

· 论 文 ·

含 1,2-苯并噻嗪结构的[1,3,4]噻二唑并[3,2-a][1,3,5]三嗪衍生物的合成及其抗肿瘤活性

赵小美¹, 王新^{1*}, 汲霞¹, 张华¹, 张平平¹, 胡国强²(¹齐鲁医药学院药学院, 淄博 255300; ²河南大学药物研究所, 开封 475001)

摘 要 以吡罗昔康合成中间体(CAS:35511-15-0)为原料,利用活性拼接等药物设计原理,设计并合成了9个结构新颖的目标化合物,其结构经¹H NMR、MS等表征。通过测定对胰腺癌细胞 Capan-1、白血病细胞 L1210 和人肝癌细胞 SMMC-7721 的抑制活性,评价目标化合物的体外抗肿瘤活性。结果表明,化合物 **6f**(IC₅₀ = 2.4 ± 0.5 μmol/L)对胰腺癌细胞 Capan-1 表现出较好的抑制活性;化合物 **6h**(IC₅₀ = 5.4 ± 0.2 μmol/L)对白血病细胞 L1210 表现出较好的抑制活性;化合物 **6g**(IC₅₀ = 3.8 ± 0.2 μmol/L)对人肝癌细胞 SMMC-7721 表现出较好的抑制活性。初步的抗肿瘤活性实验结果表明,将吡罗昔康 3 位的侧链替代为噻二唑并三嗪侧链,对提高该类化合物的抗肿瘤活性有一定的作用。

关键词 [1,3,4]噻二唑并[3,2-a][1,3,5]三嗪;合成;抗肿瘤活性

中图分类号 R914 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2020)01-0024-05

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20200104

引用本文 赵小美,王新,汲霞,等. 含 1,2-苯并噻嗪结构的[1,3,4]噻二唑并[3,2-a][1,3,5]三嗪衍生物的合成及其抗肿瘤活性[J]. 中国药科大学学报, 2020, 50(1): 24-28.

Cite this article as: ZHAO Xiaomei, WANG Xin, JI Xia, et al. Synthesis and antitumor activities of 1,2-benzothiazines[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a][1,3,5]triazin derivatives[J]. J China Pharm Univ, 2020, 51(1): 24-28.

Synthesis and antitumor activities of 1,2-benzothiazines[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a][1,3,5]triazin derivatives

ZHAO Xiaomei¹, WANG Xin^{1*}, JI Xia¹, ZHANG Hua¹, ZHANG Pingping¹, HU Guoqiang²¹College of Pharmacy, Qilu Medical University, Zibo 255300; ²Institute of Pharmacy, Henan University, Kaifeng 475001, China

Abstract Based on the drug design principle of reactive functional group splicing, nine novel title compounds were designed and synthesized with piroxicam intermediate as the starting material. Their structures were characterized by ¹H NMR and MS analysis. The *in vitro* antitumor activity evaluation suggested that compounds **6f**, **6h** and **6g** exhibited good inhibitory reactivity on pancreatic cancer cell line Capan-1 (IC₅₀ = 2.4 ± 0.5 μmol/L), leukemia cell line L1210 (IC₅₀ = 5.4 ± 0.2 μmol/L), and human liver cancer cell line SMMC-7721 (IC₅₀ = 3.8 ± 0.2 μmol/L), respectively. The introduction of thiadiazolo[3,2-a]triazine side chain could improve the antitumor activity of these compounds.

