

Hoạt tính và cơ chế chống ung thư của các hợp chất khung Quinazolinone

Anti-cancer activity and mechanisms of Quinazolinone derivatives: A review

Nguyễn Dương Bảo Ngọc, Nguyễn Thị Thu, Hà Hải Anh

*Khoa Dược - Trường Đại Học Duy Tân, Việt Nam
Department of Pharmacy, Duy Tan University, Vietnam*

Ngày nhận bài: 16/03/2018, ngày phản biện xong: 09/05/2018, ngày chấp nhận đăng: 01/06/2018)

Tóm tắt

Hợp chất khung quinazolinone đã được phát triển từ lâu để làm thuốc dùng cho người, như thuốc chống viêm, lợi tiểu, hạ huyết áp, chống co giật, chống ung thư. Một số thuốc có công thức dựa trên khung quinazolinone hiện đã được cấp phép lưu hành để điều trị ung thư, một số chất khác đang được nghiên cứu lâm sàng hoặc ở giai đoạn tiền lâm sàng. Việc phát triển thuốc mới dựa trên khung quinazolinone có thể kế thừa các tính chất và mối quan hệ giữa cấu trúc và tác dụng, cũng như đích tác dụng của của dãy hợp chất. Bài tổng quan này khái quát hóa các hoạt tính sinh học chống ung thư của các chất khung quinazolinone, dựa trên các cơ chế đã được chứng minh, và tóm tắt các đặc điểm chung của các hợp chất này.

Từ khóa: Anti-cancer, quinazolinone, bio-activity.

Abstract

Quinazolinone derivatives has long been developed for use as medicine for human, such as anti-inflammatory drugs, diuretics, antihypertensives, anticonvulsants, anti-cancer. Several quinazolinone drugs have been approved for circulation as anticancer drugs, some other compounds are being in clinically or preclinical studies. The development of new drugs based on quinazolinone structure may be able to inherit the properties and relationships between the structure and activity, as well as the target molecule of derivatives. In this review, we systematize the bioactivities, and summarize general features of quinazolinone derivatives.

Keywords: Chống ung thư, quinazolinone, hoạt tính sinh học.

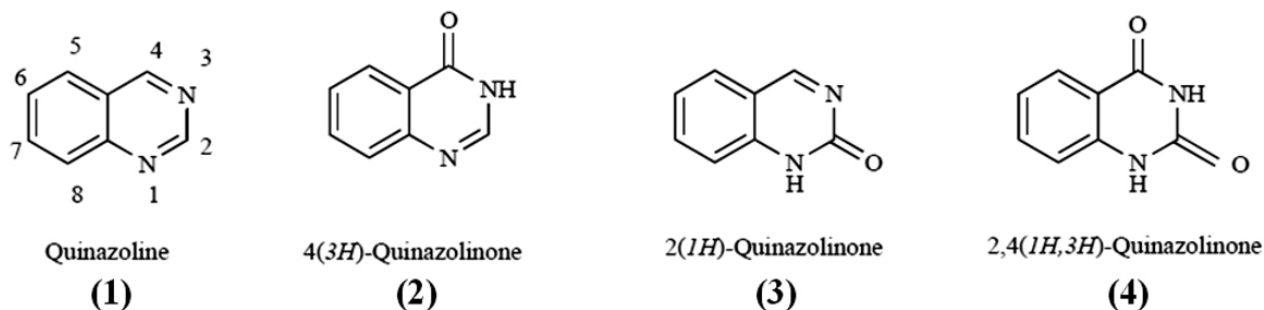
1. Mở đầu

Trong những thập niên gần đây, có thể nhận thấy sự dịch chuyển về mô hình bệnh tật, từ các loại bệnh nhiễm khuẩn sang các nhóm bệnh lý về nội tiết, chuyển hóa, ung thư. Cụ thể là bệnh ung thư với tỷ lệ mắc mới và tử vong vẫn ở mức cao [1]. Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế

giới (WHO), tỷ lệ ung thư ở Việt Nam vẫn tăng dần trong thập kỷ vừa qua. Số người tử vong do ung thư tại Việt Nam trong năm 2014 là khoảng 91.600 người, tương ứng với trung bình hơn 250 người chết do ung thư mỗi ngày [2]. Các thuốc hóa trị liệu vẫn đang được sử dụng để điều trị ung thư. Tuy nhiên, bởi tính chọn lọc thấp dẫn tới

hiều độc tính và tác dụng không mong muốn, đồng thời hiện tượng tăng đề kháng thuốc dẫn

tới nhu cầu phát triển thuốc trị ung thư mới ngày càng cấp bách hơn[3].



