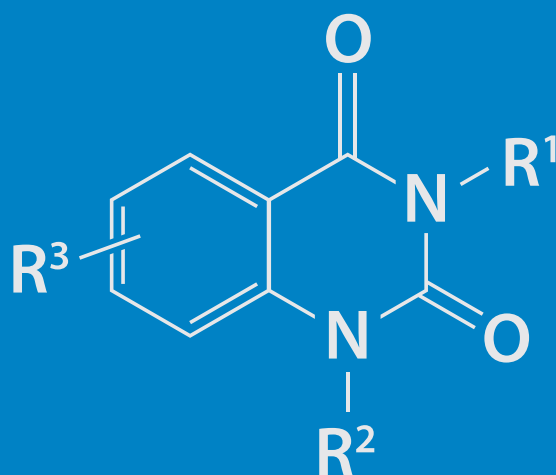


MAGDALENA ŁYSAKOWSKA
IWONA GŁOWACKA
DOROTA PIOTROWSKA

POCHODNE CHINAZOLINO-2,4-DIONU – SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA



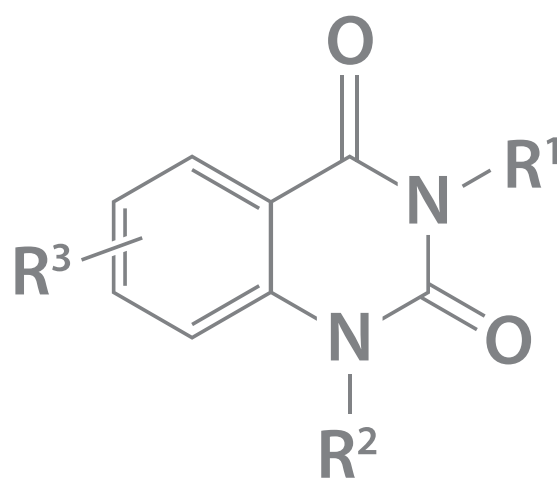
MAGDALENA ŁYSAKOWSKA* IWONA GŁOWACKA DOROTA PIOTROWSKA 

POCHODNE CHINAZOLINO-2,4-DIONU – SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA

QUINAZOLINE-2,4-DIONE DERIVATIVES
– SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY

Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź

* e-mail: magdalena.lysakowska@umed.lodz.pl



Seria monografii naukowych dotyczących zagadnień z zakresu dyscyplin nauk farmaceutycznych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Wydawnictwo recenzowane i punktowane na zasadach zgodnych z Rozporządzeniem MNiSW z dnia 22 lutego 2019 r. w sprawie ewaluacji jakości działalności naukowej (Dz.U. 2019 poz. 392 z późn. zm.).

RADA NAUKOWA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni – Redaktor naczelna
prof. dr hab. Monika Łukomska-Szymańska – Zastępca redaktor naczelnej
prof. dr hab. Iwona Cygankiewicz
dr hab. Małgorzata Pikala, prof. uczelni

REDAKTOR PROWADZĄCA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni

KOREKTA

Magdalena Kokosińska

OPRACOWANIE GRAFICZNE

Tomasz Przybył

POCHODNE CHINAZOLINO-2,4-DIONU – SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA

Łódź 2021

WYDAWNICTWO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI

<http://wydawnictwo.umed.pl/>

[e-mail: editorial@reports.umed.pl](mailto:editorial@reports.umed.pl)

Unikatowy identyfikator Wydawnictwa: 60000

(Komunikat Ministra Edukacji i Nauki z dnia 22 lipca 2021 r. w sprawie wykazu wydawnictw publikujących recenzowane monografie naukowe)

ISBN

978-83-961774-2-1

WYDANIE PIERWSZE



© 2021. Pewne prawa zastrzeżone na rzecz autorów. Opublikowane na licencji Creative Commons Uznanie Autorstwa (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.pl>).

Licencjobiorca: Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zezwala się na wykorzystanie treści monografii zgodnie z licencją – pod warunkiem zachowania niniejszej informacji licencyjnej oraz wskazania autorów jako właścicieli praw do tekstu.

Streszczenie: Chinazolino-2,4-diony stanowią ważną grupę związków zarówno z punktu widzenia syntezy organicznej, jak i chemii medycznej. Wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznej m.in. przeciwnowotworowej, przeciwwirusowej, przeciwbakteryjnej, przeciwgrzybiczej, hipotensyjnej, hipoglikemicznej, przeciwdrgawkowej. Spośród otrzymanych do tej pory pochodnych kilka znalazło zastosowanie kliniczne: zenarestat wykorzystywany jest w leczeniu neuropatii cukrzycowej, ketanseryna należy do leków hipotensyjnych, selurampanel stosowany jest w leczeniu epilepsji i migrenowych bólów głowy. Ponadto fragment chinazolino-2,4-dionu występuje w związkach naturalnych, m.in. alkaloidach wyizolowanych z roślin z rodziny rutowatych. W niniejszej pracy przedstawiono dotychczasowe osiągnięcia w zakresie syntezy biologicznie aktywnych pochodnych chinazolino-2,4-dionu oraz podsumowano osiągnięte do tej pory modyfikacje jego struktury. Dominujące strategie syntezy chinazolino-2,4-dionów polegają głównie na przeprowadzeniu reakcji cyklizacji kwasu 2-aminobenzoesowego lub jego pochodnych m.in. z mocznikiem, fosgenem, chloromrówczanem etylu czy cyjanianem sodu. Znane są również metody syntezy polegające na konwersji 2-aminobenzonitrylu oraz wykorzystujące jako substrat inny związek heterocykliczny np. benzoksaz-4-on lub bezwodnik izatynowy. Dalsze funkcjonalizacje obejmują głównie wprowadzanie dodatkowych podstawników w pozycje *N*1 i *N*3 oraz do skondensowanego pierścienia benzenowego.

Słowa kluczowe: chinazolino-2,4-dion, zenarestat, ketanseryna, selurampanel, synteza, aktywność biologiczna

Abstract: Quinazoline-2,4-diones are an important group of compounds both in organic synthesis and medical chemistry. They show a wide spectrum of biological activities, including antitumor, antiviral, antibacterial, antifungal, antihypertensive, hypoglycaemic and anticonvulsant. Among derivatives of quinazoline-2,4-dione obtained so far, several compounds have found clinical application; zenarestat is used for treatment of diabetic neuropathy, ketanserin is an antihypertensive drug, selurampanel is used for treatment of epilepsy and migraine. Moreover, a quinazoline-2,4-dione motif is present in many natural compounds, including alkaloids isolated from plants of the rutaceous family. This complete review article discusses achievements in the synthesis of biologically active quinazoline-2,4-dione derivatives summing up possible modifications of the structure. The main strategies for the syntheses of quinazoline-2,4-diones rely on cyclization of 2-aminobenzoic acid or its derivatives with urea, phosgene, ethyl chloroformate or sodium cyanate, among others. Available synthetic methods include also a conversion of 2-aminobenzonitrile and the application of other heterocyclic compounds as the useful substrates, e.g. benzoxaz-4-one or isotonic anhydride. Subsequent functionalization involves mainly the introduction of additional substituents to a quinazoline-2,4-dione moiety at *N*1 and *N*3 positions as well as at the fused benzene ring.

Keywords: quinazoline-2,4-dione, zenarestat, ketanserin, selurampanel, synthesis, biological activity

Wykaz skrótów

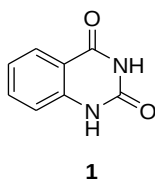
Ac – grupa acetylowa
ADP – adenosynodifosforan
AgOTf – trifluorometanosulfonian srebra, triflat srebra
AH1N1 – wirus grypy typu A podtyp H1N1
AMPA – kwas 2-amino-3-(3-hydroksy-5-metyloizoksazol-4-ylo)propanowy
AT – angiotensyna
Bn – grupa benzylowa
(Boc)₂O – diwęglan di-*tert*-butylu
Bu – grupa butylowa
B16F10 – linia komórkowa czerniaka mysiego
CA – anhydraza węglanowa
CDI – 1,1'-karbonylodiimidazol
CEM – linia komórkowa ludzkiej ostrej białaczki limfoblastycznej
DBU – 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
DCE – 1,2-dichloroetan
DIPEA – *N,N*-diizopropyletyloamina
DMAP – 4-(diaminometylo)pirydyna
DMF – *N,N*-dimetyloformamid
DMSO – dimetylosulfotlenek
EC₅₀ – stężenie badanej substancji powodujące pożądany efekt u 50% badanej populacji
ED₅₀ – dawka, przy której 50% osobników wykazuje pożądany efekt terapeutyczny
Et – grupa etylowa
FHV – wirus opryszczki kotów
GI₅₀ – stężenie badanej substancji powodujące zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych w 50%
HCT-116 – linia komórkowa ludzkiego raka jelita grubego
HeLa – linia komórkowa raka szyjki macicy
HepG2 – linia komórkowa ludzkiego nowotworu wątroby
HIV-1 – ludzki wirus niedoboru odporności typu 1
HSV-1, 2 – wirus opryszczki pospolitej typu 1, 2
HT-29 – linia komórkowa raka jelita grubego
HT1080 – linia komórkowa włókniakomięsa
HUH-7 – linia komórkowa ludzkiego raka wątrobowokomórkowego
IC₅₀ – stężenie badanej substancji hamujące aktywność komórek nowotworowych w 50%
IGROV1 – linia komórkowa raka jajnika
***i*-Pr** – grupa izopropylowa
[IrCp*Cl₂]₂ – dimer chlorku (pentametylocyklopentadienylu)irydu(III)
K_i – stała inhibicji
L1210 – linia komórkowa białaczki mysiej
LC₅₀ – stężenie badanej substancji szacowane jako stężenie śmiertelne dla 50% organizmów użytych do badań

MCF-7 – linia komórkowa estrogenozależnego gruczolakoraka piersi
Me – grupa metylowa
MES – test maksymalnego elektrowstrząsu
MDA-MB-231 – linia komórkowa raka piersi z mutacją genu BRAC-1/2
MDA-MB-468 – linia komórkowa raka piersi z mutacją genu PTEN
MIC₅₀ – minimalne stężenie hamujące 50% badanych szczepów
MOLT-4 – linia komórkowa ludzkiej ostrej białaczki limfoblastycznej
MW – promieniowanie mikrofalowe
MX-1 – linia komórkowa raka piersi
N₃Troc – azydek 2,2,2-trichloroetoksykarbonylu
NHC – *N*-heterocykliczny karben
PARP-1/2 – polimeraza poli(ADP-rybozy)-1/2
PdCl₂(PPh₃)₂ – dichlorek bis(trifenylofosfino)palladu(II)
Pd₂(dba)₃ – tris(dibenzylidenoacetono)dipallad(0)
PEG – glikol polietylenowy
Ph – grupa fenylowa
Pr – grupa propylowa
RSV – syncytialny wirus dróg oddechowych
SK-MEL-2 – linia komórkowa czerniaka
***t*-Bu** – grupa *tert*-butylowa
THF – tetrahydrofuran
TK – kinaza tymidynowa
TMG – 1,1,3,3-tetrametyloguanidyna
TRP – receptor przejściowego potencjału
VACV – wirus krowianki
VGFR – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu
VZV – wirus ospy wietrznej – półpaśca
Xantphos – 4,5-bis(difenylofosfino)-9,9-dimetyloksanten
5-HT – receptor serotoninowy

1. Wprowadzenie

Fragment strukturalny chinazolino-2,4-dionu występuje w wielu produktach naturalnych oraz związkach wykazujących aktywność biologiczną. Chinazolino-2,4-dion jest także użytecznym blokiem budulcowym w syntezie podstawionych chinazolidyn oraz chinazolinonów (Koay and Campeau 2011). Pierwsze doniesienia dotyczące syntezy chinazolino-2,4-dionów datowane są na początek XX wieku. W 1910 roku Finger i współpracownicy opisali metodę otrzymywania niepodstawionej cząsteczki (Finger and Zeh 1910).

Chinazolino-2,4-dion **1** (Ryc. 1) jest związkiem o działaniu przeciwwirusowym wobec wirusów z rodziny *Flaviviridae* wywołujących kleszczowe zapalenie mózgu (Selvam et al. 2011).



Rycina 1. Struktura chinazolino-2,4-dionu **1**.

Obecnie na świecie zarejestrowanych jest kilka leków będących pochodnymi chinazolino-2,4-dionu, a wykazujących różną aktywność farmakologiczną. Ponadto opisano także naturalne alkaloidy zawierające w swej strukturze chinazolino-2,4-dion (Dreyer and Brenner 1980; Zuo et al. 2000; Jin et al. 2007; Jin et al. 2008; X. Liu et al. 2020).

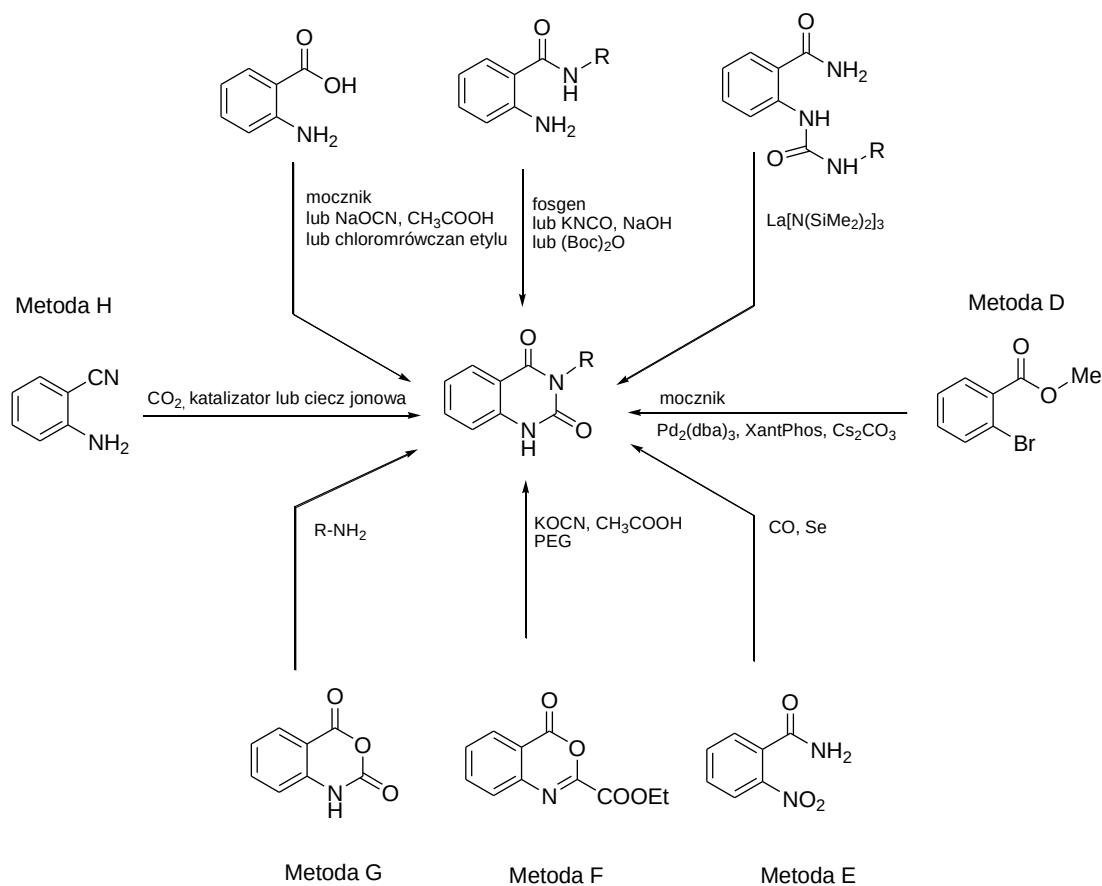
Nieustannie rosnące zainteresowanie związkami zawierającymi w swej budowie fragment chinazolino-2,4-dionu wynika z ich różnorodnej aktywności biologicznej, m.in. przeciwnowotworowej, przeciwwirusowej, przeciwbakteryjnej, przeciwgrzybiczej, hipotensyjnej, hipoglikemicznej, przeciwdrgawkowej (Akgun et al. 2016). Szerokie spektrum aktywności biologicznej pochodnych chinazolino-2,4-dionu spowodowało, że synteza, a także badania biologiczne związków z tym fragmentem strukturalnym są przedmiotem zainteresowania naukowców na całym świecie.

Główny cel chemii medycznej, jakim jest poszukiwanie struktur nowych związków jako potencjalnych leków, realizowany jest nie tylko poprzez syntezę nowych, biologicznie aktywnych połączeń, ale głównie poprzez modyfikację strukturalną układów o określonym działaniu farmakologicznym. Czynności te mają na celu zwiększenie określonej aktywności oraz biodostępności związku, a także zmniejszenie jego toksyczności (Lima and Barreiro 2005).

2. Metody syntezy chinazolino-2,4-dionów

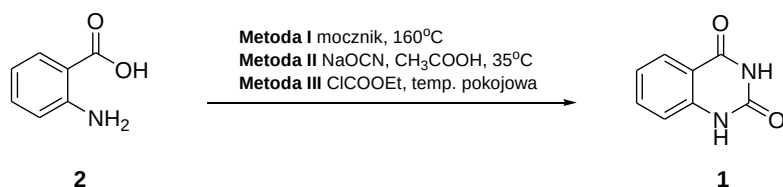
W literaturze chemicznej opisano wiele syntetycznych metod otrzymywania chinazolino-2,4-dionu. Najważniejsze z nich opierają się na: cyklizacji kwasu 2-aminobenzoesowego (Schemat 1, Metoda A) (Kesternich et al. 2013; Rudd et al. 2015; Zhao et al. 2017), kondensacji 2-aminobenzamidu (Schemat 1, Metoda B) (Skibo 1985; Cortez et al. 1991; Chen et al. 2020) lub 2-(karbamiloamino)benzamidu (Schemat 1, Metoda C) (Jing et al. 2014; Dong et al. 2020), cyklizacji odpowiedniego estru kwasu 2-bromobenzoesowego z mocznikiem (Schemat 1, Metoda D) (Willis et al. 2006) oraz 2-nitrobenzamidu z generowanym *in situ* selenianem karbonylu (Schemat 1,

Metoda E) (Wu and Yu 2010), reakcji benzoksaz-4-onu z cyjanianem potasu (Schemat 1, Metoda F) (Nikpour et al. 2012) lub bezwodnika izatynowego z wybraną aminą (Schemat 1, Metoda G) (Zaranappa et al. 2012a), a także konwersji 2-aminobenzonitrylu (Schemat 1, Metoda H) (Mizuno et al. 2004; Patil et al. 2008; Li et al. 2009; Gao et al. 2010; Xiao et al. 2015; Chen et al. 2019; Gao et al. 2020).



Schemat 1. Metody syntezy chinazolino-2,4-dionów.

