

1,2,4-三唑类化合物在抗癫痫领域的研究进展^①

李光勇 雷 康 王世本

(聊城大学 药学院, 山东 聊城 252059)

摘 要 目的:综述1,2,4-三唑类化合物在抗癫痫领域的研究进展. 方法 通过国内外文献调研对1,2,4-三唑类化合物在抗癫痫领域的研究新进展进行概述. 结果与讨论 含有1,2,4-三唑结构的化合物在抗癫痫药物研究领域具有巨大的开发潜力,通过对该类结构的深入研究,将会有更多的1,2,4-三唑类化合物被开发为抗癫痫药物而用于临床.

关键词 癫痫;1,2,4-三唑;最大电惊厥实验;戊四唑实验

中图分类号 R961

文献标识码 A

0 引言

三唑是由两个碳原子和三个氮原子组成的五元杂环,分为1,2,4-三唑和1,2,3-三唑两种,两种未取代的三唑可能存在的同分异构体如图1所示^[1]. 据文献报道,含有1,2,4-三唑结构的衍生物具有广泛的药理活性包括:抗真菌^[2-4],抗炎^[5,6],抗癌^[7,8],抗病毒^[9],抗抑郁,抗焦虑,抗癫痫^[10]等. 例如大家熟知的中枢神经系统活性药物艾司唑仑(Estazolam),依替唑仑(Etizolam),利扎曲坦(Rizatriptan),氯瑞唑(Loreclezole),曲唑酮(Trazodone)等都具有1,2,4-三唑结构片段(图2).

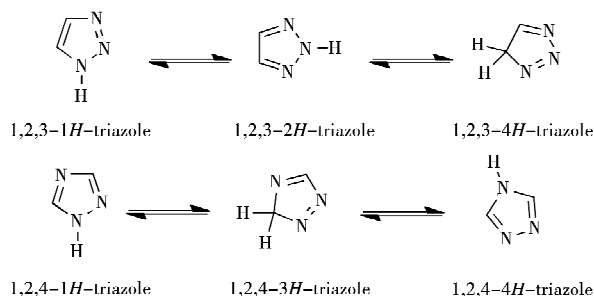


图1 1,2,4-三唑和1,2,3-三唑的同分异构体

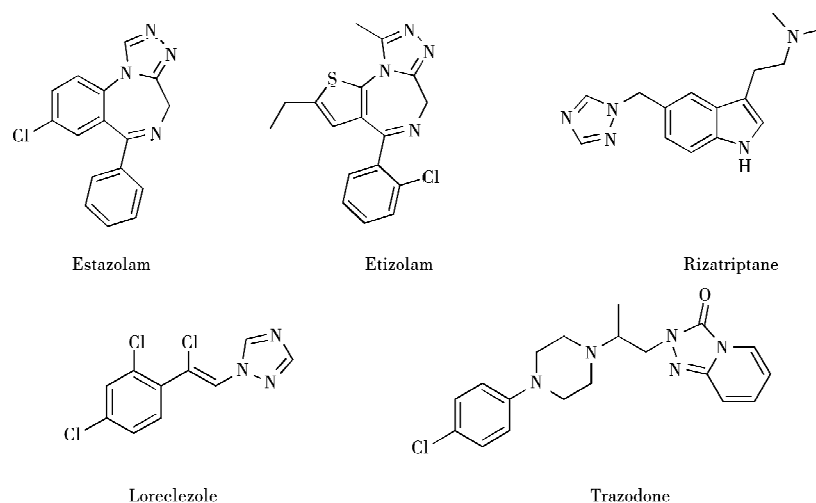


图2 具有三唑结构片段的药物

① 收稿日期:2018-02-20

基金项目:国家自然科学基金项目(31702817);山东省自然科学基金博士基金项目(K17LB1901);聊城大学博士启动基金项目(318051517)资助

通讯作者:王世本,男,汉族,博士,讲师,研究方向:药物化学,中枢神经系统药物等 E-mail:wangshiben110@163.com.

鉴于 1,2,4-三唑类化合物在中枢神经系统药物研发中的重要作用,笔者参考国内外文献,着重对 1,2,4-三唑类化合物在抗癫痫领域的最新研究进展进行综述.根据化学结构类型对该类衍生物进行分类,主要分为两大类:单环三唑和稠环三唑(图 3).



图 3 三唑分类结构通式

1 单环三唑

该类型衍生物主要分为以下几类:*N*-烃基芳香烃三唑类,*N*-芳香烃三唑类,三唑硫酮类,三唑酮类.

1.1 *N*-烃基芳香烃三唑类化合物

据文献报道,当在亲脂性芳环和具有氮原子的唑类之间链接烯基时,化合物更容易透过血脑屏障.通过构效关系研究发现,存在氧原子功能团(如羰基,酰胺,甲氧基,羧基,羟基等)的化合物,可以改善化合物的抗癫痫活性^[11,12].例如具有明显抗癫痫活性的咪唑类衍生物萘米酮(Nafimidone)和登齐醇(Denzimol)(图 4)^[13,14].Loreclezole(图 2)是一个具有广泛抗癫痫活性且含有 1,2,4-三唑结构片段的代表药物^[15,16],其结构是由具有亲脂性的 2,4-二氯苯基与三唑环之间通过两个碳的烯基和带负电的氯原子连接组成.动物体内实验研究表明:Loreclezole 是作用于 GABA_A受体进行发挥药理作用的^[15].

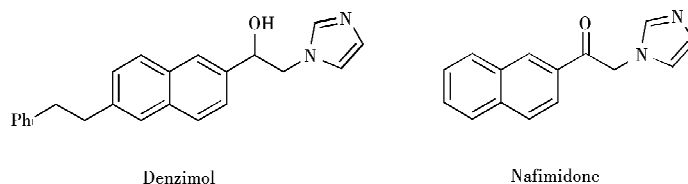


图 4 化合物 nafimidone 和 denzimol 结构

Karakurt 等^[17]以 Nafimidone 为先导化合物,设计并合成了一系列三唑类化合物 1(图 5),通过实验小鼠对化合物进行了最大电惊厥(MES)和戊四唑(PTZ)体内活性测试实验.实验药理结果显示在 100 mg/kg 剂量下,取代基为小分子的直链烷烃和烯丙基的化合物抗癫痫活性要优于取代基为苄基的化合物的活性.