Key words [1,3,4]thiadiazolo[3,2-a][1,3,5]triazin; synthesis; antitumor activity

This study was supported by the Scientific Research Projects of Universities in Shandong Province (No. J18KB122) and the Platform for Applied Pharmacy Innovation of Qilu Medical University (No. 2018ZBXC423)

恶性肿瘤是一种严重危害人类健康的疾病,对于肿瘤疾病的预防和治疗是世界各国所面临的共同问题,研究并开发有效的抗肿瘤药物是药学领域一直以来的热点。基于机制的药物设计是发现先

收稿日期 2019-12-21 * 通信作者 Tel:0533-2829415 E-mail:gggusr-841012@163.com

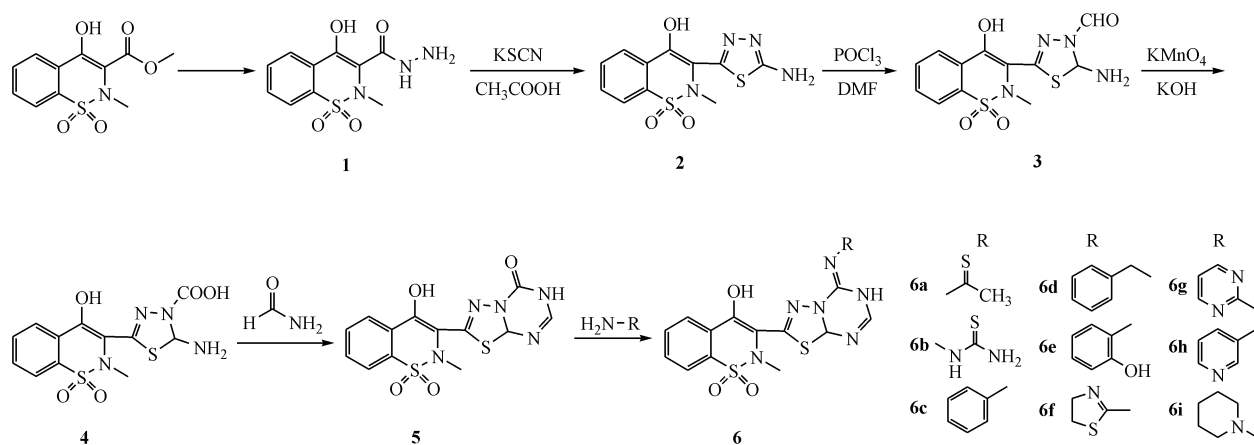
基金项目 山东省高校科研计划资助项目(No. J18KB122);齐鲁医药学院应用药学科科研创新平台资助项目(No. 2018ZBXC423)

导化合物的有效途径^[1]。肿瘤相关因子 NF- κ B 既是免疫和炎症反应重要的调节因子,又是肿瘤疾病重要的启动因子。目前,有研究表明^[2],炎症有促进肿瘤发展的趋势,炎症与肿瘤之间的关系的研究将会为新型抗肿瘤药物的研究提供新的思路。

吡罗昔康是第 1 个上市的 1,2-苯并噻嗪类药物,通过抑制 COX-2 的活性,从而抑制花生四烯酸的生成,导致前列腺素的合成受阻,进而发挥抗炎作用。

1,3,5-三嗪类化合物具有广泛的生物活性,常

常出现在具有生物活性的农药、医药等化合物中。该类化合物具有抗肿瘤^[3-5]、杀菌^[6-7]、降血糖^[8]、抑制乙酰胆碱酯酶^[9-10]、保护心脏功能^[11]、抗癫痫^[12-13]、抗抑郁^[14-16]等效用,因而受到研究者的广泛关注。基于此,本研究以吡罗昔康合成中间体(2-甲基-4-羟基-2*H*-1,2-苯并噻嗪-3-甲酸甲酯-1,1-二氧化物, CAS:35511-15-0)为原料,用稠杂环在 1,2-苯并噻嗪环 C-3 进行活性拼接,经多步反应合成一系列含 1,2-苯并噻嗪结构的[1,3,4]噻二唑并[3,2-*a*][1,3,5]三嗪的衍生物,合成见路线 1。



Scheme 1 Synthetic route of the target compounds

1 化学合成部分

1.1 试剂与仪器

吡罗昔康吡罗昔康合成中间体(2-甲基-4-羟基-2*H*-1,2-苯并噻嗪-3-甲酸甲酯-1,1-二氧化物, CAS:35511-15-0,湖北鸿鑫瑞宇精细化工有限公司);化合物 1(2-甲基-4-羟基-2*H*-1,2-苯并噻嗪-3-甲酰胺-1,1-二氧化物)按文献[17]的方法制备。其余试剂均为市售分析纯,未经处理,直接使用。