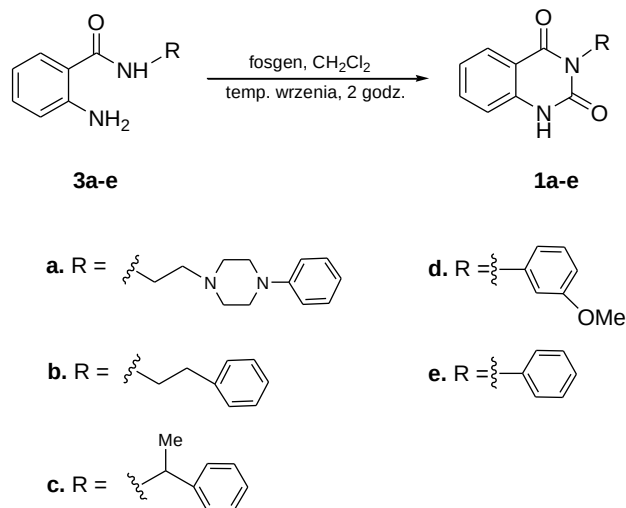
Reakcje kondensacji kwasu **2** z mocznikiem (Zhao et al. 2017), cyjanianem sodu (Kesternich et al. 2013) czy też chloromrówczanem etylu (EL-Helby 2005; EL-Helby 2015; Rudd et al. 2015) prowadzą do powstania chinazolino-2,4-dionu **1** z wydajnościami odpowiednio 76% (Metoda I), 92% (Metoda II), 97% (Metoda III) (Schemat 2).



Schemat 2. Syntezy chinazolino-2,4-dionu **1**.

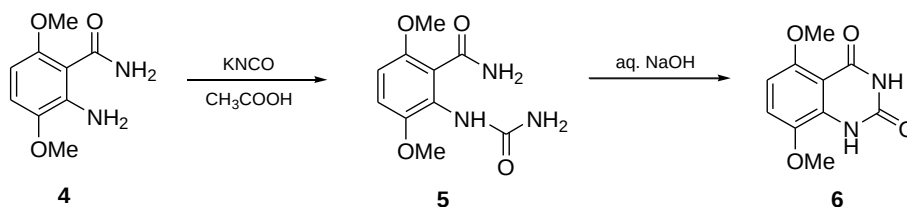
Cortez i współpracownicy opisali reakcje cyklizacji 2-aminobenzamidów **3a-e** z wykorzystaniem fosgeny. Metoda ta wymaga wprowadzenia użycia toksycznego gazu jako jednego z substratów, ale

umożliwia otrzymanie *N*3-podstawionych chinazolino-2,4-dionów **1a-e** na dużą skalę z wysokimi wydajnościami (78%–88%), jednocześnie unikając powstania wielu produktów ubocznych otrzymywanych m.in. w reakcji amidów **3** z chloromrówczanem etylu (Schemat 3) (Cortez et al. 1991).



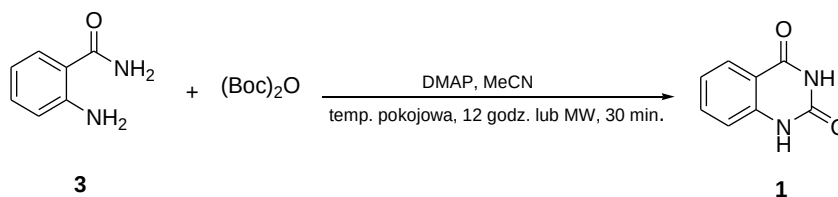
Schemat 3. Synteza pochodnych chinazolino-2,4-dionu **1a-e**.

Inną metodę syntezy pochodnej chinazolino-2,4-dionu **6** wykorzystującą jako substrat odpowiednio podstawiony 2-aminobenzamid **4** opisał Skibo. Związek **6** otrzymano w dwuetapowej syntezie z niższą wydajnością (48%), jednak bez konieczności użycia toksycznego fosgeny (Schemat 4) (Skibo 1985).



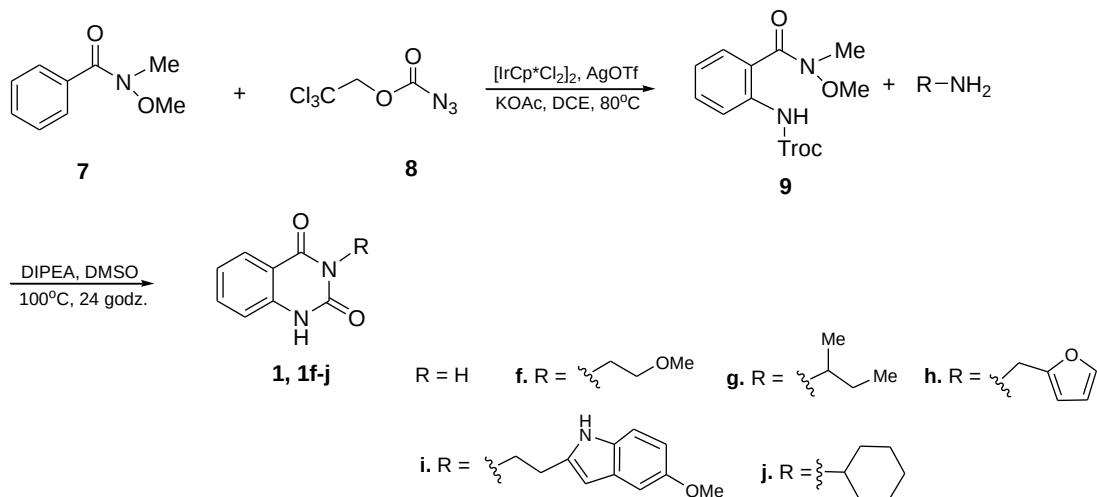
Schemat 4. Synteza pochodnej chinazolino-2,4-dionu **6**.

Wykorzystując jako substraty 2-aminobenzamid **3** oraz diwęglan di-*tert*-butylu ($(\text{Boc})_2\text{O}$), zrealizowano jednoetapową syntezę chinazolino-2,4-dionu **1**. Heterocyklizacja prowadzona zarówno w temperaturze wrzenia przez 12 godzin, jak i przy użyciu promieniowania mikrofalowego (MW) przez 30 minut umożliwiła otrzymanie chinazolino-2,4-dionu **1** z wysoką wydajnością (94%) (Schemat 5) (Chen et al. 2020).



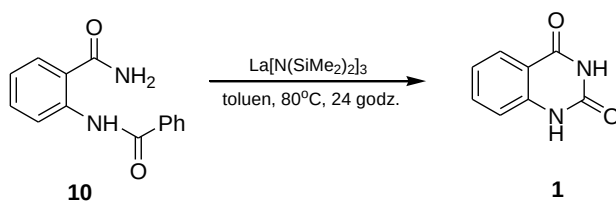
Schemat 5. Synteza chinazolino-2,4-dionu **1**.

Aminocyklizację 2-(2,2,2-trichloroetoksykarbonylo)aminobenzamidu **9** z wybraną aminą opisał Dong. Związek **9** został otrzymany w reakcji benzamidu **7** z azydem 2,2,2-trichloroetoksykarbonylu (N_3 Troc) **8** w obecności katalitycznych ilości kompleksu irydu(III). *N*3-Podstawione chinazolino-2,4-diony **1f-j** zsyntezowano z wysokimi wydajnościami (83%–93%), podczas gdy niepodstawiony chinazolino-2,4-dion **1** został otrzymany z niską 32-procentową wydajnością (Schemat 6) (Dong et al. 2020).



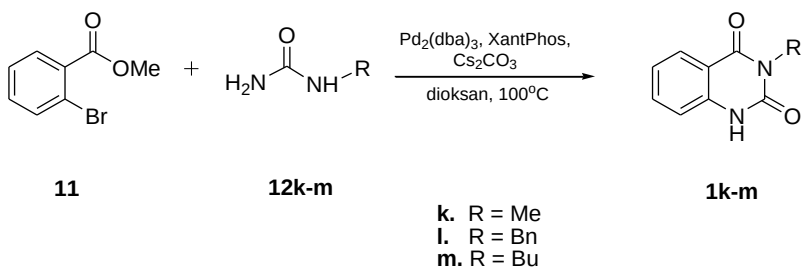
Schemat 6. Synteza chinazolino-2,4-dionu **1** oraz jego pochodnych **1f-j**.

Jing i współpracownicy zaproponowali wykorzystanie *N*²-(fenylokarbamoylo)benzamidu **10** jako substratu w syntezie chinazolino-2,4-dionu **1**. Związek **10** poddano reakcji cyklizacji w obecności bis(trimetylosililo)amidu lantanowego ($\text{La}[\text{N}(\text{SiMe}_2)_3]_3$) jako katalizatora, otrzymano chinazolino-2,4-dion **1** z wydajnością 81% (Schemat 7) (Jing et al. 2014).



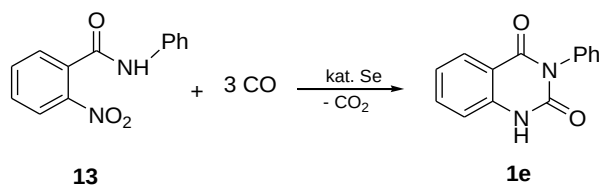
Schemat 7. Synteza chinazolino-2,4-dionu **1**.

Jako jeden z substratów w syntezie podstawionych chinazolino-2,4-dionów zastosowanie znalazł również ester metylowy kwasu 2-bromobenzoowego **11**. *N*3-Alkilowane chinazolino-2,4-diony **1k-m** otrzymano, z wysokimi wydajnościami (95%–99%), w reakcji katalizowanej tris(dibenzylidenoacetono)dipalladem(0) z zastosowaniem jako ligandu związku o nazwie Xantphos (4,5-bis(difenylofosfino)-9,9-dimetyloksanten) (Schemat 8) (Willis et al. 2006).



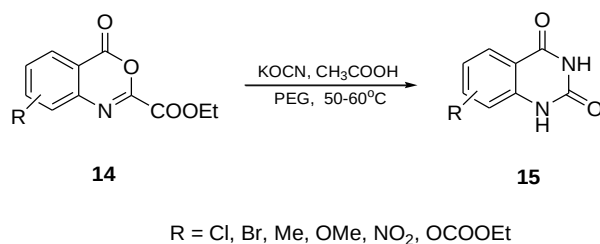
Schemat 8. Synteza pochodnych chinazolino-2,4-dionu **1k-m**.

Wu i Yu opisali efektywną syntezę *N*³-fenylochinazolino-2,4-dionu **1e** przy wykorzystaniu jako substratu 2-nitrobenzamidu **13**. W reakcji redukcji katalizowanej generowanym *in situ* selenianem karbonylu, a następnie cyklizacji otrzymano związek **1e** z wysoką 95-procentową wydajnością (Schemat 9) (Wu and Yu 2010).



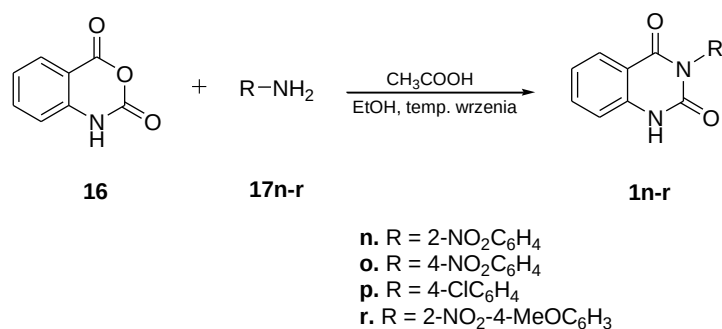
Schemat 9. Synteza pochodnej chinazolino-2,4-dionu **1e**.

Reakcję syntezy podstawionych chinazolino-2,4-dionów **15** z wykorzystaniem benzoksaz-4-onów **14** oraz cyjanianu potasu opisał Nikpour. Związki **15** zostały otrzymane z wysokimi wydajnościami (75%–92%) (Schemat 10) (Nikpour et al. 2012).



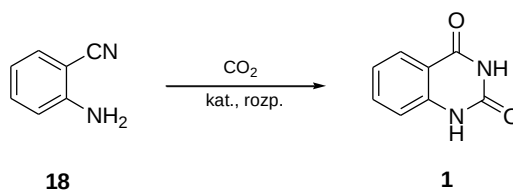
Schemat 10. Synteza pochodnych chinazolino-2,4-dionu **15**.

Alternatywną metodę otrzymywania *N*³-podstawionych chinazolino-2,4-dionów opisał m.in. Zaranappa. W reakcji bezwodnika izatynowego **16** z wybraną aniliną **17** otrzymał pochodne **1n-r** z wydajnościami 46%–52% (Schemat 11) (Zaranappa et al. 2012a). Syntezę aminochinazolino-2,4-dionów przeprowadzono poprzez zastąpienie aminy wodzianem hydrazyny (Zaranappa et al. 2012b).



Schemat 11. Synteza pochodnych chinazolino-2,4-dionu **1n-r**.

Wciąż rosnące zainteresowanie syntezą chinazolino-2,4-dionów doprowadziło do opracowania nowej metody ich otrzymywania. Jako substratu użyto 2-aminobenzonitrylu **18**, natomiast zamiast toksycznego fosgenu czy też cyjanianu sodu użyto tlenku węgla(IV). Chinazolino-2,4-dion **1** otrzymano z wysokimi wydajnościami zależnymi od zastosowanego katalizatora, m.in.: ZnCl₂ (Li et al. 2009), ZnI₂/NEt₃ (Chen et al. 2019), Cs₂CO₃ (Patil et al. 2008), TMG (1,1,3,3-tetrametyloguanidyna) (Gao et al. 2010), DBU (1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en) (Mizuno et al. 2004), DBU/[Bmim][OAc] (Gao et al. 2020), *N*-heterocyklicznego karbenu (NHC) generowanego z chlorku imidazoliowego (Xiao et al. 2015) (Schemat 12, Tabela 1).



Schemat 12. Synteza chinazolino-2,4-dionu **1**.

Tabela 1. Przykłady katalizatorów stosowanych w syntezie chinazolino-2,4-dionu **1**.

Katalizator	Rozpuszczalnik	Temperatura [°C]	Czas [h]	Ciśnienie [MPa]	Wydajność [%]
ZnCl ₂	DMF	200	5	–	90
ZnI ₂ /NEt ₃	Toluen	30	21	1	97
Cs ₂ CO ₃	DMF	100	4	1,3	94
TMG	–	120	6	10	88
DBU	ScCO ₂	80	4	10	91
DBU/ [Bmim][OAc]	–	60	24	0,1	91
NHC/K ₂ CO ₃	DMSO	120	8	0,1	93

W dalszych badaniach dotyczących syntezy chinazolino-2,4-dionów w miejsce katalizatora zastosowano cieczy jonowe, co umożliwiło prowadzenie reakcji w łagodnych warunkach, tj. bez konieczności użycia rozpuszczalnika organicznego, wysokiego ciśnienia i temperatury. Ponadto możliwe było wielokrotne wykorzystanie cieczy jonowych bez utraty reaktywności, a także prowadzenie reakcji zgodnie z zasadami „zielonej chemii”. Do syntezy chinazolino-2,4-dionu **1** wykorzystano wiele różnych cieczy jonowych, np. [Bmim][Ac] (Lu et al. 2014), [TBP][Arg] (Lang et al. 2015), [Ch][Im] (Shi et al. 2018), [HDBU][TFE] (Zhao et al. 2014), [HTMG][Triz] (F.S. Liu et al. 2020), w każdym przypadku związek **1** został otrzymany z wysoką wydajnością (Tabela 2).

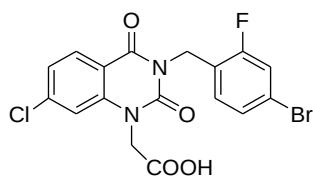
Tabela 2. Przykłady cieczy jonowych stosowanych w syntezie chinazolino-2,4-dionu **1**.

Ciecz jonowa	Wydajność [%]
[Bmim][Ac]	92
[TBP][Arg]	92
[Ch][Im]	98
[HDBU][TFE]	97
[HTMG][Triz]	98

W literaturze opisano także cyklizację 2-aminobenzonitrylu **18** z tlenkiem węgla(IV) w wodzie bez konieczności udziału katalizatora oraz cieczy jonowej. Ma i współpracownicy otrzymali związek **1** z równie wysoką 92% wydajnością (Ma et al. 2013).

3. Leki zawierające w swej strukturze układ chinazolino-2,4-dionu

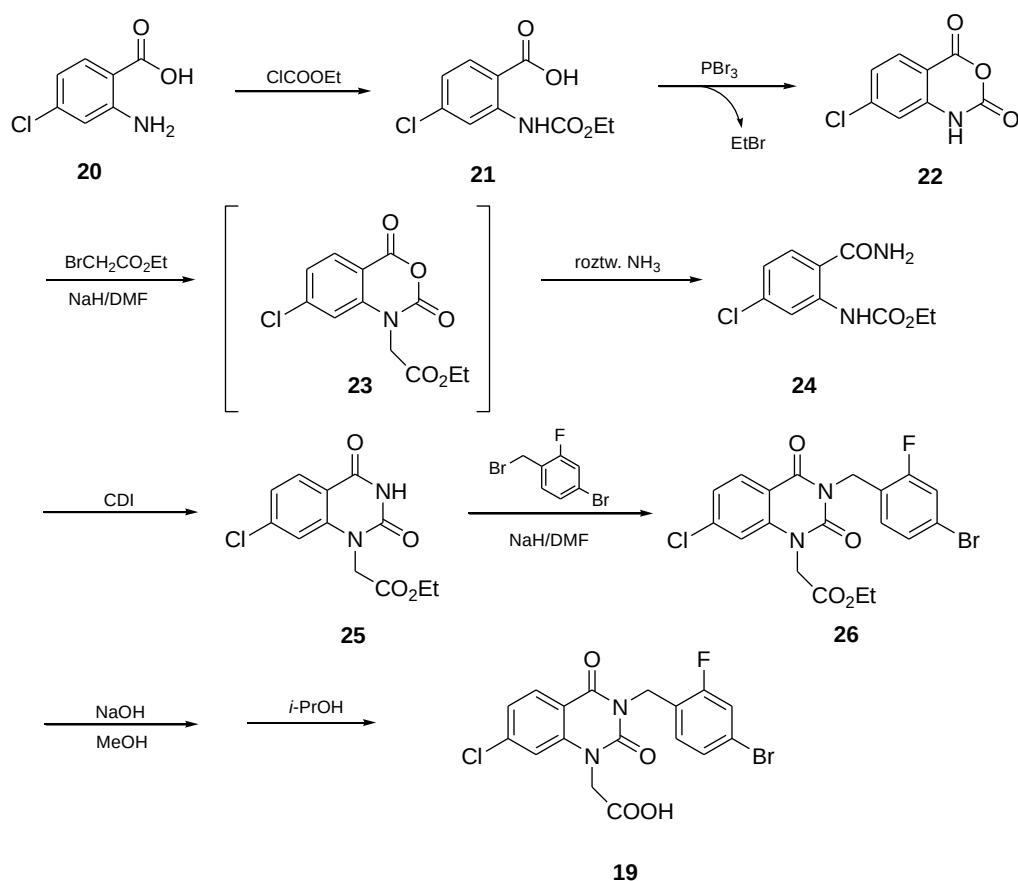
Zenarestat (FK366) – kwas 2-[3-(4-bromo-2-fluorobenzyl)-7-chloro-2,4-dioekso-3,4-dihydrochinazolin-1(2*H*)-yl]octowy **19** (Ryc. 2) jest wykorzystywany w leczeniu neuropatii cukrzycowej. Jest on inhibitorem reduktazy aldozowej, enzymu katalizującego przekształcenie glukozy w sorbitol, który w warunkach hipoglikemii może powodować wzrost ciśnienia osmotycznego i prowadzić do uszkodzenia przewodnictwa nerwowego (Shimoshige et al. 2009).



