

喹唑啉酮类化合物的生物活性研究进展

周丽霞

(贵州大学, 贵州 贵阳 550025)

摘要: 喹唑啉酮类衍生物是一类具有良好生物活性的含氮杂环化合物, 因其具有广泛的生物活性而引起人们的关注, 其在医药和新型高效农药创制中起着重要作用, 一直是药物化学研究的重点。本文简要介绍了近几年来国内外对喹唑啉酮类化合物的生物活性研究进展。

关键词: 喹唑啉酮; 生物活性; 研究进展

中图分类号: S482.2

文献标志码: A

文章编号: 2095 - 3704 (2012) 02 - 0142 - 07

Research Advances in Biological Activity of Quinazolinone Derivatives

ZHOU Li-xia

(Guizhou University, Guiyang 550025 , China)

Abstract : Quinazolinone derivatives are a class of nitrogen-containing heterocyclic compounds, they attract great attention due to their broad spectrum of biological activities, and have been the focus of medicinal chemistry research. This article briefly describes research advances in biological activity of quinazolinone derivatives at home and abroad in recent years.

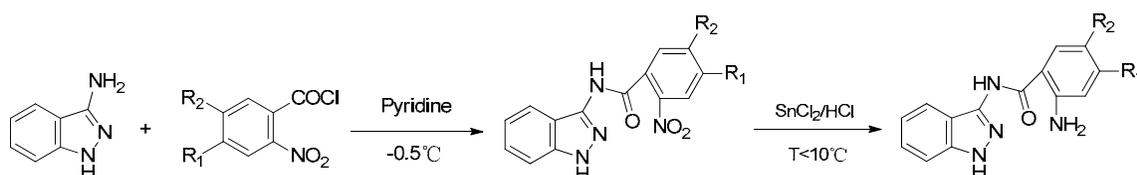
Key words : Quinazolinone; Biological activity; Research advances

喹唑啉酮类化合物及其衍生物因其结构的可变性和高效广谱的生物活性, 在医药和农药领域有着广泛的应用。在医药领域, 喹唑啉酮主要表现在抗菌、抗肿瘤、抗癌、抗 HIV-1 和抗结核等方面, 而且还具有安静、退热、抗炎、催眠、抗惊厥、抗帕金森氏综合症、调节心血管和调节细胞及酶的活性功能^[1-4]; 在农药研发方面, 喹唑啉酮主要表现在杀虫、杀菌、除草和抗病毒等方面。多年来一直引起了化学、药学和生物学领域人们的兴趣和重视, 尤其是近年来, 是有机合成、医药、农药和其它精细

化工领域研究开发的热点课题之一。

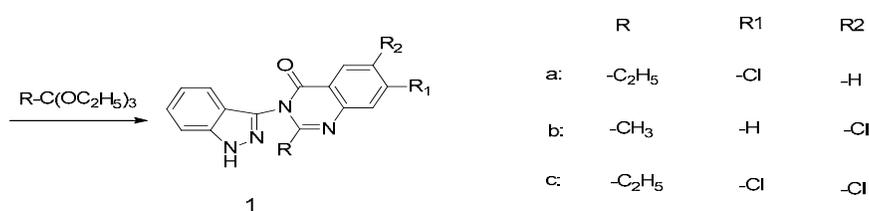
1 喹唑啉酮类化合物的医用生物活性

1999 年, Demetrio R. 等^[5]报道, 利用 3-(2-氨基-苯酰氨)-吡唑和原酸三乙酯反应。制得喹唑啉酮衍生物 1。在抑制白血病细胞的测试中显示化合物 (1a)MIC₅₀ 为 23.9 μ K562 和 K562-R 细胞的 MIC₅₀ (μ



