

## 6-取代-吡啶并[3,2-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪类衍生物的合成及 抗惊厥活性研究

李佳丽<sup>a</sup> 胡 涛<sup>a</sup> 张洪健<sup>a</sup> 宫国华<sup>\*,b,c</sup> 全哲山<sup>\*,a</sup>

(<sup>a</sup> 延边大学药学院 延吉 133002)

(<sup>b</sup> 内蒙古自治区蒙药心脑血管药理学重点实验室 通辽 028000)

(<sup>c</sup> 内蒙古民族大学附属医院 通辽 028000)

**摘要** 设计合成了一系列6-取代-吡啶并[3,2-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪类衍生物, 分别采用最大电惊厥法(MES)和旋转棒法测定其对小鼠的抗惊厥活性及神经毒性。其化学结构均经过<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、MS和HRMS进行确证。实验结果显示, 6-苯氧基-吡啶并[3,2-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(**5g**)的半数有效剂量(ED<sub>50</sub>)为93.9 mg•kg<sup>-1</sup>, 保护指数为24.3, 其安全性高于对照药卡马西平, 是一种潜在的抗癫痫候选化合物。

**关键词** 吡啶并[2,3-b]吡嗪; 三唑; 合成; 抗惊厥; 最大电惊厥法

## Synthesis and Anticonvulsant Activity Evaluation of 6-Substituted-pyrido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazine Derivatives

Li, Jiali<sup>a</sup> Hu, Tao<sup>a</sup> Zhang, Hongjian<sup>a</sup> Gong, Guohua<sup>\*,b,c</sup> Quan, Zhe-Shan<sup>\*,a</sup>

(<sup>a</sup> College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133002)

(<sup>b</sup> Inner Mongolia Autonomous Region Key laboratory of Mongolian Medicine Pharmacology for Cardio-cerebral Vascular System, Tongliao 028000)

(<sup>c</sup> Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao 028000)

**Abstract** In this paper, a series of 6-substituted-pyrido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazine derivatives have been synthesized. Their anticonvulsant activity and neurotoxicity in mice were evaluated by maximal electroshock (MES) and rotarod test, respectively. The structures were confirmed by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, MS and HRMS. The experimental results show that 6-phenoxy-pyrido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazine (**5g**) was safer than the reference drug, carbamazepine, with ED<sub>50</sub> value of 93.9 mg•kg<sup>-1</sup> and protective index (PI) value of 24.3, which was a potential anti-epilepsy candidate compound.

**Keywords** pyrido[2,3-b]pyrazine; triazole; synthesis; anticonvulsant; the maximal electroshock

癫痫是临幊上常见的神经系统疾病之一, 患病率仅次于脑卒中。由于其潜在的突发性, 一旦发作, 随时可能发生意外事故, 危及患者生命。目前癫痫最安全、最可靠的治疗手段仍是药物治疗, 抗癫痫药物(AED)合理、规范、适时和正确的使用, 使癫痫患者的发作近80%可得到完全控制且停药后无发作<sup>[1]</sup>。尽管经过一个多世纪的发展, 药物治疗取得了长足的进步, 但仍有不少问题值得关注。例如, 抗癫痫药物在治疗过程中经常会伴随着一些严重的不良反应, 如嗜睡、共济失调、牙龈增生、胃肠功能紊乱、巨幼红细胞性贫血、骨骼系统

受损等<sup>[2]</sup>。随着抗癫痫药物在临幊治疗上的不断推广, 耐药性问题越来越突出, 作为中枢神经系统药物, 对人的大脑认知功能有着很大的影响, 所以提高药物活性和降低其毒性一直是所有抗癫痫领域专家、学者的不懈追求的目标。

三唑类衍生物具有广泛的生物活性, 如抗肿瘤<sup>[3,4]</sup>、抗炎<sup>[5,6]</sup>、抗病毒<sup>[7,8]</sup>、抗菌<sup>[9,10]</sup>以及抗惊厥<sup>[11,12]</sup>等。研究发现, 三唑环分别与喹啉<sup>[13]</sup>、喹唑啉<sup>[14]</sup>以及酞嗪<sup>[15]</sup>稠合后得到的化合物表现出较好的抗惊厥活性。其中经腹腔注射, 测得化合物**I**, **II** 和 **III**(图1)的ED<sub>50</sub>分别为19.7,

\* Corresponding authors. E-mail: zspan@ybu.edu.cn; gongguohua0211@163.com

Received December 18, 2017; revised February 2, 2018; published online April 12, 2018.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21662036, 81660837).

