

## 二苯并氮杂萘类化合物的药理作用研究进展

谢水玉<sup>1,2</sup>, 何倩<sup>2</sup>, 孙桂波<sup>1,2\*</sup>, 田瑜<sup>2\*</sup>

1. 广东药科大学 中药学院, 广东 广州 510006

2. 中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193

**摘要:** 二苯并氮杂萘类化合物是一种重要的含氮杂环类化合物。结构修饰不仅可对二苯并氮杂萘类化合物中心七元环上氮原子进行改造, 也可在两端的苯环上连接不同基团, 不同取代基对其活性影响也不同。二苯并氮杂萘类化合物具有心脏保护作用、血管性认知障碍保护作用、抗抑郁作用、抗焦虑作用、抗癫痫作用、降糖作用、抗癌作用、抗炎作用、抗氧化作用和镇痛作用。总结了二苯并氮杂萘类化合物的药理作用研究进展, 以为设计合成二苯并氮杂萘类药物及其潜在药理活性提供参考。

**关键词:** 二苯并氮杂萘类化合物; 心脏保护; 抗抑郁; 抗焦虑; 抗癫痫; 降糖; 抗癌; 抗炎; 抗氧化; 镇痛

**中图分类号:** R914; R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)03-0766-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.03.040

## Research progress on pharmacological effects of dibenzodiazepines

XIE Shuiyu<sup>1,2</sup>, HE Qian<sup>2</sup>, SUN Guibo<sup>1,2</sup>, TIAN Yu<sup>2</sup>

1. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510000, China

2. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

**Abstract:** Dibenzodiazepines are an important class of heterocyclic compounds. Structural modification of dibenzodiazepines can not only modify the nitrogen atom in the central seven-membered ring, but also connect other substituent groups to the benzene ring on both sides, and different substituents have different activities for it. Dibenzodiazepines have a wide range of pharmacological activities, including cardioprotective effects, vascular cognitive impairment protective effects, anti-depression, anti-anxiety effects, anti-epilepsy, hypoglycemic effects, anticancer effects, anti-inflammatory effects, antioxidant effects, and analgesic effects. This article summarizes the research progress on the pharmacological effects of dibenzodiazepines, with the aim of providing reference for the design, synthesis, and potential pharmacological activities of dibenzodiazepine drugs.

**Key words:** dibenzodiazepines; cardioprotective effect; anti-depression; anti-anxiety; anti-epilepsy; hypoglycemic effect; anticancer effect; anti-inflammatory effect; antioxidant effect; analgesic effect

二苯并氮杂萘类化合物是一种重要的含氮杂环类化合物, 在天然产物、生物医学和药物化学中得到广泛的应用。如丙咪嗪、卡马西平分别是临床上治疗抑郁症和癫痫的经典药物。丙咪嗪是一种典型的三环类抗抑郁药物, 于 1957 年上市, 化学结构

为 *N,N*-二甲基-10,11-二氢-5*H*-二苯并[b,f]氮杂萘-5-丙胺盐酸盐<sup>[1]</sup>。卡马西平是临床上治疗癫痫的常用药物之一, 于 1968 年获美国食品药品监督管理局(FDA)批准使用, 其结构为 5*H*-二苯并[b,f]氮杂萘-5-甲酰胺<sup>[2]</sup>。丙咪嗪和卡马西平化学结构都含有 5*H*-二苯

收稿日期: 2023-12-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82173710); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-I2M-1-028, 2022-I2M-2-002); 北京市自然科学基金资助项目(7192129)

作者简介: 谢水玉(1998—), 女, 硕士研究生, 从事天然产物结构改造及活性研究。E-mail: 401508642@qq.com

\*通信作者: 孙桂波(1973—), 女, 研究员, 博士, 从事心脑血管药物研究与开发。E-mail: gbsun@implad.ac.cn

田瑜(1983—), 女, 研究员, 博士, 从事天然产物结构改造、生物活性及靶标研究。E-mail: ytian@implad.ac.cn

并[b,f]氮杂萘骨架,即为 2 个非极性芳香族苯环和 1 个中心环为含氮杂环组成。除抗抑郁、抗癫痫活性外,二苯并氮杂萘类化合物已被证明具有较好的抗癌、降糖、抗炎、抗氧化、镇痛等药理活性<sup>[3-7]</sup>,在心脑血管保护作用方面的研究也逐渐增加<sup>[8-9]</sup>。结构修饰不仅可对二苯并氮杂萘类化合物中心七元环上氮原子进行改造,也可在两边的苯环上连接不同基团,不同取代基对其活性影响也不同<sup>[10-13]</sup>。近年来,研究者采用多种方法对二苯并氮杂萘骨架进行结构修饰,设计并合成出大量二苯并氮杂萘类化合物,并对其活性进行了广泛的研究,取得了令人瞩目的成果。二苯并氮杂萘类化合物具有心脏保护作用、血管性认知障碍保护作用、抗抑郁作用、抗焦虑作用、抗癫痫作用、降糖作用、抗癌作用、抗炎作用、抗氧化作用和镇痛作用。本文总结了二苯并氮杂萘类化合物的药理作用研究进展,以期对设计和合成二苯并氮杂萘类药物及其潜在药理活性提供参考。

