*a*]quinoline[J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2005, 28(7): 1216-1220.
- [26] Jin Yunzhe(金云哲), Guan Liping(关丽萍), Zhao Liming(赵立明), *et al.* Synthesis and anticonvulsant activity study of 7-substituted phenoxy-4,5-hydrogen-1,2,4-triazolo[4,3-*a*] quinolines and quinoline-1(2*H*)-ones[J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry(有机化学)*, 2007, 27(12): 1567-1572.
- [27] Guo L J, Wei C X, Jia J H, *et al.* Design and synthesis of 5-alkoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*] quinoline derivatives with anticonvulsant

- activity[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 40(30): 954-958.
- [28] Deng Xianqing (邓先清), Xiao Chunrui (肖春瑞), Wei Chengxi (魏成喜), *et al.* Synthesis and anticonvulsant activity of 5-substituted-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinazolines[J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry (有机化学)*, 2011, 31(12): 2082-2087.
- [29] Li Yuanchun (李元春), Deng Xianqing (邓先清), Quan Zheshan (全哲山), *et al.* Synthesis and anticonvulsant activity of 1,2,4-triazolo-4-triazolo[4,3-*a*]quinazolines[J]. *Chinese Journal of Medicinal Chemistry(中国药物化学杂志)*, 2011, 21(1): 12-18.
- [30] Zheng Y, Bian M, Deng X Q, *et al.* Synthesis and anticonvulsant activity evaluation of 5-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*c*]quinazolin-3-amines[J]. *Archiv Der Pharmazie*, 2013, 346(2): 119-126.
- [31] Husain A, Naseer M A, Sarafroz M. Synthesis and anticonvulsant activity of some novel fused heterocyclic 1,2,4-triazolo-[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazole derivatives[J]. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 2009, 66(2): 135-140.
- [32] Zhang L Q, Guan L P, Wei C X, *et al.* Synthesis and anticonvulsant activity of some 7-alkoxy-2*H*-1, 4-benzothiazin-3(4*H*)-ones and 7-alkoxy-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*d*]benzo[*b*] [1,4] thiazines[J]. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 2010, 58(3): 326-331.
- [33] Deng X Q, Song M X, Gong G H, *et al.* Synthesis and anticonvulsant evaluation of some new 6-(substituted-phenyl)thiazolo[3,2-*b*] [1,2, 4]triazole derivatives in mice[J]. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2014, 13(2): 459-469.
- [34] Jiang N, Deng X Q, Li F N, *et al.* Synthesis of novel 7-substituted-5-phenyl-[1,2,4] triazolo [1,5-*a*] pyrimidines with anticonvulsant activity[J]. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2012, 11(3): 799-806.
- [35] Guan L P, Sui X, Chang Y, *et al.* Design, synthesis and anticonvulsant activity evaluation of 7-substituted-[1,2,4]-triazolo [4,3-*f*] pyrimidine derivatives[J]. *Medicinal Chemistry*, 2012, 8(6): 1076-1083.
- [36] Guan L P, Zhang R P, Sun Y, *et al.* Synthesis and studies on the anticonvulsant activity of 5-alkoxy-[1,2,4] triazolo [4, 3-*a*] pyridine derivatives[J]. *Original Article*, 2012, 62(8): 372-377.
- [37] Huang Longjiang (黄龙江), Tian Yuan (田媛), Teng Dawei (滕大为), *et al.* A class of [1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyrimidone hetero cyclic compounds, their preparation methods and uses: CN201611115587.6[P]. 2016-12-07.
- [38] Deng X Q, Wei C X, Li F N, *et al.* Design and synthesis of 10-alkoxy-5,6-dihydro-triazolo[4,3-*d*]benzo[*f*][1,4]oxazepine derivatives with anticonvulsant activity[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 45(7): 3080-3086.
- [39] Deng X Q, Song M X, Wang S B, *et al.* Synthesis and evaluation of the anticonvulsant activity of 8-alkoxy-4,5-dihydrobenzo[*b*] [1,2,4] triazolo [4,3-*d*] [1,4]thiazepine derivatives[J]. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2014, 29(2): 272-280.
- [40] Siddiqui N, Alam M S, Ahsan W. Synthesis, anticonvulsant and toxicity evaluation of 2-(1*H*-indol-3-yl)acetyl-*N*-(substituted phenyl) hydrazine carbothioamides and their related heterocyclic derivatives[J]. *Acta Pharmaceutica*, 2008, 58(4): 445-454.