国家自然科学基金(Nos. 21662036, 81660837)资助项目。

27.39 和 9.3 mg/kg。吡啶并吡嗪、喹啉、喹唑啉以及酞嗪结构类似，属于电子等排体。故本文设想将三唑并吡啶并吡嗪结构作为目标母核，在其 6 位上引入不同取代基以期得到活性高毒性低的化合物。

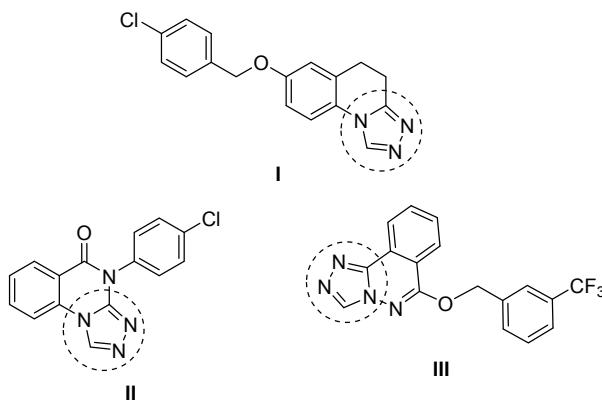


图 1 含三唑基团具有抗惊厥活性的化合物

Figure 1 Anticonvulsant compounds containing triazole

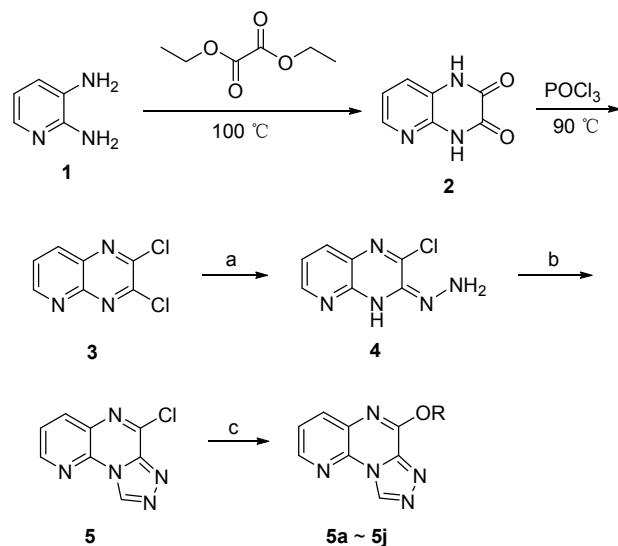
## 1 结果与讨论

### 1.1 目标化合物的合成

目标化合物见 Scheme 1 所示。以 2,3-二氨基吡啶为起始原料，先与草酸二乙酯发生缩合反应生成具有酰胺结构的红褐色环合产物 **2**，由于此反应过程中离去的乙醇在 100 °C 的反应体系中会因达到沸点而脱离体系，从而使反应可以向有利于中间体 **2** 生成的方向进行，因此，此反应具有收率高的特点。然后中间体 **2** 与 POCl<sub>3</sub> 反应将羧基进行氯代，氯代后得到产物 **3**，白色固体，产率为 88%。为防止 POCl<sub>3</sub> 遇水释放大量的热量而发生危险，后处理过程中应先其减压除去大部分，然后将少量剩余部分边搅拌边缓慢倒入冰水中。预先将溶有中间体 **3** 的反应体系置于冰浴下冷却，然后将少量乙醇稀释的 98% 的水合肼滴入反应瓶，保持冰浴条件直至反应结束，得黄色肼代物。中间体 **3** 的吡啶环与哌嗪环形成共轭，而吡啶环上 N 原子对 2 位碳原子的吸电子诱导效应弱于 3 位，因此 3-Cl 处更易发生反应。反应中低温条件可降低 2,3 位的氯原子都与水合肼发生反应，进而提高产率。**4** 再与原甲酸三乙酯进行关环反应得淡黄色中间体 **5**。最后在强碱 NaH 的催化下，中间体 **5** 分别与不同的醇或酚反应得到目标化合物。本文共设计合成了 20 个新的 6-取代-吡啶并[3,2-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪衍生物，其结构都经过 <sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR, MS 和 HRMS 进行确证。

### 1.2 化合物的生物活性分析

初步筛选实验结果显示(表 1)，在 100 mg/kg 的剂量下化合物 **5a**, **5b**, **5e**, **5f**, **5g**, **5i**, **5j**, **5m**, **5n**, **5p** 和 **5q** 表现



Reagents and conditions: (a) NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, EtOH, ice-bath; (b) triethyl orthoformate, 80 °C, 3 h; (c) NaH (1 equiv.), ROH (1 equiv.), CH<sub>3</sub>CN, 50 °C, 5~16 h