19

Rycina 2. Struktura zenarestatu 19.

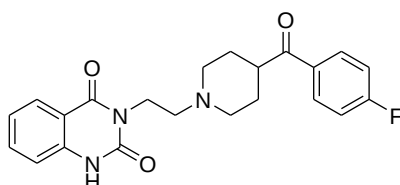
Pierwszą syntezę zenarestatu **19** opisał Goto wraz ze współpracownikami. W pierwszym etapie kwas 4-chloroantranilowy **20** poddano reakcji z chloromrówczanem etylu – otrzymano pochodną **21**, ulegającą następnie cyklizacji do związku **22**. Generowany *in situ* *N*-alkilowany bezwodnik izatynowy **23** w obecności amoniaku przekształcono w związek **24**, który na drodze cyklizacji przekształcono w chinazolino-2,4-dion **25**. W kolejnym etapie w reakcji alkirowania otrzymano *N*3-podstawioną pochodną **26**, którą w warunkach hydrolizy zasadowej przekształcono w finalny związek **19** (Schemat 13) (Goto et al. 2003).



Schemat 13. Synteza zenarestatu.

Ketanseryna 27 – 3-{2-[4-(4-fluorobenzoilo)piperydyn-1-ylo]etylo}chinazolino-2,4(1*H*,3*H*)-dion (Ryc. 3) jest wykorzystywana w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Została odkryta w toku prac badawczych prowadzonych przez firmę farmaceutyczną Janssen Pharmaceutical w 1980 roku

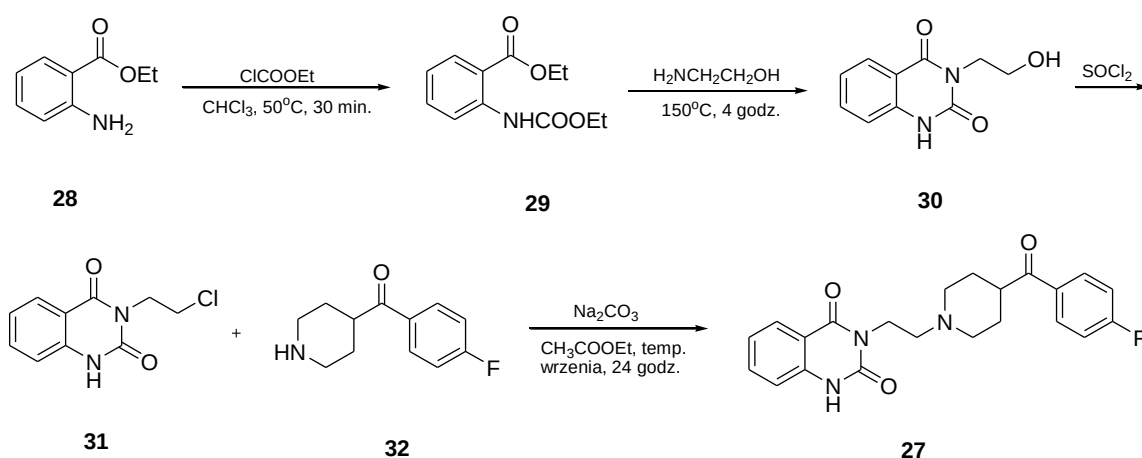
(Reimann et al. 1983; Barendregt et al. 1990). Ketanseryna jest selektywnym antagonistą receptora serotoninowego (5-HT₂) (Wenting et al. 1982). Działa rozluźniająco na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, w konsekwencji czego obniża ciśnienie krwi. Ponadto jest związkiem o działaniu przeciwhistaminowym (Selvam et al. 2011) oraz blokującym receptory adrenergiczne (Vogtle and Marzinik 2004).



27

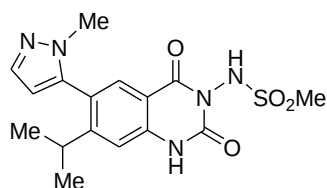
Rycina 3. Struktura ketanseryny **27**.

Jedna z metod syntezy ketanseryny **19** została opisana przez Fakhraiana i Heydary'ego. W pierwszym etapie w wyniku ogrzewania 2-aminobenzoesanu etylu **28** z chloromrówczanem etylu otrzymano związek **29**, który w obecności 2-aminoetanolu uległ cyklizacji do chinazolino-2,4-dionu **30**. W kolejnym etapie otrzymano pochodną **31**, z której w wyniku ogrzewania z podstawioną piperydyną **32** w obecności węgłanu sodu uzyskano ketanserynę **27** (Schemat 14) (Fakhraian and Heydary 2014).



Schemat 14. Synteza ketanseryny.

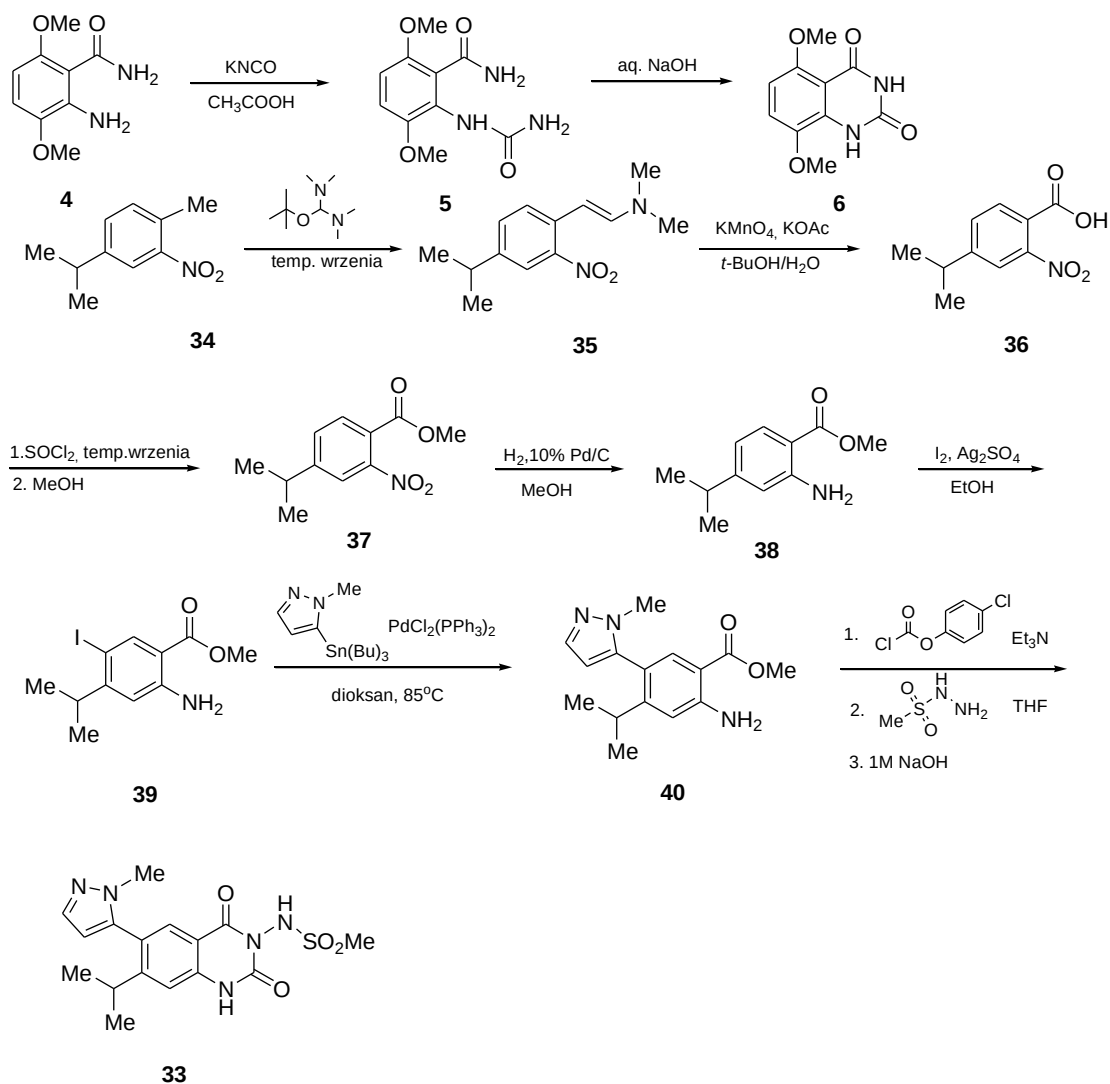
Selurampanel (BGG492) – *N*-[7-izopropyl-6-(1-metylo-1*H*-piraz-5-ylo)-2,4-dioks-1,4-dihydrochinazolin-3(2*H*)-ylo]metanosulfonoamid **33** (Ryc. 4) jest stosowany w leczeniu epilepsji (Faught 2014) oraz napadów migreny (Gomez-Mancilla et al. 2014). Jest kompetencyjnym antagonistą receptora glutaminergicznego AMPA (kwas 2-amino-3-(3-hydroksy-5-metyloizoksazol-4-ylo)propanowy), jednego z receptorów kwasu glutaminowego, będącym jednym z głównych neuroprzekaźników w ośrodkowym układzie nerwowym. Selurampanel **33** działa poprzez łączenie się z receptorem w tym samym miejscu co glutaminian, lecz nie posiada zdolności do wywoływania określonego działania (Orain et al. 2017).



33

Rycina 4. Struktura selurampanelu **33**.

Syntezę selurampanelu **33** obejmującą szereg przemian przedstawia Schemat 15. W pierwszym etapie w reakcji Vilsmeiera z komercyjnie dostępnego 4-izopropyl-1-metylo-2-nitrobenzenu **34** otrzymano enaminę **35**, ulegającą utleniającemu rozszczepieniu w obecności nadmanganianu potasu do kwasu **36**. W kolejnym etapie kwas karboksylowy **36** przekształcono w ester, a następnie w wyniku redukcji grupy nitrowej otrzymano związek **38**. Regioselektywne jodowanie związku **38** prowadzi do pochodnej **39**, która w reakcji ze związkiem cyny prowadzonej w obecności katalizatora palladowego przekształcona została w dwupodstawiony aminobenzoesan metyłu **40**. W dwuetapowej reakcji z chloromrówczanem 4-chlorofenyłu, a następnie hydrazidem metanosulfonylu otrzymano selurampanel **33** (Orain et al. 2017).



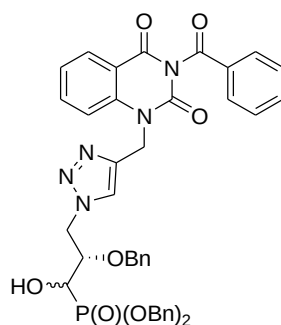
Schemat 15. Synteza selurampanelu.

4. Pochodne chinazolino-2,4-dionu o działaniu przeciwnowotworowym

Skuteczne leczenie chorób nowotworowych to jeden z największych problemów medycyny XXI wieku. Niewiedza obejmująca genezę powstania nowotworów oraz niska skuteczność stosowanych preparatów leczniczych przyczyniają się do poszukiwania nowych związków o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej. Leki cytostatyczne o potwierdzonej klinicznie aktywności posiadają różne mechanizmy działania, wspólny jest jednak ich cel terapeutyczny – zniszczenie lub zatrzymanie wzrostu wszystkich ognisk nowotworowych (Gorczyca 2002a).

Najliczniejszą grupą leków stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych są analogi nukleozydów, wykorzystywane jako proleki. Ulegają one aktywacji poprzez fosforylację do odpowiednich trifosforanów, które uniemożliwiają podziały komórek poprzez wbudowywanie się do nowo utworzonych kwasów nukleinowych (Galmarini et al. 2002). Wprowadzenie pierścienia 1,2,3-triazolu do struktury nukleozydu doprowadziło do opracowania szeregu związków wykazujących dobrą aktywność przeciwnowotworową (El Akri et al. 2007; Kamal et al. 2008).

Związki (1*S*,2*S*)-**41** i (1*R*,2*S*)-**41** (Ryc. 5) zawierające w swej budowie fragment 1,2,3-triazolu oraz chinazolino-2,4-dionu należą do acyklicznych analogów nukleozydów. Wykazano ich aktywność cytostatyczną *in vitro* wobec linii komórkowej raka szyjki macicy (HeLa), linii komórkowej ludzkiej ostrej białaczki limfoblastycznej (CEM) oraz linii komórkowej białaczki mysiej (L1210) (IC₅₀ = 4,7–7,1 μM) (Glowacka et al. 2014).

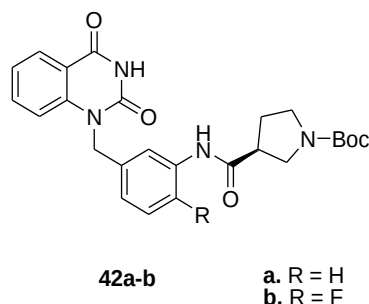


(1*R*,2*S*)-**41**, (1*S*,2*S*)-**41**

Rycina 5. Struktura pochodnych chinazolino-2,4-dionu **41**.

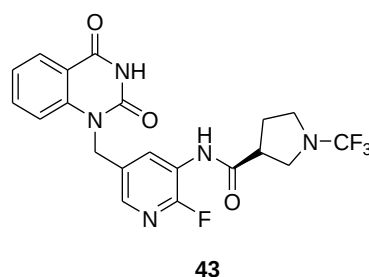
W ostatnich latach w literaturze opisano niskocząsteczkowe inhibitory poli(ADP-rybozy) (PARP) nowej generacji. Enzymy PARP uczestniczą w licznych procesach niezbędnych do życia komórki (Otto et al. 2005). Ich aktywacja w momencie uszkodzenia DNA umożliwia poli-ADP-rybozylację wyselekcjonowanych białek, co wywiera wpływ na systemy naprawcze, regulację transkrypcji, a także proliferację lub apoptozę komórek. PARP-1, który bierze udział w naprawie uszkodzeń jednoniciowych w DNA, jest najlepiej zbadanym z enzymów PARP. Jego inhibicja powoduje kumulację zmian wpływających na powstanie uszkodzeń dwuniciowych w DNA (Gibson and Kraus 2012). Związki te wykazują również dużą specyficzność wobec komórek z mutacjami genów BRCA-1 oraz BRCA-2 (Farmer et al. 2005).

Związek **42a** wykazywał największą zdolność hamowania aktywności enzymów PARP-1 i PARP-2 (Ryc. 6) (Yao et al. 2015). Dodatkowo wykazano jego aktywność antyproliferacyjną *in vitro* wobec linii komórkowych raka piersi: MX-1 z mutacją genu BRCA-1/2 ($IC_{50} = 4,59 \mu M$) oraz MDA-MB-468 z mutacją genu PTEN ($IC_{50} = 5,36 \mu M$). Przeprowadzone badania biologiczne dowiodły także niższą cytostatyczność związku **42a** w stosunku do linii komórkowej ludzkiego raka piersi pozbawionej mutacji genowej (MDA-MB-231). W serii związków otrzymanych przez Yao selektywną zdolność inhibicji wobec enzymu PARP-2 wykazywała natomiast pochodna **42b** (IC_{50} (PARP-1) = 22,3 nM, IC_{50} (PARP-2) = 1,47 nM) (Yao et al. 2015).



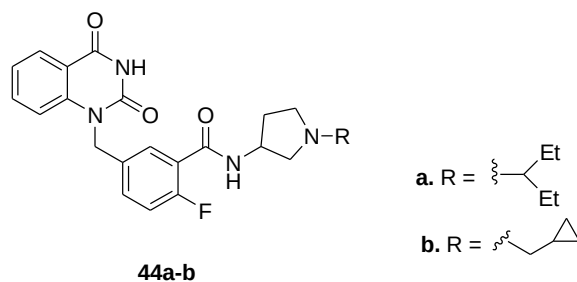
Rycina 6. Struktura pochodnych chinazolino-2,4-dionu **42a-b**.

Kontynuując badania, zsyntezowano szereg nowych inhibitorów poli(ADP-rybozy), wśród których związek **43** wykazywał wyższą selektywną zdolność hamowania PARP-2 (IC_{50} (PARP-1) = 467 nM, IC_{50} (PARP-2) = 11,5 nM) w porównaniu z pochodną **42b** (Ryc. 7) (Zhao et al. 2017).



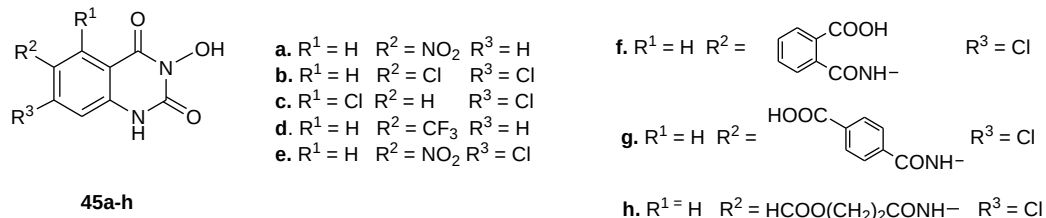
Rycina 7. Struktura pochodnej chinazolino-2,4-dionu **43**.

Dalsze badania doprowadziły do otrzymania kolejnych inhibitorów PARP. Pochodne 44a-b wykazywały wysokie i selektywne działanie inhibitujące wobec enzymu PARP-1 (IC_{50} (PARP-1) = 14,2; 13,3 nM, IC_{50} (PARP-2) > 100; 67,8 nM odpowiednio dla związku 44a i 44b). Ponadto wykazano wysoką aktywność cytostatyczną związków 44a-b wobec linii komórkowej raka piersi (MX-1) ($IC_{50} < 3,12 \mu M$ dla związku 44a oraz $IC_{50} = 3,02 \mu M$ dla związku 44b) (Ryc. 8) (Zhou et al. 2018).



Rycina 8. Struktura pochodnych chinazolino-2,4-dionu **44a-b**.

3-Hydroksychinazolino-2,4-diony **45**, wykazujące działanie cytostatyczne wobec linii komórkowej raka jelita grubego (HT-29), zostały zsyntezowane przez Falsiniego i współpracowników (Ryc. 9, Tabela 3). Związki te są selektywnymi inhibitorami anhidrazy węglanowej (CA) IX i XII, enzymu membranowego katalizującego odwracalną reakcję utworzenia anionu wodorowęglanowego z tlenku węgla(IV) i wody (Falsini et al. 2017). Ekspresja CA IX powoduje obniżenie kwasicy wewnątrzkomórkowej, co w konsekwencji umożliwia wzrost komórek nowotworowych w warunkach niedoboru tlenu (hipoksji). Nadmierna ekspresja tego enzymu jest niepożądana u osób zmagających się z chorobą nowotworową. Blokowanie anhidrazy węglanowej IX powoduje śmierć komórek nowotworowych, co stanowi dogodny cel terapii (Supuran et al. 2003).