Dehestani 以 Loreclezole 为先导化合物,通过分子杂交手段设计并合成了一系列化合物 2(图 5).药理测试结果显示,所有化合物在 100 mg/kg 下,均能够对抗 MES 诱发的惊厥.分子对接实验研究表明这一系列化合物可能作用于 GABA 受体发挥作用^[18].

Lankau 等^[19]通过对 1,2,4-恶二唑结构不同位置连接苯环和三唑环设计、合成了一系列三唑类化合物 3 和 4(图 5),并进行了抗癫痫活性测试.药理实验结果表现出了较好的抗癫痫活性,其药理作用方式是作用于 GABA 受体.

最近,袁艳萍^[20]合成了一系列 *N*-烃基芳香烃三唑类化合物 5,并进行了 MES 实验,其中取代基 R 为 C₈H₁₇的化合物在 100 mg/kg 下展现出最好的抗癫痫活性(图 5).

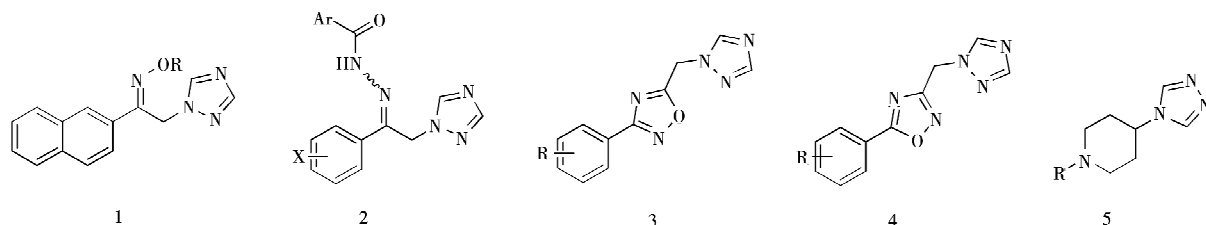


图 5 三唑类化合物 1-5

1.2 *N*-芳香烃三唑类

邓通过结构拼合原理,对活性片段三唑和喹啉酮进行拼合,设计、合成了一系列三唑-喹啉酮类化合物 6(图 6),通过 MES 和强迫游泳实验(FST)得到的药理实验结果显示,该系列化合物同时具有抗癫痫和抗抑郁活性,其中取代基 R 为 C₆H₁₃和苄基取代的化合物在 100 mg/kg 下展现出最好的抗癫痫活性^[21].

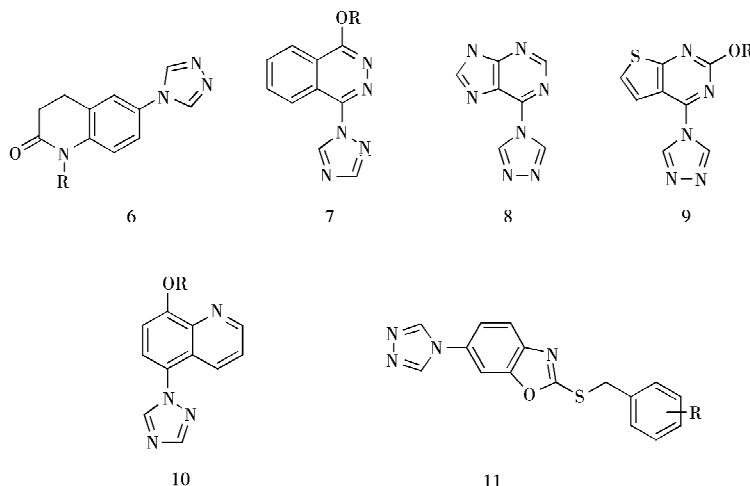


图 6 三唑类化合物 6-11

王早期合成了一系列三唑-咪唑类化合物 7^[22], 其中取代基 R 为 C_7H_{15} 的化合物在 MES 实验模型中表现出了最好的抗癫痫活性, ED_{50} 为 28.9 mg/kg, PI 值 6.0, 安全性方面优于阳性对照药卡马西平(图 6). 鉴于此, 该课题组又通过电子等排原理合成了 8, 9 和 10 三系列三唑类化合物^[23-25](图 6), 在化合物 10 中, 取代基 R 为 C_8H_{17} 表现出了最好的抗癫痫活性, ED_{50} 达到了 8.8 mg/kg, 安全指数 PI 值为 20.0, 不论是有效性还是安全性方面都优于阳性对照药卡马西平. 化合物 8 和 9 衍生物, 在 MES 和 PTZ 实验模型, 同样表现出了很好的抗癫痫活性. 化合物 8 和 9 的构效关系结果表明, 当三唑环被其它杂环如咪唑、吡唑、甲基咪唑替代时, 化合物的抗癫痫活性明显降低, 进而验证了三唑片段在抗癫痫活性提高方面起到了重要的作用.

Song 等人合成了一系列含有三唑结构的苯并恶唑类衍生物 11. 通过研究发现, 取代基 R 为 *p*-F 的化合物表现出了最好的抗癫痫活性, 在 MES 和 PTZ 药理实验模型中, 测定其 ED_{50} 分别为 12.7 mg/kg 和 29.5 mg/kg. 神经毒性实验测定 TD_{50} 达到 491.0 mg/kg, 表现出了最低的神经毒性^[26].

1.3 三唑硫酮类

Freund 在 1896 年第一次用甲酰氨基硫脲在温度超过 190°C 条件下合成了 1,2,4-三唑-3-硫酮^[27]. 而传统合成方法采用酰肼与异硫氰酸酯、碱条件下合成(图 7)^[28].

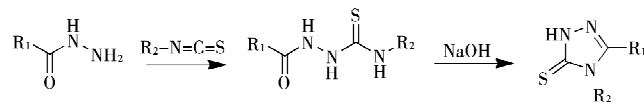


图 7 三唑硫酮类化合物合成方法

2004 年 Almasirad 合成了三唑硫酮化合物 12^[29]. PTZ 和 MES 药理实验结果显示, 该化合物具有微弱的抗癫痫活性, 为后期的三唑硫酮类抗癫痫化合物研究工作奠定了一定基础(图 8).

