

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

C07C281/14

A61K 31/175



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96195385.3

[43]公开日 1998年8月12日

[11] 公开号 CN 1190388A

[22]申请日 96.6.7

[30]优先权

[32]95.6.7 [33]US[31]08/475,313

[86]国际申请 PCT/CA96/00380 96.6.7

[87]国际公布 WO96/40628 英 96.12.19

[85]进入国家阶段日期 98.1.8

[71]申请人 萨斯喀彻温大学

地址 加拿大萨斯喀彻温

[72]发明人 J·R·迪莫克 R·N·普特胡科德

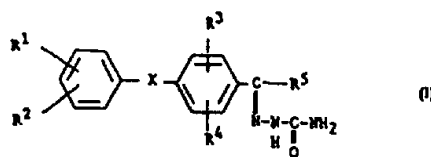
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标  
事务所  
代理人 唐伟杰

权利要求书 3 页 说明书 31 页 附图页数 3 页

[54]发明名称 具有中枢神经系统活性和缩氨基脒及含有它们的药物制剂

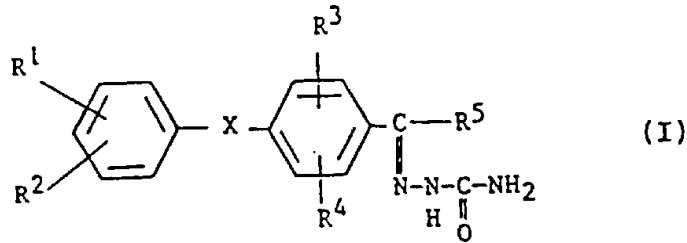
[57]摘要

作为抗惊厥剂用于中枢神经系统疾病的通式(I)的化合物,式中:R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可以相同,也可以不同,各自代表氢原子或卤原子,或者C<sub>1-9</sub>烷基、C<sub>3-9</sub>环烷基、氰基、C<sub>1-9</sub>烷氧基或C<sub>6-10</sub>芳氧基;R<sup>5</sup>代表氢原子或者C<sub>1-9</sub>烷基、C<sub>3-9</sub>环烷基或者C<sub>6-10</sub>芳基;X为氧或硫;或者其药学上可接受的盐。这些化合物可以口服给药用于治疗人或者动物的惊厥。



# 权 利 要 求 书

1. 具有通式 I 特征的化合物或其药用盐:



式中:  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 可以相同或者不同,各自代表氢原子或卤原子,或者 $C_{1-9}$ 烷基、 $C_{3-9}$ 环烷基、氰基、 $C_{1-9}$ 烷氧基或者 $C_{6-10}$ 芳氧基;  $R^5$ 代表氢原子或 $C_{1-9}$ 烷基、 $C_{3-9}$ 环烷基或 $C_{6-10}$ 芳基; X为氧或硫; 但 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 不全是氢除外。

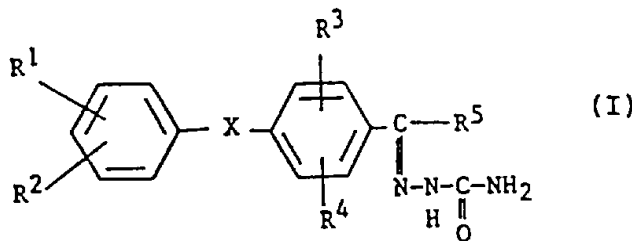
2. 按照权利要求1所述的化合物,其特征在于 $R^1$ 和 $R^2$ 可以相同或者不同,各自代表氢或卤素,  $R^3$ 和 $R^4$ 均为氢,  $R^5$ 为氢或 $C_{1-3}$ 烷基, X为O或S。

3. 按照权利要求1所述的化合物,其特征在于 $R^1$ 和 $R^2$ 代表氢或氟,  $R^5$ 为氢, X代表氧。

4. 4-(4'-氟苯氧基)苯甲醛缩氨基脲或者其药学上可接受的盐。

5. 4-(硫苯氧基)苯甲醛缩氨基脲或者其药学上可接受的盐。

6. 用于治疗中枢神经系统疾病的组合物,其特征在于所说的组合物含有通式 I 的化合物或其药用盐:



式中:  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 可以相同或者不同,各自代表氢原子或卤原子,

或者 C<sub>1-9</sub> 烷基、C<sub>3-9</sub> 环烷基、氰基、C<sub>1-9</sub> 烷氧基或 C<sub>6-10</sub> 芳氧基；R<sup>5</sup> 代表氢原子或 C<sub>1-9</sub> 烷基、C<sub>3-9</sub> 环烷基或 C<sub>6-10</sub> 芳基；X 为氧或硫；和药学上可接受的赋形剂。

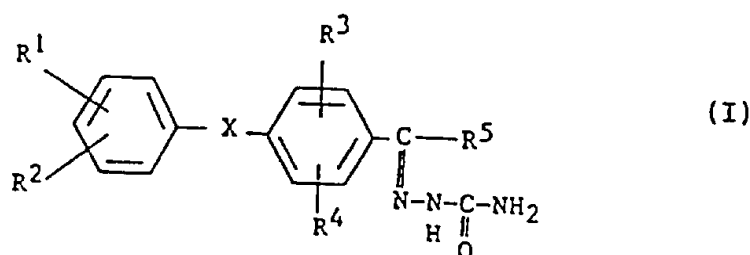
7. 按照权利要求 6 所述的组合物，其特征在于 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 可以相同或者不同，各自代表氢或卤素，R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 都为氢，R<sup>5</sup> 为氢或 C<sub>1-3</sub> 烷基，X 为 O 或 S。

8. 按照权利要求 6 所述的组合物，其特征在于 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 代表氢或氟，R<sup>5</sup> 为氢，X 代表氧。

9. 按照权利要求 6 所述的组合物，其特征在于所说化合物为 4-(4'-氟苯氧基) 苯甲醛缩氨基脲或者其药学上可接受的盐。

10. 按照权利要求 6 所述的组合物，其特征在于所说的化合物为 4-(硫苯氧基) 苯甲醛缩氨基脲或者其药学上可接受的盐。

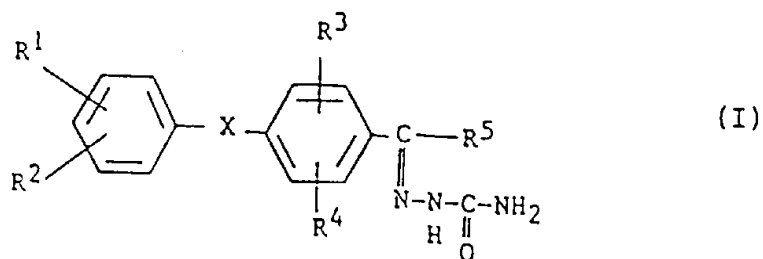
11. 一种制备通式 I 化合物的方法：



式中：R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 可以相同或者不同，各自代表氢原子或卤原子，或者 C<sub>1-9</sub> 烷基、C<sub>3-9</sub> 环烷基、氰基、C<sub>1-9</sub> 烷氧基或 C<sub>6-10</sub> 芳氧基；R<sup>5</sup> 代表氢原子或 C<sub>1-9</sub> 烷基、C<sub>3-9</sub> 环烷基或 C<sub>6-10</sub> 芳基；X 为氧或硫；但 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 不全为氢除外；

该方法特征在于使相应的(硫)酚与氟苯甲醛或者氟芳基酮于溶剂中，在碳酸钾的存在下、温度 100 至 200 °C、通非氧化性气体的条件下反应，形成中间体芳氧基-或者芳硫基-芳基醛类或酮类化合物，提取中间体，然后使中间体再与氨基脲反应，收集反应生成的所需化合物的沉淀。

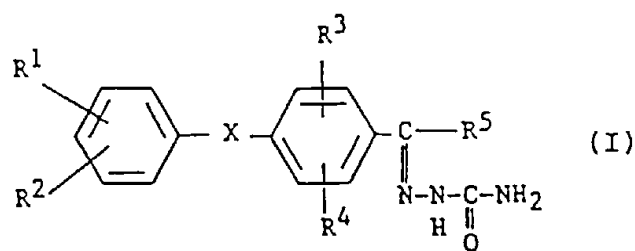
12. 一种制备通式 I 化合物的方法：



式中：R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可以相同或者不同，各自代表氢原子或卤原子，或者C<sub>1-9</sub>烷基、C<sub>3-9</sub>环烷基、氰基、C<sub>1-9</sub>烷氧基或者C<sub>6-10</sub>芳氧基；R<sup>5</sup>代表氢原子或C<sub>1-9</sub>烷基、C<sub>3-9</sub>环烷基或C<sub>6-10</sub>芳基；X为氧或硫；但R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>不全为氢除外；

该方法特征在于中间体醛类化合物是通过以下步骤制备：往4-羟基苯甲醛的吡啶溶液中加入苯甲酰氯或4-氯苯甲酰氯，然后把反应混合物倾入乙酸中，收集所生成的沉淀，重结晶，得到4-苯甲酰氧基苯甲醛或4-(4-氯苯甲酰氧基)苯甲醛。

