

异硒唑酮类化合物在疾病治疗中的作用和化学合成方法

王文涛, 高兴, 赵凤平, 郑灿辉, 陈新

Research progress on the treatment role and chemical synthesis methods of isoselenoazolones

WANG Wentao, GAO Xing, ZHAO Fengping, ZHENG Canhui, CHEN Xin

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202308064>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

淫羊藿中黄酮苷类化合物的群体感应抑制作用研究

Quorum-sensing inhibition of flavonoid glycosides from *Epimedium brevicornum*

药学实践与服务. 2025, 43(4): 169-173 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202409060

一种中药组合物对ANIT诱导的小鼠胆汁淤积肝损伤的保护作用研究

The protective effect of a traditional chinese medicine composition on ANIT induced liver injury in mice with cholestasis

药学实践与服务. 2024, 42(12): 508-511, 519 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202305008

铁死亡调控蛋白GPX4的小分子抑制剂研究进展

Research progress on small-molecule inhibitors of ferroptosis regulatory protein GPX4

药学实践与服务. 2024, 42(9): 375-378 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202312075

丹参白术方“异病同治”冠心病、血管性痴呆、特发性膜性肾病的网络药理学作用机制研究

Network pharmacological mechanism of Danshen Baizhu prescription on the treatment of coronary heart disease, vascular dementia and idiopathic membranous nephropathy

药学实践与服务. 2025, 43(3): 143-150 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202312027

玉米须黄酮化学成分与药理作用研究进展

Flavonoids from Corn Silk (*Zea mays* L.) and its pharmacological effects

药学实践与服务. 2025, 43(2): 51-58 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202309037

山楂酸药理作用的研究进展

Research progress on the pharmacological effects of maslinic acid

药学实践与服务. 2024, 42(5): 185-189 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202307052



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

异硒唑酮类化合物在疾病治疗中的作用和化学合成方法

王文涛^{1,2}, 高兴^{1,2}, 赵凤平^{1,2}, 郑灿辉², 陈新¹ (1. 武汉轻工大学生命科学与技术学院, 湖北 武汉 430023; 2. 海军军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)是一种关键的硒酶,可以保护机体免受氧化损伤。研究者设计并合成了一系列小分子有机硒化合物作为 GPx 的功能模拟物,其中,异硒唑酮类化合物研究最为广泛。以该类化合物依布硒啉(ebselen)为代表,总结和讨论异硒唑酮类化合物在体内模拟 GSH-Px 活性的催化机制,以及它在脑卒中、感音神经性耳聋和耳鸣、难治性抑郁症(TRD)和新型冠状病毒(COVID-19)等相关疾病中的治疗作用,并综述其化学合成方法。

[关键词] 有机硒类化合物; 异硒唑酮类化合物; 依布硒啉; 谷胱甘肽过氧化物酶; 模拟物

[文章编号] 2097-2024(2025)08-0367-06 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202308064

Research progress on the treatment role and chemical synthesis methods of isoselenoazolones

WANG Wentao^{1,2}, GAO Xing^{1,2}, ZHAO Fengping^{1,2}, ZHENG Canhui², CHEN Xin¹ (1. School of Life Science and Technology, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China; 2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Glutathione peroxidase (GSH-Px) is a key selenoenzyme that protects the body from oxidative damage. A series of small molecular organic selenium compounds have been designed and synthesized as functional mimics of GPx, among which isoselenazolones are the most widely studied. Taking ebselen as a representative, the catalytic mechanism of isoselenazolones in mimicking GSH-Px activity *in vivo*, the therapeutic effects of isoselenazolones in stroke, sensorineurium deafness and tinnitus, treatment-resistant depression (TRD) and coronavirus disease 2019 (COVID-19), and research on their chemical synthesis methods were summarized and discussed in this paper.

[Key words] organoselenium compounds; isoselenoazolones; ebselen; glutathione peroxidase; mimics

自然界中的硒包括无机硒化物和有机硒化物。在体内无机硒化物有较大的毒性,不易被吸收。而有机硒化物在体内以硒半胱氨酸形式存在,且被发现为谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、碘甲状腺素脱碘酶(ID)和硫氧还蛋白还原酶(TrxR)等酶的活性中心。在化学合成的有机硒化物中,异硒唑酮类化合物的研究最为广泛,该化合物在体内可以模拟 GSH-Px 的活性。本文以该类化合物依布硒啉为代表,总结和讨论异硒唑酮类化合物在疾病治疗中的作用和化学合成方法的研究进展。