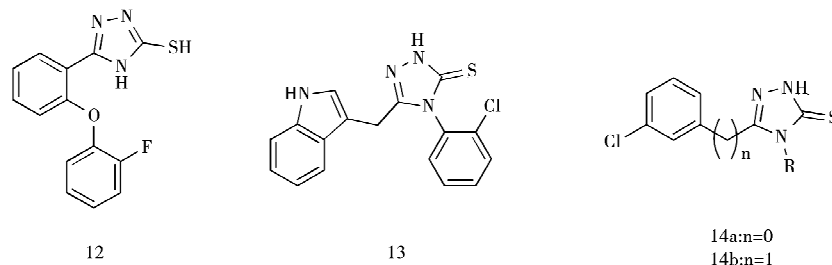


图 8 三唑类化合物 12-14

2008 年 Siddiqui 等合成了一系列含有吡唑结构的三唑硫酮衍生物 13(图 8), 通过 MES 模型进行了 30, 100 和 300 mg/kg 三个剂量组活性的筛选, 并与阳性药卡马西平, 苯妥英钠进行了对照. 其中 *o*-Cl, *o*- CH_3 和 *m*- CH_3 取代的三个化合物表现出了较好的抗癫痫活性^[30].

Plech 课题组设计、合成了一系列直链的烷基和含有吸/推电子芳基取代的三唑硫酮衍生物 14a(图 8), 通过 MES 进行了抗癫痫药理活性筛选. 其中取代基 R 为 C_4H_9 的化合物, 表现出了最好的抗癫痫活性 ED_{50} 为 38.5 mg/kg, PI 值为 10.3^[31,32]. 该课题组为了研究 3-氯苯基和三唑硫酮之间的距离是否对抗

癫痫活性有影响,通过增加一个亚基,增加分子的柔性来考察一下对抗癫痫活性的影响,设计并合成了系列化合物 14b(图 8). 药理结果显示,化合物 14b 在安全性方面有所提高,其作用机制是作用于 GABA_A受体而发挥抗癫痫活性的^[33].

1.4 三唑酮类

三唑酮衍生物再抗癫痫药物研究领域越来越受到重视,传统三唑酮化合物是由氨基化合物、胍羧酸甲酯和原甲酸三乙酯合成的中间体进行反应获得,合成路线如图 9.

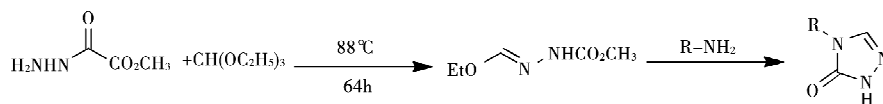


图 9 三唑酮类化合物合成方法

全哲山课题组对三唑酮类衍生物进行了大量研究工作,合成了一系列化合物 15(图 10). 在 R₁ 位置取代的一系列化合物中,苄基取代化合物在 MES 实验模型中表现出了最好的抗癫痫活性 ED₅₀ 为 30.5 mg/kg, PI 值为 18.63,与阳性对照药卡马西平相比表现出了更高的安全性. 通过 PTZ 和 3-巯基丙酸实验模型,验证了化合物抗癫痫作用机制的发生与离子通道和 GABA 受体具有相关性^[34]. 舒等人^[35]在 R₂ 位置设计、合成了一系列间位三唑酮化合物(图 10),考察取代基和三唑酮在苯环上位置由邻位变为间位对活性的影响. 药理结果显示其活性和安全性都具有显著性提高,活性最好的化合物的 ED₅₀ 为 23.7 mg/kg, PI 值为 35.8,安全性要远优于邻位取代的化合物.

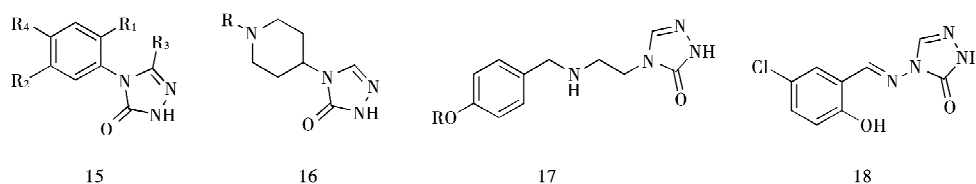


图 10 三唑类化合物 15-18

在接下来的工作中,课题组在 R₃ 和 R₄ 位置进行了一系列的结构修饰,通过在三唑酮上引入亲脂性不同的基团,延长芳香环与三唑酮之间的距离,电子等排等设计思想,考察结构的变化对活性的影响^[36-39]. 三唑酮结构中引入取代基的化合物会降低化合物的抗癫痫活性,化合物 16 和 17 结构的改变对活性的影响没有太大变化(图 10).

Kahveci 等人也设计了一系列三唑酮化合物,通过 MES, PTZ 和 6 Hz 动物实验模型测定了化合物的抗癫痫活性. 在所有合成的化合物中,化合物 18(图 10)表现出了较好的抗癫痫活性^[40].

2 稠环三唑

2.1 二环-三唑并杂环类

三唑并杂环的合成方法有多种,而经典的合成方法如图 11 所示.

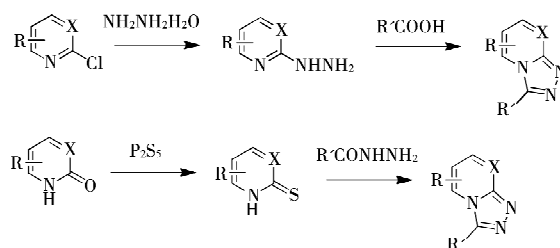


图 11 并三唑类化合物合成方法

近十几年,具有抗癫痫活性的二环-三唑并杂环类,我们根据其结构将其大致分为几类:三唑并吡嗪、三唑并嘧啶、三唑并吡啶、三唑并吡嗪、三唑并噻二嗪和三唑并噻二唑类.

关等人^[41]设计并合成了一系列三唑并吡嗪类化合物 19(图 12),所有化合物都进行了 MES 模型实验. 药理结果显示取代基 R 为 2,4-氯苯基的化合物表现出了最好的抗癫痫活性,其 ED₅₀ 为 17.3 mg/kg, PI 值为 22,安全性优于阳性对照药卡马西平和苯巴比妥. 进一步的作用机制研究表明,化合物的药理作用

方式可能与加强 GABA 能的神经传递有关. 江等人通过将三唑环与嘧啶并环得到了一系列三唑类衍生物 20(图 12), 通过药理实验结果发现, 该系列化合物在有效性方面要低于阳性对照药卡马西平, 但是要优于丙戊酸^[42]. 邓等人通过减少三唑与嘧啶的共轭体系, 考察一下对抗癫痫活性的影响, 设计并合成了一系列化合物 21(图 12). 药理结果发现该系列化合物抗癫痫活性有很大提高, 其中取代基 R 为 2-溴苯基的化合物表现出了最好的抗癫痫活性, ED₅₀ 为 19.7, PI 达到了 34.8, 安全性要远优于阳性对照药^[43].

