

## \* 研究简讯 \*

## 7-取代苄氨基-4, 5-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-a]喹啉类衍生物的合成及抗惊厥作用研究\*

崔香淑<sup>1,2</sup> 关丽萍<sup>1</sup> 李海兰<sup>1</sup> 朴虎日<sup>1</sup> 全哲山<sup>1,2</sup> \*\*

1. 延边大学长白山生物功能因子省部共建教育部重点实验室, 延吉 133002;

2. 延边大学医学院, 延吉 133000

**摘要** 合成 7-取代苄氨基-4, 5-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-a]喹啉类衍生物, 并进行了抗惊厥作用研究. 抗戊四唑 (PTZ) 实验结果显示, 7-(3-溴苄氨基)-4, 5-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-a]喹啉 (4j) 的作用最强, 其 ED<sub>50</sub> 为 5.0 mg/kg, 保护指数 PI 为 20.7, 作用明显强于对照药物, 安全性也明显优于对照药物; 而抗电惊厥实验结果表明, 7-(3-氟苄氨基)-4, 5-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-a]喹啉 (4i) 的作用最强, 其 ED<sub>50</sub> 为 15.3 mg/kg, 保护指数 PI 为 7.2. 同时用旋转棒法测定了化合物的神经毒性, 其结果显示目标化合物的神经毒性均较低.

**关键词** 喹啉 三唑 合成 抗惊厥 癫痫

在研究喹啉酮类的正性肌力作用时<sup>[1]</sup>, 发现 6-烷氧基-3, 4-二氢-2(1H)-喹啉酮类衍生物具有较强的抗惊厥作用<sup>[2]</sup>. 其中, 6-苄氧基-3, 4-二氢-2(1H)-喹啉酮的抗惊厥作用最强. 崔丽京等<sup>[3]</sup>合成了在 6-苄氧基-3, 4-二氢-2(1H)-喹啉酮的 1, 2 位并入三唑环的 1-取代-7-苄氧基-4, 5-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-a]喹啉类衍生物, 并进行了抗惊厥作用研究. 他们的结果显示, 1 位无取代基的 7-苄氧基-4, 5-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-a]喹啉的抗惊厥作用最强, 而 1 位引入取代基活性明显降低. 这可能是 1 位取代基的引入影响了三唑环与受体的结合.

为了找到抗惊厥作用更强, 毒性更低的化合物, 我们设计并合成了 11 个新的 7-苄氨基-4, 5-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-a]喹啉类衍生物 (化合物 4a—4k), 并进行了抗惊厥药理实验. 所合成的化合物均用<sup>1</sup>H-NMR、MS 和元素分析确证了化学结

构. 抗惊厥作用采用最大抗电惊厥法 (MES) 和抗戊四唑法 (PTZ), 并以旋转棒法测定了神经毒性. 其合成路线如图 1 所示

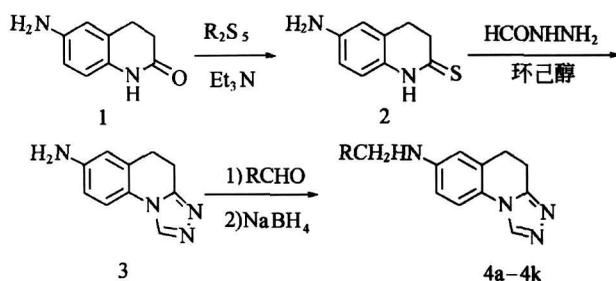


图 1 化合物 4a—4k 的合成路线

- 4a: R =  $CH_2C_6H_5$       4g: R =  $CH_2C_6H_4(p-N(CH_3)_2)$   
 4b: R =  $CH_2C_6H_4(p-CH_3)$       4h: R =  $CH_2C_6H_4(m-OCH_3)$   
 4c: R =  $CH_2C_6H_4(p-Cl)$       4i: R =  $CH_2C_6H_4(m-F)$   
 4d: R =  $CH_2C_6H_4(p-OCH_3)$       4j: R =  $CH_2C_6H_4(m-Br)$   
 4e: R =  $CH_2C_6H_3(3, 4-Cl_2)$       4k: R =  $CH_2CH=CHC_6H_5$   
 4f: R =  $CH_2C_6H_4(p-F)$

2006-10-13 收稿, 2006-12-26 收修改稿

\* 国家自然科学基金资助项目 (批准号: 30460151)

\*\* E-mail: zsqun@ybu.edu.cn

©1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

## 1 实验部分

熔点用毛细管法测定, 温度计未经校正; 氢谱用 BRUKER AV-300 型核磁共振仪,  $\text{CDCl}_3$  为溶剂, TMS 为内标; 质谱仪为 API2000 型; 元素分析仪为 Perkin-Elmer 204Q 型. 本实验所用试剂均为 AR 级或 CP 级.