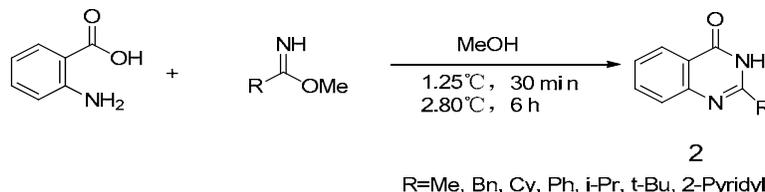
收稿日期: 2012-06-22

作者简介: 周丽霞, 女, 四川成都人, 主要从事新农药与新药物的设计与合成, E-mail: zhoulixiaeyes@163.com



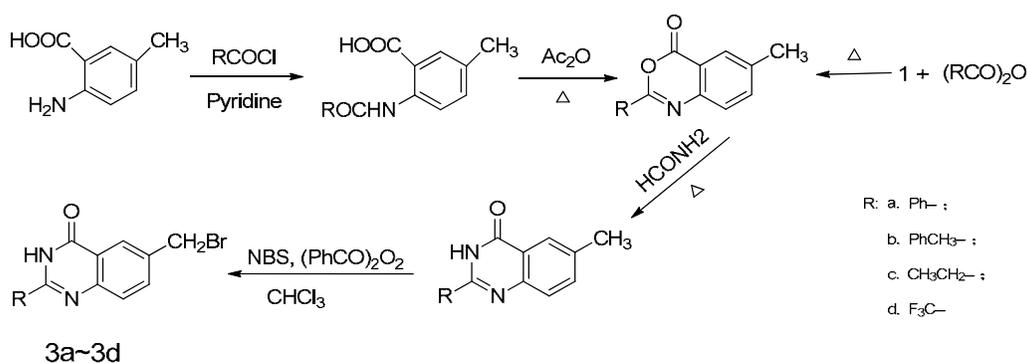
2001年, Connolly等^[6]用2-氨基苯甲酸与亚胺酯类化合物反应, 生成相应的2-烷基或2-芳香基取代的4(3H)-喹唑啉酮类化合物2, 收率75%~97%。

生物活性测试表明该类化合物具有良好生物活性, 其在抗炎症、抗高血压和抗菌方面都显示出优良的活性。



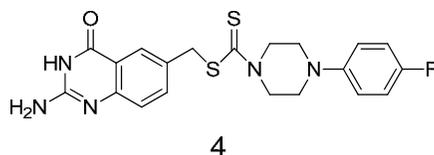
2005年, 曹胜利等^[7]以2-氨基-5-甲基苯甲酸为起始原料, 按所示路线合成了4种6-溴甲基-4(3H)-

喹唑啉酮(3a~d), 生物活性测试结果表明, 其中一些化合物具有显著的体外抗肿瘤活性。



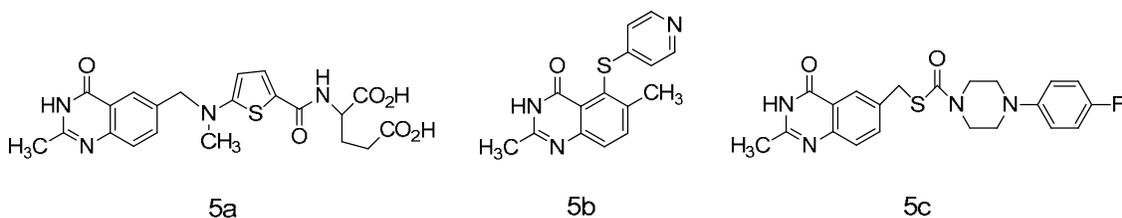
2007年, 冯玉萍等^[8]将各种二硫代氨基甲酸酯侧链引入4(3H)-喹唑啉酮的6位合成了一系列含喹唑啉酮的氟苯哌嗪基二硫代甲酸酯化合物, 并进行了抗癌活性的筛选, 结果表明, 在所得化合物中,