1 异硒唑酮类化合物的体内模拟 GSH-Px 活性机制

异硒唑酮类化合物在上世纪就被研究人员合

成出来,但并没有成为研究的热点,直到 1973 年有学者报道 GSH-Px 是一种硒酶^[1],该类化合物具有模拟 GSH-Px 的作用,且在体内参与机体抗氧化这一复杂过程^[2]。此类化合物中研究最为广泛的是依布硒啉 [2-phenyl-1, 2-benzisoselenazol-3(2H)-one],它是一种低毒性的小分子化合物,对多种疾病表现出优秀的疗效,被证实具有 GSH-Px 活性、TrxR 活性、氢过氧化物还原活性^[3]。合理推测的异硒唑酮类化合物模拟 GSH-Px 活性机制如图 1 所示,依布硒啉在过氧化氢环境中将谷胱甘肽作为底物。依布硒啉 1 可与还原型谷胱甘肽(GSH)反应生成硒基硫化物 2,后 GSH 可亲核进攻硒基硫化物 2 上的 Se 原子和 S 原子。进攻 Se 原子则生成硒基硫化物 2, GSH 不能生成活性中间体硒醇 3,为无效进攻。进攻 S 原子则生成硒醇 3 和氧化型谷胱甘肽(GSSG),硒醇 3 再还原过氧化氢得到亚硒酸 4 和水。在环境中存在 GSH 时,亚硒酸 4 与 GSH 反应又可以生成硒基硫化物 2,当环境中没有 GSH 时,亚硒酸 4 脱水生成依布硒啉 1^[4]。硒醇 3 是此

[基金项目] 国家自然科学基金(82373735)

[作者简介] 王文涛,硕士研究生,研究方向:氧化应激损伤相关疾病治疗药物合理设计与合成, Email: 2604393265@qq.com

[通信作者] 郑灿辉,副教授,研究方向:药物合理设计与合成, Email: canhuizheng@smmu.edu.cn; 陈新,教授,研究方向:生物与制药工程, Email: chenxin_0001@126.com

循环中的活性中间体,因此在异硒唑酮类化合物的衍生化研究中,如何产生稳定的活性中间体硒醇和增加 GSH 对硒基硫化物 **2** 上 S 原子的亲核进攻成为了研究人员的主要目标。

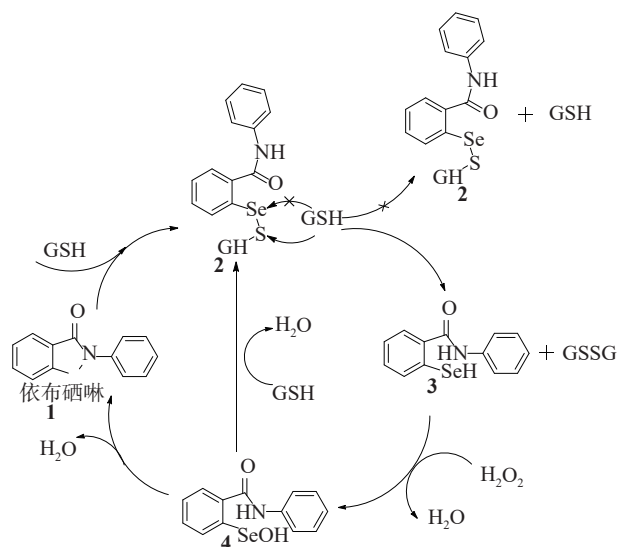


图 1 依布硒啉模拟 GSH-Px 活性机制图

2 异硒唑酮类化合物在相关疾病治疗中的作用

2.1 脑卒中

脑卒中俗称中风,发病机制是由脑部血管出血或堵塞所引起的脑部实质性损伤,涉及多种损伤机制,包括氧自由基的产生、钙超载、细胞毒性和凋亡等以及诱发多种炎症介质的产生,最终导致脑血液循环障碍。异硒唑酮类化合物依布硒啉在体内被证明具有抗炎和抗氧化特性,已在各种体内模型中得到了证明。在以动物(大鼠、狗)所构建的中风模型中,经实验研究表明依布硒啉能够抑制中风模型中的血管痉挛和组织损伤,这与其抗氧化作用密切相关^[5-6]。日本一项针对缺血性脑卒中(包括血栓形成和栓塞)的Ⅲ期临床试验表明,患者使用依布硒啉治疗 1 个月后取得了明显优于安慰剂的治疗结果,并且发现中风发生后 24 h 内开始使用依布硒啉治疗的患者病情有明显的好转^[7]。针对出血性脑卒中(蛛网膜下腔出血)的多中心双盲临床试验表明,依布硒啉治疗后的结果同样明显好于安慰剂组,CT 扫描显示脑池低密度区的发生率和范围都有相应的减少^[8]。