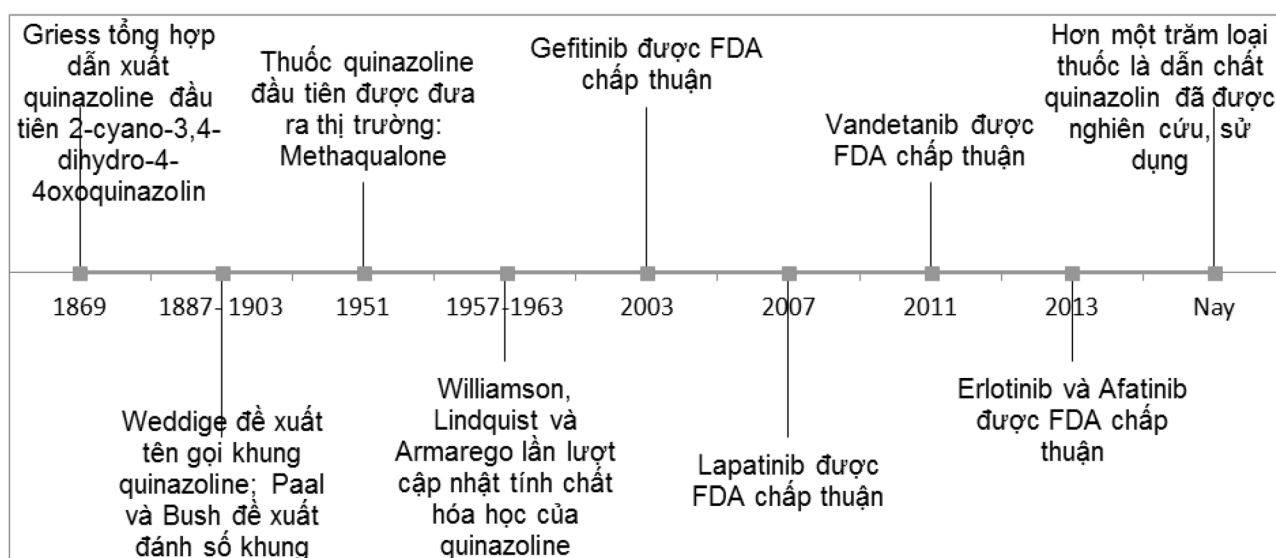
Hình 1: Các khung cấu trúc cơ bản của quinazoline và quinazolinone.

Các hợp chất quinazoline được quan tâm trong phát triển thuốc điều trị ung thư bởi cấu trúc đơn giản, đồng thời có nhiều minh chứng về hoạt tính sinh học trên nhiều thể bệnh khác nhau như chống nhiễm trùng[4], chống tăng huyết áp[5], chống co giật [6] và chống ung thư. Cấu trúc quinazolinone là những nhánh nhỏ (2), (3), (4) trong nhóm các dẫn xuất quinazoline (1) (hình 1), gần đây được quan tâm nhiều hơn và được đầu tư nghiên cứu tổng hợp hóa học và sàng lọc hoạt tính chống ung thư cũng như chứng minh cơ chế sinh học tương ứng [7-9]. Mục đích của bài báo này là tổng quan, khái quát hóa các đặc điểm về cấu trúc - tác dụng trị ung thư và một số cơ chế sinh

học liên quan cho nhánh cấu trúc quinazolinone nhằm mang tính kế thừa các nghiên cứu trước đây, đề xuất và bàn luận về những khả năng lựa chọn trong định hướng nghiên cứu.

Lịch sử phát triển thuốc từ các hợp chất quinazolin và quinazolinone

Mặc dù được quan tâm từ lâu, nhưng chỉ trong vài thập kỷ trở lại đây, các hợp chất nhóm này mới được quan tâm đến tác dụng chống ung thư. Trong đó, một số thuốc chống ung thư có cấu trúc là dẫn chất quinazolinone đã được FDA chấp thuận cho phép lưu hành. Quá trình phát triển các hợp chất quinazolinone được tóm lược trong hình 2.



Hình 2: Sơ đồ quá trình phát triển các hợp chất quinazoline làm thuốc [10-12]

2. Các thuốc dẫn xuất quinazolinone chống ung thư đã được lưu hành

Các công thức được trình bày ở bảng 1 cho thấy các thuốc chống ung thư cấu trúc quinazolinone đã được phép lưu hành đều là dẫn chất của 4(3H)-Quinazolinone (2), nhưng có tính đa dạng về cấu tạo hóa học. Sự thay đổi bản chất và vị trí của từng nhóm thế trên bộ khung cơ bản đã tạo ra nhiều hợp chất có hoạt tính chống ung thư. Ở một số hợp chất, cấu hình tuyệt đối của hợp chất thể hiện mối liên hệ chặt chẽ giữa cấu trúc hóa học với hoạt tính sinh học chống ung thư hoặc liên quan tới đích tác dụng của thuốc. Điều này cũng được phản ánh trong một số công bố gần đây về sàng lọc hoạt tính sinh học của các hợp chất tổng hợp hóa học có cấu trúc quinazolinone, các tác giả thường quan tâm tới các yếu tố liên quan giữa cấu trúc hóa học và tác dụng sinh học của thuốc [7, 8, 13].

3. Tình hình nghiên cứu các hợp chất quinazolinone

3.1 Các hợp chất quinazolinone tự nhiên

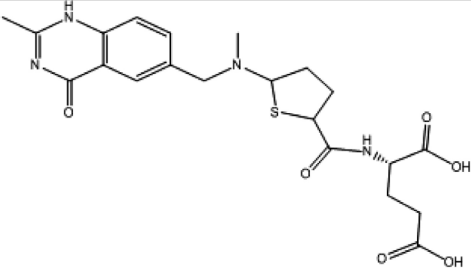
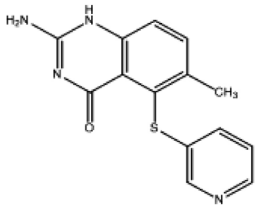
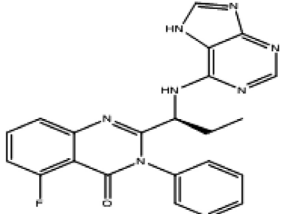
Các hợp chất có cấu trúc quinazolinone được tìm thấy từ nhiều nguồn tự nhiên khác nhau, bao gồm cả vi khuẩn, nấm và một số loài thực vật bậc cao, trong đó có một số loài thực vật đã được sử