熔点用毛细管法测定,温度未校正;AM2400 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司);HP1100 型质谱仪(美国 Agilent 公司);PE2400-II 元素分析仪(美国 PE 公司)。

1.2 实验步骤

1.2.1 化合物 2(3-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-甲基-4-羟基-2*H*-1,2-苯并噻嗪-1,1-二氧化物)的合成 将化合物 1 26.9 g(0.1 mol),KSCN 19.5 g(0.2 mol),乙酸 135 mL(2.36 mol)依次加入到 250 mL 的三口瓶中,搅拌均匀后,加热,回流反应 8

h,TLC 检测,反应完全后,冷却,过滤,干燥得化合物 23.3 g,收率 75%;mp:244~245℃。

1.2.2 化合物 3(2-氨基-5-(2-甲基-4-羟基-2*H*-1,2-苯并噻嗪-1,1-二氧化-3-基)-1,3,4-噻二唑-3(2*H*)-甲醛)的合成 在装有温度计的 500 mL 四口瓶中,加入二甲基甲酰胺(DMF)45 mL,冰浴条件下,缓慢滴加三氯氧磷 130 mL(1.4 mol),控制温度小于 10℃,滴毕,将化合物 2(22.1 g,0.07 mol),分批加入到四口瓶中,控制温度小于 15℃,加毕,自然升温至室温,反应 1 h 后,加热至 80~90℃,并反应 5 h。反应结束后,将反应液倒入冰水中,搅拌,得化合物 3。采用乙醇和水的混合溶剂对产物进行重结晶,过滤,干燥,得黄色化合物 12.4 g,收率 51%;mp:252~254℃。

1.2.3 化合物 4(2-氨基-5-(2-甲基-4-羟基-2*H*-1,2-苯并噻嗪-1,1-二氧化-3-基)-1,3,4-噻二唑-3(2*H*)-羧酸)的合成 取化合物 3(11.3 g,0.03 mol),纯化水 300 mL,依次加入到 1 000 mL 三口瓶中,加热至 70~80℃,剧烈搅拌下,滴加 5%

KMnO₄ 水溶液 360 mL, 约 30 min 滴完。反应过程中, 用 1 mol/L KOH 水溶液控制反应液的 pH 范围为 8~9, 反应 8 h。TLC 检测, 原料反应完全后, 自然冷却至室温, 析出结晶, 过滤, 得黄色粉末状化合物 **4** 7.2 g。收率 61%, mp: 286~288 °C。

1.2.4 化合物 **5** (2-(2-甲基-4-羟基-2H-1,2-苯并噻嗪-1,1-二氧化-3-基)-6,8a-二氢-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a][1,3,5]三嗪-6-酮) 的合成 向 100 mL 三口瓶中, 依次加入化合物 **4** (5.3 g, 0.014 mol)、甲酰胺 (5.6 mL, 0.141 mol), 升温至 120~130 °C 反应 3 h 后, 再升温至 160~170 °C 并保温反应 2 h, 反应结束后, 自然冷却至 50 °C 左右, 加入 300 mL 水, 充

分搅拌, 过滤, 干燥得黄色化合物 **5** 2.1 g。收率 39%, mp: 253~255 °C。

1.2.5 化合物 **6a** (N-(2-(2-甲基-4-羟基-2H-1,2-苯并噻嗪-1,1-二氧化-3-基)-6,8a-二氢-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a][1,3,5]三嗪-5-亚基) 硫代乙酰胺) 的合成 向 100 mL 三口瓶中, 加入化合物 **5** (1.1 g, 0.003 mol), 硫代乙酰胺 (0.3 g, 0.004 mol), 无水乙醇 20 mL, 加热至回流, 反应 6 h, TLC 检测, 反应结束后, 自然冷却至室温, 过滤, 得黄色化合物 **6a** 0.8 g。收率 62%, mp: 237~239 °C。