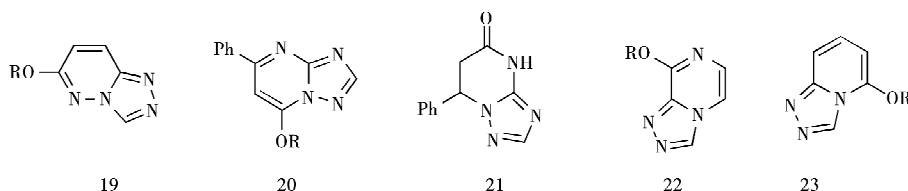


图 12 三唑类化合物 19-23

基于以上工作, 三唑并吡嗪化合物 22 和三唑并吡啶化合物 23 相继被合成^[44,45](图 12), 通过 MES 药理实验发现, 化合物 23 表现出了较好的抗癫痫活性, 活性最好化合物 ED₅₀ 达到 13.2 mg/kg, 安全指数 PI 为 6.9.

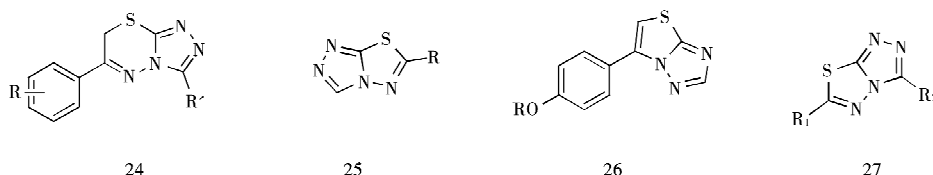


图 13 三唑类化合物 24-27

在后续的研究中, 邓等人设计并合成了一系列三唑并噻二唑类化合物 24(图 13), 通过 MES 药理模型实验结果显示, 在所有的化合物中, 化合物 R 为 Cl, R' 为 H 的化合物表现出最好的抗癫痫活性, ED₅₀ 为 40.9 mg/kg, PI 为 6.5^[46]. 邓通过缩环原理设计并合成了一系列三唑并噻二唑类化合物 25 和 26^[47,48](图 13), 这两类化合物的药理实验结果与三唑并噻二唑类化合物相比, 安全性有进一步的提高.

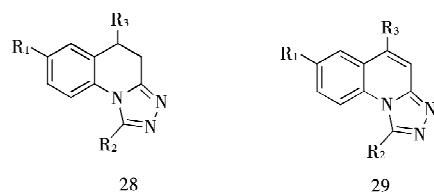
Husain 等人设计并合成了一系列三唑并噻二唑类化合物 27(图 13), MES 药理结果显示 R₂ 为溴苯取代的化合物对活性有一定的提高, 神经毒性方面与阳性对照药卡马西平和苯妥英钠相比显著性降低^[49].

2.2 三环-三唑并杂环类

近几年, 研究三唑并三环类具有抗癫痫活性的结构较为广泛, 我们根据结构大致分为几类: 三唑并噻啉酮类、三唑并噻啉类、三唑并酞嗪、三唑并噻啉、三唑并七元杂环和三唑并杂环类.

2.2.1 三唑并噻啉酮类. 2005 年, 全哲山课题组将三唑结构并入到具有广泛生物活性的噻啉酮结构上, 发现该化合物具有微弱的抗癫痫活性. 在接下来的工作中, 该课题组将在该结构的不同位置引入不同的脂溶性基团 R₁、R₂ 和 R₃, 得到一系列化合物 28(图 14), 来探讨不同位置取代对抗癫痫活性的影响, 并对合成的化合物进行了 MES、PTZ 等药理实验^[50-55]. 药理实验结果发现在三氮唑上引入脂溶性取代基 R₂ 会降低化合物的抗癫痫活性, 在 R₃ 位置引入不同的脂溶性基团, 明显提高化合物的抗癫痫活性, 而在 R₁ 位置引入的脂溶性取代基活性要更高的更多, 其取代位置不同的活性顺序为 R₁ > R₃ > R₂. 在所有合成的化合物中, 化合物 28a 的 MES 抗癫痫活性最好, 其 ED₅₀ 为 6.8 mg/kg, 优于阳性对照药卡马西平. 在 PTZ 实验模型中化合物 28b 表现出了最好的抗癫痫活性, ED₅₀ 为 5.0 mg/kg, PI 值为 20.7, 安全性远高于对照药.

为能够寻找到活性更好, 安全性更高的化合物, 该课题组将 3 和 4 位双键化, 通过增加分子的共轭体系, 同时三唑并噻啉结构的不同位置上分别引入不同的脂溶性基团 R₁、R₂ 和 R₃, 设计合成了一系列化合物 29(图 14), 希望能够获得几个活性较好的化合物^[56-59]. 药理结果显示, 在 R₂ 上引入取代基活性同样降低, 在 R₁ 和 R₃ 位置取代的化合物在活性和安全性方面要优于 R₂ 取代的化合物, 而与化合物 28 相比活性并未有很大的提高.



28a: R₁=OCH₂C₆H₄(4-F)
28b: R₁=NHCH₂C₆H₄(3-F)

图 14 三唑类化合物 28, 29

2.2.2 三唑并噻唑啉、三唑并噻啉、三唑并呋嗪类. Deng 等人设计并合成了一系列三唑并噻唑啉衍生物 30(图 15), 药理结果显示取代基 R 为烷氧基的化合物活性较好, 而取代基为烷氨基的化合物活性低, 且毒性大. 该药理实验结果为以后设计类似抗癫痫化合物提供了理论基础^[60]. 该课题组鉴于前期研究基础, 设计并合成了另一系列三唑并噻唑啉衍生物 31(图 15), 通过 MES 药理实验结果发现该系列化合物具有较好的抗癫痫活性, 在 50 mg/kg 剂量下, 能够对抗 MES、PTZ 和 BIC 引起的惊厥^[61].