图式 1 目标化合物的合成路线

Scheme 1 Synthesis of target compounds

表 1 目标化合物的小鼠抗惊厥作用初步筛选实验数据<sup>a</sup>

Table 1 Initial anticonvulsant screening of the target compounds in mice<sup>a</sup>

Compd.	R	MES		TOX <sup>c</sup> mg·kg <sup>-1</sup>
		100 mg·kg <sup>-1</sup>	30 mg·kg <sup>-1</sup>	
<b>5a</b>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	3/3 <sup>a</sup>	2/3	0/3
<b>5b</b>	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	2/3	— <sup>b</sup>	0/3
<b>5c</b>	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	1/3	—	0/3
<b>5d</b>	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	1/3	—	0/3
<b>5e</b>	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	2/3	—	0/3
<b>5f</b>	n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	2/3	—	0/3
<b>5g</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3/3	2/3	0/3
<b>5h</b>	o-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1/3	—	0/3
<b>5i</b>	m-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2/3	—	0/3
<b>5j</b>	p-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3/3	0/3	0/3
<b>5k</b>	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1/3	—	0/3
<b>5l</b>	m-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1/3	—	0/3
<b>5m</b>	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3/3	0/3	0/3
<b>5n</b>	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2/3	—	0/3
<b>5o</b>	o-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1/3	—	0/3
<b>5p</b>	m-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2/3	—	0/3
<b>5q</b>	p-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3/3	0/3	0/3
<b>5r</b>	o-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0/3	—	0/3
<b>5s</b>	m-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0/3	—	0/3
<b>5t</b>	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0/3	—	0/3

<sup>a</sup> MES (*n<sub>1</sub>/n<sub>2</sub>*) is number of animals exhibiting activity/number of animals tested; <sup>b</sup> “—” : not test; <sup>c</sup> TOX: neurotoxicity screening-rotorod test.

出较强的抗惊厥活性，其中化合物 **5a**, **5g**, **5j**, **5m** 和 **5q** 的活性最强，此剂量下能够完全对抗最大电惊厥引起的强直(3/3)。化合物 **5c**, **5d**, **5h**, **5k**, **5l** 和 **5o** 具有一定的抗惊厥活性，而化合物 **5r**, **5s** 和 **5t** 未表现出抗惊厥活性。

然后将活性最强的5个化合物降低剂量到30 mg/kg进行测定,结果显示其对抗最大电惊厥引起的强直的活性随剂量降低而有所减弱甚至消失,其中化合物**5a**和**5g**依然表现出较强的抗惊厥活性(2/3)。神经毒性方面,所合成的化合物在100 mg/kg剂量下,都未表现出毒性。

化合物的构效关系:化合物**5a~5f**的R基团为直链烷烃,其抗惊厥活性随着碳原子个数的增加呈现“U型”分布有先降低后升高的趋势。取代基中碳链的长度影响化合物的脂水分配系数,碳原子个数越多其疏水性越强,当碳原子数为4时,可能其脂水分配系数恰当,使其更易透过血脑屏障而发挥抗惊厥活性,随着碳链的增长,透过血脑屏障的能力有所下降,进而抗惊厥活性有所降低。而当碳原子数达到7以上时,在空间结构上碳链可能会发生较大幅度的弯曲或折叠,可能与机体产生较复杂的空间作用力而使其抗惊厥作用又有所增强。化合物**5g~5f**为2-O-取代苯基的衍生物,与化合物**5g**相比,苯环上取代基的种类及位置对其活性影响较大。其中在100 mg/kg剂量下的抗惊厥数据显示,苯环对位上吸电子基团F,Cl,Br,OCH<sub>3</sub>的引入对其活性影响不明显,邻位上引入吸电子基团后的活性下降最为显著。相同取代基在不同位置引入时,其活性呈现的规律为p-F>m-F>o-F, p-Cl>m-Cl>o-Cl, p-OCH<sub>3</sub>>m-OCH<sub>3</sub>>o-OCH<sub>3</sub>,而当剂量降低到30 mg/kg时,全部化合物未显现出抗惊厥活性,说明在苯环上吸电子基团的引入,使其抗惊厥活性不增反降。而给电子基团CH<sub>3</sub>的引入明显减低了化合物的活性,因此,苯环上吸电子基团与给电子基团的引入不能增强其抗惊厥活性。

经初步实验筛选,初步动物药效实验只对化合物**5a**和**5g**进行定量活性评价。时效曲线作为药代动力学的基本参数,能够直观地反映出用药后产生的药效随时间的关系,让我们初步得到药物的达峰时间,而且能在一段时间内,观察用药后药物的神经毒性。初步动物药效实验腹腔给药的药理结果显示,化合物**5g**的保护指数较高,具有较大的研究价值。口服给药简单便捷,但是吸收较慢且不规则,药效易受胃肠功能及胃肠内容物的影响。因此我们将化合物**5g**制备成盐酸盐,通过口服给药,考察其抗惊厥活性和神经毒性,初步判断其口服生物利用度。我们将化合物给药剂量设定为100 mg/kg,测定其时效曲线,找出化合物活性达到峰值所需时间为