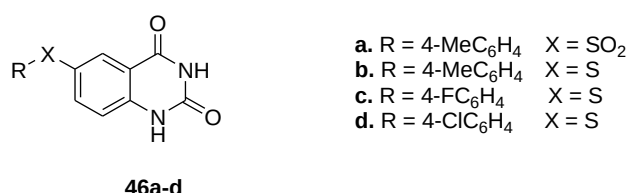
Rycina 9. Struktura pochodnych chinazolino-2,4-dionu **45a-h**.

W serii związków **45** niskie wartości stałej inhibicji K_i , a także wysoką aktywność antyproliferacyjną wobec linii komórkowej raka jelita grubego (HT-29) w warunkach hipoksji oraz jego prawidłowego poziomu (normoksji) wykazywały pochodne **45a-h** (Tabela 3) (Falsini et al. 2017).

Tabela 3. Wartości stałej inhibicji pochodnych chinazolino-2,4-dionu **45a-h**.

Związek	Stała Inhibicji (K_i) [nM]	
	CA IX	CA XII
45a	4,6	6,1
45b	8,2	7,5
45c	7,7	5,8
45d	8,2	6,7
45e	7,9	8,0
45f	8,1	8,7
45g	7,9	9,6
45h	7,0	8,9
AZA (Acetazolamid)	25,4	5,6

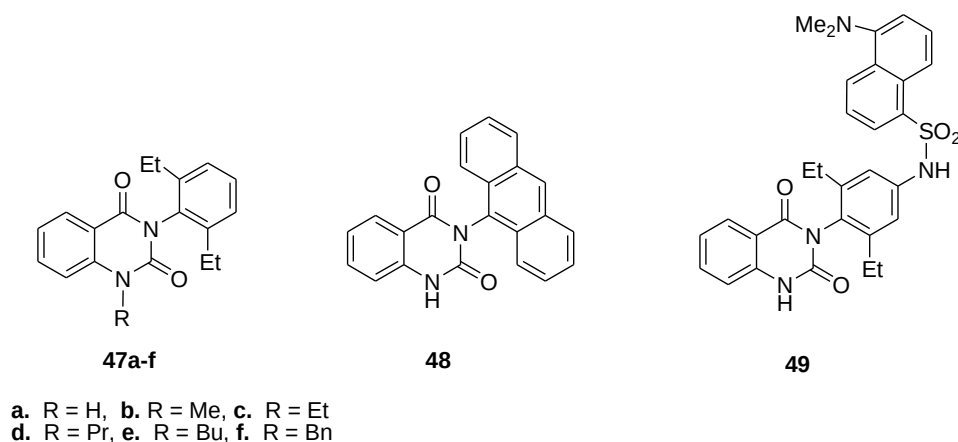
Richter i Gioffreda otrzymali pochodne chinazolino-2,4-dionu **46** o działaniu przeciwnowotworowym polegającym na indukowaniu apoptozy w komórkach rakowych (Ryc. 10). Badania *in vitro* wykazały aktywność cytostatyczną związków **46a-d**. Najwyższą zdolność hamowania wzrostu komórek białaczki limfoblastycznej wykazywał związek **46a** (17,7%), komórek niedrobnokomórkowego nowotworu płuc – związek **46c** (27%) i **46b** (22,8%), natomiast komórek nowotworu mózgu – związek **46d** (27,3%) (Richter and Gioffreda 2011).



Rycina 10. Struktura pochodnych chinazolino-2,4-dionu **46a-d**.

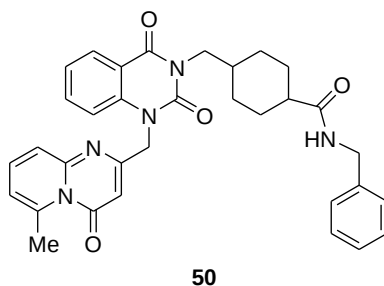
W leczeniu nowotworów stosowane są także inhibitory aminopeptydazy hamujące angiogenezę i indukujące apoptozę wybranych komórek rakowych. Synteza podstawionych chinazolino-2,4-dionów **47-49** jako specyficznych niepeptydowych inhibitorów aminopeptydazy wrażliwych na puromycynę została opisana m.in. przez Kakuta i współpracowników (Ryc. 11). Badania *in vitro* potwierdziły aktywność związków **47a-f** wobec linii komórkowej czerniaka mysiego (B16F10) (Kakuta et al. 2003b), a dodatkowo stwierdzono aktywność pochodnych **47a-b** wobec linii komórkowej ludzkiej ostrej białaczki limfoblastycznej (MOLT-4) (Kakuta et al. 2003a). Największą zdolność hamowania proliferacji komórek nowotworowych zaobserwowano dla pochodnych **47c** oraz **47d** wobec linii komórkowej B16F10 (IC₅₀ = 0,6; 0,7 μM odpowiednio dla związku **47c** oraz **47d**) (Kakuta et al. 2003b). Nieco słabszą aktywność antyproliferacyjną wykazano dla związków **47a-b** wobec linii komórkowej MOLT-4 (IC₅₀ = 3,8; 3,4 μM odpowiednio dla związku **47a** oraz **47b**).

N3-Substituted chinazolino-2,4-diones **48** and **49** caused inhibition of growth only of human T lymphocytes (IC₅₀ = 2,9; 4,6 μM respectively for compound **48** and **49**) (Kakuta et al. 2003a).



Rycina 11. Struktury pochodnych chinazolino-2,4-dionu **47-49**.

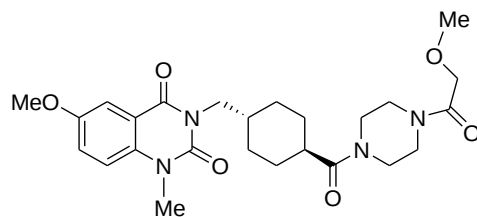
The Wnt signaling pathway plays a very important role in regulating many biological processes, e.g. proliferation of cells. The propagation of the signal by Wnt pathways is diverse and depends on the type of Wnt ligand and the conditions prevailing in the cell. The canonical Wnt signaling pathway (dependent on β -catenin) has a significant influence on cell carcinogenesis, as well as on their proliferation. Activation of Wnt pathways in the process of tumor formation is caused by mutation of selected proteins of this pathway and inhibition of expression of negative regulators of β -catenin (Janssens et al. 2006). In over 80% of patients with colorectal cancer, a mutation in the APC gene (Ang. Adenomatous Polyposis Coli), whereas in patients with cancer of the prostate, stomach, pancreas or ovary – mutation of the gene encoding β -catenin (Kinzler and Vogelstein 1996). In the literature, many Wnt pathway inhibitors, e.g. tankyrase inhibitor (IWR-3) **50** being a chinazolino-2,4-dione derivative (Ryc. 12) (Nencini et al. 2015).



Rycina 12. Struktura inhibitora tankyrazy (IWR-3) **50**.

Nencini and his colleagues also proposed a method for the synthesis of substituted chinazolino-2,4-dione **51** as a Wnt pathway inhibitor (Ryc. 13). Biological tests showed high ability to inhibit cell growth of stomach cancer cells by compound **51** (IC₅₀ = 1,31 μM).

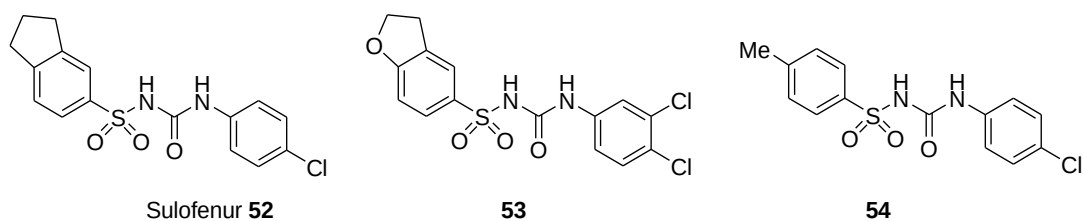
Wyniki badań prowadzonych *in vivo* i *in vitro* potwierdziły także bardzo dobre właściwości farmakokinetyczne badanego związku, m.in: dobrą biodostępność (Nencini et al. 2015).



51

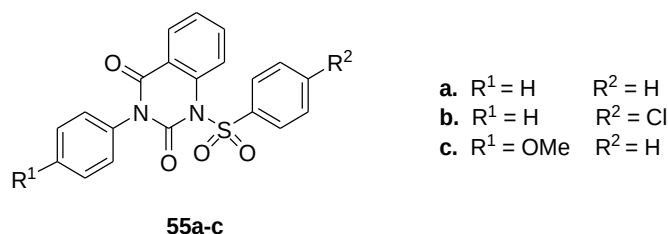
Rycina 13. Struktura pochodnej chinazolino-2,4-dionu **51**.

Sulfonamidy są grupą leków powszechnie stosowaną w leczeniu zakażeń bakteryjnych (Ozbek et al. 2007). Ponadto udowodniono efektywne działanie przeciwnowotworowe wybranych pochodnych. Wykazano cytostatyczne działanie sulfonamidów **52-54** względem homogennych guzów nowotworowych gryzoni (Ryc. 14). Aktywność biologiczna sulfonilomoczników skłoniła wielu badaczy do syntezy ich analogów pomimo niecałkowicie poznanego mechanizmu ich działania (Howbert et al. 1990; Mohamadi et al. 1992).



Rycina 14. Pochodne sulfonilomocznika **52-54** o działaniu przeciwnowotworowym.

El-Deeb i współpracownicy opisali syntezę, a także aktywność przeciwnowotworową sulfonylochinazolino-2,4-dionów **55** (Ryc. 15). Wykazano wysoką zdolność związków **55a-c** do hamowania wzrostu komórek raka jajnika (IGROV1) oraz czerniaka (SK-MEL-2). Największą aktywność cytostatyczną wobec tych komórek nowotworowych wykazywał związek **55b** (El-Deeb et al. 2010).

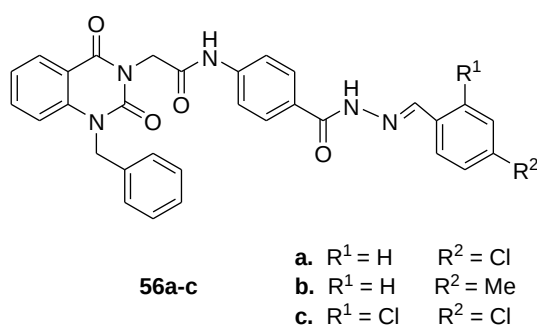


Rycina 15. Struktura pochodnych chinazolino-2,4-dionu **55a-c**.

Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) odgrywa istotną rolę w stymulowaniu podziałów komórkowych, a także w migracji i proliferacji komórek śródbłonka. Receptory VEGF stanowią bardzo ważny punkt uchwytu leków celowanych molekularnie, których zadaniem jest

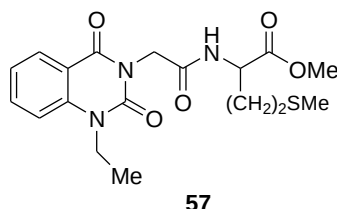
hamowanie aktywności receptorów, a w konsekwencji supresja angiogenezy nowotworowej. Leczenie chorób nowotworowych z wykorzystaniem drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej VEGFR zyskuje więc coraz większe znaczenie (Ferrara 2005).

W serii związków otrzymanych przez El-Adl i współpracowników pochodne **56a-c** zawierające grupę hydrazonową (Ryc. 16) wykazywały najsilniejsze działanie przeciwnowotworowe w stosunku do: linii komórek ludzkiego nowotworu wątroby (HepG2) ($GI_{50} = 9,16\text{--}9,39\text{ }\mu\text{M}$), linii komórek ludzkiego raka jelita grubego (HCT-116) ($GI_{50} = 5,69\text{--}6,37\text{ }\mu\text{M}$), linii komórkowej estrogenozależnego gruczolakoraka piersi (MCF-7) ($GI_{50} = 5,37\text{--}5,80\text{ }\mu\text{M}$). Związki **56a-c** wykazywały aktywność cytostatyczną zbliżoną do aktywności sorafenibu (leku referencyjnego) w stosunku do wszystkich trzech zbadanych linii komórkowych. Ponadto oznaczono ich wyższą aktywność przeciwnowotworową w stosunku do linii komórkowej HCT-116 i MCF-7 oraz niższą do linii HepG2 w porównaniu z drugim lekiem referencyjnym – doksorubicyną. Dla pochodnych **56a-c** określono także wysoką enzymatyczną aktywność hamującą receptor VEGFR-2 ($IC_{50} = 0,12 \pm 0,02\text{ }\mu\text{M}$ dla związków **56a-b**, $0,13 \pm 0,02\text{ }\mu\text{M}$ dla związku **56c**), porównywalną z aktywnością związku referencyjnego – sorafenibu (El-Adl et al. 2020).



Rycina 16. Struktura pochodnych chinazolino-2,4-dionu **56a-c**.

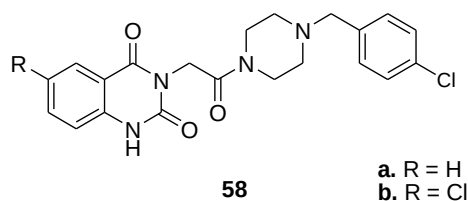
Aboelmagd i współpracownicy opisali także syntezę i aktywność antyproliferacyjną pochodnej chinazolino-2,4-dionu **57** zawierającego fragment hydrazonu (Ryc. 17). Wykazano nieco słabszą aktywność przeciwnowotworową związku **57** wobec linii komórek ludzkiego nowotworu wątroby (HepG2) ($IC_{50} = 9,68\text{ }\mu\text{M/mL}$) (Aboelmagd et al. 2018).



Rycina 17. Struktura pochodnej chinazolino-2,4-dionu **57**.

W literaturze opisano również *N*3-podstawione chinazolino-2,4-diony **58a-b** wykazujące działanie cytostatyczne wobec: linii komórkowej ludzkiego raka wątrobowokomórkowego (HUH-7), linii komórkowej estrogenozależnego gruczolakoraka piersi (MCF-7) oraz linii komórek ludzkiego raka jelita grubego (HCT-116) (Ryc. 18). Najwyższą aktywność antyproliferacyjną wobec wszystkich zbadanych linii komórek nowotworowych wykazał związek **58a**. Pochodne **58a-b** charakteryzowały

się najwyższą aktywnością przeciwnowotworową w stosunku do linii HUH-7 ($IC_{50} = 2,5; 7,0 \mu M$ odpowiednio dla związku **58a** i **58b**). Najśłabszą aktywność cytostatyczną dla związków **58a-b** zaobserwowano wobec linii komórkowej MCF-7 ($IC_{50} = 6,8; 13,1 \mu M$ odpowiednio dla związku **58a** i **58b**) (Akgun et al. 2016).



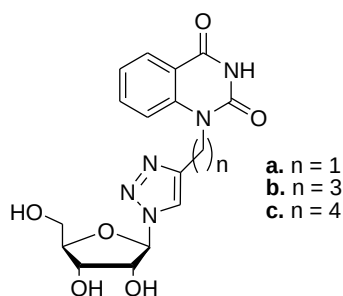
Rycina 18. Struktura pochodnych chinazolino-2,4-dionu **58a-b**.

5. Pochodne chinazolino-2,4-dionu o działaniu przeciwwirusowym

Poszukiwanie nowych, skutecznych leków o działaniu przeciwwirusowym stanowi ogromny problem współczesnej chemii medycznej. Postęp w leczeniu infekcji wirusowych jest nadal znikomy w porównaniu z leczeniem zakażeń bakteryjnych. Jest to spowodowane biologią wirusów, które są makroorganizmami posiadającymi jeden z kwasów nukleinowych: DNA lub RNA, pełniący funkcję nośnika informacji genetycznej. Główny mechanizm działania stosowanych wirusostatyków opiera się przede wszystkim na zahamowaniu jednego z etapów cyklu rozwojowego wirusa, m.in. fazy absorpcji, penetracji czy też replikacji. Ponadto leki przeciwwirusowe o potwierdzonej aktywności klinicznej mają wąski zakres działania, zawężony zazwyczaj do jednego gatunku czy nawet szczepu (Lucka-Sobstel 2002).

Najliczniejszą grupą terapeutyków stosowanych w zwalczaniu infekcji wirusowych są analogi nukleozydów. Podobnie jak w przypadku chorób nowotworowych, główny mechanizm ich działania polega na wewnątrzkomórkowej fosforylacji do di-, a następnie do czynnych trifosforanów przez wyselekcjonowane enzymy. Opublikowano wiele prac dotyczących aktywności przeciwwirusowej modyfikowanych analogów nukleozydów i nukleotydów.

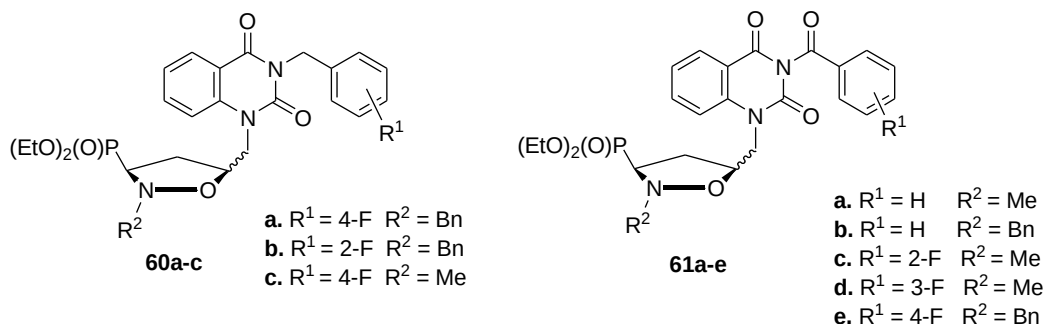
W literaturze opisano syntezę oraz aktywność przeciwwirusową serii analogów nukleozydów **59** zawierających w swej strukturze układ 1,2,3-triazolu oraz chinazolino-2,4-dionu (Ryc. 19). Najwyższe działanie inhibujące replikację wirusa grypy A (H1N1), wyższe od leków referencyjnych: rybawiryny i rymantadyny ($IC_{50} = 31 \pm 9, 78 \pm 8 \mu M$ odpowiednio), wykazywały związki **59a** oraz **59c** ($IC_{50} = 42 \pm 5, 30 \pm 4 \mu M$ odpowiednio dla pochodnej **59a** i **59c**). Pochodna chinazolino-2,4-dionu **59b** wykazywała dużo słabszą aktywność wobec wirusa AH1N1 ($IC_{50} = 212 \pm 25 \mu M$) (Andreeva et al. 2021).