dụng làm thuốc từ lâu trong dân gian. Một số hoạt chất được chiết xuất và thử nghiệm với các dòng tế bào ung thư cho thấy kết quả khả quan (bảng 2). Các cấu trúc thu được từ tự nhiên cũng có tính phong phú, bao gồm cả các khung quinazolinone cơ bản 2 vòng (vi khuẩn, nấm, thực vật bậc cao) và các alkaloid khung 3 vòng (chỉ thấy ở thực vật bậc cao)[14].

Điển hình trong các hợp chất quinazolinone tự nhiên, luotonin-A là một alkaloid được quan tâm nghiên cứu về tác dụng sinh học và cơ chế tác dụng. Nghiên cứu cho thấy chất này có tác dụng gây độc tế bào trên dòng tế bào ung thư bạch cầu chuột (P388) với $IC_{50} = 1,8 \mu\text{g}/\text{mL}$ [15]. Luotonin-A cũng cho thấy cơ chế ức chế Topo-I and Topo-II và được coi là một chất ức chế topoisomerase điển hình trong tự nhiên [16, 17]. Hợp chất Luotonin-A đã được nghiên cứu tổng hợp toàn phần từ hơn 10 năm trước, đồng thời, các dẫn xuất của nó cũng được tổng hợp để phục vụ công tác phát triển thuốc mới[18].

Hiện nay, các hợp chất tự nhiên có cấu trúc quinazolinone vẫn đang tiếp tục được nghiên cứu phân lập, sàng lọc hoạt tính sinh học theo hướng điều trị ung thư. Một số hợp chất được phát triển theo hướng bán tổng hợp, biến đổi cấu trúc để tăng cường tác dụng kháng ung thư [19-21].

Bảng 1: Các thuốc chống ung thư được FDA cấp phép lưu hành có cấu trúc quinazolinone

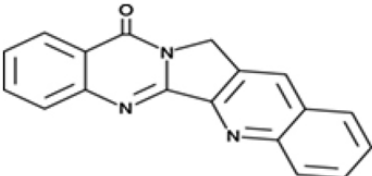
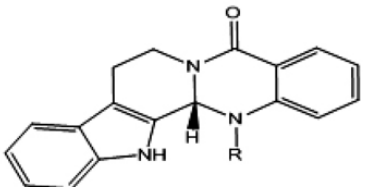
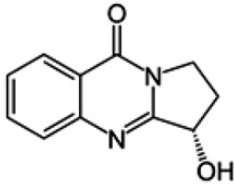
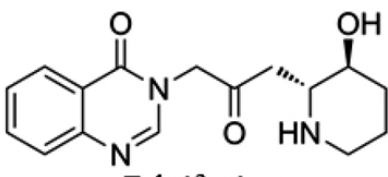
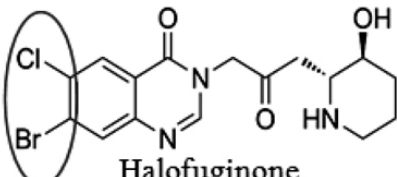
Tên thuốc (năm chấp thuận)	Cấu trúc hóa học	Ứng dụng lâm sàng	TLTK
Raltitrexed (1998)	 <p>Vị trí nhóm thế: 2, 6.</p>	Phối hợp điều trị nhiều loại ung thư khác nhau	[22]
Nolatrexed (2000)	 <p>Vị trí nhóm thế: 2, 5, 6.</p>	Dùng trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). Đang nghiên cứu dùng cho ung thư vùng đầu, cổ	[23, 24]
Idelalisib (2014)	 <p>Vị trí nhóm thế: 2, 3, 5.</p>	Ung thư máu, bệnh bạch cầu lympho mãn tính	[25]

3.2 Nghiên cứu tổng hợp dẫn chất quinazolinone và sàng lọc hoạt tính sinh học và thử tiền lâm sàng

Trong vòng 5 năm trở lại đây, có một số công bố về việc tổng hợp hóa học các hợp chất có khung cơ bản dựa trên cấu trúc quinazolinone và thử nghiệm sàng lọc các chất có hoạt tính sinh học theo hướng điều trị ung thư (bảng 3). Các công bố này có đặc điểm chung là tổng hợp nhiều hợp chất, có xác định đích tác dụng cụ thể, kết hợp với docking phân tử trên đích tác dụng. Các hợp chất quinazolinone tổng hợp được sàng lọc thể hiện tác dụng sinh học ở nồng độ thấp *in vitro* (IC_{50} hoặc IG_{50} trong khoảng nM hoặc μ M) cũng như khả năng ức chế khối u *in vivo* trên mô hình động vật [26, 27].

Ở Việt Nam, nhóm các nhà nghiên cứu tại Viện Hàn lâm khoa học Việt Nam đã tiến hành nghiên cứu tổng hợp và công bố hoạt tính chống ung thư của một số hợp chất được tổng hợp với khung cơ bản 2-aryl-4-quinazolinone. Nhóm nghiên cứu đã thử nghiệm hoạt tính sinh học của các hợp chất thu được trên một số dòng tế bào ung thư biểu mô, ung thư gan, ung thư phổi, ung thư vú và lựa chọn được một hợp chất có hoạt tính gây độc tế bào tốt nhất với khả năng ức chế chọn lọc trên tế bào ung thư biểu mô ở nồng độ 20nM[28].