13. 一种治疗人或动物中枢神经系统疾病的方法，其特征在于给予所说的病人有效量的具有通式I的化合物或其药用盐：



式中：R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可以相同或者不同，各自代表氢或卤原子，或者C<sub>1-9</sub>烷基、C<sub>3-9</sub>环烷基、氰基、C<sub>1-9</sub>烷氧基或者C<sub>6-10</sub>芳氧基；R<sup>5</sup>代表氢原子或C<sub>1-9</sub>烷基、C<sub>3-9</sub>环烷基或C<sub>6-10</sub>芳基；X为氧或硫。

14. 按照权利要求12所述的方法，其特征在于所说的疾病表现为惊厥或癫痫发作。

15. 按照权利要求12所述的方法，其特征在于所说的疾病表现为癫痫发作。

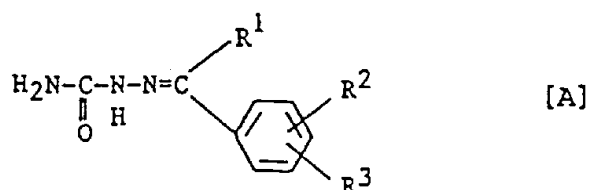
# 说明书

## 具有中枢神经系统活性的缩氨基脲及含有它们的药物制剂

本发明涉及具有中枢神经系统 (CNS) 活性的缩氨基脲及含有它们的药物制剂。本发明尤其涉及具有抗惊厥性质的缩氨基脲及其用于治疗或者预防人和动物惊厥及癫痫发作的用途。

许多年来, 在鉴定对人和动物有中枢神经系统活性的药物方面, 人们一直有着十分浓厚的兴趣, 特别是在用于治疗或预防癫痫发作以及其它中枢神经系统疾病的抗惊厥剂方面。

本发明的发明者之一进行的前期研究 (Dimmock 等人., 药物化学杂志 1993, 36, PP. 2243-2252) 表明, 通式 A 的许多芳基缩氨基脲在由腹膜内



注射给予小鼠时, 在最大电休克 (MES) 筛选和皮下给予亚戊基四唑 (scPTZ) 筛选中表现有抗惊厥活性。这些筛选被发展为分别用来检测对全身性强直一阵挛性癫痫发作和全身性失神惊厥具有保护作用的化合物的检测系统。

Krall 等在 “antiepileptic drug development: II. anticonvulsant drug screening”, *Epilepsia*, 1978, 19, pp. 409-428 中讨论过 MES 筛选和 scPTZ 筛选; 上述披露在此作为参考文献合并。

然而, 当以上述途径给予时, 通式 A 的化合物显示有神经毒性, 10 个具有代表性的化合物的保护指数 (PI, 即  $TD_{50}/ED_{50}$  的比值) 较低。

因此, 需要一些具有更强的抗惊厥作用 and 低毒性的化合物。

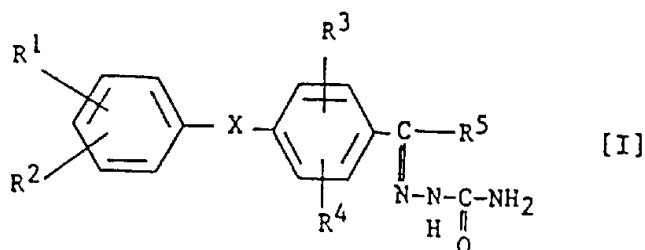
本发明的一个目的是提供具有中枢神经系统活性的化合物。

本发明的另一个目的是提供具有良好抗惊厥活性和可接受的神经毒性

的药物组合物。

本发明的另一个目的是还提供用于治疗病人和动物惊厥的方法，该方法没有不能接受的副作用。

按照本发明的一个方面，它提供了通式 I 的化合物：



式中：R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可以相同或者不同，各自代表氢原子或者卤原子，或者C<sub>1-9</sub>烷基、C<sub>3-9</sub>环脂肪族、氰基、C<sub>1-9</sub>烷氧基或者C<sub>6-10</sub>芳氧基；R<sup>5</sup>代表氢原子或者C<sub>1-9</sub>烷基、C<sub>3-9</sub>环烷基或者C<sub>6-10</sub>芳基；X为氧或硫。在本发明的化合物中，当烷基取代基存在时，可以是直链的，也可以是支链的。

然而，应该指出的是，上述通式 I 中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>都为氢时的化合物是Tomita等在“含二苯基醚核的醛衍生物合成”，日本化学会志，日本，1955, 75, 1021-1023中已公开的化合物，但它没有公开该化合物的抗惊厥性质。

按照本发明的另一个方面，它提供了包括通式 I 化合物及药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体的组合物。

按照本发明还有的另一个方面，它提供了一种用于治疗人或动物中枢神经系统疾病的方法，该方法包括给予所说的病人有效量的通式 I 的化合物。

本发明的化合物可以口服给予，它们可显示出很高的抗 CNS 惊厥效能，例如，在大鼠最大电休克筛选中表现出的ED<sub>50</sub>在1-5mg/kg的范围之内（更常见是在2-3mg/kg的范围之内），同时在使用最大剂量（例如500mg/kg）下没有表现出神经毒性，因此，有特别高的保护指数(PI)值。

本发明的化合物显然是通过不同于常用抗惊厥药物的一种或者多种机制起作用的。而且，因为至少本发明的化合物没有前惊厥特性，对某些肝

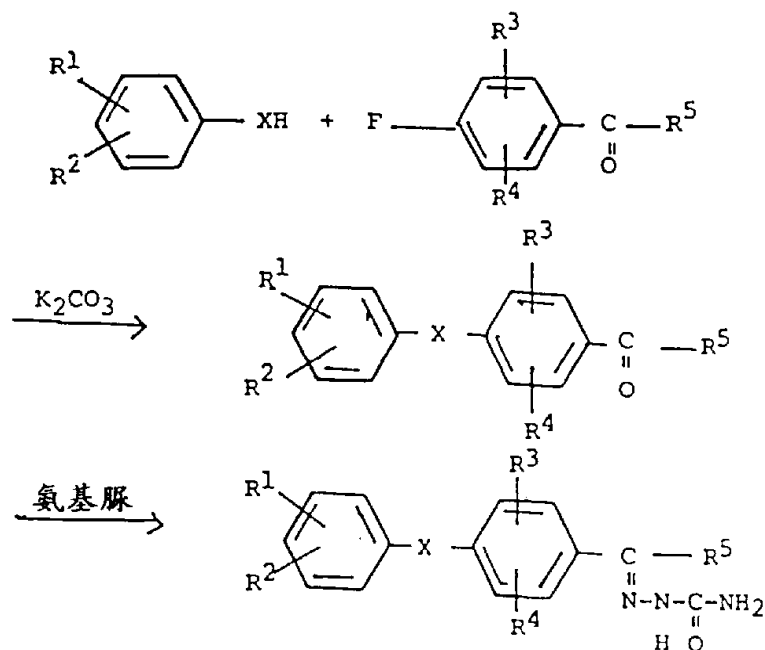
酶的活性也没有作用，所以，本发明的化合物没有常用抗惊厥药物的那些缺点。

图 1 是假设的受体部位简化示意图，图中显示对本发明化合物的不同结合区；

图 2 描述了表 1 至表 3 中所列化合物的基本骨架结构；

图 3 描述了表 4 至表 6 中所列化合物的基本化学结构。

本发明的化合物以及具有相关结构的化合物能通过不同的化学途径合成，例如，通过 Yeager 等公开的一种修改方法合成（“A Convenient Method for the Preparation of 4-Aryloxyphenols”，Synthesis, 1991, PP. 63-68；它公开后在此作为参考文献）。Yeager 等描述了一种生产芳氧基苯甲醛或者芳氧芳基酮的方法。这些中间体可再与氨基脒反应。这种途径可用下面的反应示意图加以说明：



上面所显示的反应体系需要生成中间体芳氧基或者芳硫基苯甲醛或酮，这些中间体可通过以下方法得到：适当的酚或者硫酚与氟苯甲醛或者氟芳基酮在适合的溶剂中（如二甲基乙酰胺），有无水碳酸钾的存在，在 100 ~ 200 °C 温度和一非氧化气体（例如，氮气）的气压下回流 5-10 小时，反应形成中间体芳氧基或者芳硫基苯甲醛或酮。冷却及加水后，用有机溶剂（如氯仿）提取中间体，干燥。中间体芳氧（硫）苯甲醛、芳氧（硫）芳基酮再通过与

氨基脒在乙醇水溶液中，室温下，反应 1 至数小时转化成所需要的缩氨基脒，收集最终产物的沉淀，重结晶。反应起始物通常以化学计算量反应，它们本身是能通过商业渠道得到的产品，特别是，可从 Aldrich Chemical Company, Milwaukee, USA 购得。

不希望本发明局限于一种特别的理论，我们认为本发明的化合物是通过在人或动物脑中一种假设的受体部位排列他们的分子而发挥它们抗惊厥活性的，因此，可假设这样的相互作用发生在如图 1 所示受体的三个区域，它们是芳基结合区、氢键区和远侧结合区。