按化合物 **6a** 类似的方法分别制备目标化合物 **6b~6i**。理化性质和光谱数据见表 1 和表 2。

Table 1 Physical properties of compounds **6a~6i**

Compd.	Formula	Yield/%	mp/°C	Elemental analysis/(%, Calcd.)		
				C	H	N
6a	C ₁₅ H ₁₄ N ₆ O ₃ S ₃	62	237~239	42.56 (42.64)	3.64 (3.34)	19.92 (19.89)
6b	C ₁₄ H ₁₄ N ₈ O ₃ S ₃	58	224~226	38.45 (38.35)	3.43 (3.22)	25.57 (25.55)
6c	C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O ₃ S ₂	55	233~235	51.92 (51.81)	3.56 (3.66)	19.14 (19.08)
6d	C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₃ S ₂	57	236~238	52.74 (52.85)	4.03 (3.99)	18.46 (18.49)
6e	C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O ₄ S ₂	60	230~232	50.72 (49.99)	3.74 (3.53)	18.58 (18.41)
6f	C ₁₆ H ₁₅ N ₇ O ₃ S ₃	53	242~244	42.65 (42.75)	3.32 (3.36)	21.84 (21.81)
6g	C ₁₇ H ₁₄ N ₈ O ₃ S ₂	50	231~233	46.23 (46.15)	3.24 (3.1)	25.33 (5.32)
6h	C ₁₈ H ₁₅ N ₇ O ₃ S ₂	50	243~245	49.02 (48.97)	3.45 (3.42)	22.18 (22.21)
6i	C ₁₈ H ₂₁ N ₇ O ₃ S ₂	49	238~240	48.32 (48.31)	4.78 (4.73)	21.96 (21.91)

Table 2 Spectral data of compounds **2~5** and **6a~6i**

Compd.	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ	¹³ C NMR (DMSO-d ₆) δ	MS (m/z)
2	12.23 (1H, s, -OH), 7.42~7.85 (4H, m, Ph-H), 7.68 (2H, s, -NH ₂), 2.87 (3H, s, -NCH ₃)	163, 157, 135, 132, 129, 127, 122, 108, 37	311 [M + H] ⁺
3	12.15 (1H, s, -OH), 8.23 (2H, s, -NH ₂), 8.11 (1H, s, -CHO), 7.56~7.94 (4H, m, Ph-H), 5.75 (1H, s, -CH-S), 2.82 (3H, s, -NCH ₃)	160, 156, 150, 134, 132, 128, 127, 124, 68, 42	341 [M + H] ⁺
4	13.43 (1H, s, -COOH), 12.02 (1H, s, -OH), 8.14 (2H, s, -NH ₂), 7.44~7.85 (4H, m, Ph-H), 5.68 (1H, s, -CH-S), 2.74 (3H, s, -NCH ₃)	158, 156, 150, 134, 132, 129, 127, 124, 104, 40	357 [M + H] ⁺
5	11.98 (1H, s, -OH), 9.43 (1H, s, -CONH), 7.64 (1H, s, -N = CH), 7.35~7.84 (4H, m, Ph-H), 5.68 (1H, s, -N-CH-N), 2.76 (3H, s, -NCH ₃)	157, 155, 151, 149, 134, 132, 129, 126, 123, 104, 41	366 [M + H] ⁺
6a	12.13 (1H, s, -OH), 10.33 (1H, s, -N = C-NH), 7.52 (1H, s, -N = CH), 7.52~7.78 (4H, m, Ph-H), 4.62 (1H, s, -N-CH-N), 2.64 (3H, s, -NCH ₃), 1.26 (3H, s, -CH ₃)	216, 158, 156, 153, 150, 149, 136, 134, 132, 128, 127, 124, 105, 40, 32	423 [M + H] ⁺
6b	12.08 (1H, s, -OH), 10.87 (1H, s, -CSNH), 10.46 (1H, s, -N = C-NH), 7.72 (2H, s, -CSNH ₂), 7.58 (1H, s, -N = CH), 7.43~7.75 (4H, m, Ph-H), 4.48 (1H, s, -N-CH-N), 2.64 (3H, s, -NCH ₃)	183, 158, 155, 146, 135, 134, 132, 129, 127, 124, 104, 70, 39	439 [M + H] ⁺
6c	12.21 (1H, s, -OH), 10.46 (1H, s, -N = C-NH), 7.58 (1H, s, -N = CH), 7.29~7.74 (9H, m, Ph-H), 4.36 (1H, s, -N-CH-N), 2.69 (3H, s, -NCH ₃)	159, 155, 150, 138, 137, 134, 132, 130, 129, 127, 124, 122, 104, 41	441 [M + H] ⁺
6d	12.33 (1H, s, -OH), 10.42 (1H, s, -N = C-NH), 7.62 (1H, s, -N = CH), 7.25~7.83 (10H, m, Ph-H), 4.22 (1H, s, -N-CH-N), 2.67 (3H, s, -NCH ₃), 2.52 (2H, s, -C = N-CH ₂)	158, 155, 153, 5, 1, 135, 132, 129, 128, 127, 126, 124, 115, 106, 55, 40	455 [M + H] ⁺