2.2 感音神经性耳聋和耳鸣

临床上,听力损失的病因通常分为传导性、感音神经性和混合性 3 类。可预防的听力损失常见原因有药物毒副作用和特定噪音,有研究表明噪音引起的听力损失与耳蜗中炎症细胞和炎症介质的

募集有关。噪音可对耳蜗产生伤害,刺激局部或循环中的炎症细胞,同样在给予抗癌药物顺铂和氨基糖苷类药物后,在耳蜗中也观察到类似的现象,这种损伤机制涉及活性氧(ROS)与耳蜗炎症转录因子的激活有关^[9-10]。异硒唑酮类化合物依布硒啉具有模拟谷胱甘肽过氧化物酶的能力,起到抗氧化损伤的作用,因此会降低药物耳毒性的发生和药物毒副作用。在美国,依布硒啉(SPI-1005)正用于治疗梅尼埃病(MD)和急性噪声性听力损失的临床试验。MD 是一种听力损失的综合性疾病(听力损失、耳鸣、眩晕或头晕)。在进行的这些临床试验中均没有发现因药物本身所引起的重大毒性事件。2022 年 8 月 2 日 SPI-1005 又开启了Ⅲ期临床试验,这些实验数据将对听力损失防治的研究领域有巨大的影响^[11]。本课题组前期探索设计合成了一些新型异硒唑酮类化合物,获得了水溶性和 GPx 模拟活性均提升的化合物,并在顺铂听力损失动物模型上展现出优于依布硒啉的保护活性^[12]。

2.3 难治性抑郁症

目前抑郁症、焦虑症以及其他精神障碍疾病成为全球重点关注的公共卫生问题,在 2020 年被确定为世界第二大疾病,仅次于癌症。抑郁症在临床上大多具有良好的预后,小部分抑郁症患者确诊后,接受两次或两次以上的正规治疗后还未能实现预期的治疗目标,这种情况被认为是难治性抑郁症(TRD)^[13]。在 TRD 的临床治疗中,医师根据病情在开具相关药物后会配伍使用锂剂来增强疗效^[14]。但锂剂在抑郁症患者处于病情急性期时,其治疗效果不如其他抗抑郁药^[15],并且锂剂在使用过程中患者耐受性差、治疗指数窄,需要经常监测血液,此外锂剂还有严重的副作用,包括甲状腺功能减退、甲状旁腺功能亢进、体重增加和肾功能损害等。因此在临床上急需寻找一个可以替代锂剂的药物^[16]。锂剂在体内发挥抗抑郁作用依靠的是其能抑制磷酸肌醇代谢和对 5-羟色胺/血清素(5-HT)神经递质产生复杂的影响,从而促进突触前血清素的释放并降低血清素 2(5-HT₂)受体的敏感性^[17-18],经研究人员筛选发现依布硒啉同样具有抑制肌醇单磷酸酶(IMPase)的能力,依布硒啉能与 IMPase 共价结合使其分子变构失活,从而导致肌醇中的肌醇循环中断。并且依布硒啉对 5-HT 有类似锂剂的作用效果,从而达到与锂剂相类似的疗效,且依布硒啉对肌醇的抑制($IC_{50}=1.5 \mu\text{mol/L}$)优于锂对肌醇的抑制($IC_{50}=0.8 \text{ mmol/L}$),这表明依布硒啉对肌醇抑制的灵敏度高于锂剂^[19]。在对小鼠进行 5 选 1 连续

反应时间任务实验(5-CSRTT)和啮齿动物赌博任务实验(RGT)中, 5-CSRTT 和 RGT 分别模拟运动冲动和选择冲动, 发现依布硒啉优先减少运动冲动而不是选择冲动^[20], 表明依布硒啉有助于预防抑郁症患者的自杀以及减少行为冲动, 例如病态赌博。综上所述, 依布硒啉在代替锂剂成为新的抑郁症治疗药物方面拥有巨大的潜力。

2.4 新型冠状病毒感染

SARS-CoV-2 病毒感染原理为病毒进入宿主细胞后, 利用宿主细胞内的营养开始自我复制, 其 RNA 中的 ORF1a/b 首先翻译表达出两条多聚蛋白前体(pp1a 和 pp1ab), 多聚蛋白前体在主蛋白酶(Mpro)和木瓜样蛋白酶的作用下发生分子内的切割, 产生更小的非结构蛋白(nsp)后再发挥作用^[21]。Mpro 在病毒复制过程中起关键作用, 其抑制剂具有专属性强且广谱抗冠状病毒的特点, 因此, Mpro 是一个治疗 SARS-CoV-2 的理想靶点。研究人员通过计算机结构预测和高通量筛选相结合的方法筛选了超 10 000 种化合物, 发现了小分子 Mpro 抑制剂依布硒啉, 与 Mpro 共价结合使其在细胞内失去活性, 且对新冠病毒有较低的 IC₅₀ 值, 在细胞阶段的实验中表现出了很好的抗冠状病毒活性, 因此依布硒啉分解成为拥有巨大前景的 Mpro 抑制剂^[22]。并且依布硒啉在体内还发挥着许多其他的有利 SARS-CoV-2 治疗的效应, 包括依布硒啉可减少体内氧化过程中的产物, 例如脂质氢过氧化物、H₂O₂、次卤酸和过氧化亚硝酸盐等和减少细胞因子的过度产生以及中性粒细胞浸润等, 从而抵消部分肺部和血管炎症。本课题组前期设计合成了一些新型异硒唑酮类化合物, 并且通过酶活检测获得了水溶性和 GPx 模拟活性均有较大提升的化合物, 在新型冠状病毒感染动物模型上展现出优于依布硒啉的保护活性^[12]。