这些部位被认为分别与化合物的邻近芳环(邻接缩氨基脒的环)、缩氨基脒本身( $H_2NCONHN=$ )和远侧芳环作用。本发明的化合物中的远侧芳环和远侧某些取代基以及较小程度上的近端芳环显然加强了化合物分子在受体部位上的吸附，从而提高了化合物的效能。

式 I 化合物及具有非常相关结构化合物的系统合成和评价已显示出以下一般原则：

(i) 结合在碳酰亚胺 (Carbimino) 碳原子上的次甲氢被更大的基团取代不会明显影响化合物的抗惊厥活性；(ii) 芳氧基或芳硫基在近端环的邻位或间位位置时导致化合物抗惊厥活性的降低或者丧失；(iii) 醚氧被硫或磺酰氧基取代时，化合物具有相似的抗惊厥活性，但其它的间隔基团可降低化合物的抗惊厥效能；(iv) 远侧芳环上取代基大小的减小，化合物抗惊厥活性会增强；(v) 当远侧烷基上的取代基至少一个处于对位位置时，化合物具有高抗惊厥活性。

因此，本发明特别优选的化合物是  $R^1$  和  $R^2$  都为氢或卤素(最优选氟)， $R^3$ 、 $R^4$  都为氢， $R^5$  为氢或  $C_{1-3}$  烷基，X 为 O 或 S(最优选 O)。

按照本发明，特别优选的化合物是 4-(4'-氟苯氧基)苯甲醛缩氨基脒和 4-(硫苯氧基)苯甲醛缩氨基脒。这些化合物在 MES 筛选中表现出高活性，低毒性及在角膜激动大鼠筛选模型上表现出能提供保护作用而没有不良特征，例如前惊厥特性。

附带地，角膜激动大鼠筛选模型在 R. J. Racine “通过电刺激对匀癫痫发作活性的修饰。II，运动癫痫，” 电子脑造影, 临床 神经精神, 1972, 32, 281-294 和 G. Skeen et al. “电子刺激角膜后激动的癫痫的发展，”



神经科学会志, 1990, 16(1), 307 中有描述, 这些资料公开后在此作为参考文献。

当腹腔注射给予小鼠时, 本发明的化合物在某些情况下可能有很高的神经毒性。例如, 在所试验化合物中发现大约 65 % 的化合物有神经毒性, 本发明的化合物的生物活性定量已显示在 MES 筛选中 PI 在 2 ~ 14 的范围之内, 而在 scPTZ 筛选中为 1 ~ 3。但是, 现已发现, 当化合物口服给予大鼠时, 这种神经毒性消失或者降低到可接受的水平。而且, 当由腹膜内注射给予时, 它们在 MES 筛选和 scPTZ 筛选中都表现出高活性, 但当口服给予时, 它们在 MES 筛选仍表现出高活性, 而在 scPTZ 筛选中表现出的活性降低。例如, 对化合物 4-(4'-氟苯氧基) 苯甲醛缩氨基脲而言, 在大鼠口服筛选中, 口服给予大鼠, ED<sub>50</sub> 为 1.59mg/kg, PI 大于 315。可是, 在 scPTZ 筛选中, 该化合物在 125mg/kg 的剂量下没有产生保护作用, 在 250mg/kg 的剂量下也只有 10 % 的大鼠受到保护。在使用的最大剂量(500mg/kg)下没有神经毒性, 导致特别高的保护指数。

本发明的化合物可口服给予人, 优选剂量为 50-75mg/kg, 通常与以下惰性药学上可接受的化合物配制成组合物的形式。例如, 稀释剂(例如, 磷酸钙二水合物、硫酸钙二水合物、纤维素、葡萄糖、乳糖、甘露醇、淀粉、山梨醇、蔗糖和基于蔗糖的一些物质), 粘合剂和胶粘剂(例如, 阿拉伯胶、纤维素衍生物、明胶、葡萄糖、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、藻酸盐、山梨醇、预凝胶化的淀粉、淀粉糊和西黄蓍胶), 崩解剂(例如, 藻酸盐、纤维素及其衍生物、粘土、交联 PVP、淀粉及其衍生物), 润滑剂(例如, 聚乙二醇、硬脂酸、盐及其衍生物、表面活性剂、滑石粉和蜡), glidants(玉米淀粉、二氧化硅衍生物和滑石粉), 着色剂、香味剂和甜味剂(例如, FD&C 和 D&C 染料和胭脂红、芳香油和喷干香味剂、人造甜味剂和天然甜味剂)。

组合物可被配制成用于口服给药的常规形式的任何一种, 例如, 粉剂、胶囊、片剂、泡腾剂、锭剂、溶液、糖浆等等。

在下面的实施例中更详细地描述了本发明, 但是, 这并不限制本发明的范围。

#### 实施例 1

下面表 1 中所表示的化合物 2a 至 5v 可用前面提到过的方法合成。所

列举化合物的结构相应于在表 2 中所表示的那些具有相同第一位数字(2、3、4 或 5)的那些化合物, 仅取代基在表 1 中确认。

表 1. 系列 2 ~ 5 化合物的芳基取代基、物理参数及其腹腔内注射给予小鼠、口服给予大鼠后的抗惊厥评价

化合物	芳基 取代基	m.p.(°C)	产率 %	腹腔内注射给予小鼠 <sup>a</sup>						口服给予大鼠 <sup>b</sup>						
				MES 筛选		scPTZ 筛选		毒性 筛选		MES 筛选		MES 筛选		MES 筛选		
				0.5h	4h	0.5h	4h	0.5h	4h	0.25h	0.5h	1h	2h	4h		
<u>2a</u>	H	198-199	40	--	--	--	--	--	--	--	--	50	--	2	1	1
<u>2b</u>	4-F	210-212	48	--	--	--	--	--	--	--	--	30	0	1	2	4
<u>3</u>	H	224-225	70	--	300	--	--	--	--	--	--	50	--	--	--	--
<u>4a</u>	H	224-225	60	100	300	--	--	--	--	--	--	50	--	3	4	4
<u>4b</u>	4-F	233-234	65	30	100	--	--	--	--	--	--	50	2	4	4	4
<u>4c</u>	4-Cl	225-226	40	30	30	30	--	300	30	300	30	50	4	4	4	4
<u>4d</u>	4-Br	225-226	60	30	30	--	--	300	30	300	30	50	1	4	4	4
<u>4e</u>	4-I	221-222	71	30	30	100	300	300	100	300	100	50	3	4	4	4
<u>4f</u>	4-CH <sub>3</sub>	219-221	50	30	100	--	--	--	--	--	--	50	3	4	4	4
<u>4g</u>	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	280	72	--	300	--	300	--	300	300	300	12.5	--	--	3	1

表 1 续

化合物	芳基 取代基	m.p.(°C)	产率 %	腹腔内注射给予小鼠 <sup>a</sup>				口服给予大鼠 <sup>b</sup>						
				MES 筛选	scPTZ 筛选	毒性 筛选	MES 筛选	0.25h	0.5h	1h	2h			
				0.5h	4h	0.5h	4h	剂量 (mg/kg)	0.25h	0.5h	1h	2h		
<u>4h</u>	4-OCH <sub>3</sub>	218-220	60	100	100	--	--	300	50	--	4	4	4	4
<u>4i</u>	4-OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	209-210	55	--	300	--	--	--	50	--	--	--	1	1
<u>4j</u>	4-CN	218-220	40	30	30	30	300	100	12.5	2	4	4	4	4
<u>5a</u>	2-F	228-230	42	100	300	300	--	--	50	2	4	4	4	4
<u>5b</u>	3-F	209	42	30	300	100	300	300	50	4	4	4	4	4
<u>5c</u>	2,3-F <sub>2</sub>	225	50	100	100	300	--	--	12.5	--	3	4	4	4
<u>5d</u>	2,4-F <sub>2</sub>	229-230	42	30	30	100	--	--	50	3	4	4	4	4
<u>5e</u>	2,5-F <sub>2</sub>	230	65	100	300	100	300	300	12.5	--	1	1	4	1
<u>5f</u>	2,6-F <sub>2</sub>	232	30	30	30	300	300	300	12.5	0	2	4	4	4
<u>5g</u>	3,4-F <sub>2</sub>	212-213	86	100	30	30	300	--	50	2	4	4	4	4
<u>5h</u>	2-Cl	207-208	42	30	30	100	300	300	50	3	4	4	4	4