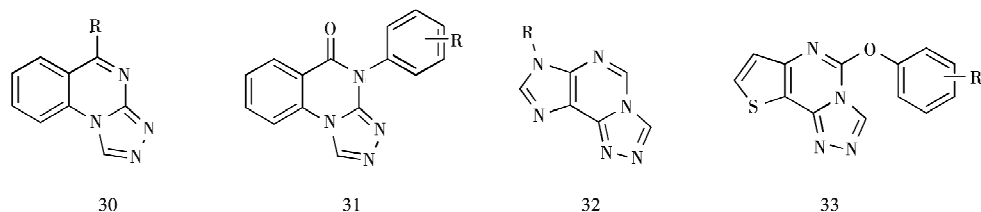
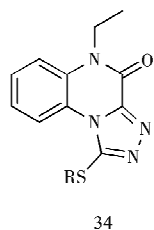


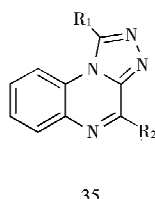
图 15 三唑类化合物 30-33

为了寻找到活性更好的化合物, 全课题组通过等排原理, 将噻唑啉中的苯环替换为咪唑和噻吩环, 设计并合成了两系列化合物 32 和 33(图 15), 期望获得活性高, 毒性低的化合物^[62,63]. 药理实验结果发现化合物 32 的药理活性减弱, 而在化合物 33 中, 取代基 R 为 *m*-CF₃ 的化合物表现出了较好的抗癫痫活性, 在 MES 和 PTZ 两种实验模型中测定的 ED₅₀ 分别为 11.5 和 58.9 mg/kg.

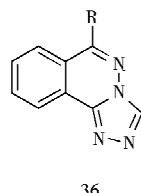
化合物 34(图 16)是一类以 AMPA 受体为靶点的三唑并噻啉衍生物拮抗剂, 该类衍生物在 PTZ 模型中能够对抗 PTZ 引起的惊厥, 其中 R 为 H 取代的化合物表现出了最好的抗癫痫活性, ED₅₀ 为 12.5 mg/kg. 药理实验和分子对接模型证明该类化合物是一类以 AMPA 为靶点抗癫痫化合物^[64]. Wagle 等人也设计合成了一系列三唑并噻啉衍生物 35(图 16), 药理结果显示, 在 10 mg/kg 下, 部分化合物能够 100% 对抗 PTZ 引起的癫痫^[65].



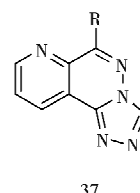
34



35



36



37

图 16 三唑类化合物 34,35

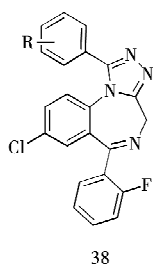
图 17 三唑类化合物 36,37

全课题组在前期的研究基础上, 设计合成了一系列三唑并呋嗪类化合物 36^[66](图 17), 同时通过电子等排原理设计合成了一系列化合物 37^[67](图 17), MES 药理实验结果表明这两系列化合物都表现出了较好的抗癫痫活性. 在化合物 36 中, 取代基 R 为 4-氯苯氧基的化合物 ED₅₀ 达到了 5.2 mg/kg, 表现出了最好的抗癫痫活性. 药理结果显示, 其作用机制很有可能跟增强 GABA 能作用有关.

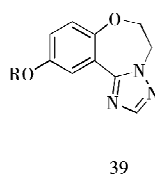
2.3 三环-三唑并七元杂环类

苯二氮卓类衍生物在镇静催眠药物研究中具有重要的价值意义, Narayana 等人设计并合成了一系列三唑并苯二氮卓类化合物 38(图 18), 通过构效关系讨论发现结构中在 C-8, C'-2 位置含有 F, Cl, Br 等吸电子基团的化合物具有较好的抗癫痫活性, 且部分化合物在 4 mg/kg 下能够完全对抗 PTZ 引起的惊厥^[68].

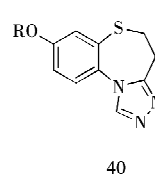
Deng 等人设计合成了一系列苯二氮卓类类似物 39(图 18), 通过药理实验结果, 发现 R 为 C₇H₁₅ 取代的化合物表现出了最好的抗癫痫活性, 其 ED₅₀ 达到了 6.9 mg/kg. 在 PTZ、3-巯基丙酸、异烟肼等多种致惊厥实验模型中, 表现出了广泛的抗癫痫活性, 初步作用机制研究表明是通过增强 GABA 能作



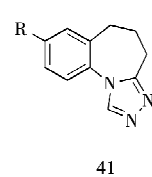
38



39



40



41

图 18 三唑类化合物 38-41

用实现的^[69].在接下来的工作中,通过电子等排原理将化合物 39 中的氧替换为硫原子设计合成了一系列化合物 40(图 18),MES 药理结果表明,其抗癫痫活性减弱^[70].继续的研究中,Wu 等人通过电子等排原理,将化合物 40 的硫原子等排为碳原子设计并合成了一系列化合物 41(图 18),所有化合物进行了 MES、PTZ 致惊厥模型实验,虽然有部分化合物的安全性高于对照药卡马西平和丙戊酸钠,但其活性却未提高^[71].

2.4 三环-三唑酮并杂环类

考虑到三唑酮结构中的羰基可能与受体具有更好的亲和力,可能提高化合物的抗癫痫活性,全哲山课题组设计并合成了一系列三唑酮并噁唑啉酮类衍生 42^[72,73](图 19).初步的药理实验结果发现,该系列化合物具有较好的抗癫痫活性,其中 R₁为苄基取代的化合物表现出了最好的药理活性和安全性,ED₅₀为 12.3,PI 达到了 44.5,安全性要远优于阳性对照药.为了考察不同位置亲脂性基团对抗癫痫活性的影响,该课题组设计合成了一系列 R₂取代的衍生物,其抗癫痫活性和安全性与化合物 R₁相比未有明显提高.Zhang 等人将化合物 42 中得噁唑啉酮结构替换为异噁唑啉结构,发现目标化合物 43(图 19)抗癫痫活性减弱,安全性降低,通过分子模拟对接实验,初步验证化合物可能与 GABA_A 的苯二氮卓结合位点结合而发挥作用^[74].