(Continued)

Compd.	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ	¹³ C NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ	MS(<i>m/z</i>)
6e	12. 28 (1H, s, -OH), 11. 63 (1H, s, Ph-OH), 10. 54 (1H, s, -N = C-NH), 7. 63 (1H, s, -N = CH), 7. 14-7. 83 (8H, m, Ph-H), 4. 25 (1H, s, -N-CH-N), 2. 68 (3H, s, -NCH ₃)	158, 155, 152, 150, 138, 136, 134, 129, 127, 124, 115, 104, 72, 41	457 [M + H] ⁺
6f	12. 24 (1H, s, -OH), 10. 38 (1H, s, -N = C-NH), 7. 52 (1H, s, -N = CH), 7. 42-7. 74 (4H, m, Ph-H), 4. 35 (1H, s, -N-CH-N), 3. 82 (2H, s, -C = N-CH ₂), 3. 28 (2H, s, -S-CH ₂), 2. 67 (3H, s, -NCH ₃)	174, 157, 153, 150, , 133, 132, 129, 127, 124, 104, 71, 55, 41, 32	450 [M + H] ⁺
6g	12. 32 (1H, s, -OH), 10. 34 (1H, s, -N = C-NH), 7. 72-8. 56 (3H, m, pyrimidine-H), 7. 61 (1H, s, -N = CH), 7. 42-7. 86 (4H, m, Ph-H), 4. 32 (1H, s, -N-CH-N), 3. 82 (2H, s, -C = N-CH ₂), 3. 28 (2H, s, -S-CH ₂), 2. 67 (3H, s, -NCH ₃)	163, 160, 158, 137, 134, 132, 129, 127, 124, 115, 104, 72, 40	443 [M + H] ⁺
6h	12. 22 (1H, s, -OH), 10. 36 (1H, s, -N = C-NH), 7. 36-8. 52 (4H, m, pyridine-H), 7. 53 (1H, s, -N = CH), 7. 46-7. 78 (4H, m, Ph-H), 4. 37 (1H, s, -N-CH-N), 2. 69 (3H, s, -NCH ₃)	157, 156, 150, 149, 139, 138, 134, 132, 129, 127, 124, 104, 72, 39	442 [M + H] ⁺
6i	12. 26 (1H, s, -OH), 10. 42 (1H, s, -N = C-NH), 7. 48 (1H, s, -N = CH), 7. 44-7. 83 (4H, m, Ph-H), 4. 34 (1H, s, -N-CH-N), 2. 66 (3H, s, -NCH ₃), 1. 52-2. 94 (10H, m, piperidine-H)	158, 155, 149, 140, 134, 132, 129, 127, 124, 106, 71, 51, 41, 25, 24	448 [M + H] ⁺