59a-c

Rycina 19. Struktura pochodnych chinazolino-2,4-dionu **59a-c**.

Izoksazolidynowe analogi nukleotydów **60-61** zawierające jako modyfikowaną nukleozasadę N3-podstawiony chinazolino-2,4-dion hamowały replikację wirusa ospy wietrznej – półpaśca (VZV) (Ryc. 20). Najwyższą aktywność wykazano dla 3-benzylochinasolino-2,4-dionów **60a-b** ($EC_{50} = 3,0 \pm 2,3 \mu\text{M}$ i $4,7 \pm 3,8 \mu\text{M}$ dla szczepu VZV TK⁺ (kinaza tymidynowa) oraz $3,6 \pm 2,9 \mu\text{M}$ i $5,1 \pm 1,6 \mu\text{M}$ dla szczepu VZV TK⁻ odpowiednio dla związku **60a** i **60b**). Nieco słabsze działanie przeciwwirusowe w zakresie stężeń $6,0\text{--}8,5 \mu\text{M}$ dla szczepu VZV TK⁺ oraz $7,6\text{--}13,7 \mu\text{M}$ dla szczepu VZV TK⁻ wykazywały pochodne **61a-e** zawierające w swej strukturze fragment 3-benzoilochinasolino-2,4-dionu. Związek **60c** hamował natomiast replikację wirusa opryszczki pospolitej typu 1 i 2 (HSV-1/2) ($EC_{50} = 9,0 \pm 1,4$; $12,0 \mu\text{M}$ odpowiednio wobec HSV-1 i HSV-2). Dodatkowo wykazano jego aktywność wobec adenowirusa typu 2 ($EC_{50} = 17,5 \mu\text{M}$) (Piotrowska et al. 2017).



Rycina 20. Struktury pochodnych chinazolino-2,4-dionu **60-61**.

W literaturze opisano także acykliczne fosfonianowe analogi nukleozydów **41** i **62** zawierające w miejscu naturalnej nukleozasady układ 3-benzoilochinasolino-2,4-dionu i wykazujące dobrą aktywność przeciwwirusową (Ryc. 21). Pochodna **62** hamowała namnażanie wirusa opryszczki pospolitej typu 1 i 2 ($EC_{50} = 17 \mu\text{M}$ dla każdego z wirusów) oraz wirusa opryszczki kotów (FHV) ($EC_{50} = 24 \mu\text{M}$) (Głowacka et al. 2013). W tych samych warunkach związek (1*R*,2*S*)-**41** wykazywał wyższą aktywność wobec wirusa HSV-1 oraz HSV-2 ($EC_{50} = 2,9$ oraz $4 \mu\text{M}$), a także wobec wirusa FHV ($EC_{50} = 4 \mu\text{M}$), natomiast izomer (1*S*,2*S*)-**41** nie wykazywał działania przeciwwirusowego względem badanych szczepów wirusów (Głowacka et al. 2014).



63a-c

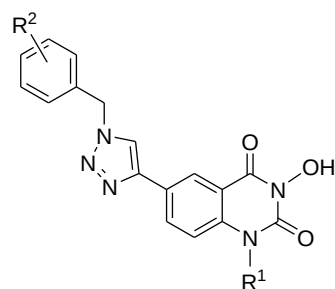
a. R = H
b. R = 2-F
c. R = 3-F
d. R = 4-F

64a-b

a. R = 2-F
b. R = 4-F

Rycina 22. Struktury pochodnych chinazolino-2,4-dionu **63-64**.

27

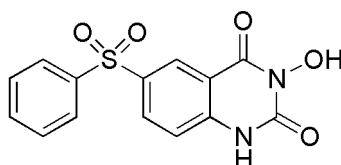


65a-e

- a. $R^1 = \text{Et}$ $R^2 = 4\text{-NO}_2$
- b. $R^1 = \text{Et}$ $R^2 = 3,4\text{-diF}$
- c. $R^1 = \text{Me}$ $R^2 = 4\text{-NO}_2$
- d. $R^1 = \text{Et}$ $R^2 = 4\text{-OMe}$
- e. $R^1 = \text{Et}$ $R^2 = 4\text{-F}$

Rycina 23. Struktura pochodnych chinazolino-2,4-dionu 65a-e.

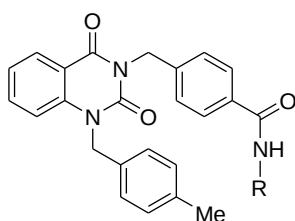
W nurcie badań nad modyfikacją struktury 3-hydroksychinazolino-2,4-dionów otrzymano związek **66**, będący inhibitorem rybonukleazy H, enzymu, który obok odwrotnej transkryptazy HIV umożliwia proces syntezy nici RNA na matrycy DNA (Ryc. 24). Wysoka zdolność inhibicji rybonukleazy H przez związek **66** ($\text{IC}_{50} = 0,23 \mu\text{M}$) świadczy o jego aktywności wobec wirusa HIV-1 (Lansdon et al. 2011).



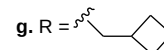
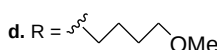
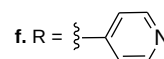
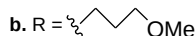
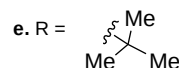
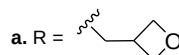
66

Rycina 24. Struktura pochodnej chinazolino-2,4-dionu 66.

1,3-Dibenzylochinasolino-2,4-diony **67** należą do inhibitorów syncytialnego wirusa oddechowego (RSV) (Ryc. 25). Związki **67a-c** wykazywały najwyższą aktywność wobec tego wirusa ($\text{EC}_{50} = 0,7; 2,1; 2,2 \mu\text{M}$ odpowiednio dla pochodnej **67a**, **67b**, **67c**), a ponadto charakteryzowały się wysokim profilem bezpieczeństwa ze względu na niską cytotoksyczność. Związki **67d-g** hamowały namnażanie wirusa RSV równie skutecznie ($\text{EC}_{50} = 0,7\text{--}1,0 \mu\text{M}$), jednak wykazywały wyższą cytotoksyczność, a tym samym niski profil bezpieczeństwa (Matharu et al. 2014).



67a-g



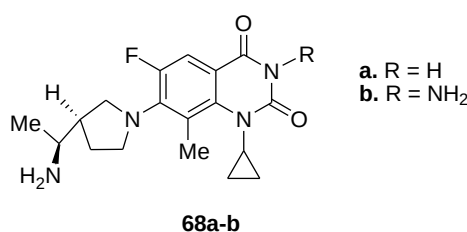
Rycina 25. Struktura pochodnych chinazolino-2,4-dionu 67a-g.

6. Pochodne chinazolino-2,4-dionu o działaniu przeciwbakteryjnym

Antybiotyki to grupa leków powszechnie wykorzystywana w zwalczaniu zakażeń bakteryjnych. Inhibicja przemian zarówno metabolicznych, jak i enzymatycznych, warunkujących procesy życiowe

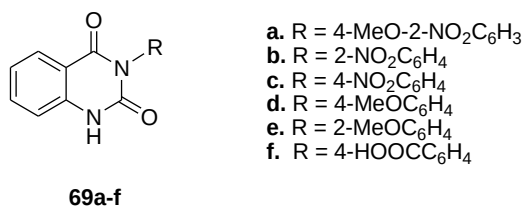
bakterii, jest wspólną cechą wszystkich antybiotyków – i naturalnych, i syntetycznych. Rosnąca lekooporność bakterii na znane środki lecznicze wymusza konieczność ciągłego poszukiwania nowych związków o potencjalnej aktywności przeciwbakteryjnej (Zejc 2002).

Pochodne chinazolino-2,4-dionu **68** jako inhibitory topoizomerazy II zostały opracowane przez Hubanda i współpracowników (Ryc. 26). Związki **68a-b** wykazywały wysoką aktywność przeciwbakteryjną wobec *Alloiooccus otitidis* ($MIC_{90} = 0,008 \mu\text{g/mL}$). Przeprowadzone badania *in vitro* potwierdziły aktywność chinazolino-2,4-dionów **68** wobec różnych gatunków *Staphylococcus* ($MIC_{90} = 0,25\text{--}4$; $0,125\text{--}0,5 \mu\text{g/mL}$ odpowiednio dla związku **68a** i **68b**) oraz *Streptococcus* ($MIC_{90} = 0,03\text{--}0,125$; $0,03\text{--}0,06 \mu\text{g/mL}$ odpowiednio dla związku **68a** i **68b**), a także wybranych bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, m.in. *Neisseria spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Corynebacterium spp.*, *Listeria monocytogenes* oraz różnych gatunków *Enterococcus* ($MIC_{90} = 0,25\text{--}1 \mu\text{g/mL}$). Testy biologiczne *in vivo* przeprowadzone na myszach zainfekowanych *Streptococcus pyogenes* wykazały, że dawka doustna chroniąca 50% populacji dla związków **68a-b** wynosiła 0,7 i 3,6 mg/kg masy ciała gryzonia, podczas gdy dla cyprofloksacyny i lewofloksacyny wyniosła odpowiednio > 100 i $17,7 \text{ mg/kg}$. Ponadto dawka doustna związku **68b** chroniąca 50% populacji u myszy zakażonych *Streptococcus pneumoniae* wynosiła $3,2 \text{ mg/kg}$ i była 22-krotnie silniejsza niż lewofloksacyny (Huband et al. 2007).



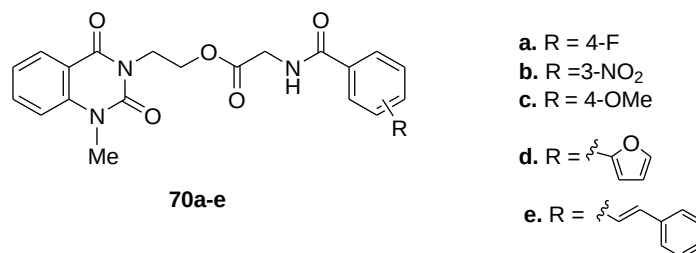
Rycina 26. Struktura pochodnych chinazolino-2,4-dionu **68a-b**.

Zaranappa i współpracownicy opisali aktywność przeciwbakteryjną 3-fenylchinazolino-2,4-dionów **69** (Ryc. 27). Testy *in vitro* wobec wybranych bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych wykazały wysoką aktywność związków **69a-b** wobec *Escherichia coli* ($MIC_{90} = 4\text{--}5 \mu\text{g/mL}$), a pochodnej **69c** – wobec *Staphylococcus aureus* ($MIC = 3 \mu\text{g/mL}$). Działanie przeciwbakteryjne chinazolino-2,4-dionów **69a-c** było wyższe niż leku referencyjnego – cyprofloksacyny ($MIC = 27 \mu\text{g/mL}$). Dla związków **69d-f** zaobserwowano działanie przeciwbakteryjne zarówno wobec bakterii Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych porównywalne z aktywnością wzorca (Zaranappa et al. 2012a).



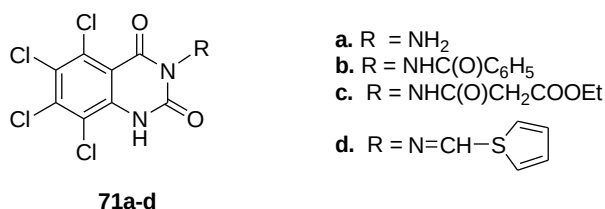
Rycina 27. Struktura pochodnych chinazolino-2,4-dionu **69a-f**.

1-Metylochinasolino-2,4-diony **70** wykazywały dobrą aktywność mikrobiologiczną wobec wybranych drobnoustrojów Gram-dodatnich i Gram-ujemnych (Ryc. 28). W serii związków zsyntezowanych przez Ji najwyższe działanie przeciwbakteryjne wobec *Staphylococcus aureus* oznaczono dla związków **70a**, **70b** oraz **70e** (MIC = 4 µg/mL). Pochodne **70c-e** wykazywały również dobrą aktywność wobec *Bacillus subtilis* (MIC = 4 µg/mL), natomiast związek **70d** charakteryzował się aktywnością wobec *Escherichia coli* (MIC = 4 µg/mL). Aktywność związków **70a-e** wobec wybranych drobnoustrojów była wyższa niż leku referencyjnego – streptomycyny (MIC = 32, 64 µg/mL odpowiednio wobec *Bacillus subtilis* oraz *Escherichia coli*) (Ji et al. 2014a).



Rycina 28. Struktura pochodnych chinazolino-2,4-dionu **70a-e**.

W literaturze opisano także syntezę i aktywność biologiczną 3-aminotetrachlorochinazolino-2,4-dionów **71** (Ryc. 29). Pochodne **71a-d** wykazywały działanie przeciwbakteryjne wobec *Bacillus subtilis*. Dodatkowo związek **71a** był aktywny w stosunku do *Staphylococcus aureus* oraz *Bacillus cereus* (Hassan et al. 2011).



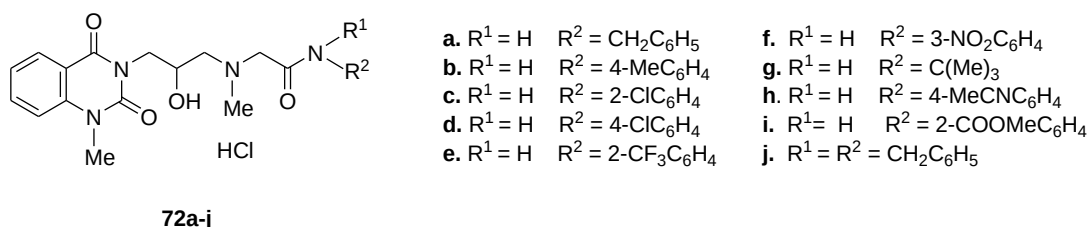
Rycina 29. Struktura pochodnych chinazolino-2,4-dionu **71a-d**.

7. Pochodne chinazolino-2,4-dionu o działaniu przeciwgrzybiczym

W ostatniej dekadzie zaobserwowano coraz większy wzrost zachorowań wywołanych nie tylko infekcjami wirusowymi i bakteryjnymi, lecz także grzybiczymi, które występują jako główna jednostka chorobowa bądź też towarzyszą innym zakażeniom. Bardzo często zakażenia grzybicze pojawiają się u pacjentów z cukrzycą oraz z osłabionym układem odpornościowym, zazwyczaj po przebytej antybiotykoterapii czy też chemioterapii. Ponadto nieustannie zmieniający się tryb życia ludzi, tj. migracja oraz częste podróże, sprzyja rozwojowi grzybic. Obecnie w leczeniu stosowanych jest niewiele leków przeciwgrzybiczych, które cechują się przede wszystkim niewielką selektywnością działania. Rosnąca lekooporność patogenów na stosowane terapię przyczynia się do poszukiwania nowych leków o działaniu grzybobójczym (Anderson 2005). Duże podobieństwo komórek ludzkich z komórkami grzybów utrudnia opracowanie leków przeciwgrzybiczych działających selektywnie. Elementem różniącym obie komórki jest ich ściana komórkowa, która występuje tylko u grzybów, a jednym z jej głównych składników jest chityna – polimer syntezowany

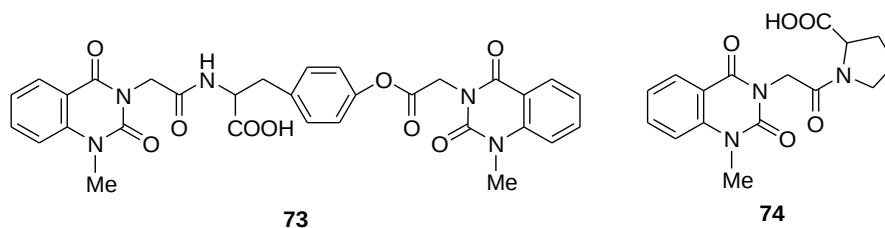
w komórce grzyba przez enzym – syntazę chitynową znajdującą się w jego błonie komórkowej (Latge 2007). Poszukuje się zatem inhibitorów syntazy chitynowej, które mogłyby być stosowane jako leki grzybobójcze.

Opisano syntezę i aktywność przeciwrzybiczą chlorowodorków chinazolino-2,4-dionów **72** będących inhibitorami syntazy chitynowej (Ryc. 30). Badania *in vitro* wykazały, iż związki **72a-b** oraz **72e-j** są silnymi inhibitorami syntazy chitynowej. Najsilniejsze działanie hamujące, wyższe niż dla polioksyny B użytej jako wzorzec, zaobserwowano dla związku **72b** ($IC_{50} = 0,08$ mM). Wykazano doskonałe działanie przeciwrzybicze związków **73a-j**. Aktywność związków **72f** i **72h** w stosunku do *Candida albicans* (MIC = 4 mg/L) była 8-krotnie silniejsza niż flukonazolu i 4-krotnie silniejsza niż polioksyny B użytych jako związki referencyjne. Równie wysoką aktywność w stosunku do *Aspergillus flavus* zaobserwowano dla pochodnych **72f**, **72i** oraz **72j** (MIC = 4 mg/L). Aktywność ta była 16-krotnie silniejsza od flukonazolu i 8-krotnie silniejsza niż polioksyny B. Wartość parametru MIC wynosząca 2 mg/L dla chinazolino-2,4-dionów **72b-d** oraz **72i-j** względem *Cryptococcus neoformans* była porównywalna z wartościami MIC dla flukonazolu i polioksyny B (Ji et al. 2014b).



Rycina 30. Struktura pochodnych chinazolino-2,4-dionu **72a-j**.

Synteza i aktywność biologiczna związków zawierających w swej strukturze chinazolino-2,4-dion **73-74**, będących także inhibitorami syntazy chitynowej, została opisana przez Noureldina (Ryc. 31). Związek **73** zawierający dwa fragmenty chinazolino-2,4-dionu wykazywał najwyższą zdolność hamowania syntazy chitynowej porównywalną z aktywnością polioksyny B użytej jako wzorzec. Przeprowadzone badania *in vitro* wykazały najwyższą aktywność przeciwrzybiczą związku **73** wobec trzech patogenów: *Aspergillus fumigates*, *Aspergillus flavus*, *Cryptococcus neoformans* (MIC = 0,41 mmol/L wobec wszystkich patogenów). Pochodna **74** wykazywała słabsze działanie przeciwrzybicze wobec: *Aspergillus fumigates*, *Cryptococcus neoformans* (MIC = 0,77 mmol/L) oraz *Cryptococcus neoformans* (MIC = 1,54 mmol/L). Ponadto zaobserwowano występowanie efektu synergistycznego związku **73** z flukonazolem wobec *Aspergillus flavus* oraz pochodnej **74** z tym samym lekiem przeciwrzybiczym wobec *Aspergillus fumigates* (Noureldin et al. 2018).



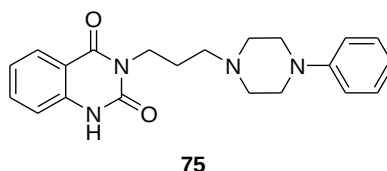
Rycina 31. Struktury pochodnych chinazolino-2,4-dionu **73-74**.