在继续的工作研究中,全课题组通过电子等排原理在化合物 42 的基础上设计合成了化合物 44(图 19),活性最好化合物 ED₅₀达到了 9.2 mg/kg,但安全性降低^[75].在化合物 44 的基础上通过缩环合成了一系列化合物 45(图 19),发现抗癫痫活性未有很大提高,但安全性要高于化合物 44,其 PI>51.初步药理作用机制显示与影响 GABA 能有关^[76].Piao 等人通过扩环原理设计合成一系列化合物 46(图 19),所有化合物进行了 MES,PTZ 和神经毒性试验.药理结果显示取代基 R 为 C₆H₁₃和 C₇H₁₅两个化合物安全性要高于化合物 42,其 PI 分别达到了 63.4 和 62.4^[77].

3 结论

综上所述,近十几年含有 1,2,4-三唑结构类化合物已成为抗癫痫药物领域研究的热点.通过以上研究发现,将 1,2,4-三唑结构片段引入不同结构类型化合物结构中,可以明显的提高化合物的抗癫痫活性,降低神经毒性.这可能与将三唑结构并入到不同的母体结构后,提高化合物与受体的亲和力,从而起到抗癫痫活性具有相关性.伴随着 1,2,4-三唑类化合物合成方法的日趋成熟,必将有越来越多科研工作者从事 1,2,4-三唑类化合物的医药开发.从结构上我们将含有 1,2,4-三唑结构的化合物进行归纳分类,主要分为:单环三唑(N-烃基芳香烃三唑类化合物、N-芳香烃三唑类、三唑硫酮类、三唑酮类);稠环三唑(二环-三唑并杂环类、三环-三唑并杂环类、三环-三唑并七元杂环类、三环-三唑酮并杂环类).虽然含有三唑类结构的化合物显示了一定的抗癫痫活性;但是由于癫痫疾病机理的复杂性,其抗癫痫活性的靶点仍不明确.因此,在未来的研究中,针对癫痫疾病发生的靶点进行药物设计与合成将成为药物科学工作者的重要目标之一.

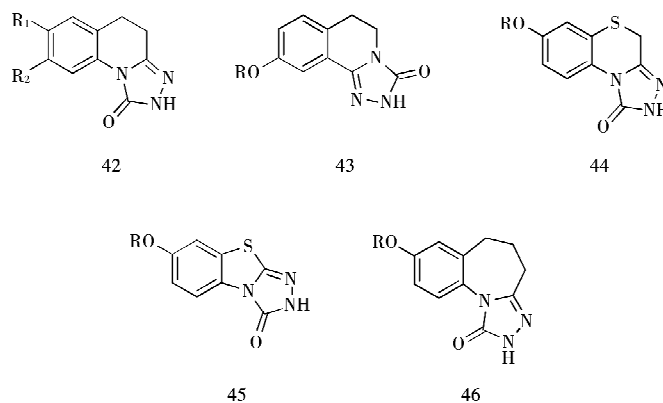


图 19 三唑类化合物 42-46

参 考 文 献

- [1] Gonzaga D T, da Rocha D R, da Silva Fde C, et al. Recent Advances in the Synthesis of New Antimycobacterial Agents Based on the 1H-1,2,3-Triazoles[J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(22): 2850-2865.
- [2] Hashemi S M, Badali H, Irannejad H, et al. Synthesis and biological evaluation of fluconazole analogs with triazole-modified scaffold as potent antifungal agents[J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23(7):1481-1491.
- [3] Emami S, Shojapour S, Faramarzi M A, et al. Synthesis, in vitro antifungal activity and in silico study of 3-(1,2,4-triazol-1-yl) flavanones[J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 66: 480-488.

- [4] Hashemi S M, Badali H, Faramarzi M A, et al. Novel triazole alcohol antifungals derived from fluconazole; design, synthesis and biological activity[J]. *Mol Divers*, 2015, 19: 15-27.
- [5] Paprocka R, Wiese M, Eljaszewicz A, et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of new 1,2,4-triazole derivatives[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 2664-2667.
- [6] Sahu J K, Ganguly S, Kaushik A. Triazoles; a valuable insight into recent developments and biological activities[J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11: 456-465.
- [7] Flefel E M, Tantawy W A, El-Sayed W A, et al. Synthesis and anticancer activity of new substituted pyrazoles and their derived 1,2,4-triazoles and sugar derivatives[J]. *J Heterocycl Chem*, 2013, 2: 344-350.
- [8] Kaur R, Dwivedi A R, Kumar B, et al. Recent developments on 1,2,4-triazole nucleus in anticancer compounds: a review[J]. *Anti-cancer Agents Med Chem*, 2016, 16(4): 465-489.
- [9] Kharb R, Yar M S, Sharma P C. New insights into chemistry and anti-infective potential of triazole scaffold[J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18: 3265-3297.
- [10] Asif M. Review on psychopharmacological activities of substituted triazole analogues[J]. *Knowl Res*, 2014, 1: 68-78.
- [11] Walker K A, Wallach M B, Hirschfeld D R. 1-(Naphthylalkyl)-1H-imidazole derivatives, a new class of anticonvulsant agents[J]. *J Med Chem*, 1981, 24: 67-74.
- [12] Nardi D, Tajana A, Leonardi A, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of N-(benzoylalkyl)imidazoles and N-(*o*-phenyl-*o*-hydroxyalkyl)imidazoles[J]. *J Med Chem*, 1981, 24: 727-731.
- [13] Robertson D W, Krushinski J II, Beedle E E, et al. Structure-activity relationships of (arylalkyl)imidazole anticonvulsants; comparison of the (fluorenylalkyl)imidazoles with nafimidone and denzimol[J]. *J Med Chem*, 1986, 29: 1577-1586.
- [14] Graziani G, Tirone F, Barbadoro E, et al. Denzimol, a new anticonvulsant drug. I. General anticonvulsant profile[J]. *Arzneimittelforschung*, 1983, 33: 1155-1160.
- [15] Ashton D, Fransen J, Heeres J, et al. In vivo studies on the mechanism of action of the broad spectrum anticonvulsant loreclezole [J]. *Epilepsy Res*, 1992, 11: 27-36.
- [16] Johnston G A. Medicinal chemistry and molecular pharmacology of GABA(C) receptors[J]. *Curr Top Med Chem*, 2002, 2: 903-913.
- [17] Karakurt A, Aytimir M D, Stables J P, et al. Synthesis of some oxime ether derivatives of 1-(2-naphthyl)-2-triazol-1-yl) ethanone and their anticonvulsant and antimicrobial activities[J]. *Arch Pharm Chem Life Sci*, 2006, 339: 513-520.
- [18] Dehestani L, Hashemi S M, Irannejad H, et al. Design, synthesis, in vivo and in silico evaluation of phenacyl triazole hydrazones as new anticonvulsant agents[J]. *Bioorganic Chem*, 2018, 78: 119-29.
- [19] Lankau H J, Unverferth K, Grunwald C, et al. New GABA-modulating 1,2,4-oxadiazole derivatives and their anticonvulsant activity [J]. *Eur J Med Chem*, 2007, 42: 873-879.
- [20] Yuan Y P, Wang S B, Gong G H, et al. Synthesis and Studies on Anticonvulsant and Antibacterial Activities of 1-Alkyl-4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)piperidine Derivatives[J]. *Lett Drug Des Discov*, 2014, 11: 1070-1078.
- [21] 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]. *Eur J Med Chem*, 2014, 73: 217-224.
- [22] Wang S B, Deng X Q, Song M X, et al. Synthesis and anticonvulsant activity evaluation of some 1-alkoxy-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl) phthalazines[J]. *Lett Drug Des Discov*, 2012, 9: 409-414.
- [23] Wang S B, Jin P, Li F N, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of novel purine derivatives[J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 84: 574-583.
- [24] Wang S B, Piao G C, Zhang H J, et al. Synthesis of 5-Alkoxythieno[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pyrimidine Derivatives and Evaluation of Their Anticonvulsant Activities[J]. *Molecules*, 2015, 20: 6827-6843.
- [25] Wang S B, Deng X Q, Zheng Y, et al. Synthesis and anticonvulsant activity evaluation of 8-alkoxy-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl) quinoline derivatives[J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 36: 32-40.
- [26] Song M X, Rao B Q, Cheng B B, et al. Design, synthesis and evaluation of the antidepressant and anticonvulsant activities of triazole-containing benzo[d]oxazoles[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2017, 16: 187-198.
- [27] Freund M. Ein Verfahren zur Darstellung des Triazols und seiner Homologen[J]. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1896, 29: 2483-2490.
- [28] Al-Masoudi I A, Al-Soud Y A, Al-Salihi N J, et al. 1,2,4-triazoles, synthetic approaches and pharmacological importance (Review) [J]. *Chem Heterocycl Comp*, 2006, 42: 1377-1403.
- [29] Almasirad A, Tabatabai S A, Faizi M, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-[2-(2-fluorophenoxy) phenyl]-1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14: 6057-6059.
- [30] Siddiqui N, Alam M S, Ahsan W. Synthesis, anticonvulsant and toxicity evaluation of 2-(1*H*-indol-3-yl)acetyl-*N*-(substitutedphenyl) hydrazine carbothioamides and their related heterocyclic derivatives[J]. *Acta Pharm*, 2008, 58: 445-554.
- [31] Plech T, Kapron B, Luszczki 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: 11279-11299.