## 1 心脏保护作用

心室颤动目前影响全球超过 33 万人,是最常见的持续性心律失常,其发病率和患病率随着世界人口老龄化而增加<sup>[14]</sup>。Levy 等<sup>[15]</sup>设计合成了两类新型二苯并氮杂萘类衍生物、11-氧-二苯并二氮杂萘类衍生物,并证明了这些化合物是有效的心室除颤候选药物,这些化合物可通过提高颤阈电位表现出抗颤活性,构效关系研究表明二苯并氮杂萘类与 11-氧-二苯并二氮杂萘类相比表现出更强的除颤活性,并证明了 3-氨基-2-羟基烷基侧链相对于氨基酰基、氨基烷基链的优越性。其中二苯并氮杂萘类化合物 **1** (S 型)在给药后保持心电图不变的同时表现出显著的除颤活性,在低至 0.5 mg/kg 的剂量下表现出高活性。化合物 **1** 通过亚氨基萘与环氧氯丙烷生成环氧化物后再与异丙胺反应获得。

心肌梗死是由冠状动脉闭塞引起的,由于氧气供应不足导致心脏受损。GPR4 是一种 pH 值敏感 G 蛋白偶联受体,在内皮细胞中高表达,可能在心肌梗死时因组织 pH 值降低而被激活。Fukuda 等<sup>[16]</sup>以 GPR4 拮抗剂化合物 **2** 作为先导化合物设计并合成了高选择性的 GPR4 拮抗剂治疗心肌梗死诱导的损伤。构效关系研究表明,母体左边哌嗪部分被其他六元环胺取代,如哌啶、吡啶,以及五元环胺吡咯,对其活性的影响是轻微的;而右边咪唑并吡啶部分被类似的双环芳香杂环取代所得衍生物的活性弱

于先导化合物,以及将双环改成三环或单环所得衍生物无拮抗活性,这表明母体右边咪唑并吡啶双环芳香环对拮抗活性是必需的;母体中间三环芳香环被柔性构象的无环类似物二甲苯胺和苯环或萘环取代,所得衍生物具有较弱的拮抗活性,因此推测中间部分的三环芳烃环对活性起重要作用。所合成的衍生物中,化合物 **3** 治疗后可有效延长小鼠心肌梗死模型的寿命,化合物 **3** 是首个 GPR4 选择性拮抗剂,对内皮细胞中表达的其他 G 蛋白偶联受体 (TDAG8、OGR1) 没有影响,因此它可能是研究 GPR4 生理和药理作用非常有效的药物。

亚氨基萘的结构为 5H-二苯并[b,f]氮杂萘,是一种重要的医药中间体,可用于合成卡马西平。Hajieva 等<sup>[6, 17]</sup>对不同芳香胺和芳香亚胺进行了评价,发现亚氨基萘在体外具有较强的抗凋亡、抗氧化和神经元保护活性。Lu 等<sup>[18]</sup>研究了亚氨基萘对心肌缺血再灌注损伤的作用及其在巨噬细胞炎症中的潜在机制,并利用蛋白质谱分析和点击化学技术确定其分子靶点,结果表明,亚氨基萘可通过靶向 PKM2 调节巨噬细胞炎症来减轻心肌缺血再灌注损伤。心脏保护作用的二苯并氮杂萘类化合物见图 1。

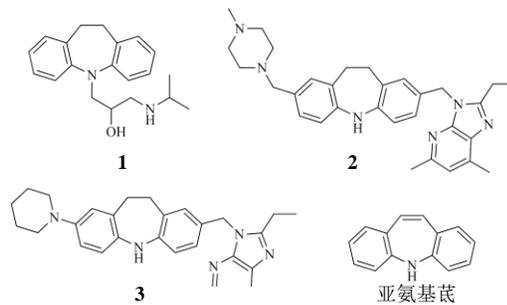


图 1 具有心脏保护作用的二苯并氮杂萘类化合物  
Fig. 1 Dibenzodiazepines of cardioprotective effects

## 2 血管性认知障碍保护作用

血管性认知障碍以脑血管事件引起的临床认知能力下降为特征,涵盖了从血管性轻度认知障碍到重度血管性痴呆的所有形式的认知障碍,血管性痴呆现在被认为是继阿尔茨海默病之后第 2 大最常见的痴呆形式<sup>[18]</sup>。DNA 的甲基化组蛋白乙酰化等表观遗传机制已被证明对成人记忆过程很重要,有研究表明组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂在创伤性脑损伤和缺血中表现出神经保护作用 and 刺激神经发生<sup>[19]</sup>。Kaur 等<sup>[9]</sup>利用氯米帕明的核心结构,即 3-氯-10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂萘,HDAC 抑制剂的结构功能,设计合成一系列新的 3-

氯-10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂羟酸盐化合物, 并研究了它们的作用机制和对血管性痴呆的影响。通过 LDH 细胞毒性试验, 化合物 4 被选为潜在活性分子, 可增加脑血流量, 减轻认知障碍, 改善海马萎缩, 还能提高慢性脑低灌注小鼠皮层和海马组蛋白乙酰化水平。因此, 它可能是治疗血管性认知障碍的潜在 HDAC 抑制剂。结构见图 2。

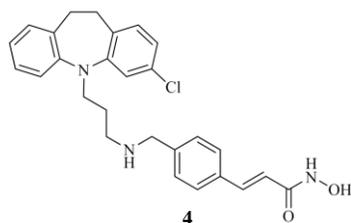


图 2 血管性认知障碍保护作用的二苯并氮杂萘类化合物  
Fig. 2 Dibenzodiazepine skeleton with protective effect on vascular cognitive impairment