给药后1 h,而给药3 h后抗惊厥活性已基本消失。因此,我们选择在给药后1 h测定其口服ED<sub>50</sub>和TD<sub>50</sub>,结果如表2所示,化合物**5g**的口服ED<sub>50</sub>为93.9 mg/kg,TD<sub>50</sub>为2290 mg/kg,保护指数(PI)为24.3,而相比阳性对照药卡马西平虽其活性弱于卡马西平,但其安全性却优于卡马西平。

## 2 结论

本文通过生物电子等排原理以及拼合原理设计共合成了20个未经文献报道的目标化合物。所合成的目标化合物结构都经<sup>1</sup>H NMR,<sup>13</sup>C NMR,MS和HRMS四种波谱手段联合确证。目标化合物**5g**表现出较好的抗惊厥活性,且神经毒性低,具有口服安全性高的优点,具备一定的开发价值。

## 3 实验部分

### 3.1 仪器与试剂

熔点用毛细管法测定,温度计未经校正;<sup>1</sup>H NMR和<sup>13</sup>C NMR用BRUKER AV-300型核磁共振仪器测定(TMS为内标,CDCl<sub>3</sub>或DMSO-d<sub>6</sub>为溶剂);MS数据来源于API2000型质谱仪;本实验所用试剂均为分析纯或化学纯。

### 3.2 中间体化合物的合成

吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-2,3-(1*H,4H*)-二酮(**2**)的合成按照文献[16]方法制备,2,3-二氯吡啶并[2,3-*b*]吡嗪(**3**)的合成按照文献[17]方法制备,2-氯-3-肼基吡啶并[2,3-*b*]吡嗪(**4**)的合成按照文献[18]方法制备。

6-氯-吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(**5**)的合成按照文献[19, 20]方法制备,产品为淡黄色固体,收率35.6%。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.13 (s, 1H), 8.84 (dd, J=4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, J=8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.1, 4.7 Hz, 1H)。

### 3.3 化合物**5a~5t**的合成通法

取50 mL圆底烧瓶,加入30 mL乙腈,依次加入不同的醇或酚,NaH(0.03 g, 1.2 mmol),50 °C活化30 min后,加入中间体**5**(0.2 g, 0.9 mmol),油浴反应6~18 h,薄层检测反应完全。与醇类反应后的体系需经减压,萃取,浓缩后进行柱层析可得目标化合物**5a~5f**,与酚类

**表2** 化合物**5g**的初步动物药效实验数据(口服)  
**Table 2** The initial qualitative screening of **5g** in mice by oral administration

Compd.	ED <sub>50</sub> (MES) <sup>a</sup> /(mg·kg <sup>-1</sup> )	TD <sub>50</sub> (NT) <sup>b</sup> /(mg·kg <sup>-1</sup> )	PI (TD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub> ) <sup>c</sup>
<b>5g</b>	93.9 (23.9~131.8)	2290 (213.7~1174.8)	24.3
Carbamazepine	31.5 (23.5~42.2)	384.3 (330.8~446.3)	12.2

<sup>a</sup>ED<sub>50</sub>: median effective dose affording anticonvulsant protection in 50% of animals. <sup>b</sup>TD<sub>50</sub>: median toxic dose eliciting minimal neurological toxicity in 50% of animals. <sup>c</sup>PI: protective index (TD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>)。

反应后体系只需冷却后直接倒入水中，粗品可析出，过滤，滤饼干燥后柱层析可得目标化合物 **5g**~**5t** 的纯品。柱层析洗脱剂配比  $V(\text{二氯甲烷}) : V(\text{甲醇}) = 100 : 1$ 。

**6-丁氧基吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(5a)**: 收率 67.2%。类白色固体, m.p. 114~116 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.56 (s, 1H), 8.54 (d,  $J=4.7$  Hz, 1H), 8.18 (dd,  $J=8.1, 1.6$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J=8.1, 4.7$  Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.72 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 3.50 (d,  $J=3.5$  Hz, 11H), 2.00 (s, 1H), 1.69~1.99 (m, 2H), 1.60 (dd,  $J=15.1, 7.5$  Hz, 2H), 1.25 (s, 5H), 1.03 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H), 0.01 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.66, 19.08, 30.44, 68.00, 123.90, 130.32, 135.78, 136.48, 145.79, 152.09; MS-EI  $m/z$ : 300.56 ( $M+1$ ) $^+$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$  300.1819, found 300.1822。