Bảng 2: Các hợp chất quinazolinone tự nhiên hoặc bán tổng hợp đã được nghiên cứu chứng minh tác dụng sinh học

Công thức, tên hợp chất	Nguồn gốc	Tác dụng sinh học	TLTK
 <p>Luotonin-A</p>	Chiết xuất từ <i>Peganum nigellastrum</i> (*)	Ức chế tăng sinh trên nhiều dòng tế bào ung thư	[14, 16, 17, 29]
 <p>Evodiamine (R=CH₃) và Rutaecarpine (R=H)</p>	Chiết xuất từ <i>Evodia rutaecarpa</i> (*)	Ức chế tăng sinh trên nhiều dòng tế bào ung thư	[14, 30-33]
 <p>Vasicinone</p>	Chiết xuất từ <i>Adhatoda vasica</i> (**) Hoặc <i>Peganum harmala</i> (*)	Trị sốt rét, chống ung thư	[34, 35]
 <p>Febrifugine</p>	Chiết xuất từ <i>Dichroa febrifuga</i> (*)	Tác dụng chống sốt rét, một số loại ung thư và một số bệnh tự miễn	[36, 37]
 <p>Halofuginone</p>	Bán tổng hợp từ Febrifugine	Tác dụng chống ung thư và trị một số bệnh tự miễn	[36-40]

(*) Dùng làm vị thuốc trong y học cổ truyền Trung Quốc.

(**) Dùng làm vị thuốc trong y học cổ truyền Ấn Độ và Hy Lạp cổ.

Số lượng dẫn chất quinazolinone được nghiên cứu tác dụng trị ung thư là khá nhiều, tuy nhiên, số thuốc thực sự được thử nghiệm lâm sàng và được ứng dụng trong điều trị còn khá khiêm tốn. Bên cạnh đó, khá nhiều công bố khoa học về các số liệu tiền lâm sàng và tác dụng chống ung thư của

các hợp chất quinazolinone mới được công bố.

Các hợp chất có khung quinazolinone đang thử nghiệm theo hướng kháng ung thư đang được tiến hành thử nghiệm invitro và đều thể hiện kết quả rõ rệt về khả năng ức chế ung thư trên các tế bào thử nghiệm theo từng cơ chế cụ thể.

3.3 Các thuốc đang được thử lâm sàng

Các thuốc chứa hợp chất khung quinazolinone đang thử lâm sàng được thống kê gồm có Ispinesib, ZD 9331, SB743921. Các hợp chất này đều chứa khung 4(3H)-Quinazolinone và hầu hết đều đang thử lâm sàng trong giai đoạn II với những bệnh ung thư tương ứng. Riêng Halofuginone đang chuẩn bị bước vào giai đoạn II của lâm sàng với bệnh ung thư bàng quang. Ở một vài thử nghiệm đã cho những kết quả hứa hẹn cho việc tiếp tục nghiên cứu và cho ra đời thuốc mới (xem bảng 4)

3.4 Các cơ chế chống ung thư của hợp chất quinazolinone

Các thuốc và hợp chất khung quinazolinone thể hiện khả năng chống lại các tế bào khối u theo các cơ chế cụ thể, đa số các hợp chất được xem xét trên đây đều thể hiện cơ chế kích hoạt tự

chết theo chương trình (apoptosis) và có tác động lên chu kì tế bào. Ngoài ra còn có một số hợp chất tác động tới quá trình dẫn truyền tín hiệu của các tế bào ung thư, ức chế sự di căn, sự tự thực bào (bảng 5).

4. Xu hướng phát triển của nhóm hợp chất quinazolinone với mục đích điều trị ung thư

Những năm qua các nghiên cứu về các hợp chất khung quinazolinone đã được công bố rộng rãi với số lượng lớn trong đó thể hiện rõ tiềm năng trong công cuộc chống lại căn bệnh ung thư. Đặc biệt là đã có một số lượng lớn các hợp chất quinazolinone thể hiện thành công khả năng chống lại tế bào khối u trong nghiên cứu tiền và lâm sàng, một vài thuốc chứa khung này đã được lưu hành và sử dụng rộng rãi cho phòng ngừa và điều trị ung thư.

Bảng 3: Các công bố khoa học về sàng lọc tác dụng chống ung thư từ các hợp chất tổng hợp có cấu trúc quinazolinone.