### 3 抗抑郁作用

抑郁症是一种长期致残的疾病, 影响着全世界超过 3.5 亿人。丙咪嗪、氯米帕明、曲米帕明是含二苯并氮杂萘骨架经 FDA 批准的广泛使用的三环类抗抑郁药物, 结构见图 3。

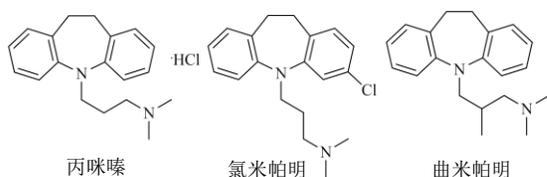


图 3 具有抗抑郁作用的二苯并氮杂萘类化合物  
Fig. 3 Dibenzodiazepines of antidepressant effects

丙咪嗪可以阻止突触 5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取, 从而发挥抗抑郁作用, 用于治疗抑郁症和遗尿症。Wang 等<sup>[20]</sup>在慢性约束应激、慢性不可预测轻度应激和慢性社会失败应激模型中研究丙咪嗪对 cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 调控的转录辅激活因子 1 (CRTC1) 的影响, 结果表明, 丙咪嗪逆转了慢性约束应激、慢性不可预测轻度应激和慢性社会失败应激对内侧面额叶皮层而非海马区 CRTC1 表达的下调作用, 并通过 CRTC1-shRNA 基因敲低 CRTC1 可完全消除丙咪嗪在小鼠体内的抗抑郁样作用。研究表明, 锌联合丙咪嗪抗抑郁作用机制与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 激酶磷酸化以及 CREB 和脑源性神经生长因子 (BDNF) mRNA 表达增强有关, 并且丙咪嗪可增强锌通过肠道的转移, 影响锌在血液和大脑之间的重

新分布来增强抗抑郁功效<sup>[21-23]</sup>。Khakpai 等<sup>[24]</sup>通过甩尾试验、开放场试验、强迫游泳试验和悬尾试验考察丙咪嗪和胞胆碱对小鼠疼痛、抑郁行为可能的相互作用, 结果表明丙咪嗪和胞胆碱在诱导镇痛和抗抑郁作用上有协同作用, 且对运动活动均无显著影响。

氯米帕明是一种广泛使用的抗抑郁药, 主要用于阻断中枢神经系统去甲肾上腺素和 5-羟色胺的再摄取, 但对 5-羟色胺再摄取的阻断作用更强, 从而发挥抗抑郁作用, 其疗效存在广泛的个体差异。Balsevich 等<sup>[25]</sup>将慢性社会失败应激小鼠模型与氯米帕明治疗相结合, 以测试应激是否能够改变氯米帕明代谢、组织分配和疗效, 结果慢性应激通过促进氯米帕明向去甲氯米帕明的广泛代谢影响大脑和外周的总体药物水平。Hashikawa-Hobara 等<sup>[26]</sup>研究发现罗马洋甘菊与氯米帕明联合治疗可改善小鼠难治性抑郁样行为, 其通过增加抑郁症患者海马神经发生和调节血清皮质酮水平来增强氯米帕明的抗抑郁作用。Budziński 等<sup>[27]</sup>基于糖皮质激素受体糖皮质激素受体 (GR)/FKBP51 蛋白通路作为抗抑郁活性靶点, 研究数据显示, 三环类抗抑郁药氯米帕明与 FKBP51 结合抑制了它与 PIAS4 的相互作用, 因此阻碍了 FKBP51 的类泛素化, 从而降低了其与热休克蛋白 90、GR 的结合, 促进了 FKBP52 的募集, 增强了 GR 活性。

曲米帕明在化学结构上是一种与丙咪嗪、氯米帕明类似的三环类抗抑郁药, 都含有二苯并氮杂萘骨架, 但具有非典型的药理学特征。其抗抑郁作用不能仅仅用去甲肾上腺素或血清素再摄取抑制或  $\beta$ -肾上腺素受体下调来解释, 它的受体亲和力更像氯氮平, 而不是三环类抗抑郁药, 不仅对治疗抑郁症有效, 而且对原发性失眠也有效<sup>[28]</sup>。与大多数其他抗抑郁药相比, 曲米帕明不会影响快速眼动睡眠。Schredl 等<sup>[29]</sup>研究了曲米帕明对抑郁症患者梦境回忆和梦境情绪的影响, 结果表明, 曲米帕明治疗 4 周能够减少梦境回忆频率, 且能将梦境情绪转向更积极的情绪。

### 4 抗焦虑作用

焦虑症是一种精神障碍, 涉及对压力的过度行为反应, 会影响工作和生活。Reamtong 等<sup>[30]</sup>以邻芳基甲基苯基叠氮化物衍生物为前体, 采用叠氮化物重排反应, 建立了 1 种合成二苯并氮杂萘类化合物的新方法, 并成功合成了 14 个二苯并氮杂萘类化