含喹唑啉酮的4-(4-氟苯基)哌嗪二硫代甲酸酯(化合物4)的活性最强, 对人髓性白血病K562细胞的体外生长具有显著的抑制作用(IC₅₀=0.5mol/L)。



2007年, 曹胜利等^[9]将各种二硫代氨基甲酸酯侧链引入4(3H)-喹唑啉酮的6位, 在所得化合物中,

化合物5c对人慢性髓性白血病K562细胞的体外生长具有显著的抑制作用(IC₅₀=0.5 mol/L)。

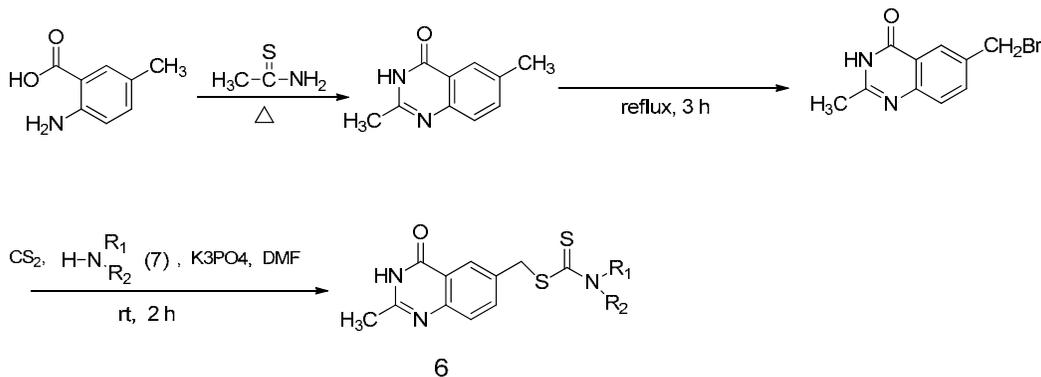


同年, 该小组^[10]设计合成了一系列具有非经典抗叶酸剂结构特征的4(3H)-喹唑啉酮衍生物。初步

的体外抗肿瘤活性筛选结果表明, 具有氟苯哌嗪基二硫代甲酸酯侧链的化合物6对人白血病K562细

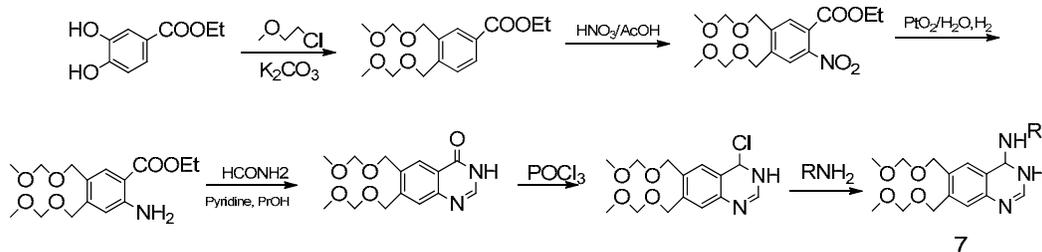
胞和人宫颈癌 HeLa 细胞的体外生长具有明显的抑制作用，可作为先导化合物用于类似物的设计与合