Tên hoạt chất/nhóm dẫn chất	Cấu trúc		TDSH		Loại ung thư thử nghiệm	Nồng độ ức chế (IC ₅₀ , GI ₅₀)	TLTK
	Khung cơ bản (hình 1)	Vị trí thế	In vitro	In vivo			
MJ-33	(2)	2	x		Ung thư tiền liệt tuyến	200 nM	[41]
QC	(2)	2	x	x	Ung thư đại tràng.	16 µM (48h)	[26]
HL66		2,6	x		Ung thư da	0,033 µM	[42]
MJ56	(2)	2,6	x		Ung thư đại trực tràng	15 µM	[43]
DQQ	(2)	2,3	x		Ung thư máu	4 µM (48h)	[44]
HMJ-38	(2)	2,6	x		Ung thư biểu mô khoang miệng	2,5±0,60µM	[45]
N/A	(2)	6,8	x		Ung thư vú	1,7- 29,6 µg / mL	[46]
QEPE	(2)	2	x	x	Ung thư tiền liệt tuyến	(*)	[27]

14 hợp chất (4a-f, 5a-f, 4b,5c)	(2)	2,3,6	x	U hắc tố ác tính	0,1-26,2 μ M	[47]
Mdivi-1	(2)	2,3	x	Ung thư vú, ung thư phổi tế bào nhỏ	50 μ M	[48]
MMD	(2)	2,3	x	Ung thư vú	5,85 \pm 0.71 μ g / mL	[49]
MJ29	(2)	2,6	x	Ung thư biểu mô khoang miệng, ung thư máu	1 μ M	[50] [51]
PMQ	(2)	2	x	Ung thư máu	10,8 \pm 0,9 μ M.	[52]
3 hợp chất (8,9,15)	(2)	2	x	Ức chế tankyrase, tín hiệu Wnt.	1 μ M, 200nM và 100nM	[53]
2 hợp chất	(2)	2,3	x	60 dòng tế bào khối u ở người từ 9 nội tạng	17,90 μ M, 6,33 μ M	[54]
2 hợp chất 7b và 7j	(3)	3,6,7	x	Ung thư tiền liệt tuyến	300nM, 50nM	[9]
4 hợp chất 5,10,12,13	(2)	2,3	x	Ung thư đại trực tràng	100 μ M	[55]

*: tiến hành thử nghiệm bằng cách tiêm vào 1 nhóm chuột BALB/c đang mang thai với hàm lượng QEPE là 100 mg/kg/thể trọng. Sau đó kiểm tra vào ngày 15 và 18 của thai kì.

Các hợp chất quinazolinone với hoạt tính chống lại tế bào ung thư qua nhiều cơ chế khác nhau như ức chế các serine/threonine kinase (B-raf, PI3K, aurora, MAP4K4), ức chế tyrosin

kinase (HER, VEGFR)[56]. Như đã trình bày ở trên, trong tương lai hứa hẹn sẽ phát triển nhiều hơn nữa các nghiên cứu về các hợp chất này đặc biệt là với mục đích điều trị ung thư.

Bảng 4: Các thuốc dẫn chất quinazolinone được thử lâm sàng:

Tên hoạt chất	Cấu trúc		Giai đoạn thử lâm sàng	Bệnh ung thư đã thử nghiệm	Kết quả thử nghiệm
	Khung cơ bản (hình 1)	Vị trí thế			
			II	Ung thư vú[57]	Có hiệu quả

Ispinesib	2	2,3,6	II	Ung thư da di căn [58]	
			II	Ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu, cổ [59]	Không có hiệu quả
ZD 9331	2	2,6,7	II	Ung thư biểu mô tế bào gan [60]	
			II	Ung thư đại trực tràng[61]	Có hiệu quả
Halofuginone (Xem bảng 2)	2	3,6,7	I	Ung thư bàng quang, ung thư vú[31]	Có hiệu quả
SB743921	2	2	II	Ung thư máu[62]	Có hiệu quả

5. Kết luận và đề xuất

Các hợp chất quinazolinone là một nhánh quan trọng trong nhiều hợp chất hữu cơ có cấu trúc quinazoline và có lịch sử phát triển từ lâu. Việc tìm kiếm các dẫn chất quinazolinone từ tự nhiên hoặc tổng hợp hóa học đã được thực hiện từ rất sớm và không ngừng có những hợp chất mới được công bố. Các nghiên cứu về hoạt tính sinh học của hợp chất cấu trúc quinazolinone cho thấy những hợp chất này có nhiều hoạt tính đa dạng, đã và đang ứng dụng trong lâm sàng để điều trị nhiều bệnh khác nhau.

Các nghiên cứu hiện nay tập trung nhiều vào các hợp chất quinazolinone tổng hợp hóa học. Điều này có thể lý giải bởi cấu trúc khung quinazolinone khá đơn giản. Một lợi thế khác là

tạo được nhiều hợp chất trong một dãy đồng đẳng, có thể tổng hợp với cùng phương pháp, giá thành rẻ. Tuy nhiên, các hợp chất có tác dụng sinh học tốt và được ứng dụng trên lâm sàng lại có nhiều hợp chất lấy khuôn mẫu từ hợp chất tự nhiên, có thể sử dụng các phương pháp bán tổng hợp.

Cơ chế sinh học tạo nên tác dụng chống ung thư của các hợp chất quinazolinone được công bố chủ yếu tập trung vào các cơ chế ức chế tăng sinh tế bào ung thư hoặc khả năng can thiệp vào các đặc điểm chung của bệnh ung thư như khả năng di căn, khả năng sinh mạch. Các con đường tín hiệu có liên quan tới cơ chế chống ung thư được chứng minh cũng thể hiện sự đa dạng, bao gồm cả ức chế enzyme tyrosin kinase, ức chế PI3K, MAPK, NF-kB.