合物。将所合成的化合物对正常人肾细胞株 (HEK 细胞) 的细胞毒性进行了评价, 采用高架十字迷宫、旷场实验方法测定其对应激大鼠的抗焦虑作用, 结果表明, 化合物 **5** 的细胞毒性最低 ( $IC_{50} = 65.68 \mu\text{mol/L}$ ), 与抗焦虑药物地西洋 ( $IC_{50} = 87.90 \mu\text{mol/L}$ ) 相当, 且表现出比地西洋更好的抗焦虑活性, 但没有镇静作用。Ankali 等<sup>[31]</sup>认为二苯并氮杂萘骨架和三氮唑在药物化学中都是有益的杂环药效团。因此, 利用 Cu(I) 催化剂作用下, 通过点击化学反应设计合成了 1 种含有三氮唑的二苯并氮杂萘类化合物, 采用高架十字迷宫实验评价化合物在体内抗焦虑能力, 结果表明化合物 **6**、**7**、**8** 具有接近地西洋的抗焦虑作用。结构见图 4。

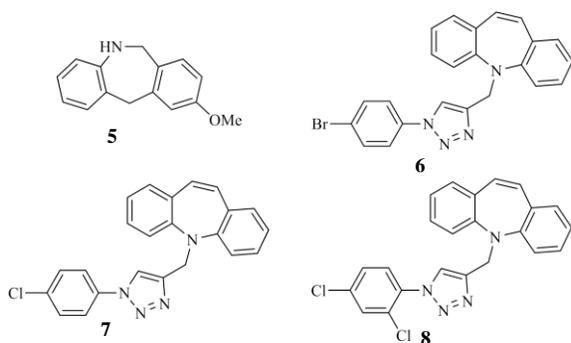


图 4 具有抗焦虑作用的二苯并氮杂萘类化合物

Fig. 4 Dibenzodiazepines of antianxiety effects

## 5 抗癫痫作用

癫痫是最常见的神经系统疾病之一, 全球约有 5 000 万人患有癫痫。卡马西平、奥卡西平和醋酸艾司利卡西平属于抗癫痫药物的二苯并氮杂萘甲酰胺家族。结构见图 5。

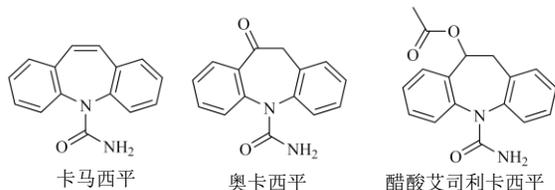


图 5 具有抗癫痫作用的二苯并氮杂萘类化合物

Fig. 5 Dibenzodiazepines of antiepileptic effects

卡马西平是第 1 代抗癫痫药物, 后引入类似物奥卡西平以克服卡马西平相关的药动学和耐受性问题, 发现奥卡西平的功效由于其主要代谢物的 *S*-对映异构体, 其进一步发展为醋酸艾司利卡西平。这种二苯并氮杂萘类抗癫痫药物的作用机制主要抑制电压门控钠通道, 从而达到治疗癫痫发作的目的, 被认为主要作为钠通道阻滞剂<sup>[32]</sup>。也有研究表

明, 卡马西平、奥卡西平和醋酸艾司利卡西平可通过结合并稳定电压门控钠通道的失活状态发挥药理作用, 这可以防止通道恢复到静止状态, 从而容易受到去极化和随后重复的神经元放电的影响<sup>[33]</sup>。与卡马西平、奥卡西平相比, 醋酸艾司利卡西平对电压门控钠通道静止状态的亲和力较低, 而对电压门控钠通道失活状态的亲和力较高, 并通过选择性地增强慢失活而不是快速失活来降低电压门控钠通道的可用性<sup>[34]</sup>。在对脑内钙通道表达的影响方面也存在差异: 卡马西平的相互作用通过 L 型介导, 而奥卡西平通过 N 型、P 型或 R 型钙电流发挥作用; 与卡马西平、奥卡西平不同, 醋酸艾司利卡西平对 Cav3.2t 型钙通道的选择性更强<sup>[35]</sup>。

卡马西平自引入癫痫发作的临床治疗以来, 已成为最常用的一线药物, 其化学特征是一个具有 5-甲酰胺取代的二苯并氮杂萘。卡马西平在肝脏中被 CYP3A4 代谢为卡马西平-10,11-环氧化物, 这是 1 种活性代谢物, 这种活性代谢物被认为是导致神经毒性和不良反应的主要原因<sup>[36]</sup>。奥卡西平作为一种神经性药物, 可用于局灶性或全身性癫痫发作, 通常被用于不耐受卡马西平的患者, 作为卡马西平的替代品, 可抑制 CYP2C19, 并诱导 CYP3A4/5。奥卡西平的结构与卡马西平类似, 在二苯并氮杂萘环上的 10 位有酮取代, 这种结构差异使奥卡西平的严重不良反应风险降低, 并且缺乏显著的自诱导特性<sup>[37]</sup>。醋酸艾司利卡西平同样具有 5-甲酰胺取代的二苯并氮杂萘, 但在 10,11 位结构不同, 具有独特的药动学和药效学特性, 能抑制 CYP2C19, 诱导 CYP3A<sup>[38]</sup>。与卡马西平相比, 醋酸艾司利卡西平不会代谢为卡马西平-10,11-环氧化物, 也不会产生诱导或自动诱导, 被认为具有更有利的安全性和更少的药物相互作用。

## 6 降糖作用

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病, 在控制高血糖的众多方法中, 抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶是一种有效的方法。Umm 等<sup>[39]</sup>基于之前异噁唑作为杂环支架具有抗糖尿病特性的报道, 设计合成了新的杂环分子, 将二苯并氮杂萘环连接到异噁唑上, 合成了一系列新的二苯并氮杂萘类衍生物, 并筛选其  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制活性。结果表明, 所合成的化合物大多表现出显著的  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制活性, 其中异噁唑化合物 **9** 的  $IC_{50} = (35.62 \pm 1.48) \mu\text{mol/L}$ , 是活性最高的。结构见图 6。