成及构效关系研究，发现活性更强的抗肿瘤活性化合物。



2008 年，徐浩等^[11]以 3, 4-二羟基苯甲酸乙酯为原料经一系列反应得到埃罗替尼 7。生物活性筛选结果表明：具有喹唑啉环基本结构的化合物对人肺

癌细胞 A549 均具有一定程度的体外抑制的作用，活性与吉非替尼相当。

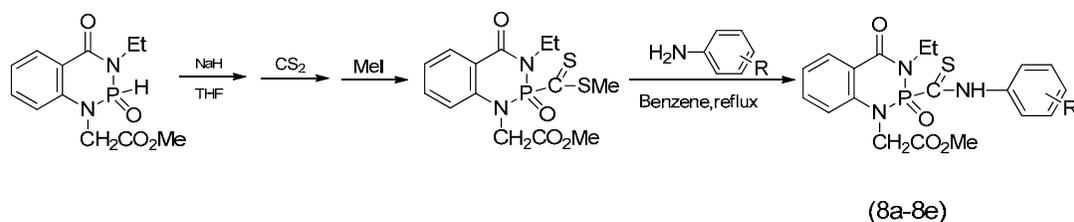


2 喹唑啉酮类化合物的农用生物活性

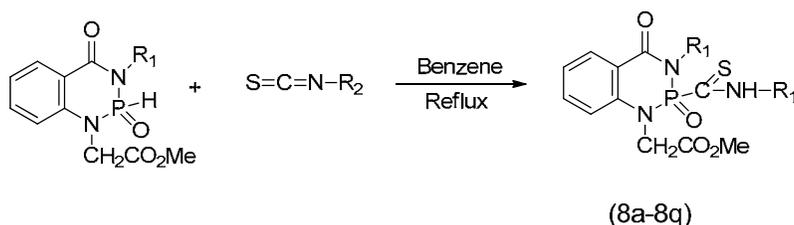
2000 年，黄君珉等^[12]采用两种方法设计并合成出将硫代羰基磷酰基结构引入到喹唑啉酮骨架之中的标题化合物 N-取代 1-甲氧甲酰甲基-3-取代-2,4-二氧代-1,3,2-苯并二氮磷杂环己烷-2-硫代甲酰胺

8a~q。其中方法 2 操作简便、反应条件温和、收率高、反应原料便宜。初步的生测结果表明，该化合物除草活性微弱，但具有良好的植物激素活性。

方法 1



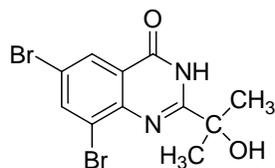
方法 2



2000 年 Shalaby 等^[13]报道了一类喹唑啉(酮)衍

生物的合成。杀菌生物活性测试表明：化合物 9 在

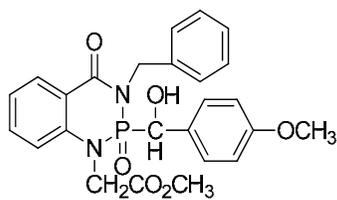
20 μg/mL 药剂浓度下,对茎腐病菌抑制活性达 50%。



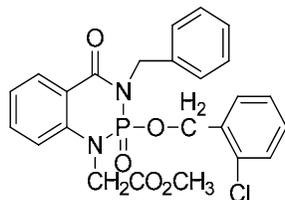
9

2000 年黄君珉等^[14]合成了一系列喹唑啉类化合物。植物病原真菌的抗菌活性测定发现,其中化合物 10a 和 10b 对苹果斑点落叶病菌(*Altemana mali*)

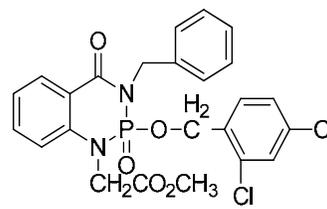
表现出很好的抑制效果,可望进行苹果活体植株抗菌评价。抗单纯疱疹表明,化合物 10c 在 0.1 μmol/mL 时未见毒性且抑制 CPE 50%。



10a



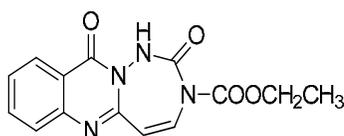
10b



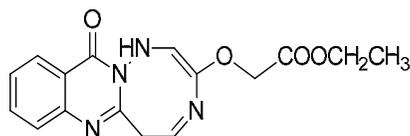
10c

2001 年 El-Sharief 等^[15]报道了一类含喹唑啉酮结构的化合物的合成及其生物活性,在 4×10^{-5} mol/L 下,对化合物的抗真菌活性进行了测试。结果表明:化合物 11a 对赭曲霉[*Aspergillus ochraceus* Wilhelm