Tên thuốc- hợp chất	Cơ chế chống ung thư					
	Apoptosis	Autophagy	Anti Metastatic	Cell cycle arrest	Ức chế Protein Kinase	Ức chế Tubulin Polymerization
2,3-dihydro-2-(quinoline-5-yl)quinazolin-4(1H)-one	[44]	[44]				

HMJ-38	[63]	[41]		
2 dẫn chất				
dihydroquinazolin-	[45]			
4(1H)-one				
Ispinesib		[57]	[57]	[57]
Các hợp chất 4a-f,	[47]			[47]
5a-f, 4b, 5c				
QEPE	[27]			
MDD	[49]		[49]	
Mdivi-1			[48]	
ZD-9331			[61]	
HL 66	[42]		[42]	[42]
DHQZ				[64]
QC	[61]			[65]
PMQ	[52]		[52]	
MJ-29	[50]			
9 hợp chất				
4(3H)quinazolinone	[46]			
MJ-33		[41]		
MJ-56		[43]		[39]

Bảng 5: Tổng hợp cơ chế của các thuốc và dẫn chất khung quinazolinone

Trong các cơ chế được nghiên cứu, cơ chế được công bố nhiều nhất là kích hoạt chết theo chương trình (apoptosis). Cơ chế này có thể kết hợp với các cơ chế gây chết tế bào khác như quá trình tự thực (autophagy) hoặc hoại tử (necrosis). Các nghiên cứu mới còn chứng minh rõ ràng hơn về quá trình kích hoạt cơ chế apoptosis (extrinsic hay intrinsic) nhằm làm rõ con đường tín hiệu được tác động bởi hợp chất quinazolinone thử nghiệm.

Trong nhóm các hợp chất cấu trúc quinazolinone được thử nghiệm, cấu trúc các nhóm thế trên nhân quinazolinone thể hiện vai trò quan trọng trong việc tạo nên tác dụng sinh học, thể hiện qua một số nhận xét về mối liên quan giữa cấu trúc và tác dụng (SAR) của các

tác giả. Đây là những thông tin hữu ích có thể tận dụng để thiết kế công thức thuốc cho các nghiên cứu tiếp theo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*, 2018. **68**(1): p. 7-30.
- [2] World Health Organization - Cancer country profile (Vietnam). 2014.
- [3] Zheng, H.C., The molecular mechanisms of chemoresistance in cancers. *Oncotarget*, 2017. **8**(35): p. 59950-59964.
- [4] Nanda, A.K., S. Ganguli, and R. Chakraborty, Antibacterial activity of some 3-(Arylideneamino)-2-phenylquinazolinone-4 (3H)-ones: synthesis and preliminary QSAR studies. *molecules*, 2007. **12**(10): p. 2413-2426.

- [5] Alagarsamy, V. and U.S. Pathak, Synthesis and antihypertensive activity of novel 3-benzyl-2-substituted-3H-[1, 2, 4] triazolo [5, 1-b] quinazolin-9-ones. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2007. **15**(10): p. 3457-3462.
- [6] Srivastava, V. and A. Kumar, Synthesis of some newer derivatives of substituted quinazolinonyl-2-oxo/thiobarbituric acid as potent anticonvulsant agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2004. **12**(5): p. 1257-1264.
- [7] Dohle, W., et al., Quinazolinone-Based Anticancer Agents: Synthesis, Antiproliferative SAR, Antitubulin Activity, and Tubulin Co-crystal Structure. *J Med Chem*, 2018.
- [8] Rahman, M.U., et al., Quinazolines and Anticancer Activity: A Current Perspectives. *Synthetic Communications*, 2017. **47**(5): p. 379-408.
- [9] Dohle, W., et al., Quinazolinone-based Anticancer Agents: Synthesis, Anti-proliferative SAR, Anti-tubulin Activity and Tubulin Co-crystal Structure. *Journal of medicinal chemistry*, 2017.
- [10] Tiwary, B., et al., Implication of quinazoline-4 (3H)-ones in medicinal chemistry: a brief review. *Journal of Chemical Biology & Therapeutics*, 2015. **1**.
- [11] Asif, M., Chemical characteristics, synthetic methods, and biological potential of quinazoline and quinazolinone derivatives. *Int J Med Chem*, 2014. **2014**: p. 395637.
- [12] Sun, J., et al., A systematic analysis of FDA-approved anticancer drugs. *BMC systems biology*, 2017. **11**(5): p. 87.
- [13] Deep, A., et al., Synthesis, antimicrobial, anticancer evaluation and QSAR studies of thiazolidin-4-ones clubbed with quinazolinone. *Curr Top Med Chem*, 2013. **13**(16): p. 2034-46.
- [14] Xu, J.-P., *Cancer Inhibitors from Chinese Natural Medicines*. 2016: CRC Press.
- [15] Ma, Z.Z., et al., Alkaloids and phenylpropanoids from *Peganum nigellastrum*. *Phytochemistry*, 2000. **53**(8): p. 1075-8.
- [16] Cagir, A., et al., Luotonin A. A naturally occurring human DNA topoisomerase I poison. *J Am Chem Soc*, 2003. **125**(45): p. 13628-9.
- [17] Jahng, Y., O.K. Kwon, and S. Lee, In vitro inhibitory effect of luotonin A on human CYP1A. *Arch Pharm Res*, 2012. **35**(12): p. 2199-203.
- [18] Mason, J.J. and J. Bergman, Total synthesis of luotonin A and 14-substituted analogues. *Org Biomol Chem*, 2007. **5**(15): p. 2486-90.
- [19] Qazi, A.K., et al., Quinazoline based small molecule exerts potent tumour suppressive properties by inhibiting PI3K/Akt/FoxO3a signalling in experimental colon cancer. *Cancer Lett*, 2015. **359**(1): p. 47-56.
- [20] Shakhidoyatov, K.M. and B.Z. Elmuradov, Tricyclic Quinazoline Alkaloids: Isolation, Synthesis, Chemical Modification, and Biological Activity. *Chemistry of Natural Compounds*, 2014. **50**(5): p. 781-800.
- [21] Selvaraj, R., F. Nawaz Khan, and J. Jin, Efficient synthesis of AB ring core of luotonin A derivatives: (2-chloroquinolin-3-yl)methanamine. *Research on Chemical Intermediates*, 2012. **38**(2): p. 443-451.
- [22] Zhao, H., et al., Raltitrexed Inhibits HepG2 Cell Proliferation via G0/G1 Cell Cycle Arrest. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, 2016. **23**(5): p. 237-248.
- [23] Pivot, X., et al., Result of two randomized trials comparing nolatrexed (Thymitaq™) versus methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Annals of oncology*, 2001. **12**(11): p. 1595-1599.
- [24] Niculescu-Duvaz, I., Thymitaq (Zarix). *Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000)*, 2001. **2**(5): p. 693-705.
- [25] Khan, M., et al., Idelalisib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *ISRN oncology*, 2014. **2014**.
- [26] Wani, Z.A., et al., A novel quinazolinone chalcone derivative induces mitochondrial dependent apoptosis and inhibits PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in human colon cancer HCT-116 cells. *Food Chem Toxicol*, 2016. **87**: p. 1-11.
- [27] Lahijani, M.S., et al., Quinazolinone exposure induces apoptosis and changes expressions of Fas/ FasL and C-Flip in embryonic mice testicles. *Indian J Exp Biol*, 2012. **50**(4): p. 247-55.
- [28] Huệ, V.T.M., N.T. Hoa, and L.N. Thành, Tổng hợp và đánh giá hoạt tính kháng tế bào ung thư của một số dẫn chất 2-aryl-6-dialkylamino-4-quinazolinon. *Tạp chí Dược học*, 2015. **55**(11).
- [29] Ma, Z.-Z., et al., Alkaloids and phenylpropanoids from *Peganum nigellastrum*. *Phytochemistry*, 2000. **53**(8): p. 1075-1078.
- [30] Adams, M., et al., Cytotoxicity and p-glycoprotein modulating effects of quinolones and indoloquinazolines from the Chinese herb *Evodia rutaecarpa*. *Planta Med*, 2007. **73**(15): p. 1554-7.
- [31] Jun, D., et al., Rutaecarpine suppresses proliferation and promotes apoptosis of HPASMCs in hypoxia possibly via HIF-1alpha-dependent pathways. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018.
- [32] Son, J.K., H.W. Chang, and Y. Jahng, Progress in Studies on Rutaecarpine. II.--Synthesis and Structure-Biological Activity Relationships. *Molecules*, 2015. **20**(6): p. 10800-21.