- [32] Plech T, Luszczki J J, Wujec M, et al. Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of some 4-alkyl-1,2,4-triazoles[J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 60: 208-215.
- [33] Plech T, Kapron B, Luszczki 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]. *Eur J Med Chem*, 2014, 86: 690-699.
- [34] Cao X, Deng X Q, Shu B, et al. Synthesis and Evaluation of the Anticonvulsant Activity of 5-alkylthio-4-phenyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one Derivatives[J]. *Drug Res*, 2013, 63: 319-325.
- [35] Shu B, Zheng Y, Wang S B, et al. Design, Synthesis, and Anticonvulsant Activity Evaluation of 4-(3-Alkoxy-phenyl)-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-ones[J]. *Arch Pharm Chem Life Sci*, 2013, 346: 127-133.
- [36] Zheng Y, Deng X Q, Shu B, et al. Synthesis and Evaluation of the Anticonvulsant Activity of 5-alkylthio-4-phenyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one Derivatives[J]. *Lett Drug Des Discov*, 2013, 10 (6): 543-549.
- [37] Zheng Y, Wang S B, Cao X, et al. Design, Synthesis and Anticonvulsant Activity Evaluation of Novel 4-(4-Substitutedphenyl)-3-Methyl-1H-1,2,4-Triazol-5(4 H)-Ones[J]. *Drug Res*, 2013, 63: 1-7.
- [38] Yuan Y P, Wang S B, Gong G H, et al. Synthesis and Studies on Anticonvulsant and Antibacterial Activities of 1-Alkyl-4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)piperidine Derivatives[J]. *Lett Drug Des Discov*, 2014, 11 (9): 1070-1078.
- [39] Shen Q K, Wang S B, Gong G H, et al. Synthesis and Analysis of Anticonvulsant Activities of New 4-[2-(4-alkoxybenzylamino)ethyl]-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one Derivatives[J]. *Lett Drug Des Discov*, 2015, 12(5): 430-438.
- [40] Kahveci B, Montes E, Akkaya E, et al. Synthesis of some novel 1,2,4-triazol-3-one derivatives bearing the salicyl moiety and their anticonvulsant activities[J]. *Arch Pharm Chem Life Sci*, 2014, 347: 449-455.
- [41] Guan L P, Sui X, Deng X Q, Quan Y C, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of a new 6-alkoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine[J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 1746-1752.
- [42] 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]. *Iran J Pharm Res*, 2012, 11 (3): 799-806.
- [43] Deng X Q, Quan L N, Song M X, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of 7-phenyl-6,7-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-5(4H)-ones and their derivatives[J]. *Eur J Med Chem*, 2011, 46: 2955-2963.
- [44] Guan L P, Zhang R P, Chang Y, et al. Synthesis and Studies on Anticonvulsant Activity of 8-Alkoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazine[J]. *Asian J Chem*, 2013, 25: 3660-3664.
- [45] 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]. *Arzneimittel-forschung*, 2012, 62: 372-377.
- [46] Song M X, Zhang C B, Deng X Q, et al. Synthesis and anticonvulsant activity evaluation of 6-phenyl-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines[J]. *Lett Drug Des Discov*, 2011, 8: 769-773.
- [47] Deng X Q, Dong Z Q, Song M X, et al. Synthesis and Anticonvulsant Activities of Some Triazolothiadiazole Derivatives[J]. *Arch Pharm Chem Life Sci*, 2012, 345: 565-573.
- [48] 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]. *Iran J Pharm Res*, 2014, 13: 459-469.
- [49] Husain M A, Naseer M, 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 Pol Pharm*, 2009, 66: 135-140.
- [50] Cui L J, Xie Z F, Piao H R, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of 1-substituted-7-benzyloxy-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoline[J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28: 1216-1220.
- [51] Xie Z F, Chai K Y, Piao H R, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of 7-alkoxy-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinolines[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 4803-4805.
- [52] Jin Y Z, Guan L P, Zhao L M, et al. Synthesis and anticonvulsant activity study of 7-substituted phenoxy-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinolines and quinoline-1(2H)-ones[J]. *Chin J Org Chem*, 2007, 27: 1567-1572.
- [53] Cui X S, Guan L P, Li H L, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of 7-benzylamino-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinolines[J]. *Prog Nat Sci*, 2007, 17: 1104-1108.
- [54] Wei C X, Deng X Q, Chai K Y, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of 1-formamide-triazolo[4,3-a]quinoline derivatives[J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33: 655-662.
- [55] Guan L P, Jin Q H, Tian G R, et al. Synthesis of some quinoline-2(1H)-one and 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoline derivatives as potent anticonvulsants[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2007, 10: 254-262.
- [56] Guan L P, Sun X Y, Tian G R, et al. The synthesis and anticonvulsant activity of 1-substituted-7-methoxy-1,2,4-triazolo [4,3-a]quinoline[J]. *Turk J Chem*, 2008, 32: 181-189.
- [57] Guan L P, Jin Q H, Wang S F, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of 5-phenyl-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]quinolines[J]. *Arch Pharm*, 2008, 341: 774-779.
- [58] Guan L P, Zhao D H, Jiang Z, et al. Evaluation of anticonvulsant activity of QUAN-0806 in various murine experimental seizure