**6-戊氧基吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(5b)**: 收率 58.9%。类白色固体, m.p. 112~114 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.56 (s, 1H), 8.54 (dd,  $J=4.7, 1.6$  Hz, 1H), 8.18 (dd,  $J=8.1, 1.6$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J=8.1, 4.7$  Hz, 1H), 4.71 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 1.92~2.09 (m, 2H), 1.48 (dd,  $J=21.1, 13.9$  Hz, 4H), 0.97 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.84, 22.26, 27.94, 28.10, 68.26, 123.91, 130.28, 135.75, 136.46, 139.83, 145.77, 152.04; MS-EI  $m/z$ : 244.56 ( $M+1$ ) $^+$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$  244.1193, found 244.1195。

**6-己氧基吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(5c)**: 收率 65.3%。类白色固体, m.p. 96~98 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.55 (s, 1H), 8.54 (dd,  $J=4.7, 1.6$  Hz, 1H), 8.18 (dd,  $J=8.1, 1.6$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J=8.1, 4.7$  Hz, 1H), 4.71 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.97 (dd,  $J=14.9, 7.0$  Hz, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.48~1.31 (m, 4H), 0.92 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.86, 22.38, 25.46, 28.34, 68.24, 123.86, 130.25, 135.72, 136.42, 145.73, 152.02; MS-EI  $m/z$ : 258.62 ( $M+1$ ) $^+$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$  258.1349, found 258.1352。

**6-己氧基吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(5d)**: 收率 65.3%。类白色固体, m.p. 96~98 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.55 (s, 1H), 8.54 (dd,  $J=4.7, 1.6$  Hz, 1H), 8.18 (dd,  $J=8.1, 1.6$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J=8.1, 4.7$  Hz, 1H), 4.71 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.97 (dd,  $J=14.9, 7.0$  Hz, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.48~1.31 (m, 4H), 0.92 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.86, 22.38, 25.46, 28.34, 68.24, 123.86, 130.25, 135.72, 136.42, 145.73, 152.02; MS-EI  $m/z$ : 272.08 ( $M+1$ ) $^+$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$  272.1506, found 272.1507。

**6-庚氧基吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(5e)**: 收率 56.8%。黄色固体, m.p. 108~110 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.56 (s, 1H), 8.55 (d,  $J=4.7$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J=8.1, 4.7$  Hz, 1H), 4.71 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.98 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.35 (s, 6H), 0.91 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.90, 22.43, 25.75, 28.39, 28.81, 31.55, 68.25, 123.85, 130.31, 135.75, 136.44, 141.75, 145.74, 152.07; MS-EI  $m/z$ : 286.63 ( $M+1$ ) $^+$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$  286.1662, found 286.1665。

**6-辛氧基吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪**

**(5f)**: 收率 52.8%。白色固体, m.p. 104~106 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.19 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.66~7.53 (m, 1H), 4.71 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.31 (s, 12H), 0.90 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.00, 22.55, 25.86, 28.45, 29.10, 29.19, 31.71, 68.33, 123.92, 130.38, 135.82, 136.02, 136.52, 139.90, 145.80, 152.13; MS-EI  $m/z$ : 300.56 ( $M+1$ ) $^+$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$  300.1819, found 300.1822。

**6-癸氧基吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(5g)**: 收率 51.9%。白色固体, m.p. 84~86 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.56 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.71 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.49~1.63 (m, 2H), 1.29 (s, 13H), 1.08 (s, 2H), 0.89 (s, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.94, 22.51, 25.80, 28.41, 29.15, 29.17, 29.38, 29.39, 31.71, 68.27, 123.84, 130.33, 135.75, 135.98, 136.45, 139.85, 145.74, 152.10; MS-EI  $m/z$ : 328.68 ( $M+1$ ) $^+$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$  328.2132, found 328.2135。

**6-苯氧基吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(5g)**: 收率 80.9%。黄色固体, m.p. 200~202 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.65 (s, 1H), 8.59 (d,  $J=4.6$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.32~7.72 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 121.79, 124.01, 126.14, 129.52, 136.48, 136.79, 146.71, 151.45, 151.68; MS-EI  $m/z$ : 264.95 ( $M+1$ ) $^+$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$  264.0880, found 264.0881。

**6-(2-氟苯氧基)吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(5h)**: 收率 79.0%。白色固体, m.p. 242~244 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.66 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (d,  $J=9.0$  Hz, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 109.85, 110.18, 113.11, 113.39, 117.57, 117.61, 124.06, 129.57, 130.23, 130.35, 136.54, 136.83, 139.61, 147.00, 151.04, 161.24, 164.53; MS-EI  $m/z$ : 282.62 ( $M+1$ ) $^+$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{FN}_5\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$  282.0786, found 282.0789。