8. Pochodne chinazolino-2,4-dionu o działaniu hipotensyjnym

Obecnie w lecznictwie zarejestrowanych jest wiele leków obniżających ciśnienie krwi. Ich działanie polega przede wszystkim na hamowaniu skurczu mięśni gładkich w naczyniach krwionośnych, a także na zmniejszeniu objętości płynów ustrojowych.

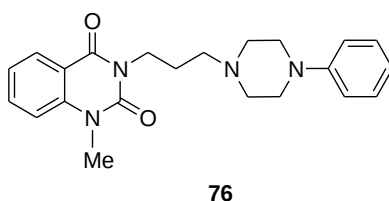
Inhibitory receptorów α_1 -adrenergicznych są jedną z grup leków o działaniu hipotensyjnym. Powodują one rozkurcz tętnic obwodowych, zmniejszenie ich oporu obwodowego, a w konsekwencji obniżenie ciśnienia krwi (Gorczyca 2002b).

W 1965 roku Hayao i współpracownicy po raz pierwszy opisali syntezę i właściwości biologiczne serii 3-(alkilo)piperazynylochinasolono-2,4-dionów **75** (Ryc. 32). Badania *in vivo* wykazały wysoką aktywność hipotensyjną i sedatywną pelanseryny (TR-2515) **75** (Hayao et al. 1965), związku strukturalnie podobnego do ketanseryny wykorzystywanej w leczeniu nadciśnienia tętniczego (Rivero et al. 1998).



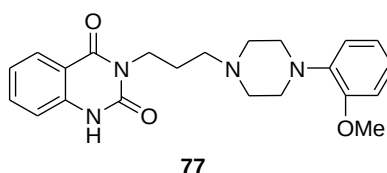
Rycina 32. Struktura pochodnej chinazolino-2,4-dionu **75**.

Kilka lat później Havera i Vidrio otrzymali serię 1-metylo-3-(alkilo)piperazynylochinasolono-2,4-dionów. Przeprowadzone badania *in vivo* wykazały największą zdolność blokowania receptora α_1 -adrenergicznego przez związek **76** (Ryc. 33). Działanie hipotensyjne pochodnej **76** ($ED_{50} = 0,03 \mu\text{g/mL}$) było porównywalne z fentolaminą użytą jako wzorzec ($ED_{50} = 0,03 \mu\text{g/mL}$) (Havera and Vidrio 1979).



Rycina 33. Struktura pochodnej chinazolino-2,4-dionu **76**.

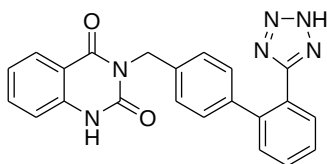
Dalsze badania nad modyfikacją strukturalną związku **75** o potwierdzonej aktywności hipotensyjnej doprowadziły do otrzymania pochodnej **77** będącej antagonistą receptora α_1 -adrenergicznego (Ryc. 34) (Russell et al. 1988).



Rycina 34. Struktura pochodnej chinazolino-2,4-dionu **77**.

Następną grupą leków o działaniu hipotensyjnym są antagoniści receptorów angiotensynowych II (AT). Leki te działają poprzez selektywne blokowanie receptora AT₁, który hamuje funkcje angiotensyny II, powodując rozkurcz mięśni gładkich, obniżenie oporu naczyniowego, a tym samym ciśnienia krwi (Gorczyca 2002b).

Strukturę N3-podstawionego chinazolino-2,4-dionu **78** jako potencjalnego inhibitora angiotensyny II przedstawili Isamil i współpracownicy (Ryc. 35). Badania *in vivo* prowadzone na szczurach Sprague-Dawley wykazały wysoką aktywność hipotensyjną pochodnej **78** (w dawce 3 mg/kg masy ciała), porównywalną z lekiem referencyjnym – losartanem (Ismail et al. 2006).



78

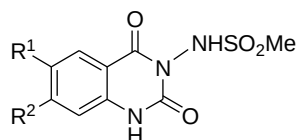
Rycina 35. Struktura pochodnej chinazolino-2,4-dionu **78**.

9. Pochodne chinazolino-2,4-dionu o działaniu na ośrodkowy układ nerwowy

Receptor AMPA jest jednym z receptorów dla kwasu glutaminowego, głównego neuroprzekaźnika pobudzającego w ośrodkowym układzie nerwowym. Jako receptor jonotropowy uczestniczy w otwarciu kanałów wapniowych w szybkiej odpowiedzi na bodziec (Bredt and Nicoll 2003).

Zaburzenia neurologiczne, do których można zaliczyć m.in. epilepsję czy zmiany niedokrwienne mózgu, są powiązane z nadmierną aktywnością jonotropowych receptorów glutaminergicznych (Ozawa et al. 1998; Rogawski 2011).

Chinazolino-2,4-diony **79** zawierające w pozycji N3 ugrupowanie sulfonoamidowe należą do antagonistów receptora AMPA (Ryc. 36). W serii związków zsyntezowanych przez Kollera największe powinowactwo do receptora AMPA zaobserwowano dla pochodnej **79a**. Przeprowadzone testy *in vitro* nie potwierdziły korelacji powinowactwa do receptora a aktywnością przeciwdrgawkową. Związek **79b**, pomimo mniejszego powinowactwa do receptora AMPA, wykazywał silne działanie przeciwdrgawkowe (ED₅₀ = 9 mg/kg) u myszy DBA/2 w porównaniu z nieaktywnym po podaniu doustnym związkiem **79a** (Koller et al. 2011).



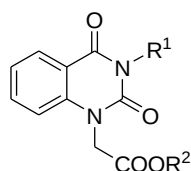
a. R¹ = R² = NO₂

b. R¹ = H R² = Me

79a-b

Rycina 36. Struktura pochodnych chinazolino-2,4-dionu **79a-b**.

Aktywność przeciwdrgawkową wykazywały również związki **80a-c** zsyntezowane przez El-Helby (Ryc. 37). Badania przeprowadzone na myszach wykazały najsilniejsze działanie przeciwdrgawkowe pochodnej **80a** (ED₅₀ = 44,5 mg/kg) (EL-Helby 2005).

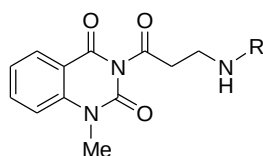


- a. $R^1 = R^2 = \text{Et}$
 b. $R^1 = \text{Ph}$ $R^2 = \text{Et}$
 c. $R^1 = \text{Ph}$ $R^2 = \text{Pr}$

80a-c

Rycina 37. Struktura pochodnych chinazolino-2,4-dionu **80a-c**.

Prashanth i współpracownicy opisali także syntezę oraz aktywność przeciwdrgawkową pochodnych chinazolino-2,4-dionu **81** (Ryc. 38). Badania farmakologiczne *in vivo* prowadzone na myszach w kierunku aktywności przeciwdrgawkowej, polegające na wykonaniu testu maksymalnego elektrowstrząsu (MES), wykazały działanie przeciwdrgawkowe związków **81a-d**. Pochodne **81c-d** o najwyższej aktywności wykazywały ponad 70% ochrony przeciwdrgawkowej (w dawkach do 100 mg/kg). Dla pozostałych związków **81a-b** odnotowano nieco słabsze działanie (63%–68%). Ponadto związki **81a-d** nie wykazywały efektu neurotoksycznego w dawkach do 100 mg/kg masy ciała gryzonia (po 30 minutach i 60 minutach od podania) (Prashanth et al. 2013).



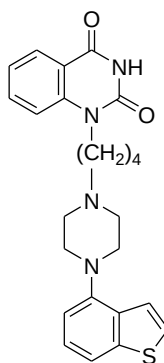
- a. $R = 3\text{-NO}_2\text{-6-OHC}_6\text{H}_3$
 b. $R = 3\text{-Br-2-MeC}_6\text{H}_3$
 c. $R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$
 d. $R = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$

81a-d

Rycina 38. Struktura pochodnych chinazolino-2,4-dionu **81a-c**.

Choroby psychiczne takie jak schizofrenia wymagają stosowania leków o złożonym mechanizmie receptorowym, modulującym funkcje układów neurotransmisyjnych zaangażowanych w ich patogenezę (Roth et al. 2004).

W literaturze opisano syntezę pochodnej chinazolino-2,4-dionu **82** jako potencjalnego leku przeciwpsychotycznego (Ryc. 39). Badania biologiczne *in vivo* potwierdziły wyższą zdolność redukcji nadpobudliwości przez związek **82** (80%) niż przez arylopirazol (54%) użyty jako wzorzec w dawce 3 mg/kg masy ciała (Tan et al. 2020).

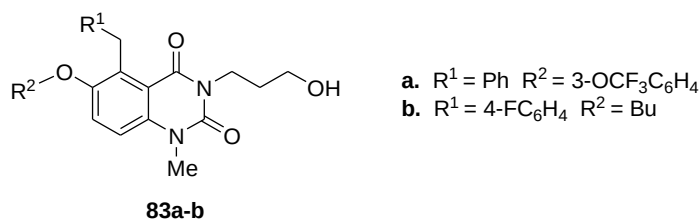


82

Rycina 39. Struktura pochodnej chinazolino-2,4-dionu **82**.

Receptory jonotropowe z podrodziny TRPC aktywowane przejściowym potencjałem kontrolują wnikanie jonów wapnia do wnętrza komórki wskutek opróżnienia magazynów wapniowych w siateczce cytoplazmatycznej, a tym samym biorą udział w przekazywaniu synaptycznym. Aktualnie opisano kilku przedstawicieli tej grupy białek (Vig and Kinet 2007).

Abdel-Magid opisał serię podstawionych chinazolino-2,4-dionów **83** będących modulatorami TRPC 5 (Ryc. 40). Otrzymane związki mogą być potencjalnymi lekami wykorzystywanymi w leczeniu zaburzeń ośrodkowych, chorób psychicznych i neurodegeneracyjnych. Wysokowydajne badania przesiewowe oraz badania prowadzone techniką patch-clamp wykazały największą aktywność pochodnych **83a-b** ($IC_{50} < 1nM$) (Abdel-Magid 2016).

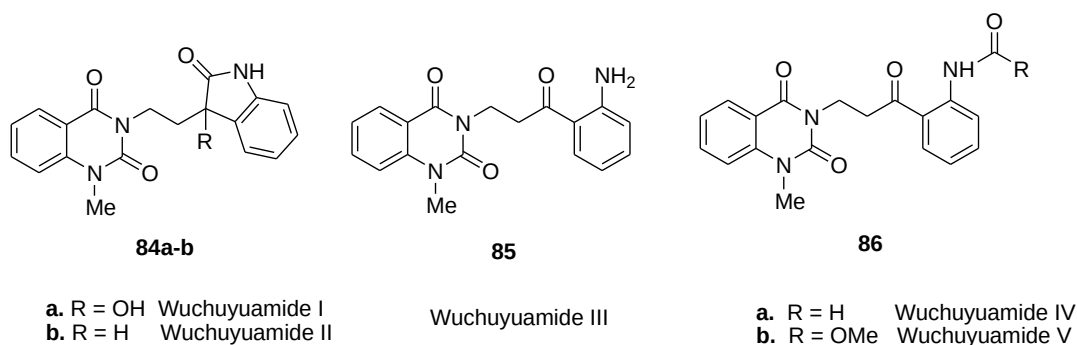


Rycina 40. Struktura pochodnych chinazolino-2,4-dionu **83a-b**.

10. Alkaloidy zawierające w swej strukturze układ chinazolino-2,4-dionu

Alkaloidy należą do naturalnie występujących w przyrodzie związków, obecne są głównie w tkankach roślinnych. W literaturze opisano szereg alkaloidów zawierających w swej budowie chinazolino-2,4-dion wyizolowanych z roślin z rodziny rutowatych (Kubitzki et al. 2011).

Związki **84a-b**, **85**, **86b** (ang. Wuchuyamide I-IV) (Zuo et al. 2000; Jin et al. 2007; Jin et al. 2008) wyizolowano z owoców rośliny *Evodia rutaecarpa* (syn. *Evodia officinalis*, *Tetradium officinalis*, *Tetradium rutaecarpa*) powszechnie występującej w całej Azji (Ryc. 41). Roślina ta, w tradycyjnej medycynie chińskiej znana pod nazwą Wu Zhu Yu (Shoji et al. 1989), wykorzystywana jest w leczeniu czerwoności, bólu głowy i brzucha, krwotoku poporodowego czy też w zwalczaniu stanów zapalnych towarzyszących zmianom chorobowym (Choi et al. 2006).

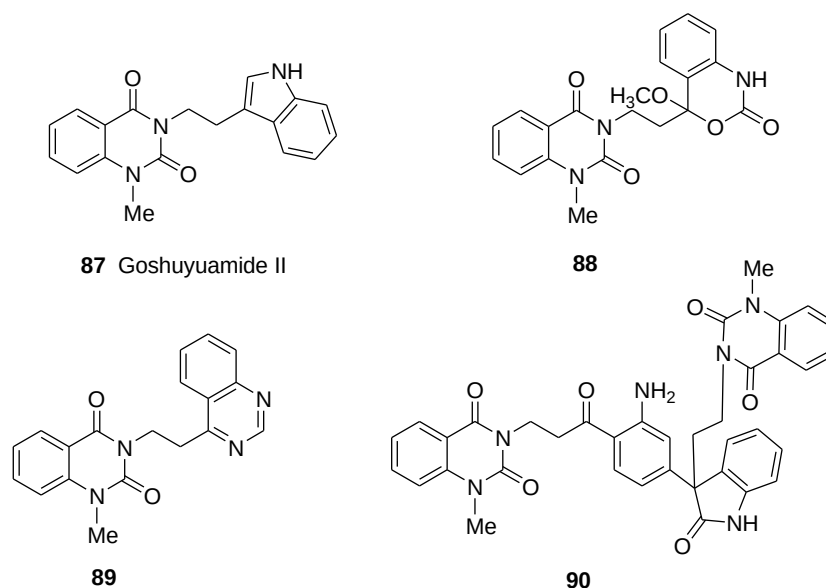


Rycina 41. Struktury alkaloidów zawierających chinazolino-2,4-dion **84-86**.

Alkaloid **86b** (ang. Wuchuyamide V) (Ryc. 41) (X. Liu et al. 2020) został natomiast po raz pierwszy wyizolowany z owocu rośliny *Tetradium trichotomum*, należącej również do rodziny rutowatych. Jest ona gatunkiem endemicznym porastającym południowo-wschodnią Azję. *Tetradium trichotomum* jest również rośliną o szczególnym znaczeniu medycznym. Jej liście były

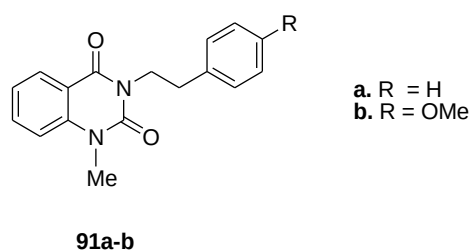
przez tubylców wykorzystywane w leczeniu bólu reumatycznego pleców oraz kolan, natomiast owoce *Evodia trichotoma* były stosowane w leczeniu stanów zapalnych błony śluzowej jamy ustnej oraz w zwalczaniu przewlekłej biegunki i gorączki (Thang et al. 2006). Obok alkaloidu **86b** z *Tetradium trichotomum* wyizolowano także opisane wcześniej związki **84a** oraz **85** (ang. Wuchuyamide I oraz III) (X. Liu et al. 2020).

W literaturze opisano także inne alkaloidy zawierające chinazolino-2,4-dion. Należą do nich związki **87-90** wyizolowane również z owocu rośliny *Evodia rutaecarpa* (Ryc. 42) (Shoji et al. 1989; Su et al. 2018).



Rycina 42. Struktury alkaloidów zawierających chinazolino-2,4-dion **87-90**.

1,3-Dwupodstawione chinazolino-2,4-diony **91a-b** są natomiast alkaloidami wyizolowanymi z łupin nasion meksykańskiej rośliny *Zanthoxylum arborescens* (Ryc. 43) (Dreyer and Brenner 1980).



Rycina 43. Struktura alkaloidów zawierających chinazolino-2,4-dion **91a-b**.

Badania biologiczne, którym poddano wybrane alkaloidy zawierające fragment chinazolino-2,4-dionu (Ryc. 41, 42), wykazały ich umiarkowaną aktywność antyproliferacyjną. Związki **85** i **86a** były cytostatykami wobec linii komórkowej raka szyjki macicy (HeLa) (IC_{50} = 31,32; 31,91 μ M odpowiednio dla związku **85** i **86a**) oraz linii komórkowej włókniakomięsaka (HT1080) (IC_{50} = 24,51; 24,52 μ M odpowiednio dla związku **85** i **86a**) (Jin et al. 2007; Jin et al. 2008). Wobec tych samych linii komórek nowotworowych alkaloid **87** wykazywał słabsze działanie cytostatyczne, natomiast

posiadał właściwości przeciwzapalne inhibując działanie enzymu 5-lipooksygenazy ($IC_{50} = 6,6 \mu M$), co w rezultacie zmniejszało syntezę leukotrienów (Choi et al. 2006).

Alkaloid **84a** (ang. Wuchuyuamide I) wykazywał natomiast silne działanie larwobójne wobec larw komara tygrysiego (łac. *Aedes albopictus*) ($LC_{50} = 26,16 \mu g/ml$) (Jin et al. 2007; Liu et al. 2012), a także aktywność przeciwpasożytniczą w stosunku do guzaka południowego (łac. *Meloidogyne incognita*) ($LC_{50} = 147,87 \mu g/ml$) (Liu et al. 2013).

11. Podsumowanie

Aktualnie w lecznictwie zarejestrowano trzy leki zawierające w swej budowie fragment chinazolino-2,4-dionu, ale wykazujące różne działanie farmakologiczne: Zenarestat – wykorzystywany w leczeniu neuropatii cukrzycowej, ketanserynę – należącą do leków hipotensyjnych oraz selurampanel – stosowany w leczeniu epilepsji i migrenowych bólów głowy. Liczne pochodne chinazolino-2,4-dionu o wielokierunkowym działaniu biologicznym charakteryzują się wysoką aktywnością oraz stosunkowo niską cytotoksycznością wobec zdrowych komórek. Szerokie spektrum działania biologicznego opisanych w literaturze pochodnych chinazolino-2,4-dionu jest przyczyną rosnącego zainteresowania tą grupą związków. Aktualnie wiele ośrodków naukowych na całym świecie prowadzi badania dotyczące syntezy i oceny aktywności biologicznej nowych związków zawierających w swej budowie fragment chinazolino-2,4-dionu.

12. Źródła finansowania

Praca powstała dzięki finansowaniu projektu Narodowego Centrum Nauki (UMO-2015/17/B/ST5/00076) oraz Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (503/3-014-01/503-31-001).