### 1.1 合成部分

**1.1.1 6-氨基-3, 4-二氢-2(1H)-喹啉硫酮(2)的合成** 在三口烧瓶中加入三乙胺 20 mL 和乙腈 30 mL 后, 冷却下缓慢加入  $\text{P}_2\text{S}_5$  1.3 g (5.8 mmol), 待  $\text{P}_2\text{S}_5$  溶解后, 加入 6-氨基-3, 4-二氢-2(1H)-喹啉酮(1) 0.8 g (4.8 mmol), 在氮气保护下回流反应 4 h. 减压回收溶剂后, 残留物倒置 100 mL 冰水中搅拌, 过滤得到粗品, 再经乙酸乙酯-石油醚 = 1 : 3 重结晶得精品(2) 0.74 g (84%),  $T_m$  158—160 °C.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.62(t, 2H,  $J=7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.83(t, 2H,  $J=7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.40—6.70(m, 3H,  $\text{Ar-H}$ ), 11.8(s, 1H, NH). MS:  $(M+1)^{\circ}u^{-1}=179$ .  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$  的元素质量分数计算值/%: C, 60.64; H, 5.65; N, 15.72. 实测值/%: C, 60.52; H, 5.79; N, 15.48.

**1.1.2 7-氨基-4, 5-二氢-[1, 2, 4]三唑[4, 3-a]并喹啉(3)的合成** 在 100 mL 三口瓶中加入 6-氨基-3, 4-二氢-2(1H)-喹啉硫酮(2) 0.5 g (2.8 mmol)、甲酰肼 0.21 g (3.4 mmol) 和环己醇 20 mL, 氮气保护下回流反应 6 h. 减压蒸干溶剂, 残余物中加入 30 mL 二氯甲烷, 水洗 3 次, 无水  $\text{MgSO}_4$  干燥. 减压蒸去溶剂, 所得粗品用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷 : 甲醇 = 10 : 1) 得黄色固体 0.36 g, 收率 65%,  $T_m$  161—162 °C. IR(KBr): 波数  $\text{cm}^{-1}$ : 3337, 1506.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.87(t, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.97(t, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.70—7.29(m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 8.52(s, 1H,  $\text{N}=\text{N}=\text{C-H}$ ). MS:  $(M+1)^{\circ}u^{-1}=201$ .

**1.1.3 7-取代苯氨基-4, 5-二氢-[1, 2, 4]三唑[4, 3-a]并喹啉(4a-4k)的合成通法** 将 7-氨基-4, 5-二氢-[1, 2, 4]三唑[4, 3-a]并喹啉(3) 2.01 g (10 mmol) 溶于 30 mL 甲苯中, 置于装有分水器和

滴液漏斗的 100 mL 三口瓶中, 加热待原料溶解后, 从滴液漏斗中滴入相应的取代醛(10 mmol)的甲苯溶液, 回流带水至无水产生. 减压蒸干溶剂. 残余物溶于甲醇中, 冰浴下缓慢的加入硼氢化钠(12 mmol), 加毕, 室温搅拌 2 h. 减压蒸干溶剂, 残余物中加入二氯甲烷溶解, 水洗, 无水  $\text{MgSO}_4$  干燥. 蒸去溶剂后用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷 : 甲醇 = 10 : 1), 得黄色固体, 收率 65%—85%. 化合物 4a—4k 的收率、熔点和波谱数据如下.

**4a:** 产率 71%,  $T_m$  149—151 °C.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.87(t, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.06(t, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.29(s, 2H,  $-\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ), 6.50—7.30(m, 8H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.43(s, 1H,  $\text{N}=\text{C-H}$ ). MS:  $(M+1)^{\circ}u^{-1}=277$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4$  元素质量分数计算值/%: C, 73.89, H, 5.84, N, 20.27. 实测值/%: C, 73.75, H, 6.01, N, 20.06.