**6-(3-氟苯氧基)吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(5i)**: 收率 81.3%。类白色固体, m.p. 220~222 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.13 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.10 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 116.79, 117.03, 117.68, 123.78, 124.07, 124.15, 124.72, 124.77, 127.56, 127.65, 136.62, 136.87, 146.99, 152.60; MS-EI  $m/z$ : 282.68 ( $M+1$ ) $^+$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{FN}_5\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$  282.0786, found 282.0790。

6-(4-氟苯氧基)吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(**5j**): 收率 84.5%. 白色固体, m.p. 216~218 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.65 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J*=8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*=9.1, 4.5 Hz, 2H), 7.14~7.26 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 116.12, 123.27, 123.38, 124.10, 129.68, 136.50, 136.87, 146.90, 151.47, 158.77, 162.01; MS-EI *m/z*: 282.65 (M+1)<sup>+</sup>; ESI-HRMS calcd for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 282.0786, found 282.0792.

6-(2-氯苯氧基)吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(**5k**): 收率 86.7%. 类白色固体, m.p. 226~299 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.67 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.67~7.52 (m, 2H), 7.40 (d, *J*=12.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 123.89, 123.97, 127.21, 127.38, 127.87, 129.64, 130.54, 136.55, 136.80, 139.39, 146.90, 147.92, 150.55; MS-EI *m/z*: 298.42 (M+1)<sup>+</sup>; ESI-HRMS calcd for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 298.0490, found 298.0493.

6-(3-氯苯氧基)吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(**5l**): 收率 78.9%. 白色固体, m.p. 234~236 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.66 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J*=8.1, 4.7 Hz, 1H), 7.51~7.43 (m, 2H), 7.40~7.29 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 120.20, 122.53, 124.03, 126.50, 129.56, 130.26, 130.28, 134.82, 136.57, 136.85, 147.00, 152.09; MS-EI *m/z*: 298.60 (M+1)<sup>+</sup>; ESI-HRMS calcd for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 298.0490, found 298.0498.

6-(4-氯苯氧基)吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(**5m**): 收率 83.5%. 白色固体, m.p. 216~218 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.65 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=9.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 123.22, 124.05, 129.63, 131.60, 136.46, 136.83, 139.66, 146.94, 150.12, 151.24; MS-EI *m/z*: 298.61 (M+1)<sup>+</sup>; ESI-HRMS calcd for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 298.0490, found 298.0495.

6-(4-溴苯氧基)吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(**5n**): 收率 87.9%. 白色固体, m.p. 218~220 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.65 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64 (d, *J*=8.9 Hz, 3H), 7.30 (d, *J*=8.9 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 119.29, 123.64, 124.05, 129.61, 132.62, 136.47, 136.84, 146.95, 150.69, 151.15; MS-EI *m/z*: 342.55 (M+1)<sup>+</sup>; ESI-HRMS calcd for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 341.9985, found 341.9990.

6-(2-甲氧基苯氧基)吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

[4,3-*a*]吡嗪(**5o**): 收率 81.9%. 类白色固体, m.p. 210~212 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.64 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*=8.1, 4.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.89, 112.88, 120.84, 122.90, 123.90, 127.20, 130.00, 130.04, 136.43, 136.69, 140.64, 146.44, 151.30; MS-EI *m/z*: 294.63 (M+1)<sup>+</sup>; ESI-HRMS calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 294.0986, found 294.0991.

6-(3-甲氧基苯氧基)吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(**5p**): 收率 85.2%. 白色固体, m.p. 186~188 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.64 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J*=8.1, 4.7 Hz, 1H), 7.41 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.08~6.82 (m, 3H), 3.86 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.42, 107.88, 111.81, 113.92, 124.03, 129.84, 136.51, 136.79, 139.75, 146.74, 151.30, 152.49, 160.53; MS-EI *m/z*: 294.66 (M+1)<sup>+</sup>; ESI-HRMS calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 294.0986, found 294.0993.

6-(4-甲氧基苯氧基)吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(**5q**): 收率 82.4%. 白色固体, m.p. 192~194 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.53, 114.46, 122.56, 124.00, 129.83, 136.41, 136.77, 145.00, 146.60, 151.73, 15740; MS-EI *m/z*: 294.66 (M+1)<sup>+</sup>; ESI-HRMS calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 294.0986, found 294.0989.