表 1 续

化合物	芳基 取代基	m.p.(°C)	产率 %	腹腔内注射给予小鼠 <sup>a</sup>				口服给予大鼠 <sup>b</sup>								
				MES 筛选		scPTZ 筛选		毒性 筛选		MES 筛选						
				0.5h	4h	0.5h	4h	0.5h	4h	0.25h	0.5h	1h	2h	4h		
<u>5i</u>	3-Cl	185-186	35	30	100	30	300	300	100	50	--	4	4	4	4	3
<u>5j</u>	3,4-Cl <sub>2</sub>	216-217	45	300	30	--	--	--	300	50	--	2	4	4	4	4
<u>5k</u>	2-F,4-Cl	225-226	60	30	30	--	--	100	30	12.5	2	4	4	4	4	4
<u>5l</u>	2-Cl,4-F	209-210	59	30	30	--	--	100	300	50	4	4	4	4	4	4
<u>5m</u>	2-Br,4-F	203-205	40	100	100	300	--	300	300	50	4	4	4	4	4	4
<u>5n</u>	2-CH <sub>3</sub>	205	25	30	100	100	100	300	300	12.5	--	4	3	4	4	4
<u>5o</u>	3-CH <sub>3</sub>	205-206	35	30	100	--	--	100	300	12.5	--	4	4	3	2	2
<u>5p</u>	4-C <sub>1</sub> H <sub>5</sub>	210	40	30	30	--	--	300	100	12.5	--	2	4	4	4	4
<u>5q</u>	4-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	215	53	100	100	300	--	--	300	12.5	--	1	2	4	2	2
<u>5r</u>	4-s-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	192-193	38	100	30	--	100	300	100	12.5	--	2	2	3	4	4
<u>5s</u>	4-t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	200-202	48	100	30	--	100	100	100	12.5	--	--	4	4	4	4

表 1 续

化合物	芳基 取代基	m.p.(°C)	产率 %	腹膜内注射给予小鼠 <sup>a</sup>				口服给予大鼠 <sup>b</sup>					
				MES 筛选	scPTZ 筛选	毒性 筛选	剂量 (mg/kg)	MES 筛选	筛选	筛选	筛选		
				0.5h	4h	0.5h	4h	0.5h	1h	2h	4h		
<u>5t</u>	4-t-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	190	30	--	--	--	300	-	-	-	-	-	-
<u>5u</u>	4-O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	203	35	300	100	300	300	12.5	--	--	--	--	2
<u>5v</u>	4-O-n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	204-206	20	--	--	--	300	-	-	-	-	-	-
苯妥英				30	30	--	100	100	-	-	-	-	-
酰胺咪嗪				30	100	100	300	-	-	-	-	-	-
丙戊酸				--	--	300	--	--	-	-	-	-	-

a 给予的剂量为 30、100 和 300 mg/kg。表中的数字表示在半数或更多的小鼠中证明有生物活性的最小剂量。在注射药物后的 0.5 小时和 4 小时观察动物。虚线—表示未观察到抗惊厥活性和神经毒性。

b 筛选栏中的数字表示 4 只大鼠中受到保护的动物数。虚线—表示无活性，标志 - 表示未对该化合物进行筛选。

各种不同化合物的合成详细描述如下。

### 中间体的合成

在合成化合物 3 中需用作起始物的 3-苯氧基苯甲醛购自 Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI.。在合成其它化合物中需要的中间体芳氧芳基醛和芳硫芳基醛制备如下。

往合适的酚或硫酚(0.15M)和 4-氟苯甲醛、4-氟乙酰苯乙酮或 4-氟丙酰苯乙酮(0.14M)的 100mL 二甲基乙酰胺溶液中加入无水碳酸钾(0.12M)。在 155 °C, 氮气下, 加热回流混合物, 用以苯: 甲醇(9 : 1 体积比)为溶剂系统的薄层色谱(TLC)监测反应的进程。反应约 5-10 小时后, 冷却混合物, 加水(100mL)。用氯仿(2 × 100mL)提取反应混合物, 合并有机提取物, 然后用氢氧化钠水溶液(4 % w/v)和水洗。经无水硫酸镁干燥后, 在真空中除去溶剂, 然后对油状生成物进行减压蒸馏得到合适的芳氧芳基、芳硫芳基醛或酮。馏出物的纯度用以苯: 甲醇(9 : 1 体积比)为溶剂系统的薄层色谱(TLC)检测。具有代表性的中间体 4-苯氧基苯甲醛的 <sup>1</sup>H NMR 图谱数据如下: δ(CDCl<sub>3</sub>): 9.94(S, 1H, CHO)、7.82-7.88(2t, 2H, 近端芳环的邻位氢)、7.38-7.46(3t, 2H, 近端芳环的间位氢)、7.20-7.27(3t, 1H, 远侧芳环的对位氢)、7.03-7.12(3t, 4H, 远侧芳环的邻位和间位氢)。

### 终产物的合成

往芳氧芳基醛或芳硫芳基醛(0.01M)的乙醇溶液(95 %, 30mL)中, 边搅拌边缓慢加入盐酸氨基脒(0.01M)、醋酸钠(0.01M)和水(10ml)的混合物。反应混合物在室温下搅拌 1 - 2 小时, 收集沉淀, 用乙醚冲洗、干燥, 然后用 95 % 乙醇(化合物 3, 4b、4e、4h、5b-3、5k-e、5v)、无水乙醇(化合物 4a、4c、4d、4g、4i、5a、5f-j、5u)或甲醇(化合物 4f)重结晶。文献记载的化合物 4a 的熔点(°C)为 219-220 °C

表中所示各化合物的熔点未加以校正。元素分析(C、H、N)除化合物 5n(计算值为 C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: N, 15.60, 实测: N, 14.80)以外, 其余在计算值的 0.4 % 之内。<sup>1</sup>H NMR 图谱用 BRUKER AM 300 FT(商标)NMR 仪器获得。薄层色谱(TLC)用硅胶板加荧光指示剂进行。

### 图 3 中类型 15 化合物的合成

在合成未取代化合物过程中需要的 3-苯氧基苯甲醛购自 Aldrich

Chemical Company, Milwaukee, WI. 其它作为中间体的醛类化合物制备如下。

往4-羟基苯甲醛(0.04M)的吡啶(100mL)溶液中加入苯甲酰氯或4-氯苯甲酰氯(0.05M)。室温下过夜后,往反应混合物中注入乙酸(2N, 100mL)。收集沉淀,用水洗,然后用水-甲醇重结晶,得到在合成化合物68和69中分别需要的4-苯甲酰氧基苯甲醛和4-(4-氯苯甲酰氧基)苯甲醛。在合成化合物70中需要的4-苯磺酰苯甲醛制备如下。将苯亚磺酸钠(0.11M)和4-氯苯甲醛(0.1M)的无水二甲亚砷混合物(75mL)在100℃、氮气条件下搅拌18小时,然后倾倒在冰上(~200g)。收集沉淀,用水冲洗,用乙醇(95% V/V)重结晶。最后,于0℃~10℃往搅拌着的4-羟基苯甲醛(0.16M)的二氯甲烷(90mL)和三乙胺(35mL)溶液中滴加苯磺酰氯或者4-甲基苯磺酰氯(0.20M),费时10分钟,再过15分钟后,用二氯甲烷稀释反应混合物,然后用水、盐酸(10% W/V)、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液依次提取。干燥所得的有机提取物后,除去溶剂,得到进一步合成所需的中间体产品。化合物用以苯:甲醇(7:3)为溶剂系统的TLC均匀化。所测熔点与文献报道的一致。

这些中间体醛类化合物如前面描述的那样被用来与氨基脒反应。

### 图3中类型17和18化合物的合成

这些化合物是用文献中方法从合适的芳氧芳基醛和芳硫芳基醛开始制备的(Dimmock, J. R.; McColl, J. M.; Wonko, S. L.; Thayer, R. S.; Hancock, D. S. 一些芳基烷基酮的硫代缩氨基脒及有关化合物的抗惊厥活性评估, 欧洲药物化学杂志。1991, 26, 529-534; 和 Dimmock, J. R.; Puthucode, R. N.; Lo, M. S.; Quail, J. W.; Yang, J.; Stables, J. P. 抗惊厥芳基缩氨基脒的伯氨基结构修饰, 药学, 1996, 51, 83-88)。反应物在回流条件下加热6小时, 室温搅拌时间为8小时, 10小时和14小时。在一个实验中, 反应混合物要在60℃加热0.5小时。该类型中所有的化合物都用乙醇(95% V/V)重结晶。

### log P值的测定

log P的数值是用以前报道过的方法测定的(Dimmock, J. R.; Phillips, O. A.; Wonko, S. L.; Hickie, R. A.; Tuer, R. G.; Ambrose, S. J.; Reid,



R. S.; Mutus, B.; Talpas, C. J. Evaluation of Some Mannich bases of Conjugated styryl Ketones and related Compounds Versus the WiDr colon cancer in vitro. Eur. J. Med. Chem. 1989, 24, 217-226.), 只是其中的溶液是用 1-辛醇加入缓冲液制备而成。由于这些化合物在水中溶解性低, 所以它们的  $\lambda_{\max}$  和  $\epsilon$  值是用 1-辛醇而不是 Ph7.4 的磷酸盐缓冲液测得的。

### 实施例 2

按照实施例 1 制备的化合物的最初抗惊厥评价是通过腹膜内注射给予小鼠而进行的。保护作用 and/or 神经毒性是在每个缩氨基脲以 30、100 和 300mg/kg 的剂量给予动物后 0.5 和 4 小时测定的。这些结果表示在上面的表 1 中。