Bibliografia

- Abdel-Magid, A.F. (2016) 'Potential Treatment for Neuropsychiatry Disorders with TRPC5 Modulators', *Acs Medicinal Chemistry Letters*, 7(6), 547-548, <http://dx.doi.org/10.1021/acsmedchemlett.6b00182>.
- Aboelmagd, A., Salem, E.M.S., Ali, I.A.I. and Gomaa, M.S. (2018) 'Synthesis of quinazolindionyl amino acid and hydrazone derivatives as possible antitumour agents', *Arkivoc*, 20-35, <http://dx.doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.310>.
- Akgun, H., Yilmaz, D.U., Atalay, R.C. and Gozen, D. (2016) 'A Series of 2,4(1H,3H)-Quinazolinedione Derivatives: Synthesis and Biological Evaluation as Potential Anticancer Agents', *Letters in Drug Design & Discovery*, 13(1), 64-76, <http://dx.doi.org/10.2174/1570180812666150529204909>.
- Anderson, J.B. (2005) 'Evolution of antifungal-drug resistance: Mechanisms and pathogen fitness', *Nature Reviews Microbiology*, 3(7), 547-556, <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1179>.
- Andreeva, O.V., Garifullin, B.F., Zarubaev, V.V., Slita, A.V., Yesaulkova, I.L., Saifina, L.F., Shulaeva, M.M., Belenok, M.G., Semenov, V.E. and Kataev, V.E. (2021) 'Synthesis of 1,2,3-triazolyl nucleoside analogues and their antiviral activity', *Molecular Diversity*, 25(1), 473-490, <http://dx.doi.org/10.1007/s11030-020-10141-y>.
- Barendregt, J.N.M., Vanpeer, A., Vanderhoeven, J.G., Vanoene, J.C. and Tjandra, Y.I. (1990) 'KETANSERIN PHARMACOKINETICS IN PATIENTS WITH RENAL-FAILURE', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 29(6), 715-723, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.1990.tb03693.x>.
- Bredt, D.S. and Nicoll, R.A. (2003) 'AMPA receptor trafficking at excitatory synapses', *Neuron*, 40(2), 361-379, [http://dx.doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00640-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00640-8).
- Chen, H., Li, P., Qin, R.F., Yan, H., Li, G. and Huang, H.H. (2020) 'DMAP-Catalyzed One-Pot Synthesis of Quinazoline-2,4-diones from 2-Aminobenzamides and Di-tert-butyl Dicarboxate', *Acs Omega*, 5(16), 9614-9623, <http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.0c01104>.
- Chen, S.Q., Wang, Z., Hu, J.Y., Guo, Y.F. and Deng, T.L. (2019) 'Efficient transformation of CO₂ into quinazoline-2,4(1H,3H)-diones at room temperature catalyzed by a ZnI₂/NEt₃ system', *New Journal of Chemistry*, 43(41), 16164-16168, <http://dx.doi.org/10.1039/c9nj04302k>.
- Choi, Y.H., Shin, E.M., Kim, Y.S., Cai, X.F., Lee, J.J. and Kim, H.P. (2006) 'Anti-inflammatory principles from the fruits of *Evodia rutaecarpa* and their cellular action mechanisms', *Archives of Pharmacal Research*, 29(4), 293-297, <http://dx.doi.org/10.1007/bf02968573>.
- Cortez, R., Rivero, I.A., Somanathan, R., Aguirre, G., Ramirez, F. and Hong, E. (1991) 'SYNTHESIS OF QUINAZOLINEDIONE USING TRIPHOSGENE', *Synthetic Communications*, 21(2), 285-292, <http://dx.doi.org/10.1080/00397919108020823>.
- Dong, X.Q., Ma, P.P., Zhang, T., Jalani, H.B., Li, G.G. and Lu, H.J. (2020) 'Iridium-Catalyzed C-H Amination of Weinreb Amides: A Facile Pathway toward Anilines and Quinazolin-2,4-diones', *Journal of Organic Chemistry*, 85(20), 13096-13107, <http://dx.doi.org/10.1021/acs.joc.0c01789>.
- Dreyer, D.L. and Brenner, R.C. (1980) 'CHEMOTAXONOMY OF THE RUTACEAE .13. ALKALOIDS OF SOME MEXICAN ZANTHOXYLUM SPECIES', *Phytochemistry*, 19(5), 935-939, [http://dx.doi.org/10.1016/0031-9422\(80\)85141-7](http://dx.doi.org/10.1016/0031-9422(80)85141-7).
- El Akri, K., Bougrin, K., Balzarini, J., Faraj, A. and Benhida, R. (2007) 'Efficient synthesis and in vitro cytostatic activity of 4-substituted triazolyl-nucleosides', *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(23), 6656-6659, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.08.077>.

- El-Adl, K., El-Helby, A.G.A., Sakr, H. and El-Hddad, S.S.A. (2020) 'Design, synthesis, molecular docking, and anticancer evaluations of 1-benzylquinazoline-2,4(1H,3H)-dione bearing different moieties as VEGFR-2 inhibitors', *Archiv Der Pharmazie*, 353(8), <http://dx.doi.org/10.1002/ardp.202000068>.
- El-Deeb, I.M., Bayoumi, S.M., El-Sherbeny, M.A. and Abdel-Aziz, A.A.M. (2010) 'Synthesis and antitumor evaluation of novel cyclic arylsulfonylureas: ADME-T and pharmacophore prediction', *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(6), 2516-2530, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.02.038>.
- EL-Helby, A.G. (2005) 'Synthesis and anticonvulsant activity of 1,3-disubstituted 2,4(1H,3H)quinazolin-2-one', *Bulletin of Pharmaceutical Sciences. Assiut*, 28, 45-56, <http://dx.doi.org/10.21608/BFSA.2005.65182>.
- EL-Helby, A.G. (2015) 'Synthesis and anticonvulsant activity of 1,3-disubstituted 2,4(1H,3H)quinazolin-2-one', *Bulletin of Pharmaceutical Sciences. Assiut*, 28, 45-56, <http://dx.doi.org/10.21608/BFSA.2005.65182>.
- Fakhraian, H. and Heydari, M. (2014) 'Reinvestigation of the Synthesis of Ketanserin (5) and its Hydrochloride Salt (5.HCl) via 3-(2-Chloroethyl)-2,4-(1H, 3H)-quinazolin-2-one (2) or Dihydro-5H-oxazole(2,3-b) quinazolin-5-one (1)', *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 51(1), 151-156, <http://dx.doi.org/10.1002/jhet.1897>.
- Falsini, M., Squarcialupi, L., Catarzi, D., Varano, F., Betti, M., Mannelli, L.D., Tenci, B., Ghelardini, C., Tanc, M., Angeli, A., Supuran, C.T. and Colotta, V. (2017) '3-Hydroxy-1H-quinazoline-2,4-dione as a New Scaffold To Develop Potent and Selective Inhibitors of the Tumor-Associated Carbonic Anhydrases IX and XII', *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(14), 6428-6439, <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00766>.
- Farmer, H., McCabe, N., Lord, C.J., Tutt, A.N.J., Johnson, D.A., Richardson, T.B., Santarosa, M., Dillon, K.J., Hickson, I., Knights, C., Martin, N.M.B., Jackson, S.P., Smith, G.C.M. and Ashworth, A. (2005) 'Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy', *Nature*, 434(7035), 917-921, <http://dx.doi.org/10.1038/nature03445>.
- Faught, E. (2014) 'BGG492 (selurampanel), an AMPA/kainate receptor antagonist drug for epilepsy', *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 23(1), 107-113, <http://dx.doi.org/10.1517/13543784.2014.848854>.
- Ferrara, N. (2005) 'VEGF as a therapeutic target in cancer', *Oncology*, 69, 11-16, <http://dx.doi.org/10.1159/000088479>.
- Finger, H. and Zeh, W. (1910) 'A new synthesis of benzoyl urea', *Journal fur Praktische Chemie*, 81(10), 466-470.
- Galmarini, C.M., Mackey, J.R. and Dumontet, C. (2002) 'Nucleoside analogues and nucleobases in cancer treatment', *Lancet Oncology*, 3(7), 415-424, [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(02\)00788-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(02)00788-x).
- Gao, J.A., He, L.N., Miao, C.X. and Chanfreau, S. (2010) 'Chemical fixation of CO₂: efficient synthesis of quinazoline-2,4(1H, 3H)-diones catalyzed by guanidines under solvent-free conditions', *Tetrahedron*, 66(23), 4063-4067, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2010.04.011>.
- Gao, X., Liu, J., Liu, Z., Zhang, L., Zuo, X., Chen, L., Bai, X., Bai, Q., Wang, X. and Zhou, A. (2020) 'DBU coupled ionic liquid-catalyzed efficient synthesis of quinazolinones from CO₂ and 2-aminobenzonitriles under mild conditions', *Rsc Advances*, 10(20), 12047-12052, <http://dx.doi.org/10.1039/d0ra00194e>.
- Gibson, B.A. and Kraus, W.L. (2012) 'New insights into the molecular and cellular functions of poly(ADP-ribose) and PARPs', *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(7), 411-424, <http://dx.doi.org/10.1038/nrm3376>.
- Glowacka, I.E., Andrei, G., Schols, D., Snoeck, R. and Gawron, K. (2017) 'Design, Synthesis, and the Biological Evaluation of a New Series of Acyclic 1,2,3-Triazole Nucleosides', *Archiv Der Pharmazie*, 350(9), <http://dx.doi.org/10.1002/ardp.201700166>.
- Glowacka, I.E., Balzarini, J., Andrei, G., Snoeck, R., Schols, D. and Piotrowska, D.G. (2014) 'Design, synthesis, antiviral and cytostatic activity of omega-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)(polyhydroxy)alkylphosphonates as

- acyclic nucleotide analogues', *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22(14), 3629-3641, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2014.05.020>.
- Glowacka, I.E., Balzarini, J. and Wroblewski, A.E. (2013) 'The synthesis, antiviral, cytostatic and cytotoxic evaluation of a new series of acyclonucleotide analogues with a 1,2,3-triazole linker', *European Journal of Medicinal Chemistry*, 70, 703-722, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.10.057>.
- Gomez-Mancilla, B., Brand, R., Jurgens, T.P., Gobel, H., Sommer, C., Straube, A., Evers, S., Sommer, M., Campos, V., Kalkman, H.O., Hariry, S., Pezous, N., Johns, D., Diener, H.C. and Grp, B.G.G.S. (2014) 'Randomized, multicenter trial to assess the efficacy, safety and tolerability of a single dose of a novel AMPA receptor antagonist BGG492 for the treatment of acute migraine attacks', *Cephalalgia*, 34(2), 103-113, <http://dx.doi.org/10.1177/0333102413499648>.
- Gorczyca, M. (2002a) 'Chemioterapia chorób nowotworowych. Leki przeciwnowotworowe.' in Zajc, A. and Gorczyca, M., eds., *Chemia Leków*, Wydanie II ed., Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 728-758.
- Gorczyca, M. (2002b) 'Leki działające na układ krążenia i wpływające na krzepliwość krwi. Leki obniżające ciśnienie krwi.' in Zejc, A. and Gorczyca, M., eds., *Chemia Leków*, Wydanie II ed., Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 390-421.
- Goto, S., Tsuboi, H., Kanoda, M., Mukai, K. and Kagara, K. (2003) 'The process development of a novel aldose reductase inhibitor, FK366. Part 1. Improvement of discovery process and new syntheses of 1-substituted quinazolinones', *Organic Process Research & Development*, 7(5), 700-706, <http://dx.doi.org/10.1021/op0340661>.
- Hassan, M.A., Younes, A.M.M., Taha, M.M. and Abdel-Monsef, A.-B. (2011) 'Synthesis and reactions of 3-aminotetrachloroquinazolin-2,4-dione', *European Journal of Chemistry*, 4, 514-518, <http://dx.doi.org/10.5155/eurjchem.2.4.514-518.479>.
- Havera, H.J. and Vidrio, H. (1979) 'DERIVATIVES OF 1,3-DISUBSTITUTED 2,4(1H,3H)-QUINAZOLINEDIONES AS POSSIBLE PERIPHERAL VASODILATORS OR ANTIHYPERTENSIVE AGENTS', *Journal of Medicinal Chemistry*, 22(12), 1548-1550, <http://dx.doi.org/10.1021/jm00198a024>.
- Hayao, S., Havera, H.J., Strycker, W.G., Leipzig, T.J., Kulp, R.A. and Hartzler, H.E. (1965) 'NEW SEDATIVE AND HYPOTENSIVE 3-SUBSTITUTED 2,4(1H,3H)-QUINAZOLINEDIONES', *Journal of Medicinal Chemistry*, 8(6), 807, <http://dx.doi.org/10.1021/jm00330a017>.
- Howbert, J.J., Grossman, C.S., Crowell, T.A., Rieder, B.J., Harper, R.W., Kramer, K.E., Tao, E.V., Aikins, J., Poore, G.A., Rinzel, S.M., Grindey, G.B., Shaw, W.N. and Todd, G.C. (1990) 'NOVEL AGENTS EFFECTIVE AGAINST SOLID TUMORS - THE DIARYLSULFONYLUREAS - SYNTHESIS, ACTIVITIES, AND ANALYSIS OF QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY-RELATIONSHIPS', *Journal of Medicinal Chemistry*, 33(9), 2393-2407, <http://dx.doi.org/10.1021/jm00171a013>.
- Huband, M.D., Cohen, M.A., Zurack, M., Hanna, D.L., Skerlos, L.A., Sulavik, M.C., Gibson, G.W., Gage, J.W., Ellsworth, E., Stier, M.A. and Gracheck, S.J. (2007) 'In vitro and in vivo activities of PD 0305970 and PD 0326448, new bacterial gyrase/topoisomerase inhibitors with potent antibacterial activities versus multidrug-resistant gram-positive and fastidious organism groups', *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(4), 1191-1201, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01321-06>.
- Ismail, M.A.H., Barker, S., El Ella, D.A., Abouzid, K.A.M., Toubar, R.A. and Todd, M.H. (2006) 'Design and synthesis of new tetrazolyl- and carboxy-biphenylmethyl-quinazolin-4-one derivatives as angiotensin II AT(1) receptor antagonists', *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(5), 1526-1535, <http://dx.doi.org/10.1021/jm050232e>.

- Janssens, N., Janicot, M. and Perera, T. (2006) 'The Wnt-dependent signaling pathways as target in oncology drug discovery', *Investigational New Drugs*, 24(4), 263-280, <http://dx.doi.org/10.1007/s10637-005-5199-4>.
- Ji, Q.G., Yang, D., Deng, Q., Ge, Z.Q. and Yuan, L.J. (2014a) 'Design, synthesis, and evaluation of novel 1-methyl-3-substituted quinazoline-2,4-dione derivatives as antimicrobial agents', *Medicinal Chemistry Research*, 23(5), 2169-2177, <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-013-0813-z>.
- Ji, Q.G., Yang, D., Wang, X., Chen, C.Y., Deng, Q., Ge, Z.Q., Yuan, L.J., Yang, X.L. and Liao, F. (2014b) 'Design, synthesis and evaluation of novel quinazoline-2,4-dione derivatives as chitin synthase inhibitors and antifungal agents', *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22(13), 3405-3413, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2014.04.042>.
- Jin, H.Z., Du, J.L., Zhang, W.D., Chen, H.S., Lee, J.H. and Lee, J.J. (2007) 'A novel alkaloid from the fruits of *Evodia officinalis*', *Journal of Asian Natural Products Research*, 9(7), 685-688, <http://dx.doi.org/10.1080/10286020601103296>.
- Jin, H.Z., Du, J.L., Zhang, W.D., Yan, S.K., Chen, H.S., Lee, J.H. and Lee, J.J. (2008) 'A new quinazolinone alkaloid from the fruits of *Evodia officinalis*', *Fitoterapia*, 79(4), 317-318, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2007.12.002>.
- Jing, Y.F., Liu, R.T., Lin, Y.H. and Zhou, X.G. (2014) 'Lanthanide-catalyzed cyclocarbonylation and cyclothiocarbonylation: a facile synthesis of benzannulated 1,3-diheteroatom five- and six-membered heterocycles', *Science China Chemistry*, 57(8), 1117-1125, <http://dx.doi.org/10.1007/s11426-014-5149-0>.
- Kakuta, H., Koiso, Y., Nagasawa, K. and Hashimoto, Y. (2003a) 'Fluorescent bioprobes for visualization of puromycin-sensitive aminopeptidase in living cells', *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13(1), 83-86, [http://dx.doi.org/10.1016/s0960-894x\(02\)00845-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0960-894x(02)00845-4).
- Kakuta, H., Tanatani, A., Nagasawa, K. and Hashimoto, Y. (2003b) 'Specific nonpeptide inhibitors of puromycin-sensitive aminopeptidase with a 2,4(1H,3H)-quinazolinone skeleton', *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 51(11), 1273-1282, <http://dx.doi.org/10.1248/cpb.51.1273>.
- Kamal, A., Shankaraiah, N., Devaiah, V., Reddy, K.L., Juvekar, A., Sen, S., Kurian, N. and Zingde, S. (2008) 'Synthesis of 1,2,3-triazole-linked pyrrolobenzodiazepine conjugates employing 'click' chemistry: DNA-binding affinity and anticancer activity', *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(4), 1468-1473, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.12.063>.
- Kang, D.W., Zhang, H., Zhou, Z.X., Huang, B.S., Naesens, L., Zhan, P. and Liu, X.Y. (2016) 'First discovery of novel 3-hydroxy-quinazoline-2,4(1H,3H)-diones as specific anti-vaccinia and adenovirus agents via 'privileged scaffold' refining approach', *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(21), 5182-5186, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.09.071>.
- Kesternich, V., Perez-Fehrmann, M., Ortiz, S., Verdugo, F., Brito, I., Bolte, M. and Cardenas, A. (2013) 'SYNTHESIS, SPECTROSCOPIC CHARACTERIZATION AND X-RAY ANALYSIS OF 6-NITROQUINAZOLINE-2,4(1H,3H)-DIONE', *Journal of the Chilean Chemical Society*, 58(3), 1817-1819, <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-97072013000300004>.
- Kinzler, K.W. and Vogelstein, B. (1996) 'Lessons from hereditary colorectal cancer', *Cell*, 87(2), 159-170, [http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81333-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81333-1).
- Koay, N. and Campeau, L.C. (2011) 'Efficient Preparation of 3-Substituted Quinazolinones Directly from Anthranilic Acids and Isocyanates', *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 48(2), 473-478, <http://dx.doi.org/10.1002/jhet.551>.