2 抗肿瘤活性实验

采用 MTT 法测定合成的目标化合物对人胰腺癌细胞 Capan-1 (中国医学科学院协和细胞库)、鼠

白血病细胞 L1210 (中国医学科学院协和细胞库) 和人肝癌细胞 SMMC-7721 (中国医学科学院协和细胞库) 的半数抑制浓度 (IC₅₀), 结果见表 3。

Table 3 Anti-proliferative activity of the tested compounds against Capan-1 SMMC-7721 and L1210 tumor cells($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Compd.	IC ₅₀ /(μmol/L)		
	Capan-1	SMMC-7721	L1210
6a	12. 7 ± 1. 3	14. 8 ± 1. 6	15. 2 ± 1. 6
6b	14. 6 ± 1. 8	12. 1 ± 1. 3	13. 4 ± 1. 3
6c	15. 8 ± 1. 6	12. 6 ± 1. 4 *	13. 8 ± 1. 4
6d	10. 2 ± 1. 1 *	11. 4 ± 1. 2	10. 4 ± 1. 0 *
6e	15. 6 ± 1. 8	16. 9 ± 1. 8	15. 2 ± 1. 6
6f	2. 6 ± 1. 1 *	8. 7 ± 0. 7 *	9. 2 ± 0. 9 *
6g	7. 8 ± 1. 0	8. 4 ± 0. 9	2. 2 ± 0. 3
6h	9. 2 ± 1. 0 *	3. 1 ± 0. 2 *	8. 7 ± 0. 8 *
6i	11. 3 ± 1. 2	10. 7 ± 1. 2 *	9. 8 ± 1. 0 *
Doxorubicin	3. 5 ± 0. 6	2. 7 ± 0. 2	1. 4 ± 0. 2
Piroxicam intermediate	> 100	> 100	> 100
1	> 100	> 100	> 100
2	80. 2 ± 8. 1	78. 5 ± 7. 3	77. 4 ± 7. 3
3	75. 5 ± 7. 1	72. 7 ± 7. 0	74. 6 ± 7. 5
4	68. 2 ± 6. 3	67. 3 ± 6. 5	69. 5 ± 7. 0
5	20. 2 ± 2. 3	22. 5 ± 2. 4	26. 4 ± 2. 6

* *P* < 0. 05 vs doxorubicin

体外抗肿瘤实验结果显示, 9 个目标化合物对人胰腺癌细胞 Capan-1、鼠白血病细胞 L1210 和人肝癌细胞 SMMC-7721 呈现出不同程度的抑制作用 (IC₅₀ 均小于 20 μmol/L), 其中化合物 **6f**、**6g** 和 **6h** 对 Capan-1、L1210 和 SMMC-7721 的 IC₅₀ 与对照药多柔比星的活性相当。

结果表明, 噻二唑并三嗪侧链的引入, 对提高该类化合物的抗肿瘤活性有一定的作用。在噻二唑并三嗪的基础上, 引入芳环或芳杂环取代时, 化合物的抗肿瘤活性较烷基取代时更强, 尤其是引入芳香杂环侧链时, 有利于化合物电荷的分散而稳定, 进一步增强了化合物的抗肿瘤活性, 具有进一