在 MES 筛选中, 除化合物 2a、b、5t、v 以外, 其它的化合物均有活性, 而在 scPTZ 实验中只有 60 % 的化合物能提供保护作用。大约 70 % 的缩氨基脲类表现有神经毒性。对所选取的化合物进行了生物活性定量, 这些数据在下面表 2 中给出。

表 2. 所选化合物经腹腔内注射给予小鼠后, 在 MES、scPTZ 和神经毒性筛选中的评价

化合物	MES 筛选			scPTZ 筛选			神经毒性筛选			PI	
	t	ED <sub>50</sub> (mg/kg) (95% CI)	斜率 (SE)	t	ED <sub>50</sub> (mg/kg) (95% CI)	斜率 (SE)	t	TD <sub>50</sub> (mg/kg) (95% CI)	斜率 (SE)		$\left(\frac{TD_{50}}{ED_{50}}\right)_{MES}$ $\left(\frac{TD_{50}}{ED_{50}}\right)_{scPTZ}$
<u>4b</u>	1	12.86 (10.54-17.09)	8.28 (3.00)	1	>54	--	1	108.03 (71.52-157.52)	3.69 (0.96)	8.40	--
<u>4f</u>	1	14.65 (10.44-19.23)	5.59 (1.91)	1	88.55 (45.52-173.94)	1.87 (0.57)	2	203.73 (132.44-271.13)	4.29 (1.31)	13.91	2.30
<u>5a</u>	0.5	20.69 (18.68-22.14)	18.59 (5.63)	0.5	>220	--	2	170.01 (146.81-191.65)	12.36 (3.80)	8.22	--
<u>5c</u>	1	45.78 (41.39-52.15)	15.53 (5.71)	1	>350	--	2	292.55 (209.59-379.29)	5.78 (1.77)	6.39	--
<u>5d</u>	0.25	11.25 (6.68-19.16)	2.78 (0.86)	0.25	57.85 (30.13-93.95)	1.70 (0.54)	1	96.81 (77.60-113.81)	11.50 (4.08)	8.61	1.67
<u>5e</u>	1	14.48 (9.53-18.91)	4.62 (1.35)	0.5	72.78 (49.01-99.12)	4.27 (1.34)	2	94.80 (59.86-156.29)	3.17 (1.09)	6.55	1.30
<u>5i</u>	0.5	27.69 (20.39-36.12)	6.01 (2.08)	0.5	41.16 (26.98-56.74)	3.53 (0.91)	2	64.48 (42.03-84.72)	4.54 (1.36)	2.33	1.57

表 2 续

化合物	MES 筛选			scPTZ 筛选			神经毒性筛选			PI	
	t (h)	ED <sub>50</sub> (mg/kg) (95% CI)	斜率 (SE)	t (h)	ED <sub>50</sub> (mg/kg) (95% CI)	斜率 (SE)	t (h)	TD <sub>50</sub> (mg/kg) (95% CI)	斜率 (SE)		$\left(\frac{TD_{50}}{ED_{50}}\right)_{MES}$
<u>51</u>	1	13.12 (8.70-20.12)	3.12 (1.03)	1	>68	--	1	62.46 (55.56-67.86)	15.48 (4.84)	4.76	--
<u>52</u>	已计划										
<u>53</u>	已计划										
<u>54</u>	4	13.36 (10.393-16.258)	6.945 (2.045)	1	86.93 (71.514-108.966)	11.442 (4.493)	4	131.27 (110.848-158.464)	6.467 (1.703)	9.825	1.510
<u>55</u>	4	8.87 (7.704-4.957)	13.063 (3.833)	4	>150.00	--	4	105.92 (85.053-142.591)	6.313 (1.976)	11.934	<0.706
<u>56</u>	2	11.27 (8.313-12.872)	10.881 (4.272)	2	>200	--	2	124.53 (81.064-175.187)	3.924 (1.095)	11.048	<0.623
苯妥英	1	6.32 (5.44-7.23)	11.24 (3.52)	1	>50	--	0.5	41.23 (36.90-46.14)	14.39 (4.82)	6.52	--
酰胺咪嗪	0.25	9.85 (8.77-10.7)	20.8 (7.15)	0.25	>50	--	0.25	47.8 (39.2-59.2)	7.98 (2.37)	4.85	--
丙戊酸盐	0.25	287 (237-359)	7.31 (2.48)	0.25	209 (176-249)	8.51 (2.69)	0.25	483 (412-571)	12.3 (4.01)	1.68	2.31

大多数化合物是通过口服给予大鼠检测其活性的。最初给予缩氨基脲的剂量为 50mg/kg。如表 1 中数据所示, 在 MES 筛选中, 除化合物 3 以外, 其它被检测的化合物在此剂量下均表现出活性。为了辨别那些具有明显口服给药活性的化合物, 把给药剂量减少 4 倍至 12.5mg/kg, 结果显示在 MES 筛选中所有实验都表现出保护作用。使用表 1 中所示的剂量, 除化合物 5l 以外, 口服给予其它化合物在 0.25 ~ 4 小时内未观察到神经毒性, 而口服给予化合物 5l 后 1、2 和 4 小时, 1/4 的大鼠被致神经缺陷。化合物 4e、5b、d、g-i、n、q、r 是以表 1 中所示的剂量在 scPTZ 筛选中评价的, 但结果是它们或者无活性(化合物 5b、d、g、i、q) 或者显示仅仅为边缘活性, 其详细情况提供如下。我们挑选了一些化合物进行定量, 所得到的数据描述在表 3 中。

表 3. 所选化合物经口服给予大鼠后, 在 MES 和神经毒性试验中的评价

化合物	MES 筛选			神经毒性筛选			PI <sup>a</sup>
	t (h)	ED <sub>50</sub> (mg/kg) (95% CI)	斜率 (SE)	t(h)	TD <sub>50</sub> (mg/kg) (95% CI)	斜率 (SE)	
<u>4b</u>	2	1.59 (1.01-2.25)	3.17 (0.84)	¼-24 <sup>b</sup>	>500	--	>315
<u>4f</u>	2	3.43 (2.282-4.726)	4.121 (1.324)	2	>500	--	>145.57
<u>5c</u>	4	6.15 (3.69-9.71)	2.55 (0.69)	--	--	--	--
<u>5e</u>	2	11.44 (7.61-15.75)	4.12 (1.32)	--	--	--	--
<u>5g</u>	4	2.37 (1.54-3.62)	3.18 (0.81)	¼-24 <sup>b</sup>	>500	--	>210
<u>5k</u>	4	1.13 (0.713-2.005)	2.661 (0.949)		>90		>79.179
<u>5n</u>	2	5.65 (3.79-7.81)	3.65 (0.98)	¼-24 <sup>b</sup>	>500	--	>88

$\underline{S}_o$	1	3.07 (2.579-3.944)	7.114 (2.292)		>500		>162.47
$\underline{S}_p$	6	6.48 (2.970-15.536)	1.98 (0.753)	--	--	--	--
$\underline{S}_q$	2	2.63 (1.689-3.926)	3.213 (0.819)		>500		>190.02
$\underline{S}_r$	4	3.21 (2.252-4.636)	3.575 (1.022)		>3.22		>100.16
$\underline{S}_s$	4	1.68 (1.146-2.438)	4.437 (1.281)		>500		>297.24
$\underline{S}_u$	4	45.81 (19.481-315.522)	1.327 (0.524)				

表 3 (续)

化合物	MES 筛选			神经毒性筛选			PI <sup>a</sup>
	t (h)	ED <sub>50</sub> (mg/kg) (95% CI)	斜率 (SE)	t(h)	TD <sub>50</sub> (mg/kg) (95% CI)	斜率 (SE)	
苯妥英	2	23.2 (21.4-25.4)	15.1 (4.28)	1/4-24 <sup>b</sup>	>500		>21.6
酰胺咪嗪	1	3.57 (2.41-4.72)	3.84 (1.15)	1	361 (319-402)	11.4 (2.96)	101
丙戊酸盐	0.5	395 (332-441)	8.13 (2.76)	0.5	859 (719-1148)	6.57 (2.17)	2.17

a PI 表示保护指数, 即  $TD_{50}/ED_{50}$ .

b 在口服给药后的 0.25、0.5、1、3、4、6、8 和 24 小时检测化合物。

对化合物 4b 进行了进一步的生物评价。化合物 4b 经腹膜内注射给予大鼠后, 在 MES 和神经毒性筛选中,  $ED_{50}$  和  $TD_{50}$  分别为 2.37 和 80.09mg/kg, PI 为 33.8。在角膜被燃大鼠筛选中, 该化合物的  $ED_{50}$  为 3.93mg/kg。化合物 4b 以日剂量 100mg/kg 口服给予大鼠 3 天。然后, 取出肝脏, 比较给药动物和对照动物的肝组织, 比较的内容是: 肝重和细胞色素 P450、P-硝基茴香醚 O-脱甲基酶、UDP-葡萄糖醛酸基转移酶、磺基转移酶、乙氧试卤灵 (resorfin) O-脱乙基酶、戊氧试卤灵 O-脱烷基酶、谷胱甘肽 S-转移酶和苯醌还原酶的酶活性以及微粒体的蛋白产量。经检测, 给药动物的肝脏特性与对照组动物的相比无差异 ( $P>0.05$ )。