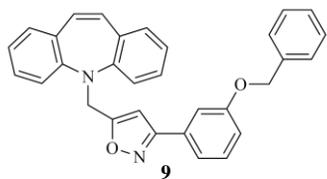


图 6 具有降糖作用的二苯并氮杂萘类化合物

Fig. 6 Dibenzodiazepines of hypoglycemic action

## 7 抗癌作用

国内外大量研究表明,二苯并氮杂萘衍生物具有抗癌作用。Al-Qawasmeh 等<sup>[40]</sup>设计合成了一系列含 11-芳基取代的二苯并氮杂萘类化合物,并对其体外人结肠癌细胞 (HT-29) 抗增殖活性进行了研究,合成的二苯并氮杂萘类化合物 **10** 具有较好的抗增殖活性。Kastrinsky 等<sup>[41]</sup>对三环神经抑制剂氯丙嗪、三氟拉嗪和氯米帕明针对抗癌目的进行结构优化,引入了一个重要的修改:将胺改为磺胺,这消除了与中枢神经系统相关的药理活性,并使抗癌效果进一步优化,并且发现其新的作用机制:通过假定的肿瘤抑制因子 PP2A 的激活,对 PI3K-Akt、RAS-ERK 信号的双通路抑制。重新设计三环化合物中,含有二苯并氮杂萘支架的化合物 **11**、**12** 表现出较强的抗癌活性。Kumar 等<sup>[42]</sup>设计合成了 **13** 个含有二苯并二氮杂萘三唑类结构骨架的衍生物,并对其抗 5 种人类癌细胞系的增殖活性进行了评价,其中化合物 **13** 在所有细胞系中均表现出较强的肿瘤生长抑制作用,IC<sub>50</sub> 值在 0.71~7.29 μmol/L,在细胞周期的 G<sub>2</sub>/M 期均呈剂量相关性,并通过诱导细胞凋亡抑制肿瘤细胞增殖。He 等<sup>[43]</sup>通过以卢卡帕尼为母核设计合成一系列高效、低毒的小分子化

合物作为临床抗癌药物的候选药物,成功合成了含有 1,3,4-噁二唑基团的新型二苯并氮杂二酮衍生物,筛选化合物对人卵巢癌细胞 (OVCAR-3) 的抗增殖作用,初步的生物学研究表明,化合物 **14**、**15** 具有比卢卡帕尼更好的抗增殖活性。Cao 等<sup>[44]</sup>为了进一步探索二苯并氮杂萘衍生物抗肿瘤活性,寻找活性更好的前体化合物,合成了一系列在 C-11 位上含 *N*-甲基哌嗪的二苯并氮杂萘类衍生物,并对其抗肿瘤活性进行了测定,其中化合物 **16** 在 5 种不同细胞系上具有较好的活性,特别是对人乳腺癌细胞 (BCAP37) IC<sub>50</sub> 值低至 0.26 μmol/L。化合物 **17** 是一种结构新颖的二苯并氮杂萘类药物,通过抑制下游效应蛋白 (如 Raf、ERK) 的磷酸化、消耗 Raf-1 总蛋白水平来抑制 Ras-MAPK 信号级联反应,这可能是其在多种肿瘤模型中显示出抗肿瘤功效的机制<sup>[45-46]</sup>。Liu 等<sup>[47]</sup>设计并合成了 2 个系列的二苯并氮杂萘类衍生物,它们在二苯并氮杂萘核心上具有不同的取代模式和不同的侧链,评估了对人前列腺癌细胞 (PC-3)、人肺癌细胞 (H460) 的活性,其中化合物 **18** 在低浓度下对人 PC-3 的半数有效浓度 (GI<sub>50</sub>) 值表现出最佳的抗增殖活性,可能是进一步优化治疗癌症的最有希望的候选药物。El-Behairy 等<sup>[48]</sup>选择二苯并氮杂萘支架作为多芳规划骨架,同时引入二噁唑部分和其他不同片段分别作为阳离子结合中心和槽结合片段,通过环闭合技术设计合成一系列新型刚性二苯并氮杂萘类药物,其中化合物 **19** 作为抗白血病的最有希望的抗癌候选物,并作为选择性拓扑异构酶 II 抑制剂和 DNA 嵌入剂。各抗癌作用的二苯并氮杂萘类化合物结构见图 7。