- models[J]. *Pharmazie*, 2009, 64: 248-251.
- [59] 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]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44: 954-958.
- [60] Deng X Q, Quan Z S, Xiao C R, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of substituted[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolines[J]. *Chin J Org Chem*, 2011, 31: 2082-2087.
- [61] Zhang H J, Jin P, Wang S B, et al. Synthesis and anticonvulsant activity evaluation of 4-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-one and its derivatives[J]. *Arch Pharm*, 2015, 348: 564-574.
- [62] Wang S B, Jin P, Li F N, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of novel purine derivatives[J]. *Eur J Med Chem* 2014, 84: 574-583.
- [63] Wang S B, Piao G C, Zhang H J, et al. Synthesis of 5-alkoxythieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine derivatives and evaluation of their anticonvulsant activities[J]. *Molecules*, 2015, 20: 6827-6843.
- [64] Bayoumi A, Ghiaty A, El-Morsy A, et al. Synthesis and evaluation of some new 1,2,4-triazolo(4,3-a)quinoxalin-4(5H)-one derivatives as AMPA receptor antagonists[J]. *Bull Fac Pharm*, 2012, 50: 141-146.
- [65] Wagle S, Adhikari A V, Kumaris N S. Synthesis of some new 4-styryltetrazolo[1,5-a]quinoxaline and 1-substituted-4-styryl[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxaline derivatives as potent anticonvulsants[J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44: 1135-1143.
- [66] Zhang L, Guan L P, Sun X Y, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of 6-alkoxy-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazines[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2009, 73: 313-319.
- [67] Dong Z Q, Liu X M, Wei C X, et al. Design, synthesis of 6-substituted-pyrido[3,2-d]pyridazine derivatives with anticonvulsant activity[J]. *Med Chem*, 2015, 11: 595-601.
- [68] Narayana B, Vijaya Raj K K, Ashalatha B V, et al. Synthesis of some new substituted triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepine derivatives as potent anticonvulsants[J]. *Eur J Med Chem*, 2006, 41: 417-422.
- [69] 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]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 3080-3086.
- [70] 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]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2014, 29: 272-280.
- [71] Wu H F, Han R B, Jin C Z, et al. Synthesis of novel 8-alkylamino-5,6-dihydro-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a]azepines as anticonvulsant agents[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2016, 15: 1333-1343.
- [72] Jin H G, Sun X Y, Chai K Y, et al. Anticonvulsant and toxicity evaluation of some 7-alkoxy-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoline-1(2H)-ones[J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14: 6868-6873.
- [73] Sun X Y, Jin Y Z, Li F N, et al. Synthesis of 8-alkoxy-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoline-1-ones and evaluation of their anticonvulsant properties[J]. *Arch Pharm Sci Res*, 2006, 29: 1080-1085.
- [74] Zhang H J, Shen Q K, Jin C M, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of new 3,4-dihydroisoquinolin derivatives containing heterocycle as potential anticonvulsant agents[J]. *Molecules*, 2016, 21(12): 1635.
- [75] Cao X, Wang S B, Deng X Q, et al. Synthesis and anticonvulsant activity evaluation of 7-alkoxy-2,4-dihydro-1H-benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]thiazin-1-ones in various murine experimental seizure models[J]. *Med Chem Res*, 2014, 23: 1829-1838.
- [76] Liu D C, Deng X Q, Wang S B, et al. Synthesis and anticonvulsant activity evaluation of 7-alkoxy[1,2,4]triazolo[3,4-b]benzothiazol-3(2H)-ones[J]. *Arch Pharm*, 2014, 347: 268-275.
- [77] Piao F Y, Han R B, Zhang W, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of 8-alkoxy-5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-1-one derivatives[J]. *Eur J Med Chem*, 2011, 46: 1050-1055.

Recent Developments on Triazole Nucleus in Anticonvulsant Compounds: a Review

LI Guang-yong LEI Kang WANG Shi-ben

(School of Pharmacy, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China)

Abstract Epilepsy is one of the most important neurological disorders with high prevalence worldwide. However, side effects and intolerance, and a lack of efficacy limit the application of the current anticonvulsant agents. The search for new anticonvulsant agents with higher efficacy and lower toxicity continues to be the focus and task in medicinal chemistry. Triazole ring has been found in the structure of many compounds with diverse biological effects. Due to the success of several triazole-containing drugs that entered the pharmaceutical market as CNS-active drugs, this class of heterocyclic compounds has great importance for discovery and development of new anticonvulsant drugs. This work is an attempt to systematically review the research of triazole derivatives in the design and development of anticonvulsant agents during the past two decades.

Key words Epilepsy; 1,2,4-triazole; MES; scPTZ