步研究的价值,这也预示着1,2-苯并噻嗪类药物C-3位的结构修饰在治疗肿瘤方面将会有更广阔的研究前景。

参考文献

- [1] Vidović D, Schürer SC. Knowledge-based characterization of similarity relationships in the human protein-tyrosine phosphatase family for rational inhibitor design [J]. *J Med Chem*, 2009, **52** (21): 6649-6659.
- [2] Stairs DB, Bayne LJ, Rhoades B, et al. Deletion of p120-catenin results in a tumor microenvironment with inflammation and cancer that establishes it as a tumor suppressor gene [J]. *Cancer Cell*, 2011, **19**(4): 470-483.
- [3] Chen H, Gu YJ, Yuan XG, et al. Synthesis and antifungal, anti-tumor studies of the trisubstituted triazines bearing aminopyrimidine group [J]. *Chin J Org Chem* (有机化学), 2011, **31**(8): 1266-1271.
- [4] Li W, Guo SM, Chen AH, et al. Synthesis of 4-phenyl-1,3,5-triazine-2-amine derivatives and their antitumor activities *in vitro* [J]. *Drugs Clin* (现代药物与临床), 2019, **34**(8): 2252-2257.
- [5] Liu ZX. Design, synthesis and biological activities of novel PARP-1 inhibitors with pyrazolotriazinone skeleton (吡咯并三嗪酮类 PARP-1 抑制剂的设计、合成及生物活性) [D]. Jiangsu: Nanjing University of Chinese Medicine, 2017.
- [6] Gao LZ, Li T, Xie YS, et al. Design, synthesis, antibacterial and anti-cell proliferation activities of [1,2,4] triazino[3,4-h][1,8] naphthyridine-8-one-7-carboxylic acid derivatives [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2015, **50**(3): 332-336.
- [7] Zhang TY. Dihydrotriazin and pyrimidin guanidine derivatives as anti-bacterial agents; ursolic acid derivatives as PTP1B inhibitory. Design, synthesis and biological evaluation (二氢三嗪类及嘧啶胍类衍生物的设计合成及抗菌活性研究 & 熊果酸衍生物的设计合成及 PTP1B 抑制活性研究) [D]. Jilin: Yanbian University, 2017.
- [8] Li CJ, Le ZP, Zhao CS. Synthesis and antidiabetic activities of novel pyrrolotriazine compounds as DPP-4 inhibitors [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2014, **23**(18): 2195-2202.
- [9] Zhao Y, Hou J, Zhang QG, et al. Synthesis and acetylcholinesterase inhibitory activity of 6-benzyl-3-aryl-7H-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazin-7-one derivatives [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2018, **53**(8): 579-584.
- [10] Jin Z. Synthesis and biological evaluation of 3,6-diaryl-7H-thiazolo[3,2,-b][1,2,4] thiazin-7- one derivatives as acetylcholinesterase inhibitors archives of pharmacel resesrch (3,6-二芳基噻唑并三嗪类化合物的设计合成及生物活性研究) [D]. Liaoning: Shenyang Pharmaceutical University, 2010.
- [11] Zheng XT. Synthesis of noval sulfonamide-1,3,5-triazine derivatives and their protective effects on heart function (新型磺胺-1,3,5-三嗪衍生物的合成及其对心脏功能的保护作用研究) [D]. Guangdong: Southern Medical University, 2014.
- [12] Wang LY, Hou J, Zhang Y. Clinical study on levetiracetam combined with lamotrigine in the treatment of elderly patients with epilepsy [J]. *China Prac Med* (中国实用医药), 2018, **13**(5): 3-5.
- [13] Jia N. Clinical trial of lamotrigine combined with sodium valproate in the treatment of children esilepsy [J]. *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志), 2016, **32**(14): 1293-1295.
- [14] Zhang FY. A comparative study of duloxetine combined with lamotrigine in the treatment of patients with treatment-resistant depression (度洛西汀联合拉莫三嗪治疗难治性抑郁症对照研究) [D]. Shandong: Qingdao University, 2017.
- [15] Ji BW. Study of lamotrigine efficacy on patients with epilepsy incorporate in depressive disorder (拉莫三嗪治疗癫痫合并抑郁障碍患者的疗效研究) [D]. Yunnan: Kunming Medical University, 2012.
- [16] Yang F. Antidepressant-like effects of fluoxetine combined with lamotrigine in forced stress and chronic mild stress depression model in mice (氟西汀联合拉莫三嗪抗小鼠强迫应激及慢性应激诱导的抗抑郁作用研究) [D]. Jilin: Yanbian University, 2015.
- [17] Wang X, Zhao XM, Zhang PP, et al. Synthesis and antitumor activity of 1,2-benzothiazines imidazolo[1,2-b][1,3,4] triazole derivatives [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2019, **50**(5): 540-543.