2.5 病原微生物感染

人类对抗生素的滥用导致细菌的耐药性不断增强, 各种超级细菌层出不穷, 例如, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA), 感染后表现为菌血症、心内膜炎、关节感染和皮肤软组织感染等。依布硒啉因其独特的化学结构, 通常作为抗菌共价抑制剂, 发挥作用时打开苯并异硒唑酮环与各种蛋白质硫醇共价结合形成 S-Se 键的不可逆复合物。致病菌中的硫氧还蛋白还原酶, 是依布硒啉公认的分子靶标。硫氧还蛋白还原酶的抑制扰乱了致病菌自身的氧化还原控制系统, 从而影响遗传物质的表达和必需蛋白的合成。用依布硒啉对 6 种病原体(尿肠

球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和泄殖腔肠杆菌-ESKAPE)进行抗菌实验, 结果表明, 依布硒啉对耐甲氧西林和糖肽抗生素万古霉素的金黄色葡萄球菌分离株表现出临床适用的杀菌活性[最低抑菌浓度(MIC)=0.25 μg/ml]^[23]。将依布硒啉对万古霉素耐药肠球菌分离株的体外活性与利奈唑胺和雷莫拉宁(一种抑制细胞壁生物合成的糖脂蛋白酶)进行比较, 运用标准定时杀灭测定法, 确认了依布硒啉和利奈唑胺在两种浓度(3×MIC 和 6×MIC)下对万古霉素耐药的屎肠杆菌的抑菌特性以及雷莫拉宁的快速杀菌作用^[24]。依布硒啉与银离子(硝酸银)对 G⁺耐药菌感染具有协同抗菌作用, 单独使用依布硒啉对缺乏谷胱甘肽和谷胱甘肽还原酶的 G⁺耐药菌具有很强的杀菌作用, 对 G⁺耐药菌杀菌效果一般。然而, 研究发现具有双份氧化还原系统的 G⁺耐药菌对依布硒啉与银这种药物组合十分敏感。依布硒啉将银对大肠杆菌的抗菌浓度降低了一个数量级, 单独使用银的最小抑制浓度为 42 μmol/L, 而依布硒啉与银的协同给药将浓度降低至 2.4 μmol/L^[25]。目前使用依布硒啉参与抗菌更多的是联合给药, 依布硒啉与局部抗菌药物的协同作用有望预防和治疗容易通过公共卫生渠道感染的 MRSA^[26]。

依布硒啉被发现具有抗 HIV-1 作用, 它被确定为 LEDGF/p75-IN 相互作用的中度微摩尔抑制剂。依布硒啉通过与 LEDGF/p75 结合来抑制相互作用, 但也有研究表明依布硒啉相互作用的能力可以被二硫苏糖醇(DTT)逆转^[27]; 依布硒啉还具有抑制 HCV 中 3 h 解旋酶的作用, 这表明依布硒啉可以修饰 NS3h 中的半胱氨酸, 但也有学者指出它从核酸中置换 NS3h 的能力似乎与核酸结合裂隙中半胱氨酸的修饰无关^[28]; 在抗甲型流感病毒中, 依布硒啉表现出抗炎症特性, 是通过抑制肺 ICAM-1 表达从而抑制 TNF-α 和 IL-1β 来实现, 它们有效的中性粒细胞募集介质和 ICAM-1 表达的有效诱导剂^[29]; 同时依布硒啉还可显著降低 ZIKV 诱导的睾丸氧化应激、白细胞浸润和促炎反应的产生^[30]。依布硒啉在体外对鼠疟原虫和人类恶性疟原虫显示出抗疟疾活性^[31]; 依布硒啉可破坏锥虫硫酮系统, 阻碍对锥虫氧化应激的防御^[32]。