(AUCC-230)]表现出很高的活性,抑菌直径均大于 20 mm。化合物 11b 和对黄青霉 [*Penicillium chrysogenum* Thom(AUCC-530)]表现出很高的活性,抑菌直径均大于 20 mm。



11a



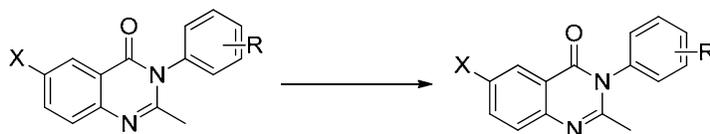
11b

2003 年 Kubicova 等^[16]合成两系列含有巯基的化合物 12a~b。同时进行抗菌活性测试,所得化合

物均有良好的抗真菌活性。



12a



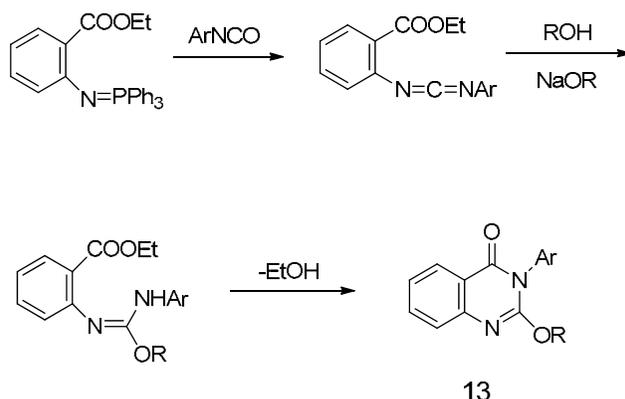
12b

2004 年,丁明武等^[17]报道合成了 2-烷氧基喹唑啉酮衍生物,并对其杀菌活性进行了初步测试。结

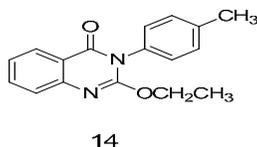
果表明此类化合物 13 表现出较好的抑菌活性,和 2-烷氧基咪唑啉酮衍生物相比活性更好,如化合物

13 在 50 mg/L 浓度时,对水稻纹枯菌的抑制率为 89%。对芦笋褐斑菌的活性好于多菌灵,对其它菌

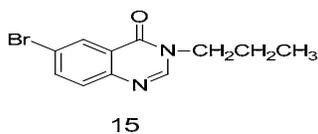
种的活性比多菌灵差。



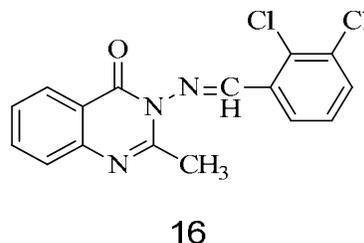
2004年丁明武等^[18]合成了12个未见文献报道的喹唑啉酮衍生物。采用含毒介质法(丙酮为溶剂),以杀菌剂多菌灵(Carbendazim)为对照,该系列化合物的杀菌活性进行了初步测试。结果表明,部分化合物表现出较好的抑菌活性,其中化合物14在50 mg/L浓度时,对水稻纹枯菌(*Pellicularia sassakii*)的抑制率为89%。