**4b:** 产率 64%,  $T_m$  118—120 °C.  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$   $\delta$ : 2.27(s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.85(t, 2H,  $J=7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.99(t, 2H,  $J=7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.24(s, 2H,  $-\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ), 6.51—7.42(m, 7H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9.0(s, 1H,  $\text{N}=\text{C-H}$ ). MS:  $(M+1)^{\circ}u^{-1}=291$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4$  元素质量分数计算值/%: C, 74.46; H, 6.25; N, 19.30. 实测值/%: C, 74.28; H, 6.41, N, 19.03.

**4c:** 产率 72%,  $T_m$  169—171 °C.  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$   $\delta$ : 2.85(t, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.00(t, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.29(s, 2H,  $-\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ), 6.48—6.60(m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.38—7.43(m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9.0(s, 1H,  $\text{N}=\text{C-H}$ ). MS:  $(M+1)^{\circ}u^{-1}=311.8$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_4$  的元素质量分数计算值/%: C, 65.70; H, 4.86; N, 11.41; 实测值/%: C, 65.93; H, 4.68; N, 11.12.

**4d:** 产率 54%.  $T_m$  148—150 °C.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.96(t, 2H,  $J=7.2$  Hz  $-\text{CH}_2-$ ), 3.17(t, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.82(s, 3H, m  $-\text{ArOCH}_3$ ), 4.30(s, 2H,  $-\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ), 6.56—7.32(m, 7H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.51(s, 1H,  $\text{N}=\text{C-H}$ ). MS:  $(M+1)^{\circ}u^{-1}=307$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$  的元素质量分数计算值/%: C, 70.57; H, 5.92; N, 18.29. 实测值/%: C,

70.60; H, 5.89; N, 18.03.

**4e:** 产率 75%.  $T_m$  176—180 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.95 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.17 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.36 (s, 2H,  $-\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ), 6.53—7.47 (m, 6H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 8.52 (s, 1H,  $\text{N}=\text{C-H}$ ). MS:  $(M+1)^{\circ} u^{-1} = 346$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4$  的元素质量分数计算值/%: C, 59.14; H, 4.09; N, 16.23. 实测值/%: C, 59.19; H, 4.12; N, 16.11.

**4f:** 产率 70%,  $T_m$  172—174 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.91 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.17 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.32 (s, 2H,  $-\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ), 6.50—7.34 (m, 7H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.50 (s, 1H,  $\text{N}=\text{C-H}$ ). MS:  $(M+1)^{\circ} u^{-1} = 295$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_4$  的元素质量分数计算值/%: C, 69.37; H, 5.14; N, 9.04. 实测值/%: C, 69.15; H, 5.30; N, 9.12.

**4g:** 产率 53%.  $T_m$  194—196 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.97 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.17 (m, 8H,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.36 (s, 2H,  $-\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ), 6.53—7.47 (m, 7H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.52 (s, 1H,  $\text{N}=\text{C-H}$ ). MS:  $(M+1)^{\circ} u^{-1} = 295$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5$  的元素质量分数计算值/%: C, 71.45; H, 6.63; N, 21.93. 实测值/%: C, 71.31; H, 6.78; N, 21.79.

**4h:** 产率 57%.  $T_m$  88—90 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.96 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.17 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.82 (s, 3H,  $m\text{-ArOCH}_3$ ), 4.35 (s, 2H,  $-\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ), 6.56—7.32 (m, 7H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.51 (s, 1H,  $\text{N}=\text{C-H}$ ). MS:  $(M+1)^{\circ} u^{-1} = 307$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$  的元素质量分数计算值/%: C, 70.57; H, 5.92; N, 18.29. 实测值/%: C, 70.32; H, 6.21; N, 18.16.

**4i:** 产率 64%.  $T_m$  102—104 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.95 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.17 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.39 (s, 2H,  $-\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ), 6.54—7.37 (m, 7H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.51 (s, 1H,  $\text{N}=\text{C-H}$ ). MS:  $(M+1)^{\circ} u^{-1} = 295$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_4$  的元素质量分数计算值/%: C, 69.37; H, 5.14; N, 9.04. 实测值/%: C,

69.09; H, 5.37; N, 8.89.

**4j:** 产率 65%.  $T_m$  99—101 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.95 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.16 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.36 (s, 2H,  $-\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ), 6.54—7.45 (m, 7H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.52 (s, 1H,  $\text{N}=\text{C-H}$ ). MS:  $(M+1)^{\circ} u^{-1} = 355$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_4$  的元素质量分数计算值/%: C, 57.48; H, 4.26; N, 15.77. 实测值/%: C, 57.56; H, 4.41; N, 15.59.