3 异硒唑酮类化合物的合成方法

异硒唑酮类化合物的合成方法包含 3 类: 邻氨基苯甲酸为原料的多步合成路线、N-苯基苯甲酰胺为原料的多步合成路线和邻卤素取代的苯基苯

甲酰胺为原料的合成路线。

3.1 邻氨基苯甲酸为原料的多步合成路线

1981 年, Welter 等^[33] 提出了开创性的路线, 方法如下: 首先将 Se 还原为 Na_2Se_2 , 邻氨基苯甲酸与 NaNO_2 在酸性环境下进行重氮化反应生成重氮盐, 将重氮盐加入碱性环境的 Na_2Se_2 中发生亲核取代生成联硒中间体 **1**, 中间体 **1** 经氯化亚砷回流酰化, 得到 2-硒氯苯甲酰氯 **2**, 最后加入相应取代的胺和 K_2CO_3 缩合成环, 最终获得一系列异噻唑酮类化合物 **4**。反应的总产率为 42% ~ 55%(图 2), 该路线是实验室制备此类化合物的常用路线之一, 安全性高, 重现性好, 但是步骤比较繁琐, 反应过程时间较长。2020 年, Nascimento 等^[34] 运用 DFT 计算优化改造了这条路线, 以化合物 **1** 为原料, 通过缩合反应得到双苯甲酰胺 **3**, 化合物 **3** 通过与碘分子在碱性条件下直接环合生成一系列异噻唑酮类化合物 **4**。优化后反应产率提高, 但操作也相对复杂, 总产率为 70% ~ 99%(图 2)。

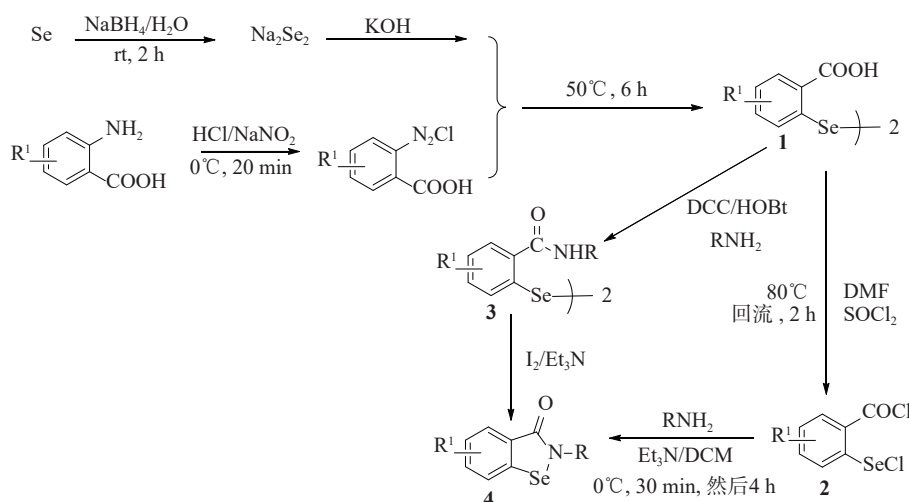


图 2 邻氨基苯甲酸为原料的多步合成路线图

3.2 N-苯基苯甲酰胺为原料的多步合成路线

1989 年, Engman 等^[35] 提出了以 N-苯基苯甲酰胺 **5** 为原料, 通过正丁基锂($n\text{-BuLi}$)的邻位锂化反应得到苯甲酰苯胺衍生的离子中间体 **6**, 已知硫元素和硒元素都很容易插入各种有机锂的 C-Li 键之间, 然后再在冰浴的环境下加入 Se 粉, 将硒原子插入在 C-Li 之间得到中间体 **7**, 随后尝试使用了多种氧化剂来环合中间体 **7**, 并最终得到异噻唑酮类化合物 **9**, 实验发现这些氧化剂中 CuBr_2 对中间体 **7** 的环合效果最好, 路线总收率为 63%(图 3)。1995 年, Fong 等^[36] 针对这条路线进行了优化, 在成功拿到中间体 **7** 后, 尝试使用铁氰化钾将联硒中间体 **8** 给单独分离出来, 化合物 **8** 则通过与二叔丁基过氧化物或氯苯发生均裂取代反应, 最终合成异噻唑酮类化合物 **9**。此反应优化后产率有所提升, 但分离步骤较为繁琐, 操作难度大(图 3)。1996 年, Oppenheimer 等^[37] 优化了这条路线中的邻位锂化过程, 思路是在邻位锂化反应中以二异丙基氨基锂(LCD)和 $n\text{-BuLi}$ 一起作为锂化试剂, 在 0°C 下发生邻位锂化反应, 通过改良锂化反应的试剂, 使中间体 **6** 的产率有所提升(图 3)。2004 年, Zade 等^[38] 尝试优化这条路线, 选择在拿到化合物 **6** 后直接使