- Koller, M., Lingenhoehl, K., Schmutz, M., Vranesic, I.T., Kallen, J., Auberson, Y.P., Carcache, D.A., Mattes, H., Ofner, S., Orain, D. and Urwyler, S. (2011) 'Quinazolinodione sulfonamides: A novel class of competitive AMPA receptor antagonists with oral activity', *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21(11), 3358-3361, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.04.017>.
- Kubitzki, K., Kallunki, J.A., Duretto, M. and Wilson, P.G. (2011) 'Rutaceae' in Kubitzki, K., ed., *The Families and genera of vascular plants*, Hamburg: Springer, 276-357.
- Lang, X.D., Zhang, S., Song, Q.W. and He, L.N. (2015) 'Tetra-butylphosphonium arginine-based ionic liquid-promoted cyclization of 2-aminobenzonitrile with carbon dioxide', *RSC Advances*, 5(20), 15668-15673, <http://dx.doi.org/10.1039/c4ra16057f>.
- Lansdon, E.B., Liu, Q., Leavitt, S.A., Balakrishnan, M., Perry, J.K., Lancaster-Moyer, C., Kutty, N., Liu, X.H., Squires, N.H., Watkins, W.J. and Kirschberg, T.A. (2011) 'Structural and Binding Analysis of Pyrimidinol Carboxylic Acid and N-Hydroxy Quinazolinodione HIV-1 RNase H Inhibitors', *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(6), 2905-2915, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01594-10>.
- Latge, J.P. (2007) 'The cell wall: a carbohydrate armour for the fungal cell', *Molecular Microbiology*, 66(2), 279-290, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2958.2007.05872.x>.
- Li, J.R., Chen, X., Shi, D.X., Ma, S.L., Li, Q., Zhang, Q. and Tang, J.H. (2009) 'A New and Facile Synthesis of Quinazoline-2,4(1H,3H)-diones', *Organic Letters*, 11(6), 1193-1196, <http://dx.doi.org/10.1021/ol900093h>.
- Lima, L.M.A. and Barreiro, E.J. (2005) 'Bioisosterism: A useful strategy for molecular modification and drug design', *Current Medicinal Chemistry*, 12(1), 23-49, <http://dx.doi.org/10.2174/0929867053363540>.
- Liu, F.S., Ping, R., Gu, Y.Q., Zhao, P.H., Liu, B., Gao, J. and Liu, M.S. (2020) 'Efficient One Pot Capture and Conversion of CO₂ into Quinazoline-2,4(1H,3H)-diones Using Triazolium-Based Ionic Liquids', *Acs Sustainable Chemistry & Engineering*, 8(7), 2910-2918, <http://dx.doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b07242>.
- Liu, Q.Z., Li, H.Q. and Liu, Z.L. (2013) 'Nematocidal Constituents from the Ethanol Extract of *Evodia rutaecarpa* Hort Unripe Fruits', *Journal of Chemistry*, 2013, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/939215>.
- Liu, X., Su, X.L., Xu, S., Yin, M., Chen, Y., Wang, Q.Z. and Feng, X. (2020) 'Wuchuyamide V, a new amide alkaloid from the fruits of *Tetradium trichotomum*', *Journal of Asian Natural Products Research*, 22(1), 91-97, <http://dx.doi.org/10.1080/10286020.2018.1538212>.
- Liu, Z.L., Liu, Q.Z., Du, S.S. and Deng, Z.W. (2012) 'Mosquito larvicidal activity of alkaloids and limonoids derived from *Evodia rutaecarpa* unripe fruits against *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae)', *Parasitology Research*, 111(3), 991-996, <http://dx.doi.org/10.1007/s00436-012-2923-9>.
- Lu, W.J., Ma, J., Hu, J.Y., Song, J.L., Zhang, Z.F., Yang, G.Y. and Han, B.X. (2014) 'Efficient synthesis of quinazoline-2,4(1H,3H)-diones from CO₂ using ionic liquids as a dual solvent-catalyst at atmospheric pressure', *Green Chemistry*, 16(1), 221-225, <http://dx.doi.org/10.1039/c3gc41467a>.
- Lucka-Sobstel, B. (2002) 'Leki działające na drobnoustroje chorobotwórcze. Leki przeciwwirusowe.' in Zejc, A. and Gorczyca, M., eds., *Chemia Leków*, Wydanie II ed., Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 698-699.
- Ma, J., Han, B.X., Song, J.L., Hu, J.Y., Lu, W.J., Yang, D.Z., Zhang, Z.F., Jiang, T. and Hou, M.Q. (2013) 'Efficient synthesis of quinazoline-2,4(1H,3H)-diones from CO₂ and 2-aminobenzonitriles in water without any catalyst', *Green Chemistry*, 15(6), 1485-1489, <http://dx.doi.org/10.1039/c3gc00091e>.
- Matharu, D.S., Flaherty, D.P., Simpson, D.S., Schroeder, C.E., Chung, D., Yan, D., Noah, J.W., Jonsson, C.B., White, E.L., Aube, J., Plemper, R.K., Severson, W.E. and Golden, J.E. (2014) 'Optimization of Potent and Selective Quinazolinodiones: Inhibitors of Respiratory Syncytial Virus That Block RNA-Dependent RNA-

- Polymerase Complex Activity', *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(24), 10314-10328, <http://dx.doi.org/10.1021/jm500902x>.
- Mizuno, T., Iwai, T. and Ishino, Y. (2004) 'The simple solvent-free synthesis of 1H-quinazoline-2,4-diones using supercritical carbon dioxide and catalytic amount of base', *Tetrahedron Letters*, 45(38), 7073-7075, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.07.152>.
- Mohamadi, F., Spees, M.M. and Grindey, G.B. (1992) 'SULFONYLUREAS - A NEW CLASS OF CANCER CHEMOTHERAPEUTIC-AGENTS', *Journal of Medicinal Chemistry*, 35(16), 3012-3016, <http://dx.doi.org/10.1021/jm00094a013>.
- Nencini, A., Pratelli, C., Quinn, J.M., Salerno, M., Tunici, P., De Robertis, A., Valensin, S., Mennillo, F., Rossi, M., Bakker, A., Benicchi, T., Cappelli, F., Turlizzi, E., Nibbio, M., Caradonna, N.P., Zanelli, U., Andreini, M., Magnani, M. and Varrone, M. (2015) 'Structure-activity relationship and properties optimization of a series of Quinazoline-2,4-diones as inhibitors of the canonical Wnt pathway', *European Journal of Medicinal Chemistry*, 95, 526-545, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.03.055>.
- Nikpour, F., Havasi, F. and Arzegar, Z. (2012) 'CONDENSATION REACTION OF ETHYL 4-OXO-4H-BENZO d 1,3 OXAZINE-2-CARBOXYLATES WITH POTASSIUM CYANATE: 2,4(1H,3H)-QUINAZOLINEDIONES SYNTHESIS', *Heterocycles*, 85(11), 2745-2748, <http://dx.doi.org/10.3987/com-12-12551>.
- Nourelidin, N.A., Kothayer, H., Lashine, E.M., Baraka, M.M., Huang, Y.R., Li, B. and Ji, Q.G. (2018) 'Design, synthesis and biological evaluation of novel quinazoline-2,4-diones conjugated with different amino acids as potential chitin synthase inhibitors', *European Journal of Medicinal Chemistry*, 152, 560-569, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.05.001>.
- Orain, D., Tasdelen, E., Haessig, S., Koller, M., Picard, A., Dubois, C., Lingenhoehl, K., Desrayaud, S., Floersheim, P., Carcache, D., Urwyler, S., Kallen, J. and Mattes, H. (2017) 'Design and Synthesis of Selurampanel, a Novel Orally Active and Competitive AMPA Receptor Antagonist', *Chemmedchem*, 12(3), 197-201, <http://dx.doi.org/10.1002/cmdc.201600467>.
- Otto, H., Reche, P.A., Bazan, F., Dittmar, K., Haag, F. and Koch-Nolte, F. (2005) 'In silico characterization of the family of PARP-like poly(ADP-ribosyl) transferases (pARTs)', *Bmc Genomics*, 6, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-6-139>.
- Ozawa, S., Kamiya, H. and Tsuzuki, K. (1998) 'Glutamate receptors in the mammalian central nervous system', *Progress in Neurobiology*, 54(5), 581-618, [http://dx.doi.org/10.1016/s0301-0082\(97\)00085-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0301-0082(97)00085-3).
- Ozbek, N., Katircioglu, H., Karacan, N. and Baykal, T. (2007) 'Synthesis, characterization and antimicrobial activity of new aliphatic sulfonamide', *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(15), 5105-5109, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2007.05.037>.
- Patil, Y.P., Tambade, P.J., Jagtap, S.R. and Bhanage, B.M. (2008) 'Cesium carbonate catalyzed efficient synthesis of quinazoline-2,4(1H,3H)-diones using carbon dioxide and 2-aminobenzonitriles', *Green Chemistry Letters and Reviews*, 1(2), 127-132, <http://dx.doi.org/10.1080/17518250802331181>.
- Piotrowska, D.G., Andrei, G., Schols, D., Snoeck, R. and Lysakowska, M. (2017) 'Synthesis, anti-varicella-zoster virus and anti-cytomegalovirus activity of quinazoline-2,4-diones containing isoxazolidine and phosphonate substructures', *European Journal of Medicinal Chemistry*, 126, 84-100, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.10.002>.
- Prashanth, M.K., Madaiah, M., Revanasiddappa, H.D. and Veeresh, B. (2013) 'Synthesis, anticonvulsant, antioxidant and binding interaction of novel N-substituted methylquinazoline-2,4(1H,3H)-dione derivatives to bovine serum albumin: A structure-activity relationship study', *Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 110, 324-332, <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2013.03.064>.

- Reimann, I.W., Okonkwo, P.O. and Klotz, U. (1983) 'PHARMACOKINETICS OF KETANSERIN IN MAN', *European Journal of Clinical Pharmacology*, 25(1), 73-76, <http://dx.doi.org/10.1007/bf00544018>.
- Richter, S. and Gioffreda, B. (2011) 'Synthesis, Molecular Modelling and Biological Evaluation of 4-Amino-2(1H)-quinazolinone and 2,4(1H,3H)-Quinazolidone Derivatives as Antitumor Agents', *Archiv Der Pharmazie*, 344(12), 810-820, <http://dx.doi.org/10.1002/ardp.201000312>.
- Rivero, I.A., Somanathan, R. and Hellberg, L.H. (1998) 'Synthesis of 3-dipeptidyl-2,4(1H,3H)-quinazolinones as potential anti-hypertensive agents', *Synthetic Communications*, 28(11), 2077-2086, <http://dx.doi.org/10.1080/00397919808007184>.
- Rogawski, M.A. (2011) 'Revisiting AMPA Receptors as an Antiepileptic Drug Target', *Epilepsy Currents*, 11(2), 56-63, <http://dx.doi.org/10.5698/1535-7511-11.2.56>.
- Roth, B.L., Sheffler, D.J. and Kroeze, W.K. (2004) 'Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia', *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(4), 353-359, <http://dx.doi.org/10.1038/nrd1346>.
- Rudd, M.T., Butcher, J.W., Nguyen, K.T., McIntyre, C.J., Romano, J.J., Gilbert, K.F., Bush, K.J., Liverton, N.J., Holloway, M.K., Harper, S., Ferrara, M., DiFilippo, M., Summa, V., Swestock, J., Fritzen, J., Carroll, S.S., Burlein, C., DiMuzio, J.M., Gates, A., Graham, D.J., Huang, Q., McClain, S., McHale, C., Stahlhut, M.W., Black, S., Chase, R., Soriano, A., Fandozzi, C.M., Taylor, A., Trainor, N., Olsen, D.B., Coleman, P.J., Ludmerer, S.W. and McCauley, J.A. (2015) 'P2-Quinazolinones and Bis-Macrocycles as New Templates for Next-Generation Hepatitis C Virus NS3/4a Protease Inhibitors: Discovery of MK-2748 and MK-6325', *Chemmedchem*, 10(4), 727-735, <http://dx.doi.org/10.1002/cmdc.201402558>.
- Russell, R.K., Press, J.B., Rampulla, R.A., McNally, J.J., Falotico, R., Keiser, J.A., Bright, D.A. and Tobia, A. (1988) 'THIOPHENE SYSTEMS .9. THIENOPYRIMIDINEDIONE DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTIHYPERTENSIVE AGENTS', *Journal of Medicinal Chemistry*, 31(9), 1786-1793, <http://dx.doi.org/10.1021/jm00117a019>.
- Selvam, T.P., Kumar, P. and V. (2011) 'Quinazoline Marketed drugs – A Review', *Research in Pharmacy*, 1(1), 1-21.
- Shi, G.L., Chen, K.H., Wang, Y.T., Li, H.R. and Wang, C.M. (2018) 'Highly Efficient Synthesis of Quinazoline-2,4(1H,3H)-diones from CO₂ by Hydroxyl Functionalized Aprotic Ionic Liquids', *Acs Sustainable Chemistry & Engineering*, 6(5), 5760-5765, <http://dx.doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b01109>.
- Shimoshige, Y., Minoura, K., Matsuoka, N., Takakura, S., Mutoh, S. and Kamijo, M. (2009) 'Thirteen-month inhibition of aldose reductase by zenarestat prevents morphological abnormalities in the dorsal root ganglia of streptozotocin-induced diabetic rats', *Brain Research*, 1247, 182-187, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2008.10.018>.
- Shoji, N., Umeyama, A., Iuchi, A., Saito, N., Arihara, S., Nomoto, K. and Ohizumi, Y. (1989) '2 NOVEL ALKALOIDS FROM EVODIA-RUTAECARPA', *Journal of Natural Products*, 52(5), 1160-1162, <http://dx.doi.org/10.1021/np50065a043>.
- Skibo, E.B. (1985) 'SYNTHESIS OF QUINAZOLINE-2,4,5,8(H-1,H-3)-TETRONES AND THEIR AMINE NUCLEOPHILIC-ADDITION CHEMISTRY', *Journal of Organic Chemistry*, 50(24), 4861-4865, <http://dx.doi.org/10.1021/jo00224a042>.
- Su, X.L., Xu, S., Shan, Y., Yin, M., Chen, Y., Feng, X. and Wang, Q.Z. (2018) 'Three new quinazolines from Evodia rutaecarpa and their biological activity', *Fitoterapia*, 127, 186-192, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2018.02.003>.
- Supuran, C.T., Scozzafava, A. and Casini, A. (2003) 'Carbonic anhydrase inhibitors', *Medicinal Research Reviews*, 23(2), 146-189, <http://dx.doi.org/10.1002/med.10025>.

- Tan, X.Q., Jiang, X.R., He, Y., Zhong, F.S., Li, X.T., Xiong, Z.P., Li, Z.J., Liu, X.H., Cui, C., Zhao, Q.J., Xie, Y.C., Yang, F.P., Wu, C.H., Shen, J.S., Zheng, M.Y., Wang, Z. and Jiang, H.L. (2020) 'Automated design and optimization of multitarget schizophrenia drug candidates by deep learning', *European Journal of Medicinal Chemistry*, 204, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112572>.
- Thang, T.D., Hien, H.H., Thuy, T.X. and Dung, B.X. (2006) 'Chemical Composition of the Leaf Oil of *Evodia trichotoma* (Lour.) Pierre from Vietnam', *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 9, 118-121, <http://dx.doi.org/10.1080/0972060X.2006.10643481>.
- Vig, M. and Kinet, J.P. (2007) 'The long and arduous road to CRAC', *Cell Calcium*, 42(2), 157-162, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceca.2007.03.008>.
- Vogtle, M.M. and Marzinzik, A.L. (2004) 'Synthetic approaches towards quinazolines, quinazolinones and quinazolinodiones on solid phase', *Qsar & Combinatorial Science*, 23(6), 440-459, <http://dx.doi.org/10.1002/qsar.200420018>.
- Wenting, G.J., Intveld, A.J.M., Woittiez, A.J., Boomsma, F. and Schalekamp, M. (1982) 'TREATMENT OF HYPERTENSION WITH KETANSERIN, A NEW SELECTIVE 5-HT₂ RECEPTOR ANTAGONIST', *British Medical Journal*, 284(6315), 537-539, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.284.6315.537>.
- Willis, M.C., Snell, R.H., Fletcher, A.J. and Woodward, R.L. (2006) 'Tandem palladium-catalyzed urea arylation-intramolecular ester amidation: Regioselective synthesis of 3-alkylated 2,4-quinazolinodiones', *Organic Letters*, 8(22), 5089-5091, <http://dx.doi.org/10.1021/ol062009x>.
- Wu, X.W. and Yu, Z.K. (2010) 'Metal and phosgene-free synthesis of 1H-quinazoline-2,4-diones by selenium-catalyzed carbonylation of o-nitrobenzamides', *Tetrahedron Letters*, 51(11), 1500-1503, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.01.040>.
- Xiao, Y.Q., Kong, X.Q., Xu, Z.C., Cao, C.S., Pang, G.S. and Shi, Y.H. (2015) 'Efficient synthesis of quinazoline-2,4(1H,3H)-diones from CO₂ catalyzed by N-heterocyclic carbene at atmospheric pressure', *Rsc Advances*, 5(7), 5032-5037, <http://dx.doi.org/10.1039/c4ra13752c>.
- Yao, H.P., Ji, M., Zhu, Z.X., Zhou, J., Cao, R., Chen, X.G. and Xu, B.L. (2015) 'Discovery of 1-substituted benzyl-quinazoline-2,4(1H,3H)-dione derivatives as novel poly(ADP-ribose)polymerase-1 inhibitors', *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(4), 681-693, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2014.12.071>.
- Zaranappa, Vagdevi, H.M., Jayanna, N.D. and Latha, K.P. (2012a) 'Synthesis, Characterization and evaluation of Antibacterial Activity of some 3-Substitutedphenylquinazoline -2,4-diones', *Der Pharma Chemica*, 4(4), 1754-1758.
- Zaranappa, Vagdevi, H.M., Lokesh, M.R. and Gowdarshivannanavar, B.C. (2012b) 'Synthesis and Antioxidant Activity of 3-Substituted Schiff bases of Quinazoline-2,4-diones', *International Journal of ChemTech Research*, 4(4), 1528-1533.
- Zejc, A. (2002) 'Leki działające na drobnoustroje chorobotwórcze. Antybiotyki' in Zejc, A. and Gorczyca, M., eds., *Chemia Leków*, Wydanie II ed., Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 622-683.
- Zhao, H.L., Ji, M., Cui, G.N., Zhou, J., Lai, F.F., Chen, X.G. and Xu, B.L. (2017) 'Discovery of novel quinazoline-2,4(1H,3H)-dione derivatives as potent PARP-2 selective inhibitors', *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25(15), 4045-4054, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2017.05.052>.
- Zhao, Y.F., Yu, B., Yang, Z.Z., Zhang, H.Y., Hao, L.D., Gao, X. and Liu, Z.M. (2014) 'A Protic Ionic Liquid Catalyzes CO₂ Conversion at Atmospheric Pressure and Room Temperature: Synthesis of Quinazoline-2,4-(1H,3H)-diones', *Angewandte Chemie. International Edition*, 53(23), 5922-5925, <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201400521>.
- Zhou, J., Ji, M., Yao, H.P., Cao, R., Zhao, H.L., Wang, X.Y., Chen, X.G. and Xu, B.L. (2018) 'Discovery of quinazoline-2,4(1H,3H)-dione derivatives as novel PARP-1/2 inhibitors: design, synthesis and their

antitumor activity', *Organic & Biomolecular Chemistry*, 16(17), 3189-3202,
<http://dx.doi.org/10.1039/c8ob00286j>.

Zuo, G.Y., Yang, X.S. and Hao, X.J. (2000) 'Two new indole alkaloids from *Evodia rutaecarpa*', *Chinese Chemical Letters*, 11(2), 127-128.