6-(2-甲基苯氧基)吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(**5r**): 收率 69.4%. 白色固体, m.p. 208~210 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.65 (s, 1H), 8.58 (dd, *J*=4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J*=8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J*=8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.45~7.22 (m, 4H), 2.29 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 16.30, 122.01, 124.00, 126.32, 126.97, 129.91, 130.49, 131.30, 136.46, 136.82, 139.66, 146.61, 150.28, 151.09; MS-EI *m/z*: 278.65 (M+1)<sup>+</sup>; ESI-HRMS calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 278.1036, found 278.1039.

6-(3-甲基苯氧基)吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(**5s**): 收率 67.3%. 类白色固体, m.p. 188~190 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.64 (s, 1H), 8.58 (dd, *J*=4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J*=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=8.9, 7.4 Hz, 1H), 7.26~7.12 (m, 3H), 2.45 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 20.91, 121.43, 123.99, 129.84, 130.02, 135.81, 136.28,

136.44, 136.76, 139.83, 146.61, 149.38, 151.60; MS-EI  $m/z$ : 278.67 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; ESI-HRMS calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 278.1036, found 278.1040.

6-(4-甲基苯氧基)吡啶并[3,2-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(**5t**): 白色固体, 收率 70.1%. m.p. 196~198 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.63 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.27~7.43 (m, 4H), 2.45 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 21.37, 118.74, 122.24, 123.99, 126.94, 129.17, 129.83, 136.50, 136.77, 139.80, 146.64, 151.57; MS-EI  $m/z$ : 278.70 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; ESI-HRMS calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 278.1036, found 278.1042.

### 3.4 抗惊厥药理实验

#### 3.4.1 实验动物与材料

昆明小鼠(18~22 g, 雌雄各半, 清洁级, 由延边大学实验动物中心供应); 卡马西平(上海中西三维药业有限公司); JTC-1 型惊厥仪; 疲劳转棒仪.

#### 3.4.2 最大电休克实验(MES)

药理活性实验采用国际上公认的美国国立卫生院(NIH)所公布的“抗癫痫药开发程序”(Antiepileptic Drug Development Program)进行<sup>[21~24]</sup>. 采用 110 V, 60 Hz 的交流电, 0.2 s 单刺激, 实验前 24 h 预筛实验用小鼠, 电刺激后小鼠的后肢出现强直现象的则可用于该药理实验模型. 抗惊厥活性初筛采用腹腔注射(i.p.)给药, 所有的剂量组均溶媒 DMSO 用量为 0.05 mL/20 g, 首先待测化合物剂量选为 100 mg/kg, 若此剂量有较强的抗惊厥活性, 则减小剂量到 30 mg/kg 筛选, 每组受试小鼠数目为 3 只. 用以上实验方法进行测定, 如果电刺激后小鼠的后肢出现强直现象, 则认为该化合物不具有抗惊厥活性; 反之, 则具有抗惊厥活性.

#### 3.4.3 神经毒性实验(TOX)

采用旋转棒法测定化合物的神经毒性. 实验小鼠依照不同的给药方式在给药后一定的时间, 将其放置在半径为 1.5 cm, 转速为 6 r/min 的疲劳转棒仪上, 测试时间为 1 min, 若小鼠 1 min 内未从旋转圆木上掉落, 则认为该化合物此剂量不具有神经毒性, 反之, 则具有神经毒性, 每只小鼠有三次机会.

#### 3.4.4 小鼠口服给药时效曲线的测定及抗惊厥活性定量评价

将实验小鼠随机分为五组并编号, 每组 10 只, 将化合物用 0.5% 的羧甲基纤维素钠以及吐温-80 制成混悬液, 按 100 mg/kg 的剂量, 采用灌胃方式给药. 按照编号, 五组小鼠分别在对应时间点: 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5 h 给予电刺激, 记录各时间点药物的效应(后肢未出现强直

的动物数/动物总数), 以药物效应为纵坐标, 给药后时间为横坐标, 绘制出所测化合物的时效曲线. 在达峰时间点测出化合物的半数有效剂量(ED<sub>50</sub>)及半数中毒剂量(TD<sub>50</sub>), 并计算其 95% 可信限.