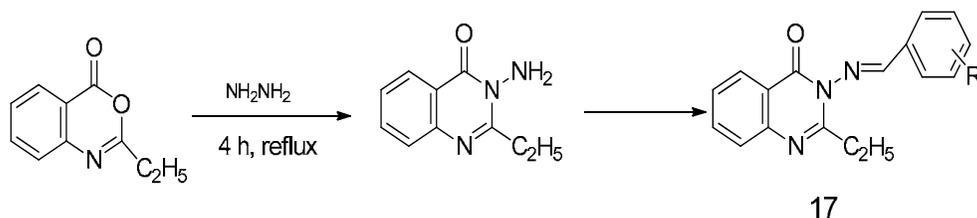
2006年Ouyang等^[19]合成了一系列3-芳基-喹唑啉-4-酮衍生物15。生物测试结果表明该系列化合物对小麦赤霉(*Gibberella zeae*)、辣椒枯萎(*Fusarium oxysporum*)、苹果腐烂(*valsa mali*)三种病菌的均有一定的抑制活性,特别是化合物15的抑制率分别为47.2%、50.3%、40.9%接近对照药剂恶霉灵的抑制率。



2007 年高兴文^[20]等设计合成了一系列含 3-芳亚氨基-4(3H)-喹唑啉酮类新化合物,采用半叶法在药剂的质量浓度为 500 mg/L 时,进行了活体治疗烟草花叶病毒生物活性测定,测定结果表明这些化合物对 TMV 活体均有较高的治疗作用,与对照药剂宁南霉素相当,其中化合物 16 的治疗活性要比宁南霉素的高。



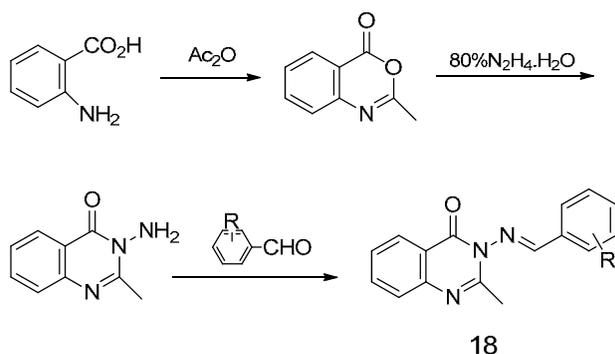
2007 年, Nanda 等^[21]以 2-苯基-3,1-苯并恶嗪-4(3H)-酮与水合肼反应得到 2-苯基-3-氨基喹唑啉-4(3H)-酮,再用各种芳醛与氨基反应得到 3-芳亚胺基-2-苯基喹唑啉-4(3H)-酮衍生物 17, 产率 70%~80%。并对产物的杀菌活性进行了定量结构活性关系(QSAR)研究,结果表明,所有 3 位含有亚芳基取代的化合物比单独的 2-苯基取代化合物活性强。



2008 年,高兴文等^[22]以邻氨基苯甲酸为起始原料,经与醋酐酰化、闭环,与水合肼缩合,最后与

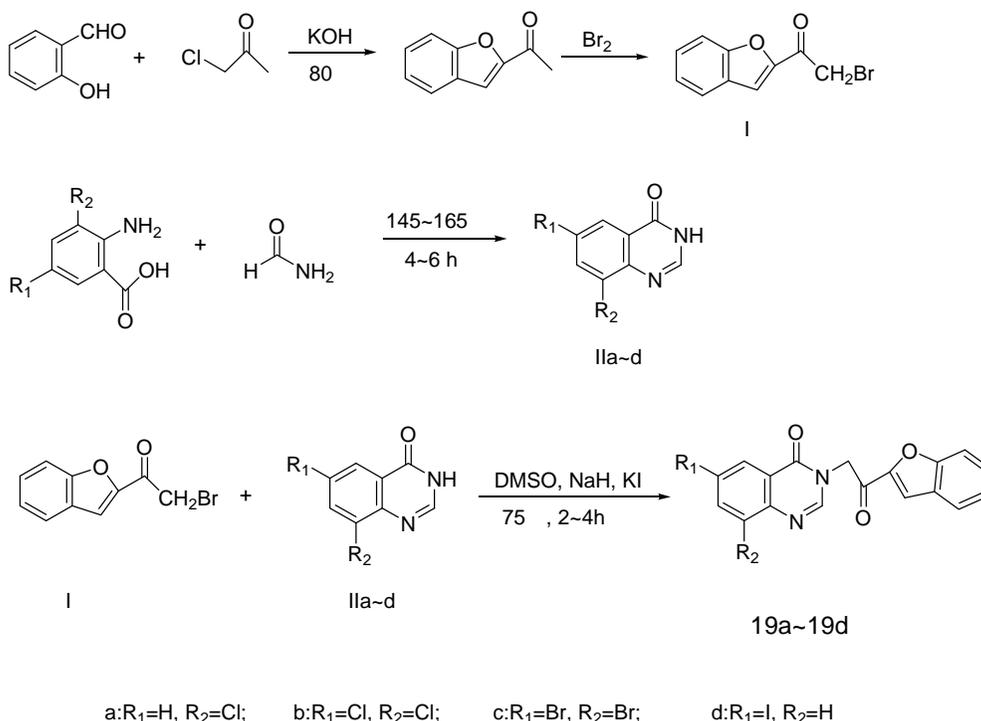
芳醛反应,设计合成一系列新的含 3-芳甲亚胺-4(3H)-喹唑啉酮类化合物 18,并经过元素分析、IR、