在小鼠静脉注射戊二烯亚戊基四唑试验中观察了化合物 4b 和 5g 的前惊厥特性; 给予的剂量为在表 2 中所示的化合物 4b 和 5g 的 MES  $ED_{50}$  和  $TD_{50}$  数值。两药都不具有这种不需要的特征, 当给药剂量为 108mg/kg 时, 化合物 4b 能增加阵挛的时间。我们还评价了化合物 4b 和 5g 对皮下给予小鼠荷包牡丹碱和印防已毒素引起的惊厥的预防能力。在这两种筛选中, 缩氨基脲 4b 具有部分保护作用, 而化合物 5g 则无活性。另外, 化合物 4b 在小鼠皮下给予马钱子碱试验中表现没有保护作用。

这些试验的全部细节描述如下。

腹膜内注射给予小鼠。

除总结在表 1 中的资料以外, 一些化合物经腹膜内注射给予小鼠后, 在不同的剂量 (mg/kg) 和时间间隔引起下面的副作用。首先, 在 scPTZ 筛选中, 记录了化合物 4c 和 5f 的肌阵挛反射: 化合物 4c: 30, 100; 0.5 小时、化合物 5f: 100, 300; 0.5 小时。其次, 在 scPTZ 筛选中, 按如下所示观察了连续癫痫发作活动: 化合物 4c: 300; 0.5 小时; 100、300; 4 小时; 化合物 4d: 100, 300; 0.5 和 4 小时; 化合物 4j: 100、300; 0.5 和 4 小时; 化合物 5i: 300; 0.5 小时; 化合物 5l: 300、0.5 和 4 小时; 化合物 5o: 100、300; 0.5 小时和化合物 5s: 300; 4 小时。在 scPTZ 筛选中, 当化合物 5o 以 300mg/kg 给予小鼠时, 在 4 小时末, 动物在连续癫痫发作活动后死亡。

口服给予大鼠

用表 1 中所显示的剂量, 几个化合物在 scPTZ 筛选中表现出边缘活性。

这些化合物以及在不同时间段受到保护的大鼠数量如下：化合物 4e：0.5、1、4 小时后 1/4；化合物 5h：4 小时后 1/4；化合物 5n：0.5、1、2 小时后 1/4 和化合物 5r：1、4 小时后 1/4，2 小时后 2/4。

#### 化合物 4b 腹膜内注射给予大鼠

在 MES 筛选中，大鼠腹膜内注射给药后 4 小时，化合物 4b 的  $ED_{50}$ 、95 % CI 值和斜率 (SE) 为：2.37、1.39-3.57 和 2.65 (0.76)，对应的  $TD_{50}$  数据为：80.90、66.14-87.27 和 17.02 (6.41)。在 scPTZ 筛选中，化合物 4b 腹膜内注射 125 和 250mg/kg 后，对 0/2 和 1/10 大鼠显示出有保护作用。

#### 化合物 4b 的大鼠角膜被燃试验

角膜被燃大鼠试验按已报道的方法进行(如上面所描述的)。动物口服给予化合物 4b，2 小时后接受电刺激。 $ED_{50}$  为把发作从阶段 5 降到阶段 3 或者更低所需的剂量，这几个阶段描述如下：阶段 1 是口和面阵挛，阶段 2 是阶段 1 加点头，阶段 3 是阶段 2 加前肢阵挛，阶段 4 是阶段 3 加举起，阶段 5 是阶段 4 加反复的举起和落下。化合物 4b 的  $ED_{50}$  (mg/kg)、95 % CI 和斜率 (SE) 数值为：3.93、2.40 ~ 6.09 和 3.62 (1.10)。3 个参照药物的  $ED_{50}$  数据 (mg/kg，括号中表示 95 % CI) 和测试的时间为：苯妥英：>100、0.25 小时；酰胺咪嗪：28.90 (7.72 ~ 75.59)、1 小时和丙戊酸盐：117.41 (67.98 ~ 189.02)、0.25 小时。

#### 化合物 4b 慢性口服给药对大鼠肝脏的影响

大鼠每天给予化合物 4b 100mg/kg，连续 3 天。取出肝脏称重，然后以只接受赋形剂(经声波处理的 0.5 % 甲基纤维素)的动物作对照，观察比较化合物 4b 对肝脏微粒体系统的影响。<sup>21-23</sup>

#### (VI) 化合物 4b 和 5g 在记时的静脉内注射戊二烯亚戊基四唑试验中的评价

小鼠腹膜内注射含化合物 4b 和 5g 的甲基纤维素溶液 (0.5 %)。所使用的剂量约为 MES 试验中的  $ED_{50}$  值和  $TD_{50}$  数值。1 小时后，含有戊二烯亚戊基四唑 (0.5 %)、氯化钠和肝素钠 (10 个美国药典单位/ml) 的水溶液以 0.37ml/分钟 (化合物 4b) 和 0.34ml/分钟 (化合物 5g) 的速度由尾静脉输注给小鼠。记录下试验和对照动物从开始输注到动物出现第一次抽搐的时间和阵挛发作的时间。由这些数据可以得到所输注的戊二烯亚戊基四唑的量。10 只动

物用作对照，每只动物按照剂量给予，化合物 4b 13mg/kg 的剂量除外，因其对照只用 9 只动物。用秒表示动物出现第一次抽搐的时间、用 mg/kg 表示所给予的戊二烯亚戊基四唑的量和 P 值如下：化合物 4b (剂量为 13mg/kg)：32.2、32.3(1.4)、>0.05；化合物 4b (剂量为 108mg/kg)：32.2、32.6(0.8)、>0.05；化合物 5g (剂量为 15mg/kg)：32.8、32.9(1.4)、>0.05；化合物 5g (剂量为 95mg/kg)：34.6、34.6(1.5)、>0.05。用秒表示开始阵挛的时间、用 mg/kg (SE) 表示所给予的戊二烯亚戊基四唑的量以及 P 值的相关数据为：化合物 4b (剂量为 13mg/kg)：37.6、37.6(1.5)、>0.05；化合物 4b (剂量为 108mg/kg)：41.5、42.1(1.4)、<0.01；化合物 5g (剂量为 15mg/kg)：41.2、41.2(2.6)、0.05；化合物 5g (剂量为 95mg/kg)：44.4、44.4(2.5)、>0.05。

#### (VII) 化合物 4b 和 5g 在其它化学诱导癫痫发作模型中的评价

在皮下给予小鼠化学惊厥量的荷包牡丹碱和印防已毒素前 1 小时 (4b) 和前 0.5 小时 (5g) 分别给予各种剂量的化合物 4b 和 5g。同时还观察化合物 4b 在皮下给予马钱子碱后的保护作用。就化合物 4b 来说，在皮下给予荷包牡丹碱试验中，不同剂量 (mg/kg) 下受到保护的动物数为：0/8 (54)、3/8 (108) 和 3/8 (216)。在皮下给予印防已毒素试验中，不同剂量 (mg/kg) 下受到保护的动物数为：1/8 (27)、5/16 (108)、2/8 (216)。在这两个试验中，化合物 5g 在 12-96mg/kg 剂量范围内表现出没有作用。在皮下给予马钱子碱试验中，缩氨基脲化合物 4b 在 13.5 - 108mg/kg 剂量范围内没有保护作用。每个剂量用 2 只动物，化合物 4b 的荷包牡丹碱试验和印防已毒素试验除外，在该实验中，每个剂量用 8 或 16 只动物。

#### 实施例 3

制备具有表 4 所示结构的化合物。所列举化合物的结构相应于图 3 所显示的具有相同的第一个数字 (12、13、14、15、16、17 或 18) 的那些化合物，仅取代基在表 4 中确认。



表 4. 系列 12 ~ 18<sup>°</sup> 化合物的芳基取代基、物理参数及其腹膜内注射给予小鼠、口服给予大鼠后的抗惊厥评价

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m.p. (°C)	产率 %	腹膜内注射给予小鼠 <sup>b</sup>						口服给予大鼠 <sup>c</sup>						
					MES 筛选		scPTZ 筛选		毒性 筛选		MES 筛选		MES 筛选		MES 筛选		
					0.5h	4h	0.5h	4h	0.5h	4h	0.25h	0.5h	1h	2h	4h		
<u>12a</u>	H	F	240°	65	30	100	--	--	--	--	50	2	4	4	4	4	4
<u>12b</u>	H	H	224-225	60	100	300	--	--	--	--	50	--	3	4	4	4	4
<u>12c</u>	H	Cl	225-226	40	30	30	30	300	30	300	30	4	4	4	4	4	4
<u>12d</u>	H	Br	225-226	60	30	30	--	300	30	300	30	1	4	4	4	4	4
<u>12e</u>	H	CH <sub>3</sub>	219-221	50	30	100	--	--	--	--	50	3	4	4	4	4	4
<u>13a</u>	CH <sub>3</sub>	H	169-171	60	30	100	--	100	100	100	30	4	4	4	4	4	4
<u>13b</u>	CH <sub>3</sub>	F	182-184	74	30	30	100	300	100	300	12.5	--	4	4	4	4	4
<u>13c</u>	CH <sub>3</sub>	Cl	192-194	60	30	30	--	30	100	30	30	3	4	4	4	4	4
<u>13d</u>	CH <sub>3</sub>	Br	195-197	30	30	30	300	--	300	100	12.5	1	3	4	4	4	4