**4k:** 产率 72%.  $T_m$  134—136 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.95 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.17 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.98 (d, 2H,  $J = 5.1$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ), 6.32 (dt, 1H,  $J = 15.8$ , 5.1 Hz,  $\text{ArCH}=\text{C-H}$ ), 6.61—7.40 (m, 9H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{C-H}$ ), 8.52 (s, 1H,  $\text{N}=\text{C-H}$ ). MS:  $(M+1)^{\circ} u^{-1} = 319$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4$  的元素质量分数计算值/%: C, 75.44; H, 6.96; N, 17.60. 实测值/%: C, 75.23; H, 7.12; N, 17.42.

## 1.2 药理实验

抗惊厥药理实验采用文献[4, 5]的方法. 选用体重 18—25 g 的小白鼠, 将样品溶于聚乙二醇 400 后腹腔注射(pi), 分 I 期和 II 期药理实验. I 期药理实验如表 1, 将样品分 30, 100, 300 mg/kg 三种剂量给药, 在给药 0.5 和 4 h 后, 测定抗惊厥作用和神经毒性. 抗惊厥作用采用抗电惊厥(抗 MES)和抗戊四唑法(抗 PTZ). 抗 MES 法为用 50 mA, 60 Hz 的交流电, 小鼠耳电极通电 0.2 s, 通电后肢体强直而惊厥者, 24 h 后用于实验. 给药 0.5 和 4 h 后, 同样的电流条件下通电 0.2 s, 小鼠肢体不强直者(不惊厥者)表明该化合物在该剂量下有抗惊厥作用. 抗 PTZ 法是给药 0.5 和 4 h 后, 皮下注射(sc)戊四唑(Pentylenetetrazol, PTZ), 剂量为 85 mg/kg. 观察小鼠阵挛性惊厥维持 5 s 以上时, 判断为无抗惊厥作用. 而小鼠不阵挛性惊厥或阵挛性惊厥维持 5 s 以下时, 表明该化合物在该剂量下有抗惊厥作用, 观察时间为注射 scPTZ 后的 0.5 h. 神经毒性采用旋转棒法, 给药 0.5 和 4 h 后将小鼠置于直径 2.54 cm 6 r/min 的木棒上, 在 3 min 内掉 3 次以上者, 认为有神经毒性.

II 期药理实验是对 I 期实验结果在 30 mg/kg 计

量下有抗惊厥作用的化合物测定抗 MES 作用的 ED<sub>50</sub>、抗 PTZ 作用的 ED<sub>50</sub>和神经毒性 TD<sub>50</sub>，并计算出 95%可行线，定量的评价抗惊厥作用和神经毒性。同时与临床上常用抗癫痫药苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平和丙戊酸钠作阳性对照。

## 2 结果与讨论

起始原料 6-氨基-3, 4-二氢-2(1*H*)喹啉酮(1)的合成是按照文献的方法<sup>[6, 7]</sup>，苯胺与 3-氯丙酰氯酰化反应后，经环合和还原反应而得。7-氨基-4, 5-二氢-[1, 2, 4]三唑[4, 3-*a*]并喹啉(3)的合成方法，参考了类似物阿普唑仑的合成方法<sup>[8, 9]</sup>，采用 6-氨基-3, 4-二氢-2(1*H*)喹啉酮硫代反应后再与甲酰肼环合反应的方法。7-氨基-4, 5-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-*a*]喹啉的 7 位氨基上引入取代苯基的方法采用醛缩合和 NaBH<sub>4</sub> 还原方法。该法因 7-氨基-4, 5-二氢-[1, 2, 4]三唑[4, 3-*a*]并喹啉的 7 位氨基受三唑环的吸电子作用，采用通常方法难与醛取代芳醛缩合。为了促进该缩合反应，试用了甲苯带水缩合反应的方法。结果获得较好的效果。最后再与 NaBH<sub>4</sub> 还原反应得目标化合物 4a—4k。

目标化合物的设计包括苯环上吸电子作用的 4-氯, 3, 4-二氯, 4-氟, 3-氟, 3-溴等取代基和供电子作用的取代基 4-甲基, 4-甲氧基, 3-甲氧基, 苯乙烯基等。初步抗惊厥药理实验结果如表 1 所示，多数化合物在 30 mg/kg 下显示抗惊厥作用。分析构效关系，这些化合物即有供电子的 *p*-OCH<sub>3</sub>, *p*-CH<sub>3</sub>，又有吸电子的 *p*-F, *m*-F, *m*-Br。抗惊厥作用最弱的取