- [41] Siddiqui N, Ahsan W. Triazole incorporated thiazoles as a new class of anticonvulsants: Design, synthesis and *in vivo* screening[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 45(4): 1536-1543.
- [42] Luszczycki J J, Plech T, Wujec M, *et al.* Influence of 5-(3-chlorophenyl)-4-(4-methylphenyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione on the anticonvulsant action of 4 classical antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock-induced Seizure model[J]. *Pharmacological Reports*, 2012, 64: 970-978.
- [43] Luszczycki J J, Plech T, Wujec M. Effect of 4-(4-bromophenyl)-5-(3-chlorophenyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione on the anticonvulsant action of different classical antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock-induced seizure model[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2012, 690: 99-106.
- [44] Bhat M A, Alomar M A. Coumarin incorporated triazoles: A new class of anticonvulsants[J]. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 2011, 68(6): 889-895.
- [45] Plech T, Luszczycki J J, Wujec M, *et al.* Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of some 4-alkyl-1,2,4-triazoles[J]. *Pharmacological Reports*, 2013, 60(3): 208-215.
- [46] Plech T, Kaproń B, Luszczycki J J, *et al.* Studies on the anticonvulsant activity and influence on GABA-ergic neurotransmission of 1,2,4-triazole-3-thione-based compounds[J]. *Molecules*, 2014, 19(8): 11279-11299.
- [47] Plech T, Kaproń B, Luszczycki J J, *et al.* Studies on the anticonvulsant activity of 4-alkyl-1,2,4-triazole-3-thiones and their effect on GABAergic system[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 86: 690-699.
- [48] Wang S B, Deng X Q, Zheng Y, *et al.* Synthesis and anticonvulsant activity evaluation of 8-alkoxy-5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)quinoline derivatives[J]. *Archives of Pharmacal Research*, 2013, 36(1): 32-40.
- [49] Deng X Q, Song M X, Zheng Y, *et al.* Design, synthesis and evaluation of the antidepressant and anticonvulsant activities of triazole-containing quinolinones[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 73: 217-224.
- [50] Cui Jun (崔军), Yin Xiumei (尹秀梅), Yuan Meihua (元美花), *et al.* Synthesis and anticonvulsant activity of 4-(4-alkoxy/phenyl)-3-ethyl-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)ketones[J]. *Chinese Journal of Medicinal Chemistry (中国药物化学杂志)*, 2014, 3(24): 188-195.
- [51] Zhi Hua (智华), Yuan Yanping (袁艳平), Quan Zheshan (全哲山). Synthesis and anticonvulsant activity of 4-(4-alkoxy-benzyl/phenylethyl)-2*H*-1,2,4-triazole-3(4*H*)ketones[J]. *Chinese Journal of Medicinal Chemistry (中国药物化学杂志)*, 2015, 5(25): 361-368.
- [52] Küçükgülzel I, Güniz K S, Rollas S, *et al.* Synthesis of some 3-(arylalkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4*H*-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity[J]. *IL Farmaco*, 2004, 59(11): 893-901.
- [53] Shiradkar M R, Ghodake M, Bothara K G, *et al.* Synthesis and anticonvulsant activity of clubbed thiazolidinone barbituric acid and thiazolidinonetriazole derivatives[J]. *Arxivoc*, 2007, 2007(14): 58-74.
- [54] Mahdavi M, Akbarzadeh T, Sheibani V, *et al.* Synthesis of two novel 3-amino-5-[4-chloro-2-phenoxyphenyl]-4*H*-1,2,4-triazoles with anticonvulsant activity[J]. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2010, 9(3): 265-269.
- [55] Fang Y Q, Sun C L, Liu D C, *et al.* Synthesis and anticonvulsant activity evaluation of 3-alkoxy-4-(4-(hexyloxy/heptyloxy)phenyl)-4*H*-1,2,4-triazole[J]. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2015, 14(1): 77-87.
- [56] Dehestani L, Ahangar N, Hashemi S M, *et al.* Design, synthesis, *in vivo* and *in silico* evaluation of phenacyl triazole hydrazones as new anticonvulsant agents[J]. *Bioorganic Chemistry*, 2018, 78: 119-129.