^1H NMR、 ^{13}C NMR 对其结构进行了确认。初步生物活性测试表明，部分化合物具有较高抗烟草花叶病毒活性。



2010年，谢敏等^[23]根据常山酮的结构，保留喹唑啉酮环，并用苯并呋喃环取代哌啶环，设计并合成了四个新的常山酮类似物(19a~d)，并对其进行

抗球虫活性实验，结果表明在 18 mg/kg 的使用浓度下，其中目标物 8-氯-3-(2-苯并呋喃甲酰甲基)喹唑啉酮具有抗球虫活性。



3 结论与展望

本文综述了喹唑啉酮作为先导化合物在抗癌、消炎、杀菌、抗植物病毒等方面的研究和应用。同时，喹唑啉酮类化合物具有很多优点：结构简单，活性谱广，对正常组织细胞毒性小。在设计、合成的喹唑啉酮衍生物时都保留了不少喹唑啉酮的优点，从而此类化合物活性也得到了大大的提高。因此，人们以喹唑啉酮为先导化合物，设计并合成具有新颖结构的喹唑啉酮化合物具有极高的药物开发

价值。

参考文献：

- [1] Pereira, M. F., Chevrot, R., Rosenfeld, E et al. Synthesis and evaluation of the antimicrobial activity of novel quinazolinones[J]. *Enzym. Hhib. Med. Chem*, 2007, 22: 577-583.
- [2] Brumas, B. V., Fiallo, M. M. L., Berthon, G. Copper(II) interactions with non-steroidal anti-inflammatory reagents[J]. *Inorg. Biochem*, 2006, 100: 362-373.