用 SeCl_2 进行环合得到终产物 **9**, 此次优化减少了反应步骤, 但最后的总收率也有明显下降, 只有 40% 左右, 给该化合物的合成提供了新的思路, 期待后续针对此路线的其他优化(图 3)。

3.3 邻卤素取代的苯基苯甲酰胺为原料的合成路线

2017 年, Singh 等^[39] 提出, 首先建立无氧环境, 并且环境温度为 0°C , 然后将酰胺类化合物原料添

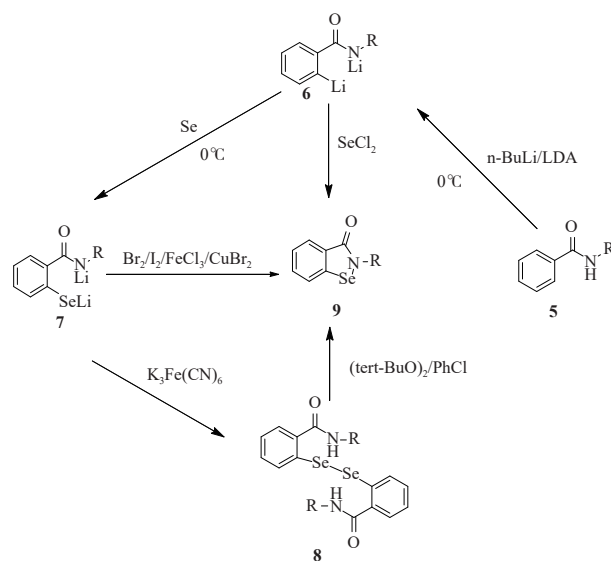


图 3 N-苯基苯甲酰胺为原料的多步合成路线

加到 BuSeNa 和 EtOH 混合体系下反应。通过亲核芳族取代引入硒,再通过与溴素诱导成环最终得到目标化合物,这条反应路线总的产率不高,为 38%~55%,且操作难度大(图 4A)。2010 年, Balkrishna 等^[40]发表了可用于合成相关异噻唑酮的催化方法。这是一种在碱性环境下通用、高效的催化合成 Se-N 杂环化合物的方法。将碘酰胺在 CuI 和 1,10-菲咯啉的条件下经铜催化偶联生成目标化合物,经过广泛筛选后,发现在 110℃ 下以 DMF 作为溶剂加入 K₂CO₃,并用 CuI、1,10-菲咯啉和硒粉去处理碘酰胺时,获得了高收率的目标化合物,且当 R=苯乙基

时的收率最高为 96%,当碘酰胺的取代基 X=I 时反应的速度是最快的,这个方法操作简单一步就能得到目标化合物(图 4B),但是后处理比较困难,产物难以分离。还有 2014 年 PacuLa 等^[41]提出的用 2-碘代苯基酰胺类化合物与二硒化钠反应,以 DMF 为溶剂在 110℃ 下反应一步即可生成苯并异噻唑酮类化合物,并且收率相对理想,达到了 69%。他们随后尝试了使用包括二硒化钾和二硒化锂这一类化合物作为反应物,结果产率相应的提高至 75%和 91%。后续实验表明,若 R₁=Cl,则无法发生反应;若 R₁=Br,则反应产率大大降低至 21%(图 4C)。