代基为 3, 4-Cl<sub>2</sub>, 4-Cl 和 *p*-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。抗 PTZ 药理实验结果如表 2 所示，在 4, 5-二氢-[1, 2, 4]三唑[4, 3-*a*]并喹啉的 7 位引入取代苯氨基后，与先导化合物 II 比较，抗 PTZ 作用有了显著的提高。其中，7-(3-溴苯氨基)-4, 5-二氢-[1, 2, 4]三唑[4, 3-*a*]并喹啉 4j 的抗 PTZ 作用最强，其 ED<sub>50</sub> 为 5.0 mg/kg，强于所有对照药和先导化合物 II，保护指数 20.7，安全性明显优于对照药。一般认为，PTZ 引起的惊厥是癫痫小发作的模型，受试化合物若能明显对抗 PTZ，则该化合物有可能发展成为在临床上治疗癫痫小发作有效的药物<sup>[10]</sup>。化合物 4j 的抗惊厥作用不仅强于对照药苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平和丙戊酸钠，且具有较高的安全性，是有待开发为治疗癫痫小发作的化合物。

表 1 I 期药理实验：抗惊厥作用和神经毒性 (ip)

| Compd | scPTZ            |     | MES   |                 | Rotarod toxicity |    |
|-------|------------------|-----|-------|-----------------|------------------|----|
|       | 0.5 h            | 4 h | 0.5 h | 4h              | 0.5 h            | 4h |
| 4a    | 30 <sup>a)</sup> | —   | 30    | — <sup>b)</sup> | 100              | —  |
| 4b    | 30               | —   | 30    | —               | 100              | —  |
| 4c    | 300              | —   | 300   | —               | —                | —  |
| 4d    | 30               | —   | 30    | —               | 300              | —  |
| 4e    | 300              | —   | 300   | —               | —                | —  |
| 4f    | 30               | —   | 30    | —               | 100              | —  |
| 4g    | 300              | —   | 300   | —               | —                | —  |
| 4h    | 100              | —   | 100   | —               | 300              | —  |
| 4i    | 30               | —   | 30    | —               | 100              | —  |
| 4j    | 30               | —   | 30    | —               | 100              | —  |
| 4k    | 30               | —   | 30    | —               | 100              | —  |

a) 计量单位为 mg/kg; b) —表示在 300mg/kg 计量无活性

表 2 II 期药理实验：抗惊厥作用 ED<sub>50</sub>和神经毒性 TD<sub>50</sub> (ip)

| Compd         | ED <sub>50</sub> <sup>a)</sup> |                 | TD <sub>50</sub> <sup>c)</sup> | PI <sup>b)</sup> |     |
|---------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|------------------|-----|
|               | scPTZ                          | MES             |                                | scPTZ            | MES |
| II            | 24.0(21.6—26.7)                | 17.3(14.8—20.4) | 61.4(51.4—73.3)                | 2.6              | 3.5 |
| 4a            | 11.2(10.3—12.1)                | 19.7(18.0—21.6) | 81.8(75.4—88.8)                | 7.3              | 4.1 |
| 4d            | 11.4(10.4—12.5)                | 29.3(26.7—32.1) | 106.4(101.8—111.3)             | 9.3              | 3.6 |
| 4f            | 16.2(14.9—17.6)                | 28.3(25.8—31.0) | 102.4(98.2—106.9)              | 6.3              | 3.6 |
| 4i            | 9.9(9.0—10.9)                  | 15.3(24.3—9.6)  | 109.8(102.5—117.5)             | 11.0             | 7.2 |
| 4j            | 5.0(4.5—5.4)                   | 20.5(18.8—22.3) | 102.3(93.9—111.4)              | 20.7             | 5.0 |
| 4k            | 20.5(18.6—22.4)                | 32.9(30.2—35.8) | 122.8(117.0—128.9)             | 6.0              | 3.7 |
| Pheny toin    | > 300                          | 9.5(8.1—10.4)   | 65.5(52.5—72.9)                | —                | 6.9 |
| Carbamazepin  | > 100                          | 8.8(5.5—14.1)   | 71.6(45.9—135)                 | —                | 8.1 |
| phenobarbital | 13.2(5.8—15.9)                 | 21.8(21.8—25.5) | 69.0(62.8—72.9)                | 5.2              | 3.2 |
| Valproate     | 149(123—177)                   | 272(247—338)    | 426(369—450)                   | 2.9              | 1.6 |