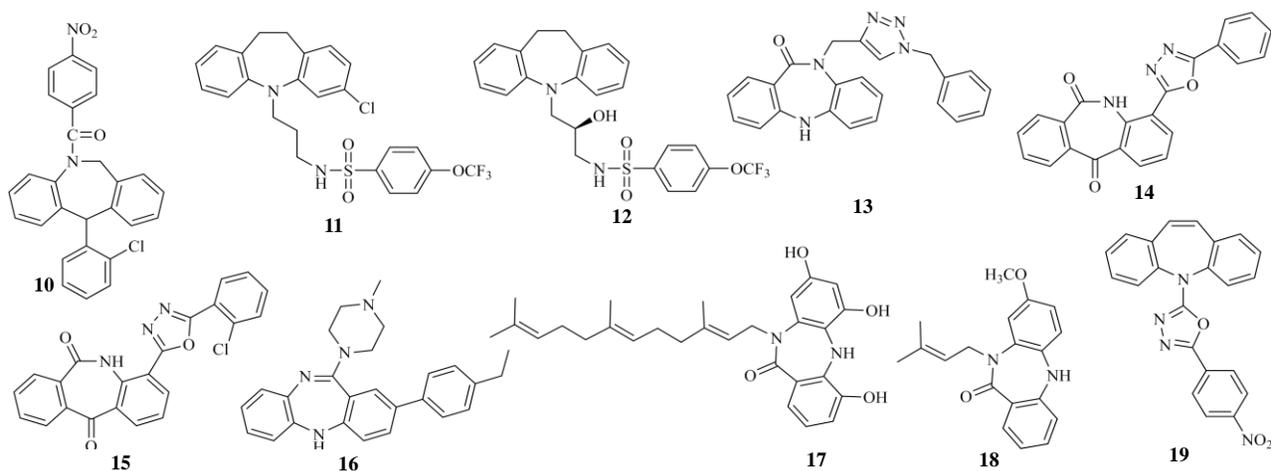


图 7 具有抗癌作用的二苯并氮杂萘类化合物

Fig. 7 Dibenzodiazepines for anticancer effects

## 8 抗炎作用

炎症是一种复杂的现象,涉及通过多种炎症介质进行的体液和细胞反应的相互关系。炎症也可能发生在组织损伤、细胞死亡、癌症、缺血和变性等过程的反应中。二苯并氮杂萘类化合物 **20** 是一种  $\gamma$ -分泌酶抑制剂,它干扰 Notch 信号,并通过抑制  $\gamma$ -分泌酶复合物有效地阻止所有 Notch 受体的激活。Ahmed 等<sup>[49]</sup>研究旨在通过干预氧化应激、炎症、凋亡、自噬和 Notch 信号通路评估化合物 **20** 对大鼠急性肝损伤的潜在保护作用,研究表明,化合物 **20** 预处理显著减轻了对乙酰氨基酚肝毒性诱导的氧化应激、炎症和凋亡标志物,对炎症抑制作用更大。组胺是一种广泛分布在人体中的化学递质,通过不同受体 ( $H_1R-H_4R$ ) 调节病理生理过程,  $H_4R$  主要在造血细胞中表达,特别是那些参与免疫、炎症反应,因此作为新型抗炎重要靶标<sup>[50]</sup>。Smits 等<sup>[51]</sup>以氯氮平为先导结构对其进行优化,合成了具有高亲和力的全  $H_4R$  激动剂化合物 **21**。Ankali 等<sup>[31]</sup>通过点击化学反应设计合成了一系列含有三氮唑的二苯并氮杂萘类化合物,以提高其抗焦虑、抗炎作用,通过卡拉胶致大鼠足水肿模型评价化合物的抗炎活性,结果表明化合物 **6**、**8**、**22**、**23**、**24** 表现出较强的抗炎活性。抗炎作用的二苯并氮杂萘类化合物结构见图 8。

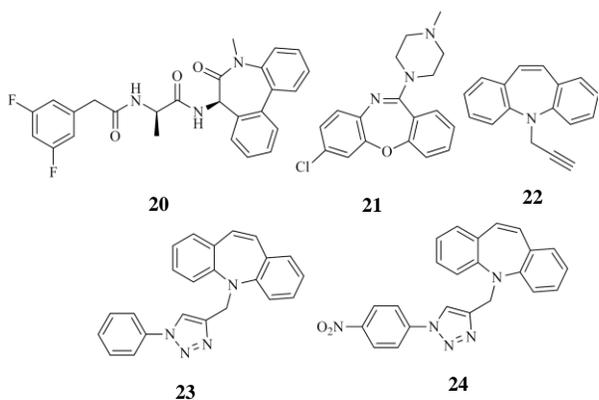


图 8 具有抗炎作用的二苯并氮杂萘类化合物

Fig. 8 Dibenzodiazepines of antiinflammatory effects

## 9 抗氧化作用

Kumar 等<sup>[52]</sup>先合成了一系列含有不同氨基酚、取代氨基酚的二苯并氮杂萘类化合物,并采用多种方法评价其抗氧化性能,结果表明,在所有抗氧化实验中,所合成的含有不同氨基酚和取代氨基酚的二苯并氮杂萘类化合物均表现出良好的抗氧化活性,而含有甲氧基取代氨基酚化合物 **25**、含硝基取代氨基

酚化合物 **26** 在合成的化合物中表现出较强的抗氧化活性。之后又通过碱缩合法合成了一系列含有不同氨基酸的二苯并氮杂萘类化合物,药理实验的结果表明,不同氨基酸的偶联则增强了其抗氧化活性,其中化合物 **27**、**28**、**29**、**30**、**31** 鉴定为强抗氧化剂<sup>[53]</sup>。抗氧化作用的二苯并氮杂萘类化合物结构见图 9。