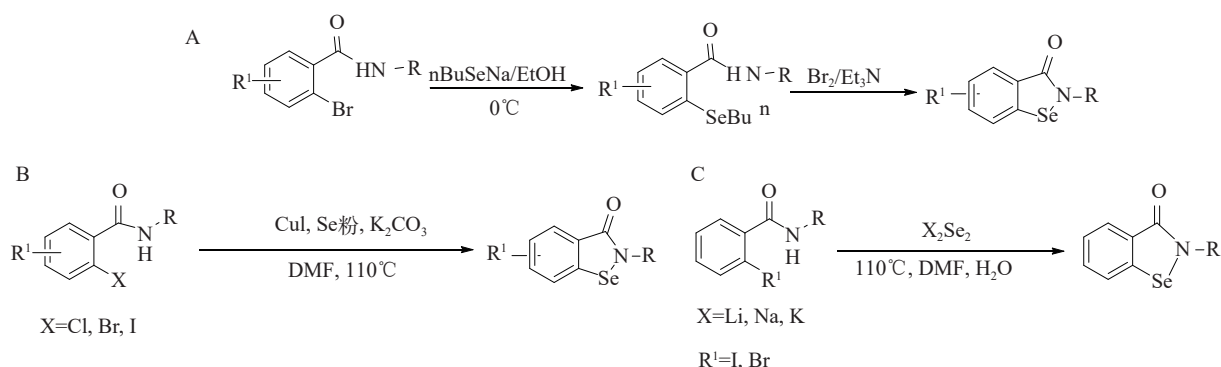


图 4 邻卤素取代的苯基苯甲酰胺为原料的合成路线

A. 多步合成路线; B、C. 一步合成路线

4 讨论

笔者以异噻唑酮类化合物依布硒啉为代表,展开讨论该类化合物在体内模拟 GSH-Px 活性的机制,以及其在脑卒中、感音神经性耳聋和耳鸣、COVID-19 和病原微生物感染等相关疾病中的治疗应用进展。根据合成起始原料的差异,将该类化合物合成路线总结为 3 类,每一类路线都各有优缺点,可根据实际需求选择合适的路线。异噻唑酮类化合物是一类十分有前景的化合物,值得研究者进一步深入探索。

【参考文献】

- [1] ROTRUCK J T, POPE A L, GANTHER H E, et al. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase[J]. *Science*, 1973, 179(4073): 588-590.
- [2] STEINBRENNER H, SIES H. Protection against reactive oxygen species by selenoproteins[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Gen Subj*, 2009, 1790(11): 1478-1485.
- [3] MÜLLER A, CADENAS E, GRAF P, et al. A novel biologically active seleno-organic compound-1[J]. *Biochem Pharmacol*, 1984, 33(20): 3235-3239.
- [4] BHOWMICK D, MUGESH G. Insights into the catalytic mechanism of synthetic glutathione peroxidase mimetics[J]. *Org Biomol Chem*, 2015, 13(41): 10262-10272.
- [5] GUL S, BAHADIR B, HANCI V, et al. Effects of ebselen versus nimodipine on cerebral vasospasm subsequent to experimental subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(5): 608-611.
- [6] WATANABE T, NISHIYAMA M, HORI T, et al. Ebselen (DR3305) ameliorates delayed cerebral vasospasm in a canine two-hemorrhage model[J]. *Neurol Res*, 1997, 19(5): 563-565.
- [7] YAMAGUCHI T, SANO K, TAKAKURA K, et al. Ebselen in acute ischemic stroke: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. Ebselen Study Group[J]. *Stroke*, 1998, 29(1): 12-17.
- [8] SAITO I, ASANO T, SANO K, et al. Neuroprotective effect of an antioxidant, ebselen, in patients with delayed neurological deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurosurgery*, 1998, 42(2): 269-277.
- [9] RABINOWITZ P M. Noise-induced hearing loss[J]. *Am Fam Physician*, 2000, 61(9): 2749-2756, 2759-2760.
- [10] DING T H, YAN A H, LIU K. What is noise-induced hearing loss?[J]. *Br J Hosp Med*, 2019, 80(9): 525-529.
- [11] KIL J, HARRUFF E E, LONGENECKER R J. Development of ebselen for the treatment of sensorineural hearing loss and tinnitus[J]. *Hear Res*, 2022, 413: 108209.
- [12] WANG WT, QIU SY, ZHANG TY, et al. Quantum chemistry calculation-aided discovery of potent small-molecule mimics of glutathione peroxidases for the treatment of cisplatin-induced hearing loss[J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 271: 116404.
- [13] COWEN P J. Backing into the future: pharmacological approaches to the management of resistant depression[J]. *Psychol Med*, 2017, 47(15): 2569-2577.
- [14] DEL MATTO L, MUSCASCAS M, MURRU A, et al. Lithium and

