

## \* 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

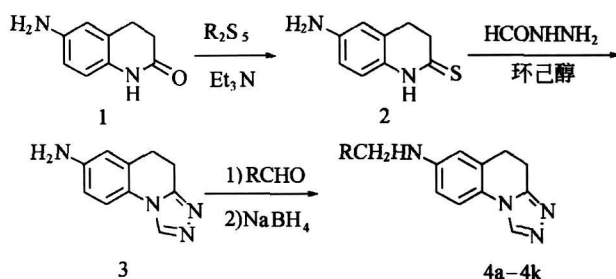


图 1 化合物 4a—4k 的合成路线

- 4a: R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>                      4g: R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(*p*-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)  
 4b: R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(*p*-CH<sub>3</sub>)            4h: R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(*m*-OCH<sub>3</sub>)  
 4c: R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(*p*-Cl)              4i: R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(*m*-F)  
 4d: R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(*p*-OCH<sub>3</sub>)          4j: R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(*m*-Br)  
 4e: R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(3, 4-Cl<sub>2</sub>)          4k: R = CH<sub>2</sub>CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 4f: R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(*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,  $\text{CCl}_3\text{D}$  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, Ar-H), 11.8(s, 1H, NH). MS:  $(M+1)^{\circ}\text{u}^{-1}=179$ .  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$  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,  $\text{N}=\text{N}=\text{C}-\text{H}$ ). MS:  $(M+1)^{\circ}\text{u}^{-1}=201$ .

**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,  $\text{N}=\text{C}-\text{H}$ ). MS:  $(M+1)^{\circ}\text{u}^{-1}=277$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4$  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,  $\text{N}=\text{C}-\text{H}$ ). MS:  $(M+1)^{\circ}\text{u}^{-1}=291$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4$  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,  $\text{N}=\text{C}-\text{H}$ ). MS:  $(M+1)^{\circ}\text{u}^{-1}=311.8$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_4$  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,  $\text{N}=\text{C}-\text{H}$ ). MS:  $(M+1)^{\circ}\text{u}^{-1}=307$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$  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,  $\text{N}=\text{C}-\text{H}$ ). 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,  $\text{N}=\text{C}-\text{H}$ ). 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,  $\text{N}=\text{C}-\text{H}$ ). 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,  $\text{N}=\text{C}-\text{H}$ ). 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,  $\text{N}=\text{C}-\text{H}$ ). 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,  $\text{N}=\text{C}-\text{H}$ ). 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,  $\text{ArCH} = \text{C}-\text{H}$ ), 6.61—7.40 (m, 9H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH} =$ ), 8.52 (s, 1H,  $\text{N}=\text{C}-\text{H}$ ). 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  $ED_{50}$  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  $ED_{50}$  为 15.3 mg/kg, 保护指数( $PI = ED_{50}/TD_{50}$ )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  $TD_{50}$  结果, 目标化合物的均显示较低的神经毒性.  $TD_{50}$  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 Potter 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