表 4 续

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m.p. (°C)	产率 %	腹腔内注射给予小鼠 <sup>a</sup>				口服给予大鼠 <sup>b</sup>							
					MES 筛选	scPTZ 筛选	毒性 筛选	剂量 (mg/kg)	MES 筛选	scPTZ 筛选	毒性 筛选	剂量 (mg/kg)				
					0.5h	4h	0.5h	4h	0.5h	4h	0.25h	0.5h	1h	2h	4h	
<u>13e</u>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	154-156	58	30	100	--	--	100	100	30	1	4	3	3	--
<u>13f</u>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	170-172	72	30	30	100	--	300	100	12.5	--	2	4	4	4
<u>13g</u>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	186-188	38	30	--	300	--	300	100	30	--	1	4	4	4
<u>13h</u>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	184-186	38	30	30	100	--	300	100	12.5	--	2	4	4	4
<u>14a</u>	CH <sub>3</sub>	H	136-138	14	300	--	300	--	300	--	-	-	-	-	-	-
<u>14b</u>	CH <sub>3</sub>	F	154-157	27	--	--	--	--	--	--	30	1	1	3	3	2
<u>14c</u>	CH <sub>3</sub>	Cl	167-169	32	300	300	300	300	300	300	-	-	-	-	-	-
<u>14d</u>	CH <sub>3</sub>	Br	183-186	28	--	--	--	--	300	--	-	-	-	-	-	-
<u>14e</u>	C <sub>1</sub> H <sub>5</sub>	F	156-158	55	--	--	--	--	--	300	12.5	--	--	--	--	--
<u>14f</u>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	136-138	15	300	300	--	--	--	--	-	-	-	-	-	-
<u>14g</u>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	155-157	5	--	--	--	--	--	300	-	-	-	-	-	-
<u>15a</u>	S	H	226-227	40	30	30	--	--	--	300	50	--	4	4	4	4
<u>15b</u>	OCO	H	237-238	70	--	300	--	--	--	--	12.5	--	--	--	--	--
<u>15c</u>	OCO	Cl	245-246	80	--	300	--	--	--	--	12.5	1	--	1	--	2
<u>15d</u>	OCH <sub>3</sub>	H	212-213	52	300	300	--	100	--	--	12.5	--	--	1	1	--

表 4 续

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m.p. (°C)	产率 %	口服给予小鼠 <sup>a</sup>							口服给予大鼠 <sup>b</sup>												
					MES 筛选		scPTZ 筛选		毒性 筛选		剂量 (mg/kg)	0.5h	1h	2h	4h	MES 筛选		0.5h	1h	2h	4h			
					0.5h	4h	0.5h	4h	0.5h	4h						0.5h	4h							
<u>15e</u>	SO <sub>2</sub>	H	254	40	--	300	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	
<u>15f</u>	OSO <sub>2</sub>	H	146	40	30	30	30	--	300	300	12.5	1	2	2	4	4	3							
<u>15g</u>	OSO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	205-207	70	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
<u>16a</u>	H	F	230-231	52	30	30	30	--	300	100	12.5	1	3	4	4	4	4							
<u>16b</u>	H	Cl	216	40	100	30	300	--	--	100	50	1	4	4	4	4	4							
<u>16c</u>	H	Br	212-213	30	100	30	--	300	--	300	12.5	0	1	3	4	4	4							
<u>16d</u>	H	CH <sub>3</sub>	225-227	32	30	30	100	100	300	100	12.5	0	0	4	4	4	4							
<u>16e</u>	CH <sub>3</sub>	H	208-210	60	100	100	300	--	--	--	30	0	4	4	4	4	4							
<u>16f</u>	CH <sub>3</sub>	F	204-207	91	100	30	--	300	300	300	30	3	4	4	4	4	4							
<u>16g</u>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	131-133	16	30	30	100	100	100	100	30	--	3	4	3	4	4							
<u>16h</u>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	150-157	18	30	100	--	--	100	100	30	0	0	2	3	3	3							
<u>17a</u>	S	O	167	56	30	30	30	30	100	30	12.5	--	2	2	3	3	1							
<u>17b</u>	NH	O	181-183	50	300	30	30	--	100	100	12.5	--	--	--	1	2								
<u>17c</u>	S	S	171-172	62	100	100	100	100	--	100	12.5	--	1	2	1	1								
<u>17d</u>	NH	S	172-173	40	300	--	30	30	100	100	12.5	--	--	--	1	--	--							

表 4 续

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m.p. (°C)	产率 %	腹腔内注射给予小鼠 <sup>a</sup>							口服给予大鼠 <sup>b</sup>					
					MES 筛选		scPTZ 筛选		毒性 筛选			MES 筛选					
					0.5h	4h	0.5h	4h	0.5h	4h	0.25h	0.5h	1h	2h	4h		
<u>18a</u>	H	O	176-178	60	300	300	--	300	--	300	--	--	--	--	--	--	--
<u>18b</u>	CH <sub>3</sub>	O	160	83	30	30	100	100	100	100	100	12.5	1	4	2	2	1
<u>18c</u>	NHNH <sub>2</sub>	O	220	80	300	100	--	300	--	300	--	30	--	--	--	--	--
<u>18d</u>	CONH <sub>2</sub>	O	253	75	--	--	--	300	300	300	300	--	--	--	--	--	--
<u>18e</u>	H	S	146-148	80	100	100	--	300	--	300	--	30	1	--	--	--	1
苯妥英			-	-	30	30	--	--	100	100	--	--	--	--	--	--	--
酰胺咪嗪			-	-	30	100	100	300	100	300	100	300	--	--	--	--	--
丙戊酸盐			-	-	--	--	300	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

a 给予的剂量为 30、100 和 300mg/kg。表中数据表示在半数或更多小鼠中证明有生物活性的最小剂量。在注射给药后 0.5 小时和 4 小时检测动物。

b 表中数据表示的是 4 只大鼠中受到保护的动物数。虚线 -- 表示无活性，标志 - 表示未对该化合物进行筛选。

这些化合物按以下方法合成，尽管不能成功地分离出在合成化合物 4 ( $R^1=C_2H_5$ ;  $R^2=H$ ) 中需要的 2-苯氧基苯乙酮，但是这些反应可变化来合成许多化合物。中间体醛类和酮类化合物被用来与氨基脒 (13-16)、硫氨基脒 (17a、c)、氨基胍 (17b、d)、甲酸酰胍 (18a、e)、乙酰胍 (18b)、碳酰胍 (18c) 或草酰胍 (18d) 进行反应。

化合物 13-18 的最初抗惊厥评价按以下方法进行。小鼠腹膜内注射给予 30、100 和 300mg/kg 化合物，给药后半小时和 4 小时，用 MES、scPTZ 和神经毒性筛选评价。结果描述在上面的表 4 中，为作一比较，化合物 12a-e 的数据也列在表中。

对所选化合物的活性进行了定量，其结果表示在表 5 中。

表 5. 化合物经腹腔内注射给予小鼠后, 在 MES、scPTZ 和神经毒性筛选中活性的定量

化合物	MES 筛选				scPTZ 筛选				神经毒性筛选				PI*
	t (h)	ED <sub>50</sub> (mg/kg) (95% CI)	斜率 (SE)	t (h)	ED <sub>50</sub> (mg/kg) (95% CI)	斜率 (SE)	t (h)	TD <sub>50</sub> (mg/kg) (95% CI)	斜率 (SE)	t (h)	MES	scPTZ	
<u>12a</u>	1	12.86 (10.54-17.09)	8.28 (3.00)	1	>54	-	1	108.03 (71.52-157.52)	3.69 (0.96)	8.40	-	-	
<u>13a</u>	0.25	9.08 (6.45-11.31)	6.21 (1.91)	0.25	43.31 (18.36-112.07)	1.54 (0.57)	1	73.48 (64.32-86.40)	10.51 (3.08)	8.09	1.70	-	
<u>13b</u>	1	11.63 (10.96-12.48)	22.69 (9.34)	0.25	>80	-	2	60.74 (58.92-63.84)	45.21 (14.45)	5.22	-	-	
<u>13f</u>	1	5.46 (4.57-6.46)	11.64 (3.74)	2	12.84 (8.25-18.55)	3.34 (1.16)	2	35.26 (25.02-43.44)	6.78 (2.05)	6.45	2.75	-	
<u>13g</u>	4	11.09 (10.367-12.583)	20.278 (6.827)					<100		<9.017			
<u>15a</u>	1	15.62 (10.45-20.56)	4.50 (1.36)	1	>46	-	2	181.00 (122.53-250.73)	4.59 (1.27)	11.59	-	-	
<u>15f</u>	0.5	25.27 (21.50-29.87)	9.52 (3.00)	0.5	>100	-	1	113.00 (103.02-122.68)	17.38 (5.73)	4.47	-	-	