- [33] Chen, M.C., et al., Anti-proliferative effects of evodiamine on human thyroid cancer cell line ARO. *J Cell Biochem*, 2010. **110**(6): p. 1495-503.
- [34] Singh, B. and R.A. Sharma, Anti-inflammatory and antimicrobial properties of pyrroloquinazoline alkaloids from *Adhatoda vasica* Nees. *Phytomedicine*, 2013. **20**(5): p. 441-5.
- [35] Dey, T., et al., Anti-Proliferative Activities of Vasicinone on Lung Carcinoma Cells Mediated via Activation of Both Mitochondria-Dependent and Independent Pathways. *Biomol Ther (Seoul)*, 2018.
- [36] McLaughlin, N.P., P. Evans, and M. Pines, The chemistry and biology of febrifugine and halofuginone. *Bioorg Med Chem*, 2014. **22**(7): p. 1993-2004.
- [37] Keller, T.L., et al., Halofuginone and other febrifugine derivatives inhibit prolyl-tRNA synthetase. *Nat Chem Biol*, 2012. **8**(3): p. 311-7.
- [38] de Jonge, M.J., et al., Phase I and pharmacokinetic study of halofuginone, an oral quinazolinone derivative in patients with advanced solid tumours. *Eur J Cancer*, 2006. **42**(12): p. 1768-74.
- [39] Xia, X., et al., Halofuginone-induced autophagy suppresses the migration and invasion of MCF-7 cells via regulation of STMN1 and p53. *J Cell Biochem*, 2017.
- [40] Pines, M. and I. Spector, Halofuginone - the multifaceted molecule. *Molecules*, 2015. **20**(1): p. 573-94.
- [41] Hour, M.J., et al., Antitumor effects of the novel quinazolinone MJ-33: inhibition of metastasis through the MAPK, AKT, NF-kappaB and AP-1 signaling pathways in DU145 human prostate cancer cells. *Int J Oncol*, 2012. **41**(4): p. 1513-9.
- [42] Wu, Y.C., et al., 2-(Naphthalene-1-yl)-6-pyrrolidinyl-4-quinazolinone inhibits skin cancer M21 cell proliferation through aberrant expression of microtubules and the cell cycle. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011. **338**(3): p. 942-51.
- [43] Chen, H.-J., et al., Dual inhibition of EGFR and c-Met kinase activation by MJ-56 reduces metastasis of HT29 human colorectal cancer cells. *International journal of oncology*, 2013. **43**(1): p. 141-150.
- [44] Kumar, S., et al., A novel quinazolinone derivative induces cytochrome c interdependent apoptosis and autophagy in human leukemia MOLT-4 cells. *Toxicol Rep*, 2014. **1**: p. 1013-1025.
- [45] Lu, C.C., et al., Cell death caused by quinazolinone HMJ-38 challenge in oral carcinoma CAL 27 cells: dissections of endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction and tumor xenografts. *Biochim Biophys Acta*, 2014. **1840**(7): p. 2310-20.
- [46] Ahmed, M.F. and M. Youns, Synthesis and biological evaluation of a novel series of 6,8-dibromo-4(3H)quinazolinone derivatives as anticancer agents. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2013. **346**(8): p. 610-7.
- [47] Kamal, A., et al., Quinazolinone linked pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine (PBD) conjugates: Design, synthesis and biological evaluation as potential anticancer agents. *Bioorg Med Chem*, 2010. **18**(2): p. 526-42.
- [48] Wang, J., et al., A novel strategy for targeted killing of tumor cells: Induction of multipolar acentrosomal mitotic spindles with a quinazolinone derivative mdivi-1. *Mol Oncol*, 2015. **9**(2): p. 488-502.
- [49] Zahedifard, M., et al., Synthesis of Apoptotic New Quinazolinone-Based Compound and Identification of its Underlying Mitochondrial Signalling Pathway in Breast Cancer Cells. *Curr Pharm Des*, 2015. **21**(23): p. 3417-26.
- [50] Lu, C.C., et al., Inhibition of invasion and migration by newly synthesized quinazolinone MJ-29 in human oral cancer CAL 27 cells through suppression of MMP-2/9 expression and combined down-regulation of MAPK and AKT signaling. *Anticancer Res*, 2012. **32**(7): p. 2895-903.
- [51] Lu, C.C., et al., Novel quinazolinone MJ-29 triggers endoplasmic reticulum stress and intrinsic apoptosis in murine leukemia WEHI-3 cells and inhibits leukemic mice. *PLoS One*, 2012. **7**(5): p. e36831.
- [52] Cipak, L., A. Repicky, and S. Jantova, Growth inhibition and apoptosis induced by 2-phenoxyethyl-3H-quinazolin-4-one in HL-60 leukemia cells. *Exp Oncol*, 2007. **29**: p. 13-7.
- [53] Haikarainen, T., et al., para-Substituted 2-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-4-ones as potent and selective tankyrase inhibitors. *ChemMedChem*, 2013. **8**(12): p. 1978-85.
- [54] El-Azab, A.S., et al., Synthesis, in vitro antitumour activity, and molecular docking study of novel 2-substituted mercapto-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4(3H)-quinazolinone analogues. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2017. **32**(1): p. 1229-1239.
- [55] Örfi, L., et al., Heterocondensed quinazolones: synthesis and protein-tyrosine kinase inhibitory activity of 3, 4-dihydro-1H, 6H-[1, 4] oxazino-[3, 4-b] quinazolin-6-one derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 1996. **4**(4): p. 547-551.
- [56] Ravez, S., et al., Quinazoline derivatives as anticancer drugs: a patent review (2011–present). *Expert opinion on therapeutic patents*, 2015. **25**(7): p. 789-804.
- [57] Purcell, J.W., et al., Activity of the kinesin spindle protein inhibitor ispinesib (SB-715992) in models of breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 2010. **16**(2):