**辅助材料(Supporting Information)** 化合物的核磁共振氢谱、碳谱和高分辨质谱图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

### References

- [1] Sirven, J. I.; Noe, K.; Hoerth, M.; Drazkowski, J. *Mayo Clin. Proc.* **2012**, *87*, 879.
- [2] Wang, P.; Ren, R. N. *Int. J. Intern. Med.* **2007**, *34*(2), 91 (in Chinese). (王萍, 任榕娜, 国际内科学杂志, **2007**, *34*(2), 91.)
- [3] Genc, M.; Karagoz, G. Z.; Tekin, S.; Sandal, S.; Sirajuddin, M.; Hadda, T. B.; Sekerci, M. *Acta Chim. Slov.* **2016**, *63*(4), 726.
- [4] Milošev, M. Z.; Jakovljević, K.; Joksović, M. D.; Stanojković, T.; Matić, I. Z.; Perović, M.; Tešić, V.; Kanazir, S.; Mladenović, M.; Rodić, M. V.; Levac, V. M.; Trifunović, S.; Marković, V. *Chem. Biol. Drug Des.* **2017**, *89*(6), 943.
- [5] Mekheimer, R. A.; Sayed, A. A.; Ahmed, E. A.; Sadek, K. U. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2015**, *348*(9), 650.
- [6] El-Sayed, N. N.; Abdelaziz, M. A.; Wardakhan, W. W. Mohareb, R. M. *Steroids* **2016**, *107*, 98.
- [7] Wittine, K.; Stipković, B. M.; Makuc, D.; Plavec, J.; Kraljević, P. S.; Sedić, M.; Pavelić, K.; Leyssen, P.; Neyts, J.; Balzarini, J.; Mintas, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*(11), 3675.
- [8] Benci, K.; Suhina, T.; Mandić, L.; Pavelić, S. K.; Paravić, A. T.; Pavelić, K.; Balzarini, J.; Wittine, K.; Mintas, M. *Antivir. Chem. Chemother.* **2011**, *21*(6), 221.
- [9] Akbari, D. K.; Nasuhi, P. F.; Hatami, N. M. *Iran. J. Pharm. Res.* **2015**, *14*(3), 693.
- [10] Xiao, H.; Li, P.; Hu, J.; Li, R.; Wu, L.; Guo, D. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2014**, *172*(4), 2188.
- [11] Flieger, J.; Kowalska, A.; Pizoń, M.; Plech, T.; Łuszczki, J. *J. Sep. Sci.* **2015**, *38*(12), 2149.
- [12] Plech, T.; Kaproń, B.; Łuszczki, J. J.; Paneth, A.; Siwek, A.; Kołaczkowski, M.; Żołnierkiewicz, M.; Nowak, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *86*, 690.
- [13] Chen, J.; Sun, X. Y.; Chai, K. Y.; Lee, J. S.; Song, M. S.; Quan, Z. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*(21), 6775.
- [14] Zhang, H. J.; Jin, P.; Wang, S. B.; Li, F. N.; Guan, L. P.; Quan, Z. S. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2015**, *348*(8), 564.
- [15] Bian, M.; Deng, X. Q.; Gong, G. H.; Wei, C. X.; Quan, Z. S. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2013**, *28*(4), 792.
- [16] Xie, D.; Lu, J.; Xie, J.; Cui, J.; Li, T. F.; Wang, Y. C.; Chen, Y.; Gong, N.; Li, X. Y.; Fu, L.; Wang, Y. X. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *117*, 19.
- [17] Han, Z.; Hao, X.; Ma, B.; Zhu, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *121*, 308.
- [18] Unciti-Broceta, A.; Pineda de las Infantas, M. J.; Gallo, M. A.; Espinosa, A. *Chemistry* **2007**, *13*(6), 1754.
- [19] Zhang, H. M.; Zhang, H. J.; Tian, Y. S.; Quan, Z. S. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*(9), 2322 (in Chinese). (张海明, 张洪健, 田玉顺, 全哲山, 有机化学, **2017**, *37*(9), 2322.)
- [20] Liu, Q. L.; Fang, P. J.; Zhao, Z. L.; Zhang, H. Z.; Zhou, C. H. *J. Org. Chem.* **2017**, *12*, 3146 (in Chinese). (刘庆龙, 房鹏金, 赵志龙, 张慧珍, 周成合, 有机化学, **2017**, *12*, 3146.)
- [21] Güngör, T.; Chen, Y.; Golla, R.; Ma, Z.; Corte, J. R.; Northrop, J. P.; Bin, B.; Dickson, J. K.; Stouch, T.; Zhou, R.; Johnson, S. E.;

- Seethala, R.; Feyen, J. H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2440.  
[22] Alagarsamy, V.; Dhanabal, K.; Parthiban, P.; Anjana, G.; Deepa, G.; Murugesan, B.; Rajkumar, S.; Beevi, A. *J. J. Pharm. Pharmacol.* **2007**, *59*, 669.  
[23] Krall, R. L.; Penry, J. K.; White, B. G. *Epilepsia* **1978**, *19*, 409.  
[24] Porter, R. J.; Cereghino, J. J.; Gladding, G. D. *Cleveland Clin. Q.* **1984**, *51*, 293.

(Li, L.; Fan, Y.)