表 5 续

		MES 筛选			scPTZ 筛选			神经毒性筛选			PI <sup>a</sup>
化合物	t	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	斜率	t	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	斜率	t	TD <sub>50</sub> (mg/kg)	斜率	MES	scPTZ
	(h)	(95% CI)	(SE)	(h)	(95% CI)	(SE)	(h)	(95% CI)	(SE)		
<u>16a</u>	1	12.37 (9.247-16.128)	6.372 (1.915)	1	>120	-	2	88.00 (83.311-94.847)	24.001 (6.853)	7.112	<0.733
<u>16b</u>	1	16.22 (14.63-17.59)	23.21 (8.59)	1	>120	-	2	53.18 (41.42-72.54)	5.90 (1.89)	3.28	-
<u>16c</u>	2	24.37 (18.45-30.93)	5.92 (1.72)	2	>200	-	2	122.57 (101.63-149.51)	6.92 (2.10)	5.03	-
<u>16d</u>	1	9.46 (6.353-13.026)	3.676 (0.986)	1	>300	-	4	196.52 (174.429-226.477)	12.821 (3.957)	20.776	<0.655
苯妥英	2	6.48 (5.66-7.24)	12.4 (3.60)	2	>50	-	0.5	42.8 (36.4-47.5)	10.2 (3.13)	6.60	-
酰胺咪嗪	0.25	9.85 (8.77-10.7)	20.8 (7.15)	0.25	>50	-	0.25	47.8 (39.2-59.2)	7.98 (2.37)	4.85	-
丙戊酸	0.25	287 (237-359)	7.31 (2.48)	0.25	209 (176-249)	8.51 (2.69)	0.25	483 (412-571)	12.3 (4.01)	1.68	2.31

a TD<sub>50</sub>除以ED<sub>50</sub>即得保护指数(PI)。

进行了大多数缩氨基脲及其类似物口服给予大鼠在 MES 和神经毒性试验中的评价。在表 4 所显示的剂量下，没有神经毒性，在 scPTZ 筛选试验中，所观察的一些化合物或者无活性或者仅有最小的保护作用。因此，现在表 4 中提供的是 MES 试验数据。几个化合物在口服给予大鼠的 MES 筛选中的 ED<sub>50</sub> 值给在表 6 中。



表 6. 所选化合物经口服给予大鼠后, 在 MES 和神经毒性试验中活性的定量

化合物	MES 筛选			神经毒性筛选			PI <sup>a</sup>
	t (h)	ED <sub>50</sub> (mg/kg) (95% CI)	斜率 (SE)	t(h)	TD <sub>50</sub> (mg/kg) (95% CI)	斜率 (SE)	
<u>12a<sup>b</sup></u>	2	1.59 (1.01-2.25)	3.17 (0.84)	¼-24 <sup>c</sup>	>500 -	- -	>315
<u>13a</u>	4	9.73 (6.440-14.141)	3.844 (1.300)	-	-	-	-
<u>13b</u>	2	3.37 (2.37-4.72)	5.74 (1.80)	2	108.77 (80.26-177.74)	4.82 (1.82)	32.3
<u>13c</u>	4	2.92 (2.203-3.464)	5.774 (1.595)	4	<500	-	<170.73
<u>13d</u>	4	1.52 (0.989-2.300)	3.600 (1.024)	-	>500	-	>328.28
<u>13e</u>	0.5	23.08 (14.33-36.64)	3.14 (0.92)	-	- -	- -	-
<u>13f</u>	2	4.25 (2.89-5.97)	3.67 (1.04)	4	>72(<240) -	>16.9(<56.436) -	
<u>13g</u>	2	2.89 (1.568-5.294)	2.035 (0.594)	0	>500	-	>172.81
<u>13h</u>	4	4.39 (2.67-5.833)	4.206 (1.279)				
<u>14b</u>	2	43.37 (25.078-66.343)	2.287 (0.569)				
<u>15a</u>	4	4.29 (3.20-5.24)	6.02 (2.00)	¼-24	>496 -	- -	>115.6

表 6 续

化合物	MES 筛选			神经毒性筛选			PI <sup>a</sup>
	t (h)	ED <sub>50</sub> (mg/kg) (95% CI)	斜率 (SE)	t(h)	TD <sub>50</sub> (mg/kg) (95% CI)	斜率 (SE)	
<u>16a</u>	2	4.98 (3.24-7.01)	3.92 (1.10)	4	183.05 (100.59-338.35)	2.49 (0.86)	36.8
<u>16f</u>	2	9.11 (6.185-11.658)	5.285 (1.496)	-	-	-	-
<u>16g</u>	2	18.58 (14.195-25.038)	5.238 (1.674)	-	-	-	-
<u>18b</u>	0.5	18.66 (12.40-27.60)	3.93 (1.11)	2	>125 -	- -	>6.70
苯妥英	2	23.2 (21.4-25.4)	15.1 (4.28)	¼-24 <sup>c</sup>	>500 -	- -	>21.6
酰胺咪嗪	1	3.57 (2.41-4.72)	3.84 (1.15)	1	361 (319-402)	11.4 (2.96)	101
丙戊酸盐	0.5	395 (332-441)	8.13 (2.76)	0.5	859 (719-1148)	6.57 (2.17)	2.17

a PI 指保护指数  $TD_{50}/ED_{50}$ 。

b 该化合物的数据来自参考文献 1。

c 给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时检测化合物。

具有代表性的化合物的最终药理评价是用癫痫小鸡模型进行<sup>6</sup>。在本实验中已显示，由间断性光刺激引起的惊厥可被许多抗惊厥药在血液水平阻止，类似于那些用于人的药物。借助观察氧或者硫是否是在两个芳环之间的优选间隔原子，同时也为了比较在口服给予大鼠和腹膜内注射给予小鼠筛选中的ED<sub>50</sub>值，我们实验了两个系列的化合物。醚类化合物 12a-d 的ED<sub>50</sub>值分别为 1.5、2.5、1.0 和 2.0mg/kg，具有相同芳基取代类型的硫醚化合物 16a、15a、16b、c 的ED<sub>50</sub>值分别为 1.5、2.5、1.0 和 1.5mg/kg。因此，不管是用氧还是硫原子作为间隔基团，化合物的效力不受影响。在大鼠口服筛选中，化合物 12a、15a、16a 的ED<sub>50</sub>值是在 1-5mg/kg 的范围之内，而在小鼠腹膜内注射试验中，化合物 12a、15a、16b、c 的ED<sub>50</sub>值是在大约 15-25mg/kg 的范围之内。因此，从癫痫小鸡模型获得的结果类似从大鼠口服筛选中得到的数据。

说明书附图

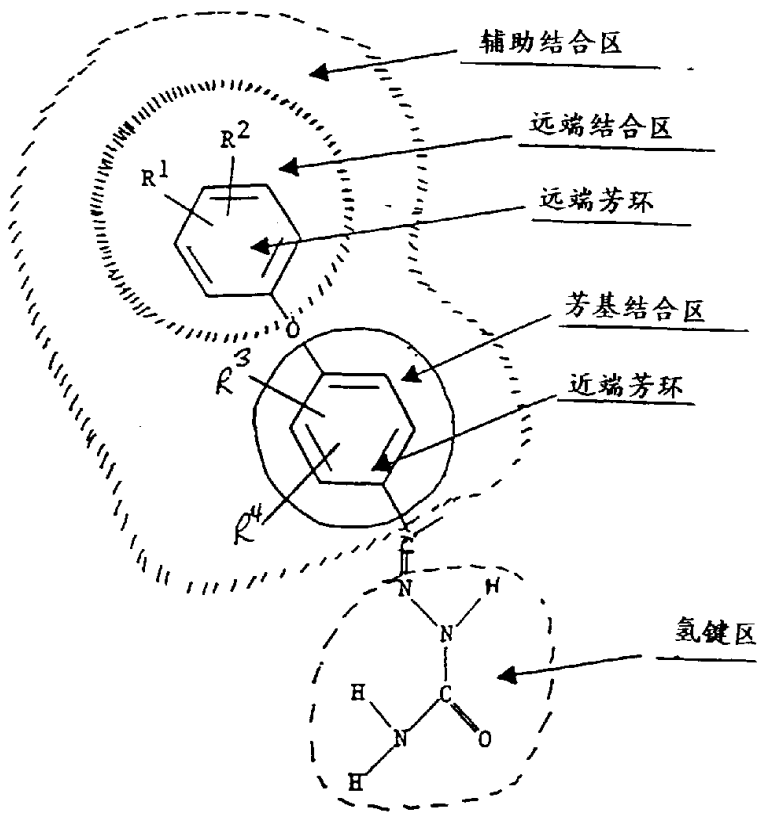


图 1