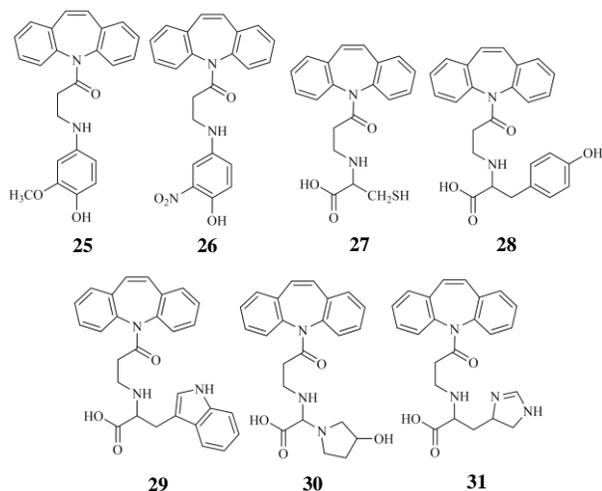


图 9 具有抗氧化作用的二苯并氮杂萘类化合物

Fig. 9 Dibenzodiazepines of antioxidant effects

## 10 镇痛作用

电压门控钠通道的作用是神经性疼痛的一个因素,在功能失调的神经元中阻断这些通道可以抑制动作电位放电,降低疼痛敏感性。钠通道阻滞剂卡马西平、奥卡西平、醋酸艾司利卡西平已被证明作为辅助镇痛药的有效性和安全性<sup>[7]</sup>。Lynch 等<sup>[54]</sup>利用骨架跃迁原理合成了 2 个新的二苯并氮杂萘系列的钠通道阻滞剂,化合物 **32**、**33** 显示出良好的对亚型电压门控钠通道 Nav1.7 的活性,并具有良好的溶解性和亲脂性。Cardoso 等<sup>[55]</sup>对神经元钙通道阻滞剂 MONIRO-1 进行结构修饰,研究化合物对 Cav2.2、Cav3.2 通道的抑制效力的影响,这些通道是神经性疼痛治疗的靶点;合成的二氢二苯并氮杂萘或二苯并氮杂萘类衍生物虽然导致通道抑制效力略低,但在血浆中比苯氧苯胺、苯嗪类衍生物更稳定。从 CNS MPO 评分来看,吗啉取代的二氢二苯并氮杂萘类化合物 **34** 在 Cav2.2、Cav3.2 通道的抑制效力、血浆稳定性和通过血脑屏障的可能性之间具有较好的平衡,被认为最有希望的治疗神经性疼痛的候选药物。镇痛作用的二苯并氮杂萘类化合物见图 10。



- [15] Levy O, Erez M, Varon D, *et al.* A new class of antiarrhythmic-defibrillatory agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, 11(22): 2921-2926.
- [16] Fukuda H, Ito S, Watari K, *et al.* Identification of a potent and selective GPR4 antagonist as a drug lead for the treatment of myocardial infarction [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2016, 7(5): 493-497.
- [17] Moosmann B, Skutella T, Beyer K, *et al.* Protective activity of aromatic amines and imines against oxidative nerve cell death [J]. *Biol Chem*, 2001, 382(11): 1601-1612.
- [18] Dichgans M, Leys D. Vascular cognitive impairment [J]. *Circ Res*, 2017, 120(3): 573-591.
- [19] Shukla S, Tekwani B L. Histone deacetylases inhibitors in neurodegenerative diseases, neuroprotection and neuronal differentiation [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 537.
- [20] Wang Y J, Liu L, Wang Y, *et al.* Imipramine exerts antidepressant-like effects in chronic stress models of depression by promoting CRTC1 expression in the mPFC [J]. *Brain Res Bull*, 2020, 164: 257-268.
- [21] Ding Q, Li H, Tian X, *et al.* Zinc and imipramine reverse the depression-like behavior in mice induced by chronic restraint stress [J]. *J Affect Disord*, 2016, 197: 100-106.
- [22] Huang Y, Xu D, Xiang H, *et al.* Rapid antidepressant actions of imipramine potentiated by zinc through PKA-dependent regulation of mTOR and CREB signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518(2): 337-343.
- [23] Rafała-Ulińska A, Poleszak E, Szopa A, *et al.* Imipramine influences body distribution of supplemental zinc which may enhance antidepressant action [J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2529.
- [24] Khakpai F, Ramezanikhah M, Valizadegan F, *et al.* Synergistic effect between imipramine and citicoline upon induction of analgesic and antidepressant effects in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 760: 136095.
- [25] Balsevich G, Namendorf C, Gerlach T, *et al.* The bio-distribution of the antidepressant clomipramine is modulated by chronic stress in mice: effects on behavior [J]. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8: 445.
- [26] Hashikawa-Hobara N, Otsuka A, Ishikawa R, *et al.* Roman chamomile inhalation combined with clomipramine treatment improves treatment-resistant depression-like behavior in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109263.
- [27] Budziński M L, Sokn C, Gobbini R, *et al.* Tricyclic antidepressants target FKBP51 SUMOylation to restore glucocorticoid receptor activity [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(5): 2533-2545.
- [28] Berger M, Gastpar M. Trimipramine: A challenge to current concepts on antidepressives [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1996, 246(5): 235-239.
- [29] Schredl M, Berger M, Riemann D. The effect of trimipramine on dream recall and dream emotions in depressive outpatients [J]. *Psychiatry Res*, 2009, 167(3): 279-286.
- [30] Reamtong O, Lapmanee S, Tummatorn J, *et al.* Synthesis of benzoazepine derivatives via azide rearrangement and evaluation of their antianxiety activities [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2021, 12(9): 1449-1458.
- [31] Ankali K N, Rangaswamy J, Shalavadi M, *et al.* Synthesis, molecular docking and *in vivo* biological evaluation of iminostilbene linked 1,2,3-triazole pharmacophores as promising anti-anxiety and anti-inflammatory agents [J]. *Med Chem*, 2022, 18(2): 260-272.
- [32] Rissardo J P, Caprara A L F. Carbamazepine-, oxcarbazepine-, eslicarbazepine-associated movement disorder: A literature review [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2020, 43(3): 66-80.
- [33] Kanemura H, Sano F, Ohyama T, *et al.* Efficacy of levetiracetam for reducing rolandic discharges in comparison with carbamazepine and valproate sodium in rolandic epilepsy [J]. *Seizure*, 2018, 62: 79-83.
- [34] Gierbolini J, Giarratano M, Benbadis S R. Carbamazepine-related antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy - A comparative review [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(7): 885-888.
- [35] Lattanzi S, Belcastro V. What place do carbamazepine-related antiepileptic drugs have in the modern day treatment of epilepsy? [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(14): 1655-1658.
- [36] 谭莎莎. 卡马西平相关抗癫痫药物治疗癫痫的研究进展 [J]. *医学理论与实践*, 2023, 36(16): 2730-2732.
- [37] Spagnoli C, Soliani L, Caraffi S G, *et al.* Paroxysmal movement disorder with response to carbamazepine in a patient with RHOBTB2 developmental and epileptic encephalopathy [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 76: 54-55.
- [38] Landmark C J, Svendsen T, Dinarevic J, *et al.* The impact of pharmacokinetic interactions with eslicarbazepine acetate versus oxcarbazepine and carbamazepine in clinical practice [J]. *Ther Drug Monit*, 2016, 38(4): 499-505.
- [39] Umm E F, Ullah S, Khan M A, *et al.* Dibenzazepine-linked isoxazoles: New and potent class of  $\alpha$ -glucosidase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021, 40: 127979.
- [40] Al-Qawasmeh R A, Lee Y, Cao M Y, *et al.* 11-Phenyl-[b,e]-dibenzazepine compounds: novel antitumor agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(1): 104-107.