p. 566-576.

- [58] Lee, C.W., et al., A phase II study of ispinesib (SB-715992) in patients with metastatic or recurrent malignant melanoma: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trial. *Investigational new drugs*, 2008. **26**(3): p. 249-255.
- [59] Tang, P.A., et al., Phase II study of ispinesib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Investigational new drugs*, 2008. **26**(3): p. 257-264.
- [60] Knox, J.J., et al., A phase II and pharmacokinetic study of SB-715992, in patients with metastatic hepatocellular carcinoma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG IND. 168). *Investigational new drugs*, 2008. **26**(3): p. 265-272.
- [61] Schulz J, K.A., Canfield V, Parker G, Douglass E., ZD 9331 as second-or third- line therapy in patients with advanced colorectal cancer: a Phase II multicenter trial. *American Journal of Clinical Oncology*, 2004. **27**(4): p. 337- 342.
- [62] Holen, K.D., et al., A first in human study of SB-743921, a kinesin spindle protein inhibitor, to determine pharmacokinetics, biologic effects and establish a recommended phase II dose. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 2011. **67**(2): p. 447-454.
- [63] Chiang, J.H., et al., Newly synthesized quinazolinone HMJ-38 suppresses angiogenic responses and triggers human umbilical vein endothelial cell apoptosis through p53-modulated Fas/death receptor signaling. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013. **269**(2): p. 150-62.
- [64] Chinigo, G.M., et al., Asymmetric synthesis of 2, 3-dihydro-2-arylquinazolin-4-ones: methodology and application to a potent fluorescent tubulin inhibitor with anticancer activity. *Journal of medicinal chemistry*, 2008. **51**(15): p. 4620-4631.
- [65] Wani, Z.A., et al., A novel quinazolinone chalcone derivative induces mitochondrial dependent apoptosis and inhibits PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in human colon cancer HCT-116 cells. *Food Chem Toxicol*, 2016. **87**: p. 1-11.