a) 计量单位为 mg/kg; b) PI= TD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>

抗 MES 作用 II 期药理实验结果, 化合物 4a, 4i 和 4j 的作用较强, 其 ED<sub>50</sub> 分别为 19.7, 19.7 和 20.5 mg/kg, 强于对照药丙戊酸钠, 接近苯巴比妥. 抗 MES 作用最强的化合物为 7-(3-氟苄氨基)-4, 5-二氢-[1, 2, 4] 三唑[4, 3-a] 并喹啉 4i, 其抗 MES 的 ED<sub>50</sub> 为 15.3 mg/kg, 保护指数(PI = ED<sub>50</sub>/TD<sub>50</sub>) 为 7.2, 安全性最好. 化合物 4i 的苄基苯环上取代基为 4-氟, 这一结果与前文研究的三唑类化合物的抗惊厥作用构效关系相符, 即抗惊厥作用最强化合物为苯环上引入氟原子的衍生物<sup>[1]</sup>. 氟原子引入可显著改变分子的电子分布, 增强与受体偶极结合力. 所以, 一般在有机分子中, 引入氟原子, 可显著改变生物活性.

测定神经毒性 TD<sub>50</sub> 结果, 目标化合物的均显示较低的神经毒性. TD<sub>50</sub> 为 81.8—122.8 mg/kg, 神经毒性低于先导化合物 II 及对照药苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平. 化合物 II 的抗 MES 作用的保护指数 PI 为 3.5, 而目标化合物的保护指数 PI 为 3.6—5.6, 均优于先导化合物 II.

总之, 本文以化合物 II 为先导化合物, 进行了 7-取代苄氨基-4, 5-二氢-[1, 2, 4] 三唑[4, 3-a] 并喹啉衍生物的抗惊厥作用研究. 结果, 目标化合物的抗 PTZ 作用均强于先导化合物 II 和对照药. 神经毒性低于先导化合物 II 和对照药.

### 参 考 文 献

1 朴虎日, 全哲山, 姜英子, 等. 6-(4-酰基-1-哌啶乙酰氨基)-3,

- 4-二氢-2(1H)-喹啉酮类化合物的合成及正性肌力活性初探. 中国现代应用药学杂志, 2000, 17(3): 206—208
- 2 Quan ZS, Wang JM, Rho JR, et al. Synthesis of 6-alkyloxy-3, 4-dihydro-2(1H)-quinoliones and their Anticonvulsant Activities. Bull Kor Chem Soc, 2005, 26: 1757—1760
- 3 Cui LJ, Xie ZF, Piao HR, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of 1-substituted-7-benzyloxy-4, 5-dihydro-[1, 2, 4] triazole[4, 3-a] quinoline. Biol Pharm Bull, 2005, 28: 1216—1220
- 4 Krall RJ, Penry JK, White BG, et al. Antiepileptic drug development: II. Anticonvulsant drug screening. Epilepsia, 1978, 19: 409—428
- 5 Poter RJ, Cereghino JJ, Gladding GD, et al. Antiepileptic drug development program. Cleveland Clin Q, 1984, 51: 293—305
- 6 吴纯鑫, 戴立言, 陈英奇, 等. 6-氨基-3, 4-二氢-2(1H)-喹啉酮的合成. 中国医药工业杂志, 2004, 35: 522—523
- 7 吴纯鑫, 戴立言, 陈英奇, 等. 6-羟基-3, 4-二氢-2(1H)-喹啉酮合成新方法. 化学通报, 2003, 5: 337—339
- 8 Hestner JB, Rudzik AD, Kamdar B. 6-Phenyl-4H-s-triazolo[4, 3-a][1, 4] benzodiazepines which have central nervous system depressant activity. J Med Chem, 1971, 14: 1078—1081
- 9 陈芬儿, 刘兴勤. 镇静催眠药阿普唑仑的合成. 中国医药工业杂志, 1990, 21: 345—346
- 10 徐叔云, 卞如濂, 陈修, 主编. 药理学实验方法(第二版). 北京: 人民卫生出版社, 1991, 676—677
- 11 Wang JM, Jun CS, Chai KY, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of 1-substituted benzyl-N-substituted-1, 2, 3-triazole-4-formamides. Prog Nat Sci, 2006, 16(9): 925—929