- [41] Kastrinsky D B, Sangodkar J, Zaware N, *et al.* Reengineered tricyclic anti-cancer agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23(19): 6528-6534.
- [42] Kumar C P, Reddy T S, Mainkar P S, *et al.* Synthesis and biological evaluation of 5,10-dihydro-11H-dibenzo [b,e] [1,4]diazepin-11-one structural derivatives as anti-cancer and apoptosis inducing agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 108: 674-686.
- [43] He X, Li X Y, Liang J W, *et al.* Design, synthesis and anticancer activities evaluation of novel 5H-dibenzo [b,e] azepine-6,11-dione derivatives containing 1,3,4-oxadiazole units [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(5): 847-852.
- [44] Cao K, Yan J, Yan F, *et al.* Synthesis and evaluation of antitumor activity of dibenzodiazepine derivatives [J]. *Mol Divers*, 2021, 25(2): 1111-1122.
- [45] Gourdeau H, Mcalpine J B, Ranger M, *et al.* Identification, characterization and potent antitumor activity of ECO-4601, A novel peripheral benzodiazepine receptor ligand [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 61(6): 911-921.
- [46] Mason W P, Belanger K, Nicholas G, *et al.* A phase II study of the Ras-MAPK signaling pathway inhibitor TLN-4601 in patients with glioblastoma at first progression [J]. *J Neurooncol*, 2012, 107(2): 343-349.
- [47] Liu C, Xu Y Y, Wen Z H, *et al.* Synthesis and biological evaluation of BU-4664L derivatives as potential anticancer agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2022, 55: 128474.
- [48] El-Behairy M F, Abd-Allah W H, Khalifa M M, *et al.* Design and synthesis of novel rigid dibenzo[b,f]azepines through ring closure technique as promising anticancer candidates against leukaemia and acting as selective topoisomerase II inhibitors and DNA intercalators [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2023, 38(1): 2157825.
- [49] Ahmed L A, Abd El-Rhman R H, Gad A M, *et al.* Dibenzazepine combats acute liver injury in rats via amendments of Notch signaling and activation of autophagy [J]. *N-S Arch Pharmacol*, 2021, 394(2): 337-348.
- [50] Mehta P, Miszta P, Rzodkiewicz P, *et al.* Enigmatic histamine receptor H4 for potential treatment of multiple inflammatory, autoimmune, and related diseases [J]. *Life*, 2020, 10(4): 50.
- [51] Smits R A, Lim H D, Stegink B, *et al.* Characterization of the histamine H4 receptor binding site. Part 1. Synthesis and pharmacological evaluation of dibenzodiazepine derivatives [J]. *J Med Chem*, 2006, 49(15): 4512-4516.
- [52] Kumar H V, Naik N. Synthesis and antioxidant properties of some novel 5H-dibenz[b,f]azepine derivatives in different *in vitro* model systems [J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(1): 2-10.
- [53] Kumar H V, Kumar C K, Naik N. Synthesis of novel 3-chloro-1-(5H-dibenz [b,f] azepine-5yl) propan-1-one derivatives with antioxidant activity [J]. *Med Chem Res*, 2011, 20(1): 101-108.
- [54] Lynch S M, Tafesse L, Carlin K, *et al.* Dibenzazepines and dibenzoxazepines as sodium channel blockers [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(1): 43-47.
- [55] Cardoso F C, Marliac M A, Geoffroy C, *et al.* The neuronal calcium ion channel activity of constrained analogues of MONIRO-1 [J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28(18): 115655.

[责任编辑 解学星]