- suicide prevention in mood disorders and in the general population: a systematic review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 116: 142-153.
- [15] National Institute for Health and Clinical Excellence(NICE). Depression: evidence update April 2012: a summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 90 'the treatment and management of depression in adults' (2009)[R]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2012. (Evidence Update, No. 13.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552056/>.
- [16] MCKNIGHT R F, ADIDA M, BUDGE K, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2012, 379(9817): 721-728.
- [17] ANTONIADOU I, KOUSKOU M, ARSIWALA T, et al. Ebselen has lithium-like effects on central 5-HT_{2A} receptor function[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(13): 2599-2610.
- [18] BERRIDGE M J, DOWNES C P, HANLEY M R. Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis[J]. *Cell*, 1989, 59(3): 411-419.
- [19] HARWOOD A J. Lithium and bipolar mood disorder: the inositol-depletion hypothesis revisited[J]. *Mol Psychiatry*, 2005, 10(1): 117-126.
- [20] BARKUS C, FERLAND J M N, ADAMS W K, et al. The putative lithium-mimetic ebselen reduces impulsivity in rodent models[J]. *J Psychopharmacol Oxf Engl*, 2018, 32(9): 1018-1026.
- [21] TRIPATHI N, TRIPATHI N, GOSHISHT M K. COVID-19: inflammatory responses, structure-based drug design and potential therapeutics[J]. *Mol Divers*, 2022, 26(1): 629-645.
- [22] JIN Z M, DU X Y, XU Y C, et al. Structure of mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors[J]. *Nature*, 2020, 582(7811): 289-293.
- [23] YOUNIS W, THANGAMANI S, SELEEM M N. Repurposing non-antimicrobial drugs and clinical molecules to treat bacterial infections[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(28): 4106-4111.
- [24] ABDELKHALEK A, ABUTALEB N S, MOHAMMAD H, et al. Repurposing ebselen for decolonization of vancomycin-resistant enterococci(VRE)[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0199710.
- [25] ZOU L L, LU J, WANG J, et al. Synergistic antibacterial effect of silver and ebselen against multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections[J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(8): 1165-1178.
- [26] THANGAMANI S, YOUNIS W, SELEEM M N. Repurposing ebselen for treatment of multidrug-resistant staphylococcal infections[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11596.
- [27] ZHANG D W, YAN H L, XU X S, et al. The selenium-containing drug ebselen potently disrupts LEDGF/p75-HIV-1 integrase interaction by targeting LEDGF/p75[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2020, 35(1): 906-912.
- [28] MUKHERJEE S, WEINER W S, SCHROEDER C E, et al. Ebselen inhibits hepatitis C virus NS3 helicase binding to nucleic acid and prevents viral replication[J]. *ACS Chem Biol*, 2014, 9(10): 2393-2403.
- [29] HADDAD E B, MCCLUSKIE K, BIRRELL M A, et al. Differential effects of ebselen on neutrophil recruitment, chemokine, and inflammatory mediator expression in a rat model of lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation[J]. *J Immunol*, 2002, 169(2): 974-982.
- [30] SIMANJUNTAK Y, LIANG J J, CHEN S Y, et al. Ebselen alleviates testicular pathology in mice with Zika virus infection and prevents its sexual transmission[J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(2): e1006854.
- [31] HÜTHER A M, ZHANG Y, SAUER A, et al. Antimalarial properties of ebselen[J]. *Parasitol Res*, 1989, 75(5): 353-360.
- [32] LU J, VODNALA S K, GUSTAVSSON A L, et al. Ebsulfur is a benzisothiazolone cytotoxic inhibitor targeting the trypanothione reductase of *Trypanosoma brucei*[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(38): 27456-27468.
- [33] WELTER ANDRÉ Dr., CHRISTIAENS LÉON Dr., WIRTZ-PEITZ Dr. New benzisoselenazolones, process for producing the same and pharmaceutical preparations containing the same.Europe,EP0044453B1[P]. 1981-07-04.
- [34] NASCIMENTO V, CORDEIRO P S, ARCA M, et al. Fast and easy conversion of *ortho* amidoaryldiselenides into the corresponding ebselen-like derivatives driven by theoretical investigations[J]. *New J Chem*, 2020, 44(22): 9444-9451.
- [35] ENGMAN L, HALLBERG A. Expedient synthesis of ebselen and related compounds[J]. *J Org Chem*, 1989, 54(12): 2964-2966.
- [36] FONG M C, SCHIESSER C H. Reactions of 2, 2'-diselenobis (N-alkylbenzamides) with peroxides: a free-radical synthesis of *Ebselen* and related analogues[J]. *Tetrahedron Lett*, 1995, 36(40): 7329-7332.
- [37] OPPENHEIMER J, LII LAS. Synthesis of 2-phenyl-1, 2-benziso [77Se] selenazol-3(2H)-one: "ebselen" [J]. *J Label Compd Radiopharm*, 1996, 38(3): 281-284.
- [38] ZADE S S, PANDA S, SINGH H B, et al. Synthesis of diaryl selenides using the *in situ* reagent SeCl₂[J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46(4): 665-669.
- [39] SINGH V P, POON J F, YAN J J, et al. Nitro-, azo-, and amino derivatives of ebselen: synthesis, structure, and cytoprotective effects[J]. *J Org Chem*, 2017, 82(1): 313-321.
- [40] BALKRISHNA S J, BHAKUNI B S, CHOPRA D, et al. Cu-catalyzed efficient synthetic methodology for ebselen and related Se-N heterocycles[J]. *Org Lett*, 2010, 12(23): 5394-5397.
- [41] PACUŁA A J, ŚCIANOWSKI J, ALEKSANDRZAK K B. Highly efficient synthesis and antioxidant capacity of *N*-substituted benzisoselenazol-3(2H)-ones[J]. *RSC Adv*, 2014, 4(90): 48959-48962.

[收稿日期] 2023-08-29 [修回日期] 2024-03-12
[本文编辑] 费永和