- [3] Arehana., Srivastava, V. K., Kumar, A. Synthesis of Newer Thiadiazolyl and Thiazolidinonyl Quinazolin-4(3H)-one as Potential Anticonvulsant Agents[J]. *Eumal Journal of Medicinal Chemistry*, 2002, 37: 873-882.
- [4] Berman, E. M., Werbel, L. M. The Renewed Potential for Folate Antagonists in Contemporary Cancer Chemotherapy[J]. *J Med Chem*, 1991, 34(2): 479-485.
- [5] Demetrio, R., Giuseppe, D., Benedetta, M et al. Synthesis and Anti-proliferative Activity Of Novel 3-(Indazok-3-y1)-quinazolin-4(3H)-one and 3-(Indazok-3-y1)-benzotriazin-4(3H)-one Derivatives[J]. *Arch. Pharm Med Chem.*, 1999, 332: 317-320.
- [6] Connolly, D. J., Guiry, P. J. A Facile and Versatile Route to 2-Substituted-4(3H)-Quinazolinones and Quinazolines [J]. *Synlett*, 2001, 11: 1707-1710.
- [7] 曹胜利, 冯玉萍. 2-取代的 6-溴甲基-4(3H)-喹唑啉酮的合成[J]. *应用化学*, 2005, 22(9): 1028-1029.
- [8] 冯玉萍. 2-取代的 6-溴甲基-4(3H)-喹唑啉酮的合成[J]. *分析测试学报*, 2007, 26(3): 323-326.
- [9] 曹胜利, 冯玉萍. 4(3H)-喹唑啉酮芳胺衍生物的合成及其抗肿瘤活性评价[J]. *应用化学*, 2007, 24(2): 163-167.
- [10] 曹胜利, 蒋宇扬. 4(3H)-喹唑啉酮衍生物的合成及体外抗肿瘤活性[J]. *药学报*, 2007, 42(7): 741-746.
- [11] 徐浩, 栗思存. 埃罗替尼衍生物的合成及抗肿瘤活性[J]. *中国农业大学学报*, 2008, 39(6): 487-490.
- [12] 黄君珉, 陈茹玉. 错误!未找到引用源。α-硫羰基膦酸衍生化喹唑啉酮含磷类似物的研究[J]. *高等学校化学学报*, 2000, 21(8): 1216-1220.
- [13] Shalaby, A. A., El-Khamry, A. M., Shiba, S. A. et al. Synthesis and antifungal activity of some new quinazoline and benzoxazinone derivatives[J]. *Arch. Pharm. (Weinheim, Germany)*. 2000, 333(11): 365-372.
- [14] 黄君珉, 陈茹玉. α-硫羰基膦酸衍生化喹唑啉酮含磷类似物的研究[J]. *高等学校化学学报*. 2000, 21(10): 1510-1514.
- [15] El-Sharief, A. M. Sh., Ammer, Y. A., Zahran, M. A et al. Amino acids in the synthesis of heterocyclic systems: the synthesis of triazinoquinazolinones, triazepinoquinazolinones and triazocinoquinazolinones of potential biological interest[J]. *Molecules*, 2001, 6(3): 267-278.
- [16] Kubicova, L., Sustr, M., Kralova, K et al. Synthesis and Biological Evaluation of Quinazoline-4-thiones[J]. *Molecules*, 2003, 8: 756-769.
- [17] 丁明武, 杨尚君. 2-烷氧基-3H-喹唑啉-4-酮的合成与杀菌活性[J]. *有机化学*. 2004, 24(8): 923-926.
- [18] 丁明武, 陈云峰, 杨尚军. 2-烷氧基-3H-喹唑啉-4-酮的合成与杀菌活性[J]. *有机化学*, 2004, 24(8): 923-926.
- [19] Ouyang, G. P., Zhang, P. Q., Xu, G. F et al. Synthesis and antifungal bioactivities of 3-Alkylquinazolin-4-one derivatives[J]. *Molecules*, 2006, 11: 383-392.
- [20] Gao, X. W., Cai, X. J., Yan, K et al. Synthesis and antiviral bioactivities of 2-phenyl-3(substitutedbenzalamino)-4(3H)-quinazolinone dervatives[J]. *Molecules*, 2007, 12: 2621-2642.
- [21] Nanda, A. K., Ganguli, S., Chakraborty, R. Antibacterial activity of some 3-(arylideneamino)-2-phenylquinazolin-4(3H)-ones: Synthesis and preliminary QSAR studies[J]. *Molecules*, 2007, 12: 2413-2426.
- [22] 高兴文, 蔡学建. 4(3H)-喹唑啉酮类 Schiff 碱的合成与抗烟草花叶病毒活性[J]. *有机化学*, 2008, 28(10): 1785-1791.
- [23] 谢敏, 陈广民. 3-(2-苯并咪唑甲酰甲基)喹唑啉酮的合成及抗球虫活性研究[J]. *化学研究与应用*, 2010, 22(7): 865-867.